DOI: 10.16781/j.CN31-2187/R.20250625

·短篇论著·

利妥昔单抗联合他克莫司在儿童难治性肾病综合征中的应用

郭慧蕾[1]，穆尼热·阿力木[2]，孙洁雨[3]，陈秋霞[4*]
1. 南京医科大学附属儿童医院药学部，南京 210008
2. 南京医科大学药学院，南京 211166
3. 南京医科大学第一附属医院 / 江苏省人民医院药学部，南京 210029
4. 南京医科大学附属儿童医院肾脏科，南京 210008

［摘要］ **目的** 探讨利妥昔单抗（RTX）联合他克莫司（TAC）治疗儿童难治性肾病综合征（RNS）的有效性与安全性。**方法** 回顾性收集 2020 年 1 月至 2024 年 12 月在南京医科大学附属儿童医院接受 RTX 联合 TAC 治疗且随访时间≥12 个月的 1～18 岁 RNS 患儿的临床资料，对治疗后复发情况、糖皮质激素（以下简称“激素”）和 TAC 使用情况、不良反应发生情况等进行分析。**结果** 共纳入 64 例 RNS 患儿。RTX 联合 TAC 治疗 12 个月时，复发次数由治疗前的 2（1，3）次降至 0（0，1）次，无复发生存时间由 6.20（4.54，9.10）个月延长至 12.00（7.45，12.00）个月，1 年激素使用累积时长由治疗前的 12.00（6.19，12.00）个月降至 4.77（2.17，9.08）个月，TAC 剂量由 RTX 初次使用时的 49.07（36.65，64.00）μg/（kg·d）降至末次随访时的 18.03（11.66，29.03）μg/（kg·d），激素剂量由 RTX 初次使用时的 0.39（0.16，0.70）mg/（kg·d）降至末次随访时的 0.00（0.00，0.00）mg/（kg·d），差异均有统计学意义（均 $P<0.001$）。1 年内共有 20 例（31.25%）患儿复发；与未复发者相比，复发者激素停用率降低［55.00%（11/20） vs 95.45%（42/44），$P<0.001$］，末次随访时 TAC 使用剂量升高［28.85（18.50，41.81）μg/（kg·d） vs 15.88（0.00，24.04）μg/（kg·d），$P=0.001$］。治疗期间，14 例（21.88%）患儿发生低丙种球蛋白血症，既往使用免疫抑制剂种类≥2 种的患儿低丙种球蛋白血症发生率高于仅使用 1 种者［34.38%（11/32）vs 9.38%（3/32），$P=0.034$］；与未发生低丙种球蛋白血症的患儿相比，发生低丙种球蛋白血症的患儿 RTX 初次使用时激素剂量更高［0.52（0.31，1.27）mg/（kg·d） vs 0.32（0.13，0.67）mg/（kg·d），$P=0.035$］。治疗期间未观察到严重不良反应。**结论** RTX 与 TAC 联合治疗对儿童 RNS 具有良好的疗效和安全性，RTX 治疗后序贯 TAC 维持治疗可有效降低疾病复发率。

［关键词］ 儿童；难治性肾病综合征；利妥昔单抗；他克莫司
［引用本文］ 郭慧蕾，穆尼热•阿力木，孙洁雨，等. 利妥昔单抗联合他克莫司在儿童难治性肾病综合征中的应用［J］. 海军军医大学学报，2026，47（3）：414-422. DOI: 10.16781/j.CN31-2187/R.20250625.

Rituximab plus tacrolimus in pediatric refractory nephrotic syndrome

GUO Huilei[1], Munire ALIMU[2], SUN Jieyu[3], CHEN Qiuxia[4*]
1. Department of Pharmacy, Children’s Hospital of Nanjing Medical University, Nanjing 210008, Jiangsu, China
2. School of Pharmacy, Nanjing Medical University, Nanjing 211166, Jiangsu, China
3. Department of Pharmacy, Jiangsu Province Hospital, The First Affiliated Hospital of Nanjing Medical University, Nanjing 210029, Jiangsu, China
4. Department of Nephrology, Children’s Hospital of Nanjing Medical University, Nanjing 210008, Jiangsu, China

［**Abstract**］ **Objective** To investigate the efficacy and safety of rituximab (RTX) combined with tacrolimus (TAC) in treating pediatric refractory nephrotic syndrome (RNS). **Methods** Clinical data were retrospectively collected from RNS patients aged 1-18 years who received RTX plus TAC treatment and were followed up for ≥12 months at Children’s Hospital of Nanjing Medical University between Jan. 2020 and Dec. 2024. Post-treatment recurrence, the use of glucocorticoids (hereinafter referred to as corticosteroids) and TAC, and adverse events were analyzed. **Results** A total of 64 RNS patients were enrolled. After 12 months of RTX＋TAC treatment, the number of recurrences decreased from a pre-treatment median

［收稿日期］ 2025-09-10　［接受日期］ 2026-03-05
［基金项目］ 南京市卫生科技发展专项（YKK20120）. Supported by Nanjing Health Science and Technology Development Special Project (YKK20120).
［作者简介］ 郭慧蕾，硕士，副主任药师. E-mail: 542639164@qq.com
*通信作者（Corresponding author）. E-mail: qxchen8108@163.com

