·病例报告·

DOI：10.12449/JCH260725

功能基因组分析联合个体化药物筛选治疗常染色体显性多囊肾病合并先天性肝纤维化1例报告

朱凯迪[1,2,3]，张见增[4]，李泓毅[5,6]，袁梦琪[1,2,3]，张紫英[1,2,7]，徐　哲[1,2,3,7]，刘鸿凌[8]，王福生[1,2,3,7]，卢学春[5,6]，石　磊[1,2,3,7]

1 中国人民解放军总医院感染病医学部，北京 100039
2 传染和感染性疾病国家临床医学研究中心，北京 100039
3 中国人民解放军医学院，北京 100853
4 中国人民解放军总医院第五医学中心核医学科，北京 100039
5 中国人民解放军总医院第二医学中心血液科，北京 100853
6 国家老年疾病临床医学研究中心，北京 100853
7 北京大学三〇二临床医学院，北京 100039
8 中国人民解放军总医院肝病医学部，北京 100039

通信作者：石磊，shilei302@126.com（ORCID：0000-0002-5727-3590）；卢学春，luxuechun@126.com（ORCID：0009-0006-2471-5125）

摘要：常染色体显性多囊肾病是一种系统性遗传性肾脏疾病，可累及多脏器，其中肝脏受累的表现之一为先天性肝纤维化，是本病的重要并发症。现有治疗手段主要为对症管理，特异性药物托伐普坦应用受限且无法纠正遗传缺陷。本文报道1例常染色体显性多囊肾病合并先天性肝纤维化患者，通过外周血功能基因组分析结合药物敏感性预测平台筛选出西罗莫司作为个体化治疗方案。患者接受治疗后症状明显改善，生活质量提升，肾脏体积稳定。本案例提示，功能基因组学在指导遗传性罕见疾病个体化治疗中具有潜在价值，为类似患者提供了新的治疗思路与实践路径。

关键词：多囊肾；常染色体显性；肝纤维化；表观基因组学；精准医学

基金项目：国家科技重大专项（2026ZD01912400）；中国人民解放军总医院医疗新技术资助项目（KY-2023-6-33-1）；中国人民解放军总医院“3+1”创新人才建设工程学科拔尖人才经费（20230309）

Clinical effect of functional genomic analysis combined with individualized drug selection in treatment of autosomal dominant polycystic kidney disease with congenital hepatic fibrosis: A case report

Zhu Kaidi[1,2,3], *Zhang Jianzeng*[4], *Li Hongyi*[5,6], *Yuan Mengqi*[1,2,3], *Zhang Ziying*[1,2,7], *Xu Zhe*[1,2,3,7], *Liu Hongling*[8], *Wang Fusheng*[1,2,3,7], *Lu Xuechun*[5,6], *Shi Lei*[1,2,3,7]

1. Department of Infectious Diseases, Chinese PLA General Hospital, Beijing 100039, China; 2. National Clinical Research Center for Infectious Diseases, Beijing 100039, China; 3. Chinese PLA Medical School, Beijing 100853, China; 4. Department of Nuclear Medicine, The Fifth Medical Center of Chinese PLA General Hospital, Beijing 100039, China; 5. Department of Hematology, The Second Medical Center of Chinese PLA General Hospital, Beijing 100853, China; 6. National Clinical Research Center for Geriatric Diseases, Beijing 100853, China; 7. Peking University 302 Clinical Medical School, Beijing 100039, China; 8. Department of Hepatic Diseases, Chinese PLA General Hospital, Beijing 100039, China

Corresponding authors: Shi Lei, shilei302@126.com (ORCID: 0000-0002-5727-3590); Lu Xuechun, luxuechun@126.com (ORCID: 0009-0006-2471-5125)

Abstract: Autosomal dominant polycystic kidney disease (ADPKD) is a systemic hereditary renal disorder and can affect multiple organs, and congenital hepatic fibrosis is one of the manifestations of liver involvement and is an important complication of ADPKD. Symptomatic management is currently the main treatment method for this disease, and disease-specific drugs such as tolvaptan have limited indications and cannot correct the underlying genetic defect. This article reports a case of ADPKD with congenital hepatic fibrosis, and sirolimus was identified as the individualized treatment regimen based on peripheral blood functional genomic analysis and drug sensitivity prediction platform. The patient achieved significant improvements in symptoms and quality of life after treatment, with a stable kidney volume. This case shows that functional genomics has a potential value in guiding individualized treatment of rare genetic disorders, which provides new treatment ideas and practice paths for similar patients.

