

bumin, creatinine, eGFR, anti-PLA2R antibody, triglycerides, and hemoglobin were compared between the two groups. Multivariate logistic regression was used to identify factors influencing treatment efficacy. **Results** operating characteristic (ROC) curve analysis and area under the curves (AUCs) were used to evaluate the predictive value of baseline indicators for treatment efficacy. Results The mean age of the 37 patients was (54.2 ± 14.6) years old. The median follow-up time was 6 (6.0, 10.0) months. The total remission rate after 6 months was 70.3%. A total of 4 adverse events occurred. The levels of baseline urinary protein, anti-PLA2R antibody, and triglyceride were significantly higher in the non-remission group than those in the remission group ( $P < 0.05$ ). The baseline serum albumin level might be a protective factor for prognosis of the patients ( $OR = 0.804$ ,  $P = 0.07$ ). The baseline triglyceride level might be a risk factor for remission ( $OR = 2.138$ ,  $P = 0.06$ ). Both had good predictive effect for patient prognosis. The AUC value of serum albumin was 0.84 (0.71 ~ 0.97). The AUC value of triglyceride was 0.81 (0.67 ~ 0.95). The cutoff value of serum albumin was 22.6 g/L. The cutoff value of triglyceride was 1.98 mmol/L. **Conclusions** Ripertamab has good effect and safety in the treatment of PMN. Baseline serum albumin and triglyceride levels may be indicators for predicting clinical partial or complete remission.

**【Key words】** Primary membranous nephropathy; Ripertamab; Anti-PLA2R antibody; Serum albumin; Triglyceride

原发性膜性肾病(primary membranous nephropathy, PMN)是一种以免疫介导为特征的肾小球疾病<sup>[1]</sup>,约 70% 的患者体内可检测到 PLA2R 的 IgG4 抗体。抗 CD20 单克隆抗体通过靶向诱导 B 细胞凋亡,从而减少自身抗体的产生和肾小球的免疫复合物沉积<sup>[2]</sup>。2021 年改善全球肾脏病预后组织提出<sup>[3]</sup>,对于中高风险的 PMN 患者,推荐使用抗 CD20 单克隆抗体。由于疾病活动度高、肾脏损伤严重、生物利用度低以及抗原表位扩展等原因<sup>[4]</sup>,仍有约三分之一患者未缓解。

瑞帕妥单抗是一种新型的人鼠嵌合 IgG1 型抗 CD20 单克隆抗体,它的结构中包含了 30% 的鼠抗 CD20 单克隆抗体的可变区 Fab,以及 70% 的人 IgG1 抗体稳定区 Fc 片段。一项多中心 III 期临床试验显示,其治疗弥漫性大 B 细胞淋巴瘤的疗效不劣于利妥昔单抗,且肺部感染及抗药抗体发生率显著减低<sup>[5]</sup>。目前国内外暂无关于瑞帕妥单抗治疗 PMN 的文献报道,本研究回顾性分析瑞帕妥单抗治疗 PMN 的疗效,为新型 CD20 单抗治疗 PMN 提供初步依据。

## 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 回顾性分析四川省人民医院 2023 年 6 月 1 日至 2023 年 12 月 31 日使用瑞帕妥单抗治疗 PMN 的患者病历资料。纳入标准:①经病理活检明确诊断为 PMN;②自愿签署使用利妥昔单抗知情同意书;③年龄 > 18 周岁。排除标准:①继发性膜性肾病;②伴有影响免疫抑制治疗的慢性传染病;③已进入终末期肾病。本研究已获得四川省人民医院医学伦理委员会审批(审批号:2024643)。

**1.2 方法** 所有患者均给予静脉输注瑞帕妥单抗(神州细胞工程有限公司,国药准字 S20220025),包括四剂方案和两剂方案。四剂方案为每次 375 mg/m<sup>2</sup>,单次剂量为 500(500,600)mg,每周 1 次,连续

