

# NPHS1基因突变致儿童局灶性节段性肾小球硬化1例报告并文献复习

李玉婷<sup>1</sup>, 柏翠<sup>2</sup>, 郭兴青<sup>2</sup>

<sup>1</sup>济南市妇幼保健院儿科, 山东 济南

<sup>2</sup>青岛大学附属医院儿童医学中心, 山东 青岛

收稿日期: 2024年1月18日; 录用日期: 2024年2月11日; 发布日期: 2024年2月20日

## 摘要

目的: 通过总结1例局灶性节段性肾小球硬化症(FSGS)患儿NPHS1基因突变的临床资料, 提高对NPHS1突变表型的认识, 探讨NPHS1基因突变与FSGS的关系。方法: 收集1例FSGS患儿的病史、实验室检查及家族史。应用外显子检测(NGS)对儿童及其父母进行全外显子高通量测序。同时进行生物信息学分析。采用双脱氧链末端合成终止法测序对高通量测序结果进行验证, 并进行相关文献复习。结果: 患儿, 女, 7岁, 6岁起病, 确诊为肾病综合征, 应用糖皮质激素尿蛋白一直未转阴, 肾脏穿刺病理结果提示FSGS。家族史, 患儿父亲患有肾病综合征, 病理诊断为膜性肾病。测序结果NPHS1基因有c.803G > A错义突变(由父亲携带), 和c.1339G > A、c.1802G > C错义突变(由母亲携带)。MutationTaster软件预测的c.1339G > A、c.1802G > C为有害突变, c.803G > A突变存在多态性。c.1339G > A和c.1802G > C是NPHS1上由母亲携带的致病性突变, 而c.803G > A突变目前未见报道。结论: NPHS1突变可引起儿童FSGS。突变c.803G > A可能是亚洲儿童新发突变, 此突变进一步丰富了NPHS1基因谱。

## 关键词

局灶节段性肾小球硬化, NPHS1基因突变, 儿童

# NPHS1 Gene Mutations in Children with Focal Segmental Glomerulosclerosis and Literature Review

Yuting Li<sup>1</sup>, Cui Bai<sup>2</sup>, Xingqing Guo<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Department of Pediatric, Jinan Maternity and Child Care Hospital, Jinan Shandong

<sup>2</sup>Children's Medical Center, The Affiliated Hospital of Qingdao University, Qingdao Shandong

文章引用: 李玉婷, 柏翠, 郭兴青. NPHS1基因突变致儿童局灶性节段性肾小球硬化1例报告并文献复习[J]. 临床医学进展, 2024, 14(2): 3037-3044. DOI: 10.12677/acm.2024.142430

## Abstract

**Objective:** To summarize the clinical data of NPHS1 gene mutation in a case of a child with focal segmental glomerulosclerosis (FSGS), to improve the understanding of NPHS1 mutation phenotype, to study the relationship between NPHS1 gene mutation and FSGS. **Method:** Medical history, laboratory examination results and family history of a child with FSGS were collected. Exon detection (NGS) was applied to perform a full-exon high-throughout sequencing on the child and her parents. Meanwhile, bioinformatics analysis was carried out. Sanger sequencing was used to verify the results of high-throughout sequencing, and relevant literature review was conducted. **Result:** The proband: female, 7 years old, onset on her age of six, developed nephrotic syndrome; result did not turn to be negative when Glucocorticoid uroprotein was applied; renal pathology indicated FSGS. Family survey revealed that the father suffered nephrotic syndrome with a pathological diagnosis of membranous nephropathy. Sequencing found that the missense mutations of NPHS1 gene c.803G > A (carried by her father), c.1339G > A and c.1802G > C (carried by her mother) were found in child. The c.1339G > A, c.1802G > C, which were predicted by Mutationtaster software as harmful mutations, and c.803G > A mutation had polymorphism. The c.1339G > A and c.1802G > C, which have to be proven as a pathogenic mutation mutation carried by mother on NPHS1, while c.803G > A have not been reported at present. **Conclusion:** NPHS1 mutation can cause nephrotic syndrome with FSGS in children. Mutation c.803G > A is probably the newly discovered and further enriches the NPHS1 gene spectrum.

