

## 罕见肾脏病诊治进展

陈楠

上海交通大学医学院附属瑞金医院肾脏科 上海交通大学医学院肾脏病研究所, 上海 200025

通信作者: 陈楠, E-mail: cnrj100@126.com

**【摘要】** 罕见肾脏病是导致肾衰竭的重要病因之一, 其中大部分是遗传性肾脏病。成人慢性肾脏病中遗传性疾病所占比例低于儿童, 但仍有近 10% 的成人慢性肾脏病患者由单个致病基因变异所致。近十多年以来, 随着不断迭代更新的测序技术在临床广泛应用, 罕见肾脏病的诊断能力不断提高。同时, 该领域也面临诸多挑战, 尤其在新型治疗药物研发及应用方面。2018 年和 2023 年先后公布的中国罕见病目录, 全面推动和促进了中国罕见肾脏病的诊治和研究。

**【关键词】** 罕见肾脏病; 罕见病; 基因诊断; 诊断; 治疗

**【中图分类号】** R692 **【文献标志码】** A **【文章编号】** 2097-0501(2024)01-0012-06

**DOI:** 10.12376/j. issn. 2097-0501. 2024. 01. 002

## Advancements in the Diagnosis and Treatment of Rare Kidney Diseases

CHEN Nan

Department of Nephrology, Ruijin Hospital, School of Medicine, Shanghai Jiao Tong University, Shanghai 200025, China

Corresponding author: CHEN Nan, E-mail: cnrj100@126.com

**【Abstract】** Rare kidney diseases constitute a significant factor leading to kidney failure with many having a hereditary basis. The incidence of inherited disorders contributing to adult chronic kidney disease is lower compared to that in children; however, up to 10% of adult patients with chronic kidney disease are affected by a single-gene pathogenic variant. Over the past decade, sequencing technologies have become widely utilized in clinical settings, undergoing continuous iterations and updates to enhance the diagnosis of rare kidney diseases. Simultaneously, the field confronts numerous challenges, particularly in the development and application of novel therapeutic drugs. In an era crucial development, China is set to publish rare disease catalogs in 2018 and 2023, a move that holds the promise of comprehensively advancing the diagnosis, treatment, and research of rare kidney diseases in the country.

**【Key words】** rare kidney diseases; rare diseases; genetic diagnosis; diagnosis; treatment

**Funding:** National Natural Science Foundation (82270739, 81900656, 81870460, 81570598, 81370015); Shanghai 'Rising Stars of Medical Talent' Youth Development Program (SHWSRS (2023)\_62); Shanghai 'Star of Jiao Tong University' Program of Medical-Industrial Intersection Research Fund (YG2019QNA37, YG2019ZDA18)

*J Rare Dis*, 2024, 3(1):12-17

基金项目: 国家自然科学基金 (82270739, 81900656, 81870460, 81570598, 81370015); 上海市“医苑新星”青年医学人才项目 (沪卫人事〔2023〕62号); 上海交通大学“交大之星”计划医工交叉研究基金项目 (YG2019QNA37, YG2019ZDA18)

引用本文: 陈楠. 罕见肾脏病诊治进展 [J]. 罕见病研究, 2024, 3 (1): 12-17. doi: 10.12376/j. issn. 2097-0501. 2024. 01. 002.

2018年5月国家五部委联合发布《第一批罕见病目录》，2019年国家卫健委颁布首批121种罕见病目录。其中，包含法布雷病、Alport综合征、非典型溶血性尿毒症、Gitelman综合征、遗传性低镁血症、低磷性佝偻病等罕见肾脏病，20余种可造成肾脏损伤的疾病，以及数种可应用血液净化手段辅助治疗的疾病。2023年9月国家卫健委等六部门联合发布《第二批罕见病目录》，共纳入86种罕见疾病。至此，中国现有207种疾病已正式被纳入国家罕见病目录中。

一直以来，罕见病是人类社会发展的沉重负担，同时也是现代医疗亟需攻破的重大难题之一。罕见肾脏病作为其中重要组成部分，因疾病临床表现多样，累及脏器系统后危及生命。一旦明确诊断，及早开始治疗极为重要，有助于延缓疾病进展及改善生活质量。近年来，多种新兴治疗的方法正在不断研发中，也为罕见肾脏病患者带来新希望。因此，本文就国家罕见病目录中涉及疾病的治疗进展做一汇总。

