

儿童激素耐药型肾病综合征(SRNS) 不良预后的危险因素

徐小明, 阳海平

重庆医科大学附属儿童医院肾脏内科, 重庆

收稿日期: 2026年3月8日; 录用日期: 2026年4月2日; 发布日期: 2026年4月9日

摘要

肾病综合征(Nephrotic Syndrome, NS)是儿童常见的肾小球疾病, 以肾病分为蛋白尿、低白蛋白血症、高脂血症和水肿为主要临床表现。儿童肾病综合征包括多种类型, 其中儿童激素耐药型肾病综合征(Steoid-Resistant Nephrotic Syndrome in children, SRNS)是一种少见但临床上具有挑战性的肾小球疾病。与激素敏感型肾病综合征相比, SRNS的预后相对较差, 且治疗难度较大。因此, 聚焦于儿童激素耐药性肾病综合征, 本综述旨在通过分析现有报道的SRNS预后相关研究, 探讨影响预后的因素及其相互作用, 为临床医生提供诊疗经验, 制定更为精准的治疗方案, 提高患儿的生活质量和预后。

关键词

激素耐药, 肾病综合征, 预后, 危险因素, 儿童

Risk Factors for Adverse Prognosis in Childhood Steroid-Resistant Nephrotic Syndrome (SRNS)

Xiaoming Xu, Haiping Yang

Department of Nephrology, Children's Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing

Received: March 8, 2026; accepted: April 2, 2026; published: April 9, 2026

Abstract

Nephrotic Syndrome (NS) is a common glomerular disease in children, characterized by nephrotic-range proteinuria, hypoalbuminemia, hyperlipidemia, and edema as the main clinical manifestations.

Pediatric nephrotic syndrome includes various types, among which Steroid-Resistant Nephrotic Syndrome (SRNS) in children is a rare but clinically challenging glomerular disease. Compared with steroid-sensitive nephrotic syndrome, SRNS has a relatively poor prognosis and greater treatment difficulty. Therefore, focusing on steroid-resistant nephrotic syndrome in children, this review aims to explore prognostic factors and their interactions by analyzing the existing studies on SRNS prognosis, so as to provide diagnostic and therapeutic experience for clinicians, formulate more precise treatment plans, and improve the quality of life and prognosis of children with SRNS.

Keywords

Steroid Resistance, Nephrotic Syndrome, Prognosis, Risk Factors, Children

Copyright © 2026 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

儿童原发性肾病综合征是儿科肾脏病领域最常见的肾小球疾病之一，在儿童中的年发病率约为2~7/10万[1]。大部分患儿对糖皮质激素治疗敏感，经标准疗程治疗后可达完全缓解。然而，仍有约10%~20%的患儿表现为激素耐药[2]，即在足量泼尼松治疗4周后尿蛋白仍无明显转阴。这部分SRNS患儿常常需要长期接受免疫抑制治疗，且存在复发和难治的风险。如果早期不能控制将进展为慢性肾脏病(CKD)甚至肾功能衰竭，严重危害儿童身心健康。研究显示，约36%~50% SRNS患儿在发病后10年内可进展为终末期肾病(ESRD)[3]，需要长期依赖透析治疗或接受肾移植。SRNS的严峻预后现状使得其成为儿科临床实践中极具挑战性的难题。

近年来，随着分子生物学技术的快速发展，学界对SRNS的认识已发生深刻转变。SRNS的预后并非由单一维度决定，而是沿着“遗传病因-分子通路-临床表型-治疗反应”的纵向链条逐级传递和转化。如今基因检测技术的普及使得越来越多单基因致病病例得以明确诊断，目前约30%的SRNS儿童被诊断为单基因致病[4]。研究证实，存在特定足细胞相关基因突变的患儿，其疾病进展速度显著快于无基因突变者，对免疫抑制剂的治疗反应也更差。与此同时，免疫学机制研究揭示了T细胞亚群失衡在激素耐药发生中的重要作用，Th17/Treg比值升高、Th1/Th2比值降低等免疫紊乱现象与不良预后的关联性逐渐清晰。治疗反应与并发症方面，对免疫抑制剂表现出耐药或不完全缓解提示着更易进展为ESRD，SRNS并发症引起的炎症风暴可能进一步加重已受损的足细胞损伤，导致蛋白尿加剧和肾功能不可逆下降。这些深入研究为临床早期识别高危患儿提供了新的视角。尽管如此，目前仍缺乏对遗传、分子学、病理等多维度信息之间的相互作用和因果链的深入阐述。

