



[DOI] 10.3969/j.issn.1001-9057.2024.08.021

http://www.lcnkzz.com/CN/10.3969/j.issn.1001-9057.2024.08.021

· 继续教育园地 ·

## 高草酸尿症治疗研究进展

叶晓洁 宋锴

**[摘要]** 近年来肾结石患病率逐年增长,草酸钙结石是最常见的肾结石类型。高草酸尿症由摄入大量含草酸物质、肠道吸收草酸增加及代谢紊乱等引起,对肾脏造成严重损伤,最终引起终末期肾病。同时,草酸盐在多器官沉积可引起全身多发疾病。近年来对高草酸尿症的预防和治疗研究成为一大热点,本文结合高草酸尿症产生机制,总结了目前已有治疗及近年来针对肠道菌群、代谢途径干预、基因编辑等多种新型治疗方式,为后续研究提供新思路,并为临床工作的开展提供依据。

**[关键词]** 高草酸尿症; 慢性肾脏病; 肾结石; 草酸钙

**[中图分类号]** R696 + .5

**[文献标识码]** A

我国肾结石的患病率由 1990 年的 5.95% 升高至如今的 10.63%, 其中约 65% 患者肾结石由草酸钙组成<sup>[1]</sup>。摄入过量含草酸或草酸前体物质、肠道吸收大量草酸及草酸代谢紊乱等因素均可引起血浆草酸升高,肾脏代偿性增加草酸排泄,当 24 h 尿液中草酸水平持续  $>0.7 \text{ mmol/L}$  即为高草酸尿症<sup>[2]</sup>。肾小管液中草酸水平过高形成草酸钙晶体,可阻塞肾小管并损伤肾小管上皮细胞,引起炎症及纤维化反应,使肾小球滤过率 (GFR) 逐步降低,最终可发展为终末期肾病 (ESRD)<sup>[3]</sup>。当  $\text{GFR} < 30 \sim 40 \text{ ml/min}$  时,尿草酸排泄降低,草酸晶体在视网膜、血管壁、心肌、骨髓和中枢神经系统等几乎所有组织器官中沉积,引起全身性草酸中毒<sup>[4]</sup>。本文从草酸代谢机制出发,对各种治疗方式进行归纳,以期对高草酸尿症的临床治疗提供参考。

### 一、高草酸尿症的临床类型与发病机制

#### 1. 原发性高草酸尿症 (PH)

是一组常染色体隐性遗传的先天性乙醛酸代谢障碍性疾病,从分子水平上可分为 PH I、PH II 及 PH III 三型,发病率约 1~3/100 万人<sup>[5]</sup>。在肝细胞线粒体中,胶原蛋白分解为羟脯氨酸和 4-羟基-2-氧戊二醛缩酶 (HOGA1),两者反应生成乙醛酸。在正常肝细胞过氧化物酶体中乙醇酸在羟基酸氧化酶 1 (HAO1) 基因编码的乙醇酸氧化酶 (GO) 作用下生成乙醛酸,并在丙氨酸-乙醛酸转氨酶 (AGT) 催化下转化为甘氨酸,乙醛酸还原酶/羟基丙酮酸还原酶 (GRHPR) 可将乙醛酸还原为乙醇酸<sup>[2]</sup>。

PH I 患者缺乏依赖磷酸吡哆醛的 AGT,乙醛酸转化为甘氨酸途径受阻进而聚积,在乳酸脱氢酶 (LDH) 的催化下产生过量草酸<sup>[6]</sup>。PH II 是由 GRHPR 活性不足引起肝细胞内乙醛酸过多所致<sup>[7]</sup>。HOGA1 基因突变造成 4-羟基-2-氧戊二酸 (HOG) 代谢障碍,积聚于细胞质的 HOG 由醛缩酶和 LDH 共同作用产生过剩草酸,导致 PH III<sup>[8]</sup>。

#### 2. 肠源性高草酸尿症

多见于炎症性肠病、脂泻病、胃空肠等肠道疾病及 Roux-en-Y 术后,与草酸吸收增加、胃肠道黏膜对草酸通透性增加和肠道分泌草酸减少相关<sup>[9]</sup>。饮食中草酸吸收程度主要取决于摄入食物中钙水平,钙可在肠腔内与游离草酸形成不溶性草酸钙,并随粪便排泄<sup>[10]</sup>。游离脂肪酸摄入增加或因肠道病变而吸收障碍时,其在结肠内与钙结合,游离草酸增加;局部肠道黏膜因游离脂肪酸刺激对草酸通透性增加,血浆草酸水平因此升高<sup>[11]</sup>。

