

· 病例报告 ·

泰它西普联合传统方案治疗免疫球蛋白 A 肾病 1 例

赵峰波 卢伟伟 张胜海 韩新新 郭加旺

【摘要】 免疫球蛋白 A 肾病(IgAN)病因、发病机制目前尚未完全明了,但免疫机制在整个病程中的重要作用已被广泛接受,激素和/或免疫抑制剂治疗也常用于有进展高风险的患者。由于激素和/或免疫抑制剂的不良反应较多,适应症的选择有诸多限制,使得部分患者不得不终止使用。本文是 1 例 IgAN 伴肾功能不全,多年后出现肾小管酸中毒和仍存在中等量蛋白尿的患者,鉴于此时可选用治疗手段的减少,我们在复习文献的同时大胆使用了泰它西普,经 8 周治疗,尿蛋白明显减少,经 1 年维持治疗,目前尿蛋白转阴,肾功能一直维持稳定,且安全性较好,值得临床参考与借鉴。

【关键词】 肾病; 肾功能不全; 蛋白尿; 泰它西普; 激素; 免疫抑制剂

患者,男性,56 岁,因蛋白尿、血尿、血压高入院。患者于 2009 年 3 月体检发现蛋白尿、血尿伴血压升高,遂就诊于某医院:血压 150/100 mmHg (1 mmHg=0.133 kPa),尿常规:蛋白(++),潜血(+++),尿比重 1.015;24 h 尿蛋白定量 0.85 g;血白蛋白 31.05 g/L、球蛋白 25.82 g/L,肌酐 145.8 $\mu\text{mol/L}$;乙肝五项均阴性;抗核抗体系列均阴性;眼底检查未见异常;行肾活检穿刺术,病理报告:光镜可见 4 个肾小球,1 个球性废弃;1 个肾小球毛细血管壁明显皱缩,其囊壁显著增厚伴明显分层,余肾小球细胞数 80~120 个/球,系膜细胞增殖,2~5 个/系膜区,系膜基质增多,系膜区轻至中度节段增宽,毛细血管壁开放好,浸润细胞 0~3 个/球,主为单个核细胞,少数球囊粘连,囊壁节段不规则增厚伴少量分层。过碘酸六胺银(PASM)/马松染色(Masson):系膜(旁)区见少量团块状嗜复红物沉积,小管间质病变中度,小管上皮细胞浊肿、少数颗粒变性,数处小灶性小管萎缩、基膜增厚,管腔内见少量蛋白管型及少量红细胞管型,间质区域多灶性增宽,纤维化(+),多灶性炎性细胞浸润,主为单个核细胞浸润,偶见嗜酸性细胞。多处小动脉透明变性。碱性刚果红染色阴性。荧光:共见 4 个肾小球:IgM(++),IgA(++++),C3(++++),C1q(++)肾小球弥漫系膜区及毛细血管壁粗颗粒状沉积,IgG(-)及 C4(-)。病理诊断:符合 IgA 肾病。诊断为 IgA 肾病、肾功能不全、高血压病。之后的 9 年时间先后应用过贝那普

