真实世界中利妥昔单抗治疗儿童难治性肾病综合征的有效性与安全性的Meta分析Δ

任相阁[1,2*]，禹　欣[1,2]，张佳伟[1,2]，赵沛东[1,2]，翟文生[1,2#]（1.河南中医药大学第一附属医院儿科医院，郑州 450014；2.河南中医药大学儿科医学院，郑州　450046）

中图分类号　R969.3；R726.9　　**文献标志码**　A　　**文章编号**　1001-0408（2024）21-2668-08
DOI　10.6039/j.issn.1001-0408.2024.21.16

摘　要　目的　评价利妥昔单抗（RTX）在真实世界中治疗儿童难治性肾病综合征（RNS）的有效性和安全性。**方法**　系统检索中国知网、万方、维普、PubMed、Embase、Web of Science、the Cochrane Library以及CINAHL数据库，筛选文献、评价质量并提取资料后，使用R 4.2.2和RStudio软件对提取的文献数据进行Meta分析。使用逐一剔除法进行敏感性分析来评估合并结果的稳健性。绘制漏斗图和Egger检验检测纳入文献是否存在发表偏倚。**结果**　本研究共纳入26篇真实世界研究，涉及激素依赖型肾病综合征/频繁复发型肾病综合征（SDNS/FRNS）患儿996例，激素耐药型肾病综合征（SRNS）患儿205例。Meta分析结果表明，RTX治疗RNS的完全缓解（CR）率为46%（95%CI为37%～56%）、部分缓解（PR）率为22%（95%CI为14%～31%）、停药率为35%（95%CI为25%～44%）。亚组分析结果显示，RTX治疗SDNS/FRNS患儿的CR率为49%（95%CI为37%～62%）、PR率为25%（95%CI为0～50%）、停药率为41%（95%CI为29%～52%），治疗SRNS患儿的CR率为42%（95%CI为27%～56%）、PR率为22%（95%CI为12%～32%）、停药率为21%（95%CI为4%～38%）。使用RTX治疗SDNS/FRNS患儿1年及以内的复发率为39%（95%CI为21%～57%），2年及以上的复发率为18%（95%CI为18%～98%）。安全性方面，不良反应以轻微输液反应为主，发生率为13%（95%CI为8%～22%）。敏感性分析提示本研究结果稳健。轻微输液反应发生率存在发表偏倚。**结论**　RTX治疗儿童RNS有效且安全。

关键词　难治性肾病综合征；频繁复发；激素依赖；激素耐药；真实世界；儿童

Meta-analysis of efficacy and safety of rituximab for children with refractory nephrotic syndrome based on the real world

REN Xiangge[1,2], YU Xin[1,2], ZHANG Jiawei[1,2], ZHAO Peidong[1,2], ZHAI Wensheng[1,2]（1. Pediatric Hospital, the First Affiliated Hospital of Henan University of Chinese Medicine, Zhengzhou 450014, China; 2. College of Pediatrics, Henan University of Chinese Medicine, Zhengzhou 450046, China）

ABSTRACT　OBJECTIVE To evaluate the efficacy and safety of rituximab (RTX) in the treatment of children with refractory nephrotic syndrome (RNS) based on the real world by meta-analysis. **METHODS** A systematic search was conducted on CNKI, Wanfang, VIP, PubMed, Embase, Web of Science, the Cochrane Library, and CINAHL databases to strictly screen the literature and evaluate their quality. A meta-analysis was performed on the extracted literature data using R 4.2.2 and RStudio software. **RESULTS** A total of 26 real-world studies were included in this study, involving 996 children with steroid-dependent nephrotic syndrome/frequente-relapse nephrotic syndrome (SDNS/FRNS) and 205 children with steroid-resistant nephrotic syndrome (SRNS). The results of the meta-analysis showed that the complete remission (CR) rate of RTX treatment for RNS was 46% (95%CI: 37%-56%), the partial remission (PR) rate was 22% (95%CI: 14%-31%), and the discontinuation rate was 35% (95%CI: 25%-44%). The results of subgroup analysis showed that the CR rate of RTX treatment in SDNS/FRNS children was 49% (95%CI: 37%-62%), PR rate was 25% (95%CI: 0-50%), discontinuation rate was 41% (95%CI: 29%-52%); the CR rate in SRNS children was 42% (95%CI: 27%-56%), PR rate was 22%(95%CI: 12%-32%), discontinuation rate was 21% (95%CI: 4%-38%). The recurrence rate in children with SDNS/FRNS was 39% (95%CI: 21%-57%) within 1 year or less, 18% (95%CI: 18%-98%) in 2 years and more. As for safety, the majority of adverse reactions were mild infusion reactions, with an incidence of 13% (95%CI: 8%-22%). Sensitivity analysis suggested that the results were robust. There was publication bias in mild infusion reaction rate. **CONCLUSIONS** RTX is effective and safe in the treatment of RNS in children.

KEYWORDS refractory nephrotic syndrome; frequente-relapse; steroid-dependent; steroid-resistant; real world; children

Δ**基金项目** 国家自然科学基金项目（No.81873339，No.82274577）；中华中医药学会《儿童肾病综合征中医诊疗指南（修订）》项目（No.20210908-BZ-CACM）

＊**第一作者** 医师，博士研究生。研究方向：中医药防治儿童肾脏疾病。E-mail：13223881563@sohu.com

＃**通信作者** 主任医师，博士。研究方向：中医药防治儿童肾脏疾病。E-mail：zhws65415@sina.com

原发性肾病综合征是以严重蛋白尿、低白蛋白血症、血脂异常和水肿为特征的临床综合征。据报道，该病在儿童中的发病率为1.15/10万～16.90/10万，是最常见的儿科慢性肾脏疾病[1－2]。研究表明，经激素治疗后，超过85%的患儿蛋白尿可完全缓解[3]，但高达50%的患儿可进一步进展为激素依赖型肾病综合征（steroid-dependent nephrotic syndrome，SDNS）/频繁复发型肾病综合征（frequent-relapse nephrotic syndrome，FRNS）[4]；此外，10%～15%的患儿使用激素治疗超过4周后蛋白尿仍未缓解，为激素耐药型肾病综合征（steroid-resistant nephrotic syndrome，SRNS），该类患儿发展为终末期肾病的风险较高[5]。FRNS、SDNS、SRNS在临床上被称为难治性肾病综合征（refractory nephrotic syndrome，RNS），在治疗和管理上均具有极大难度[6]。针对儿童RNS，临床常予糖皮质激素及其他免疫抑制剂治疗[7]。但临床实践显示，长期使用糖皮质激素会影响患儿的生长发育；免疫抑制剂可引发肾损伤、骨髓抑制和胃肠道反应等不良反应[8]，需要进行血药浓度监测，给患儿及其家属带来额外的经济负担。因此，迫切需要寻找新的治疗方案。

