

· 专家共识 ·

肾脏病领域“十大创新方向”中国专家共识(2024 年版)

肾脏创新与转化联盟肾脏病领域“十大创新方向”专家组

通信作者:杨莉,北京大学第一医院肾内科,北京大学肾脏病研究所,卫健委肾脏疾病重点实验室,教育部慢性肾脏病防治重点实验室,中国医学科学院免疫介导肾病诊治创新单元,北京 100034, Email: li.yang@bjmu.edu.cn

【摘要】 针对全球肾脏病患者率激增、诊疗水平不足、临床预后不佳、医疗负担重这一现状带来的严峻挑战,中国肾脏创新与转化联盟(*China Kidney Innovation Association, CKIA*)聚焦临床上迫切需要解决的痛点,深入分析肾脏病诊断、治疗和研究过程中的关键难题,基于创新性、前瞻性、科学性、可行性的原则,综合整理和提炼肾脏病领域“十大创新方向”。专家组通过广泛征集、深入讨论和严谨研究,高度凝练出涵盖创新诊断技术、精准治疗方法和前沿研究手段的十个创新研究方向,以期为未来肾脏病的创新研究与转化提供明晰的思路和指引。

【关键词】 肾疾病; 诊断技术和方法; 治疗学; 研究技术; 创新方向; 血液净化; 大数据; 人工智能; 药物设计; 医学, 中国传统; 基因疗法; 细胞疗法; 器官对话; 类肾器官

A Chinese expert consensus on ten innovation directions in the field of nephrology (2024)

Ten Innovation Directions of Kidney Field Working Group, China Kidney Innovation Association

Corresponding author: Yang Li, Renal Division, Department of Medicine, Peking University First Hospital; Institute of Nephrology, Peking University; Key Laboratory of Renal Disease, Ministry of Health; Key Laboratory of Chronic Kidney Disease Prevention and Treatment (Peking University), Ministry of Education; Research Units of Diagnosis and Treatment of Immune-mediated Kidney Diseases, Chinese Academy of Medical Sciences, Beijing 100034, China, Email: li.yang@bjmu.edu.cn

【Abstract】 Given the remarkable growth in the prevalence of kidney disease, its deficient diagnosis and treatment and poor clinical outcomes with heavy medical burden, the China Kidney Innovation Association (CKIA) summarized and refined the "Top Ten Innovative Directions" in the field of kidney disease, aiming to address urgent clinical pain points and conduct in-depth analysis in the diagnosis, treatment, and research of kidney disease. This work is based on innovative, prospective, scientific and feasible principles. Through extensive collection, in-depth discussions, and rigorous research, the expert group have condensed ten innovative research directions covering innovative diagnostic technologies, precision treatment methods and cutting-edge research approaches, in an effort to provide clear guidance and direction for future innovative research and transformation in kidney disease.

【Key words】 Kidney diseases; Diagnostic techniques and procedures; Therapeutics; Investigative techniques; Innovation directions; Blood purification; Big data; Artificial intelligence; Drug design; Medicine, Chinese traditional; Gene therapy; Cell therapy; Organ dialogue; Nephroid organ

全球范围内肾脏病患者数量激增,现有诊断技术和治疗措施存在诸多不足,导致患者住院率、病死率和致残率均

较高,生活质量和社会回归率差,给世界各国带来沉重的医疗负担,对社会经济政治产生全面影响,业已成为严峻的公

DOI: 10.3760/cma.j.cn441217-20240313-00314

收稿日期 2024-03-13 本文编辑 杨克魁

引用本文:肾脏创新与转化联盟肾脏病领域“十大创新方向”专家组.肾脏病领域“十大创新方向”中国专家共识(2024 年版)[J].中华肾脏病杂志, 2024, 40(5): 426-430. DOI: 10.3760/cma.j.cn441217-20240313-00314.