## 1 肾小球疾病

### 1.1 法布雷病——《第一批罕见病目录》27号

作为一种罕见的X连锁遗传的溶酶体贮积病，法布雷病由GLA基因突变引起，该基因编码 $\alpha$ -半乳糖苷酶A ( $\alpha$ -galactosidase,  $\alpha$ -Gal A)。这种突变导致 $\alpha$ -Gal A活性下降或缺乏，相应的底物三己糖酰基鞘脂醇 (globotriaosylceramide, GL3) 及其代谢物球形三脂酰基鞘脂醇 (globotriaosylsphingosine, Lyso-GL3) 在细胞及组织中蓄积，最终导致多脏器衰竭<sup>[1]</sup>。该病早期临床表现异质性大，诊断需要结合临床表现、异常降低的 $\alpha$ -Gal A酶活性、升高GL3/Lyso-GL3水平、GLA基因检测、病理（电镜发现特征性髓样小体）等多项指标进行确诊。其中，GLA基因检出突变仍是确诊依据<sup>[2]</sup>。

自2000年起，上海交通大学医学院附属瑞金医院（以下简称瑞金医院）肾脏科聚焦该病，开展多个国内首次：首次用白细胞法及干纸片法在国内开展了 $\alpha$ -Gal A酶活性检测<sup>[3]</sup>；2009年，牵头在上海12家透析中心筛查1662例透析患者，结果显示法布雷病患病率为0.12%<sup>[4]</sup>；2013年，牵头中国法布里病专家协作组首次发表中国法布里病专家共识<sup>[5]</sup>；随后在国际首次发表中国最大组的法布雷病队列报道<sup>[6]</sup>；2018年，国内首次应用液相色谱-串联质谱检

测法检测Lyso-GL3<sup>[7]</sup>，底物检测随后被推广用于早期筛查，目前家系已增至181个，并建立临床-肾脏病理-实验室化验（酶、基因、底物）完善的诊断平台<sup>[6,8-10]</sup>。2019年，瑞金医院肾脏科开出首张酶替代治疗处方，意味着特异性治疗落地临床。随后，结合中国经验，再次牵头中国法布雷病专家协作组于2021年更新发表中国法布雷病专家共识（2021版）<sup>[11]</sup>，以及2023年首次发表中国法布雷病多学科管理临床路径（2023版）<sup>[12]</sup>，进一步指导临床诊治。

法布雷病的治疗目标是防止进展为不可逆的组织损伤、器官衰竭和过早死亡，同时提高生存质量。目前治疗策略分为对症治疗和特异性治疗两大部分<sup>[13]</sup>：非特异性治疗如镇痛、预防中风、心脏介入治疗（包括起搏器）、透析、肾脏移植等对症处理；特异性治疗方面，酶替代治疗通过人工重组酶清除主要贮积部位的GL3，延缓疾病进展。此外，酶增强治疗/化学伴侣治疗可逆性结合突变酶蛋白的活性位点，稳定蛋白构象，协助正确折叠，保障其成熟和运输至功能位置，以清除底物。但酶增强治疗只适合“适应性突变”，导致临床应用较为局限。新的治疗如底物减少疗法、第二代的酶替代治疗、基因治疗已在临床试验中。其中，基因治疗是将携带 $\alpha$ -Gal A酶蛋白遗传密码的DNA转入患者细胞中<sup>[14]</sup>。相比酶替代治疗，基因治疗更早阻止由突变基因编码的酶缺陷，导致细胞内GL3沉积。随着特异性治疗及基因技术的兴起，患者治疗的临床策略也将进一步优化<sup>[15]</sup>。

### 1.2 Alport综合征——《第一批罕见病目录》3号

Alport综合征是一种以肾功能进行性减退、肾小球基底膜 (glomerular basement membrane, GBM) 结构异常，伴感音神经性耳聋和眼部异常为临床特征的遗传性肾脏疾病<sup>[16]</sup>。Alport综合征的发生与GBM主要成分IV型胶原 $\alpha 3$ 、 $\alpha 4$ 、 $\alpha 5$ 链的编码基因突变有关，有3种遗传方式：X连锁显性遗传 (X-linked Alport syndrome, XLAS) 约占Alport综合征的85%，因编码IV型胶原 $\alpha 5$ 链基因COL4A5突变所致；其次为染色体隐性遗传 (autosomal recessive Alport syndrome, ARAS)，因COL4A3或COL4A4基因突变所致；常染色体显性遗传较少见。特征性病理改变为GBM弥漫性增厚或增厚与变薄相间，致密层撕裂、分层、篮网状改变。Alport综合征的患病率估计约为1/10 000，占成人新发终末期肾病的0.5%<sup>[17]</sup>和儿童的12.9%<sup>[18]</sup>，是继常染色体显性多囊肾病之后慢性肾脏病的第二大常见单基因病。

