

• 论 著 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2025.11.021

利妥昔单抗联合硼替佐米治疗结缔组织病相关 难治性血细胞减少的疗效*

马 遥¹, 肖 行², 刘小琴¹, 王善娟¹, 舒华娥^{1△}

1. 重庆市开州区人民医院血液风湿免疫科, 重庆 405400; 2. 重庆医科大学附属第二医院血液内科, 重庆 400016

摘 要:目的 探讨利妥昔单抗联合硼替佐米治疗结缔组织病相关难治性血细胞减少的疗效及安全性。
方法 筛选 2021 年 1 月至 2024 年 11 月重庆市开州区人民医院血液风湿免疫科及重庆医科大学附属第二医院血液内科使用利妥昔单抗联合硼替佐米方案治疗结缔组织病相关难治性血细胞减少的患者 24 例, 收集患者的临床资料, 观察其血细胞变化、其他实验室检查结果及结缔组织病伴随症状, 分析该方案治疗疾病的有效率、治疗中位起效时间、不良反应、免疫球蛋白(Ig)G、IgA、IgM 及淋巴细胞亚群变化。**结果** 治疗 1 个月的有效率为 75.0%(18/24), 继发免疫性血小板减少患者治疗中位起效时间为 5.0 d, 自身免疫性溶血性贫血患者治疗中位起效时间为 21.0 d。18 例有效的患者中, 16 例接受了维持治疗, 其中 11 例(68.8%)为完全缓解, 2 例(12.5%)为部分缓解, 3 例(18.8%)出现复发。在治疗及随访过程中, 1 例患者在首次输注利妥昔单抗后出现轻微不良反应, 1 例患者出现尿路感染, 2 例患者出现肺部感染, 均给予相应处理后痊愈。与治疗前对比, 患者维持治疗结束时 CD19⁺、CD20⁺ B 淋巴细胞计数均明显降低($P < 0.05$)。治疗前与维持治疗结束时的 CD3⁺、CD4⁺、CD8⁺ T 淋巴细胞数及 IgG、IgA、IgM 水平比较, 差异均无统计学意义($P > 0.05$)。**结论** 利妥昔单抗联合硼替佐米治疗结缔组织病相关难治性血细胞减少安全、有效, 但其长期疗效及不良反应有待更多临床数据分析、验证。

关键词: 利妥昔单抗; 硼替佐米; 结缔组织病; 难治性血细胞减少; 疗效

中图法分类号: R457.2; R446.6

文献标志码: A

文章编号: 1672-9455(2025)11-1549-05

Efficacy of rituximab combined with bortezomib in the treatment of refractory cytopenia associated with connective tissue diseases*

MA Yao¹, XIAO Hang², LIU Xiaoqin¹, WANG Shanjuan¹, SHU Hua^{1△}

1. Department of Hematology and Rheumatology, Kaizhou District People's Hospital of Chongqing, Chongqing 405400, China; 2. Department of Hematology, the Second Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 400016, China

Abstract: Objective To evaluate the efficacy and safety of rituximab combined with bortezomib in the treatment of refractory cytopenia associated with connective tissue diseases. **Methods** A total of 24 patients with refractory cytopenia associated with connective tissue diseases who received rituximab combined with bortezomib from January 2021 to November 2024 at the Department of Hematology and Rheumatology, Kaizhou District People's Hospital of Chongqing and the Department of Hematology, the Second Affiliated Hospital of Chongqing Medical University were retrospectively enrolled. Clinical data of the patients were collected to assess changes in peripheral blood cell counts, results of other laboratory tests and connective tissue disease-related symptoms were observed. The effective rate, median time to response, adverse events and changes in immunoglobulin (Ig)G, IgA, IgM and lymphocyte subsets were analyzed. **Results** The effective rate at 1 month after treatment was 75.0% (18/24). The median time to response was 5.0 d in patients with secondary immune thrombocytopenia and 21.0 d in those with autoimmune hemolytic anemia. Among the 18 patients who responded to treatment, 16 received maintenance therapy. Of these, 11 (68.8%) achieved complete remission, 2 (12.5%) achieved partial remission, and 3 (18.8%) experienced relapse. During treatment and follow-up, one patient developed a mild adverse reaction after the first infusion of rituximab, one developed a urinary tract infection, and two developed pulmonary infections. All adverse events resolved after appropriate management. At the end of maintenance therapy, CD19⁺ and CD20⁺ B lymphocyte counts were significantly lower than those before treatment ($P < 0.05$). There were no statistically significant differences in CD3⁺, CD4⁺, or CD8⁺ T lymphocyte counts, or in IgG, IgA and IgM levels between baseline and the end of maintenance thera-

