doi：10.7499/j.issn.1008-8830.2506014

病例报告

1 例儿童造血干细胞移植后 semaphorin 3B 膜性肾病及文献复习

曹璐 武婷婷 李海英 王叨 张莹莹 张建江

（郑州大学第一附属医院儿科，河南郑州 450052）

［摘要］患儿，男，10 岁，因造血干细胞移植后 9 个月，出现颜面水肿、蛋白尿 2 个月入院。临床诊断肾病综合征，经规范糖皮质激素治疗 4 周，尿蛋白未转阴，考虑激素耐药。行肾穿刺活检术，肾脏病理提示膜性肾病，质谱分析肾小球基底膜颗粒状 IgG 和信号蛋白 3B（semaphorin 3B, Sema 3B）共沉积，诊断为 Sema 3B 膜性肾病。给予糖皮质激素联合他克莫司治疗后，随访 3 个月，患儿尿蛋白明显减少，水肿消退，病情稳定，未出现复发。该病例提示儿童造血干细胞移植后可能出现 Sema 3B 膜性肾病，提示精准诊断在儿科肾病中的重要性，未来需多中心研究明确其病程和遗传易感性，开发特异性标志物和疗法，推动个体化治疗，改善患儿预后。

［中国当代儿科杂志，2026，28（5）：614-617］

［关键词］造血干细胞移植；信号蛋白 3B；膜性肾病；儿童

Semaphorin 3B membranous nephropathy after hematopoietic stem cell transplantation in a child: a case report and literature review

CAO Lu, WU Ting-Ting, LI Hai-Ying, WANG Dao, ZHANG Ying-Ying, ZHANG Jian-Jiang. Department of Pediatrics, First Affiliated Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou 450052, China (Email: mailtojessie@126.com)

Abstract: A 10-year-old boy was admitted with facial edema and proteinuria for two months, occurring nine months after hematopoietic stem cell transplantation. He was clinically diagnosed with nephrotic syndrome and showed no remission after four weeks of standard glucocorticoid therapy, suggesting steroid-resistant disease. Renal biopsy was consistent with membranous nephropathy. Mass spectrometry identified granular co-deposition of IgG and semaphorin 3B (Sema3B) along the glomerular basement membrane, establishing the diagnosis of Sema3B-associated membranous nephropathy. Treatment with glucocorticoids combined with tacrolimus led to a marked reduction in proteinuria, resolution of edema, and clinical stabilization over a three-month follow-up, with no recurrence. This case highlights that Sema3B-associated membranous nephropathy may occur after hematopoietic stem cell transplantation in children and underscores the importance of precise diagnostics in pediatric nephropathies. Future multicenter studies are needed to clarify disease course and genetic susceptibility, develop specific biomarkers and therapies, promote individualized treatment, and improve prognosis. **[Chinese Journal of Contemporary Pediatrics, 2026, 28(5): 614-617]**

Key words: Hematopoietic stem cell transplantation; Semaphorin 3B; Membranous nephropathy; Child

患儿，男，10 岁，因急性髓系白血病（高危）行造血干细胞移植（hematopoietic stem cell transplantation, HSCT）后 9 个月，颜面水肿、蛋白尿 2 个月入院。患儿 9 个月前因急性髓系白血病（高危）（*KMT2A-PTD*、*FLT3-TD*、*FLT3-TKD* 阳性）行异基因 HSCT（HLA 7/10，A+供 A+，父供子）。预处理方案为白消安+环磷酰胺+塞替派+抗胸腺细胞免疫球蛋白，移植过程顺利。移植后每个月给予地西他滨化疗以预防疾病复发（共 4 次）。2 个月前（移植后 9 个月），患儿出现颜面水肿，尿常规显示尿蛋白+++，临床诊断为肾病综合征。规范口服糖皮质激素治疗 4 周，尿蛋白未转阴，考虑

