

Dent病研究进展

杨玉娇, 王 墨*

重庆医科大学附属儿童医院肾内科, 儿童发育疾病研究教育部重点实验室, 国家儿童健康与疾病临床医学研究中心, 儿童发育重大疾病国家国际科技合作基地重庆, 儿科学重庆市重点实验室, 重庆

收稿日期: 2023年4月22日; 录用日期: 2023年5月15日; 发布日期: 2023年5月23日

摘 要

Dent病(Dent disease)是一种罕见的X连锁隐性遗传肾小管疾病。已被证实CLCN5及OCRL1为其致病基因, 另有部分病例致病基因不明。随着Dent病分子遗传学研究的不断深入, 关于Dent病的研究有了新的进展, 现就Dent病的致病基因及其致病机制、临床表型及治疗进展等方面进行综述。

关键词

Dent病, 致病机制, 治疗

Advances in the Study of Dent Disease

Yujiao Yang, Mo Wang*

Department of Nephrology, Children's Hospital of Chongqing Medical University, Ministry of Education Key Laboratory of Child Development and Disorders, National Clinical Research Center for Child Health and Disorders, China International Science and Technology Cooperation Base of Child Development and Critical Disorders, Chongqing Key Laboratory of Pediatrics, Chongqing

Received: Apr. 22nd, 2023; accepted: May 15th, 2023; published: May 23rd, 2023

Abstract

Dent disease is a rare X-linked recessive kidney tubule disease. It has been confirmed that CLCN5 and OCRL1 are the pathogenic genes, but the pathogenic genes are unknown in some cases. With the deepening of the molecular genetics of Dent disease, new progress has been made in the research of Dent disease. This article will explore the progress of Dent disease from the pathogenic genes and their pathogenic mechanisms, clinical phenotype and treatment.

*通讯作者 Email: wangmo_cqmu@163.com

文章引用: 杨玉娇, 王墨. Dent 病研究进展[J]. 临床医学进展, 2023, 13(5): 8181-8188.
DOI: 10.12677/acm.2023.1351145

Keywords

Dent Disease, Pathogenic Mechanism, Treatment

Copyright © 2023 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

Dent 病是一种常在儿童时期起病的以肾小管近端功能障碍引起的不完全的 Fanconi 综合征样疾病, 于 1964 年 Dent 等人首次报道。Dent 病以低分子蛋白尿(Low Molecular Weight Proteinuria, LWMP)、高钙尿、肾钙质沉着、肾结石及进行性的肾功能不全为特征, 还可能伴有佝偻病或骨软化症、生长受限和身材矮小等等。根据致病基因的不同可大致分为三类, Dent 病 I 型(CLCN5 突变所致, 约占已报道病例 65%), Dent 病 II 型(OCRL1 突变所致, 约占已报道病例 10%~15%), Dent 病 III 型(致病基因不明, 约占所有已报道病例 25%~35%) [1]。已有超 300 个 Dent 病家系相继被报道[2], 人们对 Dent 病已不陌生, 但 Dent 病具有明显遗传异质性, 其仍未被充分认识。近年来, 学者们对 Dent 病进行了进一步探索, 在致病机制及致病基因等方面有了新的进展, 且对 Dent 病的诊治提出了新的研究方向。现本综述就 Dent 病的致病基因及其致病机制、临床表型及治疗进展等方面进行综述如下。

2. 致病基因

2.1. CLCN5 基因

CLCN5 基因位于 Xp11.23 染色体带上, 由 12 个外显子组成, 编码 746 个氨基酸长度的氯离子通道蛋白 CLC-5。CLC-5 属于电压门控氯离子通道家族, 是一种 $2\text{Cl}^-/\text{H}^+$ 交换体, 在近端肾小管上皮细胞大量表达, 集合管和髓袢升支粗段上皮细胞、远端肾小管细胞也可见低水平表达。近端肾小管对白蛋白和低分子量蛋白等低分子物质的再摄取主要是由 megalin 和 cubilin 两个多配体受体组成的内吞复合物主导。CLC-5 介导由于 V-ATPase 激活不足而导致的内吞体酸化缺陷[3], 然而 Bignon [4]、Sato [5]、Novarino [6] 等建立的携带门控谷氨酸突变的动物或细胞模型显示当 CLC-5 从 $2\text{Cl}^-/\text{H}^+$ 交换体转化为单纯 Cl^- 通道时内吞体酸化正常, 仍会诱发 Dent 病, 表明 Cl^- 浓度也在内吞过程起着重要作用, 而不仅仅依赖于内吞体酸化。CLC-5 蛋白也参与构成肾小管上皮细胞内吞体复合体, 其功能障碍引起 megalin 和 cubilin 转运障碍, megalin 和 cubilin 在刷状缘表达下调, 导致肾小管上皮细胞内吞障碍[7]。2022 年 Zhai 等人采用免疫组化法检测人肾脏组织中 CLC-5 和 megalin 和 cubilin 的表达, 发现在 CLCN5 基因发生无义突变时, CLC-5 表达正常, megalin、cubilin 的表达也会减少[8]。Lee 等人通过蛋白质组学方法进行质谱分析发现天冬氨酰氨基肽酶是 CLC-5 的新结合伴侣, 在培养的肾近端肾小管细胞的白蛋白摄取中起重要作用, 这可能成为肾脏疾病的潜在标志物[9]。

