

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2026.11.009
文章编号: 1005-8982 (2026) 11-0063-07

综述

PBX1 基因突变在先天性肾脏与尿路畸形中的研究进展*

何淑敏, 盛倩倩, 丁桂霞

(南京医科大学附属儿童医院 肾脏科, 江苏 南京 210008)

摘要: 先天性肾脏和尿路畸形(CAKUT)是导致儿童终末期肾脏病的重要原因,遗传因素在CAKUT的发病机制中具有重要作用。CAKUT根据有无肾外累及可分为综合征型与非综合征型,目前已发现50多种单基因突变可导致综合征型CAKUT的发生。前B细胞白血病转录因子1(PBX1)是三氨基酸环延伸同源异型框蛋白家族转录因子成员,可与HOX、MEIS等蛋白结合形成复合物,对胚胎发育尤其是肾脏和尿路的发育起重要的调节作用。近年来,随着全外显子测序、基因芯片等分子诊断技术的普及,PBX1基因突变被发现可导致综合征型CAKUT。由于该基因突变罕见,目前对PBX1基因的功能、基因型-表型的总结较少,因此该文探讨了PBX1基因突变导致先天性肾脏发育畸形的机制,总结PBX1基因突变型和表型的关系。经分析发现,HD结构域突变致死率高达30%,以多系统严重畸形为主要表型;PBC结构域突变表型以综合征型CAKUT为主。这为CAKUT的个体化诊断、遗传咨询和未来潜在治疗提供理论基础。

关键词: 先天性肾脏和尿路畸形;前B细胞白血病转录因子1;转录调控;致病机制

中图分类号: R692.1;R726.9

文献标识码: A

Research progress of PBX1 gene mutations in congenital anomalies of the kidney and urinary tract*

He Shu-min, Sheng Qian-qian, Ding Gui-xia

(Department of Nephrology, Children's Hospital of Nanjing Medical University, Nanjing, Jiangsu 210008, China)

Abstract: Congenital anomalies of the kidney and urinary tract (CAKUT) are a major cause of end-stage renal disease in children, and genetic factors play a significant role in the pathogenesis of CAKUT. CAKUT can be classified into syndromic and non-syndromic types depending on whether there is extrarenal involvement. Mutations in more than 50 single genes have been identified to cause syndromic CAKUT. Pre-B-cell leukemia transcription factor 1 (PBX1) is a member of the three-amino-acid loop extension (TALE) homeodomain transcription factor family and can form complexes with proteins such as HOX and MEIS, playing an important regulatory role in embryonic development, especially in the development of the kidneys and urinary tract. In recent years, with the popularization of molecular diagnostic technologies such as whole-exome sequencing and gene chips, mutations in the PBX1 gene have been found to cause syndromic CAKUT. Since these gene mutations are rare, there is currently limited information on PBX1 gene function and genotype-phenotype correlations. Therefore, we explore the mechanisms by which PBX1 gene mutations lead to congenital kidney malformations and summarize the correlations between PBX1 gene mutations and phenotypes. Analysis shows that mutations in the HD domain have a

收稿日期: 2026-01-25

* 基金项目: 国家自然科学基金面上项目(82570813)

[通信作者] 丁桂霞, E-mail: bhgyuan@163.com

mortality rate as high as 30%, mainly presenting as severe multisystem malformations, while mutations in the PBC domain primarily present as syndromic CAKUT. This provides a theoretical basis for personalized diagnosis, genetic counseling, and potential future therapies for CAKUT.

Keywords: congenital anomalies of the kidney and urinary tract; pre-B-cell leukemia transcription factor 1; transcriptional regulation; pathogenic mechanism

先天性肾脏和尿路畸形 (congenital anomalies of the kidney and urinary tract, CAKUT) 是儿童常见的先天性疾病, 主要临床表现为肾发育不良、泌尿道畸形等, 是儿童终末期肾脏病的常见原因^[1]。CAKUT 常伴有肾功能损害, 首发症状隐匿, 产前以肾脏发育异常和羊水过少为主, 出生后以肾脏合并其他器官发育异常为主^[2], 严重者需要长期透析或肾移植治疗, 对患儿家庭及社会造成较大负担^[3]。早期诊断并尽早治疗, 可改善部分患者肾脏预后。CAKUT 的致病因素涉及遗传、环境等多方面, 其中遗传因素最为突出。CAKUT 根据有无肾外累及可分为综合征型与非综合征型, 目前已发现 50 多种 CAKUT 的致病单基因^[4], 例如 HNF1B 基因突变会引起肾囊肿和肾发育不良等异常^[5]; PAX2 基因突变可导致肾囊肿和肾-视神经缺损综合征^[6]等。

