

常染色体显性遗传性多囊肾患者妊娠后影响及治疗研究进展

巩 莎¹, 孟 雪², 董辉辉³, 徐 璐², 魏明明², 李新建^{2*}

¹济宁医学院临床医学院, 山东 济宁

²济宁医学院附属医院肾内科, 山东 济宁

³济宁市兖州区人民医院肾内科, 山东 济宁

收稿日期: 2024年8月14日; 录用日期: 2024年9月7日; 发布日期: 2024年9月20日

摘 要

常染色体显性遗传性多囊肾(ADPKD)是一种常见的肾脏遗传病, 为单基因遗传, 以双侧肾囊肿为特征, 导致肾功能进行性下降。近年来基因检测技术和一些新药物的使用, 使得ADPKD的管理取得了长足进步。但作为最常见的单基因遗传性肾病ADPKD患者的发病年龄与育龄期妇女高度重合, 母亲和婴儿的妊娠结局与普通人群不同, 妊娠并发症的长期后果在ADPKD中也很常见。本文将对ADPKD患者妊娠后的影响、妊娠期间的多方面治疗与管理进行综述。

关键词

常染色体显性遗传性多囊肾病, 妊娠, 辅助生殖技术, 治疗与管理

Research Progress in the Effect and Treatment of Pregnancy in Patients with Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease

Sha Gong¹, Xue Meng², Huihui Dong³, Lu Xu², Mingming Wei², Xinjing Li^{2*}

¹Colleges of Clinical Medical, Jining Medical University, Jining Shandong

²Department of Nephrology, Affiliated Hospital of Jining Medical University, Jining Shandong

³Department of Nephrology, Yanzhou People's Hospital, Jining Shandong

Received: Aug. 14th, 2024; accepted: Sep. 7th, 2024; published: Sep. 20th, 2024

*通讯作者。

文章引用: 巩莎, 孟雪, 董辉辉, 徐璐, 魏明明, 李新建. 常染色体显性遗传性多囊肾患者妊娠后影响及治疗研究进展[J]. 临床个性化医学, 2024, 3(3): 975-981. DOI: 10.12677/jcpm.2024.33140

Abstract

Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease (ADPKD) is a prevalent genetic kidney disorder inherited through a single gene, characterized by bilateral renal cysts that lead to a progressive decline in renal function. Recent advancements in genetic testing technology and the introduction of novel medications have significantly improved the management of ADPKD. However, as the most prevalent monogenic inherited kidney disease, ADPKD patients often experience onset during childbearing age, leading to distinctive pregnancy outcomes for both mothers and infants compared to the general population. Additionally, long-term consequences of pregnancy complications are common in ADPKD. This review aims to outline the impact of pregnancy on ADPKD patients and explore multiple treatment and management strategies during pregnancy.

Keywords

ADPKD, Pregnancy, Assisted Reproductive Technology, Treatment and Management

Copyright © 2024 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

常染色体显性遗传性多囊肾病(ADPKD)是一种影响多系统的最常见的单基因遗传性肾病,也是终末期肾病的常见原因之一,其特征是大量肾囊肿的生长和肾脏体积的扩大,导致大多数患者出现终末期肾病(ESRD)。ADPKD 最常见的原因是 PKD1 基因突变或 PKD2 基因突变,患病率约为 1:1000。ADPKD 患者由于双侧肾囊肿进行性增大,正常肾组织受到压迫,而产生肾内肾外一系列临床症状。高血压、肉眼血尿、囊肿破裂和感染、肾结石和腰痛是常见的肾脏并发症,而肾外表现主要包括肝囊肿等疾病[1]。约半数患者在 60 岁时可进展为终末期肾病[1] [2]。多囊肾的发病年龄多为 30~50 岁,与女性育龄期存在高度重合。疾病与妊娠之间的相互影响使得妊娠期 ADPKD 患者的管理与治疗成为肾内科和妇产科医师共同的难题。目前对该特殊人群的相关研究较少,因此对相关文章进行总结指导临床是必要的。

