

小剂量激素联合他克莫司或环磷酰胺治疗成人特发性膜性肾病的成本-效果分析



郭珊珊, 郭莉, 李建东, 郑喜洁, 陈航

河北大学附属医院肾脏内科 (河北保定 071000)

【摘要】目的 评价小剂量激素联合他克莫司治疗成人特发性膜性肾病 (IMN) 的成本-效果。**方法** 采用前瞻性队列研究设计, 收集 2018 年 12 月—2022 年 4 月在河北大学附属医院就诊的 IMN 患者的临床资料, 根据治疗方案分为暴露组 (小剂量激素联合他克莫司) 和对照组 (小剂量激素联合环磷酰胺), 采用倾向性评分匹配法均衡两组基线资料。以总缓解率为效果指标, 采用决策树模型进行成本-效果分析, 并采用单因素敏感性分析和概率敏感性分析验证结果的稳健性。**结果** 共纳入 112 例 IMN 患者, 进行倾向性评分匹配后, 暴露组和对照组均纳入 46 例患者。暴露组总缓解率 84.78%, 成本为 13 352.64 元, 成本-效果比为 157.50; 对照组总缓解率 80.43%, 成本为 8 154.18 元, 成本-效果比为 101.38, 两组增量成本-效果比为 1 195.05, 敏感性分析结果与成本-效果分析结果基本一致。**结论** 两种治疗方案治疗 IMN 各具优势, 小剂量激素联合他克莫司成本-效果比相对较高, 小剂量激素联合环磷酰胺素更具有经济性, 两种方案均具有一定的临床推广价值。

【关键词】 激素; 他克莫司; 特发性膜性肾病; 决策树模型; 药物经济学

【中图分类号】 F 407.7 **【文献标识码】** A

Cost-effectiveness analysis of low-dose steroid combined with tacrolimus or cyclophosphamide in the treatment of adult idiopathic membranous nephropathy

GUO Shanshan, GUO Li, LI Jiandong, ZHENG Xijie, CHEN Hang

Department of Nephrology, Affiliated Hospital of Hebei University, Baoding 071000, Hebei Province, China

Corresponding author: GUO Li, Email: guoligaoyang@sina.com

【Abstract】Objective To evaluate the cost-effectiveness of low-dose steroid combined with tacrolimus or cyclophosphamide in treating adult idiopathic membranous nephropathy (IMN). **Methods** A prospective cohort design was used to collect clinical data on IMN patients admitted to the Affiliated Hospital of Hebei University from December 2018 to April 2022. The patients were divided into the exposure group (low-dose steroid combined with tacrolimus) and control group (low-dose steroid combined with cyclophosphamide) according to the treatment regimen. Propensity score matching was employed to balance the baseline characteristics between the two groups. The total response rate was taken as the effect index, cost-effectiveness analysis was conducted by using the decision tree model, and single factor sensitivity analysis and probabilistic

DOI: 10.12173/j.issn.1004-5511.202402005

基金项目: 保定市科技计划项目 (2041ZF316)

通信作者: 郭莉, 硕士, 副主任医师, Email: guoligaoyang@sina.com

<https://ywlbx.whuzhmedj.com/>

sensitivity analysis were used to verify the robustness of the cost-effectiveness analysis results. **Results** A total of 112 patients with IMN were included. After propensity score matching, 46 patients were included in the exposed and control groups, respectively. The total remission rate of the exposure group was 84.78%, with the cost of 13,352.64 yuan and the cost-effectiveness ratio of 157.50. In the control group, the total remission rate was 80.43%, the cost was 8,154.18 yuan, and the cost-effectiveness ratio was 101.38. The incremental cost-effectiveness ratio of the two groups was 1 195.05, and the sensitivity analysis results were consistent with those of the cost-effectiveness analysis. **Conclusion** The two treatment schemes have their own advantages in the treatment of IMN. The cost-effectiveness ratio of low-dose hormone combined with tacrolimus is relatively higher, and the combination of low-dose hormone with cyclophosphamide is more economical. Both schemes have certain clinical promotion value.

