

【DOI】 10.3969 / j.issn.1671-6450.2026.07.013

论著 · 临床

利妥昔单抗联合糖皮质激素+环磷酰胺对膜性肾病患者 PLA2Rab 转阴率及血清补体 B 因子水平的影响

李肖瑛,王亚琨,姬婷婷,朱迎春,熊晓燕,朱婷樱,王光璞,白寿军



基金项目: 青浦区卫生健康系统第五轮人才培养医苑新星(YY2023-56)

作者单位: 201700 上海,复旦大学附属中山医院青浦分院肾内科

通信作者: 白寿军 E-mail: baishoujun@126.com

【摘要】目的 探究利妥昔单抗(PTX)联合糖皮质激素(GC)与环磷酰胺(CTX)对膜性肾病(MN)患者抗磷脂酶 A2 受体抗体(PLA2Rab)转阴率及血清补体 B 因子(CFB)水平的影响。方法 选取 2023 年 1 月—2025 年 1 月复旦大学附属中山医院青浦分院肾内科治疗的 MN 患者 128 例,随机数字表法分为常规组(64 例,GC 联合 CTX 治疗)与联合组(64 例,PTX 联合 GC、CTX 治疗)。治疗 6 个月后,比较 2 组患者临床疗效、肾功能指标、炎症因子、T 淋巴细胞亚群、B 淋巴细胞亚群及血清 PLA2Rab、CFB 水平,观察并记录药物不良反应。结果 治疗 6 个月后,联合组总有效率高于常规组($\chi^2/P=5.494/0.019$);联合组 24 h 尿蛋白定量(UTP)、BUN、SCr 低于常规组,Alb 高于常规组($t/P=4.633/<0.001, 3.339/0.001, 4.168/<0.001, 3.800/<0.001$);联合组趋化因子 CXCL13、IL-6、hs-CRP 水平低于常规组($t/P=5.160/<0.001, 5.900/<0.001, 5.006/<0.001$);联合组 CD8⁺、CD19⁺、CD20⁺ 水平低于常规组($t/P=6.109/<0.001, 5.572/<0.001, 3.909/<0.001$),CD3⁺、CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺ 水平高于常规组($t/P=3.721/<0.001, 4.595/<0.001, 3.304/0.001$);联合组 PLA2Rab、CFB 水平低于常规组($t/P=3.149/0.002, 4.657/<0.001$);联合组 PLA2Rab 转阴率高于常规组($\chi^2/P=4.571/0.033$);2 组不良反应总发生率比较,差异无统计学意义($\chi^2/P=0.076/0.783$)。结论 MN 患者采用 PTX 联合 GC、CTX 治疗,可有效改善肾功能,降低炎症反应水平,提高 PLA2Rab 转阴率并降低 CFB 水平,且具有较好的安全性。

【关键词】 膜性肾病; 利妥昔单抗; 糖皮质激素; 环磷酰胺; PLA2Rab 转阴率; 血清补体 B 因子; 疗效

【中图分类号】 R692.6 【文献标识码】 A

The influences of rituximab combined with glucocorticoid + cyclophosphamide on the PLA2Rab negative conversion rate and serum complement factor B level in patients with membranous nephropathy Li Xiaoying, Wang Yakun, Ji Tingting, Zhu Yingchun, Xiong Xiaoyan, Zhu Tingying, Wang Guangpu, Bai Shoujun. Department of Nephrology, Qingpu Branch of Zhongshan Hospital, Fudan University, Shanghai 201700, China

Funding program: The Fifth Round of Talent Cultivation in the Health System of Qingpu District: New Stars of the Medical Garden (YY2023-56)

Corresponding author: Bai Shoujun, E-mail: baishoujun@126.com

【Abstract】 **Objective** To explore the effects of rituximab (PTX) combined with glucocorticoid (GC) and cyclophosphamide (CTX) on the negative conversion rate of anti-phospholipase A2 receptor antibody (PLA2Rab) and the level of serum complement factor B (CFB) in patients with membranous nephropathy (MN). **Methods** From January 2023 to January 2025, 128 MN patients treated in the Department of Nephrology, Qingpu Branch of Zhongshan Hospital, Fudan University were divided into a regular group (64 cases, treated with PTX) and a combined group (64 cases, treated with PTX combined with GC and CTX). After 6 months of therapy, clinical efficacy, renal function indicators, inflammatory factors, T lymphocyte subsets, serum factors, and adverse drug reactions were evaluated. **Results** After therapy, the levels of 24hUTP, BUN, Scr, CXCL13, IL-6, and hs-CRP in the combined group were significantly lower than those in the regular group, and the level of ALB was significantly higher ($t/P=4.633/<0.001, 3.339/0.001, 4.168/<0.001, 5.160/<0.001, 5.900/<0.001, 5.006/<0.001, 3.800/<0.001$). The levels of CD8⁺, CD19⁺, and CD20⁺ in the combined group were significantly lower than those in the regular group, while the levels of CD3⁺, CD4⁺, and CD4⁺/CD8⁺ were significantly higher ($t/P=6.109/<0.001, 5.572/<0.001, 3.909/<0.001, 3.721/<0.001, 4.595/<0.001, 3.304/0.001$). PLA2Rab and CFB levels decreased in both groups, and the levels in the combined group

