

doi: 10.7499/j.issn.1008-8830.2303020

论著 · 临床研究

不同基因突变致肾单位肾痹及相关综合征 患儿临床表型特点及基因分析

赵雪 蒋丽君 戎赞华 窦志艳 苏庆晓 梁钰珩 齐兴杰

(河北医科大学第二医院儿科, 河北石家庄 050000)

[摘要] **目的** 提高对肾单位肾痹 (nephronophthisis, NPHP) 及相关综合征患儿临床表型和基因特点的认识。**方法** 回顾性分析 2018 年 1 月—2022 年 11 月河北医科大学第二医院儿科诊治的 8 例 NPHP 及相关综合征患儿的临床资料, 对其临床特征和基因检测结果进行分析。**结果** 8 例 NPHP 患儿中, 男 5 例, 女 3 例, 起病年龄 15 个月至 12 岁, 就诊时均存在不同程度肾功能异常。8 例患儿中, 2 例以发育落后首发, 2 例以贫血为首发, 2 例为体检发现肾功能异常; 肾外表现包括心血管异常 2 例, 骨骼发育异常 2 例, 肝功能异常 1 例, 视网膜色素变性 1 例, 内脏镜面转位 1 例。8 例患儿肾脏 B 超均有结构改变, 4 例尿常规显示存在轻至中度蛋白尿。5 例为 *NPHP1* 基因突变, *NPHP3*、*IFT140*、*TTC21B* 基因突变各 1 例, 共发现 4 个新突变位点。**结论** NPHP 及相关综合征患儿常以发育落后或贫血为首发表现, 部分患儿合并肾外表现。对不明原因肾功能异常患儿, 应考虑到 NPHP 及相关综合征, 高通量测序技术有助于明确诊断。 [中国当代儿科杂志, 2023, 25 (8): 831-836]

[关键词] 肾单位肾痹; 纤毛病; 基因型; 儿童

Clinical phenotype characteristics and genetic analysis in children with nephronophthisis and related syndromes caused by different gene mutations

ZHAO Xue, JIANG Li-Jun, RONG Zan-Hua, DOU Zhi-Yan, SU Qing-Xiao, LIANG Yu-Heng, QI Xing-Jie. Department of Pediatrics, Second Hospital of Hebei Medical University, Shijiazhuang 050000, China (Email: zhaoxuezx2019@outlook.com)

Abstract: Objective To improve the understanding of the clinical phenotypes and genetic characteristics of nephronophthisis (NPHP) and related syndromes in children. **Methods** A retrospective analysis was performed on the medical data of eight children with NPHP and related syndromes who were diagnosed and treated in the Department of Pediatrics of the Second Hospital of Hebei Medical University, from January 2018 to November 2022. The clinical characteristics and genetic testing results were analyzed. **Results** Among these eight children, there were five boys and three girls, with an age of onset ranging from 15 months to 12 years. All 8 children exhibited different degrees of renal function abnormalities when they attended the hospital. Among the eight children, two had the initial symptom of delayed development, two had the initial symptom of anemia, and two were found to have abnormal renal function during physical examination. The extrarenal manifestations included cardiovascular abnormalities in two children, skeletal dysplasia in two children, liver dysfunction in one child, retinitis pigmentosa in one child, and visceral translocation in one child. All eight children had renal structural changes on ultrasound, and four children had mild to moderate proteinuria based on routine urine test. Of all eight children, five had *NPHP1* gene mutations and one each had a gene mutation in the *NPHP3*, *IFT140*, and *TTC21B* genes, and four new mutation sites were discovered. **Conclusions** Children with NPHP and related syndromes often have the initial symptom of delayed development or anemia, and some children also have extrarenal manifestations. NPHP and related syndromes should be considered for children with unexplained renal dysfunction, and high-throughput sequencing may help to make a confirmed diagnosis.

