

药物和透析双向改善肾脏病患者预后

● 张爱华 付晨菲

大样本全国流行病学调查显示,中国的慢性肾脏病患病率约为 10.8%。2022 年底全国透析登记数据显示,中国总透析人数近 88 万,是世界上透析患者数量最多的国家。尽管慢性肾脏病的诊疗和防治任务艰巨,但 2023 年肾脏病及血液净化领域在诊疗和管理方面得到了迅猛的发展。

膜性肾病有了更多的靶抗原

膜性肾病(MN)是近年来增长最快的肾小球疾病。MN 的靶抗原,继磷脂酶 A2 受体(PLA2R)、人 I 型血小板反应蛋白 7A 域(THSD7A)后,出现很多新的类型。其中 NELL-1 相关的 MN 可能与恶性肿瘤有关(11.7%~33%),甚至恶性肿瘤晚于 MN 的发生,需要规律随访,注意寻找恶性肿瘤;而 ETX1/ETX2 则与继发 MN 有关;Sema3B 相关 MN 多见于儿童和年轻人。

因此,儿童的肾病综合征不做肾穿,而要查血清 Sema3B,阳性考虑 MN。而 HTRA1、PCDH7 是新发现的足细胞靶抗原,通过质谱发现 1%~2%的 MN 是 HTRA1 相关,5%~6%的 PLA2R 和 PCDH7 重叠,而 PCDH 相关的 MN 是否是特发膜尚不清楚。有文献报道 PCDH 抗体出现可能有更高的自发缓解率,还需进一步证实。

通过质谱分析,研究者在 MN 和狼疮性肾炎 V 型(膜性狼疮性肾炎)肾脏组织中又新发现 7 个抗原,均和 IgG 共定位,分别是癫痫相关 6 同系物样 2 (SEZ6L2)、血管素(VASN)、早期内皮抗原 1 (EEA1)、巨噬细胞刺激蛋白 1 (MST1)、利钠肽受体 3(NPR3)、纤维胶凝蛋白 3(FCN3)、分化簇 206(CD206)。

难治性膜性肾病的治疗新进展

利妥昔单抗可有效增加 MN 的缓解率,但也可能出现抵抗,其原因包括体内产生抗利妥昔单抗的抗体、靶 B 细胞对利妥昔单抗的内化和破坏、血中利妥昔单抗水平不足、尿中丢失以及效应细胞与利妥昔单抗抗体的 Fc 部分结合的 Fc 受体 (FCR) 基因多态性,例如 Fc γ R3A 在 158 位的多态性可增强(若是 V- 缬氨酸)或降低(若是 F- 苯丙氨酸)该受体与抗体 Fc 部分的亲和力。这

些都影响了利妥昔单抗的作用。

另外,有关难治性和复发性 MN 已有了较为成熟的处理流程和方案。迄今为止,烷化剂(如环磷酰胺)是唯一被证实能有效预防终末期肾病(ESKD)和死亡的治疗方法。

凝集素途径与 IgA 肾病的新疗法

大量的证据支持凝集素途径在 IgA 肾病中起重要作用。MASP-2 是补体凝集素途径的效应酶,是一个潜在的重要干预靶点,抑制 MASP-2 就能抑制局部炎症和肾脏纤维化。II 期临床试验显示, MASP-2 抑制剂纳索单抗临床效果和耐受性很好,全球 III 期临床试验期待更好的研究结果——有效遏制 IGA 肾病的进展。

RAS 抑制剂加利尿剂 VS RAS 抑制剂联合 CCB

RAS 抑制剂加利钙离子拮抗剂 (CCB) 方案是 2020 国际高血压学会 (ISH) 指南推荐的起始联合降压方案。近期瑞典的大样本横断面研究发现,长期 RAS 抑制剂加利尿剂对肾脏有更好的保护作用,但对心脏的保护作用不优于 RAS 抑制剂联合 CCB。

