

综述

DOI: 10.3969/j.issn.0253-9802.2023.01.009

呼吸道病原体与儿童原发性肾病综合征相关研究进展

赵家敏 曹永丽 丁霞 倪倩

【摘要】 原发性肾病综合征（PNS）是儿童肾小球疾病最常见的类型之一，也是导致中国儿童慢性肾衰竭的重要原因。由于自身免疫失调和使用糖皮质激素、免疫抑制剂等原因，PNS患儿较普通患儿更易发生呼吸道感染。不同的病原体对PNS患儿疾病的影响作用及机制各不相同。该文主要从病毒、细菌、支原体等病原体对PNS患儿的影响进行综述，为改善PNS患儿的预后提供理论依据。

【关键词】 原发性肾病综合征；呼吸道合胞病毒；新型冠状病毒；肺炎链球菌；肺炎支原体

Research progress on respiratory pathogens and primary nephrotic syndrome in children Zhao Jiamin, Cao Yongli, Ding Xia, Ni Qian. Department of Pediatric Respiration, Lanzhou University Second Hospital, Lanzhou 730030, China
Corresponding author, Ni Qian, E-mail: natelieniqian@yeah.net

【Abstract】 Primary nephrotic syndrome (PNS) is one of the most common types of glomerular diseases in children, which is also an important cause of chronic renal insufficiency in children in China. Due to autoimmune disorders and the use of hormones and immunosuppressants, children with PNS are more prone to respiratory tract infections than normal counterparts. The effect and mechanism of different pathogens upon pediatric PNS also differ. In this article, the effect of viruses, bacteria, mycoplasma and other pathogens on PNS pediatric was reviewed, aiming to provide theoretical basis for improving clinical efficacy and prognosis of PNS children.

【Key words】 Primary nephrotic syndrome; Respiratory syncytial virus; SARS-CoV-2; Streptococcus pneumoniae; Mycoplasma pneumoniae

原发性肾病综合征（PNS）是最常见的儿童肾小球疾病之一，其发病率为（1.15~16.9）/100 000，仅次于急性肾炎^[1]。PNS是由于肾小球毛细血管壁选择性滤过屏障通透性增加，大量白蛋白从尿液中丢失，以水肿、大量蛋白尿、低蛋白血症、高脂血症为主要特征，是中国儿童慢性肾衰竭的重要病因。由于血浆白蛋白、Ig、补体因子的丢失以及糖皮质激素（激素）和免疫抑制剂的使用，导致PNS患儿免疫功能下降^[2,3]。感染是PNS并发症之首，也是疾病复发、加重的重要诱因，其中以呼吸道感染为主，常见的呼吸道感染病原体包括呼吸道合胞病毒（RSV）、新型冠状病毒（SARS-CoV-2）、肺炎链球菌（SP）和肺炎支原体（MP）等^[4]。感染的早期识别、病情的合理评估对避免PNS复发、改善预后具有重要意义。

一、RSV

1. RSV 持续感染加重肾损伤

RSV可在宿主体内长期存在，通过持续低水平复制来逃避免疫监视，引起患儿免疫功能紊乱或直接损伤细胞或组织。从PNS患儿呼吸道分泌物中分离出的最常见病毒为RSV^[5]。Zhai等（2016年）报道，被RSV感染的SD大鼠可建立大鼠肾病模型，并出现肾脏组织足细胞肿胀，足突肿胀融合、弥漫性消失及微绒毛变性等肾病综合征（NS）的病理变化，随RSV感染滴度的增加，大鼠尿蛋白也明显增加，不同时间段均可在病变部位观察到明显的RSV特异性G蛋白表达以及RSV结构颗粒。Zhang等（2016年）报道，RSV感染后期动物模型的呼吸道症状消失，但仍可以在肾小球检测到RSV的G和F蛋白，而且蛋白尿排泄、水肿和足突消失更为明显。上述研究表明，RSV

