

临床与基础
桥接研究Clinical and Basic
Bridging Research利妥昔单抗联合缬沙坦治疗慢性肾小球肾炎
患者的临床研究Clinical trial of rituximab combined with valsartan in the treatment of patients with
chronic glomerulonephritis刘倩^{1a}, 鲁华^{1a}, 霍鹏飞^{1b},
刘艳玲^{1b}(1. 邢台市人民医院, a. 肾脏内科; b. 血液净化
室, 河北 邢台 054000)LIU Qian^{1a}, LU Hua^{1a},
HUO Peng-fei^{1b}, LIU Yan-ling^{1b}(1. a. Department of Nephrology; b.
Blood Purification Room, Xingtai
People's Hospital, Xingtai 054000, Hebei
Province, China)

基金项目: 河北省卫生健康委医学科学研究课
题基金资助项目(20191696); 邢台市
重点研发计划自筹基金资助项目
(2022ZC109)

作者简介: 刘倩(1984-), 女, 主任医师, 主要从
事肾小球疾病方向的临床诊疗工作

通信作者: 刘倩

MP: 13831946628

E-mail: qianl23167@163.com

摘要:目的 观察利妥昔单抗注射液联合缬沙坦胶囊治疗慢性肾小球肾炎患者的临床疗效及安全性。方法 将慢性肾小球肾炎患者随机分为对照组和试验组。对照组给予缬沙坦胶囊每次 80 mg, *qd*, 口服; 试验组在对照组治疗的基础上, 联合利妥昔单抗每次 1 000 mg, 静脉输注, 第 1、15 天各给药 1 次。2 组患者均治疗 12 个月。比较 2 组患者的临床疗效、炎症指标、肾功能、疾病复发情况, 以及安全性。结果 试验组入组 78 例, 脱落 9 例, 最终有 69 例纳入统计分析; 对照组入组 79 例, 脱落 8 例, 最终 71 例纳入统计分析。治疗后, 试验组和对照组的总有效率分别为 88.41% (61 例/69 例) 和 61.97% (44 例/71 例), 在统计学上差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。治疗后, 试验组和对照组的白细胞介素-1 水平分别为 (73.88 ± 9.91) 和 $(86.47 \pm 10.27) \text{ pmol} \cdot \text{L}^{-1}$, 肿瘤坏死因子- α 水平分别为 (42.17 ± 5.66) 和 $(47.94 \pm 5.52) \text{ pg} \cdot \text{mL}^{-1}$, 干扰素- γ 水平分别为 (13.29 ± 3.86) 和 $(17.72 \pm 4.08) \text{ pg} \cdot \text{mL}^{-1}$, 肌酐水平分别为 (82.17 ± 12.23) 和 $(87.89 \pm 10.21) \text{ } \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$, 尿素氮水平分别为 (4.66 ± 1.26) 和 $(5.71 \pm 1.65) \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$, 24 h 尿蛋白定量分别为 (3.55 ± 1.12) 和 $(4.69 \pm 1.57) \text{ g}$, 复发率分别为 1.64% 和 18.18%, 在统计学上差异均有统计学意义 (均 $P < 0.05$)。试验组的药物不良反应主要有感染、中性粒细胞减少、恶心呕吐和白细胞减少, 对照组的药物不良反应主要有血管性水肿、恶心呕吐和中性粒细胞减少。试验组和对照组的总药物不良反应发生率分别为 7.25% 和 4.23%, 在统计学上差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。结论 利妥昔单抗注射液联合缬沙坦胶囊治疗慢性肾小球肾炎患者的临床疗效比单用缬沙坦胶囊更佳, 且不增加药物不良反应的发生率。

