



[DOI] 10.3969/j.issn.1001-9057.2024.04.012

http://www.lcnkzz.com/CN/10.3969/j.issn.1001-9057.2024.04.012

· 论著 ·

单中心利妥昔单抗治疗特发性膜性肾病的短期疗效及不良反应观察

苑丽华 张艳宁

[摘要] **目的** 比较利妥昔单抗(RTX)、糖皮质激素+环磷酰胺(GC+CTX)、糖皮质激素+他克莫司(GC+TAC)三种方案治疗特发性膜性肾病(IMN)的临床疗效。**方法** 纳入 IMN 患者 80 例,按治疗方案的不同分为 RTX 组(28 例)、GC+CTX 组(25 例)及 GC+TAC 组(27 例),比较 3 种方案治疗前后患者的血肌酐、尿素、血白蛋白、24h 尿蛋白水平变化、临床疗效及不良反应。**结果** 治疗 3 个月后,GC+CTX 组患者估算的肾小球滤过率(eGFR)明显较同组治疗前升高;治疗 3 个月和 6 个月后,3 组患者血白蛋白水平较同组治疗前明显升高,24 h 尿蛋白水平较同组治疗前明显下降;治疗 3 个月后,RTX 组患者 24 h 尿蛋白水平高于 GC+CTX 组;治疗 6 个月后,RTX 组 24 h 尿蛋白高于 GC+TAC 组;治疗 3 个月后,RTX 组部分缓解和总缓解患者比例均低于 GC+CTX 组和 GC+TAC 组;治疗 6 个月后,RTX 组总缓解患者比例低于 GC+TAC 组($P<0.05$)。GC+TAC 组 24 h 尿蛋白 >12 g/d 患者治疗 6 个月后的总缓解率高于 RTX 组和 GC+CTX 组($P<0.05$)。RTX 组中位缓解时间高于其余两组,累积缓解率低于其余两组($P<0.05$)。RTX 组治疗期间血磷升高患者比例低于 GC+CTX 组($P<0.05$)。**结论** RTX 治疗 IMN 短期疗效不及 GC+CTX 和 GC+TAC,安全性较 GC+CTX 高,作为一种新型治疗方案,RTX 治疗 IMN 有着很好的应用前景。

[关键词] 特发性膜性肾病; 利妥昔单抗; 疗效; 不良反应

[中图分类号] R692.3+1

[文献标识码] A

膜性肾病是成人肾病综合征最常见的一种病理表现^[1]。约 75% 的膜性肾病患者可检测到靶抗原及相应抗体,为特发性膜性肾病(IMN)^[2]。其中,M 型磷脂酶 A2 受体(PLA2R)及血小板反应蛋白 1 型结构域 7A(THSD7A)已广泛应用于 IMN 的诊疗中^[3-4]。糖皮质激素(GC)联合环磷酰胺(CTX)为膜性肾病最经典的治疗方案,可有效降低蛋白尿,改善预后^[5-6]。但可能导致严重的不良反应。他克莫司(TAC)为另一种治疗方案,缓解率可达 80%,然而,约 50% 的患者会在停药 1 年后复发,长期应用亦存在肾毒性^[7]。利妥昔单抗(RTX)通过清除 B 细胞阻断抗体生成,发挥免疫抑制作用^[8-9]。RTX 可使 IMN 患者尿蛋白在治疗后的 24 个月内减少 60%~80%^[10],且不良反应较少。少有研究探讨 RTX 作为初始治疗方案与其他两种方案的疗效比较。本研究回顾性分析了 IMN 患者应用

