

胸腺肽 α_1 在肾病综合征中的应用及研究进展

黎汝婷 综述 刘华锋,姚翠微 审校

广东医科大学附属第一医院肾脏疾病研究所,广东 湛江 524001

【摘要】 肾病综合征是较常见的慢性肾脏病,其并发症或反复复发可导致疾病迁延进展,从而对患者造成更多的精神心理和经济负担。目前认为免疫功能失衡与肾病综合征的发病密切相关。胸腺肽 α_1 作为免疫调节剂,具有改善机体免疫功能、抗氧化、抗炎等作用,在临床上越来越受重视并且在肿瘤及感染等疾病中已经广泛应用于临床,但在肾病综合征中的作用效果仍有待进一步探究。胸腺肽 α_1 的免疫调节疗法或可能成为新的治疗方法应用于肾病综合征。因此,本文将对胸腺肽 α_1 在肾病综合征中的潜在作用机制及临床价值进行综述。

【关键词】 肾病综合征;胸腺肽 α_1 ;免疫调节治疗;临床应用;研究进展

【中图分类号】 R692 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1003-6350(2020)22-2975-04

Application and research progress of thymosin α_1 in nephrotic syndrome. LI Ru-ting, LIU Hua-feng, YAO Cui-wei. Institute of Nephrology, the Affiliated Hospital of Guangdong Medical University, Zhanjiang 524001, Guangdong, CHINA

【Abstract】 Nephrotic syndrome is a more common chronic kidney disease, and its complications or repeated recurrence can lead to the progression of the disease, thus causing more mental, psychological and economic burden to patients. As an immunomodulator, thymosin α_1 has the effects of improving immune function, anti-oxidation, anti-inflammation and so on. It has been paid more and more attention in clinic and has been widely used in diseases such as tumor and infection. However, the effect of thymosin α_1 on nephrotic syndrome remains to be further explored. Thymosin α_1 immunomodulatory therapy may become a new treatment for nephrotic syndrome. Therefore, this article will review the potential mechanism and clinical value of thymosin α_1 in nephrotic syndrome.

【Key words】 Nephrotic syndrome; Thymosin α_1 ; Immunomodulatory therapy; Clinical application; Research progress

肾病综合征(nephrotic syndrome, NS)是一个主要表现为大量蛋白尿(≥ 3.5 g/d)、低蛋白血症(血浆白蛋白 ≤ 30 g/L)、高脂血症、水肿的临床症候群^[1-2]。尽管肾病综合征发病机制尚未完全阐明,研究发现涉及免疫系统的几个细胞亚群(主要是T细胞)的紊乱,在NS的活动期发挥着关键作用^[3]。据报道,肾病综合征似乎是一种T细胞介导的疾病;在疾病的急性期,可见淋巴细胞数量发生转变^[4]。有研究认为,调节性T细胞(Treg)及B细胞功能障碍伴有或不伴有足细胞自身调节功能受损与NS的发病有关^[5]。这些发现说明,NS的发病可由免疫因素触发^[1-2]。临床上针对肾病综合征的免疫抑制治疗是以激素为主,并辅以利尿消肿、降脂、抗凝等对症处理;当激素治疗反应不佳时,可考虑联合治疗,如激素与免疫抑制剂或生物制剂联合治疗^[6-7]。但临床上频繁复发、激素依赖或激素抵抗的患者仍较常见;而频繁复发、激素剂量增加引起的相关副作用均有可能促进病情的进展,甚至最终发展至终末期肾脏病,从而可进一步加重患者及其家属的经济及精神负担。再者,长期使用激素及免疫功能紊乱等诸多因素可增加感染的机会,而反复的感染可加重患者病情

