

·综述·

遗传性肾炎的遗传学研究进展

梁卉, 陈海蔚, 邓昊*

(中南大学 湘雅三医院 医学实验中心, 中国湖南 长沙 410013)

摘要: 遗传性肾炎(hereditary nephritis, HN)是一组与遗传有关, 主要累及肾小球的肾脏疾病, 常伴有其它器官的损伤。HN呈家族聚集性, 可表现为常染色体显性遗传、常染色体隐性遗传和X连锁遗传, 有些家系还表现为非孟德尔遗传和线粒体遗传。对HN主要疾病的临床表型、遗传学和动物模型的总结和对HN疾病的深入研究有可能找到疾病的致病突变, 以及更好地了解疾病的分子机制。

关键词: 遗传性肾炎; 遗传模式; 基因; 异质性; 动物模型

中图分类号: R741.05

文献标识码: A

文章编号: 1007-7847(2013)05-0465-06

Progresses on Genetics of Hereditary Nephritis

LIANG Hui, CHEN Hai-wei, DENG Hao*

(Center of Experimental Medicine of The Third Xiangya Hospital, Central South University, Changsha 410013, Hunan, China)

Abstract: Hereditary nephritis (HN) is a group of inherited kidney disorders involving glomerulus and other organs. A familial aggregation in some families suggested autosomal dominant inheritance, autosomal recessive inheritance and X-linked inheritance. Non-Mendelian and Mitochondrial inheritance patterns also have been observed in some families. Discussion of the clinical feature, the genetics and animal model of major types of HN and further analyses of HN may lead to the identification of disease-causing mutations and a better understanding of the molecular mechanisms in HN.

Key words: hereditary nephritis; mode of inheritance; gene; heterogeneity; animal models

(*Life Science Research*, 2013, 17(5): 465~470)

遗传性肾炎(hereditary nephritis, HN)是一组与遗传有关的主要累及肾小球的肾脏疾病, 常伴有其它器官的损伤, 包括 Alport 综合征(Alport syndrome, ATS)、薄基底膜肾病(thin basement membrane nephropathy, TBMN, 又称家族性良性血尿)、遗传性免疫性肾炎、Fabry 病(Fabry disease, FD)、先天性肾病综合征(congenital nephritic syndrome, CNS)和其他疾病引起的肾炎并发症等。部分遗传性肾炎呈家族聚集性, 表现为常染色体显性遗传(autosomal dominant inheritance, AD), 常染色体隐性遗传(autosomal recessive inheritance, AR)和X连锁遗传(X-linked inheritance, XL)。一些家系还表现为非孟德尔遗传和线粒体遗传。

1 ATS

ATS 是以家族性进行性出血性肾炎、眼疾和耳聋为特征的一种遗传病, 发病率约为 1/5 000^[1]。1927 年 Alprot 首次报道该病, 家系中受累患者表现为进行性血尿和耳聋, 男性患者早年死于尿毒症, 女性患者存活时间较长^[2]。ATS 首发症状一般为肾脏症状, 儿童期表现为周期性镜下或肉眼血尿, 男性患者比女性患者发病早^[3]。其它症状还包括神经性耳聋和眼部疾病。典型病理改变为肾脏基底膜超微结构改变(变薄、增厚和破裂), 但疾病早期可能观察不到患儿肾脏的病理改变, 给病理学快速诊断带来一定难度^[1]。肾功能衰竭呈渐进性,

收稿日期: 2013-02-28; 修回日期: 2013-05-07

基金项目: 国家自然科学基金资助项目(81101339); 教育部新世纪优秀人才支持计划项目(NCET-080563); 中南大学“升华学者计划”特聘教授岗位项目(邓昊); 中央高校基础研究基金资助项目(2011JQ014); 教育部高等学校博士学科点专项科研基金课题项目(20110162110026); 中南大学湘雅三医院重点培育学科基金资助项目(临床检验诊断学)。

作者简介: 梁卉(1987-), 女, 山西孝义人, 硕士研究生, 从事疾病遗传学研究, E-mail: lianghui129@163.com; *通讯作者: 邓昊(1973-), 男, 湖南长沙人, 中南大学教授, 博士生导师, 主要从事疾病遗传学研究, Fax: 0731-88618339, E-mail: hdeng008@yahoo.com.

约 0.3%~2.3% 的患者最终进展为末期肾病(end-stage renal disease, ESRD). X 连锁 ATS (X-linked ATS, XL-ATS) 患者发生 ESRD 比例较高, 12% 的女性患者在 40 岁之前发展为 ESRD, 30% 的女性患者在 60 岁前发展为 ESRD, 而男性患者几乎全部发展为 ESRD^[4]. 大多数 ATS 患者存在耳聋症状, 因此, 当血尿伴耳聋时应高度怀疑 ATS. 9%~82% 的患者发生眼疾, 病变常发生在晶状体、视网膜和角膜, 最常见的病理改变是前圆锥晶状体和视网膜膜斑点. 患儿眼部异常较为罕见, 但随着年龄的增长, 眼部缺陷的发生率和严重程度增高^[5]. 存在视网膜疾病的男性患者 30 岁前易发生肾功能衰竭^[6].

