

利妥昔单抗注射液相关性肺炎的Meta分析^Δ

白浩*, 孙朴, 陈霞[#](重庆市肿瘤医院/重庆市肿瘤研究所, 重庆 400030)

中图分类号 R969.3;R563.1 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2018)04-0547-06

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2018.04.28

摘要 目的:系统评价利妥昔单抗与肺炎发生的相关性,为临床提供循证参考。方法:计算机检索PubMed、Embase、Cochrane图书馆、Web of Science、中国生物医学文献数据库、中国知网和万方等数据库,收集随机对照试验、半随机对照试验及临床对照试验等,检索时限均为建库起至2017年3月。筛选文献、提取资料并参照《Cochrane干预措施系统评价手册》(5.3版)进行文献质量评定和偏倚风险分析,采用Rev Man 5.3软件对两组患者的肺炎发生率进行Meta分析。结果:最终纳入16篇文献,共14个RCT,涉及1386例患者。Meta分析结果显示,观察组患者利妥昔单抗致肺炎的发生率略低于对照组,但差异无统计学意义[OR=1.19, 95%CI(0.75, 1.91), Z=0.74, P=0.46]。按样本量大小、是否多中心和干预剂量等进行亚组分析,结果均显示两组患者利妥昔单抗致肺炎的发生率比较,差异均无统计学意义(P>0.05)。结论:观察组与对照组患者肺炎发生率无显著性差异,利妥昔单抗与肺炎的发生并不相关。由于受纳入研究的方法学限制,许多高质量长期随访研究并未纳入,今后仍有待大样本、高质量的临床研究进一步验证。

关键词 利妥昔单抗;肺炎;Meta分析;随机对照试验

Meta-analysis of Rituximab Injection Associated Pneumonia

BAI Hao, SUN Pu, CHEN Xia(Chongqing Cancer Hospital/Chongqing Cancer Institute, Chongqing 400030, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To systematically evaluate the relationship between rituximab and the occurrence of pneumonia, and to provide evidence-based reference in clinic. METHODS: Retrieved from PubMed, Embase, Cochrane Library, Web of Science, CBM, CNKI, Wanfang database and other database, RCTs, quasi-RCTs, controlled clinical trials were searched from inception to Mar. 2017. After literature screening, data extraction, literature quality evaluation and analysis of bias risk referring to *Cochrane Intervention Measure System Evaluation Manual* (5.3 edition), Meta-analysis was conducted by using RevMan 5.3 software. RESULTS: A total of 16 literatures were finally included, consisting of 14 RCTs and 1386 patients. The results of Meta-analysis showed that the incidence of rituximab associated pneumonia in observation group was lower than control group, but without statistical significance [OR=1.19, 95% CI (0.75, 1.91), Z=0.74, P=0.46]. Subgroup analysis was conducted according to sample size, multiple-center, intervention dose, there was no statistical significance in the incidence of rituximab-associated pneumonia between 2 groups (P>0.05). CONCLUSIONS: There was no significant difference in the incidence of pneumonia between observation group and control group, rituximab is not associated with the occurrence of pneumonia. Due to methodology limit of included studies, most of high quality long-term follow-up studies have not been included. Large-scale and high quality clinical studies are required for further valuation.

KEYWORDS Rituximab; Pneumonia; Meta-analysis; Randomized controlled trials

肺炎是发生于终末气道、肺泡和肺间质的炎症,临床主要症状为发热、咳嗽、咳痰、痰中带血,可伴胸痛或呼吸困难等,由细菌、病毒、真菌、寄生虫等致病微生物以及放射线、吸入性异物等理化因素引起^[1]。利妥昔单抗是一种人鼠嵌合性单克隆抗体,能特异性地与跨膜抗原CD20结合,启动介导B细胞溶解的免疫反应,属于蛋白制品生物制剂。美国FDA批准的适应证有:非霍奇金淋巴瘤(单用或联合其他化疗药物),慢性淋巴细胞白血病,风湿性关节炎(与甲氨蝶呤联用治疗中度或重度成年

风湿性关节炎),与糖皮质激素联用治疗肉芽肿血管炎、韦格纳肉芽肿(GPA)和显微镜下多血管炎(MPA)^[2]。该药于2006年在我国上市,说明书中关于不良反应的描述有非输注相关性肺浸润和间质性肺炎等^[3]。近年来,也多有应用利妥昔单抗后出现肺炎相关症状的报道^[4]。因此,本研究运用Meta分析方法,对利妥昔单抗与肺炎发生的相关性进行系统评价,以期为临床合理用药提供循证参考。