RTX、GC+CTX 及 GC+TAC 三种方案治疗 6 个月后的临床疗效及不良反应。

对象与方法

1. 对象:纳入 2019 年 9 月~2021 年 8 月在我院治疗的 IMN 患者 80 例,按治疗方案的不同分为 RTX 组(28 例)、GC+CTX 组(25 例)及 GC+TAC 组(27 例)。其中 RTX 组男 20 例、女 8 例,年龄 19~75 岁,平均年龄(49.6 ± 15.2)岁;GC+CTX 组男 12 例、女 13 例,年龄 30~68 岁,平均年龄(48.6 ± 10.9)岁;GC+TAC 组男 15 例、女 12 例,年龄 27~74 岁,平均年龄(49.7 ± 11.9)岁。纳入标准:(1)血白蛋白 <35 g/L,24 h 尿蛋白 >2 g/d,且经肾组织活检穿刺检查病理诊断为 IMN;(2)年龄为 18~75 岁;(3)抗 PLA2R 抗体阳性;(4)估算的肾小球滤过率(eGFR) ≥ 30 ml $\cdot$ min⁻¹ $\cdot$ (1.73 m²)⁻¹。排除标准:(1)继发性膜性肾病;(2)伴有其他系统严重疾病;(3)肝酶异常。本研究已通过我院伦理委员会审核,所有患者均自愿接受药物治疗并签署知情同意书。

2. 方法

基金项目:辽宁省科学技术计划项目(2015225010)

作者单位:121000 辽宁锦州,锦州医科大学中国人民解放军北部战区总医院研究生培养基地(苑丽华);中国人民解放军北部战区总医院(张艳宁)

通讯作者:张艳宁,E-mail:18604105316@163.com

(1)治疗方法:RTX 组患者予 RTX 治疗 2 次,单次剂量 1.0 g,2 次用药时间间隔 1 个月;GC + CTX 组患者予口服 GC 1 mg · kg⁻¹ · d⁻¹,联合静脉滴注或口服 CTX 每月 1.0 g 治疗;GC + TAC 组患者予口服起始剂量 GC 及 TAC 1 mg 每日 2 次治疗,并监测 TAC 血药浓度维持在 3 ~ 8 ng/ml。

(2)临床资料收集:①治疗 3 个月和 6 个月后血肌酐、尿素、血白蛋白、24 h 尿蛋白水平;②治疗起至观察终点的累积缓解率。本研究收集资料时间(2022 年 2 月)定义为观察终点。累积缓解率(%) = 总缓解人数/总人数 × 100%;③治疗期间发生的不良事件。

(3)疗效评价:完全缓解:24 h 尿蛋白 < 0.3 g/d,血白蛋白达到正常范围(>35 g/L);部分缓解:24 h 尿蛋白 0.3 ~ 3.5 g/d,且较基线值减少 50% 以上;未缓解:24 h 尿蛋白 > 3.5 g/d;总缓解 = 完全缓解 + 部分缓解;肾功能恶化:eGFR 较基线值下降 > 50%;中位缓解时间:累积缓解率为 50% 时所对应的缓解时间。

3. 统计学处理:应用 SPSS 25.0 软件进行统计分析。符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,多组间比较采用方差分析,组内比较采用 *t* 检验;不符合正态分布的计量资料以 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示,组间及组内比较采用非参数检验。计数及等级资料以例和率表示,组间比较采用 χ^2 检验。应用 *K-M* 生存分析比较 3 组患者的累积缓解率。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1.3 组患者治疗前后 eGFR、血白蛋白及 24 h 尿蛋白水平比较:3 组患者治疗前 eGFR、血白蛋白、24 h 尿蛋白水平比较差异均无统计学意义($P > 0.05$)。治疗 3 个月后,GC + CTX 组患者 eGFR 明显较同组治疗前升高;治疗 3 个月和 6 个月后,3 组患者血白蛋白水平均较同组治疗前明显升高,24 h 尿蛋白水平均较同组治疗前明显下降;治疗 3 个月后,RTX 组患者 24 h 尿蛋白水平高于 GC + CTX 组;治疗 6 个月后,RTX 组 24 h 尿蛋白高于 GC + TAC 组($P < 0.05$)。见表 1。

2.3 组患者疗效比较:治疗 3 个月后,RTX 组部分缓解和总缓解患者比例均低于 GC + CTX 组和 GC + TAC 组;治疗 6 个月后,RTX 组总缓解患者比例低于 GC + TAC 组($P < 0.05$)。见表 2。

