

遗传性罕见肾脏病：精准肾脏病学的窗口

张磊, 乐偲, 刘岩, 陈丽萌

中国医学科学院北京协和医院肾内科 疑难重症及罕见病全国重点实验室, 北京 100730

通信作者: 陈丽萌, E-mail: chenlimeng@pumch.cn

【摘要】 作为罕见病的重要组成部分, 遗传性罕见肾脏病种类繁多, 近年来其诊疗研究管理策略均有较大进步, 越来越多新基因和新机制被揭示, 催生了一批精准医学诊疗新技术和新药临床应用。本文系统梳理了中国罕见病目录中泌尿系统受累的罕见病, 举例说明遗传性罕见肾脏病诊疗研究和管理思路、通过拓展生理机制推动新药临床应用的启示, 特殊血液净化在危重罕见病领域的应用, 展望了未来罕见肾脏病精准诊疗前景。

【关键词】 罕见肾脏病; 罕见病; 失盐性肾病; 家族性肾性糖尿; 精准肾脏病学

【中图分类号】 R692 **【文献标志码】** A **【文章编号】** 2097-0501(2024)01-0001-11

DOI: 10.12376/j.issn.2097-0501.2024.01.001

Rare Genetic Kidney Diseases: Windows of Precision Nephrology

ZHANG Lei, YUE Cai, LIU Yan, CHEN Limeng

Department of Nephrology, State Key Laboratory of Complex Severe and Rare Diseases, Peking Union Medical College Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences & Peking Union Medical College, Beijing 100730, China

Corresponding author: CHEN Limeng, E-mail: chenlimeng@pumch.cn

【Abstract】 As an important category of rare diseases, rare genetic kidney diseases have many types. In recent years, their diagnosis, treatment, research and management strategies have made great progress. Continuously more new genes and mechanisms have been discovered, giving rise to new technologies and drugs for precision medicine and clinical applications. This article systematically analyzes rare diseases involving the urinary system listed in the catalog of rare diseases in China, gives examples to illustrate the research and management methods for the diagnosis and treatment of rare genetic kidney diseases, promotes clinical applications of new drugs by expanding physiological mechanisms, introduces the application of special blood purification in the field of critical rare diseases, and provides an outlook forward to the future prospects of precise diagnosis and treatment of rare kidney diseases in China.

【Key words】 rare kidney diseases; rare diseases; salt-wasting nephropathy; familial renal glucosuria; precision nephrology

Funding: The National Key Research and Development Program of China (2022ZD0116003); National Natural Science Foundation (82170709); Capital Exemplary Research Wards Project (BCRW202001); National High Level Hospital Clinical Research Funding (2022-PUMCH-B-019, 2022-PUMCH-D-002); Chinese Academy of Medical Sciences (CAMS) Innovation Fund for Medical Sciences (2021-I2M-1-003)

J Rare Dis, 2024,3(1):1-11

基金项目: 国家重点研发计划 (2022ZD0116003); 国家自然科学基金 (82170709); 北京市示范性研究型病房建设项目 (BCRW202001); 中央高水平医院临床科研业务费 (2022-PUMCH-B-019, 2022-PUMCH-D-002); 中国医学科学院医学与健康科技创新工程 (2021-I2M-1-003)

引用本文: 张磊, 乐偲, 刘岩, 等. 遗传性罕见肾脏病: 精准肾脏病学的窗口 [J]. 罕见病研究, 2024, 3 (1): 1-11. doi: 10.12376/j.issn.2097-0501.2024.01.001.

罕见泌尿系统疾病是罕见病大家庭中的重要组成部分，国家第一批及第二批罕见病目录中超过 20% 的病种原发于泌尿系统或累及肾脏。其中遗传性罕见肾脏病作为儿童透析的主要原因，成人透析的第 5 位原因而广受关注，研究该病不仅丰富和加深了人类对自身肾脏结构和功能的认识，也是精准医学新药研发和新技术的重要范例和应用场景。近年来这个领域的迅猛发展，不断刷新对罕见病诊疗研究模式、合作形式及对未来转化的预期。本文将简述遗传性罕见肾脏病概况、诊疗研究思路、新药临床应用、经典范例和中国学者们的工作，虽然是管中窥豹，也希望这些思考能带来一些启示。

1 遗传性罕见肾脏病概况和被低估的单基因遗传肾脏病

慢性肾脏病具有较高的遗传性，遗传率 19% ~ 54%^[1-3]，疾病相关变异分为常见变异和罕见变异，前者指存在于超过人群中 1% 的等位基因 [次要等位基因频率 (minor allele frequency, MAF) > 0.01]，而罕见变异的 MAF < 0.01^[4-6]，罕见致病变异是大多数孟德尔 (单基因) 疾病的原因。目前已知的符合孟德尔遗传规律的肾脏及泌尿生殖系统疾病超过 600 种 (表 1)，多数为罕见病，见于 50% 的儿童肾脏病和 10% 的成人肾脏病，最常见的是先天性发育异常，其次是电解质代谢紊乱、肾小球疾病等^[7]，中国第一批及第二批罕见病目录收录的疾病中肾脏相关疾病超过 40 种，73.3% 为明确的遗传性疾病 (表 2)。近年来，

表 1 单基因肾脏及泌尿生殖疾病相关基因的特征^[7]

Tab. 1 Characteristics of the genes associated with mendelian kidney and genitourinary disorders^[7]

疾病分类	病种数 (%)		
	隐性遗传 (n=409)	显性遗传 (n=172)	隐性/显性两种 遗传方式 (n=44)
先天性发育异常	201 (49.14)	105 (61.05)	12 (27.27)
电解质或代谢异常	116 (28.36)	17 (9.88)	17 (38.64)
肾小球疾病	53 (12.96)	24 (13.95)	6 (13.64)
继发肾脏相关疾病	18 (4.40)	9 (5.23)	1 (2.27)
生殖相关疾病	14 (3.42)	8 (4.65)	1 (2.27)
癌症	4 (0.98)	7 (4.07)	6 (13.64)
肾小管间质疾病	3 (0.73)	2 (1.16)	1 (2.27)

表 2 中国第一批及第二批罕见病目录中肾脏相关罕见病

Tab. 2 Kidney-related rare diseases in the first and second batch of rare diseases catalogs in China