【Keywords】 Steroid; Tacrolimus; Idiopathic membranous nephropathy; Decision tree model; Pharmacoeconomics

特发性膜性肾病 (idiopathic membranous nephropathy, IMN) 是一种免疫复合物沉积在肾小球基底膜外的积聚所导致临床常见器官限制性自身免疫性肾小球疾病, 多发于中老年人群^[1-2]。多数学者认为 IMN 发病与肾小球基底膜相邻的足细胞损伤有关, 但具体原因及机制尚未明确^[3-4]。研究^[5]表明, IMN 自然病情差异较大, 部分患者可自发缓解或保持肾功能稳定, 而另一部分患者未接受干预则会加重肾损伤, 超 40% 的 IMN 患者未经干预可快速进展至终末期肾病, 危及生命。改善全球肾脏病预后组织 (Kidney Disease: Improving Global Outcomes, KDIGO) 提倡采用免疫抑制剂及糖皮质激素联合对 IMN 患者进行治疗^[6]。环磷酰胺联合激素治疗 IMN 可有效降低蛋白尿水平, 缓解患者病情, 取得了一定疗效, 但环磷酰胺的不良反应风险较高, 对患者性激素及生育力损害较大, 安全性有待进一步提高^[7-8]。他克莫司是一种新兴钙神经免疫抑制剂, 可显著抑制 T 细胞的增生及活化, 在自身免疫疾病中具有良好疗效, 但其价格较贵^[9-10]。基于此, 本研究通过药物经济学评价方法, 采用决策树模型分析小剂量激素联合他克莫司及小剂量激素联合环磷酰胺治疗成人 IMN 的成本-效果, 以期为临床筛选经济有效的治疗方案提供参考。

1 资料与方法

1.1 研究对象

采用前瞻性队列研究设计, 收集 2018 年 12 月—2022 年 4 月于河北大学附属医院就诊的 IMN 住院患者临床资料。本研究经河北大

学附属医院医学伦理委员会审批通过 (编号: 201811431)。

纳入标准: ①临床特征表现为蛋白尿水平升高 (24 h 尿蛋白量 > 3.5 g)、血清白蛋白 < 30 g · L⁻¹ [11], 并经活检确诊为 IMN; ②入组前 6 个月未接受过免疫抑制剂、激素等治疗; ③年龄 > 18 岁; ④认知度较好、依从性较高; ⑤患者签署知情同意书。排除标准: ①其他病因的膜性肾病; ②严重的心肝肺等脏器疾病; ③妊娠期、哺乳期妇女; ④对本研究药物过敏; ⑤合并恶性肿瘤。剔除标准: 研究进行中脱落、失访者。

1.2 研究分组与治疗方法

按医生用药医嘱分为暴露组和对照组, 暴露组为小剂量泼尼松联合他克莫司治疗, 对照组为小剂量泼尼松联合环磷酰胺治疗。两组患者均使用泼尼松片 (天津力生制药股份有限公司, 规格: 每片 5 mg, 批号: 20190106) 治疗, 初始剂量 0.5 mg · (kg · d)⁻¹, po, qd, 治疗 8 周后减量, 每 2 周递减 2.5 mg, 直至剂量为 10 mg · d⁻¹ 时, 维持治疗 12 个月后停药。暴露组患者在此基础上使用他克莫司胶囊 (杭州中美华东制药有限公司, 规格: 每粒 0.5 mg, 批号: 14201222021) 治疗, 初始剂量 0.05 mg · (kg · d)⁻¹, po, q12h, 治疗开始的前 6 个月维持患者血药浓度在 4~8 μg · mL⁻¹, 6 个月后逐渐减量, 维持血药浓度为 2~4 μg · mL⁻¹; 对照组在泼尼松治疗基础上给予口服环磷酰胺片 (通化茂祥制药有限公司, 规格: 每片 50 mg, 批号不详) 1.5~2 mg · (kg · d)⁻¹, 累积剂量 6~8 g。两组患者治疗周期均为 12 个月。

1.3 有效性指标

以总缓解率为有效性指标。临床疗效标准如下，完全缓解：24 h 尿蛋白 $< 0.3 \text{ g}$ 或尿蛋白 / 肌酐 $< 300 \text{ mg} \cdot \text{g}^{-1}$ ，肾功能恢复正常，人血白蛋白 $> 35 \text{ g} \cdot \text{L}^{-1}$ ，尿蛋白阴性；部分缓解：24 h 尿蛋白 $0.3 \sim 3.5 \text{ g}$ ，或尿蛋白 / 肌酐 $300 \sim 3\ 500 \text{ mg} \cdot \text{g}^{-1}$ ，或 24 h 尿蛋白定量比基线水平下降 50% 且肾功能较稳定（血肌酐较基线水平上升 $< 20\%$ ）；无效：24 h 尿蛋白 $> 3.5 \text{ g}$ ，且下降幅度小于基线水平的 50%^[11]。总缓解率 = (完全缓解人数 + 部分缓解人数) / 总人数 $\times 100\%$ ^[12]。

