

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2024.22.008
文章编号: 1005-8982 (2024) 22-0049-05

综述

靶向治疗药物在膜性肾病中的研究进展*

丘宝珍, 朱兴华, 杜春荔, 陈璐

(梅州市人民医院 肾内科, 广东 梅州 514031)

摘要: 膜性肾病是一种常见的成人肾小球疾病,其特征为免疫复合物在肾小球基底膜上的沉积,导致蛋白尿和肾功能减退。近年来,针对膜性肾病的治疗策略发生了显著变化,特别是在靶向治疗药物的开发和应用方面取得了进展。这些靶向治疗主要集中在特定的分子和途径上,提供了一种更为精准的治疗选择,能够直接作用于疾病的病理机制,从而减少传统免疫抑制治疗的副作用,并提高治疗效果。该文检索国内外最新文献,并对靶抗原及相应的靶向治疗药物的相关资料进行整合,希望能为临床治疗提供理论依据。

关键词: 膜性肾病; 靶抗原; 靶向治疗; 单克隆抗体

中图分类号: R692.6

文献标识码: A

Research progress on targeted therapeutic drugs in membranous nephropathy*

Qiu Bao-zhen, Zhu Xing-hua, Du Chun-li, Chen Lu

(Department of Nephrology, Meizhou People's Hospital, Meizhou, Guangdong 514031, China)

Abstract: Membranous nephropathy (MN) is a common glomerular disease in adults characterized by the deposition of immune complexes on the glomerular basement membrane, leading to proteinuria and renal function decline. In recent years, there has been a significant shift in the therapeutic strategies for MN, particularly with the development and application of targeted therapeutic drugs. These targeted therapies primarily focus on specific molecules and pathways, offering a more precise treatment option that directly targets the pathological mechanisms of the disease. This approach reduces the side effects associated with traditional immunosuppressive treatments and enhances therapeutic efficacy. This review included the latest literature both domestically and internationally, integrating information on target antigens and corresponding targeted therapeutic drugs, with the goal of providing a theoretical basis for clinical treatment.

Keywords: membranous nephropathy; target antigens; targeted therapy; monoclonal antibodies

慢性肾脏病已成为全球主要死亡原因之一^[1],其中膜性肾病是成人肾病综合征中最常见的疾病,但其病因、发病机制、临床管理及患者预后在不同亚型之间表现出显著差异^[2]。该疾病由肾小球外基底膜免疫复合物沉积引起的足细胞损伤导致^[3],且在所有年龄段都有发病风险,但40~60岁年龄段发病率较高。膜性肾病可以分为特发性膜性肾病和

继发性膜性肾病。据统计,特发性膜性肾病占80%~85%,继发性膜性肾病仅占20%^[4]。膜性肾病的临床预后差异较大,大约三分之一患者可自然缓解,其余可能被诊断为稳定的慢性肾病,甚至进展为终末期肾病^[5]。长期采用传统的激素和免疫抑制剂治疗可能导致患者出现免疫耐药性、高血脂和骨质疏松等副作用^[6]。近年来,对膜性肾病发病机制的研

收稿日期: 2024-01-11

* 基金项目: 广东省医学科研基金项目(No.: B20211337)

究取得了重要进展,特别是多个靶抗原的发现极大地促进了对膜性肾病发病机制的了解,并提供了新的治疗方向。本综述旨在总结靶抗原及相应的靶向治疗药物在膜性肾病中的应用进展,以期为临床治疗提供参考。

