

外周血及组织糖皮质激素受体表达水平与肾病综合征患者泼尼松治疗效果的相关性

黄爽¹, 肖建香^{2*}

(1. 重庆市沙坪坝区中西医结合医院, 重庆 401334; 2. 重庆市中医院, 重庆 400021)

摘要:目的 探讨外周血及组织糖皮质激素受体 (GR) 表达水平与肾病综合征 (NS) 患者泼尼松治疗效果的相关性。**方法** 选取 2018 年 1 月—2020 年 9 月重庆市沙坪坝区中西医结合医院收治 NS 患者 138 例, 均予以泼尼松治疗, 根据治疗效果分为有效组和无效组。收集 2 组患者一般资料、实验室检查资料, 采用多因素 logistic 回归模型建立影响 NS 患者泼尼松治疗效果的相关因素。使用限制性立方样条图拟合外周血及组织 GR 表达水平与 NS 患者泼尼松治疗效果间的相关性。**结果** 截至随访结束, 最终纳入 133 例患者 (5 例失访), 其中 43 例无效 (32.33%), 90 例有效 (67.67%); 无效组尿 γ -谷氨酰转肽酶 (γ -GT)、肾小球 GR、外周血 GR 表达水平低于有效组, 24 h 尿蛋白水平高于有效组 ($P < 0.05$)。多因素 logistic 显示: 尿蛋白 (OR = 5.394, 95% CI 2.120 ~ 13.720) 为 NS 患者泼尼松治疗效果的危险因素; 尿 γ -GT (OR = 0.950, 95% CI 0.907 ~ 0.995)、肾小球 GR (OR = 0.570, 95% CI 0.392 ~ 0.827)、外周血 GR (OR = 0.995, 95% CI 0.992 ~ 0.997) 为 NS 患者泼尼松治疗效果的保护因素 (均 $P < 0.05$)。限制性立方条图显示, 外周血及组织 GR 水平与 NS 患者泼尼松治疗效果呈显著非线性关系 ($\chi^2 = 31.760, P < 0.001; \chi^2 = 20.770, P < 0.001$)。**结论** 外周血及组织 GR 表达水平与 NS 患者泼尼松治疗效果存在相关性。

关键词: 肾病综合征; 组织糖皮质激素受体; 外周血糖皮质激素受体; 泼尼松; 免疫抑制

中图分类号: R692.6 文献标志码: A 文章编号: 2096-3882(2023)08-0603-06

DOI: 10.3969/j.issn.2096-3882.2023.08.010

Correlation between the expression levels of glucocorticoid receptors in peripheral blood and tissues and the therapeutic effect of prednisone in patients with nephrotic syndrome

HUANG Shuang¹, XIAO Jianxiang^{2*}

(1. Shapingba District Hospital of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine, Chongqing 401334, China;

2. Chongqing Hospital of Traditional Chinese Medicine, Chongqing 400021)

Abstract: Objective To investigate the correlation between glucocorticoid receptor (GR) expression levels in peripheral blood and tissue and the therapeutic efficacy of prednisone in patients with nephrotic syndrome (NS). **Methods**

A total of 138 NS patients were selected from the patients that admitted to the Shapingba District Hospital of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine from January 2018 to September 2020. All patients received prednisone treatment and were divided into effective and ineffective groups based on treatment outcomes. General information and laboratory examination data were collected for both groups. A multifactor logistic regression model was used to establish the relevant factors affecting the therapeutic efficacy of prednisone in NS patients. A restricted cubic spline plot was employed to depict the correlation between GR expression levels in peripheral blood and tissue and the therapeutic efficacy of prednisone in NS patients. **Results** At the end of follow-up, a total of 133 cases were included (5 cases were lost to follow-up), among which 43 cases were ineffective (32.33%) and 90 cases were effective (67.67%). The ineffective group exhibited lower levels of urinary γ -GT, glomerular GR, and peripheral blood GR expression compared to the effective group, while 24-hour urine protein levels were higher in the ineffective group ($P < 0.05$). Multifactor logistic regression revealed that urinary protein (OR = 5.394, 95% CI 2.120 ~ 13.720) was a risk factor for the therapeutic

