

# 常染色体显性多囊肾病发病机制、诊断及治疗

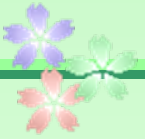
梅长林

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

### 常染色体显性遗传

常染色体显性多囊肾病

Von Hippel-Lindau disease(VHL病)

结节硬化症

成人型髓质囊性病

### 常染色体隐性遗传

常染色体隐性多囊肾病

青年型肾消耗病

其他伴肾囊肿的罕见综合征

### X-连锁

口-面-指综合征 I 型

## 非遗传性

### 发育异常性

髓质海面肾

肾囊性发育不良

多囊性发育不良

下尿道梗阻相关性囊性发育不良

弥漫性囊性发育不良

### 获得性

单纯性肾囊肿

低钾性囊肿病

获得性囊肿病



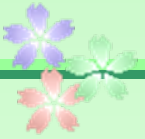
## 表2. 遗传性囊肿性肾脏疾病

疾 病	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

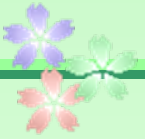
( autosomal dominant polycystic kidney disease, ADPKD)



- ❖ 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



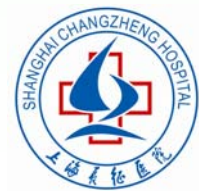
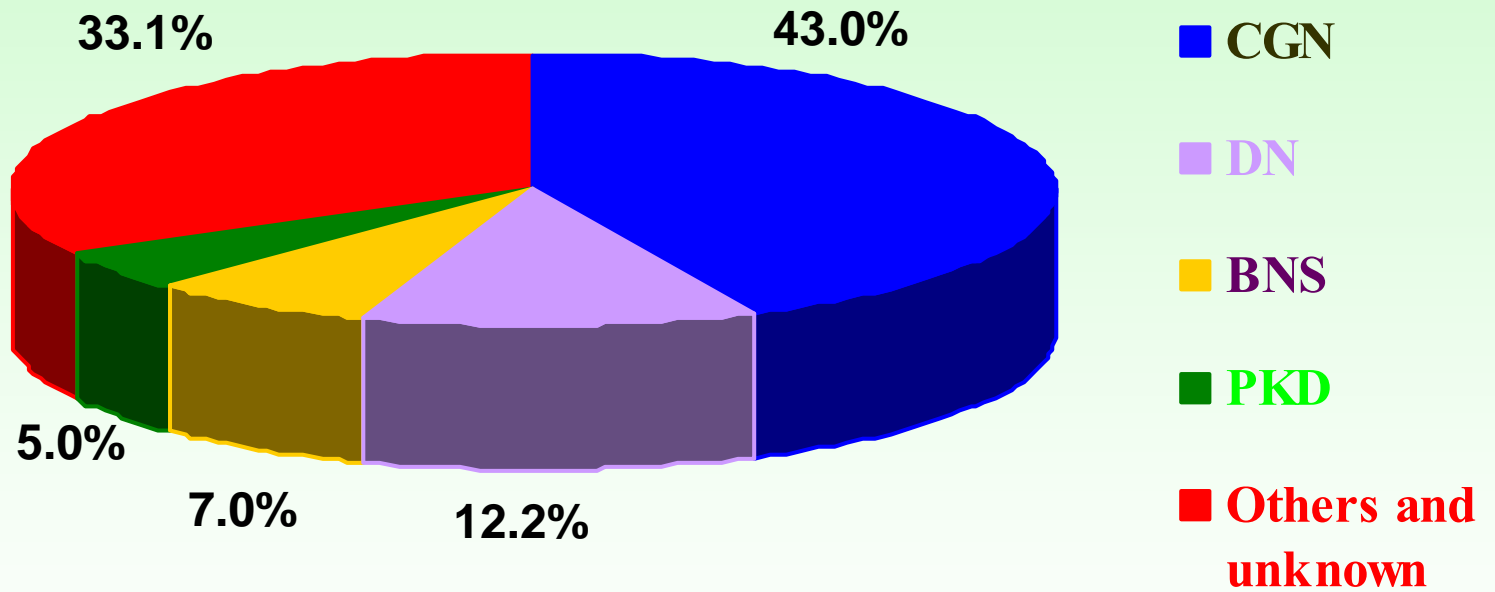
# ADPKD流行病学



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。

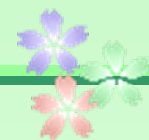


# 2004年末上海市3816例透析病人(3362例血透, 454例腹透)原发病分布



# 常染色体显性多囊肾病

Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease (ADPKD)

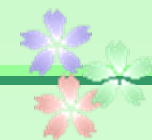


- ❖ 流行病学
- ❖ 病因及遗传学
- ❖ 发病机理
- ❖ 临床表现
- ❖ 诊断
- ❖ 治疗
- ❖ 研究进展





# 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：

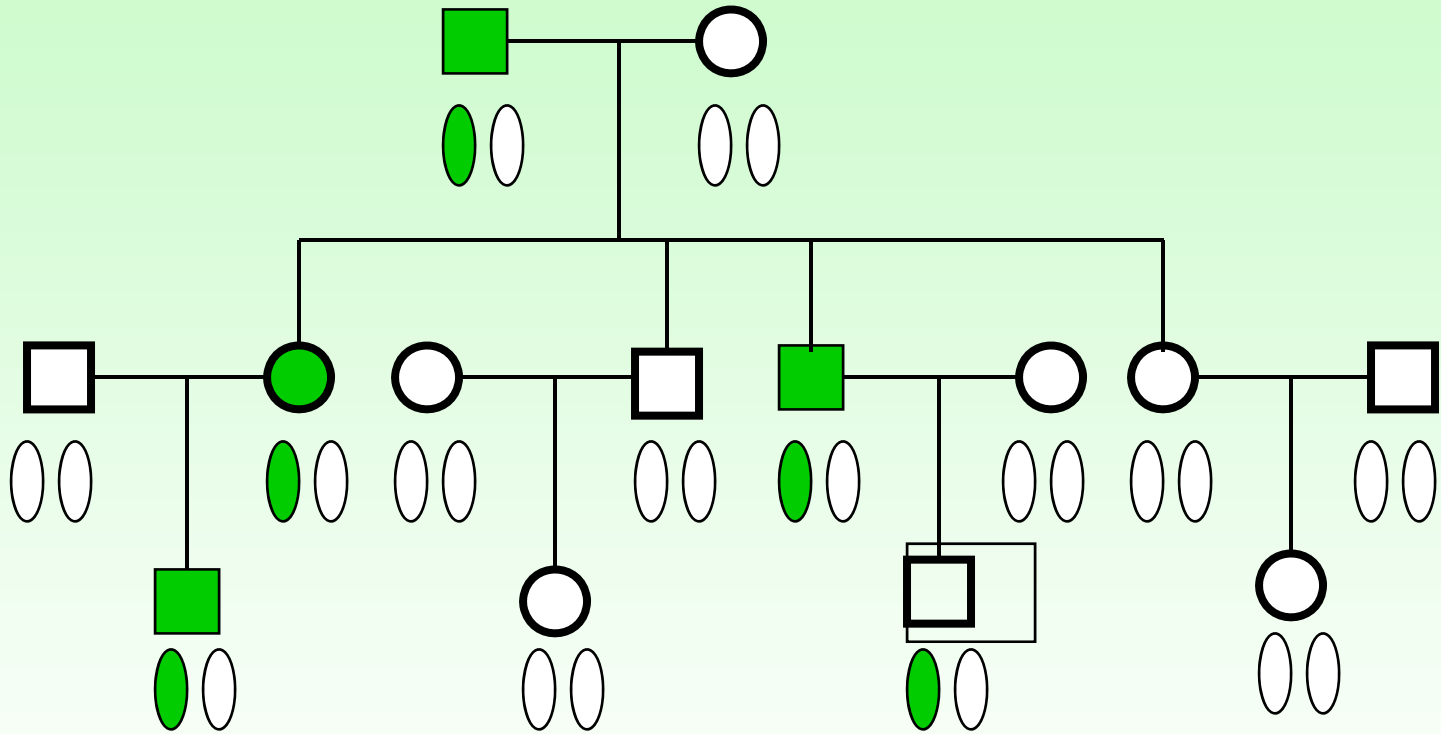
- (1) 患者多为杂合子
- (2) 代代发病
- (3) 男女发病相等
- (4)  $1/2$ 子代发病
- (5) 致病基因外显率为100%



I

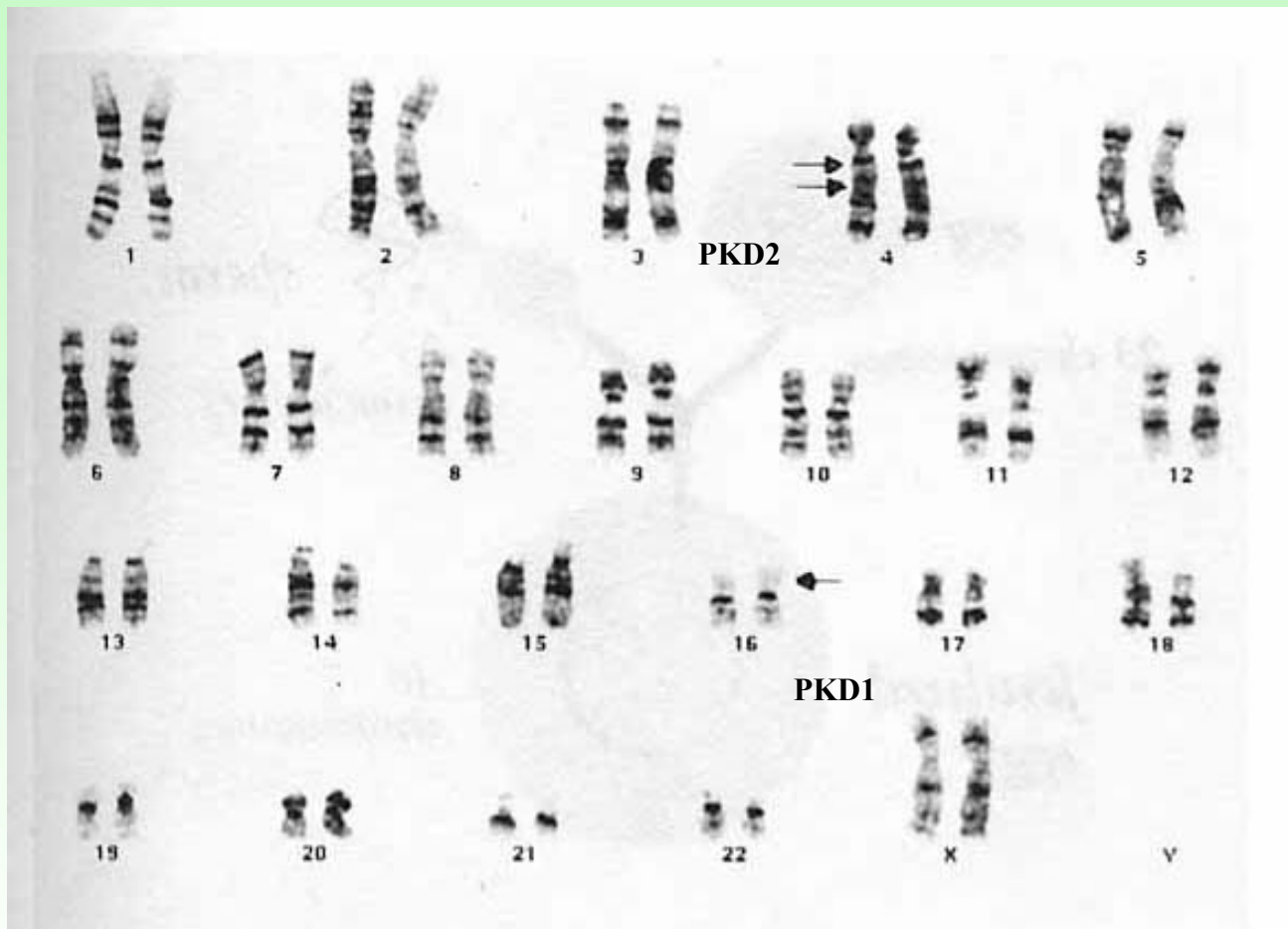
II

III



—ADPKD家系

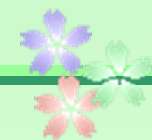




ADPKD 基因的染色体定位

# 常染色体显性多囊肾病

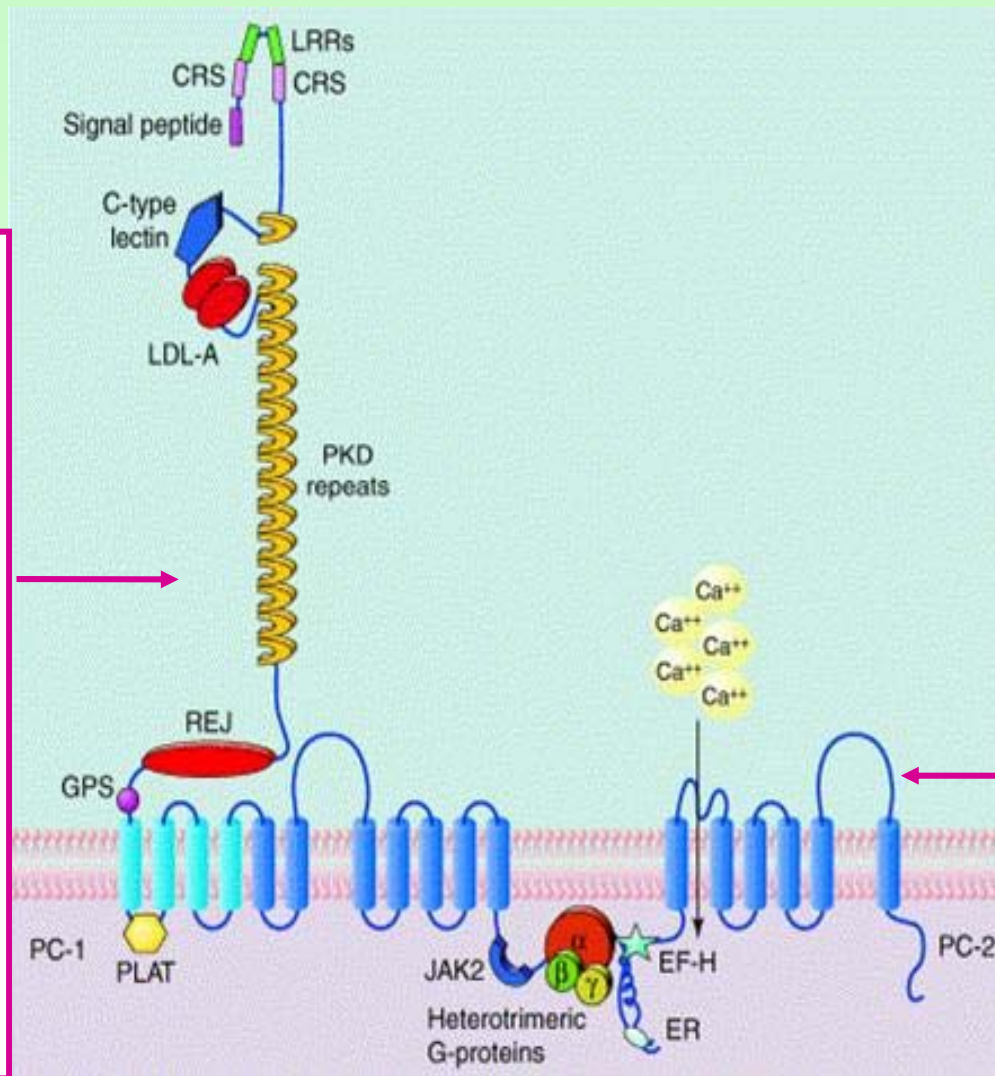
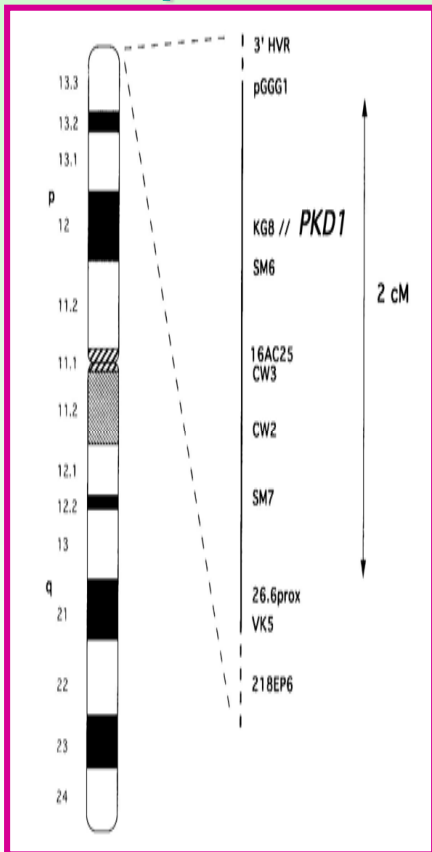
Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease (ADPKD)



