

· 综述 ·

DOI: 10.12449/JCH240430

急性肝卟啉病的治疗进展

雷佳佳¹, 李 霜¹, 董白雪¹, 杨 静², 任 毅²

1 山西医科大学第一临床医学院, 太原 030001

2 山西医科大学第一医院内分泌科, 太原 030001

通信作者: 任毅, renyi_0_0@163.com (ORCID: 0000-0002-1163-3642)

摘要: 急性肝卟啉病(AHP)是一种血红素代谢异常的罕见病,近年来对该病的治疗有了突破。除常规治疗外,本文重点综述了AHP的新疗法,这些治疗正处于初步应用于临床,或仍在研究阶段,包括RNAi疗法、酶替代疗法、DNA或mRNA的基因增补、药物分子伴侣和降低血红素合成的甘氨酸转运体抑制剂等。另外,本文对AHP相关的低钠血症、可逆性后部脑病综合征等合并症、并发症的治疗也进行了综述。我国对于AHP的治疗主要以高糖输注为主,我国诊断水平的提升及对罕见病的关注度增加,促进了AHP的诊治发展,有望今后能够探索更多适宜于我国人群的AHP的治疗方法。

关键词: 卟啉病, 肝; 血红素; 治疗学

基金项目: 山西省重点研发计划项目(201903D321127)

Advances in the treatment of acute hepatic porphyria

LEI Jiajia¹, LI Shuang¹, DONG Baixue¹, YANG Jing², REN Yi². (1. The First Clinical Medical College of Shanxi Medical University, Taiyuan 030001, China; 2. Department of Endocrinology, The First Hospital of Shanxi Medical University, Taiyuan 030001, China)

Corresponding author: REN Yi, renyi_0_0@163.com (ORCID: 0000-0002-1163-3642)

Abstract: Acute hepatic porphyria (AHP) is a rare disease with abnormal heme metabolism, and breakthroughs have been made in the treatment of this disease in recent years. In addition to conventional treatment methods, this article reviews new therapies for AHP that are in the stage of initial clinical application or are still in the research stage, including RNAi therapy, enzyme replacement therapy, genetic supplementation of DNA or mRNA, drug molecular chaperones, and glycine transporter inhibitors for reducing heme synthesis. Moreover, this article also reviews the treatment of AHP-related comorbidities and complications, such as hyponatremia and posterior reversible encephalopathy syndrome. High glucose infusion is the main treatment method for AHP in China, and the improvement in diagnosis and increased attention to rare diseases in China has promoted the development of the diagnosis and treatment of AHP, and it is expected to explore more suitable treatment methods for AHP in the Chinese population in the future.

Key words: Porphyrias, Hepatic; Heme; Therapeutics

Research funding: Key Research and Development Project of Shanxi Province (201903D321127)

卟啉病是由血红素合成途径中酶活性缺乏导致的一种罕见病^[1]。根据卟啉的生成部位可分为红细胞生成性卟啉病和肝卟啉病两类^[2]。肝卟啉病是肝内卟啉代谢紊乱所致,常伴肝功能损害,导致急性发作。急性肝卟啉病(acute hepatic porphyria, AHP)表现复杂多样,不但降低生活质量,甚至危及生命,长期反复症状

性发作还会发展为原发性肝癌、高血压和肾衰竭等,但由于临床表现缺乏特异性,误诊率高,早期发现予以正确的诊治是该病管理的关键。本文将对AHP的治疗进行概述,并对新疗法及其研究进展进行重点阐述,期望为医务人员对该病治疗提供参考。

1 AHP概述

AHP是由于肝脏酶缺陷引起血红素生物合成代谢途径异常的一组疾病,卟啉前体在体内积聚,引起一系列非特异性表现。AHP包括急性间歇性卟啉病(acute intermittent porphyria, AIP)、遗传性粪卟啉病(hereditary coproporphyria, HCP)、变异性卟啉病(variegate porphyria, VP)、 δ -氨基乙酰丙酸脱水酶缺乏性卟啉病(δ -aminolevulinic acid dehydratase deficiency porphyria, ADP) 4种(图1)。AIP是最常见的AHP,临床特征为腹痛、神经系统症状和精神障碍,严重时还可导致呼吸麻痹和昏迷^[3]。HCP和VP属于混合型卟啉病,除急性神经内脏症状外还可出现皮肤光敏症状^[2]。ADP是卟啉病中极其罕见的一种类型,临床特征为急性卟啉病症状,如腹痛、运动神经病造成的肌无力及神经精神性表现,无皮肤表现^[2]。