1.4 安全性指标

监测药品不良反应发生情况，记录胃肠道症状、肝功能异常、脱发、血糖升高等常见不良反应及总不良反应发生情况，并计算发生率。

1.5 经济性评价

1.5.1 构建模型

采用 TreeAge Pro 2011 软件绘制决策树模型，分析小剂量泼尼松联合他克莫司和小剂量泼尼松联合环磷酰胺治疗 IMN 的效果及成本间的经济性。模型共 5 个分支，决策节点 2 个分支，分别表示两种治疗方法，每种方法节点引出疗效分支，分别表示完全缓解、部分缓解和无效。

1.5.2 成本参数

本研究从卫生体系角度出发，药物经济学中成本包括直接成本、间接成本和隐形成本三部分。同时，因间接成本和隐形成本推算较为困难，推算结果通常偏差较大，因此本研究仅纳入直接成本，包括所用药物费用（泼尼松、他克莫司和环磷酰胺）、相关卫生服务费用（床位、护理、治疗、检查等费用）和不良反应处理费用。药品价格参考本院 2018 年药品供应价格：醋酸泼尼松 5.6 元 / 盒；他克莫司 219 元 / 盒；环磷酰胺 77.98 元 / 盒。床位费三人间 40 元 / 日；一级护理 29 元 / 日，二级护理 19 元 / 日。

1.5.3 效果参数赋值

对患者临床疗效进行判断，完全缓解和部分缓解定义为药物治疗有效，赋值为 1，未缓解定义为药物治疗无效，赋值为 0。

1.5.4 评价方法

基于决策树模型对 2 种方案的经济性进行成本 - 效果分析，通过相关参数的设定软件自动进

行成本 - 效果比和增量成本 - 效果比的计算。并采用问卷形式对医疗机构工作人员、患者及其家属进行意愿支付 (willingness to pay, WTP) 调查，根据问卷结果得出 WTP 阈值。

1.5.5 敏感性分析

在单因素敏感性分析中，通过改变总缓解率和成本的变动范围（均取基线值上下浮动 10%），观察结果的变化情况；在概率敏感性分析中，通过假设总缓解率和成本分布特征，各参数运用 1 000 次蒙特卡洛模拟，得到成本 - 效果可接受曲线。

1.6 统计学分析

采用 SPSS 22.0 软件进行统计分析。采用倾向性评分匹配 (propensity score matching, PSM) 法进行匹配，运用 Logistic 回归法计算倾向值，采用最近邻匹配法对患者进行 1 : 1 匹配，卡钳值取 0.20，以均衡两组患者的基线资料。计量资料行正态分布检验，符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示，两组比较采用独立样本 t 检验；不符合正态分布的数据以 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示，两组比较采用 Wilcoxon 秩和检验。计数资料以率 (%) 的形式表示，采用 χ^2 检验，等级资料组间比较采用 Wilcoxon 秩和检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者基线资料比较

共纳入 112 例 IMN 患者，进行倾向性评分匹配后，暴露组和对照组均纳入 46 例患者。匹配前，两组患者年龄、血清白蛋白、尿蛋白定量及血肌酐水平差异有统计学意义 ($P < 0.05$)；匹配后两组患者基线特征差异无统计学意义 ($P > 0.05$)，见表 1。

2.2 两组患者有效性指标比较

治疗 12 个月后，暴露组患者分别有 18 例、21 例完全缓解和部分缓解，总缓解率为 84.78%，对照组患者分别有 15 例、22 例完全缓解和部分缓解，总缓解率为 80.43%。两组总缓解率差异无统计学意义 ($P > 0.05$)，见表 2。

2.3 两组患者安全性指标比较

暴露组患者的总不良反应发生率为 6.52%，显著低于对照组患者的总不良反应发生率 ($P < 0.05$)，见表 3。

表1 两组患者临床资料比较[$\bar{x} \pm s, n(\%)$]
Table 1. Comparison of clinical data between the two groups [$\bar{x} \pm s, n(\%)$]

