

原发性膜性肾病的诊治进展

郭惠婷¹, 操 凤^{2*}

¹赣南医科大学第一临床医学院, 江西 赣州

²赣南医科大学第一附属医院肾内科, 江西 赣州

收稿日期: 2026年6月13日; 录用日期: 2026年7月6日; 发布日期: 2026年7月14日

摘 要

原发性膜性肾病(PMN)是成人肾病综合征的主要病因, 其病理特征为肾小球基底膜(GBM)上皮下免疫复合物沉积及GBM弥漫性增厚。近年来, 随着足细胞特异性抗原及其自身抗体(如PLA2R、THSD7A)的相继鉴定, PMN的诊疗模式发生了从“经验性”向“精准化”的范式转变。本文综述了PMN的发病机制、遗传与环境诱因、诊断策略及治疗进展。目前, 血清学检测已使非侵入性诊断及临床监测成为可能, 但在复杂病例中肾活检仍具不可替代的地位。在治疗方面, 虽然利妥昔单抗为主的生物制剂在安全性和有效性上展现出显著优势, 但传统烷化剂方案在重症或高进展风险患者中依然占据核心地位。本文通过辩证分析现有诊疗手段的优势与局限, 旨在为个体化治疗策略的制定提供参考, 并指出新型靶点与联合用药方案是未来的发展方向。

关键词

原发性膜性肾病, PLA2R, THSD7A, 诊断, 治疗

Advances in the Diagnosis and Treatment of Primary Membranous Nephropathy

Huiting Guo¹, Feng Cao^{2*}

¹First Clinical Medical College of Gannan Medical University, Ganzhou Jiangxi

²Nephrology Department of The First Affiliated Hospital of Gannan Medical University, Ganzhou Jiangxi

Received: June 13, 2026; accepted: July 6, 2026; published: July 14, 2026

Abstract

Primary membranous nephropathy (PMN) is the main cause of nephrotic syndrome in adults, its

*通讯作者。

文章引用: 郭惠婷, 操凤. 原发性膜性肾病的诊治进展[J]. 临床医学进展, 2026, 16(7): 1147-1158.

DOI: 10.12677/acm.2026.1672628

pathological features include the deposition of immune complexes beneath the glomerular basement membrane (GBM) and diffuse thickening of the GBM. In recent years, with the successive identification of podocyte-specific antigens and their autoantibodies (such as PLA2R and THSD7A). The diagnostic and treatment approach for PMN has undergone a paradigm shift from an “empirical” to a “precision-based” model. This article provides an overview of the pathogenesis, genetic and environmental factors, diagnostic strategies and therapeutic advances in PMN. At present, serological testing has made non-invasive diagnosis and clinical monitoring possible; However, in complex cases, renal biopsy remains indispensable. As regards treatment, although Rituximab-based biologics have demonstrated significant advantages in terms of safety and efficacy; however, traditional alkylating agent regimens remain the mainstay of treatment for patients with severe disease or at high risk of progression. This paper provides a dialectical analysis of the strengths and limitations of existing diagnostic and therapeutic methods, with the aim of providing guidance for the development of personalised treatment strategies. It also noted that novel targets and combination therapy regimens represent the future direction of development.

Keywords

Primary Membranous Nephropathy, PLA2R, THSD7A, Diagnosis, Treatment

Copyright © 2026 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

膜性肾病(MN)是一类由免疫耐受失衡始动的器官特异性自身免疫性疾病[1]。其核心病理生理机制为:循环中的特异性自身抗体(以 IgG4 亚类为主)穿透肾小球基底膜,与足细胞表面特异性靶抗原(如 PLA2R 等)结合并形成原位免疫复合物[2]。这一过程随后介导凝集素及替代途径的补体级联反应,生成的膜攻击复合物(MAC)诱发足细胞亚致死性损伤及细胞骨架重排,导致肾小球滤过屏障破坏及大量蛋白尿产生[3]。镜下典型表现为基底膜弥漫性增厚及钉突形成[4]。鉴于该病发病机制的复杂性,深入探讨诱发其免疫损伤的具体形成因素,对于精准识别临床亚型及制定个体化干预策略具有重要意义。

2. 形成因素

2.1. PLA2R

2009 年,Beck 等利用系统性蛋白质组学方法抽丝剥茧,在约 70% IMN 患者循环抗体识别的 185-kD 共有条带中,经质谱鉴定确证了 PLA2R 的目标抗原地位。研究通过重组蛋白交互验证、足细胞免疫荧光定位及肾组织 IgG 洗脱实验,最终界定了 PLA2R 作为介导原位免疫复合物形成的主要靶抗原身份,这一发现成为膜性肾病研究史上的转折点,自此推动了临床诊疗规范的根本性转变[5]。

PLA2R 是一种属于甘露糖受体家族的 I 型跨膜糖蛋白,其结构由 N 端半胱氨酸富集结构域(CysR)、纤维连接蛋白 II 型结构域(FNII)以及 8 个 C 型凝集素样结构域(CTLDs)组成[6],其中依赖二硫键构象的 CysR 区已被鉴定为介导自身抗体结合的主要免疫优势表位[7][8]。在生理功能上,PLA2R 表达于足细胞表面,通过与 I/IV 型胶原、 β 1-整合素及 annexin A2/S100A10 复合物相互作用,参与调节足细胞的生物学行为及迁移反应;但在病理状态下,它是约 70%至 80%原发性膜性肾病患者体内自身抗体的攻击靶点[9][10]。尽管其作为生物标志物的临床价值已获公认,但目前仍存在显著局限性,包括 PLA2R 阴性队列的

诊断真空、疾病早期因肾内抗体“免疫吸附效应”导致的血清学假阴性, 以及对于优势亚型 IgG4 如何在不激活经典补体途径的情况下, 协同甘露糖结合凝集素(MBL)或旁路途径诱发足细胞损伤及肾小球滤过屏障功能障碍的确切机制尚待完全厘清[11]。

2.2. THSD7A

针对 PLA2R 阴性病例所留下的“诊断真空”, 学术界展开了更为广泛的抗原探寻工作。THSD7A 是继 PLA2R1 之后与成人原发性膜性肾病相关的第二个关键自身抗原[12], 是一种分子量约为 250 kDa、胞外区含有 21 个血小板反应蛋白 1 型结构域的 I 型跨膜蛋白。其生理功能精准锚定于足细胞足突基底与裂孔隔膜交界处, 通过下调细胞骨架调节蛋白活性来增强足细胞对 IV 型胶原的粘附并抑制其异常迁移, 从而发挥稳定膜动力学与维持过滤屏障完整性的关键作用。在发病机制上, 致病性自身抗体与 THSD7A 结合后诱导上皮免疫复合物沉积, 通过结构干扰与足突微环境重塑导致屏障通透性受损及蛋白尿发生[13]。其临床意义不仅在于可覆盖 3%~5% 的 MN 患者, 为 PLA2R 阴性病例提供关键诊断依据, 更因其表现出比 PLA2R 更显著的恶性肿瘤关联性而具有重要的临床辩证筛查价值, 但目前的局限性在于对其胞内信号转导通路及抗体诱导损伤的精确分子触发机制尚缺乏系统阐明, 且在不同族群中肿瘤相关性的普适性仍需更多高质量临床研究验证[14]。