2 AHP常规疗法

AHP主要表现是由于 δ -氨基乙酰丙酸合酶-1(δ -aminolevulinic acid synthase 1, ALAS1)上调引起的反复急性症状性发作,避免诱因成为首要因素之一。其治疗首先是避免使用任何可致卟啉病发作的药物,具体用药可在卟啉用药网(<http://porphyriadrugs.com/>)指导下进行治疗。对于轻症患者,可口服高糖食物,重症患者

常静脉输注葡萄糖(300~500 g/d),但该法效果相对较弱,且不能预防急性发作^[4]。血红素是国外指南推荐的特效药,但由于该药起效慢,因而建议在重症急性发作时应立即给予静脉血红素治疗^[1,5],该疗法安全性好,除偶有头痛、发热外,耐受性良好,亦可用于妊娠患者^[6]。研究^[7]发现预防性输注血红素可减少AIP急性发作发生率,改善患者生活质量,但会出现感染、静脉血栓形成、铁超载等并发症^[8],且反复输注其疗效会降低^[9],因此血红素的临床应用要把握好指征。

3 AHP新疗法

3.1 RNAi疗法 RNAi疗法是利用小RNA分子(miRNA和siRNA)形成RNA诱导的沉默复合物,以实现转录后基因调控,干扰特定基因表达^[10]。Givosiran是一种新近研发的siRNA相关药物,该药物能够结合肝细胞内ALAS1 mRNA并对其进行沉默,从而降低ALAS1的表达,减少 δ -氨基乙酰丙酸(δ -aminolevulinic acid, ALA)和卟胆原的产生,对于因ALAS1上调诱发的AHP均有效。临床前研究^[11]发现,向AIP小鼠给予siRNA降低了ALAS1的表达和卟啉水平,预防性使用siRNA可抑制苯巴比妥诱导的急性发作。I期临床试验(NCT02452372)发现每月一次注射Givosiran可诱导ALAS1 mRNA下调,使得具有神经毒性的ALA和卟胆原水平接近正常,降低发作率^[12],后续的III期多中心、安慰剂对照、随机双盲的临床试验

