



[DOI] 10.3969/j.issn.1001-9057.2025.02.005

http://www.lcnkz.com/CN/10.3969/j.issn.1001-9057.2025.02.005

· 综述与讲座 ·

原发性高草酸尿症诊治进展

路万虹 李燕

[摘要] 原发性高草酸尿症(PH)是一种罕见的遗传性代谢疾病,由于基因变异导致草酸代谢相关酶缺失,酶缺失所致的草酸代谢途径受阻使体内草酸异常升高,尿草酸排泄增加,临床以反复草酸钙尿石形成、肾钙质沉着和全身不溶性草酸盐沉积为特点,造成相应器官损害,并导致肾功能不全等严重并发症。提高临床医生对PH的认知及识别是早期诊断的关键。除早期保守治疗、中晚期肾脏透析、肝肾移植治疗外,近年来基于RNA干扰的新型疗法可以有效降低草酸盐产生、延缓肾损伤进展。本文将概述PH的病因、临床表现、诊断及治疗方法以期提高临床对PH的早期诊断及新型疗法的认知,从而降低患者严重并发症的发生及发展,显著改善其预后。

[关键词] 原发性高草酸尿症; 基因分型; RNA干扰疗法

[中图分类号] R696+.5

[文献标识码] A

原发性高草酸尿症(PH)是一种罕见的遗传性代谢疾病^[1],是由于基因变异导致草酸代谢过程中的一些酶缺失,引起草酸代谢途径受阻、体内草酸异常升高、尿草酸排泄增加,草酸钙在肾脏和其他组织中沉积,造成肾结石、肾钙质沉着及相应器官损害,继而引起肾功能不全等严重并发症。

根据致病基因不同,PH分为I型(PH1)、II型(PH2)和III型(PH3)。不同种族的人群均存在一定的热点变异^[2-3]。PH3相较于PH1和PH2更少见。欧洲

PH患病率为1~3/100万人^[4],其中PH1最为常见,约占PH患者的80%,PH2约占10%,PH3约占5%~10%^[5-6]。我国尚缺乏对PH患病率的详细数据。由于该病较罕见且认知不足等原因导致诊断率不高,PH的实际患病率可能更高^[5]。

原发性高草酸尿症较罕见,提高临床医生对PH的认知及识别是早期诊断的关键。近年来,针对婴儿草酸沉积症、移植患者PH1及罕见的PH2、PH3患者的临床研究为PH诊断治疗带来了新进展。近十年间聚焦于RNA干扰的新型治疗已逐步应用于临床,可有效降低草酸盐产生,延缓肾损伤进展^[6]。其他新型的治疗方式也可能在不久的将来为PH带来新的治疗手段,改善预后。

基金项目:西安交通大学第一附属医院罕见肾脏病注册研究项目(XJTU1AF-CRF-2022-041)

作者单位:710000 西安,西安交通大学第一附属医院肾内科

- [28] Nikolaenko V, Warnock DG, Mills K, et al. Elucidating the toxic effect and disease mechanisms associated with Lyso-Gb3 in Fabry disease[J]. Hum Mol Genet, 2023, 32(15):2464-2472.
- [29] Hughes DA, Aguiar P, Lidove O, et al. Do clinical guidelines facilitate or impede drivers of treatment in Fabry disease? [J]. Orphanet J Rare Dis, 2022, 17(1):42.
- [30] Battaglia Y, Bulighin F, Zerbinati L, et al. Dapagliflozin on Albuminuria in Chronic Kidney Disease Patients with Fabry Disease: The DEFY Study Design and Protocol[J]. J Clin Med, 2023, 12(11):3689.
- [31] Stompór T, Adamczak M, Kurnatowska I, et al. Pharmacological Nephroprotection in Non-Diabetic Chronic Kidney Disease-Clinical Practice Position Statement of the Polish Society of Nephrology[J]. J Clin Med, 2023, 12(16):5184.
- [32] Jeyakumar JM, Kia A, Tam LCS, et al. Preclinical evaluation of FLT190, a liver-directed AAV gene therapy for Fabry disease[J]. Gene Ther, 2023, 30(6):487-502.
- [33] Nakajima I, Tsukimura T, Ono T, et al. In Vivo Delivery of Therapeutic Molecules by Transplantation of Genome-Edited Induced Pluripotent Stem Cells[J]. Cell Transplant, 2023, 32:9636897231173734.
- [34] Guérard N, Morand O, Dingemans J. Lucerastat, an iminosugar with potential as substrate reduction therapy for glycolipid storage disorders:

safety, tolerability, and pharmacokinetics in healthy subjects[J]. Orphanet J Rare Dis, 2017, 12(1):9.

