

利妥昔单抗治疗儿童激素依赖型肾病综合征的研究进展

陈刘同, 李 秋*

重庆医科大学附属儿童医院肾脏内科, 国家儿童健康与疾病临床医学研究中心, 儿童发育疾病研究教育部重点实验室, 儿童代谢与炎症性疾病重庆市重点实验室, 重庆

收稿日期: 2025年4月12日; 录用日期: 2025年5月5日; 发布日期: 2025年5月14日

摘 要

原发性肾病综合征(primary nephrotic syndrome, PNS)是儿童最为常见的肾小球疾病之一。大多数PNS患儿对糖皮质激素治疗反应良好, 但仍有超过四分之一的患儿会进展为激素依赖型肾病综合征(steroid-dependent NS, SDNS), 如何选用有效的治疗方案仍是目前临床治疗的难点之一。利妥昔单抗(RTX)应用于治疗儿童SDNS已取得良好的疗效, 但各个中心对RTX治疗方案的选择各不相同, 疗效亦有差异。本文旨在对RTX治疗儿童SDNS的有效性、安全性等方面进行综述。

关键词

原发性肾病综合征, 儿童, 激素依赖, 利妥昔单抗

Research Progress on Rituximab in the Treatment of Steroid-Dependent Nephrotic Syndrome in Children

Liutong Chen, Qiu Li*

Department of Nephrology Children's Hospital of Chongqing Medical University, National Clinical Research Center for Child Health and Disorders, Ministry of Education Key, Laboratory of Child Development and Disorders, Chongqing Key Laboratory of Pediatric Metabolism and Inflammatory Diseases, Chongqing

Received: Apr. 12th, 2025; accepted: May 5th, 2025; published: May 14th, 2025

*通讯作者。

文章引用: 陈刘同, 李秋. 利妥昔单抗治疗儿童激素依赖型肾病综合征的研究进展[J]. 临床医学进展, 2025, 15(5): 466-472. DOI: 10.12677/acm.2025.1551394

Abstract

Primary nephrotic syndrome (PNS) is one of the most prevalent glomerular disorders in children. While the majority of pediatric PNS patients exhibit favorable responses to glucocorticoid therapy, over one-quarter progress to steroid-dependent nephrotic syndrome (SDNS), posing significant challenges in clinical management. Rituximab (RTX) has demonstrated promising efficacy in treating pediatric SDNS, though significant variations exist in therapeutic protocols across different medical centers, resulting in divergent clinical outcomes. This review aims to comprehensively evaluate the therapeutic effectiveness and safety profile of RTX in the management of childhood SDNS.

Keywords

Primary Nephrotic Syndrome, Child, Steroid-Dependent, Rituximab

Copyright © 2025 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

肾病综合征(nephrotic syndrome, NS)是由肾小球滤过屏障功能障碍引发的以病理性蛋白尿为核心特征的临床症候群,其病理基础涉及电荷屏障和分子筛结构异常,导致血浆蛋白(主要为白蛋白)异常渗漏至尿液中。该疾病以四大核心诊断标准为特征:大量蛋白尿、低蛋白血症、水肿及高脂血症[1][2]。近年研究表明,其发病机制可能与免疫调节失衡密切相关,包括T淋巴细胞亚群功能失调及B淋巴细胞异常分泌针对足细胞关键结构蛋白的自身抗体,进而破坏肾小球滤过膜完整性[3][4]。流行病学数据显示,NS存在显著种族异质性,儿童群体年发病率约为2~2.3/10万,总患病率约16/10万[5][6]。其中原发性肾病综合征(primary nephrotic syndrome, PNS)占儿童肾小球疾病的90%以上,是儿科肾脏病领域的重点防治对象。值得注意的是,PNS具有反复发作的临床特点,多次复发可诱发局灶节段性肾小球硬化等不可逆性肾损伤,严重影响患儿体格发育,并显著增加终末期肾病风险。这一慢性病程不仅导致患儿生活质量下降,更造成家庭医疗支出激增及社会公共卫生资源压力[2][7]。

