HHS 公共访问
作者手稿
摩尔基因代谢物。作者手稿；于 PMC 2020 十一月 1 日上市。

以最终编辑形式发布为：
摩尔基因代谢物。 2019年11月； 128（3）：219-227。 doi：10.1016/j.ymgme.2019.07.002。

急性肝卟啉症：当前的诊断和治疗

卡尔·E·安德森，医学博士
德克萨斯大学医学分部，德克萨斯州加尔维斯顿

摘要

四种急性肝卟啉症均是由于血红素生物合成途径中的酶突变所致。当这些疾病活跃时，最显着发生的途径中间体的积累是筛选和建立这些罕见疾病的生化诊断的基础。酶活性的测量，尤其是 DNA 检测对于诊断也很重要。对诊断的怀疑和具体测试，特别是尿胆色素原的测量，经常被延迟，因为症状是非特异性的，即使症状很严重。尿卟啉也被测量，但其升高程度不太具体。如果胆色素原升高，二线测试将确定急性卟啉症的类型。 DNA 测试可识别家族突变并能够筛查家庭成员。管理包括尽可能消除触发因素。静脉注射血红素是治疗急性发作最有效的方法。碳水化合物负荷有时用于轻度发作。如果周期性发作频繁，可以通过 GnRH 类似物来预防。有时可以通过定期（例如每周）血红素输注来预防频繁的非周期性发作。长期并发症可能包括慢性疼痛、肾功能损害和肝癌。其他治疗方法，包括 RNA 干扰，正在开发中。

关键词

卟啉症；卟啉；胆色素原；氯化血红素； GnRH 类似物； RNA干扰

介绍

本综述总结了急性卟啉症的诊断和短期和长期治疗的首选方法，与目前对这些疾病的病理生理学的理解相关。由于这些疾病很少见，而且它们的神经内脏症状和体征与其他更常见疾病相似，因此它们的诊断常常被延迟。这是不幸的，因为特异性和灵敏的诊断测试可以自信地诊断这些疾病，并且有效的治疗尤其可以解决神经内脏症状的急性发作。因此，需要增加

通讯作者：Karl E Anderson，医学博士，德克萨斯大学医学分部，预防医学和社区健康与内科系 301 University Boulevard, Galveston TX 77555-1109，电话：409-772-4661，传真：409-772-6287 ,kanderso@utmb.edu。

出版商免责声明：这是一份未经编辑的手稿的 PDF 文件，已被接受出版。作为对客户的一项服务，我们提供此手稿的早期版本。手稿将经过文字编辑、排版和校样审查，然后才能以最终的可引用形式出版。请注意，在制作过程中可能会发现可能影响内容的错误，并且适用于期刊的所有法律免责声明均适用。

作者手稿 作者手稿 作者手稿 作者手稿

作者手稿 作者手稿 作者手稿 作者手稿

医生对这些疾病的认识，并使急性卟啉症检测成为鉴别诊断和实验室检查的一部分，这些患者表现出难以诊断的非特异性症状。

遗传和临床特征概述

急性肝卟啉症是四种类型的卟啉症，是由于血红素生物合成途径中四种不同酶的遗传性缺陷所致（图 1）(1, 2)。与仅卟啉积累和皮肤光敏性发展的其他卟啉症相反，它们与卟啉前体 - δ-氨基乙酰丙酸（ALA - 一种氨基酸）和胆色素原（PBG - 吡咯）的积累有关，并且与由此产生的症状和体征有关。从许多层面上对神经系统的影响。ALA 和 PBG 是 ALA 脱水酶（ALAD，图 2）的底物和产物，ALAD 是该途径中的第二种酶。患者通常会经历急性发作，并伴有持续数天或数周的疾病表现，中间间隔健康状况良好。但人们越来越认识到，症状可能会变成慢性，尤其是在经历过反复恶化的患者中 (2, 3)。

急性间歇性卟啉症 (AIP) 是最常见的急性卟啉症，也是第三常见的人类卟啉症，是由血红素生物合成途径中的第三种酶（称为 PBG 脱氨酶 (PBGD) 或羟甲基联苯合成酶 (HMBS)）突变引起的。遗传性粪卟啉症 (HCP) 和杂色卟啉症 (VP) 是由途径中第六种和第七种酶 [分别为粪卟啉原氧化酶 (CPOX) 和原卟啉原氧化酶 (PPOX)] 突变引起的。这些酶的底物在肝脏中的 HCP 和 VP 中积累，据信会抑制 PBGD (4)，从而增加 ALA 和 PBG 并引起神经系统症状。这些卟啉原（即还原卟啉原）也会被氧化成相应的卟啉，这些卟啉具有光敏性，可能会导致皮肤起泡。 HCP 和 VP 中 ALA 和 PBG 的升高不如 AIP 中那么明显。尽管如此，HCP 和 VP 的攻击可能很严重并危及生命。ALAD 卟啉症 (ADP) 是由于该途径中的第二种酶 ALAD 突变所致，这种情况非常罕见。生化结果显示尿 ALA、粪卟啉 III 和红细胞原卟啉锌显着升高。

AIP、HCP 和 VP 是外显率较低的常染色体显性遗传性疾病。患有潜伏或活动性疾病的个体是突变等位基因的杂合子，并且受影响的酶的活性大约是正常的一半。相比之下，ADP 是常染色体隐性遗传，是由于 ALAD 严重缺乏所致；父母是未受影响的携带者，具有半正常的 ALAD 活性。文献中仅记录了 8 例病例 (5, 6)，因此它仍然是人们了解最少的急性卟啉症类型。

大多数继承可导致 AIP、HCP 和 VP 的突变的个体从未出现症状，即外显率较低 (7)。当环境和代谢因素诱导肝脏δ氨基乙酰丙酸合酶（ALAS1——该途径的第一个限速酶的普遍形式）时，这些卟啉症就会变得活跃。
肝脏 ALAS1 的合成受到调节血红素池的负反馈控制，

作者手稿 作者手稿 作者手稿 作者手稿

当血红素可用性较低时，它就会耗尽。当血红素供应充足时，ALAS1 的合成及其向线粒体的输入会被抑制至维持血红素稳态所需的水平。 AIP、HCP 和 VP 中的遗传性酶缺陷仅将酶活性降低至正常值的大约 50%。虽然其本身不足以导致肝细胞中血红素严重缺乏，但当某些药物、激素或代谢因素刺激血红素合成时，这些部分缺乏可导致 ALAS1 的诱导增强。在这种情况下，由于 ALAS1 的显着诱导和 PBGD 活性的降低，ALA 和 PBG 积累。有证据表明，尽管不是结论性的，ALA 是神经性的，并且可能是急性肝卟啉症的神经性症状的原因 (8)。

为什么 AIP、HCP 和 VP 在绝大多数继承它们的个体中仍然是“潜伏的”（通常定义为没有 PBG 升高或症状）。未知的改变遗传特征可能很重要。症状在青春期后出现，女性更常见。这表明女性荷尔蒙（尤其是黄体酮）发挥了作用。事实上，黄体酮水平的升高与某些女性月经周期黄体期的发作有关 (9)。环境、营养和代谢因素，如药物（如巴比妥类药物、苯妥英钠、利福平）和激素产品（如黄体酮和孕激素）、吸烟和饮食限制被认为是急性发作的诱因。这些因子通过诱导肝脏 ALAS1 和细胞色素 P450 酶 (CYP) 发挥作用；饮食限制导致的肝脏 ALAS1 诱导是由过氧化物酶体增殖物激活受体 γ 共激活剂 1-α (PGC1-δ) 介导的 (10)。

诊断：提示急性卟啉症的临床表现

急性卟啉症的临床表现是非特异性的，即使严重时也是如此，因此，许多患者仍未得到诊断或被误诊为患有其他内科或外科疾病 (2)。可以根据非特异性症状的组合来怀疑诊断，但始终需要实验室确认才能确诊 (3)。