1997年,瑞金医院肾脏科便首次在成人患者中应用免疫组化,在国内建立基底膜Ⅳ型胶原 $\alpha$ 链的检测方法,现已临床推广<sup>[19]</sup>。目前,本中心的Alport综合征家系逾400个。目前国内共识的诊断标准如下<sup>[20]</sup>:临床主要表现为持续性肾小球源性血尿或血尿伴蛋白尿的患者,具有以下任一项即可诊断:肾组织电镜示GBM致密层撕裂、分层、薄厚不均或篮网状改变;肾脏组织基底膜Ⅳ型胶原 $\alpha 3$ 、 $\alpha 4$ 、 $\alpha 5$ 链免疫荧光染色异常或皮肤基底膜Ⅳ型胶原 $\alpha 5$ 链免疫荧光染色异常;基因检测示COL4A3、COL4A4或COL4A5基因具有致病性变异(包括美国医学遗传学与基因组学学会ACMG分级的可能致病性变异)。

Alport综合征尚无临床可普遍应用的根治措施,一旦肾脏损害进入终末期肾病阶段,则需要透析和肾移植。目前一些治疗新药的作用机制可能针对GBM的功能改变、小管细胞损伤或炎症等,如ELX-02(氨基糖苷类类似物)、atrasentan(内皮素A受体拮抗剂)、sparsentan(血管紧张素受体I和内皮素A受体双重拮抗)、R3R01(脂质调节)等已进入临床试验<sup>[21]</sup>。遗憾的是,包括甲基巴多索隆在内的部分新药未被证实有效的临床获益。基因治疗疾病早期缺陷的胶原蛋白链,可能是有效的根治方法,如外显子跳过疗法,可能是男性XLAS截短突变病例有前景的治疗方法<sup>[22]</sup>,但目前大部分基因治疗还停留在临床试验前阶段。

### 1.3 非典型溶血性尿毒症——《第一批罕见病目录》8号

血栓性微血管病(thrombotic microangiopathy, TMA)是一系列以微血管内皮损伤为特征的疾病,临床表现为微血管病性溶血性贫血和血小板减少,尽管临床表现相似,但病因多样,其中与遗传性或获得性补体旁路异常激活相关TMA称为非典型溶血性尿毒症综合征(atypical hemolytic uremic syndrome, aHUS)<sup>[23]</sup>。aHUS患者存在补体基因突变或补体蛋白抗体,在一些诱因触发下(如感染或妊娠),引起补体旁路途径持续激活、攻膜复合物形成,进而导致肾脏内皮损伤、血栓形成<sup>[23]</sup>。欧洲国家流行病学调查显示,aHUS在全年龄段的发病率在(0.23~1.90)/100万人口;患病率为(2~10)/100万人口<sup>[24]</sup>。

aHUS的诊断基于典型三联征:微血管病性血管内溶血(破碎红细胞 $\uparrow$ ,胆红素 $\uparrow$ ,LDH $\uparrow$ ,网织红细胞 $\uparrow$ ,结合珠蛋白 $\downarrow$ ,Coomb's试验阴性)、血小板减

少(血小板计数 $<100\times 10^9/\text{mL}$ )和急性肾损伤<sup>[25]</sup>。《中国儿童非典型溶血尿毒症综合征诊治专家共识(2023版)》中进一步提及采集相关家族史的重要性,避免漏诊及误诊<sup>[26]</sup>。典型肾脏病理为肾小球内皮细胞肿胀,管腔狭窄或闭塞,管腔内红细胞碎片或血栓形成、少数急性小管坏死。肾活检对于有严重血管病变和肾间质-小管病变患者的预后具有指导意义,但不能鉴别其他类型TMA。因此,完善补体的血清学检测及基因检测有助于进一步明确病因;而完善ADAMTS-13活性和抗体、粪便志贺毒素检测可与其他TMA相鉴别。

