

中国常染色体显性多囊肾病临床实践指南 (第二版)

常染色体显性多囊肾病临床实践指南专家委员会

DOI:10.3969/j.issn.1671-2390.2019.04.001

Chinese clinical practice guide for autosomal dominant polycystic kidney disease Expert Committee on Clinical Practice Guidelines for Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease

Corresponding author: MEI Chang-lin, E-mail: chlmei1954@126.com

常染色体显性多囊肾病 (autosomal dominant polycystic kidney disease, ADPKD) 是最常见的遗传性肾病,患病率为 1/400~1/1000^[1]。ADPKD 主要致病基因有两个,PKD1 和 PKD2,其突变导致疾病分别约占发病人群的 85% 和 15%^[2-3]。该病为常染色体显性遗传病,子代发病机率为 50%。患者多在成年后出现双侧肾脏囊肿,随年龄增长,逐渐损害肾脏结构和功能^[4]。ADPKD 常累及全身多个脏器,其临床表现包括肾脏表现及肾外表现。肾外常表现为肝、胰、精囊、脾及蛛网膜囊肿、心脏瓣膜异常、颅内动脉瘤等。肾脏表现为腰痛、腹痛、镜下或肉眼血尿、高血压、肾功能不全等;ADPKD 是终末期肾病 (end stage renal disease, ESRD) 的第 4 位病因,约半数患者 60 岁时进展至 ESRD;ADPKD 临床治疗多以对症支持为主,肾病快速进展者可使用托伐普坦干预^[5]。

结合多囊肾病临床特点与诊疗实践,经我国常染色体显性多囊肾病临床实践指南专家委员会讨论,特制定 ADPKD 临床实践指南,为疾病规范化诊治提供指导和建议^[6-8]。

一、ADPKD 的诊断和筛查

对于有明确 ADPKD 家族史患者,主要依靠肾

脏影像学方法进行诊断。首选肾脏超声检查^[9],ADPKD 超声和 MRI 诊断标准和排除标准见表 1^[10]。肾脏 MRI 对发现肾脏较小囊肿更为敏感(超声和 MRI 可检出囊肿直径分别为 0.5~1 cm 和 0.3 cm)^[11]。ADPKD 患者的成年直系亲属应进行疾病筛查;推荐对有明确 ADPKD 家族史的胎儿进行肾脏 B 超检查,ADPKD 胎儿可表现为肾脏回声增强,约 11% 胎儿可有肾囊肿形成,但 B 超检查的特异性和敏感性较差^[10]。

ADPKD 的基因诊断主要采用长片段 PCR 联合二代测序 (next-generation sequencing, NGS) 技术进行检测。以下情况应进行 ADPKD 突变基因诊断:①无家族史散发的 ADPKD 患者;②ADPKD 家族史阳性,但超声检查不能确诊 ADPKD 的潜在活体肾脏捐献者;③特殊类型 ADPKD (如早期和严重 ADPKD、肾囊肿明显不对称、影像表现不典型、肾衰竭而无明显肾脏增大、家庭成员病情差异显著)和胚胎植入前遗传诊断。PKD 基因突变检出率大约在 90%,仍有 10% 的突变不能检出。ADPKD 夫妇自然受孕后,可利用基因诊断技术对胎儿是否携带致病突变基因进行筛查,但应综合考虑突变检出率、家庭心理、计划生育、伦理等诸多方面问题。

表 1 ADPKD 超声和 MRI 诊断和排除标准^[10-11]

标准	超声			MRI
	15~39 岁	40~59 岁	≥60 岁	
诊断标准	单/双侧肾囊肿≥3 个	每侧肾囊肿≥2 个	每侧肾囊肿≥4 个	肾囊肿总数≥10 个
排除标准	无	每侧肾囊肿<2 个	每侧肾囊肿<2 个	肾囊肿总数<5 个

10%~15% ADPKD 患者无阳性家族史,原因包括自发突变、镶嵌型变异、亲代数据缺失等^[6]。具有双肾增大和双肾多发囊肿的患者即使无阳性家族史也需考虑 ADPKD, B 超检查双肾囊肿 >10 个可基本确定诊断,肾外囊肿的存在有助于确诊。ADPKD 临床主要诊断标准包括双肾皮髓质分布多个液性囊肿和有明确的常染色体显性遗传家族史,次要诊断标准包括多囊肝、肾功能不全、腹部疝、心脏瓣膜异常、胰腺囊肿、颅内动脉瘤和精囊腺囊肿^[6]。只要符合主要诊断标准和任意一项次要诊断标准即可临床诊断^[11]。