- [35] 法布雷病全国专家协作组, 中国医药教育协会临床肾脏病学专业委员会. 法布雷病多学科联合全程管理路径[J]. 中华内科杂志, 2023, 62(8):949-955.
- [36] Gervas-Arruga J, Barba-Romero MÁ, Fernández-Martín JJ, et al. In Silico Modeling of Fabry Disease Pathophysiology for the Identification of Early Cellular Damage Biomarker Candidates[J]. Int J Mol Sci, 2024, 25(19):10329.
- [37] Lenders M, Brand E. Precision medicine in Fabry disease[J]. Nephrol Dial Transplant, 2021, 36(Suppl 2):14-23.
- [38] Domm JM, Wootton SK, Medin JA, et al. Gene therapy for Fabry disease: Progress, challenges, and outlooks on gene-editing[J]. Mol Genet Metab, 2021, 134(1-2):117-131.
- [39] Pan Z, Ebert A, Liang P. Human-induced pluripotent stem cells as models for rare cardiovascular diseases: from evidence-based medicine to precision medicine[J]. Pflugers Arch, 2021, 473(7):1151-1165.

(收稿日期:2025-01-10)

(本文编辑:李昊阳)

一、病因

原发性高草酸尿症主要是由于基因突变造成肝脏酶谱缺陷,导致草酸代谢途径受阻。PH 的根本病因是基因突变,根据致病基因及临床表现不同,分为 PH1、PH2 和 PH3^[7]。

1. PH1:最常见也是最严重的类型,由编码丙氨酸-乙醛酸转氨酶 (AGT) 的 *AGXT* 基因突变引起。生理情况下 AGT 将乙醛酸转化为甘氨酸,其功能缺失或降低时导致乙醛酸分解代谢受阻而蓄积,继之草酸生成增加,尿中草酸排泄增多。

2. PH2:是由编码乙醛酸还原酶/羟基丙酮酸还原酶 (GRHPR) 的 *GRHPR* 基因突变引起。GRHPR 功能缺失时乙醛酸和羟基丙酮酸代谢异常,转而生成为过量草酸。

3. PH3:是由编码 4-羟基-2-氧戊二酸醛缩酶 (HOGA1) 的 *HOGA1* 基因突变引起。*HOGA1* 参与羟脯氨酸的代谢,缺陷时可导致草酸前体积聚、草酸生成增加。

二、临床表现

PH 的临床表现多种多样,因疾病类型、病程和草酸盐沉积的严重程度而异,主要包括肾脏相关表现、全身性草酸沉积相关表现以及继发于肾功能不全等其他表现。PH1 通常症状最严重,进展最快;PH2 症状相对较轻,但仍可导致肾结石和肾功能损害;PH3 症状较轻,肾结石常见,肾功能损害较少见。

1. 肾脏相关表现:(1)肾结石:草酸钙在肾脏中沉积形成结石,导致反复发作的肾绞痛、血尿和尿路感染,是 PH 最常见的早期表现,尤其在儿童和青少年中;(2)肾钙质沉着症:草酸钙在肾实质沉积,导致组织损伤和肾功能下降;(3)慢性肾脏病:草酸钙沉积逐渐损害肾小管和肾小球功能,导致肾功能进行性下降;(4)急性肾损伤:在某些情况下,草酸钙大量沉积可能引发急性肾功能衰竭;(5)终末期肾病:未经治疗的患者可能发展为肾衰竭,需要进行透析或肾移植。

2. 全身性草酸沉积表现:(1)骨骼系统:骨、关节草酸钙沉积,发生骨痛、关节肿痛、肌无力、病理性骨折和骨质疏松等;(2)心脏:心肌或传导系统中草酸钙沉积可能引起心律失常、心肌病甚至心力衰竭;(3)皮肤:可导致皮肤溃疡或结节。(4)视网膜:视网膜黄斑受累可导致视力下降;(5)神经系统:可出现智力发育迟缓、认知功能退化等神经病变或神经系统症状。

