

## 单中心儿童 Alport 综合征基因型与临床表型特点分析

钟 诚,王 墨,阳海平,张高福,吴道奇,杨 琴,王安硕,李 秋

(重庆医科大学附属儿童医院肾脏内科、儿童发育疾病研究教育部重点实验室、  
儿童发育重大疾病国家国际科技合作基地、儿科学重庆市重点实验室,重庆 400014)

**【摘要】目的:**了解儿童 Alport 综合征(Alport syndrome, AS)基因型与临床表型的特点。**方法:**收集我科 2013 年 5 月至 2017 年 5 月 28 例 AS 患儿的临床及实验室资料、肾活检、基因检测结果等资料,回顾性分析其基因型及临床表型的特点。**结果:**本组资料中 Alport 综合征 X 连锁显性遗传(X-linked Alport syndrome, XLAS)21 例,常染色体隐性遗传(autosomal recessive inheritance, ARAS)1 例,常染色体显性遗传(autosomal dominant inheritance, ADAS)4 例,XLAS 合并 ADAS 2 例。28 例以血尿为首发表现,2 例有听力损害,3 例有眼部病变,5 例有肾功能损害。家族史阳性者 23 例。17 例行肾活检,仅 4 例为 AS 典型电镜病理表现;16 例行免疫荧光检测,仅 5 例  $\alpha 3$ 、 $\alpha 5$  链表达缺失。本组资料共发现 34 个突变位点,错义突变 25 个,移码突变 4 个,剪切突变 3 个,终止突变 2 个,大片段缺失 1 个,其中 24 个基因突变位点未见报道。**结论:**AS 以 X 连锁显性遗传多见,致病性突变以错义突变为主。血尿为最常见临床表型,可伴或不伴蛋白尿,肾外表现少见。AS 患儿肾脏病理多表现为肾小球轻微病变,电镜表现常不典型,漏诊率高,基因检测是 AS 诊断的重要手段。

**【关键词】**Alport 综合征;儿童;基因型;临床表型

**【中图分类号】**R726.9

**【文献标志码】**A

**【收稿日期】**2018-03-22

## Features of clinical phenotype and genotype in children with Alport syndrome in a single-center study

Zhong Cheng, Wang Mo, Yang Haiping, Zhang Gaofu, Wu Daoqi, Yang Qin, Wang Anshuo, Li Qiu

(Department of Nephrology, Children's Hospital, Chongqing Medical University; Ministry of Education Key Laboratory of Child Development and Disorders; China International Science and Technology Cooperation Base of Child Development and Critical Disorders; Chongqing Key Laboratory of Pediatrics)

**【Abstract】Objective:** To investigate the features of clinical phenotype and genotype in children with Alport syndrome (AS). **Methods:** The clinical and laboratory data, renal biopsy results, and gene detection results of 28 children with AS who were treated in our department from May 2013 to May 2017 were collected, and a retrospective analysis was performed to investigate the features of clinical phenotype and genotype. **Results:** Of all 28 children, 21 had X-linked Alport syndrome (XLAS), 1 had autosomal recessive Alport syndrome, 4 had autosomal dominant Alport syndrome (ADAS), and 2 had XLAS and ADAS. All 28 children had hematuria as the initial manifestation; 2 had hearing impairment, 3 had ocular lesions, and 5 had renal dysfunction. Of all children, 23 had a positive family history. Renal biopsy was performed for 17 children, among whom only 4 had typical pathological manifestations of AS under an electron microscope; immunofluorescence assay was performed for 16 children, among whom only 5 had absent expression of  $\alpha 3$  and  $\alpha 5$  chains. A total of 34 mutation sites were found, with 25 missense mutations, 4 frameshift mutations, 3 shear mutations, 2 stop mutations, and 1 large fragment deletion, and 24 mutation sites had not been reported before. **Conclusion:** XLAS is the most common type of AS and missense mutation is the main type of pathogenic mutation. Hematuria is the most common clinical manifestation, with or without proteinuria, and extrarenal manifestations are rare. Renal biopsy shows minimal change disease in most children with AS, with atypical findings under an electron microscope, which leads to a high rate of missed diagnosis. Gene detection is an important method for the diagnosis of AS.