基金项目: 重庆市沙坪坝区科卫联合医学科研项目 (2021SQKWLH014)

* 通信作者, E-mail: 273000796@qq.com

efficacy of prednisone in NS patients, while urinary γ -GT (OR=0.950, 95%CI 0.907~0.995), glomerular GR (OR=0.570, 95%CI 0.392~0.827) and peripheral blood GR (OR=0.995, 95% CI 0.992~0.997) were protective factors (all $P<0.05$). The restricted cubic spline plot indicated a significant nonlinear relationship between peripheral blood and tissue GR levels and the therapeutic efficacy of prednisone in NS patients ($\chi^2=31.760, P<0.001; \chi^2=20.770, P<0.001$). **Conclusions** There is a correlation between the expression levels of peripheral blood and tissue GR and the therapeutic efficacy of prednisone in NS patients.

Key words: nephrotic syndrome; tissue glucocorticoid receptor; peripheral blood glucose corticosteroid receptor; prednisone; immunosuppression

糖皮质激素(GC)如泼尼松是治疗肾病综合征(nephrotic syndrome, NS)的主要药物之一^[1],多数患者经规范化使用后病情可得到控制和缓解,但仍有部分患者因糖皮质激素耐药或依赖而出现病情反复发展,迁徙不愈,最终发展为终末期肾病而影响治疗效果^[2]。泼尼松的抗炎和免疫抑制活性被视为NS患者产生临床耐药性而影响治疗效果的间接证据^[3]。因此,了解NS糖皮质激素耐药原因具有重要意义。

研究认为^[4],外周血单个核细胞内糖皮质激素受体(GR)亚型GR α 和GR β 表达比例失调是泼尼松耐药或抵抗的关键,这让外周血GR表达水平备受关注。另外,部分学者认为^[5]NS的病理类型在一定程度上决定了GC的治疗效果,微小病变(MCD)通常对GC治疗敏感,而局灶节段性肾小球硬化(FSGS)常伴有GC抵抗;但临床研究中^[6]发现即使GC治疗敏感微小病变的患者,仍存在15%初次激素治疗抵抗;反之对激素抵抗的FSGS者有45.3%初次治疗敏感。这很难用病理类型的差异完全解释。随后的研究发现^[7],肾小球足细胞形态和功能的损伤是这类疾病在病理上的共同特征。足细胞内具有丰富的GR,地塞米松刺激人足细胞后,其细胞质、细胞核的总GR表达均上调,可以认为激素对足细胞的直接保护作用是通过GR介导的^[8]。因此,肾小球足细胞作为激素的效应细胞或可在其中起到关键作用,我们通过探讨外周血及组织GR表达水平与NS患者泼尼松治疗效果的相关性,旨在为NS的治疗提供一定的理论依据,现报道如下。

1 资料和方法

1.1 一般资料 选取2018年1月—2020年9月重庆市沙坪区中西医结合医院收治的NS患者138例作为研究对象,均接受泼尼松治疗,6~8周后观察治疗效果,根据治疗效果分为有效组和无效组。同时参考既往文献报道和临床实际参考,收集患者一般资料展开研究。本研究经医院伦理委员会批准,患

者及家属签署知情同意书。

1.1.1 纳入标准 ①符合关于NS^[9]诊断标准且经病理检查确诊。满足尿蛋白 $>3.5\text{ g/d}$,血白蛋白 $<30\text{ g/L}$,伴或不伴有水肿、高脂血症;②均为原发性NS;③初次就诊。

1.1.2 排除标准 ①入组前服用免疫激素或免疫抑制剂;②存在活动性感染;③对泼尼松过敏者。

1.2 方法

1.2.1 一般观察指标 收集患者年龄、性别、病程、体重指数、舒张压、收缩压、病理类型等一般资料。

1.2.2 实验室检查 抽取治疗前空腹肘静脉血5 ml,采用离心机以3 000 r/min(离心半径15 cm)离心10 min后分离血清,置于 $-20\text{ }^\circ\text{C}$ 冰箱中备检。采用全自动生化免疫分析仪(美国雅培;Ci8200型)测量血肌酐(Scr)、血白蛋白、总胆红素(TBIL)、甘油三酯(TG)、血尿素氮(BUN)、尿酸(UA)水平;收集晨起中段尿4 ml,采用紫外速率法检测尿 γ -谷氨酰转肽酶(γ -GT);留取24 h尿液,采用散射比浊法测定24 h尿蛋白定量。以上操作严格按照说明书进行。