3. 其他表现:儿童患者可能因慢性肾脏病和代谢异常导致生长发育迟缓。慢性肾脏病还可发生贫血,

表现为乏力、面色苍白等。肾功能受损时有酸碱平衡紊乱如代谢性酸中毒、电解质紊乱等表现。

三、诊断

诊断原发性高草酸尿症需要结合多方面信息,包括临床评估、实验室检查、影像学检查、基因检测、辅助检查等,基因检测是其诊断的金标准。有相关国际组织对 PH 的诊断路径提出了建议^[8]。

1. 临床评估:出现反复发作的肾结石、肾钙质沉着症或不明原因的慢性肾脏病等病史,有相关疾病家族史,肾绞痛、血尿、生长发育迟缓(儿童患者)、全身性草酸沉积等相应症状,需考虑 PH 的可能,并进一步完善检查。

2. 实验室检查:(1)尿液:24 小时尿草酸水平显著升高是 PH 的重要特征;尿草酸/肌酐比值在儿童患者诊断中尤其有效;尿钙、尿柠檬酸、尿镁可用于评估结石风险。(2)血液:血浆草酸水平在肾功能不全时会显著升高。(3)肾功能指标:如血清肌酐、尿素氮、估算的肾小球滤过率 (eGFR),可用于判断肾功能损伤情况。(4)结石分析:对排出的结石进行成分分析,通常为草酸钙结石。(5)结晶尿分析:无创的尿结晶成分及形态学分析有助于鉴别诊断,并对 PH1 患者肾移植后的病情监测及指导治疗有意义。

3. 影像学检查:超声检查、CT 扫描均可检测肾结石、肾钙质沉着症和肾脏结构异常。X 线检查可用于评估骨骼中的草酸钙沉积水平。

4. 基因检测:基因检测能够明确致病的基因突变,确诊 PH 类型,指导治疗(如吡哆醇对部分 PH1 患者有效)和提供遗传咨询和家族筛查的依据。

5. 其他辅助检查:检测肝细胞中丙氨酸-乙醛酸氨基转移酶 (AGT) 的活性主要用于 PH1 的确诊。在肾移植或肝移植前,必要时需对肾脏或肝脏组织进行草酸钙沉积的组织病理学评估。

6. 诊断流程:(1)初步筛查:对反复肾结石、肾钙质沉着症或不明原因肾衰竭患者进行尿液草酸水平检测。(2)进一步检查:如果尿液草酸水平升高,则须进行血浆草酸检测和基因检测。(3)确诊:基因检测发现致病突变即可确诊 PH 类型。(4)评估并发症:通过影像学 and 实验室检查评估肾脏和全身草酸沉积情况。

7. 鉴别诊断:(1)继发性高草酸尿症:由肠道疾病(如炎症性肠病、短肠综合征)或过量摄入草酸前体(如维生素 C、乙二醇)引起。(2)其他遗传性代谢疾病:如胱氨酸尿症、Dent 病等。

四、治疗方法

以往针对 PH 的治疗方法有限,主要包括大量饮

水、服用柠檬酸钾等药物及透析和移植。近年来,随着对 PH 发病机制的深入了解,新的治疗方法随之出现,包括 RNA 干扰疗法和基因编辑技术等。新的治疗方法为 PH 患者带来希望,有望改善预后。

1. 保守治疗:是所有 PH 患者的基础治疗方法,主要目标是减少草酸产生和促进草酸排泄。大量饮水是 PH 治疗的基石,可稀释尿液、降低尿酸水平,减少草酸钙结石形成。目标饮水量为保持每天尿量可达 2 ~ 3 L 或 $>2.5 \text{ L}^{[8]}$,儿童液入量可高达 $2 \sim 3 \text{ L/m}^2$ 。对于婴儿可能需行胃造口术来达到如此高的液体入量。建议根据晨尿分析结果调整液体管理方案,并通过评估结晶尿来监测液体管理效果^[9]。柠檬酸盐可通过碱化尿液从而增加草酸溶解度与减少草酸钙结石形成,0.10 ~ 0.15 g/kg 的柠檬酸钾对 PH 患者有益^[10-11]。磷酸盐或镁制剂也可抑制草酸钙结晶。饮食调整可减少外源性草酸的摄入,建议 PH 患者限制草酸含量高的食品(如菠菜、巧克力和坚果等)。