1 特发性膜性肾病靶抗原研究进展

1.1 磷脂酶 A2 受体

磷脂酶 A2 受体 (phospholipase A2 receptor, PLA2R) 是属于哺乳动物甘露糖受体家族成员的 I 型跨膜受体,在健康人肾小球足细胞中作为糖蛋白成分存在,对特发性膜性肾病的发病机制起着关键作用。刘华等^[7]利用免疫抑制剂治疗特发性膜性肾病,结果显示 PLA2R 抗体水平在患者疾病活动改善阶段转为阴性,而在疾病复发时再次呈阳性,说明了 PLA2R 抗体水平与特发性膜性肾病疾病活动性的关系。在临床诊断中,PLA2R 抗体的检测具有重要价值。根据马静等^[8]研究结果,在特发性膜性肾患者的肾脏组织样本中,79.55% 检测出 PLA2R 抗原的阳性反应,而价 1 型血小板反应蛋白 7A 域 (thrombospondin type 1 domain-containing 7A, THSD7A) 抗原的阳性率仅 0.76%,且健康对照组的肾组织样本中,PLA2R 和 THSD7A 抗原均未观察到阳性反应。虽然穿刺活检仍是多种难治性肾病的主要诊断方法,但由于其侵入性的特点,不适合作为大范围筛查手段^[9],所以当患者存在肾活检禁忌证的情况下,可以考虑将 PLA2R 抗体检测作为替代方法。张露等^[10]研究结果也表明,测定血清中 M 型 PLA2R 抗体对区分膜性肾病与非膜性肾病,以及区分特发性膜性肾病与继发性膜性肾病均具有重要意义。M 型 PLA2R 抗体是一种特异性自身抗体,近年来已被确认为特发性膜性肾病的重要血清学标志物。该抗体针对肾小球基底膜上的 PLA2R 抗原,通过与之结合引发免疫反应,导致膜性肾病的发生、发展。

1.2 THSD7A

THSD7A 是肾小球足细胞表达的一种跨膜糖蛋白,通过免疫球蛋白 G4 (immunoglobulin G4, IgG4) 介导的自身免疫反应导致足细胞完整性受损和补体途径激活,进而破坏肾小球滤过屏障。THSD7A 的临床意义主要在于辅助特发性膜性肾病的诊断,虽

然敏感性较低,但特异性较高。薛痕等^[11]研究也表明,特发性膜性肾病患者中 THSD7A 抗体的阳性检出率为 5.17%,这表明利用 THSD7A 抗体进行特发性膜性肾病诊断的敏感性较低,阴性结果也不足以排除特发性膜性肾病的可能性。

1.3 表皮生长因子样重复蛋白 1

在膜性肾病中,特定的 IgG 亚型可能针对表皮生长因子样重复蛋白 1 (nel-like molecule-1, NELL-1) 等肾脏特定抗原产生自身抗体,从而在肾脏组织中形成免疫复合物并引发局部的炎症反应和组织损伤。因此,NELL-1 在肾脏疾病中的作用可能与其作为潜在的自身免疫靶标和在肾脏损伤过程中的表达变化有关。孙帅刚等^[12]研究结果表明,在特发性膜性肾病患者中,同时拥有 IgG4 和其他 IgG 亚型沉积会导致病情加重。汤绚丽等^[13]研究指出,表达 THSD7A 和 NELL1 的膜性肾病通常为特发性膜性肾病,虽然两种标志物不能直接预测肿瘤的存在,但其对于预测病情的发展仍有一定的指示作用。IWAKURA 等^[14]研究结果则显示,在日本原发性膜性肾病患者中,通过活检样本的免疫组织化学分析检测到的 PLA2R、THSD7A、NELL-1 和 Ext1/Ext2 阳性的患病率分别为 53.6%、8.7%、1.5% 和 13.0%。