CLC-5 KO 小鼠模型表明, Dent 病的高钙尿源自于骨骼和肾脏肾钙排泄的增强, 内吞障碍导致钙和磷的重吸收障碍, 此外, CLC-5 功能障碍引起近端肾小管顶端表面 Na^+/H^+ 交换器 NHE3 表达减少, 改变了跨细胞钠的运动, 从而抑制细胞旁钙重吸收[10] [11]。甲状旁腺激素(Parathyroid Hormone, PTH)受体也在近端肾小管表达, PTH 通过 megalin 介导的内吞作用被重新吸收, PTH 可以调节 CLC-5 的表达, 介导肾

钙磷的重吸收, PTH 受体可激活刷状缘的钠-磷共转运蛋白 NaPi-2, 导致近端肾小管磷的重吸收减少[12]。

2.2. OCRL1 基因

OCRL1 位于 Xq25~26 染色体带上, 由 24 个外显子组成, 编码多磷酸肌醇-5-磷酸酶 OCRL, 该酶可水解磷脂酰肌醇 4,5-二磷酸(PI(4,5)P₂)。OCRL1 是 Dent 病 II 型的致病基因, 同时也会导致以先天性白内障、中枢性肌张力低下、智力障碍和肾范可尼综合征为临床特征的 Lowe 综合征。OCRL 普遍存在于人体眼睛、肾脏和大脑、皮肤等组织。在肾脏主要存在于肾小球、近端肾小管和集合管, 而近端肾小管上皮细胞中主要位于高尔基复合体、溶酶体、初级纤毛、网格蛋白囊泡与早期内小体内, 在细胞胞吞过程中起着重要作用。对斑马鱼的研究表明, OCRL 的催化活性是肾小管内吞作用所必需的, OCRL 功能障碍导致斑马鱼肾小管内吞作用受损, 并且 OCRL 可能也参与近端肾小管细胞内吞和再循环过程[13]。2017 年 Suruda 等人使用双夹心法 Elisa 实验检测 OCRL 基因突变患者的尿液样本, 发现尿中 A-megalin 异常低, 这也支持 OCRL 参与了内吞过程[14]。然而, 在 OCRL1 敲除小鼠模型并未有明显表型出现, 有学者提出, 可能是一些修饰基因的存在导致表型差异, 通过在 OCRL1 敲除小鼠背景下肾小管中 2 型肌醇聚磷酸-5-磷酸酶(INPP5B)特异性失活, 该模型出现 LWMP、磷尿等, 这表明 OCRL 和 INPP5B 在肾近端小管细胞中的作用部分重叠, OCRL/INPP5B 功能的丧失导致了内吞缺陷[15], 这为进一步研究 Lowe 综合征和 Dent 病 II 型的致病机制提供了一个新思路。2019 年 Festa 等人的 OCRL1 敲除小鼠模型进一步证实了 OCRL1 突变破坏内吞体途径上的肌醇磷酸内平衡, 致使内吞体中 PI(4,5)P₂ 累积, 驱动 F-肌动蛋白的局部超聚合并损害内吞 LRP2 受体的运输, 阻止了 megalin 循环到质膜导致内吞功能障碍[16]。OCRL 通过其 Rab 结合活性控制 Ca²⁺通道蛋白 TRPV6 的转运, 并通过其(PI(4,5)P₂)磷酸酶活性介导的 Ca²⁺转运来抑制 TRPV6, 当 OCRL 存在功能缺陷, 对 TRPV6 抑制减少, Ca²⁺的肠道吸收增加而导致高钙尿[17]。OCRL 基因不仅是 Dent 病 II 型致病基因, 还是 Lowe 综合征的致病基因, 与 CLCN5 基因相比, OCRL 基因突变的致病机制更加复杂, 有待进一步研究。

