

新型靶向药物在膜性肾病精准治疗中的应用进展



陈伟¹, 李小伟²

1. 阜阳市人民医院药剂科 (安徽阜阳 236000)
2. 阜阳市人民医院肾脏内科 (安徽阜阳 236000)

【摘要】随着对膜性肾病 (MN) 发病机制的深度揭示, 靶向 B 细胞、浆细胞和补体系统等新型靶向药物为 MN, 尤其是难治性膜性肾病 (RMN) 的治疗提供了新方案。新型靶向药物精准作用于 B 细胞、浆细胞及补体系统等关键病理环节, 疗效显著, 不良反应少。本文系统综述了抗 CD20 单抗、抗 B 细胞活化因子单抗、抗 CD38 单抗等药物在 MN 及 RMN 中的临床研究进展, 分析了新型靶向药物精准调控免疫反应、提升临床疗效的机制, 强调基于发病机制和疾病状态的个体化治疗方案的重要性, 探讨了联合治疗策略的潜力, 旨在为 MN 及 RMN 的精准治疗提供新的思路。

【关键词】膜性肾病; 难治性膜性肾病; 靶向治疗; 抗 CD20 单抗; 抗 B 细胞活化因子单抗; 抗 CD38 单抗; 蛋白酶体抑制剂; 补体抑制剂; 个体化治疗

【中图分类号】 R 692.3 **【文献标识码】** A

Application progress of novel targeted drugs in precision treatment of membranous nephropathy

CHEN Wei¹, LI Xiaowei²

1. Department of Pharmacy, Fuyang People's Hospital, Fuyang 236000, Anhui Province, China
 2. Department of Nephrology, Fuyang People's Hospital, Fuyang 236000, Anhui Province, China
- Corresponding author: CHEN Wei, Email: 270640762@qq.com

【Abstract】With the deepening understanding of the pathogenesis of membranous nephropathy (MN), novel targeted drugs, including those targeting B cells, plasma cells, and the complement system, have provided new treatment options for MN, especially for refractory membranous nephropathy (RMN). These novel targeted drugs precisely act on key pathological components such as B cells, plasma cells, and the complement system, demonstrating significant efficacy with minimal adverse effects. This review systematically summarizes the clinical research progress of drugs such as anti-CD20 monoclonal antibodies, anti-B cell activating factor monoclonal antibodies, and anti-CD38 monoclonal antibodies in the treatment of MN and RMN, analyzing the mechanisms by which these novel targeted drugs precisely regulate immune responses to enhance clinical outcomes. It emphasizes the importance of individualized treatment strategies based on the pathogenesis and disease state, explores the potential of combination therapies, and aims to provide new insights for the precise treatment of MN and RMN.

【Keywords】Membranous nephropathy; Refractory membranous nephropathy; Targeted

DOI: 10.12173/j.issn.1005-0698.202412090

基金项目: 安徽省重点研究与开发计划项目 (皖科资秘 [2022] 193 号)

通信作者: 陈伟, 副主任药师, Email: 270640762@qq.com

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

therapy; Anti-CD20 monoclonal antibodies; Anti-B-cell activating factor monoclonal antibodies; Anti-CD38 monoclonal antibodies; Proteasome inhibitors; Complement inhibitors; Individualized treatment

膜性肾病 (membranous nephropathy, MN) 是成人肾病综合征最常见的病因之一, 发病率逐年上升, 尤其是在中国等亚洲地区, MN 患者的预后存在显著差异, 约 20%~30% 的患者可自发缓解, 但 30%~40% 的患者可能在 10~15 年内进展至终末期肾病, 早期诊断和针对性治疗是改善 MN 预后的关键^[1-2]。

传统免疫抑制剂治疗对 MN 疾病机制缺乏针对性, 复发率高, 不良反应明显^[3], 尤其是难治性膜性肾病 (refractory membranous nephropathy, RMN), 传统治疗效果不佳。自 2009 年发现磷脂酶 A2 受体 (phospholipase A2 receptor, PLA2R) 抗原以来, 关于 MN 发病机制的研究取得了重大突破, 促进了多种新型靶向药物在 MN 治疗中的应用^[4]。靶向药物精准作用于 MN 的关键病理环节, 如 B 细胞、浆细胞和补体系统等, 不仅有效干预疾病进程, 还为 MN 患者提供了基于发病机制的个体化治疗方案。本文系统综述了新型靶向药物在 MN 治疗中的研究进展, 并探讨优选方案和未来方向, 期望为临床诊疗提供参考。

