thrombolytic treatment and endovascular thrombectomy for ischaemic wake-up stroke[J]. Cochrane Database Syst Rev, 2021, 12(12): CD010995.
[2] FAWAZ A M, WU S, VISWANATHAN D, et al. Time to wake-up: Extending the window for management of unknown-onset strokes[J]. Cardiol Rev, 2021, 29(1): 26-32.
[3] CHENG B, PINNSCHMIDT H, KONIGSBERG A, et al. Estimating nocturnal stroke onset times by magnetic resonance imaging in the WAKE-UP trial[J]. Int J Stroke, 2022, 17(3): 323-330.
[4] TSIVGOULIS G, KATSANOS A H, SANDSET E C, et al. Thrombolysis for acute ischaemic stroke: Current status and future perspectives[J]. Lancet Neurol, 2023, 22(5): 418-429.
[5] PSYCHOGIOS K, TSIVGOULIS G. Intravenous thrombolysis for acute ischemic stroke: Why not?[J]. Curr Opin Neurol, 2022, 35(1): 10-17.
[6] 赵举,谢国民,张晓玲,等.多模磁共振成像DWI-FLAIR不匹配指导醒后卒中患者静脉低剂量rt-PA溶栓的预后分析[J].现代实用医学,2022,34(8):997-999.
[7] 中华医学会神经病学分会,中华医学会神经病学分会脑血管病学组,彭斌,等.中国急性缺血性脑卒中诊治指南2018[J].中华神经科杂志,2018,51(9):666-682.
[8] TU W J, WANG L D, YAN F, et al. China stroke surveillance report 2021[J]. Military Med Res, 2023, 10: 33.
[9] THOMALLA G, SIMONSEN C Z, BOUTITIE F, et al. MRI-guided thrombolysis for stroke with unknown time of onset[J]. N Engl J Med, 2018, 379(7): 611-622.
[10] MA H, CAMPBELL B C V, PARSONS M W, et al. Thrombolysis guided by perfusion imaging up to 9 hours after onset of stroke[J]. N Engl J Med, 2019, 380(19): 1795-1803.
[11] ERGE E, WHITELEY W, AUDEBERT H, et al. European Stroke Organisation (ESO) guidelines on intravenous thrombolysis for acute ischaemic stroke[J]. Eur Stroke J, 2021, 6(1): I-LXII.
[12] 中华医学会神经病学分会, 中华医学会神经病学分会脑血管病学组,彭斌,等.中国急性缺血性卒中诊治指南2023[J].中华神经科杂志,2024,57(6):523-559.
[13] SU Y, QI W W, YU Y N, et al. Analysis of prehospital delay in acute ischaemic stroke and its influencing factors: A multicentre prospective case registry study in China[J]. Stroke Vasc Neurol, 2025: svn-2024-003535.
[14] LIN F, WU G, LIANG J B, et al. Knowledge and attitude towards stroke and prehospital delay among patients and their family members under high prehospital delay in Zhejiang, China: A cross-sectional study[J]. BMJ Open, 2025, 15(6): e094240.
[15] SCHNEIDER A M, NEUHAUS A A, HADLEY G, et al. Posterior circulation ischaemic stroke diagnosis and management[J]. Clin Med, 2023, 23(3): 219-227.
[16] 李丹琪,代英杰.急性后循环缺血性卒中超时间窗静脉溶栓有效性与安全性研究[J].创伤与急危重病医学,2022,10(1):35-39.
[17] STRBIAN D, TSIVGOULIS G, OSPEL J, et al. European Stroke Organisation and European Society for Minimally Invasive Neurological Therapy guideline on acute management of basilar artery occlusion[J]. Eur Stroke J, 2024, 9(4): 835-884.
[18] YAN S Q, ZHOU Y, LANSBERG M G, et al. Alteplase for posterior circulation ischemic stroke at 4.5 to 24 hours[J]. N Engl J Med, 2025, 392(13): 1288-1296.