治疗包括特异性治疗和对症支持治疗,特异性治疗包括阻断补体活化途径和血浆置换。血浆置换广泛应用于TMA,可极大地改善疾病预后。但其中,aHUS患者的血浆置换反应率仍较为有限<sup>[27]</sup>。抗C5单抗通过竞争性抑制C5与C5转化酶结合,减少C5a和C5b的形成,终止补体活化效应。尽早启动抗C5单抗治疗,可帮助aHUS儿童及成人患者改善血清学异常、改变肾脏结局。其中,依库珠单抗(eculizumab)自2011年起用于治疗aHUS,需每2周一次静脉输注用药;而雷夫利珠单抗作为长效补体C5抑制剂,半衰期是依库珠单抗的4倍,其静脉输注频率为每8周一次<sup>[28]</sup>。此外,靶向抑制补体通路的其他分子,如B因子抑制剂、D因子抑制剂、MASP-2抑制剂、C3抑制剂等药物仍在临床试验阶段<sup>[29]</sup>。

## 2 肾小管/肾间质病变

### 2.1 低磷性佝偻病——《第一批罕见病目录》51号

作为一组由各种遗传性或获得性病因引起的磷代谢失调性疾病,低磷性佝偻病的主要特征是低磷血症和骨骼矿化障碍。该疾病在儿童期多表现为佝偻病,主要表现为骨骼畸形、生长迟缓等症状;在成人期多表现为骨软化症,主要表现为多发骨折、骨痛,甚至伴有听力受损和致残等症状。

X连锁低磷性佝偻病是导致低磷性佝偻病最常见的类型,约占遗传性低磷性佝偻病的80%。国外数据表明,遗传性低磷性佝偻病的发病率在新生儿中为(3.9~5.0)/100 000不等<sup>[30]</sup>。该病是由于X染色体内肽酶同源性的磷酸调节基因突变,干扰成纤维细胞生长因子23(fibroblast growth factor 23, FGF23,由成骨细胞和骨细胞分泌,下调血磷)的降解,导致FGF23在体内蓄积后造成相应病变<sup>[31]</sup>。



既往该病通过补充口服磷酸盐和活性维生素 D 代谢物或类似物进行治疗,可以缓解患者骨痛、肌痛,降低碱性磷酸酶和改善骨骼病变;而布罗索尤单抗(burosumab)在改善血磷及佝偻病方面疗效更佳。布罗索尤单抗作为首个针对 FGF23 的全人源化 IgG1 单克隆抗体,能靶向结合并抑制 FGF23 的活性,抑制其下游信号通路,增加肾脏重吸收磷及血清活性维生素 D 水平,促进肠道对磷酸盐和钙的吸收,提高血磷水平,最终改善骨骼矿化和减少骨骼疾病<sup>[32]</sup>。

## 2.2 Gitelman 综合征/遗传性低镁血症——《第一批罕见病目录》33/41 号

Gitelman 综合征(又名家族性低钾低镁血症)作为较常见的遗传性肾小管病变之一,发病率约为 1/40 000。美国医生 Gitelman 于 1966 年首次报道该病,随后研究者们发现其致病基因为 *SLC12A3*。该病临床表现为“五低一高”和代谢性碱中毒,即低血钾、低血镁、低血氯、低尿钙、偏低血压和肾素-血管紧张素-醛固酮系统活性增高。特别是低血镁和低尿钙对诊断 Gitelman 综合征有重要价值。有研究表明,*CLCNKB*、*KCNJ10*、*FXRD2*、*HNF1B* 等致病基因突变可导致 Gitelman 样表型<sup>[33]</sup>。自 2000 年起,瑞金医院致力于 Gitelman 综合征的临床诊治,目前已有 160 例确诊患者,并先后对 *SLC12A3* 基因新发突变、表型特征进行报道<sup>[34-36]</sup>。而 2017 年和 2021 版发布的 Gitelman 综合征诊治专家共识均先后明确诊治流程<sup>[37-38]</sup>。

