DOI:10.16016/j.1000-5404.202012213

环磷酰胺静脉冲击联合糖皮质激素治疗特发性膜性肾病的疗效及安全性研究

谢新富[1,2],谢冰莹[2,3],郑 全[2,3],徐丽霞[2],梁馨苓[2],叶智明[2] 510515 广州 南方医科大学第二临床医学院[1];510000 广州,广东省人民医院(广东省医学科学院)肾内科[2];515063 广东 汕头,汕头大学医学院[3]

[**摘要**] **目的** 评价环磷酰胺(cyclophosphamide,CTX)静脉冲击联合糖皮质激素在治疗特发性膜性肾病(idiopathic membranous nephropathy,IMN)治疗中的有效性和安全性。**方法** 回顾性分析78例临床表现为肾病综合征(nephrotic syndrome,NS)的IMN患者临床资料。治疗组:静脉滴注CTX联合糖皮质激素组39例[ICTX组:每月静脉滴注CTX 0.50~0.75 g/m^2+口服泼尼松0.5 mg/(kg·d)];对照组:口服CTX联合糖皮质激素组39例[OCTX组:第1、3、5月静脉滴注甲强龙0.50 g qd×3 d+口服泼尼松0.5 mg/(kg·d)×27 d;第2、4、6月口服CTX 2.5 mg/(kg·d)+泼尼松10 mg/d]。比较两组患者治疗前及治疗后3、6、12个月的蛋白尿缓解、血清白蛋白、估算肾小球滤过率(estimated glomerular filtration rate,eGFR)变化、复发率及不良反应发生情况。**结果** ICTX组在3、6、12个月的蛋白尿总缓解率高于OCTX组,分别为50.0% *vs* 46.4%,59.4% *vs* 50.0%,88.9% *vs* 75%,但差异无统计学意义。两组患者在治疗3、6、12个月后血清白蛋白(sALB)、eGFR较基线值均明显升高,治疗3个月时,ICTX组sALB升高更显著(6.2 *vs* 4.8 g/L,P=0.013)。两组治疗后24 h尿蛋白(24 h UP)、血清肌酐(Scr)基线值均明显下降(P<0.05)。在完全缓解(complete remission,CR)或部分缓解(partial remission,PR)后,ICTX组和OCTX组复发率分别为8.3%和13%,但差异无统计学意义。治疗3个月时,ICTX组血WBC较OCTX组高[(10.76±2.89)×10^9/L *vs* (8.85±3.02)×10^9/L,P=0.013]。ICTX组共发生9例(23.1%)不良反应,而OCTX组为10例(25.6%)。**结论** ICTX组方案可显著降低临床表现为NS的IMN患者尿蛋白,提高蛋白尿缓解率,且治疗结束后复发率低,同时可更快速升高血清白蛋白,耐受性好,不良反应无明显增加。

[**关键词**] 环磷酰胺;糖皮质激素;特发性膜性肾病;肾病综合征;缓解率

[**中图法分类号**] R451;R692;R969.4 [**文献标志码**] A

Efficacy and safety of high-dose cyclophosphamide intravenous boost combined with glucocorticoid in treatment of idiopathic membranous nephropathy

XIE Xinfu[1,2], XIE Bingying[2,3], ZHENG Quan[2,3], XU Lixia[2], LIANG Xinling[2], YE Zhiming[2] [1]Second School of Clinical Medicine, Southern Medical University, Guangzhou, Guangdong Province, 510515; [2]Department of Nephrology, Guangdong Provincial People's Hospital (Guangdong Academy of Medical Sciences), Guangzhou, Guangdong Province, 510000; [3]Medical College of Shantou University, Shantou, Guangdong Province, 515000, China

[**Abstract**] **Objective** To evaluate the efficacy and safety of high-dose cyclophosphamide (CTX) intravenous injection combined with glucocorticoid in the treatment of idiopathic membranous nephropathy (IMN). **Methods** Clinical data of 78 IMN patients with manifestation of nephrotic syndrome (NS) admitted in Guangdong Provincial People's Hospital from January 2007 to June 2019 were collected and retrospectively analyzed. The patients were assigned into either intravenous CTX combined with glucocorticoid group (ICTX group, n=39), or oral CTX combined with glucocorticoid group (OCTX group, n=39). The subjects of

