利妥昔单抗治疗儿童难治性肾病综合征疗效的 meta 分析

徐石张[1]，谢敏娟[2]，徐高四[3*](1.宜春市人民医院肾内科，江西 宜春 336000；2.宜春学院病理教研室，江西 宜春 336000；3.南昌大学第二附属医院肾内科，南昌 330000)

摘要：目的　系统性评价利妥昔单抗(rituximab，RTX)对儿童难治性肾病综合征(nephritic syndrome，NS)的有效性与安全性。**方法**　检索相关数据库，依照纳入与排除标准，获取 RTX 治疗儿童难治性 NS 的相关研究，分别针对 RTX 对 NS 患儿血浆白蛋白(albumin，Alb)、血肌酐(serum creatinine，Scr)、尿蛋白定量水平的影响，对患儿病情缓解率及无复发生存率的影响进行 meta 分析。**结果**　对 RTX 治疗儿童难治性 NS 的缓解率进行 meta 分析，总体效应显示 RTX 治疗组的病情缓解率明显优于常规治疗组[*OR*=4.15，95%*CI*(1.80，9.57)，*P*<0.01]。将 NS 患儿的血浆 Alb、Scr、尿蛋白定量进行 meta 分析，结果表明 RTX 治疗可改善其血浆 Alb 水平[WMD=0.46，95%*CI*(0.00，0.92)，*P*=0.05]和尿蛋白总量[WMD=–0.25，95%*CI*(–0.29，–0.21)，*P*<0.01]，而对患儿 Scr 水平无明显统计学意义(*P*=0.89)。采用固定效应模型对 NS 患儿无复发生存率进行 meta 分析，结果发现 RTX 治疗可改善患儿的无复发生存率[*OR*=0.43，95%*CI*(0.31，0.61)，*P*<0.01]。**结论**　RTX 治疗可改善难治性 NS 患儿的临床病情缓解率与无复发生存率，有利于 NS 患儿的长期预后。

关键词：利妥昔单抗；儿童；肾病综合征；meta 分析

中图分类号：R969　　**文献标志码：**B　　**文章编号：**1007-7693(2019)09-1097-05

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2019.09.014

引用本文：徐石张，谢敏娟，徐高四. 利妥昔单抗治疗儿童难治性肾病综合征疗效的 meta 分析[J]. 中国现代应用药学，2019, 36(9): 1097-1101.

Meta-analysis of Efficacy of Rituximab Therapy on Pediatric Refractory Nephrotic Syndrome

XU Shizhang[1], XIE Minjuan[2], XU Gaosi[3*](*1.Department of Nephrology, People's Hospital of Yichun City, Yichun 336000, China; 2.Department of Pathology, Yichun University, Yichun 336000, China; 3.Department of Nephrology, the Second Affiliated Hospital of Nanchang University, Nanchang 330000, China*)

ABSTRACT: OBJECTIVE　To evaluate the efficacy and safety of rituximab(RTX) therapy on pediatric refractory nephrotic syndrome (NS). **METHODS**　According to the selection criteria and elimination criteria, retrieved relevant databases and obtained literatures about RTX in the treatment of pediatric refractory NS. The extractive data(serum albumin, serum creatinine, proteinuria) was performed statistical analysis. The effects of RTX on remission rate and relapse-free survival rate of pediatric refractory NS were meta-analyzed. **RESULTS**　A meta-analysis of complete remission rate of pediatric refractory NS treated with RTX showed that RTX treatment group was significantly better than that in control group[*OR*=4.15, 95%*CI*(1.80, 9.57), *P*<0.01]. RTX therapy could improve the serum albumin[WMD=0.46, 95%*CI*(0.00, 0.92), *P*=0.05] and reduce the urinary protein[WMD=–0.25, 95%*CI*(–0.29, –0.21), *P*<0.01] in pediatric refractory NS. However, there was no significant difference in serum creatinine level(*P*=0.89). Meta-analysis suggested that there was a significant difference in relapse-free survival rate[*OR*=0.43, 95%*CI*(0.31, 0.61), *P*<0.01]. **CONCLUSION**　RTX therapy can improve the complete remission rate and relapse-free survival rate, which is benefit to long-term prognosis in pediatric refractory NS.