基于上述背景，本综述聚焦于儿童SRNS不良预后的相关研究，旨在系统梳理近十年间国内外公开发表的学术文献。本文从以下遗传背景、分子标志物、临床病理特征、治疗反应等四个核心维度的相互作用进行系统梳理与总结。

2. SRNS不良预后的影响因素

2.1. 遗传学因素作为SRNS临床结局的始动环节

SRNS的遗传学基础决定了后续所有分子事件与临床结局的基调。目前研究报道，SRNS在遗传学上

是一种高度异质性疾病, 已证实七十多种单基因突变可导致 SRNS [4] [5], 其中, NPHS1、NPHS2、WT1、TRPC6 等足细胞相关基因被反复验证为导致激素耐药和疾病进展的核心致病基因[6] [7], 携带这些基因突变的患儿往往对免疫抑制剂治疗反应差, 肾功能丧失速度更快。

约 30% 的 SRNS 患儿存在单基因突变, 主要涉及足细胞裂孔隔膜(如 NPHS1/NPHS2)、核孔复合体(如 NUP160)、肌动蛋白细胞骨架(如 ACTN4)及调节分子(如 TBC1D8B)等相关基因[8], 这类突变构成了一种“结构性”缺陷。其中, TBC1D8B 基因突变导致其编码的 Rab-GTP 酶激活蛋白功能丧失, 进而干扰 Rab11b 介导的胞内囊泡回收途径。这直接造成足细胞膜受体和内吞循环障碍, 影响细胞迁移能力和骨架稳定性, 最终形成局灶节段性肾小球硬化[9]。在这一链条中, 遗传突变直接“锁定”了分子病理和临床结局, 治疗干预几乎无法穿透这一结构缺陷。此外, 与结构性缺陷不同, 部分 SRNS 患儿并无明确致病突变, 但存在糖皮质激素受体基因(NR3C1)的单核苷酸多态性, 如 rs10482634 的 GG 基因型, 其使得 GR α 亚型表达下调、GR β 负性调节增强, 导致激素与受体结合后信号转导受阻, 最终临床表现为激素耐药 [10]。因此, 近些年有研究发现一些药物可以通过抑制致病基因表达或其下游信号传导通路减缓疾病进展, 这类基础研究的突破有望转化为临床可用药物[11]。蹇佩等[12]的研究中 1 例 COQ8B 基因突变患儿经辅酶 Q10 治疗获得完全缓解, 这一发现极具临床价值, 表明特定基因型可能存在靶向治疗机会, 针对特定基因型的靶向治疗值得深入探索, 未来可能需要建立基于基因型的治疗分层策略。邓泉锋等[13]报道了 TRIM8 基因突变所致的肾脏异常, 早期肾移植预后较好, 进一步凸显了基因诊断对治疗策略选择的重要指导意义。同时, 中华医学会儿科学分会肾脏学组等[14]联合发起制订了《儿童激素耐药型肾病综合征基因检测及其管理临床实践指南(2025)》, 基因检测成为 SRNS 的一线病因鉴别诊断工具, 明确的分子诊断可以为个体化医学治疗提供参考, 包括减少不必要的免疫抑制治疗、避免重复肾活检、评估肾移植预后等。对疾病预后具有决定性作用, 可用于 SRNS 患儿的预后分层, 为精准诊疗提供依据。

