

- molecular variables predictive of malignant peripheral nerve sheath tumor outcome[J]. *Ann Surg*, 2009, 249(6): 1014-1022.
- [5] Yu J, Deshmukh H, Payton JE, et al. Array-based comparative genomic hybridization identifies CDK4 and FOXM1 alterations as independent predictors of survival in malignant peripheral nerve sheath tumor [J]. *Clin Cancer Res*, 2011, 17(7): 1924-1934.
- [6] Porter DE, Prasad V, Foster L, et al. Survival in malignant peripheral nerve sheath tumours: a comparison between sporadic and neurofibromatosis type 1-associated tumours [J]. *Sarcoma*, 2009(2009): 756395.
- [7] Riad S, Biau D, Holt GE, et al. The clinical and functional outcome for patients with radiation-induced soft tissue sarcoma[J]. *Cancer*, 2012, 118(10): 2682-2692.
- [8] Mavrogenis AF, Pala E, Guerra G, et al. Post-radiation sarcomas. Clinical outcome of 52 Patients[J]. *J Surg Oncol*, 2012, 105(6): 570-576.
- [9] Gladdy RA, Qin LX, Moraco N, et al. Do radiation-associated soft tissue sarcomas have the same prognosis as sporadic soft tissue sarcomas[J]. *J Clin Oncol*, 2010, 28(12): 2064-2069.
- [10] 饶圣群, 曾蒙苏, 王冬青, 等. 软组织神经鞘肿瘤的 MRI 诊断[J]. *中华放射学杂志*, 2005, 39(12): 1293-1296.
- [11] Wasa J, Nishida Y, Tsukushi S, et al. MRI features in the differentiation of malignant peripheral nerve sheath tumors and neurofibromas [J]. *AJR Am J Roentgenol*, 2010, 194(6): 1568-1574.
- [12] Urban T, Lim R, Merker VL, et al. Anatomic and metabolic evaluation of peripheral nerve sheath tumors in patients with neurofibromatosis 1 using whole-body MRI and 18F-FDG PET fusion [J]. *Clin Nucl Med*, 2014, 39(5): e301-307.
- [13] Anghileri M, Miceli R, Fiore M, et al. Malignant peripheral nerve sheath tumors: prognostic factors and survival in a series of patients treated at a single institution [J]. *Cancer*, 2006, 107(5): 1065-1074.
- [14] Casali PG, Jost L, Sleijfer S, et al. Soft tissue sarcomas: ESMO clinical recommendations for diagnosis, treatment and follow-up [J]. *Ann Oncol*, 2009, 20 Suppl 4: 132-136.
- [15] Moretti VM, Crawford EA, Staddon AP, et al. Early outcomes for malignant peripheral nerve sheath tumor treated with chemotherapy [J]. *Am J Clin Oncol*, 2011, 34(4): 417-421.
- [16] Zehou O, Fabre E, Zelek L, et al. Chemotherapy for the treatment of malignant peripheral nerve sheath tumors in neurofibromatosis 1: a 10-year institutional review [J]. *Orphanet J Rare Dis*, 2013, 8(1): 127.
- [17] Byer SJ, Eckert JM, Brossier NM, et al. Tamoxifen inhibits malignant peripheral nerve sheath tumor growth in an estrogen receptor-independent manner [J]. *Neuro Oncol*, 2011, 13(1): 28-41.
- [18] Pasmant E, Masliah-Planchon J, Lévy P, et al. Identification of genes potentially involved in the increased risk of malignancy in NF1-microdeleted patients [J]. *Mol Med*, 2011, 17(1/2): 79-87.
- [19] Agulnik M. New developments in mammalian target of rapamycin inhibitors for the treatment of sarcoma [J]. *Cancer*, 2012, 118(6): 1486-1497.
- [20] Jessen WJ, Miller SJ, Jousma E, et al. MEK inhibition exhibits efficacy in human and mouse neurofibromatosis tumors [J]. *J Clin Invest*, 2013, 123(1): 340-347.
- [21] Fan Q, Yang J, Wang G. Clinical and molecular prognostic predictors of malignant peripheral nerve sheath tumor [J]. *Clin Transl Oncol*, 2014, 16(2): 191-199.
- [22] Stucky CC, Johnson KN, Gray RJ, et al. Malignant peripheral nerve sheath tumors (MPNST): the Mayo Clinic experience [J]. *Ann Surg Oncol*, 2012, 19(3): 878-885.
- 综 述 • doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2015.19.034

