

利妥昔单抗治疗特发性膜性肾病的研究进展

刘晓辉¹, 梅峰^{2*}

¹青海大学研究生院, 青海 西宁

²青海大学附属医院肾病内科, 青海 西宁

收稿日期: 2023年5月21日; 录用日期: 2023年6月14日; 发布日期: 2023年6月21日

摘要

特发性膜性肾病(idiopathic membranous nephropathy, IMN), 是一种病因未明的、由自身抗体介导的原发性肾小球肾炎, 是构成原发性肾病综合征(nephrotic syndrome, NS)的常见病理类型之一。IMN治疗上主要包括非免疫抑制治疗和免疫抑制治疗, 但随着对其发病机制的不断深入研究, B细胞在其中发挥重大作用。利妥昔单抗(RTX), 是一种小型嵌合鼠/人单克隆免疫抗体, 通过作用于靶向B淋巴细胞上的CD20表面抗原, 选择性地耗尽这些细胞, 但RTX治疗IMN的效果是否优于传统免疫抑制剂尚存在争议, 且RTX不同剂量在IMN中的应用目前尚未明确。本文就IMN的发病机制、治疗及RTX与其他免疫抑制剂对比及不同剂量用药治疗IMN的方案做一综述。

关键词

利妥昔单抗, 特发性膜性肾病, 发病机制, 治疗及研究进展

Research Progress of Rituximab in the Treatment of Idiopathic Membranous Nephropathy

Xiaohui Liu¹, Feng Mei^{2*}

¹Graduate School of Qinghai University, Xining Qinghai

²Department of Nephrology, Affiliated Hospital of Qinghai University, Xining Qinghai

Received: May 21st, 2023; accepted: Jun. 14th, 2023; published: Jun. 21st, 2023

Abstract

Idiopathic membranous nephropathy is a primary glomerulonephritis mediated by autoantibodies.
*通讯作者。

dies of unknown etiology, which is one of the common pathological types of primary nephrotic syndrome. The treatment of IMN mainly includes non-immunosuppressive therapy and immunosuppressive therapy, but with the continuous in-depth study of its pathogenesis, B cells play an important role in it. Rituximab, a small chimeric mouse/human monoclonal antibody, selectively depleted B lymphocytes by targeting the CD20 surface antigen on these cells. However, the efficacy of RTX over conventional immunosuppressants in the treatment of IMN is controversial, and the application of different doses of RTX to IMN is not yet clear. This article reviews the pathogenesis and treatment of IMN, the comparison between RTX and other immunosuppressants, and the treatment of IMN with different doses.

Keywords

Rituximab, Idiopathic Membranous Nephropathy, Pathogenesis, Treatment and Research Progress

Copyright © 2023 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

膜性肾病是一种自身抗体与足细胞上的内在抗原结合,在肾小球上皮下形成原位免疫复合物(主要由 IgG4 组成)为特征并局限于肾脏的自身免疫性疾病,免疫复合物形成后通过诱导足细胞产生氧自由基、刺激足细胞产生各种蛋白酶引起肾小球基底膜损伤、通过分离和重新分布膜的主要成分蛋白 nephrin 和 podocin、影响足细胞的微丝骨架结构等各种机制激活补体,而具体的激活机制目前仍有争议,IMN 患者体内凝集素和(或)经典补体通路被激活[1][2],而动物实验证明替代途径是激活致病补体所必需的[3],后来,Zhang 等[4]进一步研究表明,在抗 PLA2R1 阳性的患者中,补体的活化途径可能以凝集素途径为主;而在抗 PLA2R1 阴性的患者中,活化途径可能为替代途径。因此,MN 患者补体系统三种主要的补体途径均涉及,三种途径汇聚在补体 C3 上,最终形成 C5b-9 复合物导致肾脏损伤产生蛋白尿[5]。MN 为成人肾病综合征首要原因,其中大约 30% 有感染、肿瘤、系统性自身免疫疾病或者药物等明确的病因,称为继发性膜性肾病(secondary membranous nephropathy, SMN)。余 70% 病因未明者为特发性膜性肾病(IMN)。据统计,有 1/3 的患者未经治疗也能自行缓解,其余患者经各种治疗后疾病进展缓慢,但仍然有约 30%~40% 患者在起病后 5~15 年内进展为终末期肾病,甚至死亡。

2. 发病机制

2.1. M 型磷脂酶 A2 受体(Phospholipase A2 Re-ceptor, PLA2R)的发现

随着对 IMN 发病机制的不断深入研究,表明 IMN 是一种以足细胞为靶点的自身免疫病。Beck 等[6]在约 70% 的 IMN 患者血清样本中检测到一种与相对分子质量为 1.85×10^5 蛋白反应的抗体,质谱鉴定该蛋白为 PLA2R1。其位于肾小球的足细胞膜上,在 MN 患者的体内抗 PLA2R1 抗体与 PLA2R1 蛋白结合,影响了 PLA2R1 蛋白与可溶性磷脂酶 A2 的结合,从而导致患者体内可溶性磷脂酶 A2 不能及时被清除,致使足细胞发生病变[7]。这一发现极大地推进了 MN 的基础和临床研究。大部分患者抗 PLA2R1 抗体血清阳性发生在非肾病范围蛋白尿或肾活检的诊断之前,其水平与疾病程度相关,故应该在疾病早期检测血清抗 PLA2R1 抗体滴度[8],且在评价治疗反应方面具有预后价值,优于临床缓解,可作为临床诊断、治疗预后、监测疾病缓解的替代标志物。

