

• 综 述 • doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2025.08.029

网络首发 [https://link.cnki.net/urlid/50.1097.R.20250513.0940.002\(2025-05-13\)](https://link.cnki.net/urlid/50.1097.R.20250513.0940.002(2025-05-13))

原发性膜性肾病治疗的研究进展*

张富玥,严 瑞[△]

(贵州医科大学附属医院肾内科,贵阳 550004)

[摘要] 原发性膜性肾病(IMN)是肾衰竭的主要原因之一,约 52%的肾病综合征(NS)病例可归因于 IMN,尤其是在 40 岁以上患者中,这一比例更是超过 60%。深入探索膜性肾病(MN)的发病机制及有效治疗策略显得尤为重要。在 IMN 的治疗方面,主要治疗方法包括限制钠摄入、使用血管紧张素转换酶抑制剂(ACEI)或血管紧张素受体阻滞剂(ARB)、免疫抑制疗法。鉴于糖皮质激素、免疫抑制剂等传统药物治疗有限且存在一定不良反应,靶向治疗及分子生物疗法等已成为研究热点。该文对近年来关于 IMN 的支持治疗、传统药物治疗、免疫抑制疗法及新兴药物治疗的研究进展进行综述,以期为 IMN 患者的管理和治疗提供参考。

[关键词] 原发性膜性肾病;支持治疗;糖皮质激素;免疫抑制;靶向治疗

[中图法分类号] R69 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1671-8348(2025)08-1930-06

Research progress in the treatment of primary membranous nephropathy*

ZHANG Fuyue, YAN Rui[△]

(Department of Nephrology, the Affiliated Hospital of Guizhou Medical University, Guiyang, Guizhou 550004, China)

[Abstract] Idiopathic membranous nephropathy (IMN) is one of the main causes of renal failure. Approximately 52% of nephrotic syndrome (NS) cases can be attributed to IMN, with this proportion even exceeding 60% in patients over 40 years old. It is particularly important to explore the pathogenesis and effective treatment strategies of membranous nephropathy (MN). The main treatments for IMN include sodium restriction, angiotensin-converting enzyme inhibitors (ACEI) or angiotensin receptor blockers (ARB), and immunosuppressive therapy. Given the limited efficacy and adverse reactions of traditional drugs such as glucocorticoids and immunosuppressants, targeted therapy and molecular biological therapy have become research hotspots. This article reviews recent research progress in IMN treatments including supportive care, traditional drug therapy, immunosuppression therapy, and new drug therapy, to provide insights and directions for the management and treatment of IMN patients.

[Key words] idiopathic membranous nephropathy; supportive care; glucocorticoids; immunosuppression; targeted therapy

膜性肾病(membranous nephropathy, MN)是人肾综合征(nephrotic syndrome, NS)的主要原因和终末期肾病(end stage renal disease, ESRD)的第二大原因,其中原发性膜性肾病(idiopathic membranous nephropathy, IMN)占比较大,其病理特征是肾小球基底膜(glomerular basement membrane, GBM)增厚和抗原-抗体免疫复合物沉积在 GBM 的上皮下区域。约 1/3 的 MN 患者会发展为 ESRD,及时诊断和合理干预是改善预后的关键^[1]。IMN 在发病机制上不明确,目前认为肾小球足细胞上循环自身抗体的原位免疫复合物及其靶抗原沉积在上皮细胞下,导致补体激活,从而破坏足细胞结构并出现蛋白尿^[2]。随

着临床对 IMN 发病机制的深入研究,发现 IMN 可能与免疫异常、遗传因素、环境因素等方面有密切关系^[3-6]。当前 IMN 的治疗主要依赖于血压控制、减少钠摄入、肾素-血管紧张素系统(renin-angiotensin system, RAS)阻断等支持疗法来减缓疾病进展。然而,对于无法通过支持疗法改善的患者,因传统药物(如糖皮质激素和免疫抑制剂)疗效有限且伴随不良反应,故新型靶向抑制剂的研究进展为 IMN 的治疗提供了新的希望。本文主要对 IMN 的支持治疗、糖皮质激素和免疫抑制剂治疗、新型靶向抑制剂研究情况进行综述,以期为临床 MN 的治疗方案选择提供参考。

