



电子、语音版

·指南·共识·规范·

常染色体隐性多囊肾病携带者筛查遗传咨询专家共识

《常染色体隐性多囊肾病携带者筛查咨询专家共识》制订组

摘要:常染色体隐性多囊肾病(ARPKD)是一种罕见且严重的单基因遗传病,其主要特征是肾脏集合系统囊样扩张,并伴有不同程度的胆囊发育不全、胆管扩张及肝纤维化等。该病通常在围产期或幼儿期发病,患者多在围产期或婴儿期死亡。因此,开展 ARPKD 携带者筛查,预防生育 ARPKD 患儿尤为重要。然而,我国在 ARPKD 遗传咨询能力方面仍存在不足。该共识在参考国内外 ARPKD 相关研究和指南共识的基础上,系统总结了 ARPKD 的临床及医学遗传学知识。针对目前 ARPKD 携带者筛查面临的问题,从筛查方法、适用人群、筛查流程及筛查前后的遗传咨询等方面进行了详细阐述,以规范 ARPKD 携带者筛查的应用,从而更好地服务于临床实践。

[国际神经病学神经外科学杂志, 2024, 51(5): 36-42]

关键词:常染色体隐性多囊肾病;携带者筛查;遗传咨询;专家共识

中图分类号:R725

DOI:10.16636/j.cnki.jinn.1673-2642.2024.05.005

Expert consensus on genetic counseling of carrier screening for autosomal recessive polycystic kidney disease

Work Group on Genetic Counseling of Carrier Screening for Autosomal Recessive Polycystic Kidney Disease

Corresponding author: WANG Hua, Email: wanghua213@aliyun.com

Abstract: Autosomal recessive polycystic kidney disease (ARPKD) is a rare and severe monogenic hereditary disorder characterized by renal collecting duct cyst formation with varying degrees of gallbladder hypoplasia, biliary duct dilatation, and hepatic fibrosis. ARPKD often occurs in the perinatal period or during infancy, and most patients die during the perinatal period or infancy. Therefore, it is of great importance to conduct ARPKD carrier screening and prevent the birth of children with ARPKD. However, there is still a lack of sufficient genetic counseling capacity for ARPKD in China. Based on ARPKD-related studies, guidelines, and consensus statements in China and globally, this consensus systematically summarizes the clinical, medical, and genetic knowledge of ARPKD and elaborates on screening methods, target populations, screening processes, and pre- and post-screening counseling to address the current issues in ARPKD carrier screening, in order to standardize the application of ARPKD carrier screening and better facilitate clinical practice.

[Journal of International Neurology and Neurosurgery, 2024, 51(5): 36-42]

Keywords: autosomal recessive polycystic kidney disease; carrier screening; genetic counseling; expert consensus

常染色体隐性多囊肾病 (autosomal recessive polycystic kidney disease, ARPKD) 是儿童囊性肾脏疾病的主要病因和死亡原因,估计发病率为 1/万~4/万^[1]。ARPKD 的特征是肾脏和肝脏主要受累,其他器官和系统可能受到继发性影响。患病个体围产期肺部受累常见,这是新生儿死亡的主要原因^[2]。此外,超过 50% 的

ARPKD 患者在 20 岁前需要进行肾脏替代治疗 (renal replacement therapy, RRT)^[3-4]。ARPKD 主要是由位于染色体 6p12 的多囊肾/多囊肝病 1 (polycystic kidney and hepatic disease 1, *PKHD1*) 基因的致病性变异引起的,少数由 DAZ 相互作用蛋白 1 样蛋白 (DAZ interacting protein 1-like protein, *DZIP1L*) 基因的致病性变异所导致。罕见

基金项目:国家重点研发计划(2021YFC1005305)。

收稿日期:2024-06-21;修回日期:2024-10-05

通信作者:王华(1965—),女,湖南省儿童医院,主任医师,医学遗传科主任,主要从事遗传优生、新生儿疾病筛查等出生缺陷防治的研究。

Email: wanghua213@aliyun.com。

情况下,多囊肾病1(polycystic kidney disease 1, *PKD1*)基因双等位基因变异也可表现为ARPKD肾脏受累的表现^[5-6]。ARPKD作为一种常染色体隐性遗传疾病,若夫妻携带同一基因的致病性变异,他们生育患儿的风险为25%,与性别无关^[7]。

由于ARPKD发病时间早、病情严重,且预后较差,因此开展ARPKD携带者筛查,阻断ARPKD患儿的出生,才能够有效降低疾病带来的严重后果。鉴于此,单基因病携带者筛查共识专家组在广泛收集意见、查阅文献并反复讨论的基础上形成了本共识。本共识重点关注ARPKD携带者筛查的方法、流程及筛查前后的遗传咨询等内容,旨在指导和规范临床医师及实验室人员的实践,以便为就诊者提供合理的生育风险评估及生育决策指导。