**【Key words】**Alport syndrome; child; genotype; clinical phenotype

作者介绍:钟 诚, Email: 407982402@qq.com,

研究方向:小儿肾脏病学。

通信作者:王 墨, Email: wm66811202@sina.com。

优先出版: <http://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1046.R.20181102.1808.002.html>

(2018-11-06)

Alport 综合征 (Alport syndrome, AS) 是最常见的遗传性肾脏疾病之一, 主要临床表现为血尿、感音神经性耳聋、眼部病变及进行性肾功能减退, 特征性肾脏病理改变为肾小球基底膜弥漫性增厚或增厚与变薄相间, 致密层劈裂、分层及篮网状改变。AS 是一种遗传异质性疾病, 遗传方式有 3 种, X 连锁显性遗传型 AS (X-linked Alport syndrome, XLAS) 最常见, 占 80%~85%, 是由编码  $\alpha 5$  链的 COL4A5 基因突变引起, 病变基因位于 X 染色体长臂中部 Xq21-q22; 其次是常染色体隐性遗传型 AS (autosomal recessive inheritance, ARAS), 约占 15%, 其致病基因是 COL4A3 或 COL4A4 基因, 这些基因定位于常染色体 2q35-q37; 罕见的有常染色体显性遗传 (autosomal dominant inheritance, ADAS), 致病基因亦是 COL4A3 或 COL4A4 基因, 约占 5%<sup>[1-3]</sup>。其发病率为 1:5 000~1:10 000<sup>[4]</sup>, 男性多于女性。由于本病预后差, 多进展至终末期肾病 (end stage renal disease, ESRD), 且对于激素及其他免疫抑制剂治疗无效, 是慢性肾脏疾病和终末期肾脏疾病的重要病因之一<sup>[4]</sup>。国内外对该病的研究愈发重视, 广大医务人员应早期识别、早期诊断, 延缓发展至 ESRD 的进程, 并且提供必要的遗传指导以阻断此病的子代遗传, 以提高人口素质。本文即对本院肾脏内科经基因检测诊断为 AS 患儿的基因型及临床特点进行分析, 望有助于临床医生快速识别此病, 选择合理检查方法, 更有效快速诊断, 减少药物滥用。

## 1 资料与方法

### 1.1 研究对象

本研究系回顾性分析。研究对象为 2013 年 5 月至 2017 年 5 月重庆医科大学附属儿童医院肾脏内科行 COL4A3、COL4A4 及 COL4A5 基因检查明确诊断为 AS 的 28 例患儿, 且均符合 Gregory 等<sup>[5]</sup>提出的 AS 诊断标准。

### 1.2 研究方法

1.2.1 临床资料收集 包括年龄和起病年龄, 性别, 家族史 (包括至少 3 代以内亲属, 有无尿检异常、肾功能异常、眼部病变、听力异常等情况), 有无血尿蛋白尿, 肾功能情况, 有无眼耳病变等。

1.2.2 肾脏病理检查资料收集 收集患儿肾组织病理资料, 包括光镜、免疫荧光和电镜检查结果。

1.2.3 基因突变检查资料收集 我院系与第三方基因检测

公司合作进行遗传性肾脏疾病基因检测并进行家系验证, 收集患儿基因检测结果及家系验证情况。

### 1.3 统计学方法

采用回顾性分析的方法分析其基因型及临床表型的特点, 利用 SPSS 19.0 统计软件进行分析处理, 计量资料用均值  $\pm$  标准差 ( $\bar{x} \pm s$ ) 描述, 计数和等级资料采用例数和百分比描述。

## 2 结果

### 2.1 一般情况

本组 28 例患儿, 男性患儿 15 例, 女性 13 例, 男性平均确诊年龄 ( $6.65 \pm 4.15$ ) 岁, 女性平均确诊年龄 ( $6.80 \pm 3.32$ ) 岁。起病年龄 8 个月至 13 岁 5 个月, <3 岁者 14 例 (50.0%),  $\geq 3$  岁且 <6 岁者 5 例 (12.9%),  $\geq 6$  岁者 9 例 (37.1%)。

其中 28 例患儿均以血尿为首表现 (100%), 19 例患儿存在蛋白尿表现 (67.9%), 2 例患儿有听力损害, 3 例患儿有眼部病变, 5 例患儿有肾功能损害, 见表 1。