疾病分类	疾病名称
肾脏罕见病	Alport 综合征 Gitelman 综合征 遗传性低镁血症 胱氨酸贮积症 法布雷病 非典型溶血性尿毒症 结节性硬化症 低磷性佝偻病 肾透明细胞肉瘤
肾脏受累的系统性罕见病	
非遗传性	IgG4 相关性疾病 成人斯蒂尔病 华氏巨球蛋白血症/淋巴瘤细胞淋巴瘤 阵发性睡眠性血红蛋白尿 ANCA 相关性血管炎 白塞病/贝赫切特综合征 大动脉炎/多发性动脉炎 系统性硬化症 Castleman 病 POEMS 综合征 原发性轻链型淀粉样变 Erdheim-Chester 病
遗传性	威廉姆斯综合征 范可尼贫血 先天性纯红细胞再生障碍性贫血 卡尔曼综合征 多种酰基辅酶 A 脱氢酶缺乏症 Noonan 综合征 Silver-Russell 综合征 Bardet-Biedl 综合征 新生儿糖尿病 热钠综合征 (窒息性胸腔失养症) 戈谢病 血栓性血小板减少性紫癜 低碱性磷酸酶血症 糖原累积病 (I 型、II 型) 肝豆状核变性 遗传性果糖不耐受症 甲基丙二酸血症 转甲状腺素蛋白淀粉样变性 家族性地中海热 肿瘤坏死因子受体相关周期性综合征 冷吡啉 (冷炎素) 相关周期性综合征/ NLRP3 相关自身炎症性疾病 线粒体脑肌病 von Hippel-Lindau 综合征 湿疹血小板减少伴免疫缺陷综合征

随着高通量测序技术，特别是全外显子或全基因组测序技术的普及，有效弥补了因家系信息不全带来的遗传诊断率低的不足，越来越多的罕见肾脏病遗传基础被确认。基因变异导致其编码的蛋白功能异常，包括受体、离子通道、转运子、酶等转录水平和蛋白的改变，也可累及肾外结构如骨、眼、脑和皮肤等，导致相应的临床综合征（表3）。

越来越多的研究提示成人的单基因遗传病可能被低估^[8]，来自欧洲和美国的研究提示原因不明的透析患者中16%~20%可能是单基因遗传病，是移植预

后不良的重要原因，推荐在肾移植前完成筛查^[9]。我国尚缺乏系统的流行病学数据，北京协和医院牵头的罕见病诊疗水平能力提升项目（PUMCH Public Welfare Project for Rare Disease Service Improvement, UPWARDS）免费为4万例罕见病患者完成遗传检测，目前已帮助2万余罕见病家庭；复旦大学附属儿科医院的“中国新生儿基因组计划”、四川大学华西医院“10万例中国罕见病患者全基因组测序计划”（GSRD-100Kwch）等研究项目的相继推出，必将有助于改变我国罕见肾脏病被低估的现状。

表3 中国罕见病目录中罕见肾脏病主要临床表现、遗传方式和共性机制

Tab. 3 The main clinical manifestation, inheritance pattern and common mechanism of rare kidney diseases in China's rare disease catalogs

罕见病分类及名称	英文名称	主要肾脏表现	遗传方式	共性机制
肾脏罕见病				
Alport 综合征	Alport Syndrome	肾炎综合征	XLD, AD, AR	胶原结构异常
Gitelman 综合征	Gitelman Syndrome	低钾低镁血症	AR	转运蛋白功能异常
遗传性低镁血症	Hereditary Hypomagnesemia	低镁血症	AD, AR	转运蛋白功能异常
胱氨酸贮积症	Cystinosis	肾小管功能损伤	AR	转运蛋白功能异常
法布雷病	Fabry Disease	蛋白尿, 肾功能不全	XL	酶活性缺乏
非典型溶血性尿毒症	Atypical Hemolytic Uremic Syndrome	急性肾损伤	AD, AR	补体旁路异常
结节性硬化症	Tuberous Sclerosis Complex	血管平滑肌脂肪瘤	AD	mTOR 过度活化
低磷性佝偻病	Hypophosphatemic Rickets	肾脏排磷增多	XLD, AD, AR	转运蛋白功能异常
肾透明细胞肉瘤	Clear Cell Sarcoma of Kidney	肾肿瘤	-	产生融合基因
肾脏受累的系统性罕见病				
威廉姆斯综合征	Williams Syndrome	高钙尿症	AD	生长发育调控异常
范可尼贫血	Fanconi Anemia	泌尿系统发育异常, 肿瘤	AR	生长发育调控异常
先天性纯红细胞再生障碍性贫血	Diamond-Blackfan Anemia	泌尿系统发育异常	AD	生长发育调控异常
卡尔曼综合征	Kallmann Syndrome	泌尿系统发育异常	XLR, AD, AR	生长发育调控异常
多种酰基辅酶 A 脱氢酶缺乏症	Multiple Acyl-CoA Dehydrogenase Deficiency	泌尿系统发育异常	AR	生长发育调控异常
Noonan 综合征	Noonan Syndrome	泌尿系统发育异常	AD	生长发育调控异常
Silver-Russell 综合征	Silver-Russell Syndrome	泌尿系统发育异常	AD, DNA 甲基化异常	生长发育调控异常
Bardet-Biedl 综合征	Bardet-Biedl Syndrome	泌尿系统发育异常	AR	生长发育调控异常
新生儿糖尿病	Neonatal Diabetes Mellitus	泌尿系统发育异常	AD	生长发育调控异常
热纳综合征（窒息性胸腔失养症）	Asphyxiating Thoracic Dystrophy	多尿, 蛋白尿, 肾功能不全, 甚至肾衰竭	AR	生长发育调控异常
戈谢病	Gaucher Disease	蛋白尿, 镜下血尿, 肾功能不全	AR	酶活性缺乏
血栓性血小板减少性紫癜	Thrombotic Thrombocytopenic Purpura	急性肾损伤	AR	酶活性缺乏
低碱性磷酸酶血症	Hypophosphatasia	高钙尿症	AD, AR	酶活性缺乏
糖原累积病（I 型、II 型）	Glycogen Storage Disease (Type I, II)	肉眼血尿	AR	酶活性缺乏
肝豆状核变性	Hepatolenticular Degeneration (Wilson Disease)	血尿, 蛋白尿	AR	酶活性缺乏

(续表)

