

## 儿童罕见肾脏病诊治现状及展望

张琰琴, 王芳, 丁洁

北京大学第一医院儿科, 北京 100034

通信作者: 丁洁, E-mail: djnc\_5855@126.com

**【摘要】** 儿童罕见肾脏病是导致儿童慢性肾脏病、肾衰竭的重要疾病构成, 其中大部分是遗传性肾脏病, 占儿童慢性肾脏病的 29.7%~52.1%。近十多年以来, 随着二代测序技术在临床的广泛应用, 提高了儿童罕见肾脏病的诊断能力。2018 年公布的中国《第一批罕见病目录》进一步全面推动和促进了中国儿童罕见肾脏病的诊治和研究, 同时儿童罕见肾脏病的诊治也面临诸多挑战, 如基因变异致病性判断、缺乏监测疾病进展的生物标志物、缺少治疗药物等。今后儿童罕见肾脏病的诊断和治疗需要患者、临床医生、药物研发企业以及政府不同部门的共同努力, 进一步促进研究进展向临床应用的快速转化, 以满足儿童罕见肾脏病患者的诊治需求。

**【关键词】** 罕见病; 遗传性肾脏病; 儿童; 诊断; 治疗

**【中图分类号】** R726.9; R593.3 **【文献标志码】** A **【文章编号】** 2097-0501(2022)03-0233-05

**DOI:** 10.12376/j.issn.2097-0501.2022.03.002

## The Status Quo and Prospects of Diagnosis and Treatment of Rare Kidney Disease in Children

ZHANG Yanqin, WANG Fang, DING Jie

Department of Pediatrics, Peking University First Hospital, Beijing 100034, China

Corresponding author: DING Jie, E-mail: djnc\_5855@126.com

**【Abstract】** Rare kidney diseases are important causes of chronic kidney disease (CKD) in children. The majority of rare kidney diseases in children are hereditary kidney diseases, accounting for about 29.7% to 52.1% of children with CKD. Next-generation sequencing has been widely used in clinical diagnosis in the past decade, leading to the improvement of the diagnosis of hereditary kidney diseases. In 2018, China announced the first list of rare diseases and greatly enhanced the diagnosis, treatment and research of rare diseases in China, including rare kidney disease. Meanwhile, China faces great challenges in the diagnosis and treatment of hereditary kidney diseases in Children, including the assessment of pathogenicity of gene variants, the lack of biomarkers for disease progression and therapy efficacy, lack of drugs, and others. The future lies in the cooperation between patients, physicians, researchers, and health policy makers, and the fast translation from research finding to clinical application, so as to meet the demand from the children with rare kidney diseases in China.

基金项目: 儿科遗传性疾病分子诊断与研究北京市重点实验室 (BZ0317); 国家重点研发计划精准医学研究重点专项课题 (2016YFC0901505)

引用本文: 张琰琴, 王芳, 丁洁. 儿童罕见肾脏病诊治现状及展望 [J]. 罕见病研究, 2022, 1 (3): 233-237. doi: 10.12376/j.issn.2097-0501.2022.03.002.

**【Key words】** rare kidney disease; hereditary kidney disease; children; diagnosis; therapy

**Funding:** Beijing Key Laboratory of Molecular Diagnosis and Study on Pediatric Genetic Diseases (BZ0317); National Key Research and Development Program of China (2016YFC0901505)

*J Rare Dis*, 2022,1(3):233-237

罕见病是用疾病发病率、患病率或患病人数为界定标准的疾病种类,在不同国家及地区,罕见病的界定标准不同。在美国,患病人数<20万的疾病定义为罕见病;在欧洲和日本,分别将患病率<1/2000和<1/2500的疾病定义为罕见病。中国中华医学会医学遗传学分会于2010年将患病率<1/50万,或新生儿发病率<1/万的疾病定义为罕见病<sup>[1]</sup>。2021年《中国罕见病定义研究报告》中对罕见病定义进行修订<sup>[2]</sup>,将新生儿发病率<1/万;或患病率<1/万;或患病人数<14万的疾病定义为罕见病。大约72%的罕见病是遗传性疾病,其中70%的罕见遗传病在儿童期起病<sup>[3]</sup>。

