doi：10.7499/j.issn.1008-8830.2509114

论著·临床研究

利妥昔单抗在儿童难治性肾病综合征中的疗效及安全性分析

白薇[1] 徐可[1] 苏白鸽[1] 刘晓宇[1] 钟旭辉[1] 肖慧捷[1] 姚勇[1] 张宏文[1] 王芳[1,2]

（1.北京大学第一医院儿童医学中心，北京 102627；2.北京大学第一医院罕见病医学中心，北京 102627）

［摘要］**目的** 分析利妥昔单抗（rituximab, RTX）治疗应用3种免疫抑制剂后仍呈频复发型肾病综合征（frequently relapsing nephrotic syndrome, FRNS）或激素依赖型肾病综合征（steroid-dependent nephrotic syndrome, SDNS）患儿的有效性及安全性。**方法** 收集北京大学第一医院儿童肾内科2014年1月—2023年12月收治的激素联合标准剂量的霉酚酸酯和钙调神经磷酸酶抑制剂治疗后仍呈FRNS或SDNS的患儿。统计其经过RTX治疗后的缓解率、复发率、激素及口服免疫抑制剂的减停情况及RTX应用后的不良反应。**结果** 18例患儿纳入该研究，共接受63个疗程的RTX治疗，所有患儿应用RTX后随访时间均>2年，所有入组患儿在应用RTX后均不再表现为FRNS或SDNS。其中11例在首次应用RTX后至最后随访时间未再复发。应用RTX后，所有免疫抑制剂的使用时长均显著减少，复发频率明显下降，差异具有统计学意义（$P<0.05$）。RTX不良事件多为轻度。**结论** RTX对于应用3种免疫抑制剂仍呈FRNS或SDNS具有良好的疗效及安全性。［中国当代儿科杂志，2026，28（6）：729-735］

［关键词］难治性肾病综合征；利妥昔单抗；三联免疫抑制剂治疗；儿童

Efficacy and safety of rituximab in children with refractory nephrotic syndrome

BAI Wei, XU Ke, SU Bai-Ge, LIU Xiao-Yu, ZHONG Xu-Hui, XIAO Hui-Jie, YAO Yong, ZHANG Hong-Wen, WANG Fang. Children's Medical Center, Peking University First Hospital, Beijing 102627 (Wang F, Email: wangfangped@163.com)

Abstract: Objective To evaluate the efficacy and safety of rituximab (RTX) in children with frequently relapsing nephrotic syndrome (FRNS) or steroid-dependent nephrotic syndrome (SDNS) after treatment with prednisone combined with standard doses of mycophenolate mofetil and a calcineurin inhibitor. **Methods** A retrospective analysis was conducted on clinical data from pediatric patients admitted to the Department of Pediatric Nephrology, Peking University First Hospital from January 1, 2014 to December 31, 2023. These patients had received prednisone plus standard doses of mycophenolate mofetil and a calcineurin inhibitor but still presented with FRNS or SDNS. Outcomes included remission rate, relapse rate, reduction or discontinuation of steroids and oral immunosuppressants after RTX treatment, and adverse events following RTX. **Results** Eighteen patients were enrolled, receiving 63 courses of RTX treatment. None presented with FRNS or SDNS after RTX treatment. Among them, 11 patients experienced no relapse from the first RTX dose to the last follow-up. After RTX administration, the duration of use of all immunosuppressants and the relapse frequency were significantly reduced ($P<0.05$). Most RTX-related adverse events were mild. **Conclusions** RTX demonstrates good efficacy and safety in children with FRNS or SDNS after treatment with three immunosuppressive agents. **[Chinese Journal of Contemporary Pediatrics, 2026, 28(6): 729-735]**

Key words: Refractory nephrotic syndrome; Rituximab; Triple immunosuppressive therapy; Child

特发性肾病综合征（idiopathic nephrotic syndrome, INS）是儿童最常见的慢性肾小球疾病，确切的发病机制目前尚未完全明确，涉及免疫失调、循环通透因子或遗传易感性[1]。糖皮质激素（以下简称激素）是治疗儿童INS的一线药物，80%~90%的患儿仅激素治疗可达到完全缓解。然