关键词: 利妥昔单抗注射液; 缬沙坦胶囊; 慢性肾小球肾炎; 肾功能; 安全性评价

DOI: 10.13699/j.cnki.1001-6821.2025.07.001

中图分类号: R983 **文献标志码:** A

文章编号: 1001-6821(2025)07-0901-05

Abstract: Objective To observe the clinical efficacy and safety of rituximab injection combined with valsartan capsules in the treatment of patients with chronic glomerulonephritis. **Methods** The patients with chronic glomerulonephritis were randomly divided into control group and treatment group. The control group was given valsartan capsules 80 mg each time, *qd*, orally; on the basis of control group, the treatment group was combined with rituximab 1 000 mg per time, intravenous infusion, once on the 1st and 15th day. Two groups were treated for 12 months. The clinical efficacy, inflammatory indexes, renal function, disease recurrence and safety were compared between two groups. **Results** Seventy-eight cases were enrolled in the treatment group,

9 cases were dropped out, and finally 69 cases were included in the statistical analysis; 79 cases were enrolled in the control group, 8 cases were dropped out, and finally 71 cases were included in the statistical analysis. After treatment, the total effective rates of treatment and control groups were 88.41% (61 cases/69 cases) and 61.97% (44 cases/71 cases), with significant difference ($P < 0.05$). After treatment, the levels of interleukin-1 in the treatment and control groups were (73.88 ± 9.91) and (86.47 ± 10.27) $\text{pmol} \cdot \text{L}^{-1}$, the levels of tumor necrosis factor- α were (42.17 ± 5.66) and (47.94 ± 5.52) $\text{pg} \cdot \text{mL}^{-1}$, the levels of interferon- γ were (13.29 ± 3.86) and (17.72 ± 4.08) $\text{pg} \cdot \text{mL}^{-1}$, the levels of creatinine were (82.17 ± 12.23) and (87.89 ± 10.21) $\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$, the levels of urea nitrogen were (4.66 ± 1.26) and (5.71 ± 1.65) $\text{mmol} \cdot \text{L}^{-1}$, the 24-hour urinary protein quantifications were (3.55 ± 1.12) and (4.69 ± 1.57) g, the recurrence rates were 1.64% and 18.18%, and the differences were statistically significant (all $P < 0.05$). The adverse drug reactions of treatment group were infection, neutropenia, nausea and vomiting, and leukopenia, while those in the control group were angioedema, nausea and vomiting, and neutropenia. The total incidences of adverse drug reactions in the treatment and control groups were 7.25% and 4.23%, without significant difference ($P > 0.05$). **Conclusion** The clinical efficacy of rituximab injection combined with valsartan capsules in the treatment of patients with chronic glomerulonephritis is better than valsartan capsules alone, without increasing the incidence of adverse drug reactions.

Key words: rituximab injection; valsartan capsule; chronic glomerulonephritis; renal function; safety evaluation

目前,慢性肾小球肾炎常通过纠正电解质紊乱、抗凝、降压等方法进行治疗,其中缬沙坦为常用降压药物,在降低肾小球内高压,减轻肾损伤方面有一定的临床疗效^[1]。研究发现,慢性肾小球肾炎患者常规治疗的临床缓解率仅为47%~66%,仍有部分患者可能进展为终末期肾病,增加病死风险,因此迫切需要特异性更高的药物来辅助治疗该疾病^[2]。随着临床对B细胞在慢性肾小球肾炎致病机制认知的不断提升,抗CD20单抗在该领域的应用逐渐被关注^[3]。利妥昔单抗是一种作用于B细胞表面CD20分子的单克隆抗体,在慢性肾小球肾炎治疗中具有较好的临床疗效^[4-5]。本研究旨在比较利妥昔单抗注射液联合缬沙坦胶囊与单用缬沙坦胶囊治疗慢性肾小球肾炎患者的临床疗效及安全性。

材料、对象与方法

1 研究设计

本方案按前瞻性、随机、对照、开放、单中心的临床试验研究方法设计。

2 病例选择

2020年1月至2023年8月以本院就诊的慢性肾小球肾炎患者入选为研究对象。本研究经邢台市人民医院医学伦理委员会批准[伦理批号:2019(046)]。所有患者均签署知情同意书。

诊断与入选标准 符合《内科学》^[6]中关于慢性肾小球肾炎的诊断标准。年龄 >18 岁,病程 >3 个月,抗磷脂酶A2受体抗体 $>50 \text{ RU} \cdot \text{mL}^{-1}$,有疾病进

