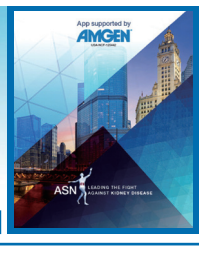

11 月 15~20 日，第 50 届美国肾脏病学会（ASN）年会暨 ASN 肾脏周在美国芝加哥举行，这是世界首屈一指的肾脏学会议。来自世界 100 多个国家的逾 1.3 万肾脏领域专业人士参会。本届年会的主题为“重塑肾脏病学：从分子到临床”。“设立该主题，是因为我们意识到是时候重新考虑肾脏病学的本质和目的了，无论在临床还是科研上。”ASN 主席 Raymond Harris 指出，“只有当我们应该真正理解肾脏功能的基本机制，更重要的是，理解肾脏的病理生理，我们才能更好地开展治疗。”

第 50 届美国肾脏病学会（ASN）年会召开

重塑肾脏病学：从分子到临床

▲北京大学人民医院肾内科 左力 燕宇 王琰

狼疮性肾炎的诱导缓解治疗

脱离糖皮质激素或现曙光

狼疮性肾炎发展至终末期肾病（ESRD）的风险高，其治疗目的是维持生存、保存肾功能，保持生活质量和生育能力。目前的“标准治疗”方案主要基于大剂量糖皮质激素联合环磷酰胺或霉酚酸酯。即便如此，这两类“标准治疗”方案仍不能完全满足有效性和安全性的要求。与此同时，这两类方案中糖皮质激素大剂量或长时间应用的不良反应也非常突出，显著增加患者住院率和死亡率。因此，开发有效且安全的治疗方法一直是狼疮性肾炎治疗的重要课题。

英国伦敦帝国大学 Hammersmith 医院 Liz Lightstone 教授介绍其团队在这方面的研究进展，并结合其他相关研究结果提出，狼疮性肾炎的诱导治疗少用甚至不用激素是可能的。

基于既往研究基础，Liz Lightstone 教授团队开展了一项为期 5 年的单中心队列研究（Rituxilup 队列）。该队列入组肾活检证实的 ISN/RPS Ⅲ ~ Ⅴ型狼疮性肾炎患者，且不伴急进性肾炎和狼疮性脑病表现。所有患者给予 2 次利妥昔单抗（每次 1 g）及 2 次甲强龙（第 1、15 d 各 500 mg）治疗。维持缓解给予霉酚酸酯 500 mg，bid 起始，调整剂量至血药浓度（C0）维持在 1.4~2.4 mg/L。不给予口服糖皮质激素。

在随访期内（中位随访 37 周），90% 患者获得临床缓解（完全或部分），其中 72% 完全缓解。77.3% 患者在 96 个月的随访期内从未应用口服糖皮质激素。11 例患者发生了 12 次复发（复发率 22%），仅发生于Ⅳ或Ⅴ型患者，且大多数再次给予相同治疗有效，无需加用口服糖皮质激素。18% 患者发生不良事件，其中 5/9 为感染。

为进一步证实该队列研究的结果，Liz Lightstone 教授团队启动了 RITUXILUP 研究，探讨狼疮性肾炎诱导缓解治疗应用利妥昔单抗不联合口服糖皮质激素，是否与应用泼尼松龙联合霉酚酸酯治疗同样有效。主要观察终点为随访 1 年的完全缓解率。该研究正在患者招募中，最终完成或将改写狼疮性肾炎的治疗指南。

狼疮性肾炎诱导缓解治疗摆脱糖皮质激素困扰的曙光已经出现，目前尚有待更多的高质量研究证实，并提供规范化的治疗选择。尽量减少糖皮质激素的使用是今后所有狼疮性肾炎治疗研究的主要目标之一。

中国学者在 ASN 年会现场，左起：北京博爱医院肾内科主任马迎春，北京医院肾内科刘昕医生，北京大学人民医院肾内科燕宇、王琰医生

PLA2R 抗原表位扩展可能预示膜性肾病预后不良

近年来，M 型抗 PLA2R 在特发性膜性肾病中的作用越来越受到关注。诸多相关研究进展不断出现。本届年会继续关注了 PLA2R 及其他相关靶抗原的研究进展。

目前研究发现，在特发性膜性肾病患者中，抗 PLA2R 的发生率为 53%~80%。多数研究显示，抗 PLA2R 滴度与疾病的活动度相关。但仍有部分患者虽发病时抗 PLA2R 滴度很高，但随着疾病的缓解，抗 PLA2R 滴度大幅下降，同时也存在部分患者虽然临床缓解，但抗体滴度无明显下降。其中的可能原因是什么？

