

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

杨太旺¹, 江云锋^{1*}, 王国斌¹, 车卫平¹, 陈祎²(1.九江市中医医院肾病科, 江西 九江 332005; 2.九江市第一人民医院科技教育处, 江西 九江 332000)

摘要: 目的 探讨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。方法 选取2017年1月—2020年2月诊治的68例原发性肾病综合征患儿(激素依赖型48例, 激素耐药型20例)作为研究对象, 按照随机数字表法分为对照组(予以糖皮质激素联合环磷酰胺)与观察组(予以糖皮质激素联合利妥昔单抗), 各34例。且评估2组血浆纤维蛋白原(fibrinogen, Fib)、D二聚体、总胆固醇(total cholesterol, TC)、甘油三酯(triacylglycerol, TG)、低密度脂蛋白(low-density lipoprotein cholesterol, LDL-C)、高密度脂蛋白(high-density lipoprotein cholesterol, HDL-C)、尿蛋白定量、尿素氮(urinary nitrogen, BUN)、血肌酐(serum creatinine, Scr)、 β_2 微球蛋白(β_2 -MC)及复发率、不良反应情况。结果 治疗前, 2组Fib、D二聚体、TC、TG、LDL-C、HDL-C、尿蛋白定量、BUN、Scr、 β_2 -MC比较差异无统计学意义; 治疗1, 3个月后, 观察组的Fib、D二聚体、TC、TG、LDL-C、尿蛋白定量、BUN、Scr、 β_2 -MC低于对照组, 而HDL-C高于对照组($P<0.05$)。观察组仅出现1例复发, 其发生率低于对照组($P<0.05$)。观察组仅出现2例发热, 其总发生率低于对照组($P<0.05$)。结论 利妥昔单抗治疗激素依赖型与耐药型肾病综合征疗效显著, 既能改善肾功能, 又能降低血脂水平。

关键词: 利妥昔单抗; 激素依赖型综合征; 耐药型肾病综合征; 肾病综合征

中图分类号: R969.4

文献标志码: B

文章编号: 1007-7693(2022)04-0529-05

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2022.04.015

引用本文: 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.

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

YANG Taiwang¹, JIANG Yunfeng^{1*}, WANG Guobin¹, CHE Weiping¹, CHEN Yi²(1.Department of Nephrology, Jiujiang Hospital of Traditional Chinese Medicine, Jiujiang 332005, China; 2.Department of Science and Technology Education, First People's Hospital of Jiujiang City, Jiujiang 332000, China)

ABSTRACT: OBJECTIVE To explore the 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. **METHODS** A total of 68 children with primary nephrotic syndrome(48 cases of hormone-dependent and 20 cases of hormone-resistant) who were diagnosed and treated from January 2017 to February 2020 were selected as the research objects, and were divided into the control group according to the random number table method(glucocorticoid combined with cyclophosphamide) and observation group(glucocorticoid combined with rituximab), 34 cases in each group. And to evaluate the fibrinogen(Fib), D dimer, total cholesterol(TC), triacylglycerol(TG), low-density lipoprotein cholesterol(LDL-C), high-density lipoprotein cholesterol (HDL-C), urine protein quantification, urinary nitrogen(BUN), serum creatinine(Scr), β_2 microglobulin(β_2 -MC), recurrence rate, and adverse reactions in two groups. **RESULTS** Before treatment, the two groups of Fib, D dimer, TC, TG, LDL-C, HDL-C, urine protein quantification, BUN, Scr, β_2 -MC were compared, and there was no statistical difference. After 1 and 3 months of treatment, Fib, D dimer, TC, TG, LDL-C, urine protein quantification, BUN, Scr, and β_2 -MC in the observation group were lower than those in the control group, HDL-C was higher than the control group($P<0.05$). There was only 1 case of recurrence in the observation group, and its incidence was lower than that of the control group($P<0.05$). There were only 2 cases of fever in the observation group, and the total incidence was lower than that in the control group($P<0.05$). **CONCLUSION** Rituximab is effective in the treatment of hormone-dependent and drug-resistant nephrotic syndrome, which can not only improve renal function, but also reduce blood lipid level.

