利妥昔单抗联合血浆置换治疗抗中性粒细胞胞质抗体相关性血管炎合并肾损伤患者的临床效果

赵彩萍*，王文慧，段臻焕
山西省汾阳医院输血科，汾阳　032200

摘要：目的　探索利妥昔单抗（rituximab，RTX）联合血浆置换治疗抗中性粒细胞胞质抗体（anti-neutrophilic cytoplasmic antibody，ANCA）相关性血管炎合并肾损伤患者的临床效果及预后。**方法**　选取2023年1月至2025年1月收治的106例ANCA相关性血管炎合并肾损伤患者作为研究对象，通过随机分组法分为对照组和观察组，各53例。对照组采用环磷酰胺＋血浆置换＋基础糖皮质激素治疗，观察组采用RTX＋血浆置换＋基础糖皮质激素治疗。比较2组患者的主要终点指标（肾脏缓解率、终末期肾病发生率、复发率）；治疗前及治疗1、3、6、12个月后的肾功能指标［血肌酐、估算肾小球滤过率（estimated glomerular filtration rate，eGFR）］、ANCA滴度；治疗前及治疗6个月后的免疫球蛋白水平［immunoglobulin G（IgG）、immunoglobulin A（IgA）、immunoglobulin M（IgM）］，住院期间及随访1年期间的不良事件发生率。**结果**　观察组的肾脏缓解、终末期肾病占比与对照组比较差异均无统计学意义（$P>0.05$），而复发占比低于对照组；2组的血肌酐水平均随时间推移下降，且观察组在治疗6、12个月后低于同期对照组，而2组的eGFR水平均随时间推移上升，且观察组在治疗6、12个月后高于同期对照组；2组的ANCA滴度均随时间推移下降，且观察组在治疗3、6、12个月后低于同期对照组；治疗6个月后，观察组的IgG、IgM水平低于同期对照组；上述差异均有统计学意义（$P<0.05$）。2组不良事件发生率比较差异无统计学意义（$P>0.05$）。**结论**　RTX联合血浆置换可显著降低ANCA相关性血管炎合并肾损伤患者的远期复发率，能更有效地改善肾功能并抑制ANCA滴度，且总体安全性与环磷酰胺方案相当。

关键词：利妥昔单抗；血浆置换；抗中性粒细胞胞质抗体相关性血管炎；肾损伤；估算肾小球滤过率；免疫球蛋白
DOI:10.3969/j.issn.1004-2407.2026.05.029
CSTR:32412.14.2026.05.029
中图分类号：R983　　**文献标志码：**A　　**文章编号：**1004-2407(2026)05-0207-08

Clinical efficacy of rituximab combined with plasma exchange in the treatment of patients with anti-neutrophilic cytoplasmic antibody-associated vasculitis complicated with renal injury

ZHAO Caiping*, WANG Wenhui, DUAN Zhenhuan
Department of Blood Transfusion, Fenyang Hospital of Shanxi Province, Fenyang 032200, China

Abstract: Objective To explore the clinical efficacy and prognosis of rituximab (RTX) combined with plasma exchange in the treatment of patients with anti-neutrophilic cytoplasmic antibody (ANCA)-associated vasculitis and renal injury. **Methods** 106 patients with ANCA-associated vasculitis complicated with renal injury who were treated at the hospital from January 2023 to January 2025 were selected as study subjects, and were divided into a control group and an observation group by the randomization method, with 53 cases in each group. The control group was treated with cyclophosphamide, plasma exchange and basic glucocorticoid, while the observation group was treated with RTX, plasma exchange and basic glucocorticoid. The primary endpoint indicators (renal remission rate, incidence rate of end-stage renal disease, and recurrence rate), renal function indicators [serum creatinine, and estimated glomerular filtration rate (eGFR)] and ANCA titer before treatment and after 1, 3, 6 and 12 months of treatment, immunoglobulins levels [immunoglobulin G (IgG), immunoglobulin A (IgA) and immunoglobulin M (IgM)] before treatment and after 6 months of treatment and incidence rates of adverse events during hospitalization and 1-year follow-up were compared between the 2 groups. **Results** There was no statistical difference in the proportions of renal remission and end-stage renal disease between the observation group and the control group ($P>0.05$), and the proportion of recurrence in the observation group was lower than that in the control group. Serum creatinine level of the 2 groups was decreased with time, and the levels in the observation group after 6 and 12 months of treatment were lower than those in the control group, and the eGFR level in both groups was increased with time, and the observation group showed higher levels after 6 and 12 months of treatment than the control group. The ANCA titer level of the 2

收稿日期：2026-03-09
基金项目：山西省卫生健康委中医药科研课题（编号：2025ZYYC066）
*通信作者：赵彩萍，副主任技师。E-mail:13453859569@163.com

groups was decreased over time, and the observation group showed lower titer levels than the control group after 3, 6 and 12 months of treatment. After 6 months of treatment, the levels of IgG and IgM in the observation group were lower than those in the control group. The above differences were statistically significant ($P<0.05$). No statistical difference was observed in the incidence rates of adverse events between the 2 groups ($P>0.05$). **Conclusion** RTX combined with plasma exchange can significantly reduce the long-term recurrence rate in patients with ANCA-associated vasculitis complicated with renal injury, and effectively improve the renal function and inhibit the ANCA titer, and its overall safety is comparable to that of cyclophosphamide regimen.