对于原发性肾病综合征,自20世纪50年代以来,口服糖皮质激素(以下简称激素)一直是公认的一线治疗方案。约80%的PNS患儿经过初始激素治疗可获完全缓解,但有约80%~90%的患儿在治疗中会发生复发[8]-[10]。连续2次激素减量或停药2周内复发被定义为激素依赖(steroid-dependent NS, SDNS)。其中,超过25%的PNS患儿会出现频复发或激素依赖[6][11]。对于上述情况,国际、国内的指南均推荐加用环磷酰胺(Cyclophosphamide, CTX)、他克莫司(Tacrolimus, TAC)或霉酚酸酯(Mycophenolate mofetil, MMF)等免疫抑制剂进行治疗[11]-[15]。然而,仍有约10%~20%的SDNS患儿在接受这些免疫抑制剂后出现疾病的复发或激素依赖。对于这些患儿,指南推荐可以在上述治疗的基础上,加用利妥昔单抗(Rituxan, RTX)[11][15]。

RTX是一种基因工程嵌合人/鼠单克隆抗体,能靶向清除CD20+B淋巴细胞,调节免疫系统,减少导致肾小球损伤的免疫因素,从而维持病情缓解,减少复发[16]。虽然尽管在大部分国家,RTX用于治疗儿童SDNS均为超说明书用药,但多项研究已证实RTX对于儿童SDNS的有效性与安全性[12][13][16]-

[21]。然而,有相关研究表明,RTX 作为单一疗法预防 SDNS 复发的疗效是短暂的,大多数患儿疾病的复发风险会随着输注 RTX 后时间的延长而增加,部分患儿的复发与 B 细胞的恢复有关[22]。由于国际、国内对于 RTX 治疗儿童 SDNS 的最佳治疗方案尚未达成明确共识,本文就 RTX 治疗儿童 SDNS 的研究进展进行综述。

2. RTX 治疗儿童 SDNS 的作用机制

2.1. B 细胞清除与自身抗体生成抑制

RTX 是一种人鼠嵌合型抗 CD20 单克隆抗体,通过特异性结合 B 细胞表面的 CD20 抗原,诱导 B 细胞耗竭,从而减少致病性自身抗体的产生。Ravani 等[20]报道了 RTX 对于 SDNS 患儿在维持疾病患儿方面的疗效,研究发现输注 RTX 的患儿在 3 月内 CD20+细胞计数降低至<1%,CD20+细胞重建的平均时间为 5.8 个月。这一过程可能涉及多种生物学效应:(1) 直接诱导细胞凋亡信号通路激活[23];(2) 通过补体依赖性细胞毒性和抗体依赖性细胞毒性介导 B 细胞裂解,其中自然杀伤细胞(NK 细胞)和巨噬细胞参与清除被标记的 B 细胞[24]。

2.2. 调节免疫失衡与促进免疫耐受

同时,通过清除异常活化的 B 细胞,RTX 可间接影响 T 细胞功能[25]。B 细胞作为抗原呈递细胞,其减少可抑制 T 细胞的异常活化,打破 T/B 细胞协同作用的恶性循环[26]。此外,B 细胞重建过程中调节性 B 细胞比例可能升高,这类细胞通过分泌 IL-10 等细胞因子促进免疫耐受,减少肾病综合征复发[27]。

