·专家笔谈·

儿童遗传性肾结石的治疗进展

赵天望 李创业

全文二维码 开放科学码

【摘要】 儿童遗传性肾结石是由基因突变引起的罕见病，具有发病早、进展快等特点，部分病例早期即合并急性肾功能不全或衰竭。目前此类疾病治疗方法有限，主要为对症治疗，如增加液体摄入量或促进结石溶解等，特异性治疗需根据病因及发病机制而定。本文就儿童遗传性肾结石的治疗现状及进展进行总结。

【关键词】 肾结石；遗传；治疗；儿童
【中图分类号】 R692.4 R726.9

Recent advances in the treatment of hereditary nephrolithiasis in children. *Zhao Yaowang, Li Chuangye.* Department of Urology, Hunan Children's Hospital, Changsha 410007, China. Email: yw508@sina.com

【Abstract】 As a rare disease caused by gene mutations, hereditary nephrolithiasis has an early onset and a rapid progression in children. Some patients are complicated with acute renal insufficiency or failure during an early stage. Currently the specific therapies are rather limited. Symptomatic measures, such as boosting the fluid intake or promoting the dissolution of stones, are major therapeutic strategies. Specific options depend upon the etiology and pathogenesis. This article summarizes the current status and recent advances in the treatment of hereditary nephrolithiasis in children.

【Key words】 Kidney Calculi; Heredity; Therapy; Child

儿童遗传性肾结石是由基因突变引起的罕见病，且大多数为单基因病。根据尿液代谢指标可将遗传性肾结石分为高钙尿症、高草酸尿症、胱氨酸尿症、嘌呤代谢缺陷、低枸橼酸尿症等。结石通常只是首诊因素，其潜在疾病往往被延误诊断。随着基因检测技术的应用与发展，儿童遗传性肾结石的检出率有所提高，大部分患儿可在全部临床症状表现出来前即明确诊断。但儿童遗传性肾结石的治疗对临床医师而言，复杂而困难。因此，本文旨在分类阐述儿童遗传性肾结石的治疗进展。

一、高钙尿症

高钙尿症是儿童肾结石最常见的危险因素[1]。儿童多以 24 h 尿钙排泄量 >4 mg/kg 诊断为高钙尿症；成人男、女性分别以 24 h 尿钙排泄量 >300 mg 和 >250 mg 诊断为高钙尿症。单基因导致的高钙尿症分类如表 1。除表中所述外，高钙尿症还包括病因复杂的特发性高钙尿症、特发性婴儿高钙血症和罕见的多基因病等[2]。

1. 高钙尿症的治疗现状：高钙尿症的治疗基础为增加液体摄入，稀释尿液。如果钙盐没有足够水化，任何药物治疗的效果欠佳，建议患儿每日液体摄入量应达到 1.5 ~ 2 L/1.73 m^2[2]。饮食上要避免高草酸饮食。钠、钾、磷、蛋白质的摄入量也影响肾小管对钙离子的排泄，高钠、高蛋白质的摄入会增加尿钙排泄，故应限制钠和蛋白质摄入。目前的研究并不支持对高钙尿症患儿严格控制饮食中钙的摄入量，因为肠道中的钙可与草酸结合，钙摄入量的减少可导致肠道对草酸吸收增加，导致草酸过饱和，同样会增加泌尿系统结石的发生风险，且低钙饮食还会影响儿童的骨骼矿化[2]。

噻嗪类利尿剂是目前治疗高钙尿症使用最广泛、最有效的药物，它通过增加远端和近端肾小管对钙的重吸收来减少尿钙的排泄量。目前推荐氢氯噻嗪的儿童用量为 1.25 ~ 2.5 $mg \cdot kg^{-1} \cdot d^{-1}$。有研究表明噻嗪类药物可导致儿童骨密度降低，其它常见的副作用包括低血压、低钾血症、高血脂、高血糖等[3]。保钾利尿剂阿米洛利可对抗噻嗪类利尿剂引起的低钾血症。此外，结晶抑制剂枸橼酸盐可以与钙离子形成络合物，减少尿液中游离的钙离

DOI：10.3969/j.issn.1671-6353.2020.08.002
基金项目：湖南省自然科学基金面上项目（编号：2017JJ2139）
作者单位：湖南省儿童医院泌尿外科（湖南省长沙市，410007），Email：yw508@sina.com