Key words: rituximab; plasma exchange; anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis; renal injury; estimated glomerular filtration rate; immunoglobulins

抗中性粒细胞胞质抗体(anti-neutrophilic cytoplasmic antibody,ANCA)相关性血管炎是一类可累及多系统的自身免疫性疾病,肾脏是其较常见的受累器官[1]。当合并肾损伤时,患者往往表现为快速进展性肾小球肾炎,若未得到及时有效的干预,可在短期内进展至终末期肾病,严重威胁患者的生存质量与长期预后[2]。目前,该病的诱导缓解治疗主要基于糖皮质激素联合免疫抑制剂。环磷酰胺联合糖皮质激素是传统的标准治疗方案,其在控制疾病活动、改善患者生存率方面的效果已得到广泛验证[3]。然而,环磷酰胺的累积剂量与性腺抑制、出血性膀胱炎及远期恶性肿瘤风险增加密切相关,限制了其在部分患者尤其是年轻人群中的应用[4]。利妥昔单抗(rituximab,RTX)作为一种靶向CD20的单克隆抗体,通过清除B细胞从源头抑制自身抗体产生,近年已被证实其在诱导缓解方面的效果优于环磷酰胺,且在减少复发方面表现出一定优势[5]。然而,关于RTX联合血浆置换用于治疗ANCA相关性血管炎合并严重肾损伤患者的相关临床数据较少。血浆置换可快速清除循环中的致病性抗体,理论上与RTX联合使用可实现短期快速缓解与长期免疫控制的协同效应。本研究通过前瞻性随机对照试验,比较RTX联合血浆置换与环磷酰胺联合血浆置换两种方案治疗ANCA相关性血管炎合并严重肾损伤的临床效果及安全性,以期为该类患者治疗策略的选择提供参考依据。

1 一般资料

本研究采用前瞻性随机对照试验。纳入研究对象的时间为2023年1月—2025年1月。分组采用随机分组法,由一名不参与临床治疗的研究人员使用SPSS 26.0软件生成一套包含106个随机数字的序列,每个随机数字对应一位按入组时间先后顺序编号的受试者。设定随机数字为奇数者分配至对照组(环磷酰胺+血浆置换+激素治疗),随机数字为偶数者分配至观察组(RTX+血浆置换+激素治疗)。分组结果被密封于不透明的信封中,在受试者签署知情同意书后由主管医生拆封并执行相应治疗方案。

样本量计算:以治疗6个月后的肾脏缓解率为主要疗效指标。根据既往文献,环磷酰胺联合血浆置换方案的预期肾脏缓解率约为65%,RTX联合血浆置换方案的预期肾脏缓解率约为90%。设双侧检验水准$\alpha=0.05$,检验效能$1-\beta=0.8$,采用两独立样本率比较的样本量计算公式,利用PASS 15.0软件计算得每组需纳入样本44例。考虑20%的失访率,最终确定每组需纳入53例,2组共106例。

本研究经山西省汾阳医院医学伦理委员会审核、批准。2组基线资料比较差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性,见表1。

表1 2组一般资料的比较(n=53)

Tab. 1 Comparison of general data between the 2 groups (n=53)

项目	对照组	观察组	t/χ^2	P
年龄/岁	58.23±11.47	59.61±10.82	0.637	0.525
性别/例(%)			0.038	0.846
男	29(54.72)	28(52.83)		
女	24(45.28)	25(47.17)		
MPO-ANCA阳性/例(%)	36(67.92)	34(64.15)	0.168	0.682
PR3-ANCA阳性/例(%)	17(32.08)	19(35.85)		
病程/个月	3.87±1.34	4.02±1.51	0.541	0.590
伯明翰血管炎活动评分/分	16.82±0.87	17.03±0.92	1.207	0.230

纳入标准:①符合ANCA相关性血管炎诊断标准,且临床分型为显微镜下多血管炎或肉芽肿性多血管炎[6]。②血清学检测显示MPO-ANCA或PR3-ANCA呈阳性。③存在活动性肾损伤,满足以下至少一项,血肌酐>133 μmol·L^{-1}[或估算肾小球滤过率(estimated glomerular filtration rate, eGFR)<

60 mL·min^{-1}·1.73 m^{-2}]；24 h尿蛋白定量＞1.0 g；尿沉渣镜检显示每高倍镜(HPF)异形红细胞＞30个或红细胞管型；(如行肾穿刺)肾脏病理符合新月体性肾小球肾炎。④伯明翰血管炎活动性评分≥15分。⑤年龄为18～75岁。⑥患者或家属签署书面知情同意书。

