

特发性膜性肾病患者低剂量利妥昔单抗疗效的影响因素及未缓解风险评估研究

金玮, 杨志浩, 池新辉

【关键词】 特发性膜性肾病; 利妥昔单抗; 疗效; 影响因素; 风险评估

doi:10.3969/j.issn.1671-0800.2025.02.013

【中图分类号】 R692 【文献标志码】 A 【文章编号】 1671-0800(2025)02-0162-04

特发性膜性肾病(idiopathic membranous nephropathy, IMN)是一种常见的自身免疫性肾小球疾病^[1-2]。其发病机制复杂, 尽管传统治疗手段如糖皮质激素联合免疫抑制剂在一定程度上能够控制病情, 但复发率高且存在不良反应。近年来, 随着生物制剂的快速发展, 利妥昔单抗(rituximab, RTX)作为一种靶向B细胞表面CD20抗原的单克隆抗体, 在IMN的治疗中展现出了显著的疗效和较低的不良反应发生率, 逐渐成为IMN患者治疗的一线方案^[3-4]。然而, RTX在治疗IMN中的最佳剂量方案尚未达成共识^[5-6]。本研究回顾分析低剂量RTX在IMN患者中的治疗效果及其影响因素, 并构建未缓解风险的联合预测预警模型, 以期为IMN临床诊疗提供数据支撑, 现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取2021年1月至2024年5月金华市中医医院收治并完成治疗的82例IMN患者作为观察对象。纳入标准: (1)参照《中国成人肾病综合征免疫抑制治疗专家共识》^[7]中的相关诊断标准, 且经肾穿刺活检诊断为IMN; (2)适合行RTX治疗; (3)年龄 ≥ 18 岁; (4)治疗、随访期间血清蛋白 ≥ 35 g/L; (5)具备完整的临床及随访资料。排除标准: (1)伴有恶性肿瘤、肝炎病毒感染、造血系统疾病及神经系统疾病者; (2)合并肾动脉狭窄、多囊肾等其他肾脏疾病者; (3)伴有自身免疫系统疾病、代谢性系统

疾病等原因继发肾病患者; (4)伴有认知、精神障碍者; (5)处于妊娠或哺乳期的妇女。本研究符合《赫尔辛基宣言》的基本原则, 且获得金华市中医医院伦理委员会批准, 所有研究对象均同意参加本研究并签署书面知情同意书。

1.2 治疗方法 参考《利妥昔单抗在肾小球肾炎中应用的专家共识》^[8]中的治疗方案, 给予患者血管紧张素转化酶抑制剂/血管紧张素II受体阻滞剂、利尿消肿、控制血压、抗凝调脂等基础药物治疗。在此基础上, 使用RTX(上海复宏汉霖生物制药有限公司生产)200 mg/次, 1次/周, 治疗6个月。

1.3 观察指标 (1)一般资料: 通过查阅医院电子病案系统, 收集患者年龄、性别、体质量指数(BMI)、腰围、吸烟史、饮酒史、基础病史(糖尿病、高血压、糖代谢异常、肝脏疾病、肾病综合征)、治疗前抗磷脂酶A2受体抗体(PLA2R)阳性率、初次治疗使用PTX情况。(2)实验室指标: 包括空腹血糖(FBG)、尿酸(UA)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、三酰甘油(TG)、总胆固醇(TC)、白细胞介素-6(IL-6)、肌酐(Cr)、免疫球蛋白G(IgG)、纤维蛋白原(FIB)、D-二聚体(D-D)、血红蛋白(Hb)、红细胞沉降率(ESR)、血清白蛋白、24 h尿蛋白量、辅助性T细胞(Th)、抑制T细胞(Ts)水平, 并计算Th/Ts比值, 根据公式计算估算肾小球过滤率(eGFR)。(3)疗效判定标准^[9]: ①完全缓解(CR): 尿蛋白水平降至正常(如24 h尿蛋白定量 < 0.3 g)或较基线(治疗前)水平下降 $\geq 90\%$, 且肾功能稳定或改善, 无活动性肾病的临床表现。②部分缓解(PR): 患者尿蛋白水平较基线水平下降50%~89%, 但仍高于正常值, 肾功能保持

基金项目: 浙江省中医药科技计划项目(2021ZB314)

作者单位: 321000 浙江省金华, 金华市中医医院

通信作者: 金玮, Email: 13665834683@163.com

稳定或有所改善,无明显的临床症状加重。③未缓解(NR):患者尿蛋白水平下降未达PR标准,或肾功能出现恶化,或伴有明显的临床症状。CR或PR患者纳入缓解组,NR患者纳入未缓解组。总有效率=(CR+PR)/总病例数 $\times$ 100%。