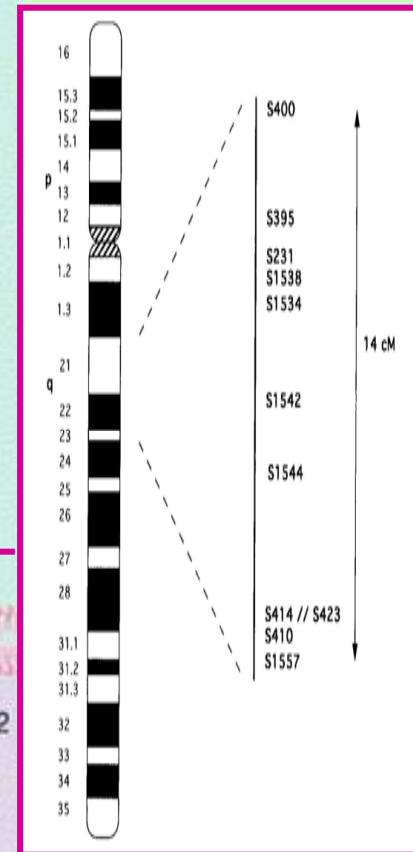
- ❖ 流行病学
- ❖ 病因及遗传学
- ❖ 发病机理及病理
- ❖ 临床表现
- ❖ 诊断
- ❖ 治疗
- ❖ 研究进展

