

【DOI】 10.3969/j.issn.1671-6450.2025.02.015

论著·临床

原发性肾病综合征患儿血清 CTLA4、S100A12 水平与病情、预后的关系

吴琛,董晨,庄亚飞,臧瑶瑶,梁娟,关凤军



基金项目: 国家自然科学基金项目(82173630); 徐州市科技计划社发重点项目(KC21172)

作者单位: 221000 江苏徐州,徐州医科大学附属医院儿科

通信作者: 关凤军, E-mail: guanxiaomu@sina.com

【摘要】目的 探讨原发性肾病综合征(PNS)患儿血清细胞毒性 T 淋巴细胞相关抗原 4(CTLA4)、S100 钙结合蛋白 A12(S100A12)水平与病情、预后的关系。方法 回顾性选取 2019 年 6 月—2021 年 6 月徐州医科大学附属医院儿科收治的 PNS 患儿 129 例为 PNS 组。根据不同病情将患儿分为单纯 PNS 亚组 69 例和肾炎型 PNS 亚组 60 例;根据治疗后随访 3 年(失访 2 例)预后情况将患儿分为预后不良亚组 23 例和预后良好亚组 104 例。另选取同期医院健康体检儿童 108 例为健康对照组。采用酶联免疫吸附法检测血清 CTLA4、S100A12 水平;Pearson 法分析 PNS 患儿血清 CTLA4、S100A12 水平与血清 Alb 水平、肾功能指标的相关性;多因素 Logistic 回归分析 PNS 患儿预后不良的影响因素;受试者工作特征(ROC)曲线评价血清 CTLA4、S100A12 水平对 PNS 患儿预后不良的预测价值。结果 PNS 组血清 CTLA4 水平低于健康对照组,血清 S100A12 水平高于健康对照组($t/P = 22.138 / < 0.001, 17.374 / < 0.001$);肾炎型 PNS 亚组血清 S100A12、BUN、SCr 和 24 h 尿蛋白水平高于单纯 PNS 亚组,血清 CTLA4、Alb 水平低于单纯 PNS 亚组($t/P = 11.092 / < 0.001, 7.832 / < 0.001, 7.379 / < 0.001, 8.090 / < 0.001, 14.359 / < 0.001, 7.455 / < 0.001$)。Pearson 相关性分析显示,PNS 患儿血清 CTLA4 水平与 Alb 水平呈正相关,与 BUN、SCr、24 h 尿蛋白水平呈负相关($r/P = 0.464 / 0.001, -0.365 / 0.012, -0.328 / 0.019, -0.507 / < 0.001$);血清 S100A12 水平与 BUN、SCr、24 h 尿蛋白水平呈正相关,与 Alb 水平呈负相关($r/P = 0.286 / 0.031, 0.307 / 0.023, 0.427 / 0.003, -0.338 / 0.009$)。预后不良亚组肾炎型 PNS 比例、BUN、SCr、24 h 尿蛋白、S100A12 水平高于预后良好亚组,血清 Alb、CTLA4 水平低于预后良好亚组($\chi^2/t/P = 10.841 / 0.001, 6.397 / < 0.001, 2.644 / 0.009, 11.690 / < 0.001, 6.834 / < 0.001, 5.558 / < 0.001, 3.874 / < 0.001$)。肾炎型 PNS、S100A12 高是 PNS 患儿预后不良的独立危险因素[$OR(95\% CI) = 2.236(1.211 \sim 4.131), 1.887(1.114 \sim 3.197)$],CTLA4 高是独立保护因素[$OR(95\% CI) = 0.439(0.221 \sim 0.877)$];血清 CTLA4、S100A12 水平及二者联合预测 PNS 患儿预后不良的 AUC 分别为 0.754、0.731、0.959,二者联合的 AUC 大于单独预测($Z/P = 3.866 / < 0.001, 3.033 / < 0.001$)。结论 PNS 患儿血清 CTLA4 水平降低、S100A12 水平增高,且与 PNS 病情加重以及不良预后有关,可作为 PNS 预后的标志物。

【关键词】 原发性肾病综合征;细胞毒性 T 淋巴细胞相关抗原 4;S100 钙结合蛋白 A12;病情;预后;儿童**【中图分类号】** R726.9 **【文献标识码】** A

Analysis of the relationship between serum CTLA4, S100A12 levels and disease condition and prognosis in children with primary nephrotic syndrome Wu Chen, Dong Chen, Zhuang Yafei, Zang Yaoyao, Liang Juan, Guan Fengjun. Department of Pediatrics, Affiliated Hospital of Xuzhou Medical University, Jiangsu, Xuzhou 221000, China

