

## • 专家共识 •

## Alport 综合征诊断和治疗专家推荐意见

## Alport 综合征诊疗共识专家组

Alport 综合征 (Alport syndrome) 亦称遗传性进行性肾炎, 临床特点是血尿、蛋白尿及进行性肾功能减退, 部分患者可合并感音神经性耳聋、眼部异常、食管平滑肌瘤等肾外表现<sup>[1]</sup>。该病由编码肾小球基底膜 IV 型胶原  $\alpha 3 \sim \alpha 5$  链的基因 COL4A3 ( $n=3, 4, 5$ ) 基因突变所致<sup>[2]</sup>。约 85% 的 Alport 综合征患者是 COL4A5 或 COL4A5 和 COL4A6 两个基因突变导致的 X 连锁显性遗传型 Alport 综合征 (X-linked Alport syndrome, XL Alport 综合征, OMIM 301050), 其中男性患者病情较重, 40 岁前肾衰竭的比例达 90%, 女性患者病情相对较轻<sup>[3-5]</sup>。约 15% 的 Alport 综合征患者是 COL4A3 或 COL4A4 基因突变导致的常染色体遗传型 Alport 综合征, 其中以常染色体隐性遗传型 Alport 综合征 (autosomal recessive Alport syndrome, AR Alport 综合征, OMIM 203780) 患者为主, 几乎均在 30 岁前出现肾衰竭<sup>[6]</sup>。为进一步提高和规范临床对 Alport 综合征的诊断和治疗, 在广泛征求国内相关儿科专家及部分肾内科专家意见的基础上, 结合国际上对该病的诊疗意见, 形成如下推荐建议。

## 一、Alport 综合征的诊断

## (一) 临床表现

1. 血尿: 血尿是 Alport 综合征患者最常见的临床表现, 为肾小球源性。几乎 100% 的 XL Alport 综合征和 AR Alport 综合征患者具有镜下血尿<sup>[5-7]</sup>。62% 的 XL Alport 综合征男性患者、66% 的 AR Alport 综合征患者有发作性肉眼血尿<sup>[8]</sup>。

2. 蛋白尿: 通常在疾病早期不出现或极微量, 但随年龄增长出现并不断加重, 甚至发展至大量蛋白尿。

3. 终末期肾脏病 (end-stage renal disease, ESRD): XL Alport 综合征男性患者肾脏预后极差, 近 90% 的患者在 40 岁之前发展至 ESRD<sup>[9]</sup>, 而有 18% 的 XL Alport 综合征女性携带者在 41 岁后发生 ESRD<sup>[7]</sup>, 对于 AR Alport 综合征患者, 发生肾衰竭的中位年龄为 22.5 岁<sup>[9]</sup>, 常染色体显性遗传型 Alport 综合征 (autosomal dominant Alport syndrome,

AD Alport 综合征, OMIM 104200) 患者临床表现相对轻些<sup>[10]</sup>。

4. 感音神经性耳聋: 病变发生于耳蜗部位, 最初累及高频区, 故难以察觉, 进行纯音测听才可发现, 耳聋呈进行性加重, 随年龄增长逐渐累及全音域, 甚至影响日常对话交流<sup>[11]</sup>。XL Alport 综合征男性发生感音神经性耳聋较女性多, 且症状严重<sup>[12]</sup>。

5. 眼部异常: 对 Alport 综合征具有诊断意义的眼部病变包括前圆锥形晶状体、黄斑周围点状和斑点状视网膜病变<sup>[13-15]</sup>。其中, 黄斑周围斑点状视网膜病变较常见, 需要用视网膜摄像的方法观察, 病变通常不影响视力, 但会随肾功能减退而进展; 前圆锥形晶状体需借助眼科裂隙灯检查, 可表现为进行性近视度数加深, 病变和早期肾衰竭相关<sup>[16-18]</sup>。