* 基金项目: 重庆市科卫联合医学科研面上项目(2022MSXM117)。

作者简介: 马遥, 男, 主治医师, 主要从事血液病与风湿免疫性疾病的临床研究。△ 通信作者, E-mail: shuhuae76@163.com。

网络首发 <http://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1167.R.20250513.1624.006.html> (2025-05-14)

py ($P>0.05$). **Conclusion** The combination of rituximab and bortezomib is safe and effective in treating connective tissue disease-associated refractory cytopenia. However, its long-term efficacy and adverse effects require further validation through more clinical data analysis.

Key words: rituximab; bortezomib; connective tissue diseases; refractory cytopenia; efficacy

结缔组织病是一组多系统、多器官受累的自身免疫性疾病,包括系统性红斑狼疮(SLE)、类风湿关节炎、未分化结缔组织病、多发性肌炎/皮肌炎、结节性多动脉炎、干燥综合征等。此类疾病病程长、病情复杂,易发生血细胞减少,且大多数病例为难治性类型。目前针对结缔组织病相关血细胞减少的治疗方法以糖皮质激素和免疫抑制剂为主,虽然其在控制病情、阻止疾病发展中有一定作用,但多有明显不良反应,而且在难治性病例中效果并不理想^[1-2]。

新型靶向药物利妥昔单抗、硼替佐米开发初期主要用于 B 细胞淋巴瘤、多发性骨髓瘤的治疗,并取得了良好的疗效。目前发现 2 种药物联合应用具有协同作用,并在部分难治性血细胞减少或其他难治性自身免疫病中,取得了良好的疗效^[3-5]。但目前国内外报道其联合用于血细胞减少的病例数仍较少,本研究收集了 24 例采用该方案治疗结缔组织病相关难治性血细胞减少的患者,以期为该类药物寻找新的治疗方案提供参考,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择 2021 年 1 月至 2024 年 11 月在重庆市开州区人民医院血液风湿免疫科及重庆医科大学附属第二医院血液内科使用利妥昔单抗联合硼替佐米方案治疗的 24 例结缔组织病相关难治性 1~3 系血细胞减少患者作为研究对象。纳入标准:(1)年龄 18~75 岁,性别不限。(2)确诊为结缔组织病相关血细胞减少。(3)经糖皮质激素和以下 1 种及以上方式治疗无效:①免疫球蛋白冲击治疗;②细胞毒性免疫抑制剂;③血小板受体激动剂;④脾切除。(4)严重血细胞减少,血小板计数(PLT) $<30\times 10^9/L$ 和(或)血红蛋白(Hb) $<60\text{ g/L}$ (单纯白细胞减少的患者不纳入研究;为降低感染风险,合并白细胞减少的患者中性粒细胞数需 $>1.0\times 10^9/L$)。排除标准:(1)血细胞减少继发于实体肿瘤或者血液肿瘤的患者;(2)非自身免疫性疾病导致的血细胞减少患者;(3)伴有严重心、肝、肾、肺及其他重要脏器功能异常患者;(4)不能耐受本方案的患者;(5)妊娠期、哺乳期女性,活动性感染、人类免疫缺陷病毒(HIV)感染患者。本研究已分别获得重庆市开州区人民医院医学伦理委员会(202107-18)及重庆医科大学附属第二医院医学伦理委员会(2021 年科伦审第 142 号)批准,所有研究对象均签署知情同意书。

1.2 方法 收集患者临床资料。用药方法如下:利妥昔单抗 375 mg/m^2 于第 1 天静脉滴注,而后分别于第 8、15、22 天静脉滴注利妥昔单抗 100 mg ,达到完全缓解(CR)或部分缓解(PR)的患者进入维持治疗,每隔 2 个月静脉滴注利妥昔单抗,每次 100 mg ,共 5 次;

硼替佐米 1.3 mg/m^2 皮下注射,于第 2 天及第 16 天各注射 1 次;泼尼松片 1 mg/kg 口服,1 次/d,1 个月迅速减量,在当前剂量基础上每周减少剂量(0.25 mg/kg),直至减停。 $PLT\leq 20\times 10^9/L$ 或有明显出血倾向者,予以输注血小板。 $Hb\leq 50\text{ g/L}$ 的患者输注洗涤红细胞。

