

K DNEYWEEK 2014
Philadelphia, PA • Nov 11 - 16

2014年美国肾脏病学年会热点

肾小球疾病研究方兴未艾

▲北京大学人民医院肾内科 赵新菊 燕宇 左力

单克隆抗体

在非典型溶血尿毒综合征治疗中安全有效

补体 C5 单抗 Eculizumab 目前主要用于治疗非典型溶血尿毒综合征 (aHUS)。年会上报告了迄今最大的应用 Eculizumab 治疗 aHUS 的研究, 该研究是一项前瞻性、非对照临床研究, 以治疗 26 周时血栓性微血管病 (TMA) 完全缓解作为主要终点。93% (38/41) 患者完成 26 周的治疗。结果显示, 26 周时, 73% (20/41) 患者达到主要终点, 随访 1 年时, 随访 1 年时达到 81% (33/41)。83% (20/24) 基线时已透析的患者在治疗 26 周时摆脱透析, 并在随访 1 年时仍维持非透析状态。4 例基线时未透析患者开始透析治疗, 2 例患者在前 26 周内发生脑膜炎球菌感染, 但均恢复。其中 1 例继续应用 Eculizumab 治疗。

另有一些研究评估了在不同情况 aHUS 中,

Eculizumab 的有效性 & 安全性。在治疗前未透析的 aHUS 患者中, Eculizumab 用药 26 周可有效改善其血液学紊乱和肾脏指标异常。治疗前已透析的患者中, 80% 以上均可摆脱透析。治疗 26 周时, 基线透析组与非透析组患者中非透析治疗的比例相似。以上结果显示, Eculizumab 在成人 aHUS 患者中安全有效, 无论患者是否已开始透析治疗。这一结论也同样适用于儿童 aHUS 患者。

美国密苏里-堪萨斯城大学的研究者还报告了 1 例应用 Eculizumab 治疗妊娠相关 aHUS 的病例。患者在应用 Eculizumab 后, 血小板、血红蛋白和血清乳酸脱氢酶水平迅速恢复正常, 并成功分娩一健康婴儿。孕妇和胎儿均对 Eculizumab 治疗表现出良好耐受性, 提示 Eculizumab 可能为妊娠相关 aHUS 的治疗选择。

在其他补体旁路途径活化异常相关疾病中疗效存争议

较多临床研究和病例报告均显示, Eculizumab 在治疗 aHUS 中安全有效, 但其在其他补体旁路途径激活异常的疾病治疗中的应用效果仍存争议。有报道显示, Eculizumab 可用于 C3 肾病甚至合并急性肾衰竭依赖透析的患者, 但另一项研究则显示, 应用 Eculizumab 治疗 C3 肾病患者均未获得临床获益。

在 Eculizumab 应用过程中, 药物剂量主要根据 Eculizumab 水平进行调整, 一般以 Eculizumab 水平 >99 mg/ml 作为标准。但由于检测困难, 临床上很少使用这一指标。而其他可替代 Eculizumab 水平的生物标志物很少。

美国 Iowa 大学的研究

者在 Eculizumab 应用过程中, 对 Eculizumab 水平与多种补体相关指标进行比较后发现, 以患者血清与正常人血清混合, 检测所得的改良的旁路途径功能活性 (APFA) 与 Eculizumab 水平呈中度相关, 提示改良的 APFA 可能作为替代 Eculizumab 水平的监测指标, 其临床价值仍有待进一步验证。

试验研究方面, 研究者关注了 Eculizumab 对不同肾脏病理表现上的影响。研究者用荧光标记的 Eculizumab 进行流式细胞技术检测, 结果显示, 肾小血管内皮细胞在急性细胞性排斥时与 Eculizumab 结合, 这种结合在治疗后明显减少。

足细胞病

新研究或为膜性肾病发病机制提供线索

近年来, 人磷脂酶 A2 受体 (PLA2R) 在原发性膜性肾病发病机制中的作用受到广泛关注。

本次年会上, 新研究进一步显示, 虽然高水平 PLA2R 抗体与原发性膜性肾病患者肾功

能的持续恶化相关, 但 PLA2R 抗体只特异性出现在原发性膜性肾病。除原发性膜性肾病外, 乙肝病毒相关性膜性肾病 (HBV-MN) 患者中, 64% (25/39) 患者肾组织中显示 PLA2R 抗体阳性。在 PLA2R 抗

