

临床与基础
桥接研究Clinical and Basic
Bridging Research利妥昔单抗治疗原发性膜性肾病患者
的临床研究

Clinical trial of rituximab in the treatment of patients with primary membranous nephropathy

赵新超¹, 祁瑞哲¹, 苑丽华²,
朱晓晴³, 马飞⁴

(1. 邢台医学院 第二附属医院 临床药学科, 河北 邢台 054000; 2. 邢台医学院 第二附属医院 肾内科, 河北 邢台 054000; 3. 青岛市第八人民医院 肾内科, 山东 青岛 266100; 4. 邢台市药品不良反应和药物滥用监测中心 监测中心, 河北 邢台 054000)

ZHAO Xin - chao¹, QI Rui - zhe¹,
YUAN Li - hua², ZHU Xiao - qing³,
MA Fei⁴

(1. Clinical pharmacy, The Second Affiliated Hospital of Xingtai Medical College, Xingtai 054000, Hebei Province, China; 2. Department of Nephrology, The Second Affiliated Hospital of Xingtai Medical College, Xingtai 054000, Hebei Province, China; 3. Department of Nephrology, The Eighth People's Hospital of Qingdao, Qingdao 266100, Shandong Province, China; 4. Center of Surveillance, Xingtai Adverse Drug Reaction and Drug Abuse Monitoring Center, Xingtai 054000, Hebei Province, China)

基金项目: 邢台市重点研发计划项目
(2023ZC123)

作者简介: 赵新超(1992 -), 主管药师, 从事肾病临床药师的工作

通信作者: 祁瑞哲, 主管药师

MP: 18303199996

E - mail: 1271507706@qq.com

摘要:目的 研究利妥昔单抗注射液治疗对原发性膜性肾病(PMN)患者的临床疗效和安全性。方法 将PMN患者依据信封法分为对照组和试验组。对照组在常规治疗基础上给予缬沙坦胶囊治疗, 每次80 mg, 每天1次, 试验组在对照组治疗基础上给予375 mg · m⁻²利妥昔单抗注射液治疗, 每周1次, 治疗1月后调整为每月1次。2组患者均连续治疗6个月。比较2组患者的临床疗效、治疗前后肾功能指标(24 h尿蛋白、肌酐、血尿素氮)、免疫细胞(Th1细胞、Th2细胞、Th17细胞)、免疫相关因子[免疫球蛋白G亚型4(IgG4)、白细胞介素-4(IL-4)]、血管内皮细胞功能[纤溶酶原激活物抑制物-1(PAI-1)、内皮素-1(ET-1)]、可溶性生长刺激表达基因2蛋白(sST2)和内皮细胞功能及Toll样受体4(TLR4)的水平并进行安全性评价。结果 试验组和对照组的临床治疗有效率分别为86.49%(64例/74例)和63.51%(47例/74例), 在统计学上差异均有统计学意义($P < 0.01$)。治疗后, 对照组和试验组的24 h尿蛋白分别为(2.03 ± 0.39)和(1.49 ± 0.32) g · 24 h⁻¹, 血肌酐分别为(98.11 ± 12.29)和(76.69 ± 10.12) μmol · L⁻¹, 血尿素氮分别为(7.39 ± 0.89)和(6.08 ± 1.27) mmol · L⁻¹, Th2细胞比例分别为(0.92 ± 0.11)%和(0.76 ± 0.13)%, sST2分别为(1.59 ± 0.38)和(1.19 ± 0.31) ng · mL⁻¹, TLR4分别为(125.09 ± 13.91)和(91.58 ± 10.67) ng · L⁻¹, ET-1分别为(53.58 ± 5.34)和(41.77 ± 4.35) pg · mL⁻¹, 试验组上述指标与对照组比较, 在统计学上差异均有统计学意义(均 $P < 0.01$)。试验组和对照组药物不良反应发生率分别为16.22%(12例/74例)和13.51%(10例/74例)($P > 0.05$)。结论 利妥昔单抗注射液治疗有利于改善PMN患者肾功能和血管内皮细胞功能, 降低血清sST2、TLR4水平, 降低免疫相关因子表达, 提高临床疗效, 且安全性较好。

关键词: 利妥昔单抗注射液; 原发性膜性肾病; 内皮细胞功能; 肾功能; 可溶性生长刺激表达基因2蛋白; Toll样受体4

DOI: 10.13699/j.cnki.1001-6821.2026.07.007

中图分类号: R979.5

文献标志码: A

文章编号: 1001-6821(2026)07-0940-07

Abstract: Objective To explore the effect and safety of rituximab injection in the treatment of patients with primary membranous nephropathy (PMN). **Methods** PMN patients were selected as the study subjects and divided into control group and treatment group according to envelope method. Patients in control group received valsartan capsules, 80 mg · d⁻¹, and the patients in treatment group was treated with 375 mg · m⁻² rituximab injection, (once a week, and adjusted to once per month after one month of therapy) on the basis of control group. Both groups received continuous treatment for six months.