ADPKD 肾外表现包括其他器官囊肿和结缔组织异常,因症状不明显,无需常规筛查(表 2);其中肝囊肿是 ADPKD 最常见的肾外表现,在成人 ADPKD 患者中发生率为 80%^[6]。肝囊肿负荷随年龄增长而增加,女性重于男性,尤其是多胎妊娠和使用外源性雌激素者。所有 ADPKD 患者的初始筛查应包括腹部超声检查以明确有无多囊肝(polycystic liver disease, PLD)。大多数 PLD 患者无症状,但 20% 患者因肝脏明显增大出现腹痛、腹胀、背痛、易饱,导致营养不良、胃食管反流、肺功能受累(呼吸困难或反复发生肺炎)、肝静脉回流受阻等症状。颅内动脉瘤(intracranial aneurysm, ICA)是 ADPKD 常见肾外并发症,磁共振血管成像(MRA)检出无症状 ICA 的发病率为 9%~12%,是一般人群的 4 倍。ADPKD 患者与普通人群 ICA 破裂发生率没有差异,但 ICA 破裂的 ADPKD 患者平均年龄为 41 岁,比一般人群早 10 年,且 ICA 破裂死亡率较高,可达 35%~50%^[6]。国内研究显示我国患者大部分 ICA 较小,平均直径(3.85 ± 3.25) mm,大多位于前循环,以颈内动脉最为常见,占 48.1%^[12]。不推荐对 ADPKD 患者进行常规 ICA 筛查。筛查适应症为:患者有 ICA 或蛛网膜下腔出血家族史、ICA 破裂史、既往吸烟史、难以控制的高血压、肾移植等择期大手术前、正接受抗凝治疗、突发严重头痛或出现神经系统症状等。有 ICA 阳性家族史, MRA 筛查阴性的患者应每隔 5~10 年重复筛查^[12]。

二、鉴别诊断

ADPKD 需要与以下囊肿性肾病进行鉴别诊断,见表 3^[6]。

三、病程监测

1. 首诊与随访 首诊肾脏专科医师应向患者详细解释病情,以利于后续诊疗与随访。病例随访表应列出疾病的诊疗要求和方案,还应包括疾病对工

作、生活方式、心理等的潜在影响。

表 2 ADPKD 的其他肾外表现

器官病变	临床症状
心血管疾病	二尖瓣脱垂最为常见,发生率高达 25%。主动脉瓣关闭不全可能与主动脉根部扩张有关。瓣膜异常随时间而进展但很少需要换瓣。心包积液发生率可高达 35%,但耐受性好,通常无明显临床症状。仅需针对心脏杂音或有心血管病变症状/体征的患者行超声心动图检查 ^[13] 。
颅外动脉瘤	ADPKD 患者除腹主动脉瘤外,许多大动脉包括升主动脉、腠动脉、冠状动脉和脾动脉均可发生动脉瘤。
蛛网膜囊肿	发生率 8%~12%,通常无症状。极少数情况下,蛛网膜囊肿与硬膜下血肿风险增加有关。慢性硬膜下血肿可出现头痛、局灶性神经功能受损,需手术引流。
脑脊膜囊肿	发生率 1.7%,出现脑脊液减少引发颅内低压症状,如直立性头痛、复视、听力损失、共济失调等。
胰腺囊肿	发生率 10%,通常无症状。罕见囊肿压迫胰管引发慢性胰腺炎。
憩室病	其发生可能与肾功能正常与否有关。未进入 ESRD 的 ADPKD 患者憩室发病率未增加,进展至 ESRD 后憩室发病率较非 ADPKD 患者明显增加,约 20%~50%。胃肠道其他部位也可出现憩室。不建议对 ADPKD 患者进行憩室病筛查。
腹壁疝	进入肾脏替代治疗的 ADPKD 患者腹壁疝(腹股沟疝、切口疝或脐疝)发病率较非 ADPKD 的 ESRD 患者明显增加。
精囊囊肿	男性 ADPKD 患者中发生率约 40%,与精液异常无相关性,除有时出现血精外,很少出现症状。不建议常规筛查。
不孕不育	ADPKD 可能与男性不育症和精子异常(弱精症、鞭毛缺陷)相关,但未发现与女性不孕相关。
支气管扩张	通过 CT 检查发现 ADPKD 患者支气管扩张发生率较其他慢性肾病患者明显增加,但一般症状较轻,不影响临床预后,不建议常规筛查。
先天性肝纤维化	罕见,病情较重,但早期诊断辅以适当的监测和治疗可改善预后。

2. 肾脏总体积 推荐使用肾脏总体积(total kidney volume, TKV)年增长率监测和评估 ADPKD 进展^[14]。我国 ADPKD 患者的研究发现,TKV 可有效预测 ADPKD 进展^[14-15]。TKV 可采用超声、CT 或 MRI 测算。长期随访研究可采用超声测定 TKV,但存在可重复性差、精确度低,受检查者操作影响等缺点^[16]。如进行短期临床干预研究,疗效观察可采用 MRI 或 CT 检查,并对数据进行三维重建后精确测算 TKV。增强 CT 可区分非囊肿性组织(完全强化区)和纤维化、无功能的肾组织(低强化或

“分隔中度强化”区)^[17]。MRI 可精确测量肾脏血流,肾血流量减少与 ADPKD 进展相关。推荐 MRI 的 T2 加权成像技术,无辐射损伤^[18]。影像学报告应该标准化,包括最大肾脏长度、宽度、厚度测量,并计算 TKV (mL) = $\pi/6 \times \text{长度} \times \text{宽度} \times \text{厚度} \text{ (mm)}$ ^[13]。

