

• 论 著 •

# 血清 NPNT、HDAC2 水平与肾病综合征患儿糖皮质激素治疗反应的关系\*

李梦娟, 梁玉珩, 甄淑娟, 关凤军<sup>△</sup>

徐州医科大学附属医院儿科, 江苏徐州 221000

**摘要:**目的 探讨血清肾连蛋白(NPNT)、组蛋白去乙酰化酶 2(HDAC2)水平与肾病综合征(NS)患儿糖皮质激素(GC)治疗反应的关系。方法 选取 2023 年 1 月至 2025 年 1 月该院儿科收治的 NS 患儿 156 例(NS 组),另按照 2:1 比例选取同期体检健康儿童 78 例(对照组),采用酶联免疫吸附试验检测血清 NPNT、HDAC2 水平。根据 GC 治疗反应结果将 NS 患儿分为激素耐药型 NS(SRNS)组与激素敏感型 NS(SSNS)组。分析 NS 患儿 GC 治疗反应的影响因素及血清 NPNT、HDAC2 水平对 NS 患儿 GC 治疗反应结果的预测效能。结果 与对照组比较,NS 组血清 NPNT、HDAC2 水平降低( $P < 0.05$ )。156 例 NS 患儿 SRNS 发生率为 25.64%(40/156)。与 SSNS 组比较,SRNS 组血清 NPNT、HDAC2 水平降低( $P < 0.05$ )。补体 C3 升高( $OR = 0.786, 95\%CI: 0.633 \sim 0.976, P = 0.030$ )、NPNT 升高( $OR = 0.557, 95\%CI: 0.422 \sim 0.735, P < 0.001$ )、HDAC2 升高( $OR = 0.578, 95\%CI: 0.454 \sim 0.737, P < 0.001$ )为独立保护因素。血清 NPNT、HDAC2 水平及二者联合预测 NS 患儿 GC 治疗反应结果的曲线下面积分别为 0.786、0.800、0.882,二者联合预测 NS 患儿 GC 治疗反应结果的效能优于血清 NPNT、HDAC2 水平单独预测( $P < 0.05$ )。结论 血清 NPNT、HDAC2 水平降低与 NS 患儿 GC 治疗反应密切相关,二者联合对 GC 治疗反应结果有较高的预测效能,可能成为早期识别和个体化治疗 NS 的新型生物标志物。

**关键词:**肾病综合征; 肾连蛋白; 组蛋白去乙酰化酶 2; 糖皮质激素; 激素治疗反应

**DOI:**10.3969/j.issn.1673-4130.2026.09.006

**中图法分类号:**R446.1

**文章编号:**1673-4130(2026)09-1057-05

**文献标志码:**A

## Relationship between serum NPNT and HDAC2 levels and glucocorticoid treatment response in children with nephrotic syndrome\*

LI Mengjuan, LIANG Yuheng, ZHEN Shujuan, GUAN Fengjun<sup>△</sup>

Department of Pediatrics, Affiliated Hospital of Xuzhou Medical University, Xuzhou, Jiangsu 221000, China

**Abstract: Objective** To investigate the relationship between serum nephronectin (NPNT) and histone deacetylase 2 (HDAC2) levels and glucocorticoid (GC) treatment response in children with nephrotic syndrome (NS). **Methods** A total of 156 children with NS admitted to the Department of Pediatrics in the hospital from January 2023 to January 2025 were enrolled as the NS group, while 78 healthy children undergoing physical examination during the same period were selected as the control group at a ratio of 2:1. Serum NPNT and HDAC2 levels were measured using enzyme-linked immunosorbent assay. According to the response to GC treatment, NS patients were divided into a steroid-resistant nephrotic syndrome (SRNS) group and a steroid-sensitive nephrotic syndrome (SSNS) group. Factors influencing GC treatment response and the predictive value of serum NPNT and HDAC2 levels for that were analyzed. **Results** Compared with the control group, serum NPNT and HDAC2 levels were significantly decreased in the NS group ( $P < 0.05$ ). The incidence of SRNS among 156 NS patients was 25.64%(40/156). Compared with the SSNS group, serum NPNT and HDAC2 levels were significantly lower in the SRNS group ( $P < 0.05$ ). Elevated complement C3 ( $OR = 0.786, 95\%CI: 0.633 - 0.976, P = 0.030$ ), elevated NPNT ( $OR = 0.557, 95\%CI: 0.422 - 0.735, P < 0.001$ ), and elevated HDAC2 ( $OR = 0.578, 95\%CI: 0.454 - 0.737, P < 0.001$ ) were identified as independent protective factors. The areas under the curve of serum NPNT, HDAC2 and their combination in predicting GC treat-