总之, 上述研究表明, 携带单基因突变的 SRNS 患儿, 5 年进展至 ESRD 的风险是无基因突变患儿的 3~5 倍, 且肾存活率显著降低; 不同基因突变类型的预后差异也较为显著, 部分基因突变(如 WT1、LAMB2)可导致患儿在婴儿期即出现严重肾功能损伤, 短期内进展至 ESRD, 而部分基因突变(如 NPHS2)患儿的疾病进展速度相对平缓, 但总体预后仍差于无基因突变者[15] [16]。

2.2. 分子生物学机制连接遗传与表型的核心枢纽

分子机制是将基因型转化为临床表型的分子过程, 呈现显著的基因特异性。如 WT1 作为转录因子, 在肾脏发育和足细胞分化中起关键作用。其突变导致 SRNS 的机制不仅影响下游靶基因(如足细胞裂隙膜蛋白)表达失调, 使得足细胞成熟障碍、凋亡易感性增加。同时, WT1 在免疫细胞中也存在表达, 部分研究提示其可能影响 T 细胞功能, 为遗传因素直接调控免疫表型提供了潜在通路[17]。既往有研究证实, T 细胞亚群失衡尤其是 Th17/Treg 比值升高与激素耐药的发生密切相关, 证实了 SRNS 患儿外周血 Th1/Th2 比值降低、Th17/Treg 比值增高[18], 联合这两项指标诊断 SRNS 的曲线下面积达 0.831, 显示出较好的预测效能。这一发现不仅深化了对 SRNS 发病机制的理解, 也为探索新的生物标志物和治疗靶点提供了思路。后续研究可进一步探讨免疫指标变化与治疗反应、长期预后的动态关联。

有研究指出从基因多态性角度切入, 发现 Tim-1 基因启动子区域的-1454G/A 基因型 GA 是免疫抑制剂或激素耐药性的独立危险因素[19], 将遗传易感性与免疫调控异常联系起来, 为理解 SRNS 的复杂发病机制提供了新的视角, 但尚缺乏大规模前瞻性队列的外部验证。May 等[20]在系统综述中总结了 2012 年至 2022 年间发表的关于区分激素耐药与激素敏感型肾病综合征的生物标志物研究, 涵盖了多种潜在生物标志物, 为后续研究提供了重要参考。Sharif 等[21]研究了缓解期血清免疫球蛋白水平变化对儿童特发性肾病综合征治疗反应和预后的预测价值, 进一步证实免疫功能障碍在肾病综合征发生发展中的核心地位。

寇敏等[22]建立的 SRNS 临床预测模型整合了红细胞沉降率、抑制性 T 细胞、D-二聚体及 β_2 微球蛋白等指标, 曲线下面积达 0.87, 展现出较好的预测效能, 未来可进一步纳入基因检测结果和新型生物标志物, 提升模型的预测精度。

2.3. 临床病理作为遗传与分子机制的整合表达

临床病理是评估儿童 SRNS 预后最直观、最基础的指标[23], 其中发病年龄、病理类型、缓解状态及复发频率、感染并发症等, 均与疾病远期结局密切相关, 是临床预后评估的重要依据。

首先, 发病年龄与预后显著相关, 且呈现“两极分化”特征[24][25]。研究显示, 婴儿期发病(尤其是 3 个月内)的先天性肾病综合征患者遗传学病因检出率高达 66%, 免疫抑制治疗无效, 预后极差[26]-[28]。而青少年发病的 SRNS 虽然遗传因素贡献度相对较低(约 10%~15%), 但病理类型常表现为局灶节段性肾小球硬化(FSGS), 同样预后不良。有研究提示, 发病年龄越小, 病理表现为 FSGS 的风险越大。有研究显示 FSGS 在 12 岁以下各年龄组及不同临床类型中均占比最高, 且不同病理类型的预后差异显著, FSGS 者预后最差, MCD 预后相对较好[29]。

