

肾病综合征患儿 EB 病毒和淋巴细胞亚群变化及其与病情进展的关系

陈玉婷, 张诗海, 张晨宇, 袁春艳

(安徽省儿童医院检验科, 安徽 合肥 230001)

[摘要]目的 观察肾病综合征(NS)患儿 EB 病毒(EBV)和淋巴细胞亚群变化,并分析两者与病情进展的关系。**方法** 选取 2020 年 8 月至 2022 年 8 月安徽省儿童医院收治的 NS 患儿 79 例纳入 NS 组,另选取同期于本院体检的健康儿童 79 例纳入对照组。比较对照组、NS 组 EBV-脱氧核糖核酸(DNA)载量与淋巴细胞亚群变化;用 Pearson 相关性分析法分析 NS 组 EBV-DNA 载量与淋巴细胞亚群的相关性;根据激素敏感情况将 NS 患儿分为敏感组、抵抗组,根据是否复发将患儿分为未复发组、复发组、频繁复发组,比较各组 EBV-DNA 载量与淋巴细胞亚群变化。**结果** 与对照组相比,NS 组 EBV-DNA、EBV 抗体衣壳抗原免疫球蛋白 M 抗体(VCA-IgM)、衣壳抗原免疫球蛋白 G 抗体(VCA-IgG)阳性率,以及 EBV-DNA 载量、CD8⁺T 淋巴细胞构成比升高,CD3⁺、CD4⁺T 淋巴细胞构成比及 CD4⁺/CD8⁺ 比值降低,差异均有统计学意义(χ^2/t 值介于 4.674~28.535 之间, $P<0.05$);Pearson 相关性分析法显示,NS 组 EBV-DNA 载量与 CD8⁺T 淋巴细胞构成比表现为正相关性($r=0.595, P<0.05$),与 CD3⁺、CD4⁺T 淋巴细胞构成比及 CD4⁺/CD8⁺ 比值表现为负相关性(r 值分别为 -0.642、-0.557、-0.657, $P<0.05$);与敏感组比较,抵抗组 EBV-DNA、抗 VCA-IgM、抗 VCA-IgG 阳性率,以及 EBV-DNA 载量、CD8⁺T 淋巴细胞构成比升高,CD3⁺、CD4⁺T 淋巴细胞构成比及 CD4⁺/CD8⁺ 比值降低,差异均有统计学意义(χ^2/t 值介于 2.194~6.254 之间, $P<0.05$);未复发组、复发组、频繁复发组的 EBV-DNA、抗 VCA-IgM、抗 VCA-IgG 阳性率,以及 EBV-DNA 载量、CD8⁺T 淋巴细胞构成比依次升高,CD3⁺、CD4⁺T 淋巴细胞构成比及 CD4⁺/CD8⁺ 比值依次降低,差异均有统计学意义(χ^2/F 值介于 7.595~31.882 之间, $P<0.05$)。**结论** EBV 感染、淋巴细胞亚群变化与肾病综合征发生及病情进展密切相关,且两者具有显著相关性。

[关键词] 肾病综合征;儿童;EB 病毒;淋巴细胞亚群;复发

Doi:10.3969/j.issn.1673-5293.2025.03.011

[中图分类号] R179

[文献标识码] A

[文章编号] 1673-5293(2025)03-0072-07

Changes in Epstein-Barr virus infection and lymphocyte subsets in children with nephrotic syndrome and their associations with disease progression

CHEN Yuting, ZHANG Shihai, ZHANG Chenyu, YUAN Chunyan

(Department of Clinical Laboratory, Anhui Provincial Children's Hospital, Anhui Hefei 230001, China)