3. RTX 治疗儿童 SDNS 的有效性

近年来,随着 RTX 已越来越多地应用于儿童 SDNS 的治疗,关于 RTX 治疗儿童 SDNS 的有效性和(或)安全性方面的高质量研究亦越来越多。

3.1. 单独使用 RTX 对 SDNS 患儿的疗效

Iijima 等[16]于 2014 年报道了 RTX 用于治疗 FRNS/SDNS 患儿的有效性,该 RTX 研究将 48 名患儿随机分为 RTX 组($n=24$)与安慰剂组($n=24$),结果显示 RTX 组的中位无复发时间显著高于安慰剂组(267 天 VS 101 天, $P<0.0001$),证明利妥昔单抗是一种有效且安全的治疗 FRNS/SDNS 患儿的重要手段。Ravani 等[20]于 2015 年进行相关 RCT 研究,该研究将 RTX 与激素的疗效进行对比,纳入 30 例 SDNS 患儿,随机分为 RTX 组($n=15$)与激素组($n=15$),结果显示激素组中除了一名儿童外,其余儿童均在 6 个月内复发,而 RTX 组的复发时间中位数为 18 个月(95% CI: 9~32 月),差异均具有统计学意义($P<0.05$)。随后,Ravani 等[28]于 2020 年的 RCT 研究再次报告了 RTX 与激素在低剂量 SDNS 患儿中的疗效,该研究共纳入 30 例低剂量依赖的 SDNS 的患儿,随机分为激素组($n=15$)和 RTX 组($n=15$),研究结果显示在 RTX 组在随访 1 年时仍有 13 名患儿(87%)维持缓解,而对照组在随访 6 月时就有 14 名患儿复发,差异均具有统计学意义($P<0.05$)。Basu 等[18]于 2018 年进行了 RCT 研究,共有 120 名患儿随机分为 RTX 组和 TAC 组,结果提示 RTX 组的随访 12 月内无复发生存率显著高于 TAC 组(90.0% VS 63.3%, $P<0.001$),RTX 组首次复发的中位时间为 40 周,而 TAC 组为 29 周。Ravani 等[29]于 2021 年报道了 RTX 与低剂量 MMF 在 SDNS 患儿中的疗效,该 RCT 研究将患儿随机分为 RTX 组($n=15$)与 MMF 组($n=15$),结果显示在随访 1 年内 MMF 组有 12 名患儿复发,而 RTX 组仅有 2 名,两组患儿在复发风险上的差异均具有统计学意义($P=0.008$)。还有 Kari 等[30]的 RCT 研究于 2020 年报道了 RTX 用于治疗 FRNS/SDNS 患儿的疗效不劣于环磷酰胺(1 年无复发生存率: 84.2% VS 58.6%, $P=0.151$)。此外,Zhu Y [31]、Chang D [32]

以及 Ang [33]等多篇系统评价亦报道了 RTX 对于儿童 SDNS 的有效性。

根据上述研究,我们可以发现,对于 SDNS 患儿,RTX 能有效降低其疾病复发率、帮助激素减量,是一种有效且安全的治疗方案。

3.2. RTX 联合其他免疫抑制剂对 SDNS 患儿的疗效

不少研究发现,在输注 RTX 后使用其他免疫抑制剂进行维持治疗,相比单独输注 RTX,能更好地维持疾病缓解。Ito 等[34]于 2011 年对 SDNS 患儿进行前瞻性研究,该研究纳入了 9 例输注 RTX 使用 MMF 的患儿和 7 例仅输注 RTX 的患儿,结果发现加用 MMF 进行维持治疗的患儿在 1 年内的复发率明显低于对照组(0.4 次/年 VS 2.3 次/年, $P < 0.005$)。Fujinaga 等[35]于 2013 年报道了输注 RTX 后分别使用 CsA 与 MMF 进行维持治疗的疗效对比,该前瞻性研究将重度激素依赖的 SDNS 患儿分为 CsA 组($n = 13$)和 MMF 组($n = 16$),结果发现 MMF 组的治疗失败率高于 CsA 组(7/16 VS 2/13),CsA 组持续缓解率高于 MMF 组($P < 0.05$),提示在重度激素依赖性 NS 患儿中,CsA 在单次输注 RTX 后用于维持治疗的效果似乎比 MMF 更好。Fujinaga 等[36]于 2017 年报道了对于 SDNS 患儿使用 RTX 后的复发预测因素,该研究回顾性分析了 43 例 SDNS 患儿在输注 RTX 后,分别使用激素、MMF、CsA 等治疗,结果发现输注 RTX 后使用 MMF 进行维持治疗是疾病首次复发的唯一预测危险因素($HR = 2.75$, $P = 0.027$)。Iijima 等[37]于 2022 年发表的 RCT 研究报道了输注 RTX 后使用 MMF 维持治疗的效果,该研究随机将患儿分为 MMF 组($n = 39$)和安慰组($n = 39$),结果提示 RTX 联合 MMF 治疗可以有效预防治疗失败且耐受性良好。Basu 等[38]于 2023 年报道了对于 SDNS 患儿,单独使用 RTX 的在预防疾病复发的疗效优于 TAC,在进一步的研究发现,与 RTX 单药治疗相比,使用 MMF 联合治疗可显著提高患儿 2 年内的无复发生存率(67% VS 9%, $P < 0.0001$)。此外,Chan [22]等于 2020 年发表的一篇多中心回顾性研究亦给出了相比使用免疫抑制剂进行维持治疗,接受低剂量 RTX 治疗且无维持免疫抑制的患儿无复发生存期最短。