* 基金项目:贵州省科学技术基金项目(黔科合基础-ZK[2021]一般 379 号)。 [△] 通信作者, E-mail: yryr1234@126.com。

1 支持治疗

1.1 RAS 抑制剂

RAS 抑制剂包括血管紧张素转换酶抑制剂(angiotensin-converting enzyme inhibitors, ACEI)和血管紧张素受体阻滞剂(angiotensin receptor blocker, ARB),能抑制 RAS 活性,减少血管紧张素 II 的生成,降低肾小球内的压力,有助于减少肾小球的滤过负荷,保护肾小球结构免受进一步损伤。RAS 抑制剂能够恢复肾小球的屏障功能,有助于减少蛋白尿。既往研究表明,使用 RAS 抑制剂的患者可以减少 40%~50% 的蛋白尿,有效延缓肾衰竭发生,为患者的长期生存提供重要保障^[7]。因此,推荐将 ACEI/ARB 的剂量调整至患者的最大耐受水平以治疗 IMN。这一推荐基于 RAS 抑制剂在其他肾小球疾病中的成功经验及循证医学证据,通过个性化调整剂量以实现最佳疗效。然而,实际应用时需个体化调整剂量,预防高钾血症、急性肾损伤及低血压等不良反应。

1.2 钠-葡萄糖协同转运蛋白 2(sodium-glucose co-transporter 2, SGLT2) 抑制剂

近年来, SGLT2 抑制剂在慢性肾脏病(chronic kidney disease, CKD)治疗方面的应用受到了广泛关注。研究表明, SGLT2 抑制剂不仅能够有效减缓肾小球滤过率(estimated glomerular filtration rate, GFR)的下降趋势,还能够降低微量蛋白尿的发作风险,有助于减缓或逆转蛋白尿的进展^[8]。这一发现为 IMN 患者提供了新的治疗选择。一项针对 CKD 患者的试验共招募了 136 例 MN 患者,结果显示达格列净或恩格列净能够降低 32% 的 CKD 进展风险^[9]。这一结果进一步证实了 SGLT2 抑制剂在 MN 治疗中的潜在价值。对于已经达到免疫缓解但在 IMN 免疫抑制治疗后仍合并亚肾病蛋白尿的患者,可考虑 RAS 阻滞剂结合 SGLT2 抑制剂的治疗策略,能为患者提供更为全面和有效的心肾保护,改善其整体健康状况和生活质量^[10]。

1.3 抗凝治疗

静脉血栓栓塞事件(venous thromboembolic events, VTE)是 IMN 的早期并发症,包括深静脉血栓形成(deep venous thrombosis, DVT)、肾静脉血栓形成(renal vein thrombosis, RVT)和肺栓塞(pulmonary embolism, PE),发生率和死亡率较高^[11]。鉴于 IMN 患者血栓栓塞并发症的风险较高,对于最初出现血栓事件的患者,有必要进行抗凝治疗。然而,关于在 IMN 中使用预防性抗凝治疗存在争议。一项研究发现,当 ALB>3.2 g/dL 时, IMN 患者可能不需要接受预防性抗凝治疗;对于 ALB 为 2.5~3.2 g/dL 的患者,如果 VTE 风险 $\geq 20/1\ 000$ 患者年,可考虑进行预防性阿司匹林治疗^[12]。一项针对 1 224 例未诱发

性 VTE 患者的 meta 分析比较了阿司匹林与安慰剂在二级 VTE 预防中的作用^[13],与安慰剂相比,阿司匹林将 VTE 复发率从 7.5% 降至 3.2%;同时,安慰剂组和阿司匹林组的大出血发生率相似(分别为 0.4% 和 0.5%)。因此,针对 IMN 患者的抗凝治疗策略应综合考虑患者的个体差异和 VTE 风险,以实现最佳的预防效果。

