

特发性膜性肾病免疫抑制治疗的最新研究进展

杨艳江, 杨向东*

山东大学齐鲁医院肾脏内科, 山东 济南

收稿日期: 2023年4月7日; 录用日期: 2023年4月29日; 发布日期: 2023年5月8日

摘要

特发性膜性肾病(Idiopathic membranous nephropathy, IMN)是肾病综合征常见的病因, IMN发病率逐年增加, 大约1/3的IMN患者自行缓解, 1/3的患者进展为终末期肾脏病, 针对高风险的IMN需采取治疗, 延缓其进入尿毒症期。目前主要药物包括皮质类固醇激素、烷化剂、钙调磷酸酶抑制剂(他克莫司、环孢素A)、霉酚酸酯、促肾上腺皮质激素、利妥昔单抗及新型抗CD20单克隆抗体。

关键词

特发性膜性肾病, 利妥昔单抗, 新型抗CD20单克隆抗体

Advanced Progress in Immunosuppressive Therapy for Idiopathic Membranous Nephropathy

Yanjiang Yang, Xiangdong Yang*

Department of Nephrology, Qilu Hospital of Shandong University, Jinan Shandong

Received: Apr. 7th, 2023; accepted: Apr. 29th, 2023; published: May 8th, 2023

Abstract

Idiopathic membranous nephropathy (IMN) is one of the most common causes of nephrotic syndrome, and its incidence rate is increasing year by year, with approximately 1/3 of IMN patients remiss to their own and 1/3 patients progressing to end-stage renal disease, and treatment is needed for high-risk IMN to delay its progression to uremic stage. Current drugs include corticosteroids, alkylating agents, calcineurin inhibitors (tacrolimus, cyclosporine), mycophenolate mofetil, adrenocorticotrophic hormone, rituximab, and anti-CD20 monoclonal antibodies.

*通讯作者。

Keywords

Idiopathic Membranous Nephropathy, Rituximab, Anti-CD20 Monoclonal Antibodies

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. 膜性肾病概述

膜性肾病(Membranous nephropathy, MN)是肾病综合症常见的病因,多见于40~50岁人群,儿童相对少见,男女比为2:1,其发病率约为1/10万[1]。MN典型病理特征为抗原-抗体免疫复合物沉积于肾小球毛细血管壁,导致基底膜弥漫性增厚。已知某种病因导致MN称为继发性膜性肾病(Secondary membranous nephropathy, SMN),如恶性肿瘤、药物损害、毒物接触、代谢相关疾病导致膜性肾病。除外继发性因素的MN称为特发性膜性肾病(idiopathic membranous nephropathy, IMN),其机制尚未完全阐明,大约占MN的70%~80%。多数学者认为IMN产生与自身抗体有关,循环自身抗体与足细胞抗原结合形成免疫复合物,复合物沉积于肾小球基底膜导致足细胞损害。其抗原主要包括抗中性肽链内切酶、M型磷脂酶A2受体(M-type phospholipase A2 receptor, PLA2R)、血小板反应蛋白7A域等。

有研究认为IMN发病率与环境污染有关[2],特别是暴露于PM2.5细颗粒物中,PM2.5浓度每增加10 $\mu\text{g}/\text{m}^3$,MN发生率将增加14%。Xu等[2]发现IgA肾病是我国最常见的肾小球疾病,发生率为28.1%,其次为MN,占23.4%。刁宗礼[3]对北京地区肾脏病理调查发现2008~2011年至2016~2020年膜性肾病发病率由20.3%增至37.3%。研究还发现31.7%的IMN患者能自发缓解,复发率仅为5.7%,自发缓解患者死亡率和终末期肾脏病发生率明显低于持续肾功能不全或接受免疫制剂的患者[4]。

关于IMN的治疗主要包括对症支持治疗,即用血管紧张素转换酶抑制剂或血管紧张素II受体拮抗剂降低肾小球滤过压、抗血小板粘附、他汀类药物调脂等治疗。皮质类固醇激素联合烷化剂作为IMN一线用药,苯丁酸氮芥副作用大,因而国内选择环磷酰胺作为初始用药。拒绝使用烷化剂或烷化剂不耐受的这类患者推荐钙调神经磷酸酶抑制剂作为二线用药,其短期疗效优于环磷酰胺,长期疗效两者相似,钙调神经磷酸酶抑制剂副作用相对环磷酰胺少,但复发率高。与烷化剂和钙调神经磷酸酶抑制剂相比,霉酚酸酯表现出较好的耐受性和疗效性,目前霉酚酸酯作为IMN的二线用药。RTX是膜性肾病患者持续蛋白尿或肾功能恶化的一线选择,60%~70%膜性肾病患者初始用RTX治疗能达到缓解,但仍有30%~40%的IMN患者无免疫反应或25%PLA2R相关膜性肾病复发,对RTX无免疫应答或RTX耐药的IMN患者,需要其他免疫制剂治疗,如奥法木单抗、奥妥珠单抗、利妥昔单抗、贝利尤单抗、奥克莱珠单抗等。下面我们将对IMN治疗进行逐一综述。

2. 特发性膜性肾病的治疗

2.1. 支持治疗

膜性肾病主要表现为高脂血症、大量蛋白尿、低蛋白血症、水肿。指南推荐低风险患者即尿蛋白小于3.5g/d,血清白蛋白大于30g/L, eGFR正常的患者采取保守治疗。保守治疗包括饮食调节、限盐以及使用利尿剂,同时肾素-血管紧张素系统抑制剂通过抑制RAS系统降低肾小球滤过压,减少蛋白的丢失,从而保护肾脏,同时增加IMN自发缓解机会[5]。血清抗PLA2R抗体水平与自发缓解及诱导缓解率呈负