遗传方式: X 连锁 AS (XLAS) 21 例, 男:女=14:7, 占比 75%, 家族史阳性者 16 例; 常染色体隐性遗传 AS (ARAS) 1 例, 男:女=0:1, 占比 4.0%, 常染色体显性遗传 AS (ADAS) 4 例, 男:女=1:3, 占比 14.3%, 另有 2 例女性患儿同时存在 XLAS 及 ADAS 遗传特点, 且均为女孩, 起病年龄小于 6 岁且大于 3 岁, 以血尿起病, 无蛋白尿, 肾功能正常, 未行听力及眼底检测, 家族史均阳性。28 例患儿中 23 例 (82.1%) 家族史阳性, 其中家族史阳性且家系中有肾衰竭患者占比 42.9%, 见表 1。

### 2.2 肾脏病理检查结果

本组 28 例患儿中 17 例行肾脏病理检查, 电镜诊断示 1 例薄基底膜病, 4 例为轻度系膜增生性肾小球肾炎, 7 例为肾小球轻微病变, 仅 4 例表现为基底膜广泛变薄、撕裂等 AS 典型病理表现, 诊断率 23.5%; 16 例患儿行免疫荧光检测, 提示 5 例有  $\alpha 3$ 、 $\alpha 5$  链表达缺失, 余 11 例  $\alpha 3$ 、 $\alpha 5$  链表达均阳性, 诊断率 31.3%。见表 1。

### 2.3 基因检测结果

本文中 28 例患儿分别来自 28 个家系, 对其进行遗传性肾炎基因型 COL4A5、COL4A4 及 COL4A3 基因突变类型检测, 单纯 COL4A5 基因突变 21 例 (75%), 单纯 COL4A4 基因突变 2 例 (7.1%), 单纯 COL4A3 基因突变 3 例 (10.7%)。此外, 本研究中有 3 例患儿合并 2 个 AS 相关基因突变 (例 25、27、28), 且分别为不同遗传方式, 有 3 例同时存在同一基因的 2 个位点突变 (例 2、13、24)。共发现 34 个突变位点, 其中错义突变 25 个, 移码突变 4 个, 剪切突变 3 个, 终止突变 2 个, 大片段缺失 1 个。其中 24 个基因突变位点未见报道,

表 1 28 例 AS 患儿临床特点分析

| 临床特点                       | XLAS<br>(n=21) | ARAS<br>(n=1) | ADAS<br>(n=4) | XLAS+ADAS<br>(n=2) | 合计<br>(n=28,n,%) |
|----------------------------|----------------|---------------|---------------|--------------------|------------------|
| 起病年龄                       |                |               |               |                    |                  |
| <3 岁                       | 13             | 0             | 1             | 0                  | 14/28(50.0)      |
| 3~ 岁                       | 1              | 0             | 2             | 2                  | 5/28(17.9)       |
| ~6 岁                       | 7              | 1             | 1             | 0                  | 9/28(32.1)       |
| 首发临床表现                     |                |               |               |                    |                  |
| 单纯镜下血尿                     | 3              | 0             | 0             | 2                  | 5/28(17.9)       |
| 单纯肉眼血尿                     | 2              | 0             | 2             | 0                  | 4/28(14.3)       |
| 镜下血尿合并蛋白尿                  | 10             | 1             | 1             | 0                  | 12/28(42.9)      |
| 肉眼血尿合并蛋白尿                  | 6              | 0             | 1             | 0                  | 7/28(25.0)       |
| 单纯蛋白尿                      | 0              | 0             | 0             | 0                  | 0/28(0.0)        |
| 肾脏表现                       |                |               |               |                    |                  |
| 血尿                         | 21             | 1             | 4             | 2                  | 28/28(100.0)     |
| 蛋白尿                        | 16             | 1             | 2             | 0                  | 19/28(67.9)      |
| 大量蛋白尿(24 h 尿蛋白 > 50 mg/kg) | 2              | 1             | 0             | 0                  | 3/28(10.7)       |
| 肾功能不全                      | 3              | 1             | 1             | 0                  | 5/28(17.9)       |
| 肾外表现                       |                |               |               |                    |                  |
| 听力异常                       | 2/18           | 0/1           | 0/1           | 0                  | 2/20(10.0)       |
| 眼底病变                       | 2/16           | 1/1           | 0/2           | 0                  | 3/19(15.8)       |
| 家族史                        |                |               |               |                    |                  |
| 家族史阳性合并肾衰竭                 | 11             | 1             | 0             | 0                  | 12/28(42.9)      |
| 家族史阳性不合并肾衰                 | 5              | 0             | 4             | 2                  | 11/28(39.3)      |
| 家族史阴性                      | 5              | 0             | 0             | 0                  | 5/28(17.9)       |
| 肾脏病理检查                     |                |               |               |                    |                  |
| 薄基底膜病                      | 0              | 0             | 1/2           | 0                  | 1/17(5.9)        |
| 轻度系膜增生性肾小球肾炎               | 4/13           | 0             | 0             | 0                  | 4/17(23.5)       |
| 肾小球轻微病变                    | 6/13           | 0             | 1/2           | 1/1                | 7/17(47.1)       |
| AS 典型病理表现                  | 3/13           | 1/1           | 0             | 0                  | 4/17(23.5)       |
| α3、α5 链免疫荧光染色阴性            | 4/12           | 1/1           | 0/2           | 0/1                | 5/16(31.3)       |