2.3. 候选致病基因

2018 年 Anglani 等人报道了 2 例具有典型 Dent 病表现的患者, 伴有视力及听力受损、白内障、面容畸形、胼胝体发育不全等肾外表现, 全外显子测序仅发现 LRP2 基因突变[18]。LRP2 基因编码一种大型的跨膜多配体受体 Megalin。Megalin 是内吞复合物的的重要组成部分, 故 LRP2 基因突变可能出现内吞障碍, 导致患者出现 LWMP 等典型的 Dent 病表现。此外, CFTR 基因编码的 CFTR 蛋白是 ABC 转运蛋白类的氯离子通道, CFTR 基因的突变会引起气道、消化道和生殖道上皮细胞的氯离子分泌失调, 最终导致囊性纤维化。Jouret 等人发现 CFTR 在肾脏中高水平表达, 并且与 CIC-5 和 V-ATPase 共同分布在近端肾小管内小体中, 在 CFTR-KO 小鼠和囊性纤维化患者出现 LMWP, 表明 CFTR 蛋白可能参与了近端肾小管的内吞作用[19]。2017 年, Zhang 等人在 9 例 Dent 病患者中检测到 CFTR、SCNN1A 和 SCNN1B 基因的杂合子变异[20]。这些研究表明, 涉及囊性纤维化疾病的基因可能与 Dent 病相关, 需要进一步研究来验证这种关联。2020 年, Gianesello 等人对 6 名 Dent 病 III 型患者进行全外显子测序, 提出可能的致病性变异的基因 LRP2、CUBN、SLC9A3 和 PDZK1、SLC17A1 也许决定了 Dent 病 III 型的表型[7]。CUBN、SLC9A3、LRP2 这三个基因分别编码 cubilin、NHE3 和 megalin, 它们与 CIC-5 蛋白等一起位于近端肾小管上皮细胞, 形成其内吞复合体。SLC17A1 基因编码的 Na⁺依赖磷酸盐转运蛋白 NPT1 与 PDZK1 基因编码的近端肾小管上皮细胞刷状缘的支架蛋白 NHE-RF3 相互作用, 影响尿酸转运。另外, NHE-RF3 还是与 NaPi-2 相互作用的几种蛋白之一。总之, 目前并无研究发现明确的 Dent 病 III 型致病基因, Dent 病 III 型更像是已知遗传性肾病的非典型表型或混合表型。

3. 临床表型

Dent 病具有明显的表型异质性, 尚无研究证实 Dent 病基因型与表型的关系。目前普遍的采用的诊断标准为: 1) LMWP, 即尿蛋白电泳提示低分子蛋白 > 50%, 或尿 $\alpha 1$ 微球蛋白、 $\beta 2$ 微球蛋白和/或视黄醛结合蛋白升高至少高于正常上限 5 倍, 且以低分子蛋白为主; 2) 高钙尿症, 即 24 h 尿钙 > 4 mg/kg 或随机尿钙/尿肌酐比 > 0.25 mg/mg; 3) 至少有下列情况之一: 肾钙化、肾石症、血尿、低磷血症或肾功能不全。满足条件(1)~(3)者可临床确诊 Dent 病, 最后结合基因检测确诊。

3.1. 肾内表现

2020 年 Giancesello 等人总结了 Dent 病 I 型(n = 772)与 II 型(n = 143)的表型特征, 发现 LMWP 发病率为 100%, 而上述第二条诊断标准中的高钙尿症发病率为 80%左右, 已有学者提出高钙尿症不应是必要的诊断标准, 因为 Dent 病患者尿钙的排泄具有波动性, 且与年龄相关。血尿约在一半的人群中出现, 可能提示肾小球损伤。关于低钾血症、低磷血症、肾钙质沉着/肾结石的发病率 Dent 病 I 型明显高于 II 型, 且差异具有统计学意义[1]。

Dent 病还可出现 Batter 综合征样罕见表型。Batter 综合征是由肾小管电解质转运体或离子通道功能障碍引起的常染色体遗传性肾小管疾病, 表现为肾盐消耗、低钾代谢性碱中毒和高血肾素及醛固酮增多症等。Barttin 和 CIC-5 都在髓祥的上升肢和集合管中表达, 2018 年 Wojciechowski 等人发现 Barttin 蛋白调节 CIC-5 转运蛋白的亚细胞定位, 并且在表达 Barttin 的肾小管段中发挥作用[21], 这可能导致 Dent 病和 Batter 综合征有表型重叠。2022 年 Drosataki 等人报道了一例伴 Batter 综合征样表现 Dent 病 II 型的病例[22], 但并未进行实验探索具体机制。