表 1 单基因高钙尿症的分类

Table 1 Classifications of single-gene hypercalciuria

疾病名称	致病基因	遗传方式
Dent 病Ⅰ型	*CLCN5*(Xp11.23)	XLR
Dent 病Ⅱ型	*OCRL*(Xq26.1)	XLR
ADHH	*CASR*(3q21.1)	AD
FHHNC	*CLDN16*(*3q28*)*CLDN199*(1p34.2)	AR
巴特综合征Ⅰ型	*SLC12A11*(15q21.1)	AR
巴特综合征Ⅱ型	*KCNJ1*(11q24.3)	AR
巴特综合征Ⅲ型	*CLCNKB*(1p36.13)	AR
巴特综合征Ⅳa 型	*BSND*(1p32.3)	AR
巴特综合征Ⅴ型	*MAGED2*(Xp11.21)	XLR
婴儿高钙血症Ⅱ型	*SLC34A1*(5q35.3)	AR
低磷性佝偻病伴高钙尿症	*SLC34A3*	AR
假性醛固酮减少症Ⅱ型	*WNK4*(17q21.2)	AD

注 AD(autosomal dominant,常染色体显性遗传);AR(autosomal recessive,常染色体隐性遗传);XLR(X-linked recessive,X 连锁隐性遗传);FHHNC(familial hypomagnesemia with hypercalciuria and nephrocalcinosis,家族性低镁血症高钙尿症与肾钙质沉着症);ADHH(autosomal-dominant hypocalcemia hypercalciuria,常染色体显性遗传性低钙血症伴高尿钙)。

子,避免钙离子过饱和而析出结晶。

2. 高钙尿症的治疗展望:目前已有根据钙敏感受体(calcium-sensing receptor,CaSR)负性变构调节而合成的溶钙剂。在模拟 ADHH 的动物实验中,溶钙剂已被证明可以减少尿钙排泄,从而能够防止肾钙化。溶钙剂是 CaSR 功能抑制剂,与跨膜区域氨基酸结合后,可钝化 CaSR 对细胞外钙离子的敏感性,模拟低钙血症状态,促进内源性甲状旁腺素(parathyroid hormone,PTH)的快速释放和分泌[4]。

已有动物实验(Clcn5 敲除小鼠)研究通过骨髓移植治疗 Dent 病,发现小鼠的近端肾小管功能明显改善,低分子蛋白尿、糖尿、钙尿和多尿症状均有不同程度减少[5]。在移植的骨髓源性细胞和近端肾小管细胞之间观察到了纳米管延伸,说明骨髓源性细胞与患病肾小管细胞的直接接触在改善机制中起着关键作用。这种方法最终是否可以应用于患儿有待进一步研究。

二、原发性高草酸尿症

原发性高草酸尿症(primary hyperoxaluria,PH)是指由遗传因素引起草酸代谢异常的疾病。目前已明确的原发性高草酸尿症有 3 型,即 PHⅠ型、PHⅡ型和 PHⅢ型,其中 PHⅠ型最为多见,其特征是 *AGXT* 基因编码的肝脏特异的丙氨酸-乙醛酸氨基转移酶(alanine glyoxylate aminotransferase,AGT)缺陷。AGT 是一种 5-磷酸吡哆醛依赖酶,它可催化乙醛酸对甘氨酸的转氨基作用。这种酶的缺乏可导致乙醛酸盐的蓄积,使草酸和羟乙酸产生过量。PHⅡ型约占 10%,是 *GRHPR* 基因突变致乙醛酸还原酶/羟基丙酮酸还原酶(glyoxylate reductase/hydroxypyruvate reductase,GRHPR)的缺陷所致;PHⅢ型是肝脏特异性的 4-羟基-2-酮戊二酸醛缩酶(4-hydroxy-2-oxoglutarate aldolase,HOGA)缺乏所致,但目前 HOGA 缺乏导致草酸含量增加的具体机制尚未明确[6]。

1. 原发性高草酸尿症的治疗现状:饮食疗法是目前对高草酸尿症较为常用的方法,主要是选择草酸或其前体含量较少的食物,对于所有高草酸尿症均有一定的效果。具体措施:①水化法:大量液体的摄入,每天约 2 ~ 3 L/m^2 可防止草酸钙过饱和;②高钙饮食:通过选择高钙饮食(或补充钙剂),使食物中的草酸与钙形成草酸钙晶体,而减少食物中草酸的吸收。

