

# 特发性肾病综合征的CD20单抗治疗研究进展

何思懿<sup>1</sup>, 毛建华<sup>2\*</sup>

<sup>1</sup>浙江大学医学院儿科学部, 浙江 杭州

<sup>2</sup>浙江大学医学院附属儿童医院肾脏内科, 国家儿童健康临床研究中心, 浙江 杭州

收稿日期: 2026年4月13日; 录用日期: 2026年5月7日; 发布日期: 2026年5月15日

## 摘要

特发性肾病综合征(INS)是儿童常见的原发性肾小球疾病, 其中频复发和激素依赖患者常需长期激素及免疫抑制治疗, 预防复发和毒副反应管理均较困难。近年来, 靶向CD20的B细胞清除治疗明显改变了频复发和激素依赖INS患者的治疗策略。利妥昔单抗已成为复发性INS的重要激素节约方案; 奥妥珠单抗因具有更深、更持久的B细胞耗竭作用, 在利妥昔单抗疗效不足、出现抗药抗体或不耐受时显示出应用潜力; 奥法妥木单抗等其他CD20单抗亦用于少数难治病例。基于以上背景, 本文对CD20单抗治疗INS的理论基础、主要药物、联合策略及安全性研究进展进行综述。

## 关键词

特发性肾病综合征, CD20单抗, 利妥昔单抗, 奥妥珠单抗

# Research Progress of CD20 Monoclonal Antibody Therapy in Idiopathic Nephrotic Syndrome

Siyi He<sup>1</sup>, Jianhua Mao<sup>2\*</sup>

<sup>1</sup>Department of Pediatrics, Zhejiang University School of Medicine, Hangzhou Zhejiang

<sup>2</sup>Department of Nephrology, The Children's Hospital, Zhejiang University School of Medicine, National Clinical Research Center for Child Health, Hangzhou Zhejiang

Received: April 13, 2026; accepted: May 7, 2026; published: May 15, 2026

## Abstract

**Idiopathic nephrotic syndrome (INS) is one of the most common primary glomerular diseases in**

\*通讯作者。

children. Patients with frequent relapse and steroid-dependent INS often require long-term glucocorticoid and immunosuppressant therapy, facing major challenges in relapse prevention and toxicity management. In recent years, CD20-targeted B-cell depletion therapy has significantly altered the treatment landscape for these patients. Rituximab has become an important steroid-sparing regimen in relapsing INS. Obinutuzumab, due to its deeper and more durable B-cell depletion, has shown promising potential in cases with suboptimal response to rituximab, development of anti-drug antibodies, or intolerance. Additionally, other anti-CD20 monoclonal antibodies such as ofatumumab have been used in a few refractory cases. This article systematically reviews the research progress on the rationale, main agents, combination strategies, and safety profiles of CD20 monoclonal antibody therapy in INS.

## Keywords

Idiopathic Nephrotic Syndrome, CD20 Monoclonal Antibody, Rituximab, Obinutuzumab

Copyright © 2026 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. 前言

特发性肾病综合征(idiopathic nephrotic syndrome, INS)约占儿童肾病综合征的 90%, 其核心临床表现为大量蛋白尿、低白蛋白血症、水肿及高脂血症[1]。大多数原发性肾病综合征患儿在初次治疗时, 对糖皮质激素治疗敏感, 被称为激素敏感型肾病综合征(steroid-sensitive nephrotic syndrome, SSNS)。但 80%~90%的患儿会在接受激素初治缓解后出现复发的情况, 其中又有 25%~43%进一步发展为频发复发型肾病综合征(frequently relapsing nephrotic syndrome, FRNS)或激素依赖型肾病综合征(steroid dependent nephrotic syndrome, SDNS) [2]-[4]。

目前, INS 的发病机制尚未完全明确。早期研究主要强调 T 细胞功能异常在疾病发生中的作用, 而近年来的研究认为 B 细胞免疫异常、循环通透因子改变、足细胞损伤以及遗传易感性等因素也可能共同参与 INS 的发生、持续和复发[1]。糖皮质激素仍是 INS 初始治疗的基础, 但难以从根本上降低复发风险。临床上往往需要延长激素疗程, 或联合钙调神经磷酸酶抑制剂、吗替麦考酚酯等免疫抑制药物, 以维持缓解并减少病情反复。然而, 长期激素治疗可能带来感染风险增加、生长受限、肥胖、骨代谢异常及药物肾毒性等问题[1] [2]。寻找疗效更稳定同时减少激素暴露的新治疗方案, 从而成为 INS 研究的重要方向。

