

生物制剂在膜性肾病治疗中的应用

林馨怡¹, 魏明明^{2*}

¹济宁医学院临床医学院, 山东 济宁

²济宁医学院附属医院肾内科, 山东 济宁

收稿日期: 2025年5月5日; 录用日期: 2025年5月27日; 发布日期: 2025年6月6日

摘要

膜性肾病是一种常见的肾小球疾病, 其治疗一直是临床关注的焦点。随着对新型足细胞抗原的特异性自身抗体及膜性肾病致病途径的进一步探索, 对MN的理解也随之不断发展, 除了现在使用的一线生物制剂利妥昔单抗外, 新型抗B细胞、抗补体和抗浆细胞等新型生物制剂的应用也在逐渐受到关注。本文阐述了生物制剂在膜性肾病治疗中的研究应用现状, 包括其作用机制、疗效等方面, 并对其未来的发展前景进行了展望。

关键词

膜性肾病, 生物制剂, 作用机制, 淋巴细胞, 补体, 临床应用

Application of Biological Agents in the Treatment of Membranous Nephropathy

Xinyi Lin¹, Mingming Wei^{2*}

¹Clinical Medical College, Jining Medical University, Jining Shandong

²Department of Nephrology, Affiliated Hospital of Jining Medical College, Jining Shandong

Received: May 5th, 2025; accepted: May 27th, 2025; published: Jun. 6th, 2025

Abstract

Membranous nephropathy is a common glomerular disease, and its treatment has always been the focus of clinical attention. With the further exploration of the specific autoantibodies of new podocyte antigens and the pathogenic pathways of membranous nephropathy, the understanding of MN has also been continuously developed. In addition to the current first-line biological agent rituximab,

*通讯作者。

文章引用: 林馨怡, 魏明明. 生物制剂在膜性肾病治疗中的应用[J]. 临床个性化医学, 2025, 4(3): 385-392.
DOI: 10.12677/jcpm.2025.43357

the application of new biological agents such as new anti-B cells, anti-complement and anti-plasma cells is also gradually receiving attention. This article describes the research and application status of biological agents in the treatment of membranous nephropathy, including its mechanism of action, efficacy, etc., and prospects for its future development.

Keywords

Membranous Nephropathy, Biologics, Mechanism, Lymphocyte, Complement, Clinical Application

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

膜性肾病(membranous nephropathy, MN)是一种以肾小球基底膜上皮细胞下免疫复合物沉积伴基底膜弥漫增厚为特征的肾小球疾病,是成人肾病综合征常见的病理类型之一[1][2]。按照病因, MN 可分为原发性膜性肾病(primary membranous nephropathy, PMN)和继发性膜性肾病两类,其中 PMN 约占 80% [3]。其临床表现为大量蛋白尿、低蛋白血症、高脂血症和水肿等。未经治疗的 PMN 20%~30%可自发完全缓解[4],但临床表现为大量蛋白尿的 PMN 患者如不经干预,最终会进展为终末期肾病[5]。传统的治疗方法包括类固醇/环磷酰胺、钙调磷酸酶抑制剂和 B 细胞耗竭[3],但部分患者对这些治疗方法反应不佳或存在严重的不良反应。近年来,生物制剂作为一种新型的治疗手段,在膜性肾病治疗中的应用逐渐引起关注。

2. 生物制剂的研究及临床应用

(一) 抗 B 细胞生物制剂

膜性肾病是一种抗体介导的自身免疫性疾病,大量研究表明,膜性肾病患者的免疫系统出现失调[6][7],机体对自身抗原失去耐受, B 细胞被激活后分化为浆细胞,大量产生的抗体与目标抗原结合为免疫复合物,沉积于肾小球基底膜,进而造成足细胞损伤产生蛋白尿[3][8],并存在 B 淋巴细胞亚群和 B 细胞相关因子的异常表达[9]。这些发现有力地证明了 B 淋巴细胞在 MN 的发病机制中起着关键作用。

