

doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2021.07.038

View this article at: <https://dx.doi.org/10.3978/j.issn.2095-6959.2021.07.038>

特发性膜性肾病免疫抑制治疗的最新进展

范耀冰, 李艳艳 综述 吴红赤 审校

(哈尔滨医科大学附属第一医院肾内科, 哈尔滨 150001)

[摘要] 特发性膜性肾病(idiopathic membranous nephropathy, IMN)是肾病综合征最常见的病因之一, 发病率逐年增加, 30%~40%的IMN患者有持续性尿蛋白, 并逐渐进展为终末期肾病, 严重影响人们的健康。近几年各类新型免疫抑制剂投入临床使用, 如新型单克隆抗体、蛋白酶体抑制剂、补体抑制剂, 为IMN治疗提供了新的治疗方案。

[关键词] 特发性膜性肾病; 免疫抑制治疗; 新型单克隆抗体; 蛋白酶体抑制剂; 补体抑制剂

Advanced progress in immunosuppressive therapy for idiopathic membranous nephropathy

FAN Yaobing, LI Yanyan, WU Hongchi

(Department of Nephrology, First Affiliated Hospital of Harbin Medical University, Harbin 150001, China)

Abstract Idiopathic membranous nephropathy (IMN) is one of the most common causes of nephrotic syndrome, and its incidence rate is increasing year by year. There are 30%–40% of IMN patients with persistent urinary protein which can develop to an end-stage renal disease, so it seriously affects people's health. In recent years, various new immunosuppressive agents have been introduced into clinic, such as new monoclonal antibodies, proteasome inhibitors, complement inhibitor, has provided a new treatment regimen for IMN.

Keywords idiopathic membranous nephropathy; immunosuppressive therapy; new monoclonal antibodies; proteasome inhibitors; complement inhibitors

特发性膜性肾病(idiopathic membranous nephropathy, IMN)占我国原发性肾小球疾病发病率的23.4%^[1]。IMN以肾小球上皮细胞下免疫复合物沉积为特征, 导致毛细血管基底膜弥漫性增厚^[2], 是一种器官特异性、抗体介导的自身免疫性疾病, 其主要靶抗原是足细胞上的M型磷脂酶A₂受

体^[3]。患者中有34%~62%的IMN患者会在10~15年内进展为肾功能不全, 30%~40%的持续性肾病综合征患者会发展为终末期肾病^[4]。

目前IMN的免疫治疗仍然推荐疾病进展风险较高的患者使用烷化剂和泼尼松联合治疗, 环磷酰胺比苯丁酸氮芥优先^[5]。建议对不耐受或拒绝烷

收稿日期 (Date of reception): 2020-06-08

通信作者 (Corresponding author): 吴红赤, Email: 2674724077@qq.com

基金项目 (Foundation item): 黑龙江省教育厅科学技术研究项目 (12541264)。This work was supported by the Science and Technology Research Project of Heilongjiang Department of Education, China (12541264).

化剂治疗的IMN患者使用他克莫司或环孢菌素。这一建议主要基于钙调神经磷酸酶抑制剂治疗期间高缓解率的研究^[3]；但在长期的临床运用中，烷化剂会出现机会性感染、脱发、性腺损伤、出血性膀胱炎(仅限环磷酰胺)、肿瘤和中毒性肝炎等严重不良反应。二线方案钙调神经磷酸酶抑制剂的使用虽不良反应较少，但停药复发率较高^[6]。基于上述IMN的治疗现状和难点，需要寻求更优质的药物治疗。随着免疫学的发展，出现了许多免疫抑制的新药，如利妥昔单抗、奥法木单抗、贝利木单抗、奥匹妥珠单抗、硼替佐米等，这些药物对IMN治疗方案的选择有很大影响。笔者对IMN治疗中各种免疫抑制剂进行综述。