利妥昔单抗（rituximab，RTX）是一种嵌合的单克隆抗CD20抗体，可特异性结合B淋巴细胞表面的CD20，通过抗体依赖性细胞和补体介导的细胞毒作用来抑制细胞增殖、诱导细胞凋亡，最初主要用于非霍奇金淋巴瘤的治疗。近年来，有研究报道，RTX可调节足细胞功能，阻止足细胞肌动蛋白重塑，使肾小球滤过功能趋于稳定，从而缓解蛋白尿，是治疗RNS的新方法[9－10]。多项随机对照试验（randomized controlled trial，RCT）结果证实，RTX可维持SDNS/FRNS患儿蛋白尿的长期缓解，在减少复发、加快激素减量等方面的效果较他克莫司、吗替麦考酚酯显著[11－13]。然而对于SRNS，部分观察性研究结果显示，RTX可有效诱导蛋白尿缓解[14－16]；但目前唯一一项RCT结果却显示，与安慰剂相比，RTX未能显著降低SRNS患儿的蛋白尿水平，对其临床结局无明显改善[17]。虽然RCT通过随机化分组、盲法和严格的纳入、排除标准将试验过程中可能产生的偏倚降至最低，以获得较高等级的证据，但其结论是否能外推至真实的诊疗环境中仍需进一步探讨和验证[18]。为此，本研究收集来源于真实世界的相关文献，采用Meta分析方法，探讨RXT在真实诊疗环境下用于SDNS/FRNS和SRNS的有效性和安全性，以期为RTX在不同分型的RNS患儿临床治疗中的应用提供循证依据和数据支持。

1　资料与方法

1.1　纳入与排除标准

1.1.1　纳入标准

本研究的纳入标准为——（1）公开发表的来自真实世界的病例系列、病例对照、队列研究等观察性研究，样本量≥10；（2）患者年龄≤18岁，参照《儿童激素敏感、复发/依赖肾病综合征诊治循证指南（2016）》[19]的诊断标准确诊为SDNS/FRNS或SRNS，性别、种族、患病时间、病理类型、病程不限；（3）首次接受RTX治疗，剂量和疗程不限；（4）至少报道或可计算出以下任一结局指标：完全缓解（complete remission，CR）率、部分缓解（partial remission，PR）率、停药率、复发率、不良反应发生率。

1.1.2　排除标准

本研究的排除标准为——（1）合并使用RTX以外的其他抗CD20抗体的文献；（2）综述、会议摘要或评论性文献；（3）无法获取全文的文献；（4）非中、英文文献；（5）动物或细胞实验等基础研究类文献；（6）重复发表的研究以数据最完整或最新发表的版本为准，其余予以排除。

1.2　文献检索策略

以“难治性肾病综合征”和“利妥昔单抗”为主要中文检索词，在中国知网、维普、万方数据库进行检索；以“refractory nephrotic syndrome”“rituximab”为主要英文检索词，在PubMed、Embase、Web of Science、the Cochrane Library、CINAHL数据库进行检索。以万方数据库为例，具体检索策略为主题：（“肾病综合征”or“肾病”）and主题：（“利妥昔单抗”or“美罗华”）。检索时限均为各数据库建库起至2023年4月。

1.3　文献筛选与数据提取

由2名研究者独立对文献进行筛选和数据提取并进行交叉核对，若意见不统一，通过讨论或咨询第三方解决。提取的资料包括第一作者、发表年份、国家、研究类型、样本量、RTX用药方案、随访时间和结局指标等。

1.4　质量评价

由2名研究者独立对文献进行质量评价并进行交叉核对，若评价结果不一致，通过讨论决定。使用澳大利亚Joanna Briggs Institute（JBI）循证卫生保健研究中心公布的质量评价工具对纳入研究进行评价[20－21]。JBI病例系列、病例对照评价清单共包含10个问题，队列研究评价清单共包含11个问题，每个问题可使用“是”“否”“不适用或不清楚”回答，其中8～10个或8～11个问题回答“是”为高质量研究，5～7个问题回答“是”为中等质量研究，1～4个问题回答“是”为低质量研究。

1.5　统计学方法

本研究使用R 4.2.2软件和RStudio软件“meta”包中的“metaprop”命令进行单臂Meta分析。通过汇总每项研究中报道的比例来计算结局指标的发生率，选择95%置信区间（confidence interval，CI）进行区间估计。采用I^2检验分析各研究之间的异质性，若I^2＜50%且P＞0.1，表明异质性低，采用固定效应模型进行Meta分析；反之，采用随机效应模型进行Meta分析。本研究主要根据临床类型、病理类型和随访时间的不同进行亚组分析。采

用逐一剔除法进行敏感性分析，以评估合并结果的稳健性。使用Egger检验和漏斗图检验对纳入文献量≥10的结局指标进行发表偏倚分析。检验水准$\alpha=0.05$。

2 结果

2.1 文献检索结果

根据上述检索策略，共检索到4 446篇文献；剔除重复文献2 295篇后，通过阅读标题和摘要后对2 151篇文献进行筛选，排除不相关文献1 961篇；通过阅读全文后，对剩余190篇文献进行筛选和评估，最终纳入26篇文献。文献筛选流程及结果见图1。