共卫生问题。肾脏病领域亟需结合医学前沿科技,依托多学科交叉合作,寻求新的技术突破和创新,努力改善患者的临床转归。

为应对这一挑战,肾脏创新与转化联盟(China Kidney Innovation Association, CKIA)发起肾脏病领域“十大创新方向”研究,旨在通过汇聚肾脏病领域专家的学术思想,共识该领域重大需求的创新突破点,引领肾脏病的未来发展方向。我们期待“十大创新方向”中国专家共识的颁布,有助于拓展肾脏病诊疗领域的新视野,推动国际科技前沿技术与新兴诊疗方法的融合应用,从而引领肾脏病诊疗创新研究和转化的未来发展方向。

一、“十大创新方向”中国专家共识的形成路径

1. “创新方向”的征集:(1)专家范围:征集专家来源及方式:①CKIA 八位联合发起人;②联合发起人推荐的肾脏领域知名专家;③肾脏领域内知名医药企业技术研发专家;④任何从事肾脏病诊疗的临床工作者及企业技术研发人员。其中①②③为定向征集,④通过微信、邮件、服务号推文等多渠道向社会征集。(2)征集内容:围绕肾脏病领域诊断、治疗、研究方法、中医、康复等亟待解决的问题,结合对未来趋势的判断,提出该领域未来创新方向。“创新方向”从相关背景、适应人群、待解决临床问题、该创新方向的解决思路、该方向创新现状及进展等维度进行具体描述。

2. “创新方向”的汇总和甄选:自 2022 年 11 月至 2023 年 5 月,收集并甄选来自全国 33 家医研企单位,包括 26 家医院、1 家研究机构、6 家企业的共 91 个“创新方向”推荐。共 65 名专家参与反馈,包括肾脏领域的医师或研究员 57 名(正高级职称 41 名,副高级职称 9 名,中级职称及以下 7 名)和企业研发人员 8 名;其中 33 名专家反馈了 2 个及以上“创新方向”。

“创新方向”的入选标准:①前瞻性:针对患者人群基数较大的突出临床问题,代表行业未来发展趋势;②创新性:与现有临床诊疗方式相比,该方向是一种创新性突破,能切实提升诊疗水平;③科学性:客观反映临床需求,现状及研究基础描述准确,并可有效解决临床问题;④可行性:有一定研究基础,相关技术基本具备应用可能性,未来 3~5 年有一定的产业应用及突破可能性。

3. “创新方向”的编制过程:(1)将每一个“创新方向”以适应证(疾病分类)、科学问题(临床需求)、技术方向(思路、方法、技术、靶点)、技术类别、产品类别(药物、器械、软件)五大维度进行初步提炼及归纳。(2)将所有“创新方向”以诊断技术、治疗方法、研究辅助工具归类,初步确定 17 个“创新方向”,经专家组反复讨论,逐步提炼至最终的“十大创新方向”。(3)根据“十大创新方向”撰写的体例要求撰写,包括题目(一句话高度概括关键需求及解决方向)、概述(关键需求的背景及重要研发意义)和研发方向(分 1~5 条分述关键需求的具体解决思路)。(4)“创新方向”的排序原则:按照“创新方向”在产业中的实现可能性和技术成熟度进行排

序,前五个方向预计短期内有望落地应用,后五个方向被认为是未来可能实现技术突破的关键领域。

经上述过程形成初稿,经编委会反复斟酌和讨论,修订为肾脏病领域“十大创新方向”的意见征询稿。

4. “创新方向”的意见征询:邀请全国肾脏病领域的 16 名知名专家,对肾脏病领域“十大创新方向”的意见征询稿进行审核。根据专家的反馈意见进行修订和补充,再经多轮编委会讨论,形成终稿。

二、肾脏病领域“十大创新方向”

方向一、新型血液净化材料和设备研发

全球透析人群的年增长率高达 15%,全球透析总人数已达 400 万人。传统血液净化产品革新缓慢,远无法满足临床个体化需求。研发新型血液净化材料和设备以减少并发症、提高治疗效能、改善治疗便利性和医疗可及性,已是迫在眉睫。

研发方向:

1. 新型血液净化材料:研发具有抗凝、抑制补体激活、增强生物相容性的血液净化材料,以降低凝血和促炎症风险;优化血液透析和腹膜透析的导管材料、外观及结构以降低导管感染率和血栓形成;研发新型支架和生物型血管移植植物,提高血管通畅率。

2. 新型高效人工肾技术:改进血液净化器的物理特性或特异吸附能力,研发新型腹膜透析液以提升中大分子毒素清除效率;应用干细胞技术、靶向递送技术、基因疗法改善腹膜炎症和纤维化,维护腹膜功能;研发再生水设备,优化供液输送系统以及移动式、“平急结合”或“平战结合”的血液净化设施。