相关, 而与 IMN 严重程度以及持续肾功能下降呈正相关[6]。研究发现抗 PLA2R 抗体滴度先于蛋白尿下降, 抗 PLA2R 抗体水平逐渐下降, 而肾功能稳定的这类患者, 可以延长 3~6 个月非免疫治疗[7]。肾病综合征常见并发症包括高胆固醇血症和高甘油三酯血症, 此类患者血液粘稠, 增加血栓形成及心血管事件的风险, 他汀类药物能延缓心血管事件加速的因素[8]。患者血清白蛋白小于 20 g/L 时导致血浆胶体渗透压降低, 水分渗透到组织液后血液粘滞, 则需加抗血小板聚集或抗凝剂降低血栓形成的风险。

2.2. 皮质类固醇激素

既往西方国家的一项荟萃分析发现单用皮质类固醇激素与对症支持治疗 IMN 的缓解率相似, 因此 KDIGO 不推荐单用皮质类固醇激素治疗 IMN [9]。然而亚洲国家, 如日本、韩国、中国香港的研究发现单用皮质类固醇激素有一定疗效。皮质类固醇激素作为日本 IMN 初始治疗的一线用药, 研究发现皮质类固醇组肾脏生存率高于支持治疗组[47.0 (24.0~89.0) $P = 0.20$] [10]。单用皮质类固醇激素或与细胞毒性药物联合治疗 IMN 均有治疗反应[11]。韩国一项包括 179 例 IMN 的研究发现对症支持治疗组、单用皮质类固醇激素组、皮质醇类激素联合环孢素组 1 年的完全缓解率分别为 10.5%、61.5%、42.9% [12]。因此笔者认为 IMN 发病率受种族、基因、地域的影响, 指南应根据每个国家的国情进行调整, 寻找最佳方案。

2.3. 烷化剂

烷化剂包括苯丁酸氮芥和环磷酰胺(CTX), Ponticelli 首次证实皮质类固醇激素和苯丁酸氮芥能降低蛋白尿, 有效延缓肾功能进行性恶化[13]。然而环磷酰胺和苯丁酸氮芥联合皮质类固醇激素的对照试验发现苯丁酸氮芥副作用频繁发生[14]。KDIGO 指南推荐环磷酰胺联合皮质类固醇激素作为特发性膜性肾病免疫抑制剂的初始治疗[15]。环磷酰胺是唯一被证实能有效预防慢性肾脏病进展为终末期肾脏病的药物, 鉴于其毒性反应, 仅限于高风险的 IMN 患者使用[16]。Jha 等人[17]对比环磷酰胺联合皮质类固醇激素和支持治疗的疗效分析, 随访 10 年发现接受环磷酰胺联合皮质类固醇激素组约有 72.3% 患者达到缓解, 而支持治疗组仅有 34.80% 患者缓解。与此同时环磷酰胺剂量不断积累会导致许多不良事件发生, 包括 18% 患者发生白细胞减少、17% 患者感染、13% 患者发生心血管事件、8% 患者发生恶性肿瘤[18]。因此在使用环磷酰胺时要限制其积累剂量。

2.4. 钙调神经磷酸酶抑制剂

2.4.1. 环孢素 A

钙调神经磷酸酶抑制剂主要抑制 T 淋巴细胞去磷酸化, 降低白介素 2、白介素 3、白介素 4 和干扰素的转录, 减少炎症细胞产生和聚集, 起到免疫抑制作用。环孢素 A 通过保护足细胞骨架蛋白、修复足细胞损伤从而降低蛋白尿。KDIGO 指南推荐钙调神经磷酸酶抑制剂作为皮质类固醇激素和烷化剂的替代治疗[19]。长期服用环孢素 A 的主要不良反应为肾损害, IMN 肾功能损害患者应避免使用环孢素 A, 推荐激素和烷化剂交替治疗 6 个月[20]。关于环孢素 A 与环磷酰胺联合激素治疗 IMN 疗效的研究显示, 短期内环孢素 A 缓解率明显高于 CTX 组, 随着药物疗程延长两组缓解率相近, 且环孢素 A 组复发率高于 CTX 组[21] [22]。研究还发现单用激素治疗 IMN 完全缓解率低于环孢素组, 肾功能进展为终末期肾脏病风险增高, 感染率较环孢素 A 组多[23]。低剂量激素联合环孢素 A 和环孢素 A 单药治疗 IMN 的比较, 短期内两组完全缓解率为 19% vs 5%, 长期缓解率为 64% vs 80%。长疗程治疗发现两组复发率为 15% vs 47%。当环孢素 A 药物浓度小于 100 ng/mL 时环孢素 A 组复发率将增多, 加入小剂量激素使其复发风险下降[24]。KDIGO 推荐治疗 IMN 时环孢素 A 剂量为 3~5 mg·kg⁻¹·d⁻¹, 国内多项研究发现使用小剂量的环孢素 A (2.5 mg·kg⁻¹·d⁻¹), 时病情就达到缓解[25] [26]。中等剂量激素(0.4~0.5 mg·kg⁻¹·d⁻¹), 联合低剂量环孢素 A (2.5 mg·kg⁻¹·d⁻¹), 总体疗效优于低等剂量激素(0.15 mg·kg⁻¹·d⁻¹), 联合环孢素 A(2.5 mg·kg⁻¹·d⁻¹), [27]。KDIGO