急性卟啉症可能会出现以下三大类非特异性临床表现的组合（有时称为“经典三联征”），并提示诊断：

1. 严重腹痛是最常见的，通常也是发作的最初症状。它通常是全身性的而不是局部性的，并且常常伴有恶心、呕吐、腹胀、便秘或腹泻。疼痛通常很严重，在阑尾炎等炎症性疾病中几乎没有发现任何身体症状。
2. 周围神经病变可表现为背部、臀部、胸部或四肢等多个部位疼痛。轻瘫可能会发展和进展，特别是在严重发作时。早期发现轻瘫通常始于上肢近端，需要仔细的神经系统检查。
3. 中枢和自主神经系统受累可能导致精神状态改变、癫痫发作、精神病、失眠和焦虑。下丘脑受累

作者手稿 作者手稿 作者手稿 作者手稿

可引起抗利尿激素产生不当综合征（SIADH），导致低钠血症。自主神经系统表现包括心动过速、高血压和膀胱功能障碍（伴有尿潴留、失禁和排尿困难）(2, 3)。

其他线索可能包括分别因过量的卟啉或卟啉而导致的红色或棕色尿液，除非误诊为血尿。发作时可能会出现肾功能损害和肝功能检查异常。最近的文献强调了慢性症状的重要性及其对生活质量的影响 (2,3,11,12)。

“经典三联征”或其他非特异性症状的组合本身不能诊断急性卟啉症。在临床实践中，当对有“典型症状”的患者进行适当的检查时，诊断常常被排除。 MacAlpine 和 Hunter (13) 指出英国国王乔治三世所表现出的“经典三联征”症状证明了急性卟啉症的回顾性诊断是合理的，但这一说法现在基本上被低估了 (14)。

在考虑诊断急性卟啉症时，腹痛值得特别关注，因为这是最常见的症状。腹痛一直是医学上的诊断难题。在以下情况下，腹痛的鉴别诊断应考虑急性卟啉症：

1. 其他症状表明中枢、外周或自主神经系统受累。
2. 存在通常与发作相关的相关因素，例如女性、月经周期的黄体期或据报道可促进卟啉症发作的某些药物（例如苯妥英、磺胺类抗生素、利福平、孕激素），请记住，这些药物可能会导致卟啉症发作。特征并不总是存在 (12)。
3. 初步诊断检查并未提示腹痛的原因。急诊科对此表现的初步评估通常包括病史和体格检查、全血细胞计数、尿液分析、血液化学（包括脂肪酶和淀粉酶）和影像学（平片、超声或 CT）。此时的阴性结果需要扩大鉴别诊断范围，此时进行急性卟啉症筛查是适当的，而不是在诊断检查的稍后时间进行。

初级保健和急诊医生特别有可能接诊应进行急性卟啉症筛查的患者。专家顾问还应意识到，急性卟啉症可累及胃肠道以外的多个区域和器官系统，特别是神经系统、皮肤、肝脏和肾脏。未确诊的卟啉症患者在寻求有效缓解剧烈疼痛时可能被视为“寻求药物者”，并可能被转介给疼痛专家或被认为不值得进一步随访。

任何看到有提示症状的患者的医生都应该能够筛查急性卟啉症，这是一种多系统疾病，不完全属于单一专业的范围。急性卟啉症的筛查相对简单，使用以下测试：

作者手稿 作者手稿 作者手稿 作者手稿

广泛可用，并且不需要转诊给专家，他们通常比初级保健医生接受过更多关于这些疾病的培训和经验。

在腹痛等常见症状的鉴别诊断中，急性卟啉症并未得到足够的重视，因此筛查 PBG 升高并不是此类症状标准检查的一部分。因此，急性卟啉症的筛查没有按应有的频率进行，导致诊断延迟。即使临床怀疑程度不是特别高，也应考虑筛查急性卟啉症，因为临床表现是非特异性的，并且通常不能高度提示诊断。

诊断：目前推荐的生化和分子方法

许多实验室测试可用于诊断卟啉症。这些包括尿液、血浆、粪便和红细胞中的卟啉前体、红细胞中的胞质酶活性和 DNA 检测。推荐的方法是将某些测试视为可频繁用于筛查的一线测试，而将其他测试视为不那么频繁使用的二线测试，即仅当一线测试呈阳性时才使用。这使得人们能够更频繁地考虑和筛查这些情况，而无需花费过多的成本。

当怀疑患有急性卟啉症时，订购所有可用的检测，就像一种昂贵的“霰弹枪”方法，或者当不确定要订购什么检测时，要求进行“尿卟啉筛查”或“卟啉检测”，都是错误的。没有针对所有类型的卟啉症的单一筛查测试或一组测试。急性卟啉症的主要筛查测试是测量尿液 PBG，但尿卟啉检查单可能包括也可能不包括 PBG。其他一些卟啉症不会增加尿卟啉或卟啉前体（例如，红细胞生成性原卟啉症的诊断需要测量红细胞原卟啉）。

检查的选择也取决于临床情况，对于患有急性或近期腹痛的患者与有既往症状的患者来说是不同的（而且更简单）。如果已知亲属患有特定类型的卟啉症并且该诊断的文件可供审查，则可以缩小检查范围。正如将要讨论的，DNA 检测已经变得很重要，但并不能取代生化检测来对出现急性卟啉症症状的患者进行初步诊断。

对有症状的患者进行急性卟啉症检测：

一线检测（筛查）。——这应仅包括使用点（随机、单次）尿液样本测量尿液 PBG、总卟啉和肌酐。如果可行，应使用快速方法在内部测量 PBG。（不幸的是，用于快速半定量评估尿液 PBG 的试剂盒已不再可用 (15)）。如有必要，尿样可冷冻几个月而不会损失 PBG。为了考虑到可能的稀释尿液样本（例如，在给予大量静脉输液后），如果以每升表示，可能会产生假阴性结果，最终结果应以每克或每毫摩尔肌酐表示（16）。表 1 提供了以每升而不是每克肌酐表示的误导性结果的示例。如果患者的病情危及生命，

作者手稿 作者手稿 作者手稿 作者手稿

威胁，应联系检测实验室并要求其加快结果，并确认肌酐也将被测量。晚期肾病患者的血浆或血清中的 PBG 可以测量，但肾功能正常患者的血浆水平低于尿液中的升高。

一线测试的结果可能包括以下内容。

1. 尿液 PBG 显着升高。尿液 PBG 应超过 10 mg/g 肌酐（5 umol/mmol 肌酐），并且比正常上限高约 5 倍。这是 AIP、HCP 或 VP 的诊断结果，不会发生在任何其他医疗状况中。如果有临床指征，在获取样本进行二线检测（见下文）以区分这三种卟啉症后，可以立即开始血红素治疗。

   AIP 急性发作期间，PBG 排泄量通常为 20 至 200 mg/天（正常范围：0 至 ~4 mg/天）。 ALA 的排泄量通常约为 PBG 的一半（以毫克/天表示）。 ALA 和 PBG 的升高可能会在两次发作之间持续较长时间，尤其是在 AIP 中。在 HCP 和 VP 急性发作期间，ALA 和 PBG 的增加不太显着，并且通常下降得更快。

   尿卟啉的增加总是伴随着卟啉前体的升高。由于 ALA 和 PBG 是无色的，因此尿液呈红色。尿卟啉可以在尿液中排泄之前由 PBG 非酶促形成。然而，有证据表明，这种情况下过量的卟啉主要是异构体 III，这表明它们是通过酶促形成的，可能是在卟啉前体从肝脏转运后，由非肝组织中的 ALA 形成的 (17-19)。

2. 尿PBG和卟啉均正常。这有效地排除了所有四种急性卟啉症作为并发或近期症状的原因。

   a. 如果临床上仍然怀疑急性卟啉症，如果症状再次出现，可以在其他时间重复相同的测试。尽管阳性结果的可能性很小，但初步筛查结果仍将得到确认。如果有症状患者的一线检测结果为阴性，则不建议进行二线检测。

   b. 由于氯高铁血红素治疗会降低卟啉前体和卟啉的水平，因此开始使用氯高铁血红素后获得的样品的阴性一线结果并不确定。因此，在开始使用血红素之前应采集点尿。

3. 尿PBG 轻度升高。通过肌酐浓度标准化后，使用特别灵敏的测量方法（例如质谱法）可能会看到适度的 PBG 升高，并且可能难以解释 (20)。同时卟啉水平正常可能表明 PBG 没有显着升高，并且任何严重症状都是由其他原因引起的。如果仍然担心，如果症状再次出现，可以在其他时间重复此测试。

