

## 论著·临床研究

## 利妥昔单抗治疗成人难治性原发性膜性肾病的临床分析

冯琳鸿\*, 王亚琨\*, 吴茜茜, 朱迎春, 白寿军

复旦大学附属中山医院青浦分院肾内科, 上海 201700

**【摘要】目的**·研究利妥昔单抗 (rituximab, RTX) 治疗难治性原发性膜性肾病 (primary membranous nephropathy, PMN) 的临床效果及安全性。**方法**·回顾性分析复旦大学附属中山医院青浦分院肾内科2018年7月—2022年4月收治的难治性PMN患者 (经糖皮质激素联合环孢素、环磷酰胺或他克莫司等免疫抑制剂治疗1年以上仍未达到临床缓解或出现临床复发的患者), 使用2剂RTX方案 (RTX单次剂量为1 000 mg, 2次用药间隔时间为2周; 6个月后检测患者外周血B细胞数量, 若外周血B细胞数量 $>5$ 个/ $\mu\text{L}$ , 则予以追加RTX 1 000 mg)。随访主要观察指标为血白蛋白、血肌酐、尿蛋白肌酐比 (urinary protein/creatinine ratio, UPCR)、血磷脂酶A2 (phospholipase A2 receptor, PLA2R) 抗体、外周血B细胞计数、血清总IgG水平。观察患者主要指标的变化趋势及不良反应, 评估治疗方案的临床疗效及安全性。**结果**·共纳入18例患者, 平均年龄为 $(58.17\pm16.73)$ 岁, 其中男性11例。RTX治疗总剂量为 $(2\,222.22\pm485.07)$  mg, RTX治疗后随访时间为 $(14.9\pm4.9)$ 个月。末次随访时, 血白蛋白较RTX治疗前显著升高 [ $(36.50\pm5.33)$  g/L vs  $(27.61\pm8.59)$  g/L,  $P=0.009$ ], 血肌酐水平稳定 ( $P>0.05$ ), UPCR显著下降 [ $863.30$  ( $203.20, 2\,291.75$ ) mg/g vs  $2\,954.00$  ( $1\,458.00, 7\,260.75$ ) mg/g,  $P=0.047$ ], PLA2R抗体显著下降 [ $(44.32\pm33.71)$  RU/mL vs  $(168.40\pm88.40)$  RU/mL,  $P=0.015$ ], 外周血B细胞计数显著下降 [ $(37.89\pm12.43)$  个/ $\mu\text{L}$  vs  $(246.40\pm239.98)$  个/ $\mu\text{L}$ ,  $P=0.009$ ], 血清总IgG水平稳定 ( $P>0.05$ )。RTX治疗后, 8例患者达到完全缓解 (44.4%), 7例达到部分缓解 (38.9%), 治疗总体有效率为83.3%; 仅有3例患者评估为不缓解 (16.7%)。在不良反应方面, 1例患者出现输注过敏反应, 1例患者发生肺部感染。**结论**·对于经过传统免疫抑制剂治疗后持续未达到临床缓解或出现临床复发的难治性PMN患者, 使用2剂RTX治疗方案可有效诱导该类患者达到临床完全或部分缓解, 且安全性良好。

**【关键词】** 利妥昔单抗; 肾小球肾炎; 原发性膜性肾病; 免疫抑制剂**【DOI】** 10.3969/j.issn.1674-8115.2023.03.005 **【中图分类号】** R692.6 **【文献标志码】** A

## Clinical analysis of rituximab for adult refractory primary membranous nephropathy

FENG Linhong\*, WANG Yakun\*, WU Qianqian, ZHU Yingchun, BAI Shoujun

Department of Nephrology, Qingpu Branch of Zhongshan Hospital, Fudan University, Shanghai 201700, China

**【Abstract】Objective**·To evaluate clinical efficacy and safety of rituximab (RTX) in the patients with refractory primary membranous nephropathy (PMN). **Methods**·A retrospective analysis was carried out on the patients with refractory PMN, who had recurred or had not achieved clinical remission after more than 1 year of treatment with glucocorticoid and cyclosporine, cyclophosphamide or tacrolimus, admitted to the Department of Nephrology, Qingpu Branch of Zhongshan Hospital, Fudan University from July 2018 to April 2022. They received 2 doses of RTX. The single dose of RTX was 1 000 mg, and the interval between the two doses was 2 weeks. After 6 months, the numbers of peripheral blood B cells of the patients were detected. If the count of peripheral blood B cells were greater than 5 cell/ $\mu\text{L}$ , another 1 000 mg RTX would be added. The main indicators were serum albumin, serum creatinine, urinary protein/creatinine ratio (UPCR), blood antibody against phospholipase A2 receptor (PLA2R) antibody, peripheral blood B cell count, and serum total IgG level. The clinical efficacy and safety of the treatment regimen were evaluated by observing the change of the main indicators of patients and adverse reactions. **Results**·A total of 18 patients were included, with an average age of  $(58.17\pm16.73)$  years, including 11 males. The total dose of RTX was  $(2\,222.22\pm485.07)$  mg, and the follow-up time after RTX treatment was  $(14.9\pm4.9)$  months. At the last follow-up, the serum albumin level was significantly higher than that before RTX treatment [ $(36.50\pm5.33)$  g/L vs  $(27.61\pm8.59)$  g/L,  $P=0.009$ ]; the serum creatinine level was