PLA2R1 是由糖基化的胞外段、跨膜域及胞内段组成的跨膜糖蛋白。其中, 胞外段由 1 个 N 端的半胱氨酸富集区域(cysteine enrichment region, CysR), 1 个纤连蛋白样 II 型区域(fibronectin-like type II region, FnII)以及 7 个 C 型凝集素样区域(C-type lectin-like domain 1-7, CTLD1-7)构成。血清抗 PLA2R1 抗体可能仅与足突细胞表面 PLA2R1 蛋白的一个特定构象区域结合[9], Kao 等[9]首次鉴定该抗原表位结构域为 CysR-FnII-CTLD1 蛋白复合物, CysR 结构域为主要抗原表位[10]。Seitz-Polski 等[11]进一步证实 CysR、CTLD1 和 CTLD7 是 PLA2R1 抗原的活性区域, 而 CysR 区域是起始的抗原表位, 可以扩展至 CTLD1 和 CTLD7。且随访过程中发现, 出现抗原表位扩展是 IMN 患者预后不良的独立危险因素。另抗原表位扩散与抗 PLA2R1 抗体滴度密切相关, 基线水平的 PLA2R1 抗原表位扩散会使 MN 的缓解率降低[12]。因此, PLA2R1 相关 MN 患者不仅需要监测 PLA2R1 抗体的滴度, 还需要考虑抗原表位的扩散。

2.2. 血小板反应蛋白 7A 域(THSD7A)

2014 年 Tomas 等[13]首次报道了 15 名患者 IMN 患者的血清中发现了一种分子量为 250 kd 的肾小球抗原, 即 THSD7A, 与 PLA2R 相比, 该抗原在 IMN 患者中的比例约为 5% [14]。THSD7A 是跨膜糖蛋白, 包括胞外段、跨膜结构域以及胞内段, THSD7A 的致病抗原表位目前尚不明确。抗 THSD7A 抗体与足细胞 THSD7A 抗原结合, 可引起足细胞骨架重排和局部黏附信号活化, 损伤足细胞, 诱导蛋白尿和 IMN 的发生。血清抗 THSD7A 抗体滴度高的患者预后较差, 且该抗体与疾病活动性相关, 可能在 THSD7A 抗体阳性 MN 患者疾病进展中发挥重要致病作用[15] [16]。总的来说, 虽然 THSD7A 与 PLA2R 相比不是一种常见的 IMN 抗原, 但 THSD7A 相关 MN 的恶性肿瘤发生率显著增加, 有大约 20% THSD7A 阳性的 MN 患者在诊断 MN 后发现恶性肿瘤[14] [16]。

2.3. 其他靶抗原类型

在一些研究中也发现了其他新的 MN 靶抗原类型, 比如外泌素 1/外泌素 2 (exostosin, EXT1/EXT2)、神经表皮生长因子样 1 蛋白(neural epidermal growth factor-like 1 protein, NELL-1)以及神经细胞粘附分子(Neural Cell Adhesion Molecule 1, NCAM-1)及足细胞胞质抗原[17]。Tiffany Caza 等[18]在一项纳入 101 例膜性肾病的患者研究中, 发现只有 2 例原发性膜性肾病 NCAM-1 抗原阳性。上述靶抗原多见于继发性自身免疫性肾病比如膜性狼疮肾炎及肿瘤相关性膜性肾病中, 在 IMN 较为罕见, 还有待进一步探索与发现。

2.4. 其他因素

近年来, 环境因素致 IMN 发生发展引起了众多学者的关注。机体长期暴露于吸烟和空气污染等外界环境中, 首先诱发肺部出现炎症, 致机体发生氧化应激和炎症反应, 最终导致 MN 的发生发展[19]。吸烟可致 MN 患者肾功能恶化已被证实, 因此戒烟可延缓疾病进展[20]。另有资料显示, 在中国 IMN 发生率逐年增加, 与 PM2.5 的变化有关。侯凡凡院士团队研究发现, 长期暴露于 PM2.5 与 IMN 的发生密切相关, 在 PM2.5 高于 70 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ 的地区, 其浓度每增加 10 $\mu\text{g}/\text{m}^3$, IMN 发病率增加 14% [21]。其机制可能是 PM2.5 在肺部诱发机体产生抗 PLA2R1 抗体, 该抗体随血液流入肾脏, 发生免疫反应致 MN 发生[22]。未来我们可以通过建立动物模型来探讨具体的发病机制及肺在 MN 发生发展中的作用。

3. 治疗进展

IMN 常规治疗包括非免疫抑制治疗和免疫抑制治疗, 所有 IMN 患者伴蛋白尿均应接受最佳的支持治疗, 主要包括控制血压、降低尿蛋白, 纠正脂代谢紊乱, ACEI 或 ARB 的使用等[23]; 蛋白尿 < 3.5 g/d, 血清白蛋白 > 30 g/l, eGFR > 60 ml/min/1.73m², 无需免疫抑制治疗。当存在至少一个导致疾病进展的危险因素或发生了严重并发症(如 AKI、感染、血栓栓塞事件)时, 应考虑免疫抑制治疗[24], 免疫抑制治疗