表 3 ADPKD 鉴别诊断

疾病名称	遗传	发病特点	临床特点
常染色体隐性多囊肾病 (ARPKD)	常隐	子代发病率为 25%	发病率 1/20 000,胎儿及新生儿期可表现为双侧肾脏增大,远端小管和集合管多个微小囊肿形成,30% 患病新生儿死亡。随年龄增长,肾功能进行性恶化,并伴有肝纤维化进行性加重而导致门脉高压,预后差。
HNF-1B 综合征	常显	50% 患者为自发突变	90% 患者有肾囊肿或畸形,45% 患糖尿病、40% 患低镁血症、20% 患生殖道畸形、20% 患高尿酸血症、15% 出现肝酶升高。 存活婴儿中发病率 1/10 000。 90% 以上患者出现皮损(面部血管纤维瘤、甲周纤维瘤、脱色斑、鲨鱼斑),90% 患者存在头颅病变(皮质结节、室管膜下巨细胞星形细胞瘤),50%~70% 患者存在肾脏病变(肾脏多发囊肿、血管平滑肌脂肪瘤),50% 患者出现视网膜错构瘤、淋巴管平滑肌瘤。
PKD1-TSC 综合征	常显	多为自发突变	发病早,严重,常在确诊时即发现肾脏多发囊肿合并肾血管平滑肌脂肪瘤。
Von Hippel-Lindau 病	常显	25% 患者为自发突变	发病率 1/36 000。常合并小脑和脊柱神经母细胞瘤、视网膜血管瘤、胰腺浆液性囊腺瘤、神经内分泌肿瘤、嗜铬细胞瘤或肾癌。
常染色体显性小管间质性肾病	常显	罕见	青少年即出现肾功能受损,进展缓慢,以间质性损害为主。可合并高尿酸血症、痛风、与肾损害程度不平行的贫血、肝脏损害及糖尿病,可见髓质囊肿,肾脏体积偏小或正常。
髓质海绵肾	不明	可家族发病	发病率 1/5 000,髓质钙质沉积、肾结石、静脉肾盂造影刷状或放线状。
单纯性肾囊肿	后天	无	常见,囊肿大小和数量随年龄而增加,肾功能正常,肾体积正常。
获得性肾囊肿	后天	无	在 ESRD 及透析患者中常见,多发囊肿肾脏体积正常或缩小。

根据 ADPKD 影像学特点,可将 ADPKD 分为两类(梅奥分型,表 4),其中 1 类为 ADPKD 典型影像学表现,约占全部病例 95%;2 类为非典型影像学表现,约占全部病例 5%^[19]。利用身高校正的 TKV(htTKV)可将 1 类患者疾病进展分为 1A、1B、1C、1D 及 1E 5 个亚类,各级所对应的 TKV 预估年增长率分别为 <1.5%、1.5%~3%、3%~4.5%、4.5%~6%、>6%。2 类非典型影像学表现包括 2A 和 2B 两个亚类。1A 和 2 类患者疾病进展较慢;1B 亚类患者应在 2~3 年后再测定 TKV 以评估疾病进展;1C、1D 和 1E 亚类的患者疾病进展较快^[19]。

表 4 ADPKD 梅奥分型

分类	亚类	描述	TKV 年增长率
典型	1A		<1.5%
	1B	双肾囊肿弥漫分布,不同程度	1.5%~3.0%
	1C	取代肾组织。囊肿对 TKV 影响较一致。	3.0%~4.5%
	1D		4.5%~6.0%
	1E		>6.0%
非典型		单侧分布:肾囊肿仅弥漫分布于单侧肾脏,肾脏体积明显增大。对侧肾脏体积正常,无或仅有 1~2 个囊肿; 节段分布:肾囊肿位于单侧或双侧肾脏的一极,其余肾组织正常;	
	2A	非对称分布:肾囊肿弥漫分布于一侧体积明显增大的肾脏,对侧肾脏囊肿数量少(3~9 个),囊肿体积不超过 TKV30%;	
		不均匀分布:双肾囊肿弥漫性分布,不典型囊肿取代少部分肾组织,囊肿数 ≤5 个,但囊肿体积 ≥50%TKV	
		单肾获得性萎缩:囊肿弥漫分布于单侧肾脏,肾体积中重度增大,对侧肾脏获得性萎缩;	
	2B	双肾萎缩:肾功能受损,血清肌酐 ≥133 μmol/L (1.5 mg/dL)而双肾无明显增大(肾脏平均长径 <14.5 cm,囊肿替代正常肾组织,肾实质萎缩)。	

3. 肾小球滤过率 推荐通过 CKD-EPI 公式或 MDRD 公式估算 GFR(eGFR)以评价 ADPKD 患者肾功能进展,只有在某些特殊情况下才采用测定的肾小球滤过率(mGFR)^[20]。

