

肾脏纤毛病的研究进展

徐子晴^{1,2}, 王 墨^{1,2*}

¹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

²儿科学重庆市重点实验室, 重庆

收稿日期: 2023年4月17日; 录用日期: 2023年5月9日; 发布日期: 2023年5月16日

摘要

初级纤毛是一种微管结构, 作为特殊的感受细胞器从细胞表面突出并固定在细胞骨架上。肾脏的初级纤毛是肾脏细胞的机械感受器, 初级纤毛的功能受损则会引起囊肿的形成, 进而导致各种肾脏疾病的发生。由于囊性肾损伤和全身炎症, 肾脏纤毛病常进展至肾功能衰竭而需要肾脏替代治疗。目前肾脏纤毛病相关致病基因的具体发病机制尚未完全阐明, 本综述主要总结肾脏纤毛病各个病种的临床特点、致病基因、发病机制及诊断治疗等方面的研究进展。

关键词

初级纤毛, 肾脏纤毛病, 常染色体显性多囊肾病(ADPKD), 常染色体隐性形多囊肾(ARPKD), 肾单位肾痹(NPHP), NPHP相关性纤毛病(NPHP-RC), 眼脑肾综合征(OCRL)

Advances in the Study of the Renal Ciliopathies

Ziqing Xu^{1,2}, Mo Wang^{1,2*}

¹Department 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

²Chongqing Key Laboratory of Pediatrics, Chongqing

Received: Apr. 17th, 2023; accepted: May 9th, 2023; published: May 16th, 2023

Abstract

Primary cilia are microtubule structures that protrude from the cell surface as specialized sensory

*通讯作者 Email: wangmo_cqmu@163.com

文章引用: 徐子晴, 王墨. 肾脏纤毛病的研究进展[J]. 临床医学进展, 2023, 13(5): 7637-7644.

DOI: 10.12677/acm.2023.1351067

organelles and are anchored to the cytoskeleton. The primary cilia of the kidney are mechanoreceptors of the kidney cells, and the impairment of the function of the primary cilia will lead to the formation of cysts, which will lead to the occurrence of various kidney diseases. Renal ciliopathies often progress to renal failure and require renal replacement due to cystic kidney injury and systemic inflammation. At present, the specific pathogenesis of pathogenic genes related to renal ciliopathies has not been fully elucidated. This review mainly summarizes the clinical characteristics, pathogenic genes, pathogenesis, diagnosis and treatment of each disease of renal ciliopathies.

Keywords

Primary Cilia, Renal Ciliopathies, ADPKD, ARPKD, NPHP, NPHP-RC, OCRL

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

纤毛(cilia)是一种以微管为基础的细胞器,呈现毛发状,它们在人体生理环境中扮演了重要的角色,包括决定细胞的增殖和分化、组织形态的形成以及信号传递等[1]。纤毛通常根据结构和功能的不同分为运动纤毛和初级纤毛。其中运动纤毛由“9+2”轴丝结构组成,多出两个中央微管,主要功能为参与推动液体的流动。初级纤毛(primary cilia,或称感觉纤毛, sensory cilia)由“9+0”轴丝结构组成,不具有和运动相关的蛋白结构,主要作为感觉和信号传导的细胞器存在于人体内几乎所有细胞类型的表面,通常也被称为细胞触角(cellular antennae) [2]。

编码初级纤毛的基因的突变会导致一组多系统的疾病,称为纤毛病(ciliopathy),其中导致肾脏疾病的纤毛病则被称为肾脏纤毛病(renal ciliopathies) [3]。现对初级纤毛的结构及功能进行简述,并就已报道的肾脏纤毛病相关疾病谱的临床特点、致病基因、发病机制及诊断治疗等方面的研究进展进行综述,以期供临床及科研工作者参考。

2. 初级纤毛

纤毛是以微管为基础的细胞器,由轴丝(axoneme)、基体部(basal body)和移行区(transition zone)三部分组成,在整个进化过程中高度保守。所有纤毛的轴丝都是由9对微管组成,根据轴丝是否围绕另一对额外的中央微管,纤毛分为了运动纤毛(“9+2”排列结构)和初级纤毛(“9+0”排列结构) [4]。初级纤毛一般没有中间微管对,缺乏运动能力,也被称为静止纤毛(immotile cilia)。

初级纤毛的长度可随环境改变,故在人体内作为“细胞天线”的角色,是理想的信号感受器,能感知细胞外机械和化学信号刺激,负责把外界信号转导到细胞内,在细胞分化、细胞活性及维持正常组织结构等中起重要作用,是Hedgehog信号通路等转导的核心结构[2] [3] [4]。