were significantly lower than those in the regular group ($t/P=3.149/0.002, 4.657/<0.001$). The PLA2Rab negative conversion rate in the combined group (36 cases, 56.25%) was higher than that in the regular group (22 cases, 34.38%) ($\chi^2/P=4.571/0.033$). There was no significant difference in the incidence of adverse reactions between the two groups [7 cases (10.94%) vs. 8 cases (12.50%), $\chi^2/P=0.076/0.783$]. The total effective rate in the combined group (60 cases, 93.75%) was higher than that in the regular group (51 cases, 76.69%) ($\chi^2/P=5.494/0.019$). **Conclusion** The combination therapy of PTX, GC, and CTX for MN patients can effectively improve renal function, reduce the level of inflammatory response, increase the negative conversion rate of PLA2Rab, decrease the level of CFB, and has good safety.

【Key words】 Membranous nephropathy; Rituximab; Glucocorticoid; Cyclophosphamide; PLA2Rab negative conversion rate; Serum complement factor B; Therapeutic effect

膜性肾病(membranous nephropathy, MN)是一种常见的肾小球疾病,患者表现为大量蛋白尿、低蛋白血症及肾功能损伤,部分患者在10年内可进展为终末期肾病^[1-2]。MN的发病机制主要涉及循环中抗足细胞抗原的自身抗体形成免疫复合物,导致肾小球基底膜均匀性增厚及上皮下区域免疫复合物沉积,其中抗磷脂酶A2受体(phospholipase A2 receptor, PLA2R)是最为关键的靶抗原,也是MN的特异性检测指标^[3-4]。补体B因子(complement factor B, CFB)是补体替代途径中的重要因子,主要参与补体活化,可用于预测患者病情严重程度及预后^[5]。对于中高风险MN患者,临床常采用糖皮质激素(glucocorticoid, GC)联合环磷酰胺(cyclophosphamide, CTX)治疗;GC可抑制机体炎症反应信号通路及免疫细胞活化,CTX则通过干扰DNA合成、抑制细胞增殖发挥免疫抑制作用^[6-7]。然而,部分患者应用该联合疗法的疗效不理想,且长期应用可出现多种不良反应^[8]。利妥昔单抗(rituximab, RTX)可阻断PLA2R抗体,既往在MN治疗中显示出显著疗效^[9-10]。因此,本研究旨在探讨RTX联合GC+CTX治疗MN患者的疗效,以及抗磷脂酶A2受体抗体(anti-phospholipase A2 receptor antibody, PLA2Rab)转阴率和CFB水平的变化,报道如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料 选取2023年1月—2025年1月复旦大学附属中山医院青浦分院肾内科治疗的MN患者128例,随机数字表法分为常规组(64例,GC联合CTX治疗)与联合组(64例,PTX联合GC、CTX治疗)。2组临床资料比较,差异无统计学意义,具有可比性($P>0.05$),见表1。本研究通过医院伦理委员会审核通过(青医2022-49),患者和/或家属均知情同意并签署知情同意书。

1.2 病例选择标准 (1)纳入标准:①经肾活检诊断为MN;②年龄18~80岁;③24 h尿蛋白定量(24 hUTP) ≥ 3.5 g/24 h;④临床资料完整。(2)排除标准:①乙肝相关性肾病、干燥综合征等继发性MN;

表1 常规组与联合组 MN 患者临床资料比较
Tab.1 Comparison of clinical data of MN patients between regular group and combined group

