

# 利妥昔单抗用于特发性膜性肾病治疗的研究进展

杨照玉<sup>1\*</sup>, 王志奎<sup>2#</sup>, 王加如<sup>1</sup>, 张宏涛<sup>3</sup>, 张静静<sup>3</sup>, 籍文捷<sup>2</sup>, 杨雨<sup>2</sup>, 翟文娟<sup>2</sup>, 李欣绪<sup>1</sup>

<sup>1</sup>山东第一医科大学(山东省医学科学院), 山东 济南

<sup>2</sup>临沂市人民医院, 山东 临沂

<sup>3</sup>锦州医科大学, 临沂市人民医院研究生培养基地, 山东 临沂

收稿日期: 2023年1月8日; 录用日期: 2023年1月28日; 发布日期: 2023年2月9日

## 摘要

利妥昔单抗(rituximab, RTX)是一种针对表达于B淋巴细胞上的CD20的人/鼠嵌合单克隆抗体, 最初用于治疗淋巴瘤, 但越来越多地用于治疗自身免疫性疾病。膜性肾病(membranous nephropathy, MN)是成人肾病综合征的常见病因, 在大多数患者中, 磷脂酶A2受体(phospholipase A2 receptor, PLA2R)作为靶抗原的鉴定显著改变了MN的治疗, 并为B细胞耗竭剂(如RTX)提供了基本原理。RTX现在被认为是MN的一线治疗选择, 特别是对于肾功能恶化的中度和高度风险的患者。其治疗特发性膜性肾病(idiopathic membranous nephropathy, IMN)的经验已近20年。在这篇综述中, 我们概述了目前的文献中RTX治疗特发性膜性肾病的相关研究进展。

## 关键词

利妥昔单抗, 特发性膜性肾病, 抗磷脂酶A2受体抗体, 研究进展

# Research Progress of Rituximab in the Treatment of Idiopathic Membranous Nephropathy

Zhaoyu Yang<sup>1\*</sup>, Zhikui Wang<sup>2#</sup>, Jiaru Wang<sup>1</sup>, Hongtao Zhang<sup>3</sup>, Jingjing Zhang<sup>3</sup>, Wenjie Ji<sup>2</sup>, Yu Yang<sup>2</sup>, Wenjuan Zhai<sup>2</sup>, Xinxu Li<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Shandong First Medical University (Shandong Academy of Medical Sciences), Jinan Shandong

<sup>2</sup>Linyi People's Hospital, Linyi Shandong

\*第一作者。

#通讯作者。

文章引用: 杨照玉, 王志奎, 王加如, 张宏涛, 张静静, 籍文捷, 杨雨, 翟文娟, 李欣绪. 利妥昔单抗用于特发性膜性肾病治疗的研究进展[J]. 临床医学进展, 2023, 13(2): 1517-1529. DOI: 10.12677/acm.2023.132210

<sup>3</sup>Graduate Training Base of Linyi People's Hospital, Jinzhou Medical University, Linyi Shandong

Received: Jan. 8<sup>th</sup>, 2023; accepted: Jan. 28<sup>th</sup>, 2023; published: Feb. 9<sup>th</sup>, 2023

## Abstract

Rituximab (RTX) is a human/mouse chimeric monoclonal antibody targeting CD20 expressed on B lymphocytes. It was initially used to treat lymphoma, but increasingly used to treat autoimmune diseases. Membrane nephropathy (membranous nephropathy, MN) is a common cause of adult nephrotic syndrome. In most patients, the identification of phospholipase A2 receptor (PLA2R) as a target antigen has significantly changed the treatment of MN and provided a basic rationale for B cell depletion agents (such as RTX). RTX is now considered as a first-line treatment option for MN, especially for patients with moderate and high risk of renal function deterioration. Its experience in treating idiopathic membranous nephropathy (IMN) has been nearly 20 years. In this review, we reviewed the current literature on RTX in the treatment of idiopathic membranous nephropathy.

## Keywords

Rituximab, Idiopathic Membranous Nephropathy, Anti-PLA2 Rantibodies, Advances

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(membranous nephropathy, MN)是一种非炎症介导的自身免疫性疾病,其特点是由自身抗体形成的免疫复合物在肾小球基底膜上沉积,引起肾小球基底膜增厚、僵硬,甚至引起成人肾脏疾病,是肾小球疾病的一种[1],是成人肾病综合征的常见病因[2]。原发性膜性肾病(primary membranous nephropathy, PMN),俗称特发性膜性肾病(idiopathic membranous nephropathy, IMN),是一种发病机制尚不明确的 MN,是自身免疫性疾病,是成人肾病综合征常见类型之一,以上皮下免疫复合物沉积,及补体介导所引起的蛋白尿为主要特征。

近年来,发现磷脂酶 A2 受体(phospholipase A2 receptor, PLA2R)和 1 型血小板反应蛋白 7A 结构域(thrombospondintype-1 domain-containing7A, THSD7A)是自身抗体的靶抗原之一,也是 IMN 的主要原因。约 70% 的 IMN 患者血清抗 PLA2R 抗体阳性,而约 20% 的阴性患者为 THSD7A 阳性[1]。免疫系统由于免疫耐受障碍而对自身抗原产生抗体反应。虽然抗体来源于 B 淋巴细胞分化的浆细胞,但 T-B 细胞对免疫系统也有很大贡献[3]。特别是,辅助性 T(Th)细胞亚群,包括 Th2、Th17 和滤泡辅助性 T(Tfh)细胞等优势亚群,以及调节性 T(Treg)细胞等劣势亚群,影响了 IMN 的免疫失衡并促进自身免疫反应的发生和发展[3]。

利妥昔单抗(rituximab, RTX)是一种嵌合单克隆抗体,通过人和鼠细胞的基因工程制成,可与 B 淋巴细胞膜上的 CD20 抗原高亲和力结合,阻止 B 淋巴细胞的增殖、分化和发育[4]。在临床实践中,RTX 最初用于治疗非淋巴瘤霍奇金病,然后扩展到自身免疫性疾病[5] [6]。

本文主要对 RTX 在 IMN 中治疗的相关研究进展作一综述。

## 2. 概述

### 2.1. MN

MN 是全球成人肾病综合征(nephrotic syndrome, NS)的常见病因[2], 以白种人和男性为主[7], 大多数患者在 30 至 50 岁之间被诊断[8]。近年来的流行病学调查表明, 我国 MN 的发病率已从 9.8% 上升到 26.8%, 呈现快速增长趋势[9] [10] [11], 已为影响我国居民健康的重要原因之一[1]。根据调查[11], IMN 的发病率正以每年 13% 的速度递增, 这可能与环境污染加剧、代谢性疾病患病率增加等因素有关。其特征是免疫复合物沉积在上皮下间隙, 导致肾小球基底膜[12]增厚。目前普遍认为, 抗体的自身免疫反应和靶抗原, 在细胞上的循环结合, 在细胞和基底膜间隙之间, 形成原位免疫复合物沉积, 导致细胞破坏、基底膜增厚、肾小球滤过、屏障损伤, 以及蛋白尿和低血浆蛋白浓度[3]。

