

DOI: 10.16781/j.CN31-2187/R.20240763

· 论 著 ·

奥妥珠单抗治疗难治性原发性膜性肾病的单中心临床观察

董 睿^{1△}, 郭孟男^{2,3△}, 孙 婧¹, 李双喜¹, 边 琪¹, 许 静^{1*}

1. 海军军医大学 (第二军医大学) 第一附属医院肾内科, 上海 200433

2. 中国人民解放军 92815 部队医院, 宁波 315700

3. 海军军医大学 (第二军医大学) 第一附属医院全科医学科, 上海 200433

[摘要] **目的** 评估奥妥珠单抗 (OBZ) 治疗难治性原发性膜性肾病 (pMN) 的有效性及其安全性。**方法** 回顾性分析 2022 年 1 月至 2024 年 9 月在海军军医大学第一附属医院肾内科接受 OBZ 治疗的 15 例难治性 pMN 患者的临床资料, 包括患者基本信息、相关实验室指标、临床及免疫学结局、不良事件的发生情况等。**结果** 15 例难治性 pMN 患者中, 14 例 (93.3%) 为磷脂酶 A2 受体 (PLA2R) 相关膜性肾病 (10 例肾组织 PLA2R 阳性, 4 例肾组织 PLA2R 检测结果未记录但血清 PLA2R 抗体阳性)。15 例患者在随访期间均达到临床缓解, 其中 4 例 (26.7%) 达到完全缓解, 11 例 (73.3%) 达到部分缓解。在 12 例血清 PLA2R 抗体阳性患者中, 11 例 OBZ 治疗前血清 PLA2R 抗体持续阳性, 其中 9 例 (81.8%) 在 OBZ 治疗后转阴。15 例患者既往均接受过免疫抑制治疗, 均属于难治性 pMN, 其中 7 例 (46.7%) 接受过环磷酰胺联合糖皮质激素治疗, 2 例 (13.3%) 接受过钙调磷酸酶抑制剂联合糖皮质激素治疗, 11 例 (73.3%) 接受过利妥昔单抗治疗。治疗过程中共观察到 2 例 (13.3%) 不良事件, 1 例患者出现一过性肝功能不全, 停用阿托伐他汀后, 转氨酶恢复正常; 1 例患者在 2 次 OBZ 用药间隔期结核感染 T 细胞斑点试验转阳, 经异烟肼联合利福平治疗后, 顺利完成后续 OBZ 治疗并达到临床缓解。**结论** OBZ 治疗难治性 pMN 具有良好的临床疗效, 且不良事件发生率较低。

[关键词] 奥妥珠单抗; 磷脂酶 A2 受体; 膜性肾病; 利妥昔单抗; 环磷酰胺**[引用本文]** 董睿, 郭孟男, 孙婧, 等. 奥妥珠单抗治疗难治性原发性膜性肾病的单中心临床观察 [J]. 海军军医大学学报, 2025, 46 (8): 1042-1048. DOI: 10.16781/j.CN31-2187/R.20240763.

Obinutuzumab in treating refractory primary membranous nephropathy: a single-center study

DONG Rui^{1△}, GUO Mengnan^{2,3△}, SUN Jing¹, LI Shuangxi¹, BIAN Qi¹, XU Jing^{1*}

1. Department of Nephrology, The First Affiliated Hospital of Naval Medical University (Second Military Medical University), Shanghai 200433, China

2. No. 92815 Troop Hospital of PLA, Ningbo 315700, Zhejiang, China

3. Department of General Practice, The First Affiliated Hospital of Naval Medical University (Second Military Medical University), Shanghai 200433, China

[Abstract] **Objective** To evaluate the efficacy and safety of obinutuzumab (OBZ) in the treatment of refractory primary membranous nephropathy (pMN). **Methods** The clinical data of 15 patients with refractory pMN who received OBZ treatment in Department of Nephrology of The First Affiliated Hospital of Naval Medical University between Jan. 2022 and Sep. 2024 were retrospectively analyzed, and they included basic information, relevant laboratory indexes, clinical and immunological outcomes, and adverse events. **Results** Among the 15 patients with refractory pMN, 14 (93.3%) were phospholipase A2 receptor (PLA2R)-associated membranous nephropathy (10 cases with positive PLA2R by renal biopsy and 4 cases with no recorded PLA2R results by renal biopsy but with positive serum PLA2R antibodies). During the follow-up period, all 15 patients achieved clinical remission, with 4 (26.7%) patients achieving complete remission and 11 (73.3%) patients achieving partial remission. Of the 12 patients with positive serum PLA2R antibodies, 11 patients had continuously positive serum PLA2R antibodies before OBZ treatment, and 9 (81.8%) patients achieved immunological remission after OBZ

