

B 细胞在儿童特发性肾病综合征发病机制的研究进展

陈锦波¹, 毛建华^{2,*}

(1.浙江大学医学院, 浙江省杭州市, 310000;

2.浙江大学医学院附属儿童医院肾脏内科, 浙江省杭州市, 310000; * 通讯作者, maojh88@zju.edu.cn)

摘要:一直以来, 特发性肾病综合征 (Idiopathic nephrotic syndrome, INS) 被认为是一种 T 细胞功能障碍相关的疾病。但是, 利妥昔单抗作为 B 细胞耗竭剂在临床应用于部分 INS 的病人取得了较好的疗效。现在, 越来越多的研究表明 B 细胞参与了 INS 的发病机制。种种研究表明, 在 INS 患者中 B 细胞的亚群数量及功能均产生了较大的变化, 提示了 B 细胞作为抗体的生产者、抗原提呈细胞以及细胞因子的分泌者参与免疫调节。另一方面, B 细胞的活化状态以及应对病毒感染的能力也同样提示了 B 细胞功能异常在 INS 发病机制中的作用。本文主要分析 B 细胞在 INS 发病机制的作用以及 B 细胞功能相关检测及药物的应用前景。

关键词: 儿童; 特发性肾病综合征; B 淋巴细胞; T 淋巴细胞; 利妥昔单抗; 免疫治疗

引言

特发性肾病综合征 (idiopathic nephrotic syndrome, INS) 是儿童时期最常见的肾小球疾病, 发病率为 1.4-6.1/10 万儿童[1], 其特点是大量蛋白尿, 伴有低蛋白血症及水肿。儿童 INS 常见的病理类型是微小病变型肾病 (minimal change disease, MCD) 或局灶性节段性肾小球硬化 (focal segmental glomerular sclerosis, FSGS)。根据对糖皮质激素治疗的反应, INS 可分为激素敏感型肾病综合征 (steroid-sensitive nephrotic syndrome, SSNS) 和激素耐药型肾病综合征 (steroid-resistant nephrotic syndrome, SRNS)。1974 年, Shalhoub 提出, T 细胞来源的通透性因子升高和功能障碍可能导致 INS, 从那之后, 广泛认为 T 细胞是 INS 的发病机制中的主要细胞[2]。

2004 年, Benz 等人报告了 1 名 16 岁的激素依赖型肾病综合征 (steroid-dependent nephrotic syndrome, SDNS) 患者为了治疗特发性血小板减少性紫癜 (idiopathic thrombocytopenic purpura, ITP) 而接受利妥昔单抗 (rituximab, RTX) 治疗时, 偶然发现蛋白尿在该患者未应用糖皮质激素治疗的情况下持续缓解, 首次证实 B 细胞可能在儿童 INS 的发病机制中发挥重要作用[3]。利妥昔单抗是一种针对前 B 细胞和成熟 B 细胞表面抗原 CD20 的人鼠嵌合单克隆抗体。与 CD20 特异性结合后, 可以通过激活补体和抗体依赖性细胞毒性诱导细胞凋亡来清除 B 细胞并发挥免疫抑制作用。近年来有很多关于利妥昔单抗等 B 细胞耗竭疗法在诱导或维持儿童 INS 缓解的报道, B 细胞在 INS 发病机制中的作用被愈发受到关注, 因此, 本文主要分析 B 细胞在 INS 发病机制的作用以及 B 细胞功能相关检测及药物的应用前景。

1 B 细胞的生理功能

1.1 产生抗体介导体液免疫

B 细胞通过产生抗体介导体液免疫, 抗体具有中和作用、激活补体、调理作用、ADCC、参与 I 型超敏反应等功能。

1.2 提呈抗原

B 细胞也可作为抗原提呈细胞摄取、加工并提呈抗原,在再次免疫应答过程中发挥抗原提呈作用,对可溶性抗原的提呈尤为重要[4]。

1.3 免疫调节

B 细胞产生的细胞因子(IL-6、IL-10、TNF- α 等)参与调节巨噬细胞、树突状细胞、NK 细胞以及 T 细胞的功能。调节性 B 细胞(Breg)是一类主要通过产生和分泌 IL-10、TNF- α 、IL-35 等抑制性细胞因子,以及表达 FasL、CD1d 等膜表面调节分子而发挥免疫调节作用的 B 细胞亚群,它抑制多种免疫细胞的生理功能,并参与自身免疫疾病、器官移植、感染、肿瘤等诸多疾病的发生发展过程。