［收稿日期］2025-06-04；［接受日期］2026-02-26

［基金项目］河南省医学科技攻关计划联合共建项目（LHGJ20210280）；河南省医学科技攻关计划联合共建项目（LHGJ20220376）。

［作者简介］曹璐，女，硕士，副主任医师。Email：mailtojessie@126.com。

激素耐药型肾病综合征，拟行肾穿刺活检收入我科治疗。患儿父母均体健，有1个哥哥，体健，无家族性遗传病和传染病病史。

体格检查：体温36.5℃，脉搏92次/min，呼吸21次/min，血压98/60 mmHg，身高130 cm（P_{10}~P_{25}），体重23 kg（P_3~P_{10}）。颜面水肿，腹部膨隆，移动性浊音阴性。双下肢无水肿，余查体未见明显阳性体征。

辅助检查：尿常规示蛋白+++（参考值：阴性），尿微量白蛋白14 720 mg/L（参考值：<30 mg/L）、尿蛋白总量17.19 g（参考值：<0.15 g）。血生化：血浆白蛋白23 g/L（参考值：35~55 g/L），总胆固醇6.03 mmol/L（参考值：<5.2 mmol/L），血肌酐28 μmol/L（参考值：27~66 μmol/L）。抗核抗体、抗双链DNA抗体、抗ENA抗体阴性。抗中性粒细胞胞质抗体阴性、巨细胞病毒、EB病毒、微小病毒B19、单纯疱疹病毒、腺病毒、柯萨奇病毒、麻疹病毒筛查均阴性、β-D-葡聚糖试验、半乳甘露聚糖抗原试验均阴性、乙肝病毒、丙肝病毒、人类免疫缺陷病毒、梅毒、T细胞酶联免疫斑点试验均阴性。尿液BK病毒DNA定量1.14×10^6 copies/mL。

肾脏病理：光镜下可见小球系膜细胞和基质轻度增生，基底膜弥漫增厚，上皮下、系膜区嗜复红蛋白沉积。免疫荧光显示免疫球蛋白（immunoglobulin, Ig）G+++，IgM+，IgA−，补体3++，补体4+，补体4d++，补体1q+，纤维蛋白原相关抗原−，IgG1++，IgG2±，IgG3−，IgG4+；Ⅳ型胶原α1链、Ⅳ型胶原α3链、Ⅳ型胶原α5链表达正常；电镜下可见上皮下电子致密物沉积，足细胞足突融合。见图1。

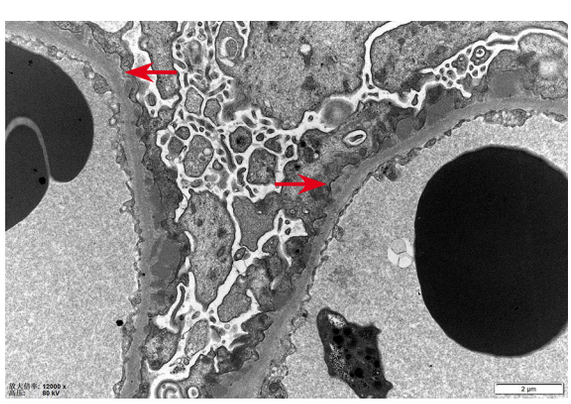


图1　肾脏病理电镜检查　可见上皮下电子致密物沉积，足细胞足突融合（红色箭头处）。

质谱分析：膜性肾病（membranous nephropathy, MN）抗原蛋白相对丰度信号蛋白3B（semaphorin 3B, Sema 3B）（相对丰度1 231.54，比值65.87），Igγ1重链（相对丰度2 249.39，比值2.37）

患儿诊断为：（1）HSCT状态；（2）MN。给予甲泼尼龙40 mg静脉滴注、他克莫司1 mg q12h口服治疗及抗凝、降血脂治疗，监测尿蛋白、血浆白蛋白、肾功能、血脂等变化、每月使用注射用丙种球蛋白1 g/kg调节免疫。足量激素使用4周后，改为甲泼尼龙片28 mg口服1个月、每月减少4 mg剂量。多次复查他克莫司浓度波动于2.0~2.4 ng/mL之间。随访3个月，患儿24 h尿蛋白总量降至276 mg，血浆白蛋白升至34.3 g/L，血肌酐20 μmol/L、总胆固醇10.10 mmol/L、尿液BK病毒DNA定量8.69×10^7 copies/mL。患儿目前身高130 cm（P_{10}~P_{25}）、体重25 kg（P_{10}~P_{25}）。

