

免疫球蛋白 A 型肾病:呼吁采取行动进行个性化风险评估和及时治疗管理

<https://www.medscape.org/viewarticle/971060>

Jonathan Barratt, 皇家内科医师学会会员、哲学博士: 大家好,我是 Jonathan Barratt,莱斯特大学心血管科学系的一名肾脏医学教授,以及英国莱斯特的莱斯特大学医院国民健康服务信托基金的 John Walls 肾脏科的一名肾病学家。欢迎参加这个项目,即*免疫球蛋白 A 型肾病:呼吁采取行动进行个性化风险评估和及时治疗管理*。今天和我一起的有 Rosanna Coppo 博士(他在意大利都灵的里贾纳维菊联盟儿童大学医院的肾透析移植科担任主任 25 年),和张红博士(她是中国北京北京大学第一医院肾脏科以及北京大学肾病研究所的一名内科教授、副主任)。欢迎你们, Rosanna 和张红。

张红, 医学博士、哲学博士: 你好, Jon。

Barratt 博士: 在这次谈话中,我想要真正与红和 Rosanna 探讨的是, IgA 肾病学方面的最新进展是如何帮助我们肾病学家解决在管理 IgA 肾病患者中面临的一些挑战的。并且,我想要从介绍 2021 年 KDIGO IgA 肾病管理指南中最近的高级更新开始。

首先,我要介绍的是 IgA 患者的初始评估和管理算法。我们做了活组织检查,发现有 IgA 主导的肾小球肾炎。当对该患者进行评估时,我们考虑的事情是什么?那么,首先,我们是否考虑了此处的 IgA 肾病还有任何明显的次要病因?我们在考虑是否有 IgA 血管炎。我们正考虑 IgA 肾病是否与其他自身免疫疾病如炎症性肠病、肝硬化或者不太常见的疾病有关,但是,在正确的临床环境中,可能为 IgA 主导的感染相关的肾小球疾病。现在,如果我们确定我们已经排除了这些潜在的次要病因,那么我们就可以诊断为特发性 IgA 肾病。在这种情况下,应使用牛津 MEST-C 分类对活检进行评分,然后,在我的执业过程中以及当然 KDIGO 现在建议我们应使用国际 IgA 肾病风险预测工具对该患者进行风险分层,我马上会讲到这里。这样做的意义是,我们能够与患者之间就接下来五年期间肾功能下降的可能性进行个性化交谈。告诉你们一下最新情况,我们有一个即将出版的出版物,该出版物告诉我们,我们现在能够在肾活检之后继续使用这一工具长达 2 年,从而告知我们近期诊断患者在未来 7 年的结果数据。KDIGO 指南也表明,我们应对我们的患者进行疾病登记。如果我们有幸拥有其中之一的話,这对于帮助我们计划、研究和理解疾病进展来说是非常重要的,当然,也有助于我们确定开始治疗的优先顺序。我们拥有的最好的证据就是,启动一个以目标为导向的、支持性护理、解决生活方式问题、风险、解决心血管风险、控制血压以及确保患者接受最大耐受剂量肾素-血管紧张素系统抑制剂治疗的项目。

现在,如果我们考虑一下风险预测工具的话,你们可以在这里看到,进入风险预测工具的各项因素。你们可以看到牛津得分即 MEST-C 得分在那里。你们可以看到在这一工具中,种族是非常重要的,对此,我将与 Rosanna 和红就我们在全世界范围内看到的发展成 IgA 的风险以及进展风险的疾病模式的差异进行讨论。在那里你们可以看到,蛋白尿在活检时是预测结果的一个关键因素。Rosanna 将用几分钟的时间再向我们进一步介绍一下这方面。但是,在这里你们可以看到允许我们