## Keywords

Focal Segmental Glomerulosclerosis, NPHS1 Gene Mutation, Child

Copyright © 2024 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

FSGS 是儿童常见肾小球疾病, 是导致儿童难治性肾病及终末期肾病(end-stage renal disease, ESRD) 的常见原因之一。FSGS 分为原发性和继发性。原发性 FSGS 约占 80%, 目前治疗以免疫抑制剂为主, 但较多患者治疗反应差。继发性 FSGS 治疗则以寻找病因和治疗原发病为主。现报道 1 例因 NPHS1 突变导致 FSGS 患儿的临床资料, 结合相关文献, 提高对儿童 FSGS 的认识, 一旦出现激素或免疫抑制药物耐药或经常复发的肾病综合征的临床表现, 应立即进行肾活检, 以明确病理类型。若确诊为 FSGS, 应尽早进行基因检测, 有利于临床疾病分型, 指导治疗和预后。新发现的 c.803G > A 突变进一步丰富了 NPHS1 基因谱, 为临床工作提供了指导。

## 2. 病例资料

### 2.1. 病历摘要

患儿女, 7 岁, 因“面部水肿 2 天, 尿少半天”以“肾病综合征”收入青岛附属医院儿科。患儿于入院前 2 天无明显诱因出现双侧眼皮肿胀, 无发热、咳嗽、呕吐、腹泻、皮疹, 未予特殊处理。半天前

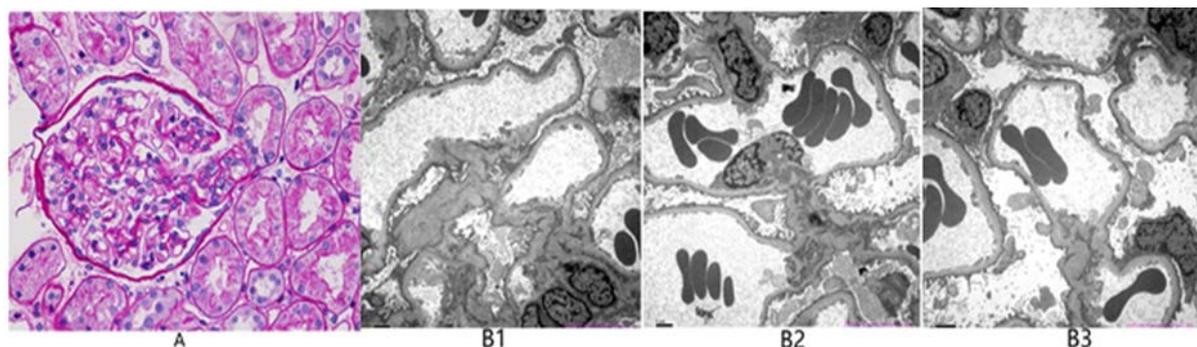
水肿加重,尿量减少,尿中有泡沫,色清亮。无惊厥。外院尿液分析示蛋白 3+,无红细胞,血常规检查正常。入院后复查尿常规示蛋白 4+,隐性 1+,尿红细胞阴性。既往史、个人史、生长发育史无异常。患儿父亲有肾脏疾病史(具体不详),母亲体健。入院时查体:血压 93/58 mmHg,体重 19.5 kg,发育良好,自主体位,面部及双眼睑水肿,心肺检查未见明显异常,腹平坦,移动性浊音阴性,双下肢无水肿。

## 2.2. 辅助检查

生化:白蛋白 15.7 g/L,总胆固醇 6.85 mmol/L,血尿素氮 14.64 mmol/L,肌酐 65.6  $\mu$ mol/L;抗核抗体阴性;ENA 阴性;补体 C3 0.76 g/L;抗 O 阴性;泌尿系超声未见明显异常。给予足量的甲泼尼龙冲击治疗,多次复查尿分析蛋白未转阴。行肾活检结果示,免疫荧光示: IgG: -, IgA: -, IgM: -, C3: -, C1q: -,  $\kappa$  链: -,  $\lambda$  链: -,病理诊断:轻度系膜增生性肾小球病变,包括足细胞病变。电镜结果:足细胞足突弥漫性消失,无电子致密物沉积。结合患儿的病理表现,考虑患儿为顶端型 FSGS。参见图 1。

