

# 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

徐军<sup>1</sup>, 黄莉<sup>2</sup>, 牟洪宾<sup>1</sup>

1. 苏北人民医院肾内科, 江苏 扬州 225001; 2. 南方医科大学深圳医院, 广东 深圳 518100

**摘要:** **目的** 探究采用利妥昔单抗辅助小剂量甲泼尼龙治疗特发性膜性肾病(IMN)对患者外周血维生素 D 结合蛋白(VDBP)、辅助性 T 细胞 17(Th17)/调节性 T 细胞(Treg)水平的影响。**方法** 应用前瞻性随机对照研究方法选取 2013 年 2 月至 2018 年 12 月南方医科大学深圳医院门诊 IMN 患者 72 例,以随机数字表将患者分为联合组( $n=36$ )和对照组( $n=36$ )。常规治疗基础上,对照组给予小剂量甲泼尼龙,联合组给予利妥昔单抗辅助小剂量甲泼尼龙,均治疗 6 个月。比较两组疗效、不良反应,治疗前和治疗 3、6 个月血清白蛋白、肌酐,24 h 尿蛋白定量,血脂指标[总胆固醇(TC)、三酰甘油(TG)]及外周血 VDBP、Th17/Treg 水平。**结果** 联合组治疗 6 个月后总有效率高于对照组(86.11% vs 63.89%,  $\chi^2=4.741, P<0.05$ )。两组血清白蛋白水平高于治疗前,且联合组高于对照组( $P<0.05, P<0.01$ );24 h 尿蛋白定量、TC、TG、外周血 VDBP、Th17/Treg 低于治疗前,且联合组低于对照组( $P<0.05, P<0.01$ )。Pearson 相关分析显示,外周血 VDBP、Th17/Treg 分别与血清白蛋白水平呈负相关,与 24 h 尿蛋白定量、TC、TG 分别呈正相关( $P<0.01$ )。两组不良反应发生率比较差异无统计学意义(19.44% vs 13.89%,  $\chi^2=0.400, P>0.05$ )。**结论** 利妥昔单抗辅助小剂量甲泼尼龙治疗 IMN,可提高患者血清白蛋白水平,减少 24 h 尿蛋白定量,改善血脂水平,促进病情缓解,疗效显著,安全性高;或可通过降低 VDBP、Th17/Treg 发挥降脂、控制病情的作用。

**关键词:** 特发性膜性肾病; 利妥昔单抗; 甲泼尼龙, 小剂量; 维生素 D 结合蛋白; 辅助性 T 细胞 17; 调节性 T 细胞

中图分类号: R 692 文献标识码: A 文章编号: 1674-8182(2020)11-1468-05

## Effect of Rituximab assisted low-dose methylprednisolone on VDBP and Th17/Treg levels in patients with idiopathic membranous nephropathy

XU Jun\*, HUANG Li, MOU Hong-bin

\* Department of Nephrology, Subei People's Hospital, Yangzhou, Jiangsu 225001, China

Corresponding author: MOU Hong-bin, E-mail: mh8169@163.com

**Abstract: Objective** To explore the efficacy of rituximab assisted low-dose methylprednisolone in the treatment of idiopathic membranous nephropathy (IMN) and its effect on the levels of peripheral blood vitamin D binding protein (VDBP), helper T cell 17 (Th17)/regulatory T cell (Treg). **Methods** A prospective randomized controlled study method was used to select 72 patients with IMN in the outpatient department of Shenzhen Hospital of Southern Medical University from February 2013 to December 2018. The patients were divided into combination group ( $n=36$ ) and control group ( $n=36$ ) according to random number table. On the basis of conventional treatment, the control group was given low-dose methylprednisolone, and the combination group was given rituximab combined low-dose methylprednisolone. Both were treated for 6 months. The efficacy and adverse reactions were compared, and serum albumin, creatinine, 24 h urine protein quantification, blood lipid indexes [total cholesterol (TC), triglycerides (TG)], peripheral blood VDBP, Th17/Treg were detected before treatment and 3, 6 months after treatment. **Results** After 6 months of treatment, the total effective rate of combined group was higher than that of the control group (86.11% vs 63.89%,  $\chi^2=0.400, P<0.05$ ). After treatment, serum albumin levels of the two groups were higher than that before treatment, and was higher in combination group than that in control group; 24-hour urine protein quantification, TC, TG, peripheral blood VDBP, Th17/Treg were lower than

