

Alport 综合征眼部表现及其病理机制研究进展

林叶婷

引用:林叶婷. Alport 综合征眼部表现及其病理机制研究进展. 国际眼科杂志 2019;19(3):409-413

作者单位:(300000) 中国天津市儿童医院眼科

作者简介:林叶婷, 硕士, 住院医师, 研究方向:眼科临床。

通讯作者:林叶婷.710013268@qq.com

收稿日期:2018-09-05 修回日期:2019-01-21

摘要

Alport 综合征(Alport syndrome, AS)是一种累及肾脏、耳、眼的基底膜结构异常的遗传性疾病,发病率约为 1:5000。其眼部异常的报道较少见,但对疾病的诊断却有重要的价值,眼部异常相关病理机制分析将为我们揭开眼部异常发生的真正原因,对于疾病的认识和治疗具有重要意义。

关键词: Alport 综合征;眼部表现;病理机制;基因突变;基底膜

DOI:10.3980/j.issn.1672-5123.2019.3.14

Research progress of ocular manifestations and pathological mechanisms in Alport syndrome

Ye-Ting Lin

Department of Ophthalmology, Tianjin Children's Hospital, Tianjin 300000, China

Correspondence to: Ye-Ting Lin. Department of Ophthalmology, Tianjin Children's Hospital, Tianjin 300000, China. 710013268@qq.com

Received:2018-09-05 Accepted:2019-01-21

Abstract

• Alport syndrome (AS) is a genetic disease characterized by abnormal basement membrane structure of the kidneys, ears and eyes. The incidence of the disease is 1:5000 approximately. The report on ocular manifestations is relatively scarce, however, it is of great value to diagnosis of the disease. The ocular tissue histopathological analysis provides an effective method to uncover the pathological mechanisms of AS. Besides, it is good for understanding and treatment of AS.

• **KEYWORDS:** Alport syndrome; ocular manifestations; pathological mechanisms; gene mutation; basal membrane

Citation: Lin YT. Research progress of ocular manifestations and pathological mechanisms in Alport syndrome. *Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci)* 2019;19(3):409-413

0 引言

Alport 综合征(Alport syndrome, AS)是一种与遗传相关的肾脏疾病,是由于编码 IV 型胶原蛋白的基因突变(COL4A3, COL4A4, COL4A5)引起全身基底膜编码异常的一系列疾病的总称,临床上以肾功能损害、高频感音性耳聋、眼部异常为特点。1927 年, Alport^[1]首次报道了这一疾病,将其定义为以肾脏损害和感音性耳聋为特点的遗传性疾病,1956 年, Sohar^[2]首次报道了 AS 的眼部异常,并且将眼部表现纳入 AS 的临床表现中,至此完善了 Alport 综合征的定义并沿用至今。Alport 综合征的眼部表现已经被越来越多的临床研究报道,国外报道 AS 的眼部表现发病率约为 11%~92%^[3],眼部异常的病理发病机制虽然未完全明确,但也正在被越来越多的临床研究探索中,本文将对目前报道的 Alport 综合征眼部表现和病理发病机制作一综述。

1 晶状体

圆锥状晶状体(lenticonus)是 Alport 综合征的常见眼部异常,临床上表现为进行性加重的近视,患者经常需要更换眼镜,不伴有眼痛,夜盲,或是色觉损害,但视力会受到严重影响。据报道圆锥状晶状体在 Alport 综合征中的发生率约为 24%~37%^[4]。诊断依靠裂隙灯检查,表现为晶状体前或后表面凸出,呈“油滴状”现象,并且以前部圆锥状晶状体最多见,多累及双眼,是 Alport 综合征的特异性眼部表现^[5],有研究报道其相关性约为 90%^[6],故临床上若观察到双眼圆锥状晶状体的患者,要排除其为 AS 患者的可能性。后部圆锥状晶状体少见,多单眼发病,且与 Alport 综合征没有特异性联系^[7]。