口服药物对于减少高草酸尿症也有一定的效果,如枸橼酸盐、维生素 B_6 等。枸橼酸盐能够碱化尿液,能同钙离子螯合,并且可与草酸钙的一些晶面极好地匹配,形成高度可溶的枸橼酸钙,然后随尿液排出。口服枸橼酸钾/枸橼酸钠的剂量为 100 ~ 150 $mg \cdot kg^{-1} \cdot d^{-1}$,分 3 次,将尿液 pH 控制在 6.2 ~ 6.8。维生素 B_6 是 AGT 的辅因子,可以减少内源性草酸的产生和尿液中的排泄,推荐口服剂量为 5 ~ 20 mg/kg,约 1/3 的 PHⅠ型患儿是有效的,尤其对错义突变的患儿疗效更佳[7]。

原发性高草酸尿患儿往往会出现肾功能进行性下降,肾小球滤过率 < 25 ~ 30 $mL/1.73\ m^2/min$,透析已不能有效清除体内过量的草酸时需要行器官移植。由于 *AGT* 基因主要表达于肝脏,故原发性 PHⅠ型患

儿出现肾功能衰竭时常采用肝肾联合移植，可以同时减少肝脏草酸合成和增加尿草酸的排泄[8,9]。PH Ⅱ型致病基因 *GRHPR* 在组织中广泛表达，可单独行肾脏移植，但仍有一些患儿出现草酸盐相关的移植肾功能丧失[10]。PH Ⅲ型患儿病情的严重性不及 PH Ⅰ型和 PH Ⅱ型，大部分患儿可保持良好的肾功能，尚未见 PH Ⅲ型患儿行器官移植的报道。

2. 原发性高草酸尿症的治疗展望：口服草酸杆菌或乳酸菌等草酸降解菌可以增加肠道草酸的分解，减少草酸吸收[11,12]。近年，甚至有研究表明部分益生菌不但可以降解肠道草酸，而且可以促进体内草酸向肠内转移[13-15]。同时，Hatch 等[16]研究发现草酸杆菌可以减少原发性高草酸尿症动物模型的尿草酸排泄量，认为草酸杆菌对于原发性高草酸尿症治疗有一定效果。与之相反的一项短期研究显示草酸杆菌可显著减少尿液中草酸的排泄，而更长时间的研究并没有获得显著效果[17-19]。

ALLN-177（代号）是一种用于治疗高草酸尿症的非吸收性口服结晶酶制剂，目前正在进行临床试验，其主要成分为结晶状态的草酸脱羧酶，能够特异性降解胃肠道内的草酸盐，从而限制草酸进入血液循环[20]。此外，SLC26 转运蛋白在草酸的跨细胞转运中有重要作用，未来可通过调节 SLC 转运蛋白来调节肠道中草酸的吸收和分泌。小鼠实验表明，SLC26A3 是参与跨细胞草酸吸收的主要转运体。SLC26A6 可能作为一种顶端转运蛋白参与细胞外草酸分泌。因此，调节这些转运蛋白可减少草酸吸收[20]。

在乙醛酸的肝代谢中，由羟酸氧化酶 1（hydroxyacidoxidase 1，HAO1）基因编码的乙醇酸氧化酶（glycolate oxidase，GO）催化乙醇酸转化为乙醛酸，在健康个体中，乙醛酸被 AGT 进一步代谢为甘氨酸。对于 PH Ⅰ型患儿，*AGXT* 突变会导致乙醛酸积聚，并通过乳酸脱氢酶进一步转化为草酸，致草酸的产生过量[21]。因此该研究提出如下假设：GO 沉默会减少乙醛酸的积累，从而减少草酸盐的产生[22]。基于这个假设研发的靶向 GO 的 RNA 干扰（RNAi）药物已完成 3 期临床试验并提交了上市申请。前期，该 RNA 干扰剂在 PH Ⅰ型动物模型中获得了高达 99% 的 HAO1 信使 RNA（mRNA）沉默和高达 98% 的尿草酸均值降低[23]。

