

doi: 10.7499/j.issn.1008-8830.2014.04.008

论著·临床研究

中国汉族家族性激素耐药型肾病综合征 家系 MYO1E 基因突变分析

赵锋^{1,2} 余自华^{1,2,3} 杨勇辉¹ 聂晓晶¹ 黄隽¹ 王承峰¹ 夏桂枝¹ 陈光明¹

(1. 南京军区福州总医院儿科, 福建 福州 350025;
2. 福建医科大学福总临床医学院儿科, 福建 福州 350025;
3. 厦门大学附属东方医院儿科, 福建 福州 350025)

[摘要] **目的** MYO1E 基因突变可导致常染色体隐性遗传型激素耐药型肾病综合征 (SRNS), 该研究旨在分析中国汉族家族性 SRNS 家系 MYO1E 基因突变及其特点。**方法** 2005~2010 年期间共收集到 4 个中国汉族家族性 SRNS 家系, 共 9 例肾脏病患者, 选取其中 4 例先证者为研究对象, 对照人群为 59 例尿检正常的健康志愿者。取所有研究对象外周静脉血 3 mL, 提取基因组 DNA; PCR 扩增 MYO1E 基因全部 28 个外显子及其周围的部分内含子序列; 应用 DNA 直接测序法进行 MYO1E 基因突变分析。**结果** 在 4 个中国汉族家族性 SRNS 家系的先证者中共检出 25 个 MYO1E 基因变异; 根据对美国国立生物技术信息中心 (NCBI) 的单核苷酸多态性 (SNP) 数据库的检索, 其中 1 个 MYO1E 基因杂合变异 (IVS21-85G>A) 首次在该研究的 1 个先证者中被检出, 且该变异在 59 例正常对照人群中未检出, 表明它是 MYO1E 基因突变; 另 24 个变异在 NCBI 的 SNP 数据库中已公布, 均为 MYO1E 基因多态性。生物信息学分析提示 IVS21-85G>A 突变不导致 MYO1E 基因剪切位点改变, 为非致病性突变。**结论** MYO1E 基因突变不是该研究中国汉族 SRNS 家系的主要致病原因。

[中国当代儿科杂志, 2014, 16(4): 349-355]

[关键词] 激素耐药型肾病综合征; MYO1E 基因; 突变; 汉族人

Mutational analysis of MYO1E in Chinese children with familial steroid-resistant nephrotic syndrome

ZHAO Feng, YU Zi-Hua, YANG Yong-Hui, NIE Xiao-Jing, HUANG Jun, WANG Cheng-Feng, XIA Gui-Zhi, CHEN Guang-Ming. Department of Pediatrics, Fuzhou General Hospital, Nanjing Command, Fuzhou 350025, China (Yu Z-H, Email: zihuayu@vip.sina.com)

Abstract: Objective Steroid-resistant nephrotic syndrome (SRNS) with MYO1E mutations has been identified as autosomal recessive focal segmental glomerulosclerosis (FSGS). To date, only two homozygous mutations in the MYO1E gene were reported in three families with FSGS. This study aimed to examine mutations in the MYO1E gene in children with familial SRNS in the Han Chinese ethnic group. **Methods** Between 2005 and 2010, peripheral blood samples were collected from the probands, their siblings and parents of four families with autosomal recessive SRNS in the Han Chinese ethnic group. Four probands were studied from nine patients. The mutational analysis of MYO1E was performed by polymerase chain reaction and direct DNA sequencing. Fifty-nine healthy volunteers with normal urine analysis were included as controls. **Results** Twenty-five MYO1E variants in the probands from 4 families with SRNS were identified in this study. Among them, 24 variants were found in NCBI dbSNP. One heterozygous mutation IVS21-85G>A was found in the proband from Family D, whereas it was absent in 59 normal Chinese controls. No splice site change caused by IVS21-85G>A was reported by analysis with NetGene2. **Conclusions** MYO1E mutations are not a major cause of Chinese familial SRNS in this study. [Chin J Contemp Pediatr, 2014, 16(4): 349-355]

Key words: Steroid-resistant nephrotic syndrome; MYO1E gene; Mutation; Han Chinese ethnic group

