

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2023.24.034

# 糖皮质激素联合利妥昔单抗对特发性膜性肾病患者血脂、Th17/Treg 失衡和血清 PLA2R 抗体、THSD7A 抗体的影响\*

李平方<sup>1</sup> 徐小刚<sup>2</sup> 刘恒<sup>2</sup> 谭小猛<sup>2</sup> 刘佩<sup>2</sup> 李占亭<sup>2Δ</sup>

(1 空军军医大学唐都医院肾脏内科 陕西 西安 710038; 2 西安市国际医学中心医院肾脏内科 陕西 西安 710117)

**摘要 目的:**探讨糖皮质激素联合利妥昔单抗对特发性膜性肾病(IMN)患者血脂、辅助性 T 细胞 17(Th17)/调节性 T 细胞(Treg)失衡和血清抗磷脂酶 A2 受体(PLA2R)抗体、抗 I 型血小板反应蛋白 7A 域(THSD7A)抗体的影响。**方法:**收集空军军医大学唐都医院 2022 年 3 月~2023 年 3 月期间收治的 IMN 患者 112 例。根据随机数字表法将入组患者分为对照组(56 例,糖皮质激素治疗)与治疗组(56 例,对照组的基础上接受利妥昔单抗治疗)。观察两组疗效、血脂[低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、总胆固醇(TC)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、甘油三酯(TG)]、肾功能[胱抑素 C(CysC)、血肌酐(Scr)、血尿素氮(BUN)、24 h 尿蛋白定量]、Th17/Treg 相关指标[Th17 细胞百分比、白细胞介素-17(IL-17)、Treg 细胞百分比、转化生长因子 β1(TGF-β1)、肿瘤坏死因子-α(TNF-α)]和血清 PLA2R 抗体、THSD7A 抗体水平变化情况,并观察两组治疗安全性。**结果:**与对照组相比,治疗组的临床总有效率更高( $P<0.05$ )。与对照组相比,治疗组治疗 6 个月后 TC、TG、LDL-C、CysC、Scr、BUN、24 h 尿蛋白定量、Th17、IL-17、TNF-α、PLA2R 抗体、THSD7A 抗体更低,HDL-C、Treg、TGF-β1 更高( $P<0.05$ )。两组不良反应发生率对比未见差异( $P>0.05$ )。**结论:**糖皮质激素联合利妥昔单抗应用于 IMN 患者,可有效改善患者血脂、Th17/Treg 失衡和血清 PLA2R 抗体、THSD7A 抗体水平,且不增加不良反应发生率,具有较好的临床应用价值。

**关键词:**糖皮质激素;利妥昔单抗;特发性膜性肾病;血脂;Th17/Treg 失衡;PLA2R 抗体;THSD7A 抗体

中图分类号:R692 文献标识码:A 文章编号:1673-6273(2023)24-4771-05

## Effects of Glucocorticoid Combined with Rituximab on Blood Lipids, Th17/Treg Imbalance, Serum PLA2R Antibody and THSD7A Antibody in Patients with Idiopathic Membranous Nephropathy\*

Li Ping-fang<sup>1</sup>, XU Xiao-gang<sup>2</sup>, LIU Heng<sup>2</sup>, TAN Xiao-meng<sup>2</sup>, LIU Pei<sup>2</sup>, LI Zhan-ting<sup>2Δ</sup>

(1 Department of Nephrology, Tangdu Hospital of Air Force Military Medical University, Xi'an, Shaanxi, 710038, China;