[**通信作者**] 叶智明,E-mail:yezhiming@gdph.org.cn

1000-5404/Copyright © 2021,陆军军医大学(第三军医大学)。这篇开放获取文章遵循CC BY许可协议(https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/)

ICTX group were treated with monthly intravenous CTX administration 0.50~0.75 g/m^2 + oral prednisone 0.5 mg/(kg·d) for 6 months. By contrast, those in OCTX group were given intravenous methylprednisolone 0.5 g qd×3 d+oral prednisone 0.5 mg/(kg·d)×27 d in the first, third and fifth month, respectively, and given oral CTX 2.5mg/(kg·d)+ oral prednisone 10 mg/d in the second, fourth and sixth month, respectively. Comparison was made between the 2 groups about the remission of proteinuria, serum albumin (sALB), estimated glomerular filtration rate (eGFR), recurrence rate and incidence of adverse reactions (ADR) before and 3, 6 and 12 months after the treatment. **Results** The total remission rate of proteinuria in ICTX group was higher than that in OCTX group at 3, 6, 12 months (50.0% *vs* 46.4%; 59.4% *vs* 50.0%; 88.9% *vs* 75.0%, respectively), though showed no significant differences. sALB and eGFR in both groups were significantly increased from baseline, while 24 h urinary protein (24hUP) and serum creatinine (Scr) were decreased in 3, 6, 12 months after the treatment ($P<0.05$); and sALB had a more significant rise in ICTX group than OCTX group at 3 months (6.2 *vs* 4.8 g/L, $P=0.013$). After complete remission (CR) or partial remission (PR), the recurrence rates of ICTX and OCTX groups represented 8.3% and 13.0%, respectively, with no significant differences. In addition, the WBC count in the ICTX group was higher than that in the OCTX group [(10.76±2.89)×10^9/L *vs* (8.85±3.02)×10^9/L, $P=0.013$] at 3 months. Finally, a total of 9 cases of ADR occurred in the ICTX group (23.1%) and 10 cases in the OCTX group (25.6%). **Conclusion** The ICTX regimen significantly reduces proteinuria of IMN patients with clinical manifestation of NS, improving the remission rate of proteinuria, increasing serum albumin rapidly, and showing a low recurrence rate, good tolerance, as well as no significant increase in adverse reactions.

[**Key words**] cyclophosphamide; glucocorticoids; idiopathic membranous nephropathy; nephrotic syndrome; remission rate

Corresponding author: YE Zhiming, E-mail: yezhiming@gdph.org.cn

膜性肾病(membranous nephropathy,MN)是成人肾病综合征(nephrotic syndrome,NS)的常见的病因之一[1-2]。在MN中,特发性膜性肾病(idiopathic membranous nephropathy,IMN)约占60%~80%[3],且发病率逐年升高[4-5]。尽管约三分之一的患者能自发缓解,仍有30%~40%未治疗的患者进展为终末期肾病(end-stage renal disease,ESRD),这也是进入终末期肾病的第二大原发性肾小球疾病[6-8]。环磷酰胺(cyclophosphamide, CTX)联合糖皮质激素治疗能明显提高IMN患者的尿蛋白缓解率[9]。其中,CTX冲击联合糖皮质激素方案有依从性高、CTX累积量不高等优点,而口服CTX联合糖皮质激素方案因方便执行,无须住院等优点在临床中经常使用,但静脉滴注和口服使用环磷酰胺的疗效及安全性是否一致,在真实世界研究中报道尚少。本研究回顾性评估了环磷酰胺静脉冲击联合糖皮质激素在IMN治疗中的有效性和安全性,为临床治疗IMN提供决策依据。