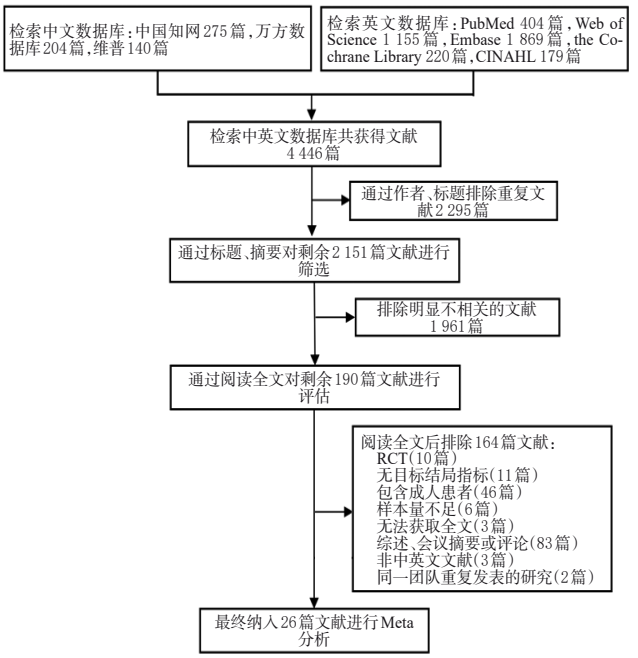


图1 文献筛选流程图

2.2 纳入研究基本特征与文献质量评价结果

本研究共纳入26篇文献[16,22—46]，包括病例系列24篇[16,22—35,37—40,42—46]，队列研究[36]和病例对照[41]研究各1篇。共1 201例患儿，其中SDNS/FRNS患儿996例，SRNS患儿205例。24篇病例系列中21篇[16,22,25—27,29—35,37—40,42—46]为高质量研究，3篇[23—24,28]为中等质量研究；1篇队列研究[36]为中等质量；1篇病例对照[41]为高质量研究。结果见表1、表2。

表1 纳入文献基本特征

第一作者及发表年份	国家	研究类型	临床分型(例数)	病理类型(例数)	RTX给药方案	随访时间	结局指标
Zachwieja 2019[16]	波兰	多中心病例系列	SRNS(30)	MCD(4),FSGS(14),MsPGN(11),MN(1)	单剂375 mg/m²	6个月	CR率,PR率,不良反应发生率
Sinha 2020[22]	印度	多中心病例系列	SRNS(31)	MCD(10),FSGS(15),UN(6)	每次375 mg/m²	17.5(15.0～21.5)个月[a]	CR率,不良反应发生率
Basu 2015[23]	印度	单中心病例系列	SRNS(24)	MCD(13),FSGS(11)	每次375 mg/m²,每周1次,共2～4次	2年以上	CR率,PR率,不良反应发生率
Kamei 2014[24]	日本	单中心病例系列	SRNS(10)	FSGS(7),MsPGN(1),MCD(2)	每次375 mg/m²,每周1次,共1～4次	2年以上	CR率,PR率,停药率
白玲 2020[25]	中国	单中心病例系列	SRNS(12)	MN(12)	每次375 mg/m²,每周1次,共1～4次	2年以上	CR率,PR率,停药率,不良反应发生率
王美秋 2021[26]	中国	单中心病例系列	SRNS(10)	MCD(3),FSGS(5),IgMN(1),MsPGN(1)	单剂375 mg/m²或每次375 mg/m²,每周1次,共4次	11.93(5.17,25.66)个月[a]	CR率,PR率,不良反应发生率
Al Salloum 2022[27]	沙特阿拉伯	单中心病例系列	SDNS/FRNS(17)	MCD(13),FSGS(1),IgMN(3)	每次375 mg/m²,每周1次,共1～4次	3.9(2.0～10.0)年[b]	CR率,停药率,不良反应发生率
Sellier-Leclerc 2012[28]	法国	单中心病例系列	SDNS/FRNS(30)	－	每次375 mg/m²,每周1次,共1～4次	2年以上	CR率,复发率,不良反应发生率
Chan 2020[29]	英国	单中心病例系列	SDNS/FRNS(511)	MCD(235),FSGS(65),UN(211)	每次375 mg/m²,每周1次,共1～4次	4.3(2.7～5.9)年[b]	复发率,不良反应发生率
Chan 2021[30]	新加坡	单中心病例系列	SDNS/FRNS(18)	MCD(18)	每次375 mg/m²,每周1次,共1～4次	2年以上	CR率,复发率
Fujinaga 2010[31]	日本	单中心病例系列	SDNS/FRNS(10)	MCD(10)	单剂375 mg/m²	17(13～21)个月[b]	CR率,复发率,不良反应发生率
Kim 2017[32]	韩国	单中心病例系列	SDNS/FRNS(18)	MCD(9),FSGS(5),UN(4)	每次375 mg/m²,每周1次,共1～4次	(4.7±1.9)年	CR率,停药率,复发率,不良反应发生率
Ravani 2013[33]	加拿大	单中心病例系列	SDNS/FRNS(46)	MCD(2),FSGS(10),IgMN(4),UN(30)	每次375 mg/m²,每2周1次,共1～2次	3(1～5)年[b]	CR率,不良反应发生率
Gomes 2023[34]	葡萄牙	单中心病例系列	SDNS/FRNS(15)	－	每次375 mg/m²,每周1次,共2～4次	2年	CR率,PR率,停药率,复发率,不良反应发生率
Tellier 2013[35]	土耳其	多中心病例系列	SDNS/FRNS(18)	MCD(15),FSGS(2),UN(1)	每次375 mg/m²,每周1次,共1～4次	3.2(2.0～5.3)年[b]	CR率,停药率,复发率,不良反应发生率
Webb 2016[36]	英国	单中心队列研究	SDNS/FRNS(42)	－	每次750 mg/m²,共1～2次	2年以上	CR率,不良反应发生率
Niu 2016[37]	中国	单中心病例系列	SDNS/FRNS(19)	MCD(19)	单剂375 mg/m²	(28.1±16.6)个月	CR率,复发率,不良反应发生率
都娟 2014[38]	中国	单中心病例系列	SDNS/FRNS(12)	MCD(3),FSGS(1),UN(8)	每次375 mg/m²,每周1次,共3～4次	4～19个月	复发率,不良反应发生率
方香 2019[39]	中国	单中心病例系列	SDNS/FRNS(34)	－	每次375 mg/m²,每周1次,共2～3次	1～3个月	复发率,不良反应发生率
王道静 2022[40]	中国	单中心病例系列	SDNS/FRNS(20)	MCD(16),FSGS(1),MsPGN(3)	每次375 mg/m²,每周1次,共3～4次	2年	复发率,不良反应发生率
王汝琼 2021[41]	中国	单中心病例对照	SDNS/FRNS(28)	－	每次375 mg/m²,每周1次,共1～2次	1年	CR率,复发率
Taşdemir 2021[42]	土耳其	多中心病例系列	SRNS(22),SDNS/FRNS(20)	MCD(19),FSGS(18),UN(5)	单剂375 mg/m²或每次375 mg/m²,每周1次,共2～4次	SDNS/FRNS:30.0(14.4～62.0)个月[b],SRNS:31.2(6.0～81.6)个月[b]	CR率,复发率,不良反应发生率
Hoseini 2018[43]	伊朗	单中心病例系列	SRNS(30),SDNS/FRNS(10)	MCD(9),FSGS(29),MN(2)	每次375 mg/m²,每周1次,共4次	2年	CR率,PR率,不良反应发生率
Topaloğlu 2019[44]	土耳其	单中心病例系列	SRNS(20),SDNS/FRNS(21)	MCD(14),FSGS(19),MN(2),UN(6)	每次375 mg/m²,每周1次,共2～4次	(2.3±1.6)年	CR率,PR率,复发率,不良反应发生率
任静 2019[45]	中国	单中心病例系列	SDNS/FRNS(68)	MCD(68)	单剂375 mg/m²	－	不良反应发生率
张涛 2018[46]	中国	单中心病例系列	SRNS(16),SDNS/FRNS(39)	MCD(40),FSGS(9),UN(6)	每次375 mg/m²,每周1次,共1～2次	28.0(17.0,39.3)个月[a]	不良反应发生率