1) 利妥昔单抗

利妥昔单抗(Rituximab)是一种人/鼠嵌合糖基化免疫球蛋白[10],对 B 淋巴细胞跨膜蛋白 CD 20 具有特异性亲和力, CD20 可在正常 B 细胞(不包括干细胞、前 B 细胞和血浆 B 细胞)和大多数恶性 B 细胞上表达[11]。利妥昔单抗可通过由表达 Fc γ 受体(Fc γ R)的细胞(如表达 Fc γ RIIIa 的 NK 细胞和巨噬细胞)介导的抗体依赖性细胞毒性(ADCC)或细胞吞噬作用、补体依赖性细胞毒性(CDC)以及通过直接诱导细胞凋亡三种途径特异性的消耗 CD20 + B 细胞[10][12][13],并避免非特异性的免疫毒性[14]。RTX 还可以通过减少循环抗体磷脂酶 A2 受体(phospholipase A2 receptor, PLA2R)抗体的产生,从而减少肾小球上皮下免疫复合物的沉积[15]。此外, RTX 还可以通过稳定鞘磷脂磷酸二酯酶酸性样-3b 表达和防止酸性鞘磷脂酶活性下调来保护足细胞,从而减少肌动蛋白细胞骨架的破坏和足细胞凋亡治疗膜性肾病[16][17]。

根据 KDIGO 肾小球疾病指南的建议,对于存在至少一项疾病进展危险因素 MN 患者和复发 MN 患者,均推荐使用 RTX 进行治疗, RTX 已成为 PMN 患者的新型一线治疗选择。尽管其仍建议对进展性肾病极高危患者亚群使用烷化剂和皮质类固醇的经典周期性疗法,但对大多数中度和高风险患者 RTX

可能是首选治疗方法,其安全性和有效性已得到证实[18],RTX 单用可有效诱导 PMN 缓解,降低抗 PLA2R 抗体滴度和肾病蛋白尿[19],改善肾功能,维持肾功能稳定,对复发和对常规免疫抑制治疗反应差的患者也有效[20]。有证据证明使用 RTX 作为诱导治疗,约三分之二的患者无需伴随皮质类固醇治疗即可实现缓解[21]。RTX 与环孢素相比,长期疗效更好、缓解率更高、复发率更低,能更好地保留肾功能[22]。并且在使用糖皮质激素的基础上,联用 RTX 的治疗效果优于他克莫司[23]。

利妥昔单抗治疗 MN 最常见的不良反应是输注相关的过敏反应、感染、心血管事件等。输注相关的过敏反应包括皮疹、寒战、发热、支气管痉挛、喉头水肿、血管神经性水肿等症状,其中大多数是急性的,在停止治疗输注或输注甲强龙后消失,部分患者可自行缓解。心血管相关事件主要为房颤、心肌梗死和低血压。这些症状通常在利妥昔单抗输注后几个月出现。其他罕见不良事件可有进行性多灶性脑白质病、顽固性低丙种球蛋白血症、肿瘤[21][24]。

2) 奥法妥木单抗

奥法妥木单抗(Ofatumumab)是一种全人源第二代抗 CD20 单克隆抗体,其在 CD20 上的表位与利妥昔单抗的靶点仅涉及大环不同,奥法妥木单抗识别的近膜表位包括 CD20 的小环和大环。因此奥法妥木单抗对 CD20 具有更高的亲和力,并且能更有效地激活 CDC。此外,奥法妥木单抗在结合 NK 细胞和诱导 ADCC 方面也更有效,结合也更紧密,解离速率更慢。因此,奥法妥木单抗耗竭 CD20+ 细胞的能力优于利妥昔单抗[25][26]。

有研究[27]使用奥法妥木单抗对 17 名 RTX 不耐受或耐药 MN 患者进行治疗,观察其疗效,所有 7 名不耐受患者均表现出完全或部分缓解,而 10 名耐药患者中只有 3 名表现出完全或部分临床缓解。奥法妥木单抗显著降低了尿蛋白和免疫球蛋白 G 排泄,同时增加了血清白蛋白和免疫球蛋白 G 水平。这表明奥法妥木单抗可能是治疗 RTX 不耐受 MN 患者的新选择,未来仍需扩大样本量进一步验证。