Key words: Polycystic Kidney, Autosomal Dominant; Hepatic Fibrosis; Epigenomics; Precision Medicine

Research funding: National Science and Technology Major Project (2026ZD01912400); Medical Technology Innovation Project of the General Hospital of the People's Liberation Army (KY-2023-6-33-1); Fund for Top Disciplinary Talents under the "3+1" Innovative Talent Development Program, Chinese People's Liberation Army General Hospital (20230309)

常染色体显性多囊肾病(autosomal dominant polycystic kidney disease, ADPKD)是一种系统性遗传疾病,在中国的患病率为1/400～1/1 000[1]。该病主要由位于16号染色体的多囊肾病1型致病基因(polycystic kidney disease 1 gene, PKD1)和位于4号染色体的多囊肾病2型致病基因(polycystic kidney disease 2 gene, PKD2)基因突变引起,其中约85%归因于PKD1,15%归因于PKD2[2-3]。PKD1相关患者通常起病更早、表型更重。ADPKD常见肾外表现以肝囊肿/多囊性肝病为主,也可累及血管(如颅内动脉瘤)、心脏瓣膜及其他腹内脏器[4-5]。目前尚无针对性治疗,以对症治疗为主[6]。当前针对ADPKD的特异性药物较少,托伐普坦作为一种V2受体拮抗剂,临床研究证实,其可延缓囊肿体积增大和肾小球滤过率下降速度,但其适应证多限于成年快速进展者,且需定期监测肝功能以规避潜在肝毒性,无法治愈遗传缺陷[7-9]。因此,全面掌握ADPKD的临床表现,早期诊断并干预,对延缓疾病进展、减少并发症发生以及提高患者生存质量具有重要意义。对具有复杂表型或耐受性限制的患者,探索新型个体化治疗策略尤为必要。

随着全转录组学与功能组学技术的发展,基于患者分子特征的个体化药物筛选成为精准医疗的新方向[10]。本团队构建了基于差异表达谱与逻辑组学算法的药物敏感性预测平台(EpiMed),并在血友病和再生障碍性贫血等若干疑难/遗传性疾病的临床转化中获得初步疗效证据[11-13]。本文采用EpiMed表观精准治疗药物预测平台,对1例ADPKD合并先天性肝纤维化患者进行药物筛选和个体化治疗决策,报告其临床随访结果与方法学要点。

1 病例资料

患者女性,27岁,因"食欲下降伴乏力1个月"于2024年9月2日在中国人民解放军总医院第五医学中心就诊。自2024年8月起出现进行性食欲下降、乏力、腹泻伴腹胀及厌油症状,排便6～8次/d,严重影响日常生活。既往史:十余年前查体提示脾大及双肾囊肿,否认明确的慢性肝病史或药物、毒物长期暴露史。来院前曾服用不明成分中药约半个月,症状未改善。家族史阳性:父亲既往临床确诊为多囊肾,于1年前因颅内出血死亡;姑姑有明确多囊肾病史。

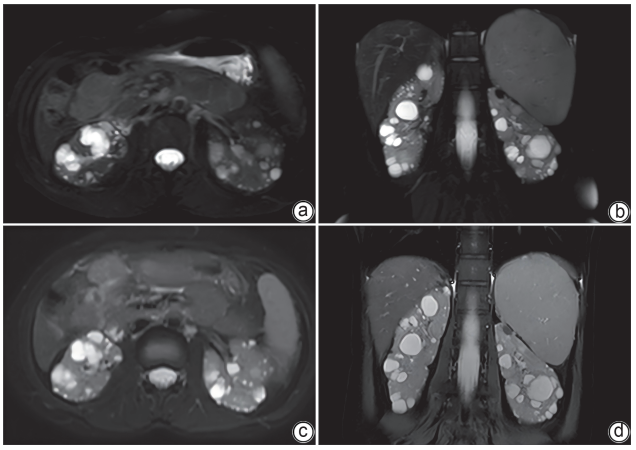
入院体检:体温36.5 ℃,脉搏84次/min,呼吸16次/min,血压134/102 mmHg;身高161 cm,体重49.2 kg,体重指数18.98 kg/m^2。腹部平软,无明显压痛,腹壁静脉曲张阴性;肝脾肋下未触及(后续影像学检查提示脾大)。实验室检测(表1):血常规显示白细胞2.77×10^9/L、中性粒细胞1.38×10^9/L;肝功能、肾功能及凝血指标均在正常参考范围内;乙型肝炎病毒、丙型肝炎病毒及自身免疫抗体均为阴性。胃镜提示非萎缩性胃炎伴糜烂、十二指肠球炎。影像学:腹部超声提示肝回声不均,弥漫性纤维化改变,伴脾大与门静脉侧支循环开放,FibroScan测得肝脏硬度值16.5 kPa;磁共振成像(2024-09-08)提示肝内胆管轻度扩张、少量腹水及双肾多发囊肿,肾脏总体积为464.10 cm^3(图1)。

