

# 利妥昔单抗治疗特发性膜性肾病的研究及进展

何梦茜, 牟娇

(重庆医科大学附属大学城医院, 重庆 401331)

**摘要:** 特发性膜性肾病 (idiopathic membranous nephropathy, IMN) 是成人肾病综合征最常见的肾小球肾炎, 临床上常应用糖皮质激素、烷化剂、钙调神经磷酸酶抑制剂等治疗IMN, 但仍然存在部分患者病情不能有效缓解且复发率高。近年来, 利妥昔单抗 (RTX) 作为一种抗CD20单克隆抗体, 逐渐应用于IMN的治疗, 并且取得了较好的疗效。本文就RTX治疗IMN的研究及进展进行综述, 以为临床提供参考。

**关键词:** 利妥昔单抗; 特发性膜性肾病; 研究及进展

**中图分类号:** R725

**文献标识码:** A

**DOI:** 10.3969/j.issn.1671-3141.2022.94.003

**本文引用格式:** 何梦茜, 牟娇. 利妥昔单抗治疗特发性膜性肾病的研究及进展[J]. 世界最新医学信息文摘, 2022, 22(094): 13-17, 22.

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

HE Meng-xi, MOU Jiao

(University Town Hospital Affiliated to Chongqing Medical University, Chongqing 401331)

**ABSTRACT:** Idiopathic membranous nephropathy (idiopathic membranous nephropathy, IMN) is the most common glomerulonephritis in adult nephrotic syndrome. Glucocorticoid, alkylating agents and calcineurin inhibitors are often used as treatment drugs in clinic, but there are still some patients who are not in remission and the recurrence rate is high. In recent years, rituximab (RTX), as an anti-CD20 monoclonal antibody, has been gradually applied in the treatment of IMN, and has achieved good efficacy. This article reviews the research and progress of RTX in the treatment of IMN to provide reference for clinical practice.

**KEYWORDS:** rituximab ; idiopathic membranous nephropathy; research and progress

### 0 引言

膜性肾病 (membranous nephropathy, MN) 为成人肾病综合征中最常见病理类型之一, 病理特征为肾小球基底膜弥漫性加厚, 伴免疫复合物沿肾小球基底膜上皮细胞下沉积, 其发病率约为肾小球疾病的32%<sup>[1]</sup>。MN中病因不明的约70%称特发性膜性肾病 (IMN)。根据流行病学调查, IMN的发病率在近几年有上升的趋势。北京一项单中心研究表明, 2003年至2012年间IMN在原发性肾小球疾病中的发病率已从16.8%增加到29.3%<sup>[2]</sup>。IMN的预后各不相同, 约三分之一的患者自发地缓解, 约三分之一保持肾功能稳定, 剩下的三分之一表现

为持续性肾病综合征 (nephrotic syndrome, NS), 而在持续性肾病综合征患者中约有一半的患者将在十年之内发展为终末期肾脏病 (end stage renal disease, ESRD)<sup>[3]</sup>。2012年改善全球肾脏病预后 (KDIGO) 指南建议对于非免疫抑制剂治疗6个月后无效的IMN患者, 可加用糖皮质激素及免疫抑制剂<sup>[4]</sup>。目前IMN常用的治疗药物包括糖皮质激素、环磷酰胺、他克莫司或环孢素A等, 但这些药物在诱导疾病缓解或部分缓解的过程中, 不可避免地产生了癌症、感染、骨髓抑制、医源性糖尿病等严重副作用<sup>[5-6]</sup>, 给患者带来了沉重的负担。近年来, 随着B细胞在IMN中致病作用逐步被人们认识, 靶向治疗逐渐成为IMN治疗的一种新

的选择。利妥昔单抗是一种人鼠嵌合型的抗CD20单克隆抗体，通过靶向作用于携带CD20的细胞而使B细胞耗竭，从而达到治疗作用。有国外研究显示利妥昔单抗治疗IMN疗效显著，甚至对部分IMN患者推荐为首选方案<sup>[7]</sup>。本文就RTX在IMN治疗中的研究及进展做一综述。