前 B 细胞白血病转录因子 1 (pre-B-cell leukemia transcription factor 1, PBX1) 基因在胚胎发育早期即表达, 主要定位于后肾间充质细胞, 调控肾单位形成及肾脏血管网络发育, 是肾脏胚胎发育不可或缺的调控因子。2017 年首次出现 PBX1 基因突变可导致综合征型 CAKUT 的报道, 证实了二者之间存在密切关联^[7]。基于目前已报道的患者种族分布, 尚未发现 PBX1 基因突变相关 CAKUT 存在明显种族差异。由于 PBX1 在肾脏胚胎发育中的关键调控作用的相关系统性总结较少, 突变型与临床表现的相关性尚不明确。因此, 本文拟系统梳理 PBX1 基因的结构和 PBX1 蛋白的功能, 探讨 PBX1 基因在肾脏发育过程中的作用机制, 分析 PBX1 基因型-表型的相关性, 为 CAKUT 精准诊疗提供理论参考。

1 PBX1 基因及 PBX1 蛋白结构

PBX1 基因定位于 1 号染色体长臂 2 区 3 带, 编码由 430 个氨基酸组成的转录因子 PBX1 蛋白^[8]。PBX1 蛋白属于三氨基酸环延伸 (three amino acid loop extension, TALE) 同源异型框蛋白家族, TALE 蛋白家族包括哺乳动物的前 B 细胞白血病转录因子

PBX1 ~ 4、嗜病毒整合因子 MEIS 和 PBX 调控蛋白 PREP, 主要参与胚胎发育过程中的生长和分化, 并且在物种间高度保守^[9]。PBX1 与其同源蛋白 PBX2、PBX3、PBX4 具有类似结构^[10]。不同的是, PBX 蛋白家族的表达具有时空差异。PBX1 基因主要在胚胎期表达, 是肾脏胚胎发育所必需的调控因子, 但在成人组织中低表达; 此外, PBX1 基因在多种癌症中的表达均异常上调^[11]; PBX2 基因在胚胎神经发育中作用突出^[12], 且在胚胎造血及成人造血组织中表达, 与白血病发生密切相关^[13]; PBX3 基因在胶质瘤中高表达, 且其表达水平随着肿瘤恶性程度的增加而升高^[14]; 目前对 PBX4 基因研究较少, 已知其在肠道发育和结直肠癌中可能起作用^[15]。

PBX1 蛋白有两个核心功能域, 分别是 PBC 结构域和同源结构域 (homologous domain, HD)。PBC 结构域位于氨基端, 分为 PBC-A 和 PBC-B 两个亚域。PBC-A 域包含核输出信号序列, 可调控蛋白核质穿梭。PBC-B 域包含 5 个丝氨酸磷酸化位点, 可以通过翻译后修饰调节 PBX1 的转录活性。HD 结构域位于羧基端, 由 60 个氨基酸构成的“螺旋-转角-螺旋”结构组成, 是 PBX1 与 DNA 结合的关键区域^[16]。PBX1 中部含有核定位信号序列, 介导 PBX1 蛋白进入细胞核, 从而发挥转录调控功能。PBX1 在胚胎发育早期即表达, 主要表达于后肾间充质细胞^[17]。

2 PBX1 基因变异是导致肾脏发育不良的胚胎基础

人类胚胎发育是一个复杂且精确的过程, 经历 3 个重要阶段, 分别是前肾、中肾和后肾, 其中前肾在胚胎发育极早期发挥短暂作用, 随后逐渐退化, 中肾为后肾发育奠定基础, 而后肾是发育为有功能肾脏的核心阶段。在人类妊娠约 4.5 周时 (小鼠胚胎 11.5 d), 来自中胚层的中肾管形成输尿管芽, 随后输尿管进入邻近的后肾间充质形成后肾。输尿管芽诱导部分间充质细胞凝聚在其末端形成帽状间充质干细胞, 这部分细胞将经间充质-上皮转化形

成肾小管,肾小管的延长和肾脏血管内皮逐渐形成肾单位。同时,输尿管芽与后肾间充质细胞的相互作用形成肾脏集合系统^[18]。如果调控上述过程的基因功能缺失则会造成先天性肾脏发育异常。

