

低剂量利妥昔单抗治疗儿童肾病综合征疗效及安全性的前瞻性随机对照研究

朱颖 吴琳 王云 朱亚凤 彭寅 方韶晗 张罗丹 邓芳

(安徽省儿童医院儿童肾脏科, 安徽合肥 230051)

[摘要] **目的** 对比利妥昔单抗 (rituximab, RTX) 低剂量 (200 mg/m^2) 与推荐剂量 (375 mg/m^2) 重复使用治疗频发型肾病综合征 (frequently relapsing nephrotic syndrome, FRNS) 或激素依赖型肾病综合征 (steroid-dependent nephrotic syndrome, SDNS) 维持缓解的疗效和安全性。**方法** 采用随机对照试验研究法, 选择 2020 年 9 月—2021 年 12 月在安徽省儿童医院儿童肾脏科接受系统治疗的 29 例 FRNS/SDNS 患儿为研究对象, 按随机数字表法分为推荐剂量组 ($n=14$) 和低剂量组 ($n=15$)。分析比较两组患儿的一般特征、RTX 治疗前后 CD19 变化、复发次数、糖皮质激素使用剂量、RTX 不良反应及住院费用等差异。**结果** 与治疗前相比, 低剂量组与推荐剂量组在应用 RTX 后均能使 B 淋巴细胞耗竭, 且复发次数减少、糖皮质激素使用剂量下降 ($P<0.05$)。低剂量组 RTX 治疗后的临床疗效与推荐剂量组相当 ($P>0.05$); 而低剂量组第 2~4 次住院费用下降 ($P<0.05$)。两组在使用 RTX 过程中及后期随访中无严重不良反应, 发生的不良反应差异无统计学意义 ($P>0.05$)。**结论** 低剂量与推荐剂量重复 RTX 治疗临床疗效和安全性相当, 可显著降低 FRNS/SDNS 复发次数及糖皮质激素使用剂量, 在整个治疗周期内无明显不良反应, 适合临床推广。 [中国当代儿科杂志, 2023, 25 (6): 606-611]

[关键词] 肾病综合征; 利妥昔单抗; 频发发; 激素依赖; 儿童

Efficacy and safety of low-dose rituximab in treatment of pediatric nephrotic syndrome: a prospective randomized controlled trial

ZHU Ying, WU Ling, WANG Yun, ZHU Ya-Feng, PENG Yin, FANG Shao-Han, ZHANG Luo-Dan, DENG Fang.
Department of Nephrology, Anhui Provincial Children's Hospital, Hefei 230051, China (Deng F, Email: fangdeng1997@126.com)

Abstract: Objective To study the efficacy and safety of repeated application of rituximab (RTX) at a low dose (200 mg/m^2) versus the recommended dose (375 mg/m^2) for remission maintenance in frequently relapsing nephrotic syndrome (FRNS) or steroid-dependent nephrotic syndrome (SDNS). **Methods** A randomized controlled trial was conducted for 29 children with FRNS/SDNS who received systemic treatment in the Department of Nephrology, Anhui Provincial Children's Hospital, from September 2020 to December 2021. These children were divided into a recommended dose group ($n=14$) and a low dose group ($n=15$) using a random number table. The two groups were compared in terms of general characteristics, changes in CD19 expression after RTX treatment, number of relapses, glucocorticoid dose, adverse reactions of RTX, and hospital costs. **Results** After RTX treatment, both the low dose group and the recommended dose group achieved B-lymphocyte depletion and had significant reductions in the number of relapses and glucocorticoid dose ($P<0.05$). The low dose group had a comparable clinical effect to the recommended dose group after RTX treatment ($P>0.05$), and the low dose group had a significant reduction in hospital costs for the second, third, and fourth times of hospitalization ($P<0.05$). There were no serious adverse reactions in either group during RTX treatment and late follow-up, and there was no significant difference in adverse reactions between the two groups ($P>0.05$). **Conclusions** Repeated RTX treatment at a low dose has comparable clinical efficacy and safety to

