



[DOI] 10.3969/j.issn.1001-9057.2025.02.003

http://www.lcnkzz.com/CN/10.3969/j.issn.1001-9057.2025.02.003

· 综述与讲座 ·

常染色体显性遗传性肾小管间质肾病诊治进展

周羽 刘小荣

[摘要] 常染色体显性遗传性肾小管间质肾病是一种罕见的遗传性肾病,以肾小管损伤、间质纤维化及缓慢进展的慢性肾脏病(CKD)为主要临床表现,目前已知的致病基因有 *UMOD*、*MUC1*、*HNF1B*、*REN*、*SEC61A1* 及 *DNAJB11*。共同的临床特点包括常染色体遗传、高尿酸血症、痛风、肾囊肿形成、尿常规无明显异常以及缓慢进展的 CKD,又因基因功能不一产生各类型特有的临床表现。随着基因检测的发展,越来越多的疾病被诊断,但误诊及漏诊率仍较高,因此,提高临床医师对该类疾病的认识至关重要。

[关键词] 遗传性肾病; 间质肾病

[中图分类号] R692; R596.3

[文献标识码] A

常染色体显性遗传性肾小管间质肾病(ADTKD)是一组以肾小管损伤、间质纤维化及肾功能缓慢进展

为主要特点的遗传性肾病,2015 年由改善全球肾病预后组织(KDIGO)重新命名^[1]。目前已知 ADTKD 的致病基因有 *UMOD*、*MUC1*、*HNF1B*、*REN* 以及近年新发现的 *SEC61A1* 及 *DNAJB11*。数据显示,ADTKD 是继常染色体显性多囊肾病(ADPKD)和 Alport 综合征后常见的单基因肾病^[2]。

基金项目:科技部国家重点研发项目(2022YFC2705101)

作者单位:100045 北京,国家儿童医学中心 首都医科大学附属北京儿童医院肾脏内科

通讯作者:刘小荣,E-mail:lxrbch@sina.com

- [2] Vivante A. Genetics of Chronic Kidney Disease[J]. NEJM,2024,391(7):627-639.
- [3] Kashtan CE. Alport Syndrome: Achieving Early Diagnosis and Treatment[J]. Am J Kidney Dis,2021,77(2):272-279.
- [4] Nozu K, Nakanishi K, Iijima K, et al. A review of clinical characteristics and genetic backgrounds in Alport syndrome[J]. Clin Exp Nephrol, 2019,23(2):158-168.
- [5] Savage J, Lipska-Zietkiewicz BS, Flinter F, et al. Guidelines for Genetic Testing and Management of Alport Syndrome[J]. Clin J Am Soc Nephrol,2022,17(1):143-154.
- [6] Quinlan C, Rheault MN. Genetic basis of type IV collagen disorders of the kidney[J]. Clin J Am Soc Nephrol,2021,16(7):1101-1109.
- [7] 张宏文,丁洁,王芳. Alport 综合征产前基因诊断[J]. 中华儿科杂志,2007,45(9):681-683.
- [8] Noël LH. Renal pathology and ultrastructural findings in Alport's syndrome[J]. Ren Fail,2000,22(6):751-758.
- [9] Alport 综合征协作组,国家肾脏疾病临床医学研究中心,北京医学会罕见病分会,等. Alport 综合征诊治专家共识(2023 版)[J]. 中华医学杂志,2023,103(20):1507-1525.
- [10] Zeng M, Di H, Liu Z, et al. Effectiveness of renin-angiotensin-aldosterone system blockers in patients with Alport syndrome: a systematic review and meta-analysis[J]. Nephrol Dial Transplant, 2023,38(11):2485-2493.
- [11] Di H, Zhang J, Liu Z, et al. Dissecting the genotype-phenotype correlation of COL4A5 gene mutation and its response to renin-angiotensin-aldosterone system blockers in Chinese male patients with Alport syndrome[J]. Nephrol Dial Transplant,2022,37(12):2487-2495.
- [12] Mabillard H, Sayer JA. SGLT2 inhibitors-a potential treatment for Alport syndrome[J]. Clin Sci,2020,134(4):379-388.
- [13] Song ZR, Li Y, Zhang H, et al. Efficacy of Dapagliflozin in Adult Autosomal Recessive Alport Syndrome[J]. Kidney Int Rep,2022,7(9):2116-2117.
- [14] Pearce H, Mabillard H. Finerenone and other future therapeutic options for Alport syndrome[J]. J Rare Dis,2023,2(1):18.
- [15] Song ZR, Li Y, Zhou XJ, et al. Protective Effects of Selective Mineralocorticoid Receptor Antagonist in Alport Syndrome on Top of Renin-Angiotensin-System/Sodium-Glucose Transporter 2 Blockade[J]. Kidney Int Rep,2023,9(3):730-731.
- [16] Song ZR, Li Y, Zhou XJ, et al. A Pilot Study on Protective Effect of Ambrisentan on Proteinuria in Patients With Alport Syndrome[J]. Kidney Int Rep,2024,9(10):3067-3069.
- [17] Sun L, Kuang XY, Huang WY, et al. Hydroxychloroquine Ameliorates Hematuria in Children with X-Linked Alport Syndrome: Retrospective Case Series Study[J]. Pharmacogenomics Pers Med,2023,16:145-151.
- [18] Zhao YF, Zheng QM, Xie JY, et al. Exploration of Gene Therapy for Alport Syndrome[J]. Biomedicine,2024,12(6):1159.
- [19] Yamamura T, Horinouchi T, Nozu K, 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.
- [20] Yabuuchi K, Horinouchi T, Yamamura T, et al. Investigation of exon skipping therapy in kidney organoids from Alport syndrome patients derived iPSCs[J]. Genes Cells,2024,29(12):1118-1130.
- [21] Harvey SJ, Zheng K, Thorner PS, et al. Transfer of the alpha 5(IV) collagen chain gene to smooth muscle restores in vivo expression of the alpha 6(IV) collagen chain in a canine model of Alport syndrome[J]. Am J Pathol,2003,162(3):873-885.
- [22] Omachi K, Kai H, Miner JH, et al. NanoLuc reporters identify COL4A5 nonsense mutations susceptible to drug-induced stop codon readthrough[J]. iScience,2022,25(3):103891.
- [23] LeBleu VS, Kanasaki K, Kalluri R, et al. Genetic reprogramming with stem cells regenerates glomerular epithelial podocytes in Alport syndrome[J]. Life Sci Alliance,2024,7(6):e202402664.
- [24] Yu S, Gu X, Xie J, et al. Tauroursodeoxycholic acid ameliorates renal injury induced by COL4A3 mutation[J]. Kidney Int,2024,106(3):433-449.