KEYWORDS: rituximab; pediatric; nephritic syndrome; meta-analysis

肾病综合征(nephritic syndrome，NS)是儿童常见的肾小球疾病，临床上以大量蛋白尿、低蛋白血症、水肿、高脂血症为特点[1]。75% NS 患儿的病理类型为微小病变型肾病，对激素治疗敏感，但易导致复发和激素依赖[2]。此类患儿多需延长激素用药时间或加用其他免疫抑制剂与细胞毒药物[2]。

基金项目：国家自然科学基金项目(81560132)；江西省科技计划专项(20162BCB22023，20165BCB18018)

作者简介：徐石张，男，硕士，主治医师　Tel: (0795)3214557　E-mail: 380746203@qq.com　*通信作者：徐高四，男，博士，主任医师，教授，博导　Tel: (0795)3211040　E-mail: 1059139963@qq.com

利妥昔单抗(rituximab，RTX)是一种人鼠嵌合单克隆抗体，早期治疗 B 细胞淋巴瘤有较好疗效[3]。近些年，多国学者将 RTX 作为儿童 NS 的治疗药物，并且在治疗儿童激素依赖性与难治性 NS 中获得效果[4-6]。而在一项随机对照试验中，Magnasco 等[7]发现 RTX 虽可以减少儿童长期服用激素和免疫抑制剂的不良反应，但疗效与常规治疗比较无明显优势。同样，Karl 等[8]对 4 例难治性 NS 患儿静脉注射 RTX 治疗(375 mg·m^{-2})，3 例患儿无明显疗效，另外 1 例患儿在病情缓解 4 个月后复发。因此，RTX 对儿童 NS 的临床疗效仍存在较大差异，目前尚无明确结论。为了探讨和明确 RTX 治疗 NS 的效果，尤其针对儿童难治性 NS 的疗效，本研究在已发表的相关文献基础上，剔除各类非对照研究与病案讨论，进一步检索和纳入最新研究，通过 meta 分析汇总相关数据。

1 资料与方法

1.1 纳入与排除标准

纳入标准：①文献研究内容为 RTX 对儿童 NS 的疗效研究；②患儿确诊为 NS；③对照组采用常规免疫抑制剂治疗，试验组予以 RTX 与常规免疫抑制剂治疗；④有病情缓解及好转的定义；⑤文中提供总例数、缓解例数等基本数据。

排除标准：①个案报道或无对照研究；②重复发表、数据重复的文献。

1.2 检索策略

2 位独立研究员分别通过采用主题词、关键词、标题词等方法，检索 PubMed、Google Scholar、Science Citation Index、EMBASE、Cochrane Library、中国知网(CNKI)、中国生物医学文献数据、万方数据库、中国科技期刊数据库(维普)。检索词汇包含：利妥昔单抗、肾病综合征、儿童、rituximab、CD20、nephritic syndrome、children、pediatric 等。检索时间限制为数据库建立至 2018 年 7 月。同时回溯检索相关文献的参考文献。

1.3 文献筛选

依照纳入与排除标准，2 位独立研究员分别阅读文献摘要，排除明显不相关的文献，对可能符合纳入标准的文献再次阅读全文。设置合适表格，分别提取相关资料，其中包含：第一作者、发表时间、总例数、缓解例数、血浆白蛋白(albumin，Alb)、血肌酐(serum creatinine，Scr)、24 h 尿蛋白定量等。工作由 2 位研究员独立完成，如遇分歧与第 3 名研究员共同讨论，并由第 3 名研究员决定。

1.4 质量评价

纳入研究的文献质量采用 Cochrane Handbook version 5.1.0 质量手册方法进行评价，其内容包含：①是否随机分配；②是否分配方法隐藏；③是否采用双盲方法；④结果数据是否完整；⑤是否选择性报告研究结果；⑥退出与失访。

1.5 统计学分析

采用 Review Manager 5.1 软件，对纳入的研究进行 meta 分析。分类变量采用相对危险度(*OR*)合并总体效应，连续性变量采用加权均数差(WMD)合并总体效应。每个合并研究效应量均做异质性检验，如 Q 值统计量、I^2 统计量，若 $P<0.10$ 说明存在异质性，则采用随机效应模型，反之采用固定效应模型。发表偏倚检验采用漏斗图。总体结果以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 文献资料