1 资料与方法

1.1 研究对象

回顾性分析2007年1月至2019年6月在广东省人民医院诊断肾病综合征,肾活检病理类型确诊为IMN的患者。纳入标准:肾病综合征(24 h尿蛋白>3.5 g且血清白蛋白<30 g/L);经肾活检病理类型确诊为特发性膜性肾病。完成了本研究的治疗方案;年龄>18周岁;排除标准:继发性IMN(与系统性红斑狼疮、恶性肿瘤、乙型肝炎等相关);估算的肾小球滤过率(estimated glomerular filtration rate, eGFR)小于15 mL/(min·1.73 m^2);恶性肿瘤;正在或计划怀孕或哺乳的育龄妇女;无法控制的活动性感染。本研究通过广东省人民医院(广东省医学科学院)医学研究伦理委员会审批(GDREC2020017H),审批时间:2020年12月28日。

1.2 方法

1.2.1 资料收集 收集患者临床资料:包括性别、年龄、血压、血糖、肾病理资料等;收集患者治疗3、6、12个月后的临床症状、体征、血清肌酐(Scr)、24 h尿蛋白(24 h UP)、血清白蛋白(sALB)、谷草转氨酶(aspartate transaminase, AST)、谷丙转氨酶(alanine aminotransferase,ALT)、胆固醇、甘油三酯、血清尿酸等资料。记录随访结束时不良反应的发生情况。

1.2.2 治疗方案及分组 ICTX组:每个月静脉滴注环磷酰胺0.50~0.75 g/m^2(每月不超过1 g),联合每日口服泼尼松0.5 mg/(kg·d),并逐步减量激素,每2周减量5 mg直至减为10 mg维持治疗。疗程6个

月。OCTX 组:第 1、3、5 个月静脉滴注甲强龙(methylprednisolone, MP)0.5 g qd×3 d,接口服泼尼松 0.5 mg/(kg·d)×27 d;第 2、4、6 个月口服 CTX 2.5 mg/(kg·d)+泼尼松 10 mg/d。疗程 6 个月。所有患者仍然继续使用支持治疗包括血管紧张素转化酶抑制剂(angiotensin converting enzyme inhibitors, ACEI)/血管紧张素受体拮抗剂(angiotensin receptor blockers, ARB)、利尿剂、他汀类药物、抗凝等药物。

1.2.3 观察指标及方法 治疗开始后 3、6、12 个月时随访。主要终点:完全缓解和部分缓解。次要终点:24 h UP、sALB、Scr、eGFR 变化及不良事件。eGFR 通过慢性肾脏病流行病学(CKD-EPI)合作的公式计算。疗效及诊断标准:①完全缓解(complete remission, CR):24 h 尿蛋白定量<0.3 g,血清白蛋白≥35 g/L,血清肌酐稳定(血清肌酐在±基线的 15%)或改善;②部分缓解(partial remission,PR):24 h 尿蛋白定量较基线水平下降≥50%,24 h 尿蛋白定量<3.5 g,血清白蛋白和血清肌酐稳定或改善;③无效:24 h 尿蛋白定量>3.5 g 或下降幅度<基线水平的 50%;④复发:经治疗后缓解的患者重新出现 24 h 尿蛋白定量>3.5 g[10]。⑤肾功能损害:与基线相比 eGFR 降低 50%或 Scr 升高 1 倍或进展为 ESRD[eGFR<15 mL/(min·1.73 m^2)]。⑥肝功能损害:ALT 或 AST 超过正常值上限 2 倍。

1.3 统计学方法

使用 SPSS 25.0 软件进行统计分析。符合正态分布的计量数据用平均值±标准差($\bar{x}\pm s$)表示,非正态分布数据以中位数(P25,P75)表示,治疗前后比较采用配对 t 检验或方差分析,两组间比较采用独立 t 检验,方差不齐则采用非参数秩和检验。计数资料以率表示,两组间比较采用卡方检验(χ^2 检验)或 Fisher 精确检验。采用 Kaplan-Meier 生存曲线比较两组患者缓解率的差异,Log-rank 法进行显著性检验。P<0.05 具有统计学意义。

