

·国内论著·

胱氨酸尿症相关基因 *SLC3A1* 与 *SLC7A9* 突变 与药物研究进展

田淑琳^{1,2}, 刘薇³, 宋岩^{1,3*}

(1. 航天七三一医院 病理检验部, 北京 100074;
2. 河北医科大学检验医学学院, 河北 石家庄 050031;
3. 清华大学附属垂杨柳医院 检验科, 北京 100024)

摘要: 胱氨酸尿症 (cystinuria, CSNU) 是临床少见遗传病, 由溶质载体家族3成员1 (Solute Carrier Family 3 Member 1, *SLC3A1*) 和溶质载体家族7成员9 (Solute Carrier Family 7 Member 9, *SLC7A9*) 两个基因突变导致。CSNU患者基因突变及基因分型一直备受临床关注, 本文针对CSNU相关基因*SLC3A1*和*SLC7A9*的遗传突变情况、基因型-表型相关性以及近期新药研究进展作一综述。

关键词: 胱氨酸尿症; *SLC3A1*; *SLC7A9*; 基因突变; 基因型-表型相关性

中图分类号: R737.25 文献标识码: A 文章编号:

DOI:

Research progress on mutations and drugs of cystinuria-related genes *SLC3A1* and *SLC7A9*

Tian Shulin^{1,2}, Liu Wei³, Song Yan^{1,3}

1. Department of Pathology & Laboratory Medicine, Aerospace 731 Hospital, Beijing 100074, China;
2. Department of Laboratory Medicine, Hebei Medical University, Shijiazhuang, Hebei 050031, China;
3. Department of Laboratory Medicine, Chuiyangliu Hospital Affiliated to Tsinghua University, Beijing 100024, China
Corresponding author: Song Yan, E-mail: songybj@126.com

Abstract: Cystinuria is a rare clinical genetic disease caused by mutations in two hot genes, Solute Carrier Family 3 Member 1 (*SLC3A1*) and Solute Carrier Family 7 Member 9 (*SLC7A9*). Gene mutation and genotyping of CSNU patients have always attracted clinical attention. This article reviews the genetic mutations, genotype-phenotype correlations, and recent new drug research progress of CSNU-related genes *SLC3A1* and *SLC7A9*.

Keywords: Cystinuria; *SLC3A1*; *SLC7A9*; Gene mutation; Genotype-phenotype correlation

胱氨酸尿症 (cystinuria, CSNU) 是一种少见的遗传性疾病, 全球流行率仅为1/7000, 该疾病受种族和地理位置影响, 流行性调查结果差异较大^[1-2]。胱氨酸结石症是CSNU最常见的临床表现, 多数患者在20岁前发病^[3]。该类结石复发速度快, 频率高, 5年内复发率达80%, 且损害肾功能, 最终发展为慢性肾病, 对人体造成不可逆的损害^[4-6]。胱氨酸结石分别占成人结石和儿童结石的1%~2%和6%~28%,

中国胱氨酸结石患者构成比为0.57%, 甚至更低^[4,7]。受多种因素局限, 现有治疗方法无法根治该疾病。CSNU是一种常染色体遗传病, 患者通常有家族遗传史。本文针对与CSNU相关的两种基因溶质载体家族3成员1 (Solute Carrier Family 3 Member 1, *SLC3A1*) 和溶质载体家族7成员9 (Solute Carrier Family 7 Member 9, *SLC7A9*) 的遗传突变情况、基因型-表型相关性以及的近年来新药研究进展作一综述。

1 胱氨酸转运蛋白与相关编码基因 *SLC3A1*、*SLC7A9*

CSNU以肾小管对胱氨酸、鸟氨酸、赖氨酸、

基金项目: 北京朝阳科技计划项目 (CYSF2201)

