

本文引文格式:杨三菊,刘运广. PLC $\epsilon$ 1 蛋白及 Arg548Leu 位点与广西壮族儿童原发性肾病综合征关系的分析[J]. 右江民族医学院学报, 2023, 45(2): 337-341.

【论著与临床报道】

## PLC $\epsilon$ 1 蛋白及 Arg548Leu 位点与广西壮族 儿童原发性肾病综合征关系的分析

杨三菊, 刘运广

(右江民族医学院附属医院儿科, 广西 百色 533000)

**摘要:**目的 分析磷脂酶 CE1(phospholipase CE1, PLCE1) 基因 Arg548Leu 位点及磷脂酶 C $\epsilon$ 1(Phospholipase C $\epsilon$ 1, PLC $\epsilon$ 1) 蛋白与原发性肾病综合征(primary nephrotic syndrome, PNS) 易感性及对激素治疗反应。方法 选取广西壮族儿童 255 例, 其中 PNS 组 155 例, 健康对照组 100 例, PNS 组分为激素敏感型肾病综合征(steroid sensitive nephrotic syndrome, SSNS) 95 例、激素耐药型肾病综合征(steroid resistant nephrotic syndrome, SRNS) 60 例。运用 QPCR 及 FastTarget 联合二代测序技术检测 PLCE1 基因 Arg548Leu 位点多态性, 同时采用酶联免疫吸附法检测血清中 PLC $\epsilon$ 1 蛋白的水平, 分析 Arg548Leu 位点的基因型及等位基因分布频率及 PLC $\epsilon$ 1 蛋白水平在各组间的分布差异, 探讨其与 PNS 的关系。结果 ①PLCE1 基因 Arg548Leu 位点基因型(GG、GT、TT)及等位基因型(G、T)在 PNS 组与健康对照组间频率分布差异无统计学意义( $P > 0.05$ ); SSNS 与 SRNS 两组间基因型(GG、GT)和等位基因型(G、T)频率分布差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。②PNS 组血清中 PLC $\epsilon$ 1 蛋白水平低于健康对照组, 差异具有统计学意义( $P < 0.001$ ); SRNS 组中 PLC $\epsilon$ 1 蛋白水平也低于 SSNS 组, 差异具有统计学意义( $P < 0.05$ )。结论 ①PLCE1 基因 Arg548Leu 位点多态性可能与广西壮族儿童 PNS 易感性及对激素治疗反应无关; ②在 PNS 中 PLC $\epsilon$ 1 蛋白可能是广西壮族儿童一种保护性蛋白, 其血清水平可能影响对激素的治疗反应。

**关键词:** 磷脂酶 CE1 基因; 原发性肾病综合征; 基因多态性

**中图分类号:** R692 **文献标识码:** A **文章编号:** 1001-5817(2023)02-0337-05

doi: 10.3969/j.issn.1001-5817.2023.02.029

### Analysis of the relationship between PLC $\epsilon$ 1 protein and Arg548Leu locus in Zhuang nationality children with primary nephrotic syndrome in Guangxi

Yang Sanju, Liu Yunguang

(Department of Pediatrics, The Affiliated Hospital of Youjiang Medical University for Nationalities, Baise 533000, Guangxi, China)

**Abstract:** **Objective** To analyze the susceptibility of the Arg548Leu locus of the Phospholipase Cepsilon-1 (PLCE1) gene and PhospholipaseC $\epsilon$ 1 (PLC $\epsilon$ 1) protein in primary nephrotic syndrome (PNS) and its response to hormone therapy. **Methods** A total of 255 Zhuang nationality children in Guangxi were selected, with 155 cases as PNS group and 100 cases as healthy control group. The PNS group was divided into 95 cases of steroid sensitive nephrotic syndrome (SSNS) and 60 cases of steroid resistant nephrotic syndrome (SRNS). The polymorphism of PLCE1 gene Arg548Leu locus was detected by QPCR and FastTarget combined with second-gen-

