doi：10.7499/j.issn.1008-8830.2409131

论著·临床研究

儿童原发性肾病综合征小剂量利妥昔单抗维持治疗的临床研究

彭文婷[1,2]　李晓忠[2]

（1.常州市武进人民医院儿科，江苏常州　213000；
2.苏州大学附属儿童医院肾脏免疫科，江苏苏州　215000）

［摘要］**目的**　探讨儿童原发性肾病综合征（primary nephrotic syndrome, PNS）小剂量利妥昔单抗（rituximab, RTX）（<375 mg/m^2）维持治疗的临床疗效及安全性。**方法**　对2016年7月—2024年3月在苏州大学附属儿童医院肾脏免疫科接受小剂量RTX治疗的PNS患儿的临床资料进行回顾性分析，分析RTX治疗前后的缓解率、复发次数、激素及他克莫司的用药情况、不良反应等差异。**结果**　与治疗前相比，小剂量RTX可维持PNS缓解状态，减少复发次数及减少激素和他克莫司的使用剂量（P<0.05），免疫球蛋白G水平无明显降低，无需额外预防感染治疗。**结论**　小剂量RTX治疗儿童PNS的效果较好，安全性较高。

［中国当代儿科杂志，2025，27（8）：982-988］

［关键词］原发性肾病综合征；小剂量；利妥昔单抗；儿童

Clinical study on low-dose rituximab maintenance therapy in children with primary nephrotic syndrome

PENG Wen-Ting, LI Xiao-Zhong. Department of Renal Immunology, Children's Hospital of Soochow University, Suzhou, Jiangsu 215000, China (Li X-Z, Email: xiaozhonglicn@yeah.net)

Abstract: Objective　To investigate the clinical efficacy and safety of low-dose rituximab (RTX) (<375 mg/m²) maintenance therapy in children with primary nephrotic syndrome (PNS). **Methods**　A retrospective analysis was conducted on the clinical data of PNS children who received low-dose RTX therapy at the Department of Renal Immunology, Children's Hospital of Soochow University from July 2016 to March 2024. Remission rate, recurrence frequency, corticosteroid and tacrolimus usage, and adverse reactions before and after RTX treatment were analyzed. **Results**　Compared with before treatment, low-dose RTX maintained remission in PNS, reduced the relapse frequency, and decreased the dosage of corticosteroids and tacrolimus (P<0.05). IgG levels did not significantly decrease, and no additional preventive anti-infective treatment was required. **Conclusions**　Low-dose RTX therapy is effective and safe for treating PNS in children.　**[Chinese Journal of Contemporary Pediatrics, 2025, 27(8): 982-988]**

Key words: Primary nephrotic syndrome; Low dose; Rituximab; Child

原发性肾病综合征（primary nephrotic syndrome, PNS）是因肾小球基底膜通透性增加，导致血浆中蛋白质大量从尿液中丢失的临床综合征。目前儿童PNS的首选治疗药物是糖皮质激素[1]，但复发率极高[2-3]，且青春期儿童长期使用激素的不良反应颇多[4]，二线药物免疫抑制剂的不良反应也需警惕[5]。

生物制剂作为新型药物使用得越来越多，利妥昔单抗（rituximab, RTX）是一种作用于B淋巴细胞表面抗原的人鼠嵌合单克隆抗体，通过高亲和力识别CD20，阻止B细胞增殖及分化，诱导B细胞发生凋亡，减少细胞因子、自身抗体及补体

［收稿日期］2024-09-24；［接受日期］2025-02-24
［基金项目］苏州市医学重点学科（SZXK202106）。
［作者简介］彭文婷，女，硕士，住院医师。
［通信作者］李晓忠，男，主任医师。Email：xiaozhonglicn@yeah.net。