[Abstract] Objective To investigate changes in Epstein-Barr virus (EBV) infection and lymphocyte subsets in children with nephrotic syndrome (NS), and to analyze associations of EBV load and lymphocyte subsets with disease progression. **Methods** A total of 79 children with NS who admitted to Anhui Provincial Children's Hospital from August 2020 to August 2022 were enrolled in NS group, and 79 age-matched healthy children who underwent physical examination in our hospital during the same period were selected as controls. The changes in EBV-deoxyribonucleic acid (DNA) load and lymphocyte subsets (CD3⁺, CD4⁺, CD4⁺T cells, and CD4⁺/CD8⁺ ratio) were compared between the two groups. Pearson correlation analysis was used to analyze association between EBV-DNA load and lymphocyte subsets in the NS group. The patients were further stratified according to steroid sensitivity (steroid-sensitive group and steroid-resistant group) and relapse status (non-relapse group, relapse group and frequent relapse group) for subgroup comparisons. **Results** Compared with the control group, the positive rates of EBV-DNA, EBV antibody capsid antigen immunoglobulin M antibody (VCA-IgM) and EBV capsid antigen immunoglobulin G antibody (VCA-IgG), EBV-DNA load and CD8⁺T lymphocyte constituent ratio in the NS group elevated, while CD3⁺, CD4⁺T lymphocyte constituent ratio and CD4⁺/CD8⁺ ratio descended, and the differences were statistically significant (χ^2/t value ranged from 4.674 to 28.535, all

[收稿日期] 2023-12-12

[基金项目] 安徽省医科大学校科研基金项目(2022xkj243)

[作者简介] 陈玉婷(1985—),女,副主任检验技师,主要从事医学免疫学研究。

[通讯作者] 张诗海,主任技师。

$P<0.05$). Pearson correlation analysis showed that in the NS group EBV-DNA load was positively correlated with $CD4^+$ T lymphocyte constituent ratio ($r=0.595, P<0.05$), while negatively correlated with $CD3^+$, $CD4^+$ T lymphocyte constituent ratios and $CD4^+/CD4^+$ ratio ($r=-0.642, -0.557$ and -0.657 respectively, all $P<0.05$). Compared with the steroid sensitive group, the positive rates of EBV-DNA, anti-VCA-IgM and anti-VCA-IgG, EBV-DNA load and $CD4^+$ T lymphocyte constituent ratio increased in the steroid resistant group, while the $CD3^+$, $CD4^+$ T lymphocyte constituent ratios and $CD4^+/CD4^+$ ratio decreased, and the differences was statistically significant (χ^2/t value ranged from 2.194 to 6.254, all $P<0.05$). The positive rates of EBV-DNA, anti-VCA-IgM and anti-VCA-IgG, EBV-DNA load and $CD4^+$ T lymphocyte constituent ratio increased successively in the non-relapse group, the relapse group and the frequent relapse group, while the $CD3^+$, $CD4^+$ T lymphocyte constituent ratios and $CD4^+/CD8^+$ ratio decreased successively, and the differences were statistically significant (χ^2/F value ranged from 7.595 to 31.882, all $P<0.05$). **Conclusion** EBV infection and lymphocyte subsets dysregulation are closely associated with pathogenesis and progression of NS, and there is a significant correlation between the two.

[Key words] nephrotic syndrome; children; EB virus; lymphocyte subset; relapse

肾病综合征(nephrotic syndrome, NS)是一组临床常见的症候群,影响全球超过 10%的人口,也是儿童期最常见的肾脏疾病,其发病率在儿童中为 2/10 万~7/10 万,以 2~6 岁儿童多见^[1]。目前 NS 的治疗主要依赖于激素和免疫抑制剂,但有部分患儿对激素不敏感或反复复发,导致预后不良^[2]。因此,探讨 NS 的发病机制和治疗靶点具有重要的临床意义。EB 病毒(Epstein-Barr virus, EBV)是一种能引起多种免疫相关疾病的病原体,包括传染性单核细胞增多症、淋巴增生性疾病、自身免疫性疾病等,其通过感染 B 淋巴细胞和上皮细胞,在宿主体内建立潜伏感染,在宿主免疫功能低下或受到刺激时被激活^[3]。近年来,有研究发现 NS 患儿 EBV 感染率高于正常儿童,且 EBV 治疗药物利妥昔单抗对于 NS 患儿临床症状缓解的长期疗效较好,提示 EBV 可能与 NS 发生及发展有关^[4]。淋巴细胞亚群是指具有不同表面标志物和功能的淋巴细胞分类,主要包括 T 淋巴细胞、B 细胞和 NK 细胞等,其数量和比例可反映机体的免疫状态和功能,已被证实与多种肾脏疾病有关^[5-7]。但目前鲜有关于 NS 患儿 EB 病毒、淋巴细胞亚群变化与病情进展的关系研究,以及两者相关性的研究。因此,本研究选取 79 例 NS 患儿作为研究对象进行分析,以期为 NS 的诊疗提供参考,现报道如下。

