

工作综述

DOI: 10.13406/j.cnki.cyx.002890



专家介绍:李秋,女,二级教授、主任医师、博士生导师、全国人大代表,享受国务院特殊津贴,现任重庆医科大学附属儿童医院院长、国家儿童健康与疾病临床医学研究中心主任,现兼任中华医学会儿科分会常委、秘书长,中华医学会儿科学分会肾脏学组副组长,中国医院协会儿童医院分会副主任委员,教育部高校教指委儿科学专业指导委员会副主任委员,中国医师协会毕业后医学教育专业委员会副主任委员,重庆市医院协会血液净化管理专业委员会副主任委员。一直耕耘在小儿肾脏免疫的医教研工作中,科研方向为儿童肾小球的基础与临床机制。先后主持国家重点研发计划(子课题)、国家重点研发计划数字诊疗重点专项各 1 项,国家自然科学基金面上项目 6 项,省部级重点及一般项目 17 项,发表论文 100+ 篇,其中 SCI 25 篇,主研项目荣获重庆市政府科技进步一等奖 1 项、教育部科技进步二等奖 1 项、其他省部级奖项 10 余项,并获得重庆英才·名师名家、重庆市首席专家工作室领衔专家、第三批重庆市学术技术带头人、首批重庆市医学领军人才、第十届宋庆龄儿科医学奖及中华医学科学技术奖三等奖等荣誉。已培养博士研究生 19 名,先后主、参编国家规划教材专著 18 部(包括国家级儿科学第七、八、九版教材)。

儿童原发性肾病综合征发病机制研究现状及展望

阳海平,杨霞,李秋

(重庆医科大学附属儿童医院肾内科、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,儿科学重庆市重点实验室,重庆 400014)

【摘要】原发性肾病综合征(primary nephrotic syndrome, PNS)是儿童最常见的肾小球疾病之一,也是我国儿童慢性肾功能不全的重要病因。目前 PNS 的发病机制尚未完全清楚。近年来,国内外对 PNS 的基础及临床研究取得许多进展。本文从该病发病的诱发因素、特定遗传背景、免疫功能紊乱、产生血浆循环因子、肾小球滤过屏障受损等几个重要环节进行综述。目前 PNS 依然还有很多未解的临床及基础问题,但随着高通量检测、生物信息分析等新技术手段的应用,将有助于发现更多的新分子靶标及标志物,切实推动该病的临床精准诊断与个性化治疗,以最终改善该病的预后。

【关键词】原发性肾病综合征;免疫;遗传

【中图分类号】R575.2

【文献标志码】A

【收稿日期】2021-07-05

Current situation and prospect of research on pathogenesis of primary nephrotic syndrome in children

Yang Haiping, Yang Xia, Li Qiu

(Department of Nephrology, Children's Hospital Affiliated to Chongqing Medical University, National Center for Clinical Medicine of Children's Health and Diseases, Ministry of Education Key Laboratory of Child Developmental Diseases Research, Chongqing Key Laboratory of Pediatrics)

【Abstract】Primary nephrotic syndrome(PNS) is one of the most common glomerular diseases in children and an important cause of

chronic renal insufficiency in children in China. At present, the pathogenesis of PNS is not completely clear. In recent years, many advances have been made in the basic and clinical studies of PNS. In this paper, the authors reviewed the important aspects of the disease, such as the predisposing factors, the specific genetic background, the immune dysfunction, the production of plasma circulating factors, and the damage of glomerular

作者介绍:阳海平, Email: oyhp@hospital.cqmu.edu.cn,

研究方向:儿童肾脏疾病。

通信作者:李秋, Email: liqiu809@hospital.cqmu.edu.cn。

基金项目:国家自然科学基金资助项目(编号:81970618);重庆市教委科学技术研究项目(编号:KJZD-M201900401)。

优先出版: <https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1046.R.20210915.1802.016.html>
(2021-09-16)

filtration barrier. Nowadays, there are still many unsolved clinical and basic problems in PNS, but with the application of high-throughput sequence, bioinformatics analysis and other new technical means, which will contribute to finding more new molecular targets and markers, effectively promoting the accurate clinical diagnosis and personalized treatment of the disease, and ultimately improving the prognosis of the disease.

[Key words] primary nephrotic syndrome; immunity; genetics

水肿、大量蛋白尿、低蛋白血症、高脂血症是肾病综合征(nephrotic syndrome, NS)的重要临床特征。原发性肾病综合征(primary nephrotic syndrome, PNS)是儿童最常见的肾小球疾病之一,其发病率为(3.0~16.9)/10 万,不同国籍和种族不同,我国属于该病高发地区^[1]。PNS 常有足细胞病变,占80%左右的微小病变型肾病综合征(minimal change nephrotic syndrome, MCNS)及部分非微小病变型肾病综合征(non-minimal change nephrotic syndrome, NMCNS)。MCNS 临床主要表现为单纯型肾病,多数对激素治疗敏感,如激素敏感型肾病综合征(steroid sensitive nephrotic syndrome, SSNS),预后相对良好。NMCNS 临床主要表现为肾炎型肾病,病理以局灶节段性肾小球硬化(focal and segmental glomerulosclerosis, FSGS)为常见,多数对激素治疗不敏感,如激素耐药型肾病综合征(steroid resistant nephrotic syndrome, SRNS),预后较差,这部分患儿可进展至终末期肾病(end stage renal disease, ESRD)。

