

• 论 著 •

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*

夏伟¹, 陶迪¹, 周佳乐¹, 张沛², 樊忠民^{1△}

1. 南京明基医院/南京医科大学附属明基医院儿肾科, 江苏南京 210000; 2. 南京大学医学院附属金陵医院/东部战区总医院儿科, 江苏南京 210000

摘要:目的 探讨原发性肾病综合征(PNS)患儿血清脂氧素 A4(LXA4)、S100 钙结合蛋白 A4(S100A4)水平与病情、疾病转归的关系。方法 选取 2020 年 3 月至 2022 年 3 月南京明基医院收治的 168 例 PNS 患儿为研究对象,另选取来南京明基医院体检的 150 例健康儿童为对照组,将 PNS 患儿根据疾病活动度分为缓解期组($n=73$)与发作期组($n=95$)。采用酶联免疫吸附试验检测血清 LXA4、S100A4 水平。患儿出院后连续随访 1 年,根据预后情况分为预后良好组($n=138$)与预后不良组($n=30$)。采用 Spearman 相关分析血清 LXA4、S100A4 水平与疾病活动度的关系,采用受试者工作特征(ROC)曲线评估血清 LXA4、S100A4 对 PNS 患儿预后的预测价值;采用多因素 Logistic 回归分析 PNS 患儿预后的影响因素。结果 缓解期组、发作期组血清 LXA4、S100A4 水平高于对照组,且发作期组血清 LXA4、S100A4 水平高于缓解期组($P<0.05$)。PNS 患儿血清 LXA4、S100A4 水平与疾病活动度均呈正相关($r=0.593, 0.546, P<0.05$)。预后良好组 PNS 患儿血清 LXA4、S100A4 水平低于预后不良组($P<0.05$)。血清 LXA4、S100A4 预测 PNS 患儿疾病转归的曲线下面积(95%CI)分别为 0.767(0.756~0.888)、0.846(0.824~0.863),二者联合预测的曲线下面积(95%CI)为 0.905(0.879~0.924)。预后不良组病理类型为肾炎型占比、24 h 尿蛋白定量、血尿发生占比高于预后良好组,尿蛋白转阴时间长于预后良好组,病理类型为单纯型及总蛋白、IgM 水平低于预后良好组($P<0.05$)。多因素 Logistic 回归分析显示,有血尿发生($OR=2.300, 95\%CI 1.598\sim 3.312$)、24 h 尿蛋白定量 ≥ 121.25 mg/24 h ($OR=2.098, 95\%CI 1.489\sim 2.956$)、LXA4 ≥ 95.64 ng/L($OR=2.627, 95\%CI 1.737\sim 3.973$)、S100A4 ≥ 248.15 ng/L($OR=2.729, 95\%CI 1.777\sim 4.192$)是 PNS 患儿预后不良的危险因素($P<0.05$)。结论 血清 S100A4、LXA4 水平在 PNS 患儿中升高,且与疾病活动度及预后相关,有望作为评估 PNS 病情及预后的潜在标志物。

关键词:原发性肾病综合征; S100 钙结合蛋白 A4; 脂氧素 A4; 预后**DOI:**10.3969/j.issn.1673-4130.2024.12.009**中图法分类号:**R726.9**文章编号:**1673-4130(2024)12-1453-05**文献标志码:**A

Relationship between serum LXA4 and S100A4 levels and disease and disease outcome in children with primary nephrotic syndrome*

XIA Wei¹, TAO Di¹, ZHOU Jiale¹, ZHANG Pei², FAN Zhongmin^{1△}

1. Department of Pediatrics and Nephrology, Nanjing Mingji Hospital/Affiliated Mingji Hospital of Nanjing Medical University, Nanjing, Jiangsu 210000, China; 2. Department of Pediatrics, Jinling Hospital Affiliated to Nanjing University School of Medicine/Eastern Theater Command General Hospital, Nanjing, Jiangsu 210000, China