## 2.3. 治疗过程

患儿入院后给予 2 mg/(kg·d)泼尼松治疗 4 周。尿蛋白未转阴,进行肾脏穿刺。根据肾穿刺病理结果,给予 2 个疗程的甲泼尼龙冲击治疗,后泼尼松逐渐减量,并给予他克莫司治疗,病情好转出院,定期随访。半年后患者因“上呼吸道感染”再次住院,完善肾功能检查示:尿素氮 22.09 mmol/L,肌酐 302.3 mmol/L,钾 6.29 mmol/L,提示肾功能不全。治疗后,肾功能恢复正常,出院后继续口服他克莫司,定期随访,患儿出院后多次因肾功能不全住院,停用他克莫司,目前进行腹膜透析。



A: HE 染色,  $\times 400$ ,顶端型 FSGS; B1-B3: 电子显微镜。电镜示:足细胞足突弥漫性消失,无电子致密物沉积。

**Figure 1.** Histological changes of kidney

**图 1.** 肾脏组织学变化

## 2.4. 基因检测

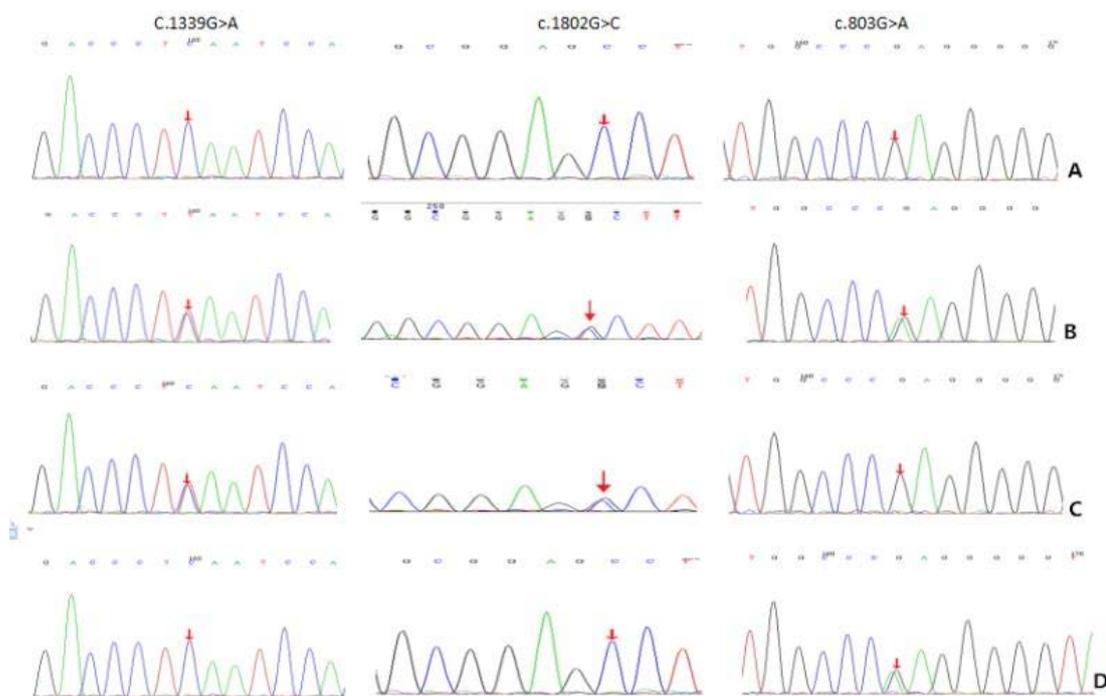
患儿发病前 1.3 年患儿父亲被诊断为肾病综合征,肾功能正常,肾活检提示膜性肾病。孩子的母亲和祖父母多次尿检结果正常,但祖父母没有进行基因检测。

由于孩子的父亲患有肾病综合征,在征得父母和医学伦理委员会同意后,对孩子及其父母进行了全外显子组测序。取患儿及其父母静脉血 2 ml,在 EDTA 抗凝管中反复混合,进行单基因高通量测序,结果显示患儿存在 NPHS1 错义突变 c.803G > A、c.1339G > A、c.1802G > C,父亲携带突变 c.803G > A,母亲携带突变 c.1339G > A、c.1802G > C。人类基因突变数据库(HGMD)中未报道 c.803G > A (P.R268Q)。据 HGMD 数据库报道, c.1339G > A (P.E447K)与芬兰型先天性肾病综合征相关, c.1802G > C (P.G601A)与类固醇抵抗型肾病综合征相关。Mutationtaster 软件预测的 c.1339G > A、c.1802G > C 为有害突变, c.803G > A 突变存在多态性。上述突变在人群中发生的频率很低。基因组聚合数据库中 c.803G > A 突变