1 MN的发病机制及研究进展

MN 是一种以自身免疫反应为主导的肾小

球疾病, 其核心机制是由致病性自身抗体介导的免疫复合物沉积及补体活化^[5]。近年来的研究发现了多种 MN 相关抗原, 进一步揭示了其免疫病理机制, 见表 1。B 细胞是 MN 发病过程中的关键靶点, 抗 B 细胞的靶向药物通过耗竭 B 细胞, 减少致病性自身抗体生成^[6]。抗浆细胞药物则直接减少抗体分泌细胞, 阻断免疫复合物形成。补体活化通过补体依赖性细胞毒性 (complement-dependent cytotoxicity, CDC)、抗体依赖性细胞介导的细胞毒性 (antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity, ADCC) 和调理作用三种机制介导足细胞损伤, 针对性抑制补体激活, 表现出潜在疗效, 有望成为 MN 治疗的有效途径^[7]。

2 新型靶向药物在MN治疗中的应用

传统免疫抑制剂缺乏特异性, 易导致全身免疫抑制, 增加感染及不良反应风险。新型靶向药物为 MN 患者提供了重要治疗选择, 但其疗效因患者病情状态和个体差异而有所不同。根据发病机制选择合适的靶向药物, 是当前研究和临床实践的重点。新型靶向药物 MN 治疗方案与临床效果汇总见表 2。

表1 MN相关抗原信息

Table 1. Antigen characteristics associated with MN

自身抗体	发现年份	蛋白类型	相关性	阳性率	IgG 亚型	循环抗体
PLA2R ^[4]	2009	跨膜蛋白	原发性MN	原发性MN的70%	IgG4	是
THSD7A ^[8]	2014	跨膜蛋白	恶性肿瘤	所有MN的5%	IgG4	是
外扩素1和2 (exostosin 1/exostosin 2) ^[9]	2019	糖基转移酶	狼疮性肾炎	V型狼疮性肾炎的50%	IgG1	否
NELL-1 ^[10]	2020	蛋白激酶C结合蛋白	恶性肿瘤	所有MN的10%	IgG1	是
SEMA-3B ^[11]	2020	跨膜蛋白	家族史	小儿MN的15%	IgG1	是
接触蛋白1 (contactin-1) ^[12]	2021	神经细胞糖蛋白	自身免疫性神经病变	80%的自身免疫性神经病变	IgG4	是
PCDH7 ^[13]	2021	跨膜蛋白	前列腺癌	PLA2R阴性病例的5.7%	IgG1/4	是
HTRA1 ^[14]	2021	丝氨酸蛋白酶	原发性MN	原发性MN的4.2%	IgG4	是
NCAM ^[15]	2021	免疫球蛋白蛋白	狼疮性肾炎	狼疮性肾炎病例的6.6%	未知	是
TGFBR3 ^[16]	2021	跨膜蛋白	狼疮性肾炎	狼疮性肾炎病例的6%	IgG1/2/3	否
FAT1 ^[17]	2022	跨膜蛋白	造血干细胞移植	造血干细胞移植相关MN的83%	IgG4	是
网连蛋白G1 (netrin G1) ^[18]	2022	分泌型糖蛋白	原发性MN	0.003%的MN病例	IgG4	是

注: PLA2R. 磷脂酶A2受体 (phospholipase A2 receptor); THSD7A. 1型血小板反应蛋白7A (thrombospondin type-1 domain 7A); NELL-1. 神经表皮生长因子样蛋白1 (neural epidermal growth factor-like 1); SEMA-3B. 信号素-3B (semaphoring-3B); PCDH7. 原钙黏蛋白-7 (protocadherin-7); HTRA1. 丝氨酸蛋白酶1 (high-temperature requirement factor A1); NCAM. 神经细胞黏附分子 (neural cell adhesion molecule); TGFBR3. 转化生长因子β受体3 (transforming growth factor beta receptor 3); FAT1. 原钙黏蛋白FAT1 (FAT atypical cadherin 1)。

表2 新型靶向药物MN治疗方案与临床效果汇总

Table 2. Summary of treatment regimens and clinical outcomes of novel targeted therapies for MN