经皮肝穿刺病理学检查显示:门管区广泛纤维化伴胆管增生与扩张,马松染色呈弥漫性纤维化,提示先天性肝纤维化(S4期)伴Caroli样改变(肝内胆管囊状扩张)(图2)。免疫组化结果显示:乙型肝炎病毒表面抗原(-),乙型肝炎病毒核心抗原(-),细胞角蛋白7(胆

表1　患者治疗前和治疗后检查结果比较

Table 1　Comparison of test results before and after the patient's treatment

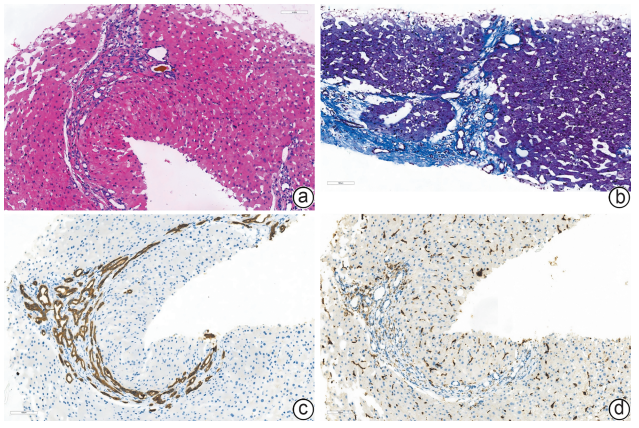
指标	治疗前（2024-09-08）	治疗后3个月（2025-02-11）	治疗后6个月（2025-05-16）	治疗后8个月（2025-07-21）
白细胞（×10^9/L）	2.77	4.54	5.40	4.64
中性粒细胞（×10^9/L）	1.38	2.55	3.71	2.90
血小板（×10^9/L）	100	124	134	158
丙氨酸氨基转移酶（U/L）	16	22	27	16
天冬氨酸氨基转移酶（U/L）	19	21	25	21
肌酐（μmol/L）	51	53	52	49
凝血酶原时间（s）	11.1	11.9	12.0	12.3
尿酸（μmol/L）	412	269	260	245
肾小球滤过率（mL/min）	137	124	125	138
肝脏	超声：肝右前叶稍高回声（约31 mm×24 mm）	超声：肝左叶增大（120 mm×74 mm），肝右叶实性结节（约20 mm×15 mm）	超声：肝左叶大小116 mm×71 mm，肝右叶实性结节（约20 mm×15 mm）	核磁：肝脏形态规整，体积增大，肝表面光滑，肝左外叶獭尾样伸向左侧
脾脏	超声：厚51 mm，长152 mm	超声：厚45 mm，长135 mm	超声：厚47 mm，长133 mm	核磁：厚48 mm，斜径133 mm
肾脏	核磁：双肾多发囊肿（较大者约2.9 cm，部分复杂囊肿可能）	超声：双肾多发囊肿（其中一个约31 mm×22 mm）		核磁：双肾多发囊肿（较大者约2.9 cm，部分复杂囊肿可能）
肾脏体积	右：240.52 cm^3；左：223.58 cm^3			右：244.89 cm^3；左：221.07 cm^3
肾脏总体积	464.10 cm^3			465.96 cm^3



注：a、b，治疗前（2024-09-08）的横断面和冠状面T_2WI：双肾多发囊性病变显示为高信号；c、d，治疗后（2025-07-21）的横断面和冠状面T_2WI：双肾多发囊性病变与治疗前相比，形态、大小均变化不明显。T_2WI，T_2加权成像。

图1　肝脏磁共振成像

Figure 1　The magnetic resonance images of liver



注：a，苏木精-伊红染色（+）；b，马松染色（+）；c，CK19（+）；d，CD68（散在+）。CK19，细胞角蛋白19；CD68，分化簇68。

图2　肝组织病理（×20）

Figure 2　Liver pathology（×20）

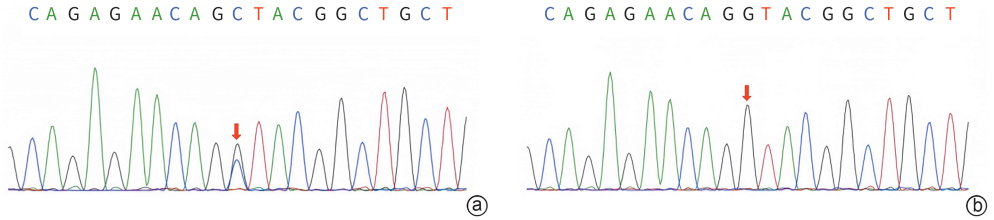
管+），细胞角蛋白19（胆管+），多发性骨髓瘤致癌基因1蛋白（少数+），分化簇34（血管+），分化簇68（散在+），分化簇10（+）。特殊染色结果：网染（+），铜染色（-），铁染色（-），淀粉酶消化后过碘酸雪夫反应（-），马松染色（+）；分子病理检查结果：EB病毒编码小RNA（-）。