2. 药物治疗:吡哆醇(维生素 B6)是 AGT 的辅酶,可改善部分 PH1 患者 AGT 活性,降低尿草酸排泄量^[12]。PH 患者是否对吡哆醇治疗有效存在基因型-表型相关性,有反应的患者常见于 p. Gly170Arg 和 p. Phe152Ile 突变类型^[13]。建议对所有疑似 PH 和经基因检测确诊为 PH1 的患者均补充吡哆醇,每日最高剂量 5 mg/kg,特定患者需在密切监测下使用更高剂量。评估吡哆醇反应性应在服用至少 2 周后,通过至少 2 次尿草酸评估来进行^[8]。

3. 透析治疗:当血液草酸盐水平过高时,透析可帮助清除草酸盐从而降低其水平,但这种清除作用是短暂的。在高草酸尿症或终末期肾病患者中可进行透析治疗。常规血液透析(每周 3 次)和每日腹膜透析的平均每周草酸清除率相似(分别为 $3.9 \text{ mmol/1.73 m}^2$ 和 $3.5 \text{ mmol/1.72 m}^2$),但是血液透析每分钟草酸盐去除率显著高于腹膜透析。如果患者能耐受,建议每天均进行血液透析,必要时可结合夜间腹膜透析^[14],将透析前血浆草酸水平维持在 $50 \sim 70 \mu\text{mol/L}$ 。

4. 移植治疗:肝移植可以纠正肝脏代谢缺陷、减少草酸产生,是目前治疗 PH1 的唯一根治方法,也可用于治疗 PH2 患者^[15]。单纯肾移植适用于 PH2 或 PH3 患者,或对吡哆醇敏感的 PH1 患者。肝肾联合移植推荐用于 PH1 和晚期肾脏疾病 [$\text{eGFR} < 30 \text{ ml} \cdot \text{min}^{-1} \cdot (1.73 \text{ m}^2)^{-1}$] 患者,术后移植肾存活率优于单独肾移植。有报道在吡哆醇治疗不敏感的患者中,肝肾联合移植术后的无事件生存期优于单独肾移植^[16]。由于在纠正代谢缺陷后,体内蓄积的草酸盐仍需要数年才能清除,因此有必要在肾移植后密切监测尿液及血浆

草酸盐水平,并继续进行保守治疗,尽量避免移植的肾脏因草酸沉积而失功。

5. 新型治疗

(1) RNA 干扰(RNAi)治疗:RNAi 是一种通过降解特定 mRNA 来抑制目标基因表达的技术。针对 PH 治疗, RNAi 通过靶向抑制草酸生成途径中的关键基因,显著降低草酸水平。Lumasiran 是靶向乙醇酸氧化酶(GO)的小干扰 RNA(siRNA)药物,通过抑制 GO 的表达减少乙醛酸向乙醛酸的转化,从而减少草酸生成。一项针对 PH1 的 III 期临床试验结果显示, Lumasiran 治疗组患者尿草酸排泄量较安慰剂组平均降低 65%, 且 84% 的患者在治疗 6 个月后尿草酸水平仍在正常上限的 1.5 倍以下^[17]。对于 $\text{eGFR} < 45 \text{ ml} \cdot \text{min}^{-1} \cdot (1.73 \text{ m}^2)^{-1}$ PH1 患者的开放标签研究显示,接受透析的患者经 Lumasiran 治疗 6 个月后血浆草酸水平降低 42%, 未接受透析的患者可降低 33%^[18]。目前 Lumasiran 已获得欧洲药品管理局和美国食品药品监督管理局(FDA)批准用于治疗 PH1,其主要不良反应为轻微的注射部位反应。

Nedosiran 同样是一种靶向 GO 的 siRNA 药物,可与表达肝乳酸脱氢酶(LDH)的 mRNA 结合,抑制该蛋白表达,减少草酸盐产生。在 PH1 或 PH2 患者的开放标签 I 期 PHYOX 1 研究中, Nedosiran 可使 67% 的患者尿液草酸水平降低 55%^[19]。PHYOX2 是一项在 ≥ 6 岁的 PH 患者中,评估 Nedosiran 安全性和有效性的 II 期临床研究,治疗达到了尿草酸排泄量降低的主要终点。该药物 2023 年获得 FDA 批准上市,用于治疗 9 岁及以上儿童和成人 PH1 患者。

