

· 特约综述 ·

Alport综合征的临床表现及诊疗进展*

赵颖玲 于 力*

广州市第一人民医院儿科 (广东 广州 510180)

【摘要】Alport综合征(AS)是我国常见的具有遗传异质性的儿童肾脏疾病,以血尿、听力损坏、眼部病变及进行性肾功能衰竭等为临床特点,又被称为家族性出血性肾炎、遗传性进行性肾炎。其主要病理改变为组成肾小球、耳蜗、角膜、晶状体和视网膜中成熟基底膜的主要成分IV型胶原 $\alpha 3$ 、 $\alpha 4$ 或 $\alpha 5$ 链的产生、沉积或功能的异常,主要为基底膜的IV型胶原 $\alpha 3$ 、 $\alpha 4$ 或 $\alpha 5$ 链(COL4A3、COL4A4或COL4A5)基因变异所致。该病既可伴X性染色体遗传,也可伴常染色体遗传。X性染色体遗传为X连锁显性遗传(XL-AS),而常染色体遗传又分为显性遗传(AD-AS)和隐性遗传(AR-AS)。近年来随着检验检查技术的发展,儿童AS由既往所认为的罕见病逐渐变为常见疾病。但随着基因诊断方法的发展,如何及时诊断AS、明确基因突变类型,提出有效治疗方案一直是人们着重研究的问题。本文通过分析Alport综合征的诊断与治疗,以期人们提高对Alport综合征的再认识。

【关键词】遗传性肾病; Alport综合征; 临床表现; 遗传方式; 诊疗

【中图分类号】R692.3

【文献标识码】A

【基金项目】国家自然科学基金项目(81670652)

DOI:10.3969/j.issn.1009-3257.2022.04.001

Clinical Manifestations and Progress of Diagnosis and Treatment of Alport Syndrome*

ZHAO Ying-ling, YU Li*

Department of Pediatrics, Guangzhou First People's Hospital, Guangzhou 510180, Guangdong Province, China

Abstract: Alport syndrome (AS) is one of the common renal diseases in children in China. It has genetic heterogeneity. It is characterized by hematuria, hearing damage, eye lesions and progressive renal failure. It is also known as familial hemorrhagic nephritis and hereditary progressive nephritis. The main pathological changes were abnormal of the production, deposition, or function of the $\alpha 3$, $\alpha 4$, and $\alpha 5$ chains of collagen type IV, the main component of mature basement membrane in glomerulus, cochlea, cornea, lens and retina, which is mainly caused by the mutations in the COL4A3, COL4A4 or COL4A5 genes. The disease can be inherited by both X-chromosome and autosomal. X-chromosome inheritance is X-linked dominant inheritance (X-linked Alport syndrome, XLAS), while autosomal inheritance has dominant inheritance (autosomal dominant Alport syndrome, ADAS) and recessive inheritance (autosomal recessive Alport syndrome, ARAS). In recent years, with the development of laboratory technology, children with AS has gradually changed from a previously considered rare disease to a common disease. However, with the development of gene diagnosis methods, how to diagnose AS in time, clarify the type of gene mutation and put forward effective treatment has always been a problem that people focus on. This paper analyzes the diagnosis and treatment of Alport syndrome in order to improve the recognition of Alport syndrome.

Keywords: Hereditary Nephropathy; Alport Syndrome; Clinical Manifestation; Genetic Mode; Diagnosis and Treatment

Alport综合征(Alport syndrome, AS) 又称遗传性肾炎、遗传性进行性肾炎、家族性肾炎,是常见的遗传性肾小球疾病。AS是由于COL4A3、COL4A4和COL4A5基因分别编码IV型胶原 $\alpha 3$ 、 $\alpha 4$ 和 $\alpha 5$ 链的病理基因变异引起的^[1-3],发病率大概1/5000。该病是一种多系统疾病,临床表现主要以肾脏损伤为主,表现为血尿、蛋白尿及进行性肾衰竭,多伴有神经性耳聋和眼部异常等,因此AS的医疗过程涉及多个学科(包括检查、诊断、治疗、遗传咨询)。自1927年报道AS以来,医学研究人员孜孜不倦地利用各种科技手段探索其诊断和治疗。尤其是近年来分子诊断技术的快速发展以及基因检测的容易获得,实现了对AS的精准诊断,同时AS的治疗研究也取得了一定进展。因此,本文就AS的诊断与治疗进展进行综述。

