

doi: 10.7499/j.issn.1008-8830.2411029

论著 · 临床研究

以大量蛋白尿起病的 *PLCE1* 基因突变致终末期 肾病家系分析及文献复习

热依拉·阿巴斯 朱振淳 林知朗 庄宏杰 蒋小云 裴瑜馨

(中山大学附属第一医院儿童肾脏风湿病中心, 广东广州 510080)

[摘要] **目的** 总结 *PLCE1* 基因突变致终末期肾病的临床和基因变异特征。**方法** 回顾性分析一家系 3 例 *PLCE1* 基因突变患儿的临床和遗传学特征, 并对 *PLCE1* 基因突变致遗传性肾病病例进行文献复习。**结果** 先证者 8 岁男性, 表现为肾病综合征、慢性肾脏病 4 期, 肾活检为局灶性节段性肾小球硬化, 肾移植术后 2 年 5 个月, 尿蛋白持续阴性, 肾功能正常。全外显子组测序发现 2 个致病杂合变异 c.961C>T 和 c.3255_3256delinsT, 其中 c.3255_3256delinsT 为新发突变。家系筛查显示父母无肾脏受累, 5 位同胞中, 1 位胞兄于 4 岁时因终末期肾病死亡; 7 岁胞妹有蛋白尿和双侧髓质海绵肾, 随访 1 年尿蛋白转阴; 3 岁胞弟肾移植后因重症肺炎死亡。文献复习共纳入 45 例 *PLCE1* 基因突变致遗传性肾病患者, 主要临床表型为肾病综合征 (87%, 39/45), 肾脏病理以局灶性节段性肾小球硬化为主 (57%, 16/28)。未见热点突变位点。**结论** *PLCE1* 基因复合杂合突变可导致疾病迅速进展至终末期肾病, 肾移植效果良好, 家系筛查对早期诊断至关重要, 髓质海绵肾可能为该基因突变的新表型。

[中国当代儿科杂志, 2025, 27 (5): 580-587]

[关键词] 终末期肾病; 肾移植; 髓质海绵肾; *PLCE1* 基因; 儿童

PLCE1 mutation-induced end-stage renal disease presenting with massive proteinuria: a family analysis and literature review

Reyla Abasi, ZHU Zhen-Chun, LIN Zhi-Lang, ZHUANG Hong-Jie, JIANG Xiao-Yun, PEI Yu-Xin. Department of Pediatric Nephrology and Rheumatology, The First Affiliated Hospital, Sun Yat-sen University, Guangzhou 510080, China (Pei Y-X, Email: peiyx5@mail.sysu.edu.cn)

Abstract: Objective To summarize the clinical and genetic characteristics of end-stage renal disease caused by *PLCE1* gene mutations. **Methods** A retrospective analysis of the clinical and genetic features of three children from a family with *PLCE1* gene mutations was conducted, along with a literature review of hereditary kidney disease cases caused by *PLCE1* gene mutations. **Results** The proband was an 8-year-old male presenting with nephrotic syndrome stage 4 chronic kidney disease. Renal biopsy showed focal segmental glomerulosclerosis. Two years and five months after kidney transplantation, the patient had persistent negative proteinuria and normal renal function. Whole-exome sequencing identified two pathogenic heterozygous variants: c.961C>T and c.3255_3256delinsT, with c.3255_3256delinsT being a novel mutation. Family screening revealed no renal involvement in the parents, but among five siblings, one brother died at age of 4 years from end-stage renal disease. A 7-year-old sister presented with proteinuria and bilateral medullary sponge kidney, with proteinuria resolving after one year of follow-up. A 3-year-old brother died after kidney transplantation due to severe pneumonia. The literature review included 45 patients with hereditary kidney disease caused by *PLCE1* gene mutations. The main clinical phenotype was nephrotic syndrome (87%, 39/45), and renal pathology predominantly showed focal segmental glomerulosclerosis (57%, 16/28). No mutation hotspots were identified. **Conclusions** Compound heterozygous mutations in the *PLCE1* gene can lead to rapid progression of the disease to end-stage renal disease, with favorable outcomes following kidney transplantation. Family screening is crucial

[收稿日期] 2024-11-06; [接受日期] 2025-04-02

[基金项目] 广东省基础与应用基础研究项目 (2021A1515110197); 国家重点研发计划 (2022YFC2705100、2022YFC2705101)。

[作者简介] 热依拉·阿巴斯, 女, 硕士研究生。

[通信作者] 裴瑜馨, 女, 副主任医师。Email: peiyx5@mail.sysu.edu.cn。

for early diagnosis, and medullary sponge kidney may be a novel phenotype associated with these gene mutations.