2 治疗研究进展

2.1 利妥昔单抗

2021 年发布的 KDIGO 指南^[15]将利妥昔单抗推荐为膜性肾病治疗的一线选择,特别针对中高风险的膜性肾病患者。目前的研究也表明,B 细胞在膜性肾病的进展中扮演关键角色,但传统免疫抑制药物主要针对 T 细胞,却对 B 细胞无效,故聚焦于 B 细胞的治疗策略日益受到医学界的重视^[16]。利妥昔单抗作为一种针对 CD20 阳性的 B 细胞嵌合型单克隆抗体,通过多种机制发挥其抗肿瘤效果。其作用机制主要包括直接信号传导、补体介导的细胞毒性和抗体依赖性细胞介导的细胞毒性。利妥昔单抗通过与 B 细胞表面的 CD20 分子结合,可以激活补体系统,导致补体介导的细胞溶解^[17];同时,也能诱发自然杀伤细胞等效应细胞通过抗体依赖性细胞介导的细胞毒性机制消灭目标 B 细胞。此外,利妥昔单抗还能通过直接信号传导影响 B 细胞的生存和增殖,尽管这一作用机制的具体细节尚不完全清楚。

利妥昔单抗因其针对 B 细胞的靶向治疗而逐渐得到广泛应用, 常规治疗方案包括: 每周 1 次 375 mg/m², 共 4 次; 每 2 周 1 次, 1 g/次, 共 2 次, 若 6 个月时仍有明显蛋白尿可重复治疗; 基于 B 细胞水平的个性化治疗方案, 在 CD19⁺B 细胞数 > 5 个/mm³ 时追加利妥昔单抗治疗。

2.2 奥法木单抗

奥法木单抗是一种人源化 IgG1 型抗 CD20 单克隆抗体, 已获批用于治疗对氟达拉滨和阿仑单抗治疗无效的慢性淋巴细胞白血病。在膜性肾病领域, 奥法木单抗的应用尚处于探索阶段。但对利妥昔单抗治疗存在抵抗性和严重过敏反应, 经奥法木单抗治疗后, 患者能实现病情缓解, 且未见严重副作用。根据智元昭等^[18]的研究, 在儿童肾病综合征中, 以奥法木单抗和奥妥珠单抗为例的二代及三代抗 CD20 单克隆抗体显示出了有效的治疗效果和安全性, 可以成为利妥昔单抗的潜在替代疗法。尽管奥法木单抗在治疗成人膜性肾病患者中展示出潜在价值, 但相关临床研究较少, 其长期疗效和安全性仍需通过更多研究加以验证。

2.3 奥妥珠单抗

奥妥珠单抗是一种人源化及糖工程化的抗 CD20 单克隆抗体, 相较于利妥昔单抗, 展现出更强的体外 B 细胞细胞毒性和更大的 B 细胞凋亡反应。其在治疗利妥昔单抗治疗无效的膜性肾病患者中显示出一定的疗效, 部分患者在应用后实现部分缓解。多数接受过利妥昔单抗治疗的膜性肾病患者在奥妥珠单抗治疗 6 个月后达到完全或部分缓解, 12 个月时维持缓解状态, 且治疗相关不良反应可控。这些初步结果表明奥妥珠单抗对于利妥昔单抗治疗无效或不耐受的膜性肾病患者可能是一个有效的治疗选项, 但仍需进一步研究以验证其长期效果和安全性。

2.4 奥瑞珠单抗

奥瑞珠单抗是一种人源化 IgG1 型抗 CD20 单抗, 是首个获批治疗多发性硬化症的单克隆抗体药物。虽然在膜性肾病的治疗中仍处于探索阶段, 但对已经接受过免疫抑制治疗的患者, 为减少对免疫系统的双重抑制风险, 选择奥瑞珠单抗可能具有更高的安全性。

3 靶向治疗过程中的患者管理

3.1 监测影响或反映药物治疗效果的关键指标

3.1.1 PLA2R-抗体浓度 PLA2R 抗体的变化预示着膜性肾病的临床进展, 2021 版 KDIGO 指南^[15]推荐使用 PLA2R 抗体滴度作为监测 PLA2R 阳性膜性肾病患者治疗过程的关键免疫学指标, 以评估疾病活动度和指导治疗计划调整。该指南建议, 在治疗开始后的第 3 个月和第 6 个月评估 PLA2R 抗体水平, 如显著降低 (降幅 50% ~ 90% 或更多) 表明临床响应良好, 而如果在治疗 3 ~ 6 个月后 PLA2R 抗体持续存在, 则表明疾病仍处于活动期, 需要调整治疗方案^[15]。袁立英等^[19]研究结果则表明, 抗 PLA2R 抗体的浓度同样与膜性肾病的活动程度有着紧密的联系, 其水平的变动与临床结果高度一致, 可作为预测疾病走向的有效指标。