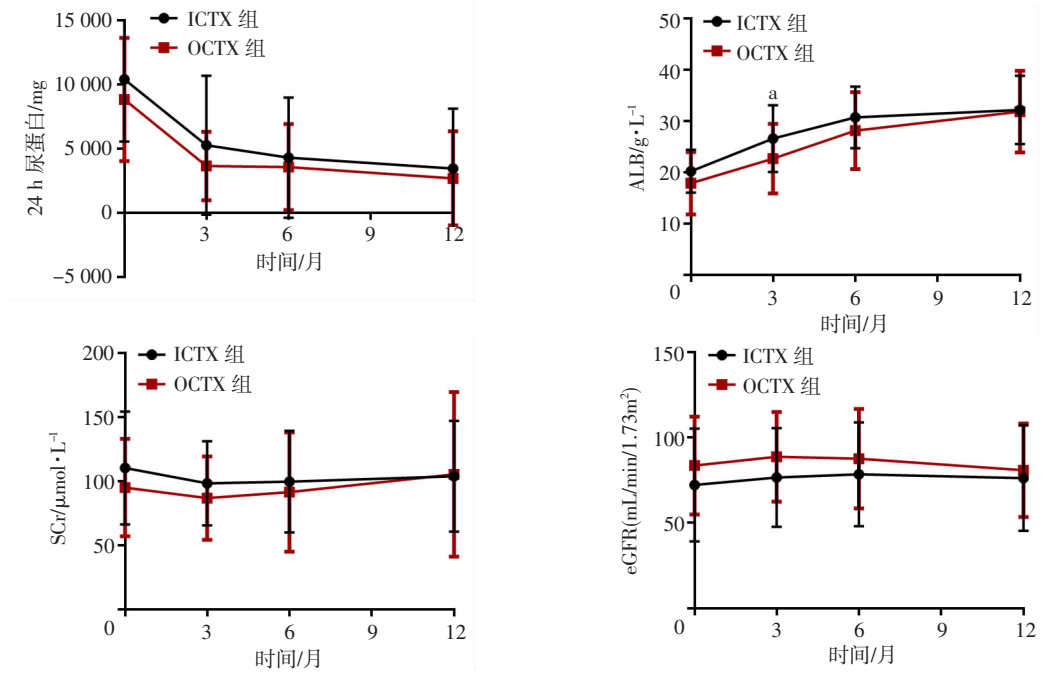
2 结果

2.1 基线资料

共纳入 78 例患者,男性 56 例(71.8%),女性 22 例(28.2%),年龄为(51.54±13.10)岁。肾脏病理分型以Ⅱ期 MN 为主,其中Ⅰ期 MN 7 例,Ⅱ期 MN 56 例,Ⅲ期 MN 9 例,不典型 MN 6 例。ICTX 组(n=39)和 OCTX 组(n=39)的临床特征、实验室数据见表 1。两组的 24 h UP、Scr、eGFR、年龄、性别、血压、血脂等指标差异无统计学意义。两组的中位随访时间均为 6(6,12)个月。

表 1 ICTX 组和 OCTX 组患者基线资料[$\bar{x}\pm s$,例(%),中位数(P25,P75)]

基线特点	合计(n=78)	ICTX 组(n=39)	OCTX 组(n=39)	P 值
年龄/岁	51.54±13.10	53.54±13.77	49.07±12.22	0.179
男性比例	56(71.8)	29(74.4)	27(69.2)	0.615
收缩压/mmHg	141.53±22.98	138.13±23.18	144.92±22.58	0.193
舒张压/mmHg	85.42±13.60	82.95±13.88	87.90±13.02	0.108
高血压	41(52.6)	23(59.0)	18(46.2)	0.257
糖尿病	14(17.9)	8(20.5)	6(15.4)	0.555
使用 ACEI/ARB	67(85.9)	34(87.2)	33(84.6)	0.745
血清白蛋白/g·L^{-1}	19.02±5.32	20.20±4.17	17.85±6.09	0.051
血清肌酐/μmol·L^{-1}	102.62±41.60	110.26±44.04	94.98±38.05	0.105
eGFR/mL·min^{-1}·1.73 m^{-2}	77.91±31.28	72.21±33.05	83.61±28.71	0.108
24 h 尿蛋白/mg	7 973.00(5 721.95,12 287.39)	9 228.00(6 483.10,12 523.75)	7 456.42(5 460.20,10998.20)	0.073
尿酸/μmol·L^{-1}	404.55±107.50	398.44±113.30	410.82±102.34	0.617
丙氨酸转氨酶/U·L^{-1}	17.05±6.67	16.21±6.65	17.93±6.66	0.262
谷草转氨酶/U·L^{-1}	21.64±5.72	21.36±5.68	21.93±5.82	0.664
血清胆固醇/mmol·L^{-1}	9.01±2.86	8.70±3.10	9.32±2.59	0.342
血清甘油三酯/mmol·L^{-1}	3.77±2.37	3.66±2.18	3.88±2.56	0.683
血白细胞计数/10^9·L^{-1}	9.39±3.37	9.23±3.03	9.55±3.72	0.672
病理分期				
Ⅰ期	7(9.0)	2(5.1)	5(12.8)	
Ⅱ期	56(71.8)	27(69.2)	29(74.4)	
Ⅲ期	9(11.5)	9(23.1)	0	
Ⅵ期	0	0	0	
不典型	6(7.7)	1(2.6)	5(12.8)	