及降低对激素治疗的反应性^[8]。因此,针对肾病综合征的免疫调节治疗的研究逐渐增多。

胸腺肽(thymopeptide)又称胸腺激素或胸腺素,由一类胸腺上皮细胞产生,对淋巴细胞的分化、成熟和免疫活性具有重要作用的多肽激素的总称^[9]。由于胸腺肽良好的生物学特性,目前胸腺肽已作为免疫增强剂应用于多种疾病的辅助治疗中,且耐受性及安全性良好,并取得一定的效果^[10]。据报道,胸腺肽 α_1 (T α_1)可用于治疗多种疾病,如肿瘤性疾病、感染性疾病、免疫缺陷疾病等^[11]。有研究表明,T α_1 在恶性肿瘤(如小细胞肺癌、黑色素瘤)、感染性疾病(如医院获得性肺炎、脓毒血症、病毒感染)和艾滋病等疾病治疗中获得一定的疗效^[12-13]。有研究提示胸腺肽 α_1 可用于辅助治疗自身免疫性疾病如类风湿性关节炎、系统性红斑狼疮、干燥综合征等^[11]。近年来,由于较高的生物学活性和稳定性使胸腺肽关注度大为提高。本文将对胸腺肽 α_1 在肾病综合征的潜在作用机制及临床价值进行综述,为今后胸腺肽 α_1 在肾病综合征的进一步研究以提供参考。

1 胸腺肽的来源及理化性质

对胸腺激素的研究始于1964年,由GOLDSTEIN

基金项目:广东省湛江市科技攻关计划项目(编号:2014B01204);广东医科大学附属第一医院临床研究项目(编号:LCYJ2017A0002)

通讯作者:姚翠微,主任医师, E-mail: yaocuiwei826@163.com

等^[14]首先从小牛胸腺 TF5 (胸腺五肽)中提取出来的一种酸性多肽;胸腺五肽,是由三个分子量小于 4 000 的多肽组成的聚合体,将其进一步分离可得到胸腺肽 α_1 。胸腺肽 α_1 是由 28 个氨基酸组成的高活性小分子多肽,分子量为 3.108 kD,等电点为 4.2,且无二硫键和糖基^[15-16]。胸腺肽 α_1 在哺乳动物的各个组织中分布广泛,其制备方法包括在牛胸腺上提取、基因工程合成以及固相多肽合成;目前临床上,主要以固相多肽合成技术制备胸腺肽 α_1 ,其合成的胸腺肽 α_1 与人的胸腺肽 α_1 相似^[17]。胸腺肽 α_1 空间构象与媒介有关,胸腺肽 α_1 在水溶液中不呈优势构象,而在二甲基磷脂酰胆碱和二甲基磷脂酸(10:1)存在的小单层囊泡和十二烷基硫酸钠中,胸腺肽 α_1 呈现一定空间构象。核磁共振表明,胸腺肽 α_1 在混合溶剂三氟乙醇(TFE)水溶液中具有两个特征区域:在氨基酸残基 5 和氨基酸残基 8 之间存在 β 转角,在氨基酸残基 17 和氨基酸残基 24 之间的区域呈 α 螺旋构象。这些在不同环境中的构象变化被认为可能是其与淋巴细胞相互作用引起相应的构象变化;事实上,这些构象变化可能与胸腺肽:调节免疫反应中淋巴细胞活化的机制有关^[18]。

2 胸腺肽 α_1 治疗肾病综合征的理论基础

2.1 胸腺肽 α_1 的免疫调节作用 胸腺负责 T 细胞的分化、发育和成熟,而胸腺肽 α_1 是其中最具免疫活性的成分;胸腺肽有助于骨髓产生的干细胞转变为能够特异识别抗原功能的 T 细胞,促进各种淋巴因子的分泌,从而增强细胞免疫功能^[19]。胸腺肽 α_1 对生物反应具有双向免疫调节活性;胸腺肽 α_1 通过与 Toll 样受体相互作用,激活树突状细胞和前体 T 细胞以增加白细胞介素 2、干扰素 α 等细胞因子的表达和自然杀伤细胞的活性,同时使 CD8⁺T 细胞向 CD4⁺T 细胞亚群转变。因此,胸腺肽 α_1 可增强机体免疫功能,以更有效地清除病原体。此外,胸腺肽 α_1 可导致 FOXP3⁺调节性 T 细胞增加,它可以释放 IL-10 并抑制促炎细胞因子的产生^[20-21]。研究表明,胸腺肽 α_1 可用于治疗多种免疫缺陷疾病,具有多效佐剂活性和一系列免疫调节作用;此外,胸腺肽 α_1 通过产生合适的细胞因子环境促进效应细胞的激活,具有强大的免疫刺激能力^[22]。免疫紊乱被认为是 NS 发病的重要机制,而胸腺肽 α_1 具有良好的免疫调节作用,因此胸腺肽 α_1 可应用于治疗 NS。