遗传学检测：基于家族史及临床表型，采用目标区域捕获+高通量检测技术对多囊肾/纤维化相关基因进行分子检测。检测结果提示，PKD1基因存在1处杂合变异c.4455C>G（p.Tyr1485Ter），该变异经Sanger验证（图3a），此位点被多篇文献报道为已知变异[14-15]。患者母亲未检出该变异位点（图3b）；父亲已故，既往临床资料提示其有多囊肾表现但无基因学证实。根据美国医学遗传学与基因组学学会发布的最新版基因变异解读标准和指南，该变异判定为致病性变异[16]。鉴于先天性肝

纤维化与先天性肝内胆管囊状扩张症在遗传学上通常与多囊肾/多囊肝病变1基因相关，提示可能存在复合遗传或表型重叠。

功能基因组学：鉴于患者症状明显且存在疾病进展风险，为寻找可能的靶向或再利用药物，于2024年10月11日采集患者外周血进行全转录组分析，分析流程见图4a。血样采用PAXgene血样管保存，经总RNA提取、建库后于Illumina NovaSeq平台完成测序。原始测序读段质量控制采用FastQC/TrimGalore，序列比对采用HISAT2/STAR，转录本定量采用featureCounts/salmon，差异表达分析采用DESeq2（Benjamini-Hochberg校正），阈值设定为表达倍数变化>3且校正后P<0.05。对照数据来自本团队EpiData数据库中经质量严格筛选的健康外周血表达谱（匹配年龄/性别/批次，并对批次效应进行校正），共筛选出差异表达基因1 168个（上调基因641个，下调基因527个）（图4b）[17]。对差异表达基因进行京都基因与基因组百科全书通路富集分析，以识别可能的致病通路并为药物重定位提供生物学依据。共富集得到320条信号通路，前20条与受检者疾病密切相关的通路见图4c。

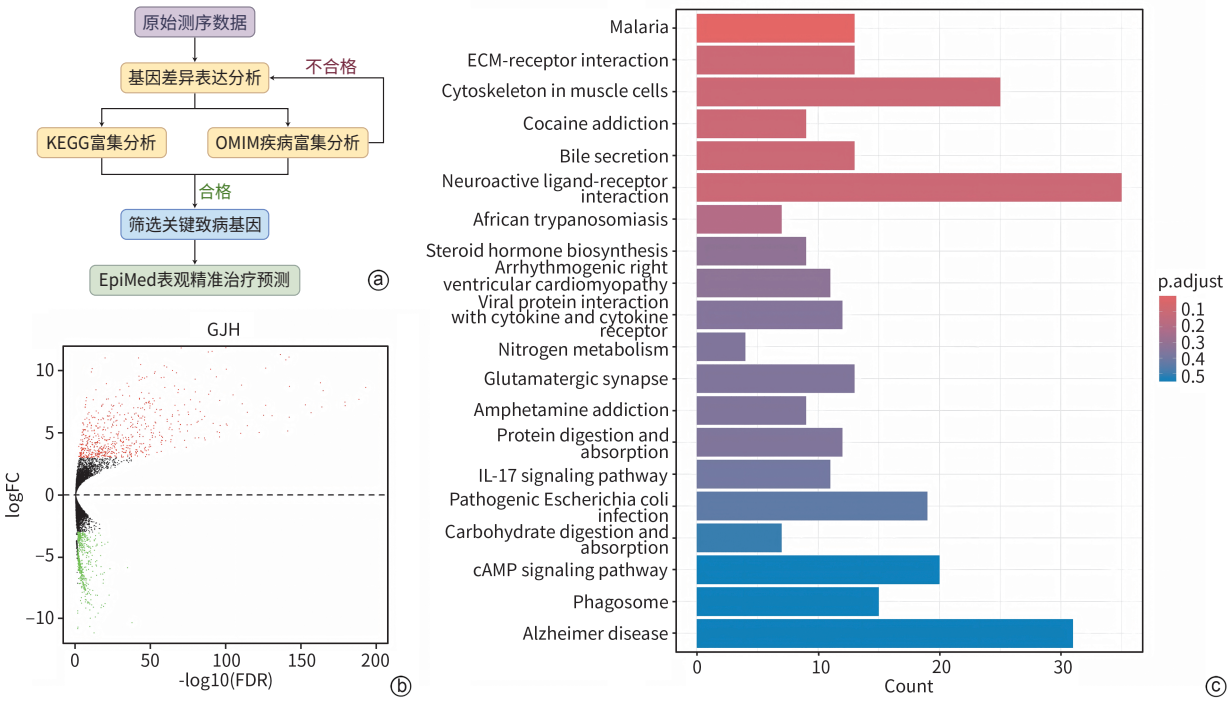
EpiMed表观精准药物预测平台分析：该平台为基于逻辑组学的药物重定位系统，通过比较患者差异表达谱与药物逆转表达谱，并结合药物靶点/通路信息计算候选评分，候选药物匹配遵循一套整合基因表达扰动与信号通路关联的双层评估原则[11]。将上述数据输入本团队开发的EpiMed表观精准治疗药物预测平台进行候选药物匹配，候选药物筛选结果见表2。根据药物作用机制