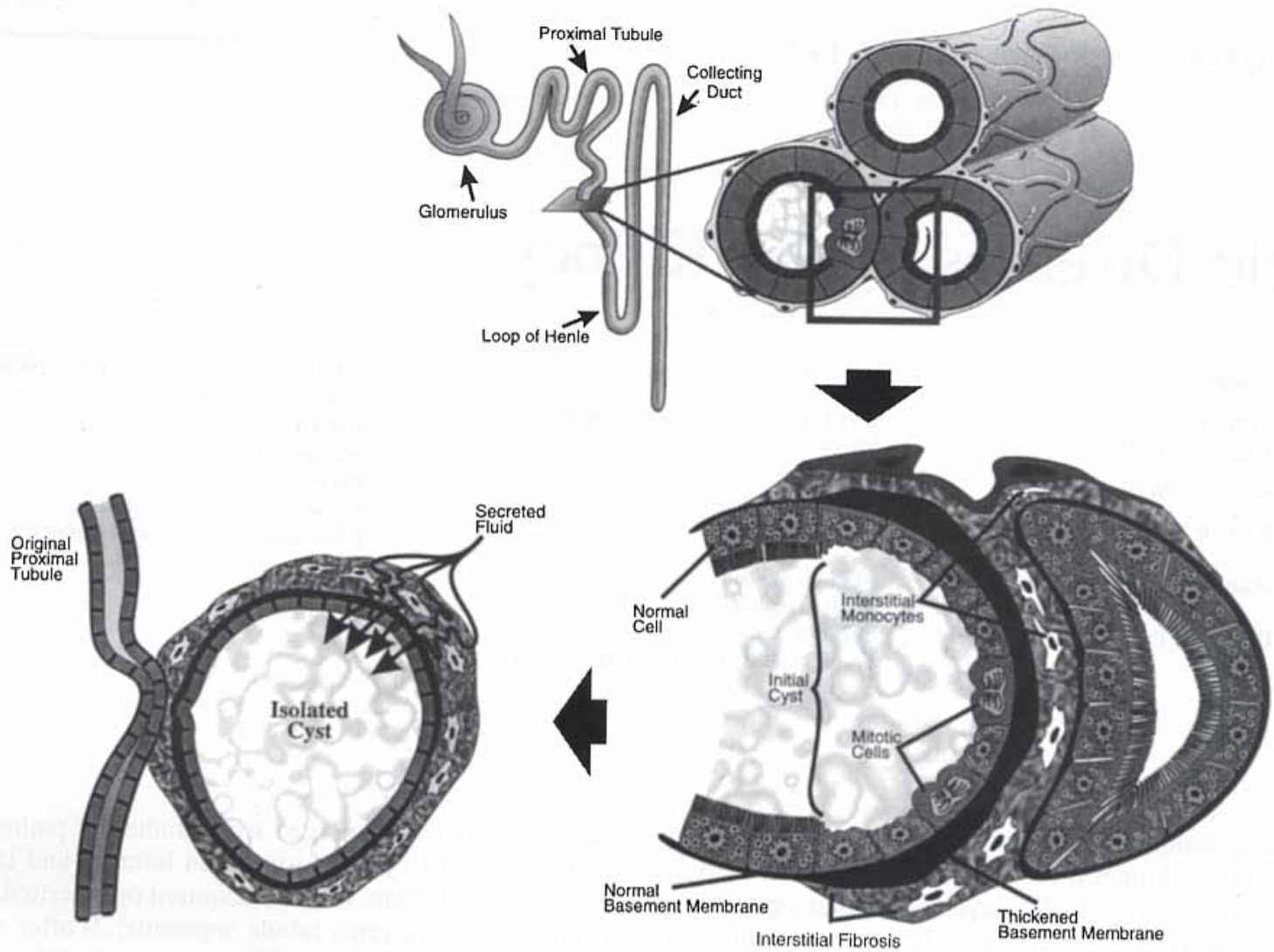


# PKD1 (16p13.3)

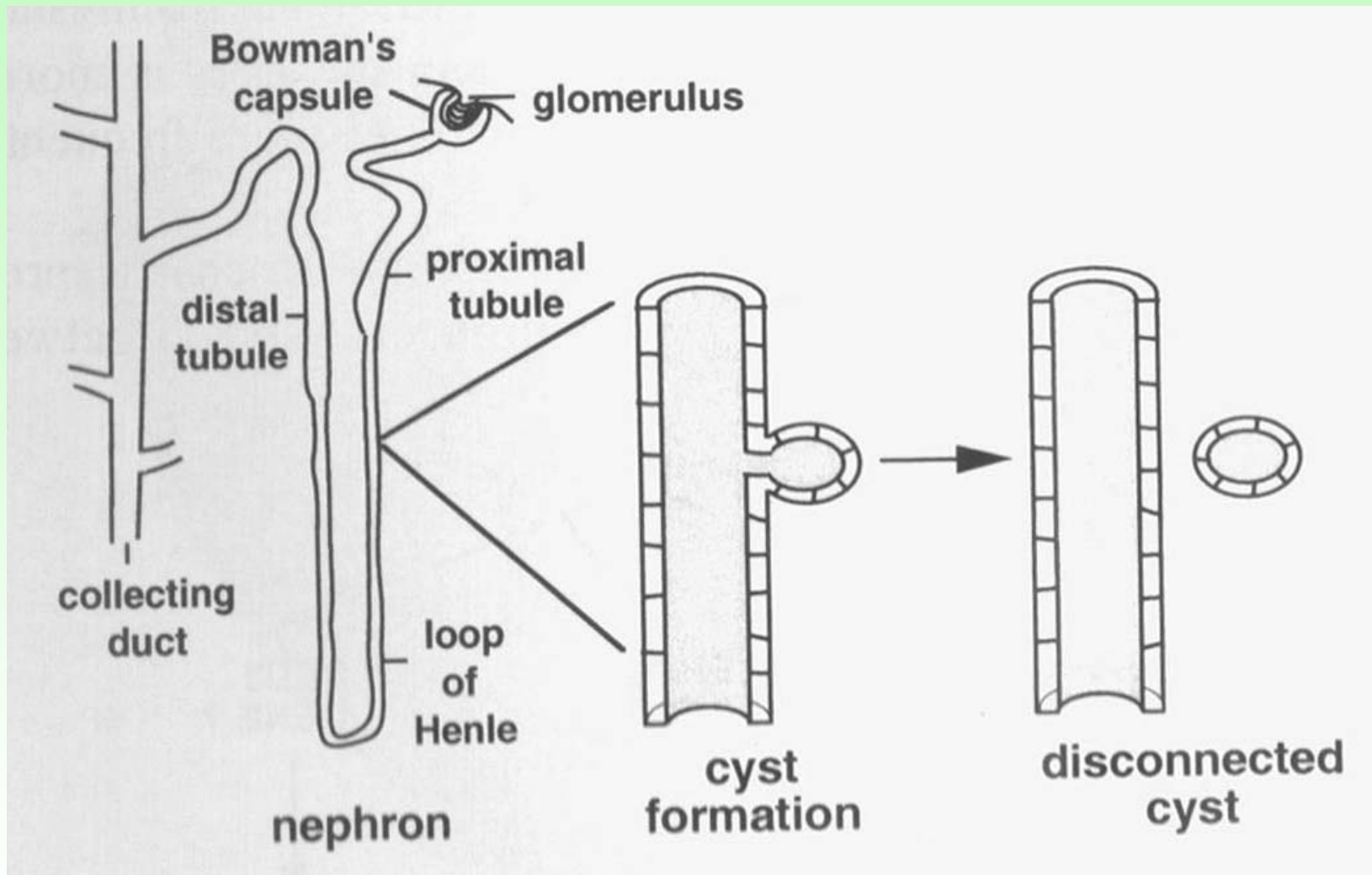


# PKD2 (4q22~23)



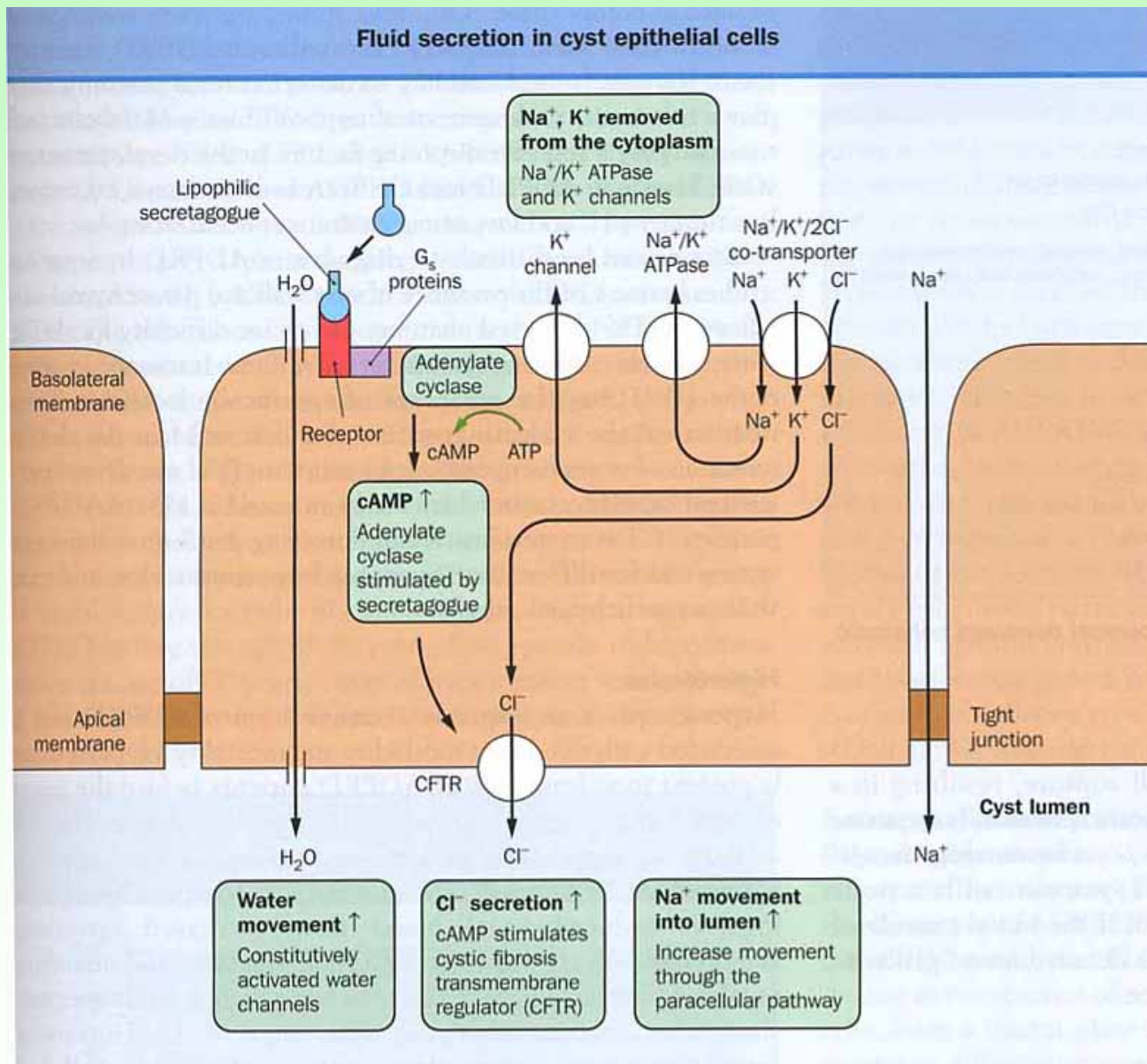


# 肾囊肿形成过程



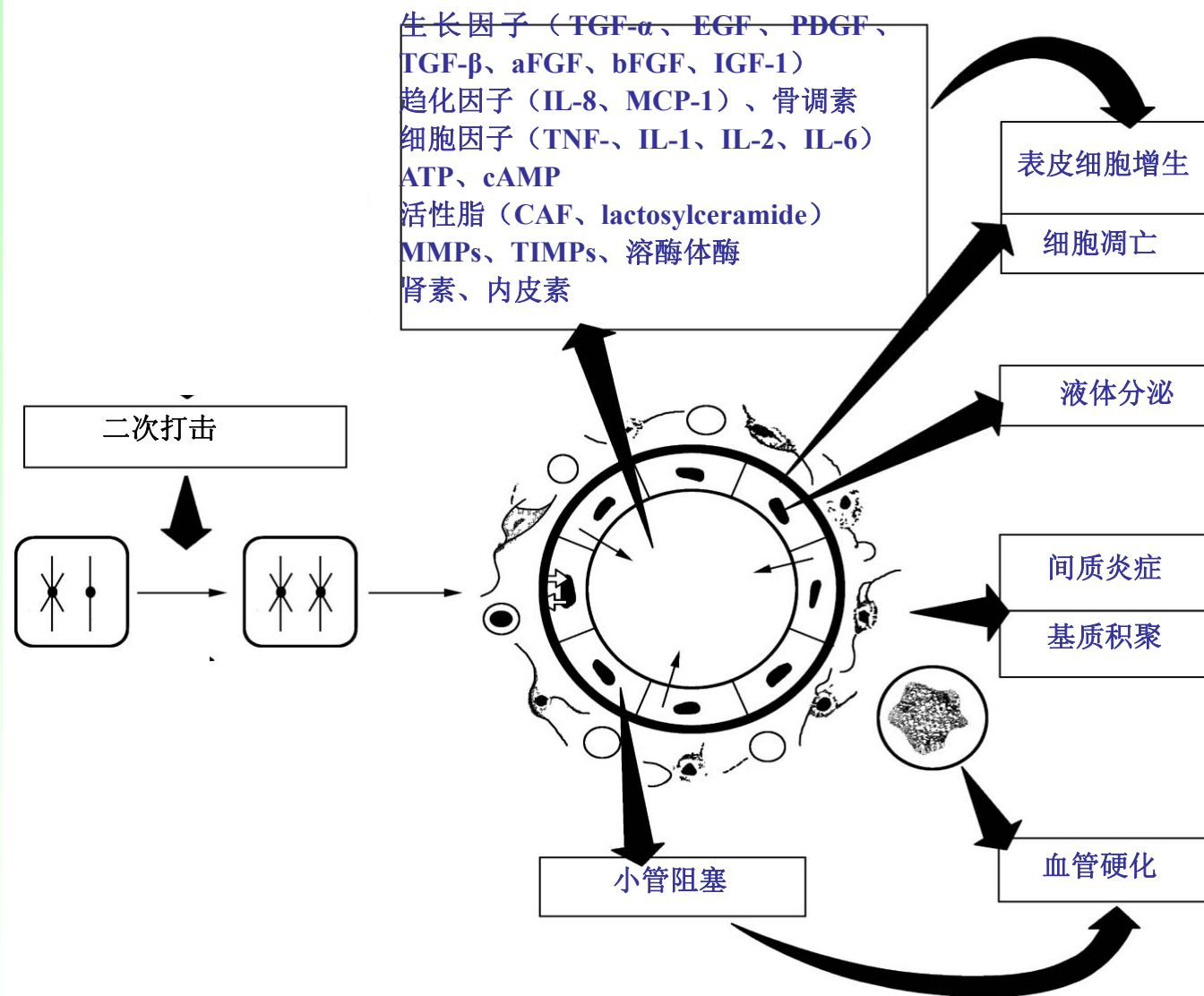
## 多囊肾病的囊肿形成





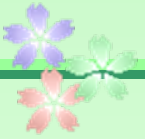
囊肿上皮细胞分泌液体进入囊腔示意图





## ADPKD的病理生理

# ADPKD病理

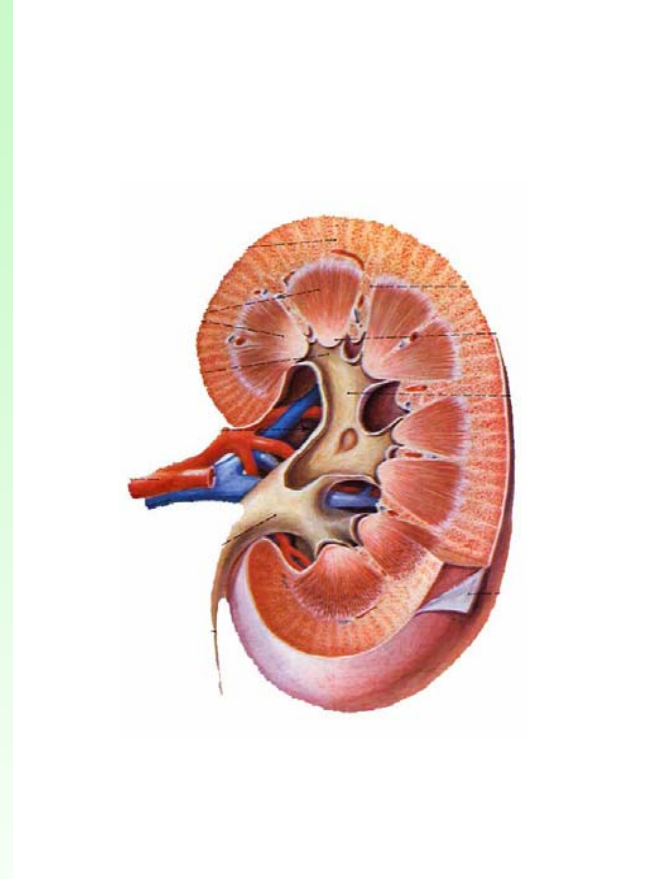


肾脏肿大、变形。从皮质到髓质充满大小不等圆形囊肿，小的肉眼几乎看不到，大的直径数厘米。双肾可重达4,000克以上，通常每侧肾平均500~1000克。每侧肾超过500克可有临床症状，超过1000克开始出现肾功能不全。



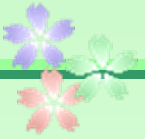


多囊肾



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。



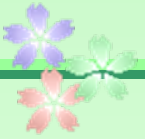
# 常染色体显性多囊肾病

( 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



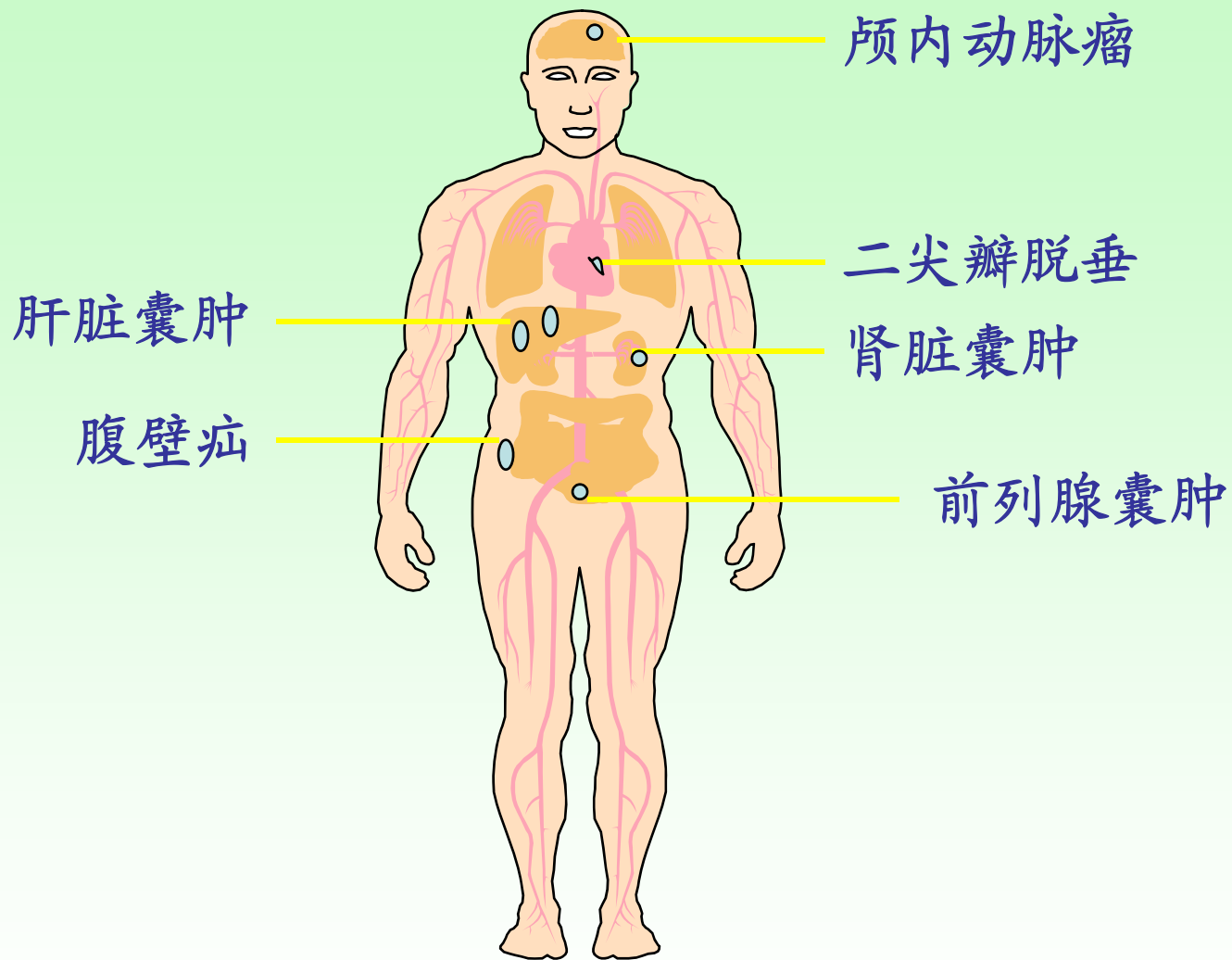
肾脏表现:

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
<b>形态改变</b>	
肾囊肿	100%
肾腺瘤	21%
囊肿钙化	常见
<b>功能改变</b>	
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岁患肾囊肿病人人数(%)	<40岁患高血压病人人数(%)	<40岁患肾功能不全病人人数(%)	发生ESRD平均年龄
PKD1	46	18	9	57
PKD2	11	10	0	69

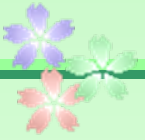
---

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



# 常染色体显性多囊肾病

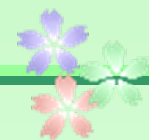
Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease (ADPKD)



- ❖ 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。

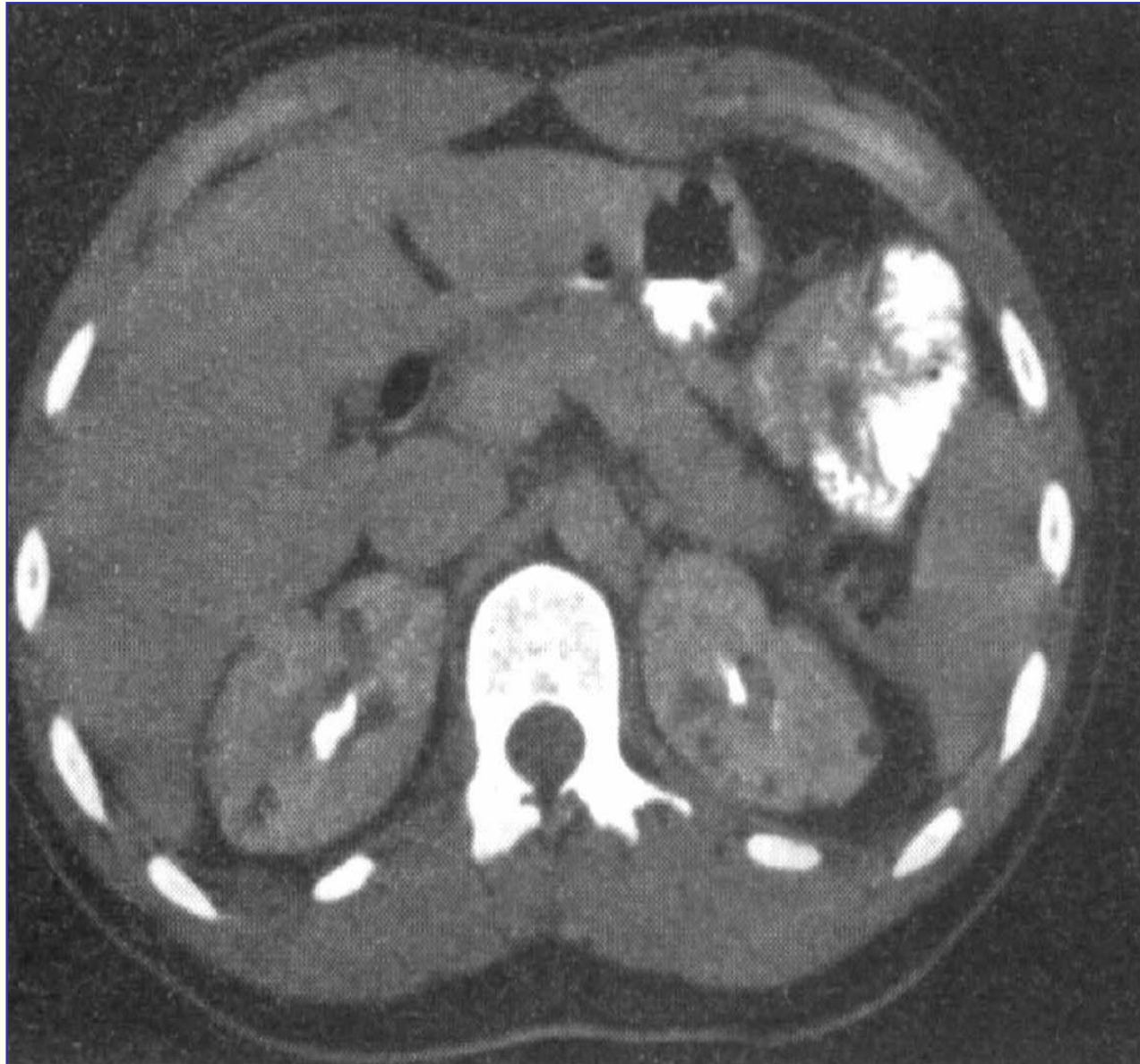
诊断标准：双侧肾脏至少存在三个或三个以上的囊肿，每侧肾脏至少有一个囊肿。诊断的假阴性率与年龄有关。