讨论：MN是一种以肾小球基底膜弥漫性增厚为特征的肾小球疾病，在儿童群体中发病率较低，近年来新抗原的发现为相关疾病的发病机制解析及诊断治疗策略创新提供了全新视角。Sema 3B作为一种分泌型糖蛋白，在细胞迁移、抑制血管生成等过程中发挥重要作用，其与肾脏疾病的关联近年来逐渐受到关注[1]。HSCT后并发肾脏疾病的报道较多，但由Sema 3B相关儿童MN国内外罕见报道。本文首次报道1例HSCT后诊断为Sema 3B相关儿童MN的病例，并结合文献复习，旨在提高临床医生对该类疾病的认识。

文献显示，该病儿童易感性显著，男性患儿更为多见，男女发病比例约2∶1[2]。儿科患者平均年龄为6.9岁，约半数病例见于2岁以下儿童[2-3]。成人患者平均为36.3岁，较传统原发性MN年轻[3]。典型表现为肾病综合征，蛋白尿多为肾病范围，血清肌酐多正常或轻度升高。肾活检可见肾小球基底膜颗粒状IgG和Sema 3B共沉积，儿童患者常见肾小管基底膜IgG沉积（Sema 3B阴性）。抗体仅在还原条件下可检出，提示抗原表位具有隐蔽性，以IgG1为主，补体C3沉积。免疫抑制治疗（糖皮质激素、钙调神经磷酸酶抑制剂、利妥昔单抗）有效，仅有1例使用奥妥珠单抗达到缓解，部分患者可自发缓解或完全缓解，整体复发率较低，早期干预可显著改善长期预后。发病年龄、起病至首次确诊的时间、治疗药物、治疗结局具有各自特点，见表1。

表 1　文献报道的 Sema 3B 相关 MN 的临床特点

病例	性别	年龄	血肌酐 (mg/dL)	尿蛋白 (g/24 h 或 g/g)	治疗药物	治疗结局
1[4]	女	41 岁	0.74	7.9	ACEI	自发缓解
2[4]	女	28 岁	0.4	6.2	ACEI	自发缓解
3[4]	男	2 岁	0.5	5.0	激素、Tac、ACEI	缓解
4[4]	女	40 岁	0.9	17.3	ACEI、RTX	完全缓解
5[4]	男	19 岁 (1 岁起病)	0.7	0.4	CsA、MMF、RTX	反复缓解和复发
6[4]	女	1 岁 9 月	0.21	UP/CR 6.81	激素、CsA	缓解
7[4]	男	17 岁	0.6	UP/CR 0.78	激素、ACEI、CsA	完全缓解
8[4]	男	9 岁 (2 岁起病)	0.45	UP/CR 0.94	CsA、MP、AZA、RTX、Tac	反复缓解和复发
9[4]	男	2 岁	0.13	UP/CR 1.95	激素、CsA	完全缓解
10[4]	男	14 岁	0.64	3.0	失访	失访
11[4]	男	16 岁	0.83	12.0	RTX、MMF、CsA	进展到 ESKD
12[5]	男	9 岁 (2 岁起病)	NA	NA	激素、ACEI、CsA、RTX、OBI	完全缓解
13[2]	男	8 个月	0.31	23.3	激素、CsA、Tac、MMF、RTX	缓解
14[6]	男	38 岁	0.79	13.1	激素	缓解

注：［MN］膜性肾病；［ACEI］血管紧张素转换酶抑制剂；［UP/CR］尿蛋白/肌酐比值；［ESKD］终末期肾病；［CsA］环孢素；［MMF］吗替麦考酚酯；［RTX］利妥昔单抗；［AZA］硫唑嘌呤；［Tac］他克莫司；［OBI］奥妥珠单抗；［NA］未获得相关数据。