\* 基金项目:国家自然科学基金面上项目(82173630);江苏省医学会儿科医学第二期科研专项(SYH-32034-0107)。

作者简介:李梦娟,女,住院医师,主要从事儿童肾脏与风湿免疫方向研究。△ 通信作者,E-mail:guanxiaomu@sina.com。

ment response in NS children were 0.786, 0.800, and 0.882, respectively. The combined prediction efficacy was superior to that of either biomarker alone ( $P < 0.05$ ). **Conclusion** Decreased serum NPNT and HDAC2 levels are closely associated with GC treatment response in children with NS. The combination of NPNT and HDAC2 provides a relatively high predictive value for GC treatment response and may serve as a novel biomarker for early identification and individualized treatment of NS.

**Key words:** nephrotic syndrome; nephronectin; histone deacetylase 2; glucocorticoid; steroid treatment response

肾病综合征(NS)是肾小球滤过膜对血浆蛋白通透性增加而引起的一种以大量蛋白尿、低白蛋白血症、水肿及高脂血症为主要临床表现的临床综合征,其中原发性(特发性)NS 占有 NS 患儿的 95% 以上<sup>[1-2]</sup>。截至目前,糖皮质激素(GC)仍然是 NS 的首选治疗药物,大部分患儿可获得完全缓解,但仍有 10%~30% 的患儿表现为激素耐药型 NS(SRNS),甚至可进展为终末期肾病<sup>[3-4]</sup>。因此,及时准确评估 NS 患儿分型及 GC 治疗反应尤为重要。肾连蛋白(NPNT)是一种基质蛋白,能通过维持足细胞黏附和基底膜完整性,在肾脏发育中发挥关键作用<sup>[5]</sup>。DAI 等<sup>[6]</sup>报道, NPNT 基因突变与人类双侧肾脏发育不全相关。组蛋白去乙酰化酶 2(HDAC2)是一种表观遗传调控因子,能影响 GC 受体介导 GC 耐药<sup>[7]</sup>。据报道, HDAC2 异常表达与哮喘、慢性阻塞性肺疾病等疾病 GC 耐药有关<sup>[7-8]</sup>。但血清 NPNT、HDAC2 在 NS 患儿中的表达及其临床意义鲜见文献报道,本研究旨在探讨血清 NPNT、HDAC2 水平与 NS 患儿 GC 治疗反应的关系,以期改善 NS 患儿预后提供理论依据。

## 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 本研究为队列观察研究,选取 2023 年 1 月至 2025 年 1 月本院儿科收治的 NS 患儿 156 例(NS 组),女 60 例,男 96 例;年龄 1~14 岁,平均(8.22±3.44)岁;病程(从出现水肿、血尿等临床症状至确诊时)1~11 d,中位病程 6 d;病理类型:膜增生性肾小球肾炎 3 例,局灶节段性肾小球硬化 18 例,系膜增生性肾小球肾炎 22 例,微小病变 113 例。纳入标准:(1)年龄≤14 岁;(2)有完整的临床资料;(3)NS 符合《儿童激素敏感、复发/依赖肾病综合征诊治循证指南(2016)》<sup>[9]</sup> 诊断标准;(4)初次确诊为 NS;(5)接受 GC 治疗。排除标准:(1)严重感染;(2)入院前已接受激素、免疫制剂等治疗;(3)先天遗传疾病;(4)合并其他肾脏疾病;(5)血液系统疾病;(6)自身免疫性疾病;(7)恶性肿瘤。另按照 2:1 比例选取同期体检健康儿童 78 例(对照组),女 33 例,男 45 例;年龄 1~14 岁,平均(8.17±3.28)岁。两组性别和年龄比较差异均无统计学意义( $P > 0.05$ ),具有可比性。本研究经本院伦理委员会批准(XYFY2023-KL430-01),患儿

