

• 论 著 •

激素敏感型原发性肾病综合征患儿血清 ANGPTL8、
新蝶呤水平及临床意义^{*}

周天珍, 胡茂娟, 彭海琳, 熊 伟

四川大学华西第二医院·青白江区妇女儿童医院儿科, 四川成都 610300

摘要:目的 探究激素敏感型原发性肾病综合征(NS)患儿血清血管生成素样蛋白 8(ANGPTL8)、新蝶呤水平及临床意义。方法 选取 2018 年 1 月至 2021 年 1 月该院诊治的 159 例激素敏感型原发性 NS 患儿为研究对象(NS 组)。随访 1 年,根据是否发生频复发,分为非频复发亚组($n=93$)和频复发亚组($n=66$),另选取该院儿外科择期手术的 60 例腹股沟斜疝患儿为对照组。酶联免疫吸附试验(ELISA)检测血清 ANGPTL8、新蝶呤水平。比较各组血清 ANGPTL8、新蝶呤水平。多因素 Logistic 回归分析影响激素敏感型原发性 NS 患儿频复发的危险因素。受试者工作特征(ROC)曲线分析血清 ANGPTL8、新蝶呤对激素敏感型原发性 NS 患儿频复发的预测价值。结果 NS 组血清 ANGPTL8、新蝶呤水平明显高于对照组,差异有统计学意义($t=20.948, 44.288, P<0.001, 0.001$)。频复发亚组血清 ANGPTL8、新蝶呤水平、CD8⁺T 细胞、24 h 尿蛋白定量及尿蛋白转阴时间明显高于非频复发亚组,而血白蛋白、CD4⁺T 细胞、CD4⁺/CD8⁺T 细胞比值低于非频复发亚组,差异有统计学意义(均 $P<0.05$)。NS 患儿血清 ANGPTL8、新蝶呤水平与 24 h 尿蛋白量、CD8⁺T 细胞呈显著正相关,与血白蛋白、CD4⁺T 细胞、CD4⁺/CD8⁺呈显著负相关(均 $P<0.05$)。血清 ANGPTL8、新蝶呤水平是影响激素敏感型原发性 NS 患儿频复发的独立危险因素($P<0.05$)。血清 ANGPTL8、新蝶呤联合模型对激素敏感型原发性 NS 患儿频复发预测的曲线下面积(AUC)为 0.852(95%CI:0.813~0.889),高于 ANGPTL8、新蝶呤单一指标检测的 0.764(95%CI:0.722~0.812),0.749(95%CI:0.711~0.790),差异具有统计学意义($Z=3.623, 3.987, P=0.003, <0.001$)。结论 血清 ANGPTL8、新蝶呤水平升高是影响激素敏感型原发性 NS 患儿频复发的危险因素。血清 ANGPTL8、新蝶呤联合检测对激素敏感型原发性 NS 患儿频复发具有较高的预测价值。

关键词:肾病综合征; 儿童; 血管生成素样蛋白 8; 新蝶呤; 频复发

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2024.10.003

中图法分类号:R726.9

文章编号:1673-4130(2024)10-1165-06

文献标志码:A

Levels and clinical significance of serum ANGPTL8 and neopterin in children
with hormone sensitive primary nephrotic syndrome^{*}

ZHOU Tianzhen, HU Maojuan, PENG Hailin, XIONG Wei

Department of Pediatrics, West China Second University Hospital, Sichuan University •

Qingbaijiang Women's and Children's Hospital, Chengdu, Sichuan 610300, China

Abstract: **Objective** To study the levels and clinical significance of serum angiopoietin-like protein 8 (ANGPTL8) and neopterin in children with hormone sensitive primary nephrotic syndrome (NS). **Methods** A total of 159 children with hormone sensitive primary NS treated in the hospital from January 2018 to January 2021 were selected as the study subjects (NS group). After 1 year of follow-up, based on whether frequent recurrence occurred, they were divided into the non frequent recurrence subgroup ($n=93$) and the frequent recurrence subgroup ($n=66$). Additionally, 60 children with oblique hernia who underwent elective surgery in the Department of Pediatrics in the hospital were selected as the control group. Enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) was used to detect serum levels of ANGPTL8 and neopterin. The serum levels of ANGPTL8 and neopterin in each group were compared. Multivariate Logistic regression analysis was used to analyze risk factors for frequent recurrence in children with hormone sensitive primary NS. The predictive value of serum ANGPTL8 and neopterin in predicting frequent recurrence in children with hormone

