



[DOI] 10.3969/j.issn.1001-9057.2025.02.001

<http://www.lcnkzz.com/CN/10.3969/j.issn.1001-9057.2025.02.001>

· 综述与讲座 ·

多囊肾病诊治进展

张琰婕 李月红

[摘要] 多囊肾病(PKD)是一种常见的遗传性肾病,其特征是肾囊肿不断增大,肾功能逐步恶化。早期诊断、基因筛查、精准干预、妊娠筛选等,均可减少疾病的发生和进展。有关 PKD 的机制研究如表观遗传调控、microRNA 靶向治疗及基因编辑技术等正在探索,为个性化诊疗提供了希望。

[关键词] 多囊肾病; 基因突变; 基因治疗

[中图分类号] R692;R589.8

[文献标识码] A

多囊肾病(PKD)是一种遗传性肾病,主要分为常染色体显性遗传(ADPKD)和常染色体隐性遗传(ARPKD),其中 ADPKD 是最常见的形式,频率为 1:400~1:1 000。ADPKD 患者囊肿形成始于胚胎期,主要在集合管和肾单位远端逐步发展,常有多种肾外并发症,如肝纤维化、肝囊肿、高血压及颅内动脉瘤等。ARPKD 罕见且更具侵袭性,病因主要与编码纤维囊蛋白的 *PKHD1* 基因突变有关,通常在围产期或幼儿期即发病。近年来,有关 PKD 发病机制、遗传基础及治疗手段的研究取得了显著进展。本文将综述 PKD 主要病因学及发病机制,包括细胞增殖失调、钙离子稳态紊乱及上皮细胞极性丧失等,探讨基因检测、表观遗传调控与微小 RNA(miR)的作用,以及药物和新型疗法在 PKD 治疗中的应用前景。

一、PKD 的遗传学基础

1. ADPKD 的致病基因:ADPKD 是一种进行性疾病,通常在成年期出现症状,可引起慢性肾脏病(CKD),最终导致 ESRD。大多数情况下,ADPKD 由两个基因突变引起:*PKD1* (16p13.3) 和 *PKD2* (4q22.1)。一项对 ADPKD 队列的遗传学研究显示,约 80% 的 ADPKD 患者存在 *PKD1* 基因编码多囊蛋白-1(PC1)的种系突变,其余 15% 的 ADPKD 患者存在 *PKD2* 基因编码多囊蛋白-2(PC2)的种系突变^[1]。约 5% 的患者可能由于 *PKD1* 变异、检测技术及存在可表型 ADPKD

的情况,导致并未检测到 *PKD* 突变^[2]。ADPKD 由杂合的生殖系 *PKD1* 突变引起,有家族特异性,广泛的突变大多数是错义、缺失或无义突变,分布在整个 *PKD1* 位点。

Gulati 等^[3]聚焦于 *PKD1* 基因低功能等位基因的作用,提出其通过调控多囊蛋白剂量影响 ADPKD 的疾病表现,其致病潜力依赖于与其他突变的组合方式。在 5 个家系的患者中,这些 *PKD1* 及其等位基因变异导致了从轻度囊肿到严重肾功能衰竭的广泛疾病谱。研究表明低功能等位基因在疾病多样性中的作用被低估,美国的一项回顾性观察研究采用外显子测序技术,在未经筛选的区域性卫生系统队列中,分析 ADPKD 的遗传和表型多样性,结果显示大多数确诊的 ADPKD 患者携带 *PKD1* 和 *PKD2* 基因的功能丧失性变异,其他患者则在 *PKD1*、*PKD2*、*IFT140*、*GANAB*、*PKHD1*、*HNF1B*、*ALG8* 和 *ALG9* 基因中检测到较少见的变异^[4]。基因型分析中 *IFT140*、*GANAB* 和 *HNF1B* 与 ADPKD 的确诊显著相关,*ALG8* 和 *IFT140* 与肾囊肿及肝囊肿的诊断有关联,强调在 ADPKD 遗传学评估中应考虑与囊性肾病或肝病相关基因的重要性。