2 INS 病人中 B 细胞数量及功能的异常

2.1 B 细胞亚群数量异常

在 INS 患者中,我们可以发现特定的 B 细胞亚群数量及比值随病情变化而产生变化,提示了 B 细胞异常可能在 INS 的发病机制中发挥作用。

2.1.1 过渡性 B 细胞和记忆 B 细胞的增加

研究发现,在激素敏感型肾病综合征(SSNS)的儿童中,外周血总 B 细胞、过渡性 B 细胞和记忆 B 细胞的数量较缓解期患者和健康对照者显著升高。相比之下,激素耐药型肾病综合征(SRNS)急性期患者的 B 细胞亚群水平与缓解期患者和健康对照者的水平大致相同。并且,SSNS 患者的过渡性 B 细胞数量明显高于 SDNS 患者,Ling 等人提出过渡性 B 细胞作为早期筛选 SSNS 的生物标志物的作用[5]。他们还提出,过渡/记忆 B 细胞的比值降低可以被认为是 SSNS 患者即将发生 INS 复发的预测性生物标志物[6]。

2.1.2 调节性 B 细胞(Bregs)和效应 B 细胞(Beffs)的失衡

在 INS 中,可能存在调节性 B 细胞(Bregs)和效应 B 细胞(Beffs)之间的失衡,影响局部和全身的免疫反应,参与疾病发生发展的过程。这两个 B 细胞亚群主要体现了 B 细胞的分泌功能,其中 Bregs 通过分泌 IL-10、TGF β 、IL-35 及其他抗炎因子或者细胞间接触等方式,抑制机体免疫,是机体免疫的负调控因子。Breg 抑制 Th1、Th17、CD8 T 细胞毒性活性,它们还能诱导 CD4 T 细胞分化为 FoxP3 Tregs 和 IL-10T 调节性-1(Tr1)细胞。而 Beffs 发挥 Bregs 的相反作用,产生促炎细胞因子 IL-6、IFN- γ 等。研究发现,在儿童原发性肾病综合征患者中,外周血中的 Bregs 及其不同亚群与缓解期及健康对照者相比显著降低,并且,儿童原发性肾病综合征患者外周血中的 Bregs 水平与 Th17/Treg 比值呈负相关关系,与 Treg 水平呈正相关关系[7]。Bregs 与 Beffs 之间的失衡影响了 Th17/Treg 免疫失衡,在炎症负性调控中发挥作用,参与 INS 的发病机制。

2.2 B 细胞产生自身抗体

B 细胞能够产生多种抗体,这些抗体可能参与了 INS 的发病过程。2021 年,我们团队筛选鉴定了多种与 INS 密切相关的足细胞自身抗体,并首次提出了自身免疫性足细胞病的概念,得到了广泛的认可[8]。另外,根据 INS 患者中升高的内皮损伤标志物,我们筛选并鉴定了 INS 患者针对内皮细胞的自身抗体。这些自身抗体可能都在 INS 的发病机制中发挥重要的作用。

2.2.1 抗足细胞自身抗体

最初,我们团队在 INS 患者的血清中检测到针对足细胞膜联蛋白 A2(Annexin A2)的自身抗体,并通过进一步的小鼠模型证明它在体内可引起蛋白尿。机制研究表明,Annexin A2 抗体可促进 Annexin A2 Tyr24 的磷酸化,并作用于 Rho/ROCK 信号通路,引起足细胞骨架重排,从而引起足细胞损伤[9]。后来通过临床研究,从 INS 的患者中发现了 7 种足细胞自身抗体,考虑与 INS 的发病机制最相关。其中抗黏着斑蛋白(Vinculin)自身抗体和抗富含丝氨酸/精氨酸剪接因子 9(SRSF9)自身抗体的阳性率最高。研究还发现,与足细胞自身抗

体阴性的 INS 患者相比，足细胞自身抗体阳性的 INS 患者 24h 尿蛋白较高，在应用糖皮质激素或免疫抑制剂治疗后，细胞自身抗体阳性的 INS 患者体内的足细胞自身抗体快速下降并且尿蛋白转阴[8]。