［收稿日期］2025-09-22；［接受日期］2026-04-28
［基金项目］中央高水平医院临床科研业务费资助（北京大学第一医院高质量临床研究专项，2023HQ02）；中央高水平医院临床科研业务费资助（北京大学第一医院青年临床研究专项，2024YC06）。
［作者简介］白薇，女，博士，主治医师。
［通信作者］王芳，女，主任医师。Email：wangfangped@163.com。

而，INS 1 年无复发率只有 30%[2]。50%~60% 的患儿呈频复发型肾病综合征（frequently relapsing nephrotic syndrome, FRNS）或激素依赖型肾病综合征（steroid-dependent nephrotic syndrome, SDNS）[2-4]。此外，10%~20% 的患儿最初即表现为激素耐药，其中 10%~20% 的患儿在应用了包括激素、霉酚酸酯（mycophenolate mofetil, MMF）、钙调神经磷酸酶抑制剂（calcineurin inhibitor, CNI）等药物在内的多种免疫抑制剂后仍在治疗期间或治疗后出现频繁的复发或激素依赖甚至多重药物耐药[4-5]。上述 FRNS、SDNS 及多药耐药型 INS 被称为难治性 INS，其治疗面临着极大的挑战。研究显示，利妥昔单抗（rituximab, RTX）对于 FRNS 或 SDNS 的治疗效果良好，不良反应较少。国际儿科肾脏学会制定的激素敏感 INS 诊断和管理指南推荐 RTX 可应用于至少使用 1 种剂量足够的激素助减剂 1 个疗程后病情仍未得到控制的 FRNS 或 SDNS 患儿[6]。近年发表的 1 项关于 RTX 剂量及维持免疫制剂对 FRNS/SDNS 预后影响的国际多中心回顾性研究显示，在接受 RTX 治疗前，每额外使用 1 种激素助减剂，INS 复发风险即增加 19%[7]。对于多重药物联合治疗仍表现为 FRNS 或 SDNS 的患儿，RTX 应用效果及不良反应研究较少[8]。因此，本研究通过既往病例分析 RTX 在联合应用激素、标准剂量的 MMF 和 CNI 3 种免疫抑制药物仍然表现为 FRNS 或 SDNS 的患儿中的疗效和安全性，以了解其在难治性 INS 中的作用。

1 资料与方法

1.1 研究对象

选择 2014 年 1 月—2023 年 12 月在北京大学第一医院儿童医学中心肾内科住院的难治性 INS 患儿为研究对象。纳入标准为：（1）年龄在 1~18 岁，符合国际儿科肾脏学会 2023 年发布的激素敏感型 INS 诊断和管理临床实践相关诊断标准[6]。（2）RTX 使用前 1 年内联合应用激素和标准剂量的 MMF［20~30 mg/（kg·d），最大量 3 000 mg］和 CNI（环孢素谷浓度 80~120 ng/mL、他克莫司谷浓度 5 ~10 μg/L）治疗至少 3 个月[9-10]，仍然表现为 FRNS 或 SDNS。（3）应用 RTX 治疗，且随访至少 2 年。排除标准为：（1）经基因检测或肾活检病理怀疑遗传性肾病综合征者。（2）IgA 肾病、狼疮性肾炎、IgA 血管炎肾炎。（3）在应用 RTX 治疗后，加用其他既往没有使用过的免疫抑制剂。（4）合并其他系统疾病。本研究经我院医学伦理委员会批准（伦理批准号 2024 研 219），并豁免知情同意。

1.2 方法

1.2.1 RTX 使用方法 RTX 剂量为 375 mg/m^2，最大剂量不超过 500 mg。首次疗程应用 1 剂或间隔 1 周共应用 2 剂[11]。每次用 RTX 前半小时给予口服布洛芬或对乙酰氨基酚、西替利嗪或氯雷他定，静脉滴注地塞米松，预防过敏反应或发热。用药后 3 个月开始，每个月监测 B 淋巴细胞数目，计数 >5 个/μL 者需评估是否重复应用。尿蛋白持续阴性，且已停用激素及免疫抑制剂者，不重复应用 RTX；尿蛋白持续阴性，激素和/或免疫抑制剂仍未停用者，重复应用 RTX；尿蛋白阳性者，经激素和/或免疫抑制剂使蛋白尿减少或转阴后重复应用 RTX。首剂 RTX 前及 2 次应用间隔超过 6 个月时复查乙肝抗体和结核分枝杆菌 γ-干扰素释放试验。

