



[DOI] 10.3969/j.issn.1001-9057.2025.02.002

<http://www.lcnkzz.com/CN/10.3969/j.issn.1001-9057.2025.02.002>

· 综述与讲座 ·

Alport 综合征诊治进展

崔专 王悦

[摘要] Alport 综合征(AS)作为一种较为常见的遗传性肾脏病,其主要临床表现特征为血尿、进行性肾功能减退,常伴有感音神经性耳聋及多种眼部异常。本文全面阐述了 AS 在诊断和治疗方面的研究进展,包括传统诊断方法结合基因检测技术的应用,以及肾素-血管紧张素-醛固酮系统(RAAS)阻断剂、钠-葡萄糖协同转运蛋白 2 抑制剂(SGLT2i)、非甾体类盐皮质激素受体拮抗剂(MRA)等多种药物治疗方法,还有基因治疗、干细胞治疗等新兴治疗手段,旨在为临床工作者提供最新的理论依据,提高对该疾病的诊疗水平。

[关键词] Alport 综合征; 病理诊断; 基因检测; 药物治疗; 基因治疗

[中图分类号] R692.3 **[文献标识码]** A

Alport 综合征(AS)是一种主要累及肾脏、内耳和眼部的遗传性疾病,其发病率在活产婴儿中约为 1/5 000 ~ 1/10 000^[1]。AS 主要由编码Ⅳ型胶原蛋白不同 α 链的基因突变所致,根据遗传方式可分为 X 连锁显性遗传(XLAS)、常染色体隐性遗传(ARAS)和常染色体显性遗传(ADAS),其中 XLAS 最为常见,约占 80%^[2]。AS 患者的临床表现多样,病情逐渐进展,最终多数患者会发展为终末期肾病(ESRD),严重影响患者的生活质量和生存寿命。因此,深入了解 AS 的诊治进展对于改善患者预后具有重要意义^[3]。

一、AS 的诊断进展

1. 临床特征与家族遗传史

(1) 临床特征: AS 患者最常见的肾脏表现为血尿,多在儿童期甚至婴幼儿期出现,可为镜下血尿或肉眼血尿,且常在上呼吸道感染、运动后加重。随着病情进展,逐渐出现蛋白尿,蛋白尿的严重程度与肾功能恶化程度密切相关; AS 患者还会出现不同程度的感音神经性耳聋,多在 10 ~ 20 岁左右开始出现,双侧对称,逐渐进展,常先累及高频听力; AS 患者特征性眼部异常是前圆锥形晶状体,对诊断具有重要提示意义,多在 10 岁以后出现,也是病情进展的标志之一^[1,3,4]。

(2) 遗传图谱: 家族遗传史对于 AS 的诊断至关重要。详细询问家族成员中是否有类似肾脏、耳部及眼部

疾病,绘制家族遗传系谱图,有助于初步判断遗传方式,为进一步诊断提供线索。

2. 基因检测技术

基因检测是目前确诊 AS 及明确遗传类型的重要手段。目前已发现多个 AS 相关致病基因,如编码Ⅳ型胶原蛋白 $\alpha 5$ 链的 *COL4A5* 基因(XLAS 主要致病基因)、编码 $\alpha 3$ 链的 *COL4A3* 基因和编码 $\alpha 4$ 链的 *COL4A4* 基因(后两者为 ARAS 和 ADAS 的主要致病基因)^[2,5]。

传统的基因检测方法(如 Sanger 测序)准确性高,但通量较低,检测范围有限,且成本较高。二代测序技术(如全外显子测序)大大提高了检测效率和发现致病基因突变的能力,成本相对降低。三代测序技术(如单分子实时测序与纳米孔测序)具有读长更长、无需 PCR 扩增等优势,可检测一些复杂的结构变异和甲基化修饰等,为 AS 基因诊断提供更全面信息^[6]。

基因检测不仅有助于 AS 的早期诊断,还能在产前诊断和遗传咨询中发挥重要作用。通过对胎儿进行基因检测,可在孕期明确胎儿是否携带致病基因,为家庭生育决策提供科学依据,减少患儿的出生^[7]。

3. 肾脏组织病理检查

光镜下, AS 患者早期肾脏组织病理改变不明显,后期可出现肾小球系膜细胞和基质增生、肾小球硬化、肾小管萎缩、间质纤维化等。免疫荧光通常发现Ⅳ型胶原蛋白 $\alpha 3$ 、 $\alpha 4$ 、 $\alpha 5$ 链在肾小球基底膜(GBM)表达中缺失或异常分布,对 AS 诊断具有重要意义。电镜下, GBM 超微结构改变是 AS 的特征性病理表现,主要表现为 GBM 厚薄不均,致密层分裂分层、呈篮网状结构,在疾病早期即可出现,有助于早期诊断^[8]。