Funding program: National Natural Science Foundation of China (82173630); Key Project of Xuzhou Science and Technology Planning Society (KC21172)

Corresponding author: Guan Fengjun, E-mail: guanxiaomu@sina.com

【Abstract】 Objective To investigate the relationship between serum levels of cytotoxic T-lymphocyte antigen-4 (CTLA4) and S100 calcium-binding protein A12 (S100A12) and the condition and prognosis of children with primary nephrotic syndrome (PNS). **Methods** A total of 129 children with PNS admitted to the Department of Pediatrics, Affiliated Hospital of Xuzhou Medical University from June 2019 to June 2021 were retrospectively selected as the PNS group. According to different conditions, the children were divided into simple PNS subgroup (69 cases) and nephritis PNS subgroup (60 cases); According to the prognosis of 3 years after treatment, the children were divided into poor prognosis subgroup

(23 cases) and good prognosis subgroup (104 cases). 108 healthy children were selected as healthy control group. The levels of serum CTLA4 and S100A12 were detected by enzyme-linked immunosorbent assay. Pearson method was used to analyze the correlation between serum CTLA4, S100A12 levels and serum Alb levels, renal function indexes in children with PNS. Multivariate Logistic regression analysis was used to analyze the influencing factors of poor prognosis in children with PNS. The receiver operating characteristic (ROC) curve was used to evaluate the predictive value of serum CTLA4 and S100A12 levels for poor prognosis in children with PNS. **Results** The serum CTLA4 level in the PNS group was lower than that in the healthy control group, and the serum S100A12 level was higher than that in the healthy control group ($t/P=22.138 / < 0.001, 17.374 / < 0.001$); The levels of serum S100A12, BUN, SCr and 24 h urine protein in the nephritic PNS subgroup were higher than those in the simple PNS subgroup, and the levels of serum CTLA4 and Alb were lower than those in the simple PNS subgroup ($t/P = 11.092 / < 0.001, 7.832 / < 0.001, 7.379 / < 0.001, 8.090 / < 0.001, 14.359 / < 0.001, 7.455 / < 0.001$); Pearson correlation analysis showed that serum CTLA4 level in children with PNS was positively correlated with Alb level, and negatively correlated with BUN, SCr and 24 h urine protein level ($r/P=0.464 / 0.001, -0.365 / 0.012, -0.328 / 0.019, -0.507 / < 0.001$). Serum S100A12 level was positively correlated with BUN, SCr and 24 h urine protein level, and negatively correlated with Alb level ($r/P=0.286 / 0.031, 0.307 / 0.023, 0.427 / 0.003, -0.338 / 0.009$). The proportion of nephritic PNS, BUN, SCr, 24 h urine protein and S100A12 levels in the poor prognosis subgroup were higher than those in the good prognosis subgroup, and the levels of serum Alb and CTLA4 were lower than those in the good prognosis subgroup ($\chi^2/t/P=10.841 / 0.001, 6.397 / < 0.001, 2.644 / 0.009, 11.690 / < 0.001, 6.834 / < 0.001, 5.558 / < 0.001, 3.874 / < 0.001$); Nephritic PNS and high S100A12 were independent risk factors for poor prognosis in children with PNS [$OR (95\% CI) = 2.236 (1.211 - 4.131), 1.887 (1.114 - 3.197)$], and high CTLA4 was an independent protective factor [$OR (95\% CI) = 0.439 (0.221 - 0.877)$]; The AUC of serum CTLA4, S100A12 levels and the combination of the two in predicting the poor prognosis of children with PNS were 0.754, 0.731 and 0.959, respectively. The AUC of the combination of the two was greater than that of the single prediction ($Z/P = 3.866 / < 0.001, 3.033 / < 0.001$). **Conclusion** The decrease of serum CTLA4 level and the increase of S100A12 level in children with PNS are related to the aggravation of PNS and poor prognosis, which can be used as a marker for the prognosis of PNS.