包括糖皮质激素、烷化剂(包括环磷酰胺、苯丁酸氮芥)、钙调神经磷酸酶抑制剂(包括环孢素 A、他克莫司)等。

3.1. 利妥昔单抗的作用机制

随着 IMN 的相关抗原逐渐被发现, 足以表明 IMN 是一种以足细胞为靶点的自身免疫病。产生自身抗体的 B 细胞在 MN 中的致病作用逐渐被认知, 针对 B 细胞靶向疗法治疗自身免疫性肾病的目的是清除导致产生致病性自身抗体的 B 细胞克隆。自身抗体不仅能造成组织病理变化, 而且还可能通过恶性循环自发扩增, 这一过程无需 T 细胞参与, 属于自身反应的自续性恶性循环。B 细胞耗竭疗法的核心理念就是打断这种循环, 恢复免疫耐受, 通过短期 B 细胞耗竭的治疗达到疾病持久缓解的目的。

B 细胞的抗原呈递, 以及细胞因子介导的基质细胞和辅助细胞相互作用可潜在激活自身反应性 T 细胞, 在获得 T 细胞的帮助时, B 细胞能高效呈递可溶性抗原, 结合至抗原受体(表面免疫球蛋白)上。由于 B 细胞活化因子(B-cell activating factor, BAFF)和持续活化的 Th 细胞产生 B 细胞支持因子, 产自身抗体的 B 细胞/浆细胞的激活和成熟会持续更长时间。自身反应的 B 细胞克隆可产生 PLA2R 抗体和抗 THSD7A 抗体, 以及其他对抗足细胞的抗体。B 细胞成熟后在细胞表面形成多种标志物, 成为特异性单克隆抗体靶点。抗 CD20 单克隆抗体能结合并杀死表达 CD20 的 B 细胞(包括前 B 细胞、未成熟 B 细胞、成熟 B 细胞和活化 B 细胞)。另外, 利用单克隆抗体阻断 B 细胞族谱上的各个环节, 最终使得产生抗 PLA2R 抗体、抗 THSD7A 抗体的 B 细胞、浆细胞、凋亡, 循环中抗 PLA2R、THSD7A 抗体水平下降, 从而使膜性肾病缓解。

利妥昔单抗是一种人鼠嵌合型抗 CD20 单克隆抗体, 由人 IgG1 抗体恒定区 Fc 片段与鼠抗 CD20 单抗可变区 Fab 段构成。B 细胞谱系的淋巴细胞经历一个有序地发育过程, CD20 是一种 B 淋巴细胞特异性分子, 在前 B 细胞阶段开始表达于表面, 随着 B 细胞分化为浆细胞, CD20 在细胞表面的表达消失。RTX 主要通过: 阻断 FcR- γ 介导的抗体依赖的细胞毒性作用、补体依赖的细胞毒作用、抗体依赖的细胞吞噬作用或直接诱导凋亡减少 B 细胞生成[25]等作用机制特异性地抑制 B 淋巴细胞增殖及活化, 进而减少抗体的生成, 达到治疗 IMN 的作用[26]。有研究表明, RTX 治疗 IMN 的缓解率达 60%~80%, 且安全性较高。

3.2. 利妥昔单抗与其他传统免疫抑制剂比较

GEMRITUX 实验[2]将经过 6 个月的非免疫抑制抗蛋白尿治疗(NIAT)后的膜性肾病患者, 随机分配到 NIAT-RTX 组(第 1 天和第 8 天 375 mg/m² 静脉注射)和单药 NIAT 组, 在治疗 6 个月后, 蛋白尿的完全缓解或部分缓解无显著差异。然而, 在延长的随访, NIAT-利妥昔单抗组缓解率明显高于 NIAT 单独组。此外, NIAT-利妥昔单抗和 NIAT 组在第 3 个月时 PLA2R 抗体耗尽率分别为 56.0%和 4.3%。试验表明, 血清白蛋白和 PLA2R-Ab 水平是 NIAT-RTX 疗效的早期标志, 在 NIAT 中添加利妥昔单抗对安全性没有影响。

RI-CYCLO 试验[27]将 RTX (1 g 方案)与糖皮质激素和环磷酰胺治疗膜性肾病进行了对比。在随访 12 个月和 24 个月时观察两者的完全缓解及部分缓解, 这项试验没有发现利妥昔单抗与糖皮质激素 - 环磷酰胺方案相比有更大的益处或更小的危害, 但在 12 个月的完全缓解率方面, 利妥昔单抗治疗的患者明显低于环磷酰胺和皮质类固醇治疗的患者(13% vs 34%)。另在 STARMEN 试验中[28]表明, 尽管他克莫司(6 个月)和利妥昔单抗(单剂量 375 mg/m²)的序贯治疗在诱导缓解方面不如环磷酰胺和泼尼松龙联合治疗(24 个月时 84%对 58%), 但单剂量利妥昔单抗可以防止他克莫司停药后的复发。

