4种膜性肾病治疗药物的快速卫生技术评估Δ

张圣雨[1,2*]，舒赖心玥[3]，朱鹏里[1,2]，宁丽娟[1,2]，陈泳伍[1,2]，吴　菲[1,2]，吴颖其[1,2]，沈爱宗[1,2#]（1.中国科学技术大学附属第一医院（安徽省立医院）药剂科，合肥　230001；2.安徽省药品临床综合评价技术中心，合肥　230001；3.安徽中医药大学药学院，合肥　230013）

中图分类号　R979.5；R692　　**文献标志码**　A　　**文章编号**　1001-0408（2023）08-0988-05
DOI　10.6039/j.issn.1001-0408.2023.08.18

摘　要　目的　比较他克莫司（TAC）、环孢素A（CsA）、环磷酰胺（CTX）、利妥昔单抗（RTX）治疗膜性肾病（MN）的有效性、安全性和经济性。**方法**　计算机检索Pubmed、the Cochrane Library、万方数据、中国知网和国内外卫生技术评估（HTA）机构官方网站，收集TAC、CsA、CTX、RTX联合糖皮质激素治疗MN的HTA报告、系统评价/Meta分析和药物经济学研究，检索时限均为建库起至2022年3月。在资料提取和质量评价后，对纳入研究的结果进行描述性分析。**结果**　共纳入了15篇文献，其中13篇为系统评价/Meta分析，2篇为药物经济学研究。有效性方面，TAC、CsA在增加缓解率方面具有显著优势，能改善尿蛋白、血清白蛋白、血清肌酐、血清总胆固醇水平。安全性方面，TAC、CsA、RTX的不良反应发生率较低且症状较轻。经济学方面，CTX的成本较低但不良反应严重，TAC单剂量成本较高但缓解率较高，安全性较好。**结论**　TAC联合糖皮质激素可能是用于MN的推荐方案。

关键词　快速卫生技术评估；膜性肾病；环孢素A；他克莫司；环磷酰胺；利妥昔单抗

Rapid health technology assessment of 4 kinds of drugs for membranous nephropathy

ZHANG Shengyu[1,2], SHU Laixinyue[3], ZHU Pengli[1,2], NING Lijuan[1,2], CHEN Yongwu[1,2], WU Fei[1,2], WU Yingqi[1,2], SHEN Aizong[1,2]（1. Dept. of Pharmacy, the First Affiliated Hospital of USTC (Anhui Provincial Hospital), Hefei 230001, China; 2. Anhui Pharmaceutical Clinical Comprehensive Evaluation Technology Center, Hefei 230001, China; 3. School of Pharmacy, Anhui University of Chinese Medicine, Hefei 230013, China）

ABSTRACT　OBJECTIVE To compare the efficacy, safety and economy of tacrolimus (TAC), cyclosporin A (CsA), cyclophosphamide (CTX) and rituximab (RTX) in the treatment of membranous nephropathy (MN). **METHODS** Retrieved from Pubmed, the Cochrane Library, Wanfang data, CNKI and health technology assessment (HTA) official website, HTA reports, systematic reviews/meta-analysis and pharmacoeconomic studies about TAC, CsA, CTX and RTX combined with glucocorticoid in the treatment of MN were collected during the inception and Mar. 2022. After data extraction and quality evaluation, descriptive analysis was performed on the results of the included studies. **RESULTS** A total of 15 articles were included, involving 13 systematic reviews/meta-analysis and 2 pharmacoeconomic studies. In terms of efficacy, TAC and CsA showed significant advantages in increasing the response rate, and could improve the levels of urine protein, serum albumin, serum creatinine and serum total cholesterol. In terms of safety, the incidence of adverse reaction induced by TAC, CsA and RTX was low and the symptoms were mild. In terms of economics, CTX cost lower but caused severe adverse reaction; TAC cost higher but showed higher remission rate and good safety. **CONCLUSIONS** TAC combined with glucocorticoid may be the recommended scheme for MN.