CD20 单克隆抗体是一类靶向 B 细胞表面 CD20 抗原的生物制剂, 主要通过清除 B 细胞来调节异常免疫反应[2]。随着对 INS 发病机制认识的不断深入, B 细胞在疾病复发和持续中的作用逐渐受到关注, CD20 单克隆抗体也因此被应用于复发性 INS 的治疗。现有研究表明, 在部分复发性患者中, 这类药物能够降低复发频率, 延长缓解时间, 同时减少糖皮质激素及其他免疫抑制剂的使用[2]。其中, 利妥昔单抗在儿童 FRNS 和 SDNS 中的应用证据最为充分, 已成为指南推荐的重要治疗药物。此外, 部分患者在接受利妥昔单抗治疗后仍会在 B 细胞恢复后再次复发或存在 B 细胞清除不充分等问题, 因此奥妥珠单抗等新一代抗 CD20 药物也开始用于难治病例[5]。基于上述背景, 本文旨在对 CD20 单抗治疗 INS 的理论基础、主要药物、联合治疗、安全性及未来发展进行综述, 以为临床合理用药和后续研究提供参考。

## 2. CD20 单抗治疗 INS 的理论基础

特发性肾病综合征(idiopathic nephrotic syndrome, INS)尤其是微小病变病(minimal change disease,

MCD)和部分局灶节段性肾小球硬化(focal segmental glomerulosclerosis, FSGS), 长期以来多被认为与 T 细胞功能异常有关。但近年来的研究表明, B 细胞同样参与了 INS 的发生、发展和复发过程。B 细胞不仅可以作为抗原呈递细胞促进 T 细胞活化, 还通过分泌多种细胞因子增强免疫反应。当调控性 B 细胞数量减少或功能受损时, 机体原有的免疫平衡也可能被打破, 从而使病情迁延反复[6]。

在上述基础上, CD20 成为 INS 的重要治疗靶点。CD20 是一种主要分布于前 B 细胞至成熟 B 细胞阶段的膜表面分子, 而造血干细胞和终末分化浆细胞通常不表达这一分子[6]。因此, 抗 CD20 单克隆抗体能够相对选择性地清除成熟 B 细胞, 同时保留 B 细胞的再生潜能。其作用主要包括抗体依赖细胞毒作用、补体依赖细胞毒作用以及诱导 B 细胞凋亡, 进而减弱异常免疫活化[6]。Kim 等(2017)发现, B 细胞来源的白细胞介素 4 可直接作用于足细胞, 并诱导蛋白尿和足突融合[7], 进一步增强了 CD20 单抗用于 INS 的理论依据。但不同患者对治疗的反应并不一致, 提示不同患者中 B 细胞参与疾病发生和复发的程度可能并不相同。这一现象背后的可能机制可以主要归纳为三点。首先, 组织驻留记忆 B 细胞主要定植于肾组织和淋巴结, 几乎不进入外周循环, 常规的 CD20 单抗难以将其彻底清除, 一旦局部被激活, 这些细胞可迅速启动免疫损伤过程[8]。其次, B 细胞亚群之间存在功能异质性, 致病性记忆 B 细胞可早于总 B 细胞恢复, 直接介导足细胞损伤[6] [8]。最后, 部分患者的复发与 T 细胞功能异常、循环通透因子持续存在等非 B 细胞依赖通路有关, 这使得疾病的活动程度与外周 B 细胞数量并不完全一致[1] [7]。Colucci 等(2023)发现, 基线记忆 B 细胞水平及治疗后记忆 B 细胞再出现与复发风险相关[8], 说明 B 细胞免疫状态差异可能影响治疗结局。总体而言, B 细胞异常为 CD20 单抗治疗 INS 提供了较为可靠的生物学依据, 而患者之间存在的免疫异质性, 也使不同抗 CD20 药物的临床疗效及适用人群表现出一定差异。

### 3. 利妥昔单抗治疗 INS

利妥昔单抗是 INS 抗 CD20 治疗中应用较早且临床证据最充分的药物, 目前常用于减少复发并减轻激素及其他免疫抑制剂的长期暴露。现有研究表明, 利妥昔单抗在 FRNS 和 SDNS 中的疗效较为明确, 而在 SRNS 中的作用仍存在较大差异, 因此其临床价值需结合不同类型 INS 分别加以评估[9]-[18]。

