

- [4] Boutboul D, Lidove O, Aguilar C, et al. Marchiafava-Bignami disease complicating SC hemoglobin disease and Plasmodium falciparum infection[J]. Presse Med, 2010, 39(9): 990–993.
- [5] Pamanand HT. Marchiafava-Bignami disease in chronic alcoholic patient[J]. Radiol Case Rep, 2016, 11(3): 234–237.
- [6] Marchiafava E. The degeneration of the brain in chronic alcoholism[J]. Proc R Soc Med, 1933, 26(9): 1151–1158.
- [7] Namekawa M, Nakamura Y, Nakano I. Cortical involvement in Marchiafava-Bignami disease can be a predictor of a poor prognosis: a case report and review of the literature[J]. Intern Med, 2013, 52(7): 811–813.
- [8] 吴杰, 肖辉, 邓乾, 等. 胼胝体变性的MRI随访14例报道[J]. 影像研究与医学应用, 2019, 3(12): 196–197.
- [9] Hillbom M, Saloheimo P, Fujioka S, et al. Diagnosis and management of Marchiafava-Bignami disease: a review of CT/MRI confirmed cases[J]. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2014, 85(2): 168–173.
- [10] 张建霞. 酒精性脑病引发的胼胝体变性的影像学特征[J]. 临床研究, 2019, 27(5): 142–143.
- [11] Salazar G, Fragoso M, Español G, et al. Primary degeneration of the corpus callosum(Marchiafava-Bignami disease): 2 unusual clinical presentations[J]. Neurologia, 2013, 28(9): 587–589.
- [12] Shen Y, Cheng Z, Dai T, et al. Bilateral middle cerebellar peduncles involvement a malnourished man with Marchiafava-Bignami disease[J]. Neurol Sci, 2019, 40(2): 433–435.
- [收稿日期 2020-05-07][本文编辑 刘京虹 韦颖]

本文引用格式

胡美姣, 向本友, 李小平, 等. 原发性胼胝体变性合并出血一例[J]. 中国临床新医学, 2021, 14(3): 310–312.

新进展综述

利妥昔单抗在微小病变中的应用进展

田景玮(综述), 卓莉(审校)

基金项目: 国家临床重点专科能力建设项目(编号:2019-QTL-013)

作者单位: 100007 北京,北京市第六医院肾内科(田景玮); 100029 北京,首都医科大学中日友好临床医学院(田景玮); 100029 北京,中日友好医院肾病科(卓莉)

作者简介: 田景玮(1994-),男,在读硕士研究生,住院医师,研究方向:肾小球疾病的诊治。E-mail:529838762@qq.com

通讯作者: 卓莉(1978-),女,医学博士,博士后,主任医师,副教授,硕士研究生导师,研究方向:肾小球疾病的诊治。E-mail:belindaahl@aliyun.com

[摘要] 微小病变(MCD)被认为是一种足突细胞疾病,临床表现主要以肾病综合征为主。利妥昔单抗(RTX)是一种人/鼠嵌合型单克隆抗体,目前应用在治疗免疫介导的肾脏疾病中,并取得了一定的疗效。近年来 RTX 用于治疗 MCD 患者的研究取得了一定的进展,丰富了 MCD 患者的治疗方案,该文就目前 RTX 在 MCD 患者中的应用进展作一综述。

[关键词] 利妥昔单抗; 微小病变; 肾病综合征

[中图分类号] R 692 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1674-3806(2021)03-0312-05

doi:10.3969/j.issn.1674-3806.2021.03.20

Application progress of rituximab in minimal change disease TIAN Jing-wei, ZHUO li. Department of Nephrology, Beijing Sixth Hospital, Beijing 100007, China

[Abstract] Minimal change disease(MCD) is considered to be a kind of podocytopathy, with a predominant clinical manifestation of nephrotic syndrome. Rituximab(RTX), a human-mouse chimeric monoclonal antibody, is currently administered in the treatment of immune-mediated renal diseases, and has achieved certain curative effect. In recent years, the research of RTX in the treatment of MCD patients has made some progress, which enriches the treatment options of MCD patients. In this paper, we review the current application progress of RTX in MCD patients.