肾病蛋白（Nephrin）特异性表达于肾小球足细胞，是一种重要的足细胞裂孔膜结构蛋白，具有广泛的信号传导功能，对维持肾小球滤过膜完整性具有重要作用。Nephrin 基因突变可造成大量蛋白尿，即芬兰型先天性肾病综合征。近期，Watts 等人在非先天性、儿童期和成人发病的微小病变型肾病（MCD）患者的血液和肾活检组织中发现了针对 Nephrin 的 IgG 抗体，并且活动性 MCD 患者血液循环中抗 Nephrin 抗体增高，疾病缓解期则降低。所以推测 MCD 患者抗 Nephrin 抗体与 Nephrin 原位结合导致足细胞裂孔膜完整性丧失，而依赖于裂孔膜完整性的选择性滤过作用损伤，导致大量蛋白尿[10]。

Jamin 等人发现，在 INS 患者复发期间监测患者血液及尿液中抗 UCHL1 IgG 抗体的浓度显著增加，并且，抗 UCHL1 IgG 抗体水平与患者蛋白尿水平显著相关。这些抗体能够在注射到小鼠体内时诱导强烈的蛋白尿，超声显微镜显示注射患者抗 UCHL1 IgG 抗体的小鼠足突消失[11]。目前，循环抗 UCHL1 IgG 抗体诱导足细胞损伤的机制尚不明确。存在以下假设：B 细胞产生自身抗体并与足细胞表面的 UCHL1 蛋白结合，激活肾小球基底膜内皮细胞之间的单核细胞/巨噬细胞，导致足细胞脱落，从而减少足细胞间裂隙膜的完整性，增加肾小球的通透性，引发蛋白尿，这也解释了 INS 患者尿液中抗 UCHL1 IgG 抗体浓度增加以及肾活检组织中不存在 IgG 沉积物的原因。这些都为自身免疫性足细胞病的概念提供了有力的证据。

2.2.2 抗血管内皮细胞自身抗体

由于循环中足细胞自身抗体无法穿过完整的肾小球内皮细胞屏障，结合在 INS 患者中检测到内皮损伤标志物升高[12]，考虑有存在肾小球血管内皮细胞受损的情况，我们团队还在 INS 患者中筛选出了 9 种针对血管内皮细胞的自身抗体，提出了 INS 的致病机制可能是通过自身免疫反应导致血管内皮细胞受损和足细胞受损的“双重打击”。为了验证存在肾小球血管内皮细胞受损，我们对 INS 患者的肾活检标本进行了电镜观察，并在所有样本中都观察到了内皮损伤的迹象。在 9 种针对血管内皮细胞的自身抗体中，抗 Eno1 抗体在 INS 患者中阳性率最高，用抗 Eno1 抗体做体外实验，发现用抗 Eno1 抗体处理的 EAhy926 细胞表现出更高的脱落率，并且细胞骨架破坏显示为肌动蛋白应激纤维消失，进一步验证了“双重打击”的猜想。

由于肾活检组织中的免疫球蛋白沉积极为罕见，因此这些潜在致病性抗体的准确作用仍有待确定。然而，来自患者的血浆已被证明可以在体外改变培养的足细胞的形态[13]，这也为 INS 是由特异性循环抗体介导的原发性 B 细胞疾病的假设提供了支持。

另外，关于这一点也有一个假设，这基于一个矛盾之处：原尿中并不含有 IgG，功能上不需要进行 IgG 循环，但足细胞及近曲小管表面却表达了新生儿 IgG 的 Fc 受体（FcRn）——它是 IgG 循环中的重要成员，FcRn 似乎在肾小管中并没有“用武之地”。我们猜测，足细胞表达的 FcRn 可以将沉积在足细胞附近的 IgG 转胞吞到肾小囊腔内，并在下游的近曲小管处将 IgG 转胞吞回血液循环，而 IgG 在肾脏中保持流动并发挥作用，最终并不静态积累产生沉积[14]，FcRn 可能承担了在疾病状态下的自我保护功能。

