

狼疮肾炎的治疗进展

宋立群 谢超 张传芳 姜南 黄萍 郑博光 宋淑娟 王春玲 王景璐

狼疮性肾炎(LN)是系统性红斑狼疮(SLE)最常见并且比较严重的并发症,40%~80% SLE患者有不同程度的肾损害的临床表现。根据有关肾活检的报告统计,SLE患者的肾脏受累率几乎为100%。LN作为最常见的继发性肾炎,由其导致的终末期肾衰则是SLE患者的主要病死原因。因此LN的治疗效果严重关乎SLE患者的生存质量及预后。

一、免疫抑制剂

1. 霉酚酸脂(MMF):霉酚酸脂是一种新型免疫抑制剂,其代谢产物霉酚酸可以选择性抑制淋巴细胞鸟嘌呤经典合成途径,抑制T和B细胞增生及抗体产生,可减弱黏附分子的功能,可抑制系膜细胞的增生,控制血管炎性病变,起抗炎作用^[1]。服用方法,诱导期初始治疗剂量1.5~2g/d,连续应用6个月减量至1~1.5g/d,服用6个月后再次减量,维持治疗,但维持治疗的剂量和时间有待进一步研究,服药期间需测定血药浓度以确定给药具体剂量,并定期复查血常规和CD4。研究显示其对Ⅲ和Ⅳ型LN诱导治疗的疗效优于传统的环磷酰胺,不良反应相对较少,明显地减少了对性腺的损害和感染的发生,患者耐受较好^[2]。

2. 他克莫司(FK506):新型的钙调磷酸酶抑制剂,作用机制与CsA类似,但FK506的免疫抑制作用比环孢素A(CsA)强10~100倍,与淋巴细胞上的免疫蛋白受体结合,阻断了IL-2的转录,抑制了T细胞的活化,还能抑制IL-10分泌,减少了T辅助细胞依赖的B细胞增生,使自身抗体的产生减少。章海涛等^[3]用激素联合他克莫司诱导治疗Ⅳ型狼疮17例,初始治疗剂量为0.1mg/(kg·d),调整剂量维持血药浓度5~15ng/ml,3个月及6个月时,有效率高于传统的CTX疗法组,且能明显降低蛋白尿,升高血清

清蛋白。基于其有利于控制膜性变,在对Ⅳ+Ⅴ型的难治性LN的诱导治疗中,以霉酚酸脂联合他克莫司的多靶点治疗在国内的前瞻性临床研究中已被证明有效,且优于以往的治疗方案^[4]。

3. 来氟米特(LEF):LEF可阻断嘧啶的从头合成途径,抑制T、B细胞的活化,抑制抗体的产生及分泌,并具有抗炎的作用,主要用于器官移植和类风湿关节炎的治疗,近年来,逐渐应用于LN的治疗中并积累了一些循证医学证据证明来氟米特联合激素用于治疗LN有较明显的疗效,2005年全国多中心对照临床试验研究提示^[5],采用起始负荷量50mg/d共3天以可以快速达到稳态血药浓度,维持剂20~30mg/d,联合激素的方案诱导缓解率达80%,不良反应较小,安全性和耐受性较高。

4. 咪唑立宾(MZR):为肌苷单磷酸脱氢酶抑制剂,MZR能竞争性抑制嘌呤合成系统中的肌苷酸至鸟苷酸途径从而抑制核酸合成,抑制淋巴系统的细胞增生,抑制抗体产生,同时国内的研究表明其能够通过上调p27^{Kip1}蛋白表达实现抑制系膜细胞增生,作用时相在G₁/S期转化。其毒性较其他细胞毒药物为低,在日本许多临床移植中心已将咪唑立宾作为肾移植后的常规免疫抑制药物,并用来治疗狼疮性肾炎,治疗效果与血浆药物浓度有关,为保证峰血药浓度大于0.66μg/ml,常采用100mg/d分两次口服。Yumura^[6]等用咪唑立宾联合小剂量激素治疗LN患者10例,发现可以减少蛋白尿、升高血清补体C3水平,无严重不良反应,效果肯定,但缺乏设计严谨的大样本临床研究,确切的疗效有待于前瞻性多中心随机对照的临床试验结果。

二、生物制剂

1. 抗CD20单抗(利妥昔单抗,RTX):可以特异性结合于B细胞膜表面的CD20抗原,通过抗体依赖性细胞介导的细胞毒作用、补体依赖性的细胞毒作用及直接诱导B淋巴细胞的凋亡来清除体内异常增生的B淋巴细胞。报道证明^[7],利妥昔单抗对改善SLE的症状有效,能控制疾病活动,升高血清C3水平,联

基金项目:黑龙江省2009年研究生创新科研基金项目(YJSCX2009-178HLJ);黑龙江中医药大学科研基金(200305)

作者单位:150040 哈尔滨,黑龙江中医药大学附属第一医院(宋立群、谢超、张传芳、姜南、黄萍、郑博光、宋淑娟、王春玲);150086 哈尔滨医科大学附属第二医院(王景璐)

合 CTX 和激素治疗难治性狼疮肾炎时,减少尿蛋白,抗 ds - DNA 抗体水平下降,复检肾脏组织病理有好转,不良反应少,但 2006 年曾发生 2 例 SLE 患者应用利妥昔单抗后出现进行性多病灶性脑白质病,故抗 CD20 单抗的疗效及安全性需进一步研究。