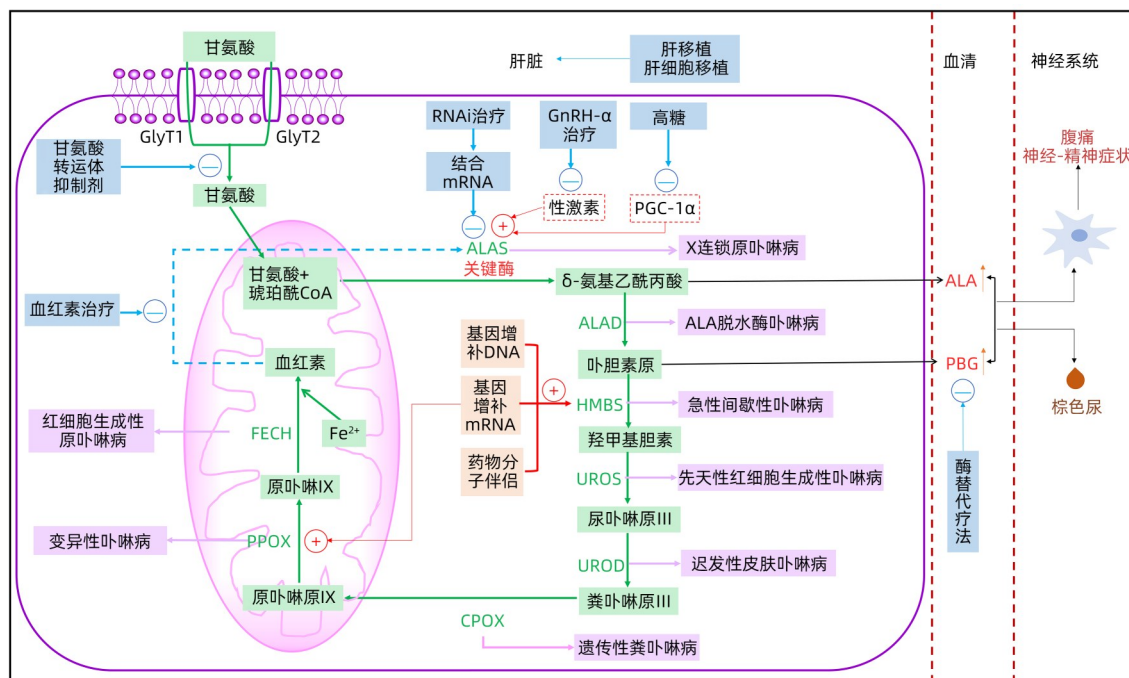


图1 血红素合成及AHP的治疗方法

Figure 1 Heme synthesis and treatment of acute hepatic porphyria

(NCT03338816)发现,与安慰剂组相比,Givosiran降低了尿卟啉水平,减少使用血红素的天数,改善每日疼痛评分,急性发作率降低74%^[13]。基于Ⅲ期鼓舞人心的结果,Givosiran于2019年11月被美国食品药品监督管理局批准用于治疗成人AHP,推荐皮下注射2.5 mg/kg,1次/月。2020年1月获得欧洲药品管理局批准,用于治疗成人和12岁及以上青少年的AHP。近期针对该药的药代动力学和药效学的一项研究^[14]显示,2.5 mg/kg具有最佳疗效。最近报道的Givosiran Ⅲ期临床试验的最终结果表明,长期每月使用Givosiran治疗可持续改善AHP的临床表现和患者生活质量,且具有较好的安全性^[15]。但是,Givosiran治疗可能增加肝肾不良事件,需密切随访关注肝酶、肾功能、脂肪酶和同型半胱氨酸^[16-17]。因而,欧洲药品管理局建议,如果在有严重或临床显著转氨酶升高的患者中,出现剂量中断,则将剂量降至1.25 mg/kg,1次/月^[18]。

3.2 酶替代疗法 酶替代疗法是指通过外源酶替代患者体内缺失的酶的一种治疗方法。羟甲基胆素合成酶(hydroxymethylbilane synthase, HMBS)酶替代疗法目前尚处于AIP临床前研究阶段。静脉输注重组人HMBS酶替代失活的野生型HMBS酶,可以降低AIP患者血尿卟啉浓度^[19]。但后续试验中未证明临床获益,其原因可能是不能靶向作用于肝细胞^[20]。一种靶向作用于肝细胞的与载脂蛋白A1偶联的重组HMBS蛋白(rhApoA1-HMBS)有望突破这一难点,最近的实验^[21-22]表明,静脉输注或皮下注射该重组蛋白的小鼠,可以缓解小鼠的急性发作,增加肝细胞HMBS活性,同时发现该药可在血清中持续达6 d,表明其对慢性症状具有保护作用,未发生免疫过敏反应或形成抗体,经多次给药后证实其安全性。rhApoA1-HMBS目前还处于临床前研究阶段,需进一步临床试验,且生产成本低,尚缺乏大规模生产的技术。

3.3 基因增补疗法 该策略是利用基因转导技术,将正确的HMBS DNA或mRNA转导进入肝细胞,并使其正常表达,以期恢复HMBS的表达量。该法尚处于AIP临床前研究。其主要挑战在于选择一种合适、安全、高效的载体。经探索发现重组腺相关病毒(recombinant adeno-associated virus, rAAV)是安全有效的。对小鼠和非人类灵长类动物的研究^[23-24]发现,rAAV2/5-HMBS实现了高效同质的肝细胞转导,可重建肝HMBS活性,预防实验对象出现急性发作。在后续的Ⅰ期临床试验(NCT02076763, NCT02082860)中,每次注射 $5 \times 10^{11} \sim 1.8 \times 10^{13}$ 基因组拷贝数/kg的载体,发现rAAV2/5-HMBS给药是安全的,但

该剂量并没有实现AIP的代谢矫正,卟啉水平也未发生变化,尽管该研究有效性未获得预期,但仍有积极影响:该疗法是安全的,住院人数和血红素治疗有减少的趋势,治疗1年后,可以在肝脏中检测到载体基因组和转基因表达^[25]。目前已通过构建高性能生物工程HMBS变体来提高AAV-基因治疗载体的疗效,并已在HMBS缺陷小鼠中显示出期望的结果^[26-27]。关于mRNA增补,脂质纳米颗粒已被用作先天性代谢性紊乱疾病的有效载体^[28]。通过临床前实验研究^[22, 29]发现,静脉注射脂质纳米颗粒包裹的rhHMBS mRNA后,在急性发作AIP小鼠中,肝细胞HMBS活性迅速增加,尿卟啉前体快速正常化,对非人类灵长类动物经多次给药后证实了该药的安全性并可在体内表达,表明该药可以预防慢性并发症的发生。