利、培哚普利叔丁胺片、咪达普利片、氯沙坦钾及百令片、中药等,尿蛋白波动于-至+,尿潜血波动于-至+;24 h 尿蛋白定量波动于 0.2~0.5 g;血肌酐波动于 110~130 $\mu\text{mol/L}$;血压平稳。患者 2018 年 2 月“感冒”后出现尿中泡沫增多,就诊于我院,查尿常规:蛋白(++),潜血(++),尿比重 1.015;血白蛋白 28.5 g/L,肌酐 151.6 $\mu\text{mol/L}$;估算肾小球滤过率(GFR)47.7 ml/min $\cdot$ 1.73 m²;24 h 尿蛋白定量 4.02 g。诊断慢性肾脏病 3a 期、肾病综合征、IgA 肾病、高血压病。给予醋酸泼尼松片 30 mg/d+环磷酰胺 1 g/月及 ARB、羟氯喹等治疗 2 个月,复查 24 h 尿蛋白定量 0.42 g,病情缓解,激素开始减量,后因出现青光眼 2 个月后减停。激素和环磷酰胺共用 4 个月。后间断应用雷公藤多苷片、昆仙胶囊等治疗,24 h 尿蛋白定量波动于 0.85~1.9 g;血肌酐波动于 130~165 $\mu\text{mol/L}$ 。2022 年 5 月“感冒”后出现双下肢水肿,化验蛋白(++),潜血(++);血白蛋白 27.6 g/L、肌酐 135 $\mu\text{mol/L}$;24 h 尿蛋白定量 1.5 g。给予盐酸咪达普利片 10 mg 口服 2 次/d,昆仙胶囊 2 粒口服 2 次/d,来氟米特片 20 mg 口服 1 次/d,硫酸羟氯喹片 0.1 g 口服 2 次/d 等治疗 3 个月,效果不佳再次来我院。查体:血压 127/78 mmHg。查血常规:红细胞计数 $3.06\times 10^{12}/\text{L}$ 、血红蛋白 97 g/L、红细胞压积 29.5%;网织红细胞绝对数 $36.4\times 10^9/\text{L}$ 、网织红细胞百分比 1.19%;尿常规:蛋白(++),潜血(++),尿比重 1.008,pH 7.0,镜检红细胞 16~18/高倍视野;尿红细胞变形率:异常红细胞 89%,G1 型红细胞 8%;24 h 尿蛋白定量 1.93 g;血钾 3.3 mmol/L、钠

141 mmol/L、氯 111.7 mmol/L、总二氧化碳 20.3 mmol/L、阴离子间隙 10 mmol/L、白蛋白 32 g/L、肌酐 179 $\mu\text{mol/L}$ ；铁代谢、叶酸、维生素 B12 均正常；尿蛋白电泳：小分子量蛋白 2%，白蛋白 89.8%，转铁蛋白 2.2%，其他肾小球性蛋白 6%；估算 GFR 38.12 ml/min $\cdot$ 1.73 m²；血糖、血脂、免疫球蛋白、淋巴细胞亚群、自身免疫抗体系列均正常；双肾彩色多普勒超声示：双肾轮廓欠清，包膜欠光整，右肾大小约 84 mm $\times$ 50 mm $\times$ 42 mm，实质厚约 14 mm，左肾大小约 93 mm $\times$ 50 mm $\times$ 42 mm，实质厚约 14 mm，双肾实质回声增强，皮、髓质分界欠清，集合系统结构弥散。左肾可见一大约 22 mm $\times$ 20 mm 无回声。依据患者病史、查体及相关检查，诊断慢性肾脏病 3b 期、肾性贫血、肾小管酸中毒、IgA 肾病、高血压病。停用米来氟米特，昆仙胶囊减为 1 粒，2 次/d，加用注射用泰它西普 80 mg 稀释后皮下注射 1 周 1 次，8 周后复 24 h 尿蛋白定量 0.46 g，血红蛋白 137 g/L，血钾 4.1 mmol/L、钠 141 mmol/L、氯 105 mmol/L、总二氧化碳 23 mmol/L，白蛋白 40 g/L。调整昆仙胶囊为 1 粒口服 1 次/d，注射用泰它西普 80 mg 稀释后皮下注射改为 2 周 1 次。8 周后改 4 周 1 次，8 周后改 8 周 1 次共 2 次停用，总共 16 次总量 1 280 mg。同时配合沙库巴曲缬沙坦钠片 100 mg 口服 2 次/d，苯磺酸氨氯地平片 5 mg 口服 1 次/d，百令片 2.25 g 口服 3 次/d、硫酸羟氯喹片 0.1 g 口服 2 次/d。1 年间多次复查 24 h 尿蛋白定量 <0.5 g，血肌酐 <180 $\mu\text{mol/L}$ ，病情持续稳定，继续治疗随访中。