指南推荐环孢素 A 治疗 IMN 有效且无肾毒性时, 疗程至少大于 1 年。

2.4.2. 他克莫司

他克莫司是钙调神经磷酸酶抑制剂, 通过破坏细胞因子的表达、影响足细胞骨架的稳定性起到减少尿蛋白作用, 高复发是其主要缺点。研究发现他克莫司免疫抑制作用比环孢素 A 强, 而肾毒性较弱, 在调整血脂浓度以及改善心血管危险因素方面优于环孢素 A [28]。小型 RCT 证实他克莫司单药能有效缓解 IMN, 在第 18 个月保守治疗组与接受他克莫司单药组缓解率分别为 35%、94%, 他克莫司停药后 50% 患者复发[29]。皮质类固醇激素联合环磷酰胺是治疗 IMN 的首选, 当环磷酰胺不耐受时他克莫司成为替代方案。Zou 等[30]回顾性评估环磷酰胺和他克莫司治疗 IMN 疗效, 短期内他克莫司疗效和安全性优于环磷酰胺, 长疗程治疗时他克莫司诱导肾脏缓解与环磷酰胺相似。其副作用与环磷酰胺相比轻微且可控, 表明他克莫司具有更好的耐受性[31]。Yuan 等人[32]假设延长他克莫司用药时长能降低 IMN 复发率, 患者接受他克莫司和激素治疗, 长期治疗组 6 个月、12 个月、24 个月缓解率均在 80% 以上, 短期治疗组缓解率分别为 80%、50%、45%。综上所述, 笔者认为延长他克莫司疗程可以维持 IMN 的缓解率, 减少其复发。

2.5. 霉酚酸酯

霉酚酸酯(MMF)通过抑制抗体形成, 减少 T 细胞和 B 细胞增殖, 下调粘附因子表达, 阻碍肾间质纤维化, 减少炎症反应。目前主要用于狼疮性肾炎、IMN 和肾移植的患者[33] [34]。先前研究发现单用 MMF 不能有效降低蛋白尿[35], 而 MMF 联合皮质类固醇激素与皮质类固醇激素和细胞毒性药物交替使用疗效相似[36]。一项包括 696 例 IMN 的荟萃分析, 比较 MMF、烷化剂与钙调神经酶抑制剂的疗效分析发现钙调神经酶抑制剂疗效相对烷化剂好, 其完全缓解率和部分缓解率较高、副作用较少。MMF 具有较高的完全缓解率或部分缓解率, 但完全缓解率不显著[37]。最近的研究发现 MMF 与环孢素联合低剂量皮质类固醇激素治疗高风险 IMN 疗效及副作用相似[38]。MMF 副作用主要包括白细胞减少、感染、贫血、腹泻、消化不良。与细胞毒性药物和钙调神经磷酸酶抑制剂相比, MMF 表现出更好的耐受性和相当的疗效以及较少副作用。

2.6. 促肾上腺皮质激素

促肾上腺皮质激素(ACTH)被美国食品和药物管理局(FDA)批准用于治疗肾病综合征, 包括合成 ACTH 和 Acthar 凝胶。合成 ACTH 由天然存在于 ACTH 分子前 24 的氨基酸组成[39]。Berg [40]等人的研究报道合成 ACTH 对 MN 治疗有益, 降低血脂, 使尿白蛋白排泄量降低 90%, 肾小球滤过率增加 25%。一项随机对照试验对甲泼尼龙联合细胞毒性药物与合成 ACTH 治疗 IMN 的疗效进行比较, 16 例 IMN 患者接受甲泼尼龙和细胞毒性药物交替治疗 6 个月, 24 例 IMN 患者接受 12 个月 ACTH 治疗, 两组均有治疗反应, 蛋白尿显著降低, 两组缓解率相似, 而 ACTH 副作用相对较少[41]。研究发现 ACTH 治疗高风险的 IMN 受益较少, 药物治疗 9 个月时 ACTH 缓解率仅为 55%, 而皮质类固醇激素联合环磷酰胺组缓解率为 95%, 此外合成 ACTH 组与许多不良事件有关[42]。ACTH 的不良反应主要包括水肿、体重增加以及失眠。Acthar 凝胶治疗 20 例 IMN, 剂量为 40 或 80IU, 每周给药两次, 随访 1 年发现 65% IMN 蛋白尿下降 50%, 血清白蛋白和脂质明显改善, 2 例 IMN 完全缓解, 10 例 IMN 部分缓解, 接受 80 IU Acthar 凝胶的患者比接受 40IU 表现出更好的治疗反应, 提示剂量依赖效应[43]。KDIGO 指南推荐 ACTH 作为中高风险 IMN 患者的治疗性药物。

2.7. 新型免疫制剂

2.7.1. 利妥昔单抗

利妥昔单抗(Rituximab, RTX)是一种嵌合型单克隆 IgG1 抗体, 通过与 CD20 结合耗竭 B 细胞, 约 2/3

MN 患者蛋白尿得到缓解[44]。RTX 早期用于治疗非霍奇金淋巴瘤、ANCA 相关血管炎。鉴于其良好的安全性, RTX 被认为是膜性肾病患者持续蛋白尿或肾功能恶化的一线选择。在一项多中心随机对照研究(GEMRITUX 试验)中[45], 患者被随机分为 RTX 联合非免疫制剂抗蛋白尿治疗和单纯非免疫制剂抗蛋白尿治疗, 实验组给予 RTX 375 mg/m² (每周一次)联合非免疫制剂抗蛋白尿治疗, 对照组仅给予非免疫制剂抗蛋白尿治疗。随访 6 个月时, 实验组和对照组蛋白尿缓解率分别为 35.1%、21.1%, 两组无统计学差异。延长随访时程, 中位时间为 17 个月, 实验组蛋白尿缓解率为 64.9%, 对照组缓解率为 34.2%, 两者具有统计学意义, 两组不良事件发生率相似, 证明 RTX 联合非免疫制剂抗蛋白尿治疗 IMN 安全性和疗效性较好。

