◇ 综述与讲座 ◇

http://www.cjcpt.com
2026 Oct; 31(10): 1392-1399

利妥昔单抗在间质性肺病中的使用进展

杨天芸，陈智鸿

上海交通大学医学院附属新华医院呼吸与危重医学科，上海 200092

摘要 间质性肺病（interstitial lung disease，ILD）作为结缔组织病（connective tissue diseases，CTD）较为严重的肺部并发症，传统药物治疗疗效欠佳。近年来，生物制剂等治疗方式的运用，改善了此类患者的预后状况。利妥昔单抗（rituximab，RTX）是特异性针对 B 淋巴细胞表面 CD20 抗原的人鼠嵌合单克隆抗体。临床实践显示，RTX 可作为糖皮质激素及免疫抑制治疗失败的多种结缔组织相关性间质性肺病（connective tissue disease-related interstitial lung disease，CTD-ILD）患者有价值的治疗选择。本文对 RTX 的作用机制及其在 CTD-ILD 中的应用进行综述。

关键词 利妥昔单抗；间质性肺病；生物制剂；结缔组织病

中图分类号：R593.2；R563
文献标志码：A
文 章 编 号：1009-2501(2026)10-1392-08
doi: 10.12092/j.issn.1009-2501.2026.10.010

间质性肺疾病（interstitial lung disease，ILD）是一类以肺间质炎症和纤维化为主要特征的异质性疾病，由于肺组织富含胶原蛋白、血管等结缔组织，且具备免疫调节、代谢、内分泌等功能，故而常成为结缔组织病（connective tissue disease，CTD）的靶器官。由类风湿关节炎（rheumatoid arthritis，RA）、系统性硬化症（systemic sclerosis，SSc）以及特发性炎症性肌病（idiopathic inflammatory myopathy，IIM）引起的结缔组织相关性间质性肺病（connective tissue disease-related interstitial lung disease，CTD-ILD）较为多见，ILD 是 CTD 患者的重要死因之一，其发病率为 16%～90%[1]。

在临床上，CTD-ILD 常用的治疗方式主要为糖皮质激素（glucocorticoids，GC）与免疫抑制药物，如吗替麦考酚酯（mycophenolate mofetil，MMF）和环磷酰胺（cyclophosphamide，CYC）[2]。部分患者经此治疗后疾病可得到控制，但仍有相当数量的患者治疗效果欠佳或出现病情急性加重的情况。近年来，生物制剂等治疗手段的应用使这些患者的预后状况得到改善。生物制剂借由阻断关键炎症因子或细胞表面分子发挥治疗功效，涵盖靶向 IL-1、IL-6、TNF-α 和抗 CD20 单抗、B 淋巴细胞刺激因子抑制剂、T 细胞抑制剂、整合素单克隆抗体、选择性黏附分子抑制剂等[3]。利妥昔单抗（rituximab，RTX）是特异性针对 B 淋巴细胞表面 CD20 抗原的人鼠嵌合单克隆抗体。随着研究进展，美国风湿病学会（ACR）、欧洲抗风湿病联盟（EULAR）等学会指出，RTX 可作为治疗 CTD-ILD 的有效免疫抑制剂，或进展/难治性 CTD-ILD 的治疗推荐。本综述旨在阐述 RTX 近年来在 ILD 治疗中的应用进展及其安全性。

1 RTX 治疗 CTD-ILD 的药理学机制

RTX 通过高亲和力与前 B 细胞和成熟 B 细胞膜表面的 CD20 抗原相结合，靶向杀伤 B 细胞，进而达成治疗目的[4]。RTX 对 B 淋巴细胞的耗竭通过以下三种途径实现：（1）抗 CD20 抗体诱导 B 细胞内的内部信号传导，引起抗增殖效应或细胞死亡（直接细胞毒性，direct cytotoxicity，DC）；（2）补体 C1 与抗 CD20 抗体的 Fc 段结合，激活补体级联反应，在 B 细胞表面形成膜攻击复合物（membrane attack complex，MAC），导致细胞裂解，即补体依赖性细胞毒性（complement-dependent cytotoxicity，CDC）；（3）自然杀伤细胞等效应细胞通过其 FcγRIIIa 受体与结合于 B 细胞表面的抗 CD20 抗体 Fc 段结合，介导抗体依赖性细胞介导的细胞毒性（antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity，ADCC）[5]。在 ILD 的发病机制中，B 细胞直接与成纤维细胞相互作用，并通过转化生长因子-β（transforming growth factor-β，TGF-β）信号传导

2025-11-30 收稿　2026-01-12 修回
国家科技重大专项（2023ZD0506305）
杨天芸，女，硕士，副主任医师，研究方向：间质性肺病。
E-mail: yangtianyun@xinhuamed.com.cn
陈智鸿，通信作者，女，博士，主任医师，研究方向：间质性肺病。
E-mail: chenzhihong@xinhuamed.com.cn

刺激胶原蛋白的产生。RTX 在体内借助 ADCC 和 CDC 作用诱导 B 淋巴细胞溶解，发挥免疫抑制效应[6]。因此，RTX 在 ILD 治疗中具有重要作用[7]，这为 RTX 治疗难治性结缔组织相关性 ILD 奠定了理论基础。

