

· 标准与讨论 ·

对改善全球肾脏病预后组织制定的常染色体显性
多囊肾病专家共识解读

景颖 陈揭剑 梅长林 贺靛靛

常染色体显性多囊肾病 (ADPKD) 全球估计有 1 200 万患者,在肾脏替代治疗病因中排名第 4 位^[1]。近年来 ADPKD 分子遗传学、生物学、疾病诊断和治疗的相关研究取得了较大进展,然而各国在诊断、评估、预防和治疗等方面存在差异,目前尚无被广泛接受的实践指南。2014 年底改善全球肾脏病预后组织 (kidney disease improving global outcome, KDIGO) 召集全球关于 ADPKD 的多学科临床专家进行热烈讨论,在科学研究、临床诊治及预防保健等方面达成共识。

一、ADPKD 的诊断与筛查

1. ADPKD 筛查:ADPKD 阳性家族史人群的遗传概率为 50%,应对其进行筛查。超声是最常用的筛查方法。现已建立与年龄相关的成人 ADPKD 超声诊断标准^[2]:有 ADPKD 阳性家族史,15~39 岁,双肾囊肿 ≥ 3 个;40~59 岁,每侧肾囊肿 ≥ 2 个;年龄 ≥ 60 岁,每侧肾囊肿 ≥ 4 个。40 岁以上,无肾囊肿,即可排除该病。有肾囊肿的新生儿或儿童可能合并其他常见或罕见病。无家族史但临床拟诊的患者应考虑对其父母和/或祖父母进行超声筛查,并推荐行基因检测。

2. ADPKD 基因诊断:ADPKD 主要的致病基因为 PKD1 和 PKD2。大部分成人 ADPKD 患者无需进行基因检测,仅在下述情况考虑:肾影像学检查结果模棱两可者;无家族史的散发性多囊肾病患者;有患病风险的活体肾脏捐赠者;非典型多囊肾病患者;欲生育患者。基因检测对儿童患者有特殊价值,可排查早期且严重的多囊肾病和多囊肾病合并其他遗传病。

当前常用 Sanger 测序法,可筛查致病基因全外显子及剪接点突变,如结果阴性可进一步选择多重连接探针扩增方法排查大基因重排,但其发生率小于 5%^[3]。新一代测序技术可对 PKD1 和 PKD2 进行高通量突变检测,将极大提高 ADPKD 突变筛查效率及检出能力。植入前基因诊断可帮助挑选健康胚胎,现已成功应用于包括 ADPKD 在内的 300 多种遗传性疾病。

二、监测 ADPKD 进展

1. 肾脏总体积 (TKV):几乎所有 ADPKD 患者 TKV 快速增长,成人平均增长率约 5%~6%/年,但其增长的速度

个体差异显著。TKV 增长率,特别是与年龄、肾功能结合可用于评估患者进展至终末期肾病 (ESRD) 的风险^[4]。测量 TKV 可以使用超声、MRI、CT 等影像学方法。MRI 和 CT 具有较高的精确度及可重复性,但 CT 检查存在辐射暴露。超声更为廉价但对操作者要求较高、重现性较差,精确性不如 MRI、CT。

2. 估算 GFR (eGFR):eGFR 的计算公式已广泛用于 ADPKD。目前对 eGFR 的评估准确性尚存在争议,因为 ADPKD 为肾小管病变,肾小管肌酐分泌能力与非 ADPKD 存在明显差异,但其仍为临床随机试验中评估肾功能的标准指标。值得注意的是,当新药治疗可能影响肾小管肌酐分泌功能时,应当比较治疗前基线 eGFR 与研究结束时的脱治疗 eGFR。

3. 蛋白尿:约 25% 的 ADPKD 患者尿蛋白阳性 (> 300 mg/d),但一般不超过 1 g/d^[5]。蛋白尿及其严重程度与肾脏体积增大、肾功能快速下降、较早进入 ESRD 相关,因此具有预后评估价值。ADPKD 蛋白尿的治疗方法与其他慢性肾脏病相似,如果患者出现肾病范围蛋白尿 (> 3.5 g/24 h),应考虑合并其他肾脏疾病,条件允许时应行肾实质活检。

