

常染色体隐性遗传性多囊肾病诊疗新进展

杨婧怡, 何大维*

重庆医科大学附属儿童医院泌尿外科, 重庆

收稿日期: 2025年11月12日; 录用日期: 2025年12月6日; 发布日期: 2025年12月16日

摘要

常染色体隐性遗传性多囊肾病(Autosomal Recessive Polycystic Kidney Disease, ARPKD)是一种罕见的遗传性肾病, 主要由PKHD1基因突变引起。近年来, 随着基因测序技术和疾病模型的发展, 对ARPKD的认识不断深入。国际多中心研究的建立促进了临床数据的整合与共享, 推动了疾病自然史的研究和治疗策略的优化。新兴的治疗方法如CFTR调节剂、PKA抑制剂等为患者带来了新的希望。未来研究应聚焦于开发针对特定基因型的精准治疗, 利用类器官和AI模型进行药物筛选, 建立国际患者登记系统以推动临床研究。本文主要对ARPKD的诊断方法和治疗策略的最新进展进行综述。

关键词

常染色体隐性遗传性多囊肾病, 基因检测, 临床表现, 治疗进展

New Advances in the Diagnosis and Treatment of Autosomal Recessive Polycystic Kidney Disease

Jingyi Yang, Dawei He*

Urology Department of Children's Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing

Received: November 12, 2025; accepted: December 6, 2025; published: December 16, 2025

Abstract

Autosomal recessive polycystic kidney disease (ARPKD) is a rare hereditary kidney disorder mainly caused by mutations in the PKHD1 gene. Recently, with the development of gene sequencing technology and disease models, our understanding of ARPKD has been continuously deepened. The establishment of international multi-center studies has promoted the integration and sharing of clinical

*通讯作者。

文章引用: 杨婧怡, 何大维. 常染色体隐性遗传性多囊肾病诊疗新进展[J]. 临床医学进展, 2025, 15(12): 1969-1978.
DOI: 10.12677/acm.2025.15123616

data, facilitating research on the natural history of the disease and the optimization of treatment strategies. Emerging treatment methods such as CFTR modulators and PKA inhibitors have brought new hope to patients. Future research should focus on developing precision treatments for specific genotypes, using organoids and AI models for drug screening, and establishing an international patient registry to advance clinical research. This article mainly reviews the latest progress in the diagnosis methods and treatment strategies of ARPKD.

Keywords

Autosomal Recessive Polycystic Kidney Disease, Genetic Testing, Clinical Manifestations, Treatment Progress

Copyright © 2025 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

多囊肾病(polycystic kidney diseases, PKDs)是一种单基因型疾病,是最常见的遗传性肾病之一,可分为常染色体显性多囊肾病(autosomal dominant polycystic kidney disease, ADPKD)和常染色体隐性多囊肾病(autosomal recessive polycystic kidney disease, ARPKD)。ARPKD 较 ADPKD 更为罕见,发病率约为 1:20,000 [1],其临床症状通常比 ADPKD 严重得多,ARPKD 发病无明显性别差异[2]。考虑地理分布、种族人群等因素,ARPKD 在不同地区的发病率有着巨大差异,北美、中美洲和南美洲估计发病率为 1/10,000~1/40,000,由于近亲婚姻的高度流行,ARPKD 在中东和北非地区的发病率可能更高[3]。早发性 ADPKD (the early-onset ADPKD),通常指在 18 岁前(尤其在子宫内、新生儿期或婴幼儿期)即出现显著的临床表现[4],与 ARPKD 较难鉴别,患者的总数可能与 ARPKD 患儿的数量相当。值得关注的是,目前研究中 ARPKD 的估计发病率远低于实际发病率。

ARPKD 主要由 PKHD1 基因突变引起,临床表现为双侧肾脏增大、肾小管扩张和进行性肾功能减退,肝胆疾病是主要的肾外表现,常见为先天性肝纤维化、Caroli 病和门脉高压[5]。高血压、肺发育不良、胰腺囊肿等也显著影响预后[6]。目前,ARPKD 的研究已经从单纯的表型描述发展到分子机制探索和精准医疗阶段。多项研究通过大样本队列分析,揭示了其基因型-表型相关性。此外,疾病模型的发展极大地促进了 ARPKD 的研究,为研究 ARPKD 的发病机制和药物筛选提供了重要平台。本文旨在综述 ARPKD 的研究现状、发病机制、临床表现、诊断方法和治疗策略的最新进展,为该病的临床诊治和研究提供参考。