**第一作者简介:** 杨三菊(1994-), 女, 在读硕士研究生, 住院医师, 研究方向: 儿童肾脏疾病, E-mail: ysj\_6928@163.com

**通讯作者简介:** 刘运广(1962-), 男, 本科, 二级教授, 博士、硕士研究生导师, 研究方向: 儿童肾脏疾病, E-mail: lyg9226@163.com

eration sequencing technology. Meanwhile, the serum levels of PLC $\epsilon$ 1 protein were detected by enzyme-linked immunosorbent assay. The frequency distribution of genotypes and allele in Arg548Leu locus and the distribution differences of the PLC $\epsilon$ 1 protein levels among the groups were analyzed to explore their relationship with PNS. **Results** ① There was no significant difference in the frequency distribution of PLCE1 gene Arg548Leu locus genotypes (GG, GT, TT) and allele types (G, T) between PNS group and healthy control group ( $P > 0.05$ ); There was no significant difference in the frequency distribution of genotypes (GG, GT) and allele types (G, T) between SSNS group and SRNS group ( $P > 0.05$ ); ② Serum levels of PLC $\epsilon$ 1 protein in the PNS group was lower than in the healthy control group, and the difference was statistically significant ( $P < 0.001$ ); The protein levels of PLC $\epsilon$ 1 in the SRNS group was also significantly lower than those in the SSNS group ( $P < 0.05$ ). **Conclusion** ① The polymorphism of Arg548Leu locus in PLCE1 gene may not be associated with susceptibility to PNS and hormone treatment response in children of Zhuang nationality in Guangxi; ② The PLC $\epsilon$ 1 protein may be a protective protein for children of Zhuang nationality in Guangxi with PNS, and its serum levels may affect the treatment response to hormones.

**Key words:** phospholipase CE1 gene; primary nephrotic syndrome; gene polymorphism

原发性肾病综合征(primary nephrotic syndrome, PNS)是儿童时期最常见的慢性肾脏疾病,在亚洲地区年发病率高达每 10 万人 6.4~7.14 例之间<sup>[1-2]</sup>。PNS 患儿中约 85%~90%对类固醇治疗反应敏感,即为激素敏感型肾病综合征(steroid sensitive nephrotic syndrome, SSNS),在长期使用激素后常出现生长不良、肥胖和骨质疏松等,严重影响患儿生活质量<sup>[3]</sup>。其余 10%~15%患儿则对类固醇治疗表现耐药反应,即为激素耐药型肾病综合征(steroid resistant nephrotic syndrome, SRNS),这部分患儿病情常迁延不愈,在 10 年内有近 50%的患者最终进展为终末期肾病(end-stage renal disease, ESRD)<sup>[3-4]</sup>。因此, PNS 一直是临床工作和研究的热点问题。随着遗传学和基因测序技术的不断发展,60 多个与 PNS 疾病相关的单基因被报道,磷脂酶 CE1 (phospholipase CE1, PLCE1)基因是其中之一<sup>[4-5]</sup>。PLCE1 基因编码信号系统,其编码的蛋白是各种 G 蛋白偶联受体的信号蛋白,参与肾小球足细胞信号转导,对维持肾小球正常发育起重要作用。有文献报道<sup>[6]</sup>, PLCE1 基因移码或无义突变使肾小球在 S 阶段发育停滞,导致早发型肾病综合征。另外研究者发现 PLCE1 突变也是孤立性弥漫性系膜硬化(isolated diffuse mesenteric sclerosis, IDMS)主要原因,有超过 28%~33%的家庭受到影响<sup>[7]</sup>。而关于 PLC $\epsilon$ 1 蛋白及其单个基因位点多态性与 PNS 关系的分析少见报道。因此,本次研究运用 FastTarget 联合二代测序技术检测 PLCE1 基因 Arg548Leu 位点多态性,同时采用酶联免疫吸附法检测血清中磷脂酶 C $\epsilon$ 1 (Phospholipase C $\epsilon$ 1, PLC $\epsilon$ 1)蛋白的水平,分析 Arg548Leu 位点及 PLC $\epsilon$ 1 蛋白水平与 PNS 的关系,从分子水平为 PNS 的预后及防治提供理论和实验依据。

