

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2025.22.010
文章编号: 1005-8982 (2025) 22-0060-07

临床药学·论著

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*

赵田田, 赵丽娜

(西安大兴医院 肾脏内科, 陕西 西安 710016)

摘要: 目的 探讨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(TMA)的临床疗效。**方法** 选取2022年1月—2024年6月西安大兴医院收治的86例难治性系统性红斑狼疮肾炎合并TMA患者,采用随机数字表法分为两组,对照组为常规治疗联合血浆置换(43例),观察组为对照组基础上加用利妥昔单抗(43例)。比较两组患者的临床疗效、疾病活动度指标、肾脏损伤指标、炎症指标、免疫学指标及不良反应发生情况。**结果** 观察组总有效率高于对照组($P < 0.05$)。观察组治疗前后系统性红斑狼疮疾病活动指数评分、抗双链DNA抗体阳性率、24 h尿蛋白定量、血清肌酐、血尿素氮、尿红细胞计数、白细胞介素-6、C-反应蛋白、肿瘤坏死因子- α 、免疫球蛋白G、免疫球蛋白A、免疫球蛋白M的差值均大于对照组($P < 0.05$)。两组不良反应总发生率比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。**结论** 利妥昔单抗联合血浆置换可显著改善难治性系统性红斑狼疮肾炎合并TMA患者的肾功能及微血管病变,减轻炎症反应,且安全性良好,值得临床推广。

关键词: 系统性红斑狼疮肾炎; 血栓性微血管病; 利妥昔单抗; 血浆置换; 肾功能; 炎症因子

中图分类号: R593.24; R554.8

文献标识码: A

Clinical efficacy of rituximab combined with plasma exchange in the treatment of refractory lupus nephritis complicated with thrombotic microangiopathy*

Zhao Tian-tian, Zhao Li-na

(Department of Nephrology, Daxing Hospital, Xi'an, Shanxi 710016, China)

Abstract: Objective To investigate the clinical efficacy of rituximab combined with plasma exchange (PEX) in the treatment of refractory lupus nephritis (LN) complicated with thrombotic microangiopathy (TMA). **Methods** A total of 86 patients with refractory LN and TMA admitted to Daxing Hospital from January 2022 to June 2024 were selected and divided into two groups using the random number table method. The control group received conventional therapy combined with PEX ($n = 43$), and the observation group additionally received the rituximab ($n = 43$). Clinical efficacy, disease activity indicators, renal function markers, inflammatory and immunological indicators, and adverse events were compared between the two groups. **Results** The overall effective rate was higher in the observation group than in the control group ($P < 0.05$). The changes from pre- to post-treatment in SLEDAI scores, anti-double-stranded DNA antibody positivity, 24-hour urine protein, serum creatinine, blood urea nitrogen, urinary red blood cell count, interleukin-6, C-reactive protein, tumor necrosis factor- α , immunoglobulin G, immunoglobulin A, and immunoglobulin M were all greater in the observation group than in the control group ($P < 0.05$). There was no significant difference in the overall incidence of adverse reactions between

收稿日期: 2025-06-26

* 基金项目: 陕西省自然科学基金基础研究计划项目 (No: 2022JM-598)

[通信作者] 赵丽娜, E-mail: 15291874977@163.com, Tel: 15291874977

the two groups ($P > 0.05$). **Conclusion** Rituximab combined with PEX significantly improves renal function, mitigates microvascular lesions, reduces inflammatory responses, and demonstrates a favorable safety profile in patients with refractory LN and TMA, supporting its clinical application.

Keywords: lupus nephritis; thrombotic microangiopathy; rituximab; plasma exchange; renal function; inflammatory factors

难治性系统性红斑狼疮肾炎合并血栓性微血管病 (thrombotic microangiopathy, TMA) 是系统性红斑狼疮 (systemic lupus erythematosus, SLE) 最严重的并发症之一, 临床表现为进行性肾功能损害、微血管病性溶血性贫血及血小板减少, 预后极差^[1]。随着诊疗技术的进步, SLE 患者的生存率有所提高, 但合并 TMA 的患者仍面临高病死率及终末期肾病风险^[2]。目前研究认为, 该病的发病机制与补体系统过度激活、血管内皮损伤及微血栓形成密切相关^[3]。利妥昔单抗作为一种靶向 CD20 的单克隆抗体, 能够有效清除 B 淋巴细胞, 减少自身抗体产生, 从而改善 SLE 的免疫病理损伤^[4]。血浆置换则可通过快速清除循环中的自身抗体、免疫复合物及补体成分, 短期内缓解微血管血栓形成^[5]。尽管二者在单一治疗中均显示出一定疗效, 但对于难治性系统性红斑狼疮肾炎合并 TMA 患者, 联合治疗的协同作用机制及临床获益仍需进一步