同样,罕见肾脏病中绝大多数也是遗传性肾脏病,包括160种以上的疾病,导致10%的成人终末期肾脏病,是继糖尿病、高血压、肾小球肾炎和肾盂肾炎之后的第5位常见病因<sup>[3]</sup>。在儿童慢性肾脏病中,遗传性肾脏病比成人更多见,2021年中国儿童慢性肾脏病住院病例研究显示先天遗传性肾脏疾病约占26.6%<sup>[4-5]</sup>。近10年来,随着测序技术的进步,儿童罕见肾脏病的诊治能力有了极大的提高,但也面临缺乏监测疾病进展的生物标志物、缺少治疗药物、患者人数少、开展临床研究困难等诸多挑战。本文将围绕儿童罕见肾脏病的诊治现状进行综述,并展望今后的发展方向。

## 1 儿童罕见肾脏病诊断现状

儿童罕见肾脏病起病年龄可以在胎儿期、婴儿期和儿童期各个阶段,许多疾病伴随有肾外症状,表现为多个系统受累的综合征<sup>[6-7]</sup>。部分儿童遗传性肾脏病患者有肾脏疾病家族史,少数患儿来自近亲婚配家庭。儿童遗传性肾脏疾病临床表现呈进行性加重,需要肾脏透析和肾脏移植比例高,尽管遗传性肾脏病与非遗传性肾脏病比较,肾移植后原有肾脏病再发风险小得多,但部分遗传性肾脏疾病对移植肾的存活有影响<sup>[8-9]</sup>。因此,儿童罕见肾脏病的早期诊断不仅有助于指导患儿的精准治疗,而且有助于为患儿家庭的再生育提供遗传学咨询。

近10余年以来,随着基因检测技术的快速进步及其在临床的广泛应用,临床医生可以根据患儿的疾病特点选择相应的基因检测方法,包括目的基因富集的靶向二代测序、全外显子组测序、基因拷贝数变异检测及线粒体基因检测等,加快了儿童罕见肾脏病的诊断速度。

2016来自中国一项Alport综合征单中心临床诊治状况研究<sup>[10]</sup>,回顾性分析了1995—2015年398例Alport综合征患者,发现Alport综合征患者从发病到确诊所用时间为18.2个月,患者从发病到确诊Alport综合征所用时间随年份变化有缩短趋势,表明近年来Alport综合征的诊断能力有了显著提高。研究还显示约92%的Alport综合征患者在儿童期诊断,3岁内诊断的占20.9%,4~6岁诊断的占20.9%,7~17岁诊断的占50.0%。对于Alport综合征,这种以血尿、蛋白尿和进行性肾衰竭,以及以耳聋和眼部异常为主要临床特征的遗传性肾脏疾病而言,儿童期的早期诊断至关重要,对Alport综合征患者接受早期治疗及延缓疾病进展有重要意义。

儿童激素耐药性肾病综合征是一类治疗效果差、预后不良的疾病,20%~40%的该病患儿会进展至终末期肾病。2017年一项来自中国的多中心研究<sup>[11]</sup>,回顾分析了110例儿童激素耐药性肾病综合征患儿,发现28.3%的患儿检测到致病性基因突变,其中ADCK4基因、NPHS1基因、WT1基因以及NPHS2基因突变的患儿分别占6.67%、5.83%、5.83%和3.33%。而且发现起病年龄在3个月内的激素耐药性肾病综合征患儿,基因突变检出率最高为75%,NPHS1基因突变最常见;起病年龄在4个月至1岁的患儿,基因突变检出率次之为27.8%,WT1基因突变最常见;起病年龄在1~5岁的患儿,基因突变检出率为25.9%,NPHS2基因和WT1基因突变最常见;起病年龄在6~12岁的患儿,基因突变检出率为14.7%,ADCK4基因最常见。WT1基因突变的患儿临床上可能合并有假两性畸形、肾母细胞瘤等表现,因此,早期明确诊断有助于指导医生和患儿对疾病预后的判断和治疗的选择。ADCK4基因突变,由于该基因与辅酶Q10的代谢有关,因此,具有ADCK4基因

突变的激素耐药性肾病综合征患儿存在辅酶 Q10 的代谢异常和不足,有研究初步显示, *ADCK4* 基因突变的患儿补充辅酶 Q10 可以减低尿蛋白,有助于改善疗效<sup>[12]</sup>。可见儿童激素耐药性肾病综合征是一类病因复杂的疾病,其中遗传性肾脏病是重要的病因之一,而且相关基因多,近年来随着二代测序技术的应用,实现了该类患儿的分子诊断,为患儿疾病的预后评估、早期精确治疗以及家庭的遗传咨询提供了重要依据。