【Key words】 Primary nephrotic syndrome; Cytotoxic T-lymphocyte antigen-4; S100 calcium-binding protein A12; State of the disease; Prognosis; Children

原发性肾病综合征 (primary nephrotic syndrome, PNS) 是儿童中最常见的肾脏疾病, 也是我国儿童慢性肾功能衰竭的主要原因, 糖皮质激素是治疗 PNS 的主要手段, 大多数患儿对糖皮质激素治疗反应良好, 但是部分患儿频繁复发, 出现糖皮质激素依赖甚至耐药, 增加进展为终末期肾病的风险^[1-2]。迄今为止 PNS 潜在发病机制仍不十分清楚, 研究显示免疫失调可诱导炎症因子释放, 导致新月体肾小球肾炎引起的肾损伤^[3]。细胞毒性 T 淋巴细胞相关抗原 4 (cytotoxic T-lymphocyte antigen-4, CTLA4) 是一种主要由 T 细胞表达的抑制性受体, 可降低效应 T 细胞活性, 增强调节性 T 细胞 (regulatory T cell, Treg) 的免疫调节功能以抑制免疫反应、维持免疫稳态, 并与自身免疫性疾病有关^[4]。S100 钙结合蛋白 A12 (S100 calcium-binding protein A12, S100A12) 能够通过与其晚期糖基化终产物受体结合激活核因子- κ B 信号转导途径诱导促炎反应, 且与肾脏疾病密切相关^[5]。目前 CTLA4、S100A12 在儿童 PNS 中的报道并不多见, 鉴于两者在免疫炎症反应中的作用, 本研究拟分析其与 PNS 病情、预后的

关系, 旨在为临床病情分析、治疗指导提供参考, 报道如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料 回顾性选取 2019 年 6 月—2021 年 6 月徐州医科大学附属医院儿科收治的 PNS 患儿 129 例为 PNS 组, 男 80 例、女 49 例; 年龄 4~11 (7.15 ± 2.43) 岁; 病程 3~8 (5.29 ± 1.98) d。另选取同期医院健康体检儿童 108 例为健康对照组, 男 69 例、女 39 例; 年龄 4~12 (7.21 ± 2.50) 岁。2 组性别、年龄比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 具有可比性。本研究获徐州医科大学附属医院伦理委员会批准 (2021-KY-23), 受试儿童法定监护人知情同意并签署知情同意书。

1.2 病例选择标准 (1) 纳入标准: ①具有大量蛋白尿、低白蛋白血症、水肿、高脂血症等症状和体征, 并经肾组织活检证实, 符合《儿童激素敏感、复发/依赖肾病综合征诊治循证指南 (2016)》中 PNS 的诊断标准^[6]; ②接受糖皮质激素治疗, 无治疗禁忌证; ③肝功能正常; ④年龄 ≤ 12 岁。(2) 排除标准: ①系统性红斑

狼疮、糖尿病、感染、药物中毒等引起的继发性肾病综合征；②肾盂肾炎、肾小球肾炎、肾结石、肾囊肿等其他类型肾病；③全身性疾病；④疾病发生前 4 周内皮质类固醇、免疫抑制剂应用史或输血史；⑤入组前 3 个月发生过敏、感染、自身免疫性疾病。

1.3 观测指标与方法

1.3.1 血清 CTLA4、S100A12 水平检测：于 PNS 患儿治疗前及健康对照组体检当日采集空腹肘静脉血 3 ml，离心后留取上层血清 -80℃ 冷冻储存备检。使用酶联免疫吸附法检测血清 CTLA4、S100A12 水平，CTLA4 试剂盒购自武汉菲恩生物科技有限公司(货号：EH0667)，S100A12 试剂盒购自上海臻科生物科技有限公司(货号：ZK-2854)，全自动酶标仪购自瑞士帝肯公司(型号：Infinite F50)。

1.3.2 血脂与肾功能指标检测：上述血清采用全自动生化分析仪(美国赛默飞世尔科技公司，型号：Indiko™)检测血清总胆固醇(TC)、三酰甘油(TG)、尿素氮(BUN)、血肌酐(SCr)、白蛋白(Alb)水平。于 PNS 患儿治疗前采集 24 h 尿液，采用放射免疫法(GC-1 200 γ 放射免疫计数器)检测 24 h 尿蛋白水平。

1.3.3 病情评估及分组：参考文献[6]根据病情将 PNS 患儿分为单纯 PNS 亚组 69 例和肾炎型 PNS 亚组 60 例。(1)单纯 PNS：①全身不同程度水肿；②大量蛋白尿；③低蛋白血症；④高胆固醇血症。(2)肾炎型 PNS：除了具备单纯性肾病特点外还具备以下一项或多项，①尿检红细胞 ≥ 10 个/HP，并证实为肾小球源性血尿者；②反复或持续高血压大于同性别、年龄和身高儿童血压的第 95 百分位数，并除外糖皮质激素等原因；③肾功能不全，并排除血容量不足等所致的肾功能不全；④持续低补体血症。