1.4 改变生活方式

对于 IMN 患者,支持治疗在疾病管理中发挥了不可忽视的作用,包括限制盐摄入、低蛋白饮食、有效控制血压等,目的为降低肾脏和心血管系统的风险^[14]。值得注意的是,高血压患者的肾脏组织病理学特征较差,这些特征包括肾小球硬化、间质纤维化、肾小管萎缩及血管病变等,会降低肾生存率^[15],因此,控制高血压对于保护肾脏功能具有重要意义。研究表明,钠摄入量与血压之间存在明显的线性关系,减少钠的摄入有助于降低血压^[16-17],提示低钠饮食可能对于改善高血压患者的血压状态具有积极作用。此外,在 IMN 患者中,即使其血压和血清肌酐水平处于正常范围,限制钠摄入仍然可能对其产生治疗效果。通过实行低蛋白饮食,可以明显减缓 IMN 患者 GFR 的恶化速度,并有助于减轻晚期 CKD 的某些严重并发症,如代谢性酸中毒和尿毒症等。这些益处有助于延缓 ESRD 的发病进程,为患者争取更多的治疗时间和生存机会^[18]。

2 糖皮质激素治疗

糖皮质激素作为一类具有免疫抑制、抗炎及保护足细胞作用的药物,在肾小球疾病的治疗中占据了重要地位^[19]。然而,值得注意的是,尽管糖皮质激素在多种肾小球疾病中显示出积极的治疗效果,但在 IMN 的应用策略中却呈现出地域性差异。在欧美人群的随机对照试验中,糖皮质激素单药治疗未显示出 IMN 的治疗益处,国际肾脏病学会并未推荐其作为 IMN 的常规治疗手段。然而,一项针对中国 15~30 岁 IMN 患者的回顾性研究结果显示, IMN 患者初始接受激素治疗有效^[20],这一结果不仅为糖皮质激素在 IMN 治疗中的应用提供了新的视角,也为进一步探讨其治疗机制提供了宝贵的临床数据。一项 meta 分析对比了 IMN 患者接受不同剂量糖皮质激素的治疗效果,这项研究特别关注了不同剂量糖皮质激素与钙调磷酸酶抑制剂(calcineurin inhibitor, CNI)联合使用的治疗效果,结果显示,中高剂量糖皮质激素与 IMN 患者联合使用 CNI,在蛋白尿缓解方面具有明显优势^[21]。更为重要的是,这种联合用药方案并未增加患者的感染风险。糖皮质激素在 IMN 治疗中具有独特的优势,尤其是在缓解蛋白尿方面。尽管国际肾脏病学会指南中并未推荐糖皮质激素作为常规治疗手段,

但其在亚洲地区的实际应用中显示出了治疗效果。未来的研究需要进一步探索其最佳应用策略,以期为 IMN 患者提供更加优质的治疗选择。

3 免疫抑制疗法

2021 年更新的国际肾脏病学学会肾小球疾病指南建议,MN 患者合并至少一种疾病进展危险因素(包括危及生命的 NS、蛋白尿 $>4\text{ g/d}$ 或在 50 个月的保守治疗期间仍高于基线值的 6%、肾功能快速恶化)时,应接受免疫抑制剂治疗。目前,应用于 IMN 的免疫抑制剂主要包括环磷酰胺(cyclophosphamide, CTX)、他克莫司(tacrolimus, TAC)、吗替麦考酚酯(mycophenolate mofetil, MMF)。