| 项目 | 匹配前 | | | | 匹配后 | | | |
|--------------------------------|---------------|---------------|----------------|-------|---------------|---------------|----------------|-------|
| | 暴露组 (n=54) | 对照组 (n=58) | $t/\chi^2/Z_c$ | P | 暴露组 (n=46) | 对照组 (n=46) | $t/\chi^2/Z_c$ | P |
| 年龄 (岁) | 43.65 ± 8.13 | 46.89 ± 8.56 | 2.051 | 0.043 | 42.48 ± 8.71 | 43.76 ± 8.05 | 0.732 | 0.466 |
| 性别 | | | 0.005 | 0.945 | | | 0.183 | 0.669 |
| 男 | 32 (59.26) | 34 (58.62) | | | 29 (63.04) | 27 (58.70) | | |
| 女 | 22 (40.74) | 24 (41.38) | | | 17 (36.96) | 19 (41.30) | | |
| 身体质量指数 (kg · m ⁻²) | 26.01 ± 5.33 | 26.22 ± 4.78 | 0.220 | 0.826 | 25.29 ± 6.34 | 26.43 ± 6.18 | 0.873 | 0.385 |
| 糖尿病 | 20 (37.04) | 20 (34.48) | 0.079 | 0.778 | 18 (39.13) | 14 (30.43) | 0.767 | 0.381 |
| 高脂血症 | 21 (38.89) | 14 (24.14) | 2.832 | 0.092 | 15 (32.61) | 11 (23.91) | 0.858 | 0.354 |
| 肾脏病理分期 | | | 0.288 | 0.962 | | | 1.138 | 0.768 |
| I期 | 28 (51.86) | 28 (48.28) | | | 25 (54.35) | 24 (52.17) | | |
| II期 | 18 (33.33) | 21 (36.21) | | | 16 (34.78) | 18 (39.13) | | |
| III期 | 6 (11.11) | 6 (10.34) | | | 4 (8.70) | 2 (4.35) | | |
| IV期 | 2 (3.70) | 3 (5.17) | | | 1 (2.17) | 2 (4.35) | | |
| 肾小球硬化 | 7 (12.96) | 10 (17.24) | 0.398 | 0.528 | 5 (10.87) | 8 (17.39) | 0.806 | 0.369 |
| 肾小管间质病变 | | | 0.189 | 0.910 | | | 0.176 | 0.916 |
| 无 | 17 (31.48) | 19 (32.76) | | | 14 (30.43) | 13 (28.26) | | |
| 轻 | 23 (42.59) | 26 (44.83) | | | 20 (43.48) | 22 (47.83) | | |
| 重 | 14 (25.93) | 13 (22.41) | | | 12 (26.09) | 11 (23.91) | | |
| 高血压 | 12 (22.22) | 15 (25.86) | 0.202 | 0.653 | 7 (15.22) | 11 (23.91) | 1.105 | 0.293 |
| 24 h尿蛋白定量 (g) | 8.96 ± 2.61 | 7.74 ± 2.30 | 2.629 | 0.010 | 7.76 ± 2.53 | 7.58 ± 2.41 | 0.349 | 0.728 |
| 血清白蛋白 (g · L ⁻¹) | 24.71 ± 3.28 | 22.98 ± 3.36 | 2.754 | 0.007 | 22.35 ± 4.89 | 22.75 ± 5.64 | 0.363 | 0.717 |
| 血肌酐 (μmol · L ⁻¹) | 90.36 ± 11.25 | 94.96 ± 10.23 | 2.266 | 0.025 | 78.91 ± 12.26 | 82.57 ± 14.62 | 1.301 | 0.197 |

表2 两组患者的有效性指标比较[n (%), %, n=46]
Table 2. Comparison of effectiveness indicators between two groups [n (%), %, n=46]

| 组别 | 完全缓解 | 部分缓解 | 无效 | 总缓解率 (%) |
|----------|------------|------------|-----------|----------|
| 暴露组 | 18 (39.13) | 21 (45.65) | 7 (15.22) | 84.78 |
| 对照组 | 15 (32.61) | 22 (47.83) | 9 (19.57) | 80.43 |
| χ^2 | | | | 0.302 |
| P | | | | 0.582 |

表3 两种治疗方法的安全性比较[n (%), n=46]
Table 3. Comparison of the safety of two treatments [example (%), n=46]

| 组别 | 胃肠道症状 | 肝功能损伤 | 脱发 | 血糖升高 | 总不良反应 |
|----------|----------|----------|----------|----------|------------|
| 暴露组 | 1 (2.17) | 0 (0.00) | 1 (2.17) | 1 (2.17) | 3 (6.52) |
| 对照组 | 3 (6.52) | 1 (2.17) | 4 (8.70) | 2 (4.35) | 10 (21.74) |
| χ^2 | 1.045 | 1.011 | 1.903 | 0.345 | 4.389 |
| P | 0.307 | 0.315 | 0.168 | 0.557 | 0.036 |

2.4 决策树模型分析

治疗效果指标以药物是否缓解IMN为判断依据,模型时间跨度为12个月,2种治疗方案的决策树模型见图1。

2.5 成本-效果分析

本研究的治疗方案中用药剂量较低,且患者不良反应症状较轻、发生率较低,故本研究计算两组总成本时忽略不良反应处理成本,两组直接成本见表4。计算两组总医疗期望成本,对照组成本 =