与 PLA2R1 的致病机制相似, 抗 THSD7A 自身抗体以 IgG4 亚类为主, 且主要识别靶蛋白的构象依赖性表位。在免疫病理学特征上, THSD7A 抗原与 IgG 在肾小球毛细血管壁呈现典型的颗粒状共定位, 并伴随终末补体复合体(C5b-9)的沉积。由于在患者外周血中未能检测到循环水平的可溶性 THSD7A 抗原及其相应的免疫复合物, 这一发现有力地支持了免疫复合物通过“原位形成”机制触发足细胞损伤的病理学假设[12][15]。不同于 PLA2R1 的是, THSD7A 在人和啮齿类动物足细胞上均有表达, 研究者通过向小鼠注射病人的自身抗体或特异性抗 THSD7A 抗体, 成功制备了异种被动海曼肾炎模型, 观察到抗体能迅速且精准地结合在足细胞基底面的足突处, 形成特征性的毛细血管壁颗粒状 IgG 沉积。这种原位免疫复合物的形成触发了复杂的瀑布式反应, 一方面, 抗体结合后通过经典、替代或凝集素途径激活补体系统, 导致终末补体复合体(C5b-9)在足细胞膜上沉积, 诱发亚溶解性损伤、活性氧产生及腺苷三磷酸耗竭, 最终引起足突融合与基底膜增厚。另一方面, 近年来的研究强调了抗体介导的“自主性足细胞损伤”在发病中的关键作用。实验表明, 即便在补体缺失的环境下, 抗 THSD7A 抗体直接与靶蛋白尤其是其 N 端结构域结合, 仍能干预 THSD7A 作为粘附分子的生理功能, 引起足细胞内 F-actin 细胞骨架重排、突触素表达下调以及粘着斑激酶信号通路异常, 导致足细胞表现出过度迁移、形态失稳甚至凋亡。这种补体依赖性与非依赖性机制的并行存在, 解释了临床上补体抑制治疗在某些病例中效果不完全的原因, 提示 THSD7A 相关的膜性肾病不仅是一种典型的补体介导型免疫性肾炎, 更涉及抗体直接干扰足细胞结构完整性所致的直接损伤[16][17]。现有研究虽然证实了抗体对细胞骨架的干扰, 但 THSD7A 在足细胞滤过屏障中的确切生理功能及其与 PLA2R1 互斥表达的生物学本质仍有待阐明[18]。

2.3. 遗传因素

在抗体产生的背后, 个体的遗传背景作为“内在土壤”, 深刻影响着疾病的易感性与演变路径。在原发性膜性肾病的发展过程中, 遗传因素主要通过位于染色体 6 号位点的 HLA-DQA1 和染色体 2 号位点的 PLA2R1 基因多态性发挥关键作用, 这两个基因位点表现出强烈的协同交互效应, 其风险等位基因的结合能使患病风险呈数十倍增长[19][20]。这种遗传背景不仅通过影响抗原呈递过程和抗 PLA2R 自身抗体的产生来决定个体的易感性, 且在不同族裔间呈现出显著的单倍型差异, 如高加索人群中普遍存在的 rs2187668 变异与东亚人群中更具特异性的 HLA-DRB1*15:01 和 DQB1*06:02 单倍型。此外, 这些基因多态

性在临床实践中具有重要的预后价值,能够有效预测患者对免疫抑制治疗的反应、蛋白尿的缓解情况以及肾功能的长期演变,从而为疾病的风险分层和精准化治疗提供科学依据[21]-[25]。

2.4. 环境因素

如果说遗传因素奠定了疾病发生的内在基础,那么长期暴露的外部环境因子则往往扮演了“导火索”的角色。长期环境暴露,尤其是细颗粒物(PM_{2.5})及空气污染强度的增加,已被证实与原发膜性肾病的流行呈显著的正向非线性关联。在PM_{2.5}浓度跨越70 ug/m³长期暴露会通过诱导系统性慢性炎症反应、升高循环促炎细胞因子水平,以及可能上调足细胞表面PLA2R抗原表达,触发特异性自身抗原抗体反应和免疫复合物在肾脏肾小球沉积[26][27]。然而,现有研究多依赖于肾活检病理注册登记或住院患者数据库,这在反映普通人群的实际发病率上存在一定的局限性,且暴露评估主要采用城市级生态学均值测算,难以消除个体实际接触剂量的偏差,同时环境污染物导致自身免疫耐受丧失的分子通路亦缺乏直接的因果实验证据。在未来,临床和转化医学研究亟需开展结合个体化精准环境监测的大规模前瞻性队列研究,通过动物和细胞模型深入解析特定悬浮颗粒组分损害足细胞屏障的特异性分子机制,并重点关注环境因子与HLA和PLA2R1等易感基因的交互作用,以期膜性肾病的早期环境干预和精准靶向治疗提供坚实的科学依据。

3. 临床诊断

3.1. 肾脏活检

肾小球疾病诊断的“金标准”仍为肾穿刺活检[28]。原发性膜性肾病的精准诊断需将经典形态学证据与靶抗原检测相结合:病理学上,光镜可见肾小球基底膜弥漫性增厚,银染提示“针突/小凹”;免疫荧光显示毛细血管壁颗粒状IgG沉积,以IgG4为主,常伴C3而C1q多为阴性;电镜证实上皮下电子致密物沉积并伴广泛足突融合。病因学层面,肾组织PLA2R或THSD7A在亚上皮免疫沉积中的阳性免疫染色,或血清抗PLA2R/抗THSD7A抗体阳性,均支持PMN的器官特异性自身免疫本质(在多数人群中对PMN具有>90%特异性、约70%~80%敏感性)。需要注意的是,疾病早期或治疗后可能出现“肾脏汇集效应”,即血清抗PLA2R阴性而肾组织PLA2R沉积仍阳性[29]。因此,病理学特征在MN诊断中具有不可替代的基础地位,尤其适用于表现不典型(如非肾病范围蛋白尿)或血清学阴性的患者;在此基础上常规加做PLA2R/THSD7A的组织免疫染色与相应血清学检测,有助于完成病因学分型,并用于后续疗效评估与复发监测。

KDIGO 2021指南提出[28][30],对于肾病综合征和PLA2R抗体检测呈阳性的患者,可以不再需要肾活检来确认MN的诊断。然而,即使在这些情况下,肾活检也可以提供重要的附加信息。并且建议在下列情形下进一步行肾穿刺活检,以明确病理分型、排除继发性病因并指导治疗:1)抗PLA2R抗体阴性;2)虽然抗PLA2R抗体阳性但eGFR出现不明原因的快速下降;3)免疫抑制治疗指征不明确,需要病理学依据以决策;4)出现非典型或特殊临床表现;抗核抗体阳性提示可能合并免疫性疾病;5)免疫抑制治疗无效且eGFR持续下降;6)抗PLA2R抗体已转阴但仍持续表现为肾病综合征。同时在诊断膜性肾病时,必须首先评估并排除继发性病因(如恶性肿瘤、感染、狼疮、药物等)。

3.2. PMN 抗原

鉴于传统肾穿刺活检具有创伤性,且在伴有高凝状态的肾病综合征患者中存在出血和感染等固有风险,以PLA2R和THSD7A为代表的血清自身抗体检测凭借其非侵入性优势,在膜性肾病的临床诊疗中正发挥着日益关键的作用。这些特异性靶抗原的发现不仅推动了膜性肾病由传统病理分型向“基于抗原触发”的精准分子分型转变,而且多项临床研究证实,在结合系统的继发性病因筛查下,高水平的血清

抗 PLA2R 抗体(如 ELISA 滴度达 20 RU/mL 及以上)具有极高的诊断特异性,能够允许部分患者安全地免除肾穿刺活检,同时其动态定量监测相比于单次病理活检更便于评估免疫学活性和监测治疗反应,从而在保障患者安全的同时显著提升了诊疗效率[31]。

