

Alport 综合征的诊治进展

狄泓伶, 李贵森

四川省医学科学院·四川省人民医院(电子科技大学附属医院)肾内科, 四川 成都 610072

【摘要】 Alport 综合征是由 COL4A3、COL4A4 或 COL4A5 基因突变所致的遗传性肾脏疾病, 主要表现为血尿、蛋白尿、听力损伤以及眼部病变。近十年来, 随着基因检测技术在医学实践中的普及, 更新了我们对于该病流行率及诊断方式的认知。尽管目前 Alport 综合征尚缺乏病因性治疗, 但早期使用肾素-血管紧张素-醛固酮系统阻滞剂仍可以极大程度改善患者预后, 并且多种新的治疗药物以及治疗方法正在研究阶段, 将为患者带来新的希望。本文主要就 Alport 综合征的临床表现、诊断及治疗方面的最新进展做一综述, 以期实现该病的早期诊治并优化患者的临床管理。

【关键词】 Alport 综合征; 基因检测; 诊断; 治疗

【中图分类号】 R692

【文献标志码】 A

【文章编号】 1672-6170(2024)05-0022-06

Progress in diagnosis and treatment of Alport syndrome *DI Hong-ling, LI Gui-sen* *Department of Nephrology, Sichuan Academy of Medical Sciences & Sichuan Provincial People's Hospital (The Affiliated Hospital of University of Electronic Science and Technology of China), Chengdu 610072, China*

【Corresponding author】 *LI Gui-sen*

【Abstract】 Alport syndrome is an inherited kidney disease caused by mutations in the COL4A3, COL4A4, or COL4A5 genes. The disease is characterized by hematuria, proteinuria, hearing loss, and ocular lesions. In the last decade, our knowledge of the prevalence and diagnostic modalities of the disease has been updated with the popularization of genetic testing technology in medical practice. Despite the lack of etiologic treatment for Alport syndrome, early use of renin-angiotensin-aldosterone system blockers can dramatically improve the prognosis of patients. A variety of new therapeutic agents as well as therapeutic approaches are under investigation, which will bring new hope to patients. This article mainly reviews the latest progress in the clinical manifestations, diagnosis, and treatment of the disease, in order to achieve early diagnosis and treatment of the disease and optimize the clinical management for patients.

【Key words】 Alport syndrome; Genetic testing; Diagnostic; Treatment

Alport 综合征是由 IV 型胶原基因 COL4A3、COL4A4 或 COL4A5 基因突变所致的最常见的遗传性肾脏疾病之一, 这三个基因分别编码 IV 型胶原蛋白 $\alpha 3$ 、 $\alpha 4$ 及 $\alpha 5$ 链, $\alpha 3\alpha 4\alpha 5$ (IV) 链是肾小球基底膜 (glomerular basement membrane, GBM)、眼睛以及耳蜗基底膜的重要组成部分^[1]。因此, Alport 综合征患者常以血尿、蛋白尿、进行性肾功能减退、感音神经性听力损失以及眼部病变为主要临床特征^[2]。根据近期的一项研究, COL4A5 基因预测致病性变异影响约 1 : 2300 的人群, COL4A3 或 COL4A4 基因杂合致病性变异则影响了高达 1 : 106 的人群^[3], 而严重遗传类型患者通常在成年早期或中期进展至终末期肾脏病 (end stage kidney disease, ESKD)^[4, 5], 给患者及其家庭带来沉重负担。本文旨在对 Alport 综合征的最新研究进展进行综述, 为

该疾病的临床诊治提供参考。

1 Alport 综合征的分类及其临床表现谱

根据不同的致病基因, Alport 综合征可分为四种遗传方式, 分别为由 COL4A5 基因半合或杂合变异所致的 X 连锁 Alport 综合征 (X-linked Alport syndrome, XLAS)、由 COL4A3 或 COL4A4 基因杂合变异所致的常染色体显性 Alport 综合征 (autosomal dominant Alport syndrome, ADAS)、由 COL4A3 或 COL4A4 基因纯合或复合杂合变异所致的常染色体隐性 Alport 综合征 (autosomal recessive Alport syndrome, ARAS), 以及近年来随着二代测序技术的广泛应用而逐渐被认识的新的遗传类型, 即双基因 Alport 综合征, 患者可同时携带 COL4A3/A4 和 COL4A5 基因变异或同时携带 COL4A3 和 COL4A4 基因变异^[6~9]。既往认为 XLAS 是 Alport 综合征中最常见的遗传形式, 约占 80%, ARAS 占 15%, ADAS 仅占 5%^[10]。但根据近期的研究, ADAS 的比例可能远高于以往认知^[11], 这一偏差可能是由于早期大规模平行测序技术尚不普及, 临床医生优先对 COL4A5 基因进行检测导致的选择偏倚以及 COL4A3 或 COL4A4 基因杂合变异的致病性并非完全外显等综合因素所致。因此, 未来仍需进一步明确 ADAS 的真实发病率, 以提高对这一遗传类型的