1.4 统计方法 应用SPSS 22.0统计软件进行处理,计数资料以例数(百分比)表示,行 χ^2 检验;符合正态性的计量资料以均数 $\pm$ 标准差表示,行 t 检验;等级资料行非参数秩和检验;危险因素采用二元Logistic回归分析,校验采用霍斯默-莱梅肖HL检验。预测效能分析绘制受试者工作特征(ROC)曲线。 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 疗效 治疗后,CR 24例,PR 20例,NR 38例,总有效率为53.66%。

2.2 两组基线资料比较 缓解组初次使用RTX、抗PLA2R-Ab阴性比例明显大于未缓解组,eGFR明显高于未缓解组(均 $P < 0.05$),见表1。

2.3 IMN患者低剂量RTX治疗疗效不佳的多因素分析 将IMN患者采用低剂量RTX治疗的疗效为因变量,初次治疗使用RTX、eGFR及抗PLA2R-Ab阴性率作为自变量,进行多因素Logistic分析。Omnibus检验 $P < 0.05$,提示该模型有意义;霍斯默-莱梅肖HL检验 $P > 0.05$,提示模型拟合度较好;Cox-Snell $R^2=0.350$;Nagelkerke $R^2=0.468$;模型预测准确率为74.4%。初次治疗使用RTX、抗PLA2R-Ab阴性为IMN患者低剂量RTX治疗的保护因素(均 $P < 0.05$),低eGFR水平为IMN患者低剂量RTX治疗的危险因素($P < 0.05$),见表2。

2.4 RTX、eGFR与抗PLA2R-Ab阴性率单独及联合预测IMN患者低剂量RTX疗效的ROC分析 初次治疗使用RTX、eGFR、抗PLA2R-Ab阴性率及联合预测的曲线下面积(AUC)分别为0.671、0.705、0.711、0.852。联合预测的AUC高于单项,见表3。

3 讨论

RTX已成为治疗IMN的一线用药,尤其在传统免疫抑制剂治疗无效或效果不佳的情况下,RTX显示出显著的治疗效果^[10-11]。在临床实践中,RTX的应

用不仅限于标准的淋巴瘤治疗周期和MENTOR方案,还因地域、经济条件等原因呈现出多样化的剂量调整方案^[12-13]。有研究发现,RTX治疗至24个月时效果更为显著,改善效应更为持久^[14]。然而,大剂量RTX治疗会增加疾病感染风险与治疗费用。本研究纳入82例IMN患者,给予低剂量RTX治疗后有44例患者得到缓解,总缓解率为53.66%,相比于以往的临床研究有所下降^[15-16]。这可能与样本量、随访时间差异有关。

本研究结果显示,初次使用RTX治疗为IMN患者低剂量RTX治疗出现疗效不佳的影响因素,这与徐潇漪等^[17]研究结果相似。归其原因,非初次治疗者已经经历了多次治疗失败,病情相对较重,免疫系统可能已经受到较大损害;且部分患者随着治疗次数增加,可能对RTX产生耐药性,导致治疗效果下降。eGFR是评估肾功能的关键指标,其水平降低通常意味着肾功能受损。IMN患者肾功能受损可能由多种因素导致,包括疾病本身的进展、治疗药物不良反应等。本研究未缓解组eGFR水平低于缓解组,eGFR水平能有效预测IMN患者使用RTX治疗后的缓解情况。eGFR降低可能导致药物排泄减慢,从而在体内蓄积,增加不良反应的风险。抗PLA2R-Ab是IMN特异性生物标志物,其阳性比例在IMN患者中较高,PLA2R-Ab与IMN的发病机制和疾病活动度密切相关^[18]。高水平PLA2R-Ab往往预示着更严重的疾病状态,同时也可能是RTX等治疗效果的预测因子。本研究结果显示,未缓解组抗PLA2R-Ab阴性率低于缓解组,抗PLA2R-Ab阳性是RTX治疗的危险因素之一,这与张雪琴等^[19]研究类似。此外,获得治疗缓解后的患者PLA2R-Ab持续阳性可增加复发风险。本研究结果显示,初次治疗使用RTX、eGFR与抗PLA2R-Ab阴性率联合预测的AUC为0.852,这提示联合预测具有良好的应用价值。

综上所述,非初次治疗使用RTX、抗PLA2R-Ab阳性、低eGFR为IMN患者低剂量RTX治疗的危险因素,联合预测对于评估IMN患者未缓解风险有良好的效能。但是本研究为回顾性研究,且样本量相对有限,观察时间较短,也未能全面评估RTX的长期疗效和安全性。有待扩大样本量,通过多中心合作提高结果的普遍适用性,延长观察时间以评估