[Chinese Journal of Contemporary Pediatrics, 2025, 27(5): 580-587]

Key words: End-stage renal disease; Kidney transplantation; Medullary sponge kidney; *PLCE1* gene; Child

局灶性节段性肾小球硬化 (focal segmental glomerulosclerosis, FSGS) 是一组以局灶性和节段性肾小球硬化以及足细胞广泛融合为特点的病理综合征, 是终末期肾病 (end-stage renal disease, ESRD) 的重要原因。尽管其发病机制尚未完全阐明, 但已有研究表明, 遗传因素在其发病中起重要作用^[1]。截至 2024 年 9 月, 已鉴定出导致 FSGS 的基因有 60 余种, 且数目在不断增加^[2]。磷脂酶 C ϵ 1 (phospholipase C epsilon-1, *PLCE1*) 基因突变早在 2006 年即被报道与 FSGS 有关。近年来, *PLCE1* 基因中不断有新的致病位点被发现, 然而, 由于病例数有限, 其临床表现与基因型之间的相关性仍有待进一步研究^[3-6]。本研究总结一家系中 3 例 *PLCE1* 基因复合杂合突变患儿的临床特征、家系情况及基因变异特点, 并复习相关文献, 为此类患儿的诊治提供依据。

1 资料与方法

1.1 研究对象

回顾性选取 2022 年 2 月在中山大学附属第一医院小儿肾脏风湿病中心住院的 *PLCE1* 基因突变致 ESRD 患儿及其家系作为研究对象。本研究通过中山大学附属第一医院伦理委员会批准 (伦审 [2021] 137 号), 所有样本的采集均得到了患儿父母的知情同意。

1.2 资料收集

通过查阅门诊及住院病历并结合电话随访, 收集患儿临床资料, 包括起病年龄、性别、家族史、临床表现、体格检查、实验室检查 (血常规、尿常规、基础代谢、肝肾功能等)、肾脏彩超及肾脏活检结果, 同时记录治疗方案及随访信息。

1.3 基因测序和构建蛋白模拟模型

征得家属同意后, 抽取先证者外周血 2 mL, 置乙二胺四乙酸抗凝管混匀, 行全外显子组基因检测。患儿父母和同胞兄弟姐妹进行 Sanger 测序验证。使用 AlphaFold 数据库 (<https://alphafold.ebi.ac.uk/>) 查询 *PLCE1* 基因的野生型三维模型 Q9P212。同源模型获得的数据使用 PyMOL 进行可视化 (<https://pymol.org/2/>), 预测基因变异对蛋白质结构的影响。

1.4 文献复习及文献检索策略

在中国知网、万方数据知识服务平台以及 PubMed 数据库中, 以 “*PLCE1*” “phospholipase C- ϵ 1” “磷脂酶 C ϵ 1” “*PLCE1* 基因” 为关键词进行检索, 检索时间为建库至 2024 年 12 月 31 日, 筛选 *PLCE1* 基因突变导致遗传性肾病相关研究文献及病例, 仅纳入儿童患者以及儿童期起病的成人患者, 排除 *PLCE1* 基因良性变异、突变导致肿瘤性疾病, 或重复报道病例。

2 结果

2.1 临床资料

先证者, 男性, 8 岁, 因排泡沫尿 1 年余, 血肌酐升高 1 月余于我院住院。入院后查 24 h 尿蛋白定量 3.564 g (参考值: 0~0.12 g/24 h), 血白蛋白 19.6 g/L (参考值: 39~54 g/L), 总胆固醇 9.6 mmol/L (参考值: 3.1~5.7 mmol/L), 血尿素氮 24.2 mmol/L (参考值: 2.9~8.6 mmol/L), 血肌酐 166 μ mol/L (参考值: 27~66 μ mol/L), 基线估算肾小球滤过率 28.2 mL/(min \cdot 1.73 m²) [参考值: 90~120 mL/(min \cdot 1.73 m²)]。心脏彩超示主动脉窦增宽, 左房左室增大, 微量心包积液。肾活检示 FSGS (图 1A), 肾小管上皮细胞小片状萎缩 (约 40%), 肾间质小片状纤维化伴单个核细胞浸润; 小动脉及细动脉管壁稍增厚; 免疫荧光可见 8 个肾小球, 免疫球蛋白 M、补体 C3、补体 C1q 均呈渗出样阳性沉积; 电镜表现为足突广泛融合 (图 1B)。眼科检查及听力筛查正常。先证者诊断为肾病综合征、慢性肾脏病 4 期。经肾脏替代治疗 2 个月后于我院行同种异体肾移植手术。随访至患儿移植术后 2 年 5 个月, 尿蛋白持续阴性, 肾功能正常。

先证者家系谱见图 2。先证者大哥 (III-1) 因 ESRD 于 4 岁时去世 (起病年龄不详)。五妹 (III-5) 5 岁时筛查发现尿蛋白+, 肾功能正常, 双肾 B 超提示双侧髓质海绵肾 (medullary sponge kidney, MSK), 随访 1 年, 尿蛋白阴性至弱阳性。六弟 (III-6) 3 岁时筛查发现尿蛋白 2+, 筛查后 2 个月迅速进展至 ESRD, 经过 8 个月的透析治疗后接受肾移植手术, 术后 2 d 肾功能恢复正常, 术后 1 个月