(收稿日期:2025-01-10)

(本文编辑:李昊阳)

ADTKD-*UMOD* 是由有编码尿调素的基因 *UMOD* 突变导致的一种遗传性肾病,是 ADTKD 最常见的亚型。2019 年一项有关慢性肾脏病(CKD)的研究表明,*UMOD* 基因突变为遗传性肾病的第 6 大原因,约占遗传性肾病的 3%,占队列中所有 CKD 患者的 0.3%^[3]。来自欧洲和美国纳入 726 例 ADTKD 患者的 2 项研究数据表明,其患病率为 37%^[4]。在英国的一项单中心研究结果显示,ADTKD-*UMOD* 是继 ADPKD 之后最常见的遗传性 CKD 形式,在 CKD 3~5 期患病率为 1%,在终末期肾病(ESRD)患者中患病率为 2%^[5]。目前认为,ADTKD-*MUC1* 是继 ADTKD-*UMOD* 后第 2 大常染色体显性遗传性肾小管间质肾病,*MUC1* 基因富含丰富的 G-C 重复序列,*MUC1* 变异不能通过常规二代测序技术检测到,因此,ADTKD-*MUC1* 可能未被充分诊断。随着近年来新兴的基因检测方式的出现,越来越多 ADTKD-*MUC1* 患者被确诊。在非 *UMOD* 突变的 ADTKD 患者中,检测出 *MUC1* 突变患者占 35.1%^[4]。一项日本的研究显示,临床疑似 ADTKD 患者中 *MUC1* 变异的检出率为 18.8%^[6]。然而在西班牙的一项队列研究中,*MUC1* 突变似乎比 *UMOD* 突变更频繁^[7],法国的一项队列研究表明,传统的基因测序低估了

ADTKD-*MUC1* 的发病率^[8]。目前 ADTKD-*HNF1B*、ADTKD-*REN* 及 ADTKD-*SEC61A1* 突变并不多见,且多为病例报道。*DNAJB11* 是近年来新发现的 ADTKD 相关基因,基因组聚集数据库(GnomAD)人群测序数据库中 *DNAJB11* 功能丧失变异的患病率为 0.85/万人^[9]。

本综述分别从发病机制、临床表现、诊断及治疗 4 个方面来介绍 6 种突变基因导致的 ADTKD,以期待提高临床医师对该疾病的认识。这 6 种不同突变基因导致的 ADTKD 蛋白质功能、特殊临床表现、实验室检查及特殊病理特点见表 1。

一、ADTKD-*UMOD*

1. 发病机制:*UMOD* 基因编码 uromodulin 蛋白,定位在染色体 16p11~p13(16p11.2)上,尿调蛋白是正常人尿液中含量最多的蛋白质,仅由位于肾脏髓袢升肢粗段(TAL)和远曲小管(DCT)起始部分的上皮细胞特异性产生^[10]。目前已知尿调蛋白具有调节离子通道活性(如 Na⁺-K⁺-2Cl⁻转运体及肾外髓钾通道)、防止肾结石发生、防止尿路感染及免疫调节功能^[11]。近年亦有研究表明,尿调蛋白在急性肾损伤中起到保护作用^[12],其可以抑制趋化因子信号并减少AKI期间对