3.2. 肾外表现

Dent 病患者可出现肾外表现。2020 年, Sakakibara 等人的队列研究发现 Dent 病 II 型患者较 I 型患者 LDH、CK 水平明显升高, 其肌肉受累表现更加明显[23]。白内障、神经系统损害、智力障碍、生长发育迟缓等肾外症状在 Dent 病 II 型更为常见[1] [23]。2017 年, De Matteis 等人研究发现大部分与 Lowe 综合征相关的 OCRL1 突变位点都位于外显子 8~23, 而导致 Dent 病 2 型的大多数突变位于外显子 1~7 中[24]。近年两个队列研究将 Dent 病 II 型的致病区域扩大至 1~15 外显子, 并发现 8~24 号外显子上的严重突变往往引起更严重的肾外表型, 考虑是 Lowe 综合征的常见致病区域[25] [26]。Lowe 综合征患者和 Dent 病 II 型患者中都发现了 OCRL 蛋白磷酸酶结构域的突变, 但 Dent 病 II 型患者的这种突变总是错义突变, 推测这些轻度的突变可能保留了部分 OCRL 蛋白的功能, 从而表现出更轻的肾外表型, 但这需要进一步实验验证[27]。

Dent 病还可能出现一些罕见的肾外表型。肾小管内吞障碍导致低分子量蛋白视黄醇及视黄醇结合蛋白的从尿液大量丢失, 血液中其浓度下降, 视网膜色素上皮的视黄醇供应减少和视杆照明阈值增加, 从而导致 Dent 病患者出现夜盲症表现[28]。2018 年 Marzuillo 等人提出 Dent 病 II 型和化脓性汗腺炎之间可能存在联系。OCRL1 突变降低了 OCRL 的活性, 使质膜中的 PI(4,5)P₂ 水平升高。成纤维细胞上 PI(4,5)P₂ 水平升高可能促进葡萄球菌的侵袭。此外, OCRL 与连接成分形成复合物, 在极化上皮细胞的成熟过程中发挥作用, 并结合网格蛋白, 控制膜运输和肌动蛋白细胞骨架。OCRL 水平低, 真皮与表皮连接处网格蛋白包被囊泡积累, 进而导致该连接处的损伤[29]。生长激素缺乏在 Dent 病中被相继报道, 虽然 Dent 病中生长激素缺乏的原因尚不明确, 但低钾血症通过降低 GH 和 IGF-1 的循环水平来诱导生长迟缓已被证实, 并且 Batter 综合征与生长激素缺乏独立相关[30]。重组人生长激素治疗可能对 Dent 病和低磷佝偻病儿童的最最终身高有积极影响, 但文献样本量小, 目前尚无法得出明确的结论[31]。2014 年报道一例伴

有生长激素缺乏的 Dent 病患者, 接受了重组生长激素的治疗后出现肝左右静脉血栓闭塞, 并发了急性 Budd-Chiari 综合征, 猜测生长激素和去氨加压素可能与此有关[32]。生长激素过量或缺乏已被证明对凝血和纤溶过程有影响[33], 可能是血栓形成事件的一个危险因素。

3.3. 肾脏病理

Dent 病虽然是一种肾小管疾病, 也会有肾小球的受累。其肾脏病理主要表现为 FSGS/FGGS 及 MsPGN、MCD。肾小管损伤主要表现为肾小管萎缩及间质纤维化。足细胞节段性融合可在大部分患者中所见, 2016 年 Wang 等人提出足细胞损伤与肾功能相关, 是 Dent 病肾脏损害的早期表现[34]。2012 年 Ceol 等人首次证实 CLC-5 在人类足细胞中表达[35], 表明足细胞损伤可能与 CLC-5 功能障碍相关。2020 年, Preston 等人发现成人肾脏组织和斑马鱼幼虫的肾小球上表达 OCRL, 在培养的足细胞中发现 OCRL 与对于维持足细胞狭缝隔膜十分重要的接头蛋白 IPIP27A 和 CD2AP 相关[36]。此外, Dent 病可有基底膜厚度的改变, 以增厚常见, 近年来有报道发现 Dent 病患者出现弥漫性的基底膜变薄[37] [38], 这是合并了薄基底膜肾病亦或是 Dent 病的罕见表型, 目前并无研究证实。Dent 病患者肾小球硬化的机制仍旧不清, 肾小球足细胞及基底膜方面值得进一步研究。