Abstract: **Objective** To explore the relationship between serum lipoxigenin A4 (LXA4) and S100 calcium-binding protein A4 (S100A4) levels and disease and disease outcome in children with primary nephrotic syndrome (PNS). **Methods** A total of 168 children with PNS admitted to Nanjing Mingji Hospital from March 2020 to March 2022 were selected as the study objects, and 150 healthy children who came to Nanjing Mingji Hospital for physical examination were selected as the control group. The children with PNS were divided into remission group ($n=73$) and attack group ($n=95$) according to disease activity. Serum LXA4 and S100A4 levels were detected by enzyme-linked immunosorbent assay. The patients were followed up for 1 year after

* 基金项目:江苏省科学技术厅项目(BK20190251)。

作者简介:夏伟,男,医师,主要从事儿童肾脏病相关研究。△ 通信作者, E-mail: fzm1111@163.com。

网络首发 [http://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1176.R.20240614.1604.006.html\(2024-06-17\)](http://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1176.R.20240614.1604.006.html(2024-06-17))

discharge and were divided into good prognosis group ($n=138$) and poor prognosis group ($n=30$) according to the prognosis. Spearman correlation analysis was used to investigate the relationship between serum LXA4, S100A4 levels and disease activity. The predictive value of serum LXA4 and S100A4 in the prognosis of PNS children was evaluated by receiver operating characteristic (ROC) curve. Multivariate Logistic regression was used to analyze the prognostic factors of PNS children. **Results** The serum levels of LXA4 and S100A4 in the remission group and the attack group were higher than those in the control group, and the serum levels of LXA4 and S100A4 in the attack group were higher than those in the remission group ($P<0.05$). The serum levels of LXA4 and S100A4 were positively correlated with disease activity in children with PNS ($r=0.593, 0.546, P<0.05$). The good prognosis group had significantly lower serum levels of LXA4 and S100A4 than the poor prognosis group ($P<0.05$). The area under the curve (95%CI) of serum LXA4 and S100A4 for predicting the outcome of PNS in children was 0.767 (0.756—0.888) and 0.846 (0.824—0.863), respectively. The area under the curve of the joint (95%CI) was 0.905 (0.879—0.924). Compared with the good prognosis group, the poor prognosis group had significantly higher proportion of nephritis type, 24 h urinary protein, hematuria, and urine protein clearance time, and significantly lower proportion of simple type, total protein, and IgM levels ($P<0.05$). The multivariate Logistic regression analysis showed that hematuria ($OR=2.300, 95\%CI\ 1.598-3.312$), 24 h urinary protein $\geq 121.25\text{ mg}/24\text{ h}$ ($OR=2.098, 95\%CI\ 1.489-2.956$), LXA4 $\geq 95.64\text{ ng/L}$ ($OR=2.627, 95\%CI\ 1.737-3.973$), and S100A4 $\geq 248.15\text{ ng/L}$ ($OR=2.729, 95\%CI\ 1.777-4.192$) were risk factors for poor prognosis in children with PNS ($P<0.05$). **Conclusion** The serum levels of S100A4 and LXA4 are increased in children with PNS, and are related to disease activity and prognosis, which may be used as potential markers for evaluating the condition and prognosis of PNS.

Key words: primary nephrotic syndrome; S100 calc-binding protein A4; lipoxxygenin A4; prognosis

原发性肾病综合征(PNS)是由于多种原因使肾小球滤过屏障遭到破坏,导致大量蛋白质从尿液中丢失的临床综合征,患者常表现为低白蛋白血症、大量蛋白尿、高脂血症及不同程度的水肿^[1]。PNS是儿童时期常见的泌尿系统疾病,也是导致我国儿童慢性肾衰竭(CRF)的重要疾病之一,并随着病情进展伴随着透析和肾脏移植的风险,严重影响患儿生活质量^[2]。流行病学研究显示,PNS约占小儿时期肾病综合征的90%,占同期泌尿系统疾病患儿住院总数的20%,且发病率呈不断上升趋势^[3]。因此,早期评估PNS患儿病情及疾病转归对临床具有重要意义。脂氧素A4(LXA4)是一种内源性抗炎介质,通过与脂氧素A4受体结合抑制炎症细胞增殖,发挥抗炎和抗氧化应激的作用^[4]。S100钙结合蛋白A4(S100A4)是钙离子结合蛋白S100家族成员之一,可调节细胞功能,在炎症反应、肿瘤转移等过程中发挥重要作用^[5]。已有研究证实,血清S100A4、LXA4水平与支气管哮喘患者肺功能呈负相关,且联合检测诊断支气管哮喘的价值较高^[6]。目前临床对血清LXA4、S100A4水平与PNS患儿病情、疾病转归的关系了解较少,故本研究在此背景下开展,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取2020年3月至2022年3月南京明基医院(以下简称本院)收治的168例PNS患儿作为研究组,其中男92例,女76例;年龄3~13岁,平均(6.47±1.92)岁。纳入标准:(1)符合PNS诊断

