

原发性高草酸盐尿症的诊治进展

张骊, 潘澄, 蒋文涛, 王洪海, 陈池义, 贺健 (天津市第一中心医院肝移植科, 卫生部危重病急救医学重点实验室, 天津市器官移植重点实验室, 天津市器官移植临床医学研究中心, 中国医学科学院移植医学重点实验室, 天津 300192)

原发性高草酸尿症 (primary hyperoxaluria, PH) 是少见的以乙醛酸盐代谢障碍引起的内源性草酸过量为特点的常染色体隐性遗传病, 其最重要的临床表现是反复发作的尿路结石、进行性加重的肾钙质沉着症及系统性草酸累积症^[1]。近年来随着对本病认识的深入, 在诊断方法和治疗手段 (特别是器官移植技术的发展) 上都有了明显改进。

PH 的早期诊断较为困难, 临床上容易误诊或漏诊, 临床常规治疗预后差。根据缺陷酶的种类和疾病分 3 型, 其中 1 型较多见, 3 种类型的共同特点是产生过量的内源性草酸。1 型 (PH 1) 是由 *AGXT* 基因突变引起, 突变造成维生素 B₆ 依赖的肝脏特异的丙氨酸乙醛酸氨基转移酶 (alanine glyoxylate aminotransferase, AGT) 缺失或功能异常。2 型 (PH 2) 是由 *GRHPR* 基因突变引起, 肝脏的乙醛酸 / 羟基丙酮酸还原酶功能缺陷。3 型 (PH 3) 是 *HOGAI* 基因突变引起, 患者体内线粒体 4- 羧基 -2- 酮戊二酸醛缩酶功能异常^[1-4]。各类 PH 均可造成肾脏草酸钙结石病, 其中 PH 1 最为常见, 约占 PH 的 80%^[2]。国外文献报道的 PH 的人群患病率为 1.05/100 万, 年发病率为 0.12/100 万, 近亲结婚较多的中东和北非地区的发病率更高, 可达 5.5/100 万, 13% 的患儿终末期肾病 (end stage renal disease, ESRD) 是由 PH 1 造成的^[5-6]。

1 临床表现

PH 1 患者肝脏缺乏 AGT, 正常情况下 AGT 催化乙醛酸转化为甘氨酸, 当 AGT 失去活性时, 乙醛酸盐转化为草酸盐, 形成不可溶的草酸钙晶体, 沉积于肾脏、骨髓等器官中。PH 1 患者主要表现为反复发作性尿路结石 (在肾盂 / 尿道中沉积草酸

钙)、肾钙质沉着症 (草酸钙沉积在肾实质中) 或 ESRD。发病年龄从婴儿期到 60 岁, 大约 10% 患者在婴幼儿期发病, 表现为肾钙质沉着症, 或不伴尿路结石, 最终造成肾功能衰竭。大多数 PH 1 患者在儿童期或青春期早期发病, 通常伴有症状性尿路结石, 肾功能可正常或降低。其余患者在成年期出现反复发作性尿路结石和轻到中度肾功能减退。未经治疗的 PH 1 表现为肾组织中的草酸钙沉积和肾结石导致并发症, 肾功能逐渐下降, 50% 患者最终发展为 ESRD^[7-11]。泌尿系统外草酸盐沉积, 也会出现相应症状: 骨骼 (骨痛、骨钙化、骨关节畸形、病理性骨折, 累及骨髓时导致贫血, 促红细胞生成素治疗无效); 心脏 (心肌病、传导阻滞); 血管 (弥漫 / 闭塞性血管病灶、肢体坏疽、内瘘栓塞); 神经系统 (周围神经病变、单神经炎、多神经炎); 皮肤 (皮肤溃烂、网状青斑、及视网膜病变等); 还有肝脾增大、睾丸增大和淋巴结增大等。

PH 2 的病程较 PH 1 轻, 但这两种亚型很难区分。PH 3 的病情是最轻的, 可表现为顽固的高草酸尿, 而肾钙质沉着症、慢性肾功能衰竭较少见, 迄今为止其多系统损害未见报道^[12-13]。

2 诊断

PH 为罕见病, 任何年龄均可发病。高度疑诊的患者应尽早接受必要的检查, 避免延误诊断。故此类疾病多在儿科首诊, 故所有儿童肾结石或肾钙化都应进行评估: 测量尿中钠、钙、磷、镁、尿酸、草酸和柠檬酸, 以及尿 pH 值、氨基酸和尿液体积。成年人复发性草酸钙肾结石也应进行评估, 图 1 所示为简单诊断流程^[14]。

