

· 病例报告 ·

膜性肾病患儿的药学监护

徐泽月^{1,2}, 郭宏丽¹, 郭慧蕾¹, 景霞¹, 陈峰¹, 许静^{1*}, 丁选胜^{2*}

¹南京医科大学附属儿童医院药学部, 江苏 南京 210008; ²中国药科大学基础医学与临床药学学院, 江苏 南京 211198

[摘要] 目的:对1例原发疾病为幼年特发性关节炎的13岁男童,在接受非甾体类抗炎药、柳氮磺吡啶等药物的治疗过程中罹患继发性膜性肾病进行用药分析,提出用药建议。方法:通过医院Lis系统查阅患儿完整的病程录,对其用药过程、红细胞沉降率和24 h内尿中总蛋白含量变化过程进行分析。结果:24 h尿总蛋白的缓解与萘普生的停用存在着明显的时间相关性。柳氮磺吡啶是否参与了膜性肾病的病理过程依然存疑。此外,所获得的证据无法确认幼年特发性关节炎直接导致了膜性肾病的病理改变,但也无法排除其潜在作用。结论:幼年特发性关节炎病程长,用药多且复杂,临床药师应密切关注疾病控制效果以及潜在的不良反应,获得最佳的治疗效益/风险比。

[关键词] 膜性肾病;幼年特发性关节炎;非甾体抗炎药;柳氮磺吡啶

[中图分类号] R726.9

[文献标志码] B

[文章编号] 1007-4368(2020)09-1407-04

doi: 10.7655/NYDXBNS20200930

膜性肾病(membranous nephropathy, MN)是一种罕见的疾病,成年人年发病率约为十万分之一^[1], MN患者常伴有严重的蛋白尿、水肿、低蛋白血症、高脂血症^[1]。MN依据病因可分为特发性膜性肾病(idiopathic membranous nephropathy, IMN)和继发性膜性肾病(secondary membranous nephropathy, SMN),而后者仅占25%。此外,儿童患者占MN发病的3%~5%,儿童MN更为罕见且多数为SMN^[2-3]。某些疾病如类风湿性关节炎、感染或寄生虫病、药物或毒物的暴露、某些肿瘤以及器官移植等均有可能继发MN。1998年加拿大蒙特利尔儿童医院报道了第1例幼年特发性关节炎(juvenile idiopathic arthritis, JIA)引起的SMN^[4],本案例中疑似JIA和非甾体类抗炎药(non-steroidal anti-inflammatory drug, NSAID)引起的儿童期SMN在国内未见报道。本文就1例JIA患者在治疗过程中诊断为SMN展开分析和讨论,探索可能的诱发因素。本研究经医院伦理委员会批准,患儿监护人知情同意。

[基金项目] 江苏省药学会-奥赛康医院药学基金资助项目(A201606, A201810);南京市医学科技发展项目(YKK18147);南京市药学会-常州四药医院药学科研基金(2016YX011)

