

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2025.04.006
文章编号: 1005-8982 (2025) 04-0030-07

综述

利妥昔单抗治疗儿童激素耐药型 肾病综合征的应用进展*

陈丹丹¹, 霍开明², 符清宇¹

(1. 海南医科大学第一附属医院 儿科, 海南 海口 570102; 2. 海南医科大学
第二附属医院 儿科, 海南 海口 570311)

摘要: 激素耐药型肾病综合征 (SRNS) 的病因异质性强, 可由单基因突变、免疫因素等因素引起。由于SRNS仅占原发性肾病综合征的15%左右, 如何对SRNS进行有效治疗与管理仍是临床上的难题。目前指南和学会均推荐将钙调神经磷酸酶抑制剂作为SRNS患者的一线诱导治疗药物, 但仍有20%~30%的SRNS患儿在一线治疗后不能缓解。利妥昔单抗 (RTX) 对频繁复发或类固醇依赖性肾病综合征儿童的疗效已得到证实, 但其对SRNS的疗效仍存在争议。该综述旨在总结近几年RTX在SRNS患儿中的应用, 以期对RTX治疗SRNS的临床实践与研究提供参考。

关键词: 肾病综合征; 单基因; 儿童; 利妥昔单抗; 治疗

中图分类号: R692

文献标识码: A

Current understanding in treating children with steroid-resistant nephrotic syndrome using rituximab*

Chen Dan-dan¹, Huo Kai-ming², Fu Qing-yu¹

(1. Department of Pediatrics, The First Affiliated Hospital of Hainan Medical University, Haikou, Hainan 570102, China; 2. Department of Pediatrics, The Second Affiliated Hospital of Hainan Medical University, Haikou, Hainan 570311, China)

Abstract: Steroid-resistant nephrotic syndrome (SRNS) exhibits high etiological heterogeneity and can be caused by factors such as single-gene mutations and immune-related mechanisms. Since only approximately 15% of patients with idiopathic nephrotic syndrome were SRNS, treatment and management of SRNS remain a major clinical challenge. Current guidelines and professional societies recommend calcineurin inhibitors (CNIs) as the first-line induction therapy for patients with SRNS. Unfortunately, 20% to 30% of children with SRNS still fail to achieve remission with the CNIs treatment. The efficacy of rituximab (RTX) in children with frequent relapses or steroid-dependent nephrotic syndrome has been well established. However, the efficacy of RTX for SRNS remains controversial. This review aims to summarize advancements in the application of RTX in children with SRNS in recent years, with a view to providing a reference for clinical practice and research on RTX for SRNS.

Keywords: nephrotic syndrome; single-gene; children; rituximab; treatment

原发性肾病综合征 (idiopathic nephrotic syndrome, INS) 是儿童时期最常见的肾小球疾病, 其

临床特征主要为大量蛋白尿、低蛋白血症、水肿和高脂血症。INS 发病率具有区域异质性, 在亚洲地

收稿日期: 2024-03-11

* 基金项目: 海南省自然科学基金面上项目 (No: 820MS147), 海南省卫生厅项目 (No: 21A200029)

[通信作者] 霍开明, E-mail: huokaiming@hainmc.edu.cn; Tel: 18789909188

区的发病率较高。根据INS患者对糖皮质激素的治疗敏感性,将其进一步分为:激素敏感型肾病综合征(steroid-sensitive nephrotic syndrome, SSNS)和激素耐药型肾病综合征(steroid-resistant nephrotic syndrome, SRNS),其中SRNS占比为15%~20%^[1]。SRNS诊断标准为患者经泼尼松足量治疗4~6周后,尿蛋白水平仍未转阴^[2]。目前证据表明,SRNS患者的最常见的病理改变为局灶性节段性肾小球硬化(focal segmental glomerulosclerosis, FSGS),其余可表现为微小病变或弥漫性系膜硬化。临床实践经验表明,激素耐药性通常在疾病起病时出现(初始耐药),但偶可在1次或多次经激素有效治疗后,尿蛋白水平无法转阴(迟发耐药)。与SSNS相比,SRNS的预后较差,36%~50%的SRNS患儿可在10年内进展为终末期肾病。即便在接受肾脏移植手术后,仍有近40%的患儿出现SRNS复发,且复发率高于SSNS。一项针对于1354例SRNS患儿的回顾性队列研究结果表明,获得完全缓解、部分缓解与无缓解患儿的10年无终末期肾病生存率分别为94%、72%和43%^[3]。因此,达到缓解甚至维持长期缓解对于改善SRNS患儿的整体预后至关重要。