作者手稿 作者手稿 作者手稿 作者手稿

由于与 AIP 相比，HCP 和 VP 中的 PBG 可能升高较少且正常化更快，因此可以测量粪便和血浆卟啉，因为这些是这些卟啉症活跃甚至静止阶段最敏感的生化测试 (3)。

4. 尿液 PBG 正常，总卟啉升高。特别是如果卟啉显着升高，这可能表明 ADP（其中 ALA 显着升高，但 PBG 未显着升高）或 HCP 或 VP（其中 PBG 可能比 AIP 更快恢复正常）。但不幸的是，尿卟啉升高是一种非特异性发现，可能发生在许多疾病中。因此，通常需要进行二线测试，如下所述。

二线检测（用于确认或排除卟啉症导致一线异常结果，并确定急性卟啉症的类型）。— 使用 PBG 显着升高的相同尿样进行综合检测，加上在给予氯高铁血红素之前采集的血液和粪便样本(3)。由于粪便流速缓慢，因此在开始使用血红素后 1-2 天内收集粪便样本可能比较合适。

1. 通过高效液相色谱 (HPLC) 分离尿液卟啉，以确定单个卟啉的模式。急性发作期间尿卟啉总量预计会大幅升高。尿卟啉升高通常与 PBG 升高平行。与 AIP 相比，HCP 和 VP 中粪卟啉升高的持续时间可能更长。然而，卟啉尿，尤其是粪卟啉尿作为孤立的表现是非特异性的，其本身并不支持卟啉症的诊断。

2. 血浆卟啉。 AIP 和 HCP 中的这些通常正常或仅轻微升高。少数有皮肤损伤的 HCP 患者血浆卟啉水平升高，VP 患者的血浆卟啉水平也普遍升高。在中性 pH 值下稀释血浆的荧光扫描显示 626 nm 处有一个 VP 特有的独特峰，对于诊断这种卟啉症特别有用 (21-24)。

3. 粪便卟啉。这些在 HCP 和 VP 活跃病例中显着升高，而在 AIP 中正常或仅适度升高。 HPLC 的卟啉模式主要是 HCP 中的粪卟啉 III，并且显示 VP 中的粪卟啉 III 和原卟啉的量大致相等。粪卟啉 III 与粪卟啉 I 的比率是 HCP 特别敏感的标志物，在该疾病中超过 1.5 (19, 25)。

4. 红细胞 PBG 脱氨酶活性。 AIP 中致病的突变等位基因通常表达很少或不表达酶，因此正常等位基因几乎解释了红细胞和其他细胞中这种胞质酶的所有剩余活性。因此，大多数 AIP 患者的红细胞中这种酶的活性约为正常值的一半，有助于确认 AIP 的诊断。但 AIP 患者和正常人的这种酶活性范围存在重叠 (26)，这降低了该测定的价值。这部分是因为该酶具有独特的红细胞特异性和管家亚型

作者手稿 作者手稿 作者手稿 作者手稿

通过两个不同的初级 mRNA 转录本的选择性剪接产生，因此某些 AIP 突变可以影响酶的内务处理（肝脏），但不会影响酶的红细胞形式 (27)。此外，随着细胞在循环中的老化，循环红细胞中的酶活性显着下降，并且具有较高酶活性的年轻红细胞比例的变化会显着影响该测定的结果 (28)。此外，如果处理和运输样品的条件不是最佳的，酶活性可能会错误地降低。

5. 尿液 ALA 通常与 PBG 一起测定，或在发现 PBG 升高后测定，但对 AIP、HCP 和 VP 的诊断不太敏感。尿液中的 ADP 中 ALA 和粪卟啉 III 显着升高，但 PBG 不显着升高。

正如 Whatley 等人 (22) 所建议的，对于 PBG 升高的患者，可以首先通过血浆荧光扫描有效地完成二线检测，以建立 VP 的诊断；如果排除 VP，则进行粪便卟啉分析，包括粪卟啉 III/I 比值，以区分 HCP 和 AIP。

急性发作的诊断。-如上所述的一线测试旨在确定具有相容性非特异性症状的患者是否患有其中一种急性卟啉症。但由于生化异常（包括 PBG 和卟啉升高）可能在没有症状的情况下持续存在或复发，因此仅凭这些实验室检查结果并不能确定急性发作正在进行中。例如，患有急性卟啉症的患者在出现其他导致腹痛的病症时，这些水平可能会升高。因此，对已被证明患有急性卟啉症的患者的急性发作诊断主要是临床诊断，而不是基于特定的 ALA 或 PBG 水平，或高于基线的一定程度的增加 (3)。发作之间的 ALA 和 PBG 水平可能会恢复正常，但通常仍保持升高并波动很大，因此很难建立真正的无发作基线。此外，很少能及时获得急性发作结果来支持发作的诊断。在静脉注射血红素治疗之前测量 ALA 和 PBG 非常重要，这可能会导致这些水平急剧、快速但通常是短暂的下降。

DNA 检测的作用。——通过识别致病性家族突变来确认急性卟啉症的诊断现在被认为是标准护理 (3, 12, 22)。一旦确定了家族突变，其他家庭成员就可以进行可靠的靶向突变分析。必须牢记有关 DNA 检测的几个注意事项：

1. 发现致病突变并不一定能解释症状。家族中绝大多数继承了家族突变的人一生或大部分时间都没有症状。具有致病性突变且PBG和卟啉水平正常的个体被视为具有潜在疾病，因此任何并发症状都不能用卟啉症来解释。因此，生化测试对于诊断症状原因的活动性疾病仍然至关重要。

2. 并非所有通过基因测序鉴定的序列变异都是致病的，并且可能无法立即知道所鉴定的变异是否是致病的。

作者手稿 作者手稿 作者手稿 作者手稿

致病的。一些最初报告为致病性的变异后来被发现是良性的 (7)。

3. 一小部分致病突变无法通过基因测序检测到，需要其他方法（例如基因剂量分析）进行识别 (22, 29)。此类分析可能不易获得，因此结果可能会大大延迟。因此，在这种情况下，生化诊断对于记录急性卟啉症仍然特别重要。

4. 与所有 DNA 测试结果一样，保持遗传信息的机密性非常重要，因为这些信息可能会被雇主和其他人滥用。

对无症状患者进行急性卟啉症检测：

过去有症状提示患有急性卟啉症的个体。急性卟啉症患者的 PBG 和卟啉水平可能持续升高，因此对有既往症状的患者测量尿液 PBG 和卟啉、血浆卟啉和粪便卟啉非常有用。如果这些结果是否定的，则有两种选择。首先，对 3 个基因（HMBS、COPX 和 PPOX）进行 DNA 测试和测序，请记住，测序无法检测到一小部分突变。 ALAD 测序可能没有必要，因为迄今为止报告的所有 ADP 患者都存在持续的生化异常。其次，当症状再次出现时，可以重复检测尿液 ALA 和卟啉。

已知患有卟啉症的患者的亲属。——建议对已确诊患有急性卟啉症的患者的所有一级亲属进行筛查。为了准确地做到这一点，第一步必须确定急性卟啉症的类型并确定指示病例中的致病突变。然后对一级亲属进行突变筛查——这是一个比基因测序成本低得多的有针对性的过程。对于检测亲属而言，靶向基因检测比测量红细胞 PBGD 等酶的活性更可靠。