^{*} 基金项目:四川省医学会(青年创新)科研课题(Q20029)。

作者简介:周天珍,女,主治医生,主要从事儿童肾病方向的研究。

sensitive primary NS was analyzed by receiver operating characteristic (ROC) curve. **Results** The serum levels of ANGPTL8 and neopterin in the NS group were higher than those in the control group, and the differences were statistically significant ($t = 20.948, 44.288, P < 0.001, 0.001$). The serum ANGPTL8, neopterin levels, CD8⁺ T cells, 24 h urine protein quantification, and urine protein conversion time in the frequent recurrence subgroup were significantly higher than those in the non frequent recurrence subgroup, while the blood albumin, CD4⁺ T cells, CD4⁺/CD8⁺ T cell ratios were lower than those in the non frequent recurrence subgroup, and the differences were statistically significant (all $P < 0.05$). The serum levels of ANGPTL8 and neopterin in NS patients were significantly positively correlated with 24 h urine protein and CD8⁺ T cells, while they were significantly negatively correlated with serum albumin, CD4⁺ T cells, CD4⁺/CD8⁺ (all $P < 0.05$). Serum ANGPTL8 and neopterin were independent risk factors for frequent recurrence in children with hormone sensitive primary NS. The area under the curve (AUC) of the combined model of serum ANGPTL8 and neopterin for predicting frequent recurrence in hormone sensitive primary NS patients was 0.852 (95% CI: 0.813–0.889), which was higher than 0.764 (95% CI: 0.722–0.812) of ANGPTL8, and 0.749 (95% CI: 0.711–0.790) of neopterin, and the differences were statistically significant ($Z = 3.623, 3.987, P = 0.003, < 0.001$). **Conclusion** Elevated levels of serum ANGPTL8 and neopterin are risk factors for frequent recurrence hormone sensitive primary NS. The combination detection of serum ANGPTL8 and neopterin has high predictive value for frequent recurrence in children with hormone sensitive primary NS.

Key words: nephrotic syndrome; children; angiopoietin like protein 8; neopterin; frequent recurrence

原发性肾病综合征(NS)是儿童常见的肾小球疾病,表现为大量蛋白尿、低白蛋白血症等^[1]。目前原发性 NS 的治疗主要以糖皮质激素治疗为主,多数患儿糖皮质激素治疗敏感,预后较好,但临床上约 25%~43% 的原发性 NS 患儿出现频复发,病程反复导致激素治疗敏感度降低^[2]。目前,原发性 NS 疾病机制尚不清楚。深入研究原发性 NS 患儿疾病机制,寻找影响频复发的因素具有重要的临床意义。有研究表明,原发性 NS 的发生与 T 细胞亚群中 Th1/Th2 细胞平衡失调及细胞免疫功能紊乱关系密切^[3]。血管生成素样蛋白 8(ANGPTL8)属于血管生成素样蛋白家族成员,参与血管内皮细胞的发生和脂质代谢的调节,与肾小球足细胞骨架重排及足细胞活性有关,是潜在的原发性 NS 的血清标志物^[4-5]。新蝶呤是由活化单核巨噬细胞释放的炎症因子,在炎症性疾病、自身免疫性疾病及慢性肾脏病等疾病中发挥重要的功能^[6-7]。目前原发性 NS 患儿血清 ANGPTL8、新蝶呤水平及两者与频复发的关系尚不清楚,本研究通过检测血清 ANGPTL8、新蝶呤水平,探讨两者在评估原发性 NS 患儿频复发的临床价值。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2018 年 1 月至 2021 年 1 月期间于本院诊治的 159 例激素敏感型原发性 NS 患儿为研究对象(NS 组)。其中,男 78 例,女 81 例;平均年龄(4.71±1.04)岁。纳入标准:(1)激素敏感型原发性 NS 的诊断符合中华医学会儿科学分会肾脏学组 2016 年制订的《激素敏感、复发/依赖肾病综合征诊治