3. 肾脏纤毛病的临床表现及相关致病基因

初级纤毛作为信号传递的细胞器,通过触发关键的信号通路,如Wnt、平面细胞极化(planar cell polarity, PCR)、Hedgehog等通路,参与从细胞外环境向细胞内的信号传输[4]。在肾脏,初级纤毛位于肾小管的极化上皮细胞上,能检测到流经小管腔的液体,感知肾小球超滤液流量的变化[5]。有研究[6]报道

当此感应发生缺陷时, 纤毛功能障碍导致其无法将正常尿流率下产生的终止信号传递给肾小管细胞, 从而造成病变肾小管, 血管在剪切应力下管径不断扩张重塑, 从而扩大形成囊肿, 导致纤毛病变的发生。

3.1. 多囊肾病(Polycystic Kidney Disease, PKD)

PKD 的特征是双侧肾实质中出现大量充满液体的囊肿。肾小管上皮细胞内囊肿形成的原因是由于细胞异常增高的增殖率、异常表达的分泌表型、细胞凋亡的减少、液体堆积以及蛋白分选改变[2], 同时因为 PKD 基因在肾脏以外的组织中也有广泛表达, 其他器官也可能受到影响, 包括肝脏、胰腺、精囊和蛛网膜下腔等[7]。囊肿形成会损害器官功能, 并导致致命性器官衰竭, 实际上, PKD 是导致肾衰竭的第四大原因[8]。PKD 的诊断通常基于临床影像, 超声是最常见和最便宜的成像方法, 而分子诊断则是诊断这种疾病的金标准, 基因检测在对早发性双侧肾囊性疾病患者的诊断评估中尤其重要[7]。

PKD 主要有两种类型, 包括常染色体显性遗传(autosomal dominant polycystic kidney disease, ADPKD)和常染色体隐性遗传(autosomal recessive polycystic kidney disease, ARPKD), ADPKD 主要发生在成人, ARPKD 主要发生在儿童早期, 但两者具有相似的临床和分子特征[4]。

3.1.1. 常染色体显性遗传性多囊肾病(Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease, ADPKD)

ADPKD 是一种进展性疾病, 囊肿的发生和扩大贯穿患者的一生。患者发病年龄一般较大, 表现多有早发性高血压、腹胀、腹痛、腹部肿块、血尿和尿路感染等[7]。

编码多囊蛋白 1 (polycystin 1, PC1)的 PKD1(定位于染色体 16p13.3)和编码多囊蛋白 2 (polycystin 2, PC2)的 PKD2(定位于染色体 4q22.1)是 ADPKD 最常见的突变基因, PKD1 突变约占已确认突变的 80%, PKD2 突变约占已确认突变的 15% [7], 其余约 5%~10%无法解释的病例可能是与其他基因的变异相关, 如 GANAB、IFT140、DNAJB11、HNF1B、ALG9、ACOT13 和 PTGER2 等[3] [9] [10] [11] [12]。

PC1 和 PC2 的主要作用是形成蛋白质复合体, 在初级纤毛中充当受体-离子通道。在 PC2 存在的情况下, 通过 Wnt 配体与胞外 PC1 结构域结合来诱导钙内流。虽然已知 PKD1 或 PKD2 突变会破坏复合体的形成, 降低通道的通透性, 但促进 ADPKD 发展的具体发病机制仍不是十分清楚[4]。目前, “二次打击”学说被广泛认可, 该学说认为患者只有一个等位致病基因自亲本遗传而来, 此为“第一次打击”; “第二次打击”则是部分细胞受环境因素刺激后, 另一个等位基因发生突变甚至失活, 进而单克隆增殖形成囊肿[8]。

3.1.2. 常染色体隐性遗传性多囊肾病(Autosomal Recessive Polycystic Kidney Disease, ARPKD)

ARPKD 是一种罕见的遗传性肝肾囊性疾病, 50%的患者在 10 岁前发展为肾功能衰竭并需要肾脏替代治疗[2]。ARPKD 表型变异性很高, 最严重的 ARPKD 出现在围生期或婴儿时期, 特征是双侧肿大回声肾、皮质髓质分化差, 胎儿期若因肾功能受损导致羊水过少, 出生后可出现呼吸衰竭以及新生儿死亡; 较大的儿童、青少年的表现包括门脉高压或胆管炎[7]。此外, 该病还可累及肺脏、胰腺和脉管系统, 以及出现生长迟缓和认知功能障碍等[13]。