展风险,可耐受本研究所用试验药物。

排除标准 入组前6个月内接受过免疫抑制药物治疗者,有免疫功能严重缺陷、重度感染、严重心力衰竭等其他严重疾病患者,存在严重肝功能损伤者。

3 药品与仪器

利妥昔单抗注射液,规格:每瓶100 mg,批号:20191202、20200701、20211102、20220503、20230101,注册证号:国药准字SJ20160029,瑞士Roche Diagnostics GmbH生产;缬沙坦胶囊,规格:每粒40 mg,批号:20191003、20201101、20220901、20230502,批准文号:国药准字H20010811,常州四药制药有限公司生产。

LW C880全自动生化分析仪,深圳蓝韵生物医疗科技有限公司产品;CLINITEK Novus尿液化学分析仪,西门子医学诊断产品(上海)有限公司产品。

4 分组与治疗方法

将慢性肾小球肾炎患者按随机数表法分为对照组和试验组。2组患者均参照指南进行常规治疗,在此基础上,对照组给予缬沙坦胶囊每次80 mg, *qd*,口服;试验组在对照组治疗的基础上,联合利妥昔单抗每次1 000 mg,静脉输注,第1、15天各给药1次,并于2次给药后密切监测患者B细胞数量,若患者出现B细胞重建(即外周血B细胞数量 $>5 \text{ cell} \cdot \mu\text{L}^{-1}$),则追加1次利妥昔单抗1 000 mg,静脉输注,每次用药前均预防性给予地塞米松磷酸钠注射液5 mg,静脉推注+盐酸异丙嗪注射液12.5 mg,肌肉注射。2组患者均治疗12个月。

5 观察指标与疗效判定

炎症指标 于治疗前和治疗后,采集2组患者空

腹肘静脉血 3 mL (2 份), 以 $3\,500\text{ r}\cdot\text{min}^{-1}$ 离心 8 min, 吸取上层血清, 置于 $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ 冰箱保存, 待测。用全自动生化分析仪检测白细胞介素 - 1 (interleukin - 1, IL - 1)、干扰素 - γ (interferon - γ , IFN - γ) 和肿瘤坏死因子 - α (tumor necrosis factor - α , TNF - α) 水平。

肾功能 于治疗前和治疗后, 用全自动生化分析仪检测血清肌酐和尿素氮水平。于治疗前和治疗后, 收集 2 组患者的 24 h 全部尿液, 称重混匀后, 取部分尿液样本, 用尿液化学分析仪测定 24 h 尿蛋白定量 (24 - hour urinary protein quantification, 24 h UP)。

复发情况 记录治疗 6 个月时病情缓解患者至疗程结束期间疾病复发情况。参照《2012 年改善全球肾脏病预后组织指南》^[7], 将完全缓解或部分缓解后 24 h UP 再次 $>3.5\text{ g}$ 或 $>$ 基线值的 50% 定义为疾病复发。

临床疗效评价 按文献[8]的方法进行临床疗效评估, 分为未缓解、部分缓解、完全缓解。完全缓解: 水肿、肾实质性高血压等临床症状、体征完全消失, 尿蛋白定性阴性, 尿红细胞持续 <3 个/HP, 24 h UP $<0.2\text{ g}$, 血清肌酐较基线值有所下降; 部分缓解: 水肿、肾实质性高血压等临床症状、体征基本消失, 尿红细胞 <3 个/HP, 24 h UP 较基线下降 $>50\%$, 血清肌酐较基线值无改变或升高 $<50\%$; 未缓解: 未达到完全或部分缓解标准。总有效率 = 完全缓解率 + 部分缓解率。

安全性评价 治疗期间, 观察并记录 2 组患者感染、恶心呕吐、中性粒细胞减少、白细胞减少、血管性水肿等药物不良反应的发生情况。

6 统计学处理

用 SPSS 26.0 软件进行统计分析。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 组间比较用独立样本 t 检验, 组内比较用配对样本 t 检验; 计数资料用率表示, 比较用 χ^2 或秩和检验。