1.3.4 随访及预后评估：PNS 患儿治疗后进行 3 年的预后随访，第 1 年 3 个月随访 1 次，第 2 年后 6 个月随访 1 次，随访方式为电话随访和门诊复诊结合。根据随访情况对患儿预后进行评估^[6]：(1)未缓解。晨尿蛋白 ≥ + + +。(2)部分缓解。晨尿蛋白 ≤ + + 和/或水肿消失，血清 Alb > 25 g/L。(3)完全缓解。血生化、尿检正常。(4)临床治愈。完全缓解后停止治疗 3 年以上无复发。未缓解为预后不良，部分缓解、完全缓解、临床治愈为预后良好。根据治疗后随访 3 年预后情况将患儿分为预后不良亚组 23 例和预后良好亚组 104 例。

1.4 统计学方法 采用 SPSS 29.0 软件进行数据分析。计数资料以频数或构成比(%)表示，组间比较采用 χ^2 检验；正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示，2 组间

比较采用独立样本 *t* 检验；Pearson 法分析 PNS 患儿血清 CTLA4、S100A12 水平与血清 Alb 水平、肾功能指标的相关性；多因素 Logistic 回归分析 PNS 患儿预后不良的影响因素；受试者工作特征(ROC)曲线评价血清 CTLA4、S100A12 水平对 PNS 患儿预后不良的预测价值。*P* < 0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 2 组血清 CTLA4、S100A12 水平比较 PNS 组血清 CTLA4 水平低于健康对照组，血清 S100A12 水平高于健康对照组(*P* < 0.01)，见表 1。

表 1 健康对照组与 PNS 组血清 CTLA4、S100A12 水平比较 ($\bar{x} \pm s, \mu\text{g/L}$)

Tab. 1 Comparison of serum CTLA4 and S100A12 levels between healthy control group and PNS group

组别	例数	CTLA4	S100A12
健康对照组	108	6.42 ± 2.01	89.17 ± 17.49
PNS 组	129	2.35 ± 0.52	152.43 ± 34.28
<i>t</i> 值		22.138	17.374
<i>P</i> 值		<0.001	<0.001

2.2 不同病情 PNS 患儿血清 CTLA4、S100A12、Alb 水平及肾功能指标比较 肾炎型 PNS 亚组血清 S100A12、BUN、SCr 水平和 24 h 尿蛋白水平高于单纯 PNS 亚组，血清 CTLA4、Alb 水平低于单纯 PNS 亚组(*P* < 0.01)，见表 2。

表 2 不同病情 PNS 患儿血清 CTLA4、S100A12、Alb 水平及肾功能指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

Tab. 2 Comparison of serum CTLA4, S100A12, Alb levels and renal function indicators in PNS patients with different conditions

指标	单纯 PNS 亚组 (<i>n</i> = 69)	肾炎型 PNS 亚组 (<i>n</i> = 60)	<i>t</i> 值	<i>P</i> 值
CTLA4(μg/L)	2.61 ± 0.23	2.05 ± 0.21	14.359	<0.001
S100A12(μg/L)	143.26 ± 9.76	162.98 ± 10.42	11.092	<0.001
BUN(mmol/L)	6.43 ± 1.06	8.95 ± 2.42	7.832	<0.001
SCr(μmol/L)	106.35 ± 9.35	119.42 ± 10.77	7.379	<0.001
Alb(g/L)	23.05 ± 1.33	20.35 ± 2.65	7.455	<0.001
24 h 尿蛋白(g)	2.96 ± 0.43	3.76 ± 0.68	8.090	<0.001

2.3 血清 CTLA4、S100A12 水平与血清 Alb 水平、肾功能指标的相关性 Pearson 相关性分析显示，PNS 患儿血清 CTLA4 水平与 Alb 水平呈正相关，与 BUN、SCr、24 h 尿蛋白水平呈负相关(*P* < 0.05)；血清 S100A12 水平与 BUN、SCr、24 h 尿蛋白水平呈正相关，与 Alb 水平呈负相关(*P* < 0.05)，见表 3。

表 3 血清 CTLA4、S100A12 水平与血清 Alb 水平、肾功能指标的相关性

Tab. 3 Correlation between serum CTLA4, S100A12 levels and serum Alb levels, renal function indicators

指 标	CTLA4		S100A12	
	r 值	P 值	r 值	P 值
Alb	0.464	0.001	-0.338	0.009
BUN	-0.365	0.012	0.286	0.031
SCr	-0.328	0.019	0.307	0.023
24 h 尿蛋白	-0.507	<0.001	0.427	0.003

