

· 病案报道 ·

# 儿童原发性高草酸尿症 1 型 1 例并文献复习

冯潇雨, 程娜, 张荣军, 柳方娥

山东第一医科大学第一附属医院 山东省千佛山医院小儿肾脏内分泌科, 山东 济南 250000

**摘要:** 原发性高草酸尿症(PH)是一种罕见的常染色体隐性遗传疾病,PH1 为其最常见的类型,其发病率低,临床表现具有高度异质性,漏诊率高,治疗费用高。但目前国内关于 PH1 的病例报道较少。本文报道 2019 年山东省千佛山医院小儿肾脏内分泌科收治的 1 例儿童 PH1 患者,该患儿以反复泌尿系结石起病,最终确诊 PH1,并先后进行了肝移植及肾移植。本文并对相关文献进行了复习。

**关键词:** 高草酸尿症;原发性;儿童;肝移植;肾移植;透析治疗

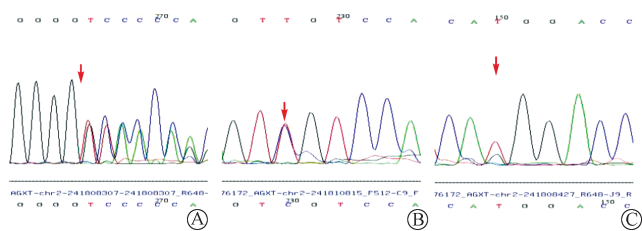
**中图分类号:** R589 **文献标识码:** B **文章编号:** 1674-8182(2021)09-1245-05

原发性高草酸尿症(primary hyperoxaluria, PH)是一种罕见的以乙醛酸盐代谢障碍为特点的常染色体隐性遗传疾病,由 Lepoutre 在 1925 年首次报道相关病例。根据缺陷酶种类的不同,PH 分为 PH1、PH2、PH3 三型<sup>[1]</sup>。PH1 为最常见的类型,但目前国内关于 PH1 的病例报道仍较少,本文报道 1 例儿童 PH1 患者,并对相关文献进行复习。

## 1 临床资料

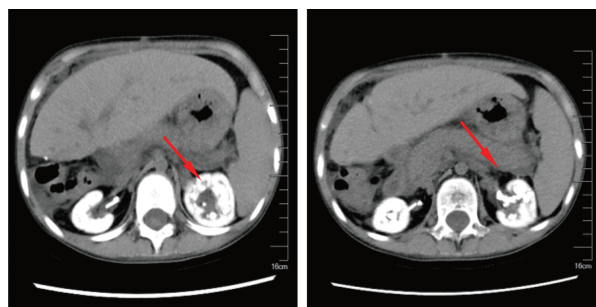
患儿,男性,8 岁,因“确诊原发性高草酸尿症 1 型 4 月余,为透析治疗”入院。患儿 2014 年因腹痛查超声示双肾结石,此后尿中断排石及肉眼血尿,先后就诊于多家医院,因年龄及结石较小,未予特殊处理。患儿 2019 年 10 月出现腹痛、排尿费力,尿线细,当地医院超声示双肾实质回声增强、双肾结石(多发)、双肾积水、右输尿管结石并右输尿管积水,CT 示双肾结石(多发)、右侧输尿管结石并右肾积水、双肾实质回声增强,遂转入上级医院行经皮肾左肾盂结石钬激光碎石术,术前尿素氮 19.38 mmol/L,肌酐 224.6 μmol/L,术中留置双 J 管,因结石数量过多送检结石成分分析及基因检测,结石成分分析结果报告一水草酸钙 70%,二水草酸钙 30%,基因检测共发生 3 处突变,突变位点为 AGXT 基因,突变类型为复合杂合突变,变异位点分别为 c.26dupC(来自父亲)、c.473C>T 及 c.145A>C(来自母亲)(图 1)。根据基因检测结果,患儿明确诊断 PH1 型,于 2019 年 12 月行活体肝移植术,术后给予他克莫司、吗替麦考酚酯、甲泼尼龙抗排异,因肾功能损害进展至尿毒症期,规律