1 IMN的发病机制

IMN的致病机制特点是肾小球弥漫性病变，肾小球基底膜(glomerular basement membrane, GBM)上皮侧可见少量嗜复红小颗粒，进而有钉突形成，基底膜增厚。免疫病理显示IgG和C₃细颗粒状沿肾小球毛细血管壁沉积，常伴有广泛足突融合。免疫复合物主要由IgG、长期难以识别的抗原和补体的膜攻击复合物组成^[7]。IMN主要的自身抗原有4种^[7]：磷脂酶A₂受体(phospholipase A₂ receptor, PLA₂R)、含血小板反应素结构域7A(thrombospondin domain-containing 7A, THSD7A)、足细胞膜蛋白megalin(podocyte membrane protein megalin, LRP₂)和中性内肽酶(neutral endopeptidase, NEP)。PLA₂R的确切功能仍不清楚。理论上，PLA₂R参与脂质介质和活性氧的产生，激活DNA损伤途径^[7]，并且参与胶原的结合、迁移反应^[8-9]，而抗PLA₂R抗体可能干扰结合迁移功能^[10]。THSD7A在足细胞黏附中起重要作用，THSD7A自身抗体可能在结构和功能上改变裂隙膜对蛋白质的通透性，导致足突消失，形成蛋白尿^[11]。LRP₂对许多配体的重新摄取至关重要，包括白蛋白和脂蛋白等，抗LRP₂抗体抑制了脂蛋白的摄取，直接导致有毒脂质过氧化产物的形成^[12]。NEP参与许多具有血管活性调节肽的分解代谢，抗NEP抗体可能通过阻断酶活性，导致肾小球血流动力学、内皮通透性和肾小管功能的改变^[13]。

IMN通过自身免疫反应导致肾小球细胞功能紊乱。T细胞在免疫系统中起关键作用，能刺激细胞因子的释放，导致B细胞活化和巨噬细胞、中性粒细胞、自然杀伤细胞等T辅助细胞亚群的募集，

从而产生炎症和细胞毒作用。它们在自身免疫性疾病中起着决定性的作用^[14-15]。上述自身抗原暴露引发以IgG₄为主的抗体反应，T细胞介导自身免疫反应，使B细胞产生大量特异性抗体，形成抗原-抗体复合物，肾脏抗原外周免疫耐受的丧失将导致IMN的发生^[16]。也有研究^[17]表明：补体激活导致膜攻击复合物形成，补体C_{5b-9}影响细胞骨架和裂隙膜蛋白的完整性，导致蛋白尿发生。

2 IMN与传统免疫抑制剂

2.1 环磷酰胺

环磷酰胺(cyclophosphamide, CTX)是一种传统的烷基化药物，最常被用于治疗免疫介导的肾小球疾病，它可以通过对增殖的淋巴细胞产生细胞毒作用来抑制免疫。CTX被细胞色素P₄₅₀系统的肝酶转化为4-羟基环磷酰胺，在鸟嘌呤位置的DNA链之间内部交联，导致细胞凋亡。T和B淋巴细胞对CTX的作用都很敏感，在减少B细胞产生抗体方面特别有效^[18]。在Howman等^[19]的研究中，108例IMN患者被随机分为激素联合苯丁酸氮芥组、单用环孢菌素组、对照治疗组。随访3年，发现激素联合苯丁酸氮芥组肾功能下降风险明显低于对照组，环孢素组与对照组没有差异，但激素联合苯丁酸氮芥组不良反应的发生率最高。在一项回顾性研究^[20]中，161例IMN患者被分为初治组($n=121$)和对照治疗组($n=40$)。随访发现初治组6个月和12个月的完全缓解率均高于对照组。这一研究证明在疾病早期开始使用免疫抑制剂环磷酰胺有利于患者的预后。

2.2 他克莫司

他克莫司(tacrolimus, TAC)作为一种钙调神经磷酸酶抑制剂，是目前最有效的免疫抑制剂之一。对CD4辅助性T淋巴细胞的活化和增殖有相对选择性的抑制作用，对IMN患者有效^[21]。TAC通过破坏细胞因子的表达和T细胞的激活来发挥其免疫调节作用。TAC可通过影响足细胞细胞骨架的稳定性来减少蛋白尿^[22]。Ramachandran等^[23]通过一项临床随机对照实验证明：TAC组在6个月末的缓解率(TAC组为74%，CTX组为60%)高于CTX组12个月的缓解率(TAC组为71%，CTX组为77%)，两组无差异。一项纳入408例IMN的队列研究^[3]结果表明：TAC治疗后6个月、12个月和24个月的累积部分或完全缓解率分别为50%、63%和67%，复发率为37.3%。结果证明小剂量TAC治疗IMN有效，总缓解率为66%，

