



[DOI]10.3969/j.issn.1001-9057.2021.10.023

http://www.lcnkz.com/CN/10.3969/j.issn.1001-9057.2021.10.023

# 激素耐药型肾病综合征基因研究现状及进展

代莉 张玉江 刘继维 林利容

**[摘要]** 激素耐药型肾病综合征通常临床表现较重,对激素或免疫抑制剂疗效不佳,容易合并肾功能损伤,常进展为终末期肾病,疗效较差。其发病机制复杂,涉及遗传学改变,常见足细胞相关基因、核转录因子、线粒体等基因变异,还与其病理类型、免疫紊乱等有关,随着基因组学等技术发展,已发现数十种基因突变与其发病有关,我们对近年来发现的重要基因变异的生物学及临床相关研究最新进展进行综述,旨在为激素耐药型肾病综合征的发病机制研究和诊治提供新思路。

**[关键词]** 激素耐药型肾病综合征; 基因突变; 研究进展

**[中图分类号]** S941.42+7

**[文献标识码]** A

激素耐药型肾病综合征(SRNS)符合原发性肾病综合征(PNS)诊断,应用激素治疗后不能缓解,可出现无效、抵抗、依赖或反复发作,约占PNS的30%~50%<sup>[1]</sup>。SRNS进展快,以终末期肾病(ESRD)告终,临床治疗非常棘手。近年来肾脏遗传病学研究通过基因组等组学技术,发现50余个不同基因突变可能与SRNS有关<sup>[2]</sup>,但几乎均与足细胞的结构或功能缺陷有关,其肾脏病理常见类型为局灶节段性肾小球硬化(FSGS)。SRNS按年龄可分为先天性肾病综合征(CNS)、儿童期SRNS、成年期SRNS 3种类型。CNS常由单基因突变导致,儿童和成人SRNS可能具有遗传、非遗传或多因素的发病机制<sup>[3]</sup>。本文将概述与SRNS有关的主要基因及其临床研究进展。

## 一、编码裂孔隔膜相关蛋白的基因

NPHS1和NPHS2基因是SRNS最常见的遗传原因,分别编码足细胞裂孔隔膜(SD)上的nephrin和Podocin蛋白。Podocin有助于nephrin信号的转导,对SD的滤过功能进行调节,共同保障细胞内信号传导通路的通畅和足细胞形态的完整性<sup>[4]</sup>。其突变可能影响足细胞内信号转导和裂孔隔膜结构破坏,导致蛋白尿的产生和肾脏病理改变。

NPHS1基因突变常致3个月内婴儿CNS的发生,芬兰人群CNS的该基因突变率高达98%,主要为Fin-major121delCT和Fin-minor3325C>T位点突变,表现为胎儿宫内发育迟缓、羊水过多、子宫内大量蛋白尿、产后SRNS和快速进展至ESRD<sup>[5]</sup>。各种族间存在差异,在散发性儿童SRNS中,Santin等<sup>[4]</sup>检测到NPHS1基因纯合或复合杂合突变,发病年龄最大为27岁,考虑这些突变可能较“温和”,到儿童期甚至成年才发病。NPHS2基

因突变于2000年在儿童发病的SRNS中被发现<sup>[6]</sup>,婴幼儿起病、肾脏病理组织活检结果提示FSGS、急进性肾衰竭是其典型的临床特点。2013年Dincel等<sup>[7]</sup>还在1例SRNS患者中同时检出NPHS1的SNP位点E117K和NPHS2基因突变P118L,提示在一个复杂的疾病表型中遵循了双基因遗传的结果。

CD2AP基因编码的CD2相关蛋白特异表达于肾小球足细胞,是SD蛋白复合体的重要分子,和nephrin、podocin相互作用,共同维持足细胞及裂孔隔膜的正常形态及功能<sup>[8]</sup>。但各种族间临床研究结果不同,Benoit等<sup>[8]</sup>在42例法国散发性SRNS患儿中未发现该基因致病突变。孟大川等<sup>[9]</sup>在40例中国散发性SRNS患儿中检测出3种CD2AP基因突变,但其基因突变的致病性均不明确。

TRPC6是一种裂孔隔膜离子通道相关蛋白,表达异常可能导致足细胞功能损伤和骨架变化,参与蛋白尿的发生。相关研究发现,TRPC6是家族性FSGS的致病基因,存在同义突变、错义突变。但Kempanahalli等<sup>[10]</sup>在印度儿童中未发现TRPC6基因启动子基因多态性与SRNS相关。