排除标准：①合并抗肾小球基底膜抗体阳性或其他自身免疫性疾病。②伴有活动性乙型肝炎、丙型肝炎、人类免疫缺陷病毒感染或活动性结核病。③合并任何类型的活动性恶性肿瘤。④合并严重心力衰竭、呼吸衰竭、肝功能不全。⑤入组前6个月内使用过RTX或环磷酰胺。⑥已接受长期维持性透析治疗超过2周。⑦处于妊娠期或哺乳期。⑧对研究药物或血浆置换相关材料过敏。

2　方法

2.1　治疗方法

对照组接受环磷酰胺联合血浆置换及基础糖皮质激素治疗。环磷酰胺采用静脉冲击疗法，根据患者体表面积计算给药剂量，每次剂量为750 mg·m^{-2}，将药物溶于500 mL 0.9%氯化钠注射液中，静脉滴注时间超过1 h。给药前后予以充分水化，每日补液量不少于2 000 mL，并同时使用美司钠预防出血性膀胱炎，美司钠剂量为环磷酰胺总剂量的40%，分3次于环磷酰胺给药前、给药后4 h、给药后8 h静脉推注。环磷酰胺每4周重复1次，共治疗6次，总累积剂量控制在9 g以内。治疗期间根据患者的肾功能及白细胞计数调整剂量，若血肌酐水平超过正常值上限2倍，环磷酰胺剂量下调25%；若白细胞计数低于3.0×10^{9}·L^{-1}，则推迟治疗直至恢复。血浆置换采用费森尤斯血细胞分离机进行，每次置换量为患者血浆容量的1.2倍，为2 500～3 000 mL，置换液以4%人血白蛋白为主，对于存在凝血功能障碍或出血风险的患者，在置换末段补充新鲜冰冻血浆400～600 mL。血浆置换隔日进行一次，共进行7次，总置换次数可根据患者病情改善情况适当调整，但不少于5次。糖皮质激素治疗初始给予甲泼尼龙静脉冲击，每次500 mg，每日1次，连续给药3 d，之后改为口服泼尼松片，起始剂量为每日1 mg·kg^{-1}，晨起顿服，每日最大剂量不超过60 mg。泼尼松维持2周后开始规律减量，每2周减量5 mg至每日20 mg，此后每4周减量2.5 mg至每日5～10 mg维持，总疗程不少于12个月。治疗期间监测血压、血糖及电解质，预防激素相关不良反应的发生。

观察组接受RTX联合血浆置换及基础糖皮质激素治疗，其中血浆置换及糖皮质激素的用法、剂量及减量方案均与对照组完全相同。RTX采用风湿病治疗方案，每次剂量为1 000 mg，分别于入组第1天和第15天静脉滴注，两次给药间隔14 d。每次RTX输注前30 min均给予预处理，包括静脉注射甲泼尼龙100 mg、口服对乙酰氨基酚500 mg及肌注异丙嗪25 mg，以预防输注相关反应的发生。RTX稀释于500 mL 0.9%氯化钠注射液中，起始滴注速度为50 mg·h^{-1}，如无不适，每30 min增加50 mg·h^{-1}，直至最大速度为400 mg·h^{-1}，全程输注时间不少于4 h。输注过程中持续监测患者的生命体征，备好急救设备及药品。若出现轻中度输注反应，可减慢滴速或暂停输注，待症状缓解后继续；若出现严重反应如喉头水肿、低血压休克，则立即停止输注并给予相应抢救。2组患者均接受相同的支持治疗，包括控制血压、纠正贫血、预防感染等，所有治疗均在患者知情同意后进行。

2.2　观察指标

2.2.1　主要终点指标　肾脏缓解定义为治疗6个月后eGFR较基线值改善30%以上，或血肌酐水平下降25%以上，且无需维持性透析治疗，肾脏缓解率以治疗6个月后达到上述标准患者的例数占组内总例数的百分比表示。终末期肾病定义为eGFR持续低于15 mL·min^{-1}·1.73 m^{-2}或需要长期维持性透析治疗超过3个月，终末期肾病发生率以随访12个月期间发生终末期肾病的患者例数占组内总例数的百分比表示。复发定义为伯明翰血管炎活动性评分较最低值时增加1分及以上，且需重新启动免疫抑制治疗或增加糖皮质激素剂量，复发率以随访12个月期间出现复发的患者例数占组内总例数的百分比表示。

2.2.2　次要结局指标　肾功能指标：于治疗前及治疗1、3、6、12个月后分别进行检测。采用全自动生化分析仪检测血清肌酐水平。eGFR根据慢性肾脏病流行病学协作公式计算。

ANCA滴度：于治疗前及治疗1、3、6、12个月后分别进行检测。采用酶联免疫吸附试验检测髓过氧化物酶抗体和蛋白酶3抗体水平，试剂盒购自德国欧蒙医学实验诊断股份公司，操作严格按照说明书进行。结果以定量数值表示，参考值上限为20 RU·mL^{-1}，高于此值判定为阳性。