2.3 B 细胞提呈抗原与 T 细胞相互作用

B 细胞作为专职性抗原提呈细胞（antigen presenting cells, APCs），能够摄取、加工及提呈抗原，通过 MHC II 类分子将抗原肽呈递给 CD4⁺ T 细胞（Th 细胞），促进 T 细胞的活化，进而参与 INS 的致病过程。此外，T 细胞和 B 细胞彼此提供共刺激信号和细胞因子，激活 CD40-CD40L，CD80（CD86）-CD28，PD-1-PD-L1 等来介导效应 T 细胞（Teffs）的活化。B 细胞也能诱导调节性 T 细胞（Tregs）的分泌。调节性 T 细胞是 T 细胞免疫应答的重要负调节因子，可以通过表达细胞毒性 T 淋巴细胞相关蛋白 4（CTLA-4）来抑制 Teff 细胞的过度激活，这有效地防止了自身免疫反应的发生。它被认为是 INS 致病机制中的炎症调节因子[15]，Chebotareva 等人报道了成年 INS 患者的肾间质中调节性 T 细胞数量的显著降低[16]。而经过利妥昔单抗治疗后，可以监测到 B 细胞耗竭以及调节性 T 细胞数量的显著增加，这与疾病缓解过程相一致，Tunçay 等人证明了这一点[17]。

2.4 B 细胞分泌细胞因子

目前，利妥昔单抗等 B 细胞耗竭疗法靶向 CD20 并消除 B 细胞，但不能消除产生抗体的浆细胞，所以大多数自身抗体在耗竭后仍然存在，这表明 B 细胞可能以抗体非依赖性方式如分泌细胞因子，导致组织损伤。T

细胞衍生的细胞因子在 INS 发病机制中的潜在作用已经被大量研究, 而 B 细胞也能够分泌多种细胞因子, 例如 IL-4 和 IL-6, 它们的作用尚未得到充分研究, 这些细胞因子可能直接或间接影响足细胞的结构和功能, 或者调节 T 细胞的稳态。Kim 等人建立了一个肾脏局部激活的 B 细胞模型, 在排除自身抗体和免疫复合物的干扰的前提下, 表明了单纯 B 细胞来源的 IL-4 能够诱导足细胞消失和蛋白尿, 参与了 INS 的致病机制[18]。IL-6 是一种多效性细胞因子, 它能够影响多种免疫细胞的行为。有研究表明, IL-6 能够导致 JAK-STAT 激活、足细胞细胞骨架紊乱, 从而使肾小球滤过屏障受损, 引起蛋白尿[19]。

2.5 B 细胞活化与 B 细胞激活因子

B 细胞激活因子 (B-cell Activating Factor, BAFF) 是一种重要的 B 细胞活化因子, 属于肿瘤坏死因子家族。其以同源三聚体跨膜蛋白的形式表达。BAFF 对 B 细胞的存活和成熟至关重要。BAFF 主要通过 B 细胞表面的三种受体相互作用发挥作用, 包括 BAFFR、TACI 和 BCMA。当 BAFF 与上述受体结合后, 可促进 B 细胞存活、增殖、抗原呈递以及 B 细胞分化为浆细胞, 也是自身免疫性疾病中 B 细胞增生和抗体产生的强力驱动子。因而 BAFF 被视为治疗自身免疫性疾病的潜在靶点, 针对 BAFF 的特异性单克隆抗体——贝利尤单抗, 在系统性红斑狼疮 (systemic lupus erythematosus, SLE) 的治疗中发挥重要作用[20]。有研究发现, 在疾病活动期的成年 MCN 患者中, 血清中 BAFF 浓度相对于缓解期患者及正常对照组显著增加, 而浆母细胞百分比与 BAFF 水平呈正相关。而蛋白尿和白蛋白水平都与循环浆母细胞水平密切相关, 这表明 BAFF 在 INS 发病机制中的作用可能与其他自身免疫性疾病相似[21]。BAFF 的过度表达导致了 B 细胞的过度活化和分化障碍, 抑制了 BAFF 的负反馈机制, 使循环浆母细胞水平升高, 从而参与了 INS 的发病机制。