目前,中国SRNS诊治循证指南和国际儿科肾脏学会均将钙调神经磷酸酶抑制剂(calcineurin inhibitors, CNIs)用于SRNS患儿的一线诱导治疗。然而,仍有20%~30%的SRNS患者在治疗后无法获得缓解(常表现为CNIs抵抗或无应答),这部分患儿又被称为难治性SRNS或多重耐药型SRNS。由于缺乏高质量的临床试验作为证据支撑,目前临床上对SRNS的管理缺乏统一的标准化流程,治疗方案的制订与选择也多基于病例报告、小样本的临床试验的研究结果,因此呈现出较大的异质性。将利妥昔单抗(Rituximab, RTX)应用于频发复发性肾病综合征(frequently relapsing nephrotic syndrome, FRNS)与激素依赖性肾病综合征(steroid-dependent nephrotic syndrome, SDNS)患儿可实现预防或疾病延迟复发。然而,RTX在SRNS中的疗效仍存在争议。目前尚缺乏针对RTX治疗SRNS的指南共识。因此,本研究旨在对近期发表的相关研究进行综述,以期对RTX治疗SRNS的临床实践与科学研究提供参考依据。

1 INS的发病机制与危险因素

目前INS的发病机制尚未完全阐明。以往研究认为INS是由自身免疫紊乱引起^[4],但并未寻找到免疫功能紊乱导致INS发生、发展的确切机制。自身免疫紊乱会导致INS这一观点的提出主要是基于以下证据:①泼尼松等免疫抑制剂应用后蛋白尿消失,可能是由于免疫抑制剂可抑制免疫细胞和循环免疫因子,而免疫细胞和循环免疫因子可导致肾小球屏障遭到破坏;②INS的肾脏活检结果表明肾小球中几乎无炎症浸润或免疫沉淀物的痕迹;③SSNS与T淋巴细胞瘤有一定的关联。因此,最初认为T淋巴细胞在INS的发生、发展中起到了重要作用^[5]。此外,近20年的研究结果显示肾病综合征患者群体的辅助性T淋巴细胞17(T helper cell 17, Th17)和调节性T细胞(regulatory T cells, Treg)比例失衡,即循环Th17细胞与相关细胞因子的比例相对升高。

B淋巴细胞在INS的发生、发展中起到了重要作用,该研究领域始于观察到以RTX为代表的药物在FRNS中的有效应用。儿童特发性肾病综合征的肾组织免疫浸润分析显示,FSGS患者肾小球中CD20⁺B细胞与CD20的表达水平升高。另外,CD5⁺B细胞在FSGS患者中的比例明显升高,且其比例与病情呈相关性。同时,可在约30%的FSGS患者的肾小球中发现免疫球蛋白M沉积,其可激活补体途径,促进肾小球损伤。相关报道表明,肾病综合征患者外周血中,浆细胞与浆母细胞的比例显著上升,而血清免疫球蛋白G(immunoglobulin G, IgG)水平显著下降^[6]。但在使用抗CD20抗体进行治疗后,记忆B细胞的比例回升,且该比例的改变先于复发患者临床症状的显现^[7]。此外,调节性B细胞可能也参与肾病综合征的疾病进展,因富含白细胞介素-10基因型,可限制FSGS的疾病进展。

然而,由于近年来基因检测与鉴定技术的发展,研究者们发现约30%的原发性SRNS是由于编码肾小球滤过骨架蛋白的单基因突变导致的。该类突变可导致肾小球结构微观改变,具体表现为肾小球滤过屏障的完整性缺失,从而导致免疫抑制剂无应答。此观点也得到了流行病学数据支持。相关数据表明,遗传性SRNS具有家族聚集性、起病年龄小、免疫抑制剂无效、部分患者在接受肾移植后无复发等特点。目前已鉴定出70余种与SRNS相

关的基因突变,主要集中在足细胞及其裂孔隔膜的结构与功能,如 NPHS1、NPHS2、LAMB2、WT1 和 INF2 是导致 SRNS 最常见的基因突变。而在不同的种族与地区之间,变异基因的分布及其频率也存在较大差异,如在中国人人群中,NPHS2 突变为最常见的病因,CDCK4 也显示出高突变率^[8]。

