

常染色体显性多囊肾病发病机 制、诊断及治疗

梅长林

解放军肾脏病研究所

第二军医大学长征医院肾内科



肾囊肿定义



肾小球囊至集合管任一节段发生局部扩张，直径 $\geq 200\mu\text{m}$ ，即称为肾囊肿。当囊肿直径长至6mm大小时，即与肾单位脱离，形成独立的封闭囊腔。



表1. 囊肿性肾脏疾病的分类

遗传性	非遗传性
常染色体显性遗传	发育异常性
常染色体显性多囊肾病	髓质海面肾
Von Hippel-Lindau disease(VHL病)	肾囊性发育不良
结节硬化症	多囊性发育不良
成人型髓质囊性病	下尿道梗阻相关性囊性发育不良
常染色体隐性遗传	弥漫性囊性发育不良
常染色体隐性多囊肾病	获得性
青年型肾消耗病	单纯性肾囊肿
其他伴肾囊肿的罕见综合征	低钾性囊肿病
X-连锁	获得性囊肿病
口-面-指综合征 I 型	



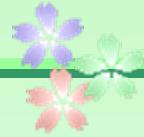
表2. 遗传性囊肿性肾脏疾病

疾 痘	遗传	人染色体	小鼠染色体	OMIM*登记号
ADPKD(PKD1)	显性	16p13.3	17	601313
ADPKD(PKD2)	显性	4q21-q23	5	173910
ARPKD	隐性	6p12-p21.1		263200
髓质囊性肾病	显性	1q21		174000
肾消耗病	隐性	2q13	12	256100
Von Hippel-Lindou	显性	3p25-3p26	6	193300
结节硬化症(TSC1)	显性	9q34		191100
结节硬化症(TSC2)	显性	16p13.3	17	191092
多囊性肾发育不全	家族性	6p		143400



常染色体显性多囊肾病

(autosomal dominant polycystic kidney disease, ADPKD)



- ❖ 流行病学
- ❖ 病因及遗传学
- ❖ 发病机理
- ❖ 临床表现
- ❖ 诊断
- ❖ 治疗
- ❖ 研究进展



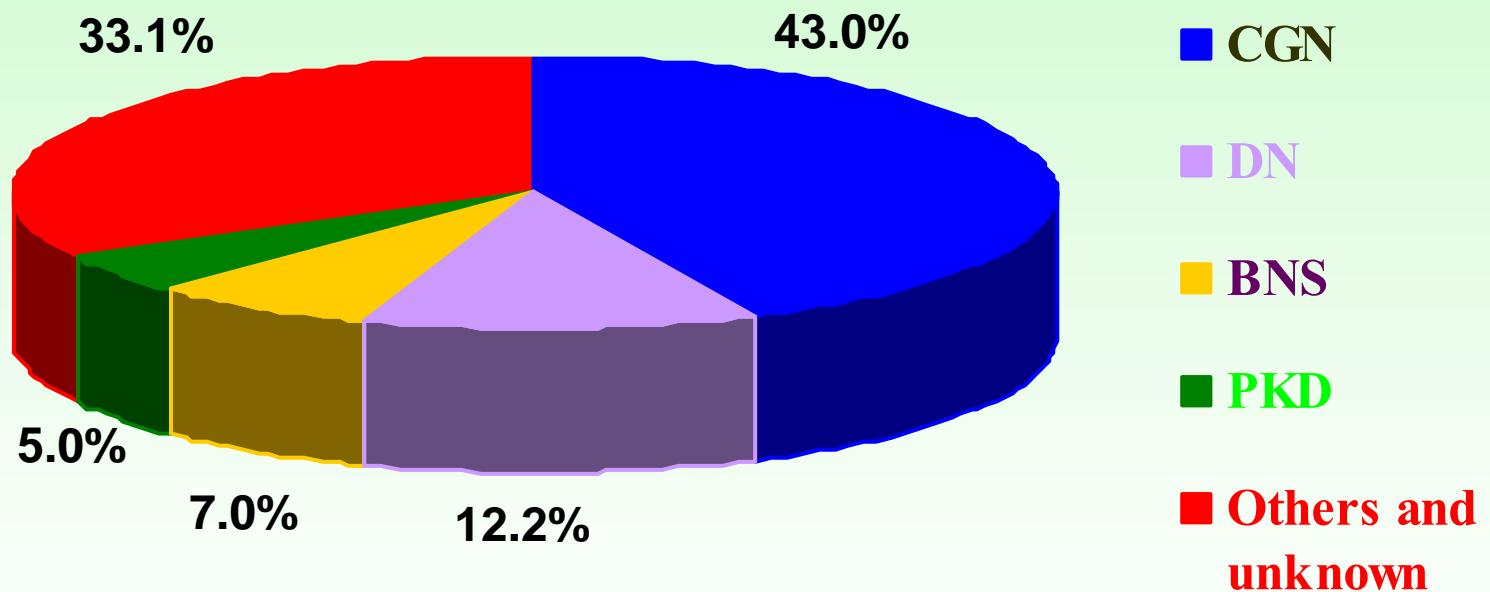
ADPKD流行病学



ADPKD是最常见的遗传性肾病，人群发病率
1/400~1/1000，我国约有150万人患此病，全世界患者大
约有1350万。ADPKD占终末期肾衰病因5~10%。病变累
及多个脏器系统。可发生于任何年龄。



2004年末上海市3816例透析病人(3362 例血透, 454 例腹透) 原发病分布



常染色体显性多囊肾病

Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease (ADPKD)



- ❖ 流行病学
- ❖ 病因及遗传学
- ❖ 发病机理
- ❖ 临床表现
- ❖ 诊断
- ❖ 治疗
- ❖ 研究进展



病因及遗传学

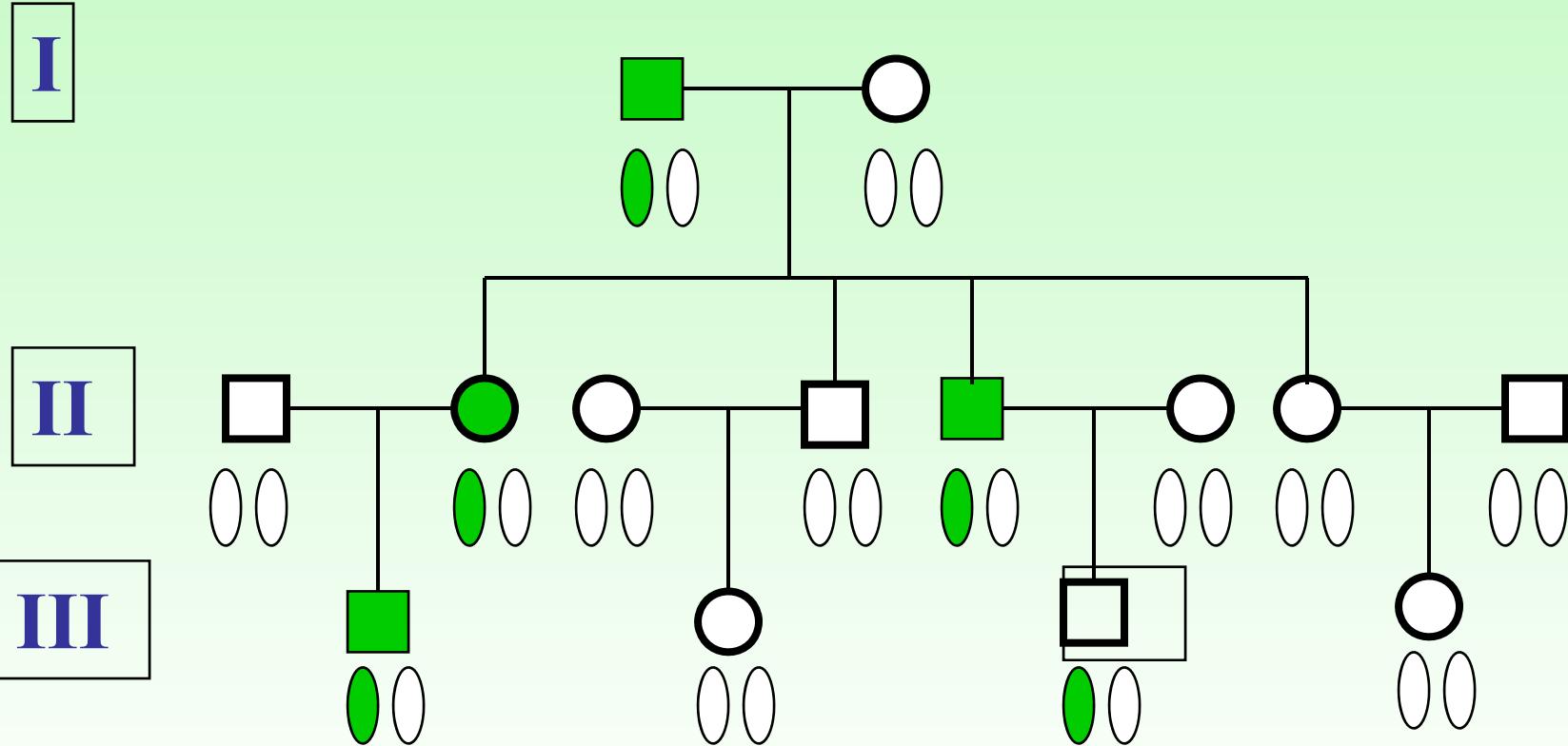


病因： 遗传 $\geq 60\%$ ， 自发性突变 $\leq 40\%$

1957年， Dalgaard随访284例病人及其家系， 首次提出多囊肾病是一种常染色体显性遗传性疾病。 其特点有：

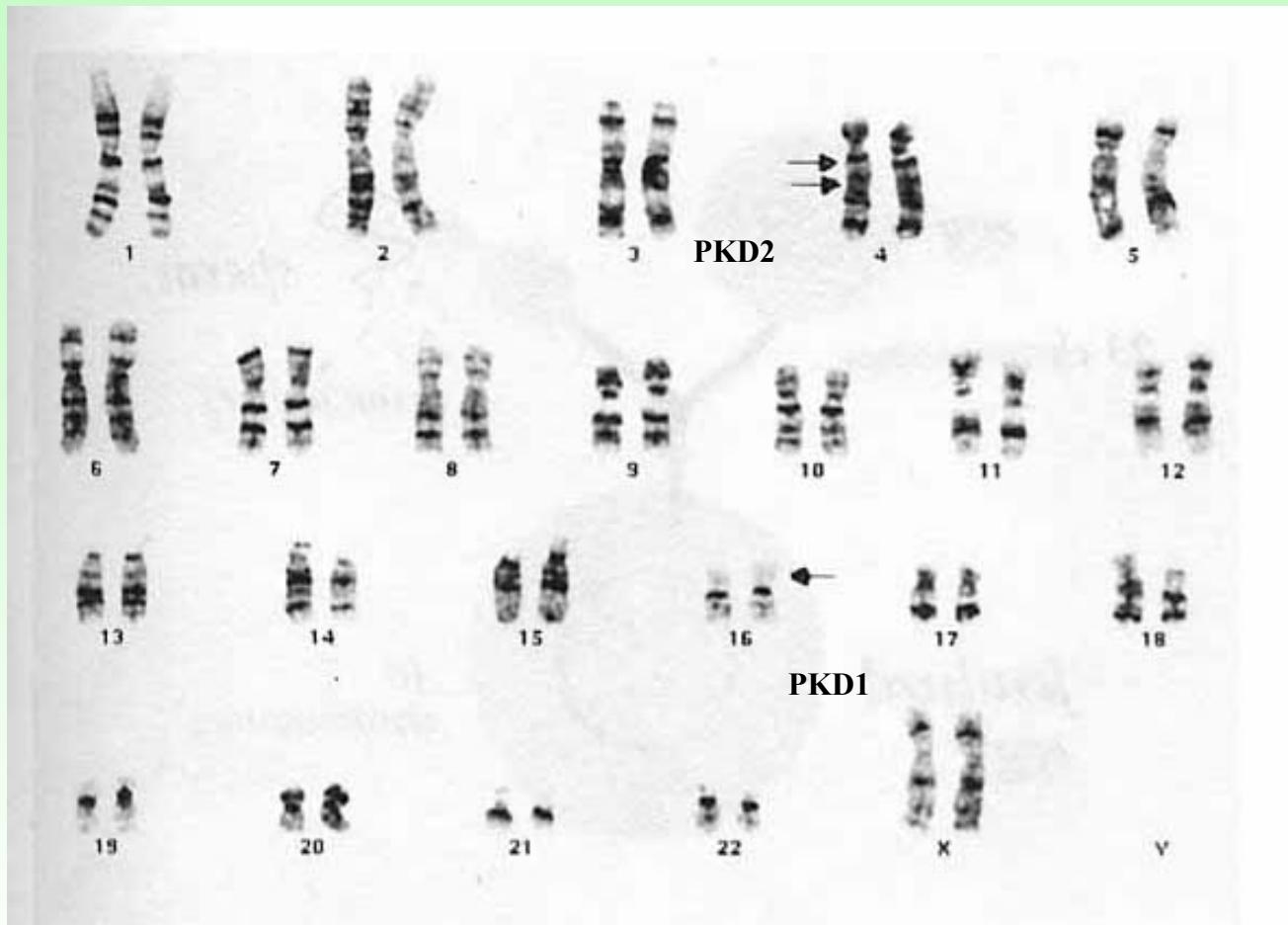
- (1) 患者多为杂合子
- (2) 代代发病
- (3) 男女发病相等
- (4) 1/2子代发病
- (5) 致病基因外显率为100%





一ADPKD家系





ADPKD 基因的染色体定位

常染色体显性多囊肾病

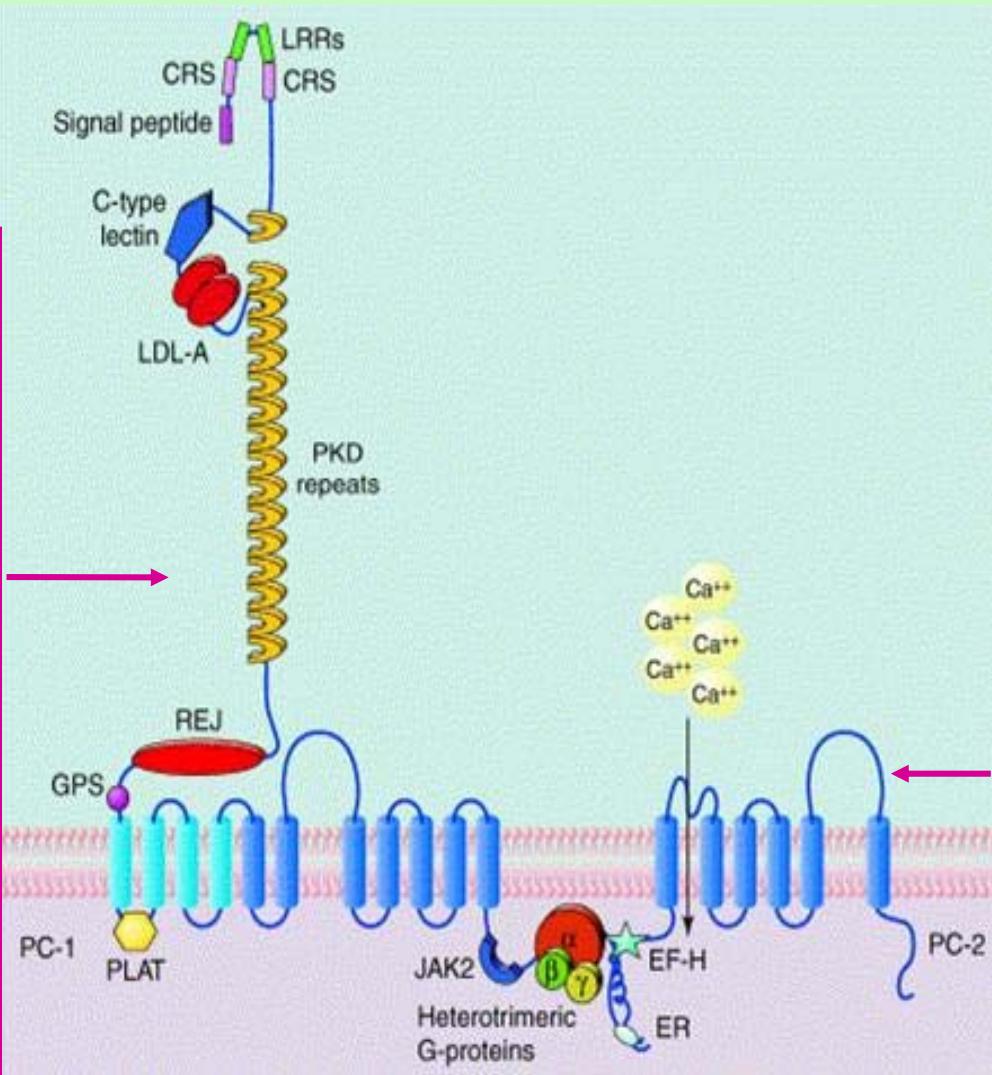
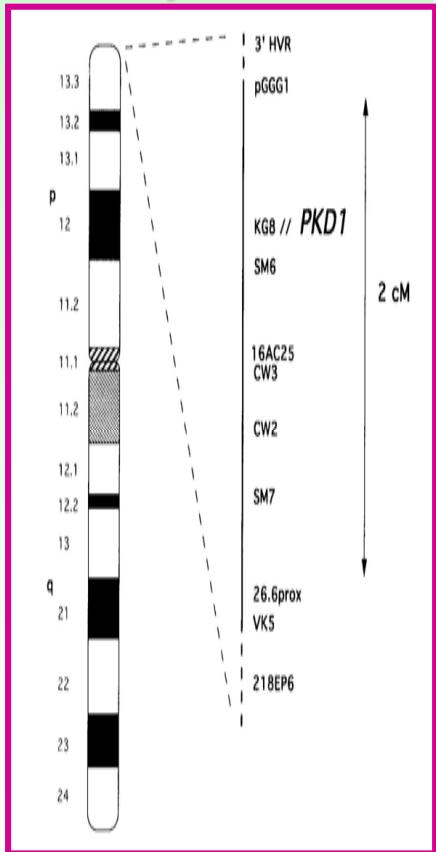
Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease (ADPKD)