## (二) 家族史

家族史对于 Alport 综合征的确诊、患者预后评估以及病患家庭遗传咨询十分重要, 判断家族史除了详尽询问并绘制系谱图外, 要尽量对先证者父母乃至全家族成员留取晨尿进行尿沉渣检查。需注意 Alport 综合征存在新发突变 (de novo), 即这部分患者没有血尿、肾衰竭等肾脏疾病家族史, Alport 综合征中新发突变的比例在 10% 以上<sup>[19]</sup>, 因此即便没有明显的肾脏疾病家族史也不要仅依据这一点除外 Alport 综合征的诊断。

## (三) 肾活检组织检查

Alport 综合征患者肾活检组织光镜下的常规病理染色和免疫荧光检查均缺乏具诊断价值的病理改变。电镜下肾小球基底膜极不规则、肾小球基底膜弥漫性增厚或增厚与变薄相间、致密层撕裂分层、篮网状改变是诊断 Alport 综合征的“金标准”<sup>[20]</sup>。然而, 此典型超微结构仅见于约 60% 的 Alport 综合征患者。需注意以下几点:

1. 年幼的 Alport 综合征男性患者、任何年龄的女性患者及个别成年男性患者的肾小球基底膜可表现为弥漫性变薄, 厚度仅 100 nm 左右<sup>[21]</sup>;

2. 同一 XL Alport 综合征家系的受累成员肾小球基底膜超微结构改变不一致;

3. 某些不典型家系依据肾脏病理确诊为 Alport 综合征, 但不能确定其遗传方式。

(四) 组织基底膜 IV 型胶原  $\alpha$  链免疫荧光学检查

应用抗 IV 型胶原不同  $\alpha$  链的单克隆抗体, 在肾活检以及简单易行的皮肤活检组织进行免疫荧光学检查, 可用于诊断 XL Alport 综合征患者、筛查基因携带者以及判断遗传型, 见表 1。需注意:

DOI: 10.3760/cma.j.issn.1001-7097.2018.03.014

基金项目: 国家重点研发计划精准医学研究重点专项儿童罕见病的注册登记研究 (2016YFC0901505); 儿科遗传性疾病分子诊断与研究北京市重点实验室 (Z141107004414036)

通信作者: 丁洁, 100034 北京, 北京大学第一医院儿科, Email: djnc\_5855@126.com

1. 若抗α5(Ⅳ)单抗在皮肤基底膜染色为阴性,可确诊为XL Alport综合征<sup>[9]</sup>;

2. 由于某些确诊的XL Alport综合征患者或基因携带者可有基底膜α5链的正常表达(大约30%),因而抗α5单抗染色阳性,并不能除外Alport综合征的诊断<sup>[22-23]</sup>;

3. 无症状的基因突变携带者,通常皮肤的α5链免疫荧光检查阳性。此外,进行皮肤或肾脏组织基底膜染色检测时,务必要同时设置阳性对照,如α1(Ⅳ)或α2(Ⅳ)链染色,以保障该项检测项目的诊断价值。

(五)基因检测

检测Alport综合征致病基因是确诊该病、确定遗传型和携带者的有效手段,也是产前诊断的必备检查。不同基因突变可导致不同的遗传方式,如表2。Alport综合征患者及其家系申请进行基因检测的指征包括:

- 1. 产前基因诊断;
- 2. 判断遗传型;
- 3. 临床诊断不清;
- 4. 患者或其家属要求。

表1 Alport综合征患者皮肤和肾脏组织基底膜中Ⅳ型胶原α链表达特点

| 抗原               | 肾小球基底膜 | 肾小囊  | 远曲小管基底膜 | 皮肤基底膜 |
|------------------|--------|------|---------|-------|
| 正常情况             |        |      |         |       |
| 抗α3(Ⅳ)单抗         | 阳性     | 阴性   | 阳性      | 阴性    |
| 抗α4(Ⅳ)单抗         | 阳性     | 阴性   | 阳性      | 阴性    |
| 抗α5(Ⅳ)单抗         | 阳性     | 阳性   | 阳性      | 阳性    |
| XL Alport综合征(男性) |        |      |         |       |
| 抗α3(Ⅳ)单抗         | 阴性     | 阴性   | 阴性      | 阴性    |
| 抗α4(Ⅳ)单抗         | 阴性     | 阴性   | 阴性      | 阴性    |
| 抗α5(Ⅳ)单抗         | 阴性     | 阴性   | 阴性      | 阴性    |
| XL Alport综合征(女性) |        |      |         |       |
| 抗α3(Ⅳ)单抗         | 间断阳性   | 阴性   | 间断阳性    | 阴性    |
| 抗α4(Ⅳ)单抗         | 间断阳性   | 阴性   | 间断阳性    | 阴性    |
| 抗α5(Ⅳ)单抗         | 间断阳性   | 间断阳性 | 间断阳性    | 间断阳性  |
| AR Alport综合征     |        |      |         |       |
| 抗α3(Ⅳ)单抗         | 阴性     | 阴性   | 阴性      | 阴性    |
| 抗α4(Ⅳ)单抗         | 阴性     | 阴性   | 阴性      | 阴性    |
| 抗α5(Ⅳ)单抗         | 阴性     | 阳性   | 阳性      | 阳性    |

表2 不同基因突变所致的遗传型

| 遗传方式         | 发病率  | 致病基因                           |
|--------------|------|--------------------------------|
| XL Alport综合征 | 约85% | COL4A5或COL4A5和COL4A6半合子突变或杂合突变 |
| AR Alport综合征 | 约15% | COL4A3或COL4A4纯合或复合杂合突变         |
| AD Alport综合征 | 少见   | COL4A3或COL4A4杂合突变              |

(六)诊断标准<sup>[24]</sup>

主要表现为持续性肾小球性血尿或血尿伴蛋白尿的患者具有以下任一条即可疑诊Alport综合征:

- 1. Alport综合征家族史;
- 2. 无明显其他原因的血尿、肾衰竭家族史;
- 3. 耳聋、圆锥形晶状体或黄斑周围斑点状视网膜病变。

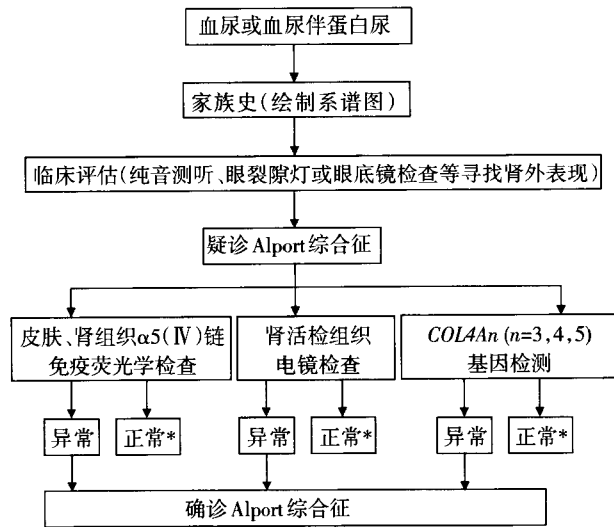
主要表现为持续性肾小球性血尿或血尿伴蛋白尿的患者符合以下标准任一条即可确诊Alport综合征:

- 1. 肾小球基底膜(GBM)Ⅳ型胶原α3、α4、α5链免疫荧光染色异常或皮肤基底膜(EBM)Ⅳ型胶原α5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。

建议对每一Alport综合征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。进行遗传型诊断可借助系谱图分析、组织(肾组织和/或皮肤组织)基底膜α(Ⅳ)链免疫荧光染色以及COL4An基因分析,见图1。

(七)鉴别诊断<sup>[24]</sup>

1. 与导致持续性家族性血尿的疾病鉴别:可以分为两大类,首先肾小球源性血尿,病因包括薄基底膜肾病(thin basement membrane nephropathy, TBMN)、家族性IgA肾病、非肌性肌球蛋白重链9基因(myosin, heavy chain 9,



注:\*对于组织α5(Ⅳ)链免疫荧光光学检查或肾活检组织电镜检查或COL4An(n=3,4,5)基因检测正常的患者,并不能完全除外Alport综合征。有条件进行皮肤组织α5(Ⅳ)链免疫荧光光学检查者,建议首先进行该项检查。如果该项检查结果异常,则诊断为X连锁显性遗传型Alport综合征;如果该项检查结果正常,建议进行肾活检和/或基因检测。基因检测结果的判断最好由具备临床遗传学知识的医生进行