收稿日期:2025-05-29
(本文编辑:吴迪汉)

Dent病临床表型及基因型31例分析

王思晗,毛建华,宗冬梅,乔晓辉

【关键词】 Dent病;低分子量蛋白尿;高钙尿症;*CLCN5*;*OCRL1*
doi:10.3969/j.issn.1671-0800.2025.11.018
【中图分类号】 R726.9 **【文献标志码】** A **【文章编号】** 1671-0800(2025)11-1168-05

Dent病是一种罕见的X连锁隐性遗传性肾小管疾病，其特征为低分子量蛋白尿（low-molecular-weight proteinuria，LMWP）、高钙尿、肾钙沉积和肾功能不全，最终可能进展为危及生命的肾衰竭[1]。根据致病基因的不同，Dent病可分为I型（OMIM#300009，DD1）和II型（OMIM#300555，DD2）[2]。DD1由*CLCN5*基因突变所致，DD2则由*OCRL1*基因突变引起。*CLCN5*基因编码电压门控氯离子转运蛋白ClC-5，该蛋白在肾单位中广泛表达，包括近端小管上皮细胞、髓袢升支粗段、远端小管及集合管上皮细胞。ClC-5作为内吞复合物的关键组分，其功能缺陷可导致近端小管上皮细胞内吞功能障碍[3]。*OCRL1*基因编码具有磷酸酯酶活性的

基金项目： 浙江省医药卫生科技计划项目(2025KY1415)
作者单位： 315211 宁波，宁波大学医学部(王思晗、乔晓辉)；浙江大学医学院附属儿童医院(毛建华)；宁波大学附属妇女儿童医院(宗冬梅)
通信作者： 乔晓辉，Email：13736003576@163.com

OCRL蛋白，可特异性水解磷脂酰肌醇4，5-二磷酸（PIP2）[4]。该蛋白在肾脏（肾小球、近端小管及集合管）、眼组织及中枢神经系统均有表达，主要定位于近端小管上皮细胞的高尔基复合体、溶酶体及早期核内体，在调控细胞内吞过程中发挥重要作用[5]。临床研究结果显示，DD1约占Dent病患者的60.0%，DD2约占15.0%，其余25.0%病例的遗传学基础尚未明确[6]。本研究旨在回顾性分析31例儿童Dent病患者的临床表型及相关基因型，分析总结其临床表现、实验室检查结果及基因突变特点，现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 收集2015年1月至2024年12月浙江大学医学院附属儿童医院肾内科及宁波大学附属妇女儿童医院肾内科收治的Dent病患儿31例，其中浙江大学医学院附属儿童医院30例，宁波大学附属妇女儿童医院1例。Dent病诊断符合以下标准：（1）小分子量蛋白尿，尿α1微球蛋白明显升高或尿蛋白电泳小分子量蛋白＞50%；（2）高钙尿症，尿钙/肌酐比＞0.25或24 h尿钙＞4 mg/kg；（3）至少存在肾钙盐沉着症、肾结石、血尿、低磷血症及肾功能不全中的其中一项。本研究获得浙江大学医学院附属儿童医院医学伦理委员会、宁波大学附属妇女儿童医院医学伦理委员会批准，豁免/免除知情同意。

1.2 方法

1.2.1 临床资料收集 通过电子病历系统提取患儿的性别、年龄、临床表现、实验室检查（血尿常规、尿钙/肌酐比、24 h尿钙及蛋白、α1/β2微球蛋白、肝肾功能、电解质）、影像学（肾超声/MRI）、病理（肾活检）及基因突变情况。

1.2.2 肾脏组织病理学检查 部分病例行B超引导下经皮肾活检，标本经光镜（HE、PAS、PASM、Masson染色）、免疫荧光（IgG、IgA、IgM、C3、Clq、FRA沉积）及电镜检查分析。