a：$M(P_{25},P_{75})$；b：M(范围)；MCD：微小病变；FSGS：局灶节段性肾小球硬化；MsPGN：系膜增生性肾小球肾炎；MN：膜性肾病；UN：未行肾活检或病理结果不清楚；IgMN：IgM肾病；－：未提及。

表2　纳入文献质量评价情况

第一作者及发表年份	是	否	不适用/不清楚	质量评价结果	第一作者及发表年份	是	否	不适用/不清楚	质量评价结果
病例系列					Tellier 2013[35]	8	2	0	高
Zachwieja 2019[16]	10	0	0	高	Niu 2016[37]	9	1	0	高
Sinha 2020[22]	8	2	0	高	都娟 2014[38]	9	1	0	高
Basu 2015[23]	7	3	0	中	方香 2019[39]	9	1	0	高
Kamei 2014[24]	7	3	0	中	王道静 2022[40]	9	1	0	高
白玲 2020[25]	9	1	0	高	Taşdemir 2021[42]	9	1	0	高
王美秋 2021[26]	9	1	0	高	Hoseini 2018[43]	9	1	0	高
Al Salloum 2022[27]	9	1	0	高	Topaloğlu 2019[44]	9	1	0	高
Sellier-Leclerc 2012[28]	7	3	0	中	任静 2019[45]	9	1	0	高
Chan 2020[29]	9	1	0	高	张涛 2018[46]	9	1	0	高
Chan 2021[30]	9	1	0	高	队列研究				
Fujinaga 2010[31]	9	1	0	高	Webb 2016[36]	7	3	0	中
Kim 2017[32]	9	1	0	高	病例对照				
Ravani 2013[33]	8	2	0	高	王汝琼 2021[41]	8	2	0	高
Gomes 2023[34]	9	1	0	高					

2.3　Meta分析结果

2.3.1　CR率

共有20项研究[16,22—28,30—37,41—44]报道了RTX治疗RNS患儿的CR率，各研究间有统计学异质性（I^2=86.93%，P<0.01），采用随机效应模型进行分析。Meta分析结果（图2）显示，合并后患儿的CR率为46%（95%CI为37%～56%）。根据不同临床类型进行的亚组分析结果（图2）显示，SDNS/FRNS患儿使用RTX治疗后的CR率为49%（95%CI为37%～62%），SRNS患儿使用RTX治疗后的CR率为42%（95%CI为27%～56%）。根据不同病理类型进行的亚组分析结果（图3）显示，FSGS患儿使用RTX治疗后的CR率为38%（95%CI为14%～61%），MCD患儿使用RTX治疗后的CR率为56%（95%CI为38%～73%）。