正常的晶状体囊膜的主要成分是 IV 型胶原蛋白,此外还有 I、III 型胶原蛋白、层黏连蛋白和纤连蛋白^[8]。Barnard 等^[9]研究显示晶状体上皮基底膜是由 IV 型胶原蛋白组成的网状结构,NC-1 结构域(C 端的非胶原区)就是这张网的铰链结构,Alport 综合征患者的 NC-1 结构域异常,网格间的连接点异常,导致上皮基底膜无法耐受因调节产生的物理机械力,上皮细胞无法维持立方形的结构,晶状体囊膜出现裂痕,形成了圆锥状晶状体,甚至会导致自发性囊膜破裂的发生。

Streeten 等^[10]通过电子显微镜观察,发现圆锥状晶状体破碎的囊膜表现为上皮基底膜层变薄破裂、纤维组织中大量液泡形成。Choi 等^[11]也观察到圆锥状晶状体前囊膜的晶状体上皮形态极其不规则,边界模糊,细胞核小且颜色暗淡,边缘不规则,细胞质缺乏细胞器,上皮细胞呈立方形,细胞间互相挤压,并且发现圆锥状晶状体不仅是晶状体中央囊膜变薄,周边囊膜也变薄,内三分之二的囊膜表面存在大量裂隙,裂隙大部分是垂直状的,包含纤维组织和液泡。这些表现都证实了 IV 型胶原蛋白结构异常导致的晶状体上皮基底膜的结构异常,是引起圆锥状晶状体的主要原因。

2 视网膜

视网膜病变是 Alport 综合征最常见的眼部异常,发病率为 85%~90%^[12]。目前报道的 Alport 综合征的视网膜病变表现包括斑点状视网膜病变(dot-and-fleck retinopathy)、黄斑区视网膜变薄(macular thinning)、黄斑裂孔(macular hole)、视网膜脱离(retinal detachment)、黄斑区视网膜反光异常、黄斑中心凹病变(foveopathy)等。

2.1 斑点状视网膜病变 斑点状视网膜病变是 Alport 综合征最常见的视网膜表现,发病率约 20%~80%^[13]。包括黄斑周边斑点状视网膜病变和周边斑块状视网膜病变(peripheral coalescing fleck retinopathy),一般不影响视力,不需要治疗^[14]。其中黄斑周边斑点状视网膜病变在 Alport 综合征患者中的发病率约 20%~75%,周边斑块状视网膜病变的发病率约 50%~80%。黄斑周边斑点状视网膜病变表现为与中心凹以 ILM/NFL 为界分布的散在斑点,而周边斑块状视网膜病变以不对称性、融合性的斑点为特征,分布于黄斑中心凹和血管弓之间。Shaw 等^[15] 研究指出视网膜周边斑点状病变的出现对于 Alport 综合征的诊断具有重要的意义,尤其是对于 X 性连锁显性突变类型的女性患者,它的出现还与早期肾脏功能减退具有相关性。因此对于出现斑点状视网膜病变的患者应高度怀疑其 AS 的可能。

最初的研究显示 IV 型胶原蛋白仅存在于视网膜色素上皮和 Bruch 膜中,对于斑点状视网膜病变的研究报道显示,其发病机制主要是由于视网膜色素上皮或者 Bruch 膜的退化^[16]。1977 年 Polak 等^[17] 报道了斑点状视网膜病变主要是由于内层视网膜异常导致。但其病理发病情况及机制未有深入研究。

2010 年,Savige 等^[18] 研究发现 $\alpha 3$ 、4、5 型胶原链是组成 ILM 和 RPE 基底膜的主要结构,Bruch 膜的主要组成成分是 $\alpha 1/2$ 链。因此 IV 型胶原蛋白也存在于 ILM 以及 RPF 基底膜中,而不止存在于 Bruch 膜中。运用 OCT 对斑点状视网膜病变患者进行检查,发现视网膜内界膜(inner limiting membrane, ILM)和神经纤维层(nerve fiber layer, NFL)反光明显增强,而色素上皮层-Bruch 膜和脉络膜复合体(Bruch's membrane-choroid complex, RPE-BMCC)反光强度不及前者。因此目前认为 ILM 结构异常可能是斑点状视网膜病变主要的发病机制,推测 AS 患者 IV 型胶原结构异常导致的 ILM、RPE 和 Bruch 膜的异常,使得玻璃体对视网膜的牵引力变大,干扰了视网膜营养吸收,同时阻碍了代谢废物的清理,最终形成视网膜斑点的临床表现,即斑点是由一些异常的 IV 型胶原 $\alpha 5$ 链亚单位聚集于细胞外形成的。Cho 等^[19] 通过 En face OCT 分层扫描检查了 AS 患者的视网膜,在 ILM 和 RPE 基底膜(Bruch 膜的一部分)水平扫描发现了视网膜斑点的存在,也证实了上述推测。

