

## 论著·临床研究

COL4A3 基因新突变导致的 Alport 综合征  
1 例并文献复习\*杨 济, 黄丽岚, 侯月媛, 缪长秀, 白彝华<sup>△</sup>

(昆明医科大学第二附属医院肾脏内科, 云南 昆明 650101)

**[摘要]** Alport 综合征(AS)是 COL4An 基因突变所导致的家族遗传性肾脏病,目前尚缺乏针对性的根治性疗法,且该病临床表现与遗传方式相关,极大阻碍了该病的临床诊断。现报道 1 例由 COL4A3 基因新突变位点所致 AS 患者的病历资料,从该患者的临床表现出发,回顾性分析该患者的诊疗经过,并对近几年疾病相关文献进行复习,提高临床对此病的认识,为该病的早期诊断及治疗提供帮助。

**[关键词]** COL4A3 基因; Alport 综合征; 基因突变; 病例报告

**DOI:**10.3969/j.issn.1009-5519.2024.20.018 **中图法分类号:**R692.3

**文章编号:**1009-5519(2024)20-3510-04

**文献标识码:**A

**Alport syndrome caused by a new mutation of COL4A3 gene:  
a case report and literature review\***

YANG Ji, HUANG Lilan, HOU Yueyuan, MIAO Changxiu, BAI Yihua<sup>△</sup>

(Department of Nephrology, the Second Affiliated Hospital of Kunming  
Medical University, Kunming, Yunnan 650101, China)

**[Abstract]** Alport syndrome(AS) is a familial hereditary kidney disease caused by COL4An gene mutation. At present, there is no targeted radical therapy, and the clinical manifestations of the disease are related to the genetic pattern, which greatly hinders the clinical diagnosis of the disease. This article reports the medical records of a patient with AS caused by a new mutation site of COL4A3 gene. Based on the clinical manifestations of the patient, the diagnosis and treatment of the patient were retrospectively analyzed, and the literature related to the disease in recent years was reviewed to improve the clinical understanding of the disease and provide help for the early diagnosis and treatment of the disease.

**[Key words]** COL4A3 gene; Alport syndrome; Gene mutation; Case report

Alport 综合征(AS)又称遗传性进行性肾炎,是最常见的遗传性肾脏病。由于编码Ⅳ型胶原不同 $\alpha$ 链的 COL4A3/A4/A5 基因所发生的不同突变,使基因编码蛋白的结构及功能异常,致使以肾小球基底膜结构紊乱为特征的遗传异质性疾病<sup>[1]</sup>。其主要临床表现为血尿、蛋白尿和不可避免的进行性肾功能减退,部分患者伴感音神经性耳聋、眼部病变及显著的平滑肌肥大等肾外表现<sup>[2]</sup>。AS 可依照 X 连锁显性、常染色体隐性、常染色体显性疾病或双基因突变进行传播<sup>[3]</sup>。现报道 1 例由 COL4A3 基因的新突变点所致的 AS。

## 1 临床资料

**1.1 一般资料** 患者,女,47 岁,因反复蛋白尿 30 余年,发现血肌酐升高 2 周于 2023 年 11 月 16 日收治入本科。患者自诉 30 余年前无明显诱因出现蛋白尿(具

体不详),曾有肉眼血尿,未行系统诊治,11 年前因“尿路感染”于昆明市第一人民医院就诊,完善相关检查示尿蛋白(+++)、尿隐血(+),24 h 尿蛋白 3.54 g/d,考虑诊断“慢性肾小球肾炎?”,建议患者完善肾穿刺活检,患者表示拒绝,予“百令胶囊、黄葵胶囊”护肾治疗,出院后复查尿蛋白(++),患者自行停药。2 周前患者体检发现肌酐水平升高(102.8  $\mu$ mol/L),清蛋白水平下降(37.1 g/L),尿蛋白(++),尿隐血(+),尿酸水平升高,小便每天 5~6 次,每次约 400 mL,伴泡沫尿,无尿频、尿急、尿痛、双下肢水肿等不适(未行诊治),遂至本院门诊就诊,以“蛋白尿”收住本科。自发病以来,患者精神、睡眠、饮食尚可,小便如上诉,大便正常,近期体重无明显变化。患者既往高血压病史 5 年,血压最高至 170 mm Hg(1 mm Hg=0.133 kPa),自述平