2. 发病机制

2.1. 纤毛 - 中心体复合体功能障碍

ARPKD 主要由多囊肾肝基因 1 (PKHD1)和纤毛过渡区蛋白 DAZ 相互作用蛋白 1 类蛋白(DAZ-interacting protein 1-like protein, DZIP1L)突变导致。PKHD1 编码纤维囊藻蛋白/多聚管蛋白(Fibrocystin/Polyductin, FPC),FPC 是一种单一的跨膜蛋白,定位于初级纤毛和肾小管上皮细胞基底侧参与细胞极性、增殖和流体力学感知的调控[7]。Ma [8]的研究表明,纤毛功能异常影响下游信号通路,如 cAMP/PKA、mTOR 等,促进囊肿形成和扩张。其次,与 PKHD1 突变相比,DZIP1L 突变是一种相当罕见的突变。DZIP1L 是一种 767 个残基的可溶性锌指蛋白,类似于 PC1、PC2 和纤维囊藻蛋白,定位于中心粒和基底体的远端。DZIP1L 在初级纤毛的形成和功能中起着至关重要的作用,初级纤毛是各种信号通路和肾脏和肝脏正常发

育所必需的细胞结构。该基因的突变可以破坏睫毛功能, 导致 ARPKD 中出现的囊性变化。在 DZIP1L 突变细胞中, PC1 和 PC2 在睫状膜上的定位受到损害。DZIP1L 的 ARPKD 变异可能会损害 ADPKD 蛋白多囊蛋白的纤毛输入, 但可能会微妙地影响其他纤毛源蛋白的纤毛门通。DZIP1L 突变导致纤毛上 PC1/2 表达强烈降低, 这可能是囊肿形成的基础。因此增强或恢复 PC1/2 纤毛表达可能会改善 DZIP1L 突变引起的 ARPKD 的囊肿形成。Xu 等人报道了一例由嵌合型 PKHD1 突变引起的多囊肾病例[9], 他们发现这种突变不仅导致 FPC 在线粒体中的定位和表达异常, 还同时引起了其在溶酶体中的定位错误。这种共定位异常强烈提示, PKHD1 突变破坏了线粒体与溶酶体这两个关键细胞器之间的正常通讯。线粒体-溶酶体交互是调控细胞代谢和自噬等过程的核心, 这一通路的紊乱可能从另一个维度加剧了 ARPKD 的疾病进程[7][10]。

2.2. 线粒体功能异常

Walker 等人[11]研究发现 FPC 的全长蛋白能够被切割, 释放出其 C 末端片段(FPC-CTF)。这个片段可以直接易位至线粒体内部。在多种 ARPKD 模型(包括细胞系和类器官)中, 过表达这个线粒体靶向的 FPC-CTF 能够显著抑制囊肿的形成和发展。这一发现提示 FPC 不仅是一个位于纤毛的结构蛋白, 其裂解产物更作为一个直接的线粒体功能调节因子, 在维持肾小管上皮细胞稳态中发挥关键作用。这一发现为 ARPKD 的治疗提供了新的靶点。Li 等人[12]对比了 ARPKD 模型动物与正常对照的肾脏蛋白表达谱。他们的分析结果显示, 在 ARPKD 肾脏中, 有大量与线粒体功能和代谢通路相关的蛋白质发生了显著性改变。这从全局层面表明, 线粒体的代谢和功能状态在 ARPKD 的病理过程中出现了广泛紊乱。

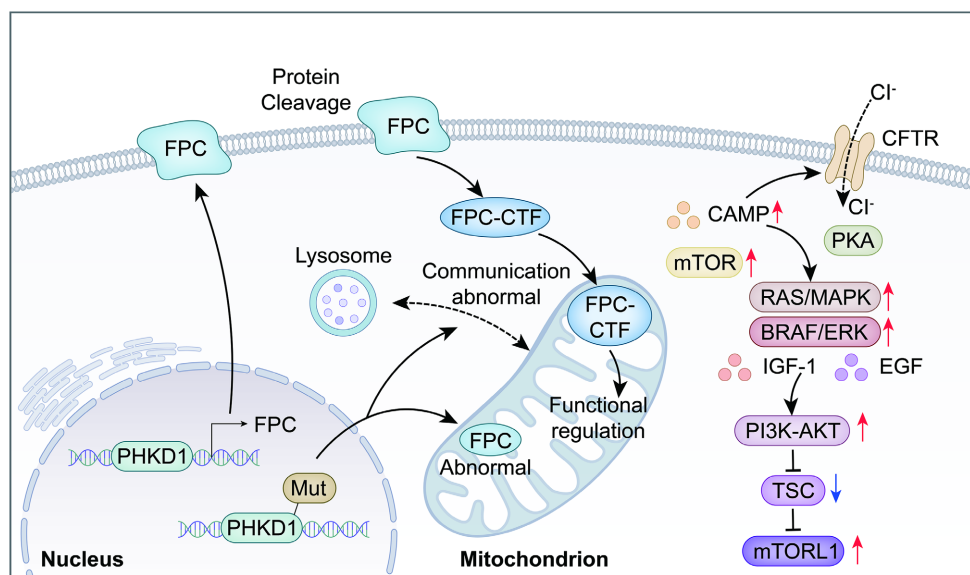


Figure 1. The process of cyst formation in ARPKD

图 1. ARPKD 中囊肿形成的环节

2.3. 多条信号通路的异常激活

细胞凋亡的失衡是囊肿形成的一个重要推动因素。ARPKD 病理进程的核心是由一系列相互关联的信号通路异常激活所驱动的, 这一调控网络的失调共同破坏了集合管上皮细胞的稳态, 导致其异常增殖、囊性扩张及液体分泌亢进。环磷酸腺苷(cAMP)信号通路的异常是目前研究最深入的。由于纤毛功能缺陷, 细胞内 cAMP 水平持续升高, 并在集合管主细胞中引发独特的“促增殖悖论”[13]。高水平的 cAMP 通