KEYWORDS: rituximab; hormone dependent syndrome; drug-resistant nephrotic syndrome; nephrotic syndrome

基金项目: 江西省卫生计生委科技计划(20194037)

作者简介: 杨太旺, 男, 硕士, 主治医师

E-mail: fuvdln@163.com

*通信作者: 江云锋, 男, 副主任医师

E-mail: 476071921@qq.com

目前临床上对于原发性肾病综合征的发病机制尚未明确, 仅认为与机体免疫系统功能紊乱具有一定相关性^[1]。其中, 原发性肾病综合征患儿存在细胞因子分泌失常及淋巴细胞亚群间比例失调等情况, 在此影响下, 能够对肾小球屏障造成一定破坏, 继而导致肾小球受损。针对该病, 临床上主要采用糖皮质激素治疗, 但经研究发现, 长期的糖皮质激素治疗, 有部分患儿会发展至激素依赖型肾病综合征, 约占 57%; 也有 10%~15% 的患儿会演变为激素耐药性肾病综合征^[2]。另外, 也会诱发一系列并发症, 譬如骨质疏松、生长发育障碍、感染及肥胖等。基于此, 寻找一种安全性高、疗效显著的治疗药物意义重大。有学者建议采用利妥昔单抗治疗, 因其在保护肾功能, 抑制血小板聚集等方面具有显著疗效, 已成为临床治疗自身免疫性疾病的首选制剂, 也有学者建议采用环磷酰胺治疗。但临床上关于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的对比性研究尚少, 尚不清楚其对原发性肾病综合征患儿肾功能、血脂及凝血功能的影响。故选取 68 例原发性肾病综合征患儿作为研究对象, 旨在探讨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。

1 资料与方法

1.1 一般资料

前瞻性选取 2017 年 1 月—2020 年 2 月诊治的 68 例原发性肾病综合征患儿(激素依赖型 48 例、激素耐药型 20 例)作为研究对象, 按照随机数字表法分为观察组与对照组, 各 34 例。诊断标准: 符合激素依赖型与耐药型肾病综合征的诊断标准^[3], 如激素依赖型是指患者激素减量或激素治疗减停 2 周内复发次数 ≥ 2 次; 耐药型是指患者经足量激素治疗 3 个月后尿蛋白仍为阳性。纳入标准: ①无自身免疫疾病; ②接受本次研究前 2 个月尚未使用免疫抑制剂治疗; ③自愿参加本次研究, 患者

或其家属签署知情同意书; ④首次采用利妥昔单抗或环磷酰胺治疗。排除标准: ①合并严重感染; ②合并肾脏疾病; ③临床资料缺失。本次研究经九江市中医医院伦理委员会批准。2 组一般资料比较, 差异无统计学意义, 见表 1。

1.2 方法

2 组患者均予以糖皮质激素治疗, 选择泼尼松(天津天药药业股份有限公司, 国药准字 H20203399), 口服剂量为 $1.5\sim 2.0\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$, qd, 疗程为 6 个月。

观察组在此基础上予以利妥昔单抗(上海复宏汉霖生物制药有限公司, 国药准字 S20201002)治疗, 每次剂量为 $375\text{ mg}\cdot\text{m}^{-2}$, 最大剂量为 500 mg, 静脉滴注, 1 周 1 次。疗程为 6 个月。

对照组在此基础上予以环磷酰胺(江苏恒瑞医药股份有限公司, 国药准字 H32026196)治疗, 剂量为 $8\sim 12\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$, 静脉滴注, 持续治疗 2 d, 每 2 周重复 1 次, 总剂量 $\leq 168\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$, 疗程为 6 个月。

1.3 观察指标

1.3.1 血液指标 评估 2 组治疗前与治疗 1, 3 个月后的血浆纤维蛋白原(fibrinogen, Fib)、D 二聚体、总胆固醇(total cholesterol, TC)、甘油三酯(triacylglycerol, TG)、低密度脂蛋白(low-density lipoprotein cholesterol, LDL-C)、高密度脂蛋白(high-density lipoprotein cholesterol, HDL-C)、尿蛋白定量、尿素氮(urinary nitrogen, BUN)、血肌酐(serum creatinine, Scr)、 β_2 微球蛋白(β_2 microglobulin, β_2 -MC)。于上述时间点采集患者空腹静脉血 3 mL, 离心处理后, 采用 CS-5100 型全自动血凝分析仪(日本 Sysmex 公司)及配套试剂盒测定 Fib(批号: 42292)、D 二聚体(批号: 42180); 选择 DXC800 型全自动生化分析仪(德国贝克曼)测定 TC(浙江东方基因生物制品有限公司, 批号: 2400057)以及 TG(批号: 20110811)、LDL-C(批号: 20110912)、HDL-C(批号: 20110815)(TG、LDL-C、HDL-C 试剂盒均购自上海复星长征医学学科有限公