*通信作者: 宋岩, E-mail: songybj@126.com

精氨酸4种双碱性氨基酸(cystine, ornithine, lysine and arginine, COLA)重吸收障碍为主要特点^[8]。尿液中鸟氨酸、赖氨酸、精氨酸和胱氨酸水平均明显升高。其中,尿液pH值<7时胱氨酸相对不溶,易析出形成结晶,最终形成胱氨酸结石^[9]。有研究结果表明,该疾病与位于肾小管刷状缘的功能性转运蛋白复合物-胱氨酸转运蛋白重吸收功能紊乱有关,介导细胞外阳离子氨基酸和胱氨酸与细胞内中性氨基酸之间的电交换。由rBAT蛋白(encode neutral and basic amino acid transport protein, rBAT)与b⁰⁺AT蛋白(b⁰⁺ type amino acid transporter 1, b⁰⁺AT)通过二硫键以1:1化学计量连接形成异二聚体,两个异二聚体再次连接形成二聚体。rBAT与b⁰⁺AT均为一种主要存在于细胞质膜的Ⅱ型膜蛋白。两个拓扑域和一个跨膜区组成rBAT单次跨膜,由SLC3A1基因编码,介导转运蛋白在质膜上的定位。其有685个氨基酸,存在5个Ga²⁺结合位点,主要在近端肾小管S3段表达。rBAT存在一个α-淀粉酶结构域,目前功能尚不清楚。b⁰⁺AT是由11个拓扑域和12个跨膜区组成的12-跨膜转运体,由SLC7A9基因编码,是胱氨酸转运体的催化部分^[10]。其中,12个跨膜螺旋形成双碱性氨基酸与中性氨基酸交换进入细胞通道。b⁰⁺AT有487个氨基酸,存在2个L-精氨酸结合位点,主要在近端肾小管的S1段。rBAT与b⁰⁺AT共同发挥胱氨酸重吸收作用,若两者任一出现问题,都将影响胱氨酸转运。两种亚单位存在空间表达差异,b⁰⁺AT只有与rBAT结合才能发挥转运功能,推测人体中存在其他未知蛋白与rBAT结合构成异二聚体发挥转运功能^[11-12]。该理论在CSNU小鼠模型得到验证,研究人员分析缺乏b⁰⁺AT亚单位时,在肾刷状缘膜能检测到rBAT异二聚体电泳迁移率^[13]。同时,另有研究表明SLC7A9基因敲除的小鼠的胱氨酸排泄分数为11%,表明存在另一未知转运体参与胱氨酸的重吸收^[14]。

目前已确定的两个CSNU相关的基因分别为SLC3A1与SLC7A9,多数人认为该疾病为常染色体隐性遗传,准确地说,其属于双基因遗传模式^[15]。其中,SLC3A1(染色体2p21)遵循常染色体隐性遗传,由10个外显子组成,全长约45kb,转录本全长2989bp,编码胱氨酸转运体的重亚单位rBAT;SLC7A9(染色体19q12)遵循常染色体不完全外显性遗传,由11个外显子组成,转录本全长1772bp,编码胱氨酸转运体的轻亚单位b⁰⁺AT。上述两基因共同编码胱氨酸转运蛋白,基因突变导致胱氨酸的重吸收缺陷,

根据两个亚基的不同突变分为不同的基因型。然而,由于修饰基因或环境因素的影响,基因的预期性状未表现,基因的外显率降低,即部分杂合子也会诱导CSNV发病。

2 进展分型与临床分型对应关系

目前存在临床分型和基因分型两种主要分型方法,两种分型之间无明显对应关系,且传统分型方法不断被基因分型法逐步取代,临床需进一步建立与基因分型密切相关的临床表现。这正成为胱氨酸尿症的潜在研究热点之一。

2.1 传统临床分型方法 传统分型方法根据受影响儿童的专性杂合子父母的胱氨酸及其他双碱基氨基酸的排泄,分为Ⅰ型、Ⅱ型和Ⅲ型CSNU^[5,16],其中,Ⅱ型和Ⅲ型统称为非Ⅰ型CSNU。三种类型纯合子患者均表现高水平尿胱氨酸排泄,而Ⅰ型杂合子患者尿胱氨酸排泄量正常(<100 μmol/g肌酐);Ⅲ型杂合子的尿胱氨酸排泄量略有增加,介于100~900 μmol/g肌酐之间;Ⅱ型杂合子的尿胱氨酸排泄显著增加,>900 μmol/g肌酐^[17],其他双碱基氨基酸鸟氨酸、赖氨酸、精氨酸尿排泄量也增加。早期研究发现2号染色体SLC3A1基因上编码的rBAT参与了胱氨酸的转运,并将其与2p染色体连锁。但SLC3A1基因突变仅导致Ⅰ型CSNU。进一步研究证实,非Ⅰ型CSNU与染色体19q13上的基因突变相关。