[收稿日期] 2013-07-23; [接受日期] 2013-12-11

[基金项目] 国家自然科学基金 (81270766); 福建省自然科学基金 (2012J01405); 福建省社会发展重点项目 (2013Y0072)。

[作者简介] 赵锋, 男, 硕士, 主治医师。

[通信作者] 余自华, 男, 主任医师。

原发性肾病综合征 (primary nephrotic syndrome, PNS) 是儿童时期常见的肾小球疾病。肾脏病遗传学研究表明 20 多个不同的单基因突变可导致常染色体隐性遗传型激素耐药型肾病综合征 (steroid-resistant nephrotic syndrome, SRNS), 如 NPHS1、NPHS2、WT1、MYO1E 基因等^[1-5]。SRNS 的病理表现为局灶节段性肾小球硬化 (focal segmental glomerulosclerosis, FSGS)。30%~40% 的 SRNS 患儿在 10 年内进展至终末期肾脏疾病 (end stage renal disease, ESRD)^[1,6-7]。迄今, 国外研究者在 3 个 FSGS 家系发现了 MYO1E 基因纯合突变, 呈常染色体隐性遗传方式^[4-5]。MYO1E 基因定位于人染色体 15q21-22, 有 28 个外显子; 其编码蛋白 myosin 1e 含有 1108 个氨基酸, 参与胞吞、细胞信号传导、细胞膜性结构张力维持等与 actin 纤维有关的各种细胞活动^[8-11]。早期实验研究证实 MYO1E 基因突变可引起鼠肾小球滤过屏障结构和功能损伤^[12-13]。为探讨中国汉族 SRNS 患儿 MYO1E 基因突变及其特点, 本研究对 4 个中国汉族家族性 SRNS 家系先证者进行 MYO1E 基因突变分析。

1 资料与方法

1.1 研究对象

2005~2010 年期间南京军区福州总医院儿科共收集到 4 个中国汉族常染色体隐性遗传型 SRNS 家系, 均来自福建省 (图 1)。每个家系中均有 2 例或 2 例以上患儿, 共 9 例肾脏病患者, 其中男 4 例, 女 5 例; 1 例患者首次就诊即诊断为 ESRD, 8 例诊断为 SRNS; 共有 6 例患儿进行了肾活检, 肾脏病理为 FSGS (4 例) 和系膜增生性肾小球肾炎 (MsPGN) (2 例); 进入 ESRD 5 例, 进入 ESRD 时间为 1.2~8 年, 平均为 6.4 年; 肾移植 3 例, 移植后随访 7.5~11 年无复发 (表 1)。本研究选取其中 4 例先证者为研究对象, 男 1 例, 女 3 例, 发病年龄为 1.6~7 岁, 平均发病年龄 4.3 岁; 每个家系中先证者的父母均健康, 尿检均正常, 无肾脏疾病家族史。对照组为 59 例尿检正常的健康志愿者, 其中男 38 例, 女 21 例, 年龄 18~46 岁。

表 1 中国汉族家族性 SRNS 患儿临床病理资料

家系	病人编号	性别	发病年龄 (岁)	蛋白尿	镜下血尿	肉眼血尿	血清白蛋白 (g/L)	高血压	肾脏病理	进展为 ESRD 年龄 (岁)	肾移植年龄 (岁)	激素治疗	其他免疫抑制剂治疗	预后
A	Ⅲ 4	女	10	4+	ND	否	13	是	FSGS	13	14	耐药	霉酚酸酯耐药	肾移植后随访 11 年无复发
	Ⅲ 7*	男	7	4+	ND	否	<25	是	MsPGN	14	16.3	耐药	ND	肾移植后随访 7.5 年无复发
B	Ⅲ 23	女	ND	3+	ND	否	ND	是	ND	ND	未移植	ND	ND	14.1 岁死亡
	Ⅲ 24	男	14	3+	是	否	12	是	MsPGN	16	未移植	耐药	ND	17 岁死亡
	Ⅲ 27*	女	7	3+	是	否	24	是	FSGS	15	16.5	耐药	霉酚酸酯、环磷酰胺、雷公藤多甙均耐药	肾移植后随访 8 年无复发
C	Ⅲ 10	男	1.3	3+	ND	否	<25	ND	ND	未进展	未移植	耐药	ND	2 岁时死于感染
	Ⅲ 11*	女	1.7	3+	是	否	23	否	ND	2.9	未移植	耐药	环磷酰胺耐药	5 岁时死亡
D	Ⅲ 6	男	7.5	3+	ND	否	24	否	FSGS	ND	未移植	耐药	霉酚酸酯部分有效	9 岁时死亡
	Ⅲ 8*	女	1.6	3+	ND	否	30	否	FSGS	未进展	未移植	耐药	环孢霉素 A 部分有效	5.6 岁随访, 尿蛋白 3+, 肾功能正常

注: 罗马字母代表世代数, 阿拉伯数字代表每世代各成员的编号; * 代表先证者; ND: 不确定; ESRD: 终末期肾脏病; FSGS: 局灶节段性肾小球硬化; MsPGN: 系膜增生性肾小球肾炎。