[Key words] Rituximab(RTX); Minimal change disease(MCD); Nephrotic syndrome(NS)

肾病综合征(nephrotic syndrome, NS)是由多种病因引起,主要表现为大量蛋白尿、低蛋白血症、高度水肿、高脂血症的一组临床症候群,其中微小病变(minimal change disease, MCD)是 NS 常见的病理类型之一。尤其在儿童群体中,90%的特发性 NS 是由 MCD 引起^[1]。总体 MCD 儿童发病率为 0.23/10 万~15.6/10 万,成人发病率为 0.6/10 万^[2]。目前治疗上除常规支持治疗(控制饮食、调整血压、减少蛋白尿等)外,在没有禁忌证的条件下糖皮质激素仍为治疗的首选;存在激素禁忌时可选用环磷酰胺、钙调神经磷酸酶抑制剂、霉酚酸酯等作为替代治疗方案^[3],大多数患者可获得良好的缓解。但对于频繁复发、激素依赖或抵抗的 MCD,现有的传统治疗方案疗效欠佳,也是临床遇到的难题之一。利妥昔单抗(rituximab, RTX)是一种人/鼠嵌合型单克隆抗体,是由小鼠 CD20 抗体的可变区 Fab 片段和人 IgG1 抗体恒定区 Fc 片段构成。RTX 主要针对人体 B 淋巴细胞表面的 CD20 抗原,与其特异性结合从而消耗 CD20 阳性 B 细胞^[4]。RTX 最初被批准用于治疗非霍奇金淋巴瘤,随后被广泛地应用于多种免疫系统疾病的治疗,且有证据表明使用 RTX 与使用激素和(或)免疫抑制剂相比,可以取得相近甚至更优的缓解率,部分研究还指出使用 RTX 可以明显减少疾病复发次数^[5~8]。RTX 作为一种 B 细胞耗竭剂,在肾脏疾病治疗中的应用也越来越广泛,在治疗 MCD 中起到了清除 B 细胞、保护足突细胞、改善免疫系统紊乱等作用。目前儿童 MCD 患者的疗效已获得相对充分的证据,而针对成人 MCD 患者的临床试验也取得了一定进展,但对于 RTX 在 MCD 治疗中的最佳用药方案及可能出现的不良反应还需要更多研究来论证。本文主要对 RTX 在 MCD 中的应用进展进行综述。

1 MCD 发病机制及 RTX 作用机制

MCD 是一种以 NS 为临床表现的疾病,在光镜下可没有任何变化或只有微小的系膜突起,但在电镜下可见到广泛的足突融合,并且没有电子致密物沉积^[3]。对于 MCD 的发病机制,大多认为足突细胞损伤是主要致病原因,其中 T 细胞功能紊乱是发病的重要因素。早在 1974 年,Shalhoub^[9]就提出假设,认为 MCD 是一种免疫介导性疾病,主要由于机体免疫系统被 T 细胞增殖支配的过程中,产生了一种对肾小球基底膜有毒性的淋巴因子,这种淋巴因子干扰了足突细胞蛋白的表达及功能,造成足突细胞损伤,从而导致大量蛋白尿^[10]。Boumediene 等^[11]的一项多中心随机对照试验也证实,在 MCD 患者患