of 2 (1, 3) to 0 (0, 1), the recurrence-free survival time was extended from 6.20 (4.54, 9.10) months to 12.00 (7.45, 12.00) months, the cumulative annual corticosteroid exposure duration decreased from 12.00 (6.19, 12.00) months pre-treatment to 4.77 (2.17, 9.08) months, the TAC dosage decreased from 49.07 (36.65, 64.00) μg • kg^{-1} • d^{-1} at the initial RTX administration to 18.03 (11.66, 29.03) μg • kg^{-1} • d^{-1} at the last follow-up, and the corticosteroid dosage decreased from 0.39 (0.16, 0.70) mg • kg^{-1} • d^{-1} at the initial RTX administration to 0.00 (0.00, 0.00) mg • kg^{-1} • d^{-1} at the last follow-up. All these differences were statistically significant (all $P<0.001$). Within 1 year, 20 (31.25%) patients experienced recurrence. Compared with non-relapsed patients, those with recurrence had a significantly lower rate of corticosteroid discontinuation (55.00% [11/20] vs 95.45% [42/44], $P<0.001$) and a significantly higher TAC dosage at the last follow-up (28.85 [18.50, 41.81] μg • kg^{-1} • d^{-1} vs 15.88 [0.00, 24.04] μg • kg^{-1} • d^{-1}, $P=0.001$). During treatment, 14 (21.88%) patients developed hypogammaglobulinemia. The incidence of hypogammaglobulinemia was significantly higher in patients who had previously used ≥2 types of immunosuppressive agents than in those who had used only 1 type (34.38% [11/32] vs 9.38% [3/32], $P=0.034$). Compared with patients without hypogammaglobulinemia, those who developed hypogammaglobulinemia had a significantly higher corticosteroid dosage at the initial RTX administration (0.52 [0.31, 1.27] mg • kg^{-1} • d^{-1} vs 0.32 [0.13, 0.67] mg • kg^{-1} • d^{-1}, $P=0.035$). No severe adverse events were observed during treatment. **Conclusion** Combination therapy with RTX and TAC shows good efficacy and safety in pediatric RNS. Sequential maintenance therapy with TAC after RTX treatment can effectively reduce the disease recurrence rate.

[**Key words**] children; refractory nephrotic syndrome; rituximab; tacrolimus

[**Citation**] GUO H, ALIMU M, SUN J, et al. Rituximab plus tacrolimus in pediatric refractory nephrotic syndrome[J]. Acad J Naval Med Univ, 2026, 47(3): 414-422. DOI: 10.16781/j.CN31-2187/R.20250625.

儿童肾病综合征（nephrotic syndrome，NS）患儿以大量蛋白尿、血清白蛋白水平显著降低、血脂异常升高以及水肿为主要临床表现。在当前临床诊疗中，对于表现为糖皮质激素（以下简称“激素”）耐药、激素依赖或频复发的NS病例，仍沿用“难治性肾病综合征（refractory nephrotic syndrome，RNS）”这一统称[1-3]。B淋巴细胞的异常活化在NS的发病中起着关键作用。利妥昔单抗（rituximab，RTX）是一种靶向CD20抗原的人鼠嵌合型单克隆抗体，近年来已成为儿童RNS的重要治疗选择[4-6]。然而，现有临床证据表明，RTX单药治疗在NS诱导期[7]及高剂量激素依赖型患者[8]中的疗效有限。RTX的临床应用主要着眼于减少其他免疫抑制剂[如钙调磷酸酶抑制剂（calcineurin inhibitor，CNI）、吗替麦考酚酯（mycophenolate mofetil，MMF）等]及激素的用量，但其后续维持治疗策略仍缺乏共识。本研究采用自身对照设计，纳入64例南京医科大学附属儿童医院收治的RNS患儿，通过回顾性分析评估RTX联合他克莫司（tacrolimus，TAC）治疗方案的有效性与安全性，为儿童RNS的个体化治疗提供临床依据。

1　资料和方法

1.1　研究对象　回顾性分析2020年1月至2024年12月在南京医科大学附属儿童医院接受系统治疗的RNS患儿资料。纳入标准：（1）激素敏感-依赖/频复发或激素耐药-CNI敏感的原发性RNS患儿；（2）年龄1～18岁；（3）首次使用RTX治疗；（4）RTX后联合TAC治疗（含激素联合治疗或无激素方案）；（5）RTX使用前及使用后规律就诊≥12个月；（6）临床资料完整。排除标准：（1）由紫癜性肾炎、狼疮性肾炎、恶性肿瘤或其他因各种原因引发的继发性NS及先天性NS者；（2）对激素、RTX及其他免疫抑制剂可能产生过敏反应者；（3）依从性较差者；（4）RTX后联合MMF或环磷酰胺或硫唑嘌呤等其他免疫抑制剂治疗者；（5）RTX后TAC维持治疗≤6个月者；（6）随访资料不完整或未完成预定随访方案者；（7）研究期间失访或自行退出者。本研究经南京医科大学附属儿童医院伦理委员会批准（202503009-1）。

1.2　相关定义　（1）激素敏感型NS：足量激素口服治疗4周内尿蛋白完全缓解；（2）激素耐药型NS（steroid-resistant nephrotic syndrome，SRNS）：足量激素口服治疗4周尿蛋白仍阳性；（3）激素依赖型NS（steroid-dependent nephrotic syndrome，SDNS）：激素初次推荐剂量治疗过程中连续2次减量或停药14 d内复发的激素敏感

型NS；（4）频复发型NS（frequently-relapsing nephrotic syndrome，FRNS）：首次缓解后半年内复发≥2次或病程中任何1年复发≥3次；（5）激素耐药-CNI敏感型NS（steroid-resistant nephrotic syndrome, calcineurin inhibitor-sensitive；SRNS-CNIS）：SRNS患儿接受CNI（主要为TAC）治疗6个月尿蛋白部分缓解或12个月完全缓解；（6）完全缓解：连续3次及以上晨尿或24 h尿蛋白/肌酐比值（mg/mg）≤0.2或定性阴性；（7）复发：完全缓解的患儿出现连续3 d尿蛋白由阴性转为（+++）或（++++），或晨尿蛋白/肌酐比值（mg/mg）≥2.0；（8）首次复发时间：RTX治疗后第1天至首次复发的时间；（9）无复发生存时间：RTX治疗前及治疗后1年内最长的尿蛋白持续阴性时间；（10）激素使用累积时长：RTX治疗前及治疗后1年内使用激素的时间总和；（11）TAC剂量：RTX治疗初次使用当日及满12个月终点的TAC剂量；（12）1年内复发率：1年内复发的人数/总人数×100%。