尿蛋白转阴并持续阴性。术后予他克莫司、麦考酚钠（后改为吗替麦考酚酯）、泼尼松抗排斥治疗，移植术后 4 个月因移植肾血栓形成、血肌酐升高，行“移植肾动脉球囊成形术+人工动静脉痿修

补术”，术后血肌酐下降。移植 2 年后因“重症肺炎”死亡。先证者父母及其他家系成员无临床表型。

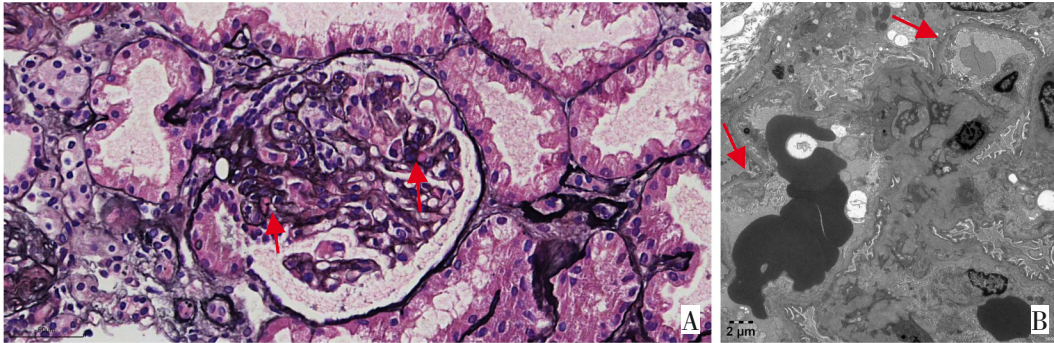


图 1 患儿肾脏病理活检 A 为肾活检光镜示 FSGS（过碘酸六胺银染色，×40，比例尺=50 μm）；B 为肾活检电镜示足突广泛融合（比例尺=2 μm）。红色箭头指示病变部位。

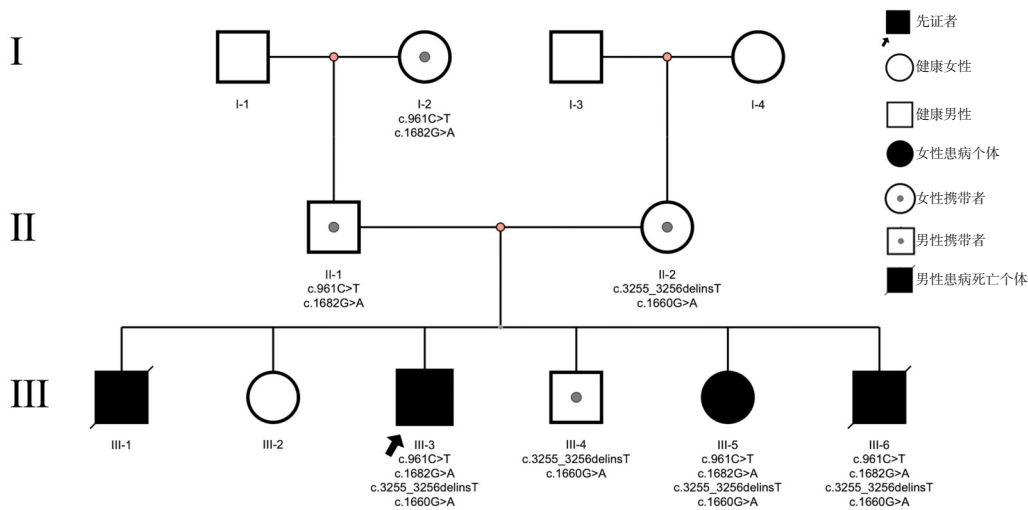


图 2 先证者家系谱 罗马数字表世代，阿拉伯数字表同代个体顺序。

2.2 基因测序结果

全外显子组测序结果显示，先证者 *PLCE1* 基因存在 4 处杂合突变，分别为 2 号外显子上的无义突变 *c.961C>T*、4 号外显子上的错义突变 *c.1682G>A* 和 *c.1660G>A*、9 号外显子上的移码突变 *c.3255_3256delinsT*。其中 *c.961C>T* (p.R321X)、*c.1682G>A* (p.R561Q) 遗传自父亲，*c.3255_3256delinsT* (p.K1085Nfs*8)、*c.1660G>A* (p.D554N) 遗传自母亲。根据美国医学遗传学与基因组学学会 (American College of Medical Genetics and Genomics, ACMG) 指南^[7]，*c.961C>T* 和 *c.3255_3256delinsT* 判定为致病性变异 (表 1)。

2.3 氨基酸空间结构分析

PyMOL 软件进行可视化分析变异位点对 *PLCE1* 蛋白三级结构的影响，结果见表 2。与野生型 *PLCE1* 蛋白结果相比，*c.961C>T* 使第 321 位精氨酸突变为终止密码子，导致蛋白质截断，蛋白构象发生改变 (图 3A~B)。 *c.3255_3256delinsT* 使第 1 085 位赖氨酸突变为天冬酰胺，发生移码突变，导致蛋白质截断，蛋白构象发生改变 (图 3C)。 *c.1682G>A* 使第 561 位精氨酸突变为谷氨酰胺，氢键数量减少，可能会改变蛋白构象 (图 3D)。 *c.1660G>A* 使第 554 位天冬氨酸突变为天冬酰胺，氢键数量减少，可能会改变蛋白构象 (图 3E)。