本专家共识的所有推荐意见均通过德尔菲法进行投票表决。投票规则如下:对于存在分歧的部分,推荐或反对某一意见需要至少获得50%的参与者的认可,且持相反意见的参与者比例需低于20%,未满足此项标准将不产生推荐意见。

1 ARPKD概述

1.1 致病基因

超过90%的ARPKD患者是由*PKHD1*基因的双等位基因致病性变异引起的^[8]。*PKHD1*基因定位于染色体6p12.3-p12.2,全长约472 kb,编码序列长度为12 225 bp,包含67个外显子(NM_138694.4)。在整个*PKHD1*基因范围内均可发现与ARPKD相关的基因变异。*PKHD1*基因编码的产物是由4 074个氨基酸残基组成的纤维囊素蛋白(fibrocystin/polyductin, FPC)。FPC是一种受体样蛋白,主要定位于细胞顶端膜和初级纤毛上,包含一个长的细胞外N末端、一个跨膜结构域和一个短的C末端,在肾脏集合管和胆道分化中起作用^[9-10]。

此外,少数ARPKD病例是由*DZIP1L*基因致病性变异所致。*DZIP1L*基因定位于染色体3q22.3,全长约53 kb,编码序列长度为2 304 bp,包含16个外显子(NM_173543.3),编码产物为由767个氨基酸残基组成的DZIP1L蛋白。该蛋白是一种可溶性锌指蛋白,定位于纤毛过渡区的中心粒和基底体,对初级纤毛的形成和功能起着至关重要的作用^[11]。

多数情况下,*PKD1*基因致病性杂合变异导致常染色体显性多囊肾病(autosomal dominant polycystic kidney disease, ADPKD);极少数情况下,*PKD1*基因的双等位基因变异也会表现出与ARPKD非常相似的临床表型。*PKD1*基因定位于染色体16p13.3,全长约47 kb,编码序列长度为12 912 bp,包含46个外显子(NM_001009944.3),编码的产物是由4 303个氨基酸组成的多囊蛋白1(polycystin-1, PC1)^[12]。PC1是一种11次跨膜蛋

白,作为膜受体,主要定位于细胞初级纤毛、细胞膜紧密连接、桥粒及黏着斑处。PC1与由*PKD2*基因编码的PC2形成复合物,调节多种信号通路,以维持正常的肾小管结构和功能^[13]。

ARPKD肾囊肿的形成机制尚不完全清楚,可能与纤毛缺陷相关。初级纤毛是各种信号通路的中枢,并且是肾脏和肝脏正常发育所必需的细胞结构。肾脏中FPC蛋白的缺失会导致纤毛数量减少和长度缩短^[14]。*DZIP1L*基因变异会破坏纤毛功能,从而导致ARPKD的囊性变化^[11, 15-17]。

1.2 临床表现

ARPKD的临床表现高度可变,主要累及肾脏和肝脏。

1.2.1 肾脏表现 在围产期,表现为双侧肾脏体积增大、肾髓质高回声、皮髓质分化不良、集合管多个微小囊肿形成、肾功能可能正常或异常等;在新生儿期,存活的患儿可因肾小管功能异常,陆续出现尿液浓缩功能减退、低钠血症及高血压等症状;随着年龄增大,肾脏增大,并伴有多个大囊肿、肾脏回声增强、皮髓质分化差或消失,多数患者会进展为终末期肾病(end stage renal disease, ESRD)^[18]。

1.2.2 肝脏表现 在围产期,表现为先天性肝纤维化(congenital hepatic fibrosis, CHF)导致的肝实质不均一、肝大和胆管扩张(卡罗利病)等;年龄较大的患儿可出现进行性肝纤维化、门静脉高压(包括脾肿大、食管或胃静脉曲张)和胆管炎等。

1.2.3 其他表现 在胎儿期,存在羊水过少或无羊水,前者导致肺发育不良,后者导致约30%的新生儿呼吸功能不全和围产儿死亡^[19-20]。

1.3 基因型与表型的相关性

ARPKD患者的病理改变及预后与*PKHD1*基因变异类型密切相关^[21]。当双等位基因均为截短变异时,患者皮质集合管扩张程度更明显,肾皮质小管病变级别更高,预后更差,多数患者在新生儿期死亡。存活的患者至少携带一个错义变异^[3]。最常见的错义变异是第3外显子中的错义变异c.107C>T (p.Thr36Met),约占所有已报道变异的20%^[19]。