三、高血压、肾功能下降、肾脏并发症的治疗

1. 成人 ADPKD 患者高血压的治疗:与普通人群相比,ADPKD 患者中高血压及心血管事件的发生风险增加。引起血压升高的原因很多,包括肾素-血管紧张素-醛固酮系统 (RAAS) 激活、交感神经兴奋和血管功能障碍等。目前关于 ADPKD 血压控制目标的数据有限,可以参考 2012 年 KDIGO 关于慢性肾脏病血压控制临床实践指南建议:目标血压 $\leq 140/90$ mmHg (1 mmHg = 0.133 kPa)。另外,要根据患者合并症或并发症个体化制定血压控制目标^[6-7],如左心衰竭、颅内动脉瘤、糖尿病、蛋白尿,目标血压应降低至 $\leq 130/80$ mmHg。一线降压治疗为限盐饮食联合 RAAS 阻断剂^[8]。

2. ADPKD 患儿高血压的诊断与治疗:ADPKD 患者的心血管异常发生较早,建议对有 ADPKD 家族史的儿童从 5 岁开始进行高血压筛查,未发现高血压者每隔 3 年筛查一次。儿童高血压的诊断与治疗基本遵循现行的儿科指南,基于目前资料,RAAS 阻断剂应为一线治疗药物。

3. “传统的”肾脏保护治疗:目前尚缺乏大规模临床随机研究证据表明传统肾脏保护措施 (血压控制、RAAS 阻断、低蛋白饮食等) 对延缓 ADPKD 患者进入 ESRD 有益。2014 年关于 RAAS 阻断剂降压受益的 HALT-PKD (HALT Progression of Polycystic Kidney Disease) 临床研究显示,血管

DOI:10.3760/cma.j.issn.0578-1426.2016.08.024

作者单位:200433 上海,解放军肾脏病研究所 第二军医大学长征医院肾内科

通信作者:梅长林,Email:chlmei1954@126.com

紧张素转换酶抑制剂单药即可控制大部分 ADPKD 患者的血压,进一步证明此类药物可作为 ADPKD 伴高血压患者的一线用药,且在无心血管危险因素的年轻 ADPKD 伴高血压患者中,血管紧张素受体阻断剂(ARB)与血管紧张素转换酶抑制剂联用的低血压组(95/60 mmHg ~ 110/75 mmHg)较标准血压组(120/70 mmHg ~ 130/80 mmHg)的总肾体积年增长率明显降低,肾血管阻力指数增长减缓,左室质量指数(LVMI)明显降低,尿蛋白降低,eGFR 下降速度略减慢(治疗 4 个月后),但对 eGFR 下降无显著获益^[9-10]。尽管该研究结果的解读并不完全一致,但仍强调了 ADPKD 患者早期诊断和控制血压的重要性。

4. 针对 ADPKD 的肾脏保护新疗法:随着 ADPKD 病理生理过程研究进展,很多针对生活方式和药物干预的新靶点涌现。研究发现,精氨酸加压素(AVP)在 ADPKD 进展中发挥重要作用,建议 ADPKD 患者增加摄水量以抑制内源性 AVP,应避免大量摄入咖啡因。一项 1 445 例 18 ~ 50 岁 ADPKD 患者的 RCT 研究,以 2:1 的比例分为托伐普坦组或安慰剂组,结果显示,托伐普坦组 ADPKD 患者显著获益,总肾体积年增长率降低 48%,eGFR 下降速率降低 26%^[11]。另有研究发现,生长抑素类似物如兰瑞肽和奥曲肽对 ADPKD 并发多囊肝患者的肝体积有减小作用,且对减缓肾脏体积增长及保护肾功能有利,但其疗效尚需进一步证实^[12]。普伐他汀治疗 ADPKD 患者的 RCT 研究显示,普伐他汀可减慢 ADPKD 患者肾脏体积增长,减少肾脏功能丧失^[13]。目前该药已获欧盟批准用于成人 ADPKD 的治疗。但另一项 ADPKD 研究显示,普伐他汀组与安慰剂组比,eGFR 下降速率及蛋白尿减少无显著差异^[14]。