2.6 B 细胞中的长期存活与 EB 病毒感染

在 INS 患者中, 长期存活的 B 细胞和浆细胞可能在疾病的发病机制中发挥作用, 这些细胞能在没有抗原暴露的情况下维持抗体的产生。EB 病毒是一种 B 细胞转化病毒, 能够在全世界 90% 的人类的记忆 B 细胞中建立良性、终生和潜伏的感染。潜伏感染 EB 病毒的记忆 B 细胞可以返回到扁桃体和腺样体, 接收浆细胞的末端分化信号, 进入裂解周期, 导致病毒的释放。释放的病毒可以引发新一轮的幼稚 B 细胞感染或感染上皮细胞, 导致免疫系统中 EB 病毒基因组维持在稳定的拷贝数[22]。有研究发现, 特发性肾病综合征的儿童患者中 EB 病毒 DNA 检出数量显著高于正常对照组[23]。所以 EB 病毒感染后可能通过 B 细胞和浆细胞形成特异性 EB 病毒核抗原 (EBNA1) 抗体, FcRn 将其内化到足细胞中, 其与特定的足细胞蛋白交叉反应, 最终导致足细胞损伤。并且 RTX 治疗后, B 细胞和抗 EBNA1 抗体均被消耗, 导致足细胞损伤恢复, INS 进入缓解期。

3 B 细胞相关机制应用于 INS 治疗中的相关进展

目前, 针对儿童特发性肾病综合征的首选治疗仍然是糖皮质激素, 但 RTX 在儿童激素敏感型肾病综合征 (SSNS) 中的长期疗效和安全性已得到证实, 近期的一项国际多中心回顾性队列研究也表明 RTX 在较大一部分激素耐药型肾病综合征 (SRNS) 患儿中同样有效[24], 国内各个中心也对在 INS 初发患儿中应用 RTX 作为附加治疗[25]甚至一线治疗[26]进行了疗效评估, 提示了更高的无复发生存率, 提示我们可以考虑将利妥昔单抗治疗早期应用于 INS 的患儿。并且, 根据 B 细胞在儿童特发性肾病综合征发病机制中的作用, 未来可以在初诊病人中筛查抗足细胞自身抗体及抗血管内皮细胞自身抗体来预测其对于 B 细胞相关治疗方案的治疗效果, 考虑采用利妥昔单抗单药治疗, 有效避免糖皮质激素的副作用。治疗过程中也可以监测自身抗体的数量变化预测治疗效果、调整治疗方案。利妥昔单抗在肾小球肾炎中应用的专家共识中提出, 利妥昔单抗在肾小球肾炎中的治疗方案包括四剂方案、二剂方案和 B 细胞指导方案[27]。临床实践中 RTX 治疗后复发或维持治疗的病人常常采用 B 细胞指导方案, 即 RTX 治疗达外周血 B 细胞清除状态后暂停, 监测 B 细胞数量恢复后予以追加剂量。但研究表明, 在接受利妥昔单抗治疗期间, 仍有患者在 CD19⁺ B 细胞耗竭期间复发[28]。过渡/记忆 B 细胞的比值降低可以被认为是 SSNS 患者即将发生 INS 复发的预测性生物标志物[6], 所以, 可以考虑联合监测外周血 B 细胞及过渡/记忆 B 细胞的比值来调整患者的治疗方案, 可能在一定程度上可以更加精准地确定利妥昔单抗追加的时间, 减少疾病复发的可能性。目前, 在临床应用中针对各种自身抗体及 B 细胞亚群的检测因为价格以及与疾病相关性不明确等多方面因素难以展开, 这对研究造成了一定的阻碍。

利妥昔单抗的成功证明 CD20 抗原是一个非常理想的靶点。技术的进步促使单克隆抗体不断优化,并逐渐向人源化和全人源单克隆抗体演变。利妥昔单抗是人鼠嵌合单抗,抗体的可变区来自鼠源,而奥妥珠单抗是人源化的靶向 CD20 单抗,因此奥妥珠单抗的免疫原性更低。

我们在应用利妥昔单抗治疗 INS 上获得了极大的进展,那么进一步研究其他靶向 CD20 单抗在 INS 中的治疗效果就成为了未来的趋势[29]。并且近年来在血液肿瘤领域大放异彩的 CD20/CD3 T 细胞衔接双特异性抗体旨在靶向 B 细胞表面的 CD20 和 T 细胞表面的 CD3。这种双重靶向激活并重定向患者现有的 T 细胞,通过将细胞毒性蛋白释放到 B 细胞中消除 B 细胞[30]。莫妥珠单抗(Mosunetuzumab)和格菲妥单抗(Glofitamab)是目前获批的两款 CD20/CD3 双抗药物,在治疗淋巴瘤方面均取得了显著的成果,它们同样可能在 INS 的治疗领域发挥重要作用。