表 1 先证者 *PLCE1* 基因变异信息及致病性分析

染色体位置	核苷酸/氨基酸改变	纯合/杂合	正常人频率	致病性分析	致病性分析依据	遗传方式	疾病	变异来源
chr10: 95791764	c.961C>T(p.R321X)	杂合	0.000 024 9	致病	PVS1+PM2_Supporting+PM3_Strong	AR	肾病综合征 3 型	父亲
chr10: 96012230-96012232	c.3255_3256delinsT (p.K1085Nfs*8)	杂合	-	致病	PVS1+PM2_Supporting+PM3(Trans)	AR	肾病综合征 3 型	母亲
chr10: 95931126	c.1682G>A(p.R561Q)	杂合	0.000 8	临床意义未明	PM2_Supporting+PM3(Trans)+BP4	AR	肾病综合征 3 型	父亲
chr10: 95931104	c.1660G>A(p.D554N)	杂合	0.000 111 2	临床意义未明	PM2_Supporting+PM3(Trans)+BP4	AR	肾病综合征 3 型	母亲

注：[AR] 常染色体隐性遗传。PVS1 指该变异为零效变异，可能导致基因功能丧失；PM2_Supporting 指变异对照在人群中缺失或极为罕见；PM3_Strong 指隐性遗传病中，变异与已知致病变异位于不同等位基因；PM3 (Trans) 指与 PM3_Strong 类似，特指变异位于两条染色体上的遗传状态；BP4 指多个预测工具计算证据表明变异对基因或基因产物无显著影响。

表 2 蛋白构象改变预测的相关参数

突变位点	氨基酸改变	突变类型	蛋白改变	蛋白构象预测
c.961C>T	p.R321X	无义突变	蛋白质截断	发生改变
c.3255_3256delinsT	p.K1085Nfs*8	移码突变	蛋白质截断	发生改变
c.1682G>A	p.R561Q	错义突变	氢键数量减少	可能会改变
c.1660G>A	p.D554N	错义突变	氢键数量减少	可能会改变

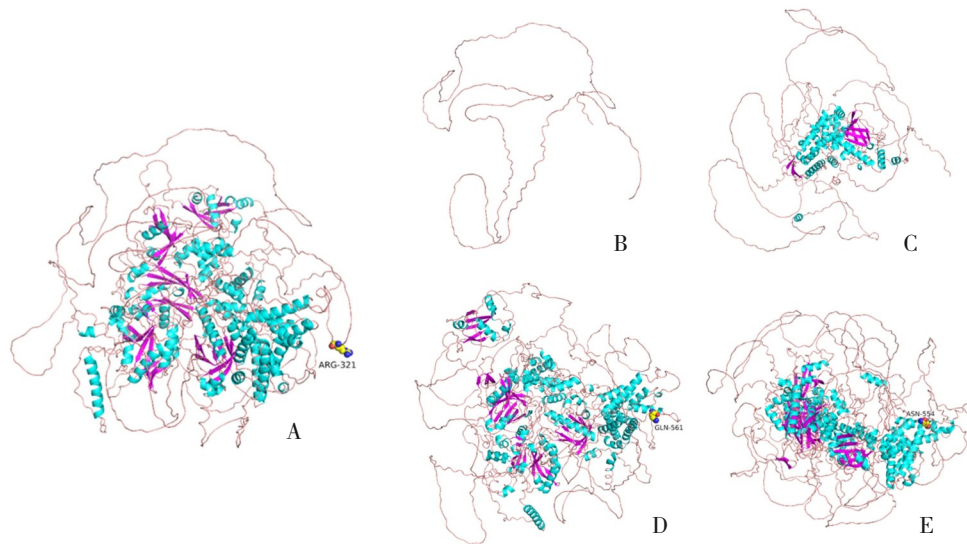


图 3 变异位点对 *PLCE1* 蛋白空间结构的影响 A 为野生型 *PLCE1* 蛋白结构；B 为变异型蛋白 p.R321X 的结构；C 为变异型蛋白 p.K1085Nfs*8 的结构；D 为变异型蛋白 p.R561Q 的结构；E 为变异型蛋白 p.D554N 的结构。湖蓝色代表 α 螺旋，紫色代表 β 折叠，粉色线圈代表 Loop 结构；图中每个颜色代表不同的原子，黄色为 C 原子，蓝色为 N 原子，红色为 O 原子。

2.4 文献复习

根据本研究设定的文献检索策略，共检索到 11 篇 *PLCE1* 基因突变致遗传性肾病相关研究文献。其中英文文献 9 篇，中文文献 2 篇，共计报道 38 个家系，涉及 45 例患者，患者以婴幼儿为主（60%，27/45），79%（27/34）为婴幼儿期起病（含 3 岁）。临床表型主要为肾病综合征（87%，39/45），多数

