

- [15] Gui B, Hua F, Chen J, et al. Protective effects of pretreatment with oleanolic acid in rats in the acute phase of hepatic ischemia-reperfusion injury: role of the PI3K/AKT pathway[J]. *Mediators Inflamm*, 2013, 2014(1): 143-146.
- [16] Yin X, Wang X, Fan Z, et al. Hyperbaric Oxygen preconditioning attenuates myocardium Ischemia-Reperfusion injury through upregulation of Heme oxygenase 1 expression; PI3K/AKT/Nrf2 pathway involved[J]. *J Cardiovasc Pharmacol Ther*, 2015, 20(4): 428-438.
- [17] Zhang PX, Cheng J, Zou S, et al. Pharmacological modulation of the AKT/microRNA-199a-5p/CAV1 pathway ameliorates cystic fibrosis lung hyper-inflammation [J]. *Nat Commun*, 2015(6): 6221.
- [18] Abuhagr AM, Maclea KS, Chang ES, et al. Mechanistic target of rapamycin (mTOR) signaling genes in decapod crustaceans: cloning and tissue expression of mTOR, AKT, Rheb, and p70 S6 kinase in the green crab, *Carcinus maenas*, and blackback land crab, *Gecarcinus lateralis* [J]. *Comp Biochem Physiol A Mol Integr Physiol*, 2014, 168(2): 25-39.
- [19] Ohtani M, Nagai S, Kondo S, et al. Mammalian target of rapamycin and glycogen synthase kinase 3 differentially regulate lipopolysaccharide-induced interleukin-12 production in dendritic cells [J]. *Blood*, 2008, 112(3): 635-643.
- [20] Wang H, Brown J, Gu Z, et al. Convergence of the mammalian target of rapamycin complex 1- and glycogen synthase kinase 3- β -signaling pathways regulates the innate inflammatory response [J]. *J Immunol*, 2011, 186(9): 5217-5226.
- [21] Amar S, Belmaker RH, Agam G. The possible involvement of glycogen synthase kinase-3 (GSK-3) in diabetes, cancer and central nervous system diseases [J]. *Curr Pharm Des*, 2011, 17(22): 2264-2277.
- [22] Koriyama Y, Nakayama Y, Matsugo S, et al. Anti-inflammatory effects of lipoic acid through inhibition of GSK-3 β in lipopolysaccharide-induced BV-2 microglial cells [J]. *Neurosci Res*, 2013, 77(1/2): 87-96.
- [23] O'leary O, Nolan Y. Glycogen synthase kinase-3 as a therapeutic target for cognitive dysfunction in neuropsychiatric disorders [J]. *CNS Drugs*, 2015, 29(1): 1-15.
- [24] Azim K, Rivera A, Raineteau O, et al. GSK3 β regulates oligodendrogenesis in the dorsal microdomain of the subventricular zone via Wnt- β -catenin signaling [J]. *Glia*, 2014, 62(5): 778-779.
- [25] Edwards JP, Emens LA. The multikinase inhibitor sorafenib reverses the suppression of IL-12 and enhancement of IL-10 by PGE₂ in murine macrophages [J]. *Int Immunopharmacol*, 2010, 10(10): 1220-1228.
- [26] Russo A, Schmid E, Nurbaeva MK, et al. PKB/SGK-dependent GSK3-phosphorylation in the regulation of LPS-induced Ca²⁺ increase in mouse dendritic cells [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2013, 437(3): 336-341.
- [27] Tsoyi K, Jang HJ, Nizamutdinova IT, et al. PTEN differentially regulates expressions of ICAM-1 and VCAM-1 through PI3K/AKT/GSK-3 β /GATA-6 signaling pathways in TNF- α -activated human endothelial cells [J]. *Atherosclerosis*, 2010, 213(1): 115-121.