The clinical efficacy, renal function indexes (24 – hour urine protein, creatinine, blood urea nitrogen), immune cells (Th1 cells, Th2 cells, Th17 cells), immune – related factors [immunoglobulin G subtype 4 (IgG4), interleukin – 4 (IL – 4)], vascular endothelial cell function [plasminogen activator inhibitor – 1 (PAI – 1), endothelin – 1 (ET – 1)], soluble suppression of tumorigenicity 2 (sST2) and Toll – like receptor 4 (TLR4) levels were compared and analyzed and the safety were evaluated. **Results** The clinical effective rates of the treatment group and the control group were 86.49% (64 cases/74cases) and 63.51% (47 cases/74 cases), respectively, and the difference was statistically significant ($P < 0.01$). After treatment, the 24 h urine protein in the control group and the experimental group were (2.03 ± 0.39) and $(1.49 \pm 0.32) \text{ g} \cdot 24 \text{ h}^{-1}$, respectively; the serum creatinine were (98.11 ± 12.29) and $(76.69 \pm 10.12) \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$, respectively; blood urea nitrogen was (7.39 ± 0.89) and $(6.08 \pm 1.27) \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$, respectively; the proportion of Th2 cells were $(0.92 \pm 0.11) \%$ and $(0.76 \pm 0.13) \%$, respectively; the levels of sST2 were (1.59 ± 0.38) and $(1.19 \pm 0.31) \text{ ng} \cdot \text{mL}^{-1}$, respectively; the levels of TLR4 were (125.09 ± 13.91) and $(91.58 \pm 10.67) \text{ ng} \cdot \text{mL}^{-1}$; the levels of ET – 1 were (53.58 ± 5.34) and $(41.77 \pm 4.35) \text{ pg} \cdot \text{mL}^{-1}$. The differences of the above indicators between two groups were all statistically significant (all $P < 0.01$). The drug adverse effects of treatment group and the control group were 16.22% (12 cases/74 cases) and 13.51% (10 cases/74 cases) ($P > 0.05$). **Conclusion** Rituximab injection is beneficial for primary membranous nephropathy to improve renal function and vascular endothelial cell function, reduce the release of sST2 and TLR4, reduce the expression of immune – related factors, improve clinical efficacy, and have a good safety profile.

Key words: rituximab injection; primary membranous nephropathy; vascular endothelial function; renal function; soluble serum stimulation – 2; Toll – like receptor 4

原发性膜性肾病(primary membranous nephropathy, PMN)是一种常见的成人肾病综合征的病因,通常表现为严重的蛋白尿和肾小球基底膜的免疫复合物沉积^[1-2]。尽管近年来针对 PMN 的病因和发病机制的研究取得了显著进展,但其具体病理机制仍未完全明确。目前,免疫介导的病理过程被认为是 PMN 的重要发病机制之一,其中 B 细胞介导的免疫反应起着关键作用^[3]。可溶性生长刺激表达基因 2 蛋白(soluble suppression of tumorigenicity 2, sST2)和 Toll 样受体 4(Toll – like receptor 4, TLR4)是近年来关注较多的分子,它们在免疫调节和炎症反应中发挥重要作用。研究表明,sST2 和 TLR4 在肾脏疾病的进展中具有潜在的作用^[4-5]。抗分化簇 20(cluster of differentiation 20, CD20)单克隆抗体(如利妥昔单抗)是一种靶向 B 细胞的生物制剂,通过特异性靶向 B 淋巴细胞表面的 CD20 抗原,导致 B 细胞耗竭,从而减少抗体介导的免疫损伤^[6]。在 PMN 的治疗中,抗 CD20 单克隆抗体已显示出显著的疗效,但其对患者内皮细胞功能的影响及相关机制仍需进一步探讨。本研究旨在探讨抗 CD20 单克隆抗体治疗对原发性膜性肾病患者内皮细胞功能及 sST2、TLR4 表达的影响。以期 PMN 患者临床诊疗策略的优化提供更多参考。

材料、对象与方法

1 病例选择

以 2021 年 5 月 ~ 2024 年 5 月于我院接受治疗的 148 例 PMN 患者入选为研究对象,本研究经邢台医学高等专科学校第二附属医院医学伦理委员会批准(伦理批号:2021023)。

诊断与入选标准 ① 符合 2020 年版改善全球肾脏病预后组织(Kidney Disease: Improving Global Outcomes, KDIGO)指南中关于原发性膜性肾病的诊断标准^[7];② 肾脏组织穿刺活检确诊为原发性膜性肾病^[8];③ 年龄在 30 ~ 75 周岁者;④ 患者需自愿参与研究,充分理解研究目的、流程、潜在风险及获益,并签署知情同意书,承诺按时参与随访。

排除标准 ① 继发性膜性肾病者;② 有严重的肝功能损害者;③ 合并免疫系统疾病者;④ 血液系统疾病者;⑤ 合并恶性肿瘤者;⑥ 对本研究药物过敏者以及肾脏组织穿刺活检前 3 月内接受过激素和免疫抑制剂治疗者;⑦ 精神病患者不能配合者。

2 药品、试剂与仪器

缙沙坦胶囊,规格:每粒 80 mg,生产批号:20210818、20220927、20230527,批准文号:国药准字 H20010824,江苏常州四药制药有限公司生产;利妥昔