COL4A5 基因突变有 17 个, COL4A3 基因突变 4 个, COL4A4 基因突变 2 个, COL4A6 基因突变 1 个。8 个突变位点行蛋白结构预测结构提示为有害。其中 21 个家系完成验证, 发现 21 个突变位点遗传自母亲, 5 个突变位点遗传自父亲, 3 例为新生突变(表 2)。

### 3 讨 论

AS 是由于编码Ⅳ型胶原 α 链的基因发生突变而致, Gregory 等<sup>[5]</sup>于 1966 年结合对Ⅳ型胶原异常和致病基因的最新认识而提出 AS 的 10 条诊断标准, 着重于Ⅳ型胶原 α 链的免疫荧光及基因突变检查, 从而为 AS 的诊断提供新的途径。AS 的早期肾外表现多不典型, 家族史可为阴性, 故Ⅳ型胶原 α 链的免疫荧光及基因检测是儿童 AS 诊断的重要手段。

故本组资料采用 Gregory 的诊断标准进行病例纳入, 所有患儿均行 AS 基因检测。

AS 发病年龄多在 10 岁前, 临床表现多样, 至青春期中部分患儿可发展至终末期肾病<sup>[6]</sup>。本组资料显示, 患儿男女比例 1.2:1, 发病年龄 ≤3 岁者 14 例(50%), ≤6 岁者 19 例(67.9%)。28 例(100%)患儿均以血尿为首发表现者, 有蛋白尿表现者 19 例(67.9%), 有听力损害者 2 例, 有眼部病变者各 3 例, 其中 1 例患儿同时有听力损害及眼部病变, 5 例(17.9%)患儿有肾功能损害, 故在诊疗活动中遇到血尿和(或)蛋白尿者, 需考虑有无眼部或耳部病变, 并警惕存在肾功能不全可能。本组资料中 23 例患儿家族史阳性, XLAS 有 18 例(78.3%)患儿家族史阳性, 因而临床上应重视对肾脏疾病患儿家族史的询问及采