验证。本研究旨在探讨利妥昔单抗联合血浆置换对该类患者的肾脏保护作用及对微血管病变的改善效果, 并评估其临床疗效及安全性。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2022 年 1 月—2024 年 6 月西安大兴医院收治的难治性系统性红斑狼疮肾炎合并 TMA 患者 86 例。采用随机数字表法生成分配序列分为观察组和对照组, 各 43 例, 由独立统计师完成分组, 分配方案隐藏于密封信封中。评估者对分组情况不知情, 采用盲法评估结果。观察组与对照组患者性别构成、年龄、病程、补体 C3、补体 C4、血小板计数水平比较, 经 χ^2/t 检验, 差异均无统计学意义 ($P > 0.05$), 两组患者有可比性。见表 1。本研究经医院医学伦理委员会审查和批准 (No: 2021076)。

表 1 两组患者一般资料比较 ($n=43$)

组别	男/女/例	年龄/(岁, $\bar{x} \pm s$)	病程/(年, $\bar{x} \pm s$)	补体 C3/(g/L, $\bar{x} \pm s$)	补体 C4/(g/L, $\bar{x} \pm s$)	血小板计数/($\times 10^9/L$, $\bar{x} \pm s$)
观察组	7/36	32.18 \pm 5.16	5.36 \pm 1.27	0.52 \pm 0.12	0.08 \pm 0.03	85.6 \pm 12.3
对照组	8/35	31.83 \pm 4.97	5.49 \pm 1.31	0.51 \pm 0.11	0.07 \pm 0.02	84.9 \pm 11.8
χ^2/t 值	0.081	0.320	0.467	0.415	0.382	0.285
P 值	0.776	0.750	0.641	0.680	0.703	0.776

1.2 纳入与排除标准

1.2.1 纳入标准 ①符合 SLE 的诊疗标准^[6]; ②经肾活检确诊为狼疮肾炎 (Ⅲ ~ V 型)^[7]; ③合并 TMA, 诊断标准为血小板计数 $< 100 \times 10^9/L$ 、乳酸脱氢酶高于正常上限 2 倍、外周血破碎红细胞比例 $> 1\%$ 或肾活检证实微血管血栓形成^[8]; ④标准免疫抑制治疗 [泼尼松 $\geq 0.5 \text{ mg}/(\text{kg} \cdot \text{d})$ 联合环磷酰胺或霉酚酸酯治疗] ≥ 3 个月后, 蛋白尿下降 $< 50\%$ 或血清肌酐 (serum creatinine, SCr) 上升 $\geq 30\%$; ⑤临床资料完整; ⑥患者或法定监护人签署知情同意书。

1.2.2 排除标准 ①合并其他严重肾脏疾病; ②存在活动性感染或恶性肿瘤; ③妊娠或哺乳期女性; ④对利妥昔单抗过敏; ⑤严重心功能不全; ⑥3 个月内参与其他临床试验。

1.2 方法

1.3.1 对照组 采取常规治疗联合血浆置换。所有患者接受基础治疗, 包括抗感染、电解质调节及胃黏膜保护等措施, 同时口服他克莫司胶囊, 初始剂量为 $1.0 \text{ mg}/\text{次}$, $2 \text{ 次}/\text{d}$ 。治疗 4 ~ 8 周后, 根据患者临床反应及耐受性调整剂量, 可减少至 $0.5 \text{ mg}/\text{次}$, $2 \text{ 次}/\text{d}$ 。两组患者的他克莫司剂量调整标

