论著·临床研究 DOI:10.13406/j.cnki.cyxb.000003

中国西南地区儿童 Alport 综合征临床及病理特点

邱桂霞,王 墨,李 秋,唐雪梅,吴道奇,时吉胜
(重庆医科大学附属儿童医院肾脏免疫科,儿童发育疾病研究教育部重点实验室、儿科学重庆市重点实验室、重庆市儿童发育重大疾病诊治与预防国际科技合作基地,重庆 400014)

【摘 要】**目的**:分析中国西南地区儿童 Alport 综合征(Alport syndrome,AS)临床及病理特点。**方法**:回顾性分析中国西南地区 20 例 AS 患儿病例资料,采用间接免疫荧光法检测Ⅳ型胶原 α 链在患儿肾脏、皮肤组织的表达,并比较不同临床表型的 AS 患儿的临床及病理特征。**结果**:该组患儿以血尿合并蛋白尿为最常见首发症状,首发症状为孤立蛋白尿的患儿 24 h 尿蛋白水平较血尿合并蛋白尿者高(H=11.959,P=0.003)。有蛋白尿的患儿其家族中尿毒症患者的比例(6/16)较血尿表现者多(1/4)。光镜病理改变以轻中度系膜增生性肾小球肾炎(70.00%)多见,不同临床表型的 AS 患儿其病理类型分布无统计学差异(χ^2=4.149,P=0.900),60.00%的 AS 存在间质细胞泡沫样,其尿蛋白水平明显高于无间质泡沫样改变者(T=-2.083,P=0.039)。肾脏 α5(Ⅳ型)链免疫荧光结果分析,15 例(75.00%)为 X 性连锁显性遗传性 AS(X-linked dominant inherited Alport syndrome,XLAS),余 5 例尚不能根据 α5(Ⅳ型)链的缺失判断其遗传类型。2 例患儿同时行皮肤基底膜 α5(Ⅳ型)链检测,结果与肾脏检测一致。**结论**:中国西南地区儿童 AS 血尿合并蛋白尿是最常见首发症状,主要遗传方式为 XLAS(75.00%)。不同临床表型的 AS 患儿其病理类型分布无统计学差异,但蛋白尿越重,其肾小管间质泡沫样改变越重。皮肤活检诊断 XLAS 与肾脏检测结果一致,必要时可替代肾活检,对家系调查筛选携带者及遗传咨询具有重要意义。

【关键词】Alport 综合征;Ⅳ型胶原;间接免疫荧光;肾脏组织;皮肤组织
【中图分类号】R692.6 【文献标志码】A 【收稿日期】2013-04-17

Clinical and pathological features of children with Alport syndrome in southwest of China

Qiu Guixia, Wang Mo, Li Qiu, Tang Xuemei, Wu Daoqi, Shi Jisheng
(*Department of Nephrology and Immunology, the Children's Hospital, Chongqing Medical University; Ministry of Education Key Laboratory of Child Development and Disorders; Key Laboratory of Pediatrics in Chongqing; Chongqing International Science and Technology Cooperation Center for Child Development and Disorders*)

【Abstract】***Objective***: To analyze the clinical and pathological features of children with Alport syndrome (AS) in southwest of China. ***Methods***: Totally 20 patients with AS in southwest China were retrospectively reviewed and the clinical data were collected. The distribution of type Ⅳ collagen α chain in renal and skin tissues was detected by indirect immunofluorescence assay. Clinical and pathological features of children with AS were compared among different clinical phenotypes as well. ***Results***: Most children showed microscopic hematuria associated with proteinuria as initial symptom. The 24 h urinary protein level was higher in patients with isolated proteinuria than in those with hematuria and proteinuria (H=11.959, P=0.003). The proportion of uremic patients in the family of children with proteinuria was (6/16) higher than that in the family of children with hematuria (1/4). The findings by light microscope mostly revealed mild to moderate mesangial proliferative glomerulonephritis (70.00%). There was no significant difference in pathological type distribution among AS children with variable clinical phenotypes (χ^2=4.149, P=0.900). About 60% patients with AS had foam cells in kidney interstitium, whose urine protein level was significantly higher than those without foam cells (T=-2.083, P=0.039). Based on different AS genotypes' immunofluorescence characteristics of type Ⅳ collagen α5 chains in base membrane, 15 patients (75%) were diagnosed as X-linked dominant inherited AS (XLAS) and 5 patients did not determine the inherited types yet according to the deletion of type Ⅳ collagen α5 chains. Two children with AS also detected collagen type Ⅳ α5 chains in epithelial basement membrane and the results were the same as detecting type Ⅳ collagen α5 chains in glomerular basement membrane. ***Conclusion***: In southwest China, hematuria associated with proteinuria is the main initial clinical manifestation in children with AS. The main inheriting type is XLAS (75%). There was no significant difference in AS children with variable clinical phenotypes, however, the higher the level of proteinuria, the more severe the change in renal tubular interstitial. The diagnosis of XLAS by skin biopsy is consistent with that by renal biopsy and skin biopsy can replace renal biopsy under certain circumstances. Moreover, skin biopsy plays an important role in screening the carriers and making genetic counseling.