依照检索策略对相关数据库进行文献检索，初步共获得 217 项研究文献，经仔细阅读文献摘要后，排除 161 篇无关文献，获得剩余 56 篇文献的全文，最后通过对照纳入标准和排除标准，同时排除重复数据与研究，最终剩余纳入本次研究的 6 篇文献[7,9-13]，筛选流程见图 1。此 6 篇文献的发表时间为 2011 年至 2018 年，包含 5 项随机对照研究与 1 项回顾性队列研究，总共包含研究对象 329 例(RTX 治疗组 172 例，常规治疗组 157 例)，资料见表 1。其中，6 项研究中仅有 1 项研究[11]描述了随机方法，并且研究过程完全按照双盲试验方法进行，见表 2。

2.2 RTX 治疗对 NS 患儿病情缓解率的影响

6 项研究中均包含患儿病情缓解数的报道，以其数据为基础，对 RTX 治疗儿童 NS 缓解率进行 meta 分析，因结果存在异质性($P=0.05$，$I^2=54\%$)，meta 分析采用随机效应模型，总体效应显示 RTX 治疗组的病情缓解率明显优于常规治疗组[$OR=4.15$，95%CI(1.80，9.57)，$P<0.01$]，表明 RTX 治疗有助于缓解儿童 NS 的病情。结果见图 2。

表 1 纳入文献的一般资料

Tab. 1 Characteristics of included studies

第一作者	年份	国家	研究类型	RTX 用量	RTX 治疗组		常规治疗组	
					缓解例数	总例数	缓解例数	总例数
Magnasco A[7]	2012	意大利	随机对照研究	375 mg·m^{-2}，每周 2 次	3	16	3	15
Ahn YH[9]	2013	韩国	随机对照研究	375 mg·m^{-2}，每周 1 次	27	35	7	18
Basu B[10]	2018	印度	随机对照研究	375 mg·m^{-2}，每周 1 次	54	60	38	60
Iijima K[11]	2014	日本	随机对照研究	375 mg·m^{-2}，每周 1 次	18	24	2	24
Ravani P[12]	2011	意大利	随机对照研究	375 mg·m^{-2}，每周 1 或 2 次	13	27	5	27
Sinha A[13]	2012	印度	回顾性队列研究	375 mg·m^{-2}，每周 2 或 3 次	5	10	6	13

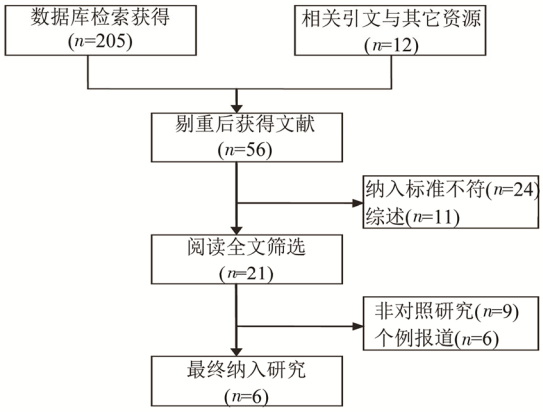

图 1 文献检索与筛选流程

Fig. 1 Flow chart of aricle screening and selection process

表 2 纳入文献的方法学质量评价

Tab. 2 Methodological quality evaluation of included studies

	随机方法	分配隐藏	双盲	选择性报告	不完整数据	退出与失访
Magnasco A[7]	?	?	○	○	○	●
Ahn YH[9]	?	?	○	○	○	●
Basu B[10]	?	?	○	○	○	●
Iijima K[11]	●	●	●	○	○	●
Ravani P[12]	?	?	○	○	○	●
Sinha A[13]	?	?	○	○	○	●

注：●–有；○–无；？–未提及。

Note: ●–yes; ○–no; ?–not reported.