表 1 不同突变基因导致的 ADTKD 蛋白质功能、特殊临床表现、实验室检查及特殊病理特点

突变基因	蛋白质功能	特殊临床表现	实验室检查	特殊病理特点
<i>UMOD</i>	调节离子转运、调控血压、浓缩尿液 预防肾结石、尿路感染 免疫调节 在 AKI 中起保护作用	早发性痛风 遗尿 尿液浓缩缺陷	高尿酸血症 尿中尿调蛋白减低	尿调蛋白在 TAL 细胞内沉积
<i>MUC1</i>	上皮屏障保护 免疫调节 信号传导 在 AKI 中起保护作用	痛风	高尿酸血症	组织中 MUC1fs 沉积
<i>HNF1B</i>	参与各个脏器的早期发育 调节肾小管细胞的能量代谢 调节离子转运	先天性肾脏 尿路畸形(CAKUT) 肾囊肿 孤独症谱系障碍 糖尿病 多脏器发育异常	高尿酸血症 低镁血症 低钾血症 低钙尿症 肝功能异常 高血糖及糖化血红蛋白升高	髓质发育不良
<i>REN</i>	参与肾脏发育 调节肾素-血管紧张素-醛固酮系统(RAAS)	儿童期贫血 轻度低血压 AKI 青春期痛风	贫血 高钾血症 高尿酸血症 肾素水平减低	肾小球旁颗粒细胞及肾小管上皮细胞中前肾素和肾素减少或消失
<i>SEC61A1</i>	调节内质网稳态 离子转运及能量代谢	肾囊肿 先天性贫血 宫内或产后生长迟缓 反复感染 多囊肿	贫血 中性粒细胞减少 低丙种球蛋白血症	-
<i>DNAJB11</i>	调节内质网稳态	肾囊肿 肾脏轻度增大 肝囊肿 Ivemark II 综合征 动脉瘤或动脉扩张	-	肾囊肿

邻近近端小管细胞的损伤,尿调节蛋白决定 AKI 期间肾单核吞噬细胞(MPCs)的丰度和促炎(M1)向促愈合(M2)转变^[13]。细胞及动物试验均证明,突变 *UMOD* 蛋白的转运受损,导致异常的尿调节蛋白在内质网内滞留和积累,引发内质网应激和未折叠蛋白反应^[14],最终导致炎症和细胞凋亡及肾脏纤维化。

2. 临床表现:高尿酸血症和痛风常在 CKD 出现前即可发生,与其他类型的 ADTKD 患者相比,ADTKD-*UMOD* 发生高尿酸血症或痛风的年龄更小、发生率更高^[15]。痛风可由过度的体力活动引发^[16],青少年在运动后可能会出现痛风发作,由于小儿痛风的罕见,这种情况经常被医生误诊。

缓慢进展的肾功能损害是 ADTKD-*UMOD* 的显著特点,肾小球滤过率的下降在儿童或青少年期即可发生,但因其隐匿性,很多患儿未被发现或诊断。一项涉及 38 例年龄 <18 岁 ADTKD-*UMOD* 患者的研究发现,首诊时平均估算的肾小球滤过率(eGFR)明显下降 $[(72.3 \pm 20.1) \text{ ml} \cdot \text{min}^{-1} \cdot (1.73 \text{ m}^2)^{-1}]$,CKD 2 期和 3 期的患儿分别占 44% 和 32%^[17]。虽然 CKD 在儿童或青少年期很常见,在成年前进展为 ESRD 却很少见。在一项大型国际研究中,ESRD 患者中位年龄为 47 岁(18~87 岁),其中女性患者的肾脏预后更好^[18]。此外,发生 ESRD 的患者年龄有显著的家族间及家族内的差异性,这种差异性的原因尚不清楚。

儿童患者可表现为遗尿,尿常规大致正常,可有尿渗透压改变,一般无血尿,可有尿蛋白但水平远不及肾小球疾病。肾脏超声可发现肾囊肿,但既往亦有研究提示,ADTKD 肾囊肿的发生率并不高于其他非囊性肾病^[19],且囊肿常发生在 CKD 晚期^[1],肾脏大小通常正常,进入 ESRD 时可有肾脏缩小。肾脏组织病理学表现亦缺乏特异性,主要集中在肾小管及间质受累,但近些年来越来越多的研究表明 ADTKD-*UMOD* 可存在肾小球受累,尤其是需与局灶节段性肾小球硬化(FSGS)进行鉴别^[20]。

3. 诊断:存在肾病家族史且符合间质性肾损害的患者均需警惕 ADTKD-*UMOD*。肾脏超声异常可提示诊断,但无特异性。肾活检提示肾小管受损时可为诊断提供参考,但表现为肾小球病变尤其是 FSGS 亦需警惕 *UMOD* 突变。*UMOD* 免疫染色可对诊断提供参考,光镜下可见到 TAL 节段内突变尿调素的异常积累^[21]。尿液 *UMOD* 水平的测定是一种新兴的评估 *UMOD* 突变的工具^[4]。基因检测出 *UMOD* 基因的致病变异可明确诊断。

二、ADTKD-*MUC1*

1. 发病机制:*MUC1* 基因编码的黏蛋白 1 是一种

基于膜的顶端蛋白,在 TAL、DCT 和集合管中表达,参与细胞信号传导以及上皮细胞的保护。黏蛋白 1 通过激活缺氧诱导因子 1 α (HIF1 α)和 β -catenin 通路在 AKI 模型中起保护作用,并通过稳定细胞表面 TRPV5 钙通道对钙平衡产生调节作用^[22-23]。所有类型的突变均产生相同的移码蛋白 MUC1fs,在肾脏,MUC1fs 沉积在内质网高尔基中间腔室中^[24],这种异常蛋白的沉积可导致肾小管细胞损伤。