三、胱氨酸尿症

胱氨酸尿症是指近端肾小管上皮细胞对胱氨酸、精氨酸、赖氨酸和鸟氨酸的转运障碍，使这些氨基酸不能被重吸收，在尿中随着氨基酸浓度的增高而影响肾功能。该病已确定的致病基因有 *SLC3A1* 和 *SLC7A9*，*SLC3A1* 编码 $b^{0,+}$ 膜转运系统的重单位 rBAT；*SLC7A9* 的编码产物是一个具有 12 个跨膜区域的膜蛋白 $b^{0,+}$AT（轻单位）。rBAT 和 $b^{0,+}$AT 通过二硫键形成二聚体，完成转运相关氨基酸的工作。胱氨酸尿症的遗传方式可从 AR 到 AD 伴不完全外显率，被分为以下亚型：双等位基因 *SLC3A1* 突变（AA 基因型）、双等位基因 *SLC7A9* 突变（BB 基因型）、单杂合子 *SLC3A1* 突变（A 基因型）、单杂合子 *SLC7A9* 突变（B 基因型）、单杂合子 *SLC3A1* 突变结合单杂合子 *SLC7A9* 突变（AB 基因型）[24]。

1. 胱氨酸尿症的治疗现状：多饮水、多排尿是防止胱氨酸结石形成的重要方法，成人需达到每天 4 L 的饮水量和 3 L 的排尿量，儿童每天尿量应到达 40～50 mL/kg。pH 值的升高会提高胱氨酸的溶解度，目标值需控制在 7.0 以上。碱性药物枸橼酸盐为治疗胱氨酸尿症的常用药物，服药剂量以保持尿液 pH 值在 7.0 左右，若 pH 值长期 >7.5 可能会导致磷酸钙结石的形成。对口服枸橼酸盐无效的重度胱氨酸尿症，可口服硫醇类药 D-青霉胺或硫普罗宁。此类药物含有巯基，可将胱氨酸转化为更容易溶解的半胱氨酸 - 青霉胺或半胱氨酸 - 硫普罗宁的混合二硫化物，降低尿液中的胱氨酸水平。降压药卡托普利也含有一个巯基，对胱氨酸尿症的疗效是否优于硫普罗宁目前仍有争议。但是，其副作用和毒性限制了含巯基药物在儿科的应用。

尽管采取了预防措施，大多数胱氨酸尿症患儿还是需要手术来处理结石，但胱氨酸结石患儿术后的复发率极高。因此，应尽可能选择对肾脏损伤较小的手术方式。胱氨酸结石质韧，体外冲击波碎石（extracorporeal shock wave lithotripsy，ESWL）通常不易粉碎。以近几年的治疗经验来看，输尿管（软）镜可作为较小胱氨酸结石的首选治疗方式，对于体积较大、数量较多的复杂性胱氨酸结石，优先选择微创经皮肾镜碎石，必要时可联合两种术式。但在术式选择上，目前仍无统一的标准以供参考，仍需更多的临床探索。

2. 胱氨酸尿症的治疗展望：已有实验表明低浓度的胱氨酸类似物，如胱氨酸二甲酯（cystine dimethyl ester，CDME），结合到胱氨酸晶体表面的首选位点，从而阻碍了这些晶体在体外的进一步生长[25]。这种从抑制晶体生长角度入手的策略为治疗胱氨酸尿症提供了一种新的方法。Sahota 等[26]通过敲除

SLC3A1 小鼠胱氨酸尿症模型验证了 CDME 作为结晶抑制剂的确有降低结石负荷的作用。然而,将 CDME 作为药物开发的基础存在局限性,因为其为酯类化合物,有可能被肠道和血浆中的酯酶水解为胱氨酸,从而限制其生物利用度。有学者设计并合成了一系列与 CDME 相比具有更大稳定性和生物利用度的类似药物,且已被证明可以有效抑制 *SLC3A1* 基因敲除小鼠的胱氨酸结石形成,这些 CDME 类似药物有望成为治疗胱氨酸尿石症的候选药物[27-29]。

四、嘌呤代谢缺陷

嘌呤代谢缺陷性疾病包括遗传性高尿酸血症、遗传性黄嘌呤尿症(hereditary xanthinuria,HX)、腺嘌呤磷酸核糖转移酶缺乏(adenine phosphate transferase,APRTD)和 Lesch-Nyhan 综合征等。

遗传性高尿酸血症包括由 *HPRT1* 编码的次黄嘌呤鸟嘌呤磷酸核糖转移酶(hypoxanthine-guanine phosphoribosyltransferase,HGPRT)缺乏、或由 *PRPS1* 编码的磷酸核糖焦磷酸合成酶(phosphoribosyl pyrophosphate synthetase,PRPPS)活性过高,或由编码尿酸转运体的 *SLC22A12* 或 *SLC2A9* 基因突变引起的尿酸盐重吸收缺陷等。