的释放[6]。近年来研究显示，RTX是安全且有效的替代药物，能在减少激素及免疫制剂使用的同时，维持较高的缓解率，减少复发次数及不良反应。但目前关于长期反复使用RTX的剂量、间隔时间、次数、辅助治疗、疗效、安全性等问题尚未确定，国内关于RTX治疗肾病的指南推荐单次使用剂量为375 mg/m^2，但其带来的低丙种球蛋白血症、中性粒细胞减少、感染、输液反应等不良反应值得关注[7-8]。有研究报道，RTX极低剂量（100 mg/m^2）和低剂量（200 mg/m^2）治疗均可对PNS疾病缓解起到有效作用，且极低剂量组与低剂量组的不良反应发生率明显低于推荐剂量（375 mg/m^2）组[9-11]。因此，本研究选择的小剂量RTX剂量为100~200 mg/m^2（取计算值的最小整百数），最终剂量低于375 mg/m^2，以期以最小的有效剂量达到PNS疾病缓解状态并减少不良反应发生的可能性。本研究拟通过观察小剂量RTX（<375 mg/m^2）治疗PNS患儿后的临床疗效及安全性，为RTX在儿童PNS治疗中的使用方案提供理论依据。

1 资料与方法

1.1 研究对象

回顾性选取2016年7月—2024年3月在苏州大学附属儿童医院肾脏免疫科住院、初次使用小剂量RTX治疗，治疗后随访时间超过6个月的PNS儿童为研究对象。

纳入标准：（1）患儿符合中华医学会儿科学分会肾脏病学组制定的《儿童激素敏感、复发/依赖肾病综合征诊治循证指南（2016）》中PNS诊断标准[1]；（2）首次使用RTX；（3）初次使用时年龄<18岁；（4）完成治疗后定期复查次数不少于2次及随访时间不少于6个月；（5）签署药物使用知情同意书。

排除标准：（1）感染、肝炎、恶性肿瘤、自身免疫性疾病、糖尿病、药物等引起的继发性肾病综合征；（2）严重的心血管疾病、活动性结核、艾滋病、梅毒等；（3）治疗期间的临床数据缺失；（4）失访。

本研究获得苏州大学附属儿童医院伦理委员会批准（2023CS129），并且本研究中的所有患儿的监护人均签署知情同意书。

1.2 相关定义

相关定义基于中华医学会儿科学分会肾脏病学组制定的《儿童激素敏感、复发/依赖肾病综合征诊治循证指南（2016）》[1]。

PNS的诊断标准如下。（1）大量蛋白尿：24 h尿蛋白定量≥50 mg/kg或晨尿蛋白/肌酐（mg/mg）≥2.0，1周内3次晨尿蛋白定性为（3+）~（4+）；（2）低蛋白血症：血清白蛋白低于25 g/L；（3）高脂血症：血清总胆固醇（total cholesterol, TC）高于5.7 mmol/L；（4）不同程度的水肿。以上4项中以（1）（2）项为必要诊断条件，排除继发性肾病综合征。

根据疗效，将PNS分为以下4类。（1）激素敏感型肾病综合征（steroid-sensitive nephrotic syndrome, SSNS）：足量泼尼松2 mg/（kg·d）或60 mg/（m^2·d）治疗不超过4周，尿蛋白转阴。（2）激素耐药型肾病综合征（steroid-resistant nephrotic syndrome, SRNS）：足量泼尼松治疗超过4周后，尿蛋白仍阳性。（3）激素依赖型肾病综合征（steroid-dependence nephrotic syndrome, SDNS）：对激素敏感，但连续两次减量或停药2周内复发。（4）频复发型肾病综合征（frequent relapse nephrotic syndrome, FRNS）：在疾病的前6个月内复发≥2次，或在任何12个月内复发≥4次。

缓解：包括部分缓解和完全缓解。部分缓解指晨尿蛋白阳性≤（2+）或水肿消失、血清白蛋白>25 g/L；完全缓解指血生化、尿液检查完全正常。

复发：连续3 d检测晨尿尿蛋白由阴性转为≥（3+），或晨尿蛋白/肌酐（mg/mg）≥2.0，或24 h尿蛋白定量≥50 mg/kg。

1.3 分组

根据小剂量RTX治疗分为治疗前组和治疗后组。RTX治疗前的患儿为治疗前组，此组患儿经激素和/或他克莫司（Tacrolimus, TAC）/吗替麦考酚酯等治疗；RTX治疗后的患儿为治疗后组。分析两组患儿的缓解及复发等情况。