辅助检查: ① 尿草酸测定: 在疾病早期, 尿草酸排出增加, 患者无临床症状。典型的 PH 1 患者尿草酸浓度超过 $1 \text{ mmol} / (1.73 \text{ m}^2 \cdot \text{d})$ (正常 $< 0.5 \text{ mmol} / (1.73 \text{ m}^2 \cdot \text{d})$)。随机尿草酸 / 肌酐测定与年龄相关, 对儿童患者无诊断意义, 而对成年

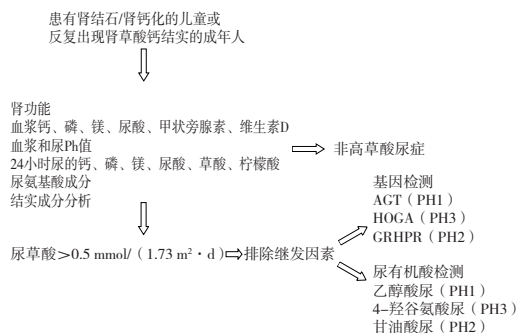


图1 诊断流程

人有较高诊断价值，一般正常值 < 0.08 。尿甘油酸升高提示 PH 2，4-羟谷氨酸升高提示 PH 3^[14]。

② 血浆草酸测定：疾病早期肾功能正常时，血浆草酸浓度不升高，当肾小球滤过率（glomerular filtration rate, GFR） $< 60 \text{ ml}/(\text{min} \cdot 1.73 \text{ m}^2)$ 时，血浆草酸浓度开始升高，GFR $< 40 \text{ ml}/(\text{min} \cdot 1.73 \text{ m}^2)$ 时，血浆草酸浓度可迅速升至 $> 30 \mu\text{mol/L}$ （正常为 $1 \sim 6 \mu\text{mol/L}$ ）^[15]；尿中草酸浓度升高对 PH 1 早期诊断有价值，但应排除胃肠疾病所引起的血、尿草酸水平上升，如克隆氏病、溃疡性结肠炎等^[2, 16-17]。

③ 结石成份分析：PH 1 患儿的尿路结石中 95% 为单水草酸钙，PH 3 患儿的结石成份则包括单水草酸钙和脱水草酸钙，结石成份分析有重要的诊断价值，操作简单。

④ 影像学检查：腹部 CT、X 线平片和 B 超均对肾结石做出，CT 还可诊断肾髓质钙沉着症^[1, 10-11]，而 X 线平片和 B 超则不能^[12, 18]。

⑤ AGXT 基因分析：AGXT 基因含有 11 个外显子，位于常染色体 2q37.3（GenBank NT_005416），编码 AGT 蛋白，由 392 个氨基酸构成。目前为止，发现了 150 多种致病 AGXT 基因突变，包括无义突变、错义突变、框移突变和剪切突变等，AGXT 基因的 11 外显子均可发生突变，以往仅对 1、4 和 7 外显子进行基因分析，只能发现 70% 肝脏病理证实的 PH 1 的 AGXT 基因突变，因此将 AGXT 基因编码区及其剪切区所有序列进行分析可提高基因诊断的敏感性。AGXT 基因检测出致病的纯合或杂合突变即可确诊 PH 1^[14, 19]，GRHPR 和 HOGA 突变则分别提示 PH 2 和 PH 3。

⑥ 肝脏穿刺活检：可作 AGT 活性分析、AGXT 基因的 mRNA 和蛋白表达水平检测。肝穿刺是有创检查，已逐渐被 AGXT 基因分析所取代，目前仅用于未发现致病性突变基因的 PH 患者（未分型高草酸尿症）^[19]。

3 治疗

3.1 支持治疗：疑诊 PH 患者应该及时接受支持

保护治疗，可保护肾功能并且延缓 ESRD 的发生发展。支持治疗主要包括降低血中草酸钙浓度与减少草酸生物。降低草酸钙过饱和措施有：① 大量饮水和适当使用利尿剂：研究表明大量饮水 $[2 \sim 3 \text{ L}/(\text{m}^2 \cdot 24 \text{ h})]$ 可稀释草酸钙，避免过饱和，对于预防尿路草酸结石形成有积极的意义，同时应注意及时对腹泻、呕吐、发热的患者补充丢失的体液，呋塞米与氢氯噻嗪联合使用可帮助草酸排出。② 限制摄入高草酸的食物，如肉类、菠菜、茶和巧克力等，口服钙可结合肠道内的草酸，每餐补充钙 300 mg，可显著降低尿草酸钙含量。③ 柠檬酸钾 $0.1 \sim 0.15 \text{ mg}/(\text{kg} \cdot \text{d})$ 分 3 次口服或者服用中性正磷酸盐 $20 \sim 60 \text{ mg}/(\text{kg} \cdot \text{d})$ 可碱化尿液，增加草酸盐溶解度，抑制结晶成石和与钙形成络合物。④ 减少草酸生物合成的措施主要是服用大剂量维生素 B₆，它是 AGT 的辅因子，有助于 PH 1 的治疗（对于 PH 2 和 PH 3 没有作用）。使用维生素 B₆ 可以减少患者尿中 20% ~ 30% 的草酸量。起始剂量为 $5 \text{ mg}/(\text{kg} \cdot \text{d})$ ，每 6 周递增 $5 \text{ mg}/(\text{kg} \cdot \text{d})$ ，直至 $20 \text{ mg}/(\text{kg} \cdot \text{d})$ 为止。⑤ 多发性尿路结石及因其引起的感染和尿道梗阻则需要外科的治疗，可考虑经皮肾镜取石，不建议使用体外震波碎石和开放性手术取石^[17-18]。