ATS 是一种单基因遗传病, 由编码 IV 型胶原的基因突变引起. 疾病基因包括 *COL4A3* (the collagen of basement membrane, alpha-3 chain gene)、*COL4A4* 和 *COL4A5*. 最常见的 ATS 为 XL, 约占 80%, 其次为 AR, 约占 15%, 还有少数患者呈 AD.

XL-ATS 由 *COL4A5* 基因杂合突变引起, *COL4A5* 基因位于 Xq22.3, 长 250 kb, 含 51 个外显子, 编码 1 685 个氨基酸残基($\alpha 5$ (IV)链). $\alpha 5$ (IV)链由 26 个氨基酸信号肽、甘氨酸-X-Y 三联结构(Gly-Xaa-Yaa-repeat sequence, GXY) 反复串联而成的胶原区(1 430 个氨基酸)和羧基端非胶原区(carboxyl-terminal noncollagenous domain, NC1; 229 个氨基酸) 组成, NC1 区对启动 IV 型胶原三股螺旋结构的形成有重要的作用^[7]. 目前已发现的 *COL4A5* 基因突变超过 440 种, 不同地区和种族患者的基因突变不同, 且不存在突变热点^[8]. 绝大部分突变为遗传性, 也有 10%~15% 的突变是新发生的, 提示该病存在很大的危害性^[8]. 由于女性患者保留一条正常 X 染色体, 基因功能未完全丧失, 而男性患者只存在一条异常 X 染色体, 因此男性患者一般比女性患者表现为更严重临床症状^[9]. *COL4A5* 基因变异类型与临床症状存在一定的相关性, 大片断重组、无义突变和移码突变与青少年发病有关, 而剪切位点突变、GXY 胶原重复甘氨酸替代突变(特别是外显子 1~20)或 $\alpha 5$ 链 NC1 区氨基酸重组携带者 30 岁后常进展为 ESRD^[8]. 一项对 681 例男性 XL-ATS 患者研究发现 *COL4A5* 基因变异与 ESRD 的发病年龄相关, 如错义突变致病患者平均发病年龄为 37 岁, 剪切位点突变为 28 岁, 截断突变为 25 岁, 小的删除为 22 岁, 而靠近 5' 端的基因突变患者常具有更早的发病年龄. 剪切突变和截断突变比错义突变

更容易导致患者发生眼病和听力损伤^[6]. 不同地区患者进展为 ESRD 的比例不同, 1%~2% 欧洲患者和 2.3% 美国患者进行了肾脏移植, 而 18% 法国患者进行了透析, 法国患者 ESRD 比例较高可能是法属波利尼西亚 ATS 患者具有高频 *COL4A5* 基因外显子串联重复序列. 该基因突变使男性患者有更为严重和高外显眼部症状^[10]. 在一位严重症状的女性患者中发现 t (X; 1)(q22.3; p36.32) 平衡易位, 提示染色体异常可能是导致女性严重症状的原因^[11]. ATS 患者中还表现出两个特殊的亚型, 包括 ATS 伴弥漫性平滑肌瘤 (Alport syndrome and diffuse leiomyomatosis, ATS-DL) 和 ATS 伴精神发育迟缓、面中部发育不良和椭圆形红细胞贫血 (Alport syndrome, mental retardation, midface hypoplasia and elliptocytosis, ATS-MR). 2%~5% 青年型 XL-ATS 伴有 DL. 遗传学研究发现 *COL4A5* 和 *COL4A6* 基因 5' 端的缺失突变 (包含双向启动子缺失) 可能是 ATS-DL 的病因^[12]. ATS-DL 主要累及厚肌层, 导致食道、支气管、肠道和女性生殖道假性肌层肥大. 一些患者还表现类似失弛缓症的状况, 86% 的患者出现吞咽困难, 27% 的患者出现肺部疾病或胸骨后疼痛, 一些患者还出现体重减轻和咯血等症状. ATS 伴弥漫性食道癌患者出现呼吸困难, 可能是由于食道癌压迫气管^[12]. ATS-MR 患者表现为肾炎、听力损伤、精神发育迟缓、面部发育不全和椭圆形红细胞增多症. 包含 *COL4A5*、*FACL4*、*AMMECR1*、*NXT2*、*KCNE5* 和 *GUCY2F* 基因的 X 染色体部分缺失均被研究发现引起疾病发生^[13]. 但是这些候选基因对 ATS-MR 的致病作用还不清楚, 是单基因异常, 还是多基因缺失累积作用, 需要进一步研究.

