

本文引文格式:黄仁勇,刘运广,黄廷读,等.儿童原发性肾病综合征血清 PLCE1、TRPC6、CD2AP、ACTN4 检测的意义[J].右江民族医学院学报,2023,45(3):463-466,471.

【论著与临床报道】

儿童原发性肾病综合征血清 PLCE1、TRPC6、 CD2AP、ACTN4 检测的意义

黄仁勇¹,刘运广²,黄廷读¹,吴伟利¹,林娜²,陆壮念²,杨丽娟²,梁立婷²,韦爱伯²,黄月艳²,黄云峰²

(1. 广西田东县人民医院儿科,广西 田东 531500;

2. 右江民族医学院附属医院儿科,广西 百色 533000)

摘要:目的 探讨检测外周血磷脂酶 CE1 (PLCE1)、瞬时受体电位阳离子通道蛋白 6 (TRPC6)、CD2 相关蛋白 (CD2AP)、 α -辅肌动蛋白 4 (ACTN4) 在儿童原发性肾病综合征 (PNS)、激素敏感型肾病综合征 (SSNS)、激素耐药型肾病综合征 (SRNS)、激素依赖型肾病综合征 (SDNS) 及不同病理类型表达的临床意义。方法 采集原发性肾病综合征外周血清标本,采用双抗体夹心 ELISA 法检测样本中 PLCE1、TRPC6、CD2AP、ACTN4 表达浓度。结果 PNS 组、SSNS 组、SRNS 组、SDNS 组 PLCE1、TRPC6、CD2AP、ACTN4 表达与健康组比较降低,差异均有统计学意义 ($P < 0.05$), SRNS 组、SDNS 组表达与 SSNS 组比较降低,差异均有统计学意义 ($P < 0.05$), SRNS 组与 SDNS 组比较差异均无统计学意义 ($P > 0.05$); FSGS 组、IgAN 组血清 PLCE1、TRPC6、CD2AP、ACTN4 表达与 MCD 组比较降低,差异均有统计学意义 ($P < 0.05$), FSGS 组、IgAN 组分别与 MsPGN 组、MPGN 组比较降低,差异均有统计学意义 ($P < 0.05$), MsPGN 组与 MPGN 组比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$), FSGS 组与 IgAN 组比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。结论 ①血清中 PLCE1、TRPC6、CD2AP、ACTN4 作为足细胞裂孔隔膜分子、足细胞信号分子、骨架分子等正常表达,对维系肾小球滤过膜的功能完整性起关键作用,一旦表达异常降低,可能导致肾病综合征发生、对激素治疗耐药或依耐;②血清中 PLCE1、TRPC6、CD2AP、ACTN4 表达与肾病综合征病理类型有关;③临床上检测血清中 PLCE1、TRPC6、CD2AP、ACTN4 表达水平对判断是否为难治性肾病、病理类型、指导用药及预测预后具有重大意义。

关键词:原发性肾病综合征;磷脂酶 CE1; α -辅肌动蛋白 4;瞬时受体电位阳离子通道蛋白 6;CD2 相关蛋白

中图分类号:R692 **文献标识码:**A **文章编号:**1001-5817(2023)03-0463-005

doi:10.3969/j.issn.1001-5817.2023.03.017

The significance of serum PLCE1, TRPC6, CD2AP, ACTN4 detection in children with primary nephrotic syndrome

Huang Renyong¹, Liu Yunguang², Huang Tingdu¹, Wu Weili¹, Lin Na², Lu Zhuangnian²,
Yang Lijuan², Liang Liting², Wei Aibo², Huang Yueyan², Huang Yunfeng²

(1. Department of Pediatrics, People's Hospital of Tiandong County, Tiandong 531500, Guangxi, China; 2. Department of Pediatrics, The Affiliated Hospital of Youjiang Medical University for Nationalities, Baise 533000, Guangxi, China)

Abstract: **Objective** To investigate the clinical significance of peripheral blood phospholipase CE1 (PLCE1), transient receptor potential cation channel 6 (TRPC6), CD2-associated protein (CD2AP), and α -actinin-4 (ACTN4) expression in children with primary nephrotic syndrome (PNS), steroid-sensitive nephrotic syndrome (SSNS), steroid-resistant nephrotic syndrome (SRNS), steroid-dependent nephrotic syndrome

