

常染色体显性遗传性多囊肾病的研究进展

黄璐璐, 巴应贵*

青海大学附属医院肾病科, 青海 西宁

收稿日期: 2022年3月24日; 录用日期: 2022年4月18日; 发布日期: 2022年4月26日

摘要

人类常染色体显性遗传性多囊肾病(ADPKD)又称为成人型多囊肾, 占人类单基因遗传病的第三位, 是一种常见的遗传性肾功能紊乱综合征, 主要病理特征是双侧肾脏形成大小不等的囊泡, 囊泡进行性生长, 肾实质功能单位受压, 进而破坏肾脏的正常结构和功能, 最终发展至尿毒症期, 并可累计多个脏器系统。近年来, 多囊肾病的治疗研究不断取得进展, 本文主要对ADPKD发病机制、临床表现、诊断及治疗进行综述。

关键词

多囊肾, 常染色体显性遗传

Research Progress of Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease

Lulu Huang, Yinggui Ba*

Department of Nephrology, Affiliated Hospital of Qinghai University, Xining Qinghai

Received: Mar. 24th, 2022; accepted: Apr. 18th, 2022; published: Apr. 26th, 2022

Abstract

Human autosomal dominant polycystic kidney disease (ADPKD), also known as adult polycystic kidney disease, accounts for the third single-gene genetic disease in humans, which is a common hereditary renal dysfunction syndrome. The main pathological features are the formation of bilateral kidney vesicles of different sizes, vesicles progressive growth, renal parenchymal function unit pressure, then destroy the normal structure and function of the kidney, and eventually develop to the stage of uremia, and can accumulate a number of organ systems. In recent years, research on the treatment of polycystic kidney disease has made continuous progress. This paper

*通讯作者。

mainly reviews the pathogenesis, clinical manifestations, diagnosis and treatment of ADPKD.

Keywords

Polycystic Kidney, Autosomal Dominant Inheritance

Copyright © 2022 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

人类常染色体显性遗传性多囊肾病(autosomal dominant polycystic kidney disease, ADPKD)又称为成人型多囊肾,以患者双侧肾脏出现进行性增长的充满液体的囊泡为主要特征,最终发展为尿毒症。ADPKD除肾脏病变外累及多系统,是一种全身性疾病。ADPKD多发于成人,发病率约400/1~1/1000 [1]。但丹麦一项研究发现,在87%预期患有ADPKD的丹麦家庭中发现了致病或可能致病的变异体,ADPKD的患病率可能被低估[2]。我国约有1500万患者,约一半患者在60岁左右进展为尿毒症[3] [4],约占尿毒症患者的8%~10%,ADPKD已成为全世界导致尿毒症的第四大主要原因。根据孟德尔遗传定律可知子女有50%的概率遗传该病,该病给患者及家属带来严重的经济和心理负担,同时也给社会及国家带来了很大的影响。

2. 常染色体显性遗传性多囊肾的发病机制

1985年,人类发现PKD1基因定位于16号染色体,但直到1994年才发现PKD1基因位于16p13.3。1996年人类通过连锁分析法发现第二个致病基因PKD2位于4q21-23。目前ADPKD主要包括I型多囊肾病基因(PKD1)和II型多囊肾病基因(PKD2)两种致病基因。其中PKD1约占全部突变的85%,PKD2约占15%,约15%的患者的致病基因还不清楚[5],也有学者发现新的致病基因的存在[6]。PKD1最为常见,相比于PKD2的临床表现也更为严重,进入尿毒症期约提前20年[7] [8] [9] [10]。PKD1由46个外显子组成,基因产物为11次跨膜多囊蛋白-1(polycystin-1, PC1),有跨膜受体、纤毛感受器、细胞黏附等功能,它在肾脏正常发育阶段的输尿管芽上皮的基膜上高度地进行表达。PC1的水平直接影响患者的肾脏表型,PKD1参与G蛋白偶联信号途径、Wnt、转录因子AP-1、JAK-STAT等信号转导途径,PKD1基因突变导致一系列通路异常,可部分解释囊肿的生成,PKD1基因突变发生的类型包括单核苷酸无义突变和错义突变,剪接位点缺陷或插入突变及移码突变。PC1水平降低50%与成人发病相关,PC1的完全缺乏是致病的。PKD2由15个外显子组成,基因产物为多囊蛋白(polycystin-2, PC2),主要是钙离子转运通道的功能。PC2的表达缺失会增加细胞内钙流增加,导致细胞功能的改变和生成囊肿。有研究发现,PKD1存在一个框移突变C.2085-2086insC为杂合子,这种由于提前将一个氨基酸进行编码的分子序列经常推迟或提前终止的这种情况显然既有很大的风险可能会直接严重影响其与蛋白质的相互作用;而PKD2则发现有框移突变、剪切、无义以及同义变异和措意变异等发生。同时发现在一患病家庭中存在一个框移突变p.Ala696Argfs17X。p.Ala696Argfs17X突变被认为可能是导致常染色体显性遗传性多囊肾病的可疑治病突变[11]。