1 资料与方法

1.1 纳入与排除标准

1.1.1 研究类型 随机对照试验(RCT)、半随机对照试验(q-RCTs)、临床对照试验(CCT)、回顾性分析等。

1.1.2 研究对象 单独或联用利妥昔单抗注射液的患者,其原患疾病包括但不限于非霍奇金淋巴瘤、慢性淋巴细胞白血病、风湿性关节炎、GPA。研究过程发生肺

^Δ 基金项目:重庆市科委基础与前沿研究计划项目(No. cstc2013jcyjA10125);重庆市沙坪坝区科委社会发展领域科技项目(No.沙科委发[2016]41号-SF201601)

* 药师,硕士。研究方向:临床药学。电话:023-5317205。E-mail: 474027594@qq.com

[#] 通信作者:主管药师,硕士。研究方向:抗肿瘤药物、临床试验管理与研究。电话:023-65456552。E-mail: kathleentj@163.com

炎相关事件包括但不限于肺炎、间质性肺炎、下呼吸道感染和肺部感染。患者年龄、性别不限。

1.1.3 干预措施 观察组为含利妥昔单抗的治疗方案。

1.1.4 结局指标 是否出现肺炎相关临床表现,以发生率描述。

1.1.5 排除标准 未说明应用利妥昔单抗前是否出现相关肺炎症状患者的研究、非临床研究(动物实验)、综述、二次研究、单纯描述性研究及无对照药物组研究,重复发表文献,采用自身对照的研究,原始研究数据不能运用、联系原文作者也不能获得有效数据的文献等。

1.2 检索策略

计算机检索 PubMed、Embase、Cochrane 图书馆、Web of Science、中国生物医学文献数据库、中国知网和万方等数据库,同时辅以手工检索并追溯纳入文献的参考文献。检索时间范围为建库起至2017年3月。检索采用主题词与自由词相结合的方式,并根据各数据库特点对检索式进行调整。中文检索词包括“利妥昔单抗”“随机对照试验”“半随机对照试验”“临床对照试验”“安全性评价”“不良反应”“不良事件”“肺炎”等;英文检索词包括“Rituximab”“Randomized controlled trials”“Quasi-randomized controlled trials”“Controlled clinical trial”“Safety evaluation”“Adverse reaction”“Adverse event”“Pneumonia”“Lung disease”等。语种限定为中文和英文。

1.3 文献筛选、资料提取与质量评价

由两位评价员按照纳入与排除标准独立筛选文献,提取资料和评价纳入研究的方法学质量。如遇分歧,则讨论解决或交由第三方协助裁定。文献质量评定参照《Cochrane 干预措施系统评价手册(5.3版)》推荐的偏倚风险评估工具(the Cochrane collaboration's tool for assessing risk of bias),评价条目包括:①随机分配方法;②分配方案隐藏;③盲法;④结果数据的完整性;⑤选择性报告研究结果;⑥其他偏倚来源。偏倚风险级别分3类:①低偏倚风险;②偏倚风险不确定;③高偏倚风险^[5]。

1.4 统计学分析

采用 RevMan 5.3 软件进行 Meta 分析。“肺炎发生率”采用比值比(OR)表示,置信区间(CI)以 95% CI 表示,计算方法为 Mantel-Hanszel(M-H)法。各研究间统计学异质性判断采用 χ^2 检验,检验水平设定为 $\alpha=0.1$ 。若研究间异质性可接受($P>0.10$, $I^2<50\%$),采用固定效应模型进行合并分析,分析结果以森林图表示;若 $P\leq 0.10$ 和/或 $I^2\geq 50\%$,提示各研究结果间存在明显的异质性,则采用随机效应模型进行合并分析。系统发表偏倚采用倒漏斗图检验,分析结果稳定性采用敏感性分析考察。观察组和对照组肺炎发生率的比较采用 Z 检验^[5]。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 文献检索结果

初检获得 1 690 篇文献,其中英文文献 846 篇,中文文献 844 篇,经筛选后最终纳入 16 篇文献^[6-21],共涉及 1 386 例患者。文献筛选流程图见图 1。