**【基金项目】** 上海市青浦区卫生健康委员会科研课题 (QWJ2022-19); 上海市青浦区科学技术委员会软课题 (R2021-07)。**【作者简介】** 冯琳鸿 (1992—), 女, 住院医师, 硕士; 电子信箱: fenglinhonglady@163.com。王亚琨 (1988—), 女, 副主任医师, 硕士; 电子信箱: kyky1818@163.com。\*为共同第一作者。**【通信作者】** 白寿军, 电子信箱: baishoujun@126.com。**【Funding Information】** Scientific Research Project of Qingpu District Health Committee of Shanghai (QWJ2022-19); Soft Project of Qingpu District Science and Technology Committee of Shanghai (R2021-07)。**【Corresponding Author】** BAI Shoujun, E-mail: baishoujun@126.com。

stable ( $P>0.05$ ); the value of UPCR decreased significantly [ $863.30 (203.20, 2\ 291.75)$  mg/g vs  $2\ 954.00 (1\ 458.00, 7\ 260.75)$  mg/g,  $P=0.047$ ]; the PLA2R antibody decreased significantly [ $(44.32\pm 33.71)$  RU/mL vs  $(168.40\pm 88.40)$  RU/mL,  $P=0.015$ ]; the peripheral blood B cell count decreased significantly [ $(37.89\pm 12.43)$  cell/ $\mu$ L vs  $(246.40\pm 239.98)$  cell/ $\mu$ L,  $P=0.009$ ]; the total blood IgG level was stable ( $P>0.05$ ). After RTX treatment, 8 patients achieved complete remission (44.4%), 7 patients achieved partial remission (38.9%), and the overall effective rate was 83.3%; only 3 patients were unrelieved (16.7%). In terms of adverse reactions, 1 patient had transfusion allergy reaction, and 1 patient had pulmonary infection. **Conclusion** For the patients with refractory PMN who have relapse or do not relieve after traditional immunosuppressive therapy, RTX treatment can effectively induce clinically complete remission or partial remission with good safety.

**[Key words]** rituximab (RTX); glomerulonephritis; primary membranous nephropathy (PMN); immunosuppressant

原发性膜性肾病 (primary membranous nephropathy, PMN) 是一种常见的可引起成人肾病综合征的肾小球疾病, 发病高峰年龄段为40~60岁, 男女比例约为2:1<sup>[1]</sup>。PMN以肾小球基底膜弥漫性增厚为特点, 免疫荧光常见IgG、补体C3沿毛细血管壁呈颗粒样沉积, 电子显微镜下可见基底膜增厚、上皮细胞足突融合、上皮颗粒状电子致密物沉积。目前认为, PMN是一个器官特异性自身免疫性足细胞病, 循环中的自身抗体与足突上的靶抗原结合形成免疫复合物沉积在上皮下, 激活补体系统, 诱发肾小球毛细血管壁损伤, 出现蛋白尿<sup>[2-3]</sup>。PMN自然病程个体差异较大, 约20%的患者可获得自发缓解, 也有30%~40%的患者起病5~10年后进展至终末期肾病 (end-stage renal disease, ESRD)。

2项随访10年的临床研究<sup>[4-5]</sup>发现, 接受保守治疗的PMN患者的ESRD发生率高达35%~40%, 而接受烷化剂联合糖皮质激素 (glucocorticoid, GC) 方案治疗的PMN患者的ESRD发生率为8%~11%。PMN目前主要治疗方案为GC联合非特异性免疫抑制剂, 包括烷化剂如环磷酰胺 (cyclophosphamide, CTX)、钙调磷酸酶抑制剂如环孢素 (cyclosporin A, CsA) 和他克莫司 (tacrolimus, TAC), 但是这些传统免疫抑制剂治疗缓解率低, 且存在一定的药物依赖性, 药物减量过程中容易出现临床复发, 部分免疫抑制剂不良反应大, 易引起血肌酐升高, 加速肾功能恶化<sup>[6]</sup>。研究<sup>[7]</sup>发现PMN发生时, B细胞参与了肾小球上皮免疫复合物的形成, 免疫复合物在肾小球基底膜沉积造成肾小球过滤屏障受损, 而引起大量蛋白尿。利妥昔单抗 (rituximab, RTX) 是一种人鼠嵌合单抗, 由鼠抗CD20单抗的可变区Fab与人IgG1抗体恒定区Fc片段融合形成。RTX作为一种特异性抑制B细胞的抗CD20单克隆抗体的新型生物制剂, 可以诱导B细胞凋亡, 减少自身抗体