2.2 胸腺肽 α_1 的抗炎作用 胸腺肽 α_1 具有较好的抗炎作用,且能通过下调炎症介质,减轻炎症反应,从而改善炎症性疼痛^[23]。炎症性疾病的特点是严重的免疫失衡,导致介质过度或不适当的释放,从而引起器官和系统的损害;而胸腺肽 α_1 在炎症中的作用是通过胸腺激素对外周免疫细胞活性产生影响以及胸腺激素与下丘脑-垂体-肾上腺轴之间的双向偶联来实

现的;由于胸腺肽 α_1 在免疫和神经内分泌系统中的作用,其可能适合作为炎症的治疗剂^[24]。在脓毒症患者中,胸腺肽 α_1 单独治疗及与乌司他丁(一种被普遍认为具有控制一系列促炎介质和细胞因子能力的蛋白酶抑制剂)的联合应用,可降低脓毒症的死亡率,改善 HLA-DR 在单核细胞上的表达,降低继发感染的发生率,故胸腺肽 α_1 的免疫增强及抗炎作用有利于脓毒症的治疗^[25]。有实验表明,肾病综合征幼鼠中可见高表达的活化的 B 细胞核因子 κ 轻链增强子(NF- κ B),它可以增加炎症因子 IL-6 和 IL-1 的表达,从而加重肾脏损伤^[26]。另有研究称,炎症因子和异常脂质水平可以激活 Wistar 大鼠肾脏的炎症反应,并导致肾脏组织发生一系列病理变化,并且炎症因子和脂质代谢异常会加重肾脏损害^[27]。炎症反应是 NS 患者的发病机制之一,而胸腺肽 α_1 具有较好的抗炎作用,因而胸腺肽 α_1 具有治疗 NS 的潜能。

2.3 胸腺肽 α_1 的氧化应激作用 研究表明,胸腺肽 α_1 具有针对人类肝癌细胞的有效抗增殖活性,针对与氧化应激水平相关的白细胞的增殖活性,胸腺肽 α_1 能够降低活性氧水平,增加谷胱甘肽水平^[28]。肾脏疾病在各种病理刺激下通过多种机制触发了活性氧的产生。越来越多的证据表明,氧化应激在成肌纤维细胞激活引起的肾小管间质纤维化以及足细胞异常和顶叶上皮细胞损伤的肾小球硬化中起着至关重要的作用^[29]。有研究提示,NADPH 氧化酶(NOX)活化可能通过损害血小板衍生生长因子(PDGF)的有丝分裂功能参与调节特发性肾病综合征(INS)患者淋巴细胞活性,并可能参与肾病综合征的发病机制,提示细胞氧化应激与 NS 的发病机制有关^[30]。由此可见,胸腺肽 α_1 的氧化应激作用可在肾病综合征的治疗上发挥一定的作用。