those before treatment, and were lower in combination group than those in control group, the differences were statistically significant ( $P < 0.05$ ,  $P < 0.01$ ). Peripheral blood VDBP and Th17/Treg were negatively correlated with serum albumin level, and positively correlated with 24-hour urine protein quantification, TC and TG ( $P < 0.01$ ), respectively. There was no significant difference in the incidence of adverse reactions between the two groups (19.44% vs 13.89%,  $\chi^2 = 0.400$ ,  $P > 0.05$ ). **Conclusions** Rituximab assisted with low-dose methylprednisolone in the treatment of IMN can increase the serum albumin level and reduce the 24-hour urine protein quantification, improve blood lipid levels, promote disease remission, and has significant curative effect, high safety, while the reduction of VDBP and Th17/Treg may be one of the mechanisms by which the two drugs exert lipid-lowering and disease-control functions.

**Key words:** Idiopathic membranous nephropathy; Rituximab; Methylprednisolone, low-dose; Vitamin D binding protein; Helper T cell 17; Regulatory T cell

**Fund program:** The Project Funded By Jiangsu Provincial Department of Health (2017010221)

特发性膜性肾病 (idiopathic membranous nephropathy, IMN) 是成人肾病综合征及终末期肾病常见的诱因, 可引起大量蛋白尿、低蛋白血症、感染等并发症, 严重危害患者生命健康<sup>[1]</sup>。非免疫方案是 IMN 患者首选疗法, 但部分患者治疗后蛋白尿不能缓解, 需采用其他方案进行治疗。甲泼尼龙是一种糖皮质激素, 可降低 24 h 尿蛋白定量, 但可能引发不良反应, 造成血肌酐上升, 出现肾功能损害等<sup>[2-3]</sup>。利妥昔单抗是一种人/鼠嵌合型单克隆抗体, 在治疗微小病变肾病、狼疮肾炎等肾脏疾病中被证实具有有效性, 且具有肾功能保护作用<sup>[4]</sup>。但现阶段关于利妥昔单抗联合小剂量甲泼尼龙治疗 IMN 的报道较少, 其是否能提高疗效, 预防肾功能损伤等不良反应的发生仍有待前瞻性、随机对照研究的验证, 且其分子水平作用机制尚未阐明。鉴于此, 本研究选取门诊 IMN 患者 72 例, 前瞻性、随机探讨利妥昔单抗辅助小剂量甲泼尼龙的应用价值。报道如下。

## 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 应用前瞻性随机对照研究方法选取 2013 年 2 月至 2018 年 12 月南方医科大学深圳医院门诊 IMN 患者 72 例, 以随机数字表法将患者分为联合组 ( $n = 36$ ) 和对照组 ( $n = 36$ )。两组患者年龄、病程、性别等一般资料均衡可比 ( $P > 0.05$ )。见表 1。本研究经医院伦理委员会审核通过, 患者均自愿签署知情同意书。

**1.2 纳入和排除标准** 纳入标准: 血清白蛋白  $< 30$  g/L, 24 h 尿蛋白定量  $\geq 4.0$  g, 经肾脏穿刺活检诊断; 非免疫治疗蛋白尿未缓解; 血肌酐  $< 2.0$  mg/dl ( $< 176.8 \mu\text{mol/L}$ ); 意识清晰, 可进行正常的沟通交流; 入组前 1 个月无相关药物应用史。排除标准: 肝、肺等重要脏器功能不全; 合并恶性肿瘤; 存在相关药物过敏史; 存在自身免疫疾病; 双肾体积缩小, 肾小球滤过率  $< 30$  ml/min; 合并严重感染并发症; 存在肝炎