家属自愿签署知情同意书。

**1.2 仪器与试剂** NPNT 酶联免疫吸附试剂盒(武汉琼格生物科技有限公司,货号:EH4508);HDAC2 酶联免疫吸附试剂盒(上海美轩生物科技有限公司,货号:MEXN-H4428);泼尼松片(浙江仙琚制药股份有限公司,生产批号:2024753)。

## 1.3 方法

**1.3.1 血清 NPNT、HDAC2 水平检测** 采集 NS 患儿确诊时和对照组体检时静脉血 3 mL,离心提取血清,采用酶联免疫吸附试验检测 NPNT、HDAC2 水平。

**1.3.2 资料收集** 收集 NS 患儿资料,包含病程、病理类型、24 h 尿蛋白量、白蛋白、血肌酐、总胆固醇、补体 C3 等。

**1.3.3 GC 治疗反应分组** NS 患儿入院后按照指南<sup>[9]</sup> 接受 GC 治疗:先分次口服泼尼松(浙江仙琚制药股份有限公司,生产批号:2024753) 2 mg/kg/d 或 60 mg/m<sup>2</sup>/d,最大剂量 60 mg/d,尿蛋白转阴后改为晨顿服,治疗 4~6 周。根据 GC 治疗反应结果将 NS 患儿分为 SRNS 组(足量泼尼松治疗>4 周后尿蛋白阳性)与激素敏感型 NS(SSNS)组(足量泼尼松治疗≤4 周后尿蛋白阴性)<sup>[10]</sup>。

**1.4 统计学处理** 采用 SPSS28.0 软件进行数据处理及分析。计数资料以  $n(\%)$  表示,组间比较采用  $\chi^2$  检验;经 K-S 检验呈正态分布的计量资料以  $\bar{x} \pm s$  表示,组间比较采用  $t$  检验;呈非正态分布的计量资料以  $M(P_{25}, P_{75})$  表示,组间比较采用  $U$  检验;采用多因素 Logistic 回归(输入法)分析 NS 患儿 GC 治疗反应的影响因素,采用受试者工作特征(ROC)曲线分析血清 NPNT、HDAC2 水平对 NG 患儿 GC 治疗反应结果的预测效能。 $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 两组血清 NPNT、HDAC2 水平比较** 与对照组比较,NS 组血清 NPNT、HDAC2 水平降低( $P < 0.05$ ),见表 1。

**2.2 不同 GC 治疗反应 NS 患儿临床资料比较** 156 例 NS 患儿 SRNS 发生率为 25.64%(40/156)。与 SSNS 组比较,SRNS 组补体 C3、NPNT、HDAC2 水平降低( $P < 0.05$ ),见表 2。

**2.3 NS 患儿 GC 治疗反应的多因素分析** 以补体 C3(原值录入)、NPNT(原值录入)、HDAC2(原值录入)为自变量,NS 患儿 GC 治疗反应结果(SRNS=1, SSNS=0)为因变量,以输入法建立多因素 Logistic 回归模型,多重共线性较弱(方差膨胀系数均<5)。结果显示,补体 C3 升高、NPNT 升高、HDAC2 升高为独立保护因素( $P<0.05$ ),见表 3。

**2.4 血清 NPNT、HDAC2 水平对 NS 患儿 GC 治疗反应的预测效能** 以 SRNS 患儿为阳性样本,SSNS 患儿为阴性样本绘制 ROC 曲线。结果显示,血清 NPNT、HDAC2 水平及二者联合预测 NS 患儿 GC 治疗反应结果的曲线下面积分别为 0.786、0.800、