3. 肾脏介入技术和辅助设备:研发可远程操控的血管腔、腹腔内手术机器人,实现导管定位、穿刺活检及介入手术;提升血液透析和腹膜透析操作便利性的辅助设备。

4. 可穿戴、植入性人工肾:研发可再生透析液、适用性血液净化材料、生物反应器、智能监控和强效供能系统等,实现更好模拟肾脏生理机能的可穿戴、植入性人工肾。

方向二、大数据与人工智能支持的肾脏病诊疗

应用大数据和人工智能技术以及远程网络通信技术提高肾脏病的精准诊断、疾病风险预测和治疗决策能力,系统提升疾病管理效能和防控水平,减少社会经济负担。

研发方向:

1. 研发基于机器学习的人工智能辅助诊疗技术,构建肾脏智能诊断神经网络模型,提高诊断精准度、提升治疗决策和风险预测效能,包括且不限于肾脏影像和病理诊断、肾脏病精准治疗、疾病预后模型建立等,进而衍生肾脏病数字疗法产品。

2. 研发血液净化人工智能机器人,实现辅助护理操作、患者治疗监测和远程控制,充分融合基于智能决策的处方制订、设备预警、并发症诊治等核心软件,配备机器人硬件

设施,提升血液净化治疗的有效性、安全性和智能化。

3. 提升肾脏病远程诊治能力,整合大健康数据和肾脏病自我检测信息,发展远程网络通信技术,提升可穿戴设备精准获取肾脏病多维信息的能力,强化自我管理、社区管理和分级诊疗,实现全民的肾脏全生命周期健康监测和管理。

方向三、肾脏病无创诊断评估技术

迄今为止,大多数肾脏病的病因诊断或疾病进展机制研究仍依赖有创性肾脏病理诊断,因此,开展基于发病机制的无创生物标志物研究,发展分子影像成像技术,实现疾病的早期无创诊断和精准治疗指导是重要的研究方向。

研发方向:

1. 肾功能精准评估技术:研发新一代可临床应用的肾功能精准评估工具,基于血、尿的生物标志物或影像学方法,开发可临床推广的精准肾功能评估方法。

2. 液体肾活检技术:根据发病机制研究进展,开发无创生物标志物系统,辅助肾脏病因诊断和实现动态病情进程监测,实现部分替代肾活检。

3. 新型肾脏成像技术:研发基于分子标记和人工智能的肾脏成像技术,实现能够评估肾脏灌注、微循环和组织氧合以及肾脏滤过等复杂功能成像,在大数据与人工智能支撑下建立多模态影像支持的无创肾脏病理和病生理成像技术。

方向四、肾脏病精准治疗药物研发

目前,针对肾脏病的病因或关键发病机制的特异性治疗手段非常缺乏。随着对各类肾脏病发病机制的深入认识,基于发病机制设计的特异性药物成为重要的疾病治疗研究方向,并推动肾脏病进入一个精准治疗时代。

研发方向:

1. 免疫性肾脏病:开发针对致病性抗体产生或肾脏损伤机制的新药,包括针对 B 淋巴细胞或浆细胞的特异性抑制药物、免疫球蛋白酶以及各类补体阻断剂等新药的研发和临床应用研究。

2. 糖尿病肾病及其他代谢或高血压相关肾脏病:针对这些疾病相关肾损伤发生发展的关键机制,包括代谢紊乱、补体激活、炎症损伤、细胞死亡等过程开展的新药研发与精准干预研究。

3. 急性肾损伤:从急性肾损伤发生直至演变为慢性肾脏病的全程视角,针对关键肾脏固有细胞、关键效应免疫细胞以及核心效应因子,探索减轻肾组织损伤和促进再生性修复的精准靶向治疗研究。

4. 慢性肾脏病:肾脏纤维化是各类肾脏病进展至终末期肾衰竭的共同通路,针对固有细胞衰老、细胞外基质沉积以及免疫炎症微环境等致病机制研发抗肾脏纤维化的治疗药物。

方向五、肾脏靶向药物递送系统研发

肾脏的结构和生理功能极其复杂多样,并且现有的治疗药物不良反应大,将治疗药物靶向递送到肾脏乃至特定的肾脏细胞,是实现肾脏病精准治疗的关键。研发侵入性小、靶向性高、智能化的肾脏靶向递送系统,对于提高肾脏病治疗药物的靶向性和疗效、降低药物毒副作用具有十分重要的意义。

