

## · 特约综述 ·

## Alport综合征的诊断和治疗进展\*

袁 昶 黄文彦\*

上海市儿童医院(上海交通大学附属儿童医院)肾脏风湿免疫科(上海 200062)

【摘要】Alport综合征(AS)又称遗传性肾炎、眼-耳-肾综合征,是一种最常见的遗传性肾脏疾病之一,由编码IV型胶原 $\alpha 3\sim 5$ 链基因突变所致,遗传方式可为X连锁显性遗传、常染色体隐性或常染色体显性遗传,其特征为血尿伴或不伴蛋白尿、感音神经性耳聋和眼部异常,进展性肾脏损伤最终发展为终末期肾病(ESRD)。AS患者常在儿童期发病,所以早期的诊断及治疗也显得至关重要,本文将对Alport综合征的发病机制、诊断及治疗进展作简要综述,以提高对该疾病的认识。

【关键词】Alport综合征; IV型胶原蛋白; 诊断; 治疗

【中图分类号】R692.3

【文献标识码】A

【基金项目】上海市科学技术委员会面上项目(19ZR1442300)

DOI:10.3969/j.issn.1009-3257.2022.01.001

## Advances in the Diagnosis and Treatment of Alport Syndrome\*

YUAN Chang, HUANG Wen-yan\*.

Department of Nephrology & Rheumatology, Shanghai Hospital (Children's Hospital Affiliated to Shanghai Jiaotong University), Shanghai 200062, China

**Abstract:** Alport syndrome (AS), also known as hereditary nephritis or oculo-oto-renal syndrome, is one of the most common hereditary kidney diseases. It is caused by mutations in the gene encoding collagen type IV  $\alpha 3\sim 5$  chains, which can be inherited by x-linked dominant, autosomal recessive or autosomal dominant inheritance. It is characterized by hematuria with or without proteinuria, sensorineural deafness, ocular abnormalities, and progressive kidney damage that eventually progresses to end-stage renal disease (ESRD). Because AS often develop in childhood, early diagnosis and treatment are of great importance. This paper will briefly review the pathogenesis, diagnosis and treatment progress of Alport syndrome to improve the understanding of this disease.

**Keywords:** Alport Syndrome; Type IV Collagen; Diagnosis; Treatment

Alport综合征(Alport syndrome, AS)是一种遗传性肾脏疾病,其特征是肾小球基底膜(glomerular basement membrane, GBM)以及包括眼和耳在内的其他组织基底膜的结构异常和功能障碍,患者通常会出现进行性肾功能丧失、感音神经性听力损失和各种眼部异常<sup>[1]</sup>。AS的患病率估计约为1/10000~1/5000,占成人新发终末期肾病(end stage renal disease, ESRD)病例的0.5%<sup>[2]</sup>和儿童的12.9%<sup>[3]</sup>,是继常染色体显性多囊肾病之后慢性肾脏病(chronic kidney disease, CKD)的第二大常见单基因病。AS儿童时期临床表现多不典型,缺乏特异性,后期多进展至终末期肾功能不全。本文将对Alport综合征的发病机制、诊断及治疗进展作

