doi：10.7499/j.issn.1008-8830.2504028

论著·临床研究

利妥昔单抗联合短疗程激素治疗儿童初发肾病综合征对细胞免疫及细胞因子的影响

袁婷婷　朱冰冰　李艳　张锐锋　邱闪　吕娟　周苏芹

（徐州医科大学附属徐州儿童医院肾内风湿免疫科，江苏徐州　221006）

［摘要］**目的**　探究利妥昔单抗治疗儿童初发激素敏感型肾病综合征（steroid-sensitive nephrotic syndrome，SSNS）对细胞免疫及细胞因子水平的影响。**方法**　回顾性分析2021年12月—2023年3月徐州市儿童医院60例初发SSNS患儿的临床资料，根据是否使用利妥昔单抗治疗分成对照组及观察组，对比两组患儿的复发率、治疗前后的T淋巴细胞亚群和细胞因子的水平及不良反应发生率。**结果**　观察组复发率低于对照组（27% vs 73%，P<0.05）。治疗后观察组$CD3^+$、$CD4^+$ T淋巴细胞计数、$CD4^+/CD8^+$比值及白细胞介素（interleukin，IL）-2升高且高于对照组（P<0.05）。观察组IL-6、肿瘤坏死因子-α水平治疗后下降并低于对照组（P<0.05）。治疗后两组患儿$CD8^+$ T淋巴细胞计数下降，γ干扰素升高，IL-10下降，两组比较差异无统计学意义（P>0.05）。两组的不良反应发生率差异无统计学意义（P>0.05）。**结论**　利妥昔单抗可降低初发肾病综合征患儿的复发率，且安全性较高，其可通过调节T细胞的数量及功能，以及调节细胞因子的抗炎作用达到治疗效果。

［中国当代儿科杂志，2025，27（12）：1500-1505］

［关键词］肾病综合征；利妥昔单抗；激素敏感；细胞免疫；细胞因子；儿童

Effect of rituximab combined with short-course glucocorticoid therapy on cellular immunity and cytokines in children with new-onset nephrotic syndrome

YUAN Ting-Ting, ZHU Bing-Bing, LI Yan, ZHANG Rui-Feng, QIU Shan, LYU Juan, ZHOU Su-Qin. Department of Rheumatology and Immunology, The Affiliated Xuzhou Children's Hospital of Xuzhou Medical University, Xuzhou, Jiangsu, 221006, China (Zhu B-B, Email: bingbing@sina.com)

Abstract: Objective　To explore the effect of rituximab on cellular immunity and cytokines in children with new-onset steroid-sensitive nephrotic syndrome (SSNS). **Methods**　Clinical data of 60 children with new-onset SSNS treated at Xuzhou Children's Hospital from December 2021 to March 2023 were retrospectively analyzed. Children were allocated according to rituximab use into a control group (no rituximab) and an observation group (rituximab). The relapse rate, T-lymphocyte subsets and cytokines before and after treatment, and the incidence of adverse reactions were compared between groups. **Results**　The relapse rate was lower in the observation group than in the control group (27% vs 73%, P<0.05). After treatment, $CD3^+$ and $CD4^+$ T-lymphocyte counts, the $CD4^+/CD8^+$ ratio, and serum interleukin-2 increased in the observation group and were higher than in the control group (P<0.05). Interleukin-6 and tumor necrosis factor-α levels decreased after treatment in the observation group and were lower than in the control group (P<0.05). After treatment, $CD8^+$ T-lymphocyte counts decreased, interferon-γ increased, and interleukin-10 decreased in both groups, with no significant differences between the two groups (P>0.05). The incidence of adverse reactions did not differ significantly between the two groups (P>0.05). **Conclusions**　Rituximab can reduce the relapse rate in children with new-onset nephrotic syndrome and shows good safety. Its therapeutic effect is achieved by regulating the number and function of T cells and by modulating the anti-inflammatory effects of cytokines.