单抗注射液,规格:每瓶 100 mg(10 mL),生产批号:AP2107022、AP2204033、AP2301007,批准文号:国药准字 S20200022,江苏信达生物制药(苏州)有限公司生产;肌酐检测试剂、尿素氮检测试剂、放射免疫法检测试剂[纤溶酶原激活物抑制物-1(plasminogen activator inhibitor-1, PAI-1)和内皮素-1(endothelin-1, ET-1)],均由中国中生北控生物科技股份有限公司生产;流式细胞术荧光抗体试剂,美国 BD Biosciences 公司生产;sST2、TLR4 酶联免疫吸附法(enzyme-linked immunosorbent assay, ELISA)检测试剂盒,均由美国 R&D Systems 公司生产;免疫球蛋白 G 亚型 4 (immunoglobulin G4, IgG4)和白细胞介素-4(interleukin-4, IL-4) ELISA 检测试剂盒,均由中国欣博盛生物科技有限公司生产。

7600-020 全自动生化分析仪,日本日立高新技术公司产品;FACSCanto II 流式细胞仪,美国 BD Biosciences 公司产品;Multiskan FC 全自动酶标仪,美国赛默飞世尔科技公司产品;5810R 高速冷冻离心机,德国艾本德股份公司产品;TDZ5-WS 低速离心机,湖南湘仪实验室仪器开发有限公司产品。

3 分组与治疗方法

所有患者依据信封法分为对照组和试验组。均给予低盐低脂饮食、戒烟限酒纠正不良生活方式,控制蛋白质摄入,通常建议优质蛋白摄入,避免过多蛋白摄入导致肾小球负荷增加,加剧蛋白尿。引导患者进行体重管理并进行运动干预,每周进行适度的规律的有氧运动和力量训练,但需避免剧烈运动,以免加重蛋白尿。住院过程中合并高脂血症者给予他汀类药物调节血脂;针对蛋白尿较严重的患者(血浆白蛋白<20 g)给予低分子量肝素或华法林抗凝治疗,以预防静脉或动脉血栓事件;根据患者的水肿程度选择不同的利尿剂及剂量控制消除水肿;针对高血压患者采用血管紧张素转换酶抑制剂(angiotensin converting enzyme inhibitor, ACEI)或血管紧张素 II 受体拮抗剂(angiotensin II receptor Blockers, ARB)进行降压治疗。针对高危的肾病综合征患者,如蛋白尿持续存在、肾功能恶化的病例。常用的方案包括醋酸泼尼松联合环孢素。定期监测肾功能(如肌酐、尿素氮)、尿蛋白定量、血压和血脂水平,及时调整治疗方案。以上治疗措施的选择应根据患者的具体情况、疾病严重程度及对治疗的反应进行个体化调整,以达到最佳的治疗效果,延缓病程进展并减少并发症。

对照组在常规治疗基础上给予缬沙坦胶囊口服治疗,80 mg,一天一次,早晨服用。治疗 1 月后依据

患者病情控制情况酌情减少剂量直至维持剂量。试验组在对照组治疗基础上给予利妥昔单抗注射液静脉滴注,起始剂量为 $375 \text{ mg} \cdot \text{m}^{-2}$,每周 1 次 $\times 4$ 周,治疗 1 月后调整为每月 1 次。缬沙坦胶囊治疗同对照组。对照组与试验组均连续治疗 6 个月。

4 观察指标与疗效判定

肾功能 分别于治疗前后采用全自动生化分析仪检测患者肾功能(24 h 尿蛋白、肌酐和血尿素氮)。

免疫细胞及免疫相关因子 分别于治疗前和治疗后采集空腹采血 5 mL,使用流式细胞仪检测外周血 Th1 细胞、Th2 细胞、Th17 细胞比例。分别于治疗前和治疗后采集空腹采血 5 mL,乙二胺四乙酸(ethylenediaminetetraacetic acid, EDTA)抗凝处理,使用高速离心机 15 000 rpm 离心 15 min 分离血清, -80°C 冷冻贮存待用。采用双抗体夹心酶联免疫吸附法检测 IgG4 和 IL-4 等免疫相关因子水平。

血管内皮细胞功能 分别于治疗前和治疗后采集空腹采血 5 mL, $3\,000 \text{ r} \cdot \text{min}^{-1}$ 离心 10 min 分离血浆, -80°C 冷冻贮存待用。使用放射免疫法检测 PAI-1 和 ET-1 等血管内皮细胞功能水平。

sST2、TLR4 水平 分别于治疗前和治疗后采集空腹采血 5 mL, EDTA 抗凝处理,使用高速离心机 $15\,000 \text{ r} \cdot \text{min}^{-1}$ 离心 15 min 分离血清, -80°C 冷冻贮存待用。用 ELISA 法测定 sST2 和 TLR4 的水平。