但复发率较高。在最新报道^[24-26]的关于TAC的荟萃分析中, 得出相似的结论: TAC组IMN患者的近期缓解率与CTX组相似, 但长期缓解率CTX组较高。CTX组不良反应中白细胞减少的风险明显高于TAC组, TAC组震颤发生率显著高于CTX组。

2.3 环孢菌素 A

环孢菌素A(cyclosporine, CsA)是由11个氨基酸组成的环状多肽, 作为另一种钙调神经磷酸酶抑制剂, CsA通过与亲环素结合而变得活跃。CsA-亲环素与钙调神经磷酸酶结合后会产生竞争性抑制作用, 从而影响钙调神经磷酸酶的活性^[27]。通过这种方式, CsA抑制IL-2、IL-3和干扰素- γ 的产生, 以及核因子激活T细胞的移位, 随后抑制T细胞的活性、辅助T淋巴细胞的功能, 并降低淋巴细胞的增殖^[28]。CsA治疗增加血管收缩因子如内皮素、血栓素A的产生, 导致血管收缩、滤过率降低和肾小球通透性改变。这一机制与其抗蛋白尿作用和毒性有关^[27]。一项前瞻性队列研究^[29]显示: CsA治疗时间为27个月。总缓解率为91%, 复发率为42%, 24%患者最终达到肾终点。最新的一项荟萃分析^[27]中, 对比CsA联合糖皮质激素(Glucocorticoid, GC)与其他免疫抑制剂联合GC治疗IMN患者, 得出结论: CsA治疗组进入完全缓解的时间比CTX组快3个月。CsA组治疗的无效率低于CTX组, 总缓解率高于CTX组, CsA组的不良反应发生情况优于CTX组, 但其复发率高于CTX组。CsA组与TAC组相比, TAC能显著提前完全缓解时间和提高总缓解率。

3 IMN 与新型免疫抑制剂

3.1 利妥昔单抗

利妥昔单抗(Rituximab, RTX)是一种人/鼠嵌合抗CD20单克隆抗体。最初用于治疗B细胞恶性肿瘤, 并成为B细胞介导疾病的主要治疗药物, 如类风湿性关节炎、肉芽肿伴多血管炎^[30]。而在近几年, 一种基于抗CD20单克隆抗体RTX的疗法已经成功地用于治疗膜性肾病^[31]。B细胞功能障碍在IMN发病机制中起着重要作用。CTX是非选择性的B细胞耗竭剂, 可导致肾毒性抗体的产生减少。而RTX是高度选择性的B细胞耗竭剂^[32], 能有效地实现IMN患者蛋白尿的完全缓解, 避免类固醇和其他免疫抑制剂的严重不良反应的发生。KDIGO指南没有讨论RTX作为MN患者的治疗选择, 但指出需要对这种药物进行更多的临床试验^[33]。在Fervenza等^[32]的研究中, 130例IMN患者被随机分为

实验组(接受RTX治疗)和对照组(接受CsA治疗), 在随访的第12个月时, 实验组39例(60%)和对照组34例(52%)完全或部分缓解。随访第24个月时, 实验组39例(60%)和对照组13例(20%)完全或部分缓解。结果表明: RTX在第12个月时诱导蛋白尿完全或部分缓解方面不逊于CsA, 在维持蛋白尿缓解长达24个月方面优于CsA。而且实验组在抗PLA₂R自身抗体水平下降速率上快于对照组, 不良反应发生率低于对照组。在最新关于RTX治疗IMN的荟萃分析^[34]中得出结论: 纳入5个试验, 共351例患者, RTX的总体效益优于其他用于治疗IMN的免疫抑制剂。RTX在IMN患者的完全缓解和主要临床指标方面与其他疗法相比有明显优势。但该药物的合适剂量和长期疗效尚不清楚, 缺乏对RTX的长期随访研究。现在正在进行的或最近将要完成的RI-CLECO^[31]和STARMEN试验^[35], 将CTX联合类固醇与单用RTX对比和单用TAC方案与单用RTX进行比较, 试验结果将会进一步说明RTX的疗效以及安全性^[5]。