的产生<sup>[8]</sup>; 近年来RTX已成为免疫介导疾病的有效治疗药物, 对许多免疫相关性疾病有一定疗效, 且安全性良好。RTX在肾病领域应用也十分广泛, 目前在PMN、狼疮性肾炎、混合型冷球蛋白血症、肾小球轻微病变、局灶性节段性肾小球硬化症等疾病中均有应用<sup>[9]</sup>。改善全球肾脏病预后组织 (Kidney Disease: Improving Global Outcomes, KDIGO) 指南 (2021版) 推荐RTX可用于治疗PMN、微小病变肾病、狼疮性肾炎等多种免疫介导的肾小球疾病<sup>[10]</sup>。国内外多项研究<sup>[6, 11-16]</sup>均证实RTX治疗方案安全性好、不良反应少, 可提高PMN患者的缓解率。但目前国内外关于RTX治疗难治性PMN的相关临床研究相对较少, 已有的研究<sup>[17-20]</sup>发现RTX对难治性PMN患者有效且安全性良好, 但病例数较少。基于此, 本中心近年来对传统免疫抑制剂治疗失败的难治性PMN患者施行2剂RTX的治疗方案, 通过收集这些患者的临床资料, 分析该治疗方案的效果及安全性, 为RTX治疗难治性PMN提供更多的临床依据。

## 1 对象与方法

### 1.1 研究对象

选取复旦大学附属中山医院青浦分院肾内科2018年7月—2022年4月收治的膜性肾病患者, 纳入标准: ①年龄 $\geq 18$ 岁。②经肾穿刺活检证实为膜性肾病, 血清磷脂酶A2 (phospholipase A2 receptor, PLA2R) 抗体阳性 (即ELISA法检测值 $\geq 20$  RU/mL)。③之前的治疗方案为GC联合CTX或CsA或TAC, 或者反复更换免疫抑制剂方案。④经上述免疫抑制剂治疗1年以上仍未达到部分缓解 [即血白蛋白 $\geq 30$  g/L且尿蛋白肌酐比 (urinary protein/creatinine ratio, UPCR) 较治疗前下降幅度 $\geq 50\%$ ], 或蛋白尿

复发(完全缓解或部分缓解后再次出现尿蛋白 $\geq 3.5$  g),或合并血肌酐较基线上升 $\geq 50\%$ ,符合难治性PMN标准<sup>[10,21]</sup>。⑤随访 $\geq 6$ 个月。⑥同意接受RTX治疗。排除标准:①由于糖尿病肾病、淀粉样变、狼疮性肾炎、多发性骨髓瘤,以及肿瘤、感染、药物、病毒性肝炎等因素引起的继发性膜性肾病。②患者已达慢性肾脏病4期,肾小球滤过率[MDRD(modification of diet in renal disease)简化公式] $< 30$  mL/(min $\times 1.73$  m<sup>2</sup>)。

## 1.2 RTX用药方案

本研究的患者接受了RTX专家共识<sup>[22]</sup>中所推荐的2剂RTX治疗方案(RTX单次剂量为1 000 mg,2次用药间隔时间为2周),6个月后若患者发生B细胞重建,即患者外周血B细胞数量 $> 5$ 个/ $\mu$ L,则予以追加RTX 1 000 mg。

## 1.3 观察指标

收集患者首次就诊时血白蛋白、血肌酐水平,UPCR等资料;收集患者接受传统免疫抑制剂治疗后的血白蛋白、血肌酐、PLA2R抗体、血清总IgG水平,外周血B细胞计数,UPCR,作为RTX治疗前的基线水平;收集患者接受RTX治疗后1、3、6个月及末次随访时的血白蛋白、血肌酐、PLA2R抗体、血清总IgG水平,UPCR,外周B细胞计数(3个月时未测)等资料。观察并记录患者接受RTX治疗后的不良反应情况。

表1 18例难治性PMN患者免疫抑制剂治疗前后的临床特征比较

Tab 1 Comparison of clinical characteristics of 18 patients with refractory PMN before and after immunosuppressant treatment

Indicator	Before immunosuppressant treatment	After immunosuppressant treatment	P value
Albumin/(g $\cdot$ L <sup>-1</sup> )	27.94 $\pm$ 7.56	27.61 $\pm$ 8.59	0.846
Serum creatinine/( $\mu$ mol $\cdot$ L <sup>-1</sup> )	76.78 $\pm$ 18.45	101.00 $\pm$ 48.23	0.484
UPCR/(mg $\cdot$ g <sup>-1</sup> )	2 504.50 (1 653.85, 4 414.72)	2 954.00 (1 458.00, 7 260.75)	0.031

## 2.2 既往治疗经过详情

18例患者的既往治疗方案复杂,平均随访时间长,但总体疗效欠佳,病情复发或未获得临床缓解(表2)。5例患者接受GC联合CsA治疗,4例复发,

表2 18例难治性PMN患者既往治疗经过及疗效评价

Tab 2 Previous treatment processes and efficacy evaluation of 18 patients with refractory PMN

No.	Age at diagnosis/year	Gender	Time of treatment/month	Previous treatment process	Use of RAAS antagonist	Efficacy evaluation
1	30	Male	12	GC+CTX+CsA	Yes	Unrelieved
2	61	Female	60	GC+CsA+TAC	Yes	Unrelieved