表 1 两组一般资料对比 [ $n = 36$ , 例 (%) ]

项目	联合组	对照组	$\nu\chi^2$ 值	P 值
年龄 (岁, $\bar{x} \pm s$ )	47.75 $\pm$ 11.05	48.22 $\pm$ 10.14	0.188	0.851
病程 (月, $\bar{x} \pm s$ )	10.18 $\pm$ 3.02	10.24 $\pm$ 3.55	0.077	0.939
体质指数 ( $\text{kg}/\text{m}^2$ , $\bar{x} \pm s$ )	22.51 $\pm$ 1.68	22.40 $\pm$ 1.72	0.275	0.785
性别				
男	24(66.67)	21(58.33)	0.533	0.465
女	12(33.33)	15(41.67)		
饮酒史	26(72.22)	22(61.11)	1.000	0.317
吸烟史	20(55.56)	17(47.22)	0.500	0.479
24 h 尿蛋白定量				
4~8 g	22(61.11)	19(52.78)	0.510	0.475
>8 g	14(38.89)	17(47.22)		
合并疾病				
高脂血症	2( 5.56)	7(19.44)	2.032	0.154
糖尿病	6(16.67)	4(11.11)	0.116	0.733
心脏病	1( 2.78)	3( 8.33)	0.265	0.607
高血压	3( 8.33)	5(13.89)	0.141	0.708
Ehrendreich-Churg 分期				
II 期	12(33.33)	15(41.67)	0.714	0.238
III 期	14(38.89)	13(36.11)		
IV 期	10(27.78)	8(22.22)		

病毒感染; 妊娠期、哺乳期患者。

### 1.3 方法

**1.3.1 常规治疗** 两组均给予常规治疗, 口服华法林或注射低分子肝素抗凝, 并给予患者饮食指导, 保证总热量  $\geq 146.54$  kJ/( $\text{kg} \cdot \text{d}$ ), 蛋白质摄入  $\leq 0.8$  g/( $\text{kg} \cdot \text{d}$ ), 并定期检测患者凝血功能。

**1.3.2 对照组** 给予小剂量甲泼尼龙 (Pfizer Italia s. r. l, 批准文号 H20150245), 口服, 前 2 个月 0.5 mg/( $\text{kg} \cdot \text{d}$ ), 之后每半个月减少 5 mg 直至 20 mg/d, 维持 2 个月, 再缓慢减少剂量至 10 mg/d 维持治疗, 共治疗 6 个月, 完全停药。

**1.3.3 联合组** 给予利妥昔单抗 [Roche Pharma (Schweiz) AG, 批准文号 S20160031] 辅助小剂量甲泼尼龙 (方法同对照组)。利妥昔单抗 375 mg/ $\text{m}^2$ , 静脉滴注, 每周 1 次, 连续 4 次。

**1.3.4 疗效评定**<sup>[5]</sup> 完全缓解: 血清白蛋白  $> 35$  g/L, 24 h 尿蛋白定量  $< 0.3$  g, 血肌酐不高于基础

值的 15% 或肾功能在正常范围;部分缓解:血清白蛋白  $\geq 30$  g/L, 24 h 尿蛋白下降超过基础值的 50%, 且 24 h 尿蛋白定量在 0.3 ~ 3.5 g, 肾功能稳定;无效:与完全缓解、部分缓解不相符者。总有效率 = (完全缓解 + 部分缓解) 例数 / 总例数  $\times 100\%$ 。