HX 是一种由嘌呤代谢酶缺陷引起的常染色体隐性遗传性疾病。HX Ⅰ型由染色体 2p23.1 上的黄嘌呤脱氢酶(xanthine dehydrogenase,XDH)基因突变引起,HX Ⅱ型由位于染色体 18q12.2 的钼辅因子硫酸化酶(molybdenum cofactor sulfurylase,MOCOS)基因突变引起,MOCOS 是活化 XDH 和醛氧化酶(aldehyde oxidases,AO)的重要辅因子。这些酶的缺乏会导致血清和尿液中尿酸水平的降低和黄嘌呤水平的增加。黄嘌呤代谢紊乱可以是无症状的,也可以表现为黄嘌呤尿石症或肌病。

APRTD 是由腺嘌呤磷酸核糖转移酶(adenine phosphate transferase,APRT)缺乏引起腺嘌呤代谢障碍的常染色体隐性遗传性疾病。APRT 功能降低导致腺嘌呤积累,腺嘌呤被 XDH 氧化形成 2,8-二羟腺嘌呤;2,8-二羟腺嘌呤在尿液中高度不溶,会导致结晶尿和 2,8-二羟腺嘌呤结石病。

Lesch-Nyhan 综合征是一种由 *HPRH* 基因突变导致的 X 连锁隐性遗传性疾病。其病因是 *HGPRT* 基因突变影响 HGPRT 酶的活性和嘌呤核苷酸合成,次黄嘌呤核苷在体内更多转变为尿酸,因此导致严重的高尿酸血症会对神经系统和肾脏功能的产生损害。

1. 嘌呤结石的治疗现状:尿酸结石患儿,除了高液体摄入量外,必须碱化尿液,将 pH 值维持在 6.5 以上。饮食上应避免摄入过多的动物蛋白质。如果高尿酸血症持续存在,则给予黄嘌呤氧化酶抑制剂,如别嘌呤醇、非布索坦等。但应把握好剂量,若剂量过大,可能导致继发性黄嘌呤尿,引起医源性黄嘌呤尿石症。有报道指出大多数患有 Lesch-Nyhan 综合征的儿童每天需要的别嘌呤醇剂量为 3~8 mg/kg,但是具体剂量需根据连续监测的血尿酸水平而定,建议用最小的别嘌呤醇剂量将血清和尿中的尿酸水平维持在正常水平的上限,以最大程度地降低医源性黄嘌呤尿石症的风险[30]。

与尿酸相比,黄嘌呤不易溶于碱性尿液,枸橼酸盐没有明显疗效,因此对于黄嘌呤结石,增加液体量是目前最有效的治疗方法。对于 APRT 导致的 2,8-二羟腺嘌呤结石,除了饮食限制含腺嘌呤、嘌呤的食物外,尿液稀释和使用黄嘌呤氧化酶抑制剂也是可供选择的治疗措施。

需要指出的是,儿童表现为低尿酸血症、低尿酸尿症和透 X 线肾结石时,应考虑为遗传性黄嘌呤尿症。目前,诊断和区分黄嘌呤尿症类型的方法如下:首先,通过代谢分析,检测到血液、尿液中尿酸水平降低,黄嘌呤水平升高;其次,尿代谢组学检测到烟酰胺分解代谢过程中排泄到尿液中的终产物;最后,通过分子遗传学(即基因检测)确诊。目前遗传性黄嘌呤尿症虽无特效药物,但患儿对低嘌呤饮食和水化作用的治疗反应较好[31]。

2. 嘌呤结石的治疗展望:目前已有实验证实黄嘌呤结晶的体外抑制剂,可可碱的代谢产物 7-甲基黄嘌呤、3-甲基黄嘌呤可有效抑制黄嘌呤结晶形成,但尚无临床试验证实其在体内是否有效[32]。