年龄	10岁	20岁	30岁
假阴性率(%)	46	28	14

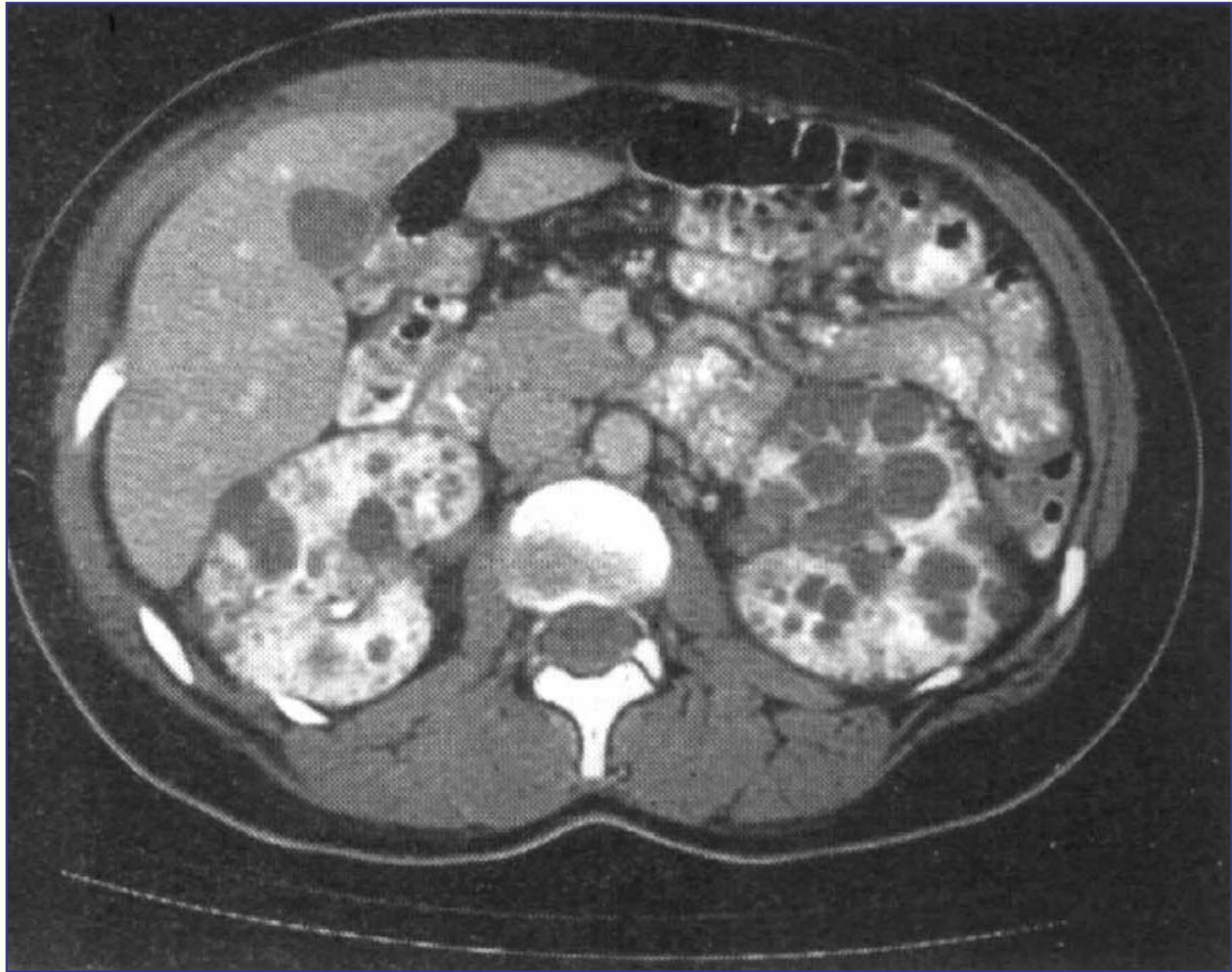
- CT及MRI检查较B超敏感，可发现更小囊肿。

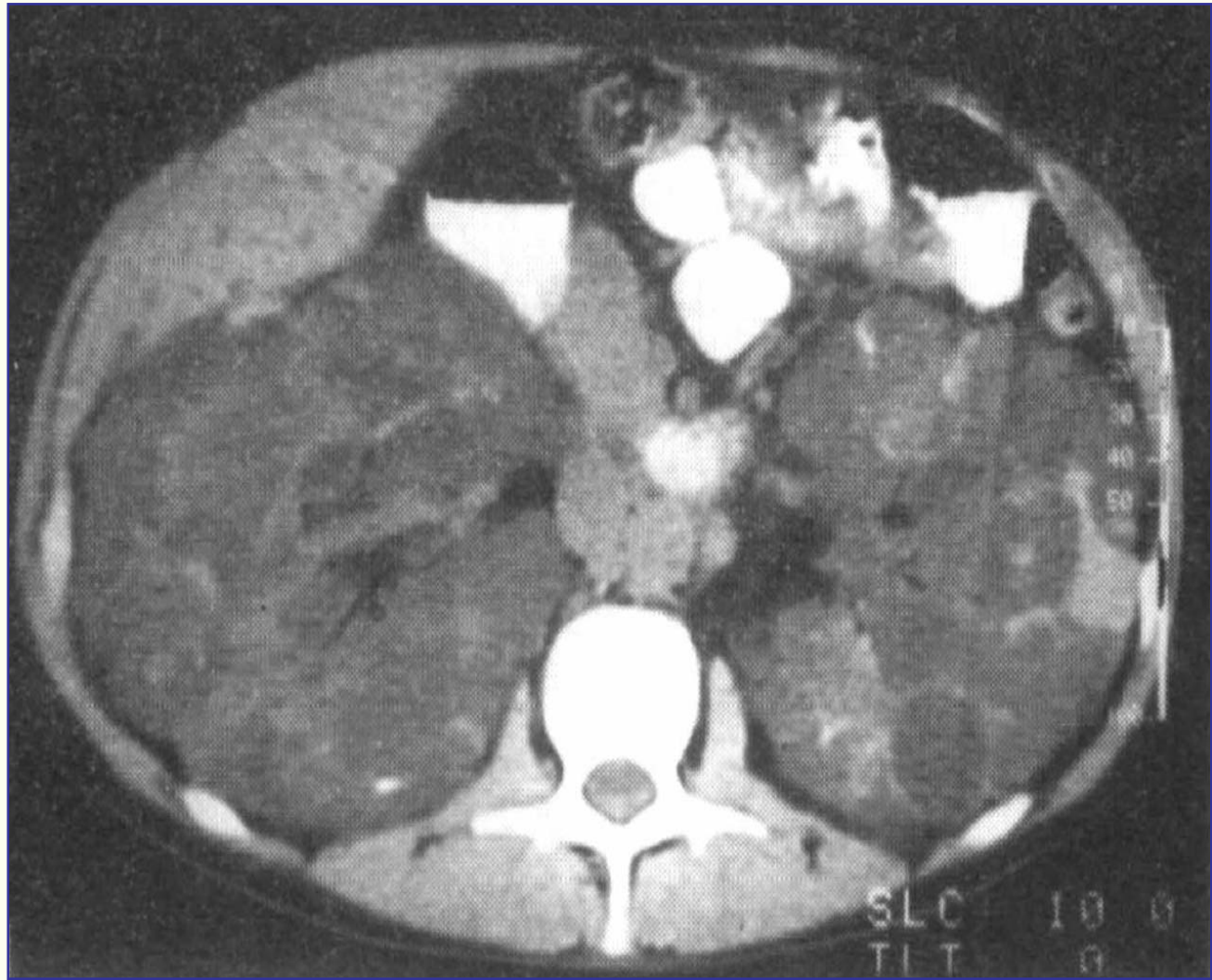
3. 连锁分析 条件 (1) 家系成员必须明确诊断  
(2) 标记物基因与ADPKD基因之间的距离要小，这样可降低有丝分裂时重组率。
4. 微卫星灶多态性分析 —ACACACACACACAC.....—





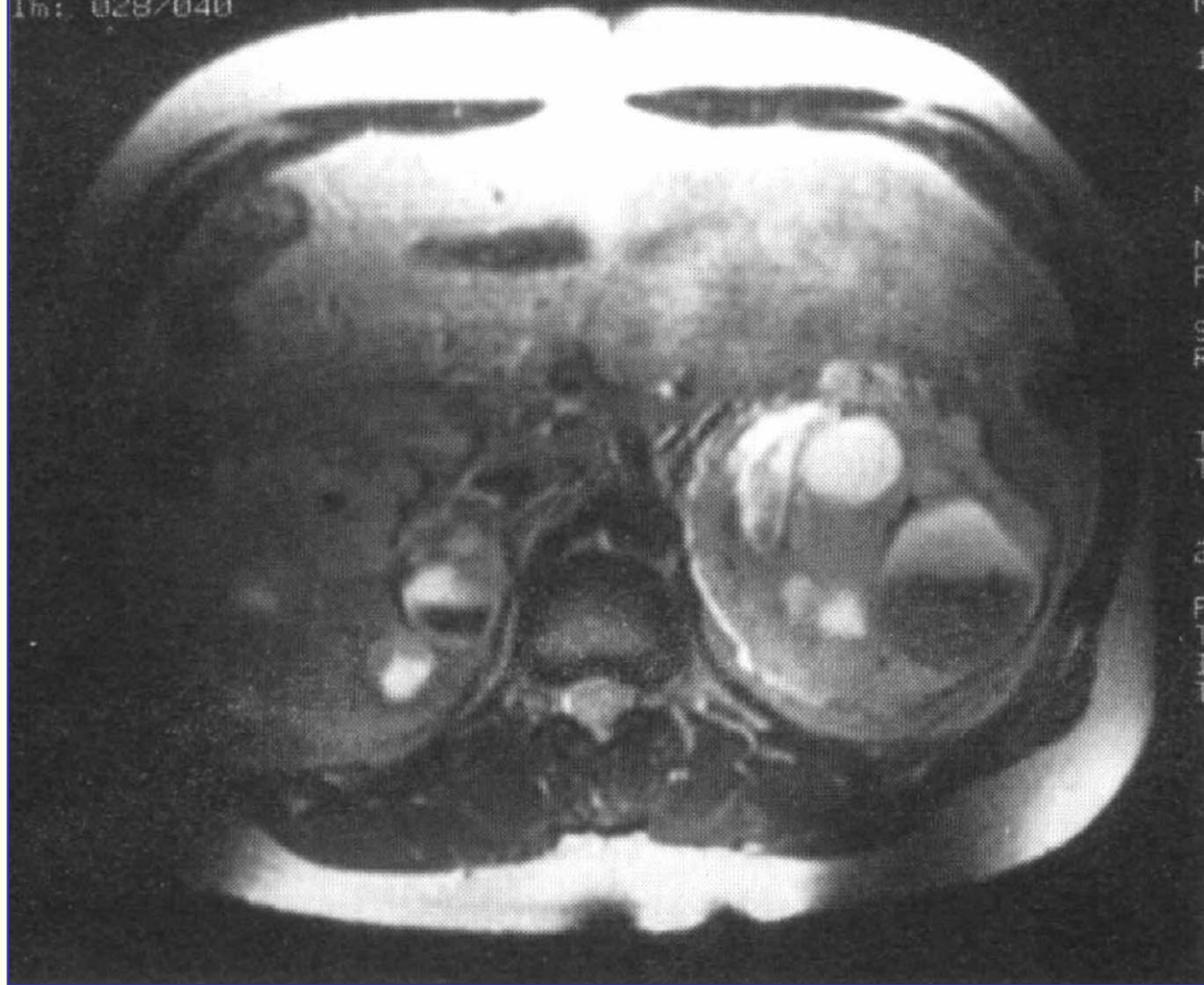




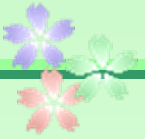


Width= 125 Level= 04  
St: 26861  
Se: 003/05  
Im: 028/040

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

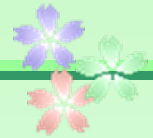
## 次要标准

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

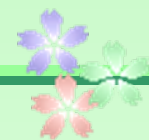
目的: (1) 检测ADPKD家系患者, 提供遗传学咨询和随访  
(2) 让ADPKD家系健康人放心

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

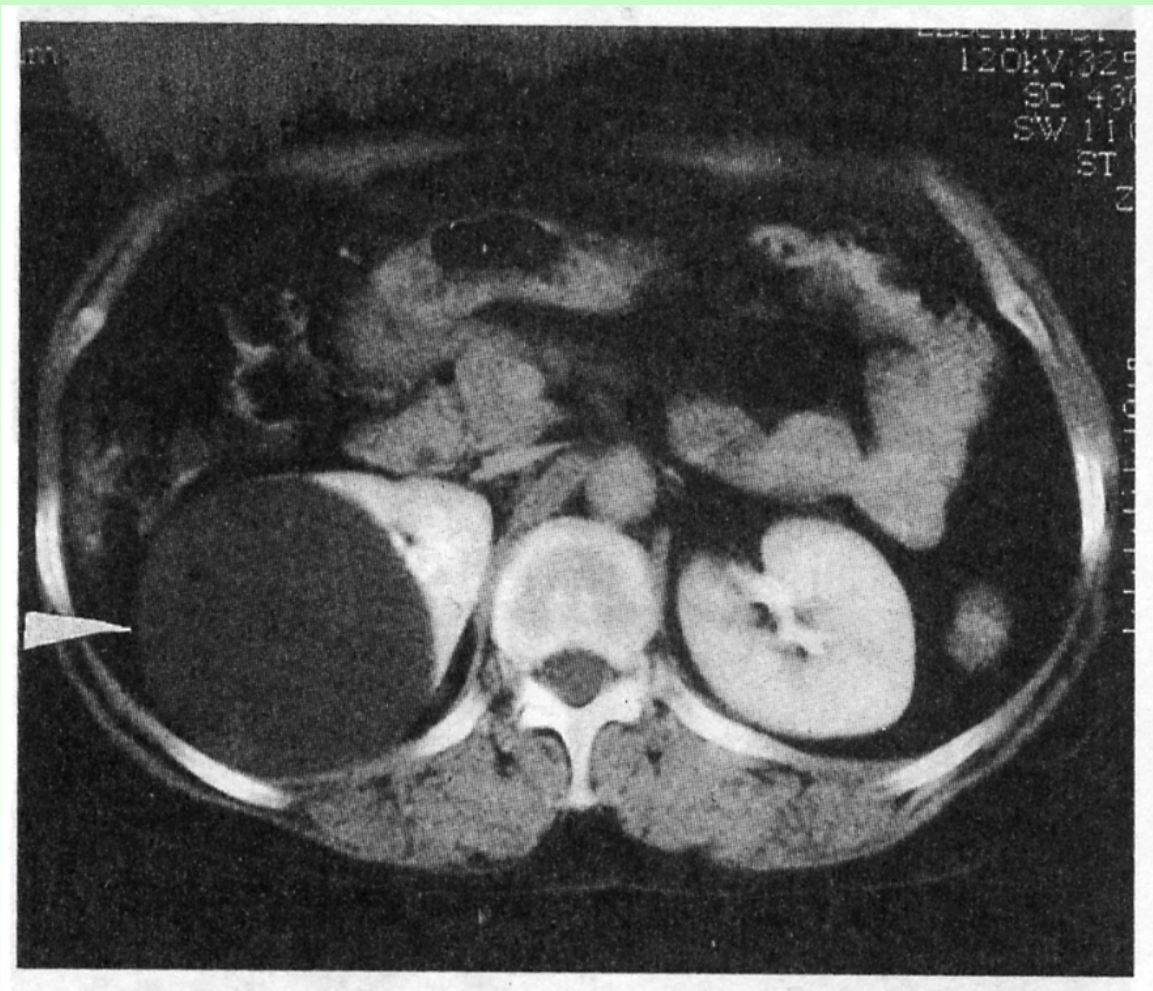


## 三、鉴别诊断

### (一)与非遗传性肾囊肿疾病鉴别

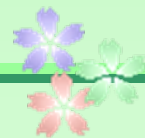
1. 多囊性肾发育不良： 在婴幼儿常见，如双肾累及，患儿常早期夭折；单侧累及，患儿可长至成人。但患肾无排泄功能，容易区别。
2. 多房性囊性肾病： 罕见肾脏肿瘤，放射学上表现为节段性肿瘤。
3. 单纯性肾囊肿： 肾脏不增大，囊肿虽大，但周围不伴小囊肿，分布在任一肾脏，偶肝囊肿。