3.2.1. PLA2R-Ab

作为针对足细胞表面 M 型磷脂酶 A2 受体的特异性自身抗体,血清抗 PLA2R 抗体通过结合靶抗原以原位形成免疫复合物并激活补体来破坏肾小球滤过屏障,构成了约 70%至 80%原发性膜性肾病的核心致病机制。在临床确诊要求上,对于肾功能保留($\text{eGFR} \geq 60 \text{ ml/min/1.73 m}^2$)且排除了糖尿病及恶性肿瘤、自身免疫疾病、药物等继发病因的成年蛋白尿患者,若血清检测显示定量 ELISA $\geq 2 \text{ RU/ml}$,或处于低滴度范围(2~20 RU/ml)且经间接免疫荧光法(IFA)证实为阳性,PLA2R-Ab 对 MN 的诊断特异度及阳性预测值几近 100%,可作为替代有创肾活检的无创诊断标准[32] [33]。然而,该检测在诊断评估中仍存在局限性,例如对于 eGFR 减退的患者不能预警可能改变治疗方案的叠加性病变(如急性间质性肾炎、新月体形成等),且无法对糖尿病合并 MN 患者进行病理鉴别,同时其在非白人族裔及儿童患者中的普通诊断效能与推广性仍有待商榷[34]。未来,临床仍需开展更大规模的前瞻性研究,以评估基于抗体的无创诊断路径对患者长期临床预后与精准免疫抑制治疗方案制定的指导作用。

作为膜性肾病的关键致病因子,PLA2R-Ab 在病理机制上表现出显著的临床前滞后效应,可在肾活检确诊前中位时间 274 天(甚至数年)即达到可检测水平,其介导的免疫复合物沉积和后续补体激活是驱动肾小球滤过屏障损伤与蛋白尿进展的病理基础。在预后预测价值上,确诊前阶段 PLA2R-Ab 阳性一旦合并重度低白蛋白血症($<2.0 \text{ g/dl}$),其无法获得自发缓解的风险将显著升高(比值比高达 13.7),这表明长期的亚临床抗体暴露和高滴度状态会因表位扩散而降低自导缓解可能性并加剧向肾功能衰竭的发展[35]。然而,该发现的临床推论仍存在一定局限性,如受限回顾性研究中年轻男性军人队列的样本偏倚、缺乏前瞻性同步尿蛋白监测以动态绘制病程曲线,以及新型荧光素酶免疫沉淀系统检测与标准化商业 ELISA 的临床对标尚不充分。未来,将 PLA2R-Ab 筛查前移至不明原因的非肾病范围蛋白尿或高危基因携带阶段,不仅有助于及早筛查出预后不良的患者,更能指导临床缩短无效的自发缓解观察期以进行早期精准免疫干预,从而最大程度阻断肾损伤及血栓形成等严重并发症的发生。

3.2.2. THSD7A

作为原发性膜性肾病中关键的足细胞靶抗原,THSD7A 的核心诊断机制依赖于外周循环自身抗体与足细胞表面的 THSD7A 特异性结合,进而在基底膜上皮形成原位免疫复合物沉积。其临床诊断要求通过肾穿刺活检组织免疫组织化学染色(呈肾小球基底膜上皮特征性颗粒状沉积)或基于转染转基因细胞的间接免疫荧光法检测血清抗 THSD7A 抗体来协同判定。在准确性方面,THSD7A 在组织病理与血清学检测中表现出极高的一致性,且诊断特异性与敏感性均可达到 100%,是判断该亚型膜性肾病(约占全体膜性肾病的 2.4%)的强有力工具[36]。然而,检测 THSD7A 也存在一定的临床局限性,其基线抗体滴度既无法预测蛋白尿的严重程度,也无法可靠评估疾病的临床缓解或药物治疗反应,同时,极少数病例中存在与 PLA2R 并存的“双阳性”现象,且由于样本量等限制,其与恶性肿瘤的关联比例在不同研究中存在显著差异,增加了对继发病因筛查的复杂性。未来,仍需开展更大规模、长期随访的多中心研究,以确立抗体滴度动态监测在患者临床预后及疗效评估中的具体指导价值,并进一步阐明 THSD7A 介导肿瘤相关性膜性肾病的具体分子通路变异。

4. 治疗

4.1. 支持治疗

原发性膜性肾病的基础治疗是所有患者的管理核心,旨在通过非免疫抑制手段延缓肾功能恶化、控

制肾病综合征症状并降低心血管风险。主要包括[37]: 严格限盐, 钠摄入 < 2 克/天, 以减轻水肿并增强其他治疗疗效; 目标血压为<120/80 mmHg; 个体化营养管理, 蛋白质 0.8~1.0 g/kg/d, 避免高负荷及积极调控血脂; 阶梯式利尿策略如噻嗪类/袢利尿剂来缓解水肿, 必要时谨慎联用人血白蛋白; 当血清白蛋白 < 2.5 g/dL 或存在高凝风险时, 预防性抗凝。

有研究表明[38], 蛋白尿缓解是原发性膜性肾病患者肾脏长期存活的强力保护因素, 其保护作用始于早期缓解阶段, 需维持 3 个月见效, 且随缓解时间延长而增强。该作用独立于缓解方式和患者基线特征, 如年龄、性别、肾功能基线水平。因此所有膜性肾病患者均应积极对症支持治疗来减少蛋白尿。治疗包括肾素-血管紧张素系统(RAS)抑制剂, 如血管紧张素转换酶抑制剂(ACEI)和血管紧张素 II 受体阻滞剂(ARB), 它们通过抑制 RAS 活性、减少血管紧张素 II 生成, 在降低系统血压的同时选择性扩张肾脏出球小动脉, 进而降低肾小球内压与滤过负荷, 保护肾小球结构并促进屏障功能恢复, 从而有效减少蛋白尿。与其他降压药物相比, ACEI/ARB 在蛋白尿减少及肾脏保护方面更具优势, 已被推荐用于膜性肾病患者治疗与长期管理[28] [39] [40]。

有趣的是, Ruth Campbell [41]等人发现对于非糖尿病慢性肾病患者, 在控制血压相当的前提下, 短期(8 周)联合应用半剂量的 ACE 抑制剂(苯那普利)和血管紧张素 II 受体拮抗剂(缬沙坦)比全剂量单药治疗能更显著地降低患者的蛋白尿。这一优势主要源于联合治疗, 特别是其中的 ACE 抑制剂成分, 带来的肾内血流动力学改善, 表现为肾血管阻力和滤过分数降低, 而非对肾小球滤过膜孔径选择性更优的修复, 但需要注意严密监测 eGFR 和钾水平。虽然该方案耐受性良好, 提示联合阻断肾素-血管紧张素系统可能是一种更有效的肾保护策略, 但其长期获益需要进一步研究证实。

4.2. 传统免疫治疗

并非所有 PMN 患者都需要立即上药。应先进行 6 个月的支持治疗(ACEI/ARB 等), 如果蛋白尿持续不缓解、肾功能恶化、对于支持性治疗无反应或者在支持性治疗期间出现不良反应的高风险患者, 应考虑免疫抑制治疗。

