

【DOI】 10.3969/j.issn.1671-6450.2025.03.024

综 述

## 胱氨酸贮积症发病机制及诊疗新进展

寇文韬综述 李燕审校



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(XJTU1AF-CRF-2022-041); 西安交通大学第一附属医院科研发展基金(2021ZYTS-20)

作者单位: 710000 西安, 西安交通大学第一附属医院肾脏内科(寇文韬、李燕); 710100 西安, 陕西省西安市长安区医院肾脏内科(寇文韬)

通信作者: 李燕, E-mail: yanli593@foxmail.com

**【摘要】** 胱氨酸贮积症是一种常染色体隐性遗传病。传统的治疗药物为半胱胺,但并不能完全逆转已造成的脏器损伤。该病预后极差,确诊率低,但近来多种研究提示尽早诊断并干预可明显改善患者的预后。文章对近年来国内外在胱氨酸贮积症的发病机制、治疗及监测手段等方面的最新研究进展进行综述,以期为患者提供更早的诊断、更优的治疗方案。

**【关键词】** 胱氨酸贮积症; 范可尼综合征; 终末期肾脏病; 发病机制; 诊断; 治疗

**【中图分类号】** R596.2 **【文献标识码】** A

**New progress in pathogenesis and diagnosis of cystinosis** Kou Wentao<sup>\*</sup>, Li Yan.<sup>\*</sup> Department of Nephrology, the First Affiliated Hospital, Xi'an Jiaotong University Shaanxi, Xi'an 710000, China

Funding program: Rare Kidney Disease Registration Study of the First Affiliated Hospital of Xi'an Jiaotong University (XJTU1AF-CRF-2022-041); The Scientific Research Development Fund of the First Affiliated Hospital of Xi'an Jiaotong University (2021ZYTS-20)

Corresponding author: Li Yan, E-mail: yanli593@foxmail.com

**【Abstract】** Cystinosis is a rare autosomal recessive inherited disease. The mutation of cystine transporter gene of CTNS causes cystine accumulation in the lysosomes of the kidney and other organs, leading to organ dysfunction. Although the genetic background is clear, cystine accumulation is not the only mechanism of organ damage. At present, thiamine as a traditional treatment regimen, although it can partially prevent the progression of organ damage by depleting cystine, its effect is insufficient to the damage already caused, because they are often irreversible. In the past, it was thought that the prognosis of the disease was very poor, but recently a variety of large studies at home and abroad have shown that early intervention can significantly improve the prognosis of patients, so early diagnosis of the disease is particularly important. More attention is needed to improve the understanding of the disease, to address organ damage from non-accumulative mechanisms, and to develop new treatments to improve the quality of life of patients. The purpose of this review is to sort out the recent advances in the pathogenesis, The latest advances in treatment and monitoring methods are expected to provide patients with earlier diagnosis and better treatment options, thereby delaying disease progression, prolonging patients' survival and improving their quality of life.

**【Key words】** Cystinosis; Fanconi syndrome; End stage renal disease; Pathogenesis; Diagnosis; Treatment

胱氨酸贮积症是一种常染色体隐性遗传病,是由编码溶酶体膜上的胱氨酸转运蛋白(site-directed mutagenesis)的CTNS基因突变引起,当该基因发生突变时,溶酶体中的胱氨酸便无法被正常转运到细胞质,从而在全身各处的细胞溶酶体内异常蓄积导致发病。15%~20%的患者由于至少存在1个无义突变,导致转录物翻译过早结束,从而引发疾病<sup>[1]</sup>。外周血白细胞中胱氨酸水平升高是胱氨酸贮积症诊断的金标准<sup>[2]</sup>。半胱胺作为本病目前唯一的靶向治疗药物,为患者提供了治疗的可能

性,但并不能改善所有病症。近年来,随着更多新的生物标志物被发现,以及基因检测技术的飞速发展,本病的诊断阳性率明显提高,不同治疗靶点被提出,为胱氨酸贮积症患者带来了新的诊疗希望。

### 1 病因及发病机制

在胱氨酸贮积症患者中,由于CTNS基因突变,胱氨酸无法被转运出溶酶体,导致其在溶酶体内形成结晶,这被普遍认为是胱氨酸贮积症的主要发病基础<sup>[3]</sup>。最常见的突变是CTNS基