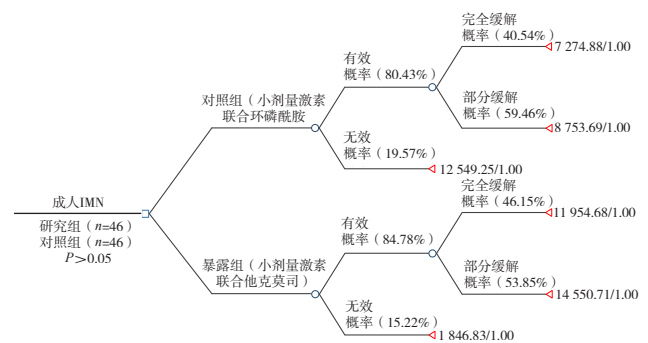


图1 两种治疗方案的决策树模型
Figure 1. Decision tree model of two treatment schemes

表4 两组直接成本比较 (元)

Table 4. Comparison of direct costs between the two groups (yuan)

| 成本项目 | 对照组 | | | 暴露组 | | |
|--------|----------|----------|-----------|-----------|-----------|-----------|
| | 完全缓解 | 部分缓解 | 无效 | 完全缓解 | 部分缓解 | 无效 |
| 药品总费用 | 2 532.34 | 2 804.24 | 7 192.37 | 5 440.93 | 6 601.43 | 7 314.25 |
| 非药品总费用 | 4 742.54 | 5 949.45 | 5 356.88 | 6 513.75 | 7 949.28 | 11 182.58 |
| 总成本 | 7 274.88 | 8 753.69 | 12 549.25 | 11 954.68 | 14 550.71 | 18 496.83 |

$7\ 274.88 \times 0.405\ 4 + 8\ 753.69 \times 0.594\ 6 = 8\ 154.18$,
 暴露组成本 = $11\ 954.68 \times 0.461\ 5 + 14\ 550.71 \times 0.538\ 5 = 13\ 352.64$ 。

两组成本 - 效果比分别为 101.38 和 157.50。暴露组与对照组相比, 增量成本 - 效果比为 1 195.05, 说明每增加 1% 缓解率, 费用增加 1 195.05 元。见表 5。

2.6 单因素敏感性分析

单因素敏感性分析结果的旋风图见图 2。结果显示, 小剂量激素联合他克莫司的总缓解率及小剂量激素联合环磷酰胺的总缓解率对结果具有较大影响。

2.7 概率敏感性分析

经过统计分析得到总缓解率和成本分布特征的假设: 假设两种治疗方案的总缓解率变化服从 β 分布, 成本变化服从三角分布。概率敏感性分析结果的成本 - 效果可接受曲线和成本 - 效果散点图分别见图 3 和图 4。当每单位效果的意愿支付 (willingness to pay, WTP) 阈值在 45 000~50 000 元时, 小剂量激素联合环磷酰胺更

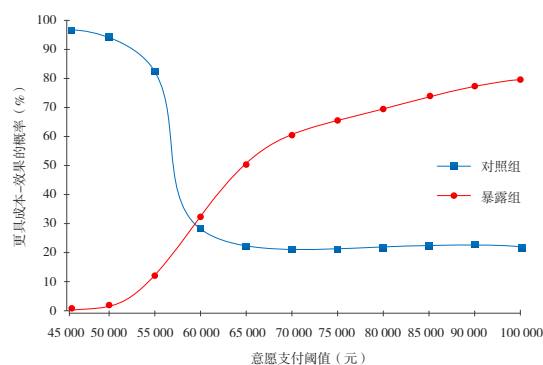


图3 成本-效果可接受曲线

Figure 3. Cost-effectiveness acceptability curve

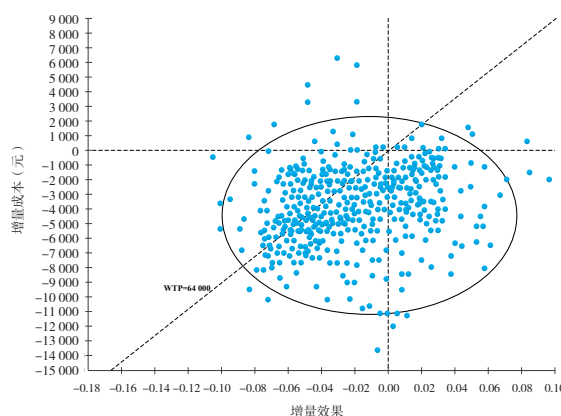


图4 成本-效果散点图

Figure 4. Cost-effectiveness scatter plot

具成本 - 效果优势; 随着 WTP 阈值的增加, 对照组药物治疗方案的成本 - 效果优势逐渐下降, 暴露组药物治疗方案成本 - 效果优势逐渐增大, 且在 WTP 阈值为 64 000 元 (根据问卷调查确定) 的情况下, 暴露组药物治疗方案具有成本 - 效果优势的概率为 51.28%。图 4 提示, 在一定 WTP 阈值内, 小剂量激素联合他克莫司更具成本 - 效果优势, 与成本 - 效果分析结果基本一致。