1.3 疗效评价 血小板减少的疗效评价标准。(1)CR:治疗后 $PLT\geq 100\times 10^9/L$ 且无出血表现;(2)PR:治疗后 PLT 为 $(30\sim <100)\times 10^9/L$,并且比治疗前 PLT 增加 2 倍,无出血表现;(3)无效(NR):治疗后 $PLT<30\times 10^9/L$,或 PLT 未增加至治疗前的 2 倍,或有出血;(4)复发:指治疗有效(CR+PR)后,出现 $PLT<30\times 10^9/L$,或 PLT 降至治疗前的 1/2 以内,或出现出血。

溶血性贫血的疗效评价标准。(1)CR:临床症状消失,红细胞计数、 Hb 水平和网织红细胞百分比均正常,血清胆红素水平正常。直接抗人球蛋白试验(DAT)/间接抗人球蛋白试验(IAT)阴性。(2)PR:临床症状基本消失, $Hb>80\text{ g/L}$,网织红细胞百分比 $<4\%$,血清总胆红素 $<34.2\text{ }\mu\text{mol/L}$ 。DAT 阴性或仍为阳性但效价较前明显下降。(3)NR:仍然有不同程度贫血和溶血症状,实验室检查指标未达到 PR 的标准。(4)复发:治疗有效(CR+PR)后,患者出现不同程度贫血和溶血症状,实验室检查未达到 PR 的标准。有效率=(CR 例数+PR 例数)/总例数 $\times 100\%$ 。起效时间:从开始治疗至达到 PR 的第 1 天即为起效时间。

1.4 观察指标 患者在治疗后第 1 个月内,至少每周复查 1 次血常规、肝功能、肾功能、凝血象。治疗前及 1 个月用药结束时分别检测淋巴细胞亚群及免疫球蛋白(Ig)G、IgA、IgM。1 个月后每月复查血常规、肝功能、肾功能,每隔 2 个月复查淋巴细胞亚群及 IgG、IgA、IgM。随时记录患者临床症状变化及不良反应发生情况。

1.5 随访 针对维持治疗结束的患者,进行电话回访或者门诊随访,告知患者每月复查血常规。患者至少完成 1 个月以上的随访。

1.6 统计学处理 采用 SPSS25.0 统计软件进行统计处理和分析。计数资料以例数或百分率表示,组间比较采用 χ^2 检验;满足正态分布且方差齐性的计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,组内比较采用配对 t 检验,不符合正态分布的计量资料以 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示,组内比较采用 Wilcoxon 符号秩检验。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 患者特征 共纳入 24 例患者,年龄 18~73 岁、

中位年龄 54 岁,男 4 例、女 20 例,男女比例约为 1 : 5。其中 16 例患者为继发免疫性血小板减少(sITP), 6 例为自身免疫性溶血性贫血(AIHA),1 例为免疫相关性全血细胞减少(IRP),1 例为 Evans 综合征,病程为 0.5~204.0 个月,中位病程为 2.0 个月。24 例患

者体内均检测到不同水平的自身抗体。所合并的结缔组织病中:5 例为 SLE,1 例为干燥综合征,1 例为抗磷脂综合征;另外 17 例患者为未分化结缔组织病。未分化结缔组织病患者除血液系统受累外,无其他组织器官受累表现。见表 1。

表 1 24 例患者入组时临床资料比较[*n*/*n* 或 *M*(*P*₂₅,*P*₇₅)或 *n*]

项目	sITP(<i>n</i> =16)	AIHA(<i>n</i> =6)	IRP(<i>n</i> =1)	Evans 综合征(<i>n</i> =1)
性别(男/女)	2/14	1/5	1/0	0/1
年龄(岁)	51.5(45.5,60.0)	62(28.5,71.0)	52.0(52.0,52.0)	64.0(64.0,64.0)
结缔组织病类型				
UCTD	11	5	—	1
SLE	3	1	1	—
SS	1	—	—	—
APS	1	—	—	—
既往用药种类(种)	2(2,3)	2(2,3)	3(3,3)	2(2,2)
病程(月)	2.5(1.0,45.0)	1.5(0.5,4.5)	3.0(3.0,3.0)	2.0(2.0,2.0)
血细胞减少情况				
Hb(g/L)	—	51.0(47.5,55.75)	52.0(52.0,52.0)	46.0(46.0,46.0)
PLT(×10 ⁹ /L)	10.0(3.25,15.75)	—	25.0(25.0,25.0)	3.0(3.0,3.0)