继发原因, 如它继发于慢性感染、全身性疾病、药物暴露或恶性肿瘤, 约占所有 MN 病例的 20%, 其余 80% 的病例被称为原发 MN, 这是本综述的重点。

原发性膜性肾病(primary membranous nephropathy, PMN), 又称特发性膜性肾病(idiopathic membranous nephropathy, IMN), 是一种病因不明, 发病机制仍远未完全阐明的自身免疫性疾病, 由自身抗体攻击足细胞抗原, 导致免疫复合物原位产生。在中国, 最近肾活检病例中 IMN 的频率显著增加[13] [14]。

MN 一般为原发性或特发性, 原发性和继发性 MN 之间的区别可能很困难, 特别是当 MN 先于原始疾病的体征和症状时, 如一些癌症或系统性红斑狼疮病例。

IMN 临床起病隐匿[1], 自然病程多变且不均匀, 这意味着不适合对所有患者进行统一治疗。

从长远来看, 如果不进行治疗, 大约一半的患者, 在 5 到 10 年的时间内, 获得自发缓解, 另一半患者, 持续肾功能进行性丧失, 会发展为终末期肾病(end-stage renal disease, ESRD), 或死于血栓或心血管事件[14]。除肾脏预后外, 包括静脉血栓栓塞和心血管事件在内的几种并发症, 对 MN 患者的发病率和死亡率有重要影响, 因此在疾病管理中需要考虑[7]。

在 IMN 患者中, 烷化剂单独或与类固醇联合使用比保守治疗或单独使用类固醇更有效地缓解肾病综合征, 但可能导致骨髓毒性、感染和癌症。钙调神经磷酸酶抑制剂可改善蛋白尿, 但具有肾毒性。

常规的免疫抑制方案是, 糖皮质激素联合烷化剂, 例如环磷酰胺, 但可引起糖尿病、骨髓抑制、癌症等副作用, 或联合钙调磷酸酶抑制剂, 例如环孢素和他克莫司, 但却不适合肾功能不全的患者。虽这些方案能减少蛋白尿、提高缓解率, 但这些非特异性免疫抑制的治疗也存在着较高复发率的缺陷[15], 大多数患者在停药后复发并且可能变得依赖治疗, 这增加了肾毒性的风险[16]。

目前在 IMN 的病理生理学理解方面已经取得了重大的进展。

1959 年, Heymann 首次描述了这种疾病, 他是 MN 大鼠模型的作者, 实验模型表明, 该疾病是由免疫复合物的原位沉积引起的, 免疫复合物是循环抗体, 与植入在上皮下位置的抗原发生反应而产生的[14]。

2002 年, Debiec 等人发现, 中性内切蛋白酶(neutral endopeptidase, NEP)缺陷母亲的新生儿 MN 是由母体抗 NEP 抗体介导的, 该抗体与婴儿足细胞膜上的 NEP 形成免疫复合物。首次证明, 针对足细胞抗原的抗体可以通过类似于针对海曼肾炎提出的机制在人类中诱发 MN [14]。这是第一个发现的人类足细胞抗原, 它与罕见的新生儿同种免疫 MN 患者亚群有关[17]。这一发现为 2009 年将 M 型磷脂酶 A2 受体(PLA2R)定性为另一种足细胞抗原铺平了道路。

2009 年, Beck 等人[18]发表了一篇开创性论文, 报告了, 近 70% 的成年 IMN 患者, 具有足细胞表达的 PLA2R 的 IgG4 抗体, 1%~5% 的患者, 含有 THSD7A 的抗体[19]。其他报告证实了, 65%~80% 的 MN 患者, 存在抗 PLA2R 抗体[14]。

THSD7A 证明 PLA2R 并不是 MN 中唯一的抗原。针对这些抗原的抗体是致病性的,不仅可以在 PMN 中发现,在与癌症相关的 MN 中也可发现[14]。与 PLA2R 抗体相比,使用 THSD7A 抗体监测疾病的数据较少,但 THSD7A 抗体与 PLA2R 抗体相似,随着免疫抑制治疗趋于下降,并且它们的消失与最终的临床缓解有关。

在发现了针对 PLA2R 和 THSD7A 的抗体后,还发现了其他,包括神经表皮生长因子样 1 蛋白(NELL-1)、信号蛋白(SEMA) 3B、超氧化物歧化酶 2(SOD2)和醛糖还原酶(AR)调节了疾病的发生途径,从而促进了随访和治疗策略的发展[8] [20],但这些新的靶分子的病理生理学基本上是未知的,需要进一步研究。

作为人类适应性免疫系统的关键组成部分,辅助性 T(Th)细胞通过表达 CD4 [3]在免疫反应中起辅助或调节作用。在被抗原和细胞因子刺激之前,CD4 + T 细胞处于初始状态,即幼稚 CD4 + T 细胞受到刺激后,幼稚 T 细胞开始分化成不同的谱系。分化方向受微环境中 T 细胞受体(TCR)信号和特定细胞因子的影响,细胞命运主要由激活的转录因子决定。目前,Th 细胞的 5 个亚群定义相对明确:Th1、Th2、Th17、调节性 T (Treg)细胞和滤泡辅助性 T (Tfh)细胞。MN 是一种主要由自身抗体引起的特殊自身免疫性疾病,虽然抗体是由浆细胞分泌的,但 T-B 细胞在免疫系统也有很大贡献,IMN 中 Th1/Th2、Th17/Treg、Tfh/Tfr 等 Th 细胞亚群的失衡共同塑造了 IMN 的免疫病理状态[3]。

## 2.2. RTX

CD20 是一种相对分子量 33000~35000 的非糖基化的细胞跨膜磷蛋白[4],在发育中的 B 淋巴细胞以及许多 B 淋巴细胞恶性肿瘤的表面上表达,通过参与构成钙离子通道,从而对 B 淋巴细胞的分化、成熟进行调控[21]。CD20 不存在于 pro-B 细胞、造血干细胞、正常浆细胞或其他正常淋巴细胞、循环细胞或组织中。由于成熟的浆细胞和 B 细胞祖细胞不表达这种蛋白质[21],所以在这些中间发育阶段耗尽 B 淋巴细胞通常不会带来永久性副作用,即使在停止抗 CD20 治疗后,机体仍可重建 B 淋巴细胞群[22]。由于 CD20 在其他细胞谱系中的表达有限,因此它在该领域早期,被确定为单克隆抗体治疗的潜在 B 淋巴细胞非霍奇金淋巴瘤靶标[23]。

利妥昔单抗(RTX),又名美罗华,是一种基因工程嵌合鼠/人单克隆免疫球蛋白 G1 抗体,针对 B 淋巴细胞的 CD20 抗原。RTX 与 CD20 的结合,导致 B 淋巴细胞的裂解、循环和组织 B 淋巴细胞的耗尽,持续时间延长,长达 6 至 8 个月。在临床实践中,自 RTX 获得美国食品和药物管理局和欧洲药品管理局的批准[7]上市至今,RTX 在临床中取得了显著的疗效[24],RTX 最初用于治疗非淋巴瘤霍奇金病,然后扩展到自身免疫性疾病[1]。RTX 适用于非霍奇金淋巴瘤(NHL)、慢性淋巴细胞白血病(CLL;与化疗联合)、类风湿性关节炎(RA;与甲氨蝶呤联合)以及肉芽肿性多血管炎和显微镜下多血管炎(与糖皮质激素联合)。由于非活动性或先前已解决的乙型肝炎的重新激活,RTX 与许多严重甚至致命的肝损伤病例有关。RTX 治疗对肾移植后复发性 MN 患者有效[25]。

