

## • 临床研究 •

开放科学  
(资源服务)  
标识码(OSID)

# 单次小剂量利妥昔单抗治疗特发性膜性肾病的临床疗效分析

郝思雨<sup>1</sup> 丁秀<sup>1,2,3,4</sup> 刘会彬<sup>1,2,3,4</sup> 吴成志<sup>1,2,3,4</sup> 王小琴<sup>1,2,3,4</sup> 邹新蓉<sup>1,2,3,4</sup><sup>1</sup>湖北中医药大学, 武汉 430061; <sup>2</sup>湖北省中医院, 武汉 430061; <sup>3</sup>湖北省中医药研究院, 武汉 430074; <sup>4</sup>中医肝肾研究及应用湖北省重点实验室, 武汉 430061

通信作者: 邹新蓉, Email: frank\_judy@163.com

**【摘要】** 目的 探讨单次小剂量利妥昔单抗(rituximab, RTX)治疗特发性膜性肾病(idiopathic membranous nephropathy, IMN)的有效性与安全性及与常规剂量治疗的差异。方法 回顾性分析 2019 年 12 月至 2022 年 11 月湖北省中医院光谷院区肾病科通过肾穿刺病理和检测抗磷脂酶 A2 受体抗体阳性诊断为 IMN 且使用 RTX 治疗的患者 25 例, 在基础支持治疗方案基础上, 单次小剂量组 15 例, 使用 RTX 200 mg/次; 常规剂量组 10 例, 使用 RTX 500 mg/次, 两组均为 1 次/周, 总剂量 2000 mg, 对比两组治疗前与治疗 3 个月、治疗 6 个月的相关实验室检测指标。结果 治疗 3 个月, 单次小剂量组总缓解率 33%, 常规剂量组总缓解率 60%, 两组总缓解率差异无统计学意义( $P>0.05$ ); 治疗 6 个月, 单次小剂量组总缓解率 40%, 常规剂量组总缓解率 70%, 两组总缓解率差异无统计学意义( $P>0.05$ )。单次小剂量组治疗 3 个月、治疗 6 个月 24 h 尿蛋白定量分别为(3.42 ± 2.59)g、(1.96 ± 3.25)g, 血白蛋白水平分别为(26.40 ± 9.90)g/L、(40.35 ± 5.06)g/L, 血红蛋白含量分别为(120.00 ± 13.30)g/L、(130.60 ± 19.10)g/L, CD19<sup>+</sup>B 淋巴细胞水平分别为(6.33 ± 5.50)个/μL、(2.67 ± 9.25)个/μL, CD19<sup>+</sup>B 淋巴细胞计数 < 5 个/μL 分别为 7 例、13 例, 抗磷脂酶 A2 受体抗体阴性率分别为 12 例、14 例, 红细胞沉降率分别为(48.93 ± 25.89)mm/h、(38.13 ± 31.03)mm/h, 总胆固醇分别为(5.27 ± 1.59)mmol/L、(4.67 ± 1.49)mmol/L, 低密度脂蛋白分别为(2.80 ± 1.22)mmol/L、(2.58 ± 0.63)mmol/L, D-2 聚体分别为(0.36 ± 0.29)mg/L、(0.11 ± 0.15)mg/L, 与治疗前相比, 组内差异均有统计学意义( $P<0.05$ )。常规剂量组治疗 3 个月、治疗 6 个月 24 h 尿蛋白定量分别为(3.20 ± 3.56)g、(1.06 ± 1.14)g, 血白蛋白水平分别为(32.10 ± 8.00)g/L、(36.26 ± 4.34)g/L, 血红蛋白含量分别为(129.60 ± 15.70)g/L、(134.70 ± 10.99)g/L, CD19<sup>+</sup>B 淋巴细胞水平分别为(5.50 ± 4.74)个/μL、(2.30 ± 6.25)个/μL, CD19<sup>+</sup>B 淋巴细胞计数 < 5 个/μL 分别为 9 例、9 例, 抗磷脂酶 A2 受体抗体阴性率分别为 7 例、10 例, 与治疗前相比, 组内差异均有统计学意义( $P<0.05$ ); 治疗 3 个月, 血清免疫球蛋白 G 为(3.13 ± 0.68)g/L、高密度脂蛋白为(0.58 ± 0.64)mmol/L, 与治疗前相比, 组内差异有统计学意义( $P<0.05$ )。单次小剂量组患者治疗 3 个月后, 血清免疫球蛋白 G 为(5.59 ± 2.48)g/L, 常规剂量组为(3.13 ± 0.68)g/L; 单次小剂量组患者治疗 3 个月后, 白细胞介素 6 为(2.02 ± 1.65)ng/L, 常规剂量组为(5.85 ± 5.09)ng/L; 单次小剂量组治疗 3 个月后, 高密度脂蛋白为(1.15 ± 0.42)mmol/L, 常规剂量组为(0.58 ± 0.64)ng/L, 组间差异有统计学意义( $P<0.05$ )。两组治疗前、后, 辅助性 T 细胞与抑制性 T 细胞比值、超敏 C 反应蛋白组内、组间比较, 差异均无统计学意义( $P>0.05$ )。治疗期间, 单次小剂量组不良事件发生率 13.33%, 常规剂量组不良事件发生率 50.00%, 两组不良事件发生率比较, 差异有统计学意义( $P<0.05$ )。结论 单次小剂量 RTX 用药对清除 IMN 患者 CD19<sup>+</sup>B 淋巴细胞、提高抗磷脂酶 A2 受体抗体阴性率、促进病情缓解具有明显疗效, 其疗效与常规剂量 RTX 相比无明显差异, 但其不良事件发生率低于常规剂量用药, 安全性较好。

**【关键词】** 利妥昔单抗; 特发性膜性肾病; 低剂量; 有效性; 安全性

基金项目: 第五批全国中医临床优秀人才研修项目 [ 国中医药人教函〔2022〕1 号 ]