循证指南(2016)》标准^[8];(2)初次诊治,年龄≤14 岁;(3)所有原发性 NS 患儿激素治疗后达到完全缓解^[8],即血生化及尿常规结果正常;(4)患儿及家属对本研究知情理解并签署知情同意书。排除标准:(1)先天性 NS 或继发性 NS(如紫癜、乙型肝炎及狼疮等疾病引起);(2)急慢性肾小球肾炎、肾脏肿瘤或肾积水等其他肾脏疾病;(3)合并感染、自身免疫性疾病及内分泌疾病等;(4)有激素用药或免疫抑制剂治疗史。另选取同期在本院儿外科择期手术诊治的 60 例腹股沟斜疝患儿为对照组,既往均无肾脏疾病、免疫系统疾病及激素治疗史。其中男 33 例,女 27 例;平均年龄(4.84±1.12)岁。NS 组 and 对照组年龄、性别之间比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。本研究经医院伦理委员会审核通过(2017SYKY26-056)。

1.2 检测方法 留取 NS 组患儿入院即刻,对照组入院后次日清晨空腹静脉血约 3 mL,室温静置 1 h,3 000 r/min 离心 10 min,离心半径 10 cm,取上层血清进行检测。采用酶联免疫吸附试验(ELISA,双抗体夹心法)检测血清 ANGPTL8、新蝶呤水平。简要步骤:向空白孔加入标准品和样本,封板后 37 °C 孵育 90 min,洗涤液洗板 5 次,加入生物素化抗体,37 °C 孵育 60 min,洗板 5 次,加入酶结合物工作液,37 °C 孵育 30 min,洗板 5 次,加入显色液,37 °C 孵育 15 min,加入终止液,10 min 以内测量 A₄₅₀ 值,根据标准品 A₄₅₀ 值绘制标准曲线,计算样品的浓度值。人 ANGPTL8 ELISA 试剂盒购自上海瑞番生物科技公司(货号:RF5405)。人新蝶呤 ELISA 试剂盒购自上海

佰利莱生物科技公司(货号:BLL-R19345E)。

1.3 观察指标 收集 NS 患儿入院后一般临床资料,包括性别、年龄、病程、尿蛋白转阴时间等,收集 NS 患儿入院后即刻实验室检查指标,包括白细胞、C 反应蛋白、红细胞沉降率、总胆固醇、三酰甘油、高密度脂蛋白胆固醇、低密度脂蛋白胆固醇、血白蛋白、血肌酐、血尿素氮及 24 h 尿蛋白定量等。采用流式细胞仪(FACSCalibur,美国 BD 公司)检测外周血 CD3⁺、CD4⁺、CD8⁺ T 细胞百分比,同时计算 CD4⁺/CD8⁺ T 细胞比值。

1.4 随访及分组 所有患儿出院后进行定期门诊或电话随访,每 3 个月随访 1 次,随访 1 年,随访内容为疾病复发情况,包括复发次数及诱因等。原发性 NS 复发定义为连续 3 d,24 h 尿蛋白定量≥50 mg/kg,或晨尿尿蛋白/肌酐≥2.0,或尿蛋白由阴性转为≥3+^[8]。频复发定义为随访过程中,半年内复发≥2 次,或 1 年内复发≥4 次^[8]。根据随访过程中患儿是否发生频复发,分为频复发亚组(*n* = 66)和非频复发亚组(*n* = 93)。

1.5 统计学处理 采用 SPSS24.0 统计学软件进行数据分析,符合正态分布的计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,

两组间比较采用 *t* 检验。计数资料采用百分率表示,组间比较采用 χ^2 检验。Pearson 相关分析频复发亚组患儿血清 ANGPTL8、新蝶呤水平与临床指标的关联性。多因素 Logistic 回归分析影响激素敏感型原发性 NS 患儿频复发的因素。绘制受试者工作特征(ROC)曲线分析血清 ANGPTL8、新蝶呤水平对激素敏感型原发性 NS 患儿频复发的预测价值。以 *P* < 0.05 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 各组血清 ANGPTL8、新蝶呤水平比较 NS 组患儿血清 ANGPTL8、新蝶呤水平分别为(29.41 ± 5.18) μg/L、(8.41 ± 1.13) μg/L 明显高于对照组(15.17 ± 2.26) μg/L、(2.05 ± 0.34) μg/L,差异有统计学意义(*t* = 20.948、44.288, *P* < 0.001、< 0.001)。