(收稿日期: 2014-11-15 修回日期: 2014-12-18)

## 免疫抑制剂在儿童难治性肾病综合征中的应用新进展

白丽春 综述, 覃远汉<sup>△</sup> 审校

(广西医科大学第一附属医院儿科, 南宁 530021)

[关键词] 肾病综合征; 免疫抑制剂; 儿童

[中图分类号] R692

[文献标识码] A

[文章编号] 1671-8348(2015)19-2681-04

目前, 对于难治性肾病综合征(RNS)尚无统一的定义, 大部分肾脏病学者认为, RNS 主要包括激素频发(FRNS)、激素依赖(SDNS)及激素抵抗(SRNS)的肾病综合征<sup>[1]</sup>。临床上约有 40% 的 NS 患儿发生 SDNS 和 10%~15% 的患儿发生 SRNS<sup>[2]</sup>。超过半数的 SRNS 患儿在 10 年内可进展为终末期肾病(ESDR)<sup>[3-5]</sup>, RNS 目前临床治疗较为棘手, 单纯用糖皮

激素治疗效果不佳, 必须联合其他免疫抑制剂治疗。下面针对儿童 RNS 的一些常用免疫抑制剂进行综述。

### 1 糖皮质激素

糖皮质激素自 20 世纪 50 年代首先应用于微小病变型肾病综合征(MCD)取得成功后, 至今已有数十年历史, 目前仍为首选药物。但由于其存在明显的不良反应, 在使用过程中不仅

要严格掌握其适应证,还要注意观察不良反应的发生,及时采取措施,预防及处理其发生。

甲泼尼龙(methylprednisolone,MP)口服糖皮质激素治疗无效时,常试用静脉滴注 MP 冲击治疗,剂量 15~30 mg/kg(最大量小于或等于 1 g),连用 3 d 为 1 个疗程,一般应用 1~3 个疗程。目前,此法主要用于肾脏活检前。若患者不接受该方法治疗,对类固醇治疗有效表现为尿蛋白转阴。MP 冲击治疗过程中应注意有无活动性感染、糖耐量降低、高血压、胃肠道溃疡或活动性出血及库欣综合征等不良反应,并及时预防和处理。新近研究发现,肾小球疾病经激素冲击治疗疗效差,易造成肾毒性损害,但治疗急性肾小管坏死及环孢素 A(cyclosporine,CsA)中毒的患儿有明显的治疗效果<sup>[6]</sup>。