2. 临床表现:与 ADTKD-*UMOD* 相似,ADTKD-*MUC1* 的主要临床表现为缓慢进展的 CKD,可伴有高尿酸血症和痛风。ADTKD-*MUC1* 很少在儿童期诊断,肾功能不全通常始于青少年。一项关于 ADTKD-*UMOD* 与 ADTKD-*MUC1* 肾衰竭对比的研究表明,*MUC1* 基因突变的患者发生 ESRD 的年龄更早^[17]。一项日本的研究表明,ADTKD-*MUC1* 发生 ESRD 的中位年龄为 45 岁^[16]。在法国的一项研究中,ADTKD-*MUC1* 发生 ESRD 的中位年龄为 37.5 岁^[25]。*UMOD* 突变患者较 *MUC1* 突变患者发生高尿酸血症和痛风更早且发生率更高,导致 ADTKD-*UMOD* 更早被诊断。肾脏组织病理学表现除间质肾病的表现外,使用特异性免疫组织化学染色还可发现 MUC1fs 在患者肾组织内沉积^[26]。

3. 诊断:ADTKD-*MUC1* 的诊断依赖检测出 *MUC1* 基因突变。然而,由于 *MUC1* 突变热点区域存在大量可变重复序列,所以常规的基因测序意义有限。目前 *MUC1* 诊断的探索主要集中在 2 个方面:(1)寻找除常规基因检测如二代测序之外的其他基因诊断方式;(2)寻找非基因诊断方法,如尿检、血检、组织病理特定蛋白特异性染色等。基因检测中针对此类基因突变的测序方法如质谱法^[27]、短序列测序^[6]及改良多位点可变数目串联重复序列分析均为新兴的检测方式。此外,肾组织病理免疫组织化学特异性染色^[28]、尿脱落细胞 MUC1fs 进行特异性检测及血浆 *MUC1* 水平的检测^[29]为新兴的非基因检测方法。

三、ADTKD-*HNF1B*

1. 发病机制:*HNF1B* 基因是一种促发育基因,位于染色体 17q12,编码肝细胞核因子 β 蛋白,该蛋白在多个器官的上皮细胞中表达,包括肾脏、胰腺、肝脏和泌尿生殖系统,尤其在早期肾脏的发育中起重要作用。50% 以上的突变为外显子 1-9 的全基因缺失,且在约 50% 的患者为新发突变。*HNF-1 β* 影响近端肾小管细胞的能量代谢,*HNF1B* 突变可能导致肾小管缺氧^[30]。*HNF1B* 也被证明可调节远端小管中 Na-K-ATP 酶(FXYD2)的转录,从而间接影响电解质处理^[31]。

HNF1B 突变会引发与其功能损伤相关的一系列临床表现。

2. 临床表现:与其他类型的 ADTKD 相比,肾外受累是 ADTKD-*HNF1B* 的显著表现。在儿童时期,肾脏结构异常是最常见的症状^[32],约 20% 的 CAKUT 患者是由 *HNF1B* 突变引起的^[33],且可在产前发现。肾脏超声学可显示肾囊肿,德国多中心的队列研究显示,近 90% 的患儿存在肾囊肿^[32]。肾小管功能障碍表现为低镁血症、低钾血症、低钙尿症,近期有研究表明,既往可能低估了儿童患者的低镁血症的发生概率^[34]。ADTKD-*HNF1B* 患者的肾外表现包括青少年发病的成人型糖尿病 5 型(MODY5)、胰腺发育不全、肝脏异常、生殖系统畸形以及神经系统受累等^[35]。随着年龄的增长,患儿可出现高尿酸血症、痛风及不同程度的肾损害^[36]。一个家庭中可存在多种表型,如 CKD、痛风、糖尿病等^[36]。肾脏组织病理学除可表现为肾小管及间质损害外,还可见到髓质发育不良^[37]。

3. 诊断:仔细评估肾外受累是早期诊断 ADTKD-*HNF1B* 的重要手段。不同于其他类型的 ADTKD, *HNF1B* 突变约 50% 为新发突变,因此,家族史的意义有限。但是由于该基因的不完全外显率,多种表现可在同一家庭中出现,广泛家族史的询问是有必要的。确诊依赖基因检测,约 50% 患儿为外显子全基因缺失,亦有部分患者为点突变或者 17q12 缺失。

四、ADTKD-REN

1. 发病机制:*REN* 基因位于染色体 1q32.1,编码肾素(renin),肾素在肾小球旁细胞中合成,参与 RAAS 的调节,可控制血压、影响促红细胞生成素生成并调节血管紧张素的生成。肾素前体是成熟肾素合成的前体蛋白,由信号肽和前段组成,三者的基因突变均可致病,前段及信号肽突变的患者在儿童期起病,而成熟肾素突变的患者则起病较晚^[38]。基因突变导致肾素活性减低及异常肾素分子在肾小管细胞沉积,进而导致内质网应激,从而产生 RASS 活性减低及肾小管损伤的临床表现^[38]。近年有研究显示,前段和信号肽的基因突变可导致线粒体运输缺陷及功能受损^[39]。

2. 临床表现:ADTKD-*REN* 患者可在幼年时出现贫血,青春期由于性激素水平的上升,促红细胞生成素的增加,可使得贫血好转。由于 RAAS 活性减低,患者可有高钾血症、轻度低血压及酸中毒。与使用血管紧张素转化酶抑制剂(ACEI)的患者类似,ADTKD-*REN* 患者的血容量减少或使用非甾体类抗炎药物时,更易发生 AKI^[12]。儿童及青少年期可出现高尿酸血症,约 50% 患儿的在成年期出现痛风。*REN* 基因突变患者