进行风险预测的进入到这一工具的各项因素。因此，一旦我们制定了你们可以在这个算法中看到的最优目标导向的支持治疗的基本策略，那么我们就需要在患者稳定以及接受优化支持性护理至少 90 天后对患者的风险进行重新评估。如果该患者的蛋白尿在 24 小时内继续高于 1 克，那么他们就将自己识别为处于进展高风险。这就是我们的挑战开始的地方。我们该如何对这些患者进行管理？

现在，红将在她的演讲中谈论正变得可用的新疗法。我想这在 IgA 肾病领域对我们来说是令人兴奋的。现在，针对这些高风险患者，我的策略就是对我的患者进行临床试验。我们有许多想要从红这里了解到的事情。如果没有临床试验或者患者不愿参加临床试验，那么需要做出的决定是您是否想要尝试全身用糖皮质激素。这里是与患者之间进行的非常私人的讨论，研究一下利弊、与全身性【皮质】甾体类药物有关的毒性、以及受益的可能性。这是 KDIGO 非常强调的事情，即看一下您面前这个患者的风险效益关系。在一些情况下，可以给患者开全身性【皮质】甾体类药物，但是却不能给其他患者开。我们还需要考虑治疗还有特定的种族差异。在日本，有大量的支持扁桃腺切除术的同期组群数据，但是在中国，有数据支持使用霉酚酸和羟氯喹作为潜在的治疗方法，这对中国血统患者产生了特定影响。所以，我们需要不仅考虑我们拥有的治疗方法，而且还要考虑对于我们面前的患者来说，哪种治疗方法是正确的。那么，现在我们来真正讨论一下，我认为，Rosanna，这在很大程度上是由我们在成人中进行的研究所驱动的。这是如何反应出您在儿童中所作的研究的？

Rosanna Coppo, 医学博士、联邦紧急救济署成员：在儿童中，以 KDIGO 和蛋白尿为靶标，但是阈值是较低的，即 0.2g/天/体表面积。并且，血压应按性别和年龄限制在 50 岁以下。但是最重要应注意的是，KDIGO 指南能够帮助典型的 IgA 肾病患者解决这一问题，而无任何变体，这意味着，随着时间的推移患者的肾小球过滤率（GFR）会稳定、逐渐下降。

然而，国际 IgA 肾病网络明确表明有 5000 多名患者，但是，这对于成人来说是正确的，但对于儿童来说不正确，因为随着时间的推移，儿童的 GFR 的轨迹是完全不同的，在前 2 岁时其 GFR 会先增加，然后有一个平台期，再然后，会像成人一样在 18 岁、20 岁之后下降。因此，儿科肾病学家担心的是浪费时间只等待肾素-血管紧张素系统抑制的益处，而不是研发更强大的治疗方法。

这也是为什么 KDIGO 会就儿童的治疗产生同样类似的建议和实践观点。例如，如果一名儿童的肾活检表明有活性疾病迹象，如重要的信使增殖以及每天的蛋白尿高于 1 克，那么除了肾素-血管紧张素系统抑制治疗之外，大部分肾病学家尤其是大部分儿童肾病学家都会开始进行短期【皮质】甾体类药物治疗，而不是等待 2-3 个月来观察肾素-血管紧张素系统抑制的有益疗效。这点是非常重要的，因为蛋白尿的阈值标准是将儿童中的每日蛋白尿减少至 0.2g 以下。

Barratt 博士：太棒了。谢谢您，Rosanna。红，我对此很感兴趣，因为当我去中国时，我发现中国的 IgA 肾病患者与我在英国莱斯特看到的患者类型是非常不同的。那么，这些指南与您在中国的临床经验之间有什么联系呢，并且在您管理您的中国患者期间，可能会有哪些细微差别？

张博士：谢谢您，Jon。我认为自 KDIGO 指南于 2012 年首次发布并且在去年进行更新，已经有 10 年了。因此，大部分中国肾病学家都知道这一临床试验指南，并且根据该指南来治疗患者。正如 Rosanna 已经说到的那样，高发病机制的 IgA 肾病的临床和病理学表现可能会在不同人群中有所不同。在中国，其显示出了更多活跃的模式，并且这些模式随着风险的增加而增加。因此，我想向您展示不同阅读资料中的 IgA 肾病方面的临床和病理学数据。