3.1.2 CD19⁺B 细胞计数 CD19 标记存在于 B 细胞发育的各个阶段, 从早期 B 细胞到成熟 B 细胞以及浆细胞, 因而提供了一种比 CD20 更全面的 B 细胞耗竭指标。吕安坤等^[20]研究结果也显示, 在 CD19⁺B 细胞中, miR-146a 的过量表达能够激活 B 细胞, 当表达被抑制, B 细胞的活化也受到影响。郝思雨等^[21]研究发现, 患者经过利妥昔单抗治疗, CD19⁺B 被快速消除, 炎症水平降低, 免疫炎症状态均得到改善。这一结果可能暗示 CD19⁺B 细胞计数可以作为评估利妥昔单抗治疗效果的指标。因此, 建议对接受抗 CD20 单克隆抗体治疗的膜性肾病患者, 在治疗 3 个月后重新检测 CD19⁺B 细胞计数, 如果细胞数量显著增加, 可能需要考虑重复治疗方案。

3.1.3 抗利妥昔单抗浓度 在接受利妥昔单抗治疗的膜性肾病患者中, 可能一部分患者会产生针对该治疗的抗药物抗体, 这可能会影响治疗的有效性。BOYER-SUAVET 等^[22]在研究中选取了 44 例膜性肾病患者, 均接受利妥昔单抗治疗, 结果表明, 在接受利妥昔单抗治疗特发性膜性膜性肾病的患者中, 有 23% 检测到抗利妥昔单抗抗体, 其接受 ≥ 2 个疗程的治疗后疾病复发。另外, 这些抗利妥昔单抗抗体阳性的患者中, CD19⁺B 细胞的数量显著增加, 随后的长期追踪发现这部分患者在 2 年内的复发率有显著上升。基于这些发现, 建议对接受利妥昔单抗治疗的膜性肾病患者监测血清中抗利妥昔单抗抗体浓度, 以评估治疗响应和调整后续治疗计划。

3.2 观察药物相关不良反应事件

利妥昔单抗治疗的常见不良反应主要包括感染风险,尤其是较重的3、4级感染,以及输注相关反应。为了降低这些风险,常在治疗前采用抗生素预防感染,以及使用激素和抗组胺药物预防输注过程中的不良反应。虽然利妥昔单抗与肺炎发生的病理机制不完全清楚,但刘澍等^[23]利用利妥昔单抗治疗淋巴瘤的研究结果中,130例患者中37例发生了肺炎。也有研究指出,在必要时也可以采取利妥昔单抗减量的治疗方案^[24]。

4 总结与展望

过去的研究表明,膜性肾病可能由感染、糖尿病、免疫疾病、恶性肿瘤、药物等多种原因引起^[25]。王延萍等^[26]在研究中采用糖皮质激素结合他克莫司和吗替麦考酚酯的多靶点免疫抑制疗法,结果显示对短期和长期的疗效均有提升,在减少肾小球足细胞损伤的同时减轻氧化应激造成的伤害。但激素和免疫治疗需考虑多方面的问题,可能对患者造成额外伤害^[27]。近年来靶向治疗的进展为膜性肾病患者提供了新的希望。膜性肾病可能涉及多种靶抗原,当前针对特定靶点的单克隆抗体治疗展现出了治疗膜性肾病的潜力,特别是在传统免疫抑制治疗无效或存在严重不良反应的情况下^[28]。这些治疗方法通过靶向B细胞或特定的免疫介导机制,为患者提供了更为精准和个体化的治疗选择^[29-30]。未来随着对膜性肾病病理机制的深入了解和新靶点的不断发现,预期将有更多创新的靶向治疗策略出现。此外,个体化治疗方案的开发、治疗效果与安全性的平衡,以及靶向治疗与其他治疗手段的联合应用将是未来研究的重点。