研发方向:

1. 研发新型肾脏药物递送载体,如细胞外囊泡、纳米递送系统等,携载并递送小分子、蛋白质、核酸等药物至肾脏;探索和优化规模化生产、工程化修饰、制剂等技术,以提高药物递送载体的组织相容性、稳定性和生物利用度。

2. 开发肾脏特异性靶向技术,如通过磁靶向、超声靶向等实现药物在肾脏富集,以及利用靶向肽、抗体、适配体等实现肾脏特定细胞对药物的精准主动摄取。

3. 研发智能响应的药物释放技术,如 pH 敏感、缺氧敏感、热敏感等以促进药物的时空精准控释,在肾脏病的不同发展阶段实现基于肾组织微环境特性的精准干预。

方向六、中医药在肾脏病领域的传承和发展

中医药治疗慢性肾脏病是我国的传统优势,但如何实现中医辨证和处方标准化、挖掘传统中药的有效治疗成分是中医现代化的重要方向。加强中医药治疗慢性肾脏病的理论创新、中药制剂标准化、疗效评价科学化研究具有十分重要的意义。

研发方向:

1. 对已有确切临床疗效的经方、中药单方及复方开展物质基础和作用机制研究。

2. 对中医经方及医疗机构的中药制剂进行深度开发及制剂研究;对中医药治疗肾脏病开展循证医学研究。

3. 深化中西医融合工作机制,探索、建立和优化肾脏病的中西医结合治疗策略。

4. 基于大数据和人工智能等技术,开展肾脏病病证结合的诊疗模式和诊疗系统研究。

5. 推动中医药治疗肾脏病的现代化、产业化发展。

方向七、肾脏病的基因疗法

目前,基因疗法发展快速并且逐步进入临床疾病治疗应用阶段。在单基因疾病如 B 型血友病、急危重症如非典型溶血尿毒症综合征以及重大慢性病如高脂血症等多种人类疾病中,导入外源基因以恢复缺陷基因的表达,或导入 RNAi 药物(如小干扰 RNA)抑制关键致病基因的表达水平,可有效控制患者的疾病进展。在肾脏病领域,基因疗法的研究布局相对不足。针对单基因肾脏病及致病分子明确的常见肾脏病探索 and 开发基因疗法,有望实现肾脏病治疗模式的创新和突破。

研发方向:

1. 探索核酸置换、修饰或修复技术治疗常染色体显性

多囊肾病、Alport 综合征等单基因肾脏病,如单碱基编辑技术恢复突变基因的 DNA 序列、外显子跳读技术将移码突变修改为整码突变类型等。

2. 开发基因沉默或失活技术治疗急危重症及重大慢性病,如 RNAi、组蛋白乙酰化和甲基化药物等抑制关键致病基因表达;此外,多肽疫苗或拮抗肽也可作为补充治疗途径,如针对关键致病性分子的 B 细胞或 T 细胞表位设计多肽疫苗抑制其基因功能,或针对毒性蛋白的拮抗肽降低其肾毒性等。

方向八、肾脏病的细胞疗法

近年来,细胞疗法在再生医学、恶性肿瘤、自身免疫性疾病等多个疾病领域取得了快速进展。在肾脏病领域,应用干细胞治疗多种急性肾损伤及慢性肾脏病动物模型显示出多靶点的肾脏保护作用,具有临床转化前景;以嵌合抗原受体 T 细胞免疫疗法(chimeric antigen receptor T-cell immunotherapy, CAR-T)为代表的免疫细胞疗法已经成功应用于自身免疫性疾病的临床治疗,其在重症免疫性肾炎中的应用值得进一步研究与转化。

研发方向:

1. 优化和研发安全有效的肾脏病细胞治疗制剂,建设完善肾脏病细胞治疗的质控体系。
2. 开展干细胞治疗肾脏病的临床前和临床研究,评估其安全性和有效性,建立肾脏病干细胞治疗策略。
3. 开展 CAR-T 细胞治疗重症、难治性免疫性肾炎的临床应用研究。