【Key words】Alport syndrome; collagen type Ⅳ; indirect immunofluorescence; renal tissue; skin tissue

作者介绍:邱桂霞,Email:qiu-gui-xia@163.com,研究方向:儿童肾脏免疫疾病。
通信作者:王 墨,Email:wm66811202@sina.com。
基金项目:国家科技支撑计划资助项目(编号:2012BAI03B02)。
优先出版:http://www.cnki.net/kcms/doi/10.13406/j.cnki.cyxb.000003.html

Alport综合征（Alport syndrome，AS），是由于Ⅳ型胶原α链基因突变致相应编码产物表达异常或缺失所致的一种遗传性基膜疾病[1]，临床表现为血尿和（或）蛋白尿、神经性耳聋、眼部异常和进行性肾功能减退。电镜下基底膜不规则增厚或变薄、分层、断裂，是诊断 AS 的重要依据[2]。该病主要有 3 种遗传方式，最常见的是由 COL4A5 基因突变所致Ⅳ型胶原α5 链表达异常或缺失的 X 连锁显性 AS（X-linked dominant inherited Alport syndrome，XLAS），约占 80%~85%；编码Ⅳ型胶原α3、α4 链的COL4A3、COL4A4 基因突变致相应α链表达缺失导致常染色体隐性 AS（autosomal recessive inherited Alport syndrome，ARAS）和显性 AS（autosomal dominant inherited Alport syndrome，ADAS），分别约占 15.00%和 5.00%[3-4]。目前中国人群 AS 的报道主要是在东部地区，西部地区 AS 的发病情况未见报道。现对我院确诊的 20 例 AS 患儿临床及病理资料进行回顾性分析，以探讨中西部 AS 患儿的临床及病理特点。

1 对象与方法

1.1 研究对象

收集我院 2006 年 4 月至 2012 年 4 月所有临床病理诊断为 AS 患儿 20 例，其中男 14 例，女 6 例，所有患儿诊断均符合 AS 诊断标准，均具有较完整的临床及病理资料。正常对照：肾脏组织来自重复肾手术的部分组织，皮肤组织取自门诊外科手术包皮组织。

诊断标准[5]：符合以下 4 项中的 3 项：（1）临床表现为血尿和（或）蛋白尿，及慢性肾衰竭家族史，或二者均有；（2）肾脏电镜下典型的特征性改变如不规则增厚、变薄和分裂等；（3）肾脏或皮肤Ⅳ型胶原α链染色异常；（4）相关基因 COL4A3/COL4A4/COL4A5 突变。

1.2 方法

1.2.1 收集临床资料 包括患儿性别、起病年龄、临床表现、家族史、实验室检查（包括尿沉渣分析、24 h 尿蛋白定量、肾功能、眼底、纯音听力筛查等）。根据临床首发症状将 20 例患儿进行临床类型的分型，分为 3 种类型：孤立性血尿、B 孤立性蛋白尿、血尿+蛋白尿。

1.2.2 肾组织病理检查 20 例患儿均在局部或基础麻醉下经皮肾穿刺活检，所得肾组织送南京军区福州总医院病理科，标本制成石蜡切片，进行常规（光镜+电镜）病理诊断。部分石蜡切片 4 ℃冰箱保存，备检。