准一致,以确保组间可比性。对照组在此基础上联合血浆置换治疗,具体操作如下:采用意大利贝尔克公司生产的 EC50W 一级血浆分离器和 EC20W 二级血浆分离器,在局部麻醉下经颈内静脉置入双腔导管建立体外循环。全血以 120 ~ 150 mL/min 的流速通过 EC50W 进行初级分离,分离出的血浆再以 30 ~ 40 mL/min 的流速通过血浆分离器进行二级滤过,滤过后的血浆回输至患者体内。抗凝方案采用低分子肝素联合枸橼酸,维持活化凝血时间延长至基线 1 倍以上。每次血浆置换量为患者血浆容量的 1.0 ~ 1.5 倍,同时补充 20 g 浓度为 5% ~ 25% 的人血白蛋白及等量生理盐水。血浆置换治疗每周进行 3 次,连续治疗 2 周。

1.3.2 观察组 在对照组治疗方案基础上加用利妥昔单抗靶向治疗。利妥昔单抗初始剂量为 375 mg/m²,溶于 5% 葡萄糖注射液,经中心静脉导管输注,首次输注速率严格控制在 50 mg/h。为预防输注反应,给药前 30 min 静脉推注地塞米松 5 mg。若患者耐受良好,后续剂量维持不变;若出现严重不良反应(如感染或过敏反应),则暂停给药或调整剂量至 200 mg/m²,连续治疗 6 个月。

1.4 观察指标

1.4.1 临床疗效 显效:系统性红斑狼疮疾病活动指数(systemic lupus erythematosus disease activity index, SLEDAI)评分≤4 分且 TMA 指标完全恢复正常,24 h 尿蛋白定量<0.3 g,肾功能恢复,补体 C3、C4 正常;有效:SLEDAI 评分 5 ~ 9 分且 TMA 指标部分改善,24 h 尿蛋白下降≥50%但≥0.3 g,肾功能显著改善,补体或抗体水平部分恢复;无效:未达上述标准或病情进展^[9]。总有效率=(显效例数+有效例数)/总例数×100%。

1.4.2 疾病活动度指标 治疗前和治疗后均采用 SLEDAI 评分、抗双链 DNA 抗体阳性率比较两组患者的疾病活动度:①SLEDAI 评分包括 24 项加权指标,包含神经系统症状、关节炎、蛋白尿等,每项根据严重程度赋分 1 ~ 8 分,总分 0 ~ 105 分,由风湿科医师根据患者临床表现和实验室结果进行判定^[10];②抗双链 DNA(anti-double-stranded DNA, anti-dsDNA)抗体阳性率通过静脉采血,采用酶联免疫吸附试验(enzyme-linked immunosorbent assay, ELISA)检测血清抗 dsDNA 抗体浓度,结果

以阳性报告,试剂盒购自上海酶联生物科技有限公司。

1.4.3 肾脏损伤指标 治疗前和治疗后均采用 24 h 尿蛋白定量、SCr、血尿素氮(blood urea nitrogen, BUN)、尿红细胞计数评估患者肾脏损伤情况。完整收集患者 24 h 尿液,混匀后取≥50 mL 样本,在 4 ℃ 环境下保存并及时送检,采用日本日立公司全自动生化分析仪(型号:7600)测定 24 h 尿蛋白(尿蛋白检测试剂盒购自宁波美康生物科技股份有限公司)。采集患者静脉血 3 mL, 3 000 r/min 离心 10 min,分离血清后,使用酶法在美国罗氏公司 Cobas 8000 全自动生化分析仪上检测 SCr、BUN。采集患者晨起中段尿 10 mL, 1 500 r/min 离心 5 min,取沉淀物在日本奥林巴斯公司 CX23 光学显微镜的高倍视野下(观察≥5 个视野),进行尿红细胞计数。所有操作严格按照实验室要求执行。

1.4.4 炎症指标 治疗前和治疗后采集患者静脉血 3 mL, 3 000 r/min 离心 10 min 分离血清, -80 ℃ 保存待测,采用 ELISA 检测白细胞介素-6(Interleukin-6, IL-6)、C-反应蛋白(C-reactive protein, CRP)、肿瘤坏死因子-α(tumor necrosis factor-α, TNF-α)水平。采集静脉血 2 mL, 2 500 r/min 离心 5 min,分离血清, 2 ~ 8 ℃ 保存,采用免疫比浊法检测 CRP 水平。所有操作按标准操作规程执行,试剂盒均购自美国 R&D Systems 公司。