KEYWORDS　rapid health technology assessment; membranous nephropathy; cyclosporine A; tacrolimus; cyclophosphamide; rituximab

肾病综合征（nephrotic syndrome，NS）是一组以大量蛋白尿、低蛋白血症、高脂血症及不同程度水肿为特征表现的临床症候群[1]。我国NS患病人数占我国成年人口的10.8%[2]，NS常见病理类型包括微小病变肾病、膜性肾病（membranous nephropathy，MN）、免疫球蛋白A肾病、肾小球局灶节段性硬化症、系膜毛细血管性肾炎。而MN是引起成人NS最常见的病因，发生率可达30%，在老年人中高达50%；MN分为特发性膜性肾病（idiopathic membranous nephropathy，IMN）和继发性膜性肾

Δ **基金项目**　国家自然科学基金资助项目（No.52273308）；安徽省教育厅高等学校省级质量工程项目（No.皖教秘高〔2020〕114号）

＊ **第一作者**　主任药师，硕士。研究方向：临床药学、药事管理。E-mail：1477479795@qq.com

通信作者　主任药师，博士研究生。研究方向：药事管理、药物经济学。电话：0551-62283341。E-mail：1649441800@qq.com

病，其中50%IMN患者存在持续大量蛋白尿，并最终发展为终末期肾病[3]。

2021年《KDIGO临床实践指南：慢性肾脏病患者的血压管理》推荐，临床常用于NS的治疗药物包括钙调磷酸酶抑制剂（calcineurin inhibitor，CNI）[如他克莫司（tacrolimus，TAC）、环孢素A（cyclosporin A，CsA）]、抗肿瘤药物和免疫机能调节药[环磷酰胺（cyclophosphamide，CTX）、利妥昔单抗（rituximab，RTX）][4]。但目前尚未有明确的证据表明上述哪种药物用于MN更加安全有效。加之虽然这4种药物均纳入2021年版《国家医保药品目录》，其中CsA、CTX、RTX还被纳入2018年版《国家基本药物目录》中，但这些药物的价格差异较大，因此有必要对这些药物的有效性、安全性和经济性进行评价。

卫生技术评估（health technology assessment，HTA）是指对卫生技术的特性、安全性、有效性、经济性和社会适应性进行系统评价，可为临床工作者、决策者提供合理用药的选择及卫生技术的科学信息和决策依据[5]，而快速HTA的评价维度相对较少，时效性较强。基于此，本研究采用快速HTA法，比较TAC、CsA、CTX、RTX用于MN的有效性、安全性和经济性，旨在为临床药物的选择和决策提供循证依据。

1 资料与方法

1.1 纳入与排除标准

1.1.1 研究对象 本研究纳入的患者为MN患者。

1.1.2 干预措施 干预措施为TAC、CsA、CTX、RTX联合糖皮质激素。

1.1.3 结局指标 本研究的结局指标包括：（1）有效性指标，如缓解率、尿蛋白、血清白蛋白、血清肌酐、血清总胆固醇；（2）安全性指标，如胃肠反应、肝毒性、肾毒性、脱发、血清肌酐升高、震颤等不良反应发生率；（3）经济学指标，如成本-效果比（cost-effectiveness ratio，CER）、增量成本-效果比（incremental cost-effectiveness ratio，ICER）。

1.1.4 研究类型 本研究纳入的文献类型为HTA报告、系统评价/Meta分析和药物经济学研究。语种限定为中文和英文。

1.1.5 排除标准 本研究的排除标准为：（1）重复发表的文献；（2）文献数据缺乏或无法获取全文的文献。

1.2 文献检索策略

计算机检索PubMed、the Cochrane Library、万方数据、中国知网及国内外HTA机构官方网站。英文检索词包括“membranous nephropathy”“tacrolimus”“cyclosporin A”“cyclophosphamide”“rituximab”“CTX”“RTX”；中文检索词包括“膜性肾病”“他克莫司”“环孢素A”“环磷酰胺”“利妥昔单抗”。检索时限均为各数据库建库起至2022年3月。同时检索学术会议、壁报交流等资料。采用主题词与自由词相结合的方式进行检索。

1.3 文献筛选与资料提取

由2名研究者根据纳入与排除标准，采用预先设计的检索表格，独立筛选文献，若出现分歧则双方独立分析讨论或由第三方协助裁定。提取资料包括第一作者及发表年份、患者类型、干预措施、结局指标等。

1.4 文献质量评价

采用国际卫生技术评估组织协会制定的HTA checklist评价HTA报告的质量[6]。采用系统评价方法学质量评价工具（a measure tool to assess systematic reviews，AMSTAR）评价系统评价/Meta分析的质量[7]。采用卫生经济评估报告标准量表（consolidated health economic evaluation reporting standards，CHEERS）评价药物经济学文献的质量[8]。