ARPKD 主要是由 PKHD1 (Polycystic Kidney and Hepatic Disease 1, PKHD1)基因突变引起的。PKHD1 的转录受 TCF-2 转录因子的调控, 编码纤维素蛋白(Fibrocystin/Polyductin, FPC) [8], FPC 是一种 I 型跨膜蛋白, 定位于初级纤毛, 参与细胞内信号通路的调节, 是细胞增殖、凋亡和极化的关键调节因子[2]。虽然目前 PKHD1 突变促进 ARPKD 发展的确切机制尚不清楚, 但有研究[14] [15]发现抑制 PKHD1 基因表达能降低细胞内钙离子浓度, 表明作为 PKHD1 基因编码产物的 FPC 参与了细胞内钙的调节。细胞内钙离子浓度的改变可导致控制细胞生长和分化的基因表达发生变化, 肾上皮细胞异常增生, 进而导致肾脏囊肿的产生。第二个参与 ARPKD 的基因是 DZIP1L, 是近年发现的致病基因[16]。Lu 等[16]研究发现在

DZIP1L 突变细胞中 PC1 和 PC2 在纤毛轴突上的错误分布, 这表明了 ADPKD 和 ARPKD 疾病机制的重叠。

3.2. 肾单位肾痹(Nephronophthisis, NPHP)

NPHP 是一种常染色体隐性遗传性肾小管间质疾病, 约占儿童肾衰竭病因的 5% [2]。NPHP 的特点是肾脏纤维化和囊肿形成, 肾脏体积进行性缩小, 临床表现为进行性的肾功能下降, 有多尿、多饮、贫血、高血压、蛋白尿、血尿及尿路感染等[17]。根据终末期肾病(end stage renal disease, ESRD)的发生时间, NPHP 分为三种不同的类型: 少年型或 NPHP1 型(ESRD 发生在平均 13 岁之前), 婴儿型或 NPHP2 型(ESRD 发生在平均 4 岁之前)和青少年型或 NPHP3 型(ESRD 发生在平均年龄 19 岁之前) [4]。NPHP 的诊断一般依赖肾活检或基因检测。

到目前为止, NPHP 与 20 多个已识别基因的突变有关, 包括 NPHP1 (占比约 20%~40%)、NPHP2 (INVS)、NPHP3、NPHP4、NPHP5/IQCB1、NPHP6/CEP290、NPHP7/GLIS2、NPHP8/RPGRIP1L、NPHP9/NEK8、CEP164、CEP83、MAPKBP1、ADAMTS9、ANKS6 等[2] [3] [4], 其中大多数编码膜囊蛋白, 这种蛋白质定位于纤毛过渡区, 对纤毛的形成、功能以及非经典 Wnt 信号通路等均有不同程度的影响[18]。

3.3. NPHP 相关性纤毛病(NPHP-Related Ciliopathies, NPHP-RC)

肾单位肾痹常伴有肾外症状, 并导致广泛的器官异常增生或退化, 包括但不限于眼睛、神经系统和肝脏, 故将 NPHP 同时合并肾外受累表现的这一类疾病称为 NPHP 相关性纤毛病, 约占 NPHP 病例的 10%~15% [2] [17]。NPHP-RC 包括 Bardet-Biedl 综合征(Bardet-Biedl Syndrome, BBS)、Joubert 综合征(Joubert Syndrome, JS)、Senior-Løken 综合征(Senior-Løken syndrome, SLS; 又称视网膜-肾脏综合征)、Meckel-Gruber 综合征(Meckel-Gruber syndrome, MKS)等。

3.3.1. Bardet-Biedl 综合征(Bardet-Biedl Syndrome, BBS)

BBS 是一种遗传性常染色体隐性遗传性疾病, 发病率约为 1/125,000, 常导致多器官缺陷, 包括肾脏异常(包括泌尿系统发育畸形、慢性肾小球肾炎等)、视网膜色素变性(又称视杆-视锥细胞营养不良)、多指或趾、性腺发育不良、肥胖、中枢神经系统相关性共济失调、步态异常、听力损失和心脏畸形等[20]。BBS 早期诊断较难, 需要同时结合临床表型、影像学及遗传学检查[21]。

BBS 主要是由 BBS 基因突变引起的, 但与其他纤毛疾病相关的致病基因也有关, 比如 ARL6、MKS1、NPHP6/CEP290、SDCCAG8 和 SEPT7、BBIP1、IFT27、CEP19 等[2] [4] [19] [20] [21] [22], 目前已有 20 多个致病基因突变被确定可引起 BBS, 其中最常见的致病基因是 BBS1 (约占比 50%) [2] [4]。BBS 复合体由 BBS1、BBS2、BBS4、BBS5、BBS7、TTC8 (BBS8)、BBS9 和 BBIP1 (BBS18)蛋白形成, 位于纤毛本身和/或基底体, 形成转运载体, 在纤毛信号蛋白运输过程中起支持作用[2] [20]。目前虽已知 BBS 蛋白功能的缺陷与 BBS 有关, 但其确切机制尚未完全明了。

