



精准药理学在特发性膜性肾病中的应用进展

付冉, 王小楠, 丁琮洋, 孟璐, 董占军

引用本文:

付冉, 王小楠, 丁琮洋, 等. 精准药理学在特发性膜性肾病中的应用进展[J]. 中国临床医学, 2021, 28(2): 305-309.

在线阅读 View online: <https://doi.org/10.12025/j.issn.1008-6358.2021.20200884>

您可能感兴趣的其他文章

Articles you may be interested in

基于基因组学的前列腺癌临床精准诊疗研究进展

The research progress of precision medicine for prostate cancer based on genomics

中国临床医学. 2018, 25(2): 290-295 <https://doi.org/10.12025/j.issn.1008-6358.2018.20170673>

Ⅲ型胶原纤维肾小球病的临床及病理特征分析

Clinical and pathological analysis of collagen type III glomerulopathy

中国临床医学. 2017, 24(4): 582-586 <https://doi.org/10.12025/j.issn.1008-6358.2017.20170140>

急性缺血性脑卒中缺血半暗带的影像学研究进展

Research progress on imaging of ischemic penumbra in acute ischemic stroke

中国临床医学. 2019, 26(5): 772-775 <https://doi.org/10.12025/j.issn.1008-6358.2019.20190422>

皮炎/多发性肌炎合并ARDS患者临床特征分析

Analysis of clinical characteristics of dermatomyositis/polymyositis with acute respiratory distress syndrome

中国临床医学. 2018, 25(6): 1027-1031 <https://doi.org/10.12025/j.issn.1008-6358.2018.20180765>

米曲菌胰酶片联合马来酸曲美布汀片治疗功能性腹泻的临床疗效

Clinical efficacy observation of oryz-aspergillus enzyme and pancreatin tablet combined with trimebutine maleate tablet on functional diarrhea

中国临床医学. 2017, 24(5): 782-784 <https://doi.org/10.12025/j.issn.1008-6358.2017.20170580>

DOI:10.12025/j.issn.1008-6358.2021.20200884

精准药学在特发性膜性肾病中的应用进展

付 冉^{1,2}, 王小楠^{1,2}, 丁琮洋^{1,2}, 孟 璐¹, 董占军^{2*}

1. 河北医科大学研究生学院, 石家庄 050017

2. 河北省人民医院药学部, 石家庄 050000

引用本文 付 冉, 王小楠, 丁琮洋, 等. 精准药学在特发性膜性肾病中的应用进展[J]. 中国临床医学, 2021, 28(2): 305-309.

FU R, WANG X N, DING C Y, et al. Application progress of precision pharmacy in idiopathic membranous nephropathy[J].

Chinese Journal of Clinical Medicine, 2021, 28(2): 305-309.

【摘要】 特发性膜性肾病是一种自身免疫病, 病程长, 易发展成为终末期肾病。精准药学摒弃了传统“千人一药”的用药方式, 而提倡为患者提供精准、安全、经济的个体化用药方案。本文简要概述了在特发性膜性肾病的治疗中可借助的治疗药物监测、基因检测及群体药动学等基于精准药学的技术手段, 为患者的临床合理用药提供参考。

【关键词】 精准药学; 特发性膜性肾病; 治疗药物监测; 药物基因组学; 群体药动学

【中图分类号】 R 692.6 **【文献标志码】** A

Application progress of precision pharmacy in idiopathic membranous nephropathy

FU Ran^{1,2}, WANG Xiao-nan^{1,2}, DING Cong-yang^{1,2}, MENG Lu¹, DONG Zhan-jun^{2*}

1. Graduate School, Hebei Medical University, Shijiazhuang 050017, Hebei, China

2. Department of Pharmacy, Hebei General Hospital, Shijiazhuang 050000, Hebei, China

【Abstract】 Idiopathic membranous nephropathy is a kind of autoimmune disease. Its duration is long and it is easy to develop into end-stage renal disease. The precision pharmacy abandons the traditional non-individualized medication method and can provide patients with accurate, safe, and economical individualized medication scheme. This paper summarizes some technical means which are based on the precision pharmacy, such as therapeutic drug monitoring, pharmacogenomics and population pharmacokinetics in the treatment of idiopathic membranous nephropathy to provide reference for clinical rational drug use.