先天性肾脏尿路畸形是导致儿童慢性肾脏病的重要病因之一,包括肾发育不良、多囊性肾发育不良、肾盂输尿管连接部梗阻、膀胱输尿管反流等多种肾脏尿路畸形。2016 年美国的一项研究<sup>[13]</sup>,对来自近亲婚配或有家族史的 79 例儿童期肾脏回声增强的病例进行研究,发现 2/3 的患者检测到致病性基因突变。2021 年来自中国一项研究分析了 69 例由肾发育不良和囊性肾病引起的儿童慢性肾功能不全患者<sup>[14]</sup>,发现 47.8% 的患儿检测到致病性基因突变,包括 *NPHP1* 基因、*INVS* (*NPHP2*) 基因、*NPHP3* 基因、*NPHP4* 基因、*IQCBI* (*NPHP5*) 基因、*ACE* 基因、*HNF1B* 基因、*PAX2* 基因等。其中 *PAX2* 基因突变患者除肾脏结构和功能异常外,还可以合并有眼部异常、听力下降、发育迟缓和中枢神经系统畸形等<sup>[15]</sup>。而 *NPHP* 不同基因在肾衰竭年龄、合并其他系统器官异常方面也都有差异。先天性肾脏尿路畸形的分子诊断同样在评估患儿疾病预后及指导治疗方面发挥着重要的作用。

然而,迄今并非所有的儿童遗传性肾脏疾病患者都能检测出致病性基因突变,仍有部分家族遗传史非常明确的肾脏病家庭未找到致病基因,而且由于基因检测可及性及临床医生对儿童遗传性肾脏疾病认识不足的影响,部分患儿仍存在误诊误治的情况。此外,随着越来越多的儿童遗传性肾脏疾病实现了分子诊断,对临床医生快速学习掌握新的知识提出了更高的要求。与此同时,肾脏疾病病情评估的临床指标并没有快速的更新,因此迫切需要寻找反映不同肾脏疾病进展和评估治疗效果的新的生物标志物。

## 2 儿童罕见肾脏病治疗现状

儿童罕见肾脏病的治疗包括肾脏病变的治疗和肾外受累器官的治疗,其中肾脏病变的治疗有药物治疗、手术治疗、肾脏替代治疗(腹膜透析、血液

透析和肾移植)。近年来,儿童罕见肾脏病的早期诊断,为该类患儿的的治疗赢得了时间。当前儿童罕见肾脏病的药物治疗主要是延缓肾脏疾病进展至终末期肾病,尽管治疗机制或延缓肾脏病进展的“角度”不同,但目前治疗儿童遗传性肾脏疾病的特异性、有效性药物少。下面例举几个罕见肾脏病的治疗现状,由此可见,亟待开展疾病发病及进展机制研究,开发新的治疗靶点,进行更多针对罕见肾脏病的临床试验,最终使罕见肾脏病患者获益。2018 年中国《第一批罕见病目录》的出台,对推动和提高罕见病包括儿童罕见肾脏病的诊治能力起到了积极作用。

### 2.1 Alport 综合征

2018 年 Alport 综合征诊疗共识专家组发表了《Alport 综合征诊断和治疗专家推荐意见》<sup>[16]</sup>,指出 Alport 综合征药物治疗的目的是降低尿蛋白、延缓进展至肾衰竭的速度。Alport 综合征的药物治疗推荐一线治疗应用血管紧张素转化酶抑制剂(angiotensin converting enzyme inhibitors, ACEI, 这类药物包括雷米普利、依那普利等),二线治疗应用血管紧张素受体阻滞剂(angiotensin receptor blocker, ARB, 这类药物包括氯沙坦、厄贝沙坦、缬沙坦等)和醛固酮受体拮抗剂(如螺内酯)。对于已经进展至肾衰竭的 Alport 综合征患者,推荐肾脏替代治疗,包括透析(血液透析或腹膜透析)和肾移植。研究显示 Alport 综合征患者肾移植后 20 年的存活率为 70.2%,而其他肾脏疾病患者肾移植后 20 年的存活率仅为 44.8%,可见肾移植是 Alport 综合征患者出现肾衰竭后有效的治疗措施。

然而 2020 年一项研究显示日本的 Alport 综合征队列患者肾衰竭的中位数年龄为 35 岁,其中截短突变的 Alport 综合征患者经 ACEI 或 ARB 类药物治疗,肾衰竭的年龄从 16 岁推迟到 28 岁<sup>[17]</sup>。可见,尽管 ACEI 或 ARB 类药物能延缓 Alport 综合征患者肾衰竭的发生,但青壮年时期出现肾衰竭仍然不可避免。探索新的延缓 Alport 综合征肾脏病变进展的药物,是医生和患者共同的心愿。