3.3.2. Joubert 综合征(Joubert Syndrome, JS)

Joubert 综合征临床主要表现为囊性肾病、发作性呼吸暂停、视网膜病变、先天性肝纤维化、多指畸形、眼球运动异常、共济失调和与脊柱发育不全相关的智力低下等, 头颅磁共振成像的“磨牙征”是这组疾病的放射学特征[23]。根据 1999 年 Maria 和 Boltshauser 提出[24] Joubert 综合征的修订诊断标准为: 1) 头颅磁共振提示“磨牙征(MTS)”; 2) 全面发育迟缓; 3) 肌张力减退; 4) 共济失调。

JS 与超过 35 个基因的突变有关, 包括 AHI1 (10%)、NPHP1、NPHP3、NPHP6/CEP290、

NPHP8/RPGRIP1L、MKS3、ARL13B、INPP5E、OFD1 (CXORF5)和 TMEM216 等[2] [4] [19] [25]。目前 Joubert 综合征被分为 35 个亚型, 其中大多数是由与肾脏损害有关的突变引起的, 最常见的是 Joubert 综合征 3 型(JBTS3; MIM 608629), 其致病基因 AHI1 编码 jouberin 蛋白, 它可能与细胞内信号通路和转运有关, 纤毛形成以及囊泡转运也受其调控[26]。

3.3.3. Senior-Løken 综合征(Senior-Løken Syndrome, SLS)

Senior-Løken 综合征又称视网膜-肾脏综合征, 是一种罕见的常染色体隐性遗传病, 以肾小球肾炎为主要特征, 同时伴有视网膜色素的变性[4]。SLS 通常起病隐匿, 临床表现常与肾单位肾痨病变相似, 多尿、多饮是最早的体征[27], 后出现慢性肾小管间质肾炎, 最终进展为 ESRD。同时 SLS 患者常伴随有高血压, 其视网膜病变可进展为莱伯氏先天性黑蒙症或色素性视网膜炎, 畏光、眼球震颤和远视可能发生于疾病晚期[28]。SLS 的诊断一般需要结合其典型的临床表现和基因检测。

目前已知有 9 个基因导致 SLS: NPHP1、SLSN3、NPHP4、IQCB1/NPHP5、CEP290/NPHP6、SDCCAG8、WDR19/NPHP13、TRAF3IP1 和 CEP164 [28]。SLS 中最常见的相关突变存在于 IQ 结构域蛋白(也称为 NPHP5, 由 IQCB1 编码)中, 该蛋白已被发现在纤毛中发挥作用, 作为与色素性视网膜炎鸟苷三磷酸酶调节因子和钙调蛋白的多聚体蛋白复合体的一部分, 同时也存在于 CEP290 (NPHP5-6)旁边的另一个复合体中[2]。

3.3.4. Meckel-Gruber 综合征(Meckel-Gruber Syndrome, MKS)

Meckel-Gruber 综合征是一种致命性常染色体隐性遗传性先天性异常综合征, 其特征是严重的多器官表型, 通常导致胚胎期或出生后死亡[2] [29]。MKS 代表肾脏纤毛病中最严重的疾病[29]。其特点为后颅窝异常(最常见的是枕脑膨出)、多囊肾或肾发育不良、肝脏发育缺陷(包括肝纤维化和胆管扩张)、先天性心脏缺陷和肺发育不良、多指/趾畸形, 也有一些患儿有罕见的症状表现(小于 MKS 患者人群的 20%), 如肺或甲状腺的囊性发育不良、视网膜结状瘤等[19] [29]。据 Salonen [30]提出的 MKS 的最低诊断标准是中枢神经系统畸形、双侧多囊肾和肝纤维化改变。

MKS 与多个基因的突变有关, 如 MKS1 (10%)、TMEM216 (10%)、TMEM67 (10%)、B9D1、B9D2、CC2D2A、MKS3、NPHP3、NPHP6/CEP290、NPHP8/RPGRIP1L、TCTN2、TMEM107、TMEM231、CEP55、TXNDC15 和 CC2D2A64 等[2] [3] [4] [19], 这些基因编码 MKS 蛋白(包括 B9D1、B9D2、CC2D2A、MKS1、TCTN2、TMEM216、TMEM67、TMEM107 和 TMEM231)以及肾囊蛋白(如 NPHP3、NPHP6 和 NPHP8) [4]。大多数 MKS 蛋白定位于初级纤毛的移行区, 负责调节蛋白质或脂类的运输[29]。

3.4. 眼脑肾综合征(Oculocerebral Renal Syndrome of Lowe, OCRL)