1.2.3 间接免疫荧光检测Ⅳ型胶原 肾组织石蜡切片（厚 3 μm），采用间接法行Ⅳ型胶原α5 链免疫荧光染色。组织切片脱蜡至水，微波加热抗原修复；磷酸盐缓冲液（phosphate buffer saline，PBS）（0.01 mol/L，pH=7.4）洗 3 次；滴加 3%过氧化氢溶液（H_2O_2）室温孵育 10 min，PBS 洗 3 次；胃蛋白酶消化修复，双蒸馏水（double distilled water，ddH_2O）充分洗涤；10%山羊血清封闭 10 min，PBS 洗 3 次；滴加一抗（Mab5），切片置湿盒，4 ℃冰箱孵育过夜；PBS 洗 3 次；滴加二抗 37 ℃ 孵育 1 h，PBS 充分冲洗；甩干，甘油封片，荧光显微镜下观察。免疫荧光结果判断：荧光显示的部位，荧光染色半定量分析按--~++++分级[6]。

部分患儿皮肤组织或肾组织采用冰冻切片免疫荧光法检测Ⅳ型胶原α1、α5 链。将冰冻组织连续 6 μm 厚切片，组织切片在空气晾干后置冷丙酮中固定 10 min，PBS 充分冲洗，加入一抗（Mab1、Mab5），室温孵育 2 h，PBS 充分洗涤后加入二抗室温孵育 1 h（避光环境中进行）。在抗α5（Ⅳ型）链单克隆抗体（Mab5）作用前，组织需经 6 mol/L 尿素（pH=3）[或 6 mol/L 尿素、0.1 mol/L 甘氨酸缓冲液（pH=3.5）]室温作用 10 min 孵育以变性，暴露抗原结合位点[7]（注：以 PBS 缓冲液代替一抗作为阴性对照，鼠抗人单克隆抗α1（Ⅳ）抗体作为阳性对照）。

1.2.4 实验试剂 Ⅳ型胶原α1、α5 链 NC1 区的鼠源性单克隆抗体（monoelontdantibody，Mab）Mab1 和 Mab5 均购自瑞典 Wieslab 公司，异硫氰酸荧光素（fluorescein isothiocyanate，FITC）标记的山羊抗小鼠 IgG 抗体、胃蛋白酶、封闭用正常山羊血清原液购自北京中杉公司。

1.3 统计学分析

采用 SPSS 17.0 统计软件进行数据分析。计量资料数据以均数±标准差（$\bar{x} \pm s$）或中位数（M）表示。AS 患儿不同性别起病年龄采用两独立样本的 t 检验（双侧）；多组样本 24 h 尿蛋白定量均数比较采用完全随机设计的多个样本比较的 Kruskal-Wallis 秩和检验（单侧）；是否伴肾间质泡沫样损害的患儿 24 h 尿蛋白水平采用两独立样本的秩和检验（单侧）；3 种临床表型与病理类型的发生率采用卡方检验或 Fisher 精确概率法。检验水准 α=0.05。

2 结 果

2.1 一般情况

本组患儿男 14 例，女 6 例，男:女=2.33:1，男性平均起病年龄为 7.15 岁（1~13.5 岁），女性平均起病年龄为 5.18 岁（1~10.25 岁），不同性别的起病年龄差异无统计学意义（t=1.045，P=0.310）。

2.2 临床表现

20 例 AS 患儿按首发症状分为孤立性血尿（4 例，20.00%）、孤立性蛋白尿（3 例，15.00%）及血尿合并蛋白尿（13 例，65.00%）3 种临床表型，镜下血尿合并蛋白尿为最常见的首发症状。4 例孤立性血尿表现者肾功能均正常；有蛋白尿表现的 16 例患儿中，15 例肾功能正常，1 例肾功能不全（编号