基金项目：甘肃省自然科学基金（20JR10RA746）；兰州大学第二医院“萃英科技创新”计划项目（CY-2020-MS13）；兰州市科技发展指导性计划项目（2020-ZD-98）；兰州大学教育发展基金（071100141）

作者单位：730030 兰州，兰州大学第二医院小儿呼吸科

通信作者：倪倩，E-mail: natelieniqian@yeah.net

感染可诱发肾损伤,持续感染或再感染会加重肾损伤。RSV 蛋白主要集中在肾脏感染细胞的细胞核中,因此可提取相应细胞核进行相关研究,或许可以为探索 RSV 具体的肾损伤机制提供新思路。

2. RSV 直接损伤肾小球基底膜

硫酸乙酰肝素(HS)和乙酰肝素酶(HPSE)是 RSV 感染后肾损伤炎症反应启动的关键物质。HS 是肾小球滤过膜电荷屏障的主要成分,也是 RSV 入侵靶细胞的重要受体。HPSE 是目前发现的哺乳动物中唯一能降解肾小球基底膜 HS 侧链的酶^[6]。当 PNS 患儿感染 RSV 后,病毒通过正、负电荷机制与 HS 链结合进入肾脏细胞复制、生长,随后通过活化细胞外信号调节激酶(EPK)和 p38 丝裂原蛋白激酶(p38 MAPK)信号通路,激活血清核因子 κ B (NF- κ B),HPSE 表达增加或活性增强使 HS 侧链分解,导致肾小球基底膜破裂和毁损,产生蛋白尿。HPSE 还能促进促纤维化的转化生长因子- β (TGF- β) 过度表达,TGF- β 刺激碱性成纤维细胞因子产生从而促进上皮间充质转换、激活相关信号转导以及调节其自身分泌循环,导致肾脏纤维化^[78]。HPSE 抑制剂是 PNS 新型治疗方案研究热点,联合激素治疗可进一步提高 PNS 疗效,目前肾脏相关 HPSE 研究进展见表 1。

3. RSV 通过“长链”反应引起肾损害

PNS 是一种慢性疾病,许多“长链”免疫机制参与其中,包括:①树突状细胞(DC),DC 是重要的抗原呈递细胞,表达 C 型凝集素受体(CLR)和 Toll 样受体(TLR)。在 RSV 感染过程中,CLR

介导病毒侵入 DC,刺激 DC 成熟和 T 淋巴细胞活化,伴随主要组织相容性抗原复合体(MHC) I 类分子、MHC II 类分子和共刺激因子等的上调,破坏 PNS 患儿免疫反应和免疫耐受之间的平衡,加重疾病发展。这种相互作用也可能使 RSV 溶解并释放其特有的 G、F 蛋白,与靶细胞黏附、融合引起肾脏的炎症损伤。TLR 如 TLR3 可以识别 RSV 糖蛋白。RSV 诱导的肾病大鼠模型研究显示,感染早期肾组织中 TLR3 表达明显升高。可能是 RSV 在复制时双链 RNA 被 TLR3 识别,通过髓样分化因子 88(MyD88)非依赖途径导致多种致炎或抗炎细胞因子、趋化因子、活性氧和活性氮等表达上调,增强机体先天性免疫,在诱导免疫耐受的同时造成肾损伤,导致尿蛋白水平逐渐升高和足突融合^[16]。②IL-17 和 IL-6,RSV 诱导的肾病动物模型研究显示血清 IL-17 和 IL-6 水平升高,再感染时细胞因子水平高于初次感染。Zhai 等(2016 年)报道,IL-6 和 IL-17 可与系膜细胞和肾小管上皮细胞上的受体结合,导致多种趋化因子的释放,这些趋化因子可以向肾脏募集中性粒细胞和单核细胞从而引发肾损伤。其进一步的临床研究显示,PNS 患儿尿液中 IL-17 的排泄量与尿蛋白的排泄量成正比,而且与 PNS 患儿病情的严重程度及足细胞损伤的指标相关。IL-17 通过一种依赖于 NF- κ B 的方式,激活凋亡相关因子(Fas)/含半胱氨酸天冬氨酸蛋白水解酶 8(caspase-8)/caspase-3 凋亡通路,诱导足细胞凋亡造成肾损伤^[17]。