CT强化扫描示右肾单纯性囊肿

# 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



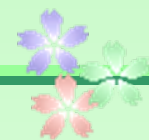


## 大体标本

一10年血透患者，肾脏重约320g，双肾有多灶性肾细胞癌



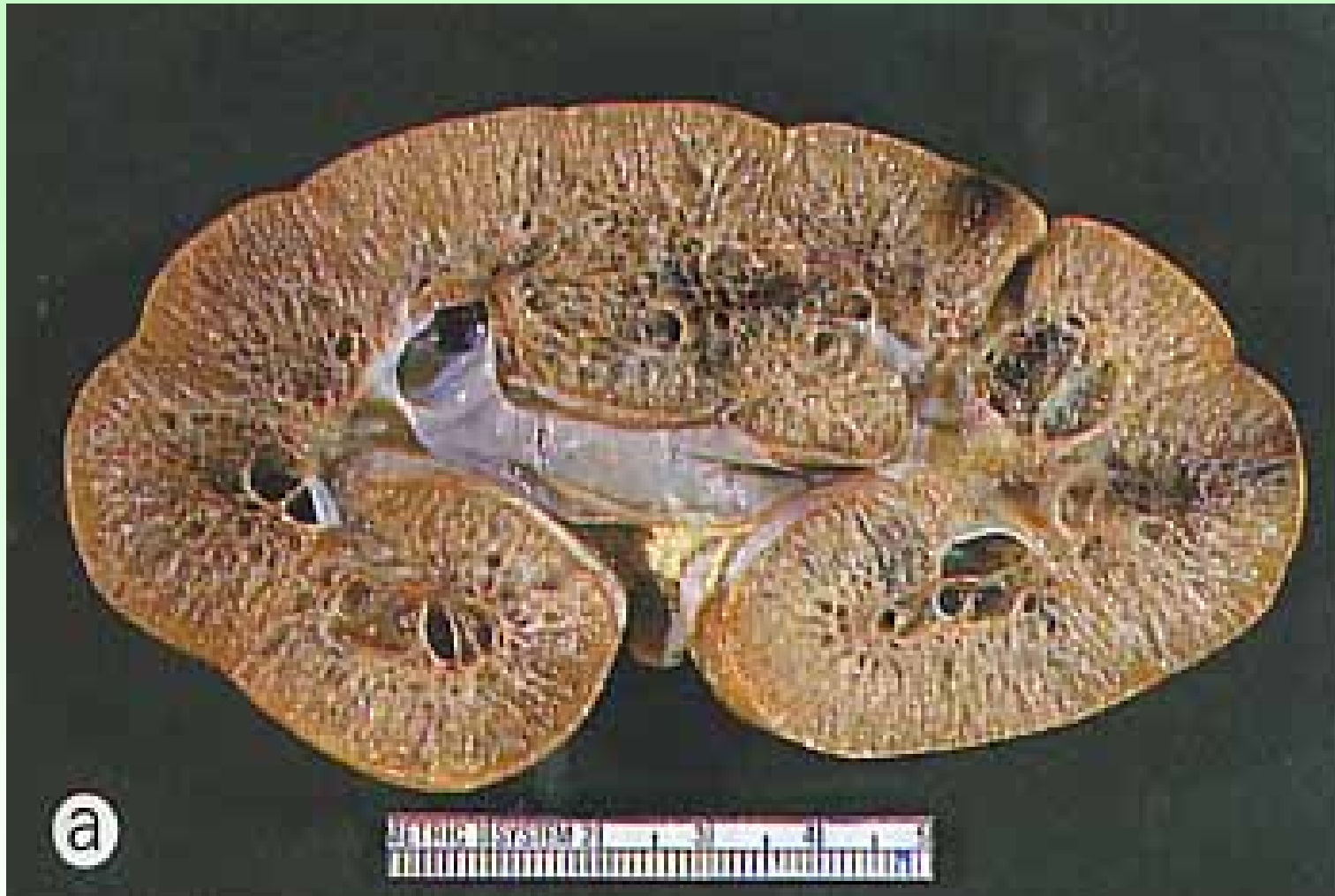
# ADPKD诊断与鉴别诊断



## (二)与遗传性多囊肾病鉴别

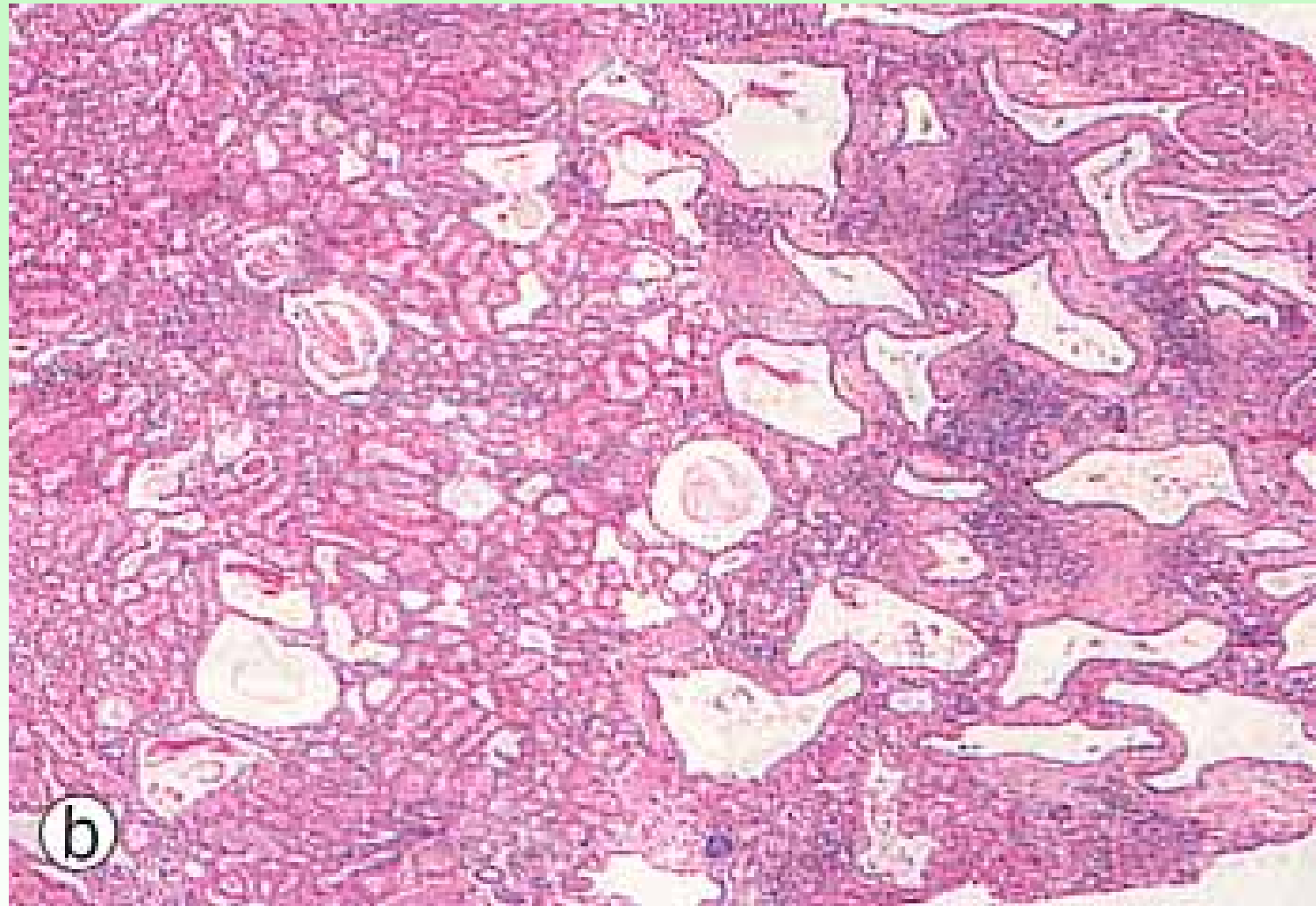
1. 常染色体隐性多囊肾病： 患者为纯合子，父母为杂合子，隔代发病，子代患病机会为25%。患儿除肾脏对称性增大，皮质充满直径1-2mm小囊肿外，还有肝、脾肿大，门脉高压症表现，肝活检示门管纤维化，胆管发育不全，扩张和增生。