2020 年中国的 Alport 综合征患者参加了 Anti-miR-21 治疗 Alport 综合征的临床试验,该研究是全球同步开展的 II a 期临床试验,将有望成为延缓 Alport 综合征肾脏病变进展的新的药物治疗选择。

### 2.2 Gitelman 综合征

Gitelman 综合征是一种罕见的遗传性肾小管疾

病,常见的临床症状为低血钾、低血镁在全身多系统的表现,儿童常见的临床表现包括手麻、肌无力、生长发育迟缓、手足抽搐等。2021年基于近年来该病的研究进展,Gitelman综合征中国专家组发表了《Gitelman综合征诊疗中国专家共识(2021版)》。共识中指出Gitelman综合征主要治疗目标为改善患者症状并提高生活质量。Gitelman综合征患者需要终身电解质替代治疗,包括饮食调整(多食用富含钾、镁的食物),补充氯化钾,补充镁(推荐有机酸盐制剂)。同时,Gitelman综合征患者可联合以下三类药物针对发病机制进行治疗,包括保钾利尿剂(如螺内酯)、COX抑制剂(如吡哆美辛)和ACEI/ARB类<sup>[18]</sup>。

### 2.3 囊性肾脏病

以常染色体隐性遗传性多囊肾、肾单位肾痹为例,大多数囊性肾脏病缺少有效的治疗药物,往往会在儿童期或青少年期进展至终末期肾病,需要进行肾脏替代治疗。尽管约24%的常染色体隐性遗传性多囊肾患儿在出生前就已经诊断,但由于缺少有效的治疗药物,该病患者肾移植的平均年龄为12.4岁<sup>[19]</sup>。肾移植虽然是治疗儿童遗传性肾脏疾病肾衰竭的有效措施,但存在肾脏供体不足、机体对移植肾的排斥反应、移植后长期免疫治疗、费用昂贵、部分患儿需要二次肾移植等问题,不能成为优先的治疗方案。因此,儿童罕见肾脏病的治疗面临药物严重匮乏的困境,迫切需要探索治疗和延缓疾病进展的药物。

## 3 展望

近年来对儿童罕见肾脏病的认识不断提高,临床诊断逐渐进入精准诊断时代,但也面临诸多新的挑战,今后仍有许多工作需要继续开展:首先,针对患者检测到的基因变异致病性判断,一方面需要人工智能与大数据的结合,另一方面需要研究新的体外实验模型;其次,探索疾病分子机制寻求新的治疗靶点;第三,基因编辑技术为基因治疗遗传性肾脏疾病带来了新的希望;第四,患者、临床医生、药物研发机构和政府不同部门间的紧密协作共同促进研究进展向临床应用的快速转化。相信随着科学技术的进步和医疗政策的不断完善,越来越多的儿童遗传性肾脏疾病将实现精准诊断和有效治疗。