表 2 2 组患者炎症因子和肾功能的比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparison of inflammatory factors and renal function between two groups ($\bar{x} \pm s$)

Item	Control ($n = 71$)		Treatment ($n = 69$)	
	Before treatment	After treatment	Before treatment	After treatment
IL - 1 ($\text{pmol} \cdot \text{L}^{-1}$)	173.41 $\pm$ 20.53	86.47 $\pm$ 10.27 *	175.27 $\pm$ 19.36	73.88 $\pm$ 9.91 * #
TNF - α ($\text{pg} \cdot \text{mL}^{-1}$)	53.07 $\pm$ 5.69	47.94 $\pm$ 5.52 *	54.85 $\pm$ 6.82	42.17 $\pm$ 5.66 * #
IFN - γ ($\text{pg} \cdot \text{mL}^{-1}$)	24.88 $\pm$ 4.14	17.72 $\pm$ 4.08 *	25.26 $\pm$ 4.58	13.29 $\pm$ 3.86 * #
Serum creatinine ($\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$)	99.57 $\pm$ 16.19	87.89 $\pm$ 10.21 *	101.26 $\pm$ 15.33	82.17 $\pm$ 12.23 * #
Urea nitrogen ($\text{mmol} \cdot \text{L}^{-1}$)	7.19 $\pm$ 1.96	5.71 $\pm$ 1.65 *	7.48 $\pm$ 2.24	4.66 $\pm$ 1.26 * #
24 h UP (g)	7.15 $\pm$ 2.21	4.69 $\pm$ 1.57 *	7.21 $\pm$ 2.06	3.55 $\pm$ 1.12 * #

IL - 1: Interleukin - 1; TNF - α : Tumor necrosis factor - α ; IFN - γ : Interferon - γ ; 24 h UP: 24 - hour urinary protein quantification; Compared with before treatment in the same group, * $P < 0.05$; Compared with control group at the same time, # $P < 0.05$.

结 果

1 一般资料

本研究共筛选 215 例, 入组 157 例, 其中, 对照组 79 例, 试验组 78 例。试验组因突发急性心肌梗死、接受其他药物治疗、主动要求退出等原因脱落 9 例, 最终有 69 例纳入统计分析; 对照组因至其他医院就诊并接受其他药物治疗、主动要求退出研究、研究期间未能定期接受随访等原因脱落 8 例, 最终有 71 例纳入统计分析。2 组患者的性别、年龄、体质量、心率、血压和病程等一般资料比较, 在统计学上差异均无统计学意义 (均 $P > 0.05$), 组间具有可比性, 见表 1。

2 2 组患者炎症因子和肾功能的比较

2 组患者治疗后的 IL - 1、TNF - α 、IFN - γ 、血清肌酐、尿素氮和 24 h UP 水平均较治疗前显著降低, 在统计学上差异均有统计学意义 (均 $P < 0.05$); 试验组治疗后的上述指标与对照组比较, 在统计学上差异均有统计学意义 (均 $P < 0.05$)。结果见表 2。

表 1 2 组患者一般资料的比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 1 Comparison of general information in two groups ($\bar{x} \pm s$)

Item	Control ($n = 71$)	Treatment ($n = 69$)
Sex (M/F)	50/21	51/18
Age (year)	53.46 $\pm$ 5.29	54.51 $\pm$ 5.72
Weight (kg)	64.29 $\pm$ 9.98	62.57 $\pm$ 11.86
HR ($\text{beat} \cdot \text{min}^{-1}$)	89.31 $\pm$ 6.87	87.59 $\pm$ 7.19
SBP (mmHg)	144.59 $\pm$ 10.58	142.26 $\pm$ 12.21
DBP (mmHg)	93.37 $\pm$ 7.57	91.84 $\pm$ 5.99
Course of illness (month)	29.46 $\pm$ 9.21	28.51 $\pm$ 8.85
Combined diabetes (yes/no)	15/56	15/54
Combined hypertension (yes/no)	28/43	25/44
Pathological staging (I/II/III)	13/45/13	14/44/9
Anti - PLA2R antibody ($\text{RU} \cdot \text{mL}^{-1}$)	323.29 $\pm$ 20.27	315.88 $\pm$ 25.33

HR: Heart rate; SBP: Systolic blood pressure; DBP: Diastolic blood pressure; PLA2R: Phospholipase A2 receptor; Control group: Valsartan capsules; Treatment group: Rituximab injection + valsartan capsules.