5. 血尿和囊肿出血:ADPKD 患者常见囊肿出血及肉眼血尿,发作通常自限,2 ~ 7 d 内消失。如果症状持续 1 周以上,或血尿的首次发作年龄 > 50 岁,应排除肿瘤。建议急性囊肿出血发作时暂停 RAAS 抑制剂和利尿剂,避免急性肾损伤。抗纤维蛋白溶解剂氨甲环酸已成功用于治疗 ADPKD 出血并发症,但目前无对照研究结果。

6. 肾结石:结石多发与尿液潴留及代谢因素有关。腹部 CT 是发现和评估肾结石最佳的影像学方法。结石的药物治同非 ADPKD 患者。

7. 囊肿感染:ADPKD 患者出现发热、腹痛、ESR 增快或 C 反应蛋白水平升高应考虑囊肿感染,其确诊及鉴别诊断较难。氟喹诺酮类药物是囊肿感染的标准治疗。如发热消失,C 反应蛋白水平降至正常,至少两次血液和/或尿液培养阴性说明抗菌药物治疗有效、感染消除。但即使抗菌药物疗程足够,囊肿感染仍可复发。

8. 慢性疼痛:ADPKD 患者常见肾区疼痛,严重者可影响生活。急性疼痛可进展为慢性疼痛,治疗关键是给予患者持续多元性的支持。如需连续用药应参照 WHO 的阶梯止痛疗法^[15]。诊断性经皮囊肿穿刺抽液有助于评估患者是否需要进一步干预,如囊肿硬化或囊肿去顶减压术等。

9. 生育问题:所有育龄女性均应接受生育辅导。血压

和肾功能正常的 ADPKD 女性可顺利妊娠,但是妊娠高血压和先兆子痫较一般孕妇多发。ADPKD 女性多次妊娠(> 3 次)进入 ESRD 风险增高。此外,应提前停用 RAAS 抑制剂,避免其致畸性和增加胎儿急性肾衰竭的风险。胎儿超声尤其是胎儿肾脏和肝脏超声检查可在产前筛查 ADPKD。

四、ESRD 的治疗

1. 肾脏替代治疗的最佳选择:肾移植对有适应证的 ADPKD 患者是肾替代治疗的最佳选择。与其他类型的 ESRD 比,ADPKD 合并症的严重程度较轻,肾移植可能有更高获益^[16]。如不能做肾移植或在等待肾移植时,血液透析(HD)或腹膜透析(PD)均是合适的治疗模式。ADPKD 并非 PD 禁忌证,明确 PD 失败和发生并发症的危险因素如肾脏和肝脏大小、腹腔容积等有助于做出理性抉择。

2. 移植前行肾切除术:准备肾移植的 ADPKD 患者常规不切除失去功能的肾脏,以避免并发症和死亡风险增高。失功肾脏切除手术适应证包括复发性或/或严重感染、有症状的肾结石、复发和/或严重出血、顽固性疼痛和可疑肾癌、移植肾植入空间不足等^[17]。腹腔镜肾切除术耐受性好,但巨大囊肿肾仍需选择开放性肾切除术。除了考虑肾切除及在罕见的情况下行肝肾联合移植,ADPKD 患者的移植术前评估同非 ADPKD 患者。

3. ADPKD 患者移植后并发症:ADPKD 患者应接受与其他移植受者相同的免疫抑制治疗。ADPKD 患者移植后特异的并发症有新发糖尿病、胃肠道并发症、红细胞增多症、泌尿系感染、血栓栓塞并发症和出血性卒中等。

4. 透析 ADPKD 患者的治疗:进入透析的 ADPKD 患者的 Hb、血压、血脂控制目标同其他透析患者。目前尚无充分证据提供 ADPKD 患者的透析抗凝方案,有出血史和/或肉眼血尿者要进行个体化诊治。尚不清楚全身抗凝治疗对颅内动脉瘤(ICA)、肾囊肿出血及其严重程度的影响。

5. 肾衰竭的 ADPKD 患者发生肾癌的风险:与其他肾脏病相比,肾衰竭的 ADPKD 患者的肾细胞癌发生率并无显著差异。虽然有研究结果显示,切除的 ADPKD 肾脏中 5% ~ 8% 的肾发现肾细胞癌,但直径多 ≤ 2 cm。除非患者出现反复血尿,否则不建议对患者进行系统性筛查。