1.2.2 观察指标 每周查尿常规，每 2~4 周查 24 h 尿蛋白定量或尿蛋白/肌酐、血常规，每 1~3 个月查肝肾功能、电解质，每 3~6 个月查免疫球蛋白，应用 RTX 后第 3 个月开始每个月查淋巴细胞亚群。

1.2.3 评估指标 统计 RTX 用药前后平均每年复发次数、累积激素及其他免疫制剂使用时长［月/年（治疗期间平均每年应用月数）］、RTX 用药后激素停用率［停用激素例数（停用时间≥4 周）/总例数 × 100%］、RTX 用药后完全缓解率（完全缓解例数/总例数 × 100%）、RTX 用药后 NS 复发率（复发例数/总例数 × 100%）。统计 RTX 不良事件（死亡、输液反应、严重感染、低丙种球蛋白血症、中性粒细胞减少、淋巴细胞减少、肿瘤及其他各系统并发症）。

1.2.4 相关定义 RTX 用药前时间为首次确诊后应用激素治疗开始至首次应用 RTX 治疗；RTX 用药后时间为首次应用 RTX 后至最后随访时间；最后随访时间是 2025 年 4 月 30 日。

FRNS 定义为 INS 病程中完全缓解后 6 个月内复发≥2 次，或 12 个月内复发≥3 次；SDNS 定义为泼尼松（龙）治疗期间（足量期间或减量期间）或停用泼尼松（龙）后 14 d 内连续复发 2 次。完全缓解定义为连续 3 d 晨尿常规检查尿蛋白阴性，或 24 h 尿蛋白定量 <0.15 g，或晨尿尿蛋白/肌酐 <0.2 g/g；复发定义为连续 3 d 尿蛋白≥3+ 或 24 h 尿蛋白定量≥50 mg/kg 或尿蛋白/肌酐≥2 g/g[6]。

根据不良事件通用术语标准（Common Terminology Criteria for Adverse Events, CTCAE）5.0

版对感染和药物不良事件进行分类和分级[12]。CTCAE 3级及以上定义为严重。低丙种球蛋白血症定义为低于该年龄实验室低限[13]。

1.3 统计学分析

采用SPSS 26.0统计软件进行统计学分析。正态分布的计量资料表示为均数±标准差（$\bar{x} \pm s$），两组间比较用配对t检验。非正态分布的计量资料表示为中位数（四分位数间距）[M（P_{25}，P_{75}）]，组间比较采用Wilcoxon符号秩检验或Mann-Whitney U检验。计数资料采用例数及百分比（%）表示，组间比较采用卡方检验或Fisher确切概率法。P<0.05为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 基本资料

共纳入18例患儿，其中男性12例，女性6例。起病和首次应用RTX治疗的中位年龄分别为3岁1个月和12岁4个月。9例患儿进行了肾脏活检，其中微小病变8例，局灶节段肾小球硬化1例。RTX初次使用1年前11例为FRNS，7例为SDNS。RTX初次使用1年前激素联合标准剂量的MMF及CNI类药物治疗3～6月2例、6月以上16例（其中13例超过12个月）。RTX首次使用前2周内激素剂量足量2例，0.5～1 mg/（kg·d）10例，0.5 mg/（kg·d）以下剂量6例，甲泼尼龙冲击治疗1疗程2例。具体人口学及临床数据见表1。