虽然目前尚未完全阐明 SRNS 的分子致病机制,但相关研究表明 SRNS 主要是由遗传因素(单基因突变与多基因突变所致的足细胞及其裂孔隔膜的结构缺陷)、肾单位减少(先天性或获得性独立肾、早产等因素引起)免疫失调本身产生的可溶性循环因子引发了对足细胞的损伤^[9]。此外,药物遗传学的研究表明类固醇相关代谢元件的结构与功能的异常,如糖皮质激素受体等的突变,因药物动力学障碍,类固醇激素在细胞质中的浓度无法达到有效浓度,也可导致激素耐药^[10]。另有研究表明,上呼吸道感染、过敏反应可能导致 INS 的发生、发展或复发^[11]。

2 RTX 的作用机制

RTX 是一种嵌合型单克隆抗体,主要作用为清除幼稚 B 淋巴细胞与记忆 B 淋巴细胞,因此最早用于治疗血液与风湿免疫性疾病。目前认为 RTX 可能通过免疫调节和对足细胞的直接作用以起到对肾病综合征患者的治疗作用。RTX 清除 B 淋巴细胞的主要免疫调节机制如下,①补体激活和膜攻击复合物(membrane attack complex, MAC)的生成:RTX 与 CD20 结合后,级联式激活补体,从而生成 MAC,其可直接诱导 B 淋巴细胞通过补体依赖的细胞毒性途径完成细胞裂解;②B 淋巴细胞抗体依赖性细胞毒性:在 RTX 与 CD20 结合后,Fc 受体 III 与自然杀伤细胞相互作用,产生抗体依赖性细胞毒性(antibody-dependant cellular cytotoxicity, ADCC);③巨噬细胞介导的吞噬作用:RTX 的 Fc 与补体片段和巨噬细胞表面的 Fc 与补体受体结合,从而引发吞噬与 ADCC 过程;④细胞凋亡:RTX 与 CD20 结合后,分子间的相互作用激活了 Src 蛋白激酶信号通路。

相关研究表明,经 RTX 有效治疗后的患者的外周血中,各亚型 B 细胞均被清除,且记忆性 B 细胞亚群的恢复最慢^[12-13];此外,SRNS 患者的外周血中,CD27⁺IgD⁺IgG⁺类别转换记忆性 B 细胞和浆细胞发生

异常,说明 RTX 可能是通过重建记忆性 B 细胞以达到治疗目的^[6]。既往研究表明,未知来源的炎症细胞因子(如白细胞介素-4、白细胞介素-6)可介导足细胞结构破坏与蛋白尿产生^[14-15]。体内实验则进一步证明了 B 细胞源性的白细胞介素-4 通过激活 JAK 通路促进足细胞结构与功能的破坏^[16]。此外,近期研究发现在疾病活动期的微小病变性肾病综合征患者中,可鉴定出一种以自体足细胞 Nephritin 蛋白为靶向抗原的循环自身抗体——Nephritin^[17]。由于自身抗体滴度与自身免疫性疾病的病情发展存在一定相关性,这项研究的结果表明 RTX 可能通过耗竭 B 细胞进而抑制自身抗体的生成。此外,RTX 也可通过直接或间接作用于 T 细胞而发挥其免疫调节作用,以达到治疗效果。既往研究发现,肾病综合征患者体内可发现一种 CD3⁺CD20⁺T 细胞,其分泌促炎细胞因子的能力更强^[18];而重复给予 RTX 可在已清除 B 细胞的复发性肾病综合征患者体内清除 CD3⁺CD20⁺T 细胞,这部分患者达到完全缓解^[19]。此外,RTX 治疗可显著降低肾病综合征患者循环中 CD4⁺与 CD8⁺细胞的比例,并通过减少 Th2、Th17 及增加 Treg 的相对比例,进而影响循环中 Th1/Th2、Th17/Treg 的细胞亚群比例及其细胞因子水平^[20]。另一项随机对照研究发现,在 RTX 可成功诱导缓解的微小病变型患者循环滤泡辅助性 T 细胞的比例下降,而该种细胞的功能在于促进 B 细胞向浆细胞的分化与记忆性 B 细胞的扩增^[21]。因此,RTX 可能是通过耗竭 B 细胞引起该种 T 细胞的比例改变,进而影响记忆性 B 细胞的重建进程,以达到治疗效果。

除上述免疫调节机制外,RTX 可以通过稳定鞘磷酸二酯酶酸样 3b 影响足细胞的功能,从而阻止足细胞肌动蛋白的重构,减轻足细胞损伤,但该作用尚存争议^[16]。由于该研究结论是在将正常足细胞培养在肾病综合征患者的血清中这一前提条件下得到的,目前无法明确 RTX 是否能够通过该机制治疗因遗传因素而导致的 SRNS。