项 目		常规组 (<i>n</i> = 64)	联合组 (<i>n</i> = 64)	χ^2/t 值	<i>P</i> 值
性别[例(%)]	男	36(56.25)	34(53.13)	0.126	0.723
	女	28(43.75)	30(46.87)		
年龄($\bar{x}\pm s$, 岁)		42.32 $\pm$ 5.14	42.61 $\pm$ 5.37	0.312	0.755
BMI($\bar{x}\pm s$, kg/m ²)		24.21 $\pm$ 3.24	24.34 $\pm$ 3.28	0.226	0.822
吸烟史[例(%)]		48(75.00)	50(78.13)	0.174	0.676
饮酒史[例(%)]		50(78.13)	53(82.81)	0.447	0.504
家族遗传史[例(%)]		27(42.19)	30(46.88)	0.285	0.594
基础疾病 [例(%)]	高血压	38(59.38)	40(62.50)	0.131	0.717
	糖尿病	25(43.75)	26(40.63)	0.033	0.857
	高脂血症	34(53.13)	37(57.81)	0.285	0.594
病程($\bar{x}\pm s$, 月)		7.25 $\pm$ 1.95	7.38 $\pm$ 2.02	0.370	0.712
诱因 自身免疫性疾病 [例(%)]		24(37.50)	22(34.38)	0.140	0.932
	感染	26(40.63)	27(42.19)		
	其他	14(21.88)	15(23.44)		
分期[例(%)]	Ⅱ期	37(57.81)	35(54.69)	0.127	0.722
	Ⅲ期	27(42.19)	29(45.31)		

②既往接受过其他免疫抑制剂治疗;③肝功能衰竭、恶性肿瘤患者等;④对使用药物过敏或GC等使用禁忌证。

1.3 治疗方法 患者入组后进行抗凝、利尿等对症治疗。(1)常规组:GC联合CTX治疗,泼尼松(天津信宜津津药业有限公司)1 mg/kg 清晨口服(年龄>60岁,剂量改为0.8 mg/kg),每日1次,治疗8周后根据病情缓慢减量直至停药;CTX(山西普德药业有限公司)500 mg/m²(GFR 30~49 ml/min时)或750 mg/m²(GFR $\geq$ 50 ml/min时)静脉滴注,每月1次,共治疗6个月。(2)联合组:GC、CTX用量、用法、时间同常规组;于第3个月,PTX 375 mg/m²静脉滴注,每周1次,共2次,或PTX 1.0 g 静脉滴注,共1次。2组患者均连续治疗6个月。

1.4 观察指标与方法 于治疗前后抽取患者静脉血5 ml,并收集患者24 h尿液混匀取5 ml,将静脉血及尿液离心后上层清液放于-20℃冰箱内待测。

1.4.1 肾功能指标检测: 采用免疫透射法检测 UTP 水平, 试剂盒购自上海执诚生物技术有限公司(货号: UP7759); 比色法检测血清 Alb 水平, 试剂盒购自上海尚宝生物科技有限公司(货号: BA1554); 酶偶联速率法检测血尿素氮(BUN)、血肌酐(SCr) 水平, 试剂盒分别来购自上海尚宝生物科技有限公司(货号 BA3143)、Elabscience 公司(货号 E-BC-K188-M)。

1.4.2 血清炎症因子检测: 采用化学发光免疫分析法检测趋化因子 CXC 配体 13(CXCL13) 水平, ELISA 法检测白介素-6(IL-6)、高敏 C 反应蛋白(hs-CRP) 水平, 试剂盒均购自北京索莱宝科技有限公司(货号: SEKH-0072、SEKH-0013、SEKH-0138)。

1.4.3 淋巴细胞亚群检测: 采取患者部分外周血, 分离单个核细胞后, 采用流式细胞仪检测 T 淋巴细胞亚群 CD3⁺、CD4⁺、CD8⁺ 水平及 B 淋巴细胞亚群 CD19⁺、CD20⁺ 水平, 并计算 CD4⁺/CD8⁺。

1.4.4 血清 PLA2Rab、CFB 检测: 采用 ELISA 法检测 PLA2Rab、CFB 水平, <20 RU/ml 为 PLA2Rab 阴性, PLA2Rab 转阴率=(治疗期间 PLA2Rab 转阴例数/总例数) ×100%。试剂盒均购自上海梵态生物科技有限公司(货号: FT-P34309R、FT-Y10633P)。

1.4.5 药物不良反应: 记录患者治疗过程中感染、胃肠道反应、肝功能损伤等不良反应发生情况。

1.5 临床疗效判定标准 (1) 完全缓解: 尿蛋白为阴性或 24 hUTP<0.3 g/24 h, Alb>35 g/L; (2) 部分缓解: 24 hUTP<3.5 g/24 h, Alb 30~35 g/L; (3) 未缓解: 24 hUTP 及 Alb 水平未改善。总有效率=(完全缓解+部分缓解)/总例数×100%。

1.6 统计学方法 采用 SPSS 26.0 软件对数据进行统计分析。计数资料以频数或构成比(%) 表示, 组间比较采用 χ^2 检验, 等级资料采用 Mann-Whitney *U* 检验比较; 符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 2 组间比较采用独立样本 *t* 检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 2 组临床疗效比较 治疗 6 个月后, 联合组总有效率为 93.75%, 高于常规组的 79.69%, 差异有统计学意义($\chi^2/P=5.494/0.019$), 见表 2。

表 2 常规组与联合组 MN 患者临床疗效比较 [例(%)]