2.4 不同预后 PNS 患儿临床/病理特征比较 129 例 PNS 患儿治疗后 3 年随访期间失访 2 例,余 127 例 PNS 患儿中,未缓解 23 例,部分缓解 42 例,完全缓解 39 例,临床治愈 23 例,预后不良发生率为 18.11% (23/127)。预后不良亚组肾炎型 PNS 比例、BUN、SCr、24 h 尿蛋白、S100A12 水平高于预后良好亚组,血清 Alb、CTLA4 水平低于预后良好亚组 ($P < 0.01$),见表 4。

2.5 PNS 患儿预后不良的影响因素 以 PNS 患儿预后为因变量(良好 = 0,不良 = 1),将表 4 中有差异项目作为自变量进行多因素 Logistic 回归分析。结果显示:肾炎型 PNS、S100A12 高是 PNS 患儿预后不良的独

立危险因素,CTLA4 高是独立保护因素 ($P < 0.01$),见表 5。

表 5 影响 PNS 患儿预后不良的多因素 Logistic 回归分析

Tab. 5 Multivariate Logistic regression analysis of factors affecting poor prognosis in PNS patients

自变量	β 值	SE 值	Wald 值	P 值	OR 值	95% CI
肾炎型 PNS	0.805	0.313	6.615	<0.001	2.236	1.211 ~ 4.131
Alb	-0.105	0.091	1.331	0.719	0.900	0.753 ~ 1.076
BUN	0.073	0.062	1.386	0.682	1.075	0.953 ~ 1.215
SCr	0.201	0.185	1.180	0.935	1.222	0.851 ~ 1.757
24 h 尿蛋白	0.164	0.150	1.195	0.843	1.178	0.878 ~ 1.581
CTLA4 高	-0.821	0.352	5.440	0.004	0.439	0.221 ~ 0.877
S100A12 高	0.635	0.269	5.572	0.002	1.887	1.114 ~ 3.197

2.6 血清 CTLA4、S100A12 水平对 PNS 患儿预后不良的预测价值 绘制血清 CTLA4、S100A12 水平单独与联合预测 PNS 患儿预后不良的 ROC 曲线,并计算曲线下面积 (AUC),结果显示:血清 CTLA4、S100A12 水平及二者联合预测 PNS 患儿预后不良的 AUC 分别为 0.754、0.731、0.959,二者联合的 AUC 大于单独预测 ($Z/P = 3.866 / < 0.001, 3.033 / < 0.001$),见表 6、图 1。

表 4 不同预后 PNS 患儿临床/病理特征比较

Tab. 4 Comparison of clinical/pathological characteristics of PNS patients with different prognoses

项 目		预后良好亚组 (n = 104)	预后不良亚组 (n = 23)	t/χ^2 值	P 值
性别[例(%)]	男	64(61.54)	14(60.87)	0.004	0.952
	女	40(38.46)	9(39.13)		
年龄($\bar{x} \pm s$,岁)		7.16 \pm 2.36	7.02 \pm 2.13	0.262	0.794
病程($\bar{x} \pm s$,d)		5.04 \pm 1.69	5.42 \pm 1.73	0.972	0.333
收缩压($\bar{x} \pm s$,mmHg)		133.82 \pm 9.42	134.26 \pm 10.91	0.197	0.844
舒张压($\bar{x} \pm s$,mmHg)		85.72 \pm 7.13	86.25 \pm 7.36	0.321	0.749
病理类型[例(%)]	系膜增生性肾炎	53(50.96)	12(52.17)	0.530	0.912
	系膜毛细血管性肾病	29(27.88)	6(26.09)		
	微小病变型肾病	20(19.23)	4(17.39)		
	局灶节段性肾小球硬化症	2(1.92)	1(4.35)		
病情类型[例(%)]	单纯 PNS	62(59.62)	5(21.74)	10.841	0.001
	肾炎型 PNS	42(40.38)	18(78.26)		
血钠($\bar{x} \pm s$,mmol/L)		140.27 \pm 5.37	141.35 \pm 6.09	0.852	0.396
血钾($\bar{x} \pm s$,mmol/L)		3.50 \pm 0.26	3.52 \pm 0.23	0.340	0.734
TC($\bar{x} \pm s$,mmol/L)		5.46 \pm 0.79	5.51 \pm 0.87	0.270	0.788
TG($\bar{x} \pm s$,mmol/L)		2.32 \pm 0.57	2.36 \pm 0.62	0.300	0.765
Alb($\bar{x} \pm s$,g/L)		22.71 \pm 2.16	19.56 \pm 3.54	5.558	<0.001
BUN($\bar{x} \pm s$,mmol/L)		7.43 \pm 1.09	9.05 \pm 1.14	6.397	<0.001
SCr($\bar{x} \pm s$, μ mol/L)		113.44 \pm 6.39	117.65 \pm 8.95	2.644	0.009
24 h 尿蛋白($\bar{x} \pm s$,g)		3.29 \pm 0.18	3.79 \pm 0.21	11.690	<0.001
CTLA4($\bar{x} \pm s$, μ g/L)		2.44 \pm 0.36	2.13 \pm 0.28	3.874	<0.001
S100A12($\bar{x} \pm s$, μ g/L)		152.19 \pm 9.43	166.79 \pm 8.49	6.834	<0.001