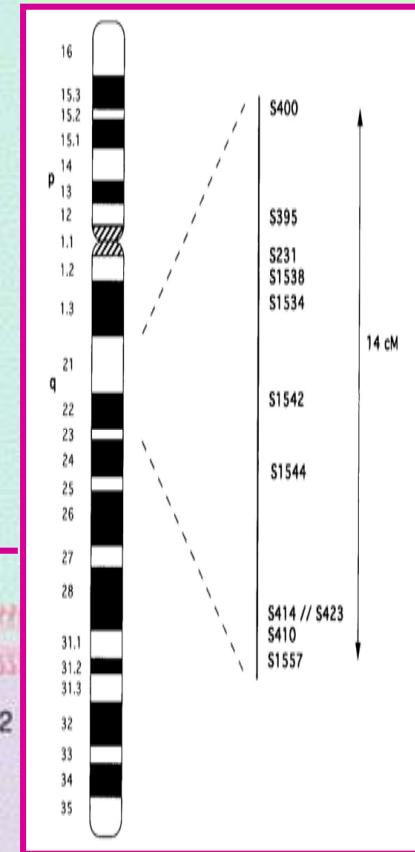
- ❖ 流行病学
- ❖ 病因及遗传学
- ❖ 发病机理及病理
- ❖ 临床表现
- ❖ 诊断
- ❖ 治疗
- ❖ 研究进展

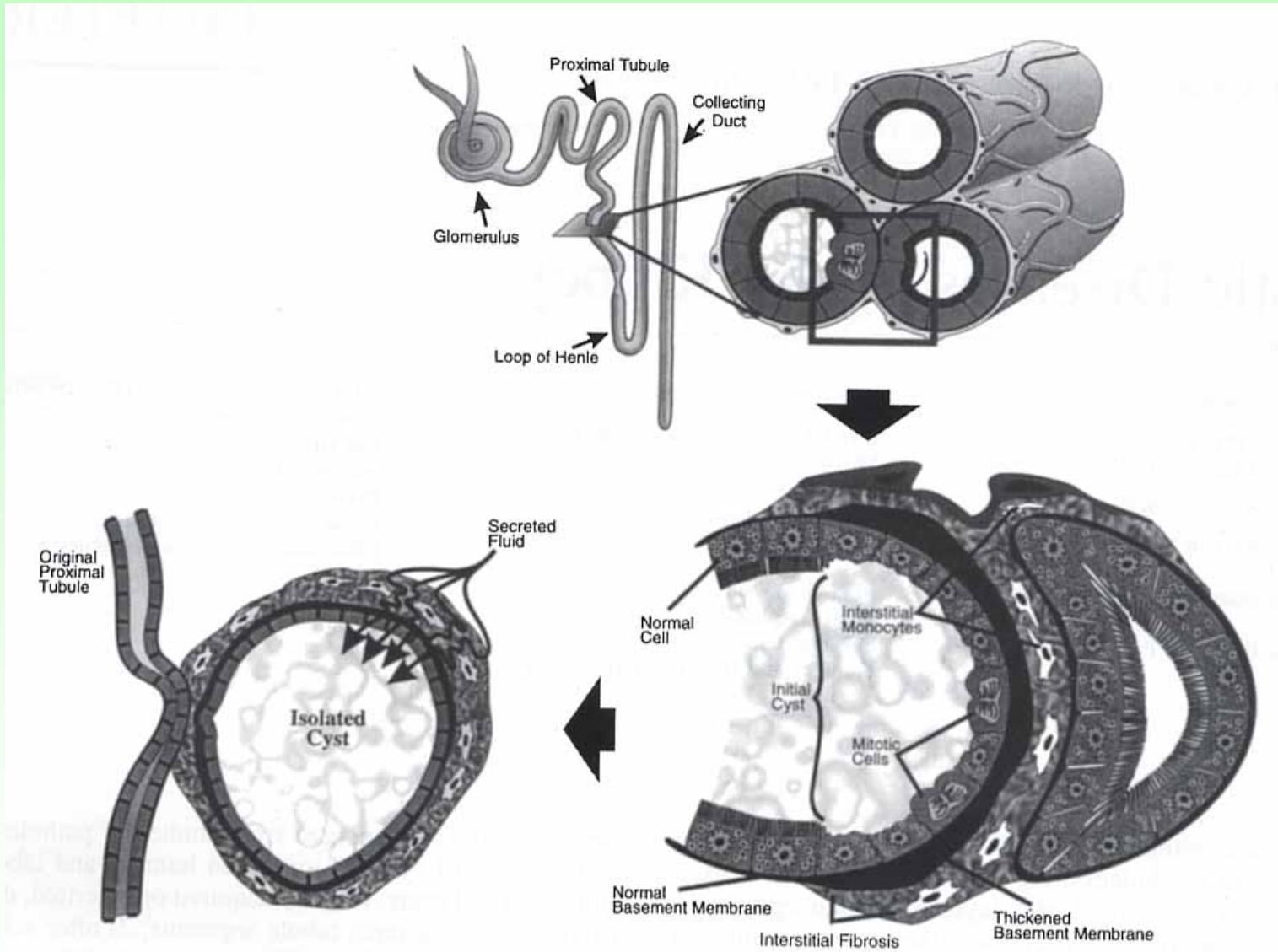


PKD1 (16p13.3)

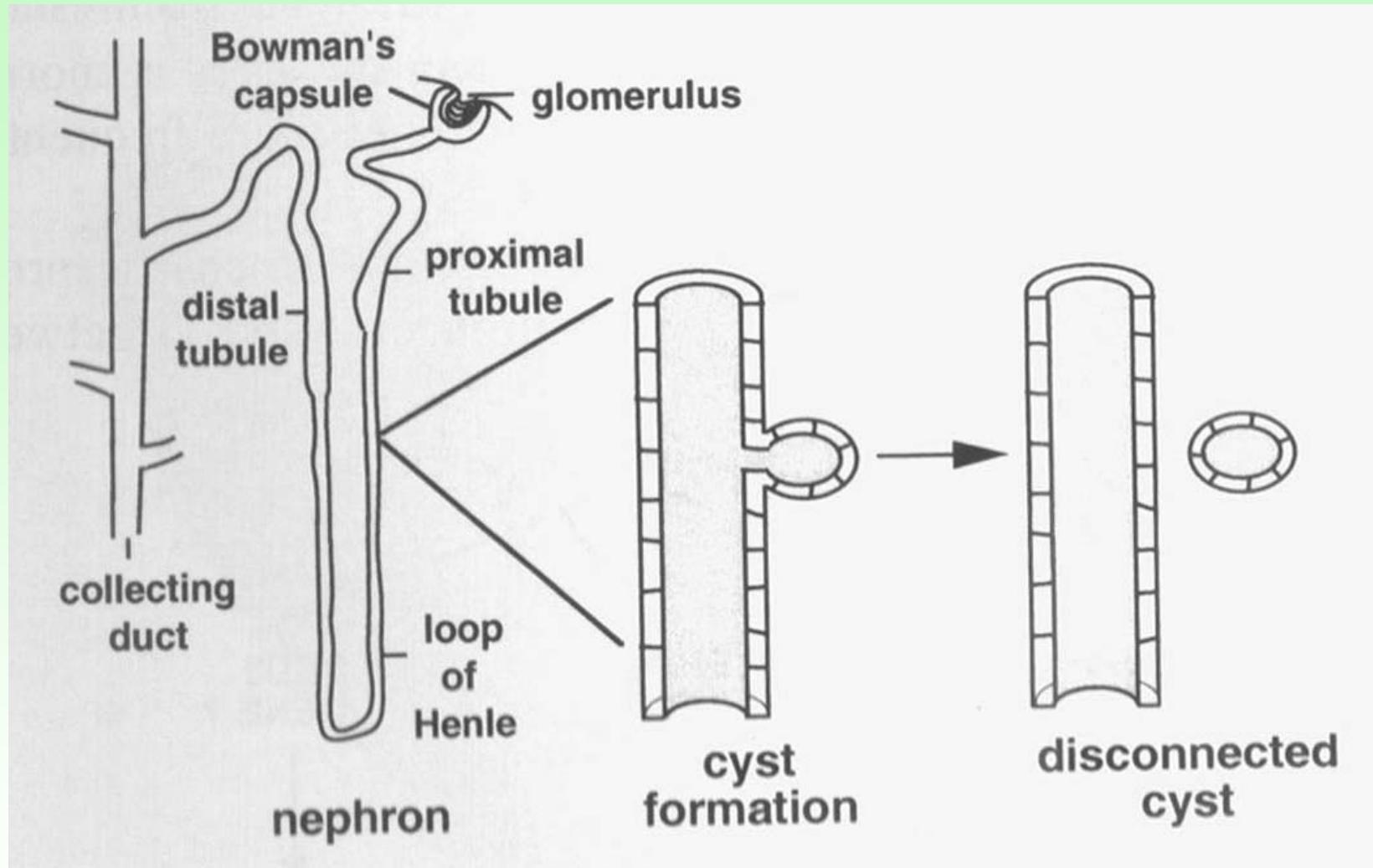


PKD2 (4q22~23)