行血液透析治疗。既往否认其他疾病,父母体检,否认近亲结婚及家族遗传病病史。入院查体:血压 147/104 mm Hg,体重 28 kg,身高 136 cm,神志清,精神欠佳,右侧深静脉置管在位,颜面部略浮肿,贫血貌,心肺查体无异常。腹平软,右侧肝区可见长约 15 cm×10 cm L 形手术疤痕,背部可见长约 5 cm 手术疤痕,腹腔引流管接引流袋,引流通畅,肝脾肋下未触及,移动性浊音(-),肠鸣音正常,双侧肾区无叩痛。双下肢略浮肿。入院后辅助检查如下。血常规:白细胞计数  $5.83 \times 10^9/L$ ,中性粒细胞计数  $2.51 \times 10^9/L$ ,淋巴细胞计数  $2.42 \times 10^9/L$ ,红细胞计数  $2.75 \times 10^{12}/L$ ,血红蛋白 83.0 g/L,血小板计数  $152 \times 10^9/L$ ;肝功能+肾功能+电解质+心肌酶:ALT 11.80 u/L,AST 21.70 u/L,总蛋白 39.50 g/L,白蛋白(溴甲酚绿法) 25.30 g/L,球蛋白 14.20 g/L,尿素 29.80 mmol/L,肌酐(酶法) 633.00 μmol/L,估算的肾小球滤过率(glomerular filtration rate, GFR)  $11.45 \text{ ml}/(\text{min} \cdot 1.73 \text{ m}^2)$ ,β<sub>2</sub>微球蛋白 39.16 mg/L,尿酸 441.0 μmol/L,钾 5.45 mmol/L,钠 138.00 mmol/L,氯 99.00 mmol/L,钙 2.09 mmol/L,无机磷 2.60 mmol/L,二氧化碳 16.90 mmol/L;尿常规:粒细胞 3+,尿蛋白 1+,尿糖 1+,尿潜血 2+,白细胞 170 个/μl,红细胞 2 041 个/μl。泌尿系 CT:双 J 管术后、双肾实质密度弥漫性增高、双肾结石、左肾囊肿(图 2)。入院后给予免疫抑制抗排异及血液透析治疗,7 个月后在本院泌尿外科行同种异体肾移植术,术后 1 个月随访肾功能正常。



c.26dupC, p.K12Qfs \* 156 c.473C>T, p.S158L c.145A>C, p.M49L  
 注:患儿共有3处基因突变。A, c.26dupC为移码突变,来自父亲,致病性变异;B, c.473C>T为错义突变,来自母亲,致病性变异;C, c.145A>C为错义突变,来自母亲,临床意义未明。

图1 患儿AGXT基因测序图



注:双侧肾盂、肾盂内见多发鹿角样高密度影;左肾可见类圆形低密度灶;双肾实质密度弥漫性增高。

图2 患儿入院时泌尿系CT

## 2 讨论

2.1 病因及分子遗传机制 PH1 是肝脏特异性丙氨酸乙醛酸氨基转移酶(alanine glyoxylate aminotransferase, AGT)缺乏所致<sup>[2]</sup>。乙醛酸在 AGT 催化下生成甘氨酸,当 AGT 失去活性后,乙醛酸盐氧化生成草酸盐增多,生成不可溶的草酸钙晶体,当游离草酸水平达到临界饱和水平 30~50 μmol/L 时,过多的草酸钙晶体便会沉积在骨骼、关节、神经、心脏、血管、皮肤、肾脏等脏器<sup>[3]</sup>。