眼脑肾综合征又称 Lowe 综合征, 是一种罕见的 X 连锁隐性遗传病, 以先天性白内障、严重智能障碍和近端肾小管功能障碍三联征为特征, 同时可能伴随的临床症状包括发育迟缓、惊厥发作、肌张力减退、反射障碍、皮下结节和关节病等[31]。其中, 最早出现的临床表现为双侧先天性白内障, 常在出生时或婴儿期发病。胎儿超声检查可见病变胎儿在胚胎形成早期即已启动白内障的形成, 为胎儿期筛查提供诊断依据[32]。多数患者出生时无明显肾脏表现, 多于出生后数周至数月逐渐显现小分子蛋白尿、氨基酸尿、高钙尿、高磷尿、糖尿等肾小管功能不全表现[32], 进行性肾功能不全最终会导致 ESRD 和早夭。

目前唯一确定的致病基因是位于染色体 Xq25-26 上的 OCRL。目前已知 200 多种不同的 OCRL 变异可致 Lowe 综合征, 但仍在 10%~20% 的疑似 Lowe 综合征患者中并没有发现相关变异[33]。OCRL 基因编码 OCRL-1, 它是一种多磷酸肌醇 5-磷酸酶, 可以与小的 GTP 酶相互作用, 参与细胞内的转运[34]。Luo [34]等人的研究发现, OCRL 定位于视网膜色素上皮细胞、成纤维细胞和肾小管上皮细胞的初级纤毛的基

体部和移行区, 并参与纤毛功能, 而与 Lowe 综合征相关的 OCRL 突变会导致纤毛缩短从而致纤毛功能障碍。

OCRL 的变异也在 Dent 病 2 型患者群中被发现, 即同一基因的变异导致了两种看似不同的疾病。许多 Dent 病 2 型患者也表现出轻微的 Lowe 综合征的肾外特征, 这表明 Dent 病 2 型可能是 Lowe 综合征的一种更温和和轻微的形式。OCRL 的致病突变可以发生在整个基因中, 然而, 几乎所有与 Lowe 综合征相关的突变都位于第 8-23 外显子, 该外显子包括肌醇多聚磷酸 5-磷酸酶、ASH 和 RhoGAP 样结构域, 而导致 Dent 病 2 型的大多数突变位于外显子 1-7, 该外显子包含 PH 域。在 Dent 病 2 型患者中, OCRL 磷酸酶结构域的突变总是错义突变, 这种较温和的突变或许允许了 Dent 病 2 型患者部分保留 OCRL1 功能的可能性[35]。

4. 治疗方法

肾脏纤毛病疾病谱包含的疾病种类很多, 临床诊断需结合临床表现、实验室指标、影像学检查或肾脏活检等手段, 其确诊依赖基因检测。目前基因组测序技术的进展正在改变临床诊断领域, 现二代测序提高了基因检测的数量和质量, 对肾脏纤毛病的诊断领域有飞跃性的突破。

然而, 尽管测序技术和临床诊断均取得了进步, 肾脏纤毛病的治疗仍以对症为主, 没有特效治疗, 如 Lowe 综合征表现出肾小管酸中毒患者可予纠正酸中毒、补充维生素 D 和钙剂治疗; 进展至 ESRD 的肾脏纤毛病患者可予肾脏替代治疗。目前, 托伐普坦(Tolvaptan)治疗 ADPKD 是唯一有针对性的、非纤毛导向的治疗方法, 这是一种血管加压素 V2 受体抑制剂, 已被证明可以用于延缓肾小球滤过率的下降[36]。同时, 除托伐普坦外, 对于 ADPKD 目前有一大批新型药物正在研制和开发, 如抑制细胞增殖药物如哺乳动物的雷帕霉素靶(mammalian target of rapamycin, mTOR)抑制剂[37]、细胞周期依赖性蛋白激酶(cyclin dependent kinase, CDK)抑制剂[38]等, 但它们的临床应用还有待深入研究。此外, 更多的可能对肾脏纤毛病有潜在治疗作用的药物已进入不同的纤毛病模型的筛选试验。如对于 NPHP 和 NPHP-RC, Kim 等人[39]的研究表明, 在小鼠模型上类黄酮优帕替林(flavonoid Eupatilin)可缓解 CEP290 缺失导致的纤毛发生和纤毛受体传递缺陷。

对于肾脏纤毛病, 一种很有前景的基于基因的治疗手段是利用反义寡核苷酸(antisense oligonucleotides, ASO)来进行基因调节剪接。然而, 此治疗手段在肾脏纤毛病患者中的实施目前遇到了技术挑战(如脱靶效应、如何传递到肾脏和逃避免疫反应)和伦理障碍[40]。对于肾脏纤毛病, 开发靶向药物调节纤毛相关蛋白和信号通路或许是未来的主要治疗手段, 现如今仍需更多的临床研究。