1.2.3 基因检测 对患者进行全外显子组测序（WES）。采集患儿及其父母全血样本。提取DNA，捕获整个外显子组，并使用IDT xGen外显子组研究小组v2.0全外显子捕获芯片进行测序。根据三因子分类系统和美国医学遗传学与基因组学学院（ACMG）基因变异分类系统对变异进行分类。

1.3 统计方法 采用SPSS 26.0进行统计分析。正态分布的计量资料以均数±标准差表示，采用t检验；非正态分布的计量资料以中位数（四分位间距）表示，采用Mann-Whitney U检验和Kruskal-Wallis H检验；计数资料采用χ^2检验。$P<0.05$表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 临床表型 本组31例患儿中DD1型22例，男21例，女1例；发病年龄为60 d～15.0岁（中位年龄3.8岁）。确诊年龄3.2～15.0岁（中位年龄5.0岁）。DD2型6例，均为男性，发病年龄为15 d～2.3岁（中位年龄1.0岁）。确诊年龄为63 d～2.3岁（中位年龄1.8岁）。另有2例患儿同时存在*CLCN5*、*OCRL1*基因突变，1例患儿存在*FN1*基因突变。大部分患儿以体检发现蛋白尿为首发症状，另有2例患儿主诉存在双眼浮肿。家族史：例20患儿母亲曾患肾积水，父亲有肾结石病史；例21患儿的哥哥曾被诊断为肾病综合征，10岁时因肺炎去世。其余患儿未报告明显的家族性肾脏病史。

所有患儿均表现为不同程度的蛋白尿。DD1组患儿的24 h尿蛋白排泄量为[63.19（39.58，73.80）mg/kg]，DD2组为[58.50（35.25，90.75）mg/kg]，差异无统计学意义（U=41.00，$P>0.05$）。所有患儿均表现为LMWP，尿微量白蛋白、尿α1-微球蛋白及尿β2-微球蛋白水平均显著升高，多数患儿尿α1-微球蛋白与尿微量白蛋白之比（α1-MG/MA）接近或超过1。DD1组24 h尿钙排泄量为[5.15（3.94，7.51）mg/kg]，DD2组为[6.23（3.74，9.53）mg/kg]，差异无统计学意义（U=31.50，$P>0.05$）；尿钙/肌酐比值为0.32（0.24，0.43）、0.67（0.30，1.16），差异有统计学意义（U=23.00，$P<0.05$）。DD1组肾小球滤过率（eGFR）[105.47（80.00，122.80）ml/min]高于DD2组[86.20（39.60，88.37）ml/min]（U=19.00，$P<0.05$）。两组高钙尿的发生率[68.1%（15/22）*vs* 83.3%（5/6）]差异无统计学意义（$P>0.05$）。

DD1组发现低磷血症10例（45.5%），遗尿2例（9.1%），发育障碍1例（4.5%），矮小症1例（4.5%）。DD2组发现低磷血症2例（33.3%），发育障碍1例（16.7%），先天性白内障2例（33.3%）。两组低磷血

症、发育障碍发生率差异均无统计学意义（均 $P>0.05$）。所有患儿均存在不同程度的肾脏影像学异常，B 超发现肾脏回声增强 9 例、肾盂分离 3 例、双肾缩小 1 例、双肾积水 1 例、双肾小结石 1 例；MRI 发现双肾肿胀伴皮髓质分界不清 1 例、左肾皮质结节状长 T_2 信号 1 例。11 例患儿行肾脏穿刺病理活检，均提示肾小球轻微病变（MCD），其中 4 例合并个别小球球性硬化，3 例合并小管病变，2 例存在钙盐沉积。

2.2　基因突变情况　基因测序结果发现 22 例患儿存在 *CLCN5* 基因突变，6 例患儿存在 *OCRL1* 基因突变，2 例患儿同时存在 *CLCN5*、*OCRL1* 基因突变，1 例患儿存在 *FN1* 基因突变。其中 *CLCN5* 基因突变中有 7 例错义突变（31.8%），6 例无义突变（27.3%），4 例移码突变（18.2%），3 例剪切突变（13.6%），2 例缺失突变（9.1%）。6 例 *OCRL1* 基因突变中有 3 例错义突变（50%），3 例移码突变（50.0%），见表 1。