ADPKD发病机制的假说主要有二次打击学说、三次打击学说、炎症致病学说、纤毛致病学说、代谢学说、赘生物学说、信号传导中止学说、齐-杂合子状态学说、螺旋区-螺旋区相互作用学说、修饰基

因突变学说、PKD 基因的低表达和过度表达学说。其中炎症致病学说的机制并不十分清楚, 但有研究证实, 多囊肾患者的囊液内存在 IL-1 β 、IL-2、TNF- α (TNF- α)等趋化性细胞因子, 多囊肾患者尿液中单核细胞趋化蛋白-1 (monocyte chemoattractant protein-1, MCP1)与囊肿的进展呈正相关。“二次打击学说”在 1996 年被首次提出, 又名等位体细胞突变学说。起初二次打击学说主要针对 PKD1, 它认为 PKD1 只是使患者有易感倾向, 但不会产生囊肿, 在感染、毒素等环境的影响下正常的 PKD 基因完全失活从而形成囊肿。“二次打击学说”已经被普遍接受, 近年来纤毛学说成为多囊肾病的研究热点, 与多囊肾相关的蛋白如多囊蛋白-1、多囊蛋白-2、polaris、polyductin 等都分布在纤毛的基体和中心粒上, PC1 抑制细胞周期依赖性蛋白激酶活性来调节细胞周期, 异常的纤毛导致细胞增生、细胞失分化进而使得病变小管不断扩大形成囊肿。

3. 常染色体显性遗传性多囊肾的临床表现

ADPKD 病程长, 进展慢。早期肾脏大小正常, 不会有明显的临床症状。随着囊泡的增加, 肾脏体积的异常, 一般在 30 岁左右开始出现临床症状。ADPKD 的主要临床表现为高血压、肉眼血尿、肾区疼痛、肾区肿块、泌尿道感染、尿路结石, 除此之外还有肾外表现, 如肝囊肿、肾结石、颅内动脉瘤、心脏瓣膜疾病、腹壁疝等。

ADPKD 患者几乎 100% 都会发生高血压, 而这种高血压也是加重病情进展的主要临床表现之一。肾脏囊泡的不断扩大, 压迫肾内血管而导致肾血管严重缺血, 从而激活肾素 - 血管紧张素 - 醛固酮系统 (renal-angiotensin-aldosterone system, RAAS) 释放血管紧张素 II, 致使血压急剧升高, 高血压同时又加速了肾功能的损害, 如此恶性循环, 最终可以引起肾脏衰竭。

多数 ADPKD 患者的首发症状为肉眼血尿, 肉眼血尿的最常见的原因是泌尿系感染, 次要原因是由于尿路结石。除此之外, 激烈运动或者外力也可造成肾脏损伤而出现血尿。血尿初次发现的年龄一般为 30 岁左右, 出现的越早, 出现的次数越多, 进展为尿毒症的危险性越大。