2.2 黄斑区颞侧视网膜变薄 黄斑区视网膜变薄在 Alport 综合征患者中的发病率约 30%~90%^[5],在眼底表现为黄斑区视网膜反光变暗,为椭圆形暗反光,且多位于黄斑颞侧^[20]。

有研究报道黄斑颞侧视网膜厚度变薄,表现为视网膜内、外层厚度均变薄,而黄斑中心凹厚度正常^[5,21]。Savige 等^[18] 通过 OCT 检查比较了 AS 患者黄斑区各个象限视网膜厚度,发现黄斑区各象限视网膜厚度下降是由于 ILM/

NFL 和 INF 变薄,并且以黄斑颞侧外部视网膜厚度下降最显著,在此区域 ILM/NFL 变薄最明显。因此 AS 患者 IV 型胶原蛋白结构异常导致视网膜各层结构异常是引起了黄斑区颞侧视网膜变薄的主要原因。

2.3 黄斑裂孔和视网膜劈裂 黄斑裂孔是罕见的 Alport 综合征相关的眼部表现,发病率低于 5%。黄斑裂孔是严重影响视力的疾病,中心视力明显下降,伴视物变形。由于 Alport 综合征患者的黄斑区视网膜全层厚度变薄,邻近组织结构异常,因此 Alport 患者的黄斑裂孔手术治疗效果不佳^[5]。AS 患者的视网膜劈裂现象报道较少,也是罕见的眼部异常。

Snead 等^[22] 研究发现黄斑裂孔是由于 Alport 综合征患者 IV 型胶原结构的异常,导致了 ILM 和 Bruch 膜的结构异常,Ahmed 等^[20] 报道了 ILM 和 Bruch 膜的结构异常引起液体快速流入视网膜内,同时伴有不规则的玻璃体对视网膜的牵引,这些因素共同形成了黄斑裂孔。这与 Shaikh 等^[23] 研究结果一致。Mete 等^[24] 研究提出除了 Bruch 膜的异常导致的组织液的快速流入视网膜内以外,还有肾功能损害导致的高血压引起视网膜血管渗透性增加,从而导致视网膜色素上皮萎缩,在以上两者的共同作用下,视网膜内囊状腔隙形成,这些腔隙逐渐融合,然后发生自发破裂,才引起了黄斑裂孔的形成。2012 年 Thomas 等首次报道了 AS 患者中黄斑区视网膜劈裂的存在,并且推断其病因可能是由于 Bruch 膜以及视网膜色素上皮的异常,导致视网膜内液体积聚从而形成了视网膜劈裂^[25]。2016 年 Thomas 等^[26] 首次报道了 AS 患者的中周部视网膜劈裂的存在,研究结果显示视网膜劈裂的原因除了 Bruch 膜结构异常引起视网膜内液体体积聚,还与 ILM 膜的结构异常,导致玻璃体对视网膜的异常牵引有关。