## 1 资料和方法

1.1 临床资料 收集 2020 年 10 月至 2022 年 5 月在右江民族医学院附属医院就诊的广西壮族儿童 255 例,其中 PNS 患儿 155 例,男 90 例,女 65 例,平均年龄为(8.05±0.05)岁。均符合 PNS 诊断标准,根据对激素治疗反应情况,分为 SSNS 和 SRNS<sup>[8]</sup>, SSNS 95 例,男 72 例,女 23 例,平均年龄为(8.05±0.07)岁, SRNS 60 例,男 45 例,女 15 例,平均年龄为(8.05±0.09)岁。该院同期健康体检的壮族儿童 100 例,男 66 例,女 34 例,平均年龄为(8.06±0.07)岁。性别、年龄因素在各比较组间的差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。纳入标准:① PNS 的诊断标准及类固醇激素治疗反应分型参照中华医学会儿科学分会肾脏病学组制定的儿童激素敏感、复发/依赖肾病综合征诊治循证指南<sup>[8]</sup>;② 各组研究对象均为家族中无肾脏疾病且相互之间没有血缘关系的壮族人群。排除标准:① 排除合并感染的 PNS 患儿;② 排除 Alport 综合征患者;③ 排除继发性肾病:过敏性紫癜肾炎、系统性红斑狼疮肾炎、乙肝病毒感染肾炎、先天性巨细胞感染肾炎、糖尿病肾病等。本研究对象的监护人已知情,并已签署知情同意书。本研究已取得研究单位伦理委员会批准。

## 1.2 方法

1.2.1 采集血液标本 所有研究者空腹时取 2 mL 静脉血放入 EDTA 管,去除红细胞后置于-80℃冰箱保存。

1.2.2 提取 DNA 该实验严格按照德国 Qiagen 公司 DNeasyBlood&TissueKit 试剂盒实验步骤提取 DNA。并测量 DNA 纯度(OD260/280 比值)

1.2.3 引物设计 以人类标准基因组为模板,委托上海昊天生物科技有限公司设计合成 Arg548Leu 位点的引物,序列见表 1。

表 1 PLCE1 基因 Arg548Leu 位点引物序列

| 位点        | 引物序列  |
|-----------|---|
| Arg548Leu | 上游 5'- CACCAGATTTGATGTAACCAGAC-3'<br>下游 5'- GGAGCTCTGGCATTTCAGGAGT-3' |

1.2.4 QPCR 反应 QPCR 反应体系(20  $\mu$ L):包括 SYBR premix 10  $\mu$ L, PrimerF 0.4  $\mu$ L, PrimerR 0.4  $\mu$ L, DyeII(50x)0.4  $\mu$ L, DNA 2  $\mu$ L, DEPC 水 6.8  $\mu$ L。QPCR 扩增程序:95  $^{\circ}$ C 预变性 2 min, 95  $^{\circ}$ C 变性 15 s, 60  $^{\circ}$ C 退火 30 s, 95  $^{\circ}$ C 延伸 1 min, 循环 40 次, 最后 95  $^{\circ}$ C 延伸 30 s。

1.2.5 FastTarget 目标区域测序 通过扩增产物建立 FastTarget 测序文库, 并经 Agilent2100Bioanalyzer 验证。最后通过 IlluminaHiseq/Miseq 平台对 PLCE1 基因 27 号外显子进行高通量测序。