1 对象与方法

1.1 研究对象

选取 2020 年 8 月至 2022 年 8 月安徽省儿童医

院收治的 79 例 NS 患儿为研究对象(NS 组),其中男 51 例,女 28 例;年龄 2~13 岁,平均(6.11 ± 2.05)岁。纳入标准:①符合《儿童激素敏感、复发/依赖肾病综合征诊治循证指南(2016)》中 NS 诊断标准^[8],即尿蛋白定性多在+++或 24h 尿蛋白定量检查 $\geq 50\text{mg/kg}$;血浆白蛋白 $\leq 25\text{g/L}$;血浆总胆固醇 $> 5.7\text{mmol/L}$;眼睑出现水肿,以后逐渐遍及全身,呈凹陷性,严重者可有腹腔积液或胸腔积液。其中大量蛋白尿、低蛋白血症为诊断的必备条件;②年龄 2~14 岁;③首次发病或复发后未接受过治疗。排除标准:①合并其他肾脏疾病;②有糖尿病、高血压、心脏病等其他慢性病史;③有其他病毒感染或其他感染性疾病史,如乙型肝炎、艾滋病、结核等;④合并先天性免疫缺陷、自身免疫性疾病等免疫缺陷;⑤有使用免疫抑制剂或其他影响免疫功能的药物史,如环孢素、甲氨蝶呤、泼尼松等;⑥合并严重心肺功能不全或其他器官功能不全;⑦存在其他影响淋巴细胞亚群检测的因素;⑧有精神障碍或无法配合检查和治疗。另选取同期于本院体检的健康儿童 79 例为对照组,其中男 49 例,女 30 例;年龄 2~13 岁,平均(6.08 ± 1.96)岁。对照组均无肾脏病家族史或肾病病史,近 1 个月未使用免疫制剂。两组家属均签署书面知情协议书,院伦理委员会批准本研究进行(审批号:EYLL-2023-016)。

1.2 研究方法

1.2.1 血液 EBV DNA 水平检测

每位受试者在空腹状态下,采集 5mL 肘静脉全血,置于含抗凝剂的试管中,分成两部分,一部分置

于4℃冷藏保存,另一部分离心10min,分离出血清、血浆和血细胞,将血清、血浆分装于1.5mL离心管中,冻存于-80℃备用;将血细胞用磷酸盐缓冲液洗涤两次,调整细胞浓度为每毫升 1×10^6 个,用于流式细胞术检测淋巴细胞亚群。

使用实时荧光定量PCR法检测EBV-DNA载量,按照DNA提取试剂盒的说明书对全血进行DNA提取,得到纯化的DNA样品,用纯水稀释至一定浓度;将DNA样品按照PCR试剂盒的说明书进行扩增,使用特异性引物对EBV基因进行扩增,得到扩增产物,并根据试剂盒提供的标准曲线计算结果,获取EBV-DNA载量,根据参考范围判断阳性或阴性。EBV-DNA载量 $\geq 2.5 \log IU/mL$ 表示EBV活动性感染,EBV-DNA载量 $< 2.5 \log IU/mL$ 表示潜伏感染,EBV-DNA载量为0表示无EBV感染。

1.2.2 血清EBV抗体水平检测

采用酶联免疫吸附法检测血清中EBV抗体衣壳抗原免疫球蛋白M抗体(viral capsid antigen immunoglobulin M, VCA-IgM)、衣壳抗原免疫球蛋白G抗体(viral capsid antigen immunoglobulin G, VCA-IgG)水平。按照试剂盒的说明书操作,将血清样本和对照品加入到预先包被有相应抗原的微孔板中,孵育1h,洗涤后加入生物素标记的二抗,孵育30min;洗涤后加入辣根过氧化物酶标记的链霉亲和素,孵育30min;洗涤后加入底物3,3',5,5'-四甲基联苯胺,反应15min,加入终止液停止反应,用酶标仪在450nm波长下读取吸光度值。根据对照品的吸光度值计算出阳性和阴性切点值,根据样本的吸光度值判断其阳性或阴性。VCA-IgM阳性表示急性EBV感染,VCA-IgM阴性而VCA-IgG阳性表示既往EBV感染,VCA-IgM和VCA-IgG均阴性表示无EBV感染。