\* 基金项目:云南省中青年学术和技术带头人后备人才项目(202005AC160024);兴滇英才支持计划(YNWR-QNBJ-2020-269);昆明医科大学联合专项基金(202201AY070001-101)。

作者简介:杨济(2000—),硕士研究生,主要从事临床肾脏疾病的诊疗工作。<sup>△</sup> 通信作者,E-mail:yuxi64881@163.com。

素血压控制可(具体不详),无肾病家族史。体格检查:心肺腹查体未见异常,颜面部及双下肢无水肿。

## 1.2 辅助检查

**1.2.1 实验室检查** 入院后尿常规示尿蛋白(+),隐血(++),红细胞  $5.7 \mu\text{L}^{-1}$ ;24 h 尿蛋白  $1.09 \text{ g/d}$ ,其余检验结果见表 1。住院及随访期间,患者清蛋白、尿红细胞计数、24 h 尿蛋白及肾功能等实验室指标见表 2。

**1.2.2 影像学检查** 泌尿系彩色多普勒超声示右肾  $99 \text{ mm} \times 42 \text{ mm}$ ,左肾  $96 \text{ mm} \times 53 \text{ mm}$ ,双肾结构未见异常;余未见明显异常。

**1.2.3 肾穿刺活检及基因测序** 肾穿刺活检示:免疫荧光见 3 个肾小球,另可见间质较多泡沫样细胞浸润,IgM(+),肾小管重吸收小滴有白蛋白(Alb)阳性。光镜检查可见 11 个肾小球,其中 2 个肾小球球性硬化,1 个肾小球节段性硬化,基底膜无增厚;肾小管上皮细胞空泡变性,可见多灶状萎缩(萎缩面积约 30%),肾间质较多泡沫样细胞浸润,小动脉管壁增厚、管腔狭窄。电镜检查示肾小球基底膜厚薄不一,厚度  $150 \sim 550 \text{ nm}$ ,基底膜可见节段性撕裂、分层改变,足突大部分融合,系膜细胞和基质无明显增生,未见确切电子致密物沉积(图 1)。考虑 AS,不排除 AS 引发的继发性局灶节段性肾小球硬化(FSGS),建议患者行基因检测进一步明确诊断,患者拒绝行基因测序并出院。2024 年 1 月 25 日经患者同意后采集患者及其家庭成员血标本在广州华银医学检验中心行高通量测序,结果提示:患者 COL4A3 基因存在 1 处突变,位于 NM\_000091; exon20 (c. 1132G > A, p. G378R;为错义突变,遗传至儿子);该突变为杂合变异(图 2、3)。

表 1 患者入院后实验室检查结果

实验室指标	结果
白细胞计数( $\times 10^9 \text{ L}^{-1}$ )	7.0(3.5~9.5)
血红蛋白(g/L)	143(115~150)
血小板计数( $\times 10^9 \text{ L}^{-1}$ )	258(125~350)
总蛋白(g/L)	69.6(64~83)
白蛋白(g/L)	40.5(35~50)
白球比	1.39(1.5~2.5)
尿素氮(mmol/L)	7.05(2.6~7.5)
肌酐( $\mu\text{mol/L}$ )	101(53~97)
eGFR [ $\text{mL} \cdot \text{min}^{-1} (1.73 \text{ m}^2)^{-1}$ ]	57(56~122)
尿酸( $\mu\text{mol/L}$ )	494(155~357)
空腹血糖(mmol/L)	6.36(3.9~6.1)
总胆固醇(mmol/L)	7.21(3.49~5.18)
甘油三酯(mmol/L)	1.87(0.25~1.71)
24 h 尿蛋白定量(g/24 h)	1.09(尿量 1.95L)
IgG(g/L)	12.4(7~16)
IgA(g/L)	1.92(0.7~4.0)
IgM(g/L)	1.43(0.4~2.8)
补体 C3(g/L)	1.15(0.79~1.52)
补体 C4(g/L)	0.18(0.1~0.4)
抗 PLA2R 抗体(RU/mL)	3.12(<14)
ANA	阳性
ANA 谱	阴性
肝炎血清(HBsAg, HBcAb, Anti-HCV)	阴性
梅毒螺旋体及人免疫缺陷病毒抗体	阴性
ANCA 相关性抗原(ANCA, MPO, PR3)	阴性