【Key Words】 precision pharmacy; idiopathic membranous nephropathy; therapeutic drug monitoring; pharmacogenomics; population pharmacokinetics

精准医学的出现标志着现代医学进入一个新时代。与传统医学的经验与群体治疗不同的是, 精准医学基于患者的个体或环境差异, 以基因组学、蛋白质组学、代谢组学等检测手段为技术基础, 对生物标志物进行分析鉴定, 从而找出疾病发生的原因及治疗靶点, 进而实现精准预防、诊断和治疗^[1]。而精准用药, 在精准医学中处于核心位置。2016年, 刘昌孝院士在“精准医学”的基础上提出“精准药学的概念, 即在“精准诊断”的基础上实现“精准用药”, 从而达到个体化精准治疗的目的^[2]。

膜性肾病是成人肾病综合征中最常见的一种

病理类型, 其中约有 75% 为特发性膜性肾病。特发性膜性肾病是一种以上皮下免疫沉积为特征的抗体介导的自身免疫性肾小球疾病, 病程长, 易发生急性肾损伤, 可发展为慢性肾脏病, 甚至导致死亡^[3]。根据《中国成人肾病综合征免疫抑制治疗专家共识》^[4], 特发性膜性肾病初始治疗方案可选用激素联合免疫抑制剂, 如环磷酰胺或环孢素、他克莫司等钙调神经磷酸酶抑制剂(CNI)。

1 精准药学对特发性膜性肾病治疗的意义

有研究^[5]表明, 近年来我国膜性肾病的发病率

【收稿日期】 2020-04-15 **【接受日期】** 2020-05-13

【基金项目】 2018 年度河北省医学科学重点研究计划(20180008)。Supported by Hebei Province Medical Science Key Research Project Plan in 2018 (20180008).

【作者简介】 付 冉, 硕士生. E-mail: 602741837@qq.com

* 通信作者(Corresponding author). Tel: 0311-85988604, E-mail: 13313213656@126.com

迅速增长,已成为仅次于IgA肾病的慢性肾小球疾病。不仅如此,膜性肾病合并其他代谢性疾病的比例也逐渐升高,膜性肾病也是导致心血管疾病的一类独立危险因素^[6]。因此,膜性肾病的合理治疗应得到足够重视。特发性膜性肾病在肾病综合征中属于对单用激素不敏感的一种病理类型,常采用激素联合免疫抑制剂作为其治疗方案,而通常的免疫抑制剂治疗窗窄,肝、肾毒性较大,并且存在明显的个体差异,停药后易复发。为更好地将血药浓度控制在一个合理有效的范围内、减少不良反应的发生、提高药物疗效,常需借助治疗药物监测(therapeutic drug monitoring, TDM)、药物基因组学(pharmacogenomics, PG)、群体药动学(population pharmacokinetics, PPK)等技术手段来辅助制订治疗方案,实现针对每例患者个体的精准用药^[7]。

2 基于精准药学治疗特发性膜性肾病的技术手段

2.1 TDM

TDM是近些年新兴的临床药学的分支学科,其主要利用一些现代的高灵敏分析技术来测定患者血液或其他体液中的药物浓度,并结合临床有效的治疗浓度范围来不断调整给药剂量以及给药间隔,从而实现每例患者的个体化用药。对于一些治疗窗窄的药物,TDM可实现药物的毒性最小化以及疗效最大化^[8]。

膜性肾病的主要治疗药物他克莫司与环孢素均属于CNI,可通过抑制T淋巴细胞介导的体液免疫而产生免疫抑制的作用,广泛应用于特发性膜性肾病的治疗中。但是CNI类药物对肾脏、中枢神经系统及胰腺等都有严重毒性,并且治疗窗窄、生物利用度低、个体内及个体间差异较大。因此,需通过TDM来进行给药剂量的调整。他克莫司的血药浓度-时间曲线下面积与药物的谷浓度(C_0)相关,因此他克莫司的取样时间常选择 C_0 ^[7]。关于其目标浓度范围,通常将 C_0 控制在4~8 ng/mL或5~10 ng/mL时疗效较佳^[9-11]。而与他克莫司不同的是,环孢素的 C_0 并不能很好地反映环孢素在体内的暴露量以及药物疗效;给药后2 h的血药浓度(C_2)与血药浓度-时间曲线下面积的相关性高于 C_0 ,但仅以 C_2 作为监测指标易导致剂量过低,若能同时监测 C_0 和 C_2 ,可以更好地反映环孢素在体内的药动学过程^[7,12]。2012版的KIDGO指南^[13]中关于特发性膜性肾病的治疗部分表明,当采取环孢素的给药