药物名称	类型	作用靶点和结合方式	给药方案	临床研究	缓解率	不良反应	远期展望
RTX	抗CD20嵌合型单抗	靶点: B细胞表面CD20抗原; 结合方式: 通过CD20抗原, 诱导B细胞凋亡, 减少免疫原性, 主要通过ADCC介导B细胞清除, CDC效应较弱	375 mg · m ⁻² , iv, 每周1次, 共4周; 1 g, iv, d0, d14	MENTOR ^[9] 试验: 与环孢素比较, RTX表现出更好的疗效和安全性	24个月时完全或部分缓解率达60%	输液反应、感染、低免疫球蛋白血症	已成为治疗MN的标准疗法, 长期预后良好
奥法木单抗	抗CD20全人源单抗	靶点: B细胞表面CD20抗原; 结合方式: 通过CD20抗原, 诱导B细胞凋亡, 减少免疫原性, 主要通过ADCC介导B细胞清除, CDC效应较弱	尚无标准方案, 个案中使用300 mg, iv, 间隔2周, 共2次	个案报道 ^[21] 显示可能有效	数据有限	输液反应、感染风险	作为RTX的替代品, 需进一步研究
奥瑞珠单抗	抗CD20人源化单抗	靶点: B细胞表面CD20抗原; 结合方式: 通过CD20抗原, 诱导B细胞凋亡, 减少免疫原性, 主要通过ADCC介导B细胞清除, CDC效应较弱	尚无标准方案, 个案中为600 mg 一次性给予或分两次(300 mg, d0, d14), 然后是每6个月给药600 mg	个案报道 ^[21] 显示可能有效	数据有限	感染、输液相关反应	可能成为新的治疗选择, 需更多研究
奥妥珠单抗	抗CD20人源化单抗(糖基化修饰)	靶点: B细胞表面CD20抗原; 结合方式: 通过CD20抗原, 诱导B细胞凋亡, 减少免疫原性, 主要通过ADCC介导B细胞清除, 诱导直接细胞死亡, CDC效应较弱	1 000 mg, iv, 间隔2周, 共2次	NOBILITY ^[22] 试验: 与RTX比较, 显示出更高的缓解率	12个月时缓解率达65%	中性粒细胞减少、感染	有潜力成为新一代治疗药物
贝利尤单抗	抗BAFF单抗	靶点: 可溶性BAFF; 结合方式: 与循环中的BAFF结合, 阻断其与B细胞BAFF受体的相互作用, 降低B细胞存活和分化	10 mg · kg ⁻¹ , iv, 每2周1次, 3次后每4周1次	用于系统性红斑狼疮, MN中数据有限 ^[23]	数据有限	恶心、腹泻、发热	可能在自身免疫性MN中有作用
达雷妥尤单抗	抗CD38人源单抗	靶点: 浆细胞和活化T细胞表面CD38抗原; 结合方式: 结合CD38, 诱导ADCC、CDC和ADCP, 减少自身抗体产生	尚无标准方案, 个案中初始剂量为16 mg · kg ⁻¹ , 每周1次, 持续8周; 维持剂量为16 mg · kg ⁻¹ , 每2周或4周1次	主要用于多发性骨髓瘤, MN中主要个案报道 ^[24-25]	数据有限	感染、输液反应	需更多研究评估其在MN中的作用
伊莎妥昔单抗	抗CD38单抗	靶点: CD38抗原; 结合方式: 与CD38的特定表位结合, 诱导直接细胞凋亡、ADCC和CDC, 影响浆细胞功能	尚无标准方案, 个案中为初始治疗900 mg, 每周1次, 维持4周; 维持治疗为1 200 mg, 每2周1次	主要用于多发性骨髓瘤, 缺乏MN研究	数据有限	感染、输液反应	尚未在MN中研究
硼替佐米	蛋白酶体抑制剂	靶点: 26S蛋白酶的β5亚单位; 结合方式: 可逆性抑制蛋白酶的胰凝乳蛋白酶活性, 导致蛋白质降解受阻, 诱导浆细胞凋亡, 减少抗体产生	可逆iv, 每周2次, 连续2周, 休息10 d	小型研究 ^[26-27] 显示对RMN有效	部分患者出现蛋白尿减少	周围神经病变、胃肠道反应	对于RMN病例可能有效, 需大规模研究
艾库珠单抗	抗C5补体单抗	靶点: 补体蛋白C5; 结合方式: 与C5结合, 阻止其裂解为C5a和C5b, 抑制MAC形成, 减少补体介导的细胞损伤	尚无标准方案, 个案中3 mg · kg ⁻¹ , 每2周1次, 持续4周; 维持治疗3 mg · kg ⁻¹ , 每月1次	个案报道在补体介导的肾病中有效 ^[28]	数据有限	感染(特别是脑膜炎球菌感染)	需更多研究确定其作用

注: BAFF: B细胞活化因子(B cell activating factor); RTX: 利妥昔单抗(rituximab); ADCP: 抗体依赖的细胞吞噬作用(antibody dependent cellular phagocytosis); MAC: 膜攻击复合物(membrane attack complex)。