注:eGFR 为估算肾小球过滤率 PLA2R 为磷脂酶 A2 受体;ANCA 为抗中性粒细胞胞浆抗体;ANA 为抗核抗体;括号内为检验正常值。

表 2 住院及随访期间患者清蛋白、尿红细胞计数、24 h 尿蛋白及肾功能的变化

日期	24 h 尿蛋白定量 (g/24 h)	血清白蛋白 (g/L)	尿素 (mmol/L)	血肌酐 ( $\mu\text{mol/L}$ )	eGFR [ $\text{mL} \cdot \text{min}^{-1}$ ( $1.73 \text{ m}^2$ ) $^{-1}$ ]	尿红细胞计数 ( $\mu\text{L}^{-1}$ )
2023 年 11 月 16 日	1.090	40.5	7.05	101.0	57	5.7
2023 年 12 月 24 日	0.984	39.1	6.10	104.0	57	15.1
2024 年 3 月 27 日	1.237	39.4	8.78	97.2	62	—

注:—表示无此项。

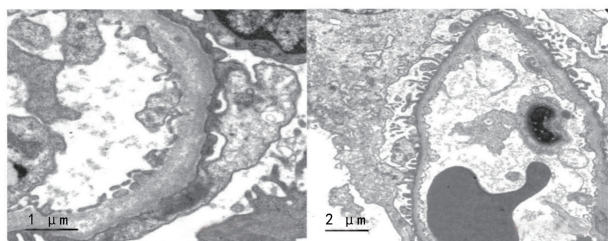


图 1 患者右肾皮质肾活检电镜显微图(400×)

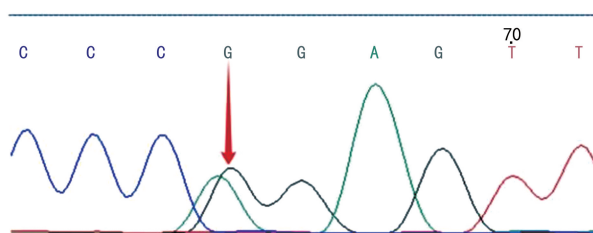


图 2 患者 COL4A3 基因 c.1132G>A 位点突变

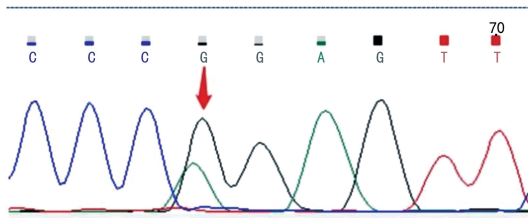


图 3 患者儿子 COL4A3 基因 c.1132G>A 位点突变

## 2 讨论

AS 是一种遗传异质性疾病, 又称眼耳肾综合征, 患病率为 1/50 000, 占终末期肾病(ESRD)的 0.5%~2.3%<sup>[4]</sup>。X 连锁遗传由编码  $\alpha 5$  链的 COL4A5 基因突变所致, 占 80%~85%, 病变基因位于 X 染色体长臂中部 Xq21~22, 女性患者病情往往轻于男性患者; 常染色体隐性遗传变异在 AS 患者中约占 15%, 源于位于 2q35~37 区的 COL4A3 或 COL4A4 基因的遗传缺陷, 预后较差, 且临床表现严重程度与基因型相关; 源于 COL4A3 或 COL4A4 基因的杂合突变也可导致常染色体显性遗传, 总体病情较轻, 薄基底膜肾病/良性家族性血尿也多为此类突变, 但临床较罕见, 发病率小于 5%<sup>[5-8]</sup>。这些突变使基因编码蛋白的结构及功能产生异常, 从而导致眼、耳蜗、肾等部位构建的 IV 型胶原网状结构缺失或破坏, 不能表现出相应的临床综合征<sup>[9]</sup>。然而, AS 基因表型多见, 由于 AS 难以察觉的临床表型, 多数患者就医时已进展为 ESRD。