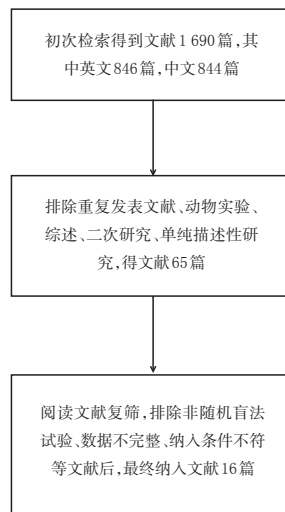


图1 文献筛选流程

Fig 1 The process of literature screening

2.2 纳入研究的基本信息和质量评价

纳入研究的基本信息见表1,其方法学质量评价结果见表2。本研究共纳入文献16篇,均为独立研究。13项研究^[6-9,12-20]在国外开展实施,3项^[10-11,21]在国内开展实施;其中11项^[6,8-10,12-21]为RCT。各研究均对研究对象的基线资料、干预措施、用药周期和随访时间进行了描述,所有研究的基线水平(对照组和观察组患者的年龄、性别、基础疾病种类等)无显著性差异,组间均衡性较好。所有研究均报告了对照组和观察组的肺炎发生情况和例数。纳入文献中,6篇文献^[6,8-9,13,17,21]为多中心RCT,采用随机数字表法;其余文献仅有随机字样,并未说明具体方法。5篇文献^[6,8,18-20]具体说明分配方案隐藏方法及双盲试验方法,其余文献均无分配方案隐藏的说明。15篇文献^[6-10,12-21]偏倚风险级别为低偏倚,1篇国内文献^[11]为偏倚风险不确定。

2.3 Meta分析结果

本研究比较了16篇研究观察组与对照组患者肺炎发生率的差异性。为了能够深入分析利妥昔单抗与肺炎发生的相关性,本研究还针对纳入研究的样本量、纳入研究类型、利妥昔单抗干预剂量进行了亚组分析。

2.3.1 肺炎发生率 观察组与对照组患者的肺炎发生率均值分别为5.42%与5.56%,各研究间无统计学异质性($\chi^2=4.65$, $P=0.97$, $I^2=0$),采用固定效应模型进行合并分析,结果见图2。结果显示,两组患者的肺炎发生率比较,差异无统计学意义[OR=1.19,95%CI(0.75,1.91), $Z=0.74$, $P=0.46$]。