【基金项目】 国家自然科学基金资助项目 (编号: 82070690), 四川省中央引导地方科技发展专项项目 (编号: 2023ZYD0170)

【通讯作者简介】 李贵森, 男, 主任医师, 教授, 博士生导师, 博士后导师。中华医学会肾脏病学分会常委, 中国医师协会肾脏医师分会常委, 中国康复医学会肾脏康复专业委员会副主任委员, 四川省医学会肾脏病专业委员会主任委员等。主要研究方向: 肾小球疾病的发病机理和防治研究, 慢性肾脏病早期筛查, 精准分子和基因诊断。

认识以及筛查诊断水平。

根据不同遗传类型, Alport 综合征患者的临床表型具有明显的异质性。轻症患者可长期保持孤立性血尿或血尿伴微量蛋白尿, 且不伴有肾外表现; 而病情重者可快速进展至 ESKD, 需要接受肾脏替代治疗。几乎所有 XLAS 男性患者在病程中均出现镜下血尿以及蛋白尿, 蛋白尿通常于童年期出现, 部分可发展为肾病范围内蛋白尿^[4, 12]。XLAS 男性患者的预后极差, 几乎 100% 进展至 ESKD, 并且进展为 ESKD 的年龄与患者所携带 COL4A5 基因变异类型显著相关。通过对 187 例 XLAS 男性患者进行回顾性分析, 笔者发现携带错义变异患者进展至 ESKD 的中位年龄为 39 岁, 无义变异为 20 岁, 剪接变异为 25 岁, 小的缺失/插入/重复为 22 岁^[13]。就肾外表现而言, XLAS 男性患者发生听力损失以及眼部病变的概率分别为 80% 和 35%^[4]。就 XLAS 女性患者而言, 由于 X 染色体随机失活机制, 女性往往具有可变表型且预后相对较好, 几乎所有女性患者在 30 岁前可维持正常肾功能, 12% 将在 40 岁前进展至 ESKD, 并且女性患者发生听力损失和眼部病变的概率较男性患者更低, 分别为 30% 和 15%^[14, 15]。此外, 根据目前研究, 在 XLAS 女性患者中没有观察到明显的基因型-表型相关性^[15-18]。ARAS 患者具有与 XLAS 男性患者相似的疾病自然史, 在病程中均出现镜下血尿和蛋白尿, 且进展至 ESKD 的中位年龄较早, 为 22.5 岁^[19]。ARAS 患者预后与其基因型显著相关, 所携带两个变异均为错义变异患者将在 30 岁进展至 ESKD, 其中一个变异为非错义变异患者将在 22 岁进展至 ESKD, 而两个变异均为非错义变异患者将在 19 岁进展至 ESKD^[5]。ARAS 患者的肾外表现较为常见, 听力损失和眼部病变的发生率分别为 66% 和 56%^[19]。就 ADAS 患者而言, 临床表现相对较轻, 大部分患者可在较长时期内维持肾功能稳定, 进展至 ESKD 的中位年龄为 67 岁, 且 ESKD 发生年龄与患者所携带基因型无关^[20]。ADAS 患者较少出现肾外症状, 发生听力损失和眼部病变的概率分别为 8% 和 3%^[20]。

近期, 肾囊肿作为一类特殊表型在 Alport 综合征中受到广泛关注。通过对 108 例 Alport 综合征患者和 79 例 IgA 肾病患者进行回顾性研究, Zeni 等报告 Alport 综合征患者的肾囊肿发生率远高于 IgA 肾病患者(42% vs. 19%, $P=0.002$), 并且肾囊肿的发生与较大的年龄以及更快的估算的肾小球滤过率(estimated glomerular filtration rate, eGFR)下降速率相关^[21]。两项研究分别纳入 79 例和 157 例 ADAS 患者进行分析, 结果显示肾囊肿的发生率分别为