表 2 28 例 Alport 综合征患儿基因突变结果分析

| 姓名 | 性别 | 突变基因   | 核苷酸变化       | 氨基酸变化     | 遗传方式 | 突变来源 | 家族史                                      | 突变影响                     |
|----|----|--------|-------------|-----------|------|------|------------------------------------------|--------------------------|
| 01 | 女  | COL4A5 | c.3293G>A   | p.G1098D  | XD   | 母源   | 母亲有肾功能不全,外婆有慢性肾炎                         | 未知 <sup>a</sup>          |
| 02 | 男  | COL4A5 | c.2858G>T   | p.G953V   | XD   | 母源   | 母亲杂合突变,有血尿                               | 未知                       |
|    |    | COL4A5 | c.4688G>A   | p.R1563Q  | XD   | 母源   | 母亲杂合突变                                   | 未知                       |
| 03 | 男  | COL4A5 | c.2023delG  | p.G675fs  | XD   | 母源   | 母亲杂合突变,母亲及大姐有慢性肾功能不全                     | 未知 <sup>a</sup>          |
| 04 | 男  | COL4A5 | c.4877C>G   | p.S1626X  | XD   | 母源   | 母亲及外婆有蛋白尿、镜下血尿,外曾祖父尿毒症去世                 | 未知 <sup>a</sup>          |
| 05 | 女  | COL4A5 | c.4323delT  | p.P1441fs | XD   | 新生   | 无                                        | 未知 <sup>a</sup>          |
| 06 | 男  | COL4A5 | c.3763G>A   | p.G1255R  | XD   | 新生   | 无                                        | 未知 <sup>a</sup>          |
| 07 | 女  | COL4A5 | c.442delC   | p.P148fs  | XD   | 父源   | 父亲尿毒症                                    | 未知                       |
| 08 | 男  | COL4A5 | c.3319G>A   | p.G1107R  | XD   | 母源   | 母亲有镜下血尿,舅舅尿毒症                            | 未知                       |
| 09 | 男  | COL4A5 | c.2858G>T   | p.G953V   | XD   | 母源   | 无                                        | 蛋白结构预测结果为有害 <sup>a</sup> |
| 10 | 男  | COL4A5 | c.2440G>C   | p.G814R   | XD   | 母源   | 母亲 FSGS,外公尿毒症去世,姨妈及其孩子血尿                 | 蛋白结构预测结果为有害 <sup>a</sup> |
| 11 | 男  | COL4A5 | IVS10-1G>C  | 剪切突变      | XD   | 母源   | 母亲有血尿、慢性肾衰竭,同母异父哥哥因肾炎去世,姨妈肾功能不全,外婆因尿毒症去世 | 未知 <sup>a</sup>          |
| 12 | 男  | COL4A5 | c.2387G>T   | p.G796V   | XD   | 母源   | 舅舅因尿毒症去世                                 | 蛋白结构预测结果为有害 <sup>a</sup> |
| 13 | 男  | COL4A5 | IVS16+1G>A  | 剪切突变      | XD   | 母源   | 母亲及姐姐有系膜增生性肾小球肾炎,无尿毒症                    | 未知 <sup>a</sup>          |
|    |    | COL4A5 | c.2858G>T   | p.G953V   | XD   | 母源   |                                          | 未知                       |
| 14 | 男  | COL4A5 | 2-26 号外显子缺失 | 缺失        | XD   | 未知   | 父亲隐血 1+,母亲 IgA 肾病,外公及姑婆因尿毒症去世            | 未知 <sup>a</sup>          |
| 15 | 女  | COL4A5 | c.3155A>C   | p.Q1052P  | XD   | 未知   | 无,父亲糖尿病去世、无肾炎表现                          | 未知 <sup>a</sup>          |
| 16 | 女  | COL4A5 | c.3116G>A   | p.G1039D  | XD   | 未知   | 父亲因尿毒症去世,有听力障碍                           | 未知 <sup>a</sup>          |
| 17 | 女  | COL4A5 | c.1117C>T   | p.R373X   | XD   | 新生   | 无                                        | 未知                       |
| 18 | 男  | COL4A5 | c.4316G>A   | p.G1439D  | XD   | 母源   | 母亲有血尿蛋白尿,母亲的奶奶幼时有肾病                      | 蛋白结构预测结果为有害 <sup>a</sup> |
| 19 | 男  | COL4A5 | c.3125G>A   | p.G1042E  | XD   | 母源   | 外婆及姨妈尿毒症,母亲为 IgA 肾病 2 级                  | 未知 <sup>a</sup>          |
| 20 | 男  | COL4A5 | c.2046delC  | p.P683Lfs | XD   | 母源   | 患儿母亲有血尿病史,肾活检提示系膜增生性肾小球肾炎伴硬化,不排除 FSGS    | 未知 <sup>a</sup>          |
| 21 | 女  | COL4A5 | C.3319G>A   | P.G1107R  | XD   | 母源   | 母亲镜下血尿,外公尿毒症去世                           | 蛋白结构预测结果为有害              |
| 22 | 女  | COL4A3 | c.2636C>T   | p.P879L   | AD   | 母源   | 母亲隐血阳性                                   | 未知 <sup>a</sup>          |
| 23 | 男  | COL4A3 | c.1918G>A   | p.G640R   | AD   | 父源   | 父亲镜下血尿及听力障碍                              | 未知                       |
| 24 | 女  | COL4A3 | c.1918G>A   | p.G640R   |      | 父源   | 父亲隐血 3+,2 个哥哥为尿毒症                        | 未知                       |
|    |    | COL4A3 | c.4793T>G   | p.L1598R  | AR   | 母源   | 母亲无临床表现                                  | 未知                       |
| 25 | 女  | COL4A4 | c.T4195A    | p.M1399L  | AD   | 未知   | 姐姐有蛋白尿病史,姑姑有慢性肾炎                         | 蛋白结构预测结果为有害 <sup>a</sup> |
|    |    | COL4A6 | c.626G>C    | p.P209R   | AR   | 未知   | 无听力异常者                                   | 蛋白结构预测结果为有害 <sup>a</sup> |
| 26 | 女  | COL4A4 | c.3289G>C   | p.G1097R  | AD   | 母源   | 母亲系膜增生性肾小球肾炎伴硬化                          | 未知 <sup>a</sup>          |
| 27 | 女  | COL4A4 | c.4574G>A   | p.C1525Y  | AD   | 父源   | 父亲及妹妹有镜下血尿,无尿毒症家族史                       | 未知 <sup>a</sup>          |
|    |    | COL4A5 | c.4534C>T   | p.R1512C  | XD   | 母源   | 母亲无临床表现                                  | 未知 <sup>a</sup>          |
| 28 | 女  | COL4A4 | c.923G>A    | p.G308E   | AD   | 父源   | 父亲、母亲均有系膜增生性肾小球肾炎                        | 未知 <sup>a</sup>          |
|    |    | COL4A5 | c.2215C>G   | p.P739A   | XD   | 母源   |                                          | 未知                       |