参 考 文 献 :

[1] QU Y C, WANG Y Y, HU Z H, et al. Role of metabolomic profile as a potential marker to discriminate membranous nephropathy from IgA nephropathy[J]. *Int Urol Nephrol*, 2024, 56(2): 635-651.

[2] 郭长青, 季明德, 赵春, 等. PLA 2R 抗体水平与原发膜性肾病患者病情及治疗预后的相关性[J]. *中国医师杂志*, 2022, 24(1): 35-38.

[3] WESTERMANN L, ROTTMANN F A, HUG M J, et al. Clinical covariates influencing clinical outcomes in primary membranous nephropathy[J]. *BMC Nephrol*, 2023, 24(1): 235.

[4] SALEEM N, KIANI S, MAHMUD S N, et al. Anti-phospholipase

A2 receptor antibodies in biopsy-proven idiopathic membranous nephropathy: a report from the Pakistani population[J]. *J Coll Physicians Surg Pak*, 2022, 32(7): 950-952.

[5] 常美莹, 潘知玉, 赵明明, 等. 特发性膜性肾病临床病理特点及纤维蛋白原的临床意义[J]. *暨南大学学报(自然科学与医学版)*, 2023, 44(2): 179-185.

[6] 全宗刚, 杨乐, 赵亚洲. 活瘀祛浊益气方联合泼尼松+他克莫司对特发性膜性肾病患者血清抗PLA2R抗体及氧化应激指标的影响[J]. *海南医学*, 2023, 34(22): 3236-3239.

[7] 刘华, 范媛敏. 免疫抑制剂联合激素治疗膜性肾病患者疗效及对PLA2R抗体的影响[J]. *中国医师杂志*, 2020, 22(3): 456-458.

[8] 马静, 尤燕舞, 黄海庭, 等. PLA2R和THSD7A在特发性膜性肾病中的临床意义[J]. *中国中西医结合肾病杂志*, 2022, 23(12): 1091-1094.

[9] 罗应宸, 温朝美, 彭琳茜, 等. 肾病综合征肾活检弹性成像与病理分型的关系[J]. *中国医师杂志*, 2023, 25(8): 1144-1146.

[10] 张露, 包蓓艳, 沈芳媛, 等. 血清抗M型磷脂酶A2受体抗体在蛋白尿合并梅毒患者中的表达及其意义[J]. *中华传染病杂志*, 2020, 38(11): 739-742.

[11] 薛痕, 黄秋萍, 常晓东, 等. 抗PLA2R抗体、抗THSD7A抗体在IMN中的临床价值[J]. *中国中西医结合肾病杂志*, 2021, 22(6): 540-542.

[12] 孙帅刚, 盛晓笑, 张文惠, 等. 免疫球蛋白G4合并其他不同免疫球蛋白G亚型沉积的特发性膜性肾病患者临床病理及短期预后分析[J]. *中国全科医学*, 2023, 26(21): 2632-2638.

[13] 汤绚丽, 杜园园, 余瑾, 等. 肾组织血小板反应蛋白1型结构7A域及神经表皮生长因子样蛋白-1检测在M型磷脂酶A2受体阴性膜性肾病中的临床意义[J]. *中国医学科学院学报*, 2023, 45(2): 235-244.

[14] IWAKURA T, EMA C, ISOBE S, et al. Prevalence of neural epidermal growth factor-like 1- and exostosin 1/exostosin 2-associated membranous nephropathy: a single-center retrospective study in Japan[J]. *Sci Rep*, 2022, 12(1): 2967.