目前尚无有效抗 RSV 治疗药物和 RSV 疫苗获

表 1 肾脏相关 HPSE 抑制剂研究进展

类别	药物名称	应用状态	特点
糖类类似物	肝素/低分子肝素 ^[9]	研究证明可以明显缓解 NS 患儿蛋白尿	肝素具有出血风险,但低分子肝素作用较好,无明显抗凝作用
	PI-88 ^[10]	研究显示可减少 Heymann 肾炎(用于人类膜性肾病的自身免疫病模型)过程中的蛋白尿,保持基底膜中的 HS 蛋白含量;部分进入 III 期临床试验	作用明显,可在肾皮质中维持较长时间的高血药浓度;但会延长活化部分凝血活酶时间,使肾小球滤过膜变薄
	PG545 及其类似物 ^[11]	已证明能不可逆地灭活 RSV 的感染性,同时减少 HPSE 的释放和增强细胞外基质结合生长因子活性的能力;联合生物制剂使用进入 II 期临床试验	具有较长的血浆半衰期,潜在的抗纤维化和肾脏保护,未见明显不良反应
	SST0001 及其衍生物 ^[12-13]	动物实验表明可降低糖尿病肾病大鼠的尿蛋白及肾损伤的程度,并预防纤维化;用于多发性骨髓瘤治疗的阶段性临床研究已完成	具有明显的抗 HPSE 活性且无抗凝作用,目前未见临床相关的系统反应
合成小分子	苏拉明 ^[14]	动物实验证明可预防慢性肾脏病 24 h 尿蛋白和血清肌酐升高,防止肾间质纤维化和肾小球硬化	已安全用于人类疾病治疗,低剂量下可抑制肾纤维化,具有治疗慢性肾脏病的潜力
生物制剂	多抗原肽疫苗 ^[15]	多个抗原肽拷贝结合到非免疫原赖氨酸基树突支架上,从而增加免疫细胞的识别并启动更强的免疫反应,动物实验证明可以抑制肿瘤转移	理想的疫苗接种靶点,对于肾脏的影响未见明确数据

得临床使用许可，临床上以对症治疗为主，故预防是RSV管理的关键。目前被动免疫研究取得颇大进展，其中短效单克隆抗体(mAb)如帕博利珠单抗，是唯一被FDA批准使用的疫苗，可以有效预防1岁以内早产儿RSV感染，但国内临床尚未引进^[18]。

二、SARS-CoV-2

1. SARS-CoV-2在PNS患儿中的感染与传播

新型冠状病毒感染(COVID-19)是由SARS-CoV-2感染引起的新型传染性疾病。各年龄段人群均对SARS-CoV-2易感。与成人相比，儿童通常为无症状感染或临床表现较轻，发生率及病死率低^[19]。COVID-19可引起严重的呼吸道症状，还会累及大脑、心血管及肾脏等。迄今关于儿童PNS与SARS-CoV-2相关的研究非常少，COVID-19是否会加重患儿病情或增加复发率应当成为一个关注点。

据中国疾病预防控制中心对SARS-CoV-2阳性病例统计，10岁以下儿童占比不到1%，平均年龄为6.7岁^[20]。意大利一项大数据研究中，在慢性肾脏病或应用免疫抑制剂治疗的患儿中尚未发现严重的COVID-19病例，感染者症状轻微，慢性肾脏病患儿的血清阳性率较低，与健康儿童相近^[21]。在同一批人群中的159例使用CD20单克隆抗体免疫抑制治疗的PNS患儿中，均未出现COVID-19的临床症状，说明免疫抑制剂的使用不会增加PNS患儿感染SARS-CoV-2的风险^[22]。