MENTOR 实验[46]对比 RTX 和环孢素两种药物治疗 IMN 疗效评估, RTX 治疗组给予 RTX 1 g/次, 间隔 14 天, 若第 6 个月仍有蛋白尿则重复该方案 1 次。环孢素组给予 3.5mg·kg⁻¹·d⁻¹, 持续 1 年。随访 12 个月 RTX 组和环孢素组缓解率分别 60%、52%。随访 24 个月 RTX 组 60% 患者达到缓解, 而环孢素组仅 20% 达到缓解, 且两者不良事件发生率相似。Fervenza 等[46]得出结论 RTX 和环孢素在 12 个月时诱导蛋白尿缓解的效果无显著差异, 但 RTX 在 24 个月时疗效优于环孢素。RTX 组血清抗 PLA2R 自身抗体下降速度、幅度、力度以及持续时间均优于环孢素。Waldman [47]对 10 例持续高危的膜性肾病进行研究, 患者均接受 1 g RTX(间隔 14d 给药)联合 3 mg·kg⁻¹·d⁻¹ 环孢素诱导治疗 6 个月, 随后 18 个月环孢素每 3 周减量 50 mg, 根据药物浓度调整剂量, 药物浓度维持在 125~190 μg/L 避免肾毒性。随访 6 个月时 80% 患者蛋白尿减少, 随访第 9 个月时 92% 患者完全缓解或部分缓解, 随访第 12 个月时 54% 患者完全缓解。RTX 联合环孢素使高危 MN 受益更多。国内关于一项 RTX 治疗难治性膜性肾病的研究[48], 36 例患者接受 RTX 治疗前均行免疫治疗, 但无免疫反应, 给予 RTX 治疗, 中位随访 4 个月, 15 例(41.7%) 实现缓解, 其中 2 例完全缓解。随访期间 2 例出现 PLA2R 抗体阳性, 再次接受 RTX 治疗, 1 名患者出现抗 PLA2R 抗体滴度升高, 给予 2 个疗程 RTX 联合他克莫司病情缓解, 随访期间肾功能保持稳定。与 RTX 单药治疗 IMN 的第一个疗程相比, RTX 联合他克莫司缓解快。

RI-CYCLO 随机实验证实环磷酰胺联合激素与 RTX 方案具有相似的缓解效果[49], 研究发现 66% 患者抗 PLA2R 抗体阳性, 多数患者实现了免疫应答。较低的抗体水平预示较高的缓解率, RTX 组抗 PLA2R 抗体下降速度较 CTX 组快, 且两组免疫反应发生在蛋白尿减少之前。表明两种方案对自身抗体介导的膜性肾病患者有效, 两组的免疫缓解率相似。关于 RTX 与环磷酰胺联合类固醇治疗 IMN 的疗效和安全性评估[50], 结果显示 RTX 组有 64 例(70.6%) 患者达到部分缓解低于环磷酰胺组 94.8%, 但两组完全缓解率无显著差异。RTX 组不良事件明显低于环磷酰胺组, RTX 仅出现瘙痒和输液反应等轻微不良事件, 而环磷酰胺组恶性肿瘤、心血管事件、感染、败血症、白细胞减少等恶性不良事件发生率明显增加。鉴于其安全性, RTX 可能取代环磷酰胺成为 IMN 的一线替代免疫治疗。

关于 RTX 治疗剂量仍是争论话题, GEMRITUX 试验[45]每周给 RTX 375 mg/m², 中位随访时间为 17 个月, 其缓解率为 64.9%。MENTOR [46]和 RI-CYCLO 随机实验[49]给予 1 g RTX, 间隔 14 d, 随访 12 个月缓解率分别为 62%、60%。不同治疗方案有效性和安全性仍需要在未来前瞻性的试验中进行。RTX 治疗 12 个月总体缓解率波动在 60%~70% 之间, 仍有 30%~40% IMN 患者在初始 RTX 治疗无免疫反应, 25% 的 PLA2R 相关膜性肾病复发[44]。因此这类对 RTX 无免疫应答或 RTX 耐药的患者, 需要其他的免疫制剂治疗。

2.7.2. 奥法木单抗

奥法木单抗(ofatumumab)是 I 型人源化抗 CD20 单克隆抗体, 与 RTX 结合的表位靶点不同, 其通过 C1q 位点结合, 增强补体介导的细胞毒性诱导杀伤 B 细胞。Ofatumumab 被 FDA 批准用于慢性淋巴细胞