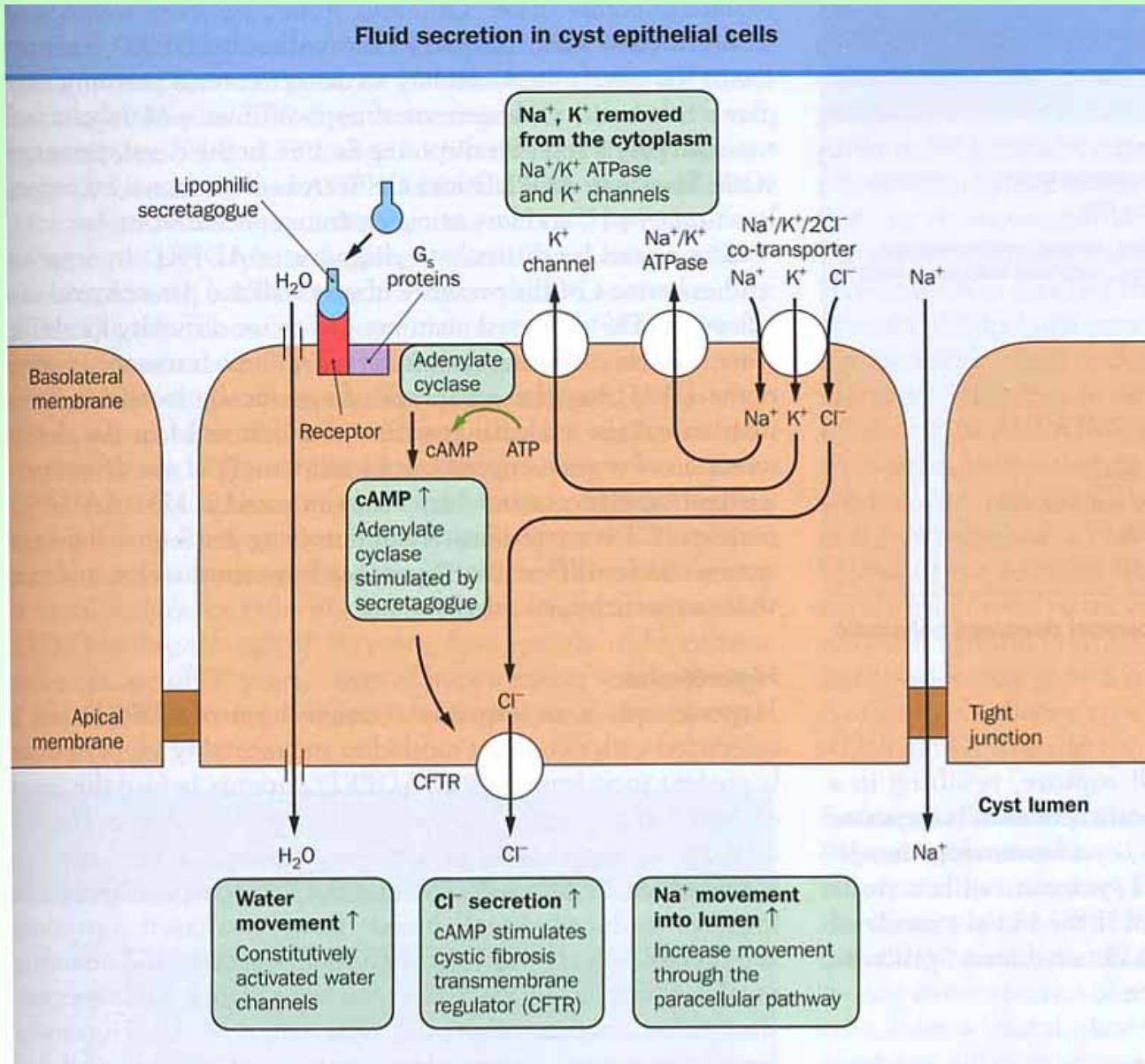
肾囊肿形成过程



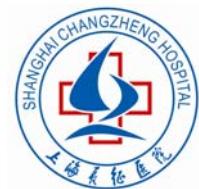
多囊肾病的囊肿形成

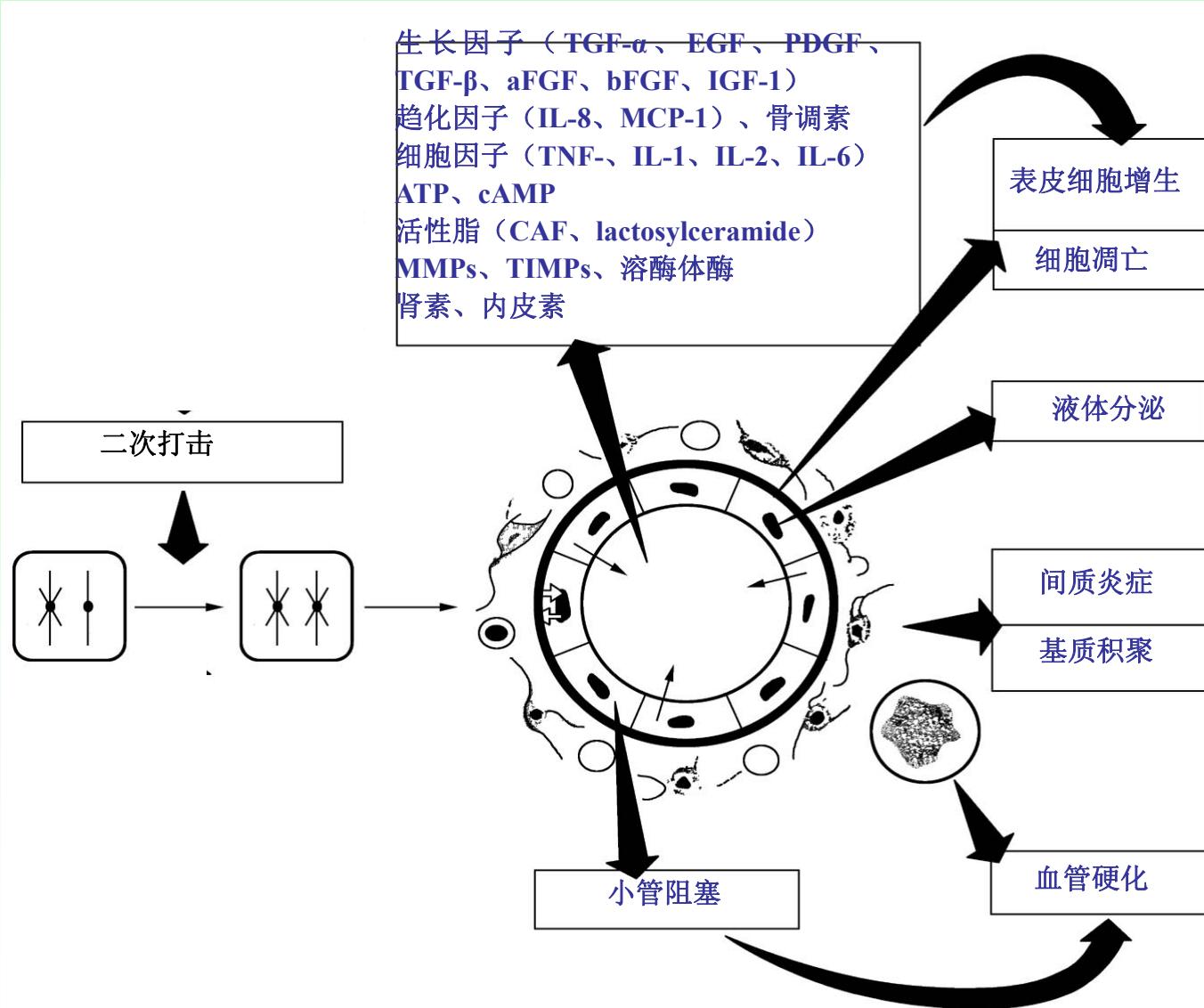


Fluid secretion in cyst epithelial cells



囊肿上皮细胞分泌液体进入囊腔示意图





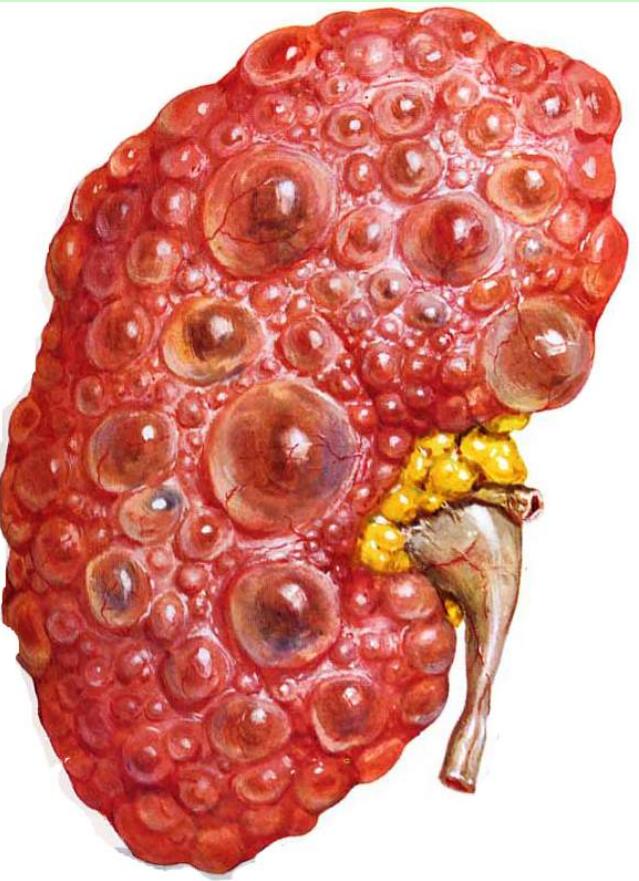
ADPKD的病理生理

ADPKD病理

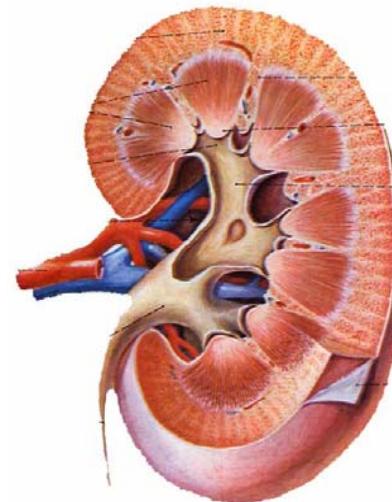


肾脏肿大、变形。从皮质到髓质充满大小不等圆形囊肿，小的肉眼几乎看不到，大的直径数厘米。双肾可重达4,000克以上，通常每侧肾平均500～1000克。每侧肾超过500克可有临床症状，超过1000克开始出现肾功能不全。





多囊肾



正常肾脏



ADPKD病理



根据起源肾小管节段不同，分为近端囊肿和远端囊肿

近端囊肿起源于近端小管，与肾小管及肾小球囊相通，囊肿液各种物质浓度与肾小球囊原尿相似。

远端囊肿起源于远端肾小管，与肾小管不相通。囊肿液各种物质浓度与原尿不同。提示溶质经上皮转运。

囊肿与囊肿之间有多少不等的组织，亦有肾小球硬化，肾小管萎缩，间质纤维化等。



常染色体显性多囊肾病

(autosomal dominant polycystic kidney disease, ADPKD)

- ❖ 流行病学
- ❖ 病因及遗传学
- ❖ 发病机理
- ❖ 临床表现
- ❖ 诊断
- ❖ 治疗
- ❖ 研究进展



ADPKD的临床表现



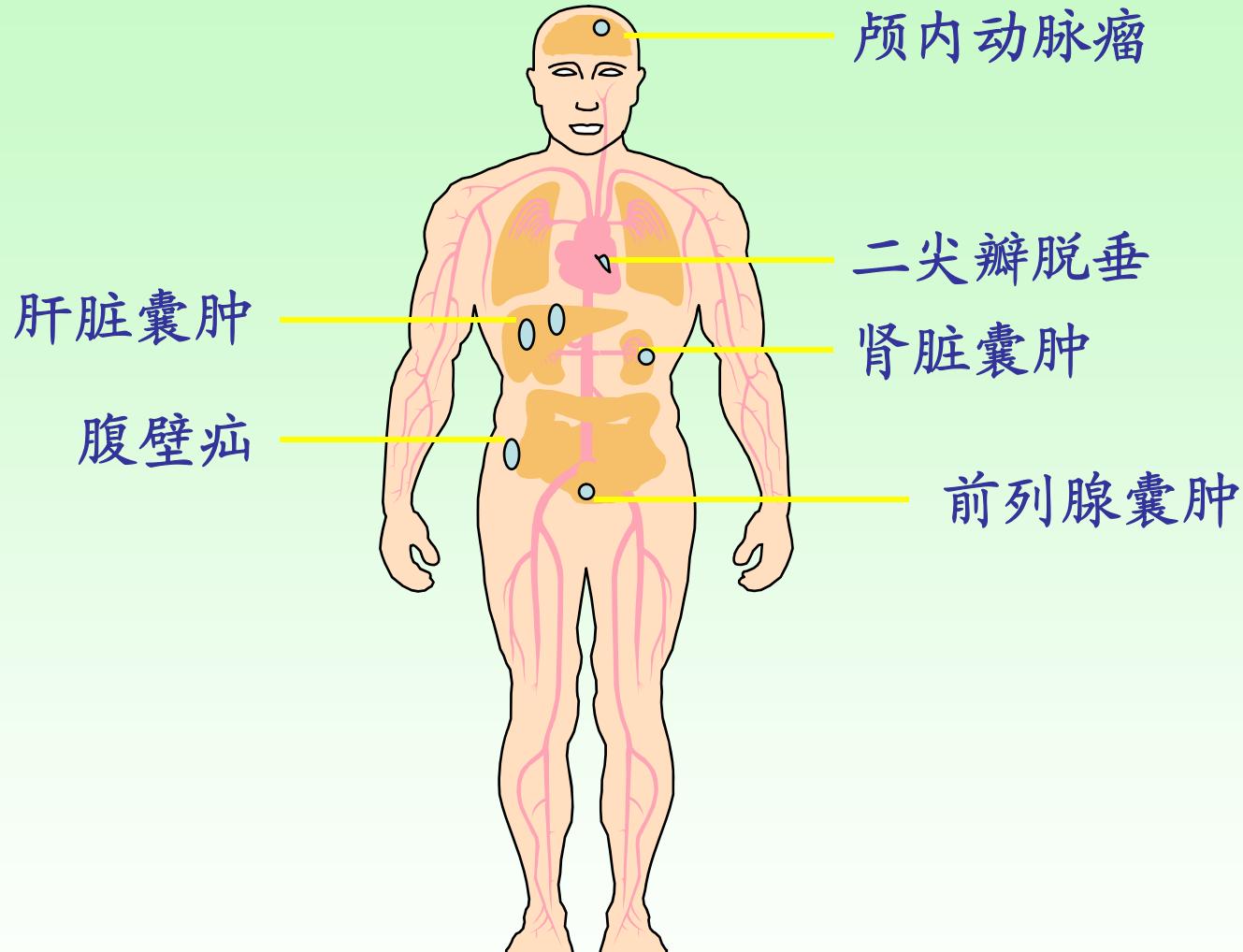
肾脏表现：

形态、功能、激素分泌、并发症。

肾外表现：

胃肠道、心血管、生殖系统、其他





ADPKD的临床表现

ADPKD的肾脏形态及功能改变

肾脏表现	发生率
形态改变	
肾囊肿	100%
肾腺瘤	21%
囊肿钙化	常见
功能改变	
肾脏浓缩功能减退	100%
尿枸橼酸排泄降低	67%
尿酸化功能受损	未明



ADPKD肾脏分泌激素的改变

肾脏表现

发生率

肾素分泌增加

见于所有高血压病人

促红素产生增加

终末期肾衰病人



ADPKD的肾脏并发症

并发症	发生率
高血压	>80% ESRD
血尿/出血	50%
急、慢性疼痛	60%
泌尿系感染	常见
肾结石	20%
肾功能衰竭	45% (60岁时)



ADPKD的消化道表现

消化道表现	发生率
肝囊肿	~50%
胆管癌	罕见
先天性肝纤维化	罕见
胰腺囊肿	~10%
结肠憩室	80% (ESRD)



ADPKD的心血管及生殖系统并发症

临床表现	发生率
心血管	
心瓣膜异常	26%
颅内动脉瘤	5-10%
胸或腹主动脉瘤	未明
生殖系统	
卵巢囊肿	未明
睾丸囊肿	未明
精囊囊肿	未明



PKD1与PKD2基因突变表现型

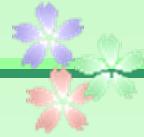
基因	<30岁患肾囊	<40岁患高血	<40岁患肾功能	发生ESRD
	肿病人数(%)	压病人数(%)	不全病人数(%)	平均年龄
PKD1	46	18	9	57
PKD2	11	10	0	69

Parfrey er al. N. Engl. J. Med. 323: 1085, 1990



常染色体显性多囊肾病

Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease (ADPKD)



- ❖ 流行病学
- ❖ 病因及遗传学
- ❖ 发病机理
- ❖ 临床表现
- ❖ 诊断
- ❖ 治疗
- ❖ 研究进展



ADPKD诊断与鉴别诊断



一、确定诊断

1. 家族史
2. 影像学检查

肾脏B超检查：快速、价廉，非创伤性可同时检查多个脏器。

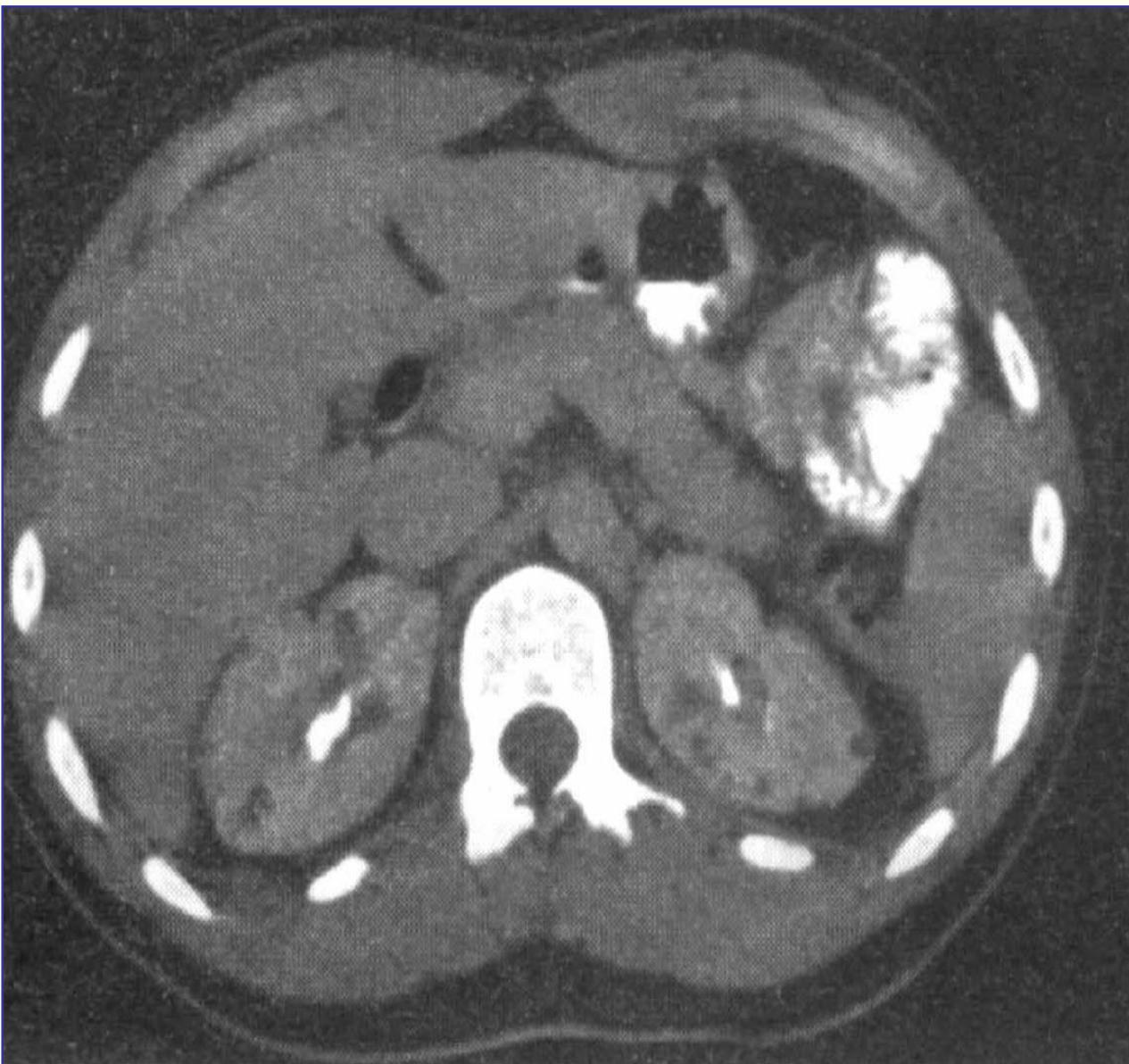
诊断标准：双侧肾脏至少存在三个或三个以上的囊肿，每侧肾脏至少有一个囊肿。诊断的假阴性率与年龄有关。