患者可通过临床表现和实验室检查获得临床诊断,而最终确诊则有赖于基因检测。其中,氯离子清除试验因操作复杂且存在加重低血钾风险,易诱发心律失常,不推荐列为常规检查<sup>[37]</sup>。治疗以电解质替代为主,目标为血钾 $\geq 3.0$  mmol/L,血镁 $\geq 0.6$  mmol/L。低镁血症患者首先考虑补镁来促进钾吸收。若口服疗效欠佳,出现心律失常时,可考虑静脉用药。此外,在补钾方面,合并应用保钾利尿剂、肾素-血管紧张素系统抑制剂和前列腺素合成酶抑制剂,均有助于减少补钾药物剂量并改善低钾,但需注意监测相关药物副作用<sup>[39]</sup>。

除 Gitelman 综合征之外,还有 10 余种基因突变直接或间接引起的低镁血症,伴或不伴其他电解质代谢异常,统称遗传性低镁血症。临床诊断主要依靠家族史(常染色体隐性遗传或常染色体显性遗传)、临床表现和血尿生化检测,确诊需要基因检测。不同类型的遗传性低镁血症目前暂无根治疗法,可根据不同的病因和临床表现,予以对症治疗,维持电解质平

衡,以期达到缓解症状、提高生活质量、避免严重并发症的目标。

## 3 其他

虽然未被纳入前两批罕见病目录,原发性高草酸盐血症因起病隐匿,极易漏诊及误诊,预后极差,仍需早诊早治。其发病机制为基因突变导致肝脏产生过量草酸,草酸经肾脏排泄引起肾功能衰竭,且进一步沉积在皮肤、骨、眼及心脏等其他组织及系统,出现相应临床症状。临床表现及尿/血草酸、相关代谢物升高疑诊,最后依靠基因检测确诊。其根据突变基因分为三型:1 型是 *AGXT* 基因突变(约占 80%),2 型和 3 型分别是 *GRHPR* 基因突变和 *HOGA* 基因突变(各占 10%)。一般治疗建议饮食需避免富含草酸的食物;成人每天 3.5~4.0 L 饮水量确保水化;每日口服枸橼酸钾 0.10~0.15 g/kg;维生素 B<sub>6</sub> 用于治疗 1 型患者;此外,lumasiran 及 nedosiran 作为 RNA 干扰治疗药物,通过靶向乙醇酸氧化酶来减少肝脏合成草酸盐,可显著降低 1 型患者草酸,目前尚未进入国内<sup>[40]</sup>。

## 4 展望

近年来对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。基因检测仍作为诊断金标准,但全面的临床评估、详尽的家系调查亟需加强。面临诸多新的挑战,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,建立新的体外实验模型,探索疾病分子机制寻求新的治疗靶点;其次,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;最后,患者、临床医师、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,越来越多的罕见肾脏病将实现精准诊断和有效治疗。