四周共 4 次,总剂量为 2000(2000,2400)mg;两剂方案为每次 1000 mg,第 1、15 天各用 1 次,总剂量为 2000 mg。在首次给药后,监测外周血 B 细胞计数,当 B 细胞水平达到 >5 cells/ml 时,追加输注瑞帕妥单抗,剂量为 375 mg/m<sup>2</sup>。对所有患者基线和用药后的随访资料进行分析,包括 24 小时蛋白尿、血清白蛋白、肌酐、eGFR、抗磷脂酶 A2 受体抗体(抗 PLA2R 抗体)、甘油三酯、血红蛋白等,在药物输注和随访期间关注与瑞帕妥单抗相关的不良事件。

**1.3 疗效判定标准** ①完全缓解(CR):24 小时尿蛋白 < 0.3 g,肾功能稳定(eGFR 与基线相比降低 ≤50%)。②部分缓解(PR):24 小时尿蛋白 < 3.5 g,或下降至基线水平 50% 以下,且血清白蛋白 ≥30 g/L、肌酐稳定或下降。③无反应(NR):在随访过程中未出现完全缓解或部分缓解。④复发:为患者完全缓解或部分缓解后,24 小时尿蛋白 >3.5 g/24 h<sup>[6]</sup>。

**1.4 统计学方法** 应用 SPSS 26.0 进行统计分析。符合正态分布的计量资料以均数 ± 标准差表示,采用独立样本 *t* 检验;不符合正态分布的计量资料以中位数(P25,P75)表示,采用非参数秩和检验;计数资料以例数(%)描述,组间率的比较采用卡方检验或 Fisher 确切概率法,Logistic 回归分析确定治疗反应的潜在危险因素或保护因素。 $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 患者一般资料** 本研究最终纳入 37 例 PMN 患者,中位随访时间 6(6.0,10.0)个月,年龄(54.2 ± 14.6)岁,其中男 28 例(75.68%),女 9 例(24.32%)。27 例患者抗 PLA2R 抗体阳性(>14 rμ/ml),10 例患者抗 PLA2R 抗体阴性(<14 rμ/ml)。20 例患者既往接受过免疫抑制剂治疗,17 例患者为初始治疗。

**2.2 瑞帕妥单抗治疗 PMN 患者的临床疗效** 随访 3 个月时,15 例患者部分缓解,3 例患者完全缓解,总缓解率为 48.65%;随访 6 个月时,21 例患者

**【基金项目】**四川省自然科学基金资助项目(编号:2023NSFSC0600)

**【通讯作者】**王 蔚

部分缓解,5 例患者完全缓解,总缓解率 70.27%。抗 PLA2R 抗体阳性组总缓解率为 59.3%,抗 PLA2R 抗体阴性组总缓解率达到 100%,随访过程中未见患者复发。根据 6 个月的随访结果显示,

PMN 患者接受瑞帕妥单抗治疗后,与治疗前比较,血清白蛋白显著升高,甘油三酯、24 小时尿蛋白和抗 PLA2R 抗体滴度均显著降低,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。见表 1。

表 1 37 例 PMN 患者治疗前后临床资料比较

项目	治疗前	治疗后	统计量	P
血清白蛋白(g/L)	24.10(19.70,32.45)	35.20(27.90,39.90)	$Z=-5.046$	$<0.001$
估算肾小球滤过率[ml/(min·1.73m <sup>2</sup> )]	68.44±30.44	73.77±27.99	$t=-1.983$	0.055
血肌酐(μmol/L)	98.80(80.50,137.90)	93.2(81.25,103.45)	$Z=-1.343$	0.179
尿素(mmol/L)	6.07(4.58,7.93)	6.18(5.06,7.32)	$Z=-1.486$	0.137
尿酸(μmol/L)	330.00(258.50,379.50)	369.00(304.50,391.00)	$Z=-1.516$	0.129
甘油三酯(mmol/L)	2.10(1.35,2.44)	1.48(1.18,1.99)	$Z=-3.951$	$<0.001$
血红蛋白(g/L)	126.86±21.83	128.70±20.74	$t=-0.603$	0.550
24h 尿蛋白定量(g/24 h)	6.30(4.06,9.35)	1.67(0.59,5.86)	$Z=-4.533$	$<0.001$
抗 PLA2R 抗体(rμ/ml)	64.65(8.76,207.46)	5.56(0.60,13.50)	$Z=-4.504$	$<0.001$

