

美国急性肝性卟啉病诊断和治疗临床实践专家共识解读

徐旭, 范建高

DOI: 10.3969/j.issn.1672-5069.2024.04.004

卟啉病是一组由于在血红素生物合成过程中酶活性异常引起的常染色体显性遗传病, 是我国《第一批罕见病目录》中第 92 号罕见病。根据疾病发生部位分为肝性卟啉病和红细胞生成性卟啉病, 而根据临床表现则分为急性和非急性卟啉病, 前者均发生在肝脏, 又称为急性肝性卟啉病 (acute liver porphyria, AHP)。在 2020 年, 中华医学会血液学分会红细胞疾病 (贫血) 学组制定的《中国卟啉病诊治专家共识》主要聚焦红细胞生成性卟啉病的诊治, 至今我国缺乏 AHP 诊疗共识或指南。2023 年 3 月, 美国胃肠病学院 (AGA) 邀请三名消化肝病专家 (Wang

B, Bonkovsky HL, Lim JK) 和遗传学专家 (Balwani M) 执笔起草的美国 AHP 诊断和处理最新临床实践共识, 对于我国 AHP 的筛查、诊断、治疗、随访和预防急性发作也有帮助^[1,2]。为此, 本文摘译其摘要、12 条最佳实践意见和全文总结, 以供临床参考。

AHP 是一种罕见的先天性血红素代谢缺陷性疾病, 包括急性间歇性卟啉症 (acute intermittent porphyria, AIP)、遗传性粪卟啉症、杂色卟啉症和 5-氨基乙酰丙酸脱水酶严重缺乏导致的卟啉症。AIP 是 AHP 最常见且严重的临床类型。据估计, 全球症状性 AIP 患病率约为十万分之一。AHP 的主要临床表

作者单位: 200092 上海市上海交通大学医学院附属新华医院消化内科
 第一作者: 徐旭, 女, 26 岁, 研究生。E-mail: xuxu199895@163.com
 通讯作者: 范建高, E-mail: fatty_liver2004@126.com

[20] Marzuillo P, Grandone A, Conte M, et al. Novel association between a nonsynonymous variant (R270H) of the G-protein-coupled receptor 120 and liver injury in children and adolescents with obesity. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 2014, 59(4):472-475.

[21] Ohtani N, Kamiya T, Kawada N. Recent updates on the role of the gut-liver axis in the pathogenesis of NAFLD/NASH, HCC, and beyond. *Hepatol Commun*, 2023, 7(9):e241.

[22] 中华医学会儿科学分会内分泌遗传代谢学组, 中华医学会儿科学分会消化学组, 中华医学会儿科学分会青春期医学专业委员会, 等. 儿童非酒精性脂肪肝病诊断与治疗专家共识. *中国实用儿科杂志*, 2018, 33(7):487-492.

[23] Vos M B, Abrams S H, Barlow S E, et al. NASPGHAN Clinical Practice Guideline for the diagnosis and treatment of nonalcoholic fatty liver disease in children: Recommendations from the Expert Committee on NAFLD (ECON) and the North American Society of Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (NASPGHAN). *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 2017, 64(2):319-334.

[24] Di Sessa A, Guarino S, Umamo G R, et al. Uric acid in pediatric MASLD definition: Is it time to implement diagnostic criteria? *J Hepatol*, 2024, 79(6):1-2.

[25] Wang C W, Huang P C, Dai C Y, et al. Comparative evaluation of pediatric fatty liver disease criteria: MASLD, ESPGHAN, NASPGHAN, and NAFLD - identifying the optimal pediatric label. *J Hepatol*, 2024, 80(4):e157-e159.

[26] Draijer L, Benninga M, Koot B. Pediatric NAFLD: an overview and recent developments in diagnostics and treatment. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*, 2019, 13(5):447-461.

[27] Anania C, Perla F M, Olivero F, et al. Mediterranean diet and nonalcoholic fatty liver disease. *World J Gastroenterol*, 2018, 24(19):2083-2094.

[28] Yaskolka M A, Rinott E, Tsaban G, et al. Effect of green-Mediterranean diet on intrahepatic fat: the DIRECT PLUS randomised controlled trial. *Gut*, 2021, 70(11):2085-2095.

[29] Violi F, Cangemi R. Pioglitazone, vitamin E, or placebo for nonalcoholic steatohepatitis. *N Engl J Med*, 2010, 363(12):1185-1186.

[30] Lavine J E, Schwimmer J B, Van Natta M L, et al. Effect of vitamin E or metformin for treatment of nonalcoholic fatty liver disease in children and adolescents: the TONIC randomized controlled trial. *JAMA*, 2011, 305(16):1659-1668.

[31] Ji L, Dong X, Li Y, et al. Efficacy and safety of once-weekly semaglutide versus once-daily sitagliptin as add-on to metformin in patients with type 2 diabetes in SUSTAIN China: A 30-week, double-blind, phase 3a, randomized trial. *Diabetes Obes Metab*, 2021, 23(2):404-414.

[32] Weghuber D, Barrett T, Barrientos-Perez M, et al. Once-weekly semaglutide in adolescents with obesity. *N Engl J Med*, 2022, 387(24):2245-2257.

[33] 任璐, 张晓伟, 刘娜. 粪菌移植治疗代谢相关脂肪性肝病的理论基础和研究进展. *中华临床营养杂志*, 2023, 18(4):244-250.