注:UCTD 为未分化结缔组织病;SS 为干燥综合征;APS 为抗磷脂综合征;—表示无数据。

2.2 疗效评价 24 例患者中有 18 例在治疗 1 个月内达到 CR 或 PR,6 例患者为 NR。NR 的患者中包括 4 例 sITP、1 例 AIHA、1 例 Evans 综合征。有效的患者中,12 例 sITP 患者治疗前 PLT 为 12.5(6.5, 16.7)×10⁹/L,治疗后 PLT 为 103.0(70.0,159.5)×10⁹/L,治疗中位起效时间为 5.0(3.0,6.7)d,其中 5 例(41.7%)为 PR,7 例(58.3%)为 CR;有效的 5 例 AIHA 患者治疗前 Hb 为 51.0(46.0,57.5)g/L,治疗后 Hb 为 91.0(82.5,95.0)g/L,治疗中位起效时间为 21.0(13.0,26.5)d,疗效均为 PR;1 例 IRP 患者,血小板减少治疗起效时间为 4.0 d,溶血性贫血治疗起效时间为 13.0 d,治疗 1 个月时疗效为 PR。

18 例治疗有效的患者中,有 16 例患者接受了维持治疗,2 例患者失访。16 例随访到的维持治疗患者中,11 例(68.8%)在总疗程结束时疗效评估为 CR,2 例(12.5%)为 PR,3 例(18.8%)出现复发(复发后退出临床研究)。有效患者头昏、乏力、出血等症状随着血细胞功能的改善而明显好转。其中,包括 1 例入院时存在颅内出血的难治性血小板减少患者,在病情危急状态下接受该方案治疗后,血小板减少在第 11 天达 PR,神经系统症状也迅速改善,在第 21 天达 CR。

结缔组织病方面,4 例 SLE 患者的红斑、关节痛、尿蛋白、低补体等症状或指标改善,系统性红斑狼疮疾病活动指数(SLEDAI)提示疾病活动度为轻度,且评分较治疗前下降大于 50%。1 例 SLE 患者在维持治疗过程中复发。1 例抗磷脂综合征患者先前反复出现下肢静脉血栓,经该方案治疗后血小板恢复正常,未再新发血栓;而 1 例干燥综合征患者口干症状暂未观察到明显改善。

目前,上述 13 例维持治疗结束且有效的患者仍在随访中,除 SLE 的患者在接受口服羟氯喹的基础治疗外,其他患者未再接受糖皮质激素、免疫抑制剂等相关治疗。维持治疗结束后随访了 1~35 个月,中位随访时间为 21 个月。其中 11 例患者为 CR,1 例全血细胞减少的患者为 PR,1 例在疗程结束时评估为 PR 的溶血性贫血患者,在第 6 个月疾病复发。

2.3 淋巴细胞亚群及血清免疫球蛋白变化 与治疗前相比,患者维持治疗结束时 CD19⁺、CD20⁺B 淋巴细胞计数均明显降低(*P*<0.05)。治疗前与维持治疗结束时的 CD3⁺、CD4⁺、CD8⁺T 淋巴细胞数及 IgG、IgA、IgM 水平比较,差异均无统计学意义(*P*>0.05)。见表 2、3。

表 2 治疗前后患者外周血淋巴细胞亚群比较[*M*(*P*₂₅,*P*₇₅),个/μL]

项目	<i>n</i>	CD3 ⁺ T 淋巴细胞	CD4 ⁺ T 淋巴细胞	CD8 ⁺ T 淋巴细胞	CD19 ⁺ B 淋巴细胞	CD20 ⁺ B 淋巴细胞
治疗前	13	1 233(799,1 524)	719(442,839)	482(366,593)	338(185,431)	335(182,429)
维持治疗结束时	13	1 132(800,1 558)	633(478,934)	449(384,667)	59(41,167)	58(40,106)
<i>Z</i>		0.524	0.384	0.314	3.040	3.041
<i>P</i>		0.600	0.701	0.753	0.002	0.002