**2.3 缓解组与未缓解组基线资料比较** 缓解组使用瑞帕妥单抗剂量小于未缓解组( $P<0.05$ )。未缓解组血清白蛋白水平显著低于缓解组,24 小时尿蛋白水平、血清抗 PLA2R 抗体滴度、甘油三酯水平显

著高于缓解组(均  $P<0.05$ ),缓解组与未缓解组联合用药情况比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ )。见表 2。

表 2 缓解组和未缓解组患者临床资料比较

项目	缓解组(n=26)	未缓解组(n=11)	统计量	P
瑞帕妥单抗总剂量(g)	2.10(1.10,2.10)	2.10(2.10,3.10)	$Z=-4.187$	$<0.001$
合并使用 ACEI/ARB[n(%)]	19(73.08)	5(45.45)	-	0.143
合并使用 SGLT-2 抑制剂[n(%)]	11(42.31)	3(27.27)	-	1.000
合并使用糖皮质激素[n(%)]	2(7.62)	4(36.36)	-	0.051
合并使用免疫抑制剂[n(%)]	10(38.46)	7(63.64)	-	0.151
性别(男/女)	18/8	10/1	$\chi^2=0.971$	0.324
年龄(岁)	55.08±15.63	52.27±12.33	$t=-0.528$	0.601
BMI(kg/m <sup>2</sup> )	23.74(22.20,24.84)	26.37(22.68,29.30)	$Z=-1.429$	0.153
合并糖尿病[n(%)]	5(19.23)	1(9.09)	$\chi^2=0.077$	0.782
合并高血压[n(%)]	12(46.15)	5(45.45)	$\chi^2=0.002$	0.969
初始治疗患者[n(%)]	10(38.46)	5(45.45)	$\chi^2=0.001$	0.976
血清白蛋白(g/L)	28.80±7.64	19.91±3.75	$t=-4.738$	$<0.001$
估算肾小球滤过率[ml/(min·1.73m <sup>2</sup> )]	73.23±25.94	57.11±38.13	$t=-1.498$	0.143
血肌酐(μmol/L)	98.40(79.18,109.35)	136.40(80.70,198.50)	$Z=-1.911$	0.056
尿素(mmol/L)	6.10(4.63,7.91)	5.70(4.00,13.03)	$Z=-0.066$	0.947
尿酸(μmol/L)	327.85±82.16	338.45±94.49	$t=0.344$	0.733
甘油三酯(mmol/L)	1.70(1.14,2.26)	2.34(2.12,5.31)	$Z=-2.941$	0.003
血红蛋白(g/L)	123.88±21.69	133.91±21.47	$t=1.289$	0.206
24 h 尿蛋白定量(g/24 h)	5.69±3.38	8.92±2.88	$t=2.774$	0.009
抗 PLA2R 抗体(rμ/ml)	51.63(5.45,170.43)	278.99(87.50,531.57)	$Z=-2.980$	0.003
病理分期(1 期/2 期)	13/13	5/6	-	1.000

**2.4 抗 PLA2R 抗体滴度转阴和未转阴患者临床资料比较** 在 37 例 PMN 患者中,有 10 例患者抗

PLA2R 抗体阴性( $<14$  rμ/ml),27 例患者抗 PLA2R 抗体阳性( $>14$  rμ/ml)。在抗体阳性亚组分析中,

随访 6 个月时,17 例患者抗体滴度降至 14 rμ/ml 以下(转阴组),10 例患者抗体滴度仍高于 14 rμ/ml(未转阴组)。转阴组缓解率显著高于未转阴组,且

血红蛋白、血肌酐和 24 小时尿蛋白的改善情况也显著优于未转阴组,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。见表 3。