基础 eGFR 水平较低,这可能与胚胎肾脏发育异常相关,但绝大多数患者肾功能在儿童和青少年期保持稳定,直到 35 岁后进展为 ESRD^[38],信号肽及前段蛋白致病性变异较成熟肾素致病性变异更早进展为 ESRD(中位年龄分别为 57 岁、62 岁及 68 岁)^[38]。肾脏组织病理学主要以肾小管及间质受累为主要表现,免疫荧光染色结果显示,在临床早期,肾小球旁颗粒细胞及肾小管上皮细胞中前肾素和肾素减少或消失^[40]。

3. 诊断:对于存在家族史、患有轻度低血压、高钾血症、高尿酸血症及早发性贫血的儿童,应考虑 ADTKD-*REN*。RAAS 检查如肾素水平低可提示诊断。常规病理检查对于区分其他类型的 ADTKD 无显著意义,免疫荧光染色结果显示颗粒细胞及肾小管上皮细胞中肾素减少可提示诊断。基因检测仍是 ADTKD-*REN* 确诊的金标准。

五、ADTKD-SEC61A1

1. 发病机制:*SEC61A1* 基因编码蛋白质转运蛋白 Sec61 亚基 $\alpha 1$ (Sec61 $\alpha 1$),Sec61 复合物及其转运蛋白功能是正常肾脏发育所必需的。致病性突变可导致异常蛋白在内质网聚集并错误地转运至高尔基体,进而导致各种分泌和跨膜蛋白(包括尿调蛋白、黏蛋白 1 和肾素)的翻译后修饰和折叠改变,还可影响 Ca^{2+} 稳态和能量代谢的改变^[41]。这些事件可能会诱导内质网应激,导致细胞凋亡,最终导致间质纤维化^[42]。

2. 临床表现:因 *SEC61A1* 基因突变可影响 ADTKD 其他类型如 *UMOD*、*MUC1* 及 *REN* 基因所编码蛋白的功能,故可出现其他类型 ADTKD 的表现^[43]。除高尿酸血症、痛风及 CKD 之外,还可表现为肾脏发育不良,可能出现囊肿、先天性贫血、宫内或产后生长迟缓^[42]、中性粒细胞减少^[44]、低丙种球蛋白血症^[45]、复发性皮肤脓肿^[42]。近年也有表现为早发型肾功能衰竭^[43]、多囊肝的病例报道^[46]。

3. 诊断:符合 ADTKD 的临床表现,出现贫血、中性粒细胞减少及反复感染时,需要警惕 ADTKD-*SEC61A1* 的诊断。确诊仍需依赖基因检测。

六、ADTKD-DNAJB11

1. 发病机制:*DNAJB11* 基因位于染色体 3q27.3 上,编码 GRP78/BiP 的辅因子,GRP78/BiP 是调节分泌蛋白和膜蛋白折叠、运输和降解的主要内质网伴侣,因此在内质网稳态中发挥重要作用。*DNAJB11* 功能的丧失可能会损害内质网加工和关键蛋白的成熟,类似于 *SEC61A1* 和 *UMOD* 突变引起的细胞表型。有研究表明,*DNAJB11* 突变可使 PKD1 蛋白的成熟过程存

在缺陷,将 *DNAJB11* 与 ADPKD 联系起来^[47]。

2. 临床表现:除 ADTKD 的典型临床表现之外,ADTKD-*DNAJB11* 的显著特征是常染色体显性遗传性肾小管间质肾病与多囊肾的重叠,伴有双侧肾囊肿、肾脏轻度增大、肝囊肿,发生 ESRD 的年龄较晚,一般在 60 岁或 70 岁之后^[48]。有病例报道提示 *DNAJB11* 中的双等位基因致病性变异可导致严重的胎儿疾病,包括囊性肾脏增大、胰管细胞扩张和增殖及肝导管板畸形(称为 Ivemark II 综合征)^[49]。也有发生动脉瘤、动脉扩张的报道^[9]。

3. 诊断:具有 ADPKD 及 ADTKD 的重叠表型时,需要考虑 *DNAJB11* 突变,确诊需要基因检测。

七、ADTKD 的治疗方法

目前尚没有 ADTKD 的特异性治疗方案,对其治疗主要在于痛风治疗及 CKD 管理。氯沙坦可通过增加尿液中尿酸排泄来降低血清尿酸水平^[50],但目前没有证据表明 ACEI 类或 ARB 类药物可延缓 CKD 的进展。一旦发展为痛风或存在明显的高尿酸血症,可通过别嘌醇或其他降尿酸药物如非布司他降尿酸治疗。有研究表明降尿酸治疗可延缓 CKD 的进展^[51],但这一观点仍然存在争议。不推荐低嘌呤饮食,因其延缓病情进展的作用尚不明确,但却显著影响患者生活质量^[1]。*UMOD* 突变及 *REN* 突变患者应避免低钠饮食,谨慎使用非甾体类抗炎药物及利尿剂,以减少低血压及 AKI 发生的风险。*HNF1B* 突变患者可出现糖尿病、胰腺发育不全和肝脏胰岛素抵抗,通常需要胰岛素治疗^[52]。*REN* 基因或者是 *SEC61A1* 突变的患者使用氟氢可的松可改善高钾血症、酸中毒,进而改善低血压^[40,43]。*REN* 突变的大多数患儿的贫血无明显临床症状,通常不需要治疗,严重贫血可使用促红细胞生成素^[40]。肾移植是进展为 ESRD 患者的治疗方案,且移植后不会复发。若条件允许,建议在进展至需要透析之前接受移植,以减少 ESRD 及透析相关并发症的发生^[1,53]。其他的潜在治疗药物如脑星形胶质细胞衍生的神经营养因子(MANF)可能在改善 ADTKD-*UMOD* 肾纤维化和减缓肾功能下降方面具有治疗潜力^[54],TMED 靶向的小分子可减轻内质网应激和肾损伤及纤维化^[55],但均处于细胞或动物实验阶段。钠-葡萄糖协同转运蛋白 2 抑制剂(SGLT2i)^[56]、BRD4780 可能是治疗 *MUC1* 突变的潜在药物^[24]。苯丁酸钠可能会逆转 ADTKD-*SEC61A1* 中肾素转运的损伤,提示其为一种潜在的早期治疗方法^[57]。