方案时,应常规监测环孢素的血药浓度,当血药浓度在125~175 ng/mL(C_0)或400~600 ng/mL(C_2)时被视为无毒。

对他克莫司、环孢素等药物进行TDM,可通过患者体内药物的血药浓度来推测药物的疗效及安全性,进而降低药物不良反应,提高治疗效果,同时减少患者的医疗费用,为确定患者个体化治疗方案提供依据。但TDM存在一定滞后性。对CNI类药物进行监测是为了寻求合适的给药剂量,以达到最佳的疗效,所以需在多剂量给药到达稳态浓度后采血,而CNI类药物到达稳态的时间通常在5 d左右,且需反复多次调整才能达到理想的目标浓度范围,所以单纯依靠TDM调整给药剂量需要时间较长,患者病情不易得到控制,因此如何确定适宜的初始给药剂量尤为重要^[14]。

2.2 PG

PG是从基因层面来研究药物效应的个体差异,根据药物的作用靶点、代谢酶以及转运体的基因多态性来评价药物在体内的药动学过程,以患者的基因型为基础,协助进行给药方案的制订^[15]。与血药浓度监测相比,PG的应用可更好地确定初始给药剂量。

环孢素与他克莫司在体内的药动学过程相似,且都是CYP3A酶和P-gp的底物,CYP3A酶以CYP3A4和CYP3A5为主参与两者的代谢。目前,临床上关于环孢素及他克莫司的基因检测主要集中于CYP3A5基因型。CYP3A5基因型在人群中突变频率较高,其中CYP3A5 * 3的突变可使CYP3A5酶表达下调,药物在肝脏的代谢减慢,半衰期延长。CYP3A5 * 3 / * 3基因型患者药物代谢速率明显低于CYP3A5 * 1 / * 3及CYP3A5 * 1 / * 1患者,当服用同等剂量的药物时,CYP3A5 * 3 / * 3基因型患者的血药浓度明显偏高。有文献^[16]表明,与CYP3A5 * 1 / * 1或CYP3A5 * 1 / * 3携带者相比,携带CYP3A5 * 3 / * 3基因型的患者要适当下调环孢素及他克莫司的初始给药剂量,才能将其血药浓度控制在合理的范围内。因此,在给药前可对患者进行CYP3A5基因检测,有杂合突变CYP3A5 * 1 / * 3及CYP3A5 * 1 / * 1基因型的患者由于代谢酶的表达降低,应适当降低给药剂量。除此之外,CYP3A4及多耐药基因1(MDR1)基因型对环孢素及他克莫司血药浓度的影响也得到了重视。CYP3A4 * 1B的基因多态性可影响患者对CNI类药物的剂量需求和 C_0 /剂量比,与CYP3A4

*1/*1基因型的患者相比,携带 CYP3A4 *1B 的患者可能需要更高初始剂量的他克莫司及环孢素^[17-18]。MDR1 C3435T CC 也影响 CNI 类药物的使用,与 TT 携带者相比,携带 CC 基因型的患者需要更高剂量的环孢素才能达到目标水平^[16]。刘璐等^[19]的研究也发现,MDR1 C3435T 基因多态性与他克莫司的血药浓度存在相关性,TT 基因型患者的血药浓度高于 CT、CC 基因型患者。

基因组学除可用于代谢酶及转运体基因型的鉴定外,还可用于糖皮质激素耐药患者的筛选。虽糖皮质激素联合 CNI 类药物的治疗方案对大部分患者有较好的临床治疗效果,但仍有一小部分患者对糖皮质激素存在一定耐药性。而糖皮质激素的耐药主要由基因突变引起,外周血 T 细胞 c-Jun、c-Fos、糖皮质激素受体基因(NR3C1)、巨噬细胞迁移抑制因子(MIF)等多种基因均可能参与了糖皮质激素耐药的发生^[20-22]。对耐药基因进行筛选有助于更好地探索激素耐药的机制,并有助于制订耐药患者的更佳治疗方案。