3 PBX1 基因调节肾脏发育的机制

SCHNABEL 等^[19]在胚胎小鼠中敲除 PBX1 基因,小鼠表现为肾脏体积缩小,30% 的小鼠出现单侧肾缺如,并且多于胚胎发育第 15 天死亡,这证明 PBX1 基因是胚胎肾脏发育不可或缺的因子,敲除 PBX1 基因可导致肾脏缺如甚至胚胎死亡。PBX1 基因在胚胎肾单位分化中同样具有重要作用,可通过调控 RET、GDNF 等基因表达,促进输尿管芽萌出及向肾单位的分化;在肾单位血管分化中,PBX1 基因通过抑制血管壁细胞(vascular wall cells, VMCs)中 PDGFR β 基因的过早表达,维持肾动脉树的正常形态发生,确保肾单位与血管网络的共同发育^[20]。在 PBX1 基因纯合缺失小鼠中,胚胎输尿管分支数量进行性减少,胚胎发育第 14.5 天时分支数仅为野生型的 1/3^[19]。HURTADO 等^[20]研究证实 PBX1 蛋白可结合 PDGFR β 基因顺式调控元件并抑制其转录,进而调控 VMCs 分化动力学,维持肾脏动脉网络的正常层级构型;PBX1 缺失会导致 VMCs 过早分化、肾脏血管构型异常及肾功能衰竭;而降低 PDGFR β 剂量可挽救相关缺陷。

在输尿管芽萌出阶段,PBX1 与 MEIS1 形成复合物,调控 GDNF 基因表达,GDNF 与输尿管芽表面 RET 受体结合从而启动下游信号通路调控输尿管芽增殖与形成分支^[19];在肾血管发育阶段,PBX1 抑制 VMCs 中 PDGFR β 过早表达,维持肾动脉正常形态发生。此外,PBX1 还可通过其 PBC 结构域和 HOXA7、HOXA10 结合形成异源二聚体复合物,调控肾脏与尿路的发育^[21]。此外,最新单细胞测序研究显示,PBX1 突变导致后肾间充质细胞中 WNT/ β -catenin 信号通路关键基因(如 WNT9B、LEF1)表达下调,从而引发肾发育不良^[22]。综上,PBX1 基因是胚胎肾脏发育、肾单位形成及肾脏正常血管网络形成的重要调控因子。

4 PBX1 基因突变的基因型-表型分析

随着分子遗传学技术的发展,全外显子测序可

有效检测 PBX1 基因的各类变异,为 CAKUT 综合征的分子诊断提供了关键技术支撑,新突变位点和新表型正逐渐被发现。CAKUT 综合征的临床表现具有异质性,以先天性肾脏发育不良为主,包括肾脏缺如和肾脏异位等,输尿管、膀胱、尿道畸形较为少见^[7]。目前,PBX1 基因的致病性变异类型包括错义突变、无义突变、剪接突变等多种类型。目前已报道的 PBX1 致病性变异、临床表型及功能结构域分布见表 1。

仅 HD 结构域存在致死性突变,PBC-A 和 PBC-B 结构域无致死突变,以综合征型 CAKUT 为主(见图 1)。PBX1 致病性变异的基因型与临床表型的关联具有特异性(见图 2)。PBC-A 结构域突变患者外耳畸形发生率为 57%,听力下降的发生率为 28%,均高于 PBC-B 结构域及 HD 结构域。PBC-A 结构域内 7 例突变均伴随明确肾脏异常,无一例外,表型包括肾小球巨大稀少症(Oligomeganephronia, OMN)、双肾发育不良、局灶节段性肾小球硬化(focal segmental glomerulosclerosis, FSGS)及系膜增生性肾小球肾炎(mesangial proliferative glomerulonephritis, MSPGN)等多种类型,且多数病例会合并外耳畸形、耳聋、眼距增宽、方颅等听力-面容异常,部分病例还累及心脏、生殖系统、骨骼及呼吸系统,其中 c.319C>T 突变患者因无脾症、肺发育不全、室间隔缺损等严重异常,最终死亡。

相较于 PBC-A,PBC-B 结构域突变的表型异质性更为突出。该结构域主要参与维持 PBX1 蛋白稳定性及与 DNA 结合能力,由图 2 可知,7 例患者中 5 例表现为双侧肾发育不良/不全,肾功能损伤差异较大,而听力-面容异常的发生率明显降低,多系统异常也主要集中在神经发育迟缓、心脏畸形方面,无致死性病例报道。

HD 结构域的突变表型较为严重,与 PBC 结构域突变以肾脏表型为核心不同,HD 结构域突变中肾脏异常的发生比例较其他结构域低,取而代之的是明显的多系统畸形,如法洛四联症、完全性肺静脉异位引流、肺发育不全、先天性膈疝等,致死病例占比高达三成,且存活病例多伴随生长发育迟缓、肌张力低下、智力障碍等异常,反映出该结构域突变对全部器官发育的影响大于肾脏局部。