临床疗效 参考《特发性膜性肾病诊疗指南》^[9] 依据患者的蛋白尿水平、肾功能(如血清肌酐水平)以及临床症状的变化来进行评估患者治疗后临床疗效。显效:a. 24 h 尿蛋白排泄量 $<0.3 \text{ g}$ (正常范围),即蛋白尿消失或达到正常水平;b. 血清肌酐水平保持正常,肾功能稳定;c. 与肾病相关的症状(如水肿、高血压)显著改善或消失。有效:a. 24 h 尿蛋白排泄量减少至少 50%,且尿蛋白排泄量在 $0.3-3.5 \text{ g}$ 之间。通常要求蛋白尿水平降至肾病综合征范围以下(每 24 h 小于 3.5 g);b. 血清肌酐水平稳定或无显著恶化,肾功能保持相对稳定;c. 与肾病相关的症状有所缓解,患者总体临床状态改善。无效:a. 24 h 尿蛋白排泄量减少不到 50%,或仍然处于每 24 h 3.5 g 以上;b. 血清肌酐水平上升,肾功能恶化;c. 患者的水肿、高血压等症状未见明显改善,甚至可能加重。

安全性评价 观察 2 组患者用药过程中相关药物不良反应情况。

5 统计学处理

用 SPSS 26.0 对数据进行统计分析,计数资料以率(%)表示,用 χ^2 检验,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间

比较用成组 *t* 检验,组内不同时间点比较用配对 *t* 检验。

结 果

1 一般资料

本研究共纳入 138 例,每组 74 例。2 组患者年龄、性别、血压、心率、体质量指数、病程和疾病阶段等一般资料比较在统计学上差异均无统计学差异 ($P>0.05$),组间具有可比性,见表 1。

表 1 2 组患者一般资料的比较

Table 1 Comparison of clinical data between two groups

Item	Control group (<i>n</i> = 74)	Treatment group (<i>n</i> = 74)
Gender(male/female)	50/24	54/20
Age (years, $\bar{x} \pm s$)	52. 54 $\pm$ 5. 51	53. 02 $\pm$ 4. 81
BMI ($\text{kg} \cdot \text{m}^{-2}$, $\bar{x} \pm s$)	24. 83 $\pm$ 2. 92	25. 13 $\pm$ 3. 22
SBP (mmHg, $\bar{x} \pm s$)	135. 59 $\pm$ 16. 18	134. 76 $\pm$ 19. 72
DBP(mmHg, $\bar{x} \pm s$)	82. 31 $\pm$ 7. 49	81. 92 $\pm$ 7. 14
Heart rate(times/min, $\bar{x} \pm s$)	76. 47 $\pm$ 6. 34	75. 94 $\pm$ 5. 82
Course of disease (years, $\bar{x} \pm s$)	0. 91 $\pm$ 0. 22	0. 80 $\pm$ 0. 29
Stages of disease (<i>n</i> , %)		
I	15 (20. 27)	14 (18. 92)
II	38 (51. 35)	36 (48. 65)
III	21 (28. 38)	24 (32. 43)

BMI: Body max index; SBP: Systolic blood pressure; DBP: Diastolic blood pressure; Control group: Received valsartan capsules, 80 $\text{mg} \cdot \text{d}^{-1}$; Treatment group: Treated with 375 $\text{mg} \cdot \text{m}^{-2}$ rituximab injection (once a week and adjusted to once per month after one month of therapy).

表 2 2 组患者肾功能指标的比较($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparison of Renal function indexes between two groups($\bar{x} \pm s$)

Item	Control group		Treatment group	
	Before treatment	After treatment	Before treatment	After treatment
24 h Urinary protein ($\text{g} \cdot 24 \text{ h}^{-1}$)	5. 10 $\pm$ 1. 31	2. 03 $\pm$ 0. 39 * *	4. 93 $\pm$ 1. 42	1. 49 $\pm$ 0. 32 * * ##
Serum creatinine ($\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$)	139. 22 $\pm$ 23. 41	98. 11 $\pm$ 12. 29 * *	142. 04 $\pm$ 25. 10	76. 69 $\pm$ 10. 12 * * ##
Blood urea nitrogen ($\text{mmol} \cdot \text{L}^{-1}$)	11. 78 $\pm$ 2. 90	7. 39 $\pm$ 0. 89 * *	12. 15 $\pm$ 3. 13	6. 08 $\pm$ 1. 27 * * ##

Compared with before treatment in the same group, * * $P<0.01$; Compared with the control group at the same time, ## $P<0.01$.

表 3 2 组患者治疗前后免疫细胞水平的比较(% , $\bar{x} \pm s$)

Table 3 Comparison of the level of immune cells before and after treatment between two groups(% , $\bar{x} \pm s$)

Item	Control group (<i>n</i> = 74)		Treatment group (<i>n</i> = 74)	
	Before treatment	After treatment	Before treatment	After treatment
Th1	3. 23 $\pm$ 1. 19	2. 62 $\pm$ 0. 71 * *	3. 32 $\pm$ 1. 30	1. 69 $\pm$ 0. 67 * * ##
Th2	1. 20 $\pm$ 0. 51	0. 92 $\pm$ 0. 11 * *	1. 17 $\pm$ 0. 43	0. 76 $\pm$ 0. 13 * * ##
Th17	1. 28 $\pm$ 0. 54	0. 91 $\pm$ 0. 20 * *	1. 32 $\pm$ 0. 59	0. 69 $\pm$ 0. 17 * * ##

Compared with before treatment in the same group, * * $P<0.01$; Compared with the control group at the same time, ## $P<0.01$.