表 1 2 组一般资料比较

Tab. 1 Comparison of general data of two groups

组别	性别/ <i>n</i> (%)		年龄/岁	病程/年	疾病类型/ <i>n</i> (%)	
	男性	女性			激素依赖型	激素耐药型
观察组(<i>n</i> =34)	17(50.00)	17(50.00)	6.89 $\pm$ 1.25	23.45 $\pm$ 1.45	25(73.53)	9(26.47)
对照组(<i>n</i> =34)	18(52.94)	16(47.06)	6.94 $\pm$ 1.28	23.48 $\pm$ 1.49	23(67.65)	11(32.35)
χ^2 值	0.059		0.163	0.084	0.283	
<i>P</i> 值	0.808		0.871	0.933	0.595	

司); 采用 AU1000 全自动生化分析仪(奥林巴斯)测定尿蛋白定量(北京科卫临床诊断试剂有限公司提供, 批号: S20060028)、BUN(北京利德曼生化技术有限公司, 批号: 171094)、Scr(北京利德曼生化技术有限公司, 批号: 170894)、 β 2-MC(湖南永和阳光科技有限责任公司, 批号: 2400113)。

1.3.2 疗效指标 观察 2 组复发率及不良反应(肾毒性、骨髓抑制、发热)。

1.4 统计学分析

采用 SPSS 22.0 软件分析本次数据。计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示, 行独立样本 t 检验分析; 计数资料用(n , %)表示, 行 χ^2 /Fisher 检验。 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 凝血指标比较

治疗前, 2 组 Fib、D 二聚体比较, 差异无统计学意义; 治疗 1, 3 个月后, 观察组的 Fib、D 二聚体低于对照组($P < 0.05$)。结果见表 2。

表 2 2 组凝血指标比较($\bar{x} \pm s$, $n=34$)

Tab. 2 Comparison of coagulation indexes between the two groups($\bar{x} \pm s$, $n=34$)

指标	组别	治疗前	治疗 1 个月后	治疗 3 个月后
Fib/g·L ⁻¹	观察组	7.12±1.36	4.21±1.03 ¹⁾²⁾	3.12±0.51 ¹⁾²⁾
	对照组	7.18±1.34	6.27±1.21 ¹⁾	4.98±0.89 ¹⁾
D 二聚体/ mg·L ⁻¹	观察组	1.47±0.62	0.52±0.28 ¹⁾²⁾	0.31±0.08 ¹⁾²⁾
	对照组	1.50±0.60	1.05±0.47 ¹⁾	0.61±0.19 ¹⁾

注: 与同组治疗前相比, ¹⁾ $P < 0.05$; 与对照组相比, ²⁾ $P < 0.05$ 。

Note: Compared with before treatment in the same group, ¹⁾ $P < 0.05$; compared with control group, ²⁾ $P < 0.05$.

2.2 血脂相关指标比较

治疗前, 2 组 TC、TG、LDL-C、HDL-C 比较, 差异无统计学意义; 治疗 1, 3 个月后, 观察组的 TC、TG、LDL-C 低于对照组, 而 HDL-C 高于对照组($P < 0.05$)。结果见表 3。

表 3 2 组 TC、TG、LDL-C、HDL-C 比较($\bar{x} \pm s$, $n=34$)

Tab. 3 Comparison of TC, TG, LDL-C and HDL-C between the two groups($\bar{x} \pm s$, $n=34$)