由此,我们可以看出,对于 SDNS 患儿,尤其是那些对于激素重度依赖、频繁复发、以及对多种药物依赖的 NS 患儿,在 RTX 输注后使用其他免疫抑制剂联合治疗,可以更好地降低疾病复发频率,延长缓解时间,帮助激素减量。

4. RTX 治疗儿童 SDNS 的安全性

目前,RTX 越来越多地应用于治疗儿童 SDNS,而且很少有研究报道其严重不良反应[39]。多个国家,如韩国的 Ahn 等[17]、印度的 Mathew 等[40]、日本的 Iijima 等[16]研究结果均显示,使用 RTX 治疗儿童 SDNS 不会增加不良事件发生率。

基于国际、国内多个研究团队相关文献报道,RTX 在儿童 SDNS 群体中的安全性特征已得到系统性评估。输注相关反应作为该生物制剂最常见的不良事件,多集中于初发阶段(首次输注周期),临床表现涵盖发热、皮疹、消化道症状(如恶心、呕吐、腹痛)等[39] [41] [42]。值得关注的是,有少数患儿可能合并血液学异常(中性粒细胞减少)或免疫学紊乱(低 IgG 血症、血清病样反应)。值得注意的是,Athni 等[43]通过前瞻性队列研究证实,RTX 诱导 B 淋巴细胞耗竭可能导致体液免疫功能受损,进而增加肾病综合征患儿继发性免疫缺陷及机会性感染风险,故推荐实施动态免疫监测(包括血清免疫球蛋白定量及 CD19 + B 细胞亚群检测)以优化治疗安全窗。在特殊并发症方面,现有部分文献报道了[34] [42] [44]免疫介导的重症肝炎及疫苗应答减弱等事件,但发生率较低,远期并发症如溃疡性结肠炎及进行性多灶性脑白质病尚未见明确关联性报道。此外,还有相关研究报道[44] [45],输注 RTX 的患儿,乙肝病毒再活化的风险较高,故治疗前必须完善乙型肝炎病毒血清学标志物筛查(HBsAg、抗-HBs 等),对于血清抗体阴性者建议优先完成乙肝疫苗序贯接种后再行 RTX 治疗。

总之, 现有研究证据表明, RTX 在儿童 SDNS 中的不良事件总体发生率较低, 但临床应用中仍需建立系统的风险防控体系, 包括治疗前基线评估、输注过程实时监测及治疗后长期随访, 以实现早期识别与精准干预的临床目标。

5. 小结

RTX 已被纳入儿童 SDNS 的治疗指南并展现显著临床优势。相关研究表明, 该生物制剂通过靶向清除 CD20+B 淋巴细胞, 可显著降低糖皮质激素及钙调磷酸酶抑制剂等传统免疫抑制剂的累积暴露量, 有效缓解相关代谢紊乱、感染风险及器官毒性等药物不良反应。更为重要的是, RTX 治疗可助力实现激素减停的临床目标, 同时延长 SDNS 患儿的无复发生存率, 显著降低年复发率, 从而改善患儿的生长发育及长期预后。

由于 SDNS 患儿的临床表现存在显著差异, RTX 的治疗方案亦需基于疾病表型、药物反应特征及生物标志物进行个体化制定。对于单纯激素依赖型的 NS 患儿, 标准剂量的 RTX 治疗(375 mg/m²/次)即可有效重建 B 细胞介导的免疫耐受, 减少激素用量并延长缓解期。对于多药依赖的患儿(指对激素及其他免疫抑制剂依赖), 可选用短期内连续多次输注 RTX 的强化治疗方案(如 375 mg/m²每周 1 次 × 4 次), 同时联合原有免疫抑制剂逐步减量, 但需注意密切监测 CD19+B 细胞重建及感染风险。对于频繁复发的 SDNS 患儿, 建议在首次输注 RTX 后, 根据 CD19+细胞计数及临床复发迹象进行个体化再治疗, 从而最大程度降低累积药物暴露量。