免疫球蛋白水平：于治疗前及治疗6个月后分别进行检测。采用免疫比浊法检测血清免疫球蛋白G(immunoglobulin G，IgG)、免疫球蛋白A(immunoglobulin

A，IgA）、免疫球蛋白M（immunoglobulin M，IgM）水平。

2.2.3 安全性指标 记录患者自入组治疗开始至随访结束（含住院期间及出院后12个月）期间发生的所有不良事件。感染事件根据临床表现、体格检查及病原学检测结果综合判断，严重感染定义为需要住院治疗或静脉使用抗生素的感染。记录并计算2组患者严重感染发生率、总不良事件发生率。

2.3 统计学方法

采用SPSS 25.0软件分析数据。当计量数据通过正态性检验时，组间比较采用独立样本t检验，组内比较采用配对t检验；计数数据采用卡方检验；等级数据或非正态计量数据采用秩和检验。对于重复测量资料，采用重复测量方差分析比较2组在不同时间点的差异性，若重复测量方差分析的时间×组别交互效应或组别主效应具有统计学意义，则进一步进行各时间点的组间两两比较。为控制Ⅰ类错误，采用Bonferroni法对检验水准进行校正，校正后显著性水平设为$\alpha'=0.05/4=0.0125$。疗效分析采用全分析集，所有入组分配至治疗组的患者均纳入分析，对于因不良事件退出导致的数据缺失，连续变量采用末次观测值结转法（last observation carried forward，LOCF）进行填补，二分类变量中肾脏缓解将退出者视为未达到缓解，终末期肾病及复发根据退出前末次状态进行结转。安全性分析采用安全性分析集，所有至少接受一次治疗的患者均纳入分析。$P<0.05$为差异具有统计学意义。

为检验缺失数据处理方法对结果稳健性的影响，本研究同时采用混合效应模型重复测量（mixed-effects model for repeated measures，MMRM）作为敏感性分析。MMRM利用所有可用观测数据，基于随机缺失假设，对时间、组别及时间×组别交互项进行建模，采用非结构化协方差矩阵估计治疗效应。将MMRM分析结果与LOCF主要分析结果进行一致性比较，若两种方法结论方向一致，则视为结果稳健。

3 结果

3.1 主要终点指标的比较

观察组的肾脏缓解、终末期肾病占比与对照组比较差异无统计学意义（$P>0.05$），而复发占比低于对照组，差异有统计学意义（$P<0.05$）。见表2。

表2 2组主要终点指标的比较（$n=53$，$\bar{x}\pm s$）

Tab. 2 Comparison of primary endpoint indicators between the 2 groups ($n=53$, $\bar{x}\pm s$)

项目	肾脏缓解/例（%）	终末期肾病/例（%）	复发/例（%）
观察组	39（73.58）	7（13.21）	5（9.43）
对照组	34（64.15）	10（18.87）	13（24.53）
χ^2	1.100	0.631	4.283
P	0.294	0.427	0.038

注：对照组2例退出，观察组3例退出，均视为6个月时未达到肾脏缓解；终末期肾病和复发根据退出前状态结转，退出前已发生者计入，退出前未发生者视为未发生。

3.2 肾功能指标的比较

重复测量方差分析结果显示，2组的血肌酐及eGFR水平均随时间发生显著变化（时间主效应，$P<0.05$），且组间差异及时间与组别的交互效应均具有统计学意义（$P<0.05$），表明观察组肾功能的整体改善趋势优于对照组。

为进一步明确各随访时间点的组间差异，对治疗1、3、6、12个月后4个时间点进行组间两两比较，并采用Bonferroni法校正检验水准（校正后$\alpha'=0.0125$）。校正后结果显示：在治疗12个月后，观察组的血肌酐水平低于对照组（$P=0.011$），eGFR水平高于对照组（$P=0.011$），差异有统计学意义；而在治疗6个月后，2组血肌酐（$P=0.033$）及eGFR（$P=0.038$）的差异均未达到校正后的显著性水准（$P>0.0125$）。治疗1个月及3个月后，2组血肌酐及eGFR水平比较差异均无统计学意义（均$P>0.0125$）。见表3、表4。

表3 2组血肌酐水平的比较（$n=53$，$\bar{x}\pm s$）

Tab. 3 Comparison of serum creatinine level between the 2 groups ($n=53$, $\bar{x}\pm s$)

项目	血肌酐/（μmol·L^{-1}）					$F_{时间/组别/时间\times组别}$	$P_{时间/组别/时间\times组别}$
	治疗前	治疗1个月后	治疗3个月后	治疗6个月后	治疗12个月后		
观察组	348.51±108.74	247.89±84.28	186.75±68.92	154.63±43.45	145.27±41.36*	38.247/4.673/5.124	<0.001/0.033/0.008
对照组	341.82±112.35	258.67±88.43	201.34±72.17	173.48±46.21	168.35±49.84*		
t	0.311	0.642	1.064	2.164	2.594		
P	0.756	0.522	0.290	0.033	0.011		