表1 18例多重药物难治性INS儿童的临床资料

临床资料	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18
性别	男	女	男	女	男	女	女	男	男	男	男	男	男	女	男	男	女	男
起病年龄 (月)	30	49	118	95	18	38	159	51	31	19	37	41	13	30	36	22	72	122
首次RTX年龄 (月)	185	123	181	157	46	144	188	106	74	182	67	82	66	145	194	152	164	161
肾脏病理（距起病月数）			MCD (31)	MCD (17)	MCD (2)		MCD (15)			MCD (7)		FSGS (34)				MCD (120)	MCD (24)	MCD (26)
既往免疫抑制药物																		
TAC	+	+	+	+	+		+	+	+	+		+	+		+	+	+	+
CsA		+		+	+	+	+		+	+	+			+		+	+	+
MMF	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
CTX	+							+						+		+	+	
LEF								+						+				
RTX前																		
CNI累积使用时间 (月)	70	72	36	40	21	66	18	48	40	48	42	36	30	86	4	105	84	28
激素累积使用时间 (月)	124	73	63	52	24	91	29	54	39	42	44	40	39	99	150	130	92	39
MMF累积使用时间 (月)	132	45	54	43	9	15	12	3	15	36	18	18	13	90	96	108	36	16
三联用药时间 (月)	70	18	36	40	9	15	13	3	15	16	19	19	11	48	3	105	36	11
蛋白尿水平 (g/24 h)	阴性	阴性	0.29	0.26	阴性	阴性	2.7	阴性	0.18	阴性	阴性	阴性	0.33	2.18	0.34	阴性	阴性	0.24
RTX应用疗程 (个)	2	2	2	4	2	4	5	5	5	4	5	6	3	3	3	2	2	4
RTX后																		
随访时间 (月)	24	28	36	43	64	38	89	66	77	33	34	65	27	70	31	30	24	38
复发次数	2	0	0	0	3	0	3	0	3	0	3	0	0	0	0	0	1	2
维持缓解时间 (月)*	3	28	36	42	48	38	13	66	16	33	1	65	27	68	30	30	15	4
最长维持缓解时间 (月)#	13	28	36	42	48	38	31	66	16	33	13	65	27	68	30	30	15	24
激素停用时间 (月)	4	2	17	3	3	4	52	10	51	5	24	30	16	21	24	3	10	6
CNI停用时间 (月)	未停	10	5	18	8	9	72	19	57	9	10	5	20	46	4	14	未停	29
MMF停用时间 (月)	未停	12	12	2	1	18	25	2	16	13	34	18	2	1	3	13	未停	2

注：［RTX］利妥昔单抗；［MCD］微小病变；［FSGS］局灶节段性肾小球硬化；［TAC］他克莫司；［CsA］环孢素；［MMF］霉酚酸酯；［CTX］环磷酰胺；［LEF］来氟米特；［CNI］钙调磷酸酶抑制剂。*首次使用RTX后；#应用RTX治疗后。

2.2 RTX应用前的药物不良反应

18例患儿中，RTX应用前13例（72%）患儿存在激素或CNI相关不良反应，其中身材矮小5例，肥胖或超重4例，激素相关糖尿病或糖耐量异常2例，高血压4例，激素性白内障4例，高眼压症或激素性青光眼4例，严重低镁血症1例。

2.3 RTX使用情况

18例患儿应用首剂RTX后，6例未检测B细胞计数且首次疗程未予第2剂RTX（其中未遵医嘱3例、RTX后1~7 d内出现感染3例）。其余12例患儿均检测了B细胞计数：8例患儿B细胞下降至<5个/μL，其中接受和未接受第2剂RTX者各4例；4例患儿B细胞>5个/μL并接受了第2剂RTX治疗。

18例患儿在首剂RTX应用前1~3个月内出现INS复发，经上调激素和/或CNI药物剂量后，10例尿蛋白转阴、6例尿蛋白接近转阴及2例仍为肾病水平蛋白尿状态下接受首剂RTX治疗。所有入组患儿在RTX首个疗程后均因B细胞恢复或INS复发而重复应用了RTX。

2.4 RTX治疗效果

18例患儿在应用RTX后均不再表现为FRNS或SDNS，其中11例在首次应用RTX后至最后随访时间期间未再复发。15例（83%）患儿应用RTX后可持续缓解1年以上，12例（67%）可持续缓解2年以上，7例（39%）持续缓解3年以上。

首剂RTX后：半年内实现仅停用激素4例，仅停用MMF 4例，仅停用CNI 1例，停用激素和MMF 2例，停用CNI和MMF1例；1年内实现仅停用激素2例，仅停用MMF 4例，仅停用CNI 1例，停用激素和MMF 3例，停用激素和CNI 3例，停用CNI和MMF 1例，停用激素和CNI及MMF 1例；2年内实现仅停用激素2例，仅停用MMF 2例，停用激素和MMF 3例，停用CNI和MMF 2例，停用激素和CNI及MMF 9例。应用RTX后，激素、CNI和MMF每年累计使用时间及NS复发频率均显著下降（P<0.05，表2）。

表2 18例患儿首剂RTX应用前后用药及复发情况比较 ［M（P_{25}，P_{75}）］

指标	首次RTX应用前	首次RTX应用后	Z值	P值
激素时长 (月/年)	11.2(10.3, 12.0)	4.7(1.7, 7.0)	−3.621	<0.001
CNI类药物时长 (月/年)	11.2(10.9, 12.0)	7.5(4.1, 11.1)	−3.408	0.001
MMF药物时长 (月/年)	5.8(4.0, 8.5)	3.5(0.5, 5.1)	−2.113	0.035
复发频率 (次/年)	3.0(2.1, 3.8)	0.3(0, 0.5)	−3.726	0.001