3 胸腺肽 α_1 治疗肾病综合征的应用

3.1 胸腺肽 α_1 在肾病综合征中应用的可能性 肾病综合征患者,尤其是微小病变型肾病患者,大部分对激素反应良好,但临床上不同患者对激素的反应存在差异^[2],即使部分患者对激素治疗敏感,频繁复发的患者仍然不少见,并有可能因频繁复发或长期使用激素产生的副作用导致病情进展^[31]。除此之外,免疫功能紊乱和长期应用激素引起的副作用及其他因素影响,使得感染的并发症并不少见;感染可增加 NS 患者复发的几率,促进疾病的进展,严重者可演变为终末期肾脏病(ESRD)^[32]。对于激素依赖或抵抗的患者,通常考虑联合使用非激素类免疫抑制剂,如烷化剂、钙调神经磷酸酶抑制剂、生物制剂。但免疫抑制剂及生物制剂的副作用仍然不能忽视,如环磷酰胺有骨髓抑制、致癌和增加感染的风险;钙调神经磷酸酶抑制剂可能导致神经毒性、肾毒性;较新的免疫抑制剂霉酚

酸酯(MMF),严重不良反应相对较少,但存在治疗费用高的缺点^[4]。所以寻找更有效的方案治疗NS,是肾病综合征治疗中的重大课题。由于胸腺肽 α_1 具有免疫增强功能、抗炎作用、抗氧化作用,使得其应用于肾病综合征成为可能,以便更大程度改善缓解率、减少感染及复发的几率等。

3.2 胸腺肽 α_1 治疗肾病综合征的相关研究 近年来,研究表明,免疫失衡在肾病综合征的发病中发挥重要作用^[3]。而胸腺肽 α_1 的抗炎、抗氧化、免疫调节作用可在NS的治疗中起效。因而,临床上,胸腺肽 α_1 应用于肾病综合征的治疗逐渐增加,且疗效较佳。冯雪芳^[33]纳入60例原发性肾病综合征患者的观察性研究中,随机分为治疗组(常规治疗同时加用胸腺肽 α_1)和对照组(常规治疗);结果显示,加用胸腺肽 α_1 组治疗有效率比常规治疗组好(93.7% vs 75.0%, $P < 0.05$),且治疗组的感染率较低,并缩短感染患者的抗菌素使用时间;治疗组在治疗后T细胞亚群活性和NK细胞活性比治疗前高。该研究表明,胸腺肽 α_1 通过调节免疫功能,可改善肾病综合征患者治疗的有效率,减少感染的发生。另外有研究使用免疫抑制剂与胸腺肽 α_1 联合治疗复发型肾病综合征,结果显示,与单纯常规激素、细胞毒药物治疗相比,加用胸腺肽 α_1 的患者治疗的复发率较低,表明胸腺肽 α_1 有利于提高肾病综合征患者治疗的缓解率并减少复发^[34]。还有报道使用泼尼松联合胸腺肽 α_1 治疗原发性肾病综合征患者,结果显示胸腺肽 α_1 联合激素可升高血清免疫球蛋白及补体水平,降低尿蛋白、IL-6、TNF- α 及高敏C反应蛋白(hs-CRP)水平,并提高缓解率、降低复发率,表明胸腺肽 α_1 能较好地改善患者的免疫功能失衡,提高缓解率^[35]。田丽等^[36]在探讨胸腺肽 α_1 调节肾病综合征患儿免疫功能紊乱的研究显示,在常规激素治疗中加用胸腺肽 α_1 ,治疗后CD8⁺降低、CD4⁺升高、IgG升高、IgE降低,提示胸腺肽 α_1 有效改善免疫功能。某研究结果显示,甲泼尼龙冲击联合胸腺肽 α_1 治疗难治性肾病综合征的缓解率较单用甲泼尼龙冲击组要高,可降低感染率^[37]。相关研究发现,使用泼尼松等综合治疗联合胸腺肽 α_1 可提高频繁复发肾病综合征患儿CD4⁺的数量及CD4⁺/CD8⁺的比值,降低CD8⁺的数量,且复发次数较单纯泼尼松综合治疗组低^[38]。另有报道的结果显示激素联合胸腺肽 α_1 治疗原发性肾病综合征患儿,T细胞亚群免疫指标明显改善,CD3、CD4及CD4/CD8增高($P < 0.01$),CD8降低,并且降低感染率,表明胸腺肽 α_1 在免疫功能调节上有一定的疗效^[39]。一项纳入62例小儿肾病综合征临床观察研究结果显示,在常规激素治疗的基础上加用胸腺肽 α_1 能提高治疗的有效率,缩短尿蛋白转阴的时间^[40]。以上研究均表明胸腺肽 α_1 通过改善肾病综合征患者免疫功能失衡和抑制炎症反应从