3.2 奥法木单抗

奥法木单抗(ofatumumab)也是一种抗CD20的单克隆抗体, 与RTX的不同之处在于靶表位不同, 它对以前使用RTX治疗无效的B细胞淋巴瘤和其他血液系统恶性肿瘤显示了疗效^[36]。Podestà等^[37]报道了1例特殊病例; 对该IMN患者给予RTX治疗, 患者症状明显改善, 缓解几个月后再次复发。重复上述治疗方案后, 仍然多次短期内复发。他们给予患者ofatumumab治疗, 发现患者血液循环中的CD19B细胞被完全耗尽。这项病例报告表明: ofatumumab对RTX不耐受的IMN患者的治疗可能是有效和安全的, 而且它对IMN复发的保护作用至少与RTX相当。IMN患者对RTX的耐药性可能是由于CD20抗原构象的改变, 这阻止了B细胞与RTX的结合^[38]。Podestà等^[39]用RTX治疗一名IMN患者, 在血浆置换后, 给予ofatumumab治疗药物耐受性良好, 外周B细胞减少, 自身抗体滴度下降。另一名IMN患者, 未行肾活检, 抗PLA₂R高度阳性, 仍然给予ofatumumab治疗, 结果抗PLA₂R水平逐渐下降, 蛋白尿逐渐减少。

3.3 贝利木单抗

B淋巴细胞刺激蛋白(B lymphocyte stimulating protein, BLyS)是肿瘤坏死因子家族中的可溶性成员, 可促进B淋巴细胞存活, 抑制B细胞凋亡, 并参与B细胞向产生免疫球蛋白的浆细胞的分化, BLyS水平升高与自身抗体水平、血清免

疫球蛋白G和疾病活动性呈正相关^[40]。贝利木单抗(belimumab)是一种针对BLyS的单克隆抗体,与BLyS特异性结合可抑制其功能^[41]。Angioi等^[42]对来自英国6个不同中心的14名抗PLA₂R阳性的IMN患者进行测试,给予每月静脉注射Belimumab 10 mg/kg,持续时间28~100周,随访结果:采用Belimumab治疗的患者其平均抗PLA₂R抗体水平在第12周时显著降低,平均蛋白尿的降低滞后于抗体水平,不良反应发生率低,对IMN有一定治疗效果。Barrett等^[43]通过一项前瞻性的、开放标签的实验医学研究得出结论:14例患有IMN和持续性蛋白尿的患者接受了长达2年的Belimumab单一治疗,9例患者获得了部分或完全缓解,证明Belimumab治疗IMN可以减少PLA₂R-Ab水平和蛋白尿,最终达到症状缓解。RTX的快速作用反映了B细胞的即时溶解,而belimumab的延迟作用归因于BLyS被结合而失活和产生自身抗体的B细胞数量减少,导致RTX比Belimumab更快、更有效地抑制自身抗体的产生^[41]。考虑到抑制B细胞的机制不同,RTX和belimumab联合给药能协同抑制自身反应性B细胞克隆。

3.4 奥匹妥珠单抗

在IMN患者接受RTX治疗时,反复多次给予RTX会刺激机体产生CD20抗原,阻止RTX与其特定表位结合。一项随机对照试验^[32]显示:在使用RTX治疗24个月后,失败率高达40%。为了克服RTX治疗的局限性,研制出了新型抗CD20单克隆抗体,如奥匹妥珠单抗(obinutuzumab)^[6,44]。它们与CD₂₀抗原上的不同表位结合。Klomjit等^[45]报道了3例PLA₂R相关的MN患者,经RTX治疗后未能达到免疫学或临床缓解,但经obinutuzumab治疗成功,2例均获完全免疫缓解,其中1例部分缓解。