1.2.6 ELISA 测定 PLC $\epsilon$ 1 血清蛋白水平 本实验使用 PLC $\epsilon$ 1 酶联免疫分析试剂盒检测, 操作步骤严格按照试剂说明书进行, 并进行数据分析。

1.3 统计学方法 数据采用 SPSS 22.0 软件进行统计分析, 对健康对照样本采用 Hardy-Weinberg 平衡分析, 评估健康对照组样本是否具有群体代表性。对 PNS、健康对照组、SSNS 及 SRNS 组的基因型和等位基因频率采用计数法。计量资料符合正态性、方差齐性条件采用  $t$  检验, 不符合  $t$  检验要求的计量资料则采

用秩和检验。计数资料则用  $\chi^2$  检验或 Fisher 确切概率法。按  $\alpha=0.05$  检验水准,  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

2.1 Hardy-Weinberg 平衡分析 对健康对照组中 PLCE1 基因 Arg548Leu 位点进行 Hardy-Weinberg 平衡分析, Arg548Leu 位点的基因型频数符合 Hardy-Weinberg 平衡( $P > 0.05$ ), 对照组样本具有群体代表性。见表 2。

表 2 健康对照组中 Arg548Leu 位点基因型频数 Hardy-Weinberg 平衡分析

| 基因型 | 实际频数 | 预期频数  | $\chi^2$ | $P$   |
|-----|------|-------|----------|-------|
| GG  | 82   | 81.90 | 0.257    | 1.000 |
| GT  | 17   | 17.20 |          |       |
| TT  | 1    | 0.90  |          |       |

2.2 PLCE1 基因 Arg548Leu 位点分析 PLCE1 基因 Arg548Leu 位点基因型(GG、GT、TT)及等位基因(G、T)在 PNS 组和健康对照组间差异无统计学意义( $P > 0.05$ ), 见表 3。该位点基因型(GG、CT)及等位基因(G、T)在 SRNS 及 SSNS 两组间分布差异也无统计学意义( $P > 0.05$ ), 见表 4。

表 3 PNS 组与健康对照组 Arg548Leu 基因型及等位基因型比较

| Arg548Leu | PNS 组 | 健康组 | OR (95% CI)        | $P$   | OR (95% CI) <sup>a</sup> | $P^a$ |
|-----------|-------|-----|--------------------|-------|--------------------------|-------|
| GG        | 129   | 82  |                    |       |                          |       |
| GT        | 26    | 17  | 0.972(0.497~1.902) | 0.934 | 0.628(0.270~1.461)       | 0.280 |
| TT        | 0     | 1   | 3.935e-10(0-inf)   | 1.000 | 2.548e-10(0-inf)         | 1.000 |
| G         | 284   | 181 |                    |       |                          |       |
| T         | 26    | 19  | 0.872(0.469~1.622) | 0.665 | 0.919(0.492~1.717)       | 0.792 |

注: a 为纳入性别和年龄校正后的结果; e 为科学计数法中的指数符号; inf 为无穷大。

表 4 SSNS 与 SRNS Arg548Leu 基因型及等位基因型比较

| Arg548Leu | PNS 组 | 健康组 | OR (95% CI)        | $P$   | OR (95% CI) <sup>a</sup> | $P^a$ |
|-----------|-------|-----|--------------------|-------|--------------------------|-------|
| GG        | 76    | 53  |                    |       |                          |       |
| GT        | 19    | 7   | 0.528(0.207~1.346) | 0.181 | 0.527(0.207~1.342)       | 0.179 |
| G         | 171   | 113 |                    |       |                          |       |
| T         | 19    | 7   | 0.558(0.227~1.369) | 0.203 | 0.557(0.225~1.379)       | 0.206 |

注: a 为纳入性别和年龄校正后的结果。

2.3 PLC $\epsilon$ 1 血清蛋白水平比较 PNS 组血清 PLC $\epsilon$ 1 蛋白水平低于健康对照组, 差异有统计学意义( $P < 0.001$ ); SRNS 组血清 PLC $\epsilon$ 1 蛋白水平低于 SSNS 组, 差异具有统计学意义( $P = 0.037$ ), 见表 5。