20% 和 54%, 显著高于一般人群^[22, 23]。Gulati 等对 18 例肾囊肿患者进行全外显子组测序, 在 6 例患者中检测到 IV 型胶原基因突变, 其中 4 例患者为 COL4A4 基因杂合变异^[24]。在 Alport 综合征中, 肾囊肿的发生机制尚缺乏系统性研究, 推测其可能是由于 IV 型胶原蛋白网络缺陷导致肾小管基底膜结构薄弱以及功能受损, 因此易于产生囊肿^[25]。此外, IV 型胶原基因变异还参与多种肾脏疾病的发生, 包括局灶性节段性肾小球硬化(focal segmental glomerulosclerosis, FSGS)、IgA 肾病、糖尿病肾病等。2019 年, 本中心对 1 例经肾活检诊断为 FSGS 的患者进行了 WES, 结果显示这例患者携带了 COL4A5 基因致病性变异^[26]。多项研究已证实 COL4A3、COL4A4 和 COL4A5 基因是家族性 FSGS 和激素抵抗肾病综合征(steroid-resistant nephrotic syndrome, SRNS)最常见的单基因致病病因, 占比高达 38% ~ 55%^[27-29]。超过 20% 的 IgA 肾病患者具有 COL4A3、COL4A4 或 COL4A5 基因变异, 其中, COL4A3 或 COL4A4 基因杂合变异似乎更为常见^[30, 31]。此外, COL4A3 基因变异所致的 GBM 变薄, 还可能潜在影响糖尿病肾病的进展。在一项对 I 型糖尿病进行全基因组关联研究的分析中, 发现 COL4A3: rs55703767 (G>T) 对糖尿病肾病具有保护作用, 并且该变异的保护作用与 GBM 厚度显著关联, 保护性 T 等位基因携带者 GBM 更薄^[32]。

综上, IV 型胶原相关疾病往往具有复杂的遗传学特性以及异质性肾脏表型, 因此, 在对囊性肾病、FSGS 或 IgA 肾病患者进行基因检测时, 不应忽视 COL4A3、COL4A4 和 COL4A5 基因变异的筛查, 精准识别这些患者的分子病因将有助于提供更有有效的临床治疗以及疾病管理。

2 Alport 综合征的诊断

1927 年, Alport 医生在一个大家系中首次描述了血尿与听力损害的综合征表现, 并观察到男性的严重程度重于女性^[33]; 1970 ~ 1990 年, 人们逐步认识到 Alport 综合征具有特征性 GBM 超微结构改变以及 IV 型胶原蛋白异常^[34-38]; 直至近十年来, 随着基因检测技术的快速发展与广泛应用, 对于 Alport 综合征的诊断经历了从早期基于临床综合征表现的观察, 到通过电镜以及免疫荧光进行病理组织学诊断, 至如今越来越强调分子诊断的重要意义。目前已知不同遗传类型患者的疾病严重程度具有异质性^[4, 5, 12, 15, 20], 因此明确致病基因及变异类型可为患者的预后预测提供参考依据, 尤其是对于 XLAS 男性患者以及 ARAS 患者。此外, 建立分子诊断不仅决定了 Alport 综合征患者接受药物干预的

时机,也将有助于患者高危家系亲属的风险评估以及遗传咨询,并且出于保护供体及提高肾移植存活率的考虑,筛查 IV 型胶原基因变异同样是评估亲属能否作为肾移植供体的必要条件,目前指南建议携带 COL4A3、COL4A4 及 COL4A5 基因变异个体不应作为亲属肾移植供体^[39]。因此,基因检测已成为协助 Alport 综合征精准诊治的重要工具。在临床诊疗中,对于出现下列表现的患者,均应完善 COL4A3、COL4A4 和 COL4A5 基因检测以筛查 Alport 综合征:①具有特征性 GBM 超微结构改变或 IV 型胶原染色异常;②肾小球源性血尿患者合并感音神经性听力损失或眼部病变;③家族性 FSGS 或家族性 IgA 肾病患者;④具有肾衰竭或血尿家族史;⑤不明原因肾衰竭患者。此外,在进行基因检测时,还强调了应对患者的一级亲属(包括父母、子女及兄弟姐妹)同时进行检测^[39]。

目前临床最常用的 Alport 综合征基因检测方法为下一代测序(next generation sequencing, NGS),包括靶向 Panel 测序或全外显子组测序,可用于检测 COL4A3、COL4A4 和 COL4A5 基因的点突变(包括错义变异、无义变异、剪接变异)、小的插入或缺失(insertions and deletions, INDELs)以及部分拷贝数变异(copy number variants, CNVs)。但目前研究发现,使用 NGS 仅能在 55%~86% 的 Alport 综合征患者中检测到致病性 IV 型胶原基因变异^[40~43]。部分患者可能携带特殊变异类型,例如深内含子变异^[44]、同义变异^[45]或 CNVs^[46],NGS 在检测以上变异方面仍存在较大的局限性。对于通过 NGS 未能建立分子诊断的患者,可考虑完善全基因组测序或通过尿液脱落细胞、皮肤组织、发根组织进行 RNA 测序进一步分析是否存在诱导异常剪接的深内含子变异或同义变异,以及采用多重连接探针扩增技术(multiplex ligation-dependent probe amplification, MLPA)、全基因组测序、比较基因组杂交芯片等进一步检测疾病相关的 CNVs。此外,部分 Alport 综合征患者可能存在体细胞或生殖细胞嵌合^[47~49],其特征是患者的不同组织中 COL4A3、COL4A4 和 COL4A5 基因突变细胞的占比不同。在部分没有血尿家族史的散发病例或者是临床表型比较温和的 XLAS 男性患者中,可能存在嵌合现象^[50, 51]。NGS 可用于检测低至 1%~2% 的嵌合体,若怀疑患者为极低水平嵌合(嵌合比例<1%),可考虑使用高深度 NGS 或微滴式数字聚合酶链反应进行检测^[51, 52]。