近年来,RTX 已广泛应用于 MN 的治疗,RTX 的不良反应和并发症明显较少。

## 3. 作用机制

目前,临床上的 CD20 抗体主要分为 I 型和 II 型两大类。以 RTX 为代表的 I 型,主要通过补体依赖性细胞毒性作用,以及抗体依赖性的细胞毒作用过程来发挥作用,而 II 型主要通过直接诱导细胞死亡,以及抗体依赖性细胞毒作用过程来发挥作用[26]。

目前认为,在 IMN 中,RTX 与 B 淋巴细胞表面 CD20 高度结合[21],并主要是通过以下 4 种机制来削减 B 细胞水平、阻断抗体的产生而发挥其作用[27],其中三种依赖于患者自身免疫系统募集效应机制

[23]: 1) 直接诱导 B 淋巴细胞的凋亡: RTX 与 CD20 特异性的抗原结合后, 通过启动 Caspase-3 介导的信号转导, 来诱导 B 细胞凋亡[27]; 2) 补体依赖的细胞毒性反应: RTX 与 CD20 抗原结合, 并与补体 C1q 结合, 形成复合物而激活补体系统, 对 CD20 + B 淋巴细胞发挥裂解作用, 导致细胞溶解[26] [27]; 3) 抗体依赖性细胞介导的细胞毒性反应: RTX 的 Fc 片段与具有杀伤性的效应细胞(巨噬细胞、中性粒细胞、自然杀伤细胞)上的表达的 Fc 受体结合, 激活 T 淋巴细胞的细胞毒作用[26], 直接杀死 B 淋巴细胞; 4) 抗体依赖性吞噬作用。

RTX 通过以上机制降低 B 淋巴细胞的水平, 来抑制 B 淋巴细胞来源的[24]循环致病抗体的产生, 以及减少机体免疫反应, 进而阻止免疫复合物在肾小球基底膜上沉积, 从而达到治疗的目的[4]。

近年来研究发现, 作为一种特异性的免疫抑制方案, RTX 不仅可以直接清除自身反应的 B 淋巴细胞, 还可间接或直接的影响 T 淋巴细胞[28] [29], 具体表现为可以影响 T 淋巴细胞的功能和数量[26]。RTX 通过清除 B 淋巴细胞, 阻断 B 淋巴细胞与 T 淋巴细胞的相互作用, 或消耗 CD20 弱表达的 T 淋巴细胞等机制, 间接或直接地调节 T 淋巴细胞亚群稳态和功能, 来显著减少 CD4 + T 淋巴细胞、抑制 Th17 反应并增加调节 T(Treg)细胞的数量和功能[21], 稳定调节性 T 淋巴细胞[24], 发挥免疫调节的作用[28] [29]。

此外, 有研究报道, 在足细胞中, 酸性鞘磷脂酶样磷酸二酯酶 3b (acid sphingomyelinase-like phosphodiesterase3b, SMPDL3b)表达水平, 决定了肾小球足细胞的损伤表型[27]。RAVANI 等报道, RTX 可直接识别和结合足细胞表面的特异性蛋白质 SMPDL3b [21], 通过与其侧链氨基酸结合[27], 防止患者血清诱导 SMPDL3b 水平下调, 保护足细胞的肌动蛋白骨架及活力[21], 通过保护足细胞鞘磷脂相关酶, 以防止肌动蛋白细胞骨架重塑[30], 并防止足细胞凋亡, 从而减少蛋白尿[30]。而在该研究中, 没有发现 RTX 带来的抗体、补体介导的足细胞毒作用, 提示此机制是独立于 CD20 + B 淋巴细胞之外的反应[27]。

并且, RTX 还能结合 Th17 细胞表达的酸性鞘磷脂酶(acidsphingomyelinase, aSMase), 通过跨膜信号转导通路, 来抑制 Th17 释放炎症因子, 降低炎症反应对足细胞的损伤, 保护足细胞, 减少蛋白尿[27]。

#### 4. 临床应用

1990 年代后期, 针对 B 淋巴细胞上发现的 CD20 抗原, 为基因工程抗体的可用性提供了一种新颖的靶向治疗, 该靶向治疗可导致外周和组织 B 淋巴细胞快速和持续耗竭, 并为使用这些药物提供了基础, 在 MN 的治疗中[2], 即 RTX 可用于治疗 MN。RTX 是一种针对 CD20 的小鼠/人嵌合单克隆抗体, CD20 是未成熟、成熟和活化 B 淋巴细胞表面的受体, 但不存在于干细胞或长寿命浆细胞上。RTX 通过抗体依赖性细胞介导的细胞毒性、补体依赖性细胞毒性和细胞凋亡来耗尽 B 淋巴细胞。

因为 RTX 治疗 IMN 的短期风险、获益情况皆不亚于传统免疫抑制药物治疗, 各国研究人员都展开了一系列的研究[15]。RTX 治疗 IMN 的临床研究最早可追溯到 2002 年[31]。2002 年, Remmuzzi 等人[32]首次将 RTX 应用于 IMN 的治疗上[27], 选取了 8 例已经过 6 个月的 ACEI 或 ARB 类药物治疗后未缓解的、蛋白尿水平仍大于 3.5/d 的难治性 IMN 患者。采取 RTX 375 mg/m<sup>2</sup>, 每周 1 次, 共计 4 周(“标准 4 剂量”)。20 周后完全缓解(蛋白尿小于 1 g/d) 2 例, 部分缓解(蛋白尿小于 3.5 g/d) 3 例, 其余 3 例患者的尿蛋白分别较前减少 74%、44%。所有患者的平均尿蛋白, 由基线时的 8.6 g/d 下降到 20 周随访时的 3.7 g/d。所有患者的蛋白尿减少大于 50%, 血清白蛋白上升 31%, CD20 + B 淋巴细胞数量低于正常范围。所有患者肾功能都比较稳定, 使用过程中未见不良反应事件发生[27]。这一突破性的研究, 认为 RTX 的短期风险收益比其他治疗药物更好, 为 RTX 治疗 IMN 提供了一个很好的开端, 为后续的研究人员开辟了新的思路, 提供了新的治疗方案。该项试验为在 IMN 中使用 RTX 奠定了基础。

2008 年, Fervenza 等人[33]对 RTX 治疗 IMN 进行了为期 1 年的, 开放性前瞻性随访研究。纳入 615 名患有 MN 和肾病范围蛋白尿的患者接受 RTX, 剂量 1 g, 间隔 2 周的治疗。在 6 个月结束时, 仍存在

肾病的患者接受额外疗程的 RTX。在随访的 14 名患者中, 2 名患者在 1 年末完全缓解, 6 名患者部分缓解, 约 57% 的缓解率, 这较疾病的自然史有所改善, 在疾病的自然史中, 自发缓解仅发生在多达 40% 的受试者中。缓解率也与大多数传统免疫抑制方案相当, 甚至略好, 没有肾毒性证据。该研究还指出, B 淋巴细胞在最后一次 RTX 给药后 3 个月开始恢复, 并且蛋白尿与 B 淋巴细胞群的恢复之间没有相关性。