#### 3.1. 利妥昔单抗在 INS 中的适用人群及疗效

目前多数研究认为, 利妥昔单抗在 FRNS 和 SDNS 中的疗效最为明确。这类患者缓解后容易复发, 或者在激素减量时很快再次发作, 因此常常需要长期依赖激素和钙调神经磷酸酶抑制剂治疗, 也更容易累积药物相关不良反应。利妥昔单抗的意义主要在于延长缓解时间, 减少复发, 同时降低对上述药物的长期依赖[9]-[11]。Iijima 等(2014)的随机对照研究显示, 利妥昔单抗可显著延长儿童复杂性 FRNS 和 SDNS 的无复发生存期[9]。成人相关研究起步较晚, 但 Isaka 等(2025)开展的多中心随机临床试验表明, 利妥昔单抗同样有助于降低成人复发性肾病综合征的复发风险[11]。

在初发特发性肾病综合征领域, 利妥昔单抗早期联合或替代激素治疗的探索同样取得一定进展。Liu 等(2024)开展的前瞻性多中心研究显示, 经激素诱导缓解后早期联用利妥昔单抗, 12 个月无复发生存率显著提升(74.4% vs 30.3%), FRNS/SDNS 发生率降低, 24 个月仍获益明显[12]。Zhang 等(2025)采用利妥昔单抗单药作为初发特发性 NS 一线治疗, 提示利妥昔单抗可安全有效诱导并维持缓解, 复发率低, 进一步为激素不耐受或高风险患儿提供替代选择[13]。

针对激素与 CNI 双重耐药的肾病综合征, Gaur 等(2024)的回顾性分析报道, 利妥昔单抗联合 MMF 可高效诱导 CNI 耐药 FSGS 长期缓解, 提示利妥昔单抗在激素/CNI 依赖或耐药病例中具有潜在应用价值[14]。

### 3.2. 利妥昔单抗治疗 INS 的主要临床证据

现有研究表明, 利妥昔单抗的临床获益主要体现在减少复发、延长无复发期以及减少激素和其他免疫抑制剂的累积暴露等方面[15]-[18]。多项儿童研究显示, 利妥昔单抗可帮助相当一部分 SDNS 患儿维持较长时间缓解, 并减少激素用量, 部分患者还可达到较长时间的无激素缓解[10]。利妥昔单抗不仅适用于反复复发的复杂病例, 在病程较早、但已表现出激素依赖倾向的患者中也有一定应用价值。相比之下, 成人相关证据仍然较少, 但现有临床试验的结果总体一致, 均支持利妥昔单抗能够在一定程度上降低复发风险[11]。

近期研究逐渐发现, 利妥昔单抗的疗效并不只取决于单次给药, 还与后续维持治疗密切相关。Chan 等(2020)的多中心研究发现, 在利妥昔单抗治疗后, 如果不再给予维持免疫抑制, 低剂量方案更容易较早复发; 而在继续维持治疗的情况下, 不同剂量方案之间的差异会明显缩小[15]。因此利妥昔单抗的作用不能只看短期诱导效果, 还应放在长期管理中加以评估。

### 3.3. 利妥昔单抗治疗的现存争议与局限

尽管利妥昔单抗在 FRNS 和 SDNS 中的疗效已得到较多研究支持, 但它仍不能解决所有临床问题, 其中最突出的是复发并未因治疗而完全消失。此外, B 细胞恢复与临床复发之间虽有一定关系, 却并不完全一致。有些患者在 B 细胞恢复后很快复发, 也有一些患者仍可继续维持缓解, 因此 B 细胞监测可以作为临床参考, 但还不足以单独作为再次治疗的依据[16][18]。不同中心在给药次数、重复治疗时机以及是否联合维持药物等方面也存在差异, 说明目前尚缺乏统一而稳定的治疗方案[10][11][15]。

从安全性来看, 利妥昔单抗总体上具有较好的耐受性, 但在长期反复使用时仍需保持谨慎。现有研究表明, 其常见不良反应主要包括输注反应、感染、中性粒细胞减少和低丙种球蛋白血症[13][16]。其中, 低丙种球蛋白血症在多次治疗后可能进一步增加感染风险。

综合现有证据, 利妥昔单抗已成为 FRNS 和 SDNS 的重要治疗选择, 其优势主要体现在减少复发、延长缓解时间和降低长期激素及其他免疫抑制剂暴露。然而它并不能完全阻止复发, 也难以通过单次治疗实现长期稳定缓解, 因此其临床价值更多体现在长期管理中的合理应用[10]-[18]。