讨论 免疫球蛋白肾病(IgAN)是临床最常见的肾小球疾病之一，也是导致终末期肾病的原因之一，20%~40%的 IgAN 患者在出现首次临床表现后的 10~20 年内发生终末期肾病 (ESRD)^[1]。IgAN 临床表现及病理均多种、多样，其致病机制较复杂，其中 B 细胞的异常活化发挥了重要作用。早期 CD20⁺B 细胞产生少量抗体[半乳糖缺陷型 IgA 1(GD/IgA1)]，而 CD38⁺浆细胞既能产生 GD/IgA1，又能产生大量自身抗体(抗 GD/IgA1)^[2]。抗体和自身抗体形成免疫复合物，在肾小球系膜区沉积并积累，通过激活补体进而诱发炎症，最终导致肾功能丧失和 ESRD^[3,4]。新的治疗方法通过抑制 B 细胞或 CD38⁺浆细胞活化或促进其耗竭靶向治疗 IgAN。

泰它西普是将钙调亲环素配体相互作用分子(TACI)胞外特定的可溶部分与人 IgG1Fc 段

相融合的重组蛋白^[5]，能够结合 B 细胞刺激因子(BLys/BAFF)和增殖诱导配体(APRIL)，从而多靶点抑制 B 细胞成熟分化和浆细胞抗体产生，抑制 Gd/IgA1 产生，发挥免疫抑制作用^[6]。

本报告中，该患者男性，病程近 15 年，以蛋白尿、血尿、肾功能不全、高血压为首表现，前 9 年时间里呈持续性轻度蛋白尿，经过 ACEI/ARB 类药物及中药治疗，24 h 尿蛋白定量一直 <0.5 g，血肌酐波动于 110~130 $\mu\text{mol/L}$ ；血压波动于 120/140~70/80 mmHg。后因出现肾病综合征表现，接受糖皮质激素、环磷酰胺治疗后病情缓解，后因出现青光眼停用激素和环磷酰胺，续用雷公藤多苷、昆仙胶囊维持治疗。后因血浆白蛋白持续低，昆仙胶囊减为 1 粒口服 3 次/d，尿蛋白呈持续性中度状态，加用来氟米特片治疗 3 个月，尿蛋白未改善，血肌酐有增高趋势，效果不佳。再次入院评估，且患者新出现贫血，肾小管酸中毒，GFR 下降等，又因双肾彩色多普勒超声呈弥漫性病变、右肾萎缩，已不适合再次行肾穿刺活检。结合患者病史、既往肾穿刺结果及辅助检查，在基线已使用 ARB 及羟氯喹治疗的基础上，应用昆仙胶囊 1 粒口服 2 次/d，合并使用泰它西普治疗后，蛋白尿逐步下降，治疗 8 周后尿蛋白显著下降，血浆白蛋白正常，肾小管功能逐渐恢复，调整昆仙胶囊 1 粒口服日 1 次/d，泰它西普治疗间隔逐渐延长至停用。该治疗周期为 1 年，24 h 尿蛋白定量一直 <0.5 g，血肌酐持续维持稳定。基础治疗仍在延续中。

本报告中的治疗方案，为 IgAN 具有进展高风险、又有对激素和免疫抑制使用限制的患者，提供一种新的治疗思路。一项泰它西普 II 期临床研究^[7]显示，泰它西普可显著减少 IgAN 患者蛋白尿；有研究证实泰它西普对中度蛋白尿合并肾功能不全的 IgAN 患者，具有较好的疗效及安全性^[8]。该患者的治疗也充分体现了治疗的有效性，病程中并未出现 IgAN II 期临床研究^[7]中所出现的不良反应，说明其安全性。有可能跟本次应用泰它西普剂量小有关。但泰它西普治疗 IgAN 的具体治疗有效剂量及疗程有待进一步探讨。目前泰它西普治疗 IgAN 已进入 III 期临床研究中，其治疗的疗效和安全性将会得到进一步验证。该患者经过泰它西普联合传统方案治疗后，其尿蛋白显著下降，肾功能维持稳定，其安全性较好，值得临床参考与借鉴。