图1 Alport综合征诊断流程图

non-muscle, MYH9) 相关疾病、致密物沉积病、家族性溶血尿毒症性综合征等。其次非肾小球源性血尿, 病因包括常染色体显性遗传性多囊肾、镰状细胞贫血病、家族性高钙尿症或家族性尿石症等。

2. 与导致肾衰竭合并耳聋的疾病鉴别: MYH9 基因相关疾病、肾单位肾痹、Bartter 综合征、MELAS 综合征、Fabry 病、腮-耳-肾综合征 (Branchio-oto-renal syndrome)、Townes-Brock 综合征、CHARGE 综合征、Kallmann 综合征、Muckle-Wells 综合征等。

3. 与导致 GBM 分层的疾病鉴别: MYH9 基因相关疾病、Pierson 综合征、Nail-patella 综合征、Frasier 综合征、Galloway-Mowat 综合征、CD151 基因突变等。

## 二、Alport 综合征的治疗

### (一) 治疗目的

控制尿蛋白, 预防肾小管上皮细胞损伤, 抑制肾间质纤维化, 减慢进展至肾衰竭的速度, 维持肾功能。

### (二) 药物治疗建议<sup>[25]</sup>

开始用药指征: 尿蛋白肌酐比大于 0.2 mg/mg 或尿蛋白定量大于  $4 \text{ mg} \cdot (\text{m}^2)^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$  的 Alport 综合征患儿需要治疗<sup>[26-27]</sup>; 具有微量白蛋白尿的男性患儿有以下情况之一时需治疗: ①缺失突变; ②无义突变; ③剪接突变; ④家系中有 30 岁前肾衰竭的家族史。

2013 年国际 Alport 综合征专家组发表的诊治建议将治疗药物分为一线和二线用药<sup>[25]</sup>, 其中一线治疗应用 ACEI, 这类药物包括雷米普利、依那普利等, 以雷米普利为参考, 建议用药剂量 (年龄 < 18 岁) 见表 3。

表 3 Alport 综合征一线治疗药物 (ACEI)

| 药物   | 剂量                                                                                                                                                                                                                                            |
|------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 雷米普利 | 起始剂量为 $1 \sim 2 \text{ mg} \cdot (\text{m}^2)^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ , 每 3 个月增加 $1 \sim 2 \text{ mg} \cdot (\text{m}^2)^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ , 直到达到目标尿蛋白肌酐比或对药物不能耐受, 最大剂量为 $6 \text{ mg} \cdot (\text{m}^2)^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ |
| 依那普利 | $2 \times$ 雷米普利的剂量 [ $2 \sim 4 \text{ mg} \cdot (\text{m}^2)^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ ]                                                                                                                                                      |
| 赖诺普利 | $4 \times$ 雷米普利的剂量 [ $4 \sim 8 \text{ mg} \cdot (\text{m}^2)^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ ]                                                                                                                                                      |
| 西拉普利 | $1 \times$ 雷米普利的剂量 [ $1 \sim 2 \text{ mg} \cdot (\text{m}^2)^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ ]                                                                                                                                                      |
| 群哌普利 | $0.5 \times$ 雷米普利的剂量 [ $0.5 \sim 1 \text{ mg} \cdot (\text{m}^2)^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ ]                                                                                                                                                  |

表 4 Alport 综合征二线治疗药物 (ARB)

| 药物    | 剂量                                                                                                                                                                          |
|-------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 氯沙坦   | 起始剂量为 $12.5 \text{ mg} \cdot (\text{m}^2)^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ , 每 3 个月增加 1 倍, 直到达到目标尿蛋白肌酐比或对药物不能耐受, 最大剂量为 $50 \text{ mg} \cdot (\text{m}^2)^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ |
| 坎地沙坦  | $0.2 \times$ 氯沙坦的剂量 [ $6.25 \text{ mg} \cdot (\text{m}^2)^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ ]                                                                                       |
| 厄贝沙坦  | $3 \times$ 氯沙坦的剂量 [ $37.5 \text{ mg} \cdot (\text{m}^2)^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ ]                                                                                         |
| 替米沙坦  | $0.8 \times$ 氯沙坦的剂量 [ $10 \text{ mg} \cdot (\text{m}^2)^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ ]                                                                                         |
| 缬沙坦   | $1.5 \times$ 氯沙坦的剂量 [ $18.75 \text{ mg} \cdot (\text{m}^2)^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ ]                                                                                      |
| 依普罗沙坦 | $12 \times$ 氯沙坦的剂量 [ $150 \text{ mg} \cdot (\text{m}^2)^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ ]                                                                                         |