PG 的应用使医师可从基因角度推测药物在患者体内的药动学过程,根据患者的基因型更好地确定患者的初始给药剂量。对于慢代谢型患者可适当降低给药量,不仅能降低他克莫司、环孢素血药浓度过高带来的不良反应,还能减轻患者的经济负担;对于快代谢型的患者,可通过给药量的增加使药物尽快达到合理有效的治疗浓度。

2.3 PPK

PPK 是一种将药动学与数学统计学相结合的科学,通过对特定疾病患者的病理、生理状况及合并用药等情况进行综合考量,探究同一药物在不同患者体内的药动学过程。区别于传统药动学,PPK 不仅可减少采血次数,还可纳入不同患者的变异情况。通常患者的年龄、性别、体质量、体表面积、肝功能、肾功能、用药史及合并用药等因素被称为该患者的固定效应,而将个体间或个体自身的变异称为随机效应,与之相对应的模型分别为固定效应模型和统计学模型。将两种效应相结合得到的非线性混合效应模型(nonlinear mixed effects model method, NONMEM)^[23]软件是 PPK 的常用检测工具,而以上可能会影响药物在体内药动学的诸多因素为协变量。通过搜集真实世界中某种特定疾病一定数量患者的药动学及患者病生理信息等各种参数,可建立针对某种疾病的 PPK 模型。临床药师可根据患者具体的年龄、性别、体质量、合并

用药、合并疾病以及病理生理状态等,结合 PPK 模型,预测患者服用某种药物的药动学参数,并通过 PPK 模型分析出对药物在体内药动学有影响的协变量,从而进行精准化个体给药方案的制订。

由于 CNI 类药物治疗窗较窄,药物剂量和血药浓度之间相关性较差,因此对 CNI 类药物的 PPK 研究必不可少。Wang 等^[24]采用非线性混合效应模型法,通过分析中国 65 例小儿难治性肾病综合征患者的他克莫司 TDM 数据,建立了他克莫司在小儿难治性肾病综合征中的 PPK 模型,得到了他克莫司的 PPK 方程。此模型采用一阶消除的单室模型描述吸收相,所有他克莫司浓度均为 C_0 ,并在不同协变量的基础上测试了不同的参数。最终模型的表现清除率(CL/F)和表观分布容积(V/F)分别为 5.46 L/h 和 57.1L,其中年龄、半胱氨酸蛋白酶抑制剂-C(CYSC)和他克莫司每日剂量(TAMT)是对 CL/F 有显著影响。之后 Chen 等^[25]对 Wang 的模型进行优化,结合 PPK 和 PG 建立模型,最终发现体质量、CYP3A5 多态性以及五酯胶囊的联合用药是影响他克莫司清除的重要协变量,在此基础上优化了他克莫司在难治性肾病综合征患儿的初始给药方案。Liu 等^[26]也通过采用一阶吸收和线性消除的单室 PK 模型,使用 NONMEM 软件,建立并验证了中国肾病综合征患者环孢素 A 的 PPK。

PPK 能验证多种因素对药动学的影响,将不同协变量的影响从群体水平深入到个体水平,并对这种影响进行定量研究,从而预测个体的药动学和药效学行为特征,并有助于确定最佳给药剂量。然而,目前的 PPK 模型多集中于肾病综合征,仅针对膜性肾病的 PPK 模型较为缺乏,临床医师或药师可收集更多关于膜性肾病的样本,建立关于膜性肾病的 PPK 模型,并应用于临床精准用药指导中。

3 精准靶向给药

糖皮质激素联合 CNI 类药物是特发性膜性肾病的较佳治疗方案。然而,有小部分患者对糖皮质激素耐药或对激素联合 CNI 类药物不敏感,虽可更换其他免疫抑制剂进行治疗,但免疫抑制剂较强的不良反应常限制其应用。而近年来有越来越多的研究证明了抗磷脂酶 A2 受体(PLA2R)抗体在特发性膜性肾病诊断、治疗以及预后方面的重要作用。Tian 等^[27]发现 212 例经活检证实为特发性膜性肾病的患者中,72.2% 的患者抗 PLA2R 抗体阳性。