简要综述,以提高对该疾病的认识,减少诊治延误,延缓病程进展。

## 1 发病机制

IV型胶原网络是肾小球基底膜的结构基础,由六种基因(COL4A1~A6)编码IV型胶原的六条不同的 $\alpha$ 链( $\alpha 1\sim\alpha 6$ )。每一条 $\alpha$ 链可分3个结构区域:N端7S区、胶原区和C端的非胶原区<sup>[4]</sup>,它们以异源三聚体( $\alpha 1\sim\alpha 1\sim\alpha 2$ 、 $\alpha 3\sim\alpha 4\sim\alpha 5$ 和 $\alpha 5\sim\alpha 5\sim\alpha 6$ )的形式出现,构成三螺旋结构。三种 $\alpha$ 链的组合在不同器官具有特异性: $\alpha 1\sim\alpha 1\sim\alpha 2$ 网络在胚胎膜和成人脉管系统中占主导地位,在GBM、耳蜗基底膜和晶状体基底中为 $\alpha 3\sim\alpha 4\sim\alpha 5$ 组合,而在鲍曼囊和皮肤基底膜中为 $\alpha 5\sim\alpha 5\sim\alpha 6$ 组合<sup>[5]</sup>。在GBM中只有足细胞能合成和分泌 $\alpha 3\sim\alpha 4\sim\alpha 5$ 三聚体,而 $\alpha 1\sim\alpha 1\sim\alpha 2$ 和 $\alpha 5\sim\alpha 5\sim\alpha 6$ 可由足细胞和其它细胞如内皮细胞、系膜细胞等合成,因此,足细胞成为AS发病的关键细胞之一<sup>[6]</sup>。当COL4A3、COL4A4及COL4A5发生突变导致 $\alpha 3$ 、 $\alpha 4$ 及 $\alpha 5$ 链结构异常时,这些三螺旋结构会被破坏,从而导致AS一系列临床表现的发生。AS遗传方式有三种,约85%的AS是由COL4A5基因突变导致的X连锁显性遗传,约15%的AS是COL4A3或COL4A4基因突变引起的常染色体遗传,其中以常染色体隐性遗传最为常见,有极少数为常染色体显性遗传。

## 2 AS诊断标准的演变

1927年Alport首次系统性阐述了该疾病并命名为Alport综合征并提出“血尿+耳聋+肾衰竭家族史”作为诊断标准<sup>[7]</sup>。随着病理及电子显微镜技术的不断发展,诊断标准也逐步完善,1989年Flinter<sup>[8]</sup>提出的诊断标准进一步完善了AS诊断,即:(1)血尿或慢性肾衰竭家族史;(2)电子显微镜检查证实肾活检标本肾小球基底膜特征性表现——不规则地变薄、增厚、撕裂分层;(3)高频性感音性神经性耳聋;(4)眼部病变。具有血尿或慢性肾功能衰竭的患者符合上述4项中的3项便可诊断,其中,电子显微镜是诊断AS的“金标准”,然而

第一作者:袁 昶,男,住院医师,主要研究方向:Alport综合征基因型与表型关系。E-mail: 873568350@qq.com

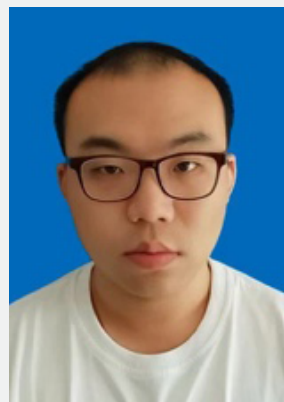
\*通讯作者:黄文彦,男,主任医师,主要研究方向:肾小管间质纤维化分子调控机制。E-mail: hwy65@hotmail.com

典型的超微结构变化只见于大约60%患者,现阶段不同 $\alpha$ 链单克隆抗体的产生及基因检测手段的普及使诊断标准进一步规范。2018年国内专家结合国际上对该病的诊疗意见制定了《Alport综合征诊断和治疗专家推荐意见》<sup>[9]</sup>,形成了如下建议:主要表现为持续性肾小球性血尿或血尿伴蛋白尿的患者符合以下标准任一条即可确诊Alport综合征:(1)肾小球基底膜(GBM)IV型胶原 $\alpha 3$ 、 $\alpha 4$ 、 $\alpha 5$ 链免疫荧光染色异常或皮肤基底IV型胶原 $\alpha 5$ 链免疫荧光染色异常;(2)肾组织电镜示GBM致密层撕裂分层;(3)COL4A5基因具有一个致病性突变或COL4A3或者COL4A4基因具有两个致病性突变。建议对每个AS家系均进行遗传型诊断,以利于对先证者进行预后评估和先证者及其家系进行遗传咨询。国外最新的《儿童、青少年和年轻成人Alport综合征诊断和管理的临床实践建议-2020年更新》<sup>[10]</sup>认为儿童孤立性肾小球血尿患者常属于以下四个诊断组之一:IgA肾病、Alport综合征、C3肾小球病和肾小球薄基底膜病,对于有血尿家族史或慢性肾脏病史、双侧耳感音神经性听力损失或眼部异常的患儿应行基因检测,暂无上述表现的情况下诊断方法应根据当地的医疗条件(电子显微镜及基因检测的可行性等)选择肾脏穿刺活检或基因检测。