PH1 突变基因为位于 2q37.3 的 AGXT,共有 11 个外显子<sup>[4]</sup>,目前已发现至少 237 个相关突变位点。AGXT 基因包括两种基因单体型:主要等位基因和次要等位基因,与前者不同,后者主要包括 3 种多态性突变,P11L、I340M 和 IVS1+74b,当某些突变与其呈顺式构型同时出现时,则可表现出致病性<sup>[5]</sup>。AGXT 基因最常见的突变类型为错义突变,欧洲及北美最常见的突变位点为 p.G170R、p.I244T、p.F152I 和 c.33\_34insC,中国 PH1 病例报道中最常见的突变为 c.815\_816insGA、c.33\_34insC,并且预后不良,p.G170R、p.I244T、p.F152I 未见报道,c.2T>C、c.605T>A 和 679-(IVS6+2) delAAgt 认为是中国大陆人群特异性突变<sup>[6-9]</sup>。次要等位基因在中国健康人群中的发生

率尚未有统一结论<sup>[9-10]</sup>。目前研究发现主要有 4 种机制参与了 PH1 疾病的发生:AGT 错误导向线粒体、蛋白质聚合、酶催化活性丧失及酶合成缺陷,不同的基因突变位点通过不同的机制引起不同的临床表现<sup>[11]</sup>。

2.2 发病率 PH1 在任何年龄几乎均可发生,从新生儿到 60 岁都可发病,发病年龄(9.5±10.2)岁(中位年龄 5.5 岁),确诊年龄(5.0±15.2)岁(中位年龄 10 岁)<sup>[1]</sup>。不同区域 PH1 发病率不同,据统计,在欧洲及北美人群中中的患病率估计在 1~3 例/每百万人,近亲结婚较多的中东和北非地区的患病率更高,可高达 5.5 例/每百万人<sup>[12-13]</sup>。在中欧地区,每 12 万个新生儿中大约有 1 例为 PH1(PH1 年发病率在 0.12/100 万)<sup>[13-15]</sup>。美国、日本的统计数据表明 PH1 占儿童终末期肾病的 1%~2%,在近亲结婚流行的国家,PH1 可占到终末期肾病患儿的 13%<sup>[14]</sup>。目前中国 PH1 患病率仍缺乏统计资料,上海同济医院曾报道 2013 年至 2017 年在该中心行肾移植的 1 247 例患者中,7 例患者通过基因诊断 PH1,PH1 发病率接近 6/1 000,2013 年至 2014 年 23 例肾移植失败患者有 3 例确诊 PH1<sup>[8]</sup>。另外有研究发现,因有临床表现主动就诊而确诊的患者及因家庭筛查而确诊的患者,其肾钙质沉着症的发生率及最终的病程演变并无明显区别,因此对于存在先证者的家庭,推荐其他家庭成员进行 PH1 筛查,包括无任何临床表现的家庭成员<sup>[15]</sup>。

2.3 临床表现 PH1 主要临床表现为反复发作的泌尿系结石、肾钙质沉着症或最终进展至终末期肾病状态,分为婴儿型、儿童及青少年型、成人型、移植后型及家族型 5 型,其中儿童及青少年型占 80%~90%<sup>[16]</sup>。PH1 具有明显的遗传异质性和表型多样性,婴儿型患儿可以代谢性酸中毒及急性肾功能衰竭急性起病,病情进展迅速,死亡率高,预后极差<sup>[17]</sup>。10%的患者直接进展为终末期肾病,部分患者发病初期无任何临床症状,也有患者以反复腹痛、腹泻、贫血、血尿、泌尿系结石等非特异性症状多次就诊<sup>[14,18]</sup>。因早期未得到有效诊治,随着病情进展,患者肾功能恶化程度加重,并出现系统性草酸盐沉积症。沉积在泌尿系可导致泌尿系结石及肾钙化,发病年龄越小,肾钙质沉着症发生率越高,而发病年龄越大,肾结石发生率越高<sup>[16]</sup>。泌尿系统外草酸盐沉积症状<sup>[6,19-23]</sup>:骨骼(骨痛、骨钙化、骨关节畸形、病理性骨折、促红细胞生成素治疗无效的贫血,严重者骨膜下生成痛风结节),血管(弥漫性/闭塞性血管病灶、