注：a，患者PKD1存在一处杂合变异c.4455C>G（p.Tyr1485Ter）；b，患者母亲未检出该位点。PKD1，多囊肾病1型致病基因。

图3　基因检测分析

Figure 3　Genetic testing analysis



注：a，外周血行全转录组测序分析流程；b，患者与正常人相比外周血差异表达基因（红色：显著上调基因，绿色：显著下调基因，黑色：无显著表达差异基因）；c，差异表达基因通路富集分析。KEGG，京都基因与基因组百科全书；OMIM，在线人类孟德尔遗传数据库；EpiMed，表观基因组精准药物预测平台。

图4　全转录组测序分析

Figure 4　RNA-seq analysis

表2 基于功能基因组学的EpiMed平台药物预测结果

Table 2 Drug prediction results of the EpiMed platform based on functional genomics

药物类型	候选敏感药物
靶向药物	达沙替尼
利尿药物	呋塞米、螺内酯、氨苯蝶啶、布美他尼
免疫调节药物	硫唑嘌呤、西罗莫司、他克莫司
抗病毒药物	利托那韦
其他药物	秋水仙碱、西咪替丁、硝苯地平、氨基己酸、酚妥拉明
中药	连翘、丹参、木香、山茱萸等

注：EpiMed，表观基因组精准药物预测平台。

将其分为靶向药物、利尿药物、免疫调节药物、抗病毒药物及中药等，其中预测出的靶向药物达沙替尼、利尿药物和抗病毒药物虽可能通过抗增殖、改善水肿等间接机制发挥作用，但均无针对ADPKD合并先天性肝纤维化核心病理（细胞增殖-纤维化）的特异性靶点，仅能针对水肿、高血压等并发症进行对症治疗，无法延缓疾病本身进展。因此，后续药物筛选聚焦于免疫调节药物。西罗莫司是哺乳动物雷帕霉素靶蛋白（mammalian target of rapamycin，mTOR）信号通路的特异性抑制剂，可直接结合mTOR复合物1（mTORC1），从源头抑制囊肿上皮细胞的异常增殖与囊肿液体分泌，延缓囊肿体积增大速度及肾功能恶化进程。此外，针对肝纤维化，西罗莫司通过抑制mTOR信号通路，一方面抑制肝星状细胞活化与胶原合成，减轻肝纤维化程度；另一方面抑制胆管上皮细胞异常增殖，改善胆管结构与功能。其他免疫调节剂（如硫唑嘌呤、他克莫司）的作用靶点与疾病核心机制契合度较低：硫唑嘌呤通过抑制嘌呤合成发挥非特异性免疫抑制作用，缺乏针对细胞增殖或纤维化的直接靶点；他克莫司抑制钙调磷酸酶通路，主要用于抑制免疫排斥，对mTOR信号通路无直接调控作用，无法针对性改善ADPKD合并先天性肝纤维化的核心病理改变。综合EpiMed评分与生物学证据后，经与患者充分沟通并在伦理委员会批准下，选用西罗莫司进行个体化治疗[18-19]。

治疗及随访：患者于2024年11月开始口服西罗莫司（起始剂量0.5 mg/d）。用药后1周内，患者主诉食欲改善并逐步缓解乏力、纳差、腹泻及腹胀等症状；主观症状评估采用简式疲乏/食欲评分。2025年2月11日随访，患者体重较基线增加约3.0 kg；血常规复查显示白细胞及中性粒细胞分别由入院时的2.77×10^9/L、1.38×10^9/L恢复至正常；影像学随访提示脾脏较基线略有缩小，肝功能及肾功能指标维持在正常范围内（表1）。鉴于患者耐受性良好，2025年5月经与患者充分讨论后将西罗莫司剂量增加至1 mg/d，增加剂量后患者无明显不良反应，所有监测指标（血常规、肝肾功能、血脂和凝血）均在正常范围。截至2025年7月21日随访，患者主观症状持续缓解，已恢复正常工作和生活。肝硬度值15.7 kPa，肾脏总体积465.96 cm^3（年增长率约为0.5%），计算身高校正的肾脏总体积，归类为Mayo 1A型[20]，提示为非快速进展型ADPKD，故暂不符合托伐普坦适应证，继续口服西罗莫司并定期随访，整个治疗过程中未出现明确与药物相关的严重不良事件。