Tab.2 Comparison of clinical efficacy of MN patients between regular group and combined group

组 别	例数	完全缓解	部分缓解	未缓解	总有效率(%)
常规组	64	22(34.38)	29(45.31)	13(20.31)	79.69
联合组	64	34(53.13)	26(40.62)	4(6.25)	93.75
U/χ^2 值		$U=2.582$		$\chi^2=5.494$	
<i>P</i> 值		0.010		0.019	

2.2 2 组治疗前后肾功能指标比较 治疗前, 2 组 24 hUTP、Alb、BUN、SCr 水平比较, 差异均无统计学意义($P>0.05$); 治疗 6 个月后, 2 组 24 hUTP、BUN、SCr 均降低, Alb 均升高, 且联合组降低/升高幅度大于常规组($P<0.01$), 见表 3。

2.3 2 组治疗前后血清炎症因子比较 治疗前, 2 组血清 CXCL13、IL-6、hs-CRP 水平比较, 差异均无统计学意义($P>0.05$); 治疗 6 个月后, 2 组 CXCL13、IL-6、hs-CRP 水平均降低, 且联合组低于常规组($P<0.01$), 见表 4。

表 4 常规组与联合组 MN 患者治疗前后血清炎症因子比较 ($\bar{x} \pm s$)

Tab.4 Comparison of inflammatory factors of MN patients between regular group and combined group

组 别	时间	CXCL13(ng/L)	IL-6(ng/L)	hs-CRP(mg/L)
常规组 (<i>n</i> =64)	治疗前	88.42±12.82	32.25±5.36	15.32±2.77
	治疗后	37.21±5.96	12.35±2.84	7.22±1.87
联合组 (<i>n</i> =64)	治疗前	88.89±12.95	32.37±5.41	15.47±2.85
	治疗后	32.15±5.10	9.65±2.31	5.63±1.72
<i>t</i> / <i>P</i> 常规组内值		28.978/<0.001	26.245/<0.001	19.389/<0.001
<i>t</i> / <i>P</i> 联合组内值		32.614/<0.001	30.898/<0.001	23.648/<0.001
<i>t</i> / <i>P</i> 治疗后组间值		5.160/<0.001	5.900/<0.001	5.006/<0.001

表 3 常规组与联合组 MN 患者治疗前后肾功能指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

Tab.3 Comparison of renal function indexes of MN patients between regular group and combined group

组 别	时间	24 hUTP(g/24 h)	Alb(g/L)	BUN(mmol/L)	SCr(μ mol/L)
常规组 (<i>n</i> =64)	治疗前	6.02±1.69	22.52±3.74	12.58±2.27	111.25±15.04
	治疗后	1.52±0.47	35.25±5.18	7.25±1.92	99.52±13.87
联合组 (<i>n</i> =64)	治疗前	6.10±1.74	22.41±3.65	12.64±2.31	111.87±15.15
	治疗后	1.17±0.38	38.94±5.79	6.16±1.77	89.64±12.93
<i>t</i> / <i>P</i> 常规组内值		20.523/<0.001	15.940/<0.001	14.342/<0.001	4.587/<0.001
<i>t</i> / <i>P</i> 联合组内值		22.145/<0.001	19.321/<0.001	17.813/<0.001	8.929/<0.001
<i>t</i> / <i>P</i> 治疗后组间值		4.633/<0.001	3.800/<0.001	3.339/0.001	4.168/<0.001

2.4 2 组治疗前后 T 淋巴细胞亚群比较 治疗前 2 组 CD3⁺、CD4⁺、CD8⁺、CD4⁺/CD8⁺ 水平比较 ,差异均无统计学意义 ($P>0.05$); 治疗 6 个月后 ,2 组 CD3⁺、CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺ 水平均升高 ,CD8⁺ 均降低 ,且联合组升高/降低幅度大于常规组 ($P<0.01$) ,见表 5。

2.5 2 组治疗前后 B 淋巴细胞亚群比较 治疗前 2 组 CD19⁺、CD20⁺ 比较 ,差异均无统计学意义 ($P>0.05$); 治疗 6 个月后 2 组 CD19⁺、CD20⁺ 均降低 ,且联合组低于常规组 ($P<0.01$) ,见表 6。

表 6 常规组与联合组 MN 患者治疗前后 B 淋巴细胞亚群比较 ($\bar{x}\pm s$, %)

Tab.6 Comparison of B lymphocyte subsets of MN patients between regular group and combined group

组 别	时间	CD19 ⁺	CD20 ⁺
常规组 ($n=64$)	治疗前	17.54±3.50	27.25±4.45
	治疗后	15.21±3.08	24.49±3.87
联合组 ($n=64$)	治疗前	17.71±3.58	27.33±4.51
	治疗后	12.38±2.65	21.96±3.44
t/P 常规组内值		3.998 / <0.001	3.744 / <0.001
t/P 联合组内值		9.573 / <0.001	7.574 / <0.001
t/P 治疗后组间值		5.572 / <0.001	3.909 / <0.001