目前,中华医学会还未出具 RTX 在 SRNS 患儿中的应用指南,但对 RTX 在 FRNS/激素依赖性肾病综合征中的应用情景进行了推荐^[22],而 KDIGO 指南则推荐将 RTX 作为频发复发型肾病综合征(病理类型为微小病变型)的二线用药^[23]。同样,日本肾脏学

会推荐将 RTX 作为频发发型肾病综合征与膜性肾病的二线用药^[24]。国际小儿肾脏病学会的指南则推荐 RTX 用于 SRNS 的二线用药^[25]。这是由于目前 RTX 应用于 SRNS 患儿的研究数量较少、SRNS 在病因学上的高度异质性,导致 RTX 在 SRNS 中应用的疗效未能完全确定所引起的。

3 RTX 治疗 SRNS 的历史起源与疗效及其影响因素

2004 年, BENZ 等^[26]学者第一次尝试使用 RTX 治疗肾病综合征患儿,1 例继发耐药的微小病理性肾病综合征患儿因需治疗特发性血小板减少性紫癜而使用了 RTX,惊奇地发现患儿的尿蛋白水平也得到了控制。随后,学者发现 RTX 可有效治疗肾移植后复发性 FSGS 患儿。

BAGGA 等^[27]于 2007 年首次应用 RTX 治疗 5 例 SRNS 患儿,结果表明,RTX 可使 4 例患儿达到完全缓解,1 例患儿达到部分缓解。随后,该团队对 33 例 SRNS 患儿进行了随访期为 1 年的研究以探究 RTX 的疗效,结果表明,约一半的受试者可实现稳定缓解^[28]。自此之后,众多研究者纷纷开始探究 RTX 对 SRNS 患儿的疗效。

然而,目前 RTX 对 SRNS 的疗效仍有争议。既往大多数研究的结果均表明 RTX 可有效治疗 SRNS^[27,29]。有研究发现,RTX 可使约 50% 的难治性 SRNS 患儿达到完全或部分缓解^[30]。其中,44% 的患儿可达到完全缓解,而 15% 则达到部分缓解。另有研究报道了更高的应答率,分别为 63%^[30]、67%^[31]和 80%^[32]。然而,既往文献中也有较高的无应答率报告,其对 RTX 的无应答率分别为 71%^[33]、81%^[32]。另有一项荟萃分析的研究结果指出,RTX 在 SRNS 患儿中诱导的缓解率可达 46%,而且这部分患儿的持续缓解率可达 94%^[34]。也有回顾性研究与多中心研究的结果支持 RTX 可有效治疗 SRNS 的观点。王美秋等^[35]回顾性分析了 10 例使用 RTX 进行治疗的 SRNS 患者的数据,其中 9 例患者使用 1 剂 RTX,1 例使用 4 剂 RTX 进行治疗,汇总分析治疗后半年及 1 年的数据后,该作者得出结论:在这 2 个时间点内,RTX 均可在 4 例患者中成功诱导缓解,总体有效率为 40%。而另一项在日本开展的多中心研究则设置了 2 年的随访期,在研究对象的选择上,根据 SRNS 家族史进

行了进一步筛选。结果表明,在 19 例 SRNS 患儿中,12 例患者可成功达到完全缓解或部分缓解,总有效率可达 63.2%。在 7 例无应答者中,有 1 例检测出 WT1 基因突变^[36]。然而,既往文献中也有较高的无应答率报告,其对 RTX 的无应答率分别为 71%^[33]、81%^[32]。TOPALOĞLU 等^[37]对比了 RTX 对 21 例 SSNS 与 20 例 SRNS 患儿的疗效,结果表明 RTX 在治疗 SSNS 时疗效更佳。同样,在 MAGNASCO 等^[33]对 31 例难治性 SRNS 开展的随机对照试验,结果表明 RTX 组(激素+CNI+RTX)与观察对照组(激素+CNI)在持续治疗 3 个月后,两组之间的尿蛋白持续缓解率无显著差异。以上这种争议性的研究结果可能是由于研究对象的病程、RTX 应用的时机未进行标准化而导致的。