本例患者表现为血尿、蛋白尿及肾功能减退, 肾组织活检见肾小球基底膜厚薄不一, 呈节段性撕裂、分层改变, 行基因检测发现 COL4A3 基因一处突变位点, 符合 AS 的诊断。不同遗传方式的 AS 存在基因型及表型的异质性, 其不同突变的位置、类型, 甚至年龄、性别都具有不同程度的临床表型<sup>[10]</sup>。甘氨酸取代是 AS 中最常见的致病性变体之一, 该患者基因检测提示 COL4A3 基因发生单个碱基替换, 导致蛋白质序列第 378 位氨基酸由甘氨酸替换为精氨酸, 该错义突变致使肾小球基底膜(GBM)中多种蛋白质的功能丧失, GBM 的改变以及基质和足细胞之间的异常相互作用可诱导 AS 的病理诊断, 并导致相关的继发性病理变化, 然后引起蛋白尿和继发性 FSGS 病变, 符合该患者病理检测结果<sup>[11-12]</sup>。此外, 本例患者为杂合突变, 其突变位点为 c.1132G>A(p.G378R), 目前暂未见与 AS 相关病例报道。然而, 在 COL4A3 相关 AS 患者中报道了这种 Gly 残基(p.Gly378Glu, p.Gly378Val)的不同替换, ACMG/AMP2015 指南目前判定其为可能致病的变异, 此变异可能是该患者最主要的致病原因。本例患者无肾病家族史, 其父母资料缺失, 儿子也检出该处基因突变, 应长期进行肾功能

监测。

目前, AS 仍缺乏有效的病因治疗方法, 现临床上多采用改善生活习惯、控制血压及早期药物治疗的使用等方式来降低尿蛋白、抗肾纤维化, 从而延缓疾病的进展<sup>[13]</sup>。目前, 有研究表明, 早期应用 RAS 阻滞剂可减少约 50% 的进展风险。目前, 已知达格列净治疗慢性肾脏病患者有降低蛋白尿、延缓肾衰的作用, 近期一项研究发现, 达格列净对于降低 RAS 患者 24 h 尿蛋白的疗效较为显著<sup>[14]</sup>。余甲基巴多索隆、microRNA-21、转化生长因子- $\beta 1$  等新药物的研发正在进行临床试验, 干细胞、基因疗法目前仍处于动物实验阶段, 尚未应用于临床, AS 治疗方式的选择仍较为局限<sup>[15]</sup>。目前, AS 仍面临许多尚未满足的诊疗需求, 其临床诊断仍主要依靠临床表现、病理检测及基因测序, 早期诊断及治疗对延缓 AS 患者肾衰竭具有重要意义。

综上所述, 此次发现 1 例由 COL4A3 基因的新突变位点 c.1132G>A(p.G378R) 所致的 AS 患者, 极大地丰富了 COL4A3 的突变基因谱, 为 AS 的临床筛查、个体化遗传学咨询及早期诊断提供了可靠的循证医学依据。

## 参考文献

- [1] WANG F, ZHAO D, DING J, et al. The first COL4A5 Exon 41A glycine substitution in a family with alport syndrome[J]. Front Pediatr, 2020, 8:153.
- [2] XIAO T L, ZHANG J, LIU L, et al. Genetic diagnosis of Alport syndrome in 16 Chinese families[J]. Mol Genet Genomic Med, 2024, 12(3): e2406.
- [3] KASHTAN C E. Alport syndrome: achieving early diagnosis and treatment[J]. Am J Kidney Dis, 2021, 77(2):272-279.
- [4] 朱园杰, 胡志娟. COL4A3 基因新突变导致的常染色体隐性遗传 Alport 综合征 1 例伴文献复习[J]. 临床肾脏病杂志, 2022, 22(8):701-704.
- [5] SIENES BAILO P, BANCALERO FLORES J L, LAHOZ ALONSO R, et al. A novel variant in the COL4A3 gene: etiology of Alport syndrome type 2 in a 38-year-old male with suspected hereditary kidney disease[J]. Adv Lab Med, 2021, 2(3):451-462.
- [6] KUEBLER B, ARAN B, MIQUEL-SERRA L, et al. Generation of integration-free induced