2 2 组患者肾功能的比较

与治疗前相比,2 组患者治疗后血尿素氮、肌酐水平和 24 h 尿蛋白均显著降低(均 $P<0.01$),试验组显著低于对照组(均 $P<0.01$),见表 2。

3 2 组患者免疫细胞比例的比较

与治疗前相比,2 组患者治疗后 Th1、Th2、Th17 细胞比例均显著下降(均 $P<0.01$),且试验组均显著低于对照组(均 $P<0.01$),见表 3。

4 2 组患者免疫相关因子水平的比较

治疗后 2 组患者的 IgG4 和 IL - 4 水平均明显下降(均 $P<0.01$),且试验组均显著低于对照组(均 $P<0.01$),见表 4。

5 2 组患者血管内皮细胞功能的比较

治疗后 2 组患者的 PAI - 1、ET - 1 等血管内皮细胞功能指标均明显下降(均 $P<0.01$);且试验组均显著低于对照组(均 $P<0.01$),见表 5。

6 2 组患者 sST2、TLR4 水平的比较

治疗后 2 组患者的 sST2 和 TLR4 水平均降低,且试验组 sST2 和 TLR4 均显著低于对照组($P<0.01$),见表 6。

7 临床疗效比较

试验组有效率显著高于对照组,在统计学上差异具有统计学意义($P<0.01$),见表 7。

8 安全性评价

治疗过程中试验组出现血糖升高 2 例,瘙痒 4 例,转氨酶异常 2 例,发热 2 例,恶心呕吐 2 例,总体药物不良反应发生率为 16. 22% (12 例/74 例),对照

表 4 2 组患者治疗免疫相关因子水平比较($\text{ng} \cdot \text{mL}^{-1}$, $\bar{x} \pm s$)

Table 4 Comparison of Therapeutic immune - related factor levels between two groups($\text{ng} \cdot \text{mL}^{-1}$, $\bar{x} \pm s$)

Item	Control group ($n = 74$)		Treatment group ($n = 74$)	
	Before treatment	After treatment	Before treatment	After treatment
IgG4	13. 24 $\pm$ 3. 63	11. 93 $\pm$ 1. 68 * *	13. 86 $\pm$ 4. 12	10. 47 $\pm$ 2. 29 * * ##
IL - 4	0. 39 $\pm$ 0. 10	0. 36 $\pm$ 0. 06 * *	0. 41 $\pm$ 0. 13	0. 31 $\pm$ 0. 05 * * ##

IgG4: Immunoglobulin; IL: Interleukin - 4; Compared with before treatment in the same group, * * $P < 0. 01$; Compared with the control group at the same time, ## $P < 0. 01$.

表 5 2 组患者血管内皮功能比较($\bar{x} \pm s$)

Table 5 Comparison of Vascular endothelial function between two groups($\bar{x} \pm s$)

Item	Control group ($n = 74$)		Treatment group ($n = 74$)	
	Before treatment	After treatment	Before treatment	After treatment
PAI - 1 ($\text{ng} \cdot \text{mL}^{-1}$)	34. 59 $\pm$ 4. 66	30. 07 $\pm$ 3. 26 * *	35. 54 $\pm$ 5. 61	26. 38 $\pm$ 3. 85 * * ##
ET - 1 ($\text{pg} \cdot \text{mL}^{-1}$)	67. 43 $\pm$ 7. 20	53. 58 $\pm$ 5. 34 * *	69. 52 $\pm$ 8. 28	41. 77 $\pm$ 4. 35 * * ##

Compared with before treatment in the same group, * * $P < 0. 01$; Compared with the control group at the same time, ## $P < 0. 01$.

表 6 2 组患者治疗前后可溶性生长刺激表达基因 2 蛋白(sST2)和 Toll 样受体 4(TLR4)水平比较($\bar{x} \pm s$)

Table 6 Comparison of the level of soluble suppression of tumorigenicity 2 (sST2) and Toll - like receptor 4 (TLR4) before and after treatment between two groups($\bar{x} \pm s$)

Item	Control group ($n = 74$)		Treatment group ($n = 74$)	
	Before treatment	After treatment	Before treatment	After treatment
sST2 ($\text{ng} \cdot \text{mL}^{-1}$)	2. 40 $\pm$ 0. 34	1. 59 $\pm$ 0. 38 * *	2. 51 $\pm$ 0. 42	1. 19 $\pm$ 0. 31 * * ##
TLR4 ($\text{ng} \cdot \text{L}^{-1}$)	212. 92 $\pm$ 45. 03	125. 09 $\pm$ 13. 91 * *	223. 14 $\pm$ 61. 20	91. 58 $\pm$ 10. 67 * * ##

Compared with before treatment in the same group, * * $P < 0. 01$; Compared with the control group at the same time, ## $P < 0. 01$.

表 7 2 组患者临床疗效比较($n, \%$)

Table 7 Comparison of clinical efficacy between two groups($n, \%$)

Item	Control group ($n = 74$)	Treatment group ($n = 74$)
Marked efficacy	18 (24. 32)	28 (37. 84)
Effective	29 (39. 19)	36 (48. 65)
Ineffective	27 (36. 48)	10 (13. 51)
Effective rate	47 (63. 51)	64 (86. 49) * *

Compared with the control group, * * $P < 0. 01$.