而提高缓解率、减少复发率及减少并发症。但是,关于胸腺肽 α_1 用于肾病综合征的治疗,国内一些研究在用药时机、用药方式、用药的时程等方面存在差异,因此将来,有待更进一步的研究深入探讨胸腺肽 α_1 在肾病综合征治疗的具体应用。

4 展望

目前国内外关于胸腺肽 α_1 对肾病综合征治疗的研究并不多,尤其缺少多中心、大样本的随机对照研究。因此,为了更好地为肾病综合征的临床治疗提供科学的决策,关于胸腺肽 α_1 在NS患者的疗效需要多中心、大样本随机对照研究进一步证实。目前国内外研究表明,胸腺肽 α_1 通过免疫调节功能、调节氧化应激、抗肿瘤功能等已运用于多种感染性疾病、肿瘤疾病、自身免疫性疾病等,且显示出较明显的治疗效果^[12]。有研究指出,免疫调节治疗及营养支持治疗有助于改善NS患者的缓解率、复发率、改善生活质量,因此免疫调节治疗在NS辅助治疗中的应用日益增加。因此,胸腺肽 α_1 具有很高的应用价值。

近年,NS在病理生理学方面的重大进展,特别是基于对原发性肾病综合征的理解,产生了更多新的治疗策略。常规治疗方案联合胸腺肽 α_1 治疗肾病综合征患者,胸腺肽 α_1 起到较好的治疗作用。肾病综合征和癌症、肝炎等疾病有许多共同的免疫缺陷特征,故免疫调节疗法或可能成为治疗NS的新方法。目前,胸腺肽 α_1 在NS患者中的应用仍处于临床研究的起始阶段,故仍需要高质量和大样本量的证据进一步证实其疗效。另外,NS患者应用胸腺肽 α_1 的最佳剂量是也尚未固定。关于胸腺肽 α_1 剂量反应的研究有待进一步开展。为了应对NS的异质性,在未来的临床试验中选择合适的患者来个体化胸腺肽 α_1 治疗将是必要的,并确定可能从胸腺肽 α_1 免疫疗法中受益的NS患者亚组。此外,了解胸腺肽 α_1 的内源性水平可能有助于临床医师确定合适的NS患者进行胸腺肽 α_1 治疗。然而,NS患者内源性胸腺肽 α_1 水平的意义仍不清楚,这需要在未来的研究中阐释。

综上所述,开展更多的临床研究并更深入地阐明胸腺肽 α_1 在NS中治疗的作用机制,将有助于了解胸腺肽 α_1 在肾病综合征治疗中的疗效。因此,胸腺肽 α_1 似乎是治疗NS患者的颇有前景的辅助治疗药物,未来选择免疫抑制的NS患者的试验将更有可能验证胸腺肽 α_1 治疗的疗效。

参考文献

- [1] KONIGSHAUSEN E, SELLIN L. Recent treatment advances and new trials in adult nephrotic syndrome [J]. Biomed Res Int, 2017, 2017: 7689254.
- [2] HOSSEINIYAN KHATIBI SM, ARDALAN M, ABEDIAZAR S, et al. The impact of steroids on the injured podocytes in nephrotic syndrome [J]. J Steroid Biochem Mol Biol, 2019, 196: 105490.