3.2 透析治疗：透析可以替代肾功能且清除由肝脏产生的草酸。常规血液透析和腹膜透析难以充分清除体内草酸，应实施强化透析，既每天应透析 6 ~ 8 h，或夜间透析，甚至血液透析与夜间腹膜透析联合，目的是将透析前血草酸水平控制到 $30 \sim 45 \mu\text{mol/L}$ ^[20]。

3.3 器官移植：当患者出现肾功能衰竭，无论是血液透析、腹膜透析还是两者联合都不能有效的清除草酸以阻止系统性草酸过多症的发生时，器官移植则成为治疗这一疾病的有效手段。

3.3.1 单独肾移植：以往肾移植治疗 PH 1 的效果始终不理想。1990 年欧洲透析与移植登记系统报告了 PH 患者肾移植 3 年情况，仅 23% 的活体移植肾和 17% 的尸体移植肾仍有功能，26% 受者于 3 年后死亡，移植后 5 年和 10 年生存率为 10% ~ 50%^[20]。移植丢失的主要原因是由于草酸在移植肾脏沉积，因此单独肾移植仅适用于那些对维生素 B₆ 治疗敏感且病程进展较缓慢的患者。故该移植方案不作为首选，逐渐被肝肾同期联合移植及肝肾序贯移植所取代。

3.3.2 肝肾同期联合移植：其合理性在于功能正常的移植肝替换了代谢异常肝脏，可以纠正代谢紊乱，

避免了草酸进一步累积并损伤其他器官,同时又可使用组织中沉积的草酸钙溶解、析出,经移植肾排泄,进而逆转系统性草酸盐沉积症。在欧洲,同期移植的结果良好,据PH 1欧洲移植登记系统报告,单独肾移植,其移植肾1年和5年存活率分别为40%和10%。而肝肾同期移植患者5年和10年存活率分别达80%和70%。而且,存活病人肾功稳定,肾小球滤过率维持在40~60 ml/(min·1.73 m²),肾外并发症明显减少^[14]。

同期移植后,因体内贮存的草酸盐大量释放,移植肾会再次受损。应采取降低体内草酸负荷措施,包括大量饮水并辅以利尿剂和结晶抑制剂,必要时行血液透析清除草酸^[15]。大多数患者移植手术同时应切除原来的肾脏,即可减少体内草酸储存也可避免它们发生感染和梗阻^[20]。肝移植后,AGT酶活性恢复正常,再使用维生素B₆是不恰当的。

3.3.3 序贯性肝肾联合移植:其在欧美国家开展较多,主要原因是器官短缺造成患者同时获得合适的肝肾供体十分困难,从代谢角度讲,先行肝移植可纠正代谢酶缺陷,术后辅以透析治疗可减少体内草酸蓄积,改善高草酸血症,从而减少循环中的草酸盐在随后移植肾中的沉积^[21]。

器官移植多用于PH 1患者,PH 2患者也有少量报道,至今为止未见PH 3患者接受器官移植报道。

4 治疗展望

进行某些实验性治疗新生儿肝细胞移植,可暂时降低血浆草酸水平,而自身肝脏仍不断产生草酸盐,造成体内草酸盐累积,故此方法仅可作为肝移植前的过渡性治疗^[20]。有学者在PH 1小鼠模型中以腺病毒载体转染AGXT基因,恢复了肝脏AGT活性,有效降低草酸尿浓度至正常水平,但人类的相关研究尚未完成^[21]。

参考文献

[1] Behnam JT, Williams EL, Brink S, et al. Reconstruction of human hepatocyte glyoxylate metabolic pathways in stably transformed Chinese hamster ovary cells [J]. *Biochem J*, 2006, 394 (Pt 2): 409-416.