过激活蛋白激酶 A (PKA), 进而激活 Ras/MAPK 和 BRAF/ERK 等促有丝分裂通路[14], 强力驱动细胞周期进程。此外, 在 ARPKD 的肾脏和肝脏组织中, 均观察到 mTOR 信号通路的过度激活。主要是由于来自囊肿微环境的生长因子(如 IGF-1, EGF)可通过其受体激活 PI3K-Akt 通路, 进而抑制 TSC 复合体(mTOR 的负调控因子), 导致 mTORC1 活化。cAMP/PKA 信号也可能通过调控 Akt 的磷酸化状态或 Rheb 的活性, 间接影响 mTORC1 的活性。近期 Sudarikova 等[15]发现由于多囊蛋白复合体功能丧失, 导致细胞内钙信号异常和 cAMP 水平显著升高。高浓度的 cAMP 是激活 CFTR 通道的最主要信号, 一旦被 cAMP 激活, CFTR 通道在囊肿衬里上皮细胞的顶膜大量开放, 将细胞内的氯离子主动泵入囊肿(见图 1)。

3. 临床表现

ARPKD 的临床表现在很大程度上取决于疾病的严重程度和发病年龄, 其临床表现具有高度异质性, 可从新生儿期严重肾衰竭至成人期仅表现为肝纤维化[16], 也有家庭内变异的报道, 在同一个家庭中, 表型表现有很大的差异。

3.1. 肾脏表现

双侧肾脏增大、肾小管扩张、进行性肾功能减退。Denamur 等[17]对胎儿和新生儿 ARPKD 的研究发现, 基因型与表型之间存在明显相关性, truncating 突变与更严重的肾脏表型相关。

3.2. 肝脏表现

肝脏表现以肝门发育不良为特征, 主要为先天性肝纤维化(congenital hepatic fibrosis, CHF)、Caroli 综合征、门脉高压。45%婴儿伴肝内胆管发育不良; 部分患者合并 Caroli 病, 易反复胆管炎和败血症; 门脉高压可导致食管静脉曲张出血, 发生率 5%~37% [2]。Obusez 等[18]报道了 ARPKD 合并 Caroli 综合征的病例。在一些患者中, 特别是在使用透析治疗 ESRD 之后, 由于肾功能完全丧失导致从肝脏分流的毒素清除受损, CHF 和 Caroli 病的并发症可能导致上行性胆管炎风险增加[19] [20], 表现为脾肿大、脾功能亢进和血小板计数降低, 还有因脾功能障碍和胆管炎而发生细菌性感染的风险。

3.3. 其他系统表现

Hartung 等[21]指出 ARPKD 是一种影响多系统纤维囊性病变。动脉高血压常见于 ARPKD 儿童和约 20%的 ADPKD 儿童[22]。肺发育不良是围产期/新生儿期死亡的主要原因。大约 30%被诊断为 ARPKD 的受影响儿童出生后不久就死于呼吸窘迫, 原因是双侧肾脏增大引起的有限的横膈膜偏移、肺发育不良和胸腔压迫, 并发肺部感染也可能导致更高的死亡率[23]。胰腺囊肿罕见, 多见于成人患者。有报道曾治疗一名 16 岁患有 ARPKD 和经基因证实的 PKHD1 突变的男孩, 他在肝肾联合移植后 3 年发展为大型胰腺囊肿[2]。

4. 诊断

4.1. 影像学检查

超声检查是首选方法, 新生儿期可见肾脏增大、回声增强、皮质髓质分界不清。MRI 可更清晰显示囊肿分布和肝纤维化[24]。

4.2. 基因检测

基因检测通常在有 ARPKD 或早发性 PKD 嫌疑的儿童中进行。这对于临床试验尤其重要, 因为许多表型障碍可以模仿 ARPKD, 例如早发型 ADPKD 或婴儿肾炎。PKHD1 基因测序是确诊的金标准, 尤其

适用于不典型病例[25]。Agam 等[26]对以色列贝都因人群的研究发现了新的内含子和编码区变异, 丰富了 PKHD1 基因的突变谱。早发型 ADPKD 表型出现的年龄要年轻得多, 因此, 无论是在表型还是在发病方面都可以非常接近 ARPKD。PKD1 和 PKD2 的突变也可以以隐性方式遗传(纯合子或复合杂合子), 至少有一个弱的 PKD1 或 PKD2 亚型等位基因; 这些患者可能出现类似 ARPKD 的表型 DAZ 相互作用蛋白 1。因此, 基因检测在区分 ARPKD 和早发型 ADPKD、指导后续疾病管理策略方面起着至关重要的作用[27][28]。

5. 疾病评估与风险分层

5.1. 基因突变类型与表型关联的严重程度[1][29][30]