- [3] SAHALI D, SENDEYO K, MANGIER M, et al. Immunopathogenesis of idiopathic nephrotic syndrome with relapse [J]. *Semin Immunopathol*, 2014, 36(4): 421-429.
- [4] MUHLIG AK, LEE JY, KEMPER MJ, et al. Levamisole in children with idiopathic nephrotic syndrome: clinical efficacy and pathophysiological aspects [J]. *J Clin Med*, 2019, 8(6): 860.
- [5] KIM SH, PARK SJ, HAN KH, et al. Pathogenesis of minimal change nephrotic syndrome: an immunological concept [J]. *Korean J Pediatr*, 2016, 59(5): 205-211.
- [6] EDDY AA, SYMONS JM. Nephrotic syndrome in childhood [J]. *Lancet (London, England)*, 2003, 362(9384): 629-639.
- [7] NOONE DG, IJIMA K, PAREKH R. Idiopathic nephrotic syndrome in children [J]. *Lancet (London, England)*, 2018, 392(10141): 61-74.
- [8] GREENBAUM LA, BENNDORF R, SMOYER WE. Childhood nephrotic syndrome--current and future therapies [J]. *Nat Rev Nephrol*, 2012, 8(8): 445-458.
- [9] STINCARDINI C, RENGA G, VILLELLA V, et al. Cellular proteostasis: a new twist in the action of thymosin α_1 [J]. *Expert Opin Biol Ther*, 2018, 18(sup1): 43-48.
- [10] GOLDSTEIN AL, GARACI E. Introduction for the fifth international symposium on thymosins in health and disease [J]. *Expert Opin Biol Ther*, 2018, 18(sup1): 1-3.
- [11] GOLDSTEIN AL, GOLDSTEIN AL. From lab to bedside: emerging clinical applications of thymosin alpha 1 [J]. *Expert Opin Biol Ther*, 2009, 9(5): 593-608.
- [12] MATTEUCCI C, ARGAW-DENBOBA A, BALESTRIERI E, et al. Deciphering cellular biological processes to clinical application: a new perspective for $T\alpha_1$ treatment targeting multiple diseases [J]. *Expert Opin Biol Ther*, 2018, 18(sup1): 23-31.
- [13] COSTANTINI C, BELLET MM, PARIANO M, et al. A reappraisal of thymosin alpha1 in cancer therapy [J]. *Front Oncol*, 2019, 9: 873.
- [14] GOLDSTEIN AL, SLATER FD, WHITE A. Preparation, assay, and partial purification of a thymic lymphocytopoietic factor (thymosin) [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 1966, 56(3): 1010-1017.
- [15] GOLDSTEIN AL, LOW TL, MCADOO M, et al. Thymosin alpha1: isolation and sequence analysis of an immunologically active thymic polypeptide [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 1977, 74(2): 725-729.
- [16] GOLDSTEIN AL, GUHA A, ZATZ MM, et al. Purification and biological activity of thymosin, a hormone of the thymus gland [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 1972, 69(7): 1800-1803.
- [17] 张冲, 田柳杨, 翁海波. 一步加热法和溴化氰切割生产胸腺肽 α_1 [J]. *生物化学与生物物理进展*, 2019, 46(5): 513-520.
- [18] GROTTESI A, SETTE M, PALAMARA T, et al. The conformation of peptide thymosin alpha 1 in solution and in a membrane-like environment by circular dichroism and NMR spectroscopy. A possible model for its interaction with the lymphocyte membrane [J]. *Peptides*, 1998, 19(10): 1731-1738.
- [19] ROMANI L, BISTONI F, PERRUCCIO K, et al. Thymosin α_1 activates dendritic cell tryptophan catabolism and establishes a regulatory environment for balance of inflammation and tolerance [J]. *Blood*, 2006, 108(7): 2265-2274.