注：［RTX］利妥昔单抗，［CNI］钙调磷酸酶抑制剂，［MMF］霉酚酸酯。

2.5 随访

11例未再复发的患儿中位随访时间为3年。其余7例患儿在首次应用RTX后仍有共计17次复发，其中15次（88%）均发生在B细胞恢复后，中位随访时间为3年2个月。两组患儿在起病年龄、性别、首次应用RTX年龄、应用RTX前复发频率、应用RTX时尿蛋白水平方面，差异均无统计学意义。而未再复发组患儿两剂完整RTX间隔的中位时间短于仍有复发组（表3）。在首次单剂治疗后监测B细胞小于5个/μL的8例患儿中，4例维持单剂治疗和4例间隔1周应用第2剂治疗的患儿其1年内的复发率均为1/4，而其中1例连用两剂的患儿在应用RTX后1月出现严重感染不良事件，经过住院治疗好转。

表3 首次应用RTX后无复发及有复发组临床数据比较

指标	首次RTX后无复发 (n=11)	首次RTX后有复发 (n=7)	Z值	P值
起病年龄 [M(P_{25}, P_{75}), 月]	38(22, 51)	37(28, 122)	0.498	0.659
男性 [n(%)]	7(64)	5(71)	0.332	0.791
RTX应用年龄 [M(P_{25}, P_{75}), 月]	145(106, 181)	161(67, 185)	−0.045	1.000
RTX应用间隔 [M(P_{25}, P_{75}), 月]	8.0(7.0, 12.0)	12.5(7.8, 17.0)	2.280	0.022
随访时间 (月)	36(30, 65)	38(24, 77)	0.272	0.791
应用RTX前复发频率 [M(P_{25}, P_{75}), 次/年]	3.0(2.0, 3.7)	3.7(2.5, 4.5)	1.091	0.275
应用RTX时肾病水平蛋白尿 [n(%)]	1(9)	1(14)	0.332	0.860

注：［RTX］利妥昔单抗。

2.6 RTX应用后不良反应

应用RTX后最常见的不良反应为输液反应。18例患儿中，共有5例发生输液反应，均非严重输液反应，经过降低输液速度、吸氧等对症处理好转，其中咽部不适伴咳嗽1例，咽部不适伴体温升高1例，胸闷1例，低血压1例，心率下降1例。感染相关严重不良事件1例，该患儿应用RTX后1个月，并发阑尾炎，经抗感染治疗后好转。两次RTX应用间隔期共有11例患儿感染过COVID-19，均无严重不良事件。

所有患儿在RTX治疗后均未检测到CD4细胞<200个/μL。仅5/18例患儿预防性口服磺胺甲恶唑［450 mg/m²（最大960 mg/d）］，疗程3个月。

对比分析RTX首次应用后3~6个月且在下一剂RTX应用前的免疫球蛋白及全血细胞，显示FRNS/SDNS组儿童应用RTX后免疫球蛋白（immunoglobulin, Ig）G水平升高、IgM水平下降，WBC计数及淋巴细胞计数下降，差异具有统计学意义；而IgA水平及中性粒细胞计数无明显变化（表4）。

表4 18例患儿首剂RTX应用前后免疫指标比较

（$\bar{x} \pm s$）

指标	首次RTX应用前	首次RTX应用后	t值	P值
IgG (g/L)	5.2 ± 2.4	6.9 ± 2.3	−5.901	<0.001
IgM (g/L)	1.8 ± 0.7	0.9 ± 0.4	7.952	<0.001
IgA (g/L)	1.9 ± 0.8	2.0 ± 0.8	−0.791	0.442
WBC ($\times 10^9$/L)	9.3 ± 2.5	7.6 ± 2.0	2.788	0.013
NE ($\times 10^9$/L)	4.7 ± 1.9	3.9 ± 2.0	1.938	0.069
LY ($\times 10^9$/L)	3.9 ± 1.9	2.8 ± 1.1	2.878	0.010