2. ADPKD 与妊娠的相互影响

2.1. 正常妊娠期机体生理变化

妊娠对肾脏生理机能的影响是广泛的,几乎涉及肾脏功能的所有方面,包括肾小球滤过率的急剧增加、肾小管功能的改变以及电解质和酸碱平衡紊乱[3]。肾脏在推动调节方面发挥着核心作用,以保证妊娠期母体和胎儿的健康。妊娠期肾脏平均增大约 1~1.5 厘米,99%的女性会出现生理性肾积水。妊娠期间血容量、血压、血液黏度等发生显著变化,肾脏受其影响较为显著。妊娠早期,各种激素的数量和反应变化驱动的全身血管舒张导致肾血流量和肾小球滤过率增加。肾血流量和肾小球滤过率(GFR)的增加导致肾脏负担明显增加,蛋白滤出随之增加。另外妊娠期间产妇心率可增加 15%~25%,心悸、心律失常的患病率在健康妊娠中也很高,白细胞、甲状腺激素、D-二聚体、胰岛素水平等实验室指标均可受到妊娠的影响[4]。

2.2. ADPKD 对妊娠的影响

ADPKD 作为最常见的单基因遗传性肾脏疾病,人类对其认识越来越深刻,但目前对患有 ADPKD 的

男性和女性生殖健康相关问题的研究却较少。现有证据无法证明 ADPKD 影响女性生育能力,国外曾有研究表明多囊肾患者相较于正常患者发生异位妊娠的可能性较大,但未能获得具有统计学意义的结果[5]。但相关研究者均提出一个共同的问题,即输卵管上皮是否受到该疾病的某种影响。患有 ADPKD 的男性中也发现了几种异常情况包括:坏死性精子症、不动精子、精囊囊肿和射精管囊肿[5][6],导致 ADPKD 男性不育或低生育能力,但相关报道较少,机制尚不明确。

根据慢性肾脏病的定义,鉴于肾脏结构异常,所有 ADPKD 患者至少属于 CKD 1 期。CKD 早期开始就与不良妊娠相关结局的风险增加有关,随着肾功能的恶化,风险进一步增加,在没有高血压和蛋白尿的情况下也是如此。既往有肾脏疾病的孕妇,妊娠相关结局取决于肾损害程度、蛋白尿程度和高血压的存在。一项荟萃分析发现,患有任何形式的潜在 CKD 的女性患子痫前期的风险增加约 10 倍,早产和小于胎龄儿的风险增加 5 倍,剖宫产的风险增加近 3 倍[7][8]。部分分散证据同时证明 ADPKD 患者在妊娠期发生肾盂肾炎及肺栓塞的风险更高,应严格关注尿培养结果。另外肺栓塞发生风险与是否有蛋白尿无关。在不同病因造成的慢性肾脏病的妊娠妇女中发现,肾畸形、常染色体显性多囊肾疾病、结石疾病和既往上尿路感染的患者尿路感染的风险较高,进而与早产有关[9]。目前的证据表明,与其他肾脏疾病相比,妊娠高血压疾病,包括肺栓塞,在 ADPKD 患者中更为常见。一项研究显示患有 ADPKD 的妊娠妇女与单纯性肾囊肿妊娠妇女相比,妊娠 ADPKD 患者在妊娠期间发生高血压、蛋白尿、水肿、尿路感染、肾功能不全和先兆子痫的更高[10]。ADPKD 和肾功能下降的孕妇应密切监测高血压和先兆子痫的发展。除非有禁忌证,否则所有患有慢性肾病的女性在妊娠期都应服用低剂量阿司匹林,以降低子痫前期的风险[9]。

2.3. 妊娠对 ADPKD 的影响

总结当前影响 ADPKD 进展的相关预测因子,除可测指标外,主要有 PKD1 突变(尤其是截短突变)、男性、高血压早发、早期和频繁肉眼血尿。关于妊娠对 ADPKD 患者肾脏预后的影响目前尚无前瞻性的研究,但一项对 235 名妇女(605 次怀孕)的历史数据的生存分析显示,怀孕 3 次或 3 次以上的妇女肾脏生存期明显较短[11]。但当前研究不能明确肾脏生存期缩短是否是由于妊娠并发症,例如高血压和先兆子痫的发展或恶化,或其他因素。另外多囊肝病作为 ADPKD 的最常见的肾外合并症,女性以及多胎妊娠的女性患者与男性患者相比肝囊肿严重程度增加,可能是由于肝囊肿对雌激素的敏感性[2]。另外越来越多专家认为正常血压的 ADPKD 患者在怀孕期间发生先兆子痫或者高血压,更有可能发展为慢性高血压。