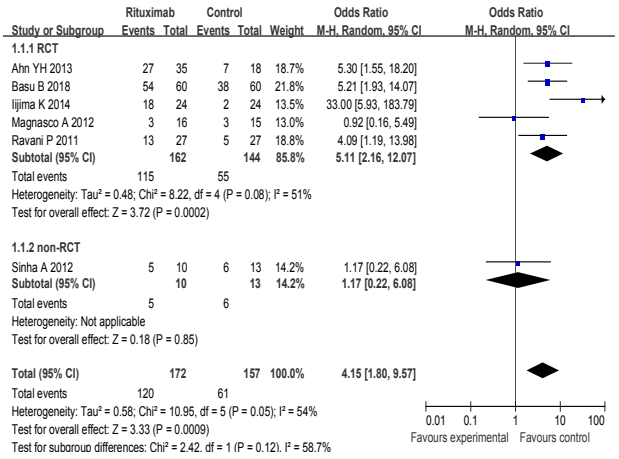

图 2 利妥昔单抗对病情缓解率的 meta 分析

Fig. 2 Meta analysis of the efficacy of rituximab on complete remission rate

2.3 RTX 治疗对 NS 患儿血浆 Alb、Scr、尿蛋白的影响

纳入文献中 3 项研究包含研究对象的血浆 Alb 数据，对其进行 meta 分析显示，RTX 治疗可提高 NS 患儿血浆 Alb 水平[WMD=0.46，95%*CI*(0.00，0.92)，*P*=0.05]。而在另 2 篇文献中，对全部患儿的 24 h 尿蛋白定量进行 meta 分析，结果表明 RTX 治疗可减少 NS 患儿的尿蛋白总量[WMD=–0.25，95%*CI*(–0.29，–0.21)，*P*<0.01]，且结果未见明显异质性(*P*=0.27，I^2=16%)。见图 3a~b。

2 项研究中的 Scr 数据进行 meta 分析，结果显示 RTX 治疗对改善 NS 患儿 Scr 水平无明显统计学意义(*P*=0.89)，见图 3c。

2.4 RTX 治疗对 NS 患儿无复发生存率的影响

5 篇文献涉及 NS 患儿无复发生存率的研究，对其数据进行 meta 分析，结果未发现明显异质性(*P*=0.15，I^2=40%)，且总体效应显示 RTX 治疗可改善 NS 患儿的无复发生存率[*OR*=0.43，95%*CI*(0.31，0.61)，*P*<0.01]，见图 3d。

2.5 RTX 治疗的不良反应

6 篇文献中，均有不良反应的报道，主要包括过敏反应、低血压、高血压、腹痛、呼吸困难等轻度与短暂的输液反应，经减慢给药速度、停止给药或给予相应对症处理后，患者症状均能完全缓解。仅在 Magnasco 等[7]的研究中出现 1 例严重的支气管痉挛和低血压反应，但对症处理后患儿自行恢复。

3 讨论

NS 的发病机制目前尚未完全清楚，传统学说认为 T 细胞比例失调与活性改变、细胞因子调节与其密切相关。近些年，学者们发现 B 淋巴细胞在 NS 发病中也有重要作用，而 RTX 能特异性结合 B 淋巴细胞表面的 CD_{20}，通过补体介导的细胞