肾区疼痛按照其疼痛的性质可以划分为绞痛、急性疼痛及慢性疼痛。肾区绞痛多由于多囊肾并发肾结石, 结石通过输尿管而造成的疼痛; 急性肾痛的典型临床症状为腰部剧烈的疼痛, 呈阵发性; 慢性疼痛为逐渐增大的囊泡牵拉肾被膜所致。

ADPKD 易发生泌尿系感染, 但机制尚不完全清楚。有研究发现与囊液引流不畅、囊肿血流不足等有关。泌尿系感染为上行性感染, 多数致病菌为革兰氏阴性杆菌, 由于女性生理特殊的结构, 故女性更易感。

ADPKD 患者常伴有尿路结石, 尿路结石的形成机制尚不明确, 考虑与感染、尿流停滞、尿液淤积浓缩及晶体沉淀有关。

ADPKD 可以累及多个系统, 肾外部的表现主要分为囊性和非囊性。囊性疾病病变是指囊肿所累及的肝、胰、脾、卵巢、蛛网膜、松果体等生理器官, 其中以肝囊肿最为常见, 15~24 岁的囊肿患者发生率为 58%, 35 岁以上囊肿患者的发病率为 94%, 肝囊肿同多囊肾囊肿一样囊肿随着其年龄的增长而逐渐变多, 但影响肝功能轻微 [12]。非囊性病变包括心脏瓣膜病变、憩室病、疝气、颅内动脉瘤等, 其中颅内动脉瘤对人体造成的危害最严重, ADPKD 患者中颅内动脉瘤的发病率约为 12%, 是导致患者早期死亡的主要病因。颅内动脉瘤发生破裂的年龄比一般人群早 10 年, 颅内动脉瘤首次出血死亡率高达 35% [13] [14] [15] [16] [17]。

4. 常染色体显性遗传性多囊肾的诊断

多囊肾的诊断标准发表于 1994 年, 主要依靠临床表现和影像学检查, 即确诊需患者至少三代的家族

史, B 超发现至少 3 个囊肿。若没有家族史, 则需双侧肾囊肿且合并一下两个或以上的症状: 双肾增大, ≥ 3 个肾囊肿, 有脑动脉瘤, 蛛网膜、松果体、胰腺、脾脏单个囊肿。多囊肾患者检查方法包括 B 超、CT、核磁共振、静脉肾盂造影、逆行肾盂造影、双肾功能动态成像、超声引导下穿刺等, 除此之外基因检测技术对于影像学下诊断困难、无法确诊的患者的诊断也十分重要, 目前临床上主要采用 sanger 测序和下一代高通量测序技术。常用的多囊肾检查方法是 B 超和 CT, 其中首选 B 超检查, 它有敏感性高、无创、无放射、经济、简便的优势。B 超临床诊断标准: 对于年龄小于 40 岁的患者, 任一肾脏只要超过 3 个囊肿就能够进行确诊; 对于 40~59 岁的患者, 每一个肾脏至少 2 个囊肿就能够进行确诊; 对于年龄大于 60 岁的患者每个肾脏至少 4 个囊肿即可确诊。B 超可以检出 0.5~1 cm 的囊肿而 CT 可发现 0.3 cm 以上的囊肿, 精确度高于 B 超。核磁共振血管成像检出无症状颅内动脉瘤的发病率为 9%~12%, 是一般人群的 4 倍[18]。CT 对于小于 0.3cm 的囊肿敏感度较低, 建议行 DSA 检查, 但应注意造影剂肾损害的发生。