[收稿日期] 2024-11-12 **[接受日期]** 2025-05-19**[基金项目]** 海军军医大学第一附属医院医学基础研究面上培育项目 (2021JCMS01). Supported by General Cultivation Project for Medical Basic Research of The First Affiliated Hospital of Naval Medical University (2021JCMS01).**[作者简介]** 董 睿, 副主任医师. E-mail: drdongr@163.com; 郭孟男, 住院医师. E-mail: 1453849780@qq.com[△]共同第一作者 (Co-first authors).

*通信作者 (Corresponding author). E-mail: xuj1010@126.com

treatment. All the 15 patients had previously received immunosuppressive therapy, and all of them were classified as refractory pMN, with 7 (46.7%) patients having been treated with cyclophosphamide combined with corticosteroids, 2 (13.3%) patients having been treated with calcineurin inhibitor combined with corticosteroids, 11 (73.3%) patients having received rituximab. During the treatment, 2 (13.3%) cases of adverse events were observed: 1 patient experienced transient liver dysfunction, and the transaminase returned to normal after discontinuing atorvastatin; another patient developed a positive T-cell spot test for *Tuberculosis* infection during the intertreatment interval and successfully completed the subsequent OBZ treatment and achieved clinical remission after treatment with isoniazid and rifampicin. **Conclusion** OBZ demonstrates favorable clinical efficacy in the treatment of refractory pMN, with a low incidence of adverse events.

[**Key words**] obinutuzumab; phospholipase A2 receptor; membranous nephropathy; rituximab; cyclophosphamide

[**Citation**] DONG R, GUO M, SUN J, et al. Obinutuzumab in treating refractory primary membranous nephropathy: a single-center study[J]. Acad J Naval Med Univ, 2025, 46(8): 1042-1048. DOI: 10.16781/j.CN31-2187/R.20240763.

膜性肾病 (membranous nephropathy, MN) 是成人肾病综合征 (nephrotic syndrome, NS) 最常见的病理类型之一^[1]。虽然部分患者可能会自发缓解, 但仍有 50% 以上的患者 15 年内进展至终末期肾病。原发性膜性肾病 (primary membranous nephropathy, pMN) 约占所有 MN 的 75%^[2]。pMN 是以肾小球毛细血管襻上皮侧大量免疫复合物沉积为特点的免疫复合物相关肾小球疾病, 这些免疫复合物主要由内源性足细胞表面抗原和循环抗体组成, 沉积于足细胞和肾小球基底膜之间^[3]。2009 年首次报道了 pMN 的自身抗原——磷脂酶 A2 受体 (phospholipase A2 receptor, PLA2R), 大约 70% 的 MN 为 PLA2R 相关 MN, 且 PLA2R 抗体水平与 pMN 的病情严重程度、自发缓解率和临床预后等密切相关^[4]。根据改善全球肾脏病预后组织 (Kidney Disease: Improving Global Outcomes, KDIGO) 指南推荐, 对于 PLA2R 抗体阳性的 NS 患者, 在排除继发性 MN 可能后, 可不经肾活检诊断为 pMN^[5]。目前, PLA2R 抗体诊断 pMN 的特异度可达 99%, 已成为临床上一种高效、可靠且无创的 pMN 诊断方法。

MN 的自身免疫性质提示了免疫抑制治疗的有效性。B 细胞在免疫反应中分泌自身抗体是引起组织损伤的关键因素, 对 B 细胞在 MN 发病机制中作用的认识推动了针对 B 细胞治疗 MN 策略的发展^[6]。利妥昔单抗 (rituximab, RTX) 是一种针对 B 细胞表面 CD20 分子的鼠/人 IgG1 κ 嵌合单克隆抗体, 已有研究证实 RTX 在 60%~80% 的 pMN 病例治疗中有效, 但仍有 20%~40% 的 pMN 患者需要寻求其他治疗方法^[7-8]。

奥妥珠单抗 (obinutuzumab, OBZ) 是一种人

源化的 II 型 CD20 抗体, 通过直接导致细胞死亡和抗体介导的细胞毒性 2 种方式诱导 B 细胞凋亡^[9-10]。本研究旨在探讨 OBZ 治疗 MN 尤其是难治性 PLA2R 相关 pMN 的有效性及安全性。