## 4. 奥妥珠单抗在 INS 治疗中的临床应用

利妥昔单抗在特发性肾病综合征中的临床应用过程中, 部分患者仍会出现早期复发、缓解维持时间较短, 或多次重复用药后疗效减弱等问题。在这一背景下, 奥妥珠单抗(obinutuzumab, OBI)开始受到关注。OBI 属于人源化 II 型抗 CD20 单抗, 与利妥昔单抗清除 B 细胞的方式有所不同, 理论上可产生更深、更持久的 B 细胞耗竭, 因此更常用于既往抗 CD20 治疗效果不理想的患者[19]。目前 OBI 在临床应用中并不是替代利妥昔单抗的一线药物, 而更适合用于复发控制困难或既往治疗反应不佳的复杂病例。

现有临床证据仍以病例报告和小样本研究为主, 但已经显示出一定的应用价值。Chan 等(2025)报道了 1 例频发、激素依赖型肾病综合征患儿在接受多次利妥昔单抗后仍反复复发, 而且复发时外周 B 细胞尚未恢复, 说明病情活动并不总是与 B 细胞回升一致。改用 OBI 后, 患儿获得了更长时间的无复发缓解[20]。因此对于一部分对利妥昔单抗反应不足的患者, 更强的 B 细胞清除可能有助于改善病情控制。

除个案外, 小样本系列研究例如 Rovin 团队报道的单中心经验显示, 在对利妥昔单抗反应较差的足细胞病患者中, OBI 治疗后部分患者达到完全缓解, 部分患者达到部分缓解, 且缓解可维持约 12 个月[21]。虽然样本量有限, 但这些结果说明 OBI 不仅具有理论上的药理优势, 也可能在临床上为利妥昔单抗难治病例提供新的治疗机会。尤其对于既往多次复发、免疫抑制剂负担较重、又难以长期维持缓解的

患者, OBI 具有一定现实意义。

不过, 现阶段 OBI 疗效研究多集中于病情较重、既往治疗复杂的患者, 不同研究之间的病理类型、给药方案和随访时间差异较大, 因此结果尚难直接比较[19][21]。整体来看, OBI 在 INS 治疗中展现出一定应用潜力, 尤其可能适用于利妥昔单抗疗效不理想或复发反复的患者, 但其最适合的人群、具体用药方案以及长期安全性, 仍有待更多高质量研究进一步证实[19][20]。

## 5. 其它药物

除 OBI 外, 奥法木单抗(ofatumumab, OFA)是另一类较受关注的抗 CD20 药物。OFA 为全人源抗 CD20 单抗, 与利妥昔单抗的结合位点不同。基于这一特点, 早期研究认为它可能更适用于对利妥昔单抗反应不佳, 或存在输注相关问题的患者[22]。

早期个案和小样本观察研究发现, 少数利妥昔单抗抵抗的肾病综合征患者在接受 OFA 后蛋白尿减轻, 病情得到一定控制[23]。这些发现一度使 OFA 被视为潜在的替代选择。然而, 随着随机对照研究逐渐增多, OFA 在 INS 中的实际疗效已得到更客观的评估。Ravani 等开展的随机研究发现, OFA 在儿童肾病综合征长期缓解维持方面并未表现出明显优于利妥昔单抗的效果[22]。这说明同属抗 CD20 单抗并不意味着临床获益一定更大, 机制上的差异也不一定能够转化为更好的疗效。

在病情更为顽固的患者中, 现有研究显示的疗效也较为有限。Ravani 等(2020)在多药耐药型肾病综合征儿童中评估低剂量 OFA 的疗效, 结果显示单次低剂量方案不能有效诱导缓解, 研究未能证明其具有明确获益[24]。OFA 并非对所有难治 INS 都有效, 治疗作用还会受到疾病类型、既往治疗反应和给药剂量等多种因素影响。

因此, OFA 可作为少数特殊病例中的备选方案, 尤其适用于利妥昔单抗疗效不稳定或因不良反应等原因不宜继续使用的患者。但总体而言, 相关研究证据仍然有限, 尚不足以支持其常规应用, 也不能据此认为其疗效已经超过利妥昔单抗[22][24]。INS 抗 CD20 治疗的改进还需要根据患者的具体病情和既往治疗反应, 选择更合适的治疗方案。

## 6. 特殊情境下的强化与联合策略

随着抗 CD20 治疗在 INS 中的应用不断增多, 临床逐渐发现, 单次治疗或单药清除 B 细胞并不能解决所有患者的复发问题, 也难以满足复杂病例的长期治疗需要。在这一背景下, 面向特殊情境的强化治疗和联合治疗研究开始发展。