4.2.1. 糖皮质激素

糖皮质激素是由肾上腺皮质分泌的类固醇激素, 主要具有抗炎和免疫抑制作用。其主要机制通过与细胞质中的糖皮质激素受体结合, 形成复合物后进入细胞核, 调节抗炎蛋白的表达或抑制促炎转录因子的活性[42]。早在 1971 年, 关于短期糖皮质激素在 PMN 患者中治疗的研究就被发表, 该研究采用了随机对照设计将 72 名患者随机分配到泼尼松组($n=34$ 例)和安慰剂组($n=38$ 例), 泼尼松组予以短期大剂量泼尼松干预(体重 45~80 kg: 125 mg; 体重 < 45 kg: 100 mg; 体重 > 80 kg: 150 mg, 均为隔日给药, 治疗周期为 8 周)[43]。研究结果显示, 短期泼尼松治疗能够显著减少蛋白尿, 且在某些病例中改善了肾功能, 表明糖皮质激素对膜性肾病患者具有一定的治疗作用。然而, 研究也存在一定的局限性, 如治疗周期较短, 样本量相对较小, 且未能长时间追踪患者的长期效果。在随后的系统性研究[44] [45]中发现, 长期单用糖皮质激素治疗既不能诱导缓解, 也无法长期保护肾功能, 因此, 这种方案目前在临床上已被视为过时且低效的选择。此外, 虽然激素在急性期可发挥疗效, 但其副作用, 如体重增加、骨质疏松[46]和糖尿病[47]等, 可能限制其长期使用的可行性。在膜性肾病的治疗中, 糖皮质激素作为一种传统的免疫抑制剂, 尽管能够在短期内改善临床症状, 但其长效作用和潜在副作用仍需谨慎考虑。

4.2.2. 烷化剂

在早期研究中, Ponticelli [48]-[50]等人针对肾功能尚处于稳定阶段的成人原发性膜性肾病患者开展了为期 6 个月的随机受试试验。该方案的核心特点是糖皮质激素(第 1、3、5 个月首 3 天静脉滴注甲泼尼

龙 1.0 g/d, 后接口服泼尼松 0.5 mg/kg/d 维持)与烷化剂(第 2、4、6 个月口服苯丁酸氮芥 0.2 mg/kg/d, 或在后期改良方案中替换为环磷酰胺 2.0 mg/kg/d)按月周期性交替使用。10 年长效随访数据显示, 该方案不仅显著提升了蛋白尿的完全或部分缓解率, 更使约 1/3 的高危患者免于进入透析或死亡阶段。这种仅为期半年的干预成功换取了超过 10 年的肾脏功能保护, 从而将高危膜性肾病从一种预后不良、最终致残的疾病, 转变为一种可获得长期临床缓解的疾病。但是, 由于烷基化剂是有毒药物, 在短期或长期的使用中会出现不良反应, 包括骨髓抑制、胃肠道反应、肝毒性、出血性膀胱炎甚至提高不孕和恶性肿瘤的风险, 这使得医生在较长的一段时间内仍不愿使用[51]-[54]。在随后的多项研究中提到[44] [53], 尽管新兴疗法层出不穷, 烷化剂联用糖皮质激素方案在原发性膜性肾病的临床决策与未来研究中仍占据核心地位, 不仅应作为评估利妥昔单抗等新药疗效时的“金标准”, 更应被视为高风险患者预防致残性尿毒症的首选方案。

相较于传统的周期性交替使用糖皮质激素和环磷酰胺, 近年临床开始尝试他克莫司(CNI 类药物)联合利妥昔单抗(单抗类药物)的新型序贯疗法。有趣的是, 一项随机对照试验的实验结果显示[55], 传统方案对于具有严重肾病综合征或高进展风险的膜性肾病患者, 在诱导和维持缓解方面更具优势, 表现为更高的缓解率和更低的复发率。虽然有效性上传统方案完胜, 但代价是副作用频率更高——传统方案发生了更多的白细胞减少症和库欣综合征, 而新型方案发生了更多的急性肾损伤、高钾血症、腹泻和震颤(这些是他克莫司的典型副作用)。因此, 在原发性膜性肾病的治疗决策中必须基于严谨的风险获益评估, 在传统周期性烷化剂方案优越的临床及免疫学疗效, 与不同免疫抑制方案特有的毒性特征及复发风险之间寻求平衡[56]。

4.2.3. 钙调神经磷酸酶抑制剂

钙调磷酸酶抑制剂作为治疗原发性膜性肾病主要干预措施之一, 具有抗蛋白尿的作用[57]。早在 2007 年, 一项纳入 48 名 IMN 患者的随机实验证实了方案的可行性, 该实验将这些患者分为治疗组(25 人)和对照组(23 人), 治疗组予以单用他克莫司(12 个月足量 + 6 个月减量), 对照组则仅接受保守治疗不使用任何免疫抑制剂[58]。在为期 18 个月的治疗周期后发现, 治疗组的缓解率高达 94%, 而对照组仅为 35%。在肾功能恶化风险方面对照组有 26% 的患者肾功能损害(肌酐升高 50%), 而治疗组仅有 4%。这强有力地证明了他克莫司具有保护肾功能的作用。在随后的多项研究中证实到, 他克莫司单药疗法是治疗表现为肾病综合征的 IMN 的一种有效替代方案, 且在早期改善低白蛋白血症方面的表现更突出[59] [60]。虽然他克莫司单药治疗起效迅速, 但停药后的易复发性仍是其临床痛点。其次, 在机制上, 他克莫司主要通过局部血流动力学调节(收缩入球小动脉)和稳定足细胞骨架来非特异性减少尿蛋白, 无法像利妥昔单抗那样从源头上清除产生致病性自身抗体的 B 细胞系, 属于“治标不治本”; 更严重的是, 长期使用他克莫司具有不可忽视的肾毒性, 易导致不可逆的肾间质纤维化和肾小管萎缩, 并伴有高血压、新发糖尿病等代谢并发症, 这使其在诱导持久免疫缓解和保护长期肾功能方面的临床价值远不及利妥昔单抗, 通常仅被视为次选或桥接治疗方案。

4.3. 抗 B 细胞抗体

利妥昔单抗作为抗 CD20 单克隆抗体, 通过特异性清除产生抗 PLA2R 等致病抗体的 B 细胞系, 从源头上阻断了免疫复合物对足细胞的损伤, 标志着膜性肾病治疗从经验性免疫抑制向精准医疗的范式转变[61]。在多项临床实验数据, 利妥昔单抗在治疗原发性膜性肾病中展现了显著的有效性和持久性, 其诱导缓解率通常可达 60%至 80%, 尤其在长期随访中, 其 24 个月的缓解率(60%)远高于环孢素(20%), 且在预防疾病复发和保护肾功能(保持 eGFR 稳定)方面表现出明显优势[62]-[65]。在一项 5 年的队列研究中, 利妥昔单抗诱导完全缓解及延缓肾功能恶化的效果与环磷酰胺相当, 且安全性表现更佳。其副作用总风险

降低了 73%, 且未见重症感染或致癌等药物相关严重反应; 相比副作用频繁的传统疗法, 它已被证实是膜性肾病更安全、高效的一线替代方案[66]。

但是, 最新的一项元分析通过对 8 项研究及 936 名患者的系统评价显示, 利妥昔单抗治疗原发性膜性肾病的总体缓解率及严重不良事件发生率与传统方案(环磷酰胺或环孢素)相当[67]。亚组分析进一步揭示了两类方案的临床适用性差异: RTX 在亚洲人群中表现出更佳的疗效优势, 但在中重度肾功能不全患者中, 其诱导缓解能力则不及传统方案, 这一发现强调了在制定 IMN 治疗决策时, 应充分考虑患者基线肾功能及个体化地理背景的必要性。值得注意的是, 在严重的肾病综合征患者中, 由于大量蛋白尿的存在, 利妥昔单抗可能会随尿液排出, 导致其血药浓度下降, 半衰期大幅缩短(最短可能只有 11.5 天)[68]。这解释了为什么在重症或严重肾功能障碍患者中, RTX 的疗效有时不尽如人意。

