

• 论 著 •

非典型记忆 B 细胞在频繁复发肾病综合征患儿中的研究

杨 婷,袁文君,李娜娜,孙 瑞,庄亚飞,程 巾,关凤军[△]

徐州医科大学附属医院儿科,江苏徐州 221000

摘 要:目的 观察频繁复发肾病综合征(FRNS)患儿外周血中非典型记忆 B 细胞的分布变化。方法 选取 2020 年 10 月至 2023 年 3 月该院收治的原发性肾病综合征(PNS)患儿 60 例为研究对象,根据对糖皮质激素(GC)反应分为非频繁复发肾病综合征(NFRNS)组(25 例)和 FRNS 组(35 例)。另选取年龄、性别匹配的健康儿童 20 例为对照组。比较各组 GC 治疗前后非典型记忆 B 细胞的变化,并与各临床数据作相关性分析。结果 GC 治疗前,FRNS 组和 NFRNS 组总 B 细胞(CD19⁺CD20⁺)、总记忆 B 细胞(CD19⁺CD20⁺CD27⁺)、静息记忆 B 细胞(CD19⁺CD20⁺CD21⁺CD27⁺)和非典型记忆 B 细胞(CD19⁺CD20⁺CD21⁻CD27⁻)比例均较对照组升高,且 FRNS 组较 NFRNS 组升高明显($P<0.05$)。GC 治疗后,FRNS 组和 NFRNS 组总 B 细胞、总记忆 B 细胞、静息记忆 B 细胞、激活记忆 B 细胞(CD19⁺CD20⁺CD21⁻CD27⁺)和非典型记忆 B 细胞比例较同组治疗前降低($P<0.05$);FRNS 组非典型记忆 B 细胞比例较 NFRNS 组和对照组升高($P<0.05$)。GC 治疗前,FRNS 组和 NFRNS 组 24 h 尿蛋白定量较对照组升高,免疫球蛋白 G、白蛋白水平较对照组降低,且 FRNS 组 24 h 尿蛋白定量明显高于 NFRNS 组($P<0.05$)。GC 治疗前,FRNS 组 24 h 尿蛋白定量与非典型记忆 B 细胞比例呈正相关($P<0.05$)。结论 FRNS 患儿外周血存在非典型记忆 B 细胞异常分布;非典型记忆 B 细胞升高可作为 FRNS 患儿在 GC 治疗后复发的标志。

关键词:频繁复发; 肾病综合征; 非典型记忆 B 细胞; 儿童

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2024.19.021

中图法分类号:R692.6

文章编号:1673-4130(2024)19-2415-05

文献标志码:A

Atypical memory B cells in children with frequently relapsing nephrotic syndrome

YANG Ting, YUAN Wenjun, LI Nana, SUN Rui, ZHUANG Yafei, CHENG Jin, GUAN Fengjun[△]

Department of Pediatrics, Affiliated Hospital of Xuzhou Medical

University, Xuzhou, Jiangsu 221000, China

Abstract: **Objective** To observe the distribution of atypical memory B cells in peripheral blood of children with frequently relapsing nephrotic syndrome (FRNS). **Methods** A total of 60 children with primary nephrotic syndrome (PNS) admitted to the hospital from October 2020 to March 2023 were selected as the research objects. According to the response to glucocorticoid (GC), they were divided into non-frequently relapsing nephrotic syndrome (NFRNS) group (25 cases) and FRNS group (35 cases). A total of 20 age- and gender-matched healthy children were enrolled as the control group. The changes of atypical memory B cells in each group before and after GC treatment were compared, and the correlation between the changes and clinical data was analyzed. **Results** Before GC treatment, The percentages of total B cells (CD19⁺CD20⁺), total memory B cells (CD19⁺CD20⁺CD27⁺), resting memory B cells (CD19⁺CD20⁺CD21⁺CD27⁺) and atypical memory B cells (CD19⁺CD20⁺CD21⁻CD27⁻) in FRNS group and NFRNS group were significantly higher than those in control group. And the FRNS group was significantly higher than the NFRNS group ($P<0.05$). After GC treatment, the percentages of total B cells, total memory B cells, resting memory B cells, activated memory B cells (CD19⁺CD20⁺CD21⁻CD27⁺) and atypical memory B cells in FRNS group and NFRNS group were lower than those before GC treatment ($P<0.05$). The FRNS group had a significantly higher proportion of atypical memory B cells than the NFRNS group and the control group ($P<0.05$). Before GC treatment, the 24 h urinary protein in FRNS group and NFRNS group were higher than those in control group, and the levels of immunoglobulin G and albumin were lower than those in control group. The 24 h urinary protein in FRNS group was significantly higher than that in NFRNS group ($P<0.05$). Before GC treatment, there