DOI: 10.3969/j.issn.1671-2390.2023.09.002

**Clinical efficacy of single low-dose rituximab for idiopathic membranous nephropathy**Hao Si-yu<sup>1</sup>, Ding Xiu<sup>1,2,3,4</sup>, Liu Hui-bin<sup>1,2,3,4</sup>, Wu Cheng-tai<sup>1,2,3,4</sup>, Wang Xiao-qin<sup>1,2,3,4</sup>, Zou Xin-rong<sup>1,2,3,4</sup><sup>1</sup> First Clinical College of Hubei University of Traditional Chinese Medicine, Wuhan 430061, China;<sup>2</sup> Hubei Hospital of Traditional Chinese Medicine, Wuhan 430061, China; <sup>3</sup> Hubei Academy of TraditionalChinese Medicine, Wuhan 430074, China; <sup>4</sup> Hubei Key Laboratory of Hepatorenal Researches and Appli-

cation of Traditional Chinese Medicine, Wuhan 430061, China

Corresponding author: Zou Xin-rong, Email: [frank\\_judy@163.com](mailto:frank_judy@163.com)**【Abstract】 Objective** To explore the efficacy and safety of single small-dose rituximab for idiopathic membranous nephropathy (IMN) and examine the difference with conventional-dose therapy.**Methods** From December 2019 to November 2022, retrospective analysis was conducted for 25 IMN patients at Department of Nephrology, Guanggu Hospital, Hubei Provincial Hospital of Traditional Chinese Medicine. A definite diagnosis of IMN was made by renal puncture pathology and detection of positive anti-phospholipase A2 receptor antibody and using rituximab (RTX). An overall dose of 2,000 mg RTX was offered on the basis of basic supportive treatment. The once weekly dose was 200 mg in single small-dose group ( $n=15$ ) versus 500 mg in conventional-dose group ( $n=10$ ). The relevant laboratory parameters of two groups were compared at pre-treatment with those at Month 3/6 post-treatment.**Results** At Month 3, overall remission rate was 33% in single small-dose group versus 60% in conventional-dose group and the inter-group difference was not statistically significant ( $P>0.05$ ); at Month 6, overall remission rate was 40% in single small-dose group versus 70% in conventional-dose group and the inter-group difference was not statistically significant ( $P>0.05$ ). At Months 3 and 6, quantitative 24 h urine protein was [(3.42 ± 2.59) g vs (1.96 ± 3.25) g], blood albumin [(26.40 ± 9.90) g/L vs (40.35 ± 5.06) g/L], hemoglobin [(120.00 ± 13.30) g/L vs (130.60 ± 19.10) g/L], CD19<sup>+</sup>B lymphocyte [(6.33 ± 5.50) cells/μL vs (2.67 ± 9.25) cells/μL], proportion of CD19<sup>+</sup>B lymphocyte count <5/μL ( $n=7$  vs  $n=13$ ), negativity rate of anti-phospholipase A2 receptor antibody ( $n=12$  vs  $n=14$ ), erythrocyte sedimentation rate [(48.93 ± 25.89) mm/h vs (38.13 ± 31.03) mm/h], total cholesterol [(5.27 ± 1.59) mmol/L vs (4.67 ± 1.49) mmol/L], low-density lipoprotein [(2.80 ± 1.59) mmol/L vs (4.67 ± 1.49) mmol/L] and D-2 dimer [(0.36 ± 0.29) mg/L vs (0.11 ± 0.15) mg/L] were statistically different from those pre-treatment ( $P<0.05$ ). In conventional-dose group, 24 h urine protein quantification was [(3.20 ± 3.5) g vs (1.06 ± 1.14) g], blood albumin [(32.10 ± 8.00) g/L vs (36.26 ± 4.34) g/L], hemoglobin [(129.60 ± 15.70) g/L vs (134.70 ± 10.99) g/L], CD19<sup>+</sup>B lymphocyte [(5.50 ± 4.74) cells/μL vs (2.30 ± 6.25) cells/μL], proportion of CD19<sup>+</sup>B lymphocyte count <5/μL ( $n=9$  vs  $n=9$ ) and negativity rate of anti-phospholipase A2 receptor antibody ( $n=7$  vs  $n=10$ ) were statistically significant from those pre-treatment ( $P<0.05$ ); At Month 3, serum immunoglobulin G was (3.13 ± 0.68) g/L and high-density lipoprotein (0.58 ± 0.64) mmol/L. Both were statistically significant from those pre-treatment ( $P>0.05$ ). When comparing single small-dose and conventional-dose groups at Month 3, serum immunoglobulin G was [(5.59 ± 2.48) g/L vs (3.13 ± 0.68) g/L], interleukin 6 [(2.02 ± 1.65) ng/L vs (5.85 ± 5.09) ng/L] and high-density lipoprotein [(1.15 ± 0.42) mmol/L vs (0.58 ± 0.64) mmol/L] were statistically significant between two groups ( $P<0.05$ ). No statistically significant inter-group differences existed in the ratio of helper T-cells to suppressor T-cells or ultrasensitive C-reactive protein (CRP) at pre/post-treatment ( $P>0.05$ ). During treatment, the incidence of adverse events was lower in single small-dose group than that in conventional-dose group (13.33% vs 50%). And the inter-group difference was statistically significant ( $P<0.05$ ). **Conclusion** A single small-dose RTX has significant clearance of CD19<sup>+</sup>B lymphocytes, improvement of negativity rate of anti-phospholipase A2 receptor antibody (anti-phospholipase A2 receptor antibody) and promotion of remission in IMN patients. Its efficacy is not significantly different from that of conventional-dose RTX. However, the incidence of adverse events is lower and the safety is better.**【Key words】** Rituximab; Idiopathic membranous nephropathy; Lowdose; Effectiveness; Safety**Fund program:** Batch V of National TCM Clinical Excellent Talent Training Program of State Administration of TCM (GZYJRJH-2022-1)

DOI: 10.3969/j.issn.1671-2390.2023.09.002

特发性膜性肾病(idiopathic membranous nephropathy, IMN)是导致肾病综合征和终末期肾病的主要原因之一,该病的病理特点为肾小球基底膜的增厚,以 IgG、C3 为主的免疫复合物在上皮细胞下颗粒样沉积导致足细胞损伤<sup>[1]</sup>,其治疗策略以基础支持治疗和免疫抑制治疗为主,常用免疫抑制剂包括糖皮质激素、环磷酰胺、他克莫司和环孢素 A。近年有研究证实 IMN 发生、发展与免疫复合物沉积、补体活化、足细胞损伤等因素有关,而上皮侧免疫复合物的形成与 B 细胞功能密切相关,因此抑制 B 细胞增殖及其活性是该疾病新的靶向治疗措施<sup>[2]</sup>。已有研究表明,抗磷脂酶 A2 受体抗体(anti phospholipase A2 receptor antibody, PLA2R-Ab)水平与 IMN 病情活动程度及预后关系密切,也是利妥昔单抗(rituximab, RTX)治疗 IMN 有效性的早期标志物<sup>[3]</sup>。

RTX 是一种以 CD20 为靶点的 B 细胞消耗型人鼠嵌合单克隆抗体,RTX 通过抗体依赖细胞介导的细胞毒性作用、补体依赖的细胞毒性和直接诱导凋亡等机制达到清除 B 细胞效果<sup>[4]</sup>。根据 2021 年改善全球肾脏病预后组织指南<sup>[5]</sup>,RTX 推荐剂量为每周 1 次 375 mg/m<sup>2</sup>,共 4 次。而在临床实践中,由于患者年龄偏大、经济能力限制、心理接受程度低,临床医生为避免不良反应等原因,也存在单次小剂量 RTX 用药<sup>[6-7]</sup>,但临床研究较少。鉴于此,本研究纳入符合诊断标准的 25 例 IMN 患者作为研究对象,对单次小剂量 RTX 治疗 IMN 的有效性与安全性进行回顾性分析,并探讨其与常规剂量治疗的差异性,现报告如下。