若患者家系中检出 COL4A3、COL4A4 或 COL4A5 基因变异,应根据美国医学遗传学与基因

组学学会(American college of medical genetics and genomics, ACMG)分类标准对变异进行致病性判读^[53]。需注意的是,若在患者家系中检出意义未明的变异(variant of uncertain significance, VUS),也应将该结果告知患者并向患者说明 VUS 并不排除 Alport 综合征的诊断。最后,应综合患者的基因检测与临床评估结果,向患者提供关于远期预后、治疗疗效、再生育风险、家族成员发病风险等方面的遗传咨询^[53, 54]。

3 Alport 综合征的治疗

3.1 一般治疗 Alport 综合征患者应进行积极的生活方式干预,包括低盐低脂优质低蛋白饮食、控制体重、戒烟戒酒等,同时应避免使用肾毒性药物。

3.2 肾素-血管紧张素-醛固酮系统抑制剂 目前,Alport 综合征尚缺乏根治性疗法。鉴于肾素-血管紧张素-醛固酮系统(renin-angiotensin-aldosterone system, RAAS)激活在 Alport 肾病进展中发挥重要作用^[55],因此,血管紧张素转化酶抑制剂(angiotensin converting enzyme inhibitor, ACEI)和血管紧张素 II 受体阻滞剂(angiotensin II receptor blocker, ARB)成为 Alport 综合征临床治疗的中流砥柱,具有降低蛋白尿、改善肾脏纤维化以及延缓 ESKD 发生的作用。2012 年,一项研究纳入了欧洲 Alport 登记中心 283 例平均随访年限超过 20 年的 XLAS 男性以及 ARAS 患者进行回顾性分析,其研究结果提供了有利证据支持 ACEI/ARB 治疗的肾脏保护作用。该研究发现,与未接受 ACEI/ARB 治疗患者相比,在肾功能受损时启动 ACEI/ARB 治疗可将患者的中位肾脏替代治疗(renal replacement therapy, RRT)年龄延迟 3 年(从 22 岁延迟至 25 岁),在具有蛋白尿但肾功能尚且正常时启动 ACEI/ARB 治疗可将患者的中位 RRT 年龄延迟 18 年(从 22 岁延迟至 40 岁),而在具有镜下血尿或微量蛋白尿时启动治疗患者则在该研究结束时均未进展至慢性肾脏病(chronic kidney disease, CKD)3 期,强调了早期启动 ACEI/ARB 治疗的重要意义^[56]。

2020 年,一项纳入 66 例 Alport 综合征儿童患者的随机双盲安慰剂对照试验(EARLY PROTECT)结果表明,早期应用 ACEI 治疗对 Alport 患儿安全有效,可将疾病进展风险降低约 49%,并延缓患儿蛋白尿升高及 eGFR 下降速率^[57]。2022 年,一项纳入 187 例中国 XLAS 男性患者的回顾性研究结果表明基因型可影响 ACEI/ARB 的治疗效果,ACEI/ARB 治疗分别将非截短变异和截短变异患者进展至 ESKD 的中位年龄延迟 16 年和 3 年,并且该研究报告 ACEI/ARB 治疗疗效具有时间依赖性,

ACEI/ARB 治疗时间每增加 6 个月,患者进展至 ESKD 的风险将降低 7%^[13]。2023 年,Zeng 等整合了 1 项随机对照研究及 7 项回顾性研究进行荟萃分析,其研究结果提供了高质量的循证医学证据支持早期启动 ACEI/ARB 治疗对 Alport 综合征患者的益处^[58]。因此,在 2023 版《Alport 综合征诊治专家共识》中,Alport 综合征协作组进一步明确了 ACEI/ARB 治疗在临床实践中的重要地位,并对 ACEI/ARB 的干预时机进行了更新,该专家共识推荐:XLAS 男性患者、ARAS 患者及双基因患者,应在确诊时立即开始 ACEI/ARB 治疗,而 XLAS 女性患者及 ADAS 患者,应在检测到微量白蛋白尿时开始 ACEI/ARB 治疗^[39]。