2 Department of Nephrology, Xi'an International Medical Center Hospital, Xi'an, Shaanxi, 710117, China)

**ABSTRACT Objective:** To investigate the effects of glucocorticoid combined with rituximab on blood lipids, helper T cell 17 (Th17)/regulatory T cell (Treg) imbalance, serum anti-phospholipase A2 receptor (PLA2R) antibody and anti-type I thrombospondin 7A domain (THSD7A) antibody in patients with idiopathic membranous nephropathy (IMN). **Methods:** 112 IMN patients who were admitted to Tangdu Hospital of Air Force Military Medical University from March of 2022 to March 2023 were collected. Enrolled patients were divided into control group (56 cases, glucocorticoid treatment) and treatment group (56 cases, rituximab treatment on the basis of control group) according to the random number table method. The efficacy, blood lipids [low density lipoprotein cholesterol (LDL-C), total cholesterol (TC), high density lipoprotein cholesterol (HDL-C), triglyceride (TG)], renal function [cystatin C (CysC), serum creatinine (Scr), blood urea nitrogen (BUN), 24 hour urine total protein quantification], Th17/Treg related indicators [Th17 cell percentage, interleukin-17 (IL-17), Treg cell percentage, transforming growth factor β1 (TGF-β1), tumor necrosis factor-α (TNF-α)], serum PLA2R antibody and THSD7A antibody levels were observed in two groups, and the safety in two groups was observed. **Results:** Compared with control group, the total clinical effective rate in treatment group was higher ( $P<0.05$ ). Compared with control group, TC, TG, LDL-C, CysC, Scr, BUN, 24 hour urine total protein quantification, Th17, IL-17, TNF-α, PLA2R antibody, THSD7A antibody were lower in treatment group 6 months after treatment, and HDL-C, Treg and TGF-β1 were higher ( $P<0.05$ ). There was no difference in the incidence of adverse reactions between two groups ( $P>0.05$ ). **Conclusion:** Glucocorticoid combined with rituximab in patients with IMN can effectively improve blood lipids, Th17 / Treg imbalance, serum PLA2R antibody and THSD7A antibody levels, without increasing the incidence of adverse reactions, and has good clinical application value.

**Key words:** Glucocorticoid; Rituximab; Idiopathic membranous nephropathy; Blood lipids; Th17/Treg imbalance; PLA2R antibody; THSD7A antibody

**Chinese Library Classification(CLC):** R692 **Document code:** A

**Article ID:** 1673-6273(2023)24-4771-05

\* 基金项目:陕西省自然科学基金基础研究计划项目(2019JM-033)

作者简介:李平方(1985-),女,本科,主治医师,从事肾病综合征、慢性肾功能衰竭诊治工作,E-mail: 13891814171@163.com

Δ 通讯作者:李占亭(1974-),男,本科,副主任医师,从事 IgA 肾病、肾病综合征诊治工作,E-mail: lzt\_fmму@163.com

(收稿日期:2023-06-07 接受日期:2023-06-30)

## 前言

特发性膜性肾病(IMN)是原发性肾病综合征以及终末期肾病的常见病因,主要表现为蛋白尿、血脂异常、低蛋白血症等,病情严重者可导致慢性肾功能损坏,最终引起终末期肾病,严重影响患者的生命健康<sup>[1]</sup>。多项研究表明,辅助性 T 细胞 17 (Th17)/调节性 T 细胞 (Treg) 失衡、血清抗磷脂酶 A2 受体 (PLA2R)抗体和抗 I 型血小板反应蛋白 7A 域 (THSD7A)抗体在 IMN 的发病发展中发挥重要作用<sup>[2-4]</sup>。目前临床针对 IMN 主要采取激素、环磷酰胺和其他免疫抑制剂等方式进行治疗<sup>[5]</sup>。糖皮质激素是治疗 IMN 的常用药物,具有抗炎、非特异性抑制免疫、抗过敏等功效,但临床研究发现部分患者经治疗后效果一般,且存在一定的不良反应发生风险<sup>[6]</sup>。利妥昔单抗是一种人/鼠嵌合型单克隆抗体,常用于治疗狼疮肾炎、微小病变肾病等肾脏疾病,相关研究证实,利妥昔单抗还可用于治疗 IMN,具有一定的疗效<sup>[7,8]</sup>。本研究探讨糖皮质激素联合利妥昔单抗对 IMN 患者血脂、Th17/Treg 失衡和血清 PLA2R 抗体、THSD7A 抗体的影响,旨在为临床治疗方案的选择提供数据支持。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

收集空军军医大学唐都医院 2022 年 3 月~2023 年 3 月期间收治的 IMN 患者 112 例。纳入标准:(1)IMN 诊断参考《特发性膜性肾病的诊断及治疗规范》<sup>[9]</sup>;(2)首次发病,24 h 蛋白尿定量测定为大于 3.5 g/24 h;(3)患者或其家属知情本次研究内容,且签署同意书;(4)年龄 18~80 岁;(5)Ehrenreich-Churg 分期为 I 期~III 期;(6)PLA2R 抗体阳性、THSD7A 抗体阳性者。排除标准:(1)存在糖尿病肾病、遗传性肾病、继发性膜性肾病患者;(2)合并严重心、肺、脑等疾病者;(3)合并自身免疫性疾病者;(4)合并原发性恶性肿瘤患者;(5)病情恶化至不宜继续接受治疗者;(6)对本次研究用药存在禁忌证或过敏症者;(7)合并乙型、丙型肝炎病毒感染等引起肾功能损害者。本研究获得空军军医大学唐都医院医学伦理委员会批准。根据随机数字表法将入组患者分为对照组(56 例,糖皮质激素治疗)与治疗组(56 例,对照组的基础上接受利妥昔单抗治疗)。两组一般资料对比未见差异( $P>0.05$ ),见表 1。

