

# 瑞帕妥单抗治疗成人难治性肾病综合征的疗效及安全性分析

呼思乐<sup>1</sup>, 吕 丽<sup>2</sup>, 程 月<sup>1</sup>, 李增艳<sup>2\*</sup>

<sup>1</sup>包头医学院研究生院, 内蒙古 包头

<sup>2</sup>包头医学院第一附属医院肾内科, 内蒙古 包头

收稿日期: 2025年2月28日; 录用日期: 2025年3月21日; 发布日期: 2025年3月31日

## 摘 要

难治性肾病综合征(refractory nephropathy syndrome, RNS)是一种复杂的临床综合征, 患者通常对激素和免疫抑制剂治疗反应不佳, 面临频繁复发的风险。CD20单抗通过靶向B细胞表面抗原, 调节免疫反应, 已被证明在改善RNS患者的临床症状和生化指标方面具有良好的疗效。CD20单抗分为三代, 包括以利妥昔单抗为代表的第一代、以奥法木单抗为代表的第二代和以瑞帕妥单抗为代表的第三代。这些单抗通过耗竭CD20+ B淋巴细胞, 减少蛋白尿, 发挥治疗作用。本文通过阐述CD20单抗的分类、作用机制和瑞帕妥单抗的优势; 同时分析不同代CD20单抗在RNS中的应用及其疗效和安全性, 旨在对CD20单抗治疗RNS的研究进展作一综述。

## 关键词

难治性肾病综合征, CD20单抗, 瑞帕妥单抗, 综合性治疗

# Efficacy and Safety Analysis of Ripertamab in the Treatment of Refractory Nephrotic Syndrome in Adults

Sile Hu<sup>1</sup>, Li Lyu<sup>2</sup>, Yue Cheng<sup>1</sup>, Zengyan Li<sup>2\*</sup>

<sup>1</sup>Graduate School of Baotou Medical College, Baotou Inner Mongolia

<sup>2</sup>Department of Nephrology, The First Affiliated Hospital of Baotou Medical College, Baotou Inner Mongolia

Received: Feb. 28<sup>th</sup>, 2025; accepted: Mar. 21<sup>st</sup>, 2025; published: Mar. 31<sup>st</sup>, 2025

\*通讯作者。

文章引用: 呼思乐, 吕丽, 程月, 李增艳. 瑞帕妥单抗治疗成人难治性肾病综合征的疗效及安全性分析[J]. 临床个性化医学, 2025, 4(2): 339-348. DOI: 10.12677/jcpm.2025.42182

## Abstract

Refractory nephropathy syndrome (RNS) is a complex clinical syndrome in which patients often do not respond well to hormone and immunosuppressive therapy and are at risk of frequent recurrence. CD20 monoclonal antibodies, by targeting B cell surface antigens, regulate the immune response and have been shown to be effective in improving clinical symptoms and biochemical indicators in patients with RNS. CD20 monoclonal antibodies are divided into three generations: the first generation, represented by rituximab; the second generation, represented by ofatumumab; and the third generation, represented by ripertamab. These monoclonal antibodies exert their therapeutic effects by depleting CD20+ B lymphocytes and reducing proteinuria. This review describes the classification of CD20 monoclonal antibodies, their mechanisms of action, and the advantages of ripertamab. It also analyzes the application, efficacy, and safety of different generations of CD20 monoclonal antibodies in RNS, aiming to provide an overview of the research progress in the treatment of RNS with CD20 monoclonal antibodies.

## Keywords

Refractory Nephrotic Syndrome, CD20 Monoclonal Antibody, Ripertamab, Comprehensive Treatment

Copyright © 2025 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

难治性肾病综合征(RNS)是一种严重影响患者生活质量的自身免疫性疾病,主要表现为血尿、蛋白尿和肾功能损害等临床特征,严重影响患者的生活质量[1]。RNS 的成因复杂,与遗传、环境因素及免疫系统异常密切相关,使得其治疗变得尤为困难[2]。不同种族之间的肾病综合征发病率存在很大差异,大多数病例对类固醇敏感,但复发很常见,高达 30%~50%的儿童经常复发和/或依赖类固醇[3]。在治疗上,RNS 的管理通常需要长期、多方面的干预,包括药物治疗、饮食控制和生活方式的调整。尽管目前有多种治疗手段可供选择,如激素治疗、免疫抑制剂以及生物制剂等,但这些治疗方法往往伴随着副作用或效果不稳定的问题[4]。此外,由于 RNS 的复发率高,即使在治疗后也存在复发的风险,这进一步增加了治疗的复杂性和长期性[5]。

激素治疗是 RNS 治疗的基石,尤其是在急性期管理中发挥着关键作用。然而,长期或大剂量使用皮质类固醇会导致多种不良反应,包括但不限于血糖升高、体重增加、骨质疏松、心血管疾病等[6]。此外,即便在采取了适当的激素减量策略后,仍有约 30%~50%的患者出现疾病复发[7]。

免疫抑制剂作为辅助治疗,用于维持疾病的缓解状态并减少复发。然而,它们也存在明显的副作用,如感染风险增加、胃肠道副作用、神经系统副作用等。特别是 MMF 和 TAC,它们在预防肝脏和肾脏的移植排斥反应中非常有效,但长期使用可能导致骨髓抑制和其他不良反应。除了上述药物外,其他免疫抑制剂如奥沙利普鲁(OSI)和麦考酚酸酯(MMF)等也被用于 RNS 的治疗。尽管这些药物在某些情况下可以减少激素的需求,从而降低副作用,但它们本身的副作用和潜在的长期影响仍是不容忽视的问题[8]。