表 1 20 例 AS 患儿临床表现

Tab.1 Clinical manifestations of 20 patients with AS

序号	性别	起病年龄（月）	首发症状	尿蛋白（g/24 h）	眼底检查	听力检查	家族史
1	男	36	蛋白尿	2.16	正常	双耳感音性耳聋	母亲有镜下血尿、蛋白尿
2	男	162	血尿、蛋白尿	1.5	未查	未查	母亲有镜下血尿、蛋白尿
3	男	123	血尿、蛋白尿	1.94	未查	未查	无
4	男	60	血尿、蛋白尿	3.08	未查	未查	无
5	男	117	血尿、蛋白尿	0.53	未查	未查	母亲有镜下血尿
6	男	37	血尿	0.12	未查	未查	外婆、母亲镜下血尿
7	女	114	血尿、蛋白尿	3.06	未查	未查	无
8	女	12	血尿	0.19	正常	正常	父亲有尿毒症，听力障碍
9	男	108	血尿、蛋白尿	0.37	未查	未查	母亲有镜下血尿、蛋白尿
10	男	135	蛋白尿	3.17	未查	未查	母亲有尿毒症
11	女	60	血尿、蛋白尿	0.68	正常	双侧中度感音性神经性耳聋	外婆、舅舅死于肾脏疾病
12	女	123	蛋白尿	2.84	未查	未查	父亲有尿毒症
13	男	76	血尿、蛋白尿	1.14	正常	正常	母亲有镜下血尿、蛋白尿
14	男	62	血尿、蛋白尿	1.75	未查	未查	无
15	男	12	血尿、蛋白尿	0.71	正常	正常	外婆有镜下血尿、蛋白尿
16	女	40	血尿	0.15	正常	正常	无
17	男	34	血尿、蛋白尿	0.23	未查	未查	母亲有镜下血尿、蛋白尿；大舅死于肾脏疾病，小舅死于尿毒症
18	男	127	血尿、蛋白尿	0.54	未查	未查	无
19	女	24	血尿	0.11	正常	正常	无
20	男	112	血尿、蛋白尿	0.55	未查	未查	母亲有镜下血尿

20），且出现蛋白尿的患儿其家族中尿毒症患者的比例（6/16）较血尿表现者为高（1/4）。6 例行眼底及听力检查，其中 2 例为双侧感音性神经性耳聋。13 例（65%）具有明确家族史，7 例无明确家族史（表 1）。

分析不同临床表现的 AS 患儿的起病年龄，发现以血尿为首发症状的患儿起病年龄较早，但由于孤立性血尿及蛋白尿病例数少，3 者的起病年龄未做统计学分析。孤立蛋白尿组的 24 h 尿蛋白水平明显高于血尿合并蛋白尿组，2 者差异具有统计学意义（H=11.959，P=0.003），见表 2。

表 2 不同临床表型 AS 患儿起病年龄、尿蛋白水平比较

Tab.2 Comparison on age and urinary protein levels among AS patients with different clinical phenotypes

临床表型	病例数（n）	起病年龄（月）	尿蛋白水平（g/24 h）
孤立性血尿组	4	28.25 ± 12.87	0.14 ± 0.04
孤立性蛋白尿组	3	98.00 ± 54.03	2.72 ± 0.52[a]
血尿 + 蛋白尿组	13	89.77 ± 42.58	1.24 ± 0.97

注：a，与血尿 + 蛋白尿组比较，P<0.05

2.3 肾脏病理改变及Ⅳ型胶原 α5 链分布特点

2.3.1 肾脏病理改变 所有患儿均行肾活检穿刺检查，光镜病理改变主要以轻中度系膜增生性肾小球肾炎（mesangial proliferative glomerulonephritis，MsPGN）为多见（14 例，70.00%），3 例（15.00%）为局灶节段性肾小球硬化（focal segmental glomerulosclerosis，FSGS），2 例（10.00%）为肾小球轻微病变（minimal changes of glomerulus，MCD）及 1 例（5.00%）膜性肾病（membranous nephropathy，MN）。不同临床表型的 AS 患儿其病理类型分布无统计学差异（χ^2=4.149，P=0.900）（表 3）。肾间质泡沫样改变的有 12 例，存在间质细胞泡沫样患者的尿蛋白水平明显高于无间质泡沫样改变者（T=-2.083，P=0.039）（表 4）。电镜下 17 例患儿肾小球基底膜（glomerular basement membrane，GBM）均有不规则增厚或变薄、分层或撕裂等改变，其中 1 例并可见空网状改变，3 例无肾小球未行电镜检查。

表 3 临床分型与病理类型（n，%）

Tab.3 Relationship between clinical types and pathological classifications（n，%）

病理类型	临床分型			合计
	孤立性血尿	孤立性蛋白尿	血尿+蛋白尿	
MsPGN	3(15.00)	2(10.00)	9(45.00)	14(70.00)
FSGS	0(0.00)	1(5.00)	2(10.00)	3(15.00)
MCD	1(5.00)	0(0.00)	1(5.00)	2(10.00)
MN	0(0.00)	0(0.00)	1(5.00)	1(5.00)
合计	4(20.00)	3(15.00)	13(65.00)	20(100.00)