1.5 数据分析

对纳入研究的结果进行描述性分析。纳入的指标以比值比（odds ratio，OR）、均数差（mean difference，MD）、标准化均数差（standardized mean difference，SMD）、加权均数差（weighted mean difference，WMD）、95%置信区间（confidence interval，CI）表示。

2 结果

2.1 文献筛选流程

初检共获得相关文献158篇，经阅读标题、摘要、全文后，最终纳入15篇文献[9－23]，其中系统评价/Meta分析13篇[9－21]，药物经济学文献2篇[22－23]。文献筛选流程见图1。

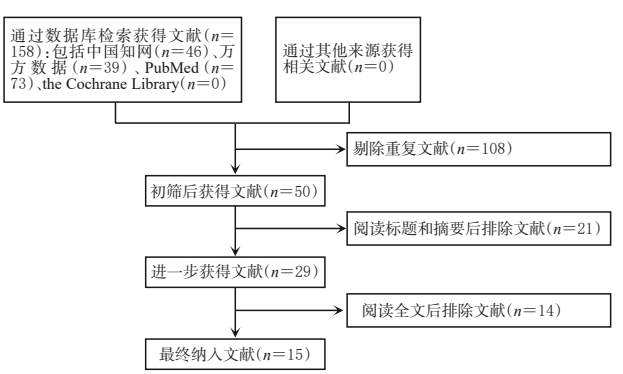


图1 文献筛选流程图

2.2 文献基本特征与质量评价结果

2.2.1 系统评价/Meta分析 5篇研究为高级[10,15－16,19,21]，4篇研究为中级[9,11－13]，1篇研究为低级[17]，3篇研究为极低级[14,18,20]。结果见表1、表2。

2.2.2 药物经济学研究 CHEERS评价结果显示，2篇研究质量均较好[22－23]。结果见表3、表4。

2.3 有效性评价

2.3.1 缓解率 13项研究报道了缓解率[9－21]，结果显示，治疗6、12个月时，CsA组患者的缓解率显著高于CTX组[OR＝2.40，95%CI（1.64，3.51），$P<0.000\ 01$][9－10,13]；

表1　纳入系统评价/Meta分析的基本特征

第一作者及发表年份	患者类型	干预措施	对照措施	结局指标
蒋欣宇 2021[9]	IMN	CsA+糖皮质激素	CTX+糖皮质激素	①②③④⑤⑥
陆晓华 2019[10]	MN	CsA+糖皮质激素	CTX+糖皮质激素	①④⑤⑥
庞婕 2016[11]	IMN	CTX+糖皮质激素	TAC+糖皮质激素	①
万兴运 2021[12]	IMN	RTX+糖皮质激素	TAC、CsA、CTX+糖皮质激素	①⑥
徐平 2018[13]	IMN	CsA、TAC+糖皮质激素	CTX、CsA、TAC+糖皮质激素	①
张燕凌 2019[14]	IMN	RTX 375 mg/m²单剂量+糖皮质激素	RTX 1.0 g单剂量+糖皮质激素	①②
Huang 2021[15]	IMN	CTX+糖皮质激素	TAC+糖皮质激素	①②③④⑥
Lu 2020[16]	MN	RTX+糖皮质激素	CsA、CTX+糖皮质激素	①②③④⑥
Qiu 2017[17]	IMN	CNI+糖皮质激素	CTX+糖皮质激素	①②③④⑥
Van den brand 2017[18]	IMN	RTX+糖皮质激素	CTX+糖皮质激素	①④⑥
Zheng 2019[19]	IMN	CsA+糖皮质激素	TAC、CTX、RTX+糖皮质激素	①②⑥
Zou 2019[20]	IMN	TAC+糖皮质激素	CTX+糖皮质激素	①③⑥
Zou 2018[21]	IMN	RTX 375 mg/m²单剂量+糖皮质激素	RTX 1.0 g单剂量+糖皮质激素	①②③④⑥