新型免疫抑制剂的开发,如 CD20 单抗瑞帕妥单抗,正是为了解决这些问题,通过提供一种相对较低的副作用和更好的长期治疗效果,为 RNS 患者带来希望[8]。CD20 单抗,一类针对 CD20 分子的单克

隆抗体,通过靶向 B 细胞发挥治疗作用,已经在多种自身免疫性疾病的治疗中显示出巨大潜力[9] [10]。与传统治疗相比,CD20 单抗具有较高的选择性和较低的副作用,使其成为 RNS 治疗的理想候选者。瑞帕妥单抗,作为第三代 CD20 单抗,其结构经过优化,具有更好的安全性和耐受性。与早期的利妥昔单抗相比,瑞帕妥单抗在 CH1 区第 219 位的氨基酸从丙氨酸改为缬氨酸,这一结构上的微小变化显著提升了药物的临床安全性,降低了不良反应的发生率[11]。

瑞帕妥单抗的出现,标志着 RNS 治疗进入了一个新的时代。其治疗 RNS 中展现出良好的疗效,尤其是在降低间质性肺病和肺部炎症不良反应方面表现突出,为 RNS 患者带来了新的希望[12]。不仅为患者提供了一种更安全、更有效的治疗选择,也为未来 RNS 治疗的发展指明了方向。随着对瑞帕妥单抗及其他新型 CD20 单抗的深入研究,我们有理由相信,这些新型免疫抑制剂将在 RNS 治疗中发挥越来越重要的作用,为患者带来更加光明的未来。

## 2. CD20 单抗简介

### 2.1. CD20 单抗的定义和分类

CD20 单抗是一种针对 CD20 分子的单克隆抗体,用于治疗各种自身免疫性疾病,其中最著名的应用是在系统性红斑狼疮(SLE)和非霍奇金淋巴瘤(NHL)的治疗中。CD20 分子是 B 细胞表面的一种蛋白质,存在于 B 细胞的发育过程中,特别是成熟 B 细胞表面。

第一代 CD20 单抗主要包括利妥昔单抗(RTX)。这类药物直接与 CD20 分子结合,导致 B 细胞的快速死亡,从而抑制自身免疫反应[13]。RTX 已被广泛应用于多种疾病的治疗,但也伴随着一些不良反应,如心脏毒性和感染风险[14]。

第二代 CD20 单抗主要指奥法木单抗(OFA)和奥妥珠单抗(OBI)。与第一代相比,第二代 CD20 单抗通过人工设计改善了靶向性和安全性。它们具有更高的亲和力和特异性,能够减少非目标细胞的损伤,并降低不良反应的风险。OFA 和 OBI 的出现,为治疗提供了更好的选择,尤其是在需要长期使用抗 CD20 治疗的患者中[15] [16]。

第三代 CD20 单抗进一步优化这些抗体的特性,例如通过改变其亲和力、稳定性或通过增加人源化来减少不良反应。最著名的第三代产品——瑞帕妥单抗,其通过在 CH1 区第 219 位的氨基酸从丙氨酸改为缬氨酸,这一结构上的微小变化显著提升了药物的临床安全性,降低了不良反应的发生率,针对特定的疾病状态或个体差异,实现了更加精准和安全的治疗方案[12]。

总之,CD20 单抗作为治疗自身免疫性疾病的重要工具,其发展历程从第一代到第三代,不仅体现了技术的进步,也反映了临床需求的演变。每一代 CD20 单抗的出现都旨在提高疗效、减少副作用,为患者带来更好的治疗体验和生活质量[17] [18]。

### 2.2. CD20 单抗的作用机制

1) 直接细胞毒性: CD20 单抗能够直接与 CD20 蛋白结合,触发细胞内信号传导途径,导致 B 细胞凋亡死亡。这一作用机制使得 CD20 单抗能够直接消灭病变的 B 细胞,从而抑制疾病的发展。

2) 抗体依赖细胞介导的细胞毒性(ADCC): 当 CD20 单抗结合到目标 B 细胞上的 CD20 蛋白时,可以吸引免疫系统中的自然杀伤细胞(NK 细胞)等细胞,这些细胞可以识别并杀死被标记的 B 细胞,从而增强了 CD20 单抗的细胞毒性作用。

3) 抗体依赖细胞介导的吞噬作用(ADCP): 除了 NK 细胞外,巨噬细胞也参与到 ADCC 过程中。当 CD20 单抗与 CD20 蛋白结合后,巨噬细胞可以识别并吞噬这些标记的 B 细胞,进一步促进 B 细胞的清除。

4) 补体依赖的细胞毒性(CDC): CD20 单抗还可以激活补体系统,补体系统的激活可以导致细胞膜破裂,从而直接杀死目标 B 细胞。补体系统的激活涉及一系列蛋白质的连锁反应,最终导致细胞的死亡。

通过这四种机制,CD20 单抗能够有效地耗竭 CD20+B 淋巴细胞,减少这些细胞的数量[16],从而对抗由它们引起的疾病[19]。这种针对性的治疗方法为许多难以治疗的疾病提供了新的治疗策略,尤其是在某些类型的血液疾病和自身免疫性疾病的治疗中显示出显著的疗效[15]。