4. 治疗

Dent 病患者的治疗重点是对症, 延缓肾功能进展。噻嗪类利尿剂已被证实可以减少尿钙排泄, 防止肾结石的复发, 但利尿剂会加重低钾血症, 且 Dent 病患者血钾随着年龄的增长而下降, 50% 的 18 岁以上的患者存在低钾血症[39], 因此, 噻嗪类利尿剂使用时应谨慎。国内研究发现 Dent 病患者使用氢氯噻嗪联合枸橼酸钾治疗, 尿钙/肌酐和 24 h 尿钙均明显下降, 差异均有统计学意义[40] [41]。ACEI 及 ARB 可减少蛋白尿, 还可能延缓肾功能进展, 2020 年 Deng 等人的队列研究中 13 例患者接受了 ACEI 和/或 ARB 治疗(超过 3 月), 中位随访时间 1.7 年, 发现 54% 的儿童尿微量白蛋白/肌酐比值下降[42]。低磷酸盐血症性佝偻病补充磷酸盐和维生素 D 补充剂是有效的, 虽然 CKD 患者中推荐补充骨化三醇, 但在 Dent 病患者中应用有加重高钙尿和肾钙沉着症的风险, 同时持续的低磷血症会刺激骨化三醇合成, 骨化三醇的使用存在争议[39]。此外, 高枸橼酸饮食可保护 CLC-5 KO 小鼠的肾功能并延缓肾脏疾病的进展, CLC-5 基因敲除小鼠在零枸橼酸饮食时肾小球滤过率(0.13 ± 0.02)显著降低, 在高枸橼酸饮食时肾功能(0.27 ± 0.03)正常($P < 0.01$)。与喂食高枸橼酸饮食的 CLC-5 敲除小鼠相比, 喂食零枸橼酸饮食的 CLC-5 敲除小鼠的肾小管萎缩、间质纤维化、囊性改变和肾钙沉着症显著增加[43]。

另有学者对 Dent 病的治疗有新的见解。2015 年, Oltrabella 等人研究显示 PIP5K 能挽救内吞功能障碍, 这可作为 Lowe 综合征和 Dent 病 II 型的潜在治疗靶点[13]。2016 年, Santucci 等人发现 Dent 患者高表达金属蛋白酶抑制剂 TIMP1、TIMP2, 致使基质金属蛋白酶 MMP2 活性下降, 小鼠 MMP2 超表达导致肾纤维化, 这为延缓 Dent 病患者肾脏纤维化过程提供了新方向[44]。2017 年 Gabriel 等人的小鼠模型首次证明移植的骨髓来源细胞与病变的近端小管细胞直接接触, 可挽救遗传性内吞体缺陷导致的上皮表型[45]。Berquez 等人于 2020 年发现磷酸肌醇 3-激酶抑制剂 Alpelisib 在 Dent 病 II 型小鼠模型可以恢复肾小管细胞骨架和胞吞作用异常, 并改善近端小管功能障碍[46]。2021 年, Liu 等人通过全细胞膜片钳和 Western blot 等方法发现在 Dent 病 I 型中突变的 CLC5 蛋白可以通过小分子治疗-4-苯基丁酸及其类似物 2-萘乙基乙酸得到功能挽救[47]。虽然这些研究尚在基础阶段, 但为 Dent 病的治疗提供了新的研究方向。

5. 预后

研究发现 Dent 病 I 型患者中, 肾小球滤过率随着年龄的增长而下降, 每年下降约 $1.0 \sim 1.6$ ml/min/1.73m² [39]。而高钙尿随肾小球滤过率下降而降低, 目前尚未发现高钙尿症是否对肾功能有影响

[25] [39]。2018年, 一项纳入18例Dent病II型患者的研究显示, 患者约平均在19岁达到CKD 3期[25], 2020年, Sakakibara等人研究发现在Dent病I型中CKD的患病率为8% (6/71), 而在Dent病II型中患病率为58% (7/12) [23]。这些结果表明Dent病II型的肾功能进展可能快于I型。Zaniew等人进行多因素分析显示Dent病患者的肾功能与年龄相关, 与肾钙质沉着症或蛋白尿等无关[25]。总的来说, 30%~80% Dent病患者约在30~50岁时进展到慢性肾脏病时期[1]。由于Dent病是常在儿童时期发病的罕见病, 肾功能进展相对缓慢, 其多为散发病例, 样本量小, 随访时间短, 失访率高, 目前尚无其他研究发现其他影响预后的因素。

6. 总结

Dent病是一种罕见的肾小管疾病, 目前对于其致病机制仍不十分明确。由于各类肾小管疾病存在表型重叠, 临床诊断存在误诊漏诊的可能, 仍需要结合基因检测确诊。Dent病无特殊治疗方法, 近年来国外学者们针对内吞机制的挽救提出的潜在靶点为Dent病治疗带来新的思路。另外, 在肾小球层面, 特别是足细胞及基底膜的研究很少, 值得进一步深入研究。