3. ADPKD 合并妊娠患者的管理与治疗

3.1. 一般管理

ADPKD 是一种缓慢进展的终身疾病,其特征是肾囊肿持续发展和扩大。因此,非药物干预在疾病管理中至关重要,ADPKD 的一般管理是建议人们保持健康的体重,定期运动,并食用适量的蛋白质,低盐饮食和避免应用肾毒性药物。充分的证据表明,戒烟,减轻体重(目标是体重指数低于 25 kg/m^2),低盐(将膳食钠摄入量减少到 $80\sim 100 \text{ mmol/天}$),定期进行体育锻炼等生活方式的改变可减缓肾囊肿生长和肾功能下降[12][13]。ADPKD 患者妊娠期间疾病进展风险高,孕期应注意在保证母体和胎儿营养的前提下控制体重、合理膳食,降低疾病进展风险。

3.2. 降压治疗

研究表明 75% 肾功能正常的 ADPKD 患者从早期就存在动脉高血压[2]。高血压的监测和治疗是 ADPKD 管理的关键,与 ADPKD 患者的心血管发病率、死亡率以及进展为 ESKD 病的风险密切相关。

而妊娠期高血压更是与先兆子痫、胎盘早剥、早产或小于胎龄儿出生体重或围产期死亡的风险增加 3 到 5 倍有关, 因此 ADPKD 患者妊娠期更应严格控制血压。对于 $\text{eGFR} > 60 \text{ ml/min/1.73m}^2$ 的年轻高血压成人患者, 一般推荐严格的血压目标值($\leq 110/75 \text{ mmHg}$), 其他 ADPKD 患者, 目标血压值 $\leq 130/85 \text{ mmHg}$ 是合适的[14]。高血压孕妇建议以收缩压 $<130 \text{ mmHg}$ 为降压治疗的目标值[15]。ADPKD 患者妊娠期间血压控制尚未有明确的目标值, 但 ADPKD 患者肾囊肿扩张与肾缺血有关, 缺血可导致肾素-血管紧张素-醛固酮系统激活, 从而加重患者高血压程度。通过阻断血管紧张素达到降压目的, 是一般 ADPKD 患者重要的治疗选择。但血管紧张素转换酶抑制剂和血管紧张素受体抑制剂均有致畸风险, 在孕前及妊娠期禁止使用[16]。妊娠期中可使用的降压药物中甲基多巴、拉贝洛尔可作为一线治疗妊娠期高血压用药, 硝苯地平控释片、硝苯地平缓释片、尼卡地平、氨氯地平等钙离子通道阻滞剂也可作为优先选择[17][18]。另外妊娠期间血压会有波动, 应密切随访并调整药物剂量来控制血压波动。

3.3. 药物治疗

在 ADPKD 中, 唯一被证明具有肾保护作用的治疗方法是加压素 V2 受体拮抗剂(V2RA)。托伐普坦作为唯一被批准用于治疗 ADPKD 的 V2RA, 能有效抑制 ADPKD 患者总肾体积增长, 延缓肾功能不全进展, 治疗的主要目标人群为 $\text{eGFR} \geq 60 \text{ ml/min/1.73m}^2$ 的快速进展型 ADPKD 成年患者[19]。但最近一项研究表明托伐普坦治疗对于延缓儿童和青少年多囊肾患者总肾体积和肾小球滤过率也是有效的[20]。但对于妊娠或准备怀孕的女性及哺乳期女性, 托伐普坦是绝对禁用, 因为可能会对胎儿造成伤害[21]。依拉米肽(Elamipretide SS-31)是一种新型线粒体靶向抗氧化剂, 可以改善左心室和线粒体功能。目前有动物实验表明妊娠期使用依拉米肽治疗多囊肾小鼠可改善母鼠和新生儿多囊肾疾病的进展[22]。对于妊娠期的 ADPKD 患者来说, 目前尚无合适的可用药物, 而怀孕本身又会增加 ADPKD 进展的风险, 因此更好的了解 ADPKD 患者的妊娠问题, 开发合适的药物尤为重要。

3.4. 辅助生殖技术在 ADPKD 患者生育中的应用

ADPKD 属于常染色体显性遗传病, 依据孟德尔定律, 父母其中有一方患病, 其子女出生时携带致病基因的可能性为 50% [23]。使用植入前辅助生殖技术大大降低了这种子代遗传的风险。另外按照当前对于辅助生殖技术的认知植入前遗传学检测包括了植入前基因诊断, 但由于目前国内外相关文章并未做统一阐述, 本文对其在治疗 ADPKD 中的应用进行分开描述。

3.4.1. 胚胎植入前遗传学诊断(PGD)