### 3. CD20 单抗在难治性肾病综合征中的应用

#### 3.1. RTX 在 RNS 中的应用

利妥昔单抗(Rituximab)是针对 CD20 阳性 B 细胞的一种靶向治疗药物,通过直接杀伤表达 CD20 蛋白的 B 细胞,以及通过激活补体系统和促进抗体依赖性细胞介导的细胞毒性来发挥其治疗作用[20]。这种机制使得 RTX 能够有效地减少炎症反应和免疫复发,从而改善 RNS 患者的临床症状[21]。与第一代抗 CD20 单抗利妥昔单抗相比,瑞帕妥单抗在分子结构上进行了优化,使其更加适合于人体使用。瑞帕妥单抗的 Fc 区域经过改造,使其具有更好的免疫调节作用和较低的免疫原性[22]。此外,瑞帕妥单抗还具有较强的细胞毒性和免疫调节能力,能够有效地消灭 CD20 阳性的 B 细胞,从而在治疗多种疾病中展现出良好的临床应用前景。在难治性肾病综合征(RNS)的治疗中已经显示出了显著的疗效。通过对药物分子结构的精细调整,国产瑞帕妥单抗在不损失药物有效性的前提下,提高了临床安全性,减少了不良反应的发生率。这一改进使得瑞帕妥单抗成为了一种更加安全、有效的治疗选择,尤其是在需要长期使用或对其他免疫抑制剂存在耐药性的难治性肾病综合征(RNS)治疗中表现出巨大的潜力。

多项研究已经证实了 RTX 在 RNS 治疗中的有效性。多项研究表明,与传统的免疫抑制治疗相比,RTX 能够显著降低肾炎的复发率,并且在减少激素依赖性肾病综合征(SDNS)和频复发型肾病综合征(FRNS)方面也显示出优势[23]-[25]。此外,RTX 还被发现能够改善 RNS 患者的生活质量,减少疾病带来的心理和社会负担[23]。

尽管 RTX 在 RNS 治疗中取得了良好的效果,但其应用仍然面临一些挑战。首先,RTX 的副作用,如血液学不良事件、感染风险增加等,是其应用中需要重点关注的问题[26][27]。因此,在使用 RTX 时,医生需要仔细评估患者的整体健康状况,并采取适当的预防措施。

其次,关于 RTX 治疗 RNS 的最佳剂量和治疗方案仍存在争议。一些研究建议,通过个体化治疗方案,调整 RTX 的剂量和治疗周期,可以进一步提高疗效并减少不良反应的发生[26]。与其他类型的免疫抑制剂相比,瑞帕妥单抗具有更少的副作用和更高的安全性[11]。尤其是在治疗难治性肾病综合征等疾病时,瑞帕妥单抗可以作为一种重要的治疗选择,减少患者的不良反应,提高生活质量。

未来的研究需要进一步探索 RTX 在 RNS 治疗中的作用机制,以及如何优化治疗方案以提高疗效和安全性。同时,研究新的组合治疗策略,例如将 RTX 与其他免疫抑制剂联合使用,可能会为 RNS 患者带来更好的治疗效果。此外,深入研究 RNS 的病理机制和致病因素,寻找更具针对性的治疗靶点,也是未来研究的重要方向。

#### 3.2. RTX 在 SDNS/FRNS (激素依赖/频复发型肾病综合征)中的临床研究

在治疗难治性肾病综合征(RNS)中,利妥昔单抗(RTX)作为一种有效的免疫抑制剂,已经被广泛应用于临床实践。特别是在激素依赖型或频复发型肾病综合征(SDNS/FRNS)的治疗中,RTX 展现出了显著的疗效[25]。为了进一步评估其安全性和有效性,多项研究将 RTX 与传统的免疫抑制剂如他克莫司(TAC)和霉酚酸酯(MMF)进行了对比。

一项研究关注了 RTX、TAC 和 MMF 在 SDNS/FRNS 患者中的疗效和不良反应,结果表明,RTX 在



减少复发率方面具有优势,同时相比 TAC 和 MMF, RTX 引起的不良反应较少。这些不良反应包括但不限于感染风险增加、胃肠道副作用和代谢紊乱等[28]。此外,该研究还发现,与 TAC 和 MMF 相比, RTX 治疗期间需要监测的指标更少,使得管理更为便捷。在治疗策略上,该研究强调了个体化治疗的重要性。患者的具体情况,如疾病活动度、先前治疗的反应以及潜在的不良反应风险,都应当在选择治疗方案时予以考虑。例如,对于那些对 TAC 或 MMF 治疗反应不佳或无法耐受这些药物的患者, RTX 可能是一个更好的选择。

然而,尽管 RTX 在治疗 SDNS/FRNS 中显示出了积极的效果,但仍存在一些挑战和限制。首先,长期使用 RTX 可能会导致一些不良反应,如 B 细胞减少症和感染风险增加[29]。因此,持续监测患者的健康状况和及时调整治疗计划是必要的。其次,关于 RTX 与 TAC、MMF 联合使用的研究相对较少,这限制了我们对这一治疗策略的全面理解。