在东亚人群中的频率为 0.0198。没有文献报道过这种突变。该突变的总体致病性为变异不确定显著性 (VUS)。NPHS1 基因为常染色体隐性遗传。结合临床表现和肾脏的组织学改变, c.803G > A 突变可能是东亚儿童中一种新发现的突变。基因结果参见图 2。

### 3. 文献回顾

以“[(局灶性节段性肾小球硬化)OR (FSGS)] AND (NPHS1 OR gene)”为关键词或主题词, 在中国知网、万方网、维普网、中国生物医学网、PubMed 和 EBSCO 数据库进行检索。截止日期为 2023 年 6 月 30 日, 未被 NPHS1、指南、传统综述和动物实验文献测序的文献均被排除在外。1 篇中文数据库论文符合入选标准。在英文数据库中共检索到 23 篇相关论文, 其中符合标准的有 10 篇。共发现 NPHS1 纯合突变或复合杂合突变 22 例, NPHS1 多态性 2 例, 其中成人 4 例, 儿童 16 例, 年龄不详 2 例。其中 11 例发展为终末期肾病。包括本文 1 例在内, 共 23 例的临床特征见表 1。



A: 正常; B: 患儿; C: 患儿的母亲; D: 患儿的父亲。箭头表示突变。

Figure 2. NPHS1 mutations in the family

图 2. 家族 NPHS1 突变

### 4. 讨论

在儿童期起病的肾病综合征(NS)患者中, 80%的患者对类固醇敏感, 且具有 NS 轻微改变的组织学特征。10%~20%的 PNS 患儿对激素有抵抗性, 即类固醇抵抗性肾病综合征(SRNS)。儿童期发病的 SRNS 患者中约有 63%~73%通常伴有局灶性节段性肾小球硬化(FSGS)及其肾脏组织学特征[1]。FSGS 是一种严重的儿童慢性进行性肾小球疾病。Rich 于 1957 年首次报道, 主要病理改变为部分肾小球(<50%)和部分毛细血管袢局灶性和节段性分布的复杂硬化病变, 临床表现以蛋白尿、血尿、肾病综合征、高血压和类固醇抵抗为主要特征。这些都是儿童期发病的 ESRD 的主要原因。根据发病机制可分为原发性(或特发性)和继发性 FSGS; 从遗传角度看, 通常分为家族性和散发性两种。随着对 FSGS 病因及发病机制的研究,