①：缓解率；②：尿蛋白；③：血清白蛋白；④：血清肌酐；⑤：血清总胆固醇；⑥：不良反应

表2　纳入系统评价/Meta分析的质量评价结果

第一作者及发表时间	质量评价条目																质量等级
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	
蒋欣宇 2021[9]	是	部分是	是	部分是	是	是	部分是	部分是	部分是	否	是	是	是	是	是	否	中
陆晓华 2019[10]	是	是	是	部分是	是	是	部分是	部分是	部分是	是	是	是	是	是	是	否	高
庞婕 2016[11]	是	部分是	是	部分是	是	是	部分是	部分是	是，仅纳入RCT	否	是	是	是	是	是	否	中
万兴运 2021[12]	是	部分是	是	部分是	是	是	部分是	部分是	部分是	否	是	是	是	否	是	否	中
徐平 2018[13]	是	部分是	是	部分是	否	否	部分是	部分是	部分是	否	是	是	是	是	是	否	中
张燕凌 2019[14]	是	否	否	部分是	否	否	部分是	否	否	否	未进行Meta分析	未进行Meta分析	否	否	未进行Meta分析	否	极低
Huang 2021[15]	是	部分是	是	部分是	是	是	是	是	是，仅纳入RCT	否	是	是	是	是	是	是	高
Lu 2020[16]	是	部分是	是	部分是	是	是	部分是	部分是	是，仅纳入RCT	否	是	是	是	是	是	是	高
Qiu 2017[17]	是	部分是	是	部分是	是	是	部分是	是	部分是	是	是	是	是	是	否	是	低
Van den brand 2017[18]	是	否	否	否	否	否	部分是	部分是	否	否	未进行Meta分析	未进行Meta分析	否	否	未进行Meta分析	否	极低
Zheng 2019[19]	是	部分是	是	部分是	是	是	部分是	是	部分是	是	是	是	是	是	是	是	高
Zou 2019[20]	是	部分是	否	否	否	否	否	是	否	是	未进行Meta分析	未进行Meta分析	否	否	未进行Meta分析	是	极低
Zou 2018[21]	是	部分是	是	部分是	是	是	部分是	是	是，仅纳入RCT	否	是	是	是	是	是	是	高

RCT：随机对照试验

表3　纳入药物经济学研究的基本特征

第一作者及发表年份	研究方法	模型	研究视角	患者人群
DAI 2021[22]	CER	决策树模型	中国医疗系统	成年IMN患者
徐菀佚2021[23]	CER	决策树模型	中国医疗系统	IMN患者

表4　纳入药物经济学研究的质量评价结果

CHEERS条目	DAI 2021[22]	徐菀佚2021[23]
1.题目	是	是
2.摘要	是	是
3.背景与目的	是	是
4.目标人群与亚组	是	是
5.机构设置与地理位置	是	是
6.研究角度	是	是
7.对照组	是	是
8.研究时限	是	是
9.折现率	是	否
10.健康结局选择	是	是
11.有效性指标	是	是
12.基于偏好结局的评估	是	是
13.估计成本与资源	是	是
14.货币单位与价值时点	是	是
15.模型选择	是	是
16.假设	是	是
17.分析方法	是	是
18.研究参数	是	是
19.增量成本与结局	是	是
20.不确定性的说明	否	是
21.异质性的说明	否	否
22.研究的发现、局限、适用性及现有情况描述	是	是
23.资金来源	是	是
24.利益冲突	是	否

2项研究认为，治疗6个月时，TAC组患者的缓解率显著高于CTX组[OR=1.15，95%CI(1.05，1.27)，P=0.002 6][13,15]。1项研究结果显示，治疗6个月后，CNI在增加总缓解率方面具有显著优势：CsA vs. CTX的OR=1.91[95%CI(1.09，3.34)，P=0.02]、TAC vs. CTX的OR=2.95[95%CI(1.84，4.75)，P<0.000 01]；治疗12个月后的总缓解率比较，差异无统计学意义(P>0.05)[17]。1项研究认为，RTX组与CTX组患者的完全缓解率比较差异无统计学意义(P>0.05)[18]。3项研究认为，RTX作为一线/二线治疗方案用于MN患者的缓解率差异无统计学意义(P>0.05)[12,14,16]。另有1项研究结果显示，IMN患者总缓解率的曲线下面积排序依次为TAC>CsA>RTX>CTX[19]。

2.3.2　尿蛋白　7项研究报道了尿蛋白[9,14-17,19,21]。结果显示，CNI组患者的尿蛋白显著低于CTX组：CsA vs. CTX的MD=-0.73[95%CI(-1.25，-0.22)，P=0.005]、TAC vs. CTX的MD=-1.70[95%CI(-2.29，-1.10)，