2.6 2 组治疗前后血清 PLA2Rab、CFB 比较 治疗前 2 组血清 PLA2Rab、CFB 水平比较 ,差异均无统计学意义 ($P>0.05$); 治疗 6 个月后 ,2 组 PLA2Rab、CFB 水平均降低 ,且联合组低于常规组 ($P<0.01$) ,见表 7。

2.7 2 组 PLA2Rab 转阴率比较 治疗前 ,2 组 PLA2Rab 阳性例数及阴性例数比较 ,差异无统计学意义 ($P>0.05$); 治疗 6 个月后 ,联合组 PLA2Rab 转阴率高于常规组 ($P<0.05$) ,见表 8。

2.8 2 组药物不良反应比较 治疗期间 ,常规组与联合组药物不良反应总发生率分别为 10.94% (7/64) 、12.50% (8/64) ,2 组不良反应总发生率比较 ,差异无统计学意义 ($\chi^2/P=0.076/0.783$) ,见表 9。

表 7 常规组与联合组 MN 患者治疗前后血清 PLA2Rab、CFB 比较 ($\bar{x}\pm s$)

Tab.7 Comparison of serum PLA2Rab、CFB of MN patients between regular group and combined group

组 别	时间	PLA2Rab(RU/ml)	CFB(g/L)
常规组 ($n=64$)	治疗前	118.25±17.85	3.62±1.08
	治疗后	53.21±8.45	2.74±0.85
联合组 ($n=64$)	治疗前	119.07±17.96	3.65±1.12
	治疗后	48.64±7.96	2.11±0.67
t/P 常规组内值		26.347 / <0.001	5.122 / <0.001
t/P 联合组内值		28.681 / <0.001	9.440 / <0.001
t/P 治疗后组间值		3.149 / 0.002	4.657 / <0.001

表 8 常规组与联合组 MN 患者 PLA2Rab 转阴率比较 [例(%)]

Tab.8 Comparison of PLA2Rab negative conversion rate of MN patients between regular group and combined group

组 别	例数	治疗前 阳性例数	治疗前 阴性例数	治疗后 转阴率(%)
常规组	64	41(64.06)	23(35.94)	34.38
联合组	64	45(70.31)	19(29.69)	56.25
χ^2 值		0.567		4.571
P 值		0.451		0.033

表 9 常规组与联合组 MN 患者药物不良反应比较 [例(%)]

Tab.9 Comparison of adverse drug reactions of MN patients between regular group and combined group

组 别	例数	感染	胃肠道反应	肝功能损伤	总发生率(%)
常规组	64	2(3.13)	4(6.25)	1(1.56)	10.94
联合组	64	1(1.56)	5(7.81)	2(3.13)	12.50

3 讨 论

MN 属于自身免疫性疾病 ,具有较高的发病率 ,临床多对症治疗 ,以缓解蛋白尿、保护肾功能为主要治疗目的^[11]。免疫治疗是临床控制 MN 患者病情发展的有效方法 ,目前以 GC+CTX 联合治疗为临床首选方案。GC 可抑制巨噬细胞、白细胞活化 ,进而抑制体内

表 5 常规组与联合组 MN 患者治疗前后 T 淋巴细胞亚群比较 ($\bar{x}\pm s$)

Tab.5 Comparison of T lymphocyte subsets of MN patients between regular group and combined group

组 别	时间	CD3 ⁺ (%)	CD4 ⁺ (%)	CD8 ⁺ (%)	CD4 ⁺ /CD8 ⁺
常规组 ($n=64$)	治疗前	48.52±7.38	25.07±4.20	33.25±5.02	0.71±0.21
	治疗后	54.28±8.71	35.21±5.37	27.21±4.68	1.15±0.34
联合组 ($n=64$)	治疗前	48.27±7.24	25.31±4.28	33.41±5.10	0.69±0.20
	治疗后	60.47±10.06	40.07±6.54	22.31±4.39	1.37±0.41
t/P 常规组内值		4.036 / <0.001	11.899 / <0.001	7.041 / <0.001	8.808 / <0.001
t/P 联合组内值		7.875 / <0.001	15.107 / <0.001	13.196 / <0.001	11.925 / <0.001
t/P 治疗后组间值		3.721 / <0.001	4.595 / <0.001	6.109 / <0.001	3.304 / 0.001