1 AS的基因分型

根据遗传方式,AS分为X连锁Alport综合征(X-linked Alport syndrome, XLAS)、常染色体隐性Alport综合征

(autosomal recessive Alport syndrome, ARAS)和常染色体显性Alport综合征(ADAS)。据报道,这些病例的分布如下:80%的XLAS、15%的ARAS和5%的ADAS。其中,XLAS是由编码COL4A5基因异常导致的,ADAS和ARAS是由编码COL4A3或COL4A4基因异常导致的。

1.1 X染色体连锁Alport综合征 XLAS患者常有血尿(伴或不伴蛋白尿)或肾衰竭的家族史,同时大约有15%的无家族史的从头变异病例^[3]。此外,所有男性病例中均能观察到显微镜下血尿,女性患者中约98%有血尿,约73%同时有血尿和蛋白尿表现。在男性患者中,蛋白尿可在儿童早期识别,有时表现为肾病综合征状态。据报道,90%的男性患者在40岁前发生终末期肾病(end-stage renal disease, ESRD),发生ESRD的中位年龄为25岁^[4];女性XLAS患者在中位年龄为7岁时出现蛋白尿,而发生ESRD的中位年龄为65岁^[5]。

1.2 常染色体隐性Alport综合征 临床上ARAS表现出与男性XLAS患者相似的症状,即血尿、蛋白尿及进展性肾衰竭,多

【第一作者】赵颖玲,女,主治医师,主要研究方向:小儿肾脏病与免疫性疾病。E-mail: 13676245612@163.com

【通讯作者】于 力,女,主任医师,主要研究方向:小儿肾脏病与免疫性疾病。E-mail: yuli828@yeah.net

伴有神经性耳聋和眼部疾病。临床症状和发病率没有性别差异,这种情况在一代人中偶尔发生。具有单等位变异携带者的家族成员常常没有临床症状或仅有镜下血尿(伴或不伴轻度蛋白尿)^[6]。对于ARAS的遗传诊断,至少需要对一个家族成员(理想情况下,双亲)进行分析,这样可以证明患者两个杂合变异体位于两个不同等位基因(COL4A3或COL4A4)。根据临床发现,ESRD发生的中位年龄为21岁。在ARAS患者中感音神经性耳聋的发病中位年龄为20岁^[7]。目前认为听力是否受到损坏与肾病进展无明显相关性^[8]。

1.3 常染色体显性Alport综合征 ADAS极为少见,有报道称,在大约10%的家族性局灶节段性肾小球硬化症患者中,发现了COL4A3或COL4A4突变,表明存在许多未诊断的ADAS患者^[9]。近期一回顾性分析表明男性ADAS的肾表型较ARAS或XLAS的肾表型轻很多。因此,根据临床或病理结果很难对ADAS作出准确诊断^[10]。