Sema 3B 相关 MN 在儿童群体显著区别于成人 MN 以 PLA2R 抗原为主的特点[4]。其病理特征以肾小球基底膜颗粒状 IgG 沉积为核心，约 40% 的儿科病例合并肾小管基底膜 IgG 线性沉积，且 IgG 亚型以 IgG1 为主，与成人 PLA2R 相关 MN 的 IgG4 优势形成鲜明对比。Sema 3B 是 Sema 3 家族的一个亚型，其结构包含 Sema 结构域、神经丛–信号素–整合素结构域、Ig 结构域以及 C 末端结构域。研究表明，Sema 3B 在血管内皮细胞中表达，并对血管生成起到抑制作用。Sema 3B 也在足细胞中表达，且其表达受到 Sema 3A 的调控。当足细胞表达 Sema 3A 时，Sema 3B 的 mRNA 水平会显著下降[7]。然而，关于 Sema 3B 在肾脏中的具体作用和功能，目前仍不完全清楚。研究还发现，与 Sema 3B 相关的膜性肾病患者血清中的 Sema 3B 抗体仅在还原条件下表现出致病性，这提示这些抗体可能识别的是隐蔽的抗原表位。这种独特的沉积模式提示 Sema 3B 可能作为足细胞表面的特异性抗原，在婴幼儿肾脏发育阶段更易暴露于免疫系统，引发自身抗体反应[2]。文献复习揭示了 Sema 3B 相关 MN 患者的治疗方案以激素联合免疫抑制治疗为主，多数患者在治疗过程中使用了利妥昔单抗，部分患者因耐药或效果不佳，改用新型抗 CD20 单抗（如奥妥珠单抗）在治疗中显示出良好前景。治疗结局存在个体差异，部分患者易复发或进展至终末期肾病，提示个体化治疗和长期随访的重要性。

HSCT 后 MN 发病率会因为不同移植类型、患者基础状况及移植中心操作差异有所不同。发病机制尚不明确，可能与移植后免疫系统重建，供者免疫细胞与受者组织相互作用，打破免疫耐受，产生自身抗体攻击肾小球，形成免疫复合物沉积，引发 MN。移植后使用的免疫抑制剂、抗生素等药物，可能影响免疫系统的正常功能或直接损伤肾脏，增加 MN 发病风险。移植后的病人巨细胞病毒、EB 病毒等感染常见，可激活免疫反应，改变肾小球抗原性，促使免疫复合物形成[8]。

Sema 3B 相关 MN 在所有 MN 中占比 1%~3%，在儿科群体中约占 MN 病例的 15%。Yap 等[9] 对造 HSCT 相关肾小球疾病谱进行总结，包括血栓性微血管病（38.7%）、MN（25.8%）、系膜增生性肾小球肾炎（12.9%）、微小病变（9.7%）、局灶节段性肾小球硬化（9.7%）和膜增生性肾小球肾炎（3.2%）。其中 MN 在 HSCT 后肾小球疾病中的占比位居第二。Fila 等[10] 报道 7 岁男孩肾移植后 25 d MN 复发，其血清中存在抗 Sema 3B 抗体，使用利妥昔单抗治疗后 40 d 抗 Sema 3B 抗体消失。这表明抗 Sema 3B 抗体具有致病性，且可能预测移植后疾病复发，并强调了监测抗体的重要性。

本例患儿临床表现为激素耐药型肾病综合征，病理为 MN，质谱分析明确 Sema 3B 相关 MN，治疗上使用激素联合他克莫司治疗，他克莫司应用 3 个月期间，患儿血药浓度偏低，但尿蛋白总量明显

减少、血白蛋白水平明显回升，鉴于尿液BK病毒载量偏高，服用他克莫司是移植后早期BK病毒尿症进展的独立危险因素，所以未再加大他克莫司的剂量或服用提高血药浓度的药物。并在每月使用注射用丙种球蛋白辅助调节免疫。结合血液移植科的建议，若为了治疗MN而加强免疫抑制，可能会削弱移植物抗白血病效应，从而增加白血病复发的风险。

国内对于Sema 3B相关MN的研究相对较少，但已有学者开始关注这一领域。大多数HSCT后的MN与FAT1抗原相关。本例作为HSCT后Sema 3B相关儿童MN的罕见病例，对于HSCT后出现蛋白尿的患儿，应考虑进行Sema 3B相关检测，以早期明确病因，可根据患者的具体情况制定个体化治疗方案，提高治疗效果。

