

· 综述 ·

利妥昔单抗治疗免疫球蛋白介导的膜增生性肾小球肾炎的研究进展

张笑恬, 马雷雷, 支勇, 张微, 李静, 王耀光

天津中医药大学第一附属医院 国家中医针灸临床医学研究中心, 天津 300381

摘要: 膜增生性肾小球肾炎 (MPGN) 是以肾小球系膜细胞增生及系膜基质沿内皮细胞和毛细血管基底膜插入而形成“双轨征”为主要特征的肾脏病理类型, 免疫球蛋白 (包括免疫复合物、单克隆免疫球蛋白等) 沉积是其损伤机制之一。该病主要临床表现为蛋白尿 (多为大量蛋白尿)、高血压、肾性血尿及肾功能受损, 且常伴有低补体血症, 预后较差, 现有诊疗方案对该病的疗效尚不确切。利妥昔单抗是一种抗 B 细胞表面抗原 CD20 的特异性人鼠嵌合型单克隆抗体。近年来, 部分国内外学者将利妥昔单抗应用于免疫球蛋白介导的 MPGN, 本文对此进行总结, 以期对免疫球蛋白介导的 MPGN 的临床治疗提供参考。

关键词: 膜增生性肾小球肾炎; 利妥昔单抗; 免疫球蛋白沉积; 免疫复合物; 单克隆免疫球蛋白; 丙型肝炎病毒; 自身免疫性疾病

中图分类号: R629.3⁺1 文献标识码: A 文章编号: 1674-8182(2024)03-0442-05

Rituximab in the treatment of immunoglobulin-mediated membranoproliferative glomerulonephritis

ZHANG Xiaotian, MA Leilei, ZHI Yong, ZHANG Wei, LI Jing, WANG Yaoguang

National Clinical Research Center for Chinese Medicine Acupuncture and Moxibustion, First Teaching Hospital of Tianjin

University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 300381, China

Corresponding author: WANG Yaoguang, E-mail: wangyaoguang1012@126.com

Abstract: Membranoproliferative glomerulonephritis (MPGN) is a renal pathological type characterized by the proliferation of mesangial cells and the insertion of mesangial matrix along endothelial cells and capillary basement membranes, forming a “double track sign”. The deposition of immunoglobulins (including immune complexes, monoclonal immunoglobulins, etc.) is one of its damage mechanisms. The main clinical manifestations of this disease are proteinuria (mostly a large amount of proteinuria), hypertension, renal hematuria, and impaired renal function, often accompanied by hypocomplementaemia, with poor prognosis. The efficacy of existing diagnostic and treatment plans for this disease is still uncertain. Rituximab is a specific human mouse chimeric monoclonal antibody against the B-cell surface antigen CD20. In recent years, some domestic and foreign scholars have applied rituximab to immunoglobulin mediated MPGN. Therefore, this article summarizes this in order to provide reference for the clinical treatment of immunoglobulin mediated MPGN.

Keywords: Membranoproliferative glomerulonephritis; Rituximab; Immunoglobulin deposition; Immune complexes; Monoclonal immunoglobulin; Hepatitis C virus; Autoimmune diseases

Fund program: National Natural Science Foundation of China (82004316, 81473447)

膜增生性肾小球肾炎 (membranoproliferative glomerulonephritis, MPGN) 是以肾小球系膜细胞增生及系膜基质沿内皮细胞和毛细血管基底膜插入而形成“双轨征”为主要特征的肾脏病理类型^[1], 免疫球蛋白 (包括免疫复合物、单克隆免疫球蛋白等) 沉积是 MPGN 的形成机制之一。其主要临床表现为蛋白尿 (多为大量蛋白尿)、高血压、肾性血尿及肾功能受损, 且常伴有低补体血症。该病临床预后较差^[2-3],