表 1 两组一般资料对比

Table 1 Comparison of general information between two groups

Groups	Male/female	Ehrenreich-Churg stages(I stage/II stage/III stage)	Age (year)	Course of disease (month)	24 hour urine total protein quantification (g/24 h)
Control group(n=56)	38/18	21/24/11	49.67± 5.31	12.58± 1.37	7.13± 0.46
Treatment group(n=56)	39/17	22/24/10	49.74± 4.63	12.43± 1.26	7.06± 0.42
$\chi^2/t$	0.042	0.369	-0.074	0.603	0.841
$P$	0.838	0.108	0.941	0.548	0.402

### 1.2 方法

对照组接受采购自天津金耀药业有限公司的甲泼尼龙片(国药准字 H20020224,规格:4mg),口服,一日一次,初始剂量可每天 4 mg 到 48 mg 甲泼尼龙之间调整。症状较轻者,通常给予较低剂量即可。治疗组在对照组基础上接受采购自上海复宏汉霖生物制药有限公司的利妥昔单抗注射液(国药准字 S20190021,规格:100 mg/10 mL/瓶),推荐剂量为 375 mg/m<sup>2</sup> BSA(体表面积),每周一次。在无菌条件下抽取所需剂量,置于无菌无致热源的含 0.9%生理盐水中,稀释为 1 mg/mL,静脉注射。两组的治疗时间均为 6 个月。

### 1.3 疗效判定依据<sup>[9]</sup>

参考《特发性膜性肾病的诊断及治疗规范》评估患者疗效。无效:治疗后患者肾功能异常,24 h 尿蛋白定量出现不明显下降,相关临床症状未改善。部分缓解:患者相关临床症状减轻,尿蛋白定量仍旧超过 1.5 g/24 h,但下降至少 50%;血清白蛋白较前升高,但是不足 30 g/L。显著缓解:肾功能正常,血清尿蛋白定量不足 1.5 g/24 h,相关临床症状消失,血清白蛋白较前明显升高。完全缓解:患者肾功能正常,尿蛋白定量不足 0.3 g/24 h,相关临床症状消失,血清白蛋白大于 30 g/L。总有效率=(完全缓解例数+显著缓解例数)/总例数× 100%。

### 1.4 观察指标

(1)治疗前、治疗 6 个月后采集患者肘静脉血 9 mL,平均分为 3 份。取其中 1 份血液样本进行离心处理(离心速度 2700 r/min,离心 8 min,离心半径 8 cm)后分离血清,使用全自动生化分析仪(迪瑞医疗科技股份有限公司生产,型号:CS-1200)测定血脂指标:低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、总胆固醇(TC)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、甘油三酯(TG)和肾功能指标:血清胱抑素 C(CysC)、血肌酐(Scr)、血尿素氮(BUN)。取 1 份血液样本进行离心处理后分离血清,采用酶联免疫吸附法检测 Th17/Treg 相关指标:白细胞介素-17(IL-17)、转化生长因子  $\beta$ 1 (TGF- $\beta$ 1)、肿瘤坏死因子- $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )以及血清 PLA2R 抗体、THSD7A 抗体水平。IL-17、TNF- $\alpha$  以及 TGF- $\beta$ 1 试剂盒均购自上海酶联生物科技有限公司;PLA2R 抗体试剂盒购自常州贝源鑫生物科技有限公司;THSD7A 抗体试剂盒购自南京卡米洛生物工程有限公司。取另 1 份血液样本采用流式细胞仪(湖南唯公生物科技有限公司生产,型号:EasyCell 204M1)检测血清 Th17 细胞百分比、Treg 细胞百分比。