### 3 治疗进展

AS患者随着年龄的增长,蛋白尿逐渐加重,肾功能水平进行性下降,最终发展为肾衰竭。现阶段尚无针对Alport综合征的根治方法,治疗的重点是减少蛋白尿和延缓肾脏病进展,尽管治疗可能会延迟肾功能损害的发生,但大多数AS患者最终将需要接受透析或肾移植。

**3.1 肾素-血管紧张素-醛固酮系统抑制剂** 血管紧张素转换酶抑制剂(angiotensin-converting enzyme inhibitor, ACEI)和血管紧张素受体阻滞剂(angiotensin receptor blocker, ARB)均为肾素-血管、紧张素-醛、固酮系统(renin-angiotensin-aldosterone system)抑制剂,通过扩张出球小动脉大于入球小动脉,减少肾小球内压,从而降低肾脏对蛋白的排泄。2020年国外更新的《儿童、青少年和年轻成人Alport综合征诊断和管理的临床实践建议-2020年更新》指出:ACEI依然是AS患者的一线治疗方案,ARB和醛固酮抑制剂为二线治疗方案,对于X连锁显性遗传的男性患者和常染色体隐性遗传的患者建议,在确诊时即开始治疗;对于X连锁显性遗传的女性患者和常染色体显性遗传的患者,建议当排除感染的情况下重复出现微量白蛋白尿时(定义为尿微量白蛋白/肌酐大于30mg/g)予以治疗。《Alport综合征诊断和治疗专家推荐意见》<sup>[10]</sup>建议ACEI类药物雷米普利推荐起始剂量为1~2mg/(kg·d),每3个月增加1~2mg/(kg·d),最大6mg/(kg·d),依那普利剂量则为其两倍;ARB类药物氯沙坦的起始剂量为12.5mg/(kg·d),每3月增加1倍,最大剂量为50mg/(kg·d)。Zhang等<sup>[11]</sup>对79名长期接受ACEI或同时接受ACEI及ARB联合治疗的AS患儿进行了回顾性研究,以分析两种治疗方法的长期疗效及安全性,根据蛋白尿的水平患儿被分为三组,分别为<25mg/(kg·d)、25~50mg/(kg·d)、



**袁 昶**,男,住院医师,1995年9月生,安徽桐城人,2019年安徽医科大学临床医学专业本科毕业,现上海交通大学附属儿童医院儿科学专业型硕士研究生在读。



**黄文彦**,博士,主任医师,上海市儿童医院/上海交通大学附属儿童医院肾脏风湿科主任兼学科带头人。兼任中华医学会儿科分会肾脏学组委员,亚太医学生物免疫学会儿童过敏免疫风湿病分会副主任委员,上海市医学会儿科分会委员、免疫学组组长,上海市医学会肾脏学分会委员,《中华儿科杂志》编委,等。主要研究方向为肾小管间质纤维化分子调控机制;儿童先天/遗传性肾脏疾病精准干预。曾参与完成国家、省、厅级课题30余项。主持完成国家自然科学基金4项,目前在研国家自然科学基金1项。获各种奖励20余次;发表第一作者(通讯作者)专业文章100余篇。参编专业书籍8部。2011年入选上海市卫生局优秀学科带头人(“新百人”)培养对象;曾获复旦大学儿科学系教学优胜奖;江苏省卫生厅新技术引进一等奖(第一完成人);南京市科技进步二等奖(第一完成人);江苏省政府科技进步三等奖(第五完成人)。

$\geq 50\text{mg}/(\text{kg}\cdot\text{d})$ ,平均随访( $2.5\pm 1.8$ )年,治疗1年后,每组的蛋白尿水平逐渐下降,特别在前2年更为显著,并在治疗的第3~5年保持稳定,且该作用在COL4An基因较为严重和不太严重的突变患儿中无统计学差异。目前尚未进行比较两种单阻滞(ACEI和ARB)和双阻滞(ACEI和ARB)的临床试验。总之,早期和长期使用ACEI和ARB治疗AS是有效的且耐受良好的,ACEI类药物仍然是一线治疗方案,ARB类药物不良反应相对较少,当出现严重的不良反应时可考虑使用二线方案,联合用药时可能会增加急性肾损害的风险,应谨慎使用。