4.4. 治疗前景

研究显示, 约 20%~40% 的 PMN 患者对利妥昔单抗(RTX)治疗产生耐药或无应答。其机制除了 RTX 随尿液大量丢失导致半衰期缩短、生物利用度降低外, 还与 B 细胞对抗 CD20 单抗的内吞与降解、抗药抗体(ADA)的产生、外周及次级淋巴器官中自身反应性 B 细胞库清除不全, 以及肾脏存在慢性不可逆损伤密切相关[69]。

为了应对耐药性并减少药物毒副作用, 临床上正积极探索多种优化的联合治疗方案。其中, RTX、环磷酰胺联合糖皮质激素的三联疗法相较于单药能够更持久地耗竭 B 细胞, 通过多靶点机制阻断致病性抗体的产生, 在难治性 PMN 中更具临床优势[70]。同时, RTX 联合他克莫司(TAC)方案也展现出良好前景, 例如采用 RTX 联合低剂量 TAC (0.03 mg/kg/d)或超低剂量 RTX (100 mg)联合低剂量 TAC (0.025 mg/kg/d), 不仅临床缓解率更高、副作用更少, 还能双重抑制 T、B 淋巴细胞, 且 TAC 可通过收缩肾小球入球和出球微动脉, 减少 RTX 在尿液中的丢失[71]。此外, 咪唑立宾(MZR)能够阻断嘌呤合成以抑制淋巴细胞增殖, 并通过直接作用于足细胞缓解蛋白尿, 其与糖皮质激素具有优异的协同效应[72][73], 临床研究证实“MZR 联合糖皮质激素及限制钠盐饮食”的完全缓解率显著优于传统的环磷酰胺联合糖皮质激素方案。

此外, 随着新一代 CD20 单抗(奥法妥木单抗、奥妥珠单抗等)[74][75]、清道夫抗体(Sweeping antibody)[76][77]、嵌合自身抗体受体 T 细胞(CAAR-T/NK)疗法以及高效特异性免疫吸附(IA)技术的快速发展[69], 未来 PMN 患者(尤其是难治/RTX 耐药型患者)将拥有更安全、更高效且精准的个体化治疗选择。

5. 总结与展望

原发性膜性肾病的研究正处于从病理形态学驱动向分子机制驱动转型的关键期, PLA2R 及 THSD7A 等足细胞特异性抗原的相继鉴定不仅揭示了其作为器官特异性自身免疫病的本质, 更使非侵入性诊断与精准病情监测成为可能。然而, 临床实践中依然面临着复杂病例中血清学阴性导致的诊断盲区、重症患者随尿液流失生物制剂而生成的药代动力学障碍, 以及传统烷化剂方案优越的免疫缓解能力与显著系统毒性之间难以调和的矛盾。随着对 NELL-1、Sema3B 等新型抗原及补体激活通路的深入认知, 未来的诊疗应致力于完善多靶点抗原筛查体系, 在巩固生物制剂一线地位的同时, 探索通过剂量调控或联合用药克服药效损耗的个体化方案。同时, 针对遗传易感与环境暴露机制的深度解析, 将推动临床管理从单纯的一线免疫干预向覆盖早期预警、精准分层及去糖皮质激素化的全周期管理模式跨越。

参考文献

- [1] Couser, W.G. (2017) Primary Membranous Nephropathy. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*, 12, 983-997. <https://doi.org/10.2215/cjn.11761116>

- [2] 姜韩雪, 刘玉宁, 侠晨辉, 等. 特发性膜性肾病诊治进展[J]. 中国临床医生杂志, 2020, 48(2): 145-148.
- [3] Gu, Y., Xu, H. and Tang, D. (2021) Mechanisms of Primary Membranous Nephropathy. *Biomolecules*, **11**, Article 513. <https://doi.org/10.3390/biom11040513>
- [4] Ronco, P., Beck, L., Debiec, H., Fervenza, F.C., Hou, F.F., Jha, V., *et al.* (2021) Membranous Nephropathy. *Nature Reviews Disease Primers*, **7**, Article No. 69. <https://doi.org/10.1038/s41572-021-00303-z>
- [5] Beck, L.H., Bonegio, R.G.B., Lambeau, G., Beck, D.M., Powell, D.W., Cummins, T.D., *et al.* (2009) M-Type Phospholipase A2 Receptor as Target Antigen in Idiopathic Membranous Nephropathy. *New England Journal of Medicine*, **361**, 11-21. <https://doi.org/10.1056/nejmoa0810457>
- [6] van de Logt, A., Fresquet, M., Wetzels, J.F. and Brenchley, P. (2019) The Anti-PLA2R Antibody in Membranous Nephropathy: What We Know and What Remains A decade after Its Discovery. *Kidney International*, **96**, 1292-1302. <https://doi.org/10.1016/j.kint.2019.07.014>
- [7] Seitz-Polski, B., Dolla, G., Payré, C., Girard, C.A., Polidori, J., Zorzi, K., *et al.* (2016) Epitope Spreading of Autoantibody Response to PLA2R Associates with Poor Prognosis in Membranous Nephropathy. *Journal of the American Society of Nephrology*, **27**, 1517-1533. <https://doi.org/10.1681/asn.2014111061>
- [8] Seitz-Polski, B., Debiec, H., Rousseau, A., Dahan, K., Zaghrini, C., Payré, C., *et al.* (2018) Phospholipase A2 Receptor 1 Epitope Spreading at Baseline Predicts Reduced Likelihood of Remission of Membranous Nephropathy. *Journal of the American Society of Nephrology*, **29**, 401-408. <https://doi.org/10.1681/asn.2017070734>
- [9] Huang, C.C., Lehman, A., Albawardi, A., Satoskar, A., Brodsky, S., Nadasdy, G., *et al.* (2013) IgG Subclass Staining in Renal Biopsies with Membranous Glomerulonephritis Indicates Subclass Switch during Disease Progression. *Modern Pathology*, **26**, 799-805. <https://doi.org/10.1038/modpathol.2012.237>
- [10] Hihara, K., Iyoda, M., Tachibana, S., Iseri, K., Saito, T., Yamamoto, Y., *et al.* (2016) Anti-Phospholipase A2 Receptor (PLA2R) Antibody and Glomerular PLA2R Expression in Japanese Patients with Membranous Nephropathy. *PLOS ONE*, **11**, e0158154. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0158154>
- [11] Debiec, H. and Ronco, P. (2011) PLA2R Autoantibodies and PLA2R Glomerular Deposits in Membranous Nephropathy. *New England Journal of Medicine*, **364**, 689-690. <https://doi.org/10.1056/nejmc1011678>
- [12] Tomas, N.M., Beck, L.H., Meyer-Schwesinger, C., Seitz-Polski, B., Ma, H., Zahner, G., *et al.* (2014) Thrombospondin Type-1 Domain-Containing 7A in Idiopathic Membranous Nephropathy. *New England Journal of Medicine*, **371**, 2277-2287. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1409354>
- [13] Herwig, J., Skuza, S., Sachs, W., Sachs, M., Failla, A.V., Rune, G., *et al.* (2019) Thrombospondin Type 1 Domain-Containing 7A Localizes to the Slit Diaphragm and Stabilizes Membrane Dynamics of Fully Differentiated Podocytes. *Journal of the American Society of Nephrology*, **30**, 824-839. <https://doi.org/10.1681/asn.2018090941>
- [14] von Haxthausen, F., Reinhard, L., Pinnschmidt, H.O., Rink, M., Soave, A., Hoxha, E., *et al.* (2018) Antigen-Specific IgG Subclasses in Primary and Malignancy-Associated Membranous Nephropathy. *Frontiers in Immunology*, **9**, 3035. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.03035>
- [15] (2015) Thrombospondin Type-1 Domain-Containing 7A in Idiopathic Membranous Nephropathy. *New England Journal of Medicine*, **372**, 1073-1075. <https://doi.org/10.1056/NEJMc1500130>
- [16] Tomas, N.M., Hoxha, E., Reinicke, A.T., Fester, L., Helmchen, U., Gerth, J., *et al.* (2016) Autoantibodies against Thrombospondin Type 1 Domain-Containing 7A Induce Membranous Nephropathy. *Journal of Clinical Investigation*, **126**, 2519-2532. <https://doi.org/10.1172/jci85265>
- [17] Liu, J., Malhotra, D., Ge, Y., Gunning, W., Dworkin, L. and Gong, R. (2024) THSD7A-Associated Membranous Nephropathy Involves Both Complement-Mediated and Autonomous Podocyte Injury. *Frontiers in Pharmacology*, **15**, Article 1430451. <https://doi.org/10.3389/fphar.2024.1430451>
- [18] Seifert, L., Hoxha, E., Eichhoff, A.M., Zahner, G., Dehde, S., Reinhard, L., *et al.* (2018) The Most N-Terminal Region of THSD7A Is the Predominant Target for Autoimmunity in THSD7A-Associated Membranous Nephropathy. *Journal of the American Society of Nephrology*, **29**, 1536-1548. <https://doi.org/10.1681/asn.2017070805>
- [19] Lv, J., Hou, W., Zhou, X., Liu, G., Zhou, F., Zhao, N., *et al.* (2013) Interaction between PLA2R1 and HLA-DQA1 Variants Associates with Anti-PLA2R Antibodies and Membranous Nephropathy. *Journal of the American Society of Nephrology*, **24**, 1323-1329. <https://doi.org/10.1681/asn.2012080771>
- [20] Xie, J., Liu, L., Mladkova, N., Li, Y., Ren, H., Wang, W., *et al.* (2020) The Genetic Architecture of Membranous Nephropathy and Its Potential to Improve Non-Invasive Diagnosis. *Nature Communications*, **11**, Article No. 1600. <https://doi.org/10.1038/s41467-020-15383-w>
- [21] Bullich, G., Ballarín, J., Oliver, A., Ayasreh, N., Silva, I., Santín, S., *et al.* (2014) HLA-DQA1 and PLA2R1 Polymorphisms and Risk of Idiopathic Membranous Nephropathy. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*, **9**, 335-343. <https://doi.org/10.2215/cjn.05310513>