was a positive correlation between 24 h urinary protein and the proportion of atypical memory B cells in FRNS group ($P<0.05$). **Conclusion** There is abnormal distribution of atypical memory B cells in peripheral blood of FRNS children. The increase of atypical memory B cells can be used as a marker of recurrence of FRNS after GC treatment.

Key words: frequent relapse; nephrotic syndrome; atypical memory B cells; children

原发性肾病综合征(PNS)是最常见的肾小球疾病之一,发病率仅次于急性肾炎。糖皮质激素(GC)是治疗 PNS 的一线药物,85%~90%的初治患儿对 GC 敏感,其中有 50%的患儿频繁复发^[1-2],部分患儿多次复发后会呈现出继发性 GC 耐药,最终发展为慢性肾功能不全^[3]。近年通过利妥昔单抗(RTX)在频繁复发肾病综合征(FRNS)和膜型肾病(MN)中的显著治疗作用,证实其发病与 B 细胞功能紊乱密切相关^[4-5]。RTX 是一种人鼠嵌合性单克隆抗体,能特异性地与 B 淋巴细胞上的跨膜抗原 CD20 相结合,通过耗竭外周血 B 淋巴细胞来治疗 PNS^[6]。临床发现, PNS 患儿接受 RTX 治疗后,即便外周血中 B 淋巴细胞数目较低,仍然会复发;而也有一部分患者,虽然半年后外周血中 B 淋巴细胞数目恢复至正常水平,也不会复发,而且可以获得维持长期缓解的状态^[5-6]。有研究表明,对于 GC 治疗反应不同的 PNS 患儿,外周血中淋巴细胞亚群分析显示,CD19、CD20 表达无明显差异性^[7]。因此本课题组推测,需要进一步进行 B 淋巴细胞的精细分型来监测或者预测复发。本课题组前期通过对 FRNS 患儿外周血 B 淋巴细胞亚群精细分型的研究,推测 FRNS 患儿可能存在记忆 B 细胞增殖过多或者清除障碍^[8]。然而,记忆 B 细胞具有较大异质性,不同的记忆 B 细胞亚群有不同的结构和功能^[9],在此基础上,本课题组进一步研究发现,FRNS 患儿外周血免疫球蛋白(Ig)E+记忆 B 细胞和类别转换记忆 B 细胞比例与其复发具有相关性^[10]。

非典型记忆 B 细胞是一群具有独特表型、分子表达和功能的记忆 B 细胞。近期有研究证实在免疫缺陷疾病、自身免疫性疾病、血液系统疾病和炎症等疾病中这些非典型记忆 B 细胞明显增多,与疾病活动密切相关^[11]。本研究就 GC 治疗前、后外周血非典型记忆 B 细胞亚群在 PNS 中的分布变化情况及其与临床指标进行相关性分析,探讨非典型记忆 B 细胞对于 PNS 患儿频繁复发的作用,并评估其临床意义。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2020 年 10 月至 2023 年 3 月本院收治的 PNS 患儿 60 例为研究对象。纳入标准:(1)符合中华医学会儿科学分会肾脏学组发布的《儿童激素敏感、复发/依赖肾病综合征诊治循证指南(2016)》^[12]的标准;(2)初次发病未应用过 GC 及其他免疫抑制剂;(3)无应激、外伤及放射线暴露史。排除