(2)收集患者 24 h 尿液,采用全自动生化分析仪(迪瑞医疗科技股份有限公司生产,型号:CS-1200)检测 24 h 尿蛋白定量。

(3)观察两组治疗期间不良反应发生情况。

### 1.5 统计学方法

选用 SPSS28.0 统计学软件处理。计数资料以频数(百分

比)表示,组间比较实施  $\chi^2$  检验;正态分布的计量资料以  $\bar{x} \pm s$  表示,组间比较实施 t 检验。 $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 疗效对比

治疗组的临床总有效率高于对照组( $P < 0.05$ )。见表 2。

表 2 疗效对比 [例(%)]

Table 2 Comparison of therapeutic effects [n(%)]

Groups	Complete remission	Significant remission	Partial remission	Invalid	Total effective rate
Control group(n=56)	10(17.86)	24(42.85)	17(30.36)	5(8.93)	34(60.71)
Treatment group(n=56)	18(32.14)	27(48.21)	10(17.86)	1(1.79)	45(80.35)
$\chi^2$					5.198
$P$					0.023

表 3 血脂指标对比(mmol/L,  $\bar{x} \pm s$ )

Table 3 Comparison of blood lipid indicators(mmol/L,  $\bar{x} \pm s$ )

Groups	Time point	TG	TC	LDL-C	HDL-C
Control group(n=56)	Before treatment	2.91± 0.64	6.13± 0.94	4.28± 0.69	1.23± 0.21
	6 months after treatment	1.55± 0.37 <sup>a</sup>	5.28± 0.87 <sup>a</sup>	3.26± 0.47 <sup>a</sup>	1.49± 0.28 <sup>a</sup>
Treatment group(n=56)	Before treatment	2.89± 0.55	6.09± 0.82	4.25± 0.56	1.26± 0.22
	6 months after treatment	1.32± 0.32 <sup>ab</sup>	4.74± 0.79 <sup>ab</sup>	2.58± 0.41 <sup>ab</sup>	1.78± 0.23 <sup>ab</sup>

Note: Compared with the same group before treatment, <sup>a</sup> $P < 0.05$ . Compared with the control group at 6 months after treatment, <sup>b</sup> $P < 0.05$ .

### 2.3 肾功能指标对比

两组治疗前肾功能指标对比未见差异( $P > 0.05$ )。治疗组治疗 6 个月后 CysC、Scr、BUN、24 h 尿蛋白定量低于对照组

### 2.2 血脂指标对比

两组治疗前血脂指标对比未见差异( $P > 0.05$ )。治疗组治疗 6 个月后 HDL-C 高于对照组,TC、TG、LDL-C 低于对照组( $P < 0.05$ )。两组治疗 6 个月后 TC、TG、LDL-C 下降,HDL-C 升高( $P < 0.05$ )。见表 3。

( $P < 0.05$ )。两组治疗 6 个月后 CysC、Scr、BUN、24 h 尿蛋白定量下降( $P < 0.05$ )。见表 4。

表 4 肾功能指标对比( $\bar{x} \pm s$ )

Table 4 Comparison of renal function indicators( $\bar{x} \pm s$ )

Groups	Time point	CysC(mg/dl)	Scr(μmol/L)	BUN(mmol/L)	24 hour urine total protein quantification (g/24 h)
Control group(n=56)	Before treatment	0.68± 0.09	105.42± 10.93	4.96± 0.89	7.13± 0.46
	6 months after treatment	0.61± 0.08 <sup>a</sup>	87.23± 8.71 <sup>a</sup>	3.52± 0.67 <sup>a</sup>	3.62± 0.28 <sup>a</sup>
Treatment group(n=56)	Before treatment	0.69± 0.07	104.23± 9.35	4.93± 0.74	7.06± 0.42
	6 months after treatment	0.53± 0.06 <sup>ab</sup>	71.76± 6.28 <sup>ab</sup>	2.81± 0.56 <sup>ab</sup>	3.10± 0.16 <sup>ab</sup>

Note: Compared with the same group before treatment, <sup>a</sup> $P < 0.05$ . Compared with the control group at 6 months after treatment, <sup>b</sup> $P < 0.05$ .