2.4 视网膜脱离 视网膜脱离是罕见的 Alport 综合征相关的眼部表现,2000 年,Yasuzumi 等^[27] 报道了 1 例严重的双侧视网膜脱离的 Alport 综合征患者,其视网膜脱离不累及视盘,大小约 3PD,眼底可见少量出血和棉柔斑,荧光造影显示视盘和黄斑间的多点状渗漏。但当通过治疗使得全身情况稳定后,双眼严重的黄斑区视网膜脱离也随之好转,患者视力提升。提示视网膜脱离与肾功能异常密切相关,由于肾功能衰竭,视网膜血管水肿增厚,动脉内皮消失,视网膜基底膜功能异常,均可导致液体渗入视网膜内,从而引起视网膜脱离。除此之外,Marmor 等^[28] 研究发现 IV 型胶原结构异常引起的视网膜色素上皮层的结构异常,从而导致其转运能力损害也是引起严重的视网膜脱离的重要原因。

2.5 黄斑区视网膜异常反光

2.5.1 视网膜毯样反光 视网膜毯样反光层是猫科和犬科动物脉络膜的反光细胞层,它能导致眼底金箔样色泽的反光。类似的毯样反光(tapetal-like reflex)已经被发现存在于视锥细胞营养不良、幼年期先天性黄斑变性、视网膜色素膜炎、X 连锁的视网膜劈裂症患者中。

在一些 AS 患者的眼底检查中也观察到了视网膜毯样反光现象,Noble 等^[29] 报道了许多不同视网膜疾病出现视网膜毯样反光的病例,发现视网膜毯样反光患者的黄斑区视网膜色素上皮萎缩,导致黑色素的集合与分散,从而形成了这种特殊的眼底反光现象。Berendschot 等^[30] 通过研究色素性视网膜炎症患者中黄斑区毯样反光的现象,发现

毯样反光位于脉络膜反光之前,并且通过研究推测是由于视网膜光感受器外节的异常、RPE 的异常或者是 Bruch 膜的异常引起的这种现象。

Guadalupe 等^[31]通过荧光造影检查发现了具有毯样反光现象的 AS 患者黄斑区 RPE 萎缩性改变,并且发现视网膜毯样反光层是由覆盖于视网膜大血管表面的密集黄色斑点组成,该反光可能位于视网膜神经纤维层表面,内界膜表面或者是玻璃体视网膜交界面,故 AS 患者眼底的毯样反光是指围绕在中心凹周边和大血管弓之间的环状结构,是由密集微小斑点聚集而成的特殊反光现象^[32]。由于 Alport 综合征是全身基底膜的结构异常,因此 Kashtan 等^[33]提出毯样视网膜反光有可能是 IV 型胶原蛋白异常引起的视网膜内界膜的异常导致的,但其病理学发病机制仍需进一步的研究来报道。

2.5.2 黄斑区特殊反光现象 在部分 AS 患者中观察到了黄斑区特殊反光的现象,即黄斑区菱形反光现象(“lozenge”现象)或黄斑区暗反光现象(“dull macular reflex”现象),这是由于 AS 患者黄斑区视网膜变薄引起的黄斑区反射变暗,致使眼底呈现出的比正常圆形中心凹反光范围更大、卵圆形的反光^[5,18]。Colville 等^[32]报道 23 例 Alport 综合征患者的眼底情况(其中 X 性连锁显性突变患者 14 例,常染色体隐性突变患者 7 例),在 38% 的 X 性连锁显性突变型的男性患者和 14% 的常染色体隐性突变患者的眼底检查中发现了黄斑区特殊反光现象。研究结果表明 AS 患者眼底出现的黄斑区特殊反光现象是由于 AS 患者黄斑区视网膜缺乏斑点,这与周边的斑点状视网膜病变形成了对比,从而使得黄斑区显现出更暗淡光芒的现象。Mete 等^[24]研究发现当 Alport 综合征患者的肾脏功能损害严重的时候,黄斑区特殊反光现象出现的可能性更大,提示该现象可能与严重的肾功能损害有相关性,可以预测肾功能的早期损害,因此对于 Alport 综合征的早期诊断和预后都有重要作用。