常染色体隐性遗传性 ATS (autosomal recessive ATS, AR-ATS) 由 *COL4A3* 或 *COL4A4* 基因纯合或复合杂合突变引起. 患者症状较严重, 男女无明显区别, 一般在 30 岁左右发生 ESRD. 女性患者具有严重的临床表型, 患者父母多为近亲结婚, 男性患者的父亲存在镜下血尿和免疫组化检测缺乏 $\alpha 3$ ~ $\alpha 5$ 标记^[14]. 已发现至少 47 种 *COL4A3* 基因突变和 27 种 *COL4A4* 基因突变与 AR-ATS 发病相关^[15].

常染色体显性遗传性 ATS (autosomal dominant ATS, AD-ATS) 较为罕见. 共报道 6 个家系, 3 个由 *COL4A3* 基因突变引起, 3 个由 *COL4A4* 基因突变引起. 可表现为父到子遗传传递模式, 该

类型症状较轻, 男女表现类似症状, ESRD 和听力损伤一般出现在 50 岁以后, 无眼部疾病^[14, 15]。

自发犬类和基因改造小鼠动物模型已应用于 HN 病理过程和治疗研究 (药物治疗和基因治疗)^[16]。萨摩耶犬模型表现 X 连锁遗传, 存在 *COL4A5* 基因突变^[17]。AD-HN 斗牛犬和 AR-HN 英国可卡犬动物模型致病基因并未鉴定。这些动物模型均具有类似 ATS 的肾脏症状和预后, 如 ESRD 和肾功能衰竭等^[17, 18]。除肾脏症状外, HN 斗牛犬表现前圆锥晶状体, 其余自发犬模型均罕见肾脏外症状^[18]。ATS 小鼠动物模型一般剔除 *COL4A3* 基因部分区域 ($\alpha 3$ 胶原的非成胶区)、*COL4A3* 或 *COL4A4* 基因。其中 *COL4A3* 基因剔除小鼠模型最常见, 肾脏改变类似人 AR-ATS, 于 70 d 左右死于肾衰竭^[19]。Gross 等发现 *DDR1/COL4A3* 双剔除小鼠比单剔除 *COL4A3* 基因小鼠临床症状轻, 存活期长^[20]。针对人类 *COL4A5* 基因 G5X 无义突变 ATS 小鼠模型表现蛋白尿、氮质血症、肾小球和肾小管间质进展性病变和多种组织学异常, 且雄性小鼠比雌性小鼠自发死亡早。*COL4A5*、*COL4A3* 和 *COL4A4* 小鼠基因模型罕见肾脏以外的临床症状, 一定程度上制约了 ATS 病理过程的研究。其他基因改造小鼠也表现出与 ATS 类似的临床症状, *Mpv17* 转基因小鼠表现为早期的进行性肾小球硬化和肾病综合征, 并有耳蜗神经元损伤。与人 ATS 症状相似, 可能 *Mpv* 小鼠具有与人类 ATS 相似的病理过程, 可用于 ATS 肾脏和内耳关系的研究^[21]。*CBA/Ca-kdkd* 小鼠动物模型也存在肾脏基底膜的病理改变, 如增厚、扩大和折叠^[22]。

2 TBMN

TBMN 是一种常染色体显性遗传疾病, 首发症状为儿童期镜下血尿。一般表现为间歇性肉眼血尿。绝大多数患者仅发生血尿, 部分患者仅表现为蛋白尿, 肾功能一般正常。40% TBMN 患者存在 *COL4A3* 或 *COL4A4* 基因的杂合突变^[23]。该疾病与 AD-ATS 有类似的基因基础, 尽管一些研究认为 ATS 和 TBMN 为两种不同的疾病^[14], 但我们认为 TBMN 也可作为 ATS 的一种特殊亚型。在基因重要功能区域发生突变引起 AD-ATS, 而在非重要功能区域发生变异引起 TBMN。

3 IgA 样肾病

IgA 样肾病是最常见的肾小球肾炎, 也是发

生 ESRD 的主要原因, 全球受累患者约占 1.3%。IgA 肾病典型的临床症状为血尿和蛋白尿, 40 岁左右发病, 以肉眼血尿伴随粘膜感染为首发症状, 30%~40% 的患者最终发展为 ESRD。患者肾脏有 IgA 的免疫复合物沉积和肾小球系膜增殖。该病存在种族和地区差异, 新加坡男性患者发病率较高, 而法国、澳大利亚、匈牙利和北美部分地区发病率较低^[24]。