双等位基因截断突变: 当患儿携带两个导致蛋白质功能完全丧失的突变(如无义突变、移码突变、剪接位点突变导致外显子跳跃、大片段缺失)时, 通常与最严重的围产期/新生儿表型相关。这些突变几乎不产生任何有功能的蛋白, 导致肾脏和肝脏的发育严重受损, 常伴有肺发育不良, 是早期死亡的主要遗传背景。

至少一个错义突变: 大量队列研究表明, 携带至少一个错义突变的患儿, 其生存率显著提高。这些突变可能产生部分保留功能的蛋白, 从而减轻了疾病表型。这类患儿可能表现为晚发型(婴儿期、儿童期甚至成年期才被诊断)或较轻的肾脏受累。

复合杂合子的谱系分布: 大多数患儿为复合杂合子(携带两个不同的致病突变)。其表型严重程度通常介于两个突变各自预期的严重程度之间, 但往往由那个更严重的突变所主导。

在产前或新生儿期确诊后, 应立即进行基因检测。若发现为“双等位基因截断突变”, 需早期制定长期的肾脏和肝脏监测计划。基因型是进行早期风险分层的强大工具。高危患儿(双等位基因截断突变)需要更密集的围产期监护和生命早期支持。Braunisch 等[28]开发了基于群体基因数据估计常染色体隐性肾病终身风险的方法。基于人群基因数据风险评估模型建立, 提高了诊断的准确性和早期识别能力。

5.2. 动态预后的临床指标

围产期及新生儿期主要通过呼吸状况评估, 即肺发育不良的程度、所需呼吸支持的级别和持续时间。出生后第一年的生存率与肺功能状态最密切相关。需要长期机械通气的患儿死亡率显著增高。能够成功脱离呼吸支持的患儿, 其长期生存的可能性大大增加[31]。

羊水过少通常被认为是肾脏疾病胎儿预后不良的重要预测指标, 特别是因为羊水过少严重时会导致肺发育不良。已有研究表明, 羊水输注治疗双侧肾发育不全的胎儿羊水过少可缓解致死性肺发育不良, 尽管其远期效果相对较差。然而, 尚无证据支持羊水输注在 ARPKD 中的应用[32]。

肾功能指标包括血肌酐值、估计肾小球滤过率、血压等。新生儿期的肌酐水平反映了母体肾功能, 其下降延迟或持续升高是胎儿肾功能不全的标志。1 岁时的肌酐水平是预测远期肾功能进展的重要指标。难治性高血压是预后不良的标志, 并直接加速肾功能恶化。eGFR 的精准测量能更客观地评估肾功能衰退速度。肾脏病情相对稳定的患儿, 其进展至 ESRD 的速度通常较慢, 但值得注意的是, 其肝脏功能的评估必不可少, 肝脏并发症(如反复曲张静脉出血、难治性腹水、胆管炎)可能成为影响长期生存率和生活质量的主要限制因素[33]。而早期即出现肾功能快速下降者, 预示将更早需要肾脏替代治疗。

6. 治疗

ARPKD 的药物开发一直受到疾病的罕见、有限的临床前模型、对这种可变疾病的纵向病程和预后标志物的知识差距, 以及缺乏明确定义的适用于临床试验的主要终点等因素的阻碍。虽然 ARPKD 和

ADPKD 是不同的疾病,但临床前和临床数据表明遗传和病理生理重叠,包括类似的细胞内信号级联的失调。此外,ARPKD 和 ADPKD 具有一些相似的临床特征,包括肾脏增大、高血压、GFR 降低。因此,ADPKD 的药物开发有可能为 ARPKD 临床试验的某些方面提供信息,例如候选疗法的选择和终点。目前 ARPKD 的治疗方法仍以支持治疗为主,旨在延缓肾功能恶化和并发症,当前的研究重点正日益聚焦于开发精准疗法,旨在直接干预 ARPKD 的核心致病机制,为延缓疾病进展开辟了新的治疗道路。

6.1. 支持治疗

动脉高血压常见于 ARPKD 儿童和约 20%的 ADPKD 儿童[22]。对于高血压的管理以 ACEI/ARB 药物为首选;饮食上选择低盐低脂、优质蛋白饮食;避免感染及使用肾毒性药物;及时处理门脉高压和胆道感染。有胃食道静脉曲张的患者可能需要门体分流术。门静脉减压外科分流术在儿科 ARPKD 患者中并不常见,仅在专门的移植中心植入[34]。Yanda 等[35]研究表明 CFTR 调节剂/矫正剂可能对 ARPKD 有治疗潜力。对于终末期肾病合并严重肝病者,联合移植可改善预后。Mekahli 等[36]的研究显示,年轻 ARPKD 患者接受肾移植与肝肾联合移植的比较结果支持个体化治疗策略。Chapal 等[37]的多中心研究进一步证实了移植治疗的长期效果。