2.6 黄斑中心凹病变 与 Alport 综合征相关的黄斑中心凹病变,如中心凹色素减退,一般不影响视力,易被忽视^[34],黄斑中心凹病变常与斑点状视网膜病变或者其他眼部异常共同出现,严重的患者,偶尔可以发现黄斑卵黄囊样病变,或者黄斑区“牛眼征”。Savige 等^[35]报道了区别于牛眼征的黄斑区微小的色素性黄斑病变(pigment maculopathy),包括补丁状或者斑点状黄斑区色素减退或色素过度沉着,并且指出牛眼征和色素性黄斑病变的出现,代表了长期视网膜的损害。OCT 检查发现黄斑中心凹下的 RPE 和 Bruch 膜的不规则改变。Thomas 等^[26]分析 AS 患者黄斑区卵黄囊样病变原因,可能是由于 IV 型胶原结构异常导致 Bruch 膜异常,引起 Bruch 膜渗漏,致使感光细胞外节的代谢产物的积累而形成。

3 角膜

角膜损害在 Alport 综合征患者中较少见,主要包括复发性角膜上皮糜烂和角膜后部多形性萎缩,都是由于 IV 型胶原形成异常导致角膜上皮基底膜和角膜基质结构异常引起,可引起单侧或双侧眼痛、眼红、畏光、流泪等症状。有些可以通过治疗好转,有些则转化为角膜混浊或角膜瘢痕,影响视力。有研究显示角膜表现可以作为早期 Alport 综合征的诊断依据,多出现于青少年,肾衰和肾外表现不明显时。但是角膜病变与特异性的基因突变没有特殊

联系。

3.1 角膜后部多形性营养不良 PPCD 是一种罕见的、双侧角膜内皮及深基质层多形性改变的角膜后部营养不良,又称遗传性深层营养不良、遗传性角膜水肿、内层大泡性角膜病、聚集性小泡或 Schnyder 后部疱疹等。患者多无自觉症状,或有眼部异物感,畏光流泪等眼部不适。诊断主要依靠利用裂隙灯显微镜或者前部 OCT 检查,可见后部角膜表面存在囊泡簇(类似甜甜圈样)或者“蜗牛样足迹”^[36]。

Teekhasaene 等^[37]报道 17 例患有 Alport 综合征的患者,发现其中 11 例患有后部角膜多形性营养不良,提示 PPCD 有可能是常见的但容易被忽视的眼部表现,并且推测 PPCD 与后弹力膜异常具有相关性。有部分研究发现与 PPCD 相关的后部角膜表面的囊泡来自于死亡的细胞或者是来自于因后弹力层异常导致的多层的上皮样细胞隆起^[38-40],提示 PPCD 还与角膜内皮上皮化有关。Rodrigues 等^[41]研究发现了 PPCD 患者角膜后表面存在异常细胞,通过免疫荧光检查,发现了这些异常细胞中存在角蛋白,证实了这些异常细胞是上皮样细胞,也证实了 PPCD 的病理发病机制是角膜内皮的上皮化。Kraig 等^[42]通过对 1 例进行了角膜移植术的 Alport 综合征患者的角膜的检查,在共聚焦显微镜下显示后弹力膜的线状高反射,深基质层线状改变,浅层和中层基质之间有弥散的高反射,提示其角膜基质细胞缺乏。而角膜内皮细胞表现为多层结构,且细胞间成熟的细胞桥粒和微绒毛结构缺乏,免疫组化染色显示异常内皮细胞中角蛋白阳性,提示角膜内皮上皮化。证实角膜基质变薄,角膜基质细胞减少,角膜内皮细胞上皮化都是 Alport 综合征引起后部角膜多形性营养不良的致病原因。

3.2 复发性角膜上皮糜烂 复发性角膜上皮糜烂的发病率低于 10%,Rhys 等^[43]通过报道存在复发性角膜上皮糜烂的 Alport 综合征患者推论,IV 型胶原蛋白结构异常,使得角膜上皮基底膜的结构异常,是引起复发性角膜上皮糜烂的主要原因。

Ramamurthi 等^[44]进一步通过研究发现角膜上皮细胞与角膜基质之间的黏着是依靠角膜上皮基底膜上的黏着复合体来实现的,大量的半桥粒是黏着复合物的主要成分,半桥粒散落在上皮细胞基底部,发出纤细的纤维直抵上皮基底膜,使得上皮基底膜和上皮细胞紧密连接。因此当角膜上皮基底膜结构异常时,此种黏着复合体也受损,使得角膜上皮细胞容易剥离,形成复发性角膜上皮糜烂。