让我们看一下来自 2 个大型多中心 IgA 队列的数据，其中一个为欧洲验证队列，另一个为中国牛津验证队列，这两个队列中都有 1000 多名患者。并且与欧洲患者相比，中国患者的活检显示出更

多活跃的病变。也就是说，在 43% 的中国患者中有 M1 病变，但是只有 28% 的欧洲【患者】中有 M1 病变。另一方面，接近一半的中国患者的肾活检上有新月体形成，但是只有 11% 的欧洲患者的肾活检上有新月体。这一数据表明，活跃病变在中国患者中是更常见的。这也可能是为什么我们在中国患者中会更经常使用皮质甾体类药物和免疫抑制剂。我的观点是，IgA 肾病的管理方法可能会在地理上有所不同。

Barratt 博士：谢谢。现在，Rosanna，请将向我们谈论一下蛋白尿以及其具有重要性的原因。

Coppo 博士：好的，我们都非常清楚 IgA 肾病合并上呼吸道感染后肉眼血尿，或持续镜下血尿和少量蛋白尿的典型治疗方法。然而，从 IgA 肾病的自然病史和进展来看，我们看到镜下血尿发挥次要作用并且蛋白尿发挥主要作用。IgA 肾病中的这一蛋白尿是由于足细胞对炎症介质（由信使细胞或浸润细胞释放的，也可能是由于肾小球超滤过的高动力改变而形成的）的反应。然而，无论是什么产生了这一蛋白尿，都是 25 年前来自主要诊所的类似研究所报告的肾活检进展的一个最相关风险因素。不过，与肾活检时的蛋白尿相比，IgA 肾病进展的相关风险因素是蛋白尿的持续时间。

所谓的蛋白尿时间平均值首次是由多伦多肾小球肾炎登记处证实的。确实，根据 2012 年或 2021 年 KDIGO，应进行治疗的 IgA 肾病【患者】是每日蛋白尿持续高于 1 克的那些患者，尽管采用了肾素-血管紧张素系统抑制治疗。确实，从我们来自 13 个欧洲国家的 1000 多名患者构成的 VALIGA 队列中，我们发现，当在随访期间患者的每日蛋白尿减少至 1 克以下，那么与每日蛋白尿持续高于 1 克的那些患者相比，这些患者中会有明显更好的疗效，尽管采取了独立于仅采用肾素-血管紧张素系统抑制剂或者添加【皮质】甾体类药物的不同治疗方法。这是在倾向分数匹配的人群中发现的。

最近，国际 IgA 肾病网络关注蛋白尿减少的持续时间，即缓解期。确实，在约 4000 名 IgA 肾病患者中，有 1800 名患者在随访期间出现蛋白尿缓解。这意味着他们的肾活检中每日蛋白尿高于 1 克。然后其蛋白尿减少 25%，并且减少至小于每日 1 克。并且这一完全缓解通常会持续 4 年。研究表明，经历预后不良的患病患者（15%），显示出与较长环节持续时间有关的风险大幅减少，尤其是在最初几年。确实，每 3 个月持续缓解，直至大约 4 年，与疾病进展风险额外减少 9% 有关。

Inker 的这一研究包括对 IgA 肾病进行不同介入治疗的不同试验的元分析。其结果表明，蛋白尿减少幅度较大始终与所有介入治疗中的 IgA 肾病进展较低有关。并且近期 12 个随机试验中 1037 名患者的个人数据元分析，确认了尿蛋白减少治疗效果与 3 年 GFR 斜率的治疗效果以及【6 个月时尿蛋白】慢性斜率之间有一定关系。他们得出结论，尿蛋白减少约 30% 这一治疗效果可能会使 GFR 斜率受益，并且早在 9 个月或 12 个月后，蛋白尿的减少与 2 年后 GFR 斜率的结果具有显著相关性。确实在这基础上，蛋白尿减少被视为 IgA 肾病试验的一个替代点。谢谢您，Jon。