3.5 其他少见免疫抑制剂

在近几年免疫学发展中,许多新型的免疫抑制剂被研制成功,如抗CD38单克隆抗体、蛋白酶体抑制剂、新型补体抑制剂等。

部分IMN患者使用抗CD20单克隆抗体治疗后,症状仍未缓解,是由于自身反应性记忆浆细胞对抗CD20单克隆抗体耐药,并不断产生自身抗体。因此,自身反应性浆细胞可能成为抗CD38单克隆抗体^[46](如daratumab、isatuximab)的靶点。正如最初用于治疗B细胞淋巴瘤的抗CD20抗体一样,抗CD38单克隆抗体被用于杀死恶性浆细胞,并可以用于浆细胞介导的自身免疫性疾病(包括某些形式的膜性肾病)的患者^[38,47]。

蛋白酶体抑制剂一种新型免疫抑制剂,如硼替佐米(bortezomib),可以有效地耗尽浆细胞,特别是激活的浆细胞,抑制自身抗体的产生^[48];同时可以诱导对类固醇治疗耐药的肾病患者完全缓解^[49],并在移植后发生IMN患者的治疗中,较RTX疗效更好^[50]。Bortezomib有严重的不良反应,如感染和神经毒性、第二代蛋白酶体抑制剂的开发呈现出比bortezomib更好的安全性,可能会为在耐药IMN中使用抗浆细胞治疗开辟新的前景^[42]。

补体本身是IMN治疗的另一个潜在靶点,新型补体抑制剂包括口服制剂、重组蛋白、小分子、新型单克隆抗体、小干扰RNA制剂以及上调天然补体抑制剂。这些抑制剂将在不久投入临床使用^[6,38]。在Lateb等^[51]的一项研究中得出结论:给予48例PLA₂R相关IMN患者补体抑制剂,发现37例补体介导的细胞毒性水平高的IMN患者可以受益于补体抑制剂的辅助治疗,以诱导更早的缓解和更少的足细胞损伤。

4 结语

治疗IMN的免疫抑制剂种类很多,从传统的CTX、TAC、CsA到最新的RTX、抗CD20、CD38的单克隆抗体、蛋白酶体抑制剂、新型补体抑制剂等,每种免疫抑制剂都有各自的优缺点。CTX联合激素治疗IMN是临床使用最广泛的治疗方案,免疫抑制效果确切,经济实惠。但CTX严重的不良反应,如骨髓抑制、性腺抑制等,在很大程度上限制了其使用,尤其在青年人群中。TAC作为二线免疫抑制剂,短期缓解率高,不良反应发生率较传统药CTX低,可在青年人群或者CTX无效人群中使用;但其高复发率,让其推广受限。CsA治疗效果与CTX相比缓解速度快,不良反应小。但TAC的作用比CsA更有效,肾毒性、高血压和血脂异常的发生率更低^[21],在临床治疗中,选择CsA治疗相对较少。

RTX是一种新型治疗IMN的免疫抑制剂,其疗效肯定,短期缓解率优于CsA,不良反应也更少见。Ofatumumab、belimumab在治疗IMN上有一定的疗效,不良反应轻微,效果类似RTX,是最新的治疗IMN的备选药物。对于RTX耐药的IMN患者,obinutuzumab似乎是一种很有前途的治疗策略。抗CD38单克隆抗体、蛋白酶体抑制剂及新型补体抑制剂治疗IMN也有一定的疗效,给难治性IMN提供了更多的选择。但上述新型免疫抑制剂治疗费用高、治疗最佳剂量不明,在临床上使用受限

制, 导致缺乏大型随机对照试验, 对其长期的缓解率和预后转归情况不是十分清楚。

近几年, 治疗IMN的药物种类增多, 为难治性IMN患者提供了更多治疗方案的选择机会。新型单抗的问世构成了免疫介导的肾脏疾病治疗革命的基础, 也暗示了未来IMN治疗方案可能会向靶向免疫抑制药物发展。如今关于在IMN治疗中使用这些新药物的经验仍然有限, 对于新型免疫抑制剂在IMN治疗中的研究就显得十分有意义。相信随着科学技术的不断进步, 免疫学的不断发展, 未来会出现疗效更好的新药, 用于治疗IMN患者。