目前仅收集到 1 例非核心结构域突变(c.992C>

表 1 PBX1 基因突变型与表型分布

突变位点	肾脏表型	听力及面容	其他系统	结局
c.145C>T ^a	未见报道	未见报道	发育障碍	未见报道 ^[23]
c.262delA ^a	OMN,CKD2期	外耳畸形	未见报道	未见报道 ^[24]
c.277C>T ^a	FSGS,CKD2期	外耳畸形	隐睾;肾病综合征	未见报道 ^[25]
c.319C>T ^a	双肾发育不良;肾盂扩张	眼距增宽、前额突出	无脾症、双侧膈肌变薄膨出、肺发育不全、双角子宫;多指;室间隔缺损、主动脉骑跨	新生儿期死亡 ^[26]
c.328_334dup ^a	MSPGN CKD3期	耳聋	动脉导管未闭,高磷血症,甲状旁腺激素升高	未见报道 ^[27]
c.400dupG ^a	右肾盆腔异位,双肾发育不良	耳聋、外耳畸形、小颌畸形	先天性青光眼、动脉导管未闭、肌张力低下、发育迟缓、气管软化症、骶尾部浅凹陷伴毛发丛、短指	未见报道 ^[28]
c.413_419del ^a	双肾发育不良、CKD2期	短颈、耳轮异常	双侧隐睾、锁骨钩状发育不全、全面性发育迟缓、智力落后	未见报道 ^[7]
c.428delA ^b	双肾发育不全、CKD3期	耳聋	脊柱侧弯	未见报道 ^[29]
c.550C>T ^b	双肾发育不良、CKD2期	未见报道	生长发育迟缓	未见报道 ^[30]
c.511-2A>G ^b	双肾发育不全	未见报道	羊水过少	未见报道 ^[30]
c.551G>C ^b	未见报道	未见报道	法洛四联症;隐睾	未见报道 ^[30]
c.566delC ^b	双肾萎缩、肾盂扩张、CKD3期	耳聋、外耳畸形	额叶萎缩、智力障碍、生长迟缓、咽软化症	未见报道 ^[31]
c.661G>T ^b	双肾发育不良、CKD5期	未见报道	身材矮小、后鼻孔闭锁	未见报道 ^[32]
c.671T>A ^b	未见报道	小颌畸形	动脉导管未闭、房间隔缺损;单侧膈肌膨出;隐睾、小阴茎、米勒管残留	未见报道 ^[30]
c.680G>C ^{HD}	未见报道	未见报道	颈部软骨残留;发育迟缓、肌张力低下	未见报道 ^[33]
c.679_680insA ^{HD}	双肾发育不良	前额凸出、低耳位、招风耳、鼻梁宽	生长发育迟缓;完全性生长激素缺乏症	未见报道 ^[30]
c.694G>C ^{HD}	未见报道	未见报道	颈部后囊性水囊瘤、肺发育不全、心脏畸形、羊水过少	胎儿期死亡 ^[34]
c.700C>T ^{HD}	未见报道	未见报道	膈疝	新生儿期死亡 ^[35]
c.701G>C ^{HD}	未见报道	小颌畸形	生长发育迟缓、肌张力低下	未见报道 ^[30]
c.704G>A ^{HD}	未见报道	小颌畸形	膈肌膨出、肺发育不全、隐睾、发育迟缓、肌张力低、隐睾、外生殖器男性化不足	未见报道 ^[30]
c.712C>T ^{HD}	马蹄肾	未见报道	生长发育迟缓;动脉导管未闭	未见报道 ^[36]
c.783dupC ^{HD}	双肾发育不全	耳聋、无耳屏、外耳道狭窄	生长发育迟缓、肌张力低下	未见报道 ^[30]
c.862C>T ^{HD}	双肾发育不全	眼深凹、人中短、下颌突出	生长发育迟缓、肌张力低下;短指、扁平足、膝外翻	未见报道 ^[30]
c.868C>T ^{HD}	双肾盂输尿管	低位耳、小颌畸形	支气管肺发育不良、房间隔缺损、肺动脉高压、完全性肺静脉异位引流、动脉导管未闭;结肠重复畸形、阑尾旋转不良	新生儿期死亡 ^[37]
c.992C>A ^{N/A}	双肾发育不良、CKD2期	低位耳、小颌畸形	遗尿	未见报道 ^[38]

注: a: PBC-A 结构域; b: PBC-B 结构域; HD: HD 结构域; N/A: 非核心功能结构域; OMN: 寡而大肾发育不全; CKD: 慢性肾脏病; FSGS: 局灶节段性肾小球硬化; MSPGN: 系膜增生性肾小球肾炎。