此外,受*PKHD1*基因变异影响的区域在决定表型方面起着重要作用。*PKHD1*基因变异影响FPC蛋白1 000-2 000位氨基酸的患者表型较轻^[22]。具有影响FPC蛋白709-1 837位氨基酸的2个错义变异,或该区域的1个错义变异和1个无义变异的患者,较少发生慢性肾衰竭。影响FPC蛋白1838-2624位氨基酸的错义变异的患者通常肝功能较好。影响FPC蛋白2 625-4 074位氨基酸的变异与较差的肝功能预后有关^[4]。

*DZIP1L*基因变异所导致的ARPKD表型较*PKHD1*基

因变异引起的轻。*DZIP1L*基因变异的类型或位置并不决定临床病程的严重程度。双等位基因均发生错义变异的患者与两个截短变异患者表现出相似的表型^[23]。

*PKD1*完全外显(如非亚效应)的双等位基因致病变异会导致胎死宫内^[24]。当*PKD1*双等位基因致病变异中包括至少一个亚效应变异时,个体可维持生命^[5, 25]。当*PKD1*基因亚效应变异与截短型变异联合遗传时,患者在胎儿期即形成肾囊肿,病情进展快,预后差^[25]。此外,*PKD1*双等位基因亚效应变异也可导致无明显家族史的早发型多囊肾病(polycystic kidney disease, PKD)^[5-6, 25]。

1.4 治疗

目前,ARPKD尚缺乏特异性的治疗,主要强调对症支持治疗,尽可能减少和缓解肾脏和肝脏疾病的远期并发症,如高血压、低钠血症、肾功能不全、胆管炎、门静脉高压和肝功能衰竭等^[1, 18, 20, 26-27]。

2 ARPKD携带者筛查

2.1 携带率

据报道,ARPKD在北美洲、中美洲和南美洲活产婴儿中的发病率为1/26 500,相当于在非隔离人群中的携带频率约为1/70^[28]。在近亲结婚较多的隔离或近亲繁殖的人群中,发病率可能更高^[29]。研究显示,ARPKD在芬兰新生儿中的发病率为1/8 000^[30]。目前,一项针对我国33 104例单基因病携带者筛查的多中心研究显示,*PKHD1*基因的携带者频率为0.94%^[31]。

2.2 筛查方法

目前发现的*PKHD1*基因变异中,>95%为基因单核苷酸变异(single nucleotide variant, SNV)和插入/缺失(insertion-deletion, Indel),<5%为*PKHD1*基因大片段缺失/重复。*DZIP1L*基因主要为SNV和Indel,*DZIP1L*基因大片段缺失/重复的情况尚未报道^[34, 32-33]。在*PKD1*基因变异中,约97%为SNV和Indel,约3%为大片段缺失/重复。针对基因变异类型,可选择以下遗传检测技术。不同方法在可靠性、检出率以及经济适用性等方面各有特点。

二代测序(next-generation sequencing, NGS)可检出基因内部的SNV和Indel变异,包括基于NGS的扩展性携带者筛查(expanded carrier screening, ECS)、全外显子组测序(whole-exome sequencing, WES)或全基因组测序(whole-genome sequencing, WGS),但NGS检测到的变异需使用Sanger测序进行验证。

多重连接探针扩增(multiplex ligation-dependent probe amplification, MLPA)技术可准确检测基因的拷贝数,结果准确性高。

实时荧光定量PCR(quantitative polymerase chain reaction, qPCR)及高分辨熔解曲线(high resolution melting, HRM)通常针对基因的拷贝数进行检测,其优势为通量高、操作简便、成本低廉、检测周期短,适用于人群

筛查。其特异性略低于MLPA。

三代测序(third generation sequencing, TGS)可对基因进行全长测序,可以有效避免*PKD1*基因与假基因高度同源序列的干扰,准确检测基因的拷贝数,并定位基因的变异,但目前该技术尚未常规应用于临床。

推荐意见1:鉴于ARPKD主要致病基因为*PKHD1*,推荐针对ARPKD携带者筛查以*PKHD1*基因进行序列分析或基因靶向缺失/重复分析为主。

推荐意见2:针对ARPKD相关致病基因的变异情况及比例,建议首选NGS;若结果提示为SNV和Indel,则使用Sanger测序进行验证;若结果提示为大片段缺失/重复,则使用MLPA进行验证;若结果为阴性,针对残余风险,可考虑进一步使用TGS或WGS。

2.3 适用人群

ARPKD携带者筛查适用人群包括:①无ARPKD患儿生育史或无明确家族史,并且有主动意愿获悉自身和(或)配偶ARPKD相关基因携带状态的非近亲婚配的育龄夫妇;②近亲婚配的育龄夫妇;③拟采用辅助生殖技术的育龄夫妇;④夫妇一方为ARPKD携带者或患者;⑤夫妇一方中存在近亲属被确诊为ARPKD患者或携带者。值得注意的是,对于有ARPKD异常生育史或家族史者,应强调对先证者和受检者进行筛查,以明确遗传学诊断或是否为ARPKD携带者,并据此为该类夫妇提供生育指导^[34-35]。