2012 年, Ruggenti 等人[34]报告了, 首个大规模的前瞻性队列研究。选取 100 例表现为持续 NS 的 IMN 患者, 入选患者的蛋白尿持续时间均在 2 年以上, 其中, 包括有 32 例迄今为止, 至少接受一个疗程的免疫抑制剂治疗后 NS 未缓解的患者。RTX 给药方案为, 2005 年 10 月前入组的患者, 给予标准 4 剂量方案, 2005 年 10 月后入组的患者, 给予 B 细胞滴定方案: 第 1 天予以 RTX 375 mg/m<sup>2</sup>, 1 周后监测外周血 CD20 阳性 B 淋巴细胞数量, 若大于 5 个/mm<sup>3</sup>时, 再次予以 RTX 375 mg/m<sup>2</sup>。在 RTX 给药后 29 个月的中位随访时间中, 65 例患者, 达到完全或部分缓解, 其中, 完全缓解(蛋白尿小于 0.3 g/24h)率为 27%, 部分缓解(蛋白尿小于 3 g/24h 且较基线减少 50% 以上)率为 38%, 缓解率为 65%, 中位缓解时间 7.1 个月。65 例缓解患者中, 18 例复发者经第 2 个疗程的 RTX 治疗后, 11 例患者再次达到缓解, 其中 4 例为完全缓解, 7 例为部分缓解。未缓解的 35 例患者中, 20 例蛋白尿水平较基线下降 50% 以上, 4 例患者进入了 ESRD, 4 例患者死亡。在随访时间达 4 年的 24 例患者中, 所有患者均达到完全缓解, 提示了, RTX 长期治疗效果良好[31]。在治疗过程中, 有 28 例患者出现短期内、不严重的不良事件, 包括皮疹、气喘和低血压[15], 未观察到与治疗相关的严重不良反应。另外, 研究还表明, 无论先前是否使用免疫抑制剂治疗, 在任何给药方案中, 患者的缓解率都没有显著的统计学差异。这些患因持续性 NS 而存在预后不良的风险, RTX 为难治性 IMN 患者提供了新的治疗选择[30]。

2017 年, Dahan 等人[35]报告了, 首个 RTX 治疗 IMN 的, 多中心随机对照研究(GEMRITUX 试验)。将在肾脏活检中被诊断为 IMN 的, 并已接受了 6 个月非免疫抑制降蛋白尿(non-immunosuppressive antiproteinuric treatment, NIAT)治疗后, 仍表现为 NS 的 77 例患者随机分为 2 组。患者平均年龄为 56 岁(年龄范围为 42~64 岁), 男性为 69.3%, 女性为 26.95%。受试患者随机分为 RTX 组, 予以 RTX (每周 375 mg/m<sup>2</sup>, 共 4 次)联合非免疫抑制剂, 共有 39 例患者, 和单独 NIAT 组, 仅予以非免疫抑制剂, 共有 38 例患者。两组患者的随访时间平均为 17 个月, 6 个月后, 试验组与对照组两组缓解率分别为 35.1%、21.1%, 虽未能证实 6 个月时的缓解率有统计学意义, 但是, RTX 治疗组预测缓解的 PLA2R 抗体较对照组明显降低。且在第 17 个月时发现, 试验组和对照组的缓解率分别为 64.9% 和 34.2%, 差异有统计学意义(P < 0.01), 提示 RTX 对蛋白尿的缓解作用发生在 6 个月后, 提示非免疫抑制剂联合 RTX 使用不会影响安全性, 提示 RTX 治疗显效时间较长, 大约需要观察 18 个月, 才能发现其效果[31]。各组均发生了 8 个严重的不良事件, 两组严重不良事件的发生率差异无统计学意义, 表明 RTX 联合 NIAT 治疗的安全性较好[15]。该研究为一个多中心开放的 RCT 研究, 纳入了法国 31 家医院肾脏内科的数据资料, 试验结果较为可靠[30]。

2017 年, Wang 等人[36]报告了, 国内首个 RTX 治疗难治性 IMN 的前瞻性研究。纳入了传统免疫抑制治疗未缓解后, 接受 RTX 治疗的 36 例 IMN 患者, 其中, 早期入选的 15 例患者, 予以标准 4 剂量方案, 后入选的 21 例患者, 予以 B 细胞滴定方案。36 名患者的基线平均肌酐和蛋白尿分别为 2.1 mg/dL、12.3 g/d。中位随访时间 12 个月, 缓解率为 41.7%, 2 例患者完全缓解, 13 例患者部分缓解, 达到部分缓解的中位时间为 4 个月。其中 2 例复发, 1 例在予以第 2 疗程 RTX 联合他克莫司的治疗后达到缓解。只有一名患者经历了严重的不良事件。研究期间, 获得缓解的患者肾功能均处于相对稳定状态[15]。

RTX 单药治疗 IMN 疗效肯定, 但临床起效较慢, 完全缓解率相对较低[21]。钙调神经磷酸酶抑制剂(calcineurin inhibitors, CNIs)的非免疫抑制作用为与利妥昔单抗联合提供了理由。因此, 近年已有学者开始尝试 RTX 联合免疫抑制剂来治疗 IMN [21]。

2016年, Waldman 等人[37]报告了, 纳入 RTX 联合环孢素治疗 13 例用 ACEI/ARB 保守治疗 6 个月, 蛋白尿无缓解的 IMN 患者, 在联合治疗的第 1 和第 15 天, 接受 1000 mg 的 RTX 静脉输注, 同时口服环孢素 6 个月(达到目标血药浓度), 后并逐渐减量。治疗后的第 3 和第 6 个月平均尿蛋白分别下降 65% 和 80%, 第 9 个月缓解率为 92%, 第 12 个月完全缓解率为 54%, 随访 24 个月时 NS 缓解率达到了 85%, 平均蛋白尿水平降至 0.5/24h。所有 PLA2R 抗体阳性的患者均转阴。

2017年, Cortazar 等人[38]报告了, 采用 RTX 联合小剂量的环磷酰胺和激素治疗 15 例 IMN 患者, 其中 7 例患者为首次接受免疫抑制治疗, 8 例为难治性 IMN, 100% 的患者达到了部分缓解, 中位随访时间为 2 月; 完全缓解率为 93%, 中位随访时间为 13 月。