病过程中 T 细胞亚群发生变化是真实存在的。但目前我们仍对这种淋巴因子的性质及其所作用的足突细胞靶点没有准确的认识。此外,由于 B 细胞耗竭剂在 MCD 治疗过程中的成功应用,现在更多研究开始认识到 B 细胞在 MCD 发病中也起着重要的作用。一项开放标签、前瞻性的试验^[12]显示,当 B 细胞被耗竭后,部分患者的蛋白尿得到了缓解,高达 85% 的患者可以减少免疫抑制剂的剂量或停用一种或多种免疫抑制剂,同时在 B 细胞耗竭期没有患者出现复发。尽管 B 细胞在 MCD 发病中的具体机制还不清楚,但有研究^[1]认为 B 细胞参与 MCD 发病机制有可能与以下因素有关:(1) Jamin 等^[13]检测出抗泛素羧基末端水解酶-1(ubiquitin carboxy-terminal hydrolase-1, UCHL-1) IgG,这种特异性抗体可导致足突细胞分离,并且在激素敏感型 NS 复发期的患者血浆中,抗 UCHL-1 IgG 的水平较缓解期及对照组明显升高,抗 UCHL-1 IgG 有可能是一种以足突细胞为靶点的自身抗体,诱导足突消失及蛋白尿产生。(2) Kim 等^[14]认为在肾脏中活化的 B 细胞可能会产生细胞因子,导致细胞的直接损伤和蛋白尿,这一过程可能是由白细胞介素 4(interleukin-4, IL-4)和白细胞介素 13(interleukin-13, IL-13)引起的。IL-4 在小鼠模型中表达时会引起肾损伤和蛋白尿,IL-13 在大鼠中表达也可以诱导蛋白尿。RTX 作为一种 B 细胞消耗剂在治疗 MCD 中主要起到消耗 B 细胞、降低 B 细胞水平、减少特异性抗体产生的作用,其中研究最广泛的两种途径分别是抗体依赖性细胞介导的细胞毒作用(antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity, ADCC)和补体依赖性细胞毒作用(complement-dependent cytotoxicity, CDC)^[15]。ADCC:单克隆抗体上的 Fc 段与靶细胞结合,并与 NK 细胞、粒细胞、巨噬细胞等效应细胞上的 Fc 受体相结合,诱导体抗体相关细胞毒作用,触发免疫反应导致靶细胞死亡。CDC:抗 CD20 抗体复合物与补体 C1q 结合,启动了补体经典途径,导致过敏毒素的释放以及来自 C3 的调理素,这些补体活化产物促进吞噬作用,加快对 CD20 阳性 B 细胞的裂解。另外在没有免疫效应机制的参与下,RTX 还可以直接诱导 B 细胞凋亡^[16,17]。有研究^[18]报道称,RTX 可以直接作用于足突细胞上的酸性鞘磷脂酶样磷酸二酯酶 3b 蛋白(sphingomyelin phosphodiesterase acid-like 3b, SMPDL-3b),从而保护足突细胞,减少蛋白尿,并且在这一过程中未发现抗体或补体依赖性细胞毒作用。此外 RTX 对于 T 细胞也存在调节功能。曾有一项关于原发免疫性血小板减少症

的研究^[19]证实了 RTX 对 T 细胞亚群具有调节作用。而针对肾脏疾病,有试验^[11]指出 MCD 的复发可能与 CD4⁺CD25^{high}FoxP3^{high}T 调节细胞的减少、白细胞介素 2 的表达以及 c-Maf 诱导蛋白的增加有关。该试验中 RTX 治疗组相对于安慰剂组而言,疾病复发明显减少的同时还伴有 CD4⁺CD45RO⁺CXCR5⁺T 滤泡辅助细胞的减少以及自然杀伤 T 细胞和表达恒定 V α 24 链的 CD4⁺CD8⁺T 细胞数量的稳定,RTX 在调节这些与 MCD 发病有关的 T 细胞亚群功能中起到了重要的作用。由此可见在 MCD 的治疗过程中,RTX 除了可以清除 B 细胞外,还起到了保护足突细胞、改善免疫系统紊乱的作用。