**作者贡献:** 陈楠负责文章撰写及文章审核。

**利益冲突:** 作者声明不存在利益冲突。

## 参 考 文 献

- [1] Germain DP, Altarescu G, Barriaes-Villa R, et al. An

- expert consensus on practical clinical recommendations and guidance for patients with classic Fabry disease [J]. *Mol Genet Metab*, 2022, 137 (1-2): 49-61.
- [2] Germain DP, Oliveira JP, Bichet DG, et al. Use of a rare disease registry for establishing phenotypic classification of previously unassigned GLA variants: a consensus classification system by a multispecialty Fabry disease genotype-phenotype workgroup [J]. *J Med Genet*, 2020, 57 (8): 542-551.
- [3] 陈佳韵, 王朝晖, 潘晓霞, 等. Fabry 病家系的  $\alpha$ -半乳糖苷酶 A 基因突变研究 [J]. *中华肾脏病杂志*, 2005, 21 (11): 654-658.
- [4] Lv YL, Wang WM, Pan XX, et al. A successful screening for Fabry disease in a Chinese dialysis patient population [J]. *Clin Genet*, 2009, 76 (2): 219-221.
- [5] 中国法布里病专家协作组. 中国法布里病 (Fabry 病) 诊治专家共识 [J]. *中华医学杂志*, 2013, 93 (4): 243-247.
- [6] Pan X, Ouyang Y, Wang Z, et al. Genotype: a crucial but not unique factor affecting the clinical phenotypes in Fabry disease [J]. *PLoS One*, 2016, 11 (8): e0161330.
- [7] Ouyang Y, Chen B, Pan X, et al. Clinical significance of plasma globotriaosylsphingosine levels in Chinese patients with Fabry disease [J]. *Exp Ther Med*, 2018, 15 (4): 3733-3742.
- [8] 潘晓霞, 欧阳彦, 王朝晖, 等. 法布里病 83 例临床病理特点分析 [J]. *中国实用内科杂志*, 2014, 34 (3): 262-266.
- [9] 潘晓霞, 陈楠. 电镜在遗传性肾小球疾病诊断中的应用价值 [J]. *中国实用内科杂志*, 2014, 34 (3): 238-242.
- [10] 王朝晖, 潘晓霞, 陈楠. 提高对法布里病临床表现和实验室新指标的认识 [J]. *诊断学理论与实践*, 2014, 13 (1): 20-23.
- [11] 中国法布雷病专家协作组. 中国法布雷病诊疗专家共识 (2021 年版) [J]. *中华内科杂志*, 2021, 60 (4): 321-330.
- [12] 法布雷病全国专家协作组, 中国医药教育协会临床肾脏病学专业委员会. 法布雷病多学科联合全程管理路径 [J]. *中华内科杂志*, 2023, 62 (8): 949-955.
- [13] 欧阳彦, 任红, 陈楠. 法布里病精准治疗的研究进展 [J]. *中华肾脏病杂志*, 2023, 39 (4): 298-304.
- [14] Domm JM, Wootton SK, Medin JA, et al. Gene therapy for Fabry disease: progress, challenges, and outlooks on gene-editing [J]. *Mol Genet Metab*, 2021, 134 (1-2): 117-131.
- [15] van der Veen SJ, Hollak CEM, van Kuilenburg ABP, et al. Developments in the treatment of Fabry disease [J]. *J Inherit Metab Dis*, 2020, 43 (5): 908-921.
- [16] Savage J, Storey H, Watson E, et al. Consensus statement on standards and guidelines for the molecular diagnostics of Alport syndrome: refining the ACMG criteria [J]. *Eur J Hum Genet*, 2021, 29 (8): 1186-1197.
- [17] Mallett A, Tang W, Clayton PA, et al. End-stage kidney disease due to Alport syndrome: outcomes in 296 consecutive Australia and New Zealand Dialysis and Transplant Registry cases [J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2014, 29 (12): 2277-2286.
- [18] Hattori M, Sako M, Kaneko T, et al. End-stage renal disease in Japanese children: a nationwide survey during 2006-2011 [J]. *Clin Exp Nephrol*, 2015, 19 (5): 933-938.
- [19] 潘晓霞, 陈楠. 免疫组化检测 Alport 患者基底膜 IV 型胶原  $\alpha$  链分布 [J]. *中华内科杂志*, 1997, 36 (12): 812-815.
- [20] Alport Syndrome Collaborative G, National Clinical Research Center of Kidney D, Rare Diseases Branch of Beijing Medical A. Expert consensus on the diagnosis and treatment of Alport syndrome (version 2023) [J]. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi*, 2023, 103 (20): 1507-1525.
- [21] Gregorio V, Caparali EB, Shojaei A, et al. Alport syndrome: clinical spectrum and therapeutic advances [J]. *Kidney Med*, 2023, 5 (5): 100631.
- [22] Yamamura T, Horinouchi T, Adachi T, et al. Development of an exon skipping therapy for X-linked Alport syndrome with truncating variants in COL4A5 [J]. *Nat Commun*, 2020, 11 (1): 2777.
- [23] Leon J, LeStang MB, Sberro-Soussan R, et al. Complement-driven hemolytic uremic syndrome [J]. *Am J Hematol*, 2023, 98 Suppl 4: S44-S56.
- [24] Yan K, Desai K, Gullapalli L, et al. Epidemiology of atypical hemolytic uremic syndrome: a systematic literature review [J]. *Clin Epidemiol*, 2020, 12: 295-305.
- [25] Avila A, Cao M, Espinosa M, et al. Recommendations for the individualised management of atypical hemolytic uremic syndrome in adults [J]. *Front Med (Lausanne)*, 2023, 10: 1264310.
- [26] 中国罕见病联盟儿童非典型溶血尿毒综合征专业委员会, 国家儿童医学中心 (首都医科大学附属北京儿童医院), 《中华实用儿科临床杂志》编辑委员会. 中国儿童非典型溶血尿毒综合征诊治专家共识 (2023 版) [J]. *中华实用儿科临床杂志*, 2023, 38 (6): 401-412.
- [27] Gurevich E, Landau D. Pharmacological management of atypical hemolytic uremic syndrome in pediatric patients: current and future [J]. *Paediatr Drugs*, 2023, 25 (2):