2.3.2 单组样本量 > 20 例的研究 本研究共纳入 10 项^[7,9-11,13-14,16-17,20-21]研究,其中观察组与对照组患者的肺炎

发生率平均值分别为 5.14% 与 5.90%,各研究间无统计学异质性($\chi^2=3.07, P=0.88, I^2=0$),采用固定效应模型

表 1 纳入研究的基本信息

Tab 1 Basic characteristics of included studies

序号	第一作者	发表年份	研究设计类型	疾病种类	年龄,岁		男性/女性,例		观察组利妥昔单抗 抗用药剂量	干预措施		用药周期,随访时间, d/次 月		肺炎发生情况(肺炎 发生例数/总例数)	
					观察组	对照组	观察组	对照组		观察组	对照组	观察组	对照组	观察组	对照组
1	Michel M ^[6]	2017	多中心随机双盲基础 对照试验	自身免疫性溶血	70.1±16.6	71.4±16.5	9/7	6/10	1 000 mg	RTX+甲泼尼龙	安慰剂+甲泼尼龙	14	12	2/16	0/16
2	Maley A ^[7]	2016	回顾性分析	黏膜炎天疱疮	63.95	66.76	11/13	6/19	1 000 mg	RTX+PDN	传统免疫抑制剂+PDN	14	6	5/24	4/25
3	Sautenet B ^[8]	2016	多中心随机双盲对照试验	急性抗体介导肾移植 排斥反应	44.6±16.8	46.7±16.2	8/11	6/13	375 mg/m ²	RTX+免疫球蛋白+ 甲泼尼龙+他克莫司	免疫球蛋白+甲泼尼 龙+他克莫司	7	12	3/19	2/19
4	Dahan K ^[9]	2016	多中心RCT	重症膜性肾病	53	58.5	9/28	24/14	375 mg/m ²	RTX+NIAT	NIAT	7	6	0/37	1/38
5	张燕萍 ^[10]	2015	单中心RCT	非霍奇金淋巴瘤	33.6±10.9	34.1±12.0	11/18	20/13	375 mg/m ²	RTX+CTX+VCR+ ADM+PDN	CTX+VCR+ADM+ PDN	21	4.5	0/29	0/33
6	周婕 ^[11]	2015	对照研究	B 细胞非霍奇金淋巴瘤	37.1±5.4	36.1±4.7	20/16	19/16	375 mg/m ²	RTX+CTX+VCR+ ADM+PDN	CTX+VCR+ADM+ PDN	21	2	0/36	0/35
7	Stan MN ^[12]	2014	RCT	Graves 眼病	57.6±12.7	61.8±11.0	4/9	4/8	1 000 mg	RTX+PDN	安慰剂+PDN	14	13	1/13	1/12
8	Glass B ^[13]	2014	多中心RCT	难治性侵袭性非霍奇 金淋巴瘤	47	49.5	33/9	25/17	375 mg/m ²	RTX+氟达拉滨+白消 安+CTX	氟达拉滨+白消安+ CTX	7	57	11/42	10/42
9	Birgens H ^[14]	2013	RCT	免疫性溶血性贫血	65 (41~89)	67 (35~90)	12/20	17/15	375 mg/m ²	RTX+PDN	PDN	7	12	1/32	0/32
10	Sneller MC ^[15]	2012	开放性RCT	HCV 相关混合型冷球 蛋白血症性血管炎	53	51	10/2	8/4	375 mg/m ²	RTX	传统免疫抑制剂	7	6	1/12	0/12
11	De Vita S ^[16]	2012	长期、前瞻性RCT	重症冷球蛋白血症性 血管炎	62.85±11.36	63.0±10.6	4/24	7/22	1 000 mg	RTX+甲泼尼龙	甲泼尼龙、环磷酰胺+ 甲泼尼龙	14	24	0/28	1/29
12	Ketterer N ^[17]	2012	多中心RCT	局限性低弥散性大 B 细胞淋巴瘤	50.5	48	71/39	68/44	375 mg/m ²	RTX+CTX+BLM+ VDS+ADM	CTX+BLM+VDS+ ADM	14	43	13/110	12/112
13	Greenwald MW ^[18]	2011	双盲RCT	类风湿性关节炎	49.7	50.4	5/28	1/17	1 000 mg	RTX+MTX+TNF 抑制剂	安慰剂+MTX+TNF 抑 制剂	14	6	1/33	0/18
14	Meijer JM ^[19]	2010	双盲RCT	原发性干燥综合征	43±11	43±17	17/19	0/10	1 000 mg	RTX	安慰剂	14	12	0/20	0/10
15	Hawker K ^[20]	2009	双盲RCT	原发性多发性硬化症	50.1±9.0	49.6±8.7	152/140	66/81	1 000 mg	RTX	安慰剂	14	24	4/292	1/147
16	林桐榆 ^[21]	2005	多中心RCT	初治弥散性大B细胞 淋巴瘤	18~70		10/21	19/13	375 mg/m ²	RTX+CTX+VCR+ ADM+PDN	CTX+VCR+ADM+ PDN	21	4.5	0/31	2/32

注: RTX 为利妥昔单抗,PDN 为泼尼松;CTX 为环磷酰胺;BLM 为博来霉素;VDS 为长春地辛;VCR 为长春新碱;ADM 为多柔比星;MTX 为甲氨蝶呤;TNF 为肿瘤坏死因子;NIAT 为非免疫抑制性蛋白尿

Note: RTX is rituximab; PDN is prednisone; CTX is cyclophosphamide; BLM is bleomycin; VDS is vindesine; VCR is vincristine; ADM is doxorubicin; MTX is methotrexate; TNF is tumor necrosis factor; NIAT is non-immunosuppressive proteinuria