除种系或体细胞突变外,基因表达的相对稳定变化还可通过表观遗传学机制实现。该机制涉及 DNA 分子上的化学修饰,无需改变基因的基本序列。尽管表观遗传调控在维持正常细胞功能和发育中发挥着关键作用,但其异常改变可能引发或伴随疾病,并进一步导致基因表达的紊乱。表观遗传调控的两种关键形式是组蛋白修饰(如组蛋白的乙酰化和甲基化)和 DNA 甲基化^[5]。在 ADPKD 的不同囊肿中,DNA 甲基化水平存在显著异质性,表明不同囊肿在表观遗传学上的独特性。有研究发现 *MUPCDH* 基因启动子甲基化的增加与其表达的显著抑制有关,被提出作为潜在的表

基金项目:北京市医院管理中心临床医学发展专项“扬帆计划”资助项目(YGLX202332);住院医师规范化培训质量提高项目(Z10600202451)

作者单位:102218 北京,清华大学临床医学院 清华大学附属北京清华长庚医院肾内科

通讯作者:李月红,E-mail:lyha01051@bthc.edu.cn

观遗传生物标志物和治疗靶点^[6]。有关组蛋白修饰,相关研究发现组蛋白脱乙酰化酶(HDAC)被认为参与PKD基因及其信号通路的调控^[7]。HDAC6和SIRT1等被发现上调^[8],继而促进了囊肿的生长,目前一些HDAC抑制剂已显示出抑制囊肿增殖的潜力,可能成为未来的治疗策略。另一个可改变基因表达的相关生物学机制是miR对基因的翻译和调控。miR作为非编码RNA,可调控信使RNA(mRNA)的稳定性和翻译能力。ADPKD患者多种miR出现异常表达,如miR-182-5p^[9]和miR-199a-5p^[10]上调,miR-192和miR-194^[11]因甲基化增加而下调,miR-501-5p^[12]上调且通过p53介导的雷帕霉素机制性靶蛋白(mTOR)通路激活,促进囊肿生长。

2. ARPKD的遗传特征:ARPKD通常在儿童期出现症状,大部分与PKHD1基因突变有关,既往研究在ARPKD谱系的一个非常小的子集中报道了DZIP1L突变^[13],目前仍在研究有该突变的其他家族,阐明基因型与表型的相关性。PKHD1基因编码的是一种跨膜蛋白,位于初级纤毛上,被称为纤维囊蛋白/多导蛋白。该基因的众多致病性变异包括氨基酸替换、提前终止密码子以及内含子或剪接位点的突变。其中,c.107C>T(T36M)是最常见的突变类型,约占所有突变等位基因的15%~20%^[14]。除T36M变异外,没有数据支持PKHD1基因中存在特定的突变集中区域。实际上,这些变异在整个基因序列中随机分布,有不少是某个家族独有。这导致大多数ARPKD患者携带两种不同的突变等位基因,极大增加了预测特定变异所带来临床影响的难度。目前对ARPKD基因型与表型关联性的研究已经扩展,不仅包括PKHD1的变异类型,还涵盖了双等位基因的截断突变,此类突变通常与更严重的表型相关^[15]。相关研究支持了ARPKD表型也存在其他修饰因子的假设,这些修饰因子可能与修饰基因有关,也可能与环境因素有关,依赖动物研究为ARPKD的基因修饰提供额外数据支持。

二、PKD的发病机制

1. 钙离子稳态紊乱:PKD1和PKD2基因分别编码跨膜受体蛋白PC1和阳离子通道PC2。PC1负责感知机械刺激及细胞间相互作用,PC2则通过调控内质网和细胞膜上的钙离子通道维持胞内钙稳态。二者协同调节钙离子的释放、储存和动态平衡。在ADPKD患者中,PC1/PC2功能异常会导致胞内钙离子水平显著降低,其中PC2失活直接影响内质网钙释放能力。这种钙稳态失衡会异常激活cAMP/PKA和mTOR等信号通路,最终引发囊肿形成等病理改变。新发现的瞬

时受体电位香草素(TRPV)4是一种钙离子通道^[16],由TRPV4基因编码,通过与PKD相关的离子通道(如TRPP2/PKD2)形成复合体参与钙信号传递。在PKD中PKD2功能缺失通常会导致钙信号减少,TRPV4的功能性突变可能反向增加钙离子流入,影响囊肿形成。研究发现多个TRPV4新突变(如E6K和A217S)可能通过破坏钙稳态和通道自抑制机制,加重囊肿形成和肾功能衰退。这些研究揭示了PKD的潜在发病机制,为开发靶向治疗药物提供了新思路。