[2] Belostotsky R, Seboun E, Idelson GH, et al. Mutations in DHDPSSL are responsible for primary hyperoxaluria type III [J]. *Am J Hum Genet*, 2010, 87 (3): 392-399.

[3] Cregeen DP, Williams EL, Huhon SA, et al. Molecular analysis of the glyoxylate reductase (GRHPR) gene and description of mutations underlying primary hyperoxaluria type 2 [J]. *Hum Mutat*, 2003, 22 (6): 497.

[4] Belhaj R, Hayder N, Gargueh T, et al. Biochemical and molecular diagnosis of primary hyperoxaluria type 1: Tunisian study about

15 cases [J]. *Pathol Biol (Paris)*, 2011, 59 (4): e97-102.

[5] Saner FH, Treckmann J, Pratschke J, et al. Early renal failure after domino liver transplantation using organs from donors with primary hyperoxaluria type 1 [J]. *Transplantation*, 2010, 90 (7): 782-785.

[6] Van der Hoeven SM, van Woerden CS, Groothoff JW. Primary hyperoxaluria type 1, a too often missed diagnosis and potentially treatable cause of end-stage renal disease in adults: results of the Dutch cohort [J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2013, 27 (10): 3855-3862.

[7] 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.

[8] Rao NM, Yallapragada A, Winden KD, et al. Stroke in primary hyperoxaluria type I [J]. *J Neuroimaging*, 2013, 24 (4): 411-413.

[9] Naderi G, Latif A, Tabassomi F, et al. Failure of isolated kidney transplantation in a pediatric patient with primary hyperoxaluria type 2 [J]. *Pediatr Transplant*, 2014, 18 (3): E69-73.

[10] Al-Abadi E, Hulton SA. Extracorporeal shock wave lithotripsy in the management of stones in children with oxalosis—still the first choice? [J]. *Pediatr Nephrol*, 2013, 28 (7): 1085-1089.

[11] Monico GC, Rossetti S, Belostotsky R, et al. Primary hyperoxaluria type III gene HOGA1 (formerly DHDPSSL) as a possible risk factor for idiopathic calcium oxalate urolithiasis [J]. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2011, 6 (9): 2289-2295.

[12] Oppici E, Montioli R, Cellini B. Liver peroxisomal alanine glyoxylate aminotransferase and the effects of mutations associated with primary hyperoxaluria type I: an overview [J]. *Biochim Biophys Acta*, 2015, 1854 (9): 1212-1219.

[13] Robijn S, Vervaeke BA, Hoppe B, et al. Lanthanum carbonate inhibits intestinal oxalate absorption and prevents nephrocalcinosis after oxalate loading in rats [J]. *J Urol*, 2013, 189 (5): 1960-1966.

[14] Ben-Shalom E, Frishberg Y. Primary hyperoxalurias: diagnosis and treatment [J]. *Pediatr Nephrol*, 2015, 30 (10): 1781-1791.

[15] Filler G, Hoppe B. Combined liver-kidney transplantation for hyperoxaluria type II [J]. *Pediatr Transplant*, 2014, 18 (3): 237-239.

[16] Hoppe B, Dittlich K, Fehrenbach H, et al. Reduction of plasma oxalate levels by oral application of *Oxalobacter formigenes* in 2 patients with infantile oxalosis [J]. *Am J Kidney Dis*, 2011, 58 (3): 453-455.

[17] Naderi G, Latif A, Tabassomi F, et al. Failure of isolated kidney transplantation in a pediatric patient with primary hyperoxaluria type 2 [J]. *Pediatr Transplant*, 2014, 18 (3): E69-73.

[18] Knight J, Holmes RP, Cramer SD, et al. Hydroxyproline metabolism in mouse models of primary hyperoxaluria [J]. *Am J Physiol Renal Physiol*, 2012, 302 (6): F688-693.

[19] Villani V, Gupta N, Elias N, et al. Bilateral native nephrectomy reduces systemic oxalate level after combined liver-kidney transplant: a case report [J]. *Pediatric Transplantation*, 2017, 21 (3): 1-5.

[20] Bhasin B, Ürekli HM, Atta MG. Primary and secondary hyperoxaluria: understanding the enigma [J]. *World J Nephrol*, 2015, 4 (2): 235-244.

[21] Khorsandi SE, Samyn M, Hassan A, et al. An institutional experience of pre-emptive liver transplantation for pediatric primary hyperoxaluria type 1 [J]. *Pediatr Transplant*, 2016, 20 (4): 523-529.

(收稿日期: 2018-08-29)

张骊, 潘澄, 蒋文涛, 王洪海, 陈池义, 贺健. 原发性高草酸盐尿症的诊治进展 [J/CD]. *实用器官移植电子杂志*, 2018, 6 (6):