3.3 组不同 24 h 尿蛋白水平患者治疗 6 个月后的总缓解情况比较:将 3 组患者分别按治疗前 24 h 尿蛋白水平(<4 g/d、4 ~ 8 g/d、8 ~ 12 g/d、>12 g/d)进一步划分,GC + TAC 组 24 h 尿蛋白 > 12 g/d 患者的总缓解率高于 RTX 组和 GC + CTX 组($P < 0.05$)。见表 3。

4.3 组累积缓解率比较:RTX 组中位缓解时间为

表 1 3 组患者治疗前后 eGFR、血白蛋白及 24 h 尿蛋白水平比较 [$M(P_{25}, P_{75})$]

组别		例数	eGFR[ml · min ⁻¹ · (1.73 m ²) ⁻¹]	血白蛋白 (g/L, $\bar{x} \pm s$)	24 h 尿蛋白 (g/d)
RTX 组	治疗前	28	91.3 (66.6, 110.4)	25.8 ± 7.6	6.7 (4.0, 11.0)
	治疗 3 个月	28	96.1 (60.7, 113.5)	30.8 ± 7.6 ^a	5.0 (2.9, 8.3) ^a
	治疗 6 个月	28	92.4 (61.2, 109.2)	34.8 ± 7.7 ^a	2.9 (1.2, 6.4) ^a
	治疗前	25	100.7 (80.8, 109.9)	25.4 ± 5.6	6.3 (5.3, 12.1)
GC + CTX 组	治疗 3 个月	25	106.4 (88.4, 118.5) ^a	34.4 ± 3.9 ^a	2.0 (1.2, 4.8) ^{ab}
	治疗 6 个月	25	106.0 (93.1, 115.3)	36.8 ± 3.9 ^a	1.3 (0.6, 4.2) ^a
GC + TAC 组	治疗前	27	100.0 (86.7, 110.9)	24.8 ± 5.1	7.7 (5.0, 11.8)
	治疗 3 个月	27	101.5 (91.2, 109.9)	33.5 ± 4.6 ^a	2.8 (1.6, 6.1) ^a
	治疗 6 个月	27	97.3 (85.7, 110.7)	36.8 ± 4.4 ^a	1.2 (0.6, 2.3) ^{ab}

注:与同组治疗前比较,^a $P < 0.05$;与同期 RTX 组比较,^b $P < 0.05$

表 2 3 组患者疗效比较[例, (%)]

组别		例数	完全缓解	部分缓解	未缓解	总缓解
RTX 组	治疗 3 个月	28	0(0)	6(21.4)	22(78.6)	6(21.4)
	治疗 6 个月	28	0(0)	14(50.0)	14(50.0)	14(50.0)
GC + CTX 组	治疗 3 个月	25	0(0)	14(56.0) ^a	11(44.0)	14(56.0) ^a
	治疗 6 个月	25	2(8.0)	15(60.0)	8(32.0)	17(68.0)
GC + TAC 组	治疗 3 个月	27	1(3.7)	13(48.1) ^a	13(48.1)	14(51.9) ^a
	治疗 6 个月	27	2(7.4)	20(74.1)	5(18.5)	22(81.5) ^a

注:与同期 RTX 组比较,^a $P < 0.05$

表 3 3 组不同 24 h 尿蛋白水平患者治疗 6 个月后的总缓解情况比较[例, (%)]

组别	例数	<4 g/d ^a	4 ~ 8 g/d ^b	8 ~ 12 g/d ^c	>12 g/d ^d
RTX 组	28	5(71.4)	4(50.0)	3(42.9)	2(33.3) ^e
GC + CTX 组	25	2(100.0)	10(71.4)	3(100.0)	2(33.3) ^e
GC + TAC 组	27	1(50.0)	9(75.0)	6(85.7)	6(100.0)

注:^a:24 h 尿蛋白 < 4 g/d 患者 RTX 组 7 例,GC + CTX 组 2 例,GC + TAC 组 2 例;^b:24 h 尿蛋白 4 ~ 8 g/d 患者 RTX 组 8 例,GC + CTX 组 14 例,GC + TAC 组 12 例;^c:24 h 尿蛋白 8 ~ 12 g/d 患者 RTX 组 7 例,GC + CTX 组 3 例,GC + TAC 组 7 例;^d:24 h 尿蛋白 > 12 g/d 患者 RTX 组 6 例,GC + CTX 组 6 例,GC + TAC 组 6 例;与 GC + TAC 组比较,^e $P < 0.05$