白血病。意大利报道 1 例 ofatumumab 治疗难治性 MN 的病例[51], 患者肾活检明确为 MN, 接受类固醇联合环孢素治疗, 治疗期间蛋白尿减少, 因类固醇严重的副作用, 给予 4 剂 RTX, 外周血 B 细胞耗竭, 肾病综合征症状缓解。随后反复出现蛋白尿, 多次输注 RTX 375 mg/m² 诱导 PLA2R 抗体降低。第 7 次 RTX 治疗出现发热、关节痛、皮疹等症状。第 8 次输入 RTX 患者出现疲劳、恶心、感染以及肾功能恶化。基于青年患者对皮质类固醇激素联合钙调神经磷酸酶抑制剂和 RTX 治疗无效, 考虑耐药性和药物不良事件, 首次给予 300 mg ofatumumab, 该方案使外周 CD19 B 细胞完全耗竭, 循环 PLA2R 自身抗体降低至阳性阈值以下。证实对 RTX 耐药的 IMN 患者, ofatumumab 是具有良好的安全性和有效性的治疗。Podestà 等人[52]报道 3 例 ofatumumab 联合双重血浆置换治疗 MN 的病例, 其中 1 例 PLA2R 抗体滴度极高, 因出血时间延长未行肾活检, 给予 100 mg ofatumumab 和连续 4 次双重血浆置换治疗, 随访发现 PLA2R 抗体滴度下降, 第 6 个月检测不到 PLA2R 抗体。1 名输注 RTX 出现过敏反应的患者, 接受 100 mg ofatumumab 和 3 次双重血浆置换。前 3 个月 PLA2R 抗体保持在阳性阈值以下, 随访 6 个月自身抗体上升至治疗前的水平。另 1 例行类固醇激素、RTX 治疗 PLA2R 抗体滴度仍高, 3 次双重血浆置换后给予 100 mg 的 ofatumumab, 病情未得到缓解。在此期间 Boyer-Suavet 等[53]也发现 ofatumumab 能有效治疗难治性膜性肾病, 2 名患者接受 2 个疗程 RTX 出现耐药现象, 产生中和性 RTX 抗体, 另外 1 名 RTX 治疗复发。患者体内 RTX 抗体与 ofatumumab 无交叉反应, 不影响其活性。按照治疗方案第 1 天给予 300 mg ofatumumab, 根据免疫反应情况在第 8 天或 21 天给予 1 g ofatumumab, 随访 3 个月患者病情均缓解。以上研究证实奥法木单抗对 RTX 耐药 IMN 有效, 但目前仅是个案研究, 缺乏对照性实验, 这可能是未来的研究方向。

2.7.3. 奥匹妥珠单抗

奥妥珠单抗(Obinutuzumab)识别独特的 CD20 表位, 其修饰臂铰链氨基酸序列, 导致组装复合物空间改变, 诱导细胞死亡和抗体介导的细胞毒性作用增强。Obinutuzumab 联合化疗药治疗某些 B 细胞肿瘤的作用比 RTX 强。Obinutuzumab 针对 CD20 表位靶点与 RTX 的表位不同, 引起更多的 B 细胞凋亡反应。2020 年 Sethi 等[54]对 Obinutuzumab 治疗难治性膜性肾病研究, 10 例难治性膜性肾病均接受 Obinutuzumab 治疗, 中位随访时间 6 个月, 其中 4 例完全缓解, 5 例患者部分缓解, 另外 1 例蛋白尿较前下降 48%。Obinutuzumab 治疗难治性膜性肾病使 60% 患者达到完全或部分缓解, 这与 Obinutuzumab 消耗 B 细胞有关。评估其安全性, 主要不良事件包括喘息、白细胞减少、感染。Boyer 等[53]认为 Obinutuzumab 是人源化单克隆抗体, 免疫原风险相对偏低。同样 Klomjit [55]报告 3 例 PLA2R 抗体阳性相关 MN, 3 名患者接受 1 g RTX 治疗, 但未能诱导免疫或临床缓解, 随后患者接受 1 g Obinutuzumab (第 1 天 100 mg, 第 2 天 900 mg) 获得免疫缓解, 其中 2 例患者随后获得部分缓解。总之, 对 RTX 耐药或复发的膜性肾病, Obinutuzumab 似乎是一项具有前景意义的替代治疗策略。

2.7.4. 贝利尤单抗

贝利尤单抗(Belimumab)是一种重组人源型 IgG1- λ 单克隆抗体, 是 B 淋巴细胞刺激因子抑制剂, 与 B 细胞结合减低 B 细胞存活和分化、抑制其异常增殖、减少浆细胞的产生。目前主要用于治疗活动性狼疮性肾炎, Belimumab 可降低双链 dsDNA 自身抗体水平, 升高 C3、C4 达到减少蛋白尿和缓解肾功能的作用。Barrett 等首次证实 Belimumab 减少 PLA2R 阳性相关 IMN 患者的蛋白尿和血清抗 PLA2R 抗体滴度水平[56]。14 例经肾活检确诊为 IMN 的患者接受 10 mg/kg 的 Belimumab 治疗, 每 4 周 1 次, 直至第 100 周或病情完全缓解后 3 个月, 若尿蛋白/肌酐比值大于 1000 mg/mmol 时, 缩短给药周期, 改为 2 周 1 次。Belimumab 治疗 28 周时, PLA2R 抗体滴度从 168 RU/mL 下降至 46 RU/mL, 较基线值下降 73%。继续治疗到第 104 周时抗 PLA2R 抗体滴度为 4 RU/mL, 且停用 Belimumab 血清 PLA2R 抗体无复发现象。与其

他抗体一致, 基线抗 PLA2R 抗体滴度越高的患者其治疗周期越长, 抗 PLA2R 抗体滴度先于蛋白尿早几个月下降[45]。28 周时尿蛋白肌酐比值较前下降 31%, 由基线 724 mg/mmol 下降至 498 mg/mmol。第 104 周及最后一次给药后的第 6 个月尿蛋白肌酐比值分别为 130 mg/mmol、75 mg/mmol。Belimumab 治疗期间无蛋白尿复发, 其不良事件主要是感染的发生。因此, 对于 Belimumab 治疗 MN 暂时取得了一个令人鼓舞的结果, 但尚处于初始阶段, 后期仍需进行大量的临床试验。