大量资料表明遗传因素在 FSGS 发病中起重要作用, 约 10% 的 FSGS 存在家族聚集(遗传性 FSGS)。这种特征不同于其他肾小球疾病。

**Table 1.** Mutations of *NPHS1* in FSGS patients

**表 1.** FSGS 患者 *NPHS1* 基因突变

序号	国家	年龄	性别	分型	活检	ESRD	核苷酸改变	蛋白质	外显子	文献
1	中国	11	女	NS	FSGS	是	c.1339 G > A	p.E447K	Exon: 1	17
2	中国	2.7	男	NS	FSGS	是	1c.1339 G > A	p.E447K	Exon: 1	17
3	美国	0.25	男	CNS	FSGS	是	c.1223 G > A	P.	Exon: 0	18
4	美国	37	女	NS	FSGS	未知	c.2928G > T	p.A9T6S	Exon: 22	16
5	沙特阿拉伯	1.5	未知	NS	FSGS	未知	c.2215G > A	P.A739T	未知	19
6	西班牙	0.25	男	CNS	FSGS	是	c.2143G > C	p.G7:SR	Exon: 6	20
7	西班牙	0.25	男	CNS	FSGS	否	c.1538T > C	p.1513P	Exon: 2	20
8	西班牙	6	女	SRNS	FSGS	否	c.1099 C > T; c.361 GIA	P.R367C; p.F. 121K	Exon: 0	20
9	西班牙	1	男	SRNS	FSGS	否	c.1099 C > T; c.361 GIA	P.R367C; p.F. 121K	未知	20
10	西班牙	7	女	SRNS	FSGS	否	c.1329G > A; c.2928G > T	p.R160Q; p.R. 97W	Exon: 1.22	20
11	西班牙	0.67	女	SRNS	FSGS	否	c.791C > G; c. 2006C > T	p.P264R; p.P67W	Exon: 7.15	20
12	西班牙	27	女	SRNS	FSGS	否	c.2475C > A; c. 2928G > T	p.R97W; p.R827X	Exon: 22.18	20
13	西班牙	11	女	SRNS	FSGS	是	c.1610C > T; c.1223 G > A	p.T537M; p.R409Q	Exon: 2.10	20
14	西班牙	27	男	SRNS	FSGS	是	c.563A > T	p.N1881	Exon: 5	20
15	西班牙	29	女	SRNS	FSGS	是	c.291C > G	p.P264R	Exon: 7	20
16	未知	0.5	男	SRNS	FSGS	是	c.379G > A; c.2928G > T	p.R460Q; p.R9W	Exon: 11.22	8
17	未知	3.8	男	SRNS	FSGS	否	c.48C > G; c.2928G > T	p.Y156X; p.R9MS	Exon: 1	8
18	未知	3.1	男	SRNS	FSGS	是	c.51delC >; c.2928G > T	p.17126175X: p.R9W	Exon: 1	8
19	中国	5	男	SRNS	FSGS	是	1358A > G	p.Q153R	Exon: 1	21
20	意大利	未知	未知	SRNS	FSGS	否	c.563A > T	p.N1881	未知	22
21	中国	未知			FSGS	未知	c.G928 > A	p.D310N	未知	23
22	未知	未知	未知	未知	FSGS	未知	c.1802G > C	p.G601 A	Exon: 4	25
23	中国	6	女	SRNS	FSGS	是	c.503G > A		Exon: 1	

F, 女性; FSGS, 局灶节段性肾小球硬化; M, 男性; ESRD, 终末期肾病; Y, 年; NS, 肾病综合征; CNS, 先天性肾病综合征; SRNS, 类固醇抵抗型肾病综合征。

到目前为止, 已发现 20 多个基因突变可能引起 SRNS 发作, 病理改变主要为 FSGS [2] [3] [4]。突变主要包括 *NPHS1*、*NPHS2*、*PLCε1*、*ACTN4*、*TRPC6*、*PTPRO*、*CD2AP*、*APOL1*、*INF2*、*MYO1E*、

WT1、LAMB2、MYH9、COQ2、COQ6、DPSS2、ITBG4、CD151、SMARCAL1、SCARB2、LMX1B、ZMPSTE24、PMM2、ALG1、LMNA、MTTL1 等[2] [3] [5]。其中, NPHS1、NPHS2、WT1 和 LAMB2 是儿童 SRNS 或 FSGS 的常见致病基因。在小于 1 岁的 NS 患儿中, 2/3 的病例是由 NPHS1、NPHS2、WT1 和 LAMB2 基因突变引起的。Carolyn 等[5]报道先天性 NS 最常见的致病基因是 NPHS1, 在 1~18 岁发病的 SRNS 个体中, NPHS2 突变是最常见的基因突变(隐性基因 NPHS1、LAMB2 和 PLCE1 引起的 SRNS 表现在幼儿期, 显性基因 INF2 和 TRPC6 突变在成年早期更为常见)。

2000 年, Abhay Vats 等人在北美家族 FSGS 家族成员中发现 NPHS1 基因, 位于 19q13, NPHS1 基因长 26 kb, 包含 29 个外显子, 编码 nephrin 蛋白。Nephrin 由足细胞分泌合成, 主要以足细胞形式表达, 是裂孔膜的重要组成部分。肾素在维持足细胞系膜结构中起重要作用。无肾素表达的小鼠模型迅速出现蛋白尿和足突消失。注射抗肾素抗体的动物足突也会消失。NPHS1 被确定为先天性 NS (CNS)和芬兰性 CNS 最常见的致病基因类型。最近有报道称, 在儿童期和成人期发生的 SRNS 中发现了 NPHS1 突变[6], 包括缺失、插入、无义突变、错义突变和位点剪切突变等[7]。NPHS1 纯合突变时, 基因功能缺失, 患儿会出现大量蛋白尿、严重水肿等。

NPHS1 基因的突变导致蛋白质功能或结构的改变。足细胞通过影响细胞骨架结构、信号转导、细胞稳态等, 破坏肾小球滤过屏障, 引起蛋白尿[8]。这也表明足细胞在 FSGS 的发展中起着关键作用。