1.2.3 外周血GR检测 于治疗前抽取空腹静脉血5 ml置于EDTA抗凝管中,混合均匀,于 $4\text{ }^\circ\text{C}$ 环境下保存。使用3H-DEX放射配基结合试验法测定对外周血单核细胞GR表达水平,放射活性为1.63 TBq/mmol,放化纯度为95.00%,采用美国Packard公司生产液体闪烁计数器进行测定。GR测定结果以“位点/细胞”表示。

1.2.4 组织GR检测 采用甲醛固定的肾活检组织,连续切片3张,取另2张抗原,分别加入一抗兔多克隆抗体GR α 和GR β ,PBS洗涤后将辣根过氧化物酶(HRP)多聚体标记的羊抗兔IgG抗体滴入,1 h后检测GR,低倍镜下随机选取10个非硬化性肾小球,在高倍视野($\times 400$)下肾小球脏层最外侧胞核染色稍淡且凸向肾小囊的即为足细胞,计算单个肾小球内GR阳性足细胞数量。

1.2.5 治疗方案 根据《中国成人肾病综合征免

疫抑制治疗专家共识^[10]中建议,予以 1.0 mg/(kg · d)泼尼松片(广州白云山制药;H44021480;5 mg)顿服(最大剂量 60 mg/d),连用 6~8 周后,随访观察 3 个月评价治疗效果。

1.2.6 治疗结果 参照《中国成人肾病综合征免疫抑制治疗专家共识^[10]》中相关标准评价治疗效果,经泼尼松足量治疗后,随访观察 3 个月。连续 3 个月尿蛋白<0.3 g/d,血白蛋白>35 g/L,症状完全缓解,肾功能正常为完全缓解;连续 3 个月尿蛋白在 0.3~2.0 g/d,症状完全缓解为部分缓解;尿蛋白>2.0 g/d,症状未完全消除,肾功能无好转为无效。完全缓解和部分缓解定义为有效。

1.3 质量控制 统一培训并确定统一调查方案,严格执行纳排标准,以确保研究资料客观性和准确性,数据基于 Epidata 软件进行平行双录,保证数据无误。

1.4 统计学处理 使用 SPSS 22.0 软件分析,计数资料用例(%)表示,采用 χ^2 检验;符合正态分布的连续变量以 $\bar{x}\pm s$ 表示,采用独立样本 t 检验;采用多因素 logistic 回归模型建立影响 NS 患者泼尼松治疗效果的相关因素。使用限制性立方样条图拟合外周血及组织 GR 表达水平与 NS 患者泼尼松治疗效果间的关系。检验水准 $\alpha=0.05$ 。

2 结果

2.1 治疗效果 至随访结束,5 例失访,最终纳入 133 例,其中 43 例无效(32.33%),90 例有效(67.67%)。

2.2 2 组一般资料 2 组年龄、性别、病程、体重指数、舒张压、收缩压、病理类型对比差异无统计学意义($P>0.05$)。见表 1。

表 1 2 组一般资料比较

项目	无效组(n=43)	有效组(n=90)	t/χ^2	P
年龄(岁)	36.65±10.23	35.90±11.32	0.382	0.703
男/女(例)	20/23	50/40	0.956	0.329
体重指数(kg/m ²)	23.25±1.52	23.15±1.63	0.347	0.730
病程(月)	5.23±1.24	5.11±1.30	0.514	0.609
舒张压(mmHg)	80.23±2.63	79.63±3.01	1.173	0.244
收缩压(mmHg)	116.23±5.62	115.26±6.01	0.910	0.365
病理类型[例(%)]			1.332	0.722
膜性肾病	23(53.49)	45(50.00)		
局灶节段性肾小球硬化	11(25.58)	31(34.44)		
微小病变	8(18.60)	12(13.33)		
其他	1(2.33)	2(2.23)		