### 2.4 Th17/Treg 相关指标对比

两组治疗前 Th17/Treg 相关指标对比未见差异( $P > 0.05$ )。治疗组治疗 6 个月后 Treg、TGF-β1 高于对照组,Th17、IL-17、TNF-α 低于对照组( $P < 0.05$ )。两组治疗 6 个月后 Th17、IL-17、TNF-α 下降,Treg、TGF-β1 升高( $P < 0.05$ )。见表 5。

### 2.5 血清 PLA2R 抗体、THSD7A 抗体对比

两组治疗前血清 PLA2R 抗体、THSD7A 抗体对比,差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。两组治疗 6 个月后血清 PLA2R 抗体、THSD7A 抗体下降( $P < 0.05$ )。治疗组治疗 6 个月后血清 PLA2R 抗体、THSD7A 抗体低于对照组( $P < 0.05$ )。见表 6。

### 2.6 两组不良反应发生率对比

治疗期间,对照组出现胃肠功能紊乱、感染各 1 例,肝功能损伤 2 例。治疗组出现感染 3 例,肝功能损伤、胃肠功能紊乱各 2 例,对照组(7.14%)、治疗组(12.50%)不良反应发生率组间对比未见差异( $P > 0.05$ )。

## 3 讨论

现有研究认为 IMN 的发病机制主要是因为患者的身体出现免疫反应介导的炎性反应,引起肾小球滤过膜损伤,出现蛋白尿等临床症状,进一步加剧肾功能的损伤<sup>[9]</sup>。部分 IMN 患者

表 5 Th17/Treg 相关指标对比( $\bar{x} \pm s$ )  
Table 5 Comparison of Th17/Treg related indicators( $\bar{x} \pm s$ )

Groups	Time point	Th17(%)	Treg(%)	IL-17(pg/mL)	TNF- $\alpha$ (pg/mL)	TGF- $\beta$ 1(pg/mL)
Control group (n=56)	Before treatment	1.13 $\pm$ 0.09	1.26 $\pm$ 0.11	51.87 $\pm$ 4.09	73.08 $\pm$ 7.12	671.73 $\pm$ 37.16
	6 months after treatment	0.88 $\pm$ 0.07 <sup>a</sup>	1.49 $\pm$ 0.14 <sup>a</sup>	42.28 $\pm$ 3.14 <sup>a</sup>	55.27 $\pm$ 6.97 <sup>a</sup>	752.96 $\pm$ 46.21 <sup>a</sup>
Treatment group (n=56)	Before treatment	1.14 $\pm$ 0.11	1.27 $\pm$ 0.12	51.26 $\pm$ 3.53	74.15 $\pm$ 8.59	672.36 $\pm$ 34.33
	6 months after treatment	0.76 $\pm$ 0.06 <sup>ab</sup>	1.78 $\pm$ 0.19 <sup>ab</sup>	35.21 $\pm$ 3.27 <sup>ab</sup>	42.09 $\pm$ 5.43 <sup>ab</sup>	865.14 $\pm$ 49.25 <sup>ab</sup>

Note: Compared with the same group before treatment, <sup>a</sup>P<0.05. Compared with the control group at 6 months after treatment, <sup>b</sup>P<0.05.

表 6 血清 PLA2R 抗体、THSD7A 抗体对比( $\mu\text{g/mL}, \bar{x} \pm s$ )  
Table 6 Comparison of serum PLA2R antibody and THSD7A antibody( $\mu\text{g/mL}, \bar{x} \pm s$ )

Groups	Time point	PLA2R antibody	THSD7A antibody
Control group(n=56)	Before treatment	10.81 $\pm$ 1.94	7.46 $\pm$ 0.91
	6 months after treatment	6.99 $\pm$ 1.84 <sup>a</sup>	5.09 $\pm$ 0.86 <sup>a</sup>
Treatment group(n=56)	Before treatment	10.46 $\pm$ 1.67	7.42 $\pm$ 0.88
	6 months after treatment	4.16 $\pm$ 0.93 <sup>ab</sup>	3.93 $\pm$ 0.52 <sup>ab</sup>

Note: Compared with the same group before treatment, <sup>a</sup>P<0.05. Compared with the control group at 6 months after treatment, <sup>b</sup>P<0.05.