肢体坏疽、内瘘栓塞),心脏(心律失常、肥厚性心脏病、心肌梗死、左心房扩大、左心室重量指数增大),皮肤(皮肤溃烂、网状青斑),神经系统(周围神经病变、单神经炎、多神经炎),视网膜(无症状的黄斑周围晶体沉积到广泛的黄斑下纤维化和随后的视力损害),牙周病,肝脾、睾丸、淋巴结增大等。此外,PH1患者中也有甲状腺功能减低或亢进的报道<sup>[24-25]</sup>。

多项国内外研究均表明 PH1 是基因型与临床表型高度异质性的疾病,尚未找到两者之间明确的关联性。廖欣、Alfadhel 均有报道具有相同基因突变位点的同胞 2 人,1 人肾功能已处于终末期肾病阶段或死亡,另 1 人肾功能仍正常<sup>[16,26]</sup>。在 Hopp 等<sup>[27]</sup>的研究队列中,ESRD 发生时间在 5 个 PH1 家系的兄弟姐妹之间存在大于 20 年的差异,并且在特定 AGXT 等位基因纯合突变的患者之间表现出相当大的表型变异。Hoppe 等<sup>[28]</sup>对一个家庭中的 4 个 PH1 患者进行研究,发现基因型、酶活性与疾病严重程度之间无任何明确的相关性,因此提出存在目前尚未明确的基因及环境因素,例如脱水、亚临床肾脏或肠道感染,高度影响 PH1 的临床表现。

**2.4 辅助检查** (1)血浆草酸测定:当 GFR 下降到 30~45 ml/(min·1.73 m<sup>2</sup>)时,血浆草酸浓度出现升高,如果血浆草酸水平大于 50 μmol/L 就应想到 PH1 的可能(正常是 1~6 μmol/L)。(2)尿草酸测定:正常尿草酸浓度<0.45 mmol/(1.73 m<sup>2</sup>·d),PH1 患儿尿草酸浓度一般超过 1 mmol/(1.73 m<sup>2</sup>·d)。随机尿草酸/肌酐测定需考虑年龄水平。尿草酸水平升高时需同时排除克罗恩病、短肠综合征等。(3)结石成分:95%PH1 患儿结石成分为单水草酸钙,为 PH1 的特征性改变,诊断价值较高。(4)影像学检查:超声、X 线片、CT 均可诊断肾结石,但只有 CT 可诊断出肾钙质沉着症。骨骼 X 线片可观察到长骨骨骼囊性病、畸形、干骺端匀称致密带及骨皮质增厚,腕骨及跗骨骨化中心边缘密度增加。颅脑超声在评估 PH1 新生儿颅脑钙化改变方面优于磁共振及 CT,可观察类似于缺氧缺血脑病患儿处丘脑及基底节区域高回声信号的改变。(5)肝脏活检:肝脏活检检查 AGT 活性是 PH1 诊断的金标准,但因为有创操作,目前逐渐被基因检测替代。当临床高度疑诊,又无明确基因突变检测出时,仍需进行肝脏活检。(6)AGXT 基因分析:AGXT 基因检测出致病的纯合或杂合突变即可确诊 PH1<sup>[19,29]</sup>。近年临床试验表明,尿草酸水平不是临床研究的最佳主要终点,至少在患有慢性肾功能衰竭的 PH 患者中是这样,当前和未来的研究主要终点应集

中在血浆草酸水平和全身草酸沉积情况上<sup>[30-31]</sup>。

## 2.5 治疗

**2.5.1 支持治疗**<sup>[12,30-31]</sup> (1)水化、碱化:对肾功能正常或轻度异常者主张大量饮水,口服柠檬酸钾 100~150 mg/(kg·d)或中性正磷酸盐 20~600 mg/(kg·d)碱化尿液,使尿液 pH 维持在 6.2~6.8,均可抑制结石形成。(2)补充维生素 B6:AGT 为是磷酸吡哆醛依赖酶,补充维生素 B6 可显著减少部分基因敏感型 PH1 (如 C.G170A、C.P152I、C.I244T 等)患儿的尿草酸含量。(3)补充钙剂:服用钙剂可减少肠道对草酸的吸收,从而降低尿草酸含量。(4)饮食控制:减少摄入草酸或草酸前体物质丰富的食物,如菠菜、土豆、甜菜等,但因 PH1 患儿肠道吸收草酸能力相对降低,因此饮食控制的治疗效果难以肯定。同时推荐低盐、高纤维素、低维生素 C、低维生素 D 饮食。(5)外科干预:发生多发性尿路结石及其引起的感染或尿路梗阻时需要外科的干预,建议经皮肾镜取石,不建议使用体外震波碎石和开放性手术取石。