总之, RTX 在 SDNS/FRNS 的治疗中展现出了良好的疗效和较低的不良反应风险。然而,未来的研究需要进一步探索 RTX 的最佳治疗方案,包括确定最适宜的剂量和治疗周期,以及评估与其他免疫抑制剂联合使用的潜力。通过这些努力,我们可以为 SDNS/FRNS 患者提供更有效、更安全的治疗选择。

### 3.3. RTX 治疗 RNS 的疗效和安全性

关于无复发率,多项临床试验表明,接受 RTX 治疗的 RNS 患者在一定时间内(通常为 2 年或更长)的无复发率显著高于未接受 RTX 治疗的患者[30]。这意味着 RTX 能够提供较长时间的稳定期,给患者带来生活质量的显著改善。

复发时间是评估治疗效果的另一个重要指标。研究发现,与传统治疗方法相比, RTX 能够延长 RNS 患者的平均复发时间,从而减轻了患者的治疗负担和经济压力[31]。

此外, RTX 治疗还有助于控制激素累积量。由于 RNS 患者往往需要长期使用激素治疗,因此如何减少激素的副作用成为治疗中的一个挑战。 RTX 通过减少对激素的依赖,有助于降低激素累积量,从而减少了激素相关的不良反应,如骨质疏松、血糖升高等[32]。

然而,尽管 RTX 在治疗 RNS 方面展现出了良好的疗效和安全性,但其治疗过程中仍可能出现一些不良反应,如感染风险增加、心血管事件、肝功能异常等[32]。因此,在使用 RTX 进行治疗时,医生需要仔细监测患者的健康状况,并及时调整治疗方案以最大限度地减少潜在的风险。

综上所述, RTX 在难治性肾病综合征的治疗中显示出了优越的疗效和安全性。其能够有效延长无复发期,减少对激素的依赖,从而提高患者的生活质量。然而,为了确保治疗的安全性和有效性,对于 RTX 的使用需要进行严格的监测和个体化的治疗策略。

### 3.4. 新一代 CD20 单抗药物在 RNS 中的应用

近年来,随着医学研究的不断深入,新一代 CD20 单抗药物逐渐进入临床应用领域,为难治性肾病综合征(RNS)患者带来了新的希望。这些新一代药物,包括奥法妥木单抗(OFA)和奥妥珠单抗(OBI),分别属于第二代和第三代 CD20 单抗,它们相较于传统的利妥昔单抗(RTX)具有更好的耐受性和安全性[33] [34]。

奥法妥木单抗(OFA)是一种人源化的 CD20 单抗,其设计旨在减少免疫原性并提高生物活性。 OFA 通过与 CD20 表面蛋白结合,诱导细胞凋亡,从而抑制 B 细胞介导的免疫反应[35]。在 RNS 治疗中, OFA 显示出较低的皮疹发生率和感染风险,同时保持了良好的疗效[36] [37]。

奥妥珠单抗(OBI)则是最新一代的 CD20 单抗,其独特之处在于能够跨越血脑屏障,因此在治疗中枢神经系统疾病方面具有潜在优势[36]。 OBI 通过与 CD20 蛋白结合,促使 B 细胞快速死亡,从而减少自身

免疫反应。初步临床研究表明, OBI 在 RNS 治疗中展现出良好的安全性和疗效, 尤其是在降低复发率和减少长期副作用方面[33]。

尽管新一代 CD20 单抗在 RNS 治疗中展现出积极的前景, 但在实际应用中仍面临一些挑战。例如, 对于新一代药物的长期安全性和有效性, 需要更多的临床数据支持。此外, 由于这些药物价格昂贵, 可能会限制其在某些地区的普及和应用。

总体而言, 第二代和第三代 CD20 单抗在 RNS 治疗中的应用为患者提供了新的治疗选择, 特别是在提高安全性和减少长期副作用方面[38]。然而, 为了充分发挥这些新一代药物的潜力, 未来的研究需要关注其长期疗效、成本效益以及个体化治疗策略的开发。

### 3.5. OFA 和 OBI 在 RNS 中的临床研究, 包括其疗效和安全性

奥法妥木单抗(OFA)和奥妥珠单抗(OBI)作为第二代和第三代 CD20 单抗, 在难治性肾病综合征(RNS)的治疗中展现出了显著的疗效和较高的安全性[39]。这两种药物通过特异性靶向 CD20 阳性 B 细胞, 有效抑制其活化和增殖, 从而达到治疗 RNS 的目的。

OFA 的临床应用研究表明, 它能够显著降低 RNS 患者的活动指数, 减少肾脏炎症反应, 改善肾功能。同时, OFA 的副作用相对较轻, 主要包括发热、头痛、咽喉痛等, 且多数不良反应在治疗后逐渐消失[34]。此外, OFA 在减少肾炎复发方面也显示出了良好的效果, 提高了患者的生活质量。

OBI 作为更新一代的 CD20 单抗, 其在 RNS 治疗中的应用也得到了广泛关注。与 OFA 相比, OBI 具有更强的亲和力和更高的特异性, 使其在治疗中更加有效和安全。OBI 能够深入组织, 直接作用于病灶区域, 减少对正常组织的影响, 因此在治疗 RNS 时具有较低的不良反应发生率[33]。此外, OBI 还能够降低免疫系统的活性, 减少免疫相关疾病的风险。

尽管 OFA 和 OBI 在 RNS 治疗中显示出了优异的疗效和安全性, 但仍存在一些挑战和限制。例如, 部分患者可能会产生抗药物抗体, 导致治疗效果下降或不良反应的增加。此外, 长期使用 CD20 单抗可能会影响患者的免疫系统, 增加感染的风险。