## 1 利妥昔单抗治疗特发性膜性肾病的理论依据

目前大多数学者认为IMN是一种抗体介导的器官特异性自身免疫病，其发病机制是位于足细胞足突表面的靶抗原被B细胞产生的自身抗体识别，并结合成免疫复合物沉积于基底膜的足细胞下，通过激活补体膜攻击复合物，引起足细胞损伤脱落，导致肾小球滤过屏障的受损<sup>[8]</sup>。近年来，随着IMN患者中性肽链内切酶（neutral endopeptidase, NEP）抗体、抗足细胞M型磷脂酶A2受体（anti-M-type phospholipase A2 receptor, anti-PLA2R）抗体、抗1型血小板反应蛋白7A（anti-thrombospondin type 1 domain containing 7A protein, anti-THSD7A）抗体等抗体的发现，进一步证实了上述发病机制的真实性。

RTX是一种针对CD20的人鼠嵌合单克隆抗体。CD20是主要存在于前体B细胞、成熟B细胞和活化的B细胞的钙通道蛋白。RTX与之结合后，活化酪氨酸激酶受体途径、丝裂原活化蛋白激酶途径及磷酸酯酶途径的信号通路，通过抗体依赖性细胞毒反应、补体依赖性细胞毒反应、直接诱导细胞凋亡三种方式消耗CD20<sup>+</sup>B细胞<sup>[9-10]</sup>，达到靶向杀伤B细胞的作用。此外RTX还具有保护足细胞肌动蛋白活力从而防止足细胞凋亡、恢复调节性T细胞的功能等作用，可以有效减少体内致病抗体的产生，为PTX治疗IMN此类自身免疫性疾病提供

了理论依据。

## 2 利妥昔单抗治疗特发性膜性肾病的临床研究

近年来，国外关于RTX治疗IMN的研究逐渐增多，临床研究指出总的缓解率在60%-65%<sup>[11-12]</sup>，但国内相关研究相对较少，且缺乏大样本的随机对照实验研究。在2002年Remuzzi等人<sup>[13]</sup>最早报道将RTX用于8例IMN患者的治疗。8位患者在使用RTX（375mg/m<sup>2</sup>，每周一次，连续四周）治疗4周及20周后，蛋白尿平均水平从8.6g/24h下降至3.8g/24h和8.6g/24h，血浆白蛋白水平较基线值升高31%，其中2例患者蛋白尿小于1g/24h，3例患者蛋白尿小于3.5g/24h，使用过程中未见明显不良反应。上述观察性研究的结果证实RTX可用于治疗IMN，且不良反应较小。Malatesta-Muncher等<sup>[14]</sup>报导了对于2例经过激素治疗后出现激素依赖或复发的患者，均予以2剂的RTX治疗，检测到患者体内PLA2R抗体水平明显下降，且在长达3年的随访时间内一直保持缓解状态，提示RTX对于PLA2R阳性的IMN患者有一定的治疗意义。在此之后，诸如Fervenza<sup>[11]</sup>、SegarriA<sup>[15]</sup>、Ruggenti<sup>[12]</sup>等国外的专家均进行了有关RTX治疗IMN疗效的观察性研究，一定程度上证实PTX治疗IMN有确切的疗效，但当时仍然缺乏更多大型的随机对照实验来进一步探索PTX在治疗IMN方面的诸多问题。幸运的是，在2017年，一个有关RTX对IMN影响的多中心、随机对照试验研究结果被首次报告。总共75例IMN患者，经过6个月非免疫抑制抗蛋白治疗（nonimmunosuppressive antiproteinuric treatment, NIAT）后，37例随机接受长达6个月的NIAT联合RTX治疗（在第1天及第8天按375mg/m<sup>2</sup>各注射一次RTX），其余单纯接受NIAT（38例）。在第6个月时，NIAT-RTX组13例患者达到缓解，