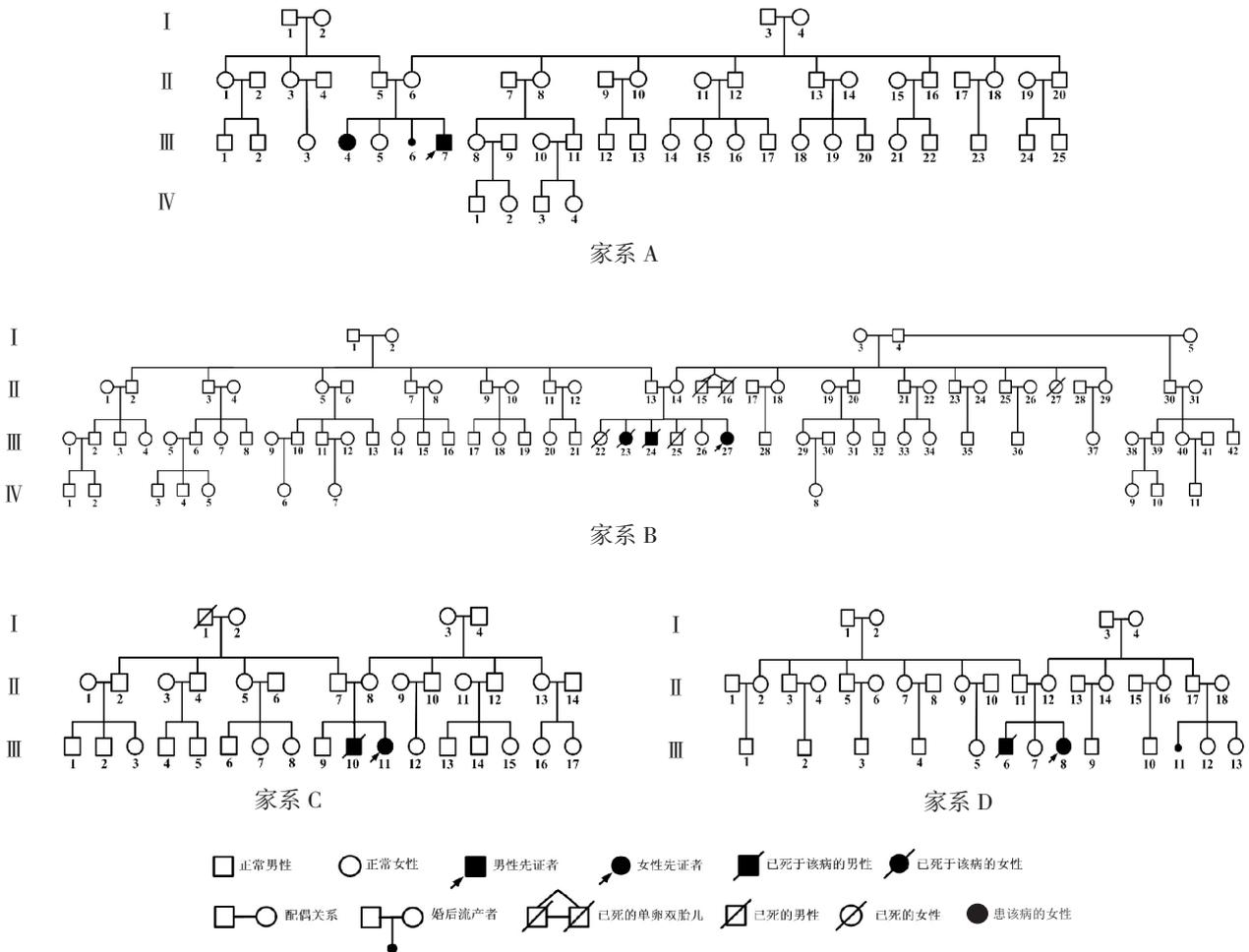


图1 4个中国汉族家族性SRNS家系图谱 罗马字母代表世代数,阿拉伯数字代表每世代各成员的编号。A系谱图中Ⅲ7为先证者,7岁患肾病综合征,对激素耐药;Ⅲ4为先证者之姐;Ⅲ6系人工流产;Ⅱ5、Ⅱ6分别为先证者之父母,尿检均正常。B系谱图中Ⅲ27为先证者,7岁患肾病综合征,对激素耐药;Ⅲ22为先证者之姐,已死亡;Ⅲ23为先证者之姐,死于该病;Ⅲ24为先证者之兄,死于该病;Ⅲ25为先证者之兄,已死亡;Ⅱ13、Ⅱ14分别为先证者之父母,尿检均正常。C系谱图中Ⅲ11为先证者,1岁8个月患肾病综合征,对激素耐药;Ⅲ10为先证者之兄,死于该病;Ⅱ7、Ⅱ8分别为先证者之父母,尿检均正常。D系谱图中Ⅲ8为先证者,1岁7个月患蛋白尿(肾病水平),4年后进展至肾病综合征,对激素耐药;Ⅲ6为先证者之兄,死于该病;Ⅲ11系自然流产;Ⅱ11、Ⅱ12分别为先证者之父母,尿检均正常。