$P<0.000\ 01$][17]。1项研究结果显示，CsA组患者的24 h尿蛋白显著低于CTX组[SMD=－1.16，95%CI（－1.93，－0.39），$P=0.003$][9]。但也有研究认为，使用RTX的患者的尿蛋白在整个疗程中无变化[21]。1项网状Meta分析结果显示，在降低尿蛋白方面，RTX作用最强，其次为TAC、CsA、CTX[19]。

2.3.3 血清白蛋白 6项研究报道了血清白蛋白[9,15－17,20－21]。结果显示，CsA组患者的血清白蛋白水平显著优于CTX组[MD=6.76，95%CI（6.24，7.28），$P<0.001$][9]；TAC组患者的血清白蛋白水平显著优于CTX组[WMD=5.37，95%CI（2.97，7.77），$P<0.001$]；但治疗12个月时，两组患者的血清白蛋白水平比较差异无统计学意义（$P>0.05$）[15]。RTX组与CsA组或CTX组比较，患者的血清白蛋白水平差异无统计学意义（$P<0.05$）[16]。但有研究认为，从长期看来，RTX有升高患者血清白蛋白的趋势[21]。

2.3.4 血清肌酐 7项研究报道了血清肌酐[9－10,15－18,21]，结果显示，治疗3、6、12个月时，CNI组与CTX组患者的血清肌酐水平比较差异均无统计学意义（$P>0.05$）[17]。1项研究认为，RTX能降低患者的血清肌酐水平，但与CsA或CTX比较差异无统计学意义（$P=0.95$）[16]。2项研究结果显示，接受RTX治疗后，患者的血清肌酐水平显著升高，且治疗18个月时的血清肌酐水平显著高于治疗12个月[18,21]，但由于数据较少，可能存在混淆因素，故不能作为循证依据。

2.3.5 血清总胆固醇 2项研究报道了血清总胆固醇[9－10]。1项研究结果显示，CsA组与CTX组患者的血清总胆固醇水平比较差异无统计学意义[MD=－0.77，95%CI（－1.81，0.28），$P=0.15$][10]；1项研究认为，与CTX比较，CsA在降低患者血清总胆固醇水平方面更有优势[SMD=－1.21，95%CI（－1.39，－1.03），$P<0.000\ 01$][9]。

2.4 安全性评价

10项研究报道了不良反应发生情况[9－10,12,15－21]。结果显示，与CTX组比较，CsA组患者发生的不良反应较少且症状较轻，大多为多毛、牙龈增生、尿酸升高等。CTX组患者的不良反应主要为出血性膀胱炎、白细胞下降、胃肠道不适等，且长期使用CTX可导致患者对细胞毒类药物出现耐受不良的情况[9－10]。与TAC组比较，CTX组患者发生感染、骨髓抑制、丙氨酸转氨酶/天冬氨酸转氨酶升高事件更严重，而TAC组患者发生震颤（手脚抖动）严重程度更高；但两组患者的胃肠反应、葡萄糖不耐受等发生率比较差异均无统计学意义[15]。1项研究认为，由于CNI具有更好的短期疗效和安全性，故CNI被认为是治疗IMN的CTX替代品[17]。另有研究认为，治疗3个月后，TAC组患者的严重/非严重不良事件发生率较CTX组低，但差异无统计学意义[严重不良事件发生率为38%（TAC组）、56%（CTX组），非严重不良事件发生率为70%（TAC组）、77%（CTX组），$P>0.05$]，且给药途径未影响不良反应的发生[20]。另有5项研究报道了RTX的安全性[12,16,18－19,21]，结果显示，与对照药物比较，RTX引起的不良反应明显减少，主要为输液相关的反应，包括喉咙瘙痒、皮疹、寒战、流感样症状等，一般可通过降低输注速率等手段改善。

2.5 经济性评价

经济性的主要质量评价标准为ICER，其反映的是单个卫生干预方案的资源使用效率，可判断研究物相比对照物的经济性优劣[24]。Dai等[22]从我国医疗系统角度出发，结果显示，4种药物的治疗成本由高到低依次为：RTX＞TAC＞CsA＞CTX，CER依次为25 431.019、7 020.584、3 601.938、351.719美元。以CTX为对照，TAC相比于CTX每单位效用ICER为670 475.21美元，CsA相比于CTX每单位效用ICER为－148 070.736美元，RTX相比于CTX每单位效用ICER为－2 000 144.24美元，提示CTX的成本最低，TAC的成本较高。徐菀佚等[23]通过决策树模型进行经济学评价的结果与上述文献结果一致。