HSCT后并发sema 3B相关MN现有儿童病例数有限，其独特的临床病理特征、年龄依赖性及治疗反应，已彰显其作为独立疾病的价值。尤其在儿童HSCT后发生肾小球疾病的患者中，未来需通过多中心队列研究明确自然病程，结合基因组学解析遗传易感性，开发特异性血清学标志物，并探索靶向B细胞的新型疗法。这一领域的进展将为婴幼儿肾病综合征的个体化治疗奠定基础，推动MN从病理形态分类向病因精准分型的转变，可能改善患儿预后。

作者贡献声明：曹璐负责数据分析、论文撰写；武婷婷、李海英、王叨负责数据收集、整理和核对分析；张莹莹负责病理资料、检测数据的汇总整理、课题基金；张建江负责文章的构思、设计与指导论文撰写。

利益冲突声明：所有作者均声明无利益冲突。

［参 考 文 献］

[1] Huang G, Liu F, Yu L, et al. Pediatric membranous nephropathy: in the novel antigens era[J]. Front Immunol, 2022, 13: 962502. PMID: 36016931. PMCID: PMC9396344. DOI: 10.3389/fimmu.2022.962502.

[2] Sethi S, Debiec H, Madden B, et al. Semaphorin 3B-associated membranous nephropathy is a distinct type of disease predominantly present in pediatric patients[J]. Kidney Int, 2020, 98(5): 1253-1264. PMID: 32534052. DOI: 10.1016/j.kint.2020.05.030.

[3] Conversano E, Debiec H, Colucci M, et al. A child with semaphorin 3b-associated membranous nephropathy effectively treated with obinutuzumab after rituximab resistance[J]. Pediatr Nephrol, 2024, 39(1): 305-308. PMID: 37466865. DOI: 10.1007/s00467-023-06085-8.

[4] Tanaka Y, Yamamoto M, Nozu K, et al. An 8-month-old boy with infantile nephrotic syndrome caused by semaphorin 3B-associated membranous nephropathy[J]. CEN Case Rep, 2023, 12(3): 281-286. PMID: 36504250. PMCID: PMC10393917. DOI: 10.1007/s13730-022-00763-6.

[5] Sugimoto T, Tanaka Y, Sakaguchi M, et al. A case of post-allogeneic haematopoietic stem cell transplantation membranous nephropathy[J]. Nephrol Dial Transplant, 2007, 22(11): 3362-3363. PMID: 17602191. DOI: 10.1093/ndt/gfm437.

[6] 张雪, 杨宁. 膜性肾病新型靶抗原研究进展[J]. 中国实用内科杂志, 2022, 42(9): 782-785. DOI: 10.19538/j.nk2022090118.

[7] Alsharhan L, Beck LH. Membranous nephropathy: core curriculum 2021[J]. Am J Kidney Dis, 2021, 77(3): 440-453. PMID: 33487481. DOI: 10.1053/j.ajkd.2020.10.009.

[8] Salvadori M, Tsalouchos A. New antigens involved in membranous nephropathy beyond phospholipase A2 receptor[J]. World J Nephrol, 2022, 11(4): 115-126. PMID: 36161266. PMCID: PMC9353762. DOI: 10.5527/wjn.v11.i4.115.

[9] Yap DYH, Lie D, Lau T, et al. Clinico-pathological correlations and outcomes of *de novo* glomerular diseases in patients after haematopoietic stem cell transplantation[J]. Clin Kidney J, 2022, 16(6): 976-984. PMID: 37261002. PMCID: PMC10229262. DOI: 10.1093/ckj/sfac264.

[10] Fila M, Debiec H, Perrochia H, et al. Recurrence of anti-semaphorin 3B-mediated membranous nephropathy after kidney transplantation[J]. J Am Soc Nephrol, 2022, 33(3): 503-509. PMID: 35017170. PMCID: PMC8975066. DOI: 10.1681/ASN.2021101323.

（本文编辑：张辉）

（©《中国当代儿科杂志》编辑部，开放获取CC BY-NC-ND 4.0协议）
（© Editorial Office of *Chinese Journal of Contemporary Pediatrics*. OA under CC BY-NC-ND 4.0 license）