推荐意见3:ARPKD携带者筛查适用于无ARPKD患儿生育史或无明确家族史,并且有主动意愿获悉自身和(或)配偶ARPKD相关基因携带状态的非近亲婚配的育龄夫妇。

推荐意见4:对于近亲婚配或拟行辅助生殖技术的育龄夫妇,也可行ARPKD携带者筛查。

推荐意见5:对于有ARPKD异常生育史或家族史的夫妇,应强调对先证者和受检者进行筛查,以明确遗传学诊断或是否为ARPKD携带者,在此基础上,为该类夫妇进行生育指导。

3 ARPKD携带者筛查的遗传咨询

3.1 筛查前咨询

对于有家族史的受检者和无家族史的受检者,在进行ARPKD携带者筛查前,建议由具有遗传咨询资质的人员进行筛查前遗传咨询,需在受检者充分知情且自愿的前提下签署知情同意书。在此基础上,应遵循遗传咨询的基本原则,即自主原则、知情同意原则、无倾向性原则、守密和隐私原则及公平原则^[36-37]。

检测前的遗传咨询通常包括以下5个方面。(1)ARPKD的概况:ARPKD是一种常染色体隐性遗传性肾脏疾病,临床症状严重,病死率高,人群携带率约1/70^[28]。(2)携带者筛查目的及必要性:评估夫妇生育ARPKD患

儿的风险,并指导生育选择。理论上,生育过 ARPKD 患儿的夫妇均可能为相关基因的致病变异携带者,优先考虑诊断级别的检查,如 NGS,若考虑存在基因大片的缺失/重复变异时,补充 MLPA 或 qPCR 检测。如果就诊者同胞为 ARPKD 患者时,就诊者有 2/3 的概率为携带者,应接受相应基因的变异位点验证。由于 ARPKD 的人群携带率高,对于无 ARPKD 家族史、但希望评估生育 ARPKD 患儿风险的夫妇,可在充分知情同意的前提下,选择包括 *PKHD1* 基因在内的 ECS 方案,同时筛查其他隐性遗传病。(3) 筛查时机:对于有筛查需求的夫妇,应充分告知筛查周期,建议在孕前、孕早期进行夫妻序贯或同步筛查,为后续的产前诊断预留充分的时间。(4) 可选择的检测方法:说明检测费用、时间、流程、残余风险及可能需进一步遗传学诊断的情况。(5) 说明残余风险,包括但不限于:①检测技术的适用范围及局限性;②患者父母存在生殖腺嵌合可能,外周血筛查结果可能为阴性;③患者可能存在新发致病变异;④特别强调筛查结果为阴性并不能排除所有的遗传学异常,告知不应将阴性结果作为胎儿正常的保证。

推荐意见 6: ARPKD 携带者筛查的检测前咨询内容应包括 ARPKD 疾病概况、携带者筛查目的、必要性、筛查时机、检测方法及残余风险。

推荐意见 7: 对于有筛查需求的夫妇,推荐在孕前、孕早期进行 ARPKD 携带者筛查。

推荐意见 8: 对于 ARPKD 携带者筛查残余风险的咨询应包括检测技术的范围、局限性、生殖腺嵌合及新发变异的可能性等。

3.2 基本信息的采集

咨询人员需详细采集就诊者病史,确认其是否有 ARPKD 家族史,以及先证者是否已进行基因检测明确为 ARPKD 患者,主要分为以下几种情况:(1)有 ARPKD 家族史且先证者已通过遗传学检测明确诊断,筛查顺序应由亲缘关系决定。当就诊者夫妇为患者父母时,建议首先明确夫妇双方是否为 ARPKD 携带者,具体的检测方式根据先证者的变异类型进行选择;当就诊者夫妇一方为患者同胞或子代时,应明确有家族史的一方是否为 ARPKD 携带者,另一方作为无 ARPKD 家族史的健康人群,处理同(3)。(2)有 ARPKD 家族史但先证者未进行基因检测,应先明确先证者遗传学诊断。若先证者检测结果为阳性,处理同(1);若先证者检测结果为阴性,建议进一步扩大基因检测范围,明确遗传学诊断;若先证者无法行遗传学检测,处理同(3)。(3)无 ARPKD 家族史的健康人群可选择包括 *PKHD1* 基因在内的 ECS 方案,同时筛查其他隐性遗传病。