过度炎症反应,而 CTX 可以抑制免疫细胞如 B 淋巴细胞的活化及增殖,强化免疫抑制作用,二者联合可以有效起到协同增效作用,在治疗 MN 患者中具有较好的疗效,但长久用药不良反应较多,存在局限性^[12-13]。近年研究发现,MN 发生与 B 细胞介导的自身免疫密切相关,而 PTX 可以特异性识别 B 细胞表面抗原进行 B 细胞清除,抑制机体免疫应答^[14]。因此本研究旨在探究 PTX 联合 GC+CTX 治疗 MN 的疗效。在本研究中,联合组 MN 患者治疗后的 24 hUTP、BUN、SCr 水平低于常规组,Alb 水平高于常规组,提示联合治疗可以有效改善患者肾功能。其中 24 hUTP 在临床上多用于评估肾小球屏障功能,其水平升高 MN 患者病情恶化风险增加,水平降低代表尿蛋白水平减少,肾小球屏障有所恢复;BUN 和 SCr 常用于评估肾小球滤过率,其水平升高提示肾小球滤过率降低,肾小球滤过受阻,水平越高,MN 患者病情恶化越严重;Alb 可评估血浆蛋白水平,临床将 Alb 水平升高视为 MN 患者恢复的重要标志^[15-16]。该联合方案中 GC 治疗可抑制炎症因子的表达,减轻肾小球局部炎症反应,并改善毛细血管壁通透性,CTX 可抑制免疫应答及临床细胞增殖,二者联合可以有效加速免疫抑制结果,阻断免疫复合物对肾小球基底膜造成的损伤,进而改善肾功能^[17];而 PTX 介导 B 细胞清除,可减少免疫复合物及足细胞损伤,导致补体激活受阻,肾小球滤过屏障恢复,从而改善肾功能,与 GC+CTX 结合后,二者发挥协同作用,共同改善肾功能^[18]。

CXCL13 可以选择性吸引 B 细胞,与受体结合后发挥趋化作用,与 MN 患者疾病进展和预后相关;IL-6 为促炎症因子,可促进抗体产生,加重肾脏损伤;hs-CRP 为临床炎症标志物,可反映 MN 患者病情严重程度^[19]。B 淋巴细胞参与肾小球免疫复合物形成过程,还可以与 T 淋巴细胞相互作用,对 T 淋巴细胞水平进行调节,加重病情发展^[20]。在本研究中,联合组 CXCL13、IL-6、hs-CRP 及 CD8⁺、CD19⁺、CD20⁺ 水平低于常规组,CD3⁺、CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺ 水平高于常规组,提示 PTX 联合 GC、CTX 治疗可以有效改善机体炎症反应状态,改善免疫功能。GC 本身具有抗炎作用,其可通过抑制相关转录因子来降低炎症因子水平,抑制 T 细胞帮助 B 细胞活化;CTX 可以阻断 B 淋巴细胞和 T 淋巴细胞分裂,减少抗体产生;PTX 通过减少 B 细胞数量可以减轻肾脏免疫损伤,减少炎症因子释放,改善肾脏微环境,同时 B 淋巴细胞凋亡可以减轻其与 T 淋巴细胞相互作用,纠正 T 淋巴细胞亚群失衡,联合治疗后 PTX 和 GC+CTX 形成协同作用,可降低炎症因子

水平,改善免疫功能^[21-23]。

PLA2Rab 可与足细胞受体结合,形成复合物对足细胞造成损伤,其水平与 MN 患者肾损伤密切相关;CFB 是补体替代途径中的关键因子,由肝脏细胞分泌,其水平变化可反映补体系统激活状态,在 MN 患者中,CFB 过度激活会加重肾小球损伤^[24]。在本研究中,联合组 PLA2Rab、CFB 水平在治疗后明显低于常规组,PLA2Rab 转阴率高于常规组,提示联合治疗可以有效改善 PLA2Rab、CFB 水平。其原因可能在于,GC+CTX 可以抑制 PLA2R 抗体产生,抑制免疫细胞合成补体蛋白,从而降低 CFB 水平^[25-26];PTX 阻断 PLA2R 转化通路,降低 PLA2R 抗体水平,同时 PTX 通过清除 B 细胞,可以抑制被激活的补体通路,来降低 CFB 水平^[27-29]。此外,本研究结果显示,联合组总有效率高于常规组,提示 PTX 与 GC+CTX 可能发挥协同作用,进而提高治疗效果。

4 结 论

综上所述,GC、CTX 与 PTX 联合治疗 MN 患者,能够有效减轻机体炎症反应水平,并调节自身免疫反应水平,显著降低 PLA2Rab、CFB 水平,提高 PLA2Rab 转阴率,展现出较好的疗效,且在治疗过程中,不会增加不良反应发生率,安全性良好。本研究不足之处在于,作为回顾性研究可能存在偏倚,且本研究中纳入样本量过少,缺乏患者长期随访数据,无法全面评估联合治疗的远期疗效及安全性,后续应扩大样本量并延长随访时间,以探究联合治疗的长期疗效及安全性。