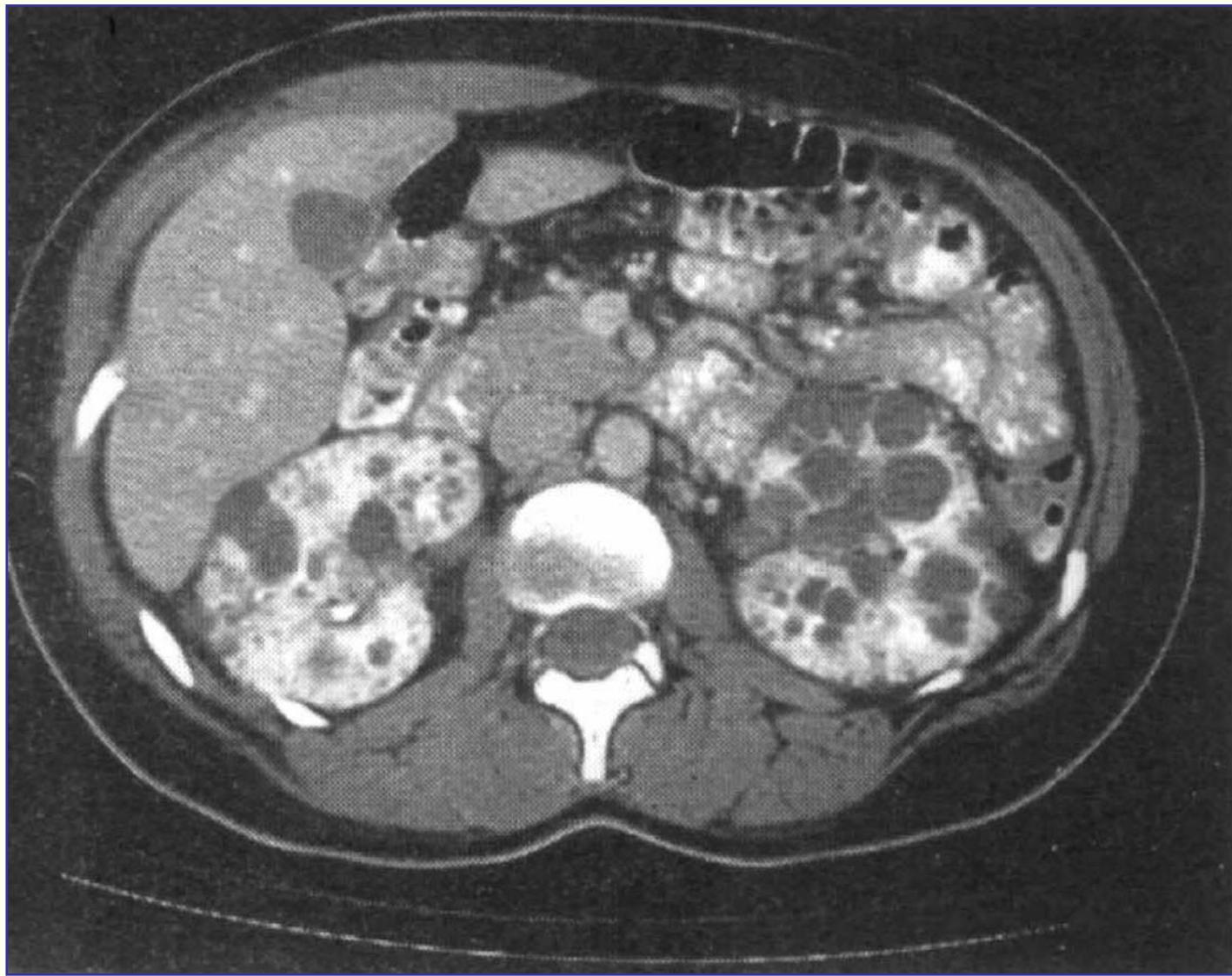
年龄	10岁	20岁	30岁
假阴性率(%)	46	28	14

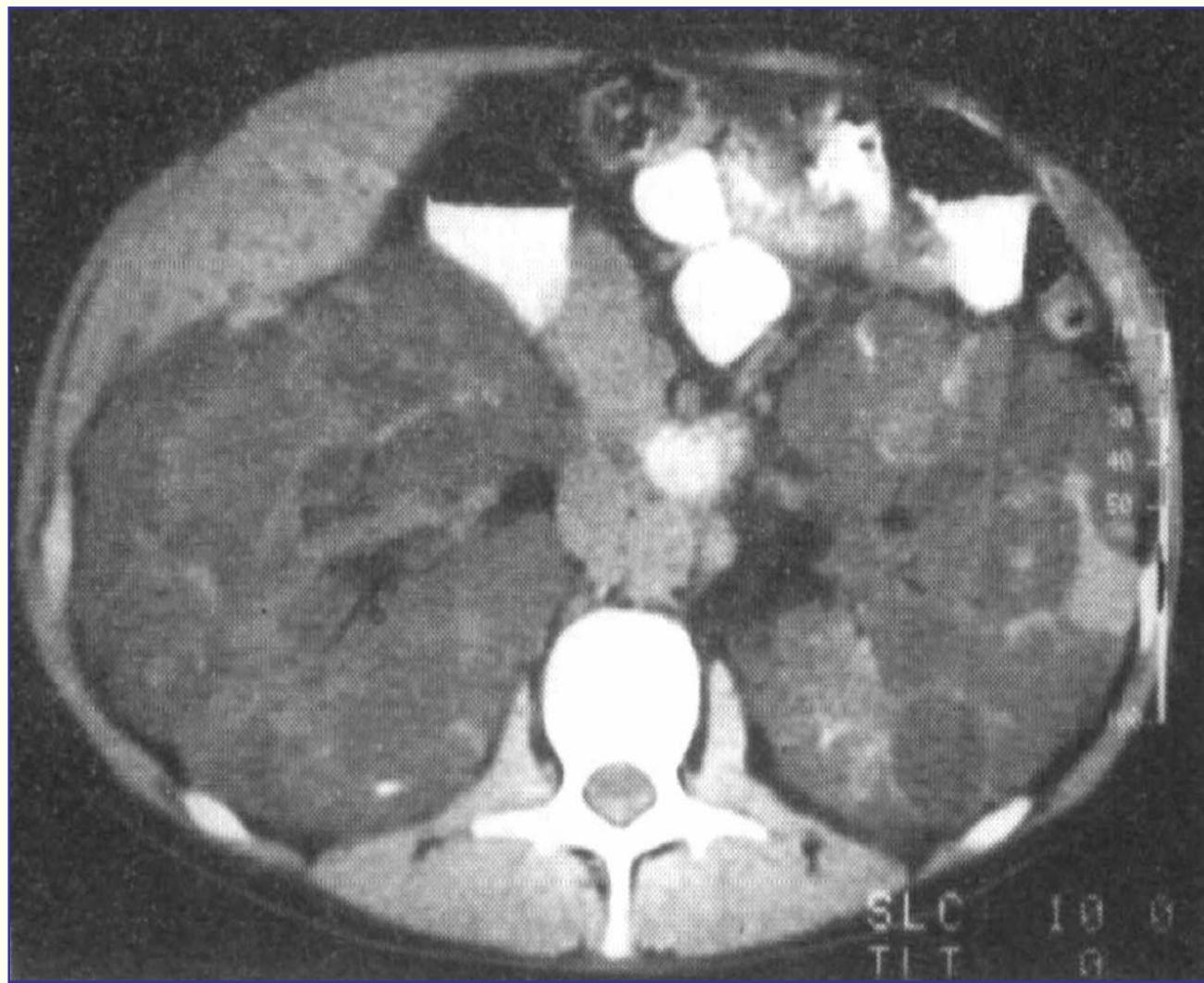
• CT及MRI检查较B超敏感，可发现更小囊肿。

3. 连锁分析 条件 (1) 家系成员必须明确诊断
(2) 标记物基因与ADPKD基因之间的距离要小，这样可降低有丝分裂时重组率。
4. 微卫星灶多态性分析—ACACACACACACAC.....—





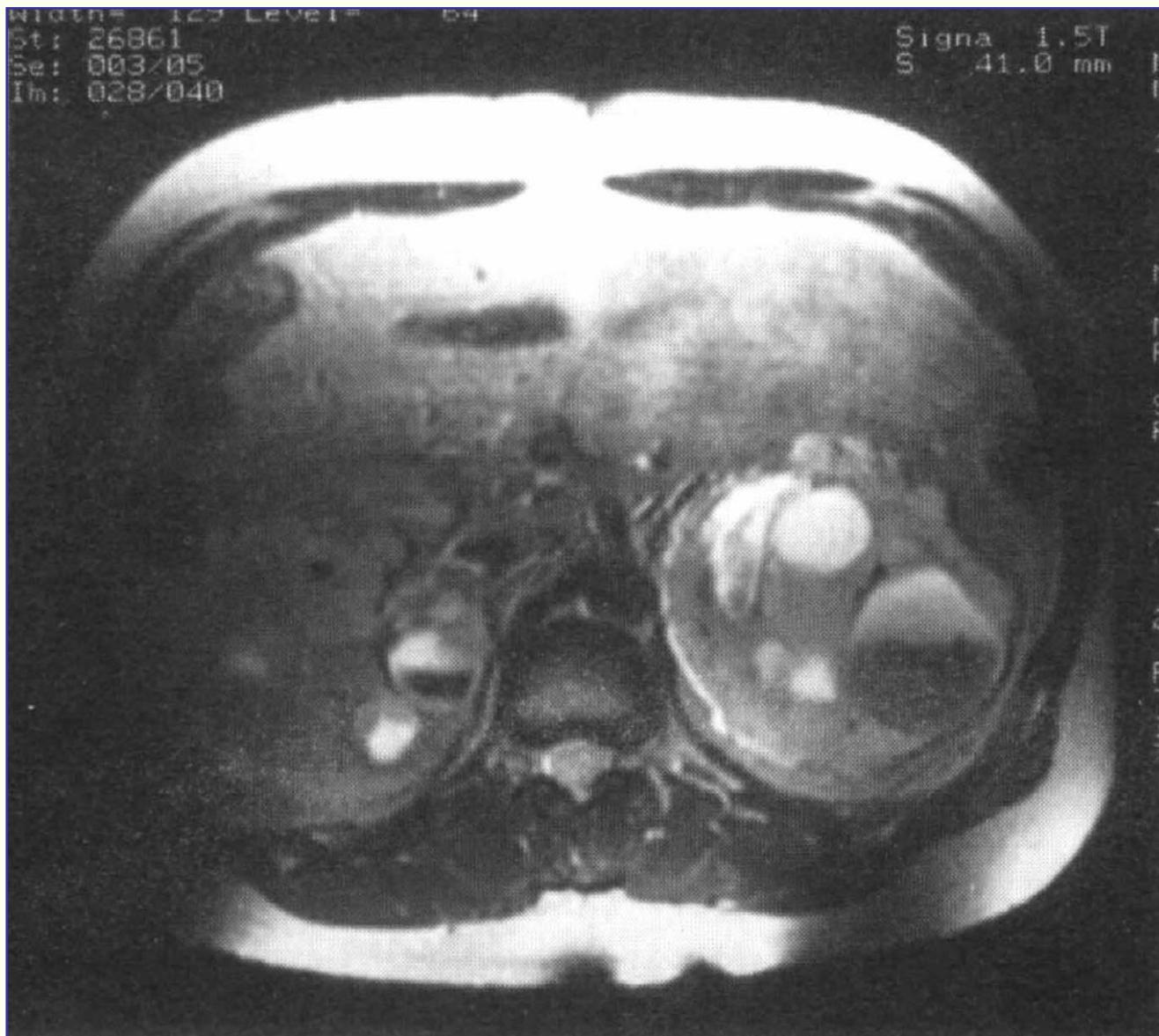




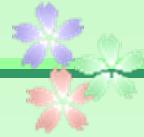
SLC 10 0
TIT 0

WIDETH 122 Level 59
St: 26861
Se: 003/05
Th: 028/040

Signa 1.5T
S 41.0 mm



ADPKD临床诊断标准



主要标准

肾脏皮髓质弥漫散布无数充满液体的囊肿
有明确的多囊肾病家族遗传病史

次要标准

- 多囊肝
- 肾功能不全
- 腹壁疝
- 心瓣膜疾病
- 胰腺囊肿
- 脑动脉瘤
- 精囊腺囊肿
- 眼睑下垂



ADPKD诊断与鉴别诊断



二、症状前诊断

目的: (1) 检测ADPKD家系患者, 提供遗传学咨询和随访
(2) 让ADPKD家系健康人放心

用途: (1) 年龄18岁以上, 能理解检测意义, 并主动要求者
(2) 将要成为亲戚供肾者
(3) 年龄虽<18岁, 但因治疗并发症需要明确诊断者

方法: B超、CT、基因连锁分析



ADPKD诊断与鉴别诊断

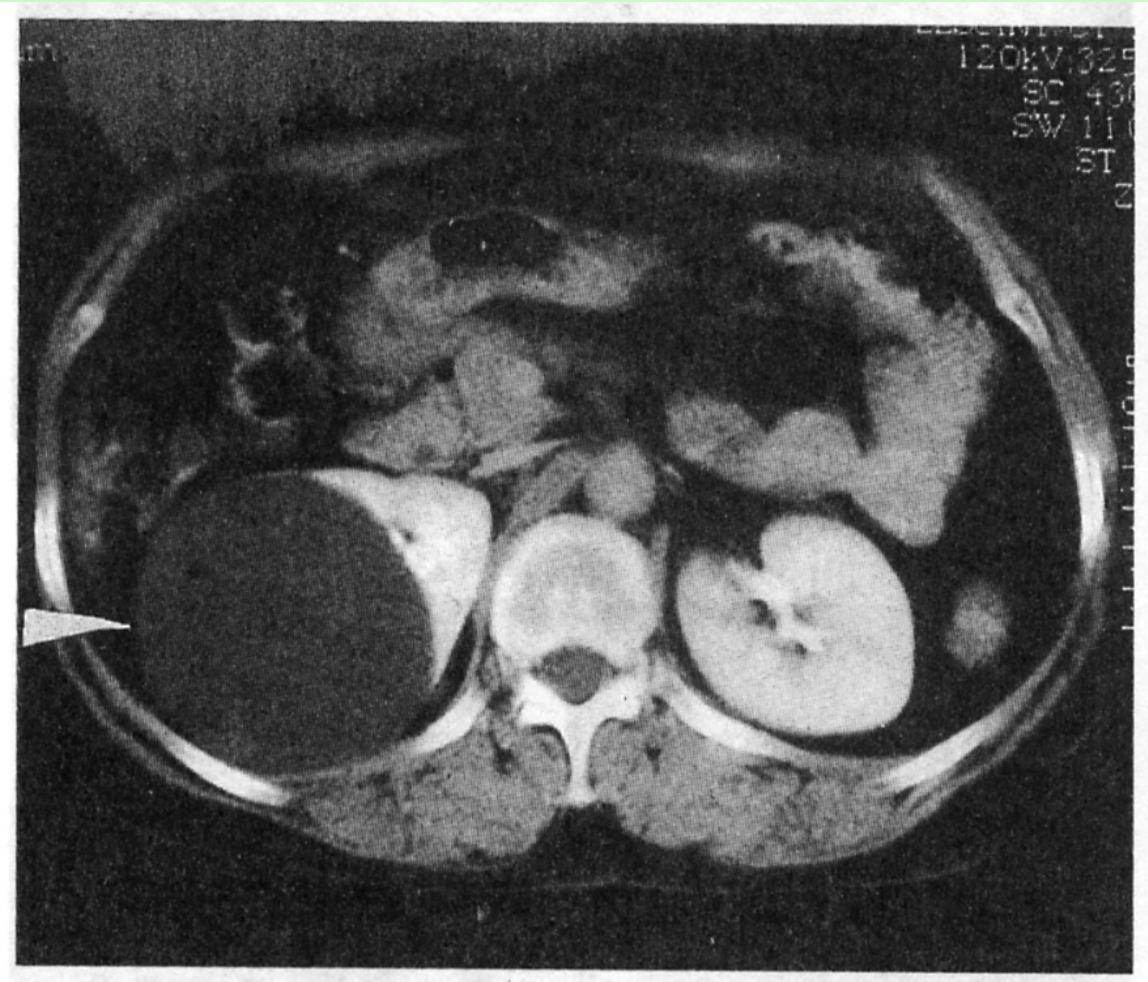


三、鉴别诊断

(一)与非遗传性肾囊肿疾病鉴别

1. 多囊性肾发育不良：在婴幼儿常见，如双肾累及，患儿常早期夭折；单侧累及，患儿可长至成人。但患肾无排泄功能，容易区别。
2. 多房性囊性肾病：罕见肾脏肿瘤，放射学上表现为节段性肿瘤。
3. 单纯性肾囊肿：肾脏不增大，囊肿虽大，但周围不伴小囊肿，分布在任一肾脏，偶肝囊肿。





CT强化扫指示右肾单纯性囊肿



ADPKD诊断与鉴别诊断



4. 多发性肾盂旁囊肿 B超检查可鉴别。
5. 髓质海绵肾 髓质集合管呈小的囊性扩张，放射学表现与ADPKD不同。
6. 获得性肾囊肿 发生于慢性肾衰竭或维持性血透病人，发生率同血透时间相关。透析时间少于三年者发生率为44%，超过三年者达75%，超过八年者为92%。





静脉肾盂造影

右肾乳头区髓质集合管多个球形或卵圆形扩张，呈花束状





大体标本

一10年血透患者，肾脏重约320g，双肾有多灶性肾细胞癌

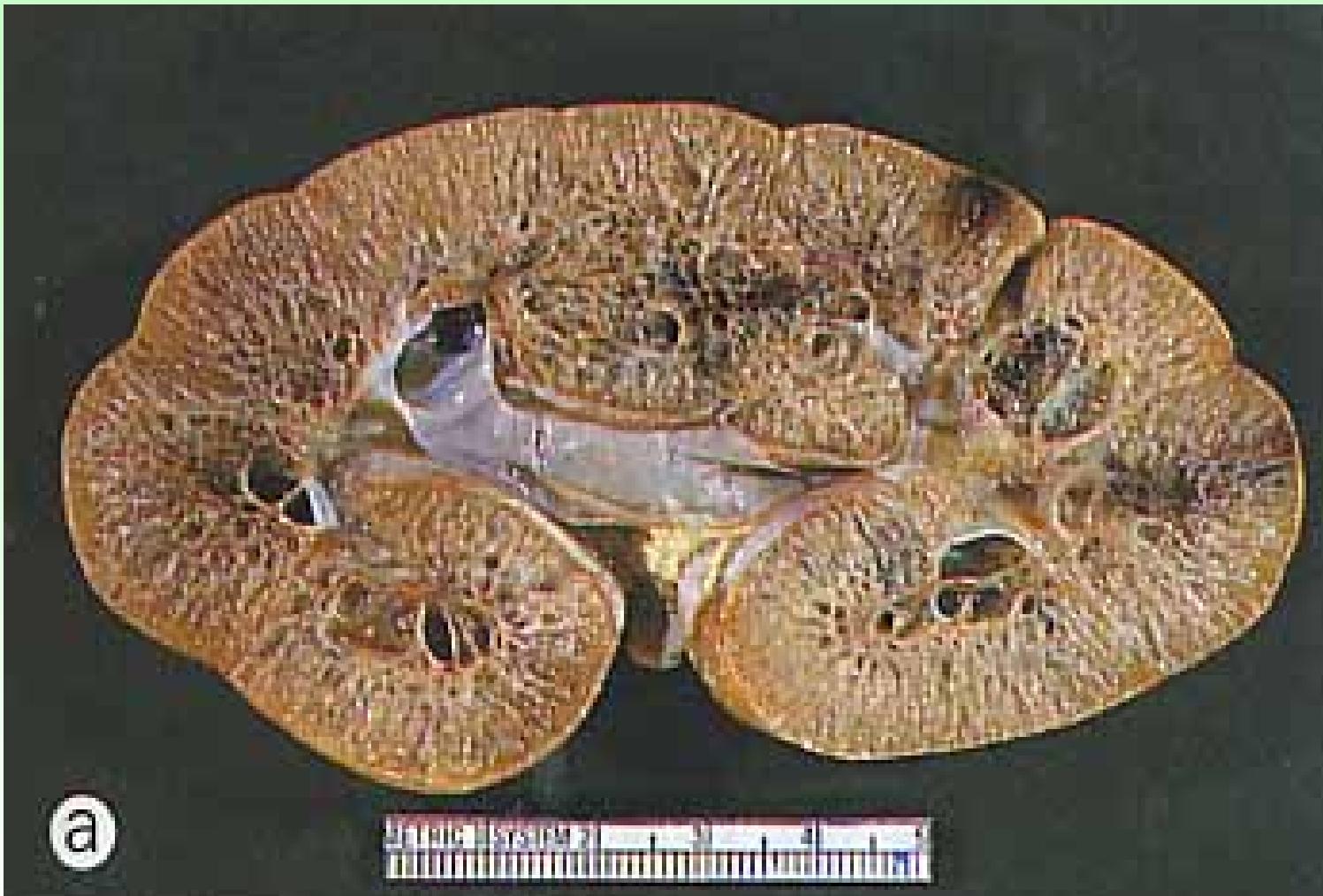


ADPKD诊断与鉴别诊断

(二)与遗传性多囊肾病鉴别

1. 常染色体隐性多囊肾病：患者为纯合子，父母为杂合子，隔代发病，子代患病机会为25%。患儿除肾脏对称性增大，皮质充满直径1-2mm小囊肿外，还有肝、脾肿大，门脉高压症表现，肝活检示门管纤维化，胆管发育不全，扩张和增生。