五、低枸橼酸尿症

枸橼酸盐可结合尿液中的游离钙形成可溶性钙复合物,是尿中内源性含钙结石的抑制剂,因此低枸橼酸尿症亦是导致尿石症的重要原因。

枸橼酸主要通过肾脏排泄,且肾小球滤过率高,但大部分枸橼酸被近端肾小管重吸收。枸橼酸重吸收最重要的蛋白是钠离子依赖性二羧酸转运蛋白 1(sodium-dependent dicarboxylate transporter,NaDC-1),其在肾近端小管、肠、肝、肺、脑等组织中有表达。低枸橼酸尿症影响因素众多,包括饮食、环境、激素、药物、遗传基因等。就遗传基因而言,近来有研究表明维生素 D 受体(vitamin D receptor,VDR)基因参与了尿枸橼酸盐的排泄。VDR 与维生素 D 的活性形式,即 1,25-$(OH)_2$D 结合调节 NaDC-1 活性,进而

影响枸橼酸盐的代谢。此外,低枸橼酸尿症还常见于远端肾小管酸中毒,而近端肾小管酸中毒和高钾血症型肾小管酸中毒与低枸橼酸尿症无关[35]。

1. 低枸橼酸尿症的治疗现状:口服枸橼酸盐可降低低枸橼酸尿症患儿发生尿石症的风险。枸橼酸钾是最常见口服剂型,其在预防低枸橼酸尿症引起的尿路结石中的疗效已得到证实[36]。枸橼酸盐的应用剂量取决于患儿的体重及低枸橼酸尿症和酸中毒的程度。对于儿童,推荐剂量为 0.1 ~ 0.2 g · kg^{-1} · 24 h^{-1}(0.3 ~ 0.6 g · kg^{-1} · 24 h^{-1})。远端管状酸中毒患儿的服用剂量更高,柠檬酸钾的最低剂量通常为 0.2 ~ 0.3 g · kg^{-1} · 24 h^{-1}[33]。服用枸橼酸盐的患儿需要监测电解质水平、尿液 pH 值和枸橼酸盐排泄水平。服用枸橼酸盐后,尿液 pH 值可能会上升到导致磷酸钙结石的水平。如果尿液 pH 值 >7.0,必须减少枸橼酸盐的剂量。远端小管性酸中毒患儿例外,其尿液 pH 值在治疗之前就已处在较高水平了。远端小管性酸中毒唯一的治疗方式就是持续补碱。这可以通过使用碳酸氢钠、碳酸钾或柠檬酸盐来实现。治疗目标是婴儿血清碳酸氢盐达到 20 mEq/L 以上,儿童血清碳酸氢盐达到 22 mEq/L 以上。随着年龄的增长,每天所需碱的量是减少的,婴儿为 5 ~ 8 mEq/kg,儿童为 3 ~ 4 mEq/kg,成人 1 ~ 2 mEq/kg[37]。

综上所述,儿童遗传性肾结石的治疗是困扰临床医师的一大难题,结石往往只是此类的疾病一个表现,遗传代谢原因需要尽早明确,一旦确诊,应及时采取适当方式进行干预,从而有效保护肾功能,积极改善预后。目前,此类疾病的治疗方法仍然有限,大多只是对症处理,延缓疾病进程,当结石引起梗阻时,可以进行碎石手术,但尽量选择微创可重复的术式。随着其病理生理研究的不断深入,治疗策略也在逐步改进,尤其是靶向药物的研发,有可能使患儿获得痊愈。

参 考 文 献

1 Spivacow FR, Negri AL, Del Valle EE, et al. Clinical and metabolic risk factor evaluation in young adults with kidney stones[J]. Int Urol Nephrol, 2010, 42(2): 471-475. DOI: 10.1007/s11255-009-9623-0.

2 Hoppe B, Martin-Higueras C. Inherited conditions resulting in nephrolithiasis[J]. Curr Opin Pediatri, 2020, 32(2): 273-283. DOI: 10.1097/MOP.0000000000000848.

3 Arrabal-Polo MA, Arias-Santiago S, de Haro-Muñoz T, et al. Effects of aminobisphosphonates and thiazides in patients with osteopenia/osteoporosis, hypercalciuria, and recurring renal calcium lithiasis[J]. Urology, 2013, 81(4): 731-737. DOI: 10.1016/j.urology.2012.12.013.

4 Hannan FM, Babinsky VN, Thakker RV. Disorders of the calcium-sensing receptor and partner proteins: insights into the molecular basis of calcium homeostasis[J]. J Mol Endocrinol, 2016, 57(3): R127-R142. DOI: 10.1530/JME-16-0124.