7 个月(95% *CI* 4.572 ~ 9.428),GC + CTX 组为 3.5 个月(95% *CI* 2.451 ~ 4.549),GC + TAC 组为 5 个月(95% *CI* 2.998 ~ 7.002)。RTX 组中位缓解时间高于其余两组,累积缓解率低于其余两组($P < 0.05$)。

5.3 组患者不良事件发生情况比较:RTX 组血糖升高患者比例低于 GC + CTX 组($P < 0.05$)。3 组间其他不良事件单独及合计发生患者比例比较差异均无统计学意义($P > 0.05$)。见表 4。

表 4 3 组患者不良事件发生情况比较[例,(%)]

组别	例数	合计	乏力	发热	皮疹	皮肤黏膜感染	血糖升高	肝酶异常	肺炎	菌血症
RTX 组	28	6(21.4)	1(3.6)	2(7.1)	1(3.6)	1(3.6)	0(0)	3(10.7)	1(3.6)	0(0)
GC + CTX 组	25	9(36.0)	0(0)	0(0)	0(0)	1(4)	4(16.0) ^a	5(20.0)	2(8.0)	1(4.0)
GC + TAC 组	27	6(22.2)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	1(3.7)	4(14.8)	0(0)	0(0)

注:与 RTX 组比较,^a*P* < 0.05

讨 论

膜性肾病是一种抗体介导的免疫系统疾病。在我国,GC + CTX、GC + TAC、RTX 是近几年膜性肾病的主要治疗方案。蛋白尿的缓解与肾脏长期预后相关,膜性肾病治疗目标主要为降低患者蛋白尿水平,实现蛋白尿缓解^[11]。既往研究表明,GC 联合 CTX 治疗起效较慢,蛋白尿在治疗后 6 ~ 18 个月才出现部分缓解,且通常发生在停药后^[12]。TAC 起效较快,治疗 3 个月后可使 60% ~ 75% 的膜性肾病患者蛋白尿达到缓解,与 GC 联用效果更佳^[13]。而应用 RTX 治疗的膜性肾病患者蛋白尿下降速度较慢,通常治疗后 12 个月内蛋白尿达到缓解,且可能要 36 个月后才能达到最低点^[14]。本研究中 3 种方案治疗后均有明显疗效,血白蛋白水平明显升高、尿蛋白水平明显下降。治疗 3 个月后,RTX 组尿蛋白高于 GC + CTX 组;治疗 6 个月后,RTX 组尿蛋白高于 GC + TAC 组,表明 RTX 起效缓慢,短期抗蛋白尿疗效不及其他两种方案。GEMRITUX 研究结果显示,RTX 治疗膜性肾病 6 个月的缓解率为 35.1%,12 个月的缓解率为 64.9%、完全缓解率仅 18.9%^[15]。MENTOR 研究发现,RTX 治疗 12 个月后的缓解率不逊于环孢素,24 个月时缓解率高于环孢素^[10]。RI-CYCLO 试验中,与 GC + CTX 疗法比较,没有发现 RTX 治疗有更多的益处^[16]。本研究中治疗 3 个月后,RTX 组缓解率低于其余两组,治疗 6 个月后,RTX 组缓解率仅为 50%,低于 GC + TAC 组,且无完全缓解,甚至 RTX 组的累积缓解率低于其余两组;同时观察到,随着尿蛋白水平升高,RTX 组缓解率逐渐降低。在 24 h 尿蛋白 > 12 g/d 的患者中,RTX 组缓解率低于 GC + TAC 组。这与 Gao 等^[17]的研究结果一致,对治疗反应较差者尿蛋白基线水平较高。分析原因或许与 RTX 在患者尿液中流失相关,亦或是观察时间较短,而 RTX 起效缓慢。RTX 治疗 IMN 的短期缓解率及缓解程度较低,对于 RTX 疗效有待于长期观察研究。同时在 24 h 尿蛋白 > 12 g/d 的患者中,GC + CTX 组缓解率亦仅为 33%。而 GC + TAC 组缓解率及蛋白尿缓解程度均优于其余两种方案。这与既往研究结果相符,TAC 起效较快,具有很好的抗蛋白尿效果。