2.1 抗CD20单抗

CD20 是 B 细胞的标志分子，主要表达于 B 细胞的发育中期。抗 CD20 单抗可结合并杀死表达 CD20 的 B 细胞降低自身抗体水平，改善患者预后。利妥昔单抗 (rituximab, RTX) 是第一代人鼠嵌合型抗 CD20 单抗，通过 ADCC、CDC 和诱导 B 细胞凋亡以阻止自身抗体的产生并防止免疫复合物沉积，具有较高的靶向性和安全性^[29]。RTX 的疗效与个体差异、表位扩散、药代动力学差异、药物流失等相关^[30]。RTX 的给药剂量决定了早期的缓解率，对于抗 PLA2R 活性仅限于富含半胱氨酸区域的患者，仅需要低剂量 RTX，而对于存在表位扩散的患者则需要更高剂量的 RTX^[31]。较高的 RTX 累积剂量及更长的输注时间间隔可提升缓解率^[32]。RTX 安全性高，耐受性好，常见不良反应如低血压、皮疹和支气管喘息等，可通过中断输注或使用氢化可的松缓解。长期随访显示，RTX 在多种人群中安全性较好，未增加安全风险^[33-35]。奥法木单抗 (ofatumumab) 和奥瑞珠单抗 (ocrelizumab) 是第二代人源化抗 CD20 单抗，低免疫原性，能结合 CD20 抗原的不同或特定表位，具有增强的 CDC 和 ADCC 作用^[36]。对 RTX 过敏或耐药的患者选择二代、三代抗 CD20 单抗可能是有效的。研究^[20]显示，在奥法木单抗治疗 17 例 RTX 耐药或复发的 MN 患者中，7 例 RTX 不耐受者均达到完全或部分缓解，10 例耐药者中有 3 例缓解。奥瑞珠单抗也有类似的报道^[21]。第二代抗 CD20 单抗为 RTX 无效或过敏的患者提供了一种有效的替代方案，但其疗效和安全性仍需更大规模的研究证实。奥妥珠单抗 (obinutuzumab) 是经过人源化和糖基化修饰的第三代抗 CD20 单抗，具有增强的 ADCC 和诱导 B 细胞凋亡作用，但 CDC 活性相对较弱^[37]。研究^[38]表明，相比于 RTX，奥妥珠单抗治疗 MN 具有更高的缓解率和相当的安全性，治疗 RMN 的临床缓解率为 90%^[39]。奥妥珠单抗代表了抗 CD20 治疗 MN 的新方向，尤其适用于 RMN 患者。目前，更多临床研究正在进一步验证奥妥珠单抗的长期疗效和安全性。

2.2 抗B细胞活化因子单抗

贝利尤单抗 (belimumab) 是一种人源化 IgG1- κ 单抗，通过阻断 B 淋巴细胞刺激因子与 B 细胞活化因子 (B cell activating factor, BAFF) 受

体间的相互作用，抑制 B 细胞分化和自身抗体生成，已用于血清阳性的系统性红斑狼疮的治疗^[40]。约 25%~30% 的 MN 患者对 RTX 无效，需使用不同或互补的疗法消耗抗体。研究^[40]表明，贝利尤单抗联合标准方案治疗活动性狼疮性肾炎的疗效优于单用标准方案，鉴于其在系统性红斑狼疮中的疗效，以及 PLA2R 抗体在 MN 中的关键作用，推测贝利尤单抗对 MN 具有潜在疗效。另一项研究^[23]显示贝利尤单抗能够降低 RMN 患者 PLA2R 抗体水平和蛋白尿，但疗效延迟了 3~6 个月，可能与其独特的 B 细胞抑制机制有关。由于抑制机制不同，推测 RTX 与贝利尤单抗联合用药可能优于单药治疗。

2.3 抗CD38单抗

MN 患者体内抗体主要由浆细胞产生，抗体沉积在肾小球基底膜上，形成抗原-抗体复合物，触发免疫复合物沉积和补体激活，导致足细胞损伤，最终引发大量蛋白尿^[41]。CD38 抗原是一种糖蛋白，在浆细胞中高表达。达雷妥尤单抗 (daratumumab) 和伊沙妥昔单抗 (isatuximab) 可结合浆细胞表面的 CD38，通过 CDC、ADCC 和抗体依赖的细胞吞噬作用 (antibody dependent cellular phagocytosis, ADCP) 清除浆细胞，减少自身抗体生成，减轻肾损伤。两药作用机制相似，但因结合位点不同，伊沙妥昔单抗表现出更少的输液反应和更强的细胞杀伤能力^[42]。文献^[24]报道 1 例 RMN 患者使用达雷妥尤单抗 16 周实现完全缓解。另 1 例 RMN 患者接受达雷妥尤单抗治疗，抗体先下降又短期内升高，停用达雷妥尤单抗后又重新使用 RTX 7 个月，实现部分缓解^[25]。此案例提示抗 CD38 单抗可快速诱导 MN 的缓解，但疗效维持较短，可能与 B 细胞快速增殖有关，抗浆细胞和抗 B 细胞联合治疗或许更适合此类 RMN 患者。伊沙妥昔单抗具有更强的诱导浆细胞凋亡作用，治疗 MN 更具潜力^[43]。但目前抗 CD38 单抗治疗 MN 的研究主要是个案和小规模试验，其疗效和安全性尚需大规模长期研究予以验证。