2 RTX 在 MCD 患者中的应用

2.1 RTX 在儿童 MCD 患者中的应用 RTX 用于 MCD 患者的治疗正在逐渐得到人们的认可。针对于儿童 MCD 患者,尤其是频繁复发和激素依赖的 MCD 患儿,RTX 的疗效已经得到了相对充分的证据。Iijima 等^[20]对 48 例频繁复发或激素依赖的患儿进行了临床对照试验,将受试者随机分为试验组(RTX 375 mg/m²,1 次/周,共注射 4 周)和对照组(安慰剂,处理方式同试验组),与对照组中位复发时间(101 d)比较,试验组中位复发时间(267 d)明显延长,且在 1 年随访后试验组复发率明显低于对照组[RTX 组(17/24),对照组(23/24)]。另一项多中心随机对照研究^[21]纳入了 30 例对大剂量激素高度依赖的患儿,受试者随机分为对照组(单用激素)和试验组(RTX + 激素联合),两组激素剂量均按相同方案逐渐减量,在随访 1 年后发现对照组 15 例患儿中有 14 例复发,试验组仅有 1 例患儿在随机分组后的 6 个月内复发,两组生存曲线差异有统计学意义($P < 0.01$),与对照组相比,试验组复发风险降低了 98%。Boumediene 等^[11]报道了 23 例对激素/钙调神经磷酸酶抑制剂和(或)霉酚酸酯高依赖性且频繁复发的患儿,这是一项多中心、双盲、随机对照试验,患儿在缓解期进入试验,随机分为试验组(10 例)和安慰剂组(13 例),试验组 90% 的患儿在输注 RTX 至少 6 个月后病情仍保持为完全缓解(complete remission, CR),并且可以在治疗过程中逐渐减少或停用其他免疫抑制药物;而安慰剂组患儿在数周(中位时间约为 7.3 周)内全部复发。这些试验都说明我们应该对 RTX 治疗频繁复发或激素敏感的 MCD 患儿抱有积极的态度。但值得注意的是,RTX 对于激素耐药型患儿的缓解率,不同试验报道得出了差别较大的结论,甚至有学者认为 RTX 不适用于

对激素或钙调神经磷酸酶抑制剂耐药的患儿^[22~25],导致这种情况发生的准确原因目前尚不清楚,这也提示我们在今后的研究当中,可以对 RTX 能否有效用于此类患者进行进一步的试验与随访,从而得出更加明确统一的结论。

2.2 RTX 在成人 MCD 患者中的应用 RTX 用于成人 MCD 患者的疗效数据至今仍然有限,但就目前一些试验数据表明,RTX 对于成人 MCD 的治疗效果也是相对可靠的。Munyentwali 等^[26]对 17 例成人 MCD 患者进行了研究,全部患者在 RTX 治疗前均接受了长期激素治疗,其中 16 例接受了至少 1 种免疫抑制剂治疗,在输注 RTX 一疗程后,11 例(65%)患者在平均随访 26.7 个月后仍未复发,并且其中 9 例患者在随访期间能够停用激素和免疫抑制药物。其余 6 例在平均 11.9 个月后至少复发 1 次,但在此期间可以停用或明显减少免疫抑制药物的使用。2014 年的一项多中心回顾性研究^[27]纳入了 41 例接受 RTX 治疗的 MCD 成年患者,患者接受了不同剂量用法的 RTX,其中 3 例只接受 RTX 单药治疗,38 例接受 RTX 联合至少 1 种免疫抑制剂治疗。试验将 41 例患者随机分为两组,第 1 组(20 例)在缓解期加用 RTX;第 2 组(21 例)在复发期加用 RTX。在 RTX 治疗一疗程后第 1 组中 60% (12/20) 的患者可以停用免疫抑制药物并维持缓解;第 2 组 62% (13/21) 的患者可以达到 CR,11% (2/21) 达到了部分缓解(partial remission, PR),其中 1 例在第二周期 RTX 治疗后也同样达到了 CR。总体来说,在中位随访时间 44 个月(6~82 个月)后,61% (25 例)的患者达到 CR,17% (7 例)达到 PR。最近,Taguchi 等^[28]对 13 例平均年龄为 51.5 岁的成人 MCD 患者的研究也得到了 RTX 可以显著减少患者复发次数并且减少患者对激素依赖的结论。而一项将 RTX 作为成人 MCD 一线治疗的研究^[29]报道了 6 例对激素均有明确禁忌证的 MCD 患者,所有患者均接受 RTX 单药治疗方案(RTX 375 mg/m²,1 次/周,共注射 4 周),在随访 6 个月后,6 例患者的平均 24 h 尿蛋白水平从 11.2 g/24 h 下降至 0.6 g/24 h,平均肌酐水平从 1.95 mg/dl 降至 0.88 mg/dl,有 5 例患者达到 CR。这提示,RTX 除了应用在频繁复发或对激素及免疫抑制剂依赖患者的二线治疗外,同样可以成为 MCD 患者一线治疗方案的一个新选择。2020 年改善全球肾脏病预后组织(Kidney Disease: Improving Global Outcomes, KDIGO)肾小球疾病指南讨论稿中同样提到 RTX 对于激素联合(或不联合)其他免疫抑制剂