2　RTX 治疗 CTD-ILD 的临床研究

2.1　IIM 相关 ILD　IIM 是一类以四肢近端肌肉受累后呈现慢性炎症为显著特征的异质性疾病。IIM 可累及皮肤、肺脏、关节和心脏等多个系统与器官，其中 ILD 最为常见[8]。IIM 中抗合成酶综合征（antisynthetase syndrome, ASS）和皮肌炎（dermatomyositis, DM）常易并发 ILD[9]。IIM 与 ILD 可同时发生，也可先后发生[10-11]。特发性炎性肌病相关性间质性肺疾病是 IIM 患者致残和致死的重要因素[10,12-13]。

一项多中心观察性回顾性纵向研究聚焦一组接受糖皮质激素与免疫抑制剂治疗，但因复发性或持续性进展性 ILD 而启动 RTX 治疗的抗合成酶综合征相关间质性肺疾病（antisynthetase syndrome-associated interstitial lung disease, ASS-ILD）患者，对 28 例患者进行分析。研究群体中，RTX 治疗前，从 ASS-ILD 确诊至治疗起始（T0），用力肺活量占预计值百分比（percent predicted forced vital capacity, %pFVC）和一氧化碳弥散量占预计值百分比（percent predicted diffusing capacity of the lung for carbon monoxide, %pDLCO）平均下降幅度分别为−6.44% 和−14.85%。治疗 6 个月后，RTX 逆转肺功能试验（PFT）参数下降趋势，%pFVC 变化值（Δ%pFVC）为 + 6.29%（95% 置信区间：−10.07 至 2.51；与 T0 相比，*P*= 0.002），%pDLCO 变化值（Δ%pDLCO）为 + 6.15%（95% 置信区间：−10.86 至−1.43；*P*= 0.013）。其中，24 例患者完成 1 年治疗，22 例完成 2 年治疗，PFT 结果显示 Δ%pFVC 为+9.93%（95% 置信区间：−15.61 至−4.25；*P*=0.002），Δ%pDLCO 为 +7.66%（95% 置信区间：−11.67 至−3.65；*P*< 0.001），疗效维持。此外，泼尼松中位剂量显著降低，18% 的患者可暂停使用；治疗开始时需氧疗的患者中，33% 可停止氧疗[14]。

近期一项重要的Ⅱb 期研究——UK RECITAL 研究，是一项关于治疗 CTD-ILD 的随机对照、双盲、双模拟临床试验[15]，其中部分患者患有 ASS-ILD。研究结果显示，RTX 和静脉注射环磷酰胺在 24 周时均能改善用力肺活量（forced vital capacity, FVC）和生活质量。虽然试验结果未能证实利妥昔单抗在治疗 CTD-ILD 患者的方面优于环磷酰胺，但与环磷酰胺相比，RTX 引发的不良事件更少，且在 48 周内皮质类固醇暴露剂量更低[16]。

抗黑色素瘤分化相关基因 5（melanoma differentiation-associated gene 5, MDA-5）阳性皮肌炎合并快速进展性 ILD 是一类病情进展迅速、治疗效果欠佳、死亡率较高的疾病。此群体中，ILD 的患病率约为 50% ~ 100%，其中 RP-ILD 约占 39% ~ 100%，且东亚（亚洲）人群的 RP-ILD 发病率显著高于高加索（白人）人群[17]。有一篇荟萃分析检索了截至 2021 年 8 月发表的有关抗 MDA-5 阳性的 DM 和 RTX 治疗患者信息的英文文献，纳入 35 例抗 MDA-5 抗体阳性的 DM-ILD 患者，其中男性 13 名，女性 22 名。患者发病年龄为（47.60±13.72）岁。11.43%（4/35）的患者为慢性 ILD，88.57% 的患者为 RP-ILD。多数患者伴有典型皮肌炎皮疹。在使用 RTX 治疗前，多数患者（27/35）接受了中剂量或高剂量糖皮质激素治疗，并至少联合一种免疫治疗剂。治疗后，71.43%（25/35）的患者对治疗有反应，超过半数患者的皮疹也得到改善[18]。尽管尚未被确立为标准治疗，但对于传统免疫治疗反应不佳的重度抗 MDA5 阳性无肌病性皮肌炎（clinically amyopathic dermatomyositis, CADM）合并 ILD 患者，RTX 可作为一种挽救性治疗手段。RTX 的治疗主要依据于其他结缔组织病相关 ILD 的临床研究证据。当前，关于 RTX 在 DM-LD 中应用的最具价值证据源自病例系列报告，这些报告呈现出良好的治疗结果。此外，RTX 可降低 SSA 相关抗体水平，特别是抗 Jo-1 抗体水平，其滴度与疾病活动强度相关[19]。尽管在已报道的临床研究中，仍存在部分难治性 ASS-ILD 患者无法从 RTX 治疗中获益，但靶向 B 细胞活化因子（B cell activating factor, BAFF）的人单克隆抗体贝利木单抗可作为 MDA-5 阳性皮肌炎相关间质性肺疾病（抗 MDA-5 DM-ILD）的候选治疗方案。同时，仍需进一步开展前瞻性对照临床研究，以评估 RTX 在抗 MDA-5 DM-ILD 中的治疗地位及最佳治疗方案[18]。