1.3　治疗方案　（1）RTX治疗方案：通常于尿蛋白阴性期执行；若尿蛋白复发，则予以静脉甲泼尼龙[5～10 mg/（kg·d），连用3 d]或调整TAC血药浓度，待尿蛋白转阴后再进行。首次剂量为375 mg/m^2，最大500 mg；1个月后监测B淋巴细胞，未耗竭（即B淋巴细胞＞5个/μL）再给予1剂RTX（剂量为375 mg/m^2，最大500 mg）；之后每2个月监测一次B淋巴细胞，当B淋巴细胞＞10个/μL（即B淋巴细胞重建）或疾病复发后给予第3剂或更多剂RTX（剂量同首剂）治疗，即“B淋巴细胞指导方案”[9]。（2）激素减量方案：FRNS或SDNS患儿在拟使用RTX时如激素未停用，使用RTX后则维持当前剂量2周，随后在3～6个月内逐渐递减直至停用。（3）TAC减量方案：激素减停后再考虑撤减TAC，一般每3个月减25%。

1.4　观察指标　观察期为RTX首次用药前及用药后12个月。收集患儿RTX治疗前后就诊信息，包括人口学特征（年龄、性别、体重）、病程、治疗史、实验室指标及肾病理结果等。（1）主要结局指标：RTX治疗前及治疗后1年复发次数、无复发生存时间，以及RTX治疗后1年无复发生存率。（2）次要结局指标：RTX治疗前及治疗后1年激素使用累积时长、RTX初次使用时及治疗后12个月时的激素和TAC剂量。（3）其他指标：B淋巴细胞耗竭与重建情况。（4）安全性指标：记录RTX相关不良事件，包括症状、体征、实验室检查异常、原有疾病恶化情况，以及感染的类型和发生频次。凡具临床重大意义或符合严重不良事件定义者均作记录。

1.5　统计学处理　应用SPSS 26.0软件进行数据分析。计数资料以例数和百分比（%）表示，组间比较采用χ^2检验或Fisher确切概率法。计量资料经Kolmogorov-Smirnov检验评估数据的正态性，符合正态分布的计量资料以$\bar{x}\pm s$表示，组内比较采用配对t检验、组间比较采用独立样本t检验；不符合正态分布的计量资料以M（Q_1，Q_3）表示，组内比较采用Wilcoxon符号秩检验，组间比较采用Mann-Whitney U检验。采用Kaplan-Meier方法绘制RTX治疗后的无复发生存曲线。所有检验均为双尾检验，检验水准（α）为0.05。

2　结　果

2.1　一般情况　2020年1月至2024年12月，在南京医科大学附属儿童医院接受RTX治疗的RNS患儿共124例。排除未规律随访或失访5例、非首次使用RTX 3例、RTX后联合除TAC外的其他免疫抑制剂治疗48例、RTX联合TAC时长≤6个月4例后，最终纳入分析64例。在64例RNS患儿中，男41例（64.06%）、女23例（35.94%）；RTX初次治疗时年龄为（10.53±3.30）岁，病程51.17（29.12，90.27）个月；临床分型：SDNS/FRNS 40例（62.50%），SRNS-CNIS 24例（37.50%）；55例（85.94%）行肾活检，病理类型包括微小病变（minimal change disease，MCD）19例（29.69%）、局灶节段性肾小球硬化（focal segmental glomerulosclerosis，FSGS）9例（14.06%）、其他（系膜增生性肾小球肾炎、足细胞病变、IgM肾病、Clq肾病等）27例（42.19%）；RTX用药前免疫抑制剂使用情况：1种32例（50.00%），2种15例（23.44%），≥3种17例（26.56%）。

2.2　接受RTX治疗后整体情况　RTX给药剂次：1剂3例（4.69%）、2剂27例（42.19%）、3剂29例（45.31%）、4～6剂5例（7.81%）。经RTX治疗后，60例（93.75%）于1～2个月内B淋巴细胞耗竭，重建间期为5.00（4.33，6.17）个月。1年内RNS复发率为31.25%（20/64），激素停用率为82.81%（53/64），TAC停用率为21.88%（14/64）。

2.3　主要结局指标　RTX治疗12个月后，RNS的

1年复发次数由治疗前的2（1，3）次降至0（0，1）次（Z=－6.661，P<0.001），无复发生存时间由6.20（4.54，9.10）个月延长至12.00（7.45，12.00）个月（Z=－5.624，P<0.001）。RTX治疗后RNS的1年无复发生存率为0.70（95%*CI* 0.60～0.82）。RTX治疗后3～9个月期间17例复发，至12个月时仍有44例维持无复发（图1）。

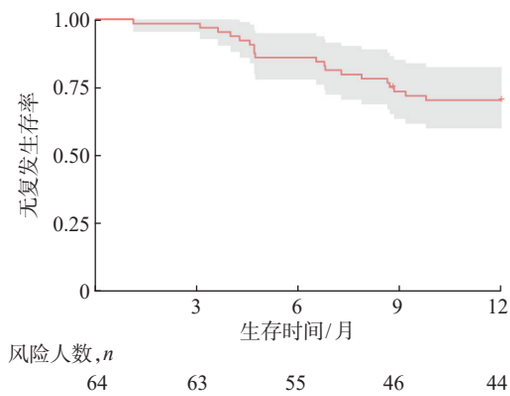

图1　RNS患儿经RTX联合TAC治疗后1年无复发生存分析

RNS：难治性肾病综合征；RTX：利妥昔单抗；TAC：他克莫司.