2.3　基因型与临床表型相关性分析　将 *CLCN5* 严重突变（包括大片段缺失、移码、无义突变及剪接位点变异）与错义突变之间的临床表现进行比较，发现严重突变组与错义突变组患儿在发病年龄、诊断年龄、24 h 蛋白尿等方面差异均无统计学意义（均 $P>0.05$）；严重突变组 24h 尿钙排泄量（6.71±2.36）mmol/kg

表 1　31 例患儿基因检测结果

患儿编号	变异基因	变异类型	核酸改变	氨基酸改变	ACMG 危害水平
1	*CLCN5*	错义突变	c.638C＞T	p.Pro213Leu	可能
	OCRL1	错义突变	c.41C＞T	p.Thr14Ile	可能
2	*CLCN5*	移码突变	c.646delC	p.His216Thrfs*38	可能
3	*CLCN5*	移码突变	c.1829_c.1830insT	p.Lle611Hisfs*4	致病
4	*CLCN5*	错义突变	c.1397G＞A	p.Gly466Asp	可能
5	*CLCN5*	移码突变	c.1677delT	p.Asp629*21	可能
6	*CLCN5*	无义突变	c.1039C＞T	p.Arg347*	致病
7	*CLCN5*	无义突变	c.1942C＞T	p.Arg648*	致病
8	*CLCN5*	无义突变	c.82C＞T	p.Arg28Ter，719	致病
9	*CLCN5*	无义突变	c.1906G＞T	p.Gly636Ter，181	可能
10	*CLCN5*	无义突变	c.2110C＞T	p.Arg704Ter，43	致病
11	*CLCN5*	缺失突变	loss（EXON：3-15）		致病
12	*CLCN5*	错义突变	c.1846A＞G	p.K616E	可能
13	*CLCN5*	错义突变	c.1840A＞C	p.T614P	可能
14	*CLCN5*	剪切突变	c.1015-1G＞A	—	可能
15	*CLCN5*	错义突变	c.1437C＞A	p.Y479X	可能
16	*CLCN5*	错义突变	c.829A＞C	p.T277P	可能
17	*CLCN5*	错义突变	c.731C＞T	p.S314L	致病
	OCRL1	重复突变	c.（1356+1_1357-1）（2139+1_2140-1）dup	—	致病
18	*OCRL1*	错义突变	c.953G＞A	p.Arg318His	致病
19	*CLCN5*	剪切突变	c.315+2delT	—	可能
20	*CLCN5*	错义突变	c.1537G＞A	p.Gly513Arg	可能
21	*OCRL1*	错义突变	c.952C＞T	p.Arg318Cys	可能
22	*OCRL1*	错义突变	c.2039T＞C	p.Phe680Ser	可能
23	*CLCN5*	缺失突变	loss（EXON：5）	—	可能
24	*CLCN5*	移码突变	c.1643delA	p.Tyr548 Phefs*34	可能
25	*FN1*	错义突变	c.1448A＞G	p.Q483R	可能
26	*CLCN5*	无义突变	c.1609C＞T	p.Arg537Ter，280	致病
27	*CLCN5*	剪切突变	c.726+5G＞C	—	可能
28	*CLCN5*	错义突变	c.1976G＞A	p. R659Q	致病
29	*OCRL1*	移码突变	c.2428C＞T	p.Arg810*	致病
30	*OCRL1*	移码突变	c.2357_2358delCT	p.S786Cfs*3	致病
31	*OCRL1*	移码突变	c.1257delG	p.W419Cfs*5	可能

高于错义突变组（3.62±2.13）mmol/kg，尿钙/肌酐比值（0.35±0.09）高于错义突变组（0.18±0.1），差异均有统计学意义（t=2.50、3.47，均 $P < 0.05$）。