2.2　类风湿关节炎相关 ILD　RA 作为一种慢性系统性自身免疫性疾病，除引发关节破坏外，肺部受累最为常见。类风湿关节炎相关 ILD 是 RA 的严重并发症，亦是导致患者过度死亡的主要因素之一[20]。尽管糖皮质激素联合传统抗风湿药（conventional synthetic disease-modifying antirheumatic drugs, csDMARDS）是当前治疗 RA 的常用手段，但患者若合并 ILD，则治疗效果欠佳。RA 合并间质性肺疾病（RA-ILD）患者肺活检标本

中出现的滤泡 B 细胞增生与浆细胞浸润，为靶向 B 细胞治疗提供了理论依据[21]。

近年来，关于 RTX 治疗 RA-ILD 的论著及临床研究相继发表。在一项回顾性研究中，56 例 RA-ILD 患者接受 RTX 治疗 6～12 个月后，其用力肺活量（FVC）和一氧化氮弥散量（diffusing capacity of the lung for carbon monoxide, DLCO）均得到改善[22]。

另一项单中心研究对比了 14 例接受 RTX 治疗与 14 例接受常规治疗的 RA-ILD 患者的获益情况，结果显示，接受 RTX 治疗的患者随访 1 年后，用力肺活量（FVC）、1 秒用力呼气容积（forced expiratory volume in one second, FEV1）、肺总量（total lung capacity, TLC）等指标较基线有所改善，而接受常规治疗的患者上述指标均显著下降[23]。在另一项纳入 31 例 RA-ILD 的纵向回顾性研究中，虽接受了糖皮质激素、csDMARDS 或免疫抑制剂治疗，但这些患者因 ILD 持续进展而开始接受 RTX 治疗。所有患者均接受两个或两个以上周期的 RTX 治疗，并进行至少 12 个月的评估，同时正在进行的 csDMARDS 或免疫抑制剂（immunosuppressant, IS）治疗维持不变。结果表明：在开始 RTX 治疗前，自 ILD 诊断（中位 21 个月）起，pFVC 和 pDLCO 的平均下降幅度分别为 16.5% 和 19.7%。治疗 1 年后，RTX 可逆转肺功能试验参数的下降：与基线相比，Δ%pFVC 改善 8.06%，Δ%pDLCO 改善 12.7%。此外，泼尼松的中位剂量显著降低，26% 的病例可暂停使用[24]。

还有一项纳入英国 18 个中心的 290 名患者的注册研究显示，与接受抗肿瘤坏死因子治疗的 RA-ILD 患者相比，利妥昔单抗可使全因死亡率降低 48%[25]。2019 年英国风湿病学会（BSR）关于炎性关节炎的生物 DMARDS 安全指南提出，RTX 可作为 RA-ILD 的一线生物制剂[26]。2025 年 8 月发表的一篇旨在推动意大利风湿病学会（Italian Society of Rheumatology, SIR）对 RA-ILD 治疗更新的系统综述和荟萃分析指出，尽管观察性研究存在局限性和异质性，但文献数据表明，在适当监测下，RTX 可安全用于肺部并发症风险较低的 RA-ILD 患者，RTX 在类风湿关节炎相关性间质性肺疾病治疗中应用的前景值得关注[27]。

2.3　系统性硬化症相关 ILD　系统性硬化症（systemic sclerosis, SSc）作为一种罕见的自身免疫性疾病，其特征为血管病变、肺纤维化以及免疫介导的炎症过程。在 SSc 中，ILD 的患病率范围介于 25% 至 95% 之间。SSc 相关性 ILD 是导致发病与死亡的主要因素，在死亡原因中占比达 35%[28]。

一项开放标签、随机、对照试验对环磷酰胺（cyclophosphamide, CYC）与 RTX 在 60 例抗 scl-70 阳性、早期弥漫性皮肤型系统性硬化症相关间质性肺疾病（diffuse cutaneous SSc-ILD, DcSS -ILD）在患者中的疗效进行了评估。患者随机接受 CYC（500 mg/m^2，每月 1 次，共 6 个月）或 RTX（1 000 mg，第 0、15 天）治疗。主要终点为用力肺活量占预计值百分比（percent predicted forced vital capacity, FVC%）的改善率。次要终点包括 FVC 的绝对值变化（L）、改良 Rodan 皮肤评分（modified rodnan skin score, mRSS）以及 6 分钟步行距离。在 6 个月时，RTX 组 FVC% 从 61.30% 提升至 67.52%，而 CYC 组则从 59.25% 降至 58.06%（P= 0.003）。与 CYC 组相比，RTX 组在 mRSS、6 min 步行测试方面亦呈现出具有统计学意义的显著改善，且副作用更小[29]。这一结果提示，相较于环磷酰胺，RTX 在改善患者临床症状及肺功能方面具有较为明显的优势。在 Ebata 等开展的随机对照试验中，56 例 SSc 且 mRSS≥10 分的患者被随机分配接受静脉注射 RTX（375 mg/m^2）或安慰剂，每周 1 次，持续 4 周。在研究治疗到达开始后的 24 周（即研究终点时），RTX 组 mRSS 的绝对变化低于安慰剂组。两组不良事件情况相似。在占 89% 的 SSc-ILD 患者亚组（n= 48）中，接受 RTX 治疗的患者在第 24 周时 FVC 保持稳定，而安慰剂组 FVC 下降[30]。2024 年颁布的 RTX 治疗风湿免疫病中国专家共识指出：RTX 可用于治疗 SSc 患者，改善皮肤硬化，延缓 FVC% 的下降[31]。