**2.5.2 透析治疗**<sup>[32]</sup> 任何透析方式,不管是单纯血液透析还是与腹膜透析联合,均不能完全将草酸排出体外,因此一旦确诊 PH1 应积极进行移植。建议透析开始时机选为 GFR 20~30 ml/(min·1.73 m<sup>2</sup>)时,透析方式每日短时间高通量透析(每周透析 5~6 次,每次超过 3 h)清除体内草酸的效率优于常规透析(每周透析 3 次,每次透析超过 4~5 h),理想目标是将透析前血浆草酸水平维持在 30~45 μmol/L。

**2.5.3 器官移植**<sup>[33-35]</sup> 肝脏移植可纠正体内代谢障碍,肾移植可有效去除溶解的草酸钙。目前超前肝移植、肝肾序贯移植、肝肾联合移植均已被用于治疗 PH1 患者,并且都显示出良好的效果。虽然超前肝移植是 PH1 患者的理想治疗手段,但因 PH1 存在临床异质性,因此疾病的自然过程很难被提前预测,并且超前移植的最佳移植时机尚无定论,以及移植后面临需要长期口服免疫抑制剂的问题。肝肾序贯移植和肝肾联合移植在移植后死亡率、排斥反应和血液透析方面差异无统计学意义。需要指出的是单独肾移植的 PH1 患者的移植肾将会 100%再次发生病变。另一方面,肝肾联合移植后的 PH1 患者并不代表不会再次发生肾脏草酸盐沉积。有研究表明肝肾联合移植的患儿及其移植脏器第 1 年、第 3 年、第 5 年的生存率分别为 100%、91.7%、91.7%及 91.7%、83.3%、83.3%。在 18 例、58 例接受肝肾移植的 PH1 患者中,复发的草酸盐沉着症分别导致 4 例、21 例移植肾失败。移植后透析、水化、利尿、柠檬酸盐及维生素

B6 的治疗可帮助避免移植肾失败。

**2.5.4 底物减少疗法**<sup>[36-37]</sup> 乙醇酸在乙醇酸氧化酶(GO)的作用下生成乙醛酸,乙醛酸合成草酸最后一步反应中的关键酶为肝脏特异性乳酸脱氢酶(LDHA)。目前已有研究制作了针对基因 Ldha、HAO1(分别表达 LDHA、GO)的 RNAi,以皮下注射的方式给药于 PH1 动物模型,实验数据表明二者均可显著降低 PH1 动物模型体内的草酸水平。lumasiran 是靶向 HAO1 的 RNAi 治疗药物,在 2020 年第 57 届欧洲肾脏协会—欧洲透析和移植协会国际大会上,lumasiran 治疗 PH1 的 III 期临床研究 ILLUMINATE-A 的阳性数据被公布,ILLUMINATE-A 为随机双盲研究,实验组接受每月 3 mg/kg lumasiran 皮下注射,为期 6 个月。6 个月后,与安慰剂组相比,lumasiran 治疗组患者草酸尿的平均减少量为 53.5%,与基线相比,草酸尿平均减少 65.4%。第 6 个月时,84% 的 lumasiran 治疗组患者草酸尿排泄达到了正常化或接近正常化的水平,而安慰剂组为零。

**2.5.5 基因疗法** Estève 等<sup>[38]</sup> 将 PH1 患者的皮肤细胞诱导成 iPSCs 细胞,然后利用 CRISPR/Cas9 基因编辑技术来介导同源重组修复突变的 AGXT 基因,再将修复的 iPSCs 细胞定向诱导分化为肝细胞样细胞,体外试验显示该肝细胞样细胞在 RNA 及蛋白质水平均呈现出高水平的 AGXT 基因表达。