2 讨论

PKD1基因是多囊肾病1型的致病基因，其突变遵循常染色体显性遗传模式，即1条染色体发生致病性变异即可致病。ADPKD的临床表现不仅局限于肾脏囊肿进展，还常累及肝脏、胰腺和血管等。先天性肝纤维化是ADPKD的罕见并发症，可表现为门静脉高压、脾大和肝功能异常，严重影响患者生活质量。目前，除托伐普坦外，尚无针对ADPKD的特异性药物，而托伐普坦仅适用于快速进展型患者，且因肝损伤等不良反应，其临床广泛使用受限。因此，针对合并罕见并发症的ADPKD患者，探索新型个体化治疗方案具有重要临床价值。

本例患者表现为ADPKD合并先天性肝纤维化（S4期），伴有明显乏力、食欲减退和消化道症状，但肝肾功能仍基本正常。常规治疗缺乏有效手段，提示亟需寻找新型治疗路径。本研究通过功能基因组学检测，获得患者外周血转录组特征，发现了千余个差异表达基因，并利用本团队自主开发的EpiMed表观精准药物预测平台进行分析。该平台基于逻辑组学原理，通过校正异常基因表达水平，能够预测潜在的干预药物。当前多数公共药物预测筛选平台（如ChEMBL、PanDrugs、PubChem、DrugBank及BindingDB等公共库）通过匹配疾病-药物关系，构建“疾病分子特征→靶点/通路→药物”的因果/关联链路，并叠加临床证据与评分排序，在肿瘤精准治疗领域具有一定优势，但对罕见病/复杂疾病的覆盖不足，

难以满足此类疾病的药物预测需求。相较之下，EpiMed平台以“表达扰动逆转”为理论框架，整合全谱数据资源，采用基因表达扰动与信号通路关联的双层验证策略，能兼顾机制解释、拓展药物发现场景并保障预测结果的合理性。分析结果提示西罗莫司为潜在治疗选择，其是一种mTOR特异性抑制剂，通过抑制mTOR信号通路实现免疫抑制与抗增殖作用。既往研究显示，mTOR信号通路在ADPKD囊肿形成和进展中发挥重要作用[21-23]。动物模型证实，西罗莫司可延缓囊肿生长，改善肾功能[21]。此外，该药物还具有抗纤维化作用，可能通过调控成纤维细胞活性和胆管上皮细胞增殖，减轻肝纤维化程度[24]。因此，本病例患者接受西罗莫司治疗后，临床症状迅速改善，表现为食欲恢复、乏力消失及脾脏缩小，从机制层面具有一定解释力。随访数据显示，西罗莫司在改善临床症状和生活质量方面效果显著，且肾脏体积未见明显增大。这提示西罗莫司在ADPKD合并肝纤维化的患者中，可能更适合作为个体化治疗手段，而非一线抑制肾囊肿进展的常规药物。

本病例的另一亮点在于功能基因组学和药物敏感性预测平台的应用。传统ADPKD的治疗决策主要依赖于临床表现、影像学和肾功能指标，而本研究尝试通过功能基因组学/转录组学特征结合药物预测算法，为患者制订个体化治疗方案。结果显示，该方法能够指导药物选择，并在临床实践中取得确切疗效，为遗传性和难治性疾病的精准治疗提供了新思路。

然而本研究亦存在一定局限性：(1)为单病例报告，尚未在更多人群中得到验证；(2)患者对西罗莫司的反应可能与个体差异相关，尚需更多病例验证其疗效与安全性。

综上所述，本研究报道了1例ADPKD合并先天性肝纤维化患者，通过功能基因组学与药物预测平台成功指导西罗莫司治疗，显著改善了患者症状与生活质量。该案例不仅为ADPKD及其罕见并发症的个体化治疗提供了新思路，也提示功能基因组学结合药物预测平台有望成为遗传性疾病精准治疗的重要工具。未来，需在更大样本的临床研究中验证其疗效与推广价值。

伦理学声明：本研究于2023年6月12日经由中国人民解放军总医院伦理委员会批准，批号：KY-2023-6-33-1。本例报告已获得患者知情同意。

利益冲突声明：本文不存在任何利益冲突。

作者贡献声明：石磊、卢学春负责课题设计与功能基因组学应用、病例管理；朱凯迪负责临床资料收集整理、文章初稿撰写；张见增负责影像资料收集及分析；李泓毅、袁梦琪、张紫英、徐哲、刘鸿凌负责临床资料完善；王福生负责文章指导与修改建议；石磊负责拟定写作思路及最后定稿，并提供课题经费支持。

参考文献：

[1] Boletta A, Caplan M J. Physiologic mechanisms underlying polycystic kidney disease[J]. Physiol Rev, 2025, 105(3): 1553-1607. DOI: 10.1152/physrev.00018.2024.