## 1.4 疗效评定

①完全缓解:UPCR $< 300$  mg/g且血白蛋白 $\geq 30$  g/L,无肾功能恶化、进展。②部分缓解:UPCR较RTX治疗前下降幅度 $\geq 50\%$ 且血白蛋白 $\geq 30$  g/L,无肾功能恶化、进展。③不缓解:UPCR较RTX治疗前下降幅度 $< 25\%$ 或者UPCR再次 $> 3 500$  mg/g,合并或者不合并血白蛋白 $< 30$  g/L。

## 1.5 统计学方法

采用SPSS 22.0软件进行数据统计分析,正态分布的定量资料用 $\bar{x}\pm s$ 形式表示,非正态分布的定量资料用 $M(Q_1, Q_3)$ 形式表示。定性资料以频次和(或)百分比表示。免疫抑制剂治疗前后指标比较采用配对 $t$ 检验,同一指标多个时间点之间比较采用重复测量方差分析。 $P< 0.05$ 表示差异具有统计学意义。

# 2 结果

## 2.1 患者一般资料及免疫抑制剂治疗前后的临床特征

共18例难治性PMN患者入选本研究,平均年龄为(58.17 $\pm$ 16.73)岁,其中男性11例(61.1%),患有高血压的患者15例(83.3%),接受传统免疫抑制剂治疗后平均随访时间为19.0(12.7, 57.7)个月。免疫抑制剂治疗后患者的白蛋白较治疗前无明显上升,UPCR显著上升( $P=0.031$ ),见表1。

1例不缓解;2例接受GC联合TAC治疗后1例不缓解,1例患者复发;1例患者接受GC联合CTX治疗后不缓解;10例患者接受过2种以上的免疫抑制剂治疗,其中8例不缓解,2例复发。

Continued Tab

No.	Age at diagnosis/year	Gender	Time of treatment/month	Previous treatment process	Use of RAAS antagonist	Efficacy evaluation
3	44	Male	72	GC+CTX+TAC	No	Unrelieved
4	74	Female	114	GC+CsA+TAC	No	Recurrence
5	76	Male	57	GC+CsA+TAC	Yes	Unrelieved
6	72	Male	12	GC+CTX	Yes	Unrelieved
7	78	Female	13	GC+CsA	Yes	Recurrence
8	63	Male	20	GC+CTX+CsA	Yes	Unrelieved
9	57	Male	18	GC+CsA+TAC	No	Unrelieved
10	57	Female	90	GC+CsA	Yes	Recurrence
11	65	Female	18	GC+CsA	Yes	Recurrence
12	79	Female	48	GC+CsA+TAC	Yes	Unrelieved
13	36	Male	17	GC+CTX+TAC	Yes	Recurrence
14	70	Male	28	GC+TAC	Yes	Unrelieved
15	21	Female	36	GC+CsA	No	Recurrence
16	54	Male	12	GC+CsA	No	Unrelieved
17	60	Male	14	GC+CTX+CsA	Yes	Unrelieved
18	50	Male	12	GC+TAC	No	Recurrence

**Note:** RAAS—renin-angiotensin-aldosterone system.

2.3 RTX 用药剂量

18 例患者 RTX 总治疗剂量平均值为 (2 222.22±485.07) mg; 其中 12 例患者接受 2 剂 RTX 治疗 (总剂量为 2 000 mg), 6 例患者在随访过程中因发生 B 细胞重建且尿蛋白水平未达到部分缓解, 故追加了 1 剂 RTX, RTX 总剂量为 3 000 mg (表 3)。

表 3 18 例难治性 PMN 患者接受 RTX 治疗情况及疗效评价

Tab 3 RTX treatment and efficacy evaluation of 18 patients with refractory PMN

Efficacy evaluation after RTX	No.	Follow-up time after RTX/ month	Time to achieve complete/ partial relief/month	RTX total dose/mg
Complete relief	1	12	10	2 000
	2	14	12	2 000
	5	14	14	2 000
	7	18	17	2 000
	8	14	14	3 000
	9	11	10	2 000
	12	28	24	3 000
	18	7	7	2 000
Partial relief	3	12	12	2 000
	4	12	12	2 000
	10	14	13	2 000
	11	24	24	3 000
	14	15	13	2 000
	16	13	12	3 000
	17	12	12	2 000
Unrelieved	6	20	—	3 000
	13	12	—	2 000
	15	17	—	3 000

2.4 RTX 治疗后指标变化及疗效评价

患者接受 RTX 治疗前后指标的变化见表 4。18 例患者接受 RTX 治疗后的平均随访时间为 (14.9±4.9) 个月。在接受 RTX 治疗后的 6 个月内, 患者血白蛋白较 RTX 治疗前有所上升, UPCR 有所下降, 但均无统计学意义; 而末次随访时, 患者血白蛋白水平显著上升