目前指南推荐治疗方案包括 RAS 系统阻滞剂、激素、免疫抑制剂等, 但现有诊疗方案对该病的疗效尚不确切^[4]。

利妥昔单抗 (rituximab, RTX) 是抗 CD20 分子的人鼠嵌合型单克隆抗体, 能特异性识别并杀伤表达 CD20 的 B 淋巴细胞, 减少免疫球蛋白产生^[5]。在多种免疫球蛋白介导的肾脏病中, RTX 已成为一线用药, 其能在一定程度上减少激素及免疫抑制剂的使用^[4]。近年来, 部分国内外学者亦将 RTX 应

DOI: 10.13429/j.cnki.cjcr.2024.03.025

基金项目: 国家自然科学基金资助项目 (82004316, 81473447)

通信作者: 王耀光, E-mail: wangyaoguang1012@126.com

出版日期: 2024-03-20

用于免疫球蛋白介导的MPGN的治疗当中,本文旨在对此治疗现状进行梳理,以期为其临床应用提供参考。

1 免疫球蛋白介导的MPGN发病机制

伴有低补体血症是MPGN较为独特的血清学表现,部分患者血清C3浓度持续降低,且MPGN患者的肾小球常可见免疫球蛋白及补体沉积^[6],这说明补体系统的持续激活可能在MPGN的发病及进展中占有重要地位。肾炎因子(nephritic factors, NeFs)通过与补体转化酶的紧密结合,可抑制补体转化酶的降解,延长其半衰期,进而导致补体裂解失控,免疫球蛋白在补体级联反应的激活和强化上均起到重要作用。有研究显示,部分MPGN患者中存在C3肾因子(C3NeF),且C3NeF升高的患者肾脏预后不佳,因此NeFs被认为是MPGN患者慢性补体级联反应激活和伴有低补体血症的原因之一^[6-7]。

不同于既往按照电子显微镜下沉积物的沉积部位分类,为更贴合临床需求,2021年KDIGO指南提出以免疫荧光检测将MPGN分为免疫荧光阴性的MPGN、补体介导的MPGN以及免疫球蛋白介导的MPGN(后简称MPGN)。介导MPGN的免疫球蛋白包括免疫复合物及单克隆免疫球蛋白,前者由B细胞介导的自身免疫性反应所产生,后者则多由单克隆B细胞、浆细胞等异常增殖或分泌功能异常所致^[4]。因此,减少致病性免疫球蛋白的产生是缓解MPGN的关键,这为RTX选择性消耗B细胞治疗MPGN的临床应用提供了理论支持。

2 RTX治疗原发性MPGN

MPGN可分为有明确病因的MPGN和原发性MPGN。若患者肾组织呈免疫球蛋白阳性,应首先寻找其继发因素,如感染、自身免疫病及单克隆丙种球蛋白病等,原因不明者被定义为原发性免疫复合物介导的MPGN^[4]。原发性MPGN发病率低^[4],目前仅有小规模的前瞻性研究及病例报道(表1)。

在一项前瞻性研究中,Sugiura等^[8]使用单剂量RTX治疗24名患有原发性肾小球疾病的患者,其中1例为MPGN,这是RTX应用于原发性MPGN的首次报道。使用RTX6个月后,患者的尿蛋白定量(urinary protein, UP)从9.8 g/24 h降至1.8 g/24 h,血清白蛋白(albumin, ALB)从24 g/L升至34 g/L,而血肌酐(serum creatinine, Scr)未见明显变化。随后,在另一项前瞻性研究中,Dillon等^[9]纳入了6例MPGN患者,其中4例为原发性MPGN,在RTX治疗12个月后,2位患者UP明显减少;另2位患者的UP呈先下降后回升的趋势。一项单中心回顾性研究纳入了24名使用RTX治疗原发性肾小球疾病的患者,其中2名为MPGN^[10]。1名因急性肾小球肾炎行临时性血液透析治疗的患者,在应用2次RTX及激素维持治疗后的第5个月脱离透析,并在第14个月时达到完全缓解。另1位患者在使用单剂量RTX 500 mg之后的36个月内,UP稳步下降,两者的平均估算肾小球滤过率(estimated glomerular filtration rate, eGFR)较前升高。

