

• 亮点关注 •

肾脏疾病基因检测专家指导意见概要

金 英 刘志红

摘要 随着基因组学的发展,基因检测方法更加多元化,检测成本逐年减低。近期美国国家肾脏基金会工作组发表了一项专家共识,针对如何合理利用基因检测手段协助诊断及筛查肾脏疾病,为肾脏病领域专业人员提供了综合建议。

关键词 基因检测 肾脏疾病 遗传咨询 检测报告解读

Expert opinions on genetic testing for kidney diseases

JIN Ying LIU Zhihong

National Clinical Research Center for Kidney Diseases, Jinling Hospital, Nanjing Medical University, Nanjing 210016, China

ABSTRACT With the advancement of genomics, genetic testing methods have become more diverse, and the cost of testing has decreased year by year. Recently, a working group from the National Kidney Foundation (NKF) in the United States published an expert consensus, providing comprehensive recommendations for nephrology professionals on how to effectively utilize genetic testing methods to assist in the diagnosis and screening of kidney diseases.

Key words genetic testing, kidney disease, genetic counseling, disclosing test results

截至2017年全球慢性肾脏病(CKD)患病数约为6.975亿人,占全球人口近9.1%,严重影响了世界各地健康资源^[1]。在肾脏疾病成人患者中,遗传因素占10%~20%^[2],在儿童患者中则高达70%以上^[3]。已有超过600个基因在单基因肾脏病中被发现^[4]。明确遗传因素对于CKD进展风险、生育计划、肾移植评估及精准治疗具有重要意义^[5]。随着基因组学的发展,检测手段更加多元化,检测成本逐步降低,更多患者可从中获益。限于遗传学知识掌握程度及临床机构设置的不同,基因检测的各种手段在肾脏病领域的应用程度不同,且明显落后于其他专业。近期发表在《American Journal of Kidney Diseases》杂志上的一项由美国国家肾脏基金会(NKF)基因检测工作组制定的工作报告,采用改良的Delphi方法统一专

家观点,为肾脏病领域专业人员提供了从选择检测对象及方式、解读报告等多方面的专家建议^[6]。本文就此项工作的主要内容作一简介。

基因检测工作组成员包括肾脏疾病临床及病理、实验室遗传学、遗传咨询及伦理学的专家,同时邀请部分患者对4个主题进行讨论和投票,最终形成了56条建议,每条建议附有专家赞同率。

主题1: 为明确是否行基因检测来探索潜在肾脏疾病病因,应设立哪些患者分层标准

关于应由谁来安排基因检测及检测前后遗传咨询需求的指导意见

(1) 肾脏科医师应参与对患者解释基因检测原因、安排基因检测及结果解读(专家赞同率86.7%)。

(2) 为更好地满足患者需求期望,应在基因检测前后提供遗传咨询。检测前应提供检测类型、可能结果及潜在结局的相关信息;检测后应解释结果及含义(专家赞同率95.6%)。

(3) 与患者讨论基因检测方法时应考虑:基因检测的具体内容、技术限制、费用和报销情况、可能出现偶然发现结果和临床意义未明变异(VUS)(专家赞同率97.7%)。

DOI: 10.3969/j.issn.1006-298X.2024.04.010

[基金项目] 国家自然科学基金面上项目(82170739, 82370733)

[作者单位] 南京医科大学金陵临床医学院(东部战区总医院)博士研究生(金英) 国家肾脏疾病临床医学研究中心(南京 210016)

© 本文版权归《肾脏病与透析肾移植杂志》编辑部所有

(4) 进行基因检测的患者及移植肾捐献者应在检测前后接受遗传咨询(专家赞同率 100%)。

单基因肾脏病的基因检测意见 高风险但未患病人群的基因检测决策(图 1)