3) 奥妥珠单抗

奥妥珠单抗(Obinutuzumab)是一种人源化和糖工程化的 II 型抗 CD20 单克隆抗体,通过对奥妥珠单抗的 Fc 片段的糖基化改造,导致其对 B 细胞上的 FcγIIIa 受体亲和力增加,结合和招募效应细胞的能力增强,使其诱导补体依赖性细胞毒性降低,溶酶体依赖性细胞死亡、抗体依赖性细胞毒性和吞噬作用增强[28]-[30],与 RTX 等 I 型抗 CD20 单克隆抗体相比,抗体依赖性细胞毒性更强、直接杀伤 B 细胞作用更优越,并且更少的依赖于补体依赖性细胞毒性,具有更低的免疫原毒性[31]。

近几年,一些中心开始尝试使用奥妥珠单抗治疗 MN。2020 年 Klomjit [32]等报道了 3 例使用奥妥珠单抗治疗的 PLA2R 抗体阳性 MN 患者。3 例患者使用利妥昔单抗治疗后均未能诱导免疫或临床缓解,在使用奥妥珠单抗治疗后,2 例患者获得免疫缓解率(immune remission, IR),所有患者 PLA2R 抗体滴度均降低,蛋白尿减少,血清白蛋白恢复正常。随后 Sethi 等[29]也对 10 例难治性 MN 患者进行了研究,经过奥妥珠单抗治疗,40%患者获得完全缓解(complete remission, CR),50%患者获得部分缓解(partial remission, PR),所有血清 PLA2R 抗体阳性的患者均获得 IR,此研究中,85.7%的 RTX 难治性患者获得 CR 或 PR,且患者对奥妥珠单抗治疗的反应迅速,60%的患者在 6 个月内获得 CR 或 PR。Hudson 等[33]和 Ginthör 等[34]也对使用奥妥珠单抗治疗膜性肾病进行了报道,均获得了良好的疗效。谢静远教授团队[35]及谢琼红教授的团队[36]的研究都表明了奥妥珠单抗的免疫缓解率及治疗反应率均显著高于 RTX,两组治疗的安全性相似。因此,奥妥珠单抗对利妥昔单抗耐药或不耐受的患者来说是一种可行的替代疗法,可能成为治疗 MN 的一线药物。需要更大规模的前瞻性研究来证实我们的发现,目前已有研究仍在进行中。

4) 贝利尤单抗

贝利尤单抗(Belimumab)是一种人 IgG1-λ 单克隆抗体,可靶向抑制可溶性 B 淋巴细胞刺激因子(BLyS)与 B 细胞的结合。B 淋巴细胞刺激因子是控制 B 细胞发育和存活的主要调节因子。因此,贝利尤单抗可

降低了 B 细胞存活率及其向产生免疫球蛋白的浆细胞的分化[37] [38]。

现已有研究[39]报道采用贝利尤单抗治疗 PMN, 研究纳入了 14 名 PMN 患者, 11 名参与者完成了主要终点(第 28 周), 9 名受试者达到部分($n = 8$)或完全($n = 1$)缓解, 从第 12 周开始观察到抗 PLA2R 降低, 从第 36 周开始观察到蛋白尿减少。基线时白蛋白和/或胆固醇异常的受试者在末次随访时恢复正常/接近正常水平。表明贝利尤单抗可降低患者的抗 PLA2R1 抗体水平, 减少蛋白尿, 诱导膜性肾病的缓解。目前已有一项评价贝利尤单抗、利妥昔单抗联合给药与利妥昔单抗单药相比在原发性膜性肾病中的有效性的试验正在进行(NCT03949855)。但仍需要更多的研究来评估贝利尤单抗单独或与其他疗法联合治疗 PMN 的有效性。