2.2 基因分型方法 目前国际上根据基因突变将胱氨酸尿症分为A、B、AB型。A型为SLC3A1基因突变,包括AA型(存在两个突变)和A0型(存在一个突变),B型为SLC7A9基因突变,包括BB型(存在两个突变)和B0型(存在一个突变)。AB型较少见,为SLC3A1和SLC7A9基因均发生一个突变,两种基因均发生突变的AB型较少见,偶见AAB、BBA型突变^[5]。国际胱氨酸尿症联合会报道其数据库中,A型患者为38%,B型47%,AB型14%^[18-19]。然而,少数患者中未发现SLC3A1和SLC7A9基因突变,这可能与其他基因的突变或外显子内含子中剪接位点突变的缺失有关。根据纳入的研究对象数量和种族的不同,不同分型所占百分比会有所不同。西班牙人群中SLC7A9突变占多数,而其他欧洲人群中SLC3A1突变的比例较高,美国人群中也发现了相同的分布^[20]。

SLC3A1基因突变遵循常染色体隐性遗传,杂合子具有正常的尿胱氨酸排泄量,而SLC7A9基因突变遵循常染色体不完全外显性遗传,86%的杂合

子出现尿胱氨酸排泄量异常^[21]。有研究者发现,有SLC3A1单基因突变患者形成胱氨酸结石,这一结果挑战了上述传统观念^[5]。CSNU的发病率和基因突变在不同种族和地域可能存在差异,因此,在分型时需要考虑这些因素,目前基因分型方法存在局限性。

3 突变情况

3.1 基因分析 SLC3A1与SLC7A9的基因突变贯穿全部外显子,且变异涵盖整个突变谱,从无义突变、错义突变、剪接突变、移码突变到整体和多外显子失衡^[10]。SLC3A1和SLC7A9基因突变较多,男性和女性间无差异^[22-23]。目前已发现SLC3A1有335个突变,SLC7A9有236个突变。典型的突变热点为SLC3A1中的p.M467T,频率约为30%^[10,24]。中国的研究中尚未发现该基因突变的患者,可能与该突变多见于地中海地区有关。但近期一项研究中发现一例p.M467T突变患者^[25]。SLC7A9最常见的突变为p.G105R,频率约为20%,几乎存在于所有种族中^[10,24]。

不同民族和地区的人群常见等位基因突变点不同。英国人群SLC3A1基因最常见的等位基因突变是EX5-9 DUP,SLC7A9是移码突变C.614dupA^[5]。而地中海地区最常见的SLC3A1基因突变是p.M467T^[26]。SLC7A9基因中的p.G105R突变和SLC3A1基因中的p.T216M突变在希腊很常见^[27]。目前基因突变的研究数据主要反映欧洲、美洲和非洲的人口状况,针对亚洲的研究相对较少。

有研究表明,极少数CSNU患者无突变^[18,28]。因此,即使患者的基因检测为阴性,也不能排除疾病发生的可能性^[15]。推测该现象出现可能与存在该疾病相关的其他未发现基因或与测序时外显子存在嵌入内含子的剪接位点突变被遗漏有关。如近期在小鼠身上发现一种新的转运蛋白AGT1与胱氨酸转运有关,这可能解释了未携带已识别突变的胱氨酸尿症患者^[29-30];SLC3A1外显子6发现的c.1136+3 del就是位于剪接连接位点的内含子缺失突变,这种突变在中国人群中也有发现,根据计算机模型分析显示,其可以增加剪接强度^[24,29]。