预后较好,可自发缓解,但多数患者会随着疾病进展为肾衰竭,故需给予积极的治疗<sup>[1]</sup>。长期以临床以糖皮质激素作为针对 IMN 治疗的首选药物,通过抗炎、抗过敏、防止有毒物质的生成和释放、阻止患者的结缔组织增生等作用阻止 IMN 疾病进展<sup>[2]</sup>,但长期使用易增加不良反应发生风险。近期,随着对 IMN 发病机制研究的深入,临床学者提出其他具有潜力的治疗观点:如调节针对致病抗原的免疫反应,抑制炎症反应以阻止免疫细胞激活,抑制淋巴细胞形成致病抗体、阻断高脂血症导致的肾纤维化等<sup>[3]</sup>。利妥昔单抗是针对 CD20 的单克隆抗体,而 IMN 患者体内存在多种免疫活性细胞数量的变化<sup>[4]</sup>。利妥昔单抗能够与 B 细胞表面的 CD20 高度特异性结合,发挥抗增殖效应或者诱导凋亡等作用<sup>[5]</sup>。

本次研究结果显示,糖皮质激素联合利妥昔单抗应用于 IMN 患者,可提高临床总有效率,提示联合治疗的临床应用价值更高。分析原因可能是因为利妥昔单抗在针对自身免疫性疾病的治疗过程中,能够阻断 B 细胞与 T 细胞的相互作用,恢复 T 细胞的比例以及功能,在抗炎的同时帮助机体提高免疫力,加强糖皮质激素的抗炎、抗过敏功效,进一步提高临床总有效率<sup>[6]</sup>。IMN 患者常伴有高血脂,增加血栓类疾病的发病风险<sup>[7]</sup>。本研究结果显示,糖皮质激素联合利妥昔单抗对 IMN 患者,有助于改善患者的血脂代谢。提示利妥昔单抗改善血脂效果较好,经分析可能与利妥昔单抗对足细胞的保护,以及降低氧自由基,减少致炎因子释放,同时还可减少炎症反应诱导的血小板聚集及血栓形成有关。本研究结果还显示,糖皮质激素联合利妥昔单抗对 IMN 患者,有助于改善患者的肾功能。分析原因为利妥昔单抗可结合 B 淋巴细胞上的 CD20,介导 B 细胞溶解清除,从而改善肾小球通透性,改善机体的肾功能<sup>[8,9]</sup>。既往研究证实,外周血 Th17 细胞增多、Treg 细胞的减少可能促进 IMN 疾病进展<sup>[20]</sup>。Treg 可抑制 IL-17、TNF- $\alpha$  的分泌,促进 TGF- $\beta$ 1 分泌,在免疫应答中起负性调节作用<sup>[21]</sup>。Th17 细胞可分泌 IL-17、TNF- $\alpha$ ,参与炎症反应和组织损伤过程<sup>[22]</sup>。本研究结

果显示,糖皮质激素联合利妥昔单抗可有效调节 IMN 患者的 Th17/Treg 平衡。分析原因可能为利妥昔单抗与 B 细胞上的 CD20 抗原结合后,启动介导 B 细胞溶解的免疫反应,消耗 CD20 弱阳性的 T 细胞,调节 T 细胞亚群的功能与稳态,从而改善 Th17/Treg 平衡<sup>[23]</sup>。随着研究深入,有学者发现 IMN 患者肾组织之中存在 PLA2R 抗体、THSD7A 抗体,PLA2R 抗体、THSD7A 抗体可能是造成 IMN 患者发病的致敏抗原,病理状态下参与炎症和肾损伤过程<sup>[24]</sup>。本次研究结果显示,糖皮质激素联合利妥昔单抗可有效调节 IMN 患者血清 PLA2R 抗体、THSD7A 抗体水平。考虑可能与糖皮质激素联合利妥昔单抗可加强抗炎、减轻肾损伤的作用有关<sup>[25]</sup>。观察两组安全性可知,糖皮质激素联合利妥昔单抗治疗不会增加不良反应发生率,安全性可靠。

综上所述,糖皮质激素联合利妥昔单抗应用于 IMN 患者,可有效改善患者血脂、Th17/Treg 失衡和血清 PLA2R 抗体、THSD7A 抗体水平,且不增加不良反应发生率,具有较好的临床应用价值。

#### 参考文献(References)

- [1] Stai S, Lioulios G, Christodoulou M, et al. From KDIGO 2012 towards KDIGO 2021 in idiopathic membranous nephropathy guidelines: what has changed over the last 10 years?[J]. J Nephrol, 2023, 36(2): 551-561
- [2] Motavalli R, Etemadi J, Soltani-Zangbar MS, et al. Altered Th17/Treg ratio as a possible mechanism in pathogenesis of idiopathic membranous nephropathy[J]. Cytokine, 2021, 141(5): 155452
- [3] Safar-Boueri L, Piya A, Beck LH Jr, et al. Membranous nephropathy: diagnosis, treatment, and monitoring in the post-PLA2R era [J]. Pediatr Nephrol, 2021, 36(1): 19-30
- [4] Ren S, Wu C, Zhang Y, et al. An update on clinical significance of use of THSD7A in diagnosing idiopathic membranous nephropathy: a systematic review and meta-analysis of THSD7A in IMN[J]. Ren Fail, 2018, 40(1): 306-313