由于缺乏系统性家族史调查资料, IgA 样肾病一般不认为是遗传病。美国和德国的流行病学调查显示 4%~10% 的 IgA 样肾病患者存在肾病家族史。中国、日本和土耳其也发现家族中多个成员患病^[25]。家族聚集性提示遗传因素在发病中的作用。IgA 样肾病是一种复杂的疾病, 不完全符合孟德尔遗传定律, 可能由基因-基因和/或基因-环境相互作用导致。家族性 IgA 肾病可能为常染色体显性遗传外显不完全遗传, 目前发现至少 7 个基因位点 (6q22-23、3p24-23、4q26-31、17q12-22、2q36、1q32、22q12) 可能与 IgA 样肾病有关, 但至今未鉴定出致病基因或易感基因^[24-26]。对黎巴嫩患者研究没有发现已知的疾病位点, 提示还可能还存在其他致病位点^[27]。除了全基因组扫描定位基因位点, 一些肾病相关基因也可作为 IgA 样肾病的候选基因用于疾病发病机制的研究。选择素是一种肾小球和肾小管白细胞聚集的粘附分子, 可能与 IgA 样肾病的发病相关。选择素 SELE8、SELL10 和 SELL1 的 TGT 单体型与日本 IgA 样肾病患者发病相关, 而 P-选择素基因启动子区域-825A/G 变异与中国患者相关^[28, 29]。选择素中 C1402 和 C712 可能是 IgA 样肾病发展为 ESRD 的保护因子^[30]。其它基因如 *HLA-DRA*、*GNB3*、*IGHMBP2*、*TNFA*、*IFNG*、*TGFB1*、*C1GALT1*、*SCGB1A1*、*SERPINB7*、*CFH*、*PIGR* 等作为候选基因进行了研究, 但是缺乏重复性, 是否是 IgA 样肾病的致病基因或易感基因还有待进一步研究证实^[31]。

ddY 小鼠是 IgA 样肾病的一个自发动物模型, 表现为蛋白尿, 系膜增生性肾炎并伴有严重的肾小球 IgA 沉积, 但无血尿^[32]。*UGB* (the uteroglobin gene) 基因剔除小鼠为镜下血尿、IgA 和 C3 沉积, 与人 IgA 样肾病类似^[33]。

4 FD

FD 是一种进行性 XL 隐性遗传病, 由糖脂代谢异常导致溶酶体 α -半乳糖苷酶 A 活性的不足

或缺乏引起, 发病率超过 1/100 000, 多见于男性患者. 可发生神经痛、皮肤血管角化瘤、蛋白尿、肾功能衰竭、心肌病、心律失常、短暂性脑缺血发作和中风等. 肾脏损伤较为常见, 1/4 男性和 1/10 女性发病早期表现为蛋白尿, 最终进展为慢性肾炎. FD 致病基因为 *GLA* (the alpha-galactosidase A gene), 至少发现 585 种基因变异^[34]. 最近研究发现 *PON1* 基因 55MM 可能与 FD 肾脏症状相关, 但还需进一步功能分析证实^[35].

5 CNS

CNS 一般指出生后 <3 个月发生的 NS, 最常见的类型为芬兰型, 约占芬兰人口的 1/8 200, 是一种常染色体隐性遗传病. 临床特点为出生时大量蛋白尿、大胎盘、明显水肿和典型近端小管征的径向扩张. 随年龄增长, 病理改变更严重. 已发现 140 多种 *NPHS1* 基因突变, L41fsX91 和 R1109X 为芬兰 CNS 突变热点, 分别占 78% 和 16%. 此外 *NPHS2*、*PLCE1* 和 *WT1* 基因也认为和 CNS 相关^[36].

6 TINU

肾小管间质性肾炎葡萄膜炎综合症(tubulointerstitial nephritis and uveitis syndrome, TINU) 是一种累及肾和眼的综合症, 女:男=3:1, 平均发病年龄为 15 岁, 男性比女性发病早^[37]. 眼部疾患预后较好, 通常表现数月到数年双侧非肉芽肿性前葡萄膜炎, 可自愈或只需局部治疗即可获得良好的效果. 而特发性急性肾小管间质性肾炎即使采用全身强的松治疗, 初诊后 6~9 个月肾活检表现为急性炎症甚至瘢痕. 未经有效治疗的患者可发展为慢性肾炎、高血压和末期肾功能衰竭等^[38]. TINU 罕见, 目前仅报道约 200 例. 异卵双生子患病、兄弟姐妹患病和母子患病提示 TINU 存在一定的遗传性^[38]. 目前主要认为白细胞相关抗原(human leukocyte antigen, HLA) 与 TINU 相关, 存在遗传异质性. HLA-B14、HLA-DQA1*01、HLA-DQA1*0101、HLA-DQB1*05、HLA-DQB1*0501、HLA-DRB1*01 和 HLA-DRB1*0102 等单体型与 TINU 明显相关^[39]. HLA-DQA1*01/DQB1*05/DRB1*01 和 HLA-DRB1*0102 单体型在 TINU 中表现较高频率^[37-39].