1.2.3 淋巴细胞亚群检测

取患儿静脉血,加入抗CD3、CD4、CD8单克隆抗体,遮光孵育30min,离心弃上清,磷酸盐缓冲液洗涤,1%多聚甲醛定容,300目细胞滤网过滤,4℃遮光保存,以阴性对照管设门,以多参数流式细胞术测定CD3⁺、CD4⁺、CD8⁺T淋巴细胞水平,计算CD4⁺/CD8⁺比值。

1.3 疗效及复发判断标准

1.3.1 激素敏感性

足量泼尼松按照体表面积每 m^2 每天使用剂量60mg或 $2mg \cdot kg^{-1} \cdot d^{-1}$ 治疗 ≤ 4 周,尿蛋白转阴,为激素敏感,纳入敏感组;足量泼尼松 > 4 周尿蛋白仍为阳性,为激素抵抗,纳入抵抗组^[9]。

1.3.2 复发判断标准

连续3天晨尿蛋白从阴性转为+++或++++,或24h尿蛋白定量 $\geq 50mg/kg$,或尿蛋白/肌酐 ≥ 2.0 ,为复发,纳入复发组;6个月内复发 ≥ 2 次,或1年内复发 ≥ 3 次,为频繁复发,纳入频繁复发组^[9]。所有受试者均随访一年。

1.4 统计学方法

采用SPSS 25.0软件分析数据。计数资料以例数(n)和百分比(%)表示,采用 χ^2 检验;计量资料以均数 $\pm$ 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,两组间比较采用独立样本 t 检验,多组间比较采用方差分析检验,两两比较用LSD- t 检验;用Pearson相关性分析法分析NS组EBV-DNA载量与淋巴细胞亚群的相关性。 $P < 0.05$ 差异有统计学意义。

2 结果

2.1 对照组、NS组EBV相关指标与淋巴细胞亚群比较

与对照组比较,NS组EBV-DNA、抗VCA-IgM、抗VCA-IgG阳性率,以及EBV-DNA载量、CD8⁺T淋巴细胞构成比升高,CD3⁺、CD4⁺T淋巴细胞构成比及CD4⁺/CD8⁺比值降低,差异均有统计学意义(χ^2/t 值介于4.674~28.535之间, $P < 0.05$),见表1。

2.2 NS组EBV-DNA载量与淋巴细胞亚群的相关性

Pearson相关性分析法显示,NS组EBV-DNA载量与CD8⁺T淋巴细胞构成比表现为正相关性($r = 0.595, P < 0.05$),与CD3⁺、CD4⁺T淋巴细胞构成比及CD4⁺/CD8⁺比值表现为负相关性(r 值分别为-0.642、-0.557、-0.657, $P < 0.05$),见表2及图1~4。

表 1 两组 EBV 相关指标与淋巴细胞亚群比较 $[\bar{x} \pm s, n(\%)]$

Table 1 Comparison of EBV-related indexes and lymphocyte subsets of the children between the NS group and the control group $[\bar{x} \pm s, n(\%)]$

组别	对照组 (n=79)	NS 组 (n=79)	χ^2/t	P
EBV-DNA 阳性率	20(25.32)	41(51.90)	11.776	0.001
抗 VCA-IgM 阳性率	10(12.66)	31(39.24)	14.525	<0.001
抗 VCA-IgG 阳性率	9(11.39)	26(32.91)	10.607	0.001
EBV-DNA(logIU/mL)	0.54±0.18	3.11±0.78	28.535	<0.001
CD3 ⁺ (%)	62.34±9.30	50.81±8.37	8.191	<0.001
CD4 ⁺ (%)	35.89±7.30	29.06±5.14	6.800	<0.001
CD8 ⁺ (%)	20.15±6.32	24.58±5.57	4.674	<0.001
CD4 ⁺ /CD8 ⁺	1.78±0.46	1.27±0.50	6.672	<0.001

表 2 NS 组 EBV-DNA 载量与淋巴细胞亚群的相关性分析

Table 2 Correlations between EBV-DNA load and lymphocyte subsets in the NS group

指标	r	95%CI	P
CD3 ⁺	-0.642	-0.756~-0.490	<0.001
CD4 ⁺	-0.557	-0.693~-0.384	<0.001
CD8 ⁺	0.595	0.430~0.721	<0.001
CD4 ⁺ /CD8 ⁺	-0.657	-0.766~-0.509	<0.001