**作者贡献:**丁洁长期主持罕见病和儿童肾脏病研究工作,推动中国儿童罕见肾脏病诊断和防治能力的提高,对本文的撰写进行指导及修改;张琰琴收集和整理儿童罕见肾脏病的诊断和治疗资料,为论文主笔;王芳参与本文的撰写指导及修改。

**利益冲突:**所有作者均声明不存在利益冲突。

## 参 考 文 献

- [1] 马端,李定国,张学,等.中国罕见病防治的机遇与挑战[J].中国循证儿科杂志,2011,6:81-82.
- [2] 李定国,王琳,许小幸.从临床流行病学角度思考中国罕见病定义修订[J].临床儿科杂志,2021,39:561-564.
- [3] Devuyt O, Knoers NV, Remuzzi G, et al. Rare inherited kidney diseases: challenges, opportunities, and perspectives [J]. *Lancet*, 2014, 383: 1844-1859.
- [4] 朱春华,张爱华.儿童遗传性肾脏病[J].中华儿科杂志,2021,59:804-806.
- [5] Shi X, Shi Y, Zhang L, et al. Analysis of chronic kidney disease among national hospitalization data with 14 million children [J]. *BMC Nephrol*, 2021, 22: 195.
- [6] Tang X, Liu C, Liu X, et al. Phenotype and genotype spectra of a Chinese cohort with nephronophthisis-related ciliopathy [J]. *J Med Genet*, 2022, 59: 147-154.
- [7] Bassanese G, Wlodkowski T, Servais A, et al. The European Rare Kidney Disease Registry (ERKReg): objectives, design and initial results [J]. *Orphanet J Rare Dis*, 2021, 16: 251.
- [8] 王於尘,严紫嫣,邓文锋,等.肾移植术后I型原发性高草酸尿症复发致移植肾功能不全的多学科综合诊疗[J].器官移植,2021,12:77-82.
- [9] Zhang Y, Böckhaus J, Wang F, et al. Genotype-phenotype correlations and nephroprotective effects of RAAS inhibition in patients with autosomal recessive Alport syndrome [J]. *Pediatr Nephrol*, 2021, 36: 2719-2730.
- [10] 安晓刚,张琰琴,丁洁,等. Alport综合征单中心临床诊治状况分析[J].中华儿科杂志,2016,54:669-673.
- [11] Wang F, Zhang Y, Mao J, et al. Spectrum of mutations in Chinese children with steroid-resistant nephrotic syndrome [J]. *Pediatr Nephrol*, 2017, 32: 1181-1192.
- [12] Atmaca M, Gulhan B, Korkmaz E, et al. Follow-up results of patients with ADCK4 mutations and the efficacy of CoQ10 treatment [J]. *Pediatr Nephrol*, 2017, 32: 1369-1375.
- [13] Braun DA, Schueler M, Halbritter J, et al. Whole exome

- sequencing identifies causative mutations in the majority of consanguineous or familial cases with childhood-onset increased renal echogenicity [J]. *Kidney Int*, 2016, 89: 468-475.
- [14] Wang X, Xiao H, Yao Y, et al. Spectrum of mutations in pediatric non-glomerular chronic kidney disease stages 2-5 [J]. *Front Genet*, 2021, 12: 697085.
- [15] Deng H, Zhang Y, Xiao H, et al. Diverse phenotypes in children with PAX2-related disorder [J]. *Mol Genet Genomic Med*, 2019, 7: e701.
- [16] Alport综合征诊疗共识专家组. Alport综合征诊断和治疗专家推荐意见 [J]. *中华肾脏病杂志*, 2018, 34: 5.
- [17] Yamamura T, Horinouchi T, Nagano C, et al. Genotype-phenotype correlations influence the response to angiotensin-targeting drugs in Japanese patients with male X-linked Alport syndrome [J]. *Kidney Int*, 2020, 98: 1605-1614.
- [18] 中国研究型医院学会罕见病分会, 中国罕见病联盟, 北京罕见病诊疗与保障学会, 等. Gitelman综合征诊疗中国专家共识 (2021版) [J]. *罕见病研究*, 2022, 1: 56-67.
- [19] Dorval G, Boyer O, Couderc A, et al. Long-term kidney and liver outcome in 50 children with autosomal recessive polycystic kidney disease [J]. *Pediatr Nephrol*, 2021, 36: 1165-1173.
- (收稿: 2022-05-30 录用: 2022-06-14)  
(本文编辑: 刘耀文)



## 中国罕见病联盟简介

中国罕见病联盟 (China Alliance for Rare Diseases, CHARD) 是经国家卫生健康委员会医政医管局批准, 由北京协和医院、中国医药创新促进会、中国医院协会、中国研究型医院学会联合牵头发起, 具有罕见病相关专科的医疗机构、高等院校、科研院所和企业等自发组成的全国非营利性合作交流平台, 于2018年10月24日在北京正式成立。联盟发展宗旨是以推进健康中国建设为奋斗目标, 坚持以人民为中心的发展理念, 充分发挥成员主体作用, 多方通力合作, 整合优质资源, 加强对罕见病临床和相关政策研究, 完善罕见病标准化诊治体系, 推动罕见病相关生物医药产业发展, 普及患者和医务人员健康教育, 努力提升罕见病临床诊治和保障水平, 提高罕见病患者生命质量。

联盟成立以来, 始终坚持以患者为中心的理念, 在国家卫生健康委员会的指导下, 科学准确把握罕见病防治工作所处的历史阶段和面临的主要问题, 积极探索符合中国国情的罕见病防治和保障道路, 在推动全国罕见病诊疗协作网医院建立、促进罕见病信息系统建设、加强多学科交流协作、改善罕见病药物可及性、开展科普知识宣传等方面都做了大量工作, 已取得可喜成绩。

“健康中国, 一个都不能少”。联盟将连接社会各方, 凝聚共识, 在为罕见病防治和促进健康中国建设中做出不懈努力。