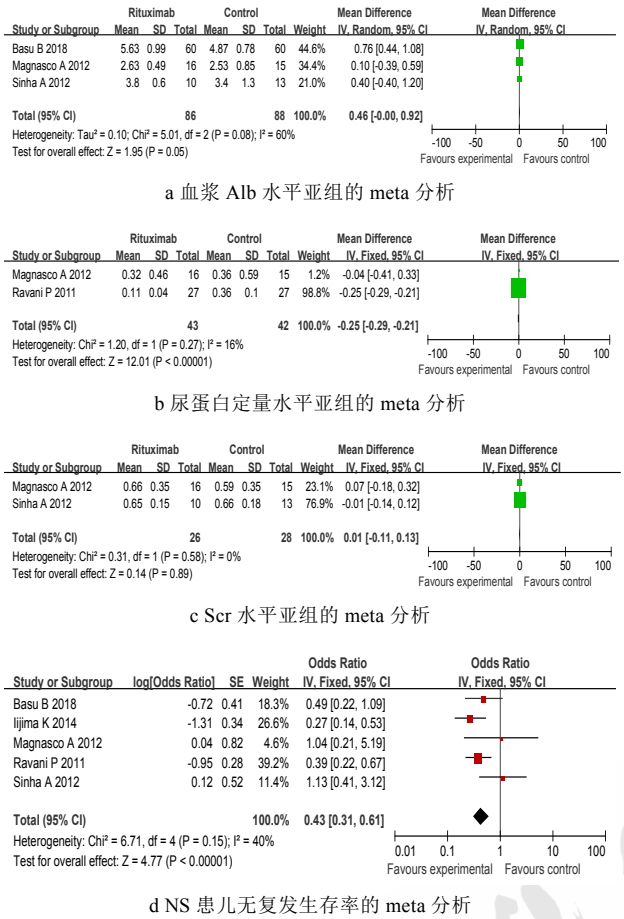

图 3 RTX 治疗 NS 的亚组分析

Fig. 3 Subgroup analysis of RTX therapy on NS

毒作用、抗体依赖性细胞介导的细胞毒作用、抑制细胞增殖及诱导 B 细胞凋亡而清除 B 淋巴细胞，作为治疗 NS 的一个新途径[14-15]。

大部分 NS 患儿对激素治疗敏感，但有部分患儿会频繁复发甚至发展成激素依赖，需要加用传统免疫抑制剂，而 RTX 作为一种新型免疫抑制剂，在众多的临床研究中显示了良好的疗效及应用前景，尤其是对难治或复发性 NS 取得了较好的近期疗效[4-13]。此次 meta 分析结果表明，RTX 在难治性 NS 患儿中的治疗效果优于常规免疫抑制药物，与先前大部分研究结果一致，但因研究设计、患儿年龄、种族、病理类型、用药史等因素不同，meta 分析结果存在统计学异质性。为了尽量减少异质性，meta 分析采用随机效应模型，同时采用亚组分析方法，对符合随机对照试验的文献进行二次分析，结果与总效应一致，显示 RTX 治疗优于常规免疫抑制药物治疗，虽然异质性较总体疗效稍有下降，但仍旧存在统计学意义，因此，研究结论尚需更多、更高质量的随机对照试验来进一步证实。

Guigonis 等[16]开展了包含 22 例激素依赖型 NS(steroid-dependent NS，SDNS)患儿的多中心前瞻性病例研究，在给予 RTX 治疗并平均随访 9.5 个月后，RTX 治疗前处于完全缓解的 15 例患儿在随访期间均保持完全缓解，RTX 治疗前表现为蛋白尿阳性的 7 例患儿有 3 例完全缓解，该研究提示 RTX 治疗 SDNS 的短期效果良好。1 例 10 岁的激素耐药型 NS 患儿在 RTX 治疗后，尿蛋白含量未见明显好转，Counsilman 等[17]认为血清中 RTX 的半衰期非常短，且大量蛋白尿导致 RTX 随尿液流失，患儿血清 RTX 浓度需适当提高，以达到药物治疗浓度。在此次 meta 分析中，数据表明 RTX 治疗能降低难治性 NS 患儿的 24 h 尿蛋白定量，提升患儿的血浆 Alb 水平，与大部分研究结果一致。然而，RTX 治疗并没有显著改善患儿的 Scr 水平，这种差异可能归于多种原因，例如不同病理类型的患儿存在不同的治疗反应，研究设计中不同的 RTX 剂量与用法。另外，仅有 2 篇文献纳入 Scr 的 meta 分析，包含的研究病例少(RTX 治疗组 26 例，常规治疗组 28 例)，势必会影响结果的可靠性。

1 项 30 例 NS 的前瞻性临床研究中，Takura 等[18]对比 RTX 治疗 2 年后患者的效果和费用发现，RTX 治疗可显著降低 NS 患者的复发率及医疗费用，在健康经济学的角度上优于其他药物治疗。19 例微小病变型 SDNS 患儿加用 RTX 治疗后，10 例患儿(52.6%)达到完全缓解，9 例患儿在激素减量过程中复发，Niu 等[19]认为 RTX 可快速诱导 SDNS 患者的缓解并减少复发。在 1 项前瞻性队列研究中，25 位微小病变型 SDNS 患者均给予 2 年 RTX 治疗，随后 20 例继续原方案治疗，5 例停止 RTX 治疗，结果显示 20 例患者均达到完全缓解，而停药组 5 例患者中，1 例出现疾病复发。因此，Iwabuchi 等[20]认为 RTX 能安全有效地治疗 SDNS。在本次 meta 分析中，结果显示 RTX 治疗可明显改善 NS 患儿的无复发生存率，且结果不存在异质性，表明 RTX 治疗在无复发生存率上比传统免疫抑制剂更具有优势，这与先前的研究是一致的。

本研究表明 RTX 治疗儿童难治性 NS 存在一定效果，在依赖性或耐药性 NS 患儿中，RTX 可替代传统免疫抑制药物治疗。但纳入的病例数较少，将来仍需要更多高质量、大样本、多中心的随机对照实验，对 RTX 治疗难治性 NS 患儿的疗效继续探讨。

REFERENCES

[1] DOLCEMASCOLO V, VIVARELLI M, COLUCCI M, et al. Nephrotic-range proteinuria and peripheral edema in a child: not only idiopathic nephrotic syndrome [J]. Case Rep Nephrol Dial, 2016, 6(3): 120-127.