2.7.5. 奥克莱珠单抗

奥克莱珠单抗(ocrelizumab)属于新型 CD20 单抗, 主要用于治疗多发性硬化症。Schmidt [57]报道 1 例多发性硬化症合并 MN 的病例, 经肾活检证实为 PLA2R 抗体相关 MN, 血清抗 PLA2R 抗体为 68 RU/mL, 初期对症支持治疗 6 个月无好转, 抗 PLA2R 抗体升至 123 RU/mL。结合患者多发硬化症病史最终选择有效消耗 B 细胞的 ocrelizumab, 2 周内接受 2 剂(300 mg/剂) ocrelizumab, 随访 16 周 B 细胞数小于 3 个/ μ L, 12 个月时抗 PLA2R 抗体降至 21 RU/mL。14 个月时因多发性硬化症病情进展, 给予 1 剂 300 mg 的 ocrelizumab, 再次给予 ocrelizumab 治疗时 B 细胞数降至 0/ μ L, 随后 2 年内无 PLA2R 抗体升高、无蛋白尿, 多发性硬化症病情平稳。

综上所述, IMN 的治疗仍面临许多难题。虽然环磷酰胺作为 IMN 的一线用药, 效果明显、价格便宜, 但药物剂量累积不良反应较多。钙调神经磷酸酶抑制剂作为二线用药, 短期疗效明显, 复发率高。他克莫司在降脂、改善心血管风险优于环孢素 A, 肾毒性较弱。RTX 疗效优于环孢素 A、不良反应较轻, 部分患者出现无免疫反应或者耐药, 现阶段奥法木单抗、奥妥珠单抗及奥克莱珠单抗对 RTX 无免疫反应或耐药的 IMN 患者具有一定的疗效, 但研究尚处于初期, 缺乏大样本对照试验, 暗示未来 IMN 治疗可能会朝着靶向免疫制剂发展。

参考文献

- [1] Ronco, P. and Debiec, H. (2015) Pathophysiological Advances in Membranous Nephropathy: Time for a Shift in Patient's Care. *Lancet*, **385**, 1983-1992. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)60731-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)60731-0)
- [2] 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>
- [3] 刁宗礼, 郭增玉, 王华敏, 等. 2008-2020 年北京市 4 652 例成人肾活检患者病理分析[J]. 中华全科医师杂志, 2021, 20(12): 1282-1287.
- [4] Polanco, N., Gutiérrez, E., Covarsí, 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>
- [5] Couser, W.G. (2017) Primary Membranous Nephropathy. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*, **12**, 983-997. <https://doi.org/10.2215/CJN.11761116>
- [6] Hoxha, E., Harendza, S., Pinn Schmidt, H., et al. (2014) PLA₂R Antibody Levels and Clinical Outcome in Patients with Membranous Nephropathy and Non-Nephrotic Range Proteinuria under Treatment with Inhibitors of the Renin-Angiotensin System. *PLOS ONE*, **9**, e110681. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0110681>
- [7] Ruggenti, P., Debiec, H., Ruggiero, B., et al. (2015) Anti-Phospholipase A₂ Receptor Antibody Titer Predicts Post-Rituximab Outcome of Membranous Nephropathy. *Journal of the American Society of Nephrology*, **26**, 2545-2558. <https://doi.org/10.1681/ASN.2014070640>
- [8] Ferro, C.J., Mark, P.B., Kanbay, M., et al. (2018) Lipid Management in Patients with Chronic Kidney Disease. *Nature Reviews Nephrology*, **14**, 727-749. <https://doi.org/10.1038/s41581-018-0072-9>
- [9] Nishi, S., Ubara, Y., Utsunomiya, Y., et al. (2016) Evidence-Based Clinical Practice Guidelines for Nephrotic Syndrome 2014. *Clinical and Experimental Nephrology*, **20**, 342-370. <https://doi.org/10.1007/s10157-015-1216-x>
- [10] Shiiki, H., Saito, T., Nishitani, Y., et al. (2004) Prognosis and Risk Factors for Idiopathic Membranous Nephropathy with Nephrotic Syndrome in Japan. *Kidney International*, **65**, 1400-1407. <https://doi.org/10.1111/j.1523-1755.2004.00518.x>