1.4 观察指标 (1) 比较两组治疗 6 个月后总有效率。(2) 比较两组治疗前、治疗 3 个月及 6 个月后血清白蛋白、24 h 尿蛋白定量:采用美国贝克曼库尔特公司 AU5821 全自动生化分析仪检测血清白蛋白, 收集患者 24 h 尿液, 采用 24 h 尿蛋白定量法检测尿蛋白量。(3) 比较两组治疗前、治疗 3 个月及 6 个月后血脂指标:总胆固醇(TC)、三酰甘油(TG), 采用美国贝克曼库尔特公司 AU5821 全自动生化分析仪检测。(4) 比较两组治疗前、治疗 3 个月及 6 个月后外周血维生素 D 结合蛋白(VDBP)、辅助性 T 细胞 17(Th17)、调节性 T 细胞(Treg)水平:采集外周血标本, 采用武汉华美生物工程有限公司酶联免疫吸附法试剂盒检测血清 VDBP 水平, 采用流式细胞分析法检测 Th17 百分比及 Treg 百分比。(5) 分析外周血 VDBP、Th17/Treg 水平与血清白蛋白、24 h 尿蛋白定量、血脂指标的关联性。(6) 比较两组不良反应发生率。

1.5 统计学方法 采用 SPSS 22.0 软件处理数据。计量资料以  $\bar{x} \pm s$  表示, 比较采用  $t$  检验;计数资料用例(%)表示, 采用  $\chi^2$  检验;采用 Pearson 法进行相关性分析。 $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

2.1 两组疗效比较 联合组治疗 6 个月后总有效率高于对照组, 差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。见表 2。

表 3 两组血清白蛋白、24 h 尿蛋白定量比较 ( $n = 36, \bar{x} \pm s$ )

组别	白蛋白(g/L)			24 h 尿蛋白定量(g)		
	治疗前	治疗 3 个月	治疗 6 个月	治疗前	治疗 3 个月	治疗 6 个月
联合组	25.06 $\pm$ 3.71	31.38 $\pm$ 4.12 <sup>a</sup>	34.08 $\pm$ 5.28 <sup>a</sup>	6.74 $\pm$ 2.24	3.08 $\pm$ 1.27 <sup>a</sup>	2.29 $\pm$ 1.06 <sup>a</sup>
对照组	24.69 $\pm$ 3.48	27.76 $\pm$ 4.69 <sup>a</sup>	31.63 $\pm$ 5.06 <sup>a</sup>	7.02 $\pm$ 1.95	3.59 $\pm$ 1.39 <sup>a</sup>	2.86 $\pm$ 1.15 <sup>a</sup>
$t$ 值	0.070	3.479	2.010	0.566	1.625	2.187
$P$ 值	0.945	0.001	0.048	0.573	0.109	0.032

注:与本组治疗前比较,<sup>a</sup> $P < 0.01$ 。

表 4 两组血脂指标水平对比 ( $n = 36, \text{mmol/L}, \bar{x} \pm s$ )

组别	TC			TG		
	治疗前	治疗 3 个月	治疗 6 个月	治疗前	治疗 3 个月	治疗 6 个月
联合组	6.70 $\pm$ 1.52	5.46 $\pm$ 1.24 <sup>a</sup>	5.27 $\pm$ 0.97 <sup>a</sup>	2.39 $\pm$ 1.23	1.74 $\pm$ 0.64 <sup>a</sup>	1.37 $\pm$ 0.51 <sup>a</sup>
对照组	6.93 $\pm$ 1.67	6.41 $\pm$ 1.38	5.82 $\pm$ 1.06 <sup>a</sup>	2.51 $\pm$ 1.08	2.12 $\pm$ 0.93	1.68 $\pm$ 0.72 <sup>a</sup>
$t$ 值	0.611	3.072	2.297	0.440	2.020	2.108
$P$ 值	0.543	0.003	0.025	0.661	0.047	0.039