二线治疗应用 ARB 和醛固酮受体拮抗剂; 常用的 ARB 类药物包括氯沙坦、厄贝沙坦、缬沙坦等。以氯沙坦为参考, 建议用药剂量 (年龄 < 18 岁) 见表 4。

螺内酯在 10 岁至 20 岁患者的用量为 25 mg/d, 小于 10 岁患者减量。长期应用 ACEI 或 ARB 类药物后, 血清醛固酮水平在治疗初期有所下降, 但随后又上升并超过基线值, 将这种现象定义为“醛固酮逃逸”<sup>[28-29]</sup>, 醛固酮逃逸可以使接受 ACEI 类药物治疗的患儿出现持续性的蛋白尿<sup>[30]</sup>, 因此螺内酯可以联合 ARB 类药物或者单独用于二线治疗。

ACEI 类药物的不良反应包括直立性低血压、干咳、血管性水肿、高钾血症等<sup>[31-33]</sup>; ARB 类药物不良反应相对较少, 但与 ACEI 联合应用时可增加急性肾损害风险 (血肌酐明显升高甚至需要透析), 并出现低血压、晕厥、高钾血症等<sup>[34]</sup>; 同时, 对有生育需要的育龄期妇女, 应谨慎使用 ACEI 和 ARB; 长期使用螺内酯可以导致高钾血症、男性乳房发育, 急性肾功能不全<sup>[35]</sup>; 因此, 建议接受治疗的 Alport 患者注意监测血钾及血清肌酐。来自成人的研究显示, 应用肾素-血管紧张素-醛固酮系统阻断剂后短期内 (2~4 周) 因其血流动力作用, 会出现肾小球滤过率下降或血肌酐升高, 一般不超过 30%。当患者短期内应用此类药物血肌酐升高超过 30%, 或者出现体位性低血压时应进行相应的减量。特别是在患者出现脱水情况下, 如恶心呕吐、腹泻或者合并其他影响肾脏血流灌注的药物如非甾体类抗炎药和过度使用利尿剂的情况下, 更容易出现肾素-血管紧张素-醛固酮系统阻断剂相关不良反应。由于大多数的研究均选择血肌酐小于 265 mmol/L 的人群, 大多数的医生在临床实践中出于对不良反应的考虑, 血清肌酐大于 265 mmol/L 时不使用肾素-血管紧张素-醛固酮系统阻断剂, 然而儿童尚无相应研究。

### (三) 肾脏替代治疗建议

进展至 ESRD 的 Alport 综合征患者须要肾脏替代治疗, 包括透析 (血液透析或腹膜透析) 和肾移植。总的来说, Alport 综合征患者有很好的移植效果<sup>[36-37]</sup>, 最近的研究表明, Alport 综合征患者肾移植后 20 年的存活率为 70.2%, 移植肾的存活率为 46.8%<sup>[38]</sup>, 然而, 其他肾脏疾病患者肾移植后 20 年的存活率仅为 44.8%, 移植肾的存活率为 30.2%。可见 Alport 综合征患者进行肾移植治疗的效果优于其他肾脏疾病的肾移植效果。

需要指出的是, Alport 综合征患者进行肾移植要注意几个特殊问题:

1. 关于供体的选择: 除了常规供体外, 杂合的 COL4A5 基因女性携带者如患者的母亲, 如果临床表现没有蛋白尿、高血压、肾功能减退和耳聋, 可以作为供肾者, 而男性 Alport 综合征不能作为供肾者, 因为他们可能处于肾脏疾病的进展期, 移植肾脏的存活期下降;