### 二、高草酸尿症的传统治疗方式

机体内草酸来源包括内源性和外源性两部分,传统治疗中饮食调节可减少部分外源性草酸,药物、透析、移植等治疗方式,主要通过抑制、清除内源性草酸以达到控制血浆草酸水平、降低草酸钙结石形成的目的。

#### 1. 饮食干预

高草酸尿症是慢性肾脏病进展的重要危险因素之一,在疾病发展早期,积极采取饮食干预至关重要。(1) 增加液体摄入: 每天摄入  $3 \text{ L/m}^2$  液体可降低草酸钙结石形成风险,并延缓高草酸尿症进展<sup>[12]</sup>。(2) 避免富含草酸的食物: 大黄、菠菜、甜菜、麦麸、坚果、巧克力和草莓等富含草酸的食物需尽量避免,每日草酸摄入  $< 50 \text{ mg}$ ,可有效降低尿草酸排泄量<sup>[13]</sup>。(3) 低盐低脂高钙饮食: 研究表明肠道内游离脂肪酸减少与高钙饮食可有效降低尿草酸水平,且不会显著增加尿钙排泄量<sup>[10]</sup>。每餐添加  $250 \text{ mmol}$  以下钠盐可增加尿 pH 值,从而提高草酸钙排泄<sup>[14]</sup>。(4) 减少维生素 C 摄入: Taylor 等<sup>[15]</sup> 的前瞻性研究结果表明,摄入高剂量维生素 C 可导致尿草酸水平及草酸钙结石风险显著提高。饮食调整是简单有效、经济便捷的早期干预措施,应在临床工作中加强宣传教育、饮食指导并进行长期随访。

#### 2. 药物治疗

基因 *G170R* 和 *F152I* 突变可引起 AGT 折叠和二聚作用减弱,无法催化乙醛酸,最终转化为草酸,磷酸吡哆醛 (活性维生素 B6 衍生物) 具有维持 AGT 正确折叠和稳定的作用<sup>[16]</sup>。过去四十年来,维生素 B6 被认为是唯一可用于治疗 PH I 的药物,

基金项目: 江苏省医学青年人才项目 (QNRC2016869)

作者单位: 215004 江苏苏州, 苏州大学附属第二医院肾内科

通讯作者: 宋锴, E-mail: songkaif3@live.cn

在推荐剂量(5~20 mg/kg)下可降低<30% 尿草酸排泄量<sup>[17]</sup>。枸橼酸盐可络合钙离子,抑制钙、草酸盐和磷酸盐的成核作用及晶体生成<sup>[18]</sup>,增加尿中草酸钙的溶解度,减少晶体沉积。枸橼酸盐在肝脏代谢为碳酸氢盐,每日摄入 0.10~0.15 g/kg 枸橼酸盐,尿 pH 值维持在 6.5~7.2,可降低草酸钙结石形成风险<sup>[17]</sup>。半胱氨酸前体 L-2-氧噻唑烷-4-羧酸盐(OTZ)能与乙醛酸结合,抑制其转化为草酸,并增加组织中抗氧化剂谷胱甘肽水平,抑制抗坏血酸氧化为草酸。每 8 h 口服 OTZ 100 mg 可有效降低健康男性尿液中尿酸排泄水平<sup>[19]</sup>。此外,较早的研究表明胆汁酸结合剂如胆消胺等可以阻断草酸与胆汁酸结合,减少草酸在肠道不同部位的吸收水平<sup>[20]</sup>。

### 3. 透析治疗

当 GFR 降至 20~30 ml/min 时应尽早开始透析,采取高频率短时间的血液透析方案(每周 5~6 次,每次 3 h 以上)可实现以最大的水平梯度降低草酸水平。即便如此,血液透析和腹膜透析仍无法彻底清除血浆中过量的草酸<sup>[21]</sup>,需尽量缩短移植前透析的间隔时间以减少全身性草酸中毒风险。

### 4. 移植

PH 所致 ESRD 常需进行肾移植治疗,目前主要的移植策略包括肝肾联合移植或序贯移植(先肝后肾)<sup>[22]</sup>。Jamieson 等<sup>[23]</sup>随访了 1984~2014 年间行肝肾联合移植术和序贯移植术治疗的 114 例平均年龄为 16.5 岁的患者,他们的 1 年、5 年、10 年生存率分别为 86%、80%、69%;由于移植后高死亡率、终生免疫治疗等因素,联合移植的应用受到限制。