2.3.2 Ⅳ型胶原 α5 链分布 18 例行肾组织石蜡切片间接免疫荧光染色（表 5），结果显示：11 例男性患儿 GBM、包曼

氏囊(Bowman's capsule,BC)及肾小管基底膜(tubular basement membrane,TBM)上均阴性表达(图 1B),2 例女性患儿为马赛克间断阳性表达(图 1C),提示这 13 例患儿 α5 链染色结果均符合 XLAS 遗传方式;余 5 例患儿中,2 例(编号 3、7)患儿在 BC 呈连续阳性表达,GBM 上阴性表达(图 1D),2 例(编号 2、12)患儿 GBM、BC 及 TBM 上正常表达(图 1E),1 例(编号 16)无肾小球。2 例(1 男,1 女)患儿行肾组织冰冻切片免疫荧光染色,结果显示:男性患儿 GBM、BC 及 TBM 上均为阴性表达(图 2B),女性患儿 GBM、BC 为马赛克间断阳性表达(图 2C),提示这 2 例患儿也为 XLAS。

表 4 肾小管间质损害与尿蛋白水平

Tab.4 Relationship between kidney interstitium injury and urinary protein levels

肾小管间质损害	例数(n)	尿蛋白水平(g/24 h)
间质细胞泡沫样改变	12	1.67 ± 1.17^a
无间质细胞泡沫样改变	8	0.41 ± 0.37

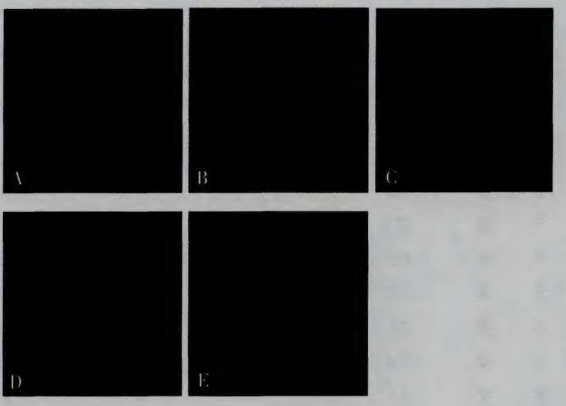
注:a,与无间质泡沫样改变组比较,$P<0.05$

表 5 肾脏病理改变及肾脏Ⅳ型胶原 α5 链分布

Tab.5 Pathological changes and the expression of type Ⅳ collagen α5 chains in kidney of AS patients

序号	性别	光镜	GBM超微结构改变			肾组织Ⅳ型胶原α5链		
		肾小球	肾间质细胞泡沫样变	分层、撕裂	网状改变	GBM	BC	TBM
1	男	MsPGN	+	+	−	−	−	−
2	男	FSGS	+	+	−	+	+	+
3	男	MCD	−	+	−	−	+	+
4	男	MsPGN	+	+	−	−	−	−
5	男	MsPGN	+	+	−	−	−	−
6	男	MCD	−	+	−	−	−	−
7	女	MN	+	+	−	−	+	+
8	女	MsPGN	−	+	−	M	M	M
9	男	MsPGN	−	+	−	−	−	−
10	男	MsPGN	+	+	−	−	−	−
11	女	FSGS	−	+	−	M	M	M
12	女	FSGS	+	+	−	+	+	+
13	男	MsPGN	−	+	−	−	−	−
14	男	MsPGN	+	+	−	−	−	−
15	男	MsPGN	+	+	+	−	−	−
16	女	MsPGN	−	+	−	NG	NG	NG
17	男	MsPGN	−	NG	NG	−	−	−
18	男	MsPGN	+	NG	NG	−	−	−
19	女	MsPGN	+	NG	NG	M	M	M
20	男	MsPGN	+	−	−	−	−	−