(二) 抗补体生物制剂

补体系统的激活参与 MN 的发展已得到了充分证实。三种主要的补体途径: 经典途径和凝集素途径通常在免疫触发后被激活, 而旁路途径在低水平下持续激活, 所有的激活途径都集中在 C3 上。MN 中 IgG 各亚型均可检出, 每一种亚型均可产生免疫复合物激活补体, PLA2R 相关膜性肾病中的抗体主要是 IgG4, 而在 EXT1/EXT2 相关 MN 中主要是 IgG1。经典补体途径激活后, 产生 C3 转化酶 C4b2a, C4b2a 切割 C3 导致产生 C3bBb, C3bBb 是旁路途径的 C3 转化酶, 产生了一个强大的扩增环, C3b 与 C4b2a 或 C3bBb 的结合产生 C4b2aC3b 和 C3bBbC3b, C5 转化酶将 C5 切割成 C5a (一种强效过敏毒素)和 C5b (形成膜攻击复合物所需的一系列补体蛋白中的第一种), 最终导致膜攻击复合物 C5b-9 的形成[40] [41], C5b-9 对肾小球基底膜有破坏作用, 可形成一个跨膜孔, 可引起足细胞的渗透性裂解。C5b-9 还可以通过其他机制对肾小球滤过膜造成损害, 例如: 刺激活性氧、蛋白酶和前列腺素类化合物的产生; 肌动蛋白细胞骨架的修饰和足细胞裂隙隔膜的改变; 刺激 TGF β 和细胞外基质成分的产生, 以及限制足细胞增殖[42]。研究结果[41]表明 MN 中存在大量的补体蛋白和补体调节蛋白, 主要补体蛋白是 C3、C4、C5、C6、C7、C8 和 C9, 主要补体调节蛋白是 FH、FHR 5、FHR 1、FHR 2、FHR 3、簇蛋白、纤维连接蛋白和 CFB, MN 中补体级联反应正在持续激活, 并且还存在着补体的调节途径。因此, 阻断补体激活和 C5b-9 形成是一种可行的治疗选择, 特别是对常规治疗无反应或肾功能快速恶化的患者[42]。

已有研究表明[43], PMN 患者血清 C3a 水平显著升高, 沿着足细胞 C3aR 过表达, 并与疾病的临床严重程度相关。C3aR 拮抗剂可阻断上述作用, 减少蛋白尿、电子致密物沉积和肾小球基底膜增厚, 并降低血浆 C3a 水平和 C3aR 过表达。现已经在临床上使用的抗补体生物制剂依库珠单抗(Eculizumab), 是一种阻断 C5 活化的人源化 IgG 2/IgG4 抗 C5 单克隆抗体, 通过与 C5 结合以防止其被切割的单克隆抗体。但依库珠单抗的初步试验并未获得成功[44]。另一种药物是纳索利单抗(Narsoplimab), 一种抑制甘露聚糖结合凝集素丝氨酸蛋白酶 2(MASP-2)的人源化 IgG 4- λ 单克隆抗体, MASP-2 是一种负责切割 C2 和 C4 的丝氨酸蛋白酶。该药在 MN 和其他肾小球疾病患者中的安全性评估试验正在进行中(NCT02682407)。目前还有其他几项临床研究对抗补体生物制剂在 PMN 中疗效进行探索。(NCT05162066/NCT04154787)。

(三) 抗浆细胞生物制剂

人体内存在两种主要的浆细胞: 由活化的 B 细胞分化产生的短寿命浆母细胞或浆细胞, 以及由二次免疫应答产生的长寿命浆细胞。长寿命的浆细胞存在于骨髓和发炎组织中的存活小生境中, 提供体液记忆和难治性自身免疫性疾病活动的基础。与短寿命浆母细胞不同, 长寿命浆细胞对糖皮质激素、常规免疫抑制和细胞毒性药物、放射和 B 细胞耗竭疗法具有抗性[45] [46]。长寿命的浆细胞在自身免疫性疾病中持续产生抗体中起主要作用, 有效清除自身反应性浆细胞可能是治疗这些疾病的关键。

脾和骨髓的浆细胞高度表达 CD 38, 因此, 抗 CD 38 药物可能是治疗自身免疫性疾病新的选择。其中一种药物是达雷妥尤单抗(Daratumumab), 一种靶向 CD38 的人源化单克隆 IgG 1- κ 抗体, 通过多种机制诱导细胞死亡, 包括补体依赖性细胞毒性、抗体依赖性细胞毒性和抗体依赖性细胞吞噬作用, 以及通

过 Fc- γ 受体介导的交联诱导程序性细胞死亡。达雷妥尤单抗目前获批用于治疗难治性多发性骨髓瘤, 可单药治疗或与其他药物联合治疗[47]。现已有一篇对多重耐药疾病的 PLA2R 阳性患者使用达雷妥尤单抗治疗 MN 病例报道[48], 患者在达雷妥尤单抗给药后 24 个月达到终末期肾病, 在耐药 MN 中达雷妥尤单抗的效用尚不清楚, 但应在适当的随机对照试验中进行评估。另有一例病例报道[49]表明, 达雷妥尤单抗可使难治性 MN 患者的抗 PLA2R 抗体和蛋白尿的快速降低, 但效果持续时间较短, 可能与 B 细胞的快速增殖相关。除达雷妥尤单抗外, 抗 CD 38 生物制剂还有艾萨妥昔单抗(Isatuximab)和菲泽妥单抗(Felzar-tamab)。目前已有几项评价菲泽妥单抗治疗膜性肾病患者疗效及安全性的试验正在进行中(NCT04733040、NCT04145440、NCT04893096)。