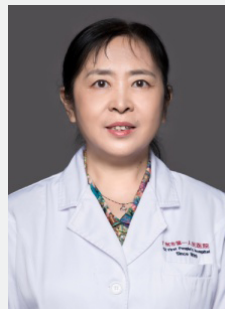
2 AS的临床表现

2.1 肾脏表现 患有AS新生儿的肾脏结构基本正常,肾脏的排泄、过滤和内分泌过程通常至少在出生后的头几年保持在正常范围内。然而,在分子水平上,这些儿童的肾脏是不正常的。正常情况下,肾小球基底膜(glomerular basement membrane, GBM)中胶原的主要形式是由IV型胶原 $\alpha 3$ 、 $\alpha 4$ 和 $\alpha 5$ 链组成的支架($\alpha 3$ 、 $\alpha 4$ 、 $\alpha 5$ IV型胶原支架)。在AS患者中,COL4A3、COL4A4或COL4A5链的变体,分别编码 $\alpha 3$ 、 $\alpha 4$ 和 $\alpha 5$ 胶原IV链的基因,阻止或抑制GBM中 $\alpha 3$ 、 $\alpha 4$ 、 $\alpha 5$ 胶原IV支架的正常沉积。因此,AS患者GBM中胶原的主要形式是由 $\alpha 1$ 和 $\alpha 2$ 胶原IV链构成的支架($\alpha 112$ 胶原IV支架)^[11-12]。用 $\alpha 112$ 胶原IV支架替换 $\alpha 345$ 胶原IV支架可使宫内肾小球正常发育,但 $\alpha 112$ 胶原IV支架不足以随时间维持GBM的正常结构和功能特性,可能是由于分子交联的差异,限制了 $\alpha 112$ 胶原IV支架的强度,改变了与肾小球内脏上皮细胞(足细胞)的相互作用,以及促进某些层粘连蛋白和其他胶原的合成和异常沉积的细胞内信号的变化(胶原V、GBM中的胶原VI)和细胞外基质蛋白^[13-14]。电子显微镜水平上, $\alpha 3$ 、 $\alpha 4$ 、 $\alpha 5$ 胶原IV支架的异常最初表现为GBM的变薄。随着时间的推移,肾小球基底膜逐渐增厚和紊乱、薄厚不均、撕裂分层,肾小球足细胞的足突逐渐消失^[15]。

AS患儿最早的临床表现是血尿,可能是镜下血尿,也可能是肉眼可见(导致茶色或可乐色的尿液或尿布污渍),更常见的是显微镜下的血尿。肉眼血尿提示首诊医生去进一步完善尿常规检查,从而发现病情。显微镜下血尿可能会在数年内未被发现,因为正常儿童保健不会常规检测尿液,显微镜下血尿可能是偶然发现的,例如在评估发热性疾病时,或者可能是由已知的AS家族史而通过筛查发现的^[16]。AS患者的血尿可能是肾小球毛细血管壁微血管破裂所致,这是由于肾小球基底膜的变薄所致。随着病情进展,通过肾脏的蛋白质损失甚至可能超过肝脏的合成能力,导致低血清白蛋白水平(低白蛋白血症)、盐和水潴留以及水肿,从而构成肾病综合征,



赵颖玲 广州市第一人民医院儿科,主治医师,硕士学位,毕业于广州医科大学临床医学系,一直从事儿科临床、教学和科研工作,重点从事儿内科临床医疗工作,至今将近10年,对儿童呼吸道、消化道、感染性疾病、免疫疾病和肾脏病都有丰富的临床经验,擅长处理儿童呼吸道感染、小儿腹泻、泌尿系感染、新生儿黄疸等儿科常见病、多发病的诊断与治疗,熟悉儿科危重症的应急处理。



于力 教授、博士生导师。现任广州市第一人民医院儿科主任医师。广州市第一人民医院儿科学科带头人,华南理工大学附属第二医院儿科二级教授。担任国际肾脏病协会会员、中国女医师协会儿科专委会副主任委员、中华医学会儿科学分会肾脏学组全国委员;中国医师协会儿童血液净化学组全国委员,中国妇幼保健协会儿童肾脏病专委会常委,广东省医学会儿科学分会副主任委员,广州市医学会儿科学分会副主任委员,《中华实用儿科临床杂志》《临床儿科杂志》《实用医学杂志》编委。在“儿童肾病综合征发病机制和治疗研究”获得广东省科学技术进步奖二等奖和三等奖。主持两项国家自然科学基金项目,承担国家科技支撑项目和广东省自然科学基金项目等科研课题20余项。发表论文百余篇,发表多篇SCI论文。指导了多名博士生和硕士研究生。