然而, 仍有若干临床相关的关键问题亟待解决: ① 治疗参数尚未标准化, 包括最佳单次输注剂量、输注间隔周期以及联合用药方案; ② 远期安全性数据有限, 特别是对免疫重建延迟、内分泌系统影响及恶性肿瘤潜在风险的追踪不足; ③ 病理机制研究滞后, 现有治疗仍以免疫调节为主导策略, 而针对足细胞损伤修复、遗传易感基因调控等病因学靶点的根治性干预手段尚未突破。因此, 亟需开展大样本量、长期随访的多中心注册研究, 并通过多组学技术深入解析原发性肾病综合征的分子病理网络, 以推动疾病治疗的研发进程。

参考文献

- [1] Eddy, A.A. and Symons, J.M. (2003) Nephrotic Syndrome in Childhood. *The Lancet*, **362**, 629-639. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(03\)14184-0](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(03)14184-0)
- [2] Iijima, K., Sako, M. and Nozu, K. (2017) Rituximab for Nephrotic Syndrome in Children. *Clinical and Experimental Nephrology*, **21**, 193-202. <https://doi.org/10.1007/s10157-016-1313-5>
- [3] Blanco, E., Pérez-Andrés, M., Arriba-Méndez, S., Contreras-Sanfeliciano, T., Criado, I., Pelak, O., et al. (2018) Age-Associated Distribution of Normal B-Cell and Plasma Cell Subsets in Peripheral Blood. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, **141**, 2208-2219.E16. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2018.02.017>
- [4] Watts, A.J.B., Keller, K.H., Lerner, G., Rosales, I., Collins, A.B., Sekulic, M., et al. (2022) Discovery of Autoantibodies Targeting Nephin in Minimal Change Disease Supports a Novel Autoimmune Etiology. *Journal of the American Society of Nephrology*, **33**, 238-252. <https://doi.org/10.1681/asn.2021060794>
- [5] Chan, E.Y., Yap, D.Y., Colucci, M., Ma, A.L., Parekh, R.S. and Tullus, K. (2023) Use of Rituximab in Childhood Idiopathic Nephrotic Syndrome. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*, **18**, 533-548. <https://doi.org/10.2215/cjn.08570722>
- [6] 全国儿童常见肾脏病诊治现状调研工作组. 我国儿童激素敏感、复发/依赖肾病综合征诊疗现状的多中心研究[J]. 中华儿科杂志, 2014, 52(3): 194-200.
- [7] Larkins, N.G., Hahn, D., Liu, I.D., Willis, N.S., Craig, J.C. and Hodson, E.M. (2024) Non-Corticosteroid Immunosuppressive Medications for Steroid-Sensitive Nephrotic Syndrome in Children. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, No. 11, CD002290. <https://doi.org/10.1002/14651858.cd002290.pub6>
- [8] Hodson, E.M. (2000) Corticosteroid Therapy in Nephrotic Syndrome: A Meta-Analysis of Randomised Controlled Trials. *Archives of Disease in Childhood*, **83**, 45-51. <https://doi.org/10.1136/adc.83.1.45>