(收稿日期: 2016-01-08 修回日期: 2016-03-26)

• 综述 • doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2016.18.042

女性 Alport 综合征的临床研究进展*

郑文雯 综述, 张淑芳[△] 审校

(中南大学湘雅医学院附属海口医院中心实验室, 海口 570208)

[关键词] Alport 综合征; 血尿; 肾小球基底膜; 薄基底膜肾病; 肾移植

[中图分类号] R446.6

[文献标识码] A

[文章编号] 1671-8348(2016)18-2570-03

Alport 综合征 (Alport syndrome, AS) 是最常见遗传性肾炎, 常有血尿, 肾功能进行性减退, 并伴有听力和视力障碍等症状, 国内目前尚无统一的诊断标准和指南。女性患病特征异于男性, 早期缺乏明显体征, 且临床上通常未给予女性患者足够的重视, 易被忽略或误诊。女性患者进行生育或为需要进行肾移植的 AS 患者提供肾源皆存在一定风险, 鉴于女性患者的特殊性, 本文就女性 AS 的临床研究进展综述如下。

1 AS 概述

自 1927 年初次报道 AS 以“血尿+耳聋+肾衰竭家族史”为典型特征以来, 对疾病的认识经历了几个阶段。70 年代, 通过电镜发现其患者肾小球基底膜 (glomerular basement mem-

brane, GBM) 发生了特异的超微结构改变。90 年代, AS 的诊断标准增加了基因检测。最新的研究及指南建议将基因检测作为 AS 的诊断金标准^[1-2]。

AS 常有 COL4A5、COL4A3 和 COL4A4 3 种基因的突变, 85% AS 为 X 连锁 (X-linked Alport Syndrome, XLAS), 伴 COL4A5 突变; 常染色体连锁 AS 常伴 COL4A3 或 COL4A4 基因的突变^[2], 15% AS 为常染色体隐性遗传 (Autosomal recessive Alport syndrome, ARAS), 常染色体显性遗传 AS (Autosomal dominant Alport syndrome, ADAS) 少见。XLAS 与 ARAS 比较, 其年龄构成比、首发症状、蛋白尿水平、GBM 病变差异均无统计学意义; XLAS 家族史多见, ARAS 无明显家

* 基金项目: 海口市重点科技资助项目 (2014-083)。 作者简介: 郑文雯 (1989-), 医师, 在读硕士研究生, 主要从事遗传疾病的分子生物学机制研究。 [△] 通讯作者, E-mail: haikouyiyuan@126.com。

族史^[3]。

因为 AS 进展为终末期肾衰竭概率大,所以进行早诊断、早治疗很重要,如何尽早作出正确的鉴别诊断一直是临床工作者思考的问题。当发现有持续性血尿时应当警惕 AS 的可能。光靠镜检和免疫荧光很难区分 AS、薄基底膜肾病(thin basement membrane nephropathy, TBMN)及其他肾脏疾病,甚至电子显微镜有时也很难区分,但通过电子显微镜和免疫组织化学通常可以确诊^[4-5]。多数医院仍采取肾组织穿刺活检,对出现了超微结构改变的行电镜观察^[6-7]。肾活检风险较大,应减少不必要的活检,多数专家认为当出现异常蛋白尿时再行活检^[8]。近年来国内不少医院已经开展皮肤活检,相对肾活检,患者接受度更高,创伤更小,恢复更快,其原理是皮肤Ⅳ型胶原 α 链免疫荧光结果与 GBM 相似,有报道称约 16.4% 的 XLAS 患者可以在 3 岁前通过皮肤活检和免疫荧光确诊,最早的可以在 1 岁前确诊^[8-9]。

最新指南建议将基因检测作为家族性血尿疾病的诊断金标准^[2]。目前国内主要利用 PCR 进行基因检测,自 2007 年临床开始应用多重连接探针扩增(multiplex ligation dependent probe amplification, MLPA)检测 AS 等遗传性疾病,可以检测到亚显微缺失和重复,基因组测序和 MLPA 检测 COL4A5、COL4A3 和 COL4A4 灵敏度和特异度均大于 95%^[10]。