注：对照组2例患者退出（重症感染，退出时间1.5个月；失访，退出时间2.5个月），其1.5个月或2.5个月的血肌酐值结转至3、6、12个月；观察组3例退出患者（输注反应，退出时间0.5个月；拒绝继续治疗，退出时间2.0个月；肺部感染住院，退出时间4.0个月）用其末次观测值结转至后续时间点。

3.3　ANCA滴度的比较

重复测量方差分析结果显示，2组的ANCA滴度均随时间变化呈显著下降的趋势（时间主效应，$P<0.05$），组间差异及时间与组别的交互效应均有统计学意义（$P<0.05$），表明观察组ANCA滴度的下降幅度和速度整体优于对照组。见表4。

表4　2组eGFR的比较（n=53，$\bar{x}\pm s$）

Tab. 4 Comparison of eGFR levels between the 2 groups (n=53, $\bar{x}\pm s$)

项目	eGFR/(mL·min^{-1}·1.73 m^{-2})					$F_{时间/组别/时间\times组别}$	$P_{时间/组别/时间\times组别}$
	治疗前	治疗1个月后	治疗3个月后	治疗6个月后	治疗12个月后		
观察组	22.13±7.41	36.94±11.07	49.83±15.56	57.71±16.24	60.95±15.46*	42.558/4.831/	<0.001/0.030/
对照组	22.78±7.65	34.52±10.28	45.67±14.43	51.34±14.89	53.62±13.73*	5.887	0.004
t	0.444	1.166	1.427	2.105	2.581		
P	0.658	0.246	0.157	0.038	0.011		

注：eGFR由血肌酐计算得出，缺失数据结转方式同表3。

对治疗1、3、6、12个月后4个时间点的组间比较，同样采用Bonferroni法校正检验水准（α'=0.012 5）。校正后结果显示，观察组在治疗3个月（P=0.002）、6个月（$P<0.001$）及12个月（$P<0.001$）后，ANCA滴度均低于同期对照组，差异有统计学意义（均$P<0.012\ 5$）；而在治疗1个月后，2组ANCA滴度比较差异无统计学意义（P=0.201，$P>0.012\ 5$）。见表5。

表5　2组ANCA滴度的比较（n=53，$\bar{x}\pm s$）

Tab. 5 Comparison of ANCA titer between the 2 groups (n=53, $\bar{x}\pm s$)

项目	ANCA滴度/(RU·mL^{-1})					$F_{时间/组别/时间\times组别}$	$P_{时间/组别/时间\times组别}$
	治疗前	治疗1个月后	治疗3个月后	治疗6个月后	治疗12个月后		
观察组	192.61±59.45	131.78±40.94	79.64±27.38	53.87±16.72	49.46±14.84*	56.734/6.208/	<0.001/0.014/<
对照组	187.34±56.82	142.56±45.23	98.47±33.91	72.38±25.15	68.29±27.63*	7.338	0.001
t	0.467	1.286	3.145	4.462	4.371		
P	0.642	0.201	0.002	<0.001	<0.001		

注：退出患者的ANCA滴度用末次观测值结转。观察组0.5个月退出的1例患者，其1个月数据缺失，用治疗前值结转至1、3、6、12个月；2.0个月和4.0个月退出的患者用退出前末次值结转至后续时间点。

3.4　免疫球蛋白水平的比较

治疗6个月后，2组的IgG、IgA、IgM水平较治疗前均降低，且观察组的IgG、IgM水平均低于同期对照组，差异有统计学意义（$P<0.05$）。见表6。

表6　2组免疫球蛋白水平的比较（n=53，$\bar{x}\pm s$）

Tab. 6 Comparison of the levels of immunoglobulins between the 2 groups (n=53, $\bar{x}\pm s$)

项目	时间	IgG/(g·L^{-1})	IgA/(g·L^{-1})	IgM/(g·L^{-1})
观察组	治疗前	12.23±3.61	2.64±1.13	1.28±0.54
	治疗6个月后	6.86±2.71	1.83±0.81	0.84±0.33
$t_{组内}$		12.372	6.079	7.364
$P_{组内}$		<0.010	<0.010	<0.010
对照组	治疗前	11.86±3.42	2.57±1.08	1.31±0.57
	治疗6个月后	9.31±2.94	2.11±0.85	1.05±0.42
$t_{组内}$		5.838	3.470	3.824
$P_{组内}$		<0.010	<0.010	<0.010
$t_{组间}$		4.461	1.736	2.862
$P_{组间}$		<0.001	0.086	0.005

注：免疫球蛋白只检测治疗前和治疗6个月后2个时间点。对于治疗6个月前退出的患者（对照组2例、观察组3例），采用末次观测值结转，即用退出前最近一次检测值作为治疗6个月后时间点的值。