## 2 非特异性抑制细胞分裂的免疫抑制剂

环磷酰胺(cyclophosphamide,CTX)是一种常用的烷化剂,主要通过抑制 B 细胞、T 细胞及 NK 细胞,从而抑制细胞免疫和体液免疫,达到稳定和缓解 NS 的目的,是治疗小儿 RNS 的有效药物之一。Cammass 等<sup>[7]</sup>进行了包含 6 个中心共 143 例患儿的 CTX 治疗 SDNS 和 FRNS 的回顾性研究。所有患儿平均随访 7.8 年,平均 CTX 累积剂量为 168 mg/kg。研究发现,在随访 6 个月、1 年、2 年和 5 年的无复发率分别为 65%、44%、27%和 13%,经过多变量分析后发现,长期缓解超过 2 年无复发的患儿与治疗年龄大于 5 岁、CTX 累积剂量大于 170 mg/kg 密切相关,FRNS 患儿比 SDNS 患儿对 CTX 的缓解率要高,病理类型为微小病变型(MCD)的患儿治疗效果要比其他病理类型要好;患儿在确诊 NS 1 年后予 CTX 治疗可能会有利于减少复发。李胜立<sup>[8]</sup>对 30 例小儿 RNS 患者,用 CTX 0.50~0.75 g/m<sup>2</sup> 加入 10%葡萄糖液中,20~30 mL/kg 的液体总量,每 4 周进行 1 次,总疗程 12 次,总量的累积不能超过 180 mg,每次用之前需要对患者做相关化验,视病情给予治疗,经过治疗后,所有患儿的病情均得到不同程度的缓解,清蛋白和血浆总蛋白有不同程度的提高,24 h 尿蛋白的定量降低非常明显,且不良反应小。曾海江等<sup>[9]</sup>曾将收治的 58 例 RNS 患儿随机分为两组,治疗组采用 MP 联合 CTX 冲击治疗,对照组采用泼尼松联合 CTX 冲击治疗,8 周后观察两组患儿的疗效和不良反应情况。结果发现治疗组的总有效率为 86.2%,明显高于对照组的 55.2%;其中治疗组中有 5 例(17.2%)、对照组有 10 例(34.5%)发生不同程度的白细胞减少、胃肠道反应、血压升高等不良反应,得出结论 MP 联合 CTX 冲击治疗儿童 RNS 的临床效果显著,且安全性高、不良反应小,值得临床推广使用。CTX 不良反应主要包括近期作用如脱发、恶心、呕吐,严重的也可发生骨髓抑制、出血性膀胱炎、膀胱癌等,但这些并发症大部分与剂量相关<sup>[10]</sup>。在用药期间需严格掌握总累积量(一般不超过 200 mg/kg),以防止远期对性腺的损伤<sup>[11]</sup>。

## 3 选择性抑制淋巴细胞嘌呤合成的免疫抑制

**3.1 吗替麦考酚酯(mycophenolate mofetil,MMF)** MMF 目前已在临床中得到广泛应用,该药为一种新型的免疫抑制剂,对 T、B 淋巴细胞的增殖有选择性的抑制作用,可减少糖基化和黏附分子的表达及 B 淋巴细胞抗体的产生等,而对其他细胞无作用,故不良反应小,无明显的肝、肾毒性,仅有轻度胃肠反应,极少数患者治疗期间出现白细胞减少或轻度贫血等症状。每日空腹口服 15~30 mg·kg<sup>-1</sup>·d<sup>-1</sup>,分 2 次空腹口服,连续治疗 6 个月。相关研究表明,SRNS 患儿接受 MMF 治疗至少需 6 个月。经治疗后,未缓解的患儿占 8%~40%,部分缓解率为 25%~37%,完全缓解率为 23%~62%<sup>[12-13]</sup>。有文

献报道,使用 MMF 治疗完全缓解大部分仅见于儿童或成人的特发性膜性肾病(IMN)病例,而对 FSGS 及 IgA 肾病等病理类型的治疗效果并不理想<sup>[14-15]</sup>。据相关文献表明,MMF 在减少激素用量、改变激素及其他免疫抑制药物依赖状态具有明显的优势。未来有可能作为激素、细胞毒性药物以及钙调神经磷酸酶抑制剂的替代药物。

**3.2 咪唑立宾(mizoribine,MZR)** 磷酸化 MZR 通过抑制次黄嘌呤单核苷酸脱氢酶(IMPDH)和 GMP 合成酶,使 GMP 合成受阻,从而选择性地抑制 T、B 淋巴细胞增殖。对儿童 SRNS,采用 GC 联合 MZR(3 mg/kg)治疗,可降低复发率并延长缓解期。MZR 最常见不良反应为一过性高尿酸血症<sup>[16]</sup>。