[Chinese Journal of Contemporary Pediatrics, 2023, 25(8): 831-836]

Key words: Nephronophthisis; Ciliopathy; Genotype; Child

[收稿日期] 2023-03-05; [接受日期] 2023-06-12

[作者简介] 赵雪, 女, 博士, 副主任医师。Email: zhaoxuezx2019@outlook.com。

肾单位肾痹 (nephronophthisis, NPHP) 是一种肾纤毛病, 以慢性肾小管间质改变、肾囊肿形成为主要特点, 属于常染色体隐性遗传病, 是儿童时期肾衰竭常见的遗传因素之一^[1]。当 NPHP 合并肾外表现时, 称为 NPHP 相关综合征^[2]。NPHP 及相关综合征起病隐匿, 临床表现不典型且多样化, 为诊断带来困难, 很多患儿确诊时已经出现明显肾功能异常^[3]。本研究回顾性分析了 2018 年 1 月—2022 年 11 月河北医科大学第二医院儿科诊治的 8 例 NPHP 及相关综合征患儿的临床资料及基因检测结果, 旨在提高临床医生对此类患儿临床表型和基因特点的认识, 协助早期诊断。

1 资料与方法

1.1 研究对象

回顾性纳入 2018 年 1 月—2022 年 11 月河北医科大学第二医院儿科诊治并经基因检测确诊的 8 例 NPHP 及相关综合征患儿为研究对象, 对其临床资料及基因检测结果进行回顾性分析。本研究已获河北医科大学第二医院伦理委员会审查批准 (2023-R012), 豁免知情同意。

1.2 临床资料收集

收集患儿临床资料, 包括患儿性别、就诊年龄、发现肾功能异常的年龄、病史、既往史、家族史、体格检查、实验室检查结果、影像学检查

结果、治疗经过、随访等。

1.3 基因检测

征得家长知情同意后, 抽取患儿及其父母静脉血 2 mL, 由北京迈基诺基因科技股份有限公司医学检验所进行基因检测。采用 QIAamp 全血 DNA 提取试剂盒提取基因组 DNA, 采用 Nanodrop 2000 光度计测定 DNA 含量, 利用捕获探针富集体系, 使用测序质量值和 BWA 软件对原始数据评估测序质量, 运用 GATK、Exome-assistant 等软件进行突变注释。最后, 采用 Sanger 法对候选突变进行验证。依据美国医学遗传学与基因组学学会 (American College of Medical Genetics and Genomics, ACMG) 2015 年制定的遗传突变分类标准与指南^[4]对突变位点进行致病性评级。

2 结果

2.1 临床资料

8 例 NPHP 患儿中, 男 5 例, 女 3 例, 起病年龄 15 个月至 12 岁。8 例患儿中, 1 例为婴儿型 NPHP, 7 例为少年型 NPHP。2 例以发育落后首发, 2 例以贫血为首发, 2 例为体检发现肾功能异常。肾外表现包括心血管异常 2 例, 骨骼发育异常 2 例, 肝功能异常 1 例, 视网膜色素变性 1 例, 内脏镜面转位 1 例。见表 1。

表 1 8 例患儿的一般情况及临床资料

病例	就诊年龄	性别	发现肾功能异常年龄	首发症状	生长发育落后	肝功能异常	贫血	心血管发育异常	骨骼发育异常	眼部异常	其他
1	12 岁	女	12 岁	贫血	无	无	有	无	无	无	无
2	10 岁	男	9 岁	体检发现肾功能异常	无	无	无	无	无	无	无
3	11 岁	男	10 岁	脚踝疼痛	无	无	有	无	无	无	无
4	6 岁	女	6 岁	体检发现肾功能异常	无	无	有	无	无	无	无
5	12 岁	男	12 岁	低血钾	无	无	有	无	无	无	无
6	6 岁	男	6 岁	贫血	无	有	有	室间隔缺损、房间隔缺损	无	无	无
7	9 岁	男	9 岁	身高增长缓慢	有	无	有	无	前额突出、两侧肋骨水平位, 上部量长	视网膜色素变性	无
8	15 个月	女	15 个月	发育落后	有	无	无	镜面右位心	多指畸形	无	内脏镜面转位

2.2 实验室及影像学检查

8 例患儿中，6 例存在尿比重降低，4 例有轻度至中度蛋白尿。8 例患儿就诊时均存在不同程度肾功能异常（多种原因引起的血肌酐和尿素氮升高），慢性肾脏病（chronic kidney disease, CKD）3 期 3 例，

CKD 4 期 4 例，CKD 5 期 1 例。8 例患儿肾脏 B 超均有肾脏结构改变，表现为肾脏回声增强或结构紊乱，5 例肾脏大小正常，3 例肾脏体积偏小，仅有 2 例存在肾脏囊性病变。随访至 2022 年 11 月 30 日行腹膜透析 3 例，肾移植 1 例，对症治疗 4 例。见表 2。