3 2组患者的临床疗效评价

治疗后,试验组和对照组的总有效率分别为88.41%(61例/69例)和61.97%(44例/71例),在统计学上差异有统计学意义($P<0.05$),见表3。

表3 2组患者临床疗效的比较($n, \%$)

Table 3 Comparison of clinical efficacy in two groups($n, \%$)

Item	Control ($n=71$)	Treatment ($n=69$)
Complete remission	7(9.86)	16(23.19)
Partial remission	37(52.11)	45(65.22)
Not remission	27(38.03)	8(11.59)
Total effective rate	44(61.97)	61(88.41)*

Compared with control group, * $P<0.05$.

4 2组患者复发情况的比较

所有患者临床疗效评估后继续接受随访至疗程结束,试验组和对照组的复发率分别为1.64%(1例/61例)和18.18%(8例/44例),在统计学上差异有统计学意义($P<0.05$)。

5 安全性评价

治疗期间,试验组发生的药物不良反应有恶心呕吐2例次、感染1例次、中性粒细胞减少1例次和白细胞减少1例次,对照组发生的药物不良反应有血管性水肿1例次、恶心呕吐1例次和中性粒细胞减少1例次。试验组和对照组的总药物不良反应发生率分别为7.25%和4.23%,在统计学上差异无统计学意义($P>0.05$)。

讨 论

缬沙坦作为一种常用降压药,能够阻断血管紧张素Ⅱ与其受体的结合,抑制肾小球动脉收缩,从而降低肾小球内压力,保护肾小球结构与功能^[9]。利妥昔单抗是一种靶向治疗免疫介导疾病的免疫抑制药,既能特异性识别并结合B淋巴细胞表面的CD20抗原,引起一系列免疫反应,又能诱导B细胞凋亡,减少自身抗体的产生,从而达到理想的免疫抑制作用,减轻肾小球免疫损伤^[10]。缬沙坦与利妥昔单抗均可以通过不同机制治疗慢性肾小球肾炎,二者联用或能达到协同增效的作用,提高患者的临床获益。

ZONOZI等^[11]研究发现,在常规降压、降脂等基础治疗的同时应用利妥昔单抗,疾病缓解率可达80%以上。本研究发现,试验组治疗后的总有效率为88.41%,与上述研究结果相似,提示利妥昔单抗注射液联合缬沙坦胶囊治疗慢性肾小球肾炎患者能够显

著提高整体治疗效果。缬沙坦可以通过阻断血管紧张素Ⅱ的方式降低肾小球滤过膜通透性,减少蛋白质的渗透及蛋白尿的产生,缓解患者症状^[12]。利妥昔单抗对B细胞上的CD20具有靶向作用,可以通过抗体依赖细胞介导的细胞毒性作用、补体依赖的细胞毒性作用及直接诱导凋亡等机制清除B细胞,阻断其分泌致病抗体损伤肾组织,达到减少蛋白尿生成,减轻症状的目的^[13]。二者联用可以通过对肾素-血管紧张素-醛固酮系统及免疫系统的双重调节作用来减轻患者的临床症状,提高治疗效果。