参考文献

- [1] Giancesello, L., Del Prete, D., Anglani, F., *et al.* (2021) Genetics and Phenotypic Heterogeneity of Dent Disease: The Dark Side of the Moon. *Human Genetics*, **140**, 401-421. <https://doi.org/10.1007/s00439-020-02219-2>
- [2] 姚勇. 儿童Dent病及临床相关问题[J]. 中华实用儿科临床杂志, 2018, 33(17): 1281-1286.
- [3] Smith, A.J. and Lippiat, J.D. (2010) Direct Endosomal Acidification by the Outwardly Rectifying CLC-5 Cl⁻/H⁺ Exchanger. *The Journal of Physiology*, **588**, 2033-2045. <https://doi.org/10.1113/jphysiol.2010.188540>
- [4] Bignon, Y., Alekov, A., Frachon, N., *et al.* (2018) A Novel CLCN5 Pathogenic Mutation Supports Dent Disease with Normal Endosomal Acidification. *Human Mutation*, **39**, 1139-1149. <https://doi.org/10.1002/humu.23556>
- [5] Satoh, N., Yamada, H., Yamazaki, O., *et al.* (2016) A Pure Chloride Channel Mutant of CLC-5 Causes Dent's Disease via Insufficient V-ATPase Activation. *Pflügers Archiv*, **468**, 1183-1196. <https://doi.org/10.1007/s00424-016-1808-7>
- [6] Novarino, G., Weinert, S., Rickheit, G., *et al.* (2010) Endosomal Chloride-Proton Exchange Rather than Chloride Conductance Is Crucial for Renal Endocytosis. *Science*, **328**, 1398-1401. <https://doi.org/10.1126/science.1188070>
- [7] Giancesello, L., Ceol, M., Bertoldi, L., *et al.* (2020) Genetic Analyses in Dent Disease and Characterization of CLCN5 Mutations in Kidney Biopsies. *International Journal of Molecular Sciences*, **21**, Article No. 516. <https://doi.org/10.3390/ijms21020516>
- [8] Zhai, P., Lv, W., Yang, X., *et al.* (2022) Renal Expression of CLC-5 and Megalin/Cubilin in Dent-1 Disease with Nonsense Mutations of CLCN5 Gene. *Pediatric and Developmental Pathology*, **25**, 397-403. <https://doi.org/10.1177/10935266211065554>
- [9] Lee, A., Slattery, C., Nikolic-Paterson, D.J., *et al.* (2015) Chloride Channel ClC-5 Binds to Aspartyl Aminopeptidase to Regulate Renal Albumin Endocytosis. *American Journal of Physiology-Renal Physiology*, **308**, F784-F792. <https://doi.org/10.1152/ajprenal.00322.2014>
- [10] Piwon, N., Günther, W., Schwake, M., *et al.* (2000) ClC-5 Cl⁻ Channel Disruption Impairs Endocytosis in a Mouse Model for Dent's Disease. *Nature*, **408**, 369-373. <https://doi.org/10.1038/35042597>
- [11] Silva, I.V., Cebotaru, V., Wang, H., *et al.* (2003) The ClC-5 Knockout Mouse Model of Dent's Disease Has Renal Hypercalciuria and Increased Bone Turnover. *Journal of Bone and Mineral Research*, **18**, 615-623. <https://doi.org/10.1359/jbmr.2003.18.4.615>
- [12] Silva, I.V., Blaisdell, C.J., Guggino, S.E., *et al.* (2000) PTH Regulates Expression of ClC-5 Chloride Channel in the Kidney. *American Journal of Physiology-Renal Physiology*, **278**, F238-F245. <https://doi.org/10.1152/ajprenal.2000.278.2.F238>
- [13] Oltrabella, F., Pietka, G., Ramirez, I.B., *et al.* (2015) The Lowe Syndrome Protein OCRL1 Is Required for Endocytosis in the Zebrafish Pronephric Tubule. *PLOS Genetics*, **11**, e1005058. <https://doi.org/10.1371/journal.pgen.1005058>
- [14] Suruda, C., Tsuji, S., Yamanouchi, S., *et al.* (2017) Decreased Urinary Excretion of the Ectodomain form of Megalin (A-megalin) in Children with OCRL Gene Mutations. *Pediatric Nephrology*, **32**, 621-625. <https://doi.org/10.1007/s00467-016-3535-x>