表 2 8 例患儿的实验室检查、肾脏影像学及治疗随访结果

病例	尿比重	潜血	蛋白	24 h 尿蛋白 (g/24 h)	血尿素氮 (mmol/L)	血肌酐 ($\mu\text{mol/L}$)	CKD 分期	肾脏 B 超	肾脏囊性变	治疗随访
1	1.005	-	-	0.05	9.6	199	3	双侧肾实质回声增强, 左肾 8.2 cm × 4.4 cm, 右肾 6.8 cm × 3.5 cm	右肾上极囊肿 (0.9 cm × 0.8 cm)	对症治疗
2	1.017	+	+	0.94	50.1	693	5	双肾结构紊乱	无	腹膜透析 转肾移植
3	1.005	-	+/-	0.22	22.6	378	4	双侧肾实质回声增强	无	腹膜透析
4	1.020	-	-	0.08	7.0	94	3	双肾实质回声稍增强	无	对症治疗
5	1.008	-	-	0.14	17.4	299	4	左肾 8.5 cm × 4.0 cm, 右肾 8.3 cm × 4.5 cm, 双肾实质部回声增强	无	腹膜透析
6	1.010	+	-	0.07	24	217	4	双肾大小正常, 结构紊乱	双肾多发囊肿, 右肾大者约 0.8 cm × 0.7 cm, 左肾大者约 0.5 cm × 0.6 cm	对症治疗
7	1.010	-	++	1.14	27.3	246	4	右肾 68.0 cm × 27.0 cm, 左肾 79.0 cm × 31.0 cm, 双肾结构紊乱, 实质部回声增强, 与集合系统分界不清	无	腹膜透析
8	1.010	+	++	0.24	9.2	156	3	双肾实质回声增强, 皮髓分界欠清	无	对症治疗

注：肌酐正常值 ($\mu\text{mol/L}$)：28 d~<2 岁，13~33；2 岁~<6 岁，19~44；6 岁~<14 岁，27~66。尿素氮正常值 (mmol/L)：28 d~<2 岁，0.8~6.7；2 岁~<14 岁，男 2.7~7.0，女 2.5~6.5。尿比重正常值：1.003~1.030。24 h 尿蛋白正常值：0~0.15 g/24 h。轻度至中度蛋白尿定义：0.15 g<24 h 尿蛋白<50 mg/kg。[CKD] 慢性肾脏病，CKD 分期依据 2012 年改善全球肾脏病预后组织临床实践指南^[5]。-示阴性；+示阳性。

2.3 基因检测结果

8 例 NPHP 患儿中，5 例 *NPHP1* 基因突变，其中 4 例整体纯合缺失，1 例杂合缺失和半合子突变；1 例 *NPHP3* 基因复合杂合突变 (c.3775C>T 和 c.2694-2_2694-1delAG)；1 例 *IFT140* 基因复合杂合突变 (c.4088T>A 和 c.443A>G)；1 例 *TTC21B* 基因复合杂合突变 (c.497delA 和 c.1552T>C)。共发现 4 个未报道的新突变位点。见表 3。

例 1、例 2、例 3、例 4 均为染色体 2q13 区域大片段纯合缺失，包含 *NPHP1* 基因 (NM_000272) 全部外显子。例 5 为 *NPHP1* 基因杂合缺失和半合子突变 (外显子 1-20 缺失和 c.1937_1938del)，其中 c.1937_1938del 半合子突变为移码突变，HGMD 数据库 (<https://www.hgmd.cf.ac.uk/ac/index.php>) 和 ClinVar 数据库 (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/clinvar/>) 未有该位点的相关报道，根据 ACMG 指南，判定为疑似致病性突变。见表 3。

例 6 患儿 3 号染色体 *NPHP3* 基因 (NM_1532) 检测到两个突变，一个是位于外显子 26 的无义突变 c.3775C>T，另一个是位于外显子 20 的剪接突变 c.2694-2_2694-1delAG。根据 ACMG 指南，均判定为致病性突变，见图 1。

例 7 患儿 16 号染色体 *IFT140* 基因 (NM_014714) 检测到两个突变，一个是位于外显子 30 的错义突变 c.4088T>A，另一个是位于外显子 5 的错义突变 c.443A>G，均未有相关报道，根据 ACMG 指南，均判定为临床意义未明，见图 2。