- 193-202.
- [28] Shahid K, Qayyum S. Eculizumab versus ravulizumab for the treatment of atypical hemolytic uremic syndrome: a systematic review [J]. *Cureus*, 2023, 15 (9): e46185.
- [29] Yerigeri K, Kadatane S, Mongan K, et al. Atypical hemolytic-uremic syndrome: genetic basis, clinical manifestations, and a multidisciplinary approach to management [J]. *J Multidiscip Healthc*, 2023, 16: 2233-2249.
- [30] Laurent MR, De Schepper J, Trouet D, et al. Consensus recommendations for the diagnosis and management of X-linked hypophosphatemia in Belgium [J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2021, 12: 641543.
- [31] Rothenbuhler A, Schnabel D, Hogler W, et al. Diagnosis, treatment-monitoring and follow-up of children and adolescents with X-linked hypophosphatemia (XLH) [J]. *Metabolism*, 2020, 103S: 153892.
- [32] Seefried L, Duplan MB, Briot K, et al. Anticipated effects of burosumab treatment on long-term clinical sequelae in XLH: expert perspectives [J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2023, 14: 1211426.
- [33] Schlingmann KP, de Baaij JHF. The genetic spectrum of Gitelman (-like) syndromes [J]. *Curr Opin Nephrol Hypertens*, 2022, 31 (5): 508-515.
- [34] Ma J, Ren H, Lin L, et al. Genetic features of Chinese patients with Gitelman syndrome: sixteen novel SLC12A3 mutations identified in a new cohort [J]. *Am J Nephrol*, 2016, 44 (2): 113-121.
- [35] Ren H, Qin L, Wang W, et al. Abnormal glucose metabolism and insulin sensitivity in Chinese patients with Gitelman syndrome [J]. *Am J Nephrol*, 2013, 37 (2): 152-157.
- [36] 陈楠. Gitelman 综合征: 早期诊断, 早期治疗 [J]. *中华内科杂志*, 2017, 56 (9): 639-640.
- [37] Gitelman 综合征诊治专家共识协作组. Gitelman 综合征诊治专家共识 [J]. *中华内科杂志*, 2017, 56 (9): 712-716.
- [38] 中国研究型医院学会罕见病分会, 北京罕见病诊疗与保障学会, Gitelman 综合征中国专家组. Gitelman 综合征诊疗中国专家共识 (2021 版) [J]. *罕见病研究*, 2022, 1 (1): 56-67.
- [39] Blanchard A, Bockenhauer D, Bolignano 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.
- [40] Dejbani P, Lieske JC. New therapeutics for primary hyperoxaluria type 1 [J]. *Curr Opin Nephrol Hypertens*, 2022, 31 (4): 344-350.
- (收稿: 2023-11-22 录用: 2024-01-08)  
(本文编辑: 柏瑞莲)

· 读者 · 作者 · 编者 ·

## 《罕见病研究》参考文献的著录要求

本刊参考文献采用顺序编码制著录, 请按照引文先后顺序, 用阿拉伯数字连续编号, 在正文引出处加方括号标注于句尾右上角, 或标注于引文作者的右上角。参考文献引用仅限于作者亲自阅读过的文献, 内部资料、报纸及未公开发表的文章不得作为参考文献引用。文摘等二、三次文献尽量不引用。作者需仔细核对所引文献, 确保内容和格式准确无误。

参考文献著录格式如下:

[期刊] 作者 (3 名及 3 名以内全部著录; 多于 3 名者仅著录前 3 名, 后加“等”或“et al”)。题名 [文献类型标志]。刊名, 年, 卷 (期): 起页-止页。

[电子期刊] 作者 (3 名及 3 名以内全部著录; 多于 3 名者仅著录前 3 名, 后加“等”或“et al”)。题名 [文献类型标志/文献载体标志]。刊名, 年, 卷 (期): 起页-止页。获取和访问路径。

[专著] 作者。书名 [文献类型标志]。其他责任者 (如翻译者)。版本 (第 1 版不著录)。出版地: 出版者, 出版年: 引文起页-止页。

[专著中析出文献] 析出文献作者。题名 [文献类型标志] // 专著主要作 (编) 者。专著名。版本 (第 1 版不著录)。出版地: 出版者, 出版年: 析出文献起页-止页。