## 三、高草酸尿症的新型治疗方式

高草酸尿症的传统治疗方式有限,对血浆草酸影响甚微,近年来开发了多种新型治疗方式以期改善高草酸尿症预后。

### 1. 药物治疗

(1)产甲酸草酸杆菌:是定植于人体结肠的非致病性革兰氏阴性厌氧杆菌,借助溶质载体转运蛋白家族 26(SLC26)向肠道分泌草酸,促进内源性草酸的清除,可降低 70% 草酸钙结石的复发率<sup>[24]</sup>。Hoppe 等<sup>[25]</sup>研究证明,冻干产甲酸草酸杆菌基因型 1 的口服制剂(OC5)能显著减少血浆草酸水平,改善心脏功能,有阻断高草酸尿症疾病进展的可能。

(2)ALLN-177:是草酸脱羧酶的口服晶体配方,主要作用于上消化道降解肠源性草酸;其具有耐受性良好、起效迅速、草酸特异性高等优势<sup>[26]</sup>。ALLN-177 不会被胃肠道吸收并能在远端肠道保留酶活性,推测其对分泌进入肠道的草酸同样有降解作用,但目前暂无验证。

(3)小干扰 RNA(siRNA)药物:ALN-GO1 是 N-乙酰半乳糖胺(GalNAc)递送的靶向 GO 的 siRNA 药物,抑制乙醇酸氧化发挥降低草酸底物的作用<sup>[27]</sup>。由 Alnylam 公司开发的 Lumasiran 通过沉默 HAO1 基因,抑制 GO 使肝脏合成草酸减少;在一项临床 III 期试验中,26 例 PH I 患者接受其治疗 6 个月后,84% 的患者 24 h 尿草酸排泄量恢复正常或接近正常水平<sup>[28]</sup>。Lumasiran 目前尚无严重不良反应报道,现已用于所有年龄组 PH I,填补了 PH I 治疗的空白。

(4)司替戊醇:其通过抑制神经元乳酸脱氢酶 5(LDH5)同

工酶,是用于治疗婴儿严重肌阵挛性癫痫(Dravet 综合征)的抗癫痫药物<sup>[29]</sup>。LDH5 同样是肝脏中草酸合成的重要催化剂,Le Dudal 等<sup>[30]</sup>研究表明,在体外司替戊醇以剂量依赖的方式降低肝细胞草酸的合成,在体内可显著降低大鼠尿草酸排泄量,有效预防草酸钙结石。

### 2. CRISPR/Cas9 基因治疗

基于 CRISPR/Cas9 介导的基因编辑,Zabaleta 等<sup>[31]</sup>开发了针对 PH I 的底物还原治疗,他们将同时携带金黄色葡萄球菌 Cas9 和 GO 特异性小向导 RNA(sgRNA)的腺相关病毒(AAV)载体一次性注射到小鼠肝脏后,GO 蛋白的表达水平显著降低并预防肾钙质沉着,在实验中检测到的唯一不良反应是尿中乙醇酸水平显著增加。除轻度肝三羧酸和糖酵解途径改变外,尚无文献报道该治疗有脱靶效应及肝毒性。

### 3. 其他潜在治疗方式

核苷酸结合寡聚化结构域样受体蛋白 3(NLRP3)缺陷小鼠不会因草酸盐沉积而出现进行性肾功能衰竭<sup>[32]</sup>,推测 NLRP3 炎性小体及 IL-1 $\beta$  参与草酸盐对肾脏的损伤作用。Anakinra 作为 IL-1 $\beta$  抑制剂,在急性草酸肾病小鼠模型中减少草酸钙晶体引起的中性粒细胞募集和肾脏损伤<sup>[33]</sup>。口服特异性 NLRP 抑制剂 CP-456773 对 IL-1 $\beta$  的抑制更广泛<sup>[34]</sup>,可能会成为更有优势的治疗药物。肿瘤坏死因子(TNF)受体介导草酸钙与上皮细胞的黏附过程,在饮食诱导的高草酸小鼠模型中,腹腔注射 TNF 受体阻断剂 R-7050,可以阻止受体与细胞内接头分子的结合,减少草酸钙对肾小管的损伤<sup>[35]</sup>。抑制炎症反应、黏附作用可有效减少草酸盐晶体对肾脏的损伤,也为其他晶体沉积疾病提供了潜在治疗可能。