例 8 患儿 2 号染色体 *TTC21B* 基因 (NM_024753.4) 存在复合杂合突变，其中 c.497delA 为移码突变，为功能丧失型突变，未见相关文献报道，根据 ACMG 指南，判定为疑似致病性突变。c.1552T>C 为已报道的错义突变，根据 ACMG 指南，判定为临床意义未明。见图 3。

表 3 8 例患儿的基因检测结果

病例	基因名称	遗传方式	核苷酸改变	氨基酸改变	合子状态	ACMG 突变分类	来源	有无报道
1	<i>NPHP1</i>	AR	外显子 1~20 缺失	蛋白缺失 (NM_000272)	纯合	致病性突变	父母	有
2	<i>NPHP1</i>	AR	外显子 1~20 缺失	蛋白缺失 (NM_000272)	纯合	致病性突变	父母	有
3	<i>NPHP1</i>	AR	外显子 1~20 缺失	蛋白缺失 (NM_000272)	纯合	致病性突变	父母	有
4	<i>NPHP1</i>	AR	外显子 1~20 缺失	蛋白缺失 (NM_000272)	纯合	致病性突变	父母	有
5	<i>NPHP1</i>	AR	外显子 1~20 缺失	蛋白缺失 (NM_000272)	杂合	致病性突变	父源	有
			c.1937_1938del	p.Lys646ArgfsTer13	半合子	疑似致病性突变	母源	无
6	<i>NPHP3</i>	AR	c.3775C>T	p.R1259X	杂合	致病性突变	母源	有
			c.2694-2_2694-1delAG	splicing	杂合	致病性突变	父源	有
7	<i>IFT140</i>	AR	c.4088T>A	p.L1363H	杂合	临床意义未明	母源	无
			c.443A>G	p.Y148C	杂合	临床意义未明	父源	无
8	<i>TTC21B</i>	AR	c.497delA	p.K166Sfs*36	杂合	疑似致病性突变	父源	无
			c.1552T>C	p.C518R	杂合	临床意义未明	母源	有

注: [AR] 常染色体隐性遗传。

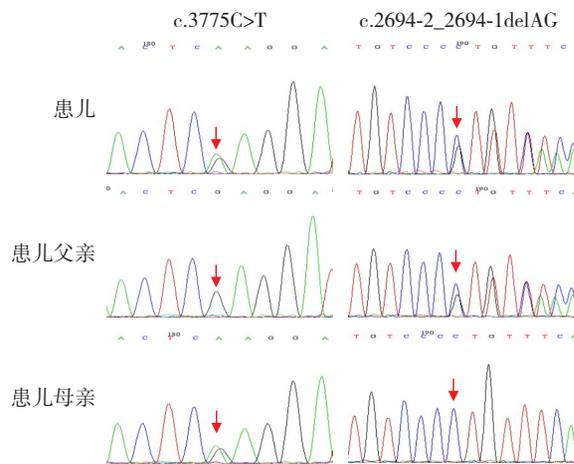


图 1 例 6 患儿及其父母 *NPHP3* 基因 Sanger 测序图

患儿存在 *NPHP3* 基因 c.3775C>T(p.R1259X) 和 c.2694-2_2694-1delAG 复合杂合突变, 前者来自母亲, 后者来自父亲, 箭头所示为突变位点。

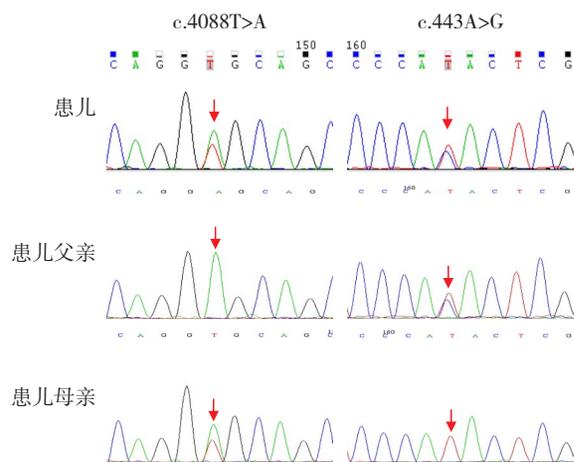


图 2 例 7 患儿及其父母 *IFT140* 基因 Sanger 测序图

患儿存在 *IFT140* 基因 c.4088T>A(p.L1363H) 和 c.443A>G(p.Y148C) 复合杂合突变, 前者来自母亲, 后者来自父亲, 箭头所示为突变位点。