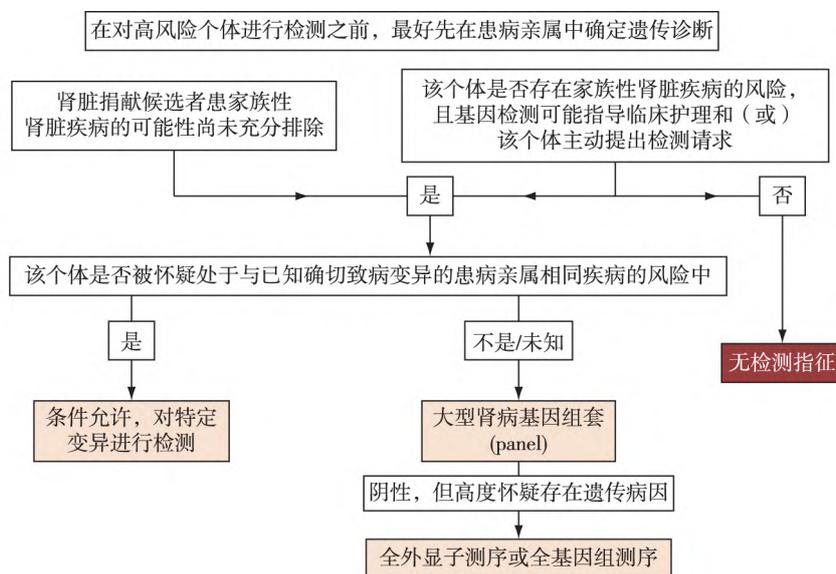


图 1 高风险人群基因检测决策流程^[6]

(5) 在儿童及成人中进行无症状基因检测指征包括一级亲属有肾脏病提示显性遗传病、或怀疑家族性 X 连锁遗传病或隐性遗传病(专家赞同率 75.5%)。

(6) 无症状基因检测的指征还包括可能指导主动/预防性管理和(或)有肾脏捐献需求的情形(专家赞同率 97.8%)。

(7) 如在儿童期有预防/减缓疾病进展的干预措施, 应为儿童提供无症状基因检测(专家赞同率 98%)。

(8) 为了指导成人和儿童的无症状基因检测, 临床医生应尽可能先在有症状的亲属中确定特定的基因诊断(专家赞同率 83.7%)。

有症状患者的基因检测决策(图 2)

(9) 基因检测适用于一级亲属有相关肾脏疾病的个体, 或一级亲属外的直系亲属与患者表型相似, 也可考虑行基因检测(专家赞同率 86.7%)。

(10) 有肾脏表型的多器官综合征且病因不明的患者应行基因检测(专家赞同率 91.1%)。

(11) 早发性肾脏疾病和(或)复发性电解质/矿物质异常(包括肾结石)的患者应行基因检测(专家赞同率 88.9%)。

(12) 基因检测适用于所有经适当临床评估后

仍怀疑有遗传病因的肾脏疾病。如囊性肾病, 肾小球、小管间质及血管疾病, 电解质紊乱、酸碱失衡、血压和肾脏结构异常等[包括先天性肾脏和尿路异常(CAKUT)等](专家赞同率 88.9%)。

(13) 有助于解释非典型表型(如囊性肾病)或指导治疗方法(如肾病综合征), 则需行基因检测(专家赞同率 97.8%)。

(14) 患者因预后、生育计划、参与临床试验或其认为重要的其他问题, 主动要求行基因检测(专家赞同率 84.4%)。

(15) 基因检测适用于在完成标准肾脏疾病检查后仍病因不明的 CKD/终末期肾病(ESKD) 患者, 可能利于对疾病、移植计划或肾外表现的管理(专家赞同率 84.4%)。

APOLI 基因检测的相关意见 强调了检测 CKD 的寡基因致病因素或特定风险等位基因的重要性, 如 APOLI 等位基因。APOLI 高危基因型与多种肾脏病相关^[7]。