标准:(1)对 GC 敏感未复发或 GC 耐药者;(2)应用过免疫抑制剂者;(3)有遗传性肾脏病家族史者;(4)患有继发性肾病者;(6)随访中断,病历资料不完善者;(7)依从性差,未能按医嘱服药者。

PNS 复发^[13]:既往完全缓解的患儿,连续 3 d 随机尿蛋白阳性 $\geq+++$ 或尿蛋白/肌酐(UPCR) ≥ 2.0 mg/mg,伴或不伴水肿。非频繁复发肾病综合征(NFRNS):首次完全缓解后 6 个月内复发次数 <2 次,或任何 12 个月内复发次数 <3 次。FRNS:首次完全缓解后 6 个月内复发次数 ≥ 2 次,或任何 12 个月内复发次数 ≥ 3 次。根据此标准,将研究对象分为 NFRNS 组(25 例)和 FRNS 组(35 例);另选取年龄、性别匹配的健康儿童 20 例为对照组。本研究经本院医学伦理委员会批准,且取得患儿家属同意。

1.2 方法

1.2.1 临床资料收集 (1)一般资料:年龄、性别、体重、是否有过敏史、首次复发与初发间隔时间、首次复发时 GC 累积剂量等;(2)GC 治疗前常见实验室检查指标:血清 IgM、IgG、IgA、白蛋白、尿蛋白定量。

1.2.2 外周血记忆 B 细胞亚群检测 所有入组患儿分别在应用 GC 治疗前、GC 足量治疗完全缓解后采集清晨空腹静脉血 1 mL,置于 EDTA-K₂ 抗凝管中,取 1 根流式管做编号,并向其中加入 300 μ L 待测血标本,加入磷酸盐缓冲液 2 mL,充分振荡混匀后置于离心机中 2 500 r/min 离心 2 min,然后洗涤 2 次。紧接着将 Brilliant Violet™650 标记的抗人 CD19 抗体(563226)、Brilliant Violet™510 标记的抗人 CD20 抗体(302340)、异硫氰酸荧光素标记的抗人 CD21 抗体(561372)、藻红蛋白标记的抗人 CD27 抗体(302842)加入流式管中,轻柔混匀室温避光孵育 15 min。再次将 2 mL 磷酸盐缓冲液加入至流式管中,置于离心机中以 2 500 r/min 离心 2 min,然后洗涤 1 次,弃去上清液。下一步向其中加入 2 mL 红细胞裂解缓冲液,振荡混匀后室温避光裂红 8 min。最后使用 LSRFortessa™型流式细胞仪上机检测,做好记录并保存数据。

1.3 统计学处理 采用 SPSS26.0 统计软件进行数据分析。呈正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组比较采用 t 检验,多组比较采用单因素方差分析;计数资料以例数和百分率表示,组间比较采用 χ^2 检验;采用 Pearson 相关进行相关性分析。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 3 组一般资料比较 3 组一般资料比较,差异无统计学意义($P>0.05$),见表 1。

2.2 3 组 GC 治疗前临床指标比较 GC 治疗前,

FRNS 组和 NFRNS 组 24 h 尿蛋白定量较对照组升高,IgG、白蛋白水平较对照组降低,且 FRNS 组 24 h 尿蛋白定量高于 NFRNS 组($P<0.05$);其余临床指标比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。见表 2。

表 1 3 组一般资料比较(n/n 或 $\bar{x}\pm s$)

参数	对照组($n=20$)	NFRNS 组($n=25$)	FRNS 组($n=35$)	χ^2/F	P
性别(男/女)	12/8	15/10	20/15	0.066	0.967
年龄(岁)	8.3±3.1	7.5±2.8	9.1±3.2	1.897	0.157
体重(kg)	22.60±6.63	21.56±5.82	24.40±6.42	1.557	0.217
过敏史(有/无)	3/17	6/19	7/28	0.424	0.809
首次复发与初发间隔时间(d)	—	126.37±46.30	123.00±46.19	0.095	0.758
首次复发时 GC 累积剂量(g)	—	4.03±1.27	3.92±1.40	0.093	0.762