参 考 文 献

- [1] Floege J, Barratt J. IgA nephropathy: a perspective for 2021 [J]. Semin Immunopathol, 2021, 43(5): 625-626. DOI: 10.1007/s00281/021/00890/9.
- [2] Suzuki H. Biomarkers for IgA nephropathy on the basis of multi-hit pathogenesis [J]. Clin Exp Nephrol, 2019, 23(1): 26-31. DOI: 10.1007/s10157/018/1582/2.
- [3] Rizk DV, Maillard N, Julian BA, et al. The emerging role of complement proteins as a target for therapy of IgA nephropathy [J]. Front Immunol, 2019, 10: 504. DOI: 10.3389/fimmu.2019.00504.
- [4] Maixnerova D, Ling CY, Hall S, et al. Galactose/deficient IgA1 and the corresponding IgG autoantibodies predict IgA nephropathy progression [J]. PLoS One, 2019, 14(2): e0212254. DOI: 10.1371/journal.pone.0212254.
- [5] Dhillon S. Telitacicept: first approval [J]. Drugs, 2021, 81(14): 1671-1675. DOI: 10.1007/s40265-021/01591/1.
- [6] Shi F, Xue R, Zhou XX, et al. Telitacicept as a BLYS/APRIL dual inhibitor for autoimmune disease [J]. Immunopharmacol Immunotoxicol, 2021, 43(6): 666-673. DOI: 10.1080/08923973.2021.1973493.
- [7] Lyu JC, Liu LJ, Hao CM, et al. Randomized phase 2 trial of telitacicept in patients with IgA nephropathy with persistent proteinuria [J]. Kidney Int Rep, 2023, 8(3): 499-506. DOI: 10.1016/j.ekir.2022.12.014.
- [8] 董寅迪, 吴歌, 李冠华. 泰它西普治疗 IgA 肾病的有效性及安全性分析 [J]. 实用临床医药杂志, 2023, 27(10): 62-66. DOI: 10.7619/jcmp.20230316.

(收稿日期: 2023-09-07)

• 作者 • 编者 • 读者 •

对一稿两投问题处理的声明

为维护本刊的声誉和广大读者的利益,现将本刊对一稿两投问题的处理声明如下。

1 本声明中所涉及的文稿均指原始研究的报告或尽管 2 篇文稿在文字的表达和讨论的叙述上可能存在某些不同之处,但这些文稿的主要数据和图表是相同的。所指文稿不包括重要会议的纪要、疾病的诊断标准和防治指南、有关组织达成的共识性文件、新闻报道类文稿以及在一种刊物发表过摘要或初步报道而将全文投向另一种刊物的文稿。上述各类文稿如作者要重复投稿,应向本刊编辑部作出说明。

2 如 1 篇文稿已以全文方式在某刊物发表,除非文种不同,否则不可再将该文投寄给本刊。

3 请作者所在单位在来稿介绍信中注明该文稿有无一稿两投问题。

4 凡来稿在接到编辑部回执后满 3 个月未接到退稿,则表明稿件仍在处理中,作者欲投他刊,应事先与本刊编辑部联系并申述理由。

5 编辑部认为文稿有一稿两投嫌疑时,应认真收集有关资料并仔细核对后再通知作者,在作出处理决定前请作者就此问题作出解释。本刊编辑部与作者双方意见发生分歧时,应由上级主管部门或有关权威机构进行最后仲裁。

6 一稿两投一经证实,将择期在杂志中刊出其作者单位和姓名以及撤消该论文的通告;对该作者作为第一作者所撰写的一切文稿,2 年内将拒绝在本刊发表;就此事件向作者所在单位和该领域内的其他科技期刊进行通报。

本刊编辑部