2.4　RTX使用前后次要结局的比较　RTX治疗12个月后，1年激素使用累积时长由RTX治疗前的12.00（6.19，12.00）个月降至4.77（2.17，9.08）个月（Z=－5.356，P<0.001），TAC剂量由RTX初次使用时的49.07（36.65，64.00）μg/（kg•d）降至18.03（11.66，29.03）μg/（kg•d）（Z=－6.289，P<0.001），激素剂量由RTX初次使用时的0.39（0.16，0.70）mg/（kg•d）降至0.00（0.00，0.00）mg/（kg•d）（Z=－6.452，P<0.001）。

2.5　不良反应　RTX治疗期间，共发生输液反应36例（56.25%），包括皮疹/面部潮红9例（14.06%）、血压异常2例（3.12%）、胸闷/心动过速6例（9.38%）、头晕/头痛5例（7.81%）、胃肠道反应14例（21.88%）；发生远期不良事件18例（28.12%），其中低丙种球蛋白血症14例（21.88%）、血清学反应1例（1.56%），因感染住院治疗3例（4.69%，肺炎2例、结肠炎1例）。因感染住院治疗的例数与RTX治疗前[3例（4.69%）均为肺炎，其中1例为重症]相当。

2.6　治疗有效性和安全性的影响因素　如表1所示，RTX治疗后RNS的1年复发率及激素使用累积时长与RTX初次使用时年龄（以10.53岁为界）、临床分型、病理类型、RTX用药前免疫抑制剂使用种类及1年内RTX给药剂次均无显著关联（均P>0.05）。RTX用药前使用免疫抑制剂种类≥2种的患儿无复发生存时间长于仅用1种免疫抑制剂者（P=0.038），低丙种球蛋白血症发生率亦高于仅用1种免疫抑制剂者（P=0.034），但使用免疫抑制剂种类对RTX治疗后1年复发率、激素使用累积时长、末次随访时TAC剂量及B淋巴细胞重建间期无明显影响（均P>0.05）。此外，SRNS-CNIS患儿末次随访时TAC剂量有高于SDNS/FRNS患儿的趋势（P=0.055），1年内RTX给药剂次≥2剂者B淋巴细胞重建间期有短于仅需1剂者的趋势（P=0.065）。

表1　RNS患儿经RTX联合TAC治疗的有效性和安全性与多项指标的关联

项目	N	1年复发率，n (%)	无复发生存时间[a]/月	激素使用累积时长[a]/月	末次随访时TAC剂量[a]/(μg•kg^{-1}•d^{-1})	B淋巴细胞重建间期[a]/月	HGG发生率，n (%)
RTX初次使用时年龄							
＜10.53岁	28	9 (32.14)	12.00 (6.99, 12.00)	5.20±4.00	16.53 (11.46, 40.25)	4.70 (4.08, 6.16)	5 (17.86)
≥10.53岁	36	11 (30.56)	12.00 (7.88, 12.00)	5.96±3.94	19.26 (8.12, 26.26)	5.30 (4.33, 6.27)	9 (25.00)
统计值		χ^2=0.018	Z=－0.638	t=－0.764	Z=－0.483	Z=－0.810	χ^2=0.470
P值		0.892	0.523	0.448	0.629	0.418	0.493
临床分型							
SDNS/FRNS	40	14 (35.00)	11.88 (6.90, 12.00)	6.58±3.74	15.88 (0.00, 26.15)	4.93 (4.27, 6.07)	8 (20.00)
SRNS-CNIS	24	6 (25.00)	12.00 (10.42, 12.00)	5.91±4.07	23.69 (13.94, 33.76)	5.24 (4.38, 6.87)	6 (25.00)
统计值		χ^2=0.698	Z=－1.292	t=－0.440	Z=－1.917	Z=－0.596	χ^2=0.219
P值		0.403	0.196	0.662	0.055	0.551	0.639
病理类型							
MCD	19	7 (36.84)	12.00 (7.27, 12.00)	5.11±3.42	20.00 (0.00, 27.40)	4.62 (4.08, 5.51)	2 (10.53)
非MCD	36	8 (22.22)	12.00 (8.77, 12.00)	5.35±4.11	17.74 (12.50, 31.40)	5.30 (4.40, 6.83)	9 (25.00)
统计值		χ^2=1.340	Z=－0.657	t=－0.212	Z=－0.837	Z=－1.178	χ^2=0.849
P值		0.247	0.511	0.833	0.402	0.239	0.357

表1（续）

项目	N	1年复发率, n (%)	无复发生存时间[a]/月	激素使用累积时长[a]/月	末次随访时TAC剂量[a]/(μg•kg^{-1}•d^{-1})	B淋巴细胞重建间期[a]/月	HGG发生率, n (%)
RTX用药前使用IS种类[b]							
1种	32	13 (40.63)	11.88 (6.90, 12.00)	5.26±3.94	15.14 (1.69, 6.15)	5.12 (4.41, 6.72)	3 (9.38)
≥2种	32	7 (21.88)	12.00 (12.00, 12.00)	6.00±4.00	21.86 (13.10, 32.03)	4.70 (4.20, 6.03)	11 (34.38)
统计值		χ^2=2.618	Z=−2.077	t=−0.752	Z=−1.424	Z=−0.926	χ^2=4.480
P值		0.106	0.038	0.455	0.154	0.354	0.034
1年内RTX给药剂次							
1剂	3	0	12.00 (12.00, 12.00)	3.00 (0.00, 6.00)	16.67 (8.34, 18.34)	9.09 (6.17, 12.00)	0
≥2剂	61	20 (32.79)	12.00 (7.63, 12.00)	4.77 (2.10, 8.93)	18.52 (11.66, 31.46)	4.93 (4.33, 6.10)	14 (22.95)
统计值		Fisher确切概率法	Z=−0.566	Z=−0.493	Z=−0.846	Z=−1.843	Fisher确切概率法
P值		0.546	0.571	0.622	0.397	0.065	1.000

[a]：数据以$\bar{x}\pm s$或M (Q_1, Q_3)表示；[b]：均使用激素节约型免疫抑制剂. RNS：难治性肾病综合征；RTX：利妥昔单抗；TAC：他克莫司；HGG：低丙种球蛋白血症；SDNS：激素依赖型肾病综合征；FRNS：频复发型肾病综合征；SRNS-CNIS：激素耐药-钙调磷酸酶抑制剂敏感型肾病综合征；MCD：微小病变；IS：免疫抑制剂.