抗 PLA2R 相关自身抗体的发现提示 B 细胞的靶向制剂有望应用于特发性膜性肾病的治疗。

CD20 是一种只存在于成熟 B 细胞上的抗原,而利妥昔单抗是一种抗 CD20 单克隆抗体,可消除成熟淋巴瘤细胞和前体 B 细胞,进而减少自身抗体的产生^[28]。近期《新英格兰医学杂志》发布了一项关于利妥昔单抗和环孢素治疗特发性膜性肾病的随机对照研究。该研究表明,在疗效方面利妥昔单抗并不劣于环孢素,且利妥昔单抗维持缓解的效果更优,在抗 PLA2R 抗体阳性的缓解期患者中,利妥昔单抗组抗 PLA2R 的自身抗体下降更快,且幅度和持续时间都大于环孢素组;而且,利妥昔单抗的严重不良反应发生率低于环孢素^[29]。

血清抗 PLA2R 抗体与特发性膜性肾病的病情严重程度及预后相关,监测患者的血清抗 PLA2R 抗体水平可推测患者的疾病进展状况及预后情况。与传统免疫抑制剂相比,利妥昔单抗对肝、肾、生殖系统等的影响均较小,疾病缓解率也不亚于传统的免疫抑制剂。虽然其最佳剂量和给药频率尚存在争议,但其在特发性膜性肾病治疗中的优势已逐渐显现。对于免疫抑制剂疗效不佳、糖皮质激素不敏感或耐药及抗 PLA2R 抗体阳性的患者,利妥昔单抗不失为一种较好的选择。

4 小结与展望

精准医学是未来医学发展的大趋势,而精准药学则是推动精准医学发展的重要动力,在强调精准用药的今天,摒弃“千人一药”,实现个体化用药,是研究人员努力的方向。免疫抑制剂是治疗特发性膜性肾病的一线用药,因其治疗窗窄、不良反应较大,药师须借助 TDM、基因检测及 PPK 等技术手段,参与临床给药方案的制订,根据患者的基因型、血药浓度、病理生理状态以及合并用药等情况,对患者的给药方案不断调整。临床药师还需要不断学习,加强自身专业技能,努力探索新的药学服务模式,实现患者的精准个体化用药。

参考文献

[1] 严峻,文静,陈海南,等. 精准医学在神经外科本科临床实习教学中的应用[J]. 中国医药指南, 2019, 17(24): 291-292.

[2] 刘昌孝. 精准药学:从转化医学到精准医学探讨新药发展[J]. 药物评价研究, 2016, 39(1):1-18.

[3] HIHARA K, IYODA M, TACHIBANA S, et al. Anti-

phospholipase A2 receptor (PLA2R) antibody and glomerular PLA2R expression in Japanese patients with membranous nephropathy[J]. PLoS One, 2016, 11(6):e0158154.

[4] 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.

[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.

[6] 谢志勇. 膜性肾病流行病学及自身抗体与疾病预后的临床队列研究[D]. 广州:南方医科大学, 2019.

[7] YANO I. Pharmacodynamic monitoring of calcineurin phosphatase activity in transplant patients treated with calcineurin inhibitors[J]. Drug Metab Pharmacokin, 2008, 23(3):150-157.

[8] RITZ N, BIELICKI J, PFISTER M, et al. Therapeutic drug monitoring for anti-infective agents in pediatrics: the way forward[J]. Pediatr Infect Dis J, 2016, 35(5):570-572.

[9] STIFFT F, UNDRE N, VAN HOOFF J P, et al. Effect of breakfast on the exposure of the once-daily tacrolimus formulation in stable kidney transplant recipients[J]. Ther Drug Monit, 2016, 38(4):456-462.

[10] LIU S, LI X, LI H, et al. Comparison of tripterygium wilfordii multiglycosides and tacrolimus in the treatment of idiopathic membranous nephropathy: a prospective cohort study[J]. BMC Nephrol, 2015, 16:200.

[11] 中华医学会儿科学分会肾脏学组. 儿童激素敏感、复发/依赖肾病综合征诊治循证指南(2016)[J]. 中华儿科杂志, 2017, 55(10):729-734.