标准,血浆白蛋白水平 $<30\text{ g/L}$,24 h尿蛋白 $>3.5\text{ g}$,伴或不伴水肿和高脂血症^[7];(2)年龄 ≤ 14 周岁;(3)首次确诊为PNS。排除标准:(1)合并重要脏器功能严重不全、自身免疫性疾病、严重感染或恶性肿瘤;(2)入院前2周内免疫抑制剂、激素类药物使用史;(3)合并继发性肾病综合征或其他慢性肾脏疾病;(4)临床资料欠缺;(5)失访及拒绝参与本研究。同时,随机选取来本院体检的150例健康儿童作为对照组,其中男79例,女71例;年龄2~13岁,平均(6.12±2.06)岁。研究组与对照组性别、年龄比较,差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。本研究经本院医学伦理委员会审批通过。

1.2 方法

1.2.1 资料收集 统计分析受试者的临床资料,包括性别、年龄、收缩压、舒张压、体重指数(BMI)、病理类型(单纯型、肾炎型)、白细胞计数、血小板计数、总蛋白、白蛋白、24 h尿蛋白定量、肌酐、尿素、血尿发生、尿蛋白转阴时间、总胆固醇、甘油三酯、血清免疫球蛋白(Ig)A、IgM、IgG。

1.2.2 血清指标检测 对照组于体检时采集空腹外周静脉血5 mL,研究组入院24 h内采集空腹外周静脉血5 mL,室温下静置1 h,自然凝固后,离心10 min分离血清,−80℃保存待检。检测血清LXA4、S100A4水平(酶联免疫吸附试验),试剂盒购自上海研启生物科技有限公司,操作步骤严格按照说明书进行。

1.2.3 病情及分组 根据患儿疾病活动度分组,将接受规律免疫抑制剂及糖皮质激素治疗 1 个周期后,血脂及血清白蛋白水平恢复正常、尿蛋白转为阴性、水肿症状消失的患者,纳入缓解期组($n=73$);治疗后出现低白蛋白血症、高脂血症、尿蛋白阳性、全身浮肿等症状的患者,纳入发作期组($n=95$)。

1.2.4 疾病转归及分组 患儿出院后定期通过门诊复查进行随访,随访时间为 1 年,统计时间截至 2023 年 3 月 15 日。根据预后情况,将病情控制稳定,未进展至肾衰竭的患儿分为预后良好组($n=138$);病情恶化,进展至慢性肾衰竭失代偿期或以上(CKD 分期 3 期以上)的患儿分为预后不良组($n=30$)。

1.3 统计学处理 采用 SPSS23.0 软件对数据进行处理和分析。呈正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用独立样本 t 检验或单因素方差分析;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 Spearman 相关分析探讨血清 LXA4、S100A4 水平与疾病活动度的关系;采用受试者工作特征(ROC)曲线评估血清 LXA4、S100A4 对 PNS 患儿预后的预测价值;采用多因素 Logistic 回归分析 PNS 患儿预后的影响因素。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 各组血清 LXA4、S100A4 水平比较 缓解期组、发作期组血清 LXA4、S100A4 水平高于对照组,且发作期组血清 LXA4、S100A4 水平高于缓解期组,差异均有统计学意义($P<0.05$),见表 1。