2. SARS-CoV-2与PNS患儿复发

COVID-19是否导致儿童PNS复发以及其大流行对儿童PNS复发率的影响尚未明确。Harambat等^[23]回顾性分析了2020年PNS患儿的复发次数(0.78次)与2019年同期(0.91次)，2年间复发次数比较差异无统计学意义，在此期间也未见患儿感染SARS-CoV-2，研究者认为尚无直接证据证明上述2个时期的PNS复发程度存在差异，但结果的普遍性值得怀疑，因为该结果可能跟疫情严格管控有关。Morello等^[24]则认为，COVID-19大流行期间儿童PNS复发风险无增加，可能是免疫抑制治疗在减少复发方面发挥作用，复发可能是PNS患儿感染SARS-CoV-2的一种并发症。近期研究表明，PNS患儿复发率达到54.5%，22.7%的患儿出现中-重度COVID-19，11.3%的患儿发展为3期急性肾损伤(AKI)，4.5%的患儿发展为激素抵

抗性NS，死于呼吸衰竭和休克；与缓解期PNS患儿相比，复发性PNS患儿在COVID-19期间出现严重并发症的风险是其6倍，如严重AKI(2~3期)、休克、呼吸衰竭、脑病甚至死亡^[25-26]。

3. SARS-CoV-2与儿童新发PNS

COVID-19引起的肾损伤在儿科中并不少见。研究显示，因COVID-19住院的患儿AKI发生率为1.2%~44.0%，而PNS是AKI发生的独立危险因素^[27]。目前仅有数例儿童感染SARS-CoV-2时新发PNS的报道，SARS-CoV-2可能是儿童新发PNS的触发因素。对COVID-19确诊期间新发PNS的成人患者进行肾活组织检查(活检)，均发现弥漫性足细胞足突消失；在我国COVID-19合并肾损伤患者的尸检报告中，在足细胞内发现具有明显刺突的冠状病毒样颗粒簇，同时发现COVID-19患者SARS-CoV-2的受体血管紧张素转换酶2(ACE2)上调，其肾小管中SARS-CoV-2核蛋白抗体免疫染色阳性，提示SARS-CoV-2可侵入肾组织。另外，SARS-CoV-2具有特定的肾脏嗜性，ACE2受体在肾小管上皮细胞及足细胞中表达，SARS-CoV-2通过ACE2优先靶向肾小球细胞，说明即使COVID-19病情不严重，患者也存在广泛的肾损伤^[28-29]。

对于PNS患儿合并COVID-19的治疗有以下建议：如无症状或轻度症状，可继续当前的免疫抑制治疗方案，不必减少或增加激素用量，密切监测病情是否复发或加重，如是否出现水肿、低血容量、蛋白尿等；中至重度症状患儿则需要减少免疫抑制治疗并监测并发症，如心肺衰竭和AKI^[24]。

三、SP

1. SP引发PNS合并自发性细菌性腹膜炎(SBP)

SBP在PNS患儿中的发生率为2%~6%，病死率约为1.5%，远高于成人患者，通常发生在PNS病程的前2年^[30]。SP是一种能在上呼吸道定植的共生荚膜细菌，PNS本身存在免疫紊乱及补体依赖性调节作用减弱，对荚膜类细菌的清除延迟，导致SP容易通过血液循环渗透扩散^[31]。大数据统计，45%PNS患儿存在细菌感染，采集其血液及腹水培养显示SP占91%，在阳性腹水样本中，SP占100%。由于部分PNS患儿发现SBP时临床症状不明显易导致漏诊，甚至出现脓毒血症等情况，