## 4 选择性抑制淋巴细胞嘌呤合成的免疫抑制剂

来氟米特(lenunomide,LEF)也属于临床中一种新型的免疫抑制剂,它对 B 细胞和 T 细胞的增殖具有选择性的抑制作用,可对酪氨酸激酶参与的信号转导途径进行有效抑制,明显减少 Th1 细胞分泌 IFN- $\gamma$ ,从而使炎症反应明显减轻,对抗体的产生和分泌直接起着抑制作用,并抑制核转录因子 NF- $\kappa$ B 的活化。LEF 在临床治疗中的药物作用体现在抗炎、免疫调节及免疫抑制活动,且在活体中的半衰期较长。LEF 在国内在成人治疗中常与激素联合应用,用于治疗 NS,可有效减少尿蛋白,从而提高血清蛋白水平,而在国内外儿童主要用于幼年类风湿性关节炎的治疗<sup>[17-18]</sup>。

有研究者曾对 27 例 RNS 患儿进行研究,发现 LEF 治疗儿童 RNS 具有一定疗效。27 例患儿分别为激素抵抗型 9 例,激素依赖型 14 例,频发复发型 4 例,分别口服 LEF 1 mg/kg,1 次/d,待患儿连续服用 3 d 后将药量减至 0.2~0.4 mg/kg,1 次/d,MP 2 mg·kg<sup>-1</sup>·d<sup>-1</sup>,逐渐减至适当剂量维持或停用。治疗前后血清蛋白升高和 24 h 尿蛋白降低,部分缓解率 7 例(25.93%),完全缓解率 12(44.44%),总缓解率 70.37%,且不良反应较少,仅为轻度胃肠不适和转氨酶轻度升高<sup>[19]</sup>。亦有研究发现,使用 LEF 联合雷公藤多甙治疗能显著减少 RNS 患者的尿蛋白,提高血浆清蛋白,有效缓解 NS,其疗效优于激素加 CTX,而且不良反应较少,程度轻,患者能耐受,减药或停药后可缓解,可推广应用<sup>[20]</sup>。

## 5 钙调磷酸酶抑制剂(calcineurin inhibitor,CNI)

**5.1 CsA** CsA 作为一种钙神经调节蛋白抑制剂,早期主要用于器官移植及一些自身免疫性疾病的治疗,近年来在 RNS 的治疗中也取得一定的效果。激素依赖型 RNS 采用 CsA 治疗具有显著的疗效,该药对 T 淋巴细胞具有选择性的抑制作用。CsA 常与激素联合应用于临床治疗中,初始口服剂量为 5 mg·d<sup>-1</sup>,分 2 次口服。因个体生物利用度有差异,用药 7 d 后需对患者血药水平进行监测,根据监测结果调整药量,使有效血药水平维持在 100~200  $\mu$ L/L。一般连续治疗 3~6 个月,随后逐渐减少药量,宜每 2~4 周减少总量的 25%,减至 1.0~2.5 mg·d<sup>-1</sup>时维持 6~24 个月。但其缺点是一旦停止服用 CsA 后复发率达到 60%~80%,CsA 的慢性肾毒性显著,故为提高缓解率、减少复发率,应延长 CsA 使用时间<sup>[1]</sup>。用药期间应对患者肾小管功能、血肌酐进行密切观察,若患者在用药过程中出现严重的肾小管间质损害或血肌酐大幅度上升(大于原水平 30%),应立即停药或减少药物剂量。国内有研究,利用 CsA 联合中剂量泼尼松及地尔硫卓(CsA 三联疗法)治疗 27 例小儿 RNS 患儿,20 例(74.07%)患儿病情缓解,其中完全缓解 14 例(51.85%),部分缓解 6 例(22.22%),无效 7 例(25.93%)。治疗过程未出现明显肾毒性反应。提示应用

CsA 三联疗法治疗小儿 RNS,能明显提高 CsA 的疗效,减少 CsA 用量并降低 CsA 的不良反应,同时能促进肾功能的恢复,改善小儿 RNS 临床检测指标<sup>[21]</sup>。