1 资料和方法

1.1 研究对象 回顾性纳入 2022 年 1 月至 2024 年 9 月在海军军医大学第一附属医院肾内科接受 OBZ 治疗的难治性 pMN 患者共 15 例。15 例患者中, 14 例接受过肾活检, 其中 10 例有肾组织 PLA2R 检测结果记录, 均为阳性 (100%)。9 例有免疫荧光检测结果, 其中 IgG 阳性 9 例 (IgG 均+++), IgG1 阴性 9 例, IgG4 阳性 9 例 (+, 1 例; ++, 4 例; +++, 3 例; +++++, 1 例)。

研究对象纳入标准: (1) OBZ 治疗时年龄 $\geq$ 18 岁 (含临界值), 性别不限; (2) 经肾脏活检病理诊断为 pMN, 或未经活检的 NS 患者在排除继发性疾病可能且血清 PLA2R 抗体阳性诊断为 pMN; (3) 难治性 MN, 即经过足够剂量与持续时间的一线免疫抑制治疗后 PLA2R 抗体持续高水平或无变化, 或随访时间超过 6 个月血清白蛋白水平低、仍表现为持续性 NS^[5]。排除标准: (1) 继发性 MN 或合并经病理活检确诊的其他肾脏疾病; (2) 存在或怀疑无法控制的或需要治疗的感染; (3) 合并 1 型或 2 型糖尿病; (4) 处于终末期肾功能衰竭; (5) 首次诊断为 MN 且未接受过其他治疗的初治患者; (6) 研究者认为不适合纳入本研究的患者。

1.2 治疗方法 OBZ 一次用药剂量为 1 g, 分为 100 mg、400 mg、500 mg 于 3 个阶段静脉滴注, 以降低发生首剂效应的可能性。输注 OBZ 前, 静

脉注射甲泼尼龙琥珀酸钠 80 mg,联合肌内注射异丙嗪 25 mg,以预防不良反应的发生。给药次数由临床医师依据 KDIGO 指南推荐^[5]并结合患者病情特点决定。首次与第2次给药间隔通常为 14 d,第3次用药时间根据患者B细胞水平进行个体化调整。

1.3 评估指标 从电子病历系统中收集患者的基本资料(性别、年龄、病程、BMI、既往接受过的治疗方案)、OBZ用药剂量、相关实验室指标(24 h尿蛋白定量、尿蛋白/肌酐比值、血清白蛋白、血肌酐、CD19⁺ B细胞计数、血清 PLA2R 抗体滴度、尿 α 1-微球蛋白、尿 β 2-微球蛋白等)、不良事件发生情况等。

1.4 预后评定 随访时间点为初次给药后 1、3、6、12 个月及之后的最后一次复查。主要结局指标为患者临床与免疫学缓解率。依据 KDIGO 指南^[5],临床缓解包括部分缓解与完全缓解。部分缓解定义为 0.3 g/d $\leq$ 24 h 尿蛋白定量 $<$ 3.5 g/d,或 0.3 g/g $\leq$ 尿蛋白/肌酐比值 $<$ 3.5 g/g,且相较于基线水平下降幅度 $>$ 50%;完全缓解定义为 24 h 尿蛋白定量 $<$ 0.3 g/d 或尿蛋白/肌酐比值 $<$ 0.3 g/g;未达到上述标准视为未缓解。

免疫学结果仅在 PLA2R 相关 MN(血清 PLA2R 抗体阳性)病例中进行评估。免疫学缓解定义为血清 PLA2R 抗体转阴(ELISA: PLA2R 抗体滴度 $<$ 14 RU/mL^[11];间接免疫荧光法: PLA2R 抗体滴度 $<$ 2 RU/mL)。

次要结局指标包括 24 h 尿蛋白定量、血清 PLA2R 抗体滴度、血清白蛋白、血肌酐、CD19⁺ B细胞计数、尿 α 1-微球蛋白、尿 β 2-微球蛋白的变化趋势,以及不良事件的发生情况等。

1.5 统计学处理 使用 SPSS 25 软件和 GraphPad Prism 8.0.0 软件进行数据分析。计数资料以例数和百分数表示,符合正态分布的计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,非正态分布的计量资料以 $M(Q_1, Q_3)$ 表示。临床与免疫学缓解率通过 Kaplan-Meier 生存曲线描述,配对样本的组间比较使用 Wilcoxon 符号秩检验。检验水准(α)为 0.05,所有检验均为双尾检验。