## 大体标本

一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

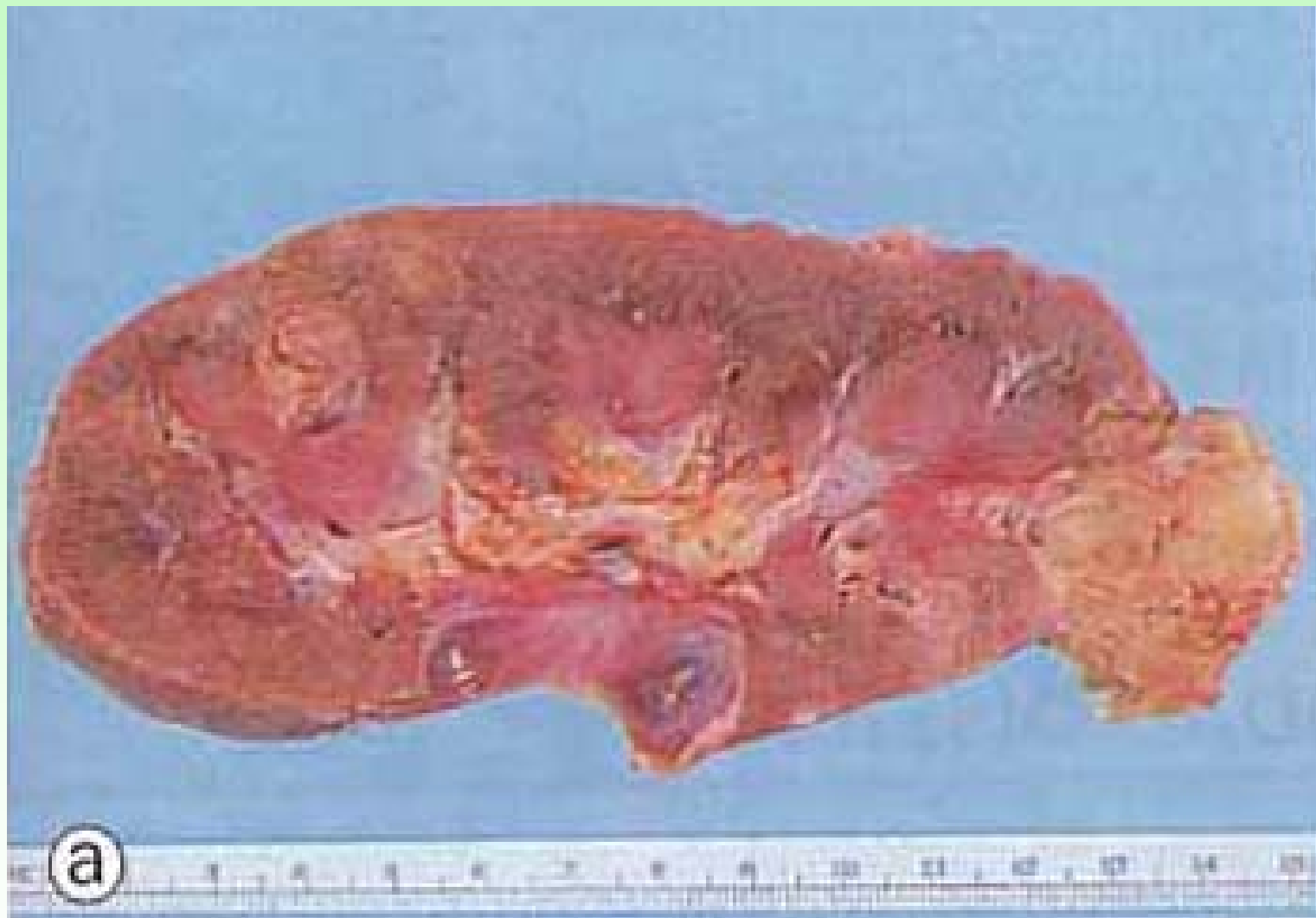
# ADPKD诊断与鉴别诊断

## (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。

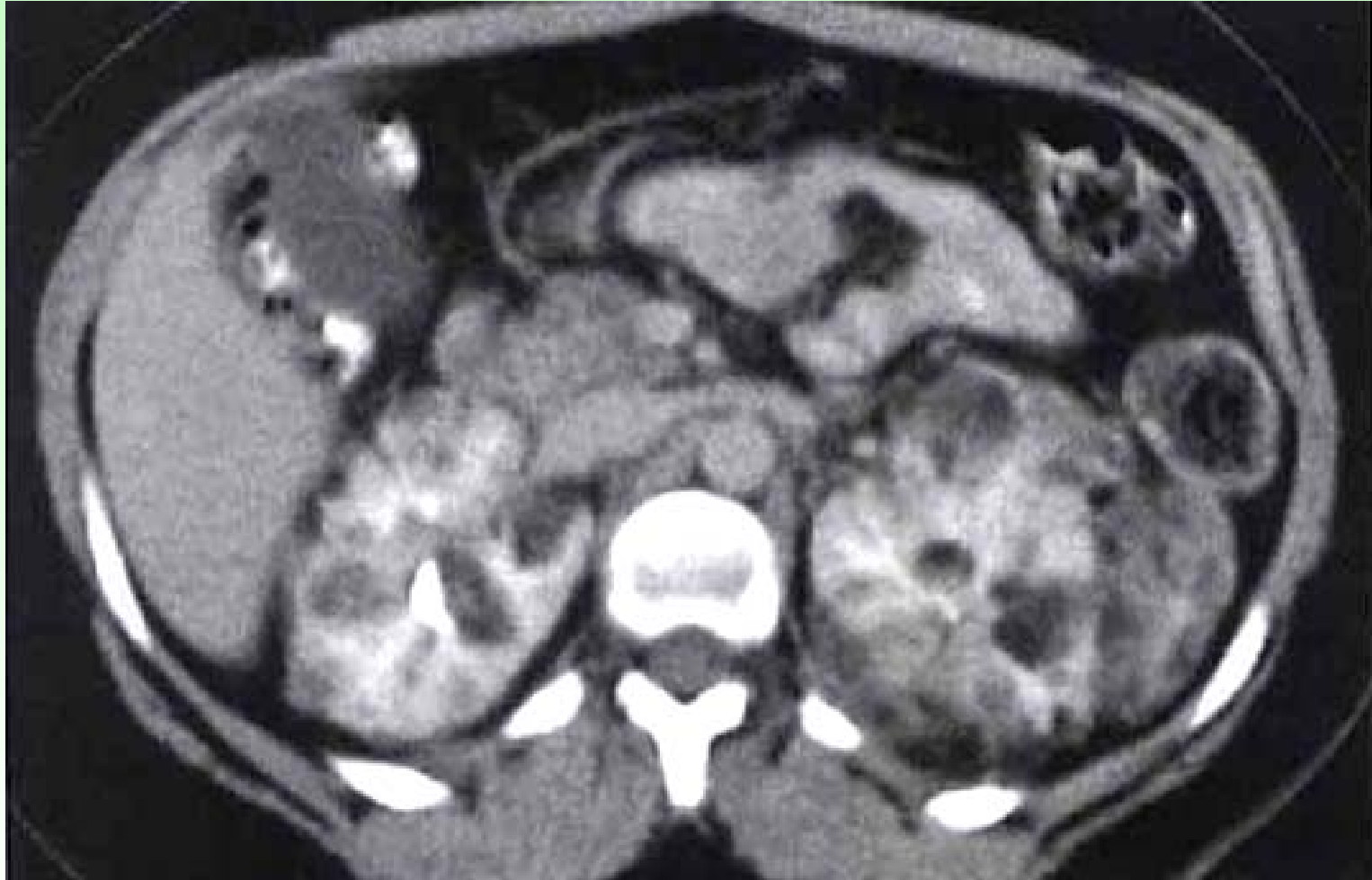




结节性硬化症大体标本

—60岁女性病人肾脏剖面显示血管平滑肌脂肪瘤

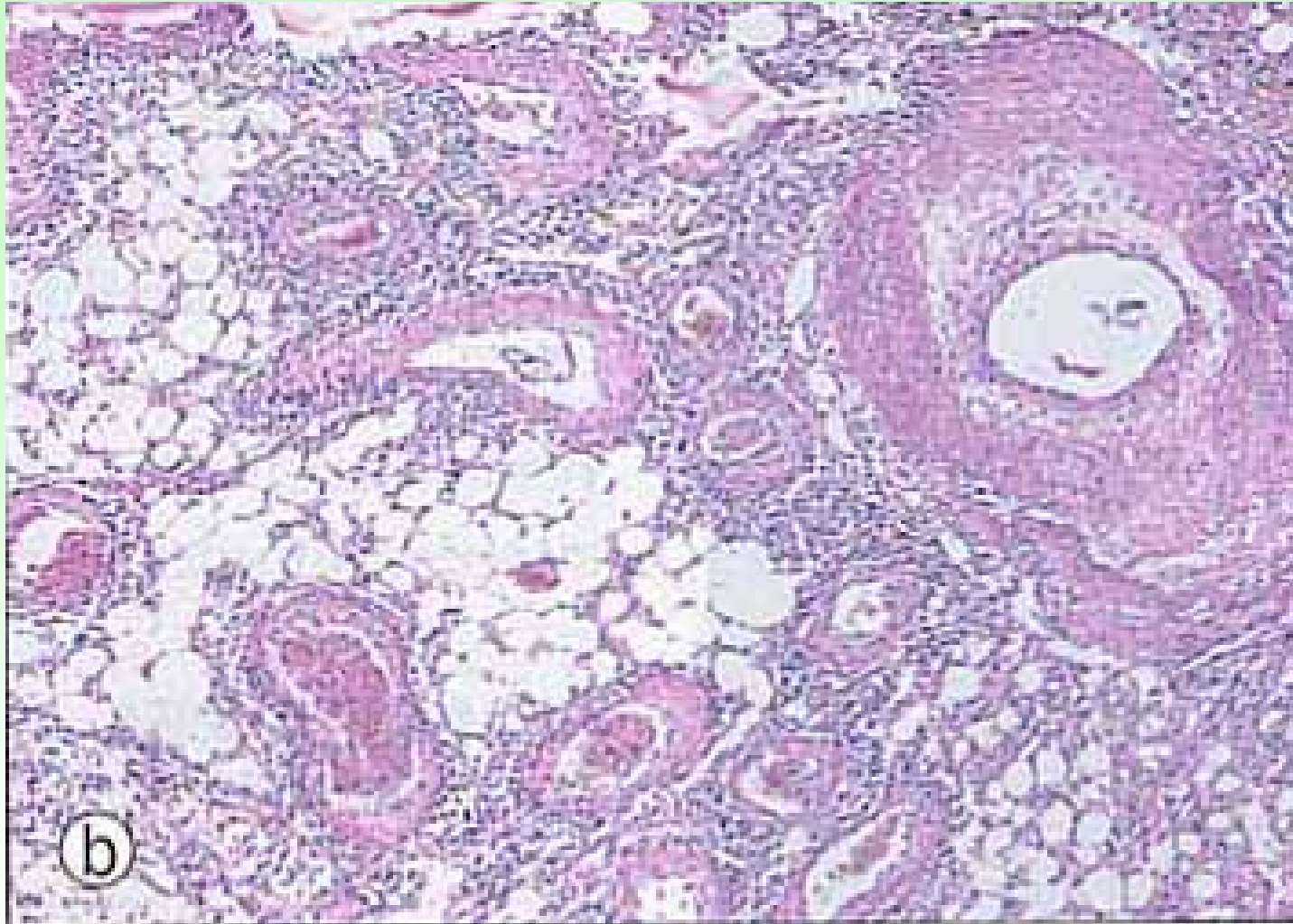




CT检查

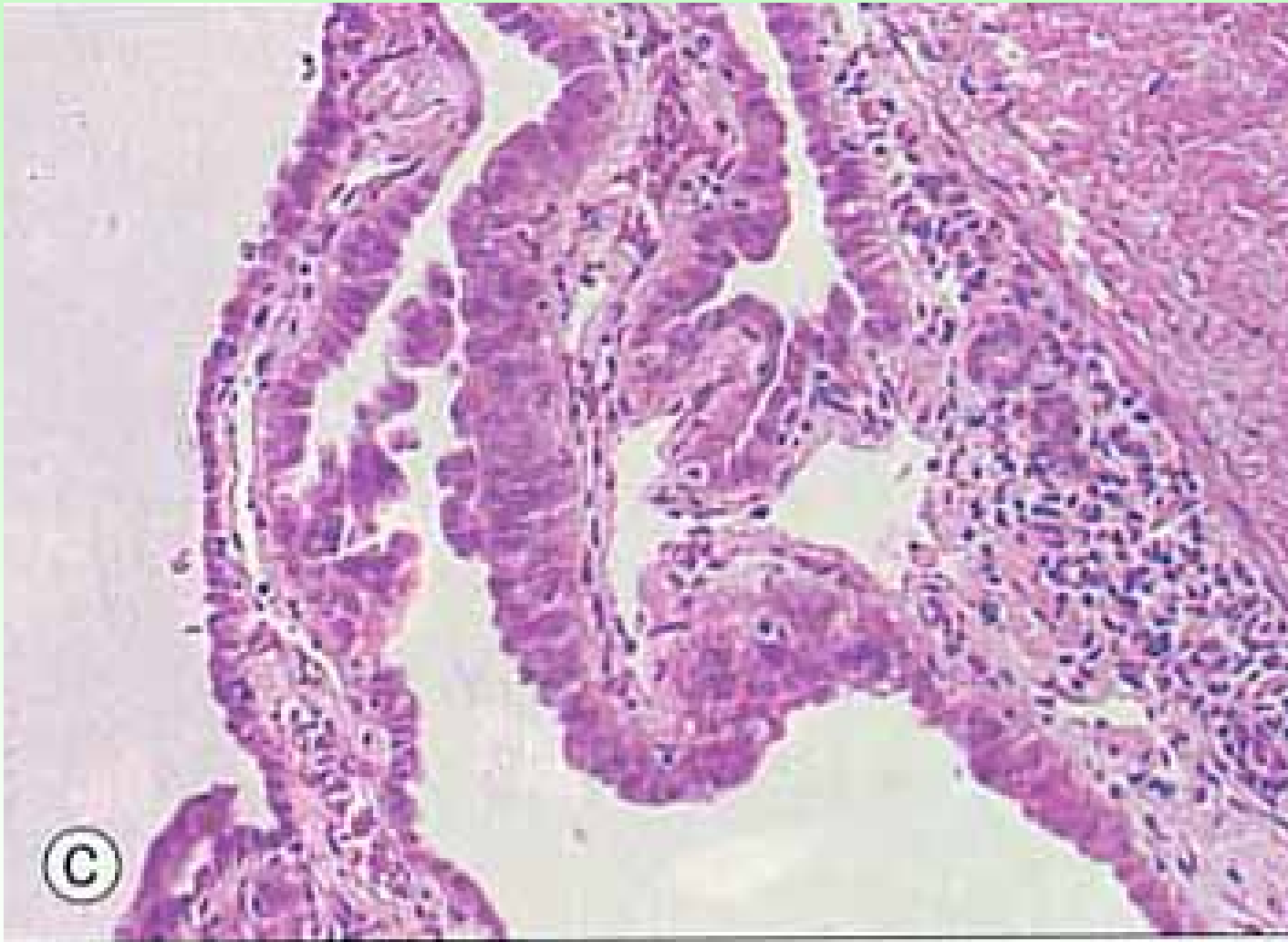
肾脏显示双肾血管平滑肌脂肪瘤





## 组织学改变

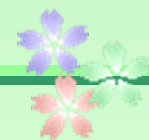
结节性硬化症，光镜显示血管平滑肌脂肪瘤含有脂肪组织，在异常血管壁上有纺锤形平滑肌样细胞



## 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



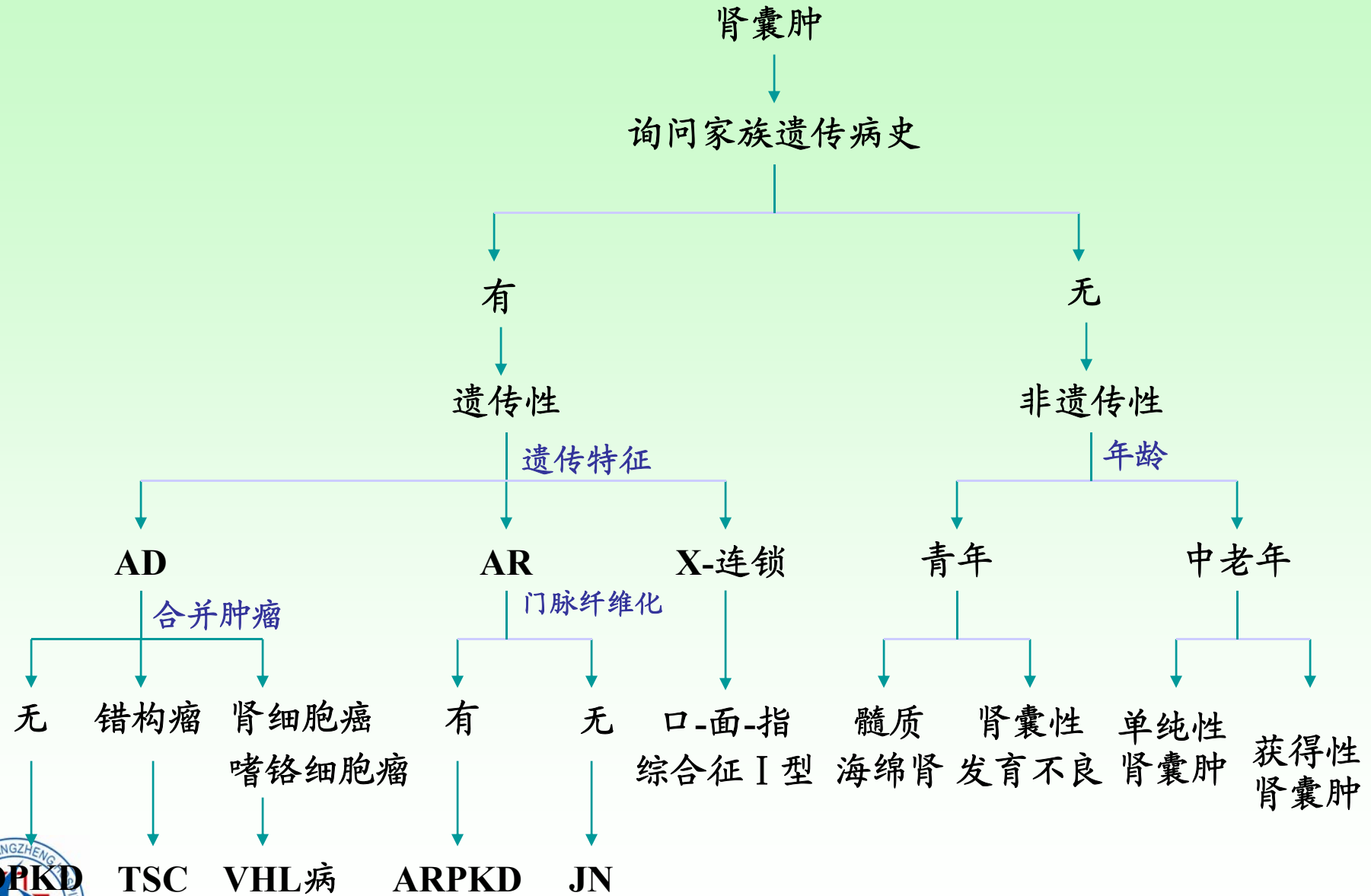
## (二)与遗传性多囊肾病鉴别

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。





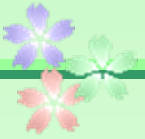
# 常染色体显性多囊肾病

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。

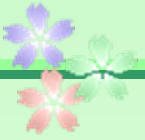
Ccr(ml/min)	≥90	50~89	10~49	10
高血压发生率(%)	33	51	64	82

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



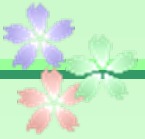
# 表1. ADPKD病人发热的主要原因

---

- ❖ 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
- ❖  $^{111}\text{In}$ 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, 氨基苄类, 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。

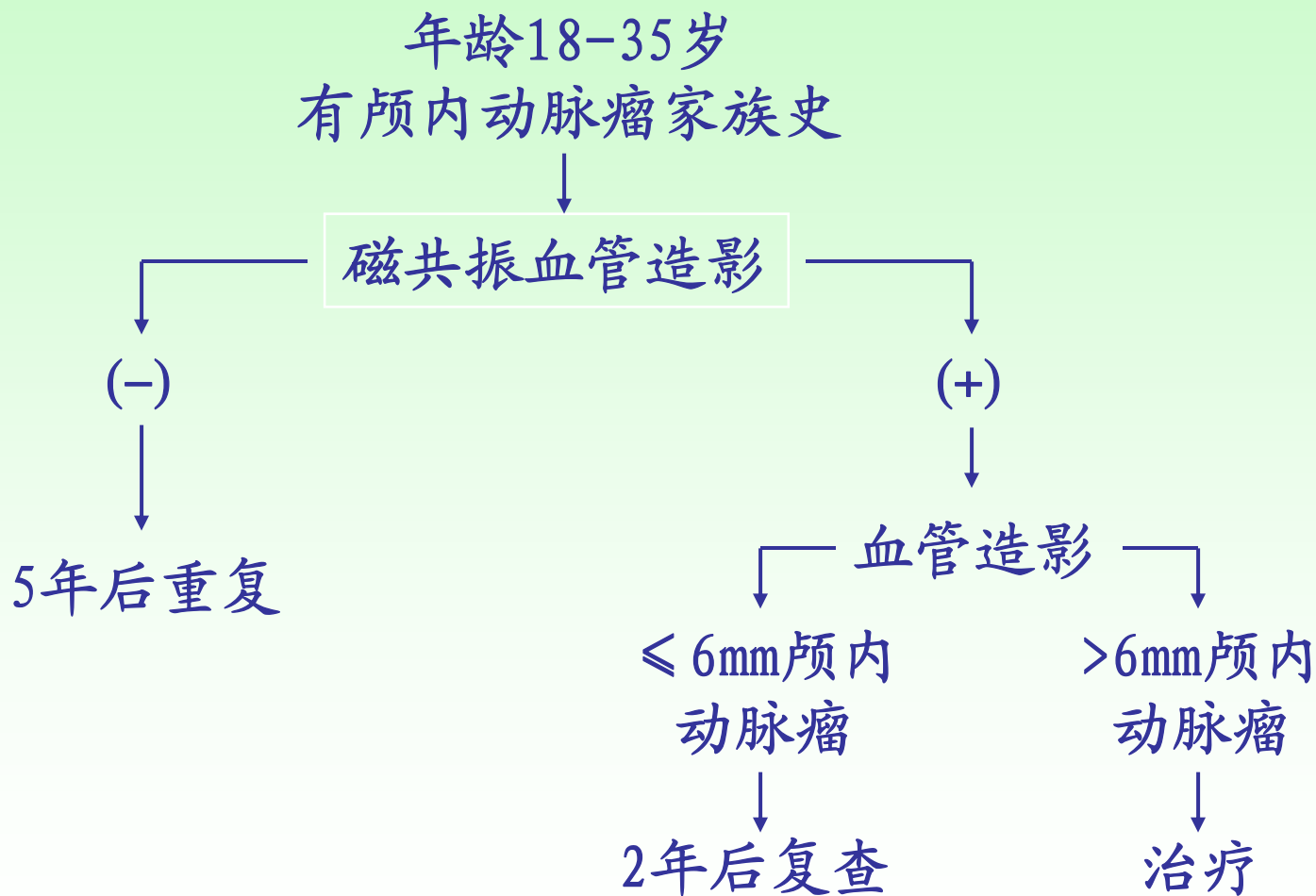
50%病人无症状。

治疗：鼓励病人多饮水，泌尿系内窥镜

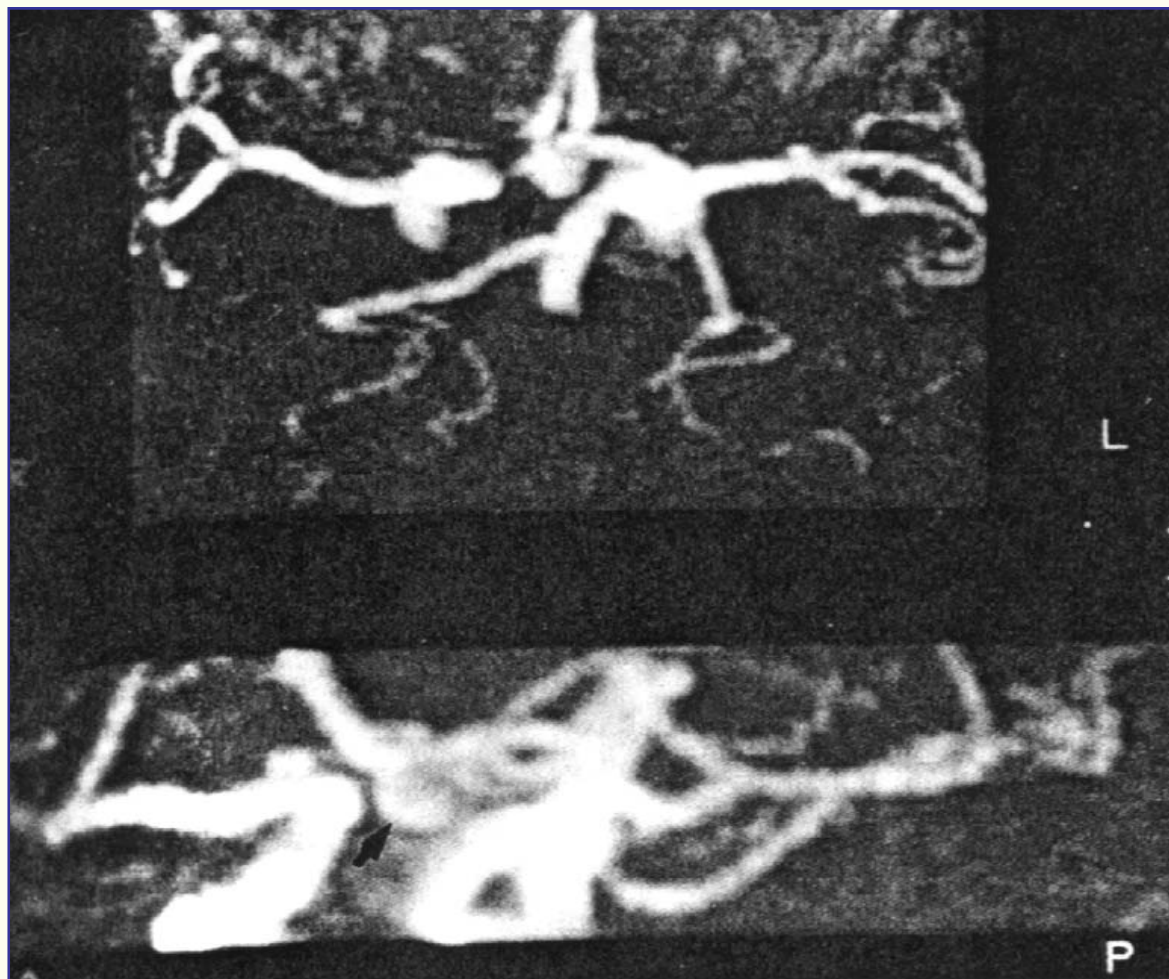
体外震波碎石术，20%结石需手术治疗



## (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

心肌钆闪烁摄像

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

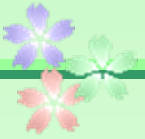
雷帕霉素

罗格列酮

.....