2.4 蛋白酶体抑制剂

硼替佐米 (bortezomib) 是一种蛋白酶体抑制剂，通过抑制浆细胞功能和免疫反应，减少自身抗体生成及肾脏炎症，从而缓解免疫介导的肾小球损伤^[26]。病例报道^[26-27]显示对于他克莫司、RTX 等多种治疗耐药或无效的 MN 患者接受硼替

佐米联合地塞米松或单独硼替佐米治疗均能实现疾病缓解,且耐受性良好,表明硼替佐米在 MN 治疗中具有潜力,但其长期疗效、安全性及最优治疗方案(单用或联合)仍需进一步研究验证。

2.5 补体系统抑制剂

艾库珠单抗(eculizumab)是一种人源化单抗,通过抑制补体 C5 蛋白裂解,阻断补体级联反应的下游活性,以减轻补体介导的组织损伤,已在多种补体相关疾病中展现显著疗效^[28]。1 例 MN 患者因补体因子 I 的致病性突变在肾移植后出现血栓性微血管病(thrombotic microangiopathy, TMA),接受艾库珠单抗治疗后,TMA 得以控制,但 MN 复发,提示补体抑制疗法在 MN 治疗中的作用可能受限,补体激活并非 MN 复发的唯一机制^[28]。艾库珠单抗在 MN 治疗中的研究主要限于小样本病例报告,但其在补体活化明确的 MN 患者中具有潜在疗效,尤其适用于有明确补体活化证据的病例。

3 结语与展望

新型靶向药物的出现为 MN,特别是 RMN 提供了精准治疗的选择。抗 CD20 单抗通过清除 B 细胞,减少自身抗体水平,适用于大多数 MN 患者,部分耐药或复发的患者,需考虑二代或三代抗 CD20 单抗。对于抗 PLA2R 抗体持续阳性、B 细胞清除不完全的患者,可联合抗浆细胞药物,如抗 CD38 单抗或蛋白酶体抑制剂,以进一步降低抗体滴度,提高缓解率。此外,补体系统在 MN 发病机制中的作用正逐步被揭示,补体的抑制策略在特定 MN 亚型中的前景逐渐显现,其长期疗效、适应人群及优化治疗方案有待进一步研究。未来,结合患者抗体水平、免疫特征及疾病状态制定个体化治疗策略,将成为 MN 治疗的重要方向。

未来 MN 的治疗将更加精准,基于患者抗原类型、抗体滴度、补体激活情况和免疫特征制定个性化治疗策略,灵活选择单药或联合方案,如抗 B 细胞加抗浆细胞、抗 B 细胞加补体抑制剂等联合双靶治疗。此外,新型生物标志物的发现,将进一步优化 MN 的诊疗,提高治疗决策精准度。尽管新型靶向药物为 MN 治疗提供了新选择,但仍需更多大规模、前瞻性研究,进一步明确其疗效和安全性。随着 MN 发病机制研究的深入,新