利益冲突:所有作者声明无利益冲突

作者贡献声明

李肖瑛:文章构思与设计,论文撰写;王亚琨:论文撰写,论文修订;姬婷婷:研究的实施与可行性分析;朱迎春、熊晓燕:结果分析与解释;朱婷婷:数据收集整理与分析;王光璞、白寿军:文章审校

参考文献

- [1] 范燕琴,郝逸群,杨定平,等. B 细胞靶向药物在膜性肾病治疗中的研究进展[J]. 临床肾脏病杂志, 2023, 23(4): 340-344. DOI: 10.3969/j.issn.1671-2390.2023.04.010.
- [2] Alsharhan L, Beck LH Jr. Membranous nephropathy: Core curriculum 2021[J]. Am J Kidney Dis, 2021, 77(3): 440-453. DOI: 10.1053/j.ajkd.2020.10.009.
- [3] Bensouna I, Delafosse M, Cartery C, et al. Recurrence of phospholipase A2 receptor-associated membranous nephropathy in the absence of serum anti-phospholipase A2 receptor antibodies reappearance[J]. Kidney Int Rep, 2024, 10(3): 952-955. DOI: 10.1016/j.ekir.2024.12.009.
- [4] Liu Q, Liu J, Lin B, et al. Novel biomarkers in membranous nephropathy[J]. Front Immunol, 2022, 13: 845767. DOI: 10.3389/fimmu.2022.845767.