[收稿日期] 2023-01-09; [接受日期] 2023-04-27

[基金项目] 安徽医科大学科研基金项目 (2021xkj231)。

[作者简介] 朱颖, 女, 博士, 副主任医师。

[通信作者] 邓芳, 女, 主任医师。Email: fangdeng1997@126.com。

that at the recommended dose and can significantly reduce the number of FRNS/SDNS relapses and the amount of glucocorticoids used, with little adverse effect throughout the treatment cycle. Therefore, it holds promise for clinical application.

[Chinese Journal of Contemporary Pediatrics, 2023, 25(6): 606-611]

Key words: Nephrotic syndrome; Rituximab; Frequent relapse; Steroid dependence; Child

目前糖皮质激素仍是儿童原发性肾病综合征(primary nephrotic syndrome, PNS)的基石疗法。虽然儿童PNS通常对糖皮质激素治疗反应良好,但仍有超过三分之二的患儿会复发,其中30%的患儿会出现频发或激素依赖^[1-2],临床上称之为频发发型肾病综合征(frequently relapsing nephrotic syndrome, FRNS)或激素依赖型肾病综合征(steroid-dependent nephrotic syndrome, SDNS)。

FRNS/SDNS治疗的主要目的是减少复发次数和糖皮质激素使用剂量,以及严重并发症的发生。研究表明利妥昔单抗(rituximab, RTX)是一种B淋巴细胞耗竭单克隆抗体,可作为糖皮质激素和免疫抑制剂[如钙调神经磷酸酶抑制剂(calcineurin inhibitor, CNI)或霉酚酸酯(mycophenolate mofetil, MMF)等]的安全有效替代品,以实现并维持FRNS/SDNS的缓解^[1, 3]。然而,在长期随访期间,B淋巴细胞再生后不可避免地会发生复发,大多数患者在RTX治疗后的几个月内复发^[4]。因此,为了维持长期缓解,需要对RTX治疗方案进行进一步研究,包括RTX使用剂量、RTX重复循环治疗疗程及RTX后应用辅助免疫抑制疗法等,以获得FRNS/SDNS持久的缓解或治愈^[3, 5]。但是关于长期、反复使用RTX的剂量、间隔时间、疗效和安全性在儿童FRNS/SDNS中尚未确立。因此,本研究对比了低剂量与推荐剂量重复使用RTX治疗儿童FRNS/SDNS的临床疗效及安全性,为在儿童FRNS/SDNS维持缓解期低剂量重复使用RTX提供理论依据。

1 资料与方法

1.1 研究对象与分组

采用前瞻性随机对照试验研究法,选择2020年9月—2021年12月在我院儿童肾脏科接受系统治疗的FRNS/SDNS患儿为研究对象,按随机数字表法分为2组:推荐剂量组和低剂量组。推荐剂量组给予RTX(10 mL/100 mg,国药准字S20190021,上海复宏汉霖生物制药有限公司)每次375 mg/m²(每次最大500 mg),监测B淋巴细胞恢复后给予375 mg/m² RTX治疗2~3次。低剂量组首次给予

RTX每次375 mg/m²(每次最大500 mg),后每6个月给予200 mg/m² RTX治疗2~3次。两组患儿RTX治疗后均预防性口服复方磺胺甲恶唑20 mg/(kg·d)或甲氧苄啶3 mg/(kg·d),隔日1次,疗程3个月。所有患儿糖皮质激素在使用RTX治疗后3~6个月内逐渐减停,CNI在RTX治疗后1~3个月内减停。

纳入标准:(1)在安徽省儿童医院儿童肾脏科接受系统治疗的FRNS/SDNS的患儿;(2)年龄1~18岁;(3)RTX治疗开始时尿蛋白已转阴3 d;(4)研究开始时估计肾小球滤过率>80 mL/(min·1.73 m²);(5)首次使用RTX;(6)RTX首次治疗后随访时间≥12个月;(7)签署知情同意书。

