

Alport 综合征治疗进展

张琰琴 丁洁 王芳 张宏文

Alport 综合征自 1927 年首次报道命名以来,人类对其不断研究和认识已接近 90 年。约 85% 的 Alport 综合征患者是 COL4A5 基因突变导致的 X 连锁显性遗传型 Alport 综合征,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。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 综合征患者为主,几乎均在 30 岁前出现肾衰竭^[1-2]。可见 Alport 综合征是一种严重危害青壮年身体健康的疾病。

但 Alport 综合征的治疗持续面临困境,治疗手段匮乏导致患者只能等待疾病自然病程进展,最终出现终末期肾脏病后采用透析和肾移植等肾脏替代治疗延长生命。近年来,科学家不断致力于 Alport 综合征治疗的研究,一方面是治愈疾病,即通过基因或干细胞治疗修复肾小球基底膜结构;另一方面是用药物延缓 Alport 综合征疾病进展,推迟肾衰竭的发生。直到 2012 年,在已有的动物实验和临床数据的基础上,专家对 Alport 综合征的治疗达成了共识,并在国际小儿肾脏病杂志发表了 Alport 综合征治疗的专家建议^[3]。因此,现就 Alport 综合征治疗的新进展做一综述。

一、延缓 Alport 综合征肾衰竭的治疗

Alport 综合征的自然病程是随着年龄增长,蛋白尿逐渐加重,肾功能进行性减退,最终出现肾衰竭。目前研究显示减轻蛋白尿、抗肾脏纤维化等治疗均能延缓 Alport 综合征疾病进展的速度,进而延缓肾衰竭的出现。由于现阶段尚无彻底治愈 Alport 综合征的方法,因此临床上应用药物控制 Alport 综合征患者的蛋白尿、减慢 Alport 综合征进展至肾衰竭的速度,对 Alport 综合征患者有重要意义。

1. 肾素-血管紧张素-醛固酮系统抑制剂:研究发现,血管紧张素转化酶抑制剂(angiotensin-converting enzyme inhibitor, ACEI)及血管紧张素受体阻滞剂(angiotensin receptor 1 blocker, ARB)能够有效地延缓蛋白尿出现时间、减轻蛋白尿程度、延长动物寿命^[4]。ACEI 与 ARB 相比较,ACEI 有更强的抗肾小球和肾小管间质纤维化的作用。2006 年 Kaito 等^[5]报道 5 例 Alport 综合征患者,在长期应用 ACEI 或 ACEI 联合 ARB 治疗的基础上,增加醛固酮受体

拮抗剂(螺内酯)治疗,尿蛋白可以进一步下降,而无明显不良反应,提示醛固酮受体拮抗剂可用于 Alport 综合征的辅助治疗。2012 年 Gross 等^[6]回顾了 283 例欧洲 Alport 综合征注册患者的数据,显示早期应用 ACEI 治疗能够延缓肾衰竭 13 年,越早应用 ACEI 治疗效果越显著。2013 年 Webb 等^[7]研究报道在儿童 Alport 综合征患者应用依那普利或氯沙坦,随访观察 3 年,两者都能降低尿蛋白,其中依那普利降低尿蛋白的作用更强。

2012 年美国 Kashtan 教授和我国丁洁教授等^[3]发表的 Alport 综合征临床治疗建议和用药建议提出(1)应该从患儿 1 岁开始监测其尿蛋白和尿微量白蛋白,至少每年重复 1 次;(2)24 小时尿白蛋白总量超过 150 mg 的患儿需要治疗;(3)微量白蛋白尿(24 小时尿白蛋白总量 20 ~ 150 mg)的男性患儿有以下情况之一时需要治疗:①严重 COL4A5 基因突变(缺失突变、无义突变、剪接突变);②家系中有 30 岁前出现终末期肾脏病(end stage renal disease, ESRD)的家族史。用药建议:一线治疗是 ACEI;二线治疗是 ARB 和醛固酮受体拮抗剂;少部分患者 ACEI 联合螺内酯控制尿蛋白程度(比 ACEI 联合 ARB)效果好;螺内酯可直接用作二线用药,或用于替代 ARB。