组中出现血糖升高 3 例,瘙痒 3 例,瘙痒 1 例,白细胞减少 1 例,恶心呕吐 1 例,总体药物不良反应发生率为 13. 51% (10 例/74 例),尿常规、便常规、肾功能检查均未见明显异常,上述不良反应经对症处理后均明显缓解,未出现相关严重安全性事件。组间不良反应发生率比较无统计学差异($P > 0. 05$)。

讨 论

PMN 可能发展为慢性肾脏病甚至终末期肾病(end stage renal disease, ESRD),需要透析或肾移植,严重影响患者的生活质量^[10]。近年来的研究表明,PMN 主要由自身免疫反应引起,特别是针对肾小球基

底膜上的磷脂酶 A2 受体(phospholipase A2 receptor, PLA2R)的自身抗体^[11]。随着对 PMN 发病机制认识的深入,免疫抑制治疗特别是针对 B 细胞的治疗逐渐成为该病治疗的重要手段。常规的糖皮质激素、环磷酰胺、环孢素、他克莫司等免疫抑制药物在管理蛋白尿和延缓肾功能恶化方面具有一定效果,但仍然面临个体反应差异大、副作用显著、高复发率、慢性肾病进展风险等挑战^[12]。利妥昔单抗属于抗 CD20 单克隆抗体,其主要通过靶向 B 细胞表面的 CD20 抗原,选择性地耗竭 B 细胞,进而减少自身抗体的生成,提高机体免疫机能,是近年来在治疗 PMN 中显示出良好疗效的免疫抑制药物^[13]。姚杏^[14]等通过临床研究发现,血小板抑制剂联合利妥昔单抗治疗能够有效改善 PMN 患者的肾功能,且安全性较好。

本文中试验组患者在常规综合治疗的基础上给予利妥昔单抗治疗,治疗后试验组的有效率明显优于对照组,且试验组 24 h 尿蛋白、肌酐、血尿素氮等肾功能较对照组控制更加理想。经不同方案治疗后免疫因子水平明显下降,而利妥昔单抗在改善免疫功能降低免疫相关因子表达具有更显著的疗效,提示缬沙坦联合利妥昔单抗治疗能够有效改善 PMN 患者肾功能,有利于调节

机体免疫功能,降低免疫相关因子表达,提高临床疗效。分析认为缬沙坦作为一种血管紧张素Ⅱ受体阻滞剂,通过降低血压和减少肾小球内压力进一步保护肾功能。利妥昔单抗通过特异性地靶向 B 细胞表面的 CD20 抗原,清除 B 细胞,减少抗体的生成,从而减轻了免疫复合物在肾小球的沉积,减少了对肾组织的损伤。利妥昔单抗联合缬沙坦治疗后,PMN 患者的 Th1、Th2、Th17 细胞比例显著下降。这可能与利妥昔单抗抑制了 B 细胞的抗原呈递功能,从而间接影响 T 细胞的活化和分化有关。国内研究学者刘纯玲等^[15]针对 149 例接受糖皮质激素联合治疗的 PMN 患者分别联合利妥昔单抗和他克莫司组治疗,对比研究发现相较于他克莫司治疗利妥昔单抗不仅能有效控制病情进展,缓解肾功能损伤,而且复发率和不良反应发生率更低。FERVENZA^[16]等研究不同免疫抑制剂在 PMN 患者临床应用指出利妥昔单抗在长期维持蛋白尿完全或部分缓解优于环孢素。与本文研究结果相一致。

血管内皮细胞功能在 PMN 的发展和进展中起着关键作用,PAI-1 是一种主要由血管内皮细胞、平滑肌细胞和肾小管上皮细胞分泌的糖蛋白,是纤溶系统的主要抑制剂。PAI-1 通过抑制尿激酶型纤溶酶原激活物和组织型纤溶酶原激活物的活性,减少纤维蛋白溶解,导致纤维化因子的积累和肾小球硬化的发生,加速肾功能的下降,导致病情恶化,还可能通过增强血管紧张素系统的活性,进一步加剧肾小球的损伤^[17]。ET-1 是由内皮细胞分泌的强效血管收缩肽,对血管平滑肌有显著的收缩作用,且具有促纤维化和促炎症的效应。ET-1 通过激活其受体 ETA 和 ETB,影响血管张力和细胞外基质的积累。

在 PMN 患者中,肾脏内皮细胞损伤,ET-1 升高导致局部血流减少,加重肾小球缺氧,并促进肾小球基底膜的进一步损伤和蛋白尿的加重^[18]。利妥昔单抗通过清除 B 细胞减少免疫复合物的生成,进而减轻炎症反应,可能导致 PAI-1 水平的下降。这种作用可以改善血管内皮细胞的功能,降低血栓形成的风险,进而对患者的预后产生积极影响。本研究中,两组患者治疗后 PAI-1、ET-1 水平均显著降低,且试验组更低,提示利妥昔单抗可在缬沙坦基础上进一步改善 PMN 患者的血管内皮细胞功能。利妥昔单抗通过调节免疫反应,减轻肾小球内的炎症和纤维化,从而可能降低 ET-1 的生成和释放,改善血管内皮功能,促进血管舒张,改善肾脏的血液供应。但需注意的是,缬沙坦本身可通过阻断 AT1 受体,直接抑制血管内皮细胞合成与释放 ET-1,对 PAI-1 也具有一定的下