进一步诱导 PNS 复发及肾功能恶化。因此高度怀疑感染时所采用的抗菌药物应当覆盖 SP 并加强随访，避免延误病情。研究表明，青霉素是预防 PNS 患儿发生 SP 感染的有效方法。有关 PNS 患儿发生 SBP 的病理生理机制尚未完全阐明，可能是 SP 通过生殖道、胃肠道、呼吸道等血源性扩散进入腹腔引起腹膜炎。除激素和免疫抑制剂的使用会增加感染风险外，目前考虑的机制还有以下几点：①由于血清 IgG 和补体旁路活化途径 I 因子、B 因子水平降低，补体系统依赖性调理作用和 T 淋巴细胞功能减弱，在增加细菌的易感性同时对细菌的吞噬作用下降。② PNS 患儿的血清白蛋白水平与腹膜炎之间也存在相关性，据统计，血清白蛋白 ≤ 15 g/L 的患儿继发腹膜炎的概率是白蛋白 > 15 g/L 患儿的 9.8 倍，血清白蛋白水平 < 15 g/L 是预测 PNS 患儿发生 SBP 的独立危险因素。低白蛋白血症还会导致腹水的二次增加，且腹水中补体和 Ig 含量被进一步稀释，从而降低腹膜腔的杀菌活性。③组织水肿，如肠壁水肿或胃肠道静脉充血可能促进细菌向腹膜内渗透^[30-32]。

2. SP 疫苗可减少或避免 PNS 复发

增强免疫对于预防 PNS 患儿发生 SP 感染至关重要，SP 荚膜是主要的毒力因子，是研制 SP 疫苗的免疫学基础。我国相关指南以及免疫实践咨询委员会（ACIP）、改善全球肾脏病预后组织

（KDIGO）指南和意大利、日本、印度相关指南均建议 PNS 患儿接种 SP 疫苗，多项研究证明 SP 疫苗对 PNS 患儿安全有效，目前尚无明确证据显示疫苗会引起 PNS 的复发或加重^[33-35]。目前可用的 SP 疫苗主要是多糖蛋白疫苗（PPV）和多糖蛋白结合疫苗（PCV）。建议在疾病早期进行疫苗接种，可以预防相当大比例的 SP 感染，相关文献接种建议见图 1^[36]。PPV23 接种率为 6%~65%，接种率不理想的主要原因是临床工作中缺乏疫苗咨询，以及医师对 PNS 患儿疫苗接种的安全性和有效性缺乏深入了解，应当引起重视。

四、MP

1. MP 通过免疫紊乱加重 PNS

MP 是一类最小、最简单的原核生物，细胞壁的缺乏令支原体膜可与宿主膜直接接触，膜成分获得转移或交换。MP 在 PNS 患儿呼吸道感染中的占比逐渐升高，但关于 MP 对 PNS 患儿的影响机制并不清楚，其对 PNS 病情是加重还是缓解的说法仍存在争议，国内外相关研究较少。

MP 感染对肾脏损害的确切机制尚不明确，目前有 3 种假说：① MP 通过直接侵害肾脏，从而导致肾实质的损害；② MP 与肾小球存在部分相同抗原，感染后产生的抗体与肾小球的自身抗原形成原位免疫复合物，引起肾损伤，或由于 MP 的毒素