3. 生物制剂在膜性肾病治疗中的应用前景

生物制剂在膜性肾病治疗中的应用前景广阔, 与传统的治疗方案相比, 其具有明显的治疗优势, 能够精准的靶向治疗, 特异性地作用于参与膜性肾病发病机制的关键分子和细胞靶点, 从而减轻肾脏的免疫损伤, 与传统的免疫抑制剂相比, 其副作用相对较少, 安全性更高。并且生物制剂在诱导膜性肾病患者的临床缓解方面具有显著效果, 部分患者在使用生物制剂后, 蛋白尿水平明显下降, 甚至可达到完全缓解, 这为患者的长期预后带来了积极影响。

目前新型生物制剂不断涌现, 除了已广泛应用的利妥昔单抗外, 一些新型生物制剂如奥法妥木单抗、奥妥珠单抗等也在膜性肾病的治疗中显示出了良好的疗效和安全性, 为患者提供了更多的治疗选择。生物制剂与其他药物的联合应用也成为研究热点, 例如生物制剂联合免疫抑制剂或糖皮质激素等, 可能通过不同的作用机制发挥协同作用, 进一步提高治疗效果, 同时降低单一药物的使用剂量, 减少不良反应的发生。随着对膜性肾病发病机制的深入研究和生物标志物的不断发现, 未来有望实现基于患者个体特征的精准治疗, 通过检测患者的特定生物标志物, 选择最适合的生物制剂和治疗方案, 提高治疗的有效性和安全性。

虽然目前生物制剂在短期治疗中显示出了较好的疗效和安全性, 但对于其长期疗效和安全性仍需进一步观察和研究, 大规模、多中心的临床研究将为生物制剂在膜性肾病治疗中的长期应用提供更有力的证据。生物制剂在膜性肾病的治疗中具有重要的应用价值和广阔的前景, 但目前仍存在一些需要解决的问题, 如药物的高成本、长期使用的安全性等, 需要进一步的研究和实践来不断完善其临床应用。

基金项目

2023YXNS249。

参考文献

- [1] Sethi, S. (2021) Membranous Nephropathy: A Single Disease or a Pattern of Injury Resulting from Different Diseases. *Clinical Kidney Journal*, **14**, 2166-2169. <https://doi.org/10.1093/ckj/sfab069>
- [2] Cai, Q. and Hendricks, A.R. (2020) Membranous Nephropathy: A Ten-Year Journey of Discoveries. *Seminars in Diagnostic Pathology*, **37**, 116-120. <https://doi.org/10.1053/j.semdp.2020.01.001>
- [3] 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>
- [4] Schieppati, A., Mosconi, L., Perna, A., Mecca, G., Bertani, T., Garattini, S., *et al.* (1993) Prognosis of Untreated Patients with Idiopathic Membranous Nephropathy. *New England Journal of Medicine*, **329**, 85-89. <https://doi.org/10.1056/nejm199307083290203>
- [5] Jha, V., Ganguli, A., Saha, T.K., Kohli, H.S., Sud, K., Gupta, K.L., *et al.* (2007) A Randomized, Controlled Trial of Steroids and Cyclophosphamide in Adults with Nephrotic Syndrome Caused by Idiopathic Membranous Nephropathy. *Journal of the American Society of Nephrology*, **18**, 1899-1904. <https://doi.org/10.1681/asn.2007020166>