许多测序表明,每个人几乎都存在400万~500万个基因突变^[30]。然而,并不是所有突变都能产生疾病,不同突变产生的效果不同。目前,利用各种计算方法,如SIFT、Polyphen-2、突变评估器、FATHMM、Condel、CADD等,对CSNU的基因和表型相关性进行更详细的研究。使用计算机预测进行更准确的

分析有三个优点:①更好地解CSNU患者基因-表型关系;②促进疾病新的分子诊断标记的开发;③在为CSNU患者设计更有效的个性化治疗方面发挥重要作用^[31-32]。

中国对该胱氨酸结石症基因突变情况报道并不多,目前共涉及40例患者^[25,29]。SLC3A1基因涉及突变31个,SLC7A9基因涉及突变27个,对于上述提到的热点突变仅发现一例p.Met467Thr突变患者,通过继续扩大研究对象数量,可能会发现更多新的突变。

3.2 患者基因型-表型关联性 目前未发现CSNU的特定基因-表型关联^[20-21]。根据目前的研究结果,无论是新的基因分类还是传统临床分类,都与CSNU患者临床病程无关^[33]。但CSNU纯合子小鼠模型尿液中胱氨酸、鸟氨酸、赖氨酸、精氨酸排泄量明显高于杂合子小鼠,差异有统计学意义,然而,两者结果存在矛盾,需进一步研究^[13]。A型、B型患者临床症状相似,发病年龄、结石事件、血管生长因子受体、尿胱氨酸和尿钙排泄率等临床表现无差异,且A型与非A型患者间也无关联性^[1,15,22,34]。

推测分类统计方法存在一定不足,需进行更加细致的分类以探寻临床表型的关联性。英国学者将74例A型患者根据基因突变具体细分为M、N两组,M组受试者仅存在一种错义突变,N组受试者则为A型的其他患者。结果显示M组与N组尿赖氨酸、鸟氨酸与精氨酸排泄水平差异有统计学意义,尿胱氨酸排泄水平两组差异无统计学意义^[28]。分析未发现胱氨酸排泄量的差异性可能受限于胱氨酸现阶段检测方法的局限性,无法区分胱氨酸与半胱氨酸药物复合体。值得注意的是,该研究为探寻CSNU基因型-表型关联性打开了新思路,为临床诊断和治疗提供更详细和个性化的信息。

研究表明,CSNU患者发病早晚与病情严重程度无关^[35]。A型、B型患者在发病年龄、自发结石排放数量方面没有差异^[5]。而AB型则发病较晚^[21,28]。

多项研究均表明,男性患者形成结石概率高于女性^[20,36]。有学者通过构建小鼠模型推断,该现象可能与男女泌尿系统间解剖结构差异有关,结石形成初始阶段在两性中相似,但由于小晶体经过女性短尿道时能被更有效的清除,故女性结石进展较男性缓慢。

有研究表明单侧结石的产生可能与基因突变有关,因为具有相同基因突变的兄弟两人均出现右侧结石,但这一观点需更多临床病例进一步研究^[6]。同时,该研究中存在具有相同遗传变异的兄弟姐妹,

发病年龄不同且疾病严重程度不同,即使基因型相似,也存在临床异质性,这表明其他表观遗传与环境因素可能在该疾病的表现中发挥作用^[6,28]。一项研究表明,*SLC3A1*基因敲除的小鼠中,喂食含有更高半胱氨酸含量饲料的小鼠,其血尿素氮和肌酐水平高于喂食正常饲料的小鼠^[37]。这一现象也支持上述环境影响临床表现的理论。

4 新型药物研究进展

目前针对治疗CSNU且减少不良反应的新药正在开发中^[38]。如托伐普坦可以增加胱氨酸的溶解度和尿量,可能减少结石的复发^[39-40]。硒和 α -硫辛酸(alpha lipoic acid, ALA)似乎有可能减轻半胱氨酸晶体的体积^[41-42]。但以上推断均处于实验阶段。