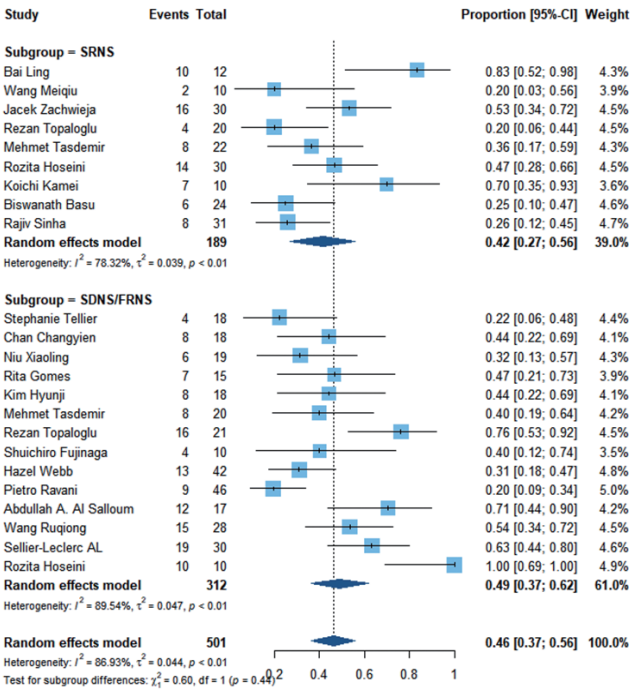


图2　RTX治疗SDNS/FRNS或SRNS患儿CR率的森林图

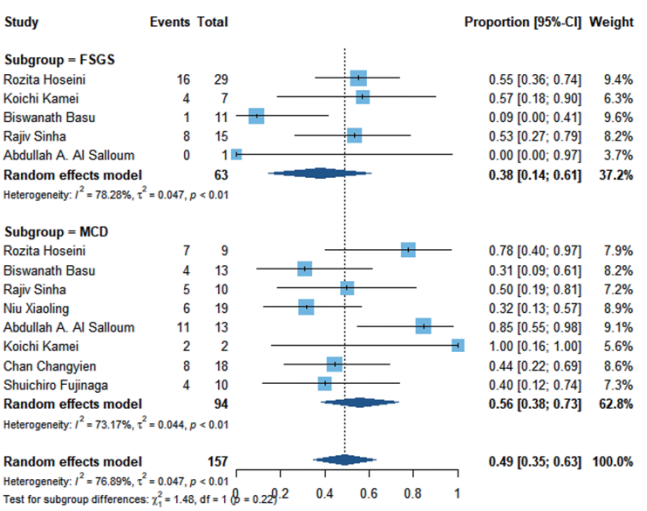


图3　RTX治疗FSGS或MCD患儿CR率的森林图

2.3.2　PR率

共有8项研究[16,23—26,34,43—44]报道了RTX治疗RNS患儿的PR率，各研究间有统计学异质性（I^2=53.58%，P=0.03），采用随机效应模型进行分析。Meta分析结果（图4）显示，合并后患儿的PR率为22%（95%CI为14%～31%）。根据不同临床类型进行的亚组分析结果（图4）显示，SDNS/FRNS患儿使用RTX治疗后的PR率为25%（95%CI为0～50%），SRNS患儿使用RTX治疗后的PR率为22%（95%CI为12%～32%）。

2.3.3　复发率

共有6项研究[30—31,35,37—38,41]报道了不同随访时间节点SDNS/FRNS患儿使用RTX治疗后的复发率，各研究间有统计学异质性（I^2=82.94%，P<0.01），采用随机效应模型进行分析。Meta分析结果（图5）显示，合并后患儿的复发率为45%（95%CI为28%～62%）。亚组分析结果（图5）显示，使用RTX治疗后1年及以内患儿的复发率为39%（95%CI为21%～57%），2年及以上的复发率为58%（95%CI为18%～98%）。

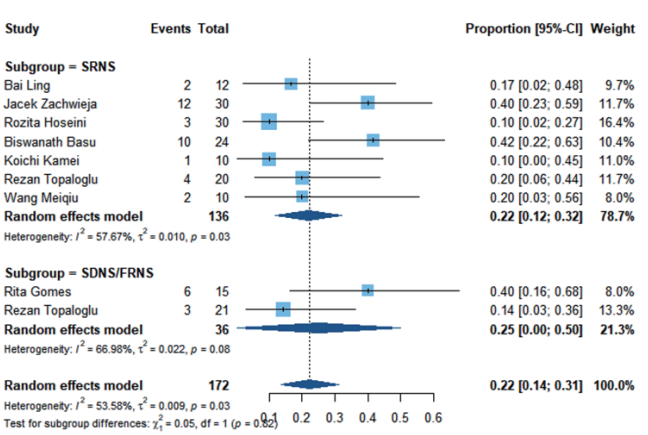


图4　RTX治疗SDNS/FRNS或SRNS患儿PR率的森林图

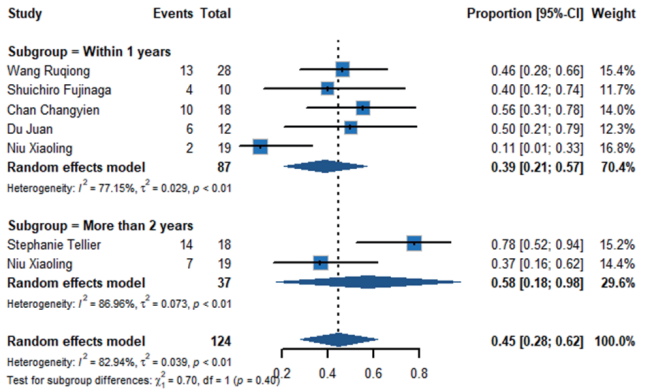


图5　RTX治疗SDNS/FRNS患儿复发率的森林图

2.3.4　停药率

共有6项研究[24—25,27,32,34—35]报道了在RNS患儿中使用RTX治疗后的停药率，各研究间异质性较低（I^2=7.24%，P=0.37），采用固定效应模型进行分析。Meta分析结果（图6）显示，合并后患儿的停药率为35%（95%CI为25%～44%）。根据不同临床类型进行的亚组分析结果（图6）显示，SDNS/FRNS患儿使用RTX治疗后的停药率为41%（95%CI为29%～52%），SRNS患儿使用RTX治疗后的停药率为21%（95%CI为4%～38%）。

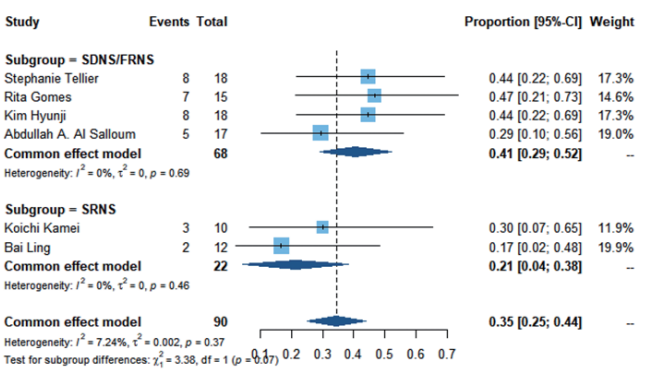


图6　RTX治疗SDNS/FRNS或SRNS患儿停药率的森林图

2.3.5　不良反应发生率

共有23项[16,22—23,25—29,31—40,42—46]研究报道了RTX治疗RNS患儿的不良反应发生率。纳入研究报道的不良反应主要包括以发热、皮疹、胸闷、胃肠道不适等为主要表现的输液反应、感染、中性粒细胞减少和低丙种球蛋白血症，具体Meta分析结果见表3。

表3　不良反应Meta分析结果

不良反应	研究项数	发生例数/总例数	研究间异质性 I^2/%	研究间异质性 P	效应模型	发生率(95%CI)
轻微输液反应[16,22—23,25—27,29,31—33,36—37,39—40,42,44—46]	18	92/1 030	87.85	<0.01	随机	13%(8%～22%)
严重输液反应[16,27—29,32]	5	11/606	59.11	0.04	随机	4%(0～9%)
上呼吸道感染[23,35,39,46]	4	13/131	0	0.71	固定	11%(6%～18%)
肺部感染[16,26,29,39,42,46]	6	11/682	79.22	<0.01	随机	4%(1%～14%)
中性粒细胞减少[28,33,35]	3	6/94	0	0.99	固定	6%(1%～11%)
低丙种球蛋白血症[27,34,42]	3	3/74	0	0.73	固定	3%(0～7%)