病例（71%，20/28）7 岁内（含 7 岁）进展至 ESRD。肾脏病理以 FSGS 为主（57%，16/28）。突变类型涵盖无义突变、移码突变及错义突变，多分布于 8（18%，6/34）、2（15%，5/34）和 13（15%，5/34）号外显子。未见热点突变位点。病例分布于 14 个国家或地区，其中我国 13 例。45 例患者具体变异信息详见表 3。

表 3 45 例 *PLCE1* 基因突变致遗传性肾病的临床表型和基因变异信息

家系	性别	外显子	核苷酸改变	氨基酸改变	国家/地区	起病年龄	临床表型	肾脏病理	进展至 ESRD 时年龄	参考文献
1	女	2	c.961C>T	p.R321X	巴基斯坦	3 岁	NS	FSGS	3 岁	[8]
1	男	2	c.961C>T	p.R321X	巴基斯坦	5 个月	NS	FSGS	1.4 岁	[8]
2	-	2	c.1020_1021 delGT	p.V340fs452X*	摩洛哥	2 岁	NS	DMS	2.5 岁	[8]
3	-	2	c.1148C>G	p.S383X	摩洛哥	9 个月	NS	FSGS	1.2 岁时无 ESRD	[8]
4	-	3	c.1477C>T	p.R493X*	摩洛哥	3 个月	NS	DMS	9 个月	[8]
4	-	3	c.1477C>T	p.R493X*	摩洛哥	4 个月	NS	DMS	8 个月	[8]
5	女	8	c.2516insT	p.F839fs889X	巴基斯坦	5.5 岁	NS	FSGS	5.7 岁	[8]
5	男	8	c.2516insT	p.F839fs889X	巴基斯坦	5.8 岁	NS	FSGS	5.8 岁	[8]
5	女	8	c.2516insT	p.F839fs889X	巴基斯坦	4.8 岁	NS	FSGS	5.8 岁	[8]
6	-	8	c.3058C>T	p.Q1020X	阿尔及利亚	6 个月	NS	-	11 个月	[8]
7	-	10	c.3346C>T	p.R1116X	土耳其	10 个月	NS	DMS	1.2 岁	[8]
8	-	13	c.3736C>T	p.R1246X	希腊	10 个月	NS	FSGS	3.8 岁	[8]
8	-	13	c.3736C>T	p.R1246X	希腊	4 岁	NS	FSGS	6.5 岁	[8]
9	-	13	c.3736C>T	p.R1246X	土耳其	11 个月	NS	FSGS	1 岁时无 ESRD	[8]
10	-	13	c.3736C>T	p.R1246X	波斯尼亚	6 个月	NS	DMS	1.1 岁	[8]
11	-	13	c.3736C>T	p.R1246X	塞尔维亚	5 岁	NS	DMS	5 岁	[8]
12	-	16	c.4157A>T	p.E1386V	美国	10 个月	NS	FSGS	7 岁	[8]
		26	c.5669C>T	p.P1890L						
12	-	16	c.4157A>T	p.E1386V	美国	1 岁	NS	FSGS	4 岁	[8]
		26	c.5669C>T	p.P1890L						
13	-	16	c.4219C>G	p.H1407D	摩洛哥	1.3 岁	NS	DMS	1.3 岁	[8]
14	-	26	c.5744_5745delC	p.T1915fs1916X	法国	5 个月	NS	DMS	10 个月	[8]
15	女	30	c.6448C>T	p.R2150X	土耳其	11 个月	NS	DMS	2.7 岁	[8]
16	男	8	c.2673_2674insAC	p.W1441R	日本	1 岁	NS	FSGS	11 岁	[9]
		17	c.4321T>C	-						
16	女	8	c.2673_2674insAC	p.W1441R	日本	9 个月	蛋白尿	FSGS	-	[9]
		17	c.4321T>C	-						
17	女	-	c.3346C>T	p.R1116X	中国	-	NS	-	-	[10]
			c.4003A>G	p.N1335D						
18	女	-	c.3814+1(IVS13)G>A	-	中国	-	NS	-	-	[10]
			c.4300C>T	p.R1434X						
19	男	-	c.4896_4897delCT	p.N1632Nfs*10	中国	-	NS	-	-	[10]
20	女	-	c.5426T>C	p.I1809T	中国	-	NS	-	-	[10]
21	男	-	c.3815_8T>C	-	中国	-	NS	-	-	[10]
			c.1313T>C	p.V438A						[10]
22	女	-	c.1993C>T	p.Q665X	中国	-	NS	-	-	[10]
23	男	-	c.3815_8T>C	-	中国	-	NS	-	-	[10]
			c.1313T>C	p.V438A						
24	男	-	c.2413C>T	p.R805*	巴基斯坦	3 个月	NS	-	-	[11]
25	男	24	c.5363dup	p.Y1788*	埃及	6 个月	蛋白尿	FSGS	-	[12]
26	-	24	c.5363dup	p.Y1788*	埃及	-	蛋白尿	-	-	[12]
27	-	24	c.5363dup	p.Y1788*	埃及	-	蛋白尿	-	-	[12]
28	-	2	c.689_690del	p.Y230Cfs*6	埃及	-	蛋白尿	-	-	[12]
29	男	-	c.5186G>A	p.R1729Q	突尼斯	-	蛋白尿	-	-	[13]
30	男	14	C.3846Del	p.L1283Cfs*26	法国	45 d	NS	DMS	5 个月	[14]
31	男	3	c.5410_5411delTT	p.1804fsX1819	土耳其	9 个月	NS	DMS	-	[15]