**5.2 他克莫司(tacrolimus, TAC)** TAC 和 CsA 同属钙调磷酸酶抑制剂,其药理作用是通过干扰钙依赖性的信号传导途径方式,以此来实现阻断早期 T 细胞淋巴因子的转录,从而实现抑制 T 细胞的活化、增殖效果,且对 B 细胞的生长、抗体形成等产生一定影响。据相关研究发现,难治性肾毒性 NS 采用 TAC 治疗具有明显的治疗效果,与 CsA 相比,其免疫抑制作用要强 10~100 倍<sup>[22]</sup>,对频繁复发、激素依赖及耐药的 NS 有明显的疗效,且肾毒性等不良反应相对较小。但该药治疗窗窄,药物水平过高时可能出现肾脏和神经毒性,用药 1~2 周后,应对患者血药水平进行监测,血药水平维持在 5~10 μg/L。同时可口服地尔硫卓,有利于提高 TAC 浓度。TAC 联合糖皮质激素可有效治疗微小病变型肾病和系膜增生性肾小球肾炎,缓解率可达到 96.4%、90.0%<sup>[23]</sup>,且对其他病理类型也具有明显的效果。据新近临床研究证明,与 CsA 相比 TAC 的免疫抑制作用更强,且肾毒性更小,可有效提升血清清蛋白,并显著提高多种免疫抑制药物治疗抵抗型肾病综合征的临床缓解率。

**5.3 西罗莫司** 西罗莫司又称雷帕霉素(rapamycin, RPM),是一种 35 元环大环内酯类免疫抑制剂,主要抑制 IL-2 的基因转录,阻断 T 细胞增殖,作用机制主要是通过哺乳动物 RPM 靶点(roTOR)调节重要的细胞增殖、分化、凋亡等过程。钙调神经磷酸酶抑制剂(如 CsA、TAC 等)对 SRNS 有效,但其存在容易复发及肾毒性等难以克服的缺陷。西罗莫司作为一种新型免疫抑制,结构与 TAC 相同,似乎能够减少蛋白尿以及维持肾脏功能。Liern 等<sup>[24]</sup>曾对 13 例激素耐药型原发性 NS 患儿进行研究,其组织病理学均为局灶性阶段性肾小球硬化肾小球肾炎(FSGs),给予西罗莫司 3.6 mg·m<sup>-2</sup>·d<sup>-1</sup>,每天给药 1 次,并维持血药浓度 7~10 ng/mL,治疗 12 个月,其中 5 例完全缓解,4 例部分缓解,由此表明西罗莫司是 SRNS 患者有效的治疗选择。

## 6 抗 CD20 单克隆抗体免疫抑制剂

利妥昔单抗(rituximab, RTX)属于一种人鼠嵌合单克隆抗体,其人源性区域可以介导正常的宿主效应功能,现已成功用于类风湿关节炎、系统性红斑狼疮、血管炎和 RNS 等疾病的治疗<sup>[25]</sup>。临床试验证明,对于很多激素和 CNI、烷化剂等药物不能耐受或者依赖的患者是一个不错的选择。Gulati 等<sup>[26]</sup>对 33 例 SRNS 和 24 例 SDNS 患者进行了随访研究,发现 RTX 对 SDNS 和 SRNS 患者的诱导和维持治疗是安全有效的。Tellier 等<sup>[27]</sup>回顾性研究结果证实,RTX 治疗 SDNS 治疗是安全有效,其最佳治疗方案是在 CD19 细胞恢复时反复单次输注。RTX 可作为一种替代治疗减轻其他免疫抑制剂不良反应。RTX 与 TAC 静脉用药均可减少 SDNS 的复发率, Sinha 等<sup>[28]</sup>研究 23 例患儿中,静脉用药 2~3 倍 RTX(每周 375 mg/m<sup>2</sup>),TAC(0.1~0.2 mg·m<sup>-2</sup>·d<sup>-1</sup>),结合隔日剂量逐渐减少的泼尼松龙治疗 12 个月,在 6、12 个月及最后 1 次的随访中,两者的复发率是相似的,治疗中激素的累积剂量显著下降(TAC 组 67.2%,RTX 组 43.6%),由此得出在 RNS 中,2~3 倍剂量的 RTX 与疗程为 12 个月的 TAC 疗效是相似的,均可减少激素的用量及降低复发率。其不良反应包括气道痉挛、皮疹、腹痛、轻度呼吸困难、肌痛、寒战、关节炎等,大部分患者耐受性良好,无严重感染等不良反应发生。