因上的 57 kb 片段缺失,近年来,我国新发现一些致病突变,如 c.477C > G (p.S159R) c.274C > T (p.Q92X) 和 c.680A > T (p.E227V)<sup>[4]</sup>。因胱氨酸无法被转运出溶酶体,超载的胱氨酸促使细胞发生氧化应激反应,使蛋白激酶 δ 发生半胱氨酸化及线粒体氧化磷酸化障碍,从而导致肾近端小管细胞损伤和凋亡增加<sup>[5]</sup>。同时蓄积的胱氨酸还可以导致足细胞出现多核、细胞骨架改变,这些病变的足细胞蛋白激酶 2 磷酸化作用增强,细胞黏附基质的能力受损,运动能力增强,最终移动并突破鲍曼囊,随尿液排出,导致足细胞脱落<sup>[6]</sup>,是胱氨酸贮积症的发病基础。最近的研究还揭示巨蛋白/LRP2 途径介导的内吞作用减少也是胱氨酸蓄积的分子基础之一<sup>[7]</sup>。

除胱氨酸蓄积引起发病外,胱氨酸贮积症仍存在其他复杂的发病机制。已被证实的包括:由于分化受损和/或其他缺陷,胱氨酸贮积症患者近端肾小管上皮细胞凋亡或程序性死亡的倾向增加,使其分化出的近端肾小管蛋白缺乏明显的管腔结构<sup>[8]</sup>;线粒体融合蛋白 2 和裂变 1 蛋白泛素化失调,使线粒体形态改变,从而增加了近端肾小管上皮细胞的凋亡<sup>[9]</sup>;胱氨酸转运蛋白的基因缺陷,导致雷帕霉素靶蛋白(mTOR)信号通路及细胞自噬的改变,引起近端肾小管上皮细胞转向生长和增殖,从而引起近端肾小管细胞损伤<sup>[10]</sup>;半乳糖凝集素 3 促进肾脏炎症反应<sup>[11]</sup>;近端肾小管上皮细胞中含有 Pypin 结构域的 Nod 样受体蛋白 NLRP2 过度表达,通过 NF-κB 激活调节近端肾小管上皮细胞的促炎、促纤维化和抗凋亡反应<sup>[12]</sup>。这些机制不仅丰富了对胱氨酸贮积症病理生理过程的理解,而且为未来开发针对这些新靶点的治疗策略提供了方向,有望为胱氨酸贮积症患者提供更有效、更全面的治理选择。

## 2 分型及临床表现

根据发病年龄和表型的严重程度,胱氨酸贮积症可分为 3 型:婴儿型(肾病型)、迟发型(青少年型)及成人型(良性或眼型),其中婴儿型(肾病型)为最常见且最严重的类型。肾脏为最早及最严重的受累器官,主要表现为不同程度及类型的蛋白尿<sup>[13]</sup>;范可尼综合征和肾小球功能进行性恶化,导致终末期肾脏病(ESRD)<sup>[14]</sup>。肾脏病理活检可以观察到足细胞脱落、多核足细胞、肾小球壁层上皮细胞增厚、近端肾小管发育不良、胱氨酸结晶、足突融合、“天鹅颈”样畸形<sup>[6,15-16]</sup>。除了对肾脏造成严重的损害外,其还会累及多个肾外器官。角膜胱氨酸结晶沉积会引起反复糜烂、畏光和眼睑痉挛,10%~15%的患者因视网膜病变导致失明<sup>[17]</sup>。维生素 D 及矿物质代谢紊乱、营养不良等可导致胱氨酸代谢病(CMBD)、生长不良及严重的肌肉萎缩和病质,严重影响患者的生活质量,其身材矮小的发生率是慢性肾脏病(CKD)患者的 11 倍<sup>[18-19]</sup>。内分泌系统方面,主要表现为甲状腺功能减退、血糖不耐受、性腺功能减退等。男性患者可表现为无精子症,但一项前瞻性队列研究中发现,部分无精症男性患者睾丸中心有完整保存的精子发生,可能由于与附睾功能障碍相关的梗阻所致<sup>[20]</sup>。女性患者则表现为青春期延迟,但通常有生育能力,妊娠成功率约为 86.7%<sup>[21]</sup>。未经治疗的胱氨酸贮积症患者通常在 20 岁之后出现严重的中枢神经系统受累,表现为行走和吞咽困难、进行性失语、记忆缺失、