注:与本组治疗前比较,<sup>a</sup> $P < 0.01$ 。

2.2 两组血清白蛋白、24 h 尿蛋白定量比较 两组治疗前血清白蛋白、24 h 尿蛋白定量相比差异无统计学意义( $P > 0.05$ );两组治疗 3、6 个月血清白蛋白水平高于治疗前, 且联合组高于对照组( $P < 0.05$ ,  $P < 0.01$ );两组治疗 3、6 个月 24 h 尿蛋白定量低于治疗前, 且治疗 6 个月联合组低于对照组( $P < 0.05$ ,  $P < 0.01$ )。见表 3。

2.3 两组血脂水平比较 两组治疗前 TC、TG 水平相比差异无统计学意义( $P > 0.05$ );联合组治疗 3、6 个月和对照组治疗 3、6 个月 TC、TG 水平较治疗前降低( $P < 0.01$ ), 且治疗 6 个月联合组低于对照组( $P < 0.05$ )。见表 4。

2.4 两组外周血 VDBP、Th17/Treg 水平比较 两组治疗前外周血 VDBP、Th17/Treg 水平相比差异无统计学意义( $P > 0.05$ );两组治疗 3、6 个月外周血 VDBP、Th17/Treg 水平较治疗前降低, 且联合组低于对照组( $P < 0.05$ ,  $P < 0.01$ )。见表 5。

2.5 外周血 VDBP、Th17/Treg 水平与各指标关联性 外周血 VDBP、Th17/Treg 分别与血清白蛋白水平呈负相关关系, 与 24 h 尿蛋白定量、TC、TG 水平分别呈正相关关系( $P < 0.01$ )。见表 6。

2.6 两组不良反应比较 两组不良反应发生率比较差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。见表 7。

表 2 两组疗效对比 [例(%)]

组别	例数	无效	部分缓解	完全缓解	总有效
联合组	36	5(13.89)	11(30.56)	20(55.56)	31(86.11)
对照组	36	13(36.11)	9(25.00)	14(38.89)	23(63.89)
$\chi^2$ 值					4.741
$P$ 值					0.029

表 5 两组外周血 VDBP、Th17/Treg 对比 ( $n=36, \bar{x} \pm s$ )

组别	VDBP( $\mu\text{g/ml}$ )			Th17/Treg		
	治疗前	治疗 3 个月	治疗 6 个月	治疗前	治疗 3 个月	治疗 6 个月
联合组	1 158.74 $\pm$ 145.62	1 026.38 $\pm$ 119.27 <sup>a</sup>	917.59 $\pm$ 96.11 <sup>a</sup>	1.36 $\pm$ 0.58	0.81 $\pm$ 0.37 <sup>a</sup>	0.44 $\pm$ 0.19 <sup>a</sup>
对照组	1 209.68 $\pm$ 161.57	1 125.40 $\pm$ 126.08 <sup>a</sup>	984.63 $\pm$ 103.09 <sup>a</sup>	1.42 $\pm$ 0.63	1.03 $\pm$ 0.51 <sup>a</sup>	0.57 $\pm$ 0.22 <sup>a</sup>
<i>t</i> 值	1.405	3.423	2.854	0.420	2.095	2.683
<i>P</i> 值	0.164	0.001	0.006	0.676	0.040	0.009

注:与本组治疗前比较,<sup>a</sup> $P < 0.05$ 。

表 6 外周血 VDBP、Th17/Treg 与各指标关联性

项目	血清白蛋白	24 h 尿蛋白定量	TC	TG	
外周血 VDBP	<i>r</i> 值	-0.374	0.398	0.409	0.385
	<i>P</i> 值	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
外周血 Th17/Treg	<i>r</i> 值	-0.405	0.422	0.437	0.413
	<i>P</i> 值	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01

表 7 两组不良反应比较 [ $n=36$ , 例(%)]

组别	感染	皮肤过敏反应	胃肠道反应	肝肾功能损伤	合计
联合组	2(5.56)	2(5.56)	2(5.56)	1(2.78)	7(19.44)
对照组	1(2.78)	1(2.78)	2(5.56)	1(2.78)	5(13.89)
$\chi^2$ 值					0.400
<i>P</i> 值					0.527