2.2 频复发亚组和非频复发亚组临床资料及血清 ANGPTL8、新蝶呤水平比较 频复发亚组血清 AN-GPTL8、新蝶呤,24 h 尿蛋白定量,CD8⁺ T 细胞及尿蛋白转阴时间明显高于非频复发亚组,而血白蛋白,CD4⁺ T 细胞,CD4⁺/CD8⁺ T 细胞比值低于非频复发亚组,差异均有统计学意义(均 *P* < 0.05)。见表 1。

表 1 频复发亚组和非频复发亚组临床资料及血清 ANGPTL8、新蝶呤水平比较[$\bar{x} \pm s$ 或 *n*(%)]

参数	频复发亚组(<i>n</i> = 66)	非频复发亚组(<i>n</i> = 93)	<i>t</i> / χ^2	<i>P</i>
年龄(岁)	4.62 ± 1.13	4.90 ± 0.95	1.692	0.093
性别(男)	30(45.45)	48(51.61)	0.586	0.444
病程(月)	11.01 ± 2.47	10.66 ± 3.06	0.768	0.444
尿蛋白转阴时间(d)	25.07 ± 4.29	10.57 ± 3.14	24.614	<0.001
白细胞(×10 ⁹ /L)	9.12 ± 2.17	9.09 ± 2.05	0.089	0.929
C 反应蛋白(mg/L)	0.27 ± 0.07	0.26 ± 0.06	1.932	0.055
红细胞沉降率(mm/h)	72.18 ± 21.21	68.04 ± 20.51	1.237	0.218
总胆固醇(mmol/L)	7.68 ± 0.82	7.72 ± 0.93	0.280	0.779
三酰甘油(mmol/L)	2.83 ± 0.62	2.98 ± 0.83	1.242	0.216
高密度脂蛋白胆固醇(mmol/L)	1.56 ± 0.28	1.55 ± 0.30	0.213	0.832
低密度脂蛋白胆固醇(mmol/L)	4.10 ± 1.02	4.04 ± 1.05	0.359	0.720
血白蛋白(g/L)	18.03 ± 2.54	19.26 ± 2.39	3.115	0.002
血肌酐	35.81 ± 5.07	33.99 ± 6.86	1.829	0.069
血尿素氮	4.27 ± 1.37	4.08 ± 1.42	0.844	0.400
24 h 尿蛋白定量(g)	5.83 ± 1.13	5.08 ± 1.10	4.189	<0.001
CD3 ⁺ T 细胞(%)	64.36 ± 12.09	66.41 ± 9.55	1.193	0.235
CD4 ⁺ T 细胞(%)	33.80 ± 10.32	38.55 ± 9.67	2.968	0.003
CD8 ⁺ T 细胞(%)	24.24 ± 6.30	22.08 ± 5.39	2.320	0.022
CD4 ⁺ /CD8 ⁺ T 细胞比值	1.51 ± 0.61	1.79 ± 0.64	2.771	0.006
ANGPTL8(μg/L)	34.65 ± 6.17	25.69 ± 5.02	10.076	<0.001
新蝶呤(μg/L)	11.34 ± 1.68	6.33 ± 1.25	21.562	<0.001

2.3 NS 患儿血清 ANGPTL8、新蝶呤水平与临床指标的相关性 NS 患儿血清 ANGPTL8、新蝶呤水平与 24 h 尿蛋白定量,CD8⁺ T 细胞呈显著正相关,与血白蛋白、CD4⁺ T 细胞、CD4⁺/CD8⁺ T 细胞比值呈显著负相关性(均 $P<0.05$)。见表 2。

2.4 多因素 Logistic 回归分析影响激素敏感型原发性 NS 患儿频复发的因素 以激素敏感型原发性 NS 患儿是否发生频复发为因变量(赋值:1=是,0=否),以血清 ANGPTL8、新蝶呤水平为自变量,以 CD8⁺ T 细胞、CD4⁺ T 细胞、CD8⁺ T 细胞、CD4⁺/CD8⁺ T 细胞比值、血白蛋白、24 h 尿蛋白定量及尿蛋白转阴时间为协变量,多因素 Logistic 回归分析结果,血清 ANGPTL8、新蝶呤水平是影响激素敏感型原发性 NS 患儿频复发的独立危险因素($P<0.05$)。见表 3。