指标	组别	治疗前	治疗 1 个月后	治疗 3 个月后
TC/mmol·L ⁻¹	观察组	13.52±1.54	8.20±1.0 ¹⁾²⁾	4.25±0.36 ¹⁾²⁾
	对照组	13.57±1.58	10.23±1.28 ¹⁾	6.98±0.74 ¹⁾
TG/mmol·L ⁻¹	观察组	5.95±1.17	3.45±0.45 ¹⁾²⁾	2.21±0.15 ¹⁾²⁾
	对照组	6.02±1.15	4.85±0.98 ¹⁾	3.98±0.39 ¹⁾
LDL-C/ μ mol·L ⁻¹	观察组	7.25±1.52	5.01±1.04 ¹⁾²⁾	3.12±0.62 ¹⁾²⁾
	对照组	7.30±1.51	6.25±1.34 ¹⁾	4.85±0.97 ¹⁾
HDL-C/mmol·L ⁻¹	观察组	1.68±0.21	3.24±0.62 ¹⁾²⁾	4.09±0.97 ¹⁾²⁾
	对照组	1.64±0.25	2.09±0.39 ¹⁾	3.18±0.54 ¹⁾

注: 与同组治疗前相比, ¹⁾ $P < 0.05$; 与对照组相比, ²⁾ $P < 0.05$ 。

Note: Compared with before treatment in the same group, ¹⁾ $P < 0.05$; compared with control group, ²⁾ $P < 0.05$.

表 3 2 组 TC、TG、LDL-C、HDL-C 比较($\bar{x} \pm s$, $n=34$)

Tab. 3 Comparison of TC, TG, LDL-C and HDL-C between the two groups($\bar{x} \pm s$, $n=34$)

指标	组别	治疗前	治疗 1 个月后	治疗 3 个月后
TC/mmol·L ⁻¹	观察组	13.52±1.54	8.20±1.0 ¹⁾²⁾	4.25±0.36 ¹⁾²⁾
	对照组	13.57±1.58	10.23±1.28 ¹⁾	6.98±0.74 ¹⁾
TG/mmol·L ⁻¹	观察组	5.95±1.17	3.45±0.45 ¹⁾²⁾	2.21±0.15 ¹⁾²⁾
	对照组	6.02±1.15	4.85±0.98 ¹⁾	3.98±0.39 ¹⁾
LDL-C/ μ mol·L ⁻¹	观察组	7.25±1.52	5.01±1.04 ¹⁾²⁾	3.12±0.62 ¹⁾²⁾
	对照组	7.30±1.51	6.25±1.34 ¹⁾	4.85±0.97 ¹⁾
HDL-C/mmol·L ⁻¹	观察组	1.68±0.21	3.24±0.62 ¹⁾²⁾	4.09±0.97 ¹⁾²⁾
	对照组	1.64±0.25	2.09±0.39 ¹⁾	3.18±0.54 ¹⁾

注: 与同组治疗前相比, ¹⁾ $P < 0.05$; 与对照组相比, ²⁾ $P < 0.05$ 。

Note: Compared with before treatment in the same group, ¹⁾ $P < 0.05$; compared with control group, ²⁾ $P < 0.05$.

2.3 肾功能比较

治疗前, 2 组尿蛋白定量、BUN、Scr、 β 2-MC 比较, 差异无统计学意义; 治疗 1, 3 个月后, 观察组的尿蛋白定量、BUN、Scr、 β 2-MC 低于对照组($P < 0.05$)。结果见表 4。

2.4 复发率比较

结果显示, 观察组治疗 3, 6 个月的复发率低于对照组($P < 0.05$), 见表 5。

2.5 不良反应情况比较

观察组仅出现 2 例发热, 其总发生率低于对照组($P < 0.05$)。结果见表 6。

3 讨论

儿童原发性肾病综合征以大量蛋白尿、低白蛋白血症、高胆固醇血症等临床症状为主。临床上根据患儿对激素治疗是否敏感, 以及治疗后尿蛋白是否转阴情况分为频复发型、依赖型、耐药型 3 种肾病综合征^[4]。其中, 激素耐药型肾病综合征以系膜增生性肾小球肾炎、局灶节段性肾小球硬化等病理改变为主, 会因激素长时间治疗产生

表 5 2 组复发率比较

Tab. 5 Comparison of recurrence rate between the two groups

组别	n	复发率	
		治疗 3 个月	治疗 6 个月
观察组	34	0(0.00)	1(2.78)
对照组	34	4(11.76)	7(20.59)
χ^2 值		4.250	5.100
P 值		0.039	0.024