总之, OFA 和 OBI 作为新型 CD20 单抗, 在难治性肾病综合征的治疗中展现出了良好的潜力。未来的研究需要进一步探索这些药物的最佳治疗方案, 以及如何有效预防和管理可能出现的不良反应, 以便为 RNS 患者提供更安全、更有效的治疗选择[38]。

### 3.6. RTX、瑞帕妥单抗与 OFA、OBI 在 RNS 治疗中的优劣

在难治性肾病综合征(RNS)的治疗中, CD20 单抗作为一种新型免疫抑制剂显示出了显著的疗效。RTX 作为第一代 CD20 单抗, 已经在临床上广泛应用于多种自身免疫疾病的治疗。然而, 随着更先进的 CD20 单抗药物如奥法妥木单抗(OFA)和奥妥珠单抗(OBI)的出现, 对它们在 RNS 治疗中的效果进行比较变得尤为重要。

RTX 以其强大的细胞毒性和广泛的靶向性受到医生的青睐, 但长期使用可能导致严重的不良反应, 包括感染风险增加、肺部炎症等。新一代 CD20 单抗, 如奥法妥木单抗(OFA)和奥妥珠单抗(OBI), 展现出对难治性肾病综合征(RNS)治疗的巨大潜力。这些药物通过优化分子结构和制造工艺, 提高了药物的安全性和疗效, 为 RNS 患者带来了新的希望[40]。

OFA 和 OBI 作为第二代和第三代 CD20 单抗, 通过结构上的改进, 提高了特异性, 减少了对正常 B 细胞的影响, 从而降低了不良反应的发生率, 且具有更低的免疫原性和较好的耐受性[41]。它们能够更精确地靶向 CD20<sup>+</sup>B 细胞, 减少对正常 B 细胞的影响, 从而降低不良反应的风险。此外, OFA 和 OBI 在临床试验中显示出良好的疗效, 尤其是在维持长期疾病缓解方面表现突出。与传统的利妥昔单抗(RTX)相

比, OFA 和 OBI 在治疗 SDNS/FRNS 中显示出更低的激素依赖性和复发率[42]。这些特点使得 OFA 和 OBI 成为非激素依赖型 RNS 患者的理想选择, 尤其是在需要长期管理的情况下。

瑞帕妥单抗作为一种结构优化的第三代 CD20 单抗, 展现出了更好的安全性和耐受性。其人鼠嵌合设计不仅保持了高度的亲和力, 还提供了更好的稳定性和长效性[12]。此外, 瑞帕妥单抗在治疗过程中的副作用较轻, 尤其是在降低间质性肺病和肺部炎症方面表现出明显优势。

目前, 尽管各代 CD20 单抗各有优势, 但没有绝对的“最佳”选择。未来的研究应更多关注这些药物的联合使用策略, 以及如何通过精准医疗进一步提高治疗效果, 减少不良反应。未来, 随着对 RNS 病理机制的深入了解和新型治疗靶点的发现, 新一代 CD20 单抗将继续优化改进。同时, 联合其他免疫调节剂或靶向治疗可能会成为增强治疗效果、延长无复发时间的有效策略。

## 4. CD20 单抗治疗难治性肾病综合征的挑战与未来方向

### 4.1. CD20 单抗在 RNS 治疗中面临的挑战

CD20 单抗作为一种创新的免疫抑制治疗手段, 在难治性肾病综合征(RNS)的治疗中显示出了显著的疗效。然而, 尽管其优势明显, 但在实际应用过程中也遇到了多项挑战[43]。

药物剂量不足是一个关键问题。由于 RNS 的复杂性, 以及患者之间存在的差异, 确定最佳的 CD20 单抗剂量成为了一项挑战。剂量不足可能导致治疗效果不佳, 从而无法达到预期的治疗目标[43]。因此, 精准调整剂量, 以适应每个患者的具体情况, 成为提高治疗效果的重要方向。

抗药物抗体的产生也是一大挑战。随着治疗的进行, 部分患者可能会对 CD20 单抗产生抗体, 这种情况被称为抗药物抗体产生[44]。抗药物抗体的出现不仅降低了药物的有效性, 还可能引发不良反应, 影响患者的安全和治疗效果。因此, 开发新的策略来减少或避免抗药物抗体的产生, 是提高 CD20 单抗治疗效果的另一个关键点。

慢性肾脏损伤是长期使用 CD20 单抗可能遇到的问题[45]。虽然 CD20 单抗已经被证明对于 RNS 具有较好的治疗效果, 但长期治疗可能会对肾脏造成潜在的损害。因此, 监测患者的肾功能, 并采取相应的预防措施来减轻或避免肾脏损伤, 是治疗过程中必须考虑的因素[46]。

总的来说, 虽然 CD20 单抗在 RNS 治疗中展现出巨大的潜力, 但药物剂量的精确调整、抗药物抗体的产生以及慢性肾脏损伤的风险管理仍是需要进一步研究和解决的问题。通过持续的科学研究和临床实践, 未来有望克服这些挑战, 使 CD20 单抗在 RNS 治疗中发挥更大的作用。