表 6 血清 CTLA4、S100A12 水平对 PNS 患儿预后不良的预测价值

Tab. 6 The predictive value of serum CTLA4 and S100A12 levels for poor prognosis in children with PNS

指标	截断值	AUC	95% CI	敏感度	特异度	约登指数
CTLA4	2.29 μg/L	0.754	0.669 ~ 0.826	0.739	0.846	0.585
S100A12	159.63 μg/L	0.731	0.645 ~ 0.806	0.696	0.865	0.561
二者联合		0.959	0.909 ~ 0.986	0.967	0.827	0.794

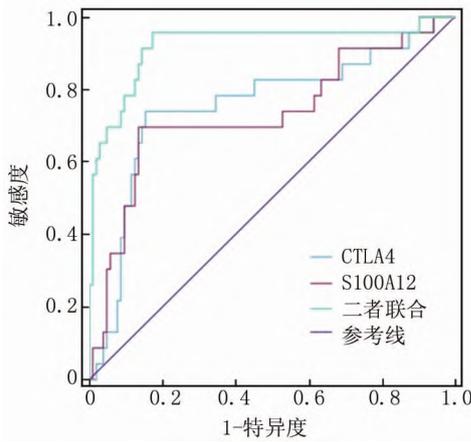


图 1 血清 CTLA4、S100A12 水平预测 PNS 患儿预后不良的 ROC 曲线

Fig. 1 ROC curve for predicting poor prognosis in PNS patients based on serum CTLA4 and S100A12 levels

3 讨论

PNS 是儿童最常见的肾小球疾病,主要由肾小球毛细血管壁的渗透性增加引起,尿液中大量 Alb 丢失可导致感染、血栓栓塞、心血管疾病、低血容量危象、贫血和急性肾衰竭,严重威胁患儿健康^[7-8]。糖皮质激素治疗有助于 PNS 患儿水肿和蛋白尿的消退,延缓终末期肾病进展,但是大约 80% 对糖皮质激素治疗敏感的患儿治疗后会经历复发,导致反复发作的水肿和蛋白尿^[9]。研究显示儿童 PNS 与免疫功能障碍有关,自身免疫应答反应异常,免疫系统失衡可导致机体持续和过度炎症反应,引起肾组织结构和功能损伤^[10-11]。

CTLA4 是 T 细胞稳态和自我耐受的关键调节因子,属于 CD28 免疫球蛋白亚家族,与 CD80 和 CD86 (也称为 B7-1 和 B7-2) 结合,阻断共刺激信号传导,增加 T 细胞的激活阈值,阻止 T 细胞成熟,抑制免疫反应,CTLA4 缺失抑制免疫耐受,导致自身免疫疾病的发展^[12-13]。既往研究显示,CTLA4 +49A/G 基因多态性与成人潜伏性自身免疫性糖尿病、系统性红斑狼疮易感有关^[14-15]。CTLA4 与肾病也存在密切关系,CTLA4 过表达改善血管紧张素 II 诱导的肾损伤和肾纤

维化的发展^[16]。CTLA4 与 B 和 T 淋巴细胞衰减剂协同作用抑制 T 细胞活化和增殖,减轻肾移植后的急性排斥反应^[17]。本研究发现 PNS 患儿血清 CTLA4 水平降低与肾炎型 PNS 以及预后不良有关,说明 CTLA4 缺失可能导致 PNS 病情加重以及预后不良。Grywalska 等^[18]在原发性增殖性和非增殖性肾小球肾炎患者中也观察到血清 sCTLA4 水平明显降低,且与血清免疫球蛋白浓度降低有关,CTLA4 表达缺失可能导致 T 细胞的持续激活,有助于原发性增殖性和非增殖性肾小球肾炎发病和进展。分析 CTLA4 参与 PNS 的机制为: CTLA4 充当 T 细胞活化的负调节因子,在 T 细胞膜上低表达导致大量 T 细胞活化和炎症细胞因子产生,另外,CTLA4 在 Treg 细胞中组成型表达促使其分化,CTLA4 缺失将导致 Treg 细胞抑制和抗炎细胞因子合成^[19],诱导肾小球炎症反应和损伤^[18]。