关于 B 细胞耗竭治疗还可以考虑嵌合抗原受体 T 细胞免疫疗法(chimeric antigen receptor T-cell immunotherapy, CAR-T), CAR-T 治疗方案最初应用于难治性 B 细胞来源的恶性肿瘤[31]。在 SLE 患者中,靶向 CD19 的 CAR-T 细胞在体外扩增,并返回到患者的血液中,随着 CAR-T 细胞的扩增, B 细胞消耗殆尽,患者的血清学恢复正常,临床症状得到缓解。那么,考虑到 B 细胞在 INS 的发病机制中的重要作用,靶向 CD19 的 CAR-T 治疗同样可以使 INS 患者的 B 细胞耗竭,达成无药缓解。但是在接受 CAR-T 细胞治疗的 B 细胞淋巴瘤和其他恶性肿瘤患者中,不良反应是较为常见的,主要是细胞因子释放综合征(cytokine release syndrome, CRS)和神经毒性,如果处理不及时可能会危及生命[32]。目前尚未明确 CAR-T 细胞治疗在 INS 患者中的疗效和安全性,并且 CAR-T 细胞治疗后 B 细胞数量会逐渐恢复,疾病临床复发的可能性多少也需要进一步研究和临床试验来验证。

另外,研究表明,BAFF 的过度表达可能参与了 INS 的发病机制。如果通过进一步研究明确了 BAFF、循环浆母细胞水平以及 INS 疾病发生发展的关系,那么在 SLE 中已经得到广泛应用的贝利尤单抗和泰它西普等 B 淋巴细胞刺激因子(BLyS)抑制剂或许可以在 INS 患者中得到广泛应用。

4 总结

目前,特发性肾病综合征(INS)的发病机制仍有待进一步研究,它涉及免疫系统的多方面异常,其中 T 细胞发挥的作用已经得到了广泛的认可, B 细胞的作用也逐渐被重视。研究表明, B 细胞产生抗体、提呈抗原、参与免疫调节,并且, B 细胞的活化状态以及应对病毒感染的能力也同样提示了 B 细胞功能异常在 INS 发病机制中的作用。利妥昔单抗(RTX)治疗通过耗竭 B 细胞,在一部分 INS 患者中取得了好的疗效,进一步证实了 B 细胞在 INS 中的重要作用,将来进一步利用 B 细胞相关检测完善针对 INS 患者的 RTX 治疗方案。RTX 在 INS 患者中的有效应用也启发了其他 B 细胞耗竭方案药物在 INS 患者中的可能应用,例如人源化的靶向 CD20 单抗、双靶点单抗甚至是 CAR-T 细胞治疗。这些发现揭示了 B 细胞在 INS 免疫病理中的多方面作用,并为未来的治疗策略提供了新的方向。