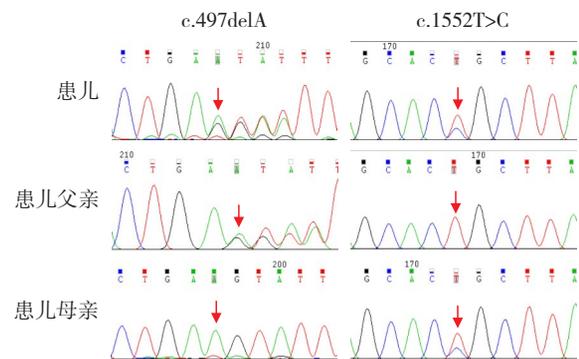


图 3 例 8 患儿及其父母 *TTC21B* 基因 Sanger 测序图

患儿存在 *TTC21B* 基因 c.497delA(p.K166Sfs*36) 和 c.1552T>C(p.C518R) 复合杂合突变, 前者来自父亲, 后者来自母亲, 箭头所示为突变位点。

3 讨论

根据终末期肾病发生的年龄段不同, NPHP 分为婴儿型、少年型、青年型 3 种类型, 以少年型最常见 [6]。NPHP 的临床表现为烦渴、多尿、生长受限、贫血、肾衰竭、肾囊肿等。10%~20% 的患者可有肾外脏器受累, 导致复杂而多样的临床表型, 称为 NPHP 相关综合征 [7]。

本研究 8 例患儿中以发育落后和贫血为首发者多见。肾外表现多样, 包括心血管发育异常、骨骼发育异常 (包括多指、短指等)、肝功能异常、早发视网膜色素变性和内脏转位。肾外表现的发现时间常早于肾功能异常, 临床遇到此类表现患儿应警惕 NPHP。8 例患儿中仅有 2 例存在肾脏囊性病变, 4 例尿常规基本正常, 因此 NPHP 中肾囊肿和尿常规异常不是必要的诊断条件。全外显子

组测序在诊断中具有越来越重要的地位^[8]。本研究8例患儿均由基因检测确诊,共发现4个新突变位点,丰富了基因谱和疾病表现谱。

NPHP具有明显异质性,目前已经明确有超过25种NPHP致病基因^[9],同时发现多达90多种基因位点突变可导致NPHP相关综合征^[10]。*NPHP1*基因位于染色体2q13,包含20个外显子,大部分患儿的突变为大片段纯合缺失,小部分为纯合点突变或杂合缺失伴点突变,是NPHP最常见的致病基因^[11]。本研究中5例*NPHP1*基因突变患儿,4例为大片段纯合缺失,1例为杂合缺失和半合子突变。5例均为少年型,除贫血外,无其他肾外表现。*NPHP1*基因突变常呈现家族聚集性,例2的姐姐也是*NPHP1*基因突变,例3、例4为兄妹。

本研究中例6为*NPHP3*基因突变。*NPHP3*基因位于染色体3q22.1,具有27个外显子,编码蛋白nephrocystin-3,最初报道是青年型NPHP最常见的致病基因^[12]。我国已报道的*NPHP3*基因突变主要为婴儿型,此种差异考虑与地区种族有关^[13]。*NPHP3*基因突变导致的婴儿型NPHP常伴有贫血、肝功能损害、心血管异常^[14-15],而青年型常无其他肾外表现,此种变化可能与基因突变的类型有关,错义突变可能与青年型相关,而截短和剪接突变则与婴儿型更严重的表型相关^[12, 14]。本例患儿为国内少见的*NPHP3*基因突变致少年型NPHP,存在一个无义突变与一个剪接突变,有先天性心脏病、肾功能持续恶化、肝功能异常,但没有肝纤维化的严重表型,也间接印证突变类型与表型的相关性。