a：$P<0.05$，3 个月时 ICTX 组与 OCTX 组的 sALB 比较

图 1　ICTX 组和 OCTX 组的 24 h 尿蛋白、sALB、Scr、eGFR 变化情况比较

2.2　两组治疗前后指标对比

两组患者在治疗 3、6、12 个月后，sALB、eGFR 较基线值均明显升高，24 h UP、Scr 较基线值均明显下降（均 $P<0.05$，图 1）。治疗 3 个月时，ICTX 组 24 h 尿蛋白较基线下降 6 566.36 mg，OCTX 组则下降了 3 852.18 mg，但两组差异无明显统计学意义（$P=0.300$）。

2.3　治疗效果

治疗 3、6、12 个月时，ICTX 组和 OCTX 组的总缓解率分别为 50.0% *vs* 46.4%，59.4% *vs* 50.0%，88.9% *vs* 75%，差异无统计学意义（图 2，表 2）。ICTX 组Ⅰ期、Ⅱ期、Ⅲ期、不典型 MN 总缓解例数分别为：0/2 例、19/27 例、4/9 例、1/1 例，OCTX 组Ⅰ期、Ⅱ期、不典型 MN 总缓解例数分别为：4/5 例、15/29 例、4/5 例，差异无统计学意义。ICTX 组中位缓解（CR/PR）时间为 6（95%*CI*：0.282 2 ~ 0.885 8）个月，OCTX 组为 12（95%*CI*：1.129 ~ 3.543）个月。治疗 3 个月时，ICTX 组 sALB 升高更显著（ICTX 组升高 6.2 g/L，OCTX 升高 4.8 g/L，$P=0.013$），ICTX 组 eGFR 升高了 6.17 mL/（min · 1.73 m^2），OCTX 组 eGFR 升高了 5.13 mL/（min · 1.73 m^2）（$P=0.059$，图 2）。治疗后两组 ALT、胆固醇、甘油三酯、血尿酸等指标较基线差异无统计学意义。

2.4　复发情况

在 CR 或 PR 后，ICTX 组有 2 例（8.3%）复发，OCTX 组有 3 例（13.0%）复发，两组的复发率差异无统计学意义。治疗 6 个月时，ICTX 组有 1 例复发，OCTX 组有 2 例。治疗 12 个月时，ICTX 组及 OCTX 组均有 1 例复发（表 2）。