维持治疗的激素敏感型及频繁复发型成人 MCD 患者是有效的(缓解率可达到 65%~100%),尤其在减少疾病复发次数和减少免疫抑制剂使用方面起到了明显的作用,使用 RTX 对于避免长期激素治疗带来副作用这一方面可能也具有积极的意义。所以在讨论稿中建议可使用 RTX 作为上述两种类型 MCD 患者激素治疗的替代药物,并在 RTX 输注后逐渐减少激素用量,3~6 个月后若患者仍依赖激素,则考虑停用 RTX 改为其他治疗方案。总体来说,使用 RTX 对于成人 MCD 患者是有益的,但是 RTX 应用于成人 MCD 患者的研究多为小样本、回顾性,虽然得到的结论总体与儿童患者相仿,但未来还需要更多大样本、前瞻性的随机对照试验来进一步验证 RTX 在成人 MCD 患者中的疗效。

3 用药剂量与不良反应

RTX 已经越来越多地应用于免疫介导的肾脏疾病之中,但是对于 RTX 在肾脏疾病中剂量的选择,目前还没有一个统一的标准,以往研究更多的是借鉴血液系统及风湿免疫系统疾病的经验。目前最为经典的两种用药方案分别是:(1)在血液系统疾病中多为 $375\text{ mg}/(\text{m}^2 \cdot \text{次})$,最大剂量 $\leq 500\text{ mg}/\text{次}$,静脉输注,1 次/周,连续 4 周;(2)在类风湿关节炎的治疗中多为 $1\,000\text{ mg}/\text{次}$,静脉输注,D1 和 D15 共 2 次^[4]。这两种用药方案在肾脏病中均有涉及,在既往试验中第一种方案被使用的次数更多^[20,29],也有试验在第一种方案用药剂量的基础上,对于 RTX 具体用药次数进行了不同程度的调整,例如近期姚凤良等^[30]的一项随机对照试验中对于试验组患者采用了 RTX $375\text{ mg}/\text{m}^2$,每 2 周 1 次,共注射 2 次的处理,试验也得到了 RTX 可以明显降低 MCD 复发率,改善蛋白尿指标的结论。但就第一种方案中 RTX 的最佳用药次数还没有一个明确的推荐,有研究^[26]在试验中分别给予受试者不同次数的 RTX $375\text{ mg}/\text{m}^2$ 静脉注射,虽然大多数受试者最终获得了长时间的疾病缓解,但可能因为样本量等因素的限制,还无法对不同用药次数之间的药物疗效进行比较。今后可能还需要更多的数据来评估 RTX 在肾脏疾病中的最佳用药方案。RTX 的长期安全性目前是得到普遍认可的^[4],虽然绝大部分数据来源于血液系统疾病、类风湿关节炎等非肾脏系统疾病。而 RTX 在免疫介导的肾脏疾病中的安全性还缺少足够证据,目前认为最主要的不良反应是输液反应^[31],所以在临床工作中,在 RTX 输注前常进行预处理(对乙酰氨基酚、抗组胺药、激素),并对输注起始速度及后续速度进