胚胎植入前遗传学诊断(preimplantation genetic diagnosis, PGD)于 1990 年由 Handyside 及其合作者首次引入, 该过程包括从通过 IVF 周期产生的胚胎中抽吸一个或多个细胞, 然后在置换到子宫腔之前筛选染色体错误[24]。是在人类辅助生殖技术(assisted reproductive technology, ART)的基础上, 利用分子生物学技术在种植前对胚胎进行活检, 筛选不携带致病基因的胚胎进行移植, 从而阻断遗传病向子代传递的一种产前诊断方法[25]。在欧洲 PGD 允许使用的指征为染色体异常、x 连锁疾病或单基因疾病。大多数 ADPKD 患者对 PGD 的态度在很大程度上是赞成的。在一项涉及 96 名来自英国的 ADPKD 患者的研究中, 18% 的 ESRD 患者会考虑产前诊断和终止受影响的妊娠, 63% 的 ESRD 患者会进行 PGD [26]。梅常林等[27]对中国 ADPKD 患者涉及 PGD 的妊娠过程进行了总结包括突变鉴定、体外受精和 PGD。如果妊娠成功, 则在妊娠 18 周时进行进一步随访, 并进行活产基因筛查。其团队对上海长征医院的 102 名 ADPKD 患者调查中, 91% 的人赞成 PGD 的可能性, 但高昂的花费及医学报销的限制使得 PGD 在中国的应用受到限制。

3.4.2. 植入前基因检测(PGT)

植入前遗传学检测(preimplantation genetic testing, PGT)于 1995 年首次在荷兰进行,是辅助生殖与遗传学诊断技术相结合的一种胚胎检测技术,指对人类配子或胚胎活检后,通过分子遗传学检测技术进行遗传性疾病的排查,选择无疾病表型的胚胎移植入子宫,从而避免致病胚胎的妊娠[28]。而 PGT-M 是针对多囊肾等单基因遗传病的一种植入前遗传学检测技术,是携带致病遗传变异的个体可用的一种生殖选择。它能够选择和移植确定不携带相关变异的胚胎,从而大大降低受该病影响的怀孕几率,通常降低>95% [29]。多囊肾作为生殖中心植入前遗传学检测技术应用最常见的单基因肾脏肾病,无论是在国内还是国外选择该项技术的患者数量都在稳步上升。第二军医大学长征医院肾内科曾调查了我国七所顶级医院的 260 名 ADPKD 患者的生育意愿和他们对 PGT 的接受程度,结果显示 79.6%的 PKD 患者在有孩子的情况下会选择 PGT,这明显高于 Swift 研究纳入的 96 例英国 PKD 患者的比例。这也表明阻断 PKD 基因遗传的新技术在我国 PKD 患者中具有较高的接受度和需求[30]。另外国外一项研究进一步探讨了影响多囊肾病胚胎植入前基因检测技术临床结果的因素,结果表明活产率主要与女性年龄显著相关,而伴随有不育症的常染色体显性遗传性多囊肾病(ADPKD)男性患者对临床结果没有实质性影响[31]。

3.5. 其他治疗

当前 ADPKD 患者的治疗除一般管理及药物治疗外,饮食治疗成为新的研究热点。相关研究表明热量限制,间歇性禁食和生酮饮食最近已成为减缓 ADPKD 进展的潜在策略[32]。但这些饮食干预的长期后果目前尚不明确,妊娠期 ADPKD 患者更不适合通过饮食干预来延缓疾病进展。

4. 总结与展望

综上所述,常染色体显性多囊肾病(ADPKD)患者妊娠期作为患者承接生命延续的重要时期,生理功能的变化、肾病进展及母胎结局、妊娠期管理与治疗,对于妇产科与肾脏病医师均是一项重大挑战。虽然产前咨询、辅助生殖技术的应用降低了该疾病的遗传风险,但经济及伦理问题限制了其应用。托伐普坦等药物致胎儿畸形导致了 ADPKD 患者妊娠期间可用药物有限,饮食干预等新兴治疗方式目前疗效尚不够明确,因此开发 ADPKD 患者妊娠期可用的延缓肾功能不全的药物、进一步探究饮食干预疗效也成为临床医师们的工作之重。