体阳性的 HBV-MN 患者中, 肾组织中 PLA2R 染色阳性与 HBsAg 和 IgG4 重叠出现在肾小球毛细血管袢。

其中由血清标本了 6 例患者, 其血清 PLA2R-Ab 检测均为阳性。在 V 型狼疮性肾炎中未见类



左力 教授

似现象。这一发现可能为后续对原发性膜性肾病或 HBV-MN 发病机制的研究提供相关线索。

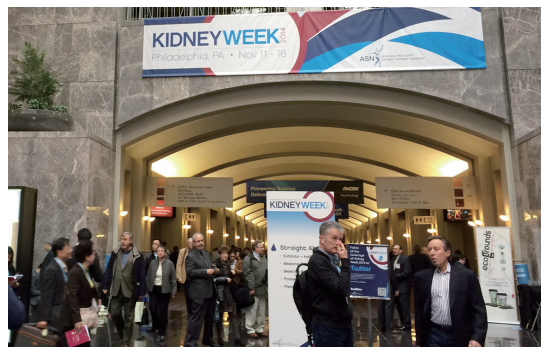
新研究质疑 suPAR 在 FSGS 发病中的作用

近年大量研究显示, 可溶性尿激酶受体 (suPAR) 可能是导致局灶节段性肾小球硬化

(FSGS) 的循环通透因子之一, 并可能为 FSGS 的生物标志物。但本次年会中, 一些研

究对这一结论提出了质疑。美国宾州大学的研究者在动物模型和人体标本中, 对 suPAR 的作用进行了验证。对小鼠快速注射 suPAR 或长时间暴露于 suPAR 的情况下, 小鼠均未出现蛋白尿。在一项前瞻性、多中心观察性队列研究 (NEPTUNE) 中, 选取 95 例 FSGS、62 例微小病变、52 例膜性肾病和 32 例 IgA 肾病患者作为研究对象, 检测其血清

和尿液中的 suPAR 含量。经估算肾小球滤过率 (eGFR) 和尿蛋白校正后, 血和尿 suPAR 水平均非 FSGS 的独立预测因子。校正基线 suPAR、年龄、性别、蛋白尿和时间后, suPAR 的变化值与 eGFR 相关, 但这种相关性在不同病理类型间并无差别。suPAR 在 FSGS 发病机制中的作用, 以及其作为 FSGS 生物标志物的价值, 仍有待进一步研究。



狼疮性肾炎 · 新药疗效仍未超越环磷酰胺

本次年会另一个关注点是狼疮性肾炎的治疗。虽然狼疮性肾炎的预后有了显著改善, 但仍有相当一

部分患者病情未能完全控制, 甚至未能部分控制。

近年来, 多种免疫抑制剂及各新兴生

物制剂治疗狼疮性肾炎的临床研究大量开展, 但多数研究结果显示, 这些新药的疗效均未超过环磷酰

胺。其原因何在? 美国俄亥俄州大学 Wexner 医学中心的 Rovin 从四方面作出分析。

1 临床研究入选标准的设定。如应用 II-6 抗体的研究中, 入组患者存在 II-6 异常者风毛麟角, 其结果必然是阴性。

2 治疗方案的设计是否合理。首先, 研究组与对照组激素剂量差异过大。一些生物制剂的研究中, 研究组糖皮质激素剂量较小, 而对照组应用传统的大剂量激素方案, 虽然部分新型生物制剂能减少激素应用, 使病情有效缓解, 但这方面优势被掩盖。其次, B 细胞活化因子 (BAFF) 作为狼疮性肾炎治疗的非细胞性靶点, 由单核细胞活化产生, 可使已被 CD20 单抗抑制的细胞重新活化。杀伤 B 细胞的同时 BAFF 增加, 从而重新活化 B 细胞, 加重免疫复合物的产生和沉积。因此, 若应用抗 B 细胞的治疗时不应用 BAFF 抗体, 可能产生阴性结果。

3 对研究终点的设定是否合理。本次会议上有学者报告, 狼疮性肾炎患者临床和病理缓解之间具有不一致性。研究发现, 在经过诱导缓解治疗后, 获得病理缓解的患者中, 9% 仍然存在明显蛋白尿 (0.75 g/d ~2.63 g/d); 获得临床缓解的患者中, 22% 病理活动积分仍 ≥ 4。这一结果提示, 在诱导缓解后进行重复肾活检, 有助于筛选出需要延长免疫抑制剂维持治疗时间的患者。

4 研究随访时间是否足够长。一些研究在观察随访的 24~48 周内, 研究组与对照组未显示明显差异, 但随着随访时间延长, 一些新型生物制剂在减少激素用量、使用时间以及维持持续缓解方面的优势才得以显现。