A), 表现为双肾发育不良, 肾功能仅达慢性肾脏病 2 期, 伴随轻度遗尿症状, 无听力-面容异常及其他

系统受累, 表型轻微且局限, 这一结果也表明了非核心结构域对 PBX1 核心功能影响有限。

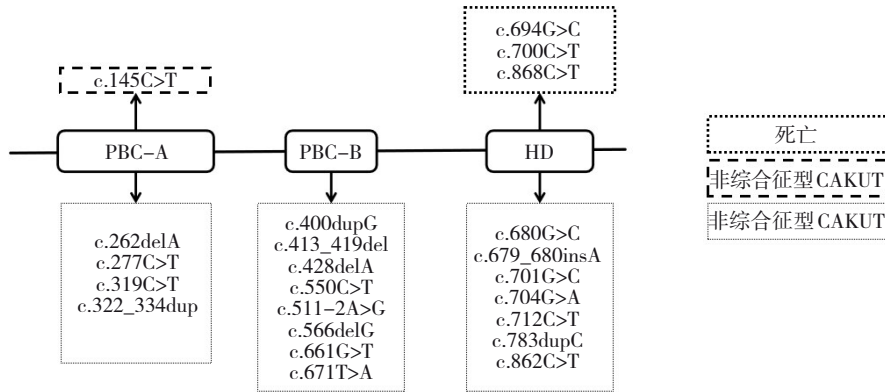


图 1 功能结构域突变位点及临床表型分布

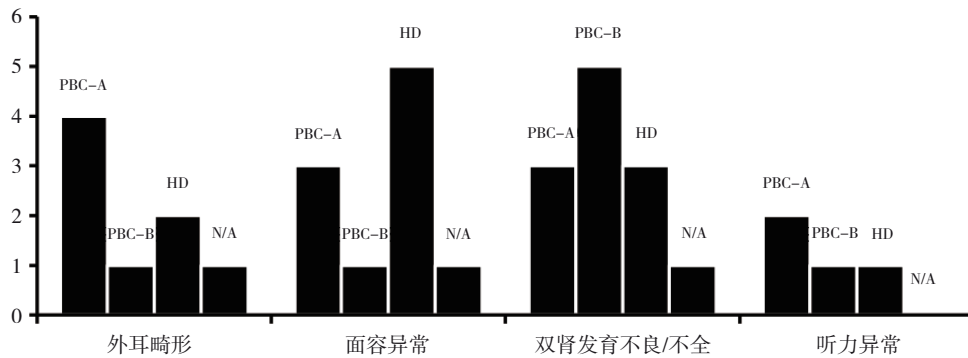


图 2 各结构域表型分布图

5 PBX1 基因突变表型差异性机制分析

PBC-A 结构域是 PBX1 蛋白中高度保守的蛋白互作区域,其核心功能是与 PREP/MEIS 蛋白结合形成转录调控复合物^[39]。当 PBC-A 结构域突变时,复合物形成受阻,导致肾脏发育相关基因表达紊乱,进而引发多种肾脏异常^[40]。此外,PBX1 基因可通过调控颅神经嵴细胞的增殖与分化参与颌面部骨骼、外耳等结构的发育^[41],且与内耳毛细胞发育相关基因(如 Hox 家族)的表达调控密切相关^[42-43]。PBC-A 结构域突变会破坏 PBX1 与 MEIS1 的相互作用,导致颅神经嵴细胞增殖分化异常,引发外耳畸形;同时内耳毛细胞发育相关基因表达紊乱,导致听力丧失。临床中若发现 CAKUT 合并耳部畸形,应优先考虑 PBX1 基因检测,这一表型组合可作为重要的分子诊断线索。此外,该结构域突变还会影响 PBX1 对心脏、生殖系统等器官发育相关基因的调控,导致多系统受累^[44]。

PBC-B 结构域突变的听力-面容异常发生率显著低于 PBC-A 结构域,可能因为该区域对 PBX1 调

控颅颌面及听觉器官发育相关基因的影响相对较弱^[41,45]。目前无致死性病例报道,可能因为该结构域突变未完全阻断 PBX1 的核心功能,仍能维持关键器官(如肺、脾脏)的基本发育需求^[46]。

HD 结构域是 PBX1 直接结合 DNA 的关键结构域,其通过识别特定 DNA 序列调控靶基因转录,同时与 Hox 蛋白相互作用以增强转录调控特异性^[47-48]。HD 结构域突变的致死病例占比高达三成且存活病例多有生长发育迟缓等异常。RUSCITTI 等^[37]证实 HD 结构域突变会导致 PBX1 蛋白结合靶基因的能力下降,如 c.868C>T 变异导致 DNA 结合能力降低约 90%,无法正常结合多器官发育相关靶基因的启动子区域,进而引发广泛的基因表达紊乱,这是该结构域突变表型严重且以多系统畸形为主的核心原因。