- [11] Tang, S., Chan, T.M., Cheng, I.K.P. and Lai, K.N. (1999) Clinical Features and Treatment Outcome of Idiopathic Membranous Nephropathy in Chinese Patients. *QJM: An International Journal of Medicine*, **92**, 401-406. <https://doi.org/10.1093/qjmed/92.7.401>
- [12] Shin, D.H., Lee, M.J., Oh, H.J., et al. (2013) Stepwise Treatment Using Corticosteroids Alone and in Combination with Cyclosporine in Korean Patients with Idiopathic Membranous Nephropathy. *Yonsei Medical Journal*, **54**, 973-982. <https://doi.org/10.3349/ymj.2013.54.4.973>
- [13] 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>
- [14] Du Buf-Vereijken, P.W.G., Branten, A.J.W. and Wetzels, J.F.M. (2005) Idiopathic Membranous Nephropathy: Outline and Rationale of a Treatment Strategy. *American Journal of Kidney Diseases*, **46**, 1012-1029. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2005.08.020>
- [15] Beck, L., Bomback, A.S., Choi, M.J., et al. (2013) KDOQI US Commentary on the 2012 KDIGO Clinical Practice Guideline for Glomerulonephritis. *American Journal of Kidney Diseases*, **62**, 403-441. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2013.06.002>
- [16] Floege, J., Barbour, S.J., Cattran, D.C., et al. (2019) Management and Treatment of Glomerular Diseases (Part 1): Conclusions from a Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Controversies Conference. *Kidney International*, **95**, 268-280. <https://doi.org/10.1016/j.kint.2018.10.018>
- [17] Jha, V., Ganguli, A., Saha, T.K., et al. (2007) A Randomized, Controlled Trial of Steroids and Cyclophosphamide in Adults with Nephrotic Syndrome Caused by Idiopathic Membranous Nephropathy. *Journal of the American Society of Nephrology*, **18**, 1899-1904. <https://doi.org/10.1681/ASN.2007020166>
- [18] van den Brand, J.A., van Dijk, P.R., Hofstra, J.M. and Wetzels, J.F. (2014) Long-Term Outcomes in Idiopathic Membranous Nephropathy Using a Restrictive Treatment Strategy. *Journal of the American Society of Nephrology*, **25**, 150-158. <https://doi.org/10.1681/ASN.2013020185>
- [19] Radhakrishnan, J. and Cattran, D.C. (2012) The KDIGO Practice Guideline on Glomerulonephritis: Reading between the (Guide)Lines—Application to the Individual Patient. *Kidney International*, **82**, 840-856. <https://doi.org/10.1038/ki.2012.280>
- [20] Howman, A., Chapman, T.L., Langdon, M.M., et al. (2013) Immunosuppression for Progressive Membranous Nephropathy: A UK Randomised Controlled Trial. *Lancet*, **381**, 744-751. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(12\)61566-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(12)61566-9)
- [21] Lin, S., Li, H.Y., Zhou, T. and Lin, W. (2019) Efficacy and Safety of Cyclosporine A in the Treatment of Idiopathic Membranous Nephropathy in an Asian Population. *Drug Design, Development and Therapy*, **13**, 2305-2330. <https://doi.org/10.2147/DDDT.S204974>
- [22] 陈忠锋, 张建伟, 夏楠楠, 何兵. 环孢素 A 与环磷酰胺联合激素治疗特发性膜性肾病的疗效比较[J]. 中国医药科学, 2014, 4(16): 16-18+60.
- [23] Kim, Y., Yoon, H.E., Chung, B.H., et al. (2019) Clinical Outcomes and Effects of Treatment in Older Patients with Idiopathic Membranous Nephropathy. *The Korean Journal of Internal Medicine*, **34**, 1091-1099. <https://doi.org/10.3904/kjim.2018.139>
- [24] Alexopoulos, E., Papagianni, A., Tsamelashvili, M., Leontsini, M. and Memmos, D. (2006) Induction and Long-Term Treatment with Cyclosporine in Membranous Nephropathy with the Nephrotic Syndrome. *Nephrology Dialysis Transplantation*, **21**, 3127-3132. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfl360>
- [25] 李忠心, 陈向东, 李新. 小剂量环孢素 A 联合小剂量激素治疗原发性肾病综合征疗效观察[J]. 中华临床医师杂志(电子版), 2013, 7(7): 2870-2873.
- [26] Li, J., Zhang, Y.-M., Qu, Z., Zhao, M.-H. and Liu, G. (2010) Low-Dose Cyclosporine Treatment in Chinese Nephrotic Patients with Idiopathic Membranous Nephropathy: An Uncontrolled Study with Prospective Follow-up. *The American Journal of the Medical Sciences*, **339**, 532-536. <https://doi.org/10.1097/MAJ.0b013e3181d9f00b>
- [27] 王维. 不同剂量激素联合环孢素(CSA)治疗特发性膜性肾病(IMn)的疗效及不良反应分析[J]. 中外女性健康研究, 2018(16): 45+53.
- [28] Jurewicz, W.A. (2003) Tacrolimus versus Cyclosporin Immunosuppression: Long-Term Outcome in Renal Transplantation. *Nephrology Dialysis Transplantation*, **18**, i7-i11. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfg1028>
- [29] Praga, M., Barrio, V., Fernández Juárez, G. and Luño, J. (2007) Tacrolimus Monotherapy in Membranous Nephropathy: A Randomized Controlled Trial. *Kidney International*, **71**, 924-930. <https://doi.org/10.1038/sj.ki.5002215>
- [30] Zou, H., Jiang, F. and Xu, G. (2019) Effectiveness and Safety of Cyclophosphamide or Tacrolimus Therapy for Idiopathic Membranous Nephropathy. *Renal Failure*, **41**, 673-681. <https://doi.org/10.1080/0886022X.2019.1637758>
- [31] Zhu, L.-B., Liu, L.-L., Yao, L. and Wang, L.-N. (2017) Efficacy and Safety of Tacrolimus versus Cyclophosphamide