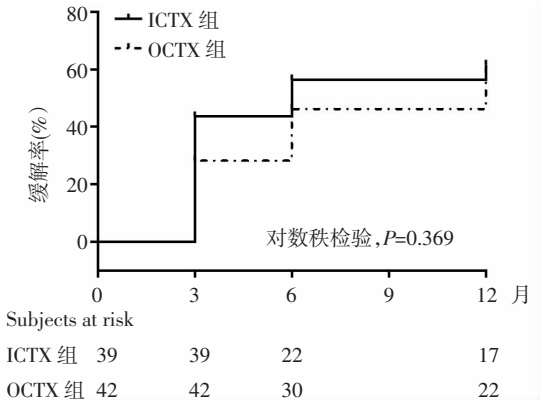


图 2　ICTX 组和 OCTX 组蛋白尿缓解率的 Kaplan-Meier 分析

表 2　ICTX 组和 OCTX 组患者的缓解率及复发情况的比较

组别	*n*	CR（例）	PR（例）	无效（例）	总缓解率（%）	复发（例）
ICTX 组						
3 月	30	1	14	15	50.0	-
6 月	32	1	18	11	59.4	1
12 月	9	3	5	2	88.9	1
OCTX 组						
3 月	28	0	13	15	46.4	-
6 月	26	2	11	11	50	2
12 月	16	3	9	4	75	1

表 3 ICTX 组 h 和 OCTX 组患者的不良反应比较[例(%)]

组别	例数(%)	次数	感染[次(%)]	血肌酐常升高[例(%)]	肝功能损害[例(%)]	胃肠道反应[例(%)]	关节肿痛[例(%)]	月经紊乱[例(%)]	高血压[例(%)]
ICTX 组	9(23.1)	17	15(88.2)	0	0	1(5.9)	0	1(5.9)	0
OCTX 组	10(25.6)	13	6(46.2)	2(15.4)	1(7.7)	0	1(7.7)	2(15.4)	1(7.7)

2.5 不良反应及 CTX 累计量

ICTX 组 9 例(23.1%)患者共发生了 17 次不良反应,OCTX 组 10 例(25.6%)患者共发生 13 次不良反应。所有不良反应中,以感染为主,ICTX 组发生感染 15 次(上呼吸道感染 8 次,下呼吸道感染 2 次,泌尿道感染 3 次,带状疱疹感染 2 次);OCTX 组发生感染 6 次(上呼吸道感染 4 次,下呼吸道感染 2 次)。第 3 个月时,ICTX 组血 WBC 计数较 OCTX 组高[(10.76±2.89)×10^9/L vs(8.85±3.02)×10^9/L,P=0.013]。肾功能损害仅出现在 OCTX 组,为 2 例,其中 1 例肌酐升高 1 倍,1 例进展为终末期肾脏病。纳入病例中女性共 22 例,其中 ICTX 组 10 例,OCTX 组 12 例;治疗过程中提前绝经 0 例,月经紊乱 3 例,其中 ICTX 组 1 例,OCTX 组 2 例(表 3)。两组均未发现肝功能损害不良反应。OCTX 组的 CTX 累积量明显高于 ICTX 组[(8.9±2.3) *vs*(5.7±1.1)g ,P<0.001,t=−7.638]。

3 讨论

MN 是成人肾病综合征的常见病因之一,其中 IMN 在所有 MN 中约占 60%~80%,发病率逐年升高[1,4-5]。免疫抑制剂能显著提高蛋白尿的缓解率及改善肾脏的存活[11-12],其中烷化剂仍是目前唯一能有效减少 ESKD 或死亡不良预后的药物[13-14]。PONTICELLI[15]提出了泼尼松及苯丁酸氮芥交替治疗 6 个月作为治疗 MN 的金标准。而人们对免疫抑制剂副作用(如感染、白细胞减少、性腺抑制等)的担忧阻碍了其应用。环磷酰胺的安全性比苯丁酸氮芥高[16-18],后来演变出不同的以泼尼松联合 CTX 治疗为主的方案[19]。本研究比较了以 CTX 作为主要免疫抑制剂的两种方案在 IMN 治疗中的疗效及安全性,以供临床医师提供临床决策证据。