表 2 显示了一位 AIP 患者及其家人采用这种方法的例子。这位 17 岁的自闭症女性在 13 岁月经初潮后 3 个月出现癫痫大发作。她开始服用卡马西平，该药增加至 800 mg TID 以控制癫痫发作。 17 岁时，她出现严重腹痛、便秘和四肢疼痛、血压升高和心动过速。在接下来的几年里，她多次到急诊室就诊并住院治疗，腹痛、肠梗阻、低钠血症、癫痫发作和体重减轻 20 磅反复发作。怀疑患有急性卟啉症，并通过测量尿 PBG 升高、红细胞 PBG 脱氨酶活性降低以及先前与 AIP 相关的 HMBS 突变来证实。她的母亲此前曾因不明原因腹痛入院，同时还被发现患有AIP（尿PBG升高、红细胞PBGD活性降低以及相同的家族HMBS突变），而患者的异卵双胞胎妹妹被发现患有潜在AIP（PBG正常），红细胞 PBGD 活性降低和家族性 HMBS 突变）。

作者手稿 作者手稿 作者手稿 作者手稿

人群筛查——目前对非已知患者亲属的健康个体或普通人群中的这些遗传性疾病进行筛查是不可行的。生化方法没有用，因为可引起急性卟啉症的突变外显率非常低。有趣的是，对大型基因组数据库的筛选表明，可导致AIP的杂合突变在健康人群中出乎意料地常见，外显率可能低至1%，远低于之前认为的，这表明未知的修饰基因或环境影响对于疾病表达尤其重要 (7)。

疾病活动的生物标志物

ALA、PBG 和卟啉以及尿液和血浆的水平对于急性卟啉症的诊断很重要，但也可以作为活动性疾病的生物标志物。最近开发的一个重要的生物标志物是 ALAS1 mRNA，它可以在外泌体中进行测量，外泌体是由肝细胞以及其他细胞分泌的小膜囊泡，存在于血浆和尿液中。在血浆和尿液中测量的外泌体 ALAS1 mRNA 可作为肝细胞中 ALAS1 mRNA 上调程度的无创评估。该生物标志物与 ALA 和 PBG 一起对氯高铁血红素和 givosiran 治疗有反应，givosiran 是一种通过 RNA 干扰下调肝脏 ALAS1 的新药物 (12,30,31)。

目前的治疗和管理

一旦确诊为急性卟啉症，就可以启动有效的治疗和管理。治疗和管理的阶段包括急性发作的治疗、发作的预防和长期并发症的监测。

急性发作的治疗

发作通常需要住院治疗。如果患者特征明确且发作总是相似且对治疗反应迅速，则有时可以在门诊环境中处理频繁复发的发作病例。住院治疗有助于治疗严重症状（例如需要阿片类药物的疼痛、需要异丙嗪或另一种吩噻嗪或昂丹司琼的恶心和呕吐）、躁动和其他中枢神经系统表现、静脉治疗以及呼吸、电解质和营养状况的监测。事实上，如果肺活量受损，则需要进入重症监护室 (3, 12)。

应尽可能停用已知或可能对急性卟啉症不安全的药物。低剂量的短效苯二氮卓类药物对于焦虑和失眠可能是安全的。 β-肾上腺素能阻滞剂可用于治疗高血压或有症状的心动过速和高血压，请记住，血容量不足或初发心力衰竭患者使用这些药物的风险可能会增加 (32)。如果存在低钠血症，请仔细纠正。许多抗惊厥药物会加剧急性卟啉症，尽管氯硝西泮的危害可能比苯妥英、巴比妥类药物或丙戊酸要小 (33-35)。加巴喷丁、氨己烯酸、左乙拉西坦、拉莫三嗪和溴化物（以前用作抗惊厥药）被认为是安全的。

作者手稿 作者手稿 作者手稿 作者手稿

具体疗法旨在下调肝脏 ALAS1，从而减少源自肝脏并在血浆和尿液中发现的 ALA 和 PBG 的量。

碳水化合物负荷可以抑制肝脏 ALAS1 并减少卟啉前体的排泄。这种作用在肝脏中由 PGC-1α（过氧化物酶体增殖物激活受体-γ 共激活剂-1α）介导，对于营养不良或饮食限制导致发作的患者可能最有效。然而，这种治疗的效果相对较弱，并且缺乏高质量的疗效证据。仅在轻度发作时才应依赖碳水化合物负荷（不需要阿片类药物来缓解疼痛，且无癫痫发作、其他严重的中枢神经系统表现或并发症，如低钠血症或运动神经病）。如果已订购氯化血红素但尚未提供，也可以使用它。如果可以耐受，碳水化合物可以口服葡萄糖聚合物溶液的形式给药，或更常见的是用 300 至 500 g 葡萄糖静脉内治疗，通常以 10% 的水或半生理盐水溶液形式给药。需要密切监测电解质，因为大量游离水的稀释作用可能导致低钠血症。对于损害口服摄入的长期发作，有时需要更完整的肠外营养方案 (3, 12)。

静脉注射血红素在降低 ALA 和 PBG 方面比葡萄糖更有效，目前被认为是急性发作最有效的治疗方法，尽管缺乏高质量的临床试验证据 (3,12,36,37)。氯高铁血红素在美国以冻干血红素制剂的形式出售（Panhematin™，Recordati罕见疾病，诺斯菲尔德，伊利诺伊州）（38）。这是第一个根据美国孤儿药法案批准的药物。欧洲和南非提供的血红素制剂是血红素精氨酸（Normosang™，Orphan Europe，法国巴黎），是一种在溶液中稳定的血红素和精氨酸制剂 (36, 39–41)。当这些产品中的任何一种静脉输注时，氯化血红素就会与循环血红素结合蛋白和白蛋白结合，然后主要被肝细胞吸收。在肝细胞中，它重建调节性血红素库，这导致肝脏 ALAS1 下调，并通常在几天内迅速减少卟啉前体排泄。

对于急性发作的治疗，标准治疗方案是每天使用 3 至 4 毫克/千克的氯化血红素，持续 4 天，但如果在此时间内未观察到反应，则可以延长治疗时间。反应可能会很慢，特别是如果在发作早期没有开始治疗的话。根据许多中心的经验，在怀孕期间可以安全地给予血红素 (3, 12, 36, 42)。产品标签建议用无菌水重构血红素，但后来发现它会迅速降解，降解产物与内皮细胞、凝血因子和血小板结合，引起输注部位静脉炎（尤其是使用小外周静脉时）和短暂性静脉炎。凝血障碍 (43, 44)。重复治疗可能导致静脉通路严重丧失，需要插入静脉端口。 Bonkovsky 及其同事发现，通过用 25% 的人白蛋白重构来稳定血红素可以防止这些不良反应 (45)。这种标签外方法已被广泛使用 (46)。血红素的其他不太常见的副作用包括发烧、疼痛、不适、溶血、过敏反应和循环衰竭 (47, 48)。 1 例用药过量导致可逆性急性肾小管损伤 (49)。在一些中心，精氨酸血红素也用不同量的白蛋白进行重构。

作者手稿 作者手稿 作者手稿 作者手稿

人们一致认为，血红素是治疗急性发作的有效方法，有时甚至可以挽救生命。它还通过每周甚至每两周输液来预防发作，尽管这种经验较为有限（50）。最近的一个担忧是，重复服用血红素本身可能对急性卟啉症的肝脏产生不利影响，并使慢性模式永久化并增加发作频率（51）。然而，还需要进一步的研究来区分这些疾病本身的长期和进行性不良肝脏影响与氯高铁血红素治疗可能产生的任何影响。对照试验正在进行中，旨在为血红素治疗和预防发作的功效提供更好的证据。

西咪替丁是一种众所周知的肝 CYP 抑制剂，被发现可以减轻啮齿类动物服用烯丙基异丙基乙酰胺等药物后卟啉症的严重程度和 ALAS1 诱导的程度 (52)。这一发现并不令人惊讶，因为已知这种化学物质需要肝脏 CYP 的代谢激活才能引起化学诱导的卟啉症。基于对少数患者的不受控制的观察，西咪替丁被推荐用于治疗急性卟啉症发作。该药物被认为可以直接抑制 ALAS1 (53, 54)。然而，西咪替丁无法被证明是 ALAS1 的抑制剂，并且没有理由表明抑制 CYP 活性对人类急性卟啉症有益。因此，不应推荐西咪替丁作为血红素的廉价替代品 (3, 12)。