- [9] Noone, D.G., Iijima, K. and Parekh, R. (2018) Idiopathic Nephrotic Syndrome in Children. *The Lancet*, **392**, 61-74. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(18\)30536-1](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(18)30536-1)
- [10] Veltkamp, F., Rensma, L.R. and Bouts, A.H.M. (2021) Incidence and Relapse of Idiopathic Nephrotic Syndrome: Meta-Analysis. *Pediatrics*, **148**, e2020029249. <https://doi.org/10.1542/peds.2020-029249>
- [11] 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.
- [12] 杨帆, 蒋小云. 儿童激素敏感、复发/依赖肾病综合征诊治循证指南(2016)解读[J]. 中华儿科杂志, 2017, 55(10): 738-742.
- [13] Rovin, B.H., Adler, S.G., Barratt, J., Bridoux, F., Burdge, K.A., Chan, T.M., *et al.* (2021) Executive Summary of the KDIGO 2021 Guideline for the Management of Glomerular Diseases. *Kidney International*, **100**, 753-779. <https://doi.org/10.1016/j.kint.2021.05.015>
- [14] Samuel, S., Morgan, C.J., Bitzan, M., Mammen, C., Dart, A.B., Manns, B.J., *et al.* (2013) Substantial Practice Variation Exists in the Management of Childhood Nephrotic Syndrome. *Pediatric Nephrology*, **28**, 2289-2298. <https://doi.org/10.1007/s00467-013-2546-0>
- [15] Rovin, B.H., Adler, S.G., Barratt, J., Bridoux, F., Burdge, K.A., Chan, T.M., *et al.* (2021) KDIGO 2021 Clinical Practice Guideline for the Management of Glomerular Diseases. *Kidney International*, **100**, S1-S276. <https://doi.org/10.1016/j.kint.2021.05.021>
- [16] Iijima, K., Sako, M., Nozu, K., Mori, R., Tuchida, N., Kamei, K., *et al.* (2014) Rituximab for Childhood-Onset, Complicated, Frequently Relapsing Nephrotic Syndrome or Steroid-Dependent Nephrotic Syndrome: A Multicentre, Double-Blind, Randomised, Placebo-Controlled Trial. *The Lancet*, **384**, 1273-1281. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(14\)60541-9](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(14)60541-9)
- [17] Ahn, Y.H., Kim, S.H., Han, K.H., Choi, H.J., Cho, H., Lee, J.W., *et al.* (2018) Efficacy and Safety of Rituximab in Childhood-Onset, Difficult-to-Treat Nephrotic Syndrome. A Multicenter Open-Label Trial in Korea. *Medicine*, **97**, e13157. <https://doi.org/10.1097/md.00000000000013157>
- [18] Basu, B., Sander, A., Roy, B., Preussler, S., Barua, S., Mahapatra, T.K.S., *et al.* (2018) Efficacy of Rituximab vs Tacrolimus in Pediatric Corticosteroid-Dependent Nephrotic Syndrome. A Randomized Clinical Trial. *JAMA Pediatrics*, **172**, 757-764. <https://doi.org/10.1001/jamapediatrics.2018.1323>
- [19] Ravani, P., Magnasco, A., Edefonti, A., Murer, L., Rossi, R., Ghio, L., *et al.* (2011) Short-Term Effects of Rituximab in Children with Steroid- and Calcineurin-Dependent Nephrotic Syndrome. A Randomized Controlled Trial. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*, **6**, 1308-1315. <https://doi.org/10.2215/cjn.09421010>
- [20] Ravani, P., Rossi, R., Bonanni, A., Quinn, R.R., Sica, F., Bodria, M., *et al.* (2015) Rituximab in Children with Steroid-Dependent Nephrotic Syndrome. A Multicenter, Open-Label, Noninferiority, Randomized Controlled Trial. *Journal of the American Society of Nephrology*, **26**, 2259-2266. <https://doi.org/10.1681/asn.2014080799>
- [21] Trautmann, A., Boyer, O., Hodson, E., Bagga, A., Gipson, D.S., Samuel, S., *et al.* (2023) IPNA Clinical Practice Recommendations for the Diagnosis and Management of Children with Steroid-Sensitive Nephrotic Syndrome. *Pediatric Nephrology*, **38**, 877-919. <https://doi.org/10.1007/s00467-022-05739-3>
- [22] Chan, E.Y., Webb, H., Yu, E., Ghiggeri, G.M., Kemper, M.J., Ma, A.L., *et al.* (2020) Both the Rituximab Dose and Maintenance Immunosuppression in Steroid-Dependent/Frequently-Relapsing Nephrotic Syndrome Have Important Effects on Outcomes. *Kidney International*, **97**, 393-401. <https://doi.org/10.1016/j.kint.2019.09.033>
- [23] Sacchi, S., Federico, M., Dastoli, G., Fiorani, C., Vinci, G., Clò, V., *et al.* (2001) Treatment of B-Cell Non-Hodgkin's Lymphoma with Anti CD 20 Monoclonal Antibody Rituximab. *Critical Reviews in Oncology/Hematology*, **37**, 13-25. [https://doi.org/10.1016/s1040-8428\(00\)00069-x](https://doi.org/10.1016/s1040-8428(00)00069-x)
- [24] Lee, S.C., Srivastava, R.M., López-Albaitero, A., Ferrone, S. and Ferris, R.L. (2011) Natural Killer (NK):Dendritic Cell (DC) Cross Talk Induced by Therapeutic Monoclonal Antibody Triggers Tumor Antigen-Specific T Cell Immunity. *Immunologic Research*, **50**, 248-254. <https://doi.org/10.1007/s12026-011-8231-0>
- [25] Panjideh, H., Müller, G., Koch, M., Wilde, F., Scheu, S., Moldenhauer, G., *et al.* (2014) Immunotherapy of B-Cell Non-Hodgkin Lymphoma by Targeting the Chemokine Receptor CXCR5 in a Preclinical Mouse Model. *International Journal of Cancer*, **135**, 2623-2632. <https://doi.org/10.1002/ijc.28893>
- [26] Godeau, B., Porcher, R., Fain, O., Lefrère, F., Fenaux, P., Cheze, S., *et al.* (2008) Rituximab Efficacy and Safety in Adult Splenectomy Candidates with Chronic Immune Thrombocytopenic Purpura: Results of a Prospective Multicenter Phase 2 Study. *Blood*, **112**, 999-1004. <https://doi.org/10.1182/blood-2008-01-131029>
- [27] Kamel, S., O'Connor, S., Lee, N., Filshie, R., Nandurkar, H. and Tam, C.S. (2010) High Incidence of *Pneumocystis jirovecii* Pneumonia in Patients Receiving Biweekly Rituximab and Cyclophosphamide, Adriamycin, Vincristine, and Prednisone. *Leukemia & Lymphoma*, **51**, 797-801. <https://doi.org/10.3109/10428191003699860>