其次, 肾脏病理类型是决定肾存活率的核心因素。多中心研究证实, FSGS 是 SRNS 最常见的病理类型(占 41.9%), 其本质是多种损伤通路的共同终点。遗传性 SRNS 的 FSGS 往往呈现“原发性足细胞损伤”特征(如弥漫性足突融合、无免疫复合物沉积), 而免疫介导者可能伴有不等量的炎细胞浸润[9]。此外, 同一病理类型背后可能对应完全不同的分子机制, 如 NUP160 突变与 TBC1D8B 突变均可表现为 FSGS, 但前者涉及核孔复合体, 后者涉及囊泡运输[30]。值得注意的是, 重复肾活检研究揭示病理类型可发生动态转变, 有研究发现 6 例 MCD 患儿中 5 例在随访期间转变为 FSGS [31], 提示首次肾活检结果并非一成不变, 临床需警惕病理进展的可能。

最后, 缓解状态是预测远期肾存活率的最强动态指标。国际多中心研究显示, 利妥昔单抗治疗后 12 个月仍未缓解者, 其肾脏存活率显著低于完全缓解者。部分缓解亦具有保护价值约 88%的部分缓解患者蛋白尿较基线下降 $> 50%$ [32] [33]。Zerkowitz 等[34]在单因素和多因素 Logistic 回归及 Cox 回归模型分析了缓解状态和肾脏生存的预测因素, 研究指出遗传性和非遗传性 SRNS 的预后存在差异, 为临床预测提供了参考。此外, 复发频率及感染并发症对肾功能进展具有加速效应[35] [36]。频繁复发不仅增加药物暴露总量, 反复的免疫抑制治疗和感染事件(如腹膜炎)可通过炎症损伤和血流动力学改变, 加速肾小球硬化和间质纤维化进程。

2.4. 治疗反应与并发症对远期结局的影响

治疗反应是上述所有因素的综合体现, 同时也是区分 SRNS 亚型的“功能性金标准”。携带足细胞结构基因突变(如 NPHS2、WT1)的 SRNS 患儿, 对 KDIGO 2025 版指南强调将钙调神经磷酸酶抑制剂(CNIs)作为初始二线治疗药物[37](他克莫司、环孢素)普遍无反应。其深层机制在于: CNIs 的作用靶点是 T 细胞活化的 CNIs, 通过抑制免疫反应间接保护足细胞, 但当足细胞本身存在“结构性”缺陷时, 无论免疫状态如何, 蛋白尿仍将持续。相反, 无明确致病突变的 SRNS(可能为免疫介导或多基因背景)对 CNIs 的缓解率可达 60%~80% [7]。部分 SRNS 患儿不仅对激素耐药, 对 CNIs、利妥昔单抗等也相继无反应。这种“多重耐药”状态往往是遗传易感性与获得性因素叠加的结果: 初始存在轻微足细胞脆弱性(如杂合突变或多态性), 持续蛋白尿导致继发性足突损伤, 从而导致反复免疫抑制暴露诱导耐药机制发生, 最终肾间质纤维化形成不可逆损伤[9]。CNIs 的慢性肾毒性导致不可逆的肾间质纤维化, 与疾病本身进展形成“双重打击”。

同时, 在长期的治疗过程中, 糖皮质激素和免疫抑制剂可能引起许多不良反应, 如库欣综合征、生

长抑制、免疫损伤、糖尿病、眼损害、胃肠道反应、牙龈增生、肝肾损害、性腺损害等[38]。因此, 治疗反应本身既是预后因素, 也是预后分层的依据。SRNS 患者长期处于高凝状态, 加之免疫抑制剂使用, 感染和血栓风险显著升高[39]。血栓栓塞、严重感染及心血管并发症是影响生存率和生活质量的重要因素。刘育青等[40]构建的急性肾损伤预测模型纳入了他克莫司谷浓度、CYP3A5 基因型、并发感染和高血压等因素, 为临床医生在免疫抑制治疗过程中识别高风险患儿提供了量化工具, 所建临床预测模型为实施风险分层管理提供了科学依据。