- [5] 薛志杰. 特发性膜性肾病的临床治疗进展 [J]. 天津医科大学学报, 2022, 28(3): 336-338
- [6] 夏林, 黄秋萍, 曹秋夏, 等. 他克莫司联合糖皮质激素治疗特发性膜性肾病的疗效及对血清 PLA2R 抗体、Kim-1 水平的影响 [J]. 临床和实验医学杂志, 2023, 22(2): 158-161
- [7] Leandro M, Isenberg DA. Rituximab - The first twenty years [J]. *Lupus*, 2021, 30(3): 371-377
- [8] 杨晶晶, 沈蕾. 利妥昔单抗治疗对特发性膜性肾病患者外周血 T 淋巴细胞亚群影响的研究进展 [J]. 实用临床医药杂志, 2023, 27(10): 134-138
- [9] 解放军肾脏病研究所学术委员会. 特发性膜性肾病的诊断及治疗规范 [J]. 肾脏病与透析肾移植杂志, 2004, 13(6): 558-559
- [10] Yan Z, Hu L, Xu G. Immunosuppressive Treatments for Idiopathic Membranous Nephropathy: A Pilot Study According to Histopathological Stages [J]. *Am J Med Sci*, 2022, 363(5): 444-451
- [11] Uncanin S, Dziedzic J, Serdarevic N, et al. Idiopathic Membranous Nephropathy and Treatment Related Complications [J]. *Med Arch*, 2020, 74(3): 228-232
- [12] 户庆峰, 王军涛, 王学珍. 利妥昔单抗联合糖皮质激素治疗特发性膜性肾病疗效及对血清磷脂酶 A2 受体抗体表达的影响 [J]. 广东医学, 2021, 42(5): 598-602
- [13] 王钢, 沈兰. 特发性膜性肾病中医、中西医结合辨析经验 [J]. 中国中西医结合肾病杂志, 2023, 24(1): 1-5
- [14] 万兴运, 付文科, 王滨, 等. 利妥昔单抗治疗特发性膜性肾病有效性与安全性的 meta 分析 [J]. 中国中西医结合肾病杂志, 2021, 22(1): 47-52
- [15] 杨晶晶, 沈蕾. 利妥昔单抗治疗对特发性膜性肾病患者外周血 T 淋巴细胞亚群影响的研究进展 [J]. 实用临床医药杂志, 2023, 27(10): 134-138
- [16] 杨友卫, 李玲玲, 李萨萨, 等. 国产利妥昔单抗治疗弥漫大 B 细胞淋巴瘤的疗效及安全性 [J]. 现代生物医学进展, 2023, 23(13): 2533-2536
- [17] Zou PM, Li H, Cai JF, et al. A Cohort Study of Incidences and Risk Factors for Thromboembolic Events in Patients with Idiopathic Membranous Nephropathy [J]. *Chin Med Sci J*, 2018, 33(2): 91-99
- [18] 刘祥, 胡志娟. 利妥昔单抗在肾脏病中的应用 [J]. 临床肾脏病杂志, 2021, 21(1): 78-82
- [19] 付平, 苟慎菊. 利妥昔单抗在肾脏疾病中的应用 [J]. 肾脏病与透析肾移植杂志, 2017, 26(1): 50-51
- [20] 龙泉, 朱淳, 龙飞, 等. 成人特发性膜性肾病患者外周血中调节性 T 细胞和辅助性 T 细胞 17 的比例变化研究 [J]. 世界临床药物, 2017, 38(7): 450-456
- [21] Stangou M, Bantis C, Skoularopoulou M, et al. Th1, Th2 and Treg/T17 cytokines in two types of proliferative glomerulonephritis [J]. *Indian J Nephrol*, 2016, 26(3): 159-166
- [22] Yasuda K, Takeuchi Y, Hirota K. The pathogenicity of Th17 cells in autoimmune diseases [J]. *Semin Immunopathol*, 2019, 41(3): 283-297
- [23] 徐军, 黄莉, 牟洪宾. 利妥昔单抗辅助小剂量甲泼尼龙对特发性膜性肾病外周血 VDBP、Th17/Treg 水平的影响 [J]. 中国临床研究, 2020, 33(11): 1468-1472
- [24] 崔彩侠, 高佩茹, 徐鹏, 等. PLA2R 和 THSD7A 在特发性膜性肾病中的临床应用评价 [J]. 蚌埠医学院学报, 2022, 47(9): 1167-1171
- [25] 刘纯玲, 王述蕃, 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