0.882,灵敏度分别为 0.975、0.875、0.800,特异度分别为 0.448、0.638、0.845,经 DeLong 检验比较,二者联合预测 NS 患儿 GC 治疗反应结果的效能优于血清 NPNT、HDAC2 水平单独预测( $Z=3.260、2.967, P=0.001、0.003$ ),见表 4。

表 1 两组血清 NPNT、HDAC2 水平比较( $\bar{x}\pm s, \text{ng/mL}$ )

组别	n	NPNT	HDAC2
NS 组	156	1.55±0.22	11.58±2.41
对照组	78	4.63±1.33	18.64±2.94
t		-20.268	-19.568
P		<0.001	<0.001

表 2 不同 GC 治疗反应 NS 患儿临床资料比较[n/n 或  $\bar{x}\pm s$  或  $M(P_{25}, P_{75})$ ]

项目	SRNS 组(n=40)	SSNS 组(n=116)	$\chi^2/t/U$	P
性别(男/女)	23/17	73/43	0.371	0.543
年龄(岁)	8.48±3.06	8.14±3.57	0.534	0.594
病程(d)	5.50(5.00,7.00)	6.00(4.00,7.00)	2.284.000	0.883
病理类型			0.350	0.950
膜增生性肾小球肾炎	1(2.50)	2(1.72)		
局灶节段性肾小球硬化	4(10.00)	14(12.07)		
系膜增生性肾小球肾炎	5(12.50)	17(14.66)		
微小病变	30(75.00)	83(71.55)		
24 h 尿蛋白量(mg)	169.14(128.89,272.92)	153.69(87.46,206.05)	1.861.000	0.062
白蛋白(g/L)	17.29(13.28,21.31)	17.82(14.61,21.76)	2.089.000	0.348
血肌酐( $\mu\text{mol/L}$ )	43.82(24.26,62.07)	42.70(20.08,64.55)	2.198.000	0.620
总胆固醇(mmol/L)	5.85±0.75	5.68±0.68	1.315	0.190
补体 C3(g/L)	0.94±0.20	1.05±0.22	-2.958	0.004
NPNT(ng/mL)	1.36±0.17	1.62±0.23	-6.553	<0.001
HDAC2(ng/mL)	9.73±2.12	12.22±2.17	-6.321	<0.001

表 3 NS 患儿 GC 治疗反应结果的多因素分析

项目	容差	方差膨胀系数	$\beta$	SE	Wald $\chi^2$	P	OR	95%CI
补体 C3 升高	0.966	1.035	-0.240	0.110	4.738	0.030	0.786	0.633~0.976
NPNT 升高	0.917	1.091	-0.586	0.141	17.142	<0.001	0.557	0.422~0.735
HDAC2 升高	0.923	1.084	-0.547	0.123	19.678	<0.001	0.578	0.454~0.737
常量	—	—	15.089	2.910	26.888	<0.001	—	—

注:—表示无数据。

表 4 血清 NPNT、HDAC2 水平对 NS 患儿 GC 治疗反应结果的预测效能

项目	曲线下面积	95%CI	P	截断值	灵敏度	特异度	约登指数
NPNT	0.786	0.713~0.847	<0.001	1.44 ng/mL	0.975	0.448	0.423
HDAC2	0.800	0.728~0.859	<0.001	10.87 ng/mL	0.875	0.638	0.513
二者联合	0.882	0.821~0.928	<0.001	0.26	0.800	0.845	0.645