注：［RTX］利妥昔单抗；［IgG］免疫球蛋白G；［IgM］免疫球蛋白M；［IgA］免疫球蛋白A；［WBC］白细胞计数；［NE］中性粒细胞计数；［LY］淋巴细胞计数。

3 讨论

虽然Boumediene等[8]研究显示，6例联合应用激素、CNI（缺少药物血浓度）和标准剂量的MMF的FRNS患儿应用2剂RTX后随访6个月获得完全缓解，然而缺乏更长随访时间的疗效观察和安全性分析。因此，本研究对比分析了同时接受激素和标准剂量的MMF及CNI治疗后，仍然表现为难治性INS（FRNS或SDNS）的患儿应用RTX治疗后随访至少2年的有效性和安全性。研究结果显示，此类疾病患儿联合应用RTX后有良好的疗效及安全性，与既往激素及CNI基础上联合应用RTX治疗的患儿相比，其有效性和安全性没有显著差异[14-15]。

研究显示，采用1~4剂375 mg/m²的给药方案，20%~70%的SDNS或FRNS患儿可维持缓解1年以上[11, 16-19]，而41%~46%的患儿可持续缓解2年以上[18, 20]。本研究中，18例FRNS/SDNS患儿应用RTX治疗后均不再为FRNS/SDNS，83%的患儿可持续缓解1年以上，67%可持续缓解2年以上，39%可持续缓解3年及以上，且RTX应用后激素、MMF及CNI累积使用时间均显著下降，提示对于联合应用激素和标准剂量的MMF及CNI仍然表现为SDNS或FRNS的患儿，RTX具有良好的缓解率。此外，既往对于RTX的首次疗程的使用剂次缺少统一的标准。间隔1~2周使用1~4剂均有报道，大部分研究结果显示，1~4剂RTX治疗INS患儿的复发率没有差异[16]。亦有部分研究显示，2剂治疗优于单剂治疗[21]。本研究中，8例B细胞下降至<5个/μL的患儿，是否接受第2剂对其1年内的复发率没有影响，但其中1例首次应用2剂RTX的患儿在用药1个月出现了感染相关不良事件，提示B细胞下降达标后可不考虑追加剂量。

研究显示，开始使用RTX的年龄超过13.5岁的患儿获得INS长期缓解的比例显著高于13.5岁以下者[22]。此外，RTX重复治疗可降低NS复发风险，提高无复发生存率[23]。然而有研究显示，RTX治疗前激素助减剂应用得越多，复发风险越高[7]。本研究中RTX治疗联合应用2种激素助减剂的FRNS/SDNS患儿的缓解率高于既往研究[8, 16-19]，可能与我们开始应用RTX的中位年龄为12岁4个月，且应用RTX的时机多为B细胞恢复（76%）有关。

目前对于首剂RTX治疗后序贯使用该药物的治疗时间缺少统一标准。本研究中18例FRNS/SDNS患儿首次应用RTX治疗后随访时间均超过2年，其中11例患儿无复发、7例患儿仍有复发，复发者中88%的复发发生在B细胞恢复后、两剂RTX间隔的中位时间较未复发者长，与既往研究报道类似[19, 24-25]。然而，部分患者B细胞恢复后仍可以获得持续的缓解[7]，提示仅依据B细胞耗竭时间尚不足以指导RTX的序贯使用。

本研究中，18例患儿在使用RTX治疗后有1例发生感染相关严重不良事件，但经过治疗好转。此外，虽然在2022—2023年期间，在2次

RTX 应用间歇期有 11 例患儿感染过至少 1 次 COVID-19，但发生严重感染并没有增多，与既往研究报道一致[26]。虽然本研究中仅 5/18 例患儿应用 RTX 后加用磺胺甲恶唑预防卡氏肺囊虫感染，且所有患儿未检测到 CD4 细胞计数低于 200 个/μL 或感染卡氏肺囊虫者，推测可能与新型冠状病毒流行期间人群聚集减少同时防护加强有关，然而尚不足以支持 RTX 后可不预防卡氏肺囊虫感染。对比首次应用 RTX 治疗前和用药后 3~6 个月至下次应用前的免疫球蛋白水平，结果显示 IgG 水平较应用 RTX 前有所升高，考虑应用 RTX 治疗前患儿反复复发或持续不缓解导致血清免疫球蛋白水平随尿液排出而降低，而应用 RTX 治疗后，患儿复发频率或尿蛋白漏出减少，血清免疫球蛋白水平稳定增加。由于 RTX 治疗后低丙种球蛋白血症可达 30%~51%[27-28]，且部分患儿在 B 细胞恢复后低丙种球蛋白血症仍持续 1 年以上[27]，因此合理应用 RTX 尤为重要。本研究中血清 IgM、IgA、中性粒细胞计数及淋巴细胞计数虽然在首次应用 RTX 前后有一定差异，但是均在正常生理范围内，无具有临床意义的下降，与既往研究结果[18]一致。