正是肾脏的结构变异过程最终导致AS患者肾衰竭,需要透析或肾移植^[16-17]。

AS患者的肾脏疾病进展速度严重程度受患者IV型胶原基因型(遗传变异类型)的影响^[4,18],基因型和性染色体补体也会影响AS患者的听力损失和眼部变化的严重程度,这将在后面讨论。一般来说,XLAS男性患者(其COL4A5基因的单一异常拷贝)和常染色体隐性AS(ARAS)患者(其COL4A3或COL4A4基因的两个拷贝均存在变异)比XLAS女性患者(其COL4A5基因的正常拷贝和异常拷贝同时存在)以及常染色体显性AS(ADAS)患者(有COL4A3或COL4A4基因的正常拷贝以及该基因的变异拷贝的患者)进展为肾衰竭的速度更快。

2.2 内耳功能障碍 $\alpha 3$ 、 $\alpha 4$ 、 $\alpha 5$ IV型胶原支架是内耳基底膜的关键组成部分,有助于正常感知和向大脑传输听觉信息。内耳基底膜中 $\alpha 3$ 、 $\alpha 4$ 、 $\alpha 5$ IV型胶原支架的缺失或功能异常导致听力损伤的机制仍不确定。大约12%的女性患者和90%的男性患者在40岁时出现听力损失^[5]。听力损失通常首先影响对高频声音的感知,随着时间的推移,逐渐累及全音域,从而影响日常生活。XLAS女性发生感音神经性耳聋较男性少,且症状更轻^[18]。听力损失在ADAS患者中相对不常见^[19-20]。Jais等^[18]报道在女性中,听力损失的存在预示着ESRD的发展,而Savigne等^[21]的最新研究表明,有听力损失和无听力损失患者的肾脏严重程度没有显著差异。

2.3 眼部异常 $\alpha 3$ 、 $\alpha 4$ 、 $\alpha 5$ IV型胶原支架通常存在于眼睛的几种基底膜中,包括角膜基底膜、晶状体周围的基底膜(称为晶状体囊)和视网膜基底膜^[22-23]。AS患儿的眼睛在宫内发育正

常, 视力正常。AS患者眼底膜中 $\alpha 3$ 、 $\alpha 4$ 、 $\alpha 5$ -IV型胶原支架缺失或功能障碍导致最主要的临床表现是前部晶状体圆锥、视网膜色素沉着改变和视网膜变薄^[25-26]。前晶状体圆锥是晶状体形状的改变, 其原因是晶状体帽状沟变薄和变弱。前晶状体圆锥(25%的病例存在)几乎是该病的一个病理特征, 其存在都可提示AS诊断的确立^[16]。视网膜色素沉着的特征性改变是XLAS和ARAS的共同特征^[25]。赵亮等^[26]提出黄斑颞侧薄变在AS患儿中较前圆锥形晶状体和斑点样视网膜病变更常见的眼部异常, 导致视力受损。

3 AS的诊断方法

对于AS这样一种遗传性进展性肾脏病, 及早诊断、明确遗传型, 减少误诊、漏诊, 以指导优生优育至关重要。自1927年Alport描述并命名开始, 从临床症状为标准, 进而联合家族谱系, 演变至联合组织研究, 最后到达基因结构的层面, COL4A5基因结构的明确以及IV型胶原单克隆抗体的制作, 为AS的研究提出新的发展道路。在容易获得的测序出现之前, AS的诊断依赖于临床诊断标准, 并辅以系谱数据和组织研究。临床标准包括血尿、听力损失和眼部变化; 谱系数数据包括血尿、耳聋和ESRD的家族史; 组织研究包括肾脏活检标本的电子显微镜检查, 并通过免疫组织化学评估肾脏(或皮肤活检材料)中IV型胶原 α 链的表达进行补充。这些工具的合理应用为X连锁和常染色体隐性遗传病提供了可靠, 但不完全准确地诊断。在测序容易获得的情况下, 临床和系谱数据可用于选择患者和家庭进行基因检测, 有可能避免诊断组织研究的需要^[27]。