## 3 讨论

PNS 是肾小球滤过屏障被破坏导致大量血浆蛋白从尿液中丢失的一组临床综合征, 常呈慢性病程, 部分耐药者, 预后不良, 易进展为 ESRD, 威胁患者生命健康。随着基因检测技术在临床中的广泛应用, 基因

表 5 各组间 PLCE1 血清蛋白浓度水平差异比较

| 组别     | n   | 浓度/(ng·mL <sup>-1</sup> ) | Z      | P      |
|--------|-----|---------------------------|--------|--------|
| PNS 组  | 155 | 234.90(123.50~347.80)     | -6.364 | <0.001 |
| 健康对照组  | 100 | 448.35(246.43~800.10)     |        |        |
| SSNS 组 | 95  | 250.40(123.60~442.00)     | -2.089 | 0.037  |
| SRNS 组 | 60  | 234.50(123.43~340.13)     |        |        |

多态性位点分析在指导 PNS 患者个体化治疗、延缓和延迟 ESRD 进展及遗传咨询方面日益重要<sup>[9]</sup>。本团队通过研究广西壮族儿童 PNS 与 PLCE1 蛋白及 Arg548Leu 位点多态性的关系,为 PNS 疾病精准治疗、早期诊断以及预后评估提供一定数据。

PLCE1 基因是定位于人染色体 10q23.33 上,长为 334.3 kb 的单拷贝基因,含有 34 个外显子。其编码的 PLC $\epsilon$ 1 蛋白在酵母双杂交实验中的秀丽隐杆虫中第一次被发现,随后 KELLEY G G 等<sup>[10]</sup>证实该蛋白属于磷脂酶家族 C(PLC)的新成员,并首次为其命名。PLC $\epsilon$ 1 作为 PLC 家族的一种同工酶,除包含 XY、PH、C2 及 EF 4 个家族成员所共有的保守结构域,还具有独特的 RasGEF\_CDC25 和 RA 两个结构域。RasGEF\_CDC25 结构域位于 PLC $\epsilon$ 1 氨基酸末端,是 GTP 交换因子区域,可增加 GDP 和 Rap1 的释放,该结构还具有鸟嘌呤核苷酸交换活性(GEF),从而激活 Ras/MAPK 信号通路和细胞外信号调节酶(ERK)途径<sup>[11]</sup>;RA 结构域是 2 个 C 端 Ras 结合区,与 Ras 结合,参与 PLC $\epsilon$ 1 的激活。依据 PLCE1 与肾病综合征相关研究报道<sup>[12]</sup>,认为 PLCE1 是肾病综合征的重要候选基因。Hildebrandt 团队在 1 783 个家庭组成的国际队列中,发现 PLCE1 突变是导致家族性 SRNS 的第 4 大最常见原因<sup>[13-14]</sup>。BOYER O 等<sup>[15]</sup>对来自 68 个家族的 139 位 SRNS 患者进行突变分析,发现 PLCE1 突变个体出现早发性肾病综合征,发病年龄在 3 个月到 6 岁不等,且在 7 岁前进展为 ESKD,其主要病理类型是弥漫性肾小球硬化(DMS),但在局灶性节段性肾小球硬化(FSGS)中的比例也不可忽视。HASHMI J A 等<sup>[16]</sup>也通过一个沙特近亲家庭证实了 PLCE1 突变在家族性 SRNS 中呈常染色体隐性遗传模式,在该家族 SRNS 病例中发现了 PLCE1 新的纯合子插入突变(C. 6272\_6273insT),突变后蛋白质从 2090Met\_2091GlnPheSer 位置移码,导致了 PLCE1 缺乏完整的 RA 结构域,这可能是导致肾病综合征的原因。另外张研等<sup>[17]</sup>也在广西壮族 PNS 患儿检测出了 5 种 PLCE1 的突变(c. 578T>C、c. 670C>T、c. 923G>T、c. 4916C>T、c. 5927\_5929del),c. 578T>C、c. 670C>T、c. 923G>T 三位点引起改变的氨基酸靠近 RasGEF\_CDC25 结构域,c. 4916C>T 引起改变的氨基酸位于 XY 结构域中,c. 5927\_5929del 引起改变