预防急性发作

持续反复急性发作的患者的管理具有挑战性
（12）。这些患者的生活质量通常严重受损，需要大量的医疗和家庭支持。应努力消除或减少任何可能引发攻击的因素，请记住，攻击通常是由许多不同的累加因素引起的。这些努力应包括：

- 审查当前的药物，包括激素避孕药，以消除任何可能对急性卟啉症有害的药物。
- 搜索并发感染或其他可能触发攻击的潜在条件。
- 饮食史和营养评估。这可能最好由在营养评估和识别饮食不当行为方面经验丰富的营养师来完成。

应建议患者保持均衡饮食，碳水化合物含量较高（占总热量的 60% 至 70%）。几乎没有证据表明额外的膳食碳水化合物有助于进一步预防发作，并且为了预防发作而增加碳水化合物摄入量的努力可能只会导致不希望的体重增加。希望减掉多余体重的患者应该在临床稳定后逐渐减掉体重。如果存在铁缺乏症，应予以纠正 (3, 12)。

- 建议戒烟。
- 月经史，注意确定发作是否发生在周期的黄体期，这是患有急性卟啉症的女性的常见关联。其他因素，例如有害药物或节食也可能

作者手稿 作者手稿 作者手稿 作者手稿

在黄体期与高水平的黄体酮结合引起发作。

可以考虑使用促性腺激素释放激素类似物来预防仅限于周期黄体期且每年至少发生 3-4 次的重复发作 (9, 55-57)。在考虑这种方法之前，应获得妇科咨询以进行详细的基线评估。可以尝试 GnRH 类似物，但对于部分与周期相关的发作的患者效果较差。在月经周期的前 1-3 天开始尝试 GnRH 类似物治疗并持续较短的时间（例如几个月）的风险很小。这将回答以下问题：使用不会诱发发作的药物，通过任何方法中断排卵是否能有效预防该患者的发作。如果这种治疗无效，则可以停止。如果有效，继续使用 GnRH 类似物超过 6 个月会带来不可逆转的骨质流失风险。因此，如果继续进行这种治疗，可以添加低剂量雌二醇（最好通过透皮途径）或双膦酸盐以防止骨质流失和其他副作用，或将治疗改为低剂量口服避孕药。如果长期持续使用含有回加雌二醇的 GnRH 类似物，雌激素对子宫内膜的不受抑制的作用可能会导致子宫内膜癌，这是一个值得关注的问题，并且需要仔细的妇科随访。一年后停止治疗，看看是否仍然需要，这是合理的，因为对于患有急性卟啉症的女性来说，经前频繁发作的模式可能会持续几年，但很少会持续整个生育期。

氯化血红素预防可有效预防发作，尤其适合预防非周期性发作。当用于此目的时，在没有症状的情况下每周施用一次或两次血红素 (50, 58)。血红素“按需”治疗是一种并非真正预防性或预防性的相关方法，即提前安排患者在发作症状开始后尽快接受血红素治疗。接受预防性治疗的患者有时可能会将预防性剂量推迟几天并等待症状出现，因此有时会结合预防性治疗和按需治疗。这是可以理解的，因为血红素输注价格昂贵，给药不方便，有时还有副作用（如上所述）。长期预防的患者通常需要静脉注射端口以促进静脉通路，有时需要静脉切开术以治疗铁过载。输注血红素后，铁蛋白水平可能会急剧升高，因此在这种情况下，铁蛋白水平并不总是铁过载的可靠指标。血红素是一种短效药物，因为它在肝细胞中被血红素加氧酶快速代谢为胆绿素，然后被胆绿素还原酶还原为胆红素。因此，如果给药频率低于每周一次，预防性给药氯高铁不太可能有效。建议 1-2 年后停止预防性输注或改为按需治疗，看看是否仍然需要这种治疗。

RNA干扰是一种新的创新方法，以givosiran的形式出现，目前正处于临床试验阶段。Givosiran 是一种针对 ALAS1 的小干扰 RNA (siRNA)，由 N-乙酰半乳糖胺衍生，用于靶向肝细胞 (30, 59)。由于AIP患者皮下注射后具有长效作用，可将ALA和PBG水平降低至正常或接近正常水平，持续一个月或更长时间。为了这

作者手稿 作者手稿 作者手稿 作者手稿

因此，它的开发是为了预防发作，特别是每年发作 3-4 次或以上的患者 (12)。

基因治疗，即使用病毒载体将正常的 HMBS 基因传递至肝细胞，在临床前研究中很有前景。尽管一期临床试验并未显示出在给定剂量下预防 AIP 频繁发作的功效，但优化载体设计并增加递送剂量和转导的工作仍在继续（60-63）。

对于因反复发作和反复住院而致残的患者，肝移植作为最后的手段非常有效 (56, 64–66)。对于受到严重影响的患者来说，这种主要的手术方法显然是一种选择，但晚期运动神经病会增加术后并发症的风险。据报道，AIP 移植后肝动脉血栓形成的风险增加 (66)。因此，仔细的患者选择和时机很重要。

西咪替丁也用于预防卟啉症的发作。但如上所述，没有令人信服的理由或支持证据证明其用于治疗任何阶段的急性卟啉症。

PBGD mRNA 是另一种新型创新治疗方法，在早期临床前研究中很有前景。单链 PBGD mRNA 被包装成可生物降解的脂质纳米颗粒，被肝细胞吸收。在 AIP 小鼠中，超过 90% 的肝细胞过度表达人 PBGD 蛋白 10 天，并且卟啉前体的水平降低 (67, 68)。预计将进行 AIP 的临床试验。

长期监测

急性卟啉症患者面临高血压、肾损伤、原发性肝癌（肝细胞癌或胆管癌）、抑郁症和自杀的风险 (69)。高血压可导致肾脏疾病的进展，应使用被认为对急性卟啉症安全的药物进行控制。急性卟啉症患者可能会发展为终末期肾病，这可能是由于 ALA 引起的肾小管和间质损伤所致。最近发现，由近端肾小管细胞表达的人肽转运蛋白 2 (PEPT2) 的高亲和力变体介导 ALA 的重吸收，容易导致 AIP 中肾损伤的发生 (70)。应监测这些患者的肾功能，并避免使用肾毒性药物。氯沙坦或其他 PEPT2 抑制剂可能具有预防与急性卟啉症相关的肾脏疾病进展的潜力 (70)。 50岁以上的患者，尤其是ALA和PBG持续升高的患者，患原发性肝癌的风险增加60-110倍，应至少每年通过超声或替代成像方法进行筛查以检测此类病变在早期阶段（3、12、16、37、56）[Barelli]。还应注意抑郁症和慢性疼痛的长期治疗。

结论

急性肝卟啉症很难识别，因为它们很罕见，而且它们的非特异性症状，即使危及生命，也与许多其他更严重的症状相似。

作者手稿 作者手稿 作者手稿 作者手稿

常见疾病。然而，准确和及时的诊断很重要，因为可以进行特异性和有效的治疗。诊断筛查应依赖一线检测，尤其是尿液 PBG 和卟啉。二线检测可确定急性卟啉症的类型，DNA 检测可提供进一步的确认，并可对家庭成员进行已识别的致病性突变筛查。具体治疗包括血红素和碳水化合物负荷。包括 RNA 干扰在内的新疗法正在开发中。这些卟啉症在医疗实践中值得更多关注，并且检测升高的 PBG 和卟啉应该更经常地成为腹痛等不明原因症状检查的一部分。一旦确诊，就可以进行有效的治疗，并且正在开发新的治疗方法。

致谢

部分得到美国国立卫生研究院罕见疾病临床研究网络卟啉症联盟 (1 U54 DK083909) 的资助，该联盟来自国家转化科学促进中心和美国国立卫生研究院国家糖尿病、消化和肾脏疾病研究所，德克萨斯大学医学分院转化科学研究所，部分得到来自德克萨斯大学临床和转化科学奖 (UL1TR001439) 的支持国家转化科学促进中心、美国国立卫生研究院和美国卟啉症基金会。