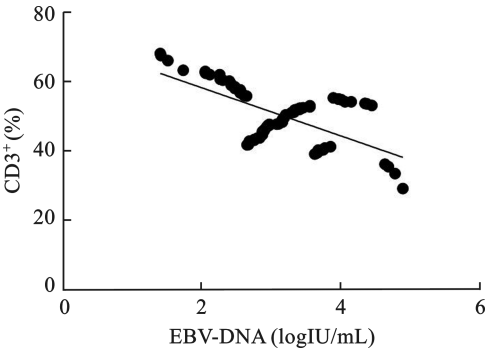


图 1 NS 组 EBV-DNA 载量与 CD3⁺ 淋巴细胞构成比的相关性

Fig.1 Correlation between EBV-DNA load and CD3⁺ lymphocyte constituent ratio in the NS group

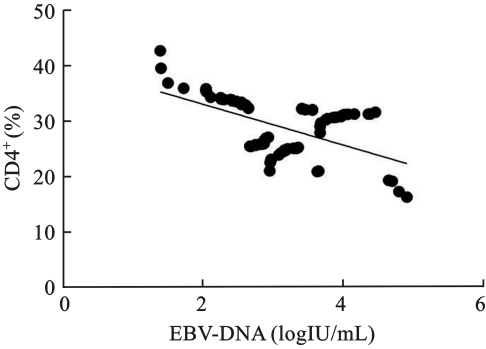


图 2 NS 组 EBV-DNA 载量与 CD4⁺ 淋巴细胞构成比的相关性

Fig.3 Correlation between EBV-DNA load and CD4⁺ lymphocyte constituent ratio in the NS group

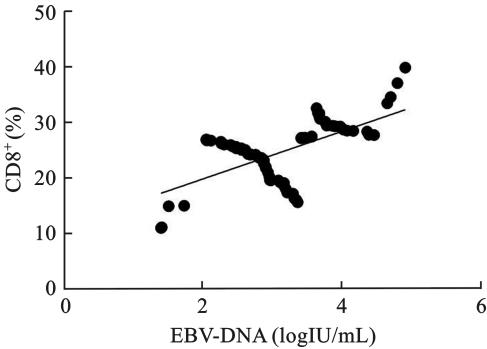


图 3 NS 组 EBV-DNA 载量与 CD8⁺ 淋巴细胞构成比的相关性

Fig.3 Correlation between EBV-DNA load and CD8⁺ lymphocyte constituent ratio in the NS group

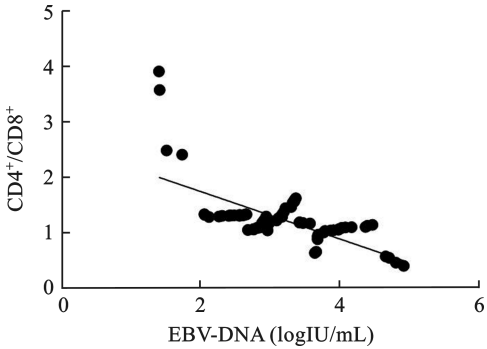


图 4 NS 组 EBV-DNA 载量与 CD4⁺/CD8⁺ 比值的相关性

Fig.4 Correlation between EBV-DNA load and CD4⁺/CD8⁺ ratio in the NS group

2.3 敏感组、抵抗组 EBV 相关指标与淋巴细胞亚群比较

与敏感组比较,抵抗组 EBV-DNA、抗 VCA-IgM、抗 VCA-IgG 阳性率,以及 EBV-DNA 载量、CD8⁺T 淋巴细胞构成比升高,CD3⁺、CD4⁺T 淋巴细胞构成比及 CD4⁺/CD8⁺ 比值降低,差异均有统计学意义(χ^2/t 值介于 2.194~6.254 之间, $P<0.05$),见表 3。

表 3 两组 EBV 相关指标与淋巴细胞亚群比较 $[\bar{x} \pm s, n(\%)]$ Table 3 Comparison of EBV-related indexes and lymphocyte subsets of the children between the steroid-sensitive group and the steroid-resistant group $[\bar{x} \pm s, n(\%)]$