表 3 (续)

家系	性别	外显子	核苷酸改变	氨基酸改变	国家/地区	起病年龄	临床表型	肾脏病理	进展至 ESRD 时年龄	参考文献
32	男	7	c.2290G>T	p.E764*	印度	75 d	NS		240 d	[16]
33	女	-	c.577G>A c.2770G>A	p.V193I p.G924S	中国	2 岁	NS	FSGS	-	[17]
34	男	-	c.3199delA c.4441_4443delATC	p.N1067Mfs*15 p.1481del	中国	1 岁	NS	FSGS	-	[18]
35	男	-	c.5312G>T	p.R1771M	中国	6 岁	NS	-	未至 ESRD	[19]
36	男	-	c.5312G>T	p.R1771M	中国	1 岁	NS	-	未至 ESRD	[19]
37	男	-	c.1490A>C	p.K497T	中国	11 岁	NS	MsPGN	未至 ESRD	[19]
38	男	-	c.5228C>T	p.T1743M	中国	2 岁	NS	-	未至 ESRD	[19]

注: [NS] 肾病综合征; [FSGS] 局灶性节段性肾小球硬化症; [DMS] 弥漫性系膜硬化症; [ESRD] 终末期肾病; [MsPGN] 系膜增生性肾小球肾炎。-为文献中未提及或未描述; *为终止密码子; X为不确定氨基酸。

3 讨论

PLCE1 基因编码的蛋白磷脂酶 C ϵ 1 为磷脂酶 C 同工酶, 其在足细胞内表达丰富, 可催化膜磷脂水解产生第二信使分子肌醇 1,4,5 三磷酸和二酰基甘油, 起着调节足细胞的增殖、迁移和分化作用^[20]。*PLCE1* 基因突变是激素耐药型肾病综合征的常见遗传因素^[21], 多中心研究显示, 在中国儿童遗传性肾脏病数据库 (www.ccgkdd.com.cn) 收录的 1 001 例患儿中, *PLCE1* 基因是导致中国儿童激素耐药型肾病综合征的 5 个常见突变基因之一^[10]。因此, 对于初发激素耐药的儿童肾病综合征患者, 尽早完善 *PLCE1* 相关基因检测极其重要。

PLCE1 基因突变可能包括一系列组织学表型, 从严重的、早发的弥漫性系膜硬化症 (diffuse mesangial sclerosis, DMS) 到 FSGS^[3]。绝大多数 *PLCE1* 基因突变患儿对激素及免疫抑制剂无反应, 但也有病例报道显示少数患者对钙调磷酸酶抑制剂类药物有效^[22-23], 具体机制尚未明确, 推测 *PLCE1* 基因突变导致的肾病存在特定的治疗时间窗, 在时间窗内给予钙调磷酸酶抑制剂类药物可能可以部分弥补基因突变导致的功能缺陷^[11]。*PLCE1* 基因突变导致的肾病不同病理类型预后不一, 病理表现为 DMS 者平均起病年龄较病理表现为 FSGS 者早, 进展为 ESRD 更快^[8]。

本例患儿青少年期起病, 并迅速进展为 ESRD, 肾活检病理表现为 FSGS, 疾病进展过程与既往报道^[8]相符。患儿 *PLCE1* 基因中 c.961C>T 使第 321 位氨基酸由精氨酸突变成终止子, 导致基因的截短突变而丧失功能, 其致病性在既往文献^[8]中已有报道。其余 3 个新发突变位点中, c.3255_

3256delinsT 导致移码突变使蛋白质截断, 且该家系中携带 *PLCE1* 基因 c.961C>T (p.R321X) 和 c.3255_3256delinsT (p.K1085Nfs*8) 复合杂合突变的家系成员均出现肾脏受累的表现, 因此认为该复合杂合突变是此家系中患者出现临床表型的原因。*PLCE1* 基因突变的临床表型还存在家族内异质性。本研究中, 尽管家系中有 2 名同胞弟妹和先证者具有相同突变位点, 但表现出不完全相同的临床过程。这种家族内异质性提示, *PLCE1* 基因突变的临床表现不仅取决于突变类型, 还可能与表观遗传学或其他修饰基因或环境因素的影响有关。其机制有待进一步探讨。