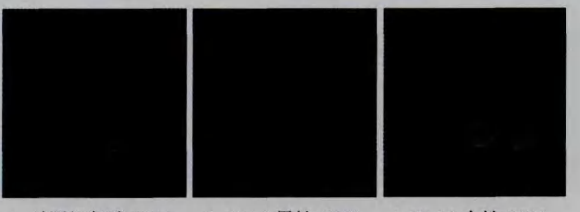
GBM:肾小球基底膜;BC:包曼氏囊;TBM:肾小管基底膜;−:阴性;+:阳性;M:马赛克样间断阳性;NG:无肾小球;MsPGN:系膜增生性肾小球肾炎;FSGS:局灶节段性肾小球硬化;MGN:微小病变肾病;MN:膜性肾病



A. 对照组肾脏 GBM、BC 阳性表达;B. XLAS 男性 GBM、BC 无表达;C. XLAS 女性 GBM、BC 呈间断不连续表达;D. 患儿 BC 上连续阳性表达,GBM 上无表达;E. 患儿 GBM、BC 均连续阳性表达

图 1 肾组织石蜡切片抗 α5(Ⅳ型)链免疫荧光染色(200×)

Fig.1 Indirect immunofluorescence staining for type Ⅳ collagen α5 chains in paraffin-embedded renals section from controls and AS patients (200×)



A. 对照组肾脏 GBM、BC 阳性表达　B. XLAS 男性 GBM、BC 无表达　C. XLAS 女性 GBM、BC 呈间断不连续表达

图 2 肾组织冰冻切片抗 α5(Ⅳ型)链免疫荧光染色(200×)

Fig.2 Indirect immunofluorescence staining for type Ⅳ collagen α5 chains in frozen section from controls and AS patients (200×)

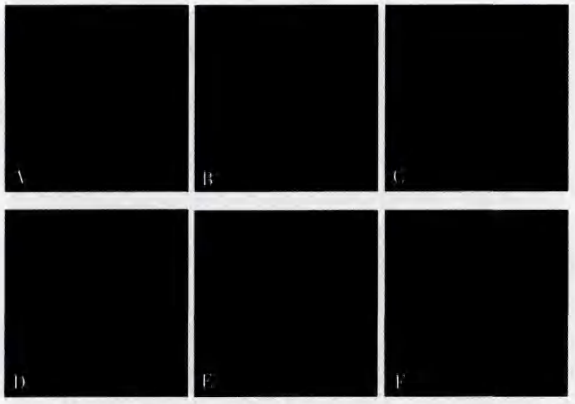
皮肤组织冰冻切片间接免疫荧光染色:在 20 例经肾活检确诊 AS 患儿中,有 2 例患儿(1 男,1 女)同时行皮肤活检检测抗 α5(Ⅳ型)链荧光染色在皮肤 EBM 表达。结果显示,男性患儿肾脏 GBM 及皮肤 EBM 均为阴性表达(图 3B、图3E);女性患儿 GBM、EBM 呈间断阳性表达(图 3C、图 3F),同时检测该患儿母亲皮肤 EBM 抗 α5(Ⅳ型)染色亦呈间断不连续阳性表达,证实这 2 例为 α5(Ⅳ型)链表达异常导致的XLAS(表 6)。

表 6 不同组织Ⅳ型胶原 α5 链分布

Tab.6 Expression of type Ⅳ collagen α5 chains in different tissues

序号	性别	皮肤基底膜		GBM	BC
		α1	α5	α5	
11	女	+	M	M	M
	(其母)	+	M	ND	ND
18	男	+	−	−	−

注:−,完全缺失;+,连续分布;M,马赛克节段分布;ND,未做



A~C. 肾脏组织；D~E. 皮肤组织；A、D. 对照组 GBM、EBM 呈线性连续阳性表达；B、E. XLAS 男性患儿（序号 18）抗 α5（Ⅳ）链抗体在 GBM 及 EBM 上阴性无表达；C、F. XLAS 女性患儿（序号 11）抗 α5（Ⅳ）链抗体在 GBM、EBM 呈间断不连续阳性表达

图 3 皮肤组织基底膜（EBM）抗 α5（Ⅳ）链免疫荧光染色（200×）

Fig.3 Indirect immunofluorescence of α5（Ⅳ）chains in the kidney and the skin basement membranes（200×）

3 讨 论

AS是一种在临床上较常见的遗传性肾脏疾病。AS 遗传呈异质性，男女均可发病，男性多于女性。本组 20 例患儿中男女比例为 2.33:1，大多在 10 岁前发病，起病年龄无性别差异，与国内文献报道一致[8]。