- [22] Gupta, S., Köttgen, A., Hoxha, E., Brenchley, P., Bockenhauer, D., Stanescu, H.C., *et al.* (2018) Genetics of Membranous Nephropathy. *Nephrology Dialysis Transplantation*, **33**, 1493-1502. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfx296>
- [23] Ramachandran, R., Kumar, V., Kumar, A., Yadav, A.K., Nada, R., Kumar, H., *et al.* (2016) PLA₂R Antibodies, Glomerular PLA₂R Deposits and Variations in *PLA2R1* and *HLA-DQA1* Genes in Primary Membranous Nephropathy in South Asians. *Nephrology Dialysis Transplantation*, **31**, 1486-1493. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfv399>
- [24] Thiri, M., Honda, K., Kashiwase, K., Mabuchi, A., Suzuki, H., Watanabe, K., *et al.* (2016) High-Density Association Mapping and Interaction Analysis of PLA₂R1 and HLA Regions with Idiopathic Membranous Nephropathy in Japanese. *Scientific Reports*, **6**, Article No. 38189. <https://doi.org/10.1038/srep38189>
- [25] Dhauoui, T., Riahi, A., Abdallah, T.B., Gorgi, Y. and Sfar, I. (2024) Association of 10 Polymorphisms in PLA₂R1 and HLA DQA1 Genes with Primary Membranous Nephropathy Risk: A Meta-Analysis and a Meta-Regression. *Biomarker Insights*, **19**, 1-17. <https://doi.org/10.1177/11772719241259602>
- [26] Xu, X., Wang, G., Chen, N., Lu, T., Nie, S., Xu, G., *et al.* (2016) Long-Term Exposure to Air Pollution and Increased Risk of Membranous Nephropathy in China. *Journal of the American Society of Nephrology*, **27**, 3739-3746. <https://doi.org/10.1681/asn.2016010093>
- [27] Li, J., Cui, Z., Long, J., Huang, W., Wang, J., Zhang, H., *et al.* (2018) Primary Glomerular Nephropathy among Hospitalized Patients in a National Database in China. *Nephrology Dialysis Transplantation*, **33**, 2173-2181. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfy022>
- [28] Rovin, B.H., Adler, S.G., Barratt, J., Bridoux, F., Burdge, K.A., Chan, T.M., *et al.* (2021) KDIGO 2021 Clinical Practice Guideline for the Management of Glomerular Diseases. *Kidney International*, **100**, S1-S276. <https://doi.org/10.1016/j.kint.2021.05.021>
- [29] Francis, J.M., Beck, L.H. and Salant, D.J. (2016) Membranous Nephropathy: A Journey from Bench to Bedside. *American Journal of Kidney Diseases*, **68**, 138-147. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2016.01.030>
- [30] Rovin, B.H., Adler, S.G., Barratt, J., Bridoux, F., Burdge, K.A., Chan, T.M., *et al.* (2021) Executive Summary of the KDIGO 2021 Guideline for the Management of Glomerular Diseases. *Kidney International*, **100**, 753-779. <https://doi.org/10.1016/j.kint.2021.05.015>
- [31] Ragy, O., Abass, W., Kanigicherla, D.A.K., Shinkins, B., Bestall, J., King, N., *et al.* (2025) PLA₂R Autoantibodies, a Multifaceted Biomarker in Nephrotic Syndrome and Membranous Nephropathy. *Nephrology Dialysis Transplantation*, **40**, 1458-1469. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfaf012>
- [32] Bobart, S.A., De Vriese, A.S., Pawar, A.S., Zand, L., Sethi, S., Giesen, C., *et al.* (2019) Noninvasive Diagnosis of Primary Membranous Nephropathy Using Phospholipase A2 Receptor antibodies. *Kidney International*, **95**, 429-438. <https://doi.org/10.1016/j.kint.2018.10.021>
- [33] Bobart, S.A., Han, H., Tehranian, S., De Vriese, A.S., Roman, J.C.L., Sethi, S., *et al.* (2021) Noninvasive Diagnosis of PLA₂R-Associated Membranous Nephropathy. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*, **16**, 1833-1839. <https://doi.org/10.2215/cjn.05480421>
- [34] Wiech, T., Stahl, R.A.K. and Hoxha, E. (2019) Diagnostic Role of Renal Biopsy in PLA₂R1-Antibody-Positive Patients with Nephrotic Syndrome. *Modern Pathology*, **32**, 1320-1328. <https://doi.org/10.1038/s41379-019-0267-z>
- [35] Burbelo, P.D., Joshi, M., Chaturvedi, A., Little, D.J., Thurlow, J.S., Waldman, M., *et al.* (2020) Detection of PLA₂R Autoantibodies before the Diagnosis of Membranous Nephropathy. *Journal of the American Society of Nephrology*, **31**, 208-217. <https://doi.org/10.1681/asn.2019050538>
- [36] Sharma, S.G. and Larsen, C.P. (2018) Tissue Staining for THSD7A in Glomeruli Correlates with Serum Antibodies in Primary Membranous Nephropathy: A Clinicopathological Study. *Modern Pathology*, **31**, 616-622. <https://doi.org/10.1038/modpathol.2017.163>
- [37] Rojas-Rivera, J.E., Ortiz, A. and Fervenza, F.C. (2023) Novel Treatments Paradigms: Membranous Nephropathy. *Kidney International Reports*, **8**, 419-431. <https://doi.org/10.1016/j.ekir.2022.12.011>
- [38] Cattran, D.C., Kim, E.D., Reich, H., Hladunewich, M. and Kim, S.J. (2017) Membranous Nephropathy: Quantifying Remission Duration on Outcome. *Journal of the American Society of Nephrology*, **28**, 995-1003. <https://doi.org/10.1681/asn.2015111262>
- [39] Bhandari, S., Mehta, S., Khwaja, A., Cleland, J.G.F., Ives, N., Brettell, E., *et al.* (2022) Renin-Angiotensin System Inhibition in Advanced Chronic Kidney Disease. *New England Journal of Medicine*, **387**, 2021-2032. <https://doi.org/10.1056/nejmoa2210639>
- [40] Ku, E., Inker, L.A., Tighiouart, H., McCulloch, C.E., Adingwupu, O.M., Greene, T., *et al.* (2024) Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors or Angiotensin-Receptor Blockers for Advanced Chronic Kidney Disease: A Systematic Review and Retrospective Individual Participant-Level Meta-Analysis of Clinical Trials. *Annals of Internal Medicine*, **177**, 953-963. <https://doi.org/10.7326/m23-3236>
- [41] Campbell, R., Sangalli, F., Peticucci, E., Aros, C., Viscarra, C., Perna, A., *et al.* (2003) Effects of Combined ACE