[2] Xu D C, Ma Y Y, Gu X C, et al. Novel mutations in the PKD1 and PKD2 genes of Chinese patients with autosomal dominant polycystic kidney disease[J]. Kidney Blood Press Res, 2018, 43(2): 297-309. DOI: 10.1159/000487899.

[3] Liu B, Chen S C, Yang Y M, et al. Identification of novel PKD1 and PKD2 mutations in a Chinese population with autosomal dominant polycystic kidney disease[J]. Sci Rep, 2015, 5: 17468. DOI: 10.1038/srep17468.

[4] Torres V E, Harris P C, Pirson Y. Autosomal dominant polycystic kidney disease[J]. Lancet, 2007, 369(9569): 1287-1301. DOI: 10.1016/S0140-6736(07)60601-1.

[5] Chapman A B, Devuyst O, Eckardt K U, et al. Autosomal-dominant polycystic kidney disease (ADPKD): Executive summary from a Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Controversies Conference[J]. Kidney Int, 2015, 88(1): 17-27. DOI: 10.1038/ki.2015.59.

[6] 郑玲玲, 刘南南, 马珺珺, 等. 先天性肝纤维化合并常染色体显性遗传性多囊肾病家系分析[J]. 肝脏, 2022, 27(8): 943-945. DOI: 10.14000/j.cnki.issn.1008-1704.2022.08.023.
Zheng Lingling, Liu Nannan, Ma Junjun, et al. Family analysis of congenital liver fibrosis complicated with autosomal dominant polycystic kidney disease[J]. Chin Hepatol, 2022, 27(8): 943-945. DOI: 10.14000/j.cnki.issn.1008-1704.2022.08.023.

[7] Jdiaa S S, Mustafa R A, Yu A S L. Treatment of autosomal-dominant polycystic kidney disease[J]. Am J Kidney Dis, 2025, 85(4): 491-500. DOI: 10.1053/j.ajkd.2024.08.008.

[8] Gittus M, Haley H, Harris T, et al. Commentary: Tolvaptan for autosomal dominant polycystic kidney disease (ADPKD) -an update[J]. BMC Nephrol, 2025, 26(1): 79. DOI: 10.1186/s12882-025-03960-4.

[9] Torres V E, Chapman A B, Devuyst O, et al. Tolvaptan in later-stage autosomal dominant polycystic kidney disease[J]. N Engl J Med, 2017, 377(20): 1930-1942. DOI: 10.1056/nejmoa1710030.

[10] Collins F S, Varmus H. A new initiative on precision medicine[J]. N Engl J Med, 2015, 372(9): 793-795. DOI: 10.1056/NEJMp1500523.

[11] Zhang J D, Chen H R, Shi L, et al. Quantitative transcriptome-based analysis predicts a combination therapy for severe haemophilia B: A case report[J]. Br J Haematol, 2024, 204(3): 1105-1108. DOI: 10.1111/bjh.19261.

[12] 张钧栋, 杨波, 陈浩然, 等. 冠状病毒感染对造血系统影响及潜在干预药物的生物信息学分析及其对新型冠状病毒肺炎的意义[J]. 中国实验血液学杂志, 2021, 29(3): 975-982. DOI: 10.19746/j.cnki.issn1009-2137.2021.03.051.
Zhang Jundong, Yang Bo, Chen Haoran, et al. Bioinformatics analysis of the influence of coronavirus infection on hematopoietic system and potential intervention drugs and their significance for COVID-19[J]. J Exp Hematol, 2021, 29(3): 975-982. DOI: 10.19746/j.cnki.issn.1009-2137.2021.03.051.

[13] 卢学春, 迟小华, 杨波, 等. 重型再生障碍性贫血发病相关T淋巴细胞基因表达谱的生物信息学分析及作为药物筛选新方法的探索[J]. 中国实验血液学杂志, 2010, 18(2): 416-420.
Lu Xuechun, Chi Xiaohua, Yang Bo, et al. Gene expression profile