表 1 两组特发性膜性肾病患者基线资料比较

项目		未缓解组(<i>n</i> =38)	缓解组(<i>n</i> =44)	<i>t</i> (χ^2)值	<i>P</i> 值
性别[例(%)]	男	21(55.26)	23(52.27)	(0.07)	> 0.05
	女	17(44.74)	21(47.73)		
年龄(岁)		54.2±13.3	59.5±13.5	1.79	> 0.05
体质量指数(kg/m ²)		26.36±2.35	25.53±3.22	1.33	> 0.05
腰围(cm)		93.26±8.18	94.66±8.15	0.78	> 0.05
吸烟史[例(%)]	无	30(78.95)	36(81.82)	(0.11)	> 0.05
	有	8(21.05)	8(18.18)		
饮酒史[例(%)]	无	27(71.05)	33(75.00)	(0.16)	> 0.05
	有	11(28.95)	11(25.00)		
糖尿病史[例(%)]	无	27(71.05)	37(84.09)	(2.02)	> 0.05
	有	11(28.95)	7(15.91)		
高血压史[例(%)]	无	26(68.42)	32(72.73)	(0.18)	> 0.05
	有	12(31.58)	12(27.27)		
糖代谢异常[例(%)]	无	23(60.53)	32(72.73)	(1.37)	> 0.05
	有	15(39.47)	12(27.27)		
肝脏疾病史[例(%)]	无	34(89.47)	41(93.18)	(0.36)	> 0.05
	有	4(10.53)	3(6.82)		
肾病综合征[例(%)]	无	12(31.58)	12(27.27)	(0.18)	> 0.05
	有	26(68.42)	32(72.73)		
初次治疗使用 RTX[例(%)]	是	6(15.79)	22(50.00)	(10.61)	< 0.05
	否	32(84.21)	22(50.00)		
24 h 尿蛋白量(g)		5.64±1.93	6.06±2.26	0.88	> 0.05
血清白蛋白(g/L)		24.00±5.87	22.50±5.78	1.16	> 0.05
FBG(mmol/L)		5.19±1.15	5.12±1.04	0.30	> 0.05
UA(μmol/L)		407.21±122.41	416.30±128.20	0.33	> 0.05
eGFR(ml·min ⁻¹ ·1.73m ⁻²)		83.23±25.16	99.73±23.39	3.08	< 0.05
Cr(μmol/L)		96.85±9.61	95.04±9.74	0.85	> 0.05
TG(mmol/L)		3.31±1.04	3.06±0.81	1.23	> 0.05
TC(mmol/L)		7.20±1.67	7.47±1.74	0.70	> 0.05
LDL-C(mmol/L)		5.00±1.58	4.96±1.46	0.12	> 0.05
抗 PLA2R-Ab [例(%)]	阴性	9(23.68)	29(65.91)	(14.62)	< 0.05
	阳性	29(76.32)	15(34.09)		
IL-6(ng/L)		2.53±0.73	2.48±0.64	0.32	> 0.05
IgG(g/L)		5.09±1.49	5.37±1.56	0.83	> 0.05
FIB(g/L)		3.86±1.12	4.16±1.09	1.21	> 0.05
ESR(mm/h)		45.23±12.23	51.29±15.37	1.95	> 0.05
Th/Ts		2.14±0.74	1.92±0.64	1.40	> 0.05
Hb(g/L)		116.70±19.28	110.36±22.50	1.36	> 0.05
D-D(mg/L)		0.51±0.14	0.56±0.19	1.42	> 0.05

注:RTX 为利妥昔单抗,FBG 为空腹血糖,UA 为血尿酸,eGFR 为估算肾小球过滤率,Cr 为肌酐,TG 为三酰甘油,TC 为总胆固醇,LDL-C 为低密度脂蛋白胆固醇,PLA2R 为抗磷脂酶 A2 受体抗体,IL-6 为白细胞介素-6,IgG 为免疫球蛋白 G,FIB 为纤维蛋白原,ESR 为红细胞沉降率,Th/Ts 为辅助性 T 细胞与抑制 T 细胞比值,Hb 为血红蛋白,D-D 为 D-二聚体

表 2 影响 IMN 患者低剂量 RTX 治疗疗效的多因素 Logistic 回归分析

变量	β 值	<i>SE</i> 值	<i>Wald</i> χ^2 值	<i>P</i> 值	<i>OR</i> 值(95% <i>CI</i>)
初次治疗使用 RTX	-2.081	0.669	9.659	< 0.05	0.125(0.034 ~ 0.464)
eGFR	-0.030	0.011	7.226	< 0.05	0.971(0.950 ~ 0.992)
抗 PLA2R-Ab 阴性率	-2.159	0.601	12.930	< 0.05	0.115(0.036 ~ 0.374)