- [28] Ravani, P., Lugani, F., Pisani, I., Bodria, M., Piaggio, G., Bartolomeo, D., *et al.* (2020) Rituximab for Very Low Dose Steroid-Dependent Nephrotic Syndrome in Children: A Randomized Controlled Study. *Pediatric Nephrology*, **35**, 1437-1444. <https://doi.org/10.1007/s00467-020-04540-4>
- [29] Ravani, P., Lugani, F., Drovandi, S., Caridi, G., Angeletti, A. and Ghiggeri, G.M. (2021) Rituximab vs Low-Dose Mycophenolate Mofetil in Recurrence of Steroid-Dependent Nephrotic Syndrome in Children and Young Adults. A Randomized Clinical Trial. *JAMA Pediatrics*, **175**, 631-632. <https://doi.org/10.1001/jamapediatrics.2020.6150>
- [30] Kari, J.A., Alhasan, K.A., Albanna, A.S., Safdar, O.Y., Shalaby, M.A., Böckenhauer, D., *et al.* (2020) Rituximab versus Cyclophosphamide as First Steroid-Sparing Agent in Childhood Frequently Relapsing and Steroid-Dependent Nephrotic Syndrome. *Pediatric Nephrology*, **35**, 1445-1453. <https://doi.org/10.1007/s00467-020-04570-y>
- [31] Zhu, Y., Chen, J., Zhang, Y., Wang, X. and Wang, J. (2024) Immunosuppressive Agents for Frequently Relapsing/Steroid-Dependent Nephrotic Syndrome in Children: A Systematic Review and Network Meta-Analysis. *Frontiers in Immunology*, **15**, Article 1310032. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2024.1310032>
- [32] Chang, D., Gong, M., Liu, C., Zhang, Q., Hu, Z. and Li, Z. (2021) Efficacy and Safety of Rituximab for Childhood Refractory Nephrotic Syndrome: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Medicina Clínica*, **157**, 418-426. <https://doi.org/10.1016/j.medcli.2020.07.039>
- [33] Ang, J.F., Widjanarko, N.D. and Ekaputra, A. (2024) Rituximab versus Tacrolimus as Corticosteroid-Sparing Therapy for Children with Steroid-Dependent Nephrotic Syndrome: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized and Nonrandomized Controlled Trials. *Tzu Chi Medical Journal*, **36**, 319-329. https://doi.org/10.4103/tcmj.tcmj_234_23
- [34] Ito, S., Kamei, K., Ogura, M., Sato, M., Fujimaru, T., Ishikawa, T., *et al.* (2011) Maintenance Therapy with Mycophenolate Mofetil after Rituximab in Pediatric Patients with Steroid-Dependent Nephrotic Syndrome. *Pediatric Nephrology*, **26**, 1823-1828. <https://doi.org/10.1007/s00467-011-1886-x>
- [35] Fujinaga, S., Someya, T., Watanabe, T., Ito, A., Ohtomo, Y., Shimizu, T., *et al.* (2013) Cyclosporine versus Mycophenolate Mofetil for Maintenance of Remission of Steroid-Dependent Nephrotic Syndrome after a Single Infusion of Rituximab. *European Journal of Pediatrics*, **172**, 513-518. <https://doi.org/10.1007/s00431-012-1913-3>
- [36] Fujinaga, S., Hirano, D., Mizutani, A., Sakuraya, K., Yamada, A., Sakurai, S., *et al.* (2017) Predictors of Relapse and Long-Term Outcome in Children with Steroid-Dependent Nephrotic Syndrome after Rituximab Treatment. *Clinical and Experimental Nephrology*, **21**, 671-676. <https://doi.org/10.1007/s10157-016-1328-y>