[Chinese Journal of Contemporary Pediatrics, 2025, 27(12): 1500-1505]

［收稿日期］2025-04-03；［接受日期］2025-11-11
［基金项目］徐州市儿童医院院级科研项目（22040413）。
［作者简介］袁婷婷，女，硕士，副主任医师。
［通信作者］朱冰冰，女，副主任医师。Email：bingbing@sina.com。

Key words: Nephrotic syndrome; Rituximab; Steroid sensitivity; Cellular immunity; Cytokine; Child

儿童原发性肾病综合征（primary nephrotic syndrome, PNS）是儿童最常见的肾小球疾病。PNS的确切发病机制不明确，T淋巴细胞功能异常是引起足突融合和出现蛋白尿的重要机制[1]，B淋巴细胞、细胞因子也参与了PNS的发病[2-5]。虽然初始糖皮质激素治疗后80%~90%的患儿可获完全缓解，但约80%在起病后1年内复发[6]，频繁复发者需加用免疫抑制剂及反复应用激素，长期、联合用药所产生的并发症严重影响患儿的生活质量。研究显示使用抗CD20单克隆抗体利妥昔单抗（rituximab, RTX）可有效降低PNS复发率[7-8]。RTX主要通过消耗B细胞对PNS发挥治疗作用。改善全球肾脏病预后组织和国内指南均推荐RTX应用于PNS患儿，疗效确切且安全[7-8]。目前研究针对初发激素敏感型肾病综合征（steroid-sensitive nephrotic syndrome, SSNS）患儿研究较少。本研究进一步探究RTX治疗儿童初发SSNS，以及RTX对患儿细胞免疫及细胞因子的影响。

1 资料与方法

1.1 研究对象

回顾性选取2021年12月—2023年3月在徐州市儿童医院肾内风湿免疫科接受治疗的60例初发SSNS患儿为研究对象。起病年龄1~18岁。入选标准：（1）临床确诊为原发性SSNS的患儿[6]；（2）外周血中$CD19^+$ B细胞/总淋巴细胞比值≥1%；（3）入组3个月内未使用过免疫抑制剂；（4）患儿监护人知情同意并签署知情同意书。排除标准：（1）继发性肾病综合征，如紫癜性肾炎、狼疮性肾炎等；（2）肾小球滤过率估值（estimated glomerular filtrationrate, eGFR）<90 mL/（min·1.73 m^2）；（3）存在活动性慢性感染（结核、EB病毒等）。本研究获得我院医学伦理委员会批准（2023-05-33-H33），并且所有患儿监护人签署知情同意书。

1.2 治疗方法

根据治疗方法的不同将患儿分为两组：对照组和观察组。对照组给予醋酸泼尼松（江苏鹏鹏药业有限公司，国药准字H32021728），标准3个月短疗程减停[6]［泼尼松足量6周，即2 mg/（kg·d）或60 mg/（m^2·d），最大量60 mg/d，共6周；随后隔日口服泼尼松1.5 mg/（kg·d）或40 mg/（m^2·d），最大量40 mg/d，隔日/次，6周后停药］。观察组在对照组基础上给予1剂RTX治疗，在尿蛋白转阴3 d以上，7 d以内给予1剂RTX（375 mg/m^2，每次最大量500 mg）（上海复宏汉霖生物制药有限公司，国药准字S20190021）。为防止输注反应，开始滴注RTX前30 min需给予：布洛芬常规剂量口服1次，氯雷他定常规剂量口服1次，甲泼尼龙1.6 mg/kg静脉滴注1次，并停当日口服泼尼松。RTX治疗后，均预防性口服复方磺胺甲噁唑20 mg/（kg·d）或甲氧苄啶3 mg/（kg·d），隔日1次，疗程3个月。