(16) 肾脏特定基因组套中应包含 APOLI 基因, 不论种族和民族背景, 应为临床或病理表现怀疑与 APOLI 相关的患者提供检测(专家赞同率 81%)。

(17) APOLI 基因检测与否不应受到患者的种族或民族背景的影响(专家赞同率 78.6%)。

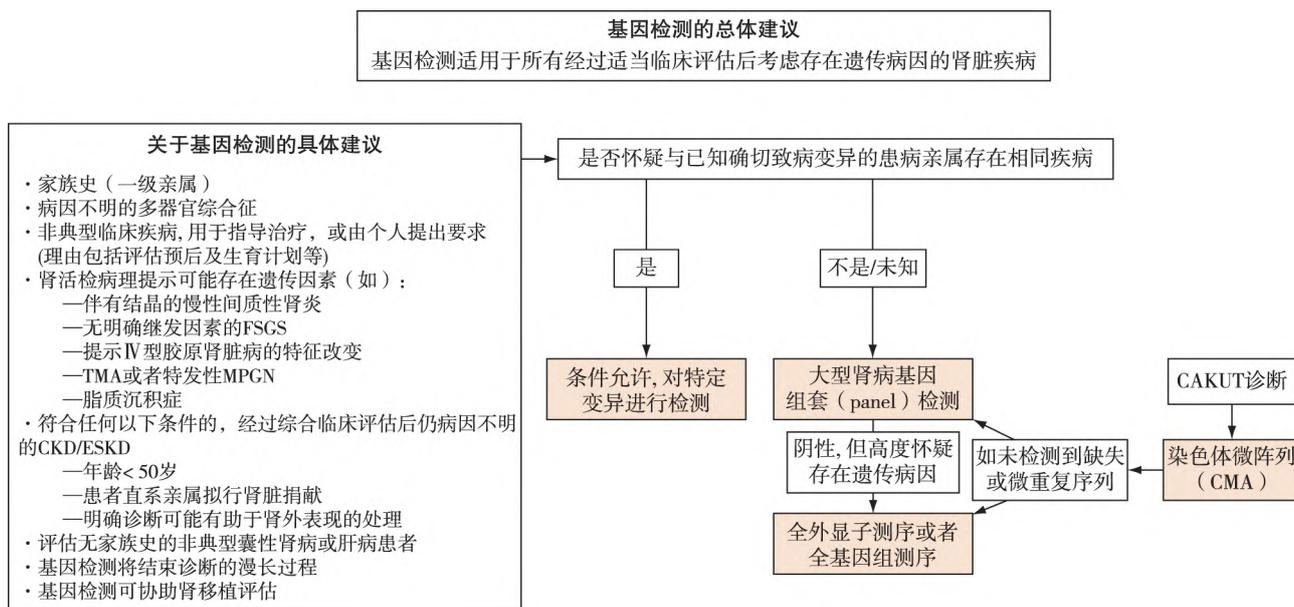


图2 有症状患者的基因检测决策流程^[6]

CKD: 慢性肾脏病; FSGS: 局灶节段性肾小球硬化; TMA: 血栓性微血管病; MPGN: 膜增生性肾小球肾炎; ESKD: 终末期肾脏疾病; CAKUT: 先天性肾脏及尿路异常

(18) 应建立一种 *APOL1* 相关肾脏疾病分类的共识命名法: 使用标准肾活检诊断名称和 *APOL1* 基因型来准确描述 [如“局灶节段性肾小球硬化 (FSGS) *APOL1* 相关”] (专家赞同率 75.6%)。

(19) 应在医学界进行 *APOL1* 基因检测相关知识教育: 检测指征、对肾脏疾病的影响、进展、家庭咨询和其他法律/民族相关问题 (专家赞同率 98.8%)。

主题 2: 应基于哪些临床、技术或其他因素, 为患者匹配相应基因检测方式

基因检测的选择和决定 需要掌握及时更新的单基因肾脏病及新基因信息; 了解遗传异质性; 基因变异的分类方法可能随着时间而改变; 基因检测方式多样^[8]。

(20) 需要进行相关研究来比较肾脏特定基因组套与全外显子测序 (WES) 或全基因组测序 (WGS) 的诊断效果 (专家赞同率 84.4%)。

(21) 如果在家系中的致病基因变异已经明确, 亲属应当只检测特定变异 (专家赞同率 80%)。

(22) 对于高度怀疑患有特定单基因疾病的患者, 应考虑行针对性的基因检测, 即对与该遗传肾病相关的基因进行测序。例如, 怀疑 Fabry 病的患者

应行 *GLA* 基因测序 (专家赞同率 88.9%)。

(23) 对于 FSGS 及激素抵抗肾病综合征患者建议使用肾脏特定基因组套检测 (专家赞同率 84.5%)。

(24) 肾小管疾病患者推荐采用肾脏特定基因组套检测 (专家赞同率 84.4%)。

(25) 鼓励肾脏病理学家在书面报告中提出关于是否需要进行基因检测的建议, 以便通知肾脏科医生, 并为健康保险公司的检测覆盖范围提供支持证据 (专家赞同率 86.7%)。