利益冲突

所有作者声明无利益冲突

作者贡献声明

陈锦波:研究设计、文章撰写;毛建华:研究指导、论文审阅

致谢

感谢本次科研及论文写作过程中导师的指导和大力支持。

参考文献

- [1] VIVARELLI M, GIBSON K, SINHA A, et al. Childhood nephrotic syndrome[J/OL]. *Lancet* (London, England), 2023, 402(10404): 809-824. DOI: 10.1016/S0140-6736(23)01051-6.
- [2] SHALHOUB R J. Pathogenesis of lipoid nephrosis: a disorder of T-cell function[J/OL]. *Lancet* (London, England), 1974, 2(7880): 556-560. DOI: 10.1016/S0140-6736(74)91880-7.
- [3] BENZ K, DÖTSCH J, RASCHER W, et al. Change of the course of steroid-dependent nephrotic syndrome after rituximab therapy[J/OL]. *Pediatric Nephrology* (Berlin, Germany), 2004, 19(7): 794-797. DOI: 10.1007/s00467-004-1434-z.
- [4] 曹雪涛等.医学免疫学 第7版[M].北京:人民卫生出版社,2018:81.
- [5] LING C, WANG X, CHEN Z, et al. Altered B-Lymphocyte Homeostasis in Idiopathic Nephrotic Syndrome[J/OL]. *Frontiers in Pediatrics*, 2019, 7: 377. DOI: 10.3389/fped.2019.00377.
- [6] LING C, CHEN Z, FAN J, et al. Decreased Circulating Transitional B-Cell to Memory B-Cell Ratio Is a Risk Factor for Relapse in Children with Steroid-Sensitive Nephrotic Syndrome[J/OL]. *Nephron*, 2021, 145(2): 107-112. DOI: 10.1159/000511319.
- [7] 阳海平.调节性 B 细胞在儿童原发性肾病综合征 Th17/Treg 免疫失衡中的作用及机制研究[D].重庆医科大学.
- [8] YE Q, CHEN A, LAI E Y, et al. Autoimmune Podocytopathies: A Novel Sub-Group of Diseases from Childhood Idiopathic Nephrotic Syndrome[J/OL]. *Journal of the American Society of Nephrology: JASN*, 2022, 33(3): 653-654. DOI: 10.1681/ASN.2021111469.
- [9] YE Q, ZHANG Y, ZHUANG J, et al. The important roles and molecular mechanisms of annexin A2 autoantibody in children with nephrotic syndrome[J/OL]. *Annals of Translational Medicine*, 2021, 9(18): 1452. DOI: 10.21037/atm-21-3988.
- [10] WATTS A J B, KELLER K H, LERNER G, et al. Discovery of Autoantibodies Targeting Nephtrin in Minimal Change Disease Supports a Novel Autoimmune Etiology[J/OL]. *Journal of the American Society of Nephrology: JASN*, 2022, 33(1): 238-252. DOI: 10.1681/ASN.2021060794.
- [11] JAMIN A, BERTHELOT L, COUDERC A, et al. Autoantibodies against podocytic UCHL1 are associated with idiopathic nephrotic syndrome relapses and induce proteinuria in mice[J/OL]. *Journal of Autoimmunity*, 2018, 89: 149-161. DOI: 10.1016/j.jaut.2017.12.014.
- [12] TKACZYK M, CZUPRYNIAK A, OWCZAREK D, et al. Markers of endothelial dysfunction in children with idiopathic nephrotic syndrome[J/OL]. *American Journal of Nephrology*, 2008, 28(2): 197-202. DOI: 10.1159/000110088.
- [13] COWARD R J M, FOSTER R R, PATTON D, et al. Nephrotic plasma alters slit diaphragm-dependent signaling and translocates nephrin, podocin, and CD2 associated protein in cultured human podocytes[J/OL]. *Journal of the American Society of Nephrology*, 2005, 16(3): 629-637. DOI: 10.1681/ASN.2004030172.
- [14] ROOPENIAN D C, AKILESH S. FcRn: the neonatal Fc receptor comes of age[J/OL]. *Nature Reviews. Immunology*, 2007, 7(9): 715-725. DOI: 10.1038/nri2155.
- [15] BERTELLI R, BONANNI A, DI DONATO A, et al. Regulatory T cells and minimal change nephropathy: in the midst of a complex network[J/OL]. *Clinical and Experimental Immunology*, 2016, 183(2): 166-174. DOI: 10.1111/cei.12675.
- [16] CHEBOTAREVA N, BOBKOVA I, LYSENKO L. T regulatory cells in renal tissue of patients with nephrotic syndrome[J/OL]. *Pediatrics International: Official Journal of the Japan Pediatric Society*, 2020, 62(7): 884-885. DOI: 10.1111/ped.14294.
- [17] TUNÇAY S C, HAKVERDI G, ŞENOL Ö, et al. Regulatory T-cell Changes in Patients with Steroid-Resistant Nephrotic Syndrome after Rituximab Therapy[J/OL]. *Saudi Journal of Kidney Diseases and Transplantation: An Official Publication of the Saudi Center for Organ Transplantation, Saudi Arabia*, 2021, 32(4): 1028-1033. DOI: 10.4103/1319-2442.338276.
- [18] KIM A H, CHUNG J J, AKILESH S, et al. B cell-derived IL-4 acts on podocytes to induce proteinuria and foot process effacement[J/OL]. *JCI insight*, 2017, 2(21): e81836, 81836. DOI: 10.1172/jci.insight.81836.
- [19] SRIVASTAVA T, JOSHI T, HERUTH D P, et al. A mouse model of prenatal exposure to Interleukin-6 to study the developmental origin of health and disease[J/OL]. *Scientific reports*, 2021, 11(1): 13260. DOI: 10.1038/s41598-021-92751-6.
- [20] MACKAY F, BROWNING J L. BAFF: a fundamental survival factor for B cells[J/OL]. *Nature Reviews. Immunology*, 2002, 2(7): 465-475. DOI: 10.1038/nri844.
- [21] ONISZCZUK J, BELDI-FERCHIOU A, AUDUREAU E, et al. Circulating plasmablasts and high level of BAFF are hallmarks of minimal change nephrotic syndrome in adults[J/OL]. *Nephrology, Dialysis, Transplantation: Official Publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association*, 2021, 36(4): 609-617. DOI: 10.1093/ndt/gfaa279.