- [15] Inoue, K., Balkin, D.M., Liu, L., *et al.* (2017) Kidney Tubular Ablation of Ocr1/Inpp5b Phenocopies Lowe Syndrome Tubulopathy. *Journal of the American Society of Nephrology*, **28**, 1399-1407. <https://doi.org/10.1681/ASN.2016080913>
- [16] Festa, B.P., Berquez, M., Gassama, A., *et al.* (2019) OCRL Deficiency Impairs Endolysosomal Function in a Humanized Mouse Model for Lowe Syndrome and Dent Disease. *Human Molecular Genetics*, **28**, 1931-1946. <https://doi.org/10.1093/hmg/ddy449>
- [17] Wu, G., Zhang, W., Na, T., *et al.* (2012) Suppression of Intestinal Calcium Entry Channel TRPV6 by OCRL, a Lipid Phosphatase Associated with Lowe Syndrome and Dent Disease. *The American Journal of Physiology-Cell Physiology*, **302**, C1479-C1491. <https://doi.org/10.1152/ajpcell.00277.2011>
- [18] Anglani, F., Terrin, L., Brugnara, M., *et al.* (2018) Hypercalciuria and Nephrolithiasis: Expanding the Renal Phenotype of Donnai-Barrow Syndrome. *Clinical Genetics*, **94**, 187-188. <https://doi.org/10.1111/cge.13242>
- [19] Jouret, F., Bernard, A., Hermans, C., *et al.* (2007) Cystic Fibrosis Is Associated with a Defect in Apical Receptor-Mediated Endocytosis in Mouse and Human Kidney. *Journal of the American Society of Nephrology*, **18**, 707-718. <https://doi.org/10.1681/ASN.2006030269>
- [20] Zhang, Y., Fang, X., Xu, H., *et al.* (2017) Genetic Analysis of Dent's Disease and Functional Research of CLCN5 Mutations. *DNA and Cell Biology*, **36**, 1151-1158. <https://doi.org/10.1089/dna.2017.3731>
- [21] Wojciechowski, D., Kovalchuk, E., Yu, L., *et al.* (2018) Barttin Regulates the Subcellular Localization and Posttranslational Modification of Human Cl(-)/H(+) Antiporter ClC-5. *Frontiers in Physiology*, **9**, Article No. 1490. <https://doi.org/10.3389/fphys.2018.01490>
- [22] Drosotaki, E., Maragkou, S., Dermitzaki, K., *et al.* (2022) Dent-2 Disease with a Bartter-Like Phenotype Caused by the Asp631Glu Mutation in the OCRL Gene. *BMC Nephrology*, **23**, Article No. 182. <https://doi.org/10.1186/s12882-022-02812-9>
- [23] Sakakibara, N., Nagano, C., Ishiko, S., *et al.* (2020) Comparison of Clinical and Genetic Characteristics between Dent Disease 1 and Dent Disease 2. *Pediatric Nephrology*, **35**, 2319-2326. <https://doi.org/10.1007/s00467-020-04701-5>
- [24] De Matteis, M.A., Staiano, L., Emma, F., *et al.* (2017) The 5-Phosphatase OCRL in Lowe Syndrome and Dent Disease 2. *Nature Reviews Nephrology*, **13**, 455-470. <https://doi.org/10.1038/nrneph.2017.83>
- [25] Zaniew, M., Bökenkamp, A., Kolbuc, M., *et al.* (2018) Long-Term Renal Outcome in Children with OCRL Mutations: Retrospective Analysis of a Large International Cohort. *Nephrology Dialysis Transplantation*, **33**, 85-94.
- [26] Ye, Q., Shen, Q., Rao, J., *et al.* (2020) Multicenter Study of the Clinical Features and Mutation Gene Spectrum of Chinese Children with Dent Disease. *Clinical Genetics*, **97**, 407-417. <https://doi.org/10.1111/cge.13663>
- [27] Hichri, H., Rendu, J., Monnier, N., *et al.* (2011) From Lowe Syndrome to Dent Disease: Correlations between Mutations of the OCRL1 Gene and Clinical and Biochemical Phenotypes. *Human Mutation*, **32**, 379-388. <https://doi.org/10.1002/humu.21391>
- [28] Becker-Cohen, R., Rinat, C., Ben-Shalom, E., *et al.* (2012) Vitamin A Deficiency Associated with Urinary Retinol Binding Protein Wasting in Dent's Disease. *Pediatric Nephrology*, **27**, 1097-1102. <https://doi.org/10.1007/s00467-012-2121-0>
- [29] Marzuillo, P., Piccolo, V., Mascolo, M., *et al.* (2018) Patients Affected by Dent Disease 2 Could Be Predisposed to Hidradenitis Suppurativa. *The Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*, **32**, e309-e311. <https://doi.org/10.1111/jdv.14860>
- [30] Akil, I., Ozen, S., Kandiloglu, A.R., *et al.* (2010) A Patient with Bartter Syndrome Accompanying Severe Growth Hormone Deficiency and Focal Segmental Glomerulosclerosis. *Clinical and Experimental Nephrology*, **14**, 278-282. <https://doi.org/10.1007/s10157-009-0262-7>
- [31] Okamoto, T., Tajima, T., Hirayama, T., *et al.* (2012) A Patient with Dent Disease and Features of Bartter Syndrome Caused by a Novel Mutation of CLCN5. *European Journal of Pediatrics*, **171**, 401-404. <https://doi.org/10.1007/s00431-011-1578-3>
- [32] Platt, C., Jadresic, L., Dudley, J., *et al.* (2014) Dent's Disease Complicated by an Acute Budd-Chiari Syndrome. *BMJ Case Reports*, **2014**, bcr2013200937. <https://doi.org/10.1136/bcr-2013-200937>
- [33] van Zaane, B., Stuijver, D.J., Squizzato, A., *et al.* (2013) Arterial and Venous Thrombosis in Endocrine Diseases. *Seminars in Thrombosis and Hemostasis*, **39**, 489-495. <https://doi.org/10.1055/s-0033-1343889>
- [34] Wang, X., Anglani, F., Beara-Lasic, L., *et al.* (2016) Glomerular Pathology in Dent Disease and Its Association with Kidney Function. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*, **11**, 2168-2176. <https://doi.org/10.2215/CJN.03710416>
- [35] Ceol, M., Tiralongo, E., Baelde, H.J., *et al.* (2012) Involvement of the Tubular ClC-Type Exchanger ClC-5 in Glomeruli of Human Proteinuric Nephropathies. *PLOS ONE*, **7**, e45605. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0045605>