7 MYH9 相关疾病

MYH9 (myosin heavy chain 9, nonmuscle, MYH9) 相关疾病是一类由 *MYH9* 基因突变引起

的常染色体显性遗传病, 30%~70% 的 MYH9 相关疾病患者表现出蛋白尿和/或血尿^[40]. 其中 Epstein 综合征和 Fechtner 综合征是罕见的常染色体显性肾病, 表现为遗传性肾炎、耳聋、眼病、血小板减少症、巨血小板减少症和白细胞包涵体. MYH9 相关疾病的肾脏症状轻重不一, 可表现镜下血尿或无症状蛋白尿, 部分患者在青春期则可出现 ESRD^[23]. 错义突变包括 S96L、K371N、K373N、R1165C、D1424N、E1841K、R1933X 和 R718W 等^[40, 41]. Epstein-Fechtner 综合征患者 *MYH9* 基因 R702 足细胞结构迅速恶化, 更易发生局灶阶段性肾小球硬化^[42]. *Myh9*^{-/-}小鼠胚胎期死亡, *Myh9*^{+/-}小鼠无耳聋或蜗球囊发育不良^[43].

8 Papillorenal 综合征

Papillorenal 综合征是一种以眼和肾功能异常为主的常染色体显性遗传病, 其它症状还包括膀胱输尿管返流, 高频听力下降, 中枢神经系统异常和/或生殖器异常, 致病基因为 *PAX2* 基因^[44], 至少 12 种基因变异与 Papillorenal 综合征有关.

9 APL

获得性部分性脂肪营养不良(acquired partial lipodystrophy, APL)是一种对称性上身脂肪消失的疾病, 约有 22% 的患者发生膜增生性肾炎. APL 并不是单纯的孟德尔遗传病, 由多种因素共同作用引起. *LMNB2* 基因的 IVS1AS-6C/T、R215Q 和 A407T 变异与单纯型 APL(不伴膜增生性肾炎)相关^[45], APL 伴膜增生性肾炎的致病基因并未鉴定.

10 SLE 伴肾炎

系统性红斑狼疮 (systemic lupus erythematosus, SLE) 是一种免疫性疾病, 由遗传和环境共同作用引起. 40%~75% SLE 患者肾脏受累, 是 SLE 严重的临床表型之一, 也是 SLE 患者死亡主要原因之一. 疾病位点定位于 10q22.3 (systemic lupus erythematosus with nephritis, susceptibility to 1, *SLEN1*)、2q34-35 (*SLEN2*)、11p15.6 (*SLEN3*), 20 多个基因的变异可能与 SLE 伴肾炎发生率和严重程度有关^[46], 但结果有待进一步证实.

11 GFND

纤维接蛋白肾小球病(glomerulopathy with fibronectin deposits, GFND)是一种常染色体显性遗传

传病, 外显与年龄相关, 蛋白尿、镜下血尿、高血压和大量肾小球纤维连接蛋白沉积导致 ESRD. GFND 基因位点在 1q32 和 2q34. FN1 基因(the fibronectin 1 gene)定位于 2q34 是该病致病基因^[47].

12 CTN

慢性肾小管间质性肾病 (chronic tubulointerstitial nephropathy, CTN) 是一种线粒体遗传性疾病, 表现为非特异性慢性肾小管间质疾病, 发育不良和 Fanconi 综合征. 肾脏活检肾小管萎缩和间质纤维化, 肾小管上皮细胞线粒体超微结构病理改变, 线粒体 2.7 kb mtDNA 缺失和 A5656G 可能与 CTN 相关^[48].

13 展望

HN 是一组复杂的疾病, 存在临床和遗传异质性, 由于患儿常缺乏明显的肾脏病理学改变, 给临床诊断带来一定的困难. 单纯的 HN 在儿童早期并不能完全区分, 详细的家族调查, 如遗传模式, 家族其他患者的发病年龄和临床症状 (血尿、蛋白尿、ESRD 以及神经性耳聋和眼部缺陷等) 出现的时间将有助于疾病的诊断. 临床诊断应进行肾功能常规检验, 尿液分析和分子遗传学研究^[49]. 家族性病例早期肾活检是很必要的和有意义的, 临床上应该鼓励家族中至少一例患者进行早期肾活检. 但是目前对于家族性血尿的患者在早期进行肾活检还是发展为蛋白尿时进行肾活检还存在着争议. Kashtan 相关运算法则提示, 患者皮肤活检 $\alpha 5(\text{IV})$ 阳性需进行肾活检后进行分子遗传学检测^[50]. HN 遗传模式多样, 涉及的基因及变异较多, 且很少存在突变热点. 详细的临床评估和基因诊断, 有助于开展产前诊断和优生优育^[51]. 鉴定更多 HN 致病基因以及构建新的遗传缺陷动物模型有助于阐明 HN 的遗传学基础和开展实验性治疗研究.