5. 常染色体显性遗传性多囊肾的病情评估及预后判断

ADPKD 疾病预后的有效参数是患者年龄、身高校正后的肾脏总体(htTKV)值[19]。《中国常染色体显性多囊肾病临床实践指南(第二版)》提出推荐使用肾脏总体积年增长监测和评估 ADPKD 的进展, 超声、CT、核磁共振、等多种影像学检查均可用于肾脏总体积(TKV)的评估。但超声可重复性差、精确度低评估、易受检查这操作的影响, 因此推荐使用 MRI 的 T2 加权成像技术。应用 MRI 计算 TKV 具体方法是使用 GE1.5-T 核磁共振扫描仪拍摄患者双肾图像, 选取肾脏与周围组织界限最清晰的 T2 序列图像, 使用 ITK-SNAP 软件手工绘制每一层图像的肾脏边界, 然后根据公式计算 TKV。ADPKD 的其他危险因素有基因突变、年龄、性别、体重、高血压、蛋白尿, 所以肾小球滤过率(eGFR)、蛋白尿(ACR)、血清尿酸(sUA)也可用于评估疾病的进展。研究表明, 血浆生物标记物的鉴定, 如色氨酸代谢通路的标记物以及尿素和精氨酸循环的标记物, 可用于监测疾病进展和治疗效果[20]。

ADPKD 的梅奥分型根据影像学特点可以分为两类, 1 类为 ADPKD 典型影像学表现, 2 类为非典型性的影像学表现。1 类又根据 htTKV 可分为 5 个亚型, 年增长率 < 1.5% 的为 1A 类, 年增长率在 1.5%~3.0% 之间的为 1B 类, 年增长率在 3.0%~4.5% 之间的为 1C 类, 年增长率在 4.5%~6.0% 的为 1D 类, 年增长率大于 6.0% 的为 1E 类。其中 1A 和 2 类患者疾病进展较慢, 而 1C、1D 和 1E 亚类患者疾病进展较快。还可以对 ADPKD 通过 PRO-PKD 评分进行危险分层, 分为低、中、高三组, 其发生 ADPKD 的平均年龄为 70.6、56.9、49 岁。

6. 常染色体显性遗传性多囊肾的治疗

多囊肾病的治疗重点在于治疗并发症, 缓解症状, 延缓囊肿生长及肾功能恶化的速度[21]。即生活方式的干预、对症治疗及终末期肾病的替代治疗, 对症治疗包括内科治疗和外科治疗。

多囊肾患者在日常生活中注意要保持心情舒畅, 预防流行性感冒; 尽可能的减少或避免食用巧克力及饮用咖啡、浓茶等富含咖啡因及乙醇的饮料; 有高血压的患者要特别注意低盐饮食(每天小于 6 g 食盐), 控制好血压; 病程晚期建议低蛋白饮食; 避免应用肾毒性药物; 足量饮水, 保持尿量 > 3 L/d, 尿液渗透压 ≤ 280 mOsm/kg。大多数患者早期无需改变生活方式或限制体力活动, 当囊肿比较大时要特别注意休息, 避免剧烈体力活动和腹部受创, 以免囊肿破裂而出血。女性患者应积极预防感染, 也要控制妊娠次数, 定期医院随访。有研究表明, 饮食不足导致的饥饿使体内酮体生成, 而多囊肾的肾囊细胞无法利用酮体产生能量, 从而使囊肿生长明显延缓。

决定是否用药主要是通过评估 ADPKD 的进展速度, 肾功能及 TKV 是评估病情进展的主要指标, 而在疾病早期的肾功能无明显变化。快速进展型 ADPKD 是指 GFR 下降率 ≥ 2.5 mL/min/年及梅奥分型