值得注意的是，本研究为单中心回顾性研究，纳入的研究对象为病程 3 年以上的 FRNS/SDNS 患儿，且病例数较少，因此研究结果有待于扩大样本量进一步探讨。

综上所述，RTX 对于联合使用激素、标准剂量的 MMF 和 CNIs 仍然对 FRNS 或 SDNS 具有良好的有效性和安全性。

作者贡献声明：白薇负责数据整理及分析、文章撰写；王芳负责研究设计及指导、论文审阅、经费支持；钟旭辉、肖慧捷、姚勇负责研究指导、数据收集；张宏文、苏白鸽、刘晓宇、徐可负责数据收集、数据分析。

利益冲突声明：所有作者均声明无利益冲突。

［参 考 文 献］

[1] Noone DG, Iijima K, Parekh R. Idiopathic nephrotic syndrome in children[J]. Lancet, 2018, 392(10141): 61-74. PMID: 29910038. DOI: 10.1016/S0140-6736(18)30536-1.

[2] Schijvens AM, Teeninga N, Dorresteijn EM, et al. Steroid treatment for the first episode of childhood nephrotic syndrome: comparison of the 8 and 12 weeks regimen using an individual patient data meta-analysis[J]. Eur J Pediatr, 2021, 180(9): 2849-2859. PMID: 33774744. PMCID: PMC8346453. DOI: 10.1007/s00431-021-04035-w.

[3] Veltkamp F, Rensma LR, Bouts AHM, et al. Incidence and relapse of idiopathic nephrotic syndrome: meta-analysis[J]. Pediatrics, 2021, 148(1): e2020029249. PMID: 34193618. DOI: 10.1542/peds.2020-029249.

[4] Iijima K, Sako M, Kamei K, et al. Rituximab in steroid-sensitive nephrotic syndrome: lessons from clinical trials[J]. Pediatr Nephrol, 2018, 33(9): 1449-1455. PMID: 28717938. PMCID: PMC6061657. DOI: 10.1007/s00467-017-3746-9.

[5] Hamasaki Y, Yoshikawa N, Nakazato H, et al. Prospective 5-year follow-up of cyclosporine treatment in children with steroid-resistant nephrosis[J]. Pediatr Nephrol, 2013, 28(5): 765-771. PMID: 23314441. DOI: 10.1007/s00467-012-2393-4.

[6] 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.

[7] Chan EY, 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. PMID: 31874801. DOI: 10.1016/j.kint.2019.09.033.

[8] Boumediene A, Vachin P, Sendeyo K, et al. NEPHRUTIX: a randomized, double-blind, placebo vs rituximab-controlled trial assessing T-cell subset changes in minimal change nephrotic syndrome[J]. J Autoimmun, 2018, 88: 91-102. PMID: 29056249. DOI: 10.1016/j.jaut.2017.10.006.

[9] Song YH, Cai GY, Xiao YF, et al. Efficacy and safety of calcineurin inhibitor treatment for IgA nephropathy: a meta-analysis[J]. BMC Nephrol, 2017, 18(1): 61. PMID: 28193247. PMCID: PMC5307812. DOI: 10.1186/s12882-017-0467-z.

[10] Tunnicliffe DJ, Palmer SC, Henderson L, et al. Immunosuppressive treatment for proliferative lupus nephritis [J]. Cochrane Database Syst Rev, 2018, 6(6): CD002922. PMID: 29957821. PMCID: PMC6513226. DOI: 10.1002/14651858.CD002922.pub4.

[11] 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.

[12] U. S. Department of Health and Human Services. Common terminology criteria for adverse events (CTCAE) version 5.0[EB/OL]. (2017-11-27) [2025-08-23]. https://dctd. cancer. gov/research/ctep-trials/for-sites/adverse-events/ctcae-v5-5x7.pdf.