1.4.5 免疫学指标 治疗前和治疗后采集患者静脉血 3 mL, 3 000 r/min 离心 10 min,将分离后的血清样本在 2 ~ 8 ℃ 条件下保存,使用德国西门子公司 BN ProSPEC 全自动特定蛋白分析仪定量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。所有操作按照临床实验室标准化要求执行。

1.4.6 不良反应 统计两组患者中性粒细胞减少、肺部感染、胃肠道反应等不良反应发生情况。

1.5 统计学方法

数据分析采用 SPSS 27.0 统计软件。计量资料以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,比较用 *t* 检验;计数资料以构成比或率(%)表示,比较用 χ^2 检验。*P* < 0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组临床疗效比较

观察组与对照组总有效率比较, 经 χ^2 检验, 差异有统计学意义 ($\chi^2=4.497$, $P=0.034$), 观察组总有效率高于对照组。见表 2。

表 2 两组临床疗效比较 [n=43, 例(%)]

组别	显效	有效	无效	总有效率
观察组	24(55.81)	14(32.56)	5(11.63)	38(88.37)
对照组	18(41.86)	12(27.91)	13(30.23)	30(69.77)

2.2 两组治疗前后疾病活动度指标的变化

对照组与观察组治疗前 SLEDAI 评分比较, 经 t 检验, 差异无统计学意义 ($P>0.05$)。对照组与观察组治疗后 SLEDAI 评分比较, 经 t 检验, 差异

有统计学意义 ($P<0.05$); 观察组治疗后 SLEDAI 评分低于对照组。对照组与观察组治疗前后 SLEDAI 评分的差值比较, 经 t 检验, 差异有统计学意义 ($P<0.05$); 观察组治疗前后 SLEDAI 评分的差值大于对照组。见表 3。

观察组与对照组患者治疗前抗双链 DNA 抗体阳性比较, 经 χ^2 检验, 差异无统计学意义 ($P>0.05$)。观察组与对照组患者治疗后抗双链 DNA 抗体阳性率比较, 经 χ^2 检验, 差异有统计学意义 ($P<0.05$); 观察组抗双链 DNA 抗体阳性率低于对照组。对照组与观察组治疗前后抗双链 DNA 抗体阳性率的差值比较, 经 χ^2 检验, 差异有统计学意义 ($P<0.05$); 观察组治疗前后抗双链 DNA 抗体阳性率的差值大于对照组。见表 3。

表 3 两组治疗前后疾病活动度指标比较 (n=43)

组别	SLEDAI 评分 ($\bar{x} \pm s$)			抗双链 DNA 抗体阳性率 例(%)		
	治疗前	治疗后	差值	治疗前	治疗后	差值
观察组	12.42 \pm 1.31	4.68 \pm 0.81	7.74 \pm 1.03	28(65.12)	6(13.95)	22(51.16)
对照组	12.39 \pm 1.27	8.57 \pm 1.03	3.82 \pm 0.91	27(62.79)	16(37.21)	11(25.58)
t/χ^2 值	0.114	19.547	12.042	0.050	6.108	4.128
P 值	0.909	0.000	0.000	0.822	0.013	0.033

2.3 两组治疗前后肾脏损伤指标的变化

对照组与观察组治疗前 24 h 尿蛋白定量、SCr、BUN 和尿红细胞计数比较, 经 t 检验, 差异均无统计学意义 ($P>0.05$)。对照组与观察组治疗后 24 h 尿蛋白定量、SCr、BUN 和尿红细胞计数比较, 经 t 检验, 差异均有统计学意义 ($P<0.05$); 观察组

治疗后 24 h 尿蛋白定量、SCr、BUN 和尿红细胞计数均低于对照组。对照组与观察组治疗前后 24 h 尿蛋白定量、SCr、BUN 和尿红细胞计数的差值比较, 经 t 检验, 差异均有统计学意义 ($P<0.05$); 观察组治疗前后 24 h 尿蛋白定量、SCr、BUN 和尿红细胞计数的差值均大于对照组。见表 4。

表 4 两组治疗前后肾脏损伤指标比较 (n=43, $\bar{x} \pm s$)

