

利妥昔单抗联合环磷酰胺治疗特发性膜性肾病疗效及对免疫功能的影响

聂丽敏¹, 姚杏¹, 融雪¹, 张珊珊¹, 张兵², 张焱¹, 张琪¹, 付洁琼¹, 薛兰芬¹

1. 石家庄市人民医院 肾内科, 河北 石家庄 050011

2. 石家庄市人民医院 神经内科, 河北 石家庄 050011

摘要: **目的** 探讨利妥昔单抗联合环磷酰胺对特发性膜性肾病(IMN)患者的临床疗效。**方法** 选取2018年8月—2020年8月石家庄市人民医院129例IMN患者作为研究对象, 根据纳入患者的治疗方案将患者分为环磷酰胺组、利妥昔单抗组和利妥昔单抗与环磷酰胺联用组(简称联用组), 环磷酰胺组予以注射用环磷酰胺治疗, 静脉滴注, 每次0.8~1.0 g, 每月1次; 治疗6个月后达到临床完全缓解或部分缓解, 继续治疗3个月(累积剂量<10 g), 治疗6个月无效者停用。利妥昔单抗组予以利妥昔单抗注射液, 静脉滴注, 375 mg·m⁻², 每周1次。联用组予以利妥昔单抗注射液及注射用环磷酰胺治疗, 用法用量分别同单用组。3组均持续治疗6个月。比较3组疾病缓解率、IMN相关指标[24 h尿蛋白定量、抗磷脂酶A2受体(PLA2R)抗体、血肌酐]、T淋巴细胞亚群分布、尿中攻膜复合物(C5b-9)、免疫球蛋白G4(IgG4)、复发率及感染并发症发生率。**结果** 联用组总有效率(81.40%)较环磷酰胺组、利妥昔单抗组(53.49%、60.47%)显著升高($P<0.05$)。治疗后, 3组24 h尿蛋白定量、抗PLA2R抗体、尿C5b-9、IgG4水平均较本组治疗前显著下降($P<0.05$); 且治疗后联用组24 h尿蛋白定量、抗PLA2R抗体、尿C5b-9、IgG4水平较环磷酰胺组、利妥昔单抗组显著降低($P<0.05$)。治疗后, 3组CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺均较本组治疗前显著下降($P<0.05$), CD8⁺显著升高($P<0.05$), 且治疗后联用组CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺较环磷酰胺组、利妥昔单抗组显著降低($P<0.05$), CD8⁺较环磷酰胺组、利妥昔单抗组显著升高($P<0.05$)。联用组12个月复发率(2.33%)较环磷酰胺组、利妥昔单抗组(20.93%、18.60%)显著降低($P<0.05$); 3组感染并发症比较, 差异无统计学意义($P>0.05$)。**结论** 利妥昔单抗联合环磷酰胺可有效缓解IMN病情, 并改善患者肾功能、免疫功能, 且安全可靠。

关键词: 利妥昔单抗; 环磷酰胺; 特发性膜性肾病; 感染; 免疫功能

中图分类号: R983

文献标志码: A

文章编号: 1674-6376(2023)06-1307-06

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2023.06.019

Effecy of rituximab combined with cyclophosphamide in treatment of idiopathic membranous nephropathy effect and on immune function of patients

NIE Limin¹, YAO Xing¹, RONG Xue¹, ZHANG Shanshan¹, ZHANG Bing², ZHANG Ye¹, ZHANG Qi¹, FU Jieqiong¹, XUE Lanfen¹

1. Department of Nephrology, Shijiazhuang People's Hospital, Shijiazhuang 050011, China

2. Department of Neurology, Shijiazhuang People's Hospital, Shijiazhuang 050011, China

Abstract: Objective To investigate the clinical efficacy of rituximab in combination with cyclophosphamide in treatment of patients with idiopathic membranous nephropathy (IMN). **Methods** 129 patients with IMN in Shijiazhuang People's Hospital from August 2018 to August 2020 were selected as study subjects. According to the treatment plan of the included patients, they were divided into a cyclophosphamide group, a rituximab group, and a combination of rituximab and cyclophosphamide group (referred to as the combination group). The cyclophosphamide group was treated with Cyclophosphamide Injection, intravenous drip, 0.8—1.0 g each time, once a month. After six months of treatment, complete or partial clinical remission was achieved. Treatment continued for three months (cumulative dose < 10 g), and those who failed after six months were discontinued. The rituximab group received Rituximab Injection, intravenous drip, 375 mg·m⁻², once a week. The combination group was treated with Rituximab Injection and Cyclophosphamide Injection, with the same usage and dosage as the single use group. All three groups were treated continuously for six months. The remission rate, nephropathy-related indicators [24 h urine protein quantification, phospholipase A2