3.5　不良事件发生率的比较

2组感染、血液系统、输注、消化系统等不良事件的发生率比较差异无统计学意义（$P>0.05$）。见表7。

3.6　缺失数据处理方法敏感性的分析

为进一步验证LOCF主要分析结果的稳健性，本研究采用MMRM对重复测量数据（血肌酐、

eGFR、ANCA滴度)进行了敏感性分析。结果显示，MMRM与LOCF在主要疗效指标上的结论方向完全一致：2组血肌酐、eGFR及ANCA滴度的组间差异均有统计学意义($P<0.05$)，仅效应量及P值存在轻微差异(血肌酐6个月组间P值：LOCF 0.033 *vs.* MMRM 0.029；eGFR 6个月组间P值：LOCF 0.038 *vs.* MMRM 0.031；ANCA滴度6个月组间P值：LOCF<0.001 *vs.* MMRM<0.001)。两种方法在12个月时间点的组间差异均维持统计学显著。上述结果证实，本研究的主要结论不受缺失数据处理方法选择的影响，结果具有较好的稳健性。

表7 2组不良事件发生率的比较(n=53)

Tab. 7 Comparison of the incidence rates of adverse events between the 2 groups (n=53)

一般资料	观察组/例(%)	对照组/例(%)	χ^2/Fisher精确概率值	P
感染	18(33.96)	12(22.64)	1.674	0.196
血液系统并发症	8(15.09)	14(26.42)	2.065	0.151
输注相关反应	11(20.75)	4(7.55)	3.805	0.051
消化系统并发症	6(11.32)	9(16.98)	0.699	0.403
心血管事件	5(9.43)	6(11.32)	0.101	0.750
出血/凝血异常	2(3.77)	4(7.55)	—	0.678*
代谢/内分泌紊乱	9(16.98)	11(20.75)	0.247	0.620
脱发	2(3.77)	7(13.21)	—	0.161*
严重不良事件	12(22.64)	9(16.98)	0.534	0.465
因不良事件退出	3(5.66)	2(3.77)	—	1.000*

注：*为使用Fisher精确概率检验；—表示未计算χ^2值(因采用Fisher精确检验，直接输出P值)。

4 讨论

ANCA相关性血管炎是一类以坏死性小血管炎为病理特征的系统性自身免疫性疾病，肾脏是常受累的器官。当合并严重肾损伤时，患者可在短期内进展至终末期肾病，严重威胁生存质量及远期预后[7]。环磷酰胺联合糖皮质激素是该病传统的诱导缓解方案，其疗效已得到广泛验证，但该方案存在累积剂量相关毒性及复发率较高等局限。RTX作为靶向CD20的单克隆抗体，可通过清除B细胞从源头抑制自身抗体产生，近年来在血管炎治疗中显示出良好的应用前景[8]。

在主要终点指标方面，观察组患者治疗12个月后的复发率低于对照组，2组差异具有统计学意义。这一结果表明RTX在维持疾病长期缓解方面具有优势。其机制可能与RTX对B细胞的持续清除作用有关。环磷酰胺主要通过抑制快速分裂的淋巴细胞发挥免疫抑制作用，但对记忆性B细胞及长寿浆细胞的作用有限，这些细胞可在药物停用后重新产生致病性抗体，导致疾病复发[9]。而RTX直接耗竭CD20阳性B细胞，包括前体B细胞及成熟B细胞，阻断了新的自身抗体产生来源，因此可更持久地控制免疫活动[10]。重复测量方差分析显示时间×组别交互效应显著，表明观察组肾功能整体改善趋势优于对照组；进一步行Bonferroni校正后的组间比较显示，观察组在治疗12个月后血肌酐及eGFR均优于同期对照组。这种远期肾功能获益可能与复发率降低有关，因反复的免疫活动可导致肾脏新月体形成及肾单位不可逆损伤，减少复发可延缓肾脏纤维化进程[11]。同时，RTX对B细胞的耗竭作用可能减轻了肾脏局部的免疫炎症反应，为肾小管上皮细胞及足细胞的修复创造了有利条件[12]。

在免疫学指标方面，观察组患者自治疗3个月后起ANCA滴度即显著低于对照组，且这种差异持续至12个月。ANCA是该病的致病性抗体，其水平与疾病活动性密切相关[13]。RTX通过清除B细胞，阻断了B细胞分化为浆细胞的过程，从而减少了致病性抗体的生成。值得注意的是，抗体水平的下降晚于B细胞的耗竭，这与现有浆细胞的半衰期有关，已存在的浆细胞可在一定时间内继续分泌抗体，因此抗体滴度的显著下降通常需要数周至数月时间[14]。观察组患者治疗6个月后IgG及IgM水平亦显著低于对照组，进一步证实了RTX对体液免疫的深度抑制作用。IgG是体液免疫的主要效应分子，其水平下降既是药物起效的标志，也提示感染风险可能增加[15]。这种免疫抑制作用与环磷酰胺存在机制差异，环磷酰胺对体液免疫的影响相对间接且可逆性较好，而RTX的效应更直接且持续时间更长[16]。