### 6.1. 强化清除 B 细胞治疗

对于常规抗 CD20 治疗效果不理想的患者, 近年临床开始尝试进一步增强清除 B 细胞治疗, 必要时还会同时针对浆细胞进行干预。达雷妥尤单抗(daratumumab, DARA)是一种主要作用于浆细胞的抗 CD38 单抗。之所以引入这类药物, 是因为部分难治性 INS 患者可能长期存在体液免疫异常, 单纯清除 B 细胞往往难以维持稳定缓解。在这种情况下, 奥妥珠单抗联合 DARA 的方案逐渐被用于病情较重的患者。Dossier 等(2021)报道, 在重症儿童肾病综合征中采用 OBI 序贯 DARA 治疗后, 部分患儿获得了较长时间的无复发缓解, 并能够停用口服免疫抑制剂[25]。当传统抗 CD20 治疗难以充分控制病情时, 进一步同时作用于 B 细胞和浆细胞, 可能有助于提高缓解维持的稳定性。其他小样本研究也有类似发现。在部分难治病例中, 利妥昔单抗或其他抗 CD20 药物联合 DARA 后, 蛋白尿下降, 复发频率减少[26][27]。因此针对浆细胞的治疗可能对某些反复复发、常规方案效果差的患者具有补充价值。不过, 这类治疗多用于病情最复杂、既往治疗最充分的人群, 因此现有证据更多反映的是救治价值, 而不能

作为普遍适用的常规方案。

## 6.2. 抗 CD20 治疗后的维持用药

另一种较常见的策略是在抗 CD20 治疗后继续使用维持药物, 从而延长缓解期并降低对其他免疫抑制剂的依赖。吗替麦考酚酯(mycophenolate mofetil, MMF)是其中较有代表性的药物, Nada 等(2025)在儿童起病的难治性 INS 患者中观察到, 单次利妥昔单抗后继续使用 MMF 可使相当一部分患者获得较长的无复发生存, 并帮助多数患者在 1 年内停用钙调神经磷酸酶抑制剂[28]。对于部分患者而言, 治疗重点并不一定是不断升级清除 B 细胞强度, 而是通过维持治疗延长缓解, 同时减少长期药物毒性。

总体来看, 强化与联合策略主要适用于利妥昔单抗后仍频繁复发、长期依赖多种免疫抑制剂或病情特别复杂的患者[25][27][28]。这类方案体现了 INS 抗 CD20 治疗理念的变化: 临床关注点已经不仅是某一种药物能否起效, 而是如何在长期随访中减少复发, 降低激素和钙调神经磷酸酶抑制剂暴露, 并尽量兼顾安全性。不过, 由于现有研究多为小样本或单中心观察, 这些方案仍需在严格筛选患者和密切随访的前提下使用。

## 7. CD20 单抗治疗 INS 的安全性及监测要点

CD20 单抗在 INS 治疗中总体具有较好的短期耐受性, 但随着用药次数增加和观察时间延长, 临床更需要重视持续性免疫抑制带来的后果。除了急性输注反应外, 感染风险增加、免疫球蛋白下降及长期免疫记忆受损也是临床管理中不可忽视的问题。

### 7.1. 主要不良反应

从短期来看, CD20 单抗较常见的不良反应包括发热、寒战、皮疹、支气管痉挛以及轻中度输注反应。多数患者在减慢输注速度、应用抗过敏药物或给予对症处理后, 仍可顺利完成治疗[25]。相比之下, 临床在长期随访中更需要关注的是 B 细胞持续耗竭后所致的体液免疫功能下降所带来的感染风险。欧洲儿科肾脏病学学会的一项调查显示, 接受利妥昔单抗治疗的儿童中, 低丙种球蛋白血症并不少见且往往持续较长时间, 严重感染更常见于免疫球蛋白明显下降的患者[29]。Parmentier 等(2020)进一步研究发现, 激素依赖型肾病综合征患儿在利妥昔单抗治疗后可出现免疫球蛋白下降, 且年龄较小者更容易受到影响[30]。此外, 长期随访研究表明, 抗 CD20 治疗还可能延缓免疫记忆恢复, 使部分患儿在疫苗保护和体液免疫维持方面存在持续隐患[31]。这意味着, 抗 CD20 治疗的影响并不限于 B 细胞暂时减少, 而可能延续至更长时间的免疫功能重建阶段。Choi 等(2024)在长期重复使用利妥昔单抗的研究中指出, 虽然复发控制总体较好, 但随着疗程增加, 临床必须更加警惕累积性的免疫抑制风险[32]。