在本研究治疗期间发生的不良事件中,GC + CTX 组不良反应较重,肺炎、菌血症等均较常见。RTX 组

不良反应较轻,多为输液相关不良反应,且血糖升高不良反应发生率低于 GC + CTX 组,这与既往大多研究相符。本研究存在以下不足:因条件限制未能对抗 PLA2R 抗体进一步监测;未能对 RTX 治疗膜性肾病的长期缓解情况及三种方案维持缓解情况进一步分析。

综上所述,RTX 治疗 IMN 的短期疗效不及 GC + CTX 和 GC + TAC,安全性较 GC + CTX 高。然而,本研究观察时间较短,由于 CTX 治疗的不良反应及 TAC 治疗后的高复发率,RTX 在维持长期缓解方面的价值高于其他两种治疗方案。作为一种新型治疗方案,RTX 治疗 IMN 有着很好的应用前景。关于 RTX 治疗 IMN 的临床疗效有待更长时间的随访观察。

参 考 文 献

[1] Lutz J. Pathophysiology, diagnosis, and treatment of membranous nephropathy[J]. *Nephrol Ther*, 2021, 17S(4): S1-S10.

[2] 覃勋, 齐东丽, 岑吉, 等. 不同年龄段特发性膜性肾病患者临床及肾脏病理特点分析[J]. *临床内科杂志*, 2023, 40(4): 261-264.

[3] 刘圆圆, 陈星华, 丁国华. 1 型血小板反应蛋白 7A 域与膜性肾病关系的研究进展[J]. *临床内科杂志*, 2020, 37(4): 316-318.

[4] 姜鉴芳, 葛秋霞, 谢梦晓, 等. 血清抗 M 型磷脂酶 A2 受体抗体对特发性膜性肾病的诊断价值[J]. *中国医药*, 2022, 17(5): 710-712.

[5] Floege J, Barbour SJ, Cattran DC, et al. Management and treatment of glomerular diseases (part 1): conclusions from a Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Controversies Conference[J]. *Kidney Int*, 2019, 95(2): 268-280.

[6] 郝凤杰, 郭萍, 焦艳艳. 膜性肾病药物治疗研究进展[J]. *临床军医杂志*, 2022, 50(3): 318-320, 324.

[7] Trujillo H, Alonso M, Praga M. New Ways of Understanding Membranous Nephropathy[J]. *Nephron*, 2020, 144(6): 261-271.

[8] Maharjan R, Wang JW, Shrestha IK. The Efficacy of Rituximab in the Treatment of Membranous Nephropathy[J]. *J Nepal Health Res Counc*, 2021, 18(4): 580-587.

[9] 王甜甜, 曹俊杰, 刘旭辉, 等. 结缔组织病继发的血栓性血小板减少性紫癜临床特点及治疗分析[J]. *中华全科医学*, 2022, 20(4): 598-601.

[10] 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.

[11] Cattran DC, Kim ED, Reich H, et al. Membranous Nephropathy: Quantifying Remission Duration on Outcome[J]. *J Am Soc Nephrol*, 2017, 28(3): 995-1003.

[12] Beck LH, 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): 1543-1550.

[13] Ponticelli C, Patrizia P, Vecchio LD, et al. The evolution of the therapeutic approach to membranous nephropathy[J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2020, 36(5): 768-773.

[14] Maharjan R, Wang JW, Shrestha IK. The Efficacy of Rituximab in the Treatment of Membranous Nephropathy[J]. *J Nepal Health Res Counc*, 2021, 18(4): 580-587.

[15] 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.

[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] Gao S, Cui Z, Wang X, et al. Rituximab Therapy for Primary Membranous Nephropathy in a Chinese Cohort[J]. *Front Med*, 2021, 8: 663680.