2.7　治疗后复发及发生低丙种球蛋白血症的影响因素　如表2所示，RTX联合TAC治疗后1年是否复发与患儿体重、RTX治疗前1年复发≥3次、RTX初次治疗时激素及TAC剂量、B淋巴细胞耗竭率及重建间期均无显著关联（均P>0.05）；与未复发者相比，复发者激素停用率降低（P<0.001），末次随访时TAC剂量升高（P=0.001）。如表3所示，低丙种球蛋白血症的发生与患儿体重、RTX治疗前1年复发≥3次、RTX初次治疗时TAC剂量、B淋巴细胞耗竭率及重建间期、激素停用率及末次随访时TAC剂量均无显著关联（均P>0.05），但发生低丙种球蛋白血症者RTX初次治疗时激素水平较未发生者高（P=0.035）。

表2　RNS患儿经RTX联合TAC治疗后1年复发与多项指标的关联

指标	复发 N=20	未复发 N=44	统计值	P值
RTX初次治疗时体重/kg, $\bar{x}\pm s$	43.56±18.00	41.36±15.91	t=0.491	0.625
RTX治疗前1年复发≥3次, n (%)	11 (55.00)	27 (61.36)	χ^2=0.231	0.631
RTX初次治疗时激素剂量/(mg•kg^{-1}•d^{-1}), M (Q_1, Q_3)	0.38 (0.15, 0.58)	0.39 (0.16, 0.93)	Z=−0.406	0.685
RTX初次治疗时TAC剂量/(μg•kg^{-1}•d^{-1}), $\bar{x}\pm s$	48.26±18.62	50.24±21.37	t=−0.357	0.722
B淋巴细胞耗竭率, n (%)	15 (75.00)	41 (93.18)	χ^2=2.660	0.103
B淋巴细胞重建间期/月, M (Q_1, Q_3)	4.57 (4.27, 5.24)	5.22 (4.38, 6.84)	Z=−1.473	0.141
激素停用率, n (%)	11 (55.00)	42 (95.45)	χ^2=13.095	<0.001
末次随访时TAC剂量/(μg•kg^{-1}•d^{-1}), M (Q_1, Q_3)	28.85 (18.50, 41.81)	15.88 (0.00, 24.04)	Z=−3.218	0.001

RNS：难治性肾病综合征；RTX：利妥昔单抗；TAC：他克莫司.

表3　RNS患儿经RTX联合TAC治疗后1年发生低丙种球蛋白血症与多项指标的关联

指标	低丙种球蛋白血症 N=14	无低丙种球蛋白血症 N=50	统计值	P值
RTX初次治疗时体重/kg, $\bar{x}\pm s$	40.04±18.07	42.61±16.16	t=−0.513	0.610
RTX治疗前1年复发≥3次, n (%)	6 (42.86)	32 (64.00)	χ^2=2.027	0.155
RTX初次治疗时激素剂量/(mg•kg^{-1}•d^{-1}), M (Q_1, Q_3)	0.52 (0.31, 1.27)	0.32 (0.13, 0.67)	Z=−2.106	0.035
RTX初次治疗时TAC剂量/(μg•kg^{-1}•d^{-1}), $\bar{x}\pm s$	56.98±17.31	47.56±20.90	t=1.543	0.128
B淋巴细胞耗竭率, n (%)	12 (85.71)	44 (88.00)	χ^2=0.052	0.819
B淋巴细胞重建间期/月, M (Q_1, Q_3)	4.52 (4.15, 5.90)	5.10 (4.40, 6.22)	Z=−1.185	0.236
激素停用率, n (%)	10 (71.43)	43 (86.00)	χ^2=0.768	0.381
末次随访时TAC剂量/(μg•kg^{-1}•d^{-1}), M (Q_1, Q_3)	23.31 (9.74, 31.98)	16.67 (10.02, 28.99)	Z=−0.931	0.352

RNS：难治性肾病综合征；RTX：利妥昔单抗；TAC：他克莫司.

3 讨　论

靶向CD20的单克隆抗体通过介导抗体依赖性细胞毒性、补体依赖性细胞毒性和诱导B淋巴细胞凋亡等机制使B淋巴细胞耗竭，从而显著提高儿童RNS的无复发生存率并减少激素及其他免疫制剂的使用[10-12]。国际儿科肾脏病协会（International Pediatric Nephrology Association，IPNA）指南亦推荐将RTX用于儿童SDNS/FRNS及SRNS的治疗[13]。然而有研究显示，高达80%的RNS患儿在接受仅1剂RTX治疗后最终会复发[14]。研究表明，应用RTX后序贯免疫抑制剂维持治疗可显著延长无复发生存时间、降低疾病的复发率[15-16]。本研究为单中心回顾性分析，参照Chan等[15]的研究，纳入首次接受RTX治疗后序贯TAC口服至少6个月维持治疗的RNS患儿，分析RTX联合TAC在儿童RNS中的疗效及安全性。本研究结果显示，RTX联合TAC治疗可显著降低疾病复发次数、延长无复发生存时间、降低激素的用量。