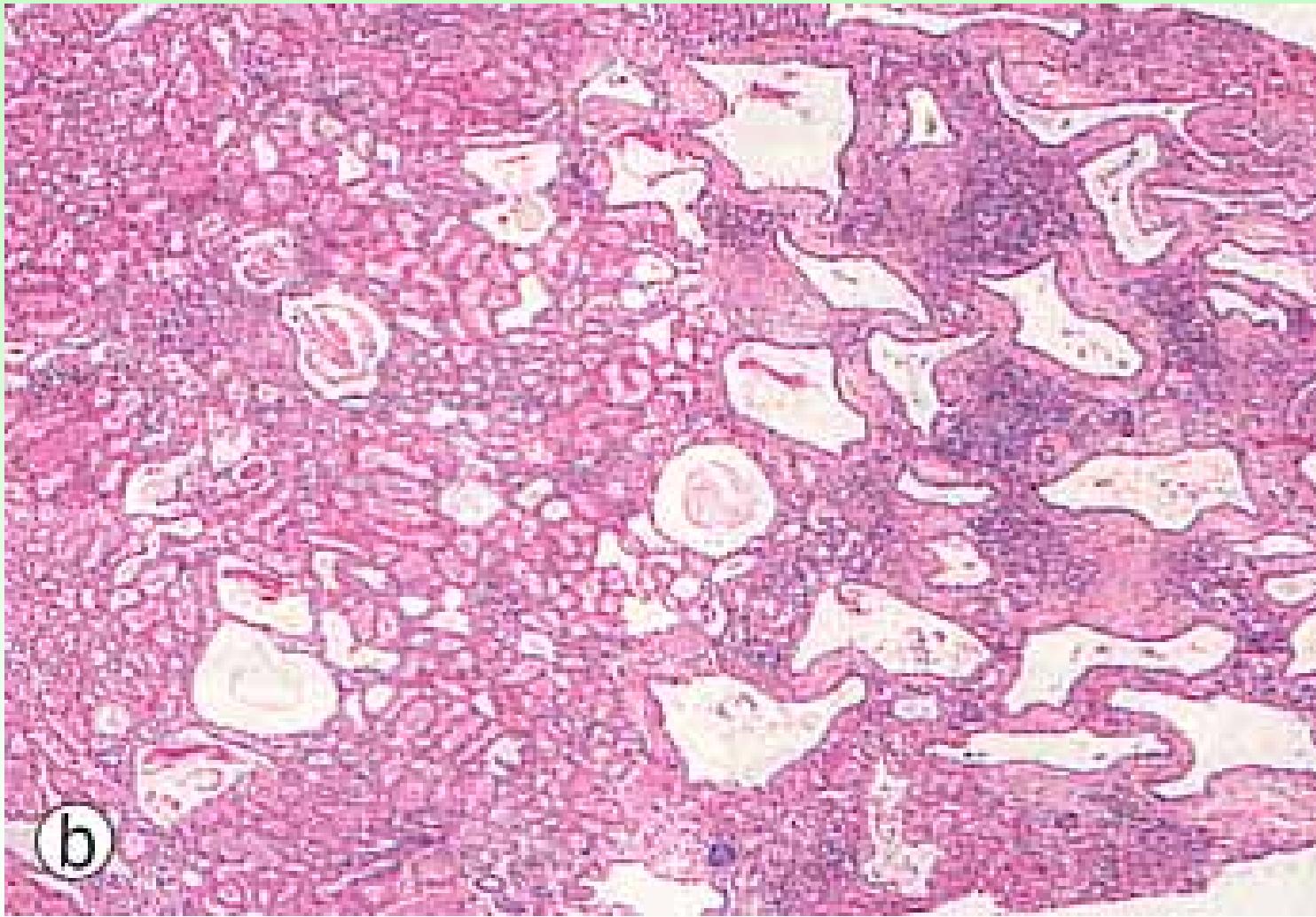


a

大体标本

—ARPKD儿童肾切除标本，肾髓质囊肿和集合管扩张

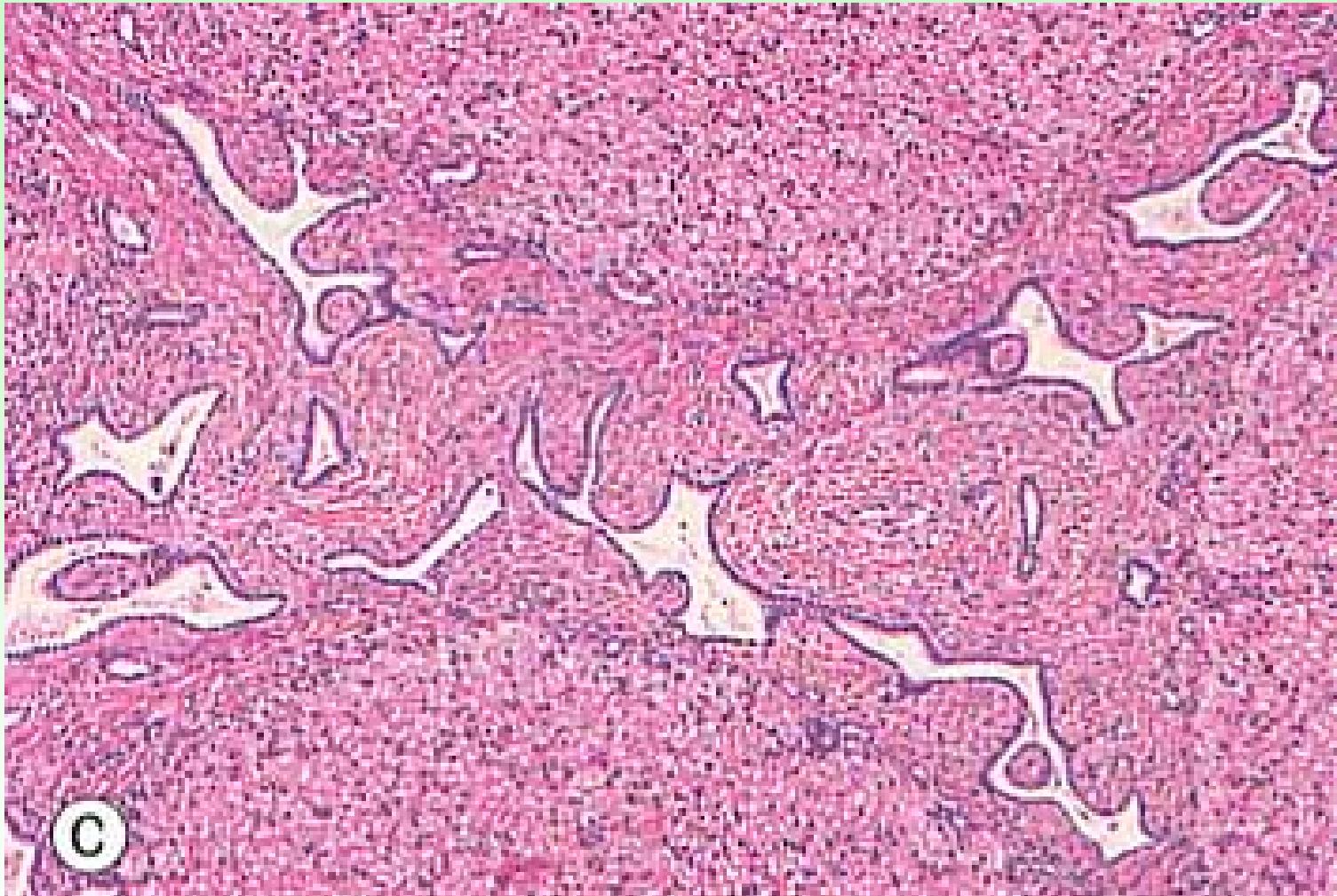




组织学改变

迟发ARPKD肾脏，髓质集合管显著扩张





组织学改变

先天性肝纤维化，门脉区胆管扩张，扭曲，门静脉发育不全，广泛纤维化



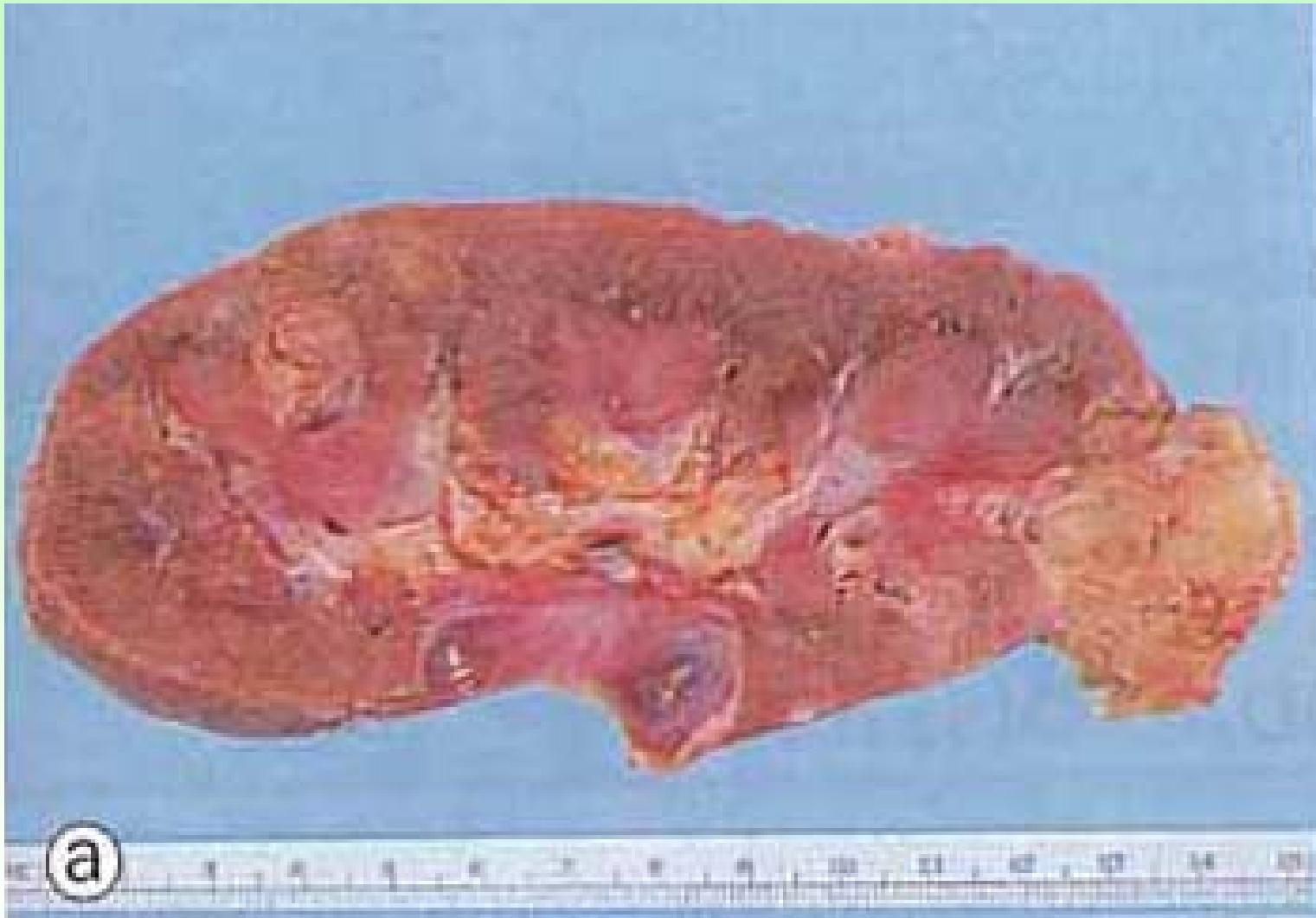
ADPKD诊断与鉴别诊断

(二)与遗传性多囊肾病鉴别

1. 常染色体隐性多囊肾病：

2. 结节性硬化症：常染色体显性遗传，30%发生肾囊肿，表现为腰背痛，血尿、腹膜后出血，高血压及肾衰。但该病有皮脂腺瘤、智能低下及癫痫为三大主要表现，可于ADPKD鉴别。