推荐意见 9: 基本信息采集应主要针对就诊者是否存在 ARPKD 家族史,以及家族中的 ARPKD 先证者是否已

明确遗传学诊断。

推荐意见 10: 对于有 ARPKD 家族史的就诊者,应首先明确其是否为 ARPKD 携带者,具体的检测方式应根据先证者的变异类型进行选择。

推荐意见 11: 若家族中具有 ARPKD 相关表型的先证者基因检测结果为阴性,建议进一步扩大基因检测的范围,明确其遗传学诊断。

3.3 检测后咨询

尽管 ARPKD 患者多在围产期或婴儿期死亡,但仍有少部分患者能存活至生育年龄^[3]。因此,对于所有具备生育意愿的个体,包括非携带者、携带者及少部分存活至生育年龄的患者,都应提供详尽的遗传咨询。当就诊者夫妇为“携带者+携带者”或“患者+携带者”时,属于高风险夫妇。咨询人员需关注其筛查方式:使用 qPCR、HRM、NGS 等方法检出的 ARPKD 相关基因,大片段缺失或重复需通过 MLPA 进行确诊;对于用 NGS 检测出 ARPKD 相关基因的 SNV 和 Indel,需进行 Sanger 测序确认诊断。此外,需为高风险夫妇提供详细的生育指导,告知其产前诊断和(或)胚胎植入前遗传学检测(pre-implantation genetic testing, PGT)的必要性,并对怀孕夫妇进行针对性产前诊断^[32]。若就诊者夫妇为“患者+阴性”、“携带者+阴性”或“阴性+阴性”,则为非高风险夫妇,咨询人员应根据情况向其解释残余风险。当检测结果显示为携带者或患者时,咨询人员还需告知其亲属可能也为 ARPKD 携带者,并对具备生育意愿的亲属提供遗传咨询^[38]。

3.3.1 高风险夫妇 “携带者+携带者”:当夫妇双方均为 ARPKD 基因携带者时,每次怀孕生育 ARPKD 患儿的风险为 25%,男女患病机会均等。后代有 50% 的概率为携带者,25% 的概率不携带致病基因变异。

“患者+携带者”:当夫妇一方为 ARPKD 患者,另一方为携带者时,其后代有 50% 的概率为患者,50% 的概率为携带者。

推荐意见 12: 对于高风险夫妇(双方均为 ARPKD 携带者,或一方为 ARPKD 患者且另一方为携带者),致病基因变异为 SNV 和 Indel 时,需进行 Sanger 测序确认诊断;致病基因变异为大片段缺失或重复时,需通过 MLPA 进行确诊。

推荐意见 13: 需为高风险夫妇提供详细的生育指导。对于未怀孕的高风险夫妇,除强调产前诊断的必要性外,应同时告知可选择 PGT,以及两者的优缺点。

3.3.2 非高风险夫妇 “患者+阴性”:若夫妇一方为 ARPKD 患者,另一方未携带致病基因变异,则理论上后代 100% 为携带者,生育 ARPKD 患儿的风险较低。但应告知携带者筛查存在残余风险。建议结合孕期超声对其后代进行肾脏疾病的筛查及诊断^[27]。若超声提示多囊肾病,可知情同意下进行针对性的介入性产前诊断。

“携带者+阳性”:若夫妇一方为 ARPKD 携带者,另一方未携带致病基因变异,则其后代有 50% 的概率为携带者,生育 ARPKD 患儿的风险低。需告知携带者筛查存在残余风险。建议结合孕期超声对其后代进行肾脏疾病的筛查及诊断。若超声提示多囊肾病,可知情同意下进行针对性的介入性产前诊断。