2. 有 3%~5% 接受肾移植的 Alport 综合征患者移植后体内产生针对移植的正常肾脏中肾小球基底膜的抗体,

进而发生抗肾小球基底膜肾炎,致使移植失败,且大多数(约 75%)均在肾移植后 1 年内发生,再移植可再次发生抗肾小球基底膜肾炎<sup>[9]</sup>。由于可能出现抗肾小球基底膜肾炎,建议移植后密切追踪血清抗肾小球基底膜抗体、尿常规及肾功能至少 1 年。

### 三、Alport 综合征的管理

#### (一)随访监测<sup>[25]</sup>

一旦诊断 Alport 综合征,患者要严密随访,进行合理的遗传咨询和饮食指导。建议患者每 3 个月行尿液相关检查,包括尿常规,尿蛋白肌酐比,24 h 尿蛋白定量等。我们期望,对于尿蛋白肌酐比的基线值大于 1.0 mg/mg 的患者,经过治疗,目标降到小于 0.5 mg/mg;对于基线值大于 0.2 mg/mg 小于 1.0 mg/mg 的患者,目标降低 50%;对最初表现为微量蛋白尿的患者进行治疗时,尿微量白蛋白肌酐比目标降到小于 50 ~ 100 mg/g<sup>[25]</sup>。同时建议每 6 个月进行肾功能评估,如血生化、24 h 肌酐清除率等。随着肾功能进行性减退,患者会出现高血压、肾性骨病、贫血等慢性肾脏病并发症,可依据出现的症状进行相应治疗。

#### (二)优生优育

对已经确诊为 Alport 综合征的家系,且致病基因突变明确者,若有生育需求,可进行产前基因诊断,即对胚胎或胎儿在出生前明确是否遗传了该家系的突变基因,以实现优生优育<sup>[40]</sup>。Alport 综合征产前基因诊断可以通过绒毛活检术和羊膜腔穿刺术获得胎儿 DNA 样本进行诊断,亦可以通过植入前基因诊断实现。需要注意的是,产前基因诊断的前提条件是该家系已经检测到明确的致病性基因突变位点。因此对于有生育意愿的 Alport 综合征患者或家系成员,建议在怀孕前进行基因检测,确定基因突变的具体位点,并由具备临床遗传学知识的医生根据其遗传型进行合理正确的遗传咨询和生育指导。此外,还要注意产前基因诊断的局限性:①存在母源性 DNA 污染的风险;②仅检测已知的基因突变位点,不排除存在其他基因突变位点的可能<sup>[41]</sup>。