PLCE1蛋白广泛分布于肾小球足细胞胞浆中,在稳定细胞核和肾小球基膜等方面具有重要作用<sup>[11]</sup>。迄今发现13种PLCE1基因突变均可致SRNS,病理表现为弥漫性肾小球硬化(DMS)和FSGS<sup>[11]</sup>,常表现为出生后4年内发病,5岁前迅速进展至ESRD,推测该基因突变导致其蛋白结构或功能异常使肾小球发育停滞、形态学、功能异常。但也有研究者在231个来自69个家庭的特发性遗传性FSGS患者中并没有发现PLCE1基因突变<sup>[12]</sup>。

## 二、核转录因子相关基因

WT1蛋白在泌尿生殖器发育及功能维持中发挥着重要的作用,参与nephrin和podocin的基因转录。WT1突变可能导致肌动蛋白细胞骨架的异常调节,从而诱导足细胞损伤,导致Denys-Drash综合征(DDS)、Frasier综合征(FS)和孤立性SRNS(ISRNS)<sup>[13]</sup>。ISRNS在临床上仅表现为NS,不伴男性假两性畸形和Wilms瘤等肾外表现,发病年龄可从出生至青少年时期,对

基金项目:重庆市科委基础科学与前沿技术研究重点项目(cstc2017jcyjBX0014);重庆市技术创新与应用发展专项面上项目(cstc2019jsex-msxm0075)

作者单位:402289 重庆市江津区第二人民医院内四科(代莉、张玉江、刘继维);重庆医科大学附属第三医院肾内科(林利容)

通讯作者:林利容,E-mail:linlirongxyz@sina.com

激素耐药,起病 0.1~11.0 年进展至 ESRD,多数病理检查结果为 FSGS。引起 ISRN 的 WT1 基因突变有近 10 种,多为外显子杂合突变和内含子剪接突变,大部分呈散发性,小部分呈家族性<sup>[14]</sup>。在 CNS 患儿中,WT1 突变率为 8%~13%,年龄 <18 岁的散发性 SRNS 患儿 WT1 突变率为 6%~7%,女性患儿高达 10%~12%,且突变位点集中在外显子 8 和 9<sup>[13-14]</sup>。

LMX1B 对肾血管球的发育和足细胞的分化起重要作用。该基因敲除小鼠会出现足细胞分化障碍、Podocin 和 CD2AP 表达下调和转录表达丧失,从而影响肾小球基膜的 IV 型胶原表达,与甲胎蛋白综合征肾脏损害、Alport 综合征和 SRNS 发病关系密切<sup>[15]</sup>。Nakata 等<sup>[16]</sup>研究发现一例甲胎蛋白综合征的 24 岁女性,在幼年时即发生 SRNS,相关检测后提示其存在 LMX1B 基因变异 (c.819+1G>A)。

SMARCL1 基因突变可导致多系统受累,包括肾脏、骨骼、胸腺、甲状腺及血管等,临床表现为 Schimke 免疫-骨发育不良综合征 (SIOD)、激素耐药型肾病综合征、脊柱骨骼发育不良、T 细胞免疫缺陷及特殊面容。患者多在 4 岁前出现部分起病隐匿,即使有大量蛋白尿却无水腫表现;绝大多数患者病理检查结果提示为 FSGS,也有微小病变、系膜增生性肾小球肾炎及膜性肾病 (MN) 的报道<sup>[17]</sup>。已有 55 种不同的 SMARCL1 基因突变在不同种族背景的 SIOD 患者中被发现,但其具体致病机理仍在研究中。

NXF5 是核 mRNA 输出因子 (NXF) 家族中的一员,将 mRNA 运输到细胞质进行翻译,对基因的表达起着重要的调控作用<sup>[18]</sup>。Esposito 等<sup>[18]</sup>在澳大利亚家族性 FSGS 患者中发现 NXF5 基因 R113W 位点突变,可能影响 mRNA 在细胞膜的转运及延长,改变了足细胞上重要蛋白的生物学功能,且只有男性表现为完全的 FSGS,倾向于 X 连锁隐性遗传发病。