5. 展望

随着对初级纤毛结构和功能方面了解的增加以及分子生物学技术的发展, 我们对肾脏纤毛病致病原理的理解、临床诊断等也在飞速进步。但由于目前仍对于大部分肾脏纤毛病相关基因突变的致病机制认识不足, 在肾脏纤毛病的相关研究中还存在诸多问题有待解决, 我们仍需要不断探索。相信不久的将来, 基于不同基因指导的靶向治疗将会为肾脏纤毛病的诊治提供新的思路和方向。

参考文献

- [1] Huang, S., Hirota, Y. and Sawamoto, K. (2009) Various Facets of Vertebrate Cilia: Motility, Signaling, and Role in Adult Neurogenesis. *Proceedings of the Japan Academy, Series B*, **85**, 324-336. <https://doi.org/10.2183/pjab.85.324>
- [2] McConnachie, D.J., Stow, J.L. and Mallett, A.J. (2021) Ciliopathies and the Kidney: A Review. *American Journal of Kidney Diseases*, **77**, 410-419. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2020.08.012>
- [3] Devlin, L.A. and Sayer, J.A. (2019) Renal Ciliopathies. *Current Opinion in Genetics & Development*, **56**, 49-60. <https://doi.org/10.1016/j.gde.2019.07.005>