# 肾脏纤毛与肾囊肿性疾病

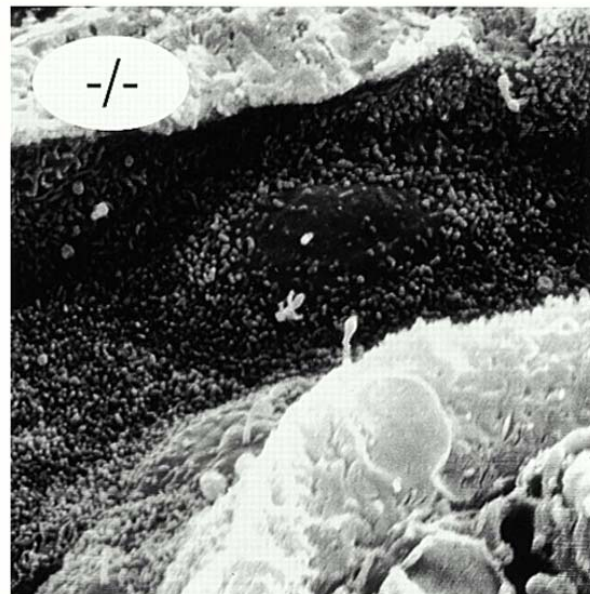
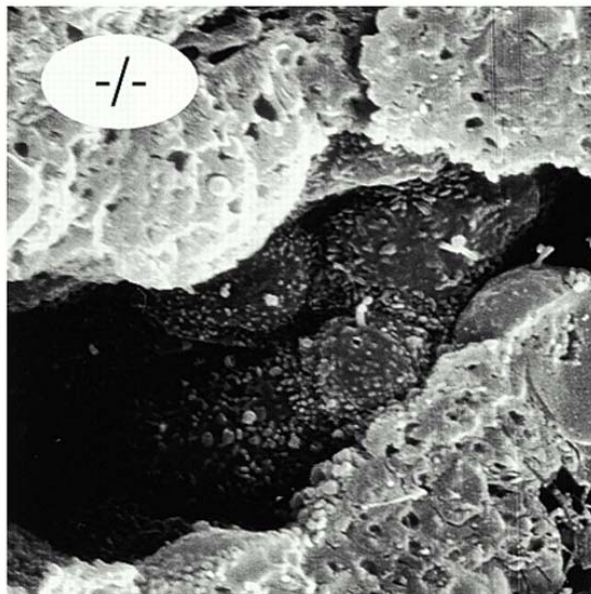
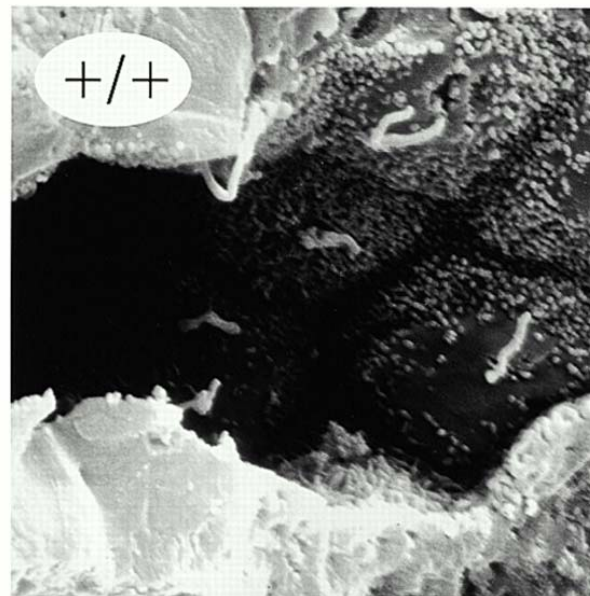
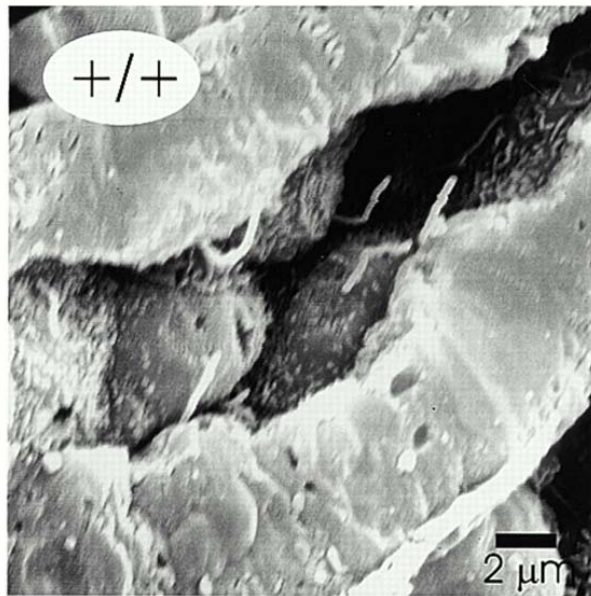


- ❖ 1999年，Barr等首先在秀丽隐杆线虫纤毛中发现了与多囊肾病相关蛋白(PC-1, PC-2, polais)高度同源的几种蛋白Lov-1, OSM-5。
- ❖ 2000年，Pazour等首先在Tg737<sup>orpk</sup>小鼠中发现纤毛装配缺陷可导致多囊肾病。



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





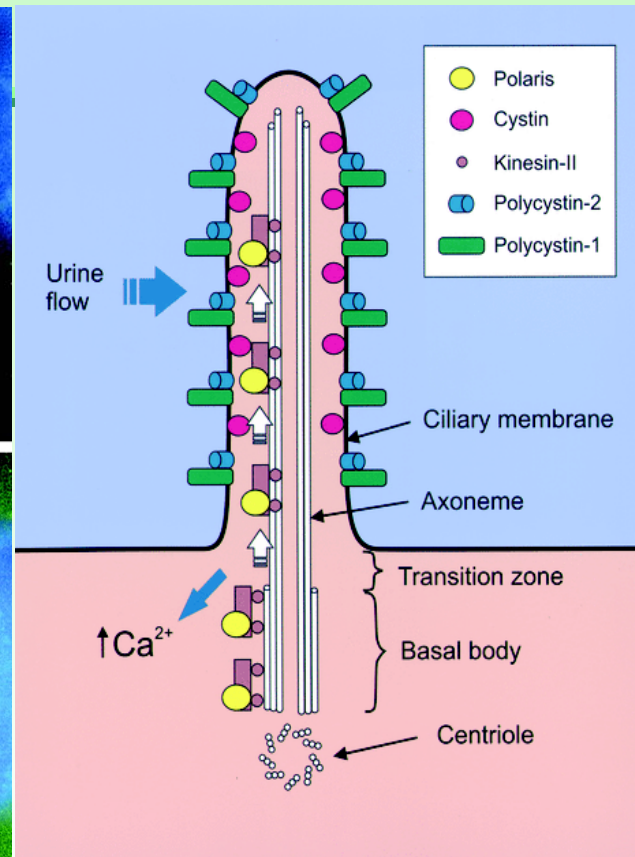
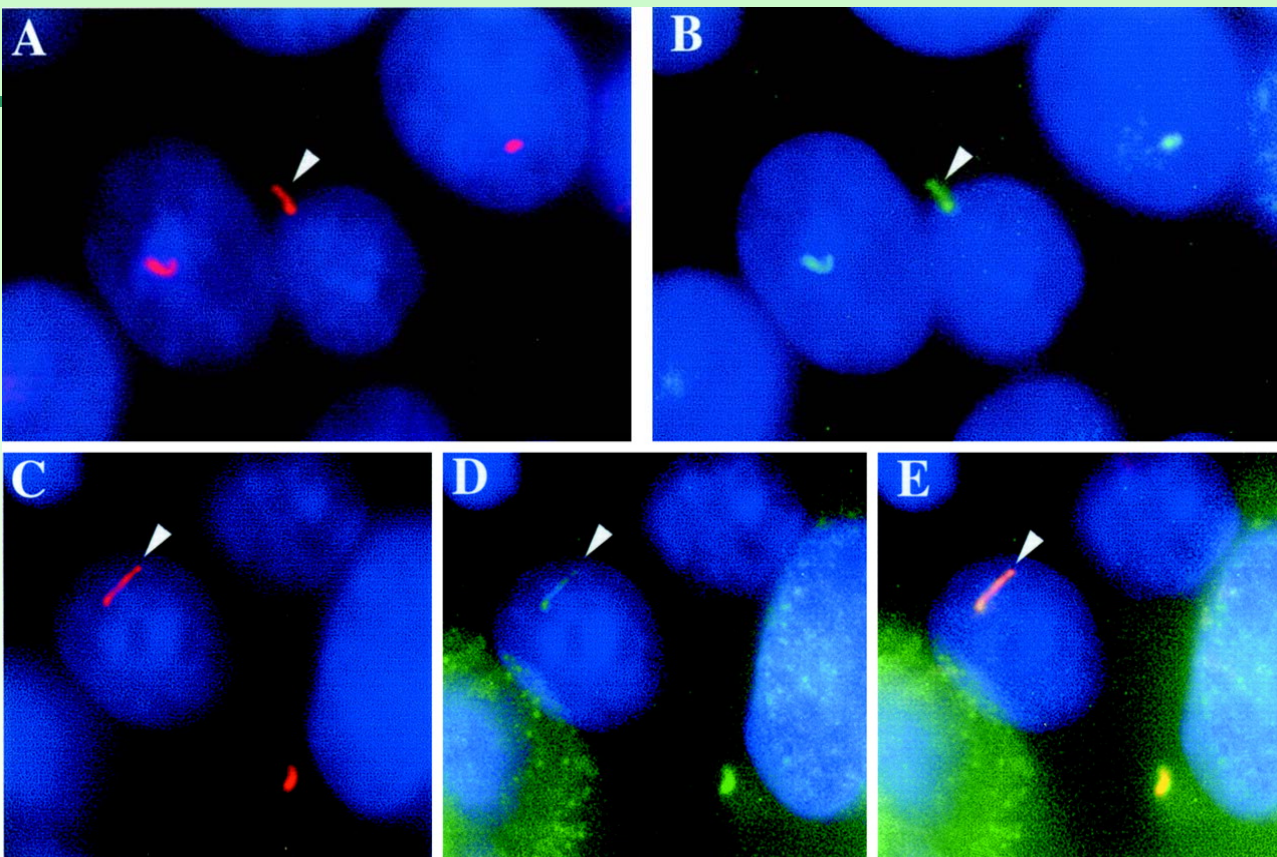
Tg737orpk小鼠

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





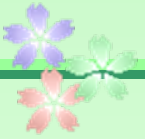


## PC-1, PC-2定位于肾小管细胞纤毛上



*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

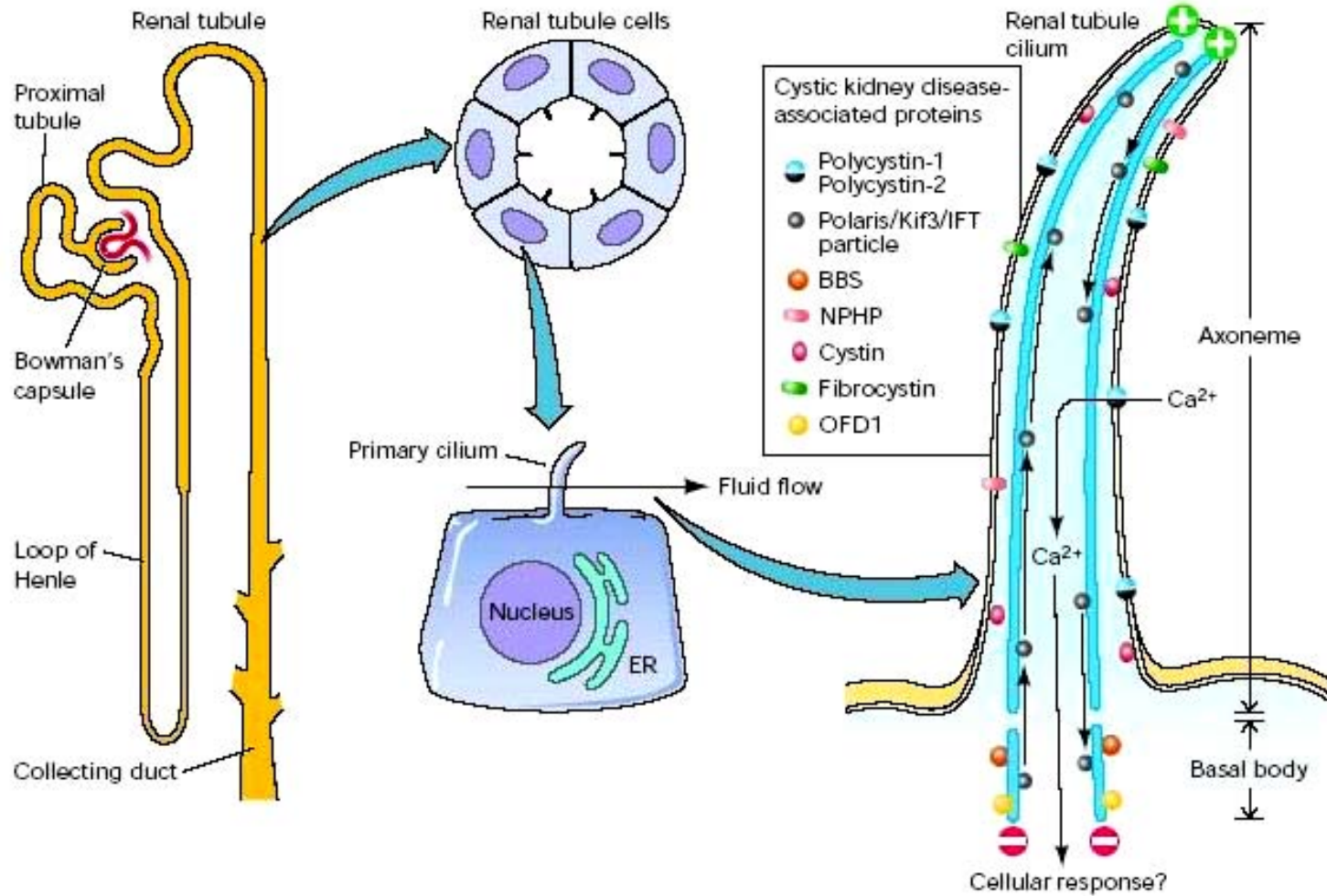


*Nat Genet, 2003, 33: 113-114.*

*Lab Invest, 2005, 85: 452-463*

*Kidney Int, 2005, 67: 1234-1247*

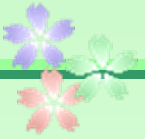
*Curr Opin Genet Dev, 2005, 15: 308-14.*



## 纤毛致病学说模式图



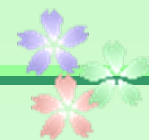
# ADPKD的治疗对策



- ❖ 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。
- ❖ 临床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。
- ❖ 该药目前正在进行治疗ADPKD的临床试验。
- ❖ 用药剂量、频率、方法和长期安全性尚待研究。