注:突变来源未知表示未进行家系验证故无法判定突变基因来源;突变影响未知表示尚未进行蛋白结构功能预测;a 则表示该突变位点无相关基因突变文献报道

集。且 5 例家族史阴性患儿中有 3 例为自发突变,所以对于家族史阴性患儿需考虑 XLAS 可能。本组资料中仅 1 例 ARAS,且为复合杂合,但其家族史阳性,故而家族史阳性者也不能除外隐性遗传可能,因而临床上应重视对肾脏疾病患儿的家族史询问及采集,并且需结合患儿临床表现及相应检查结果

来判定其遗传型。

对于 AS,临床表现、肾脏及皮肤的 IV 型胶原染色及电镜检查常作为其有力的诊断依据,但本组资料中 17 例患儿行肾活检,电镜提示仅 4 例(22.2%)表现为基底膜广泛变薄、撕裂等 AS 典型病理表现,考虑可能由于处于疾病早期或患儿年龄小,尚未出

现电镜下典型基底膜表现。16 例患儿肾脏病理组织均行免疫荧光检测,提示 5 例有  $\alpha 3$ 、 $\alpha 5$  链表达缺失 (31.3%),其中 4 例电镜符合 AS 典型表现,余 11 例 (68.8%) $\alpha 3$ 、 $\alpha 5$  链表达均阳性。有研究发现 15%~20% 的 Alport 综合征患者肾组织或皮肤组织 IV 型胶原  $\alpha$  链染色正常而被漏诊<sup>[7]</sup>。而本组资料提示单纯电镜漏诊率高达 76.5%,免疫荧光漏诊率达 68.7%,可能与样本量及行肾活检人数较少有关。但也提示临床工作者 AS 临床表型以及肾脏病理电镜检查或其与皮肤的 IV 型胶原染色仅能为诊断提供辅助信息,基因检查是确诊该病的最佳方法。

4 年间我科行基因检测确诊 AS 患儿共 28 例,其中基因突变类型以 XLAS 为主,男性发病率高于女性,符合既往报道<sup>[1]</sup>。单纯 XLAS 患儿占比 75%,ARAS 患儿仅 1 例 (4%),低于既往报道;而 ADAS 患儿 4 例 (14.3%),高于既往报道,可能与本组病例样本数较少,且本组纳入病例多为住院患儿行基因检测时多有明显临床表现同时家族史多为阳性有关。