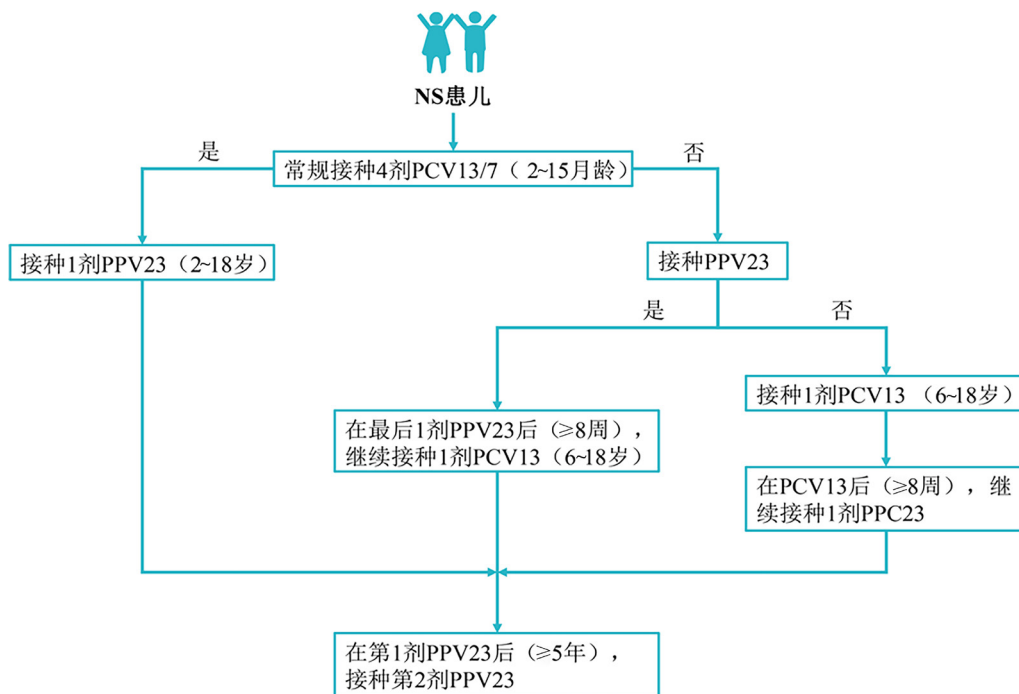


图 1 PNS 患儿 SP 免疫途径

直接损害肾脏,致肾脏一些隐蔽的抗原暴露或产生一些新的抗原而引发自身免疫反应;③循环免疫复合物对肾脏的潜在损害。

2. MP 缓解 PNS 的疾病进展

莫锦丽(2009年)所进行的回顾性研究发现,与单纯 PNS 患儿相比,PNS 合并 MP 感染患儿的发病年龄大、少尿发生率低、水肿和蛋白尿持续时间短,病情恢复快,且 MP 感染不影响 PNS 患儿对激素治疗的反应性,提示 MP 通过某种机制缓解 PNS。但其中的机制未明,猜测可能是 MP 与麻疹病毒类似,作为一种非特异性刺激物,通过抗原-抗体反应来激活多种免疫细胞产生 IFN 提高机体抗感染能力,同时激活单核吞噬系统,重新调整、清除或释放基膜上的免疫复合物,促进肾脏修复,减少尿蛋白。

呼吸道感染作为 PNS 复发的触发因素,有4项小型研究发现,在上呼吸道感染期间每日服用小剂量激素(15 mg/m²)可能降低 PNS 复发的风险,但是结果受研究地区和人群选择的限制,缺乏一定的准确性。但近年英国的一项大数据研究结果表明,上述方案并不能降低 PNS 复发的风险^[37]。

五、总结

PNS 合并呼吸道感染除上述常见的病原体之外,还有流行性感病毒、柯萨奇病毒、腺病毒、铜绿假单胞菌、副流感嗜血杆菌、白假丝酵母等,对 PNS 患儿的疾病转归及疗效存在一定的影响,需收集更大的样本量,通过多中心、前瞻性研究探索其具体机制。现国内外 PNS 合并呼吸道感染的发病率呈上升趋势,不同的病原体对该病的影响机制各不相同。大部分研究指出,合并感染会加重 PNS 病情,延长病程,这也是 PNS 复发的危险因素;也有少数说法正好相反,提出某些病原体感染通过减轻临床症状来缓解病情,具体机制集中在免疫长链反应中,引发免疫紊乱的真正因素仍有待发掘。同时,感染的早期识别、病情的综合评估及激素、免疫抑制剂的合理使用对预防 PNS 复发、改善患儿预后具有重要意义。