3.1 CTX

CTX 作为一种高效的细胞毒性药物,在自身免疫性疾病的治疗中具有重要地位。其治疗机制是通过抑制 T 淋巴细胞和 B 淋巴细胞发挥抗炎作用,减少肾小球中免疫复合物的沉积,干预细胞增殖过程。针对 IMN 中发生 ESRD 风险较高的严重蛋白尿患者,国际肾脏病学学会指南推荐采用糖皮质激素与 CTX 的联合治疗方案。这一策略已被证实能够有效降低蛋白尿水平,保护肾功能,降低患者死亡或进展至 ESRD 的风险。在当前的临床实践中,这种联合用药方案已成为最常用的治疗选择^[10]。在给药方式上,与口服给药比较,静脉注射 CTX 展现出更高的有效性和安全性。尽管静脉注射 CTX 也存在一定的不良反应风险,但由于其累积剂量相对较低,不良反应的发生率低于口服给药方案。值得注意的是,口服与静脉注射 CTX 治疗 MN 的缓解效果相近。LUZARDO 等^[22]的研究结果显示,每个月进行 CTX 静脉注射并结合 6 个月的口服糖皮质激素治疗能够明显提高 MN 的缓解率,延缓肾功能不全的进展。然而,另外一项研究建议对烷化剂的使用持谨慎态度,因为患者在使用烷化剂后常出现不良反应,且其有效性相对较低^[23]。由于种族差异、社会因素等多种原因,不同人群中的药物治疗剂量可能存在一定程度的差异。为了探索适合中国人群的 CTX 治疗剂量并改进科学方案,未来的研究需要进行更大规模的临床试验,以深入探究不同给药方式、剂量和疗程的有效性和安全性。

3.2 TAC

TAC 是 CNI 中的一种,作为一种重要的免疫抑制剂,主要通过与其特定的细胞内受体 FK-506 结合蛋白相结合,从而抑制钙调磷酸酶的活性。这种抑制作用进一步导致如 IL-2 等细胞因子的生产受阻,从而抑制 T 细胞的生长与分化过程。由此,TAC 能减少足细胞因免疫应答而受到的损伤^[24]。除了上述机制外,TAC 还被证实具有通过抑制辅助性 T 细胞 17 的免疫应答来发挥免疫调节功能的能力。鉴于辅助性 T

细胞 17 免疫应答与 IMN 的发展密切相关,这一发现为 TAC 在 IMN 治疗中的应用提供了理论基础^[25]。一项 meta 分析对比了 TAC 单药治疗和 TAC 与糖皮质激素联合治疗的效果,结果显示,在第 6 个月时,TAC 单药治疗的总缓解率为 59.4%,而 TAC 与糖皮质激素联合治疗的总缓解率达到了 73.7%;二者复发率相似,但 TAC 与糖皮质激素联合治疗的感染发生率相对较高。进一步观察治疗后的长期效果,发现在第 10~12 个月,2 种治疗方案的肾脏疾病总缓解率相似^[26-27]。对于 TAC 与糖皮质激素联合治疗是否比 TAC 单药治疗 IMN 更具免疫抑制作用,仍需深入研究和临床验证。

3.3 MMF

MMF 作为一种免疫抑制剂,已被应用于 MN 的治疗方案中,其剂量和持续治疗时间因患者具体情况而异。MMF 既可单独使用,也可与类固醇药物联合使用^[28-29]。NIKOLOPOULOU 等^[30]在一项涉及 40 例 MN 患者的随机对照试验中发现,ALB 在 MMF 治疗 6 个月时从 17 g/L 提高到 26 g/L,在 MMF 治疗 12 个月时提高到 35 g/L,血肌酐没有进一步恶化。一项研究纳入 16 例 IMN 患者,经过平均 8 个月的 MMF 治疗后,有 6 例患者的蛋白尿水平减半,2 例患者实现了部分临床缓解^[31]。然而,MMF 与其他治疗方案的对比研究中,出现了不同的结果。一项研究指出,MMF 联合糖皮质激素的治疗效果与 CTX 联合糖皮质激素的治疗效果相近^[32]。另一项研究表明,MMF 联合低剂量糖皮质激素在治疗严重蛋白尿的 IMN 患者时,其疗效与环孢素 A 相似^[33]。尽管 MMF 具有潜在疗效,但由于其价格高昂、不良反应及浓度检测难度,中国临床医生在治疗 MN 时未首选此药。然而,对于传统 CTX 和 CNI 治疗效果不佳的患者,以及无法耐受利妥昔单抗(rituximab, RTX)治疗的患者,MMF 或可作为替代治疗选择,但需权衡利弊,谨慎应用。在未来的临床实践中,需要更多研究来探讨 MMF 在 MN 治疗中的最佳应用方式及长期疗效。