## 四、总结与展望

高草酸尿症损伤肾脏功能,最终引起 ESRD,但目前可供选择的治療方式有限,许多学者已关注到这个问题。随着对高草酸尿症的深入了解及新治疗技术的发展,抑制肠道草酸吸收、阻断草酸合成途径等成为当前研究热点,基因沉默、基因编辑等新型治疗方式有望刺激未来治疗策略的发展,炎症、黏附及凋亡等过程中的新治疗靶点在近年来也备受关注。在未来,更多力量可聚焦于草酸转运、肾脏草酸代谢及干预晶体形成等角度,有望挖掘潜在的治疗手段。

## 参考文献

- [1] Wang W, Fan J, Huang G, et al. Prevalence of kidney stones in mainland China: A systematic review[J]. Scientific Reports, 2017, 7: 41630.
- [2] Cochat P, Rumsby G. Primary Hyperoxaluria[J]. N Engl J Med, 2013, 7(369): 649-658.
- [3] Perazella MA. Crystal-induced acute renal failure[J]. Am J Med, 1999, 106(4): 459-465.
- [4] Bhasin B, Urekli HM, Atta MG. Primary and secondary hyperoxaluria: Understanding the enigma[J]. World J Nephrol, 2015, 4(2): 235-244.
- [5] Hoppe B, Beck BB, Milliner DS. The primary hyperoxalurias[J]. Kidney Int, 2009, 75(12): 1264-1271.
- [6] 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, 2012, 22(1): 117-129.
- [7] Cregeen DP, Williams EL, Hulton S, et al. Molecular analysis of the glyoxylate reductase (GRHPR) gene and description of mutations underlying primary hyperoxaluria type 2[J]. Human Mutation, 2003, 22(6): 497.



[DOI]10.3969/j.issn.1001-9057.2024.08.022

http://www.lcnkzz.com/CN/10.3969/j.issn.1001-9057.2024.08.022

· 继续教育园地 ·

## 弹性成像技术评估肝硬化门静脉高压的研究进展

罗珍妍 吴清明

**[摘要]** 门静脉高压导致的食管胃底静脉曲张出血是肝硬化失代偿期患者最严重的并发症,目前肝静脉压力梯度及内镜检查仍是诊断门静脉高压及静脉曲张的金标准,因两者均为侵入性检查,临床应用受限,随着弹性成像技术的发展,超声弹性成像在肝硬化门静脉高压患者的随访筛查中有较好应用,对预防出血起到重要作用。本文就弹性成像检查评估肝硬化门静脉高压及静脉曲张的原理、优点、局限性及评估效能进行综述。

**[关键词]** 肝硬化; 门静脉高压; 食管胃底静脉曲张; 弹性成像

**[中图分类号]** R445.9

**[文献标识码]** A

作者单位:430065 武汉,武汉科技大学医学院(罗珍妍、吴清明);武汉科技大学附属天佑医院(吴清明)