参 考 文 献

- [1] Noone D G, Iijima K, Parekh R. Idiopathic nephrotic syndrome in children. *Lancet*, 2018, 392 (10141): 61-74.
- [2] Alfakkeh K, Azar M, Sowailmi B A, et al. Immunosuppressive burden and risk factors of infection in primary childhood nephrotic syndrome. *J Infect Public Health*, 2019, 12 (1): 90-94.
- [3] 张玉霞,赵青.激素耐药型肾病综合征儿童与 COL4A5 基因突变的关系研究. *新医学*, 2020, 51 (6): 445-449.
- [4] Lebel A, Kropach N, Ashkenazi-Hoffnung L, et al. Infections in children with nephrotic syndrome: twenty years of experience. *Clin Pediatr (Phila)*, 2020, 59 (7): 692-698.
- [5] Tabor D E, Fernandes F, Langedijk A C, et al. Global molecular epidemiology of respiratory syncytial virus from the 2017-2018 INFORM-RSV study. *J Clin Microbiol*, 2020, 59 (1): e01828-20.
- [6] Vlodavsky I, Barash U, Nguyen H M, et al. Biology of the heparanase-heparan sulfate axis and its role in disease pathogenesis. *Semin Thromb Hemost*, 2021, 47 (3): 240-253.
- [7] Jin H, Cui M. New advances of heparanase in human diseases. *Mini Rev Med Chem*, 2020, 20 (2): 90-95.
- [8] 毕文敬,江建冰.硫酸乙酰肝素酶(HPSE)抑制剂的研究进展. *中国药物化学杂志*, 2022, 32 (3): 231-244.
- [9] 栾海燕,赵洪霞.低分子肝素钙联合普通肝素钠抗凝治疗对原发性肾病综合征患儿尿蛋白和高凝状态的影响. *临床医学*, 2022, 42 (1): 96-97.
- [10] Chhabra M, Ferro V. PI-88 and related heparan sulfate mimetics. *Adv Exp Med Biol*, 2020, 1221 : 473-491.
- [11] Lundin A, Bergström T, Andrighetti-Fröhner C R, et al. Potent anti-respiratory syncytial virus activity of a cholesterol-sulfated tetrasaccharide conjugate. *Antiviral Res*, 2012, 93 (1): 101-109.
- [12] Masola V, Granata S, Bellin G, et al. Specific heparanase inhibition reverses glucose-induced mesothelial-to-mesenchymal transition. *Nephrol Dial Transplant*, 2017, 32 (7): 1145-1154.
- [13] 梁俊芳,王文荣,赵世杰,等.类肝素酶与肾纤维化的研究进展. *中国中西医结合肾病杂志*, 2017, 18 (11): 1030-1031.
- [14] Liu N, Tolbert E, Pang M, et al. Suramin inhibits renal fibrosis in chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol*, 2011, 22 (6): 1064-1075.
- [15] Rahat M A. Targeting angiogenesis with peptide vaccines. *Front Immunol*, 2019, 10 : 1924.
- [16] 陈国强,郝亚宁.儿童原发性肾病综合征肾组织中 Toll 样受体 4 及 Toll 样受体 7 的表达. *中国妇幼健康研究*, 2017, 28 (8): 905-907.
- [17] Zhai S, Sun B, Zhang Y, et al. IL-17 aggravates renal injury by promoting podocyte injury in children with primary nephrotic syndrome. *Exp Ther Med*, 2020, 20 (1): 409-417.
- [18] 国家呼吸系统疾病临床医学研究中心,中华医学会儿科学分会呼吸学组,中国医师协会呼吸医师分会儿科呼吸工作专家共识. *中华实用儿科临床杂志*, 2020, 35 (4): 241-250.
- [19] Marlais M, Wlodkowski T, Al-Akash S, et al. COVID-19 in children treated with immunosuppressive medication for kidney diseases. *Arch Dis Child*, 2020, 106 (8): 798-801.
- [20] Lu X, Zhang L, Du H, et al. SARS-CoV-2 infection in children.