在安全性方面，2组患者严重不良事件发生率、总不良事件发生率比较差异均无统计学意义，表明RTX联合血浆置换方案总体安全性可接受。但需特别关注

输注相关反应，虽差异无统计学意义，但组间相差13.20个百分点，临床差异不容忽视，结合有限样本量，更可能源于检验效能不足。临床使用RTX时应充分告知患者输注反应风险，输注中需做好预处理及急救预案。

本研究存在以下局限性。第一，作为单中心研究，样本量相对有限，可能存在选择偏倚，使研究结论的外推性受到一定限制。第二，随访时间仅为12个月，对于观察远期肾脏存活率及恶性肿瘤等迟发性不良事件尚显不足，更长时间的随访有助于全面评估两种方案的远期获益与风险。第三，免疫球蛋白检测时间点不够密集。本研究仅于治疗前和治疗6个月后两个时间点检测血清IgG、IgA、IgM水平，未能捕捉RTX治疗后免疫球蛋白的完整动态变化轨迹。需要说明的是，6个月是国际权威研究中推荐的诱导治疗疗效核心评估节点，本研究在此时间点检测免疫球蛋白，与其设计一致，且6个月时已能检测到2组间IgG、IgM水平的统计学差异，这一结果足以支持RTX对体液免疫的抑制作用在6个月时即显著强于环磷酰胺的结论。然而，RTX清除B细胞后，抗体水平的下降存在滞后效应，IgG的最低点可能出现在治疗9～12个月后，本研究的检测节点无法捕捉这一远期谷值及其恢复规律，亦未能完整呈现2组免疫球蛋白的动态变化轨迹。未来需开展多中心、大样本、长期随访的前瞻性研究，并结合B细胞监测及药物经济学评价，进一步验证RTX联合血浆置换的临床价值。

综上所述，RTX联合血浆置换可有效降低ANCA相关性血管炎合并肾损伤患者的复发率，改善远期肾功能，其机制与更持久的B细胞清除及自身抗体抑制有关。该方案总体安全性可接受，但需关注输注反应及感染风险。在临床应用中应综合评估患者病情特点及个体差异，制订个体化的治疗方案。

参考文献：

[1] 鲁冰，王建刚，谷裕，等.他克莫司、吗替麦考酚酯联合糖皮质激素治疗抗中性粒细胞胞质抗体相关性血管炎肾损害的效果[J].西北药学杂志，2024，39(1)：186-190.
Lu Bing，Wang Jiangang，Gu Yu，et al.Efficacy of tacrolimus，mycophenolate mofetil combined with glucocorticoid in treating renal damage in anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis[J]. Northwest Pharmaceutical Journal，2024，39(1)：186-190.

[2] 李紫薇，徐虹，李小霞，等.霉酚酸酯治疗儿童抗中性粒细胞胞质抗体相关性血管炎伴慢性肾脏病5期一例[J].中华肾脏病杂志，2020，36(8)：634-636.
Li Ziwei，Xu Hong，Li Xiaoxia，et al.A case of antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis with chronic kidney disease stage 5 in children treated with mycophenolate mofetil[J]. Chinese Journal of Nephrology，2020，36(8)：634-636.

[3] 冯丹，钮小玲，黄冰雪，等.糖皮质激素联合环磷酰胺序贯霉酚酸酯治疗儿童新月体IgA血管炎肾炎的疗效观察[J].上海医学，2025，48(9)：580-586.
Feng Dan，Niu Xiaoling，Huang Bingxue，et al.Efficacy of glucocorticoid combined with sequential therapy of cyclophosphamide and mycophenolate in the treatment of IgA vasculitis-associated nephropathy in pediatric patients with crescents[J]. Shanghai Medical Journal，2025，48(9)：580-586.

[4] Sriram S，Macedo T，Mavinkurve-Groothuis A，et al. Alkylating agents-induced gonadotoxicity in prepubertal males：Insights on the clinical and preclinical front[J]. Clinical Translational Sci，2024，17(7)：e13866.

[5] 于小勇，徐新丽.利妥昔单抗联合不同剂量糖皮质激素诱导缓解ANCA相关性血管炎[J].中国中西医结合肾病杂志，2022，23(7)：658.
Yu Xiaoyong，Xu Xinli. Rituximab combined with different doses of glucocorticoid induces remission of ANCA-related vasculitis[J]. Chinese Journal of Integrated Traditional and Western Nephrology，2022，23(7)：658.

[6] Sada K E，Nagasaka K，Kaname S，et al. Clinical practice guidelines of the Japan Research Committee of the Ministry of Health，Labour，and Welfare for Intractable Vasculitis for the management of microscopic polyangiitis and granulomatosis with polyangiitis：The 2023 update-secondary publication[J]. Mod Rheumatol，2024，34(3)：559-567.