表 1 各组血清 LXA4、S100A4 水平比较($\bar{x} \pm s$, ng/L)			
组别	<i>n</i>	LXA4	S100A4
对照组	150	41.41±4.18	92.84±15.42
缓解期组	73	72.44±7.22 ^a	181.34±22.34 ^a
发作期组	95	96.21±8.41 ^{ab}	243.42±28.49 ^{ab}
<i>F</i>		2 180.49	1 461.09
<i>P</i>		<0.001	<0.001

注:与对照组比较,^a $P<0.05$;与缓解期组比较,^b $P<0.05$ 。

表 4 血清 LXA4、S100A4 对 PNS 患儿疾病转归的预测价值					
项目	AUC	95%CI	最佳临界值	特异度(%)	灵敏度(%)
LXA4	0.767	0.756~0.888	95.64 ng/L	53.31	90.05
S100A4	0.846	0.824~0.863	248.15 ng/L	64.25	90.05
LXA4+S100A4	0.905	0.879~0.924	—	85.33	86.34

注:—为此项无数据。

2.5 PNS 患儿疾病转归的单因素分析 预后不良组病理类型为肾炎型占比、24 h 尿蛋白定量、血尿发生占比高于预后良好组,尿蛋白转阴时间长于预后良好组,病理类型为单纯型占比及总蛋白、IgM 水平低于预后良好组($P<0.05$),见表 5。

2.2 PNS 患儿血清 LXA4、S100A4 水平与疾病活动度的关系 PNS 患儿血清 LXA4、S100A4 水平与疾病活动度均呈正相关($P<0.05$),见表 2。

表 2 PNS 患儿血清 LXA4、S100A4 水平与疾病活动度的关系		
指标	<i>r</i>	<i>P</i>
LXA4	0.593	<0.001
S100A4	0.546	<0.001

2.3 不同疾病转归 PNS 患儿血清 LXA4、S100A4 水平比较 预后良好组 PNS 患儿血清 LXA4、S100A4 水平低于预后不良组($P<0.05$),见表 3。

2.4 血清 LXA4、S100A4 对 PNS 患儿疾病转归的预测价值 血清 LXA4、S100A4 预测 PNS 患儿疾病转归的曲线下面积(AUC)分别为 0.767、0.846,二者联合预测的 AUC 为 0.905,见图 1、表 4。

表 3 不同疾病转归 PNS 患儿血清 LXA4、S100A4 水平比较($\bar{x} \pm s$, ng/L)			
组别	<i>n</i>	LXA4	S100A4
预后良好组	138	74.45±17.13	199.42±31.44
预后不良组	30	138.46±19.85	294.76±37.42
<i>t</i>		29.947	18.581
<i>P</i>		<0.001	<0.001

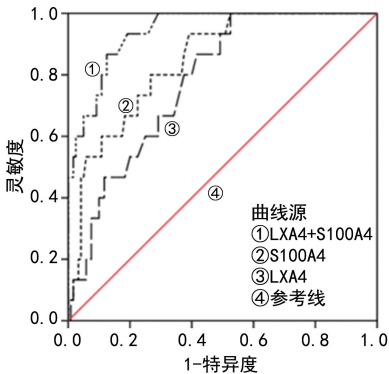


图 1 血清 LXA4、S100A4 预测 PNS 患儿疾病转归的 ROC 曲线

2.6 PNS 患儿疾病转归的多因素 Logistic 回归分析 将 PNS 患儿预后是否不良作为因变量(否=0、是=1),将血尿发生(无=0、有=1),24 h 尿蛋白定量(<121.25 mg/24 h=0、 ≥ 121.25 mg/24 h=1)、LXA4(<95.64 ng/L=0、 ≥ 95.64 ng/L=1)、

S100A4(<248.15 ng/L=0、≥248.15 ng/L=1)作为自变量,进行多因素 Logistic 回归分析。结果显示,有血尿发生、24 h 尿蛋白定量≥121.25 mg/24 h、LXA4≥95.64 ng/L、S100A4≥248.15 ng/L 是 PNS 患儿预后不良的危险因素($P<0.05$),见表 6。