另外，根据小剂量RTX治疗后是否再次出现尿蛋白分为尿蛋白阴性组和尿蛋白阳性组，比较两组的性别、治疗时体重、初发时年龄、治疗时年龄、病程时间、激素使用时间、RTX总剂量、用药总次数、用药间隔时间、疾病类型、血清白蛋白（albumin, ALB）、TC、甘油三酯（triglyceride, TG）、IgM、IgG等情况。

1.4 研究方法

使用的药物包括RTX（100 mg/10 mL，罗氏制药，国药准字：J20120019）、达伯华（100 mg/10 mL，信达生物制药，国药准字：S20200022）、汉利康（100 mg/10 mL，上海复宏汉霖生物制药，国药准字：S20190021）、瑞帕妥单抗（100 mg/10 mL，神州细胞工程，国药准字：S20220024）等，小剂量RTX的具体剂量按100~200 mg/m^{2}计算值取最小整百数。用药间隔时间不等，维持总时间依据患儿临床缓解情况而定，为维持缓解3年左右。具体用药方案根据患儿情况及淋巴细胞亚群计数等综合因素调整，当患儿出现复发或外周血B淋巴细胞再次重建时，即B淋巴细胞百分比>1%或计数>5个/μL时，可考虑再次予小剂量RTX维持治疗。纳入研究的患儿均在尿蛋白转阴后接受小剂量RTX治疗。主要观察指标是疾病维持缓解率及复发率，次要观察指标是激素及TAC的使用情况、肝肾功能、IgG水平、不良反应等。

1.5 统计学分析

使用SPSS 27.0分析数据。正态分布的定量资料以均值±标准差（$\bar{x} \pm s$）表示，非正态分布的定量资料以中位数（四分位数间距）[M（P_{25}，P_{75}）]表示，治疗前后的数据比较采用配对t检验或Wilcoxon秩和检验，两组间的数据比较采用独立样本t检验或Mann-Whitney U检验，定性资料以例数（n）或百分比（%）表示，组间比较采用卡方检验或Fisher确切概率法。对存在显著差异的指标进行多因素logistic回归分析。以P<0.05为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般情况

共纳入70例PNS患儿，其中SRNS患儿16例，SSNS患儿54例。SSNS患儿中，FRNS患儿7例，SDNS患儿18例。其中94%的患儿在接受RTX治疗前使用了TAC和/或吗替麦考酚酯治疗，此期的中位时间为32.0（19.0，65.8）个月。70例患儿中进行肾穿刺活检的有21例，其中微小病变型18例，局灶节段型2例，膜性肾病1例。

RTX平均剂量为（190±33）mg/m^2，每年使用RTX平均次数为（2.9±0.9）次，每年使用RTX剂量为543（413，665）mg/m^2，中位使用RTX总次数是4.5（3.0，7.0）次，中位RTX总剂量是848（654，1 303）mg/m^2，中位RTX用药间隔时间是5.5（4.5，7.0）个月。

2.2 临床预后情况

治疗后的缓解率一直维持在较高水平，且复发率不高，复发次数明显减少，见表1。中位复发次数由治疗前2（1，2）次/年减少至治疗后0（0，1）次/年，差异有统计学意义（P<0.05）。

表1 治疗后患儿的临床预后情况 [n（%）]

预后情况	3个月 (n=70)	6个月 (n=70)	12个月 (n=66)	18个月 (n=53)	24个月 (n=38)	36个月 (n=23)
维持缓解率	70(100)	66(94)	58(88)	44(83)	32(84)	17(74)
临床缓解率	70(100)	66(94)	61(92)	52(98)	38(100)	23(100)
复发率	0(0)	4(6)	5(8)	1(2)	0(0)	0(0)

注：维持缓解率指自接受治疗起一直处于临床缓解状态的例数/总例数的比例，若在此之前患儿出现过复发，则不纳入维持缓解率计算。临床缓解率指随访时处于临床缓解状态的例数/总例数的比例。复发率指随访时处于复发状态的例数/总例数的比例。