AS 的临床表现多样。本组资料显示，AS 首发症状可表现血尿（4 例）、蛋白尿（3 例）、血尿合并蛋白尿（13 例），以血尿合并蛋白尿为首发症状多见，与 Wang 等[9]报道一致，但与国外文献报道的大多数 AS 患者首发症状为持续镜下血尿不同[10]，提示 AS 表现形式可能与不同种族、不同地区的有关，对原因不明的蛋白尿表现者，仍要高度警惕 AS 的可能。以血尿为首发症状的患儿起病年龄较早，提示血尿是早期 AS 患儿肾脏 GBM 过滤功能障碍的标志[11]。血尿后期也可出现蛋白尿，且本资料显示有蛋白尿的患儿其家族中尿毒症患者的比例（6/16）较血尿表现者为高（1/4），提示蛋白尿的出现及其发展是肾功能不全的危险因素[12]。除肾脏损害外，感音性神经性耳聋及眼部病变等肾外表现在 AS 患者身上发现。病例中接受眼底及纯音听力检查有 6 例患儿，其中 2 例（1 男，1 女）双耳感音性神经性耳聋，眼底检查均无明显异常。眼耳病变检测率低于文献所报道[13]，可能与儿童早期无肾外表现、本组受检病例数少有关，提示眼耳病变不能作为诊断 AS 的必需条件，但需长期监测患儿的眼耳病变情况。

本组病例肾活检光镜下病理无特异性改变，主要以系膜增生性 MsPGN 改变（14 例，70.00%）为主，其次为 FSGS（3 例，15.00%），与何旭等[14]报道一致。不同临床表型的 AS 其病理类型的分布无显著性差异，但以血尿为首发症状患者其相对应的病理类型中无 FSGS 改变，而有蛋白尿表现者病理中 FSGS改变有 3 例（18.75%），提示有蛋白尿的 AS 患儿的病理类型可能较血尿表现的患儿为重，蛋白尿的出现和进展，是临床进行早期干预和治疗提供重要的时机[15]。本组患儿出现肾小管间质细胞泡沫样改变的有 12 例（60.00%），其尿蛋白水平明显高于无改变者，与国外报道一致[16]，提示大量蛋白尿可能加重了肾小管间质损伤。虽然间质泡沫性细胞亦在其他肾脏疾病如 FSGS（36.5%）、MN（21.4%）亦有一定比例[16]，但在 AS 的出现比例显著增高，提示间质泡沫性细胞可能为 AS 诊断的重要参考依据。

国内外文献报道根据肾脏和皮肤组织基底膜中Ⅳ型胶原不同 α 链的表达，可以诊断 XLAS 患者和筛查 XLAS 基因携带者。XLAS 的诊断主要依据 GBM、BC、TBM 及 EBM 上 α5（Ⅳ型）链表达阴性，XLAS 基因携带者根据 EBM 上 α5（Ⅳ型）链呈间断阳性表达[17]。本研究根据其肾脏 GBM、BC 及 TBM 上Ⅳ型胶原 α5 链特殊荧光染色分布特点，作出遗传方式判断。其中符合 XLAS 遗传方式有 15 例，抗 α5（Ⅳ）链染色的 AS 诊断敏感性达 75.00%。另 2 例根据 α5 链染色在 BC 阳性、GBM 阴性表达，而在文献报道检测皮肤 EBM 阳性表达，推测可能为缺失所致常染色体遗传型 AS[3,18]，有待检测 α3（Ⅳ型）和（或）α4（Ⅳ型）链进一步明确。文献报道检测皮肤 EBM 上Ⅳ型胶原 α5 链以诊断 XLAS，其敏感性为 75%[19]。本组病例同时行皮肤活检的 2 例患儿中，皮肤抗 α5（Ⅳ型）链染色异常，与肾脏检测结果相一致。其中 1 例女性患儿母亲行皮肤活检，结果显示其母皮肤EBM 染色亦呈马赛克间断阳性表达，这提示皮肤Ⅳ型胶原 α5 链检测可成为遗传咨询的可靠依据和检测手段。本组病例有 1 例（编号 16，无家族史）皮肤 EBM 上抗 α5（Ⅳ型）链免疫荧光染色正常，肾脏无肾小球未行检测。有研究报道，大约 20.00%AS 患儿为常染色体遗传型 AS，其皮肤 α5链