作者贡献

巩莎负责文章的构思、资料的收集与整理、论文撰写;孟雪、董辉辉、徐璐、魏明明负责文章修订、把握文章质量;李新建负责最终版本修订,对论文负责。

参考文献

- [1] Lanktree, M.B., Haghighi, A., di Bari, I., Song, X. and Pei, Y. (2021) Insights into Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease from Genetic Studies. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*, **16**, 790-799. <https://doi.org/10.2215/cjn.02320220>
- [2] Reiterová, J. and Tesař, V. (2022) Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease: From Pathophysiology of Cystogenesis to Advances in the Treatment. *International Journal of Molecular Sciences*, **23**, Article 3317. <https://doi.org/10.3390/ijms23063317>
- [3] Taber-Hight, E. and Shah, S. (2020) Acute Kidney Injury in Pregnancy. *Advances in Chronic Kidney Disease*, **27**, 455-460. <https://doi.org/10.1053/j.ackd.2020.06.002>
- [4] Morton, A. (2021) Physiological Changes and Cardiovascular Investigations in Pregnancy. *Heart, Lung and Circulation*, **30**, e6-e15. <https://doi.org/10.1016/j.hlc.2020.10.001>
- [5] McBride, L., Wilkinson, C. and Jesudason, S. (2020) Management of Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease

- (ADPKD) during Pregnancy: Risks and Challenges. *International Journal of Women's Health*, **12**, 409-422. <https://doi.org/10.2147/ijwh.s204997>
- [6] Vora, N., Perrone, R. and Bianchi, D.W. (2008) Reproductive Issues for Adults with Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease. *American Journal of Kidney Diseases*, **51**, 307-318. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2007.09.010>
 - [7] Hladunewich, M.A. (2017) Chronic Kidney Disease and Pregnancy. *Seminars in Nephrology*, **37**, 337-346. <https://doi.org/10.1016/j.semnephrol.2017.05.005>
 - [8] Dvořák, J., Koucký, M., Jančová, E., Mysliveček, M., Tesař, V. and Pařízek, A. (2021) Chronic Kidney Disease and Pregnancy Outcomes. *Scientific Reports*, **11**, Article No. 21299. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-00670-3>
 - [9] Cabiddu, G., Castellino, S., Gernone, G., Santoro, D., Moroni, G., Giannattasio, M., *et al.* (2016) A Best Practice Position Statement on Pregnancy in Chronic Kidney Disease: The Italian Study Group on Kidney and Pregnancy. *Journal of Nephrology*, **29**, 277-303. <https://doi.org/10.1007/s40620-016-0285-6>
 - [10] Wu, M., Wang, D., Zand, L., Harris, P.C., White, W.M., Garovic, V.D., *et al.* (2015) Pregnancy Outcomes in Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease: A Case-Control Study. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*, **29**, 807-812. <https://doi.org/10.3109/14767058.2015.1019458>
 - [11] Schrier, R.W., Brosnahan, G., Cadnapaphornchai, M.A., Chonchol, M., Friend, K., Gitomer, B., *et al.* (2014) Predictors of Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease Progression. *Journal of the American Society of Nephrology*, **25**, 2399-2418. <https://doi.org/10.1681/asn.2013111184>
 - [12] Steele, C.N. and Nowak, K.L. (2023) Nonpharmacological Management of Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease. *Advances in Kidney Disease and Health*, **30**, 220-227. <https://doi.org/10.1053/j.akdh.2022.12.008>
 - [13] Theivendran, T., Ramachandran, A. and Rangan, G. (2022) Drug Management of Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease. *Australian Prescriber*, **45**, 167-170. <https://doi.org/10.18773/austprescr.2022.052>
 - [14] Chebib, F.T. and Torres, V.E. (2018) Recent Advances in the Management of Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*, **13**, 1765-1776. <https://doi.org/10.2215/cjn.03960318>
 - [15] Abe, M., Arima, H., Yoshida, Y., Fukami, A., Sakima, A., Metoki, H., *et al.* (2022) Optimal Blood Pressure Target to Prevent Severe Hypertension in Pregnancy: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Hypertension Research*, **45**, 887-899. <https://doi.org/10.1038/s41440-022-00853-z>
 - [16] Tita, A.T., Szychowski, J.M., Boggess, K., Dugoff, L., Sibai, B., Lawrence, K., *et al.* (2022) Treatment for Mild Chronic Hypertension during Pregnancy. *New England Journal of Medicine*, **386**, 1781-1792. <https://doi.org/10.1056/nejmoa2201295>
 - [17] 孟丹, 李俊峡, 曹雪滨, 等. 妊娠期高血压治疗中降压药物的应用进展[J]. 中国循证心血管医学杂志, 2021, 13(2): 254-256.
 - [18] 刘丽冰, 王思慧, 刘红, 等. 妊娠合并 IgA 肾病的研究进展[J]. 浙江医学, 2021, 43(15): 1702-1706.
 - [19] Müller, R., Messchendorp, A.L., Birn, H., Capasso, G., Cornec-Le Gall, E., Devuyst, O., *et al.* (2021) An Update on the Use of Tolvaptan for Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease: Consensus Statement on Behalf of the ERA Working Group on Inherited Kidney Disorders, the European Rare Kidney Disease Reference Network and Polycystic Kidney Disease International. *Nephrology Dialysis Transplantation*, **37**, 825-839. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfab312>
 - [20] Mekahli, D., Guay-Woodford, L.M., Cadnapaphornchai, M.A., Greenbaum, L.A., Litwin, M., Seeman, T., *et al.* (2023) Tolvaptan for Children and Adolescents with Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease: Randomized Controlled Trial. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*, **18**, 36-46. <https://doi.org/10.2215/cjn.0000000000000022>
 - [21] 托伐普坦治疗快速进展型常染色体显性多囊肾病专家组. 托伐普坦治疗快速进展型常染色体显性多囊肾病中国专家共识[J]. 中华肾脏病杂志, 2022, 38(7): 644-652.
 - [22] Daneshgar, N., Liang, P., Lan, R.S., Horstmann, M.M., Pack, L., Bhardwaj, G., *et al.* (2022) Elamipretide Treatment during Pregnancy Ameliorates the Progression of Polycystic Kidney Disease in Maternal and Neonatal Mice with PKD1 Mutations. *Kidney International*, **101**, 906-911. <https://doi.org/10.1016/j.kint.2021.12.006>
 - [23] 吴晓蓉, 周威, 程红娟, 等. 常染色体显性遗传性多囊肾病临床及基因突变分析[J]. 中国优生与遗传杂志, 2022, 30(11): 2027-2030.
 - [24] Sciorio, R., Aiello, R. and Irollo, A.M. (2021) Review: Preimplantation Genetic Diagnosis (PGD) as a Reproductive Option in Patients with Neurodegenerative Disorders. *Reproductive Biology*, **21**, Article ID: 100468. <https://doi.org/10.1016/j.repbio.2020.100468>
 - [25] 宋菲. 遗传性多囊肾病的遗传学分析及出生缺陷阻断研究[D]: [硕士学位论文]. 合肥: 安徽医科大学, 2021.
 - [26] Murphy, E.L., Droher, M.L., DiMaio, M.S. and Dahl, N.K. (2018) Preimplantation Genetic Diagnosis Counseling in Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease. *American Journal of Kidney Diseases*, **72**, 866-872. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2018.01.048>