1.3 观察指标

观察随访1年两组患儿的复发率。于治疗前及治疗6个月后，测定两组患儿血液$CD3^+$、$CD4^+$、$CD8^+$、$CD4^+/CD8^+$，均采用流式细胞仪检测，相应的试剂盒购自美国BD公司。

于治疗前及治疗6个月后，测定两组患儿血液的白细胞介素（interleukin, IL）-2、γ干扰素（interferon-γ, IFN-γ）、IL-6、IL-10、肿瘤坏死因子-α（tumor necrosis factor-α, TNF-α），均采用流式细胞仪检测，相应的试剂盒购自美国BD公司。收集统计两组患儿肝肾功能损害、呼吸道感染、尿路感染、肠道感染、皮肤感染等不良反应的发生情况。

1.4 统计学分析

采用统计学软件SPSS 25.0对数据进行处理。正态分布计量资料用均数±标准差（$\bar{x} \pm s$）表示，组间比较进行两样本t检验，治疗前后的比较采用配对t检验；计数资料以百分率（%）或构成比表示，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 两组患儿一般资料及复发率比较

共纳入60例患儿，对照组和观察组各30例。观察组中，男性20例，女性10例；平均年龄（6.8±1.9）岁。对照组中，男性21例，女性9例；平均年龄（6.0±2.2）岁。两组患儿的性别、年龄比较，差异无统计学意义（χ^2=0.077，P=0.781；t=0.920，P=0.361）。观察组复发率（8/30，27%）低于对照组（22/30，73%），差异有统计学意义（χ^2=

13.067，*P*<0.001）。

2.2 两组患儿治疗前后的T淋巴细胞亚群水平比较

两组患儿治疗前后的T淋巴细胞亚群水平比较，治疗后的$CD3^+$、$CD4^+$淋巴细胞及$CD4^+/CD8^+$比值均较治疗前升高，$CD8^+$淋巴细胞较治疗前降低（均*P*<0.001）。两组之间治疗前各指标差异均无统计学意义（*P*>0.05）。观察组治疗后$CD3^+$、$CD4^+$淋巴细胞计数及$CD4^+/CD8^+$比值均高于对照组，差异有统计学意义（均*P*<0.05）。见表1。

表1 两组患儿治疗前后T淋巴细胞亚群水平比较 （$\bar{x} \pm s$）

指标	对照组（*n*=30）	观察组（*n*=30）	*t*值	*P*值
$CD3^+$细胞（个/μL）				
治疗前	2 162 ± 730	2 259 ± 727	0.400	0.691
治疗后	2 374 ± 780	2 911 ± 918	2.061	0.044
*t*值	−6.726	−5.462		
*P*值	<0.001	<0.001		
$CD4^+$细胞（个/μL）				
治疗前	1 015 ± 348	1 040 ± 309	0.198	0.844
治疗后	1 218 ± 400	1 527 ± 509	2.020	0.048
*t*值	−8.907	−6.941		
*P*值	<0.001	<0.001		
$CD8^+$细胞（个/μL）				
治疗前	1 041 ± 321	1 031 ± 306	−0.050	0.960
治疗后	759 ± 255	798 ± 258	0.030	0.976
*t*值	6.980	4.660		
*P*值	<0.001	<0.001		
$CD4^+/CD8^+$比值				
治疗前	1.1 ± 0.4	1.1 ± 0.3	−0.118	0.907
治疗后	1.7 ± 0.5	2.1 ± 0.7	2.538	0.014
*t*值	−6.319	−8.855		
*P*值	<0.001	<0.001		

2.3 两组患儿治疗前后的细胞因子水平比较

治疗后，两组患儿血浆IL-2水平较治疗前升高，血浆中IL-6、TNF-α水平较治疗前均下降（均*P*<0.001）。两组之间治疗前各指标差异均无统计学意义（均*P*>0.05）。观察组治疗后IL-2水平高于对照组，IL-6、TNF-α水平低于对照组，差异有统计学意义（均*P*<0.05）。与治疗前比较，治疗后两组患儿IFN-γ升高，IL-10下降，两组比较差异无统计学意义（*P*>0.05）。见表2。