4 新兴药物治疗

4.1 RTX

RTX 是一种针对 CD20 的嵌合单克隆抗体,通过细胞凋亡、补体介导的细胞毒性和抗体依赖性细胞毒性,有效诱导 B 细胞死亡。这一特性使得 RTX 在 MN 的治疗中展现出明显潜力。2021 年国际肾脏病学学会的指南正式将 RTX 推荐为 IMN 的管理药物,其临床应用的有效性和安全性得到了充分验证^[34]。不论作为初始治疗方案,还是在其他免疫抑制剂治疗失败后用于难治性或复发性 MN 患者,RTX 均显示出良好的疗效。多数 MN 患者在接受 RTX 治疗后实现

完全或部分缓解,总缓解率高达 83.12%^[35]。这一结果不仅证明了 RTX 对 MN 有疗效,也为其在临床上的广泛应用提供了依据。在安全性方面,RTX 同样表现出色。一项为期 5 年的大型回顾性研究表明,与接受类固醇和 CTX 治疗的 103 例患者比较,接受 RTX 治疗的 100 例患者发生的不良事件数量更少(63 例 *vs.* 173 例, $P < 0.001$),且严重和非严重不良事件数量更少(11 例 *vs.* 46 例, 52 例 *vs.* 127 例, $P < 0.001$)^[36]。这一结果不仅证实了 RTX 在安全性方面的优势,也进一步增强了临床将其作为 MN 治疗药物的信心。与传统免疫抑制剂比较,RTX 不良反应更轻。从长期疗效和安全性来看,RTX 在治疗 MN 方面展现出了独特的优势。因此,RTX 有望成为 MN 治疗领域的重要药物之一。

4.2 贝利尤单抗

贝利尤单抗作为一种针对 B 细胞活化因子的特异性人免疫球蛋白 G1- λ 单克隆抗体,在免疫调节治疗中具有独特潜力。为深入探讨贝利尤单抗在 IMN 治疗中的疗效,一项前瞻性研究纳入了 4 例存在持续性肾病水平蛋白尿的 IMN 患者,并对其进行了为期 2 年的贝利尤单抗单药治疗。结果显示,治疗至第 28 周时,患者的基线蛋白尿水平较治疗前降低了 31%,同时抗 M 型磷脂酶 A2 受体抗体水平降低了 73%。这一发现提示贝利尤单抗在 IMN 治疗中可能具有明显的免疫调节和病情缓解作用。在贝利尤单抗治疗过程中,感染是最常见的不良事件^[37]。由于样本量小且观察时间短,贝利尤单抗治疗 IMN 的效果还需通过更大样本量、更长时间的研究来进行全面评估。

4.3 补体抑制剂

补体系统在 IMN 的生理病理过程中扮演着至关重要的角色。这一系统通过经典途径、凝集素途径或替代途径的激活,形成膜攻击复合物 C5b-9。C5b-9 能够在细胞膜上形成跨膜孔,导致足细胞渗透裂解,从而影响肾脏功能^[38]。目前已有 2 种补体抑制剂进入临床试验阶段,分别针对凝集素途径的甘露糖结合凝集素相关丝氨酸蛋白酶 2 和适配器蛋白 2 与 C3 组分结合,为 IMN 的治疗提供了新的可能^[39]。尽管补体抑制剂在单独使用时未被证实具有明显疗效,但与其他免疫抑制药物联合使用或作为其他免疫抑制药物的补充时,可能会发挥更为积极的治疗作用。这一策略有望为 IMN 患者提供更加全面、有效的治疗方案,值得进一步研究和探讨。

5 中医治疗

近年来,中医学者针对 MN 进行了深入的研究,形成了独特的治疗理念。多数医家认为,MN 的机制属于“本虚标实”的范畴,任月乔等^[40]基于诊治 MN 的理论与实践,提出了固肾填精、血水同治、升降气机