S100A12 是人 S100 钙结合蛋白家族成员,主要表达于中性粒细胞,在白细胞黏附和迁移以及细胞因子、趋化因子的产生中起着重要作用。作为晚期糖基化终产物的促炎配体,S100A12 与 AGER 结合刺激先天免疫细胞,并激活丝裂原活化蛋白激酶和核转录因子-κB 信号转导通路,从而产生促炎细胞因子,诱导炎症反应^[20]。S100A12 与肾脏疾病也存在密切关系,既往报道显示脓毒症合并急性肾损伤患者血浆 S100A12 水平显著增高,是脓毒症合并急性肾损伤的危险因素^[21]。系统性红斑狼患者的血清 S100A12 水平升高,可预测 6 个月后系统性红斑狼患者对利妥昔单抗的治疗反应^[22]。本研究发现 PNS 患儿血清 S100A12 水平增高与肾炎型 PNS 以及预后不良有关,说明 S100A12 水平增高可能导致 PNS 病情加重以及预后不良。S100A12 作为由活化的中性粒细胞分泌的促炎蛋白,在细胞外释放时作为危险或损伤相关的分子模式,引发持续的肾脏炎症反应,已被证实与肾炎的疾病活动度增加相关^[23]。推测 S100A12 表达增高可能通过诱导肾脏炎症反应,加剧 PNS 患儿肾组织结构破坏和损伤,继而引起肾炎型 PNS 和不良转归。

Logistic 回归方程中肾炎型 PNS 与 PNS 患儿不良预后也有关,表明病情越重患儿对治疗反应性越差,疾病转归不良风险增加。ROC 曲线分析显示 CTLA4、S100A12 联合预测 PNS 患儿不良预后的 AUC 显著高于单独指标预测,提示 CTLA4、S100A12 可作为 PNS 患儿不良预后的警示性指标。

综上,PNS 患儿血清 CTLA4 水平降低,S100A12 水平增高,低水平 CTLA4 和高水平 S100A12 与 PNS 病情加重以及不良预后有关。CTLA4、S100A12 可作

为 PNS 患儿不良预后的标志物。

利益冲突:所有作者声明无利益冲突

作者贡献声明

吴琛:设计研究方案,实施研究过程,论文撰写;董晨:提出研究思路,分析试验数据;庄亚飞:实施研究过程,资料搜集整理,论文修改;臧瑶瑶:进行统计学分析;梁娟:实施研究过程,资料搜集整理;关凤军:论文审核