### 三、编码肌动蛋白细胞骨架的基因

ACTN4 基因编码的  $\alpha$ -辅肌动蛋白-4 ( $\alpha$ -actinin-4) 属于血影蛋白超家族成员,具有交联肌动蛋白微丝功能,在稳定细胞黏附、调节细胞形态及运动迁移中发挥重要作用<sup>[19]</sup>。相关研究结果显示 ACTN4 是家族性 FSGS 的常见致病基因,约 3.5% 为 ACTN4 突变所致<sup>[19]</sup>。此后在不完全外显和晚发的 FSGS 患者中发现 ACTN4 错义突变,可能使足细胞肌动蛋白细胞骨架的调节异常,影响足细胞的迁移,引起常染色体显性遗传成年发病型 FSGS<sup>[20]</sup>。

INF2 蛋白在肾小球足细胞中高度表达,可调节肌动蛋白细胞骨架、形状、运动及细胞的周期和转录等,从而维持细胞骨架正常结构和功能<sup>[21]</sup>。Brown 等<sup>[21]</sup>报道 INF2 基因是常染色体显性遗传性家族性 FSGS 的主要致病基因之一,发病率为 9%~17%,很少与散发性 FSGS 关联,其突变主要集中在外显子 2、3、4 的杂合错义突变,具有显著的异质性<sup>[22]</sup>。近年来发现该基因突变可能是常染色体显性遗传性疾病腓肠肌萎缩症 (CMT) 与 FSGS 的一个主要原因,其突变位于编码具有 N-端 Diaphanous 抑制结构域,临床表现早期较轻微,但往往快速进展为 ESRD,需肾移植等替代治疗<sup>[23]</sup>。

ARHGDI1 普遍表达于各组织中,间接调控肌动蛋白细胞骨架依赖的细胞,维持正常的足细胞结构和功能。体外实验结

果显示,野生型 ARHGDI1 与 RHOA、CDC42 和 RAC 结合,可抑制细胞迁移;突变体 ARHGDI1 导致 CDC42 和 RAC1 的表达增加,其突变在婴儿 CNS 和一对早发 SRNS 的兄妹中被发现<sup>[24]</sup>。

### 四、线粒体、溶酶体、代谢和胞质基因

肾脏组织细胞中线粒体功能障碍可导致三磷酸腺苷 (ATP) 生成下降,从而诱发细胞功能和结构改变,最终导致肾功能衰竭<sup>[25]</sup>。多种酶参与的线粒体呼吸转运链 COQ2、COQ6 和 ADCK4 参与构成足细胞的完整性<sup>[25-26]</sup>。COQ2、COQ6 和 ADCK4 基因共同编码对羟基苯甲酸聚异戊二烯焦磷酸转移酶,是辅酶 Q10 合成的中间酶,相关基因突变引起的原发性辅酶 Q10 水平降低与肾脏、心血管、神经系统疾病及婴儿期发病的多系统疾病相关,其导致的线粒体相关肾病对激素和免疫抑制剂治疗无反应,易快速进展为 ESRD,需要肾脏替代治疗<sup>[26]</sup>。

### 五、肾小球基底膜基因

LAMB2 基因编码层粘连蛋白  $\beta_2$  亚基是存在于肾小球基底膜、眼睛及神经肌肉突触的重要非胶原糖蛋白,对细胞的粘附、增殖、分化、迁徙起着重要作用。2004 年 Zenker 等<sup>[27]</sup>研究发现,LAMB2 基因突变可导致 Pierson 综合征,是一类累及眼睛和肾脏的疾病,主要表现为 CNS 及对光无反应性小瞳孔等特殊的眼部改变。多代近亲家系研究分析结果发现,存活的 Pierson 综合征患者肾脏的临床表现大相径庭,部分患者在婴儿时期即需要肾脏替代治疗,大部分患者存在进行性肾功能减退并在早期进展为 ESRD。而部分患者虽有肾病范围内的蛋白尿,但在较大年龄仍然维持肾功能正常<sup>[28]</sup>。

### 六、细胞核内调节基因

2018 年 Hermle 等<sup>[29]</sup>通过全外显子组测序筛选了 665 例肾病综合征患者,在两个早发性 NS 家族和 SRNS 家族中发现 GAPVD1 和 ANKFY1 的纯合错义突变。其研究结果提示足细胞的迁移需要 GAPVD1 和 ANKFY1 相互作用,任何一种蛋白的沉默都会降低足细胞的迁移速度。其基因突变表达产生的异常蛋白对体内活性调节因子 RAB5 的亲合力改变,对足细胞迁移中的修复能力降低,提示了 RAB5 在人类 NS 发病机制中的调控作用。