近期研究表明,RTX 的注射时机与剂量可影响最终疗效。FUJINAGA 等^[38]对 6 例难治性 SRNS 患儿(对环孢素和甲泼尼龙脉冲联合治疗无效)开展了 RTX 治疗,结果显示患儿均达到完全缓解,治疗方案如下:患儿在起病半年内(中位病程为 11 周)接受 RTX 治疗;在 RTX 治疗后,全身性应用高剂量的甲泼尼龙[2 mg/(kg·d)]和口服泼尼松龙,最后使用免疫抑制剂进行维持。研究结果表明这 6 例患儿在长达 5.1 年的随访期中持续保持缓解状态,也未出现肾功能不全等不良事件。而在 MAGNASCO 等^[33]开展的随机对照试验中,研究者对 RTX 组的所有研究对象在随机化时和随机化 2 周后各给予了 1 剂 RTX,经过 3 个月的随访观察,发现 RTX 组的缓解率与对照组无显著差异^[33]。但 FUJINAGA 等^[38]开展的这项研究结果却表明 67% 的 SRNS 患儿在连续使用 RTX 3 个月后成功诱导缓解,但其中 1 例患儿需要注射 8 剂 RTX 才能达到缓解状态。通过对比这两项研究的数据可以得出:在对 RTX 无应答的 SRNS 患儿群体中,长期多次重复注射 RTX 或许可以提高患者对 RTX 的应答率。这可能是由于肾病综合征患者尤其是 SRNS 患者尿量增大,血清 RTX 含量下降速率相对更快,其下降速率与尿蛋白水平呈负相关^[39-40]。因此,对于未成功诱导出缓解状态的 SRNS 患者,为达缓解的目的,可能需要使用更大的剂量^[38,41]。KAMEI 等^[32]研究结果也证实了这一点,10 例对 CNI 和甲基强的松龙耐药的 SRNS 患儿接受了 RTX 结合免疫抑制剂的治疗方案,结果显示:7 例患者达到完

全缓解,1例患者达到部分缓解,只有2例患者始终保持无应答。在该研究中,患者使用的 RTX 的剂量有差异,6例患者为单剂量,2例患者为2个剂量,而余下2例患者为4个剂量。由于该研究未进行基因检测,无法确定这2例无应答者的耐药性产生原因。

此外,应答率的高低可能也与初次使用 RTX 时患者的病程相关。通过分析缓解率不太理想的研究细节,可以发现:SRNS 患者的病程分别为2.5年^[33]和2.2年^[37]。但在所有患者达到完全缓解的研究中,研究对象的中位病程仅为11个月^[38]。这一关联性也可以得以解释。长期肾病状态可导致肾脏纤维化、肾小球硬化等不可逆的病理状态,其也可影响患者对 RTX 的应答率。

4 RTX 治疗 SRNS 的安全性

多项研究的结果已广泛表明 RTX 对 INS 患儿的耐受性与使用安全性良好。有研究表明,在使用 RTX 后,5%~10%的患儿会出现输注相关反应(infusion-related reaction, IRR)^[42],并常在输注后24 h 内出现。目前认为 IRR 的发生可能是由于 B 细胞清除所致的细胞因子或趋化因子的释放所引起,其最常见表现为:寒战、发热、皮疹、血管性水肿、恶心、呕吐、头痛、支气管痉挛等。但既往研究表明可通过降低输注速率、抗组胺药物、扑热息痛与沙丁胺醇的预处理等措施避免发生 IRR^[42-43]。

目前 RTX 治疗后出现严重过敏反应或低血压少见报道。但从理论角度出发,RTX 治疗后可能会发生以下严重不良事件,如:肺纤维化、迟发性中性粒细胞减少症、低丙种球蛋白血症、乙型肝炎复发、爆发性心肌炎、严重感染(如肺孢子菌肺炎)等。尽管 RTX 应用后可能会导致进行性多灶性脑白质病的发生,但这可能是由于免疫抑制剂的应用导致 JC 病毒激活而引起的,RTX 与进行性多灶性脑白质病的关联还需进一步的队列研究证实。

此外,既往研究的结果也表明年龄较小的患儿更易出现药物不良反应相关的血液系统不良反应,且病情更重^[44]。出现严重中性粒细胞减少症和低丙种球蛋白血症的患儿年龄大多<10岁,日本的一项多中心研究的结果也支持这一观点^[45]。在 FUJINAGA 等^[38]对6例 SRNS 患儿(均获得完全缓解)的研究中,4例患儿出现了低丙种球蛋白血症,而另