2 结果

2.1 基线资料分析 15 例患者中,男 10 例,女 5 例,男女比为 2 : 1; 14 例(93.3%)经肾活检确

诊为 pMN; 1 例未行肾活检,但排除继发因素可能且血清 PLA2R 抗体阳性,确诊为 pMN。14 例肾活检患者中, MN I 期 1 例(7.1%), I / II 期 1 例(7.1%), II 期 8 例(57.1%), II / III 期 2 例(14.3%),未记录分期 2 例(14.3%)。患者发病年龄为 52 (37, 62) 岁,接受 OBZ 治疗时年龄为 58 (50, 66) 岁、病程为 51 (29, 168) 个月。15 例患者既往均接受过免疫抑制治疗,属于难治性 MN。其中 7 例(46.7%)接受过环磷酰胺联合糖皮质激素治疗, 2 例(13.3%)接受过钙调磷酸酶抑制剂联合糖皮质激素治疗, 11 例(73.3%)接受过 RTX 治疗。14 例(93.3%)为 PLA2R 相关 MN, 其中 10 例肾组织 PLA2R 阳性(+ , 1 例; ++ , 6 例; +++ , 3 例); 4 例无肾组织 PLA2R 检测结果记录,但血清 PLA2R 抗体阳性。

7 例(46.7%)患者接受总剂量 1 g 的 OBZ 治疗。6 例(40.0%)患者接受总剂量 2 g 的 OBZ 治疗,其中 5 例 2 次治疗间隔为 14 d, 1 例间隔为 4 个月。另有 2 例(13.3%)患者均在第 1 次 OBZ 治疗后 14 d 接受第 2 次治疗,分别在第 5 个月、第 14 个月接受第 3 次 OBZ 治疗, OBZ 总剂量均为 3 g。

15 例患者在接受 OBZ 治疗前, BMI 为 23 (21, 25) kg/m², 24 h 尿蛋白定量为 5.6 (2.9, 9.2) g/d, 血清白蛋白为 24.0 (20.0, 32.0) g/L, 血肌酐为 82.0 (70.0, 100.0) μ mol/L, CD19⁺ B 细胞计数为 29.6 (11.9, 176.9) / μ L, 尿 α 1-微球蛋白为 11.5 (8.2, 34.1) mg/L, 尿 β 2-微球蛋白为 0.4 (0.2, 0.9) mg/L; 整个病程中血清 PLA2R 抗体滴度峰值为 112.5 (66.4, 242.7) RU/mL。

2.2 治疗有效性分析

2.2.1 主要结局指标 在随访期间内, 15 例(100%)患者均达到临床缓解标准, 其中 4 例(26.7%)患者达到完全缓解, 11 例(73.3%)达到部分缓解。在既往接受过 RTX 治疗的 11 例患者中, 2 例(18.2%)患者达到完全缓解, 9 例(81.1%)患者达到部分缓解。12 例血清 PLA2R 抗体阳性患者中, 1 例因既往治疗血清 PLA2R 抗体转阴, 余 11 例在接受 OBZ 治疗前血清 PLA2R 抗体检测阳性, 其中 2 例患者未定期监测血清 PLA2R 抗体滴度, 另 9 例(81.8%)患者在随访期间达到免疫学缓解标准。见图 1、表 1。

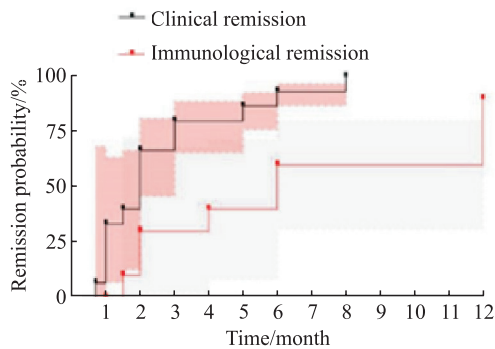


图 1 难治性 pMN 患者经奥妥珠单抗治疗后的临床与免疫学结局

Fig 1 Clinical and immunological outcomes of refractory pMN patients after obinutuzumab treatment
Probability of achieving clinical remission (partial or complete remission) in total cohort ($n=15$) and immunological remission in phospholipase A2 receptor-associated subgroups ($n=11$) following obinutuzumab therapy. pMN: Primary membranous nephropathy.