目前 PNS 的发病机制尚未完全阐明,蛋白尿频繁复发、激素依赖、抵抗或 SRNS 进行性进展至 ESRD 仍然是临床尚未解决的重要问题。此外,对于微小病变(minimal change disease, MCD)和 FSGS 是同一疾病中的 2 个不同阶段,还是两个独立病因的疾病,也尚无定论。

1 发病机制

既往研究表明 PNS 主要发病机制是 T 细胞功能障碍和(或)异常分泌某些循环肾小球渗透因子^[1-3]。近年研究表明其发病还与 B 细胞的功能紊乱相关^[3-4]。T 细胞与 B 细胞功能紊乱在不同激素应答及病理类型中的作用及具体机制尚不清楚。因此,深入研究 PNS 的病因及发病机制,进而探寻延缓肾脏损害慢性进展的新干预靶标,具有重要临床意义。

1.1 发病的诱发因素

PNS 发病、急性加重和复发,往往合并感染(主要是病毒感染)、接种疫苗或过敏源接触(常见暴露于过敏原和昆虫叮咬)等^[1]。特别是上呼吸道感染,被认为是频繁复发的重要影响因素。在呼吸道感染期间增加糖皮质激素剂量,可预防或减少复发。疫苗接种和特应过敏原也与复发有关,部分患儿在复发期,血清 IgE、IgM 水平增高。

临床发现随着诱发因素清除后,有少部分初诊 PNS 患儿,尿蛋白可自我恢复至正常。但这部分仍将反复,这表明这些诱发因素仅仅是介导免疫应答的启动因素,而特定的免疫遗

传背景、免疫应答过程及产生的特异性循环因子,靶向作用于肾小球过滤屏障,是最终致大量蛋白尿发生的关键环节。

1.2 足细胞及肾小球滤过屏障受损

肾小球滤过屏障受损是 PNS 发病最为重要病理生理基础,其中足细胞结构与功能紊乱是肾小球硬化的重要环节。在 MCNS 可见足细胞足突广泛融合, FSGS 可见足细胞凋亡及脱落。足细胞是终末分化细胞,凋亡后难以再生。研究揭示了各种损伤因素致的足细胞数目、结构及功能异常,在 NS 发病中发挥重要作用。以足细胞损伤为特征的肾病中,足细胞病变可以概括为:①SD 分子或结构改变;②F-actin 骨架结构改变;③肾小球基底膜(glomerular basement membrane, GBM)变化或者其与足细胞连接变化;④足细胞表面负电荷改变(即极性改变)等。足细胞 F-actin 骨架结构蛋白突变与 SRNS 及 FSGS 发病密切相关。

先天性 NS 和部分 SRNS 的发病与编码 SD 蛋白、足细胞肌动蛋白骨架、线粒体蛋白、溶酶体等基因突变有关^[5-6],这些基因突变将影响肾小球过滤屏障功能。足细胞损害及糖皮质激素治疗致足细胞结构和功能恢复的具体机制尚不清楚,但免疫因素被公认是最重要的影响因素。

1.3 免疫功能紊乱介导炎症损伤

目前,学界公认诱发因素如感染、疫苗或过敏原等,通过刺激抗原呈递细胞(antigen-presenting cell, APCs)和 B 细胞免疫应答,而 B 细胞又通过抗原呈递和产生细胞介质,介导 T 细胞免疫应答紊乱,进而分泌或促进机体分泌循环因子,这些因子靶向攻击肾小球滤过屏障,致大量蛋白尿产生,这一过程主要涉及 T 细胞、B 细胞功能紊乱^[3-4]。

1.3.1 T 淋巴细胞功能紊乱 在 PNS 急性期, CD4⁺T 细胞减少, CD4⁺/CD8⁺细胞比例降低^[7],但也有研究发现 CD4⁺、CD8⁺细胞亚群无明显变化^[8]。在阿霉素肾病小鼠中,清除 CD4⁺T 细胞致肾脏损害加重^[9],这表明 CD4⁺T 细胞可发挥肾脏保护作用。尽管 PNS 患者 Th2 细胞特异性细胞因子白细胞介素(interleukin, IL)-13 的表达增加^[10],但由于不同研究的异质性(循环细胞因子剂量、体外刺激、免疫抑制治疗影响等),发现在 PNS Th1 类和 Th2 类细胞因子产生有重叠^[11],提示 PNS 存在 Th1/Th2 细胞功能紊乱,但 Th1/Th2 细胞失衡理论不能完全解释 PNS 发生发展过程。此外支持 T 细胞参与发病证据还包括免疫抑制剂治疗 NS 有效;感染麻疹病毒后 NS 可自发性缓解;霍奇金病以及其他 T 细胞淋巴瘤患者可发生 NS,而原发疾病治疗后,NS 可以消退。