免疫炎症紊乱是引起慢性肾小球肾炎的重要机制。免疫反应中生成的IL-1、TNF- α 等细胞因子会促进肾组织损伤,刺激系膜增生及系膜基质增多,加速肾病理恶化,损伤患者的肾功能^[14-16]。本研究发现,试验组治疗后的炎症因子和肾功能改善情况均显著优于对照组,且复发率显著低于对照组,提示利妥昔单抗注射液联合缬沙坦胶囊治疗有利于减轻慢性肾小球肾炎患者的炎症反应,改善肾功能,并降低疾病复发风险。缬沙坦能够促进核转录因子- κ B抑制蛋白的形成,降低血管壁核转录因子- κ B活性,从而减少细胞因子的形成,减轻机体炎症反应对肾组织的损伤,改善肾功能^[17]。在此基础上联合利妥昔单抗,可以靶向清除B细胞,抑制B细胞过度活化及与CD28的相互作用,从而减轻肾炎炎症性损伤,进一步改善肾功能^[18]。李鹏等^[19]研究指出,在血管紧张素Ⅱ受体拮抗药的基础上联合利妥昔单抗,可以通过抑制过度活化的免疫细胞途径来抑制炎症反应,协同增效,提高治疗效果(94.34% vs 78.85%),本研究结果与之相似。但NAIK等^[20]研究显示,利妥昔单抗可能会引发严重感染、胃肠道反应等一系列并发症,从而影响治疗效果。本研究的安全性评价结果显示,2组患者的总药物不良反应发生率无显著性差异,与上述研究结果存在差异。分析原因可能与本研究中患者在用利妥昔单抗时,预防性给予地塞米松+异丙嗪过敏反应有关。

本研究提示:利妥昔单抗注射液联合缬沙坦胶囊治疗慢性肾小球肾炎患者的临床疗效较单用缬沙坦胶囊更佳,前者能够更加有效地缓解机体炎症反应,改善肾功能,且不增加药物不良反应的发生率。

参考文献:

[1] PEREIRA S C, RODRIGUES T, NUNES - FERREIRA A, et al. Effectiveness and safety of sacubitril/valsartan in patients with chronic kidney disease - a real - world experience [J]. J Clin Med, 2023, 12(4): 1334.

- [2] 林力,任红,谢静远,等. 利妥昔单抗对肾小球疾病患者血淋巴细胞及免疫球蛋白的影响[J]. 中华肾脏病杂志,2021,37(2):81—86.
- [3] STAI S, LIOULIOS G, CHRISTODOULOU M, et al. From KDIGO 2012 towards KDIGO 2021 in idiopathic membranous nephropathy guidelines: What has changed over the last 10 years? [J]. *J Nephrol*, 2023, 36(2):551—561.
- [4] 郭嘉惠,邹俊杰,王漾漾,等. 利妥昔单抗联合来氟米特治疗系统性红斑狼疮患者的临床研究[J]. 中国临床药理学杂志, 2024, 40(11):1547—1550.
- [5] 齐焰,贾俊亚,顾秋华,等. 低剂量利妥昔单抗对原发性膜性肾病的长期疗效观察[J]. 中华医学杂志, 2022, 102(40):3201—3206.
- [6] 葛均波,徐永健,王辰. 内科学[M]. 9版. 北京:人民卫生出版社, 2018:478—480.
- [7] KIDNEY DISEASE IMPROVING GLOBAL OUTCOMES (KDIGO) GLOMERULONEPHRITIS WORK GROUP. KDIGO clinical practice guideline for glomerulonephritis [J]. *Kidney Int Suppl*, 2012, 2(2):139—274.
- [8] 王蔚文. 临床疾病诊断与疗效判断标准[M]. 北京:北京科学技术文献出版社, 2010:244—246.
- [9] 徐坤,张晓敏,党静,等. 沙库巴曲缬沙坦联合达格列净治疗老年慢性心力衰竭合并2型糖尿病患者的临床研究[J]. 中国临床药理学杂志, 2024, 40(17):2464—2468.
- [10] CHAN E Y, YAP D Y, COLUCCI M, et al. Use of rituximab in childhood idiopathic nephrotic syndrome [J]. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2023, 18(4):533—548.
- [11] ZONOZI R, LALIBERTE K, HUIZENGA N R, et al. Combination of rituximab, low-dose cyclophosphamide, and prednisone for primary membranous nephropathy: A case series with extended follow up [J]. *Am J Kidney Dis*, 2021, 78(6):793—803.
- [12] 张云,施书涵,车丽双,等. 缬沙坦联合前列地尔治疗慢性肾小球肾炎患者的临床研究[J]. 中国临床药理学杂志, 2020, 36(12):1614—1616.
- [13] GAUCKLER P, SHIN J I, ALBERICI F, et al. Rituximab in membranous nephropathy [J]. *Kidney Int Rep*, 2021, 6(4):881—893.
- [14] ZHANG C, LENG L, LI Z, et al. Identification of biomarkers and drug repurposing candidates based on an immune-inflammation-and membranous glomerulonephritis-associated triplets network for membranous glomerulonephritis [J]. *BMC Med Genomics*, 2020, 13(1):5.
- [15] KAZAN D E, KAZAN S. Systemic immune inflammation index and pan-immune inflammation value as prognostic markers in patients with idiopathic low and moderate risk membranous nephropathy [J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2023, 27(2):642—648.
- [16] 茅燕萍,王亿平,陈成,等. 参地颗粒对慢性肾小球肾炎脾肾亏虚证患者细胞毒T淋巴细胞相关抗原-4/外周单个核细胞B7-1介导的免疫炎症紊乱的影响[J]. 广州中医药大学学报, 2019, 36(2):19—24.
- [17] 梁艳,孙蔚楠,张宏,等. 雷公藤多苷片联合缬沙坦治疗慢性肾小球肾炎合并高血压患者的效果[J]. 中国临床药理学杂志, 2022, 38(21):2536—2540.
- [18] ALBERICI F, MESCIA F, SCOLARI F. The place of cyclical therapy for the treatment of membranous nephropathy in the era of rituximab [J]. *Clin Kidney J*, 2023, 16(9):1426—1431.
- [19] 李鹏,樊拖迎. 利妥昔单抗联合氯沙坦钾治疗慢性肾小球肾炎的临床研究[J]. 现代药物与临床, 2023, 38(8):2026—2030.
- [20] NAIK S, SHUKLA S, KUMAR V, et al. Rituximab in primary membranous nephropathy with severe CKD [J]. *Kidney Int Rep*, 2023, 8(6):1270—1271. (收稿日期 2024-11-18)