方向九、基于器官对话的肾脏病治疗

肾脏作为人体重要的排泄和代谢器官,在各类损伤因素作用下,肾脏病的发生和发展涉及复杂的多器官互作机制。近年来的研究显示,肠-肾、心-肾、脑-肾、脾-肾等器官之间通过神经、代谢、免疫等信号分子发生互相作用,调控肾脏病的发生和进展。干预多器官之间的机制网络,有望扩展肾脏病的治疗理念和创新治疗方法。

研发方向:

1. 基于肾外器官与肾脏的稳态及病理过程之间的调控机制,鉴定通过器官间对话治疗肾脏病的有效干预途径和治疗靶点。
2. 探索通过调控肠道菌群、干预肠道免疫炎症及代谢产物延缓慢性肾脏病和预防结石发生等。
3. 拓展肾脏、脾脏、肝脏等器官的去交感神经手术、迷走神经刺激术、光遗传学干预等治疗肾脏病的前景和适应证;开发针对神经递质或免疫器官如脾脏防治急性肾损伤、提高免疫抑制或抗移植排斥疗效等的新策略。

方向十、基于生物工程的肾脏器官研发

生物工程人造器官是有巨大潜力的高技术产业。在肾脏医学领域,应用正常人及患者来源诱导性多能干细胞

(induced pluripotent stem cells, iPS 细胞)建立的类肾器官培养技术为开展针对人类肾脏病的发病机制、治疗靶点、药物安全和药效评估的研究提供了有效工具;而研发可供移植的生物工程肾脏器官以解决肾脏供体严重短缺的全球性壁垒问题,是终末期肾脏病治疗领域的重大需求。

研发方向:

1. 开展微流控、新型生物材料等技术支持的类肾器官培养研究,提升类肾器官在形态、结构和功能上的成熟度。
2. 开发类肾器官芯片,实现类肾器官的可控生产,用于肾脏病的建模和药物测试。
3. 以类肾器官、脱细胞支架、3D 打印、基因编辑等技术为基础,探索可供器官移植使用的生物工程肾脏培育技术。

三、结束语

“十大创新方向”是肾脏病领域重大需求的方向,也是肾脏病领域未来亟需创新突破的方向。通过对肾脏病领域创新方向的系统性梳理和高度凝练,着力展现肾脏病领域旺盛而迫切的创新需求,有助于拓展肾脏医学和多学科交叉融合的广阔前景,激发肾脏病领域的创新动能,为科技创新赋能肾脏病领域发展贡献绵薄之力。

在“十大创新方向”的征集和编撰过程中,衷心感谢全国同道无私的经验分享和智慧馈赠,为肾脏病创新方向的凝练增光添彩,为“医产学研资”融合创新、造福肾脏病群体的美好前景增强了信心!我们将携起手来,以更大的热情为全世界及我国肾脏病学科技创新及成果转化贡献力量。

本《肾脏病领域“十大创新方向”中国专家共识(2024 年版)》公开发布,但限于资源、经验和研究时限,还存在诸多不足,希望能得到广大肾脏病领域同仁及社会各界朋友的宝贵反馈和建议,以利于我们在今后的工作中持续改进。

利益冲突 所有作者声明无利益冲突

肾脏创新与转化联盟肾脏病领域“十大创新方向”专家组

专家组组长: 杨莉(北京大学第一医院)

专家组成员(按姓名汉语拼音字母表顺序排序): 郝传明(复旦大学附属华山医院)、焦军东(哈尔滨医科大学附属第二医院)、刘必成(东南大学附属中大医院)、刘章锁(河南省肾脏病研究中心)、王莉(四川省人民医院)、王荣(山东省立医院)、杨莉(北京大学第一医院)、查艳(贵州省人民医院)

意见征询专家(按姓名汉语拼音字母表顺序排序): 陈靖(复旦大学附属华山医院)、陈巍(中山大学附属第一医院)、丁峰(上海交通大学医学院附属第九人民医院)、付平(四川大学华西医院)、李贵森(四川省人民医院)、李平(中日友好医院)、梁馨苓(广东省人民医院)、梅长林(海军军医大学第二附属医院)、孙世仁(空军军医大学第一附属医院)、徐钢(华中科技大学同济医学院附属同济医院)、余仁欢(中国中医科学院西苑医院)、郁胜强(海军军医大学第二