收稿日期: 2022-12-06

基金项目: 河北省2023年度医学科学研究课题计划项目(20231601)

第一作者: 聂丽敏, 女, 硕士, 副主任医师, 研究方向为肾病及血液净化。E-mail: y5nkmp@163.com

receptor antibody (PLA2R), blood creatinine], T lymphocyte subsets, urinary tapping membrane complex (C5b-9), immunoglobulin G4 (IgG4), relapse rate and complication rate of infection were also compared among the three groups. **Results** The disease remission rate was higher in the combination group (81.40%) compared with cyclophosphamide group and rituximab group (53.49%, 60.47%) ($P < 0.05$). After treatment, the 24 h urinary protein quantification, anti PLA2R antibody, urinary C5b-9, and IgG4 levels in three groups significantly decreased before treatment of same group ($P < 0.05$), 24 h urine protein quantification, PLA2R, urine C5b-9 and IgG4 were lower in the combination group compared with cyclophosphamide group and rituximab group after treatment ($P < 0.05$). After treatment, the $CD4^+$ and $CD4^+/CD8^+$ levels in three groups significantly decreased compared to before treatment of same group ($P < 0.05$), while the $CD8^+$ levels significantly increased ($P < 0.05$). $CD4^+$, $CD4^+/CD8^+$ were lower in the combination group compared with cyclophosphamide group and rituximab group after treatment, and $CD8^+$ was higher in the combination group compared with cyclophosphamide group and rituximab group ($P < 0.05$). The 12-month recurrence rate was lower in the combination group (2.33%) compared with cyclophosphamide group and rituximab group (20.93% and 18.60%) ($P < 0.05$). The differences were not statistically significant when comparing the complications of infection in the three groups ($P > 0.05$). **Conclusion** Rituximab combined with immunosuppressants-cyclophosphamide can effectively alleviate IMN disease and improve renal and immune function, and the treatment is safe and reliable.

Key words: rituximab; cyclophosphamide; idiopathic membranous nephropathy; infection; immune function

特发性膜性肾病(IMN)是常见的自身免疫性肾小球疾病,主要由于肾小球上皮细胞出现免疫复合沉积物,且伴有基底膜弥漫性增厚,该病严重时可引起心、脑等器官障碍。研究显示,IMN患者约有40%可进展为终末期肾病,极大威胁患者生命安全^[1]。目前,临床治疗IMN多采取糖皮质激素、免疫抑制剂等进行治疗,可显著改善患者免疫功能、肾功能,从而减轻疾病进展,但部分患者停药后易复发^[2-3]。利妥昔单抗属人/鼠嵌合型CD20单克隆抗体药物,通过特异性清除B淋巴细胞或抑制抗体生成,被广泛用于治疗自身免疫系统疾病,包括IMN^[4]。环磷酰胺是治疗IMN常用免疫抑制剂,有报道显示,环磷酰胺与激素联合治疗IMN效果显著,并能改善患者肾功能、免疫功能^[5],但关于利妥昔单抗与环磷酰胺联合治疗IMN的临床研究少见。基于此,本研究分析利妥昔单抗联合环磷酰胺治疗IMN的疗效及相关机制,探究其临床应用价值。

1 资料与方法

1.1 一般资料

回顾性选取2018年8月—2020年8月石家庄市人民医院129例IMN患者作为研究对象。纳入标准:均符合《肾脏病学(第3版)》中IMN相关诊断标准^[6];经肾活检等检查确诊;抗磷脂酶A2受体(PLA2R)抗体呈阳性;24 h尿蛋白定量 >3.5 g、血清白蛋白 <30 g·L⁻¹;经非免疫治疗蛋白尿未缓解;入组前1个月未接受免疫抑制剂、糖皮质激素等治疗;均为中危及以上原发性患者,中危:肾小球滤过率正常、24 h蛋白尿定量 $>4\sim 8$ g、抗PLA2R抗体 <50 RU·mL⁻¹;高风险组:肾小球滤过率 <60 mL·min⁻¹、