Barratt 博士：这非常有用。谢谢您，Rosanna。再次，我想回到我们之前所讲的，因为这些结果大多数都是基于成人数据得出的。蛋白尿是否在儿童中也是同意具有这种相关性的？对此，儿科肾病学家的看法一样吗？

Coppo 博士：嗯，这是个好问题，因为确实在儿童中，他们通常会患有急性病，这一部分原因可能是消退，基准蛋白尿和后续预后之前没有明显相关性。较好的结果是儿童中像成人中一样具有持续蛋白尿。因此，虽然在成人中，蛋白尿基准初始值是一个允许对患者进行分层治疗的重要风险因素，但是在儿童中，这一点是不同的，至少当其急性病发作时。

Barratt 博士：您在您的研究中很好地表明了儿童中采用肾素-血管紧张素系统抑制剂减少蛋白尿，其与降低蛋白尿的效果和长期效果是一样的，是吗？

Coppo 博士：是的。我们还必须以持续蛋白尿为靶标，并且我们必须考虑儿童中的持续蛋白尿，我们应考虑的效果阈值应为使蛋白尿值达到 0.2g/天/体表面积之下，低于在成人中的数值。

Barratt 博士：谢谢。红，我认为从 Rosanna 的演讲中我们很明显地可以看出蛋白尿在评估治疗反应以及对患者进行分层方面的重要作用。那么，在对患者进行管理方面，您在您的研究人群中是否也采用同样的方式使用了蛋白尿？

张博士：那么，我已经描述了高风险中国患者。我们并不是谈论在肾病综合征（NS）情况下的具有急进性肾小球性肾炎（RPGN）或急性肾损伤（AKI）的 IgA 肾病的特殊问题，而是谈论大多数患有渐进性 IgA 肾病的患者，那么针对这些患者，根据 KDIGO 指南，首先我们采用肾素-血管紧张素-醛固酮系统（RAAS）阻滞来对其进行支持性治疗。因此，我只是举了一个测试研究的例子。当我们进行招募筛查时，有一半患者筛查失败，因为在这一半的患者中，有一半是因为肾素-血管紧张素-醛固酮系统（RAAS）阻滞表明蛋白小于 1 克，因此这就是我们的比率。

Barratt 博士：谢谢。现在，红，您将带我们了解以提高我们对发病机制的认识为靶标的新兴疗法，对吗？那么，请开始吧。

张博士：谢谢。大家都知道，IgA 肾病表现出临床和病理学症状以及进展有很大不同，但是，你们也都知道，人们并没有完全理解 IgA 肾病的表现和发展机制。这限制了我们的采用高度靶向疗法来对患者进行治疗。因此，我将通过展示幻灯片，强调被广泛采用的 IgA 肾病的多次打击发病机制模型，特别是 Wyatt 的 GWAS【全基因组关联研究】的无假设方法，以为理解疾病的发病机制提供了新的见解。经 GWAS 鉴定的这张幻灯片，强调了一些致病途径，包括粘膜免疫调节以及 IgA 产生和抗原呈递、适应性免疫和补体激活，并且提出了 IgA 肾病的发病机制模型。因此，基于提出的发病机制，这张幻灯片上列出了一些潜在的治疗靶标，包括以布地奈德在肠粘膜中的释放为靶标的免疫调节。一项已经完成的 2 期试验表明，其能够明显减少蛋白尿。并且 3 期试验正在进行中。以 BAFF/APRIL 激发 B 细胞激活为靶标，以激发 PB 细胞的蛋白体抑制剂为靶标，包括免疫复合物形成和沉积的抑制剂，如皮质甾体类药物、脾脏酪氨酸激酶抑制剂和 IgA1 特异性蛋白酶。因此，另一个重要的途径是针对补体调节系统的，包括替代途径抑制剂和凝集素途径抑制剂，以及 C3b 和 C5a 抑制剂。最近，作为内皮素 A 型受体拮抗剂的 atresentan 和 sparsentan，也在进行 IgA 肾病临床试验。这些潜在的治疗靶标为进行有效和耐受性良好的 IgA 肾病治疗以及预防或者减缓 IgA 肾病进展提供了新的思路，治疗会更具有靶向性。