参考文献(References):

- [1] MAZIERS N, DAHAN K, PIRSON Y. From Alport syndrome to benign familial hematuria: clinical and genetic aspect[J]. *Nephrologie and Therapeutique*, 2005, 1(2): 90-100.
- [2] ALPORT A C. Hereditary familial congenital hemorrhagic nephritis[J]. *British Medical Journal*, 1927, 1(3454): 504-506.
- [3] ONI A O, EWEKA A O, OTUAGA P O, *et al.* Alport's syndrome[J]. *Saudi Journal of Kidney Diseases and Transplantation*, 2009, 20(6): 1087-1089.
- [4] BASSAREO P P, MARRAS A R, MERCURO G. Ventricular septal defect in a child with Alport syndrome: a case report[J]. *BMC Cardiovascular Disorders*, 2010, (10): 48.
- [5] HENTATI N, SELLAMI D, MAKNI K, *et al.* Ocular findings in

- Alport syndrome: 32 case studies[J]. *Journal Francais D'ophtalmologie*, 2008, 31(6 Pt 1): 597-604.
- [6] BEKHEIRNIA M R, REED B, GREGORY M C, *et al.* Genotype-phenotype correlation in X-linked Alport syndrome[J]. *Journal of the American Society of Nephrology (JASN)*, 2010, 21(5): 876-883.
- [7] ZHOU J, HERTZ J M, LEINONEN A, *et al.* Complete amino acid sequence of the human alpha 5 (IV) collagen chain and identification of a single-base mutation in exon 23 converting glycine 521 in the collagenous domain to cysteine in an Alport syndrome patient[J]. *The Journal of Biological Chemistry*, 1992, 267(18): 12475-12481.
- [8] CROCKETT D K, PONT-KINGDON G, GEDGE F, *et al.* The Alport syndrome COL4A5 variant database[J]. *Human Mutation*, 2010, 31(8): E1652-1657.
- [9] KASHTAN C E. Alport syndrome and the X chromosome: implications of a diagnosis of Alport syndrome in females[J]. *Nephrology Dialysis Transplantation*, 2007, 22(6): 1499-1505.
- [10] ARRONDEL C, DESCHÈNES G, le MEUR Y, *et al.* A large tandem duplication within the COL4A5 gene is responsible for the high prevalence of Alport syndrome in French Polynesia[J]. *Kidney International*, 2004, 65(6): 2030-2040.
- [11] IJIMA K, NOZU K, KAMEI K, *et al.* Severe Alport syndrome in a young woman caused by a t(X; 1)(q22.3; p36.32) balanced translocation[J]. *Pediatric Nephrology*, 2010, 25(10): 2165-2170.
- [12] LIVNAT G, BEST L A, GURALNIK L, *et al.* Pulmonary outcome of Alport syndrome with familial diffuse esophageal leiomyomatosis[J]. *Pediatric Pulmonology*, 2011, 46(6): 614-616.
- [13] MELONI I, VITELLI F, PUCCI L, *et al.* Alport syndrome and mental retardation: clinical and genetic dissection of the contiguous gene deletion syndrome in Xq22.3 (ATS-MR)[J]. *Journal of Medical Genetics*, 2002, 39(5): 359-365.
- [14] GUBLER M C. Inherited diseases of the glomerular basement membrane[J]. *Nature Clinical Practice (Nephrology)*, 2008, 4(1): 24-37.
- [15] HERTZ J M. Alport syndrome. Molecular genetic aspects[J]. *Danish Medical Bulletin*, 2009, 56(3): 105-152.
- [16] HEIKKILÄ P, TRYGGVASON K, THORNER P. Animal models of Alport syndrome: advancing the prospects for effective human gene therapy[J]. *Experimental Nephrology*, 2000, 8(1): 1-7.
- [17] LEES G E, HELMAN R G, KASHTAN C E, *et al.* A model of autosomal recessive Alport syndrome in English cocker spaniel dogs[J]. *Kidney International*, 1998, 54(3): 706-719.
- [18] HOOD J C, SAVIGE J, HENDTLASS A, *et al.* Bull terrier hereditary nephritis: a model for autosomal dominant Alport syndrome[J]. *Kidney International*, 1995, 47(3): 758-765.
- [19] GROSS O, BEIROWSKI B, KOEPKE M L, *et al.* Preemptive ramipril therapy delays renal failure and reduces renal fibrosis in COL4A3-knockout mice with Alport syndrome[J]. *Kidney International*, 2003, 63(2): 438-446.
- [20] GROSS O, GIRGERT R, BEIROWSKI B, *et al.* Loss of collagen-receptor DDR1 delays renal fibrosis in hereditary type IV collagen disease[J]. *Matrix Biology*, 2010, 29(5): 346-356.
- [21] MEYER zum GOTTESBERGE A M, REUTER A, WEIHER H. Inner ear defect similar to Alport's syndrome in the glomerulosclerosis mouse model Mpv17[J]. *European Archives of oto-rhino-laryngology*, 1996, 253(8): 470-474.
- [22] SIBALIC V, SUN L, SIBALIC A, *et al.* Characteristic matrix and tubular basement membrane abnormalities in the CBA/Ca-kdld mouse model of hereditary tubulointerstitial disease[J]. *Nephron*, 1998, 80(3): 305-313.
- [23] KASHTAN C E, SEGAL Y. Genetic disorders of glomerular basement membranes[J]. *Nephron Clinical Practice*, 2011, 118(1): c9-18.
- [24] HSU S I. Racial and genetic factors in IgA nephropathy[J]. *Seminars in Nephrology*, 2008, 28(1): 48-57.
- [25] BEERMAN I, NOVAK J, WYATT R J, *et al.* The genetics of IgA nephropathy[J]. *Nature clinical practice (Nephrology)*, 2007, 3(6): 325-338.
- [26] GHARAVI A G, KIRYLUK K, CHOI M, *et al.* Genome-wide association study identifies susceptibility loci for IgA nephropathy[J]. *Nature Genetics*, 2011, 43(4): 321-327.