目前常用的诊断标准是2018年AS诊疗专家组提供的诊治专家推荐意见^[28]:

1) 以持续性肾小球性血尿、血尿伴蛋白尿为主要表现的患者满足以下任一条即可疑诊AS: (1) AS家族史; (2) 没有找到其他原因的血尿、肾衰竭家族病史; (3) 听力损害、黄斑周围斑点状视网膜病变或圆锥形晶状体。

2) 以持续性肾小球性血尿、血尿伴蛋白尿为主要表现的患者符合以下任一条即可确诊AS: (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膜(EBM) IV型胶原 $\alpha 5$ 链免疫荧光染色异常; (2) 肾组织电镜示肾小球基底膜致密层撕裂分层; (3) COL4A5基因具有一个致病性突变或COL4A3、COL4A4基因具有两个致病性突变。

笔者认为当患者是男性且有广泛的血尿、耳聋和ESRD家族史时, 高度怀疑AS, 应在组织活检前对COL4A3、COL4A4和COL4A5进行二代测序。但是儿科医生经常会遇到有血尿但没有肾外异常或阳性家族史的患者。在这类患者中, 诊断为IgA肾病(一种只能通过肾活检来诊断的疾病)的可能性至少与AS相同, 甚至更大。在这种情况下, IV型胶原基因测序可能会导致延迟诊断和推迟适当治疗, 同时增加不必要的费用。如果肾活检提示或诊断为AS, 基因测序可用于确认诊断, 确定遗传, 并根据基因型预测预后。

4 AS的治疗方法

AS肾脏的进展经历了一系列一致的里程碑, 从孤立性血尿开始, 依次为中度蛋白尿、重度蛋白尿和肾小球滤过率(GFR)下降, 里程碑之间的间隔因患者而异, 主要受性别和COL4An基因型的影响。进展率的范围非常广泛, 从非常迅速在青春期或成年早期就需要肾脏替代治疗, 到非常缓慢终身肾功能正常, 并寿终正寝^[29]。目前尚无针对AS的根治性疗法, 治疗手段仅限于使用肾脏保护药物延缓肾功能衰竭的进展。

4.1 早期保护性Alport研究 德国正在进行一项随机对照试验(RCT)(早期保护性Alport研究), 以确认肾脏保护作用。两项RCT试验结果之前已经发表, 研究了血管紧张素转换酶抑制剂(ACEIs)和血管紧张素受体阻滞剂(ARBs)对AS患者尿蛋白水平的降低^[30-31]。一组比较氯沙坦(ARB)和安慰剂, 另一组比较依那普利(ACEI)和氯沙坦; 两项随机对照试验均显示ACEI和ARB有降低尿蛋白作用。一项大型回顾性研究报告, ACEIs具有延缓AS进展为ESRD的作用^[31-33]。根据最近的一项共识声明, 应对所有显性蛋白尿患者开始治疗, 目标是患者能够耐受的最大推荐剂量(基于儿童每天6mg/m²的最大雷米普利剂量)^[28-30], 中度蛋白尿是考虑病情进展较快的COL4A5变异的男性患者以及ARAS的男性和女性患者开始治疗的指征^[28], 而且越早使用效果越好^[34]。如果ACEI治疗在显性蛋白尿开始之前开始, 是否可以取得更好地疗效? 这个问题正在接受早期保护试验的审查, 其中, 患有单纯性血尿或血尿和中度蛋白尿的AS患儿被随机分配到安慰剂或雷米普利治疗^[35]。