**3.2 环孢素A** 环孢素A(Cyclosporin A, CsA)是一种T细胞特异性免疫抑制剂,早期作为一种有效的抗免疫排斥药物引入临床,后拓展到治疗许多免疫介导的肾脏疾病。除免疫抑制作用外,CsA还可以通过稳定足细胞来减少蛋白尿<sup>[12]</sup>。基于这些非免疫性肾脏效应,CsA已在如AS这类非免疫介导的蛋白尿性肾小球疾病中进行了试验,Charbit等<sup>[13]</sup>对9名AS使用CsA至少6个月,结果显示,患者蛋白尿水平从( $2\pm 1.06$ )g/d降至( $0.65\pm 0.73$ )g/d,肾小球滤过率也更加稳定。但Sugimoto等<sup>[14]</sup>类似试验的肾脏病理结果却表明,尽管CsA有降低尿蛋白的作用,但其可能对未分化的肾小球造成持续损伤,加速

了间质纤维化。所以,考虑到其肾毒性作用,AS患者应当更加谨慎使用CsA。

**3.3 新型治疗药物探索** 目前一些治疗AS的新药已进入临床试验。甲基巴多索隆(bardoxolone methyl)是一种口服抗氧化和炎症调节药物,其通过激活Keap1-Nrf2通路,抑制NF- $\kappa$ B炎症途径发挥作用,可调节数百个参与炎症、氧化应激和细胞能量代谢的基因表达,目前已有多项临床试验正在进行中,这些试验招募了包括AS、常染色体显性遗传性多囊肾病、IgA肾病、局灶节段性肾小球硬化和糖尿病肾脏疾病在内的多名患者。与安慰剂相比,使用甲基巴多索隆治疗后的患者eGFR改善,在停药后仍能持续约4周,特别是在AS患者中,肾功能的持续改善可延迟疾病进展为ESKD数年,目前仍在进行III期临床试验研究中<sup>[15]</sup>。此外,Gomez等<sup>[16]</sup>试验显示,microRNA-21(miR-21)可能通过影响细胞ATP的生成和炎症信号传导等重要的代谢途径参与包括肾脏在内的多个器官中纤维化疾病中,在AS模型小鼠中足细胞高水平表达microRNA-21, RG-012是一个单链、化学修饰的寡核苷酸,能够结合并抑制microRNA-21的功能,减少小鼠肾小球硬化和新月体形成,减轻肾小管损伤。目前正在临床II期试验。近期上海市儿童医院无意间发现某些AS患儿在使用羟氯喹治疗后血尿及蛋白尿减少,具体机制仍不明确,正在进行小鼠模型的可能机制、疗效及安全性和患儿的前后对照及随机对照研究试验,望能探索出又一治疗AS安全有效的药物。

**3.4 干细胞移植** 干细胞是一类具有自我更新和分化潜能的细胞,近年来在如血液系统疾病、心血管系统疾病及自身免疫性疾病等多个领域逐步发展和应用,为AS治疗的研究带来了新的契机<sup>[17]</sup>。最早由Prodromou等<sup>[18]</sup>将骨髓移植应用在了AS小鼠模型上,将雌性COL4A3基因敲除小鼠移植了来自雄性野生型小鼠的完整骨髓,在移植20周后,检测移植雌鼠的血尿素和肌酐水平显著降低,肾小球瘢痕形成和间质纤维化也显著减少。研究还证实注射人胚胎干细胞对模型鼠具有同样效果,2016年Moschidou等<sup>[19]</sup>发现人类头3个月的胎儿绒毛膜干细胞能够迁移到肾小球并在体外和体内分化为足细胞谱系,移植到7周龄的COL4A3基因敲除AS模型鼠体内时,检测血尿素和尿蛋白水平较前降低,肾皮质纤维化和间质炎症也较前减少,胎儿绒毛膜干细胞通过抗炎作用和替换有缺陷的常驻足细胞延迟了肾脏病理学的进展。虽然干细胞移植具有一定的疗效,但目前该项技术仍停留在动物实验阶段,临床研究尚不充足。