**2.5.6 酶给药疗法** 草酸脱羧酶催化草酸转化为甲酸盐和二氧化碳,其中配方 ALLN177 获得了治疗原发性高草酸尿和儿童高草酸血症的孤儿药物指定,目前正在对患有肠源性或原发性高草酸尿和高草酸血症的成人和儿童患者进行 2 期临床试验<sup>[39]</sup>。

**2.5.7 微生物疗法**<sup>[3,39]</sup> *Oxalobacter formigenes* (*O.formigenes*) 是一种以草酸作为其唯一碳源的厌氧菌。动物实验表明 *O.formigenes* 可促使草酸由血浆运输至肠道,从而实现通过肠道排泄过多的草酸。一种名为 Oxabact (由瑞典 OxThera 公司生产的冻干 *O.formigenes*) 的冻干产甲酸菌已被美国和欧洲批准用于治疗 PH 的孤儿药物。但由 Milliner 等<sup>[29]</sup> 主持的为期 24 周的 II/III 期临床试验虽表明了 OC3 (*O.formigenes* 的一种制剂) 疗法的安全性,但发现与安慰剂组相比,OC3 试验组并未能降低尿草酸含量。

### 3 小结

由于 PH1 发病率低加之临床表现的异质性,导致临床对其认识不足,漏诊率高,30%~50% 的患者在确诊时已进入慢性肾功能不全甚至终末期肾病阶

段,查阅国内关于 PH1 的病例报道,绝大部分患者诊断时已进入到慢性肾功能不全阶段,甚至部分患者肾移植失败后才确诊 PH1。本患儿 2014 年就确诊“双肾结石”,此后尿中间断排石,并先后在多家医院就诊,临床上均未引起足够重视,也未给予进一步检查、处理。直到 5 年后(2019 年 10 月),患儿临床症状进展到了排尿费力、尿线细,碎石手术中因结石数量过多,送检基因发现 AGXT 基因突变,才确诊 PH1,但此时已出现肾功能不全,并逐渐进展至终末期肾病,以透析维持生命。对于反复发作的肾结石尤其为草酸结石,不明显原因的高钙尿症伴或不伴肉眼血尿,不明原因的肾钙质沉着症伴或不伴肾结石,不明原因的肾功能不全尤其婴幼儿时期发病者,不明原因的肾移植失败,或者具有相关家族史的患者均应及时完善检查排除 PH1。

目前 PH1 主要治疗手段为透析和器官移植,花费高、移植配型难度大。因此临床需高度警惕 PH1,争取实现早诊断、早治疗,从而显著改善预后,延缓肾功能恶化,提高患者生存质量。

### 参考文献

- [1] Ben-Shalom E, Frishberg Y. Primary hyperoxalurias: diagnosis and treatment [J]. *Pediatr Nephrol Berlin Ger*, 2015, 30 (10): 1781-1791.
- [2] Estève J, Blouin JM, Lalanne M, et al. Targeted gene therapy in human-induced pluripotent stem cells from a patient with primary hyperoxaluria type 1 using CRISPR/Cas9 technology [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2019, 517(4): 677-683.
- [3] Milliner D, Hoppe B, Groothoff J. A randomised Phase II/III study to evaluate the efficacy and safety of orally administered *Oxalobacter formigenes* to treat primary hyperoxaluria [J]. *Urolithiasis*, 2018, 46 (4): 313-323.
- [4] Brooks ER, Hoppe B, Milliner DS, et al. Assessment of urine proteomics in type 1 primary hyperoxaluria [J]. *Am J Nephrol*, 2016, 43 (4): 293-303.
- [5] Wang C, Lu J, Lang Y, et al. Two novel AGXT mutations identified in primary hyperoxaluria type-1 and distinct morphological and structural difference in kidney stones [J]. *Sci Rep*, 2016, 6: 33652.
- [6] Strauss SB, Waltuch T, Bivin W, et al. Primary hyperoxaluria: spectrum of clinical and imaging findings [J]. *Pediatr Radiol*, 2017, 47(1): 96-103.
- [7] 张佳仪, 蔡晓懿, 陈椰, 等. 儿童原发性 1 型高草酸尿症临床及 AGXT 基因突变分析 [J]. *临床儿科杂志*, 2020, 38(3): 191-195.
- [8] Du DF, Li QQ, Chen C, et al. Updated genetic testing of primary hyperoxaluria type 1 in a Chinese population: results from a single center study and a systematic review [J]. *Curr Med Sci*, 2018, 38 (5): 749-757.
- [9] Zhao F, Li J, Tang L, et al. Characteristics of the genotype and pheno-