“阴性+阴性”:若夫妇双方均未检出携带致病基因变异,生育 ARPKD 患儿的风险极低,不建议为其提供产前

诊断。

“阴性+未行检测”:若一方结果为阴性,而另一方未进行检测,应告知未检查的配偶可能为携带者的风险及筛查的残余风险。

推荐意见 14:对于非高风险夫妇(至少一方 ARPKD 携带者筛查为阴性),需评估其残余风险,并进行解释。

3.4 ARPKD 携带者筛查流程图

ARPKD 携带者筛查流程图见图 1。

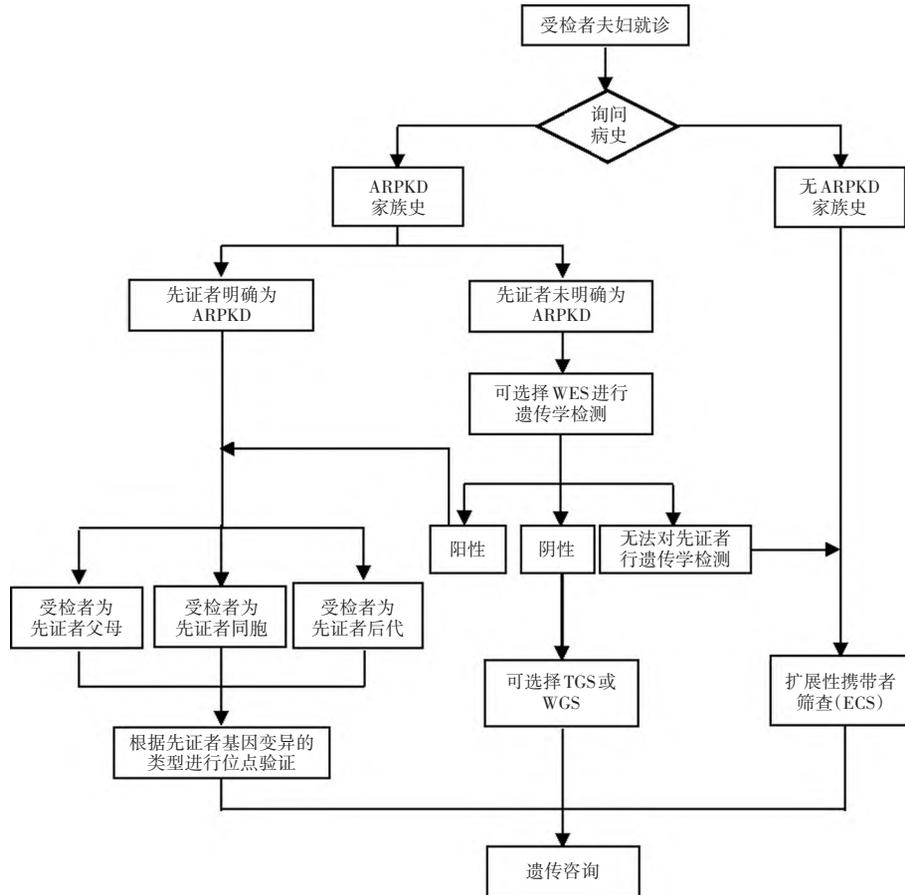


图 1 ARPKD 携带者筛查流程图

4 产前诊断及胚胎植入前遗传学检测

4.1 产前诊断

对于 ARPKD 高风险夫妇,怀孕后需进行产前诊断^[32]。通常在孕早期或孕中期,通过采集胎儿绒毛组织或羊水细胞进行针对性检测,在孕晚期也可考虑采集脐血。在实施产前诊断前,需明确先证者致病基因的变异类型,以选择合适的诊断策略和技术,并采用短串联重复序列分析方法排除母体细胞污染,并确认其亲缘关系。

4.2 胚胎植入前遗传学检测

ARPKD 高风险夫妇可选择 PGT,针对已明确的致病基因变异进行胚胎筛选^[35]。目前普遍采用的检测策略为直接位点检测联合连锁分析。在进行连锁分析前,需采

集携带致病基因变异的系成员样本,对于缺乏必要系成员或新发变异的情况,可通过携带变异的精子、卵母细胞极体或胚胎样本等进行辅助检测,但需告知夫妇漏检的风险。所有通过 PGT 实现妊娠的孕妇均应进行介入性产前诊断,可选择在妊娠早期进行绒毛组织检测或在妊娠中期进行羊水细胞检测。

5 小结与展望

ARPKD 是一种常染色体隐性遗传的儿童致死性肾脏疾病,由于其严重的临床症状、高病死率和高携带率,开展 ARPKD 携带者筛查和遗传咨询对于降低疾病发生率具有重要意义。目前,我国的 ARPKD 携带者筛查仍处于起步阶段,本共识提出的筛查方案有望推进 ARPKD 的

早期诊断、干预和遗传咨询。结合携带者筛查、产前诊断和胚胎植入前遗传学检测,可以有效减少 ARPKD 患儿的出生,减轻家庭和社会负担,提高出生人口素质。

然而,本共识也存在一定的局限性:(1)本共识主要关注 ARPKD 携带者筛查,但少数 ADPKD 患者可能出现类似 ARPKD 的临床表型;携带者筛查未涵盖 ADPKD 致病基因,存在无法检出的风险;(2)本共识的建议主要基于国外研究证据,国内相关研究证据相对有限。由于国内外研究人群及实验条件的差异,可能影响结果的解释和比较。因此,建议相关临床专业人员结合所在医院的实际情况及患者和家属的具体因素,审慎应用本共识的推荐建议。

利益冲突声明:专家组所有成员均声明不存在利益冲突

执笔人:彭莹(湖南省妇幼保健院)、谢菲菲(湖南省妇幼保健院)、胡婷(四川大学华西第二医院)

专家组名单(按专家姓名汉语拼音排序):