我还想向你们展示，一些即将要完成的正在进行的非甾体类相关的 IgA 肾病临床试验、一些 2 期试验以及一些 3 期试验。因此，我们期待这些新药物能够取得有效性和安全性成果。另一方面，关于多重打击的发病机制，存在一个理论。我想我们可以期待，每个打击的相对重要性在不同的人群中甚至在不同的个体中可能会有所不同。并且这一差异可能会突出 IgA 肾病的呈现和进展差异。因此，针对 IgA 肾病的个性化用药，我们可基于两种方式。其中，一种方式为其与提出的发病机制和我们所讨论的潜在靶标的治疗策略。另一种方式为，基于根据临床和病理学表现的进展风险分层的治疗策略。我认为，在未来几年很有可能会出现新的治疗范式

Barratt 博士：谢谢您，红，给我们做了非常棒的概述。我认为看到即将出现的所有潜在疗法是非

常令人兴奋的事情。正如您所知，目前我们几乎没有选择的余地，但是可能在接下来 5 年的时间内，我们可能会有很多的治疗药物选择。那么，您将如何决定我们是否有补体抑制剂、是否有甾体类药物、是否有以 BAFF 和 APRIL 为靶标的药物、以及是否有其他疗法，并且您将如何决定哪种治疗方法对于哪些患者来说是恰当的？您需要做些什么才能够这样做？

张博士：我们已经知道了 IgA 肾病的风险因素。那么，我们是根据临床和病理学表现进行决定的。我认为首先，根据指南，我们选择临床试验的高风险患者，尤其是这些新药的临床试验，但是在我看来，不同的靶标可能会对不同的人群起作用。目前为止，正在进行的临床试验尚不能得出结论。因此，我认为，在我们通过临床试验得到一些证据之后，我们可能就能够这么做了。因此最近，当前的临床试验是针对患者（仅针对诊所高风险患者）的一个一般筛查方式，而不是一种基于机制的方式。因此，这是该问题的另一种回答方式。

Barratt 博士：谢谢您。非常感谢。那么 Rosanna，我面临的一个挑战是，我真的希望有一个生物标志物，可以告诉我肾脏里发生了什么，而不是只做一个肾活检。两年过去了，我现在仍在想肾脏里的情况以帮助进行选择。您认为在接下来的几年里我们会在生物标志物方面取得进展吗？

Coppo 博士：这是个非常好的问题。我认为您是对的。确实，近期文献中有一些数据。例如，发表的关于观察肾活检中巨噬细胞数量的作用和一些新的生物标志物的研究文章表明，NCD 206 和 NCD 68 不仅与疾病的活动性相关，而且与【皮质】甾体类药物的反应和临床益处相关。因此，我认为观察这个生物标记补体是另一个非常相关的生物标记。在肾活检中，我们不仅可以研究 C4D，还可以研究所有工具和其他补体因子，以及补体激活的量化和补体激活的不同途径的识别和补体活动的迹象。例如，巨噬细胞浸润，因此我们能够向分层患者提供非常有用的数据，因为我赞同红的观点，最重要的是应选择合适的患者接受合适的治疗。这也是现在真正未满足的目标。

Barratt 博士：更进一步的话，您认为这些药物适合儿童吗？您将如何选择儿童患者？您认为儿童是否适合采用所有这些治疗方法，或者是否有一些更适合儿童 IgA 的治疗方法？