该病目前尚无特效治疗,多为对症治疗:控制高血压、尿蛋白和血脂;避免感染、劳累和妊娠及损伤肾脏的药物,防止加速病程的后天因素;听力减退可能需要助听器,视力降低佩戴眼镜;肾功能严重受损者行肾脏替代治疗(renal replacement therapy, RRT),以及腹膜透析、血液透析,或肾移植效果不错。有研究表明血管紧张素转换酶抑制剂(angiotensin-converting enzyme inhibitors, ACEI)等药物治疗 AS 效果不错,不仅可以缓解症状,并可以延迟肾衰竭并提高预期寿命^[11],单独或联合药物治疗有望成为标准治疗之一。

2 女性 AS 患者特征

女性 AS 患者往往症状轻,疾病发展慢,肾外症状往往轻且少,肾脏病理改变不典型,这不同于男性患者,临床上易被忽略或误诊,如误诊为 TBMN;女性患者临床表型差异大且并发症较多,进一步增加了漏诊或误诊的可能性。几乎 95% 女性 XLAS 患者有血尿,并伴有蛋白尿,终末期肾衰竭,听力损失等。同一家系中女性 XLAS 患者,即使基因型相同,临床表现可能差异较大,说明临床表型的差异可能还有其他的原因或突变,85% 的 XLAS 患儿母亲基因发生了突变,但大多无症状,所以大都在其子女或其他家系成员确诊以后进行检查时发现。

前文提及的 AS 治疗方法对于女性患者同样有效,肾素-血管紧张素系统对女性 XLAS 患者亦有肾脏保护作用,可以利用此系统治疗高血压、蛋白尿和其他导致肾衰竭的风险因素^[12-13]。有病例报道,发现女性 XLAS 患者肾衰竭前都出现了蛋白尿,所以监测蛋白尿有助于早点发现可能的肾衰竭^[14]。尽管遗憾的是即使发现了肾衰竭也不能逆转病情的发展,但是尽早使用 ACEI 等可以有效延缓肾衰竭发展进程,所以密切监测蛋白尿有重要临床意义。

3 生育对女性 AS 患者自身与后代的影响

男性 XLAS 患者基因突变信息仅仅传递给其女儿而不传递给儿子,而女性 XLAS 患者既可以传递给儿子也可以传递给女儿,若其子出生后患病,通常症状较重。常染色体连锁 AS 患者后代(无论男女)患病概率无差异,均为 25%^[2]。

女性 AS 家族成员是否应在孕前应作基因筛查呢?若生育儿子出生后患病,症状一般较重,对孕妇尽早检测既可作为

孕前筛查,也可作为患病子女在出现症状前的初筛。通过检查血液或羊水,或出生后立即进行基因诊断,及早预防,或许可行干预治疗,当家系中儿童 GBM 检查或基因检查不可行时,可对其父母进行相关检查辅助诊断^[2]。北京大学第一医院在国内最早开展对 AS 患者的产前基因诊断,提供胎儿是否患病的准确信息。具体方法是在孕妇怀孕第 9~12 周取绒毛膜细胞、或怀孕第 16~20 周取羊水,提取胎儿 DNA,进行基因检测^[15]。Zhang 等^[16]初次尝试采集孕妇外周血淋巴细胞提取 mRNA 进行 PCR 后检测 COL4An 基因突变,作为孕前诊断,结果显示利用外周血进行 AS 孕前诊断可行,但研究纳入的家系仅 4 个,还需更多患病家系参与进一步研究,并且仍需考虑突变因素。尽管早期诊断有助于延迟终末期肾衰竭,但是对未出现症状的儿童进行基因检查还涉及伦理问题。

AS 患者在孕期身体机能发生特异性的变化,可能导致高血压、蛋白尿,加速肾衰竭,并且有先兆子痫的风险,鉴于此,患者需要更好的孕期检测和治疗指导^[17]。报道的女性 AS 患者育儿的病例并不多,且孕妇自身和胎儿的状况都不尽相同,而影响 AS 患者孕期进展的因素较多,还需进一步研究。