3.3 Alport 综合征新的候选治疗药物的临床研究 其他针对 Alport 综合征不同疾病进展阶段的新治疗药物也正在动物实验或临床研究阶段,例如甲基巴多索隆、内皮素 A 型受体(endothelin type A receptor, ETAR)拮抗剂、钠葡萄糖协同转运蛋白 2 抑制剂(sodium-glucose cotransporter-2 inhibitor, SGLT2)等。甲基巴多索隆是一种核因子红系 2 相关因子 2(nuclear factor erythroid 2-related factor 2, Nrf2)激活剂,具有抑制炎症反应并减少氧化应激的作用^[59]。CARDINAL 是一项国际多中心、双盲、安慰剂对照试验,157 例 Alport 综合征患者被随机分配到甲基巴多索隆治疗组($n=77$)或安慰剂治疗组($n=80$),评估 48 周和 100 周后患者 eGFR 水平较基线的变化情况。结果显示,甲基巴多索隆治疗组患者较安慰剂组患者肾功能得以保留,其差异具有统计学意义(48 周:两组间差异为 $9.2 \text{ ml}/(\text{min} \cdot 1.73 \text{ m}^2)$, $P<0.001$; 100 周:两组间差异为 $7.4 \text{ ml}/(\text{min} \cdot 1.73 \text{ m}^2)$, $P=0.0008$)^[60]。然而,在对 104 周时的所有可用 eGFR 数据进行事后分析时,其差异未能达到统计学意义。出于对甲基巴多索隆安全性及有效性的担忧,美国食品药品监督管理局未批准该药物在 Alport 综合征中的应用,随后仍需进一步明确甲基巴多索隆的长期药物安全性。

Sparensan 是一类 ET_A 受体/AT1 受体双重抑制剂,在 Alport 小鼠模型中观察具有减轻蛋白尿、延长寿命并改善听力损害的作用^[61]。该药物目前正在进行 II 期临床试验(EPPIK, NCT05003986),计划招募尿蛋白/肌酐比(urinary protein-to-creatinine ratio, UPCR) $>0.6 \text{ g/g}$ 的 67 例肾小球疾病儿童患者(包括 Alport 综合征)参与研究,其目标是评估治疗 108 周时的安全性及 UPCR 较基线变化情况,目前研究正在进行中。

几项大型随机对照研究已证实 SGLT2 抑制剂

可减缓糖尿病肾病的进展,并降低心血管疾病的发病率和死亡率^[62,63]。由于 SGLT2 抑制剂不会在非糖尿病肾病患者中诱导低血糖,因此将该类药物应用于其他肾脏疾病的治疗被认为是安全的。在一项评估 SGLT2 抑制剂对蛋白尿和安全性影响的小型前瞻性研究中,9 例蛋白尿性 CKD 儿童患者(包括 5 例 Alport 综合征)接受了 SGLT2 抑制剂和稳定剂量的 ACEI 治疗,结果显示治疗 12 周后患儿的蛋白尿下降 22.6%^[64]。SGLT2 抑制剂有极大前景可应用于 Alport 综合征的治疗,但仍需更大规模的临床试验以进一步明确其有效性和安全性。

除上述所提及的药物治疗以外,新型治疗方法例如分子伴侣疗法^[65]、外显子跳跃疗法^[66]、蛋白质替代疗法^[67]、基因编辑技术^[68,69]等在不同动物模型中已观察到具备一定的治疗潜能,在未来可能为 Alport 综合征的治疗带来新的希望。

4 小结

随着 NGS 在临床实践中的广泛应用,帮助临床医生有效识别并诊断越来越多地 Alport 综合征患者,逐步更新了我们对于这一疾病普遍性的认知。同时,基因检测已成为 Alport 综合征个体化管理的重要基石,它将为患者的用药时机、预后评估、优生优育、肾移植供体选择等多方面提供指导。尽管目前 Alport 综合征仍缺乏病因性疗法,但 ACEI/ARB 的早期应用仍可以极大程度延长患者的肾脏生存期。此外,几种新型治疗药物以及基因疗法目前正在研究阶段,SGLT2 抑制剂将有很大希望成为 ACEI/ARB 的辅助治疗,以进一步改善 Alport 综合征患者预后,但仍需更充分的临床证据支持。

【参考文献】

- [1] 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.
- [2] Pedrosa AL, Bitencourt L, Paranhos RM, et al. Alport Syndrome: A Comprehensive Review on Genetics, Pathophysiology, Histology, Clinical and Therapeutic Perspectives[J]. Curr Med Chem, 2021, 28(27): 5602-5624.
- [3] Gibson J, Fieldhouse R, Chan M, et al. Prevalence Estimates of Predicted Pathogenic COL4A3-COL4A5 Variants in a Population Sequencing Database and Their Implications for Alport Syndrome[J]. J Am Soc Nephrol, 2021,32(9): 2273-2290.
- [4] Jais JP, 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] Lee JM, Nozu K, Choi DE, et al. Features of Autosomal Recessive Alport Syndrome: A Systematic Review[J]. J Clin Med, 2019, 8(2): 178.