智力减退和痴呆等症状<sup>[22]</sup>。

## 3 诊断方法

因胱氨酸贮积症及全身脏器,不经治疗,预后极差。多种大型研究提示早期诊断并于 2 月龄前开始治疗可显著改善预后。故早期明确诊断对于改善预后至关重要。

外周血白细胞中胱氨酸水平升高是胱氨酸贮积症诊断的金标准<sup>[2]</sup>。裂隙灯检查证实角膜胱氨酸结晶沉积,可用于 1 岁以上患儿的诊断。对于年幼的胱氨酸贮积症患者,反射共焦显微技术(RCM)提供了一种更为快速、无痛的检测手段。该技术能够直接观察到网状皮肤成纤维细胞内特征性的胱氨酸结晶沉着,从而检测胱氨酸贮积症患者的真皮胱氨酸沉积<sup>[23]</sup>。

针对胱氨酸贮积症的筛查及诊断,新近的实验研究和创新方法提供了更多有效的工具及策略。有学者使用 2 部智能手机作为筛查工具,一部用作移动光源产生镜面反射效果,另一部记录眼睛的视频特写,可初步了解角膜胱氨酸晶体<sup>[24]</sup>,这种方法简便易行,适合在基层诊所和初级保健中心进行可疑患者的初步筛查。通过皮内反射共聚焦显微镜定量测定皮内胱氨酸晶体定量<sup>[25]</sup>;谱域光学相干断层扫描(SD-OCT)评估脉络膜、视网膜病变严重程度并对疾病严重程度进行分级<sup>[26]</sup>;通过光密度测量角膜密度从而制定角膜晶体评分,更直观地了解患者角膜受累程度<sup>[27]</sup>。此外,对于高危妊娠的孕妇,绒毛膜或循环胎儿细胞中 CTNS 基因的分子分析可作为产检诊断;如果产前评估不可行,出生后立即对新生儿进行 DNA 检测[包括全外显子组测序(WES)及下一代测序(NGS)],是现有新生儿发病最有效的二级预防措施之一<sup>[28]</sup>。

## 4 治疗

4.1 一般治疗 包括高热量饮食及维持水、电解质、酸碱平衡等基本治疗。内分泌系统受累可使用相应的激素替代治疗<sup>[29]</sup>。终末期肾脏病患者可选择肾脏替代治疗(透析及肾移植)。年轻男性患者可以尝试通过冷冻精子或手术方式从睾丸中心提取精子,而获得生育的机会<sup>[30]</sup>,且由于胱氨酸贮积症是常染色体隐性遗传病,只要伴侣不携带 CTNS 基因致病性突变,生育健康后代的机会很高<sup>[31]</sup>。

4.2 胱氨酸消耗疗法 半胱胺是目前唯一靶向治疗胱氨酸贮积症的药物。速释酒石酸半胱胺是常用的制剂,但其频繁的给药频次及不良反应使患者难以保持良好的依从性。肠溶制剂(缓释剂)可每 12 h 给药 1 次,显著提高了患者的用药依从性。然而,最近的研究发现,缓释剂型可能会引起纤维化结肠病,发生该严重不良反应时需要永久停用缓释剂型<sup>[32]</sup>。0.55% 半胱胺盐酸盐黏稠溶液(Cystadrops)<sup>[33]</sup>、缓释半胱胺微球/热敏凝胶滴眼剂<sup>[34]</sup>等滴眼液可用于角膜结晶患者。此外,还有一种新的透明质酸(HA)半胱胺滴眼液复合配方,可在 -20℃ 下避光保存 120 d,但目前未投入临床<sup>[35]</sup>。通过液相色谱串联质谱(LC-MS/MS)监测血浆中的半胱胺或胱氨酸含量,以及离子体纳米粒子监测半胱胺浓度等手段,均为胱氨酸贮积症患者的治疗提供了更快、更便捷的监测手段,从而减少了半胱胺中毒的可能<sup>[36-37]</sup>。