表2 两组患儿治疗前后细胞因子水平比较 （$\bar{x} \pm s$，pg/mL）

指标	对照组（*n*=30）	观察组（*n*=30）	*t*值	*P*值
IL-2				
治疗前	1.4 ± 0.5	1.3 ± 0.4	−0.554	0.581
治疗后	3.4 ± 1.2	4.6 ± 1.6	3.315	0.002
*t*值	−14.965	−13.494		
*P*值	<0.001	<0.001		
IFN-γ				
治疗前	10 ± 3	10 ± 3	0.301	0.765
治疗后	19 ± 5	19 ± 6	−0.526	0.601
*t*值	−7.231	−9.504		
*P*值	<0.001	<0.001		
IL-6				
治疗前	20.0 ± 6.0	18.0 ± 4.0	−0.695	0.490
治疗后	10.8 ± 2.6	7.1 ± 1.6	−4.197	0.001
*t*值	5.249	4.594		
*P*值	<0.001	<0.001		
IL-10				
治疗前	18.0 ± 6.0	20.0 ± 7.0	1.446	0.154
治疗后	8.2 ± 2.1	8.8 ± 2.4	0.839	0.405
*t*值	11.286	13.309		
*P*值	<0.001	<0.001		
TNF-α				
治疗前	23.0 ± 7.0	26.0 ± 8.0	0.956	0.343
治疗后	13.0 ± 4.0	9.5 ± 2.3	−5.381	0.001
*t*值	12.586	8.125		
*P*值	<0.001	<0.001		

2.4 不良反应情况

观察组出现急性肾损伤1例，呼吸道感染3例，肠道感染1例，皮肤感染1例，总不良反应发生率为20%（6/30）。对照组出现肝损害1例，呼吸道感染2例，尿路感染1例，肠道感染1例，总不良反应发生率为17%（5/30）。两组的不良反应发生率比较，差异无统计学意义（χ^2=0.111，*P*=0.739）。

3 讨论

PNS发病机制目前与细胞免疫反应、细胞因子参与的炎症反应、足细胞及肾小球滤过膜损伤、

遗传因素等有关[9-13]。T辅助淋巴细胞有Th1、Th2两种类型，Th1细胞主要分泌IL-2、IFN-γ，Th2细胞主要分泌IL-4、IL-6、IL-10、IL-13等，血清中细胞因子水平可以反映体内Th1/Th2的平衡状态[14]。有报道发现PNS患者外周血中IL-2、IFN-γ和IL-4、IL-6、IL-13等均存在紊乱[15-17]，提示T细胞亚群紊乱可能参与了其发病过程。而且细胞因子的持续升高/降低与PNS患儿持续的蛋白尿相关[18]。细胞因子可能直接作用于足细胞或者通过介导免疫反应间接影响足细胞功能[19]。近年研究表明调节性T细胞（regulatory T cell, Treg）功能障碍可导致持续性大量蛋白尿，PNS患儿活动期Treg数目减少，当Treg数目升高时，尿蛋白下降[20]。

糖皮质激素是PNS的首选治疗药物，但激素依赖/频复发PNS患儿，需加用免疫抑制剂[7]。为减少激素剂量累积及免疫抑制剂带来的不良反应以及维持疾病缓解状态，生物制剂被应用到PNS的治疗中。RTX是人鼠嵌合型抗CD20克隆抗体，针对难治性PNS患儿，多项研究[7, 9, 18]均显示，使用RTX可有效降低PNS的复发率。近年来RTX也逐渐延伸至儿童SSNS的治疗中。

本研究中糖皮质激素的疗程依据国际儿科肾脏病学会临床实践建议儿童SSNS的诊断和治疗中的方法[6]：建议初发SSNS应接受8周或12周激素治疗。一项Meta分析比较了8周和12周疗程疗效，结果显示，8周组持续缓解时间短于12周组，1年后复发率显著高于12周[21]。因此本研究选择12周疗程的治疗，患儿减停糖皮质激素均未出现肾上腺皮质功能不全情况。