组别	敏感组(n=61)	抵抗组(n=18)	χ^2/t	P
EBV-DNA 阳性率	27(44.26)	14(77.78)	6.254	0.012
抗 VCA-IgM 阳性率	20(32.79)	11(61.11)	4.677	0.031
抗 VCA-IgG 阳性率	16(26.23)	10(55.56)	5.414	0.020
EBV-DNA(logIU/mL)	3.04±0.49	3.35±0.64	2.194	0.031
CD3 ⁺ (%)	52.14±6.97	46.30±5.37	3.274	0.002
CD4 ⁺ (%)	30.24±4.56	25.06±4.32	4.284	<0.001
CD8 ⁺ (%)	23.06±4.10	29.73±3.95	6.114	<0.001
CD4 ⁺ /CD8 ⁺	1.33±0.41	1.07±0.25	2.547	0.013

2.4 未复发组、复发组、频繁复发组 EBV 相关指标与淋巴细胞亚群比较

未复发组、复发组、频繁复发组的 EBV-DNA、抗 VCA-IgM、抗 VCA-IgG 阳性率,以及 EBV-DNA

载量、CD8⁺ T 淋巴细胞构成比依次升高,CD3⁺、CD4⁺ T 淋巴细胞构成比及 CD4⁺/CD8⁺ 比值依次降低,差异均有统计学意义(χ^2/F 值介于 7.595~31.882 之间, $P<0.05$),见表 4。

表 4 三组 EBV 相关指标与淋巴细胞亚群比较 $[\bar{x} \pm s, n(\%)]$ Table 4 Comparison of EBV-related indexes and lymphocyte subsets among the non-relapse group, the relapse group and the frequent relapse group $[\bar{x} \pm s, n(\%)]$

组别	未复发组(n=33)	复发组(n=30)	频繁复发组(n=16)	χ^2/F	P
EBV-DNA 阳性率	10(30.30)	17(56.67)*	14(87.50)*#	14.562	0.001
抗 VCA-IgM 阳性率	6(18.18)	13(43.33)*	12(75.00)*#	14.930	0.001
抗 VCA-IgG 阳性率	4(12.12)	11(36.67)*	11(68.75)*#	15.959	<0.001
EBV-DNA(logIU/mL)	2.80±0.65	3.16±0.72*	3.67±0.86*#	7.920	0.001
CD3 ⁺ (%)	54.29±8.63	49.98±7.15*	45.21±7.06*#	7.595	0.001
CD4 ⁺ (%)	31.41±4.18	28.53±5.33*	25.19±4.30*#	9.848	<0.001
CD8 ⁺ (%)	22.19±5.19	25.14±5.20*	28.46±4.97*#	8.268	0.001
CD4 ⁺ /CD8 ⁺	1.42±0.25	1.13±0.19*	0.89±0.24*#	31.882	<0.001

注:* 与未复发组比较差异有统计学意义;# 与复发组比较差异有统计学意义。

3 讨论

3.1 NS 的发病机制

目前,关于 NS 的发病机制尚不明确,多认为与肾脏自身炎症反应、血液动力学改变、肾小球滤过膜的电荷屏障改变、T 淋巴细胞免疫紊乱及基因突变等因素有关,肾小球滤过膜损伤后肾小球通透性增加,导致大量白蛋白从尿液中丢失,血浆胶体渗透压降低,水分自血管内向组织间隙转移,形成水肿^[9]。儿童由于免疫系统尚未发育完善,易发生各种感染,其中 EBV 是一种较为常见的病原体。EBV 感染后

在 B 淋巴细胞中建立潜伏感染,并可影响 T 淋巴细胞、NK 细胞等其他免疫细胞的功能^[10]。探究 EBV、淋巴细胞亚群在 NS 患儿中的变化情况对于理解其病理生理过程、提高诊疗水平具有重要的临床意义。

3.2 EBV 病毒感染、淋巴细胞亚群变化与 NS 发生的关系

CD3⁺ T 淋巴细胞是一种成熟的 T 淋巴细胞,其表面表达 CD3 分子,与 T 淋巴细胞抗原受体形成复合体,参与 T 淋巴细胞对抗原的识别和信号转导^[11]。CD4⁺ T 淋巴细胞是辅助性 T 淋巴细胞,可