[12] SAITO T, IWANO M, MATSUMOTO K, et al. Significance of combined cyclosporine-prednisolone therapy and cyclosporine blood concentration monitoring for idiopathic membranous nephropathy with steroid-resistant nephrotic syndrome: a randomized controlled multicenter trial[J]. Clin Exp Nephrol, 2014, 18(5):784-794.

[13] CATTRAN D C, FEEHALLY J, COOK H T, et al. KDIGO clinical practice guideline for glomerulonephritis[J]. Kidney Int, 2012, 2(2):139-274.

[14] 胡永芳, 孙忠实, 翟所迪. 从药代动力学到药物基因组学:免疫抑制治疗的新方法[J]. 中国执业药师, 2009, 6(6):10-12.

[15] 倪伟建, 方焱, 张善堂, 等. 基于药物基因组学与血药浓度监测指导的个体化用药研究[J]. 中国医院药学杂志, 2018, 38(17):1863-1868.

[16] SU L, YIN L, YANG J, et al. Correlation between gene polymorphism and blood concentration of calcineurin inhibitors in renal transplant recipients: an overview of systematic reviews[J]. Medicine (Baltimore), 2019, 98(26): e16113.

[17] SHI W L, TANG H L, ZHAI S D. Effects of the CYP3A4 * 1B genetic polymorphism on the pharmacokinetics of tacrolimus in adult renal transplant recipients: a meta-

- analysis[J]. *PLoS One*, 2015,10(6):e0127995.
- [18] ZOCHOWSKA D, WYZGAŁ J, PACZEK L. Impact of CYP3A4 * 1B and CYP3A5 * 3 polymorphisms on the pharmacokinetics of cyclosporine and sirolimus in renal transplant recipients[J]. *Ann Transplant*, 2012, 17 (3): 36-44.
- [19] 刘璐, 宋沧桑, 张阳, 等. MDR1 C3435T 基因多态性与肾移植患者他克莫司血药浓度关系的 Meta 分析[J]. *中国医院药学杂志*, 2018,38(23):2440-2446.
- [20] DONNER K M, HILTUNEN T P, JÄNNE O A, et al. Generalized glucocorticoid resistance caused by a novel two-nucleotide deletion in the hormone-binding domain of the glucocorticoid receptor gene NR3C1[J]. *Eur J Endocrinol*, 2012,168(1):K9-K18.
- [21] VIVARELLI M, D'URBANO L E, STRINGINI G, et al. Association of the macrophage migration inhibitory factor-173 * C allele with childhood nephrotic syndrome[J]. *Pediatr Nephrol*, 2008,23(5):743-748.
- [22] 王向华. 糖皮质激素对特发性肾病综合征患儿 T 细胞 c-Jun、c-Fos 表达的影响[D]. 新乡:新乡医学院, 2019.
- [23] KIANG T K, SHERWIN C M, SPIGARELLI M G, et al. Fundamentals of population pharmacokinetic modelling: Modelling and software[J]. *Clin Pharmacokinet*, 2012, 51 (8):515-525.
- [24] WANG D, LU J, LI Q, et al. Population pharmacokinetics of tacrolimus in pediatric refractory nephrotic syndrome and a summary of other pediatric disease models[J]. *Exp Ther Med*, 2019,17(5):4023-4031.
- [25] CHEN X, WANG D D, XU H, et al. Optimization of initial dosing scheme of tacrolimus in pediatric refractory nephrotic syndrome patients based on CYP3A5 genotype and coadministration with wuzhi-capsule[J]. *Xenobiotica*, 2020, 50(5):606-613.
- [26] LIU Y O, JIA B, CHEN C Y, et al. Population pharmacokinetics of cyclosporine A in Chinese patients with nephrotic syndrome in individualized drug administration[J]. *Int J Clin Pharmacol Ther*, 2020,58(1):1-9.
- [27] TIAN C, LI L, LIU T, et al. Circulating antibodies against M-type phospholipase A2 receptor and thrombospondin type-1 domain-containing 7A in Chinese patients with membranous nephropathy[J]. *Int Urol Nephrol*, 2019,51(8):1371-1377.
- [28] 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.
- [29] FERVENZA F C, APPEL G B, BARBOUR S J, et al. Rituximab or cyclosporine in the treatment of membranous nephropathy[J]. *N Engl J Med*, 2019,381(1):36-46.

[本文编辑] 廖晓瑜, 贾泽军