刘纯玲等[29]选取了 149 例 MN 研究对象进行对比研究, 利妥昔单抗组(375 mg/m², 静脉滴注, 1 d、

7 d 两次给药)和他克莫司组(起始剂量 $0.03\sim 0.05\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$, 早、晚餐前 1 h 服用, 间隔 12 h)皆给予了小剂量糖皮质激素治疗($0.25\sim 0.5\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$)。治疗 12 个月, 得出结论: 利妥昔单抗与他克莫司均能有效缓解特发性膜性肾病, 降低蛋白尿, 但与他克莫司比较, 利妥昔单抗具有不良反应低、复发率低、更经济便利的优点。

紧接着又有学者就 RTX 与环孢素进行了对比研究, MENTOR 试验[30]比较了 RTX (两次注射, 每次 1 g, 间隔 14 天)和环孢素 A(开始剂量为 $3.5\text{ mg}/\text{kg}\cdot\text{d}$, 持续 12 个月)治疗 MN 的随机对照试验。本研究指出利妥昔单抗在诱导 12 个月的蛋白尿完全或部分缓解方面不劣于环孢素, 在维持蛋白尿缓解至 24 个月方面优于环孢素。

综上所述, 国内外学者进行了多项研究, 将 RTX 与 NIAT、糖皮质激素和环磷酰胺、他克莫司及环孢素等药物用于 MN 的疗效进行对比, 实验结果各异, 我们不能断言 RTX 优于临床常用的其他治疗方法。但是有可靠的证据支持使用利妥昔单抗作为诱导治疗, 大约三分之二的患者在不需要同时使用皮质类固醇治疗的情况下获得缓解。且之前的 CNI 疗程并不能提高利妥昔单抗诱导缓解的疗效, 尽管目前仍缺乏利妥昔单抗与经典周期治疗之间的直接比较。

3.3. RTX 剂量

根据 2021 KDIGO 指南[31]推荐, 目前主要用于临床的 RTX 剂量为: ① RTX 静脉注射, 每次 $375\text{ mg}/\text{m}^2$, 1 周 1 次, 连续 4 周为 1 个疗程; ② RTX 静脉注射, $1\text{ g}/\text{次}$, 间隔 2 周使用, 共计使用 2 次为 1 个疗程; 对上述两种使用方法, 于治疗后第 6 个月时根据患者 B 细胞回升程度、抗 PLA2R 抗体水平、临床缓解情况决定是否再注射 1 次, 其后每半年左右重复评估是否再注射 1 次。Remuzzi 等首次将 RTX 用于治疗 IMN 患者, 研究共选取 8 例持续 NS 的 IMN 患者, 予 RTX $375\text{ mg}/\text{m}^2$ 1 次/周, 连续 4 周(标准四剂量)。在第 20 周患者平均蛋白尿水平较治疗前下降 70%, 血清白蛋白升高 31%。其中 3 例患者出现输注相关反应, 经观察或激素治疗后缓解。鉴于 RTX 治疗 IMN 的短期风险与获益情况优于传统免疫抑制药物, 各国学者展开了一系列研究。

Ruggenenti 等[32]报道了首个大规模前瞻性研究, 选取 100 例持续 NS 的 IMN 患者(包括 32 例使用其他免疫抑制剂治疗失败的患者), 2005 年 10 月前予标准四剂量方案, 2005 年 10 月后予 B 细胞滴定方案: 第 1 天予 RTX $375\text{ mg}/\text{m}^2$, 1 周后监测外周血 CD20 阳性 B 细胞数量, 若大于 $5\text{ 个}/\text{mm}^3$, 再次予 RTX $375\text{ mg}/\text{m}^2$ 。分析发现后者效果不差于前者, 但费用降低, 不良反应减少, 且使用 RTX 前有无使用其他免疫抑制治疗者缓解率差异无统计学意义。

袁仲飞等[33]纳入了 32 例难治性 IMN 且 PLA2R 抗体阳性病例, 接受低剂量 RTX 治疗(每周 1 次, $100\text{ mg}/\text{次}$, 共 4 次)方案, 收集随访 1 年的临床资料。低剂量 RTX 治疗难治性 IMN 总体有效率为 87.5%, 且能显著降低 CD19+B 细胞、血清总 IgG 及抗 PLA2R 抗体水平($P < 0.05$), 病情缓解程度与抗 PLA2R 抗体水平密切相关。同时徐潇漪等[34]也探讨了小剂量利妥昔单抗($0.2\sim 1.0\text{ g}$, 累积剂量为 1.0 g)对特发性膜性肾病的治疗效果及其影响治疗效果的因素, 结果显示, RTX 无论作为初始治疗抑或免疫抑制治疗效果欠佳时的治疗药物, 对 IMN 均能获得较好疗效, 初始就选择使用 RTX 更有利于疾病缓解。

低剂量的利妥昔单抗是否在同等疗效的情况下更安全、更经济, 目前仍有争论。在最近的一项对膜性肾病患者的回顾性分析比较了 2 周 1 g 利妥昔单抗(Nice 方案)和 $375\text{ mg}/\text{m}^2/\text{周}$ (GEMRITUX 方案)的治疗方案。Nice 队列更有效, 6 个月的缓解率更高($64\%\text{vs}30\%$), 中位缓解时间更短(3 个月 vs 9 个月), 利妥昔单抗循环水平更高($3.3\text{ mg}/\text{l}$ vs $0.0\text{ mg}/\text{l}$), 第 3 个月 CD19 计数更低(0.0 vs 16.5)。以及 6 个月时 PLA2R Ab 水平降低(0.0 vs 8.3) [35]。此外, 研究发现在治疗 3 个月时, NICE 方案中患者血液残存的 RTX 水平较高($P < 0.010$), 提示 RTX 疗效呈现剂量依赖性。因此, 本研究提出更高剂量的 RTX 有利于促进 IMN 的缓