3 讨论

IMN 患者若未及时接受有效干预, 可发展为终末期肾病, 加重病情。临床认为, 免疫治疗是控制 IMN 患者病情的有效方案, 但具体方案及治

表5 两组的成本-效果比较

Table 5. Comparison of cost-effectiveness between the two groups

| 组别 | 成本 (元) | 总缓解率 (%) | 成本-效果比 | 增量成本-效果比 |
|------------|-----------|----------|--------|----------|
| 对照组 (n=46) | 8 154.18 | 80.43 | 101.38 | |
| 暴露组 (n=46) | 13 352.64 | 84.78 | 157.50 | 1 195.05 |

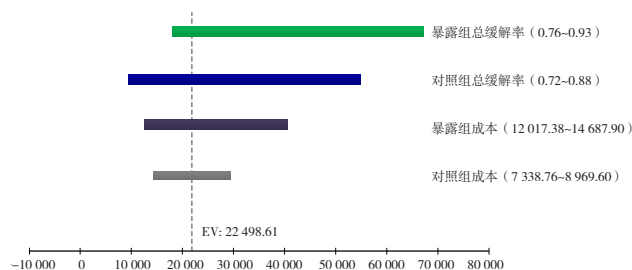


图2 单因素敏感性分析旋风图

Figure 2. Hurricane map of single factor sensitivity analysis

疗时机的选择仍未达成统一^[13]。既往研究^[14-15]发现,单一使用糖皮质激素治疗 IMN 效果不明显,加大激素使用剂量可提高疗效,但药品不良反应更加严重。因此,糖皮质激素与免疫抑制剂联合使用逐渐成为临床首选治疗方案,可有效缓解病情、改善预后^[16]。环磷酰胺是一种烷化剂,联合激素治疗 IMN 见效缓慢,但价格便宜,复发率较低,患者长期预后较好^[17];他克莫司作为一种钙神经磷酸酶抑制剂,活性较高,与激素联用可有效降低 IMN 患者尿蛋白水平,短期疗效优于环磷酰胺,但其价格较为昂贵,患者经济负担较大^[18]。药物治疗有效性是选择治疗药物的条件之一,目前较少研究探究上述两种治疗方案的成本与效果关系,因此本研究采用药物经济学方法对比两种方案的成本-效果,以期为临床选择低成本、高疗效的最优治疗方案提供一定参考。

决策树模型是一种风险型决策分析工具,通过结合概率论原理与直观树状图,计算比较各种方案期望值,进而选出最优方案的一种经济学分析^[19-20]。该模型应用条件为起病急、病程短或病情简单的疾病,可精准判断出事件与决策时间发生变化时的相应结果变化。IMN 临床疗效可明确划分为 3 种情况,符合本模型应用条件,具有科学性^[21]。本研究结果显示,两组的总缓解率无差异性,暴露组、对照组成本-效果比分别为 101.38 和 157.50。暴露组与对照组相比,增量成本-效果比为 1 195.05。以两种治疗方案的成本及总缓解率为变量,采用单因素和概率敏感性分析对成本-效果分析结果进行验证,验证结果与基础分析结果具有较高一致性,因此本研究的分析结果可信度和稳定性较高。此外,本研究通过增量成本-效果比分析两种治疗方法的优劣性,结果显示当 IMN 患者治疗 12 个月的 WTP 阈值 > 64 000 元时,可优先选择小剂量激素联合他克莫司,反之则优先选择小剂量激素联合环磷酰胺。临床可根据患者情况指定个性化治疗方案。

本研究也存在一些不足之处:①本研究为单中心、小样本的前瞻性队列研究,模型假设结局互不影响,导致研究结果存在一定偏倚;②研究时未对 IMN 患者情况进行病情严重程度、并发症、其他影响因素等详细划分;③仅考虑了直接成本,日后可进一步进行包含直接成本及隐性成本的更为全面的经济性评价;④当前研究中缺乏权威的

WTP 阈值,无法准确判断增量成本-效果比是否在合理范围内,从而无法对药物治疗方案的经济性做出明确结论,导致决策过程中的主观性和不确定性增加,进而影响决策的准确性和科学性。

综上所述,两种治疗方案治疗 IMN 各具优势,小剂量激素联合他克莫司成本-效果比相对较高,但花费也相对较高,小剂量激素联合环磷酰胺素更具有经济性。当 WTP 阈值 > 64 000 元时,小剂量激素联合他克莫司较环磷酰胺更具成本-效果优势,具有临床推广价值。