2019年, Fervenza 等人[39]报告了一项, 前瞻性随机对照研究(MENTOR 试验), 比较了 RTX 与环孢素治疗 IMN 的效果[31], 比较了, RTX 与环孢素在诱导和维持蛋白尿缓解方面的差异。试验将 130 例蛋白尿大于 5 g/24h、肌酐清除率大于  $40 \text{ mL}\cdot\text{min}^{-1}\cdot(1.73 \text{ m}^2)^{-1}$ , 且经 ACEI/ARB 治疗 3 个月后, 蛋白尿水平下降但仍小于 50% 的膜性肾病患者, 随机分为 2 组, 即 RTX 组和环孢素组。RTX 组的给药剂量为 1 g/次, 共用 2 次, 间隔 14 d; 第 6 个月时的蛋白尿下降大于 25%, 但未完全缓解的, 仍有肾脏疾病范围内的蛋白尿的患者, 接受第 2 个疗程, 而蛋白尿降低小于 25% 的患者, 则认为治疗失败, 转为其他治疗。环孢素组的起始剂量口服环孢素(3.5 mg/kg), 在第 6 个月时达完全缓解则逐渐减量, 2 个月以内停药; 若蛋白尿下降大于 25%, 但未完全缓解则继续用药 6 个月, 此后, 逐渐减量, 2 个月后停药; 若蛋白尿下降小于 25% 时, 则视为治疗失败, 转为其他治疗。两组受试者均随访 24 个月, 观察患者的蛋白尿缓解率。结果表明, 随访 12 个月时, RTX 组有 39 例, 缓解率为 60%, 环孢素组有 34 例, 缓解率为 52%, 差异有统计学意义( $P < 0.05$ ), 提示, RTX 的疗效不亚于环孢素。随访 24 个月时, RTX 组缓解率为 60%, 高于环孢素组为 20%, 差异有统计学意义( $P < 0.01$ )。完全缓解分别为 35% 和 0%, 提示, RTX 的疗效优于环孢素。在缓解期 PLA2R 抗体阳性的患者中, RTX 组患者的抗 PLA2R 抗体的下降速度更快, 下降幅度和持续时间更长。RTX 组 11 例, 占 17% 的患者, 和环孢素组 20 例, 占 31% 的患者发生严重不良事件, 差异无统计学意义( $P = 0.06$ ), 但是, 环孢素组的肾功能恶化较早。该项研究表明, RTX 在诱导 IMN 患者的蛋白尿缓解方面不亚于环孢素[30]。由此表明, RTX 诱导的 IMN 缓解比环孢素更有效、以及更安全, RTX 治疗具有更好的依从性, 并且通过诱导更持久的缓解, 总体上更具成本效益。RTX 可能相比较低特异性药物, 如激素、钙调磷酸酶抑制剂和烷化剂的一线治疗膜性肾病的药物, 成为有价值的替代药物[15][40]。

总之, 有确凿的证据支持使用 RTX 作为诱导治疗, 大约三分之二的患者在不需要伴随皮质类固醇治疗的情况下达到缓解。之前的 CNI 疗程不会提高 RTX 诱导缓解的疗效, 尽管 RTX 仅与经典周期性治疗之间的直接比较仍然缺失。

## 5. 治疗方案

尽管有关特发性膜性肾病 RTX 的可用数据令人鼓舞, 但对于最佳剂量目前还没有共识[41]。不同中心对 IMN 患者的治疗方案差异很大, 一些作者每周使用 4 次  $375 \text{ mg}/\text{m}^2$  的剂量, 其他作者更喜欢 8 次剂量的“延长方案”或“延长方案”, 其中标准的每周 4 次输注后每月输注 2 或 3 次[42]。

2021KDIGO 肾小球疾病指南的主要修改是, 将 RTX 纳入一线治疗, RTX 可以间隔 15 天两次静脉注射 1 g, 或者在 1 个月内注射四次  $375 \text{ mg}/\text{m}^2$  (每周输注 1 次) [8]。

接受 2~3 种额外免疫抑制剂的移植患者的治疗, 可能会并发感染。因此, 有人建议, 对于感染风险较高的接受者, 如年龄较大的接受者, 抗 CD20 的剂量可能会减少一半[25]。

较低剂量的 RTX 是否更安全、具有同等疗效且更具成本效益的争论仍在继续[7]。

复发性 MN 的最佳 RTX 剂量仍然未知。原发性 MN 中 RTX 的常用剂量为 375 mg/m<sup>2</sup>，每周静脉注射一次，持续 4 周，或者另一种方案是间隔 2 周静脉注射 2 剂，每次 1 g。如果 B 淋巴细胞高于 15/μL 或抗 PLA2R 水平持续升高，则可以在 6 个月后重复该方案。到目前为止，文献还没有提供最有效方案的明确指示。只能说，与自体肾脏的原发性 MN 不同，复发性 MN 的进展过程需要尽早治疗，而不是初期观察[25]。

总的来说，RTX 治疗的剂量和方案尚未获得足够的共识，需要更加深入的和个体化的研究[31]。

## 6. 预后指标

既往研究发现，年龄、性别、种族、低白蛋白血症、大量蛋白尿、肾功能损害和血压，与 IMN 患者的肾脏预后密切相关，也有研究提示，CD19 + B 淋巴细胞、血清抗 PLA2R 抗体浓度，也是判断 IMN 患者肾脏预后的重要指标[1]。

虽然 MN 可发生于任何年龄，但约 80%~95% 的患者年龄在 30 岁以上，相关资料显示，MN 发生年龄呈年轻化趋势。大量研究表明，IMN 患者的预后与肾活检时的年龄有关。但是，其他研究表明，年龄与预后无关[43]。

在 MN 中，男性的发病率较高，范围从 1.1:1 到 5.4:1 [1]。根据 Schieppati 等人的研究，提示，男性 IMN 患者的肾脏预后较差。根据 Polanco 等人的研究，提示，男性 IMN 患者的肾脏疾病缓解率明显低于女性患者，但在多变量 Cox 回归分析中，性别并不是肾脏疾病缓解的独立预测因子[44]。

有作者认为，种族也是导致 IMN 肾脏预后差异的指标之一。Sprangers 等人的研究，比较了白种人、非裔美国人和西班牙裔的 IMN 患者，发现非白人 IMN 患者的肾病缓解率明显偏低，尽管其他研究表明，人类白细胞抗原也可能与 IMN 患者的预后相关[45]，但这些结果均缺乏大规模数据的支持，因此对这些结果的解读仍需非常谨慎[1]。

低白蛋白血症在 IMN 患者中非常常见，约 60%~70% 的 IMN 患者患有 NS [46]。由于血浆白蛋白水平与尿蛋白水平显著相关，因此，尿蛋白排泄量在多变量分析中也存在，容易与血清白蛋白水平发生共线性问题，从而导致结果偏倚。既往研究发现，血清白蛋白水平与 IMN 患者的肾脏预后有相关性，但也有研究发现两者没有相关性。显著蛋白尿是 MN 患者的主要临床特征之一，尿蛋白水平是研究最广泛的实验室指标之一。大多数研究表明，肾活检的尿蛋白水平与 IMN 患者的预后显著相关[47] [48] [49]。研究表明，IMN 患者存在 NS 或能否达到 NS 缓解，是预测肾脏预后不良的重要指标[50] [51]。然而，尿蛋白水平的波动往往非常明显的，因此，准确测量尿蛋白的水平非常重要。

几项研究表明，肾活检时肾功能下降，表现为血清肌酐升高、肌酐清除率降低或估计肾小球滤过率降低，是 IMN 患者肾脏结局不良的预测指标。Zuo 等人[52]发现，与 CKD1 期和 2 期患者相比，肾活检时患有 CKD3 期的患者，发生不良肾脏结局的风险增加 14 倍。

研究表明，合并高血压是一种独立的风险 IMN 患者肾脏预后不良的因素[37] [53] [54] [55] [56]。在这些研究中，高血压被定义为，血压高于 140~150/90 mmHg，或服用任何抗高血压药物[1]。根据 Donadio 等[57]的研究，提示，虽然基线血压与肾脏预后无关，但如果随访期间的平均血压低于 140/85 mmHg，则肾脏预后明显改善[1] [58] [59]。

CD19，作为 B 淋巴细胞共有的表面标志物，其表达水平可直接反映 B 淋巴细胞的水平[24] [60]，研究表明，RTX 治疗 IMN 的 1 个月时 CD19 + B 淋巴细胞完全被清除，3 个月后开始恢复，在 6 个月时大多数患者的 CD19 + B 淋巴细胞计数仍较低[27]。因此，临床上常用 CD19 + B 淋巴细胞，作为观察 RTX 疗效的指标[24] [60]。