24 h蛋白尿定量 >8 g、抗PLA2R抗体 >150 RU·mL⁻¹^[7]。排除标准:自身免疫性疾病(如系统性红斑狼疮、干燥综合征等)、慢性乙型或丙型肝炎、恶性肿瘤等引起的继发性膜性肾病患者;患内分泌疾病者;对本研究药物过敏或过敏体质者;患造血系统疾病者;患胃肠道疾病者;严重心、肝等器官障碍者;双肾体积缩小,且肾小球滤过率 <30 mL·min⁻¹。

1.2 治疗方法

根据纳入患者的治疗方案将患者分为环磷酰胺组、利妥昔单抗组和利妥昔单抗与环磷酰胺联用组(简称联用组),3组患者均予以调脂、降压、利尿等对症治疗,并给予合理饮食指导,保证蛋白质摄入 ≤ 0.8 g·kg⁻¹·d⁻¹,总热量 ≥ 146.54 kJ·kg⁻¹·d⁻¹,并定期检测凝血功能。

环磷酰胺组予以注射用环磷酰胺(江苏恒瑞医药股份有限公司,国药准字H32020857,规格:0.2 g,生产批号20171004、20180524、20190417)治疗,静脉滴注,每次0.8~1.0 g,每月1次。治疗6个月后达到临床完全缓解或部分缓解,继续治疗3个月(累积剂量 <10 g),治疗6个月无效者停用。

利妥昔单抗组予以利妥昔单抗注射液[Roche Pharma (Schweiz) AG,国药准字S20160031,规格:500 mg:50 mL,生产批号20171122、20180606、20190510],静脉滴注,375 mg·m⁻²,每周1次。

联用组予以利妥昔单抗注射液及注射用环磷酰胺治疗,用法用量分别同单用组。

3组均持续治疗6个月。

1.3 观察指标

1.3.1 临床疗效^[8] 分别于治疗6个月后比较3组疾病缓解率。完全缓解:临床症状基本消失,肾功能正常,血清白蛋白 $>30\text{ g}\cdot\text{L}^{-1}$;部分缓解:临床症状有好转,肾功能稳定,血清白蛋白 $>30\text{ g}\cdot\text{L}^{-1}$;无效:未达到以上标准。

总有效率=(完全缓解+部分缓解)例数/总例数

1.3.2 IMN相关指标测定 分别取治疗前及治疗6个月后各组患者静脉血,离心后取上清液,采用AU5800全自动生化分析仪(贝克曼库尔特有限公司)检测血肌酐水平,采用酶联免疫吸附法检测血清抗PLA2R抗体水平,试剂盒(货号HAS-51519)购自深圳海思安生物技术有限公司。分别于治疗前后收集患者24h尿液,采用定量法检测24h尿蛋白定量。

1.3.3 免疫功能相关指标测定 比较3组患者T淋巴细胞亚群分布情况,取治疗前后各组患者静脉血,采用CytoFLEX S流式细胞仪(贝克曼库尔特有限公司)检测血 CD4^{+} 、 CD8^{+} 及 $\text{CD4}^{+}/\text{CD8}^{+}$ 水平。

1.3.4 尿中攻膜复合物(C5b-9)、免疫球蛋白G4(IgG4)水平测定 分别取治疗前后各组患者尿液,置于干净容器内,用酶联免疫吸附法检测尿C5b-9水平,用双抗体夹心法检测IgG4水平。IgG4试剂盒(货号SBJ-H1949)购自南京森贝伽生物科技有限公司,C5b-9试剂盒(货号ABE11724)购自上海瓦兰生物科技有限公司。

1.3.5 复发情况观察 各组患者以门诊复查的形式随访12个月,分别统计3、6、9、12个月患者复发情况,复发标准:24h尿蛋白定量再次 $>3.5\text{ g}$,或超过治疗前基线值的50%。