基金项目: 国家自然科学基金面上项目(82070736、81870488); 北京大学医 + X 交叉项目(BMU2020MX030)

作者单位: 100191 北京, 北京大学第三医院肾内科

通讯作者: 王悦, E-mail: bjwangyue@sina.com

二、AS 的治疗进展

1. 药物治疗

(1) 肾素-血管紧张素-醛固酮系统(RAAS)阻断剂: RAAS 阻断剂是目前延缓 AS 肾脏疾病进展的一线药物^[9-10]。一项纳入 187 例我国 XLAS 患者的回顾性研究结果显示, RAAS 阻断剂能使非截短突变与截短突变 AS 进展至 ESRD 的时间分别推迟 16 年和 3 年^[11]。

(2) 钠-葡萄糖协同转运蛋白 2 抑制剂(SGLT2i): 近年来, SGLT2i 在 AS 治疗中的应用逐渐受到关注。2022 年北京大学第一医院肾内科报告了 3 例 AS 患者在沙坦治疗基础上加用 SGLT2i 随访 6 个月后, 24 小时尿蛋白定量平均下降 30%, 且未观察到不良反应^[12-13]。

(3) 非甾体类盐皮质激素受体拮抗剂(MRA): 新型非甾体类 MRA 如非奈利酮, 具有更高的盐皮质激素受体选择性, 安全性更好。2023 年北京大学第一医院肾内科报告了已经联合使用 RAAS 阻断剂和 SGLT2i 但尿蛋白仍较高的 4 例患者, 增加了非奈利酮治疗后, 尿蛋白进一步降低了 33%^[14-15]。

(4) 内皮素受体拮抗剂(ERA): 2024 年 8 月北京大学第一医院肾内科发表了安立生坦治疗 AS 的探索性研究, 在 12 例稳定使用 RAAS 阻断剂(联合或不联合使用 SGLT2i/MRA) 的 AS 患者中, 安立生坦治疗 2 个月后尿蛋白平均降幅为 23%。在随后 4 个月内, 尿蛋白水平依然持续下降, 较用药前下降 36%, 但 1/3 患者在用药期间有水肿、头痛等不良反应^[16]。

(5) 羟氯喹(HCQ): 黄文彦教授团队的研究结果显示, HCQ 对 AS 患者的血尿和蛋白尿有一定的治疗效果, 且安全性良好。其作用机制可能与调节关键信号通路中的分子如 CTRP3 和 IL-22RA1 等有关^[17]。具体来说, HCQ 可能通过影响这些分子的表达和功能, 减轻肾脏炎症反应, 减少蛋白尿的产生。

2. 基因治疗

基因治疗的目的是纠正或补偿缺陷基因的功能。对于 Alport 综合征而言, 是将正常的 IV 胶原 A3、A4 或 A5 基因或其功能片段导入患者的细胞, 使其能够正常合成 IV 型胶原蛋白, 从而改善 GBM 的结构和功能, 目前在动物模型上取得了一些初步成果^[18]。

(1) 反义寡核苷酸(ASO)诱导外显子跳跃疗法^[19]: ASO 是一种短链核酸分子, 可与特定的 mRNA 序列互补结合, 通过调节 mRNA 剪接过程, 使含有致病突变的外显子被“跳过”, 对于一些因外显子突变导致的 AS, 这种疗法有望恢复正常的基因表达和蛋白质功能。目前, 该疗法在动物模型中已取得一定的成效,

但在人体临床试验中的应用还处于探索阶段, 面临着如何提高 ASO 的递送效率、降低免疫原性等问题^[20]。

(2) 转基因治疗: 在 AS 的治疗研究中, 通过将正常的 COL4A3、COL4A4 或 COL4A5 基因导入肾脏细胞, 有望修复受损的 IV 型胶原蛋白合成, 改善肾脏功能。然而转基因治疗面临着载体的安全性、基因表达的调控及免疫排斥反应等挑战, 需进一步深入研究^[21]。