解。类似的, 一项多中心前瞻性研究[36]评估了临床实践中低剂量利妥昔单抗(RTX)治疗 IMN 患者的有效性和安全性。375 mg/m²的低剂量方案给予利妥昔单抗 1 次(18 名患者)或 2 次(16 名患者)治疗 12 个月和 24 个月时的缓解率均低于 50%。所有患者在利妥昔单抗第一次输注后 2 周内观察到 B 细胞完全耗尽, 但在随访期间, B 细胞水平和 PLA2R 抗体滴度的评估均缺失, 这妨碍了两种方案之间的直接比较[37]。此外, 基线时 PLA2R 抗体滴度高的患者反应率较低, 因此可能受益于较高剂量的利妥昔单抗。

3.4. RTX 的不足及治疗新方向

研究表明有 23%至 43%接受利妥昔单抗治疗的患者在随访期间产生抗利妥昔单抗抗体, 这些患者的蛋白尿停止减少或者增加, 且在使用 RTX 治疗后 2 年内出现更多复发, 抗 RTX 抗体可导致更快的 B 细胞重建和更高的复发率。其原因可能与 RTX 可耗竭外周 B 细胞, 但保留了浆细胞和组织中很少的 B 细胞有关, 且 RTX 作用于 B 细胞, 抑制了 IMN 的起病源头, 但致病通路下游的一系列因子仍被激活, 因此导致 RTX 起效作用慢。因此, IMN 治疗的新方向仍在不断进展。新的针对 CD20 的单克隆抗体为 MN 的治疗提供了新方向, 包括 Obinutuzumab、Ofatumumab 等。

Obinutuzumab 是一种人源化的 II 型抗 CD20 单克隆抗体, 它与 RTX 的作用机制相似, 但有不同的结合位点及更大的抗原表位。KLOMJIT 等[38]及 SETHI 等[39]对 MN 或 RTX 治疗后未能缓解的 MN 患者使用 Obinutuzumab 后, 使用患者均完全或部分缓解率前景可观。该抗体在使用 6 个月时缓解率大于 RTX, 且在后期不需要额外的维持剂量, 虽然目前关于此类研究较少, 但 Obinutuzumab 治疗 MN 患者的有效性和安全性值得肯定, 对于 RTX 耐药或致敏的患者, Obinutuzumab 是一种很有效的替代疗法, 也可能是治疗 MN 的一线药物, 需要更多的前瞻性研究来证实。

Ofatumumab 是一种全人源化单克隆抗体, 靶向作用于 B 细胞表面 CD20 分子的一个抗原表位。由于其抗原结合位点由 deep pocket 与富含疏水残基的表位相互作用组成, 因此有望比其他单克隆抗体更有效。为了克服 RTX 的免疫原性并改善 B 细胞的消耗, BOYER 等[40]对 3 例抗 RTX 抗体阳性的患者使用 ofatumumab 治疗 3 个月后出现缓解, 且其中两例患者的抗 RTX 抗体消失, 上述研究为 RTX 治疗 MN 的疗效提供了新的检测指标, 同时也为 MN 的治疗提供了新方向, 但需要更多研究提供循证医学证据。

4. 安全性

烷基化剂除了增加感染风险外, 还有潜在的致命毒副作用, 包括贫血、白细胞减少、血小板减少、感染、恶心、厌食、膀胱粘膜刺激伴血尿、肝功能异常、脱发、不孕、恶性肿瘤、骨髓发育不良等。CNI 表现出广泛的副作用比如肾毒性、糖尿病、毛发生长、牙龈增生、高血压、功能障碍及神经毒性等[41], 且 CNI 相关的肾毒性是最相关的治疗限制因素[42]。

在多项研究中表明利妥昔单抗用于 IMN 的不良反应与免疫抑制剂相比无明显差异。其不良反应主要是输液反应, 多表现为首次输液后出现咽喉部不适、颜面潮红、寒战发热、皮疹等, 治疗前可给予激素或抗组胺等药物预防, 减少不良反应的发生[2]。其他的副作用包括进行性多灶性白质脑病、乙型肝炎再激活在内的罕见但严重的不良事件。其中关于利妥昔单抗诱导乙型肝炎被认为是乙肝再激活(HBVr)的高风险。HBVr 通常见于 HBsAg 和抗 HBc 阳性的人, 但也发生在乙肝表面抗原(HBsAg)阴性和乙肝核心抗体(anti-HBc)阳性的患者中, 因此建议患者进行 RTX 治疗前进行肝炎病毒筛查[43], 并且建议在使用利妥昔单抗或基线 HBV DNA 水平 > 2000 IU 的情况下, 继续使用预防性抗病毒治疗(核苷类似物药物如拉米夫定、替诺福韦等), 直到免疫抑制药物治疗停止后 6 个月或更长的时间[44] [45]。另外利妥昔单抗诱导肺结核再活化的风险也值得关注, 有研究报道利妥昔单抗在用于类风湿性关节炎的治疗中, 在 LTBI (潜伏性结核感染)患者中, 重新激活的风险较低[46]。但是 Parikh 等人在印度报道了两例利妥昔单抗诱导