1.3.6 感染并发症情况 分别比较3组患者治疗期间感染并发症情况,具体包括肺部感染、上消化道感染、泌尿系统感染。

1.4 统计学方法

采用统计学软件SPSS 23.0分析数据,计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,多组间比较采用单因素方差分析,两两比较采用LSD-*t*检验;计数资料用例数或百分

率表示,组间比较采用 χ^2 检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 各组基线资料比较

根据纳入患者的治疗方案将患者分为环磷酰胺组、利妥昔单抗组和联用组,每组43例。环磷酰胺组:男29例,女14例;年龄43~70岁,平均 (56.87 ± 4.42) 岁;病程3~11个月,平均 (7.12 ± 1.15) 个月;吸烟史11例、饮酒史9例。利妥昔单抗组:男27例,女16例;年龄42~71岁,平均 (57.18 ± 4.83) 岁;病程3~11个月,平均 (6.85 ± 1.24) 个月;吸烟史13例、饮酒史7例。联用组:男31例,女12例;年龄42~72岁,平均 (57.33 ± 5.10) 岁;病程3~11个月,平均 (7.30 ± 1.42) 个月;吸烟史9例,饮酒史10例。3组患者年龄、性别、病程等基线资料比较,差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。

2.2 临床疗效比较

联用组总有效率(81.40%)显著高于环磷酰胺和利妥昔单抗单用组(53.49%、60.47%),差异有统计学意义($P<0.05$),环磷酰胺组和利妥昔单抗组总有效率比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。见表1。

2.3 IMN相关指标比较

治疗前,3组24h尿蛋白定量、抗PLA2R抗体及血肌酐水平比较,差异无统计学意义($P>0.05$);治疗后,3组24h尿蛋白定量、抗PLA2R抗体显著下降,且联用组24h尿蛋白定量、抗PLA2R抗体较环磷酰胺组和利妥昔单抗组降低,差异显著($P<0.05$),3组血肌酐治疗前后比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。见表2。

2.4 T淋巴细胞亚群比较

治疗前,3组 CD4^{+} 、 CD8^{+} 及 $\text{CD4}^{+}/\text{CD8}^{+}$ 比较,差异无统计学意义($P>0.05$);治疗后,3组 CD4^{+} 、 $\text{CD4}^{+}/\text{CD8}^{+}$ 均显著下降, CD8^{+} 显著升高,且联用组 CD4^{+} 、 $\text{CD4}^{+}/\text{CD8}^{+}$ 较环磷酰胺组和利妥昔单抗组降低, CD8^{+} 较环磷酰胺组和利妥昔单抗组显著升高,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表3。

表1 各组临床疗效比较

Table 1 Comparison of clinical efficacy among three groups

组别	<i>n</i> /例	完全缓解/例(占比/%)	部分缓解/例(占比/%)	无效/例(占比/%)	总有效率/%
环磷酰胺	43	6(13.95)	17(39.53)	20(46.51)	53.49
利妥昔单抗	43	7(16.28)	19(44.19)	17(39.53)	60.47
联用	43	9(20.93)	26(60.47)	8(18.60)	81.40*

与环磷酰胺组或利妥昔单抗组比较: * $P<0.05$

* $P<0.05$ vs cyclophosphamide group or rituximab group

表2 各组IMN相关指标比较($\bar{x} \pm s$)Table 2 Comparison of IMN-related indicators among three groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	24 h尿蛋白定量/g		肌酐/($\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$)		抗PLA2R抗体/($\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
环磷酰胺	43	5.87 $\pm$ 1.98	2.10 $\pm$ 0.37 [*]	79.42 $\pm$ 22.37	84.25 $\pm$ 26.08	13.26 $\pm$ 2.37	2.46 $\pm$ 0.37 [*]
利妥昔单抗	43	6.02 $\pm$ 2.01	2.05 $\pm$ 0.41 [*]	80.25 $\pm$ 24.85	83.25 $\pm$ 27.12	13.44 $\pm$ 2.86	2.52 $\pm$ 0.41 [*]
联用	43	6.16 $\pm$ 1.94	1.34 $\pm$ 0.26 ^{*#}	80.12 $\pm$ 25.74	83.59 $\pm$ 26.52	13.57 $\pm$ 2.15	1.52 $\pm$ 0.16 ^{*#}