1 mmHg=0.133 kPa

2.3 实验室检查资料对比 2 组 Scr、TG、BUN、TBIL、UA、血白蛋白水平对比差异无统计学意义($P>0.05$),无效组尿 γ -GT、肾小球 GR、外周血 GR 表

达水平低于有效组,24 h 尿蛋白水平高于有效组($P<0.05$)。见表 2。

表 2 实验室检查资料对比($\bar{x}\pm s$)

指标	无效组(n=43)	有效组(n=90)	t	P
Scr(μ mol/L)	101.23±30.23	99.29±22.98	0.373	0.711
TG(mmol/L)	2.16±0.28	2.11±0.30	0.941	0.349
BUN(mmol/L)	8.15±1.57	7.99±2.01	0.500	0.618
TBIL(μ mol/L)	6.26±1.03	6.55±1.11	1.481	0.142

续表 2

指标	无效组(n=43)	有效组(n=90)	t	P
UA(μmol/L)	324.23±30.24	316.27±29.67	1.429	0.157
血白蛋白(g/L)	19.26±2.45	19.91±2.74	1.376	0.172
24 h 尿蛋白(g/24h)	8.06±1.32	6.21±1.21	7.763	<0.001
尿γ-GT(U/L)	72.79±17.42	87.29±23.50	3.992	<0.001
肾小球 GR 计数	16.61±2.76	20.27±3.17	6.810	<0.001
外周血 GR(位点/白细胞)	2 031.95±464.03	2 745.11±309.70	9.138	<0.001

2.4 NS 患者泼尼松治疗效果相关因素 logistic 回归分析 将上述分析中有统计学意义的变量纳入多因素 logistic 回归模型,变量筛选采用逐步向前回归法,以 $P \leq 0.05$ 为纳入标准, $P \geq 0.10$ 为剔除标准,以治疗效果为因变量(无效 = 0,有效 = 1),多因素 logistic 显示:尿蛋白(OR = 5.394,95% CI 2.120 ~ 13.720)为 NS 患者泼尼松治疗效果的危险因素,尿 γ -GT(OR = 0.950,95% CI 0.907 ~ 0.995)、肾小球 GR(OR = 0.570,95% CI 0.392 ~ 0.827)、外周血 GR(OR = 0.995,95% CI 0.992 ~ 0.997)为 NS 患者泼尼松治疗效果的保护因素(均 $P < 0.05$)。见表 3、4。限制性立方样条图显示,外周血 GR 水平、组织 GR 表达水平与 NS 患者泼尼松治疗效果呈显著非线性

关系($\chi^2 = 31.760, P < 0.001; \chi^2 = 20.770, P < 0.001$)。见图 1。

表 3 NS 患者泼尼松治疗效果相关因素 logistic 分析赋值表

相关因素	变量	赋值
尿蛋白	X1	连续变量,实测值
尿 γ -GT	X2	连续变量,实测值
肾小球 GR	X3	连续变量,实测值
外周血 GR	X4	连续变量,实测值
治疗效果	Y	无效 = 0,有效 = 1

表 4 NS 患者泼尼松治疗效果多因素 logistic 回归分析

自变量	β	SE	Wald	P	OR	95% CI	
						下限	上限
尿蛋白	1.685	0.476	12.517	0.000	5.394	2.120	13.720
尿 γ -GT	-0.052	0.024	4.799	0.028	0.950	0.907	0.995
肾小球 GR	-0.563	0.19	8.778	0.003	0.570	0.392	0.827
外周血 GR	-0.005	0.001	18.391	0.000	0.995	0.992	0.997