注:—为此项无数据。

表 2 3 组 GC 治疗前临床指标比较($\bar{x}\pm s$)

指标	对照组($n=20$)	NFRNS 组($n=25$)	FRNS 组($n=35$)	F	P
IgG(g/L)	8.93±2.77	6.44±2.68 ^a	5.07±2.90 ^a	12.073	<0.001
IgA(g/L)	1.76±0.59	1.69±0.41	1.64±0.63	0.413	0.663
IgM(g/L)	1.45±0.70	1.40±0.55	1.36±0.43	0.194	0.824
白蛋白(g/L)	47.73±4.78	22.70±2.21 ^a	21.53±2.03 ^a	552.841	<0.001
24 h 尿蛋白定量(g/d)	0.04±0.02	4.26±1.70 ^a	5.63±2.33 ^{ab}	61.404	<0.001

注:与对照组比较,^a $P<0.05$;与 NFRNS 组比较,^b $P<0.05$ 。

2.3 GC 治疗前 3 组记忆 B 细胞亚群水平比较 GC 治疗前,与对照组比较,FRNS 组和 NFRNS 组总 B 细胞(CD19⁺CD20⁺)、总记忆 B 细胞(CD19⁺CD20⁺CD27⁺)、静息记忆 B 细胞(CD19⁺CD20⁺CD21⁺CD27⁺)和非典型记忆 B 细胞(CD19⁺CD20⁺CD21⁻CD27⁻)比例均升高,且 FRNS 组较 NFRNS 组升高明显($P<0.05$)。3 组激活记忆 B 细胞(CD19⁺CD20⁺CD21⁻CD27⁺)比较,差异无统计学意义($P>$

0.05)。见表 3。

2.4 GC 治疗后 3 组记忆 B 细胞亚群水平比较 GC 治疗后,FRNS 组和 NFRNS 组总 B 细胞、总记忆 B 细胞、静息记忆 B 细胞、激活记忆 B 细胞和非典型记忆 B 细胞比例较同组治疗前降低($P<0.05$);与 NFRNS 组和对照组比较,FRNS 组非典型记忆 B 细胞比例升高($P<0.05$),其余细胞比较差异均无统计学意义($P>0.05$)。见表 4、5。

表 3 GC 治疗前 3 组记忆 B 细胞亚群水平比较($\bar{x}\pm s, \%$)

淋巴细胞亚群	对照组($n=20$)	NFRNS 组($n=25$)	FRNS 组($n=35$)	F	P
总 B 细胞	5.71±1.33	8.12±1.12 ^a	10.46±1.87 ^{ab}	62.074	<0.001
总记忆 B 细胞	30.77±3.84	34.56±3.43 ^a	40.81±2.75 ^{ab}	65.724	<0.001
静息记忆 B 细胞	27.60±3.48	30.92±3.17 ^a	37.17±2.85 ^{ab}	66.883	<0.001
激活记忆 B 细胞	3.17±1.18	3.64±1.40	3.64±1.20	1.060	0.351
非典型记忆 B 细胞	4.15±2.18	6.15±2.69 ^a	8.64±2.73 ^{ab}	13.732	<0.001

注:与对照组比较,^a $P<0.05$;与 NFRNS 组比较,^b $P<0.05$ 。

表 4 GC 治疗后 3 组记忆 B 细胞亚群水平比较($\bar{x}\pm s, \%$)

淋巴细胞亚群	对照组($n=20$)	NFRNS 组($n=25$)	FRNS 组($n=35$)	F	P
总 B 细胞	5.71±1.33	5.51±1.15	5.53±1.90	0.106	0.899
总记忆 B 细胞	30.77±3.84	30.94±3.46	31.10±2.76	0.063	0.939
静息记忆 B 细胞	27.60±3.48	27.95±3.21	28.08±2.77	0.158	0.854

续表 4 GC 治疗后 3 组记忆 B 细胞亚群水平比较 ($\bar{x} \pm s, \%$)