关于 Alport 综合征的病理研究主要是基底膜的研究,基底膜主要是由层黏连蛋白、IV 型胶原蛋白、巢蛋白以及硫酸蛋白多糖这四种蛋白构成的细胞外基质薄片^[45],其中,IV 型胶原分子是由 3 条 α 链紧密扭曲而成的螺旋结构, α 链有 6 种,分别为 $\alpha 1 \sim \alpha 6$ 链,这 6 种链分别由 6 个不同基因参与编码,分别为 COL4A1 和 COL4A2(位于 13 号染色体);COL4A3 和 COL4A4(位于 2 号染色体),以及 COL4A5 和 COL4A6(位于 X 染色体)。AS 患者的 COL4A5、COL4A3、COL4A4 基因发生突变,致使 IV 型胶原 $\alpha 5$ 、 $\alpha 3$ 、 $\alpha 4$ 链合成异常,从而影响 3 股螺旋结构的合成而导致 IV 型胶原结构异常,继而引起全身基底膜结构的异常。在眼部,IV 型胶原蛋白存在于角膜上皮基底膜、晶状体上皮基底膜、视网膜内界膜、Bruch 膜、视网膜色素上皮

基底膜中,因此IV型胶原蛋白结构的异常就会导致眼部异常的发生。当前 Alport 综合症的病理研究主要集中于肾脏病理的研究,依靠肾脏活检,AS 典型的病理改变在光镜下表现为肾小球细胞增生、肾间质泡沫细胞浸润^[46],其他表现有肾小球硬化或新月体形成、系膜细胞或基质增生、足细胞减少、毛细血管开放差或塌陷、肾小管上皮细胞变性、肾间质增宽或纤维化。电镜下可表现为肾小球基底膜变薄、厚薄不均或撕裂、分层或网格状改变等。但基于 Alport 综合症眼部表现的病理研究国内外报道均较少,多集中于描述角膜上皮基底膜,晶状体囊膜基底膜变化(如上),还有文献报道了 COL4A3 基因敲除鼠视网膜基底膜明显比野生型小鼠薄,且 RPE 细胞之间连接松散,微绒毛结构松散无序,基底皱褶部分消失等明显病变^[47],这些是 AS 引起视网膜病变的病理表现,但具体病理机制不详,仍有待更进一步的研究报道。

4 小结

综上所述,Alport 综合症的眼部表现多种多样,以前部圆锥状晶状体和斑点状视网膜病变最常见,其病理学发病机制与 Alport 综合症突变基因引起的IV型胶原蛋白结构异常密切相关,眼部IV型胶原蛋白的分布情况,将决定眼部异常表现的发病位置及发病特点,对于指导眼部异常的治疗具有重要意义。不同致病基因的突变导致的异常IV型胶原蛋白分布特点不尽相同,不同眼部表现与致病基因及疾病预后也有一定相关性,今后的研究将着重于明确不同致病基因与临床表现的联系,以求通过基因检测来达到预测疾病进展,从而缓解疾病进程,直至通过基因手段达到治愈疾病的目的。