6 临床意义与未来展望

PBX1 作为 TALE 蛋白家族转录因子,在胚胎肾脏发育中发挥核心作用,是肾脏发育调控网络的重要节点。PBX1 基因变异的临床表现以肾发育不良

为核心表型,常伴尿路畸形及神经、心脏等多系统的肾外表现。鉴于HD结构域突变的高致死率,对于产前超声提示双肾发育不良的胎儿,可将PBX1基因纳入优先筛查范围,以尽快明确遗传学病因,评估致死风险,并为妊娠决策、产后多学科干预提供科学依据。

尽管PBX1与CAKUT的关联已得到证实,但仍有多科学问题有待解决,未来研究可聚焦于大样本队列以完善表型谱、明确基因型-表型关联等。目前PBX1基因变异尚无特异性靶向治疗方法,临床多以对症治疗为主,未来可利用单细胞测序等技术解析PBX1调控网络并挖掘关键靶基因,探索基因治疗、小分子药物等干预策略,并借助肾脏类器官模型加速药物研发,深入研究翻译后修饰机制以挖掘新的干预靶点。

参 考 文 献 :

- [1] EHRHART F, MARTENS H, ROSENBLUM N D, et al. Molecular pathways of kidney development and their applications to clinical research[J]. *Kidney Int*, 2026, 109(2): 287-296.
- [2] 姜璐璐, 梁喆, 彭圆, 等. 多囊性肾脏发育不良胎儿的遗传学病因、影像学表现及妊娠结局分析[J]. *中国现代医学杂志*, 2023, 33(24): 17-22.
- [3] LI N, ZHANG Y, HUANG L, et al. Clinical and prognostic characteristics of renal hypodysplasia in children: insights from a 10-year single-center cohort[J]. *Pediatr Nephrol*, 2026, 41(2): 379-389.
- [4] KOLVENBACH C M, SHRIL S, HILDEBRANDT F. The genetics and pathogenesis of CAKUT[J]. *Nat Rev Nephrol*, 2023, 19(11): 709-720.
- [5] ZHANG H Y, WANG C Y, JIANG X Y, et al. From mutation to symptoms: a multi-center study on HNF1B-related nephropathy in Chinese children[J]. *BMC Nephrol*, 2025, 26(1): 701.
- [6] GREIPEL L, MARTENS H, WERFEL L, et al. Presentation of patients with congenital anomalies of the kidney and urinary tract and *PAX2* loss-of-function variants and implications for clinical management[J]. *Kidney Int Rep*, 2025, 10(11): 4041-4054.
- [7] RIEDHAMMER K M, SIEGEL C, ALHADDAD B, et al. Identification of a novel heterozygous *de novo* 7-bp frameshift deletion in *PBX1* by whole-exome sequencing causing a multi-organ syndrome including bilateral dysplastic kidneys and hypoplastic clavicles[J]. *Front Pediatr*, 2017, 5: 251.
- [8] VEIGA R N, de OLIVEIRA J C, GRADIA D F. *PBX1*: a key character of the hallmarks of cancer[J]. *J Mol Med (Berl)*, 2021, 99(12): 1667-1680.
- [9] BLASI F, BRUCKMANN C, PENKOV D, et al. A tale of TALE, *PREPI*, *PBX1*, and *MEIS1*: interconnections and competition in cancer[J]. *Bioessays*, 2017, 39(5): 1600245.
- [10] MARTINOUE E G, MOLLER-LEVET C S, ANGELIDI A M. *PBX4* functions as a potential novel oncopromoter in colorectal cancer: a comprehensive analysis of the *PBX* gene family[J]. *Am J Cancer Res*, 2022, 12(2): 585-600.
- [11] SELLERI L, DEPEW M J, JACOBS Y, et al. Requirement for *Pbx1* in skeletal patterning and programming chondrocyte proliferation and differentiation[J]. *Development*, 2001, 128(18): 3543-3557.
- [12] QIN P, HABERBUSCH J M, SOPRANO K J, et al. Retinoic acid regulates the expression of *PBX1*, *PBX2*, and *PBX3* in P19 cells both transcriptionally and post-translationally[J]. *J Cell Biochem*, 2004, 92(1): 147-163.
- [13] SELLERI L, DIMARTINO J, VAN DEURSEN J, et al. The TALE homeodomain protein *Pbx2* is not essential for development and long-term survival[J]. *Mol Cell Biol*, 2004, 24(12): 5324-5331.
- [14] PAN C C, BAI X L, LI N, et al. *PBX3* as a biomarker for the early diagnosis and prediction of prognosis of glioma[J]. *PLoS One*, 2024, 19(2): e0293647.
- [15] BLASI F, BRUCKMANN C. MEIS1 in hematopoiesis and cancer. how MEIS1-PBX interaction can be used in therapy[J]. *J Dev Biol*, 2021, 9(4): 44.
- [16] MARY L, LECLERC D, GILOT D, et al. The TALE never ends: a comprehensive overview of the role of *PBX1*, a TALE transcription factor, in human developmental defects[J]. *Hum Mutat*, 2022, 43(9): 1125-1148.
- [17] CHEN H, YU Z Y, NIU Y, et al. Research progress of *PBX1* in developmental and regenerative medicine[J]. *Int J Med Sci*, 2023, 20(2): 225-231.
- [18] ELMORE S A, KAVARI S L, HOENERHOFF M J, et al. Histology atlas of the developing mouse urinary system with emphasis on prenatal days E10.5-E18.5[J]. *Toxicol Pathol*, 2019, 47(7): 865-886.
- [19] SCHNABEL C A, GODIN R E, CLEARY M L. *Pbx1* regulates nephrogenesis and ureteric branching in the developing kidney[J]. *Dev Biol*, 2003, 254(2): 262-276.
- [20] HURTADO R, ZEWDU R, MTUI J, et al. *Pbx1*-dependent control of VMC differentiation kinetics underlies gross renal vascular patterning[J]. *Development*, 2015, 142(15): 2653-2664.
- [21] DRAKE K A, ADAM M, MAHONEY R, et al. Disruption of Hox9,10,11 function results in cellular level lineage infidelity in the kidney[J]. *Sci Rep*, 2018, 8(1): 6306.
- [22] OLATOKE T, WAGNER A, ASTRINIDIS A, et al. Single-cell multiomic analysis identifies a HOX-PBX gene network regulating the survival of lymphangioliomyomatosis cells[J]. *Sci Adv*, 2023, 9(19): eadf8549.
- [23] TRAN MAU-THEM F, MOUTTON S, RACINE C, et al. Second-tier trio exome sequencing after negative solo clinical exome sequencing: an efficient strategy to increase diagnostic yield and decipher molecular bases in undiagnosed