本研究首次发现 1 例携带 *PLCE1* 基因突变的患儿表现为 MSK。MSK 是一种罕见的先天性肾脏畸形, 通常表现为肾髓质集合管的囊性扩张。既往研究认为 MSK 主要与 *RET* 基因突变相关^[24], 但本研究中携带 *PLCE1* 基因突变的胞妹表现为双侧 MSK, 提示 *PLCE1* 基因突变可能与该表型相关。这一发现扩展了 *PLCE1* 基因突变的临床表型谱, 提示 *PLCE1* 基因不仅在足细胞功能中起重要作用, 还可能影响肾小管发育。未来的研究应进一步探讨 *PLCE1* 基因突变与 MSK 之间的分子机制, 以及 *PLCE1* 基因在肾小管发育中的具体作用。

本研究中, 先证者和其胞弟均接受了肾移植治疗, 术后肾功能恢复正常, 尿蛋白持续阴性, 这与既往研究结果^[9]一致, 表明肾移植是 *PLCE1* 基因突变相关 ESRD 的有效治疗手段。然而, 肾移植后仍存在一定的并发症风险。本研究中, 胞弟在肾移植后因“重症肺炎”死亡, 提示 *PLCE1* 基因突变患者在接受肾移植后仍需密切监测感染等并发症。此外, 肾移植后的长期预后仍需进一步

研究。

本研究存在以下局限性：首先，本研究为回顾性分析，可能存在选择偏倚，样本量相对较小，难以得出明确结论。其次，缺乏功能实验验证新发现突变位点的致病性。此外，家族内异质性的机制尚未完全阐明，未来需通过全基因组测序或表观遗传学分析进一步探索。

综上所述，本研究报道了 3 例 *PLCE1* 基因复合杂合突变患儿及其家系情况，发现了新致病突变位点，并首次报道了 *PLCE1* 基因突变可能与髓质海绵肾相关。这一发现扩展了 *PLCE1* 基因突变的临床表型谱，为 *PLCE1* 基因在肾小管发育中的潜在作用提供了新的研究方向。肾移植在 *PLCE1* 基因突变相关肾病中的疗效良好，但术后并发症仍需密切监测。未来的研究应进一步探讨 *PLCE1* 基因突变的分子机制及其特异性治疗策略。

作者贡献声明：热依拉·阿巴斯负责文章撰写、资料分析；朱振淳负责数据整理、文章撰写；林知朗负责数据整理；庄宏杰负责病理资料整理；蒋小云、裴瑜馨负责研究指导、论文审阅、经费支持。

利益冲突声明：所有作者声明无利益冲突。

[参 考 文 献]