(26) 对无家族史的非典型囊性肾病或肝病患者进行遗传诊断时, 应使用肾脏特定基因组套 (专家赞同率 88.9%)。

(27) 在经过全临床评估后仍然病因不明的肾脏疾病患者, 强烈推荐使用肾脏特定基因组套检测 (专家赞同率 86.7%)。

(28) 怀疑患有遗传性肾病并计划或等待肾移植的患者, 强烈推荐肾脏特定基因组套检测 (专家赞同率 88.8%)。

(29) 对于肾功能轻微下降的老年患者, 基因检测对其临床决策无明显益处 (专家赞同率 77.8%)。

(30) 若组套检测结果为阴性, 但仍然怀疑有遗传病因, 应考虑行 WES 或 WGS (专家赞同率 84.5%)。

(31) 对 CAKUT 患者进行初步评估时,应考虑到使用染色体微阵列(CMA)、单核苷酸多态性(SNP)阵列或者二代测序(NGS)等技术来检测较大的微缺失和重复序列(专家赞同率 78.5%)。

(32) 虽然大型基因组套通常是基因检测的首选,但根据影像学、家族史或病理学检查后考虑有特定疾病者,仍应参考现有的推荐工作流程(专家赞同率 78.6%)。

(33) 若初始基因检测为阴性,建议定期对基因检测结果进行重新分析(专家赞同率 75.6%)。

主题 3: 如何开发可重复且客观的方法来解读遗传数据并向患者反馈

临床肾脏病相关的基因和变异

(34) 需要制定一份包括完全外显及不完全外显的单基因肾脏病、寡基因肾脏病和多因素肾脏病的相关基因共识列表(专家赞同率 88.9%)。

(35) 需要对单基因肾脏病的自然历程进行研究,从而了解变异分类、量化外显率、掌握表型表现的范围(表达性)(专家赞同率 95.5%)。

(36) 应在登记系统或队列研究中收集有关遗传肾病自然历程的纵向数据(专家赞同率 95.5%)。

(37) 单基因肾脏病的遗传检测和报告的专家指南可以帮助在遗传性肾病方面缺乏经验的临床实验室(专家赞同率 88.1%)。

多基因风险评分(PRS)相关意见 PRS 可评估个体发展为常见复杂肾脏病的多基因易感性,可能为疾病风险和预后提供信息^[9-11]。

(38) 目前在肾脏疾病的诊断、治疗及预防中尚无 PRS 的可行适应证(专家赞同率 81%)。

(39) 应开发和评估 PRS 体系,用于不同人群的肾脏疾病预测和诊断(专家赞同率 89.3%)。

(40) 由于现有的全基因组关联研究(GWAS)中缺乏祖先多样性,因此在 PRS 开发中需要增加多样化人群的代表性(专家赞同率 93.3%)。

在基因检测的获取途径和解读结果方面的偏差:人群之间的变异频率和单倍型结构存在差异

(41) 应鼓励提供肾脏疾病基因检测的临床实验室,将基因变异和分类共享/存储到 ClinVar 等公共数据库(专家赞同率 95.4%)。

(42) 为了能与注册/批准的用户(如临床医生、ClinGen 专家、临床实验室)安全地共享基因型/表

型数据,应制定相关策略以帮助改善遗传性肾病的诊断(专家赞同率 93.2%)。

解读检测结果所需的专业知识、团队和设施

(43) 为了应对基因变异领域的不断快速发展,有必要为肾脏科医师提供患者随访的最佳实践指南(专家赞同率 97.7%)。

(44) 提供检测人员应培养其对基因结果进行“病例级解释”的技能(需综合考虑基因型和表型),以确定遗传结果的重要性及其对患者管理的影响(专家赞同率 93.2%)。

(45) 有必要在学术中心设立基因组医学委员会(由肾脏病学、临床遗传学、基因咨询和实验室医学领域的专家组成),为社区肾脏科医师提供专业意见(专家赞同率 79.5%)。

(46) 肾脏病学会应该为医师提供各种资源(如 CME 培训模块),以便在基因检测的全方面提供最佳实践(专家赞同率 97.8%)。

主题 4: 为促进基因检测的广泛传播应用,亟待解决哪些问题及知识差距,需要哪些合作

(47) 遗传学应被纳入所有肾脏病专科医师培训的核心课程(专家赞同率 97.8%)。

(48) 肾脏病学会应开设可供选择的肾脏病遗传学的高级进修培训(与临床遗传学合作),类似于移植肾脏病学或肾小球疾病的 1 年制进修培训(专家赞同率 95.5%)。