- [27] KARNIB H H, SANNA-CHERCHI S, ZALLOUA P A, *et al.* Characterization of a large Lebanese family segregating IgA nephropathy[J]. *Nephrology Dialysis Transplantation*, 2007, 22 (3): 772-777.
- [28] WANG Z H, WANG W M, ZHOU T, *et al.* The association of single nucleotide P-selectin gene polymorphism with IgA nephropathy[J]. *Chinese Journal of Internal Medicine*, 2006, 45 (7): 559-564.
- [29] TAKEI T, IIDA A, NITTA K, *et al.* Association between single-nucleotide polymorphisms in selectin genes and immunoglobulin A nephropathy[J]. *American Journal of Human Genetics*, 2002, 70(3): 781-786.
- [30] WATANABE Y, INOUE T, OKADA H, *et al.* Impact of selectin gene polymorphisms on rapid progression to end-stage renal disease in patients with IgA nephropathy[J]. *Internal Medicine*, 2006, 45(16): 947-951.
- [31] KIRYLUK K, NOVAKJ J, GHARAVI A G. Pathogenesis of immunoglobulin A nephropathy: recent insight from genetic studies[J]. *Annual Review of Medicine*, 2013, 64: 339-356.
- [32] TOMINO Y. Pathogenetic and therapeutic approaches to IgA nephropathy using a spontaneous animal model, the ddY mouse[J]. *Clinical and Experimental Nephrology*, 2011, 15(1): 1-7.
- [33] ZHENG F, KUNDU G C, ZHANG Z, *et al.* Uteroglobin is essential in preventing immunoglobulin A nephropathy in mice[J]. *Nature Medicine*, 1999, 5(9): 1018-1025.
- [34] GERMAIN D P. Fabry disease [J]. *Orphanet Journal of Rare Diseases*, 2010, 5: 30.
- [35] SHEMESH T, WHYBRA C, DELGADO-SANCHEZ S, *et al.* Paraoxonase (PON1) gene polymorphisms in Fabry disease: correlation with renal disease[J]. *Nephron Clinical Practice*, 2010, 116(4): c289-293.
- [36] BENOIT G, MACHUCA E, ANTIGNAC C. Hereditary nephrotic syndrome: a systematic approach for genetic testing and a review of associated podocyte gene mutations[J]. *Pediatric Nephrology*, 2010, 25(9): 1621-1632.
- [37] MACKENSEN F, BILLING H. Tubulointerstitial nephritis and uveitis syndrome[J]. *Current Opinion in Ophthalmology*, 2009, 20(6): 525-531.
- [38] MACKENSEN F, DAVID F, SCHWENGER V, *et al.* HLA-DRB1*0102 is associated with TINU syndrome and bilateral, sudden-onset anterior uveitis but not with interstitial nephritis alone[J]. *The British Journal of Ophthalmology*, 2011, 95(7): 971-975.
- [39] LEVINSON R D, PARK M S, RIKKERS S M, *et al.* Strong associations between specific HLA-DQ and HLA-DR alleles and the tubulointerstitial nephritis and uveitis syndrome[J]. *Investigative Ophthalmology and Visual Science*, 2003, 44 (2): 653-657.
- [40] HAN K H, LEE H, KANG H G, *et al.* Renal manifestations of patients with MYH9-related disorders[J]. *Pediatric Nephrology*, 2011, 26(4): 549-555.
- [41] HEATH K E, CAMPOS-BARROS A, TOREN A, *et al.* Non-muscle myosin heavy chain IIA mutations define a spectrum of autosomal dominant macrothrombocytopenias: May-Hegglin anomaly and Fechtner, Sebastian, Epstein, and Alport-like syndromes[J]. *American Journal of Human Genetics*, 2001, 69(5): 1033-1045.
- [42] SEKINE T, KONNO M, SASAKI S, *et al.* Patients with Epstein-Fechtner syndromes owing to MYH9 R702 mutations develop progressive proteinuric renal disease[J]. *Kidney International*, 2010, 78(2): 207-214.
- [43] PARKER L L, GAO J, ZUO J. Absence of hearing loss in a mouse model for DFNA17 and MYH9-related disease: the use of public gene-targeted ES cell resources[J]. *Brain Research*, 2006, 1091(1): 235-242.
- [44] ECCLES M R, SCHIMMENTI L A. Renal-coloboma syndrome: a multi-system developmental disorder caused by PAX2 mutations[J]. *Clinical Genetics*, 1999, 56(1): 1-9.
- [45] HEGELE R A, CAO H, LIU D M, *et al.* Sequencing of the re-annotated LMNB2 gene reveals novel mutations in patients with acquired partial lipodystrophy[J]. *American Journal of Human Genetics*, 2006, 79(2): 383-389.
- [46] MOREL L. Genetics of human lupus nephritis[J]. *Seminars in Nephrology*, 2007, 2(1)7: 2-11.
- [47] CASTELLETTI F, DONADELLI R, BANTERLA F, *et al.* Mutations in FN1 cause glomerulopathy with fibronectin deposits[J]. *Proceedings of the National Academy of Sciences USA*, 2008, 105(7): 2538-2543.
- [48] ZSURKA G, ORMOS J, IVÁNYI B, *et al.* Mitochondrial mutation as a probable causative factor in familial progressive tubulointerstitial nephritis[J]. *Human Genetics*, 1997, 99(4): 484-487.
- [49] DELTAS C, PIERIDES A, VOSKARIDES K. The role of molecular genetics in diagnosing familial hematuria (s)[J]. *Pediatric Nephrology*, 2012, 27(8): 1221-1231.
- [50] KASHTAN C E. Familial hematuria[J]. *Pediatric Nephrology*, 2009, 24(10): 1951-1958.
- [51] 梁卉, 魏毅, 邓昊. 原发性震颤的遗传学研究进展[J]. *生物化学与生物物理进展*(LIANG H, GUO Y, DENG H. Progress in genetics of essential tremor[J]. *Progress in Biochemistry and Biophysics*, 2011; 38(1): 5-10.