6.2. 靶向治疗

目前最具代表性的靶向药物是血管加压素 V2 受体拮抗剂和 mTOR 抑制剂[38] [39]。血管加压素 V2 受体拮抗剂(如托伐普坦)通过竞争性阻断集合管主细胞基底侧的 V2 受体,抑制 cAMP 的生成,从而同时减少囊肿液的分泌和囊肿上皮细胞的增殖[40]。尽管托伐普坦已获批用于延缓 ADPKD 成人患者的肾功能下降,但其在 ARPKD 患儿中的安全性和有效性仍在积极研究中。初步的研究表明,托伐普坦可能减缓 ARPKD 儿童的肾脏总体积增长并维持肾功能,但其长期疗效和对于年幼患儿(尤其存在肝病背景者)潜在的肝毒性风险仍需更大规模研究评估。由于药物可能在囊肿内难以达到有效浓度或存在代偿机制,mTOR 抑制剂(如西罗莫司、依维莫司)在 ADPKD 临床试验中的结果不尽如人意,然而,针对 ARPKD,特别是与肝脏胆管板畸形相关病变的研究仍在继续,其潜力可能在于与其他药物的联合应用。此外,CFTR 调节剂是一种可以纠正蛋白质错误折叠和错误处理的小分子,抑制或阻断功能正常或过度活跃的 CFTR 通道能够有效减少囊肿液体的分泌并延缓囊肿的生长[35]。

6.3. 基因治疗

基因治疗旨在从根源上纠正 PKHD1 基因的致病突变,为 ARPKD 患者带来根治的希望。基因替代治疗通过递送功能性 PKHD1 cDNA 至靶细胞,以补偿基因功能缺失。其核心挑战在于 PKHD1 基因编码序列过长(约 16 kb),远超常规腺相关病毒(AAV)载体的包装极限。近期研究证实,经优化设计的双 AAV 系统可在动物模型中实现 PKHD1 部分片段的成功递送与功能恢复。基因编辑技术以 CRISPR-Cas9 系统为代表,能够直接在基因组位点进行精准修正。该策略对 ARPKD 尤为适用,因其可针对患者特有的复合杂合突变进行个性化修复。然而,该技术的临床转化仍面临体内递送效率不足、编辑产物的脱靶风险,以及编辑细胞的长效稳定性问题等挑战。此外,针对特定类型突变(如无义突变)的通读疗法(如 PTC124),以及利用反义寡核苷酸(ASO)来调控基因剪接、跳过致病外显子等新兴技术,也展现出应用前景。随着类器官(如患者来源的肾脏类器官)等新型研究工具的成熟,它们将成为测试这些基因疗法有效性的理想平台,加速其向临床的转化[1] [41] [42]。

7. 综合管理与全程关怀

近年来,ARPKD 通过多学科协作、积极的围产期管理和全面的长期支持,患儿的生存率和生活质量

已得到显著提升。通过优化的围产期管理为生命护航, 通过精准积极的营养支持为生长奠基, 再辅以全面的人文关怀与社会心理支持, 我们不仅能显著延长 ARPKD 患儿的生命, 更能致力于提升他们及其家庭的生活质量, 真正践行“以患者和家庭为中心”的现代儿科管理理念。

7.1. 围产期管理

围产期管理是决定 ARPKD 患儿预后的第一个关键环节, 产前可通过超声初步筛查, 对怀疑 ARPKD 的胎儿, 可通过羊膜腔穿刺或绒毛膜穿刺进行 PKHD1 基因测序。明确的基因诊断不仅能为遗传咨询提供依据, 也为产后管理方案的制定提供关键信息。分娩时机需个体化权衡, 胎儿肺成熟度与羊水过少可能导致肺发育不良的风险。而肺发育不良是围产期 ARPKD 患儿早期死亡的主要原因。这类患儿出生后常需立即进行呼吸评估, 部分需要无创或有创机械通气[31]。

7.2. 营养支持与生长发育

营养状况与 ARPKD 患儿的生存率、生长发育及远期并发症直接相关[16]。ARPKD 患儿鼓励母乳喂养, 对于存在生长迟缓、摄入不足或高代谢状态的患儿, 应早期、积极地给予营养强化(如高能量密度配方)或管饲喂养(鼻胃管或胃造口)。在肾功能不全的早期至中期, 应提供充足的优质蛋白, 以支持生长而不加重氮质血症。在终末期肾病(ESRD)阶段, 需根据肾小球滤过率适当调整, 避免高蛋白负荷[43][44]。

7.3. 社会心理支持

从儿科到成人医疗体系的过渡是关键时期。应尽早启动过渡计划, 培养患儿的疾病自我管理能力, 确保医疗照顾的连续性, 避免此阶段可能出现的治疗依从性下降。社会工作者、心理医生、儿童生活专家、护士和医生需协同工作, 为家庭提供从诊断、治疗到长期随访的全流程心理社会支持。

8. 总结与展望

ARPKD 是一种多系统受累的复杂遗传病, 近年来在发病机制、诊断技术和治疗策略方面均取得显著进展。未来研究应聚焦于: 开发针对特定基因型的精准治疗; 利用类器官和 AI 模型进行药物筛选; 建立国际患者登记系统以推动临床研究; 探索新的治疗靶点, 如线粒体功能调节; 优化移植策略, 提高患者长期生存质量。通过多学科协作和转化研究, 有望为 ARPKD 患者提供更有效的个体化治疗方案。

基金项目

Chongqing medical scientific research project (joint project of Chongqing Health Commission and Science and Technology Bureau) (2025ZDXM036).