的结核病患者在系统性红斑狼疮和皮炎采用利妥昔单抗治疗的情况下重新激活结核病。同样, 也有学者报道了一例诊断为淋巴瘤的患者, 既往感染过结核病, 使用利妥昔单抗治疗 1 年后出现了结核病的症状[47]。但 RTX 诱导结核再活化的风险在膜性肾病中的报道及研究尚需更多的数据支持。

5. 总结与展望

RTX 作为新兴生物制剂, 已逐渐用 IMN 治疗, 目前多项小样本研究已经证实 RTX 单药治疗 IMN 的有效性及安全性, 并发现 RTX 在降低抗 PLA2R 抗体滴度和提高抗 PLA2R 抗体转阴率方面优于其他免疫抑制剂。同时有学者提出将 RTX 作为 IMN 的初始治疗方案, 可有效提高 IMN 的缓解率。2021 年 KDIGO 指南指出, RTX 应作为中高风险 IMN 患者的初始治疗方案, 同时 RTX 也被推荐作为首次复发或治疗 6 个月后抗 PLA2R 抗体未转阴患者的治疗选择[31]。在不久的将来, 在 IMN 的治疗药物方面可能会取得实质性进展, 其他 CD20 靶向的人源化抗体(ofatumumab, obinutuzumab)现已上市, 它们诱导长时间的 B 细胞耗尽, 免疫风险非常低, 目前主要用于利妥昔单抗出现血清病的患者及难治性或多次复发的 MN 患者, 但还需要进一步的研究[38] [48]。未来的研究应确定适合患者的最佳剂量和方案, 并整合免疫治疗领域的新进展, 包括新的 CD20 抗体、belimumab、抗浆细胞治疗和抗补体治疗。

参考文献

- [1] Hayashi, N., Okada, K., Matsui, Y., *et al.* (2018) Glomerular Mannose-Binding Lectin Deposition in Intrinsic Antigen-Related Membranous Nephropathy. *Nephrology Dialysis Transplantation*, **33**, 832-840. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfx235>
- [2] Dahan, K., Debiec, H., Plaisier, E., *et al.* (2017) Rituximab for Severe Membranous Nephropathy: A 6-Month Trial with Extended Follow-up. *Journal of the American Society of Nephrology*, **28**, 348-358. <https://doi.org/10.1681/ASN.2016040449>
- [3] Luo, W., Oлару, F., Miner, J.H., *et al.* (2018) Alternative Pathway Is Essential for Glomerular Complement Activation and Proteinuria in a Mouse Model of Membranous Nephropathy. *Frontiers in Immunology*, **9**, Article 1433. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.01433>
- [4] Zhang, M.-F., Huang, J., Zhang, Y.-M., *et al.* (2019) Complement Activation Products in the Circulation and Urine of Primary Membranous Nephropathy. *BMC Nephrology*, **20**, Article 313. <https://doi.org/10.1186/s12882-019-1509-5>
- [5] Nangaku, M., Shankland, S.J. and Couser, W.G. (2005) Cellular Response to Injury in Membranous Nephropathy. *Journal of the American Society of Nephrology*, **16**, 1195-1204. <https://doi.org/10.1681/ASN.2004121098>
- [6] Beck Jr., L.H., Bonegio, R.G., Lambeau, G., *et al.* (2009) M-Type Phospholipase A₂ Receptor as Target Antigen in Idiopathic Membranous Nephropathy. *New England Journal of Medicine*, **361**, 11-21. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0810457>
- [7] Pan, Y., Wan, J., Liu, Y., *et al.* (2014) SPLA2 IB Induces Human Podocyte Apoptosis via the M-Type Phospholipase A₂ Receptor. *Scientific Reports*, **4**, Article No. 6660. <https://doi.org/10.1038/srep06660>
- [8] Maifata, S.M., Hod, R., Zakaria, F. and Ghani, F.A. (2020) Role of Serum and Urine Biomarkers (PLA₂R and THSD7A) in Diagnosis, Monitoring and Prognostication of Primary Membranous Glomerulonephritis. *Biomolecules*, **10**, Article No. 319. <https://doi.org/10.3390/biom10020319>
- [9] Kao, L., Lam, V., Waldman, M., Glasscock, R.J. and Zhu, Q. (2015) Identification of the Immunodominant Epitope Region in Phospholipase A₂ Receptor-Mediating Autoantibody Binding in Idiopathic Membranous Nephropathy. *Journal of the American Society of Nephrology*, **26**, 291-301. <https://doi.org/10.1681/ASN.2013121315>
- [10] Fresquet, M., Jowitt, T.A., Gummadova, J., *et al.* (2015) Identification of a Major Epitope Recognized by PLA2R Autoantibodies in Primary Membranous Nephropathy. *Journal of the American Society of Nephrology*, **26**, 302-313. <https://doi.org/10.1681/ASN.2014050502>
- [11] Seitz-Polski, B., Dolla, G., Payré, C., *et al.* (2016) Epitope Spreading of Autoantibody Response to PLA2R Associates with Poor Prognosis in Membranous Nephropathy. *Journal of the American Society of Nephrology*, **27**, 1517-1533. <https://doi.org/10.1681/ASN.2014111061>
- [12] Seitz-Polski, B., Debiec, H., Rousseau, A., *et al.* (2018) Phospholipase A₂ Receptor 1 Epitope Spreading at Baseline Predicts Reduced Likelihood of Remission of Membranous Nephropathy. *Journal of the American Society of Nephrology*, **29**, 401-408. <https://doi.org/10.1681/ASN.2017070734>