八、总结

ADTKD 越来越被认为是儿童 CKD 及成人 ESRD

的病因。目前已知的常染色体显性遗传性肾小管间质肾病的致病基因有 *UMOD*、*MUC1*、*HNF1B*、*REN*、*SEC61A1* 及 *DNAJB11*。除肾小管间质病的临床表现外,不同基因突变类型具有各自特殊的临床表现,分析这些临床表型有助于精确诊断,但基因检测仍是诊断的金标准。目前各类型 ADTKD 尚无特异性治疗方案,主要是 CKD 的管理以及肾外表现的对症治疗,肾移植是进展为 ESRD 的替代治疗方案。

参 考 文 献

- [1] Eckardt KU, Alper SL, Antignac C, et al. Autosomal dominant tubulointerstitial kidney disease: diagnosis, classification, and management—A KDIGO consensus report[J]. *Kidney Int*, 2015, 88(4): 676-683.
- [2] Eble J, Köttgen A, Schultheiss UT. Monogenic Kidney Diseases in Adults With Chronic Kidney Disease (CKD) [J]. *Dtsch Arztebl Int*, 2024, 121(21): 689-695.
- [3] Groopman EE, Marasa M, Cameron-Christie S, et al. Diagnostic Utility of Exome Sequencing for Kidney Disease [J]. *N Engl J Med*, 2019, 380(2): 142-151.
- [4] Olinger E, Hofmann P, Kidd K, et al. Clinical and genetic spectra of autosomal dominant tubulointerstitial kidney disease due to mutations in *UMOD* and *MUC1* [J]. *Kidney Int*, 2020, 98(3): 717-731.
- [5] Gast C, Marinaki A, Arenas-Hernandez M, et al. Autosomal dominant tubulointerstitial kidney disease-*UMOD* is the most frequent non polycystic genetic kidney disease [J]. *BMC Nephrol*, 2018, 19(1): 301.
- [6] Okada E, Morisada N, Horinouchi T, et al. Detecting *MUC1* Variants in Patients Clinicopathologically Diagnosed With Having Autosomal Dominant Tubulointerstitial Kidney Disease [J]. *Kidney Int Rep*, 2022, 7(4): 857-866.
- [7] Ayasreh N, Bullich G, Miquel R, et al. Autosomal dominant tubulointerstitial kidney disease: clinical presentation of patients with ADTKD-*UMOD* and ADTKD-*MUC1* [J]. *Am J Kidney Dis*, 2018, 72(3): 411-418.
- [8] Saei H, Morinière V, Heidet L, et al. VNtyper enables accurate alignment-free genotyping of *MUC1* coding VNTR using short-read sequencing data in autosomal dominant tubulointerstitial kidney disease [J]. *iScience*, 2023, 26(7): 107171.
- [9] Huynh VT, Audrézet MP, Sayer JA, et al. Clinical spectrum, prognosis and estimated prevalence of *DNAJB11*-kidney disease [J]. *Kidney Int*, 2020, 98(2): 476-487.
- [10] Devuyst O, Olinger E, Rampoldi L. Uromodulin: from physiology to rare and complex kidney disorders [J]. *Nat Rev Nephrol*, 2017, 13(9): 525-544.
- [11] Schaeffer C, Devuyst O, Rampoldi L. Uromodulin: Roles in Health and Disease [J]. *Annu Rev Physiol*, 2021, 83: 477-501.
- [12] Li J, Hou F, Lv N, et al. From Rare Disorders of Kidney Tubules to Acute Renal Injury: Progress and Prospective [J]. *Kidney Dis (Basel)*, 2024, 10(2): 153-166.
- [13] Micanovic R, Khan S, Janosevic D, et al. Tamm-Horsfall Protein Regulates Mononuclear Phagocytes in the Kidney [J]. *J Am Soc Nephrol*, 2018, 29(3): 841-856.
- [14] Schiano G, Lake J, Mariniello M, et al. Allelic effects on uromodulin aggregates drive autosomal dominant tubulointerstitial kidney disease [J]. *EMBO Mol Med*, 2023, 15(12): e18242.
- [15] Bollée G, Dahan K, Flamant M, et al. Phenotype and outcome in hereditary tubulointerstitial nephritis secondary to *UMOD* mutations [J]. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2011, 6(10): 2429-2438.
- [16] Abhishek A, Valdes AM, Jenkins W, et al. Triggers of acute attacks of gout, does age of gout onset matter? A primary care based cross-sectional study [J]. *PLoS One*, 2017, 12(10): e0186096.
- [17] Bleyer AJ, Wolf MT, Kidd K, et al. Autosomal dominant tubulointerstitial kidney disease: more than just *HNF1B* [J]. *Pediatr Nephrol*, 2022, 37(5): 933-946.
- [18] Kidd K, Vylet' al P, Schaeffer C, et al. Genetic and Clinical Predictors of Age of ESKD in Individuals With Autosomal Dominant Tubulointer-