表 3 中国罕见病目录中罕见肾脏病主要临床表现、遗传方式和共性机制

罕见病分类及名称	英文名称	主要肾脏表现	遗传方式	共性机制
遗传性果糖不耐受症	Hereditary Fructose Intolerance	肾功能不全	AR	酶活性缺乏
甲基丙二酸血症	Methylmalonic Acidemia	血尿, 蛋白尿, 肾功能不全	AR	酶活性缺乏
转甲状腺素蛋白淀粉样变性	Transthyretin Amyloidosis	蛋白尿, 肾功能不全	AD	异常蛋白沉积
家族性地中海热	Familial Mediterranean Fever	蛋白尿, 肾功能不全	AR	异常蛋白沉积
肿瘤坏死因子受体相关周期性综合征	Tumor Necrosis Factor Receptor Associated Periodic Syndrome	蛋白尿, 肾功能不全	AD	异常蛋白沉积
冷吡啉(冷炎症)相关周期性综合征/NLRP3 相关自身炎症性疾病	Cryopyrin Associated Periodic Syndrome/NLRP3-Associated Systemic Autoinflammatory Disease	蛋白尿, 肾功能不全	AD	异常蛋白沉积
线粒体脑肌病	Mitochondrial Encephalomyopathy		母系遗传, AD, AR, XLR	线粒体结构和功能异常
Von-Hippel-Lindau 综合征	Von-Hippel-Lindau Syndrome	肾肿瘤	AD	VHL 抑癌基因失活
湿疹血小板减少伴免疫缺陷综合征	Wiskott-Aldrich Syndrome	免疫相关性肾病	XLR	炎症细胞浸润
IgG4 相关性疾病	IgG4 Related Disease	肾功能不全	-	炎症细胞浸润
成人斯蒂尔病	Adult-Onset Still Disease	蛋白尿, 肾功能不全	-	炎症细胞浸润
华氏巨球蛋白血症/淋巴瘤细胞淋巴瘤	Waldenström Macroglobulinemia/Lymphoplasmacytic Lymphoma	蛋白尿, 肾功能不全	-	炎症细胞浸润
阵发性睡眠性血红蛋白尿	Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria	肾功能不全, 急性肾损伤	-	补体旁路异常
ANCA 相关性血管炎	ANCA-Associated Vasculitides	急进性肾小球肾炎	-	血管炎
白塞病/贝赫切特综合征	Behçet Syndrome	蛋白尿, 镜下血尿, 肾功能不全	-	血管炎
大动脉炎/多发性大动脉炎	Takayasu Arteritis	肾动脉狭窄	-	血管炎
系统性硬化症	Systemic Sclerosis	急性肾损伤	-	血管病变
Castleman 病	Castleman Disease	蛋白尿, 肾功能不全	-	内皮细胞病
POEMS 综合征	POEMS Syndrome	蛋白尿, 肾功能不全	-	内皮细胞病
原发性轻链型淀粉样变	Primary Light Chain Amyloidosis	蛋白尿, 肾功能不全	-	异常蛋白沉积
Erdheim-Chester 病	Erdheim-Chester Disease	肾周浸润和纤维化, 肾盂扩张, 肾积水	-	组织细胞增生

AD: 常染色体显性遗传; AR: 常染色体隐性遗传; XL: X-连锁遗传; XLD: X-连锁显性遗传; XLR: X-连锁隐性遗传; -为未涉及

2 遗传性肾脏病诊疗研究思路

遗传性肾脏病诊断包括基因诊断、临床诊断、病理诊断和功能验证等不同层级。以最常见的电解质代谢异常疾病——遗传性失盐性肾病为例,可以帮助理解此类疾病的诊疗研究思路。遗传性失盐性肾病是一组编码肾小管转运子及相关蛋白基因变异,导致转运子(蛋白)功能障碍、血尿电解质代谢异常的疾病总称。其中 Gitelman 综合征(Gitelman syndrome, GS, OMIM#263800)是最常见的原发性肾小管疾病,主要由编码肾脏远曲小管噻嗪类利尿剂敏感的钠-氯协

同转运蛋白(Na-Cl co-transporter, NCC)的 *SLC12A3* 基因变异所致^[10],临床表现为低钾性代谢性碱中毒、低血镁和低尿钙、肾素-血管紧张素系统(renin-angiotensin system, RAS)活化、血压正常或偏低。北京协和医院罕见病团队建立了该病较为完整的诊疗研究路径,总结文献报告过的 338 例中国 GS 患者遗传和临床表型特点,观察到 6 个相对高频的变异类型:T60M、T163M、D486N、R913Q、R928C 和 R959fs;基于变异位点的 NCC 蛋白结构预测,观察到正常 NCC 所没有的 β -片层结构的变化;通过体外爪蟾卵母细胞 *SLC12A3* 基因的定点突变,定量不同变异导致 NCC 摄取²²Na⁺的功能差异^[11]。在国内率先建立了

NCC 生理功能试验的中国人正常值，将改良的氯离子清除试验用于原发和继发转运子（NCC 和 NKCC2）损伤的定位和定量诊断，将 GS 患者临床诊断敏感性从 72.4% 提高到 93.1%，特异性从 87.5% 提高到 100%^[12-13]，被欧洲 Bartter 综合征指南引用^[14]。用中国 GS 患者数据证实了血钾、血镁、尿钙水平可用于区分临床病情严重程度，首次提出 GS 患者正常血镁亚型，并从临床、NCC 生理功能试验、氯离子清除试验和肾脏镁离子转运蛋白（transient receptor potential channel melastatin subtype 6, TRPM6）表达水平的差异，明确该亚型的结构和功能基础^[15-16]。根据前列腺素 E 代谢产物（prostaglandin E2 metabolites, PGEM）水平决定是否可以用环氧化酶（cyclooxygenase, COX）抑制剂吲哚美辛治疗^[17]；通过对中国 GS 患者甲状旁腺素、尿酸、糖耐量异常、妊娠、RAS 活化机制、合并肾小球疾病临床病理的系列临床研究，功能核磁揭示 GS 患者水盐代谢严重程度，建立了多项中国 GS 患者的正常值和诊断截点^[18-20]。联合国内多学科专家，牵头编写了《Gitelman 综合征诊疗中国专家共识（2021 版）》^[21]，首次纳入了 23 项（29.9%）中国研究论文。此外，北京协和医学院基础医学研究所王婧首次揭示了动脉粥样硬化斑块中 NCC 作为白介素-18 等炎症因子受体而发挥作用，拓展了对 NCC 的功能认知^[22]。协和团队与哈佛大学麻省总医院合作，通过协云肾脏 APP 实现了 GS 患者远程管理和心理支持^[23]，并在北京市科委基金支持下开展分级诊疗模式探索、COX 抑制剂的临床试验，并与药企合作研发口服氯化钾微粒控释剂型。2023 年在国家罕见病质控中心指导下，揭示了 2018—2022 年全国 5800 家医院住院 GS 患者区域分布地图，基于国家罕见病诊疗协作网的门诊和病房直报数据预测了中国 GS 的年患病率；与华大基因中国人群的基因频率数据库（Chinese millionome database, CMDDB）团队合作绘制了基于 NCC 常见变异的区域分布地图，开展血压相关群体遗传学研究。

GS 的系列研究较好地提示遗传性肾脏病临床诊疗、研究和转化的思路。从疾病层面建立亚洲最大的分中心临床队列、开展临床特点和遗传机制研究、确定新发变异体外功能验证和患者生理功能试验定位定量、开展模式动物机制研究；回到临床新的分型、发现新的尿生物标志物和开展靶向治疗研究。疾病管理层面通过智能手机开展远程管理、分级诊疗、全国罕见病诊疗协作网合作，在 17 个省级质控中心网络中