- [6] Cantarelli, C., Jarque, M., Angeletti, A., Manrique, J., Hartzell, S., O'Donnell, T., *et al.* (2020) A Comprehensive Phenotypic and Functional Immune Analysis Unravels Circulating Anti-Phospholipase A2 Receptor Antibody Secreting Cells in Membranous Nephropathy Patients. *Kidney International Reports*, **5**, 1764-1776. <https://doi.org/10.1016/j.ekir.2020.07.028>
- [7] Kuroki, A., Iyoda, M., Shibata, T. and Sugisaki, T. (2005) Th2 Cytokines Increase and Stimulate B Cells to Produce IgG4 in Idiopathic Membranous Nephropathy. *Kidney International*, **68**, 302-310. <https://doi.org/10.1111/j.1523-1755.2005.00415.x>
- [8] 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>
- [9] So, B.Y.F., Yap, D.Y.H. and Chan, T.M. (2021) B Cells in Primary Membranous Nephropathy: Escape from Immune Tolerance and Implications for Patient Management. *International Journal of Molecular Sciences*, **22**, Article 13560. <https://doi.org/10.3390/ijms222413560>
- [10] Reff, M., Carner, K., Chambers, K., Chinn, P., Leonard, J., Raab, R., *et al.* (1994) Depletion of B Cells *in Vivo* by a Chimeric Mouse Human Monoclonal Antibody to CD20. *Blood*, **83**, 435-445. <https://doi.org/10.1182/blood.v83.2.435.435>
- [11] Banchereau, J. and Rousset, F. (1992) Human B Lymphocytes: Phenotype, Proliferation, and Differentiation. *Advances in Immunology*, **52**, 125-262. [https://doi.org/10.1016/s0065-2776\(08\)60876-7](https://doi.org/10.1016/s0065-2776(08)60876-7)
- [12] Boross, P. and Leusen, J.H. (2012) Mechanisms of Action of CD20 Antibodies. *American Journal of Cancer Research*, **2**, 676-690.
- [13] Weiner, G.J. (2010) Rituximab: Mechanism of Action. *Seminars in Hematology*, **47**, 115-123. <https://doi.org/10.1053/j.seminhematol.2010.01.011>
- [14] Rosenzweig, M., Languille, E., Debiec, H., Hygino, J., Dahan, K., Simon, T., *et al.* (2017) B- and T-Cell Subpopulations in Patients with Severe Idiopathic Membranous Nephropathy May Predict an Early Response to Rituximab. *Kidney International*, **92**, 227-237. <https://doi.org/10.1016/j.kint.2017.01.012>
- [15] Kattah, A.G. and Fervenza, F.C. (2012) Rituximab: Emerging Treatment Strategies of Immune-Mediated Glomerular Disease. *Expert Review of Clinical Immunology*, **8**, 413-421. <https://doi.org/10.1586/eci.12.26>
- [16] Fornoni, A., Sageshima, J., Wei, C., Merscher-Gomez, S., Aguilon-Prada, R., Jauregui, A.N., *et al.* (2011) Rituximab Targets Podocytes in Recurrent Focal Segmental Glomerulosclerosis. *Science Translational Medicine*, **3**, 85ra46. <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.3002231>
- [17] Takahashi, Y., Ikezumi, Y. and Saitoh, A. (2016) Rituximab Protects Podocytes and Exerts Anti-Proteinuric Effects in Rat Adriamycin-Induced Nephropathy Independent of B-Lymphocytes. *Nephrology*, **22**, 49-57. <https://doi.org/10.1111/nep.12737>
- [18] 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>
- [19] Hoxha, E., Thiele, I., Zahner, G., Panzer, U., Harendza, S. and Stahl, R.A.K. (2014) Phospholipase A2 Receptor Autoantibodies and Clinical Outcome in Patients with Primary Membranous Nephropathy. *Journal of the American Society of Nephrology*, **25**, 1357-1366. <https://doi.org/10.1681/asn.2013040430>
- [20] Zhang, S., Huang, J., Dong, J., Li, Z., Sun, M., Sun, Y., *et al.* (2023) Efficacy and Safety of Rituximab for Primary Membranous Nephropathy with Different Clinical Presentations: A Retrospective Study. *Frontiers in Immunology*, **14**, Article 1156470. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1156470>
- [21] Gauckler, P., Shin, J.I., Alberici, F., Audard, V., Bruchfeld, A., Busch, M., *et al.* (2021) Rituximab in Membranous Nephropathy. *Kidney International Reports*, **6**, 881-893. <https://doi.org/10.1016/j.ekir.2020.12.035>
- [22] Fervenza, F.C., Appel, G.B., Barbour, S.J., Rovin, B.H., Lafayette, R.A., Aslam, N., *et al.* (2019) Rituximab or Cyclosporine in the Treatment of Membranous Nephropathy. *New England Journal of Medicine*, **381**, 36-46. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1814427>
- [23] 刘纯玲, 王述蕾, 耿晓东, 等. 利妥昔单抗或他克莫司联合糖皮质激素治疗特发性膜性肾病的疗效比较[J]. 临床肾脏病杂志, 2019, 19(6): 421-425.
- [24] Zhong, H., Li, H., Zhou, T. and Zhong, Z. (2020) Clinical Efficacy and Safety of Rituximab with Membranous Nephropathy: A Meta-Analysis. *Archives of Medical Science*, **19**, 411-419. <https://doi.org/10.5114/aoms.2020.99899>
- [25] Sanford, M. and McCormack, P.L. (2010) Ofatumumab. *Drugs*, **70**, 1013-1019. <https://doi.org/10.2165/11203850-000000000-00000>
- [26] Lin, T. (2010) Ofatumumab: A Novel Monoclonal Anti-CD20 Antibody. *Pharmacogenomics and Personalized Medicine*, **3**, 51-59. <https://doi.org/10.2147/pgpm.s6840>