Coppo 博士：我认为，这取决于疾病的阶段，因为一般来说，在儿童患者中会有 2 种情况，也就是 2 种临床情况。一种是伴有进展可能性的急性病。在这种情况下，确实除了【皮质】甾体类药物之外有一些其他可能有用的治疗方法，因为并不是所有的儿童都对【皮质】甾体类药物有良好的临床反应。因此，例如抗补体药物可能就是最重要的。另一种情况是，存在镜下血尿和持续蛋白尿，其水平随着时间的发展而不断增加。因此，在这种情况下，例如，抗蛋白尿药物可能是相关治疗方法，该方法不仅以血管紧张素系统为靶向，而且还以内皮素为靶向。但是同时，有一些改变粘膜免疫的东西可能是治疗儿童早期疾病的线索，这可通过正确的致病方法得到重大改变。

Barratt 博士：谢谢您。那么，我们马上就要结束了，让我们每个人向我们的听众说点结束语吧。我的结束语是现在是 IgA 肾病的黄金时代。我们在风险分层中取得了巨大进步。我们有正处于评估中的新疗法。但是对我来说关键的是，正如我们刚才已经说过的，我们需要获得这些生物标志物来帮助我们做出临床决定，从而在正确的时间为正确的患者采用正确的药物治疗。因此，这是我在接下来 5 到 10 年间真正想要看到有所发展的领域。那么，红，您想跟我们的听众说些什么？

张博士：我关心的是 IgA 肾病是具有高度异质性的，因此，随着我们不断增加对 IgA 肾病的发病机制的理解，我认为我们最终会有并且现在已经有了一些基于靶向治疗的治疗策略，即个性化治疗是我们的目标，但是我们需要基于精心设计的临床试验的证据来证明这些新药的有效性和安全性。

Barratt 博士：谢谢您，红。Rosanna，你呢？

Coppo 博士：我想针对儿童患者说些话，请考虑儿童中的 IgA 肾病是一种进展性疾病。它是一种潜在的进展性疾病，可能会需要数十年进行治疗，但是其是进展性的。因此，当儿童的蛋白尿高于 0.2 克/天/体表面积时，我们必须考虑对其进行仔细监控。即使这是一种比较老的生物标志物，但是从实践角度来看，它仍然是一个非常宝贵的标志物，能够帮助我们了解我们是否需要对这些儿童采取特殊治疗。当然新的治疗方法肯定会为儿童开放，但是我们必须考虑到这些新治疗方法的风险。即使从临床角度来看，该疾病似乎也更容易耐受了。

Barratt 博士：非常感谢您。那么，Rosanna 和红，感谢你们跟我们进行这次很棒的讨论，并且感谢你们参加这项活动。请继续回答接下来的问题，并且完成评价。

这是一份逐字文稿，未经任何编辑。

免责声明

本文档仅用于教育目的。阅读本文档内容并不会获得继续医学教育(CME) 学分。欲参与本次活动，请访问 <https://www.medscape.org/viewarticle/971060>

如有关于本次活动内容方面的问题，请发送电子邮件给本次活动的主办方：

CME@medscape.net。如需技术支持，请联系CME@medscape.net

以上介绍的教育活动可能涉及基于病例的模拟场景。在这些场景中描述的患者都是虚构的，与任何实际的患者没有关联，也不应推断存在此种关联。

这里给出的材料并不一定代表Medscape, LLC 或者那些在medscape.org 网站上支持教育立项的公司的观点。这些材料可能讨论尚未获得美国食品药品监督管理局批准的治疗性产品以及已获批产品的超说明书使用。使用任何被讨论的治疗性产品前，请咨询合格的医疗保健专业人员。阅读这些材料的医疗保健专业人员在治疗患者或者使用本教育活动中描述的任何治疗前，应当确认所有的信息和数据。

Medscape Education © 2022 Medscape, LLC