的治疗思路,主张采用熟地黄和山萸肉补肾,蒲黄祛痰活血,升降散升清气、泄浊毒,以达到治疗 MN 的目的。此外,健脾祛湿法与 TAC 的联合应用也在临床试验中表现出良好的治疗效果,这种方法能有效改善脾虚湿热型 IMN 患者的肾功能、GFR 及 ALB 水平,提高治疗效果^[41]。张新丽等^[42]在中药干预 MN 相关通路的研究中取得了重要进展。中药单体、中药提取物和中药复方均能通过调控相关通路,减轻足细胞与肾脏的病理损伤,从而改善 MN 的预后,达到防治 MN 的治疗目的。还有研究显示,丹参多酚酸盐、益肾通络方、参芪颗粒等药物均可通过干预调节自噬的腺苷酸活化蛋白激酶通路,提高足细胞的自噬活性,进而减轻肾脏的病理损伤,改善 MN 患者的预后^[43-45]。这些发现为中医学在 IMN 治疗领域的应用提供了新的理论依据和实践指导。

6 小 结

MN 是一类慢性、进展性肾脏疾病,缺乏特异性治疗方法,预后差异性大。MN 的治疗策略需综合考虑患者的具体情况和药物的有效性和安全性。支持治疗不可忽略,对于病情严重的患者,可考虑使用糖皮质激素和免疫抑制剂。随着新兴药物的研发和中药的应用,MN 的治疗前景将更加广阔。未来,需要更多的临床研究来验证新兴药物的有效性和安全性,为 MN 患者提供个性化的治疗方案。

参考文献

- [1] LIU Q, LIU J, LIN B, et al. Novel biomarkers in membranous nephropathy[J]. *Front Immunol*, 2022, 13(2): 845767.
- [2] CHUNG E Y M, WANG Y M, KEUNG K, et al. Membranous nephropathy: clearer pathology and mechanisms identify potential strategies for treatment[J]. *Front Immunol*, 2022, 13(5): 1036249.
- [3] ZHANG X D, CUI Z, ZHAO M H. The genetic and environmental factors of primary membranous nephropathy: an overview from China[J]. *Kidney Dis*, 2018, 4(2): 65-73.
- [4] HU X, XU J, WANG W, et al. Combined serologic and genetic risk score and prognostication of phospholipase A2 receptor-associated membranous nephropathy[J]. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2024, 19(5): 57-82.
- [5] FU K, ZHANG P, HAN Y, et al. Anti-phospholipase A2 receptor antibody expression at different stages of idiopathic membranous nephropathy[J].