目前用药建议: 一线治疗是ACEI; 二线治疗是ARB和螺内酯^[28]; 少部分患者ACEI联合ARB控制尿蛋白效果不如ACEI联合螺内酯; 螺内酯可替代ARB直接用作二线用药。研究表明, 在慢性肾脏病, ACEI主要通过调节肾脏血流动力学和抗纤维化的机制保护肾脏^[35]。应用ACEI和螺内酯治疗AS的机制可能是发挥其抗肾小管和肾小球间质纤维化作用, 但目前仍未有相关研究数据能完全阐明ACEI治疗AS的机制, 今后需要更多的研究资料说明该类药的作用以及不良反应。

目前应用ACEI或ARB治疗时需注意高钾血症、低血压、可逆性肾小球滤过率降低、干咳等不良反应的发生。此前有报道称, 环孢素治疗AS可显著降低尿蛋白水平, 并在长期随访中显示出肾脏保护作用^[36]。然而, 最新报告表明, 环孢素对降低尿蛋白有很强作用, 但它加速了间质纤维化, 且没有肾脏保护作用^[37-39]。

4.2 基因治疗方法 基因治疗方法是指利用转基因技术, 使足细胞分泌正常氨基酸, 修复肾小球基底膜, 从而治疗AS。但目前上述治疗临床应用仍不成熟, 主要存在转染效率低、缺乏安全有效的目的基因载体等问题^[40]。

4.3 控制细胞内信号转导的治疗 一些新药已进入临床试验, 如甲基巴多索龙(II/III期)和RG-012(对microRNA-21干扰的影响, II期)。但目前仍处于动物实验阶段, 临床应用不成熟^[41-43]。

4.4 肾移植方法 2017年Yvelynne等^[44]研究了跨越33年的AS患者与其他形式的肾脏疾病相比, 肾移植的相关结果。大多

数进展为ESKD的AS患者进行了移植,长期效果良好。没有患者在移植后发生新发的抗肾小球基底膜疾病。调整组间基线差异后,AS所致ESKD患者的移植后存活率与其他疾病导致的ESKD患者相似^[44]。

4.5 干细胞治疗 Dafni等^[45]研究小鼠模型发现,利用人类早期妊娠胎儿绒毛膜干细胞(CSC)能够在体外和体内迁移到肾小球并分化为足细胞系,数据表明,CSC可能通过抗炎作用和替换有缺陷的常驻足细胞来延缓肾脏病理的进展。但以上研究仍停留在动物模型阶段,有待后续的研究成果。

5 结论与展望

AS的症状出现早,可能现于儿童期、婴儿期甚至胎儿期,疾病严重程度根据基因型的不同,随年龄增长而加重,因此早期诊断、识别、明确基因型,及时作出有效干预极为重要。因此儿科医生需要增强对AS的重视和不断学习相关知识,以便早发现、早诊断这类疾病,并探索更有效副作用更少的新的治疗方案。