本课题组在国家自然科学基金资助下,长期致力于 CD4⁺T

细胞新亚类 Th17、Treg 细胞在 PNS 中的作用研究。发现:①PNS 患儿外周血、肾脏局部 Foxp3⁺Treg 细胞下调,而随着肾脏损害加重,肾脏局部 IL-23p19、IL-17、IL-1 β 表达增加^[12];②IL-17 可通过抑制足细胞阴离子蛋白 Podocylaxin 表达,同时通过 Fas-FasL 通路,促进足细胞凋亡^[13];③在人肾系膜细胞(human glomerular mesangial cells,HMCs),IL-17 可通过激活核转录因子- κ B(nuclear factor- κ B,NF- κ B)途径促进 IL-1 β 分泌^[14]。这些研究表明 Th17/Treg 细胞免疫失衡参与儿童 PNS 发生发展。

本研究组在 PNS 外周循环及肾脏局部发现 IL-23R⁺ γ δ T 细胞率先应答,是早期 PNS 促炎、致病因子 IL-17 的主要来源,进而 IL-17⁺ γ δ T 细胞致下游 Th17/Treg 细胞免疫应答失衡,促进肾脏免疫炎症^[15]。新近本研究组用 PNS 外周 Foxp3⁺ Tregs,与 Naive CD4⁺ T 细胞共培养,发现其负向免疫调节能力下降,还发现 PNS 外周血 Tregs 的谱系稳定性破坏,表现为 Foxp3 水平降低,发生 Tregs 可塑性改变,即在 PNS 急性期,pTregs 定向向 Th1 样细胞属性转变,分化为可分泌 INF- γ 的 T-bet⁺ Th1 样 Tregs 细胞(Th1/Tregs)。这是首次在 PNS 发现 Th1/Tregs 的存在,这群细胞是否具有负向免疫调节能力发挥肾脏保护?还是表现为 Th1 样介导免疫炎症,加重肾脏损害?这些科学问题有待进一步研究。

1.3.2 B 淋巴细胞功能紊乱 最近研究表明 B 细胞的功能紊乱可能在 PNS 的发病过程中也发挥重要的作用。PNS 体内活化的 B 细胞数量增加,在缓解后 B 细胞数量明显减少^[16]。SSNS 复发期 B 细胞活化,分泌可溶性 CD23 增高^[17]。B 细胞霍奇金淋巴瘤中有 0.4% 的患者出现 MCD,而在化疗后可缓解^[18]。

此外,支持 B 细胞参与发病,最重要的证据来自利妥昔单抗(Rituximab,RTX)在 PNS 中的治疗作用^[19]。RTX 是一种针对前 B 细胞和成熟 B 细胞表面抗原的人鼠嵌合单克隆抗体,通过高亲和力识别 CD20,介导这部分 B 细胞凋亡。在减少激素依赖、频繁复发 NS(SDNS/FRNS)的患者中,激素使用以维持病情稳定发挥重要作用,且 RTX 无肾毒性和良好耐受性^[20],可被认为是 SDNS/FDNS 的重要治疗选择。新型 CD20 抗体 Ofatumumab 是完全人源化的 CD20 单克隆抗体,与 CD20 亲和力更强,在 RTX 耐药的终末期 SRNS 中,Ofatumab 仍能够减轻蛋白尿,改善肾功能^[21-22]。这一结果表明 Ofatumab 对 SRNS 的治疗效果优于 RTX,但研究结论尚待进一步验证。

尽管 RTX 对总 T 细胞无影响,但 CD4⁺/CD8⁺ T 细胞比例增加。这一过程可能与 RTX 导致 B 细胞清除,将影响抗原提呈及细胞介质产生,进而改变 T 细胞稳定性及应答相关。而 RTX 治疗后复发及无复发组间,CD3⁺ T 细胞或 CD4⁺/CD8⁺ 比例无明显差别^[23],这也表明 B 细胞亚群可能参与 PNS 复发过程。进一步的研究发现 switched 记忆性 B 细胞恢复是 SDNS/FDNS 复发的重要预测指标^[23]。同时研究还发现 RTX 可作用于足细胞,通过与酸性鞘磷脂酶样磷酸二酯酶 3b(SMPDL-3b)结合,与足细胞 synaptopodin 共定位,稳定肌动蛋白细胞骨架^[24]。

临床发现急性期及复发期 PNS 血浆 IgG 显著降低可随

疾病恢复升至正常。本研究组推测血浆 IgG 降低虽不是导致 PNS 发生发展的启动环节,但与其易感染甚至发生严重感染等相关。针对 PNS 低 IgG 血症这一临床表型,本研究组发现 PNS 患儿体内的 B 细胞亚群紊乱,IgG⁺CD19⁺ B 细胞亚群明显降低,且与血清 IgG 水平正相关。外周血滤泡性辅助 T 细胞(TFH 细胞)功能紊乱,辅助 B 细胞发生免疫球蛋白类别转换(class switch recombination,CSR)的 CD40L 配体下降,提示 CD40/CD40L-AID 作为诱导 CSR 发生的初级信号,该通路受损可能为低 IgG 发生的原因之一^[25]。此外,还发现 B 细胞新亚群——调节性 B 细胞(B10)功能紊乱,IL-10 分泌下调,可通过影响 Th17/Treg 免疫平衡,参与该病发生发展。