2.4　干燥综合征相关 ILD　原发性干燥综合征（primary sjögren syndrome, pSS）是一种以口眼干燥等干燥症状为显著特征的结缔组织疾病，其病因在于淋巴细胞浸润唾液腺和泪腺。B 细胞可通过持续异常活化，释放致病性自身抗体，对唾液腺等组织器官发起攻击，进而造成浸润损伤和炎症病变，这是 pSS 的重要发病机制[32]。B 细胞定向疗法可通过减少血清中的免疫复合物以及唾液腺中的淋巴聚集体，缓解组织损伤[33]，具备治疗 pSS 的潜力。pSS 相关的 ILD 是最为常见的肺部受累形式，与患者身体机能下降、生活质量降低以及过早死亡相关[34-35]。非特异性间质性肺炎是最为常见的 ILD 类型，值得注意的是，淋巴细胞间质性肺炎虽通常与 pSS 相关，但并不常见[35-36]。

观察性研究和临床试验在 pSS 相关干燥综合征中应用 RTX 得出了相悖的结果[37-38]。然而，临床指南和专家共识支持 RTX 在腺外表现（如紫

癥、血管炎性神经病变、冷球蛋白血症和 pSS 相关非霍奇金淋巴瘤)中的潜在作用[38-39]。尽管如此,关于 pSS-ILD 治疗的数据仍然匮乏[36]。

西班牙 5 家多中心回顾性纵向队列研究,纳入因激素和传统免疫抑制剂治疗下仍进展而启用 RTX 的 pSS-ILD 患者 16 例,多为与 MMF、硫唑嘌呤及他克莫司的联合用药,研究结果显示 RTX 在进展性 pSS-ILD 的总体疗效有限,仅 44% 达到稳定/改善[40]。鉴于血清 B 细胞活化因子(B-cell activating factor, BAFF)在 pSS 发病机制中的关键作用,目前有临床试验采用 RTX 联合抗 BAFF 抗体(贝利木单抗)治疗病情严重的 pSS 相关 ILD[41],后续可予以持续关注。目前,英国风湿病学会和干燥综合征基金会发布的指南建议,在出现全身表现(包括 ILD)的 pSS 患者中使用 RTX[42-44]。

2.5　系统性红斑狼疮相关 ILD　ILD 虽在系统性红斑狼疮(systemic lupus erythematosus, SLE)中并不多见,却与死亡率升高高度相关。目前,尚未开展评估 SLE 相关 ILD 治疗的临床试验及头对头研究,仅有关于 RTX 治疗对 SLE 患者所有临床表现影响的个案报告与病例系列报告。急性狼疮性肺炎作为 SLE 的严重临床表现之一,还可能并发肺出血,RTX 作为免疫抑制剂也成为治疗方案之一[45]。正如部分病例报告所提及,RTX 还被应用于 SLE 患者的肺萎缩综合征,并取得了较为可观的治疗效果[46-47]。

2.6　抗中性粒细胞胞质抗体(anti-neutrophil cytoplasmic antibody, ANCA)相关性血管炎相关 ILD　ANCA 相关性血管炎(ANCA-associated vasculitis, AAV)是一类系统性血管炎,其特征为血清 ANCA 呈阳性,且组织学表现为寡免疫坏死性小血管炎。显微镜下多血管炎(microscopic polyangiitis, MPA)患者的 ILD 患病率高于肉芽肿性多血管炎(granulomatosis with polyangiitis, GPA)患者[48-49]。近年,来自意大利 Tirelli 教授进行的单中心回顾性队列研究也证实了这一点[50]。抗髓过氧化物酶抗体是与 ILD 相关的 ANCA 主要亚型,约占病例的 46% ~ 71%,而抗 PR3 抗体在 0% ~ 29% 的患者中被检测到[51]。MPA-ILD 患者的发病年龄与特发性肺纤维化(idiopathic pulmonary fibrosis, IPF)相近,而无 ILD 的 MPA 患者发病年龄通常较轻[52]。与其他 AAV 相比,嗜酸性肉芽肿性多血管炎中肺纤维化极为少见[53]。目前,关于 AAV-ILD 或特发性间质性肺炎以及单纯 ANCA 阳性患者的 ILD 治疗,仅有回顾性病例系列和少数病例报告发表,尚未开展对照临床试验[48,50,54]。尽管相关数据存在矛盾,但 AAV 的标准治疗仍被视为 ILD 患者可能的治疗手段,主要包括全身性糖皮质激素、环磷酰胺、RTX、霉酚酸酯、甲氨蝶呤和硫唑嘌呤[55]。鉴于 AAV 相关 ILD 兼具纤维化和炎症双重特性,未来联合使用免疫抑制剂与抗纤维化药物,或许可为治疗开辟新的方向[56]。