- Int J Nephrol, 2022, 20(5): 59-62.
- [6] GU Y, XU H, TANG D. Mechanisms of primary membranous nephropathy[J]. Biomolecules, 2021, 11(4): 513.
- [7] WOLF G, RITZ E. Combination therapy with ACE inhibitors and angiotensin II receptor blockers to halt progression of chronic renal disease: pathophysiology and indications[J]. Kidney Int, 2005, 67(3): 799-812.
- [8] BAILEY C J, DAY C, BELLARY S. Renal protection with SGLT2 inhibitors: effects in acute and chronic kidney disease[J]. Curr Diabetes Rep, 2022, 22(1): 39-52.
- [9] Nuffield Department of Population Health Renal Studies Group. Impact of diabetes on the effects of sodium glucose co-transporter-2 inhibitors on kidney outcomes: collaborative meta-analysis of large placebo-controlled trials[J]. Lancet, 2022, 40(3): 788-801.
- [10] ROJAS-RIVERA J E, ORTIZ A, FERVENZA F C. Novel treatments paradigms: membranous nephropathy[J]. Kidney Int Rep, 2023, 8(3): 419-431.
- [11] MCDONNELL T, HARTEMINK J, RAGY O, et al. Longitudinal analysis of prophylactic anticoagulation in primary nephrotic syndrome: low incidence of thromboembolic complications[J]. Glomerular Dis, 2023, 3(1): 266-274.
- [12] ZOU H, LI Y, XU G. Management of anticoagulation and antiplatelet therapy in patients with primary membranous nephropathy[J]. BMC Nephrol, 2019, 20(1): 442.
- [13] CHAN N C, WEITZ J I. Recent advances in understanding, diagnosing and treating venous thrombosis[J]. F1000Res, 2020, 9: 1206.
- [14] ROVIN B H, ADLER S G, BARRATT J, et al. Executive summary of the KDIGO 2021 guideline for the management of glomerular diseases[J]. Kidney Int, 2021, 100(4): 753-779.
- [15] BOESEN E I, KAKALIJ R M. Autoimmune-mediated renal disease and hypertension[J]. Clin Sci, 2021, 135(17): 2165-2196.
- [16] FILIPPINI T, MALAVOLTI M, WHELTON P K, et al. Sodium intake and risk of hypertension: a systematic review and dose-response meta-analysis of observational cohort studies[J]. Curr Hypertens Rep, 2022, 24(5): 133-144.
- [17] FILIPPINI T, MALAVOLTI M, WHELTON P K, et al. Blood pressure effects of sodium reduction: dose-response meta-analysis of experimental studies[J]. Circulation, 2021, 143(16): 1542-1567.
- [18] RHEE C M, AHMADI S F, KOVESDY C P, et al. Low-protein diet for conservative management of chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis of controlled trials[J]. J Cachexia Sarcopeni, 2018, 9(2): 235-245.
- [19] HOSSEINIYAN KHATIBI S M, ARDALAN M, ABEDIAZAR S, et al. The impact of steroids on the injured podocytes in nephrotic syndrome[J]. J Steroid Biochem, 2020, 196: 105490.
- [20] WANG Y, WANG G P, LI B M, et al. Clinicopathological analysis of idiopathic membranous nephropathy in young adults[J]. Genet Mol Res, 2015, 14(2): 4541-4548.
- [21] LI Y, GAO Z, ZHU J, et al. Comparison of dosage of glucocorticoid in idiopathic membranous nephropathy: a systematic review and network meta-analysis[J]. Cureus, 2024, 16(1): e51936.
- [22] LUZARDO L, OTTATI G, CABRERA J, et al. Substitution of oral for intravenous cyclophosphamide in membranous nephropathy[J]. Kidney360, 2020, 1(9): 943-949.
- [23] NISHI S, UBARA Y, UTSUNOMIYA Y, et al. Evidence-based clinical practice guidelines for nephrotic syndrome 2014[J]. Clin Exp Nephrol, 2016, 20(3): 342-370.
- [24] JIN L, LU D, XING M, et al. Biosynthesis of immunosuppressant tacrolimus: a review[J]. Chin J Biotechnol, 2023, 39(8): 3095-3110.
- [25] ZHANG X J, KANG Y D, XIAO L, et al. Effects and mechanisms of tacrolimus on development of murine Th17 cells[J]. Transplant Proc, 2010, 42(9): 3779-3783.
- [26] SHANG S L, CAI G Y, DUAN S W, et al. Retrospective analysis of tacrolimus combined with tripterygium wilfordii polyglycoside for treating idiopathic membranous nephropathy[J]. BMC Nephrol, 2018, 19(1): 182.
- [27] ZHANG X J, JI C F, YUAN J Z, et al. Efficacy and safety of tacrolimus-based treatment for nephrotic idiopathic membranous nephropathy in young adults: a retrospective study[J].

Kaohsiung J Med Sci,2019,35(10):633-639.

[28] LIU J,LI X,HUANG T,et al. Efficacy and safety of 12 immunosuppressive agents for idiopathic membranous nephropathy in adults;a pairwise and network meta-analysis[J]. Front Pharmacol,2022,13:719532.