表 3 抗 PLA2R 抗体转阴组和未转阴组患者临床资料比较

项目	抗体滴度下降组( $n=17$ )	抗体滴度未下降组( $n=10$ )	统计量	$P$
缓解患者[ $n(\%)$ ]	15(88.24)	1(10.0)	$\chi^2=-6.013$	$<0.001$
△血清白蛋白(g/L)	9.62±5.93	4.60±6.11	$t=-2.101$	0.046
△估算肾小球滤过率[ $\text{ml}/(\text{min} \cdot 1.73\text{m}^2)$ ]	4.22(-4.70,13.50)	-0.25(-9.10,1.83)	$Z=-1.740$	0.094
△血肌酐( $\mu\text{mol/L}$ )	-5.60(-20.95,4.70)	8.75(-8.73,54.08)	$Z=2.187$	0.038
△尿素( $\text{mmol/L}$ )	-0.01±1.73	1.34±1.55	$t=2.031$	0.053
△血红蛋白(g/L)	9.53±12.88	-6.50±20.15	$t=-2.533$	0.018
△24 h 尿蛋白定量(g/24 h)	-4.64±2.41	-1.17±3.65	$t=2.993$	0.006

△同一患者检验指标随访 6 个月与基线水平之差

**2.5 治疗缓解的影响因素分析** 多因素 Logistic 回归分析结果显示甘油三酯和血清白蛋白对患者预后影响无统计学意义( $P>0.05$ ),但结合其临床应用价值、效应大小(OR 值)、置信区间(CI)以及独立的 ROC 曲线验证,我们认为基线血清白蛋白水平可能是患者缓解的保护性因素,基线甘油三酯水平可能

是患者缓解的危险因素,见表 4。ROC 曲线结果显示,基线血清白蛋白和甘油三酯能够预测患者 6 个月是否缓解, AUC 分别为 0.84(95% CI: 0.71 ~ 0.97,  $P<0.05$ ) 和 0.81(95% CI: 0.67 ~ 0.95,  $P<0.05$ ),截断值分别为 22.6 g/L 和 1.98 mmol/L。见图 1。

表 4 影响治疗缓解的 Logistic 多因素分析

变量	B	Wald $\chi^2$	$P$	OR	95% CI
甘油三酯( $\text{mmol/L}$ )	0.760	3.547	0.060	2.138	0.97 ~ 4.715
24h 尿蛋白定量(g/24 h)	-0.270	2.213	0.137	1.310	0.918 ~ 1.869
血清白蛋白(g/L)	-0.218	3.280	0.070	0.804	0.635 ~ 1.018
抗 PLA2R 抗体( $\text{r}\mu/\text{ml}$ )	0.000	0.001	0.981	1.000	0.997 ~ 1.003