analysis of T lymphocytes involved in pathogenesis of severe aplastic Anemia by using bioinformatics method as a novel way of drug screening[J]. J Exp Hematol, 2010, 18(2): 416-420.
[14] Yu C C, Lee A F, Kohl S, et al. PKD2 founder mutation is the most common mutation of polycystic kidney disease in Taiwan[J]. NPJ Genom Med, 2022, 7(1): 40. DOI: 10.1038/s41525-022-00309-w.
[15] Hogan M C, Bakeberg J L, Gainullin V G, et al. Identification of biomarkers for PKD1 using urinary exosomes[J]. J Am Soc Nephrol, 2015, 26(7): 1661-1670. DOI: 10.1681/ASN.2014040354.
[16] Richards S, Aziz N, Bale S, et al. ACMG Laboratory Quality Assurance Committee. Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology[J]. Genet Med, 2015, 17(5): 405-424. DOI: 10.1038/gim.2015.30.
[17] Lamb J, Crawford E D, Peck D, et al. The Connectivity Map: Using gene-expression signatures to connect small molecules, genes, and disease[J]. Science, 2006, 313(5795): 1929-1935. DOI: 10.1126/science.1132939.
[18] Serra A L, Poster D, Kistler A D, et al. Sirolimus and kidney growth in autosomal dominant polycystic kidney disease[J]. N Engl J Med, 2010, 363(9): 820-829. DOI: 10.1056/NEJMoa0907419.
[19] Walz G, Budde K, Mannaa M, et al. Everolimus in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease[J]. N Engl J Med, 2010, 363(9): 830-840. DOI: 10.1056/NEJMoa1003491.
[20] Irazabal M V, Rangel L J, Bergstralh E J, et al. Imaging classification of autosomal dominant polycystic kidney disease: A simple model for selecting patients for clinical trials[J]. J Am Soc Nephrol, 2015, 26(1): 160-172. DOI: 10.1681/ASN.2013101138.
[21] Ruggenenti P, Gentile G, Perico N, et al. Effect of sirolimus on disease progression in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease and CKD stages 3b-4[J]. Clin J Am Soc Nephrol, 2016, 11(5): 785-794. DOI: 10.2215/cjn.09900915.
[22] Shillingford J M, Murcia N S, Larson C H, et al. The mTOR pathway is regulated by polycystin-1, and its inhibition reverses renal cystogenesis in polycystic kidney disease[J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2006, 103(14): 5466-5471. DOI: 10.1073/pnas.0509694103.
[23] Neef M, Ledermann M, Saegesser H, et al. Low-dose oral rapamycin treatment reduces fibrogenesis, improves liver function, and prolongs survival in rats with established liver cirrhosis[J]. J Hepatol, 2006, 45(6): 786-796. DOI: 10.1016/j.jhep.2006.07.030.
[24] Gomez-manjarres D C, Axell-house D B, Patel D C, et al. Sirolimus suppresses circulating fibrocytes in idiopathic pulmonary fibrosis in a randomized controlled crossover trial[J]. JCI Insight, 2023, 8(8): e166901. DOI: 10.1172/jci.insight.166901.

收稿日期：2025-09-28；**录用日期**：2026-01-09
本文编辑：王莹

引证本文：朱凯迪, 张见增, 李泓毅, 等. 功能基因组分析联合个体化药物筛选治疗常染色体显性多囊肾病合并先天性肝纤维化1例报告[J]. 临床肝胆病杂志, 2026, 42(7): 1670-1676.
Zhu Kaidi, Zhang Jianzeng, Li Hongyi, et al. Clinical effect of functional genomic analysis combined with individualized drug selection in treatment of autosomal dominant polycystic kidney disease with congenital hepatic fibrosis: A case report[J]. J Clin Hepatol, 2026, 42(7): 1670-1676.

·国外期刊精品文章简介·

Gut | 靶向NIMA相关激酶9可增强肝细胞癌的免疫治疗效果

免疫检查点抑制剂(ICI)在肝细胞癌(HCC)中疗效有限，核心诱因是肿瘤高度抑制的免疫微环境。

2026年6月，空军军医大学西京医院尚玉龙团队在*Gut*发表原创研究，证实丝氨酸/苏氨酸激酶NEK9(NIMA相关激酶9)是肝癌免疫逃逸的关键驱动分子。NEK9在肝癌组织中显著高表达，与患者不良预后、瘤内$CD8^+$ T细胞浸润减少、髓源性抑制细胞(MDSC)大量蓄积密切相关。机制层面，NEK9直接磷酸化TRIM28与USP46，导致核因子κB2稳定并增强其对程序性死亡受体配体1(PD-L1)和CXCL1转录激活，诱导$CD8^+$ T细胞耗竭，同时通过CXCL1-CXCR2通路招募MDSC，构建强免疫抑制微环境促进肿瘤生长。此外，该研究筛选得到两种新型小分子NEK9抑制剂MIPO和FPTP，可有效抑制NEK9活性、重塑免疫微环境并恢复$CD8^+$ T细胞功能。体内外实验证实，NEK9抑制剂与抗PD-L1单抗联用可协同增强抗肿瘤免疫，有效抑制原位肝癌生长、延长小鼠生存期。

综上，NEK9是肝癌可靶向的免疫逃逸驱动激酶。靶向NEK9可重塑抑制性肿瘤微环境，并与PD-L1阻断协同增效，为克服肝癌免疫检查点治疗耐药提供一种新型联合治疗策略。

摘译自 Lu G, Du R, Wan Y, et al. Targeting NEK9 synergises with immunotherapy in hepatocellular carcinoma by remodelling the immunosuppressive microenvironment[J]. Gut, 2026. DOI: 10.1136/gutjnl-2026-338449. [Epub ahead of print]

(空军军医大学西京医院消化内科 芦国芳 报道)