研究表明,在慢性肾脏病,肾素-血管紧张素-醛固酮系统抑制剂主要通过调节肾脏血流动力学和抗纤维化的机制保护肾脏^[8]。应用 ACEI 和螺内酯治疗 Alport 综合征,尿液 TGF- β 水平下降,可能是其发挥抗肾小球和肾小管间质纤维化作用的机制^[4,9]。但仍需要更多研究阐述肾素-血管紧张素-醛固酮系统抑制剂治疗 Alport 综合征的机制,以加深我们对其作用及不良反应的认识。

临床应用肾素-血管紧张素-醛固酮系统抑制剂治疗 Alport 综合征需要注意其潜在的不良反应。ACEI 或 ARB 治疗需注意低血压、干咳、高血钾、可逆性肾小球滤过率降低、育龄期女性胎儿畸形等不良反应。螺内酯治疗需要注意男性乳腺发育等不良反应。

2. 环孢素 A(cyclosporin A):环孢素 A 是一种免疫抑制剂,能够用于治疗和控制肾病患者的蛋白尿。近年来基础研究发现,环孢素 A 具有非免疫作用机制,通过稳定足细胞骨架,减少蛋白尿^[10]。环孢素 A 能够有效降低 Alport 综合征蛋白尿,但环孢素 A 的肾毒性作用研究报道并不一致。Callis 等^[11]报道 8 例 Alport 综合征患者(年龄范围 15 ~ 27 岁)应用环孢素 A 治疗 7 ~ 10 年,血药浓度维持在(82 ± 13) $\mu\text{g/L}$,间隔 5 年的重复肾活检结果显示,肾脏病理形态学改变与首次肾活检结果无明显差别,提示环孢素 A 无明显的肾毒性副作用。2013 年 Sugimoto 等^[12]报道 5 例 Alport 综合征患儿

DOI:10.3760/cma.j.issn.0578-1310.2015.01.018

基金项目:国家自然科学基金项目(81070545、30801252);科技部支撑计划“十一五”课题(2006BAI05A07);“十二五”课题(2012BAI03B02);北京市自然科学基金(7102148)

作者单位:100034 北京大学第一医院儿科

通信作者:丁洁, Email: djnc_5855@126.com

(年龄范围 1.9 ~ 11.8 岁)应用环孢素 A 治疗 2 年,血药浓度维持 < 100 $\mu\text{g/L}$, 3 例出现环孢素 A 肾损害,进一步分析比较患者肾组织病理,发现部分 Alport 综合征患儿肾组织中存在一定数量的胎儿型肾小球,环孢素 A 可能会导致 Alport 综合征胎儿型肾小球的损伤,所以 Alport 综合征患者应用环孢素 A 需谨慎其肾毒性。

此外,其他能够延缓 Alport 综合征肾衰竭的治疗还包括:HMG-CoA 还原酶抑制剂、骨形成发生蛋白-7 (Bone Morphogenetic Protein-7, BMP-7)、Anti-microRNA 和胶原受体阻滞剂等^[13-14]。但目前相应的研究报道还十分有限,其作用尚需要进一步证实。

二、修复 Alport 综合征肾小球基底膜结构的治疗

Alport 综合征是由于编码肾小球基底膜 IV 型胶原 α 链的基因突变导致肾小球基底膜结构异常的肾脏疾病,治愈 Alport 综合征的根本方法即修复 Alport 综合征肾小球基底膜。但是,Alport 综合征肾小球基底膜异常一旦形成是否能被修复,以及修复后其功能如何并不完全清楚。

1. 基因治疗:基因治疗是指利用转基因技术,使足细胞分泌正常 $\alpha 3, \alpha 4, \alpha 5$ 链,修复肾小球基底膜,从而治疗 Alport 综合征。Heikkilä 等^[15]应用腺病毒介导的 $\alpha 5$ (IV) 链 cDNA 导入猪肾,结果显示肾小球基底膜有 $\alpha 5$ (IV) 蛋白的沉积,提示基因治疗 Alport 综合征是可行性。2014 年 Lin 等^[16]应用巨细胞病毒介导 $\alpha 3$ (IV) 链 cDNA,导入 Alport 综合征小鼠,肾小球基底膜结构恢复,肾脏疾病进展速度减慢,Alport 综合征小鼠寿命延长。但目前基因治疗仍面临严峻挑战,主要包括缺乏安全有效的目的基因载体,转染效率低等,因此基因治疗用于临床目前尚不成熟。