通讯作者:吴清明, E-mail: wuhe9224@sina.com

- [8] Greed L, Willis F, Johnstone L, et al. Metabolite diagnosis of primary hyperoxaluria type 3[J]. *Pediatric Nephrology*, 2018, 33(8): 1443-1446.
- [9] Arvans D, Jung Y, 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.
- [10] Jiang J, Knight J, Easter LH, et al. Impact of Dietary Calcium and Oxalate, and Oxalobacter Formigenes Colonization on Urinary Oxalate Excretion[J]. *J Urol*, 2011, 186(1): 135-139.
- [11] Lumlertgul N, Siribamrungwong M, Jaber BL, et al. Secondary Oxalate Nephropathy: A Systematic Review[J]. *Kidney Int Rep*, 2018, 3(6): 1363-1372.
- [12] Nazzari L, Puri S, Goldfarb DS. Enteric hyperoxaluria: an important cause of end-stage kidney disease[J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2016, 31(3): 375-382.
- [13] Schwen ZR, Riley JM, Shilo Y, et al. Dietary Management of Idiopathic Hyperoxaluria and the Influence of Patient Characteristics and Compliance[J]. *Urology*, 2013, 82(6): 1220-1225.
- [14] Blair B, Fabrizio M. Expert Opinion on Pharmacotherapy[J]. *Expert Opin Pharmacother*, 2000, 1(3): 435-441.
- [15] Taylor EN. Dietary Factors and the Risk of Incident Kidney Stones in Men: New Insights after 14 Years of Follow-up[J]. *J Am Soc Nephrol*, 2004, 15(12): 3225-3232.
- [16] Cellini B, Montioli R, Oppici E, et al. The chaperone role of the pyridoxal 5'-phosphate and its implications for rare diseases involving B6-dependent enzymes[J]. *Clin Biochem*, 2014, 47(3): 158-165.
- [17] Cochat P, Hulton SA, Acquaviva C, et al. Primary hyperoxaluria Type 1: indications for screening and guidance for diagnosis and treatment[J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2012, 27(5): 1729-1736.
- [18] Duan CY, Xia ZY, Zhang GN, et al. Changes in urinary nanocrystallites in calcium oxalate stone formers before and after potassium citrate intake[J]. *Int J Nanomedicine*, 2013, 8: 909-918.
- [19] Holmes RP, Assimos DG, Wilson DM, et al. (L)-2-oxothiazolidine-4-carboxylate in the treatment of primary hyperoxaluria type 1[J]. *BJU Int*, 2001, 88(9): 858-862.
- [20] Nordenvall B, Backman L, Larsson L, et al. Effects of calcium, aluminum, magnesium and cholestyramine on hyperoxaluria in patients with jejunoileal bypass[J]. *Acta Chir Scand*, 1983, 149(1): 93-98.
- [21] Illies F, Bonzel KE, Wingen AM, et al. Clearance and removal of oxalate in children on intensified dialysis for primary hyperoxaluria type 1[J]. *Kidney Int*, 2006, 70(9): 1642-1648.
- [22] Devresse A, Cochat P, Godefroid N, et al. Transplantation for Primary Hyperoxaluria Type 1: Designing New Strategies in the Era of Promising Therapeutic Perspectives[J]. *Kidney Int Rep*, 2020, 5(12): 2136-2145.
- [23] Jamieson NV. A 20-Year Experience of Combined Liver/Kidney Transplantation for Primary Hyperoxaluria (PH1): The European PH1 Transplant Registry Experience 1984-2004[J]. *Am J Nephrol*, 2005, 25(3): 282-289.
- [24] 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.
- [25] Hoppe B, Pellikka PA, Dehmel B, et al. Effects of Oxalobacter formigenes in subjects with primary hyperoxaluria Type 1 and end-stage renal disease: a Phase II study[J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2020, 36(8): 1464-1473.
- [26] Lingeman JE, Pareek G, Easter L, et al. ALLN-177, oral enzyme therapy for hyperoxaluria[J]. *Int Urol Nephrol*, 2019, 51(4): 601-608.
- [27] 贺婉红, 薛嫚, 李芳, 等. siRNA 药物研究进展[J]. *中国药理学杂志*, 2018, 53(14): 1145-1151.
- [28] 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.
- [29] Sada N, Lee S, Katsu T, et al. Epilepsy treatment. Targeting LDH enzymes with a stiripentol analog to treat epilepsy[J]. *Science*, 2015, 347(6228): 1362-1367.
- [30] Le Dudal M, Huguet L, Perez J, et al. Stiripentol protects against calcium oxalate nephrolithiasis and ethylene glycol poisoning[J]. *J Clin Invest*, 2019, 129(6): 2571-2577.
- [31] Zabaleta N, Barberia M, Martin-Higueras C, et al. CRISPR/Cas9-mediated glycolate oxidase disruption is an efficacious and safe treatment for primary hyperoxaluria type 1[J]. *Nat Commun*, 2018, 9(1): 5454.
- [32] Knauf F, Asplin JR, Granja I, et al. NALP3-mediated inflammation is a principal cause of progressive renal failure in oxalate nephropathy[J]. *Kidney Int*, 2013, 84(5): 895-901.
- [33] Mulay SR, Kulkarni OP, Rupanagudi KV, et al. Calcium oxalate crystals induce renal inflammation by NLRP3-mediated IL-1 $\beta$  secretion[J]. *J Clin Invest*, 2013, 123(1): 236-246.
- [34] Ludwig-Portugall I, Bartok E, Dhana E, et al. An NLRP3-specific inflammasome inhibitor attenuates crystal-induced kidney fibrosis in mice[J]. *Kidney Int*, 2016, 90(3): 525-539.
- [35] Mulay SR, Eberhard JN, Desai J, et al. Hyperoxaluria Requires TNF Receptors to Initiate Crystal Adhesion and Kidney Stone Disease[J]. *J Am Soc Nephrol*, 2017, 28(3): 761-768.

(收稿日期:2022-03-29)

(本文编辑:李昊阳)