利益冲突声明: 作者声明本研究不存在任何经济或非经济利益冲突。

参考文献

- 1 Uncanin S, Dzemiđić J, Serdarević N, et al. Idiopathic membranous nephropathy and treatment related complications[J]. *Med Arch*, 2020, 74(3): 228-232. DOI: [10.5455/medarh.2020.74.228-232](https://doi.org/10.5455/medarh.2020.74.228-232).
- 2 You L, Ye P, Xiao G, et al. Rituximab for the treatment of idiopathic membranous nephropathy with nephrotic syndrome: a systematic review and meta-analysis[J]. *Turk J Med Sci*, 2021, 51(6): 2870-2880. DOI: [10.3906/sag-2104-177](https://doi.org/10.3906/sag-2104-177).
- 3 黄远航, 范立明, 童俊容, 等. 小剂量激素联合他克莫司治疗 2 型糖尿病合并特发性膜性肾病的临床研究 [J]. *暨南大学学报 (自然科学与医学版)*, 2020, 41(5): 461-467. [Huang YH, Fan LM, Tong JR, et al. Clinical study on low-dose hormone combined with tacrolimus in the treatment of type 2 diabetes mellitus complicated with idiopathic membranous nephropathy[J]. *Journal of Jinan University (Natural Science & Medicine Edition)*, 2020, 41(5): 461-467.] DOI: [10.11778/j.jdx.2020.05.011](https://doi.org/10.11778/j.jdx.2020.05.011).
- 4 Wang R, Wu Y, Zheng B, et al. Clinicopathological characteristics and prognosis of hepatitis B associated membranous nephropathy and idiopathic membranous nephropathy complicated with hepatitis B virus infection[J]. *Sci Rep-uk*, 2021, 11(1): 18407. DOI: [10.1038/s41598-021-98010-y](https://doi.org/10.1038/s41598-021-98010-y).
- 5 Lin B, Liu J, Zhang Y, et al. Urinary peptidomics reveals proteases involved in idiopathic membranous nephropathy[J]. *BMC Genomics*, 2021, 22(1): 852. DOI: [10.1186/s12864-021-08155-3](https://doi.org/10.1186/s12864-021-08155-3).
- 6 Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Lupus Nephritis Work Group. KDIGO 2024 Clinical Practice Guideline for the management of LUPUS NEPHRITIS[J]. *Kidney Int*, 2024, 105(1S): S1-S69. DOI: [10.1016/j.kint.2023.09.002](https://doi.org/10.1016/j.kint.2023.09.002).
- 7 Naicker SD, Feerick CL, Lynch K, et al. Cyclophosphamide alters the tumor cell secretome to potentiate the anti-myeloma activity of daratumumab through augmentation of macrophage-mediated antibody dependent cellular phagocytosis[J]. *Oncoimmunology*, 2021, 10(1): 1859263. DOI: [10.1080/2162402X.2020.1859263](https://doi.org/10.1080/2162402X.2020.1859263).