### 7.2. 监测要点与长期风险

基于这些认识, INS 患者在接受 CD20 单抗治疗时应重视从治疗前到治疗后的连续监测。治疗开始前, 通常需要完善血常规、肝肾功能、乙肝病毒感染状态 and 免疫球蛋白水平等检查, 必要时还应结合既往感染史和疫苗接种情况, 综合评估患者的基础风险。治疗后, 除了关注 CD19 或 CD20 阳性 B 细胞的变化外, 还应定期复查免疫球蛋白, 尤其要警惕 IgG 持续下降的情况[29][31]。对于需要重复用药、接受 OBI 联合 DARA 治疗, 或既往有重症感染史的患者, 感染风险往往更高, 因此更需要加强随访, 并根据病情评估是否需要静脉注射免疫球蛋白支持[25][29][32]。

因此, CD20 单抗的多数短期不良反应可以控制, 但长期风险仍需依靠规范监测和个体化随访来尽量降低。只有在重视疗效的同时, 同步加强安全性管理, CD20 单抗在 INS 治疗中的临床价值才能得到更全面的体现。

## 8. 总结与未来展望

综上所述, CD20 单抗已成为 INS 尤其是 FRNS 和 SDNS 的重要治疗选择。现有研究表明, 利妥昔单抗的临床证据最为充分, 可减少复发、延长缓解时间, 并降低糖皮质激素及其他免疫抑制剂的长期暴露。对于利妥昔单抗疗效不足或复发控制困难的患者, 奥妥珠单抗等新一代抗 CD20 药物也显示出一定应用前景。与此同时, 联合达雷妥尤单抗或在抗 CD20 治疗后序贯吗替麦考酚酯等策略, 进一步体现出 INS 治疗正从单次诱导向长期管理转变。

然而 CD20 单抗在 INS 的临床应用中仍存在一些不足。首先, 现有证据在不同药物和不同人群之间并不均衡, 利妥昔单抗的证据较多, 而奥妥珠单抗、奥法木单抗及联合治疗的研究多为病例报告或小样本观察, 结论稳定性有限。其次, 不同研究在入组人群、病理类型、给药剂量、重复治疗时机和随访时间等方面差异较大, 导致结果之间难以直接比较。B 细胞恢复与临床复发并不总是一致, 目前仍缺乏足够可靠的疗效预测指标。此外, 长期重复使用抗 CD20 药物后可能出现低丙种球蛋白血症、感染风险增加及免疫记忆受损, 这些问题也使长期安全性评价仍需进一步完善。

未来研究应更加注重精准治疗策略与长期随访管理, 以全面提升 CD20 单抗在 INS 中的临床应用水平。一方面, 需开展多中心前瞻性研究, 明确不同抗 CD20 药物在 FRNS、SDNS 及 SRNS 中的适宜人群, 并优化给药剂量、治疗周期及重复用药方案。另一方面, 可借助单细胞测序、流式细胞免疫分型等前沿技术, 深入探讨 B 细胞亚群的表型与功能异质性, 为精准靶向干预及疗效预测提供理论依据。对于频繁复发或传统治疗反应欠佳的患者, 抗 CD20 单抗与其他免疫调节药物的联合应用策略仍值得深入探索。在临床研究设计上, 可采用适应性平台试验等创新模式, 在同一研究框架内同步评估多种药物及其联合方案, 从而高效筛选出优势治疗策略。与此同时, 应推动建立多中心、国际合作的长期随访队列, 统一数据采集与安全性监测标准, 系统评估反复使用 CD20 单抗所导致的远期累积风险, 为长期安全用药提供高质量的临床证据。在此基础上, 进一步整合免疫表型、分子标志物与临床核心特征, 构建完善的风险分层与精准决策体系, 最终实现 INS 患者高效、安全、可持续的长期治疗目标。