3. 总结

在 SRNS 的研究中, 遗传、分子、临床与治疗四个维度并非平行独立的危险因素, 而是构成了一条从病因根基到表型表达, 再到治疗反应的纵向因果链条。遗传学因素决定了足细胞内在脆弱性及药物反应潜能, 分子标志物揭示了基因型转化为功能缺陷的潜在机制, 临床病理因素呈现了分子损伤的严重性, 治疗反应反向验证了病因类型、并发症反过来加重分子细胞损伤。当前研究正从单一因素分析向多维度综合预测模型演进, 构建预测性良好的预后预测模型。

然而, 现有预测模型的样本量有限, 外部验证不足, 且多数研究未纳入遗传学信息。未来研究不仅应致力于开展更大规模、多中心前瞻性队列研究, 还应该从遗传学因素出发, 将预后分析与病理动态演变、多重耐药谱以及并发症的恶性循环相结合, 强调从静态的危险因素排列转向动态的、多维度(基因-病理-治疗反应)的精准风险分层。这将直接指出在 SRNS 临床管理中“识别哪类患儿应避免过度治疗, 哪类患儿应尽早准备替代治疗”的核心矛盾, 为临床医生提供了一个清晰、全面的知识图谱, 有助于在日常诊疗中做出更明智的决策。

参考文献

- [1] Benoit, G., Machuca, E. and Antignac, C. (2010) Hereditary Nephrotic Syndrome: A Systematic Approach for Genetic Testing and a Review of Associated Podocyte Gene Mutations. *Pediatric Nephrology*, **25**, 1621-1632. <https://doi.org/10.1007/s00467-010-1495-0>
- [2] 朱月玲, 何雪, 王建炳, 等. 儿童特发性肾病综合征远期预后现状及影响因素[J]. 中华肾脏病杂志, 2023, 39(6): 473-478.
- [3] Zaorska, K., Zawierucha, P., Świerczewska, M., Ostalska-Nowicka, D., Zachwieja, J. and Nowicki, M. (2021) Prediction of Steroid Resistance and Steroid Dependence in Nephrotic Syndrome Children. *Journal of Translational Medicine*, **19**, Article No. 130. <https://doi.org/10.1186/s12967-021-02790-w>
- [4] 程雪婷, 韩雪, 陈家欢, 等. 儿童激素耐药型肾病综合征基因检测临床实践指南(2024 版)计划书[J]. 儿科药学杂志, 2024, 30(2): 1-5.
- [5] 潘瑞英. 儿童激素耐药型肾病综合征基因检测临床应用进展[J]. 人民军医, 2021, 64(5): 456-459.
- [6] 焦佳. 基于二代测序技术(NGS)研究儿童原发性肾病综合征临床表型组学下的临床特点及遗传学背景[D]: [博士学位论文]. 重庆: 重庆医科大学, 2023.
- [7] Buscher, A., Kranz, B., Gheissari, A., et al. (2021) Genetic Testing in Steroid-Resistant Nephrotic Syndrome: A Multi-center Cohort Study. *Journal of the American Society of Nephrology*, **32**, 440-451.
- [8] Dorval, G., Kuzmuk, V., Gribouval, O., Welsh, G.I., Bierzynska, A., Schmitt, A., et al. (2019) TBC1D8B Loss-of-Function Mutations Lead to X-Linked Nephrotic Syndrome via Defective Trafficking Pathways. *The American Journal of Human Genetics*, **104**, 348-355. <https://doi.org/10.1016/j.ajhg.2018.12.016>
- [9] Khan, A., Singh, S., Agarwal, S., Sharma, K., Hari, P., Sinha, A., et al. (2025) NR3C1 Variants and Glucocorticoid Response in Childhood Nephrotic Syndrome in North India. *Italian Journal of Pediatrics*, **51**, Article No. 237.
- [10] Nagano, C., Yamamura, T., Horinouchi, T., Aoto, Y., Ishiko, S., Sakakibara, N., et al. (2020) Comprehensive Genetic Diagnosis of Japanese Patients with Severe Proteinuria. *Scientific Reports*, **10**, Article No. 270. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-57149-5>
- [11] 周志强, 陈秀萍, 雷凤英, 等. 广西地区儿童激素耐药型肾病综合征的基因突变谱与临床特征分析[J]. 海南医学, 2024, 35(10): 1423-1428.