3 讨论

MN是以肾小球基底膜上皮细胞下免疫复合物沉积，伴基底膜弥漫性增厚为特征的一组疾病[25]，其主要病理特征为免疫复合物在肾小球毛细血管襻基底膜上皮侧大部分呈“丘状”“圆顶状”沉积，且伴有基底膜“钉突”形成、增厚[26]。MN的发病机制为针对肾小球上皮细胞膜上某些抗原的自身抗体与该抗原结合后脱落并沉着于上皮细胞下，再激活补体引起损害[27]。

CNI临床常用药物为CsA和TAC，主要用于肾脏和其他实体器官的移植受者以及免疫疾病患者，该类药物副作用较多，如慢性肾损伤，这使得其在临床使用受限[28]。CTX是一类烷化剂，在体外无活性，进入人体内后经肝药酶P450代谢形成中间产物，该代谢中间产物又在特定细胞中分解而发挥作用[11]。RTX是一种针对B细胞分化抗原（CD20）特异表达的人鼠嵌合型特异型抗体，可直接诱导与CD20特异性蛋白结合并导致B细胞溶解，从而抑制B细胞增殖，诱导成熟B细胞凋亡[29]。相关指南提出，根据肾功能丢失进展风险评级，可将RTX作为中高风险MN患者的一线用药[4]。

有效性方面结果显示，TAC、CsA在缓解率方面具有显著优势，能改善尿蛋白、血清白蛋白、血清肌酐、血清总胆固醇水平。安全性方面，RTX与TAC、CsA的安全性较好。药物经济学结果显示，CTX的成本最低，TAC的成本较高，但考虑到存在住院等待期，因此患者住院期间服用其他药物的成本也不可忽视。这提示，TAC虽然单剂量成本较高，但缓解率较高，安全性较好，故TAC联合糖皮质激素用于MN有一定优势。

综上所述，TAC联合糖皮质激素可能是用于MN的推荐方案。本研究的局限性为：（1）本研究为快速HTA，纳入的研究属于定性分析且数量有限；（2）不同研究的

有效性、安全性的定义不同；(3)纳入的药物经济学文献及样本量较少，特别是成本相对较高的RTX。故本研究所得结论尚需更多大样本研究进一步证实。

参考文献

[1] 叶琨，王浩宇，徐珏，等. 他克莫司联合糖皮质激素治疗难治性肾病综合征的临床评估[J]. 实用医学杂志，2013，29(9)：1500-1502.

[2] 肾脏病相关专家小组. 安徽省成人肾病综合征分级诊疗指南：2016年版 [J]. 安徽医学，2017，38(5)：523-536.

[3] 郭晓琴，于为民，任小军. 膜性肾病诊断和治疗的研究进展[J]. 实用医学杂志，2021，37(12)：1636-1640.

[4] KIDNEY DISEASE：Improving Global Outcomes (KDIGO) Blood Pressure Work Group. KDIGO 2021 clinical practice guideline for the management of blood pressure in chronic kidney disease[J]. Kidney Int，2021，99(3S)：S1-S87.

[5] 李静，李幼平，刘鸣. 卫生技术评估与循证医学[J]. 华西医学，2000，15(1)：6-9.

[6] 嵇承栋，朱琳懿，万悦竹，等. 国际卫生技术评估机构协作网卫生技术评估报告清单解读[J]. 中国循证医学杂志，2016，16(3)：369-372.

[7] 熊俊，陈日新. 系统评价/Meta分析方法学质量的评价工具AMSTAR[J]. 中国循证医学杂志，2011，11(9)：1084-1089.

[8] 张天嵩，钟文昭，李博. 实用循证医学方法学[M]. 2版. 长沙：中南大学出版社，2014：221-223.

[9] 蒋欣宇，李现成，程小红. 环孢素A治疗特发性膜性肾病疗效和安全性系统评价Meta分析[J]. 陕西医学杂志，2021，50(10)：1303-1308，1317.