单纯 XLAS 患儿 21 例中男性 14 例,女性 7 例,男性发病率高于女性,且发病年龄以 <3 岁多见,占 61.9%。21 例 XLAS 患儿均以血尿为首发表现,38.1% 患儿有阵发性肉眼血尿表现,76.2% 合并有蛋白尿,其中 2 患儿为大量蛋白尿,3 患儿有肾功能损害,3 患儿分别存在听力及眼底损害,均为男孩,符合既往 XLAS 男性患儿临床表现重于女性患儿的结论<sup>[8]</sup>。21 例 XLAS 患儿有 14 个错义突变,移码突变 4 个,剪切突变 2 个,终止突变 2 个,大片段缺失 1 个,以错义突变为主 (66.7%)。XLAS 患儿中的剪切突变 (除外例 5,为新生突变)、移码突变和大片段缺失患儿 (例 17 除外,为新生突变) 均可见明确家族史,与国内既往报道相符合<sup>[9]</sup>。Jais 等<sup>[10]</sup>和 Bekheirnia 等<sup>[11]</sup>均有研究显示无义突变、剪切位点突变、移码突变和缺失突变患儿临床表现更为严重,更易发展为 ESRD,但本组资料中 28 例患儿肾功能受损者 5 例,均为错义突变,故不能得出上述结论,可能与本研究样本量较少有关。

本组资料中例 14、25 患儿家属因拒绝行家系验证,而例 15、16 因患儿父亲去世无法完成基因检测,所以不能判定突变基因的来源,故而仅 21 个家

系进行家系验证,发现 21 个突变位点来源于母亲,5 个突变位点来自父亲,3 个突变位点为新生突变。所以对于有基因突变者进行遗传指导是非常有必要的,虽新生突变患儿的父母再次生育 AS 患儿可能性较小,但携带有新生突变基因患者生育时有必要进行遗传咨询及产前诊断。

已有研究证实基因型所致终止密码子提前可致严重的 Alport 综合征。Dagher 等<sup>[12]</sup>发现, COL4A4 外显子 30~32 上 3 个新的突变 (2846delG、2952delG、S969X) 均导致终止密码子的提前,而 7 例含有这 3 种突变的杂合子或纯合子的患者有 6 例均在成年期发展为终末期肾病,并伴有耳聋及眼部异常。本组资料中有 2 例终止突变,如例 4 及例 17,目前均无肾功能损害,但需长期随访肾功能、听力及眼底情况。

本组资料中有 2 例患儿同时存在 2 种基因突变,如例 25 患儿同时存在 COL4A4 及 COL4A6 基因突变,蛋白结构预测均为有害,考虑均可致病,因父母未进行验证无法得知其突变来源,结合其姐姐及姑姑有肾脏病史,考虑父亲来源可能性大,其中 COL4A6 基因突变主要表现为耳聋,虽患儿听力检查正常,但不能除外疾病早期可能,需随访其听力情况;例 27、28 则为 2 例女性患儿,同时有 COL4A5、COL4A4 两种基因突变,且 COL4A5 突变均来自母亲,系 X 连锁显性遗传, COL4A4 突变均来自父亲,系常染色体显性遗传,均以单纯镜下血尿为首发表现,未行听力及眼底检测,家族史均阳性 (表 2),暂时无法判定突变基因致病性,需进一步行蛋白功能检测以明确。例 27 有行肾活检,但电镜仅提示肾小球轻微病变,免疫荧光为  $\alpha 3$ 、 $\alpha 5$  染色阳性,进一步提示基因检测诊断 AS 更为可靠。亦有患儿存在同一基因检测出多个基因突变位点,如例 2、13、24 分别在 COL4A5、COL4A5、COL4A3 基因同时存在 2 个突变位点,对于此 3 例患儿需行突变基因蛋白功能检测,并完善家系验证,确定基因突变位点以助于遗传咨询。

本研究中,有 COL4A5 基因突变来源于母亲但其母亲并无临床表现,如例 27,女性患儿,有一基因突变位点来源于母亲,但母亲无临床表现,结合既往研究考虑与女性体内 X 染色体失活有关<sup>[13]</sup>。在胚