参考文献

1. Wu L, Lai J, Ling Y, et al. A review of the current practice of diagnosis and treatment of idiopathic membranous nephropathy in China[J]. *Med Sci Monit*, 2021, 27: e930097.
2. Zhang C, Duan S, Guo M, et al. Effects of CYP3A5 polymorphisms on efficacy and safety of tacrolimus therapy in patients with idiopathic membranous nephropathy[J]. *Pharmgenomics Pers Med*, 2020, 13: 141-149.
3. Qin HZ, Liu L, Liang SS, et al. Evaluating tacrolimus treatment in idiopathic membranous nephropathy in a cohort of 408 patients[J]. *BMC Nephrol*, 2017, 18(1): 2.
4. Zhang XJ, Ji CF, Yuan JZ, et al. Efficacy and safety of tacrolimus-based treatment for nephrotic idiopathic membranous nephropathy in young adults: A retrospective study[J]. *Kaohsiung J Med Sci*, 2019, 35(10): 633-639.
5. Rojas-Rivera JE, Carriazo S, Ortiz A. Treatment of idiopathic membranous nephropathy in adults: KDIGO 2012, cyclophosphamide and cyclosporine A are out, rituximab is the new normal[J]. *Clin Kidney J*, 2019, 12(5): 629-638.
6. Bomback AS, Fervenza FC. Membranous nephropathy: approaches to treatment[J]. *Am J Nephrol*, 2018, 47 Suppl 1: 30-42.
7. Ronco P, Debiec H. Molecular pathogenesis of membranous nephropathy[J]. *Annu Rev Pathol*, 2020, 15: 287-313.
8. Takahashi S, Watanabe K, Watanabe Y, et al. C-type lectin-like domain and fibronectin-like type II domain of phospholipase A(2) receptor 1 modulate binding and migratory responses to collagen[J]. *FEBS Lett*, 2015, 589(7): 829-835.
9. Jürgensen HJ, Johansson K, Madsen DH, et al. Complex determinants in specific members of the mannose receptor family govern collagen endocytosis[J]. *J Biol Chem*, 2014, 289(11): 7935-7947.
10. Škoberne A, Behnert A, Teng B, et al. Serum with phospholipase A2 receptor autoantibodies interferes with podocyte adhesion to collagen[J]. *Eur J Clin Invest*, 2014, 44(8): 753-765.
11. Tomas NM, Hoxha E, Reinicke AT, et al. Autoantibodies against thrombospondin type 1 domain-containing 7A induce membranous nephropathy[J]. *J Clin Invest*, 2016, 126(7): 2519-2532.
12. Nielsen R, Christensen EI, Birn H. Megalin and cubilin in proximal tubule protein reabsorption: from experimental models to human disease[J]. *Kidney Int*, 2016, 89(1): 58-67.
13. Vivarelli M, Emma F, Pellé T, et al. Genetic homogeneity but IgG subclass-dependent clinical variability of alloimmune membranous nephropathy with anti-neutral endopeptidase antibodies[J]. *Kidney Int*, 2015, 87(3): 602-609.
14. Motavalli R, Etemadi J, Kahroba H, et al. Immune system-mediated cellular and molecular mechanisms in idiopathic membranous nephropathy pathogenesis and possible therapeutic targets[J]. *Life Sci*, 2019, 238: 116923.
15. Suárez-Fueyo A, Bradley SJ, Klatzmann D, et al. T cells and autoimmune kidney disease[J]. *Nat Rev Nephrol*, 2017, 13(6): 329-343.
16. Rawlings DJ, Metzler G, Wray-Dutra M, et al. Altered B cell signalling in autoimmunity[J]. *Nat Rev Immunol*, 2017, 17(7): 421-436.
17. Saravia J, Chapman NM, Chi H. Helper T cell differentiation[J]. *Cell Mol Immunol*, 2019, 16(7): 634-643.
18. Ponticelli C, Escoli R, Moroni G. Does cyclophosphamide still play a role in glomerular diseases?[J]. *Autoimmun Rev*, 2018, 17(10): 1022-1027.
19. Howman A, Chapman TL, Langdon MM, et al. Immunosuppression for progressive membranous nephropathy: a UK randomised controlled trial[J]. *Lancet*, 2013, 381(9868): 744-751.
20. Chan CK, Lai TS, Chen PM, et al. Early initiation of immunosuppressive treatment in membranous nephropathy patients[J]. *J Formos Med Assoc*, 2017, 116(4): 266-275.
21. Chen W, Liu Q, Liao Y, et al. Outcomes of tacrolimus therapy in adults with refractory membranous nephrotic syndrome: a prospective, multicenter clinical trial[J]. *Am J Med Sci*, 2013, 345(2): 81-87.
22. Zhang Y, Luo J, Hu B, et al. Efficacy and safety of tacrolimus combined with glucocorticoid treatment for IgA nephropathy: a meta-analysis[J]. *J Int Med Res*, 2018, 46(8): 3236-3250.
23. Ramachandran R, Hn HK, Kumar V, et al. Tacrolimus combined with corticosteroids versus Modified Ponticelli regimen in treatment of idiopathic membranous nephropathy: Randomized control trial[J]. *Nephrology (Carlton)*, 2016, 21(2): 139-146.
24. Li YC, Huang J, Li X, et al. A comparison of cyclophosphamide versus tacrolimus in terms of treatment effect for idiopathic membranous nephropathy: A meta-analysis[J]. *Nefrologia*, 2019, 39(3): 269-276.
25. Li HY, Zhang X, Zhou T, et al. Efficacy and safety of cyclosporine a for patients with steroid-resistant nephrotic syndrome: a meta-analysis[J]. *BMC Nephrol*, 2019, 20(1): 384.
26. Zhu LB, Liu LL, Yao L, et al. Efficacy and safety of tacrolimus versus cyclophosphamide for primary membranous nephropathy: a meta-analysis[J]. *Drugs*, 2017, 77(2): 187-199.
27. Lin S, Li HY, Zhou T, et al. Efficacy and safety of cyclosporine A in