## 对象与方法

### 一、研究对象

回顾性收集 2019 年 12 月至 2022 年 11 月湖北省中医院光谷院区通过肾穿刺病理和检测抗 PLA2R-Ab 阳性诊断为 IMN 使用 RTX 治疗的患者 25 例。纳入标准:(1)诊断标准参考 2021 年改善全球肾脏病预后组织指南,①肾穿刺病理符合 IMN 病理诊断的患者;②未行肾穿刺病理检查,但血清抗 PLA2R-Ab 阳性的肾病综合征患者。(2)估算肾小球滤过率 $\geq 60 \text{ mL}\cdot\text{min}^{-1}\cdot(1.73 \text{ m}^2)^{-1}$ 。(3)排除自身免疫性疾病、感染性疾病、肿瘤、代谢性疾病、重金属中毒、药物等继发病因。(4)免疫抑制治疗或激素等经典治疗不能改善患者临床症状或

实验指标。(5)所有患者签署 RTX 治疗知情同意书,并对治疗风险充分认知。(6)具备完善的临床资料,如血常规、肝肾功能、尿蛋白定量、血清抗 PLA2R-Ab、CD19<sup>+</sup>B 细胞水平等。排除标准:(1)继发性膜性肾病;(2)合并严重免疫、造血系统疾病;(3)存在严重过敏史或对本研究所用药物过敏;(4)合并肝炎病毒感染;(5)合并恶性肿瘤;(6)妊娠、哺乳期女性。

本研究经湖北省中医院伦理委员会批准,伦理审查批件号:HBZY2021-C14-01。

### 二、分组及用药方案

将符合诊断标准的患者根据单次用药剂量不同分为单次小剂量组(15 例)、常规剂量组(10 例)。免疫抑制剂、激素等治疗已减量至停用后,在基础支持治疗方案基础上(包括血管紧张素转化酶抑制剂/血管紧张素 II 受体阻滞剂、降压、调脂、抗凝、利尿等),单次小剂量组使用 RTX 200 mg/次;常规剂量组使用 RTX 500 mg/次,两组均为 1 次/周,总剂量 2000 mg,总观察疗程 6 个月。

### 三、实验室指标检测

两组患者治疗前与治疗 3 个月、治疗 6 个月后 24 h 尿蛋白定量、血白蛋白(albumin, Alb)、血肌酐(serum creatinine, Scr)、估算肾小球滤过率(estimated glomerular filtration rate, eGFR)、抗 PLA2R-Ab、CD19<sup>+</sup>B 细胞水平及其计数 $< 5 \text{ 个}/\mu\text{L}$ 比例;白细胞介素 6(interleukin 6, IL-6)、血清免疫球蛋白(serum immunoglobulin G, IgG)、辅助性 T 细胞与抑制性 T 细胞比值(ratio of helper T cells to suppressor T cell, Th/Tss)、红细胞沉降率(erythrocyte sedimentation rate, ESR);血红蛋白(hemoglobin, Hb)含量;超敏 C 反应蛋白(high-sensitivity C-reactive protein, hs-CRP);丙氨酸氨基转移酶(alanine aminotransferase, ALT)、天冬氨酸氨基转移酶(aspartate aminotransferase, AST)、碱性磷酸酶(alkaline phosphatase, ALP);总胆固醇(total cholesterol, TC)、三酰甘油(triglycerides, TG)、高密度脂蛋白(high density lipoprotein, HDL)、低密度脂蛋白(low density lipoprotein, LDL);纤维蛋白原(fibrinogen, FIB)、D-2 聚体(D-Dimer)。

### 四、疗效判定标准

1. 完全缓解(complete remission, CR) 尿蛋白定量 $< 0.3 \text{ g/d}$ ,白蛋白 $> 35 \text{ g/L}$ ,肌酐正常。

2. 部分缓解 (partial remission, PR) 尿蛋白定量为 0.3~3.5 g/d, 白蛋白 > 30 g/L, 肌酐正常。

3. 治疗抵抗 (no reaction, NR) 尿蛋白定量持续 > 3.5 g/d<sup>[8]</sup>。

五、抗 PLA2R-Ab 定义

抗 PLA2R-Ab 定量 < 2.0 RU/mL, 不显示具体数值; 抗 PLA2R-Ab 定量 ≥ 2.0, < 14.0 RU/mL, 为阴性; 抗 PLA2R-Ab 定量 ≥ 14.0, ≤ 20.0 RU/mL, 为疑似阳性; 定量 > 20.0 RU/mL, 为阳性。

六、统计学方法

将收集到的资料导入到 IBM SPSS Statistics 27.0 软件, 并对资料进行统计学分析。计量资料用  $\bar{x} \pm s$  描述, 符合正态分布、方差齐者使用 *t* 检验, 不符合正态分布或方差不齐者使用秩和检验; 计数资料使用  $\chi^2$  检验。P < 0.05 为差异有统计学意义。

结 果

一、一般资料

1. 一般情况 两组患者年龄、性别、基础疾病及是否行肾脏穿刺病理检查情况经检验, 差异无统计学意义 (P > 0.05), 具有可比性。单次小剂量组治疗前使用糖皮质激素 2 例、他克莫司+糖皮质激素 1 例、未使用免疫抑制剂 12 例; 常规剂量组治疗前使用糖皮质激素 3 例、未使用免疫抑制剂 7 例。两组患者治疗前基础治疗方案差异无统计学意义 (P > 0.05), 具有可比性。(表 1)

2. 基线实验室指标 两组患者治疗前 24 h 尿蛋白定量、Alb、Scr、eGFR、抗 PLA2R-Ab 阴性率、CD19<sup>+</sup>B 细胞水平及其计数 < 5 个/μL 比例、Th/Ts、IL-6、IgG、ESR、Hb、hs-CRP、肝肾功能、FIB 及 D-Dimer 等指标比较, 差异无统计学意义 (P > 0.05), 具有可比性。(表 2)

二、治疗后各组患者内、两组间相关检测指标比较

1. 两组患者 24 h 尿蛋白定量、Alb、Scr、eGFR 及抗 PLA2R-Ab 阴性率比较 治疗 3 个月后, 单次小剂量组完全缓解 0 例, 部分缓解 5 例, 总缓解率 [总缓解率 = (完全缓解例数 + 部分缓解例数) / 总例数] 为 33%; 常规剂量组完全缓解 1 例, 部分缓解 5 例, 总缓解率 60%, 两组总缓解率比较, 差异无统计学意义 (P > 0.05)。治疗 6 个月后, 单次小剂量组完全缓解 1 例, 部分缓解 5 例, 总缓解率 40%; 常规剂量组完全缓解 2 例, 部分缓解 5 例, 总缓解率 70%, 两组总缓解率比较, 差异无统计学意义 (P > 0.05)。