2. 细胞增殖失调:异常的细胞增殖是囊肿形成的核心,与PKD相关的关键分子通路包括mTOR通路、cAMP/PKA、ERK/MAPK信号通路等。这些信号通路的异常激活促使肾囊肿的生长,是PKD治疗的重要靶点。相关研究结果证实,mTOR是细胞生长和代谢的核心调控因子,其过度活跃促进了肾小管上皮细胞的异常增殖和囊肿扩张^[17]。cAMP信号通路上调同样会刺激细胞增殖,增加的cAMP通过活化ERK和B-Raf通路,进一步加速囊肿形成。囊肿形成过程中细胞凋亡的减少导致异常增生的细胞无法清除,进一步扩大了囊肿体积。钙离子对Wnt/ β -catenin通路也存在负调控作用,钙离子水平的下降导致该通路被异常激活,加速囊肿的发生。

3. 上皮细胞极性丧失:上皮细胞的极性对于维持肾小管的管腔结构和正常功能至关重要。在PKD患者中,上皮细胞极性的破坏可导致液体和蛋白质分泌方向异常,进而使腔内液体逐渐积聚形成囊腔。液体分泌的驱动力来自cAMP上调引发的囊性纤维化跨膜电导调节蛋白(CFTR)活性增强^[18]。CFTR促进氯离子分泌,氯离子的流动会伴随水分向囊腔内转移,进一步加速囊肿扩展。

4. 其他机制:PKD的发病机制也包括间质重塑与纤维化,囊肿的扩展会导致周围组织的纤维化和肾单位的结构破坏,进一步加速肾功能下降。近年来通过监测ADPKD患者的炎症细胞水平,发现ADPKD患者IL-6、IL-8、单核细胞化学吸引蛋白-1、肿瘤坏死因子(TNF)- α 和干扰素(IFN)- γ 水平较高,炎症可能在ADPKD的发病机制中发挥着至关重要的作用^[19],可能作为生物标志物和治疗干预的潜在目标。Daniel等^[20]探讨了PKD中Notch信号通路和肾素的相互作用,发现Notch信号通过其下游靶基因(如Myc)调控细胞增殖和囊肿形成。Notch信号的异常激活会改变PKD基因(PKD1、PKD2、PKHD1)的表达,低Notch信号与纤毛长度异常及去分化有关,促进了囊肿形成^[21]。在转基因小鼠模型中发现Notch1IC的过表达,导致肾素表达下降及相关囊肿形成,Notch信号调

控肾素表达,可能通过其在肾素谱系细胞中的功能影响肾脏囊肿的形成。

三、PKD 的诊断与检测

1. ADPKD 临床诊断:ADPKD 是成人中最常见的遗传性肾病,临床诊断需要结合家族史、影像学检查、遗传学检测结果及临床表现等多个方面进行考虑,注意询问患者是否有 ADPKD 家族史,多数 ADPKD 患者(约 85%)有显性遗传背景,如无家族史,应考虑是否为新发突变。ADPKD 的典型症状可分为肾脏表现和肾外表现(表 1)。

表 1 ADPKD 的典型症状

分类	特征
肾脏表现	
腹部/腰部疼痛	囊肿扩张、感染或出血引起
高血压	常为早期表现,与肾血管受压及肾素-血管紧张素-醛固酮系统激活有关
血尿/蛋白尿	可由囊肿破裂或肾实质损伤引起
慢性肾功能不全	中老年患者逐渐进展至终末期肾病
肾外表现	
肝囊肿	随年龄增长发病率增加,为最常见的肾外并发症,约 5%~10% 的患者可能发生,与出血性脑卒中相关
脑动脉瘤	如二尖瓣脱垂等
心瓣膜异常	
其他	胰腺囊肿、腹主动脉瘤及疝气等