- the treatment of idiopathic membranous nephropathy in an Asian population[J]. *Drug Des Devel Ther*, 2019, 13: 2305-2330.
28. Fervenza FC, Canetta PA, Barbour SJ, et al. A multicenter randomized controlled trial of rituximab versus cyclosporine in the treatment of idiopathic membranous nephropathy (MENTOR)[J]. *Nephron*, 2015, 130(3): 159-168.
29. Yu X, Ruan L, Qu Z, et al. Low-dose cyclosporine in treatment of membranous nephropathy with nephrotic syndrome: effectiveness and renal safety[J]. *Ren Fail*, 2017, 39(1): 688-697.
30. Bergantini L, d'Alessandro M, Cameli P, et al. Effects of rituximab therapy on B cell differentiation and depletion[J]. *Clin Rheumatol*, 2020, 39(5): 1415-1421.
31. Scolari F, Dallera N, Gesualdo L, et al. Rituximab versus steroids and cyclophosphamide for the treatment of primary membranous nephropathy: protocol of a pilot randomised controlled trial[J]. *BMJ Open*, 2019, 9(12): e029232.
32. 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.
33. van de Logt AE, Hofstra JM, Wetzels JF. Pharmacological treatment of primary membranous nephropathy in 2016[J]. *Expert Rev Clin Pharmacol*, 2016, 9(11): 1463-1478.
34. Zhang J, Bian L, Ma FZ, et al. Efficacy and safety of rituximab therapy for membranous nephropathy: a meta-analysis[J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2018, 22(22): 8021-8029.
35. Rojas-Rivera J, Fernández-Juárez G, Ortiz A, et al. A European multicentre and open-label controlled randomized trial to evaluate the efficacy of Sequential treatment with TAcrolimus-Rituximab versus steroids plus cyclophosphamide in patients with primary Membranous Nephropathy: the STARMEN study[J]. *Clin Kidney J*, 2015, 8(5): 503-510.
36. van Oers M, Smolej L, Petrini M, et al. Ofatumumab maintenance prolongs progression-free survival in relapsed chronic lymphocytic leukemia: final analysis of the PROLONG study[J]. *Blood Cancer J*, 2019, 9(12): 98.
37. Podestà MA, Ruggiero B, Remuzzi G, et al. Ofatumumab for multirelapsing membranous nephropathy complicated by rituximab-induced serum-sickness[J]. *BMJ Case Rep*, 2020, 13(1): e232896.
38. Ruggenti P, Fervenza FC, Remuzzi G. Treatment of membranous nephropathy: time for a paradigm shift[J]. *Nat Rev Nephrol*, 2017, 13(9): 563-579.
39. Podestà MA, Gennarini A, Portalupi V, et al. Accelerating the depletion of circulating anti-phospholipase A2 receptor antibodies in patients with severe membranous nephropathy: preliminary findings with double filtration plasmapheresis and ofatumumab[J]. *Nephron*, 2020, 144(1): 30-35.
40. Wilkinson C, Henderson RB, Jones-Leone AR, et al. The role of baseline BLyS levels and type 1 interferon-inducible gene signature status in determining belimumab response in systemic lupus erythematosus: a post hoc meta-analysis[J]. *Arthritis Res Ther*, 2020, 22(1): 102.