*通信作者(Corresponding author), E-mail: njxujing@163.com; dxs0162@sina.com

1 病例资料

患者,男,12岁,因“反复发作关节痛6个月”于2017年7月20日入院。住院期间患儿查体:四肢肌力、肌张力正常,左腕关节疼痛,屈曲受限,左小指、右中指近端指间关节疼痛,右肩关节疼痛,双侧肘关节、膝关节、髋关节疼痛,膝关节屈曲受限,双侧“4”字试验阳性,病理反射未引出。抗环瓜氨酸肽抗体升高,抗“O”1 030 U/mL,类风湿因子阳性,左膝、双髋、双髖髌关节磁共振成像示左侧内侧半月板后角损伤,双侧髋关节及髖髌关节未见明显异常信号,诊断为JIA(类风湿因子阳性多关节型)。予双氯芬酸钠、萘普生、甲氨蝶呤、醋酸泼尼松龙、托珠单抗、白芍总苷等药物治疗。治疗14个月后2018年10月24日的常规实验室检查发现,患儿尿蛋白(urinary protein, PRO)阳性,24 h尿总蛋白(24 h total protein urine, 24 h TPU)为6.31 g/L,无血尿,其肾功能正常。实验室检查结核感染T细胞检测阴性;传染病4项阴性:乙肝表面抗原0.327 COI、乙肝表面抗体2.280 U/L、乙肝e抗原0.099 COI、乙肝e抗体1.950 COI、乙肝核心抗体1.640 COI,丙肝抗体0.032 COI、HIV抗体0.173 COI,梅毒特异性抗体0.087 COI;肿瘤4项无异常:甲胎蛋白4.510 ng/mL,癌胚抗原1.560 ng/mL,神经元烯醇化酶18.950 ng/mL, CA19-9 28.71 U/mL,

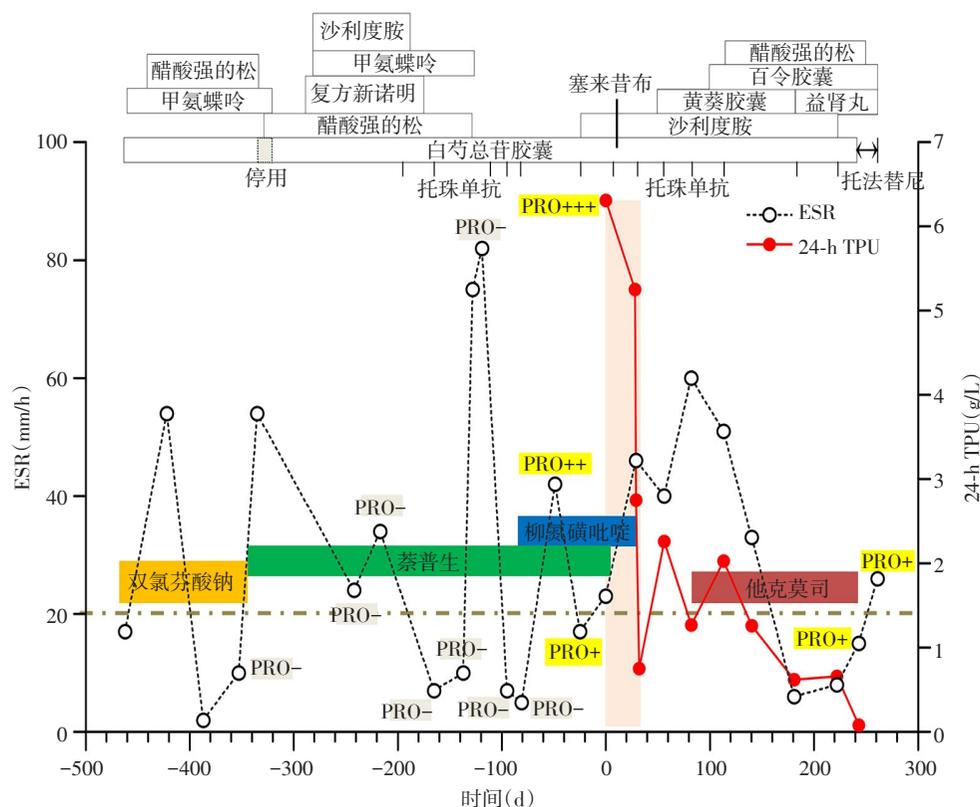
并排除血液系统疾病、过敏性紫癜、重金属中毒等常见诱因。在肾病综合征的诊治中,肾穿刺病理活检十分重要^[5],肾活检显示肾小球毛细血管壁上皮下有免疫球蛋白G和补体成分的沉积,显示MN的病理特征,免疫荧光显微镜提示M型磷脂酶A2受体(phospholipase A2 receptor, PLA2R)肾小球抗原阴性,进而诊断为SMN。双氯芬酸钠、萘普生等NSAID已经使用数月,鉴于其药物浓度累积可能对肾脏的不良反应,予停止使用。停药后尿蛋白虽然有所缓解,但大量蛋白尿依然存在。停用柳氮磺吡啶后蛋白尿依然存在,并伴有低白蛋白血症(27.9 g/L,参考范围35~55 g/L),加免疫抑制剂他克莫司以帮助缓解蛋白尿(图1)。因为反复的关节肿痛,在治疗上尝试了托珠单抗、小分子JAK3抑制剂托法替布等持续治疗。目前PRO(+),24 h-TPU已下降至0.08 g/L,白蛋白40.0 g/L,蛋白尿症状已经缓解,但仍需接受对JIA的药物治疗。