近期,部分个案报道也展现出RTX在原发性MPGN中的

功效。代敏等^[11]报道了1例儿童原发性MPGN。患儿入院时UP为5.66 g/24 h,在行激素冲击续接泼尼松联合他克莫司(FK506)治疗后,因其血CD20升高,予RTX 500 mg一次,5个月后患儿UP转阴,随访1年,其尿检持续阴性。王耀巍等^[12]报道1例中西医结合治疗原发性MPGN。患者20年间先后使用FK506、激素及吗替麦考酚酯等治疗,尿蛋白均未见好转,后予强的松15 mg/d联合RTX,并予健脾和胃利水的中药汤剂配合治疗,11月余后患者实现完全缓解。Lu等^[13]报道了1例伴有丙型肝炎病毒(hepatitis C virus, HCV)感染的原发性MPGN患者,其应用抗HCV药物及激素后疾病未见好转,遂使用小剂量RTX联合激素进行治疗,一年后,患者UP从8.2 g/24 h降至0.6 g/24 h,而Scr始终保持稳定。

除自体肾发生的MPGN外,有统计指出,MPGN在肾移植后易出现复发,而RTX在移植后MPGN患者中,也表现出良好的功效^[14]。Aziz等^[15]回顾了41名肾移植后原发性MPGN,结果显示,相较于仅使用基础免疫抑制剂,联合应用RTX能更好的提高移植肾的存活率。Pérez-Sáez等^[16]为二次肾移植后复发的MPGN患者,先后行24次血浆置换及8次RTX注射,后续随访的1年中,患者Scr波动在176.8~221 μmol/L,病情较为稳定。

由上可见,RTX对于原发性MPGN疗效更佳,对于部分难治性MPGN亦能起到一定疗效,且在对UP和肾功能的长期控制及维护方面具有一定优势,但其起效时间较长,约为3个月至半年,因此笔者认为,对于疾病进展迅速的MPGN患者,仍需使用激素及免疫抑制剂等联合治疗。

3 RTX治疗继发性MPGN

继发性MPGN可根据其免疫物沉积的种类分为免疫复合物介导的及单克隆免疫球蛋白沉积相关的MPGN,前者根据其病因又可分为感染相关的和自身免疫疾病相关的MPGN^[4]。有明确病因的MPGN,多数患者在积极治疗原发病后,肾脏病变会出现明显缓解。但部分患者在治疗原发病,仍存在较重的肾脏表现,增用RTX能改善部分患者肾脏功能。

3.1 感染相关的MPGN MPGN常见的继发因素为冷球蛋白沉积,而HCV是冷球蛋白血症所致MPGN的主要诱发因素之一^[17]。除抗病毒治疗外,联合应用RTX能够有效治疗部分抗病毒治疗难以控制的HCV相关冷球蛋白血症性MPGN。Saadoun等^[18]使用RTX联合α干扰素及利巴韦林对照单用α干扰素及利巴韦林,治疗HCV相关混合性冷球蛋白血症(mixed cryoglobulinemia, MC),结果显示在合并MPGN的患者中,联合应用RTX组中81%人肾脏病变得完全缓解,而单用抗病毒治疗组仅有40%的患者得到缓解。一项关于抗病毒治疗失败后应用RTX治疗HCV相关MC的随机对照试验显示,在8名累及肾脏的患者中,4名应用RTX治疗的患者eGFR得到缓解,而未应用RTX组的患者eGFR出现下降^[19]。Quartuccio等^[20]对3名HCV相关MC所致MPGN患者仅使用RTX治疗,3人均获得肾脏以及全身症状的明显缓解。也有病案报道证明了RTX在感染相关的MPGN中的效用^[21]。

2022年KIDGO指南推荐,HCV相关肾小球肾炎患者应首先接受抗病毒治疗,但在经活检证明的活动性HCV相关肾小球肾炎尤其是冷球蛋白血症肾病中,应联合应用免疫抑制剂治疗,而RTX被推荐为一线免疫抑制用药^[22]。