- [37] Iijima, K., Sako, M., Oba, M., Tanaka, S., Hamada, R., Sakai, T., *et al.* (2022) Mycophenolate Mofetil after Rituximab for Childhood-Onset Complicated Frequently-Relapsing or Steroid-Dependent Nephrotic Syndrome. *Journal of the American Society of Nephrology*, **33**, 401-419. <https://doi.org/10.1681/asn.2021050643>
- [38] Basu, B., Erdmann, S., Sander, A., Mahapatra, T.K.S., Meis, J. and Schaefer, F. (2023) Long-Term Efficacy and Safety of Rituximab versus Tacrolimus in Children with Steroid Dependent Nephrotic Syndrome. *Kidney International Reports*, **8**, 1575-1584. <https://doi.org/10.1016/j.ekir.2023.05.022>
- [39] Inoki, Y., Kamei, K., Nishi, K., Sato, M., Ogura, M. and Ishiguro, A. (2022) Incidence and Risk Factors of Rituximab-Associated Hypogammaglobulinemia in Patients with Complicated Nephrotic Syndrome. *Pediatric Nephrology*, **37**, 1057-1066. <https://doi.org/10.1007/s00467-021-05304-4>
- [40] Mathew, G., Sinha, A., Ahmed, A., Grewal, N., Khandelwal, P., Hari, P., *et al.* (2022) Efficacy of Rituximab versus Tacrolimus in Difficult-to-Treat Steroid-Sensitive Nephrotic Syndrome: An Open-Label Pilot Randomized Controlled Trial. *Pediatric Nephrology*, **37**, 3117-3126. <https://doi.org/10.1007/s00467-022-05475-8>
- [41] Bazargani, B., Noparast, Z., Khedmat, L., Fahimi, D., Esfahani, S.T., Moghtaderi, M., *et al.* (2022) Efficacy of Rituximab Therapy in Children with Nephrotic Syndrome: A 10-Year Experience from an Iranian Pediatric Hospital. *BMC Pediatrics*, **22**, Article No. 36. <https://doi.org/10.1186/s12887-022-03109-4>
- [42] Bertrand, Q., Mignot, S., Kwon, T., Couderc, A., Maisin, A., Cambier, A., *et al.* (2022) Anti-Rituximab Antibodies in Pediatric Steroid-Dependent Nephrotic Syndrome. *Pediatric Nephrology*, **37**, 357-365. <https://doi.org/10.1007/s00467-021-05069-w>
- [43] Athni, T.S. and Barmettler, S. (2023) Hypogammaglobulinemia, Late-Onset Neutropenia, and Infections Following Rituximab. *Annals of Allergy, Asthma & Immunology*, **130**, 699-712. <https://doi.org/10.1016/j.anai.2023.01.018>
- [44] Mahmoud, I., Jellouli, M., Boukhris, I., Charfi, R., Ben Tekaya, A., Saidane, O., *et al.* (2017) Efficacy and Safety of Rituximab in the Management of Pediatric Systemic Lupus Erythematosus: A Systematic Review. *The Journal of Pediatrics*, **187**, 213-219.e2. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2017.05.002>
- [45] Loomba, R. and Liang, T.J. (2017) Hepatitis B Reactivation Associated with Immune Suppressive and Biological Modifier Therapies: Current Concepts, Management Strategies, and Future Directions. *Gastroenterology*, **152**, 1297-1309. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2017.02.009>