**3.5 基因-遗传水平治疗** 基因治疗是指通过转基因技术导入正常基因以修复AS患者GBM的IV型胶原网络,从而减少蛋白尿,恢复肾脏功能。Lin等<sup>[20]</sup>将编码全长COL4A3的cDNA由巨细胞病毒介导至AS模型鼠中,结果显示,GBM的结构较前恢复,同时肾功能不全的进展速度也较前减慢。男性X连锁AS显示出强烈的基因型-表型相关性,具有截断突变的患者表现出更加严重的表型,并在20岁左右发展为终末期肾病<sup>[21]</sup>。最近Yamamura等<sup>[22]</sup>着力于开发COL4A5截断突变的X连锁AS的外显子跳跃疗法,当患者在这些外显子之一中有截断突变时,

利用反义寡核苷酸技术进行外显子跳跃可以跳过无义突变的区域,降低模型小鼠的尿蛋白/肌酐比,反义寡核苷酸技术(antisense oligonucleotides, ASO)已成功用于治疗各种遗传性疾病,包括脊髓性肌萎缩症、高胆固醇血症和淀粉样变性等,故该技术有望成为AS治疗的又一前沿方法。Daga等<sup>[23]</sup>利用CRISPR/Cas9(Clustered Regularly-Interspaced Short Palindromic Repeats/Cas9)技术对AS患者来源肾足细胞进行基因编辑治疗,其突变基因的逆转成功达到了40%。近期上海市儿童医院Sun等<sup>[24]</sup>使用整合的游离仙台病毒技术从携带COL4A5基因突变患者的皮肤成纤维细胞成功诱导出人多能干细胞系,该技术将为研究XLAS的致病机制以及用于以细胞为基础的药物治疗或其他治疗模型提供了有效的资源。基因-遗传水平的治疗方法能从根源上解决问题,其有效性显而易见,但在安全性、伦理方面仍存在诸多问题。

**3.6 肾移植** 进展至终末期肾病的AS患者,肾移植是一种有效的治愈性手段,大多数患者移植效果较好,20年生存率为70.2%,移植物生存率为46.8%,约2%~5%的病例中会产生抗GBM抗体,导致移植快速丢失。此外,其他肾脏疾病患者肾移植后的20年生存率为44.8%,移植物生存率为30.2%<sup>[25]</sup>。由此可见,AS患者肾移植的效果与其它患者相比效果更好。

## 4 结论与展望

病理及基因诊断方法给临床诊断AS带来重要的诊断依据,未来可以探索如生物标志物等其它方法进一步完善诊断标准以便早期识别该疾病。目前新的治疗手段层出不穷,已不仅仅局限于药物治疗,基因治疗、干细胞移植等方法也在动物模型上得到了重大突破,期待未来会在人体上得到满意的疗效。

## 参考文献

- [1] Warady B A, Agarwal R, Bangalore S, et al. Alport syndrome classification and management [J]. *Kidney Med*, 2020, 2 (5): 639-649.
- [2] Mallett A, Tang W, Clayton P A, et al. End-stage kidney disease due to Alport syndrome: Outcomes in 296 consecutive australia and new zealand dialysis and transplant registry cases [J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2014, 29 (12): 2277-2286.
- [3] Hattori M, Sako M, Kaneko T, et al. End-stage renal disease in Japanese children: A nationwide survey during 2006-2011 [J]. *Clin Exp Nephrol*, 2015, 19 (5): 933-938.
- [4] Boutaud A, Borza D B, Bondar O, et al. Type IV collagen of the glomerular basement membrane. Evidence that the chain specificity of network assembly is encoded by the noncollagenous NC1 domains [J]. *J Biol Chem*, 2000, 275 (39): 30716-30724.
- [5] Savage J, Sheth S, Leys A, et al. Ocular features in Alport syndrome: Pathogenesis and clinical significance [J]. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2015, 10 (4): 703-709.
- [6] Abrahamson D R, Hudson B G, Stroganov L, et al. Cellular origins of type IV collagen networks in developing glomeruli [J]. *J Am Soc Nephrol*, 2009, 20 (7): 1471-1479.
- [7] Alport A C. Hereditary familial congenital haemorrhagic nephritis [J]. *Br Med J*, 1927, 1 (3454): 504-506.