## 7 结 语

RNS 的临床治疗目前仍比较棘手,根据 MMF、TAC、RTX 等新型免疫抑制药物不同作用机制及治疗优势,结合 RNS 患儿的个体差异,在临床上可根据患儿病情制订个体化的治疗方案,最大限度地减少糖皮质激素用量及缩短疗程,提升 RNS 的临床症状缓解有效率,维持患儿肾功能的稳定性。此外,对新型免疫抑制药物或治疗方案仍然需要开展前瞻性临床随机对照研究,只有积累丰富的临床试验数据及应用经验,才能更加有效、安全的治疗 RNS。

## 参考文献

- [1] 李夏玉,陈江华. 难治性肾病综合征的免疫抑制治疗[J]. 临床肾脏病杂志,2012,12(3):100-101.
- [2] Kyrieleis HA, Löwik MM, Pronk I, et al. Long-term outcome of biopsy-proven, frequently relapsing minimal-change nephrotic syndrome in children[J]. Clin J Am Soc Nephrol, 2009, 4(10):1593-1600.
- [3] Lennon R, Watson L, Webb NJ. Nephrotic syndrome in children[J]. Paediatr Child Health, 2012, 20(1):36-42.
- [4] Sinha A, Bagga A. Nephrotic syndrome[J]. Indian J Pediatr, 2012, 79(8):1045-1055.
- [5] Saleem MA. New developments in steroid-resistant nephrotic syndrome[J]. Pediatr Nephrol, 2013(5):699-709.
- [6] 曾伟斌,邓皓辉,邝玉子. 联合免疫抑制剂对儿童难治性肾病综合征的临床疗效及血清细胞因子的影响[J]. 当代医学, 2009, 15(13):3-4.
- [7] Cammas B, Harambat J, Bertholet-Thomas A, et al. Long-term effects of cyclophosphamide therapy in steroid-dependent or frequently relapsing idiopathic nephrotic syndrome[J]. Nephrol Dial Transplant, 2011, 26(1):178-184.
- [8] 李胜立. 大剂量环磷酰胺治疗 30 例难治性肾病综合征临床分析[J]. 吉林医学, 2013, 33(36):7919.
- [9] 曾海江,李静,黄郁波. 甲泼尼龙联合环磷酰胺冲击治疗儿童难治性肾病综合征的临床效果观察[J]. 中国当代医药, 2014, 21(21):82-83, 86.
- [10] 刘岳明,杨剑辉. 激素抵抗型肾病综合征机制及治疗进展[J]. 国际泌尿系统杂志, 2010, 30(3):411-414.
- [11] 夏正坤,金玉,鹿玲. 儿童常见肾脏疾病诊治循证指南(试行)解读(三):激素耐药型肾病综合征诊治[J]. 中华儿科杂志, 2010(1):76-78.
- [12] Li Z, Duan C, He J, et al. Mycophenolate mofetil therapy for children with steroid-resistant nephrotic syndrome[J]. Pediatric Nephrology, 2010(25):883-888.
- [13] De MeHo VR, Rodrigues MT, Mastrocinque TH, et al. Mycophenolate mofetil in children with steroid/cyclophosphamide-resistant nephrotic syndrome[J]. Pediatr Nephrol, 2010(25):453-460.
- [14] Sahin GM, Sahin S, Kantarci G, et al. Mycophenolate mofetil treatment for therapy-resistant glomerulopathies[J]. Nephrology (Carlton), 2007, 12(3):285-288.
- [15] Cattran DC, Wang MM, Appel G, et al. Mycophenolate mofetil in the treatment of focal segmental glomerulosclerosis[J]. Clin Nephrol, 2004, 62(6):405-411.