[29] DUAN Y,BAI Y,GUO W,et al. Multitarget therapy with a corticosteroid,cyclosporine and mycophenolate mofetil for idiopathic membranous nephropathy: a prospective randomized controlled trial[J]. Nephrol Dial Transplant,2023,39(1):95-102.

[30] NIKOLOPOULOU A,CONDON M,TURNER-STOKES T,et al. Mycophenolate mofetil and tacrolimus versus tacrolimus alone for the treatment of idiopathic membranous glomerulonephritis:a randomised controlled trial[J]. BMC Nephrol,2019,20(1):352.

[31] MILLER G,ZIMMERMAN R,RADHAKRISHNAN J,et al. Use of mycophenolate mofetil in resistant membranous nephropathy[J]. Am J Kidney Dis,2000,36(2):250-256.

[32] ROJAS-RIVERA J E,CARRIAZO S,ORTIZ A. Treatment of idiopathic membranous nephropathy in adults: KDIGO 2012,cyclophosphamide and cyclosporine A are out,rituximab is the new normal[J]. Clin Kidney J,2019,12(5):629-638.

[33] CHOI J Y,KIM D K,KIM Y W,et al. The Effect of mycophenolate mofetil versus cyclosporine as combination therapy with low dose corticosteroids in high-risk patients with idiopathic membranous nephropathy:a multicenter randomized trial[J]. J Korean Med Sci,2018,33(9):e74.

[34] Improving Global Outcomes (KDIGO) Glomerular Diseases Work Group. KDIGO 2021 clinical practice guideline for the management of glomerular diseases[J]. Kidney Int,2021,100(Suppl. 4):1-276.

[35] CHEN P,MAO M,WANG C,et al. Preliminary study on the efficacy of rituximab in the treatment of idiopathic membranous nephropathy:a single-centre experience[J]. Front Endocrinol,2023,14:1044782.

[36] VAN DEN BRAND J,RUGGENENTI P,CHIANCA A,et al. Safety of rituximab compared with steroids and cyclophosphamide for idiopathic membranous nephropathy[J]. J Am Soc Nephrol,2017,28(9):2729-2737.

[37] BARRETT C,WILLCOCKS L C,JONES R B,et al. Effect of belimumab on proteinuria and anti-phospholipase A2 receptor autoantibody in primary membranous nephropathy[J]. Nephrol Dial Transplant,2020,35(4):599-606.

[38] BRGLEZ V,BOYER-SUAVET S,SEITZ-POLSKI B. Complement pathways in membranous nephropathy:complex and multifactorial[J]. Kidney Int,2020,5(5):572-574.

[39] ZIPFEL P F,WIECH T,RUDNICK R,et al. Complement inhibitors in clinical trials for glomerular diseases[J]. Front Immunol,2019,10(8):2166.

[40] 任月乔,吴珺,冯奕钧. 杜志坚基于“阴阳-升降-气血”一体观论治膜性肾病[J]. 中医药导报,2023,29(5):171-174.

[41] 郭建军. 健脾祛湿法辅助他克莫司治疗脾虚湿热型特发性膜性肾病的前瞻性研究[J]. 中国医学创新,2022,19(33):74-79.

[42] 张新丽,王彩红,魏晓涛,等. 中药干预膜性肾病相关信号通路研究进展[J]. 中药药理与临床,2024,40(9):121-130.

[43] WEI L,YONG J,ZHANG X,et al. Shenqi granule upregulates CD2AP and α -actinin4 and activates autophagy through regulation of mTOR/ULK1 pathway in MPC5 cells[J]. J Ethnopharmacol,2023,303:115942.

[44] 张欣欣,高飞,陈素枝. 益肾通络方对膜性肾病大鼠的肾保护作用及对 AMPK/mTOR/ULK1 信号通路的影响[J]. 中国实验方剂学杂志,2021,27(12):57-66.

[45] 张尧,高飞,檀森. 丹参多酚酸盐通过 AMPK/Sirt1/PGC-1 α 信号通路诱导膜性肾病大鼠足细胞自噬的机制[J]. 中国实验方剂学杂志,2023,29(8):203-213.