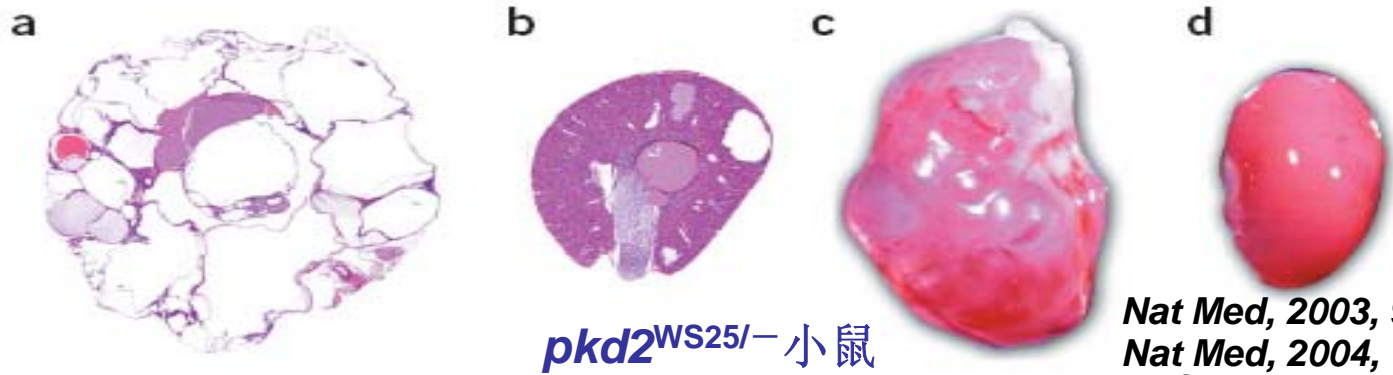
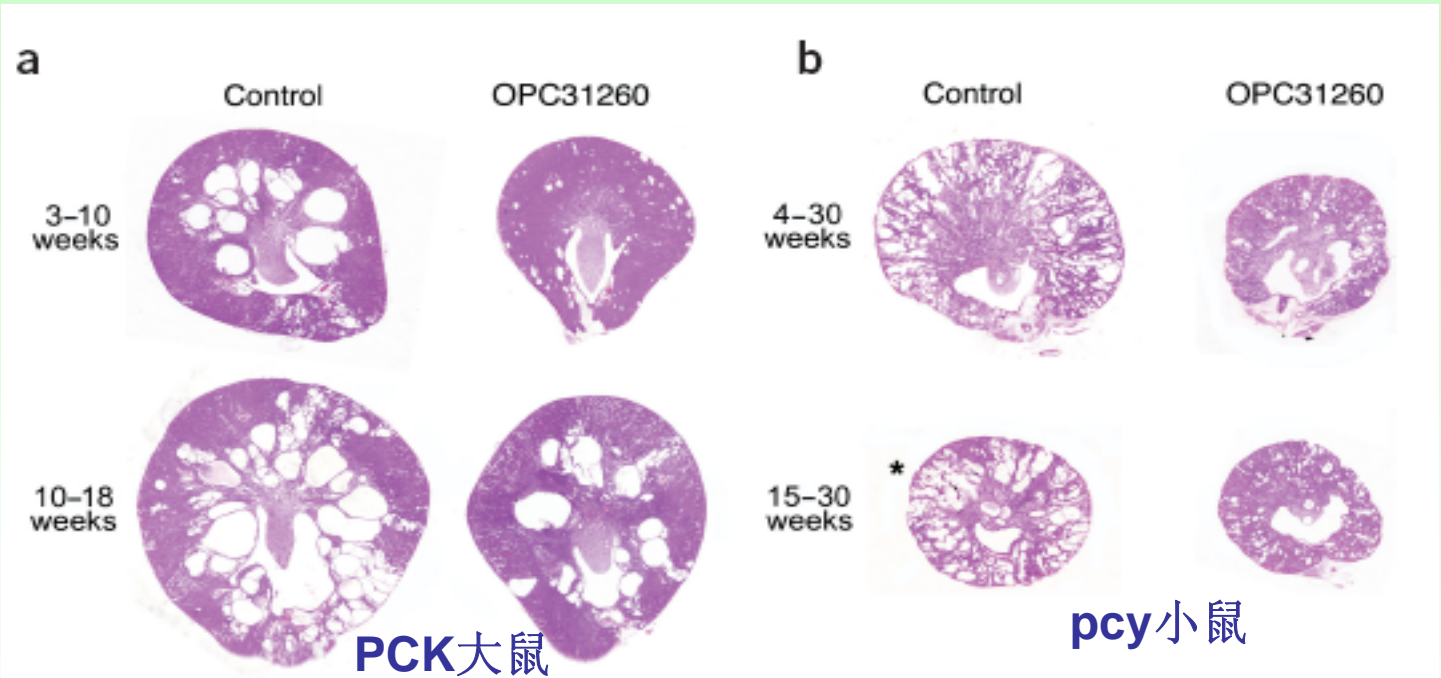
最为值得期待的一类药物。



*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

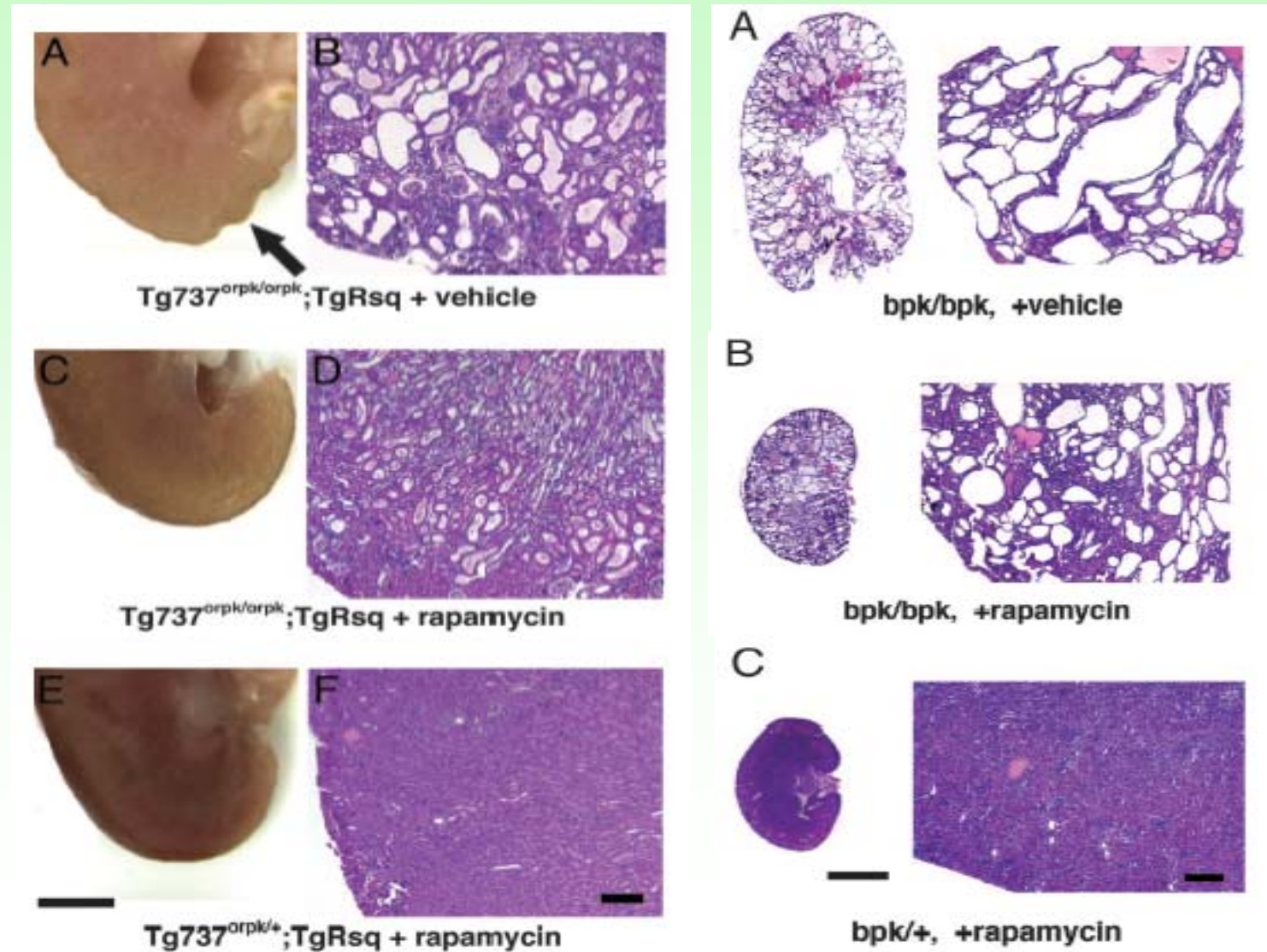


*Nat Med*, 2003, 9: 1323-1326  
*Nat Med*, 2004, 10: 363-364  
*JASN*, 2005, 16: 846-851

# 雷帕霉素治疗ADPKD

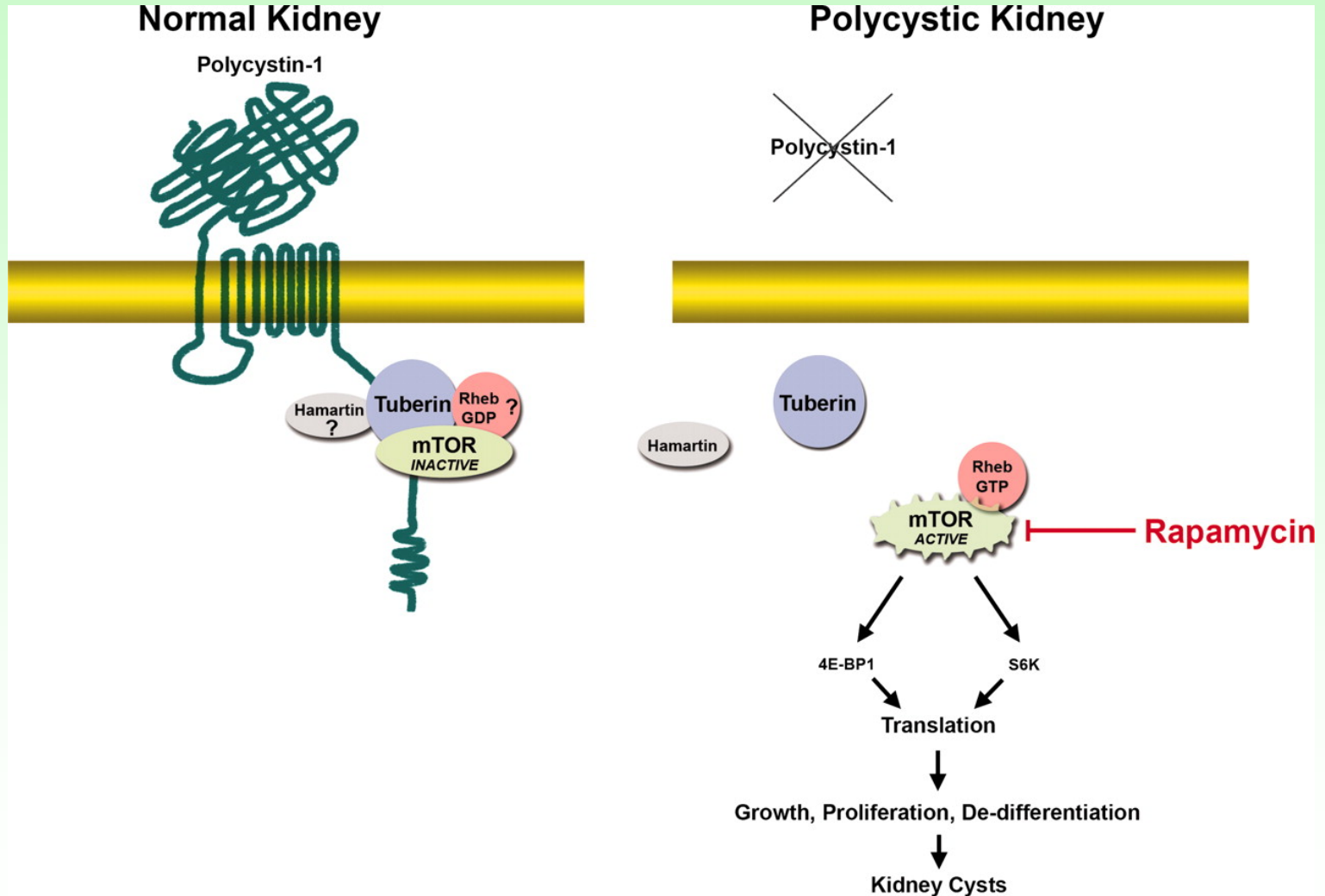
- ❖ 作用靶点为参与调控细胞增殖分化的丝氨酸/苏氨酸激酶 mTOR (mammalian target of Rapamycin)。
- ❖ ADPKD肾组织中存在mTOR通路异常激活。
- ❖ PC-1胞内段可通过tuberin直接调控mTOR信号通路。
- ❖ 可引起体重减轻，未发现其它副反应。
- ❖ 肾移植后接受该药治疗的多囊肾患者囊肿体积明显缩小。
- ❖ 国外正在进行雷帕霉素治疗ADPKD的多中心临床试验。

# 雷帕霉素延缓orpk和bpk小鼠多囊肾病进展





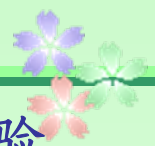
# 多囊肾病中mTOR通路示意图



# 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. 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)

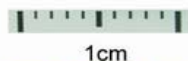
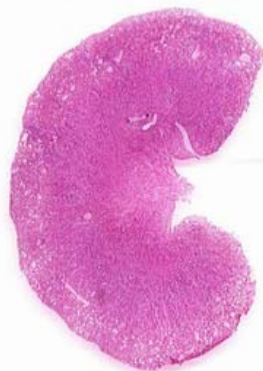
D. 治疗组PAS (×40)

E. 对照组Masson (×40)

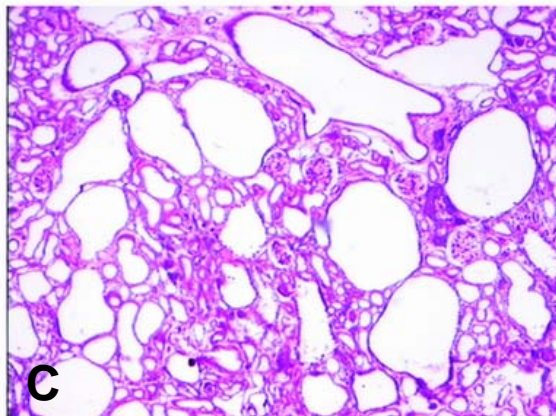
F. 治疗组Masson (×40)



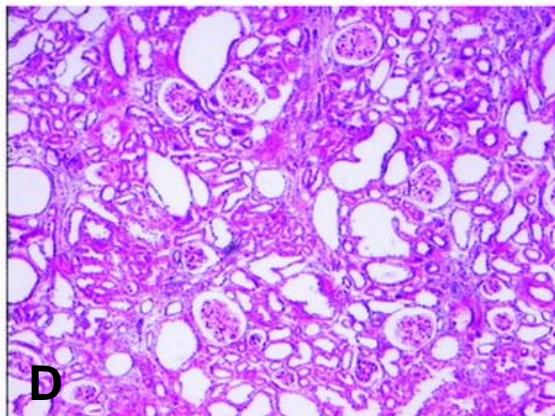
A



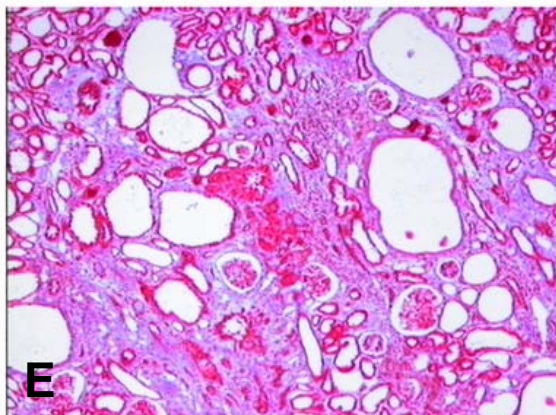
B



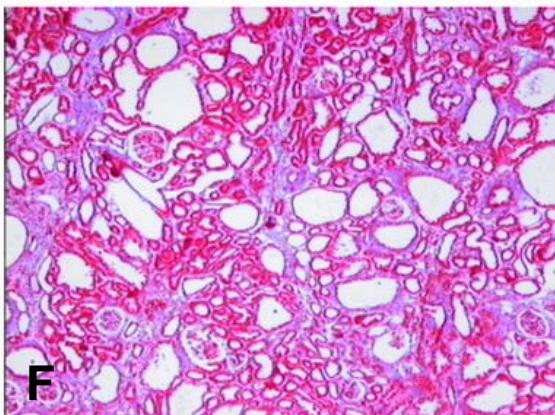
C



D

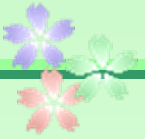


E



F

# 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