临床上通常采用影像学检查(如超声、MRI)来诊断 ADPKD,通过识别双侧肾脏囊肿,结合家族史即可诊断大多数患者。超声检查有无创、成本低和推广率高的优点,为诊断 ADPKD 的首选。图像可以识别整个肾脏的大量囊肿。诊断标准(家族史阳性):年龄 < 30 岁,≥2 个肾囊肿(单侧或双侧);年龄 30~59 岁,≥2 个肾囊肿(双侧);年龄 ≥60 岁,≥4 个肾囊肿(双侧);无家族史患者,需谨慎解读孤立性囊肿。对于无典型家族史的患者或影像学结果不明确的患者,需排除其他肾囊肿疾病(如 ARPKD 或肾髓质囊性病),通过基因检测辅助诊断,检测方法包括二代测序(NGS)和连锁分析。评估 ADPKD 发展的关键指标^[22]涉及遗传特征、肾功能、性别、年龄以及肾脏总体积(TKV)。这些影响因素中,TKV 被视作预测 ADPKD 进展的最重要指标,常作为众多临床研究的关键结果指标。最新研究指出综合年龄因素调整后的 TKV(hTKV)是独立于其他因素的评估 ADPKD 患者慢性肾脏病进展风险的重要预测指标^[23]。

2. ARPKD 临床诊断:ARPKD 是一种罕见且严重的遗传性肾脏和肝脏疾病,通常在新生儿期或婴儿期发病,多数患者因隐性遗传而无显著的家族病史,可能出现同胞患病,其不同分期的肾脏和肝脏表现见表 2。

表 2 不同分期新生儿 ARPKD 肾脏和肝脏表现

分期	肾脏表现	肝脏表现
胎儿期(受精卵形成~出生)	羊水过少;超声异常;双侧肾脏肿大	通常无症状
新生儿期(脐带结扎~出生后 28 天)	肾功能障碍;高血压	通常无症状;随年龄增长,可出现门脉高压和脾脏肿大
婴幼儿期(出生~3 岁)	多尿、夜尿;慢性肾功能不全	先天性肝纤维化,可引起食管静脉曲张、消化道出血、胆管扩张

影像学是诊断 ARPKD 的核心,产前超声在胎儿期发现肾脏异常应高度怀疑 ARPKD,典型表现为双侧肾脏增大且回声增强,羊水过少或无羊水。出生后超声可见双侧肾脏增大,皮质和髓质分界不清,特征性表现为肾集合管扩张(微囊性结构),通常 <2 mm。肝脏超声可见肝纤维化、胆管扩张和门静脉高压。CT 可清楚显示肾脏和肝脏的结构异常,MRI 对检测肝纤维化和胆管扩张更为敏感。分子诊断是确诊 ARPKD 的重要工具,尤其影像学不典型或需产前诊断时,NGS 可识别 *PKHD1* 基因突变,家系分析可用于明确遗传模式和再发风险。

不论是 ADPKD 还是 ARPKD,通过多尺度和多模式影像学技术(包括组织学、CT 和 MRI)评估 ADPKD 进展的最新研究显示^[24],组织学可以提供二维细节(如囊肿面积比例),为影像数据提供微观结构验证,特别是在囊肿形成早期作用显著,适用于检测早期的微小变化,但不适合纵向观察。CT 扫描提供三维体积测量,用于评估囊肿生长及整体肾脏体积变化,三维定量分析能评估囊肿体积在整体肾脏中的占比。MRI 扫描适合软组织的精细结构成像,尽管分辨率较低,但在捕捉单个囊肿数量方面表现优越,为囊肿分布和动态特征研究提供了有力支持。

四、PKD 的治疗进展

1. 药物治疗

(1)mTOR 抑制剂:mTOR 通路是囊肿形成的重要靶点,涉及细胞增殖、生长和修复等重要生理过程。mTOR 抑制剂(如依维莫司和西罗莫司)可以延缓囊肿生长,但不良反应显著,限制了其应用。

(2)cAMP 信号抑制剂:血管加压素 2 型受体阻滞剂(V2RAs)通过减少 cAMP 合成发挥疗效,如托伐普坦是用于治疗 ADPKD 的典型药物。利昔瓦坦是正处于试验中的另一种 V2RA,其与托伐普坦相比,具有较低的肝细胞毒性,通过竞争性地结合 V2 受体并阻断水通道蛋白的插入,减少 cAMP 产生,抑制囊肿的生长,并促进无溶质水的排出^[25]。