3 讨论

Dent 病是一种罕见的 X 连锁隐性遗传性疾病，病变主要累及肾小管，其临床特征主要包括 LMWP、高钙尿症、肾结石、肾钙质沉积症和肾功能异常，部分患者可合并佝偻病或骨软化病[2]。本研究系统分析了 31 例患儿的临床资料及相关基因型，探讨 Dent 病临床特点、基因突变类型及其相关性。

本研究中所有患儿均存在不同程度的蛋白尿，且以 LMWP 为主，部分患儿尿α1-MG/MA ＞ 1，这与 Dent 病的典型肾小管损伤病理生理机制相符[7-9]。低分子量蛋白尿是 Dent 病的标志性特征，也是与肾病综合征等肾小球疾病进行鉴别的关键。后者以大量白蛋白尿为特征，并常伴发低蛋白血症及水肿。而 Dent 病患者即便蛋白尿达到肾病范围，其血清白蛋白水平通常正常，也无水肿表现，这主要源于其蛋白尿成分以肾小管源性为主[10]。因此，对蛋白尿成分进行精确分析，特别是通过尿蛋白电泳及低分子量蛋白如α1-MG、β2-MG 的检测，对于避免误诊至关重要[7-8]。

高钙尿症是 Dent 病的另一关键临床特征，但本组数据显示其表现存在异质性，在 *CLCN5* 与 *OCRL1* 突变组中的发生率分别为 68.1%与 83.3%。这一比例与欧美及日本报道的数据存在差异[11-12]，提示种族差异、环境因素可能影响该表型的表达。另外，Edvardsson 等[13]提出的诊断标准中，高钙尿症不是必需项，而是与肾结石、肾功能不全等并列的佐证之一。这要求临床医生在遇到持续性 LMWP 的患儿时，即使无高钙尿症，也应将 Dent 病纳入考量，并及时进行基因验证。

本研究 11 例患儿接受肾活检，病理检查均显示微小病变，部分合并肾小球硬化或钙盐沉积。Wang 等[14]统计了 1995—2014 年来自 8 个国家等共计 30 例 Dent 病患者肾穿刺活检资料，主要表现为局灶性球性肾小球硬化（80.0%）、足突节段性融合（57.0%）、肾小管间质纤维化（60.0%）、间质淋巴细胞浸润（60.0%）及肾小管萎缩（70.0%）。本组病例的病理改变轻于该文献报道，这可能与纳入患者年龄较小及病程较早有关，因此必要时可重复肾活检了解患儿的肾脏病理是否有进展性损伤。

目前对 Dent 病继发肾小球损伤的机制尚未明确，可能的解释包括：（1）肾小管疾病本身合并肾小球病变；（2）肾小管疾病继发肾小球病变；（3）肾脏病理标本制作过程或病理医师水平或临床诊断误导倾向等因素造成病理诊断误差。此外，本组及文献数据均显示 *CLCN5*/*OCRL1* 基因突变类型与特定病理表现无显著相关性。Bokenkamp 等[15]提出的诊疗共识指出：对于典型基因确诊的 Dent 病患者，肾活检不能提供额外的诊断价值，因此不建议作为常规检查手段。

本研究病例以 *CLCN5* 基因突变为主（71.0%，22/31），*OCRL1* 基因突变占 19.4%（6/31）；另有 2 例（6.5%，2/31）同时携带 *CLCN5* 与 *OCRL1* 复合杂合突变；1 例未检出 *CLCN5* 及 *OCRL1* 突变。这与人类基因突变数据库的全球数据趋势一致。本研究发现 *CLCN5* 严重突变组（包括无义、移码等）患儿的 24 h 尿钙排泄量及尿钙/肌酐比值显著高于错义突变组。这一发现与 Blanchard 等[1]的部分研究结果一致，截断性突变可能导致 ClC-5 通道功能完全丧失，而非截断的错义突变可能保留了部分功能，从而表现为更轻微的钙代谢紊乱[16]。