表 2 纳入研究的方法学质量评价

Tab 2 Methodology quality evaluation of included studies

序号	第一作者	发表年份	肺炎相关临床表现		随机分配	分配方案	盲法	结果完整性	选择性报告研究结果	其他偏倚来源	偏倚风险级别
			观察组	对照组							
1	Michel M ^[6]	2017	急性间质性肺炎、卡氏肺孢子虫肺炎	无	低偏倚	低偏倚	低偏倚(双盲)	低偏倚	低偏倚	低偏倚	低偏倚
2	Maley A ^[7]	2016	肺炎/下呼吸道感染	肺炎/下呼吸道感染	低偏倚	低偏倚	低偏倚	低偏倚	低偏倚	低偏倚	低偏倚
3	Sautenet B ^[8]	2016	巨细胞病毒感染/脓毒症	巨细胞病毒感染/脓毒症	低偏倚	低偏倚	低偏倚(双盲)	低偏倚	低偏倚	低偏倚	低偏倚
4	Dahan K ^[9]	2016	无	胸腔积液	低偏倚	低偏倚	低偏倚	低偏倚	低偏倚	低偏倚	低偏倚
5	张燕萍 ^[10]	2015	无	无	低偏倚	低偏倚	低偏倚	低偏倚	低偏倚	低偏倚	低偏倚
6	周婕 ^[11]	2015	无	无	低偏倚	不确定	低偏倚	不确定	不确定	低偏倚	不确定
7	Stan MN ^[12]	2014	感染(支气管肺炎/结膜炎)	感染(支气管肺炎/结膜炎)	低偏倚	低偏倚	低偏倚	低偏倚	低偏倚	低偏倚	低偏倚
8	Glass B ^[13]	2014	肺炎	肺炎	低偏倚	低偏倚	低偏倚	低偏倚	低偏倚	低偏倚	低偏倚
9	Birgens H ^[14]	2013	肺炎	无	低偏倚	低偏倚	低偏倚	低偏倚	低偏倚	低偏倚	低偏倚
10	Sneller MC ^[15]	2012	病毒性支气管炎	无	低偏倚	低偏倚	低偏倚	低偏倚	低偏倚	低偏倚	低偏倚
11	De Vita S ^[16]	2012	无	肺炎	低偏倚	低偏倚	低偏倚	低偏倚	低偏倚	低偏倚	低偏倚
12	Ketterer N ^[17]	2012	肺毒性/卡氏肺孢子虫肺炎	肺毒性/卡氏肺孢子虫肺炎	低偏倚	低偏倚	低偏倚	低偏倚	低偏倚	低偏倚	低偏倚
13	Greenwald MW ^[18]	2011	肺炎(既往自发性气胸与胸膜和胸 膜固定术治疗史,并儿童哮喘)	无	低偏倚	低偏倚	低偏倚(双盲)	低偏倚	低偏倚	低偏倚	低偏倚
14	Meijer JM ^[19]	2010	无	无	低偏倚	低偏倚	低偏倚(双盲)	低偏倚	低偏倚	低偏倚	低偏倚
15	Hawker K ^[20]	2009	肺炎	肺炎	低偏倚	低偏倚	低偏倚(双盲)	低偏倚	低偏倚	低偏倚	低偏倚
16	林桐榆 ^[21]	2005	无	呼吸道感染	低偏倚	低偏倚	低偏倚	低偏倚	低偏倚	低偏倚	低偏倚

合并分析,结果见图3。结果显示,两组患者的肺炎发生率比较,差异无统计学意义[OR=1.07, 95% CI(0.64, 1.78), Z=0.24, P=0.81]。

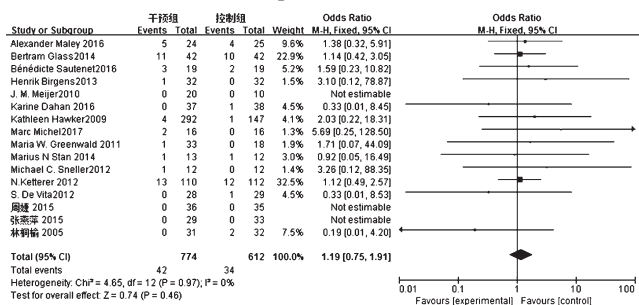


图2 肺炎发生率的Meta分析森林图

Fig 2 Forest plot of Meta-analysis of the incidence of pneumonia

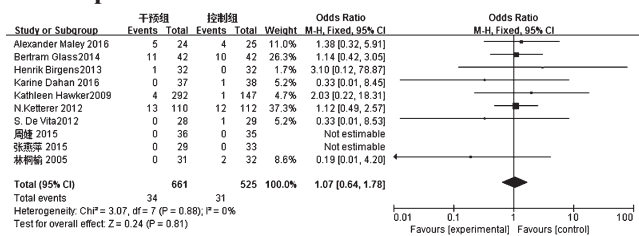


图3 单组样本量>20例的研究的Meta分析森林图

Fig 3 Forest plot of Meta-analysis of the studies with sample size >20 cases of each group

2.3.3 多中心RCT研究 共纳入6项^[6, 8-9, 13, 17, 21]多中心RCT研究,其中观察组与对照组患者的肺炎发生率平均值分别为11.37%与10.42%,各研究间无统计学异质性($\chi^2=2.97, P=0.71, I^2=0$),采用固定效应模型进行合并分析,结果见图4。结果显示,两组患者的肺炎发生率比较,差异无统计学意义[OR=1.10, 95% CI(0.63, 1.91), Z=0.32, P=0.75]。