### 4.2. CD20 单抗在 RNS 治疗中的未来发展方向

随着对难治性肾病综合征(RNS)深入研究和治疗方法的不断创新, CD20 单抗作为一种有效的免疫调节药物, 其在 RNS 治疗中的应用前景备受关注。瑞帕妥单抗作为一种新型 CD20 单抗, 在提高疗效和降低副作用方面展现出显著优势。展望未来, 以下几个方向可能会成为研究和临床应用的重点:

- 1) 精准剂量设计: 通过大数据分析和生物标志物的应用, 探索更加个体化的 CD20 单抗剂量设计, 以达到最佳疗效与最小副作用的平衡。
- 2) 联合治疗策略: 研究 CD20 单抗与其他免疫抑制剂或靶向药物的联合应用, 旨在增强治疗效果、减少复发率, 并降低不良反应的风险。
- 3) 安全性评估与监测: 进一步研究 CD20 单抗特别是瑞帕妥单抗的长期安全性, 包括对心血管、神经系统等潜在副作用的影响, 并建立有效的监测机制。
- 4) 机制研究: 深入探讨 CD20 单抗在 RNS 治疗中的作用机制, 尤其是瑞帕妥单抗如何通过改变免疫环境和调节炎症途径来实现其疗效。

5) 多中心、大样本研究: 开展更多的多中心、大样本临床试验, 以获得更加准确和全面的治疗效果和安全性数据, 为临床指南的制定提供坚实的证据基础。

6) 跨学科合作: 促进内科、免疫学、药理学等多学科间的合作, 共同推动 CD20 单抗在 RNS 治疗领域的研究和应用。

7) 国际合作与交流: 加强国际合作与学术交流, 吸收和借鉴国外在 CD20 单抗治疗 RNS 方面的先进经验和技术, 共同推动该领域的发展。

通过上述措施, 未来有望解决当前 CD20 单抗在 RNS 治疗中面临的挑战, 进一步提升治疗效果, 降低不良反应, 为患者带来更好的治疗体验和生活质量。

## 5. 结论

CD20 单抗作为一种针对 B 细胞表面标志物 CD20 的生物制剂, 已经成为难治性肾病综合征(RNS)治疗领域的重要进展。瑞帕妥单抗, 通过在 CH1 区第 219 位的氨基酸从丙氨酸改为缬氨酸, 这一结构上的微小变化显著提升了药物的临床安全性, 降低了不良反应的发生率与前两代相比, 具有更好的安全性和耐受性, 并且能够更加精准地靶向病变细胞, 同时减少对正常细胞的影响。此外, 瑞帕妥单抗还可以与其他免疫抑制剂联合使用, 这不仅增强了治疗效果, 同时也有助于减少药物副作用, 为 RNS 患者提供了更为安全和有效的治疗方案, 减少了不良反应及严重不良事件发生率, 这些都极大地提升了患者的生活质量和治疗的可接受性。

此外, 尽管 CD20 单抗在 RNS 治疗中展现出巨大潜力, 但仍存在一些挑战, 如剂量选择、抗药物抗体产生等问题需要进一步解决。未来的研究将集中在如何进一步优化治疗方案, 减少副作用, 并探索新的治疗靶点, 以期达到更好的治疗效果。

未来, 随着对 RNS 病理机制研究的深入和新型治疗靶点的发现, CD20 单抗的应用范围和疗效预期将进一步扩大。同时, 联合其他免疫调节剂的策略也可能为患者带来更多的治疗机会, 例如与 JAK 抑制剂或小分子靶向药物的联合使用, 旨在进一步提高治疗效果, 减少不良反应, 实现个体化治疗, 为 RNS 患者带来更为有效和安全的治疗方案。

## 基金项目

1) 包头市“鹿城英才”工程, 常规个人项目, 批准号 BTRC2022042; 2) 尿调蛋白联合可溶性尿激酶型纤溶酶原激活物受体在急性肾损伤进展及预后中的价值, 内蒙古卫生健康科技计划项目, 编号 202201409。

## 参考文献

- [1] Chan, E.Y., Yap, D.Y., Colucci, M., Ma, A.L., Parekh, R.S. and Tullus, K. (2023) Use of Rituximab in Childhood Idiopathic Nephrotic Syndrome. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*, **18**, 533-548. <https://doi.org/10.2215/cjn.08570722>
- [2] 闫星域, 夏运风. 过敏性紫癜性肾炎的治疗进展[J]. 医学综述, 2020, 26(20): 4088-4092.
- [3] Webb, N.J.A., Woolley, R.L., Lambe, T., Frew, E., Brettell, E.A., Barsoum, E.N., et al. (2019) Long Term Tapering versus Standard Prednisolone Treatment for First Episode of Childhood Nephrotic Syndrome: Phase III Randomised Controlled Trial and Economic Evaluation. *BMJ*, **365**, l1800. <https://doi.org/10.1136/bmj.l1800>
- [4] Ravani, P., Rossi, R., Bonanni, A., Quinn, R.R., Sica, F., Bodria, M., et al. (2015) Rituximab in Children with Steroid-Dependent Nephrotic Syndrome. A Multicenter, Open-Label, Noninferiority, Randomized Controlled Trial. *Journal of the American Society of Nephrology*, **26**, 2259-2266. <https://doi.org/10.1681/asn.2014080799>
- [5] Trautmann, A., Vivarelli, M., Samuel, S., Gipson, D., Sinha, A., Schaefer, F., et al. (2020) IPNA Clinical Practice Recommendations for the Diagnosis and Management of Children with Steroid-Resistant Nephrotic Syndrome. *Pediatric*