(上接第 435 页)

- [4] STEGGER M, LINDSAY J A, MOODLEY A, *et al.* Rapid PCR detection of *Staphylococcus aureus* clonal complex 398 by targeting the restriction-modification system carrying sau1-hsdS1[J]. *Journal of Clinical Microbiology*, 2011, 49(2): 732-734.
- [5] 谈忠鸣, 鲍昌俊, 潘红星, 等. 快速 PCR 检测猪链球菌 2 型方法的研究及应用[J]. *江苏预防医学*(TAN Zhong-ming, BAO Chang-jun, PAN Hong-xing, *et al.* Establishment of fast PCR assay 5 species genes for *Streptococcus Suis* serotype 2 and its application to detect strains isolated from Jiangsu[J]. *Jiangsu Journal of Preventive Medicine*), 2012, 23(6): 9-11.
- [6] 赵静雪, 崔光红, 辛敏通, 等. 金钱白花蛇快速 PCR 鉴别方法的建立[J]. *药学报*(ZHAO Jing-xue, CUI Guang-hong, XIN Min-tong, *et al.* The establishment of PCR system to identify *Bungarus multicinctus* rapidly[J]. *Acta Pharmaceutica Sinica*), 2010, 45(10): 1327-1332.
- [7] 赵成萍, 袁建琴, 唐中伟, 等. 转基因棉籽 DNA 提取纯化及快速 PCR 检测研究[J]. *现代农业科技*(ZHAO Cheng-ping, YUAN Jian-qin, TANG Zhong-wei, *et al.* Study on DNA extraction purification and rapid detection of transgenic cottonseed[J]. *Modern Agricultural Sciences and Technology*), 2011, (3): 32-32, 35.
- [8] LAURIN N, FRÉGEAU C. Optimization and validation of a fast amplification protocol for AmpFLSTR® Profiler Plus® for rapid forensic human identification[J]. *Forensic Science International: Genetics*, 2012, 6(1): 47-57.
- [9] 王鸿迪, 董海成, 于俊峰, 等. AmpFISTR Sinofiler 快速 PCR 扩增初探[J]. *中国法医学杂志*(WANG Hong-di, DONG Hai-cheng, YU Jun-feng, *et al.* Preliminary study of AmpFISTR Sinofiler rapid PCR[J]. *Chinese Journal of Forensic Medicine*), 2012, 27(5): 397-398.
- [10] LOUNSBURY J A, KARLSSON A, MIRANIAN D C, *et al.* From sample to PCR product in under 45 minutes: a polymeric integrated microdevice for clinical and forensic DNA analysis[J]. *Lab on a Chip*, 2013, 13(7): 1384-1393.