4.3 其他疗法 虽然半胱胺是目前唯一有效的治疗,但因多数患者确诊年龄较晚,故其不能纠正已经出现的范可尼综合

征 对男性无精症及角膜胱氨酸结晶沉着无效。近年来多项研究为胱氨酸贮积症患者的治疗提供新的方向,其安全性及有效性也在进一步验证中。

金雀异黄素(一种富含于大豆中的异黄酮)可通过降低胱氨酸浓度,来减少胱氨酸晶体<sup>[38]</sup>;与金雀异黄素相似的木犀草素可通过改善自噬—溶酶体降解途径及抗凋亡特性来刺激内吞作用、改善内吞受体巨蛋白的表达<sup>[39]</sup>。比卡鲁胺—半胱胺联合可能用于纠正胱氨酸贮积症的近端肾小管细胞损伤<sup>[40]</sup>;联合 mTOR1 通路抑制剂(依维莫司)可能通过改善细胞凋亡及自噬而弥补半胱胺治疗不足<sup>[41]</sup>。化学伴侣可促进内质网相关降解途径的进程<sup>[42]</sup>。IL-1 受体拮抗剂阿那白滞素可能通过阻断 IL-1 介导的炎性级联反应等<sup>[43]</sup> 都可能为患者提供新的靶向治疗方案。

自体造血干/祖细胞(HSPC)移植及基因编辑技术可能仅通过一次治疗,而达到减少或消除胱氨酸贮积症的肾脏损伤进展及其他并发症发展的效果,且在小鼠模型中得到验证<sup>[44]</sup>。新型氨基糖苷 ELX-02 作为通读剂,与核糖体作用,允许无义突变 CTNSW138X 翻译通读,并恢复胱氨酸贮积症患者溶酶体中的胱氨酸外排功能,其临床试验评估正在进行中,初步结果显示耐受性良好,尚未报告与治疗相关的严重不良事件或死亡<sup>[1]</sup>。

其他方式可通过饮食补充常规饮食 5 倍的赖氨酸或精氨酸,可通过与固定巨蛋白结合的蛋白质配体竞争,从而抑制胱氨酸小鼠肾脏特有的巨蛋白途径,阻止肾脏胱氨酸沉积,已被证实安全、可靠<sup>[45]</sup>,为胱氨酸贮积症的治疗提供了新的饮食疗法选择。

## 5 预后

随着胱氨酸贮积症治疗领域的显著进展,特别是半胱胺治疗及肾移植技术的应用,该病的预后已经得到了明显的改善。早期使用半胱胺治疗可显著延缓肾脏病进展、延缓肾脏替代治疗的初始年限、改善患儿的生长发育水平以及延长预期生存寿命,最新的研究表明,在婴儿早期(2 个月之前)诊断并接受半胱胺治疗,可以有效减轻范科尼综合征<sup>[46]</sup>。此外,还可显著预防和延缓胰腺、甲状腺等功能异常及降低肌病的发生率。在一个大型成人胱氨酸贮积症患者队列研究中,长期使用半胱胺治疗(超过 20 年),可将糖尿病和肌病的发生率分别从 28% 降至 0 和 60% 降至 0,而半胱胺使用时间不超过 8 年的患者甲状腺功能减退的百分比从 87% 降至 56%<sup>[47]</sup>,而接受长期(超过 8 年)口服半胱胺治疗的患者生长情况更好,接受肾移植时的年龄更大,目前最长接受治疗未行肾脏替代治疗的患者约 40 岁<sup>[48]</sup>,胆固醇水平更低,并发症更少且病死率更低<sup>[47]</sup>。尽管肾移植技术可以延缓患者生存时间,但它并不能预防胱氨酸贮积症的肾外远期并发症,并且随着患者寿命的延长,肾外表现也逐渐显现,成为影响生存的关键因素。

## 6 小结与展望

胱氨酸贮积症是一种复杂的遗传性疾病,其累及全身各脏器,尤其是近端肾小管功能障碍和肾功能衰竭是其主要且严重的病理表现。除因胱氨酸蓄积导致脏器直接受损外,还存在多种损伤机制,如凋亡和自噬异常、炎性反应等,这些机制并不受

半胱胺治疗的完全控制。因此,迫切需要寻求更好的治疗方法来解决这些复杂的损伤。目前半胱胺与 mTOR 途径抑制剂(依维莫司)联合、比卡鲁胺—半胱胺联合治疗、化学伴侣治疗、IL-1 受体拮抗剂等,这些治疗方案有可能为胱氨酸贮积症患者提供新的治疗选择。此外,自体造血干细胞移植及基因编辑技术等也在进一步研究中。正在进行临床评估的新型氨基糖苷 ELX-02 更值得期待。但在新的治疗手段上市之前,早期诊断(<2 月龄),并及时开始接受半胱胺治疗,仍是目前改善患者预后的有效手段。因此早期识别并诊断疾病,更是重中之重。