5 Gabriel SS, Belge H, Gassama A, et al. Bone marrow transplantation improves proximal tubule dysfunction in a mouse model of Dent disease[J]. Kidney Int, 2017, 91(4): 842-855. DOI: 10.1016/j.kint.2016.11.016.

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. DOI: 10.1007/s00247-016-3723-7.

7 Weigert A, Hoppe B. Nephrolithiasis and nephrocalcinosis in childhood-risk factor-related current and future treatment options[J]. Front Pediatr, 2018, 6: 98. DOI: 10.3389/fped.2018.00098.

8 Bergstralh EJ, Monico CG, Lieske JC, et al. Transplantation outcomes in primary hyperoxaluria[J]. Am J Transplant, 2010, 10(11): 2493-2501. DOI: 10.1111/j.1600-6143.2010.03271.x.

9 Harambat J, Van Stralen KJ, Espinosa L, et al. Characteristics and outcomes of children with primary oxalosis requiring renal replacement therapy[J]. Clin J Am Soc Nephrol, 2012, 7(3): 458-465. DOI: 10.2215/CJN.07430711.

10 Hoppe B. An update on primary hyperoxaluria[J]. Nat Rev Nephrol, 2012, 8(8): 467-475. DOI: 10.1038/nrneph.2012.113.

11 Azcarate-Peril MA, Bruno-Bárcena JM, Hassan HM, et al. Transcriptional and functional analysis of oxalyl-coenzyme A (CoA) decarboxylase and formyl-CoA transferase genes from Lactobacillus acidophilus[J]. Appl Environ Microbiol, 2006, 72(3): 1891-1899. DOI: 10.1128/AEM.72.3.1891-1899.2006.

12 Ivanovski O, Drüeke TB. A new era in the treatment of calcium oxalate stones? [J] Kidney Int, 2013, 83: 998-1000. DOI: 10.1038/ki.2013.41.

13 Dirk L, Kymora BS. The Role of Bacteria in Urology[M]// Knight J, Holmes RP. Role of oxalobacter formigenes colonization in calcium oxalate kidney stone disease. Springer, Cham, 2019: 95-102.

14 Siener R, Bangen U, Sidhu H, et al. The role of oxalobacter formigenes colonization in calcium oxalate stone disease [J]. Kidney Int, 2013, 83(6): 1144-1149. DOI: 10.1038/ki.2013.104.

15 Arvans D, Jung YC, Antonopoulos D, et al. Oxalobacter formigenes-derived bioactive factors stimulate oxalate transport by intestinal epithelial cells[J]. J Am Soc Nephrol, 2017, 28(3):876-887. DOI:10.1681/asn.2016020132.

16 Hatch M, Freel RW. A human strain of oxalobacter (HC-1) promotes enteric oxalate secretion in the small intestine of mice and reduces urinary oxalate excretion[J]. Urolithiasis, 2013, 41(5):379-384. DOI:10.1007/s00240-013-0601-8.

17 Hoppe B, Beck B, Gatter N, et al. Oxalobacter formigenes: a potential tool for the treatment of primary hyperoxaluria type 1[J]. Kidney Int, 2006, 70(7):1305-1311. DOI:10.1038/sj.ki.5001707.

18 Hoppe B, Groothoff JW, Hulton SA, et al. Efficacy and safety of oxalobacter formigenes to reduce urinary oxalate in primary hyperoxaluria[J]. Nephrol Dial Transplant, 2011, 26(1):3609-3615. DOI:10.1093/ndt/gfr107.

19 Hoppe B, Niaudet P, Salomon R, et al. A randomised Phase I/II trial to evaluate the efficacy and safety of orally administered oxalobacter formigenes to treat primary hyperoxaluria[J]. Pediatr Nephrol, 2017, 32(5):781-790. DOI:10.1007/s00467-016-3553-8.

20 Burns Z, Knight J, Fargue S, et al. Future treatments for hyperoxaluria[J]. Curr Opin Urol, 2020, 30(2):171-176. DOI:10.1097/MOU.0000000000000709.

21 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. DOI:10.1517/13543784.2013.741587.

22 Salido, Eduardo, Luis-Lima, et al. Glycolate oxidase is a safe and efficient target for substrate reduction therapy in a mouse model of primary hyperoxaluria type I[J]. Mol Ther, 2016, 24(4):719-725. DOI:10.1038/mt.2015.224.