1.3.3 足细胞本身参与免疫炎症 在微生物抗原刺激下,足细胞本身也可通过其表面的特异性 Toll 样受体(如 TLR3、TLR4)、表达协同刺激分子如 CD40 和 CD80(B7-1),及通过 MHC I 类和 II 类分子呈递抗原,参与诱导 T 细胞活化^[3,26]。同时还可以表达 CC 和 CXC 趋化因子和产生多种细胞因子,包括转化生长因子- β 、IL-6 和 IL-8,进而介导肾小球滤过屏障受损^[27-29]。

CD80 是一种 T 细胞激活的共刺激分子,通常存在于 B 淋巴细胞表面、抗原呈递细胞,通过与 T 细胞表面的受体 CTLA-4 结合,为 T 细胞激活提供主要的共刺激信号。CD80(B7-1)可致足细胞病和蛋白尿。MCD 患者复发时,尿可溶性 CD80 水平升高,而随病情缓解可恢复正常^[30]。此外,在肾小球病中发现肾小球 CD80 的表达,用 CD80 阻断剂 Abatacept,可以部分或完全缓解移植后 FSGS 的复发^[31],提示肾脏局部 CD80 的表达可能是预测移植后 FSGS 复发的一个重要指标。而 CD40 主要是抗原呈递细胞表达的一种跨膜蛋白。然而,在 FSGS 肾组织中也观察到 CD40 表达,但在正常人肾组织无 CD40 表达^[32]。在肾移植后 FSGS 患者的血清中发现循环抗 CD40-IgG。纯化来自肾移植后复发的 FSGS 患者血清抗 CD40-IgG,能够在体外诱导足细胞肌动蛋白骨架的破坏,这种作用被其他 CD40 阻断抗体部分抑制^[33]。这表明足细胞表达 CD40 是介导其自身成为受损靶标的重要因素。

血管生成素样 4(angiotensin-like 4,ANGPTL4)具有 2 种不同形式,一种是在诱发因素作用下,足细胞分泌的低唾液酸化形式 ANGPTL4,可通过影响肾小球滤过屏障的电荷屏障,导致大量蛋白尿^[34]。相反,一种是唾液酸化形式 ANGPTL4,是糖蛋白和急性期反应物,在脂肪组织、心脏和骨骼肌中表达,释放到循环中,并可通过结合肾小球内皮细胞上 α v β 5 integrins(5 整合素)减少蛋白尿,发挥肾脏保护作用^[35]。探索利用唾液酸化的 ANGPTL4,用于治疗 NS 可能成为一种新的手段。这些研究均提示在诱发因素作用下,足细胞本身可通过分泌相关因子或其表面自身标识发生变化成为损害靶器官,导致 NS 发生。

1.3.4 血浆循环因子 循环肾小球通透性因子已被认为导致 NS 的重要因素,然而,单一循环因子是否能够介导 NS 发生仍然无明确定论^[36]。大多数研究支持 SRNS 或 FSGS 中的血源性肾小球通透性因子的存在。例如,研究发现予血浆置换

治疗 423 例肾移植后复发的 FSGS, 46.8% 达到完全缓解, 28.1% 达到部分缓解^[37], 表明用血浆置换方式置换出某些血浆因子, 能够有效缓解肾移植后 FSGS 的复发及改善预后。

目前有许多循环因子被发现, 包括 IL-13、ANGPTL4、心肌营养素样细胞因子-1 (cardiotrophin-like cytokine-1, CLCF-1)、抗 CD40 抗体, apo-lipoprotein A1 以及可溶性尿激酶纤溶酶原激活物受体 (soluble urokinase plasminogen activator receptor, suPAR)^[2-4, 33, 38-43]。这些因素可能通过作用于内皮细胞或足细胞, 影响肾小球通透性。新近, 在复发 FSGS 患者中, 发现 M2 型巨噬细胞和单核细胞可分泌一种可溶性钙/钙调素依赖性丝氨酸/苏氨酸激酶 (calcium/calmodulin-dependent serine/threonine kinase, CASK), 其也是一种渗透因子, 通过外泌体途径, 介导肾小球滤过屏障损害^[44]。这提示对于依然病因不明的 NS, 也许在外周循环还存在新的循环渗透因子, 这将是未来的研究方向。

1.4 遗传因素

1.4.1 遗传因素 (HLA 及单基因) 与 SSNS 随着技术进步, 通过全基因组关联研究 (genome-wide association study, GWAS) 对多基因致病的复杂性疾病的研究, 发现这些疾病及其不同表型与 HLA 基因系统及 HLA 之外某特定基因的关联, 为这些疾病发病的机制阐述提供强有力依据。