4. 蛋白尿 约 25% 确诊 ADPKD 患者合并蛋白尿(>300 mg/d),但通常不超过 1 g/d。肾病范围的蛋白尿应考虑患者可能合并其它肾小球疾病,已有证据表明蛋白尿的严重程度与其他预后指标(如 TKV、eGFR 和左心室质量指数)相关^[21]。定期检测尿蛋白水平可监测疾病进展。

5. 血清尿酸 有证据显示 ADPKD 女性患者

血清尿酸 $>360 \mu\text{mol/L}$ 男性血清尿酸 $>420 \mu\text{mol/L}$, 发生高血压和 ESRD 风险增加, 且与 ADPKD 患者 TKV 增长密切相关, 应予以治疗及监测^[22]。

四、预后评估

影响 ADPKD 预后的主要因素是疾病的基因型: PKD1 突变(尤其是 PKD1 截短突变)的患者较 PKD2 突变患者肾脏体积更大、病情更重, eGFR 下降更快, 进入 ESRD 更早(平均 54 岁, 早于后者 20 年)^[2,23]。预后不良的相关因素还包括: 男性、妇女多胎妊娠、早期出现的高血压、反复或早发的肉眼血尿、大量蛋白尿、肾脏体积大、GFR 和肾血流量降低等。可采用 PRO-PKD 打分系统(表 5), 根据患者的临床特征和基因突变类型预测多囊肾病的预后, 按得分将患者进展至 ESRD 的风险分为低(0~3 分)、中(4~6 分)、高(7~9 分)三组, 其发生 ESRD 的平均年龄为 70.6、56.9 和 49 岁^[24]。

表 5 ADPKD 预后的 PRO-PKD 评分系统

项目	特征	分值
临床特征	男性	1
	35 岁前出现高血压	2
	35 岁前出现第一次泌尿系统事件(肉眼血尿、腰痛或囊肿感染)	2
基因型	PKD2 突变	0
	PKD1 非截短突变	2
	PKD1 截短突变	4

五、治疗

(一) 一般治疗

1. 饮食 低盐饮食, 每日摄入钠离子 $<100 \text{ mmol}$ 或 2.3 g (6 g 食盐)。推荐中等量 $[0.75 \sim 1.0 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}]$ 蛋白饮食。每日保证足量饮水, 保持尿量 $2.5 \sim 3 \text{ L/d}$, 尿液渗透压 $\leq 280 \text{ mOsm/kg} \cdot \text{H}_2\text{O}$ 。咖啡因摄入对 ADPKD 进展无显著影响^[25]。限制磷的摄入 $\leq 800 \text{ mg/d}$; 伴 CKD 时, ADPKD 患者磷结合剂的使用无特殊^[13]。

2. 调整生活方式 戒烟并避免被动吸烟, 限制饮酒; 鼓励并帮助患者自我监测血压和体重, 保持理想体质量指数(BMI) $20 \sim 25 \text{ kg/m}^2$ ^[13]。

3. 锻炼和运动 患者应谨慎参与剧烈接触性运动或其他具有潜在风险的活动, 如骑马、足球、篮球或摔跤等运动, 尤其是在肾脏增大到体检可触及时^[13]。

4. 控制高血压 与正常人群相比, ADPKD 患者发生高血压和心血管事件的风险更高, 早期发现和治疗高血压可使 ADPKD 患者获益^[26]。降压目标值应个体化并考虑合并症的存在。eGFR > 60

$\text{mL} \cdot \text{min}^{-1} \cdot (1.73 \text{ m}^2)^{-1}$ 的 18~50 岁高血压患者尤其是梅奥分型 1C~1E 的患者, 降压目标值应 $\leq 110/75 \text{ mmHg}$, 其他 ADPKD 患者血压控制目标值为 $130/80 \text{ mmHg}$ ^[27]。肾素-血管紧张素-醛固酮系统(RAAS)的异常激活是多囊肾病高血压的重要机制之一, 因此患者应优先考虑使用 RAAS 阻滞剂。我国一项网络荟萃分析发现血管紧张素 II 受体阻滞剂(ARB)为 ADPKD 患者降低血压及保护肾功能的最优选择^[28]。RAAS 阻滞剂使用应注意监测血清肌酐和血钾水平, 以防急性肾损伤和高钾血症。其他降压药物如钙离子拮抗剂、 β 受体阻滞剂等可根据患者的血压及合并症选用。此外, 儿童 ADPKD 患者常合并明显的心血管系统异常。推荐有 ADPKD 家族史的儿童从 5 岁开始进行每 3 年一次的高血压筛查。推荐选择无禁忌的 RAAS 阻滞剂作为一线治疗药物^[13]。

5. 控制高血脂 高血脂患者应接受降血脂治疗, 无明显禁忌症情况下, 应优先考虑使用他汀类药物, 他汀不耐受者可换用依折麦布, 血脂控制目标为 $\text{LDL} < 2.59 \text{ mmol/L}$ ^[29]。