### 参 考 文 献

- [1] Anker MC, Arnemann J, Neumann K, et al. Alport syndrome with diffuse leiomyomatosis[J]. Am J Med Genet A, 2003, 119A(3): 381-385. DOI: 10.1002/ajmg.a.20019.
- [2] Hertz JM, Thomassen M, Storey H, et al. Clinical utility gene card for: Alport syndrome - update 2014[J]. Eur J Hum Genet, 2015, 23(9): DOI: 10.1038/ejhg.2014.254.
- [3] 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. DOI: 10.1681/ASN.2009070784.
- [4] Rheault MN, Kren SM, Hartich LA, et al. X - inactivation modifies disease severity in female carriers of murine X-linked Alport syndrome[J]. Nephrol Dial Transplant, 2010, 25(3): 764-769. DOI: 10.1093/ndt/gfp551.
- [5] 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.
- [6] Zhang Y, Wang F, Ding J, et al. Genotype - phenotype correlations in 17 Chinese patients with autosomal recessive Alport syndrome[J]. Am J Med Genet A, 2012, 158A(9): 2188-2193. DOI: 10.1002/ajmg.a.35528.
- [7] 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.
- [8] Zhang Y, Ding J. Renal, auricular, and ocular outcomes of Alport syndrome and their current management[J]. Pediatr Nephrol, 2017. DOI: 10.1007/s00467-017-3784-3.
- [9] Wang F, Zhao D, Ding J, et al. Skin biopsy is a practical approach for the clinical diagnosis and molecular genetic analysis of X-linked Alport's syndrome[J]. J Mol Diagn, 2012, 14(6): 586-593. DOI: 10.1016/j.jmoldx.2012.06.005.
- [10] Mencarelli MA, Heidet L, Storey H, et al. Evidence of digenic inheritance in Alport syndrome[J]. J Med Genet, 2015, 52(3): 163-174. DOI: 10.1136/jmedgenet-2014-102822.
- [11] 陈丽, 薛俊芳, 张琰琴, 等. Alport 综合征的临床听力学特点分析[J]. 中华耳鼻咽喉头颈外科杂志, 2014, 49(11): 902-907. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-0860.2014.11.006.
- [12] Moon IS, Bang MY, Shim DB, et al. Severe to profound hearing loss in patients with progressed Alport's syndrome[J]. Acta Otolaryngol, 2009, 129(9): 982-987. DOI: 10.1080/00016480802545588.
- [13] Wang Y, Sivakumar V, Mohammad M, et al. Clinical and genetic features in autosomal recessive and X - linked Alport syndrome[J]. Pediatr Nephrol, 2014, 29(3): 391 - 396. DOI: 10.1007/s00467-013-2643-0.
- [14] 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. DOI: 10.2215/CJN. 1058 1014.
- [15] Colville DJ, Savage J. Alport syndrome. A review of the ocular manifestations[J]. Ophthalmic Genet, 1997, 18(4): 161-173.
- [16] Cheong HI, Kashtan CE, 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.
- [17] Ohkubo S, Takeda H, Higashide T, et al. Immunohistochemical and molecular genetic evidence for type IV collagen alpha5 chain abnormality in the anterior lenticonus associated with Alport syndrome[J]. Arch Ophthalmol, 2003, 121(6): 846 - 850. DOI: 10.1001/archoph.121.6.846.
- [18] Liu YB, Tan SJ, Sun ZY, et al. Clear lens phacoemulsification