参考文献

- 1 Alport AC. Hereditary familial congenital haemorrhagic nephritis. *Br Med J* 1927;1(3454):504-506
- 2 Sohar E. Renal disease, inner ear deafness, and ocular changes; a new hereditary familial syndrome. *AMA Arch Intern Med* 1956; 97(5):627-630
- 3 Govan JA. Ocular manifestations of Alport's syndrome: a hereditary disorder of basement membranes? *Br J Ophthalmol* 1983; 67(8):493-503
- 4 Colville DJ, Savige J. Alport syndrome. A review of the ocular manifestations. *Ophthalmic Genet* 1997;18(4):161-173
- 5 Savige J, Sheth S, Leys A, et al. Ocular Features in Alport Syndrome: Pathogenesis and Clinical Significance. *Clin J Am Soc Nephrol* 2015;10(4):703-709
- 6 Junk AK, Stefani FH, Ludwig K. Bilateral anterior lenticonus; Scheimpflug imaging system documentation and ultrastructural confirmation of Alport syndrome in the lens capsule. *Arch Ophthalmol* 2000;118(7):895-897
- 7 Jacobs K, Meire FM. Lenticonus. *Bull Soc Belge Ophthalmol* 2000; 277:65-70
- 8 Sonarkhan S, Ramappa M, Chaurasia S, et al. Bilateral anterior lenticonus in a case of Alport syndrome: a clinical and histopathological correlation after successful clear lens extraction. *BMJ Case Rep* 2014; 2014. pii: bcr2013202036
- 9 Barnard K, Burgers SA, Carter DA. Three-dimensional structure of type IV collagen in the mammalian lens capsule. *J Struct Biol* 1900;108(1):6-13
- 10 Streeten BW, Robinson MR, Wallace R, et al. Lens capsule abnormalities in Alport's syndrome. *Arch Ophthalmol* 1987; 105(12):1693-1697

- 11 Choi Jh, Na Ks, Bae Sh, et al. Anterior Lens Capsule Abnormalities in Alport Syndrome. *Korean J Ophthalmol* 2005;19(1):84-89
- 12 Gelissen O, Hendrikse F, Schroder CH, et al. Retinal abnormalities in Alport's syndrome. *Acta Ophthalmol(Copenh)* 1988;66(6):713-717
- 13 Wang Y, Sivakumar V, Mohammad M, et al. Clinical and genetic features in autosomal recessive and X-linked Alport syndrome. *Pediatr Nephrol* 2014;29(3):391-396
- 14 Gehrs KM, Pollock SC, Zilkha G. Clinical features and pathogenesis of Alport retinopathy. *Retina* 1995;15(4):305-311
- 15 Shaw EA, Colville D, Wang YY, et al. Characterization of the peripheral retinopathy in X-linked and autosomal recessive Alport syndrome. *Nephrol Dial Transplant* 2007;22(1):104-108
- 16 Hochgesand P, Steinbach PO, Straub E. Ocular manifestations in Alport's syndrome (author's transl). *Klin Monbl Augenheilkd* 1974;165(3):447-452
- 17 Polak BC, Hogewind BL. Macular lesions in Alport's disease. *Am J Ophthalmol* 1977;84(4):532-535
- 18 Savige J, Liu J, DeBuc DC, et al. Retinal Basement Membrane Abnormalities and the Retinopathy of Alport Syndrome. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2010;51(3):1621-1627
- 19 Cho IH, Kim HD, Jung SJ, et al. En face optical coherence tomography findings in a case of Alport syndrome. *Indian J Ophthalmol* 2017; 65(9):877-879
- 20 Ahmed F, Kamae KK, Jones DJ, et al. Temporal macular thinning associated with X-linked Alport syndrome. *JAMA Ophthalmol* 2013;131(6):777-782
- 21 Usui T, Ichibe M, Hasegawa S, et al. Symmetrical reduced retinal thickness in a patient with Alport syndrome. *Retina* 2004; 24(6):977-979
- 22 Snead MP, Snead DR, Mahmood AS, et al. Vitreous detachment and the posterior hyaloid membrane: a clinicopathological study. *Eye (Lond)* 1994;8(2):204-209
- 23 Shaikh S, Garretson B, Williams GA. Vitreoretinal degeneration complicated by retinal detachment in alport syndrome. *Retina* 2003;23(1):119-120
- 24 Mete UO, Karaaslan C, Ozbilgin MK, et al. Alport's syndrome with bilateral macular hole. *Acta Ophthalmol Scand* 1996;74(1):77-80
- 25 Moisseiev E, Barak A. Bilateral macular retinoschisis in a patient with x-linked alport syndrome. *Retin Cases Brief Rep* 2012;6(1):4-6
- 26 Thomas AS, Baynham JT, Flaxel CJ. Macular holes, vitelliform lesions, and midperipheral retinoschisis in alport syndrome. *Retin Cases Brief Rep* 2016;10(2):109-111
- 27 Yasuzumi K, Futagami S, Mochizuki M. Bilateral Serous Retinal Detachment Associated with Alport's Syndrome. *Ophthalmologica* 2000; 214(4):301-304
- 28 Marmor MF. New hypotheses on the pathogenesis and treatment of serous retinal detachment. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 1988;226(6):548-552
- 29 Noble KG, Margolis S, Carr RE. The Golden Tapetal Sheen Reflex in Retinal Disease. *Am J Ophthalmol* 1989;107(3):211-217
- 30 Berendschot TT, DeLint PJ, van Norren D. Origin of tapetal-like reflexes in carriers of X-linked retinitis pigmentosa. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1996;37(13):2716-2723
- 31 Guadalupe CC, Graciana FP, Itamar Y, et al. Tapetal-like sheen associated with fleck retinopathy in Alport syndrome. *Retina* 2003;23(2):245-247
- 32 Colville D, Wang YY, Tan R, et al. The retinal "lozenge" or "dull macular reflex" in Alportsyndrome may be associated with a severe retinopathy and early-onset renal failure. *Br J Ophthalmol* 2009;93(3):383-386