- stitial Kidney Disease Due to UMOD Mutations[J]. *Kidney Int Rep*, 2020, 5(9):1472-1485.
- [19] Ekici AB, Hackenbeck T, Morinière V, et al. Renal fibrosis is the common feature of autosomal dominant tubulointerstitial kidney diseases caused by mutations in mucin 1 or uromodulin[J]. *Kidney Int*, 2014, 86(3):589-599.
 - [20] Chun J, Wang M, Wilkins MS, et al. Autosomal Dominant Tubulointerstitial Kidney Disease-Uromodulin Misclassified as Focal Segmental Glomerulosclerosis or Hereditary Glomerular Disease[J]. *Kidney Int Rep*, 2020, 5(4):519-529.
 - [21] Dahan K, Devuyt O, Smaers M, et al. A cluster of mutations in the UMOD gene causes familial juvenile hyperuricemic nephropathy with abnormal expression of uromodulin[J]. *J Am Soc Nephrol*, 2003, 14(11):2883-2893.
 - [22] Al-Bataineh MM, Sutton TA, Hughey RP. Novel roles for mucin 1 in the kidney[J]. *Curr Opin Nephrol Hypertens*, 2017, 26(5):384-391.
 - [23] Al-Bataineh MM, Kinlough CL, Marciszyn A, et al. Influence of glycoprotein MUC1 on trafficking of the Ca²⁺-selective ion channels, TRPV5 and TRPV6, and on in vivo calcium homeostasis[J]. *J Biol Chem*, 2023, 299(3):102925.
 - [24] Dvela-Levitt M, Kost-Alimova M, Emami M, et al. Small Molecule Targets TMED9 and Promotes Lysosomal Degradation to Reverse Proteinopathy[J]. *Cell*, 2019, 178(3):521-535.
 - [25] Fages V, Bourre F, Larue R, et al. Description of a New Simple and Cost-Effective Molecular Testing That Could Simplify MUC1 Variant Detection[J]. *Kidney Int Rep*, 2024, 9(5):1451-1457.
 - [26] de Haan A, van Eerde AM, Eijgelsheim M, et al. Novel MUC1 variant identified by massively parallel sequencing explains interstitial kidney disease in a large Dutch family[J]. *Kidney Int*, 2023, 103(5):986-989.
 - [27] Blumenstiel B, DeFelice M, Birsoy O, et al. Development and Validation of a Mass Spectrometry-Based Assay for the Molecular Diagnosis of Mucin-1 Kidney Disease[J]. *J Mol Diagn*, 2016, 18(4):566-571.
 - [28] Živná M, Kidd K, Přistoupilová A, et al. Noninvasive Immunohistochemical Diagnosis and Novel MUC1 Mutations Causing Autosomal Dominant Tubulointerstitial Kidney Disease[J]. *J Am Soc Nephrol*, 2018, 29(9):2418-2431.
 - [29] Vylet' al P, Kidd K, Ainsworth HC, et al. Plasma Mucin-1 (CA15-3) Levels in Autosomal Dominant Tubulointerstitial Kidney Disease due to MUC1 Mutations[J]. *Am J Nephrol*, 2021, 52(5):378-387.
 - [30] Piedrafit A, Balayssac S, Casemayou A, et al. Hepatocyte nuclear factor-1 β shapes the energetic homeostasis of kidney tubule cells[J]. *FASEB J*, 2021, 35(11):e21931.
 - [31] Tholen LE, Hoenderop JGJ, de Baaij JHF. Mechanisms of ion transport regulation by HNF1 β in the kidney: beyond transcriptional regulation of channels and transporters[J]. *Pflugers Arch*, 2022, 474(8):901-916.
 - [32] Okorn C, Goertz A, Vester U, et al. HNF1B nephropathy has a slow-progressive phenotype in childhood-with the exception of very early onset cases; results of the German Multicenter HNF1B Childhood Registry[J]. *Pediatr Nephrol*, 2019, 34(6):1065-1075.
 - [33] Heidet L, Decramer S, Pawtowski A, et al. Spectrum of HNF1B mutations in a large cohort of patients who harbor renal diseases[J]. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2010, 5(6):1079-1090.
 - [34] Kolbuc M, LeBmeier L, Salamon-Słowińska D, et al. Hypomagnesemia is underestimated in children with HNF1B mutations[J]. *Pediatr Nephrol*, 2020, 35(10):1877-1886.
 - [35] Clissold RL, Hamilton AJ, Hattersley AT, et al. HNF1B-associated renal and extra-renal disease-an expanding clinical spectrum[J]. *Nat Rev Nephrol*, 2015, 11(2):102-112.
 - [36] Izzi C, Dordoni C, Econimo L, et al. Variable Expressivity of HNF1B Nephropathy, From Renal Cysts and Diabetes to Medullary Sponge Kidney Through Tubulo-interstitial Kidney Disease[J]. *Kidney Int Rep*, 2020, 5(12):2341-2350.
 - [37] Nakayama Y, Sawa N, Suwabe T, et al. Kidney Histology Findings in a Patient with Autosomal Dominant Tubulointerstitial Kidney Disease Subtype Hepatocyte Nuclear Factor 1 β [J]. *Intern Med*, 2023, 62(3):419-422.