排除标准:(1)已知病因(如系统性红斑狼疮、IgA肾病、其他继发性肾病综合征、淀粉样变性、恶性肿瘤等);(2)严重白细胞减少症(白细胞计数<3.0×10⁹/L)、严重贫血(Hb<80 g/L)、血小板减少症(血小板计数<100×10⁹/L)或肝功能检查异常(谷草转氨酶>48 U/L或谷丙转氨酶>30 U/L);(3)已知的活动性慢性感染(结核病、艾滋病、乙型或丙型肝炎等);(4)在筛选前1个月内进行活疫苗接种。

本研究获得我院医学研究伦理委员会批准(EYLL-2022-010),并且所有患儿监护人签署知情同意书。

1.2 诊断标准

(1)FRNS:激素治疗初次缓解后半年内复发≥2次或1年内复发≥4次^[6];(2)SDNS:对激素敏感,但连续2次减量或停药2周内复发^[6];(3)复发:连续3 d晨尿蛋白由阴性转为3+~4+,或24 h尿蛋白定量≥50 mg/(kg·d)或尿蛋白/肌酐(mg/mg)≥2.0^[6];(4)尿蛋白缓解:尿检查完全正常^[6];(5)B淋巴细胞恢复:CD19比例>1%,或CD19计数>10个/μL^[7-8]。

1.3 样本量计算

根据既往文献[7-8]报道,RTX在难治性肾病患儿中的有效率为74.5%~85%,取78%,并取α=0.05,把握度1-β=0.90,容许误差δ=0.5,按照1:1匹配,双侧检验,采用PASS 11.0软件计算,得出各组需样本约12例。考虑可能20%的不依从率,各组最终各需样本15例。其中推荐剂量组因

1 例随访时间不足 1 年予以剔除。

1.4 随访观察指标

(1) 观察 RTX 治疗前 (基线) 及治疗后 24 h、2 周、其后每月 1 次 CD19 计数及比例变化; 观察 CD19 耗竭后, CD19 比例达到 1% 以上或 CD19 计数达到 10 个/ μL 以上需要的时间; (2) 观察 RTX 治疗前 1 年和治疗后 1 年糖皮质激素使用剂量、复发次数; (3) 观察 RTX 治疗后 1 年内尿蛋白持续缓解的比例; (4) 观察第 2~4 次使用 RTX 治疗的平均住院费用; (5) 观察 RTX 治疗时输液反应, 随访 RTX 治疗后感染发生情况及丙种球蛋白、白细胞计数、中性粒细胞计数变化。

1.5 统计学分析

使用 SPSS 26.0 软件进行统计学分析。计量资料符合正态分布的以均数 $\pm$ 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 非正态分布的以中位数 (四分位数间距) [$M(P_{25}, P_{75})$] 表示, 两组间比较采用两样本 t 检验或 Wilcoxon 秩和检验; 两组不同时间指标的重复测量比较采用广义线性混合模型; 两组组内比较采用配对 t 检验或 Wilcoxon 符号秩和检验。计数资料以

例数和构成比或百分率 (%) 表示, 两组间比较采用 χ^2 检验、连续校正 χ^2 检验或 Fisher 确切概率法。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患儿的一般特征

共纳入 PNS 患儿 29 例, 推荐剂量组 14 例 (48%), 低剂量组 15 例 (52%); 男 20 例 (69%), 女 9 例 (31%); FRNS 19 例 (66%), SDNS 10 例 (34%); 肾活检 11 例, 均为微小病变型; 仅口服糖皮质激素诱导缓解 23 例 (79%), 糖皮质激素联合 CNI 诱导缓解 6 例 (21%); PNS 中位发病年龄为 3 (2, 6) 岁, RTX 中位初次治疗年龄为 6 (4, 11) 岁, RTX 初始治疗时的中位病程为 25 (16, 56) 个月, RTX 首次治疗后平均随访时间为 (20 $\pm$ 4) 个月; RTX 治疗 3 次 21 例 (72%), RTX 治疗 4 次 8 例 (28%)。两组患儿性别、居住地、年龄、诱导缓解方案、PNS 临床分型、病程等方面比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。见表 1。