NIAT组8例患者达到缓解，在完全缓解方面差异无统计学意义。但经过17个月的中位随访时间后，NIAT-RTX组24例患者达到缓解，NIAT组13例患者达到缓解，NIAT-RTX组的缓解率高于NIAT组（64.9% vs 34.2%,  $P < 0.05$ ）。该研究表明RTX可以明显降低蛋白尿，且具有安全性<sup>[16]</sup>。Fervenza等人<sup>[3]</sup>在北美开展的非劣效性“PTX与环孢素治疗IMN多中心随机对照研究（MENTOR）”，103例IMN患者中65例随机接受环孢素治疗，65例随机接受PTX治疗，结果显示PTX组6个月时总缓解低于、治疗12和24个月时明显高于环孢素组（35%、60%、60% vs 49%、23%、20%,  $P < 0.01$ ）。该研究提示与常用的治疗IMN的免疫抑制剂相比，PTX的长期预后可能更好。此外，Van等<sup>[7]</sup>对100例正在接受利妥昔单抗治疗的特发性肾病患者进行研究，结果提示与激素加环磷酰胺的传统治疗方式相比，PTX治疗方案安全性更好，并且不良反应发生率更小。Rojas等人也开展了比较RTX联合他克莫司对比糖皮质激素联合环磷酰胺的多中心随机对照实验（STARMEN研究）。这些研究的开展探究了RTX或PTX联合其他免疫抑制制剂与传统保守治疗间的疗效差异，具有重要的意义，为RTX应用于IMN的治疗提供了询证医学证据。与此同时，多个研究也开始探索RTX是否对难治性INM也有确切的疗效。BAGCHI等人<sup>[17]</sup>选取了21例难治性IMN患者作为研究对象，让患者接受两次RTX输注治疗，每次500mg，结果表明间隔7天后缓解率为61.9%，证实低剂量的RTX治疗难治性INM安全且有效。WangX等人<sup>[18]</sup>对36例经其他免疫抑制剂治疗无效的即难治性IMN患者进行研究，研究结果表明RTX可使对其他免疫抑制剂治疗无反应的IMN患者、甚至合并肾功能受损患者的蛋白尿缓解以及稳定肾功能。总的来说，以上这些研究的发表具有重要的意义，为PTX成为IMN的一线治疗药物提供了循证医学的证据。

### 3 利妥昔单抗治疗特发性膜性肾病的治疗方案及监测指标

KDIGO指南建议当患者应用标准的免疫抑制剂无效或为严重的肾病综合征时，可考虑选用PTX。目前PTX治疗IMN的方案主要有以下几种：①375mg/m<sup>2</sup>，静脉输注，每周1次，连续4次；②1g/次，静脉输注，第1日和第15日分别输注，连续2次；③当一剂RTX治疗（按照375mg/m<sup>2</sup>）后一周，监测外周B淋巴细胞计数恢复至超过5个/mm<sup>3</sup>时，再给予一剂相同剂量的RTX（B细胞的驱动疗法）<sup>[19]</sup>。Spranqers等人<sup>[20]</sup>研究显示，第一种方案更加能有效清除B淋巴细胞，但在改善尿蛋白方面与第二种方案类似。另外对于B细胞的驱动疗法，已有研究表明CD20<sup>+</sup>B细胞的数目恢复和疾病复发之间没有明显的相关性<sup>[21-22]</sup>。基于上述研究，目前临床上通常应用第一种方案治疗IMN。

在RTX治疗IMN过程中，除了常规监测尿蛋白、24小时尿蛋白定量、血清白蛋白、肌酐、肾小球滤过率等指标外，还可以监测PLA2R抗体滴度、CD19<sup>+</sup>B淋巴细胞计数、IgG、小分子蛋白尿等指标判断病情的严重程度、疗效以及预后。①PLA2R抗体滴度：血清中PLA2R抗体与B细胞上的PLA2R结合形成免疫复合物损伤肾脏是IMN的主要发病机制，许多研究表明，血清PLA2R抗体阳性的患者往往表现出大量蛋白尿且更加难以获得病情的缓解<sup>[23]</sup>，证实抗体的滴度可以预测疾病的严重程度。Beck等<sup>[24]</sup>发现存在68%IMN患者经过RTX治疗后PLA2R抗体转阴，认为PLA2R抗体的滴度与IMN的进展或缓解密切相关。另外，抗体滴度还可以成为预测复发的标志物，研究发现复发患者的抗体滴度的升高早于尿蛋白的升高。②CD19<sup>+</sup>B淋巴细胞计数：Cravedi等<sup>[25]</sup>的研究表明，PTX治疗的第1个月CD19<sup>+</sup>B细胞被完全清除，第3个月CD19<sup>+</sup>B细胞数量开始恢复，第6个月大部分病人CD19<sup>+</sup>B淋巴细胞计数