- [6] Knebelmann B, Breillat C, Forestier L, et al. Spectrum of mutations in the COL4A5 collagen gene in X-linked Alport syndrome[J]. *Am J Hum Genet*, 1996,59(6): 1221-1232.
- [7] Boye E, Mollet G, Forestier L, et al. Determination of the genomic structure of the COL4A4 gene and of novel mutations causing autosomal recessive Alport syndrome[J]. *Am J Hum Genet*, 1998, 63(5): 1329-1340.
- [8] Heidet L, Arrondel C, Forestier L, et al. Structure of the human type IV collagen gene COL4A3 and mutations in autosomal Alport syndrome[J]. *J Am Soc Nephrol*, 2001,12(1): 97-106.
- [9] Savige J, Renieri A, Ars E, et al. Digenic Alport Syndrome[J]. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2022,17(11): 1697-1706.
- [10] Kruegel J, Rubel D, Gross O. Alport syndrome--insights from basic and clinical research[J]. *Nat Rev Nephrol*, 2013,9(3): 170-178.
- [11] Savige J. Heterozygous Pathogenic COL4A3 and COL4A4 Variants (Autosomal Dominant Alport Syndrome) Are Common, and Not Typically Associated With End-Stage Kidney Failure, Hearing Loss, or Ocular Abnormalities [J]. *Kidney Int Rep*, 2022, 7(9): 1933-1938.
- [12] Bekheirnia MR, Reed B, Gregory MC, et al. Genotype-phenotype correlation in X-linked Alport syndrome[J]. *J Am Soc Nephrol*, 2010,21(5): 876-883.
- [13] Di H, Zhang J, Gao E, 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.
- [14] Rheault MN. Women and Alport syndrome[J]. *Pediatr Nephrol*, 2012,27(1): 41-46.
- [15] Jais JP, 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.
- [16] Di H, Wang Q, Liang D, et al. Genetic features and kidney morphological changes in women with X-linked Alport syndrome[J]. *J Med Genet*, 2023,60(12): 1169-1176.
- [17] Yamamura T, Nozu K, Fu XJ, et al. Natural History and Genotype-Phenotype Correlation in Female X-Linked Alport Syndrome[J]. *Kidney Int Rep*, 2017,2(5): 850-855.
- [18] Gibson JT, de Gooyer M, Huang M, et al. A Systematic Review of Pathogenic COL4A5 Variants and Proteinuria in Women and Girls With X-linked Alport Syndrome [J]. *Kidney Int Rep*, 2022, 7(11): 2454-2461.
- [19] Storey H, Savige J, Sivakumar V, et al. COL4A3/COL4A4 mutations and features in individuals with autosomal recessive Alport syndrome[J]. *J Am Soc Nephrol*, 2013,24(12): 1945-1954.
- [20] Furlano M, Martinez V, Pybus M, et al. Clinical and Genetic Features of Autosomal Dominant Alport Syndrome: A Cohort Study [J]. *Am J Kidney Dis*, 2021,78(4): 560-570.
- [21] Zeni L, Mescia F, Toso D, et al. Clinical Significance of the Cystic Phenotype in Alport Syndrome [J]. *Am J Kidney Dis*, 2024, 84(3):320-328.
- [22] Furlano M, Pilco-teran M, Pybus M, et al. Increased prevalence of Kidney cysts in individuals carrying heterozygous COL4A3 or COL4A4 pathogenic variants[J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2024, 39(9):1442-1448.
- [23] Bada-bosch T, Sevillano AM, Teresa SM, et al. Cystic phenotype and chronic kidney disease in autosomal dominant Alport syndrome [J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2024, Online ahead of print.
- [24] Gulati A, Sevillano AM, Praga M, et al. Collagen IV Gene Mutations in Adults With Bilateral Renal Cysts and CKD [J]. *Kidney Int Rep*, 2020,5(1): 103-108.
- [25] Savige J, Harraka P. Pathogenic Variants in the Genes Affected in Alport Syndrome (COL4A3-COL4A5) and Their Association With Other Kidney Conditions; A Review[J]. *Am J Kidney Dis*, 2021, 78(6): 857-864.
- [26] Zhang P, Zhuo L, Zou Y, et al. COL4A5 mutation causes Alport syndrome with focal segmental glomerulosclerosis lesion; Case report and literature review[J]. *Clin Nephrol*, 2019,92(2): 98-102.
- [27] Yao T, Udwan K, John R, et al. Integration of Genetic Testing and Pathology for the Diagnosis of Adults with FSGS[J]. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2019,14(2): 213-223.