- [4] Adamiok-Ostrowska, A. and Piekietko-Witkowska, A. (2020) Ciliary Genes in Renal Cystic Diseases. *Cells*, **9**, Article No. 907. <https://doi.org/10.3390/cells9040907>
- [5] Miceli, C., Roccio, F., Penalva-Mousset, L., Burtin, M., Leroy, C., Nemazanyy, I., Kuperwasser, N., Pontoglio, M., Friedlander, G., Morel, E., Terzi, F., Codogno, P. and Dupont, N. (2020) The Primary Cilium and Lipophagy Translate Mechanical Forces to Direct Metabolic Adaptation of Kidney Epithelial Cells. *Nature Cell Biology*, **22**, 1091-1102. <https://doi.org/10.1038/s41556-020-0566-0>
- [6] Joly, D., Hummel, A., Ruello, A. and Knebelmann, B. (2003) Ciliary Function of Polycystins: A New Model for Cystogenesis. *Nephrology Dialysis Transplantation*, **18**, 1689-1692. <https://doi.org/10.1093/ndt/fgf256>
- [7] 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**, Article No. 50. <https://doi.org/10.1038/s41572-018-0047-y>
- [8] Ma, M. (2021) Cilia and Polycystic Kidney Disease. *Seminars in Cell & Developmental Biology*, **110**, 139-148. <https://doi.org/10.1016/j.semcdb.2020.05.003>
- [9] Barroso-Gil, M., Olinger, E. and Sayer, J.A. (2021) Molecular Genetics of Renal Ciliopathies. *Biochemical Society Transactions*, **49**, 1205-1220. <https://doi.org/10.1042/BST20200791>
- [10] Iliuta, I.-A., Kalatharan, V., Wang, K., Cornec-Le Gall, E., Conklin, J., Pourafkari, M., Ting, R., Chen, C., Borgo, A.C., He, N., Song, X., Heyer, C.M., Senum, S.R., Hwang, Y.H., Paterson, A.D., Harris, P.C., Khalili, K. and Pei, Y. (2017) Polycystic Kidney Disease without an Apparent Family History. *Journal of the American Society of Nephrology*, **28**, 2768-2776. <https://doi.org/10.1681/ASN.2016090938>
- [11] Chang, A.R., Moore, B.S., Luo, J.Z., Sartori, G., Fang, B., Jacobs, S., Abdalla, Y., Taher, M., Carey, D.J., Triffo, W.J., Singh, G. and Mirshahi, T. (2022) Exome Sequencing of a Clinical Population for Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease. *JAMA*, **328**, 2412-2421. <https://doi.org/10.1001/jama.2022.22847>
- [12] Du, N., Dong, D., Sun, L., Che, L., Li, X., Liu, Y. and Wang, B. (2021) Identification of *ACOT13* and *PTGER2* as Novel Candidate Genes of Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease through Whole Exome Sequencing. *European Journal of Medical Research*, **26**, Article No. 142. <https://doi.org/10.1186/s40001-021-00613-8>
- [13] 沈旭峰, 徐雨辰, 孟佳林, 李奥, 樊松, 郝宗耀, 吴冠青, 梁朝朝. 常染色体隐性遗传性多囊肾病发病机制的研究进展[J]. 中华儿科杂志, 2018, 56(2): 157-160.
- [14] Kim, I., Li, C., Liang, D., Chen, X.-Z., Coffy, R.J., Ma, J., Zhao, P. and Wu, G. (2008) Polycystin-2 Expression Is Regulated by a PC2-binding Domain in the Intracellular Portion of Fibrocystin. *Journal of Biological Chemistry*, **283**, 31559-31566. <https://doi.org/10.1074/jbc.M805452200>
- [15] Nagano, J., Kitamura, K., Hujer, K.M., Ward, C.J., Bram, R.J., Hopfer, U., Tomita, K., Huang, C. and Miller, R.T. (2005) Fibrocystin Interacts with CAML, a Protein Involved in Ca^{2+} Signaling. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, **338**, 880-889. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2005.10.022>
- [16] Lu, H., Galeano, M., Ott, E., Kaeslin, G., Kausalya, P.J., Kramer, C., Ortiz-Brüchle, N., Hilger, N., Metzis, V., Hiersche, M., Tay, S.Y., Tunngley, R., Vij, S., Courtney, A.D., Whittle, B., Wühl, E., Vester, U., Hartleben, B., Neuber, S., Frank, V., Little, M.H., Epting, D., Papathanasiou, P., Perkins, A.C., Wright, G.D., Hunziker, W., Gee, H.Y., Otto, E.A., Zerres, K., Hildebrandt, F., Roy, S., Wicking, C. and Bergmann, C. (2017) Mutations in *DZIP1L*, Which Encodes a Ciliary-Transition-Zone Protein, Cause Autosomal Recessive Polycystic Kidney Disease. *Nature Genetics*, **49**, 1025-1034. <https://doi.org/10.1038/ng.3871>
- [17] Wolf, M.T.F. (2015) Nephronophthisis and Related Syndromes. *Current Opinion in Pediatrics*, **27**, 201-211. <https://doi.org/10.1097/MOP.0000000000000194>
- [18] Hildebrandt, F. and Zhou, W. (2007) Nephronophthisis-Associated Ciliopathies. *Journal of the American Society of Nephrology*, **18**, 1855-1871. <https://doi.org/10.1681/ASN.2006121344>
- [19] Hildebrandt, F., Benzing, T. and Katsanis, N. (2021) Ciliopathies. *New England Journal of Medicine*, **364**, 1533-1543. <https://doi.org/10.1056/NEJMra1010172>
- [20] Tsang, S.H., Aycinena, A.R.P. and Sharma, T. (2018) Ciliopathy: Bardet-Biedl Syndrome. In: Tsang, S. and Sharma, T., Eds., *Atlas of Inherited Retinal Diseases. Advances in Experimental Medicine and Biology*, Vol. 1085, Springer, Cham, 171-174. https://doi.org/10.1007/978-3-319-95046-4_33
- [21] 戴阳丽, 罗小平, 巩纯秀, 邱正庆, 熊晖, 杨艳玲, 邹朝春. 中国儿童 Bardet-Biedl 综合征诊治专家共识[J]. 中国实用儿科杂志, 2022, 37(4): 241-247. <https://doi.org/10.19538/j.ek2022040601>
- [22] Yıldız Bölükbaşı, E., Mumtaz, S., Afzal, M., Woehlbier, U., Malik, S. and Tolun, A. (2018) Homozygous Mutation in *CEP19*, a Gene Mutated in Morbid Obesity, in Bardet-Biedl Syndrome with Predominant Postaxial Polydactyly. *Journal of Medical Genetics*, **55**, 189-197. <https://doi.org/10.1136/jmedgenet-2017-104758>
- [23] Devi, A.R.R., Naushad, S.M. and Lingappa, L. (2020) Clinical and Molecular Diagnosis of Joubert Syndrome and Related Disorders. *Pediatric Neurology*, **106**, 43-49. <https://doi.org/10.1016/j.pediatrneurol.2020.01.012>