淋巴细胞亚群	对照组(<i>n</i> =20)	NFRNS 组(<i>n</i> =25)	FRNS 组(<i>n</i> =35)	<i>F</i>	<i>P</i>
激活记忆 B 细胞	3.17±1.18	2.98±1.44	3.01±1.08	0.138	0.871
非典型记忆 B 细胞	4.15±2.18	4.01±2.62	7.43±2.64 ^{ab}	0.048	0.953

注:与对照组比较,^a*P*<0.05;与 NFRNS 组比较,^b*P*<0.05。

表 5 FRNS 组、NFRNS 组 GC 治疗前后记忆 B 细胞亚群水平比较 ($\bar{x} \pm s, \%$)

淋巴细胞亚群	FRNS 组(<i>n</i> =35)				NFRNS 组(<i>n</i> =25)			
	治疗前	治疗后	<i>t</i>	<i>P</i>	治疗前	治疗后	<i>t</i>	<i>P</i>
总 B 细胞	10.46±1.87	5.53±1.90	128.558	<0.001	8.12±1.12	5.51±1.15	64.340	<0.001
总记忆 B 细胞	40.81±2.75	31.10±2.76	176.540	<0.001	34.56±3.43	30.94±3.46	50.103	<0.001
静息记忆 B 细胞	37.17±2.85	28.08±2.77	144.802	<0.001	30.92±3.17	27.95±3.21	43.718	<0.001
激活记忆 B 细胞	3.64±1.20	3.01±1.08	8.000	<0.001	3.64±1.40	2.98±1.44	6.513	<0.001
非典型记忆 B 细胞	8.64±2.73	7.43±2.64	4.261	<0.001	6.15±2.69	4.01±2.62	32.322	<0.001

2.5 FRNS 组 24 h 尿蛋白定量、首次复发 GC 累积剂量与记忆 B 细胞亚群的相关性分析 GC 治疗前,FRNS 组 24 h 尿蛋白定量与静息记忆 B 细胞和非典型记忆 B 细胞呈正相关($r=0.368, P=0.029; r=0.646, P<0.01$),FRNS 组首次复发时 GC 累积剂量与非典型记忆 B 细胞呈负相关($r=-0.525, P<0.01$),与总 B 细胞、总记忆 B 细胞和激活记忆 B 细胞比例未见明显相关性($P>0.05$)。

3 讨 论

记忆 B 细胞在体液免疫中发挥重要作用,是由 B 细胞分化而来的一群特异性细胞亚群。根据细胞表面 CD21 和 CD27 的表达情况,可以进一步细分为记忆 B 细胞功能亚群,包括静息记忆 B 细胞、激活记忆 B 细胞和非典型记忆 B 细胞^[14]。非典型记忆 B 细胞是一个独特的细胞亚群,约占健康者外周血中 B 细胞的 5%,其免疫表型的特征是缺乏 CD21 和人类记忆 B 细胞标志物 CD27 的表达^[11]。最近一项研究证实,非典型记忆 B 细胞是 B 细胞替代谱系的一部分,参与对人类疫苗接种和感染的正常反应^[15]。有研究证实,非典型记忆 B 细胞增加与慢性感染(恶性疟原虫^[16]、结核分枝杆菌^[17])、自身免疫(系统性红斑狼疮^[18]、干燥综合征^[19])、免疫缺陷(湿疹血小板减少伴免疫缺陷综合征^[20])等疾病相关。

HORISBERGER 等^[18]在系统性红斑狼疮患者中的研究发现,非典型记忆 B 细胞数量明显增加,并且与疾病的活动度和严重程度相关。在某些致病条件下,非典型记忆 B 细胞可以动员至浆细胞池中,产生大量致病性自身抗体。肾小球和肾小管间质中雷帕霉素靶蛋白复合物 1(mTORC1)高激活是狼疮性肾炎患者预后的危险因素^[21]。研究表明,mTORC1 通路在非典型记忆 B 细胞中高度激活,并且在这群 B 细胞的生成和终末分化中起关键性作用^[22]。