本研究纳入了 78 名完成本研究治疗方案的临床表现为 NS 的 IMN 患者,比较了 CTX 静脉冲击联合糖皮质激素方案和口服 CTX 联合糖皮质激素方案在 IMN 治疗中的有效性和安全性。治疗 3、6、12 个月时,ICTX 组蛋白尿总缓解率比 OCTX 组高,分别为 50.0% *vs* 46.4%,59.4% *vs* 50.0%,88.9% *vs* 75.0%(均 P>0.05)。OCTX 组总缓解率比 RAMACHANDRAN 等[20]研究略低,ICTX 组总缓解率比 LIANG 等[10]的研究偏低,可能与本研究两组患者基线 24 h UP、Scr 水平偏高及基线 sALB、eGFR 偏低有关。ICTX 组中位缓解(CR/PR)时间为 6(95%*CI*:0.2822~0.8858)个月,OCTX 组为 12(95%*CI*:1.129~3.543)个月,表明 ICTX 组可能比 OCTX 组更快达到早期缓解。两组治疗 3、6、12 个月后 24 h UP 较基线值明显下降(P<0.05),3 个月时 ICTX 组 24 h 尿蛋白较基线下降 6 566.36 mg,OCTX 组则下降了 3 852.18 mg,但两组差异无明显统计学意义(P=0.300)。治疗 3 个月时 ICTX 组 sALB 改善比 OCTX 组更为显著(P<0.05)。结果表明,ICTX 组比 OCTX 组能更快地提升血清白蛋白的水平。

两组不良反应以感染为主,经过治疗后均能好转。治疗第 3 个月时,ICTX 组血 WBC 较 OCTX 组高(ICTX 组[(10.76±2.89)×10^9/L *vs* OCTX (8.85±3.02)×10^9/L,P=0.013],提示 ICTX 组方案在早期更容易发生血白细胞计数升高,这与 ICTX 组发生感染比例较高的结果是一致的。本研究的不良反应发生率较既往研究低[19],这可能因为回顾性研究统计的均是住院事件,从而低估了这两种方案的不良反应的发生。OCTX 组不良反应中出现了 2 例血肌酐异常升高,其中 1 例为血清肌酐升高 1 倍,1 例进展为终末期肾病,这例进展为终末期肾病的患者可能与治疗前 Scr 水平较高、eGFR 较低及 CTX 累积量较高有关。ICTX 组和 OCTX 组中女性出现月经紊乱例数分别为 1/10 例、2/12 例(P>0.05),表明 CTX 对育龄女性性腺抑制作用在两组治疗方案中无明显差异。因此,本研究结果显示:静脉冲击 CTX 联合糖皮质激素的方案能显著降低临床表现为 NS 的 IMN 患者尿蛋白,提高蛋白尿缓解率,改善肾功能,且治疗后复发率低,同时血清白蛋白改善更快速,进入终末期肾病的可能性更小,耐受性好,不良反应无明显增加。但本研究仍具有一些局限性。这是一个回顾性研究,研究样本量小,随访时间短,无法分析比较两种治疗方案长期疗效及肾脏存活情况。总之,未来需要开展更多随机对照试验,评估静脉冲击环磷酰胺方案在治疗临床表现为 NS 的 IMN 患者的疗效及安全性。

参考文献:

[1] BOMBACK A S, FERVENZA F C. Membranous nephropathy: approaches to treatment[J]. Am J Nephrol, 2018, 47(Suppl 1): 30-42. DOI: 10.1159/000481635.

[2] GUO W, ZHANG Y, GAO C, *et al*. Retrospective study: clinicopathological features and prognosis of idiopathic membranous nephropathy with seronegative anti-phospholipase A2 receptor antibody[J]. Peer J, 2020, 8: e8650. DOI: 10.7717/peerj.8650.

[3] DAHAN K, DEBIEC H, PLAISIER E, *et al*. Rituximab for severe membranous nephropathy: a 6-month trial with extended follow-up[J]. J Am Soc Nephrol, 2017, 28(1): 348-358. DOI: 10.1681/asn.2016040449.

[4] 胡晓帆, 徐静, 陈楠. 利妥昔单抗治疗特发性膜性肾病的进展[J]. 中华内科杂志, 2016, 55(7): 558-560.
HU X F, XU J, CHEN N. Progress of rituximab in the treatment of idiopathic membranous nephropathy[J]. Chin J Intern Med, 2016, 55(7): 558-560.

[5] XU X, WANG G, CHEN N, *et al*. Long-term exposure to air pollution and increased risk of membranous nephropathy in China[J]. J Am Soc Nephrol, 2016, 27(12): 3739-3746. DOI: 10.1681/asn.2016010093.