2.5 血清 ANGPTL8、新蝶呤水平对激素敏感型原发性 NS 患儿频复发的预测价值 血清 ANGPTL8、新蝶呤水平联合检测模型对激素敏感型原发性 NS 患儿频复发预测的曲线下面积(AUC)为 0.852(95%

$CI:0.813\sim0.889$),高于 ANGPTL8、新蝶呤水平单一指标检测的 0.764(95% $CI:0.722\sim0.812$)和 0.749(95% $CI:0.711\sim0.790$),差异有统计学意义($Z=3.623,3.987,P=0.003,<0.001$)。见表 4。

表 2 NS 患儿血清 ANGPTL8、新蝶呤水平与临床指标的相关性

参数	ANGPTL8		新蝶呤	
	<i>r</i>	<i>P</i>	<i>r</i>	<i>P</i>
血白蛋白	-0.439	<0.001	-0.511	<0.001
24 h 尿蛋白定量	0.623	<0.001	0.625	<0.001
血肌酐	0.129	0.673	0.168	0.617
血尿素氮	0.221	0.579	0.210	0.584
CD3 ⁺ T 细胞	0.119	0.795	0.119	0.795
CD4 ⁺ T 细胞	-0.624	<0.001	-0.534	<0.001
CD8 ⁺ T 细胞	0.521	<0.001	0.536	<0.001
CD4 ⁺ /CD8 ⁺ 比值	-0.489	<0.001	-0.476	<0.001

表 3 多因素 Logistic 回归分析影响激素敏感型 NS 患儿频复发的因素

因素	β	SE	Wald χ^2	<i>P</i>	OR	95%CI
ANGPTL8	0.538	0.215	6.262	<0.001	1.713	1.124~2.610
新蝶呤	0.593	0.202	8.618	<0.001	1.809	1.218~2.688

表 4 血清 ANGPTL8、新蝶呤及联合检测对激素敏感型原发性 NS 患儿频复发的预测价值

指标	AUC (95%CI)	约登指数	截断值 (μg/L)	灵敏度	特异度
ANGPTL8	0.764(0.722~0.812)	0.380	35.02	0.796	0.584
新蝶呤	0.749(0.711~0.790)	0.360	11.67	0.780	0.580
联合检测	0.852(0.813~0.889)	0.563	—	0.752	0.811

注:—表示无数据。

3 讨 论

目前临床上多数原发性 NS 的病理类型以微小病变型为主,激素治疗敏感,但高达 80%~90%患儿在以后的病程中出现复发或依赖激素维持病情缓解,特别是其中约 40%患儿出现频复发,长期蛋白尿可导致肾小球硬化,导致肾功能损害^[9]。目前导致原发性 NS 患儿频复发的病因及机制尚不清楚,与遗传因素、感染及激素不正确使用等因素有关。因此,研究影响原发性 NS 患儿频复发的相关因素,明确有实际临床预测价值的血清生物学指标,对于降低 NS 患儿频复发的发生率具有重要临床意义。有研究发现,儿童原发性 NS 的频复发与机体免疫功能失调有关,机体免疫功能失调造成肾脏免疫球蛋白及补体成分沉积于肾小球微血管结构,导致肾小球滤过屏障受损,从而

形成蛋白尿^[10]。本研究中,频复发亚组外周血 CD8⁺ T 细胞百分比水平明显高于非频复发亚组,而 CD4⁺ T 细胞百分比,CD4⁺/CD8⁺ T 细胞比值低于非频复发亚组,与既往研究报道一致^[10]。CD4⁺ T 细胞及 CD8⁺ T 细胞是机体免疫平衡的重要细胞,CD8⁺ T 细胞升高及 CD4⁺ T 细胞的降低提示机体细胞免疫功能障碍,激素治疗过程中容易出现感染等相关不良反应,患儿容易发生频复发及激素耐药。