1.2 病例入选标准和排除标准

入选标准: (1) 发病年龄介于3个月~18岁。(2) 一个家系至少有2个同胞患病,临床诊断为SRNS。(3) 汉族人;父母非近亲婚配,无肾脏疾病家族史。肾病综合征(nephrotic syndrome, NS)和SRNS的诊断参照2009年3月中华医学会儿科学分会肾脏病学组制定的诊断标准^[14]。NS的诊断标准: (1) 大量蛋白尿:1周内3次尿蛋白定性(3+~4+),随机或晨尿尿蛋白/肌酐(mg/mg)≥2.0;24h尿蛋白定量≥50mg/kg;(2) 低蛋白血症:血清白蛋白低于25g/L;(3) 高脂血症:血清胆固醇高于5.7mmol/L;(4) 不同程度的水肿。SRNS的诊断标准:泼尼

松足量[2mg/(kg·d)或60mg/(m²·d)]治疗大于4周尿蛋白仍为阳性。ESRD的诊断标准^[15]:内生肌酐清除率<10mL/(min·1.73m²),如无肾功能替代治疗难以生存。

排除标准: (1) 全身系统性疾病导致的肾损害,如链球菌感染后肾小球肾炎、紫癜性肾炎、狼疮性肾炎、乙型肝炎病毒相关性肾炎的病例;(2) 肾脏病理为膜增生性肾小球肾炎、IgA肾病和C1q肾病病例;(3) 有小瞳孔或泌尿生殖系统畸形或Wilms瘤等肾外表现的病例;(4) 因NPHS1、NPHS2、PLCE1、WT1和CD2AP基因突变所致的病例。

1.3 基因组 DNA 提取

在获得南京军区福州总医院伦理委员会批准和征得患儿监护人及对照人群知情同意的情况下,取所有研究对象外周静脉血 3 mL, 10% 枸橼酸钠抗凝, 用 E.Z.N.A.TM SE Blood DNA 试剂盒 (美国 Omega) 提取基因组 DNA。

1.4 PCR 扩增及 DNA 测序

采用 Mele 等^[4]设计的引物扩增 MYO1E 基因外显子 1~28。应用 ABI 3730XL DNA Analyzer 测序仪进行测序。对 PCR 产物进行正向和反向测序。测序结果异常的 DNA 片段进行重新扩增, 至少重复 2 次, 以验证结果的可靠性。

1.5 DNA 序列变异命名

根据美国国立生物技术信息中心 (NCBI) 的 GeneBank 获得 MYO1E 基因组序列 (NC_000015.9)、mRNA 序列 (NM_004998.3) 和蛋白质序列 (NP_004989.2), 按照人类 DNA 序列变异命名建议^[16]命名 MYO1E 基因变异。

1.6 MYO1E 基因突变的致病性预测

应用生物信息学软件对新发现的 MYO1E 基因突变进行致病性预测: NetGene 2 (<http://www.cbs.dtu.dk/services/NetGene2/>)。

2 结果

2.1 4 例家族性 SRNS 先证者临床资料及治疗与预后

4 个 SRNS 家系的先证者分别是家系 A 的 III 7、家系 B 的 III 27、家系 C 的 III 11 和家系 D 的 III 8 (图 1)。家系 A 先证者 (III 7) 为男孩, 7 岁发病, 尿蛋白 4+, 24 h 尿蛋白 3.59 g (参考值 50~80 mg/24 h), 血清白蛋白 <25 g/L (参考值 34~54 g/L), 肾脏病理为 MsPGN, 应用足量激素治疗 4 周, 尿蛋白阳性, 诊断为 SRNS, 14 岁进展至 ESRD, 16 岁 4 个月时行肾移植术, 移植后 7 年 6 个月肾病无复发。家系 B 先证者 (III 27) 为女孩, 7 岁发病, 尿蛋白 3+, 24 h 尿蛋白 8.34 g, 血清白蛋白 24 g/L, 肾脏病理为 FSGS, 应用足量激素治疗 4 周, 尿蛋白阳性, 诊断为 SRNS, 对其余免疫抑制剂 (霉酚酸酯、环磷酰胺和雷公藤多甙) 也无效应, 15 岁进展至 ESRD, 16 岁 6 个月时行肾移植术, 移植后 8 年肾病无复发。家系 C