[6] Ronco P, Debiec H. Pathophysiological advances in membranous nephropathy: time for a shift in patient's care[J]. Lancet 2015; 385(9981): 1983-1992. DOI: 10.1016/S0140-6736(15)60731-0.

[7] 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. DOI: 10.1186/s12882-019-1539-z.

[8] KERI K C, BLUMENTHAL S, KULKARNI V, *et al*. Primary membranous nephropathy: comprehensive review and historical perspective[J]. Postgrad Med J, 2019, 95(1119): 23-31. DOI: 10.1136/postgradmedj-2018-135729.

[9] Group KDIGO. KDIGO clinical practice guideline for glomerulonephritis[J]. Kidney Int Suppl. 2012;2(2): 186-197.

[10] LIANG Q, LI H, XIE X, *et al*. The efficacy and safety of tacrolimus monotherapy in adult-onset nephrotic syndrome caused by idiopathic membranous nephropathy[J]. Ren Fail, 2017, 39(1): 512-518. DOI: 10.1080/0886022x.2017.1325371.

[11] JHA V, GANGULI A, SAHA T K, *et al*. A randomized, controlled trial of steroids and cyclophosphamide in adults with nephrotic syndrome caused by idiopathic membranous nephropathy[J]. J Am Soc Nephrol, 2007, 18(6): 1899-1904. DOI: 10.1681/asn.2007020166.

[12] HOWMAN A, CHAPMAN T L, LANGDON M M, *et al*. Immunosuppression for progressive membranous nephropathy: a UK randomised controlled trial[J]. Lancet, 2013, 381(9868): 744-751. DOI: 10.1016/s0140-6736(12)61566-9.

[13] VAN DE LOGT A E, HOFSTRA J M, WETZELS J F. Pharmacological treatment of primary membranous nephropathy in 2016[J]. Expert Rev Clin Pharmacol, 2016, 9(11): 1463-1478. DOI: 10.1080/17512433.2016.1225497.

[14] FLOEGE J, BARBOUR S J, CATTRAN D C, *et al*. Management and treatment of glomerular diseases (part 1): conclusions from a Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Controversies Conference[J]. Kidney Int, 2019, 95(2): 268-280. DOI: 10.1016/j.kint.2018.10.018.

[15] PONTICELLI C, ZUCCHELLI P, IMBASCIATI E, *et al*. Controlled trial of monthly alternated courses of steroid and chlorambucil for idiopathic membranous nephropathy[J]. Proc Eur Dial Transpl Assoc Eur Dial Transpl Assoc, 1983, 19: 717-723.

[16] REN S, WANG Y, WANG Y, *et al*. Comparative effectiveness and tolerance of immunosuppressive treatments for idiopathic membranous nephropathy: a network meta-analysis[J]. PLoS ONE, 2017, 12(9): e0184398. DOI: 10.1371/journal.pone.0184398.

[17] LI Y C, HUANG J, LI X, *et al*. A comparison of cyclophosphamide versus tacrolimus in terms of treatment effect for idiopathic membranous nephropathy: a meta-analysis[J]. Nefrologia, 2019, 39(3): 269-276. DOI: 10.1016/j.nefro.2018.10.008.

[18] POZDZIK A, BROCH 0R7OU I, DAVID C, *et al*. Membranous nephropathy and anti-podocytes antibodies: implications for the diagnostic workup and disease management[J]. Biomed Res Int, 2018, 2018: 6281054. DOI: 10.1155/2018/6281054.

[19] Mathrani V, Alejmi A, Griffin S, *et al*. Intravenous cyclophosphamide and oral prednisolone is a safe and effective treatment option for idiopathic membranous nephropathy[J]. Clin Kidney J. 2017;10(4): 450-454. DOI: 10.1093/ckj/sfw152.

[20] RAMACHANDRAN R, HN H K, KUMAR V, *et al*. Tacrolimus combined with corticosteroids versus Modified Ponticelli regimen in treatment of idiopathic membranous nephropathy: Randomized control trial[J]. Nephrology (Carlton), 2016, 21(2): 139-146. DOI: 10.1111/nep.12569.

(收稿:2020-12-26;修回:2021-02-06)

(编辑 吴培红)