- [13] Tomas, N.M., Beck Jr., L.H., Meyer-Schwesinger, C., *et al.* (2014) Thrombospondin Type-1 Domain-Containing 7A in Idiopathic Membranous Nephropathy. *New England Journal of Medicine*, **371**, 2277-2287. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1409354>
- [14] Zaghrini, C., Seitz-Polski, B., Justino, J., *et al.* (2019) Novel ELISA for Thrombospondin Type 1 Domain-Containing 7A Autoantibodies in Membranous Nephropathy. *Kidney International*, **95**, 666-679. <https://doi.org/10.1016/j.kint.2018.10.024>
- [15] Weinmann-Menke, J., Holtz, S., Sollinger, D., *et al.* (2019) Treatment of Membranous Nephropathy in Patients with THSD7A Antibodies Using Immunoabsorption. *American Journal of Kidney Diseases*, **74**, 849-852. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2019.05.021>
- [16] Hoxha, E., Beck Jr., L.H., Wiech, T., *et al.* (2017) An Indirect Immunofluorescence Method Facilitates Detection of Thrombospondin Type 1 Domain-Containing 7A-Specific Antibodies in Membranous Nephropathy. *Journal of the American Society of Nephrology*, **28**, 520-531. <https://doi.org/10.1681/ASN.2016010050>
- [17] Gu, Y., Xu, H. and Tang, D. (2021) Mechanisms of Primary Membranous Nephropathy. *Biomolecules*, **11**, Article No. 513. <https://doi.org/10.3390/biom11040513>
- [18] Caza, T.N., Hassen, S.I., Kuperman, M., *et al.* (2021) Neural Cell Adhesion Molecule 1 Is A Novel Autoantigen in Membranous Lupus Nephritis. *Kidney International*, **100**, 171-181. <https://doi.org/10.1016/j.kint.2020.09.016>
- [19] van de Logt, A.E., Fresquet, M., Wetzels, J.F. and Brenchley, P. (2019) The Anti-PLA2R Antibody in Membranous Nephropathy: What We Know and What Remains a Decade After Its Discovery. *Kidney International*, **96**, 1292-1302. <https://doi.org/10.1016/j.kint.2019.07.014>
- [20] 栾如梅, 郑倩, 慈鑫, 卢雪红. 吸烟对特发性膜性肾病患者肾功能及病理变化的影响[J]. 临床肾脏病杂志, 2020, 20(3): 198-202.
- [21] Xu, X., Wang, G., Chen, N., *et al.* (2016) Long-Term Exposure to Air Pollution and Increased Risk of Membranous Nephropathy in China. *Journal of the American Society of Nephrology*, **27**, 3739-3746. <https://doi.org/10.1681/ASN.2016010093>
- [22] Liu, W., Gao, C., Dai, H., *et al.* (2019) Immunological Pathogenesis of Membranous Nephropathy: Focus on PLA2R1 and Its Role. *Frontiers in Immunology*, **10**, Article 1809. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.01809>
- [23] 王涛, 李婷婷, 杨洪娟. 利妥昔单抗治疗特发性膜性肾病的进展[J]. 中华肾病研究电子杂志, 2017, 6(5): 228-232.
- [24] Rovin, B.H., Adler, S.G., Barratt, J., *et al.* (2021) Executive Summary of the KDIGO 2021 Guideline for the Management of Glomerular Diseases. *Kidney International*, **100**, 753-779. <https://doi.org/10.1016/j.kint.2021.05.015>
- [25] Salles, G., Barrett, M., Foà, R., *et al.* (2017) Rituximab in B-Cell Hematologic Malignancies: A Review of 20 Years of Clinical Experience. *Advances in Therapy*, **34**, 2232-2273. <https://doi.org/10.1007/s12325-017-0612-x>
- [26] 陈楠. 生物制剂在肾脏疾病中的应用进展[J]. 现代实用医学, 2020, 32(12): 1446-1448.
- [27] Scolari, F., Delbarba, E., Santoro, D., *et al.* (2021) Rituximab or Cyclophosphamide in the Treatment of Membranous Nephropathy: The RI-CYCLO Randomized Trial. *Journal of the American Society of Nephrology*, **32**, 972-982. <https://doi.org/10.1681/ASN.2020071091>
- [28] Fernández-Juárez, G., Rojas-Rivera, J., van de Logt, A.-E., *et al.* (2021) The STARMEN Trial Indicates That Alternating Treatment with Corticosteroids and Cyclophosphamide Is Superior to Sequential Treatment with Tacrolimus and Rituximab in Primary Membranous Nephropathy. *Kidney International*, **99**, 986-998. <https://doi.org/10.1016/j.kint.2020.10.014>
- [29] 刘纯玲, 王述蕾, 耿晓东, 等. 利妥昔单抗或他克莫司联合糖皮质激素治疗特发性膜性肾病的疗效比较[J]. 临床肾脏病杂志, 2019, 19(6): 421-425.
- [30] Fervenza, F.C., Appel, G.B., Barbour, S.J., *et al.* (2019) Rituximab or Cyclosporine in the Treatment of Membranous Nephropathy. *New England Journal of Medicine*, **381**, 36-46. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1814427>
- [31] Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Glomerular Diseases Work Group (2021) KDIGO 2021 Clinical Practice Guideline for the Management of Glomerular Diseases. *Kidney International*, **100**, S1-S276. <https://doi.org/10.1016/j.kint.2021.05.021>
- [32] Ruggenti, P., Cravedi, P., Chianca, A., *et al.* (2012) Rituximab in Idiopathic Membranous Nephropathy. *Journal of the American Society of Nephrology*, **23**, 1416-1425. <https://doi.org/10.1681/ASN.2012020181>
- [33] 袁仲飞, 刘先燕, 何剑. 低剂量利妥昔单抗治疗难治性特发性膜性肾病的临床疗效分析[J]. 临床肾脏病杂志, 2021, 21(3): 215-219.
- [34] 徐潇漪, 王国勤, 程虹, 等. 小剂量利妥昔单抗治疗特发性膜性肾病的疗效及其影响因素[J]. 首都医科大学学报, 2022, 43(5): 680-686.