与同组治疗前比较: ^{*} $P < 0.05$; 与环磷酰胺组或利妥昔单抗组治疗后比较: [#] $P < 0.05$ ^{*} $P < 0.05$ vs same group before treatment; [#] $P < 0.05$ vs cyclophosphamide group or rituximab group after treatment表3 各组T淋巴细胞亚群比较($\bar{x} \pm s$)Table 3 Comparison of T lymphocyte subpopulations among three groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	CD4 ⁺ /%		CD8 ⁺ /%		CD4 ⁺ /CD8 ⁺	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
环磷酰胺	43	51.94 $\pm$ 6.56	47.28 $\pm$ 5.02 [*]	28.56 $\pm$ 3.62	32.83 $\pm$ 3.78 [*]	1.82 $\pm$ 0.41	1.44 $\pm$ 0.41 [*]
利妥昔单抗	43	52.25 $\pm$ 7.02	46.93 $\pm$ 4.84 [*]	28.80 $\pm$ 3.49	32.99 $\pm$ 3.85 [*]	1.81 $\pm$ 0.37	1.42 $\pm$ 0.44 ^{*#}
联用	43	52.76 $\pm$ 6.88	43.72 $\pm$ 4.69 ^{*#}	28.79 $\pm$ 3.57	35.47 $\pm$ 4.01 ^{*#}	1.83 $\pm$ 0.35	1.23 $\pm$ 0.36 ^{*#}

与同组治疗前比较: ^{*} $P < 0.05$; 与环磷酰胺组或利妥昔单抗组治疗后比较: [#] $P < 0.05$ ^{*} $P < 0.05$ vs same group before treatment; [#] $P < 0.05$ vs cyclophosphamide group or rituximab group after treatment

2.5 尿C5b-9、IgG4水平比较

治疗前, 3组尿C5b-9、IgG4水平比较, 差异无统计学意义($P > 0.05$); 治疗后, 3组尿C5b-9、IgG4水平均显著下降, 且联用组尿C5b-9、IgG4水平较环磷酰胺组和利妥昔单抗组降低, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表4。

2.6 复发率比较

联用组12个月复发率(2.33%)较环磷酰胺组和利妥昔单抗组(20.93%、18.60%)低, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表5。

2.7 感染并发症比较

3组感染并发症比较, 差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表6。

表4 各组尿C5b-9、IgG4水平比较($\bar{x} \pm s$)Table 4 Comparison of urinary C5b-9 and IgG4 levels among three groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	尿C5b-9/($\text{ng} \cdot \text{mg}^{-1}$)		尿IgG4/($\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
环磷酰胺	43	85.03 $\pm$ 20.79	72.83 $\pm$ 13.44 [*]	0.76 $\pm$ 0.16	0.37 $\pm$ 0.10 [*]
利妥昔单抗	43	85.74 $\pm$ 22.94	70.89 $\pm$ 13.25 [*]	0.73 $\pm$ 0.13	0.34 $\pm$ 0.09 [*]
联用	43	86.06 $\pm$ 21.88	60.24 $\pm$ 10.31 ^{*#}	0.77 $\pm$ 0.14	0.25 $\pm$ 0.07 ^{*#}

与同组治疗前比较: ^{*} $P < 0.05$; 与环磷酰胺组或利妥昔单抗组治疗后比较: [#] $P < 0.05$ ^{*} $P < 0.05$ vs same group before treatment; [#] $P < 0.05$ vs cyclophosphamide group or rituximab group after treatment

表5 各组复发率比较

Table 5 Comparison of recurrence rates among three groups

组别	n/例	复发/例(占比/%)			
		3个月	6个月	9个月	12个月
环磷酰胺	43	1(2.33)	2(4.65)	6(13.95)	9(20.93)
利妥昔单抗	43	1(2.33)	1(2.33)	6(13.95)	8(18.60)
联用	43	0(0.00)	0(0.00)	1(2.33)	1(2.33) [*]

与环磷酰胺组或利妥昔单抗组比较: ^{*} $P < 0.05$ ^{*} $P < 0.05$ vs cyclophosphamide group or rituximab group