1例患儿则出现了持续性低丙种球蛋白血症。另一项近期发表的回顾性研究中也表明,250例 SDNS 患者应用 RTX 进行治疗后,约35%的患者出现了低丙种球蛋白血症^[46]。然而,低丙种球蛋白血症是否可导致严重感染的风险升高,还需进一步研究证实^[44]。

虽然早期重复给药可增加 SRNS 患者对 RTX 的应答率,但由于 RTX 是一种嵌合单抗,重复使用可导致机体产生抗 RTX 抗体^[47],从而可导致 RTX 的疗效不理想,并同时可增加 IRR 的发生率^[48]。然而,近期一项研究的结果却表明,在低剂量(单剂)范围内应用时,RTX 的疗效未出现明显波动或下降趋势^[49],这可能是由于抗体产生的概率与 RTX 的剂量存在正相关。这一点也需要进一步的研究进行证实。

由于免疫抑制剂对不同病因导致的 SRNS 的治疗效果存在显著差异。相关数据表明,免疫抑制剂对基因突变所致的 SRNS 患者的缓解率为19%,而对于未发现基因突变的 SRNS 患者的缓解率为78%^[50]。因此,建议在条件允许的情况下,先进行基因检测与分析,并根据基因检测的结果再决定是否行 RTX 治疗,以避免盲目用药出现的药物相关不良反应。

5 总结

总的来说,RTX 治疗 SRNS 患儿的疗效是值得肯定的,早期重复给药、患儿的病程和相关基因突变是影响 RTX 应答率的重要影响因素。RTX 治疗 SRNS 患儿的主要优点包括其靶向 B 细胞的高效性、较低的毒副作用和易于接受的给药方式等。但其缺点同时存在,包括部分患者可产生耐药性、成本较高和长期疗效尚待观察等方面。因此,需要综合考虑患者的具体情况和治疗需求来进行选择,同时对于无应答者,应及时行基因检测等相关检查,避免盲目用药引起的药物相关不良反应。目前尚无 RTX 应用导致严重感染的报告出现,部分医院在临床实践中已将这一方法应用于难治性 SRNS 患儿治疗。虽然 RTX 对 SRNS 患者的疗效尚存在争议,也未发行具体的指南或专家共识以指导 RTX 在 SRNS 患儿中的具体应用方案,但相信随着大样本、多中心、长随访期的临床研究以及后续真实世界研究的开展,包括疗效持续性研究如病情缓解的持续时间、复发率以及对肾功能和生活质量的影响等方面、影响因素分析和预测因子确定、耐药机制研究、

成本效益评估、多中心临床实践探索等, RTX 在 SRNS 患儿中应用的有效性与安全性会进一步得到证实。因此,未来的研究方向应围绕提高 RTX 治疗 SRNS 患儿的疗效和安全性展开,同时结合经济性和临床实际需求,为临床实践提供更为可靠的依据。

参 考 文 献 :