分泌多种细胞因子,调节机体对抗外来抗原和自身抗原的免疫反应;CD8⁺T 淋巴细胞是细胞毒性 T 淋巴细胞,可杀伤被抗原修饰的靶细胞,参与清除感染或肿瘤细胞,两者比值可反映 T 淋巴细胞功能状态,其降低可能与机体免疫功能低下或失调有关^[12]。本研究结果显示,NS 患儿 EBV-DNA、抗 VCA-IgM、抗 VCA-IgG 阳性率,EBV-DNA 载量、CD8⁺T 淋巴细胞构成比高于健康受试者,CD3⁺、CD4⁺T 淋巴细胞构成比及 CD4⁺/CD8⁺ 比值低于健康受试者,且 NS 患儿中 EBV-DNA 载量与 CD8⁺T 淋巴细胞构成比表现为正相关,与 CD3⁺、CD4⁺T 淋巴细胞构成比及 CD4⁺/CD8⁺ 比值表现为负相关,提示 NS 患者 EB 病毒载量增加,淋巴细胞亚群发生明显变化,且两者具有明显相关性。EBV 可感染口腔黏膜上皮细胞和扁桃体淋巴细胞,进入血液循环后感染外周血 B 细胞,建立潜伏感染或裂解感染,B 细胞经 T 淋巴细胞诱导后从潜伏感染转变为裂解感染,从而促进 EBV 的释放,刺激机体产生免疫相关性抗体及细胞因子,从而引发免疫功能紊乱,影响淋巴细胞亚群的数量和比例^[13]。此外,EBV 感染所引发的肾脏损害与病毒直接损害及免疫反应性损伤有关:①直接损害:肾小管上皮细胞表达的 CD21 抗原簇作为 EB 病毒特异性受体,被 EB 病毒吸附结合后通过胞吞作用进入细胞内,感染肾小管上皮细胞,引发小管上皮细胞退行性变、肾间质大量炎性细胞浸润及水肿;②免疫反应性损伤:形成循环免疫复合物在肾小球系膜区沉积,形成免疫复合物损伤。NS 患儿常伴有淋巴细胞亚群失衡的现象,出现 T 淋巴细胞和 B 细胞分化、增殖、活化和分泌功能的异常,这些异常可能导致机体对抗原的免疫调节能力降低,从而引起肾小球滤过膜的损伤。EBV 感染可能加重 NS 患儿的免疫功能紊乱。有研究发现,NS 患儿在 EBV 感染后,其外周血中 CD3⁺、CD4⁺、CD8⁺T 淋巴细胞和 NK 细胞的数量和比例均发生变化,与正常对照组相比有显著差异,提示 EBV 感染可能通过影响淋巴细胞亚群的平衡而参与 NS 发生^[14]。

3.3 EBV 病毒感染、淋巴细胞亚群变化与 NS 病情进展的关系

本研究根据激素敏感情况将 NS 患儿分为敏感组、抵抗组,根据是否复发将患儿分为未复发组、复

发组、频繁复发组,结果显示在激素抵抗患儿、复发患儿中 EBV-DNA 载量、CD8⁺T 淋巴细胞构成比更高,CD3⁺、CD4⁺T 淋巴细胞构成比及 CD4⁺/CD8⁺ 比值更低,提示 EBV 病毒感染、淋巴细胞亚群变化与 NS 病情进展有密切关联。EBV 感染可能是导致 NS 患儿复发或难治性的原因之一。EBV 感染和淋巴细胞亚群失衡可相互作用,形成恶性循环,共同促进 NS 进展,并增加肾小球基底膜上的免疫复合物沉积,导致肾小球损伤和蛋白尿。此外,淋巴细胞亚群失衡可导致免疫调节紊乱,降低机体对药物的敏感性和耐受性。肾小球损伤和蛋白尿可进一步刺激 EBV 的复制和活化,增加淋巴细胞亚群的失衡,加剧肾小球基底膜上的免疫复合物沉积,加重肾小球损伤和蛋白尿。

综上所述,EBV 感染、淋巴细胞亚群变化与 NS 发生及病情进展密切相关,且两者具有明显相关性。由此可见,抑制 EBV 病毒活性或调节淋巴细胞亚群功能可能成为治疗 NS 的新方法。但今后仍需进一步的研究来验证和深入了解 NS 患儿 EB 病毒和淋巴细胞亚群变化与病情进展的关系,以期在临床实践中获得更好的应用。

[参考文献]