- [35] Seitz-Polski, B., Dahan, K., Debiec, H., *et al.* (2019) High-Dose Rituximab and Early Remission in PLA2R1-Related Membranous Nephropathy. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*, **14**, 1173-1182. <https://doi.org/10.2215/CJN.11791018>
- [36] Moroni, G., Depetri, F., Del Vecchio, L., *et al.* (2017) Low-Dose Rituximab Is Poorly Effective in Patients with Primary Membranous Nephropathy. *Nephrology Dialysis Transplantation*, **32**, 1691-1696. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfw251>
- [37] Cravedi, P. (2017) Rituximab in Membranous Nephropathy: Not All Studies Are Created Equal. *Nephron*, **135**, 46-50. <https://doi.org/10.1159/000450659>
- [38] Klomjit, N., Fervenza, F.C. and Zand, L. (2020) Successful Treatment of Patients with Refractory PLA₂R-Associated Membranous Nephropathy with Obinutuzumab: A Report of 3 Cases. *American Journal of Kidney Diseases*, **76**, 883-888. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2020.02.444>
- [39] Sethi, S., Kumar, S., Lim, K. and Jordan, S.C. (2020) Obinutuzumab Is Effective for the Treatment of Refractory Membranous Nephropathy. *Kidney International Reports*, **5**, 1515-1518. <https://doi.org/10.1016/j.ekir.2020.06.030>
- [40] Boyer-Suavet, S., Andreani, M., Lateb, M., *et al.* (2019) Neutralizing Anti-Rituximab Antibodies and Relapse in Membranous Nephropathy Treated with Rituximab. *Frontiers in Immunology*, **10**, Article 3069. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.03069>
- [41] Ronco, P., Beck, L., Debiec, H., *et al.* (2021) Membranous Nephropathy. *Nature Reviews Disease Primers*, **7**, Article No. 69. <https://doi.org/10.1038/s41572-021-00303-z>
- [42] Jefferson, J.A. (2018) Complications of Immunosuppression in Glomerular Disease. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*, **13**, 1264-1275. <https://doi.org/10.2215/CJN.01920218>
- [43] Focosi, D., Tuccori, M. and Maggi, F. (2019) Progressive Multifocal Leukoencephalopathy and Anti-CD20 Monoclonal Antibodies: What Do We Know after 20 Years of Rituximab. *Reviews in Medical Virology*, **29**, e2077. <https://doi.org/10.1002/rmv.2077>
- [44] European Association for the Study of the Liver (2012) EASL Clinical Practice Guidelines: Management of Chronic Hepatitis B Virus Infection. *Journal of Hepatology*, **57**, 167-185. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2012.02.010>
- [45] Liaw, Y.-F., Kao, J.-H., Piratvisuth, T., *et al.* (2012) Asian-Pacific Consensus Statement on the Management of Chronic Hepatitis B: A 2012 Update. *Hepatology International*, **6**, 531-561. <https://doi.org/10.1007/s12072-012-9365-4>
- [46] Alkadi, A., Alduaiji, N. and Alrehaily, A. (2017) Risk of Tuberculosis Reactivation with Rituximab Therapy. *International Journal of Health Sciences*, **11**, 41-44.
- [47] Sohal, R., Sohal, S., Wazir, A. and Lee, M. (2020) Rituximab-Associated Reactivation of Tuberculosis. *American Journal of Therapeutics*, **29**, e113-e115. <https://doi.org/10.1097/MJT.0000000000001257>
- [48] Podestà, M.A., Ruggiero, B., Remuzzi, G., Remuzzi, G. and Ruggenti, P. (2020) Ofatumumab for Multirelapsing Membranous Nephropathy Complicated by Rituximab-Induced Serum-Sickness. *BMJ Case Reports*, **13**, e232896. <https://doi.org/10.1136/bcr-2019-232896>