- developmental disorders[J]. *Hum Genet*, 2020, 139(11): 1381-1390.
- [24] HU J X, YANG H H, WANG X W, et al. A novel pathogenic variant c. 262delA in *PBX1* causing oligomeganephronia identified using whole-exome sequencing and a literature review[J]. *Am J Med Genet A*, 2023, 191(12): 2850-2855.
- [25] HAN A R, MOON Y, KIM Y G, et al. A rare *PBX1* variant identified in adulthood: a case report[J]. *Front Med*, 2025, 12: 1604376.
- [26] ARTS P, GARLAND J, BYRNE A B, et al. Paternal mosaicism for a novel *PBX1* mutation associated with recurrent perinatal death: Phenotypic expansion of the *PBX1*-related syndrome[J]. *Am J Med Genet A*, 2020, 182(5): 1273-1277.
- [27] 党香云, 赵亚峰, 权松霞, 等. *PBX1* 基因突变致先天性肾脏和尿道异常综合征伴或不伴听力受损及耳朵异常或发育迟缓 1 例[J]. 中国临床案例成果数据库, 2024, 6(1): E2811.
- [28] SAFGREN S L, OLSON R J, PINTO E VAIRO F, et al. *De novo* *PBX1* variant in a patient with glaucoma, kidney anomalies, and developmental delay: an expansion of the CAKUTED phenotype[J]. *Am J Med Genet A*, 2022, 188(3): 919-925.
- [29] HEIDET L, MORINIÈRE V, HENRY C, et al. Targeted exome sequencing identifies *PBX1* as involved in monogenic congenital anomalies of the kidney and urinary tract[J]. *J Am Soc Nephrol*, 2017, 28(10): 2901-2914.
- [30] SLAVOTINEK A, RISOLINO M, LOSA M, et al. *De novo*, deleterious sequence variants that alter the transcriptional activity of the homeoprotein *PBX1* are associated with intellectual disability and pleiotropic developmental defects[J]. *Hum Mol Genet*, 2017, 26(24): 4849-4860.
- [31] MORICHI S, SUZUKI S, KASUGA A, et al. A new pathogenic variant of CAKUTED diagnosed based on intellectual disability[J]. *Indian J Pediatr*, 2020, 87(6): 480-481.
- [32] STIPPEL M, RIEDHAMMER K M, LANGE-SPERANDIO B, et al. Renal and skeletal anomalies in a cohort of individuals with clinically presumed hereditary nephropathy analyzed by molecular genetic testing[J]. *Front Genet*, 2021, 12: 642849.
- [33] 吴莉婷, 石宇, 黄道超, 等. *PBX1* 突变致先天性肾和尿路异常综合征伴或不伴听力损失、耳朵异常或发育迟缓 1 例基因型及表型分析[J]. 重庆医科大学学报, 2022, 47(3): 358-362.
- [34] HUANG N, ZHANG H G, HUANG Z P, et al. Whole exome sequencing revealing a novel *PBX1* gene variant in a Chinese family causing recurrent neonatal death[J]. *Birth Defects Res*, 2024, 116(8): e2396.
- [35] KAMMOUN M, SOUCHE E, BRADY P, et al. Genetic profile of isolated congenital diaphragmatic hernia revealed by targeted next-generation sequencing[J]. *Prenat Diagn*, 2018, 38(9): 654-663.
- [36] SCOLARI C, FAINI A C, VERRA G, et al. Functional characterization of a novel *PBX1* *de novo* missense variant identified in a pediatric patient with CAKUT[J]. *Genes (Basel)*, 2025, 16(11): 1346.