( $P<0.05$ ), UPCR 显著下降 ( $P<0.05$ )。患者接受 RTX 治疗后 1、3、6 个月及末次随访时的血肌酐水平较 RTX 治疗前均无明显变化。患者接受 RTX 治疗后,其 PLA2R 抗体水平在第 1、3、6 个月及末次随访时较治疗前均显著下降 (均  $P<0.05$ )。所有患者在接受

RTX 治疗 1 个月后外周血 B 细胞较治疗前显著下降 ( $P<0.05$ ), 但 6 例患者在第 6 个月时发生 B 细胞重建, 经追加 1 剂 RTX 后所有患者末次随访时外周血 B 细胞计数较治疗前显著下降 ( $P<0.05$ )。患者血清总 IgG 水平在接受 RTX 治疗前后无明显变化。

表 4 18 例难治性 PMN 患者接受 RTX 治疗前后指标变化

Tab 4 Changes of indicators before and after RTX treatment in 18 patients with refractory PMN

Indicator	Before RTX	1 month after RTX	3 months after RTX	6 months after RTX	Last follow-up after RTX
Albumin/(g·L <sup>-1</sup> )	27.61±8.59	27.70±7.12	28.00±8.34	28.50±7.61	36.50±5.33 <sup>①</sup>
Serum creatinine/(μmol·L <sup>-1</sup> )	101.00±48.23	93.63±25.44	87.03±21.09	85.33±27.24	89.39±42.08
UPCR/(mg·g <sup>-1</sup> )	2 954.00 (1 458.00, 7 260.75)	1 780.55(989.00, 3 457.98)	1 780.00 (1 032.00, 3 357.87)	1 360.00 (870.32, 4 395.00)	863.30 (203.20, 2 291.75) <sup>②</sup>
PLA2R antibody/(RU·mL <sup>-1</sup> )	168.40±88.40	79.00±90.22 <sup>③</sup>	70.85±38.03 <sup>④</sup>	61.98±45.01 <sup>⑤</sup>	44.32±33.71 <sup>⑥</sup>
Peripheral blood B cell count/(cell·μL <sup>-1</sup> )	246.40±239.98	7.10±12.15 <sup>⑦</sup>	—	69.09±52.70 <sup>⑧</sup>	37.89±12.43 <sup>①</sup>
Level of total IgG/(g·L <sup>-1</sup> )	6.40±1.36	3.78±0.98	4.06±0.54	5.56±0.65	6.16±1.40

Note: ① $P=0.009$ , ② $P=0.047$ , ③ $P=0.037$ , ④ $P=0.030$ , ⑤ $P=0.029$ , ⑥ $P=0.015$ , ⑦ $P=0.005$ , ⑧ $P=0.018$ , compared with the indicators before RTX.

患者的总体 RTX 疗效评估结果详见表 3。18 例难治性 PMN 患者在接受 RTX 治疗后, 有 15 例达到完全或部分缓解, 总体有效率为 83.3%; 8 例 (44.4%) 患者达到完全缓解, 其达到完全缓解的平均时间为 (13.5±5.2) 个月, 其中 2 例患者在追加 RTX 后达到完全缓解; 7 例 (38.9%) 达到部分缓解, 达到部分缓解的平均时间为 (14.0±4.4) 个月, 其中 2 例患者追加 RTX 达到了部分缓解; 3 例患者 (16.7%) 接受 RTX 治疗后不缓解, 其中 2 例患者追加了 RTX。

## 2.5 不良事件

18 例患者随访期间无严重感染、恶性肿瘤等不良反应发生。1 例患者在静脉滴注 RTX 时出现输液过敏反应, 静脉推注地塞米松 5 mg 及口服氯雷他定片 10 mg 后明显好转; 1 例患者接受 RTX 治疗 2 周后发生轻度肺部感染, 抗感染治疗后痊愈; 其余患者在接受 RTX 后未诉任何不良反应。

## 3 讨论

在过去的 10 年中, PMN 的治疗多参照 2012 年 KDIGO 发布的肾小球肾炎临床实践指南<sup>[23]</sup>, 对有大量蛋白尿及肾功能恶化趋势的高危 PMN 患者采用 GC 联合烷化剂或 GC 联合钙调磷酸酶抑制剂等治疗方案。但仍有相当一部分患者蛋白尿难以控制, 治疗效果欠佳, 并逐渐进展至 ESRD。近年来随着 PLA2R 抗