由于RTX停药后仍存在复发风险，目前多个中心正探索联合用药及维持治疗优化方案。Yang等[11]采用“B淋巴细胞指导方案”对于儿童RNS给予多剂RTX维持治疗，中位随访2.5年显示69%的患儿完全停用其他药物且维持缓解，年复发次数由2.1次降至0.2次。该方案亦得到多项研究支持[17-18]。但RTX长期不良事件尚不明确，B淋巴细胞持续耗竭及累积剂量增加是否会升高肿瘤风险尚需长期随访，因此可考虑RTX联合其他非激素免疫抑制剂维持治疗。Iijima等[19]的随机对照试验表明，RTX后予MMF维持治疗17个月，治疗失败风险降低80%，无复发生存期显著延长（中位无复发生存期由320.0 d延长至654.0 d，*HR*＝0.62），并减少了激素用量。有多项研究证实了RTX治疗后序贯MMF的临床获益[3,16]。但另有研究提示，RTX治疗后序贯环孢素在控制复发和激素减量方面可能优于MMF[20-21]。本研究采用RTX序贯TAC方案，同样显示出降低复发和减少激素使用量的临床获益，为儿童RNS管理提供了新策略。本研究仅随访12个月，中位无复发时间为12个月，但随访终点时68.75%（44/64）的RNS患儿仍持续缓解，随着随访时间的延长中位无复发时间可能更长。一项单中心回顾性研究比较了应用RTX后序贯TAC与MMF在儿童SDNS中的疗效，结果显示两组年复发率、无复发时间及激素减量差异均无统计学意义[22]。

目前临床指南仍将RTX列为二线治疗，对于SRNS仍推荐首选CNI[5-6]。然而，随着对儿童生长发育特别是最终身高关注度的提升，无激素方案日益受到重视。近期成本效益分析显示RTX较MMF、CNI等更具优势[23]。Yokota等[24]回顾性研究显示，早期（诊断6个月内）使用RTX的SRNS患儿完全缓解率显著高于延迟组（诊断6个月后）（90.3% vs 21.4%）。Sinha等[25]同样证实早期（12个月内）RTX治疗反应更佳。多项研究分析表明，除治疗时机及RTX给药剂次外，年龄、肾脏病理类型、既往免疫抑制剂种类亦为预后的影响因素[14,18,24]。但张涛等[16]研究发现，病理类型及激素应答状态与尿蛋白缓解时间无关。本研究分层分析显示，RTX治疗后1年内复发率及激素使用累积时长与年龄、临床分型、病理类型、前期使用免疫抑制剂种类及1年内RTX给药剂次均无显著关联，与张涛等[16]研究结果一致。值得注意的是，RTX治疗前使用≥2种免疫抑制剂者的无复发生存时间长于仅用1种者［12.00（12.00，12.00）个月 vs 11.88（6.90，12.00）个月，*P*＝0.038］，其原因尚待深入探讨。

针对RNS患儿的RTX最佳给药方案亦尚未达成共识，给药剂量和给药频次方面仍存在争议[26-29]，单疗程剂量从100 mg/m^2[26,30]到375 mg/（m^2·周）×（1～4）周，最高达1 500 mg/m^2[15,31]。Kemper等[32]报道RTX高剂量（1 125～1 500 mg/m^2）组首次复发时间［（23.3±18.7）个月］显著长于低剂量（375～750 mg/m^2）组［（10.3±3.5）个月］。但亦有研究显示高、低剂量组疗效相当[33-34]。Chan等[15]进一步发现，若未序贯免疫抑制剂维持≥6个月，低剂量组无复发生存时间（8.5个月）短于中、高剂量组（12.7、14.3个月）；而序贯治疗≥6个月后，3组间差异无统计学意义。本研究采用低剂量（375 mg/m^2）RTX序贯TAC，随访12个月中位无复发生存时间达12个月，与前述研究中的中高剂量组疗效相当。此外，RTX再治疗时机亦缺乏标准，目前多采用复发后给药或“B淋巴细胞指导方案”[26,35]。本研究中B淋巴细胞耗竭率达93.75%（60/64），重建间期为5.00（4.33，6.17）

个月，与文献报道的B淋巴细胞重建间期[36]一致，提示序贯TAC治疗未延缓B淋巴细胞重建。

RTX轻度输液反应较常见，可通过使用激素、抗组胺药及减慢输注速率预防[35-36]。低丙种球蛋白血症、中性粒细胞减少和感染是RTX最常见的远期不良事件[15,31]，年幼者更易发生[37]。其他罕见但严重的并发症也有报道，包括脑病、心肌炎、死亡[33,38]。本研究未发现严重不良事件。输液反应以胃肠道症状为主，未见中性粒细胞减少，感染发生率在RTX治疗前后相当，可能与首次用药年龄偏大有关。低丙种球蛋白血症与感染的相关性尚存在争议。有研究指出80%重度感染者伴低丙种球蛋白血症[12]，但亦有研究未发现显著相关性[29,39]。本研究中约21.88%（14/64）的患儿发生低丙种球蛋白血症，低于Zurowska等[12]的报道（RTX治疗期间及治疗9个月后低丙种球蛋白血症发生率分别为61%、47%），结合Marco等[40]报道RTX治疗后低丙种球蛋白血症中位发生时间为18个月，推测可能由于本研究随访时间相对较短所致。此外，本研究发现，既往使用免疫抑制剂种类多、RTX初次用药时激素水平高者更易出现低丙种球蛋白血症，提示前期多药联合免疫抑制可能对体液免疫造成持续影响。临床应密切监测RTX治疗后患儿的免疫功能，尤其是对已发生低丙种球蛋白血症者。

综上所述，本研究证实RTX联合TAC治疗可显著降低RNS儿童复发次数、延长无复发生存时间、降低激素用量，且安全性良好。但受限于回顾性研究设计、样本量较小及较短的随访期，结果解释需谨慎。尽管采用“B淋巴细胞指导方案”，但个体化给药间隔及联用激素/TAC等因素可能影响疗效评估。未来需扩大样本量并通过前瞻性研究进一步验证该方案的长期疗效与安全性。

[参 考 文 献]

[1] SALEEM M A. Molecular stratification of idiopathic nephrotic syndrome[J]. Nat Rev Nephrol, 2019, 15(12): 750-765. DOI: 10.1038/s41581-019-0217-5.