缩写：

腺苷二磷酸	ALA脱水酶卟啉症
美国物理学会	急性间歇性卟啉症
阿拉德	ALA脱水酶
翼	δ-氨基乙酰丙酸
阿拉斯1	ALA 合酶的普遍形式
阿拉斯2	ALA合酶的红细胞特异性形式
环氧化酶	粪卟啉原氧化酶
塞浦路斯	细胞色素P450酶
促性腺激素释放激素	促性腺激素释放激素
羟基磷灰石	遗传性粪卟啉症
HMBS	羟甲基双烷合酶
卟吩胆色素原	胆色素原
PBGD	PBG脱氨酶
PGC1的	δ 过氧化物酶体增殖物激活受体 γ 辅激活剂 1-α
聚氧化酶	原卟啉原氧化酶
抗利尿激素分泌异常综合征	抗利尿激素产生不当综合征

作者手稿 作者手稿 作者手稿 作者手稿

siRNA 芯片	小干扰RNA
副总裁	杂色卟啉症

引用的参考文献

1. 菲利普斯 JD，安德森 KE。卟啉症（第 58 章）。见：Kaushansky K、Lichtman MA、Prchal JT 等编辑。威廉姆斯血液学，第 9 版。纽约：麦格劳-希尔； 2016：839–63。
2. Bonkovsky HL、Maddukuri VC、Yazici C、Anderson KE、Bissell DM、Bloomer JR 等。美国的急性卟啉症：来自卟啉症联盟的 108 名受试者的特征。美国医学杂志 2014；127(12):1233–41。 [考研：25016127]
3. Anderson KE、Bloomer JR、Bonkovsky HL、Kushner JP、Pierach CA、Pimstone NR 等。急性卟啉症的诊断和治疗建议。安实习医学 2005；142(6):439–50。 [考研：15767622]
4. Meissner P、Adams P、Kirsch R。原卟啉原和粪卟啉原对人淋巴母细胞和纯化胆色素原脱氨酶的变构抑制。杂色卟啉症急性发作的可能机制。临床投资杂志 1993；91(4)：1436–44。 [考研：7682572]
5. Akagi R、Kato N、Inoue R、Anderson KE、Jaffe EK、Sassa S. δ-氨基乙酰丙酸脱水酶 (ALAD) 卟啉症：北美首例具有两种新型 ALAD 突变的病例。摩尔基因代谢物 2006；87：329–36。 [考研：16343966]
6. Neeleman RA、van Beers EJ、Friesema EC、Koole-Lesuis R、van der Pol WL、Wilson JHP 等。通过抑制红细胞血红素合成来临床缓解 δ-氨基乙酰丙酸脱水酶缺乏症。肝病学 2019。
7. Chen B、Solis-Villa C、Hakenberg J、Qiao W、Srinivasan RR、Yasuda M 等。急性间歇性卟啉症：HMBS 变异体的预测致病性表明常染色体显性遗传病的外显率极低。 Hum Mutat 2016；37(11):1215–22。 [考研：27539938]
8. 比塞尔 DM、赖 JC、梅斯特 RK、布兰克 PD。 δ-氨基乙酰丙酸在急性卟啉症症状中的作用。美国医学杂志 2015；128(3):313–7。 [考研：25446301]
9. Anderson KE、Spitz IM、Bardin CW、Kappas A。GnRH 类似物可预防卟啉症的周期性发作。拱形国际医学 1990；150：1469–74。 [考研：2196028]
10. Handschin C、Lin J、Rhee J、Peyer AK、Chin S、Wu PH 等。通过 PGC-1α 对肝血红素生物合成和卟啉症的营养调节。细胞 2005；122(4)：505–15。 [考研：16122419]
11. 奈克·H、斯托克·M、桑德森·SC、巴尔瓦尼·M、德斯尼克·RJ。急性肝卟啉症反复发作患者的经历和担忧：一项定性研究。摩尔基因代谢物 2016；119(3):278–83。 [考研：27595545]
12. Balwani M、Wang B、Anderson KE、Bloomer JR、Bissell DM、Bonkovsky HL 等。急性肝卟啉症：评估和长期管理的建议。肝病学 2017；66(4)：1314–22。 [考研：28605040]
13. Macalpine I、Hunter R、Rimington C、Brooke J、Goldberg A。 卟啉症 - 一种皇家疾病 伦敦：英国医学会； 1968年。
14. 彼得斯·T·乔治三世国王、双向情感障碍、卟啉症和历史学家的教训。临床医学 2011；11(3)：261–4。
15. 执事 AC，彼得斯 TJ。急性卟啉症的鉴定：尿胆色素原商业筛查试验的评估。安·临床生物化学 1998；35（第 6 部分）：726–32。 [考研：9838985]
16. 斯坦因 PE、明尼苏达羽毛球、里斯 DC。更新急性卟啉症的综述。 Br J Haematol 2017；176(4):527–38。 [考研：27982422]
17. Anderson KE，Drummond GS，Freddara U，Sardana MK，Sassa S. d-氨基乙酰丙酸对体内血红素加氧酶的致卟啉作用和诱导。生物化学生物物理学学报 1981；676：289–99。 [考研：6895184]
18. 雅各布·K、埃格勒·E、格罗斯·U、多斯·MO。 5-氨基乙酰丙酸脱水酶缺乏性卟啉症、急性铅中毒尿粪卟啉 I-IV 异构体形成的研究

摩尔基因代谢物。作者手稿；于 PMC 2020 十一月 1 日上市。

作者手稿 作者手稿 作者手稿 作者手稿

以及口服5-氨基乙酰丙酸负荷后。临床生物化学 1999；32(2):119–23。 [考研：10211628]

19. 库内尔 A、格罗斯 U、雅各布 K、多斯 MO。卟啉症尿液和粪便中粪卟啉异构体的研究。临床化学学报 1999；282(1–2):45–58。 [考研：10340433]
20. 张 J，Yasuda M，Desnick RJ，Balwani M，Bishop D，Yu C。用于特异性、灵敏且同时定量 5-氨基乙酰丙酸和胆色素原的 LC-MS/MS 方法。 J Chromatogr B 分析技术生物医学生命科学 2011；879(24):2389–96。
21. 波·菲茨帕特里克 MB。杂色卟啉症的血浆卟啉荧光标记物。 Arch Dermatol 1980；116：543–7。 [考研：7377785]
22. 沃特利 SD、梅森 NG、伍尔夫 JR、纽科姆 RG、埃尔德 GH、羽毛球 MN。常染色体显性遗传急性卟啉症的诊断策略：对 467 名无关患者进行 HMBS、CPOX 或 PPOX 基因突变分析的回顾性分析。临床化学 2009；55(7):1406–14。 [考研：19460837]
23. Hift RJ、戴维森 BP、范德胡夫特 C、迈斯纳 DM、迈斯纳 PN。血浆荧光扫描和粪便卟啉分析诊断杂色卟啉症：以原卟啉原氧化酶突变检测作为参考标准精确测定灵敏度和特异性。临床化学 2004；50(5)：915–23。 [考研：14976149]
24. Enriquez de Salamanca R、Sepulveda P、Moran MJ、Santos JL、Fontanellas A、Hernandez A。血浆卟啉荧光扫描在卟啉症诊断和分型中的临床应用。临床实验 Dermatol 1993；18(2):128–30。 [考研：8481987]
25. Blake D、McManus J、Cronin V、Ratnaike S。遗传性粪卟啉症中的粪便粪卟啉异构体。临床化学 1992；38：96–100。 [考研：1733615]
26. Sassa S、Granick S、Bickers DR、Bradlow HL、Kappas A。尿卟啉原 I 合酶（急性间歇性卟啉症三种异常酶活性之一）的微量测定及其在该疾病遗传学研究中的应用。美国国家科学院院报 1974；71：732–6。 [考研：4522787]
27. 陈 C-H、阿斯汀 KH、李 G、安德森 KE、德斯尼克 RJ。急性间歇性卟啉症：羟甲基联合酶基因中外显子突变的鉴定和表达：管家转录物中的起始密码子错义突变导致“变异型急性间歇性卟啉症”，而红细胞特异性酶的表达正常。临床投资杂志 1994 年；94：1927–37。 [考研：7962538]
28. Anderson KE，Sassa S，Peterson CM，Kappas A。溶血性贫血中红细胞尿卟啉原合成酶、δ-氨基乙酰丙酸脱水酶和原卟啉增加。美国医学杂志 1977 年；63：359–64。 [考研：900140]
29. 沃特利 SD，明尼苏达羽毛球。基因检测在遗传性卟啉症患者及其家人的管理中的作用。安临床生物化学 2013。
30. Chan A、Liebow A、Yasuda M、Gan L、Racie T、Maier M 等。使用循环 RNA 定量治疗肝卟啉症的皮下 ALAS1 RNAi 疗法的临床前开发。 Mol Ther 核酸 2015；4：e263。 [考研：26528940]
31. Manceau H、Gouya L、Puy H。急性肝性和红细胞生成性卟啉症：从 ALA 合酶 1 和 2 到新的分子基础和治疗。当前血液学观点 2017；24(3)：198–207。 [考研：28118224]
32. Bonkowsky HL，Tschudy DP。普萘洛尔治疗急性卟啉症的危险（信件）。 Br Med J 1974；4：47-8。
33. Suzuki A、Aso K、Ariyoshi C、Ishimaru M。急性间歇性卟啉症和癫痫：氯硝西泮的安全性。癫痫 1992；33：108–11。 [考研：1733741]
34. Bonkowsky HL、Sinclair PR、Emery S、Sinclair JF。急性肝卟啉症的癫痫发作管理：丙戊酸钠和氯硝西泮的风险。神经病学 1980；30：588–92。 [考研：6770287]
35. 拉森 AW、瓦瑟斯特罗姆 WR、费尔舍 BF、施 JC。创伤后癫痫和急性间歇性卟啉症：苯妥英、卡马西平和氯硝西泮的作用。神经病学 1978；28：824–8。 [考研：98734]
36. Mustajoki P，Nordmann Y。早期给予血红素精氨酸治疗急性卟啉症。拱形国际医学 1993；153：2004–8。 [考研：8357285]