表 1 两组患者一般情况比较

项目	单次小剂量组 (n=15)	常规剂量组 (n=10)	P 值
年龄(岁, $\bar{x} \pm s$ )	59.13 ± 13.32	54.60 ± 12.46	0.401
性别 [例(%)]			0.274
男	9(60)	8(80)	
女	6(40)	2(20)	
基础疾病 [例(%)]			
高血压病	12(80)	9(90)	0.504
糖尿病	4(27)	5(50)	0.234
高尿酸血症	8(53)	6(60)	0.742
高脂血症	8(53)	3(30)	0.250
动脉硬化	5(33)	3(30)	0.861
恶性肿瘤	3(20)	0(0)	0.132
肾穿刺 [例(%)]			0.622
是	6(40)	5(50)	
否	9(60)	5(50)	

表 2 两组患者各实验室指标比较

指标	单次小剂量组 (n=15)	常规剂量组 (n=10)	P 值
24 h 尿蛋白定量(g, $\bar{x} \pm s$ )	6.89 ± 2.57	5.57 ± 3.00	0.251
Alb(g/L, $\bar{x} \pm s$ )	22.35 ± 5.36	24.94 ± 5.81	0.264
Scr(μmol/L, $\bar{x} \pm s$ )	99.70 ± 48.50	89.10 ± 45.10	0.587
eGFR[mL·min <sup>-1</sup> ·(1.73 m <sup>2</sup> ) <sup>-1</sup> , $\bar{x} \pm s$ ]	85.10 ± 42.50	80.10 ± 32.80	0.760
抗 PLA2R-Ab 阴性 [例(%)]	4(27)	3(30)	0.856
CD19 <sup>+</sup> B 细胞水平(个/μL, $\bar{x} \pm s$ )	162.60 ± 51.24	275.50 ± 50.86	0.080
CD19 <sup>+</sup> B 细胞计数 < 5 个/μL [例(%)]	3(20)	1(10)	0.524
IL-6(ng/L, $\bar{x} \pm s$ )	2.40 ± 1.65	2.49 ± 1.29	0.920
IgG(g/L, $\bar{x} \pm s$ )	5.84 ± 2.86	5.16 ± 1.68	0.616
Th/Ts( $\bar{x} \pm s$ )	1.84 ± 1.01	2.14 ± 0.75	0.459
ESR(mm/h, $\bar{x} \pm s$ )	57.87 ± 28.17	46.23 ± 29.99	0.334
Hb(g/L, $\bar{x} \pm s$ )	106.07 ± 22.75	122.7 ± 14.38	0.052
hs-CRP(mg/L, $\bar{x} \pm s$ )	1.70 ± 3.11	1.09 ± 2.72	0.621
ALT(U/L, $\bar{x} \pm s$ )	20.00 ± 22.00	19.00 ± 11.00	0.817
AST(U/L, $\bar{x} \pm s$ )	20.00 ± 9.00	20.00 ± 7.00	0.839
ALP(U/L, $\bar{x} \pm s$ )	59.00 ± 22.00	56.00 ± 10.00	0.689
TC(mmol/L, $\bar{x} \pm s$ )	7.10 ± 2.08	6.15 ± 2.55	0.318
TG(mmol/L, $\bar{x} \pm s$ )	3.46 ± 3.33	2.34 ± 1.96	0.353
HDL(mmol/L, $\bar{x} \pm s$ )	1.25 ± 0.33	1.14 ± 0.25	0.358
LDL(mmol/L, $\bar{x} \pm s$ )	4.39 ± 1.48	4.27 ± 2.59	0.885
FIB(g/L, $\bar{x} \pm s$ )	4.08 ± 0.77	3.81 ± 1.22	0.514
D-Dimer(mg/L, $\bar{x} \pm s$ )	0.61 ± 0.37	0.45 ± 0.30	0.253

注: Alb 为白蛋白; Scr 为血肌酐; eGFR 为估算肾小球滤过率; 抗 PLA2R-Ab 为抗磷脂酶 A2 受体抗体; CD19<sup>+</sup>B 为 CD19<sup>+</sup>B 淋巴细胞; IL-6 为白细胞介素 6; IgG 为血清免疫球蛋白 G; Th/Ts 为辅助性 T 细胞与抑制性 T 细胞比值; ESR 为红细胞沉降率; Hb 为血红蛋白; hs-CRP 为超敏 C 反应蛋白; ALT 为丙氨酸氨基转移酶; AST 为天冬氨酸氨基转移酶; ALP 为碱性磷酸酶; TC 为总胆固醇; TG 为三酰甘油; HDL 为高密度脂蛋白; LDL 为低密度脂蛋白; FIB 为纤维蛋白原; D-Dimer 为 D-2 聚体。

两组患者 24 h 尿蛋白定量治疗 3 个月、治疗 6 个月与治疗前相比,差异有统计学意义( $P < 0.05$ ); 两组患者 Alb 治疗 3 个月、治疗 6 个月与治疗前相比,差异有统计学意义( $P < 0.05$ ); 两组患者 Scr 和 eGFR 治疗前后组内比较,差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。两组患者治疗后 24 h 尿蛋白定量、Alb、Scr 及 eGFR 组间比较,差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。两组患者抗 PLA2R-Ab 阴性率治疗 3 个月、治疗 6 个月与治疗前相比,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。(表 3)

2. 两组患者免疫及炎症指标比较 常规剂量组 IgG 水平治疗 3 个月明显下降,且明显低于单次小剂量组,差异有统计学意义( $P < 0.05$ ); 而治疗 6 个月,组内、组间比较,差异均无统计学意义( $P > 0.05$ )。两组患者 CD19<sup>+</sup>B 细胞水平及其计数  $< 5$  个/ $\mu\text{L}$  比例,治疗 3 个月、治疗 6 个月与治疗前比较,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。两组患者 Th/Ts 治疗前后组内、组间比较,差异均无统计学意义( $P > 0.05$ )。