[7] 陈艺勤，胡晓璇，梁展耀，等.ANCA相关性血管炎肾损伤预后的中西医危险因素的历史队列研究[J].中国中西医结合肾病杂志，2025，26(6)：543-547.
Chen Yiqin，Hu Xiaoxuan，Liang Zhanyao，et al. Historical cohort study on risk factors of TCM ANCA western medicine for prognosis of ANCA-associated vasculitis with renal injury[J]. Chinese Journal of Integrated Traditional and Western Nephrology，2025，26(6)：543-547.

[8] 单慧亭，王钰博，吉鹏，等.减量利妥昔单抗治疗ANCA相关性血管炎的单中心观察研究[J].中国医院药学杂志，2024，44(14)：1669-1674.
Shan Huiting，Wang Yubo，Ji Peng，et al.A single-center observational study of reduced-dose rituximab in the treatment of ANCA-associated vasculitis[J]. Chinese Journal of Hospital Pharmacy，2024，44(14)：1669-1674.

[9] 袁瑞丽，杨云娇，李菁.抗中性粒细胞胞浆抗体相关性血

管炎感染患者淋巴细胞及CD4$^+$T细胞减少与死亡的相关性[J].中华临床免疫和变态反应杂志,2020,14(2):124-129.
Yuan Ruili, Yang Yunjiao, Li Jing. Association of lymphocytopenia and decrease of CD4$^+$ T cells with death in anti-neutro-phil cytoplasmic antibody associated vasculitis patients with infections[J]. Chinese Journal of Allergy & Clinical Immunology,2020,14(2):124-129.

[10] 谢烨卿,於佳炜,徐夏莲,等.双重滤过血浆置换联合利妥昔单抗的早期全程B细胞耗竭方案对增殖性狼疮性肾炎的短期疗效[J].上海医学,2023,46(9):594-600.
Xie Yeqing, Yu Jiawei, Xu Xialian, et al. The efficacy and safety of early whole-course B cell depletion therapy combined with double filtration plasmapheresis and Rituximab on proliferative Lupus nephritis[J]. Shanghai Medical Journal,2023,46(9):594-600.

[11] 张炎炎,李贵森,王蔚,等.免疫失调背景下的三重共病:Ⅱ型新月体性肾小球肾炎、非典型溶血性尿毒综合征与胃癌的诊疗个案报告[J].临床肾脏病杂志,2025,25(7):628-632.
Zhang Yanyan, Li Guisen, Wang Wei, et al. A case report of multidisciplinary management of a rare triad under the context of immune dysregulation: Type Ⅱ crescentic glomerulonephritis, atypical hemolytic uremic syndrome, and gastric cancer[J]. Journal of Clinical Nephrology, 2025,25(7):628-632.

[12] 赵田田,赵丽娜.利妥昔单抗联合血浆置换治疗难治性系统性红斑狼疮肾炎合并血栓性微血管病的临床研究[J].中国现代医学杂志,2025,35(22):60-66.
Zhao Tiantian, Zhao Lina. Clinical efficacy of rituximab combined with plasma exchange in the treatment of refractory lupus nephritis complicated with thrombotic microangiopathy[J]. China Journal of Modern Medicine, 2025,35(22):60-66.

[13] 苏勤雁,李燕.补体C5a在抗中性粒细胞胞浆抗体相关性血管炎中的作用研究进展[J].广西医学,2025,47(2):279-283.
Su Qinyan, Li Yan. Effect of complement C5a in anti-neutrophil cytoplasmic antibody associated vasculitis: A research progress[J]. Guangxi Medical Journal, 2025, 47(2):279-283.

[14] 芦盼,李纪同,张书锋,等.利妥昔单抗治疗儿童激素敏感型肾病综合征后B细胞重建时间的影响因素[J].中华儿科杂志,2024,62(9):841-846.
Lu Pan, Li Jitong, Zhang Shufeng, et al. The variables affecting the time of B-cell reconstruction in children with steroid-sensitive nephrotic syndrome treated with rituximab[J]. Chinese Journal of Pediatrics,2024,62(9): 841-846.

[15] 林力,任红,谢静远,等.利妥昔单抗对肾小球疾病患者血淋巴细胞及免疫球蛋白的影响[J].中华肾脏病杂志,2021,37(2):81-86.
Lin Li, Ren Hong, Xie Jingyuan, et al. Effects of rituximab on lymphocytes and immunoglobulin in the treatment of glomerular disease[J]. Chinese Journal of Nephrology,2021,37(2):81-86.

[16] Khan S H, Manzoor M Z, Khan J. Comparison of rituximab and cyclophosphamide for induction therapy in antineutrophil cytoplasmic antibody (ANCA)-associated vasculitis: A systematic review of randomized trials and comparative cohort evidence[J]. Cureus, 2025: 17(12): e99868.