- for Primary Membranous Nephropathy: A Meta-Analysis. *Drugs*, **77**, 187-199. <https://doi.org/10.1007/s40265-016-0683-z>
- [32] Yuan, H., Liu, N., Sun, G.-D., *et al.* (2013) Effect of Prolonged Tacrolimus Treatment in Idiopathic Membranous Nephropathy with Nephrotic Syndrome. *Pharmacology*, **91**, 259-266. <https://doi.org/10.1159/000348570>
- [33] Chan, T.M., Li, F.K., Tang, C.S., *et al.* (2000) Efficacy of Mycophenolate Mofetil in Patients with Diffuse Proliferative Lupus Nephritis. *New England Journal of Medicine*, **343**, 1156-1162. <https://doi.org/10.1056/NEJM200010193431604>
- [34] Miller, G., Zimmerman 3rd., R., Radhakrishnan, J. and Appel, G. (2000) Use of Mycophenolate Mofetil in Resistant Membranous Nephropathy. *American Journal of Kidney Diseases*, **36**, 250-256. <https://doi.org/10.1053/ajkd.2000.8968>
- [35] Dussol, B., Morange, S., Burtey, S., *et al.* (2008) Mycophenolate Mofetil Monotherapy in Membranous Nephropathy: A 1-Year Randomized Controlled Trial. *American Journal of Kidney Diseases*, **52**, 699-705. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2008.04.013>
- [36] Chan, T.M., Lin, A.W., Tang, S.C., *et al.* (2007) Prospective Controlled Study on Mycophenolate Mofetil and Prednisolone in the Treatment of Membranous Nephropathy with Nephrotic Syndrome. *Nephrology*, **12**, 576-581. <https://doi.org/10.1111/j.1440-1797.2007.00822.x>
- [37] Xie, G., Xu, J., Ye, C., *et al.* (2012) Immunosuppressive Treatment for Nephrotic Idiopathic Membranous Nephropathy: A Meta-Analysis Based on Chinese Adults. *PLOS ONE*, **7**, e44330. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0044330>
- [38] Choi, J.-Y., Kim, D.-K., Kim, Y.-W., *et al.* (2018) The Effect of Mycophenolate Mofetil versus Cyclosporine as Combination Therapy with Low Dose Corticosteroids in High-risk Patients with Idiopathic Membranous Nephropathy: A Multicenter Randomized Trial. *Journal of Korean Medical Science*, **33**, e74. <https://doi.org/10.3346/jkms.2018.33.e74>
- [39] Van De Logt, A.-E., Hofstra, J.M. and Wetzels, J.F. (2019) Pharmacological Treatment of Primary Membranous Nephropathy in 2016. *Expert Review of Clinical Pharmacology*, **9**, 1463-1478. <https://doi.org/10.1080/17512433.2016.1225497>
- [40] Berg, A.-L., Nilsson-Ehle, P. and Arnadottir, M. (1999) Beneficial Effects of ACTH on the Serum Lipoprotein Profile and Glomerular Function in Patients with Membranous Nephropathy. *Kidney International*, **56**, 1534-1543. <https://doi.org/10.1046/j.1523-1755.1999.00675.x>
- [41] Ponticelli, C., Passerini, P., Salvadori, M., *et al.* (2006) A Randomized Pilot Trial Comparing Methylprednisolone Plus a Cytotoxic Agent versus Synthetic Adrenocorticotropic Hormone in Idiopathic Membranous Nephropathy. *American Journal of Kidney Diseases*, **47**, 233-240. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2005.10.016>
- [42] Van De Logt, A.-E., Beerenhout, C.-H., Brink, H.S., *et al.* (2015) Synthetic ACTH in High Risk Patients with Idiopathic Membranous Nephropathy: A Prospective, Open Label Cohort Study. *PLOS ONE*, **10**, e0142033. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0142033>
- [43] Hladunewich, M.A., Cattran, D., Beck, L.H., *et al.* (2014) A Pilot Study to Determine the Dose and Effectiveness of Adrenocorticotropic Hormone (H.P. Acthar® Gel) in Nephrotic Syndrome due to Idiopathic Membranous Nephropathy. *Nephrology Dialysis Transplantation*, **29**, 1570-1577. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfu069>
- [44] Gauckler, P., Shin, J.I., Alberici, F., *et al.* (2021) Rituximab in Membranous Nephropathy. *Kidney International Reports*, **6**, 881-893. <https://doi.org/10.1016/j.ekir.2020.12.035>
- [45] Dahan, K., Debiec, H., Plaisier, E., *et al.* (2016) 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>
- [46] 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>
- [47] Waldman, M., Beck Jr., 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>
- [48] 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.
- [49] 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>
- [50] Van Den Brand, J., Ruggenenti, P., Chianca, A., *et al.* (2027) Safety of Rituximab Compared with Steroids and Cyclophosphamide for Idiopathic Membranous Nephropathy. *Journal of the American Society of Nephrology*, **28**, 2729-2737. <https://doi.org/10.1681/ASN.2016091022>
- [51] Podestà, M.A., Ruggiero, B., Remuzzi, G. and Ruggenenti, 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>
- [52] Podestà, M.A., Gennarini, A., Portalupi, V., *et al.* (2020) Accelerating the Depletion of Circulating Anti-Phospholipase A₂ Receptor Antibodies in Patients with Severe Membranous Nephropathy: Preliminary Findings with Double Filtration Plasmapheresis and Ofatumumab. *Nephron*, **144**, 30-35. <https://doi.org/10.1159/000501858>
- [53] 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>
- [54] 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>
- [55] 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>
- [56] Barrett, C., Willcocks, L.C., Jones, R.B., *et al.* (2020) Effect of Belimumab on Proteinuria and Anti-Phospholipase A₂ Receptor Autoantibody in Primary Membranous Nephropathy. *Nephrology Dialysis Transplantation*, **35**, 599-606. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfz086>
- [57] Schmidt, T., Schulze, M., Harendza, S. and Hoxha, E. (2021) Successful Treatment of PLA₂R1-Antibody Positive Membranous Nephropathy with Ocrelizumab. *Journal of Nephrology*, **34**, 603-606. <https://doi.org/10.1007/s40620-020-00874-2>