2.4　敏感性分析

敏感性分析结果发现，依次剔除一项研究后合并的结果与本研究结果相近（以PR率为例，敏感性分析图见图7，其余图略），提示本研究结果稳健。

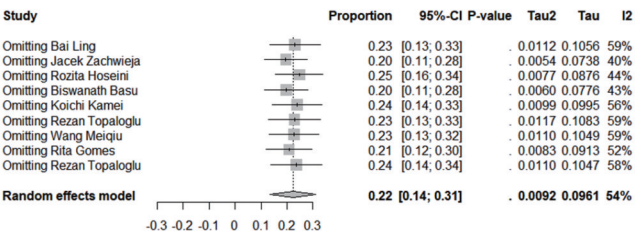


图7　PR率敏感性分析结果

2.5　发表偏倚分析

本研究仅基于CR率和轻微输液反应发生率这2项结局指标对纳入的文献进行了发表偏倚分析。结果显示，CR率的漏斗图基本对称（见图8A），Egger检验的P值为0.996 4，提示不存在发表偏倚；轻微输液反应发生率的漏斗图显示不对称（图8B），Egger检验的P值为0.005 1，提示存在发表偏倚。

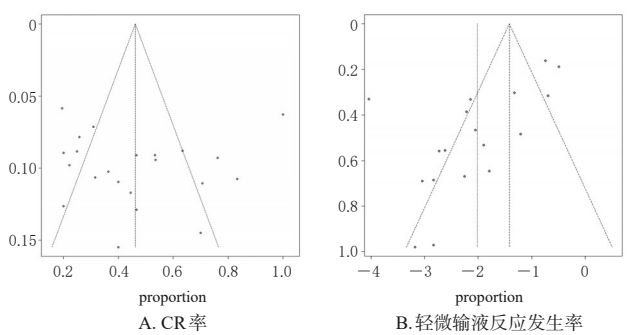


图8　CR率、轻微输液反应发生率的漏斗图

3　讨论

RNS是儿童时期一种棘手的肾脏疾病，临床治疗难度大，容易反复且预后较差[47]。而以RTX为代表的生物制剂以其精准靶向治疗和良好的安全性，逐渐成为临床治疗RNS的新途径[48]。

本研究对来自真实世界的26篇文献进行Meta分析，结果显示，RTX治疗RNS患儿的CR率为46%，PR率为22%，有35%的RNS患儿可在RTX治疗后停用激素和免疫抑制剂。亚组分析结果显示，使用RTX治疗SDNS/FRNS患儿的CR率、PR率、停药率分别为49%、25%、41%，SRNS患儿分别为42%、22%、21%。目前，国内外指南已经推荐将RTX应用于儿童SDNS/FRNS的治疗[3,19]，临床应用较为广泛，但RTX治疗SRNS的效果尚无确切结论。迄今为止，除了一项阴性结果的RCT外，大多数关于RTX治疗SRNS的报道都是回顾性、观察性研究；2018年发表的一项Meta分析纳入了7篇病例系列和1篇RCT，结果显示，使用RTX治疗的SRNS患儿的缓解率为46.4%，与本研究合并得到的结果（42%）接近[49]。

本研究基于病理类型的亚组分析结果显示，MCD

患儿使用RTX治疗后的CR率高于FSGS的患儿（56% vs. 38%），这可能由于FSGS的肾小球损伤更为严重，因此较MCD更难获得缓解。一项纳入成人SDNS/FRNS患者的Meta分析结果显示，RTX治疗MCD患者的CR率远高于FSGS患者（91.6% vs. 43.0%）[50]，与本研究结果一致。

此外，本研究结果显示，使用RTX治疗后SDNS/FRNS患儿的复发率为45%，根据不同随访时间节点进行亚组分析后发现，SDNS/FRNS患儿1年及以内的复发率为39%，2年及以上的复发率为58%。可见，随着时间延长，患儿复发的可能性大大增加。有研究提出，RTX的初始剂量方案与复发风险相关：该研究对比了不同用药方案对SDNS/FRNS患儿复发的影响，结果显示，使用单剂100 mg/m^2、单剂375 mg/m^{2}和两剂375 mg/m^2（间隔1周）患儿随访1年时的无复发生存率分别为50%、59%、72%[51]。Maxted等[52]研究发现，单剂375 mg/m^{2}的低剂量方案与4周内两剂750 mg/m^{2}或4剂375 mg/m^{2}的高剂量方案相比，SDNS/FRNS患儿随访12个月时的无复发生存率和B细胞重建时间均无显著差异。

安全性方面，本研究结果显示，纳入研究报道的不良反应以轻度输液反应为主。虽然多数患儿对RTX的耐受性良好，但仍有部分患儿出现严重输液反应，需要高度警惕，必要时及时停止治疗。受疾病状态和免疫抑制剂影响，RNS患儿血清IgG水平明显低于健康儿童，低丙种球蛋白血症的发生较为常见[53]。Kamei等[54]对RTX治疗后出现中性粒细胞减少的RNS患儿进行回顾性研究发现，中性粒细胞减少多发生在RTX治疗后2～5个月，且多数继发于感染。值得注意的是，本研究纳入的文献中，有2例患儿因严重肺部感染死亡[26,42]，提示临床在随访过程中需注意预防感染，避免严重感染危害患儿生命。除上述不良反应外，还有个别患儿出现嗜酸性粒细胞减少（1例）、血小板减少（1例）、急性肾损伤（1例）、坏死性淋巴结炎（1例）、心肌炎（1例），由于报道研究数和病例数较少，未对其进行Meta分析。

本研究具有一定局限性。（1）纳入研究均为观察性研究，存在一定的发表偏倚；（2）纳入研究均来自真实世界，各研究之间的患儿基本特征、病情轻重、病程长短等并不一致，导致研究间的异质性较大；（3）由于多数研究给予多个疗程的RTX，且不同患儿的剂量方案并不一致，因此未能根据不同初始剂量方案进行亚组分析。

综上所述，RTX可诱导和维持RNS患儿病情缓解，帮助减停激素和免疫抑制剂，且安全性较高，在RNS治疗中具有良好的应用前景。未来还需要多中心、大样本、前瞻性的研究对RTX的最佳使用剂量、次数以及后续的联合用药方案进行深入探索。

参考文献

[1] VIVARELLI M, GIBSON K, SINHA A, et al. Childhood nephrotic syndrome[J]. Lancet, 2023, 402(10404): 809-824.