虽然胱氨酸贮积症累及全身脏器,但肾脏尤其是近端肾小管损伤受累尤为明显,是否存在脏器易感性,并是否需要肾脏靶向治疗方案,需要进一步研究。胱氨酸贮积症作为一种罕见病,之后还需面临许多并发症和后续治疗、监测评估的地域限制。因此,需要进一步加强胱氨酸贮积症的研究和治疗工作,提高对该疾病的认识和警觉性,并加强国际合作和交流,共同推动该领域的研究和发展。

## 参考文献

- [1] Kerem E. Elx-02: an investigational read-through agent for the treatment of nonsense mutation-related genetic disease [J]. *Expert Opinion on Investigational Drugs*, 2020, 29(12): 1347-1354. DOI: 10.1080/13543784.2020.1828862.
- [2] Town M, Jean G, Cherqui S, et al. A novel gene encoding an integral membrane protein is mutated in nephropathic cystinosis [J]. *Nature Genetics*, 1998, 18(4): 319-324. DOI: 10.1038/ng0498-319.
- [3] Veys KR, Elmonem MA, Arcolino FO, et al. Nephropathic cystinosis: an update [J]. *Current Opinion in Pediatrics*, 2017, 29(2): 168-178. DOI: 10.1097/mop.0000000000000462.
- [4] Li XQ, Wu D, Liang XJ, et al. The diagnosis of cystinosis in patients reveals new CTNS gene mutations in the Chinese population [J]. *Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism*, 2019, 32(4): 375-382. DOI: 10.1515/jpem-2018-0263.
- [5] Sumayao R, McEvoy B, Newsholme P, et al. Lysosomal cystine accumulation promotes mitochondrial depolarization and induction of redox-sensitive genes in human kidney proximal tubular cells [J]. *J Physiol*, 2016, 594(12): 3353-3370. DOI: 10.1113/JP271858
- [6] Huang LM, Mao JH. Glomerular podocyte dysfunction in inherited renal tubular disease [J]. *World Journal of Pediatrics*, 2021, 17(3): 227-233. DOI: 10.1007/s12519-021-00417-0.
- [7] Janssens V, Gaide Chevronnay HP, Marie S, et al. Protection of cystinotic mice by kidney-specific megalin ablation supports an endocytosis-based mechanism for nephropathic cystinosis progression [J]. *Journal of the American Society of Nephrology*, 2019, 30(11): 2177-2190. DOI: 10.1681/ASN.2019040371.
- [8] Thiyagarajan R, Taub M. Studies with human-induced pluripotent stem cells reveal that ctns mutations can alter renal proximal tubule differentiation [J]. *International Journal of Molecular Sciences*, 2023, 24(23): 17004. DOI: 10.3390/ijms242317004.
- [9] De Rasmio D, Signorile A, De Leo E, et al. Mitochondrial dynamics of proximal tubular epithelial cells in nephropathic cystinosis [J]. *International Journal of Molecular Sciences*, 2019, 21(1): 192. DOI: 10.3390/ijms21010192.