ANGPTL8 属于血管生成素样蛋白家族成员,其作为一种分泌型糖蛋白,主要由肝脏和脂肪组织分泌产生,能够通过调控核因子 κ B 信号通路,调节细胞自噬、炎症及脂质代谢等过程^[11]。本研究中,NS 患儿血清 ANGPTL8 水平升高,提示 ANGPTL8 可能参与原发性 NS 的疾病发生。ANGPTL8 的水平升高与 NS 患儿机体促炎细胞因子的诱导、氧化应激刺激有关。研究发现,肿瘤坏死因子 α 及白细胞介素-6 能够诱导脂肪细胞分泌产生 ANGPTL8,导致血清 ANGPTL8 水平升高^[12]。此外,血清 ANGPTL8 水平与 CD8⁺ T 细胞呈显著正相关,与 CD4⁺ T 细胞、CD4⁺/CD8⁺ T 细胞比值呈显著负相关,表明 ANGPTL8 可能参与机体免疫功能调节过程。有研究发现,ANGPTL8 能够激活核因子 κ B 信号通路,诱导肿瘤坏死因子 α 的产生,降低 CD4⁺/CD8⁺ T 细胞比值,诱导足

细胞肥大融合,引起足细胞凋亡及肾脏损伤,导致原发性 NS 的发生^[4,13]。本研究证实,原发性 NS 患儿血清 ANGPTL8 水平与血白蛋白呈负相关,与 24 h 尿蛋白量呈正相关,提示血清 ANGPTL8 水平升高能够反映肾小管损伤的严重程度。本研究中,频发亚组血清 ANGPTL8 水平升高,是影响原发性 NS 患儿频复发的独立危险因素,表明 ANGPTL8 可能是新的评估原发性 NS 患儿频复发的血清标志物。分析其机制,ANGPTL8 水平升高能够导致机体脂质代谢平衡紊乱,循环中大量低密度脂蛋白经氧化修饰后刺激系膜细胞增殖,并促进系膜基质的合成,ANGPTL8 还能够促进单核巨噬细胞浸润,大量炎症介质释放,干扰足细胞关键蛋白的水平,导致足细胞损伤及原发性 NS 频复发的发生^[14]。此外,感染,特别是呼吸道感染是原发性 NS 患儿频复发的重要诱因,对于血清 ANGPTL8 水平较高的 NS 患儿,CD4⁺/CD8⁺ T 细胞比值较低,机体 IgG 及 IgA 抗体产生减少,抗感染免疫功能较低,病毒及细菌等病原体不容易被机体清除,病原体进入机体启动非特异性免疫反应,激活后的细胞因子破坏肾小球通透性,导致 NS 患儿频复发的发生。

新蝶呤是干扰素 γ 刺激单核巨噬细胞活化后的产物,由三磷酸鸟苷水解为中间产物 7,8-二氢蝶呤,进而被氧化形成新蝶呤。有研究表明,新蝶呤能够与活性氧、氮和氯化物相互作用,增加巨噬细胞的细胞毒性,与动脉粥样硬化、慢性肾脏病等关系密切^[6,15]。本研究中,原发性 NS 患儿血清新蝶呤水平升高,提示新蝶呤可能参与原发性 NS 的疾病发生。血清新蝶呤水平升高与干扰素 γ 水平升高有关。有研究表明,原发性 NS 疾病活动期时 T 细胞及自然杀伤细胞分泌产生干扰素 γ ,其能够诱导单核巨噬细胞分泌产生新蝶呤,导致患儿血清新蝶呤水平升高^[7]。本研究中,血清新蝶呤水平与 CD8⁺ T 细胞呈显著正相关,与 CD4⁺ T 细胞、CD4⁺/CD8⁺ T 细胞比值呈显著负相关,提示新蝶呤可能影响机体 T 细胞免疫功能。有研究发现,新蝶呤作为巨噬细胞活化产物,能够促进 Th1 型适应性免疫反应,促进 CD8⁺ T 细胞的激活及效应功能^[16]。既往有研究认为,新蝶呤是干扰素 γ 引起的细胞免疫反应激活的标志物,相比于 C 反应蛋白、白细胞介素-6 等炎症标志物,能更为有效地反映尿毒症患者机体细胞免疫功能的改变^[17]。本研究中,血清新蝶呤水平升高是影响原发性 NS 患儿频复发的独立危险因素,表明新蝶呤是评估原发性 NS 患儿频复发的血清标志物。分析其机制,新蝶呤水平升高促进机体大量活性氧的产生,导致足细胞氧化应激及凋亡的发生,导致肾小球滤过屏障丧失^[18]。此外,血清新蝶呤水平升高还能够加重机体全身炎症反应,促进