表 1 两组患儿 RTX 治疗前基线水平的比较

项目	推荐剂量组 (n=14)	低剂量组 (n=15)	t/Z 值	P 值
性别 [n(%)]				
男	9(64)	11(73)	-	0.599
女	5(36)	4(27)		
居住地 [n(%)]				
城市	3(21)	6(40)	-	0.599
农村	11(79)	9(60)		
诱导缓解方案 [n(%)]				
仅糖皮质激素治疗	11(79)	12(80)	-	0.924
糖皮质激素+CNI 治疗	3(21)	3(20)		
RTX 治疗前 1 年糖皮质激素使用剂量 [$\bar{x} \pm s$, mg/(kg·d)]	0.6 $\pm$ 0.4	0.5 $\pm$ 0.4	0.857	0.399
肾活检 [n(%)]	5(36)	6(32)	0.056	0.812
PNS 临床分型 [n(%)]				
FRNS	11(79)	8(53)	-	0.153
SDNS	3(21)	7(47)		
RTX 治疗前 1 年复发次数 [$M(P_{25}, P_{75})$, 次]	2.00(1.75, 3.25)	2.00(1.00, 3.00)	-0.973	0.331
PNS 起病年龄 [$M(P_{25}, P_{75})$, 岁]	2.50(1.75, 4.00)	4.00(3.00, 8.00)	-1.634	0.112
RTX 初治年龄 [$M(P_{25}, P_{75})$, 岁]	5.50(4.00, 8.00)	9.00(4.00, 11.00)	-0.969	0.354
RTX 初治病程 [$M(P_{25}, P_{75})$, 月]	23.50(12.13, 56.91)	29.67(16.00, 57.00)	0.415	0.678
RTX 随访时间 ($\bar{x} \pm s$, 月)	19 $\pm$ 4	20 $\pm$ 4	0.199	0.844
RTX 使用次数 [n(%)]				
3 次	11(79)	10(67)	-	0.474
4 次	3(21)	5(33)		

注: [CNI] 钙调神经磷酸酶抑制剂; [PNS] 原发性肾病综合征; [FRNS] 频发发型肾病综合征; [SDNS] 激素依赖型肾病综合征; [RTX] 利妥昔单抗。

2.2 两组患儿 RTX 治疗的疗效评估

与治疗前相比, 两组患儿应用 RTX 后 24 h 复查 CD19 计数及比例即有明显下降, 差异有统计学意义 ($P<0.05$); 治疗 2 周后 CD19 计数及比例进一步下降, 在治疗 2 周时均能使 B 淋巴细胞耗竭, 差异有统计学意义 ($P<0.05$)。低剂量组治疗前后 CD19 计数、比例与推荐剂量组相比, 差异无统计学意义 ($P>0.05$)。见表 2。

与 RTX 治疗前 1 年相比, 两组患儿 RTX 治疗后 1 年糖皮质激素使用剂量下降、复发次数减少, 差异有统计学意义 ($P<0.05$)。见表 3。

两组患儿 RTX 治疗后 CD19 恢复时间、RTX 治疗前 1 年和治疗后 1 年糖皮质激素使用剂量差值及复发次数差值、RTX 治疗后 1 年内尿蛋白持续缓解比例比较, 差异无统计学意义 ($P>0.05$)。低剂量组第 2~4 次住院费用低于推荐剂量组, 差异有统计学意义 ($P<0.05$)。见表 4。