第一作者简介:黄仁勇(1977-),男,本科,副主任医师,研究方向:儿童常见疾病,E-mail:15878610982@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

(SDNS) and different pathological types. **Methods** Peripheral serum samples from children with primary nephrotic syndrome were collected and the expression levels of PLCE1, TRPC6, CD2AP, and ACTN4 were measured by double antibody sandwich enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA). **Results** The expression levels of PLCE1, TRPC6, CD2AP and ACTN4 in PNS group, SSNS group, SRNS group and SDNS group were lower than those in healthy group, the differences were statistically significant ($P < 0.05$); the expression levels in SRNS group and SDNS group were lower than those in SSNS group, the differences were statistically significant ($P < 0.05$). There was no significant difference between SRNS group and SDNS group ($P > 0.05$). The expression levels of serum PLCE1, TRPC6, CD2AP and ACTN4 in FSGS group and IgAN group were lower than those in MCD group, and the differences were statistically significant ($P < 0.05$); FSGS group and IgAN group were lower than those in MsPGN group and MPGN group, respectively, and the differences were statistically significant ($P < 0.05$). There was no significant difference between MsPGN group and MPGN group ($P > 0.05$), and there was no significant difference between FSGS group and IgAN group ($P > 0.05$). **Conclusion** ① Serum PLCE1, TRPC6, CD2AP and ACTN4 are normally expressed as podocyte slit diaphragm proteins, podocyte signaling proteins and cytoskeletal proteins, which are essential for maintaining the functional integrity of glomerular filtration barrier. Abnormal reduction of their expression may lead to the development of nephrotic syndrome and resistance or dependence to hormone therapy. ② The expression of serum PLCE1, TRPC6, CD2AP and ACTN4 is related to the pathological type of nephrotic syndrome. ③ Clinically measuring the serum levels of PLCE1, TRPC6, CD2AP and ACTN4 is of great significance for diagnosing refractory nephropathy, determining pathological type, guiding medication use and predicting prognosis.

Key words: primary nephrotic syndrome; phospholipase CE1; alpha-actinin-4; transient channel receptor potential cation 6; CD2 associated protein

儿童原发性肾病综合征(primary nephrotic syndrome, PNS)是肾小球滤过屏障破坏导致大量血浆蛋白从尿液中丢失的一组临床综合征,是小儿最常见泌尿系统疾病,病因和发病机制极为复杂,目前尚未完全明了,口服糖皮质激素(以下简称激素)一直是公认的一线治疗 PNS 方法,根据对激素治疗反应分为激素敏感型肾病综合征(steroid sensitive nephrotic syndrome, SSNS)、激素耐药型肾病综合征(steroid resistant nephrotic syndrome, SRNS)和激素依耐型肾病综合征(steroid-dependent nephrotic syndrome, SDNS),我国资料显示,77.6%~91.0%患儿对激素初始治疗敏感,但有 80%~90%患儿复发,其中 25%~43%为频复发或激素依耐,这部分患儿临床上常称为难治性肾病综合征,病情迁延不愈,最终进展为终末期肾病(ESRD)^[1-2]。

随着遗传学和基因测序技术的不断发展,人们已经逐渐认识到,有越来越多的肾小球结构分子包括足细胞裂孔隔膜分子(slit diaphragm, SD)、足细胞信号分子、骨架分子等对维系肾小球滤过膜的功能完整性起关键作用,这些蛋白质或酶的结构、功能及局部表达异常参与了蛋白尿及 PNS 的病理过程,对进一步探索 PNS 的发病机制、开发治疗药物具有十分重要的临床意义。目前已有 60 多个与 PNS 疾病相关的单基因被报道^[3],其中磷脂酶 CE1(phospholipase, PLCE1)、瞬时受体电位阳离子通道蛋白 6(transient channel re-

ceptor potential cation 6, TRPC6)、CD2 相关蛋白(CD2 associated protein, CD2AP)、 α -辅肌动蛋白 4(Alpha-Actinin-4, ACTN4)突变是导致 SRNS 常见原因^[3]。目前的现状是,在使用激素及免疫抑制剂之前,如何对这些存在遗传背景异常的 PNS 患儿进行早期识别还存在不少困难。本研究对 358 例儿童 PNS 血清 PLCE1、TRPC6、CD2AP、ACTN4 检测,旨在了解其表达特点及与 PNS 相关性,进一步揭示其发病机制,早期识别存在遗传背景异常的 PNS 患儿,为今后 PNS 诊治提供理论和实验依据具有十分重要的临床意义。