参考文献

- [1] Bergmann, C., Guay-Woodford, L.M., Harris, P.C., Horie, S., Peters, D.J.M. and Torres, V.E. (2018) Polycystic Kidney Disease. *Nature Reviews Disease Primers*, **4**, Article No. 50. <https://doi.org/10.1038/s41572-018-0047-y>
- [2] Burgmaier, K., Brinker, L., Erger, F., Beck, B.B., *et al.* (2021) Refining Genotype-Phenotype Correlations in 304 Patients with Autosomal Recessive Polycystic Kidney Disease and PKHD1 Gene Variants. *Kidney International*, **100**, 650-659. <https://doi.org/10.1016/j.kint.2021.04.019>
- [3] Salman, M.A., Elgebaly, A. and Soliman, N.A. (2024) Epidemiology and Outcomes of Pediatric Autosomal Recessive Polycystic Kidney Disease in the Middle East and North Africa. *Pediatric Nephrology*, **39**, 2569-2578. <https://doi.org/10.1007/s00467-024-06281-0>
- [4] Durkie, M., Chong, J., Valluru, M.K., Harris, P.C. and Ong, A.C.M. (2021) Biallelic Inheritance of Hypomorphic PKD1 Variants Is Highly Prevalent in Very Early Onset Polycystic Kidney Disease. *Genetics in Medicine*, **23**, 689-697. <https://doi.org/10.1038/s41436-020-01026-4>