组别	24 h 尿蛋白定量/g			SCr/(μ mol/L)		
	治疗前	治疗后	差值	治疗前	治疗后	差值
观察组	4.82 \pm 0.97	2.05 \pm 0.32	2.77 \pm 0.84	186.53 \pm 32.47	118.72 \pm 12.26	67.81 \pm 22.82
对照组	4.79 \pm 0.81	3.11 \pm 0.58	1.68 \pm 0.72	184.97 \pm 31.85	142.36 \pm 21.63	42.61 \pm 18.41
t 值	0.155	10.182	6.532	0.235	6.040	5.678
P 值	0.877	0.000	0.000	0.815	0.000	0.000

组别	BUN/(mmol/L)			尿红细胞计数/(10^4 /mL)		
	治疗前	治疗后	差值	治疗前	治疗后	差值
观察组	15.37 \pm 2.85	4.02 \pm 1.43	11.35 \pm 2.15	25.62 \pm 3.73	5.35 \pm 1.26	20.27 \pm 2.84
对照组	15.42 \pm 2.91	9.87 \pm 2.15	5.55 \pm 2.29	24.93 \pm 3.59	9.74 \pm 1.52	15.19 \pm 2.78
t 值	0.086	14.636	13.128	0.905	15.556	8.944
P 值	0.932	0.000	0.000	0.367	0.000	0.000

2.4 两组治疗前后炎症指标的变化

对照组与观察组治疗前 IL-6、CRP 和 TNF- α 比较, 经 t 检验, 差异均无统计学意义 ($P>0.05$)。对照组与观察组治疗后 IL-6、CRP 和 TNF- α 比较, 经 t 检验, 差异均有统计学意义 ($P<0.05$); 观察

组治疗后 IL-6、CRP 和 TNF- α 均低于对照组。对照组与观察组治疗前后 IL-6、CRP 和 TNF- α 的差值比较, 经 t 检验, 差异均有统计学意义 ($P<0.05$); 观察组治疗前后 IL-6、CRP 和 TNF- α 的差值均大于对照组。见表 5。

表 5 两组治疗前后炎症指标比较 ($n=43, \bar{x} \pm s$)

组别	IL-6/(ng/L)			CRP/(mg/L)			TNF- α /(ng/L)		
	治疗前	治疗后	差值	治疗前	治疗后	差值	治疗前	治疗后	差值
观察组	106.82 \pm 16.17	62.43 \pm 8.52	44.39 \pm 10.51	71.57 \pm 12.61	22.34 \pm 7.08	49.23 \pm 9.22	151.26 \pm 264.95	677.65 \pm 141.79	473.61 \pm 180.64
对照组	107.13 \pm 17.42	83.97 \pm 11.06	23.16 \pm 11.34	70.21 \pm 13.03	42.68 \pm 9.57	27.53 \pm 8.84	147.52 \pm 258.17	812.43 \pm 230.21	335.09 \pm 175.15
t 值	0.091	9.335	9.502	0.537	11.034	10.876	0.075	3.240	3.152
P 值	0.928	0.000	0.000	0.592	0.000	0.000	0.940	0.002	0.002

2.5 两组治疗前后免疫学指标的变化

对照组与观察组治疗前 IgG、IgA 和 IgM 比较, 经 t 检验, 差异均无统计学意义 ($P>0.05$)。对照组与观察组治疗后 IgG、IgA 和 IgM 比较, 经 t 检验, 差异均有统计学意义 ($P<0.05$); 观察组治疗

后 IgG、IgA 和 IgM 均低于对照组。对照组与观察组治疗前后 IgG、IgA 和 IgM 的差值比较, 经 t 检验, 差异均有统计学意义 ($P<0.05$); 观察组治疗前后 IgG、IgA 和 IgM 的差值均大于对照组。见表 6。

表 6 两组治疗前后免疫学指标比较 ($n=43, \bar{x} \pm s$)

组别	IgG			IgA			IgM		
	治疗前	治疗后	差值	治疗前	治疗后	差值	治疗前	治疗后	差值
观察组	18.83 \pm 4.47	10.25 \pm 1.86	8.58 \pm 2.64	3.52 \pm 0.68	1.97 \pm 0.42	1.55 \pm 0.51	2.18 \pm 0.53	1.24 \pm 0.31	0.94 \pm 0.36
对照组	18.79 \pm 4.51	13.47 \pm 2.15	5.32 \pm 2.56	3.49 \pm 0.71	2.68 \pm 0.57	0.81 \pm 0.48	2.15 \pm 0.49	1.87 \pm 0.45	0.28 \pm 0.34
t 值	0.045	7.854	7.712	0.219	6.356	6.892	0.300	7.406	8.156
P 值	0.964	0.000	0.000	0.827	0.000	0.000	0.765	0.000	0.000