附属医院)、张春(华中科技大学同济医学院附属协和医院)、张勉之(天津市中医药研究院附属医院)、赵景宏(陆军军医大学第二附属医院)、左力(北京大学人民医院)

执笔人(按姓名汉语拼音字母表顺序排序):董捷(北京大学第一医院)、吕继成(北京大学第一医院)、杨莉(北京大学第一医院)、周绪杰(北京大学第一医院)

推荐专家(按姓名汉语拼音字母表顺序排序):陈靖(复旦大学附属华山医院)、陈孟华(宁夏医科大学总医院)、陈崴(中山大学附属第一医院)、陈育青(北京大学第一医院)、程虹(首都医科大学附属北京安贞医院)、崔昭(北京大学第一医院)、达静静(贵州省人民医院)、邓翼瑶(贵州省人民医院)、董捷(北京大学第一医院)、董蓉(贵州省人民医院)、付平(四川大学华西医院)、郝煜(江苏知原药业股份有限公司)、姜晓丽(吉林省辽源市中心医院血液净化中心)、李贵森(四川省人民医院)、李海明(年衍(上海)药业有限公司)、李平(中日友好医院)、梁馨苓(广东省人民医院)、林武(贵州省人民医院)、刘必成(东南大学附属中大医院)、刘旭生(广东省中医院)、刘章锁(河南省肾脏病研究中心)、吕继成(北京大学第一医院)、马甜甜(北京大学第一医院)、彭晖

(中山大学附属第三医院)、孙世仁(空军军医大学第一附属医院)、谭颖(北京大学第一医院)、唐文普(广东宝莱特医用科技股份有限公司)、田茂露(贵州省人民医院)、佟博弘(北京迈凌医疗技术发展有限公司)、王彩丽(包头医学院附属第一医院)、王红蕊(信瑞诺医药(上海)有限公司)、王俭勤(兰州大学第二医院)、王江瑞(江苏知原药业股份有限公司)、向晨罡(北京大学第一医院)、徐钢(华中科技大学同济医学院附属同济医院)、许辉(中南大学湘雅医院)、许永杰(贵州省人民医院)、杨建龙(广东宝莱特医用科技股份有限公司)、杨宇齐(贵州省人民医院)、尹彦琪(北京大学第一医院)、俞佳丽(贵州省人民医院)、余仁欢(中国中医科学院西苑医院)、郁胜强(海军军医大学第二附属医院)、查艳(贵州省人民医院)、张春(华中科技大学同济医学院附属协和医院)、张华丁(上海礼邦医药科技有限公司)、张勉之(天津市中医药研究院附属医院)、张彦琼(中国中医科学院中药研究院)、张月苗(北京大学第一医院)、赵景宏(陆军军医大学第二附属医院)、周朝敏(贵州省人民医院)、周绪杰(北京大学第一医院)、朱厉(北京大学第一医院)、左力(北京大学人民医院)

· 读者·作者·编者 ·

更正

《中华肾脏病杂志》2024 年 2 月第 40 卷第 2 期文章:“连续性肾替代治疗抗菌药物剂量调整专家共识(2024 年版)”(作者:连续性肾替代治疗抗菌药物剂量调整共识专家组 中国药学会医院药学专业委员会 中国医药教育协会感染疾病专业委员会), 166 页右栏“6. 噁唑烷酮类抗菌药物”下第一段最后一行“建议维持稳态 C_{min} 在 $2 \sim 8 \text{ mg/L}^{[16]}$ 。”和 167 页左栏第一段最后一行“以使黏菌素 $C_{ss, avg}$ 达到 $2 \text{ mg/L}^{[15]}$ 。”以及右栏第一行“使用国际指南建议行 CRRT 时使用多黏菌素 B 无需调整剂量^[15]。”存在文献标引错误,其标引文献分别更正为[17]、[16]和[16]。

《中华肾脏病杂志》2024 年 4 月第 40 卷第 4 期文章:“伴高乳酸血症连续性肾替代治疗患者应用局部枸橼酸抗凝的研究进展”(作者:郑焱 孙献坤 王芳 张凌 王艳艳), 325 页“四川大学华西医院护理学院”作者单位书写错误,现更正为“四川大学华西护理学院”。

给广大读者带来不便,敬请谅解。

本刊编辑部