### 3 讨 论

NS 是儿童常见的肾脏疾病,不仅严重影响患儿的生长发育,若控制不佳还可导致感染、血栓形成、急性肾损伤,甚至进展为终末期肾病,缩短患儿寿命<sup>[1-2]</sup>。尽管大多数患儿 GC 初始治疗反应好,但受到遗传背景、免疫反应异常、肾小球细胞损伤、表观遗传调控失衡等多种机制的影响,部分患儿初始治疗反应差,且随着治疗时间的延长,多达 70%~80% 患儿可能再次复发<sup>[11-12]</sup>。长期、反复的无效激素治疗不仅无法缓解病情,还可增加肥胖、糖耐量异常及感染等不良反应的发生风险,并延误其他免疫抑制剂或新型靶向药物的及时应用<sup>[13]</sup>。因此,寻找相关血液生物标志物准确预测 NS 患儿 GC 治疗反应结果,对指导临床个体化治疗和降低疾病负担的意义重大。

NPNT 是由肾小球系膜细胞、肾小管上皮细胞、成纤维细胞等表达的一种细胞外基质蛋白,最初于胚胎和发育期肾脏中被发现,其能与整合素受体结合调节细胞黏附、迁移和分化,可作为黏附分子在肾脏、肝脏、骨骼等多种组织的形态发生及功能维持中发挥重要作用<sup>[5]</sup>。早期实验表明,NPNT 通过与整合素  $\alpha 8\beta 1$  形成特异性黏附结构调控系膜细胞行为,小鼠肾单位前体细胞或足细胞中缺失 NPNT 均可导致系膜细胞数目增加及系膜硬化,其中前者还表现为肾发育异常<sup>[14]</sup>。近年有研究发现,NPNT 对肾小球滤过屏障的结构与功能维持至关重要,NPNT 缺失或下调可导致肾小球基底膜结构紊乱,出现蛋白尿、足细胞损伤及滤过屏障通透性增加<sup>[15-16]</sup>。这些研究结果表明 NPNT 在肾发育及肾小球结构维持中发挥不可替代的作用。同时,NAKATANI 等<sup>[17]</sup>报道,NPNT 在几乎所有活动性肾小球疾病中表达较低,包括狼疮性肾炎、膜性肾小球肾炎、IgA 肾小球肾炎等。但关于血清 NPNT 水平对 NS 患儿的临床意义尚未可知。本研究结果显示,NS 患儿血清 NPNT 水平降低,这与上述报道相似。考虑其机制为 NPNT 作为细胞外基质蛋白,能结合整合素  $\alpha 8\beta 1$  形成特异性黏附结构,促进细胞黏附、迁移及分化,有助于维持肾小球滤过屏障完整性和增强肾功能,从而降低 SRNS 风险<sup>[15-16]</sup>。同时,NPNT 在滤过屏障修复过程中可调节肾小球细胞与周围基质的信号转导,促进受损肾单位再生和修复,减轻蛋白尿和足细胞损伤,进一步增强 GC 治疗反应,降低 SRNS 风险<sup>[18-19]</sup>。

GC 信号通路异常是 SRNS 的主要发病机制,GC 能通过糖皮质激素受体  $\alpha$  转位至细胞核,调控靶基因转录以发挥抗炎和免疫抑制作用,若糖皮质激素受体  $\alpha$  下降或受抑,则会影响靶基因转录导致 GC 效应减弱<sup>[20]</sup>。HDAC2 是定位于细胞核的一种乙酰化酶,能去除组蛋白尾部的乙酰基,通过收缩染色质结构来抑