RTX 在 CTD-ILD 治疗中的证据主要来自多项临床研究,其主要研究内容见表 1。

3　治疗剂量与不良反应

RTX 的使用方式为静脉注射,每次剂量为 1 000 mg,间隔两周,每个疗程共计注射 2 次。依据患者病情,可在 6 ~ 12 个月后开展第二个疗程的治疗。随着 RTX 在结缔组织病治疗中的广泛应用,其在相关性 ILD 治疗领域的作用日益受到关注,尤其对于经激素和免疫抑制剂治疗效果不佳的患者,常将其作为难治性患者的抢救治疗手段[57-59]。与此同时,RTX 使用的安全性也愈发受到重视。RTX 最常见的不良反应为首次注射后 24 h 内发生的药物相关输液反应。输液相关反应的发生率在不同疾病和联合方案中差异较大。临床研究报道输液反应在 50% ~ 90% 的患者中出现(多为轻中度);在真实世界(非临床试验)中记录的发生率明显更低,危及生命的过敏/严重反应在各研究中发生率约 1% ~ 4%[60]。因此,需依据不良反应的严重程度选择相应的干预措施,如减慢输注速率或中断输注,并给予对症治疗[31]。其次,需要重点关注感染问题,特别是肺部感染以及使用 RTX 后出现的低丙种球蛋白血症。较低的免疫球蛋白 G(IgG)水平是接受 RTX 治疗患者发生严重感染的独立危险因素[61]。此外,还可能出现血细胞减少、头痛、腹痛、心律失常以及乙肝病毒再激活等情况[62]。

近年来,RTX 相关性间质性肺病(RTX-ILD)的报道逐渐增多。RTX-ILD 最初的发病率被认为在 0.01% ~ 0.03% 之间,但随着 RTX 临床应用范围的扩大和认识的增多,其发病率已上升至 3.7% ~ 16.7%[63]。目前,RTX-ILD 的发病机制尚不明确,但多项研究显示,RTX 输注后会引发淋巴细胞快速裂解、补体激活以及肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor, TNF-α)的释放[64],随着 TNF-α 的释放,细胞因子、炎症介质及血管生成因子会被激活,进而导致 ILD 的发生[65-67]。

综上所述,目前多数间质性肺疾病的病因及

表 1　RTX 治疗 ILD 的主要临床研究汇总
Tab.1　Summary of major clinical studies on rituximab (RTX) for the treatment of interstitial lung disease (ILD)

作者	时间	研究方式	患者人数	结果	随访时间	主要终点	不良反应
特发性炎性肌病合并间质性肺病							
Narváez J, et al[14]	2024	回顾性	28	肺功能改善、泼尼松的中位剂量显著减少。需要氧疗的患者中, 33%可以停止氧疗	6个月	肺功能FVC和DLCO改善情况	不良反应率28.5%, 感染占14%
Maher TM, et al[15]	2023	随机、对照、前瞻性	101	环磷酰胺组和RTX组的FVC均较基线有所改善	24周	与基线相比FVC的变化	RTX组不良反应略低
Chenjia He, et al[18]	2022	荟萃分析	35	25例患者对治疗有反应	1月	HRCT及肺功能变化	37.14%报告了感染
类风湿关节炎合并间质性肺病							
Md Yusof MY, et al[22]	2017	回顾性	56	56例患者FVC及DLCO均得到改善	10年	治疗前后FVC及DLCO的变化	感染、ILD进展等
Fui A, et al[23]	2020	回顾性	14	14例患者FVC、FEV1、TLC较基线均有改善	1年	治疗前后肺功能改善情况	未报道
Pugashetti JV, et al[24]	2024	回顾性	31	31例患者FVC及DLCO均改善, 且26%患者可停用激素。	1年	治疗前后肺功能改善情况	感染
系统性硬化症相关性间质性肺病							
Sircar G, et al[29]	2018	开放性、随机、对照试验	60(随机分为CYC组及RTX组)	RTX组FVC改善而CYC组降低, mRSS、6分钟步行测试改善, 且副作用更小	6个月	FVC改善情况	CYC组不良反应更明显
Ebata S, et al[30]	2021	随机对照研究	48	在第24周时FVC保持稳定, 而安慰剂组FVC下降	2年	mRSS评分及肺功能改善情况	上呼吸道感染多见
干燥综合征相关性间质性肺病							
Chen MH, et al[40]	2016	回顾性研究	10	症状缓解, DLCO改善, 影像学变化稳定。	6个月	肺功能及胸部CT变化	1例非致病性肺炎

mRSS评分: 改良Rodan皮肤评分; FVC: 用力肺活量; FEV1: 1秒用力呼气容积; DLCO: 一氧化碳弥散量; CYC: 环磷酰胺; TLC: 肺总量; RTX: 利妥昔单抗。

发病机制仍未明确, 多种细胞因子及炎症介质参与其发生发展过程。RTX 作为一种靶向作用于 B 细胞的生物制剂, 并非能治疗所有免疫相关的间质性肺疾病。然而, 在难治性或重度免疫相关性间质性肺疾病患者中, RTX 可诱导疾病缓解并维持病情稳定, 可作为一种抢救措施的选择。鉴于现有文献报道及临床试验存在局限性, 关于 RTX 的适用人群、使用时机的选择、前期联合治疗方案以及最佳起始和维持治疗时间等方面, 均需开展更多研究以实现标准化。我们期待未来能有更多临床试验对此进行深入研究与探索。

参考文献

[1] Liu Y, Liu Y, Xu J, et al. Efficacy of rituximab versus cyclophosphamide in connective tissue disease-related interstitial lung disease: a systematic review and meta-analysis [J]. Clin Rheumatol, 2025, 44(7): 2601-2610.
[2] Robles-Perez A, Molina-Molina M. Treatment considerations of lung involvement in rheumatologic disease [J]. Respiration, 2015, 90(4): 265-274.
[3] 邢楠舒, 张榕. 生物制剂及小分子靶向药物治疗 CTD-ILD [J]. 中华临床免疫和变态反应杂志, 2020, 14(5): 495-499.
[4] Weiner GJ. Rituximab: mechanism of action [J]. Semin