体和 1 型血小板反应蛋白 7A 域 (thrombospondin type 1 domain containing 7A, THSD7A) 抗体等相关自身抗体的发现, PMN 被证实是一种针对肾小球足细胞膜抗原成分, 由自身抗体介导、补体参与的器官特异性自身免疫病<sup>[2,24]</sup>, 且 B 细胞参与了肾小球上皮免疫复合物的形成, 免疫复合物在肾小球基底膜沉积造成肾小球过滤屏障受损, 从而引起了大量蛋白尿。因此, B 细胞在 PMN 的发生发展中起到了重要的作用。但 CsA、TAC 等传统免疫抑制剂均只作用于 T 细胞, 可抑制 T 细胞增殖, 但对 B 细胞无抑制作用。基于这一点, 针对 B 细胞为靶点的治疗逐渐得到业内关注。RTX 是一种特异性抑制 B 细胞的抗 CD20 单克隆抗体的新型生物制剂, 可以诱导 B 细胞凋亡; 近年来国内外有大量的研究<sup>[6,11-16]</sup>证实 RTX 对 PMN 的治疗有效, 但是 RTX 在难治性 PMN 治疗中的研究尚较缺乏, 临床经验不足。有研究<sup>[17-18]</sup>证实 4 剂 RTX 方案 (RTX 按照每周 1 次, 每次根据体表面积按 375 mg/m<sup>2</sup> 的剂量静脉滴注, 连续 4 次为 1 个疗程) 治疗难治性 PMN 疗效良好且安全性良好, 亦有一些个案报道了 RTX 对难治性 PMN 患者有效<sup>[19-20,25-26]</sup>。部分研究<sup>[27-28]</sup>发现, 4 剂 RTX 方案与 2 剂 RTX 方案相比, 4 剂方案对 B 细胞耗竭更有效, 但 2 种方案在降低蛋白尿方面无明显差异; 而另一项临床研究<sup>[29]</sup>显示, 2 剂 RTX 方案在降低蛋白尿、诱导 B 细胞耗竭、降低 PLA2R 抗体及诱导病情缓解等方面明显优于 4 剂方案, 且 2 种不同方案在不良反应方面并无显著差异。

综合考虑患者依从性、安全性等因素,本中心多数患者采用了2剂RTX方案。本研究回顾性总结了该方案治疗18例难治性PMN患者的临床经验,并对其治疗的有效性、安全性做了分析总结。

本研究结果显示,18例难治性PMN患者接受了RTX治疗的总体有效率为83.3%,其中完全缓解率为44.4%,提示RTX治疗难治性PMN效果良好;与既往研究<sup>[30]</sup>比较,入组患者的缓解率更高;18例患者接受RTX治疗后外周血B细胞计数明显降低,血PLA2R抗体明显降低,血清总IgG水平稳定,表明RTX清除B细胞效果良好,可以有效降低患者PLA2R抗体水平。

虽然本研究的18例难治性PMN患者在RTX治疗后的6个月内血白蛋白较前上升,尿蛋白较前下降,但与治疗前相比差异均无统计学意义,临床疗效未达到部分或完全缓解;其中15例患者在7~24个月(多数在12个月左右)时达到了部分或完全缓解。既往一项大样本队列研究<sup>[31]</sup>显示PMN患者在接受RTX治疗后的中位缓解时间为7.1个月。以上数据表明对于难治性PMN患者,RTX起效较慢,需要较长的时间才能使患者达到部分或完全缓解。本研究的18例难治性PMN患者PLA2R抗体滴度的显著下降早于UPCR,早于患者达到部分或完全缓解的标准,这提示PLA2R抗体滴度可预测PMN患者的治疗效果,且抗体的滴度变化早于尿蛋白的变化,此结论与既往多项多中心研究<sup>[14,31-33]</sup>的结论一致。

既往研究<sup>[34-36]</sup>表明患者对于RTX治疗的耐受性较好,相对于GC及其他免疫抑制剂的传统治疗方案更安全,RTX的主要不良反应为输液反应、迟发性中性粒细胞减少症、低丙种球蛋白血症、感染等,因此在使用RTX时,应注意监测中性粒细胞、免疫球蛋白水平,同时注意防范一些罕见、严重的不良事件,如心力衰竭、进行性多灶性白质脑病等<sup>[37]</sup>。本研究中仅有1例患者出现输液时的过敏反应,1例患者出现肺部感染,分别给予对症抗过敏和抗感染治疗后痊愈,无严重不良事件,随访期间患者血肌酐稳定,因此与传

统免疫抑制剂相比RTX无肾毒性,安全性良好。

本研究的3例患者接受RTX治疗后未获得临床部分或完全缓解,治疗效果欠佳。分析其原因,可能与RTX抵抗有关。既往研究<sup>[38]</sup>结果显示,RTX抵抗的机制可能与RTX生物利用度低、被抗药物抗体(anti-drug antibody, ADA)中和、患者肾小球滤过膜已存在慢性或不可逆损伤等原因有关,因此新型抗CD20单克隆抗体如奥法木单抗(ofatumumab)、浆细胞消耗剂、蛋白酶体抑制剂等可能成为治疗RTX耐药的PMN患者的新方法。

综上所述,本研究结果显示对于经过传统免疫抑制剂治疗后持续不缓解、复发等效果欠佳的难治性PMN患者,使用RTX治疗可有效诱导患者达到临床完全缓解或部分缓解,治疗效果良好。但本研究为一项单中心的回顾性研究,病例数偏少,随访时间相对较短,未来需要开展大样本量、前瞻性、多中心的临床试验。

#### 利益冲突声明/Conflict of Interests

所有作者声明不存在利益冲突。

All authors disclose no relevant conflict of interests.

#### 伦理批准和知情同意/Ethics Approval and Patient Consent

本研究已通过复旦大学附属中山医院青浦分院科学伦理委员会的审核批准(文件号2021-43)。受试对象或其亲属已经签署知情同意书。The study was reviewed and approved by Qingpu Branch of Zhongshan Hospital, Fudan University (Approval Letter No. 2021-43). Consent letters have been signed by the research participants or their relatives.