两组患者治疗 3 个月,常规剂量组 IL-6 水平

表 3 两组患者不同治疗时间各项指标比较

指标	单次小剂量组 (n=15)	常规剂量组 (n=10)	P 值
24 h 尿蛋白定量 (g, $\bar{x} \pm s$ )			
治疗前	6.89±2.57	5.57±3.00	0.251
治疗 3 个月	3.42±2.59 <sup>a</sup>	3.20±3.56 <sup>a</sup>	0.861
治疗 6 个月	1.96±3.25 <sup>a</sup>	1.06±1.14 <sup>a</sup>	0.673
Alb(g/L, $\bar{x} \pm s$ )			
治疗前	22.30±5.40	24.90±5.80	0.264
治疗 3 个月	26.40±9.90 <sup>a</sup>	32.10±8.00 <sup>a</sup>	0.150
治疗 6 个月	40.35±5.06 <sup>a</sup>	36.26±4.34 <sup>a</sup>	0.063
Scr( $\mu\text{mol/L}$ , $\bar{x} \pm s$ )			
治疗前	99.70±48.50	89.10±45.10	0.587
治疗 3 个月	104.50±59.70	91.70±32.00	0.541
治疗 6 个月	99.00±54.32	102.90±44.36	0.976
eGFR[mL·min <sup>-1</sup> · (1.73 m <sup>2</sup> ) <sup>-1</sup> , $\bar{x} \pm s$ ]			
治疗前	85.10±42.50	80.10±32.80	0.760
治疗 3 个月	86.70±45.50	85.60±25.10	0.947
治疗 6 个月	89.65±49.65	80.11±31.00	0.428
抗 PLA2R-Ab 阴性 [例(%)]			
治疗前	4(23)	3(30)	0.863
治疗 3 个月	12(80) <sup>a</sup>	7(70) <sup>a</sup>	0.585
治疗 6 个月	14(93) <sup>a</sup>	10(100) <sup>a</sup>	0.405

注:与本组治疗前比较,<sup>a</sup> $P < 0.05$ ; Alb 为白蛋白; Scr 为血肌酐; eGFR 为估算肾小球滤过率; 抗 PLA2R-Ab 为抗磷脂酶 A2 受体抗体。

明显高于单次小剂量组,差异有统计学意义( $P < 0.05$ ),而治疗 6 个月,组内、组间比较,差异均无统计学意义( $P > 0.05$ )。两组患者 hs-CRP 水平治疗前后组内、组间比较,差异均无统计学意义( $P > 0.05$ )。单次小剂量组 ESR 治疗 3 个月、治疗 6 个月,与治疗前比较显著下降,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。(表 4)

3. 两组患者 Hb、肝功能及血脂结果比较 两组患者治疗 3 个月、治疗 6 个月 Hb 含量明显升高,与治疗前相比较,差异有统计学意义( $P < 0.05$ ); 两组治疗后组间比较,差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。两组患者治疗前后 ALT、AST、ALP 组内、组间比较,差异均无统计学意义( $P > 0.05$ )。单次小剂量组治疗 3 个月、治疗 6 个月 TC 和 LDL 与治疗前比较,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。常规剂量组

表 4 两组患者不同治疗时间免疫及炎症指标比较

指标	单次小剂量组 (n=15)	常规剂量组 (n=10)	P 值
IgG(g/L, $\bar{x} \pm s$ )			
治疗前	5.84±2.86	5.16±1.68	0.616
治疗 3 个月	5.59±2.48	3.13±0.68 <sup>a</sup>	0.027
治疗 6 个月	6.77±3.08	6.11±4.29	0.510
CD19 <sup>+</sup> B 细胞水平 (个/ $\mu\text{L}$ , $\bar{x} \pm s$ )			
治疗前	162.60±51.24	275.50±50.86	0.080
治疗 3 个月	6.33±5.50 <sup>a</sup>	5.50±4.74 <sup>a</sup>	0.325
治疗 6 个月	2.67±9.25 <sup>a</sup>	2.30±6.25 <sup>a</sup>	0.914
CD19 <sup>+</sup> B 细胞计数 $< 5$ 个/ $\mu\text{L}$ [例(%)]			
治疗前	3(20)	1(10)	0.524
治疗 3 个月	7(47) <sup>a</sup>	9(90) <sup>a</sup>	0.027
治疗 6 个月	13(87) <sup>a</sup>	9(90) <sup>a</sup>	0.811
Th/Ts( $\bar{x} \pm s$ )			
治疗前	1.84±1.01	2.14±0.75	0.459
治疗 3 个月	1.98±1.35	1.78±0.70	0.686
治疗 6 个月	1.62±0.85	1.46±0.79	0.630
IL-6(ng/L, $\bar{x} \pm s$ )			
治疗前	2.40±1.65	2.49±1.29	0.920
治疗 3 个月	2.02±1.65	5.85±5.09	0.042
治疗 6 个月	1.64±0.33	1.84±1.52	0.858
hs-CRP(mg/L, $\bar{x} \pm s$ )			
治疗前	1.09±2.72	1.70±3.11	0.621
治疗 3 个月	1.20±2.11	2.16±2.66	0.350
治疗 6 个月	0.95±0.45	1.01±0.840	0.287
ESR(mm/h, $\bar{x} \pm s$ )			
治疗前	57.87±28.17	46.23±29.99	0.334
治疗 3 个月	48.93±25.89 <sup>a</sup>	35.00±29.00	0.195
治疗 6 个月	38.13±31.03 <sup>a</sup>	33.89±21.57	0.722

注:与本组治疗前比较,<sup>a</sup> $P < 0.05$ ; IgG 为血清免疫球蛋白 G; Th/Ts 为辅助性 T 细胞与抑制性 T 细胞比值; IL-6 为白细胞介素 6; hs-CRP 为超敏 C 反应蛋白; ESR 为红细胞沉降率。

治疗 3 个月 HDL 与治疗前比较, 差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。两组患者治疗 3 个月 HDL 组间比较, 差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。(表 5)

4. 两组患者 D-Dimer 及 FIB 结果比较 单次小剂量组治疗 3 个月、治疗 6 个月 D-Dimer 水平有所降低, 与治疗前比较, 差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。两组患者治疗 6 个月 D-Dimer 比较, 差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。两组患者治疗前后 FIB 水平组内、组间比较, 差异均无统计学意义( $P > 0.05$ )。(表 6)

### 三、不良事件发生率比较

在治疗过程中及治疗后, 单次小剂量组发现肺部感染 1 例, 常规剂量组发现肺部感染 3 例, 均表现为咳嗽、咳痰; 两组出现胃肠道反应各 1 例, 均

表现为纳差、嗝气; 常规剂量组出现过敏反应 1 例, 表现为头皮瘙痒、喉头发紧。另外, 单次小剂量组反复输注过程中未发现相关风险事件。单次小剂量组不良事件发生率低于常规剂量组, 差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。(表 7)

## 讨 论

IMN 是原发性肾小球疾病的常见病理类型, 糖皮质激素、环磷酰胺、他克莫司和环孢素 A 作为经典治疗方案, 可能会增加患者感染及肾功能损伤的风险, 且复发率高, 降低患者生活质量<sup>[8]</sup>。近年来相关研究显示, RTX 可以特异性地与 CD20 抗原结合, 靶向诱导 B 细胞凋亡, 减少自身抗体的产生, 能够降低抗 PLA2R-Ab 水平<sup>[9-10]</sup>, 在《利妥昔单抗在