1C-1ETKV 增长率 $\geq 5\%$ /年。1A 和 2 类患者疾病进展较慢, 通常只需要观察, 不需要特殊治疗。而 1C、1D 和 1E 亚类患者疾病进展较快, 应予以药物控制病情进展。治疗多囊肾的药物主要有血管加压素 V2 受体(VPV2R)拮抗剂、囊性纤维化跨膜转导调节因子(CFTR)阻断剂、基质金属蛋白酶(MMPs)阻断剂、紫杉醇类药物、抗炎镇痛药等。其中血管加压素 V2 受体(VPV2R)拮抗托伐普坦(tolvaptan)是唯一被批准(欧盟、日本)用于 ADPKD 药理性治疗的药物, 托伐普坦是由日本大冢制药有限公司研制的一种口服有效血管加压素 V2 受体拮抗剂, 最先被批准用于低钠血症, 随着对托伐普坦的逐步深入研究, 又被批准用于肝硬化、抗利尿激素分泌异常综合征[22], 2018 年托伐普坦获得美国食品和药物管理局(FDA)批准, 用于治疗快速进展型成年 ADPKD 患者[23], 它主要通过 AVP 受体结合, 抑制 cAMP-PKA 通路的激活, 延缓 ADPKD 进展。美国梅奥(Mayo)临床医学中心 Vicente E. Torres 教授带头领衔研究制定了托伐普坦治疗快速进展型 ADPKD 的临床实践指南[24], 已往研究认为托伐普坦主要通过延缓 TKV 的增长从而降低 eGFR, 2021 年 TEMPO 3:4 实验研究(第一个托伐普坦治疗 ADPKD 疗效和安全性的随机对照实验)显示该药物降低 eGFR 并不依赖于延缓 TKV 的增长[25]。尽管推出了托伐普坦, 但它有着多尿、尿频、夜尿、口渴、疲劳[26]; 尿酸升高的副作用和其他药物(CYP3A 抑制剂)相互作用以及肝酶升高, 存在严重肝细胞毒性风险[27], 所以仍在寻找更安全的多囊肾病(PKD)药物。研究数据表明, 环吡酮(CPX)或其油胺盐(CPX-O)通过吞噬铁蛋白的过程以铁不依赖的方式减少体内铁蛋白的表达, 这一过程与 PKD 中囊肿进展的减少有关, 具有治疗常染色体显性 PKD 的潜力[28]。

ADPKD 患者通过外科手术的治疗可清除感染的囊液和阻止肾囊肿体积增大, 虽然不能达到治愈, 但可以减轻肾脏压力、延缓肾脏恶化的进展、控制高血压和感染、减轻或消除患者症状等临床意义。1911 年就开始通过穿刺抽取囊液来实现减压。目前的手术方法有多囊肾去顶减压术、多囊肾去顶减压术 + 被膜剥脱术、多囊肾穿刺硬化、肾移植及肾切除术。

ADPKD 患者合并症的内科和外科治疗: 几乎所有的 ADPKD 患者都合并高血压, 在高血压的早期主要采用限盐饮食等生活干预的方法, 效果不佳时应给予药物治疗, 首选的药物是血管紧张素转化酶抑制剂(ACEI)类, 年龄在 18~50 岁且 eGFR > 60 mL/min 的患者的血压控制的目标为 $< 110/75$ mmHg, 否则血压应控制在 $130/85$ mmHg 以下[29]。药物不能控制时可以采用肾动脉栓塞、多囊肾去顶减压术、肾切除术; 合并腰部疼痛一般都是一过性的, 严重时给予镇痛止疼药, 效果不佳时可采用多囊肾去顶减压术、多囊肾穿刺硬化及肾切除术等外科手段进行治疗; 合并出血多为自限性, 故一般为保守治疗, 可以给予止血、抗感染治疗并嘱患者绝对卧床休息, 大部分在 2~7 天出血可停止, 若不能止血应及时予以抗纤溶的药物, 出血量较大时可考虑输血治疗、血管栓塞、切除一侧肾脏; ADPKD 感染时, 应根据血、尿培养结果选用脂溶性抗生素(喹诺酮类、复方新诺明及甲硝唑等)。培养阴性可抽血、抽液进行病原微生物基因诊断。抗生素治疗效果不佳, 感染囊肿直径 > 5 cm 可予以囊肿穿刺引流治疗。患者常见的细菌感染致病菌是大肠埃希菌, 其产生的超广谱 β 内酰胺酶是细菌对 β 内酰胺类药物主要的耐药机制之一, 故应避免长期应用三代头孢菌素和同类频繁更换; ADPKD 患者合并肾结石时应嘱患者多饮水促进排石, 根据结石类型可选用柠檬酸钾治疗解释, 当结石过大或出现相关临床症状时可激光、手术取石; ADPKD 患者合并颅内动脉瘤时应根据动脉瘤的位置、数量、大小经肾脏科、神经内科、脑外科等多科室探讨, 权衡利弊, 决定选择开颅夹闭术、介入栓塞术或定期随访。(手术切除的指征包括疼痛、严重的感染、反复出血、不能控制的高血压、合并肿瘤及为移植肾脏创造空间时。开放手术切除多囊肾有较高的并发症(切口疝、出血、肠道损伤、腹膜炎、肠梗阻)及死亡率, 且手术恢复较慢。腹腔镜多囊肾切除术具有损伤小、恢复快等方面的优势。但世界范围内报道的手术例数较少, 国内多囊肾腹腔镜切除的报道亦较少。国外腹腔镜路径较多采用经腹腔途径, 采用后腹腔途径较少。)