#### 作者贡献/Authors' Contributions

王亚琨、白寿军负责实验设计,吴茜茜、朱迎春负责数据收集,冯琳鸿负责数据分析,冯琳鸿、王亚琨负责论文的写作和修改。所有作者均阅读并同意了最终稿件的提交。

The study was designed by WANG Yakun and BAI Shoujun. The data collection was completed by WU Qianqian and ZHU Yingchun. The statistical analysis of data was completed by FENG Linhong. The manuscript was drafted and revised by FENG Linhong and WANG Yakun. All the authors have read the last version of paper and consented for submission.

• Received: 2022-10-26

• Accepted: 2023-03-10

• Published online: 2023-03-28

#### 参·考·文·献

- [1] CATTRAN D C, BRENCHLEY P E. Membranous nephropathy: integrating basic science into improved clinical management[J]. *Kidney Int*, 2017, 91(3): 566-574.
- [2] BECK L H Jr, BONEGIO R G B, LAMBEAU G, et al. M-type phospholipase A2 receptor as target antigen in idiopathic membranous nephropathy[J]. *N Engl J Med*, 2009, 361(1): 11-21.
- [3] SCHLUMBERGER W, HORNIG N, LANGE S, et al. Differential diagnosis of membranous nephropathy with autoantibodies to phospholipase A2 receptor 1[J]. *Autoimmun Rev*, 2014, 13(2): 108-113.
- [4] HLADUNEWICH M A, TROYANOV S, CALAFATI J, et al. The