制特定基因的转录表达,在激素耐药中发挥关键作用<sup>[7-8]</sup>。有研究表明,HDAC2 通过调控炎症反应、氧化应激及细胞凋亡参与多种肾脏损伤过程,如急性肾损伤和肾小球肾炎<sup>[21]</sup>。另外,有研究指出,HDAC2 可抑制 GC 耐药,HDAC2 在慢性阻塞性肺疾病细胞模型中呈低表达,上调 HDAC2 能通过去乙酰化组蛋白,抑制炎症基因转录,增强 GC 受体  $\alpha$  介导的抗炎作用,从而改善慢性阻塞性肺疾病 GC 耐药<sup>[22]</sup>。在重度哮喘和吸烟相关哮喘中,HDAC2 活性降低与促炎基因表达增强相关,恢复 HDAC2 活性可减轻中性粒细胞浸润程度,从而逆转 GC 耐药<sup>[23]</sup>。但关于血清 HDAC2 水平对 NS 患儿的临床意义尚未可知。本研究发现,NS 患儿血清 HDAC2 水平降低。其机制可能为 HDAC2 作为组蛋白去乙酰化酶,能通过去除组蛋白尾部的乙酰基,抑制促炎基因转录,减轻肾小球内炎症反应,从而改善 NS 患儿疗效<sup>[21]</sup>。此外,HDAC2 介导的抗炎作用有助于抑制免疫细胞活化和炎性细胞因子分泌,增强 GC 抗炎和免疫抑制作用,从而降低 NS 患儿 SRNS 风险<sup>[24]</sup>。同时,HDAC2 能通过抑制外排泵蛋白 P-糖蛋白和多药耐药相关蛋白 1 的表达或活性,减少药物外排,提高细胞内 GC 水平,增强 NS 患儿对 GC 的敏感性,进一步改善治疗反应<sup>[25]</sup>。

本研究 ROC 曲线显示,血清 NPNT、HDAC2 二者联合预测 NS 患儿 GC 治疗反应的效能优于血清 NPNT、HDAC2 单独预测。这说明血清 NPNT、HDAC2 水平有助于预测 NS 患儿 GC 治疗反应,而联合血清 NPNT、HDAC2 检测具有更高的预测效能,有助于帮助临床医师更好地制订个体化治疗方案。

综上所述,NS 患儿血清 NPNT、HDAC2 水平降低与 GC 治疗反应差密切相关,二者联合预测 GC 治疗反应的效能较高。但本研究为单中心研究,样本量有限,可能存在选择偏倚;未来需开展多中心、大样本研究以提高结果的代表性与可靠性。此外,本研究随访时间较短,尚不足以评估 NPNT、HDAC2 对 NS 患儿长期预后的预测价值,后续可延长随访并结合复发及慢性肾损伤情况。同时,本研究主要从临床角度探讨,缺乏机制层面实验验证,后续可通过细胞及动物实验进一步阐明其作用机制,并结合其他潜在生物标志物建立多指标预测模型。

### 参考文献

- [1] CHAN E Y, BOYER O. Childhood idiopathic nephrotic syndrome: recent advancements shaping future guidelines [J]. *Pediatr Nephrol*, 2025, 40(8): 2431-2442.
- [2] AL-AUBODAH T A, PICCIRILLO C A, TRACHTMAN H, et al. The autoimmune architecture of childhood idio-