4.1 L-胱氨酸二甲酯和L-胱氨酸甲酯 晶体生长抑制剂是预防肾结石的一种新方法。原子力显微镜(atomic force microscope, AFM)显示,胱氨酸晶体以左旋螺旋方式生长^[43]。由于胱氨酸结晶成六边形苯环状,单个L-胱氨酸分子通过与分子的其他6个等效面连接引起晶体增大。抑制剂通过附着在晶体表面相邻位置干扰溶质分子结合,从而达到抑制结晶生长的目的。L-胱氨酸二甲酯(L-cystine dimethyl ester, L-CDME)和L-胱氨酸甲酯(L-cysteine methyl ester, L-CME)是胱氨酸的结构模拟物,分别由胱氨酸中的一个或两个羧基被更大的酯化甲基取代所形成^[44]。目前,体外实验已证实L-CDME和L-DME,尤其是L-CDME对胱氨酸晶体有抑制作用^[45]。最近在对*SLC3A1*基因敲除小鼠模型的试验中观察到,L-CDME能抑制胱氨酸晶体的生长^[46-47]。但目前药物还未进行临床试验。且由于血液、肝脏和肠道中含有丰富的酯酶,导致L-CDME和L-CME的水解和脱酯,降低药物有效浓度,这对后续进展将是潜在挑战。

4.2 ALA ALA是一种具有抗氧化性能的营养补充剂,安全性好。在*SLC3A1*^{-/-}小鼠模型中,其被证明通过增加尿胱氨酸的溶解度以抑制胱氨酸结石的形成^[48-49]。动物研究并未发现严重毒性^[50]。在两名接受常规剂量ALA治疗的CSNU儿童报告中未观察到任何不良反应^[41]。目前,ALA的二期临床试验正在进行,有研究推测其不直接影响尿胱氨酸的溶解度,而是通过其代谢物发挥作用^[48]。这一观点还需通过实验研究进一步证明。

4.3 硒 硒是人体必需的微量元素,以硒蛋白的形式存在^[51]。其为谷胱甘肽过氧化物酶(glutathione

peroxidase, GPX)的组成部分之一,通过酶促反应清除活性氧(reactive oxygen species, ROS)。最近的一项研究表明,补硒具有增强抗氧化和清除自由基的作用^[52]。有研究发现,用硒取代硫来改变胱氨酸的原子结构,会导致胱氨酸晶体变形,溶解度增加,从而减少结晶形成,在其一项48例的双盲试验中,硒被证明具有减少胱氨酸晶体体积的潜在价值^[42]。这一结果也为胱氨酸尿症药物治疗提供了新的研究方向。

4.4 托伐普坦 托伐普坦,V-加压素受体2拮抗剂,已被美国食品和药物管理局(Food and Drug Administration, FDA)批准用于治疗遗传性多囊肾病,其可延缓肾功能下降的进程^[53-54]。动物研究证实托伐普坦可以通过增加液体摄入量和尿量来阻止或抑制胱氨酸结石的生长^[40]。托伐普坦最常见的不良反应与其水化作用有关(多尿、尿频增加、夜尿、口渴)^[55]。虽然FDA已经批准托伐普坦治疗CSNU的II期临床试验,但目前很少有动物和临床数据支持预防和治疗胱氨酸结石。

5 小结与展望

CSNU受人群、种族的影响,基因突变率也有很大差异,应建立针对不同地区人群的基因数据库,了解不同人群间的差异。临床上不同基因型患者无法仅根据症状来区分,须行测序获取患者基因型,这可能与基因分组有关。

在未来,可以开展新的分组方式探寻基因型-表型关联性以利于临床针对性治疗,尤其在基因治疗中通过CRISPR进行特定位点基因的改造和纠偏,也将是热点研究方向。部分有症状CSNU患者未检测到突变,可能存在外显子存在嵌入内含子的剪接位点突变被遗漏的现象,未来可以此为切入点进行基因测序。在多种药物精准递送方面,利用纳米技术等将分子靶点药物进行精准递送也是分子遗传病的前沿应用^[56]。

参考文献:

- [1] MOUSSA M, PAPATSORIS AG, ABOU CHAKRA M, et al. Update on cystine stones: current and future concepts in treatment [J]. Intractable Rare Dis Res, 2020, 9(2): 71-78.
- [2] CLAES DJ, JACKSON E. Cystinuria: mechanisms and management [J]. Pediatr Nephrol, 2012, 27(11): 2031-2038.
- [3] 李钧,王文营,杜源,等. 儿童胱氨酸结石的诊断和治疗(附13例报告)[J]. 临床泌尿外科杂志, 2016, 31(11): 1012-1015.
- [4] 王政昊,白金云,王佳豪,等. 胱氨酸结石患者的临床特点及

- 其防治现状的研究[J]. 成都医学院学报, 2020, 15(2): 238–242.
- [5] RHODES HL, YARRAM-SMITH L, RICE SJ, et al. Clinical and genetic analysis of patients with cystinuria in the United Kingdom [J]. Clin J Am Soc Nephrol, 2015, 10(7): 1235–1245.
- [6] ALGHAMDI M, ALHASAN KA, TAHA ELAWAD A, et al. Diversity of Phenotype and Genetic Etiology of 23 Cystinuria Saudi Patients: A Retrospective Study [J]. Front Pediatr, 2020, 8: 569389.
- [7] EISNER BH, GOLDFARB DS, BAUM MA, et al. Evaluation and Medical Management of Patients with Cystine Nephrolithiasis: A Consensus Statement [J]. J Endourol, 2020, 34(11): 1103–1110.
- [8] ANDREASSEN KH, PEDERSEN KV, OSTHER SS, et al. How should patients with cystine stone disease be evaluated and treated in the twenty-first century? [J]. Urolithiasis, 2016, 44(1) 65–76.
- [9] PROT-BERTOYE C, DAUDON M, TOSTIVINT I, et al. Cystinuria [J]. Nephrol Ther, 2021, 17S: S100–S107.
- [10] EGGERMANN T, VENGHAUS A, ZERRES K. Cystinuria: an inborn cause of urolithiasis [J]. Orphanet J Rare Dis, 2012, 7: 19.
- [11] 王政昊, 白云金, 曹德宏, 等. 胱氨酸尿症的发病机制和基因治疗前景[J]. 实用医院临床杂志, 2020, 17(2): 256–258
- [12] FERNÁNDEZ E, CARRASCAL M, ROUSAUD F, et al. BAT-b(0,+)AT heterodimer is the main apical reabsorption system for cystine in the kidney [J]. Am J Physiol Renal Physiol, 2002, 283(3):F540–F548.
- [13] FELIUBADALÓ L, ARBONÉS ML, MAÑAS S, et al. Slc7a9-deficient mice develop cystinuria non-I and cystine urolithiasis [J]. Hum Mol Genet, 2003, 12(17): 2097–2108.
- [14] DI GIACOPO A, RUBIO-ALIAGA I, CANTONE A, et al. Differential cystine and dibasic amino acid handling after loss of function of the amino acid transporter b0,+ AT (Slc7a9) in mice [J]. Am J Physiol Renal Physiol, 2013, 305(12) F1645–1655.
- [15] OBAID A, NASHABAT M, AL FAKEEH K, et al. Delineation of cystinuria in Saudi Arabia: A case series [J]. BMC Nephrol, 2017, 18(1): 50.
- [16] SARAVAKOS P, KOKKINO V, GIANNATOS E. Cystinuria: current diagnosis and management [J]. Urology, 2014, 83(4): 693–699.
- [17] 孙西钊, 贺雷, 叶章群. 胱氨酸结石的病因、诊断和治疗[J]. 临床泌尿外科杂志, 2008, (9): 645–648.
- [18] KOWALCZYK NS, ZISMAN AL. Cystinuria: Review of a Life-long and Frustrating Disease [J]. Yale J Biol Med, 2021, 94(4): 681–686.