表 5 PNS 患儿疾病转归的单因素分析[n(%)或 $\bar{x}\pm s$]				
项目	预后不良组 (n=30)	预后良好组 (n=138)	χ^2/t	P
性别			0.404	0.525
男	18(60.00)	74(53.62)		
女	12(40.00)	64(46.38)		
年龄	6.44±1.89	6.48±1.90	0.105	0.917
BMI(kg/m ²)	24.41±3.54	24.52±3.64	0.151	0.880
收缩压	125.12±14.11	124.62±13.97	0.177	0.859
舒张压	82.54±9.86	82.77±9.93	0.115	0.908
病理类型			16.549	<0.001
单纯型	6(20.00)	84(60.87)		
肾炎型	24(80.00)	54(39.13)		
白细胞计数	9.14±1.67	9.29±1.73	0.433	0.666
血小板计数	404.61±69.21	407.51±65.83	0.217	0.829
总蛋白	38.21±5.33	40.52±5.69	2.037	0.043
白蛋白	16.62±3.54	17.34±3.68	0.978	0.330
24 h 尿蛋白定量(mg/24 h)	138.55±18.26	108.31±17.31	8.588	<0.001
肌酐(μmol/L)	31.87±4.38	32.08±4.46	0.234	0.815
尿素(mmol/L)	4.91±0.84	4.84±0.75	0.453	0.651
血尿发生	19(63.33)	26(18.84)	24.875	<0.001
尿蛋白转阴时间(d)	15.02±1.42	8.12±1.02	31.127	<0.001
总胆固醇(mmol/L)	8.73±2.31	8.77±2.36	0.084	0.933
甘油三酯(mmol/L)	3.21±1.28	3.06±1.14	0.639	0.524
IgA(g/L)	1.32±0.42	1.29±0.39	0.377	0.707
IgM(g/L)	1.36±0.48	2.06±0.57	6.257	<0.001
IgG(g/L)	2.28±0.62	2.21±0.58	0.583	0.555

表 6 PNS 患儿疾病转归的多因素 Logistic 回归分析					
变量	β	SE	Wald χ^2	P	OR(95%CI)
血尿发生	0.833	0.186	20.057	<0.001	2.300(1.598~3.312)
24 h 尿蛋白定量	0.741	0.175	17.929	<0.001	2.098(1.489~2.956)
LXA4	0.966	0.211	20.960	<0.001	2.627(1.737~3.973)
S100A4	1.004	0.219	21.017	<0.001	2.729(1.777~4.192)

3 讨 论

PNS 是临床常见的儿童肾脏疾病,其确切病因及发病机制尚不清楚,有研究表明其与炎症损伤、免疫功能紊乱及脂质代谢紊乱有关^[8]。虽然大部分 PNS

患儿在接受免疫抑制剂及糖皮质激素治疗后可以缓解病情,但不良反应发生率与复发率仍较高,仍有少部分患儿存在进展为肾小球硬化乃至终末期肾病的风险^[9]。因此,研究相关细胞因子评估 PNS 患儿病情及疾病转归具有重要意义。

LXA4 是含有三羟四烯的花生四烯酸产物,作为内源性的炎症制动信号,可抑制嗜酸性粒细胞、中性粒细胞等活化达到抑制炎症的目的,同时能促进巨噬细胞吞噬凋亡中性粒细胞,进一步促使炎症消退^[10]。夏剑等^[11]在研究 LXA4 表达对心肌细胞缺氧/复氧损伤的保护作用时发现,LXA4 能抑制缺氧/复氧心肌细胞中炎症因子的表达,同时上调抑炎因子,起到保护心肌细胞的作用。本研究结果显示,缓解期组血清 LXA4 水平高于对照组,发作期组高于缓解期组,且与疾病活动度呈正相关($P<0.05$);预后良好组血清 LXA4 水平低于预后不良组($P<0.05$)。提示 LXA4 可参与 PNS 的病情进展,且与患者预后相关。究其原因,PNS 患儿在外源性或内源性抗原刺激下,通过原位免疫复合物形成或循环免疫复合物沉积,激活炎症细胞释放炎症介质和细胞因子造成肾脏损伤,其中免疫介导、炎症介质(补体、细胞因子等)与病情密切相关^[12]。LXA4 是具有强力消炎和促分解活性的脂质介质,为了提高炎症调节能力、维持免疫系统平衡,机体对 LXA4 水平进行调控,促使 LXA4 水平升高^[13]。而随着病情与炎症反应的加重,LXA4 不断被消耗,抗炎/促炎系统丧失动态平衡,使 PNS 患儿预后不良的风险增加^[14]。