参考文献

- [1] Kashtan C E. Alport syndrome. An inherited disorder of renal, ocular, and cochlear basement membranes [J]. *Medicine (Baltimore)*, 1999, 78 (5): 338-360.
- [2] Nakanishi K, Yoshikawa N, Iijima K, et al. Immunohistochemical study of alpha 1-5 chains of type IV collagen in hereditary nephritis [J]. *Kidney Int*, 1994, 46 (5): 1413-1421.
- [3] Rheault M N, Kashtan C E. Inherited glomerular diseases [J]. *Ped Nephrol*, 2016, 7: 1918-1924.
- [4] Jais J P, Knebelmann B, Giatras I, et al. X-linked Alport syndrome: natural history in 195 families and genotype-phenotype correlations in males [J]. *J Am Soc Nephrol*, 2000, 11 (4): 649-657.
- [5] Yamamura T, Nozu K, Fu X J, et al. Natural history and genotype-phenotype correlation in female x-linked alport syndrome [J]. *Kidney Int Rep*, 2017, 2 (5): 850-855.
- [6] Oka M, Nozu K, Kaito H, et al. Natural history of genetically proven autosomal recessive Alportsyndrome [J]. *Pediatr Nephrol*, 2014, 29 (9): 1535-1544.
- [7] Storey H, Savage J, Sivakumar V, Abbs S, Flintner FA. COL4A3/COL4A4 mutations and features in individuals with autosomal recessive Alportsyndrome [J]. *J Am Soc Nephrol*, 2013, 24 (12): 1945-1954.
- [8] Yamamura T, Nozu K, Fu X J, et al. Natural history and genotype-phenotype correlation in female X-linked alport syndrome [J]. *Kidney Int Rep*, 2017, 2: 850-855.
- [9] Malone A F, Phelan P J, Hall G, et al. Rare hereditary COL4A3/COL4A4 variants may be mistaken for familial focal segmental glomerulosclerosis [J]. *Kidney Int*, 2014, 86 (6): 1253-1259.
- [10] Kamiyoshi N, Nozu K, Fu X J, et al. Genetic, clinical, and pathologic backgrounds of patients with autosomal dominant Alport syndrome [J]. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2016, 11 (8): 1441-1449.
- [11] Kashtan C E, Kim Y. Distribution of the alpha 1 and alpha 2 chains of collagen IV and of collagens V and VI in Alport syndrome [J]. *Kidney Int*, 1992, 42 (1): 115-126.
- [12] Kalluri R, Shield C F, Todd P, et al. Isoform switching of type IV collagen is developmentally arrested in X-linked Alport syndrome leading to increased susceptibility of renal basement membranes to endoproteolysis [J]. *J Clin Invest*, 1997, 99 (10): 2470-2478.
- [13] Kashtan C E, Kim Y, Lees G E, et al. Abnormal glomerular basement membrane laminins in murine, canine, and human Alport

syndrome: aberrant laminin alpha2 deposition is species independent [J]. *J Am Soc Nephrol*, 2001, 12 (2): 252-260.

- [14] Meehan D T, Delimont D, Cheung L, et al. Biomechanical strain causes maladaptive gene regulation, contributing to Alport glomerular disease [J]. *Kidney Int*, 2009, 76 (9): 968-976.
- [15] Rumpelt H J. Hereditary nephropathy (Alport syndrome): correlation of clinical data with glomerular basement membrane alterations [J]. *Clin Nephrol*, 1980, 13 (5): 203-207.
- [16] Clifford K. Multidisciplinary management of alport syndrome: Current perspectives [J]. *J Mult Health*, 2021, 14: 1169-1180.
- [17] Gross O, Tönshoff B, Weber L T, et al. A multicenter, randomized, placebo-controlled, double-blind Phase 3 trial with open-arm comparison indicates safety and efficacy of nephroprotective therapy with ramipril in children with Alport's syndrome [J]. *Kidney Int*, 2020, 97 (6): 1275-1286.
- [18] Jais J P, Knebelmann B, Giatras I, et al. X-linked Alport syndrome: natural history and genotype-phenotype correlations in girls and women belonging to 195 families: a "European Community Alport Syndrome Concerted Action" Study [J]. *J Am Soc Nephrol*, 2003, 14 (10): 2603-2610.
- [19] Imafuku A, Nozu K, Sawa N, et al. Autosomal dominant form of type IV collagen nephropathy exists among patients with hereditary nephritis difficult to diagnose clinicopathologically [J]. *Nephrology (Carlton)*, 2018, 23 (10): 940-947.
- [20] Marcocci E, Uliana V, Bruttini M, et al. Autosomal dominant Alport syndrome: Molecular analysis of the COL4A4 gene and clinical outcome [J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2009, 24 (5): 1464-1471.
- [21] 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.
- [22] Cheong H I, Kashtan C E, Kim Y, et al. Immunohistologic studies of type IV collagen in anterior lens capsules of patients with Alport syndrome [J]. *Lab Invest*, 1994, 70 (4): 553-557.
- [23] Kleppel M M, Fan W W, Cheong H I, et al. Immunochemical studies of the Alport antigen [J]. *Kidney Int*, 1992, 41 (6): 1629-1637.
- [24] 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.
- [25] Ahmed F, Kamae K K, Jones D J, et al. Temporal macular thinning associated with X-linked Alport syndrome [J]. *JAMA Ophthalmol*, 2013, 131 (6): 777-782.
- [26] 赵亮, 朱瑞琳, 姚旭阳, 等. Alport综合征儿童患者黄斑侧视网膜厚度薄变及其诊断意义 [J]. *中华眼底病杂志*, 2019, 35 (2): 176-180.
- [27] Clifford K. Alport syndrome: Facts and opinions [version 1; peer review: 2 approved] [J]. *F1000Res*, 2017, 6: 50.
- [28] 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.
- [29] Kashtan C E. Alport syndrome: Achieving early diagnosis and treatment [J]. *Am J Kidney Dis*, 2020, 77 (2): 272-279.
- [30] Kashtan C E, Ding J, Gregory M, et al. Clinical practice recommendations for the treatment of Alport syndrome: A statement of the Alport Syndrome Research Collaborative [J]. *Pediatr Nephrol*, 2013, 28 (1): 5-11.
- [31] Kashtan C E, Ding J, Garosi G, et al. Alport syndrome: A unified classification of genetic disorders of collagen IV alpha345: a position paper of the Alport Syndrome Classification Working Group [J]. *Kidney Int*, 2018, 93 (5): 1045-1051.
- [32] Gross O, Beirowski B, Koepke M L, et al. Preemptive ramipril therapy delays renal failure and reduces renal fibrosis in COL4A3-knockout mice with Alportsyndrome [J]. *Kidney Int*, 2003, 63 (2): 438-446.
- [33] Gross O, Licht C, Anders H J, et al. Early angiotensin-converting enzyme inhibition in Alport syndrome delays renal failure and improves life expectancy [J]. *Kidney Int*, 2012, 81 (5): 494-501.