Hematol, 2010, 47(2): 115-123.
[5] Liossis SC, Bounia CA. Treating autoimmune-related interstitial lung disease with B cell depletion [J]. Front Med (Lausanne), 2022, 9: 937561.
[6] Van Meerten T, Hagenbeek A. CD20-targeted therapy: the next generation of antibodies [J]. Semin Hematol, 2010, 47(2): 199-210.
[7] 霍荣秀, 郭乾育, 许珂. 药物治疗结缔组织病相关间质性肺疾病的进展 [J]. 中华风湿病学杂志, 2022, 26(7): 489-493.
[8] Thong L, Chawke LJ, Murphy G, et al. Management of myositis associated interstitial lung disease [J]. Rheumatol Int, 2023, 43(7): 1209-1220.
[9] Hallowell RW, Danoff SK. Diagnosis and management of myositis-associated lung disease [J]. Chest, 2023, 163(6): 1476-1491.
[10] Marie I, Hatron PY, Dominique S, et al. Short-term and long-term outcomes of interstitial lung disease in polymyositis and dermatomyositis: a series of 107 patients [J]. Arthritis Rheum, 2011, 63(11): 3439-3447.
[11] Marie I, Josse S, Hatron PY, et al. Interstitial lung disease in anti-Jo1 patients with antisynthetase syndrome [J]. Arthritis Care Res (Hoboken), 2013, 65(5): 800-808.
[12] Yu KH, Wu YJ, Kuo CF, et al. Survival analysis of patients with dermatomyositis and polymyositis: analysis of 192 Chinese cases [J]. Clin Rheumatol, 2011, 30(12): 1595-1601.
[13] Sugiyama Y, Yoshimi R, Tamura M, et al. The predictive prognostic factors for polymyositis/dermatomyositis-associated interstitial lung disease [J]. Arthritis Res Ther, 2018, 20(1): 7.
[14] Narváez J, Cañadillas E, Castellví I, et al. Rituximab in the treatment of progressive interstitial lung disease associated with the antisynthetase syndrome [J]. Arthritis Res Ther, 2024, 26(1): 122.
[15] Maher TM, Tudor VA, Saunders P, et al. RECITAL Investigators. Rituximab versus intravenous cyclophosphamide in patients with connective tissue disease-associated interstitial lung disease in the UK (RECITAL): a double-blind, double-dummy, randomised, controlled, phase 2b trial [J]. Lancet Respir Med, 2023, 11(1): 45-54.
[16] Kouranloo K, Dey M, Elwell H, et al. Management and outcomes of interstitial lung disease associated with anti-synthetase syndrome: a systematic literature review [J]. Rheumatology (Oxford), 2025, 64(1): 45-55.
[17] Fujikawa K, Kawakami A, Kaji K, et al. Association of distinct clinical subsets with myositis-specific autoantibodies towards anti-155/140-kDa polypeptides, anti-140-kDa polypeptides, and anti-aminoacyl tRNA synthetases in Japanese patients with dermatomyositis: a single-centre, cross-sectional study [J]. Scand J Rheumatol, 2009, 38(4): 263-267.
[18] He C, Li W, Xie Q, et al. Rituximab in the treatment of interstitial lung diseases related to anti-melanoma differentiation-associated gene 5 dermatomyositis: a systematic review [J]. Front Immunol, 2022, 12: 820163.
[19] Nascimento J, Tenazinha C, Campanilho-Marques R, et al. Rituximab in the treatment of anti-MDA-5 dermatomyositis-associated interstitial lung disease: a case-based literature review [J]. ARP Rheumatol, 2022, 1(2): 168-173.
[20] Dai Y, Wang W, Yu Y, et al. Rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease: an overview of epidemiology, pathogenesis and management [J]. Clin Rheumatol, 2021, 40(4): 1211-1220.
[21] Atkins SR, Turesson C, Myers JL, et al. Morphologic and quantitative assessment of CD20+ B cell infiltrates in rheumatoid arthritis-associated nonspecific interstitial pneumonia and usual interstitial pneumonia [J]. Arthritis Rheum, 2006, 54(2): 635-641.
[22] Md Yusof MY, Kabia A, Darby M, et al. Effect of rituximab on the progression of rheumatoid arthritis-related interstitial lung disease: 10 years' experience at a single centre [J]. Rheumatology (Oxford), 2017, 56(8): 1348-1357.
[23] Fui A, Bergantini L, Selvi E, et al. Rituximab therapy in interstitial lung disease associated with rheumatoid arthritis [J]. Intern Med J, 2020, 50(3): 330-336.
[24] Pugashetti JV, Lee JS. Overview of rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease and its treatment [J]. Semin Respir Crit Care Med, 2024, 45(3): 329-341.
[25] Kelly CA, Nisar M, Arthanari S, et al. Rheumatoid arthritis related interstitial lung disease-improving outcomes over 25 years: a large multicentre UK study [J]. Rheumatology (Oxford), 2021, 60(4): 1882-1890.
[26] Holroyd CR, Seth R, Bukhari M, et al. The British Society for Rheumatology biologic DMARD safety guidelines in inflammatory arthritis-Executive summary [J]. Rheumatology (Oxford), 2019, 58(2): 220-226.
[27] Fassio A, Sebastiani M, Pollastri F, et al. Updated systematic literature review and meta-analysis to inform the Italian Society of Rheumatology recommendations on the treatment of rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease [J]. Autoimmun Rev, 2025, 24(12): 103922.
[28] Volkmann ER, Andréasson K, Smith V. Systemic sclerosis [J]. Lancet, 2023, 401(10373): 304-318.
[29] Sircar G, Goswami RP, Sircar D, et al. Intravenous cy-

clophosphamide vs rituximab for the treatment of early diffuse scleroderma lung disease: open label, randomized, controlled trial [J]. Rheumatology (Oxford), 2018, 57(12): 2106-2113.