2.3 实验室指标及B细胞重建时间的情况

与治疗前比较，随访3、6、12、18、24和36个月时，ALB、IgG均能维持在较高水平，TC、TG、IgM水平均能维持在较低水平，差异有统计学意义（P<0.05）。见表2。

每剂使用RTX后的B细胞重建时间数据见表3。患儿使用RTX的中位用药间隔时间是5.5（4.5，7.0）个月，依据B细胞的重建时间而定。

表2　RTX治疗前与治疗后各时间点的指标变化比较

生化指标	ALB [$M(P_{25}, P_{75})$, g/L]	IgG [$(\bar{x} \pm s)$, g/L]	IgM [$(\bar{x} \pm s)$, g/L]	TC [$M(P_{25}, P_{75})$, mmol/L]	TG [$M(P_{25}, P_{75})$, mmol/L]
治疗前 (n=70)	39.5(30.5, 42.6)	6.2 ± 2.5	1.51 ± 0.61	5.5(4.3, 6.5)	1.8(1.2, 2.9)
随访3个月 (n=70)	44.5(42.1, 46.5)	7.5 ± 2.6	0.81 ± 0.42	4.1(3.6, 4.7)	1.1(0.9, 1.5)
t/Z值	–5.154	–4.713	13.344	–5.637	–4.675
P值	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
随访6个月 (n=70)	44.0(42.1, 46.1)	7.6 ± 2.4	0.76 ± 0.40	4.1(3.6, 4.6)	1.2(0.9, 1.6)
t/Z值	–4.852	–4.750	14.592	–5.372	–4.003
P值	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
随访12个月 (n=66)	44.7(42.4, 45.8)	7.6 ± 2.5	0.64 ± 0.34	4.0(3.5, 4.7)	1.1(0.8, 1.6)
t/Z值	–4.839	–4.472	16.483	–0.492	–0.493
P值	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
随访18个月 (n=53)	45.1(43.2, 46.7)	7.7 ± 2.7	0.50 ± 0.27	4.1(3.5, 4.6)	1.1(0.8, 1.5)
t/Z值	–5.613	–4.593	14.143	–5.360	–4.187
P值	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
随访24个月 (n=38)	45.0(42.8, 47.1)	7.7 ± 2.6	0.47 ± 0.29	4.2(3.7, 4.7)	1.2(0.9, 1.6)
t/Z值	–4.344	–3.395	13.425	–4.815	–3.408
P值	<0.001	0.002	<0.001	<0.001	<0.001
随访36个月 (n=23)	45.1(43.2, 47.6)	7.2 ± 2.5	0.48 ± 0.24	4.2(3.8, 4.9)	1.1(0.7, 1.8)
t/Z值	–4.197	–2.119	11.903	–3.772	–2.677
P值	<0.001	0.046	<0.001	<0.001	0.007

注：［ALB］血清白蛋白；［IgG］免疫球蛋白G；［IgM］免疫球蛋白M；［TC］总胆固醇；［TG］甘油三酯。表中t/Z值、P值指与治疗前比较的结果。

表3　每剂使用RTX后B细胞重建时间　[M（P_{25}，P_{75}），月]

使用RTX的剂数	B细胞重建时间
第1剂后	5.3(4.0, 6.5)
第2剂后	5.0(4.0, 6.0)
第3剂后	5.3(4.0, 7.0)
第4剂后	5.0(4.0, 7.0)
第5剂后	4.0(3.3, 6.0)
第6剂后	4.5(3.0, 5.0)
第7剂后	4.0(3.0, 5.0)

注：［RTX］利妥昔单抗。

2.4　激素和TAC使用情况及药物不良反应

治疗后患儿在各随访阶段的激素及TAC用量均较治疗前明显减少，差异有统计学意义（P<0.05），见图1。治疗后，中位激素使用时间是5.0（2.0，12.3）个月，中位TAC使用时间是10.5（2.8，18.5）个月。