3 讨论

IMN是原发性肾病综合征常见的病理类型, 患者肾组织可发生免疫炎症反应, 加快肾组织损伤,

若不及时治疗, 导致患者肾功能急剧下降, 严重者可危及生命^[9]。IMN发病机制尚不明确, 有研究认为可能与B淋巴细胞过度兴奋、异常增殖有关, 进而介导调控肾小球皮下免疫复合物形成, 导致肾小球滤过功能障碍造成蛋白尿产生^[10-11]。

利妥昔单抗是一种靶向CD20的单克隆抗体, 通过与B淋巴细胞表面CD20分子特异性结合, 通过抗体依赖或补体依赖的细胞毒作用有效杀伤B淋巴细胞^[12-13]。免疫抑制剂是治疗IMN常用药物, 环磷酰胺为烷化剂免疫抑制剂类, 有效阻碍细胞周期中DNA、RNA功能, 可与DNA交叉联结进而阻止DNA合成^[14]。有研究发现, 单一使用环磷酰胺治疗

表6 各组感染并发症比较

Table 6 Comparison of infection complications among three groups

组别	n/例	肺部感染/例(占比/%)	上呼吸道感染/例(占比/%)	泌尿道感染/例(占比/%)	总发生率/%
环磷酰胺	43	3(6.98)	3(6.98)	0(0.00)	13.95
利妥昔单抗	43	4(9.30)	0(0.00)	1(2.33)	11.63
联用	43	3(6.98)	2(4.65)	1(2.33)	13.95

IMN患者效果有限,随着药物剂量累积可增加消化道反应、骨髓抑制等不良反应发生^[15-16]。本研究发现,利妥昔单抗联合环磷酰胺可有效缓解患者病情,并降低24 h尿蛋白定量及PLA2R,这与户庆峰等^[17]研究结果相似。说明利妥昔单抗可有效抑制B淋巴细胞增殖分化,并抑制肾小球内免疫复合物形成,改善肾小球滤过功能,减少蛋白尿产生,利于疾病缓解;在此基础上结合环磷酰胺,能有效抑制B淋巴细胞DNA合成,阻碍细胞周期进展,干扰炎症因子释放,从而保护肾功能。

IMN发展与T淋巴细胞亚群密切相关,T淋巴细胞在一些胸腺激素刺激下分化成熟,可分化为CD4⁺、CD8⁺,并通过血液循环进入免疫器官中,促进炎症因子分泌,进而刺激B淋巴细胞产生IgG4,加重疾病发展^[18-19]。C5b-9、IgG4常用于评估IMN病情,C5b-9是一种补体活化终产物,又称膜攻击复合物,当肾脏局部抗原抗体复合物降低时可激活活化补体途径,进而引起补体调节功能降低等,利于C5b-9形成^[20];IgG4能识别肾小球细胞基底膜抗原,并结合免疫复合物沉积于肾小球上皮,促进肾小球基底膜增厚、足细胞损伤^[21-22]。本研究发现,治疗后观察组CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺、尿C5b-9、IgG4降低,CD8⁺增加,表明利妥昔单抗联合环磷酰胺可改善患者免疫功能、肾功能。分析可能是因为利妥昔单抗可抑制B淋巴细胞与T淋巴细胞间的相互作用,直接或间接调节T淋巴细胞稳态和功能,进而减少CD4⁺、CD8⁺、IgG4等。本研究通过随访观察患者12个月内总复发率,发现联用组低于环磷酰胺组和利妥昔单抗组,提示利妥昔单抗联合环磷酰胺可降低患者复发率。且还发现,3组感染并发症比较无明显差异,可能是因为受到临床条件限制,选择样本量不足,有待进一步证实。