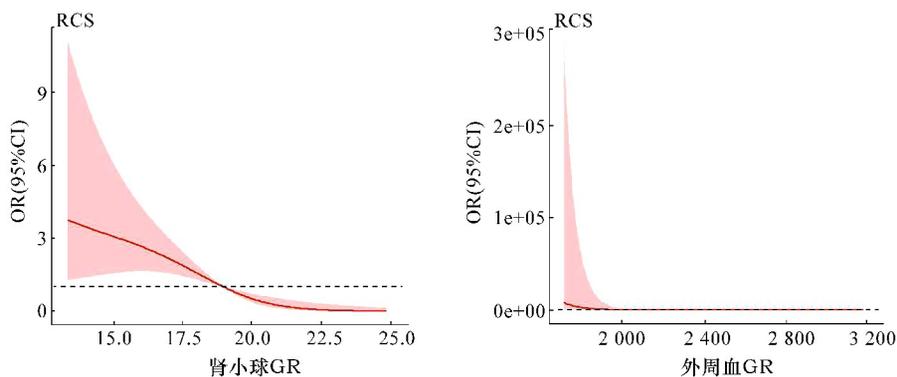


图 1 GR 与 NS 患者泼尼松治疗效果的限制性立方样条图

3 讨论

了解 NS 发病机制的免疫学基础可为 NS 患者的免疫抑制治疗提供理论依据。GC 作为肾上腺皮质合成的类固醇激素,对机体代谢、炎症、免疫抑制等具有重要作用而广泛应用于 NS 中,其中泼尼松为治疗该疾病的常用药物^[11]。尽管如此,仍有部分患者因 GC 耐药或抵抗等因素而影响治疗效果,因此,确定对 GC 反应良好的患者是肾小球疾病研究的主要挑战。GC 通过与细胞内 GR 结合而发挥作用。既往研究显示^[12],GR 原发性或继发性降低,GC 的敏感性也随之降低,甚至丧失;同时在类风湿关节炎^[13]、系统性红斑狼疮^[14]等疾病中对 GC 的反应和外周血 GR 的浓度密切相关。另外,GR 的多寡和亲和力是决定靶细胞对 GC 反应强弱的关键因素^[15]。这说明外周血 GR 可能是影响 GC 治疗效果的关键因素。而肾脏是 GC 发挥治疗作用的主要靶器官,故组织 GR 也可能介导 GC 的生理和药理作用。因此,了解外周血和组织 GR 表达水平或可为 NS 的治疗提供新的方向。

GR 是由多肽链组成的酸性蛋白质大分子,存在于哺乳类动物所有有核细胞中,GC 的生物效应是通过与 GR 结合后调节基因表现而实现,GR 在其中起着中间介导作用,因而其水平的高低对 GC 治疗 NS 起着重要的作用^[16]。基于细胞免疫紊乱是 NS 发病的原因之一^[17],加之外周血取材方便,既往的研究多集中观察外周血 GR 含量与 GC 治疗效果的关系。Chambers 等^[18]研究外周血淋巴细胞 GR 表达,GRmRNA 表达水平高者对 GC 治疗敏感。也有研究证实^[19],在类风湿关节炎中外周血 GR 表达水平与 GC 疗效有关。另有研究通过对特发性血小板减少性紫癜患者观察发现,高水平的外周血 GR 表达预示着对 GC 高度敏感^[20]。本研究中,泼尼松治疗有效的患者外周血 GR 表达水平显著高于无效者。即外周血 GR 表达较高的 NS 患者对泼尼松治疗的反应性更好。其可能为外周血 GR 被激活后,以同源二聚体形式结合到染色体,作用于 GC 应答基因上游调控区的 GC 反应元件,发挥抑制转录因子的作用,从而调节靶基因的转录而发挥其代谢及免疫调节效应。

GC 的密度和功能可能受特定免疫细胞类型的影响,通过对比激素敏感型和激素抵抗型 NS 患者发现^[21],激素敏感性可能取决于其他因素(如肾组织中 GR 的数量)。GR 在不同器官中的数量不同,