贺骏(长沙市妇幼保健院)、胡婷(四川大学华西第二医院)、蒋海山(南方医科大学南方医院)、蒋宇林(中国医学科学院北京协和医院)、李卓(中南大学医学遗传学研究中心)、刘静(长沙市妇幼保健院)、刘灵(郑州大学第三附属医院)、刘珊玲(四川大学华西第二医院)、刘艳秋(江西省妇幼保健院)、龙泓羽(中南大学湘雅医院)、龙莉莉(中南大学湘雅医院)、卢彦平(中国人民解放军总医院)、马鸣(西南大学生命科学学院)、彭莹(湖南省妇幼保健院)、宋捷萍(湖北省妇幼保健院)、唐程远(中南大学湘雅二医院)、王华(湖南省儿童医院)、吴菁(广东省妇幼保健院)、肖波(中南大学湘雅医院)、谢菲菲(湖南省妇幼保健院)、薛淑媛(新疆乌鲁木齐市妇幼保健院)、杨飞(解放军总医院第一医学中心)、尹爱华(广东省妇幼保健院)、余雯贤(湖南省妇幼保健院)、俞冬熠(青岛大学附属山东省妇幼保健院)、张锦曼(云南省第一人民医院)、张晓辉(浙江大学医学院附属妇产科医院)、朱宝生(云南省第一人民医院)

参 考 文 献

- [1] HORIE S, MOCHIZUKI T, MUTO S, et al. Evidence - based clinical practice guidelines for polycystic kidney disease 2014 [J]. Clin Exp Nephrol, 2016, 20(4): 493-509.
- [2] ZERRES K, RUDNIK - SCHÖNEBORN S, STEINKAMM C, et al. Autosomal recessive polycystic kidney disease[J]. J Mol Med (Berl), 1998, 76(5): 303-309.
- [3] BERGMANN C, SENDEREK J, WINDELEN E, et al. Clinical consequences of *PKHD1* mutations in 164 patients with autosomal - recessive polycystic kidney disease (ARPKD) [J].

Kidney Int, 2005, 67(3): 829-848.

- [4] BURGMAIER K, BRINKER L, ERGER F, et al. Refining genotype-phenotype correlations in 304 patients with autosomal recessive polycystic kidney disease and *PKHD1* gene variants [J]. Kidney Int, 2021, 100(3): 650-659.
- [5] VUJIC M, HEYER CM, ARS E, et al. Incompletely penetrant *PKDI* alleles mimic the renal manifestations of ARPKD[J]. J Am Soc Nephrol, 2010, 21(7): 1097-1102.
- [6] AL - HAMED MH, ALSAHAN N, RICE SJ, et al. Biallelic *PKDI* mutations underlie early - onset autosomal dominant polycystic kidney disease in Saudi Arabian families[J]. Pediatr Nephrol, 2019, 34(9): 1615-1623.
- [7] BERGMANN C, GUAY - WOODFORD LM, HARRIS PC, et al. Polycystic kidney disease[J]. Nat Rev Dis Primers, 2018, 4(1): 50.
- [8] SUBRAMANIAN S, LESLIE SW, AHMAD T. Autosomal recessive polycystic kidney disease[M]//StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2024.
- [9] WARD CJ, HOGAN MC, ROSSETTI S, et al. The gene mutated in autosomal recessive polycystic kidney disease encodes a large, receptor-like protein[J]. Nat Genet, 2002, 30(3): 259-269.
- [10] ZHANG MZ, MAI WY, LI CX, et al. PKHD1 protein encoded by the gene for autosomal recessive polycystic kidney disease associates with basal bodies and primary cilia in renal epithelial cells[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2004, 101(8): 2311-2316.
- [11] 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.
- [12] The International Polycystic Kidney Disease Consortium. Polycystic kidney disease: the complete structure of the *PKDI* gene and its protein[J]. Cell, 1995, 81(2): 289-298.
- [13] SONG XW, DI GIOVANNI V, HE N, et al. Systems biology of autosomal dominant polycystic kidney disease (ADPKD): computational identification of gene expression pathways and integrated regulatory networks[J]. Hum Mol Genet, 2009, 18(13): 2328-2343.
- [14] KIM I, FU YL, HUI K, et al. Fibrocystin/polyductin modulates renal tubular formation by regulating polycystin - 2 expression and function[J]. J Am Soc Nephrol, 2008, 19(3): 455-468.
- [15] HARTUNG EA, GUAY - WOODFORD LM. Polycystic kidney disease: *DZIP1L* defines a new functional zip code for autosomal recessive PKD[J]. Nat Rev Nephrol, 2017, 13(9): 519-520.
- [16] HERTZ JM, SVENNINGSSEN P, DIMKE H, et al. Detection of *DZIP1L* mutations by whole - exome sequencing in consanguineous families with polycystic kidney disease[J]. Pediatr Nephrol, 2022, 37(11): 2657-2665.
- [17] CHEN HC, WU ZM, YAN ZW, et al. The ARPKD protein *DZIP1L* regulates ciliary protein entry by modulating the architecture and function of ciliary transition fibers[J]. Adv Sci (Weinh), 2024, 11(24): e2308820.