根据国际儿科肾脏病学会2023年激素依赖型肾病综合征/频复发肾病综合征的指南，建议在缓解时使用RTX[6]。基于单剂量RTX可预防肾病综合征复发的报道[22]，故我们选择了375 mg/m^{2}的单剂量使用。

RTX在PNS中的作用主要是对B细胞、T细胞及细胞因子的影响。其通过抗体及补体依赖的细胞毒性作用等诱导B细胞凋亡[3]，减少B淋巴细胞与T淋巴细胞、树突状细胞等相互作用[23]，以及直接作用于足突细胞，防止足细胞的凋亡[24]等机制抑制机体异常活跃的免疫应答，减少自身抗体的产生，进而减少PNS的复发。RTX还可通过清除B细胞及其产生的促进T细胞向Th17分化的因子，如IL-6、转化生长因子等纠正异常的Th17/Treg比例发挥作用[25]。

本研究将RTX应用于初发SSNS患儿，同时采用短疗程糖皮质激素，显著减少了1年内复发率，并且随访1年，感染风险并未明显高于对照组。研究结果还显示，治疗后观察组的CD3$^+$、CD4$^+$ T细胞计数增高，治疗后CD8$^+$ T细胞计数下降，CD4$^+$/CD8$^+$比值较治疗前升高，与彭寅等[26]应用RTX治疗PNS对淋巴细胞亚群的影响结果一致。陈桥萍等[27]在应用RTX治疗难治性PNS的研究中发现，RTX对总T细胞水平没有明显影响，但CD4$^+$/CD8$^+$比值有增加的趋势。还有报道称，在使用RTX进行维持治疗的PNS患儿中，给予RTX治疗1个月后，CD4$^+$和CD8$^+$细胞的数量均减少[25]。Kanamori等[28]在RTX治疗难治性PNS研究中发现RTX治疗后中位CD4$^+$细胞和CD8$^+$细胞计数有所增加，并在6个月内保持高于治疗前的水平。Al-Aubodah等[3]研究发现B细胞减少与PNS复发病例减少相关，故推测T细胞和B细胞相互影响了彼此的成熟和激活，T细胞的数量或活性可能对RTX治疗后B细胞的重建产生潜在影响。因此，RTX可能通过阻断B细胞与T细胞之间的相互作用，调节T细胞亚群的数量达到对PNS患儿的治疗作用。

本研究中两组治疗后IL-2均上升，观察组升高更显著，IL-6、TNF-α均下降，观察组下降更明显。周雅洁等[29]应用RTX治疗难治性PNS，结果示治疗组IL-6、TNF-α水平均低于对照组，本研究结果与之一致。Chan等[30]在RTX治疗难治性PNS，随访半年中发现，应用RTX后早期复发组IL-2、IFN-γ表达水平下降，持续缓解亚组两者表达增加，IL-4、IL-13在复发组表达增加，持续缓解组数值低于复发组，推测RTX治疗后的持续缓解与Th2相关细胞因子的下调相关。以上结果说明RTX可上调血清IL-2，下调血清IL-6、TNF-α表达水平，抑制机体炎症反应，进而调节Th1/Th2免疫失衡，改善SSNS患儿的细胞免疫功能。

本研究不足之处：本研究随访时间偏短，对B淋巴细胞未做进一步研究，未来需要扩大样本量，延长随访时间，还需要进一步研究RTX对B细胞的影响以及探索细胞免疫在儿童PNS发病机制中的具体作用。

综上所述，本研究使用RTX联合短疗程激素治疗初发SSNS，可减少1年内复发率，且安全性较高。RTX通过调节T淋巴细胞亚群和细胞因子，改善细胞免疫功能及抗炎作用达到治疗效果，同时短疗程激素的应用减少了激素相关不良反应，