足细胞中白细胞介素-6、白细胞介素-8 等促炎细胞因子的产生,抑制足细胞糖皮质激素受体的表达,降低对激素治疗的敏感程度,导致原发性 NS 患儿频复发的发生^[19]。

尿蛋白转阴时间能够反映原发性 NS 患儿初次治疗对糖皮质激素的敏感程度。本研究中,频发亚组患儿尿蛋白转阴时间较长,与既往研究结果一致^[20],提示尿蛋白转阴时间较长的患儿频复发的风险较高,临床上应予以积极诊治,必要时明确病理类型,采用更为有效的治疗方案降低频复发发生风险。本研究通过 ROC 曲线分析发现,血清 ANGPTL8、新蝶呤水平联合检测对激素敏感型原发性 NS 患儿频复发具有较高的预测价值,诊断的灵敏度和特异度分别为 0.752,0.811。临床医生可利用该模型对原发性 NS 患儿频复发的发生进行评估,采用相应治疗方案,改善患儿临床预后。

综上所述,原发性 NS 患儿血清 ANGPTL8、新蝶呤水平升高,两者与血白蛋白、24 h 尿蛋白量、CD8⁺ T 细胞、CD4⁺ T 细胞、CD4⁺/CD8⁺ T 细胞比值具有相关性。血清 ANGPTL8、新蝶呤水平是影响激素敏感型原发性 NS 患儿频复发的独立危险因素,两者联合检测对频复发具有较高的预测价值。但本研究也存在不足,本研究样本量有限,并且 ANGPTL8、新蝶呤水平在原发性 NS 患儿频复发中的具体作用机制尚不清楚,有待今后扩大样本量进行深入的基础及临床试验研究。

参考文献

- [1] LEE J M, KRONBICHLER A, SHIN J I, et al. Current understandings in treating children with steroid-resistant nephrotic syndrome[J]. *Pediatr Nephrol*, 2021, 36(4): 747-761.
- [2] 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.
- [3] 刘宇萌, 安东. 淋巴细胞亚群检测在肾病综合征患儿免疫功能评价中的意义[J]. *中华全科医学*, 2022, 20(4): 661-664.
- [4] LI Y, LIU Q, KANG C, et al. Serum and urine ANGPTL8 expression levels are associated with hyperlipidemia and proteinuria in primary nephrotic syndrome [J]. *BMC Nephrol*, 2021, 22(1): 130-139.
- [5] LI M, FAN R, PENG X, et al. Association of ANGPTL8 and resistin with diabetic nephropathy in type 2 diabetes mellitus[J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2021, 12(8): 6957-6961.
- [6] ÜNUVAR S, ASLANHAN H. Clinical significance of in-

creased serum neopterin in chronic kidney failure as a bio-
marker of cell-mediated immunity[J]. J Med Biochem,
2019,38(1):1-5.

[7] RUSLIE R H, DARMADI D, SIREGAR G A. Vascular
endothelial growth factor (VEGF) and neopterin levels in
children with steroid-sensitive and steroid-resistant ne-
phrotic syndrome[J]. Med Arch, 2021, 75(2):133-137.

[8] 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.

[9] 谢易, 王晶晶, 傅海东, 等. 促肾上腺皮质激素对频发或
激素依赖型肾病综合征患儿的疗效[J]. 中华儿科杂志,
2022, 60(4):334-338.

[10] 孙玲, 谢兴元, 周杜鹃, 等. 难治性肾病综合征儿童血清中
CD3⁺、CD4⁺、CD8⁺、CD4⁺/CD8⁺水平的变化及临床意
义[J]. 国际医药卫生导报, 2021, 27(17):2676-2679.

[11] GUO C, WANG C, DENG X, et al. ANGPTL8 in meta-
bolic homeostasis: more friend than foe[J]. Open Biol,
2021, 11(9):2101-2109.

[12] FADAEI R, SHATERI H, DISTEFANO J K, et al. Higher
circulating levels of ANGPTL8 are associated with body
mass index, triglycerides, and endothelial dysfunction in
patients with coronary artery disease[J]. Mol Cell Bio-
chem, 2020, 469(1/2):29-39.