[30] Ebata S, Yoshizaki A, Oba K, et al. Safety and efficacy of rituximab in systemic sclerosis (DESIRES): a double-blind, investigator-initiated, randomised, placebo-controlled trial [J]. Lancet Rheumatol, 2021, 3(7): e489e497.

[31] 中国初级卫生保健基金会风湿免疫学分会干燥综合征和 IgG4 相关性疾病专委会, 系统性红斑狼疮专委会. 利妥昔单抗治疗风湿免疫病中国专家共识 (2024 版) [J]. 中华风湿病学杂志, 2024, 28(8): 521-537.

[32] Negrini S, Emmi G, Greco M, et al. Sjögren's syndrome: a systemic autoimmune disease [J]. Clin Exp Med, 2022, 22(1): 9-25.

[33] Pontarini E, Sciacca E, Chowdhury F, et al. Serum and tissue biomarkers associated with composite of relevant endpoints for Sjögren syndrome (CRESS) and Sjögren tool for assessing response (STAR) to B cell-targeted therapy in the trial of anti-B cell therapy in patients with primary Sjögren syndrome (TRACTISS) [J]. Arthritis Rheumatol, 2024, 76(5): 763-776.

[34] Manfredi A, Sebastiani M, Cerri S, et al. Prevalence and characterization of non-sicca onset primary Sjögren syndrome with interstitial lung involvement [J]. Clin Rheumatol, 2017, 36(6): 1261-1268.

[35] Lin W, Xin Z, Zhang J, et al. Interstitial lung disease in primary Sjögren's syndrome [J]. BMC Pulm Med, 2022, 22(1): 73.

[36] Vacchi C, Sebastiani M, Cassone G, et al. Therapeutic options for the treatment of interstitial lung disease related to connective tissue diseases. a narrative review [J]. J Clin Med, 2020, 9(2): 407.

[37] Ramos-Casals M, Brito-Zerón P, Sisó-Almirall A, et al. Topical and systemic medications for the treatment of primary Sjögren's syndrome [J]. Nat Rev Rheumatol, 2012, 8(7): 399-411.

[38] Saraux A, Pers JO, Devauchelle-Pensec V. Treatment of primary Sjögren syndrome [J]. Nat Rev Rheumatol, 2016, 12(8): 456-471.

[39] Verstappen GM, Van Nimwegen JF, Vissink A, et al. The value of rituximab treatment in primary Sjögren's syndrome [J]. Clin Immunol, 2017, 182: 62-71.

[40] Chen MH, Chen CK, Chou HP, et al. Rituximab therapy in primary Sjögren's syndrome with interstitial lung disease: a retrospective cohort study [J]. Clin Exp Rheumatol, 2016, 34(6): 1077-1084.

[41] Gupta S, Ferrada MA, Hasni SA. Pulmonary manifestations of primary Sjögren's syndrome: underlying immunological mechanisms, clinical presentation, and management [J]. Front Immunol, 2019, 10: 1327.

[42] Price EJ, Rauz S, Tappuni AR, et al. The british society for rheumatology guideline for the management of adults with primary Sjögren's syndrome [J]. Rheumatology (Oxford), 2017, 56(10): e24-e48.

[43] Reina D, Roig Vilaseca D, Torrente-Segarra V, et al. Sjögren's syndrome-associated interstitial lung disease: a multicenter study [J]. Reumatol Clin, 2016, 12(4): 201-205.

[44] Enomoto Y, Takemura T, Hagiwara E, et al. Prognostic factors in interstitial lung disease associated with primary Sjögren's syndrome: a retrospective analysis of 33 pathologically-proven cases [J]. PLoS One, 2013, 8(9): e73774.

[45] Amarnani R, Yeoh SA, Denneny EK, et al. Lupus and the lungs: the assessment and management of pulmonary manifestations of systemic lupus erythematosus [J]. Front Med (Lausanne), 2021, 7: 610257.

[46] Benham H, Garske L, Vecchio P, et al. Successful treatment of shrinking lung syndrome with rituximab in a patient with systemic lupus erythematosus [J]. J Clin Rheumatol, 2010, 16(2): 68-70.

[47] Langenskiöld E, Bonetti A, Fitting JW, et al. Shrinking lung syndrome successfully treated with rituximab and cyclophosphamide [J]. Respiration, 2012, 84(2): 144-149.

[48] Arulkumaran N, Periselneris N, Gaskin G, et al. Interstitial lung disease and ANCA-associated vasculitis: a retrospective observational cohort study [J]. Rheumatology (Oxford), 2011, 50(11): 2035-2043.