检测正常[20]，且部分患儿常染色体隐性遗传型 AS 可无家族史[21]，故对电镜结果符合 AS 特征性改变，但 EBM 抗 α5（Ⅳ型）链免疫荧光染色正常，尚不能对该患儿遗传型进行判断的病例，应进行基因检测进一步确诊[22]。

综上所述，本组资料显示中国西部地区儿童 AS 以血尿合并蛋白尿是最常见的首发症状，遗传方式主要为 XLAS，其发生率为 75%。大量蛋白尿产生可能与肾小管间质泡沫样改变有关。皮肤活检诊断 XLAS 与肾脏检测结果吻合，必要时可替代肾活检，对进行家系调查筛选携带者、遗传咨询具有重要意义。对于临床高度怀疑 AS 但诊断不明确时，可行基因检测协助诊断。

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] Noone D, Licht C. An update on the pathomechanisms and future therapies of Alport syndrome[J]. Pediatr Nephrol, 2013, 28(7): 1025-1036.

[3] Heidet L, Gubler MC. The renal lesions of Alport syndrome[J]. J Am Soc Nephrol, 2009, 20(6): 1210-1215.

[4] Cosgrove D. Glomerular pathology in Alport syndrome: a molecular perspective [J]. Pediatr Nephrol, 2012, 27(6): 885-890.

[5] Flinter F. Alport's syndrome[J]. J Med Genet, 1997, 34(4): 326-330.

[6] 邹万忠. 肾脏病理学[M]. 北京：北京大学医学出版社，2010：25.

[7] Takemura T, Yanagida H, Yagi K, et al. Alport syndrome and benign familial hematuria (thin basement membrane disease) in two brothers of a family with hematuria[J]. Clin Nephrol, 2003, 60(3): 195-200.

[8] 龚 伟，刘志红，周 虹，等. Alport 综合征Ⅳ型胶原分布特点及其与临床表型的联系[J]. 肾脏病与透析肾移植杂志，2003，12(3)：201-206.

[9] Wang F, Ding J, Guo S, et al. Phenotypic and genotypic features of Alport syndrome in Chinese children[J]. Pediatr Nephrol, 2002, 17(12): 1013-1020.

[10] Hicks J, Mierau G, Wartchow E, et al. Renal diseases associated with hematuria in children and adolescents: a brief tutorial[J]. Ultrastruct Pathol, 2012, 36(1): 1-18.

[11] Gross O, Kashtan CE. Treatment of Alport syndrome: beyond animal models[J]. Kidney Int, 2009, 76(6): 599-603.

[12] 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.

[13] Alves FR, Ribeiro FA. Clinical data and hearing of individuals with Alport syndrome[J]. Braz J Otorhinolaryngol, 2008, 74(6): 807-814.

[14] 何 旭，刘光陵，夏正坤，等. 47 例 Alport 综合征临床与病理分析[J]. 中华儿科杂志，2008，46(12)：914-918.

[15] 王 芳，刘晓宇，丁 洁，等. Alport 综合征男性患者蛋白尿特点分析[J]. 中华医学杂志，2012，92(12)：835-837.

[16] Wu Y, Chen Y, Chen D, et al. Presence of foam cells in kidney interstitium is associated with progression of renal injury in patients with glomerular diseases[J]. Nephron Clin Pract, 2009, 113(3): c155-c161.

[17] 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.

[18] Hertz JM. Alport syndrome. Molecular genetic aspects[J]. Dan Med Bull, 2009, 56(3): 105-152.

[19] Gubler MC. Diagnosis of Alport syndrome without biopsy?[J]. Pediatr Nephrol, 2007, 22(5): 621-625.

[20] Lagona E, Tsartsali L, Kostaridou S, et al. Skin biopsy for the diagnosis of Alport syndrome[J]. Hippokratia, 2008, 12(2): 116-118.

[21] 丁 洁，王云峰. Alport 综合征诊断中应注意的几个问题[J]. 中国医刊，2005，40(3)：21-23.

[22] Artuso R, Fallerini C, Dosa L, et al. Advances in Alport syndrome diagnosis using next-generation sequencing[J]. Eur J Hum Genet, 2012, 20(1): 50-57.

（责任编辑：唐宗顺）

《重庆医科大学学报》
在线投稿网址：cyxb.alljournals.ac.cn