2.4 不良反应 1 例患者在首次输注利妥昔单抗 30 min 后感胸闷、心悸,给予吸氧、抗过敏并调节输注速度后症状缓解。维持治疗过程中,1 例女性患者出现尿路感染,2 例患者出现肺部感染,均采用经验性抗感染治疗后痊愈。其余患者耐受性良好,未出现明显周围神经病变、中性粒细胞减少、肝肾功能损伤等不良反应。

表 3 治疗前后患者血清免疫球蛋白比较($\bar{x} \pm s$, g/L)

项目	n	IgG	IgA	IgM
治疗前	13	12.65±3.57	2.66±1.21	1.54±0.76
维持治疗结束时	13	12.10±2.71	2.53±1.15	1.58±0.68
t		1.336	2.031	1.489
P		0.206	0.065	0.162

3 讨 论

结缔组织病是免疫功能紊乱所导致的一类自身免疫性疾病,具有高度异质性,且血液系统易受到累及。患者可表现为白细胞减少、溶血性贫血、血小板减少,甚至是全血细胞减少,自身抗体的产生被认为是该病的标志性特征^[6]。减少自身抗体的产生以及减轻其对机体组织、器官的破坏成为治疗的关键。然而,传统的治疗药物糖皮质激素及免疫抑制剂(如环孢素、硫唑嘌呤、环磷酰胺等)对治疗难治性血细胞减少的患者疗效不理想,且该病停药后易复发,需长期使用上述药物维持治疗,常诱发严重并发症,如糖尿病、高血压、肥胖、骨质疏松、消化性溃疡、感染、肝肾功损伤等^[7]。因此,探寻一种疗效好、作用持久、安全性良好且对难治性病例疗效较好的治疗方案,显得十分重要。

利妥昔单抗是一种抗 CD20 单克隆抗体,与体内 CD20⁺ B 淋巴细胞具有很高的亲和力,能选择性地与前 B 淋巴细胞和成熟 B 淋巴细胞上的 CD20 抗原结合,引起 B 淋巴细胞的溶解反应。在自身免疫性疾病形成过程中,B 淋巴细胞起着重要的作用,具体机制如下:(1)自身免疫性疾病患者体内的 B 淋巴细胞显著增多,功能异常活跃,且具有抗凋亡活性,细胞生存期明显延长,从而持续地产生大量自身抗体,促进了自身免疫性疾病的发生与发展^[8-9]。(2)B 淋巴细胞还可利用其抗原呈递作用将抗原呈递至 T 淋巴细胞,刺激 T 淋巴细胞分化并参与炎症反应。(3)B 淋巴细胞自身可合成多种细胞因子,如白细胞介素(IL)-4、IL-10 等,参与免疫反应^[10]。利妥昔单抗在多种自身免疫性疾病中均显示了较好的疗效,如 SLE、AIHA 等^[11-13],但其仍在部分临床研究中未取得十分满意的疗效,推测这可能与利妥昔单抗不能作用于产生自身抗体的浆细胞有关^[14]。因为浆细胞不表达 CD20 抗原,故利妥昔单抗不能直接将其清除。

硼替佐米是一种可逆的 26S 蛋白酶体抑制剂,通过特异性结合 26S 蛋白酶体亚基的凝乳胰蛋白酶位点,影响蛋白酶体活性,导致内质网内错误折叠蛋白积累,激活末端未折叠蛋白反应,诱导凋亡,进而影响免疫细胞的分化、存活和功能。此外,一项在患者体

内的研究表明,硼替佐米通过抑制核因子- κ B(NF- κ B)活性,从而抑制多种细胞因子的生成,包括肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、IL-1 β 、IL-6 和 IL-10,并导致 T 淋巴细胞活化降低,诱导 T 淋巴细胞凋亡。硼替佐米还可以影响泛素-蛋白酶体途径相关过程,抑制血管生成、细胞-细胞黏附和增殖,减轻炎症反应,并减少抗体产生^[15]。在动物的免疫性血小板减少模型中,硼替佐米可消除浆细胞,降低抗血小板抗体水平,从而抑制血小板减少^[16-17]。近年来,一些学者尝试用硼替佐米来治疗自身免疫性疾病^[15,18],在部分难治性病例,尤其是利妥昔单抗治疗无效的患者中仍具有一定的疗效^[14]。然而,也有研究发现,硼替佐米停药不久后,自身抗体可再次迅速增加,推测与该药不影响浆细胞的前体 B 淋巴细胞,停药后前体 B 淋巴细胞再次分化并导致短寿命浆细胞重新增殖有关^[19]。