(3) 过早终止密码子(PTC)通读疗法: 在 AS 患者中, 部分基因突变会导致 mRNA 翻译过程中出现 PTC, 使翻译提前终止, 产生截短的、无功能的蛋白质。PTC 通读疗法利用特定分子(如氨基糖苷类抗生素、小分子化合物等)促进 PTC 的通读, 使翻译得以继续进行, 生成完整的蛋白质。虽然该疗法在一些遗传疾病的研究中显示出一定潜力, 但在 AS 治疗中的应用还需更多研究来验证其有效性和安全性^[22]。

3. 干细胞治疗

动物实验表明, 移植间充质干细胞可改善 AS 模型动物的肾功能, 减少蛋白尿, 但在人体临床试验中, 干细胞治疗的最佳细胞来源、移植途径、剂量和安全性等问题仍有待进一步研究确定^[23]。

4. 其他治疗

2024 年有研究发现牛磺熊去氧胆酸(TUDCA)可能是治疗由 COL4A3 突变引起的肾脏疾病的有效候选药物。研究团队通过体内外试验发现 COL4A3 突变导致 $\alpha 3$ 链在内质网中异常积累, 破坏了 $\alpha 3\alpha 4\alpha 5$ 三聚体的正确组装和分泌, TUDCA 可以显著调节这些异常, 改善肾功能, 减少蛋白尿和血清肌酐水平, 并减轻肾脏组织学病变^[24]。

三、总结

随着医学技术的不断进步, AS 在诊断和治疗方面均取得了显著进展。基因检测技术的发展使 AS 的诊断更加准确和早期, 为遗传咨询和产前诊断提供了有力支持。药物治疗方面, 除传统的 RAAS 阻断剂外, SGLT2i、MRA、ERA、HCQ 等新型药物的应用为 AS 患者带来了更多的治疗选择, 多种药物联合使用可能进一步延缓疾病进展。基因治疗、干细胞治疗等新兴治疗手段展现出了巨大的潜力, 为 AS 的根治带来了希望, 但目前仍处于研究阶段, 需要解决诸多技术和安全性问题。相信在不久的将来, 随着研究不断深入和治疗技术不断创新, AS 患者的预后将得到显著改善。

参 考 文 献

- [1] Chavez E, Goncalves S, Fornoni A, et al. Alport Syndrome[J]. Adv Kidney Dis Health, 2024, 31(3): 170-179.



[DOI] 10.3969/j.issn.1001-9057.2025.02.003

http://www.lcnkzz.com/CN/10.3969/j.issn.1001-9057.2025.02.003

· 综述与讲座 ·

常染色体显性遗传性肾小管间质肾病诊治进展

周羽 刘小荣

[摘要] 常染色体显性遗传性肾小管间质肾病是一种罕见的遗传性肾病,以肾小管损伤、间质纤维化及缓慢进展的慢性肾脏病(CKD)为主要临床表现,目前已知的致病基因有 *UMOD*、*MUC1*、*HNF1B*、*REN*、*SEC61A1* 及 *DNAJB11*。共同的临床特点包括常染色体遗传、高尿酸血症、痛风、肾囊肿形成、尿常规无明显异常以及缓慢进展的 CKD,又因基因功能不一产生各类型特有的临床表现。随着基因检测的发展,越来越多的疾病被诊断,但误诊及漏诊率仍较高,因此,提高临床医师对该类疾病的认识至关重要。

[关键词] 遗传性肾病; 间质肾病

[中图分类号] R692; R596.3

[文献标识码] A

常染色体显性遗传性肾小管间质肾病(ADTKD)是一组以肾小管损伤、间质纤维化及肾功能缓慢进展

为主要特点的遗传性肾病,2015 年由改善全球肾病预后组织(KDIGO)重新命名^[1]。目前已知 ADTKD 的致病基因有 *UMOD*、*MUC1*、*HNF1B*、*REN* 以及近年新发现的 *SEC61A1* 及 *DNAJB11*。数据显示,ADTKD 是继常染色体显性多囊肾病(ADPKD)和 Alport 综合征后常见的单基因肾病^[2]。

基金项目:科技部国家重点研发项目(2022YFC2705101)