- [1] Kiffel J, Rahimzada Y, Trachtman H. Focal segmental glomerulosclerosis and chronic kidney disease in pediatric patients[J]. *Adv Chronic Kidney Dis*, 2011, 18(5): 332-338. PMID: 21896374. PMCID: PMC3709971. DOI: 10.1053/j.ackd.2011.03.005.
- [2] Pilco-Terán M, Shabaka A, Furlano M, et al. Indications for genetic testing in adults with focal segmental glomerulosclerosis[J]. *Nefrologia (Engl Ed)*, 2025, 45(2): 135-149. PMID: 39952830. DOI: 10.1016/j.nefro.2025.02.001.
- [3] 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]. *Nat Genet*, 2006, 38(12): 1397-1405. PMID: 17086182. DOI: 10.1038/ng1918.
- [4] Wang F, Zhang Y, Mao J, et al. Spectrum of mutations in Chinese children with steroid-resistant nephrotic syndrome[J]. *Pediatr Nephrol*, 2017, 32(7): 1181-1192. PMID: 28204945. PMCID: PMC5478193. DOI: 10.1007/s00467-017-3590-y.
- [5] Warejko JK, Tan W, Daga A, et al. Whole exome sequencing of patients with steroid-resistant nephrotic syndrome[J]. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2018, 13(1): 53-62. PMID: 29127259. PMCID: PMC5753307. DOI: 10.2215/CJN.04120417.
- [6] Hashmi JA, Safar RA, Afzal S, et al. Whole exome sequencing identification of a novel insertion mutation in the phospholipase C ϵ -1 gene in a family with steroid resistant inherited nephrotic syndrome[J]. *Mol Med Rep*, 2018, 18(6): 5095-5100. PMID: 30280192. DOI: 10.3892/mmr.2018.9528.
- [7] 戴尊严, 黄靖宇, 魏赛男, 等. 美国临床遗传学检测报告的标准与规范[J]. *中华医学遗传学杂志*, 2019, 36(1): 65-91. PMID: 30722095. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1003-9406.2019.01.011.
- [8] Boyer O, Benoit G, Gribouval O, et al. Mutational analysis of the *PLCE1* gene in steroid resistant nephrotic syndrome[J]. *J Med Genet*, 2010, 47(7): 445-452. PMID: 20591883. DOI: 10.1136/jmg.2009.076166.
- [9] Shimizu M, Irabu H, Kaneda H, et al. Familial focal segmental glomerulosclerosis with *PLCE1* mutation in siblings[J]. *Pediatr Int*, 2019, 61(7): 726-727. PMID: 31359539. DOI: 10.1111/ped.13870.
- [10] Rao J, Liu X, Mao J, et al. Genetic spectrum of renal disease for 1 001 Chinese children based on a multicenter registration system[J]. *Clin Genet*, 2019, 96(5): 402-410. PMID: 31328266. DOI: 10.1111/cge.13606.
- [11] Onoufriadis A, Nanda A, Sheriff A, et al. Consanguinity and double recessive gene pathology: cutis laxa (*PYCR1*) and nephrotic syndrome (*PLCE1*)[J]. *JAMA Dermatol*, 2019, 155(2): 257-259. PMID: 30586144. DOI: 10.1001/jamadermatol.2018.4665.
- [12] Elshafey SA, Thabet MAEH, Abo Elwafa RAH, et al. Genetic stratification reveals *COL4A* variants and spontaneous remission in Egyptian children with proteinuria in the first 2 years of life [J]. *Acta Paediatr*, 2023, 112(6): 1324-1332. PMID: 36847718. PMCID: PMC10175230. DOI: 10.1111/apa.16732.
- [13] Ammar S, Kanoun H, Kammoun K, et al. Next-generation sequencing in patients with familial FSGS: first report of collagen gene mutations in Tunisian patients[J]. *J Hum Genet*, 2021, 66(8): 795-803. PMID: 33654185. DOI: 10.1038/s10038-021-00912-2.
- [14] Bérody S, Heidet L, Gribouval O, et al. Treatment and outcome of congenital nephrotic syndrome[J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2019, 34(3): 458-467. PMID: 29474669. DOI: 10.1093/ndt/gfy015.
- [15] Baskin E, Selda Bayrakci U, Alehan F, et al. Respiratory-chain deficiency presenting as diffuse mesangial sclerosis with *NPHS3* mutation[J]. *Pediatr Nephrol*, 2011, 26(7): 1157-1161. PMID: 21365190. PMCID: PMC3329966. DOI: 10.1007/s00467-011-1814-0.
- [16] Sinha R, Vasudevan A, Agarwal I, et al. Congenital nephrotic syndrome in India in the current era: a multicenter case series[J]. *Nephron*, 2020, 144(1): 21-29. PMID: 31655822. DOI: 10.1159/000503303.
- [17] 李旺辉, 苏达永, 强瑞雪, 等. *PLCE1* 基因突变致激素耐药型肾病综合征 1 例报告并文献复习[J]. *临床儿科杂志*, 2020, 38(6): 422-425. DOI: 10.3969/j.issn.1000-3606.2020.06.006.
- [18] 王海荣, 王利辉, 文璐, 等. *PLCE1* 基因新变异致局灶节段性肾小球硬化患儿 1 例的临床及遗传学分析[J]. *中华医学遗传学杂志*

- 志, 2024, 41(8): 931-935. PMID: 39097274.
DOI: 10.3760/cma.j.cn511374-20231019-00205.
- [19] Wang Y, Dang X, He Q, et al. Mutation spectrum of genes associated with steroid-resistant nephrotic syndrome in Chinese children[J]. *Gene*, 2017, 625: 15-20. PMID: 28476686. DOI: 10.1016/j.gene.2017.04.050.
- [20] Yu S, Choi WI, Choi YJ, et al. *PLCE1* regulates the migration, proliferation, and differentiation of podocytes[J]. *Exp Mol Med*, 2020, 52(4): 594-603. PMID: 32238860. PMCID: PMC7210307. DOI: 10.1038/s12276-020-0410-4.
- [21] Sadowski CE, Lovric S, Ashraf S, et al. A single-gene cause in 29.5% of cases of steroid-resistant nephrotic syndrome[J]. *J Am Soc Nephrol*, 2015, 26(6): 1279-1289. PMID: 25349199. PMCID: PMC4446877. DOI: 10.1681/ASN.2014050489.
- [22] Lin T, Li J, Wang F, et al. A Chinese girl with novel *PLCE1* mutations and proliferation of the mesangium responded to tacrolimus therapy[J]. *Nephrology (Carlton)*, 2014, 19(3): 173. PMID: 24533735. DOI: 10.1111/nep.12178.
- [23] Eichinger A, Ponsel S, Bergmann C, et al. Cyclosporine a responsive congenital nephrotic syndrome with single heterozygous variants in *NPHS1*, *NPHS2*, and *PLCE1*[J]. *Pediatr Nephrol*, 2018, 33(7): 1269-1272. PMID: 29663071. DOI: 10.1007/s00467-018-3961-z.
- [24] Shen P, Yin N, Sun L, et al. Diagnosis and treatment of bilateral adrenal pheochromocytoma with *RET* gene mutation combined with medullary sponge kidney: a case report[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2023, 102(23): e34022. PMID: 37335636. PMCID: PMC10256389. DOI: 10.1097/MD.00000000000034022.

(本文编辑: 王颖)

(版权所有©2025 中国当代儿科杂志)