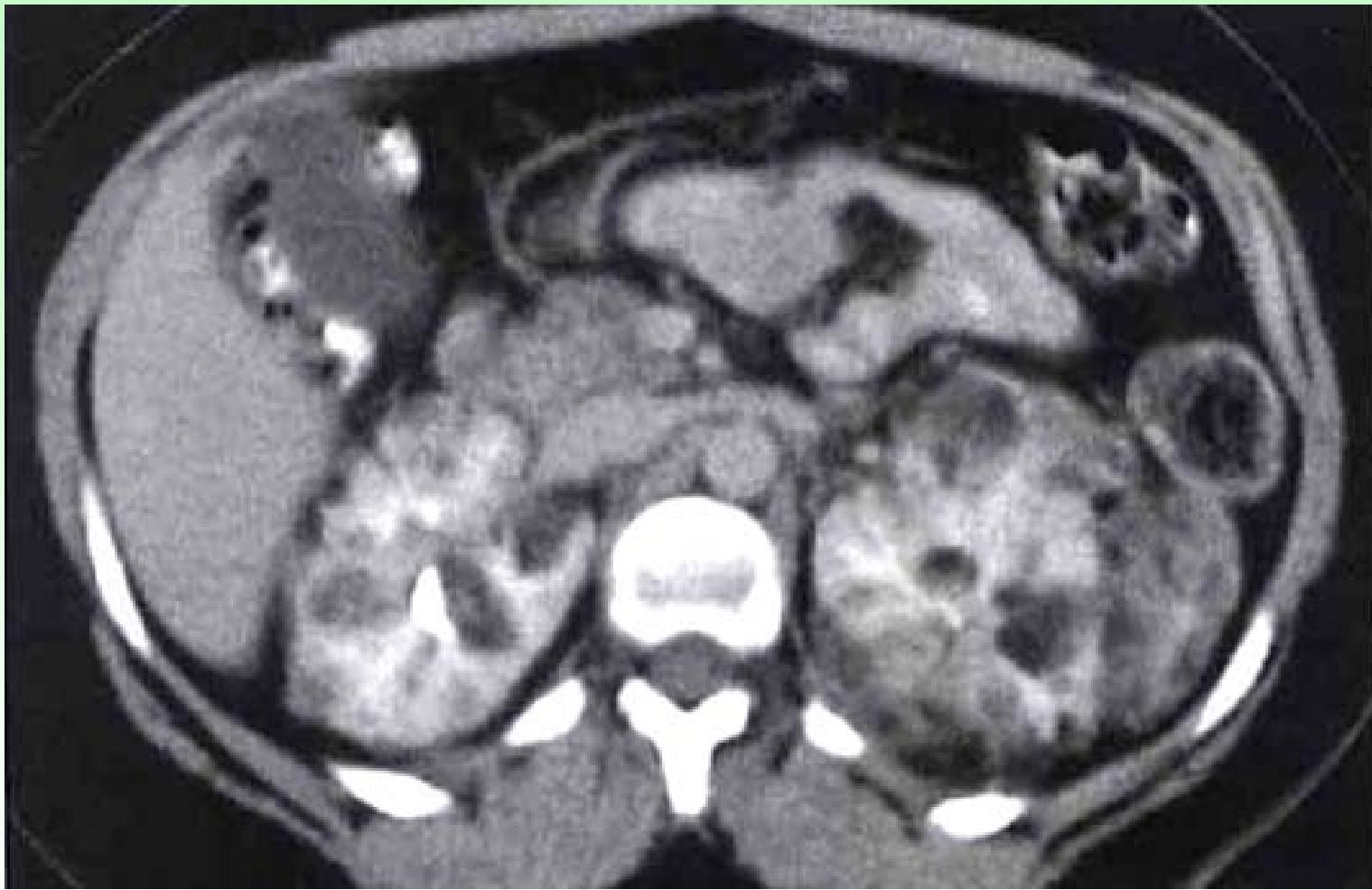


a

结节性硬化症大体标本

—60岁女性病人肾脏剖面显示血管平滑肌脂肪瘤

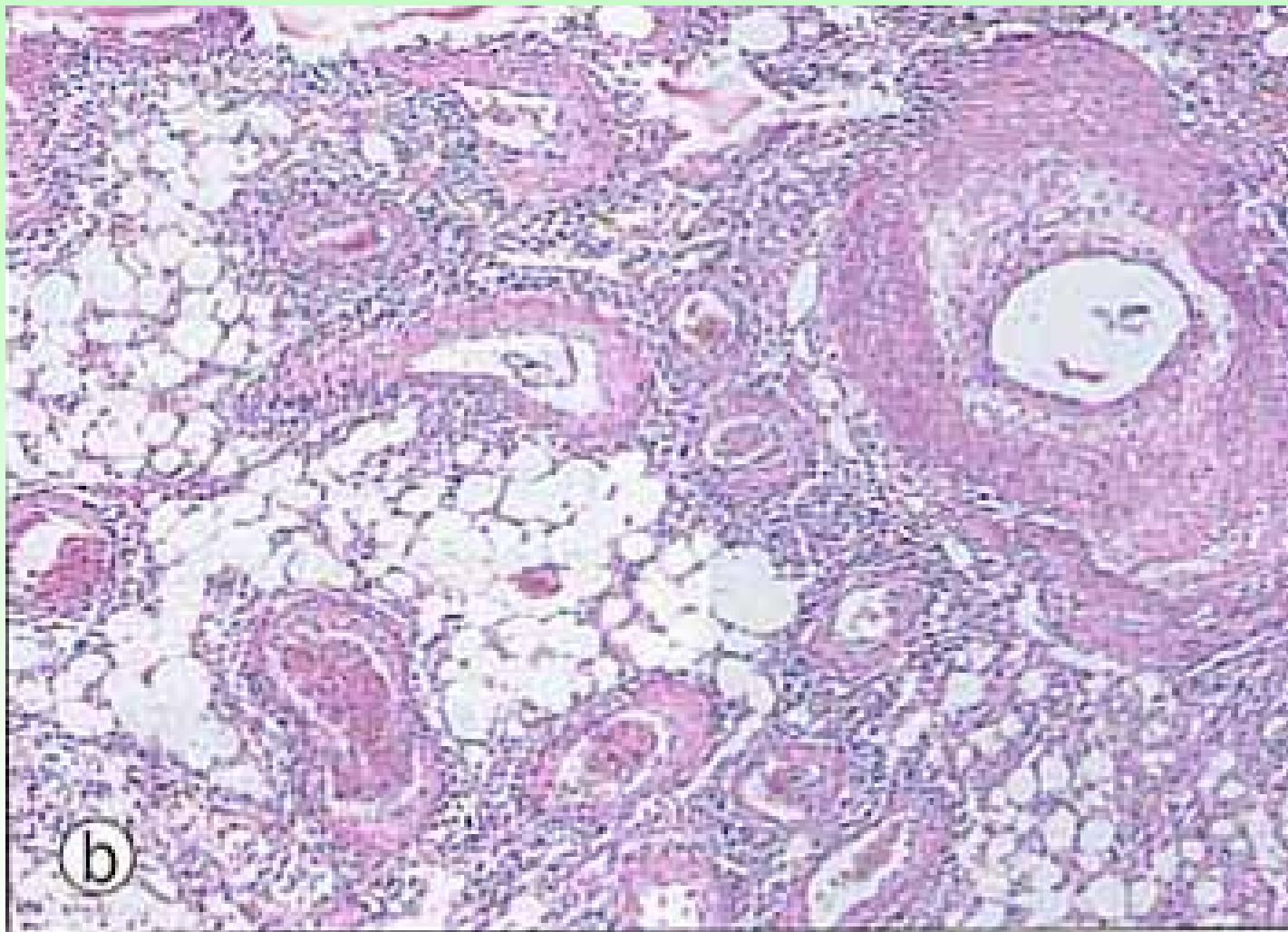




CT检查

肾脏显示双肾血管平滑肌脂肪瘤

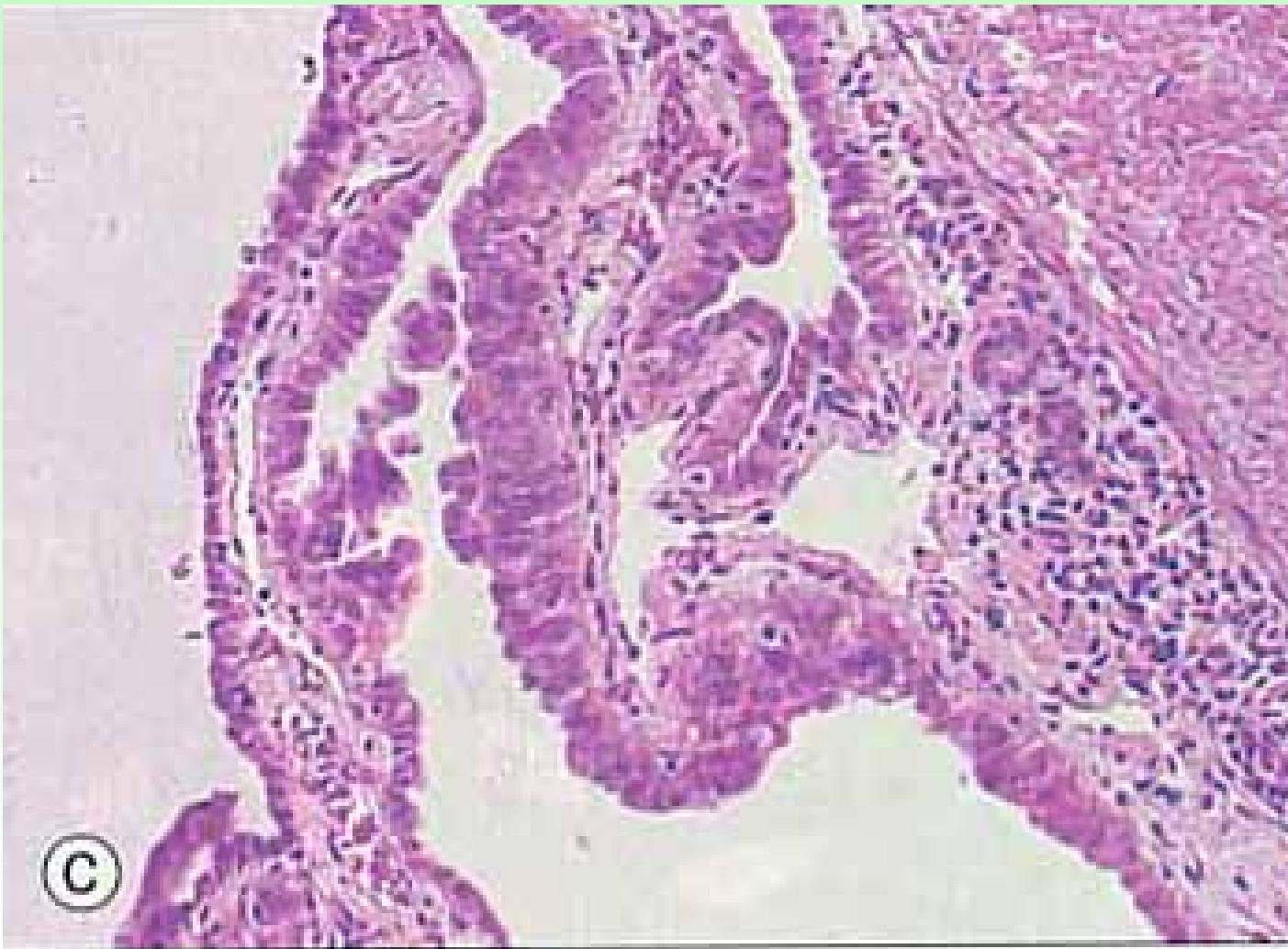




组织学改变

结节性硬化症，光镜显示血管平滑肌脂肪瘤含有脂肪组织，在异常血管壁上有纺锤形平滑肌样细胞





组织学改变

结节硬化症，光镜显示囊肿衬里上皮由大嗜酸性细胞组成



ADPKD诊断与鉴别诊断



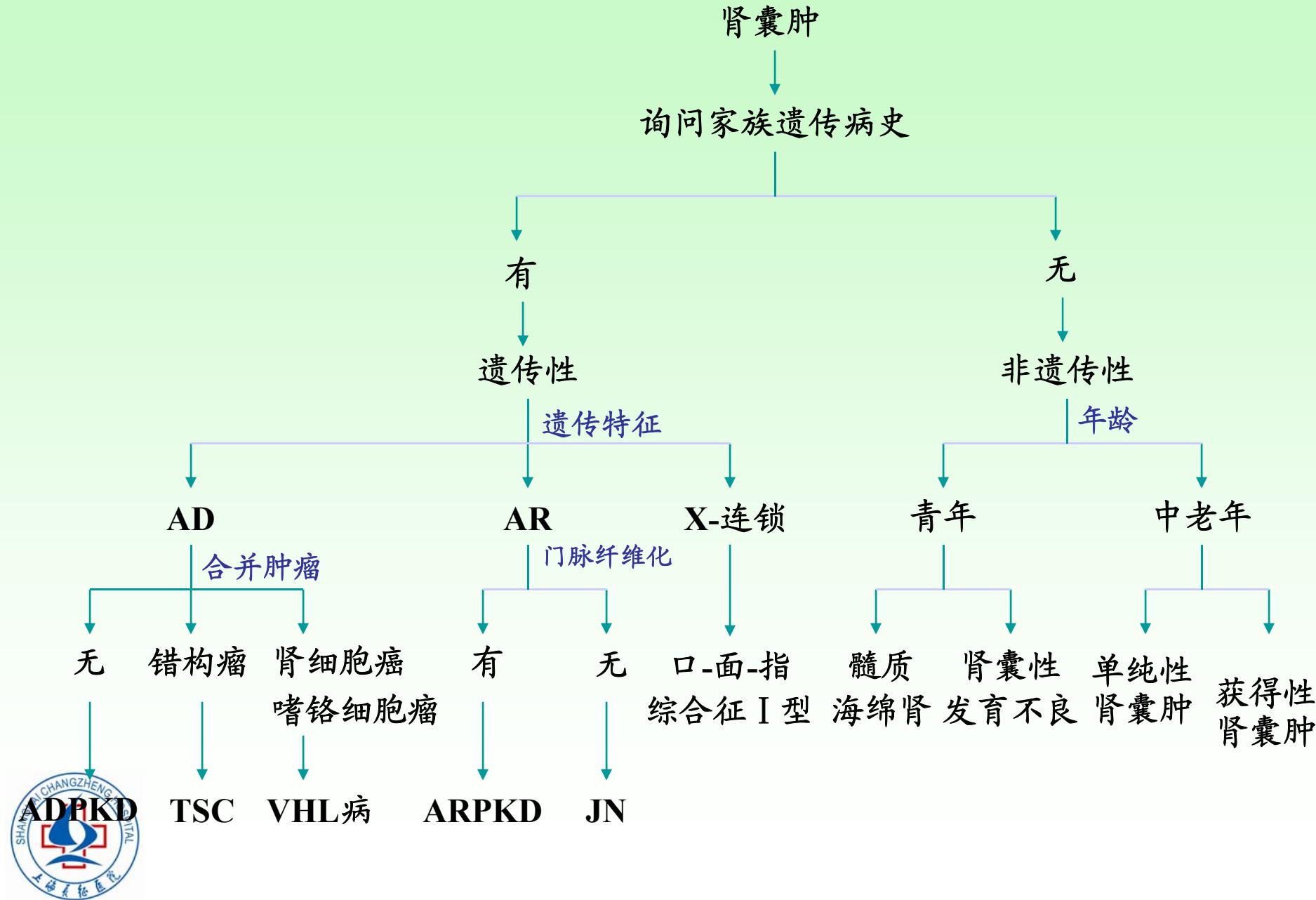
(二)与遗传性多囊肾病鉴别

1. 常染色体隐性多囊肾病

2. 结节性硬化症

3. Von Hippel-Lindau's病：为常染色体显性遗传，肾囊肿发生率为76%，但该病主要病变为视网膜血管瘤，小脑或血管细胞瘤，表现为头痛、眼球震颤、共济失调、颅内高压，而囊肿临床表现轻微。





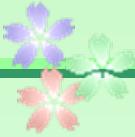
常染色体显性多囊肾病

Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease (ADPKD)

- ❖ 流行病学
- ❖ 病因及遗传学
- ❖ 发病机理
- ❖ 临床表现
- ❖ 诊断
- ❖ 治疗
- ❖ 研究进展



ADPKD治疗



一、一般治疗

(一)控制高血压

高血压是ADPKD早期常见表现，13~20%病人以高血压就诊。高血压发生率随肾功能下降而增高。

Ccr(ml/min)	≥90	50~89	10~49	10
高血压发生率(%)	33	51	64	82

高血压发生机制：水钠潴留，小管异常，血管受压或牵拉

高血压治疗：早期控制很重要，限盐，抗高血压药



ADPKD治疗



- (二) 注意饮食 避免任何咖啡因食物，包括咖啡、茶、可可、巧克力以及阿斯匹林
- (三) 适当运动、 避免外伤
- (四) 定期随访



二、并发症的治疗

(一)季肋部或腹部疼痛

发生率50～60%，20～30%以季肋部或腹部疼痛为主诉就医。疼痛频率随年龄和囊肿体积增加而加重

急性疼痛提示囊内出血，血凝块或结石梗阻以及感染。

慢性疼痛的治疗：

1. 对止痛剂反应差
2. 经皮穿刺抽吸囊肿液
3. 去顶减压术



(二)出血

发生率30~50%， 15~20%病人以眼观血尿就诊。

血尿与肾脏长径有关，<15cm 血尿发生率14%

>15cm 血尿发生率43%

血尿原因： 囊肿壁血管破裂， 结石

血尿的治疗： 卧床休息， 血管栓塞， 单侧肾切除



(三)感染

发生率： 男性19%， 女性68%

感染途径： 上行性感染

诊断： ADPKD病人发热时， 肾脏感
是第一考虑诊断



表1. ADPKD病人发热的主要原因

- ❖ 肾脏感染：肾脏上集合系统感染，肾囊肿感染
 - ❖ 由结石梗阻或凝块引起肝囊肿感染
 - ❖ 伴胆道扩张的胆管炎
 - ❖ 结肠憩室炎
 - ❖ 血透病人动静脉瘘感染(通常金黄色葡萄球菌)
 - ❖ 偶尔，二尖瓣脱垂伴心内膜炎
 - ❖ 其他细菌或病毒感染，如常见呼吸道感染，或透析病人
-



血、尿细菌培养



- ❖ CT检查示感染囊肿内容物不均一，囊肿壁不规则增厚
- ❖ $^{111}\text{铟}$ 标记白细胞闪烁摄像对诊断囊肿感染有价值
- ❖ B超或CT引导下可疑囊肿穿刺作细菌涂片或培养