### 3 讨论

IMN 预后自发缓解和进展为终末期肾脏疾病两种差异悬殊的结果,表现为低血清白蛋白、高 24 h 尿蛋白定量,患者预后常不乐观,故需给予积极的治疗。本研究结果显示,联合组治疗 3、6 个月后血清白蛋白水平高于对照组,治疗 6 个月后,24 h 尿蛋白定量低于对照组,治疗 6 个月后总有效率高于对照组,且两组不良反应发生率相近,提示利妥昔单抗辅助小剂量甲泼尼龙治疗 IMN,可提高患者血清白蛋白水平,减少 24 h 尿蛋白定量,促进病情缓解,疗效显著,安全性高。李争等<sup>[6]</sup>报道指出,甲泼尼龙治疗 IMN,可降低患者 24 h 尿蛋白。姜玲等<sup>[7]</sup>研究显示,利妥昔单抗治疗 IMN,可提高患者血清白蛋白,减少尿蛋白。本研究结论与之相似。

以往研究指出,IMN 的发病与 B 细胞介导的免疫反应密切相关,B 细胞、T 细胞相互作用或 B 细胞之间分泌免疫炎症细胞因子,增加肾小球通透性,使蛋白尿产生增加<sup>[8-9]</sup>。CD20 表达于 B 淋巴细胞各个阶段,可调控 B 淋巴细胞的增殖和分化,故在 IMN 发病中扮演重要角色<sup>[10]</sup>。利妥昔单抗可结合 B 淋巴细胞上的 CD20,通过补体依赖和抗体依赖的细胞毒作用,介导 B 细胞溶解清除,阻止其直接分泌或与 T 细胞作用分泌免疫炎症细胞因子,从而改善肾小球通透性,减少蛋白尿<sup>[11]</sup>。且联合小剂量的甲泼尼龙,可通过其抗炎及免疫抑制作用,协同发挥作用,因此治疗 IMN 效果较好。IMN 患者常伴有高脂血症,造成血

液流变学异常,增加血栓类疾病发病风险,根据相关报道,IMN 发生血栓风险高达 37.0%,并成为影响患者预后的重要因素之一,因此控制其血脂水平对改善患者预后具有积极意义<sup>[12]</sup>。本研究结果显示,利妥昔单抗联合小剂量甲泼尼龙治疗 IMN,可降低 TC、TG 水平,改善血脂代谢,有利于优化血液流变学,预防血栓类疾病的发生,但尚不清楚两种药物联合发挥调脂效果的作用机制,仍需后续研究深入探讨。

维生素 D 缺乏与肾功能下降、蛋白尿形成有关<sup>[13]</sup>。VDBP 是运载维生素 D 的工具,主要由肝脏合成,参与维生素 D 的代谢,在肾脏疾病中,VDBP 与肾小管损伤有关,可提示肾脏进展,且尿蛋白的增加可伴有 VDBP 的漏出,加重维生素 D 流失与缺乏,可形成恶性循环,导致病情的恶化<sup>[14-15]</sup>。Th17/Treg 是新发现的两种 CD4<sup>+</sup> 辅助性 T 细胞亚群,两者的功能和分化过程相互牵制,在维持机体免疫平衡方面具有重要作用<sup>[16]</sup>。研究发现,Treg/Th17 比例失衡参与了 IMN 发病过程,Th17 在 IMN 患者中百分比高于健康志愿者,Treg 低于健康志愿者,且病情越严重,Th17/Treg 越向 Th17 偏移,提示高水平 Th17/Treg 与 IMN 发病及病情有关<sup>[17]</sup>。本研究结果发现,利妥昔单抗辅助小剂量甲泼尼龙治疗 IMN,可降低 VDBP、Th17/Treg,且外周血 VDBP、Th17/Treg 水平与血清白蛋白水平呈负相关,与 24 h 尿蛋白定量、TC、TG 水平呈正相关。利妥昔单抗辅助小剂量甲泼尼龙改善血清白蛋白、肌酐、24 h 尿蛋白定量、TC、TG 水平的机制可能与其降低 VDBP、Th17/Treg 有关,这有助于从分子水平解释两种药物联合的作用机制。本研究不足之处在于,虽采用前瞻性随机对照,但受限于实际情况,病例数较少,并非盲法,可能影响结果的准确性,后续仍需纳入更多病例进行验证、完善。