均在参考范围以下，而平均CD19<sup>+</sup>B细胞计数与2年后尿蛋白改变没有相关性，且与尿蛋白起始下降时间没有相关性。③IgG：由于IMN患者产生的自身抗体多为IgG抗体，因此吴昊等人<sup>[26]</sup>通过比较低中高位组的IMN患者血、尿IgG水平，证明血尿IgG可作为反应IMN患者严重程度的无创指标之一。ZIETSE R<sup>[27]</sup>等人的研究发现，尿中IgG4的排泄率低的IMN患者病情活动度也较低，提示IgG4水平可用于判断IMN患者的病情活动度。④小分子蛋白尿：Branten等人<sup>[28]</sup>研究发现，小分子蛋白尿可以预测RTX的治疗疗效，且较24小时尿蛋白定量对长期肾的存活更具有预测价值。根据既往研究发现，这些尿中的小分子包括尿 $\beta$ 2微球蛋白、尿N-乙酰基- $\beta$ -氨基葡萄糖苷酶等，且研究表明<sup>[29]</sup>，相较于尿N-乙酰基- $\beta$ -氨基葡萄糖苷酶，尿 $\beta$ 2微球蛋白在对于IMN患者肾功能进展预测方面具有更高的灵敏度。

#### 4 利妥昔单抗治疗特发性膜性肾病的不良反应

由于PTX是一种人鼠嵌合的抗体，其存在的鼠Fab段的异源性可导致过敏样反应，如发热、寒战、支气管痉挛、皮疹、低血压等，以上的不良反应常见于第一次输注后30min至2h<sup>[30]</sup>。输注前可以预防性使用抗组胺药、激素和对乙酰氨基酚等药物，能有效地防止以上不良反应的发生。在RTX的治疗过程中，也报道了例如中性粒细胞减少症、致死性肝炎、进行性多发性白质脑病、肺纤维化、爆发性心肌炎等严重的不良反应，然而严重不良反应病例常与其他药物合用，目前尚不清楚它们与RTX之间的因果关系。此外，与激素联合环磷酰胺相比，RTX一般及严重不良事件发生率较低<sup>[31]</sup>。总之，为了减少RTX相关并发症的发生，需在使用前仔细评估患者各器官功能，严密监测输注过程，预防性使用药物减少不

良反应的发生。另外，相对于RTX，完全人源化CD20单克隆抗体奥法木单抗具有更小的不良反应，可以考虑在RTX抵抗情况下作为一种新的治疗方案。

#### 5 小结

综合以上的研究结果，与传统的特发性膜性肾病治疗方式相比，利妥昔单抗治疗特发性膜性肾病疗效确切，其诱导缓解的效果不劣于细胞毒性药物，可减少尿蛋白，改善患者预后，为IMN患者的治疗提供了一种有前景的治疗方案。但目前在我国利妥昔单抗费用较高，因此大多数患者临床上仍选择激素联合常用的免疫抑制剂作为INM的首选治疗方案。目前关于探究RTX在INM治疗中的有效性和安全性以及是否优于其他免疫抑制剂的循证医学证据并不充分，且大量的数据均来自于西方临床研究，因此后续需要更大样本量的、针对国人的随机对照实验研究更加深入探究RTX治疗IMN的诸多问题，为临床提高更多、更科学的循证医学证据，改善患者疗效与远期预后。

#### 参考文献

- [1] Xu X, Wang G, Chen N, et al. Long-Term Exposure to Air Pollution and Increased Risk of Membranous Nephropathy in China[J]. Am Soc Nephrol, 2016,27(12):3739-3746.
- [2] Zhu P, Zhou FD, Wang SX, et al. Increasing frequency of idiopathic membranous nephropathy in primary glomerular disease: a 10-year renal biopsy study from a single Chinese nephrology centre[J]. Nephrology (Carlton), 2015,20(8):560-6.
- [3] Fervenza FC, Appel GB, Barbour SJ, et al. Rituximab or Cyclosporine in the Treatment of Membranous Nephropathy[J]. N Engl J Med, 2019,381(1):36-46.
- [4] Radhakrishnan J, Cattran DC. The KDIGO practice guideline on glomerulonephritis: reading between the (guide)lines--application to the individual