治疗：

抗生素进入感染囊肿有三条主要途径：

(1) 肾小球滤过

(2) 近端小管主动分泌

(3) 依赖于抗生素脂溶性特性，经囊壁弥散

肾囊肿感染时，既要选择水溶性，又要选择脂溶性抗生素

水溶性：氨苄青霉素，氨基苷类，第二、三代头孢菌素

脂溶性：复方新诺明，环丙沙星，氯霉素和甲硝唑



(四) 结石

发生率：10~34%。57%结石为尿酸盐。

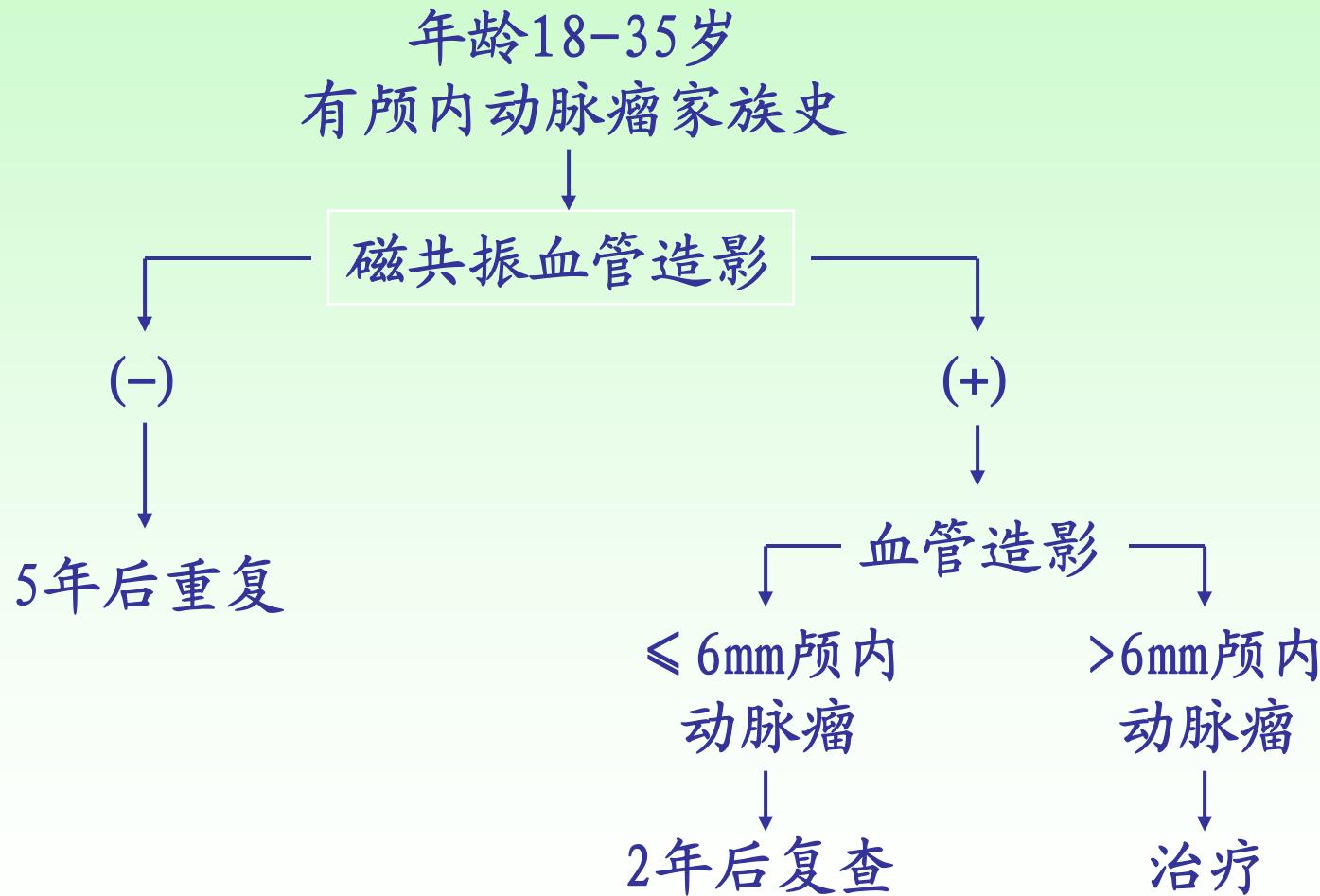
50%病人无症状。

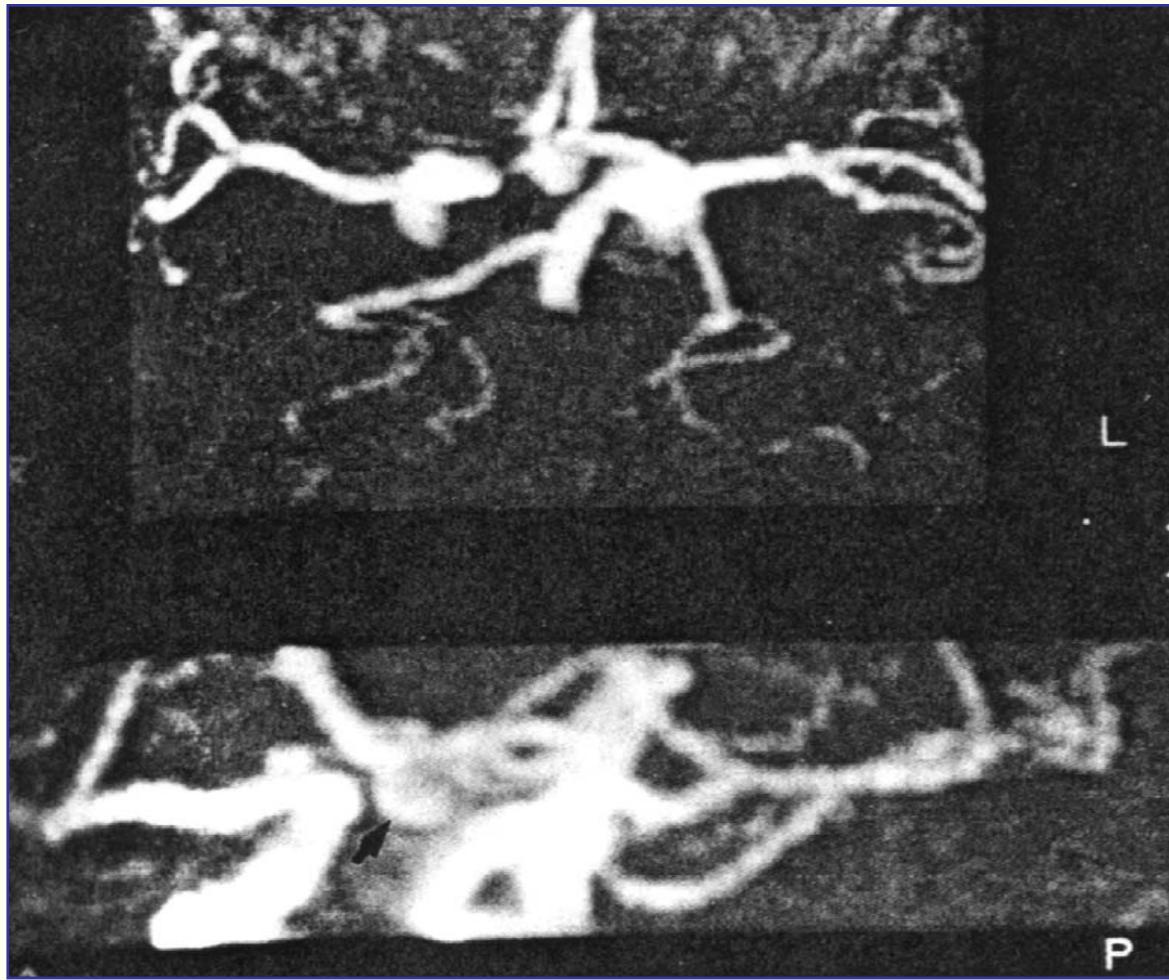
治疗：鼓励病人多饮水，泌尿系内窥镜

体外震波碎石术，20%结石需手术治疗



(五) 颅内动脉瘤





颅内动脉血管造影

三、肾功能衰竭的治疗

到60岁时，大约45%病人发生肾功能衰竭。一般76%病人在40~59岁开始透析。3%病人在40岁之前开始透析，21%病人60岁以后开始透析



决定肾衰进展的因素：

- (1) 肾囊肿生长速率
- (2) 高血压
- (3) 感染
- (4) 饮食
- (5) 性别，男性发生肾衰较女性平均早6年
- (6) 妊娠，三次以上的妊娠加快肾衰进展



ADPKD的替代治疗

一、血液透析 首选 五年存活率为77%

二、肾脏移植 五年存活率为79%

ADPKD病人肾脏移植前的准备

1. 年龄<65岁

2. 术前准备

心电图

心肌铊闪烁摄像

髂总动脉血管造影

3. 如果有肾脏感染史,或反复发作的眼观血尿切除患侧肾脏

4. 排除ADPKD供肾



常染色体显性多囊肾病

Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease (ADPKD)

- ❖ 流行病学
- ❖ 病因及遗传学
- ❖ 发病机理
- ❖ 临床表现
- ❖ 诊断
- ❖ 治疗
- ❖ 研究进展



研究进展

❖ 发病机制：纤毛与多囊肾病

❖ 治疗

加压素受体拮抗剂

雷帕霉素

罗格列酮

.....



肾脏纤毛与肾囊肿性疾病

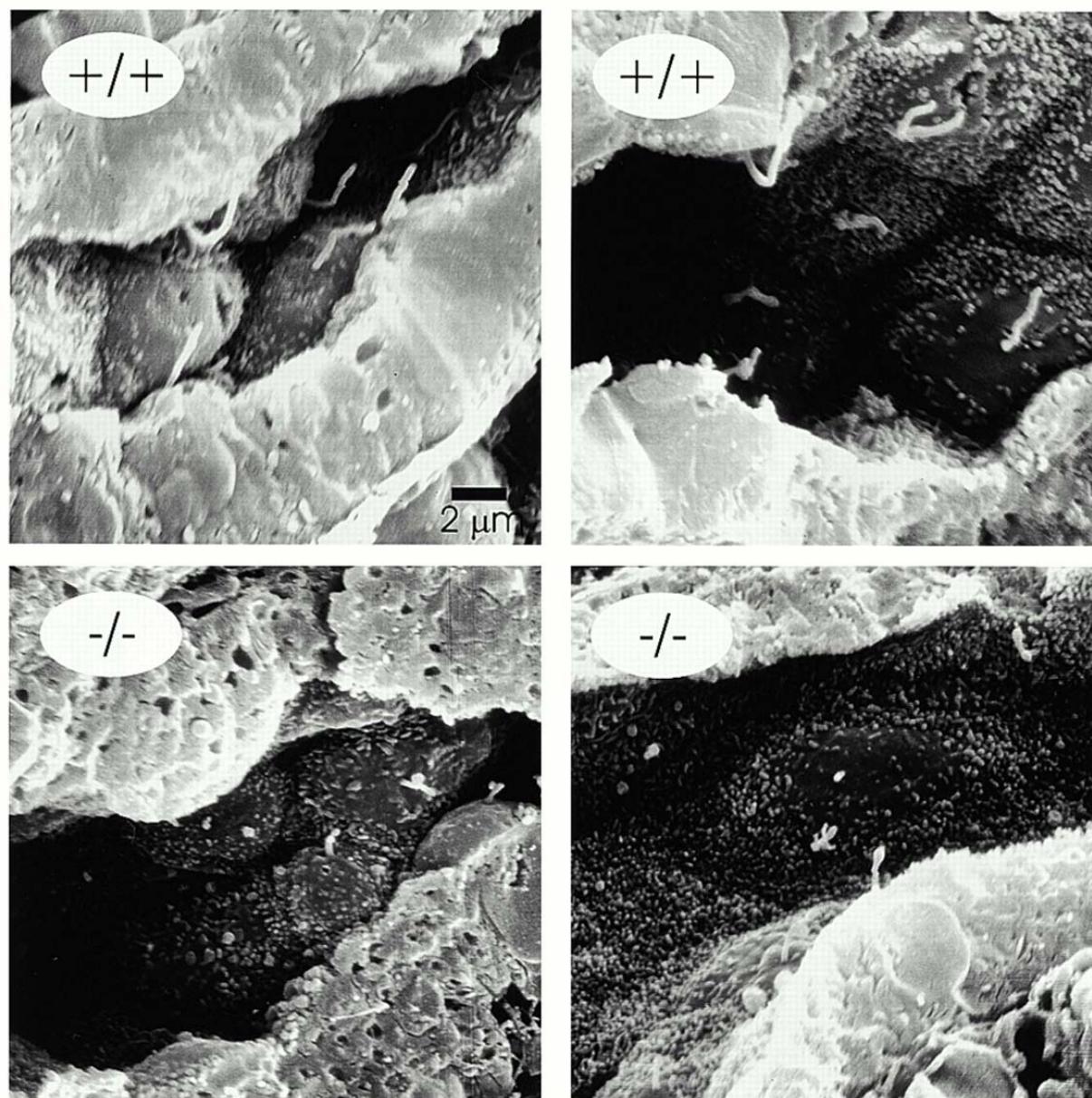


- ❖ 1999年，Barr等首先在秀丽隐杆线虫纤毛中发现了与多囊肾病相关蛋白(PC-1, PC-2, polais)高度同源的几种蛋白Lov-1, OSM-5。
- ❖ 2000年，Pazour等首先在Tg737^{orpk}小鼠中发现纤毛装配缺陷可导致多囊肾病。



Nature, 1999, 401: 386-389.
J Cell Biol, 2000, 151: 709-718

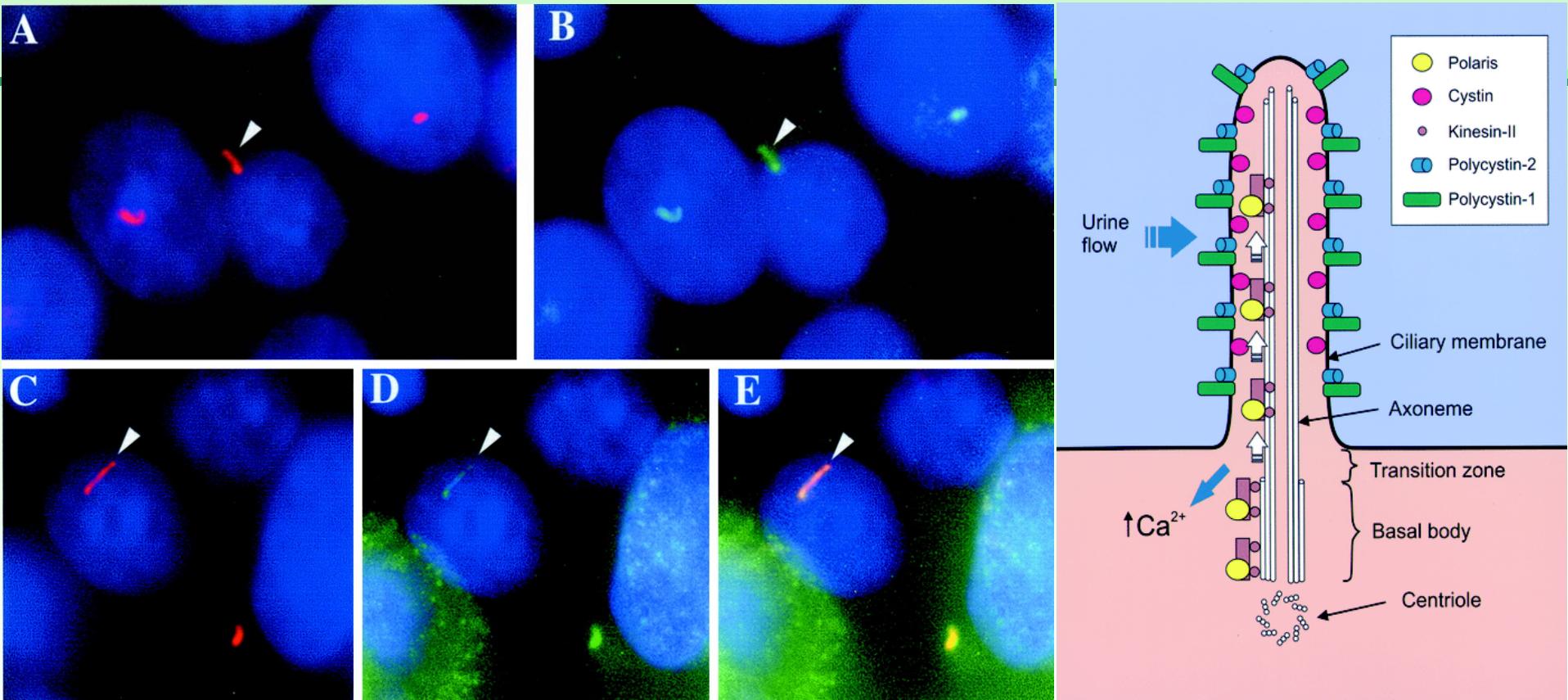
Tg737orpk小鼠



IFT相关蛋白突变可引起纤毛短缩及多囊肾病发生

Nat Rev Mol Cell Biol. 2002;3(11):813-25





PC-1, PC-2定位于肾小管细胞纤毛上



JASN, 2002, 13: 2508-2516.
Curr Biol, 2002, 12: R378-380

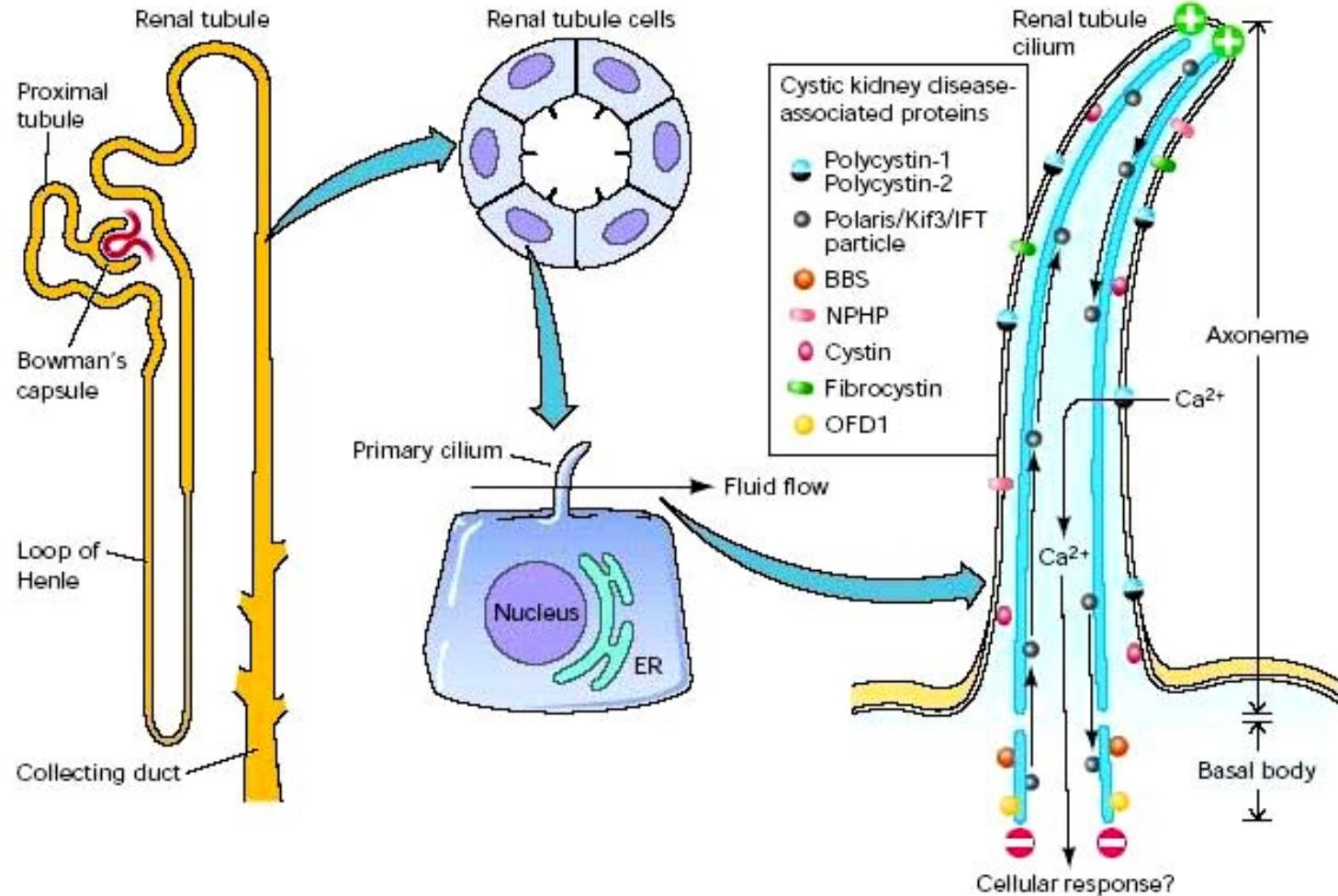
肾脏初级纤毛的功能



- ❖ 机械感受器
- ❖ 化学感受器
- ❖ 参与细胞周期及分裂



Nat Genet, 2003, 33: 113-114.
Lab Invest, 2005, 85: 452-463
Kidney Int, 2005, 67: 1234-1247
Curr Opin Genet Dev, 2005, 15: 308-14.