推广规范化诊疗，确定中国患者独特的高频变异、基因型和临床表型的地域分布特点和诊疗能力变化；开展老药新用和 II 类新药研发。

3 拓展肾脏生理认知，促进新药研发和临床应用

遗传性肾脏病研究促进肾脏生理深入到基因和分子水平。作为最古老学科之一，肾脏生理学可以追溯到祖国医学对尿液性状的观察和西方炼金术对尿液成分的分析，中国现代医学意义上的首次肾脏生理研究是 1920 年来自北京协和医学院的“骆驼尿液的排泌研究”^[24]。过去 30 年遗传学和生理学的进展，一大批来自遗传罕见病新的基因、分子被发现和克隆（Kir2.3、NKCC1/2、NCC、NBCE、ROMK1、eNAC、Nephrin、HIF、Klotho、FSGS、NHE2/3、Polycystin、Aquaporin2、CHiP-28、NGAL、NOS、ANP、FGF23、KIM-1 和 APOL1 等），推动了对泌尿系统结构和功能更深入的认识，以及对 GS、Bartter 综合征、家族性肾性糖尿、溶血性尿毒症（hemolytic uremic syndrome, HUS）、遗传性局灶节段性肾小球硬化和法布雷病等罕见肾脏病的病理生理机制的理解，也催生了一大批里程碑式的新药，如钠-葡萄糖协同转运蛋白 2（sodium-glucose cotransporter 2, SGLT2）抑制剂、缺氧诱导因子脯氨酰羟化酶抑制剂（hypoxia-inducible factor prolyl hydroxylase inhibitor, HIF PHI）、补体抑制剂、维生素 D 受体激动剂、钙感受受体激动剂和钠氢转运子抑制剂等，并在常见病的治疗中取得成功。

家族性肾性糖尿（familial renal glucosuria, FRG），最早被诊断是 20 世纪 20 年代，患者表现为先天性血糖正常而尿糖阳性。2002 年，van den Heuvel 等^[25]首次证实致病变异来自编码近端小管钠糖转运子的 *SLC5A2* 基因。科学家们思考是否可以通过抑制 SGLT2，增加尿糖排泄来降血糖，2013 年卡格列净（canagliflozin）作为首个被美国食品药品监督管理局批准上市的 SGLT2 抑制剂用于治疗 2 型糖尿病。如何评价该药尿糖排泄效果？确定 FRG 临床表型和基因型的关系，均需要定量尿糖排泄分数，而这取决于肾小球滤过的糖负荷和肾小管重吸收能力。传统的 24 h 尿糖排泄分数受到环境因素对尿糖分解的影响，2015 年 Aires 等^[26]首次将改良口服葡萄糖耐量试验（oral glucose tolerance test, OGTT）的肾糖阈值功能试验用于 FRG 患者，2016 年北京协和医院率先

在国内建立了相关方法（肾糖阈值在线计算器：<https://rtg.renaltubule.com/>），报告了 12 个新发变异，首次绘制了中国 FRG 患者变异个数、类型、区域、纯合（杂合）与蛋白结构和 SGLT2 功能（肾糖阈）的对应关系^[27]。

糖尿病导致肾小球高灌注高滤过，远端小管致密斑途径管球反馈调节的异常，是 RAS 抑制剂治疗糖尿病肾病的生理基础，主要扩张出球动脉来降低球内压力，降低蛋白尿和延缓肾脏病进展。2015 年协和团队推测 SGLT2 抑制剂可以通过腺苷受体收缩入球动脉恢复管球反馈的异常，国际上较早意识到其可能为存在高滤过糖尿病患者的蛋白尿和肾功能带来获益，进而有助于延缓糖尿病肾病和慢性肾脏病的进展，与 RAS 抑制剂具有协同作用，但应警惕急性期肾小球滤过率进一步下降带来的急性肾损伤风险，这一推测通过荟萃分析得到证实^[28]。2019 年钠-葡萄糖协同转运蛋白 1-I 型神经元一氧化氮合酶（sodium-glucose cotransporter 1-neuronal nitric oxide synthase 1, SGLT1-NOS1）参与管球反馈的机制被美国佛罗里达大学的刘瑞生团队用显微穿刺和显微灌注直接证实^[29]。另一方面考虑到 FRG 伴发近端小管其他转运子异常代偿的经验，协和团队通过对临床研究的荟萃分析首次证实 SGLT2 抑制剂能降低尿酸^[30]，获得较高引用率（大于 200 次）。截至 2023 年，多种 SGLT2 系列药物相继研发上市，并在高血压、心衰、糖尿病肾病和慢性肾脏病领域大样本随机对照的临床研究中获得成功，被誉为糖尿病肾病和慢性肾脏病治疗里程碑式的药物，也让 20 世纪 70 年代 Schnerman 等^[31]提出并验证的致密斑管球反馈机制再次获得临床印证，为临床医生所熟悉用于指导新药临床应用。

4 发现新机制，推动新精准治疗落地

遗传性罕见肾脏病的诊断不仅可以避免遗传性肾病综合征、先天性局灶节段性肾小球硬化和常染色体显性小管间质病（autosomal dominant tubulointerstitial kidney disease, ADTKD）等疾病的不必要治疗带来的副作用，还直接推动了基于分子机制的精准诊疗技术的临床应用。

补体异常激活在非典型溶血性尿毒症（atypical hemolytic uremic syndrome, aHUS）、HUS、阵发性睡眠性血红蛋白尿（paroxysmal nocturnal hemoglobinuria,

PNH）、ANCA 相关性血管炎和肾移植后血栓性微血管病（thrombotic microangiopathy, TMA）等多种罕见肾脏病发病中发挥关键或重要的作用，阻断其通路多种分子被认为是治愈此类疾病的关键^[32-33]。其中 aHUS 是一组临床表现为微血管病性溶血性贫血、血小板减少和急性肾衰竭、失明的严重临床综合征，成人预后较儿童更差，90% 患者 2 年内进入终末期肾病。2009 年 *NEJM* 首次报告了补体蛋白 C5 单抗成功治疗血浆置换无效的婴儿 aHUS^[34]。2011 年德国爆发的继发于产志贺毒素大肠杆菌 HUS 中，3 例血浆置换无效的儿童同样从 C5 单抗获益^[35]，同年美国和欧洲批准该药治疗 aHUS，2018 年在中国获批用于 aHUS 和 PNH，但并未上市。2023 年国家罕见病质控中心年度报告显示，2018—2022 年中国住院患者 aHUS 和 TMA 的诊断水平、肾脏支持治疗（床旁血滤、血浆置换、原发病治疗）均有长足进步，但是住院死亡率并无降低，提示罕见病特效药物可及性的重要性。2022 年 12 月随着依库珠单抗（eculizumab）变更生产地进入中国市场，目前已经有超过 300 例 aHUS 患者通过使用该药而获益，2024 年 1 月 1 日经医保谈判价格降低到原来的 15.4%，中国 aHUS 及补体相关 TMA 患者预后必将得到较大改观。