五、肾外并发症的治疗

ADPKD 是一种系统性疾病,肾外表现多样,其中颅内动脉瘤(ICA)和多囊肝病(PLD)是最常见且最严重的并发症。

1. ICA:ICA 在 ADPKD 患者中的发病率为 9% ~ 12%,而在普通人群中为 2% ~ 3%。ADPKD 患者 ICA 破裂发生的平均年龄在 40 岁左右,比普通人群早约 10 年。目前除了有阳性家族史外,尚无其他明确的影响 ICA 破裂的危险因素。磁共振血管成像(MRA)是诊断 ICA 的金标准。下述情况需进行无症状 ICA 筛查:(1)有 ICA 家族史的 ADPKD 患者和有 ICA 破裂出血史的患者。(2)对可能的 ICA 破裂可能特别焦虑的患者。(3)从事高危职业,一旦 ICA 破裂会威胁他人生命安全的患者。(4)突发非典型的、突然加重的剧烈头痛并伴有其他神经系统症状。

未破裂的 ICA 的治疗需肾脏科、神经外科、介入神经科等多学科讨论,并根据 ICA 的大小、部位、患者的健康状况和年龄、破裂的风险制定治疗方案。强烈建议控制心血管危险因素如吸烟、高脂血症等。建议未处理亦未破裂的小 ICA 应每 6~24 个月重新评估。有阳性家族史而 MRA 筛查阴性的患者应每隔 5~10 年重复筛查。

2. PLD:成人 ADPKD 患者 PLD 患病率 >80%,女性患者较重,尤其是多胎妊娠和外源性雌激素使用者^[18]。多数 PLD 患者无症状,可保守治疗,但约 20% 的患者肝脏明显增大,压迫周围脏器而出现腹痛、腹胀、背痛、早饱、胃食管反流、肺功能受累、肝静脉回流受阻等症状。具体干预措施应根据患者个人情况和医疗中心的经验等选择,包括穿刺抽液、硬化治疗、去顶减压、部分或节段肝切除、肝移植、经导管肝动脉分支栓塞术等。生长抑素类似物是一类治疗 PLD、减小肝囊肿体积的很有前景的新药,但目前尚无药品管理机构批准生长抑素类似物用于治疗 PLD,仅建议用于临床试验研究。发生肝囊肿感染时,延长氟喹诺酮类药物的疗程,结合早期囊肿穿刺引流治疗效果最佳。

3. 其他肾外临床表现:如心血管发育异常、颅外动脉瘤、蛛网膜囊肿、脑脊膜囊肿、胰腺囊肿、憩室病、腹部疝气、精囊囊肿、不孕不育、支气管扩张等。

六、全面宣教及支持

建议对肾脏科医师进行培训,向确诊的 ADPKD 患者解释病情及预后。患者家庭需实施计划生育,主要包括避孕、遗传咨询、胚胎植入前基因诊断、体外受精。鼓励患者保持健康的饮食和生活习惯,保持业余爱好和适度体育活动,帮助患者进行血压和体重自我监测。医生应注意 ADPKD 患者的心理和情感问题,引导患者寻求权威可信的信息来源。鼓励更多的全球 ADPKD 组织间的合作,发展全球性的“多囊肾病门户网站”。

总之,此次会议提出了一个全面的研究议程,旨在探讨 ADPKD 相关的空白和争议。专家共识明确了 ADPKD 诊断标准,推荐了基因检测的适应证及方法。ADPKD 一般治疗及并发症的治疗多同其他慢性肾脏病。近年来延缓 ADPKD 进展的药物研究很多,但各研究的结论并不完全一致,大量正在进行的临床试验和大规模协作研究确保了 ADPKD 实践指南的发展,为疾病治疗提供指导。

参 考 文 献

- [1] Chapman AB, Devuyst O, Eckardt KU, et al. Autosomal-dominant polycystic kidney disease (ADPKD): executive summary from a Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Controversies Conference[J]. *Kidney Int*, 2015, 88(1):17-27. DOI:10.1038/ki.2015.59.
- [2] Pei Y, Watnick T. Diagnosis and screening of autosomal dominant polycystic kidney disease[J]. *Adv Chronic Kidney Dis*, 2010, 17(2):140-152. DOI:10.1053/j.ackd.2009.12.001.
- [3] Rossetti S, Consugar MB, Chapman AB, et al. Comprehensive molecular diagnostics in autosomal dominant polycystic kidney disease[J]. *J Am Soc Nephrol*, 2007, 18(7):2143-2160.