- patient[J]. *Kidney Int*,2012,82(8):840–56.
- [5] Hofstra JM, Wetzels JF. Introduction of a cyclophosphamide–based treatment strategy and the risk of ESRD in patients with idiopathic membranous nephropathy: a nationwide survey in the Netherlands[J]. *Nephrol Dial Transplant*,2008,23(11):3534–8.
- [6] McQuarrie EP, Stirling CM, Geddes CC. Idiopathic membranous nephropathy and nephrotic syndrome: outcome in the era of evidence–based therapy[J]. *Nephrol Dial Transplant*,2012,27(1):235–42.
- [7] Van den Brand JA, Ruggenti P, Chianca, et al. Safety of Rituximab Compared with Steroids and Cyclophosphamide for Idiopathic Membranous Nephropathy[J]. *J Am Soc Nephrol*,2017,28(9):2729–2737.
- [8] Glasscock RJ. Human idiopathic membranous nephropathy—a mystery solved?[J]. *N Engl J Med*,2009,361(1):81–3.
- [9] 何维. 医学免疫学第二版[M]. 北京:人民卫生出版社,2010:177–178.
- [10] 张英楠,涂阳科. 利妥昔单抗应用于原发性膜性肾病的研究进展[J]. *中国新药与临床杂志*,2016,35(05):305–310
- [11] Fervenza FC, Cosio FG, Erickson SB, et al. Rituximab treatment of idiopathic membranous nephropathy[J]. *Kidney Int*,2008,73(1):117–25.
- [12] Ruggenti P, Cravedi P, Chianca A, et al. Rituximab in idiopathic membranous nephropathy[J]. *J Am Soc Nephrol*,2012,23(8):1416–25.
- [13] Remuzzi G, Chiumhio C, Abbate M, et al. Rituximab for idiopathic membranous nephropathy[J]. *Lancet*, 2002,360(9337):923–924.
- [14] Malatesta–Muncher R, Eldin KW, Beck LH Jr, et al. Idiopathic membranous nephropathy in children treated with rituximab: report of two cases[J]. *Pediatr Nephrol*,2018,33(6):1089–1092.
- [15] Segarra A, Praga M, Ramos N, et al. Successful treatment of membranous glomerulonephritis with rituximab in calcineurin inhibitor–dependent patients[J]. *Clin J Am Soc Nephrol*,2009,4(6):1083–8.
- [16] 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.
- [17] Bagchi S, Subbiah AK, Bhowmik D, et al. Low–dose Rituximab therapy in resistant idiopathic membranous nephropathy: single–center experience[J]. *Clin Kidney J*,2018,11(3):337–341.
- [18] Wang X, Cui Z, Zhang YM, et al. Rituximab for non–responsive idiopathic membranous nephropathy in a Chinese cohort[J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2018,33(9):1558–1563.
- [19] Cravedi P, Ruggenti P, Sghirlanzoni MC, 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):932–7.
- [20] Sprangers B, Lefkowitz GI, Cohen SD, S, et al. Beneficial effect of rituximab in the treatment of recurrent idiopathic membranous nephropathy after kidney transplantation[J]. *Clin J Am Soc Nephrol*,2010,5(5):790–7.
- [21] Niu XL, Hao S, Wang P, et al. Single dose of rituximab in children with steroid–dependent minimal change nephrotic syndrome[J]. *Biomed Rep*, 2016,5(2):237–242.
- [22] Sinha A, Bhatia D, Gulati A, et al. Efficacy and safety of rituximab in children with difficult–to–treat nephrotic syndrome[J]. *Nephrol Dial Transplant*,2015,30(1):96–106.
- [23] Qin HZ, Zhang MC, Le WB, et al. Combined Assessment of Phospholipase A2 Receptor Autoantibodies and Glomerular Deposits in Membranous Nephropathy[J]. *J Am Soc Nephrol*,2016,27(10):3195–3203.
- [24] Beck LH Jr, Fervenza FC, Beck DM, et al. Rituximab–induced depletion of anti–PLA2R autoantibodies predicts response in membranous nephropathy[J]. *J Am Soc Nephrol*,2011,22(8):1543–50.