4 女性能否为 AS 患者提供移植肾

AS 患者接受肾移植效果较为理想,尽管效果不尽一致^[18-19],且小部分患者发生肾移植后抗 GBM 肾炎^[20]。临床上常见 AS 家系中女性仅为携带者,但一旦其孩子患病,母亲会考虑捐赠肾给自己患病的孩子,然而基因突变携带者或 XLAS 患者捐赠肾脏会增加肾衰竭风险。肾源供体首选无血尿的健康男性,女性携带者是肾脏供体的最后来源,不能优先考虑。因为捐肾后女性携带者发展为肾衰竭的可能性不容小视,所以通常不建议小于 40 岁的女性携带者捐肾。大于 40 岁的女性携带者若肾功能正常,且无高血压和蛋白尿等,可以考虑作为肾源供体^[21]。对患病家族成员进行基因检测或许可以找到肾移植合适的供体^[10]。患病家系中,通常男性症状明显,所以往往女性患者或携带者就可能成为肾脏移植的供体,但并不是绝对安全或有效,至今报道出来的也多为个案分析,而且每次移植后病程进展也不尽相同,有的出现严重蛋白尿,肾功能明显下降,但有的几年后也并无明显恶化。Gross 等^[22]报道了 6 个肾移植案例,其中 4 位母亲术后肾功能明显下降。鉴于个体的差异性,仍需更多的案例进行深入研究再作出更好的判断:女性患者或携带者是否能作为肾源供体?卷毛毯式的一票否决女性患者或携带者提供肾源是否合理?

5 AS 与 TBMN

TBMN 也是持续性肾小球性血尿最常见的原因,一般预后良好,在临床实践中,AS 和 TBMN 较难鉴别诊断。原因有 2 个:(1)临床上,AS 患者中女性和小儿症状较轻,可仅表现为镜下血尿,易与 TBMN 混淆,再则 TBMN 可合并其他肾脏疾病,不仅有血尿还可发展为肾衰竭,临床症状不一,亦易与 AS 混淆;(2)分子学上,AS 有 COL4A5、COL4A3 和 COL4A4 这 3 种基因的突变,85% 为伴 COL4A5 突变的 XLAS,常染色体遗传型少见,由 COL4A3 或 COL4A4 基因的突变导致,TBMN 同样由 COL4A3 或 COL4A4 基因的杂合突变导致(注意,仅 40%~50% 的 TBMN 由 COL4A3 或 COL4A4 基因的杂合突变导致),并且 TBMN 和 AS 可发生在同一家系中,甚至少数儿童 TBMN 在后期可转化为 AS^[2]。因为基因突变类型和临床表型的相似,有学者认为 TBMN 与 AS 为同一种疾病或至少具有同源性,TBMN 为 AS 的携带状态。这两种疾病实际为一种疾病还是同个致病基因的突变位点和方式不同导致两种不同的疾病,尚待进一步研究。TBMN 与 AS 病程发展迥异,

所以早期确诊十分重要。尽管各家系间或各患者病程不同,但整体而论,TBMN 一般预后良好而 AS 预后较差,尤其是 XLAS 男性患者预后更差,前已提及大多发展至终末期肾衰竭。

电镜检查发现 GBM 广泛变薄是最为重要的诊断依据,检测 COL4A3 和 COL4A4 突变来诊断 TBMN 是不可行的,因为基因检测工作量大,且还需考虑其他基因突变位点的可能,所以排除 AS 及其他肾损害后再考虑 TBMN 更可行。TBMN 患者也可以通过皮肤活检和免疫荧光确诊,并有助于与 AS 相鉴别^[4]。TBMN 和 AS 患者在孕期均有可能导致高血压和蛋白尿的出现,加速肾衰竭进程^[17]。