表 5 两组患者不同治疗时间 Hb、肝功能及血脂结果比较

指标	单次小剂量组(n=15)	常规剂量组(n=10)	P 值
Hb(g/L, $\bar{x} \pm s$ )			
治疗前	106.10±22.70	122.70±14.40	0.052
治疗 3 个月	120.00±13.30 <sup>a</sup>	129.60±15.70 <sup>a</sup>	0.114
治疗 6 个月	130.60±19.10 <sup>a</sup>	134.70±10.99 <sup>a</sup>	0.547
ALT(U/L, $\bar{x} \pm s$ )			
治疗前	20.00±22.00	19.00±11.00	0.817
治疗 3 个月	18.00±10.00	23.00±23.00	0.513
治疗 6 个月	15.40±6.31	18.88±7.26	0.245
AST(U/L, $\bar{x} \pm s$ )			
治疗前	20.00±9.00	20.00±7.00	0.839
治疗 3 个月	17.00±8.00	19.00±7.00	0.636
治疗 6 个月	17.58±3.00	20.71±4.09	0.068
ALP(U/L, $\bar{x} \pm s$ )			
治疗前	59.00±22.00	56.00±10.00	0.689
治疗 3 个月	45.00±27.00	45.00±27.00	0.846
治疗 6 个月	68.82±21.27	61.63±7.25	0.374
TC(mmol/L, $\bar{x} \pm s$ )			
治疗前	7.10±2.08	6.15±2.55	0.318
治疗 3 个月	5.27±1.59 <sup>a</sup>	4.27±2.60	0.245
治疗 6 个月	4.67±1.49 <sup>a</sup>	4.33±0.54	0.632
TG(mmol/L, $\bar{x} \pm s$ )			
治疗前	3.46±3.30	2.34±1.96	0.353
治疗 3 个月	2.26±1.61	1.04±1.30	0.057
治疗 6 个月	2.59±1.26	1.68±0.96	0.236
HDL(mmol/L, $\bar{x} \pm s$ )			
治疗前	1.25±0.33	1.14±0.25	0.358
治疗 3 个月	1.15±0.42	0.58±0.64 <sup>a</sup>	0.012
治疗 6 个月	1.27±0.51	1.15±0.20	0.664
LDL(mmol/L, $\bar{x} \pm s$ )			
治疗前	4.39±1.48	4.27±2.59	0.885
治疗 3 个月	2.80±1.22 <sup>a</sup>	1.88±2.07	0.173
治疗 6 个月	2.58±0.63 <sup>a</sup>	2.82±0.51	0.525

注: 与本组治疗前比较, <sup>a</sup> $P < 0.05$ ; Hb 为血红蛋白; ALT 为丙氨酸氨基转移酶; AST 为天冬氨酸氨基转移酶; ALP 为碱性磷酸酶; TC 为总胆固醇; TG 为三酰甘油; HDL 为高密度脂蛋白; LDL 为低密度脂蛋白。

表 6 两组患者 D-Dimer 及 FIB 结果比较

指标	单次小剂量组 (n=15)	常规剂量组 (n=10)	P 值
FIB(g/L, $\bar{x} \pm s$ )			
治疗前	4.08±0.77	3.81±1.22	0.514
治疗后	4.17±1.05	4.08±1.42	0.854
治疗 6 个月	3.73±0.81	3.67±1.39	0.913
D-Dimer(mg/L, $\bar{x} \pm s$ )			
治疗前	0.61±0.37	0.45±0.30	0.253
治疗后	0.36±0.29 <sup>a</sup>	0.37±0.20	0.923
治疗 6 个月	0.11±0.15 <sup>a</sup>	0.31±0.10	0.019

注: 与本组治疗前比较, <sup>a</sup>P<0.05; FIB 为纤维蛋白原; D-Dimer 为 D-2 聚体。

肾小球肾炎中应用的专家共识》<sup>[5]</sup>中作为 IMN 的一线 and 未缓解/复发治疗方案推荐。但在临床上, RTX 的使用除了经典的淋巴瘤方案(4 周)和 MENTOR 方案(2 周)以外, 由于地域、经济等差异, 也存在不同剂量的使用方案, 但临床观察及研究极少。基于此, 本研究采用回顾性研究分析在总剂量和总观察疗程相同的情况下, 单次小剂量 RTX(即每次 200 mg, 1 次/周)治疗 IMN 的临床疗效及与常规剂量(即每次 500 mg, 1 次/周)RTX 比较有何差异。另外, 本研究纳入样本中存在使用 RTX 前抗 PLA2R-Ab 阴性患者, 根据改善全球肾脏病预后组织指南, 该部分患者无需使用 RTX, 但由于患者肾活检病理诊断明确, 现行治疗无明显疗效, 主管医师综合评价后建议行 RTX 治疗且患者及家属知情同意。

本研究结果显示, 单次小剂量 RTX 和常规剂量 RTX 均能快速清除 CD19<sup>+</sup>B 细胞和降低 24 h 尿蛋白定量, 提高抗 PLA2R-Ab 阴性率、Alb 及 Hb 水平, 促进病情缓解, 不同剂量之间差异无统计学意义, 且对 Scr 及 eGFR 等肝肾功能相关指标无明显影响, 与刘亚菲<sup>[11]</sup>研究结果一致。IgG 是人体含量最多的免疫球蛋白, 是再次免疫应答的产物<sup>[12]</sup>, RTX 通过减少自身抗体的产生, 抑制人体免疫反应而达到缓解病情的作用, 同时也存在因为其免疫抑制过度而引起肺炎等问题<sup>[13]</sup>。本研究结果显示, 常规剂量组治疗 3 个月 IgG 显著下降(P<0.05), 在治疗 6 个月已停止输注 RTX 后, 其水平有所回

升, 该结果反映出常规剂量存在对人体体液免疫抑制太过的弊处, 在临床中亦存在因为 IgG 水平过低而停用 RTX 的案例。

IL-6 和 hs-CRP 属于临床上比较常见的炎症因子, 亦是参与肾脏病发生、发展的重要细胞因子, 参与肾脏免疫炎症性损害, 与机体微炎症状态与风险事件成正比, 且患有肾脏病的患者其水平高于正常人<sup>[14-18]</sup>。RTX 可快速清除 CD19<sup>+</sup>B 细胞, 抑制免疫反应, 减少炎症因子释放, 从而改善机体免疫炎症状态。本研究结果显示, 治疗 3 个月单次小剂量组 IL-6 水平明显低于常规剂量组(P<0.05), 而在治疗 6 个月常规剂量组已停止输注 RTX 后, IL-6 水平有所降低, 在一定程度上反映出常规剂量在短时间内会增强机体炎症反应。另外, 单次小剂量组治疗后 ESR 水平较治疗前相比有所下降(P<0.05)。上述结果说明, 单次小剂量 RTX 与常规剂量 RTX 相比, 能更好调节患者体内的炎症因子水平, 减少炎症发生<sup>[19]</sup>。