CKD 患者高血压治疗的靶目标和降压药选择

2023 年《肾脏病透析移植杂志》(NDT) 发表的关于慢性肾脏病(CKD) 患者高血压控制的靶目标的综述文章中指出,2021 年改善全球肾脏预后组织 (KIDGO) 标准是患者能耐受前提下,收缩压低于 120mmHg(诊室测量),那些有较高白蛋白尿的患者的一线降压药是血管紧张素转换酶抑制剂/血管紧张素 II 受体拮抗剂(ACEI/ARB);欧洲心脏病学会 (ESC) 2021 版指南是患者能耐受前提下,收缩压 <140mmHg 低至 130mmHg,起始降压一线和二线降压药均是 ACEI/ARB 加 CCB 或利尿剂,三线降压药是 ACEI/ARB 加 CCB 和利尿剂,四线降压药是螺内酯。

补充维生素 D 不能临床获益

经多个大型临床试验得出结论:补充维生素 D 并不能减少全因死亡、心血管事件、肿瘤及其他终点事件;尚不能得出临床获益的结果,特别是对于 CKD 患者,维生素 D 补充剂没有强有力的证



张爱华



付晨菲

据证明能减少上述事件。但补充维生素 D 可能显著降低高危人群的骨折风险,这是维生素 D 最有益的应用。

肾脏来源的血小板生成素,维持了血栓炎症过程

既往认为血小板生成素主要由肝脏、骨髓内皮细胞和成纤维细胞合成、分泌,能促进血小板生成。近期研究发现,急性肾脏损伤(AKI)状态下,肾脏来源的血小板生成素增多,促进骨髓细胞和血小板生成,从而增强了肾脏组织的慢性血栓及炎症反应,持续介导肾脏损伤。

肾脏疾病全外显子测序显示出高性价比

392 名治疗无效的 CKD 患者全外显子(WES)测序结果表明,有肾脏疾病家族史、肾外器官受累表现、肾脏泌尿系统先天发育异常和 CKD 第 2 期的患者,超声下发现每个肾脏有 2 个或者 3 个以上囊肿,持续的肾脏高回声或肾结石能最有效地预测全外显子基因诊断肾脏病的价值。

伴有蛋白尿的 CKD 患者,应用钠糖转运子 2 抑制剂(SGLT2i),能够降低 RAS 抑制剂介导的高钾血症发生,从而有利于 RAS 抑制剂的持续使用。

补镁不能显著抑制血管钙化进展

和安慰剂相比,补充镁制剂 12 个月,冠状动脉钙化均较基线进展,但两者并没有显著差异。补镁能提高血镁浓度,但对血管钙化进展没有显著抑制作用。

AKI 后较早应用 ACEI/ARB 死亡风险更低

研究发现,发生 AKI 后较早应用 ACEI/ARB 的患者,和那些没有使用 ACEI/ARB 的 AKI 患者相比,死亡风险

降低。本研究是临床研究,其背后的科学问题,以及如何解释这些结果,值得进一步研究。

腹膜透析取得显著进步

《国际腹膜透析杂志》总结了过去的 20 年,称腹膜透析取得了巨大进步。随着腹膜透析患者教育和培训的深入,更多患者和医生共享临床决策;经皮腹透管插入、腹腔镜下腹膜透析导管的植入和腹透装置连接系统的改进有效降低了感染性腹膜炎的发生和技术失败率;对腹膜透析患者准确的容量评估、艾烤糊精等无葡萄糖腹膜透析液的使用,以及远程自动化腹膜透析(APD)管理技术有效加强了腹膜透析患者的管理,显著提高了患者的生存时间和生存质量。另外,系统综述、meta 分析、随机对照和大样本队列研究等为腹膜透析的临床诊疗增添了循证依据,国际指南的及时更新为临床提供了更好的规范化指导。

总体而言,MN 的患病率近年来持续增长,通过质谱分析,在既往 MN 多种靶抗原的基础上,又发现了 7 种新的抗原。CKD 患者的药物治疗也有了长足发展,除了传统的糖皮质激素、免疫抑制剂和 RAS 抑制剂,SGLT2 受体抑制剂、选择性盐皮质激素受体拮抗剂、内皮素拮抗剂,以及生物制剂(利妥昔单抗和奥妥珠单抗)治疗 CKD 取得了令人瞩目的成绩,有效遏制了 CKD 患者肾脏和心血管疾病的进展。腹膜透析液成分、腹膜透析装置、置管技术的进步,以及自动化腹膜透析的远程监护和管理,有效改善了腹膜透析患者的预后。为此,我国应大力发展性价比更高的腹膜透析技术。

(作者单位:首都医科大学宣武医院)