2.6 两组不良反应比较

观察组与对照组不良反应总发生率比较, 经 χ^2 检验, 差异无统计学意义 ($\chi^2=1.400, P=0.237$)。见表 7。

表 7 两组不良反应发生率比较 [$n=43$, 例(%)]

组别	中性粒细胞减少	肺部感染	胃肠道反应	总发生率
观察组	1(2.33)	1(2.33)	0(0.00)	2(4.65)
对照组	3(6.98)	1(2.33)	1(2.33)	5(11.63)

3 讨论

难治性系统性红斑狼疮肾炎合并 TMA 是 SLE 在肾脏和微血管系统共同受累情况下出现的严重临床综合征, 病情进展迅速, 常伴有蛋白尿、血尿、急性肾损伤、高血压及溶血性贫血、血小板

减少等特征, 预后不良, 病死率及肾功能不可逆损害率均较高^[11-12]。该病机制复杂, 除免疫复合物介导的肾小球炎症外, TMA 还涉及内皮细胞损伤、补体激活及血栓形成等多重病理过程, 通常对常规糖皮质激素及免疫抑制剂治疗反应不佳, 治疗难度较大^[13-14]。目前针对该类患者的治疗策略尚无统一标准, 临床普遍采用强化免疫抑制联合抗凝抗血小板治疗模式。利妥昔单抗是一种抗 CD20 单克隆抗体, 通过靶向清除 B 淋巴细胞, 有效抑制自身抗体产生, 并导致免疫网络紊乱, 在治疗难治性 SLE 及其肾脏受累方面逐渐被广泛应用^[15-16]。血浆置换作为清除循环免疫复合物、自身抗体及炎性介质的的重要手段, 在 TMA 及重症 SLE 合并多系统损害中具有重要作用, 能够缓解急性病情并改善微血管灌注^[17-18]。

利妥昔单抗联合血浆置换治疗方案在难治性系统性红斑狼疮肾炎合并 TMA 患者中展现出更优的临床应答率,主要归因于其在免疫调控和致病因子清除方面的双重作用机制。利妥昔单抗通过靶向清除 CD20 阳性 B 细胞,有效抑制病理性自身抗体如抗双链 DNA 抗体的产生,从源头上干预 SLE 的免疫紊乱过程^[19-20]。而血浆置换则能快速清除循环中的免疫复合物、促炎细胞因子及抗体介导的内皮毒性物质,减轻 TMA 相关微血管损伤和肾组织炎症^[21]。两者联合可显著降低疾病活动度指标,反映在 SLEDAI 评分下降和自身抗体阳性率降低上,体现出更强的病情控制能力。该治疗策略不仅增强了抗免疫病理反应的强度和广度,也为肾功能保护和系统性损伤缓解提供了更可靠的保障,从而提高了整体治疗有效性。

治疗后观察组患者的肾功能相关指标改善更为显著,主要得益于利妥昔单抗对免疫介导肾损伤的靶向干预作用。在常规治疗联合血浆置换基础上加用利妥昔单抗,有助于深度抑制 B 细胞活化及其介导的免疫反应,从而减少免疫复合物在肾小球沉积,减轻肾小球基底膜损伤和局部炎症反应,进而改善蛋白尿和尿红细胞异常^[22]。利妥昔单抗的长期 B 细胞清除作用有助于维持系统性免疫平衡,阻断自身抗体的持续生成,从而抑制 SLE 活动对肾脏的反复攻击^[23]。在此机制下,肾小球滤过功能得以恢复,反映在 Scr 和 BUN 水平的降低上,提示该联合治疗模式可更有效地缓解 TMA 背景下的免疫性肾损伤。观察组炎症因子水平降低更主要的根本原因在于利妥昔单抗对系统性炎症反应的深层调控能力。该药通过清除 CD20 阳性 B 细胞,阻断其分泌促炎细胞因子和激活 T 细胞的信号通路,减少炎症瀑布反应的持续放大,进而降低 IL-6、CRP、TNF- α 等关键炎性介质的表达^[24]。而 TMA 本身与内皮激活及炎症因子升高密切相关,血浆置换虽可短期清除循环炎症物质,但缺乏对源头的根本控制。因此,仅接受血浆置换的对照组在抑炎深度与持续性上存在不足。而利妥昔单抗通过稳定免疫微环境,抑制慢性炎症激活状态,在联合治疗中体现出更优的炎症缓解效果,有助于控制疾病进展并改善全身免疫介导的组织损伤。