[13] CHEN S, WANG J, LIANG S. Clinical significance of T
lymphocyte subsets, immunoglobulin and complement
expression in peripheral blood of children with steroid-de-
pendent nephrotic syndrome/frequently relapsing ne-
phrotic syndrome[J]. Am J Transl Res, 2021, 13(3):
1890-1895.

[14] FU Y, SUN Y, WANG M, et al. Elevation of JAML pro-
motes diabetic kidney disease by modulating podocyte lip-
id metabolism[J]. Cell Metab, 2020, 32(6):1052-1062.

[15] WATANABE T. Neopterin derivatives-a novel therapeu-
tic target rather than biomarker for atherosclerosis and
related diseases[J]. Vasa, 2021, 50(3):165-173.

[16] SAHIN TEKIN M, KOCATURK E, GURCU S, et al.
Cellular immunity in subacute thyroiditis: a new perspec-
tive through neopterin[J]. Clin Exp Immunol, 2022, 209
(1):109-114.

[17] THOMAS B, BIPATH P, VILJOEN M. Comparison be-
tween plasma neopterin and the urine neopterin: creati-
nine ratio as inflammatory biomarkers[J]. Afr Health
Sci, 2019, 19(3):2407-2413.

[18] BOSCO G, PAGANINI M, GIACON T A, et al. Oxida-
tive stress and inflammation, microRNA, and hemoglobin
variations after administration of oxygen at different
pressures and concentrations: a randomized trial[J]. Int J
Environ Res Public Health, 2021, 18(18):1134-1146.

[19] YAMAUCHI J, SATO T, YAGISHITA N, et al. Use of
cerebrospinal fluid CXCL10 and neopterin as biomarkers
in HTLV-1-associated myelopathy/tropical spastic para-
paresis treated with steroids[J]. J Neurol Neurosurg Psy-
chiatry, 2020, 91(3):321-323.

[20] CHAN EY, YU E, ANGELETTI A, et al. Long-term ef-
ficacy and safety of repeated rituximab to maintain remis-
sion in idiopathic childhood nephrotic syndrome: an inter-
national study[J]. J Am Soc Nephrol, 2022, 33(6):1193-
1207.

(收稿日期:2023-11-02 修回日期:2024-01-15)

(上接第 1164 页)

关蛋白 4 在肝癌细胞株 SMMC-7721 中化疗耐药的作用
[J]. 中华实验外科杂志, 2015, 32(3):502-504.

[17] WANG Y, FANG J, GU F. MiR-125b-5p/TPD52 axis af-
fects proliferation, migration and invasion of breast cancer
cells[J]. Mol Biotechnol, 2022, 64(9):1003-1012.

[18] CHEN P, SUN L S, SHEN H M, et al. LncRNA KC-
NQ1OT1 accelerates ovarian cancer progression via miR-
125b-5p/CD147 axis[J]. Pathol Res Pract, 2022, 239(1):
154135.

[19] LIU Y P, QIU Z Z, LI X H, et al. Propofol induces fer-
roptosis and inhibits malignant phenotypes of gastric
cancer cells by regulating miR-125b-5p/STAT3 axis[J].
World J Gastrointest Oncol, 2021, 13(12):2114-2128.

[20] LV Y, LV X, YANG H, et al. LncRNA SNHG6/miR-
125b-5p/BMPRI1B Axis: a new therapeutic target for tri-
ple-negative breast cancer[J]. Front Oncol, 2021, 11(1):
678474.

[21] YU M, YI Z, CHEN S, et al. MiR4435-2HG, miR-125b-
5p, and Sema4D axis affects the aggressiveness of color-
ectal cancer cells[J]. Folia Histochem Cytobiol, 2022, 60
(2):191-202.

[22] ZHANG Q, YAN G, LEI J, et al. The SP1-12LOX axis
promotes chemoresistance and metastasis of ovarian can-
cer[J]. Mol Med, 2020, 26(1):39-45.

[23] 郭慧敏, 张磊, 王丽红. miR-125b-5p 和 miR-196a-5p 在胃
癌根治术后患者血清中的表达水平及其与临床病理参数
和预后的关系[J]. 实用癌症杂志, 2022, 37(2):292-295.

(收稿日期:2023-10-19 修回日期:2024-01-10)