## (上接第 4750 页)

- [15] 毛俊峰, 刘双珍, 阎元奎, 等. 糖尿病大鼠视网膜 E-选择素的表达及意义 [J]. 眼视光学杂志, 2007, 9(2): 94-96
- [16] Giblin MJ, Smith TE, Winkler G, et al. Nuclear factor of activated T-cells (NFAT) regulation of IL-1 $\beta$ -induced retinal vascular inflammation [J]. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis*, 2021, 1867(12): 166238
- [17] 中华医学会眼科学分会眼底病学组, 中国医师协会眼科医师分会眼底病学组. 我国糖尿病视网膜病变临床诊疗指南 (2022 年)-基于循证医学修订 [J]. 中华眼底病杂志, 2023, 39(2): 99-124
- [18] 薛晓辉, 马庆祥. 血清 VEGF 与 SE-选择素在糖尿病视网膜病变患者中的表达及意义 [J]. 陕西医学杂志, 2016, 45(10): 1316-1317, 1320
- [19] 张志红, 张坤丽. 糖尿病性黄斑水肿与血清 E-选择素的相关性分析 [J]. 国际眼科杂志, 2014, 14(9): 1697-1698
- [20] 周宇, 刘永磊, 樊玉娟, 等. 缺氧诱导因子在炎症性疾病中的研究进展 [J]. 临床医学进展, 2021, 11(11): 5170-5176
- [21] 蔡晖, 宋颖, 石华宗, 等. miR-519d-3p 靶向 HIF-1 $\alpha$  抑制高糖诱导的人视网膜微血管内皮细胞功能障碍及血管生成 [J]. 国际眼科杂志, 2023, 23(7): 1087-1092
- [22] 蔡晖, 石华宗, 杨豫湘. 过表达缺氧诱导因子-1 $\alpha$  (HIF-1 $\alpha$ ) 对体外培养人视网膜血管内皮细胞增殖、炎症反应及血管生成的影响 [J]. 眼科新进展, 2019, 39(1): 32-35
- [23] 孙建标, 王艳军, 李咏梅. 血清 VEGF、sVEGFR-1、HIF-1 $\alpha$  的表达在 RVO 合并不同程度黄斑水肿患者的表达及患者预后观察 [J]. 临床和实验医学杂志, 2023, 22(1): 87-91
- [24] 贺梦霞, 谢洁, 孟倩丽. 缺氧诱导因子对糖尿病视网膜病变调控作用的研究现状与进展 [J]. 中华眼底病杂志, 2021, 37(8): 661-664
- [25] Malkov MI, Lee CT, Taylor CT. Regulation of the hypoxia-inducible factor (HIF) by pro-inflammatory cytokines [J]. *Cells*, 2021, 10(9): 2340
- [26] Huang H, Jing G, Wang JJ, et al. ATF4 is a novel regulator of MCP-1 in microvascular endothelial cells [J]. *J Inflamm (Lond)*, 2015, 4(12): 31
- [27] Rangasamy S, McGuire PG, Franco Nitta C, et al. Chemokine mediated monocyte trafficking into the retina: role of inflammation in alteration of the blood-retinal barrier in diabetic retinopathy [J]. *PLoS One*, 2014, 9(10): e108508
- [28] Fu J, Zhu J. Relationship among serum homocysteine, intercellular adhesion molecule-1, monocyte chemoattractant protein-1, and visual impairment in diabetic macular edema [J]. *J Coll Physicians Surg Pak*, 2022, 32(1): 57-60
- [29] 荆大兰, 苏捷, 王薇. 单核细胞趋化蛋白-1 在糖尿病视网膜病变中的作用研究进展 [J]. 中华眼底病杂志, 2021, 37(1): 77-81
- [30] 甄宏, 高云, 高文捷. 术前糖化血红蛋白水平与 2 型糖尿病患者超声乳化术后黄斑区结构功能改变的关系分析 [J]. 中国医师进修杂志, 2022, 45(7): 593-597