综上所述,利妥昔单抗辅助小剂量甲泼尼龙治疗 IMN,可提高患者血清白蛋白水平,减少 24 h 尿蛋白定量,改善血脂水平,促进病情缓解,疗效显著,安全性高,降低 VDBP、Th17/Treg 可能是两种药物发挥降脂、控制病情的作用机制之一。

### 参考文献

[1] Maifata SM, Hod R, Zakaria F, et al. Role of serum and urine bio-

- markers (PLA2R and THSD7A) in diagnosis, monitoring and prognosis of primary membranous glomerulonephritis [J]. *Biomolecules*, 2020, 10(2): E319.
- [2] 刘纯玲, 王述蕾, 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.
- [3] 左建娇, 赵政, 孙汝, 等. 芪苓通络方联合甲泼尼龙与环磷酰胺治疗特发性膜性肾病中高危患者临床观察 [J]. *中华中医药学刊*, 2018, 36(11): 2723-2725.
- [4] 王军霞, 陈嘉林. 小剂量利妥昔单抗治疗系统性红斑狼疮临床应用进展 [J]. *中华全科医师杂志*, 2018, 17(5): 406-409.
- [5] 中国成人肾病综合征免疫抑制治疗专家组. 中国成人肾病综合征免疫抑制治疗专家共识 [J]. *中华肾脏病杂志*, 2014, 30(6): 467-474.
- [6] 李争, 贾英辉, 杨立豹, 等. 针刺穴位配合甲泼尼龙、环磷酰胺治疗重度膜性肾病 35 例疗效观察 [J]. *安徽医药*, 2018, 22(6): 1174-1178.
- [7] 姜玲, 焦晨峰, 王霞, 等. 利妥昔单抗联合硼替佐米治疗膜性肾病一例并文献复习 [J]. *中华肾脏病杂志*, 2018, 34(11): 856-857.
- [8] Esposito P, Grosjean F, Mangione F, et al. Rituximab in primary membranous nephropathy: beyond a B-cell-centered paradigm? [J]. *Clin Exp Nephrol*, 2018, 22(1): 208-209.
- [9] Rojas-Rivera JE, 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.
- [10] Carden MA, Gaddh M, Hoskote A, et al. Rituximab leads to early elimination of circulating CD20<sup>+</sup> T and B lymphocytes in patients with iTTP despite ongoing TPEx [J]. *Blood Adv*, 2020, 4(3): 477-481.
- [11] Marckmann P. Rituximab better for idiopathic membranous nephropathy? [J]. *Nephrology (Carlton)*, 2018, 23(7): 706-707.
- [12] 向玲, 邓跃毅, 刘旺意, 等. 邓跃毅教授活血化瘀法治疗膜性肾病经验荟萃 [J]. *中国中西医结合肾病杂志*, 2019, 20(3): 189-191.
- [13] Dedinska I, Laca L, Miklusica J, et al. The role of proteinuria, paricalcitol and vitamin D in the development of post-transplant diabetes mellitus [J]. *Bratisl Lek Listy*, 2018, 119(7): 401-407.
- [14] Fawzy MS, Beladi FIA. Association of circulating vitamin D, VDBP, and vitamin D receptor expression with severity of diabetic nephropathy in a group of Saudi type 2 diabetes mellitus patients [J]. *Clin Lab*, 2018, 64(10): 1623-1633.
- [15] Go DJ, Lee JY, Kang MJ, et al. Urinary vitamin D-binding protein, a novel biomarker for lupus nephritis, predicts the development of proteinuric flare [J]. *Lupus*, 2018, 27(10): 1600-1615.
- [16] Fu DD, Senouthai S, Wang JJ, et al. Vasoactive intestinal peptide ameliorates renal injury in a pristane-induced lupus mouse model by modulating Th17/Treg balance [J]. *BMC Nephrol*, 2019, 20(1): 350.
- [17] 唐丹, 张剑彬, 郭继光, 等. 特发性膜性肾病患者外周血 Th17/Treg 失衡在环孢素 A 治疗后的变化及其对预后的影响 [J]. *山西医科大学学报*, 2018, 49(5): 556-561.