- [1] Vivarelli M, Gibson K, Sinha A, et al. Childhood nephrotic syndrome[J]. Lancet, 2023, 402(10404): 809-824.
- [2] Ademola A D, cAsinobi A O, Alao M A, et al. Childhood Nephrotic Syndrome in Africa: Epidemiology, Treatment Trends and Outcomes[J]. Semin Nephrol, 2022, 42(5): 151311.
- [3] Damania B, Kenney S C, Raab-Traub N. Epstein-Barr virus: Biology and clinical disease [J]. Cell, 2022, 185(20): 3652-3670.
- [4] Chan E Y, Yu E L M, Angeletti A, et al. Long-term Efficacy and Safety of Repeated Rituximab to Maintain Remission in Idiopathic Childhood Nephrotic Syndrome: An International Study[J]. J Am Soc Nephrol, 2022, 33(6): 1193-1207.
- [5] Chen S, Wang J, Liang S. Clinical significance of T lymphocyte subsets, immunoglobulin and complement expression in peripheral blood of children with steroid-dependent nephrotic syndrome/frequently relapsing

- nephrotic syndrome[J].Am J Transl Res, 2021, 13(3): 1890-1895.
- [6] Deng Y, Ou Y Y, Mo C J, et al. Peripheral blood lymphocyte subsets in children with nephrotic syndrome: a retrospective analysis[J]. BMC Nephrol, 2023, 24(1): 7.
- [7] Ye Q, Liu H, Wang D, et al. Comprehensive mapping of B lymphocyte immune dysfunction in idiopathic nephrotic syndrome children[J]. Clin Transl Med, 2023, 13(2): e1177.
- [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] Rodriguez-Ballesteros E, Reid-Adam J. Nephrotic Syndrome[J]. Pediatr Rev, 2022, 43(2): 87-99.
- [10] Quintanilla-Martinez L, Swerdlow S H, Toussey T, et al. New concepts in EBV-associated B, T, and NK cell lymphoproliferative disorders[J]. Virchows Arch, 2023, 482(1): 227-244.
- [11] 苏若伊, 吴克义, 张春丽. 丙种球蛋白联合激素治疗小儿腺病毒肺炎临床疗效观察[J]. 中国妇幼健康研究, 2021, 32(2): 229-232.
- [12] Cui C, Wang J, Fagerberg E, et al. Neoantigen-driven B cell and CD4 T follicular helper cell collaboration promotes anti-tumor CD8 T cell responses[J]. Cell, 2021, 184(25): 6101-6118.
- [13] Choi I K, Wang Z, Ke Q, et al. Mechanism of EBV inducing anti-tumour immunity and its therapeutic use[J]. Nature, 2021, 590(7844): 157-162.
- [14] Acharya R, Zeng X, Upadhyay K. Concomitant nephrotic syndrome and tubulointerstitial nephritis in a child with Epstein-Barr virus mononucleosis[J]. BMJ Case Rep, 2021, 14(2): e240108-e240108.
- [专业责任编辑: 吴红艳]
[中文编辑: 郭乐倩; 英文编辑: 杨周岐]

加强编辑部诚信建设的要求

为了落实《关于进一步加强科研诚信建设的若干意见》，本刊特提出以下要求：

- 1.《中国妇幼健康研究》编辑部的全体成员应认真学习文件精神，全面落实文件提出的要求；为进一步加强科研诚信建设，营造诚实守信的良好科研环境而努力。
- 2.认真贯彻文件精神，坚持自律与监督并重，认真自查本刊在既往工作中是否存在违背科研诚信要求的行为，立即进行整改工作。
- 3.加强论文的质量把关、审核工作。对抄袭、剽窃他人论文、篡改研究数据、弄虚作假的文章，一经发现，立即撤回，并将情况反馈到作者单位。该作者两年内不得在本刊发表论文。
- 4.要求文章作者在投稿的同时，应对论文的诚信签署“承诺书”，明确承诺文章的真实性和实践性。对待存在有疑问数据的文章，本刊有责任要求作者所在单位附上证明文书。
- 5.《中国妇幼健康研究》对有关涉及伦理方面的文章，必须经该单位“医学伦理委员会”审核通过，并征得患者和家属的知情同意。
- 6.作者投稿需在我刊官网进行在线注册，坚决杜绝从事论文买卖、代写代投以及伪造、虚构数据的中介服务稿件来源。如果发现编辑部有人有此行为，将严肃处理。
- 7.加强编辑部自身建设，进一步完善编辑部审稿程序，扩大专业审稿队伍，切实提高审稿质量，加强对学术论文的审核把关。完善责任追究制度，对编辑部审稿、刊发过程中出现的违背诚信、造成后果的事实，将严格追究当事人员的责任。

《中国妇幼健康研究》编辑部

2025 年 3 月 12 日