在欧洲白种人及我国的特发性膜性肾病患者中发现 HLA-DQA1 (SNP rs2187668) 及 PLA2R1 (SNP rs4664308) 2 个基因位点与膜性肾病的发生发展密切相关^[45-46]。研究发现 SSNS 具有家族遗传倾向, 且黄种人群较白种人群易感 SSNS; HLA-DQA1 和 PLCG2 基因可以预测 SSNS^[47]。HLA-DQA1 和 HLA-DQB1 中的单核苷酸多态性与 SSNS 密切相关^[48-49]。然而, 这些位点仅可解释小部分 SSNS 的遗传风险。在 HLA 基因系统外, 还发现钙稳态调节因子家族成员 6 基因 (CALHM6) 可能与 SSNS 关联^[50]。

1.4.2 遗传因素与 SRNS 据报道, 目前有 70 多个单基因与 SRNS 或 FSGS 相关^[6], 同时每年仍有新致病单基因报道。早期发现 SRNS 的遗传致病因素有助于早期明确治疗策略及时停用免疫抑制剂, 协助肾移植管理, 并为产前咨询提供依据。例如线粒体基因突变导致辅酶 Q10 生物合成缺乏发生在 1% 的 SRNS 病例中, 补充辅酶 Q10 可有效治疗线粒体足细胞病^[51]。单基因突变致 SRNS, 意味着移植后复发的风险低^[37], 但也有罕见复发病例, 在 NPHS1 (编码 nephrin 蛋白) 基因突变患者中发现抗 nephrin 抗体^[52]。在儿童 SRNS 中发现单基因阳性率随年龄增长而降低。足细胞基因 (如 NPHS1、NPHS2、LAMB2 或 WT1) 的突变解释了 69%~85% 出生后 3 个月内出现的 SRNS 病例, 50%~66% 的 4~12 个月 SRNS。在 1~6 岁患儿中, SRNS 遗传因素降低到 25%, 在 7~12 岁为 18%, 在 13~18 岁为 11%^[51, 53-54]。

本课题组一项正在进行的多中心、总计 637 例儿童 NS 患者研究, 平均随访时间 4.1 年, 发现在特发性 SRNS 患者中, 约有 30.0% 发现单基因致病。在 SRNS 中发现 39.5% 的 FSGS 和 9.2% 的 MCD, 检测到致病基因突变。在 SRNS 中单基因突

变率在原发性耐药患者中为 34.8%, 在迟发激素耐药患者中为 2.9%, 在多药耐药 NS 中高达 71.4%。

在各种免疫抑制治疗中, 他克莫司的有效率最高, 49.7% 的原发性 SRNS 可获得完全缓解。在平均 4.1 年的随访期间, 21.4% 单基因阳性的 SRNS 进展至 ESRD, 而基因检测阴性组仅为 0.6%。因此, 建议临床对于 SRNS 患者尽早行基因检测, 特别是原发性和 (或) 多药耐药的患者。SRNS 的不同病理类型单基因检出率不同, 单基因阳性决定了其远期预后。

1.5 高脂加重免疫炎症介导损伤

PNS 高脂血症以血清总胆固醇、低密度脂蛋白增高为突出表现。这一过程与脂质代谢异常有关, 可能涉及尿脂转运蛋白 (包括携带游离胆固醇蛋白) 的丢失、甘油三酯代谢相关蛋白的代偿性增加。在 SRNS 尿蛋白不缓解时, 部分患儿高脂血症将持续存在。血脂代谢紊乱, 特别是血浆胆固醇水平异常增高是致肾小球损伤或硬化重要的危险因素。临床报道在 SRNS 联合血浆置换、脂质吸附治疗, 可达到部分或完全缓解。

然而, 高脂并非致肾脏损害单一因素, 炎症也被证实能够促进肾小球疾病发生肾硬化。研究揭示炎症因子肿瘤坏死因子- α 、IL-1、IL-6、转化生长因子- β 及肾内巨噬细胞浸润等均能促进肾小球慢性进展为肾小球硬化。本研究组前期发现炎症可加重高脂状态下肾脏固有细胞 (足细胞、系膜细胞) 内质网应激, 进而致细胞损害。事实上, 脂质的主要成分低密度脂蛋白 (low density lipoprotein, LDL) 可以刺激系膜细胞、免疫细胞等, 使之活化增殖, 并分泌大量的炎症因子, 加重肾损害^[55-57]。这表明持续高脂可加重免疫炎症应答, 是促进肾小球损害呈慢性进展的重要中间环节。

成人 NS 患者使用他汀类药物治疗, 其血脂水平可得到改善。目前尚不清楚脂质代谢的改变是否会导致 NS 患儿动脉粥样硬化的长期心血管风险, 但基于肝损害、横纹肌溶解和生长发育延迟等副作用考虑, 暂不建议在儿童 NS 中常规使用降脂治疗, 除非存在大量持续性蛋白尿和显著的高甘油三酯血症。本研究组在阿霉素肾病大鼠中还发现辛伐他汀不依赖降脂作用, 而通过其发挥抗炎作用的肾脏保护作用^[58]。新近也有研究提示高脂血症可通过介导免疫功能紊乱, 参与血管动脉粥样硬化的发生。故 NS 的高脂血症是否需要积极干预治疗, 仍需进行进一步研究。

2 仍存在的科学问题和研究展望

目前, PNS 还有很多未解的临床及基础问题, 可以归结为以下几个方面: ①谁发生 NS? 原因是什么? 即发生该病的 (免疫) 遗传机制。②对于同一临床表型的 NS, 导致个体间药物反应差异的因素, 药物特别是激素及免疫抑制剂的代谢基因组的差异。③是否仍存在新的循环致病因子? 其产生与作用机制是什么? ④我国具有丰富的临床遗传资源, 是否仍存在新基因介导 SRNS 发病? SSNS 发病新的关联基因是什么?