表 6 2 组不良反应情况比较

Tab. 6 Comparison of adverse reactions between the two groups

组别	n	肾毒性	骨髓抑制	发热	总不良反应发生率
观察组	34	0(0.00)	0(0.00)	2(5.88)	2(5.88)
对照组	34	2(5.88)	1(2.94)	5(14.71)	8(23.53)
χ^2 /Fisher 值		Fisher	Fisher	Fisher	4.221
P 值		0.493	1.000	0.427	0.04

耐药情况,导致疗效不佳,继而复发;而激素依赖型肾病综合征患儿同样会出现以上病理改变,以 T 细胞、B 细胞功能异常引起大量蛋白尿,但因对糖皮质激素存在较强的依赖性,难以撤药,并且撤药后极易复发^[5-7]。针对上述情况,有研究指出联合免疫抑制剂治疗,如环磷酰胺、利妥昔单抗,有助于降低激素依赖型与耐药型肾病综合征患儿的复发情况。环磷酰胺是通过释放氯乙基磷酰胺,与 DNA 发生交叉联结,抑制 DNA 合成及干扰 RNA 功能,对阻滞细胞周期进展意义重大,在临床上常用于激素依赖型或耐药型肾病综合征的治疗,但因患者敏感度及耐受性的个体差异大,即予以同样剂量的环磷酰胺治疗会产生不同的血药浓度,导致患儿出现肾功能损害、骨髓抑制等不良反应,故其应用在临床上受到一定限制^[8]。研究结果显示,对照组不良反应发生率显著高于观察组,由此可见环磷酰胺具有较高的不良反应发生率。尽管临床上可通过监测血药浓度,来反映环磷酰胺在患儿体内的药动学特点及为临床合理用药提供参考依据。但王来成等^[9]研究表明,联合用药、肾功能等因素也会在一定程度上影响环磷酰胺的血药浓度,并且对于环磷酰胺血药浓度与不良反应相关性定论尚在研究。

利妥昔单抗是一种新型免疫抑制剂,其作用机制在于识别、结合 B 细胞与成熟 B 细胞表面的 CD20 分子,通过阻止 B 细胞增殖及分化,达到减少细胞因子、自身抗体及补体释放的作用^[10]。另

外,该药物还具备识别和促进足细胞表面鞘磷脂磷酸二酯酶样 3b 表达的作用,通过结合氨基酸,稳定足细胞活性,发挥保护足细胞功能的作用。尿蛋白定量、BUN、Scr、 β_2 -MC 是临床评估肾功能的重要指标。研究结果显示,治疗前,2 组患儿的尿蛋白定量、BUN、Scr、 β_2 -MC 均高于正常值,说明原发性肾病综合征患儿存在肾功能异常情况;经治疗后,2 组患儿的上述指标得到明显改善,但在组间比较中,发现观察组的尿蛋白定量、BUN、Scr、 β_2 -MC 低于对照组。经分析可能与观察组采取利妥昔单抗治疗有关,该药物能通过阻断 B 淋巴细胞免疫途径,降低毒性物质对足细胞骨架及裂孔隔膜等结构的损伤,达到有效减少蛋白尿及保护肾功能的目的^[11]。另外,利妥昔单抗具备稳定足细胞结构及其功能的作用,有利于肾功能的恢复;与糖皮质激素的联合应用,能够在一定程度上减少糖皮质激素累积剂量,从而避免糖皮质激素长期使用所带来的依赖及耐药情况^[12]。由此可见,利妥昔单抗治疗效果相对优于环磷酰胺。

TC、TG、LDL-C、HDL-C 等血脂指标异常是心血管疾病的危险因素,但在原发性肾病综合征患儿中发现,其机体存在血脂代谢紊乱等情况,它不仅是该病四大临床特征之一,还参与了对肾脏的进行性损害,通过刺激氧自由基的产生,诱导球旁细胞释放肾素,损伤足细胞,加重肾小球的硬化及纤维化^[13-15]。研究结果显示,治疗后,2 组患儿的 TC、TG、LDL-C、HDL-C 较治疗前得到改善,但组间比较显示,观察组的 TC、TG、LDL-C 低于对照组,而 HDL-C 高于对照组,提示利妥昔单抗改善血脂效果优于环磷酰胺,经分析可能与利妥昔单抗对足细胞的保护,以及降低氧自由基,减少致炎因子释放有关。另外,该药物能够减少炎症反应诱导的血小板聚集及血栓形成。即观察组治疗后的 Fib、D 二聚体低于对照组。充分证实了以上说法的可靠性。

综上所述,利妥昔单抗治疗激素依赖型与耐药型肾病综合征疗效显著,能在改善肾功能的同时,降低血脂水平,且药物安全性高,无严重不良反应。

REFERENCES

- [1] WANG M Q, XIA Z K, GAO C L. Application of rituximab in children with primary nephrotic syndrome[J]. J Med Postgraduates(医学研究生学报), 2020, 33(4): 433-437.