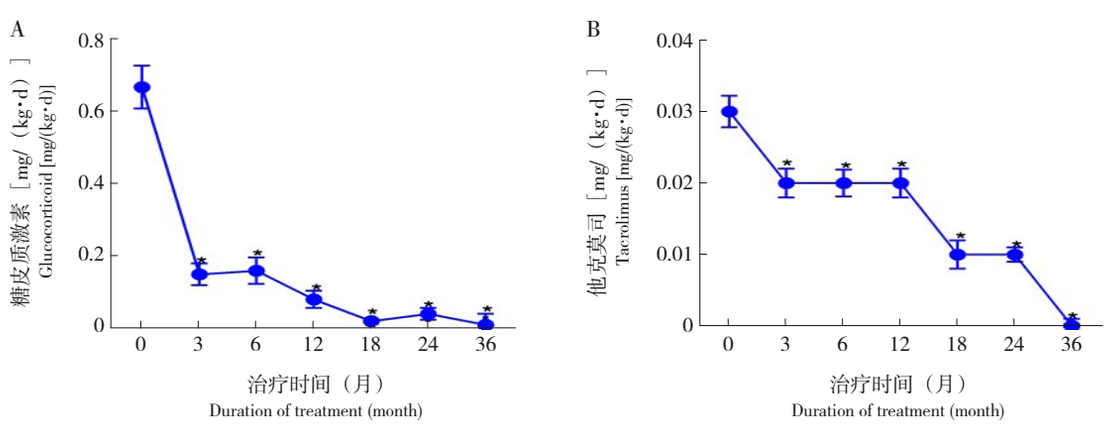


图1　RTX治疗前与治疗后各时间点的激素及TAC的使用剂量对比　*示治疗后各时间点的药物用量与治疗前比较，P<0.05。

所有患儿在输注过程中均未发生严重不良反应事件。仅有5例出现皮疹、一过性胸闷等输液反应，3例有呼吸道感染，1例出现一过性肝功能异常，1例发生一过性中性粒细胞减少。其中有2例在接受RTX治疗前检测到低丙种球蛋白血症，输注免疫球蛋白替代治疗后好转，在后续定期RTX治疗中均未见低丙种球蛋白血症。随访过程中，均无需服用复方磺胺甲噁唑预防感染。

2.5 尿蛋白转阳的危险因素分析

尿蛋白阴性组与尿蛋白阳性组的一般资料及实验室指标比较：患儿治疗时体重、初次发病时年龄、初次使用RTX治疗时年龄、用药间隔时间、疾病类型、IgG水平在两组间的差异有统计学意义（P<0.05）。见表4。

表4 尿蛋白阴性组与尿蛋白阳性组间相关指标比较

指标	尿蛋白阴性组 (n=44)	尿蛋白阳性组 (n=26)	$\chi^2/t/Z$值	P值
男性 [例(%)]	29(66)	21(81)	1.768	0.184
治疗时体重 [$M(P_{25}, P_{75})$, kg]	38.3(26.1, 52.0)	26.9(20.6, 39.4)	–2.395	0.017
初次发病时年龄 [$M(P_{25}, P_{75})$, 岁]	5.3(3.8, 9.3)	3.8(2.2, 5.8)	–2.931	0.003
治疗时年龄 ($\bar{x} \pm s$, 岁)	10 ± 4	8 ± 3	2.588	0.012
病程时间 [$M(P_{25}, P_{75})$, 月]	33.5(15.3, 65.0)	28.0(19.8, 69.0)	–0.675	0.500
激素使用时间 [$M(P_{25}, P_{75})$, 月]	3.0(3.0, 6.8)	6.0(3.0, 16.5)	–1.812	0.070
用药总剂量 [$M(P_{25}, P_{75})$, mg/m^2]	816(618, 1 098)	618(340, 837)	–1.860	0.063
用药总次数 [$M(P_{25}, P_{75})$, 次]	4.0(3.3, 5.8)	5.5(3.0, 7.5)	–1.608	0.108
用药间隔时间 [$M(P_{25}, P_{75})$, 月]	6.0(4.6, 7.0)	5.0(4.0, 6.3)	–2.098	0.036
疾病类型为SSNS [例(%)]	38(86)	16(62)	5.712	0.017
ALB [$M(P_{25}, P_{75})$, g/L]	40.2(35.1, 43.6)	36.5(30.2, 41.5)	–1.301	0.193
TC [$M(P_{25}, P_{75})$, mmol/L]	5.4(4.2, 6.5)	5.7(4.7, 6.5)	–0.736	0.462
TG [$M(P_{25}, P_{75})$, mmol/L]	1.8(1.2, 2.8)	1.8(1.1, 3.1)	–0.152	0.879
IgM [$M(P_{25}, P_{75})$, g/L]	1.5(1.1, 1.8)	1.4(1.0, 1.9)	–0.109	0.913
IgG ($\bar{x} \pm s$, g/L)	6.7 ± 2.5	5.3 ± 2.5	2.274	0.026