行限制,一旦出现不良反应立即停止输液,症状多可缓解^[4]。总体来说,RTX 不良反应的发生率较低,多数研究^[31,32]未见明显不良反应或严重不良反应,有研究^[33]中曾出现 1 例受试者死于脑血管意外。一项研究^[34]中 24 例接受 RTX 治疗的 MCD 患者,约有 25% 出现感染情况,但最终只有 1 例需用抗生素及抗真菌药物治疗,多数患者的感染无需特殊药物处理。既往研究提示,除了需要常规监测受试者的血常规、凝血功能、肝肾功能、蛋白水平、血脂水平等指标外,还需注意定期复查受试者的感染及免疫学相关指标,这有助于临床减少和避免不良反应的发生。还有研究^[35]指出不良反应的发生可能与 RTX 使用剂量呈正相关,再次说明我们需要更多大样本随机对照试验的数据来确定 MCD 患者 RTX 治疗的最佳剂量,这不仅有助于提升疗效,同时还可以控制不良反应的发生。虽然目前 RTX 不良反应发生率较低,但受限于多数研究样本量较小,在使用 RTX 时仍需高度警惕不良反应的发生,尤其患者存在严重感染、多种基础疾病、高敏状态等因素时,更需谨慎对待。

4 结语

综上所述,目前研究证明,RTX 对于 MCD 患者的治疗安全有效,尤其对于频繁复发及激素或免疫抑制剂无效的患者是更优选择。但既往研究样本量较小,且缺乏大样本、随机对照试验的证据来证明 RTX 的长期有效性、安全性。未来我们仍需更多高质量研究来评估 RTX 在肾脏疾病中的应用前景,以便为更多患者带来新的希望。

参考文献

- [1] Gauckler P, Shin JI, Alberici F, et al. Rituximab in adult minimal change disease and focal segmental glomerulosclerosis—what is known and what is still unknown? [J]. *Autoimmun Rev*, 2020, 19(11): 102671.
- [2] McGrogan A, Franssen CF, de Vries CS. The incidence of primary glomerulonephritis worldwide: a systematic review of the literature [J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2011, 26(2): 414–430.
- [3] Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Transplant Work Group. KDIGO clinical practice guideline for the care of kidney transplant recipients [J]. *Am J Transplant*, 2009, 9(Suppl 3): S1–S155.
- [4] Kronbichler A, Windpessl M, Pieringer H, et al. Rituximab for immunologic renal disease: what the nephrologist needs to know [J]. *Autoimmun Rev*, 2017, 16(6): 633–643.
- [5] Harrison AM, Thalji NM, Greenberg AJ, et al. Rituximab for non-Hodgkin's lymphoma: a story of rapid success in translation [J]. *Clin Transl Sci*, 2014, 7(1): 82–86.