OCRL1 基因最早被认为与 Lowe 综合征密切相关，Hoopes 等[17]在 21 世纪初的研究指出 *OCRL1* 基因突变亦可导致 Dent 病的发生。DD2 和 Lowe 综合征均存在肾脏病变[18]，但 Lowe 综合征患者进展至慢性肾脏病（CKD）快于 DD2 患者，完整的 Lowe 综合征表现为一系列精神发育障碍和眼科表现（尤其是白内障），但 DD2 患者一般没有这些特征，有研究者认为 DD2 是 Lowe 综合征的轻度表型[19]。表型差异可能与突变位置有关：位于基因前 7 个外显子的截断突变，因可能利用下游起始密码子表达保留部分功能的截短蛋白，故表型较轻；而影响核心磷酸酶结构域的突变则导致完全的功能丧失，表现为典型的 Lowe 综合征[20-21]。

目前关于 *CLCN5* 与 *OCRL1* 基因双重突变所致疾病的报道较少，Addis 等[22]曾报道 1 例同时携带两基因突变的患者，该患儿临床表现包括眼部异常、生长迟缓、佝偻病及轻度精神发育迟滞，研究者推测

该患者严重的 Dent 病表型可能为两种基因突变协同作用的结果。本研究中，例 1 和例 17 同时携带 *CLCN5* 与 *OCRL1* 基因突变，但两者均未出现明显的眼部异常或精神发育迟滞表现。例 1 临床表现较为严重，表现为肾结石及肾功能不全。根据既往文献，30.0%～ 80.0%的 Dent 病男性患者在 25 ～ 50 岁之间进展至肾功能不全，而本研究中相关患儿在较早年龄就出现肾功能下降，提示双基因突变可能导致更严重的临床表型。然而，仍需进一步扩大样本量并结合功能研究，以明确该类突变对疾病进展的具体影响。

综上所述，Dent 病作为罕见病，发病率较低，临床实际中对其认识尚不足，从而造成了该病的误诊、漏诊。Dent 病的典型症状包括 LMWP、高钙尿症、肾钙化等。基因检测对疾病的诊断及分型诊断至关重要。Dent 病基因突变谱以 *CLCN5* 为主，但 *OCRL1* 及双基因突变亦不容忽视。本研究发现 DD1 组和 DD2 组在临床表现上未见明显差异，而 DD1 组严重突变和错义突变在 24 h 尿钙排泄量及尿钙/肌酐比值方面存在统计学差异，未来仍需进一步扩大样本量以明确基因型与临床表型之间的关系。

利益冲突 所有作者声明无利益冲突

参 考 文 献

[1] BLANCHARD A, CURIS E, GUYON-ROGER T, et al. Observations of a large Dent disease cohort[J]. Kidney Int, 2016, 90(2): 430-439.

[2] EHLAYEL A M, COPELOVITCH L. Update on dent disease[J]. Pediatr Clin N Am, 2019, 66(1): 169-178.

[3] GÜNTHER W, PIWON N, JENTSCH T J. The ClC-5 chloride channel knock-out mouse- An animal model for Dent's disease[J]. Pflügers Arch, 2003, 445(4): 456-462.

[4] ZHANG X, JEFFERSON A B, AUETHAVEKIAT V, et al. The ein deficient in Lowe syndrome is a phosphatidylinositol-4, 5-bisphosphate 5-phosphatase[J]. Proc Natl Acad Sci USA, 1995, 92(11): 4853-4856.

[5] FESTA B P, BERQUEZ M, GASSAMA A, et al. OCRL deficiency impairs endolysosomal function in a humanized mouse model for Lowe syndrome and Dent disease[J]. Hum Mol Genet, 2019, 28(12): e1005058.