3.2 自身免疫疾病相关的MPGN 自身免疫性疾病相关的MPGN可见于系统性红斑狼疮、干燥综合征、类风湿性关节炎、混合性结缔组织病等^[4],部分病例在原发病的诊疗基础上,应用RTX能取得较好的疗效。除原发性自身免疫性疾病外,部分患有实体肿瘤的患者亦可合并MPGN,其机制可能与肿瘤诱发的免疫功能异常有关。

Zand等^[23]回顾了12名合并MPGN的自身免疫性疾病患者病例,3名使用包含RTX治疗方案的患者,随访显示其UP明显减少,而Scr较为稳定。Fenoglio等^[24]仅使用RTX“4+2”方案(见后文)治疗11名非感染性冷球蛋白血症伴有肾脏受累患者,其中9名肾穿刺病理明确为MPGN,6个月后,除一人因出现严重注射相关不良反应而未完成治疗疗程外,11名患者中有10人肾功能明显改善,Scr从平均247.52 μmol/L降至123.76 μmol/L,UP从平均4.2 g/24 h降至0.4 g/24 h。Raber等^[25]报道了1例伴有新月体形成的IgG4相关性MPGN的患者,在行激素冲击及RTX联合激素维持治疗6个月后,患者的Scr从610 μmol/L降至415.48 μmol/L,延缓了进入透析的时间。Albawaliz等^[26]报道了1例前列腺癌诱发MPGN的患者,其因急性肾衰竭行临时性血液透析治疗,后经激素、血浆置换联合RTX治疗,最终停止透析,Scr恢复至正常水平。

3.3 单克隆免疫球蛋白沉积相关的MPGN 肾脏单克隆免疫球蛋白沉积可能由多发性骨髓瘤、慢性淋巴细胞白血病、B细胞淋巴瘤等导致^[27],此类患者合并MPGN时,多以治疗血液系统原发病为主,避免原发病所致的肾毒性物质生成,并使用RTX以选择性抑制与MPGN相关的自身免疫过程。

肾脏意义的单克隆球蛋白病(monoclonal gammopathy of renal significance, MGRS)是B淋巴细胞或浆细胞克隆性增殖产生的免疫球蛋白沉积于肾脏所致的肾脏病变,患者仅出现有限的单克隆免疫球蛋白升高,但不能达到前述血液疾病的诊断标准。MGRS尚未有较为规范的管理方案,其治疗需要依据MGRS相关克隆的细胞来源来制定。RTX对CD20阴性的浆细胞来源MGRS无效。由于多数产IgM的细胞呈CD20阳性,因此部分文献推荐将RTX应用于IgM单克隆蛋白沉积的患者,但也有研究发现应用RTX治疗非IgM单克隆蛋白沉积的MPGN患者,也获得了较好的疗效。

Guiard等^[28]发现5名增用RTX治疗的MPGN患者,其IgG沉积导致的肾脏病变得到了完全缓解。Maan等^[29]报道了2例应用RTX联合激素治疗单克隆IgG沉积所致MPGN的患者,其肾脏功能均好转。Ma等^[30]报道了1例单克隆IgGκ链沉积所致的MPGN,该患者因急性肾功能衰竭行临时性血液透析、激素冲击、环磷酰胺治疗,后因大量尿蛋白予单次RTX(500 mg),1个月后患者尿量恢复并脱离透析,随访1年,Scr从687 μmol/L降至118 μmol/L,UP从6.61 g/24 h降至0.34 g/24 h。

4 RTX治疗MPGN的用法用量

目前RTX在MPGN中的治疗方案包括:(1)“标准四剂量”方案:375 mg/m²,每周1次,共4次。(2)二剂方案:1 g,第1、15天各用1次。(3)“4+2”方案:在标准四剂量用药后的第1、2个月再增加两次RTX用药。(4)B细胞耗竭方案:RTX治疗达外周血B细胞被耗竭后暂停用药,在B细胞数量有所恢复后予以追加剂量