- [16] 罗丹,姜红. 儿童激素耐药型肾病综合征的治疗进展[J]. 实用药物与临床, 2013, 16(8): 731-733.
- [17] 沈良兰,黄华星,沈燕,等. 来氟米特治疗难治性肾病综合征的疗效观察[J]. 中国中西医结合肾病杂志, 2009, 10(12): 1083-1084.
- [18] 崔崧,赵亮,霍晋. 来氟米特治疗原发性肾病综合征的疗效观察[J]. 中国中西医结合肾病杂志, 2009, 5(10): 432-433.
- [19] 王自良,刘鹏,陈颖颖,等. 来氟米特对儿童难治性肾病综合征临床观察[J]. 中国中西医结合肾病杂志, 2011, 12(2): 154-155.
- [20] 叶元君. 来氟米特·雷公藤多苷联合治疗难治性肾病综合征疗效观察[J]. 吉林医学, 2010, 31(6): 773.
- [21] 周长江,柳莉莉. 环孢素三联疗法治疗小儿难治性肾病综合征[J]. 医药论坛杂志, 2010(15): 20-23.
- [22] Gulati S, Prasad N, Sharma PK, et al. Tacrolimus: a new therapy for steroid-resistant nephrotic syndrome in children[J]. Nephrol Dial Transplant, 2008, 23(3): 910-913.
- [23] 夏正坤,刘光陵,高远赋,等. 他克莫司在儿童原发性肾病综合征的应用[J]. 中华肾脏病杂志, 2009, 25(3): 187-190.
- [24] Liern M, Dereyes V, Fayadet A, et al. Use of sirolimus in patients with primary steroid-resistant nephrotic syndrome uso del sirolimus en pacientes con síndrome nefrótico córtico-resistente primario[J]. Nefrología, 2012, 32(3): 321-328.
- [25] Haffner D, Fischer DC. Nephrotic syndrome and rituximab: facts and perspectives[J]. Pediatr Nephrol, 2009(24): 1433-1438.
- [26] Gulati A, Sinha A, Jordan SC, et al. Efficacy and safety of treatment with rituximab for difficult steroid-resistant and -dependent nephrotic syndrome: multicentric report[J]. Clin J Am Soc Nephrol, 2010(5): 2207-2212.
- [27] Tellier S, Brochard K, Garnier A, et al. Longterm outcome of children treated with rituximab for idiopathic nephritic syndrome[J]. Pediatr Nephrol, 2013(28): 911-918.
- [28] Sinha A, Bagga A, Gulati A, et al. Short-term efficacy of rituximab versus tacrolimus in steroid-dependent nephrotic syndrome[J]. Pediatr Nephrol, 2012, 27(2): 235-241.

(收稿日期: 2015-01-08 修回日期: 2015-03-21)

• 综述 • doi: 10.3969/j.issn.1671-8348.2015.19.035

## 胃黏膜相关淋巴组织淋巴瘤的发病机制及治疗进展

余周综述, 张伟<sup>△</sup>审校

(重庆医科大学附属第一医院胃肠外科 400016)

[关键词] 胃黏膜相关淋巴组织淋巴瘤; 发病机制; 治疗进展

[中图分类号] R735

[文献标识码] A

[文章编号] 1671-8348(2015)19-2684-03

胃黏膜相关淋巴组织(MALT)淋巴瘤是来自边缘区 B 细胞的非霍奇金淋巴瘤, 胃是最常见的发病部位。胃 MALT 淋巴瘤起源于大多数由 Hp 感染后获得的黏膜淋巴组织, 多见于胃窦或胃体远端, 常表现为惰性, 分为低分化和高分化类型。胃 MALT 淋巴瘤包括 40%~50% 的胃原发性淋巴瘤, 20%~40% 的结外淋巴瘤, 4%~9% 的非霍奇金淋巴瘤和 1%~6% 的胃恶性肿瘤。本文从胃 MALT 淋巴瘤的发病机制及治疗进展作一综述。