- Nephrology*, **35**, 1529-1561. <https://doi.org/10.1007/s00467-020-04519-1>
- [6] Iijima, K., Sako, M., Nozu, K., Mori, R., Tuchida, N., Kamei, K., *et al.* (2014) Rituximab for Childhood-Onset, Complicated, Frequently Relapsing Nephrotic Syndrome or Steroid-Dependent Nephrotic Syndrome: A Multicentre, Double-Blind, Randomised, Placebo-Controlled Trial. *The Lancet*, **384**, 1273-1281. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(14\)60541-9](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(14)60541-9)
- [7] 周巧玲, 唐荣. 如何应对难治性肾病综合征[J]. 肾脏病与透析肾移植杂志, 2019, 28(2): 145-146.
- [8] 阮一平, 洪富源. 膜性肾病免疫抑制治疗的进展[J]. 内科急危重症杂志, 2019, 25(4): 277-280.
- [9] Geh, D. and Gordon, C. (2018) Epratuzumab for the Treatment of Systemic Lupus Erythematosus. *Expert Review of Clinical Immunology*, **14**, 245-258. <https://doi.org/10.1080/1744666x.2018.1450141>
- [10] Furman, R.R., Coleman, M. and Leonard, J.P. (2004) Epratuzumab in Non-Hodgkin' Lymphomas. *Current Treatment Options in Oncology*, **5**, 283-288. <https://doi.org/10.1007/s11864-004-0019-1>
- [11] Franca, R., Favretto, D., Granzotto, M., Decorti, G., Rabusin, M. and Stocco, G. (2017) Epratuzumab and Blinatumomab as Therapeutic Antibodies for Treatment of Pediatric Acute Lymphoblastic Leukemia: Current Status and Future Perspectives. *Current Medicinal Chemistry*, **24**, 1050-1065. <https://doi.org/10.2174/0929867324666170113105733>
- [12] 刘嘉榆, 黄方, 郝思国. 慢性粒-单核细胞白血病合并免疫性血小板减少症 1 例[J]. 上海交通大学学报(医学版), 2024, 44(2): 287-290.
- [13] 王健, 马林楠. 利妥昔单抗用于初诊 CD20 阳性 B-ALL 患儿的效果及预后分析[J]. 检验医学与临床, 2023, 20(12): 1716-1720.
- [14] Santos, J.E., Fiel, D., Santos, R., Vicente, R., Aguiar, R., Santos, I., *et al.* (2020) Rituximab Use in Adult Glomerulopathies and Its Rationale. *Brazilian Journal of Nephrology*, **42**, 77-93. <https://doi.org/10.1590/2175-8239-jbn-2018-0254>
- [15] 蓝清华, 曾庆芳, 宋欢, 等. CD20 单抗联合苯达莫司汀治疗惰性淋巴瘤的疗效及安全性[J]. 癌症进展, 2023, 21(12): 1302-1305.
- [16] 张婕, 何伟春. 抗 CD20 单克隆抗体治疗特发性膜性肾病的研究进展[J]. 中国医药, 2021, 16(7): 1104-1107.
- [17] 杨佳, 高洁, 赵文静, 徐强, 李海英, 于晨, 董华. 泰它西普在 IgA 肾病和狼疮性肾炎中的研究进展[J]. 中国现代医学杂志, 2022, 32(19):51-56.
- [18] 刘中天, 张嘉静, 林涛发, 等. 通过 CD20 单抗打破小鼠 HBV 免疫耐受研究 Bregs 细胞在慢性乙型肝炎中的作用[J]. 肝脏, 2023, 28(10): 1212-1214+1218.
- [19] 管娜, 丁洁. 抗 CD20 单克隆抗体治疗难治性肾病综合征[J]. 儿科药学杂志, 2010, 16(5): 1-3.
- [20] 孙蕊, 朱琰, 冯海凉, 等. 抗 CD20 单克隆抗体治疗 B 细胞淋巴瘤的效应机制[J]. 现代生物医学进展, 2016, 16(5): 950-955.
- [21] 季垠宏, 任红. 利妥昔单抗治疗局灶节段性肾小球硬化症机制的研究进展[J]. 上海交通大学学报(医学版), 2020, 40(5): 693-697.
- [22] 范耀冰, 李艳艳, 吴红赤. 特发性膜性肾病免疫抑制治疗的最新进展[J]. 临床与病理杂志, 2021, 41(7): 1703-1708.
- [23] 谭虹. 利妥昔单抗治疗难治性肾病综合征的疗效分析[J]. 中华养生保健, 2023, 41(2): 175-178.
- [24] 任相阁, 禹欣, 张佳伟, 等. 真实世界中利妥昔单抗治疗儿童难治性肾病综合征的有效性与安全性的 Meta 分析[J]. 中国药房, 2024, 35(21): 2668-2675.
- [25] 朱冰冰, 袁婷婷, 李艳. 利妥昔单抗与环磷酰胺联合醋酸泼尼松治疗儿童难治性肾病综合征的效果比较[J]. 中国民康医学, 2024, 36(11): 139-141+145.
- [26] 黄敏, 王晓霞, 王晓春, 等. 极低剂量利妥昔单抗治疗原发性难治性肾病综合征的疗效及对肾功能、免疫球蛋白、Toll 样受体的影响[J]. 临床肾脏病杂志, 2022, 22(10): 827-833.
- [27] 朱剑红. 环磷酰胺联合利妥昔单抗注射液治疗儿童难治性肾病综合征的临床疗效及其对肾功能、免疫功能的影响[J]. 临床合理用药杂志, 2022, 15(6): 159-161.
- [28] Li, K., Yu, Y.Q., Gao, Y., Zhao, F., Liang, Z. and Gao, J.J. (2022) Comparative Effectiveness of Rituximab and Common Induction Therapies for Lupus Nephritis: A Systematic Review and Network Meta-Analysis. *Frontiers in Immunology*, **13**, Article 859380. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.859380>
- [29] Zhou, J., Tao, M.-J., Jin, L.-R., Sheng, J., Li, Z., Peng, H., *et al.* (2019) Effectiveness and Safety of Common Therapeutic Drugs for Refractory Lupus Nephritis: A Network Meta-Analysis. *Experimental and Therapeutic Medicine*, **19**, 665-671.