[2] NOONE D G, IIJIMA K, PAREKH R. Idiopathic nephrotic syndrome in children[J]. Lancet, 2018, 392(10141): 61-74.

[3] TRAUTMANN A, VIVARELLI M, SAMUEL S, et al. IPNA clinical practice recommendations for the diagnosis and management of children with steroid-resistant nephrotic syndrome[J]. Pediatr Nephrol, 2020, 35(8): 1529-1561.

[4] 利妥昔单抗在儿童激素敏感型肾病综合征中应用临床实践指南工作组. 利妥昔单抗在儿童激素敏感型肾病综合征中应用临床实践指南[J]. 中国循证儿科杂志, 2023, 18(4): 245-254.
Clinical Practice Guidelines Working Group for the Application of Rituximab in Children with Hormone Sensitive Nephrotic Syndrome. Clinical practice guidelines for the application of rituximab in children with hormone sensitive nephrotic syndrome[J]. Chin J Evid Based Pediatr, 2023, 18(4): 245-254.

[5] GBADEGESIN R A, WINN M P, SMOYER W E. Genetic testing in nephrotic syndrome: challenges and opportunities[J]. Nat Rev Nephrol, 2013, 9(3): 179-184.

[6] 倪锦玉，张蒙蒙，任相阁，等. 中药联合激素非拖尾疗法治疗儿童难治性肾病综合征的临床研究[J]. 南京中医药大学学报, 2023, 39(7): 669-676.
NI J Y, ZHANG M M, REN X G, et al. Clinical study of traditional Chinese medicine combined with hormone non-tailing therapy in the treatment of children with refractory nephrotic syndrome[J]. J Nanjing Univ Tradit Chin Med, 2023, 39(7): 669-676.

[7] ZHAO J H, LIU Z H. Treatment of nephrotic syndrome: going beyond immunosuppressive therapy[J]. Pediatr Nephrol, 2020, 35(4): 569-579.

[8] CHAN E Y H, YAP D Y H, COLUCCI M, et al. Use of rituximab in childhood idiopathic nephrotic syndrome[J]. Clin J Am Soc Nephrol, 2023, 18(4): 533-548.

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

[10] KALLASH M, SMOYER W E, MAHAN J D. Rituximab use in the management of childhood nephrotic syndrome [J]. Front Pediatr, 2019, 7: 178.

[11] 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.

[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] RAVANI P, LUGANI F, DROVANDI S, et al. Rituximab

vs. low-dose mycophenolate mofetil in recurrence of steroid-dependent nephrotic syndrome in children and young adults: a randomized clinical trial[J]. JAMA Pediatr, 2021, 175(6): 631-632.

[14] NAKAGAWA T, SHIRATORI A, KAWABA Y, et al. Efficacy of rituximab therapy against intractable steroid-resistant nephrotic syndrome[J]. Pediatr Int, 2016, 58(10): 1003-1008.

[15] SUN L, XU H, SHEN Q, et al. Efficacy of rituximab therapy in children with refractory nephrotic syndrome: a prospective observational study in Shanghai[J]. World J Pediatr, 2014, 10(1): 59-63.

[16] ZACHWIEJA J, SILSKA-DITTMAR M, ŻUROWSKA A, et al. Multicenter analysis of the efficacy and safety of a non-standard immunosuppressive therapy with rituximab in children with steroid-resistant nephrotic syndrome [J]. Clin Exp Pharmacol Physiol, 2019, 46(4): 313-321.

[17] 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.

[18] 张喻, 曲艺, 董丽, 等. 真实世界证据与随机对照试验证据比较研究[J]. 中国新药杂志, 2021, 30(11): 971-975.
ZHANG Y, QU Y, DONG L, et al. A comparative study of real-world evidence and randomized controlled trial evidence[J]. Chin J N Drugs, 2021, 30(11): 971-975.

[19] 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.
Nephrology Group, Pediatric Credits of the Chinese Medical Association. Evidence-based guidelines for diagnosis and treatment of hormone sensitive, recurrent/dependent nephrotic syndrome in children: 2016[J]. Chin J Pediatr, 2017, 55(10): 729-734.

[20] MUNN Z, BARKER T H, MOOLA S, et al. Methodological quality of case series studies: an introduction to the JBI critical appraisal tool[J]. JBI Evid Synth, 2020, 18(10): 2127-2133.

[21] 顾莺, 张慧文, 周英凤, 等. JBI循证卫生保健中心关于不同类型研究的质量评价工具: 分析性研究的质量评价[J]. 护士进修杂志, 2018, 33(5): 400-403.
GU Y, ZHANG H W, ZHOU Y F, et al. The Joanna Briggs Institute critical appraisal tools used in systematic reviews: analytic study[J]. J Nurses Train, 2018, 33(5): 400-403.

[22] SINHA R, BANERJEE S, MUKHERJEE A, et al. Early use of rituximab in calcineurin inhibitor-refractory and steroid-resistant nephrotic syndrome[J]. Kidney Int Rep, 2020, 5(12): 2354-2357.

[23] BASU B, MAHAPATRA T K S, MONDAL N. Mycophenolate mofetil following rituximab in children with steroid-resistant nephrotic syndrome[J]. Pediatrics, 2015, 136(1): e132-e139.

[24] 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.

[25] 白玲, 陆晨. 利妥昔单抗治疗儿童特发性膜性肾病的疗效分析[J]. 世界最新医学信息文摘, 2020, 20(91): 1-2, 5.
BAI L, LU C. Efficacy analysis of rituximab in the treatment of idiopathic membranous nephropathy in children [J]. World Lat Med Informat, 2020, 20(91): 1-2, 5.

[26] 王美秋, 王忍, 夏正坤, 等. 利妥昔单抗治疗难治性激素耐药型肾病综合征的疗效和安全性[J]. 中华实用儿科临床杂志, 2021, 36(5): 355-358.
WANG M Q, WANG R, XIA Z K, et al. Efficacy and safety of rituximab in the treatment of refractory steroid-resistant nephrotic syndrome[J]. Chin J Appl Clin Pediatr, 2021, 36(5): 355-358.