值得临床推广应用。

作者贡献声明：袁婷婷负责资料收集、数据分析、论文撰写；朱冰冰负责研究设计、论文撰写；李艳负责数据分析；张锐锋负责研究设计、工作协调、修改论文；邱闪、吕娟、周苏芹负责数据收集、整理。

利益冲突声明：所有作者声明无利益冲突。

［参　考　文　献］

[1] Chen J, Qiao XH, Mao JH. Immunopathogenesis of idiopathic nephrotic syndrome in children: two sides of the coin[J]. World J Pediatr, 2021, 17(2): 115-122. PMID: 33660135. DOI: 10.1007/s12519-020-00400-1.

[2] Zotta F, Vivarelli M, Emma F. Update on the treatment of steroid-sensitive nephrotic syndrome[J]. Pediatr Nephrol, 2022, 37(2): 303-314. PMID: 33665752. DOI: 10.1007/s00467-021-04983-3.

[3] Al-Aubodah TA, Piccirillo CA, Trachtman H, et al. The autoimmune architecture of childhood idiopathic nephrotic syndrome[J]. Kidney Int, 2025, 107(2): 271-279. PMID: 39571906. DOI: 10.1016/j.kint.2024.10.027.

[4] 刘宇萌, 安东. 淋巴细胞亚群检测在肾病综合征患儿免疫功能评价中的意义[J]. 中华全科医学, 2022, 20(4): 661-664. DOI: 10.16766/j.cnki.issn.1674-4152.002424.

[5] Ye Q, Wang DJ, Lan B, et al. T-cell and B-cell repertoire diversity are selectively skewed in children with idiopathic nephrotic syndrome revealed by high-throughput sequencing[J]. World J Pediatr, 2023, 19(3): 273-282. PMID: 36449136. DOI: 10.1007/s12519-022-00640-3.

[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] 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.

[8] 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.

[9] Guimarães FTL, Ferreira RN, Brito-Melo GEA, et al. Pediatric patients with steroid-sensitive nephrotic syndrome have higher expression of T regulatory lymphocytes in comparison to steroid-resistant disease[J]. Front Pediatr, 2019, 7: 114. PMID: 31001501. PMCID: PMC6455073. DOI: 10.3389/fped.2019.00114.

[10] Chen S, Wang J, Liang S. Clinical significance of T lymphocyte subsets, immunoglobulin and complement expression in peripheral blood of children with steroid-dependent nephrotic syndrome/frequently relapsing nephrotic syndrome[J]. Am J Transl Res, 2021, 13(3): 1890-1895. PMID: 33841716. PMCID: PMC8014369.

[11] Ling C, Chen Z, Wang X, et al. B lymphocyte subsets in children with steroid-sensitive nephrotic syndrome: a longitudinal study [J]. Front Pediatr, 2021, 9: 736341. PMID: 34692611. PMCID: PMC8532540. DOI: 10.3389/fped.2021.736341.

[12] Assady S, Benzing T, Kretzler M, et al. Glomerular podocytes in kidney health and disease[J]. Lancet, 2019, 393(10174): 856-858. PMID: 30837131. DOI: 10.1016/S0140-6736(18)33000-9.

[13] 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.

[14] Hackl A, Zed SEDA, Diefenhardt P, et al. The role of the immune system in idiopathic nephrotic syndrome[J]. Mol Cell Pediatr, 2021, 8(1): 18. PMID: 34792685. PMCID: PMC8600105. DOI: 10.1186/s40348-021-00128-6.

[15] Ahmadian E, Rahbar Saadat Y, Dalir Abdolahinia E, et al. The role of cytokines in nephrotic syndrome[J]. Mediators Inflamm, 2022, 2022: 6499668. PMID: 35185384. PMCID: PMC8849808. DOI: 10.1155/2022/6499668.