ADPKD 发展至 ESRD 替代治疗方法主要有血液透析、腹膜透析、肾移植三种方法。其中肾移植是

最佳治疗, 但由于肾源和经济的原因, 大多数患者都是接受血液透析治疗。由于 ADPKD 患者肾脏的增大使得有效的腹膜透析范围面积减少, 影响腹膜透析的效果, 同时也增加了感染的风险, 故首选血液透析, 但 ADPKD 不是腹膜透析的禁忌症。

ADPKD 是一种严重的遗传疾病, 也是全球重大的经济学问题。目前可以通过基因检测以及基因表型和临床表型的关联分析, 创新性发现中国 ADPKD 患者具有种族特异性, 可将患者进行危险分层, 有助于合理分配医疗资源, 通过体外受精胚胎的基因检测, 指导优生优育[30]。随着研究的不断深入和医疗技术的不断进步, 目前对于多囊肾的发病机制、致病基因和诊治都有了进一步的研究和突破, 但目前 ADPKD 仍不可治愈, 新的低毒高效的药物和方法亟待发掘, 作为一种基因突变所致的遗传性疾病, 基因替代治疗在 ADPKD 的治疗中被寄予厚望。

参考文献

- [1] Bergmann, C., Guay-Woodford, L.M., Harris, P.C., Horie, S., Peters, D.J.M. and Torres, V.E. (2018) Polycystic Kidney Disease. *Nature Reviews Disease Primers*, **4**, 50. <https://doi.org/10.1038/s41572-018-0047-y>
- [2] Nielsen, M.L., Lildballe, D.L., Rasmussen, M., Bojesen, A., Birn, H. and Sunde, L. (2021) Clinical Genetic Diagnostics in Danish Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease Patients Reveal Possible Founder Variants. *European Journal of Medical Genetics*, **64**, Article ID: 104183. <https://doi.org/10.1016/j.ejmg.2021.104183>
- [3] Menezes, L.F. and Germino, G.G. (2019) The Pathobiology of Polycystic Kidney Disease from a Metabolic Viewpoint. *Nature Reviews Nephrology*, **15**, 735-749. <https://doi.org/10.1038/s41581-019-0183-y>
- [4] Cornec-Le Gall, E., Alam, A. and Perrone, R.D. (2019) Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease. *The Lancet*, **393**, 919-935. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)32782-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)32782-X)
- [5] Harris, P.C. and Torres, V.E. (2009) Polycystic Kidney Disease. *Annual Review of Medicine*, **60**, 321-337. <https://doi.org/10.1146/annurev.med.60.101707.125712>
- [6] Porath, B., Gainullin, V.G., Cornec-Le, G.E., et al. (2016) Mutations in GANAB, Encoding the Glucosidase IIa Subunit, Cause Autosomal-Dominant Polycystic Kidney and Liver Disease. *The American Journal of Human Genetics*, **98**, 1193-1207. <https://doi.org/10.1016/j.ajhg.2016.05.004>
- [7] Cornec-Le Gall, E., Audrézet, M.P., Chen, J.M., Hourmant, M., Morin, M.P., Perrichot, R., Charasse, C., Whebe, B., Renaudineau, E., Jousset, P., Guillodo, M.P., Grall-Jezequel, A., Saliou, P., Férec, C. and Le Meur, Y. (2013) Type of PKD1 Mutation Influences Renal Outcome in ADPKD. *Journal of the American Society of Nephrology*, **24**, 1006-1013. <https://doi.org/10.1681/ASN.2012070650>