2.2.2 次要结局指标 与OBZ治疗前相比,最后一次随访时24 h尿蛋白定量由5.6 (2.9, 9.2) g/d下降至0.6 (0.3, 2.5) g/d ($P=0.001$), 血清PLA2R抗体滴度由112.5 (66.4, 242.7) RU/mL下降至2.0 (2.0, 3.5) RU/mL ($P=0.008$, 间接免疫荧光法阴性结果取2.0 RU/mL), 血清白蛋白由24.0 (20.0, 32.0) g/L增加至42.0 (33.0, 44.0) g/L ($P=0.001$), 尿 α 1-微球蛋白、 β 2-微球蛋白分别由11.5 (8.2, 34.1) mg/L、0.4 (0.2, 0.9) mg/L下降至9.5 (2.4, 24.4) mg/L、0.2 (0.1, 0.4) mg/L ($P=0.047$ 、0.028), 血肌酐、CD19⁺ B细胞计数与治疗前相比差异均无统计学意义[83.0 (70.5, 91.0) μ mol/L vs 82.0 (70.0, 100.0) μ mol/L, $P=0.131$; 9.0 (1.0, 61.9) / μ L vs 29.6 (11.9, 176.9) / μ L, $P=0.196$]。见表1。

表 1 15 例难治性 pMN 患者奥妥珠单抗治疗前后的结局指标变化

Tab 1 Changes of outcome indexes of 15 refractory pMN patients before and after obinutuzumab treatment									
Case No.	PLA2R-associated ^a	24h-UP/(g·d ⁻¹)		Salb/(g·L ⁻¹)		Serum anti-PLA2R titer/(RU·mL ⁻¹)		Clinical remission	Immunological remission
		Initial ^b	Final ^c	Initial ^b	Final ^c	Initial ^d	Final ^e		
1	Yes	10.76	2.44	20.0	24.0	36.4	<5	Yes	Yes
2	Yes	2.18	0.11	32.0	46.0	Negative	Negative	Yes	Negative
3	Yes	3.24	0.32	27.0	45.0	141.4	<2	Yes	Yes
4	Yes	8.86	0.70	20.0	43.0	158.1	<2	Yes	Yes
5	Yes	10.75	Unknown ^c	24.0	33.0	67.6	<2	Yes ^f	Yes
6	Yes	0.76	0.24	39.0	44.0	76.8	Negative ^g	Yes	Negative ^g
7	Yes	9.17	3.46	21.0	42.0	246.7	<5	Yes	Yes
8	Yes	4.01	0.45	25.0	42.5	513.5	0.68	Yes	Yes
9	Yes	6.60	2.65	19.0	28.0	230.7	Unknown ^c	Yes	Unknown ^c
10	Yes	5.55	0.12	27.0	44.0	66.0	Unknown ^c	Yes	Unknown ^c
11	Yes	1.56	0.50	38.0	42.0	Negative	Negative	Yes	Negative
12	Yes	7.72	1.18	21.0	39.0	83.6	<2	Yes	Yes
13	Yes	12.34	1.46	20.0	38.0	330.2	<2	Yes	Yes
14	Yes	4.77	2.50	20.0	31.3	21.2	<2	Yes	Yes
15	No	2.85	0.27	36.0	47.0	Negative	Negative	Yes	Negative
$M(Q_1, Q_3)$		5.6	0.6	24.0	42.0	112.5	2.0		
		(2.9, 9.2)	(0.3, 2.5)	(20.0, 32.0)	(33.0, 44.0)	(66.4, 242.7)	(2.0, 3.5)		
P value		0.001		0.001		0.008			

^a: Positive PLA2R by renal biopsy, or negative PLA2R by renal biopsy but positive serum PLA2R antibody; ^b: The level of laboratory indicators before treatment with obinutuzumab; ^c: The level of laboratory indicators at the last follow-up; ^d: The peak value of serum PLA2R antibody titers during the course of pMN; ^e: 24h-UP or serum PLA2R antibody titers were not detected during follow-up; ^f: The urine protein-to-creatinine ratio was 0.9 g/g, compared with 6.4 g/g before obinutuzumab treatment, meeting the criteria for clinical remission; ^g: Serum PLA2R antibody turned negative before obinutuzumab treatment. pMN: Primary membranous nephropathy; PLA2R: Phospholipase A2 receptor; 24h-UP: 24 h urinary protein; Salb: Serum albumin.