- [5] Hartung, E.A. and Guay-Woodford, L.M. (2014) Autosomal Recessive Polycystic Kidney Disease: A Hepatorenal Fibrocystic Disorder with Pleiotropic Effects. *Pediatrics*, **134**, e833-e845. <https://doi.org/10.1542/peds.2013-3646>
- [6] Büscher, R., Büscher, A.K., Weber, S., Mohr, J., Hegen, B., Vester, U., *et al.* (2013) Clinical Manifestations of Autosomal Recessive Polycystic Kidney Disease (ARPKD): Kidney-Related and Non-Kidney-Related Phenotypes. *Pediatric Nephrology*, **29**, 1915-1925. <https://doi.org/10.1007/s00467-013-2634-1>
- [7] Bergmann, C. (2013) Autosomal-Recessive Polycystic Kidney Disease Gets More Complex. *Gastroenterology*, **144**, 1155-1156. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2013.02.046>
- [8] Ma, M. (2021) Cilia and Polycystic Kidney Disease. *Seminars in Cell & Developmental Biology*, **110**, 139-148. <https://doi.org/10.1016/j.semcdb.2020.05.003>
- [9] Xu, C., Yang, C., Ye, Q., Xu, J., Tong, L., Zhang, Y., *et al.* (2021) Mosaic PKHD1 in Polycystic Kidneys Caused Aberrant Protein Expression in the Mitochondria and Lysosomes. *Frontiers in Medicine*, **8**, Article ID: 743150. <https://doi.org/10.3389/fmed.2021.743150>
- [10] Goilav, B., Satlin, L.M. and Wilson, P.D. (2008) Pathways of Apoptosis in Human Autosomal Recessive and Autosomal Dominant Polycystic Kidney Diseases. *Pediatric Nephrology*, **23**, 1473-1482. <https://doi.org/10.1007/s00467-008-0851-9>
- [11] Walker, R.V., Yao, Q., Xu, H., Maranto, A., Swaney, K.F., Ramachandran, S., *et al.* (2023) Fibrocystin/Polyductin Releases a C-Terminal Fragment That Translocates into Mitochondria and Suppresses Cystogenesis. *Nature Communications*, **14**, Article No. 6513. <https://doi.org/10.1038/s41467-023-42196-4>
- [12] Li, Q., Lu, X., You, Y., Sun, H., Liu, X., Ai, J., *et al.* (2012) Comparative Proteomic Analysis Suggests That Mitochondria Are Involved in Autosomal Recessive Polycystic Kidney Disease. *Proteomics*, **12**, 2556-2570. <https://doi.org/10.1002/pmic.201100590>
- [13] Wang, X., Jiang, L., Thao, K., Sussman, C.R., LaBranche, T., Palmer, M., *et al.* (2022) Protein Kinase a Downregulation Delays the Development and Progression of Polycystic Kidney Disease. *Journal of the American Society of Nephrology*, **33**, 1087-1104. <https://doi.org/10.1681/asn.2021081125>
- [14] Parnell, S.C., Raman, A., Zhang, Y., Daniel, E.A., Dai, Y., Khanna, A., *et al.* (2022) Expression of Active B-Raf Proto-Oncogene in Kidney Collecting Ducts Induces Cyst Formation in Normal Mice and Accelerates Cyst Growth in Mice with Polycystic Kidney Disease. *Kidney International*, **102**, 1103-1114. <https://doi.org/10.1016/j.kint.2022.05.028>
- [15] Sudarikova, A.V., Vasileva, V.Y., Sultanova, R.F. and Ilatovskaya, D.V. (2021) Recent Advances in Understanding Ion Transport Mechanisms in Polycystic Kidney Disease. *Clinical Science*, **135**, 2521-2540. <https://doi.org/10.1042/cs20210370>
- [16] Raina, R., Chakraborty, R., Sethi, S.K., Kumar, D., Gibson, K. and Bergmann, C. (2021) Diagnosis and Management of Renal Cystic Disease of the Newborn: Core Curriculum 2021. *American Journal of Kidney Diseases*, **78**, 125-141. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2020.10.021>
- [17] Denamur, E., Delezoide, A., Alberti, C., Bourillon, A., Gubler, M., Bouvier, R., *et al.* (2010) Genotype-Phenotype Correlations in Fetuses and Neonates with Autosomal Recessive Polycystic Kidney Disease. *Kidney International*, **77**, 350-358. <https://doi.org/10.1038/ki.2009.440>
- [18] Obusez, E.C. and Udayasankar, U. (2015) Autosomal Recessive Polycystic Kidney Disease with Caroli Syndrome. *Journal of Urology*, **193**, 679-680. <https://doi.org/10.1016/j.juro.2014.11.013>
- [19] Sweeney, W.E. and Avner, E.D. (2010) Diagnosis and Management of Childhood Polycystic Kidney Disease. *Pediatric Nephrology*, **26**, 675-692. <https://doi.org/10.1007/s00467-010-1656-1>
- [20] Dell, K.M., Sweeney, W.E. and Avner, E.D. (2009) Polycystic Kidney Disease. In: Avner, E.D., Harmon, W.E., Niaudet, P. and Yoshikawa, N., Eds., *Pediatric Nephrology*, Springer, 849-887. https://doi.org/10.1007/978-3-540-76341-3_36
- [21] Hartung, E.A. and Guay-Woodford, L.M. (2017) DZIP1L Defines a New Functional Zip Code for Autosomal Recessive PKD. *Nature Reviews Nephrology*, **13**, 519-520. <https://doi.org/10.1038/nrneph.2017.102>
- [22] Cadnapaphornchai, M.A., Dell, K.M., Gimpel, C., Guay-Woodford, L.M., Gulati, A., Hartung, E.A., *et al.* (2025) Polycystic Kidney Disease in Children: The Current Status and the Next Horizon. *American Journal of Kidney Diseases*, **86**, 383-392. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2025.01.022>
- [23] Dell, K.M. (2011) The Spectrum of Polycystic Kidney Disease in Children. *Advances in Chronic Kidney Disease*, **18**, 339-347. <https://doi.org/10.1053/j.ackd.2011.05.001>
- [24] Swanson, K. (2021) Autosomal Recessive Polycystic Kidney Disease. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, **225**, B7-B8. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2021.06.038>
- [25] Frank, V., Zerres, K. and Bergmann, C. (2014) Transcriptional Complexity in Autosomal Recessive Polycystic Kidney Disease. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*, **9**, 1729-1736. <https://doi.org/10.2215/cjn.00920114>
- [26] Agam, N., Wormser, O., Biller, A., *et al.* (2025) Intronic and Coding Genetic Variants in Autosomal Recessive Polycystic