- 33 Kashtan CE. Alport syndrome. An inherited disorder of renal, ocular, and cochlear basement membranes. *Medicine (Baltimore)* 1999;78(5):338-360
- 34 Setälä K, Ruusuvaara P. Alport syndrome with hereditary macular degeneration. *Acta Ophthalmol(Copenh)* 1989;67(4):409-414
- 35 Savige J, Wang Y, Crawford A, et al. Bull's eye and pigment maculopathy are further retinal manifestations of an abnormal Bruch's membrane in Alport syndrome. *Ophthalmic Genet* 2017;38(3):238-244
- 36 Grupcheva CN, Chew GS, Edwards M, et al. Imaging posterior polymorphous corneal dystrophy by in vivo confocal microscopy. *Clin Exp Ophthalmol* 2001;29(4):256-259
- 37 Teekhasaene C, Nimmanit S, Wutthiphon S, et al. Posterior polymorphous dystrophy and Alport syndrome. *Ophthalmology* 1991;98(8):1207-1215
- 38 Sabates R, Krachmer JH, Weingeist TA. Ocular findings in Alport's syndrome. *Ophthalmologica* 1983;186(4):204-210
- 39 Sekundo W, Lee WR, Kirkness CM, et al. An ultrastructural investigation of an early manifestation of the posterior polymorphous dystrophy of the cornea. *Ophthalmology* 1994;101(8):1422-1431
- 40 Laganowski HC, Sherrard ES, Muir MG. The posterior corneal surface in posterior polymorphous dystrophy: A specular microscopical study. *Cornea* 1991;10(3):224-232
- 41 Rodrigues MM, Sun TT, Krachmer J, et al. Epithelialization of the cornea endothelium in posterior polymorphous dystrophy. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1980;19(7):832-835
- 42 Kraig S, Bower, MD, Jayson D. et al. Novel Corneal Phenotype in a Patient with Alport Syndrome. *Cornea* 2009;28(5):599-606
- 43 Rhys C, Snyers B, Pirson Y. Recurrent corneal erosion associated with Alport's syndrome. Rapid communication. *Kidney Int* 1997;52(1):208-211
- 44 Ramamurthi S, Rahman MQ, Dutton GN, et al. Pathogenesis, clinical features and management of recurrent corneal erosions. *Eye (Lond)* 2006;20(6):635-644
- 45 Funk SD, Bayer RH, Malone AF, et al. Pathogenicity of a Human Laminin β 2 Mutation Revealed in Models of Alport Syndrome. *J Am Soc Nephrol* 2018;29(3):949-960
- 46 Wu Y, Chen Y, Chen D, et al. Presence of foam cells in kidney interstitium associated with progression of renal injury in patients with glomerular diseases. *Nephron Clin Pract* 2009;113(3):155-161
- 47 娄楚媛. col4a3 基因敲除对视网膜的影响. 中国医科大学 2018