注：［SSNS］激素敏感型肾病综合征；［ALB］血清白蛋白；［TC］总胆固醇；［TG］甘油三酯；［IgM］免疫球蛋白M；［IgG］免疫球蛋白G。

多因素logistic回归分析显示，发病年龄较小、SSNS是患儿经小剂量RTX治疗后尿蛋白易转阳的独立危险因素（P<0.05）。见表5。

表5 尿蛋白转阳危险因素的多因素logistic回归分析

指标	赋值	B	SE	Waldχ^2	OR	95%CI	P
常量	–	4.475	1.648	7.370	87.761	–	0.007
治疗时体重	连续型变量	–0.003	0.033	0.007	0.997	0.934~1.065	0.934
发病时年龄	连续型变量	–0.277	0.137	4.110	0.758	0.580~0.991	0.043
治疗时年龄	连续型变量	–0.026	0.134	0.037	0.975	0.750~1.267	0.848
疾病类型	SRNS=1, SSNS=0	–2.021	0.800	6.385	0.133	0.028~0.635	0.012
用药间隔时间	连续型变量	–0.058	0.189	0.093	0.944	0.652~1.368	0.761
IgG	连续型变量	–0.228	0.133	2.942	0.797	0.614~1.033	0.086

注：［SRNS］激素耐药型肾病综合征；［SSNS］激素敏感型肾病综合征；［IgG］免疫球蛋白G。

3 讨论

2004年Benz等[12]的研究首次报道了1例16岁SDNS患儿接受每周1次且连续4周使用RTX 375 mg/m^{2}治疗，患儿尿蛋白得到缓解且未出现复发。随后，关于SSNS、SDNS、FRNS的病例报告和随机对照试验表明RTX在PNS患儿的治疗中有较好的有效性和安全性[13-14]。Bagga等[15]的研究首次报道RTX治疗5例SRNS患儿有效，相关的回顾性研究报道了类似的结论[16]。近年来关于RTX治疗儿童PNS的研究渐多，但关于其长期维持使用的剂量、间隔时间、次数，以及辅助免疫抑制剂用法等标准尚未完全明确。Hogan等[9]及黄敏等[10]的研究报道了使用RTX极低剂量（100 mg/m^2）治疗PNS的疗效，朱颖等[11]的研究报道了使用RTX低剂量（200 mg/m^2）治疗PNS的疗效。极低剂量

（100 mg/m²）和低剂量（200 mg/m²）均可对疾病缓解起到有效作用，且不良反应发生率明显低于推荐剂量（375 mg/m²）组。本研究选择的小剂量RTX为100~200 mg/m²（取计算值的最小整百数），实际每剂RTX平均剂量为（190 ± 33）mg/m²。

在本研究中观察到小剂量RTX对疾病缓解有较好的效果，这与既往低剂量方案的研究结论[10-11]一致。国内外关于RTX治疗肾病综合征患儿的临床缓解率的研究结果不尽相同，可能是病例类型、RTX使用剂量、用药持续时间不同等原因导致。本研究中大部分患儿经治疗后可维持临床缓解状态，复发次数明显减少，能达到较好的疗效，这一结论与Gomes等[17]使用RTX标准剂量的研究结论相似。

Chan等[18]报道B细胞重建时间约为6.1个月，并且在反复使用RTX后保持相似的维持时间。本研究中患儿在使用第一剂RTX后，B细胞重建的中位时间是5.3（4.0，6.5）个月，其后保持相似的时间。患儿使用RTX的中位间隔时间是5.5（4.5，7.0）个月，其依据患儿B细胞重建时间而定，这与当前研究的维持时间差别不大。