[2] ARIF M K, ARIF M, AMJAD N. A histopathological outlook on nephrotic syndrome: A pediatric perspective [J]. Indian J Nephrol, 2016, 26(3): 188-191.

[3] GRENDA R, JARMUEK W, RUBIK J, et al. Rituximab is not a "magic drug" in post-transplant recurrence of nephrotic syndrome [J]. Eur J Pediatr, 2016, 175(9): 1133-1137.

[4] SAFDAR O Y, ABOUALHAMEAEL A, KARI J A. Rituximab for troublesome cases of childhood nephrotic syndrome [J]. World J Clin Pediatr, 2014, 3(4): 69-75.

[5] ASHIKAGA E, UDA S, KAMATA K, et al. Single low-dose rituximab for the treatment of steroid-resistant nephrotic syndrome with acute kidney injury [J]. CEN Case Rep, 2016, 5(1): 56-60.

[6] IIJIMA K, SAKO M, NOZU K. Rituximab for nephrotic syndrome in children [J]. Clin Exp Nephrol, 2017, 21(2): 193-202.

[7] 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.

[8] KARI J A, EL-MORSHEDY S M, EL-DESOKY S, et al. Rituximab for refractory cases of childhood nephrotic syndrome [J]. Pediatr Nephrol (Berlin, Germany), 2011, 26(5): 733-737.

[9] AHN Y H, KANG H G, KIM S H. Efficacy and safety of rituximab in children with refractory nephritic syndrome; a multicenter clinical trial [J]. Kidney Res Clin Pract, 2014(33): A1.

[10] 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 Pediatrics, 2018, 172(8): 757-764.

[11] IIJIMA K, SAKO M, NOZU K, et al. Rituximab for childhood-onset, complicated, frequently relapsing nephrotic syndrome or steroiddependent nephrotic syndrome: a multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled trial [J]. Lancet, 2014, 384(9950): 1273-1281.

[12] RAVANI P, MAGNASCO A, EDEFONTI A, et al. Short-term effects of rituximab in children with steroid- and calcineurin-dependent nephrotic syndrome: a randomized controlled trial [J]. Clin J Am Soc Nephrol, 2011, 6(6): 1308-1315.

[13] SINHA A, BAGGA A, GULATI A, et al. Short-term efficacy of rituximab versus tacrolimus in steroid-dependent nephrotic syndrome [J]. Pediatr Nephrol, 2012, 27(2): 235-241.

[14] KEMPER M J, MEYER-JARK T, LILOVA M, et al. Combined T-cell and B-cell activation in childhood steroid-sensitive nephrotic syndrome [J]. Clin Nephrol, 2003, 60(4): 242-247.

[15] ABDEL-HAFEZ M, SHIMADA M, LEE P Y, et al. Idiopathic nephrofic syndrome and atopy: is there a common link ? [J]. Am J Kidney Dis, 2009, 54(5): 945-953.

[16] GUIGONIS V, DALLOCCHIO A, BAUDOUIN V, et al. Rituximab treatment for severe steroid- or cyclosporine-dependent nephrotic syndrome: a mulficentric series of 22 cases [J]. Pediatr Nephrol, 2008, 23(8): 1269-1279.

[17] COUNSILMAN C E, ZIJDE J, STEVENS J, et al. Pharmacokinetics of rituximab in a pediatric patient with therapy-resistant nephrotic syndrome [J]. Pediatr Nephrol, 2015, 30(8): 1367-1370.

[18] TAKURA T, TAKEI T, NITTA K. Cost-effectiveness of administering rituximab for steroid-dependent nephritic syndrome and frequently relapsing nephrotic syndrome: A preliminary study in Japan [J]. Sci Rep, 2017(7): 46036. Doi: 10.1038/srep46036

[19] NIU X L, HAO S, WANG P, et al. Single dose of rituximab in children with steroid-dependent minimal change nephrotic syndrome [J]. Biomed Rep, 2016, 5(2): 237-242.

[20] IWABUCHI Y, TAKEI T, MORIYAMA T, et al. Long-term prognosis of adult patients with steroid-dependent minimal change nephrotic syndrome following rituximab treatmen [J]. Medicine (Baltimore), 2014, 93(29): e300. Doi: 10.1097/MD.0000000000000300.

收稿日期：2018-10-09

(本文责编：李艳芳)

http://www.chinjmap.com