作者单位:100045 北京,国家儿童医学中心 首都医科大学附属北京儿童医院肾脏内科

通讯作者:刘小荣,E-mail:lxrbch@sina.com

- [2] Vivante A. Genetics of Chronic Kidney Disease[J]. NEJM,2024,391(7):627-639.
- [3] Kashtan CE. Alport Syndrome: Achieving Early Diagnosis and Treatment[J]. Am J Kidney Dis,2021,77(2):272-279.
- [4] Nozu K, Nakanishi K, Iijima K, et al. A review of clinical characteristics and genetic backgrounds in Alport syndrome[J]. Clin Exp Nephrol, 2019,23(2):158-168.
- [5] Savage J, Lipska-Zietkiewicz BS, Flinter F, et al. Guidelines for Genetic Testing and Management of Alport Syndrome[J]. Clin J Am Soc Nephrol,2022,17(1):143-154.
- [6] Quinlan C, Rheault MN. Genetic basis of type IV collagen disorders of the kidney[J]. Clin J Am Soc Nephrol,2021,16(7):1101-1109.
- [7] 张宏文,丁洁,王芳. Alport 综合征产前基因诊断[J]. 中华儿科杂志,2007,45(9):681-683.
- [8] Noël LH. Renal pathology and ultrastructural findings in Alport's syndrome[J]. Ren Fail,2000,22(6):751-758.
- [9] Alport 综合征协作组,国家肾脏疾病临床医学研究中心,北京医学会罕见病分会,等. Alport 综合征诊治专家共识(2023 版)[J]. 中华医学杂志,2023,103(20):1507-1525.
- [10] Zeng M, Di H, Liu Z, et al. Effectiveness of renin-angiotensin-aldosterone system blockers in patients with Alport syndrome: a systematic review and meta-analysis[J]. Nephrol Dial Transplant, 2023,38(11):2485-2493.
- [11] Di H, Zhang J, Liu Z, et al. Dissecting the genotype-phenotype correlation of COL4A5 gene mutation and its response to renin-angiotensin-aldosterone system blockers in Chinese male patients with Alport syndrome[J]. Nephrol Dial Transplant,2022,37(12):2487-2495.
- [12] Mabillard H, Sayer JA. SGLT2 inhibitors-a potential treatment for Alport syndrome[J]. Clin Sci,2020,134(4):379-388.
- [13] Song ZR, Li Y, Zhang H, et al. Efficacy of Dapagliflozin in Adult Autosomal Recessive Alport Syndrome[J]. Kidney Int Rep,2022,7(9):2116-2117.
- [14] Pearce H, Mabillard H. Finerenone and other future therapeutic options for Alport syndrome[J]. J Rare Dis,2023,2(1):18.
- [15] Song ZR, Li Y, Zhou XJ, et al. Protective Effects of Selective Mineralocorticoid Receptor Antagonist in Alport Syndrome on Top of Renin-Angiotensin-System/Sodium-Glucose Transporter 2 Blockade[J]. Kidney Int Rep,2023,9(3):730-731.
- [16] Song ZR, Li Y, Zhou XJ, et al. A Pilot Study on Protective Effect of Ambrisentan on Proteinuria in Patients With Alport Syndrome[J]. Kidney Int Rep,2024,9(10):3067-3069.
- [17] Sun L, Kuang XY, Huang WY, et al. Hydroxychloroquine Ameliorates Hematuria in Children with X-Linked Alport Syndrome: Retrospective Case Series Study[J]. Pharmacogenomics Pers Med,2023,16:145-151.
- [18] Zhao YF, Zheng QM, Xie JY, et al. Exploration of Gene Therapy for Alport Syndrome[J]. Biomedicines,2024,12(6):1159.
- [19] Yamamura T, Horinouchi T, Nozu K, 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.
- [20] Yabuuchi K, Horinouchi T, Yamamura T, et al. Investigation of exon skipping therapy in kidney organoids from Alport syndrome patients derived iPSCs[J]. Genes Cells,2024,29(12):1118-1130.
- [21] Harvey SJ, Zheng K, Thorner PS, et al. Transfer of the alpha 5(IV) collagen chain gene to smooth muscle restores in vivo expression of the alpha 6(IV) collagen chain in a canine model of Alport syndrome[J]. Am J Pathol,2003,162(3):873-885.
- [22] Omachi K, Kai H, Miner JH, et al. NanoLuc reporters identify COL4A5 nonsense mutations susceptible to drug-induced stop codon readthrough[J]. iScience,2022,25(3):103891.
- [23] LeBleu VS, Kanazaki K, Kalluri R, et al. Genetic reprogramming with stem cells regenerates glomerular epithelial podocytes in Alport syndrome[J]. Life Sci Alliance,2024,7(6):e202402664.
- [24] Yu S, Gu X, Xie J, et al. Tauroursodeoxycholic acid ameliorates renal injury induced by COL4A3 mutation[J]. Kidney Int,2024,106(3):433-449.

(收稿日期:2025-01-10)

(本文编辑:李昊阳)