- [28] Gribouval O, Boyer O, Hummel A, et al. Identification of genetic causes for sporadic steroid-resistant nephrotic syndrome in adults [J]. *Kidney Int*, 2018,94(5): 1013-1022.
- [29] Gast C, Pengelly RJ, Lyon M, et al. Collagen (COL4A) mutations are the most frequent mutations underlying adult focal segmental glomerulosclerosis [J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2016, 31(6): 961-970.
- [30] Li Y, Groopman EE, D'agati V, et al. Type IV Collagen Mutations in Familial IgA Nephropathy [J]. *Kidney Int Rep*, 2020,5(7): 1075-1078.
- [31] Yuan X, Su Q, Wang H, et al. Genetic Variants of the COL4A3, COL4A4, and COL4A5 Genes Contribute to Thinned Glomerular Basement Membrane Lesions in Sporadic IgA Nephropathy Patients [J]. *J Am Soc Nephrol*, 2023,34(1): 132-144.
- [32] Salem RM, Todd JN, Sandholm N, et al. Genome-Wide Association Study of Diabetic Kidney Disease Highlights Biology Involved in Glomerular Basement Membrane Collagen[J]. *J Am Soc Nephrol*, 2019,30(10): 2000-2016.
- [33] Alport AC. Hereditary familial congenital haemorrhagic nephritis [J]. *Br Med J*, 1927,1(3454): 504-506.
- [34] Spear GS, Slusser RJ. Alport's syndrome. Emphasizing electron microscopic studies of the glomerulus[J]. *Am J Pathol*, 1972,69(2): 213-224.
- [35] Kashtan CE, Atkin CL, Gregory MC, et al. Identification of variant Alport phenotypes using an Alport-specific antibody probe [J]. *Kidney Int*, 1989,36(4): 669-674.
- [36] Savage CO, Noel LH, Crutcher E, et al. Hereditary nephritis; immunoblotting studies of the glomerular basement membrane[J]. *Lab Invest*, 1989,60(5): 613-618.
- [37] Hostikka SL, Eddy RL, Byers MG, et al. Identification of a distinct type IV collagen alpha chain with restricted kidney distribution and assignment of its gene to the locus of X chromosome-linked Alport syndrome [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1990, 87(4): 1606-1610.
- [38] Mochizuki T, Lemmink HH, Mariyama M, et al. Identification of mutations in the alpha 3(IV) and alpha 4(IV) collagen genes in autosomal recessive Alport syndrome[J]. *Nat Genet*, 1994,8(1): 77-81.
- [39] 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. Alport 综合征诊治专家共识(2023 版)[J]. 中华医学杂志, 2023,109(20): 1507-1525.
- [40] Moriniere V, Dahan K, Hilbert P, et al. Improving mutation screening in familial hematuric nephropathies through next generation sequencing[J]. J Am Soc Nephrol, 2014,25(12): 2740-2751.
- [41] Fallerini C, Dosa L, Tita R, et al. Unbiased next generation sequencing analysis confirms the existence of autosomal dominant Alport syndrome in a relevant fraction of cases[J]. Clin Genet, 2014,86(3): 252-257.
- [42] Yamamura T, Nozu K, Minamikawa S, et al. Comparison between conventional and comprehensive sequencing approaches for genetic diagnosis of Alport syndrome[J]. Mol Genet Genomic Med, 2019,7(9): e883.
- [43] Kovacs G, Kalmar T, Endreffy E, et al. Efficient Targeted Next Generation Sequencing-Based Workflow for Differential Diagnosis of Alport-Related Disorders[J]. PLoS One, 2016,11(3): e149241.
- [44] Boisson M, Arrondel C, Cagnard N, et al. A wave of deep intronic mutations in X-linked Alport syndrome[J]. Kidney Int, 2023,104(2): 367-377.
- [45] Deng H, Zhang Y, Ding J, et al. Presumed COL4A3/COL4A4 Missense/Synonymous Variants Induce Aberrant Splicing[J]. Front Med (Lausanne), 2022,9: 838983.
- [46] Nagano C, Nozu K, Morisada N, et al. Detection of copy number variations by pair analysis using next-generation sequencing data in inherited kidney diseases[J]. Clin Exp Nephrol, 2018,22(4): 881-888.
- [47] Helle O, Pedersen TH, Ousager L B, et al. Low frequency of parental mosaicism in de novo COL4A5 mutations in X-linked Alport syndrome[J]. Mol Genet Genomic Med, 2020,8(10): e1452.