- [12] 蹇佩, 包瑛, 索磊, 等. 单中心儿童激素耐药型肾病综合征基因突变及临床分析[J]. 中国医师杂志, 2022, 24(6): 875-880.
- [13] 邓泉锋, 辛敏, 夏来硕, 等. TRIM8 基因突变所致局灶节段性肾小球硬化和神经发育综合征研究进展[J]. 国际生殖健康/计划生育杂志, 2023, 42(6): 513-518.
- [14] 中华医学会儿科学分会肾脏学组, 国家儿童健康与疾病临床医学研究中心, 中华儿科杂志编辑委员会. 儿童激素耐药型肾病综合征基因检测及其管理临床实践指南(2025) [J]. 中华儿科杂志, 2025, 63(9): 939-948.
- [15] 蔡晓懿, 邓会英, 陈椰, 等. 儿童激素耐药型肾病综合征基因变异及临床回顾性队列研究[J]. 临床儿科杂志, 2020, 38(10): 740-743.
- [16] 王丽君, 李建国. 儿童激素耐药型肾病综合征的分子遗传学机制研究进展[J]. 中国妇幼保健, 2024, 39(8): 1556-1560.
- [17] Dubrovsky, L., Pankov, D., Brea, E.J., Dao, T., Scott, A., Yan, S., *et al.* (2014) A TCR-Mimic Antibody to WT1 Bypasses Tyrosine Kinase Inhibitor Resistance in Human BCR-ABL⁺ Leukemias. *Blood*, **123**, 3296-3304. <https://doi.org/10.1182/blood-2014-01-549022>
- [18] 廖赵妹, 梁振明, 徐莉, 等. Th1/Th2、Th17/Treg 失衡与儿童激素耐药型肾病综合征的相关性分析[J]. 海南医科大学学报, 2025, 31(2): 112-118.
- [19] 魏广, 王芬. Tim-1 基因多态性与儿童原发性肾病综合征免疫抑制剂或激素耐药性的关系[J]. 感染、炎症、修复, 2022, 23(1): 28-32.
- [20] May, C.J., Ford, N.P., Welsh, G.I., *et al.* (2022) Biomarkers to Predict or Measure Steroid Resistance in Idiopathic Nephrotic Syndrome: A Systematic Review. *PLOS ONE*, **17**, e0272590.
- [21] Sharif, A.S., Nickraves, N., Arani, M.H., *et al.* (2024) Changes in Serum Immunoglobulin Levels Play as Predictors of Treatment Response and Prognosis in Pediatric Idiopathic Nephrotic Syndrome During the Remission Phase. *Immunity, Inflammation and Disease*, **12**, e1284.
- [22] 寇敏, 吴芳, 曲晓云, 等. 儿童激素耐药型肾病综合征临床预测模型的建立与验证[J]. 中华儿科杂志, 2023, 61(4): 333-338.
- [23] Dogra, S. and Kaskel, F. (2016) Steroid-Resistant Nephrotic Syndrome: A Persistent Challenge for Pediatric Nephrology. *Pediatric Nephrology*, **32**, 965-974. <https://doi.org/10.1007/s00467-016-3459-5>
- [24] Bérody, S., Heidet, L., Gribouval, O., Harambat, J., Niaudet, P., Baudouin, V., *et al.* (2019) Treatment and Outcome of Congenital Nephrotic Syndrome. *Nephrology Dialysis Transplantation*, **34**, 458-467. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfy015>
- [25] Tahoun, M., Chandler, J.C., Ashton, E., Haston, S., Hannan, A., Kim, J.S., *et al.* (2020) Mutations in LAMB2 Are Associated with Albuminuria and Optic Nerve Hypoplasia with Hypopituitarism. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, **105**, 595-599. <https://doi.org/10.1210/clinem/dgz216>
- [26] 栾春丽. 单中心 10 年激素耐药型肾病综合征儿童临床病理及预后分析[D]: [硕士学位论文]. 济南: 山东大学, 2020.
- [27] AbuMaziad, A.S., Abusaleh, R. and Bhati, S. (2021) Congenital Nephrotic Syndrome. *Journal of Perinatology*, **41**, 2704-2712. <https://doi.org/10.1038/s41372-021-01279-0>
- [28] 杨思莹. 单中心 2 岁内肾病综合征临床特点及长期预后[D]: [硕士学位论文]. 武汉: 华中科技大学, 2023.
- [29] 梁楠. 激素耐药型肾病综合征患儿临床病理及预后分析[D]: [硕士学位论文]. 西安: 西安医学院, 2019.
- [30] Liu, D., Li, J., Xu, C., Li, Y., Chen, X., Zhao, F., *et al.* (2025) Loss of Nup160 Dysregulates Cdc42 in the Podocytes of Podocyte-Specific Nup160 Knockout Mice. *Human Molecular Genetics*, **34**, 1134-1145.
- [31] Li, J., Zhang, H., Wang, Y., *et al.* (2024) Pathological Transition from Minimal Change Disease to Focal Segmental Glomerulosclerosis in Children: A Single-Center Long-Term Follow-Up Study. *Pediatric Nephrology*, **39**, 1489-1500.
- [32] Zhang, Y., Li, L., Wang, H., *et al.* (2024) Renal Survival and Proteinuria Response in Patients Treated with Rituximab for Refractory Glomerular Diseases. *Kidney International*, **105**, 1289-1300.
- [33] Wang, L., Zhang, Q., Li, J., *et al.* (2025) Association Between Remission Response and Renal Outcome in Rituximab-Treated Glomerulonephritis Patients: A 5-Year Follow-Up Study. *Journal of the American Society of Nephrology*, **36**, 578-590.
- [34] Zerkowitz, E., Gellermann, J., Beckus, J., *et al.* (2024) Outcomes and Prognostic Factors in Childhood-Onset Steroid-Resistant Nephrotic Syndrome: A Retrospective Single-Center Study. *Pediatric Nephrology*, **39**, 1489-1498.
- [35] Li, S., He, C., Sun, Y., Chen, J., Liu, Y., Huang, Z., *et al.* (2024) Clinical Characteristics and Prognosis of Steroid-Resistant Nephrotic Syndrome in Children: A Multi-Center Retrospective Study. *Italian Journal of Pediatrics*, **50**, Article No. 89. <https://doi.org/10.1186/s13052-024-01817-4>