本研究中例7为Mainzer-Saldino综合征,为*IFT140*基因复合杂合突变,患儿的两个突变位点c.4088T>A(p.L1363H)和c.443A>G(p.Y148C)均为新发突变。Mainzer-Saldino综合征又名短肋胸廓发育不良或不伴多指综合征9型,多由*IFT140*基因突变引起^[16]。该基因编码纤毛内运输复合物A的组分,驱动逆行性纤毛运输。以CKD、视网膜营养不良、指骨锥形骨骺为主要临床特点。其他的少见特征包括身材矮小、前额突出、前额两侧窄、小脑共济失调和肝纤维化等,多于13岁前进入终末期肾衰竭,存活者接受肾移植。全球共报道50例患者,行基因检测29例,*IFT140*基因突变23例^[17],目前中国人群中仅有2例报道(含本例)。

本研究中例8为NPHP 12型,临床特征为发育落后、镜面右位心、内脏镜面反位、多指畸形,

在生后15个月时发现肾功能异常。患儿为*TTC21B*基因复合杂合突变,c.1552T>C(p.C518R)为已知突变,c.497delA(p.K166Sfs*36)为新发突变。*TTC21B*基因位于染色体2q24.3,包含29个外显子,编码IFT139^[18]。目前全球报道近60例^[19],国内仅有8例报道^[20]。NPHP 12型患者的肾外脏器受累情况包括内脏反位、器质性心脏病、消化道多发畸形、耳聋、视网膜营养不良及骨骼异常等。

目前NPHP仍无针对性的治疗方案^[21]。重点是纠正CKD的并发症,一旦终末期肾病已经发生,透析和肾移植是主要治疗方法。NPHP患者肾移植预后良好,与非NPHP患者相比,5年和10年移植存活率更高(均为95.5%)^[22],未见报道肾移植后的复发情况。

综上所述,NPHP及相关综合征患儿常以发育落后或贫血为首表现,儿童生长发育或血液专科就诊时应注意检查肾功能。部分患儿合并肾外表现。对不明原因的肾功能异常患儿,应考虑到NPHP及相关综合征,高通量测序技术有助于明确临床和分子诊断。

利益冲突声明:所有作者均声明不存在任何利益冲突。

[参 考 文 献]

- [1] Srivastava S, Sayer JA. Nephronophthisis[J]. J Pediatr Genet, 2014, 3(2): 103-114. PMID: 27625867. PMCID: PMC5020989. DOI: 10.3233/PGE-14086.
- [2] Wolf MT. Nephronophthisis and related syndromes[J]. Curr Opin Pediatr, 2015, 27(2): 201-211. PMID: 25635582. PMCID: PMC4422489. DOI: 10.1097/MOP.0000000000000194.
- [3] König JC, Karsay R, Gerß J, et al. Refining kidney survival in 383 genetically characterized patients with nephronophthisis[J]. Kidney Int Rep, 2022, 7(9): 2016-2028. PMID: 36090483. PMCID: PMC9459005. DOI: 10.1016/j.ekir.2022.05.035.
- [4] Richards S, Aziz N, Bale S, et al. Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology[J]. Genet Med, 2015, 17(5): 405-424. PMID: 25741868. PMCID: PMC4544753. DOI: 10.1038/gim.2015.30.
- [5] Andrassy KM. Comments on "KDIGO 2012 clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease"[J]. Kidney Int, 2013, 84(3): 622-623. PMID: 23989362. DOI: 10.1038/ki.2013.243.
- [6] Luo F, Tao YH. Nephronophthisis: a review of genotype-phenotype correlation[J]. Nephrology (Carlton), 2018, 23(10):