- [37] RUSCITTI F, CERMINARA M, IASCONE M, et al. An example of parenchymal renal sparing in the context of complex malformations due to a novel mutation in the *PBX1* gene[J]. *Birth Defects Res*, 2022, 114(12): 674-681.
- [38] PETZOLD F, JIN W J, HANTMANN E, et al. Novel somatic *PBX1* mosaicism likely masking syndromic CAKUT in an adult with bilateral kidney hypoplasia[J]. *Clin Kidney J*, 2022, 15(7): 1333-1339.
- [39] LONGOBARDI E, PENKOV D, MATEOS D, et al. Biochemistry of the tale transcription factors PREP, MEIS, and PBX in vertebrates[J]. *Dev Dyn*, 2014, 243(1): 59-75.
- [40] TAKAHASHI T, FRIEDMACHER F, ZIMMER J, et al. *Pbx1*, *Meis1*, and *Runx1* expression is decreased in the diaphragmatic and pulmonary mesenchyme of rats with nitrofen-induced congenital diaphragmatic hernia[J]. *Eur J Pediatr Surg*, 2021, 31(1): 120-125.
- [41] WELSH I C, HART J, BROWN J M, et al. *Pbx* loss in cranial neural crest, unlike in epithelium, results in cleft palate only and a broader midface[J]. *J Anat*, 2018, 233(2): 222-242.
- [42] MAEDA R, ISHIMURA A, MOOD K, et al. *Xpbx1b* and *Xmeis1b* play a collaborative role in hindbrain and neural crest gene expression in *Xenopus* embryos[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2002, 99(8): 5448-5453.
- [43] SCHULTE D, FRANK D. TALE transcription factors during early development of the vertebrate brain and eye[J]. *Dev Dyn*, 2014, 243(1): 99-116.
- [44] BRENDOLAN A, FERRETTI E, SALSU V, et al. A *Pbx1*-dependent genetic and transcriptional network regulates spleen ontogeny[J]. *Development*, 2005, 132(13): 3113-3126.
- [45] MOENS C B, SELLERI L. Hox cofactors in vertebrate development[J]. *Dev Biol*, 2006, 291(2): 193-206.
- [46] CHARBONEAU A, EAST L, MULHOLLAND N, et al. *Pbx1* is required for Hox D3-mediated angiogenesis[J]. *Angiogenesis*, 2005, 8(4): 289-296.
- [47] PELTENBURG L T, MURRE C. Specific residues in the *Pbx* homeodomain differentially modulate the DNA-binding activity of Hox and Engrailed proteins[J]. *Development*, 1997, 124(5): 1089-1098.
- [48] LADAM F, SAGERSTRÖM C G. Hox regulation of transcription: more complex(es)[J]. *Dev Dyn*, 2014, 243(1): 4-15.

(张蕾 编辑)

本文引用格式: 何淑敏, 盛倩倩, 丁桂霞. PBX1 基因突变在先天性肾脏与尿路畸形中的研究进展[J]. 中国现代医学杂志, 2026, 36(11): 63-69.

Cite this article as: HE S M, SHENG Q Q, DING G X. Research progress of PBX1 gene mutations in congenital anomalies of the kidney and urinary tract[J]. *China Journal of Modern Medicine*, 2026, 36(11): 63-69.