- [2] 方香, 王美秋, 高春林, 等. 利妥昔单抗治疗儿童激素依赖型肾病综合征的临床研究[J]. 国际儿科学杂志, 2020, 47(5): 358-361.
- [3] The Subspecialty Group of Nephrology, Society of Pediatrics, Chinese Medical Association. Evidence-based guidelines on diagnosis and treatment of childhood common renal diseases(I) Evidence-based guideline on diagnosis and treatment of steroid-sensitive, relapsing/steroid-dependent nephrotic syndrome(for trial implementation)[J]. Chin J Pediatr(中华儿科杂志), 2009, 47(3): 167-170.
- [4] ZHANG T, SHEN Q, XU H, et al. The effect and multiple-factor analysis of rituximab treatment in children with primary refractory nephrotic syndrome[J]. Chin J Evid-Based Pediatr(中国循证儿科杂志), 2018, 13(3): 161-165.
- [5] ZHANG Z Q, FANG X, GAO C L, et al. Analysis of efficacy of rituximab in treating primary focal segmental glomerulosclerosis in children[J]. J Med Postgraduates(医学研究生学报), 2018, 31(5): 500-504.
- [6] HOSEINI R, SABZIAN K, OTUKESH H, et al. Efficacy and safety of rituximab in children with steroid- and cyclosporine-resistant and steroid- and cyclosporine-dependent nephrotic syndrome[J]. Iran J Kidney Dis, 2018, 12(1): 27-32.
- [7] LIU C, MAO Z, TAO Y. Follow-up of very-low-dose rituximab in the treatment of refractory nephrotic syndrome: Seven cases report[J]. Chin J Nephrol(中华肾脏病杂志), 2020, 36(3): 234-236.
- [8] 李冀. 神经钙调蛋白抑制剂、环磷酰胺治疗儿童激素耐药型肾病综合征疗效差异的系统评价[J]. 山东医药, 2017, 57(20): 46-48.
- [9] WANG L C, GUAN F J, WANG H, et al. Determination of cyclophosphamide in human plasma by HPLC-UV and correlation research between plasma concentration and clinical efficacy[J]. J Pediatr Pharm(儿科药理学杂志), 2014, 20(7): 34-36.
- [10] FANG X, GAO C L, XIA Z K, et al. Long-term observation of Rituximab therapy for children with frequently relapsing nephrotic syndrome[J]. J Appl Clin Pediatr(中华实用儿科临床杂志), 2019, 34(5): 352-354.
- [11] XU S Z, XIE M J, XU G S. Meta-analysis of efficacy of rituximab therapy on pediatric refractory nephrotic syndrome[J]. Chin J Mod Appl Pharm(中国现代应用药理学), 2019, 36(9): 1097-1101.
- [12] HOGAN J, DESCHENES G. How to improve response to rituximab treatment in children with steroid-dependent nephrotic syndrome: Answer to Drs. Fujinaga and Nishino[J]. Pediatr Nephrol, 2019, 34(2): 361-362.
- [13] ZHOU Q D, YANG J, XU G, et al. Two cases report of low dose rituximab therapy for refractory nephrotic syndrome and literature review[J]. J Clin Nephrol(临床肾脏病杂志), 2018, 18(5): 277-280.
- [14] BAI H C, FENG J, YUAN Z T, et al. The clinical observation of low-dose rituximab combined with etrombopag in the treatment of corticosteroid-resistant idiopathic thrombocytopenic purpura [J]. Med J West China(西部医学), 2020, 32(1): 121-124.
- [15] MARZUILLO P, GUARINO S, ESPOSITO T, et al. Rituximab-induced IgG hypogammaglobulinemia in children with nephrotic syndrome and normal pre-treatment IgG values[J]. World J Clin Cases, 2019, 7(9): 1021-1027.

收稿日期: 2020-11-17

(本文责编: 李艳芳)