从机制上看,利妥昔单抗能消耗机体中异常活化的 B 淋巴细胞,但不能直接作用于产生自身抗体的浆细胞;而硼替佐米可以清除长寿命及短寿命的浆细胞,却不能作用于前体 B 淋巴细胞。二者单独使用,各自存在着优势与短板。若是 2 种药物联合应用,理论上可通过其互补和协同机制,增强各自的优势,并且互相弥补不足,达到药效更强、起效更快、疗效更持久的目的,从而更好地缓解自身免疫性疾病。有动物实验表明,在小鼠模型中,2 种药物联合使用减少了骨髓和脾脏中分泌抗双链 DNA(ds-DNA)抗体的长寿命浆细胞,进而导致抗 ds-DNA 抗体持续减少,减缓了狼疮性肾炎的进展并延长了生存期^[20]。有学者尝试用利妥昔单抗联合硼替佐米治疗了 1 例合并溶血性贫血的难治性 SLE 患者,该患者通过常规治疗后病情反复,而应用利妥昔单抗联合硼替佐米治疗后,患者病情得到有效控制,检测指标和免疫功能恢复正常^[21]。还有研究者使用利妥昔单抗联合硼替佐米、地塞米松治疗了 7 例温抗体型 AIHA。这 7 例患者使用过多种治疗方式,治疗效果均为无效,为难治性病例,其中 3 例合并结缔组织病。经过 4 周的 2 种药物联合治疗,2 例达 PR,4 例达 CR,总缓解率为 85.71%,PR 的患者中位缓解时间为 10.0 d,CR 的患者中位缓解时间为 22.5 d。中位随访 12 个月后,在不经其他药物治疗的情况下,2 例患者仍为 PR,3 例为 CR,1 例患者复发^[22]。另外,多项临床研究表明,利妥昔单抗联合硼替佐米治疗自身免疫性疾病相关难治性血细胞减少显示了良好的疗效^[3,23]。

然而,目前国内外关于利妥昔单抗联合硼替佐米治疗自身免疫性疾病相关血细胞减少的报道仍较少,且多为个案报道。故本研究收集并分析了 24 例利妥昔单抗联合硼替佐米方案治疗结缔组织病相关难治性血细胞减少患者的资料,以期为该用药方案对此类疾病的治疗提供更多的临床参考。上述 24 例病例,均检测到不同水平的自身抗体,且均为难治性血细胞减少病例,女性患者占比明显高于男性。在经过 1 个月的治疗后,18 例患者有效,6 例无效,有效率为

75.0%(18/24)。6 例治疗无效的患者,推测与其患病时间长、自身抗体种类多及滴度高、既往接受的治疗方案多等因素有关。在 18 例治疗有效的患者中 2 例失访,16 例患者接受了维持治疗,其中 11 例在疗程结束时评估疗效为 CR,2 例为 PR,3 例出现复发,复发率为 18.7%(3/16)。疗程结束后继续随访的 13 例患者中,有 12 例在停药后疗效长期稳定。24 例患者均未出现危及生命的严重不良反应,上述方案总体较为安全,但期间有 3 例患者出现了感染,虽经抗感染治疗后痊愈,但仍需警惕该方案治疗过程中的感染风险。本研究病例数相对较少,未设置对照,存在一定的局限性。未来,需要大样本的前瞻性随机对照临床试验进一步对该结论进行验证,以更好展示其临床应用前景。

综上所述,利妥昔单抗联合硼替佐米治疗结缔组织病相关难治性血小板减少疗效较好,且安全性良好,在难治性病例中可能具有临床应用价值。

参考文献

[1] BARCELLINI W, FATTIZZO B, ZANINONI A. Current and emerging treatment options for autoimmune hemolytic anemia[J]. Expert Rev Clin Immunol, 2018, 14(10): 857-872.

[2] BARCELLINI W, ZANINONI A, GIANNOTTA J A, et al. New insights in autoimmune hemolytic anemia; from pathogenesis to therapy stage 1[J]. J Clin Med, 2020, 9(12):3859.

[3] CHEN M, ZHUANG J, YANG C, et al. Rapid response to a single-dose rituximab combined with bortezomib in refractory and relapsed warm autoimmune hemolytic anemia[J]. Ann Hematol, 2020, 99(5): 1141-1143.