观察组患者治疗后免疫球蛋白水平明显下降,

主要反映了利妥昔单抗对 B 细胞功能的特异性抑制作用。该药物通过选择性清除成熟 B 细胞,从而减少抗体的合成与分泌,尤其是 IgG、IgA 和 IgM 等免疫球蛋白。对于难治性系统性红斑狼疮肾炎合并 TMA 患者而言, B 细胞在疾病活动中起核心作用,其产生的自身抗体不仅参与免疫复合物沉积,还可激活补体并诱发炎症反应^[25]。利妥昔单抗在联合治疗中通过下调免疫球蛋白水平,有助于降低病理性免疫活性,减少免疫介导的组织损伤。尽管观察组采用了利妥昔单抗这一强效免疫抑制药物,但其不良事件发生率并未高于对照组,提示该治疗策略在安全性方面具有较好可控性。因此,在常规治疗基础上加用利妥昔单抗,观察组未出现更高的不良事件发生率,表明该方案在增强疗效的同时未显著增加治疗风险,具备较好的临床可行性。

综上所述,利妥昔单抗联合血浆置换在提高难治性系统性红斑狼疮肾炎合并 TMA 患者的临床疗效、改善肾功能和控制炎症方面具有良好可行性,且未显著增加不良事件,具有一定的临床推广价值。然而,本研究为单中心、小样本量回顾性研究,存在选择偏倚与外部可推广性不足的局限,且随访时间有限,尚不能全面评估远期疗效与复发风险。未来应开展多中心、大样本、前瞻性随机对照试验,并结合补体通路活性、生物标志物变化等机制性研究,以进一步明确该联合方案在不同亚型患者中的应用价值和个体化治疗前景。

参 考 文 献:

- [1] 孙芳芳,吴万龙,王晓栋,等. 增生性狼疮肾炎伴肾脏血栓性微血管病患者的临床特点及预后分析[J]. 中华风湿病学杂志, 2017, 21(5): 297-304.
- [2] 董洋,赵心迪,王雁良,等. 外周血淋巴细胞亚群在系统性红斑狼疮患者中表达及与狼疮性肾炎的关系[J]. 中华实用诊断与治疗杂志, 2023, 37(6): 591-595.
- [3] GAI Y X, LI M C, ZHU Z Y, et al. Systematic review of the outcomes and prognostic factors of patients with systemic lupus erythematosus-associated thrombotic microangiopathy[J]. Kidney Int Rep, 2025, 10(7): 2243-2254.
- [4] 袁婷婷,朱冰冰,李艳,等. 利妥昔单抗治疗儿童初发激素敏感型肾病综合征的疗效[J]. 中华实用儿科临床杂志, 2025, 40(2): 125-129.
- [5] 靳艳艳,张璟. 血浆置换用于自身免疫疾病肾损伤的疗效观