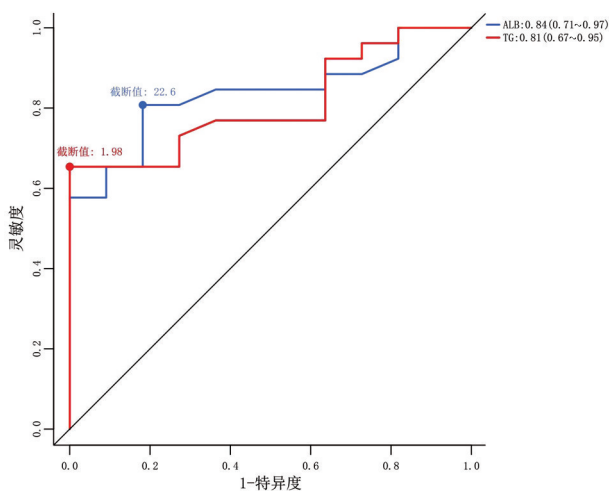


图 1 PMN 患者基线血清白蛋白(ALB)和甘油三酯(TG)缓解的 ROC 曲线图

**2.6 不良事件** 37 例患者共发生 4 起不良事件,不良事件发生率 10.81%。2 例患者发生输液反应,表现为发热、寒战伴有呼吸困难;1 例患者发生血小板减少;1 例患者发生肺部感染;4 例患者均表现轻微,治疗后好转。

### 3 讨论

本研究报道了 37 例 PMN 患者使用瑞帕妥单抗治疗后总缓解率达到 70.27%。基线血清白蛋白和甘油三酯水平对 PMN 缓解具有预测价值;抗 PLA2R 抗体滴度快速转阴患者可能预后较好。2019 年 MENTOR 研究中 RTX 组患者 12 个月总缓解率为 60%<sup>[6]</sup>;2024 年瑞金医院一项前瞻性研究中 RTX 组患者 12 个月总缓解率为 61.43%<sup>[7]</sup>。本研究中,37 例患者 6 个月总缓解率为 70.27%,缓解率不亚于上述研究,可初步明确瑞帕妥单抗治疗 PMN 有效。

本研究发现基线血清白蛋白低于 22.6 g/L 时,患者缓解可能性较低。有研究提到 RTX 可能从尿液流失,并且患者的药物损失量与尿蛋白水平相关<sup>[4]</sup>,基线血清白蛋白水平低于 22.5 g/L 在第 3 个月时检测不到血清 RTX 可能性增大<sup>[8]</sup>。同时基线血清白蛋白较低可能意味着较重的肾脏损害。Dong 等<sup>[9]</sup>研究表明,血清总胆固醇水平与血清抗 PLA2R 抗体滴度、肾小球抗 PLA2R 抗体沉积呈正

相关,是 PMN 患者蛋白尿不缓解的独立危险因素。本研究也发现基线甘油三酯水平是 PMN 患者不缓解的独立危险因素,脂代谢紊乱对 PMN 疾病过程及预后影响机制值得我们进一步研究。

多项研究相继证明抗 PLA2R 抗体对 PMN 的诊断价值,而基线抗 PLA2R 抗体水平对 PMN 患者预后的影响结论不一<sup>[10]</sup>。Gener 等<sup>[11]</sup>研究表明基线抗 PLA2R 抗体阴性或滴度较低患者预后更好;Ragy 等<sup>[12]</sup>研究表明基线抗 PLA2R 抗体阳性或抗体滴度不能预测疾病进展以及缓解情况。MENTOR 队列的后续研究表明,抗 PLA2R 抗体滴度在第 3 个月和第 6 个月分别超过 323  $\text{r}\mu\text{ml}$  和 14  $\text{r}\mu\text{ml}$ ,预示着治疗耐药<sup>[13]</sup>。本研究发现基线抗 PLA2R 抗体水平不影响患者缓解情况,而是治疗过程中抗 PLA2R 抗体滴度快速下降的患者,其蛋白尿、血清白蛋白、血肌酐、血红蛋白等指标显著改善,这部分患者缓解率明显高于抗体滴度下降慢或是未下降的患者。其中 1 例患者基线抗 PLA2R 抗体滴度 > 1500  $\text{r}\mu\text{ml}$ ,使用瑞帕妥单抗治疗后抗体滴度快速下降,随访 3 个月时降至 40.61  $\text{r}\mu\text{ml}$ ,随访 6 个月时抗体转阴,患者实现临床部分缓解。基线抗 PLA2R 抗体水平并不能很好地预测 PMN 患者预后,用药后动态监测抗体水平的变化更能反应疗效以及预测患者缓解情况,并且利于及时优化治疗方案。

瑞帕妥单抗表现出良好的安全性。既往研究表明,使用 RTX 的患者中,约 20% ~ 30% 的患者在治疗期间经历了至少一次不良事件<sup>[4]</sup>,包括严重肺部感染及其他系统不良事件。本研究 37 例患者中,4 例发生不良事件,均为轻微反应,仅有 1 例发生肺部感染,并且是一名 87 岁伴有慢性阻塞性肺疾病的老年男性。一方面,输注单抗前我们给予所有患者静脉推注异丙嗪及地塞米松预处理,很大程度减少了输液反应的发生;输注单抗后我们给予免疫低下的患者预防性使用磺胺,减少了感染发生率。另一方面,瑞帕妥单抗的恒定区序列选用中国人血细胞提取的最常见天然 IgG1 同种异型 G1m(1,17),在 CH1 区第 219 位的氨基酸是缬氨酸,而 RTX 则为丙氨酸<sup>[5]</sup>,这样的氨基酸改变可以在保证药物有效性的前提下尽可能地降低药物的免疫原性。