许多研究报道，在使用RTX后，患儿的激素及免疫抑制剂使用剂量会减少或停用[17]。在本研究中，使用小剂量RTX治疗后，患儿的激素及TAC的使用剂量均明显减少，且大部分患儿最终停药。

Sinha等[19]报道，患儿在RTX治疗后可出现持续低丙种球蛋白血症。本研究中患儿IgG水平未见明显降低，长期随访的数据中，我们观察到IgG水平呈维持升高状态。Bonanni等[20]报道，部分患儿在接受RTX治疗后出现了输液反应。本研究中有5例患儿在输注过程中出现皮疹、一过性胸闷等情况，予以调整液体滴速后均得到缓解。Choi等[21]报道，RTX治疗后大约有6%的患儿出现严重感染，2%的患儿出现粒细胞减少。在本研究中有3例（4%）患儿因呼吸道感染入院，给予足疗程抗生素治疗后好转，在长期小剂量维持治疗中未出现反复感染及严重感染等情况，有1例（1%）患儿于治疗36个月时发生了一次中性粒细胞减少症，未予特殊干预自行好转。本研究中仅有1例患儿出现一过性肝功能损伤，加用保肝药物治疗后，肝功能恢复正常，后未再出现异常。与其他研究[11]不同的是，本研究中的70例患儿均无需服用复方磺胺甲噁唑预防感染，且长期随访过程中均未见严重感染。多项研究报道，增加使用RTX的疗程和剂量，并不会使输液反应、低丙种球蛋白血症、中性粒细胞减少、感染等不良事件的发生率增加[21-22]，本研究与上述研究结论一致。

影响RTX治疗后是否尿蛋白转阳及复发的因素很多，目前尚存在争议。本研究对RTX治疗后是否出现尿蛋白转阳进行多因素logistic回归分析，结果显示，发病年龄较小、SSNS是患儿经小剂量RTX治疗后易再次出现尿蛋白阳性的独立危险因素。既往研究显示，患儿年龄越小与疾病易复发相关，这可能和患儿年龄越小、B淋巴细胞重建的时间越短有关[9]。另有研究表明，激素依赖程度高的患儿与高复发率相关。激素依赖性强的患儿往往伴随更为复杂的免疫失衡，此类患儿的免疫系统过度活跃和异常调控使B细胞恢复更快，增加了尿蛋白转阳及复发的可能，也可能与其更易感染有关[22]。

综上，本研究证实了小剂量RTX（<375 mg/m²）长期维持治疗儿童PNS的有效性及安全性，其能维持疾病缓解率，显著减少复发次数及激素、TAC的使用剂量，且未见明显不良反应，不亚于指南推荐剂量（375 mg/m²）的疗效，为儿童PNS长期维持缓解提供了一种较好的替代选择。

本研究的不足与局限性：本研究数据来自单中心回顾性分析，样本量较小，无法排除其他因素的影响。后期可考虑进行前瞻性研究，继续扩大样本量，延长随访时间。

作者贡献声明：彭文婷负责数据收集、统计和分析及文章撰写；李晓忠负责文章设计和修改。

利益冲突声明：所有作者声明无利益冲突。

［参　考　文　献］

[1] 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. PMID: 29050108. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0578-1310.2017.10.003.

[2] 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. PMID: 36269406. PMCID: PMC9589698. DOI: 10.1007/s00467-022-05739-3.

[3] 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. PMID: 34556256. DOI: 10.1016/j.kint.2021.05.021.

[4] Croitoru A, Balgradean M. Treatment-associated side effects in patients with steroid-dependent nephrotic syndrome[J]. Maedica (Bucur), 2022, 17(2): 285-290. PMID: 36032609. PMCID: PMC9375867. DOI: 10.26574/maedica.2022.17.2.285.

[5] 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. PMID: 36984602. PMCID: PMC10054564. DOI: 10.3390/medicina59030601.