调作用,这一作用可能成为本研究的潜在混杂因素:对照组仅用缬沙坦即实现了内皮功能指标的改善,试验组利妥昔单抗的内皮保护效应是在缬沙坦的基础上产生的额外作用,因此在评估利妥昔单抗对内皮细胞功能的直接影响时,需考虑缬沙坦的叠加效应,后续研究可设置空白对照或单纯利妥昔单抗组进一步验证。

sST2 是 IL-33 受体 ST2 的可溶形式,在多种炎症和免疫介导的疾病中被发现具有重要作用。PMN 的发生与免疫系统紊乱和炎症反应密切相关,sST2 通过拮抗 IL-33 的作用,抑制 Th2 型免疫反应,可能在 PMN 的病理机制中发挥关键作用。研究表明,sST2 的水平升高与 PMN 患者的疾病活动性和预后不良相关^[19]。在 PMN 中,TLR4 通过识别肾小球内免疫复合物中的 DAMPs,激活下游的核因子 κ B (nuclear factor kappa-B, NF- κ B) 信号通路,导致促炎性细胞因子(如 IL-6 和肿瘤坏死因子 α) 的释放,从而引发肾小球炎症和纤维化^[20]。此外,TLR4 的过度激活可能进一步破坏肾小球的屏障功能,增加蛋白尿,进而加速疾病的进展。本文中 2 组患者治疗后 sST2 和 TLR4 均明显降低,且采用利妥昔单抗治疗组 sST2 和 TLR4 水平低于对照组,分析认为 CD20 是一种特异性分子,主要存在于 B 淋巴细胞表面,从前 B 细胞阶段开始表达,并在分化为浆细胞后逐渐消失。利妥昔单抗通过多种机制发挥作用,包括阻断 Fc 受体 γ 亚基介导的抗体依赖性细胞毒性、补体依赖性细胞毒性、抗体依赖性细胞吞噬作用,以及直接诱导细胞凋亡,从而有效减少 B 细胞的生成和自身抗体的生成,进而降低肾小球基底膜上的免疫复合物沉积^[21-23]。随着炎症反应的减轻,sST2 的生成可能减少,抑制其对 IL-33 的阻断作用,使 IL-33 的抗炎和组织修复功能得以发挥。另一方面利妥昔单抗通过抑制 B 细胞,减少 DAMPs 的生成和免疫复合物的形成,从而可能降低 TLR4 的激活。随着 TLR4 信号传导的抑制,NF- κ B 激活和促炎性细胞因子的表达减少,肾小球的炎症和纤维化得以缓解。这表明,利妥昔单抗不仅通过减少抗体生成起作用,还可能通过直接或间接调控 TLR4 信号通路,减轻 PMN 中的炎症反应和肾损伤,与前文分析相符。此外,利妥昔单抗耗竭 B 细胞后,可抑制 B 细胞的抗原呈递功能,向巨噬细胞的抗原提呈,抑制其的活化与成熟;活化的巨噬细胞减少会直接降低其分泌的促炎因子水平,而这类促炎因子是诱导 T 细胞增殖分化的重要信号,因此巨噬细胞活化受抑会进一步间接抑制 T 细胞的异常活化;同时,巨噬细胞作为 sST2 和 TLR4 的重要分泌细胞,其活化减少会直接导致 sST2 的合成与

释放降低,且TLR4的表达及下游NF- κ B信号通路的激活也会被显著抑制,最终实现sST2和TLR4的双重下调。通过对治疗过程中患者的不良反应情况跟踪随访发现,缬沙坦基础上联用利妥昔单抗并未增加相关不良事件的发生率,提示针对PMN患者在缬沙坦治疗基础上联用利妥昔单抗安全性较好。

本研究存在一些局限性。首先,研究样本量可能相对较小,且为单中心研究,结果的外部有效性有待进一步验证。其次,本研究为短期观察,未能充分评估抗CD20单克隆抗体治疗对患者长期预后的影响。同时未检测抗PLA2R抗体这一PMN的核心自身抗体,无法直接验证利妥昔单抗通过耗竭B细胞减少该抗体生成的靶向作用,仅能通过免疫因子下调、肾功能改善间接推测其靶向效应,后续研究需补充抗PLA2R抗体的检测,以更直接地证实利妥昔单抗的治疗靶点及作用机制。

利妥昔单抗注射液治疗有利于改善PMN患者肾功能和血管内皮细胞功能,减少sST2、TLR4释放,降低免疫相关因子表达,提高临床疗效,且安全性较好。

参考文献:

- [1] ROJAS-RIVERA J E, HASEGAWA T, FERNANDEZ-JUAREZ G, et al. Prognostic and therapeutic monitoring value of plasma and urinary cytokine profile in primary membranous nephropathy: The STARMEN trial cohort [J/OL]. *Clin Kidney J*, 2024, 17(8): sfac239. 2024-08-12 [2025-05-21]. <http://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/391887671>.
- [2] YANG Y, CHENG K, XU G. Novel approaches to primary membranous nephropathy: Beyond the KDIGO guidelines [J/OL]. *Eur J Pharmacol*, 2024, 982: 176928. 2024-11-05 [2025-05-21]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39182551/>.
- [3] CRAVEDI P, JARQUE M, ANGELETTI A, et al. Immune-Monitoring disease activity in primary membranous nephropathy [J/OL]. *Front Med (Lausanne)*, 2019, 6: 241. 2019-11-08 [2025-05-21]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/331788474/>.
- [4] YETER H H, KARACALIK C, ERASLAN E, et al. Comparison of soluble suppression of tumorigenicity 2 and brachial hemodynamic parameters between dialysis modalities in patients with end-stage kidney disease [J]. *Int Urol Nephrol*, 2023, 55(5): 1335-1342.
- [5] VALLÉS P G, GIL LORENZO A F, GARCIA R D, et al. Toll-like receptor 4 in acute kidney injury [J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(2): 1415-1435.
- [6] HARTINGER J M, KRATKY V, HRUSKOVA Z, et al. Implications of rituximab pharmacokinetic and pharmacodynamic alterations in various immune-mediated glomerulopathies and potential anti-CD20 therapy alternatives [J/OL]. *Front Immunol*, 2022, 13: 1024068. 2022-11-07 [2025-05-21]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36420256/>.
- [7] DISEASE K, OUTCOMES I G, GROUP G D W. KDIGO 2021 clinical practice guideline for the management of glomerular diseases [J]. *Kidney Int*, 2021, 100(4): 1-276.
- [8] 上海市肾内科临床质量控制中心专家组. 慢性肾脏病早期筛查、诊断及防治指南(2022年版) [J]. *中华肾脏病杂志*, 2022, 38(5): 453-464.
- [9] 于澈, 王荣. 特发性膜性肾病诊疗指南解读 [J]. *临床内科杂志*, 2015, 32(8): 575-576.
- [10] DANTAS M, SILVA L B B, PONTES B T M, et al. Membranous nephropathy [J]. *J Bras Nefrol*, 2023, 45(2): 229-243.
- [11] GU Y, XU H, TANG D. Mechanisms of primary membranous nephropathy [J]. *Biomolecules*, 2021, 11(4): 513-523.
- [12] VON GROOTE T C, WILLIAMS G, AU E H, et al. Immunosuppressive treatment for primary membranous nephropathy in adults with nephrotic syndrome [J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2021, 11(11): 4293-4577.
- [13] TEISSEYRE M, CREMONI M, BOYER-SUAVET S, et al. Advances in the management of primary membranous nephropathy and rituximab-refractory membranous nephropathy [J/OL]. *Front Immunol*, 2022, 13: 859419-859434. 2022-05-04 [2025-05-21]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35603210/>.
- [14] 姚杏, 聂丽敏, 张珊珊, 等. 血小板抑制剂联合利妥昔单抗治疗膜性肾病的效果及对血小板亢进和PLA2、BAFF的影响 [J]. *中国药物应用与监测*, 2022, 19(6): 359-362.
- [15] 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.
- [16] 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.
- [17] LUO Y, WANG C, TU H. Impact of the 4G/5G polymorphism in the plasminogen activator inhibitor-1 gene on primary nephrotic syndrome [J]. *Mol Med Rep*, 2014, 9(3): 894-898.
- [18] 滕嘉嘉, 王志萍, 张颖, 等. 温阳培土汤对特发性膜性肾病血清白蛋白、BNP、内皮素1影响的临床研究 [J]. *中国中西医结合肾病杂志*, 2023, 24(5): 405-407.
- [19] ZHANG Z, LIU X, WANG H, et al. Increased soluble ST2 and IL4 serum levels are associated with disease severity in patients with membranous nephropathy [J]. *Mol Med Rep*, 2023, 17(2): 2778-2786.
- [20] 邵建彬, 王霞, 徐华洲, 等. 芪苓通络方抑制TLR4/MyD88/NF- κ B信号通路改善特发性膜性肾病大鼠肾损伤 [J]. *中国实验方剂学杂志*, 2022, 28(4): 100-108.
- [21] 刘晓辉, 梅峰. 利妥昔单抗治疗特发性膜性肾病的研究进展 [J]. *临床医学进展*, 2023, 13(6): 9807-9815.
- [22] OLIVEIRA A C, RONCERO J M, FERRÁ C, et al. Front-line fludarabine-cyclophosphamide-rituximab (FCR) in 110 patients with chronic lymphocytic leukaemia (CLL): Real-life experience with long-term outcomes, toxicities and responses to second-line therapies [J]. *Int J Hematol*, 2023, 117(3): 388-397.
- [23] BELVISO B D, MANGIATORDI G F, ALBERGA D, et al. Structural characterization of the full-length anti-CD20 antibody rituximab [J/OL]. *Front Mol Biosci*, 2022, 9: 823174. 2022-04-11 [2025-05-21]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35480889/>.

(本文编辑: 崔兰卿 收稿日期: 2025-05-22)