- [10] Berquez M , Chen Z , Festa BP , et al. Lysosomal cystine export regulates mTORC1 signaling to guide kidney epithelial cell fate specialization [J]. *Nature Communications* , 2023 , 14 ( 1 ) : 3994. DOI: 10.1038/s41467-023-39261-3.
- [11] Lobry T , Miller R , Nevo N , et al. Interaction between galectin-3 and cystinosis uncovers a pathogenic role of inflammation in kidney involvement of cystinosis [J]. *Kidney International* , 2019 , 96 ( 2 ) : 350-362. DOI: 10.1016/j.kint.2019.01.029.
- [12] Rossi MN , Pascarella A , Licursi V , et al. NLRP2 regulates proinflammatory and antiapoptotic responses in proximal tubular epithelial cells [J]. *Frontiers in Cell and Developmental Biology* , 2019 , 7 : 252. DOI: 10.3389/fcell.2019.00252.
- [13] Napolitano G , Johnson JL , He J , et al. Impairment of chaperone-mediated autophagy leads to selective lysosomal degradation defects in the lysosomal storage disease cystinosis [J]. *EMBO Molecular Medicine* , 2015 , 7 ( 2 ) : 158-174. DOI: 10.15252/emmm.201404223.
- [14] Sansanwal P , Li L , Sarwal MM. Inhibition of intracellular clusterin attenuates cell death in nephropathic cystinosis [J]. *Journal of the American Society of Nephrology* , 2015 , 26 ( 3 ) : 612-625. DOI: 10.1681/asn.2013060577.
- [15] Ivanova EA , Arcolino FO , Elmonem MA , et al. Cystinosis deficiency causes podocyte damage and loss associated with increased cell motility [J]. *Kidney International* , 2016 , 89 ( 5 ) : 1037-1048. DOI: 10.1016/j.kint.2016.01.013.
- [16] Ogata A , Deki S , Uchimura T , et al. Multinucleated podocytes as a clue to diagnosis of juvenile nephropathic cystinosis [J]. *Pediatric Nephrology* , 2024 , 39 ( 2 ) : 609-612. DOI: 10.1007/s00467-023-06103-9.
- [17] Flockerzi E , Daas L , Schlötzer-Schrehardt U , et al. Ocular changes in nephropathic cystinosis: The course of the gold-dust [J]. *International Ophthalmology* , 2019 , 39 ( 6 ) : 1413-1418. DOI: 10.1007/s10792-018-0954-7.
- [18] Sumayao R , Mcevoy B , Newsholme P , et al. Lysosomal cystine accumulation promotes mitochondrial depolarization and induction of redox-sensitive genes in human kidney proximal tubular cells [J]. *The Journal of Physiology* , 2016 , 594 ( 12 ) : 3353-3370. DOI: 10.1113/jp271858.
- [19] Ewert A , Leifheit-Nestler M , Hohenfellner K , et al. Bone and mineral metabolism in children with nephropathic cystinosis compared with other ckd entities [J]. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* , 2020 , 105 ( 8 ) : e2738-e2752. DOI: 10.1210/clinem/dgaa267.
- [20] Reda A , Veys K , Kadam P , et al. Human and animal fertility studies in cystinosis reveal signs of obstructive azoospermia , an altered blood-testis barrier and a subtherapeutic effect of cysteamine in testis [J]. *Journal of Inherited Metabolic Disease* , 2021 , 44 ( 6 ) : 1393-1408. DOI: 10.1002/jimd.12434.
- [21] Servais A , Janssen MCH , Blakey H , et al. Pregnancy in cystinosis patients with chronic kidney disease: A European case series [J]. *Journal of Inherited Metabolic Disease* , 2022 , 45 ( 5 ) : 963-968. DOI: 10.1002/jimd.12529.
- [22] Ivanova EA , Den Van Heuvel LP , Elmonem MA , et al. Altered mTOR signalling in nephropathic cystinosis [J]. *Journal of Inherited Metabolic Disease* , 2016 , 39 ( 3 ) : 457-464. DOI: 10.1007/s10545-016-9919-z.
- [23] Cheung PY , Harrison PT , Davidson AJ , et al. In Vitro and in Vivo models to study nephropathic cystinosis [J]. *Cells* , 2021 , 11 ( 1 ) : 6. DOI: 10.3390/cells11010006.
- [24] Bose S , Yeo DCM , Wijetilleka S. Using two smartphones to look for corneal cystine crystals [J]. *Digital Journal of Ophthalmology* , 2019 , 25 ( 1 ) : 12-15. DOI: 10.5693/djo.02.2019.02.003.
- [25] Bengali M , Goodman S , Sun X , et al. Non-invasive intradermal imaging of cystine crystals in cystinosis [J]. *PLoS One* , 2021 , 16 ( 3 ) : e0247846. DOI: 10.1371/journal.pone.0247846.
- [26] Keidel LF , Schworm B , Hohenfellner K , et al. Posterior segment involvement in infantile nephropathic cystinosis—A review [J]. *Klinische Monatsblätter für Augenheilkunde* , 2023 , 240 ( 3 ) : 266-275. DOI: 10.1055/s-0037-4599653.
- [27] Biswas S , Alzahrani K , Radhakrishnan H. Corneal densitometry to assess the corneal cystine deposits in patients with cystinosis [J]. *Cornea* , 2023 , 42 ( 3 ) : 313-319. DOI: 10.1097/ICO.0000000000003161.
- [28] Fleige T , Burggraf S , Czibere L , et al. Next generation sequencing as second-tier test in high-throughput newborn screening for nephropathic cystinosis [J]. *European Journal of Human Genetics* , 2020 , 28 ( 2 ) : 193-201. DOI: 10.1038/s41431-019-0521-3.
- [29] Elmonem MA , Veys KR , Soliman NA , et al. Cystinosis: A review [J]. *Orphanet Journal of Rare Diseases* , 2016 , 11 : 47. DOI: 10.1186/s13023-016-0426-y.
- [30] Rohayem J , Haffner D , Cremers JF , et al. Testicular function in males with infantile nephropathic cystinosis [J]. *Human Reproduction* , 2021 , 36 ( 5 ) : 1191-1204. DOI: 10.1093/humrep/deab030.
- [31] Park MA , Pejovic V , Kerisit KG , et al. Increased apoptosis in cystinotic fibroblasts and renal proximal tubule epithelial cells results from cysteinylolation of protein kinase Cδ [J]. *Journal of the American Society of Nephrology* , 2006 , 17 ( 11 ) : 3167-3175. DOI: 10.1681/asn.2006050474.
- [32] Kishk OA , Kim I , Cheng C , et al. Fibrosing colonopathy associated with cysteamine bitartrate delayed-release capsules in cystinosis patients [J]. *Pediatric Nephrology* , 2024 , 39 ( 8 ) : 2429-2433. DOI: 10.1007/s00467-024-06339-z.
- [33] Liang H , Labbé A , Baudouin C , et al. Long-term follow-up of cystinosis patients treated with 0.55% cysteamine hydrochloride [J]. *British Journal of Ophthalmology* , 2021 , 105 ( 5 ) : 608-613. DOI: 10.1136/bjophthalmol-2020-316450.
- [34] Jimenez J , Washington MA , Resnick JL , et al. A sustained release cysteamine microsphere/thermoreponsive gel eyedrop for corneal cystinosis improves drug stability [J]. *Drug Delivery and Translational Research* , 2021 , 11 ( 5 ) : 2224-2238. DOI: 10.1007/s13346-020-00890-6.
- [35] Castro-Balado A , Cuartero-Martínez A , Pena-Verdeal H , et al. Cysteamine eye drops in hyaluronic acid packaged in innovative single-dose systems , Part II: Long-term stability and clinical ocular biopermanence [J]. *Pharmaceutics* , 2023 , 15 ( 11 ) : 2589. DOI: 10.3390/pharmaceutics15112589.
- [36] Franzin M , Rossetto S , Ruoso R , et al. A new proof of evidence of cysteamine quantification for therapeutic drug monitoring in patients with cystinosis [J]. *Orphanet Journal of Rare Diseases* , 2022 , 17 ( 1 ) : 400. DOI: 10.1186/s13023-022-02540-1.