型靶向治疗的优化、精准医学的应用,以及临床实践的进步,将共同推动 MN 诊疗进入新的时代。

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 Zhang N, Jiang H, Dai H, et al. Efficacy and safety of Mahuang Fuzi and Shenzhuo decoction for treatment of primary membranous nephropathy: a multicenter prospective trial[J]. *Ren Fail*, 2023, 46(1): 2320834. DOI: 10.1080/0886022X.2024.2320834.
- 2 Zhang X, Dou J, Gao G, et al. Comparison of tacrolimus with or without prednisone therapy in primary membranous nephropathy: a retrospective clinical study[J]. *Sci Rep*, 2023, 14(1): 14214. DOI: 10.1038/s41598-024-64661-w.
- 3 郭珊珊, 郭莉, 李建东, 等. 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[J]. *药物流行病学杂志*, 2025, 34(2): 175-181. [Guo SS, Guo L, Li JD, et al. Cost-effectiveness analysis of low-dose glucocorticoids combined with tacrolimus or cyclophosphamide in the treatment of adult idiopathic membranous nephropathy[J]. *Chinese Journal of Pharmacoepidemiology*, 2025, 34(2): 175-181.] DOI: 10.12173/j.issn.1004-5511.202402005.
- 4 Beck LH, Bonegio RG, Lambeau G, et al. M-type phospholipase A2 receptor as target antigen in idiopathic membranous nephropathy[J]. *N Engl J Med*, 2009, 361(1): 11-21. DOI: 10.1056/NEJMoa0810457.
- 5 刘海霞, 褚夫宝, 安玲, 等. 利妥昔单抗治疗磷脂酶 A2 受体相关膜性肾病患者的临床研究[J]. *中国临床药理学杂志*, 2024, 40(15): 2165-2169. [Liu HX, Chu FB, An L, et al. Clinical study on rituximab treatment for patients with phospholipase A2 receptor-associated membranous nephropathy[J]. *Chinese Journal of Clinical Pharmacology*, 2024, 40(15): 2165-2169.] DOI: 10.13699/j.cnki.1001-6821.2024.15.003.
- 6 北京大学医学部肾脏病学系专家组. 利妥昔单抗在膜性肾病中应用的专家共识[J]. *中华内科杂志*, 2022, 61(3): 282-290. [Beijing University Medical School Department of Nephrology Expert Group. Expert consensus on the application of rituximab in membranous nephropathy[J]. *Chinese Journal of Internal Medicine*, 2022, 61(3): 282-290.] DOI: 10.3760/cma.j.cn112138-20210927-00660.
- 7 Li J, Zhang J, Wang X, et al. Lectin complement pathway activation is associated with massive proteinuria in PLA2R-positive membranous nephropathy: a retrospective study[J]. *Int J Gen Med*, 2023, 16: 1879-1889. DOI: 10.2147/IJGM.S407073.
- 8 Juarez A, Galindo L, Ragunathan A, et al. Thrombospondin type 1 domain-containing 7A (THSD7A)-associated membranous nephropathy leading to metastatic neuroendocrine carcinoma[J]. *Cureus*, 2023, 15(2): e35277. DOI: 10.7759/cureus.35277.
- 9 Iwakura T, Ema C, Sato T, et al. Primary membranous nephropathy with enhanced staining of exostosin 1/exostosin 2 in the glomeruli:

- a report of 2 cases[J]. *Kidney Med*, 2021, 3(4): 669–673. DOI: [10.1016/j.xkme.2021.03.013](https://doi.org/10.1016/j.xkme.2021.03.013).
- 10 Caz TN, Hassen SI, Dvanajscak Z, et al. NELL1 is a target antigen in malignancy-associated membranous nephropathy[J]. *Kidney Int*, 2021, 99(4): 967–976. DOI: [10.1016/j.kint.2020.07.039](https://doi.org/10.1016/j.kint.2020.07.039).
 - 11 Sethi S, Debiec H, Madden B, et al. Semaphorin 3B-associated membranous nephropathy is a distinct type of disease predominantly present in pediatric patients[J]. *Kidney Int*, 2020, 98(5): 1253–1264. DOI: [10.1016/j.kint.2020.05.030](https://doi.org/10.1016/j.kint.2020.05.030).
 - 12 Santoro D, Debiec H, Longhitano E, et al. Contactin 1, a potential new antigen target in membranous nephropathy: a case report[J]. *Am J Kidney Dis*, 2022, 80(2): 289–294. DOI: [10.1053/j.ajkd.2021.08.025](https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2021.08.025).
 - 13 Sethi S, Madden B, Debiec H, et al. Protocadherin 7-associated membranous nephropathy[J]. *J Am Soc Nephrol*, 2021, 32(5): 1249–1261. DOI: [10.1681/ASN.2020081165](https://doi.org/10.1681/ASN.2020081165).
 - 14 Al-Rabadi LF, Caza T, Trivin-Avillach C, et al. Serine protease HTRA1 as a novel target antigen in primary membranous nephropathy[J]. *J Am Soc Nephrol*, 2021, 32(7): 1666–1681. DOI: [10.1681/ASN.2020101395](https://doi.org/10.1681/ASN.2020101395).
 - 15 Caza TN, Hassen SI, Kuperman M, et al. Neural cell adhesion molecule 1 is a novel autoantigen in membranous lupus nephritis[J]. *Kidney Int*, 2021, 100(1): 171–181. DOI: [10.1016/j.kint.2020.09.016](https://doi.org/10.1016/j.kint.2020.09.016).
 - 16 Caza TN, Hassen SI, Kenan DJ, et al. Transforming growth factor beta receptor 3 (TGFBR3)-associated membranous nephropathy[J]. *Kidney* 360, 2021, 2(8): 1275–1286. DOI: [10.34067/KID.0001492021](https://doi.org/10.34067/KID.0001492021).
 - 17 Sethi S, Madden B, Casal Moura M, et al. Hematopoietic stem cell transplant-membranous nephropathy is associated with protocadherin FAT1[J]. *J Am Soc Nephrol*, 2022, 33(5): 1033–1044. DOI: [10.1681/ASN.2021111488](https://doi.org/10.1681/ASN.2021111488).
 - 18 Reinhard L, Machalitz M, Wiech T, et al. Netrin G1 is a novel target antigen in primary membranous nephropathy[J]. *J Am Soc Nephrol*, 2022, 33(10): 1823–1831. DOI: [10.1681/ASN.2022050608](https://doi.org/10.1681/ASN.2022050608).
 - 19 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. DOI: [10.1056/NEJMoa1814427](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1814427).
 - 20 Podestà MA, Trillini M, Portalupi V, et al. Ofatumumab in rituximab-resistant and rituximab-intolerant patients with primary membranous nephropathy: a case series[J]. *Am J Kidney Dis*, 2023, 83(3): 340–349, e1. DOI: [10.1053/j.ajkd.2023.08.010](https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2023.08.010).
 - 21 Schmidt T, Schulze M, Harendza S, et al. Successful treatment of PLA2R1-antibody positive membranous nephropathy with ocrelizumab[J]. *J Nephrol*, 2021, 34(2): 603–606. DOI: [10.1007/s40620-020-00874-2](https://doi.org/10.1007/s40620-020-00874-2).
 - 22 Rovin BH, Furie RA, Ross Terres JA, et al. Kidney outcomes and preservation of kidney function with obinutuzumab in patients with lupus nephritis: a post hoc analysis of the NOBILITY trial[J]. *Arthritis Rheumato*, 2023, 76(2): 247–254. DOI: [10.1002/art.42734](https://doi.org/10.1002/art.42734).
 - 23 Barrett C, Willcocks LC, Jones RB, et al. Effect of belimumab on proteinuria and anti-phospholipase A2 receptor autoantibody in primary membranous nephropathy[J]. *Nephrol Dial Transpl*, 2020, 35(4): 599–606. DOI: [10.1093/ndt/gfz086](https://doi.org/10.1093/ndt/gfz086).
 - 24 Benoit SW, Khandelwal P, Grimley MS. A case of treatment-resistant membranous nephropathy associated with graft versus host disease successfully treated with daratumumab[J]. *Pediatr Transplant*, 2022, 26(4): e14263. DOI: [10.1111/ptr.14263](https://doi.org/10.1111/ptr.14263).
 - 25 Vink CH, van Cranenbroek B, van der Heijden JW, et al. Daratumumab for multidrug-resistant phospholipase-A2 receptor-related membranous nephropathy[J]. *Kidney Int*, 2022, 101(3): 646–647. DOI: [10.1016/j.kint.2021.12.019](https://doi.org/10.1016/j.kint.2021.12.019).
 - 26 Salhi S, Ribes D, Colombat M, et al. Bortezomib plus dexamethasone for rituximab-resistant PLA2R⁺ membranous nephropathy[J]. *Kidney Int*, 2021, 100(3): 708–709. DOI: [10.1016/j.kint.2021.04.011](https://doi.org/10.1016/j.kint.2021.04.011).
 - 27 Geara AS, Bhoj V, Hogan JJ. Bortezomib treatment for refractory PLA2R-positive membranous nephropathy[J]. *Glomerular Dis*, 2021, 1(1): 40–43. DOI: [10.1159/000515087](https://doi.org/10.1159/000515087).
 - 28 Saleem M, Shaikh S, Hu Z, et al. Post-transplant thrombotic microangiopathy due to a pathogenic mutation in complement factor I in a patient with membranous nephropathy: case report and review of literature[J]. *Front Immunol*, 2022, 13: 909503. DOI: [10.3389/fimmu.2022.909503](https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.909503).
 - 29 Wang S, Deng Z, Wang Y, et al. Monthly mini-dose rituximab for primary anti-PLA2R-positive membranous nephropathy: a personalized approach[J]. *BMC Nephrol*, 2023, 24(1): 146. DOI: [10.1186/s12882-023-03206-1](https://doi.org/10.1186/s12882-023-03206-1).
 - 30 Seitz-Polski B, Debiec H, Rousseau A, et al. Phospholipase A2 receptor I epitope spreading at baseline predicts reduced likelihood of remission of membranous nephropathy[J]. *J Am Soc Nephrol*, 2018, 29(2): 401–408. DOI: [10.1681/ASN.2017070734](https://doi.org/10.1681/ASN.2017070734).
 - 31 Seitz-Polski B, Dolla G, Payré C, et al. Epitope spreading of autoantibody response to PLA2R associates with poor prognosis in membranous nephropathy[J]. *J Am Soc Nephrol*, 2016, 27(5): 1517–1533. DOI: [10.1681/ASN.2014111061](https://doi.org/10.1681/ASN.2014111061).
 - 32 Seitz-Polski B, Dahan K, Debiec H, et al. High-dose rituximab and early remission in PLA2R1-related membranous nephropathy[J]. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2019, 14(8): 1173–1182. DOI: [10.2215/CJN.11791018](https://doi.org/10.2215/CJN.11791018).
 - 33 Hayes MTG, Adam RJ, McCombe PA, et al. Long-term efficacy and safety of rituximab in the treatment of neuromyelitis Optica Spectrum disorder[J]. *Mult Scler J Exp Transl Clin*, 2023, 10(2): 20552173241257876. DOI: [10.1177/20552173241257876](https://doi.org/10.1177/20552173241257876).
 - 34 Delamain MT, Cardoso ACF, Pericole FV, et al. Long-term safety and effectiveness of rituximab biosimilar RTX83: a retrospective extension study in Brazilian patients with diffuse large B-cell lymphoma[J]. *Oncol Ther*, 2023, 12(3): 585–598. DOI: [10.1007/s40487-024-00282-7](https://doi.org/10.1007/s40487-024-00282-7).
 - 35 Choi N, Min J, Kim JH, et al. Efficacy and safety of long-term repeated use of rituximab in pediatric patients with nephrotic syndrome[J]. *Pediatr Nephrol*, 2023, 39(3): 771–780. DOI:

- 10.1007/s00467-023-06124-4.
- 36 Cotchett KR, Dittel BN, Obeidat AZ. Comparison of the efficacy and safety of anti-CD20 B cells depleting drugs in multiple sclerosis[J]. *Mult Scler Relat Disord*, 2021, 49: 102787. DOI: [10.1016/j.msard.2021.102787](https://doi.org/10.1016/j.msard.2021.102787).
- 37 Hao J, Wang J, Zhou P, et al. Obinutuzumab in untreated primary membranous nephropathy: an observational case series[J]. *Nephrology*, 2023, 29(11): 709-716. DOI: [10.1111/nep.14331](https://doi.org/10.1111/nep.14331).
- 38 Hu X, Zhang M, Xu J, et al. Comparison of obinutuzumab and rituximab for treating primary membranous nephropathy[J]. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2023, 19(12): 1594-1602. DOI: [10.2215/CJN.0000000000000555](https://doi.org/10.2215/CJN.0000000000000555).
- 39 Xu M, Wang Y, Wu M, et al. Obinutuzumab versus rituximab for the treatment of refractory primary membranous nephropathy[J]. *Nephrol Dial Transpl*, 2024, 14: gfae230. DOI: [10.1093/ndt/gfae230](https://doi.org/10.1093/ndt/gfae230).
- 40 Furie R, Rovin BH, Houssiau F, et al. Two-year, randomized, controlled trial of belimumab in lupus nephritis[J]. *N Engl J Med*, 2020, 383(12): 1117-1128. DOI: [10.1056/NEJMoa2001180](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2001180).
- 41 Salhi S, Ribes D, Fortenfant F, et al. Plasma cell-directed therapy for rituximab-refractory PLA2R⁺ membranous nephropathy[J]. *Nephrol Dial Transpl*, 2023, 38(12): 2851-2853. DOI: [10.1093/ndt/gfad135](https://doi.org/10.1093/ndt/gfad135).
- 42 Zhu C, Song Z, Wang A, et al. Isatuximab acts through Fc-dependent, independent, and direct pathways to kill multiple myeloma cells[J]. *Front Immunol*, 2020, 11: 1771. DOI: [10.3389/fimmu.2020.01771](https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.01771).
- 43 De Wilde S, Plawny L, Berchem G. Real-world experience with isatuximab in the treatment of relapsed-refractory multiple myeloma: a case series from the Grand Duchy of Luxembourg[J]. *Hematology*, 2023, 28(1): 2182098. DOI: [10.1080/16078454.2023.2182098](https://doi.org/10.1080/16078454.2023.2182098).

收稿日期: 2024 年 12 月 18 日 修回日期: 2025 年 03 月 20 日
本文编辑: 洗静怡 杨燕