[27] AL SALLOUM A A, AL HERBISH A J, AL HISSI M A, et al. The outcome of rituximab in treating steroid dependent nephrotic syndrome.: histopathology and immunosuppressive drugs as predicting factors[J]. Saudi Med J, 2022, 43(7): 760-764.

[28] SELLIER-LECLERC A L, 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.

[29] CHAN E Y, 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.

[30] CHAN C Y, TEO S, LU L J, et al. Low regulatory T-cells: a distinct immunological subgroup in minimal change nephrotic syndrome with early relapse following rituximab therapy[J]. Transl Res, 2021, 235: 48-61.

[31] FUJINAGA S, HIRANO D, NISHIZAKI N, et al. Single infusion of rituximab for persistent steroid-dependent minimal-change nephrotic syndrome after long-term cyclosporine[J]. Pediatr Nephrol, 2010, 25(3): 539-544.

[32] KIM J H, PARK E, HYUN H S, et al. Long-term repeated rituximab treatment for childhood steroid-dependent nephrotic syndrome[J]. Kidney Res Clin Pract, 2017, 36(3): 257-263.

[33] RAVANI P, PONTICELLI A, SICILIANO C, et al. Rituximab is a safe and effective long-term treatment for children with steroid and calcineurin inhibitor-dependent idiopathic nephrotic syndrome[J]. Kidney Int, 2013, 84(5): 1025-1033.

[34] GOMES R, MOSCA S, BASTOS-GOMES M, et al. Rituximab therapy for childhood onset idiopathic ne-

phrotic syndrome：experience of a Portuguese tertiary center[J]. J Bras Nefrol，2023，45(3)：326-334.

[35] TELLIER S，BROCHARD K，GARNIER A，et al. Long-term outcome of children treated with rituximab for idiopathic nephrotic syndrome[J]. Pediatr Nephrol，2013，28(6)：911-918.

[36] WEBB H，JAUREGUIBERRY G，DUFEK S，et al. Cyclophosphamide and rituximab in frequently relapsing/steroid-dependent nephrotic syndrome[J]. Pediatr Nephrol，2016，31(4)：589-594.

[37] 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.

[38] 都娟，黄建萍，王硕，等. 利妥昔单抗在小儿频复发肾病综合征中的应用[J]. 中华实用儿科临床杂志，2014，29(9)：659-662.
DU J，HUANG J P，WANG S，et al. Rituximab in treatment of children with frequently relapsed nephrotic syndrome[J]. Chin J Appl Clin Pediatr，2014，29(9)：659-662.

[39] 方香，高春林，夏正坤，等. 利妥昔单抗治疗儿童频繁复发型肾病综合征的远期观察[J]. 中华实用儿科临床杂志，2019，34(5)：352-354.
FANG X，GAO C L，XIA Z K，et al. Long-term observation of rituximab therapy for children with frequently relapsing nephrotic syndrome[J]. Chin J Appl Clin Pediatr，2019，34(5)：352-354.

[40] 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.
WANG D J，WANG X W，DING J J，et al. Evaluation of the therapeutic effect of rituximab in children with refractory nephrotic syndrome [J] Chin J Appl Clinic Pediatr，2022，37 (19)：1473-1477.

[41] 王汝琼，林道炯，吴守业，等. 利妥昔单抗对激素依赖型肾病综合征患儿T淋巴细胞亚群和尿CD80水平的影响[J]. 东南大学学报(医学版)，2021，40(5)：612-617.
WANG R Q，LIN D J，WU S Y，et al. Effects of rituximab on T lymphocyte subsets and urinary CD80 levels in children with steroid-dependent nephrotic syndrome[J]. J Southeast Univ(Med Sci Ed)，2021，40(5)：612-617.

[42] TAŞDEMIR M，CANPOLAT N，YILDIZ N，et al. Rituximab treatment for difficult-to-treat nephrotic syndrome in children：a multicenter，retrospective study[J]. Turk J Med Sci，2021，51(4)：1781-1790.

[43] 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.

[44] TOPALOĞLU R，GÜLHAN B，ÇELEGEN K，et al. Rituximab for children with difficult-to-treat nephrotic syndrome：its effects on disease progression and growth [J]. Front Pediatr，2019，7：313.

[45] 任静，唐文娟，邵珍珍，等. 68例单次利妥昔单抗治疗儿童原发性肾病综合征激素依赖的护理[J]. 全科护理，2019，17(25)：3149-3151.
REN J，TANG W J，SHAO Z Z，et al. Nursing care of 68 cases of hormone dependence in children with primary nephrotic syndrome treated with single rituximab[J]. Chin Gen Pract Nurs，2019，17(25)：3149-3151.

[46] 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.
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，2018，13(3)：161-165.

[47] WANG C S，GREENBAUM L A. Nephrotic syndrome[J]. Pediatr Clin N Am，2019，66(1)：73-85.

[48] DELBET J D，LECLERC G，ULINSKI T. Idiopathic nephrotic syndrome and rituximab：may we predict circulating B lymphocytes recovery?[J]. Pediatr Nephrol，2019，34(3)：529-532.

[49] JELLOULI M，CHARFI R，MAALEJ B，et al. Rituximab in the management of pediatric steroid-resistant nephrotic syndrome：a systematic review[J]. J Pediatr，2018，197：191-197.e1.

[50] XUE C，YANG B，XU J，et al. Efficacy and safety of rituximab in adult frequent-relapsing or steroid-dependent minimal change disease or focal segmental glomerulosclerosis：a systematic review and meta-analysis[J]. Clin Kidney J，2021，14(4)：1042-1054.

[51] 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.

[52] MAXTED A P，DALRYMPLE R A，CHISHOLM D，et al. Low-dose rituximab is no less effective for nephrotic syndrome measured by 12-month outcome[J]. Pediatr Nephrol，2019，34(5)：855-863.

[53] KEMPER M J，ALTROGGE H，GANSCHOW R，et al. Serum levels of immunoglobulins and IgG subclasses in steroid sensitive nephrotic syndrome[J]. Pediatr Nephrol，2002，17(6)：413-417.

[54] KAMEI K，TAKAHASHI M，FUYAMA M，et al. Rituximab-associated agranulocytosis in children with refractory idiopathic nephrotic syndrome：case series and review of literature[J]. Nephrol Dial Transplant，2015，30(1)：91-96.

（收稿日期：2024-04-16　修回日期：2024-09-27）
（编辑：舒安琴）