(2) 底物转化酶抑制剂: Stiripentol 是一种 LDH5 抑制剂,目前用于 Dravet 综合征(1 种罕见遗传性癫痫性脑病)的抗癫痫治疗。LDH5 是将乙醛酸转化为草酸的 LDHA 的一种编码基因, Stiripentol 通过抑制 LDH5 活性,减少乙醛酸向草酸的转化。临床报道该药物在部分 PH1 患者中可降低草酸水平,但对晚期及透析的 PH1 患者疗效有限。近期有报道 Stiripentol 联合 lumasiran 成功治疗单纯肾移植后移植肾草酸盐肾病得到缓解的患者^[20]。

6. 治疗后的患者管理: PH 的治疗需要个体化方案,早期诊断和干预可以显著改善预后。PH 患者治疗后还需进行临床监测与随访,包括定期监测 24 小时尿草酸水平和尿草酸与肌酐的比值,血浆草酸水平、肾功能指标和电解质,定期进行肾脏超声或 CT 检查,评估结石和肾脏损伤情况,监测草酸在骨骼、心脏、视网膜等器官沉积的全身评估情况,根据监测指标调整治疗方案。

7. 其他治疗新进展:基因治疗利用病毒载体或非病毒载体将正常的 *AGXT* 基因导入患者肝脏细胞,这些正常的基因可以产生功能性 AGT 酶,将乙醛酸转化为甘氨酸,减少草酸生成。规律成簇间隔短回文重复及其相关蛋白 9 (CRISPR-Cas9) 基因编辑技术与 RNAi 的瞬时基因沉默技术相比,前者具有永久性的优势。Estève 等^[21]利用该技术将编码血管紧张素原 (AGT) 的基因插入 PH1 患者来源的诱导多能干细胞 AAVSI 位点,并在分化为肝细胞样细胞后成功挽救了 AGT 的表达。利用 CRISPR-Cas9 基因编辑技术敲除乙醇酸氧化酶和 LDHA,也是减少草酸产生的新方法。然而该技术也面临包括脱靶效应、毒性效应和递送挑战等难题。目前针对 PH 的基因治疗仍处于临床前研究阶段,尚未有产品获批上市。

CHK-336 是一种口服的小分子 LDH 抑制剂,其可剂量依赖性地降低 PH1 小鼠模型的尿草酸水平,直至恢复到野生型水平。分子伴侣疗法是另一种有前景的方法,旨在恢复酶功能并降低草酸水平。其中一些药物,如磷酸吡哆醛或氯化地喹氯铵 (DECA) 可能对 PH1 患者有益。DECA 已获得 FDA 批准用于治疗细菌性阴道炎;在一种以 *AGXT* 基因 pro11G170Arg 突变为特征的 PH1 细胞模型中,DECA 促进了 AGT 的氧化物酶体重新定位,并增强了吡哆醇治疗的效果。

五、总结

长期以来,原发性高草酸尿症一直是一种极具挑战性的疾病。由于其罕见性、诊断困难以及表型的异质性,诊断往往仅在疾病晚期和肾功能衰竭的患者中得以明确。近年来对于所有三种亚型的疾病进程、对 PH1 患者不同移植策略结果的新认识,以及针对 PH1 的有前景的 RNA 干扰疗法的引入,已经改变了 PH 管理的现有模式。在不久的将来,深入的研究进展、新疗法的出现会进一步改善 PH 患者的长期预后。

参 考 文 献

- [1] Cornell LD, Amer H, Viehman JK, et al. Posttransplant recurrence of calcium oxalate crystals in patients with primary hyperoxaluria: incidence, risk factors, and effect on renal allograft function [J]. *Am J Transplant*, 2022, 22 (1): 85-95.
- [2] Hopp K, Cogal AG, Bergstralhe J, et al. Phenotype-genotype correlations and estimated carrier frequencies of primary hyperoxaluria [J]. *J Am Soc Nephrol*, 2015, 26 (10): 2559-2570.
- [3] Zhao F, Li J, Tang L, et al. Characteristics of the genotype and phenotype in Chinese primary hyperoxaluria type 1 populations [J]. *Urolithia-*