### 七、小节

近年来,随着人类基因组测序的完成,遗传学在解释肾病综合征发病机制上做出了巨大贡献。识别潜在的遗传病因对 SRNS 患者,尤其是儿童患者非常重要,能预测肾移植后复发的风险,评估免疫抑制剂的疗效,为肾脏疾病进展至终末期的二级预防提供独特的机会,并可能会改变目前的治疗模式,根据基因突变类型制定个性化治疗方案的时代将随之到来。

### 参 考 文 献

- [1] 韦喆. 难治性原发性肾病综合征的治疗现状[J]. 内科,2012,7(5): 543-545.
- [2] Bensimhon AR, Williams AE, Gbadegesin RA. Treatment of steroid-resistant nephrotic syndrome in the genomic era [J]. Pediatric Nephrology, 2019, 34(11): 2279-2293.
- [3] Joshi S, Andersen R, Jespersen B, et al. Genetics of steroid-resistant

nephrotic syndrome: a review of mutation spectrum and suggested approach for genetic testing [J]. *Acta Pdiatrica*, 2013, 102 (9) : 844-856.

[4] Santin S, Bullich G, tazon-Vega B, et al. Clinical utility of genetic testing in children and adults with steroid-resistant nephrotic syndrome clin [J]. *Am Soc Nephrol*, 2011, 6(5) : 1139-1148.

[5] Ameli S, Zenker M, Zare-Shahabadi A, et al. Novel NPHS1 gene mutation in an Iranian patient with congenital nephrotic syndrome of the Finnish type [J]. *Nefrologia*, 2013, 33(5) : 747-749.

[6] Boute N, Gribouval O, Roselli S, et al. NPHS2, encoding the glomerular protein podocin, is mutated in autosomal recessive steroid-resistant nephritic syndrome [J]. *Nat Genet*, 2000, 24 : 349-354.

[7] Dincel N, Mir S, Berdeli A, et al. Does NPHS1 polymorphism modulate P1181 mutation in NPHS2? [J]. *Saudi J Kidney Dis Transpl*, 2013, 24 (6) : 1210-1213.

[8] Benoit G, Machuca E, Nevo F, et al. Analysis of recessive CD2AP and ACTN4 mutations in steroid-resistant nephrotic syndrome [J]. *Pediatr Nephrol*, 2010, 25(3) : 445-451.

[9] 孟大川, 余自华, 王道静, 等. 中国汉族儿童散发性激素耐药型肾病综合征 CD2AP 基因突变分析 [J]. *临床儿科杂志*, 2012, 30 (7) : 641-645.

[10] Kumar K, Prabha S, Ramprasad E, et al. TRPC6 gene promoter polymorphisms in steroid resistant nephrotic syndrome children [J]. *J Nephropharmacol*, 2015, 4(2) : 52-56.

[11] Hinkes B, Wiggins RC, Gbadegesin R, et al. Positional cloning uncovers mutations in PLCE1 responsible for a nephrotic syndrome variant that may be reversible [J]. *Nature Genetics*, 2006, 38(12) : 1397-1405.

[12] Gbadegesin R, Bartkowiak B, Lavin PJ, et al. Exclusion of homozygous PLCE1 (NPHS3) mutations in 69 families with idiopathic and hereditary FSGS [J]. *Pediatr Nephrol*, 2009, 24(2) : 281-285.

[13] Mucha B, Ozaltin F, Hinkes BG, et al. Mutations in the Wilms' tumor1 gene cause isolated steroid resistant nephritic syndrome and occur in exons 8 and 9. [J]. *Pediatr Res*, 2006, 59(2) : 325-331.

[14] Lipska BS, Ranchin B, Iatropoulos P. et al. Genotype-phenotype associations in WT1 glomerulopathy [J]. *Kidney Int*, 2014, 85 (5) : 1169-1178.

[15] Ghoumid J, Petit F, Holder-Espinasse M, et al. Nail-Patella Syndrome: clinical and molecular data in 55 families raising the hypothesis of a genetic heterogeneity [J]. *Eur J Hum Genet*, 2016, 24(1) : 44-50.

[16] Nakata T, Ishida R, Mihara Y, et al. Steroid-resistant nephrotic syndrome as the initial presentation of nail-patella syndrome: a case of a de novo LMX1B mutation [J]. *BMC Nephrol*, 2017, 23, 18(1) : 100

[17] Santangelo L, Gigante M, Netti G, et al. A novel SMARCAL1 mutation

associated with a mild phenotype of Schimke immuno-osseous dysplasia (SIOD) [J]. *Bmc Nephrology*, 2014, 15(1) : 1-5.