先证者 (III 11) 为女孩, 1 岁 8 个月发病, 尿蛋白 3+, 24 h 尿蛋白 4.37 g, 血清白蛋白 23 g/L, 对激素和环磷酰胺耐药, 随访至 2 岁 4 个月时尿蛋白 3+, 肾功能正常, 2 岁 10 个月进入 ESRD, 5 岁时死亡。家系 D 先证者 (III 8) 为女孩, 1 岁 7 个月发病, 因排泡沫尿就诊, 尿蛋白 3+, 24 h 尿蛋白定量 67.75 mg/kg, 但是患儿无水肿, 血清白蛋白 30 g/L, 血清胆固醇 6.42 mmol/L (参考值 1.15~4.70 mmol/L), 尿素 3.2 mmol/L (参考值 2.5~6.4 mmol/L), 肌酐 28 μmol/L (参考值 27~62 μmol/L), 内生肌酐清除率 134.76 mL/(min·1.73 m²) [参考值 <1 岁 65~80 mL/(min·1.73 m²); 2 岁以上 80~126 mL/(min·1.73 m²)], 诊断为蛋白尿, 4 年后该患儿血清白蛋白降至 22 g/L; 患儿之兄 7 岁 5 个月发病, 诊断为 SRNS, 肾脏病理为 FSGS, 9 岁死于肾功能衰竭; 该先证者于发病 16 d 后行肾活检, 肾脏病理为 FSGS, 予以口服足量泼尼松 [2 mg/(kg·d)], 联合贝那普利 (2.5 mg/d) 降尿蛋白治疗, 足量激素治疗 6 周后尿蛋白 2+~3+, 泼尼松逐渐减量并加用氯沙坦 (12.5 mg/d), 于病程 4 个月时加用环孢霉素 A 后蛋白尿能部分缓解, 随访至 5 岁 7 个月尿蛋白 3+, 血清白蛋白波动于 22 g/L, 肾功能仍正常。

2.2 4 例家族性 SRNS 先证者 MYO1E 基因检测结果

在 4 例中国汉族家族性 SRNS 先证者中共检测出 25 个 MYO1E 基因变异, 分别是 IVS1+90G>T、IVS4+8G>A、IVS5-118C>T、IVS5-66A>G、IVS5-53C>T、IVS8+13G>A、IVS8-56G>C、IVS8-44G>A、1008C>T、IVS10+275G>A、IVS10+328T>G、IVS13+216G>T、IVS15+162C>G、IVS15+223G>A、IVS15-67G>A、IVS20+108A>C、IVS21-85G>A、2673A>G、IVS24-341A>G、IVS24-317T>A、IVS26+30C>T、IVS26+116C>T、IVS27+84G>T、IVS27+457C>G 和 *14C>G。经检索 NCBI 所属的 PUBMED 文献数据库和单核苷酸多态性数据库 (Single Nucleotide Polymorphism database, dbSNP Build 137), 上述 MYO1E 基因的 25 个变异中有 24 个为已经报道的 SNP; MYO1E 基因 IVS21-85G>A 变异 (图 2) 在 59 例健康对照中未检出, 表明它是 MYO1E 基因突变, 而且该突变尚未见报道。见表 2。