(3)生长抑素类似物:兰瑞肽和奥曲肽目前研究

暂未发现明确的肾保护作用,但其可能减少 ADPKD 囊泡体积,特别是对多囊性肝病。

(4)HDAC 抑制剂:HDAC 参与 PKD 基因及其信号通路调控,可以减少囊肿生长,一些 HDAC 抑制剂显示出抑制囊肿增殖的潜力。

2. 基因编辑与精准医学:PKD 的三代生育阻断是通过现代医学和辅助生殖技术来减少遗传性疾病在家族中的传播^[26]。第一代阻断技术重点在于基础筛查与生殖管理,对遗传的阻断效果较弱,包括基因检测、自然生育与产前检测^[27]。对可能携带 PKD 基因突变(如 PKD1 或 PKD2)的夫妇双方进行基因筛查,检测是否为显性或隐性遗传,以评估生育下一代的遗传风险。自然妊娠后,通过羊膜穿刺或绒毛膜取样进行胎儿基因检测,若检测出患有 PKD 的胎儿,父母可选择是否继续妊娠。第二代阻断技术包括体外受精(IVF)联合胚胎植入前遗传学检测,可大幅降低遗传性 PKD 传播风险,为有 PKD 家族史的夫妇提供安全的生育选择,但成本较高。通过 IVF 获取胚胎,在胚胎植入子宫前进行遗传学检测,筛选出无 PKD 基因突变的健康胚胎。胚胎植入前非整倍体遗传学检测(PGT-A)检测胚胎是否存在染色体异常,胚胎植入前单基因遗传学检测(PGT-M)专门针对 PKD 基因突变检测,筛选健康胚胎。第三代规律成簇间隔短回文重复及其相关蛋白 9 (CRISPR-Cas9)等基因编辑技术^[28],利用 CRISPR-Cas9 技术直接修复胚胎中携带的致病基因突变。针对 PKD1 或 PKD2 基因缺陷进行精准修复,从根本上阻止 PKD 的遗传,优点在于从源头上阻断 PKD 基因传递,一次编辑可能会消除多个世代的遗传风险,但基因编辑技术尚处于实验阶段,长期安全性和有效性尚未完全确定。以上三代技术在不同程度上均存在引发伦理和文化争议的可能。

五、展望

PKD 的研究正朝着机制解析和靶向治疗的方向快速发展。随着基因组学、表观遗传学和 RNA 技术的深入应用,PKD 早期干预和个性化治疗将成为未来重点,仍需多中心临床研究进一步验证这些新疗法的有效性与安全性。