胎早期便已发生此类失活,父源性 X 染色体有活性而母源性 X 染色体失活或者相反,以达到基因表现的平衡,而男性则只有母源性 X 染色体常有临床表现,但也有研究显示 X 染色体失活与临床表现无关<sup>[14-15]</sup>,所以对于 XLAS 女性临床表现的差异性需进一步深入研究。但此患儿有特殊点在于同时还存在父源性的突变位点,所以需要进一步行突变基因蛋白功能检测以确定其突变位点的致病性。

临床工作中,遇到表现为血尿伴/不伴蛋白尿者,均注意需询问家族史、有无听力或视力损害,若家族史阳性则需高度警惕 AS。现阶段,肾脏病理检查及基因检测均较多用于遗传性肾炎的诊断,结合本研究结果单纯电镜漏诊率高达 76.5%,免疫荧光漏诊率达 68.7%,故基因检测技术更为可靠,特别是通过临床表现、肾脏病理检查难以诊断的病例,基因检测至关重要。对于可通过临床及病理资料确诊的患儿行基因检测可了解其遗传表型,对于患者及家属进行遗传咨询或产前诊断具有重要意义。

本研究尚存在一些不足之处,有一部分患儿未进行突变基因蛋白功能检测,且样本量较少,需进一步增加样本量及完善蛋白功能检测,继续进行 AS 致病位点的寻找,丰富其基因库,提高 AS 检出率,并在大样本数据下进行 AS 患儿基因型与临床表现的特点分析,以助于临床快速识别并诊断此病。

## 参 考 文 献

- [1] Hudson BG, Tryggvason K, Sundaramoorthy M, et al. Alport's syndrome, Goodpasture's syndrome, and type IV collagen[J]. *N Engl J Med*, 2003, 348(25): 2543-2556.
- [2] Tsiakkis D, Pieri M, Koupepidou P, et al. Genotype-phenotype correlation in X-linked Alport syndrome patients carrying missense mutations in the collagenous domain of COL4A5[J]. *Clin Genet*, 2012, 82(3): 297-299.
- [3] Kruegel J, Rubel D, Gross O. Alport syndrome--insights from basic and clinical research[J]. *Nat Rev Nephrol*, 2013, 9(3): 170-178.
- [4] Ingelfinger JR, Kalantar-Zadeh K, Schaefer F. Averting the legacy of kidney disease: focus on childhood[J]. *Future Sci OA*, 2016, 2(2): FS0112.
- [5] Gregory MC, Terreros DA, Barker DF, et al. Alport syndrome--clinical phenotypes, incidence, and pathology[J]. *Contrib Nephrol*, 1996, 117: 1-28.
- [6] 孙 蕾, 匡新宇, 郝 胜, 等. Alport 综合征患儿临床表型及基因型单中心分析[J]. *中华儿科杂志*, 2015, 53(2): 114-118.
- [7] Gross O, Netaer KO, Lanbrecht 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.
- [8] 张宏文, 丁 洁. X 连锁 Alport 综合征女性患者临床表型差异的可能机制[J]. *临床儿科杂志*, 2011, 29(2): 189-191.
- [9] 何 威, 高春林, 夏正坤. Alport 综合征家系的基因突变及临床表型分析[J]. *医学研究生学报*, 2016, 29(5): 508-513.
- [10] 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.
- [11] 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.
- [12] Dagher H, Yan Wang Y, Fassett R, et al. Three novel COL4A4 mutations resulting in stop codons and their clinical effects in autosomal recessive Alport syndrome[J]. *Hum Mutat*, 2002, 20(4): 321-322.
- [13] Kashtan CE. Alport syndrome and the X chromosome: implications of a diagnosis of Alport syndrome in females[J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2007, 22(6): 1499-1505.
- [14] Wang Y, Zhang H, Ding J, et al. Correlation between mRNA expression level of the mutant COL4A5 gene and phenotypes of XLAS females[J]. *Exp Biol Med (Maywood)*, 2007, 232(5): 638-642.
- [15] Bell RJ, Lees GE, Murphy KE. X chromosome inactivation patterns in normal and X-linked hereditary nephropathy carrier dogs[J]. *Cytogenet Genome Res*, 2008, 122(1): 37-40.

(责任编辑:冉明会)