- [37] Karmacharya M, Kumar S, Lee C, et al. Lab-on-a-disc for ultrafast plasmonic assay of cysteamine [J]. *Biosensors and Bioelectronics*, 2021, 194: 113584. DOI: 10.1016/j.bios.2021.113584.
- [38] De Leo E, Taranta A, Raso R, et al. Genistein improves renal disease in a mouse model of nephropathic cystinosis: A comparison study with cysteamine [J]. *Human Molecular Genetics*, 2023, 32(7): 1090-1101. DOI: 10.1093/hmg/ddac266.
- [39] De Leo E, Elmonem MA, Berlingiero SP, et al. Cell-based phenotypic drug screening identifies luteolin as candidate therapeutic for nephropathic cystinosis [J]. *Journal of the American Society of Nephrology*, 2020, 31(7): 1522-1537. DOI: 10.1681/ASN.2019090956.
- [40] Jamalpoor A, Van Gelder CA, Yousef Yengej FA, et al. Cysteamine-bicalutamide combination therapy corrects proximal tubule phenotype in cystinosis [J]. *EMBO Molecular Medicine*, 2021, 13(7): e13067. DOI: 10.15252/emmm.202013067.
- [41] Luciani A, Devuyt O. The CTNS-MTORC1 axis couples lysosomal cystine to epithelial cell fate decisions and is a targetable pathway in cystinosis [J]. *Autophagy*, 2023, 20(1): 202-204. DOI: 10.1080/15548627.2023.2250165.
- [42] Venkatarangan V, Zhang W, Yang X, et al. ER-associated degradation in cystinosis pathogenesis and the prospects of precision medicine [J]. *Journal of Clinical Investigation*, 2023, 133(19): e169551. DOI: 10.1172/JCI169551.
- [43] Cheung WW, Hao S, Zheng R, et al. Targeting interleukin-1 for reversing fat browning and muscle wasting in infantile nephropathic cystinosis [J]. *Journal of Cachexia, Sarcopenia and Muscle*, 2021, 12(5): 1296-1311. DOI: 10.1002/jcsm.12744.
- [44] Cherqui S. Hematopoietic stem cell gene therapy for cystinosis: From Bench-to-Bedside [J]. *Cells*, 2021, 10(12): 3273. DOI: 10.3390/cells10123273.
- [45] Rega LR, Janssens V, Graversen JH, et al. Dietary supplementation of cystinotic mice by lysine inhibits the megalin pathway and decreases kidney cystine content [J]. *Scientific Reports*, 2023, 13(1): 17276. DOI: 10.1038/s41598-023-43105-x.
- [46] Hohenfellner K, Niessl C, Haffner D, et al. Beneficial effects of starting oral cysteamine treatment in the first 2 months of life on glomerular and tubular kidney function in infantile nephropathic cystinosis [J]. *Molecular Genetics and Metabolism*, 2022, 136(4): 282-288. DOI: 10.1016/j.ymgme.2022.06.009.
- [47] Gahl WA, Balog JZ, Kleta R. Nephropathic cystinosis in adults: Natural history and effects of oral cysteamine therapy [J]. *Annals of Internal Medicine*, 2007, 147(4): 242. DOI: 10.7326/0003-4819-147-4-200708210-00006.
- [48] Hohenfellner K, Zerell K, Haffner D. Cystinose [J]. *Klinische Monatsblätter für Augenheilkunde*, 2023, 240(3): 251-259. DOI: 10.1055/a-2022-8522.