- Inhibitor and Angiotensin II Antagonist Treatment in Human Chronic Nephropathies. *Kidney International*, **63**, 1094-1103. <https://doi.org/10.1046/j.1523-1755.2003.00832.x>
- [42] Ponticelli, C. and Locatelli, F. (2018) Glucocorticoids in the Treatment of Glomerular Diseases: Pitfalls and Pearls. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*, **13**, 815-822. <https://doi.org/10.2215/cjn.12991117>
- [43] Collaborative Study of the Adult Idiopathic Nephrotic Syndrome (1979) A Controlled Study of Short-Term Prednisone Treatment in Adults with Membranous Nephropathy. *New England Journal of Medicine*, **301**, 1301-1306. <https://doi.org/10.1056/NEJM197912133012401>
- [44] von Groote, T.C., Williams, G., Au, E.H., Chen, Y., Mathew, A.T., Hodson, E.M., *et al.* (2021) Immunosuppressive Treatment for Primary Membranous Nephropathy in Adults with Nephrotic Syndrome. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, **11**, CD004293. <https://doi.org/10.1002/14651858.cd004293.pub4>
- [45] Perna, A., Schieppati, A., Zamora, J., Giuliano, G.A., Braun, N. and Remuzzi, G. (2004) Immunosuppressive Treatment for Idiopathic Membranous Nephropathy: A Systematic Review. *American Journal of Kidney Diseases*, **44**, 385-401. [https://doi.org/10.1016/s0272-6386\(04\)00809-1](https://doi.org/10.1016/s0272-6386(04)00809-1)
- [46] Hofbauer, L.C., Compston, J.E., Saag, K.G., Rauner, M. and Tsourdi, E. (2025) Glucocorticoid-Induced Osteoporosis: Novel Concepts and Clinical Implications. *The Lancet Diabetes & Endocrinology*, **13**, 964-979. [https://doi.org/10.1016/s2213-8587\(25\)00251-7](https://doi.org/10.1016/s2213-8587(25)00251-7)
- [47] Li, J. and Cummins, C.L. (2022) Fresh Insights into Glucocorticoid-Induced Diabetes Mellitus and New Therapeutic Directions. *Nature Reviews Endocrinology*, **18**, 540-557. <https://doi.org/10.1038/s41574-022-00683-6>
- [48] Ponticelli, C., Zucchelli, P., Passerini, P., Cesana, B., Locatelli, F., Pasquali, S., *et al.* (1995) A 10-Year Follow-Up of a Randomized Study with Methylprednisolone and Chlorambucil in Membranous Nephropathy. *Kidney International*, **48**, 1600-1604. <https://doi.org/10.1038/ki.1995.453>
- [49] Ponticelli, C., Altieri, P., Scolari, F., Passerini, P., Roccatello, D., Cesana, B., *et al.* (1998) A Randomized Study Comparing Methylprednisolone Plus Chlorambucil versus Methylprednisolone Plus Cyclophosphamide in Idiopathic Membranous Nephropathy. *Journal of the American Society of Nephrology*, **9**, 444-450. <https://doi.org/10.1681/asn.v93444>
- [50] Ponticelli, C., Zucchelli, P., Passerini, P. and Cesana, B. (1992) Methylprednisolone Plus Chlorambucil as Compared with Methylprednisolone Alone for the Treatment of Idiopathic Membranous Nephropathy. *New England Journal of Medicine*, **327**, 599-603. <https://doi.org/10.1056/nejm199208273270904>
- [51] Waldman, M. and Austin, H.A. (2012) Treatment of Idiopathic Membranous Nephropathy. *Journal of the American Society of Nephrology*, **23**, 1617-1630. <https://doi.org/10.1681/asn.2012010058>
- [52] Hofstra, J.M., Fervenza, F.C. and Wetzels, J.F.M. (2013) Treatment of Idiopathic Membranous Nephropathy. *Nature Reviews Nephrology*, **9**, 443-458. <https://doi.org/10.1038/nrneph.2013.125>
- [53] Hofstra, J.M. and Wetzels, J.F.M. (2010) Alkylating Agents in Membranous Nephropathy: Efficacy Proven Beyond Doubt. *Nephrology Dialysis Transplantation*, **25**, 1760-1766. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfq017>
- [54] van den Brand, J.A.J.G., van Dijk, P.R., Hofstra, J.M. and Wetzels, J.F.M. (2014) Long-Term Outcomes in Idiopathic Membranous Nephropathy Using a Restrictive Treatment Strategy. *Journal of the American Society of Nephrology*, **25**, 150-158. <https://doi.org/10.1681/asn.2013020185>
- [55] Fernández-Juárez, G., Rojas-Rivera, J., Logt, A.v.d., Justino, J., Sevillano, A., Caravaca-Fontán, F., *et al.* (2021) The STARMEN Trial Indicates That Alternating Treatment with Corticosteroids and Cyclophosphamide Is Superior to Sequential Treatment with Tacrolimus and Rituximab in Primary Membranous Nephropathy. *Kidney International*, **99**, 986-998. <https://doi.org/10.1016/j.kint.2020.10.014>
- [56] Floege, J., Barbour, S.J., Cattran, D.C., Hogan, J.J., Nachman, P.H., Tang, S.C.W., *et al.* (2019) Management and Treatment of Glomerular Diseases (Part 1): Conclusions from a Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Controversies Conference. *Kidney International*, **95**, 268-280. <https://doi.org/10.1016/j.kint.2018.10.018>
- [57] Glasscock, R.J. (2004) The Treatment of Idiopathic Membranous Nephropathy: A Dilemma or a Conundrum? *American Journal of Kidney Diseases*, **44**, 562-566. [https://doi.org/10.1016/s0272-6386\(04\)00868-6](https://doi.org/10.1016/s0272-6386(04)00868-6)
- [58] Praga, M., Barrio, V., Juárez, G.F. and Luño, J. (2007) Tacrolimus Monotherapy in Membranous Nephropathy: A Randomized Controlled Trial. *Kidney International*, **71**, 924-930. <https://doi.org/10.1038/sj.ki.5002215>
- [59] Chen, S., Ren, S., Wang, A.Y., Tran, H., Li, Z., Cheng, X., *et al.* (2020) Comparison of the Efficacy and Safety of Tacrolimus Monotherapy and Cyclophosphamide Combined with Glucocorticoid in the Treatment of Adult Primary Membranous Nephropathy: Protocol of a Multicenter, Randomized, Controlled, Open Study. *Trials*, **21**, 219-227. <https://doi.org/10.1186/s13063-020-4144-3>
- [60] Liang, Q., Li, H., Xie, X., Qu, F., Li, X. and Chen, J. (2017) The Efficacy and Safety of Tacrolimus Monotherapy in Adult-Onset Nephrotic Syndrome Caused by Idiopathic Membranous Nephropathy. *Renal Failure*, **39**, 512-518. <https://doi.org/10.1080/0886022x.2017.1325371>
- [61] Seitz-Polski, B., Dahan, K., Debiec, H., Rousseau, A., Andreani, M., Zaghrini, C., *et al.* (2019) High-Dose Rituximab