S100A4 是 4 个有效编码序列组成的蛋白质分子,含有 101 个氨基酸单位,能与钙离子结合,在肿瘤细胞中首次被发现,有研究发现 S100A4 在自身免疫性疾病、炎症反应、纤维化等过程中亦发挥着重要作用^[15]。贾富鑫等^[16]在研究血清 S100A4 与 128 例胰腺癌患者中的相关性发现,S100A4 参与胰腺癌的发生、发展,且在预后不良患者中呈高表达。本研究结果显示,缓解期组血清 S100A4 水平高于对照组,发作期组高于缓解期组,且与疾病活动度呈正相关($P<0.05$);预后良好组血清 S100A4 水平低于预后不良组($P<0.05$),提示 S100A4 可参与 PNS 的病情进展,且与患者预后相关。究其原因,感染、疫苗或过敏原等因素刺激抗原呈递细胞和 B 细胞免疫应答,而 B 细胞所产生细胞介质使 T 细胞免疫应答紊乱,进而促进机体分泌循环因子靶向攻击肾小球的滤过屏障,产生大量蛋白尿^[17-18]。PNS 患儿免疫系统的异常激活,使得效应性 T 细胞及巨噬细胞异常活化,促进 S100A4 的合成,因此认为 S100A4 与 PNS 的发生、发展有关,且随着 S100A4 水平升高,患儿病情进一步恶化,预后较差^[19]。

本研究 ROC 曲线结果显示,血清 S100A4、LXA4

预测 PNS 患儿疾病转归的 AUC 分别为 0.767、0.846,二者联合预测的 AUC 为 0.905。表明血清 S100A4、LXA4 在预测 PNS 患儿疾病转归方面具有较高的临床价值,且二者联合检测可提高预测效能。本研究结果还显示,预后不良组病理类型为肾炎型占比、24 h 尿蛋白定量、血尿发生占比高于预后良好组,尿蛋白转阴时间长于预后良好组,病理类型为单纯型占比及总蛋白、IgM 水平低于预后良好组($P<0.05$),其中有血尿发生、24 h 尿蛋白定量 ≥ 121.25 mg/24 h、LXA4 ≥ 95.64 ng/L、S100A4 ≥ 248.15 ng/L 亦是 PNS 患儿预后不良的危险因素($P<0.05$)。故临床工作中可结合上述指标对 PNS 患儿进行早期筛查,从而改善预后、提高疗效^[20]。

综上所述,血清 S100A4、LXA4 水平在 PNS 患儿中升高,且与疾病活动度及预后相关,可作为评估 PNS 病情及预后的潜在标志物。但是本研究局限性为单中心研究,且纳入样本量有限,可能存在信息、选择偏倚,今后可开展多中心、大样本的前瞻性研究,进一步佐证本研究结果。