- [19] ROGERS A, KALAKISH S, DESAI RA, et al. Management of cystinuria [J]. Urol Clin North Am, 2007, 34(3): 347–362.
- [20] 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.
- [21] DELLO STROLOGO L, PRAS E, PONTESILLI C, et al. Comparison between *SLC3A1* and *SLC7A9* cystinuria patients and carriers: a need for a new classification [J]. J Am Soc Nephrol, 2002, 13(10): 2547–2553.
- [22] HALALSHEH OM, AL-SHEHABAT MA, AL-GHAZO MA, et al. Analysis of *SLC7A9* gene mutations among Jordanian patients with cystinuria [J]. Ann Med Surg (Lond), 2021, 63: 102182.
- [23] FAZAEI S, ASHOURI S, KHEIROLLAHI M, et al. A Novel Mutation in *SLC7A9* Gene in Cystinuria [J]. Iran J Kidney Dis, 2017, 11(2):138–141.
- [24] KOULIVAND L, MOHAMMADI M, EZATPOUR B, et al. Mutation analysis of *SLC3A1* and *SLC7A9* genes in patients with cystinuria [J]. Urolithiasis, 2015, 43 (5): 447–453.
- [25] LI C, YANG Y, ZHENG Y, et al. Genetic and Clinical Analyses of 13 Chinese Families With Cystine Urolithiasis and Identification of 15 Novel Pathogenic Variants in *SLC3A1* and *SLC7A9* [J]. Front Genet, 2020, 11: 74.
- [26] BOTZENHART E, VESTER U, SCHMIDT C, et al. Cystinuria in children: Distribution and frequencies of mutations in the *SLC3A1* and *SLC7A9* genes [J]. Kidney Int, 2002, 62(4): 1136–1142.
- [27] CHATZIKYRIAKIDOU A, LOUIZOU E, DEDOUSIS GV, et al. An overview of *SLC3A1* and *SLC7A9* mutations in Greek cystinuria patients [J]. Mol Genet Metab, 2008, 95(3): 192–193.
- [28] WONG KA, MEIN R, WASS M, et al. The genetic diversity of cystinuria in a UK population of patients [J]. BJU Int, 2015, 116(1): 109–116.
- [29] YUEN YP, LAM CW, LAI CK, et al. Heterogeneous mutations in the *SLC3A1* and *SLC7A9* genes in Chinese patients with cystinuria [J]. Kidney Int, 2006, 69(1): 123–128.
- [30] 1000 GENOMES PROJECT CONSORTIUM; AUTON A, BROOKS LD, et al. A global reference for human genetic variation [J]. Nature, 2015, 526(7571): 68–74.
- [31] MAHDAVI M, KOULIVAND L, KHORRAMI M, et al. In silico analysis of *SLC3A1* and *SLC7A9* mutations in Iranian patients with Cystinuria [J]. Mol Biol Rep, 2018, 45(5): 1165–1173.
- [32] MARTELL HJ, WONG KA, MARTIN JF, et al. Associating mutations causing cystinuria with disease severity with the aim of providing precision medicine [J]. BMC Genomics, 2017, 18 (5): 550.
- [33] SERVAIS A, THOMAS K, DELLO STROLOGO L, et al. Cystinuria: clinical practice recommendation [J]. Kidney Int, 2021, 99(1): 48–58.
- [34] TKACZYK M, GADOMSKA-PROKOP K, ZAŁUSKA-LEŚNIEWSKA I, et al. Clinical profile of a Polish cohort of children and young adults with cystinuria [J]. Ren Fail, 2021, 43(1): 62–70.