作者手稿 作者手稿 作者手稿 作者手稿

37. Harper P，Sardh E。急性间歇性卟啉症的治疗。孤儿药专家意见 2014 年；2(4):349–68。
38. 西格特·SW，霍尔特·RJ。静脉注射血红素的理化性质、药代动力学和药效学：文献综述。 Adv Ther 2008；25(9):842–57。 [考研：18777015]
39. Timonen TTT，Kauma H。精氨酸血红素对骨髓增生异常综合征的治疗作用。欧洲血液学杂志 1992；49：234–8。 [考研：1473585]
40. Tenhunen R 血红素精氨酸：其表征、代谢和临床意义。见：Mustajoki P，编辑。肝卟啉症的新治疗方法 Vammala：Vammalan Kirjapaino Oy； 1987：36-43。
41. Tenhunen R、托科拉 O、林登 IB。精氨酸血红素：一种新的稳定血红素化合物。 J Pharm Pharmacol 1987；39：780–6。 [考研：2891815]
42. 羽毛球明尼苏达州，戴巴赫 JC。治疗怀孕期间卟啉症的急性发作。欧洲神经学杂志 2006；13(6):668–9。 [考研：16796597]
43. 格林 D，曹 CH.血红素：止血作用。 J 实验室临床医学 1990；115：144–7。 [考研：2405084]
44. 琼斯 RL.血红素衍生的抗凝剂。体外和体内生成。实验医学杂志 1986 年；163：724–439。 [考研：3950544]
45. Bonkovsky HL、Healey JF、Lourie AN、Gerron GG。急性间歇性卟啉症的静脉血红素白蛋白：肝血红素蛋白和调节血红素库补充的证据。美国胃肠病学杂志 1991；86：1050–6。 [考研：1713408]
46. 安德森 KE、邦科夫斯基 HL、布卢默 JR、谢德洛夫斯基 SI。重组血红素用于静脉输注。安实习医学 2006 年；144(7):537–8。 [考研：16585674]
47. Daimon M、Susa S、Igarashi M、Kato T、Kameda W。给予精氨酸血红素而非血红素会引起过敏性休克。美国医学杂志 2001；110(3):240。
48. Khanderia U 与血红素治疗急性间歇性卟啉症相关的循环衰竭。临床药学 1986；5：690–2。
49. Jeelani Dhar G、Bossenmaier I、Cardinal R、Petryka ZJ、Watson CJ。临床缓解的急性间歇性卟啉症患者快速给予相对大量血红素后出现短暂性肾功能衰竭。医学学报 1978；203：437–43。 [考研：665312]
50. Marsden JT、Guppy S、Stein P、Cox TM、Badminton M、Gardiner T 等。对急性卟啉症患者定期输注血红素精氨酸预防症状复发的审核。 JIMD 报告 2015；22：57–65。 [考研：25762493]
51. Schmitt C、Lenglet H、Yu A、Delaby C、Benecke A、Lefebvre T 等。急性肝卟啉症的反复发作：肝脏慢性炎症反应的主要作用。实习医学杂志2018。
52. 马库斯 DL、纳德尔 H、卢 G、弗里德曼 ML。西咪替丁抑制化学诱导的实验性肝卟啉症。美国医学科学杂志 1990；300：214–7。 [考研：2248274]
53. Cherem JH，Malagon J，Nellen H。西咪替丁和急性间歇性卟啉症。安实习医学 2005；143(9):694–5。 [考研：16263899]
54. Horie Y、Norimoto M、Tajima F、Sasaki H、Nanba E、Kawasaki H。西咪替丁治疗间歇性卟啉症急性复发的临床疗效。临床化学学报 1995；234(1–2):171–5。 [考研：7758217]
55. Yamamori I，Asai M，Tanaka F，Muramoto A，Hasekawa H。通过促性腺激素释放激素类似物预防遗传性粪卟啉症经前恶化。实习医学 1999；38(4)：365–8。 [考研：10361911]
56. 斯坦因 P、羽毛球 M、巴特 J、里斯 D、斯图尔特 MF。卟啉症急性发作及其并发症的临床管理最佳实践指南。安临床生物化学 2013:217–23.[考研：23605132]
57. Schulenburg-Brand D、Gardiner T、Guppy S、Rees DC、Stein P、Barth J 等人。对英国使用戈那瑞林类似物预防急性卟啉症患者复发性急性症状的审计。 JIMD 报告 2017；36：99–107。 [考研：28220410]
58. 安德森·KE、艾格·NG、戈格尔·DE。血红素精氨酸用于预防急性卟啉症发作（摘要）。血液学学报 1997；98，增刊 1：120。

摩尔基因代谢物。作者手稿；于 PMC 2020 十一月 1 日上市。

作者手稿 作者手稿 作者手稿 作者手稿

59. Yasuda M、Gan L、Chen B、Kadirvel S、Yu C、Phillips JD 等。 RNAi 介导的肝脏 Alas1 沉默可有效预防和治疗急性间歇性卟啉症小鼠的急性发作。美国国家科学院院刊，2014 年；111(21)：7777–82。 [考研：24821812]

60. D'Avola D、Lopez-Franco E、Sangro B、Paneda A、Grossios N、Gil-Farina I 等。急性间歇性卟啉症的 I 期开放标签肝脏定向基因治疗临床试验。肝脏杂志 2016；65(4):776–83。 [考研：27212246]

61. 布鲁内蒂-皮耶里 N，纽瑟姆 PN。 AAV 介导的肝脏定向基因治疗急性间歇性卟啉症：安全但有效吗？肝脏杂志 2016；65(4):666–7。 [考研：27422751]

62. Serrano-Mendioroz I、Sampedro A、Serna N、de Salamanca RE、Sanz-Parra A、Corrales F 等。生物工程PBGD变体提高了急性间歇性卟啉症基因治疗载体的治疗指数。胡姆摩尔基因 2018；27(21):3688–96。 [考研：30085095]