本研究发现,与 NFRNS 组和对照组比较,FRNS 组的非典型记忆 B 细胞比例升高,这表明非典型记忆 B 细胞的异常激活可能与 FRNS 患儿的疾病活动有关。刘光磊等^[23]研究发现,PNS 患儿在高脂血症和血浆白细胞介素-2 水平升高等因素共同作用下,导致 mTORC1 过表达,滤泡辅助 T 细胞比例下调,阻碍 B 细胞最终分化为记忆 B 细胞或浆细胞。mTORC1 激活与足细胞损伤、蛋白尿增多和肾小球疾病进展密切相关^[24-25],由此,笔者推测 FRNS 患儿频繁复发可能与其 mTORC1 过表达或在其他通路作用下,非典型记忆 B 细胞异常活化有关,但需要通过相关研究进一步证实。

本研究还发现,GC 治疗前 FRNS 组总 B 细胞、总记忆 B 细胞比例明显高于 NFRNS 组及对照组。与课题组前期研究^[10]一致,PNS 患儿在缓解期其外周血中总记忆 B 细胞没有恢复至正常水平,提示 PNS 患儿体内存在总记忆 B 细胞的异常活化,可能与疾病活动相关。与总记忆 B 细胞相似,即使在缓解期,FRNS 组患儿体内的非典型记忆 B 细胞也没有降低到正常水平,而 NFRNS 组患儿的非典型记忆 B 细胞可以恢复至正常水平,且 GC 治疗前,FRNS 患儿非典型记忆 B 细胞比例与尿蛋白定量呈正相关,这提示 FRNS 患儿在 GC 治疗后复发可能与非典型记忆 B 细胞异常活化有关。另外,本研究观察到,FRNS 组首次复发时 GC 累积剂量与非典型记忆 B 细胞呈负相关,随着 GC 累积剂量的增加,非典型记忆 B 细胞比例较前降低,可仍有部分非典型记忆 B 细胞处于异常活化状态,由此,笔者推测 GC 治疗不能完全抑制非典型记忆 B 细胞的活化,这也可能与疾病复发有关,未来需要进一步探究非典型记忆 B 细胞异常活化的机制,为解决临床问题提供思路。

综上所述,本研究证实,FRNS 患儿外周血存在

非典型记忆 B 细胞分布异常;非典型记忆 B 细胞比例升高可作为 FRNS 患儿在 GC 治疗后复发的标志。然而,本研究仍存在一定的局限性:GC 对淋巴细胞亚群的影响存在时间效应,本研究未能进一步动态监测 PNS 不同时期非典型 B 淋巴细胞的变化情况;另外,这是一项单中心、小样本的观察性研究,需要大量的研究予以验证。

参考文献

- [1] TRAUTMANN A,BOYER O,HODSON E,et al. IPNA clinical practice recommendations for the diagnosis and management of children with steroid-sensitive nephrotic syndrome[J]. *Pediatr Nephrol*,2023,38(3):877-919.
- [2] WILLIAMS A E,GBADEGESIN R A. Steroid regimen for children with nephrotic syndrome relapse[J]. *Clin J Am Soc Nephrol*,2021,16(2):179-181.
- [3] CARTER S A,MISTRY S,FITZPATRICK J,et al. Prediction of short-and long-term outcomes in childhood nephrotic syndrome[J]. *Kidney Int Rep*,2020,5(4):426-434.
- [4] GAUCKLER P,SHIN J I,ALBERICI F,et al. Rituximab in membranous nephropathy[J]. *Kidney Int Rep*,2021,6(4):881-893.
- [5] TAŞDEMİR M,CANPOLAT N,YILDIZ N,et al. Rituximab treatment for difficult-to-treat nephrotic syndrome in children;a multicenter,retrospective study[J]. *Turk J Med Sci*,2021,51(4):1781-1790.
- [6] LIU S,GUI C,LU Z,et al. The Efficacy and safety of rituximab for childhood steroid-dependent nephrotic syndrome;a systematic review and meta-analysis[J]. *Front Pediatr*,2021,9:728010.
- [7] 曾令丽. 激素治疗对原发性肾病综合征患儿淋巴细胞影响的研究[J]. *重庆医学*,2013,42(17):1968-1970.
- [8] 于跑,彭倩倩,董晨,等. B 淋巴细胞表型在激素依赖及频繁复发肾病综合征患儿的临床意义[J]. *实用医学杂志*,2020,36(7):954-958.
- [9] SEIFERT M,KÜPPERS R. Human memory B cells[J]. *Leukemia*,2016,30(12):2283-2292.
- [10] 袁文君,程巾,刘春梅,等. 频发复发肾病综合征患儿外周血记忆 B 细胞亚群分布变化[J]. *中国当代儿科杂志*,2023,25(2):172-178.
- [11] CORRENTE F,TERRERI S,PALOMBA P,et al. CD21⁺CD27⁺ atypical B cells in a pediatric cohort study;an extensive single center flow cytometric analysis[J]. *Front Pediatr*,2022,10:822400.
- [12] 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.