的氨基酸位于位于 C2 和 RA 结构域之间,5 个突变位点导致 PNS 可能与 PLCE1 复杂结构域相关。因此,本研究选取了位于 RasGEF\_CDC25 结构域中的 Arg548Leu 多态性位点,并分析该多态性位点与广西壮族儿童 PNS 发生及治疗的相关性。

THI KIM LIEN N 等<sup>[18]</sup>分别在 2 名先天性肾病综合征(CNS)患儿中检测到 PLCE1 基因 p. Arg548Leu(c. 1643G>T)位点杂合突变及纯合突变,纯合突变患儿出现更严重的临床表型。另外 MACHUCA E 等<sup>[19]</sup>也在 CNS 患儿中检测到了常见的多态性(p. Arg548Leu)。PLCE1 基因 Arg548Leu 多态性位点位于 RasGEF\_CDC25 结构域,可能通过以下途径导致影响 PNS 的发生及发展:①RasGEF\_CDC25 结构域可增加 GDP 核 Rap1 的释放率,Rap1 有 GEF 活性,有助于 GDP 和 GTP 相互转换,从而活化 Ras 和 Rho 等一类小 G 蛋白;②RasGEF\_CDC25 结构域通过鸟苷酸交换因子改变 Ras 家族分子结构从而激活 Ras/MAPK 信号通路。Arg548Leu 多态性位点中精氨酸(Arg)带正电荷,亮氨酸(Leu)不带电荷<sup>[20]</sup>。特定区域氨基酸电荷的改变可引起特定区域 PLC $\epsilon$ 1 蛋白三维构象的改变,因此 Arg548Leu 可能通过引起 RasGEF\_CDC25 区域三维构象的改变,从而影响足细胞内外信号的传导。在本研究中,PLCE1 基因 Arg548Leu 位点多态性可能与广西壮族 PNS 及其治疗无关,与上述文献报道不符,这可能与不同的种族、地域及样本量有关;另外样本虽均来自广西壮族,但随着时代的变迁,广西壮族生活习性及其饮食习惯不断改变,也可能影响基因位点多态性与疾病的关系。

目前关于 PLC $\epsilon$ 1 蛋白与 PNS 及其治疗的关系少见报道,本研究发现 PNS 组 PLC $\epsilon$ 1 蛋白水平显著低于健康对照,同时在 SRNS 组的蛋白水平也是显著低于 SSNS 组。所以,PLC $\epsilon$ 1 蛋白可能是广西壮族 PNS 的一种保护性蛋白,并可能对 PNS 的治疗有影响,这与张研等<sup>[16]</sup>的研究结果相一致。但血清中 PLC $\epsilon$ 1 蛋白水平容易受到药物、感染等多种因素影响,导致最终结果可能出现误差。本研究的不足之处是未能进一步将感染等因素纳入考虑,下分感染组及非感染组等亚层开展研究,因此必要时将 PNS 组与健康组和 SSNS 组和 SRNS 组中分别将感染等因素纳入下分亚层,从而排除感染等因素对研究的影响。

综上所述,本研究发现 PLC $\epsilon$ 1 蛋白可能是广西壮族 PNS 的一种保护性蛋白,并可能对 PNS 的激素治疗有影响,这在临床上可有利于广西壮族儿童 PNS 治疗及预后判断。本研究未发现 Arg548Leu 多态性位点与广西壮族 PNS 及其治疗有关,但关于 PLCE1 基因位点多态性与广西壮族儿童 PNS 相关性需更深入