本患儿于 6 岁发病, 临床表现为“大量蛋白尿、严重水肿、高脂血症、低蛋白血症”。激素治疗 8 周后, 尿蛋白未转阴。他克莫司治疗效果较差。结合病史、临床表现及肾脏病理结果, 符合 FSGS 的诊断。

根据 FSGS 的病理分类标准, 可分为非特殊型、门静脉型、细胞型、顶端型和塌陷型。顶端型 FSGS 表现为肾小球尿极节段性硬化或细胞增殖, 可见球囊粘连, 肾小管间质轻微病变。结合患儿的病理表现, 考虑患儿为顶端型 FSGS (图 1(a))。患者首次发病于儿童期, 病情迅速发展为 ESRD。

对患儿及其父母进行高通量测序, 发现患儿存在 NPHS1 杂合子错义突变 c.803G > A、c.1339G > A、c.1802G > C, 其中 c.803G > A 突变来自患儿父亲, c.1339G > A、c.1802G > C 来自患儿母亲。c.1802G > C 突变不是多态性位点, 在人群中发生频率极低。人类基因突变数据库已被报道与 SRNS 相关。数据库已报道 c.1339G > A 是与中枢神经系统相关的突变。利用蛋白功能预测软件 Phast Cons、SIFT、PolyPhen2 和 Mutationtaster 对单碱基突变进行分析。突变 c.1339G > A 位于 NPHS1 chr19-36339044 的第 11 外显子, 导致氨基酸 p.E447K 发生改变; 突变 c.1802G > C 位于 NPHS1 chr19-36336398 的第 14 外显子, 导致氨基酸 p.G601 A 发生变化。这两种变异都是致病的。突变 c.803G > A 位于 NPHS1 chr19-36340175 的第 7 外显子, 导致氨基酸 p.R268Q 发生改变, 该突变具有多态性。突变 c.803G > A、c.1339G > A、c.1802G > C 的转录本为 NM\_001009944。结合患儿临床表现, 源于患儿父亲的 c.803G > A 突变可能是 FSGS 相关致病位点的新突变。

从文献分析来看, 在白种人和非裔美国人中发现的 FSGS 致病性突变在中国 FSGS 患者中尚未得到很好的重复。

患儿的父亲在孩子发病前 1.3 年被诊断为肾病综合征。肾穿刺提示膜性肾病。全外显子组测序结果显示存在 PKD1 基因 c.10102G > A、c.3931G > A、c.6704C > T 的杂合突变。PKD1 基因位于 16p13.3, 全长约 56 kb。它由 46 个外显子组成。转录的 RNA 长度为 14135 bp, 编码由 4302 个氨基酸组成的多胱氨酸 1 (polycystin 1, PC1)。PKD1 基因突变导致 PC1 蛋白结构异常, 导致多囊肾病。有研究证实[9], 在患者的 PKD1 基因内含子区插入 8 个碱基, 导致该蛋白编码区发生移位, 导致多胱氨酸 1 的翻译提前终止, 形成仅由 2995 个氨基酸组成的截断蛋白。截短的蛋白由于缺少跨膜区和细胞内区, 影响信号转导和细胞内定位, 失去正常功能, 导致肾上皮细胞增殖和分泌异常, 导致多囊肾病的发生。c.10102G > A (p.D3368N) 和 c.3932G > A (p.A1311T)是错义突变, 在人群中很少发生。人类基因突变数据库已报道其与多囊肾病相

关。c.6704C > T (p.S2235L)是一个错义突变。这种突变不是多态位点，在人群中发生的几率很低。人类基因突变数据库中没有报道。常染色体显性多囊肾病(ADPKD)是一种迟发性多系统疾病，临床表现为双肾及肝、胰、精囊、蛛网膜等脏器囊肿。该患者肾脏的临床表现为高血压、疼痛和肾功能不全。85%的ADPKD由pkd1突变引起，15%的ADPKD由PKD2突变引起。ADPKD是常染色体显性遗传病。大约95%的ADPKD患者的父母也患有ADPKD；而其他5%的病例是由新发生的突变引起的。根据患者父亲的临床表现和辅助检查结果，目前尚不支持PKD1突变导致ADPKD发病。