-
- [27] Zhou, C., Mei, C. and Xue, C. (2018) Preimplantation Genetic Diagnosis of Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease Applied in China. *American Journal of Kidney Diseases*, **72**, 767. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2018.04.017>
- [28] 刘家柳, 陈意欣, 徐艳文. 中国大陆胚胎植入前遗传学检测发展历程与技术贡献[J]. 中国计划生育和妇产科, 2023, 15(11): 3-5.
- [29] Chaperon, J.L., Wemmer, N.M., McKanna, T.A., Clark, D.M., Westemeyer, M.A., Gauthier, P., *et al.* (2021) Preimplantation Genetic Testing for Kidney Disease-Related Genes: A Laboratory's Experience. *American Journal of Nephrology*, **52**, 684-690. <https://doi.org/10.1159/000518253>
- [30] Sun, M., Xue, C., Lu, Y., Ma, Y., Pan, T., Wang, X., *et al.* (2020) The Fertility Willingness and Acceptability of Preimplantation Genetic Testing in Chinese Patients with Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease. *BMC Nephrology*, **21**, Article No. 147. <https://doi.org/10.1186/s12882-020-01785-x>
- [31] Berckmoes, V., Verdyck, P., De Becker, P., De Vos, A., Verheyen, G., Van der Niepen, P., *et al.* (2019) Factors Influencing the Clinical Outcome of Preimplantation Genetic Testing for Polycystic Kidney Disease. *Human Reproduction*, **34**, 949-958. <https://doi.org/10.1093/humrep/dez027>
- [32] Chebib, F.T., Nowak, K.L., Chonchol, M.B., Bing, K., Ghanem, A., Rahbari-Oskouei, F.F., *et al.* (2023) Polycystic Kidney Disease Diet: What Is Known and What Is Safe. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*, **19**, 664-682. <https://doi.org/10.2215/cjn.0000000000000326>