- with continuous curvilinear capsulorhexis and foldable intraocular lens implantation for the treatment of a patient with bilateral anterior lenticonus due to Alport syndrome[J]. J Int Med Res, 2008, 36(6): 1440 - 1444. DOI: 10.1177/147323000803600634.
- [19] Gross O, Netzer KO, Lambrecht R, et al. Meta - analysis of genotype - phenotype correlation in X-linked Alport syndrome: impact on clinical counselling[J]. Nephrol Dial Transplant, 2002, 17(7): 1218-1227.
- [20] Rumpelt HJ, Langer KH, Schärer K, et al. Split and extremely thin glomerular basement membranes in hereditary nephropathy (Alport's syndrome)[J]. Virchows Arch A Pathol Anat Histol, 1974, 364(3): 225-233.
- [21] Rumpelt HJ. Hereditary nephropathy (Alport syndrome): correlation of clinical data with glomerular basement membrane alterations[J]. Clin Nephrol, 1980, 13(5): 203-207.
- [22] Hashimura Y, Nozu K, Kaito H, et al. Milder clinical aspects of X-linked Alport syndrome in men positive for the collagen IV  $\alpha$  5 chain[J]. Kidney Int, 2014, 85(5): 1208 - 1213. DOI: 10.1038/ki.2013.479.
- [23] Massella L, Gangemi C, Giannakakis K, et al. Prognostic value of glomerular collagen IV immunofluorescence studies in male patients with X - linked Alport syndrome[J]. Clin J Am Soc Nephrol, 2013, 8(5): 749-755. DOI: 10.2215/CJN.07510712.
- [24] Savige J, Gregory M, Gross O, et al. Expert guidelines for the management of Alport syndrome and thin basement membrane nephropathy[J]. J Am Soc Nephrol, 2013, 24(3): 364 - 375. DOI: 10.1681/ASN.2012020148.
- [25] Kashtan CE, 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. DOI: 10.1007/s00467-012-2138-4.
- [26] Elises JS, Griffiths PD, Hocking MD, et al. Simplified quantification of urinary protein excretion in children[J]. Clin Nephrol, 1988, 30(4): 225-229.
- [27] Hogg RJ, Portman RJ, Milliner D, et al. Evaluation and management of proteinuria and nephrotic syndrome in children: recommendations from a pediatric nephrology panel established at the National Kidney Foundation conference on proteinuria, albuminuria, risk, assessment, detection, and elimination (PARADE)[J]. Pediatrics, 2000, 105(6): 1242-1249.
- [28] Bombach AS, Klemmer PJ. The incidence and implications of aldosterone breakthrough[J]. Nat Clin Pract Nephrol, 2007, 3(9): 486-492. DOI: 10.1038/ncpneph0575.
- [29] Sato A, Saruta T. Aldosterone breakthrough during angiotensin-converting enzyme inhibitor therapy[J]. Am J Hypertens, 2003, 16(9 Pt 1): 781-788.
- [30] Ku E, Campese VM. Role of aldosterone in the progression of chronic kidney disease and potential use of aldosterone blockade in children[J]. Pediatr Nephrol, 2009, 24(12): 2301 - 2307. DOI: 10.1007/s00467-009-1176-z.
- [31] Grodecki KM, Gains MJ, Bauml R, et al. Treatment of X-linked hereditary nephritis in Samoyed dogs with angiotensin converting enzyme (ACE) inhibitor[J]. J Comp Pathol, 1997, 117(3): 209-225.
- [32] Knecht SE, Dunn SP, Macaulay TE. Angioedema related to Angiotensin inhibitors[J]. J Pharm Pract, 2014, 27(5): 461-465. DOI: 10.1177/0897190014546101.
- [33] Nikpoor B, Duan QL, Rouleau GA. Acute adverse reactions associated with angiotensin - converting enzyme inhibitors: genetic factors and therapeutic implications[J]. Expert Opin Pharmacother, 2005, 6(11): 1851-1856. DOI: 10.1517/14656566.6.11.1851.
- [34] ONTARGET Investigators, Yusuf S, Teo KK, et al. Telmisartan, ramipril, or both in patients at high risk for vascular events[J]. N Engl J Med, 2008, 358(15): 1547 - 1559. DOI: 10.1056/NEJMoa0801317.
- [35] Marrs JC. Spironolactone management of resistant hypertension [J]. Ann Pharmacother, 2010, 44(11): 1762-1769. DOI: 10.1345/aph.1P338.
- [36] Temme J, Kramer A, Jager KJ, et al. Outcomes of male patients with Alport syndrome undergoing renal replacement therapy[J]. Clin J Am Soc Nephrol, 2012, 7(12): 1969-1976. DOI: 10.2215/CJN.02190312.
- [37] Mojahedi MJ, Hekmat R, Ahmadnia H. Kidney transplantation in patients with alport syndrome[J]. Urol J, 2007, 4(4): 234-237.
- [38] Kelly YP, Patil A, Wallis L, et al. Outcomes of kidney transplantation in Alport syndrome compared with other forms of renal disease[J]. Ren Fail, 2017, 39(1): 290-293. DOI: 10.1080/0886022X.2016.1262266.
- [39] Olaru F, Luo W, Wang XP, et al. Quaternary epitopes of  $\alpha$ 345 (IV) collagen initiate Alport post-transplant anti-GBM nephritis [J]. J Am Soc Nephrol, 2013, 24(6): 889 - 895. DOI: 10.1681/ASN.2012100978.
- [40] Zhang H, Ding J, Wang F, et al. Attitudes toward genetic diagnosis and prenatal diagnosis of X-linked Alport syndrome in China[J]. Nephrology (Carlton), 2012, 17(4): 398 - 401. DOI: 10.1111/j.1440-1797.2012.01562.x.
- [41] Zhang H, Ding J, Wang F, et al. Prenatal diagnosis and genetic counseling of a Chinese Alport syndrome kindred[J]. Genet Test, 2008, 12(1): 1-7. DOI: 10.1089/gte.2007.0026.
- Alport 综合征诊疗共识专家组名单(按姓氏笔画): 丁洁、于力、王芳、毛建华、沈颖、宋红梅、张琰琴、陈育青、陈朝英、党西强、黄文彦
- 执笔者: 张琰琴、王芳、丁洁

(收稿日期: 2017-12-18)

(本文编辑: 王欣)