[49] Comarmond C, Crestani B, Tazi A, et al. Pulmonary fibrosis in antineutrophil cytoplasmic antibodies (ANCA)-associated vasculitis: a series of 49 patients and review of the literature [J]. Medicine (Baltimore), 2014, 93(24): 340-349.

[50] Sebastiani M, Manfredi A, Vacchi C, et al. Epidemiology and management of interstitial lung disease in ANCA-associated vasculitis [J]. Clin Exp Rheumatol, 2020, 124(2): 221-231.

[51] Hozumi H, Enomoto N, Oyama Y, et al. Clinical implication of proteinase-3-antineutrophil cytoplasmic antibody in patients with idiopathic interstitial pneumonias [J]. Lung, 2016, 194(2): 235-242.

[52] Fernandez Casares M, Gonzalez A, Fielli M, et al. Microscopic polyangiitis associated with pulmonary fibrosis [J]. Clin Rheumatol, 2015, 34(7): 1273-1277.

[53] Streho M, Sable-Fourtassou R, Brion MC, et al. Churg-strauss syndrome and pulmonary fibrosis: an unusual association [J]. Presse Med, 2006, 35(9 Pt 1): 1259-

1262.
[54] Maillet T, Goletto T, Beltramo G, et al. French Vasculitis Study Group (FVSG). Usual interstitial pneumonia in ANCA-associated vasculitis: a poor prognostic factor [J]. J Autoimmun, 2020, 106: 102338.
[55] Yates M, Watts RA, Bajema IM, et al. EULAR/ERA-EDTA recommendations for the management of ANCA-associated vasculitis [J]. Ann Rheum Dis, 2016, 75(9): 1583-1594.
[56] Morisset J, Lee JS. New trajectories in the treatment of interstitial lung disease: treat the disease or treat the underlying pattern [J]. Curr Opin Pulm Med, 2019, 25(5): 442-449.
[57] Robles-Perez A, Dorca J, Castellví I, et al. Rituximab effect in severe progressive connective tissue disease-related lung disease: preliminary data [J]. Rheumatol Int, 2020, 40(5): 719-726.
[58] Barba T, Mainbourg S, Nasser M, et al. Lung diseases in inflammatory myopathies [J]. Semin Respir Crit Care Med, 2019, 40(2): 255-270.
[59] Romero-Bueno F, Diaz Del Campo P, Trallero-Araguás E, et al. MEDRA5 (Spanish MDA-5 Register) group. Recommendations for the treatment of anti-melanoma differentiation-associated gene 5-positive dermatomyositis-associated rapidly progressive interstitial lung disease [J]. Semin Arthritis Rheum, 2020, 50(4): 776-790.
[60] Tony HP, Burmester G, Schulze-Koops H, et al. GRAID investigators. Safety and clinical outcomes of rituximab therapy in patients with different autoimmune diseases: experience from a national registry (GRAID) [J]. Arthritis Res Ther, 2011, 13(3): R75.
[61] Kerschbaumer A, Sepriano A, Bergstra SA, et al. Efficacy of synthetic and biological DMARDs: a systematic literature review informing the 2022 update of the EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis [J]. Ann Rheum Dis, 2023, 82(1): 95-106.
[62] Kari JA, El-Morshedy SM, El-Desoky S, et al. Rituximab for refractory cases of childhood nephrotic syndrome [J]. Pediatr Nephrol, 2011, 26(5): 733-737.
[63] Chari R, Abdelghany Y, Purcell M, et al. Rituximab induced lung injury [J]. BMC Pulm Med, 2025, 25(1): 359.
[64] Liu X, Hong XN, Gu YJ, et al. Interstitial pneumonitis during rituximab-containing chemotherapy for non-Hodgkin lymphoma [J]. Leuk Lymphoma, 2008, 49(9): 1778-1783.
[65] Wagner SA, Mehta AC, Laber DA. Rituximab-induced interstitial lung disease [J]. Am J Hematol, 2007, 82(10): 916-919.
[66] Zamfir AS, Marinca MV, Zamfir CL, et al. Rituximab-induced interstitial lung disease: a possible underestimated complication-a systematic review [J]. Cancers (Basel), 2025, 17(23): 3786.
[67] Alho HS, Maasilta PK, Harjula AL, et al. Tumor necrosis factor-alpha in a porcine bronchial model of obliterative bronchiolitis [J]. Transplantation, 2003, 76(3): 516-523.

Progress in the use of rituximab in interstitial lung disease

YANG Tianyun, CHEN Zhihong

Department of Respiratory and Critical Care Medicine, Xinhua Hospital, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai 200092, China

ABSTRACT Interstitial lung disease (ILD) represents a severe pulmonary complication of connective tissue diseases (CTD), and conventional pharmacotherapy yields unsatisfactory therapeutic outcomes. In recent years, the application of therapeutic approaches such as biologics has improved the prognosis of such patients. Rituximab (RTX) is a chimeric human-mouse monoclonal antibody specifically targeting the CD20 antigen on the surface of B lymphocytes. Clinical practice has demonstrated that RTX serves as a valuable therapeutic option for patients with various connective tissue disease-related interstitial lung disease (CTD-ILD) who fail glucocorticoid and immunosuppressive therapy. This article reviews the mechanism of action of RTX and its application in connective tissue disease-associated ILD.

KEYWORDS rituximab; interstitial lung disease; biologic agents; connective tissue diseases