6. 控制高尿酸血症 伴有高尿酸血症患者要给予积极干预, 必要时予以碳酸氢钠片或非布司他口服治疗, 但要关注合并多囊肝时的肝功能异常。

7. 纠正酸碱失衡 保持血浆 $\text{HCO}_3^- \geq 22 \text{ mmol/L}$, 多食水果及蔬菜, 必要时予以碳酸氢钠片口服治疗, 肾功能不全患者需预防高钾血症^[13]。

8. 患者的教育和心理关怀 开展患者及家属教育, 提供多种形式的、通俗易懂的 ADPKD 诊断、监测、治疗、预后和生育等相关知识^[30]。约 60% ADPKD 患者存在焦虑和抑郁^[13]。医师应耐心聆听并关注患者的心理和情感问题, 缓解他们对生活方式和体形改变等方面的焦虑。

(二) 延缓 ADPKD 进展

近年来国际上多个临床随机对照研究表明, 精氨酸血管加压素 V2 受体拮抗剂托伐普坦能有效抑制 ADPKD 患者肾囊肿生长, 延缓肾功能恶化, 多个国家已批准该药用于治疗快速进展型成年 ADPKD 患者。美国梅奥多囊肾病研究中心于 2018 年制定了托伐普坦治疗 ADPKD 的临床实践指南^[31]。指南推荐进展较快的成年 ADPKD 患者使用托伐普坦进行治疗。目前, 该药已在国内上市, 但适应证仅限于高血容量性和正常血容量性低钠血症。指南认为, 梅奥分型 1A 患者不推荐使用托伐普坦进行治疗; 1B 患者推荐暂不予以治疗,

应在 2~3 年后再评估 TKV, 确定疾病进展情况; 1C、1D 和 1E 亚类的患者, 疾病进展较快, 推荐使用托伐普坦进行治疗^[31]。2 型患者指南未给出意见。

给予 ADPKD 患者托伐普坦治疗前, 要结合患者年龄、eGFR 以及对药物的耐受性, 充分评估治疗的获益及危害(表 6)。托伐普坦治疗的主要获益是可延缓肾功能进展, 从而推迟进入肾脏替代治疗的时间 1.5~7.3 年^[31]。使用托伐普坦治疗, 每年可延缓 eGFR 下降 $1 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1} \cdot (1.73 \text{ m}^2)^{-1}$, 且治疗效果具有持续性和累加性。此外, 应用托伐普坦治疗后可改善肾区疼痛、肾结石、血尿和尿路感染等症状, 并有轻度降低血压的效果。托伐普坦治疗的主要不良反应是因利水而导致的一系列症状, 如多尿、尿频、夜尿、口渴、疲劳等。以上症状高峰期出现在起始治疗后数周内, 肾功能正常患者的症状重于肾功能减退患者。使用托伐普坦可引起血尿酸中度升高, 但很少导致痛风发作。托伐普坦治疗的主要不良反应是药物导致的特异性肝细胞损伤。托伐普坦治疗发生转氨酶升高大于正常上限 3 倍的事件发生率为 4.4%, 多集中于起始治疗的 18 个月内, 停药 1~4 月后可缓解^[31]。推荐所有使用托伐普坦治疗的 ADPKD 患者监测肝功能频率为: 起始治疗后 2 周和 4 周各 1 次, 以后每月 1 次, 治疗 18 个月后, 每 3 个月 1 次。为持续抑制血管加压素在肾脏的活性, 同时避免产生夜尿过多的不良反应, 建议将托伐普坦分两次服用, 早晨服用 1 次, 间隔 8 小时后, 再服用 1 次。托伐普坦起始剂量是 45 mg/15 mg(早晨 45 mg, 下午 15 mg), 随后根据耐受情况逐步追加到 60 mg/30 mg 或 90 mg/30 mg, 使晨尿渗透压 $\leq 280 \text{ mOsm/kg} \cdot \text{H}_2\text{O}$ ^[31]。

表 6 托伐普坦治疗 ADPKD 的获益及不良反应^[31]

获益	不良反应
1. 延缓 TKV 增长	1. 多尿、尿频、夜尿、口渴、疲劳
2. 延缓 eGFR 下降	2. 尿酸升高(很少导致痛风发作)
3. 可能推迟进入 RRT 时间	3. 与其它药物(CYP3A 抑制剂)相互作用
4. 减少疼痛、出血、结石和尿路感染事件发生	4. 肝酶升高; 存在严重肝细胞毒性风险; 需频繁监测肝功能
5. 轻度降低血压	5. 治疗花费高

此外, 研究发现生长抑素类似物兰瑞肽对 ADPKD 肾脏体积有抑制作用, 但对延缓肾功能下降无显著疗效^[32-33]; HMG-CoA 还原酶抑制剂(普伐他汀)可减慢青少年 ADPKD 患者肾体积增大和肾功能丢失的速度^[34]; mTOR 抑制剂对延缓 ADPKD 患