根据本文献综述，69.6% (16/23)为儿童期或儿童期前发病，男女比例无显著差异(10:9)。该病的发病率存在明显的地区和民族差异，其中欧洲人的发病率(56.5%, 13/23)高于亚洲人(21.7%, 5/23)。55% (11/20)由NPHS1突变引起的FSGS患者表现为肾功能不足。随着随访时间的延长，仍可在其他患者中发现肾脏损害，这也证实了FSGS是ESRD的主要病因。截至目前，国内共报道了3例由NPHS1突变引起的FSGS，均发展为ESRD(表1)。本文报道的患儿还表现为肾功能不全。FSGS相关基因的突变分布随发病年龄的不同而不同。研究[7]表明，在0~3月龄儿童中，5例患者(100%)均携带NPHS1 (n = 3)和NPHS2 (n = 2)突变。在4个月至5岁的患者中，9例患者中有2例(22%)表现出NPHS1 (n = 1)和WT1 (n = 1)突变。3例6~12岁患者均未发现致病性突变。然而，从这篇文献综述中，我们可以看到NPHS1突变可以在所有年龄的FSGS儿童中发现。在6~12岁的儿童中，有7例出现NPHS1突变，这与以往的报道不一致，可能与种族差异和遗传异质性有关。

根据国际多中心的大型研究，在先天性(起病3个月)和婴幼儿(起病3个月~3岁)SRNS中检出率最高的前5个基因分别是NPHS1、NPHS2、WT1、LAMB2和PLCE1。NPHS2、WT1和SMARCA1的检出率在儿童型SRNS(发病时间为1~12岁)中最高[5]。对于成人FSGS，2015年Gast [10]等在81例成人FSGS中筛选了39个候选基因，结果显示COL4A3~5是成人FSGS中最常见的突变。因此，通过家庭调查确定患者的遗传模式和发病年龄将有助于选择候选基因。通过文献回顾，19例已知年龄的FSGS患者中，6~14岁的儿童和成人分别为11例，提示同一基因上不同基因位点的突变可导致不同的发病年龄。

由于由NPHS1纯合或合并杂合突变引起的先天性NS(CNS)患儿在发病后2~3年发展为ESRD，平均8.7年发展为ESRD，因此如果检测到NPHS1，可以预测NS患儿发展为ESRD的时间[4] [5] [6] [11]-[18]。Santín S.等研究表明，与NPHS2突变的患者相比，NPHS1突变的患者发生ESRD的速度更快。所有这些突变携带者在肾移植后均未出现复发。然而，也有报道指出，对于NPHS1突变引起的儿童型SRNS，肾移植后尿蛋白复发率为28.5%。在本研究中，患者在发病后第9个月出现肾功能不全，进展迅速，预后差。

## 5. 结论

综上所述，一旦出现激素或免疫抑制药物耐药或经常复发的肾病综合征的临床表现，应立即进行肾活检，以明确病理类型。一旦确诊为FSGS，应尽早进行基因检测，有利于临床疾病分型，指导治疗和预后。我们的研究发现NPHS1突变可导致儿童型FSGS。突变c.803G > A可能是中国FSGS患者的不同遗传变异，该基因位点的突变可能是中国汉族群体FSGS患者的致病突变。在这些文献中，没有新的突变位点的体外研究。接下来，我们将进行细胞或动物实验来验证突变位点的功能，阐明其生物学意义。新发现的c.803G > A突变进一步丰富了NPHS1基因谱，为临床工作提供了指导。

## 参考文献

- [1] Rood, I.M., Deegens, J.K. and Wetzels, J.F. (2012) Genetic Causes of Focal Segmental Glomerulo-Sclerosis: Implications for Clinical Practice. *Nephrology Dialysis Transplantation*, **27**, 882-890. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfr771>