本研究为单中心回顾性研究,样本量小,随访时间较短,存在一定局限性,未来需要开展更多前瞻性大样本长时间随访的研究。

综上,瑞帕妥单抗在 PMN 的治疗中表现出较好

的疗效和安全性,治疗后患者尿蛋白、血清抗 PLA2R 抗体水平均有显著改善,基线血清白蛋白和甘油三酯水平对患者缓解情况具有预测价值。

## 【参考文献】

- [1] Radhakrishnan Y, Zand L, Sethi S, et al. Membranous nephropathy treatment standard[J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2024, 39(3): 403-413.
- [2] Remuzzi G, Chiurciu C, Abbate M, et al. Rituximab for idiopathic membranous nephropathy[J]. *Lancet*, 2002, 360(9337): 923-924.
- [3] Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Glomerular Diseases Work Group. KDIGO 2021 clinical practice guideline for the management of glomerular diseases[J]. *Kidney Int*, 2021, 100(4s): S1-S276.
- [4] Teisseyre M, Cremoni M, Boyer-Suavet S, et al. Advances in the management of primary membranous nephropathy and rituximab-refractory membranous nephropathy[J]. *Front Immunol*, 2022, 13: 859419.
- [5] Shi Y, Zhang Q, Hong X, et al. Comparison of efficacy and safety of rituximab (SCT400) versus rituximab (Mabthera®) in combination with CHOP in patients with previously untreated CD20-positive diffuse large B-cell lymphoma: a randomized, single-blind, phase III clinical trial[J]. *Hematol Oncol*, 2022, 40(5): 930-940.
- [6] Fervenza FC, Appel GB, Barbour SJ, et al. Rituximab or cyclosporine in the treatment of membranous nephropathy[J]. *N Engl J Med*, 2019, 381(1): 36-46.
- [7] Hu X, Ren H, Xu J, et al. Treatment of membranous nephropathy in chinese patients: comparison of rituximab and intravenous cyclophosphamide with steroids[J]. *Kidney Dis (Basel)*, 2024, 10(5): 359-368.
- [8] Teisseyre M, Cremoni M, Boyer-Suavet S, et al. Rituximab immunomonitoring predicts remission in membranous nephropathy[J]. *Front Immunol*, 2021, 12: 738788.
- [9] Dong L, Wei W, Han M, et al. Utility of non-HDL-C in predicting proteinuria remission of idiopathic membranous nephropathy: a retrospective cohort study[J]. *Lipids Health Dis*, 2021, 20(1): 122.
- [10] Yang L, Liang B, Li J, et al. Dapagliflozin alleviates advanced glycation end product induced podocyte injury through AMPK/mTOR mediated autophagy pathway[J]. *Cell Signal*, 2022, 90: 110206.
- [11] Jurubiă R, Obrică B, Sorohan B, et al. Clinical phenotypes and predictors of remission in primary membranous nephropathy[J]. *J Clin Med*, 2021, 10(12): 2624.
- [12] Ragy O, Bate S, Bukhari S, et al. PLA2R antibody does not outperform conventional clinical markers in predicting outcomes in membranous nephropathy[J]. *Kidney Int Rep*, 2023, 8(8): 1605-1615.
- [13] Ramachandran R, Jha V, Bose B. Key Points in managing PLA2R-associated membranous nephropathy[J]. *Kidney Int Rep*, 2024, 9(8): 2320-2322.

(收稿日期:2024-12-06;修回日期:2025-03-19)

(本文编辑:林 赞)