表 2 4 例中国汉族家族性 SRNS 先证者 MYO1E 基因检测结果

家系	核苷酸改变	氨基酸改变	变异位置	染色体位置	SNP 数据库 rs 号	等位基因	突变类型
A,B,C,D	IVS1+90G>T		Intron 1	59664607	rs7175010	G/T	NA
A,B,C,D	IVS4+8G>A		Intron 4	59548475	rs4508371	G/A	NA
A,B,C	IVS5-118C>T		Intron 5	59524108	rs2306784	C/T	NA
A,B,C,D	IVS5-66A>G		Intron 5	59524056	rs7165587	A/G	NA
A,B,C	IVS5-53C>T		Intron 5	59524043	rs2306783	C/T	NA
A,B,C,D	IVS8+13G>A		Intron 8	59516875	rs2306781	G/A	NA
A,C,D	IVS8-56G>C		Intron 8	59515446	rs2306780	G/C	NA
A,B,D	IVS8-44G>A		Intron 8	59515434	rs2306779	G/A	NA
A,C,D	1008C>T	Ser336Ser	Exon 10	59510189	rs2230155	C/T	同义突变
C	IVS10+275G>A		Intron 10	59509815	rs146855568	G/A	NA
A,B,C,D	IVS10+328T>G		Intron 10	59509762	rs12439599	T/G	NA
A,B,C,D	IVS13+216G>T		Intron 13	59502497	rs7173371	G/T	NA
A,B,C,D	IVS15+162C>G		Intron 15	59497437	rs2414623	C/G	NA
A,B,C,D	IVS15+223G>A		Intron 15	59497376	rs3764192	G/A	NA
A,B,C,D	IVS15-67G>A		Intron 15	59494673	rs2306787	G/A	NA
D	IVS20+108A>C		Intron 20	59466217	rs2242321	A/C	NA
D	IVS21-85G>A		Intron 21	59464326	NA	G/A	NA
D	2673A>G	Ala891Ala	Exon 24	59453384	rs2306791	A/G	同义突变
D	IVS24-341A>G		Intron 24	59450919	rs2242324	A/G	NA
D	IVS24-317T>A		Intron 24	59450895	rs1872741	T/A	NA
D	IVS26+30C>T		Intron 26	59445759	rs11071408	C/T	NA
D	IVS26+116C>T		Intron 26	59445673	rs12438949	C/T	NA
D	IVS27+84G>T		Intron 27	59430313	rs56294483	G/T	NA
A,B,D	IVS27+457C>G		Intron 27	59429940	rs56375269	C/G	NA
D	*14C>G		3'UTR	59429565	rs3751538	C/G	NA

注: A~D 分别表示来自 A~D 家系的先证者; NA 表示资料无法获取; Exon 为外显子; Intron 为内含子; UTR 为非翻译区。

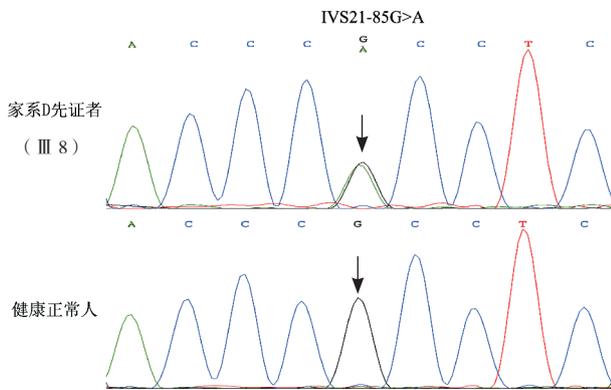


图 2 MYO1E 基因 IVS21-85G>A 突变测序图 箭头所示为突变位点。

2.3 MYO1E 基因突变致病性预测结果

IVS21-85G>A 突变位于内含子区域, 属非编码区的碱基改变, 采用 NetGene 2 平台 (<http://www.cbs.dtu.dk/services/NetGene2/>) 进行可变剪切位点的预测。通过输入碱基改变前后的核苷酸序列, 结果该突变不在被预测的隐匿性剪切位点内, 也不产生其他隐匿性剪切位点数目和评分的改变。提示 MYO1E 基因 IVS21-85G>A 突变为非致病性突变。

3 讨论

本研究采用 PCR 扩增 MYO1E 基因全部 28 个外显子及其周围的部分内含子, 对 PCR 产物进行 DNA 直接序列测定, 结果在 4 个 SRNS 家系的先证者中未发现 MYO1E 基因纯合或复合杂合突变, 提示 MYO1E 基因突变不是本研究汉族家族性 SRNS 家系的主要致病原因。

根据受累患儿的临床病理特点和家系系谱图, 本次研究 4 个家系均诊断为家族性 SRNS, 且遗传方式均为常染色体隐性遗传。前期研究对家系 A、B 和 C 的先证者进行 NPHS1、NPHS2、PLCE1、WT1 和 CD2AP 基因突变分析, 对家系 D 进行 NPHS1、NPHS2、WT1 和 CD2AP 基因突变分析, 但是既未发现家系 A、B 和 C 的先证者携带 NPHS1、NPHS2、PLCE1、WT1 和 CD2AP 基因纯合或复合杂合突变, 又未发现家系 D 的先证者携带 NPHS1、NPHS2、WT1 和 CD2AP 基因纯合或复合杂合突变^[17-19]。近期 Mele 等^[4]和 Sanna-Cherchi 等^[5]报道 MYO1E 基因突变所致家族性 SRNS/FSGS

呈常染色体隐性遗传,由此推测本次所研究的这4个中国汉族家族性SRNS家系可能存在MYO1E基因突变,因此对这4个中国汉族家族性SRNS家系进行了MYO1E基因突变分析。