2 讨论

该患儿是在接受抗JIA的药物治疗过程中发生

MN的病理改变。关注的第1个问题是,MN是如何诊断的?自2009年发现PLA2R是IMN的主要靶抗原以来^[6],已有大量文献证实,PLA2R检测可作为诊断和检测MN病情发生发展的工具^[7-8]。抗PLA2R抗体也可在感染、恶性肿瘤或其他疾病中存在,该患儿依次排除了这些可能的致病因素^[9]。PLA2R抗体是诊断IMN的特异性指标,这种特殊的MN亚型可以通过患者血清来识别PLA2R抗体或通过肾活检组织中检测肾小球免疫复合物中的PLA2R抗原来诊断。如果该患者血清PLA2R抗体检测为阴性,但仍有20%~25%的可能性是IMN,应进行肾活检免疫荧光检查鉴别诊断^[10]。本案例中患儿PLA2R肾小球抗原阴性,结合病史无法排除继发因素,证实患儿罹患SMN。

关注的第2个问题是,导致该患儿发生MN的诱因是什么?SMN可继发于多种疾病和药物、毒物的暴露。如:免疫性疾病(类风湿性关节炎、系统性红斑狼、干燥综合征、1型糖尿病等);感染或寄生虫病(乙型肝炎病毒、丙型肝炎病毒、梅毒、疟疾等);药物和毒素(金制剂、青霉胺、非甾体抗炎药、柳氮磺



患儿自2年前第1次入院以来24 h TPU、ESR、PRO变化情况,将发现大量PRO时设为第0天。红色实线是检测的24 h TPU变化折线图,黑色虚线是ESR变化折线图,正常值参考范围为< 20 mm/h。其中部分24 h TPU、ESR指标位置有PRO结果。与本案例紧密相关的药物有双氯芬酸钠(黄色)、萘普生(绿色)、柳氮磺吡啶(蓝色)、他克莫司(暗红色),标于图中下位置,其他治疗药物见图片上方。24 h TPU显著下降段由垂直淡红色矩形框标注,与萘普生和柳氮磺吡啶的停药密切相关。