法国尼斯大学 Lambeau 教授团队的研究发现，抗 PLA2R 的靶抗原 PLA2R1 可能存在多个抗原决定簇（如 CysR），从而产生多种抗原决定簇特异性的自身抗体。其团队开发了不同抗原决定簇特异性抗体的 ELISA 检测方法，并对 69 例抗 PLA2R 阳性的膜性肾病患者进行了检测，发现这些患者存在以上 3 种抗原决定簇特异性自身抗体中的 1~3 种，但所有患者均存在抗 CysR。

分析显示，这些患者的抗原决定簇表达与其临床特征和疾病转归存在相关性。仅表达 CysR 的患者最年轻，同时表达三种抗原决定簇的患者年龄最大。提示随着患者年龄的增加或其他因素影响下，可能出现抗原表位的扩展现象，从一种 CysR 扩展至 2 种甚至 3 种。

对比研究发现，同时表达 3 种抗原决定簇的患者尿蛋白最多；自发缓解率最低；无论是否应用免疫抑制治疗，其肾脏存活率最低。多因素分析显示，PLA2R 的抗原表位扩展和高滴度 PLA2R 水平是膜性肾病患者肾脏预后不良的危险因素。

由此提出以下假设：在第一次打击下，患者表达 CysR，产生自身抗体，导致膜性肾病的发生。一部分不发生 PLA2R 抗原表位扩展的患者，临床表现预后相对良好，易发生自发缓解；另一部分患者在二次打击的作用下，发生不同程度的抗原表位扩展，导致临床预后不良。

当患者仅存表达单一抗原决定簇（CysR）时，预示疾病可能预后良好，可采取保守治疗方案；而当患者发生抗原表位扩展后，预示疾病较严重，预后不良，有必要采取积极的免疫抑制治疗。

该研究进展显示，抗原决定簇特异性的第二代抗 PLA2R 的 ELISA 检测方法更有价值。针对不同抗原决定簇特异性的自身抗体的检测有助于更好的评价患者的临床疾病程度，并预测疾病预后，且可能作为指导膜性肾病治疗选择的重要指标。

IgG4 相关性肾小管间质肾炎再议

梅奥医学中心 Fermando C. Fervenza 教授系统地阐述了 IgG4 相关性肾小管间质肾炎（IgG4-TIN）。

来自梅奥和日本的较大规模肾活检结果显示，IgG4-TIN 占所有间质性肾炎的 2%，临床可表现为肾功能不全、肾脏肿块等。实验室检查可出现血清总 IgG 和 IgG4 亚型升高、低补体血症等。

影像学出现异常的比例占 78%，以增强 CT 显示最佳，可表现为双肾均一弥漫的强化、肾周弥漫的软组织密度影等。肾活检光镜下可见肾间质大量浆细胞和嗜酸细胞浸润、席纹状间质纤维化，$IgG4^+$ 浆细胞 > 10 个 /HPF；免疫荧光下 83% 的患者会出现 IgG、kappa/lambda 和 C3 在肾小管基底膜的沉积，这一现象除了在增生性狼疮性肾炎中可见外，在其他类型的 TIN 中并不常见，可作为一个鉴别点；电镜下病变肾小管基底膜可见电子致密物沉积。

2011 年提出的 $IgG4^-$ TIN 的诊断标准包括：（1）组织病理学表现为浆细胞浸润的肾小管间质肾炎，并且在病变最集中的部位 $IgG4^+$ 浆细胞 > 10 个 /HPF；免疫荧光、免疫组化和（或）电镜下可见免疫复合物在肾小管基底膜沉积；（2）影像学可见肾皮质周围小结节，或弥漫肾皮质受累，双肾弥漫肿大；（3）血清 IgG4 或总 IgG 升高；（4）合并其他器官受累：如自身免疫性胰腺炎、硬化性胆管炎、任何器官的炎性肿大、腮腺炎、主动脉炎、肺部受累、腹膜后纤维化。

其中 1 为必要标准，再加上 2、3、4 中至少 1 条即可诊断。需指出的是，血清 IgG4 在 IgG4 相关肾病中有 26% 的假阴性率，原因可能与使用比浊法时的前区效应有关，因为这一检测方法主要用于检测 IgG 亚型缺失而不是过多，这也可以解释为什么血清 IgG4 水平有时和临床病情活动不相关。解决方法包括逐步稀释或采用质谱法。

关于 IgG4 相关疾病的治疗，2015 年发表的国际共识推荐，将糖皮质激素作为初始治疗的一线用药，只有部分患者需要联合使用免疫抑制剂；在诱导缓解后，部分患者需要继续维持治疗；对于复发的患者可再次使用激素，并且在维持治疗期可能需要使用免疫抑制剂。经过治疗后，血清 IgG4 的水平会逐渐下降，但一半以上患者的血清 IgG4 并不能完全降至正常范围。