- [36] Preston, R., Naylor, R.W., Stewart, G., *et al.* (2020) A Role for OCRL in Glomerular Function and Disease. *Pediatric Nephrology*, **35**, 641-648. <https://doi.org/10.1007/s00467-019-04317-4>
- [37] Günthner, R., Wagner, M., Thurm, T., *et al.* (2018) Identification of Co-Occurrence in a Patient with Dent's Disease and ADA2-Deficiency by Exome Sequencing. *Gene*, **649**, 23-26. <https://doi.org/10.1016/j.gene.2018.01.060>
- [38] Yamamura, T., Nozu, K., Minamikawa, S., *et al.* (2019) Comparison between Conventional and Comprehensive Sequencing Approaches for Genetic Diagnosis of Alport Syndrome. *Molecular Genetics & Genomic Medicine*, **7**, e883. <https://doi.org/10.1002/mgg3.883>
- [39] Blanchard, A., Curis, E., Guyon-Roger, T., *et al.* (2016) Observations of a Large Dent Disease Cohort. *Kidney International*, **90**, 430-439. <https://doi.org/10.1016/j.kint.2016.04.022>
- [40] 张宏博, 黄建萍. 药物治疗 Dent 病 15 例的临床疗效[J]. 中华实用儿科临床杂志, 2016(3): 226-230.
- [41] 张宏文, 王芳. Dent 病高钙尿症和蛋白尿药物治疗的临床观察[J]. 中国生育健康杂志, 2016, 27(4): 324-327.
- [42] Deng, H., Zhang, Y., Xiao, H., *et al.* (2020) Phenotypic Spectrum and Antialbuminuric Response to Angiotensin Converting Enzyme Inhibitor and Angiotensin Receptor Blocker Therapy in Pediatric Dent Disease. *Molecular Genetics & Genomic Medicine*, **8**, e1306. <https://doi.org/10.1002/mgg3.1306>
- [43] Cebotaru, V., Kaul, S., Devuyt, O., *et al.* (2005) High Citrate Diet Delays Progression of Renal Insufficiency in the CIC-5 Knockout Mouse Model of Dent's Disease. *Kidney International*, **68**, 642-652. <https://doi.org/10.1111/j.1523-1755.2005.00442.x>
- [44] Santucci, L., Candiano, G., Anglani, F., *et al.* (2016) Urine Proteome Analysis in Dent's Disease Shows High Selective Changes Potentially Involved in Chronic Renal Damage. *Journal of Proteomics*, **130**, 26-32. <https://doi.org/10.1016/j.jprot.2015.08.024>
- [45] Gabriel, S.S., Belge, H., Gassama, A., *et al.* (2017) Bone Marrow Transplantation Improves Proximal Tubule Dysfunction in a Mouse Model of Dent Disease. *Kidney International*, **91**, 842-855. <https://doi.org/10.1016/j.kint.2016.11.016>
- [46] Berquez, M., Gadsby, J.R., Festa, B.P., *et al.* (2020) The Phosphoinositide 3-Kinase Inhibitor Alpelisib Restores Actin Organization and Improves Proximal Tubule Dysfunction *in Vitro* and in a Mouse Model of Lowe Syndrome and Dent Disease. *Kidney International*, **98**, 883-896. <https://doi.org/10.1016/j.kint.2020.05.040>
- [47] Liu, J., Sadeh, T.T., Lippiat, J.D., *et al.* (2021) Small Molecules Restore the Function of Mutant CLC5 Associated with Dent Disease. *Journal of Cellular and Molecular Medicine*, **25**, 1319-1322. <https://doi.org/10.1111/jcmm.16091>