- [6] Stone JH, Merkel PA, Spiera R, et al. Rituximab versus cyclophosphamide for ANCA-associated vasculitis[J]. *N Engl J Med*, 2010, 363(3): 221–232.
- [7] Rovin BH, Furie R, Latinis K, et al. Efficacy and safety of rituximab in patients with active proliferative lupus nephritis: the Lupus Nephritis Assessment with Rituximab study[J]. *Arthritis Rheum*, 2012, 64(4): 1215–1226.
- [8] MacIsaac J, Siddiqui R, Jamula E, et al. Systematic review of rituximab for autoimmune diseases: a potential alternative to intravenous immune globulin[J]. *Transfusion*, 2018, 58(11): 2729–2735.
- [9] Shalhoub RJ. Pathogenesis of lipoid nephrosis: a disorder of T-cell function[J]. *Lancet*, 1974, 2(7880): 556–560.
- [10] Eddy AA, Symons JM. Nephrotic syndrome in childhood[J]. *Lancet*, 2003, 362(9384): 629–639.
- [11] 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.
- [12] Stone JH, Merkel PA, Spiera R, et al. Rituximab versus cyclophosphamide for ANCA-associated vasculitis[J]. *N Engl J Med*, 2010, 363(3): 221–232.
- [13] Jamin A, Berthelot L, Coudere A, et al. Autoantibodies against podocytic UCHL1 are associated with idiopathic nephrotic syndrome relapses and induce proteinuria in mice[J]. *J Autoimmun*, 2018, 89: 149–161.
- [14] Kim AH, Chung JJ, 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): e81836.
- [15] Bezombes C, Fournié JJ, Laurent G. Direct effect of rituximab in B-cell-derived lymphoid neoplasias: mechanism, regulation, and perspectives[J]. *Mol Cancer Res*, 2011, 9(11): 1435–1442.
- [16] Weiner GJ. Rituximab: mechanism of action[J]. *Semin Hematol*, 2010, 47(2): 115–123.
- [17] Glennie MJ, French RR, Cragg MS, et al. Mechanisms of killing by anti-CD20 monoclonal antibodies[J]. *Mol Immunol*, 2007, 44(16): 3823–3837.
- [18] 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.
- [19] 崔允霞. 大剂量地塞米松联合利妥昔单抗治疗对原发免疫性血小板减少症患者 CD4⁺CD25⁺Treg 细胞的影响[J]. *中国临床新医学*, 2015, 8(12): 1160–1163.
- [20] Iijima K, Sako M, Nozu K, et al. Rituximab for childhood-onset, complicated, frequently relapsing nephrotic syndrome or steroid-dependent nephrotic syndrome: a multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled trial[J]. *Lancet*, 2014, 384(9950): 1273–1281.
- [21] Ravani P, Rossi R, Bonanni A, et al. Rituximab in children with steroid-dependent nephrotic syndrome: a multicenter, open-label, noninferiority, randomized controlled trial[J]. *J Am Soc Nephrol*, 2015, 26(9): 2259–2266.
- [22] 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.
- [23] Gulati A, Sinha A, Jordan SC, 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.
- [24] 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.
- [25] 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.
- [26] Munyentwali H, Bouachi K, Audard V, et al. Rituximab is an efficient and safe treatment in adults with steroid-dependent minimal change disease[J]. *Kidney Int*, 2013, 83(3): 511–516.
- [27] Guitard J, Hebral AL, Fakhouri F, et al. Rituximab for minimal-change nephrotic syndrome in adulthood: predictive factors for response, long-term outcomes and tolerance[J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2014, 29(11): 2084–2091.
- [28] Taguchi S, Ohtake T, Mochida Y, et al. Efficacy of repeat-dose rituximab maintenance therapy for minimal change disease in adults[J]. *Clin Exp Nephrol*, 2020, 24(12): 1132–1139.
- [29] Fenoglio R, Sciascia S, Beltrame G, et al. Rituximab as a frontline therapy for adult-onset minimal change disease with nephrotic syndrome[J]. *Oncotarget*, 2018, 9(48): 28799–28804.
- [30] 姚凤良, 邱君飞, 颜思诗. 利妥昔单抗联合激素持续疗法治疗难治性微小病变型肾病综合征的临床分析[J]. *现代实用医学*, 2020, 32(8): 961–962.
- [31] Ren H, Lin L, Shen P, et al. Rituximab treatment in adults with refractory minimal change disease or focal segmental glomerulosclerosis[J]. *Oncotarget*, 2017, 8(55): 93438–93443.
- [32] Roccatello D, Sciascia S, Rossi D, et al. High-dose rituximab ineffective for focal segmental glomerulosclerosis: a long-term observation study[J]. *Am J Nephrol*, 2017, 46(2): 108–113.
- [33] Cortazar FB, Rosenthal J, Laliberte K, et al. Continuous B-cell depletion in frequently relapsing, steroid-dependent and steroid-resistant nephrotic syndrome[J]. *Clin Kidney J*, 2018, 12(2): 224–231.
- [34] Ramachandran R, Bharati J, Rao I, et al. Persistent CD-19 depletion by rituximab is cost-effective in maintaining remission in calcineurin-inhibitor dependent podocytopathy[J]. *Nephrology (Carlton)*, 2019, 24(12): 1241–1247.
- [35] Hansrivijit P, Cheungpasitporn W, Thongprayoon C, et al. Rituximab therapy for focal segmental glomerulosclerosis and minimal change disease in adults: a systematic review and meta-analysis[J]. *BMC Nephrol*, 2020, 21(1): 134.

[收稿日期 2021-01-13][本文编辑 韦颖 韦所苏]

本文引用格式

田景玮, 卓莉. 利妥昔单抗在微小病变中的应用进展[J]. *中国临床新医学*, 2021, 14(3): 312–316.