- N Engl J Med, 2020, 382 (17): 1663-1665.
- [21] Mastrangelo A, Morello W, Vidal E, et al. Impact of COVID-19 pandemic in children with CKD or immunosuppression. Clin J Am Soc Nephrol, 2021, 16 (3): 449-451.
- [22] Angeletti A, Drovandi S, Sanguineri F, et al. COVID-19 in children with nephrotic syndrome on anti-CD20 chronic immunosuppression. Clin J Am Soc Nephrol, 2020, 15 (10): 1494-1495.
- [23] Harambat J, Allard L, Godron-Dubrasquet A. Relapse rate of nephrotic syndrome in the time of COVID-19. Pediatr Nephrol, 2021, 36 (1): 211-212.
- [24] Morello W, Vianello F A, Proverbio E, et al. COVID-19 and idiopathic nephrotic syndrome in children: systematic review of the literature and recommendations from a highly affected area. Pediatr Nephrol, 2022, 37 (4): 757-764.
- [25] Krishnasamy S, Mantan M, Mishra K, et al. SARS-CoV-2 infection in children with chronic kidney disease. Pediatr Nephrol, 2022, 37 (4): 849-857.
- [26] Krishnasamy S, Sinha A, Bagga A. SARS-CoV-2 infection in children with nephrotic syndrome. Pediatr Nephrol, 2022, 37 (3): 685-686.
- [27] Chopra S, Saha A, Kumar V, et al. Acute kidney injury in hospitalized children with COVID19. J Trop Pediatr, 2021, 67 (2): fmab037.
- [28] Su H, Yang M, Wan C, et al. Renal histopathological analysis of 26 postmortem findings of patients with COVID-19 in China. Kidney Int, 2020, 98 (1): 219-227.
- [29] Gupta R K, Bhargava R, Shaikat A A, et al. Spectrum of podocytopathies in new-onset nephrotic syndrome following COVID-19 disease: a report of 2 cases. BMC Nephrol, 2020, 21 (1): 326.
- [30] Lee I H, Kim H I, Kim M K, et al. Spontaneous bacterial peritonitis in an adult patient with minimal change disease. Am J Case Rep, 2021, 22 : e930677.
- [31] 吴丹, 刘小荣. 肺炎链球菌感染相关的儿童泌尿系统疾病. 中华实用儿科临床杂志, 2020, 35 (7): 539-543.
- [32] Kumar M, Ghunawat J, Saikia D, et al. Incidence and risk factors for major infections in hospitalized children with nephrotic syndrome. Braz J Nephrol, 2019, 41 (4): 526-533.
- [33] 管娜. 肾病综合征患儿预防接种的现有指南建议和研究现状. 中华儿科杂志, 2019, 57 (10): 807-809.
- [34] 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). 中华儿科杂志, 2017, 55 (10): 729-734.
- [35] Sandokji I, Anderson L S, Warejko J K, et al. An initiative to improve pneumococcal immunization counseling in children with nephrotic syndrome. Pediatr Nephrol, 2022, 37 (6): 1333-1338.
- [36] Goonewardene S T, Tang C, Tan L T, et al. Safety and efficacy of pneumococcal vaccination in pediatric nephrotic syndrome. Front Pediatr, 2019, 7 : 339.
- [37] Christian M T, Webb N J, Woolley R L, et al. Daily low-dose prednisolone to prevent relapse of steroid-sensitive nephrotic syndrome in children with an upper respiratory tract infection: PREDNOS2 RCT. Health Technol Assess, 2022, 26 (3): 1-94.

(收稿日期: 2022-06-10)

(本文编辑: 林燕薇)