者肾功能下降无显著疗效^[35]。

(三) 肾脏相关症状的治疗

1. 肉眼血尿和囊肿出血 肉眼血尿和囊肿出血是 ADPKD 患者的常见并发症。肉眼血尿常见病因包括囊肿出血、结石、感染, 偶见于肾细胞癌和尿路上皮癌。急性出血时需暂时停用 RAAS 阻滞剂和利尿药, 以避免急性肾损伤^[36]。肉眼血尿和囊肿出血多为自限性, 轻症患者绝对卧床休息, 多饮水(2~3 L/d), 大部分出血可在 2~7 d 内自行停止^[37]。持续出血超过 1 周或 50 岁后出现血尿的患者应注意排除肿瘤。卧床休息不能止血时给予抗纤溶药物(如氨甲环酸等)治疗, 不推荐预防性使用抗生素。我国研究表明在持续性肉眼血尿的 ADPKD 患者中使用氨甲环酸相比酚磺乙胺止血更有效^[36]。eGFR $< 15 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1} \cdot (1.73 \text{ m}^2)^{-1}$ 的患者止血可使用去氨加压素。持续或严重出血较为罕见, 有时可合并包膜下或腹膜后出血, 导致患者进行性贫血, 甚至休克, 可采用选择性血管栓塞或出血侧肾切除术。

2. 结石 ADPKD 患者常合并结石和囊壁钙化, 与患者尿流动力学改变和代谢因素(尿 pH、铵盐分泌和尿柠檬酸盐浓度降低)有关^[38]。CT 是诊断和评估肾结石的最佳影像学方法, 双能 CT 还可鉴别尿酸结石和含钙结石。ADPKD 患者的 3 种结石: 尿酸结石、低柠檬酸钙的草酸盐结石和远端小管酸化缺陷结石可选用柠檬酸钾治疗。鼓励患者多饮水, 根据结石大小和部位可选用体外震波碎石或经皮肾镜取石, 安全性与普通人群无异。输尿管软镜激光碎石也可安全有效地治疗肾结石, 减少创伤导致的肾功能受损^[38]。

3. 泌尿系感染 ADPKD 患者出现发热、腹痛、血沉快、C 反应蛋白及降钙素原升高应首先考虑急性肾盂肾炎和/或囊肿感染^[39]。尿检正常或血、尿培养结果阴性不能排除感染^[18]。氟标记的荧光脱氧葡萄糖 PET 检查有助于囊肿感染的诊断。致病菌以大肠埃希菌最为常见(74.0%~82.4%)^[39]。囊肿感染的标准治疗是根据血、尿培养结果选用脂溶性抗菌药(喹诺酮类、复方新诺明及甲硝唑等)^[40]。治疗 72 h 症状未见好转者应联合使用水溶性抗生素(头孢菌素、碳青霉烯类等)。避免损害肾功能的药物。治疗至少持续 10~14 d, 或至症状消失、体温正常、两次血/尿培养结果阴性后 1 周停药^[41]。如发热持续 1~2 周, 应给予感染囊肿穿刺或手术引流, ESRD 患者可行感染肾切除。尿路感染患者首选氟喹诺酮类, 但近年来氟喹诺酮类抗菌

药敏感性下降,建议按照药物敏感试验选择合适抗菌药物,如病情反复应延长疗程。肾盂肾炎治疗时间至少 2 周,囊肿感染需要延长至 4~6 周,如果未治愈,最长可延长至 6~12 个月。

4. 腰痛 腰痛评估应包括详细病史、心理评估和体检。急性疼痛常为囊肿出血、感染或结石所致,应针对病因进行治疗。突发的急性疼痛可因肾脏的感觉神经和自主神经活性异常持续存在发展为慢性疼痛。止痛治疗包括非药物、药物及非侵入性治疗,可能需要多学科(影像、泌尿、理疗和慢性疼痛门诊)协作。推荐根据肾功能水平依照 WHO 止痛阶梯进行序贯药物治疗^[42]。非阿片类镇痛剂(如对乙酰氨基酚)可作为一线止痛药,不建议长期使用非甾体类消炎药或 COX-2 抑制剂。以上药物无效或耐药时可考虑阿片类止痛药,加巴喷丁片、三环类抗抑郁药等止痛佐剂可能有辅助作用。手术治疗包括囊肿穿刺硬化治疗、腹腔镜去顶减压术或肾脏切除术,需根据囊肿大小、数量、位置选用。对单个直径>5 cm 的囊肿或 3 个以上直径>4 cm 的囊肿诊断性穿刺减压后观察疼痛是否缓解,可判断是否需要采用进一步囊肿硬化治疗或腹腔镜囊肿去顶减压术^[42]。也可考虑腹腔神经丛阻滞、经皮肾动脉周围交感神经射频消融或脊髓阻滞治疗慢性腰痛。

5. 蛋白尿 除使用 ACEI/ARB 降低尿蛋白外,一项单臂回顾性研究发现,传统中药雷公藤提取物雷公藤多苷片可有效降低伴中重度蛋白尿 ADPKD 患者(>1 g/L)的蛋白尿水平,同时可抑制肾脏囊肿长大及保护肾功能^[43]。