[10] 陆晓华，郑亚莉，高永财，等. 环孢素联合糖皮质激素对比环磷酰胺联合糖皮质激素治疗膜性肾病有效性与安全性的Meta分析[J]. 中国药房，2019，30(10)：1407-1411.

[11] 庞婕，顾永丽，高山，等. 他克莫司与环磷酰胺治疗特发性膜性肾病的系统评价[J]. 中国医院用药评价与分析，2016，16(4)：501-505.

[12] 万兴运，付文科，王滨，等. 利妥昔单抗治疗特发性膜性肾病有效性与安全性的meta分析[J]. 中国中西医结合肾病杂志，2021，22(1)：47-52.

[13] 徐平，何雨荻，于泽铭，等. 环孢素A和他克莫司治疗特发性膜性肾病的有效性及安全性比较：网状Meta分析[J]. 中国医学科学院学报，2018，40(1)：41-51.

[14] 张燕凌，崔瑜，吴建永. 利妥昔单抗治疗特发性膜性肾病的系统评价[J]. 浙江医学，2019，41(20)：2222-2227.

[15] HUANG H T，LIANG Z，ZHENG X T，et al. Tacrolimus versus cyclophosphamide for patients with idiopathic membranous nephropathy and treated with steroids：a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials[J]. Ren Fail，2021，43(1)：840-850.

[16] LU W J，GONG S H，LI J，et al. Efficacy and safety of rituximab in the treatment of membranous nephropathy：a systematic review and meta-analysis[J]. Medicine (Baltimore)，2020，99(16)：e19804.

[17] QIU T T，ZHANG C，ZHAO H W，et al. Calcineurin inhibitors versus cyclophosphamide for idiopathic membranous nephropathy：a systematic review and meta-analysis of 21 clinical trials[J]. Autoimmun Rev，2017，16(2)：136-145.

[18] VAN DEN BRAND J A J G，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.

[19] ZHENG Q Y，YANG H S，LIU W J，et al. Comparative efficacy of 13 immunosuppressive agents for idiopathic membranous nephropathy in adults with nephrotic syndrome：a systematic review and network meta-analysis [J]. BMJ Open，2019，9(9)：e030919.

[20] ZOU H H，JIANG F，XU G S. Effectiveness and safety of cyclophosphamide or tacrolimus therapy for idiopathic membranous nephropathy[J]. Ren Fail，2019，41(1)：673-681.

[21] ZOU P M，LI H，CAI J F，et al. Therapy of rituximab in idiopathic membranous nephropathy with nephrotic syndrome：a systematic review and meta-analysis[J]. Chung Kuo I Hsueh K'o Hsueh Tsa Chih，2018，33(1)：9-19.

[22] DAI P Y，XIE W H，YU X J，et al. Efficacy and cost of different treatment in patients with idiopathic membranous nephropathy：a network meta-analysis and cost-effectiveness analysis[J]. Int Immunopharmacol，2021，94：107376.

[23] 徐菀佚，代文迪，韩宝峰，等. 4种免疫抑制剂治疗特发性膜性肾病成本-效果分析[J]. 医药导报，2021，40(10)：1418-1422.

[24] 张楠，石学峰，吴晶. 增量成本效果比在卫生技术评估中的应用[J]. 中国卫生政策研究，2012，5(2)：64-68.

[25] 潘可，胡维，向少伟. 血瘀证与膜性肾病[J]. 河南中医，2021，41(6)：832-836.

[26] 刘春凤，徐元钊，丁小强，等. 特发性膜性肾病预后影响因素[J]. 复旦学报(医学版)，2005，32(2)：192-196，208.

[27] 刘春凤，刘红，方艺，等. 413例成人特发性膜性肾病(IMN)临床及病理分析[J]. 复旦学报(医学版)，2013，40(5)：516-522.

[28] LEBRANCHU Y，THIERRY A，THERVET E，et al. Efficacy and safety of early cyclosporine conversion to sirolimus with continued MMF-four-year results of the Postconcept study[J]. Am J Transplant，2011，11(8)：1665-1675.

[29] 曹新甜，胡晓梅，孙妍，等. 艾曲波帕联合用药治疗成人原发免疫性血小板减少症的有效性及安全性系统评价[J]. 临床血液学杂志，2021，34(7)：495-501.

(收稿日期：2022-06-27　修回日期：2023-02-23)

(编辑：陈　宏)