抗 PLA2R 水平的血清学监测，可能是代表免疫反应的早期生物标志物。抗 PLA2R 滴度的变化先于



蛋白尿的下降,因此,抗体的连续滴定可用于预测对治疗的反应,以及复发的可能性[25]。

预测患者结果的传统方法基于 Toronto 模型,它是一种考虑,初始肌酐清除率、肌酐清除率的斜率和最低水平的蛋白尿 6 个月的观察期的,半定量方法。该模型的优点是,只需要评估肾功能和蛋白尿,就可以在随访期间重复计算风险。然而,我们现在知道蛋白尿和血清肌酐,可能无法准确反映疾病活动性,并且无法区分免疫活动性疾病和不可逆的肾小球结构损伤。如上所述,抗 PLA2R 水平的变化通常先于蛋白尿减少几个月。对于抗 PLA2R 水平高的患者,使用蛋白尿评估进展风险所需的观察期可能会延迟治疗,从而导致出现显著的肾脏损害。

一方面,抗 PLA2R 抗体水平低的患者,更有可能自发缓解,最初应采用保守疗法。另一方面,抗 PLA2R 抗体水平持续升高或升高的患者,自发缓解率较低,肾功能进行性丧失的风险增加,应考虑更早开始免疫抑制治疗[2]。

由于患者处于疾病的不同阶段,一些进入免疫缓解期,而另一些则具有增强的免疫活性,因此,不能依靠 PLA2R 抗体水平和蛋白尿的快速测量,来预测进展风险,而是需要依靠这些变量变化的轨迹。因此,风险评估是一个动态的过程。因为 PLA2R 抗体水平和临床参数的变化可能会影响治疗适应症,因此,在诊断后 3 个月和 6 个月重新评估风险预测,是非常重要的[25]。

## 7. 不良反应

RTX 常见的不良事件主要有,输液反应和感染,两大类[21]。

输液反应主要包括,恶心、畏寒、寒战、打喷嚏、咽喉刺激、咳嗽和支气管痉挛等症状,通常只发生在首次输液时[27],治疗前静脉注射糖皮质激素、抗组胺药预防及适当补液,可明显降低这些事件的发生率和严重程度。输液相关反应经常被观察到,可进行严密观察,在出现不良反应后,减慢滴注速度或暂停使用后,大多数情况下是轻微的且可控的[61] [62],待不良反应消失后,再缓慢地重新开始给药。

关于 RTX 的感染性并发症,可以进行抗生素相关处理[21]。

虽然不太常见,但可能会发生的严重的副作用包括皮肤反应(史蒂文斯·约翰逊综合征)、感染、肺结核再激活、进行性多灶性脑白质病[63]、心律失常、肾毒性和肠梗阻,但这些不良反应,不是在 RTX 用药后的短期内发生,故尚且不能确定与 RTX 之间是否存在必然的因果关系[64]。

建议进行乙型肝炎筛查,因为在乙肝表面抗原阳性以及乙肝表面抗原阴性和抗乙肝核心抗体阳性患者中都可能发生病毒再激活的情况[65]。

另外,与其他免疫抑制剂相比,RTX 不良反应发生率并没有增加。

但是,关于 RTX 的远期并发症,仍需要更长时间的随访研究。

## 8. 结语与展望

正如目前,最新的 KDIGO 肾小球疾病指南推荐的那样,RTX 是 IMN 患者的一种很有前途的新一线治疗选择。虽然由烷化剂和皮质类固醇组成的,经典周期性治疗,仍被推荐用于某些进展性肾病风险极高的患者,但 RTX 可能是大多数中度和高度风险患者的治疗选择。

尽管如此,关于 RTX 重要的远期疗效和安全性、最佳给药方案,以及晚期慢性肾病患者或 RTX 难治性 MN 患者的应用时机或策略等问题,仍未得到解答。目前,根据每个患者的病程单独调整 RTX 治疗似乎是合理的。

通过连续测量 PLA2R 抗体水平来监测疾病活动,根据 B 淋巴细胞耗竭程度和疾病特异性生物标志物的水平和变化轨迹,来进行个体化的治疗(剂量、频率),可能是实现和维持疾病控制的关键,还可以减少副作用和成本[7]。然而,这还需要更多的研究来确定最佳的 RTX 给药方案[66]。

尽管过去 20 年取得了巨大的进步, 但我们对 RTX 和 IMN 的理解, 仍然存在着相当大的差距, 我们对 IMN 中免疫系统的理解和操纵能力, 还处于起步阶段。但免疫学、肿瘤学和传染病方面的进步, 将推动我们快速理解 IMN 中的免疫系统。

另外, 关于 RTX 耐药的 IMN 病例的报告正在增加, 这表明有必要更多地去了解 IMN 的免疫学性质, 寻找其他替代治疗方案[67]。

## 基金项目

山东省自然科学基金项目(ZR2019MH126); 山东省医药卫生科技发展计划项目(2018WS404)。

## 参考文献

- [1] Lu, H., Shen, J., Sun, J. and Sun, J. (2022) Efficacy and Safety of Rituximab in the Treatment of Idiopathic Membranous Nephropathy: A Meta-Analysis. *Applied Bionics and Biomechanics*, **2022**, Article ID: 5393797. <https://doi.org/10.1155/2022/5393797>
- [2] Bomback, A.S. and Fervenza, F.C. (2018) Membranous Nephropathy: Approaches to Treatment. *The American Journal of Nephrology*, **47**, 30-42. <https://doi.org/10.1159/000481635>
- [3] Zhao, Q., Dai, H., Liu, X., et al. (2021) Helper T Cells in Idiopathic Membranous Nephropathy. *Frontiers in Immunology*, **12**, Article ID: 665629. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.665629>
- [4] 王涛, 李婷婷, 杨洪娟. 利妥昔单抗治疗特发性膜性肾病的研究进展[J]. 中华肾病研究电子杂志, 2017, 6(5): 228-232.
- [5] Ronco, P., Plaisier, E. and Debiec, H. (2021) Advances in Membranous Nephropathy. *Journal of Clinical Medicine*, **10**, 607. <https://doi.org/10.3390/jcm10040607>
- [6] 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>
- [7] Gauckler, P., Shin, J.I., Alberici, F., et al. (2021) Rituximab in Membranous Nephropathy. *Kidney International, Ernational Reports*, **6**, 881-893. <https://doi.org/10.1016/j.ekir.2020.12.035>
- [8] Stai, S., Lioulios, G., Christodoulou, M., et al. (2022) From KDIGO 2012 towards KDIGO 2021 in Idiopathic Membranous nephropathy Guidelines: What Has Changed over the Last 10 Years? *Journal of Nephrology*. <https://doi.org/10.1007/s40620-022-01493-9>
- [9] Zhu, P., Zhou, F.D., Wang, S.X., et al. (2015) Increasing Frequency of Idiopathic Membranous Nephropathy in Primary Glomerular Disease: A 10-Year Renal Biopsy Study from a Single Chinese Nephrology Centre. *Nephrology (Carlton)*, **20**, 560-566. <https://doi.org/10.1111/nep.12542>
- [10] Tang, L., Yao, J., Kong, X., et al. (2017) Increasing Prevalence of Membranous Nephropathy in Patients with Primary Glomerular Diseases: A Cross-Sectional Study in China. *Nephrology (Carlton)*, **22**, 168-173. <https://doi.org/10.1111/nep.12739>
- [11] 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>
- [12] Liu, Y., Xu, X., Xu, R. and Zhang, S. (2019) Renoprotective Effects of Isoliquiritin against Cationic Bovine Serum Albumin-Induced Membranous Glomerulonephritis in Experimental Rat Model through Its Anti-Oxidative and Anti-Inflammatory Properties. *Drug Design, Development and Therapy*, **13**, 3735-3751. <https://doi.org/10.2147/DDDT.S213088>
- [13] Wu, L., Lai, J., Ling, Y., et al. (2021) A Review of the Current Practice of Diagnosis and Treatment of Idiopathic Membranous Nephropathy in China. *Medical Science Monitor*, **27**, e930097. <https://doi.org/10.12659/MSM.930097>
- [14] Claudio, P. (2022) Primary Membranous Nephropathy: An Endless Story. *Journal of Nephrology*. <https://doi.org/10.1007/s40620-022-01461-3>
- [15] 张婕, 何伟春. 抗 CD20 单克隆抗体治疗特发性膜性肾病的研究进展[J]. 中国医药, 2021, 16(7): 1104-1107.
- [16] Ruggenti, P., Fervenza, F.C. and Remuzzi, G. (2017) Treatment of Membranous Nephropathy: Time for a Paradigm Shift. *Nature Reviews Nephrology*, **13**, 563-579. <https://doi.org/10.1038/nrneph.2017.92>
- [17] Ronco, P., Beck, L., Debiec, H., et al. (2021) Membranous Nephropathy. *Nature Reviews Disease Primers*, **7**, 69. <https://doi.org/10.1038/s41572-021-00303-z>