6 展 望

AS 近年来虽然在早期诊断与鉴别诊断上有一定的进步,但是女性患者发病特征异于男性患者,尤其在早期易被忽略;妊娠对于女性患者病程或有极大的影响,不容忽视;对于女性基因突变携带者是否能作为移植肾供体,仍需要更多的临床研究,但也要注意个体基因型与临床表型的差异。皮肤活检、皮肤组织 RT-PCR 及 MLPA 等新技术可在临床工作中进一步推行,尤其是非侵入性的检测手段不容小视。尤为瞩目的是基因检测,其敏感度和特异度均较高,尤其可为早期缺乏明显体征的女性尽早作出正确诊断,甚至预测疾病风险和病程进展,据此作出相应的个体化诊疗策略。对于 AS 的个体化治疗,尚处于基础阶段,仍需深入研究。

参考文献

[1] Gross O, Perin L, Deltas C. Alport syndrome from bench to bedside: the potential of current treatment beyond RAAS blockade and the horizon of future therapies[J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2014, 29 Suppl 4: 124-130.

[2] 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.

[3] 王芳, 丁洁, 张宏文, 等. 不同遗传型 Alport 综合征临床特点比较[J]. *北京大学学报(医学版)*, 2014, 46(2): 311-314.

[4] Haas M. Alport syndrome and thin glomerular basement membrane nephropathy: a practical approach to diagnosis [J]. *Arch Pathol Lab Med*, 2009, 133(2): 224-232.

[5] Hanson H, Storey H, Pagan J, et al. The value of clinical criteria in identifying patients with X-linked Alport syndrome[J]. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2011, 6(1): 198-203.

[6] Jahanzad I, Mehrazma M, Makhmalbaf AO. The role of electron microscopy for the diagnosis of childhood glomerular diseases[J]. *Iran J Pediatr*, 2011, 21(3): 357-361.

[7] 李玉峰, 金晶, 董瑜, 等. 无症状尿检异常 172 例临床和病理分析[J]. *中国实用儿科杂志*, 2012, 2(2): 127-129.

[8] 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.

[9] Lagona E, Tsartsali L, Kostaridou S, et al. Skin biopsy for the diagnosis of Alport syndrome[J]. *Hippokratia*, 2008,

12(2): 116-118.

[10] Hertz JM, Thomassen M, Storey H, et al. Clinical utility gene card for; Alport syndrome[J]. *Eur J Hum Genet*, 2012, 20(6): 880-886.

[11] Daina E, Cravedi P, Alpa M, et al. A multidrug, antiproteinuric approach to alport syndrome: a ten-year cohort study[J]. *Nephron*, 2015, 130(1): 13-20.

[12] 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.

[13] Temme J, Peters F, Lange K, et al. Incidence of renal failure and nephroprotection by RAAS inhibition in heterozygous carriers of X-chromosomal and autosomal recessive Alport mutations[J]. *Kidney Int*, 2012, 81(8): 779-783.

[14] Voskarides K, Arsalis M, Athanasiou Y, et al. Evidence that NPHS2-R229Q predisposes to proteinuria and renal failure in familial hematuria[J]. *Pediatr Nephrol*, 2012, 27 (4): 675-679.

[15] Zhang HW, Wang F, Yang HX. Prenatal gene diagnosis of different genetic types of Alport syndrome[J]. *Zhonghua Er Ke Za Zhi*, 2011, 49(6): 477-479.

[16] Zhang H, Ding J, Wang F, et al. Mutation detection of COL4An gene based on mRNA of peripheral blood lymphocytes and prenatal diagnosis of Alport syndrome in China[J]. *Nephrology (Carlton)*, 2011, 16(4): 377-380.

[17] Mehta S, Saifan C, Abdellah M, et al. Alport's syndrome in pregnancy[J]. *Case Rep Med*, 2012(2013): 374020.

[18] 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.

[19] Mallett A, Tang W, Clayton PA, 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.

[20] Oлару 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.

[21] Kashtan CE. Familial hematuria due to type IV collagen mutations: alport syndrome and thin basement membrane nephropathy[J]. *Current Opinion in Pediatrics*, 2004, 16 (2): 177-181.

[22] Gross O, Weber M, Fries JW, et al. Living donor kidney transplantation from relatives with mild urinary abnormalities in Alport syndrome: long-term risk, benefit and outcome[J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2009, 24(5): 1626-1630.