本次研究在家系D的先证者中检测出1个MYO1E基因的IVS21-85G>A,但在59例尿检正常的对照中未检出,表明该变异为MYO1E基因突变。由于该变异位于内含子区域,属内含子突变,应用NetGene2 server公共平台分析,显示该突变不在被预测的隐匿性剪切位点内,也不产生其他隐匿性剪切位点数目和评分的改变,表明其为非致病性突变。MYO1E基因IVS21-85G>A突变在家系D的先证者(Ⅲ8)中检出,且呈杂合状态;家系D先证者在应用激素的基础上加用环孢霉素A 24d后尿蛋白转阴,提示家系D先证者可能系T细胞功能紊乱所致。因此,MYO1E基因突变IVS21-85G>A不是家系D先证者的主要致病原因。

本研究在4个SRNS家系的先证者中除了发现1个MYO1E基因突变外,还检测出24个MYO1E基因变异,分别是IVS1+90G>T、IVS4+8G>A、IVS5-118C>T、IVS5-66A>G、IVS5-53C>T、IVS8+13G>A、IVS8-56G>C、IVS8-44G>A、1008C>T、IVS10+275G>A、IVS10+328T>G、IVS13+216G>T、IVS15+162C>G、IVS15+223G>A、IVS15-67G>A、IVS20+108A>C、IVS21-85G>A、2673A>G、IVS24-341A>G、IVS24-317T>A、IVS26+30C>T、IVS26+116C>T、IVS27+84G>T、IVS27+457C>G和*14C>G。这24个MYO1E基因变异在NCBI公共数据库dbSNP build 137中已报道,表明这24个MYO1E基因变异是MYO1E基因多态性。

与本研究报道相反,迄今欧美学者在常染色体隐性遗传SRNS/FSGS家系中检测出2个不同的MYO1E基因致病突变。Mele等^[4]在来自欧美的29个家族性FSGS患者和5个家族性DMS患者中进行MYO1E基因突变检测,结果在意大利的一个近亲婚配的FSGS家系中检出A159P纯合突变,又在土耳其的一个FSGS家系中检出Y659X纯合无义突变,其突变检出率为5.9%。Sanna-Cherchi等^[5]在来自欧美的9个家族性SRNS患者中进行MYO1E基因检测,结果在一个意大利FSGS家系中检出A159P纯合突变,其突变检出率为

11.1%。与本研究报道一致,McCarthy等^[20]在来自欧美的5个家族性SRNS患者中未发现MYO1E基因突变。此外,Mele等^[4]在土耳其的一个FSGS家系中检出MYO1E基因T876R杂合突变(PolyPhen分值0.006),属非致病性。Sanna-Cherchi等^[5]在意大利的1个家族性SRNS/FSGS先证者中同时检出MYO1E基因杂合突变D185G(PolyPhen分值0.593)和P1049H(PolyPhen分值0.079),但是遗传分离分析显示D185G和P1049H突变均来自母亲的1条染色体,是MYO1E基因单倍体,而且此家系中另一个患儿不携带此突变,提示它们不是该家族性SRNS/FSGS先证者的主要致病原因。本研究与欧美国家在SRNS/FSGS家系中MYO1E基因检测结果存在差异,可能与不同种族具有不同的遗传背景有关。

总之,本研究在4个中国汉族SRNS家系先证者中共检测出24个已报道的MYO1E基因多态性和1个未报道的非致病性MYO1E基因突变,提示MYO1E基因突变不是本研究中国汉族家族性SRNS家系的主要致病原因。

志谢:感谢北京大学第一医院丁洁教授在课题申请方面给予的指导。

[参 考 文 献]

- [1] Benoit G, Machuca E, Antignac C. Hereditary nephrotic syndrome: a systematic approach for genetic testing and a review of associated podocyte gene mutations[J]. *Pediatr Nephrol*, 2010, 25(9): 1621-1632.
- [2] Lowik MM, Groenen PJ, Levchenko EN, et al. Molecular genetic analysis of podocyte genes in focal segmental glomerulosclerosis-a review[J]. *Eur J Pediatr*, 2009, 168(11): 1291-1304.
- [3] Gbadegesin R, Lavin P, Foreman J, et al. Pathogenesis and therapy of focal segmental glomerulosclerosis: an update[J]. *Pediatr Nephrol*, 2011, 26(7): 1001-1015.
- [4] Mele C, Iatropoulos P, Donadelli R, et al. MYO1E mutations and childhood familial focal segmental glomerulosclerosis[J]. *N Engl J Med*, 2011, 365(4): 295-306.
- [5] Sanna-Cherchi S, Burgess KE, Nees SN, et al. Exome sequencing identified MYO1E and NEIL1 as candidate genes for human autosomal recessive steroid-resistant nephrotic syndrome[J]. *Kidney Int*, 2011, 80(4): 389-396.
- [6] Pollak MR. Inherited podocytopathies: FSGS and nephrotic syndrome from a genetic viewpoint[J]. *J Am Soc Nephrol*, 2002, 13(12): 3016-3023.
- [7] Niaudet P. Podocin and nephrotic syndrome: implications for the clinician[J]. *J Am Soc Nephrol*, 2004, 15(3): 832-834.
- [8] Dai J, Sheetz MP. Regulation of endocytosis, exocytosis, and