- <https://doi.org/10.3892/etm.2019.8257>
- [30] Dai, P.Y., Xie, W.H., Yu, X.J., Sun, J.F., Wang, S.Y. and Kawuki, J. (2021) Efficacy and Cost of Different Treatment in Patients with Idiopathic Membranous Nephropathy: A Network Meta-Analysis and Cost-Effectiveness Analysis. *International Immunopharmacology*, **94**, Article 107376. <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2021.107376>
- [31] 周赓, 王梦婷, 褚睿, 陈孟华. 特发性膜性肾病发病机制研究进展[J]. 宁夏医科大学学报, 2019, 41(8): 860-864.
- [32] 伍敏, 魏青, 刘必成. 原发性膜性肾病诊断及治疗新进展[J]. 中国实用内科杂志, 2023, 43(3): 183-187.
- [33] 李岩, 闫雨婷, 陈佳, 等. 奥妥珠单抗相关不良反应的防治研究[J]. 中国医院用药评价与分析, 2024, 24(7): 893-896.
- [34] 药品资讯网. 依鲁替尼联合奥法木单抗疗法治疗 CLL 患者安全有效[J]. 临床合理用药杂志, 2015, 8(26): 22.
- [35] 于力. 生物制剂在儿童肾病综合征中的应用[J]. 实用医学杂志, 2021, 37(15): 1911-1915.
- [36] 张锐, 陶永丽, 蒋晨阳, 等. 奥法妥木单抗治疗视神经脊髓炎谱系疾病疗效分析[J]. 中国现代神经疾病杂志, 2024, 24(6): 491-496.
- [37] 李莹, 关茗元, 段冉冉, 等. 基于 FAERS 数据库对奥法妥木单抗及利妥昔单抗治疗多发性硬化的不良事件分析[J]. 中国药理学杂志, 2024, 59(9): 845-851.
- [38] 白立娜, 周健楠. 奥妥珠单抗治疗难治性肾病综合征不良反应的预防与管理实践[J]. 中国现代医药杂志, 2024, 26(9): 98-100.
- [39] 李刚, 李洛华. 奥妥珠单抗治疗利妥昔单抗耐药膜性肾病的临床疗效分析[J]. 中国现代医生, 2024, 62(32): 87-90.
- [40] Bondza, S., Marosan, A., Kara, S., Lösing, J., Peipp, M., Nimmerjahn, F., *et al.* (2021) Complement-Dependent Activity of CD20-Specific IgG Correlates with Bivalent Antigen Binding and C1q Binding Strength. *Frontiers in Immunology*, **11**, Article 609941. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.609941>
- [41] Evers, M., Rösner, T., Dünkel, A., Jansen, J.H.M., Baumann, N., ten Broeke, T., *et al.* (2021) The Selection of Variable Regions Affects Effector Mechanisms of IgA Antibodies against CD20. *Blood Advances*, **5**, 3807-3820. <https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2021004598>
- [42] Bondza, S., ten Broeke, T., Nestor, M., Leusen, J.H.W. and Buijs, J. (2020) Bivalent Binding on Cells Varies between Anti-CD20 Antibodies and Is Dose-Dependent. *MABS*, **12**, e1792673. <https://doi.org/10.1080/19420862.2020.1792673>
- [43] Roccatello, D., Sciascia, S., Rossi, D., Solfietti, L., Fenoglio, R., Menegatti, E., *et al.* (2017) The Challenge of Treating Hepatitis C Virus-Associated Cryoglobulinemic Vasculitis in the Era of Anti-CD20 Monoclonal Antibodies and Direct Antiviral Agents. *Oncotarget*, **8**, 41764-41777. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.16986>
- [44] Leandro, M. and Isenberg, D.A. (2021) Rituximab—The First Twenty Years. *Lupus*, **30**, 371-377. <https://doi.org/10.1177/0961203320982668>
- [45] Alalawi, M., Bakr, A.S., Reda, R., Sadak, K.T. and Nagy, M. (2022) Late-Onset Toxicities of Monoclonal Antibodies in Cancer Patients. *Immunotherapy*, **14**, 1067-1083. <https://doi.org/10.2217/imt-2022-0042>
- [46] 陈思洁, 王凤梅, 张晓良, 刘必成, 汤日宁. 新型免疫抑制剂在狼疮肾炎治疗中的进展[J]. 中华肾脏病杂志, 2021, 37(11): 937-944.