纤毛致病学说模式图

Physiology (Bethesda), 2004, 19: 225-230



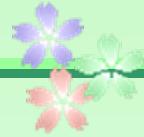
ADPKD的治疗对策



- ❖ 基因替代治疗是否可行?
- ❖ 增加摄水量能否延缓多囊肾病进展?
- ❖ 血管加压素V2受体（VPV2R）拮抗剂
- ❖ 雷帕霉素



血管加压素V2受体拮抗剂



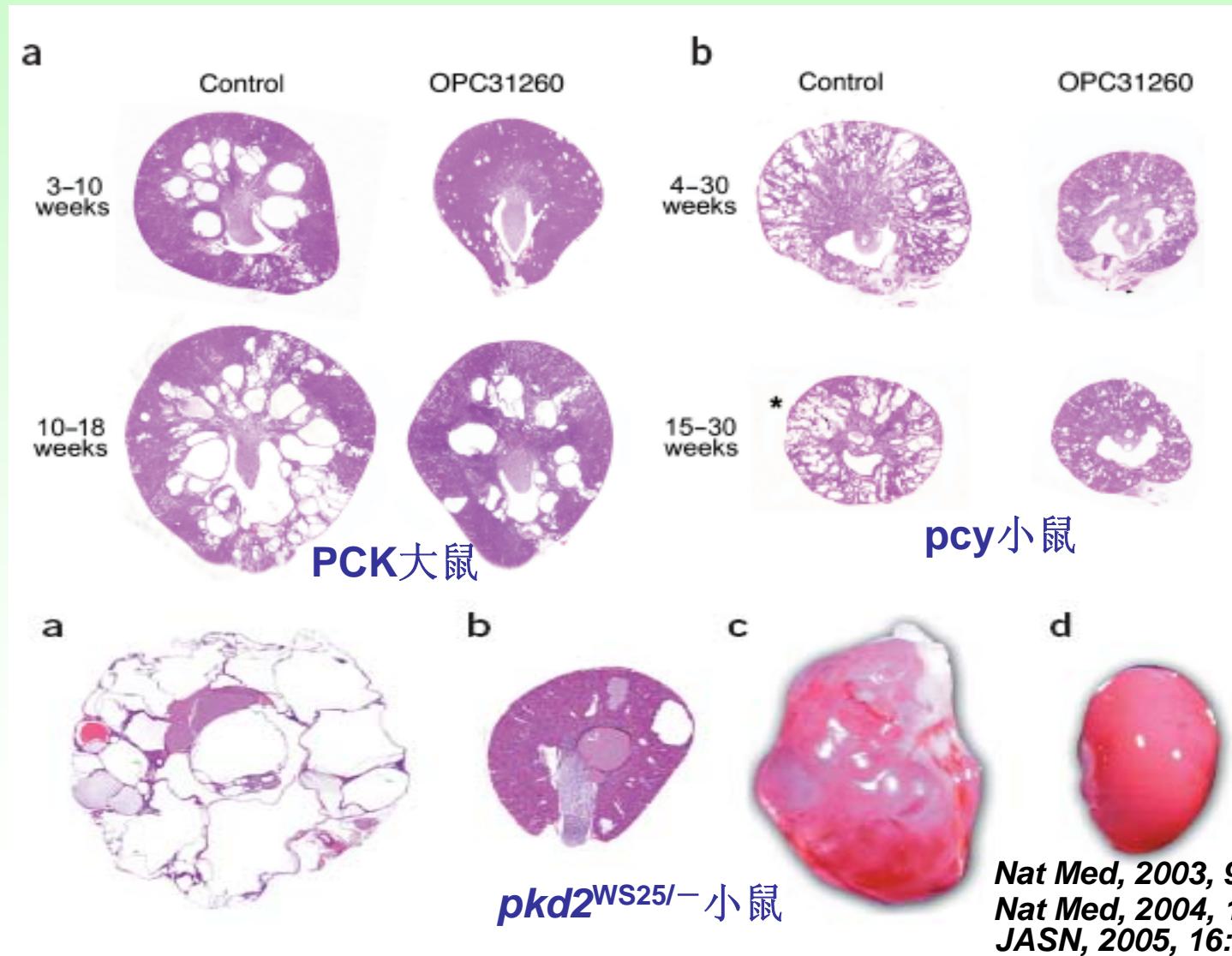
- ❖ cAMP激活是多囊肾病病理生理过程中的核心环节。
- ❖ VPV2RA具有下调cAMP，抑制B-Raf和ERK活化作用。
- ❖ 临幊上已应用于治疗顽固性心衰、肝硬化及SIADH病人。
- ❖ 主要副作用是口干，多尿，缺乏长期应用经验。
- ❖ 该药目前正在幊行治疗ADPKD的临幊试验。
- ❖ 用药剂量、频率、方法和长期安全性尚待研究。

最为值得期待的一类药物。



Bennett WM. V2 receptor antagonists in cystic kidney diseases: an exciting step towards a practical treatment. J Am Soc Nephrol. 2005;16(4):838-9

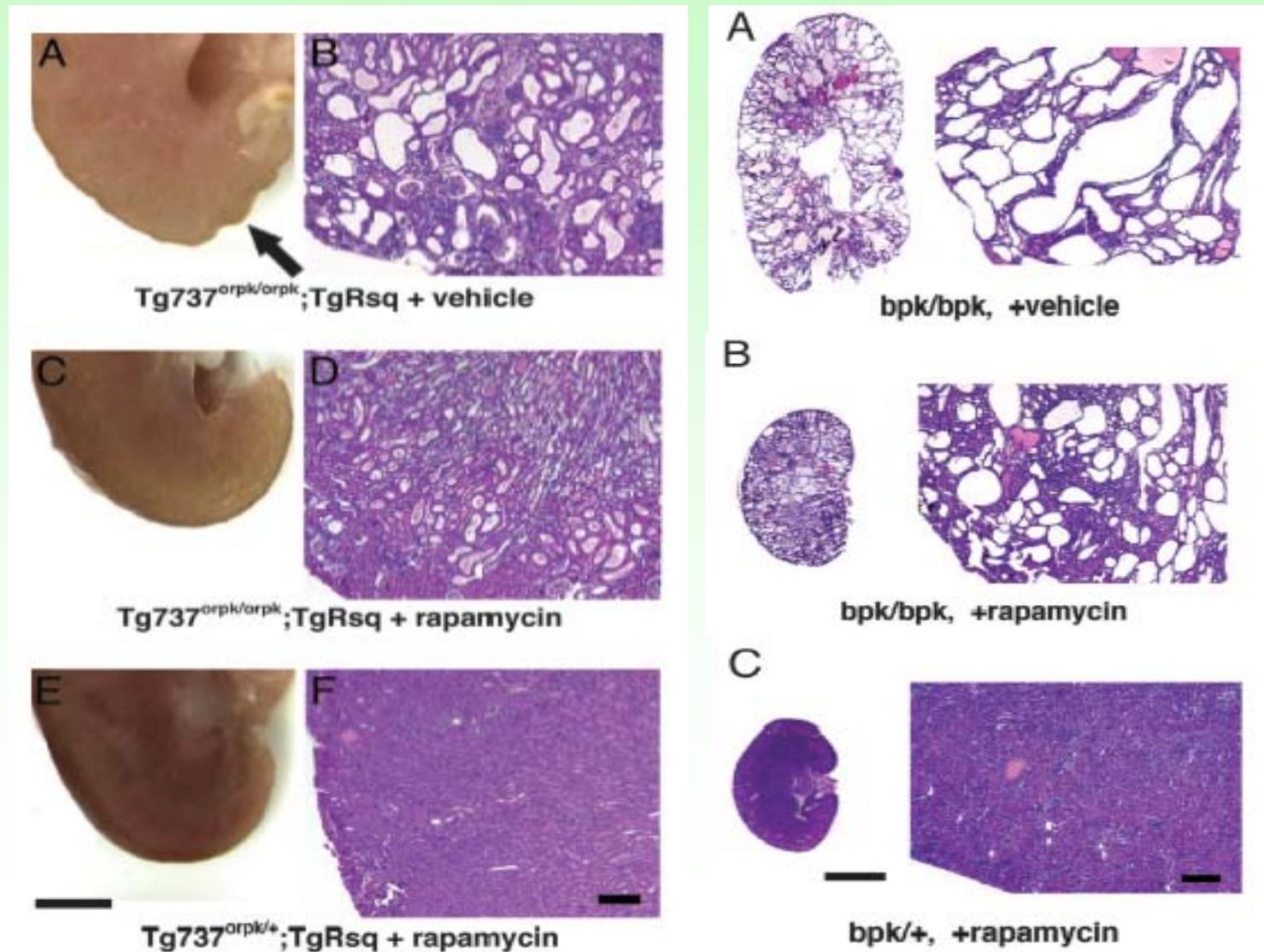
VPV2R拮抗剂在4种PKD动物模型证明有效



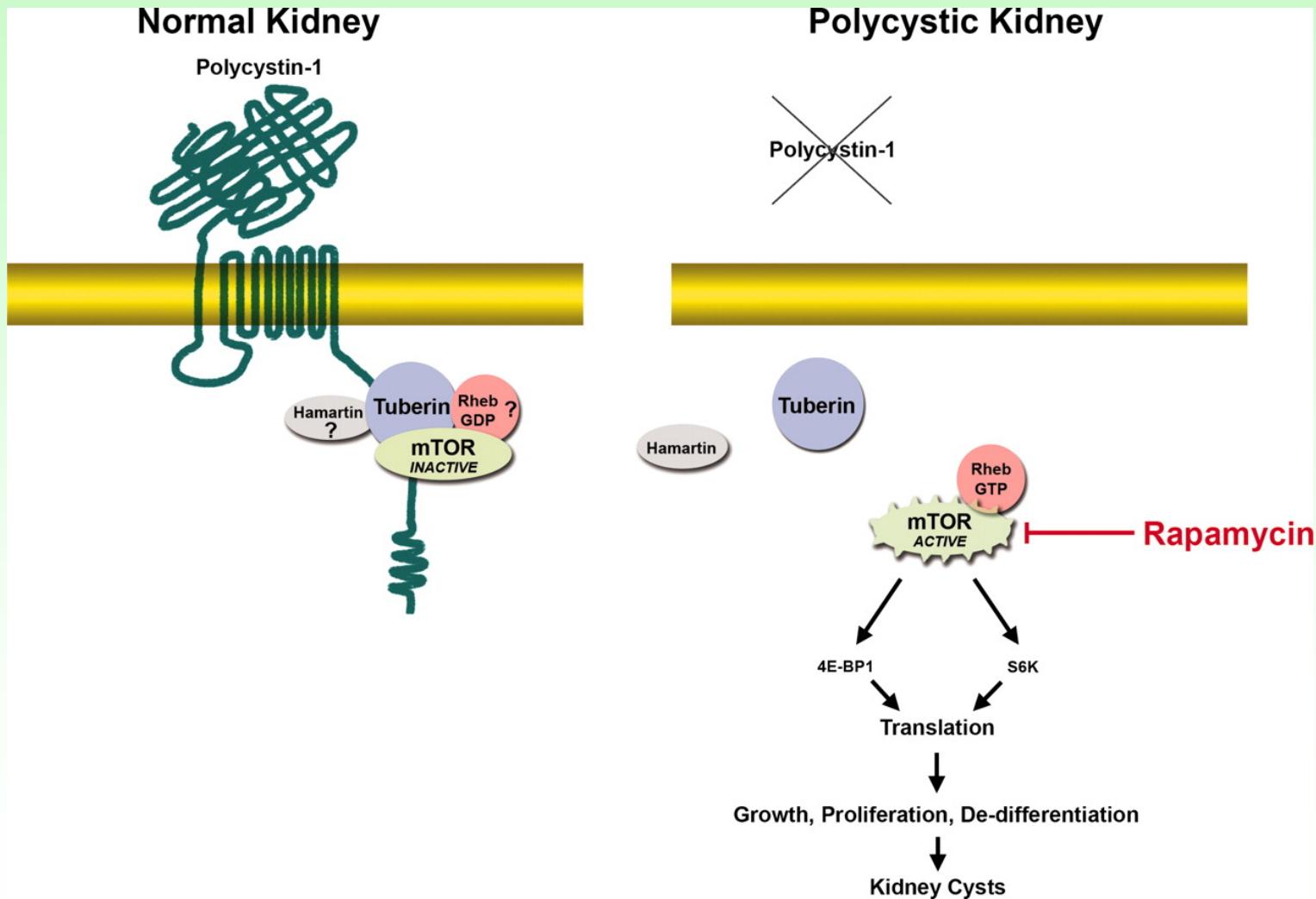
雷帕霉素治疗ADPKD

- ❖ 作用靶点为参与调控细胞增殖分化的丝氨酸/苏氨酸激酶 mTOR (mammalian target of Rapamycin)。
- ❖ ADPKD肾组织中存在mTOR通路异常激活。
- ❖ PC - 1胞内段可通过tuberin直接调控mTOR信号通路。
- ❖ 可引起体重减轻，未发现其它副反应。
- ❖ 肾移植后接受该药治疗的多囊肾患者囊肿体积明显缩小。
- ❖ 国外正在进行雷帕霉素治疗ADPKD的多中心临床试验。

雷帕霉素延缓 $orpk$ 和**bpk**小鼠多囊肾病进展



多囊肾病中mTOR通路示意图



Mostov, Keith E. (2006) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 103, 5247-5248

罗格列酮治疗多囊肾大鼠短期实验

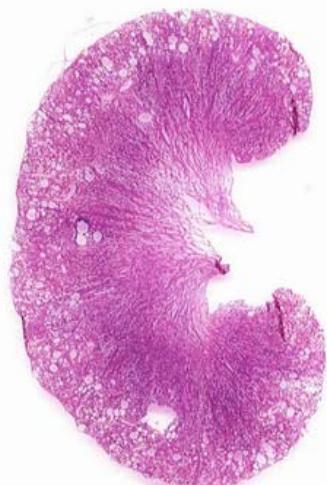


1. 正常大鼠
2. 对照组
3. 小剂量治疗组
4. 中剂量治疗组
5. 大剂量治疗组

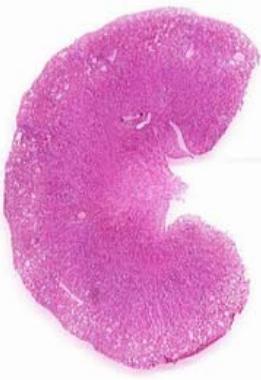


罗格列酮治疗短期实验

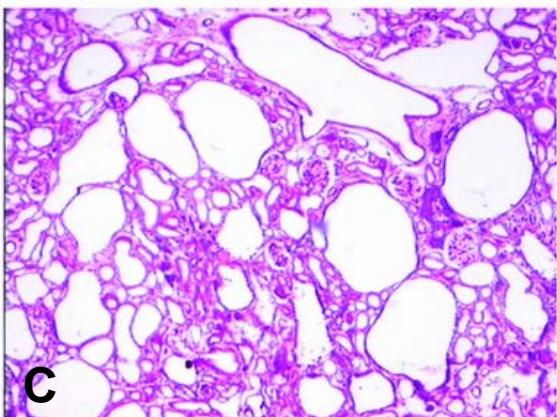
A



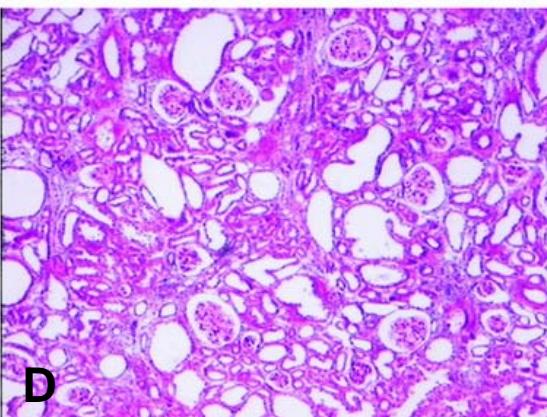
B



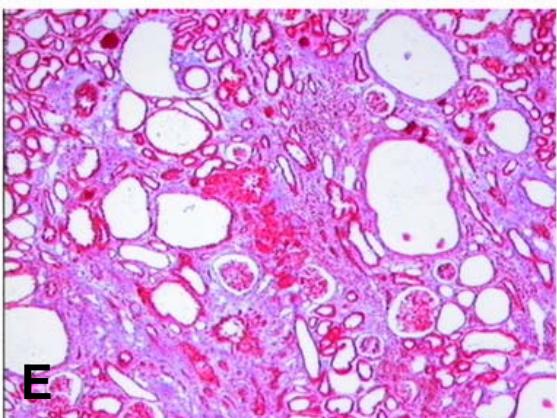
C



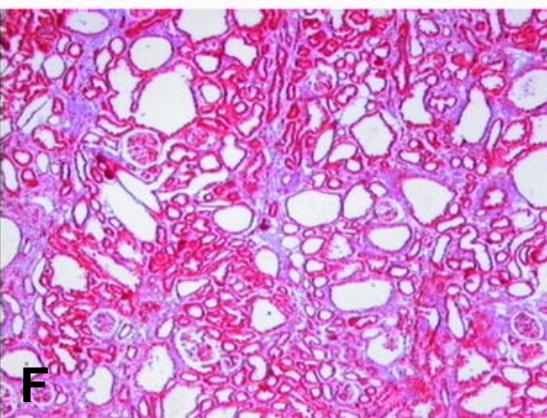
D



E



F



A. 对照组肾脏大体病理

B. 治疗组肾脏大体病理

C. 对照组PAS (× 40)

D. 治疗组PAS (× 40)

E. 对照组Masson (× 40)

F. 治疗组Masson (× 40)

小 结



- ❖ 多囊肾病是最常见的遗传性肾病
- ❖ 基因克隆及发病机制研究取得显著进展
- ❖ 诊断主要依靠家族史、影像学检查，分子诊断提供了新的手段，要注意与其他囊肿性疾病鉴别诊断
- ❖ 目前仍以对症治疗为主，提倡一体化治疗
- ❖ 一个有效抑制多囊肾病进展的梦想即将实现！





謝

謝