综上所述,利妥昔单抗联合环磷酰胺治疗IMN患者,可改善肾功能、免疫功能,降低复发率,促进患者病情缓解。本研究主要集中观察利妥昔单抗、环磷酰胺联合治疗IMN的临床疗效,下一步可通过建立IMN动物模型,并尝试分析其对IMN动物模型肾损伤的保护作用及机制。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Uncanin S, Dzemic J, Serdarevic N, et al. Idiopathic membranous nephropathy and treatment related complications [J]. Med Arch, 2020, 74(3): 228-232.
- [2] Ahmad S B, Santoriello D, Canetta P, et al. Concurrent anti-glomerular basement membrane antibody disease and membranous nephropathy: A case series [J]. Am J Kidney Dis, 2021, 78(2): 219-225.
- [3] 范耀冰, 李艳艳, 吴红赤. 特发性膜性肾病免疫抑制治疗的最新进展 [J]. 临床与病理杂志, 2021, 41(7): 1703-1708.
Fan Y B, Li Y Y, Wu H C. Advanced progress in immunosuppressive therapy for idiopathic membranous nephropathy [J]. J Clin Pathol Res, 2021, 41(7): 1703-1708.
- [4] 万兴运, 付文科, 王滨, 等. 利妥昔单抗治疗特发性膜性肾病有效性与安全性的Meta分析 [J]. 中国中西医结合肾病杂志, 2021, 22(1): 47-52.
Wan X Y, Fu W K, Wang B, et al. Meta-analysis of efficacy and safety of rituximab in the treatment of idiopathic membranous nephropathy [J]. Chin J Integr Tradit West Nephrol, 2021, 22(1): 47-52.
- [5] 赵忭阶, 李胜开. 环磷酰胺、他克莫司分别与糖皮质激素联合应用治疗特发性膜性肾病的疗效对比观察 [J]. 山东医药, 2021, 61(15): 61-64.
Zhao B J, Li S K. Comparative observation on the curative effect of cyclophosphamide, tacrolimus and glucocorticoid in the treatment of idiopathic membranous nephropathy [J]. Shandong Med J, 2021, 61(15): 61-64.
- [6] 王海燕. 肾脏病学 [M]. 第3版. 北京: 人民卫生出版社, 2008.
Wang H Y. Nephrology [M]. 3rd Ed. Beijing: People's Medical Publishing House, 2008.
- [7] 白运焕, 邓娜, 王涵, 等. 血IL-35、IL-17和Th17/Treg在特发性膜性肾病中的表达及其意义 [J]. 中国现代医生, 2022, 60(15): 8-11.
Bai Y H, Deng N, Wang H, et al. Expression and significance of blood IL-35, IL-17 and Th17/Treg in idiopathic membranous nephropathy [J]. China Mod Doc, 2022, 60(15): 8-11.
- [8] 董洋, 阎磊, 李纳, 等. 不同免疫抑制剂联合糖皮质激素