(下转第9页)

- [8] Flinter F A, Abbs S, Bobrow M. Localization of the gene for classic Alport syndrome[J]. *Genomics*, 1989, 4(3): 335-338.
- [9] Alport综合征诊疗共识专家组. Alport综合征诊断和治疗专家推荐意见[J]. *中华肾脏病杂志*, 2018, 34(3): 227-231.
- [10] Kashtan C E, Gross O. Clinical practice recommendations for the diagnosis and management of Alport syndrome in children, adolescents, and young adults—an update for 2020[J]. *Pediatr Nephrol*, 2021, 36(3): 711-719.
- [11] Zhang Y, Wang F, Ding J, et al. Long-term treatment by ACE inhibitors and angiotensin receptor blockers in children with Alport syndrome[J]. *Pediatr Nephrol*, 2016, 31(1): 67-72.
- [12] Peleg Y, Bombach A S, Radhakrishnan J. The evolving role of calcineurin inhibitors in treating lupus nephritis[J]. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2020, 15(7): 1066-1072.
- [13] Charbit M, Gubler M C, Dechaux M, et al. Cyclosporin therapy in patients with Alport syndrome[J]. *Pediatr Nephrol*, 2007, 22(1): 57-63.
- [14] Sugimoto K, Fujita S, Miyazawa T, et al. Cyclosporin A may cause injury to undifferentiated glomeruli persisting in patients with Alport syndrome[J]. *Clin Exp Nephrol*, 2014, 18(3): 492-498.
- [15] Chertow G M, Appel G B, Andreoli S, et al. Study design and baseline characteristics of the CARDINAL trial: A Phase 3 study of bardoxolone methyl in patients with Alport syndrome[J]. *Am J Nephrol*, 2021, 52(3): 180-189.
- [16] Gomezi I G, Mackenna D A, Johnson B G, et al. Anti-microRNA-21 oligonucleotides prevent Alport nephropathy progression by stimulating metabolic pathways[J]. *J Clin Invest*, 2015, 125(1): 141-156.
- [17] Jin J. Stem cell treatments[J]. *JAMA*, 2017, 317(3): 330.
- [18] Prodromidi E I, Poulson R, Jeffery R, et al. Bone marrow-derived cells contribute to podocyte regeneration and amelioration of renal disease in a mouse model of Alport syndrome[J]. *Stem Cells*, 2006, 24(11): 2448-2455.
- [19] Moschidou D, Corcelli M, Hau K L, et al. Human chorionic stem cells: Podocyte differentiation and potential for the treatment of Alport syndrome[J]. *Stem Cells Dev*, 2016, 25(5): 395-404.
- [20] Lin X, Suh J H, Go G, et al. Feasibility of repairing glomerular basement membrane defects in Alport syndrome[J]. *J Am Soc Nephrol*, 2014, 25(4): 687-692.
- [21] Shang S, Peng F, Wang T, et al. Genotype-phenotype correlation and prognostic impact in Chinese patients with Alport syndrome[J]. *Mol Genet Genomic Med*, 2019, 7(7): e00741.
- [22] Yamamura T, Horinouchi T, Aadchi T, et al. Development of an exon skipping therapy for X-linked Alport syndrome with truncating variants in COL4A5[J]. *Nat Commun*, 2020, 11(1): 2777.
- [23] Daga S, Donati F, Capitani K, et al. New frontiers to cure Alport syndrome: COL4A3 and COL4A5 gene editing in podocyte-lineage cells[J]. *Eur J Hum Genet*, 2020, 28(4): 480-490.
- [24] Sun L, Zhang J, Kuang X Y, et al. Generation of an induced pluripotent stem cell line (SHCDNRi001-A) from a patient with X-linked Alport syndrome carrying a heterozygous p.G409S (c.1225 G>A) mutation in the COL4A5 gene[J]. *Stem Cell Res*, 2020, 45: 101833.
- [25] Zhang Y Q, Ding J. Renal, auricular, and ocular outcomes of Alport syndrome and their current management[J]. *Pediatr Nephrol*, 2018, 33(8): 1309-1316.

(收稿日期: 2021-11-01)