- [18] Beck, L.H., Bonegio, R.G., Lambeau, G., *et al.* (2009) Salant, M-Type Phospholipase A2 Receptor as Target Antigen in Idiopathic Membranous Nephropathy. *The New England Journal of Medicine*, **361**, 11-21. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0810457>
- [19] Chen, M., Zhang, X., Xiong, Y. and Xu, G. (2022) Efficacy of Low or Heavy Rituximab-Based Protocols and Comparison with Seven Regimens in Idiopathic Membranous Nephropathy: A Systematic Review and Network Meta-Analysis. *International Urology and Nephrology*. <https://doi.org/10.1007/s11255-022-03372-5>
- [20] Sethi, S., Debiec, H., Madden, B., *et al.* (2020) Neural Epidermal Growth Factor-Like 1 Protein (NELL-1) Associated Membranous Nephropathy. *Kidney International, Ernational*, **97**, 163-174. <https://doi.org/10.1016/j.kint.2019.09.014>
- [21] 陈梦星, 张丽华, 刘志红, 利妥昔单抗在特发性膜性肾病治疗中的应用[J]. 肾脏病与透析肾移植杂志, 2018, 27(3): 274-278+293.
- [22] Marshall, M.J.E., Stopforth, R.J. and Cragg, M.S. (2017) Therapeutic Antibodies: What Have We Learnt from Targeting CD20 and Where Are We Going? *Frontiers in Immunology*, **8**, 1245. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2017.01245>
- [23] Pierpont, T.M., Limper, C.B. and Richards, K.L. (2018) Past, Present, and Future of Rituximab—The World’s First Oncology Monoclonal Antibody Therapy. *Frontiers in Oncology*, **8**, 163. <https://doi.org/10.3389/fonc.2018.00163>
- [24] 王晓菲, 张婷, 刘寻, 逯小英, 邹洪斌, 利妥昔单抗治疗原发性肾病综合征的研究进展[J]. 中国医药, 2021, 16(3): 473-476.
- [25] Passerini, P., Malvica, S., Tripodi, F., *et al.* (2019) Membranous Nephropathy (MN) Recurrence after Renal Transplantation. *Frontiers in Immunology*, **10**, 1326. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.01326>
- [26] 潘登, 李艳. 利妥昔单抗注射液作用机制及临床应用的研究进展[J]. 医学综述, 2015, 21(11): 2025-2027.
- [27] 卢婉君, 龚书豪, 李娟, 王纓. 利妥昔单抗在特发性膜性肾病中应用的研究进展[J]. 实用临床医学, 2020, 21(1): 99-102+107.
- [28] 原小童, 于为民, 任小军. 利妥昔单抗用于特发性膜性肾病的研究[J]. 系统医学, 2017, 2(21): 166-168.
- [29] Roccatello, D., Sciascia, S., Di Simone, D. *et al.* (2016) New Insights into Immune Mechanisms Underlying Response to Rituximab in Patients with Membranous Nephropathy: A Prospective Study and a Review of the Literature. *Autoimmunity Reviews*, **15**, 529-538. <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2016.02.014>
- [30] 刘梓, 胡志娟. 利妥昔单抗在肾脏病中的应用[J]. 临床肾脏病杂志, 2021, 21(1): 78-82.
- [31] 朱博韬, 郑丹侠. 利妥昔单抗治疗特发性膜性肾病的研究进展[J]. 国际泌尿系统杂志, 2022, 42(1): 172-175.
- [32] Remuzzi, G., Chiurciu, C., Abbate, M., *et al.* (2002) Rituximab for Idiopathic Membranous Nephropathy. *The Lancet*, **360**, 923-924. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(02\)11042-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(02)11042-7)
- [33] Fervenza, F.C., Cosio, F.G., Erickson, S.B., *et al.* (2008) Rituximab Treatment of Idiopathic Membranous Nephropathy. *Kidney International*, **73**, 117-125. <https://doi.org/10.1038/sj.ki.5002628>
- [34] 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>
- [35] 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>
- [36] Wang, X., Cui, Z., Zhang, Y.M., *et al.* (2018) Rituximab for Non-Responsive Idiopathic Membranous Nephropathy in a Chinese Cohort. *Nephrology Dialysis Transplantation*, **33**, 1558-1563. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfx295>
- [37] Waldman, M., Beck, L.H., Braun, M., *et al.* (2016) Membranous Nephropathy: Pilot Study of a Novel Regimen Combining Cyclosporine and Rituximab. *Kidney International Reports*, **1**, 73-84. <https://doi.org/10.1016/j.ekir.2016.05.002>
- [38] Cortazar, F.B., Leaf, D.E., Owens, C.T., *et al.* (2017) Niles, Combination Therapy with Rituximab, Low-Dose Cyclophosphamide, and Prednisone for Idiopathic Membranous Nephropathy: A Case Series. *BMC Nephrology*, **18**, 44. <https://doi.org/10.1186/s12882-017-0459-z>
- [39] Fervenza, F.C., Appel, G.B., Barbour, S.J., *et al.* (2019) Rituximab or Cyclosporine in the Treatment of Membranous Nephropathy. *The New England Journal of Medicine*, **381**, 36-46. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1814427>
- [40] Ruggenti, P. and Remuzzi, G. (2019) A First Step toward a New Approach to Treating Membranous Nephropathy. *The New England Journal of Medicine*, **381**, 86-88. <https://doi.org/10.1056/NEJMe1906666>
- [41] Lu, W., Gong, S., Li, J., *et al.* (2020) Efficacy and Safety of Rituximab in the Treatment of Membranous Nephropathy: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Medicine (Baltimore)*, **99**, e19804. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000019804>
- [42] Cravedi, P., Remuzzi, G. and Ruggenti, P. (2014) Rituximab in Primary Membranous Nephropathy: First-Line Therapy, Why Not? *Nephron Clinical Practice*, **128**, 261-269. <https://doi.org/10.1159/000368589>