另外, 本研究结果显示, 单次小剂量组治疗后患者 TC、LDL 较治疗前相比有所改善, 而常规剂量组未发生明显改变(P>0.05), 且治疗后单次小剂量组患者 HDL 较常规剂量组高(P<0.05), 提示单次小剂量 RTX 改善血脂效果优于常规剂量。本研究单次小剂量组治疗后 D-Dimer 低于治疗前(P<0.05), 可能与该药物能够通过减轻炎症反应, 减少其诱导的血小板聚集及血栓形成有关<sup>[20]</sup>, 这也与单次小剂量组炎症因子水平较低结果一致。

根据目前 RTX 临床治疗经验, 输注后可能会增加呼吸道感染风险、胃肠不适等不良事件, 本研究 RTX 治疗 IMN 发生的不良事件为肺部感染, 纳差、嗝气等胃肠道反应及过敏反应, 无致死不良后果, 但常规剂量组不良事件发生率高于单次小剂量组(P<0.05), 一定程度上反映出单次小剂量 RTX 治疗 IMN 安全性更好。

综上所述, 本研究通过对单次小剂量和常规剂量 RTX 治疗 IMN 前后对比, 发现单次小剂量 RTX 用药在清除 IMN 患者 CD19<sup>+</sup>B 细胞、降低抗 PLA2R-Ab、促进病情缓解方面有显著疗效, 其疗效与常规剂量 RTX 相比无明显差异, 且在改善血

表 7 两组患者不良事件发生率比较 [例(%)]

组别	例数	肺部感染	胃肠道反应	过敏反应	合计
单次小剂量组	15	1(7.00)	1(7.00)	0(0)	2(13.33)
常规剂量组	10	3(30.00)	1(10.00)	1(10.00)	5(50.00)
P 值	-	-	-	-	0.045

脂方面,在一定程度上优于常规剂量组。在安全性方面,单次小剂量 RTX 治疗后炎症因子水平及不良事件发生率均低于常规剂量 RTX 治疗,安全性更好。

本研究属于单中心小样本回顾性研究,存在区域及样本量局限性,缺乏对患者的长期随访观察,无法分析远期疗效及转归预后,故存在一定误差。研究结果为单次小剂量 RTX 治疗 IMN 后续临床研究提供了一定的借鉴,期待未来可以进行多中心、大样本量、长期随访的临床研究,为不同剂量的 RTX 治疗 IMN 提供临床依据。

利益冲突 所有作者均声明没有利益冲突

### 参 考 文 献

- [1] 王海燕,赵明辉. 肾脏病学[M]. 第4版. 北京:人民卫生出版社, 2020. 875.  
Wang HY, Zhao MH. Nephrology[M]. 4th Ed. Beijing: People's Medical Publishing House, 2020. 875.
- [2] 万兴运,付文科,王滨,等. 利妥昔单抗治疗特发性膜性肾病有效性与安全性的meta分析[J]. 中国中西医结合肾病杂志, 2021, 22(1): 47-52. DOI: 10.3969/j.issn.1009-587X.2021.01.013.  
Wan XY, Fu WK, Wang B, et al. Meta-analysis of efficacy and safety of rituximab in the treatment of idiopathic membranous nephropathy[J]. Chin J Integr Tradit West Nephrol, 2021, 22(1): 47-52. DOI: 10.3969/j.issn.1009-587X.2021.01.013.
- [3] 张雪琴,姜鸿,杨淑芬,等. 血清磷脂酶A2受体抗体预测利妥昔单抗治疗特发性膜性肾病疗效价值的初探[J]. 临床肾脏病杂志, 2021, 21(3): 206-209. DOI: 10.3969/j.issn.1671-2390.m20-146.  
Zhang XQ, Jiang H, Yang SF, et al. Predictive value of serum phospholipase A2 receptor antibody in the treatment of idiopathic membranous nephropathy with rituximab[J]. J Clin Nephrol, 2021, 21(3): 206-209. DOI: 10.3969/j.issn.1671-2390.m20-146.
- [4] 袁仲飞,刘先燕,何剑. 低剂量利妥昔单抗治疗难治性特发性膜性肾病的临床疗效分析[J]. 临床肾脏病杂志, 2021, 21(3): 215-219. DOI: 10.3969/j.issn.1671-2390.y20-035.  
Yuan ZF, Liu XY, He J. Clinical analysis of low-dose rituximab in the treatment of refractory idiopathic membranous nephropathy[J]. J Clin Nephrol, 2021, 21(3): 215-219. DOI: 10.3969/j.issn.1671-2390.y20-035.
- [5] 陈江华,韩飞. 利妥昔单抗在肾小球肾炎中应用的专家共识[J]. 中华肾脏病杂志, 2022, 38(2): 151-160. DOI: 10.3760/cma.j.cn441217-20210615-00023.  
Chen JH, HAN F. Expert consensus on the application of rituximab in glomerulonephritis[J]. Chinese Journal of Nephrology, 2022, 38(2): 151-160. DOI: 10.3760/cma.j.cn441217-20210615-00023.
- [6] 李国萍,季大玺,秦影,等. 极低剂量利妥昔单抗治疗难治性膜性肾病的临床疗效分析[J]. 暨南大学学报(自然科学与医学版), 2023, 44(1): 37-45. DOI: 10.11778/j.jdx.20220351.  
Li GP, Ji DX, Qin Y, et al. Efficacy and safety of ultra-low dose rituximab in the treatment of refractory membranous nephropathy[J]. J Jinan Univ Nat Sci Med Ed, 2023, 44(1): 37-45. DOI: 10.11778/j.jdx.20220351.
- [7] 徐潇漪,王国勤,程虹,等. 小剂量利妥昔单抗治疗特发性膜性肾病的疗效及其影响因素[J]. 首都医科大学学报, 2022, 43(5): 680-686. DOI: 10.3969/j.issn.1006-7795.2022.05.003.  
Xu XY, Wang GQ, Cheng H, et al. Efficacy and influence factors of low-dose rituximab therapy in idiopathic membranous nephropathy[J]. J Cap Med Univ, 2022, 43(5): 680-686. DOI: 10.3969/j.issn.1006-7795.2022.05.003.
- [8] 王伟兰,郭代红. 利妥昔单抗超适应证治疗膜性肾病的评价研究[J]. 中国药物应用与监测, 2022, 19(3): 150-154. DOI: 10.3969/j.issn.1672-8157.2022.03.003.  
Wang WL, Guo DH. Evaluation study on off-label use of rituximab in membranous nephropathy[J]. Chin J Drug Appl Monit, 2022, 19(3): 150-154. DOI: 10.3969/j.issn.1672-8157.2022.03.003.
- [9] Edwards JC, Cambridge G, Abrahams VM. Do self-perpetuating B lymphocytes drive human autoimmune disease? [J]. Immunology, 1999, 97(2): 188-196. DOI: 10.1046/j.1365-2567.1999.00772.x.
- [10] 北京大学医学部肾脏病学系专家组. 利妥昔单抗在膜性肾病中应用的专家共识[J]. 中华内科杂志, 2022, 61(3): 282-290. DOI: 10.3760/cma.j.cn112138-20210927-00660.  
Expert group from Department of Nephrology, Peking University Health Science Center. Expert consensus on the application of rituximab in the treatment of membranous nephropathy[J]. Chin J Intern Med, 2022, 61(3): 282-290. DOI: 10.3760/cma.j.cn112138-20210927-00660.
- [11] 刘亚菲. 利妥昔单抗治疗特发性膜性肾病的临床效果[J]. 临床医学研究与实践, 2022, 7(31): 56-58. DOI: 10.19347/j.cnki.2096-1413.202231014.  
Liu YF. Clinical effect of rituximab in the treatment of idiopathic membranous nephropathy[J]. Clin Res Pract, 2022, 7(31): 56-58. DOI: 10.19347/j.cnki.2096-1413.202231014.
- [12] 顾琳婷,刘大军. 血清补体及免疫球蛋白与慢性肾脏疾病关系的研究[J]. 实用药物与临床, 2021, 24(11): 1013-1017. DOI: 10.14053/j.cnki.ppcr.202111012.  
Gu LT, Liu DJ. Study on the relationship of serum complement and immunoglobulin with chronic kidney disease[J]. Pract Pharm Clin Remedies, 2021, 24(11): 1013-1017. DOI: 10.14053/j.cnki.ppcr.202111012.
- [13] 刘澍,黄河,张璋,等. 淋巴瘤患者利妥昔单抗药物不良反应的发生与血药浓度的关系的研究[J]. 中国临床药理学杂志, 2022, 38(18): 2115-2119. DOI: 10.13699/j.cnki.1001-6821.2022.18.001.  
Liu S, Huang H, Zhang Z, et al. Study on the relationship between the occurrence of adverse drug reactions of rituximab and its blood