参 考 文 献

- [1] Heyer CM, Sundsbak JL, Abebe KZ, et al. Predicted Mutation Strength of Nontruncating PKD1 Mutations Aids Genotype-Phenotype Correlations in Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease[J]. J Am Soc Nephrol, 2016, 27(9): 2872-2884.
- [2] Gulati A, Sevilano AM, Praga M, et al. Collagen IV Gene Mutations in Adults With Bilateral Renal Cysts and CKD[J]. Kidney Int Rep, 2020, 5(1): 103-108.
- [3] Gulati A, Dahl NK, Hartung EA, et al. Hypomorphic PKD1 Alleles Impact Disease Variability in Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease[J]. Kidney360, 2023, 4(3): 387.
- [4] Chang AR, Moore BS, Luo JZ, et al. Exome Sequencing of a Clinical Population for Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease[J]. JAMA, 2022, 328(24): 2412-2421.
- [5] Allis CD, Jenuwein T. The molecular hallmarks of epigenetic control[J]. Nat Rev Genet, 2016, 17(8): 487-500.
- [6] Woo YM, Shin Y, Hwang JA, et al. Epigenetic silencing of the MUPC-DH gene as a possible prognostic biomarker for cyst growth in ADPKD[J]. Sci Rep, 2015, 5: 15238.
- [7] Van Bodegom D, Saifudeen Z, Dipp S, et al. The polycystic kidney disease-1 gene is a target for p53-mediated transcriptional repression[J]. J Biol Chem, 2006, 281(42): 31234-31244.
- [8] Yanda MK, Liu Q, Cebotaru V, et al. Histone deacetylase 6 inhibition reduces cysts by decreasing cAMP and Ca2+ in knock-out mouse models of polycystic kidney disease[J]. J Biol Chem, 2017, 292(43): 17897-17908.
- [9] Woo YM, Kim DY, Koo NJ, et al. Profiling of miRNAs and target genes related to cystogenesis in ADPKD mouse models[J]. Sci Rep, 2017, 7(1): 14151.
- [10] Sun L, Zhu J, Wu M, et al. Inhibition of MiR-199a-5p reduced cell proliferation in autosomal dominant polycystic kidney disease through targeting CDKN1C[J]. Med Sci Monit, 2015, 21: 195-200.
- [11] Kim DY, Woo YM, Lee S, et al. Impact of miR-192 and miR-194 on cyst enlargement through EMT in autosomal dominant polycystic kidney disease[J]. FASEB J, 2019, 33(2): 2870-2884.
- [12] De Stephanis L, Mangolini A, Servello M, et al. MicroRNA501-5p induces p53 proteasome degradation through the activation of the mTOR/MDM2 pathway in ADPKD cells[J]. J Cell Physiol, 2018, 233(9): 6911-6924.
- [13] Lu H, Galeano MCR, Ott E, et al. Mutations in DZIP1L, which encodes a ciliary-transition-zone protein, cause autosomal recessive polycystic kidney disease[J]. Nat Genet, 2017, 49(7): 1025-1034.
- [14] Bergmann C, Senderek J, Sedlacek B, et al. Spectrum of mutations in the gene for autosomal recessive polycystic kidney disease (ARPKD/PKHD1)[J]. J Am Soc Nephrol, 2003, 14(1): 76-89.
- [15] Furu L, Onuchic LF, Gharavi A, et al. Milder presentation of recessive polycystic kidney disease requires presence of amino acid substitution mutations[J]. J Am Soc Nephrol, 2003, 14(8): 2004-2014.
- [16] Hernández-Vega AM, Llorente I, Sánchez-Hernández R, et al. Identification and Properties of TRPV4 Mutant Channels Present in Polycystic Kidney Disease Patients[J]. Function (Oxf), 2024, 5(5): zqae031.
- [17] Nowak KL, Edelstein CL. Apoptosis and autophagy in polycystic kidney disease (PKD)[J]. Cell Signal, 2020, 68: 109518.
- [18] Davidow CJ, Maser RL, Rome LA, et al. The cystic fibrosis transmembrane conductance regulator mediates transepithelial fluid secretion by human autosomal dominant polycystic kidney disease epithelium in vitro[J]. Kidney Int, 1996, 50(1): 208-218.
- [19] Arjune S, Lettenmeier K, Todorova P, et al. Inflammatory Cytokine Levels in Patients with Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease[J]. Kidney360, 2024, 5(9): 1289-1298.
- [20] Daniel EA, Sommer NA, Sharma M. Polycystic kidneys: interaction of notch and renin[J]. Clin Sci (Lond), 2023, 137(15): 1145-1150.
- [21] Belyea BC, Xu F, Wiltse M, et al. Overexpression of notch signaling in renin cells leads to a polycystic kidney phenotype[J]. Clin Sci (Lond), 2023, 137(1): 35-45.
- [22] Bae KT, Shi T, Tao C, et al. Expanded Imaging Classification of Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease[J]. J Am Soc Nephrol, 2020, 31(7): 1640-1651.
- [23] Xue C, Zhou C, Mei C. Total kidney volume; the most valuable predictor of autosomal dominant polycystic kidney disease progression[J]. Kidney Int, 2018, 93(3): 540-542.
- [24] Delgado-Rodriguez P, Lamanna-Rama N, Saande C, et al. Multiscale and multimodal evaluation of autosomal dominant polycystic kidney disease development[J]. Commun Biol, 2024, 7(1): 1183.
- [25] Woodhead JL, Pellegrini L, Shoda LKM, et al. Comparison of the Hepatotoxic Potential of Two Treatments for Autosomal-Dominant Polycystic Kidney Disease Using Quantitative Systems Toxicology Modeling[J]. Pharm Res, 2020, 37(2): 24.
- [26] Lanktree MB, Iliuta IA, Haghighi A, et al. Evolving role of genetic testing for the clinical management of autosomal dominant polycystic kidney disease[J]. Nephrol Dial Transplant, 2019, 34(9): 1453-1460.
- [27] Tan AY, Michael A, Liu G, et al. Molecular diagnosis of autosomal dominant polycystic kidney disease using next-generation sequencing[J]. J Mol Diagn, 2014, 16(2): 216-228.
- [28] Freedman BS, Brooks CR, Lam AQ, et al. Modelling kidney disease with CRISPR-mutant kidney organoids derived from human pluripotent epithelial spheroids[J]. Nat Commun, 2015, 6: 8715.

(收稿日期:2025-01-10)

(本文编辑:李昊阳)