- and Early Remission in PLA2R1-Related Membranous Nephropathy. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*, **14**, 1173-1182. <https://doi.org/10.2215/cjn.11791018>
- [62] Ramachandran, R., Nayak, S., Kumar, V., Sethi, J., Minz, R., Kumar, V., *et al.* (2021) Rituximab in Primary Membranous Nephropathy: A Comparative Study of Three Dosing Regimens. *Nephrology Dialysis Transplantation*, **36**, 1352-1354. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfab037>
- [63] Rojas-Rivera, J.E., Carriazo, S. and Ortiz, A. (2019) Treatment of Idiopathic Membranous Nephropathy in Adults: KDIGO 2012, Cyclophosphamide and Cyclosporine are Out, Rituximab Is the New Normal. *Clinical Kidney Journal*, **12**, 629-638. <https://doi.org/10.1093/ckj/sfz127>
- [64] Fenoglio, R., Baldovino, S., Sciascia, S., De Simone, E., Del Vecchio, G., Ferro, M., *et al.* (2021) Efficacy of Low or Standard Rituximab-Based Protocols and Comparison to Ponticelli's Regimen in Membranous Nephropathy. *Journal of Nephrology*, **34**, 565-571. <https://doi.org/10.1007/s40620-020-00781-6>
- [65] Scolari, F., Delbarba, E., Santoro, D., Gesualdo, L., Pani, A., Dallera, N., *et al.* (2021) Rituximab or Cyclophosphamide in the Treatment of Membranous Nephropathy: The RI-CYCLO Randomized Trial. *Journal of the American Society of Nephrology*, **32**, 972-982. <https://doi.org/10.1681/asn.2020071091>
- [66] van den Brand, J.A.J.G., Ruggenenti, P., Chianca, A., Hofstra, J.M., Perna, A., Ruggiero, B., *et al.* (2017) Safety of Rituximab Compared with Steroids and Cyclophosphamide for Idiopathic Membranous Nephropathy. *Journal of the American Society of Nephrology*, **28**, 2729-2737. <https://doi.org/10.1681/asn.2016091022>
- [67] Zhang, Y., Chen, H., Zhang, H. and Huang, Y. (2025) Evaluating Rituximab against Cyclophosphamide or Cyclosporine in Idiopathic Membranous Nephropathy: A Meta-Analysis. *European Journal of Medical Research*, **30**, Article No. 1228. <https://doi.org/10.1186/s40001-025-03597-x>
- [68] Hartinger, J.M., Kratky, V., Hruskova, Z., Slanar, O. and Tesar, V. (2022) Implications of Rituximab Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Alterations in Various Immune-Mediated Glomerulopathies and Potential Anti-CD20 Therapy Alternatives. *Frontiers in Immunology*, **13**, Article 1024068. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.1024068>
- [69] Yang, Y., Cheng, K. and Xu, G. (2024) Novel Approaches to Primary Membranous Nephropathy: Beyond the KDIGO Guidelines. *European Journal of Pharmacology*, **982**, Article ID: 176928. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2024.176928>
- [70] Hua, M., Zhao, Y., Yang, J., Zou, L., Zhao, Y. and Li, X. (2023) Membranous Nephropathy: Mechanistic Insights and Therapeutic Perspectives. *International Immunopharmacology*, **120**, Article ID: 110317. <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2023.110317>
- [71] Chen, X., Jiao, S., Li, S., Li, J., Li, P., Song, F., *et al.* (2023) Combination of Rituximab and Low-Dose Tacrolimus in the Treatment of Refractory Membranous Nephropathy: A Retrospective Cohort Study. *Balkan Medical Journal*, **40**, 287-293. <https://doi.org/10.4274/balkanmedj.galenos.2023.2022-9-7>
- [72] Wang, S., Deng, Z., Wang, Y., Bao, W., Zhou, S., Cui, Z., *et al.* (2023) Monthly Mini-Dose Rituximab for Primary Anti-PLA2R-Positive Membranous Nephropathy: A Personalized Approach. *BMC Nephrology*, **24**, Article No. 146. <https://doi.org/10.1186/s12882-023-03206-1>
- [73] Wang, X., Zhang, M., Zhang, W., Liu, Y., Han, Y. and Chang, W. (2021) Effect of Mizoribine Pulse Therapy in Adult Membranous Nephropathy. *International Urology and Nephrology*, **53**, 725-731. <https://doi.org/10.1007/s11255-020-02680-y>
- [74] Ruggenenti, P., Fervenza, F.C. and Remuzzi, G. (2017) Treatment of Membranous Nephropathy: Time for a Paradigm Shift. *Nature Reviews Nephrology*, **13**, 563-579. <https://doi.org/10.1038/nrneph.2017.92>
- [75] Ma, Q., Li, M. and Xu, G. (2023) Combination of Rituximab and Short-Term Glucocorticoids in the Treatment of Anti-Phospholipase A2 Receptor Antibody Positive Idiopathic Membranous Nephropathy. *Clinical and Experimental Medicine*, **23**, 5337-5343. <https://doi.org/10.1007/s10238-023-01183-1>
- [76] Igawa, T., Maeda, A., Haraya, K., Tachibana, T., Iwayanagi, Y., Mimoto, F., *et al.* (2013) Engineered Monoclonal Antibody with Novel Antigen-Sweeping Activity *in Vivo*. *PLOS ONE*, **8**, e63236. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0063236>
- [77] Igawa, T., Haraya, K. and Hattori, K. (2016) Sweeping Antibody as a Novel Therapeutic Antibody Modality Capable of Eliminating Soluble Antigens from Circulation. *Immunological Reviews*, **270**, 132-151. <https://doi.org/10.1111/imr.12392>