- type in Chinese primary hyperoxaluria type 1 populations[J]. Urolithiasis, 2021, 49(1): 17-25.
- [10] 熊艳, 卢中山, 夏志平, 等. I型原发性高草酸尿症致移植肾功能不全一例[J]. 中华移植杂志(电子版), 2019, 13(1): 58-59.
- [11] Martín-Higueras C, Torres A, Salido E. Molecular therapy of primary hyperoxaluria[J]. J Inher Metab Dis, 2017, 40(4): 481-489.
- [12] Medina PG, Román LE. Importance of assessing compliance with conservative treatment of primary hyperoxaluria type 1: a case report of a patient with I244T/c. 969-3C > G mutation [J]. Perm J, 2019; 24: 19.136.
- [13] Al Riyami MS, Al Ghaithi B, Al Hashmi N, et al. Primary hyperoxaluria type 1 in 18 children: genotyping and outcome[J]. Int J Nephrol, 2015, 2015: 634175.
- [14] Soliman NA, Nabhan MM, Abdelrahman SM, et al. Clinical spectrum of primary hyperoxaluria type 1: Experience of a tertiary center [J]. Nephrol Ther, 2017, 13(3): 176-182.
- [15] Sas DJ, Enders FT, Mehta RA, et al. Clinical features of genetically confirmed patients with primary hyperoxaluria identified by clinical indication versus familial screening [J]. Kidney Int, 2020, 97(4): 786-792.
- [16] 廖欣, 李颖杰, 钟桴, 等. 儿童I型原发性高草酸尿症七例临床分析[J]. 中华儿科杂志, 2020, 58(2): 129-134.
- [17] Jellouli M, Ferjani M, Abidi K, et al. Primary hyperoxaluria in infants [J]. Saudi J Kidney Dis Transpl, 2016, 27(3): 526-532.
- [18] Lu X, Chen W, Li L, et al. Two novel AGXT mutations cause the infantile form of primary hyperoxaluria type 1 in a Chinese family: research on missed mutation [J]. Front Pharmacol, 2019, 10: 85.
- [19] Bacchetta J, Boivin G, Cochat P. Bone impairment in primary hyperoxaluria: a review [J]. Pediatr Nephrol, 2016, 31(1): 1-6.
- [20] Arat N, Akyıldız M, Tellioglu G, et al. Cardiac involvement of primary hyperoxaluria accompanied by non-compaction cardiomyopathy and patent ductus arteriosus [J]. Turk Kardiyoloji Dernegi Arsivi, 2015, 43(3): 288-291.
- [21] Kogiso T, Tokushige K, Hashimoto E, et al. Primary hyperoxaluria complicated with liver cirrhosis: a case report [J]. Hepatol Res, 2015, 45(12): 1251-1255.
- [22] Atiskova Y, Dulz S, Schmäsche K, et al. Oxalate retinopathy is irreversible despite early combined liver-kidney transplantation in primary hyperoxaluria type 1 [J]. Am J Transplant, 2019, 19(12): 3328-3334.
- [23] Cazzolla AP, Zhurakivska K, Ciavarella D, et al. Primary hyperoxaluria: Orthodontic management in a pediatric patient: a case report [J]. Spec Care Dentist, 2018, 38(4): 259-265.
- [24] Frishberg Y, Feinstein S, Rinat C, et al. Hypothyroidism in primary hyperoxaluria type 1 [J]. J Pediatr, 2000, 136(2): 255-257.
- [25] Martín M, Martín Reyes G, Torres de Rueda A, et al. Delayed diagnosis of primary hyperoxaluria in a young patient with advanced chronic renal failure [J]. Nefrología, 2011, 31(2): 227-229.