63. 塞拉诺-门迪奥罗兹 I、桑佩德罗 A、阿莱格里 M、恩里克斯·德·萨拉曼卡 R、贝拉翁多 P、丰塔内拉斯
A. 响应不同卟啉原刺激的诱导型启动子改善了急性间歇性卟啉症的基因治疗载体。哈姆·吉恩·瑟尔 2018；29(4):480–91。 [考研：28990424]

64. Yasuda M、Erwin AL、刘璐、Balwani M、Chen B、Kadirvel S 等。肝移植治疗急性间歇性卟啉症：移植肝脏的生化和病理学研究。摩尔医学 2015；21：487–95。 [考研：26062020]

65. 辛格尔 AK、帕克 C、鲍登 C、塔帕尔 M、刘 L、麦奎尔 BM。肝移植治疗卟啉症。肝病学 2014；60(3)：1082–9。 [考研：24700519]

66. Dowman JK、Gunson BK、Mirza DF、Bramhall SR、Badminton MN、Newsome PN 等。急性间歇性卟啉症的肝移植因肝动脉血栓形成的高发生率而变得复杂。肝移植 2012；18(2):195–200。 [考研：21618697]

67. Jiang L、Berraondo P、Jerico D、Guey LT、Sampedro A、Frassetto A 等。全身信使 RNA 作为急性间歇性卟啉症的病因治疗方法。自然医学 2018；24(12):1899–909。 [考研：30297912]

68. Fontanellas A、Avila MA、Berraondo P。急性间歇性卟啉症的新兴疗法。专家 Rev Mol Med 2016；18:e17。 [考研：27804912]

69. Jeans JB、Savik K、Gross CR、Weimer MK、Bossenmaier IC、Pierach CA 等。需要住院治疗的急性间歇性卟啉症患者的死亡率：美国病例系列。美国医学遗传学杂志 1996 年；11：269–73。

70. Tchernitchko D、Tavernier Q、Lamoril J、Schmitt C、Talbi N、Lyoumi S 等。肽转运蛋白 2 的变体可预测卟啉症相关肾脏疾病的严重程度。 J Am Soc Nephrol 2017；28(6):1924–32。 [考研：28031405]

作者手稿 作者手稿 作者手稿 作者手稿

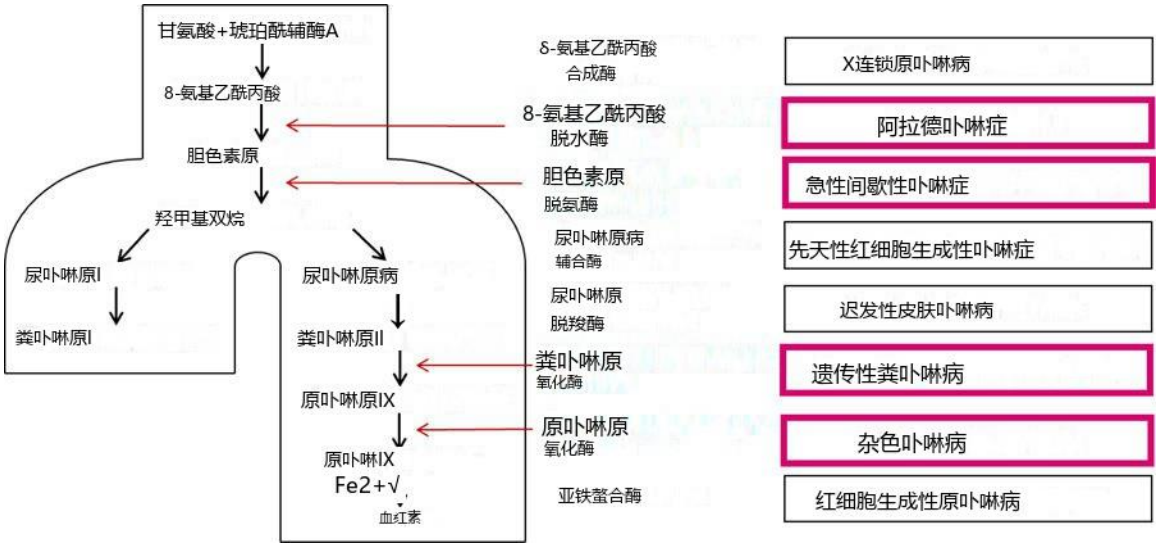

图 1.

血红素生物合成途径的中间体和酶，与每种酶活性改变相关的卟啉症类型。突出显示了四种急性卟啉症。缩写：ALAD，δ-氨基乙酰丙酸脱水酶。

作者手稿

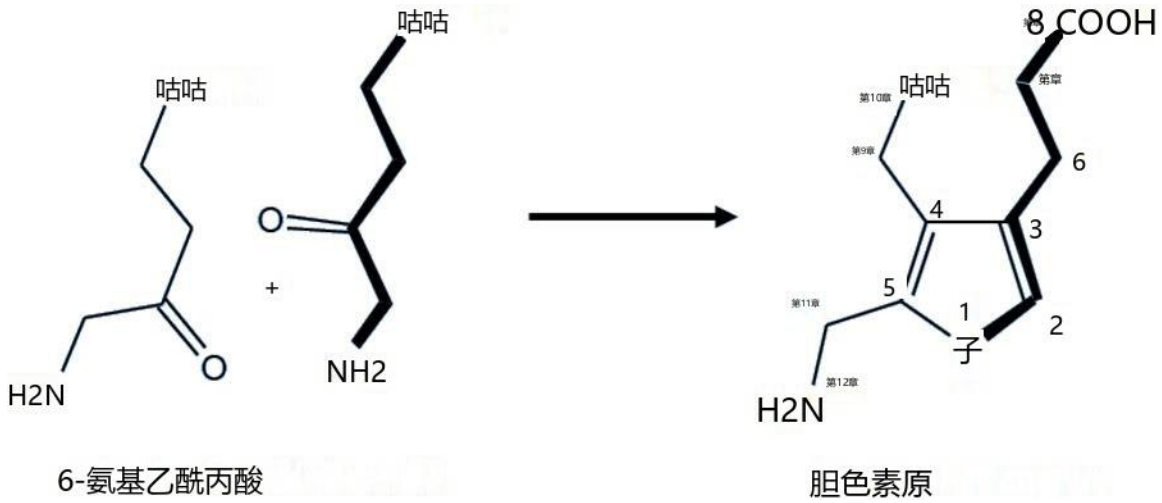

图 2.

卟啉前体的化学结构，在急性卟啉症中增加。 δ-氨基乙酰丙酸是δ氨基乙酰丙酸脱水酶的底物和胆色素原的产物，δ氨基乙酰丙酸脱水酶是血红素生物合成途径中的第二种酶。

作者手稿

表 1.

一个急性间歇性卟啉症发作的患者的例子，尿胆色素原水平以 mg/L 表示，在第一天显得正常，因为尿样被稀释，肌酐浓度异常低表明这一点。当第一天标准化为肌酐时，PBG 升高，并且在第二天使用未稀释的尿样也明显升高。

	第一天	第二天	单位	范围
胆色素原 (PBG)	0.7	83.4	毫克/升	-
	23.3	35.5	毫克/克肌酐	0~4
肌酐	0.03	2.35	g/L	0.7~2

*每升表示的PBG结果应谨慎解释，并考虑尿液样本的稀释程度；假设肾功能和肌酐输出正常，则每克肌酐表示的结果可以更可靠地解释。如果结果以每升表示且未标准化肌酐，则稀释尿液样本（肌酐 < 0.2 g/L）应被视为对于 PBG 测试不可靠。

作者手稿

表 2.

目前对急性间歇性卟啉症进行生化和分子诊断的方法示例，首先对受影响的指标病例进行诊断，然后对两个家庭成员进行诊断。详情请参阅文字。

测试	参考号	病人	姐姐	母亲	父亲
尿PBG（mg/g肌酐）	<4毫克/24小时	27.5	1.7	19.4	1.2
红细胞PBG脱氨酶（nmol/mL/h）	20–50	13	13	15	29
HMBS突变分析	没有任何	约1084delT	约1084delT	约1084delT	ND 系列
诊断	-	美国物理学会	潜在的AIP	美国物理学会	-

作者手稿

作者手稿

作者手稿