1 资料和方法

1.1 研究对象 收集 2014 年 1 月至 2021 年 12 月在田东县人民医院和右江民族医学院附属医院就诊的患儿共 358 例,均符合 PNS 诊断标准^[1,4]的血清标本为 PNS 组。男 250 例,女 108 例;年龄 2.51~16.80 岁,平均(8.22±4.53)岁。根据对激素治疗反应分为^[1,4] SSNS、SRNS、SDNS, SSNS 235 例(65.64%)、SRNS 91 例(25.42%)、SDNS 32 例(8.94%)。收集同期体检健康儿童血清标本 250 例作为健康对照组,男 162 例,女 88 例;年龄 3.14~15.65 岁,平均(7.86±4.32)岁。所有研究对象均无肾脏疾病家族史,且相互之间无血缘关系。年龄及性别组成经统计学分析差异无统计学意义($P > 0.05$)。本研究经本院伦理委员会审批通过(批准文号:2014101001),患儿和/或其监护人

均对本研究知情,并自愿签署知情同意书。

1.2 研究方法

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°C 冰箱保存。

1.2.2 检测 PLCE1、TRPC6、CD2AP、ACTN4 的浓度 采用双抗体夹心 ELISA 法检测样本 PLCE1、TRPC6、CD2AP、ACTN4 的浓度(中国酶联生物学提供),按试剂盒说明书操作。

1.3 统计学方法 采用 SPSS 24.0 统计软件进行数据分析,计量资料服从正态分布的用 $(\bar{x} \pm s)$ 进行统计描述,组间比较采用单因素方差分析,两两比较采用 SNK 检验,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 SSNS、SRNS、SDNS 的 PNS 血清 PLCE1、TRPC6、CD2AP、ACTN4 表达水平检测结果 健康组 PLCE1、TRPC6、CD2AP、ACTN4 表达水明显高于 PNS 组、SSNS 组、SRNS 组、SDNS 组,差异有统计学意义($P < 0.05$);与 PNS 组比较,SSNS 组的 PLCE1、TRPC6、CD2AP、ACTN4 明显增高($P < 0.05$),SRNS 组、SDNS 组 PLCE1、TRPC6、CD2AP、ACTN4 明显降低($P < 0.05$);与 SSNS 组比较,SRNS 组、SDNS 组的 PLCE1、TRPC6、CD2AP、ACTN4 明显降低($P < 0.05$);SRNS 组与 SDNS 组比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表 1。

表 1 对激素治疗不同反应的 PNS 血清 PLCE1、TRPC6、CD2AP、ACTN4 表达检测结果

单位:pg/mL

组别	n	PLCE1	TRPC6	CD2AP	ACTN4
健康组	250	436.78±245.32	3.80±2.14	233.32±102.13	526.75±241.39
PNS 组	358	315.06±108.88 ^a	2.81±1.86 ^a	158.80±89.75 ^a	259.07±198.42 ^a
SSNS 组	235	366.12±219.68 ^{ab}	3.35±2.21 ^{ab}	195.37±92.33 ^{ab}	291.22±117.34 ^{ab}
SRNS 组	91	218.25±156.46 ^{abc}	1.78±1.14 ^{abc}	87.75±56.03 ^{abc}	198.45±93.12 ^{abc}
SDNS 组	32	215.36±178.45 ^{abc}	1.82±1.09 ^{abc}	92.28±60.14 ^{abc}	205.46±76.85 ^{abc}
F		32.287	24.684	59.411	101.654
P		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

注:①表内计量资料数据以 $(\bar{x} \pm s)$ 表示;②与健康组比较,a: $P < 0.05$;与 PNS 组比较,b: $P < 0.05$;与 SSNS 组比较,c: $P < 0.05$ 。

2.2 病理检查结果 358 例 PNS 患儿有 288 例作肾穿刺活检,微小病变(MCD)117 例(40.63%),系膜增生性肾小球肾炎(MsPGN)68 例(23.61%),膜增生性肾小球肾炎(MPGN)31 例(10.76%),局灶节段性肾小球硬化(FSGS)60 例(20.83%),IgA 肾病(IgAN)12