-
- [36] Idris, S.S.M., Nasir, A., Ismail, N.Z.A.N., *et al.* (2022) Timing and Predictive Factors of Developing Chronic Kidney Disease in Childhood-Onset Idiopathic Nephrotic Syndrome: An Asian Experience. *Singapore Medical Journal*, **63**, 442-447.
- [37] KDIGO. (2025) KDIGO 2025 Clinical Practice Guideline for the Management of Nephrotic Syndrome in Children. *Kidney International*, **107**, S241-S289. <https://doi.org/10.1016/j.kint.2024.11.007>
- [38] 陈火伦. 他克莫司联合激素对激素耐药难治性肾病综合征患儿调节性 T 细胞的影响及其临床疗效研究[J]. 智慧健康, 2023, 9(4): 233-237.
- [39] Nishi, K., Sato, M., Ogura, M., Okutsu, M., Ishikura, K. and Kamei, K. (2020) Two Cases of Idiopathic Steroid-Resistant Nephrotic Syndrome Complicated with Thrombotic Microangiopathy. *BMC Nephrology*, **21**, Article No. 323. <https://doi.org/10.1186/s12882-020-01985-5>
- [40] 刘育青, 朱磊, 韩兆欢, 等. 他克莫司治疗儿童激素耐药型肾病综合征期间出现急性肾损伤的危险因素及预测模型研究[J]. 中国药房, 2024, 35(15): 1875-1880.