收稿日期: 2020-04-09 修回日期: 2020-04-25 编辑: 王娜娜

(上接第 1457 页)

## 参考文献

- [1] Pennathur A, Gibson MK, Jobe BA, et al. Oesophageal carcinoma [J]. *Lancet*, 2013, 381(9864): 400-412.
- [2] Chen WQ, Zheng RS, Zhang SW, et al. Esophageal cancer incidence and mortality in China, 2010 [J]. *Thorac Cancer*, 2014, 5(4): 343-348.
- [3] Xu J, Zhu CX, Yu Y, et al. Systematic cancer-testis gene expression analysis identified CDCA5 as a potential therapeutic target in esophageal squamous cell carcinoma [J]. *E Bio Medicine*, 2019, 46: 54-65.
- [4] Leal-Esteban LC, Fajas L. Cell cycle regulators in cancer cell metabolism [J]. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis*, 2020, 1866(5): 165715.
- [5] Zhang ZY, Shen MY, Zhou GR. Upregulation of CDCA5 promotes gastric cancer malignant progression via influencing cyclin E1 [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2018, 496(2): 482-489.
- [6] 朱呈祥, 于跃, 方海生, 等. 黑素瘤抗原编码基因 A1 蛋白在食管鳞状细胞癌中的表达及其临床意义 [J]. *中国医师进修杂志*, 2019, 42(1): 37-41.
- [7] Zhang NG, Pati D. Sororin is a master regulator of sister chromatid cohesion and separation [J]. *Cell Cycle*, 2012, 11(11): 2073-2083.
- [8] Díaz-Martínez LA, Clarke DJ. Sororin is tethered to Cohesin SA2 [J]. *Cell Cycle Georget Tex*, 2015, 14(8): 1133.
- [9] Jordan PW, Eyster C, Chen JR, et al. Sororin is enriched at the central region of synapsed meiotic chromosomes [J]. *Chromosom Res*, 2017, 25(2): 115-128.
- [10] Nguyen MH, Koinuma J, Ueda K, et al. Phosphorylation and activation of cell Division cycle associated 5 by mitogen-activated protein kinase play a crucial role in human lung carcinogenesis [J]. *Cancer Res*, 2010, 70(13): 5337-5347.
- [11] Chang IW, Lin VC, He HL, et al. CDCA5 overexpression is an indicator of poor prognosis in patients with urothelial carcinomas of the upper urinary tract and urinary bladder [J]. *Am J Transl Res*, 2015, 7(4): 710-722.
- [12] Tokuzen N, Nakashiro KI, Tanaka H, et al. Therapeutic potential of targeting cell Division cycle associated 5 for oral squamous cell carcinoma [J]. *Oncotarget*, 2016, 7(3): 2343-2353.
- [13] Shen A, Liu L, Chen H, et al. Cell Division cycle associated 5 promotes colorectal cancer progression by activating the ERK signaling pathway [J]. *Oncogenesis*, 2019, 8(3): 19.

收稿日期: 2020-03-22 修回日期: 2020-04-07 编辑: 石嘉莹