2.3 两组患儿 RTX 不良反应的评估

29 例患儿共进行了 95 次 RTX 输注, 推荐剂量组 45 例次, 低剂量组 50 例次。9 例次 (9%, 8 例患儿) 输注过程中出现发热、呕吐、恶心、肢体震颤、皮疹、头晕、腹痛等情况。17 例次 (18%, 13 例患儿) 于 2 次输注 RTX 之间出现呼吸道、泌

尿道、皮肤感染; 40 例次 (42%, 18 例患儿) 出现低丙种球蛋白血症; 所有患儿未出现白细胞及中性粒细胞减少。两组间发生不良反应的差异无统计学意义 ($P>0.05$)。见表 5。

表 2 两组患儿 RTX 治疗前后 CD19 变化的比较

[$M(P_{25}, P_{75})$]

项目	推荐剂量组 ($n=14$)	低剂量组 ($n=15$)
CD19 计数 (个/ μ L)		
RTX 治疗前 (基线)	384.00 (190.50, 665.92)	250.00 (179.00, 307.67)
RTX 治疗后 24 h	63.00 (4.25, 73.00)	62.50 (34.50, 103.75)
RTX 治疗后 2 周	1.17(0.46, 3.08)	2.00(1.00, 8.50)
CD19 比例 (%)		
RTX 治疗前 (基线)	11.17(6.35, 17.05)	8.30(6.27, 12.43)
RTX 治疗后 24 h	3.65(1.33, 7.05)	4.15(0.13, 6.15)
RTX 治疗后 2 周	0.09(0, 0.15)	0.20(0, 0.50)

注: RTX 治疗前 (基线)、RTX 治疗后 24 h、RTX 治疗后 2 周, 两组间 CD19 计数比较, $F=0.530$, $P=0.469$; 两组间 CD19 比例比较, $F=0.361$, $P=0.550$ 。推荐剂量组中, CD19 计数与治疗前比较, 时间系数=-141.389, $P=0.001$; CD19 比例与治疗前比较, 时间系数=-4.183, $P=0.001$; 低剂量组中, CD19 计数与治疗前比较, 时间系数=-105.264, $P=0.013$; CD19 比例与治疗前比较, 时间系数=-3.824, $P=0.032$ 。[RTX] 利妥昔单抗。

表 3 两组患儿 RTX 治疗前后糖皮质激素使用剂量、复发次数的比较

时间	推荐剂量组 ($n=14$)		低剂量组 ($n=15$)	
	糖皮质激素使用剂量 [$\bar{x} \pm s$, mg/(kg·d)]	复发次数 [$M(P_{25}, P_{75})$, 次]	糖皮质激素使用剂量 [$\bar{x} \pm s$, mg/(kg·d)]	复发次数 [$M(P_{25}, P_{75})$, 次]
RTX 治疗前 1 年	0.59 $\pm$ 0.37	2.00(1.75, 3.25)	0.47 $\pm$ 0.35	2.00(1.00, 3.00)
RTX 治疗后 1 年	0.16 $\pm$ 0.09	0(0, 0.25)	0.10 $\pm$ 0.05	0(0, 0)
t/Z 值	4.199	-3.324	4.016	-3.336
P 值	<0.001	0.001	<0.001	0.001

注: [RTX] 利妥昔单抗。

表 4 两组患儿 RTX 治疗后 CD19 恢复时间、临床疗效及住院费用的比较

项目	推荐剂量组 ($n=14$)	低剂量组 ($n=15$)	t/Z 值	P 值
CD19 恢复时间 ($\bar{x} \pm s$, 月)	5.7 $\pm$ 1.0	5.4 $\pm$ 0.8	0.785	0.439
RTX 治疗前 1 年与治疗后 1 年糖皮质激素使用剂量差值 [$\bar{x} \pm s$, mg/(kg·d)]	0.45 $\pm$ 0.33	0.40 $\pm$ 0.31	0.415	0.682
RTX 治疗前 1 年与治疗后 1 年复发次数差值 [$M(P_{25}, P_{75})$, 次]	2(1, 3)	2(1, 3)	-0.409	0.715
RTX 治疗后 1 年内尿蛋白持续缓解比例 [$n(\%)$]	11(79)	13(87)	-	0.564
第 2~4 次住院费用 ($\bar{x} \pm s$, 元)	7 790 $\pm$ 2 487	5 710 $\pm$ 1 015	2.428	0.022