- [43] Row, P.G., Cameron, J.S., Turner, D.R., *et al.* (1975) Membranous Nephropathy. Long-Term Follow-Up and Association with Neoplasia. *QJM: An International Journal of Medicine*, **44**, 207-239.
- [44] Polanco, N., Gutierrez, E., Covarsi, A., *et al.* (2010) Spontaneous Remission of Nephrotic Syndrome in Idiopathic Membranous Nephropathy. *Journal of the American Society of Nephrology*, **21**, 697-704. <https://doi.org/10.1681/ASN.2009080861>
- [45] Sprangers, B., Bomback, A.S., Cohen, S.D., *et al.* (2012) Idiopathic Membranous Nephropathy: Clinical and Histologic Prognostic Features and Treatment Patterns over Time at a Tertiary Referral Center. *The American Journal of Nephrology*, **36**, 78-89. <https://doi.org/10.1159/000339628>
- [46] Bomback, A.S., Perazella, M.A. and Choi, M.J. (2015) American Society of Nephrology Quiz and Questionnaire 2014: Glomerular Diseases. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*, **10**, 716-722. <https://doi.org/10.2215/CJN.11821214>
- [47] Fervenza, F.C., Sethi, S. and Specks, U. (2008) Idiopathic Membranous Nephropathy: Diagnosis and Treatment. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*, **3**, 905-919. <https://doi.org/10.2215/CJN.04321007>
- [48] Cattran, D.C., Pei, Y., Greenwood, C.M., *et al.* (1997) Validation of a Predictive Model of Idiopathic Membranous Nephropathy: Its Clinical and Research Implications. *Kidney International*, **51**, 901-907. <https://doi.org/10.1038/ki.1997.127>
- [49] Cattran, D.C., Kim, E.D., Reich, H., *et al.* (2017) Membranous Nephropathy: Quantifying Remission Duration on Outcome. *Journal of the American Society of Nephrology*, **28**, 995-1003. <https://doi.org/10.1681/ASN.2015111262>
- [50] Yamaguchi, M. ando, M., Katsuno, T., *et al.* (2018) Urinary Protein and Renal Prognosis in Idiopathic Membranous Nephropathy: A Multicenter Retrospective Cohort Study in Japan. *Renal Failure*, **40**, 435-441. <https://doi.org/10.1080/0886022X.2018.1487864>
- [51] Horvatic, I., Ljubanovic, D.G., Bulimbasic, S., *et al.* (2012) Prognostic Significance of Glomerular and Tubulointerstitial Morphometry in Idiopathic Membranous Nephropathy. *Pathology Research and Practice*, **208**, 662-667. <https://doi.org/10.1016/j.prp.2012.08.004>
- [52] Zuo, K., Wu, Y., Li, S.J., *et al.* (2013) Long-Term Outcome and Prognostic Factors of Idiopathic Membranous Nephropathy in the Chinese Population. *Clinical Nephrology*, **79**, 445-453. <https://doi.org/10.5414/CN107681>
- [53] Ponticelli, C., Zucchelli, P., Passerini, P., *et al.* (1995) A 10-Year Follow-Up of a Randomized Study with Methylprednisolone and Chlorambucil in Membranous Nephropathy. *Kidney International*, **48**, 1600-1604. <https://doi.org/10.1038/ki.1995.453>
- [54] McQuarrie, E.P., Stirling, C.M. and Geddes, C.C. (2012) Idiopathic Membranous Nephropathy and Nephrotic Syndrome: Outcome in the Era of Evidence-Based Therapy. *Nephrology Dialysis Transplantation*, **27**, 235-242. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfr220>
- [55] Chembo, C.L., Marshall, M.R., Williams, L.C., *et al.* (2015) Long-Term Outcomes for Primary Glomerulonephritis: New Zealand Glomerulonephritis Study. *Nephrology (Carlton)*, **20**, 899-907. <https://doi.org/10.1111/nep.12538>
- [56] Bae, E., Lee, S.W., Park, S., *et al.* (2018) Treatment and Clinical Outcomes of Elderly Idiopathic Membranous Nephropathy: A Multicenter Cohort Study in Korea. *Archives of Gerontology and Geriatrics*, **76**, 175-181. <https://doi.org/10.1016/j.archger.2018.03.002>
- [57] Donadio, J.V., Torres, V.E., Velosa, J.A., *et al.* (1988) Idiopathic Membranous Nephropathy: The Natural History of Untreated Patients. *Kidney International*, **33**, 708-715. <https://doi.org/10.1038/ki.1988.56>
- [58] He, H.G., Wu, C.Q., Ye, K., *et al.* (2019) Focal Segmental Glomerulosclerosis, Excluding Atypical Lesion, Is a Predictor of Renal Outcome in Patients with Membranous Nephropathy: A Retrospective Analysis of 716 Cases. *BMC Nephrology*, **20**, 328. <https://doi.org/10.1186/s12882-019-1498-4>
- [59] Troyanov, S., Roasio, L., Pandes, M., *et al.* (2006) Renal Pathology in Idiopathic Membranous Nephropathy: A New Perspective. *Kidney International*, **69**, 1641-1648. <https://doi.org/10.1038/sj.ki.5000289>
- [60] 陈东溟. 利妥昔单抗治疗激素和环磷酰胺抵抗的微小病变型肾病综合征达到长期完全缓解相关病例回顾和总结[J]. *实用药物与临床*, 2017, 20(3): 298-300.
- [61] van Vollenhoven, R.F., Emery, P., Bingham, C.O., *et al.* (2010) Long-Term Safety of Patients Receiving Rituximab in Rheumatoid Arthritis Clinical Trials. *The Journal of Rheumatology*, **37**, 558-567. <https://doi.org/10.3899/jrheum.090856>
- [62] Kronbichler, A., Windpessl, M., Pieringer, H., *et al.* (2017) Rituximab for Immunologic Renal Disease: What the Nephrologist Needs to Know. *Autoimmunity Reviews*, **16**, 633-643. <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2017.04.007>
- [63] 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>

- 
- [64] 廖建, 朱彩凤, 包自阳, 郭莹, 李成林. 利妥昔单抗治疗特发性膜性肾病的研究及进展[J]. 中国中西医结合肾病杂志, 2017, 18(9): 844-846.
- [65] Loomba, R. and Liang, T.J. (2017) Hepatitis B Reactivation Associated with Immune Suppressive and Biological Modifier Therapies: Current Concepts, Management Strategies, and Future Directions. *Gastroenterology*, **152**, 1297-1309. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2017.02.009>
- [66] Alzayer, H., Sebastian, K.K. and O'Shaughnessy, M.M. (2022) Rituximab Dosing in Glomerular Diseases: A Scoping Review. *Canadian Journal of Kidney Health and Disease*, **9**, 1-18. <https://doi.org/10.1177/20543581221129959>
- [67] Ahmadian, E., Khatibi, S.M.H., Vahed, S.Z. and Ardalan, M. (2022) Novel Treatment Options in Rituximab-Resistant Membranous Nephropathy Patients. *International Immunopharmacology*, **107**, Article ID: 108635. <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2022.108635>