在不同病理状态下的表达也不同。有报道称^[22],靶组织中 GR 表达的改变可能在各种疾病的类固醇抵抗中起重要作用。先前的研究表明^[23],GC 治疗肾上腺皮质癌的疗效与淋巴白血病和淋巴瘤中 GR 的密度相关;在体外^[24],糖皮质激素地塞米松通过抑制肌动蛋白丝断裂和嘌呤霉素氨基核苷诱导的凋亡,保护足细胞免受嘌呤霉素氨基核苷损伤,还可通过稳定 α -肌动蛋白-4 的表达,将足细胞从阿霉素诱导的肌动蛋白重排中拯救出来,这说明肾小球足细胞也可能是 NS 中 GC 的直接靶点。本研究中,肾小球 GR 表达水平是 NS 患者泼尼松治疗效果的保护因素。这可能与 GR 主要在肾脏中表达,GC 主要通过肾脏 GR 结合而发挥作用有关。但临床上应用组织学检测肾小球 GR 可行性不大,因此一般情况下建议检测外周血 GR 表达水平,必要时再予以肾组织 GR 水平检测。除此之外,本研究还显示尿蛋白、尿 γ -GT 为 NS 患者泼尼松治疗效果的影响因素,这和 Mizushima 等^[25]研究相符。这可能与尿 γ -GT 主要分布于近曲小管细胞刷状缘,通常为急性肾损伤的标志,相反当肾小球无明显炎症反应时,尿 γ -GT 排出增加并不明显,故尿 γ -GT 水平升高预示肾脏病变具有较大的治疗可逆性。尿蛋白可用于评估肾小管损伤和病程的进展程度,尿蛋白水平升高说明肾功能损伤严重,故在一定程度上会影响泼尼松治疗效果。理论上,尿蛋白定量和血白蛋白的变化有关,尿蛋白定量减少,血白蛋白则相应增高,而本研究 2 组血白蛋白水平差异无统计学意义,其可能与血白蛋白受营养状况、肝脏代谢、机体消耗情况等多种因素有关。

综上所述,泼尼松对 NS 患者的治疗效果除高度依赖于外周血 GR 外,还可能与其受体的组织表达有关,评估肾小球 GR 的表达水平可预测泼尼松的治疗效果。泼尼松对 NS 的治疗效果可能与基因多态性等因素有关,而本研究尚未收集这些数据。且不同病理类型对激素的敏感性不同,本研究样本量相对较少,且未根据病理类型分组比较,后续还需扩大样本量深入研究。

参考文献:

- [1] Schijvens AM, ter Heine R, de Wildt SN, et al. Pharmacology and pharmacogenetics of prednisone and prednisolone in patients with nephrotic syndrome[J]. *Pediatr Nephrol*, 2019, 34(3): 389-403.
- [2] Han X, Xiao Y, Tang Y, et al. Clinical and pathological features of immunoglobulin A nephropathy patients with nephrotic syndrome[J]. *Clin Exp Med*, 2019, 19(4): 479-486.