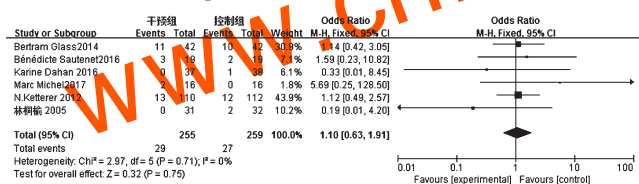


图4 多中心RCT研究的Meta分析森林图

Fig 4 Forest plot of Meta-analysis of multi-center RCT studies

2.3.4 干预剂量为1000 mg的研究 纳入利妥昔单抗注射液干预剂量为1000 mg的研究共7项^[6-7, 12, 16, 18-20],其中观察组与对照组患者的肺炎发生率平均值分别为3.05%与2.72%,各研究间无统计学异质性($\chi^2=1.73, P=0.88, I^2=0$),采用固定效应模型进行合并分析,结果见图5。结果显示,两组患者的肺炎发生率比较,差异无统计学意义[OR=1.50, 95% CI(0.61, 3.71), Z=0.87, P=0.38]。

2.3.5 干预剂量为375 mg/m²的研究 纳入利妥昔单抗注射液干预剂量为375 mg/m²的研究共9项^[8-11, 13-15, 17, 21],

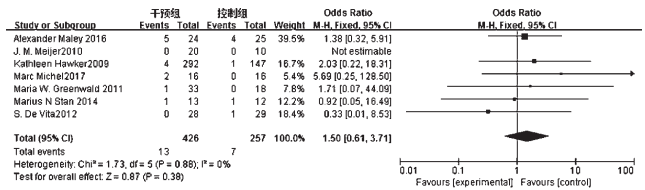


图5 干预剂量为1000 mg的研究的Meta分析森林图
Fig 5 Forest plot of Meta-analysis of the studies with intervention dose of 1000 mg

其中观察组与对照组患者的肺炎发生率平均值分别为8.33%与7.61%,各研究间无统计学异质性($\chi^2=2.71, P=0.84, I^2=0$),采用固定效应模型进行合并分析,结果见图6。结果显示,两组患者的肺炎发生率比较,差异无统计学意义[OR=1.09, 95% CI(0.63, 1.90), Z=0.32, P=0.75]。

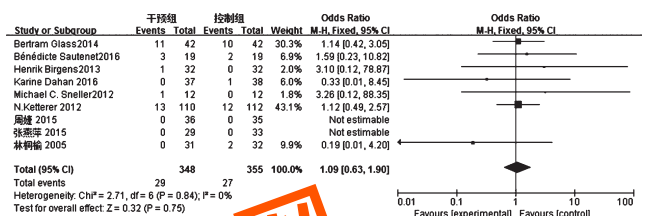


图6 干预剂量为375 mg/m²的研究的Meta分析森林图
Fig 6 Forest plot of Meta-analysis of the studies with intervention dose of 375 mg/m²

2.4 发表偏倚分析

根据肺炎发生率Meta分析的数据,以各研究的OR值为横坐标、OR的对数值为纵坐标绘制倒漏斗图,详见图7。由图7可见,以合并OR值为中心,样本主要分布于漏斗图下部且分布基本对称,表明本研究所纳入的文献发表偏倚风险较低。

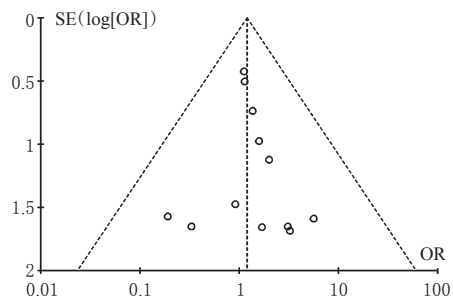


图7 肺炎发生率的倒漏斗图

Fig 7 Inverted funnel plots of the incidence of pneumonia

3 讨论

利妥昔单抗在体内可特异性地与B淋巴细胞上CD20结合,通过补体依赖的细胞毒作用、抗体依赖细胞介导的细胞毒作用以及诱导肿瘤细胞凋亡、化疗增敏等多种途径杀伤B细胞^[22]。利妥昔单抗诱导肺炎发生的机制十分复杂。几项临床研究证明,在利妥昔单抗灌注后会

(TNF- α)释放等^[23-24]。而TNF- α 是诱导肺炎发生的主要因素,其通过激活细胞因子、炎症介质和血管生成素来产生多种促炎效应^[25-26]。早期研究报告显示,利妥昔单抗诱导肺炎的概率只有0.01~0.03%^[27];然而上市后的案例报道中,利妥昔单抗引发肺炎的概率从3.7%上升至10.0%^[27-28]。为进一步探讨利妥昔单抗与肺炎发生的相关性,本研究纳入应用利妥昔单抗的16篇临床研究,对其相关性进行Meta分析。本次研究纳入文献多数偏倚风险为低偏倚等级,仅有1篇中文文献^[11]未对分配方案、结果完整性和选择性研究报告结果作详细描述,其偏倚风险不确定;倒漏斗图呈对称分布,提示本研究纳入文献的发表偏倚小,本研究可信度较高。