相似的例子也见于北京协和医院国内率先使用哺乳动物雷帕霉素靶蛋白（mammalian target of rapamycin, mTOR）抑制剂治疗结节性硬化症，上海长征医院首次通过国内胚胎植入前遗传学检测技术已经成功阻断常染色体显性遗传性多囊肾（autosomal dominant polycystic kidney disease, ADPKD）致病基因遗传等领域的探索。如表 4 所示^[9]，NCC 功能激活的假性醛固酮增多症 II（Gorden 综合征）与 Gitelman 综合征临床表现完全相反，表现为高钾酸中毒、高血压、RAS 抑制，因此噻嗪类利尿剂阻断 NCC 功能，能完美治疗该病。同样补充高剂量辅酶 Q10 可以治疗辅酶 Q10 通路（COQ2, COQ6, ADCK2/COQ8B, PDSS2, MTTL1）异常疾病。法布雷病是半乳糖苷酶部分或完全缺乏导致的肾脏、神经、皮肤和心脏等多系统受累的遗传代谢病，分子生物学技术合成的半乳糖苷酶替代治疗已经广泛用于临床，并进入中国医保，通过腺相关病毒靶向肝脏合成酶和心脏靶向基因治疗也已经进入临床试验。在可以预见的未来，越来越多的罕见肾脏病有望成为开展精准治疗的经典范例。

表 4 单基因遗传性罕见肾脏病特异性治疗方法举例^[9]
 Tab. 4 Examples of specific treatments for monogenic rare kidney diseases^[9]

临床综合征	致病基因	治疗
Liddle 综合征	SCNN1A, SCNN1B, SCNN1G	阿米洛利
假性醛固酮增多症 II 型	KCNJ5	噻嗪类利尿剂
糖皮质激素可抑制性醛固酮增多症	CYP11B2/CYP11B1 基因融合	糖皮质激素
家族性醛固酮增多症 II 型	CLCN2	醛固酮拮抗剂
家族性醛固酮增多症 III 型	KCNJ5	醛固酮拮抗剂
法布雷病	GLA	α -半乳糖苷酶替代疗法, 分子伴侣治疗*, 基因治疗
辅酶 Q10 缺乏	COQ2, COQ6, PDSS2, MTTLI, ADCK2/COQ8B	辅酶 Q10 替代疗法
原发性高草酸尿症 1 型	AGXT	RNAi 疗法
APOL1 相关肾脏病	APOLI	小分子抑制剂, RNAi
遗传性转甲状腺素蛋白相关淀粉样变	TTR	RNAi, CRISPR-Cas 9 疗法 [#]

* 使用小分子化合物来增强或恢复蛋白质的功能; [#] 研究中

5 特殊血液净化在危重罕见病中的临床应用

现代血液净化技术的进展, 从单纯的肾脏替代治疗拓展到靶向或定向清除致病物质或补充溶质 (抗体), 维持机体内环境稳定。儿童 aHUS 患者的补体异常, 常与获得性补体 H 因子 (complement factor H, CFH) 的自身抗体相关, 也可由补体基因变异 [H 因子、I 因子、B 因子、C3 和膜辅助蛋白 (membrane cofactor protein, MCP) 等] 导致。在抗补体治疗出现前, 血浆置换 (therapeutic plasma exchange, TPE) 为 aHUS 的一线治疗方案^[36], 有助于清除可能的致病物质, 如补体 H 因子抗体, 并补充有益的血浆补体因子, 优于单纯血浆输注。2010 年的一项观察性研究纳入 273 例临床诊断为 aHUS 的患者, 其中超过半数 (55%~80%) 患者在接受 TPE 治疗后临床症状改善^[37]。2019 年美国血浆置换学会 (American Society for Apheresis, ASFA) 指南推荐, 如患者存在 H 因子抗体, 则 TPE 为 I 类适应证^[38]。类似的罕见病还包括自身免疫性脑炎、自身免疫性胰岛素受体病、全身型重症肌无力、多发性硬化、视神经脊髓炎、ANCA 相关性血管炎、天疱疮类疾病、纯合子家族性高胆固醇血症等 (表 5)^[39-50]。重症天疱疮是表皮棘层细胞松解导致的慢性复发性表皮内大疱性皮肤病, 重症患者可危及生命。其发病机制是患者针对角质形成细胞桥粒芯蛋白 (desmoglein, Dsg) 1 和 3 产生自身抗体, 导致表皮细胞间的连接破坏而出现水疱和大疱^[51]。北京协和医院刘岩等^[52]报告使用双重滤过

TPE 疗法治疗 17 例重症天疱疮患者, TPE 治疗后 Dsg 抗体滴度明显下降 ($P < 0.001$), 临床症状缓解, 治疗结束后平均 9 d 糖皮质激素开始减量。又如妊娠阶段家族性高甘油三酯患者不能使用调脂药物而易诱发重症胰腺炎, 通过开展离心式血浆分离和吸附技术, 不需要建立深静脉通路, 可以简便易行地为高危妊娠罕见病患者保驾护航。相信在未来相当一段时间内, 特殊血液净化技术依然会帮助众多缺乏特效药物的危重罕见病患者的原发病治疗争取时间, 降低药物副作用。

6 基于基因和蛋白结构的靶向新药研发路径与精准肾脏病项目

近年来随着遗传学和结构生物学的进展, 很多来自遗传性罕见肾脏基因变异的生理性蛋白功能被进一步揭示。如常染色体显性小管间质性肾病, 是新近被认识到的一组表现为进行性肾功能损害的罕见肾脏病, 其中编码尿调节素 (Tamm-Horsfall 蛋白) 的 *UMOD* 基因变异是最重要的一类。T-H 蛋白是由肾小管髓袢升支粗段的小管上皮细胞分泌、也是正常人尿液中含量最多的蛋白。近年来其调节水盐代谢、调节免疫、防止肾结石产生和防止尿路感染等生理功能的分子结构基础被相继揭示^[53]。2020 年来自苏黎世大学的 Olivier Devuyst 等在 *Elife* 和 *Science* 上提出尿调节素灯芯丝结构, 由螺旋排列的二分透明带模块组成, 上升约 65 Å 和扭曲约 180°, 其他具有横向突出臂的锯齿形骨架组成, 可以作为细菌 1 型菌毛粘附素的多

表 5 血液净化辅助治疗的罕见病

Tab. 5 List of rare diseases that can be treated with the aid of blood purification