(下转第22页)



- 关节肿胀疼痛的效果评价[A]. 中华护理学会.全国  
门急诊护理学术交流会议、第14届全国骨科护理学  
术交流会议论文汇编[C].中华护理学会:中华护理学  
会,2012:3.
- [15] Macedo L B, Josué A M, Maia P H B, et al.  
Effect of burst TENS and conventional TENS  
combined with cryotherapy on pressure pain  
threshold: randomised, controlled, clinical trial[J].  
*Physiotherapy*, 2015, 101(2): 155–160.
- [16] Block J E. Cold and compression in the  
management of musculoskeletal injuries and  
orthopedic operative procedures: a narrative  
review[J]. *Open access journal of sports  
medicine*, 2010, 1: 105.
- [17] 田润溪, 郝玉芳, 郭红. 膝关节镜术后应用循环加  
压冷疗系统和冰敷冷疗的对比研究[J]. *护理学  
报*, 2013, 20(11): 10–13.
- [18] 周建国, 胡伟全, 毕声荣, 等. 个体化止血带压力在  
初次全膝关节置换中的应用[J]. *中国组织工程研  
究*, 2019, 23(20): 3136–3142.
- [19] 张立清, 魏开斌, 朱本珂, 等. 氨甲环酸及引流管在全  
膝关节置换过程中的合理应用[J]. *中国组织工程研  
究*, 2018, 22(27): 4282–4287.
- [20] 苗绍刚, 张锡光, 陆景华, 等. 三种抗凝药物在单侧全膝  
关节置换术后预防静脉血栓性疾病的病例对照研究  
[J]. *中国骨伤*, 2015, 28(10): 893–896.
- [21] Ho S S W, Coel M N, Kagawa R, et al. The  
effects of ice on blood flow and bone metabolism  
in knees[J]. *The American journal of sports  
medicine*, 1994, 22(4): 537–540.
- [22] 王春萍, 田琴, 李英. 10% 盐水冰袋联合弹力绷带持续  
加压冷敷用于全膝关节置换术后关节肿痛[J]. *护理学  
杂志*, 2012, 27(08): 16–17.

(上接第 17 页)

- [25] Cravedi P, Remuzzi G, Ruggenti P. Rituximab  
in primary membranous nephropathy: first-  
line therapy, why not?[J]. *Nephron Clin Pract*,  
2014, 128(3–4): 261–9.
- [26] 吴昊, 侯洁, 董丹, 等. 特发性膜性肾病血、尿IgG水平检  
测的临床意义[J]. *中国实验诊断学*, 2019, 23(05): 855–  
856.
- [27] Zietse R, Wenting GJ, Kramer P, et al. Effects  
of cyclosporin A on glomerular barrier function  
in the nephrotic syndrome[J]. *Clin Sci (Lond)*,  
1992, 82(6): 641–50.
- [28] Branten AJ, du Buf-Vereijken PW, Klasen IS, et  
al. Urinary excretion of beta2-microglobulin and  
IgG predict prognosis in idiopathic membranous  
nephropathy: a validation study[J]. *J Am Soc  
Nephrol*, 2005, 16(1): 169–74.
- [29] Hofstra JM, Deegens JK, Willems HL, et al.  
Beta-2-microglobulin is superior to N-acetyl-  
beta-glucosaminidase in predicting prognosis in  
idiopathic membranous nephropathy[J]. *Nephrol  
Dial Transplant*, 2008, 23(8): 2546–51.
- [30] Ahmed MS, Wong CF. Rituximab and nephrotic  
syndrome: a new therapeutic hope?[J]. *Nephrol  
Dial Transplant*, 2008, 23(1): 11–7.
- [31] Ruggenti P, Fervenza FC, Remuzzi G. Treatment  
of membranous nephropathy: time for a paradigm  
shift[J]. *Nat Rev Nephrol*, 2017, 13(9): 563–579.