例(4.17%)。与 MCD 组、MsPGN 组、MPGN 组比较,FSGS 组、IgAN 组的 PLCE1、TRPC6、CD2AP、ACTN4 均明显降低($P < 0.05$),而 MCD 组、MsPGN 组、MPGN 组之间的 PLCE1、TRPC6、CD2AP、ACTN4 差异无统计学意义($P > 0.05$),见表 2。

表 2 288 例 PNS 不同病理类型血清 PLCE1、TRPC6、CD2AP、ACTN4 表达检测结果

单位:pg/mL

组别	n	PLCE1	TRPC6	CD2AP	ACTN4
MCD 组	117	325.43±178.22	3.01±1.87	160.34±101.25	281.07±194.28
MsPGN 组	68	290.43±181.23	2.98±1.46	141.91±73.32	277.17±156.40
MPGN 组	31	274.35±142.11	3.10±1.78	148.79±85.85	268.51±147.07
FSGS 组	60	150.81±75.46 ^{abc}	1.70±1.14 ^{abc}	69.73±36.29 ^{abc}	150.22±45.51 ^{abc}
IgAN 组	12	146.28±70.08 ^{abc}	1.65±1.12 ^{abc}	65.07±30.07 ^{abc}	140.89±51.07 ^{abc}
F		14.633	9.127	15.070	9.430
P		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

注:①表内计量资料数据以 $(\bar{x} \pm s)$ 表示;②与 MCD 组比较,a: $P < 0.05$;与 MsPGN 组比较,b: $P < 0.05$;与 MPGN 组比较,c: $P < 0.05$ 。

3 讨论

PLCE1、TRPC6、CD2AP、ACTN4 主要是肾小球足细胞表达的蛋白,是足细胞 SD 的关键蛋白分子,而

SD 是由高度分化相邻的足细胞多突状足突有规律地相互交错形成,是肾小球滤过屏障的重要组成部分,它们的相互作用共同维系足细胞的正常结构及功能,在

维持肾小球滤过膜的完整性中起重要作用,直接或间接参与足突融合的病理生理过程,是新近发现与蛋白尿发生相关的足细胞 SD 关键蛋白分子^[5-7]。

近年来 PLCE1、TRPC6、CD2AP、ACTN4 基因及其编码的蛋白在 PNS 的研究中呈现出长足的进展,相关的报道越来越多,主要是基因突变导致 SRNS^[8-13]。PLCE1 基因突变是 SRNS 第四大常见原因^[14-15], PLCE1 基因突变导致钙的流动和蛋白激酶 C 激活、多种生物分子活性调节、信号传导通路障碍,肾小球毛细血管襻形成及足细胞发育障碍,其病理特征是足细胞足突消失、SD 结构严重破坏^[9-12,14-15]。TRPC6 为裂孔隔膜蛋白之一,由 931 个氨基酸组成的 6 次跨膜蛋白,其第 5 和第 6 次跨膜蛋白间的小孔区域,形成了阳离子通道^[16],它与 nephrin、podocin、CD2AP 形成复合体,并与 ACTN4 相互作用,维持足细胞结构与功能^[17]。其突变会引起 PNS 表现,病理提示为 FSGS 改变^[18]。CD2AP 作为足细胞的重要蛋白之一,其特殊的 SH3 结构使其可以与足细胞的其他蛋白分子如 ACTN4、Podocin、Nephrin 等相互作用,一起维持足细胞 SD 的正常形态和生理功能,多项实验证实,CD2AP 表达下降、缺失、损伤均会影响足细胞 SD 的生理功能,引起足细胞的细胞骨架破坏,影响滤过膜的通透性,从而出现大量蛋白尿^[19-20],FSGS 患者存在 CD2AP 突变,且激素耐药型的 FSGS 患者可检测出杂合 CD2AP 突变^[21]。ACTN4 在 SD 的形成中起桥接作用,其一端与突触素作用从而将松散的肌动蛋白纤维交联成具有收缩作用的纤维束,同时另一端通过 $\alpha 3 / \beta 1$ 整合素与基底膜相连,并且直接或间接地与足细胞肾小球基底膜的 SD 复合体相联系,共同维持滤过屏障的完整性^[22]。ACTN4 基因发生突变可导致人类常染色体显性遗传的家族性 FSGS。DETSIKA M G 等^[23]发现 ACTN4 及肾小球相关蛋白的异常表达与 FSGS 发病有关^[24]。