参考文献

- [1] POLITANO S A, COLBERT G B, HAMIDUZZAMAN N. Nephrotic syndrome[J]. Prim Care, 2020, 47(4): 597-613.
- [2] BOUSSETTA A, JABER C, JELLOULI M, et al. Thromboembolic complications in children with primary nephrotic syndrome: a tunisian series[J]. Tunis Med, 2022, 100(1): 33-36.
- [3] TAN W, AIRIK R. Primary coenzyme Q10 nephropathy, a potentially treatable form of steroid-resistant nephrotic syndrome[J]. Pediatr Nephrol, 2021, 36(11): 3515-3527.
- [4] 葛敏娜, 魏林琳, 易萍, 等. 脑脊液 LTC4、LTB4、LXA4 水平与结核性脑膜炎患儿病情严重程度及治疗效果的关系[J]. 中华医院感染学杂志, 2022, 32(9): 1401-1405.
- [5] 徐武岩, 查丁胜, 吴昊, 等. S100A4 参与类风湿关节炎发病机制的研究进展[J]. 中国骨科临床与基础研究杂志, 2019, 11(2): 116-122.
- [6] 冯敏娟, 安太, 闫海花, 等. 肺泡气一氧化氮、血清 S100A4、LXA4 在成人支气管哮喘中的诊断价值[J]. 检验医学与临床, 2023, 20(10): 1354-1357.
- [7] TAMURA H. Trends in pediatric nephrotic syndrome[J]. World J Nephrol, 2021, 10(5): 88-100.
- [8] LIONAKI S, LIAPIS G, BOLETIS J N. Pathogenesis and management of acute kidney injury in patients with nephrotic syndrome due to primary glomerulopathies[J]. Medicina (Kaunas), 2019, 55(7): 365.

- [9] 张燕, 吴嘉, 王苏梦, 等. 儿童原发性肾病综合征患者小而密低密度脂蛋白胆固醇水平变化及其临床价值[J]. 国际检验医学杂志, 2020, 41(2): 146-149.
- [10] MEI H X, YE Y, XU H R, et al. LXA4 inhibits lipopolysaccharide-induced inflammatory cell accumulation by resident macrophages in mice[J]. J Inflamm Res, 2021, 14: 1375-1385.
- [11] 夏剑, 杨敏, 赵剡. 脂氧素 A4 通过影响炎症因子表达对心肌细胞缺氧/复氧损伤的保护作用[J]. 中国急救复苏与灾害医学杂志, 2022, 17(2): 194-196.
- [12] ALFAKEEKH K, AZAR M, SOWAILMI B A, et al. Immunosuppressive burden and risk factors of infection in primary childhood nephrotic syndrome[J]. J Infect Public Health, 2019, 12(1): 90-94.
- [13] WANG M, TONG K, CHEN Z, et al. Mechanisms of 15-Epi-LXA4-mediated HO-1 in cytoprotection following inflammatory injury[J]. J Surg Res, 2023, 281: 245-255.
- [14] NAKAMORI A, AKAGAKI F, YAMAGUCHI Y, et al. Nephrotic syndrome with thrombocytopenia, lymphadenopathy, systemic inflammation, and splenomegaly[J]. Intern Med, 2018, 57(8): 1123-1129.
- [15] LIU S, ZHANG H, LI Y, et al. S100A4 enhances protumor macrophage polarization by control of PPAR- γ -dependent induction of fatty acid oxidation[J]. J Immunother Cancer, 2021, 9(6): e002548.
- [16] 贾富鑫, 刘萌萌, 刘江伟. S100A4 和环氧化酶-2 的共表达与胰腺癌临床预后的相关性研究[J]. 中国现代普通外科进展, 2020, 23(6): 443-447.
- [17] SUN H, WANG C, HU B, et al. Exosomal S100A4 derived from highly metastatic hepatocellular carcinoma cells promotes metastasis by activating STAT3[J]. Signal Transduct Target Ther, 2021, 6(1): 187.
- [18] ALFAKEEKH K, AZAR M, SOWAILMI B A, et al. Immunosuppressive burden and risk factors of infection in primary childhood nephrotic syndrome[J]. J Infect Public Health, 2019, 12(1): 90-94.
- [19] ABDELFATTAH N, KUMAR P, WANG C, et al. Single-cell analysis of human glioma and immune cells identifies S100A4 as an immunotherapy target[J]. Nat Commun, 2022, 13(1): 767.
- [20] GO A S, TAN T C, CHERTOW G M, et al. Primary nephrotic syndrome and risks of eskd, cardiovascular events, and death: the kaiser permanente nephrotic syndrome study[J]. J Am Soc Nephrol, 2021, 32(9): 2303-2314.

(收稿日期: 2023-10-12 修回日期: 2024-01-12)