2. 干细胞治疗:2009 年 LeBleu 等^[17]报道 COL4A3 基因敲除的 Alport 综合征小鼠模型,应用野生型小鼠的骨髓干细胞治疗后,Alport 综合征小鼠肾组织病理和肾功能明显改善,该研究还证实注射人的胚胎干细胞对 Alport 综合征小鼠模型具有同样作用。2012 年 Sedrakyan 等^[18]报道 COL4A5 基因敲除的 Alport 综合征小鼠模型,注射小鼠羊水干细胞后肾小球基底膜虽未表达 IV 型胶原 $\alpha 5$ 链,但与未注射的 Alport 综合征小鼠相比肾小球基底膜结构完整性有改善。提示羊水干细胞可能对以进行性纤维化为特征的肾脏病有保护作用。目前干细胞治疗 Alport 综合征仍是动物实验阶段,临床应用尚不成熟。

综上所述,临床上药物治疗 Alport 综合征已经有巨大突破,肾素-血管紧张素-醛固酮系统抑制剂的早期应用能够有效延缓 Alport 综合征患者的肾衰竭,对提高患者生活质量和延长寿命有重要意义。因此,早诊断、早治疗是有效延缓 Alport 综合征患者肾衰竭的关键。

参 考 文 献

[1] 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.
- [2] 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.
- [3] 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.
- [4] Gross O, Schulze-Lohoff E, Koepke ML, et al. Antifibrotic, nephroprotective potential of ACE inhibitor vs ATI antagonist in a murine model of renal fibrosis [J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2004, 19(7):1716-1723.
- [5] Kaito H, Nozu K, Iijima K, et al. The effect of aldosterone blockade in patients with Alport syndrome[J]. *Pediatr Nephrol*, 2006, 21(12):1824-1829.
- [6] 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.
- [7] Webb NJ, Shahinfar S, Wells TG, et al. Losartan and enalapril are comparable in reducing proteinuria in children with Alport syndrome[J]. *Pediatr Nephrol*, 2013, 28(5):737-743.
- [8] Ruggenti P, Cravedi P, Remuzzi G. Mechanisms and treatment of CKD[J]. *J Am Soc Nephrol*, 2012, 23(12):1917-1928.
- [9] Giani M, Mastrangelo A, Villa R, et al. Alport syndrome: the effects of spironolactone on proteinuria and urinary TGF- $\beta 1$ [J]. *Pediatr Nephrol*, 2013, 28(9):1837-1842.
- [10] Li X, Zhang X, Li X, et al. Cyclosporine A protects podocytes via stabilization of cofilin-1 expression in the unphosphorylated state[J]. *Exp Biol Med (Maywood)*, 2014, 239(8):922-936.
- [11] Callis L, Vila A, Carrera M, et al. Long-term effects of cyclosporine A in Alport's syndrome[J]. *Kidney Int*, 1999, 55(3):1051-1056.
- [12] Sugimoto K, Fujita S, Miyazawa T, et al. Cyclosporin A may cause injury to undifferentiated glomeruli persisting in patients with Alport syndrome[J]. *Clin Exp Nephrol*, 2013. [Epub ahead of print].
- [13] Koepke ML, Weber M, Schulze-Lohoff E, et al. Nephroprotective effect of the HMG-CoA-reductase inhibitor cerivastatin in a mouse model of progressive renal fibrosis in Alport syndrome [J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2007, 22(4):1062-1069.
- [14] Zeisberg M, Khurana M, Rao VH, et al. Stage-specific action of matrix metalloproteinases influences progressive hereditary kidney disease[J]. *PLoS Med*, 2006, 3(4):e100.
- [15] Heikkilä P, Tibell A, Morita T, et al. Adenovirus-mediated transfer of type IV collagen alpha5 chain cDNA into swine kidney in vivo: deposition of the protein into the glomerular basement membrane[J]. *Gene Ther*, 2001, 8(11):882-890.
- [16] 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.
- [17] LeBleu V, Sugimoto H, Mundel TM, et al. Stem cell therapies benefit Alport syndrome[J]. *J Am Soc Nephrol*, 2009, 20(11):2359-2370.
- [18] Sedrakyan S, Da Sacco S, Milanese A, et al. Injection of amniotic fluid stem cells delays progression of renal fibrosis[J]. *J Am Soc Nephrol*, 2012, 23(4):661-673.

(收稿日期:2014-04-02)

(本文编辑:江澜)