- 察[J]. 中国基层医药, 2024, 31(2): 235-238.
- [6] Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Lupus Nephritis Work Group. KDIGO 2024 clinical practice guideline for the management of LUPUS NEPHRITIS[J]. *Kidney Int*, 2024, 105(1S): S1-S69.
- [7] WEENING J J, D'AGATI V D, SCHWARTZ M M, et al. The classification of glomerulonephritis in systemic lupus erythematosus revisited[J]. *Kidney Int*, 2004, 65(2): 521-530.
- [8] SONG D, WU L H, WANG F M, et al. The spectrum of renal thrombotic microangiopathy in lupus nephritis[J]. *Arthritis Res Ther*, 2013, 15(1): R12.
- [9] ROVIN B H, AYOUB I M, CHAN T M, et al. Executive summary of the KDIGO 2024 clinical practice guideline for the management of lupus nephritis[J]. *Kidney Int*, 2024, 105(1): 31-34.
- [10] BOMBARDIER C, GLADMAN D D, UROWITZ M B, et al. Derivation of the SLEDAI. A disease activity index for lupus patients[J]. *Arthritis Rheum*, 1992, 35(6): 630-640.
- [11] FIGUEIREDO C R, ESCOLI R, SANTOS P, et al. Thrombotic microangiopathy in a patient with systemic lupus erythematosus and anti-factor H autoantibodies[J]. *CEN Case Rep*, 2022, 11(1): 26-30.
- [12] 任晶晶, 黄博, 王旭童, 等. 狼疮肾炎合并肾脏血栓性微血管病的临床研究[J]. *中华肾脏病杂志*, 2022, 38(6): 511-519.
- [13] 李浩, 李江涛, 刘丹, 等. 贝利尤单抗和阿尼鲁单抗及泰它西普治疗系统性红斑狼疮疗效和安全性的网状 Meta 分析[J]. *中国全科医学*, 2025, 28(23): 2924-2933.
- [14] DONG J, ZHAO L, PAN L, et al. Belimumab therapy for refractory immune thrombocytopenia in systemic lupus erythematosus patients with anti-phospholipid antibodies[J]. *Scand J Rheumatol*, 2024, 53(1): 59-62.
- [15] 费丹峰, 兰兰, 任萍萍, 等. 个体化利妥昔单抗挽救治疗伴急性肾损伤的活动性狼疮肾炎的疗效分析[J]. *中华肾脏病杂志*, 2021, 37(12): 967-973.
- [16] 贺子夏, 王凯蓉, 李彤昕, 等. 原发性肾小球疾病患者利妥昔单抗输注相关反应的影响因素及剂量反应关系[J]. *临床药物治疗杂志*, 2025, 23(5): 35-40.
- [17] 章海涛, 湛达程, 周敏林, 等. 双重血浆置换治疗伴血栓性微血管病狼疮性肾炎的临床疗效[J]. *肾脏病与透析肾移植杂志*, 2019, 28(3): 201-206.
- [18] 杨悦, 董建华, 范文静, 等. 双重滤过血浆置换和免疫吸附治疗抗中性粒细胞胞质抗体相关血管炎伴严重肾脏损伤的临床疗效分析[J]. *肾脏病与透析肾移植杂志*, 2025, 34(2): 114-120.
- [19] LANZILLOTTA M, RAMIREZ G A, MILANI R, et al. B cell depletion after treatment with rituximab predicts relapse of IgG4-related disease[J]. *Rheumatology (Oxford)*, 2025, 64(4): 2290-2294.
- [20] 杨岚, 曹丽霞, 任慧娟, 等. 利妥昔单抗时代原发结外弥漫性大 B 细胞淋巴瘤: 单中心回顾分析[J]. *中国实验血液学杂志*, 2024, 32(4): 1121-1128.
- [21] AKPINAR S, TEK Gunduz E, ESEN R, et al. Prospective registry of adult patients receiving therapeutic plasma exchange with a presumptive diagnosis of thrombotic microangiopathy (TMA): the Turkish hematology research and education group (ThREG) -TMA02 study[J]. *Transfus Apher Sci*, 2022, 61(1): 103365.
- [22] WU H Y, ZOU L Q, JIN Y, et al. Rituximab induces ferroptosis and RSL3 overcomes rituximab resistance in diffuse large B-cell lymphoma cells[J]. *Arch Biochem Biophys*, 2024, 761: 110188.
- [23] 胡陶, 杜春燕, 李正斯. SFXN2 介导的线粒体自噬参与弥漫性大 B 细胞淋巴瘤的利妥昔单抗耐药机制研究[J]. *中南医学科学杂志*, 2025, 53(2): 211-216.
- [24] ZHENG Y S, SUN C, ZHAO Y Y, et al. Long-term and low-dose rituximab treatment for chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy[J]. *J Peripher Nerv Syst*, 2024, 29(3): 350-355.
- [25] 刘慧, 于菲, 苏珊珊, 等. 利妥昔单抗在免疫球蛋白 G4 相关性疾病中的应用进展[J]. *中国临床医生杂志*, 2024, 52(5): 516-518.

(童颖丹 编辑)

本文引用格式: 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.

Cite this article as: ZHAO T T, ZHAO L N. 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.