未来依托多中心大样本临床队列、生物样本库, 利用全

基因组、表观遗传组、单细胞转录组、蛋白组、药物代谢组学等多组学技术相互融合,同时整合人工智能、机器深度学习的方法,解析遗传、免疫、感染、代谢、环境等对儿童 PNS 发生发展及预后的影响;在经典流行病学风险因素基础上,整合多组学技术应用发现的靶标风险评分,来对疾病更好地进行风险分层,将实现真正意义上的精准诊断。同时随着新分子靶标的发现,有助于开发新的标志物、预警指标及干预靶点,制定个体化诊疗方案,实现该病的精准治疗,最终改善患儿预后!

参 考 文 献

- [1] Noone DG, Iijima K, Parekh R. Idiopathic nephrotic syndrome in children[J]. *Lancet*, 2018, 392(10141): 61–74.
- [2] Candelier JJ, Lorenzo HK. Idiopathic nephrotic syndrome and serum permeability factors: a molecular jigsaw puzzle[J]. *Cell Tissue Res*, 2020, 379(2): 231–243.
- [3] Colucci M, Corpetti G, Emma F, et al. Immunology of idiopathic nephrotic syndrome[J]. *Pediatr Nephrol*, 2018, 33(4): 573–584.
- [4] Chen J, Qiao XH, Mao JH. Immunopathogenesis of idiopathic nephrotic syndrome in children: two sides of the coin[J]. *World J Pediatr*, 2021, 17(2): 115–122.
- [5] Kopp JB, Anders HJ, Susztak K, et al. Podocytopathies[J]. *Nat Rev Dis Prim*, 2020, 6(1): 68.
- [6] Trautmann A, Vivarelli M, Samuel S, et al. IPNA clinical practice recommendations for the diagnosis and management of children with steroid-resistant nephrotic syndrome[J]. *Pediatr Nephrol*, 2020, 35(8): 1529–1561.
- [7] Lama G, Luongo I, Tirino G, et al. T-lymphocyte populations and cytokines in childhood nephrotic syndrome[J]. *Am J Kidney Dis*, 2002, 39(5): 958–965.
- [8] Kemper MJ, Zepf K, Klaassen I, et al. Changes of lymphocyte populations in pediatric steroid-sensitive nephrotic syndrome are more pronounced in remission than in relapse[J]. *Am J Nephrol*, 2005, 25(2): 132–137.
- [9] Wang Y, Wang Y, Feng X, et al. Depletion of CD4⁺ T cells aggravates glomerular and interstitial injury in murine adriamycin nephropathy[J]. *Kidney Int*, 2001, 59(3): 975–984.
- [10] Yap HK, Cheung W, Murugasu B, et al. Th1 and Th2 cytokine mRNA profiles in childhood nephrotic syndrome: evidence for increased IL-13 mRNA expression in relapse[J]. *J Am Soc Nephrol*, 1999, 10(3): 529–537.
- [11] Araya CE, Wasserfall CH, Brusko TM, et al. A case of unfulfilled expectations. Cytokines in idiopathic minimal lesion nephrotic syndrome[J]. *Pediatr Nephrol*, 2006, 21(5): 603–610.
- [12] Shao XS, Yang XQ, Zhao XD, et al. The prevalence of Th17 cells and FOXP3 regulate T cells (Treg) in children with primary nephrotic syndrome[J]. *Pediatr Nephrol*, 2009, 24(9): 1683–1690.
- [13] Wang L, Li Q, Wang L, et al. The role of Th17/IL-17 in the pathogenesis of primary nephrotic syndrome in children[J]. *Kidney Blood Press Res*, 2013, 37(4–5): 332–345.
- [14] 王莉, 李秋, 李翠苹, 等. 白细胞介素-17 对系膜细胞功能的影响及其分子机制[J]. *临床儿科杂志*, 2014, 32(2): 178–182.
- [15] Zhang L, Yan J, Yang B, et al. IL-23 activated $\gamma\delta$ T cells affect Th17 cells and regulatory T cells by secreting IL-21 in children with primary nephrotic syndrome[J]. *Scand J Immunol*, 2018, 87(1): 36–45.
- [16] Printza N, Papachristou F, Tzimouli V, et al. Peripheral CD19⁺ B cells are increased in children with active steroid-sensitive nephrotic syndrome[J]. *NDT Plus*, 2009, 2(5): 435–436.
- [17] Kemper MJ, Meyer-Jark T, Lilova M, et al. Combined T- and B-cell activation in childhood steroid-sensitive nephrotic syndrome[J]. *Clin Nephrol*, 2003, 60(4): 242–247.
- [18] Audard V, Larousserie F, Grimbirt P, et al. Minimal change nephrotic syndrome and classical Hodgkin's lymphoma: report of 21 cases and review of the literature[J]. *Kidney Int*, 2006, 69(12): 2251–2260.
- [19] Iijima K, Sako M, Nozu K, et al. Rituximab for childhood-onset, complicated, frequently relapsing nephrotic syndrome or steroid-dependent nephrotic syndrome: a multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled trial[J]. *Lancet*, 2014, 384(9950): 1273–1281.
- [20] Basu B, Sander A, Roy B, et al. Efficacy of rituximab vs tacrolimus in pediatric corticosteroid-dependent nephrotic syndrome: a randomized clinical trial[J]. *JAMA Pediatr*, 2018, 172(8): 757–764.
- [21] Ravani P, Bonanni A, Ghiggeri GM. Randomised controlled trial comparing ofatumumab to rituximab in children with steroid-dependent and calcineurin inhibitor-dependent idiopathic nephrotic syndrome: study protocol[J]. *BMJ Open*, 2017, 7(3): e13319.
- [22] Basu B. Ofatumumab for rituximab-resistant nephrotic syndrome[J]. *N Engl J Med*, 2014, 370(13): 1268–1270.
- [23] Colucci M, Carsetti R, Cascioli S, et al. B cell reconstitution after rituximab treatment in idiopathic nephrotic syndrome[J]. *J Am Soc Nephrol*, 2016, 27(6): 1811–1822.
- [24] Fornoni A, Sageshima J, Wei C, et al. Rituximab targets podocytes in recurrent focal segmental glomerulosclerosis[J]. *Sci Transl Med*, 2011, 3(85): 46r–85r.
- [25] Yang X, Tang X, Li T, et al. Circulating follicular T helper cells are possibly associated with low levels of serum immunoglobulin G due to impaired immunoglobulin class-switch recombination of B cells in children with primary nephrotic syndrome[J]. *Mol Immunol*, 2019, 114: 162–170.
- [26] Shimada M, Ishimoto T, Lee PY, et al. Toll-like receptor 3 ligands induce CD80 expression in human podocytes via an NF- κ B-dependent pathway[J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2012, 27(1): 81–89.
- [27] Reiser J, Mundel P. Danger signaling by glomerular podocytes defines a novel function of inducible B7-1 in the pathogenesis of nephrotic syndrome[J]. *J Am Soc Nephrol*, 2004, 15(9): 2246–2248.
- [28] Huber TB, Reinhardt HC, Exner M, et al. Expression of functional CCR and CXCR chemokine receptors in podocytes[J]. *J Immunol*, 2002, 168(12): 6244–6252.