[2] KANAMORI T, KAMEI K, SATO M, et al. $CD4^+$ and $CD8^+$ T-lymphocyte number as predictive marker of relapse after rituximab treatment in childhood-onset refractory nephrotic syndrome[J]. Clin Exp Nephrol, 2023, 27(7): 622-630. DOI: 10.1007/s10157-023-02343-z.

[3] KAMEI K, ISHIKURA K, SAKO M, et al. Rituximab therapy for refractory steroid-resistant nephrotic syndrome in children[J]. Pediatr Nephrol, 2020, 35(1): 17-24. DOI: 10.1007/s00467-018-4166-1.

[4] CHAN E Y, SINHA A, YU E L M, et al. An international, multi-center study evaluated rituximab therapy in childhood steroid-resistant nephrotic syndrome[J]. Kidney Int, 2024, 106(6): 1146-1157. DOI: 10.1016/j.kint.2024.09.011.

[5] TRAUTMANN A, BOYER O, HODSON E, et al. IPNA clinical practice recommendations for the diagnosis and management of children with steroid-sensitive nephrotic syndrome[J]. Pediatr Nephrol, 2023, 38(3): 877-919. DOI: 10.1007/s00467-022-05739-3.

[6] 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. DOI: 10.1016/j.kint.2021.05.021.

[7] SHENG A Q, LIU F, LI Q Y, et al. The efficacy and safety of rituximab monotherapy in the new onset pediatric idiopathic nephrotic syndrome: a randomized controlled clinical trial[J]. Ren Fail, 2025, 47(1): 2499902. DOI: 10.1080/0886022X.2025.2499902.

[8] FUJINAGA S, SAKURAYA K, YAMADA A, et al. Positive role of rituximab in switching from cyclosporine to mycophenolate mofetil for children with high-dose steroid-dependent nephrotic syndrome[J]. Pediatr Nephrol, 2015, 30(4): 687-691. DOI: 10.1007/s00467-014-3034-x.

[9] 中华医学会肾脏病学分会专家组. 利妥昔单抗在肾小球肾炎中应用的专家共识[J]. 中华肾脏病杂志, 2022, 38(2): 151-160. DOI: 10.3760/cma.j.cn441217-20210615-00023.

[10] TAKAHASHI T, OKAMOTO T, SATO Y, et al. Periodically repeated rituximab administrations in children with refractory nephrotic syndrome: 2-year multicenter observational study[J]. Pediatr Nephrol, 2019, 34(1): 87-96. DOI: 10.1007/s00467-018-4063-7.

[11] YANG J, HE Y, PU J, et al. Efficacy and safety of scheduled rituximab in children with refractory nephrotic syndrome after multi-target therapy failure[J]. Pediatr Nephrol, 2025. DOI: 10.1007/s00467-025-07069-6.

[12] ZUROWSKA A, DROZYNSKA-DUKLAS M, TOPALOGLU R, et al. Rituximab-associated hypogammaglobulinemia in children with idiopathic nephrotic syndrome: results of an ESPN survey[J]. Pediatr Nephrol, 2023, 38(9): 3035-3042. DOI: 10.1007/s00467-023-05913-1.

[13] TRAUTMANN A, VIVARELLI M, SAMUEL S, et al;

International Pediatric Nephrology Association. IPNA clinical practice recommendations for the diagnosis and management of children with steroid-resistant nephrotic syndrome[J]. Pediatr Nephrol, 2020, 35(8): 1529-1561. DOI: 10.1007/s00467-020-04519-1.

[14] CHAN E Y, BOYER O. Childhood idiopathic nephrotic syndrome: recent advancements shaping future guidelines[J]. Pediatr Nephrol, 2025, 40(8): 2431-2442. DOI: 10.1007/s00467-024-06634-9.

[15] CHAN E Y, WEBB H, YU E, et al. Both the rituximab dose and maintenance immunosuppression in steroid-dependent/frequently-relapsing nephrotic syndrome have important effects on outcomes[J]. Kidney Int, 2020, 97(2): 393-401. DOI: 10.1016/j.kint.2019.09.033.

[16] 张涛，沈茜，徐虹，等. 利妥昔单抗治疗儿童原发性难治性肾病综合征疗效及其影响因素的自身前后对照研究[J]. 中国循证儿科杂志，2018，13(3)：161-165. DOI: 10.3969/j.issn.1673-5501.2018.03.001.

[17] GONDA Y, FUJINAGA S. Optimal course of pre-emptive rituximab administration for long-term disease remission in patients with complicated steroid-dependent nephrotic syndrome requiring immunosuppressive agents after rituximab[J]. Clin Exp Nephrol, 2024, 28(9): 953-954. DOI: 10.1007/s10157-024-02484-9.

[18] CHOI N, MIN J, KIM J H, et al. Efficacy and safety of long-term repeated use of rituximab in pediatric patients with nephrotic syndrome[J]. Pediatr Nephrol, 2024, 39(3): 771-780. DOI: 10.1007/s00467-023-06124-4.

[19] IIJIMA K, SAKO M, OBA M, et al. Mycophenolate mofetil after rituximab for childhood-onset complicated frequently-relapsing or steroid-dependent nephrotic syndrome[J]. J Am Soc Nephrol, 2022, 33(2): 401-419. DOI: 10.1681/ASN.2021050643.

[20] FUJINAGA S, HIRANO D, NISHIZAKI N, et al. Single infusion of rituximab for persistent steroid-dependent minimal-change nephrotic syndrome after long-term cyclosporine[J]. Pediatr Nephrol, 2010, 25(3): 539-544. DOI: 10.1007/s00467-009-1377-5.

[21] FUJINAGA S, SOMEYA T, WATANABE T, et al. Cyclosporine versus mycophenolate mofetil for maintenance of remission of steroid-dependent nephrotic syndrome after a single infusion of rituximab[J]. Eur J Pediatr, 2013, 172(4): 513-518. DOI: 10.1007/s00431-012-1913-3.