41. Santoro D, Pellicanò V, Visconti L, et al. Monoclonal antibodies for renal diseases: current concepts and ongoing treatments[J]. *Expert Opin Biol Ther*, 2015, 15(8): 1119-1143.
42. Angioi A, Lepori N, López AC, et al. Treatment of primary membranous nephropathy: where are we now?[J]. *J Nephrol*, 2018, 31(4): 489-502.
43. Barrett C, Willcocks LC, Jones RB, et al. Effect of belimumab on proteinuria and anti-phospholipase A2 receptor autoantibody in primary membranous nephropathy[J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2020, 35(4): 599-606.
44. Panovská A, Němcová L, Nekvindová L, et al. Real-world data on efficacy and safety of obinutuzumab plus chlorambucil, rituximab plus chlorambucil, and rituximab plus bendamustine in the frontline treatment of chronic lymphocytic leukemia: The GO-CLLEAR Study by the Czech CLL Study Group[J]. *Hematol Oncol*, 2020, 38(4): 509-516.
45. Klomjit N, Fervenza FC, Zand L. Successful treatment of patients with refractory PLA2R-associated membranous nephropathy with obinutuzumab: a report of 3 cases[J]. *Am J Kidney Dis*, 2020, 76(6): 883-888.
46. Richter J, Sanchez L, Thibaud S. Therapeutic potential of isatuximab in the treatment of multiple myeloma: evidence to date[J]. *Semin Oncol*, 2020, 47(2/3): 155-164.
47. Barbari A. Pre- and posttransplant refractory idiopathic membranous glomerulonephritis: the forgotten potential culprit[J]. *Exp Clin Transplant*, 2017, 15(5): 483-489.
48. Ashrafi F, Moghaddas A, Darakhshandeh A. Reduced weekly subcutaneous doses of bortezomib in combination with cyclophosphamide and dexamethasone for newly diagnosed multiple myeloma[J]. *J Res Pharm Pract*, 2020, 9(1): 56-59.
49. Hartono C, Chung M, Kuo SF, et al. Bortezomib therapy for nephrotic syndrome due to idiopathic membranous nephropathy[J]. *J Nephrol*, 2014, 27(1): 103-106.
50. Barbari A, Chehadi R, Kfoury Assouf H, et al. Bortezomib as a novel approach to early recurrent membranous glomerulonephritis after kidney transplant refractory to combined conventional rituximab therapy[J]. *Exp Clin Transplant*, 2017, 15(3): 350-354.
51. Lateb M, Ouahmi H, Payré C, et al. Anti-PLA2R1 antibodies containing sera induce in vitro cytotoxicity mediated by complement activation[J]. *J Immunol Res*, 2019, 2019: 1324804.

本文引用: 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. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2021.07.038

Cite this article as: FAN Yaobing, LI Yanyan, WU Hongchi. Advanced progress in immunosuppressive therapy for idiopathic membranous nephropathy[J]. *Journal of Clinical and Pathological Research*, 2021, 41(7): 1703-1708. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2021.07.038