本研究发现,整体肺炎发生率分析和单组样本量>20例的亚组分析结果显示,观察组患者肺炎发生率略低于对照组;而多中心RCT研究、干预剂量为1 000 mg和干预剂量为375 mg/m²等亚组分析结果显示,观察组患者肺炎发生率略高于对照组。经Meta分析结果显示,所有研究95%CI的线条横跨无效竖线,表明观察组患者肺炎发生率与对照组比较,差异均无统计学意义。仅目前研究看来,利妥昔单抗与肺炎的发生并不相关。但是由于受方法学限制,大量长期随访研究并未纳入本次研究中^[29-31];另外,利妥昔单抗引起的肺炎经常合并有呼吸道感染,两者之间存在相似的症状和体征,因此很难准确判断肺炎与药物的关系,故仍有待大样本、高质量的临床研究进一步验证。

参考文献

[1] KIM EJ, ELICKER BM, MALDONADO F, et al. Usual interstitial pneumonia in rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease[J]. *Eur Resp J*, 2010, 35(6): 1322-1328.

[2] STONE JH, MERKEL PA, SPIERA R, et al. Rituximab versus cyclophosphamide for ANCA-associated vasculitis[J]. *N Engl J Med*, 2010, 363(3): 221-232.

[3] 潘建玲. 利妥昔单抗不良反应信号挖掘与分析[J]. *中国药理学杂志*, 2016, 51(22): 1976-1981.

[4] 吕惠娟. 利妥昔单抗相关间质性肺炎的临床分析[J]. *中国肿瘤临床杂志*, 2016, 43(7): 291-297.

[5] OSKOU M, COUTINHO F, DYKEMAN J, et al. An update on the prevalence of cerebral palsy: a systematic review and meta-analysis[J]. *Dev Med Child Neurol*, 2013, 55(6): 509-519.

[6] MICHEL M, TRRIOU L, ROUDOT-THORAVAL F, et al. A randomized and double-blind controlled trial evaluating the safety and efficacy of rituximab for warm autoimmune hemolytic anemia in adults: the RAIHA study[J]. *Am J Hematol*, 2017, 92(1): 23-27.

[7] MALEY A, WARREN M, HABERMAN I, et al. Rituximab combined with conventional therapy versus conventional therapy alone for the treatment of mucous membrane pemphigoid (MMP) [J]. *J Am Acad Dermatol*, 2016, 74(5): 835-844.

[8] SAUTENET B, BLANCHO G, BÜCHLER M, et al. One-year results of the effects of rituximab on acute antibody-mediated rejection in renal transplantation: RITUX ERAH, a multicenter double-blind randomized placebo-Controlled trial[J]. *Transplantation*, 2016, 100(2): 391-399.

[9] DAHAN K, DEBIEC H, PLAISIER E, et al. Rituximab for severe membranous nephropathy: a 6-month trial with extended follow-up[J]. *J Am Soc Nephrol*, 2016, 28(1): 348-358.

[10] 张燕萍, 周晓慧, 张丽, 等. 利妥昔单抗联合改良CHOP方案治疗非霍奇金淋巴瘤的临床疗效及安全性评价[J]. *中国临床药理学杂志*, 2015(12): 1109-1111.

[11] 周婕, 青胜兰, 徐锋, 等. 利妥昔单抗注射液联合化疗治疗B细胞非霍奇金淋巴瘤的疗效观察[J]. *现代生物医学进展*, 2015, 15(31): 6143-6145.

[12] STAN MN, GARRITY JA, CARRANZA LEON BG, et al. Randomized controlled trial of rituximab in patients with Graves' orbitopathy[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2014, 100(2): 432-441.

[13] GLASS B, HASENKAMP J, WULF G, et al. Rituximab after lymphoma-directed conditioning and allogeneic stem-cell transplantation for relapsed and refractory aggressive non-Hodgkin lymphoma (DSHNHLR3): an open-label, randomised, phase 2 trial[J]. *Lancet Oncol*, 2014, 15(7): 757-766.

[14] BIRGENS H, FREDERIKSEN H, HASSELBALC HC, et al. A phase III randomized trial comparing glucocorticoid monotherapy versus glucocorticoid and rituximab in patients with autoimmune haemolytic anaemia[J]. *Br J Haematol*, 2013, 163(3): 393-399.