本研究发现 PNS 组、SSNS 组、SRNS 组、SDNS 组 PLCE1、TRPC6、CD2AP、ACTN4 表达与健康组比较明显降低,表明 PNS 患儿肾小球足细胞损伤,PLCE1、TRPC6、CD2AP、ACTN4 表达障碍,SD 正常结构受损,出现大量蛋白尿,而 SSNS 组表达与 SRNS、SDNS 组比较明显增高,在临床上 SSNS 对激素敏感,易于治疗,预后较好,SRNS、SDNS 对激素治疗耐药或依耐,治疗棘手,对各种免疫抑制剂治疗反应不一,病情反复迁延不愈,最终进展为 ESRD。提示 SRNS、SDNS 肾小球足细胞损伤较 SSNS 更明显。在病理上 FSGS 组、IgAN 组血清 PLCE1、TRPC6、CD2AP、ACTN4 表达与 MCD 组比较显著降低,临床

上 MCD 大部分对激素治疗敏感,表现为 SSNS, MsPGN、MPGN 则对激素治疗敏感、耐药或依耐,而 FSGS 主要表现为 SRNS^[1,4],与上述临床结果吻合。提示血清中 PLCE1、TRPC6、CD2AP、ACTN4 作为足细胞裂孔隔膜分子、足细胞信号分子、骨架分子等正常表达,对维系肾小球滤过膜的功能完整性起关键作用,一旦表达异常降低,可能导致肾病综合征发生、对激素治疗耐药或依耐,血清中 PLCE1、TRPC6、CD2AP、ACTN4 表达与 PNS 病理类型相关,虽然 SRNS 可见于各种病理类型,但以 FSGS、MsPGN、MPGN 为主^[1],其 PLCE1、TRPC6、CD2AP、ACTN4 表达更为低下。

综上所述,本研究发现血清 PLCE1、TRPC6、CD2AP、ACTN4 可能作为 PNS 一种积极保护蛋白,临床上检测血清中 PLCE1、TRPC6、CD2AP、ACTN4 表达对判断是否为难治性肾病、病理类型、指导用药及预测预后具有重大意义。

参考文献:

- [1] 中华医学会儿科学分会肾脏学组. 儿童激素敏感、复发/依耐肾病综合征诊治循证指南(2016)[J]. 中华儿科杂志, 2017, 55(10): 729-734.
- [2] SIJI A, KARTHIK K N, PARDESHI V C, et al. Targeted gene panel for genetic testing of south Indian children with steroid resistant nephrotic syndrome[J]. BMC Med Genet, 2018, 19(1): 200.
- [3] LEE J M, KRONBICHLER A, SHIN J I, et al. Current understandings in treating children with steroid-resistant nephrotic syndrome[J]. Pediatr Nephrol, 2021, 36(4): 747-761.
- [4] 张沛, 高春林, 高远赋, 等. 2020 年国际儿科肾脏病学会儿童激素耐药型肾病综合征的诊断和管理指南与 2016 年国内指南比较[J]. 中华肾脏病杂志, 2021, 37(6): 522-527.
- [5] KUO M C, LIANG P I, CHANG J M. Podocentric view of glomerular proteinuria: focused on cytoskeletal changes and toward promising targeted therapies and challenges [J]. Kaohsiung J Med Sci, 2021, 37(7): 539-546.
- [6] KARABULUT D, KAYMAK E, YALÇIN B, et al. A different perspective on the filtration barrier after kidney stone formation: an immunohistochemical and biochemical study[J]. Urolithiasis, 2021, 49(3): 201-210.
- [7] FENG D, DUMONTIER C, POLLAK M R. Mechanical challenges and cytoskeletal impairments in focal segmental glomerulo sclerosis[J]. Am J Physiol Ren Physiol, 2018, 314(5): F921-F925.