- [34] Savva I, Pierides A, Deltas C. RAAS inhibition and the course of Alportsyndrom[J]. Pharmacol Res, 2016, 107: 205–210.
- [35] Gross O, Friede T, Hilgers R, et al. Safety and efficacy of the ACE-inhibitor ramipril in Alport syndrome: the double-blind, randomized, placebo-controlled, multicenter phase III EARLY PRO-TECT Alport trial in pediatric patients[J]. ISRN Pediatr, 2012, 2012: 436046.
- [36] 张琰琴, 丁洁, 王芳, 等. Alport综合征治疗进展[J]. 中华儿科杂志, 2015, 53(1): 76–77.
- [37] 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.
- [38] Massella L, Muda A O, Legato A, et al. Cyclosporine A treatment in patients with Alport syndrome: A single-center experience[J]. Pediatr Nephrol, 2010, 25(7): 1269–1275.
- [39] Charbit M, Gubler M C, Dechaux M, et al. Cyclosporin therapy in patients with Alport syndrome[J]. Pediatr Nephrol, 2007, 22(1): 57–63.
- [40] 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.
- [41] Torra R, Furlano M. New therapeutic options for Alport syndrome[J]. Nephrol Dial Transplant, 2019, 34(8): 1272–1279.
- [42] Colin B, Rachel L. Should We Increase GFR with Bardoxolone in Alport Syndrome? [J]. J Am Soc Nephrol, 2018, 29: 357–359.
- [43] Omachi K, Miner J H. Alport syndrome therapeutics: Ready for prime-time players[J]. Trends Pharmacol Sci, 2019, 40(11): 803–806.
- [44] Yvelynne P K, Anish P, Luke W, et al. Conlon (2017) Outcomes of kidney transplantation in Alport syndrome compared with other forms of renal disease[J]. Renal Failure, 2016, 39(1): 290–293.
- [45] Dafni M, Michelangelo C, Kwan L H, et al. Human chorionic stem cells: Podocyte differentiation and potential for the treatment of alportSyndrome[J]. Stem Cells And Development, 2016, 25(5): 395–404.