[15] SNELLER MC, HU Z, LANGFORD CA. A randomized controlled trial of rituximab following failure of antiviral therapy for hepatitis C-associated cryoglobulinemic vasculitis[J]. *Arthritis Rheum*, 2012, 64(3): 835-842.

[16] DE VITA S, QUARTUCCIO L, ISOLA M, et al. A randomized controlled trial of rituximab for the treatment of severe cryoglobulinemic vasculitis[J]. *Arthritis Rheum*, 2012, 64(3): 843-853.

[17] KETTERER N, COIFFIER B, THIEBLEMONT C, et al. Phase III study of ACVBP versus ACVBP plus rituximab for patients with localized low-risk diffuse large B-cell lymphoma (LNH03-1B) [J]. *Ann Oncol*, 2012, 24(4):

- 1032-1037.
- [18] GREENWALD MW, SHERGY WJ, KAINE JL, et al. Evaluation of the safety of rituximab in combination with a tumor necrosis factor inhibitor and methotrexate in patients with active rheumatoid arthritis[J]. *Arthritis Rheum*, 2011, 63(3): 622-632.
- [19] MEIJER JM, MEINERS PM, VISSINK A, et al. Effectiveness of rituximab treatment in primary Sjögren's syndrome[J]. *Arthritis Rheum*, 2010, 62(4): 960-968.
- [20] HAWKER K, O'CONNOR P, FREEDMAN MS, et al. Rituximab in patients with primary progressive multiple sclerosis results of a randomized double-blind placebo-controlled multicenter trial[J]. *Ann Neurol*, 2009, 66(4): 460-471.
- [21] 林桐榆, 张红雨, 黄岩, 等. R-CHOP与CHOP方案治疗初治弥漫大B细胞型淋巴瘤在中国的多中心随机对照研究[J]. *癌症*, 2005, 24(12): 1421-1426.
- [22] NAQIBULLAH M, SHAKER SB, BACH KS. Rituximab-induced interstitial lung disease: five case reports[J]. *Eur Clin Respir J*, 2014. DOI:10.3402/ecrj.v2.27178.
- [23] VAN DER KOLK LE, GRILLO-LÓPEZ AJ, BAARS JW, et al. Complement activation plays a key role in the side-effects of rituximab treatment[J]. *Br J Haematol*, 2001, 115(4): 807-811.
- [24] BIENVENU J, CHVETZOFF R, SALLES G, et al. Tumor necrosis factor alpha release is a major biological event associated with rituximab treatment[J]. *Hematol J*, 2001, 2(6): 378-384.
- [25] WAGNER SA, MEHTA AC, LABER DA. Rituximab-induced interstitial lung disease[J]. *Am J Hematol*, 2007, 82(10): 916-919.
- [26] ALHO HS, MAASILTA PK, HARJULA AL, et al. Tumor necrosis factor-alpha in a porcine bronchial model of obliterative bronchiolitis[J]. *Transplantation*, 2003, 76(3): 516-523.
- [27] HADJINICOLAOU AV, NISAR MK, PARFREY H, et al. Non-infectious pulmonary toxicity of rituximab: a systematic review[J]. *Rheumatology: Oxford*, 2012, 51(4): 653-662.
- [28] LIU X, HONG XN, GU YJ, et al. Interstitial pneumonitis during rituximab-containing chemotherapy for non-Hodgkin lymphoma[J]. *Leuk Lymphoma*, 2008, 49(9): 1778-1783.
- [29] STIEGLBAUER K, PICHLER R, TOPAKIAN R. Ten-year-outcomes after rituximab formylstenia gravis: efficacy, safety, costs of in-hospital care, and impact on childbearing potential[J]. *J Neurol Sci*, 2017. DOI: 10.1016/j.jns.2017.02.009.
- [30] BESADA E, KOLDINGSNES W, NOSSENT JC. Long-term efficacy and safety of pre-emptive maintenance therapy with rituximab in granulomatosis with polyangiitis: results from a single centre[J]. *Rheumatology*, 2013. DOI: 10.1016/j.jpm.2013.02.298.
- [31] VAN VOLLENHOVEN RF, EMERY P, BINGHAM CO, et al. Long-term safety of rituximab in rheumatoid arthritis: 9.5-year follow-up of the global clinical trial programme with a focus on adverse events of interest in RA patients[J]. *Ann Rheum Dis*, 2013, 72(9): 1496-1502.

(收稿日期:2017-11-20 修回日期:2017-12-22)

(编辑:孙冰)

《中国药房》杂志——中国科技核心期刊, 欢迎投稿、订阅