· 科学文摘 ·

短暂性脑缺血发作或轻度卒中后卒中长期风险的研究

引自: WRITING COMMITTEE FOR THE PERSIST COLLABORATORS. Long-term risk of stroke after transient ischemic attack or minor stroke: A systematic review and Meta-analysis [J/OL]. *JAMA*, 2025: e252033. 2025-03-26 [2025-03-30]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/40136306/>.

卡尔加里大学 KHAN 等团队为了确定短暂性脑缺血发作(transient ischemic attack, TIA)或轻微卒中后, 10年内的卒中年发病率和累计发病率的变化情况进行了数据库检索。数据库: MedLine、EMbase 和 Web of Science, 检索时间: 从建库到2024-06-26, 研究选择: 前瞻性或回顾性队列研究报告了 TIA 或轻度卒中患者在至少 1 年随访期间的卒中风险。

该研究共纳入 38 项研究, 涉及 171 068 例患者, 中位年龄 69 岁, 男性患者的比例 57%。每 100 人年卒中总发生率为 5.94 例[95% 置信区间(confidence interval, CI) = 5.18 ~ 6.76; 38 项研究, $I^2 = 97\%$], 第 1 年为 1.80 例(95% CI = 1.58 ~ 2.04, 25 项研究, $I^2 = 90\%$), 在第 2 ~ 5 年每年发生 1.72 例(95% CI = 1.31 ~ 2.18, 12 项研究)。卒中 5 年和 10 年累积发病率分别为 12.5% (95% CI = 11.0% ~ 14.1%) 和 19.8% (95% CI = 16.7% ~ 23.1%)。在北美[比值比(rate ratio, RR) = 1.43]和亚洲(RR = 1.62)进行的研究中, 2007 年或之后招募的队列(RR = 1.42), 以及用主动与被动结果确定方法的研究(RR = 1.11)的卒中发生率均高于欧洲。仅关注 TIA 患者(RR = 0.68)或首次指数事件(RR = 0.45)研究的卒中发生率低于未选择患者群体的研究。

该研究表明, 有过 TIA 或轻微卒中的患者在随后发生卒中的风险持续较高。