- sis*, 2021, 49 (1): 17-25.
- [4] Michael M, Grothoff JW, Shasha-Lavsky H, et al. Lumasiran for advanced primary hyperoxaluria type 1: phase 3 Illuminate-C trial [J]. *Am J Kidney Dis*, 2023, 81 (2): 145-155.
- [5] Gupta A, Somers MJG, Baum MA. Treatment of primary hyperoxaluria type 1 [J]. *Clin Kidney J*, 2022, 15 (Suppl 1): i9-i13.
- [6] Van Woerden CS, Grothoff JW, Wijburg FA, et al. Clinical implications of mutation analysis in primary hyperoxaluria type 1 [J]. *Kidney Int*, 2004, 66 (2): 746-752.
- [7] Dindo M, Conter C, Oppici E, et al. Molecular basis of primary hyperoxaluria: clues to innovative treatments [J]. *Urolithiasis*, 2019, 47 (1): 67-78.
- [8] Grothoff JW, Metry E, Deesker L, et al. Clinical practice recommendations for primary hyperoxaluria: an expert consensus statement from ERKNet and OxalEurope [J]. *Nat Rev Nephrol*, 2023, 19 (3): 194-211.
- [9] Leumann E, Hoppe B. The primary hyperoxalurias [J]. *J Am Soc Nephrol*, 2001, 12 (9): 1986-1993.
- [10] Leumann E, Hoppe B, Neuhaus T. Management of primary hyperoxaluria: efficacy of oral citrate administration [J]. *Pediatr Nephrol*, 1993, 7 (2): 207-211.
- [11] Fargue S, Harambat J, Gagnadoux MF, et al. Effect of conservative treatment on the renal outcome of children with primary hyperoxaluria type 1 [J]. *Kidney Int*, 2009, 76 (7): 767-773.
- [12] Monico CG, Rossetti S, Olson JB, et al. Pyridoxine effect in type I primary hyperoxaluria is associated with the most common mutant allele [J]. *Kidney Int*, 2005, 67 (5): 1704-1709.
- [13] Singh P, Chebib FT, Cogal AG, et al. Pyridoxine responsiveness in a type 1 primary hyperoxaluria patient with a rare (atypical) *AGXT* gene mutation [J]. *Kidney Int Rep*, 2020, 5 (6): 955-958.
- [14] 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.
- [15] Trotter JF, Milliner D. Auxiliary liver transplant is an ineffective treatment of primary hyperoxaluria [J]. *Am J Transplant*, 2014, 14 (1): 241.
- [16] Metry EL, Garrelfs SF, Peters-Sengers H, et al. Long-term transplantation outcomes in patients with primary hyperoxaluria type 1 included in the European Hyperoxaluria Consortium (OxalEurope) registry [J]. *Kidney Int Rep*, 2021, 7 (2): 210-220.
- [17] Garrelfs SF, Gansner JM, Lieske JC. Lumasiran, an RNAi therapeutic for primary hyperoxaluria type 1 [J]. *N Engl J Med*, 2021, 385 (20): e69.
- [18] Michael M, Grothoff JW, Shasha-Lavsky H, et al. Lumasiran for advanced primary hyperoxaluria type 1: Phase 3 ILLUMINATE-C trial [J]. *Am J Kidney Dis*, 2023, 81 (2): 145-155.
- [19] Hoppe B, Koch A, Cochat P, et al. Safety, pharmacodynamics, and exposure-response modeling results from a first-in-human phase 1 study of nedosiran (PHYOX1) in primary hyperoxaluria [J]. *Kidney Int*, 2022, 101 (3): 626-634.
- [20] Lombardi Y, Isnard P, Chavarot N, et al. Stiripentol and Lumasiran as a Rescue Therapy for Oxalate Nephropathy Recurrence After Kidney Transplantation in an Adult Patient With Primary Hyperoxaluria Type 1 [J]. *Am J Kidney Dis*, 2023, 82 (1): 113-116.
- [21] Estève J, Blouin JM, Lalanne M, et al. Generation of induced pluripotent stem cells-derived hepatocyte-like cells for ex vivo gene therapy of primary hyperoxaluria type 1 [J]. *Stem Cell Res*, 2019, 38: 101467.

(收稿日期:2025-01-10)

(本文编辑:李昊阳)