2. 阿贝莫司(LJP 394):可与 B 淋巴细胞膜表面的抗 ds - DNA 抗体结合,阻断 SLE 特异性自身抗体——抗 dsDNA 抗体的病理形成,诱导 B 细胞的凋亡或无功能,阻断自身抗体的产生。一项对 230 例狼疮性肾炎患者进行的大样本随机双盲安慰剂对照临床实验表明,与安慰组相比,有 LJP - 394 有高度亲和力的患者应用阿贝莫司治疗后,复发率降低^[8]。国外的阿贝莫司 III 期临床试验证明,每周 1 次静脉注射 100mg 阿贝莫司可明显降低抗 ds - DNA 抗体效价,升高血清补体 C3 水平,减少蛋白尿,治疗过程中患者耐受良好。

3. 抗 TNF - α 抗体:TNF - α 是介导自身免疫反应的重要因子,主要由单核 - 吞噬细胞合成和分泌, TNF - α 含量过高,从而导致 IL - 6、IL - 8 过度分泌,使得 T、B 细胞增生,关于动物及人的研究指出了 SLE 中 TNF 的致病作用,因此抗 TNF - α 抗体的研究得到了广泛的重视,目前投入临床使用的 3 种 TNF - α 拮抗剂, Infliximab、Etanercept、Adalimumab。临床及回顾性研究发现,接受这种治疗的 RA 病患者体内会产生 ANA、ds - DNA 抗体的效价升高,个别患者甚至发生了短暂的狼疮样综合征,停药后经抗 SLE 治疗 3 ~ 16 个月后消失,因此,抗 TNF - α 治疗 SLE 尚有待进一步临床评价。

三、其他治疗

1. 静脉注射免疫球蛋白:静脉大剂量输注免疫球蛋白抑制 B 细胞分化和抗体的合成,终止免疫应答,与循环免疫复合物形成能被网状内皮系统所清除的不溶性免疫复合物,溶解肾组织免疫复合物,还可以提高患者的抵抗力。适用于重症狼疮,严重血小板减少伴出血倾向,狼疮高度活动伴有严重感染暂时不适宜使用免疫抑制剂的病人,不良反应少,但是价格较为昂贵。

2. 血液净化治疗:血液净化可以去除特异性的自身抗体、免疫复合物、补体、细胞因子等致病物质。包括血浆置换、双重滤过血浆净化、免疫吸附血浆净化、淋巴细胞提取法和粒细胞清除等。血浆置换、双重滤过血浆净化的选择性较低,免疫吸附是在血浆置换的基础上发展起来的一种血浆净化方法,可以选择性去除 IgG、ds - DNA 抗体、抗心磷脂抗体。血浆净化治

疗尽管已经被证明有效,但用于治疗 LN 缺乏有力的循证医学证据,一般只作为重症 SLE 或有严重并发症时的辅助治疗手段。

3. 造血干细胞移植(HSCT):动物实验证明在 SLE 小鼠的胸腺淋巴结滤泡中发现浆细胞和 B 细胞,这种结构与功能异常来源于骨髓多能造血干细胞的缺陷,因此通过运用免疫抑制剂对病人的造血细胞和免疫系统进行深层次的清除,然后重建正常的免疫系统,治疗取得了不错的效果。2006 年法国 Farge 报道 EBMT/EULAR 用 HSCT 治疗狼疮患者 79 例,取得了不错的效果,伴随着技术的改进和成熟,病死率大大降低,移植后 6 个月,66% 达到缓解,另有 14% 患者获得部分缓解,神经和肾脏损害多不再进展。长期随访中有部分病情复发,但病情较轻,且多数复发后的患者重新获得了对以往无效的抗风湿药物的敏感性^[9]。

综上所述,新型免疫抑制剂及生物制剂的出现以及新的治疗方式的应用已经取得的显著的疗效,但是这些还需大量的临床研究证实,相信随着上述研究的不断深入, LN 的治疗将会得到不断的发展及完善, LN 患者的预后将会得到进一步改观。

参考文献

- 王金泉,刘志红,胡伟新,等. 霉酚酸酯治疗难治性狼疮性肾炎组织病理的变化[J]. 肾脏病与透析肾移植杂志, 2000, 9(1): 18
- 刘冰,刘章锁,滕玉芳,等. 霉酚酸酯治疗狼疮性肾炎多中心研究[J]. 郑州大学学报(医学版), 2002, 37(6): 632 - 635
- 章海涛,胡伟新,谢红浪,等. 普乐可复与环磷酰胺诱导治疗 IV 型狼疮性肾炎的疗效比较. [J] 肾脏病与透析肾移植杂志, 2006, 15(6): 501 - 507
- 鲍浩,章海涛,张馨,等. 难治性狼疮性肾炎多靶点治疗前瞻性临床研究[J]. 肾脏病与透析肾移植杂志, 2007, 16(1): 5 - 13
- 崔太根,侯凡凡,倪兆慧,等. 来氟米特联合糖皮质激素治疗增殖型狼疮性肾炎的多中心对照临床试验[J]. 中华内科杂志, 2005, 44(9): 672 - 676
- Yumura W, Suganuma S, Uchida K, et al. Effects of long - term treatment with mizoribine in patients with proliferative lupus nephritis. Clin Nephrol, 2005, 64(1): 28 - 34
- Leandro MJ, Cambridge G, Edwards JC, et al. B - cell depletion in the treatment of patients with systemic lupus erythematosus: a longitudinal analysis of 24 patients[J]. Rheumatology (Oxford), 2005, 44(12): 1542 - 1545
- Alarcon - Segovia D, Tumlin JA, Furie RA, et al. LJP - 394 for the prevention of renal flare in patients with systemic lupus erythematosus: results from a randomized, double - blind, place - bocontrolled study. Arthritis Rheum, 2003, 48: 442 - 454
- 吴南海. 系统性红斑狼疮的造血干细胞移植治疗[J]. 临床儿科杂志, 2008, 26(4): 362 - 364 (收稿: 2009 - 10 - 20)
(修回: 2009 - 12 - 31)