多数研究借鉴了其他肾小球肾炎中RTX的应用^[4],予“标准四剂量”。一项包含31名MC患者(16名伴有MPGN)的单中心开放性前瞻性研究^[31],使用“4+2”方案,患者末次注射后半年时,平均24hUTP从2.3 g/24 h降至0.9 g/24 h,Scr从平均185.64 μmol/L降至132.6 μmol/L,均未出现急性及迟发的不良反应,且在平均6年的随访中,患者疾病未见明显复发。而后,Fenoglio等^[24]同样应用此方案治疗9名非感染性冷球蛋白血症合并MPGN的患者,取得了较好的疗效。另有部分研究采取了单剂量给药(500 mg)^[8],或根据患者B细胞耗竭情况、C3浓度^[32]及血CD20浓度^[11]等指标调整给药频次和剂量,亦取得一定疗效。

有报道显示,应用RTX后,患者尿蛋白水平随B细胞的耗竭而减少,后因B细胞数量恢复,出现病情反复,再次应用RTX后,仍能取得较好疗效^[33]。但尚未有研究证实,B细胞数量的最佳维持水平,以及是否会存在“RTX依赖”等情况。也尚未有高质量研究,对比使用RTX治疗MPGN在不同用法用量在疗效、复发率、安全性、经济性等方面的差异。

5 安全性

由于RTX常见输液相关不良反应,故多数研究及指南推荐在每次滴注RTX之前30~60 min,应预先使用止痛剂(例如扑热息痛)和抗组胺药(例如苯海拉明),且若所使用的治疗方案不包括皮质激素,还应预先使用皮质激素,并在输注过程中密切观测患者症状及生命体征变化。

因RTX的作用机制为靶向耗竭B淋巴细胞,导致免疫受损,感染风险明显增高。部分患者在应用RTX后出现严重的感染并发症,甚至因此死亡。在一些HCV相关的MPGN案例中,研究者应用抗病毒药物联合RTX治疗,患者病情得到更好的控制,且未出现HCV感染增强^[18]。Petarca等^[34]对19名难以耐受抗病毒治疗的HCV相关MC患者应用RTX治疗,随访期间,患者虽出现HCV-RNA短暂上升,但其肝功能并未明显变化,且ALB明显上升,甚至部分失代偿性肝硬化患者肝功能出现明显改善。

而1例HCV相关MPGN患者应用RTX后出现自身免疫性血小板减少性紫癜的复发,其进行抗HCV治疗后疾病得到有效控制^[35],这提示HCV活动期MPGN患者应优先抗病毒治疗,单独使用RTX可能导致感染加重。

值得注意的是,一项回顾性研究记录了64例使用RTX进行治疗的冷球蛋白血症患者(包括24例MPGN患者),其中14例在使用RTX后短期内出现疾病加重,不能排除是

RTX所致, RTX相关的疾病加重多在输液后2周内发生, 可能与原发病中伴有的B细胞增生异常相关^[36]。

部分研究认为 RTX 不适用于乙肝活动期患者, 但 Pasquet 等^[37]应用 RTX 联合抗病毒药物治疗乙型肝炎病毒 (HBV) 所致 II 型冷球蛋白血症相关 MPGN, 患者疾病得到较好控制, 且未出现 HBV 再激活等不良事件。

6 不足与展望

RTX 能够靶向消耗 CD20 阳性的 B 淋巴细胞, 具有靶向性强和骨髓抑制、肝损伤等不良反较少等优点, 近年来已广泛应用于免疫球蛋白相关肾脏疾病的治疗。免疫球蛋白相关

的 MPGN 发病率低, 但预后较差, 尚无较为公认的治疗方案。虽然现已有部分研究将 RTX 应用于 MPGN 的治疗, 但仍然存在较多缺陷和不足, 如: (1) 文献多为病案报道, 缺少大规模高质量的随机对照研究。(2) 部分患者在应用 RTX 后, 虽 B 细胞大量减少, 但病情并未减轻, 或病情变化与 B 细胞数量的增减不符。(3) 缺少 RTX 与激素及免疫抑制剂联用的最佳方案。且由于 MPGN 常继发于感染、自身免疫病、血液系统疾病等多学科疾病, 尚缺少 RTX 与原发病治疗联用方案的高质量研究。(4) 缺少 RTX 治疗 MPGN 后复发的准确预测标记物。希望未来能有更全面、更严谨、更深入的临床及机制研究, 能够为患者及临床医生提供更多选择。