- 8 刘应中, 赵金丽. 环磷酰胺联合糖皮质激素治疗特发性膜性肾病的效果及安全性 [J]. 中国实用医刊, 2021, 48(24): 100–102. [Liu YZ, Zhao JL. Clinical efficacy and safety of cyclophosphamide combined with glucocorticoid in treatment of idiopathic membranous nephropathy[J]. Chinese Journal of Practical Medicine, 2021, 48(24): 100–102.] DOI: [10.3760/cma.j.cn115689-20210922-03210](https://doi.org/10.3760/cma.j.cn115689-20210922-03210).
- 9 Degraeve AL, Moudio S, Haufroid V, et al. Predictors of tacrolimus pharmacokinetic variability: current evidences and future perspectives[J]. Expert Opin Drug Met, 2020, 16(9): 769–782. DOI: [10.1080/17425255.2020.1803277](https://doi.org/10.1080/17425255.2020.1803277).
- 10 魏传梅, 苟春霞, 曹康娜, 等. 中国特发性膜性肾病患者他克莫司群体药动学研究 [J]. 药学报, 2020, 55(12): 2960–2967. [Wei CM, Gou CX, Cao KN, et al. Population pharmacokinetics of tacrolimus in idiopathic membranous nephropathy patients[J]. Acta Pharmaceutica Sinica, 2020, 55(12): 2960–2967.] DOI: [10.16438/j.0513-4870.2020-1073](https://doi.org/10.16438/j.0513-4870.2020-1073).
- 11 张湖海. 特发性膜性肾病诊断及治疗新方法的荟萃分析 [D]. 重庆: 第三军医大学, 2015.
- 12 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. DOI: [10.3760/cma.j.issn.1001-7097.2014.06.014](https://doi.org/10.3760/cma.j.issn.1001-7097.2014.06.014).
- 13 Shi H, Hou Y, Su X, et al. Mechanism of action of tripterygium wilfordii for treatment of idiopathic membranous nephropathy based on network pharmacology[J]. Ren Failure, 2022, 44(1): 116–125. DOI: [10.1080/0886022X.2021.2024850](https://doi.org/10.1080/0886022X.2021.2024850).
- 14 毛文丽, 杜琳娜, 张真真, 等. 他克莫司或环磷酰胺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, 2018, 18(12): 756–760. [Mao WL, Du LN, Zhang ZZ, et al. Efficacy of tacrolimus or cyclophosphamide combined with glucocorticoids in the treatment of idiopathic membranous nephropathy[J]. Journal of Clinical Nephrology, 2018, 18(12): 756–760.] DOI: [10.3969/j.issn.1671-2390.2018.12.008](https://doi.org/10.3969/j.issn.1671-2390.2018.12.008).
- 15 Giannopoulou M, Tarassi K, Tsouka G, et al. Rituximab administered for recurrent membranous nephropathy in a kidney transplant recipient did not eliminate donor-specific antibodies[J]. Exp Clin Transplant, 2022, 20(7): 695–697. DOI: [10.6002/ect.2022.0146](https://doi.org/10.6002/ect.2022.0146).
- 16 冯威. 小剂量激素联合他克莫司治疗特发性膜性肾病的临床分析 [J]. 中国冶金工业医学杂志, 2019, 36(4): 457–458. DOI: [10.13586/j.cnki.yjyx1984.2019.04.081](https://doi.org/10.13586/j.cnki.yjyx1984.2019.04.081).
- 17 Dionisio F, Araújo AM, Duarte-Araújo M, et al. Cardiotoxicity of cyclophosphamide's metabolites: an in vitro metabolomics approach in AC16 human cardiomyocytes[J]. Arch Toxicol, 2022, 96(2): 653–671. DOI: [10.1007/s00204-021-03204-y](https://doi.org/10.1007/s00204-021-03204-y).
- 18 李鸿飞, 郑利凯, 郑新亚. 雷公藤多苷联合他克莫司对特发性膜性肾病患者肾功能、血栓弹力图、C5b-9 和 IgG4 水平的影响 [J]. 国际移植与血液净化杂志, 2021, 19(5): 1–4. [Li HF, Zheng LK, Zheng XY. Effects of tripterygium glycosides combined with tacrolimus on renal function, thromboelastogram, C5b-9 and IgG4 in patients with idiopathic membranous nephropathy[J]. International Journal of Transplantation and Hemopurification, 2021, 19(5): 1–4.] DOI: [10.3760/cma.j.cn115399-20210715-05001](https://doi.org/10.3760/cma.j.cn115399-20210715-05001).
- 19 崔满仓, 王永乐, 刘弘, 等. 基于决策树模型对丹参川芎嗪注射液和丹红注射液辅助治疗不稳定型心绞痛的成本-效果分析 [J]. 中国合理用药探索, 2021, 18(8): 19–23. [Cui MC, Wang YL, Liu H, et al. Cost-Effectiveness analysis of salvia miltiorrhiza ligustrazine injection and danhong injection in the adjuvant treatment of unstable angina pectoris based on decision tree model[J]. China Licensed Pharmacist, 2021, 18(8): 19–23.] DOI: [10.3969/j.issn.2096-3327.2021.8.005](https://doi.org/10.3969/j.issn.2096-3327.2021.8.005).
- 20 Wang B, He Z, Yi Z, et al. Application of a decision tree model in the early identification of severe patients with severe fever with thrombocytopenia syndrome[J]. PLoS One, 2022, 16(7): e0255033. DOI: [10.1371/journal.pone.0255033](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0255033).
- 21 徐苑佚, 代文迪, 韩宝峰, 等. 4 种免疫抑制剂治疗特发性膜性肾病成本-效果分析 [J]. 医药导报, 2021, 40(10): 1418–1422. [Xu WY, Dai WD, Han BF, et al. Cost-effectiveness analysis of four immunosuppressive agents in treatment of idiopathic membranous nephropathy[J]. Herald of Medicine, 2021, 40(10): 1418–1422.] DOI: [10.3870/j.issn.1004-0781.2021.10.022](https://doi.org/10.3870/j.issn.1004-0781.2021.10.022).

收稿日期: 2024 年 02 月 04 日 修回日期: 2024 年 11 月 19 日
本文编辑: 杨燕 周璐敏