[4] FU Y, CHEN S, WANG A, et al. Combining low-dose rituximab and bortezomib as immunosuppressive therapy for acquired hemophilia a: 6 case series[J]. Indian J Hematol Blood Transfus, 2023, 40(1): 1-4.

[5] MALEKI A, COLOMBO A, LOOK-WHY S, et al. Rituximab monotherapy versus rituximab and bortezomib combination therapy for treatment of non-paraneoplastic autoimmune retinopathy[J]. J Ophthalmic Vis Res, 2022, 17(4): 515-528.

[6] MULHEARN B, TANSLEY S L, MCHUGH N J. Autoantibodies in connective tissue disease[J]. Best Pract Res Clin Rheumatol, 2020, 34(1): 101462.

[7] 杨清儒, 杨璐舟. 糖皮质激素的副作用及并发症对策[J]. 中国现代医师, 2008, 46(3): 31-32.

[8] RAZA I G A, CLARKE A J. B cell metabolism and autophagy in autoimmunity[J]. Front Immunol, 2021, 12: 681105.

[9] HENDRIKS R W, CORNETH O B J. B cell signaling and activation in autoimmunity[J]. Cells, 2023, 12(3): 499.

[10] STASI R. Rituximab in autoimmune hematologic diseases; not just a matter of B cells[J]. Semin Hematol,

2010, 47(2): 170-179.

[11] KAEGI C, WUEST B, SCHREINER J, et al. Systematic review of safety and efficacy of rituximab in treating immune-mediated disorders[J]. Front Immunol, 2019, 10: 1990.

[12] NEPAL G, SHING Y K, YADAV J K, et al. Efficacy and safety of rituximab in autoimmune encephalitis: a Meta-analysis[J]. Acta Neurol Scand, 2020, 142(5): 449-459.

[13] 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.

[14] WANG Y, ZHOU W, ZHANG Z L. Successful treatment of warm-type haemolytic anaemia with bortezomib in a rituximab-failed systemic lupus erythematosus patient[J]. Rheumatology (Oxford), 2015, 54(1): 194-195.

[15] PASQUALE R, GIANNOTTA J A, BARCELLINI W, et al. Bortezomib in autoimmune hemolytic anemia and beyond[J]. Ther Adv Hematol, 2021, 12: 20406207211046428.

[16] NEUBERT K, MEISTER S, MOSER K, et al. The proteasome inhibitor bortezomib depletes plasma cells and protects mice with lupus-like disease from nephritis[J]. Nat Med, 2008, 14(7): 748-755.

[17] LI G, WANG S, LI N, et al. Proteasome inhibition with bortezomib induces apoptosis of long-lived plasma cells in steroid-resistant or relapsed immune thrombocytopaenia[J]. Thromb Haemost, 2018, 118(10): 1752-1764.

[18] MODICA R F, THATAYATIKOM A, BELL-BRUNSON D H, et al. Bortezomib is efficacious in the treatment of severe childhood-onset neuropsychiatric systemic lupus erythematosus with psychosis; a case series and mini-review of B-cell immunomodulation in antibody-mediated diseases[J]. Clin Rheumatol, 2023, 42(7): 1965-1979.

[19] ALEXANDER T, CHENG Q Y, KLOTSCHKE J, et al. Proteasome inhibition with bortezomib induces a therapeutically relevant depletion of plasma cells in SLE but does not target their precursors[J]. Eur J Immunol, 2018, 48(9): 1573-1579.

[20] KHODADADI L, CHENG Q Y, ALEXANDER T, et al. Bortezomib plus continuous B cell depletion results in sustained plasma cell depletion and amelioration of lupus nephritis in NZB/W F1 mice[J]. PLoS One, 2015, 10(8): e0135081.

[21] 陈辰, 王一帆, 刘洪江, 等. 利妥昔单抗联合硼替佐米治疗难治性系统性红斑狼疮 1 例[J]. 中华风湿病学杂志, 2023, 27(1): 39-41, C1-5.

[22] YAO M, ZHANG J, LI Y, et al. Combination of low-dose rituximab, bortezomib and dexamethasone for the treatment of autoimmune hemolytic anemia[J]. Medicine(Baltimore), 2022, 101(4): e28679.

[23] AMES P, JEFFREY S. Bortezomib and rituximab in multiply relapsed primary warm autoimmune hemolytic anemia[J]. Ann Hematol, 2021, 100(9): 2415-2416.