(收稿: 2024-04-20)
 (本文编辑: 陈从新)

现包括反复发作的剧烈疼痛,通常为腹部疼痛和全身疼痛,但并无腹膜炎征象或影像学检查无器质性异常。急性发作主要见于育龄期妇女。对于常见原因难以解释的反复剧烈腹痛,特别是 15~50 岁的女性,应考虑可能存在 AHP。可供选择的筛查试验包括随机尿卟啉胆色素原(porphobilinogen, PBG)检测和尿肌酐校正的 δ -氨基乙酰丙酸(δ -aminolevulinic acid, ALA)检测。所有尿 PBG 和/或 ALA 升高患者都应被怀疑有 AHP。治疗 AHP 的措施主要包括停止使用可能的致卟啉药物和化学物质、口服或静脉注射葡萄糖和静脉注射氯化血红素,或使用镇痛药和止吐药对症治疗。通过对 HMBS、CPOX、PPOX 和 ALAD 基因的致病变异进行基因检测可以在初始治疗后明确 AHP 的临床类型。AHP 的远期并发症或相关慢性疾病包括高血压、慢性肾脏疾病、慢性肝脏疾病和肝细胞癌。对于每年 4 次或以上反复急性发作的 AHP 患者,应考虑静脉注射血红素或皮下注射吉沃西兰(givosiran)进行预防性治疗。肝移植可以治愈 AHP,适用于其他治疗方案失败且症状顽固的患者。

本专家综述由 AGA 研究所临床实践更新委员会(CPUC)和 AGA 理事会委托并批准,旨在为 AGA 会员具有高度临床重要性的课题提供及时指导。该共识通过了 CPUC 的内部同行评审和胃肠病学标准程序的外部同行评审。这些最佳实践建议声明来自于对已发表文献的回顾和专家意见。由于没有进行系统评价,这些最佳实践建议声明没有对证据的质量或所提出的建议强度进行正式的评级。本专家综述旨在为 AHP 患者的诊断、治疗和长期管理提供最佳实践建议。他们制定了最佳实践建议声明,以解决 12 个关键的临床问题。

最佳实践建议 1: 15~50 岁的女性,不明原因的反复发作的严重腹痛并且没有明确的基础疾病,应考虑进行 AHP 筛查。

最佳实践建议 2: 通过生化检测随机尿液 ALA、PBG、卟啉和肌酐可以初步诊断 AHP。

最佳实践建议 3: 对于尿液生化检测有阳性发现的患者,应进一步行基因检测以明确 AHP 的诊断。

最佳实践建议 4: 对于病情严重到需要住院的急性发作的 AHP 患者的治疗,应该静脉应用血红素,1 次/d,最好通过高流量的中心静脉输注。

最佳实践建议 5: 除了静脉注射血红素外,治疗 AHP 急性发作还应包括控制疼痛、止吐,以及对并存的高血压、心动过速、低钠血症、低镁血症的对症处理。

最佳实践建议 6: 建议 AHP 患者避免酒精和致

卟啉药物等明确的可能导致急性发作的诱因。

最佳实践建议 7: 对于反复发作(每年 4 次或以上)的 AHP 患者,应考虑在门诊进行预防性血红素治疗或吉沃西兰治疗。

最佳实践建议 8: 对 AHP 患者实施肝移植治疗仅限用药治疗无效且症状顽固和生活质量显著下降的患者。

最佳实践建议 9: AHP 患者应每年筛查和监测肝脏疾病。

最佳实践建议 10: 无论 AHP 患者症状严重程度如何,都应从 50 岁开始接受肝细胞癌的监测,建议每 6 个月做一次肝脏超声检查。

最佳实践建议 11: 接受药物治疗的 AHP 患者,应每年检测血清肌酐和估计肾小球滤过率以筛查慢性肾脏疾病。

最佳实践建议 12: 应告知患者 AHP 相关慢性疾病和长期并发症存在的可能,后者包括神经病变、慢性肾脏疾病、高血压和肝细胞癌等,需要长期随访和监测。

总之,AHP 是由于卟啉和血红素合成酶的遗传性部分缺陷引起的代谢性疾病。它们并不像以前想象的那么罕见。幸运的是,大多数有遗传缺陷的人从未经历过严重的急性发作,或者一生中可能只经历过一次或几次发作。然而,急性发作确实会发生,尤其是在 15~50 岁的女性患者,其中一些女性在月经周期的黄体期每月都会出现症状。早期诊断的关键是能够想到这个疾病,特别是对于那些常规系统检查仍无法解释的原因不明的反复剧烈腹痛的患者。关键的诊断试验是检测随机尿液 ALA、PBG、卟啉和肌酐。急性发作时应立即通过外周置管中心静脉给予血红素 $3 \sim 4 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$,连用 $3 \sim 5 \text{ d}$ 。对于具有生化和基因检测证据的 AHP 且频繁发作(每年 4 次或以上)的患者,应考虑通过吉沃西兰维持治疗以预防发作。AHP 的长期风险包括高血压、慢性肝肾疾病以及进展为肝细胞癌(可以发生在没有肝硬化的患者)。为此,应对这些潜在的并发症进行持续监测和评估。

【参考文献】

- [1] 中华医学会血液学分会红细胞疾病(贫血)学组. 中国卟啉病诊治专家共识(2020 年). 中华医学杂志, 2020, 100(14): 1051-1056.
- [2] Wang B, Bonkovsky HL, Lim JK, et al. AGA Clinical Practice Update on diagnosis and management of acute hepatic porphyrias: Expert review. Gastroenterology, 2023, 164(3): 484-491.

(收稿:2024-03-20)

(本文编辑:陈从新)