[22] 陈刘同，陈汉，陈雅莉，等. 利妥昔单抗联合霉酚酸酯或他克莫司在治疗儿童激素依赖型肾病综合征的有效性和安全性评估：单中心回顾性队列研究[J]. 中国实用儿科杂志，2025，40(11)：909-917. DOI: 10.19538/j.ek2025110608.

[23] NAGAI K. Immunosuppressive agent options for primary nephrotic syndrome: a review of network meta-analyses and cost-effectiveness analysis[J]. Medicina (Kaunas), 2023, 59(3): 601. DOI: 10.3390/medicina59030601.

[24] YOKOTA S, KAMEI K, FUJINAGA S, et al. Efficacy of rituximab and risk factors for poor prognosis in patients with childhood-onset steroid-resistant nephrotic syndrome: a multicenter study[J]. Pediatr Nephrol, 2024, 39(10): 2979-2988. DOI: 10.1007/s00467-024-06422-5.

[25] SINHA R, BANERJEE S, MUKHERJEE A, et al. Early use of rituximab in calcineurin inhibitor-refractory and steroid-resistant nephrotic syndrome[J]. Kidney Int Rep, 2020, 5(12): 2354-2357. DOI: 10.1016/j.ekir.2020.09.021.

[26] HOGAN J, DOSSIER C, KWON T, et al. Effect of different rituximab regimens on B cell depletion and time to relapse in children with steroid-dependent nephrotic syndrome[J]. Pediatr Nephrol, 2019, 34(2): 253-259. DOI: 10.1007/s00467-018-4052-x.

[27] KALLASH M, SMOYER W E, MAHAN J D. Rituximab use in the management of childhood nephrotic syndrome[J]. Front Pediatr, 2019, 7: 178. DOI: 10.3389/fped.2019.00178.

[28] MAXTED A P, DALRYMPLE R A, CHISHOLM D, et al. Low-dose rituximab is no less effective for nephrotic syndrome measured by 12-month outcome[J]. Pediatr Nephrol, 2019, 34(5): 855-863. DOI: 10.1007/s00467-018-4172-3.

[29] CHAN E Y, YAP D Y, COLUCCI M, et al. Use of rituximab in childhood idiopathic nephrotic syndrome[J]. Clin J Am Soc Nephrol, 2023, 18(4): 533-548. DOI: 10.2215/CJN.08570722.

[30] 党珊，马文静. 不同剂量利妥昔单抗治疗原发性难治性肾病综合征的效果对比[J]. 医学理论与实践，2025，38(9)：1509-1511. DOI: 10.19381/j.issn.1001-7585.2025.09.020.

[31] CHAN E Y, YU E L M, ANGELETTI A, et al. Long-term efficacy and safety of repeated rituximab to maintain remission in idiopathic childhood nephrotic syndrome: an international study[J]. J Am Soc Nephrol, 2022, 33(6): 1193-1207. DOI: 10.1681/ASN.2021111472.

[32] KEMPER M J, GELLERMANN J, HABBIG S, et al. Long-term follow-up after rituximab for steroid-dependent idiopathic nephrotic syndrome[J]. Nephrol Dial Transplant, 2012, 27(5): 1910-1915. DOI: 10.1093/ndt/gfr548.

[33] TAŞDEMIR M, CANPOLAT N, YıLDıZ N, et al. Rituximab treatment for difficult-to-treat nephrotic syndrome in children: a multicenter, retrospective study[J]. Turk J Med Sci, 2021, 51(4): 1781-1790. DOI: 10.3906/

sag-2012-297.

［34］ SINHA R, PRADHAN S, RAUT S, et al. Single (375 mg/m^2) vs. double dose of rituximab along with mycophenolate mofetil for children with steroid-dependent/frequently relapsing nephrotic syndrome: a multicentre open-label randomized controlled trial［J］. Pediatr Nephrol, 2025, 40(4): 995-1004. DOI: 10.1007/s00467-024-06619-8.

［35］ BASU B, SANDER A, ROY B, et al. Efficacy of rituximab vs tacrolimus in pediatric corticosteroid-dependent nephrotic syndrome: a randomized clinical trial［J］. JAMA Pediatr, 2018, 172(8): 757-764. DOI: 10.1001/jamapediatrics.2018.1323.

［36］ 利妥昔单抗在儿童激素敏感型肾病综合征中应用临床实践指南工作组. 利妥昔单抗在儿童激素敏感型肾病综合征中应用临床实践指南［J］. 中国循证儿科杂志，2023，18（4）：245-254. DOI: 10.3969/j.issn.1673-5501.2023.04.001.

［37］ FUJINAGA S, TOMII Y. Predictors of rituximab-related neutropenia in Japanese children with steroid-dependent nephrotic syndrome［J］. Pediatr Nephrol, 2019, 34(7): 1303-1304. DOI: 10.1007/s00467-019-04235-5.

［38］ KAMEI K, OGURA M, SATO M, et al. Infusion reactions associated with rituximab treatment for childhood-onset complicated nephrotic syndrome［J］. Pediatr Nephrol, 2018, 33(6): 1013-1018. DOI: 10.1007/s00467-018-3900-z.

［39］ INOKI Y, NISHI K, SATO M, et al. The association between hypogammaglobulinemia severity and infection risk in rituximab-treated patients with childhood-onset idiopathic nephrotic syndrome［J］. Pediatr Nephrol, 2023, 38(2): 451-460. DOI: 10.1007/s00467-022-05652-9.

［40］ MARCO H, SMITH R M, JONES R B, et al. The effect of rituximab therapy on immunoglobulin levels in patients with multisystem autoimmune disease［J］. BMC Musculoskelet Disord, 2014, 15: 178. DOI: 10.1186/1471-2474-15-178.

［本文编辑］ 孙　岩