注: [RTX] 利妥昔单抗。

表 5 两组患儿不良反应的比较

项目	推荐剂量组 (n=14)	低剂量组 (n=15)	χ^2/t 值	P值
输液反应 (n_1/n_2)	4/45	5/50	0.034	0.854
感染 (n_1/n_2)	11/45	6/50	1.734	0.188
低丙种球蛋白血症 (n_1/n_2)	21/45	19/50	0.730	0.393
IgG ($\bar{x} \pm s$, g/L)	5.6 ± 1.8	6.4 ± 1.7	1.296	0.206
白细胞计数 ($\bar{x} \pm s$, $\times 10^9/L$)	8.2 ± 2.0	8.0 ± 1.8	0.272	0.788
中性粒细胞计数 ($\bar{x} \pm s$, $\times 10^9/L$)	3.9 ± 1.0	3.7 ± 0.9	0.517	0.609

注: n_1 为不良事件发生例次; n_2 为各组 RTX 输注总例次。

3 讨论

本研究证实了低剂量重复使用 RTX 可显著降低儿童 FRNS/SDNS 维持缓解期复发次数及糖皮质激素使用剂量, 并且在整个治疗周期内无明显不良反应, 为儿童 FRNS/SDNS 长期维持缓解提供了一种良好的选择。

尽管已证明使用 RTX 初始反应良好, 但在 RTX 治疗 1 次后, 很大一部分患有 FRNS/SDNS 的儿童在治疗后的几个月内复发^[9]。其中许多儿童继续频发或激素依赖, 需要重新开始强化免疫抑制和/或额外的 RTX^[10]。一项临床研究报道 RTX 后应用 MMF 维持治疗一定程度延长了治疗失败时间, 但大多患者 (>60%) 在 MMF 停药后仍出现复发^[3]。因在 RTX 后辅助免疫抑制剂疗法复发风险仍较高, 重复 RTX 周期治疗方案成为研究热点。

B 淋巴细胞重建后会发生 PNS 复发^[11], 因此, 一种策略是监测 B 淋巴细胞反应, 并在出现 B 淋巴细胞恢复时重复 RTX 治疗。Sellier-Leclerc 等^[12]报道, 在经过 15 个月的 B 淋巴细胞耗竭后, 通过多个 RTX 疗程, 60% 的患者得到长期缓解。本研究中, 推荐剂量组患儿在尿蛋白转阴后给予 RTX 每次 375 mg/m², 监测 CD19 恢复后重复 375 mg/m² RTX 治疗 2~3 次。79% 的推荐剂量组患儿在 RTX 治疗后 1 年内尿蛋白持续缓解, 使用 RTX 治疗后 1 年内与治疗前 1 年内相比, 复发次数明显减少, 糖皮质激素使用剂量也显著降低, 提示推荐剂量重复使用 RTX 治疗在减少儿童 FRNS/SDNS 复发次数和降低糖皮质激素使用剂量方面疗效肯定。

由于社会及临床需求, 儿童 FRNS/SDNS 中 RTX 的使用剂量及间隔时间也在不断探索。2022 年一项国际多中心回顾性研究中纳入 1~18 岁起病的 FRNS/SDNS 缓解状态患儿, 接受 1~7 次 RTX 治疗, 每次输注 375~1 500 mg/m², 随访 2 年以上, 发现只用 1 次 RTX 患儿无复发时间最短, 使用 4 次的