表 1 原发性 MPGN 患者 RTX 使用情况
Tab. 1 Rituximab used in patients with primary MPGN

文献	研究类型	人员构成	RTX 使用方案	联合用药方案	24 h 的 UP 变化	肾功能变化	随访时间
Sugiura 等 ^[8] 2010	前瞻性单臂研究	24 例原发性肾小球肾炎, 包括 1 例原发性 MPGN	单剂量 375 mg/m ²	PSL 10 mg + CyA 50 mg	9.8 g→1.8 g	Scr 无著变	6 个月
Dillon 等 ^[9] 2012	前瞻性单臂研究	6 例 MPGN (4 例原发性 MPGN, 2 例冷球蛋白血症)	1 g/次, 第 1、15 日给药	无	3.9±2.0→2.1±2.3	无著变, 平均 Scr 为 150.28 μmol/L	12 个月
Kong 等 ^[10] 2012	单中心回顾性研究	24 例原发性肾小球肾炎 (2 例原发性 MPGN)	1 次及 2 次用药, 每次 375 mg/m ²	激素	UPCR: > 700 mg/mmol→ <50 mg/mmol	平均 eGFR <30 ml/min/1.73 m ² → >40 ml/min/1.73 m ²	43 和 36 个月
代敏等 ^[11] 2018	病案报道	1 例原发性 MPGN	500 mg × 2 + 100 mg × 1	MP 250 mg × 6 d+PDN 30 mg/d+ FK506 2 mg/d	5.66 g→阴性	Scr 正常, 无著变	17 个月
王耀巍等 ^[12] 2020	病案报道	1 例原发性 MPGN	500 mg, 1 月/次 × 2 个月	PDN 15 mg/d+中药	9.99 g→0.85 g	Scr: 97 μmol/L→117 μmol/L	11 个月
Lu 等 ^[13] 2018	病案报道	1 例原发性 MPGN (伴有 HCV 感染)	100 mg/周 × 4	PDN 30 mg/d	8.2 g→0.6 g	Scr 正常, 无著变	12 个月
Aziz 等 ^[15] 2023	单中心回顾性研究	41 例移植后原发性 MPGN, 8 例使用 RTX	NA	7 名单用 RTX, 1 名联合激素	NA	较未用 RTX 者肾脏存活率高	NA
Pérez-Sáez 等 ^[16] 2011	病案报道	1 例原发性 MPGN 移植后复发	375 mg/m ² , 1 次/周 × 4, 共两轮	12 次血浆置换 × 2 轮	P/C: 0.95 mg/mg→ 0.6 mg/mg	Scr: 275.8 μmol/L → 176.8 ~ 221 μmol/L	12 个月

注: PSL 为泼尼松龙; MP 为甲泼尼龙; PDN 为泼尼松; CyA 为环孢素; UPCR 为尿蛋白排泄率; P/C 为尿蛋白/肌酐比。

利益冲突 无

参考文献

[1] Fogo AB, Lusco MA, Najafian B, et al. AJKD atlas of renal pathology: membranoproliferative glomerulonephritis [J]. Am J Kidney Dis, 2015, 66(3): e19-e20.

[2] Khandelwal P, Bhardwaj S, Singh G, et al. Therapy and outcomes of C3 glomerulopathy and immune-complex membranoproliferative glomerulonephritis [J]. Pediatr Nephrol, 2021, 36(3): 591-600.

[3] Nakagawa N, Mizuno M, Kato S, et al. Demographic, clinical characteristics and treatment outcomes of immune-complex membranoproliferative glomerulonephritis and C3 glomerulonephritis in Japan: a retrospective analysis of data from the Japan Renal Biopsy Registry [J]. PLoS One, 2021, 16(9): e0257397.

[4] 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.