- [48] Aoto Y, Kise T, Nakanishi K, et al. A case with somatic and germline mosaicism in COL4A5 detected by multiplex ligation-dependent probe amplification in X-linked Alport syndrome[J]. CEN Case Rep, 2020,9(4): 431-436.
- [49] Bu L, Chen J, Nelson AC, et al. Somatic Mosaicism in a Male Patient With X-linked Alport Syndrome[J]. Kidney Int Rep, 2019,4(7): 1031-1035.
- [50] Krol RP, Nozu K, Nakanishi K, et al. Somatic mosaicism for a mutation of the COL4A5 gene is a cause of mild phenotype male Alport syndrome[J]. Nephrol Dial Transplant, 2008,23(8): 2525-2530.
- [51] Deng H, Zhang Y, Ding J, et al. Detection of Very Low-Level Somatic Mosaic COL4A5 Splicing Variant in Asymptomatic Female Using Droplet Digital PCR[J]. Front Med (Lausanne), 2022,9: 847056.
- [52] Truty R, Rojahn S, Ouyang K, et al. Patterns of mosaicism for sequence and copy-number variants discovered through clinical deep sequencing of disease-related genes in one million individuals[J]. Am J Hum Genet, 2023,110(4): 551-564.
- [53] Savage J, Storey H, Watson E, et al. Consensus statement on standards and guidelines for the molecular diagnostics of Alport syndrome: refining the ACMG criteria[J]. Eur J Hum Genet, 2021,29(8): 1186-1197.
- [54] Savage J, Lipska-Zietkiewicz BS, Watson E, et al. Guidelines for Genetic Testing and Management of Alport Syndrome[J]. Clin J Am Soc Nephrol, 2022,17(1): 143-154.
- [55] Savva I, Pierides A, Deltas C. RAAS inhibition and the course of Alport syndrome[J]. Pharmacol Res, 2016,107: 205-210.
- [56] Gross O, Licht C, Anders HJ, 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.
- [57] Gross O, Tonshoff B, Weber LT, 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.
- [58] Zeng M, Di H, Liang J, 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.
- [59] Baker RG, Hayden MS, Ghosh S. NF-kappaB, inflammation, and metabolic disease[J]. Cell Metab, 2011,13(1): 11-22.
- [60] Warady B A, Pergola P E, Agarwal R, et al. Effects of Bardoxolone Methyl in Alport Syndrome[J]. Clin J Am Soc Nephrol, 2022,17(12): 1763-1774.
- [61] Cosgrove D, Dufek B, Delimont D, et al. Mo033the dual etar/at1r blocker sparsentan slows renal disease, improves lifespan, and attenuates hearing loss in alport mice; comparison with losartan[J]. Nephrology Dialysis Transplantation, 2020,35(Supplement_3): 133-140.
- [62] Perkovic V, Jardine MJ, Neal B, et al. Canagliflozin and Renal Outcomes in Type 2 Diabetes and Nephropathy[J]. N Engl J Med, 2019,380(24): 2295-2306.
- [63] Tobe SW, Mavrakanas TA, Bajaj HS, et al. Impact of Canagliflozin on Kidney and Cardiovascular Outcomes by Type 2 Diabetes Duration: A Pooled Analysis of the CANVAS Program and CREDENCE Trials[J]. Diabetes Care, 2024,47(3): 501-507.
- [64] Liu J, Cui J, Fang X, et al. Efficacy and Safety of Dapagliflozin in Children With Inherited Proteinuric Kidney Disease: A Pilot Study[J]. Kidney Int Rep, 2022,7(3): 638-641.
- [65] Jones FE, Murray LS, Mcneilly S, et al. 4-Sodium phenyl butyric acid has both efficacy and counter-indicative effects in the treatment of Col4a1 disease[J]. Hum Mol Genet, 2019,28(4): 628-638.
- [66] Yamamura T, Horinouchi T, Adachi 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.
- [67] Lin MH, Miller JB, Kikkawa Y, et al. Laminin-521 Protein Therapy for Glomerular Basement Membrane and Podocyte Abnormalities in a Model of Pierson Syndrome[J]. J Am Soc Nephrol, 2018,29(5): 1426-1436.
- [68] Lin X, Suh JH, Go G, et al. Feasibility of repairing glomerular basement membrane defects in Alport syndrome[J]. J Am Soc Nephrol, 2014,25(4): 687-692.
- [69] 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.

(收稿日期:2024-07-26;修回日期:2024-08-02)

(本文编辑:林 贇)