- [20] CAMERINI R, GARACI E. Historical review of thymosin alpha 1 in infectious diseases [J]. *Expert Opin Biol Ther*, 2015, 15(sup1): 117-127.
- [21] YANG N, KE L, TONG Z, et al. The effect of thymosin alpha1 for prevention of infection in patients with severe acute pancreatitis [J]. *Expert Opin Biol Ther*, 2018, 18(sup1): 53-60.
- [22] SAMARA P, IOANNOU K, TSISSILONIS OE. Prothymosin alpha and immune responses: are we close to potential clinical applications? [J]. *Vitam Horm*, 2016, 102: 179-207.
- [23] HUANG J, JIANG H, PAN M, et al. Immunopotentiator thymosin alpha-1 attenuates inflammatory pain by modulating the Wnt3a/ β -catenin pathway in spinal cord [J]. *NeuroReport*, 2020, 31(1): 69-75.
- [24] LUNIN SM, NOVOSELOVA EG. Thymus hormones as prospective anti-inflammatory agents [J]. *Expert Opin Ther Targets*, 2010, 14(8): 775-786.
- [25] PEI F, GUAN X, WU J. Thymosin alpha 1 treatment for patients with sepsis [J]. *Expert Opin Biol Ther*, 2018, 18(sup1): 71-76.
- [26] SUN XM, SUN XH, LI ZY, et al. Expression of NF- κ B in juvenile rats with nephrotic syndrome and its effects on inflammatory changes and renal injury [J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2019, 23(9): 4010-4016.
- [27] WANG Z, HUANG W, LI H, et al. Synergistic action of inflammation and lipid dysmetabolism on kidney damage in rats [J]. *Ren Fail*, 2018, 40(1): 175-182.
- [28] QIN Y, CHEN FD, ZHOU L, et al. Proliferative and anti-proliferative effects of thymosin α_1 on cells are associated with manipulation of cellular ROS levels [J]. *Chem Biol Interact*, 2009, 180(3): 383-388.
- [29] SU H, WAN C, SONG A, et al. Oxidative Stress and renal fibrosis: mechanisms and therapies [J]. *Adv Exp Med Biol*, 2019, 1165: 585-604.
- [30] AL-EISA A, DHAUNSI GS. NOX-mediated impairment of PDGF-induced DNA synthesis in peripheral blood lymphocytes of children with idiopathic nephrotic syndrome [J]. *Pediatr Res*, 2017, 82(4): 629-633.
- [31] BANH TH, HUSSAIN-SHAMSY N, PATEL V, et al. Ethnic Differences in Incidence and Outcomes of Childhood Nephrotic Syndrome [J]. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2016, 11(10): 1760-1768.
- [32] LIN CH, HUNG PH, LIU WS, et al. Infections and risk of end-stage renal disease in patients with nephrotic syndrome: a nationwide population-based case-control study [J]. *Ann Transl Med*, 2020, 8(5): 228-228.
- [33] 冯雪芳. 联合应用胸腺肽 α_1 治疗肾病综合征临床观察[J]. *中国中西医结合肾病杂志*, 2009, 10(9): 815-816.
- [34] 陈红坤, 郭志玲, 徐家云, 等. 免疫抑制剂与胸腺肽联合治疗复发型肾病综合征 22 例临床观察[J]. *洛阳医学专学报*, 1997, 16(4): 252-253.
- [35] 陈文慧, 马志英. 泼尼松联合胸腺肽 α_1 治疗原发性肾病综合征的临床观察[J]. *西部医学*, 2012, 24(11): 2148-2150.
- [36] 田丽, 刘光陵, 茅松, 等. 胸腺肽 α_1 对调节肾病综合征患儿免疫功能紊乱的探讨[J]. *东南国防医药*, 2010, 12(2): 146-147.
- [37] 程英琳. 胸腺肽 α_1 联合糖皮质激素冲击治疗难治性肾病综合征[J]. *中国临床研究*, 2010, 23(7): 571-573.
- [38] 刘光陵, 何旭, 茅松, 等. 胸腺肽 α_1 预防儿童肾病综合征频繁复发的临床观察[J]. *天津医药*, 2010, 38(5): 363-365.
- [39] 张怡娟, 王岩, 杨中文, 等. 胸腺肽预防原发性肾病综合征患儿感染的临床观察[J]. *中国当代儿科杂志*, 2000, 2(3): 197-199.
- [40] 王淑英, 井启赢. 胸腺肽佐治小儿肾病综合征 62 例临床观察[J]. *中国中西医结合肾病杂志*, 2002, 3(7): 413-414.

(收稿日期:2020-06-17)