- [29] Lee HS. Mechanisms and consequences of TGF- β overexpression by podocytes in progressive podocyte disease[J]. *Cell Tissue Res*, 2012, 347(1): 129–140.
- [30] Garin EH, Diaz LN, Mu W, et al. Urinary CD80 excretion increases in idiopathic minimal-change disease[J]. *J Am Soc Nephrol*, 2009, 20(2): 260–266.
- [31] Yu CC, Fornoni A, Weins A, et al. Abatacept in B7-1-positive proteinuric kidney disease[J]. *N Engl J Med*, 2013, 369(25): 2416–2423.
- [32] Delville M, Sigdel TK, Wei C, et al. A circulating antibody panel for pretransplant prediction of FSGS recurrence after kidney transplantation[J]. *Sci Transl Med*, 2014, 6(256): 136r–256r.
- [33] Beaudreuil S, Lorenzo HK, Durrbach A. The anti-CD40 auto-antibody: a biomarker or a factor for the permeability of recurrent focal segmental glomerulosclerosis? [J]. *Ann Transl Med*, 2015, 3(9): 115.
- [34] Clement LC, Avila-Casado C, Macé C, et al. Podocyte-secreted angiopoietin-like-4 mediates proteinuria in glucocorticoid-sensitive nephrotic syndrome[J]. *Nat Med*, 2011, 17(1): 117–122.
- [35] Clement LC, Macé C, Avila-Casado C, et al. Circulating angiopoietin-like 4 links proteinuria with hypertriglyceridemia in nephrotic syndrome[J]. *Nat Med*, 2014, 20(1): 37–46.
- [36] Padmanabhan A, Connelly-Smith L, Aqui N, et al. Guidelines on the use of therapeutic apheresis in clinical practice—evidence-based approach from the writing committee of the American Society for Apheresis: the eighth special issue[J]. *J Clin Apher*, 2019, 34(3): 171–354.
- [37] Kashgary A, Sontrop JM, Li L, et al. The role of plasma exchange in treating post-transplant focal segmental glomerulosclerosis: a systematic review and Meta-analysis of 77 case-reports and case-series[J]. *BMC Nephrol*, 2016, 17(1): 104.
- [38] Kopp JB, Winkler CA, Zhao X, et al. Clinical features and histology of apolipoprotein L1-associated nephropathy in the FSGS clinical trial[J]. *J Am Soc Nephrol*, 2015, 26(6): 1443–1448.
- [39] Lennon R, Singh A, Welsh GI, et al. Hemopexin induces nephrin-dependent reorganization of the actin cytoskeleton in podocytes[J]. *J Am Soc Nephrol*, 2008, 19(11): 2140–2149.
- [40] Bakker WW, van Dael CM, Pierik LJ, et al. Altered activity of plasma hemopexin in patients with minimal change disease in relapse[J]. *Pediatr Nephrol*, 2005, 20(10): 1410–1415.
- [41] Wei C, El HS, Li J, et al. Circulating urokinase receptor as a cause of focal segmental glomerulosclerosis[J]. *Nat Med*, 2011, 17(8): 952–960.
- [42] Hahm E, Wei C, Fernandez I, et al. Bone marrow-derived immature myeloid cells are a main source of circulating suPAR contributing to proteinuric kidney disease[J]. *Nat Med*, 2017, 23(1): 100–106.
- [43] Savin VJ, Sharma M, Zhou J, et al. Renal and hematological effects of CLCF-1, a B-cell-stimulating cytokine of the IL-6 family[J]. *J Immunol Res*, 2015, 2015: 714964.
- [44] Zhang X, Herr F, Vernochet A, et al. CASK, the soluble glomerular permeability factor, is secreted by macrophages in patients with recurrent focal and segmental glomerulosclerosis[J]. *Front Immunol*, 2020, 11: 875.