(49) 肾脏科医师应具备告知患者基因检测的潜在获益、风险和解读检测结果的技能(专家赞同率 95.5%)。

(50) 肾脏科医师应当了解关于偶然发现结果的返回政策及其对人寿/残疾保险的影响(专家赞同率 95.5%)。

(51) 肾脏科医师应告知患者和社区普通肾脏病医师有关《基因信息非歧视法案》的局限性,该法案保护个人在工作场所和健康保险中免受基因歧视,但不适用于人寿保险和残疾保险(专家赞同率 95.5%)。

移植肾受者及供者相关意见

(52) 与已知遗传性肾病患者有血缘关系的活体供体必须行基因检测(专家赞同率 77.3%)。

(53) 与受者无关的活体供者如果有明显的家族史(如病因不明 CKD、早发性 CKD、囊性肾病、伴

肾外体征的先天性疾病、非典型溶血尿毒综合征), 应行基因检测(专家赞同率 84.1%)。

(54) 鉴于当前的配型实践, 肾移植团队应鼓励将单基因肾脏病的移植肾受者的遗传检测结果与供者团队共享, 以便对供者进行针对性基因检测(专家赞同率 76.2%)。

(55) 与高危型 *APOL1* 变异患者有亲属关系的活体供者, 应行基因检测(专家赞同率 93.2%)。

存在争论的意见

(56) 目前尚无足够的明确证据来推荐或反对以下观点: 以预测供者在肾脏捐献后是否会增加 CKD 风险为目的, 进行 *APOL1* 基因型检测(专家赞同率 71.2%)。

结论: 基因检测手段、解读方法及各项研究证据日新月异, 掌握遗传学背景知识, 正确帮助患者解读基因检测报告是现今后肾脏科医师的必备技能。近期发表的这项关于肾脏疾病基因检测的专家共识, 是在多学科工作组的合作模式下制定的。此项工作对如何选择基因检测对象及方法, 如何培养遗传知识技能、如何解读呈现结果及专业遗传团队协作等方面进行了综合建议, 为推进肾脏病领域更为广泛地应用遗传手段协助诊治提供了重要的框架模式。

参 考 文 献

- 1 GBD CHRONIC KIDNEY DISEASE COLLABORATION, BIKBOV B, PURCELL C A, et al. Global, regional, and national burden of chronic kidney disease, 1990–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet*, 2020, 395(10225): 709–733.
- 2 GROOPMAN E E, MARASA M, CAMERON-CHRISTIE S, et al. Diagnostic Utility of Exome Sequencing for Kidney Disease. *N Engl J Med* 2019, 380(2): 142–151.
- 3 VIVANTE A, HILDEBRANDT F. Exploring the genetic basis of early-onset chronic kidney disease. *Nat Rev Nephrol*, 2016, 12(3): 133–146.
- 4 RASOULY H M, GROOPMAN E E, HEYMAN-KANTOR R, et al. The burden of candidate pathogenic variants for kidney and genitourinary disorders emerging from exome sequencing. *Ann Intern Med* 2019, 170(1): 11–21.
- 5 KDIGO CONFERENCE PARTICIPANTS, KOTTGEN A, GALL E C, et al. Genetics in chronic kidney disease: conclusions from a Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Controversies Conference. *Kidney Int* 2022, 101(6): 1126–1141.
- 6 FRANCESCHINI N, FELDMAN D L, BERG J S, et al. NKF Genetic Testing Working Group. Advancing Genetic Testing in Kidney Diseases: Report From a National Kidney Foundation Working Group. *Am J Kidney Dis*, 2024, S0272-6386(24): 00871-00870 [pii].
- 7 FRIEDMAN D J, POLLAK M R. *APOL1* Nephropathy: From Genetics to Clinical Applications. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2021, 16(2): 294–303.
- 8 FRANCESCHINI N, FRICK A, KOPP J B. Genetic Testing in Clinical Settings. *Am J Kidney Dis*, 2018, 72(4): 569–581.
- 9 TORKAMANI A, WINEINGER N E, TOPOL E J. The personal and clinical utility of polygenic risk scores. *Nat Rev Genet*, 2018, 19(9): 581–590.
- 10 BAKSHI A, JEFFERIS J, WOLFE R, et al. Association of polygenic scores with chronic kidney disease phenotypes in a longitudinal study of older adults. *Kidney Int*, 2023, 103(6): 1156–1166.
- 11 KHAN A, SHANG N, NESTOR J G, et al. Polygenic risk alters the penetrance of monogenic kidney disease. *Nat Commun*, 2023, 14(1): 8318.

[收稿日期] 2024-08-24

(本文编辑 陈 婷)