(四)肾外表现的治疗

1. 颅内动脉瘤 不推荐对 ADPKD 患者进行常规 ICA 预防性干预,因为筛查出的动脉瘤多数直径小并且破裂风险低,且治疗存在风险。未破裂的 ICA 的治疗需要肾脏科、神经外科、介入放射科等多学科医师讨论,并结合动脉瘤大小和部位、患者年龄和健康状况、破裂风险等因素制定治疗方案。ICA 小且未破裂的患者初期每 6 个月复查 1 次,确定其稳定后每 2 年复查 1 次。合并动脉瘤患者应严格禁烟、控制心血管危险因素,如高脂血症等^[12]。

2. 多囊肝 中重度 PLD 患者禁用雌激素;PLD 症状严重影响患者生活质量时需要治疗,方法包括外科手术和药物治疗;手术方法包括:穿刺硬化治疗、去顶减压、部分或节段肝切除、介入及肝移植等^[6],具体术式应根据患者个人情况(肝脏解剖、病程、伴随肾脏疾病情况和医疗中心的经验等)选择。

生长抑素类似物可减小或稳定严重 PLD 患者囊肿体积,不良反应包括腹泻、恶心、高血糖和胆石病。肝囊肿感染是 PLD 较常见并发症,且易复发。其临床表现如局部疼痛、发热、实验室检查炎症指标升高,但无特异性。正电子发射断层扫描 CT(PET-CT)是目前诊断感染囊肿的最敏感方法^[6]。治疗需应用氟喹诺酮类抗菌药至少 6 周,如发热超过 72 h 可经验性加用第三代头孢菌素。症状持续 3~5 d 的患者可行 FDG-PET 检查确定囊肿感染部位,并行囊肿穿刺引流并做药物敏感试验。

(五)终末期肾病的治疗

1. 肾脏替代治疗方式选择 ADPKD 伴 ESRD 患者肾脏替代治疗方式主要包括血液透析、腹膜透析和肾移植。血液透析使用最为普及。腹膜透析虽因腹腔空间有限,腹壁疝发生率有所升高,但 ADPKD 不是腹膜透析的禁忌症^[44]。我国研究数据表明 ADPKD 患者血液透析与腹膜透析 5 年生存率无显著差异^[45]。

肾移植是 ADPKD 伴 ESRD 患者的最佳肾脏替代治疗方式,术后人、肾存活率与非糖尿病肾病患者相比无显著差异^[46]。活体供肾预后最佳,应优先考虑。无法肾移植或等待移植的患者可考虑血液透析或腹膜透析。ADPKD 患者的肾切除术具有较高的并发症及手术相关死亡发生率,无需常规切除,应在移植术前进行评估^[47]。ADPKD 肾切除指征包括:①反复发作和/或严重感染;②有症状的肾结石;③复发和/或严重出血;④顽固性疼痛;⑤可疑肾癌;⑥移植肾植入空间不足^[48]。根据情况可在肾移植术前或移植手术同时行肾切除术。我国一项荟萃分析发现,腹腔镜肾切除术相比开放手术切除 ADPKD 肾脏可以减少住院时间,降低输血风险,但两种手术方式总的并发症发生率相当^[49]。ADPKD 家庭成员中潜在捐肾者有限。对可能捐献肾脏的患者亲属需要仔细筛查是否存在 ADPKD。在受者充分知情同意下,脑死亡 ADPKD 患者的肾功能良好、肾体积合适时可作为移植肾。ADPKD 患者肾移植后新发糖尿病、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脑卒中发生率增高,但 ADPKD 患者总体肾移植后并发症与其他非糖尿病移植人群比较并无增多^[49]。

2. ADPKD 透析患者的血红蛋白、血压、血脂目标值 ADPKD 透析患者的血红蛋白、血压、血脂目标值与其他非 ADPKD 患者相同。因为囊肿衬里上皮细胞有分泌促红素的功能,ADPKD 患者的贫血

程度较其他 CKD 患者为轻,部分患者甚至无需用药即可维持较高血红蛋白水平^[42]。

3. 抗凝治疗 目前尚无伴 ESRD 的 ADPKD 患者需采用特殊抗凝治疗的证据。囊肿出血和/或肉眼血尿期间需要避免使用肝素^[42]。

(六)生育、遗传咨询

1. 生育问题 ADPKD 孕妇的高血压和先兆子痫的发生率较高,但血压和肾功能正常的患者妊娠过程相对良好^[50]。先兆子痫是普通人群 ESRD 的危险因素,但在 ADPKD 患者中尚未证实。多次妊娠(>3 次)与 ADPKD 患者肾功能减退相关。患者备孕期间应提前停用 RAAS 阻滞剂^[50]。