- natural history of the non-nephrotic membranous nephropathy patient[J]. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2009, 4(9): 1417-1422.
- [5] POLANCO N, GUTIÉRREZ E, COVARSI A, et al. Spontaneous remission of nephrotic syndrome in idiopathic membranous nephropathy[J]. *J Am Soc Nephrol*, 2010, 21(4): 697-704.
- [6] FERVENZA F C, APPEL G B, BARBOUR S J, et al. Rituximab or cyclosporine in the treatment of membranous nephropathy[J]. *N Engl J Med*, 2019, 381(1): 36-46.
- [7] 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.
- [8] SAKKAS L I, BOGDANOS D P. Systemic sclerosis: new evidence re-enforces the role of B cells[J]. *Autoimmun Rev*, 2016, 15(2): 155-161.
- [9] EDWARDS J C, CAMBRIDGE G, ABRAHAMS V M. Do self-perpetuating B lymphocytes drive human autoimmune disease? [J]. *Immunology*, 1999, 97(2): 188-196.
- [10] Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Glomerular Diseases Work Group. KDIGO 2021 Clinical Practice Guideline for the Management of Glomerular Diseases[J]. *Kidney Int*, 2021, 100(4S): S1-S276.
- [11] 卢庆峰, 王涛涛, 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 Medical Journal*, 2021, 42(5): 598-602.
- [12] 刘纯玲, 王述藩, 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.
- LIU C L, WANG S Q, GENG X D, et al. A retrospective study of rituximab or tacrolimus combined with glucocorticoid for idiopathic membranous nephropathy[J]. *Journal of Clinical Nephrology*, 2019, 19(6): 421-425.
- [13] ZOU P M, LI H, CAI J F, et al. Therapy of rituximab in idiopathic membranous nephropathy with nephrotic syndrome: a systematic review and meta-analysis[J]. *Chin Med Sci J*, 2018, 33(1): 9-19.
- [14] DAHAN K, DEBIEC H, PLAISIER E, et al. Rituximab for severe membranous nephropathy: a 6-month trial with extended follow-up[J]. *J Am Soc Nephrol*, 2017, 28(1): 348-358.
- [15] FERNÁNDEZ-JUÁREZ G, ROJAS-RIVERA J, LOGT A V, et al. The STARMEN trial indicates that alternating treatment with corticosteroids and cyclophosphamide is superior to sequential treatment with tacrolimus and rituximab in primary membranous nephropathy[J]. *Kidney Int*, 2021, 99(4): 986-998.
- [16] SCOLARI F, DELBARBA E, SANTORO D, et al. Rituximab or cyclophosphamide in the treatment of membranous nephropathy: the RI-CYCLO randomized trial[J]. *J Am Soc Nephrol*, 2021, 32(4): 972-982.
- [17] ZHANG L H, CHEN M X, LE W B, et al. Efficacy of long-term repeated rituximab treatment in refractory phospholipase A2 receptor-antibody-related membranous nephropathy[J]. *Immunotherapy*, 2022, 14(15): 1237-1244.
- [18] 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.
- YUAN Z F, LIU X Y, HE J. Clinical analysis of low-dose rituximab in the treatment of refractory idiopathic membranous nephropathy[J]. *Journal of Clinical Nephrology*, 2021, 21(3): 215-219.
- [19] 张义德, 范亚平, 王锋, 等. 利妥昔单抗治疗难治性特发性膜性肾病1例随访18个月[J]. *临床肾脏病杂志*, 2019, 19(7): 544-546.
- ZHANG Y D, FAN Y P, WANG F, et al. Rituximab for refractory idiopathic membranous nephropathy: a case of report of 18-month follow-up[J]. *Journal of Clinical Nephrology*, 2019, 19(7): 544-546.
- [20] 李育梅, 王悦, 王松, 等. 尝试长疗程利妥昔单抗治疗难治性原发性膜性肾病一例[J]. *中国综合临床*, 2020, 36(6): 561-563.
- LI Y M, WANG Y, WANG S, et al. A case report of long course of rituximab in treatment of refractory membranous nephropathy[J]. *Clinical Medicine of China*, 2020, 36(6): 561-563.
- [21] COUSER W G. Primary membranous nephropathy[J]. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2017, 12(6): 983-997.
- [22] 中华医学会肾脏病学分会专家组. 利妥昔单抗在肾小球肾炎中应用的专家共识[J]. *中华肾脏病杂志*, 2022, 38(2): 151-160.
- Chinese Society of Nephrology. Expert consensus on the use of rituximab in glomerulonephritis[J]. *Chinese Journal of Nephrology*, 2022, 38(2): 151-160.
- [23] Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Glomerulonephritis Work Group. KDIGO Clinical Practice Guideline for Glomerulonephritis[J]. *Kidney Int Suppl*, 2012, 2(2): 139-274.
- [24] ZHANG P N, HUANG W J, ZHENG Q Y, et al. A novel insight into the role of PLA2R and THSD7A in membranous nephropathy[J]. *J Immunol Res*, 2021, 2021: 8163298.
- [25] KATSUNO T, OZAKI T, KIM H, et al. Single-dose rituximab therapy for refractory idiopathic membranous nephropathy: a single-center experience[J]. *Intern Med*, 2017, 56(13): 1679-1686.
- [26] ANJUM N, NABI Z, ALAM M A. Rituximab in the treatment of refractory idiopathic membranous nephropathy in Pakistani population[J]. *J Ayub Med Coll Abbottabad*, 2019, 31(2): 265-268.
- [27] FERVENZA F C, ABRAHAM R S, ERICKSON S B, et al. Rituximab therapy in idiopathic membranous nephropathy: a 2-year study[J]. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2010, 5(12): 2188-2198.
- [28] CRAVEDI P, RUGGENENTI P, SGHIRLANZONI M C, et al. Titrating rituximab to circulating B cells to optimize lymphocytolytic therapy in idiopathic membranous nephropathy[J]. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2007, 2(5): 932-937.
- [29] SEITZ-POLSKI B, DAHAN K, DEBIEC H, et al. High-dose rituximab and early remission in PLA2R1-related membranous nephropathy[J]. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2019, 14(8): 1173-1182.
- [30] GUO N F, CAO Y J, DAI H Y, et al. Anti-phospholipase A2 receptor (anti-PLA2R) antibody in diagnosis and treatment of idiopathic membranous nephropathy: a single-center observational study in China[J]. *Med Sci Monit*, 2019, 25: 9364-9368.
- [31] RUGGENENTI P, CRAVEDI P, CHIANCA A, et al. Rituximab in idiopathic membranous nephropathy[J]. *J Am Soc Nephrol*, 2012, 23(8): 1416-1425.
- [32] WANG B, ZUO K, WU Y, et al. Correlation between B lymphocyte abnormality and disease activity in patients with idiopathic membranous nephropathy[J]. *J Int Med Res*, 2011, 39(1): 86-95.
- [33] RADICE A, TREZZI B, MAGGIORE U, et al. Clinical usefulness of autoantibodies to M-type phospholipase A2 receptor (PLA2R) for monitoring disease activity in idiopathic membranous nephropathy (IMN)[J]. *Autoimmun Rev*, 2016, 15(2): 146-154.
- [34] VAN DEN BRAND J A J G, RUGGENENTI P, CHIANCA A, et al. Safety of rituximab compared with steroids and cyclophosphamide for idiopathic membranous nephropathy[J]. *J Am Soc Nephrol*, 2017, 28(9): 2729-2737.
- [35] ALSHARHAN L, BECK L H Jr. Membranous nephropathy: core curriculum 2021[J]. *Am J Kidney Dis*, 2021, 77(3): 440-453.
- [36] RUGGENENTI P, RUGGIERO B, CRAVEDI P, et al. Rituximab in steroid-dependent or frequently relapsing idiopathic nephrotic syndrome[J]. *J Am Soc Nephrol*, 2014, 25(4): 850-863.
- [37] KASI P M, TAWBI H A, ODDIS C V, et al. Clinical review: serious adverse events associated with the use of rituximab—a critical care perspective[J]. *Crit Care*, 2012, 16(4): 231.
- [38] TEISSEYRE M, CREMONI M, BOYER-SUAVET S, et al. Advances in the management of primary membranous nephropathy and rituximab-refractory membranous nephropathy[J]. *Front Immunol*, 2022, 13: 859419.

[本文编辑] 瞿麟平