[5] Basu B, Angeletti A, Islam B, et al. New and old anti-CD20 monoclonal antibodies for nephrotic syndrome. where we are? [J]. Front Immunol, 2022, 13: 805697.

[6] Noris M, Donadelli R, Remuzzi G. Autoimmune abnormalities of the alternative complement pathway in membranoproliferative glomerulonephritis and C3 glomerulopathy [J]. Pediatr Nephrol, 2019, 34(8): 1311-1323.

[7] Kovala M, Seppälä M, Räisänen-Sokolowski A, et al. Diagnostic and prognostic comparison of immune-complex-mediated membranoproliferative glomerulonephritis and C3 glomerulopathy [J]. Cells, 2023, 12(5): 712.

[8] Sugiura H, Takei T, Itabashi M, et al. Effect of single-dose rituximab on primary glomerular diseases [J]. Nephron Clin Pract, 2010, 117(2): c98-c105.

- [9] Dillon JJ, Hladunewich M, Haley WE, et al. Rituximab therapy for type I membranoproliferative glomerulonephritis[J]. *Clin Nephrol*, 2012, 77(4): 290-295.
- [10] Kong WY, Swaminathan R, Irish A. Our experience with rituximab therapy for adult-onset primary glomerulonephritis and review of literature[J]. *Int Urol Nephrol*, 2013, 45(3): 795-802.
- [11] 代敏,程震,章海涛.利妥昔单抗治疗膜增生性肾小球肾炎1例[J].*中国实用内科杂志*,2018,38(6):582-584.
Dai M, Cheng Z, Zhang HT. A case report of rituximab in the treatment of membranoproliferative glomerulonephritis[J]. *Chin J Pract Intern Med*, 2018, 38(6): 582-584.
- [12] 王耀巍,曾勤,余仁欢.中西医结合治疗膜增生性肾小球肾炎1例[J].*中华肾病研究电子杂志*,2020,9(6):282-284.
Wang YW, Zeng Q, Yu RH. Treatment of membranoproliferative glomerulonephritis(MPGN) with integrative traditional Chinese and western medicine: a case report[J]. *Chin J Kidney Dis Investig Electron Ed*, 2020, 9(6): 282-284.
- [13] Lu QS, Zuo L, Dong B, et al. Rituximab treatment for immune-complex-mediated membranoproliferative glomerulonephritis[J]. *Immunotherapy*, 2018, 10(12): 1027-1031.
- [14] Fernando C, Natalia P, Blanca V, et al. Recurrence of immune complex and complement-mediated membranoproliferative glomerulonephritis in kidney transplantation [J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2023,38(1):222-235.
- [15] Aziz F, Singh T, Garg N, et al. Post-transplant idiopathic immune complex membrano-proliferative glomerulonephritis: characteristics and outcomes[J]. *Clin Nephrol*, 2023, 99(2): 69-77.
- [16] Pérez-Súez MJ, Toledo K, Navarro MD, et al. Recurrent membranoproliferative glomerulonephritis after second renal graft treated with plasmapheresis and rituximab[J]. *Transplant Proc*, 2011, 43(10): 4005-4009.
- [17] Guo SH, Kapp ME, Beltran DM, et al. Spectrum of kidney diseases in patients with hepatitis C virus infection [J]. *Am J Clin Pathol*, 2021, 156(3): 399-408.
- [18] Saadoun D, Resche Rigon M, Sene D, et al. Rituximab plus Peg-interferon- α /ribavirin compared with Peg-interferon- α /ribavirin in hepatitis C - related mixed cryoglobulinemia [J]. *Blood*, 2010, 116(3): 326-334.
- [19] Sneller MC, Hu ZH, Langford CA. A randomized controlled trial of rituximab following failure of antiviral therapy for hepatitis C virus-associated cryoglobulinemic vasculitis [J]. *Arthritis Rheum*, 2012, 64(3): 835-842.
- [20] Quartuccio L, Soardo G, Romano G, et al. Rituximab treatment for glomerulonephritis in HCV-associated mixed cryoglobulinaemia: efficacy and safety in the absence of steroids [J]. *Rheumatology (Oxford)*, 2006, 45(7): 842-846.