- [22] THORLEY-LAWSON D A. EBV Persistence--Introducing the Virus[J/OL]. Current Topics in Microbiology and Immunology, 2015, 390(Pt 1): 151-209. DOI: 10.1007/978-3-319-22822-8_8.
- [23] DOSSIER C, SELLIER-LECLERC A L, ROUSSEAU A, et al. Prevalence of herpesviruses at onset of idiopathic nephrotic syndrome[J/OL]. Pediatric Nephrology (Berlin, Germany), 2014, 29(12): 2325-2331. DOI: 10.1007/s00467-014-2860-1.
- [24] CHAN E Y H, SINHA A, YU E L M, et al. An international, multi-center study evaluated rituximab therapy in childhood steroid-resistant nephrotic syndrome[J/OL]. Kidney International, 2024, 106(6): 1146-1157. DOI: 10.1016/j.kint.2024.09.011.
- [25] LIU J, DENG F, WANG X, et al. Early Rituximab as an Add-On Therapy in Children With the Initial Episode of Nephrotic Syndrome[J/OL]. Kidney International Reports, 2024, 9(5): 1220-1227. DOI: 10.1016/j.ekir.2024.02.1395.
- [26] ZHANG X, JIN Y, LIU F, et al. Rituximab as a first-line therapy in children with new-onset idiopathic nephrotic syndrome[J/OL]. Clinical Kidney Journal, 2025, 18(1): sfae348. DOI: 10.1093/ckj/sfae348.
- [27] 中华医学会肾脏病学分会专家组. 利妥昔单抗在肾小球肾炎中应用的专家共识[J/OL]. 中华肾脏病杂志, 2022: 151-160. DOI: 10.3760/cma.j.cn441217-20210615-00023.
- [28] SELLIER-LECLERC A L, BAUDOUIN V, KWON T, et al. Rituximab in steroid-dependent idiopathic nephrotic syndrome in childhood--follow-up after CD19 recovery[J/OL]. Nephrology, Dialysis, Transplantation: Official Publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association, 2012, 27(3): 1083-1089. DOI: 10.1093/ndt/gfr405.
- [29] FURIE R A, AROCA G, CASCINO M D, et al. B-cell depletion with obinutuzumab for the treatment of proliferative lupus nephritis: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial[J/OL]. Annals of the Rheumatic Diseases, 2022, 81(1): 100-107. DOI: 10.1136/annrheumdis-2021-220920.
- [30] SUN L L, ELLERMAN D, MATHIEU M, et al. Anti-CD20/CD3 T cell-dependent bispecific antibody for the treatment of B cell malignancies[J/OL]. Science Translational Medicine, 2015, 7(287): 287ra70. DOI: 10.1126/scitranslmed.aaa4802.
- [31] NEELAPU S S, LOCKE F L, BARTLETT N L, et al. Axicabtagene Ciloleucel CAR T-Cell Therapy in Refractory Large B-Cell Lymphoma[J/OL]. The New England Journal of Medicine, 2017, 377(26): 2531-2544. DOI: 10.1056/NEJMoa1707447.
- [32] CAPPELL K M, KOCHENDERFER J N. Long-term outcomes following CAR T cell therapy: what we know so far[J/OL]. Nature Reviews. Clinical Oncology, 2023, 20(6): 359-371. DOI: 10.1038/s41571-023-00754-1.