- [26] Alfadhel M, Alhasan KA, Alotaibi M, et al. Extreme intrafamilial variability of Saudi brothers with primary hyperoxaluria type 1 [J]. Ther Clin Risk Manag, 2012, 8: 373-376.
- [27] Hopp K, Cogal AG, Bergstralh EJ, et al. Phenotype-genotype correlations and estimated carrier frequencies of primary hyperoxaluria [J]. J Am Soc Nephrol, 2015, 26(10): 2559-2570.
- [28] Hoppe B, Danpure CJ, Rumsby G, et al. A vertical (pseudodominant) pattern of inheritance in the autosomal recessive disease primary hyperoxaluria type 1: lack of relationship between genotype, enzymic phenotype, and disease severity [J]. Am J Kidney Dis, 1997, 29(1): 36-44.
- [29] Ardemani G, Govaert P, Oussoren E, et al. Crystal clear cerebral ultrasound images mimicking acute asphyxia in an infant with primary hyperoxaluria [J]. Eur J Paediatr Neurol, 2017, 21(5): 792-794.
- [30] Weigert A, Martín-Higueras C, Hoppe B. Novel therapeutic approaches in primary hyperoxaluria [J]. Expert Opin Emerg Drugs, 2018, 23(4): 349-357.
- [31] Li XY, Gu J, Yang YL, et al. A putative mutation hotspot of the AGXT gene associated with primary hyperoxaluria type 1 in the Chinese population [J]. Tohoku J Exp Med, 2018, 246(4): 233-241.
- [32] Beck BB, Hoyer-Kuhn H, Göbel H, et al. Hyperoxaluria and systemic oxalosis: an update on current therapy and future directions [J]. Expert Opin Investig Drugs, 2013, 22(1): 117-129.
- [33] Horoub R, Shamsaeefar A, Dehghani M, et al. Liver transplant for primary hyperoxaluria type 1: results of sequential, combined liver and kidney, and preemptive liver transplant [J]. Exp Clin Transplant, 2021, 19(5): 445-449.
- [34] Grenda R, Kaliciński P. Combined and sequential liver-kidney transplantation in children [J]. Pediatr Nephrol, 2018, 33(12): 2227-2237.
- [35] Quintero Bernabeu J, Juamperez J, Muñoz M, et al. Successful long-term outcome of pediatric liver-kidney transplantation: a single-center study [J]. Pediatr Nephrol, 2018, 33(2): 351-358.
- [36] Liebow A, Li X, Racie T, et al. An investigational RNAi therapeutic targeting glycolate oxidase reduces oxalate production in models of primary hyperoxaluria [J]. J Urol, 2017, 197(5): 1297-1298.
- [37] Janice, 梅斯医学. ERA-EDTA 2020: 重磅! RNAi 疗法 Lumasiran 治疗高草酸尿症, 6个月患者恢复到正常水平 [EB/OL]. (2020-06-13) [2020-08-01]. [https://www.medsci.cn/article/show\\_article.do?id=217019582920](https://www.medsci.cn/article/show_article.do?id=217019582920).
- [38] Garrelfs SF, Frishberg Y, Hulton SA, et al. Lumasiran, an RNAi Therapeutic for Primary Hyperoxaluria Type 1 [J]. N Engl J Med, 2021, 384(13): 1216-1226.
- [39] Dindo M, Conter C, Oppici E, et al. Molecular basis of primary hyperoxaluria: clues to innovative treatments [J]. Urolithiasis, 2019, 47(1): 67-78.

收稿日期: 2021-02-22 修回日期: 2021-04-23 编辑: 王宇