疾病名称	适应证	血液净化方式	清除/补充物质	相关研究或临床指南	指南分类	证据等级
非典型溶血性尿毒症	H 因子抗体, 补体因子基因变异	TPE	清除 H 因子抗体; 补充正常	2019 年指南建议一线治疗方案为抗补体治疗 (如依库珠单抗等), 但在诊断尚未明确或抗补体药物尚不得时, 亦可尽快开始 TPE 支持治疗 ^[39] 。	I	2C
		TPE	补体因子		III	2C
自身免疫性脑炎		TPE/IA	清除抗神经元细胞表面或突触蛋白抗体, 如抗 NMDA、LGII、Caspr2 抗体	2013 年最大的抗 NMDA 脑炎的临床研究, 纳入了 577 例患者, 共有 163 例 (33%) 患者接受 TPE 治疗, 半数患者在启动治疗后 4 周内获得缓解 ^[40] 。	I	1C
全身型重症肌无力	急性期、短期治疗 长期治疗	TPE/IA	清除神经肌肉接头突触后膜	1. 1997 年一项随机对照研究, 将 87 例重度 MG 患者随机分配至 TPE 组及 IVIG 组, TPE 组症状改善速度更快 ^[41] 。 2. 1999 年一项回顾性研究分析了 54 例 MG 患者, 发现 TPE 组疗效优于 IVIG 组 ^[42] 。	I	1B
		TPE/IA	抗体、乙酰胆碱受体抗体 (AChR-Ab)、肌肉特异性酪氨酸肌酶抗体 (MuSK-Ab) 及低密度脂蛋白受体相关蛋白 4 抗体 (LRP4-Ab)		II	2B
纯合子家族性高胆固醇血症		LA	清除低密度脂蛋白	2016 年欧洲心脏病学会/欧洲动脉粥样硬化学会的血脂异常治疗指南推荐对纯合子家族性高胆固醇血症患者实施血液净化治疗 ^[43] 。	I	1A
		TPE			II	1B
多发性硬化	急性期/复发 急性期/复发 慢性期 慢性期	TPE	清除可能抗体 (髓鞘蛋白	1. 1999 年的一项纳入了 22 例患者的随机对照研究中证实 TPE 治疗有效 ^[44] , 纳入更多患者的回顾性研究也得到相同的结论 ^[45] 。 2. 2019 年一项对照研究将难治性多发性硬化复发患者, 随机分至 TPE 组或 IA 组, 两组症状均有改善 ^[46] 。 3. 2011 年及 2016 年两项回顾性研究结果也提示 IA 有助于治疗糖皮质激素治疗无效的复发患者 ^[47-48] 。	II	1A
		IA	MOG 抗体) 及细胞因子, 调节免疫		II	1B
		TPE			III	2B
		IA			III	2B
视神经脊髓炎	急性期/复发 急性期/复发 维持期	TPE	清除水通道蛋白 4 抗体	1. 2014 年 NMOSD 工作组建议对于症状严重且治疗无效的患者, 辅以 TPE 治疗 ^[49] 。 2. 2018 年一项纳入 69 例患者的回顾性研究发现早期治疗有助于患者临床结局改善 ^[50] 。	II	1B
		IA			II	1C
		TPE			III	2C

TPE: 血浆置换; IA: 免疫吸附; LA: 脂蛋白单采; NMDA: N-甲基-D-天冬氨酸; LGII: 富含亮氨酸胶质瘤失活蛋白 1; Caspr2: 接触蛋白相关蛋白 2; IVIG: 静脉用免疫球蛋白; MG: 重症肌无力; MOG: 抗髓鞘少突胶质细胞糖蛋白; NMOSD: 视神经脊髓炎谱系疾病

价配体, 在规则间隔的臂上呈现特定表位, 进而首次揭示了其预防泌尿系感染的结构基础。随后来自瑞典的研究证实了 UMOD 前体解离如何触发 ZP 区域丝状结构的组装, 暴露 FimH 识别位点, 可解释 ADTKD 及管型肾病的分子机制^[54-57]。协和团队也证实尿调节素可预测急性肾损伤发生^[58], 以及通过尿酸调节血压的作用^[59]。这些新机制和新靶点的发现, 让学者们重新关注 T-H 蛋白这个古老的生理性蛋白, 思考其作为多种疾病的生物标志物及 ADTKD 的精准治疗新靶点的可能性。

新药研发周期长是罕见病诊疗最重要的瓶颈和痛点, 建设中的“十四五”国家重点研发计划, 国

家罕见病平台 2.0 将承载桥接罕见病临床研究、机制研究与新药研发技术和团队的重要功能。基于结构的药物设计技术、X 射线晶体学和冷冻电子显微镜等结构生物学技术开展药物研发, 可成功解决传统实验室筛选方法所面临的昂贵、耗时等问题, 能在近千万级的小分子化合物数据库中最终锁定目标小分子化合物, 或者改造原来分子, 从而极大推动罕见肾脏病的精准化治疗进程。鉴于肾脏、特别是肾小管组织存在复杂的空间结构和细胞相互作用, 肾脏血管和肾单位类器官可为疾病研究提供更加接近体内生理性状的新药筛选模型, 其中肾单位已有成熟试剂盒 (STEMdiff™ Kidney Organoid Kit), 可以诱导

产生具备空间结构的肾单位系统（包括足细胞、近端小管、远端小管），作为人源化细胞培养和动物模型的桥梁，可操作性强，并可完全模拟人基因特征，在构建疾病体外模型、发病机制研究和新药筛选中优势突出。

新基因、新机制、新治疗策略是精准医学的基石。2017年美国华盛顿大学、密西根大学等牵头启动了肾脏精准医学项目（kidney precision medicine project, KPMP），2023年在*Nature*上首次绘制肾脏细胞图谱^[60]，短短6年，已有40家肾脏病中心加入。基于肾脏病理、显微分割组织、单个核细胞（单细胞）RNA表达谱，以及影像和其他组学技术结合，绘制人类急性肾损伤和慢性肾脏病的关键细胞、分子通路和精准治疗策略，标志着未来肾脏病精准治疗的方向。2022年，对标KPMP计划，北京协和医院罕见病多学科团队与四川大学华西医院、中国科学院基因组研究所、首都医科大学附属北京安贞医院、中国医科大学附属第一医院、中国医科大学附属盛京医院、山东大学齐鲁医院、北京中医药大学东直门医院等多个合作伙伴开启了肾脏分子影像组学和人工智能病理合作，并开始探索基于个体全基因组关联研究常见变异、单个核细胞转录组测序技术及多组学关联分析的罕见肾脏病精准项目，获得北京协和医院中央高水平医院临床科研专项的支持，期望未来能获得更多中国罕见肾脏病分子密码，以指导临床精准诊疗。

7 结语和展望

展望2024年影响世界的10大科技趋势，“5G、人工智能、生物医学与健康技术、增强现实和虚拟现实、道德技术与数字隐私”成为众多学者推荐的关键词，而它们在过去10年已经或多或少地应用于罕见病的诊疗、研究和转化的全过程。遗传性罕见肾脏病病种的不断丰富和被认识，让肾脏生理这门古老的学科历久弥新。不论是从遗传、结构到功能，从器官、组织到单细胞RNA和蛋白质数量性状位点的精准肾脏病学；还是从器官到全身整合；从传统检验影像检查到多组学、分子影像技术的临床应用；从罕见病社区的公共卫生管理到药物可及性的探索；来自临床罕见病患者的需求，永远是推动技术进步和新药研发的源动力。这里融入了医者和研究者的初心，与罕见病患者结成密切的伙伴关系，实现多学科合作和跨学科的融合。遗传性罕见肾脏病为研究者打开了初窥