- [8] Cornec-Le Gall, E., Audrézet, M.P., Le Meur, Y., Chen, J.M. and Férec, C. (2014) Genetics and Pathogenesis of Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease: 20 Years On. *Human Mutation*, **35**, 1393-1406. <https://doi.org/10.1002/humu.22708>
- [9] Audrézet, M.P., Cornec-Le Gall, E., Chen, J.M., Redon, S., Quéré, I., Creff, J., Bénech, C., Maestri, S., Le Meur, Y. and Férec, C. (2012) Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease: Comprehensive Mutation Analysis of PKD1 and PKD2 in 700 Unrelated Patients. *Human Mutation*, **33**, 1239-1250. <https://doi.org/10.1002/humu.22103>
- [10] Torra, R., Badenas, C., Darnell, A., Nicolau, C., Volpini, V., Revert, L. and Estivill, X. (1996) Linkage, Clinical Features, and Prognosis of Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease Types 1 and 2. *Journal of the American Society of Nephrology*, **7**, 2142-2151. <https://doi.org/10.1681/ASN.V7102142>
- [11] 李新伟, 张群芝. 遗传性多囊肾家系 PKD1、PKD2 基因突变探讨与研究[J]. 中国优生与遗传杂志, 2017, 25(10): 10-11.
- [12] Bae, K.T. and Grantham, J.J. (2010) Imaging for the Prognosis of Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease. *Nature Reviews Nephrology*, **6**, 96-106. <https://doi.org/10.1038/nrneph.2009.214>
- [13] Theodorakopoulou, M., Raptis, V., Loutradis, C. and Sarafidis, P. (2019) Hypoxia and Endothelial Dysfunction in Autosomal-Dominant Polycystic Kidney Disease. *Seminars in Nephrology*, **39**, 599-612. <https://doi.org/10.1016/j.semnephrol.2019.10.009>
- [14] Duarte-Chavez, R., Stoltzfus, J., Yellapu, V., Martins, N., Nanda, S., Longo, S., Geme, B. and Schneider, Y. (2021) Colonic Diverticular Disease in Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease: Is There Really an Association? A Nationwide Analysis. *International Journal of Colorectal Disease*, **36**, 83-91. <https://doi.org/10.1007/s00384-020-03736-2>
- [15] Shigemori, K., Higashihara, E., Itoh, M., Yoshida, H., Yamamoto, K., Nutahara, K., Shiokawa, Y., Kaname, S., Tambo,