(下转第 471 页)

- cancer: a retrospective study using a Chinese multi-institutional registry with Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) data validation [J]. *Ann Transl Med*, 2020, 8(17): 1075.
- [14] 梁寒. 胃癌扩大淋巴结清扫的根治手术相关并发症及其预防[J]. *中华胃肠外科杂志*, 2017, 20(2): 140-143.
- [15] SANO T, COIT D G, KIM H H, et al. Proposal of a new stage grouping of gastric cancer for TNM classification: International Gastric Cancer Association staging project [J]. *Gastric Cancer*, 2017, 20(2): 217-225.
- [16] 中国抗癌协会胃癌专业委员会. 胃癌诊治难点中国专家共识(2020 版)[J]. *中国实用外科杂志*, 2020, 40(8): 869-904.
- [17] USHIMARU Y, OMORI T, FUJIWARA Y, et al. The feasibility and safety of preoperative fluorescence marking with indocyanine green (icg) in laparoscopic gastrectomy for gastric cancer[J]. *J Gastrointest Surg*, 2019, 23(3): 468-476.
- [18] 游佳, 李颖慧, 吴泽航, 等. 能谱 CT 动静脉期碘含量差值对胃癌淋巴结转移的预测价值[J]. *国际医学放射学杂志*, 2021, 44(4): 408-414.
- [19] 闵丛丛, 张静, 王晔, 等. 术前预测胃癌淋巴结转移的分子标志物研究[J]. *中华消化杂志*, 2020, 40(6): 373-379.
- [20] ZHOU C M, WANG Y, YE H T, et al. Machine learning predicts lymph node metastasis of poorly differentiated-type intramucosal gastric cancer [J]. *Sci Rep*, 2021, 11(1): 1300.
- 收稿日期: 2022-12-27; 修回日期: 2023-02-26
- (上接第 466 页)
- [8] KANG H G, LEE M, LEE K B, et al. Loss of podocalyxin causes a novel syndromic type of congenital nephrotic syndrome[J]. *Exp Mol Med*, 2017, 49(12): e414.
- [9] LI G M, CAO Q, SHEN Q, et al. Gene mutation analysis in 12 Chinese children with congenital nephrotic syndrome [J]. *BMC Nephrol*, 2018, 19(1): 1-8.
- [10] TASIC V, GUCEV Z, POLENAKOVIC M. Steroid resistant nephrotic syndrome-genetic consideration [J]. *Prilozi*, 2015, 36(3): 5-12.
- [11] 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.
- [12] MENG L Z, CAO S, LIN N, et al. Identification of a novel *ACTN4* gene mutation which is resistant to primary nephrotic syndrome therapy[J]. *Biomed Res Int*, 2019, 2019: 5949485.
- [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, 68(8): 795-803.
- [14] 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(5): 533-558.
- [15] 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.
- [16] ILATOVSKAYA D V, STARUSCHENKO A. TRPC6 channel as an emerging determinant of the podocyte injury susceptibility in kidney diseases[J]. *Am J of Physiol*, 2015, 309(5): F393-F397.
- [17] DOGRA S, KASKEL F. Steroid-resistant nephrotic syndrome: a persistent challenge for pediatric nephrology. [J]. *Pediatr Nephrol*, 2017, 32(6): 965-974.
- [18] WIEDER N, GREKA A. Calcium, TRPC channels, and regulation of the actin cytoskeleton in podocytes: towards a future of targeted therapies[J]. *Pediatr Nephrol*, 2016, 31(7): 1047-1054.
- [19] KANG H G, LEE M, LEE K B, et al. Loss of podocalyxin causes a novel syndromic type of congenital nephrotic syndrome[J]. *Exp Mol Med*, 2017, 49(12): e414.
- [20] SAURUS P, TOLVANEN T A, LINDFORS S, et al. Inhibition of SHIP2 in CD2AP-deficient podocytes ameliorates reactive oxygen species generation but aggravates apoptosis[J]. *Sci Rep*, 2017, 7(1): 10731.
- [21] AGARWAL S, SUDHINI Y R, POLAT O K, et al. Renal cell markers: lighthouses for managing renal diseases [J]. *Am J Physiol Renal Physiol*, 2021, 321(6): F715-F739.
- [22] PERICO L, CONTI S, BENIGNI A, et al. Podocyte-actin dynamics in health and disease[J]. *Nat Rev Nephrol*, 2016, 12(11): 692-710.
- [23] DETSIKA M G, LYGIROU V, FRANTZIS V, et al. Effect of hem e oxygenase-1 deficiency on glomerular proteomics[J]. *Am J Nephrol*, 2016, 43(6): 441-450.
- [24] BARTRAM M P, HABBIG S, PAHMEYER C, et al. Three-layered proteomic characterization of a novel *ACTN4* mutation unravels its pathogenic potential in FSGS[J]. *Hum Mol Genet*, 2016, 25(6): 1152-1164.
- 收稿日期: 2023-02-27; 修回日期: 2023-04-07