[6] Horinouchi T, Nozu K, Iijima K. An updated view of the pathogenesis of steroid-sensitive nephrotic syndrome[J]. Pediatr Nephrol, 2022, 37(9): 1957-1965. PMID: 35006356. PMCID: PMC9307535. DOI: 10.1007/s00467-021-05401-4.

[7] 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.

[8] 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.

[9] 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. PMID: 30109447. DOI: 10.1007/s00467-018-4052-x.

[10] 黄敏, 王晓霞, 王晓春, 等. 极低剂量利妥昔单抗治疗原发性难治性肾病综合征的疗效及对肾功能、免疫球蛋白、Toll样受体的影响[J]. 临床肾脏病杂志, 2022, 22(10): 827-833. DOI: 10.3969/j.issn.1671-2390.2022.10.006.

[11] 朱颖, 吴琳, 王云, 等. 低剂量利妥昔单抗治疗儿童肾病综合征疗效及安全性的前瞻性随机对照研究[J]. 中国当代儿科杂志, 2023, 25(6): 606-611. PMID: 37382130. PMCID: PMC10321428. DOI: 10.7499/j.issn.1008-8830.2301026.

[12] Benz K, Dötsch J, Rascher W, et al. Change of the course of steroid-dependent nephrotic syndrome after rituximab therapy[J]. Pediatr Nephrol, 2004, 19(7): 794-797. PMID: 15071769. DOI: 10.1007/s00467-004-1434-z.

[13] Zhang X, Jin Y, Li Q, et al. Successful treatment of new-onset pediatric nephrotic syndrome with rituximab as a first-line therapy[J]. Kidney Int Rep, 2022, 7(12): 2750-2751. PMID: 36506238. PMCID: PMC9727513. DOI: 10.1016/j.ekir.2022.10.016.

[14] Liu J, Deng F, Wang X, et al. Early rituximab as an add-on therapy in children with the initial episode of nephrotic syndrome [J]. Kidney Int Rep, 2024, 9(5): 1220-1227. PMID: 38707815. PMCID: PMC11069012. DOI: 10.1016/j.ekir.2024.02.1395.

[15] Bagga A, Sinha A, Moudgil A. Rituximab in patients with the steroid-resistant nephrotic syndrome[J]. N Engl J Med, 2007, 356(26): 2751-2752. PMID: 17596616. DOI: 10.1056/NEJMc063706.

[16] 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. PMID: 38834892. DOI: 10.1007/s00467-024-06422-5.

[17] Gomes R, Mosca S, Bastos-Gomes M, et al. Rituximab therapy for childhood onset idiopathic nephrotic syndrome: experience of a Portuguese tertiary center[J]. J Bras Nefrol, 2023, 45(3): 326-334. PMID: 36259942. PMCID: PMC10697169. DOI: 10.1590/2175-8239-JBN-2022-0056en.

[18] Chan EY, Yap DY, Colucci M, et al. Use of rituximab in childhood idiopathic nephrotic syndrome[J]. Clin J Am Soc Nephrol, 2023, 18(4): 533-548. PMID: 36456193. PMCID: PMC10103321. DOI: 10.2215/cjn.08570722.

[19] Sinha A, Mathew G, Arushi A, et al. Sequential rituximab therapy sustains remission of nephrotic syndrome but carries high risk of adverse effects[J]. Nephrol Dial Transplant, 2023, 38(4): 939-949. PMID: 36071552. DOI: 10.1093/ndt/gfac228.

[20] Bonanni A, Calatroni M, D'Alessandro M, et al. Adverse events linked with the use of chimeric and humanized anti-CD20 antibodies in children with idiopathic nephrotic syndrome[J]. Br J Clin Pharmacol, 2018, 84(6): 1238-1249. PMID: 29436729. PMCID: PMC5980330. DOI: 10.1111/bcp.13548.

[21] Choi N, Min J, Kim JH, 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. PMID: 37682369. DOI: 10.1007/s00467-023-06124-4.

[22] Chan EY, Yu ELM, 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. PMID: 35354600. PMCID: PMC9161790. DOI: 10.1681/asn.2021111472.

（本文编辑：张辉）

（版权所有©2025 中国当代儿科杂志）