图1 患儿24 h TPU、ESR、PRO及用药信息变化图

吡啶等);肿瘤(造血系统、消化道、甲状腺、纵隔肿瘤等);其他(肾移植、造血干细胞移植、Castleman病、镰状细胞疾病等)^[11-14]。该患儿罹患JIA 3年余,JIA本身是MN的1个易感因素,可累及肾脏,引起MN的病理改变^[4],成人类风湿性关节炎也有类似报道^[11],同时,JIA治疗时长期、大量使用NSAID,如双氯芬酸钠、萘普生等,也可能发生不良反应而累及肾脏,产生病理改变。由于镇痛和抗炎作用,NSAID是治疗关节炎疾病最常用和最广泛使用的药物,但有因血管收缩导致急性肾缺血的不利反应^[15],NSAID可诱发动态性肾功能障碍和肾小球或间质性肾脏疾病(包括MN、微小病变性肾病或肾小管/间质性肾炎)。MN是许多NSAID的特征性药物不良反应,停药可能迅速并完全恢复肾功能,但也可能导致永久性肾功能损害^[12-13]。NSAID引起肾损伤的机制尚不清楚,可能机制包括:①抑制前列腺素,肾脏血管扩张作用下降,收缩作用力加强,从而导致急性肾缺血,肾功能急剧下降;②与体液或细胞免疫介导有关,主要是T淋巴细胞被激活而引起肾损害;③代谢产物对肾小球和肾小管有直接毒性作用^[16]。此外,该患儿也使用了柳氮磺吡啶,柳氮磺吡啶属于改善病情抗风湿药(disease modifying anti-rheumatic drug,DMARD),尽早使用此类药可以防止或者延缓骨质侵蚀和关节破坏,鉴于该类药物作用发挥较慢^[15],又称慢作用抗风湿药(slow acting anti-rheumatic drug,SAARD)。有报道柳氮磺吡啶可能导致SMN^[14]。该患儿MN病理出现在JIA病程及治疗过程中,应考虑肾脏损害与JIA本身或者用药相关。

首先,该MN的病理改变是否是JIA直接引起的?尝试利用红细胞沉降率(erythrocyte sedimentation rate,ESR)来进行分析(图1)。ESR是一种炎症标志物,可作为幼年关节炎疾病活动度评分(juvenile arthritis disease activity score,JADAS)的评价指标之一^[17]。在检出大量PRO之前,有多次的尿常规和ESR检查,即便在ESR的检测峰值(>80 mm/h)时,PRO仍然是阴性。但在出现蛋白尿的前3~4次检查中,PRO开始出现不同程度的阳性结果。随后,随着萘普生、柳氮磺吡啶的停用,以及他克莫司的加入,PRO在波动中降至接近正常水平,但ESR依然有很大波动。目前的数据无法建立JIA与MN的直接相关性,但是也同样无法排除其作为潜在诱发因素的可能。

那么,是不是药物引起的MN呢?在出现大量

蛋白尿之前,患儿已经接受了多于10种药物治疗,其中长期使用的就包括白芍总苷、糖皮质激素、甲氨蝶呤、NSAID等。双氯芬酸钠是最早使用的NSAID,因为较强的胃肠道不良反应,在使用4个月后停用,换成萘普生。连续使用NSAID约1年后加入柳氮磺吡啶。发现大量蛋白尿时,NSAID已经连续使用15个月余,考虑到其累积的不良反应,立即停药。而24 h TPU在停用萘普生后开始下降且下降趋势明显,在此期间并没有其他的药物改变,停用萘普生后对缓解蛋白尿有效,因此萘普生很可能是诱发该患儿MN的内在因素之一。接着停用已经连续使用了近4个月的柳氮磺吡啶,24 h TPU继续下降,但停药3 d又有所回升,病情控制不佳,遂加入他克莫司进行针对性治疗。

事实上,停用萘普生后,24 h TPU连续30 d处于下降趋势;停用柳氮磺吡啶后,患儿蛋白尿恢复不明显,下降的趋势仅继续维持了3 d,就出现了波动性的上升(图1)。推测如果柳氮磺吡啶没有被停止使用,24 h TPU下降的趋势可能会继续维持一定时间。但是,二药停用后,ESR上升,在停药后的100 d左右,出现了第2个峰值,提示JIA没有得到有效控制。考虑到柳氮磺吡啶在JIA治疗中的地位,以及停药后对24 h TPU的影响,认为柳氮磺吡啶在该患儿中的治疗益处要大于其可能导致MN病理改变的风险,可考虑将该药重新加入治疗方案中。柳氮磺吡啶引起MN的报道较少^[14],所以,该药对患者MN病理改变的作用存疑。