- [18] 中华医学会医学遗传学分会遗传病临床实践指南撰写组. 多囊肾病的临床实践指南[J]. 中华医学遗传学杂志, 2020, 37(3): 277-283.
- [19] BERGMANN C, KÜPPER F, DORNIA C, et al. Algorithm for efficient *PKHD1* mutation screening in autosomal recessive polycystic kidney disease (ARPKD)[J]. Hum Mutat, 2005, 25(3): 225-231.
- [20] HARTUNG EA, GUAY-WOODFORD LM. Autosomal recessive polycystic kidney disease: a hepatorenal fibrocystic disorder with pleiotropic effects[J]. Pediatrics, 2014, 134(3): e833-e845.
- [21] DENAMUR E, DELEZOIDE AL, ALBERTI C, et al. Genotype-phenotype correlations in fetuses and neonates with autosomal recessive polycystic kidney disease[J]. Kidney Int, 2010, 77(4): 350-358.
- [22] 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.
- [23] BERGMANN C. Genetics of autosomal recessive polycystic kidney disease and its differential diagnoses[J]. Front Pediatr, 2017, 5: 221.
- [24] LU W, PEISSEL B, BABAKHANLOU H, et al. Perinatal lethality with kidney and pancreas defects in mice with a targeted *PKD1* mutation[J]. Nat Genet, 1997, 17(2): 179-181.
- [25] BERGMANN C, VON BOTHMER J, ORTIZ BRÜCHLE N, et al. Mutations in multiple PKD genes may explain early and severe polycystic kidney disease[J]. J Am Soc Nephrol, 2011, 22(11): 2047-2056.
- [26] BRINKERT F, LEHNHARDT A, MONTOYA C, et al. Combined liver - kidney transplantation for children with autosomal recessive polycystic kidney disease (ARPKD): indication and outcome[J]. Transpl Int, 2013, 26(6): 640-650.
- [27] GUAY - WOODFORD LM, BISSLER JJ, BRAUN MC, et al. Consensus expert recommendations for the diagnosis and management of autosomal recessive polycystic kidney disease: report of an international conference[J]. J Pediatr (Rio J), 2014, 165(3): 611-617.
- [28] ALZARKA B, MORIZONO H, BOLLMAN JW, et al. Design and implementation of the hepatorenal fibrocystic disease core center clinical database: a centralized resource for characterizing autosomal recessive polycystic kidney disease and other hepatorenal fibrocystic diseases[J]. Front Pediatr, 2017, 5: 80.
- [29] SALMAN MA, ELGEBALY A, SOLIMAN NA. Epidemiology and outcomes of pediatric autosomal recessive polycystic kidney disease in the Middle East and North Africa[J]. Pediatr Nephrol, 2024, 39(9): 2569-2578.
- [30] KÄÄRIÄINEN H. Polycystic kidney disease in children: a genetic and epidemiological study of 82 Finnish patients[J]. J Med Genet, 1987, 24(8): 474-481.
- [31] 侯伟, 付晓琳, 谢潇潇, 等. 中国人群33104例单基因病携带者筛查的多中心研究[J]. 南方医科大学学报, 2024, 44(6): 1015-1023.
- [32] BURGMAIER K, GIMPEL C, SCHAEFER F, et al. Autosomal recessive polycystic kidney disease-*PKHD1*[M]//GeneReviews® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle, 1993.
- [33] ADEVA M, EL-YOUSSEF M, ROSSETTI S, et al. Clinical and molecular characterization defines a broadened spectrum of autosomal recessive polycystic kidney disease (ARPKD) [J]. Medicine (Baltimore), 2006, 85(1): 1-21.
- [34] 中国遗传学会遗传诊断分会, 上海市遗传学会临床遗传与遗传咨询专委会. 综合性携带者筛查关键问题专家共识(2024版)[J]. 国际遗传学杂志, 2024, 47(1): 1-11.
- [35] 中华预防医学会出生缺陷预防与控制专业委员会产前筛查和诊断学组. 孕前及孕早期常见隐性单基因遗传病携带者筛查临床应用专家共识[J]. 中华围产医学杂志, 2024, 27(1): 3-12.
- [36] 郭玲仟, 张学. 医学遗传学[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2016: 82.
- [37] Committee on Genetics. Committee Opinion No. 690: carrier screening in the age of genomic medicine[J]. Obstet Gynecol, 2017, 129(3): e35-e40.
- [38] Committee on Genetics. Committee Opinion No. 691: carrier screening for genetic conditions[J]. Obstet Gynecol, 2017, 129(3): e41-e55.

责任编辑: 龚学民