- [27] Podestà, M.A., Trillini, M., Portalupi, V., Gennarini, A., Tomatis, F., Villa, A., *et al.* (2024) Ofatumumab in Rituximab-Resistant and Rituximab-Intolerant Patients with Primary Membranous Nephropathy: A Case Series. *American Journal of Kidney Diseases*, **83**, 340-349.e1. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2023.08.010>
- [28] Patz, M., Isaeva, P., Forcob, N., Müller, B., Frenzel, L.P., Wendtner, C., *et al.* (2010) Comparison of the *in Vitro* Effects of the Anti-CD20 Antibodies Rituximab and GA101 on Chronic Lymphocytic Leukaemia Cells. *British Journal of Haematology*, **152**, 295-306. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2141.2010.08428.x>
- [29] Sethi, S., Kumar, S., Lim, K. and Jordan, S.C. (2020) Obinutuzumab Is Effective for the Treatment of Refractory Membranous Nephropathy. *Kidney International Reports*, **5**, 1515-1518. <https://doi.org/10.1016/j.ekir.2020.06.030>
- [30] Gagez, A. and Cartron, G. (2014) Obinutuzumab. *Current Opinion in Oncology*, **26**, 484-491. <https://doi.org/10.1097/cco.0000000000000107>
- [31] Mössner, E., Brünker, P., Moser, S., Püntener, U., Schmidt, C., Herter, S., *et al.* (2010) 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. *Blood*, **115**, 4393-4402. <https://doi.org/10.1182/blood-2009-06-225979>
- [32] Klomjit, N., Fervenza, F.C. and Zand, L. (2020) Successful Treatment of Patients with Refractory PLA₂R-Associated Membranous Nephropathy with Obinutuzumab: A Report of 3 Cases. *American Journal of Kidney Diseases*, **76**, 883-888. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2020.02.444>
- [33] Hudson, R., Rawlings, C., Mon, S.Y., Jefferis, J. and John, G.T. (2022) Treatment Resistant M-Type Phospholipase A2 Receptor Associated Membranous Nephropathy Responds to Obinutuzumab: A Report of Two Cases. *BMC Nephrology*, **23**, Article No. 134. <https://doi.org/10.1186/s12882-022-02761-3>
- [34] Ginhör, N.E., Artinger, K., Pollheimer, M.J., Stradner, M.H. and Eller, K. (2021) Membranous Nephropathy Associated with Immunoglobulin G4-Related Disease Successfully Treated with Obinutuzumab. *Clinical Kidney Journal*, **15**, 564-566. <https://doi.org/10.1093/ckj/sfab250>
- [35] Hu, X., Zhang, M., Xu, J., Gao, C., Yu, X., Li, X., *et al.* (2024) Comparison of Obinutuzumab and Rituximab for Treating Primary Membranous Nephropathy. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*, **19**, 1594-1602. <https://doi.org/10.2215/cjn.0000000000000555>
- [36] Xu, M., Wang, Y., Wu, M., Chen, R., Zhao, W., Li, M., *et al.* (2024) Obinutuzumab versus Rituximab for the Treatment of Refractory Primary Membranous Nephropathy. *Nephrology Dialysis Transplantation*, **40**, 978-986. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfae230>
- [37] Jin, X. and Ding, C. (2012) Belimumab—An Anti-Bly's Human Monoclonal Antibody for Rheumatoid Arthritis. *Expert Opinion on Biological Therapy*, **13**, 315-322. <https://doi.org/10.1517/14712598.2012.758248>