- 904-911. PMID: 29717526. PMCID: PMC6175366.
DOI: 10.1111/nep.13393.
- [7] Srivastava S, Molinari E, Raman S, et al. Many genes—one disease? Genetics of nephronophthisis (NPHP) and NPHP-associated disorders[J]. *Front Pediatr*, 2018, 5: 287. PMID: 29379777. PMCID: PMC5770800.
DOI: 10.3389/fped.2017.00287.
- [8] Sakakibara N, Nozu K, Yamamura T, et al. Comprehensive genetic analysis using next-generation sequencing for the diagnosis of nephronophthisis-related ciliopathies in the Japanese population[J]. *J Hum Genet*, 2022, 67(7): 427-440. PMID: 35140360. DOI: 10.1038/s10038-022-01020-5.
- [9] McConnachie DJ, Stow JL, Mallett AJ. Ciliopathies and the kidney: a review[J]. *Am J Kidney Dis*, 2021, 77(3): 410-419. PMID: 33039432. DOI: 10.1053/j.ajkd.2020.08.012.
- [10] Halbritter J, Porath JD, Diaz KA, et al. Identification of 99 novel mutations in a worldwide cohort of 1,056 patients with a nephronophthisis-related ciliopathy[J]. *Hum Genet*, 2013, 132(8): 865-884. PMID: 23559409. PMCID: PMC4643834.
DOI: 10.1007/s00439-013-1297-0.
- [11] Gupta S, Ozimek-Kulik JE, Phillips JK. Nephronophthisis—pathobiology and molecular pathogenesis of a rare kidney genetic disease[J]. *Genes (Basel)*, 2021, 12(11): 1762. PMID: 34828368. PMCID: PMC8623546.
DOI: 10.3390/genes12111762.
- [12] Omran H, Fernandez C, Jung M, et al. Identification of a new gene locus for adolescent nephronophthisis, on chromosome 3q22 in a large Venezuelan pedigree[J]. *Am J Hum Genet*, 2000, 66(1): 118-127. PMID: 10631142. PMCID: PMC1360127.
DOI: 10.1086/302705.
- [13] Sun L, Tong H, Wang H, et al. High mutation rate of *NPHP3* in 18 Chinese infantile nephronophthisis patients[J]. *Nephrology (Carlton)*, 2016, 21(3): 209-216. PMID: 26184788.
DOI: 10.1111/nep.12563.
- [14] 李国民, 刘海梅, 陈径, 等. *NPHP3* 基因突变致婴幼儿期进展为终末期肾病的肾单位肾痹 2 例并文献复习[J]. *中国循证儿科杂志*, 2017, 12(5): 362-367.
DOI: 10.3969/j.issn.1673-5501.2017.05.009.
- [15] Olinger E, Alawi IA, Al Riyami MS, et al. A discarded synonymous variant in *NPHP3* explains nephronophthisis and congenital hepatic fibrosis in several families[J]. *Hum Mutat*, 2021, 42(10): 1221-1228. PMID: 34212438. PMCID: PMC8434971. DOI: 10.1002/humu.24251.
- [16] Walczak-Sztulpa J, Wawrocka A, Doornbos C, et al. Identical *IFT140* variants cause variable skeletal ciliopathy phenotypes: challenges for the accurate diagnosis[J]. *Front Genet*, 2022, 13: 931822. PMID: 35873489. PMCID: PMC9300986.
DOI: 10.3389/fgene.2022.931822.
- [17] Patel SH, Bakhsh S, Conboy E, et al. Case of *IFT140*-associated Mainzer Saldino syndrome[J]. *Ophthalmic Genet*, 2023, 44(2): 208-210. PMID: 36063079.
DOI: 10.1080/13816810.2022.2113545.
- [18] Abo El Fotoh WMM, Al-Fiky AF. A compound heterozygous mutation in the ciliary gene *TTC21B* causes nephronophthisis type 12[J]. *J Pediatr Genet*, 2020, 9(3): 198-202. PMID: 32714622. PMCID: PMC7375841.
DOI: 10.1055/s-0039-1700804.
- [19] Bullich G, Vargas I, Trujillano D, et al. Contribution of the *TTC21B* gene to glomerular and cystic kidney diseases[J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2017, 32(1): 151-156. PMID: 26940125. DOI: 10.1093/ndt/gfv453.
- [20] 张静, 孙蕾, 匡新宇, 等. *TTC21B* 基因相关肾消耗病 6 例临床表型分析[J]. *中华儿科杂志*, 2022, 60(8): 820-824. PMID: 35922195. DOI: 10.3760/cma.j.cn112140-20211223-01076.
- [21] Stokman MF, Saunier S, Benmerah A. Renal ciliopathies: sorting out therapeutic approaches for nephronophthisis[J]. *Front Cell Dev Biol*, 2021, 9: 653138. PMID: 34055783. PMCID: PMC8155538. DOI: 10.3389/fcell.2021.653138.
- [22] Kim J, Mo H, Chung CTY, et al. Long-term survival of kidney transplants in pediatric patients with nephronophthisis[J]. *Transplantation*, 2020, 104(S3): S554.
DOI: 10.1097/01.tp.0000701524.64564.f8.

(本文编辑: 王颖)

(版权所有©2023 中国当代儿科杂志)