[6] MANSOUR-HENDILI L, BLANCHARD A, LE POTTIER N, et al. Mutation update of the *CLCN5* Gene responsible for dent disease 1[J]. Hum Mutat, 2015, 36(8): 743-752.

[7] DUAN N, HUANG C W, PANG L, et al. Clinical manifestation and genetic findings in three boys with low molecular Weight Proteinuria - three case reports for exploring Dent Disease and Fanconi syndrome[J]. BMC Nephrol, 2021, 22(1): 24.

[8] DENT C E, FRIEDMAN M. Hypercalcuric rickets associated with renal tubular damage[J]. Arch Dis Child, 1964, 39(205): 240-249.

[9] ZHANG H W, WANG F, XIAO H J, et al. The ratio of urinary α1-microglobulin to microalbumin can be used as a diagnostic criterion for tubuloproteinuria[J]. Intractable Rare Dis Res, 2018, 7(1): 46-50.

[10] 吴芳, 郭琇婷, 吴淑芬. 儿童 Dent 病临床特征及基因突变分析[J]. 山西医科大学学报, 2022, 53(3): 364-370.

[11] LUDWIG M, UTSCH B, BALLUCH B, et al. Hypercalciuria in patients with CLCN5 mutations[J]. Pediatr Nephrol, 2006, 21(9): 1241-1250.

[12] SEKINE T, KOMODA F, MIURA K, et al. Japanese Dent disease has a wider clinical spectrum than Dent disease in Europe/USA: Genetic and clinical studies of 86 unrelated patients with low-molecular-weight proteinuria[J]. Nephrol Dial Transplant, 2014, 29(2): 376-384.

[13] EDVARDSSON V O, GOLDFARB D S, LIESKE J C, et al. Hereditary causes of kidney stones and chronic kidney disease[J]. Pediatr Nephrol, 2013, 28(10): 1923-1942.

[14] WANG X L, ANGLANI F, BEARA-LASIC L, et al. Glomerular pathology in dent disease and its association with kidney function[J]. Clin J Am Soc Nephrol, 2016, 11(12): 2168-2176.

[15] BÖKENKAMP A, ARICETA G, BOCKENHAUER D, et al. Dent disease: Clinical practice recommendations[J]. Nephrol Dial Transplant, 2025, 40(5): 852-864.

[16] BURBALLA C, CANTERO-RECASENS G, PRIKHODINA L, et al. Clinical and genetic characteristics of Dent's disease type 1 in Europe[J]. Nephrol Dial Transplant, 2023, 38(6): 1497-1507.

[17] HOOPES R R, SHRIMPTON A E, KNOHL S J, et al. Dent disease with mutations in OCRL1[J]. Am J Hum Genet, 2005, 76(2): 260-267.

[18] BOCKENHAUER D, BOKENKAMP A, VAN'T HOFF W, et al. Renal phenotype in lowe syndrome: A selective proximal tubular dysfunction[J]. Clin J Am Soc Nephrol, 2008, 3(5): 1430-1436.

[19] BÖKENKAMP A, BOCKENHAUER D, CHEONG H I, et al. Dent-2 disease: A mild variant of lowe syndrome[J]. J Pediatr, 2009, 155(1): 94-99.

[20] SHRIMPTON A E, HOOPES R R, KNOHL S J, et al. *OCRL1* mutations in dent 2 patients suggest a mechanism for phenotypic variability[J]. Nephron Physiol, 2009, 112(2): 27-36.

[21] HICHRI H, RENDU J, MONNIER N, et al. From lowe syndrome to Dent disease: Correlations between mutations of the *OCRL1* gene and clinical and biochemical phenotypes[J]. Hum Mutat, 2011, 32(4): 379-388.

[22] ADDIS M, MELONI C, TOSETTO E, et al. An atypical Dent's disease phenotype caused by co-inheritance of mutations at *CLCN5* and *OCRL* genes[J]. Eur J Hum Genet, 2013, 21(6): 687-690.

收稿日期：2025-09-08

（本文编辑：吴迪汉）