- [3] Hua GQ, Zein N, Daubeuf F, et al. Glucocorticoid receptor modulators CpdX and CpdX-D3 exhibit the same in vivo antiinflammatory activities as synthetic glucocorticoids [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2019, 116(28) : 14191-14199.
- [4] Kang HG, Seo H, Lim JH, et al. Markers of disease and steroid responsiveness in paediatric idiopathic nephrotic syndrome: whole-transcriptome sequencing of peripheral blood mononuclear cells [J]. *J Int Med Res*, 2017, 45(3) : 948-963.
- [5] Dorval G, Gribouval O, Martinez-Barquero V, et al. Clinical and genetic heterogeneity in familial steroid-sensitive nephrotic syndrome [J]. *Pediatr Nephrol*, 2018, 33(3) : 473-483.
- [6] Huang JN, Lin L, Xie JY, et al. Glucocorticoids in the treatment of patients with primary focal segmental glomerulosclerosis and moderate proteinuria [J]. *Clin Exp Nephrol*, 2018, 22(6) : 1315-1323.
- [7] Otolara L, Chavez E, Watford D, et al. Identification of glomerular and podocyte-specific genes and pathways activated by sera of patients with focal segmental glomerulosclerosis [J/OL]. *PLoS One*, 2019, 14(10) : e0222948.
- [8] Srivastava SP, Zhou H, Setia O, et al. Podocyteglucocorticoid receptors are essential for glomerular endothelial cell homeostasis in diabetes mellitus [J/OL]. *J Am Heart Assoc*, 2021, 10(15) : e019437.
- [9] 陈灏珠, 林果为, 王吉耀. 实用内科学 [M]. 14 版. 北京: 人民卫生出版社, 2013: 123-135.
- [10] 中国成人肾病综合征免疫抑制治疗专家组. 中国成人肾病综合征免疫抑制治疗专家共识 [J]. *中华肾脏病杂志*, 2014, 30(6) : 467-474.
- [11] Zhang Y, Wang YY, Fu R, et al. Evaluation of glucocorticoid treatment on different pathological types of primary nephrotic syndrome [J]. *J Biol Regul Homeost Agents*, 2019, 33(2) : 427-432.
- [12] Goodwin JE. Role of the glucocorticoid receptor in glomerular disease [J]. *Am J Physiol Renal Physiol*, 2019, 317(1) : F133-F136.
- [13] Bázsó A, Kövesdi A, Rásonyi R, et al. Glucocorticoid receptor polymorphisms in rheumatoid arthritis: results from a single centre [J]. *Clin Exp Rheumatol*, 2020, 38(5) : 858-863.
- [14] Bázsó A, Szappanos Á, Rásonyi R, et al. Polymorphisms of human glucocorticoid receptor gene in systemic lupus erythematosus: a single-centre result [J]. *Clin Rheumatol*, 2019, 38(7) : 1979-1984.
- [15] Huang YJ, Zhao N, Wang YH, et al. The synthesis and structural requirements for measuring glucocorticoid receptor expression in vivo with (±)-¹¹C-YJH08 PET [J]. *J Nucl Med*, 2021, 62(5) : 723-731.
- [16] Han A, Olsen O, D'Souza C, et al. Development of novel glucocorticoids for use in antibody-drug conjugates for the treatment of inflammatory diseases [J]. *J Med Chem*, 2021, 64(16) : 11958-11971.
- [17] Franco LM, Gadkari M, Howe KN, et al. Immune regulation by glucocorticoids can be linked to cell type-dependent transcriptional responses [J]. *J Exp Med*, 2019, 216(2) : 384-406.
- [18] Chambers ES, Nanzer AM, Pfeffer PE, et al. Dendritic cell phenotype in severe asthma reflects clinical responsiveness to glucocorticoids [J]. *Clin Exp Allergy*, 2018, 48(1) : 13-22.
- [19] Stock T, Fleishaker D, Wang X, et al. Improved disease activity with fosdagrocorat (PF-04171327), a partial agonist of the glucocorticoid receptor, in patients with rheumatoid arthritis: a Phase 2 randomized study [J]. *Int J Rheum Dis*, 2017, 20(8) : 960-970.
- [20] Yung KC, Xu CW, Zhang ZW, et al. Investigation on glucocorticoid receptors within platelets from adult patients with immunethrombocytopenia [J]. *Hematology*, 2020, 25(1) : 37-42.
- [21] Lucafò M, Granata S, Bonten EJ, et al. Hypomethylation of NLRP3 gene promoter discriminates glucocorticoid-resistant from glucocorticoid-sensitive idiopathic nephrotic syndrome patients [J]. *Clin Transl Sci*, 2021, 14(3) : 964-975.
- [22] Koorneef LL, Kroon J, Viho EMG, et al. The selective glucocorticoid receptor antagonist CORT125281 has tissue-specific activity [J]. *J Endocrinol*, 2020, 246(1) : 79-92.
- [23] Landwehr LS, Altieri B, Schreiner J, et al. Interplay between glucocorticoids and tumor-infiltrating lymphocytes on the prognosis of adrenocortical carcinoma [J/OL]. *J Immunother Cancer*, 2020, 8(1) : e000469.
- [24] Qiu B, Gao X, Cui WJ, et al. Dexamethasone blocks adriamycin-induced Podocytes' Mobility via impacting nephrin expression [J]. *J Sichuan Univ Med Sci Ed*, 2019, 50(2) : 197-202.
- [25] Mizushima I, Yamamoto M, Inoue D, et al. Factors related to renal cortical atrophy development after glucocorticoid therapy in IgG4-related kidney disease: a retrospective multicenter study [J]. *Arthritis Res Ther*, 2016, 18(1) : 273.

收稿日期: 2023-03-10 修回日期: 2023-08-10

本文编辑: 王卿