未来医学轮廓的窗口，罕见病诊疗也必将迎来更光明的未来。

作者贡献：张磊、乐偲、刘岩参与撰写论文；陈丽萌拟定文章结构内容，主笔撰写论文及审阅修改论文。

利益冲突：所有作者均声明不存在利益冲突。

参 考 文 献

- [1] Arpegård J, Viktorin A, Chang Z, et al. Comparison of heritability of cystatin C- and creatininebased estimates of kidney function and their relation to heritability of cardiovascular disease [J]. *J Am Heart Assoc*, 2015, 4 (1): e001467.
- [2] Wuttke M, Li Y, Li M, et al. A catalog of genetic loci associated with kidney function from analyses of a million individuals [J]. *Nat Genet*, 2019, 51 (6): 957-972.
- [3] Zhang J, Thio CHL, Gansevoort RT, et al. Familial aggregation of CKD and heritability of kidney biomarkers in the general population: the Lifelines Cohort Study [J]. *Am J Kidney Dis*, 2021, 77 (6): 869-878.
- [4] Karczewski KJ, Francioli LC, Tiao G, et al. The mutational constraint spectrum quantified from variation in 141, 456 humans [J]. *Nature*, 2020, 581 (7809): 434-443.
- [5] Lek M, Karczewski KJ, Minikel EV, et al. Analysis of protein-coding genetic variation in 60, 706 humans [J]. *Nature*, 2016, 536 (7616): 285-291.
- [6] 1000 Genomes Project Consortium, Auton A, Brooks LD, et al. A global reference for human genetic variation [J]. *Nature*, 2015, 526 (7571): 68-74.
- [7] Rasouly HM, Groopman EE, Heyman-Kantor R, et al. The burden of candidate pathogenic variants for kidney and genitourinary disorders emerging from exome sequencing [J]. *Ann Intern Med*, 2019, 170 (1): 11-21.
- [8] Comec-Le Gall E, Harris PC. The underestimated burden of monogenic diseases in adult-onset ESRD [J]. *J Am Soc Nephrol*, 2018, 29 (6): 1583-1584.
- [9] Elliott MD, Rasouly HM, Gharavi AG. Genetics of kidney disease: the unexpected role of rare disorders [J]. *Annu Rev Med*, 2023, 74: 353-367.
- [10] Blanchard A, Bockenhauer D, Bolognani D, et al. Gitelman syndrome: consensus and guidance from a Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Controversies Conference [J]. *Kidney Int*, 2017, 91 (1): 24-33.
- [11] Jiang L, Peng X, Zhao B, et al. Frequent SLC12A3 mutations in Chinese Gitelman syndrome patients: structure

- and function disorder [J]. *Endocr Connect*, 2022, 11 (1): e210262.
- [12] 彭晓艳, 蒋兰萍, 袁涛, 等. 氯离子清除试验在Gitelman综合征鉴别诊断中的应用 [J]. *中国医学科学院学报*, 2016, 38 (3): 275-282.
- [13] Peng X, Zhao B, Zhang L, et al. Hydrochlorothiazide test as a tool in the diagnosis of Gitelman syndrome in Chinese patients [J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2018, 9: 559.
- [14] Konrad M, Nijenhuis T, Ariceta G, et al. Diagnosis and management of Bartter syndrome: executive summary of the consensus and recommendations from the European Rare Kidney Disease Reference Network Working Group for Tubular Disorders [J]. *Kidney Int*, 2021, 99 (2): 324-335.
- [15] Jiang L, Chen C, Yuan T, et al. Clinical severity of Gitelman syndrome determined by serum magnesium [J]. *Am J Nephrol*, 2014, 39 (4): 357-366.
- [16] Jiang L, Peng X, Ma J, et al. Normomagnesemic Gitelman syndrome patients exhibit a stronger reaction to thiazide than hypomagnesemic patients [J]. *Endocr Pract*, 2015, 21 (9): 1017-1025.
- [17] Peng X, Jiang L, Chen C, et al. Increased urinary prostaglandin E2 metabolite: a potential therapeutic target of Gitelman syndrome [J]. *PLoS One*, 2017, 12 (7): e0180811.
- [18] Yuan T, Jiang L, Chen C, et al. Glucose tolerance and insulin responsiveness in Gitelman syndrome patients [J]. *Endocr Connect*, 2017, 6 (4): 243-252.
- [19] Zhang L, Peng X, Zhao B, et al. Clinical and laboratory features of female Gitelman syndrome and the pregnancy outcomes in a Chinese cohort [J]. *Nephrology (Carlton)*, 2020, 25 (10): 749-757.
- [20] Zhang L, Peng X, Zhao B, et al. Clinicopathological features of Gitelman syndrome with proteinuria and renal dysfunction [J]. *Nephron*, 2023, 147 (9): 531-540.
- [21] 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]. *协和医学杂志*, 2021, 12 (6): 902-912.
- [22] Wang J, Sun C, Gerdes N, et al. Interleukin 18 function in atherosclerosis is mediated by the interleukin 18 receptor and the Na-Cl co-transporter [J]. *Nat Med*, 2015, 21 (7): 820-826.
- [23] Zhao B, Zhang L, Ji P, et al. Bridging 'office-based care' with the 'virtual practice care model': evolving care for chronic kidney disease patients in the COVID-19 pandemic-and beyond [J]. *Front Med (Lausanne)*, 2020, 7: 568201.
- [24] Read BE. The secretion of Urine in the camel [J]. *Chin Med J*, 1920, 34: 18.
- [25] van den Heuvel LP, Assink K, Willemsen M, et al. Autosomal recessive renal glucosuria attributable to a mutation in the sodium glucose cotransporter (SGLT2) [J]. *Hum Genet*, 2002, 111 (6): 544-547.
- [26] Aires I, Fila M, Polidori D, et al. Determination of the renal threshold for glucose excretion in familial renal glucosuria [J]. *Nephron*, 2015, 129 (4): 300-304.
- [27] Xu L, Zhao R, Zhao Y, et al. Genetic and clinical characterization of familial renal glucosuria [J]. *Clin Kidney J*, 2023. doi: 10.1093/ckj/sfad265.
- [28] Xu L, Li Y, Lang J, et al. Effects of sodium-glucose co-transporter 2 (SGLT2) inhibition on renal function and albuminuria in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis [J]. *Peer J*, 2017, 5: e3405.
- [29] Zhang J, Wei J, Jiang S, et al. Macula densa SGLT1-NOS1-tubuloglomerular feedback pathway, a new mechanism for glomerular hyperfiltration during hyperglycemia [J]. *J Am Soc Nephrol*, 2019, 30 (4): 578-593.
- [30] Zhao Y, Xu L, Tian D, et al. Effects of sodium-glucose co-transporter 2 (SGLT2) inhibitors on serum uric acid level: a meta-analysis of randomized controlled trials [J]. *Diabetes Obes Metab*, 2018, 20 (2): 458-462.
- [31] Schnermann J, Persson AE, Agerup B. Tubuloglomerular feedback. Nonlinear relation between glomerular hydrostatic pressure and loop of henle perfusion rate [J]. *J Clin Invest*, 1973, 52 (4): 862-869.
- [32] 乐偲, 陈丽萌. 关注非典型溶血尿毒综合征 [J]. *中国实用内科杂志*, 2023, 43 (3): 188-192.
- [33] 乐偲, 杜亚丽, 黄杨钰, 等. 补体抑制剂在罕见病的临床应用 [J]. *罕见病研究*, 2022, 1 (4): 391-399.
- [34] Gruppo RA, Rother RP. Eculizumab for congenital atypical hemolytic-uremic syndrome [J]. *N Engl J Med*, 2009, 360 (5): 544-546.
- [35] Lapeyraque AL, Malina M, Fremaux-Bacchi V, et al. Eculizumab in severe Shiga-toxin-associated HUS [J]. *N Engl J Med*, 2011, 364 (26): 2561-2563.
- [36] Ariceta G, Besbas N, Johnson S, et al. Guideline for the investigation and initial therapy of diarrhea-negative hemolytic uremic syndrome [J]. *Pediatr Nephrol*, 2009, 24 (4): 687-696.
- [37] Noris M, Caprioli J, Bresin E, et al. Relative role of genetic complement abnormalities in sporadic and familial aHUS and their impact on clinical phenotype [J]. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2010, 5 (10): 1844-1859.
- [38] Padmanabhan A, Connelly-Smith L, Aquilino N, et al. Guide-