23 Kletzmayr A, Ivarsson ME, Leroux JC. Investigational therapies for primary hyperoxaluria[J]. Bioconjug Chem, 2020, 31(7)1696-1707. DOI:10.1021/acs.bioconjchem.0c00268.

24 Sahota A, Tischfield JA, Goldfarb DS, et al. Cystinuria: genetic aspects, mouse models, and a new approach to therapy[J]. Urolithiasis, 2019, 47(1):57-66. DOI:10.1007/s00240-018-1101-7.

25 Rimer JD, An ZH, Zhu NZ, et al. Crystal growth inhibitors for the prevention of L-cystine kidney stones through molecular design[J]. Science, 2010, 330(6002):337-341. DOI:10.1126/science.1191968.

26 Sahota A, Parihar JS, Capaccione KM, et al. Novel cystine ester mimics for the treatment of cystinuria-induced urolithiasis in a knockout mouse model[J]. Urology, 2014, 84(5):1249.e9-1249.e15. DOI:10.1016/j.urology.2014.07.043.

27 Hu LQ, Yang YH, Aloysius H, et al. L-cystine diamides as L-cystine crystallization inhibitors for cystinuria[J]. J Med Chem, 2016, 59(15):7293-7298. DOI:10.1021/acs.jmedchem.6b00647.

28 Poloni LN, Zhu ZN, Garcia-Vaázquez N, et al. Role of molecular recognition in L-cystine crystal growth inhibition[J]. Cryst Growth Des, 2017, 17(5):2767-2781. DOI:10.1021/acs.cgd.7b00236.

29 Yang YH, Albanyan H, Lee S, et al. Design, synthesis, and evaluation of l-cystine diamides as l-cystine crystallization inhibitors for cystinuria[J]. Bioorg Med Chem Lett, 2018, 28(8):1303-1308. DOI:10.1021/acs.jmedchem.6b00647.

30 Ng N, Kaur A, Shenoy M. Recurrent kidney stones in a child with Lesch-Nyhan syndrome: Questions[J]. Pediatr Nephrol, 2019, 34(3):423-424. DOI:10.1007/s00467-018-4035-y.

31 Kubihal S, Goyal A, Singla R, et al. Urolithiasis due to hereditary xanthinuria type II: a long-term follow-up report[J]. Indian Pediatr, 2020, 57(5):468-469. DOI:10.1007/s13312-020-1825-7.

32 Grases F, Costa-Bauza A, Roig J, et al. Xanthine urolithiasis: Inhibitors of xanthine crystallization[J]. PLoS One, 2018, 13(8):e0198881. DOI:10.1371/journal.pone.0198881.

33 Chow K, Dixon J, Gilpin S, et al. Citrate inhibits growth of residual fragments in an in vitro model of calcium oxalate renal stones[J]. Kidney Int, 2004, 65(5):1724-1730. DOI:10.1111/j.1523-1755.2004.00566.x.

34 Hoppe B, Kemper MJ. Diagnostic examination of the child with urolithiasis or nephrocalcinosis[J]. Pediatr Nephrol, 2010, 25(3):403-413. DOI:10.1007/s00467-008-1073-x.

35 Skrzypczyk P, Paczyk-Tomaszewska M. Hypocitraturia: its importance as a factor in the development of urolithiasis[J]. Pediatria i Medycyna Rodzinna, 2019, 15(1):26-32. DOI:10.15557/PiMR.2019.0005.

36 Karsli O, Izol V, Aridogan IA, et al. Metabolic risk factors and the effect of metaphylaxis in pediatric stone disease with hypocitraturia[J]. Urolithiasis, 2013, 41(1):9-13. DOI:10.1007/s00240-012-0539-2.

37 Abe H, Orita Y, Ando A, et al. Renal tubular acidosis[J]. J Pediatr, 2014, 164(11):691-698.e1. DOI:10.1016/j.jpeds.2013.10.085.

(收稿日期:2020-07-01)

本文引用格式:赵夭望,李创业.儿童遗传性肾结石的治疗进展[J].临床小儿外科杂志,2020,19(8):666-671. DOI:10.3969/j.issn.1671-6353.2020.08.002.

Citing this article as: Zhao YW, Li CY. Recent advances in the treatment of hereditary nephrolithiasis in children[J]. J Clin Ped Sur, 2020, 19(8):666-671. DOI:10.3969/j.issn.1671-6353.2020.08.002.