注:IMN 为特发性膜性肾病,RTX 为利妥昔单抗,eGFR 为估算肾小球过滤率,PLA2R 为抗磷脂酶 A2 受体抗体

表 3 RTX、eGFR 与抗 PLA2R-Ab 阴性率单独及联合预测特发性膜性肾病患者疗效的 ROC 分析

变量	AUC	SE 值	P 值	95%CI	cut-off 值	约登指数	敏感度	特异度
初次治疗使用 RTX	0.671	0.060	< 0.05	0.554 ~ 0.788	1.500	0.342	0.842	0.500
eGFR	0.705	0.058	< 0.05	0.591 ~ 0.819	88.515	0.382	0.632	0.750
抗 PLA2R-Ab 阴性率	0.711	0.058	< 0.05	0.597 ~ 0.825	1.500	0.422	0.763	0.659
联合预测	0.852	0.042	< 0.05	0.770 ~ 0.934	0.633	0.573	0.705	0.868

注:RTX 为利妥昔单抗,eGFR 为估算肾小球过滤率,PLA2R 为抗磷脂酶 A2 受体抗体

RTX 治疗的长期疗效和安全性,设计前瞻性研究以更准确地收集数据并减少偏倚。

利益冲突 所有作者声明无利益冲突

参 考 文 献

[1] HANSET N, RONCO P, PLAISIER E. Glomérulonéphrite extramembraneuse [Membranous nephropathy][J]. Rev Prat, 2021,71 (1):85-89.

[2] JIANG H X, FENG Z D, ZHU Z B, et al. Advances of the experimental models of idiopathic membranous nephropathy (Review)[J]. Mol Med Rep, 2020, 21(5): 1993-2005.

[3] 张家庆,杜小红,任颖玲,等.小剂量利妥昔单抗治疗特发性膜性肾病的疗效和安全性[J].安徽医学,2024,45(3):322-325.

[4] HUANG L, DONG Q R, ZHAO Y J, et al. Rituximab for the management of idiopathic membranous nephropathy: A meta-analysis[J]. Int Urol Nephrol, 2021, 53(1): 111-119.

[5] 王道理,李胜开.300mg/次、1g/次利妥昔单抗静脉滴注治疗特发性膜性肾病的临床效果对比观察[J].山东医药,2024,64(15):83-86.

[6] DIAS C B, WORONIK V. Use of rituximab in glomerulopathies[J]. J Bras Nefrol, 2022, 44(2): 145-146.

[7] 中国成人肾病综合征免疫抑制治疗专家组.中国成人肾病综合征免疫抑制治疗专家共识[J].中华肾脏病杂志,2014,30(6):467-474.

[8] 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.

[9] XIE C B, JANE-WIT D, POBER J S. Complement membrane attack complex: New roles, mechanisms of action, and therapeutic targets[J]. Am J Pathol, 2020, 190(6): 1138-1150.

[10] 刘纯玲,王述蕾,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.

[11] WANG Y W, WANG X H, WANG H X, et al. Successful treatment of patients with refractory idiopathic membranous nephropathy with low-dose Rituximab: A single-center experience[J]. World J Clin Cases. 2023, 11(3):566-575.

[12] WU L Z, LAI J, LING Y X, 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.

[13] 郝思雨,丁秀,刘会彬,等.单次小剂量利妥昔单抗治疗特发性膜性肾病的临床疗效分析[J].临床肾脏病杂志,2023,23(9):712-720.

[14] 李国萍,季大玺,秦影,等.极低剂量利妥昔单抗治疗难治性膜性肾病的临床疗效分析[J].暨南大学学报(自然科学与医学版),2023,44 (1):37-45.

[15] 黄敏,王晓霞,王晓春,等.极低剂量利妥昔单抗治疗原发性难治性肾病综合征的疗效及对肾功能、免疫球蛋白、Toll样受体的影响[J].临床肾脏病杂志,2022(10):827-833.

[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] 徐潇漪,王国勤,程虹,等.小剂量利妥昔单抗治疗特发性膜性肾病的疗效及其影响因素[J].首都医科大学学报,2022,43(5):680-686.

[18] 任海霞,刘菊红,李佳,等.血清 MBL、BAFF 与磷脂酶 A2 受体相关特发性膜性肾病患者肾功能及疗效的关系[J].山东医药,2024,64 (19):35-39.

[19] 张雪琴,姜鸿,杨淑芬,等.血清磷脂酶 A2 受体抗体预测利妥昔单抗治疗特发性膜性肾病疗效价值的初探[J].临床肾脏病杂志,2021,21 (3):206-209.

收稿日期:2024-09-10
(本文编辑:孙海儿)