- [45] Stanescu HC, Arcos-Burgos M, Medlar A, et al. Risk HLA-DQA1 and PLA(2)R1 alleles in idiopathic membranous nephropathy[J]. *N Engl J Med*, 2011, 364(7): 616–626.
- [46] Lv J, Hou W, Zhou X, et al. Interaction between PLA2R1 and HLA-DQA1 variants associates with anti-PLA2R antibodies and membranous nephropathy[J]. *J Am Soc Nephrol*, 2013, 24(8): 1323–1329.
- [47] Gbadegesin RA, Adeyemo A, Webb NJ, et al. HLA-DQA1 and PLCG2 are candidate risk loci for childhood-onset steroid-sensitive nephrotic syndrome[J]. *J Am Soc Nephrol*, 2015, 26(7): 1701–1710.
- [48] Jia X, Horinouchi T, Hitomi Y, et al. Strong association of the HLA-DR/DQ locus with childhood steroid-sensitive nephrotic syndrome in the Japanese population[J]. *J Am Soc Nephrol*, 2018, 29(8): 2189–2199.
- [49] Debiec H, Dossier C, Letouze E, et al. Transethnic, genome-wide analysis reveals immune-related risk alleles and phenotypic correlates in pediatric steroid-sensitive nephrotic syndrome[J]. *J Am Soc Nephrol*, 2018, 29(7): 2000–2013.
- [50] Dufek S, Cheshire C, Levine AP, et al. Genetic identification of two novel loci associated with steroid-sensitive nephrotic syndrome[J]. *J Am Soc Nephrol*, 2019, 30(8): 1375–1384.
- [51] Sadowski CE, Lovric S, Ashraf S, et al. A single-gene cause in 29.5% of cases of steroid-resistant nephrotic syndrome[J]. *J Am Soc Nephrol*, 2015, 26(6): 1279–1289.
- [52] Kuusniemi AM, Qvist E, Sun Y, et al. Plasma exchange and retransplantation in recurrent nephrosis of patients with congenital nephrotic syndrome of the Finnish type (NPHS1) [J]. *Transplantation*, 2007, 83(10): 1316–1323.
- [53] Hinkes BG, Mucha B, Vlangos CN, et al. Nephrotic syndrome in the first year of life; two thirds of cases are caused by mutations in 4 genes (NPHS1, NPHS2, WT1, and LAMB2) [J]. *Pediatrics*, 2007, 119(4): e907–e919.
- [54] Trautmann A, Bodria M, Ozaltin F, et al. Spectrum of steroid-resistant and congenital nephrotic syndrome in children; the PodoNet registry cohort[J]. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2015, 10(4): 592–600.
- [55] Yang H, Cui J, Shi J, et al. Endoplasmic reticulum stress participates in inflammation-accelerated, lipid-mediated injury of human glomerular mesangial cells[J]. *Nephrology (Carlton)*, 2017, 22(3): 234–242.
- [56] Yang X, Wu Y, Li Q, et al. CD36 promotes podocyte apoptosis by activating the pyrin domain-containing-3 (NLRP3) inflammasome in primary nephrotic syndrome[J]. *Med Sci Monit*, 2018, 24: 6832–6839.
- [57] Zhang G, Li Q, Wang L, et al. Interleukin-1 β enhances the intracellular accumulation of cholesterol by up-regulating the expression of low-density lipoprotein receptor and 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase in podocytes[J]. *Mol Cell Biochem*, 2011, 346(1–2): 197–204.
- [58] Zhang W, Li Q, Wang L, et al. Simvastatin ameliorates glomerulosclerosis in Adriamycin-induced-nephropathy rats[J]. *Pediatr Nephrol*, 2008, 23(12): 2185–2194.