- lines on the use of therapeutic apheresis in clinical practice-evidence-based approach from the writing committee of the American Society for Apheresis: the eighth special issue [J]. *J Clin Apher*, 2019, 34 (3): 171-354.
- [39] Bagga A, Khandelwal P, Mishra K, et al. Hemolytic uremic syndrome in a developing country: consensus guidelines [J]. *Pediatr Nephrol*, 2019, 34 (8): 1465-1482.
- [40] Titulaer MJ, McCracken L, Gabilondo I, et al. Treatment and prognostic factors for long-term outcome in patients with anti-NMDA receptor encephalitis: an observational cohort study [J]. *Lancet Neurol*, 2013, 12 (2): 157-165.
- [41] Gajdos P, Chevret S, Clair B, et al. Clinical trial of plasma exchange and high-dose intravenous immunoglobulin in myasthenia gravis. Myasthenia Gravis Clinical Study Group [J]. *Ann Neurol*, 1997, 41 (6): 789-796.
- [42] Qureshi AI, Choudhry MA, Akbar MS, et al. Plasma exchange versus intravenous immunoglobulin treatment in myasthenic crisis [J]. *Neurology*, 1999, 52 (3): 629-632.
- [43] Authors/Task Force Members; Catapano AL, Graham I, et al. 2016 ESC/EAS guidelines for the management of dyslipidaemias: the task force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and European Atherosclerosis Society (EAS) developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR) [J]. *Atherosclerosis*, 2016, 253: 281-344.
- [44] Weinshenker BG, O'Brien PC, Petterson TM, et al. A randomized trial of plasma exchange in acute central nervous system inflammatory demyelinating disease [J]. *Ann Neurol*, 1999, 46 (6): 878-886.
- [45] Ehler J, Koball S, Sauer M, et al. Response to therapeutic plasma exchange as a rescue treatment in clinically isolated syndromes and acute worsening of multiple sclerosis: a retrospective analysis of 90 patients [J]. *PLoS One*, 2015, 10 (8): e0134583.
- [46] Dorst J, Fangerau T, Taranu D, et al. Safety and efficacy of immunoadsorption versus plasma exchange in steroid-refractory relapse of multiple sclerosis and clinically isolated syndrome: a randomised, parallel-group, controlled trial [J]. *EclinicalMedicine*, 2019, 16: 98-106.
- [47] Mauch E, Zwanzger J, Hettich R, et al. Immunoadsorption for steroid-unresponsive multiple sclerosis-relapses: clinical data of 14 patients [J]. *Nervenarzt*, 2011, 82 (12): 1590-1595.
- [48] Schimrigk S, Faiss J, Köhler W, et al. Escalation therapy of steroid refractory multiple sclerosis relapse with tryptophan immunoadsorption-observational multicenter study with 147 patients [J]. *Eur Neurol*, 2016, 75 (5-6): 300-306.
- [49] Trebst C, Jarius S, Berthele A, et al. Update on the diagnosis and treatment of neuromyelitis optica: recommendations of the Neuromyelitis Optica Study Group (NEMOS) [J]. *J Neurol*, 2014, 261 (1): 1-16.
- [50] Bonnan M, Valentino R, Debeugny S, et al. Short delay to initiate plasma exchange is the strongest predictor of outcome in severe attacks of NMO spectrum disorders [J]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2018, 89 (4): 346-351.
- [51] Hammers CM, Stanley JR. Mechanisms of disease: pemphigus and bullous pemphigoid [J]. *Annu Rev Pathol*, 2016, 11: 175-197.
- [52] Liu Y, Zhang B, Ma J, et al. Double-filtration plasmapheresis combined with immunosuppressive treatment for severe pemphigus: 10 years' experience of a single center in China [J]. *J Clin Apher*, 2021, 36 (1): 20-27.
- [53] 尤瑞莲, 徐鲁斌, 陈丽萌. 尿调节素及 UMOD 基因与慢性肾病的相关性研究进展 [J]. *基础医学与临床*, 2020, 40 (4): 557-561.
- [54] Stanisich JJ, Zyla DS, Afanasyev P, et al. The cryo-EM structure of the human uromodulin filament core reveals a unique assembly mechanism [J]. *Elife*, 2020, 9: e60265.
- [55] Weiss GL, Stanisich JJ, Sauer MM, et al. Architecture and function of human uromodulin filaments in urinary tract infections [J]. *Science*, 2020, 369 (6506): 1005-1010.
- [56] Stsiapanava A, Xu C, Brunati M, et al. Cryo-EM structure of native human uromodulin, a zona pellucida module polymer [J]. *EMBO J*, 2020, 39 (24): e106807.
- [57] Stsiapanava A, Xu C, Nishio S, et al. Structure of the decoy module of human glycoprotein 2 and uromodulin and its interaction with bacterial adhesin FimH [J]. *Nat Struct Mol Biol*, 2022, 29 (3): 190-193.
- [58] You R, Chen L, Xu L, et al. High level of uromodulin increases the risk of hypertension: a mendelian randomization study [J]. *Front Cardiovasc Med*, 2021, 8: 736001.
- [59] You R, Zheng H, Xu L, et al. Decreased urinary uromodulin is potentially associated with acute kidney injury: a systematic review and meta-analysis [J]. *J Intensive Care*, 2021, 9 (1): 70.
- [60] Lake BB, Menon R, Winfree S, et al. An atlas of healthy and injured cell states and niches in the human kidney [J]. *Nature*, 2023, 619 (7970): 585-594.

(收稿: 2023-12-23 录用: 2024-01-05)

(本文编辑: 董雪)