以接受OBZ治疗前的结果作为基线水平,24 h尿蛋白定量、血清白蛋白、血清PLA2R抗体滴度变化趋势如图2。24 h尿蛋白定量在初次给药后1、3、6、12个月时分别下降至2.7 (1.3, 6.8)、1.9

(0.5, 2.9)、1.6 (0.3, 4.1)、0.5 (0.1, 1.2) g/d,与基线水平相比差异均有统计学意义 ($P=0.039$ 、0.002、0.001、0.018)。

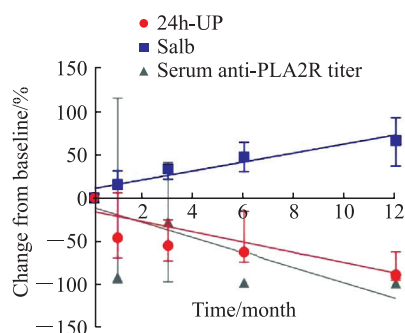


图2 难治性 pMN 患者奥妥珠单抗治疗后 12 个月内的实验室指标变化趋势

Fig 2 Trends in laboratory indexes of refractory pMN patients within 12 months after obinutuzumab treatment

After obinutuzumab treatment, the 24h-UP was significantly decreased in 14 patients, the Salb level was significantly increased in 15 patients, and the serum PLA2R antibody titer was significantly decreased in 9 patients with serologically antibody-positive and antibody titers monitored during follow-up. The data were presented as M (IQR). pMN: Primary membranous nephropathy; 24h-UP: 24 h urinary protein; Salb: Serum albumin; PLA2R: Phospholipase A2 receptor.

血清白蛋白在初次给药后 1、3、6、12 个月时分别上升至 28.0 (24.0, 39.0)、34.0 (29.0, 39.0)、38.2 (33.0, 41.8)、44.0 (42.3, 45.5) g/L, 与基线水平相比差异均有统计学意义 ($P=0.001$ 、0.003、0.002、0.008)。

血肌酐在初次给药后 1、3、6、12 个月时分别为 83.0 (72.8, 95.5)、84.0 (65.0, 95.0)、82.0 (63.5, 94.0)、85.5 (69.0, 94.5) $\mu\text{mol/L}$, 与基线水平相比差异均无统计学意义 (均 $P>0.05$), 提示在治疗期间患者肾功能稳定。

CD19⁺ B 细胞计数在初次给药后 1、3、6 个月时分别下降至 1.0 (1.0, 1.0)、1.0 (0.9, 1.0)、1.0 (1.0, 1.1) / μL , 与基线水平相比差异均有统计学意义 ($P=0.003$ 、0.008、0.005)。在给药后 12 个月, CD19⁺ B 细胞计数回升至 50.8 (18.5, 85.2) / μL , 与基线水平相比差异无统计学意义 ($P=0.674$)。

初次给药后 6、12 个月时尿 $\alpha 1$ -微球蛋白分别为 5.5 (2.1, 21.0) mg/L、3.8 (2.2, 18.2) mg/L, 尿 $\beta 2$ -微球蛋白分别为 0.2 (0.1, 0.2) mg/L、0.3 (0.2, 0.4) mg/L, 与基线水平相比均未见显著回升 (均 $P>0.05$)。

2.3 不良事件发生情况 在整个治疗及随访过程

中, 未观察到严重不良事件, 仅有 2 例 (13.3%) 患者发生了不良事件。1 例患者在用药 3 个月后发现转氨酶水平轻度升高, 停用阿托伐他汀, 后续随访时转氨酶水平恢复至正常参考值范围。另 1 例患者在首次接受 OBZ 治疗后, 结核感染 T 细胞斑点试验 (T-cell spot test for *Tuberculosis* infection, T-SPOT) 转阳, 接受异烟肼联合利福平治疗后无明显结核活动迹象, 成功完成后续 OBZ 治疗并达到了临床与免疫学缓解。

3 讨论

本研究重点探讨了 OBZ 治疗难治性 pMN, 尤其是针对 PLA2R 相关难治性 pMN 的有效性及安全性。研究共纳入了在海军军医大学第一附属医院肾内科治疗的 15 例 pMN 患者, 既往均接受过免疫抑制治疗 (11 例接受过 RTX 治疗), 属于难治性 MN, 其中 14 例为 PLA2R 相关 MN。在随访期间内, 15 例患者均达到临床缓解, 其中 4 例 (26.7%) 实现完全缓解。在 12 例血清 PLA2R 抗体阳性的患者中, 因既往免疫治疗, 11 例患者在 OBZ 治疗前血清 PLA2R 抗体持续阳性, 9 例 (81.8%) 患者在 OBZ 治疗后转阴, 达到免疫学缓解。此前, Lin 等^[12]的研究中 18 例难治性 MN 的临床缓解率达到 94.4%; Su 等^[13]研究显示, OBZ 治疗的 39 例难治性 MN 临床缓解率为 82.1%, 免疫学缓解率为 87.1%。这些研究均证实了 OBZ 治疗难治性 MN 的有效性。