- [1] JACOBS-CACHÁ C, VERGARA A, GARCÍA-CARRO C, et al. Challenges in primary focal segmental glomerulosclerosis diagnosis: from the diagnostic algorithm to novel biomarkers[J]. *Clin Kidney J*, 2021, 14(2): 482-491.
- [2] 中华医学会儿科学分会肾脏学组. 激素耐药型肾病综合征诊治循证指南(2016)[J]. *中华儿科杂志*, 2017, 55(11): 5.
- [3] TRAUTMANN A, SCHNAIDT S, LIPSKA-ZIĘTKIEWICZ B S, et al. Long-term outcome of steroid-resistant nephrotic syndrome in children[J]. *J Am Soc Nephrol*, 2017, 28(10): 3055-3065.
- [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.
- [5] JIANG H, SHEN Z R, ZHUANG J, et al. Understanding the podocyte immune responses in proteinuric kidney diseases: from pathogenesis to therapy[J]. *Front Immunol*, 2023, 14: 1335936.
- [6] 刘静. 原发性局灶节段性肾小球硬化患者外周血B细胞亚群的变化及其临床意义[D]. 长春: 吉林大学, 2022.
- [7] FRIBOURG M, CIONI M, GHIGGERI G M, et al. CyTOF-Enabled analysis identifies class-switched B cells as the main lymphocyte subset associated with disease relapse in children with idiopathic nephrotic syndrome[J]. *Front Immunol*, 2021, 12: 726428.
- [8] 张璐彦, 郑必霞, 张爱华. 单基因突变在激素耐药型肾病综合征发病机制中的研究进展[J]. *罕见病研究*, 2024, 3(1): 18-29.
- [9] 叶宇虹. 儿童激素抵抗性肾病综合征的临床和基因特征及INF2基因新发突变的功能研究[D]. 杭州: 浙江大学, 2020.
- [10] HEJAZIAN S M, ZUNUNI VAHED S, MOGHADDAS SANI H, et al. Steroid-resistant nephrotic syndrome: pharmacogenetics and epigenetic points and views[J]. *Expert Rev Clin Pharmacol*, 2020, 13(2): 147-156.
- [11] VIVARELLI M, GIBSON K, SINHA A, et al. Childhood nephrotic syndrome[J]. *Lancet*, 2023, 402(10404): 809-824.
- [12] COLUCCI M, CARSETTI R, CASCIOLI S, et al. B cell reconstitution after rituximab treatment in idiopathic nephrotic syndrome[J]. *J Am Soc Nephrol*, 2016, 27(6): 1811-1822.
- [13] COLUCCI M, CARSETTI R, SERAFINELLI J, et al. Prolonged impairment of immunological memory after anti-CD20 treatment in pediatric idiopathic nephrotic syndrome[J]. *Front Immunol*, 2019, 10: 1653.
- [14] LEE J M, KO Y, LEE C H, et al. The effect of interleukin-4 and dexamethasone on RNA-seq-based transcriptomic profiling of human podocytes: a potential role in minimal change nephrotic syndrome[J]. *J Clin Med*, 2021, 10(3): 496.
- [15] SRIVASTAVA T, JOSHI T, HERUTH D P, et al. A mouse model of prenatal exposure to interleukin-6 to study the developmental origin of health and disease[J]. *Sci Rep*, 2021, 11(1): 13260.
- [16] KIM A H, CHUNG J J, AKILESH S, et al. B cell-derived IL-4 acts on podocytes to induce proteinuria and foot process effacement[J]. *JCI insight*, 2017, 2(21): 81836.
- [17] WATTS A J B, KELLER K H, LERNER G, et al. Discovery of autoantibodies targeting nephrin in minimal change disease supports a novel autoimmune etiology[J]. *J Am Soc Nephrol*, 2022, 33(1): 238-252.
- [18] SCHUH E, BERER K, MULAZZANI M, et al. Features of human CD3+CD20+ T cells[J]. *J Immunol*, 2016, 197(4): 1111-1117.
- [19] WEBENDÖRFER M, REINHARD L, STAHL R A K, et al. Rituximab induces complete remission of proteinuria in a patient with minimal change disease and no detectable B cells[J]. *Front Immunol*, 2020, 11: 586012.
- [20] 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.
- [21] 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.
- [22] 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.
- [23] 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.
- [24] WADA T, ISHIMOTO T, NAKAYA I, et al. A digest of the evidence-based clinical practice guideline for nephrotic syndrome 2020[J]. *Clin Exp Nephrol*, 2021, 25(12): 1277-1285.
- [25] TRAUTMANN A, VIVARELLI M, SAMUEL S, et al. IPNA clinical practice recommendations for the diagnosis and management of children with steroid-resistant nephrotic syndrome[J]. *Pediatr Nephrol*, 2020, 35(8): 1529-1561.
- [26] 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.
- [27] 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.
- [28] GULATI A, SINHA A, JORDAN S C, et al. Efficacy and safety of treatment with rituximab for difficult steroid-resistant and -dependent nephrotic syndrome: multicentric report[J]. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2010, 5(12): 2207-2212.
- [29] SINHA A, BHATIA D, GULATI A, et al. Efficacy and safety of