参考文献

- [1] 庄亚飞,程巾,吴琛,等. 儿童原发性肾病综合征 SOCS3 表达与糖皮质激素耐药的相关性研究[J]. 临床儿科杂志,2024,42(5):414-418. DOI:10.12372/jcp.2024.23e059.
- [2] Kamei K, Ishikura K, Sako M, et al. Rituximab therapy for refractory steroid-resistant nephrotic syndrome in children [J]. *Pediatr Nephrol*, 2020, 35(1):17-24. DOI:10.1007/s00467-018-4166-1.
- [3] 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. DOI:10.1111/sji.12629.
- [4] 陈信发,万佳倩,王春文,等. 血清 HSP60、HSP70 水平与原发免疫性血小板减少症患者 Th17/Treg 细胞和预后的关系[J]. 疑难病杂志,2024,23(8):981-986. DOI:10.3969/j.issn.1671-6450.2024.08.017.
- [5] Nazari A, Khorramdelazad H, Hassanshahi G, et al. S100A12 in renal and cardiovascular diseases[J]. *Life Sci*, 2017, 191:253-258. DOI:10.1016/j.lfs.2017.10.03.
- [6] 中华医学会儿科学分会肾脏学组. 儿童激素敏感、复发/依赖肾病综合征诊治循证指南(2016) [J]. *中华儿科杂志*, 2017, 55(10):729-734. DOI:10.3760/cma.j.issn.0578-1310.2017.10.005.
- [7] Hahn D, Samuel SM, Willis NS, et al. Corticosteroid therapy for nephrotic syndrome in children [J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2020, 2020(8):CD001533. DOI:10.1002/14651858.CD001533.pub7.
- [8] Xu H, Li X, Yuan X, et al. A meta-analysis of the clinical efficacy and safety of Bailing capsules in the treatment of nephrotic syndrome [J]. *Ann Palliat Med*, 2020, 9(5):3170-3181. DOI:10.21037/APM-20-1252.
- [9] Mason AE, Sen ES, Bierzynska A, et al. Response to first course of intensified immunosuppression in genetically stratified steroid resistant nephrotic syndrome[J]. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2020, 15(7):983-994. DOI:10.2215/CJN.13371019.
- [10] Li T, Ma X, Wang T, et al. Clostridium butyricum inhibits the inflammation in children with primary nephrotic syndrome by regulating Th17/Tregs balance via gut-kidney axis[J]. *BMC Microbiol*, 2024, 24(1):97. DOI:10.1186/s12866-024-03242-3.
- [11] Nickavar A, Valavi E, Safaeian B, et al. Predictive value of serum interleukins in children with idiopathic nephrotic syndrome[J]. *Iran J Allergy Asthma Immunol*, 2020, 19(6):632-639. DOI:10.18502/ijaa.v19i6.4932.
- [12] Van Coillie S, Wiernicki B, Xu J. Molecular and cellular functions of CTLA-4 [J]. *Adv Exp Med Biol*, 2020, 1248:7-32. DOI:10.1007/978-981-15-3266-5_2.
- [13] Basile MS, Bramanti P, Mazzon E. The role of cytotoxic T-lymphocyte antigen 4 in the pathogenesis of multiple sclerosis [J]. *Genes (Basel)*, 2022, 13(8):1319. DOI:10.3390/genes13081319.
- [14] Alshareef SA, Omar SM, Hamdan HZ, et al. Cytotoxic T-lymphocyte antigen-4 + 49A/G polymorphisms in Sudanese adults with type 1 diabetes and latent autoimmune diabetes [J]. *BMC Res Notes*, 2019, 12(1):769. DOI:10.1186/s13104-019-4814-y.
- [15] Kishk RM, Abdellatif MA, Eldesouki RE, et al. Cytotoxic T lymphocyte antigen 4 gene +49 A/G (rs231775) polymorphism and susceptibility to systemic lupus erythematosus [J]. *Curr Rheumatol Rev*, 2021, 17(2):247-251. DOI:10.2174/1573397116666201119145153.
- [16] Amin HZ, Sasaki N, Hirata KI, et al. Cytotoxic T lymphocyte-associated antigen-4 protects against angiotensin II-induced kidney injury in mice [J]. *Circ Rep*, 2020, 2(6):339-342. DOI:10.1253/circrep.CR-20-0023.
- [17] Zhang H, Wang Z, Zhang J, et al. The synergism of B and T lymphocyte attenuator (BTLA) and cytotoxic T lymphocyte associated antigen-4 (CTLA-4) attenuated acute T-cell mediated rejection and prolonged renal graft survival [J]. *Transl Androl Urol*, 2020, 9(5):1990-1999. DOI:10.21037/tau-20-728.
- [18] Grywalska E, Smarz-Widelska I, Mertowski S, et al. CTLA-4 expression inversely correlates with kidney function and serum immunoglobulin concentration in patients with primary glomerulonephritides [J]. *Arch Immunol Ther Exp (Warsz)*, 2019, 67(5):335-349. DOI:10.1007/s00005-019-00548-3.
- [19] Kim GR, Choi JM. Current understanding of cytotoxic T lymphocyte antigen-4 (CTLA-4) signaling in T-cell biology and disease therapy [J]. *Mol Cells*, 2022, 45(8):513-521. DOI:10.14348/molcells.2022.2056.
- [20] Li Y, He Y, Chen S, et al. S100A12 as biomarker of disease severity and prognosis in patients with idiopathic pulmonary fibrosis [J]. *Front Immunol*, 2022, 13:810338. DOI:10.3389/fimmu.2022.810338.
- [21] Wu HP, Chuang LP, Liu PH, et al. Decreased monocyte HLA-DR expression in patients with sepsis and acute kidney injury [J]. *Medicina (Kaunas)*, 2022, 58(9):1198. DOI:10.3390/medicina58091198.
- [22] Davies JC, Midgley A, Carlsson E, et al. Urine and serum S100A8/A9 and S100A12 associate with active lupus nephritis and may predict response to rituximab treatment [J]. *RMD Open*, 2020, 6(2):e001257. DOI:10.1136/rmdopen-2020-001257.
- [23] Turnier JL, Fall N, Thornton S, et al. Urine S100 proteins as potential biomarkers of lupus nephritis activity [J]. *Arthritis Res Ther*, 2017, 19(1):242. DOI:10.1186/s13075-017-1444-4.

(收稿日期:2024-11-02)