- M., Yamaguchi, T., Taguchi, S., Yoshioka, T., Yokoyama, K. and Fukuhara, H. (2021) PKD1-Associated Arachnoid Cysts in Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease. *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases*, **30**, Article ID: 105943. <https://doi.org/10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2021.105943>
- [16] 中国非公立医疗机构协会肾脏病透析专业委员会. 中国常染色体显性多囊肾病临床实践指南[J]. 临床肾脏病杂志, 2016, 16(10): 580-588.
- [17] 中华医学会神经外科学分会神经介入学组. 颅内动脉瘤血管内介入治疗中国专家共识[J]. 中华医学杂志, 2013, 93(39): 3093-3103.
- [18] 常染色体显性多囊肾病临床实践指南专家委员会. 中国常染色体显性多囊肾病临床实践指南(第二版) [M]. 临床肾脏病杂志, 2019, 19(4): 227-235. <https://doi.org/10.3969/j.issn.1671-2390.2019.04.001>
- [19] Chebib, F.T. and Torres, V.E. (2021) Assessing Risk of Rapid Progression in Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease and Special Considerations for Disease-Modifying Therapy. *American Journal of Kidney Diseases*, **78**, 282-292. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2020.12.020>
- [20] Baliga, M.M., Klawitter, J., Christians, U., Hopp, K., Chonchol, M., Gitomer, B.Y., Cadnapaphornchai, M.A. and Klawitter, J. (2021) Metabolic Profiling in Children and Young Adults with Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease. *Scientific Reports*, **11**, Article No. 6629. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-84609-8>
- [21] 贺翡, 赵慧宁, 侯丽红, 等. 基于“SMG”健康管理模式的作业治疗对脑卒中偏瘫患者自我效能的影响研究[J]. 中国全科医学, 2020, 23(18): 2249-2253.
- [22] Decaux, G., Soupert, A. and Vassart, G. (2008) Non-Peptide Arginine-Vasopressin Antagonists: The Vaptans. *The Lancet*, **371**, 1624-1632. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(08\)60695-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(08)60695-9)
- [23] Edwards, M.E., Chebib, F.T., Irazabal, M.V., Ofstie, T.G., Bungum, L.A., Metzger, A.J., Senum, S.R., Hogan, M.C., El-Zoghby, Z.M., Kline, T.L., Harris, P.C., Czerwiec, F.S. and Torres, V.E. (2018) Long-Term Administration of Tolvaptan in Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*, **13**, 1153-1161. <https://doi.org/10.2215/CJN.01520218>
- [24] Chebib, F.T., Perrone, R.D., Chapman, A.B., Dahl, N.K., Harris, P.C., Mrug, M., Mustafa, R.A., Rastogi, A., Watnick, T., Yu, A.S.L. and Torres, V.E. (2018) A Practical Guide for Treatment of Rapidly Progressive ADPKD with Tolvaptan. *Journal of the American Society of Nephrology*, **29**, 2458-2470. <https://doi.org/10.1681/ASN.2018060590>
- [25] Horie, S., Muto, S., Kawano, H., et al. (2021) Preservation of Kidney Function Irrelevant of Total Kidney Volume Growth Rate with Tolvaptan Treatment in Patients with Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease. *Clinical and Experimental Nephrology*, **25**, 467-478. <https://doi.org/10.1007/s10157-020-02009-0>
- [26] Kramers, B.J., van Gastel, M.D.A., Boertien, W.E., Meijer, E. and Gansevoort, R.T. (2019) Determinants of Urine Volume in ADPKD Patients Using the Vasopressin V2 Receptor Antagonist Tolvaptan. *American Journal of Kidney Diseases*, **73**, 354-362. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2018.09.016>
- [27] Mosedale, M., Kim, Y., Brock, W.J., Roth, S.E., Wiltshire, T., Eaddy, J.S., Keele, G.R., Corty, R.W., Xie, Y., Valdar, W. and Watkins, P.B. (2017) Editor's Highlight: Candidate Risk Factors and Mechanisms for Tolvaptan-Induced Liver Injury Are Identified Using a Collaborative Cross Approach. *Toxicological Sciences*, **156**, 438-454. <https://doi.org/10.1093/toxsci/kfw269>
- [28] Radadiya, P.S., Thornton, M.M., Puri, R.V., Yerrathota, S., Dinh-Phan, J., Magenheimer, B., Subramaniam, D., Tran, P.V., Zhu, H., Bolisetty, S., Calvet, J.P., Wallace, D.P. and Sharma, M. (2021) Ciclopirox Olamine Induces Ferritinophagy and Reduces Cyst Burden in Polycystic Kidney Disease. *JCI Insight*, **6**, Article ID: 141299. <https://doi.org/10.1172/jci.insight.141299>
- [29] 徐德超, 梅长林. 多囊肾病的临床实践指南[J]. 中华医学遗传学杂志, 2020, 37(3): 277-283.
- [30] Jin, M., Xie, Y., Chen, Z., Liao, Y., Li, Z., Hu, P., Qi, Y., Yin, Z., Li, Q., Fu, P. and Chen, X. (2016) System Analysis of Gene Mutations and Clinical Phenotype in Chinese Patients with Autosomal-Dominant Polycystic Kidney Disease. *Scientific Reports*, **6**, Article No. 35945. <https://doi.org/10.1038/srep35945>