[13] Mcatee CL, Lubega J, Underbrink K, et al. Association of rituximab use with adverse events in children, adolescents, and young adults[J]. JAMA Netw Open, 2021, 4(2): e2036321. PMID: 33533931. PMCID: PMC7859842. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2020.36321.

[14] Subun C, Suwannahitatorn P, Webb H, et al. Rituximab in childhood steroid-sensitive nephrotic syndrome: are multiple

subsequent courses safe and effective?[J]. Arch Dis Child, 2021, 106(8): 815-818. PMID: 33177054. DOI: 10.1136/archdischild-2020-319609.

[15] Ivanov D, Weber LT, Levtchenko E, et al. Rituximab administration to treat nephrotic syndrome in children: 2-year follow-up[J]. Biomedicines, 2024, 12(11): 2600. PMID: 39595166. PMCID: PMC11592163. DOI: 10.3390/biomedicines12112600.

[16] 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.

[17] Ravani P, Ponticelli A, Siciliano C, et al. Rituximab is a safe and effective long-term treatment for children with steroid and calcineurin inhibitor-dependent idiopathic nephrotic syndrome [J]. Kidney Int, 2013, 84(5): 1025-1033. PMID: 23739238. PMCID: PMC3816123. DOI: 10.1038/ki.2013.211.

[18] Kemper MJ, 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. PMID: 22076431. DOI: 10.1093/ndt/gfr548.

[19] Kamei K, Ito S, Nozu K, et al. Single dose of rituximab for refractory steroid-dependent nephrotic syndrome in children[J]. Pediatr Nephrol, 2009, 24(7): 1321-1328. PMID: 19421786. DOI: 10.1007/s00467-009-1191-0.

[20] 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. PMID: 30141179. DOI: 10.1007/s00467-018-4063-7.

[21] Ravani P, Rossi R, Bonanni A, et al. Rituximab in children with steroid-dependent nephrotic syndrome: a multicenter, open-label, noninferiority, randomized controlled trial[J]. J Am Soc Nephrol, 2015, 26(9): 2259-2266. PMID: 25592855. PMCID: PMC4552120. DOI: 10.1681/ASN.2014080799.

[22] Ohyama R, Fujinaga S, Sakuraya K, et al. Predictive factors of long-term disease remission after rituximab administration in patients with childhood-onset complicated steroid-dependent nephrotic syndrome: a single-center retrospective study[J]. Clin Exp Nephrol, 2023, 27(10): 865-872. PMID: 37477752. DOI: 10.1007/s10157-023-02374-6.

[23] Chan EY, Tullus K. Rituximab in children with steroid sensitive nephrotic syndrome: in quest of the optimal regimen[J]. Pediatr Nephrol, 2021, 36(6): 1397-1405. PMID: 32577808. DOI: 10.1007/s00467-020-04609-0.

[24] 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. PMID: 20049616. DOI: 10.1007/s00467-009-1377-5.

[25] Sellier-leclerc AL, Baudouin V, Kwon T, et al. Rituximab in steroid-dependent idiopathic nephrotic syndrome in childhood: follow-up after CD19 recovery[J]. Nephrol Dial Transplant, 2012, 27(3): 1083-1089. PMID: 21810762. DOI: 10.1093/ndt/gfr405.

[26] Sinha R, Marlais M, Sarkar S, Obukhova V, et al. Impact of COVID-19 pandemic on use of rituximab among children with difficult nephrotic syndrome[J]. Pediatr Res, 2022, 92(1): 3-5. DOI: 10.1038/s41390-021-01744-8.

[27] 邵蕾霖, 刘佳璐, 陈秋霞, 等. 激素敏感型肾病综合征儿童利妥昔单抗治疗不良事件的系统评价/Meta分析[J]. 中国循证儿科杂志, 2023, 18(1): 21-26. DOI: 10.3969/j.issn.1673-5501.2023.01.003.

[28] Parmentier C, Delbet JD, Decramer S, et al. Immunoglobulin serum levels in rituximab-treated patients with steroid-dependent nephrotic syndrome[J]. Pediatr Nephrol, 2020, 35(3): 455-462. PMID: 31705306. DOI: 10.1007/s00467-019-04398-1.

（本文编辑：张辉）

（©《中国当代儿科杂志》编辑部，开放获取CC BY-NC-ND 4.0协议）
（© Editorial Office of *Chinese Journal of Contemporary Pediatrics*. OA under CC BY-NC-ND 4.0 license）