- [35] 沈露明, 陈雪花, 徐彦, 等. 我国胱氨酸结石患者的临床和基因突变特点[C]//中国中西医结合学会泌尿外科专业委员会第十四次全国学术会议暨2016年广东省中西医结合学会泌尿外科专业委员会学术年会中国广东广州, 2016:1
- [36] EDVARDSSON VO, GOLDFARB DS, LIESKE JC, et al. Hereditary causes of kidney stones and chronic kidney disease [J]. *Pediatr Nephrol*, 2013, 28(10): 1923–1942.
- [37] WOODARD LE, WELCH RC, VEACH RA, et al. Metabolic consequences of cystinuria [J]. *BMC Nephrol*, 2019, 20(1): 227.
- [38] REZAEE ME, RULE AD, PAIS VM JR. What are the main challenges to the pharmacological management of cystinuria? [J]. *Expert Opin Pharmacother*, 2020, 21(2): 131–133.
- [39] NELSON CP, KURTZ MP, VENNA A, et al. Pharmacological Dilutional Therapy Using the Vasopressin Antagonist Tolvaptan for Young Patients With Cystinuria: A Pilot Investigation [J]. *Urology*, 2020, 144: 65–70.
- [40] BAI Y, TANG Y, WANG J, et al. Tolvaptan treatment of cystine urolithiasis in a mouse model of cystinuria [J]. *World J Urol*, 2021, 39(1): 263–269.
- [41] CIL O, PERWAD F. α -Lipoic Acid (ALA) Improves Cystine Solubility in Cystinuria: Report of 2 Cases [J]. *Pediatrics*, 2020, 145(5): e20192951.
- [42] MOHAMMADI M, SHOHANI A, KHORAMI H, et al. The effect of selenium supplementation on cystine crystal volume in patients with cystinuria [J]. *Biomedicine (Taipei)*, 2018, 8(4): 26.
- [43] RIMER JD, AN Z, ZHU Z, et al. Crystal growth inhibitors for the prevention of L-cystine kidney stones through molecular design [J]. *Science*, 2010, 330(6002): 337–341.
- [44] SUMOROK N, GOLDFARB DS. Update on cystinuria [J]. *Curr Opin Nephrol Hypertens*, 2013, 22(4): 427–431.
- [45] LEE MH, SAHOTA A, WARD MD, et al. Cystine growth inhibition through molecular mimicry: a new paradigm for the prevention of crystal diseases [J]. *Curr Rheumatol Rep*, 2015, 17(5): 33.
- [46] 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): 1249e9–e15.
- [47] GOLDFARB DS. Potential pharmacologic treatments for cystinuria and for calcium stones associated with hyperuricosuria [J]. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2011, 6(8): 2093–2097.
- [48] ZEE T, BOSE N, ZEE J, et al. α -Lipoic acid treatment prevents cystine urolithiasis in a mouse model of cystinuria [J]. *Nat Med*, 2017, 23(3): 288–290.
- [49] DAGA S, PALIT V, FORSTER JA, et al. An Update on Evaluation and Management in Cystinuria [J]. *Urology*, 2021, 149: 70–75.
- [50] CREMER DR, RABELER R, ROBERTS A, et al. Long-term safety of alpha-lipoic acid (ALA) consumption: A 2-year study [J]. *Regul Toxicol Pharmacol*, 2006, 46(3): 193–201.
- [51] SINGH VK, RAI PK. Kidney stone analysis techniques and the role of major and trace elements on their pathogenesis: a review [J]. *Biophys Rev*, 2014, 6(3/4): 291–310.
- [52] LIU Y, XU H, ZHONG W, et al. Organic Selenium Alleviated the Formation of Ethylene Glycol-Induced Calcium Oxalate Renal Calculi by Improving Osteopontin Expression and Antioxidant Capability in Dogs [J]. *Biol Trace Elem Res*, 2015, 168(2): 392–400.
- [53] TORRES VE, CHAPMAN AB, DEVUYST O, et al. Tolvaptan in Later-Stage Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease [J]. *N Engl J Med*, 2017, 377(20): 1930–1942.
- [54] TORRES VE, CHAPMAN AB, DEVUYST O, et al. Tolvaptan in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease [J]. *N Engl J Med*, 2012, 367(25): 2407–2418.
- [55] CHEBIB FT, PERRONE RD, CHAPMAN AB, et al. A Practical Guide for Treatment of Rapidly Progressive ADPKD with Tolvaptan [J]. *J Am Soc Nephrol*, 2018, 29(10): 2458–2470.
- [56] ZHU M, WANG X, ZHOU Y, et al. Breast tumor-targeted drug delivery via polymer nanocarriers: Endogenous and exogenous strategies [J]. *J Appl Polym Sci*, 2023, 140(31): e54227.