- [2] Saleem, M.A. (2012) New Developments in Steroid-Resistant Nephrotic Syndrome. *Journal of Pediatric Nephrology*, **28**, 699-709. <https://doi.org/10.1007/s00467-012-2239-0>
- [3] Piscione, T.D. and Licht, C. (2011) Genetics of Protein: An Overview of Gene Mutations Associated with Nonsyndromic Proteinuric Glomerulopathies. *Advances in Chronic Kidney Disease*, **18**, 273-289. <https://doi.org/10.1053/j.ackd.2011.06.003>
- [4] 彭映潮, 高春林, 夏正坤. 儿童原发性局灶节段性肾小球硬化症治疗进展[J]. 临床儿科杂志, 2021, 39(8): 631-635.
- [5] Sadowski, C.E., Lovric, S., Ashraf, S., et al. (2015) A Single-Gene Cause in 29.5% of Cases of Steroid-Resistant Nephrotic Syndrome. *Journal of the American Society of Nephrology*, **26**, 1279-1289.
- [6] Philippe, A., Nevo, F., Esquivel, E.L., et al. (2008) Nephtrin Mutations Can Cause Child-Hood-Onset Steroid-Resistant Nephrotic Syndrome. *Journal of the American Society of Nephrology*, **19**, 1871-1878. <https://doi.org/10.1681/ASN.2008010059>
- [7] Bullich, G., Trujillano, D., Santín, S., et al. (2014) Targeted Next-Generation Sequencing in Steroid Resistant Nephrotic Syndrome: Mutations in Multiple Glomerular Genes May Influence Disease Severity. *European Journal of Human Genetics*, **23**, 1192-1199. <https://doi.org/10.1038/ejhg.2014.252>
- [8] Shabaka, A., Tato Ribera, A. and Fernández-Juárez, G. (2020) Focal Segmental Glomerulosclerosis: State-of-the-Art and Clinical Perspective. *Nephron*, **144**, 413-427. <https://doi.org/10.1159/000508099>
- [9] Xu, P., Zou, Y., Li, J., et al. (2016) Identification of a Novel Splicing Mutation of PKD1 Gene in a Pedigree Affected with Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease. *Chinese Journal of Medical Genetics*, **33**, 778-781.
- [10] Gast, C., Pengelly, R.J., Lyon, M., et al. (2016) Collagen (COL4A) Mutations Are the Most Frequent Mutations Underlying Adult Focal Segmental Glomerulosclerosis. *Nephrology Dialysis Transplantation*, **31**, 961-970. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfv325>
- [11] Büscher, A.K., Kranz, B., Büscher, R., et al. (2010) Immunosuppression and Renal Outcome in Congenital and Pediatric Steroid-Resistant Nephrotic Syndrome. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*, **5**, 2075-2084. <https://doi.org/10.2215/CJN.01190210>
- [12] Cheong, H.I. (2020) Genetic Tests in Children with Steroid-Resistant Nephrotic Syndrome. *Kidney Research and Clinical Practice*, **39**, 7-16. <https://doi.org/10.23876/j.krcp.20.001>
- [13] Sharif, B. and Barua, M. (2018) Advances in Molecular Diagnosis and Therapeutics in Nephrotic Syndrome and Focal and Segmental Glomerulosclerosis. *Current Opinion in Nephrology and Hypertension*, **27**, 1-9. <https://doi.org/10.1097/MNH.0000000000000408>
- [14] 陈丽颖, 李志鑫, 饶睿, 等. 先天性肾病综合征 1 例报告及文献复习[J]. 医学理论与实践, 2021, 34(6): 1012-1014.
- [15] 赵锋. 肾综患儿的激素治疗和基因诊断[J]. 家庭医学(下半月), 2021(3): 24-25.
- [16] Serramontmany, E., Muñoz, M., Fernández-Polo, A., Morillo, M., Gómez-Ganda, L., Cañete-Ramírez, C. and Ariceta, G. (2021) Home Albumin Infusion Therapy, Another Alternative Treatment in Patients with Congenital Nephrotic Syndrome of the Finnish Type. *Frontiers in Pediatrics*, **8**, Article ID: 614535. <https://doi.org/10.3389/fped.2020.614535>
- [17] Thomas, M.M., Ahmed, H.M., El-Dessouky, S.H., Ramadan, A., Botrous, O.E. and Abdel-Hamid, M.S. (2022) Spectrum of NPHS1 and NPHS2 Variants in Egyptian Children with Focal Segmental Glomerular Sclerosis: Identification of Six Novel Variants and Founder Effect. *Molecular Genetics and Genomics*, **297**, 689-698. <https://doi.org/10.1007/s00438-022-01877-3>
- [18] Caridi, G., Gigante, M., Ravani, P., et al. (2009) Clinical Features and Long-Term Outcome of Nephrotic Syndrome Associated with Heterozygous NPHS1 and NPHS2 Mutations. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*, **4**, 1065-1072. <https://doi.org/10.2215/CJN.03910808>