[15] Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Blood Pressure Work Group. KDIGO 2021 clinical practice guideline for the management of blood pressure in chronic kidney disease[J]. *Kidney Int*, 2021, 99(3S): S1-S87.

[16] 冯琳鸿, 王亚琨, 吴茜茜, 等. 利妥昔单抗治疗成人难治性原发性膜性肾病的临床分析[J]. *上海交通大学学报(医学版)*, 2023, 43(3): 301-307.

[17] ALDUAILEJ H, KANFAR S, BAKHIT K, et al. Outcome of CD20-positive adult B-cell acute lymphoblastic leukemia and the impact of rituximab therapy[J]. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*, 2020, 20(9): e560-e568.

[18] 智元昭, 曹璐, 张建江. 抗CD20单抗治疗儿童原发性肾病综合征的研究进展[J]. *中华实用儿科临床杂志*, 2022, 37(23): 1833-1836.

[19] 袁立英, 陈彤, 付玉, 等. 抗PLA2R抗体在特发性膜性肾病血拴易感状态中的作用[J]. *中国老年学杂志*, 2022, 42(21): 5270-5273.

- [20] 吕安坤, 史红霞, 孙红艳. 过表达或沉默微小RNA-146a对人CD19+B淋巴细胞增殖、凋亡的影响[J]. 中国临床药理学杂志, 2023, 39(6): 824-828.
- [21] 郝思雨, 丁秀, 刘会彬, 等. 单次小剂量利妥昔单抗治疗特发性膜性肾病的临床疗效分析[J]. 临床肾脏病杂志, 2023, 23(9): 712-720.
- [22] 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.
- [23] 刘澍, 黄河, 张璋, 等. 淋巴瘤患者利妥昔单抗药物不良反应的发生与血药浓度的关系的研究[J]. 中国临床药理学杂志, 2022, 38(18): 2115-2119.
- [24] 李国萍, 季大玺, 秦影, 等. 极低剂量利妥昔单抗治疗难治性膜性肾病的临床疗效分析[J]. 暨南大学学报(自然科学与医学版), 2023, 44(1): 37-45.
- [25] 刘典. 小剂量泼尼松联合他克莫司治疗老年膜性肾病的有效性以及对氧化应激水平、肾功能的影响[J]. 中国老年学杂志, 2023, 43(20): 5001-5004.
- [26] 王延萍, 朱向军, 黄耀禹, 等. 糖皮质激素联合他克莫司、吗替麦考酚酯多靶点治疗难治性膜性肾病的疗效分析及不良反应[J]. 中国现代医学杂志, 2023, 33(14): 81-86.
- [27] 王恒, 李彬, 谢金华. 他克莫司联合糖皮质激素治疗特发性膜性肾病的临床疗效及其对肾功能的影响[J]. 临床合理用药杂志, 2022, 15(24): 112-114.
- [28] 张雪, 杨宁. 膜性肾病新型靶抗原研究进展[J]. 中国实用内科杂志, 2022, 42(9): 782-785.
- [29] SO B Y F, YAP D Y H, CHAN T M. B cells in primary membranous nephropathy: escape from immune tolerance and implications for patient management[J]. Int J Mol Sci, 2021, 22(24): 13560.
- [30] 王红月, 于婵媛, 肖庆飞. 免疫调节治疗原发性干燥综合征继发膜性肾病1例[J]. 中华全科医学, 2021, 19(4): 702-704.

(李科 编辑)

本文引用格式: 丘宝珍, 朱兴华, 杜春荔, 等. 靶向治疗药物在膜性肾病中的研究进展[J]. 中国现代医学杂志, 2024, 34(22): 49-53.

Cite this article as: QIU B Z, ZHU X H, DU C L, et al. Research progress on targeted therapeutic drugs in membranous nephropathy[J]. China Journal of Modern Medicine, 2024, 34(22): 49-53.