(收稿日期: 2024-07-30)

作者 · 编者 · 读者

## 撰写医学论文主体部分的要求

- 1 前言 概述研究的背景、目的、研究思路、理论依据、研究方法、预期结果和意义等。仅提供与研究主题紧密相关的参考文献,切忌写成文献综述。一般以 200~300 个汉字为宜,占全文字数的 5% 左右。
- 2 资(材)料与方法 实验研究论文常写成“材料与方法”,临床研究论文常写成“资料与方法”。
  - 2.1 研究对象:研究对象为人,需注明时间、地点、分组方法、一般情况、选择标准与排除标准等,并说明经所在单位伦理委员会批准,研究对象知情同意。研究对象为实验动物,需注明动物的名称、种系、雌雄、年龄、饲养条件、健康状况及合格证号等,并符合动物实验伦理要求。
  - 2.2 药品、试剂及仪器、设备:药品及化学试剂使用通用名称,并注明剂量、单位、纯度、批号、生产单位及给药途径。仪器、设备应注明名称、型号、规格、生产单位、精密度或误差范围,无须描述工作原理。
  - 2.3 观察指标与方法:选用相应观察指标,详述新创的方法及改良方法的改进之处,以备他人重复。采用他人方法,以引用参考文献的方式给出即可。
  - 2.4 统计学方法 说明所使用的统计学软件及版本,明确资料的表达及统计学方法的选择。用  $\bar{x} \pm s$  表达服从或近似服从正态分布的计量资料,可采用  $t$  检验、方差分析;用  $M(Q_1, Q_3)$  表达呈偏态分布的计量资料或生存时间资料,可采用秩和检验,若考虑协变量的影响,可采用协方差分析;用频数或构成比(%)表达计数资料或等级资料,可采用卡方检验或秩和检验。
- 3 结果 是指与设计的观察指标相对应的实(试)验所得数据、观察记录,经过综合分析和统计学处理的结果,而不是原始数据,更不是原始记录。按逻辑顺序在正文的文字、表格和图中描述所获得的结果。结果的叙述应实事求是,简洁明了,数据准确,层次清楚,逻辑严谨。以数据反映结果时,应注意不能只描述导数(如百分数),还应同时给出用以计算导数的绝对数。一般应对所得数据进行统计学处理,并给出具体的统计检验值,如:  $t = 2.85, P < 0.01$ 。
- 4 讨论 是对研究结果的科学解释与评价,是研究所形成的科学理论,不必重述结果部分具体数据或资料。着重讨论研究结果的创新之处及从中得出的结论,包括理论意义、实际应用价值、局限性,及其对进一步研究的启示。应将本研究结果与其他有关的研究相比较,并将本研究结论与目的联系起来讨论,同时列出相关参考文献。
- 5 结论 是对研究结果和论点的提炼与概括,如果推导不出结论,可在讨论中写一结束语。