- rituximab in children with difficult-to-treat nephrotic syndrome[J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2015, 30(1): 96-106.
- [30] KAMEI K, ISHIKURA K, SAKO M, et al. Rituximab therapy for refractory steroid-resistant nephrotic syndrome in children[J]. *Pediatr Nephrol*, 2020, 35(1): 17-24.
- [31] BASU B, MAHAPATRA T K S, MONDAL N. Mycophenolate mofetil following rituximab in children with steroid-resistant nephrotic syndrome[J]. *Pediatrics*, 2015, 136(1): e132-e139.
- [32] KAMEI K, OKADA M, SATO M, et al. Rituximab treatment combined with methylprednisolone pulse therapy and immunosuppressants for childhood steroid-resistant nephrotic syndrome[J]. *Pediatr Nephrol*, 2014, 29(7): 1181-1187.
- [33] MAGNASCO A, RAVANI P, EDEFONTI A, et al. Rituximab in children with resistant idiopathic nephrotic syndrome[J]. *J Am Soc Nephrol*, 2012, 23(6): 1117-1124.
- [34] JELLOULI M, CHARFI R, MAALEJ B, et al. Rituximab in the management of pediatric steroid-resistant nephrotic syndrome: a systematic review[J]. *J Pediatr*, 2018, 197: 191-197.e1.
- [35] 王美秋, 王忍, 夏正坤, 等. 利妥昔单抗治疗难治性激素耐药型肾病综合征的疗效和安全性[J]. *中华实用儿科临床杂志*, 2021, 36(5): 355-358.
- [36] ITO S, KAMEI K, OGURA M, et al. Survey of rituximab treatment for childhood-onset refractory nephrotic syndrome[J]. *Pediatr Nephrol*, 2013, 28(2): 257-264.
- [37] TOPALOĞLU R, GÜLHAN B, ÇELEGEN K, et al. Rituximab for children with difficult-to-treat nephrotic syndrome: its effects on disease progression and growth[J]. *Front Pediatr*, 2019, 7: 313.
- [38] FUJINAGA S, NISHINO T, UMEDA C, et al. Long-term outcomes after early treatment with rituximab for Japanese children with cyclosporine- and steroid-resistant nephrotic syndrome[J]. *Pediatr Nephrol*, 2019, 34(2): 353-357.
- [39] FOGUERI U, CHEUNGAPASITPORN W, BOURNE D, et al. Rituximab exhibits altered pharmacokinetics in patients with membranous nephropathy[J]. *Ann Pharmacother*, 2019, 53(4): 357-363.
- [40] FERVENZA F C, ABRAHAM R S, ERICKSON S B, et al. Rituximab therapy in idiopathic membranous nephropathy: a 2-year study[J]. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2010, 5(12): 2188-2198.
- [41] SEITZ-POLSKI B, DAHAN K, DEBIEC H, et al. High-dose rituximab and early remission in PLA2R1-related membranous nephropathy[J]. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2019, 14(8): 1173-1182.
- [42] ANGELETTI A, BRUSCHI M, KAJANA X, et al. Biologics in steroid resistant nephrotic syndrome in childhood: review and new hypothesis-driven treatment[J]. *Front Immunol*, 2023, 14: 1213203.
- [43] KAMEI K, OGURA M, SATO M, et al. Infusion reactions associated with rituximab treatment for childhood-onset complicated nephrotic syndrome[J]. *Pediatr Nephrol*, 2018, 33(6): 1013-1018.
- [44] ZUROWSKA A, DROZYNSKA-DUKLAS M, TOPALOGLU R, et al. Rituximab-associated hypogammaglobulinemia in children with idiopathic nephrotic syndrome: results of an ESPN survey[J]. *Pediatr Nephrol*, 2023, 38(9): 3035-3042.
- [45] KAMEI K, TAKAHASHI M, FUYAMA M, et al. Rituximab-associated agranulocytosis in children with refractory idiopathic nephrotic syndrome: case series and review of literature[J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2015, 30(1): 91-96.
- [46] 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.
- [47] BERTRAND Q, MIGNOT S, KWON T, et al. Anti-rituximab antibodies in pediatric steroid-dependent nephrotic syndrome[J]. *Pediatr Nephrol*, 2022, 37(2): 357-365.
- [48] BOYER-SUAVET S, ANDREANI M, LATEB M, et al. Neutralizing anti-rituximab antibodies and relapse in membranous nephropathy treated with rituximab[J]. *Front Immunol*, 2019, 10: 3069.
- [49] ANGELETTI A, BRUSCHI M, COLUCCI M, et al. Circulating anti-rituximab antibodies do not affect response to rituximab in steroid-dependent nephrotic syndrome[J]. *Kidney Int Rep*, 2022, 7(11): 2509-2512.
- [50] BÜSCHER A K, BECK B B, MELK A, et al. Rapid response to cyclosporin a and favorable renal outcome in nongenetic versus genetic steroid-resistant nephrotic syndrome[J]. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2016, 11(2): 245-253.

(李科 编辑)

本文引用格式: 陈丹丹, 霍开明, 符清宇. 利妥昔单抗治疗儿童激素耐药型肾病综合征的应用进展[J]. *中国现代医学杂志*, 2025, 35(4): 30-36.

Cite this article as: CHEN D D, HUO K M, FU Q Y. Current understanding in treating children with steroid-resistant nephrotic syndrome using rituximab[J]. *China Journal of Modern Medicine*, 2025, 35(4): 30-36.