 - [38] Živná M, Kidd K, Zaidan M, et al. An international cohort study of autosomal dominant tubulointerstitial kidney disease due to REN mutations identifies distinct clinical subtypes[J]. *Kidney Int*, 2020, 98(6):1589-1604.
 - [39] Schaeffer C, De Fusco M, Pasqualetto E, et al. Leader peptide or prosegment mutants of renin are misrouted to mitochondria in autosomal dominant tubulointerstitial kidney disease[J]. *Dis Model Mech*, 2023, 16(6):dmm049963.
 - [40] Bleyer AJ, Živná M, Hulková H, et al. Clinical and molecular characterization of a family with a dominant renin gene mutation and response to treatment with fludrocortisone[J]. *Clin Nephrol*, 2010, 74(6):411-422.
 - [41] Lang S, Pfeffer S, Lee PH, et al. An Update on Sec61 Channel Functions, Mechanisms, and Related Diseases[J]. *Front Physiol*, 2017, 8:887.
 - [42] Bolar NA, Golzio C, Živná M, et al. Heterozygous loss-of-function SEC61A1 mutations cause autosomal-dominant tubulo-interstitial and glomerulocystic kidney disease with anemia[J]. *Am J Hum Genet*, 2016, 99(1):174-187.
 - [43] Karpman D, Lindström ML, Möller M, et al. Hypoaldosteronism due to a novel SEC61A1 variant successfully treated with fludrocortisone[J]. *Clin Kidney J*, 2024, 17(8):sfac213.
 - [44] Van Nieuwenhove E, Barber JS, Neumann J, et al. Defective Sec61 α underlies a novel cause of autosomal dominant severe congenital neutropenia[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2020, 146(5):1180-1193.
 - [45] Schubert D, Klein MC, Hassdenteufel S, et al. Plasma cell deficiency in human subjects with heterozygous mutations in Sec61 translocon alpha 1 subunit (SEC61A1)[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2018, 141(4):1427-1438.
 - [46] Schlevogt B, Schlieper V, Krader J, et al. A SEC61A1 variant is associated with autosomal dominant polycystic liver disease[J]. *Liver Int*, 2023, 43(2):401-412.
 - [47] Busch T, Neubauer B, Schmitt L, et al. The role of the co-chaperone DNAJB11 in polycystic kidney disease: Molecular mechanisms and cellular origin of cyst formation[J]. *FASEB J*, 2024, 38(21):e70162.
 - [48] Cornec-Le Gall E, Olson RJ, Besse W, et al. Monoallelic Mutations to DNAJB11 Cause Atypical Autosomal-Dominant Polycystic Kidney Disease[J]. *Am J Hum Genet*, 2018, 102(5):832-844.
 - [49] Jordan P, Arrondel C, Bessières B, et al. Bi-allelic pathogenic variations in DNAJB11 cause Ivemark II syndrome, a renal-hepatic-pancreatic dysplasia[J]. *Kidney Int*, 2021, 99(2):405-409.
 - [50] Hamada T, Ichida K, Hosoyamada M, et al. Uricosuric action of losartan via the inhibition of urate transporter 1 (URAT1) in hypertensive patients[J]. *Am J Hypertens*, 2008, 21(10):1157-1162.
 - [51] Liu X, Zhai T, Ma R, et al. Effects of uric acid-lowering therapy on the progression of chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis[J]. *Ren Fail*, 2018, 40(1):289-297.
 - [52] Urakami T. Maturity-onset diabetes of the young (MODY): current perspectives on diagnosis and treatment[J]. *Diabetes Metab Syndr Obes*, 2019, 12:1047-1056.
 - [53] Devuyt O, Olinger E, Weber S. Autosomal dominant tubulointerstitial kidney disease[J]. *Nat Rev Dis Primers*, 2019, 5(1):60.
 - [54] Kim Y, Li C, Gu C, et al. MANF stimulates autophagy and restores mitochondrial homeostasis to treat autosomal dominant tubulointerstitial kidney disease in mice[J]. *Nat Commun*, 2023, 14(1):6493.
 - [55] Bazua-Valenti S, Brown MR, Zavras J, et al. Disrupted uromodulin trafficking is rescued by targeting TMED cargo receptors[J]. *J Clin Invest*, 2024, 134(24):e180347.
 - [56] Nangaku M. More reasons to use SGLT2 inhibitors: EMPEROR-reduced and DAPA-CKD[J]. *Kidney Int*, 2020, 98(6):1387-1389.
 - [57] Sicking M, Živná M, Bhadra P, et al. Phenylbutyrate rescues the transport defect of the Sec61 α mutations V67G and T185A for renin[J]. *Life Sci Alliance*, 2022, 5(4):e202101150.

(收稿日期:2025-01-10)

(本文编辑:李昊阳)