- [24] Maria, B.L., Boltshauser, E., Palmer, S.C. and Tran, T.X. (1999) Clinical Features and Revised Diagnostic Criteria in Joubert Syndrome. *Journal of Child Neurology*, **14**, 583-590. <https://doi.org/10.1177/088307389901400906>
- [25] Romani, M., Micalizzi, A. and Valente, E.M. (2013) Joubert Syndrome: Congenital Cerebellar Ataxia with the Molar Tooth. *The Lancet Neurology*, **12**, 894-905. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(13\)70136-4](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(13)70136-4)
- [26] 林娇. 儿童肾脏纤毛相关单基因遗传病的临床及遗传学研究[D]: [硕士学位论文]. 杭州: 浙江大学, 2021. <https://doi.org/10.27461/d.cnki.gzjdx.2021.003603>
- [27] Hemachandar, R. (2014) Senior-Løken Syndrome—A Ciliopathy. *Journal of Clinical and Diagnostic Research*, **8**, 4-5. <https://doi.org/10.7860/JCDR/2014/9688.5120>
- [28] Tsang, S.H., Aycinena, A.R.P. and Sharma, T. (2018) Ciliopathy: Senior-Løken Syndrome. In: Tsang, S. and Sharma, T., Eds., *Atlas of Inherited Retinal Diseases. Advances in Experimental Medicine and Biology*, Vol. 1085, Springer, Cham, 175-178. https://doi.org/10.1007/978-3-319-95046-4_34
- [29] Hartill, V., Szymanska, K., Sharif, S.M., Wheway, G. and Johnson, C.A. (2017) Meckel-Gruber Syndrome: An Update on Diagnosis, Clinical Management, and Research Advances. *Frontiers in Pediatrics*, **5**, Article 244. <https://doi.org/10.3389/fped.2017.00244>
- [30] Salonen, R., Opitz, J.M. and Reynolds, J.F. (1984) The Meckel Syndrome: Clinicopathological Findings in 67 Patients. *American Journal of Medical Genetics*, **18**, 671-89. <https://doi.org/10.1002/ajmg.1320180414>
- [31] Bökenkamp, A. and Ludwig, M. (2016) The Oculocerebrorenal Syndrome of Lowe: An Update. *Pediatric Nephrology*, **31**, 2201-2212. <https://doi.org/10.1007/s00467-016-3343-3>
- [32] 张昀, 于晓晓, 刘华卫, 杨杰. Lowe 综合征 1 例报告并文献复习[J]. 山东医药, 2016, 56(34): 73-75.
- [33] Hichri, H., Rendu, J., Monnier, N., Coutton, C., Dorseuil, O., Poussou, R.V., Baujat, G., Blanchard, A., Nobili, F., Ranchin, B., Remesy, M., Salomon, R., Satre, V. and Lunardi, J. (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>
- [34] Luo, N., West, C.C., Murga-Zamalloa, C.A., Sun, L., Anderson, R.M., Wells, C.D., Weinreb, R.N., Travers, J.B., Khanna, H. and Sun, Y. (2012) OCRL Localizes to the Primary Cilium: A New Role for Cilia in Lowe Syndrome. *Human Molecular Genetics*, **21**, 3333-3344. <https://doi.org/10.1093/hmg/dds163>
- [35] De Matteis, M.A., Staiano, L., Emma, F. and Devuyst, O. (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>
- [36] 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>
- [37] Perico, N., Antiga, L., Caroli, A., Ruggenti, P., Fasolini, G., Cafaro, M., Ondei, P., Rubis, N., Diadei, O., Gherardi, G., Prandini, S., Panozo, A., Bravo, R.F., Carminati, S., De Leon, F.R., Gaspari, F., Cortinovi, M., Motterlini, N., Ene-Iordache, B., Remuzzi, A. and Remuzzi, G. (2010) Sirolimus Therapy to Halt the Progression of ADPKD. *Journal of the American Society of Nephrology*, **21**, 1031-1040. <https://doi.org/10.1681/ASN.2009121302>
- [38] Meijer, L., Nelson, D.J., Riazanski, V., Gabdoulkhakova, A.G., Hery-Arnaud, G., Le Berre, R., Loaëc, N., Oumata, N., Galons, H., Nowak, E., Guegant, L., Dorothée, G., Prochazkova, M., Hall, B., Kulkarni, A.B., Gray, R.D., Rossi, A.G., Witko-Sarsat, V., Norez, C., Becq, F., Ravel, D., Mottier, D. and Rault, G. (2016) Modulating Innate and Adaptive Immunity by (R)-Roscovitine: Potential Therapeutic Opportunity in Cystic Fibrosis. *Journal of Innate Immunity*, **8**, 330-349. <https://doi.org/10.1159/000444256>
- [39] Kim, Y.J., Kim, S., Jung, Y., Jung, E., Kwon, H.J. and Kim, J. (2018) Eupatilin Rescues Ciliary Transition Zone Defects to Ameliorate Ciliopathy-Related Phenotypes. *Journal of Clinical Investigation*, **128**, 3642-3648. <https://doi.org/10.1172/JCI99232>
- [40] Stokman, M.F., Saunier, S. and Benmerah, A. (2021) Renal Ciliopathies: Sorting out Therapeutic Approaches for Nephronophthisis. *Frontiers in Cell and Developmental Biology*, **9**, Article 653138. <https://doi.org/10.3389/fcell.2021.653138>