- [4] Irazabal MV, Rangel LJ, Bergstralh EJ, et al. Imaging classification of ADPKD: a simple model for selecting patients for clinical trials[J]. *J Am Soc Nephrol*, 2015, 26(1):160-172. DOI:10.1681/ASN.2013101138.
- [5] Chapman A, Johnson A, Gabow P, et al. Overt proteinuria and microalbuminuria in autosomal dominant polycystic kidney disease[J]. *J Am Soc Nephrol*, 1994, 5(6):1349-1354.
- [6] Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Blood Pressure Work Group. KDIGO clinical practice guideline for the management of blood pressure in chronic kidney disease[J]. *Kidney Int Suppl*, 2012, 2(5):337-414.
- [7] Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease[J]. *Kidney Int Suppl*, 2013, 3(1):1-150.
- [8] Schrier RW. Hypertension and autosomal dominant polycystic kidney disease[J]. *Am J Kidney Dis*, 2011, 57(6):811-813. DOI:10.1053/j.ajkd.2011.02.379.
- [9] Schrier RS, Abebe KZ, Perrone RD, et al. Blood pressure in early autosomal dominant polycystic kidney disease[J]. *N Engl J Med*, 2014, 371(24):2255-2266. DOI:10.1056/NEJMoal402685.
- [10] Torres VE, Abebe KZ, Chapman AB, et al. Angiotensin blockade in late autosomal dominant polycystic kidney disease[J]. *N Engl J Med*, 2014, 371(24):2267-2276. DOI:10.1056/NEJMoal402686.
- [11] Torres VE, Chapman AB, Devuyst O, et al. Tolvaptan in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease[J]. *N Engl J Med*, 2012, 367(25):2407-2418. DOI:10.1056/NEJMoal205511.
- [12] Caroli A, Antiga L, Cafaro M, et al. Reducing polycystic liver volume in ADPKD: effects of somatostatin analogue octreotide[J]. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2010, 5(5):783-789. DOI:10.2215/CJN.05380709.
- [13] Cadnapaphornchai M, George D, Wang W, et al. Effect of pravastatin on total kidney volume, left ventricular mass index, and microalbuminuria in pediatric autosomal dominant polycystic kidney disease[J]. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2014, 9(5):889-896. DOI:10.2215/CJN.08350813.
- [14] Fassett RC, Coombes JS, Packham D, et al. Effect of pravastatin on kidney function and urinary protein excretion in autosomal dominant polycystic kidney disease[J]. *Scand J Urol Nephrol*, 2010, 44(1):56-61. DOI:10.3109/00365590903359908.
- [15] Hogan MC, Norby SM. Evaluation and management of pain in autosomal dominant polycystic kidney disease[J]. *Adv Chronic Kidney Dis*, 2010, 17(3):e1-e16. DOI:10.1053/j.ackd.2010.01.005.
- [16] Orskov B, Romming Sorensen V, Feldt-Rasmussen B, et al. Improved prognosis in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease in Denmark[J]. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2010, 5(11):2034-2039. DOI:10.2215/CJN.01460210.
- [17] Yamamoto T, Watarai Y, Kobayashi T, et al. Kidney volume changes in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease after renal transplantation[J]. *Transplantation*, 2012, 93(8):794-798. DOI:10.1097/TP.0b013e318246f910.
- [18] Bae KT, Zhu F, Chapman AB, et al. Magnetic resonance imaging evaluation of hepatic cysts in early autosomal-dominant polycystic kidney disease: the Consortium for Radiologic Imaging Studies of Polycystic Kidney Disease (CRISP) cohort[J]. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2006, 1(1):64-69.

(收稿日期:2015-11-20)

(本文编辑:胡朝晖)