在 PLA2R 相关 MN 中, PLA2R 抗体滴度是评估疾病活动性的关键生物标志物, 高滴度抗体与不良临床预后密切相关^[14]。降低 PLA2R 抗体水平是 MN 治疗的关键目标之一, 抗体滴度的下降预示着临床上蛋白尿的改善, 治疗结束时 PLA2R 抗体水平可以作为预后评估的重要依据^[12]。

在本研究中, 未观察到严重不良事件的发生。1 例患者在用药 3 个月后发现轻度转氨酶升高, 停用阿托伐他汀后转氨酶恢复正常。另 1 例患者在首次接受 OBZ 治疗后 T-SPOT 转阳, 予异烟肼联合利福平治疗后顺利完成后续 OBZ 治疗并达到了临床与免疫学缓解。由此可见, OBZ 治疗难治性 MN 未明显增加不良事件的发生率。

目前, RTX 在 MN 的治疗中得到广泛应用, KDIGO 指南也推荐使用 RTX 治疗 MN^[5]。但随着 RTX 的广泛使用, 出现 RTX 耐药的患者逐渐增多,

约23%接受RTX治疗的MN患者中检测到RTX抗体^[15]。这些患者随着RTX抗体的产生血清RTX水平持续下降,部分产生RTX抗体的患者对再次RTX治疗无反应^[16],针对这部分患者需要探索新的治疗方案。

与RTX相比,OBZ与CD20抗原的结合机制不同,且经过糖工程改造,OBZ与效应细胞上的Ig Fc γ 受体Ⅲ亲和力和更高,不仅显著增强了抗体依赖的细胞介导的细胞毒性作用,还减少了补体依赖的细胞毒性作用。OBZ还可通过溶酶体途径直接诱导B细胞死亡^[17-19]。本研究中,11例既往接受过RTX治疗的患者在OBZ治疗后均达到临床缓解,随访3个月时10例(90.9%)患者实现了B细胞耗竭。Lin等^[12]的研究中,12例既往接受过RTX治疗但效果欠佳的MN患者在OBZ治疗后均达到临床缓解,并且OBZ治疗的MN患者中位缓解时间为2.7个月,这一数据显著低于Ruggenenti等^[20]研究中RTX治疗MN患者的中位缓解时间(7.1个月)。因此,相较于I型CD20抗体,OBZ能更迅速、有效地诱导外周B细胞耗竭,且较少出现严重不良事件和感染。

本研究存在以下不足之处:(1)样本量较小;(2)数据有限或存在部分缺失;(3)随访周期较短。为了克服这些不足对研究结果的影响,本研究制定了严格的纳入标准,并进行了详尽的随访,确保数据的完整性,但研究结果仍可能存在偏倚。因此,需要更多的临床研究来进一步验证OBZ治疗MN的有效性与安全性。

综上所述,本研究分析了15例从OBZ治疗中获益的难治性pMN患者的临床资料,这些患者均有超过1年的MN病史,在接受OBZ治疗后所有患者均实现了临床缓解。尽管本研究结果尚需大规模随机对照试验进一步验证,但OBZ的药理和生理作用机制,加之目前的临床疗效,均支持OBZ治疗MN的有效性,并且未发现明显的严重不良反应。因此,对于标准免疫抑制疗法或RTX治疗效果不佳的MN患者,特别是PLA2R相关MN患者,OBZ治疗可作为一个值得考虑的方案。

[参考文献]

[1] WASSERSTEIN A G. Membranous glomerulonephritis[J]. J Am Soc Nephrol, 1997, 8(4): 664-674. DOI: 10.1681/ASN.V84664.

[2] RONCO P, BECK L, DEBIEC H, et al. Membranous nephropathy[J]. Nat Rev Dis Primers, 2021, 7(1): 69. DOI: 10.1038/s41572-021-00303-z.

[3] BOBART S A, TEHRANIAN S, SETHI S, et al. A target antigen-based approach to the classification of membranous nephropathy[J]. Mayo Clin Proc, 2021, 96(3): 577-591. DOI: 10.1016/j.mayocp.2020.11.028.

[4] BECK L H Jr, BONEGIO R G B, 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] Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Glomerular Diseases Work Group. KDIGO 2021 clinical practice guideline for the management of glomerular diseases[J]. Kidney Int, 2021, 100(4S): S1-S276. DOI: 10.1016/j.kint.2021.05.021.