- pluripotent stem cell lines derived from two patients with X-linked Alport syndrome (XLAS) [J]. *Stem Cell Res*, 2017, 25: 291-295.
- [7] SAVIGE J, ARIANI F, MARI F, et al. Expert consensus guidelines for the genetic diagnosis of Alport syndrome [J]. *Pediatr Nephrol*, 2019, 34(7): 1175-1189.
- [8] NOZU K, NAKANISHI K, ABE Y, et al. A review of clinical characteristics and genetic backgrounds in Alport syndrome [J]. *Clin Exp Nephrol*, 2019, 23(2): 158-168.
- [9] SAVIGE J, LIPSKA-ZIETKIEWICZ B S, WATSON E, et al. Guidelines for genetic testing and management of alport syndrome [J]. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2022, 17(1): 143-154.
- [10] SAVIGE J, STOREY H, IL CHEONG H, et al. X-Linked and autosomal recessive alport syndrome: pathogenic variant features and further genotype-phenotype correlations [J]. *PLoS One*, 2016, 11(9): e0161802.
- [11] YEO J J, QIU Y M, JUNG G S, et al. Adverse effects of Alport syndrome-related Gly mis-
- sense mutations on collagen type IV: insights from molecular simulations and experiments [J]. *Biomaterials*, 2020, 240: 119857.
- [12] PAN S, YU R, LIANG S. Case report: a case report of Alport syndrome caused by a novel mutation of COL4A5 [J]. *Front Gene*, 2023, 14: 1216809.
- [13] WU J, ZHANG J, LIU L, et al. A disease-causing variant of COL4A5 in a Chinese family with Alport syndrome: a case series [J]. *BMC Nephrol*, 2021, 22(1): 380.
- [14] SONG Z R, LI Y, ZHOU X J, et al. Efficacy of dapagliflozin in adult autosomal recessive alport syndrome [J]. *Kidney Int Rep*, 2022, 7(9): 2116-2117.
- [15] KASHTAN C E, GROSS O. Clinical practice recommendations for the diagnosis and management of Alport syndrome in children, adolescents, and young adults—an update for 2020 [J]. *Pediatr Nephrol*, 2021, 36(3): 711-719.

(收稿日期: 2024-03-06 修回日期: 2024-07-21)

(上接第 3509 页)

- tumours in Europe [J]. *Eur J Surg Oncol*, 2012, 38(3): 214-221.
- [4] VAN DER LINDEN M, MEEUWIS K A P, BULTEN J, et al. Paget disease of the vulva [J]. *Crit Rev Oncol Hematol*, 2016, 101: 60-74.
- [5] KONSTANTINOVA A M, KAZAKOV D V. Extramammary paget disease of the vulva [J]. *Semin Diagn Pathol*, 2021, 38(1): 50687.
- [6] DELPORT E S. Extramammary paget's disease of the vulva: an annotated review of the current literature [J]. *Australas J Dermatol*, 2013, 54(1): 9-21.
- [7] 张晨昱, 孙智晶, 朱兰, 等. 原发性外阴 Paget 病 36 例临床分析 [J]. *中华妇产科杂志*, 2018, 53(8): 540-546.
- [8] WILKINSON E J, BROWN H M. Vulvar paget disease of urothelial origin: a report of three cases and a proposed classification of vulvar paget disease [J]. *Hum Pathol*, 2002, 33(5): 549-554.
- [9] ZHAO Y, GONG X M, LI N, et al. Primary extramammary Paget's disease: a clinicopathological study of 28 cases [J]. *Int J Clin Exp Pathol*, 2019, 12(9): 3426-3432.
- [10] CARTON I, LEBRETON M, TESSON C, et al. Paget's disease of the vulva: A challenge for the gynaecologist [J]. *J Gynecol Obstetr Human Rep*, 2021, 50(1): 101896.
- [11] ZHANG CY, SUN ZJ, ZHU L, et al. *Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi*, 2018, 53(8): 540-546.
- [12] PEI K G, ZHANG J W. Non-surgical treatment of vulvar Paget disease [J]. *Asian J Surg*, 2023, 46(12): 5715-5716.
- [13] DELLA CORTE L, CAFASSO V, CONTE C, et al. Medical and surgical strategies in vulvar paget disease: let's throw Some light! [J]. *J Pers Med*, 2023, 13(1): 100.
- [14] 王刚, 王登伟. 肛周 Paget 病 1 例 [J]. *中国肛肠病杂志*, 2022, 42(12): 77-78.

(收稿日期: 2024-02-06 修回日期: 2024-07-15)