该患儿因JIA入院治疗,治疗过程长,使用的药物种类多且复杂。蛋白尿的出现与疾病进程以及复杂用药存在相关性,而蛋白尿的缓解与萘普生的停用密切相关,可以认为萘普生可能是导致MN病理改变的药物因素之一。柳氮磺吡啶的作用尚不确定。在NSAID治疗导致的SMN过程中,密切监测ESR和24h TPU水平,可获得最佳的受益/风险比。

[参考文献]

- [1] RONCO P, DEBIEC H. Membranous nephropathy: A fairy tale for immunopathologists, nephrologists and patients [J]. *Mol Immunol*, 2015, 68(1): 57-62
- [2] LAI W L, YEH T H, CHEN P M, et al. Membranous nephropathy: a review on the pathogenesis, diagnosis, and treatment [J]. *J Formos Med Assoc*, 2015, 114(2): 102-111
- [3] 章友康,李英.膜性肾病的诊断与治疗[J].*中华肾病研究电子杂志*, 2013, 2(1): 5-10
- [4] BETHANY J F, CIARAN M D, SHARMA A K. Systemic

- juvenile rheumatoid arthritis complicated by two different renal lesions[J]. *Pediatr Nephrol*, 1998, 12(2): 113-116
- [5] 龚红蕾, 徐 坚, 陈尚明. 儿童难治性肾病诊疗体会[J]. *南京医科大学学报(自然科学版)*, 2019, 39(10): 1483-1485
- [6] HAMILTON P, WILSON F, RAJKUMAR C, et al. The investigative burden of membranous nephropathy in the UK [J]. *Clin Kidney J*, 2020, 13(1): 27-34
- [7] HIHARA K, IYODA M, TACHIBANA S, et al. Anti-phospholipase A2 receptor (PLA2R) antibody and glomerular PLA2R expression in Japanese patients with membranous nephropathy [J]. *PLoS One*, 2016, 11(6): e0158154
- [8] BECK L H. PLA2R and THSD7A: disparate paths to the same disease? [J]. *J Am Soc Nephrol*, 2017, 28(9): 2579-2589
- [9] ROVIN B H, CASTER D J, CATTRAN D C, et al. Management and treatment of glomerular diseases (part 2): conclusions from a kidney disease: improving global outcomes (KDIGO) controversies conference [J]. *Kidney Int*, 2019, 95(2): 281-295
- [10] BOMBACK A S. Management of membranous nephropathy in the PLA2R era [J]. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2018, 13(5): 784-786
- [11] IIDA A, WADA Y, HAYASHI J, et al. Membranous nephropathy caused by rheumatoid arthritis [J]. *CEN case reports*, 2019, 8(4): 233-238
- [12] RADFORD M G, HOLLEY K E, GRANDE J P, et al. Reversible membranous nephropathy associated with the use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs [J]. *JAMA*, 1996, 276(6): 466-469
- [13] NAWAZ F, LARSEN C P, TROXELL M L. Membranous nephropathy and nonsteroidal anti-inflammatory agents [J]. *Am J Kidney Dis*, 2013, 62(5): 1012-1017
- [14] BAGDATOGLU O. A membranous nephropathy case: Is it related to sulfasalazine? [J]. *Nefrologia*, 2016, 36(3): 330-331
- [15] THAKUR S, RIYAZ B, PATIL A, et al. Novel drug delivery systems for NSAIDs in management of rheumatoid arthritis: an overview [J]. *Biomed Pharmacother*, 2018, 106: 1011-1023
- [16] ZHANG X, DONNAN P T, BELL S, et al. Non-steroidal anti-inflammatory drug induced acute kidney injury in the community dwelling general population and People with chronic kidney disease: systematic review and meta-analysis [J]. *BMC Nephrol*, 2017, 18(1): 256
- [17] CAPELA R C. Comparison of the disease activity score-28 and juvenile arthritis disease activity score in the juvenile idiopathic arthritis [J]. *Revista Brasileira De Reumatologia*, 2015, 55(1): 31-36

[收稿日期] 2019-08-14



欢迎关注本刊微博、微信公众号!