- Kidney Disease among Israeli Bedouins of Arabian Peninsula Ancestry. *American Journal of Kidney Diseases*.
- [27] Fick, G.M., Johnson, A.M., Strain, J.D., Kimberling, W.J., Kumar, S., Manco-Johnson, M.L., *et al.* (1993) Characteristics of Very Early Onset Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease. *Journal of the American Society of Nephrology*, **3**, 1863-1870. <https://doi.org/10.1681/asn.v3i21863>
 - [28] Ushio, Y., Kataoka, H., Akagawa, H., Sato, M., Manabe, S., Kawachi, K., *et al.* (2024) Factors Associated with Early-Onset Intracranial Aneurysms in Patients with Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease. *Journal of Nephrology*, **37**, 983-992. <https://doi.org/10.1007/s40620-023-01866-8>
 - [29] Lu, H., Galeano, M.C.R., Ott, E., Kaeslin, G., Kausalya, P.J., Kramer, C., *et al.* (2017) Mutations in DZIP1L, Which Encodes a Ciliary-Transition-Zone Protein, Cause Autosomal Recessive Polycystic Kidney Disease. *Nature Genetics*, **49**, 1025-1034. <https://doi.org/10.1038/ng.3871>
 - [30] Adeva, M., El-Youssef, M., Rossetti, S., Kamath, P.S., Kubly, V., Consugar, M.B., *et al.* (2006) Clinical and Molecular Characterization Defines a Broadened Spectrum of Autosomal Recessive Polycystic Kidney Disease (ARPKD). *Medicine*, **85**, 1-21. <https://doi.org/10.1097/01.md.0000200165.90373.9a>
 - [31] Guay-Woodford, L.M., Bissler, J.J., Braun, M.C., Bockenhauer, D., Cadnapaphornchai, M.A., Dell, K.M., *et al.* (2014) Consensus Expert Recommendations for the Diagnosis and Management of Autosomal Recessive Polycystic Kidney Disease: Report of an International Conference. *The Journal of Pediatrics*, **165**, 611-617. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2014.06.015>
 - [32] Braunisch, M.C., Großewinkelmann, C.M., Menke, M., Hannane, N., Berutti, R., Ćomić, J., *et al.* (2025) Estimating Lifetime Risk of Autosomal Recessive Kidney Diseases Using Population-Based Genotypic Data. *Kidney International Reports*, **10**, 2384-2393. <https://doi.org/10.1016/j.ekir.2025.04.036>
 - [33] Gunay-Aygun, M., Font-Montgomery, E., Lukose, L., Tuchman Gerstein, M., Piwnica-Worms, K., Choyke, P., *et al.* (2013) Characteristics of Congenital Hepatic Fibrosis in a Large Cohort of Patients with Autosomal Recessive Polycystic Kidney Disease. *Gastroenterology*, **144**, 112-121.e2. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2012.09.056>
 - [34] Telega, G., Cronin, D. and Avner, E.D. (2013) New Approaches to the Autosomal Recessive Polycystic Kidney Disease Patient with Dual Kidney-Liver Complications. *Pediatric Transplantation*, **17**, 328-335. <https://doi.org/10.1111/petr.12076>
 - [35] Yanda, M.K., Tomar, V. and Cebotaru, L. (2021) Therapeutic Potential for CFTR Correctors in Autosomal Recessive Polycystic Kidney Disease. *Cellular and Molecular Gastroenterology and Hepatology*, **12**, 1517-1529. <https://doi.org/10.1016/j.jcmgh.2021.07.012>
 - [36] Mekahli, D., van Stralen, K.J., Bonthuis, M., Jager, K.J., Balat, A., Benetti, E., *et al.* (2016) Kidney versus Combined Kidney and Liver Transplantation in Young People with Autosomal Recessive Polycystic Kidney Disease: Data from the European Society for Pediatric Nephrology/European Renal Association-European Dialysis and Transplant (ESPN/ERA-EDTA) Registry. *American Journal of Kidney Diseases*, **68**, 782-788. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2016.06.019>
 - [37] Chapal, M., Debout, A., Dufay, A., Salomon, R., Roussey, G., Burtey, S., *et al.* (2011) Kidney and Liver Transplantation in Patients with Autosomal Recessive Polycystic Kidney Disease: A Multicentric Study. *Nephrology Dialysis Transplantation*, **27**, 2083-2088. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfr588>
 - [38] Wang, X., Wu, Y., Ward, C.J., Harris, P.C. and Torres, V.E. (2008) Vasopressin Directly Regulates Cyst Growth in Polycystic Kidney Disease. *Journal of the American Society of Nephrology*, **19**, 102-108. <https://doi.org/10.1681/asn.2007060688>
 - [39] Tao, Y., Kim, J., Schrier, R.W. and Edelstein, C.L. (2005) Rapamycin Markedly Slows Disease Progression in a Rat Model of Polycystic Kidney Disease. *Journal of the American Society of Nephrology*, **16**, 46-51. <https://doi.org/10.1681/asn.2004080660>
 - [40] Torres, V.E., Chapman, A.B., Devuyst, O., Gansevoort, R.T., Grantham, J.J., Higashihara, E., *et al.* (2012) Tolvaptan in Patients with Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease. *New England Journal of Medicine*, **367**, 2407-2418. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1205511>
 - [41] Liebau, M.C., Hartung, E.A. and Perrone, R.D. (2022) Perspectives on Drug Development in Autosomal Recessive Polycystic Kidney Disease. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*, **17**, 1551-1554. <https://doi.org/10.2215/cjn.04870422>
 - [42] Low, J.H., Li, P., Chew, E.G.Y., Zhou, B., Suzuki, K., Zhang, T., *et al.* (2019) Generation of Human PSC-Derived Kidney Organoids with Patterned Nephron Segments and a De Novo Vascular Network. *Cell Stem Cell*, **25**, 373-387.e9. <https://doi.org/10.1016/j.stem.2019.06.009>
 - [43] Atkinson, M.A., Ng, D.K., Warady, B.A., Furth, S.L. and Flynn, J.T. (2020) The CKID Study: Overview and Summary of Findings Related to Kidney Disease Progression. *Pediatric Nephrology*, **36**, 527-538. <https://doi.org/10.1007/s00467-019-04458-6>

- [44] Gerson, A.C., Wentz, A., Abraham, A.G., Mendley, S.R., Hooper, S.R., Butler, R.W., *et al.* (2010) Health-Related Quality of Life of Children with Mild to Moderate Chronic Kidney Disease. *Pediatrics*, **125**, e349-e357.
<https://doi.org/10.1542/peds.2009-0085>