患儿无复发时间最长, 第 4 次使用完复发风险达到最低; B 淋巴细胞平均消耗时间为 6.1 个月^[13]。本中心 29 例患儿中 20 例来自农村, 考虑到这些社会因素, 本中心开展了缓解期给予低剂量重复使用 RTX 治疗 FRNS/SDNS 的疗效和安全性的研究, 采取低剂量组患儿首次给予 375 mg/m² RTX, 后每 6 个月给予 200 mg/m² RTX 重复治疗 2~3 次的治疗方式, 旨在达到临床疗效的同时尽量减少 RTX 的不良反应及治疗费用。本研究发现, 通过低剂量重复使用 RTX 的疗法, 87% 的患儿在 RTX 治疗后 1 年内尿蛋白持续缓解。与推荐剂量组相比, 低剂量组亦能使 B 淋巴细胞耗竭, 同样可减少复发次数及降低糖皮质激素使用剂量, 并且低剂量组在缓解期用药的治疗费用明显低于推荐剂量组, 这大大减轻了家庭负担, 节省了医疗资源。低剂量组用药间隔时间固定为 6 个月, B 淋巴细胞平均恢复时间为 5.4 个月, 但相对于推荐剂量组, 复发风险并未增高。在成人患者的研究中也发现 RTX 使用 6 个月后, 部分患者虽然 CD19 恢复但尿蛋白仍处于完全缓解状态, 认为 CD19 虽是 RTX 治疗过程中预测疗效的重要指标, 但 B 淋巴细胞恢复与否并不能完全预测复发风险^[14], 因此, 无论是成人还是儿童使用 RTX 的最佳方案及监测指标还需进一步研究。

虽然研究报道大多数肾脏病患者对 RTX 具有良好耐受性, 但也会发生严重不良反应, 如过敏性休克、横纹肌肉瘤、暴发性心肌炎、致命性病毒感染、粒细胞缺乏等^[13, 15-16]。本研究中两组患儿在输注 RTX 过程中不良事件大多是轻微的, 未观察到危及生命的过敏反应, 后续随访中也未发现严重感染、重要脏器损害等情况。与推荐剂量组相比, 低剂量组虽然感染、低丙种球蛋白血症的发生率更低, 但差异并无统计学意义。这可能与病例数少、时间短相关, 有待于大样本临床试验进一步研究。

综上所述,低剂量重复使用RTX在多数儿童FRNS/SDNS的治疗中是有效且安全的,同时降低了医疗费用,减轻了患儿家庭经济负担,是一个可供临床选择的治疗方法,为RTX治疗缓解期儿童FRNS/SDNS的剂量选择提供了宝贵经验。

利益冲突声明:所有作者声明不存在任何利益冲突。

[参 考 文 献]