[6] ALSHARHAN L, BECK L H Jr. Membranous nephropathy: core curriculum 2021[J]. Am J Kidney Dis, 2021, 77(3): 440-453. DOI: 10.1053/j.ajkd.2020.10.009.

[7] ROCCATELLO D, SCIASCIA S, DI SIMONE D, et al. New insights into immune mechanisms underlying response to rituximab in patients with membranous nephropathy: a prospective study and a review of the literature[J]. Autoimmun Rev, 2016, 15(6): 529-538. DOI: 10.1016/j.autrev.2016.02.014.

[8] FENOGLIO R, BALDOVINO S, SCIASCIA S, et al. Efficacy of low or standard rituximab-based protocols and comparison to Ponticelli's regimen in membranous nephropathy[J]. J Nephrol, 2021, 34(2): 565-571. DOI: 10.1007/s40620-020-00781-6.

[9] PATZ M, ISAEVA P, FORCOB N, et al. Comparison of the *in vitro* effects of the anti-CD20 antibodies rituximab and GA101 on chronic lymphocytic leukaemia cells[J]. Br J Haematol, 2011, 152(3): 295-306. DOI: 10.1111/j.1365-2141.2010.08428.x.

[10] BASU B, ANGELETTI A, ISLAM B, et al. New and old anti-CD20 monoclonal antibodies for nephrotic syndrome. Where we are?[J]. Front Immunol, 2022, 13: 805697. DOI: 10.3389/fimmu.2022.805697.

[11] ZONOZI R, LALIBERTE K, HUIZENGA N R, et al. Combination of rituximab, low-dose cyclophosphamide, and prednisone for primary membranous nephropathy: a case series with extended follow up[J]. Am J Kidney Dis, 2021, 78(6): 793-803. DOI: 10.1053/j.ajkd.2021.04.014.

[12] LIN Y, HAN Q, CHEN L, et al. Obinutuzumab in refractory membranous nephropathy: a case series[J]. Kidney Med, 2024, 6(8): 100853. DOI: 10.1016/j.xkme.2024.100853.

[13] SU X, WU B, TIE X, et al. Obinutuzumab as initial or second-line therapy in patients with primary

- membranous nephropathy[J]. *Kidney Int Rep*, 2024, 9(8): 2386-2398. DOI: 10.1016/j.ekir.2024.05.004.
- [14] RAGY O, BATE S, BUKHARI S, et al. PLA2R antibody does not outperform conventional clinical markers in predicting outcomes in membranous nephropathy[J]. *Kidney Int Rep*, 2023, 8(8): 1605-1615. DOI: 10.1016/j.ekir.2023.05.019.
- [15] RUGGENENTI P, DEBIEC H, RUGGIERO B, et al. Anti-phospholipase A2 receptor antibody titer predicts post-rituximab outcome of membranous nephropathy[J]. *J Am Soc Nephrol*, 2015, 26(10): 2545-2558. DOI: 10.1681/ASN.2014070640.
- [16] BECK L H Jr, FERVENZA F C, BECK D M, et al. Rituximab-induced depletion of anti-PLA2R autoantibodies predicts response in membranous nephropathy[J]. *J Am Soc Nephrol*, 2011, 22(8): 1543-1550. DOI: 10.1681/ASN.2010111125.
- [17] BOYER-SUAVET S, ANDREANI M, LATEB M, et al. Neutralizing anti-rituximab antibodies and relapse in membranous nephropathy treated with rituximab[J]. *Front Immunol*, 2020, 10: 3069. DOI: 10.3389/fimmu.2019.03069.
- [18] BOYER-SUAVET S, ANDREANI M, CREMONI M, et al. Rituximab bioavailability in primary membranous nephropathy[J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2019, 34(8): 1423-1425. DOI: 10.1093/ndt/gfz041.
- [19] MÖSSNER E, BRÜNKER P, MOSER S, et al. Increasing the efficacy of CD20 antibody therapy through the engineering of a new type II anti-CD20 antibody with enhanced direct and immune effector cell-mediated B-cell cytotoxicity[J]. *Blood*, 2010, 115(22): 4393-4402. DOI: 10.1182/blood-2009-06-225979.
- [20] RUGGENENTI P, CRAVEDI P, CHIANCA A, et al. Rituximab in idiopathic membranous nephropathy[J]. *J Am Soc Nephrol*, 2012, 23(8): 1416-1425. DOI: 10.1681/ASN.2012020181.

[本文编辑] 杨亚红