- [21] Bestard O, Cruzado JM, Ercilla G, et al. Rituximab induces regression of hepatitis C virus-related membranoproliferative glomerulonephritis in a renal allograft [J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2006, 21(8): 2320-2324.
- [22] Jadoul M, Awan AA, Berenguer MC, et al. KDIGO 2022 clinical practice guideline for the prevention, diagnosis, evaluation, and treatment of hepatitis C in chronic kidney disease [J]. *Kidney Int*, 2022, 102(6): S129-S205.
- [23] Zand L, Fervenza FC, Nasr SH, et al. Membranoproliferative glomerulonephritis associated with autoimmune diseases [J]. *J Nephrol*, 2014, 27(2): 165-171.
- [24] Fenoglio R, Sciascia S, Rossi D, et al. Non HCV-related mixed cryoglobulinemic vasculitis with biopsy-proven renal involvement: the effects of rituximab [J]. *Front Med*, 2022, 9: 819320.
- [25] Raber I, Ediriwickrema A, Higgins J, et al. Crescentic glomerulonephritis with immunoglobulin G4 - related disease [J]. *Am J Med Sci*, 2017, 354(3): 236-239.
- [26] Albawaliz A, Bahaj W, Abughanimeh O, et al. A case of prostate cancer presenting with rash [J]. *Cureus*, 2019, 11(5): e4734.
- [27] Bridoux F, Javaugue V, Nasr SH, et al. Proliferative glomerulonephritis with monoclonal immunoglobulin deposits: a nephrologist perspective [J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2021, 36(2): 208-215.
- [28] Guiard E, Karras A, Plaisier E, et al. Patterns of noncryoglobulinemic glomerulonephritis with monoclonal ig deposits [J]. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2011, 6(7): 1609-1616.
- [29] Maan D, Clark B, Bunker M, et al. Successful management of proliferative glomerulonephritis with monoclonal immune deposits with combined immunosuppressive therapy [J]. *BMJ Case Rep*, 2018, 11(1): e225205.
- [30] Ma XY, Zhou X, Wang Y, et al. A rare case of crescentic glomerulonephritis with monoclonal IgG deposits [J]. *Ren Fail*, 2021, 43(1): 1465-1469.
- [31] Roccatello D, Sciascia S, Baldovino S, et al. Improved (4 plus 2) rituximab protocol for severe cases of mixed cryoglobulinemia; a 6-year observational study [J]. *Am J Nephrol*, 2016, 43(4): 251-260.
- [32] Marques IDB, Ramalho J, David DR, et al. Rituximab in a B cell-driven regimen for the treatment of recurrent membranoproliferative glomerulonephritis after kidney transplantation [J]. *Int Urol Nephrol*, 2014, 46(10): 2053-2054.
- [33] Zaja F, De Vita S, Mazzaro C, et al. Efficacy and safety of rituximab in type II mixed cryoglobulinemia [J]. *Blood*, 2003, 101(10): 3827-3834.
- [34] Petrarca A, Rigacci L, Caini P, et al. Safety and efficacy of rituximab in patients with hepatitis C virus - related mixed cryoglobulinemia and severe liver disease [J]. *Blood*, 2010, 116(3): 335-342.
- [35] Kubodera A, Kume A, Hayashi K, et al. Immune thrombocytopenic *Purpura* complicated by hepatitis C virus-related membranoproliferative glomerulonephritis after rituximab therapy [J]. *Intern Med*, 2021, 60(15): 2469-2473.
- [36] Sy-Go JPT, Thongprayoon C, Herrera Hernandez LP, et al. Rituximab-associated flare of cryoglobulinemic vasculitis [J]. *Kidney Int Rep*, 2021, 6(11): 2840-2849.
- [37] Pasquet F, Combarous F, MacGregor B, et al. Safety and efficacy of rituximab treatment for vasculitis in hepatitis B virus-associated type II cryoglobulinemia: a case report [J]. *J Med Case Rep*, 2012, 6: 39.