- [38] Blair, H.A. and Duggan, S.T. (2018) Belimumab: A Review in Systemic Lupus Erythematosus. *Drugs*, **78**, 355-366. <https://doi.org/10.1007/s40265-018-0872-z>
- [39] Barrett, C., Willcocks, L.C., Jones, R.B., Tarzi, R.M., Henderson, R.B., Cai, G., *et al.* (2019) Effect of Belimumab on Proteinuria and Anti-Phospholipase A2 Receptor Autoantibody in Primary Membranous Nephropathy. *Nephrology Dialysis Transplantation*, **35**, 599-606. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfz086>
- [40] Brglez, V., Boyer-Suavet, S. and Seitz-Polski, B. (2020) Complement Pathways in Membranous Nephropathy: Complex and Multifactorial. *Kidney International Reports*, **5**, 572-574. <https://doi.org/10.1016/j.ekir.2020.02.1033>
- [41] Ravindran, A., Madden, B., Charlesworth, M.C., Sharma, R., Sethi, A., Debiec, H., *et al.* (2020) Proteomic Analysis of Complement Proteins in Membranous Nephropathy. *Kidney International Reports*, **5**, 618-626. <https://doi.org/10.1016/j.ekir.2020.01.018>
- [42] Teisseyre, M., Cremoni, M., Boyer-Suavet, S., Ruetsch, C., Graça, D., Esnault, V.L.M., *et al.* (2022) Advances in the Management of Primary Membranous Nephropathy and Rituximab-Refractory Membranous Nephropathy. *Frontiers in Immunology*, **13**, Article 859419. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.859419>
- [43] Gao, S., Cui, Z. and Zhao, M. (2022) Complement C3a and C3a Receptor Activation Mediates Podocyte Injuries in the Mechanism of Primary Membranous Nephropathy. *Journal of the American Society of Nephrology*, **33**, 1742-1756. <https://doi.org/10.1681/asn.2021101384>
- [44] Appel, G.B., Waldman, M. and Radhakrishnan, J. (2006) New Approaches to the Treatment of Glomerular Diseases. *Kidney International*, **70**, S45-S50. <https://doi.org/10.1038/sj.ki.5001977>
- [45] Hiepe, F. and Radbruch, A. (2016) Plasma Cells as an Innovative Target in Autoimmune Disease with Renal Manifestations. *Nature Reviews Nephrology*, **12**, 232-240. <https://doi.org/10.1038/nrneph.2016.20>
- [46] Hiepe, F., Dörner, T., Hauser, A.E., Hoyer, B.F., Mei, H. and Radbruch, A. (2011) Long-Lived Autoreactive Plasma Cells Drive Persistent Autoimmune Inflammation. *Nature Reviews Rheumatology*, **7**, 170-178. <https://doi.org/10.1038/nrrheum.2011.1>
- [47] Bryer, E., DeStefano, C. and Kazandjian, D. (2022) Current and Prospective Antibody-Based Therapies in Multiple

- Myeloma. *Seminars in Oncology*, **49**, 41-47. <https://doi.org/10.1053/j.seminoncol.2021.11.002>
- [48] Stehlé, T., Grimbert, P., Remy, P., Moktefi, A., Audard, V. and El Karoui, K. (2022) Anti-CD38 Therapy for PLA₂R-Positive Membranous Nephropathy Resistant to Conventional Immunosuppression. *Kidney International*, **101**, 416-418. <https://doi.org/10.1016/j.kint.2021.11.001>
- [49] Vink, C.H., van Cranenbroek, B., van der Heijden, J.W., Koenen, H.P.J.M. and Wetzels, J.F.M. (2022) Daratumumab for Multidrug-Resistant Phospholipase-A2 Receptor-Related Membranous Nephropathy. *Kidney International*, **101**, 646-647. <https://doi.org/10.1016/j.kint.2021.12.019>