- pathic nephrotic syndrome[J]. *Kidney Int*, 2025, 107(2): 271-279.
- [3] LIU I D, WILLIS N S, CRAIG J C, et al. Interventions for idiopathic steroid-resistant nephrotic syndrome in children [J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2025, 5(5): CD003594.
- [4] 夏伟, 陶迪, 周佳乐, 等. 原发性肾病综合征患儿血清 LXA4、S100A4 水平与病情、疾病转归的关系[J]. *国际检验医学杂志*, 2024, 45(12): 1453-1457.
- [5] 钱国清, 杨乃彬, 石洁君. 肾连蛋白的研究进展[J]. *生理学报*, 2019, 71(5): 799-805.
- [6] DAI L, LI J, XIE L, et al. A biallelic frameshift mutation in nephronectin causes bilateral renal agenesis in humans [J]. *J Am Soc Nephrol*, 2021, 32(8): 1871-1879.
- [7] LIU Q, HUA L, BAO C, et al. Inhibition of spleen tyrosine kinase restores glucocorticoid sensitivity to improve steroid-resistant asthma [J]. *Front Pharmacol*, 2022, 13: 885053.
- [8] WU J J, ZHANG P A, CHEN M Z, et al. Network pharmacology and experimental validation of Jinwei decoction for enhancement of glucocorticoid anti-inflammatory effect in COPD through miR-155-5p [J]. *Comb Chem High Throughput Screen*, 2025, 28(2): 351-370.
- [9] 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.
- [10] 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.
- [11] HARI P, KHANDELWAL P, BOYER O, et al. IPNA consensus definitions for clinical trial outcomes in steroid-resistant nephrotic syndrome [J]. *Pediatr Nephrol*, 2025, 40(3): 865-872.
- [12] HABIB C, TAL G, WEISS K, et al. PDSS1 mutations-associated steroid-resistant nephrotic syndrome: case report and review of literature [J]. *Pediatr Nephrol*, 2025, 40(5): 1583-1589.
- [13] 唐毓贤, 龚粤婷, 聂晓晶. 儿童原发性肾病综合征激素治疗反应预测因子的研究进展 [J]. *中华儿科杂志*, 2023, 61(12): 1144-1147.
- [14] ZIMMERMAN S E, HIREMATH C, TSUNEZUMI J, et al. Nephronectin regulates mesangial cell adhesion and behavior in glomeruli [J]. *J Am Soc Nephrol*, 2018, 29(4): 1128-1140.
- [15] MÜLLER-DEILE J, SOPEL N, OHS A, et al. Glomerular endothelial cell-derived microRNA-192 regulates nephronectin expression in idiopathic membranous glomerulonephritis [J]. *J Am Soc Nephrol*, 2021, 32(11): 2777-2794.
- [16] YARBAKHT M, SARAU G, XU Y, et al. Fine particulate matter (PM<sub>2.5</sub>) induces microRNA-192 - 5p causing glomerular damage [J]. *Ecotoxicol Environ Saf*, 2025, 298: 118280.
- [17] NAKATANI S, ISHIMURA E, MORI K, et al. Nephronectin expression in glomeruli of renal biopsy specimens from various kidney diseases: nephronectin is expressed in the mesangial matrix expansion of diabetic nephropathy [J]. *Nephron Clin Pract*, 2012, 122(3/4): 114-121.
- [18] KRIZ W. Maintenance and breakdown of glomerular tuft architecture [J]. *J Am Soc Nephrol*, 2018, 29(4): 1075-1077.
- [19] SOPEL N, OHS A, SCHIFFER M, et al. A tight control of non-canonical TGF- $\beta$  pathways and microRNAs downregulates nephronectin in podocytes [J]. *Cells*, 2022, 11(1): 149.
- [20] VAN DEN BERGE B T, JANSEN J, WETZELS J F M, et al. Podocyte glucocorticoid receptor expression and treatment outcome in idiopathic nephrotic syndrome [J]. *Kidney Int Rep*, 2025, 10(7): 2450-2452.
- [21] XIE Z, TANG J, CHEN Z, et al. Human bone marrow mesenchymal stem cell-derived extracellular vesicles reduce inflammation and pyroptosis in acute kidney injury via miR-223-3p/HDAC2/SNRK [J]. *Inflamm Res*, 2023, 72(3): 553-576.
- [22] ZHOU P, MA J, YU W, et al. Tiao-bu-Fei-Shen formula improves glucocorticoid resistance of chronic obstructive pulmonary disease via downregulating the PI3K-Akt signaling pathway and promoting GR $\alpha$  expression [J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2023, 2023: 4359616.
- [23] OUYANG L, SU G, QUAN J, et al. Emerging roles and therapeutic implications of HDAC2 and IL-17A in steroid-resistant asthma [J]. *Chin Med J Pulm Crit Care Med*, 2023, 1(2): 108-112.
- [24] LIANG Y H, LIANG C, CHENG J, et al. Glucocorticoid-mediated acetylated regulation of glucocorticoid receptor and Histone3/Histone4 influence glucocorticoid heterogeneity in children patients with primary nephrotic syndrome [J]. *Ital J Pediatr*, 2025, 51(1): 69.
- [25] SINGH H, AGARWAL V, CHATURVEDI S, et al. Reciprocal relationship between HDAC2 and P-glycoprotein/MRP-1 and their role in steroid resistance in childhood nephrotic syndrome [J]. *Front Pharmacol*, 2019, 10: 558.