2. 遗传咨询 推荐所有确诊 ADPKD 患者及其直系亲属自愿接受遗传咨询,讨论疾病的遗传方式,家庭成员的患病风险,影像学筛查及基因检测的作用、适应症和结果解读,计划生育和产前、症状前诊断等。ADPKD 遗传是亲代患者自身精子或卵子携带致病基因,形成受精卵,最终发育成人,导致 ADPKD 遗传给子代。基于基因检测技术和辅助生殖技术的进步,现代医学可以先检出 ADPKD 患者家系致病突变基因位点及类型,利用辅助生殖体外受精技术筛查出不带病的胚胎,并将其植入母体内,生育不遗传 ADPKD 的健康下一代,这一方法又称为“第三代”试管婴儿技术或胚胎植入前遗传学检测技术(preimplantation genetic test, PGT)^[51]。应用 PGT 阻断 ADPKD 致病基因遗传可降低患儿出生率,值得推荐。但采用该技术来阻断 ADPKD 遗传也受到诸多因素的限制,首先,该方法只能排除家系中明确的致病突变基因遗传,无法避免 PKD 基因自发突变致病,相当于将疾病发生率从 50%降至万分之一。其次,尽管现有基因检测技术快速发展,但仍有约 10%ADPKD 患者及家系无法检出明确致病基因突变,也不能实施 PGT 阻断疾病遗传;最后,患者实施辅助生殖技术的成功率也受很多因素影响。因此,应充分告知患病父母,是否选择利用 PGT 阻断 ADPKD 遗传,由其自行决定。

开展长链 PCR 扩增、二代测序加 PGT 已成功阻断 ADPKD 遗传^[52]。首先自体外受精胚胎中通过退火环状循环扩增技术(MALBAC)技术^[53]筛选出不携带致病突变、无染色体异常的胚胎,再将胚胎移植回母体子宫发育,在孕 18 周时羊水穿刺检测胎儿是否携带致病基因,如没有携带致病基因则继续妊娠,直至成功分娩^[53]。

本文执笔人:薛澄 李林 梅长林(海军军医大学第二附属医院)

ADPKD 临床实践指南专家委员会(按姓氏笔画顺序):

丁国华(湖北省人民医院);万建新(福建医科大学附属第一医院);马熠熠(海军军医大学第二附属医院);王荣(山东省立医院);王悦(北京大学第三医院);毛志国(海军军医大学第二附属医院);卢国元(苏州大学附属第一医院);付平(四川大学华西医院);邢昌赢(江苏省人民医院);庄永泽(中国人民解放军联勤保障部队第 900 医院);刘天喜(兰州大学第一医院);刘必成(东南大学附属中大医院);刘虹(中南大学湘雅二医院);刘章锁(郑州大学第一附属医院);孙脊峰(空军军医大学第二附属医院);李林(海军军医大学第二附属医院);李华(浙江大学医学院附属邵逸夫医院);李英(河北医科大学第三医院);李明旭(解放军总医院第六医学中心);李荣山(山西省人民医院);李贵森(四川省人民医院);李德天(中国医科大学附属盛京医院);肖湘成(中南大学湘雅医院);吴永贵(安徽医科大学第一附属医院);余学清(中山大学附属第一医院/广东医科大学);张苗(南京鼓楼医院);张春(华中科技大学同济医学院附属协和医院);陈江华(浙江大学医学院第一附属医院);陈丽萌(北京协和医院);陈孟华(宁夏医科大学总院);郁胜强(海军军医大学第二附属医院);赵久阳(大连医科大学第二附属医院);赵洪雯(陆军军医大学西南医院);郝传明(复旦大学附属华山医院);胡昭(山东大学齐鲁医院);查艳(贵州省人民医院);姚丽(中国医科大学第一附属医院);袁伟杰(上海市第一人民医院);徐安平(中山大学孙逸仙纪念医院);徐钢(华中科技大学同济医学院附属同济医院);梅长林(海军军医大学第二附属医院);薛澄(海军军医大学第二附属医院);戴兵(海军军医大学第二附属医院)。

参 考 文 献

- [1] Dai B, Mei CL. Research on autosomal dominant polycystic kidney disease in China[J]. Chin Med J (Engl), 2006, 119(22): 1915-1924.
- [2] Xu D, Ma Y, Gu X, et al. Novel mutations in the PKD1 and PKD2 genes of Chinese patients with autosomal dominant polycystic kidney disease[J]. Kidney Blood Press Res, 2018, 43(2): 297-309.
- [3] Liu B, Chen SC, Yang YM, et al. Identification of novel PKD1 and PKD2 mutations in a Chinese population with autosomal dominant polycystic kidney disease[J]. Sci Rep, 2015, 5: 17468.
- [4] 梅长林,叶朝阳. 肾囊性疾病[M]. 上海:第二军医大学出版社, 2002.
- [5] Xue C, Zhou CC, Wu M, et al. The clinical manifestation and management of autosomal dominant polycystic kidney disease in China[J]. Kidney Dis (Basel), 2016, 2(3): 111-119.
- [6] Chapman AB, Devuyst O, Eckardt KU, et al. Autosomal-dominant polycystic kidney disease (ADPKD): executive summary from a Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Contro-