## 参考文献

- [1] Vivarelli, M., Gibson, K., Sinha, A. and Boyer, O. (2023) Childhood Nephrotic Syndrome. *The Lancet*, **402**, 809-824. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(23\)01051-6](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(23)01051-6)
- [2] Floege, J., Gibson, K.L., Vivarelli, M., Liew, A., Radhakrishnan, J. and Rovin, B.H. (2025) KDIGO 2025 Clinical Practice Guideline for the Management of Nephrotic Syndrome in Children. *Kidney International*, **107**, S241-S289. <https://doi.org/10.1016/j.kint.2024.11.007>
- [3] 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>
- [4] Ying, D., Yu, N., Lin, Z., Chen, L., Rong, L., Wu, J., et al. (2023) Incidence of Relapse and Frequently Relapsing/Steroid-dependent Nephrotic Syndrome in Chinese Children with Steroid-Sensitive Nephrotic Syndrome: A Cohort Study. *Nephrology*, **28**, 477-484. <https://doi.org/10.1111/nep.14187>
- [5] Dossier, C., Bonneric, S., Baudouin, V., Kwon, T., Prim, B., Cambier, A., et al. (2023) Obinutuzumab in Frequently Relapsing and Steroid-Dependent Nephrotic Syndrome in Children. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*, **18**, 1555-1562. <https://doi.org/10.2215/cjn.0000000000000288>
- [6] Liu, J. and Guan, F. (2023) B Cell Phenotype, Activity, and Function in Idiopathic Nephrotic Syndrome. *Pediatric Research*, **93**, 1828-1836. <https://doi.org/10.1038/s41390-022-02336-w>
- [7] Kim, A.H.J., Chung, J., Akilesh, S., Koziell, A., Jain, S., Hodgkin, J.B., et al. (2017) B Cell-Derived IL-4 Acts on Podocytes to Induce Proteinuria and Foot Process Effacement. *JCI Insight*, **2**, e81836. <https://doi.org/10.1172/jci.insight.81836>
- [8] Colucci, M., Angeletti, A., Zotta, F., Carsetti, R., Lugani, F., Ravà, L., et al. (2023) Age and Memory B Cells at Baseline Are Associated with Risk of Relapse and Memory B-Cell Reappearance Following Anti-CD20 Treatment in Pediatric Frequently-Relapsing/Steroid-Dependent Nephrotic Syndrome. *Kidney International*, **104**, 577-586.

- <https://doi.org/10.1016/j.kint.2023.06.013>
- [9] 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)
- [10] 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>
- [11] Isaka, Y., Sakaguchi, Y., Shinzawa, M., Maruyama, S., Sakaguchi, M., Hayashi, H., *et al.* (2025) Rituximab for Relapsing Nephrotic Syndrome in Adults: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*, **334**, 2011-2019. <https://doi.org/10.1001/jama.2025.19316>
- [12] Liu, J., Deng, F., Wang, X., Liu, C., Sun, S., Zhang, R., *et al.* (2024) Early Rituximab as an Add-On Therapy in Children with the Initial Episode of Nephrotic Syndrome. *Kidney International Reports*, **9**, 1220-1227. <https://doi.org/10.1016/j.ekir.2024.02.1395>
- [13] Zhang, X., Jin, Y., Liu, F., Li, Q., Xie, Y., Huang, G., *et al.* (2025) Rituximab as a First-Line Therapy in Children with New-Onset Idiopathic Nephrotic Syndrome. *Clinical Kidney Journal*, **18**, sfae348. <https://doi.org/10.1093/ckj/sfae348>
- [14] Gaur, S., Paul, P.P. and Motamarri, M. (2024) Rituximab/Mycophenolate Combination Therapy in Children with Calcineurin Inhibitor-Resistant FSGS. *Indian Journal of Nephrology*, **35**, 45-49. [https://doi.org/10.4103/ijn.ijn\\_231\\_22](https://doi.org/10.4103/ijn.ijn_231_22)
- [15] 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>
- [16] Chan, E.Y., Yu, E.L.M., Angeletti, A., Arslan, Z., Basu, B., Boyer, O., *et al.* (2022) Long-Term Efficacy and Safety of Repeated Rituximab to Maintain Remission in Idiopathic Childhood Nephrotic Syndrome: An International Study. *Journal of the American Society of Nephrology*, **33**, 1193-1207. <https://doi.org/10.1681/asn.2021111472>
- [17] 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>
- [18] 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>
- [19] Rossi, G.M., Baier, E. and Vaglio, A. (2025) Obinutuzumab for the Management of Immune-Mediated Glomerular Diseases. *Nephrology Dialysis Transplantation*, **40**, 1443-1448. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfaf021>
- [20] Chan, E.Y., Lin, K.Y., Yap, D.Y. and Ma, A.L. (2025) Obinutuzumab as a Viable Therapeutic Strategy in Rituximab-Refractory Childhood Frequently Relapsing, Steroid-Dependent Nephrotic Syndrome That Relapsed during B-Cell Depletion. *Pediatric Nephrology*, **40**, 711-714. <https://doi.org/10.1007/s00467-024-06570-8>
- [21] Angeletti, A., Caridi, G., Kajana, X., Bigatti, C., Spennacchio, A., Chiarenza, D.S., *et al.* (2025) Obinutuzumab in Rituximab-Resistant Podocytopathies: A Single-Center Experience. *Kidney International Reports*, **10**, 2873-2874. <https://doi.org/10.1016/j.ekir.2025.06.019>
- [22] Ravani, P., Colucci, M., Bruschi, M., Vivarelli, M., Cioni, M., DiDonato, A., *et al.* (2021) Human or Chimeric Monoclonal Anti-Cd20 Antibodies for Children with Nephrotic Syndrome: A Superiority Randomized Trial. *Journal of the American Society of Nephrology*, **32**, 2652-2663. <https://doi.org/10.1681/asn.2021040561>
- [23] Basu, B. (2014) Ofatumumab for Rituximab-Resistant Nephrotic Syndrome. *New England Journal of Medicine*, **370**, 1268-1270. <https://doi.org/10.1056/nejmc1308488>
- [24] Ravani, P., Pisani, I., Bodria, M., Caridi, G., Degl'Innocenti, M.L. and Ghiggeri, G.M. (2020) Low-Dose Ofatumumab for Multidrug-Resistant Nephrotic Syndrome in Children: A Randomized Placebo-Controlled Trial. *Pediatric Nephrology*, **35**, 997-1003. <https://doi.org/10.1007/s00467-020-04481-y>
- [25] Dossier, C., Prim, B., Moreau, C., Kwon, T., Maisin, A., Nathanson, S., *et al.* (2021) A Global Antib Cell Strategy Combining Obinutuzumab and Daratumumab in Severe Pediatric Nephrotic Syndrome. *Pediatric Nephrology*, **36**, 1175-1182. <https://doi.org/10.1007/s00467-020-04811-0>
- [26] Angeletti, A., Bin, S., Kajana, X., Spinelli, S., Bigatti, C., Caridi, G., *et al.* (2024) Combined Rituximab and Daratumumab Treatment in Difficult-To-Treat Nephrotic Syndrome Cases. *Kidney International Reports*, **9**, 1892-1896. <https://doi.org/10.1016/j.ekir.2024.04.006>
- [27] Naciri Bennani, H., Sandaye, T., Charroyer, Q., Etangsale, A., Vacher Coponat, H., Julien, M., *et al.* (2025) Daratumumab Combined with Anti-CD20 Therapy in Pediatric and Adult Refractory Idiopathic Nephrotic Syndrome: Single-Center Experience. *Frontiers in Immunology*, **16**, Article 1722023. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2025.1722023>