[18] Esposito T, Lea RA, Maher BH, et al. Unique X-linked familial FSGS with co-segregating heart block disorder is associated with a mutation in the NXF5 gene [J]. *Hum Mol Genet*, 2013, 22(18) : 3654-3666.

[19] Weins A, Kenlan P, Herbert S, et al. Mutational and Biological Analysis of alpha-actinin-4 in focal segmental glomerulosclerosis [J]. *Am Soc Nephrol*, 2005, 16(12) : 3694-3701.

[20] Michaud JL, Chaisson KM, Parks RJ, et al. FSGS-associated alpha-actinin-4 (K256E) impairs cytoskeletal dynamics in podocytes [J]. *Kidney Int*, 2006, 70(6) : 1054-1061.

[21] Brown EJ, Schlondorff JS, Becker DJ, et al. Mutations in the formin gene INF2 cause focal segmental glomerulosclerosis [J]. *Nat Genet*, 2010, 42 (1) : 72-76.

[22] Gbadegesin RA, Lavin PJ, Hall G, et al. Inverted formin 2 mutations with variable expression in patients with sporadic and hereditary focal and segmental glomerulosclerosis [J]. *Kidney Int*, 2011, 81(1) : 94-99.

[23] Park HJ, Kim HJ, Hong YB, et al. A novel INF2 mutation in a Korean family with autosomal dominant intermediate Charcot-Marie-Tooth disease and focal segmental glomerulosclerosis [J]. *Peripher Nerv Syst*, 2014, 19(2) : 175-179.

[24] Gee HY, Saisawat P, Ashraf S, et al. ARHGDI1 mutations cause nephrotic syndrome via defective RHO GTPase signaling [J]. *J Clin Invest*, 2013, 123(8) : 3243-3253.

[25] Bhargava P, Schnellmann R. Mitochondrial energetics in the kidney [J]. *Nat Rev Nephrol*, 2017, 13 : 629-646.

[26] Ashraf S, Gee H, Woemer S, et al. ADCK4 mutations promote steroid-resistant nephrotic syndrome through CoQ10 biosynthesis disruption [J]. *Clin Invest*, 2013, 123 : 5179-5189.

[27] Zenker M, Aigner T, Wendler O, et al. Human laminin beta2 deficiency causes congenital nephrosis with mesangial sclerosis and distinct eye abnormalities [J]. *Hum Mol Genet*, 2004, 13(21) : 2625-2632.

[28] Mohney BG, Pulido JS, Lindor NM, et al. A novel mutation of LAMB2 in a multigenerational mennonite family reveals a new phenotypic variant of Pierson syndrome [J]. *Ophthalmology*, 2011, 118(6) : 1137-1144.

[29] Hermle T, Schneider R, Schapiro D, et al. GAPVD1 and ANKFY1 Mutations Implicate RAB5 Regulation in Nephrotic Syndrome [J]. *J Am Soc Nephrol*, 2018, 29(8) : 2123-2138.

(收稿日期: 2020-03-07)

(本文编辑: 余晓曼)



[DOI]10.3969/j.issn.1001-9057.2021.10.024

http://www.lenkzz.com/CN/10.3969/j.issn.1001-9057.2021.10.024

· 读者 · 作者 · 编者 ·

## 切实提高论文写作水平的建议

何权瀛

2020 年是极其不平凡的一年,这一年中我们与新型冠状病毒进行了一场殊死搏斗,大家在进行艰苦卓绝的救治工作的同时撰写了大量医学科研论文。《临床内科杂志》编辑部地处湖北省武汉市,抗疫期间收到了大量的有关新型冠状病毒肺炎的论文,我于 2020 年共审阅了编辑部送审的 57 篇有关新型冠状病毒肺炎的论文。部分文章采用常规通道处理,即首先审阅送审论文,然后书写审稿意见,并将审稿意见反馈给编辑部。但

是更多情况下是接到来审稿件后马上阅读,之后通过电话联系编辑部表述自己的审稿意见,属于特殊时期的快速审稿(多在 24 小时内完成)。在审稿过程中,我们发现稿件中存在多种问题,且具有一定共性。因此,为进一步提高稿件水平,兹将审稿中发现的问题归纳如下。

### 一、论文缺乏新意或仅为一般临床资料的复述和罗列

科学研究和发表科研论文的宗旨在于探求未知世界,提升科学技术水平,特别是强调创新和原始创新,因此,没有新意或众所周知的内容不必耗费时间和精力总结撰文。我在这次审