### 1 胃 MALT 淋巴瘤基本情况

黏膜相关淋巴组织的结外边缘区淋巴瘤是来自边缘区 B 细胞的非霍奇金淋巴瘤, 这种淋巴瘤发生在多个结外器官, 包括胃肠道、肺、唾液腺、甲状腺、眼附属器官、肝或皮肤; 其中, 胃是最常见的部位。胃 MALT 淋巴瘤起源于由 Hp 感染后获得的黏膜淋巴组织, 多见于胃窦或胃体远端, 常表现为惰性<sup>[4]</sup>。胃 MALT 淋巴瘤常为多灶性, 胃 MALT 淋巴瘤可发生母细胞转化, 主要转化为免疫母细胞或 CBI 细胞, 当母细胞成分达 20% 以上时预示着向弥漫性大 B 细胞淋巴瘤转化。胃 MALT 淋巴瘤分为低分化和高分化类型。低度病变几乎总继发于幽门螺杆菌感染的 MALT。高度病变可自主产生或产生于低度病变成分, 并且可以扩散到淋巴结、邻近器官组织或远处部位<sup>[5]</sup>。

### 2 胃 MALT 淋巴瘤发病机制

有研究发现约 90% 的胃 MALT 淋巴瘤的患者感染了幽

门螺旋杆菌, 上述患者约 70% 对根除幽门螺旋杆菌治疗有效<sup>[2]</sup>。实验室研究表明肿瘤 B 细胞不对 Hp 起免疫反应, 但其增殖依赖于对 Hp 特异的 T 细胞<sup>[1]</sup>, 肿瘤浸润幽门螺旋杆菌特异性 T 细胞产生 IL-2 和其他细胞因子刺激肿瘤性 B 细胞的生长<sup>[5]</sup>, 这需要 B 和 T 细胞之间的 CD40 和 CD40 配体的共刺激分子之间的相互作用。同时幽门螺旋杆菌产生细胞毒素相关基因 A(CagA) 蛋白, 与胃 MALT 淋巴瘤的发生密切相关。CagA 蛋白被转移到 B 淋巴细胞, 从而促进淋巴瘤的发展<sup>[22]</sup>。

高水平的增殖诱导配体都是由胃 MALT 淋巴瘤浸润的巨噬细胞产生的, 其直接刺激幽门螺旋杆菌和幽门螺杆菌特异性 T 细胞。增殖诱导配体是肿瘤坏死因子(TNF), 是 B 细胞发育、成熟和存活的重要家族成员。但应注意的是, 增殖诱导配体的存在不利于幽门螺旋杆菌根除后淋巴瘤的消退<sup>[25]</sup>。

胃 MALT 淋巴瘤中, t(11; 18)(q21; q21)/API2-MALT1 易位是最常见的。易位融合形成有功能的嵌合体 API2-MALT1, 这个有功能的嵌合体增强 NF- $\kappa$ B 通路的能力<sup>[3, 23]</sup>。临床上幽门螺旋杆菌阴性的肿瘤较幽门螺杆菌阳性肿瘤更容易出现 API2-MALT1 融合。胃 MALT 淋巴瘤中, t(11; 18)(q21; q21)/API2-MALT1 易位病例多数不响应根除幽门螺旋杆菌治疗<sup>[20-21]</sup>。但 t(11; 18)(q21; q21)/API2-MALT1 易位的病例很少转化为弥漫性大 B 细胞淋巴瘤(DLBCL)<sup>[21]</sup>。

约 5% 的胃 MALT 淋巴瘤患者伴有 t(1; 14)(P22, Q32) 易