- shape by membrane tension[J]. Cold Spring Harb Symp Quant Biol, 1995, 60: 567-571.
- [9] McConnell RE, Tyska MJ. Leveraging the membrane-cytoskeleton interface with myosin-1[J]. Trends Cell Biol, 2010, 20(7): 418-426.
- [10] Soda K, Balkin DM, Ferguson SM, et al. Role of dynamin, synaptojanin, and endophilin in podocyte foot processes[J]. J Clin Invest, 2012, 122(12): 4401-4411.
- [11] Bi J, Chase SE, Pellenz CD, et al. Myosin 1e is a component of the glomerular slit diaphragm complex that regulates actin reorganization during cell-cell contact formation in podocytes[J]. Am J Physiol Renal Physiol, 2013, 305(4): F532-F544.
- [12] Krendel M, Kim SV, Willinger T, et al. Disruption of Myosin 1e promotes podocyte injury[J]. J Am Soc Nephrol, 2009, 20(1):86-94.
- [13] Chase SE, Encina CV, Stolzenburg LR, et al. Podocyte-specific knockout of myosin 1e disrupts glomerular filtration[J]. Am J Physiol Renal Physiol, 2012, 303(7): F1099-F1106.
- [14] 中华医学会儿科学分会肾脏病学组. 儿童常见肾脏疾病诊治循证指南(一): 激素敏感, 复发/依赖肾病综合征诊治循证指南(试行)[J]. 中华儿科杂志, 2009, 47(3): 167-170.
- [15] 中华医学会儿科学分会肾脏病学组. 小儿肾小球疾病临床分类、诊断及治疗[J]. 中华儿科杂志, 2001, 39(12): 746-749.
- [16] den Dunnen JT, Antonarakis SE. Nomenclature for the description of human sequence variations[J]. Hum Genet, 2001, 109(1): 121-124.
- [17] 付荣, 陈新民, 王庆华, 等. 中国南方汉族人家族性激素耐药型肾病综合征家系 NPHS2 基因突变[J]. 中华儿科杂志, 2008, 46(8): 591-596.
- [18] 付荣, 陈新民, 余自华, 等. 中国汉族人3个家族性激素耐药型肾病综合征家系 WT1 和 PLCE1 基因突变分析[J]. 中华肾脏病杂志, 2009, 25(7): 525-531.
- [19] 孟大川, 王道静, 余自华, 等. 中国南方汉族人3个家族性激素耐药型肾病综合征家系 CD2AP 和 NPHS1 基因突变分析[J]. 实用儿科临床杂志, 2011, 26(5): 329-332, 344.
- [20] McCarthy HJ, Bierzynska A, Wherlock M, et al. Simultaneous sequencing of 24 genes associated with steroid-resistant nephrotic syndrome[J]. Clin J Am Soc Nephrol, 2013, 8(4): 637-648.
- (本文编辑: 刘伟)

· 消息 ·

《儿科临床技能》征订通知



Dr. Goldbloom 主编的《儿科临床技能》自 1992 年出版后深受各国儿科医生的喜欢, 迄今已发行第 4 版。该书有别于其他教科书传统的书写方法, 把临床技能、临床思维培养作为书写的主线, 集中阐述了与家长及患儿交流沟通、采集病史以及准确体格检查的技能, 并应用大量病例资料进行诊断分析, 以提高年轻医生的临床思维能力。

《儿科临床技能》一书是国内首版, 本书不但涵盖了儿科临床常用知识, 还在新版中增加了儿童青少年心理问题、儿童行为异常和儿童虐待等目前儿科界日益增加的新的健康问题。该书内容通俗易懂, 是一本适合医学生和儿科临床医师学习、工作的良师益友。

本书已于 2013 年 12 月由北京大学医学出版社出版。由北京解放军第 302 医院新生儿诊疗中心主任张雪峰主译。ISBN: 978-7-5659-0670-1, 定价: 125 元。购书信息: (1) 零售: 北京大学医学出版社读者服务部 010-62046414 或当当网、

亚马逊; (2) 10 本以上可直接联系北京大学医学出版社发行部周老师, 电话: 010-82802611。

北京大学医学出版社
2014 年 1 月