- 
- [28] Nada, T., Kamei, K., Nishi, K., Uchimura, T., Inaba, A., Ogura, M., *et al.* (2025) Long-Term Outcome of Mycophenolate Mofetil after a Single Dose of Rituximab in Childhood-Onset Refractory Idiopathic Nephrotic Syndrome. *Clinical and Experimental Nephrology*, **29**, 1829-1839. <https://doi.org/10.1007/s10157-025-02744-2>
- [29] Zurowska, A., Drozynska-Duklas, M., Topaloglu, R., Bouts, A., Boyer, O., Shenoy, M., *et al.* (2023) Rituximab-Associated Hypogammaglobulinemia in Children with Idiopathic Nephrotic Syndrome: Results of an ESPN Survey. *Pediatric Nephrology*, **38**, 3035-3042. <https://doi.org/10.1007/s00467-023-05913-1>
- [30] Parmentier, C., Delbet, J., Decramer, S., Boyer, O., Hogan, J. and Ulinski, T. (2020) Immunoglobulin Serum Levels in Rituximab-Treated Patients with Steroid-Dependent Nephrotic Syndrome. *Pediatric Nephrology*, **35**, 455-462. <https://doi.org/10.1007/s00467-019-04398-1>
- [31] Colucci, M., Carsetti, R., Serafinelli, J., Rocca, S., Massella, L., Gargiulo, A., *et al.* (2019) Prolonged Impairment of Immunological Memory after Anti-CD20 Treatment in Pediatric Idiopathic Nephrotic Syndrome. *Frontiers in Immunology*, **10**, Article 1653. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.01653>
- [32] Choi, N., Min, J., Kim, J.H., Kang, H.G. and Ahn, Y.H. (2024) Efficacy and Safety of Long-Term Repeated Use of Rituximab in Pediatric Patients with Nephrotic Syndrome. *Pediatric Nephrology*, **39**, 771-780. <https://doi.org/10.1007/s00467-023-06124-4>