- 治疗特发性膜性肾病的临床疗效比较 [J]. 中华实用诊断与治疗杂志, 2017, 31(10): 1017-1019.
- Dong Y, Yan L, Li N, et al. Therapeutic effect of different immunosuppressive agents combined with glucocorticoid on idiopathic membranous nephropathy [J]. J Chin Pract Diagn Ther, 2017, 31(10): 1017-1019.
- [9] 侯俊英. 抗PLA2R抗体对特发性膜性肾病患者终末期肾病的预测价值 [J]. 中国中西医结合肾病杂志, 2020, 21(1): 63-65.
- Hou J Y. Predictive value of anti-PLA2R antibody for end-stage renal disease in patients with idiopathic membranous nephropathy [J]. Chin J Integr Tradit West Nephrol, 2020, 21(1): 63-65.
- [10] So B Y F, Yap D Y H, Chan T M. B cells in primary membranous nephropathy: Escape from immune tolerance and implications for patient management [J]. Int J Mol Sci, 2021, 22(24): 13560.
- [11] Kolovou K, Laskari K, Roumelioti M, et al. B-cell oligoclonal expansions in renal tissue of patients with immune-mediated glomerular disease [J]. Clin Immunol, 2020, 217: 108488.
- [12] 张雪琴, 姜鸿, 杨淑芬, 等. 血清磷脂酶A2受体抗体预测利妥昔单抗治疗特发性膜性肾病疗效价值的初探 [J]. 临床肾脏病杂志, 2021, 21(3): 206-209.
- Zhang X Q, Jiang H, Yang S F, et al. Serum anti-PLA2R antibody predicted treatment outcome in idiopathic membranous nephropathy [J]. J Clin Nephrol, 2021, 21(3): 206-209.
- [13] 朱博韬, 郑丹侠, 王悦. 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(1): 172-175.
- Zhu B T, Zheng D X, Wang Y. 利妥昔单抗治疗特发性膜性肾病的研究进展 [J]. Int J Urol Nephrol, 2022(1): 172-175.
- [14] 孙娟静, 汪丽丽, 曹娟. 他克莫司与环磷酰胺治疗特发性膜性肾病的疗效比较 [J]. 安徽医药, 2020, 24(5): 1014-1017.
- Sun X J, Wang L L, Cao J. Comparison of clinical efficacy between tacrolimus and cyclophosphamide in patients with idiopathic membranous nephropathy [J]. Anhui Med Pharm J, 2020, 24(5): 1014-1017.
- [15] 谢新富, 谢冰莹, 郑全, 等. 环磷酰胺静脉冲击联合糖皮质激素治疗特发性膜性肾病的疗效及安全性研究 [J]. 第三军医大学学报, 2021, 43(12): 1173-1178.
- Xie X F, Xie B Y, Zheng Q, et al. Efficacy and safety of high-dose cyclophosphamide intravenous boost combined with glucocorticoid in treatment of idiopathic membranous nephropathy [J]. J Third Mil Med Univ, 2021, 43(12): 1173-1178.
- [16] 崔诗淇, 闻心雨, 王艳秋. 激素联合环磷酰胺不同给药方式治疗特发性膜性肾病的临床疗效 [J]. 中国医师杂志, 2020, 22(7): 1018-1021.
- Cui S Q, Wen X Y, Wang Y Q. Clinical efficacy of different administration methods of hormone combined with cyclophosphamide in the treatment of idiopathic membranous nephropathy [J]. J Chin Physician, 2020, 22(7): 1018-1021.
- [17] 卢庆峰, 王军涛, 王学珍. 利妥昔单抗联合糖皮质激素治疗特发性膜性肾病疗效及对血清磷脂酶A2受体抗体表达的影响 [J]. 广东医学, 2021, 42(5): 598-602.
- Hu Q F, Wang J T, Wang X Z. Effect of rituximab combined with glucocorticoid on idiopathic membranous nephropathy and the expression of phospholipase A2 receptor antibody [J]. Guangdong Med J, 2021, 42(5): 598-602.
- [18] Wang H J, Lan L, Chen J H, et al. Peripheral blood T-cell subset and its clinical significance in lupus nephritis patients [J]. Lupus Sci Med, 2022, 9(1): e000717.
- [19] 姚杏, 聂丽敏, 张珊珊, 等. 环孢素联合小剂量糖皮质激素对PLA₂R阳性膜性肾病患者疗效及T淋巴细胞亚群的影响观察 [J]. 中国药师, 2020, 23(5): 891-894.
- Yao X, Nie L M, Zhang S S, et al. Effect of cyclosporine A combined with small dose of glucocorticoid on the efficacy and T lymphocyte subsets of patients with PLA₂R positive membranous nephropathy [J]. China Pharm, 2020, 23(5): 891-894.
- [20] 梁衍, 闫晓辉, 王小明, 等. 雷公藤多苷联合他克莫司治疗特发性膜性肾病的疗效及对尿C5b-9 IgG4的影响 [J]. 河北医学, 2020, 26(2): 211-215.
- Liang Y, Yan X H, Wang X M, et al. Efficacy of *Tripterygium wilfordii* polyglycoside combined with tacrolimus in the treatment of idiopathic membranous nephropathy and its effect on urinary C5b-9 and IgG4 [J]. Hebei Med, 2020, 26(2): 211-215.
- [21] Ginthör N E, Artinger K, Pollheimer M J, et al. Membranous nephropathy associated with immunoglobulin G4-related disease successfully treated with obinutuzumab [J]. Clin Kidney J, 2022, 15(3): 564-566.
- [22] 邵晓琳, 马东红, 贾新燕, 等. 肾组织IgG4与特发性膜性肾病临床病理特征及预后的关系 [J]. 中华实用诊断与治疗杂志, 2022, 36(9): 936-941.
- Shao X L, Ma D H, Jia X Y, et al. Relationships of renal IgG4 with clinicopathological indexes and prognosis in patients with idiopathic membranous nephropathy [J]. J Chin Pract Diagn Ther, 2022, 36(9): 936-941.

[责任编辑 刘东博]