[16] Li C, Wu N, Huang J, et al. Change of circulating lymphocyte subsets is related to disease activity and secondary infection in children with primary nephrotic syndrome: a retrospective study [J]. Transl Pediatr, 2022, 11(12): 1949-1961. PMID: 36643679. PMCID: PMC9834957. DOI: 10.21037/tp-22-581.

[17] 曾海江, 黄郁波, 易玲, 等. 原发性肾病综合征患儿T淋巴细胞免疫及细胞因子的临床意义[J]. 中国当代医药, 2020, 27(27): 79-81. DOI: 10.3969/j.issn.1674-4721.2020.27.023.

[18] Guimarães FTL, Melo GEBA, Cordeiro TM, et al. T-lymphocyte-expressing inflammatory cytokines underlie persistence of proteinuria in children with idiopathic nephrotic syndrome[J]. J Pediatr (Rio J), 2018, 94(5): 546-553. PMID: 28963877. DOI: 10.1016/j.jped.2017.08.005.

[19] 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.

[20] Tsuji S, Yamaguchi T, Akagawa Y, et al. Significance of regulatory T cells in children with idiopathic nephrotic syndrome [J]. J Nephrol, 2022, 35(2): 711-713. PMID: 35089537. DOI: 10.1007/s40620-021-01201-z.

[21] 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.

[22] Wang L, Hua R, Zhu Y, et al. Single dose of rituximab in children with steroid-dependent / frequently relapsing nephrotic syndrome, clinical efficacy and evaluation of health-related

quality of life[J]. Iran J Kidney Dis, 2021, 15(2): 109-115. PMID: 33764321.

[23] Lavielle M, Mulleman D, Goupille P, et al. Repeated decrease of $CD4^+$ T-cell counts in patients with rheumatoid arthritis over multiple cycles of rituximab treatment[J]. Arthritis Res Ther, 2016, 18(1): 253. PMID: 27793209. PMCID: PMC5086062. DOI: 10.1186/s13075-016-1152-5.

[24] Ravani P, Bonanni A, Rossi R, et al. Anti-CD20 antibodies for idiopathic nephrotic syndrome in children[J]. Clin J Am Soc Nephrol, 2016, 11(4): 710-720. PMID: 26585985. PMCID: PMC4822672. DOI: 10.2215/CJN.08500815.

[25] Bhatia D, Sinha A, Hari P, et al. Rituximab modulates T- and B-lymphocyte subsets and urinary CD80 excretion in patients with steroid-dependent nephrotic syndrome[J]. Pediatr Res, 2018, 84 (4): 520-526. PMID: 29983411.
DOI: 10.1038/s41390-018-0088-7.

[26] 彭寅, 邓芳, 吴琳, 等. 利妥昔单抗治疗儿童肾病综合征对其淋巴细胞亚群水平的影响[J]. 分子诊断与治疗杂志, 2023, 15(4): 606-609. DOI: 10.3969/j.issn.1674-6929.2023.04.016.

[27] 陈桥萍. 利妥昔单抗治疗儿童肾病综合征的单中心回顾性研究[D]. 长沙: 中南大学, 2023.

[28] 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. PMID: 37095341. DOI: 10.1007/s10157-023-02343-z.

[29] 周雅洁, 吴娅妃. 利妥昔单抗联合环孢素A治疗难治性肾病综合征对血清炎症因子肾功能的影响[J]. 中国药物与临床, 2023, 23(5): 297-301. DOI: 10.11655/zgywylc2023.05.005.

[30] Chan CY, Teo S, Lu L, et al. Low regulatory T-cells: a distinct immunological subgroup in minimal change nephrotic syndrome with early relapse following rituximab therapy[J]. Transl Res, 2021, 235: 48-61. PMID: 33812063.
DOI: 10.1016/j.trsl.2021.03.019.

（本文编辑：张辉）

（版权所有©2025 中国当代儿科杂志）