研究,可以继续扩大样本量,多地区、多民族比较,多个多态性位点联合分析等研究,为揭示PNS的发病机制提供更多的理论依据。

#### 参考文献:

- [1] KIKUNAGA K, ISHIKURA K, TERANO C, et al. High incidence of idiopathic nephrotic syndrome in East Asian children: a nationwide survey in Japan (JP-SHINE study) [J]. *Clin Exp Nephrol*, 2017, 21(4): 651-657.
- [2] LONDEREE J, MCCracken C E, GREENBAUM L A, et al. Estimation of childhood nephrotic syndrome incidence: data from the atlanta metropolitan statistical area and meta-analysis of worldwide cases [J]. *J Nephrol*, 2022, 35(2): 575-583.
- [3] TRAUTMANN A, LIPSKA-ZIETKIEWICZ B S, SCHAFFER F. Exploring the clinical and genetic spectrum of steroid resistant nephrotic syndrome: the podonet registry [J]. *Front Pediatr*, 2018, 6: 200.
- [4] LEE J M, KRONBICHLER A, SHIN J I, et al. Current understandings in treating children with steroid-resistant nephrotic syndrome [J]. *Pediatr Nephrol (Berlin, Germany)*, 2021, 36(4): 747-761.
- [5] 陆冰寒. TRPC6 基因多态性及其血清学水平与广西壮族儿童原发性肾病综合征的关系研究[D]. 百色: 右江民族医学院, 2021.
- [6] HINKES B, WIGGINS R C, 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.
- [7] GBADEGESIN R, HINKES B G, HOSKINS B E, et al. Mutations in PLCE1 are a major cause of isolated diffuse mesangial sclerosis (IDMS) [J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2008, 23(4): 1291-1297.
- [8] 杨帆, 蒋小云. 儿童激素敏感、复发/依赖肾病综合征诊治循证指南(2016)解读 [J]. *中华儿科杂志*, 2017, 55(10): 738-742.
- [9] 张研, 林娜, 刘运广. PLCE1 基因多态性与广西壮族儿童 PNS 相关性研究 [J]. *右江民族医学院学报*, 2020, 42(05): 553-558.
- [10] KELLEY G G, REKS S E, ONDRAKO J M, et al. Phospholipase C(epsilon): a novel ras effector [J]. *EMBO J*, 2001, 20(4): 743-754.
- [11] YU S, CHOI W I, CHOI Y J, et al. PLCE1 regulates the migration, proliferation, and differentiation of podocytes [J]. *Exp Mol Med*, 2020, 52(4): 594-603.
- [12] 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.
- [13] TASIC V, GUCEV Z, POLENAKOVIC M. Steroid resistant nephrotic syndrome-genetic consideration [J]. *Prilozi (Makedonska akademija na naukite i umetnostite. Oddelenie za medicinski nauki)*, 2015, 36(3): 5-12.
- [14] 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.
- [15] 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.
- [16] HASHMI J A, SAFAR R A, AFZAL S, et al. Whole exome sequencing identification of a novel insertion mutation in the phospholipase C  $\epsilon$ -1 gene in a family with steroid resistant inherited nephrotic syndrome [J]. *Mol Med Rep*, 2018, 18(6): 5095-5100.
- [17] 张研, 林娜, 刘运广, 等. 壮族儿童原发性肾病综合征磷脂酶 CE1 基因突变的研究 [J]. *中华实用儿科临床杂志*, 2020, 35(23): 1807-1811.
- [18] THI KIM LIEN N, VAN DEM P, THU HUONG N, et al. The role of p. Ser1105Ser (in NPHS1 gene) and p. Arg548Leu (in PLCE1 Gene) with disease status of vietnamese patients with congenital nephrotic syndrome: benign or pathogenic? [J]. *Medicina (kaunas)*, 2019, 55(4): 102.
- [19] MACHUCA E, BENOIT G, NEVO F, et al. Genotype-phenotype correlations in non-Finnish congenital nephrotic syndrome [J]. *J Am Soc Nephrol*, 2010, 21(7): 1209-1217.
- [20] 张宝昕. PLCE1 基因多态性与结直肠癌发病关联性研究 [D]. 石家庄: 河北医科大学, 2015.

收稿日期: 2022-11-01; 修回日期: 2023-02-02