- [13] 韩思雨,季丽娜,TRAUTMANN A,等. IPNA 临床实践建议:儿童激素敏感型肾病综合征的诊断和治疗[J]. *中国合理用药探索*,2023,20(2):1-35.
- [14] ZURBUCHEN Y,MICHLER J,TAESCHLER P,et al. Human memory B cells show plasticity and adopt multiple fates upon recall response to SARS-CoV-2[J]. *Nat Immunol*,2023,24(6):955-965.
- [15] SUTTON H J,AYE R,IDRIS A H,et al. Atypical B cells are part of an alternative lineage of B cells that participates in responses to vaccination and infection in humans[J]. *Cell Rep*,2021,34(6):108684.
- [16] PÉREZ-MAZLIAH D,NDUNGU F M,AYE R,et al. B-cell memory in malaria;myths and realities[J]. *Immunol Rev*,2020,293(1):57-69.
- [17] GIRMA T,TSEGAYE A,DESTA K,et al. Phenotypic characterization of peripheral B cells in mycobacterium tuberculosis infection and disease in Addis Ababa,Ethiopia[J]. *Tuberculosis (Edinb)*,2023,140:102329.
- [18] HORISBERGER A,HUMBEL M,FLUDER N,et al. Measurement of circulating CD21⁺CD27⁺ B lymphocytes in SLE patients is associated with disease activity independently of conventional serological biomarkers[J]. *Sci Rep*,2022,12(1):9189.
- [19] THORARINSDOTTIR K,CAMPONESCHI A,JONSSON C,et al. CD21⁺/low B cells associate with joint damage in rheumatoid arthritis patients[J]. *Scand J Immunol*,2019,90(2):e12792.
- [20] 张敏. PIK3CD 获功能突变对 $\gamma\delta$ T 细胞功能影响及机制研究[D]. 重庆:重庆医科大学,2021.
- [21] MAO Z,TAN Y,TAO J,et al. Renal mTORC1 activation is associated with disease activity and prognosis in lupus nephritis [J]. *Rheumatology (Oxford)*,2022,61(9):3830-3840.
- [22] WU C,FU Q,GUO Q,et al. Lupus-associated atypical memory B cells are mTORC1-hyperactivated and functionally dysregulated[J]. *Ann Rheum Dis*,2019,78(8):1090-1100.
- [23] 刘光磊,杨军,李成荣. 儿童特发性肾病综合征低 IgG 血症机制:哺乳动物雷帕霉素靶蛋白过表达对滤泡辅助性 T 细胞数量的可能影响[J/CD]. *中华妇幼临床医学杂志(电子版)*,2020,16(2):171-180.
- [24] ZSCHIEDRICH S,BORK T,LIANG W,et al. Targeting mTOR signaling can prevent the progression of FSGS [J]. *J Am Soc Nephrol*,2017,28(7):2144-2157.
- [25] GRAHAMMER F,HUBER T B,ARTUNC F. Role of mTOR signaling for tubular function and disease[J]. *Physiology (Bethesda)*,2021,36(6):350-358.