- [1] Basu B, Sander A, Roy B, et al. Efficacy of rituximab vs tacrolimus in pediatric corticosteroid-dependent nephrotic syndrome: a randomized clinical trial[J]. *JAMA Pediatr*, 2018, 172(8): 757-764. PMID: 29913001. PMCID: PMC6142920. DOI: 10.1001/jamapediatrics.2018.1323.
- [2] Larkins NG, Liu ID, Willis NS, et al. Non-corticosteroid immunosuppressive medications for steroid-sensitive nephrotic syndrome in children[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2020, 4(4): CD002290. PMID: 32297308. PMCID: PMC7160055. DOI: 10.1002/14651858.CD002290.pub5.
- [3] Iijima K, Sako M, Oba M, et al. Mycophenolate mofetil after rituximab for childhood-onset complicated frequently-relapsing or steroid-dependent nephrotic syndrome[J]. *J Am Soc Nephrol*, 2022, 33(2): 401-419. PMID: 34880074. PMCID: PMC8819987. DOI: 10.1681/ASN.2021050643.
- [4] Basu B, Preussler S, Sander A, et al. Randomized clinical trial to compare efficacy and safety of repeated courses of rituximab to single-course rituximab followed by maintenance mycophenolate-mofetil in children with steroid dependent nephrotic syndrome[J]. *BMC Nephrol*, 2020, 21(1): 520. PMID: 33256621. PMCID: PMC7706288. DOI: 10.1186/s12882-020-02153-5.
- [5] Nagano C, Sako M, Kamei K, et al. Study protocol: multicenter double-blind, randomized, placebo-controlled trial of rituximab for the treatment of childhood-onset early-stage uncomplicated frequently relapsing or steroid-dependent nephrotic syndrome (JSKDC10 trial) [J]. *BMC Nephrol*, 2019, 20(1): 293. PMID: 31375087. PMCID: PMC6679488. DOI: 10.1186/s12882-019-1470-3
- [6] 中华医学会儿科学分会肾脏学组. 儿童激素敏感、复发/依赖肾病综合征诊治循证指南(2016)[J]. *中华儿科杂志*, 2017, 55(10): 729-734. PMID: 29050108. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0578-1310.2017.10.003.
- [7] 张涛,沈茜,徐虹,等. 利妥昔单抗治疗儿童原发性难治性肾病综合征疗效及其影响因素的自身前后对照研究[J]. *中国循证儿科杂志*, 2018, 13(3): 161-165. DOI:10.3969/j.issn.1673-5501.2018.03.001.
- [8] 王道静,王筱雯,丁娟娟,等. 利妥昔单抗在儿童难治性肾病综合征中的疗效评估[J]. *中华实用儿科临床杂志*, 2022, 37(19): 1473-1477. DOI:10.3760/cma.j.cn101070-20220216-00162.
- [9] Chan EY, Webb H, Yu E, et al. Both the rituximab dose and maintenance immunosuppression in steroid-dependent/frequently-relapsing nephrotic syndrome have important effects on outcomes[J]. *Kidney Int*, 2020, 97(2): 393-401. PMID: 31874801. DOI: 10.1016/j.kint.2019.09.033.
- [10] Kamei K, Ishikura K, Sako M, et al. Long-term outcome of childhood-onset complicated nephrotic syndrome after a multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled trial of rituximab[J]. *Pediatr Nephrol*, 2017, 32(11): 2071-2078. PMID: 28664242. DOI: 10.1007/s00467-017-3718-0.
- [11] Hogan J, Dossier C, Kwon T, et al. Effect of different rituximab regimens on B cell depletion and time to relapse in children with steroid-dependent nephrotic syndrome[J]. *Pediatr Nephrol*, 2019, 34(2): 253-259. PMID: 30109447. DOI: 10.1007/s00467-018-4052-x.
- [12] Sellier-Leclerc AL, Baudouin V, Kwon T, et al. Rituximab in steroid-dependent idiopathic nephrotic syndrome in childhood—follow-up after CD19 recovery[J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2012, 27(3):1083-1089. PMID: 21810762. DOI: 10.1093/ndt/gfr405.
- [13] Chan EY, Yu ELM, Angeletti A, et al. Long-term efficacy and safety of repeated rituximab to maintain remission in idiopathic childhood nephrotic syndrome: an international study[J]. *J Am Soc Nephrol*, 2022, 33(6): 1193-1207. PMID: 35354600. PMCID: PMC9161790. DOI: 10.1681/ASN.2021111472.
- [14] 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. DOI:10.3760/cma.j.cn441217-20200316-00015.
- [15] Chen Y, Shen Q, Dong M, et al. Population pharmacokinetics of rituximab in pediatric patients with frequent-relapsing or steroid-dependent nephrotic syndrome[J]. 2021, 12: 725665. PMID: 34539407. PMCID: PMC8443776. DOI: 10.3389/fphar.2021.725665.
- [16] Luciani L, Ninove L, Zandotti C, et al. Fatal underhanded chronic enterovirus infection associated with anti-CD20 monotherapy for central nervous system demyelinating disease[J]. *Mult Scler*, 2021, 27(2): 320-323. PMID: 32584194. DOI: 10.1177/1352458520923978.

(本文编辑:王颖)