- [5] Sun ZJ ,Chang DY ,Chen M ,et al. Deficiency of CFB attenuates renal tubulointerstitial damage by inhibiting ceramide synthesis in diabetic kidney disease[J]. JCI Insight ,2022 ,7(24) : e156748. DOI: 10.1172/jci.insight.156748.
- [6] 李冰,张迎春,孙景. 环磷酰胺联合甲泼尼龙、醋酸泼尼松片口服治疗特发性膜性肾病患者的疗效及安全性分析[J]. 贵州医药, 2021 , 45(7) : 1067-1068. DOI: 10.3969/j. issn. 1000-744X. 2021.07.024.
- [7] Fernández-Juárez G , Rojas-Rivera J , Logt AV , et al. The STARMEN trial indicates that alternating treatment with corticosteroids and cyclophosphamide is superior to sequential treatment with tacrolimus and rituximab in primary membranous nephropathy[J]. Kidney Int , 2021 , 99(4) : 986-998. DOI: 10.1016/j.kint. 2020.10.014.
- [8] 石帅,王莹. 他克莫司联合糖皮质激素治疗Ⅱ~Ⅲ期特发性膜性肾病患者的效果[J]. 中国民康医学, 2024 , 36(10) : 41-43. DOI: 10.3969/j.issn.1672-0369.2024.10.012.
- [9] 董义军,周姝,许娟,等. 利妥昔单抗联合肾复康片治疗难治性原发性膜性肾病患者的临床研究[J]. 中国临床药理学杂志, 2024 , 40(23) : 3376-3379. DOI: 10.13699/j.cnki.1001-6821.2024. 23.002.
- [10] Suzuki K , Akiyama M , Takei H , et al. Successful rituximab treatment in a seronegative rheumatoid arthritis patient with concurrent cold agglutinin syndrome and immune thrombocytopenia[J]. Rheumatol Int , 2024 , 45(1) : 2. DOI: 10.1007/s00296-024-05759-2.
- [11] 王含香,林威,崔师妍,等. 基于 AMPK/SIRT1/SREBP1 信号通路探究膜肾颗粒对膜性肾病大鼠蛋白尿的治疗作用[J]. 中草药, 2024 , 55(2) : 509-515. DOI: 10.7501/j. issn.0253-2670.2024. 02.016.
- [12] Du Y , Liu Y , Chen Z , et al. Low-dose cyclophosphamide combined with chinese herbal medicine Shuli Fenxiao formula for the treatment of intermediate-to-high risk primary membranous nephropathy [J]. Front Immunol , 2025 , 16: 1543581. DOI: 10. 3389/fimmu. 2025.1543581.
- [13] 赫宁宁,马杰,王宁,等. 血脂动态变化对环磷酰胺联合糖皮质激素治疗特发性膜性肾病效果的影响[J]. 临床血液学杂志, 2023 , 36(8) : 563-567. DOI: 10.13201/j. issn. 1004-2806. 2023. 08.007.
- [14] Shao Q , Li N , Qiu H , et al. Identification exploring the mechanism and clinical validation of mitochondrial dynamics-related genes in membranous nephropathy based on Mendelian randomization study and bioinformatics analysis[J]. Biomedicines , 2025 , 13(6) : 1489. DOI: 10.3390/biomedicines13061489.
- [15] 张兰,王丽媛. 抗 M 型磷脂酶 A2 受体抗体对原发性膜性肾病患者疾病缓解的预测价值[J]. 湖南师范大学学报: 医学版, 2024 , 21(4) : 150-155. DOI: 10.3969/j. issn. 1673-016X. 2024. 04.028.
- [16] 白运焕,邓娜,王涵,等. 血 IL-35、IL-17 和 Th17/Treg 在特发性膜性肾病中的表达及其意义[J]. 中国现代医生, 2022 , 60(15) : 8-11. DOI: 1673-9701(2022) 15-0008-04.
- [17] 钟兰,温文斌. 环磷酰胺联合糖皮质激素治疗不同病理分期特发性膜性肾病的疗效观察[J]. 齐齐哈尔医学院学报, 2024 , 45(13) : 1230-1234. DOI: 10.3969/j.issn.1002-1256.2024.13.005.
- [18] 刘昱婷,王悦. 影响利妥昔单抗治疗原发性膜性肾病效果的因素及其机制研究进展[J]. 临床肾脏病杂志, 2024 , 24(9) : 776-781. DOI: 10.3969/j.issn.1671-2390.2024.09.010.
- [19] 张尧,高飞,檀森,等. 丹参多酚酸盐通过 AMPK/Sirt1/PGC-1 α 信号通路诱导膜性肾病大鼠足细胞自噬的机制[J]. 中国实验方剂学杂志, 2023 , 29(8) : 203-213. DOI: 10.13422/j.cnki. syfjx.20230142.
- [20] 杨晶晶,沈蕾. 利妥昔单抗治疗对特发性膜性肾病患者外周血 T 淋巴细胞亚群影响的研究进展[J]. 实用临床医药杂志, 2023 , 27(10) : 134-138. DOI: 10.7619/jcmm.20223316.
- [21] So BYF , Yap DYH , Chan TM. B cells in primary membranous nephropathy: Escape from immune tolerance and implications for patient management[J]. Int J Mol Sci , 2021 , 22(24) : 13560. DOI: 10. 3390/ijms222413560.
- [22] 孙昊月,金艳华,王欢,等.SOX2、SIRT1、sIL-2R 在特发性膜性肾病患者血清中的表达及其与临床分期、预后的相关性[J]. 疑难病杂志, 2025 , 24(4) : 463-467. DOI: 10.3969/j. issn. 1671-6450. 2025.04.015.
- [23] 严群,王芳,王法财. 他克莫司与环磷酰胺分别联合激素治疗特发性膜性肾病效果观察[J]. 临床军医杂志, 2024 , 52(7) : 740-743. DOI: 10.16680/j.1671-3826.2024.07.22.
- [24] Gao S , Cui Z , Zhao MH. Complement C3a and C3a receptor activation mediates podocyte injuries in the mechanism of primary membranous nephropathy [J]. J Am Soc Nephrol , 2022 , 33(9) : 1742-1756. DOI: 10.1681/ASN.2021101384.
- [25] 李平方,徐小刚,刘恒,等. 糖皮质激素联合利妥昔单抗对特发性膜性肾病患者血脂、Th17/Treg 失衡和血清 PLA2R 抗体、THSD7A 抗体的影响[J]. 现代生物医学进展, 2023 , 23(24) : 4771-4775. DOI: 10.13241/j.cnki.pmb.2023.24.034.
- [26] 李丽,代建凤,聂文迪,等. 特发性膜性肾病患者尿抗磷脂酶 A2 受体、选择性蛋白尿指数、尿微量蛋白/尿肌酐比值水平变化的临床意义[J]. 中国当代医药, 2025 , 32(10) : 74-78 , 83. DOI: 10. 3969/j.issn.1674-4721.2025.10.15.
- [27] 刘慧,钟娇影,陈秀娟,等. 特发性膜性肾病患者血清 ROCK2、renalase 水平及其诊断价值[J]. 疑难病杂志, 2024 , 23(5) : 581-584 , 589. DOI: 10.3969/j.issn.1671-6450.2024.05.014.
- [28] 姜传学,李龙海,王建,等. 特发性膜性肾病患者血清抗 PLA2R 抗体和抗 THSD7A 抗体的表达及诊断价值[J]. 临床误诊误治, 2021 , 34(4) : 76-81. DOI: 10.3969/j.issn.1002-3429.2021.04.016.
- [29] 谭力文,王墨. 补体系统在膜性肾病发病机制中的研究进展[J]. 临床医学进展, 2021 , 11(2) : 662-668. DOI: 10.12677/acm. 2021.112096.

(收稿日期: 2025-12-18)