- concentration in lymphoma patients[J]. *Chin J Clin Pharmacol*, 2022, 38(18): 2115-2119. DOI: 10.13699/j.cnki.1001-6821.2022.18.001.
- [14] 许瑞吉, 王国洪, 张中书, 等. 儿童肾脏病患者血清白介素-2、白介素-6和胰岛素样生长因子-II 检测及其临床意义[J]. *标记免疫分析与临床*, 2003, 10(4): 213-215. DOI: 10.3969/j.issn.1006-1703.2003.04.007.
- Xu RJ, Wang GH, Zhang ZS, et al. Clinical application of determination of serum interleukin-2, interleukin-6 and insulin-like growth factor-II in children with renal disease [J]. *Labeled Immunoass Clin Med*, 2003, 10(4): 213-215. DOI: 10.3969/j.issn.1006-1703.2003.04.007.
- [15] 尹友生. 白介素6与肾脏病的关系[J]. *华夏医学*, 2004, 17(5): 834-836. DOI: 10.3969/j.issn.1008-2409.2004.05.132.
- Yin YS. Relationship between Interleukin-6 and kidney disease[J]. *Acta Med Sin*, 2004, 17(5): 834-836. DOI: 10.3969/j.issn.1008-2409.2004.05.132.
- [16] 李小励, 尹友生, 向清, 等. 肾脏病患者体内白介素-6的变化及意义[J]. *华夏医学*, 2004, 17(3): 298-300. DOI: 10.3969/j.issn.1008-2409.2004.03.002.
- Li XL, Yin YS, Xiang Q, et al. Change and significance of internal interleukin-6 level in patients with kidney disease[J]. *Acta Med Sin*, 2004, 17(3): 298-300. DOI: 10.3969/j.issn.1008-2409.2004.03.002.
- [17] 高红旗, 支勇, 曹式丽. 辛通畅络法对系膜增生性肾炎大鼠血清和肾组织IL-1、IL-6的影响[J]. *浙江中医杂志*, 2019, 54(2): 96-97. DOI: 10.13633/j.cnki.zjtc.2019.02.009.
- Gao HQ, Zhi Y, Cao SL. Effect of Xin Tong Luo method on IL-1 and IL-6 in serum and kidney tissue of rats with mesangial proliferative nephritis[J]. *Zhejiang J Tradit Chin Med*, 2019, 54(2): 96-97. DOI: 10.13633/j.cnki.zjtc.2019.02.009.
- [18] 翁俊影, 曹王芳, 黎海英. 慢性肾脏病4-5期患者血清白蛋白和超敏C反应蛋白水平分析[J]. *临床合理用药杂志*, 2022, 15(32): 71-74. DOI: 10.15887/j.cnki.13-1389/r.2022.32.021.
- Weng JY, Cao WF, Li HY. Analysis of serum albumin and high-sensitivity C-reactive protein levels in patients with chronic kidney disease at stage 4-5[J]. *Chin J Clin Ration Drug Use*, 2022, 15(32): 71-74. DOI: 10.15887/j.cnki.13-1389/r.2022.32.021.
- [19] 黄敏, 王晓霞, 王晓春, 等. 极低剂量利妥昔单抗治疗原发性难治性肾病综合征的疗效及对肾功能、免疫球蛋白、Toll样受体的影响[J]. *临床肾脏病杂志*, 2022, 22(10): 827-833. DOI: 10.3969/j.issn.1671-2390.2022.10.006.
- Huang M, Wang XX, Wang XC, et al. Efficacy of extremely low-dose rituximab for primary refractory nephrotic syndrome and its influence on renal function, immunoglobulin and Toll-like receptors[J]. *J Clin Nephrol*, 2022, 22(10): 827-833. DOI: 10.3969/j.issn.1671-2390.2022.10.006.
- [20] 杨太旺, 江云锋, 王国斌, 等. 利妥昔单抗与环磷酰胺治疗儿童激素依赖型或耐药型肾病综合征对肾功能、血脂及凝血功能的影响[J]. *中国现代应用药学*, 2022, 39(4): 529-533. DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2022.04.015.
- Yang TW, Jiang YF, Wang GB, et al. Effects of rituximab and cyclophosphamide on renal function, blood lipids and coagulation function in the treatment of children with hormone-dependent or drug-resistant nephrotic syndrome[J]. *Chin J Mod Appl Pharm*, 2022, 39(4): 529-533. DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2022.04.015.

(收稿日期: 2023-03-20)