3.4 药物分子伴侣 血红素生物合成过程中酶的稳定性对维持其特定功能具有重要意义。一项研究^[30]发现化合物5-[(2-氯苯基)甲基]-2-羟基-3-硝基苯甲醛可作为稳定HMBS的药物分子伴侣,AIP小鼠口服此化合物可增加肝HMBS的稳定性和总酶活性,降低急性发作时肝内卟啉浓度。药物分子伴侣治疗可作为AIP一种有前途的治疗选择,与基因和RNAi疗法相比,药物分子伴侣疗法不会产生免疫反应,并且可以在急性卟啉发作期间作为预防性治疗和干预性治疗。但目前不能做到靶向作用,这种长期非特异性抑制还可能会导致严重的不良毒性作用。

4 甘氨酸转运体(GlyT)抑制剂

甘氨酸是血红素生物合成的重要前体,也是限速酶ALAS1的底物。一项研究^[31]发现,GlyT2抑制剂Org25543可防止卟啉原IX在红细胞生成性原卟啉病细胞模型中积聚,该现象也在红细胞生成性原卟啉病患者CD34⁺祖细胞的原代红系培养物中发现。因此,抑制甘氨酸摄取可能是治疗血红素合成障碍疾病的有效靶点,但该法目前缺乏靶向作用,尚无在肝细胞内的研究验证,还需进行不断探索。

5 AHP相关的并发症治疗进展

5.1 低钠血症 AHP急性发作期间会发生低钠血症,可能引起癫痫发作。研究^[32]表明AHP期间的低钠血症主要原因可能是由于抗利尿激素分泌失调综合征(syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion, SIADH)引起。SIADH一线治疗为限制液体摄入^[33],但对

于需要输注葡萄糖治疗的 AHP 患者,限制液体不容易实现,由于静脉注射葡萄糖可导致总液体摄入量增加而进一步加重低钠血症^[2],因此在发生低钠血症时如何补钠,仍然是一个挑战。补钠时如果能够口服,可分两次补充 5~8 g NaCl;如静脉输注时,建议用 3% NaCl 纠正,输注以 10 mL/h 起始,依据症状增加至 50 mL/h;每 2~4 h 密切监测血钠,当血钠达到 126 mmol/L 或一天内增加 >5 mmol/L 时应暂停输液^[32]。AHP 患者通常有高血压,过量补钠会致肺充血或低氧血症,卟啉病急性发作期间的大多数死亡与低氧血症有关^[32],因此在纠正低钠时要明确是否发生低氧血症。托伐普坦是一种选择性抗利尿激素受体拮抗剂,可抑制肾小管对水的重吸收,在不改变 Na⁺平衡的情况下产生利尿作用,用于 AHP 急性期^[32],建议早晨口服,7.5 mg 起始,根据反应调整剂量。当血钠升至 132~140 mmol/L,可暂停使用托伐普坦。在发生低钠血症的 24 h 内不推荐使用托伐普坦,建议优选口服盐或给予 3% NaCl^[32]。目前仅有个别病例报道在卟啉发作期间使用托伐普坦的耐受性良好,但其使用需满足一定的标准^[32]。最近国内有报道^[34],对 1 例 AIP 患者予以托伐普坦治疗后疗效尚可,未出现不良反应。

另外,尿素通常作为 SIADH 的二线选择,但卟啉病患者在予以高糖治疗并出现葡萄糖尿时,肾小管腔和间质之间的浓度梯度降低,尿素治疗无效^[35]。

5.2 可逆性后部脑病综合征 (posterior reversible encephalopathy syndrome, PRES) PRES 是一种由后循环无法自我调节引起的临床病理状况,高达 75% 的患者会出现癫痫发作^[36]。治疗包括及时诊断病因,治疗原发疾病、控制高血压以及对症支持治疗^[36]。有病例报道^[37]显示 AIP 中出现 PRES,当静脉输注葡萄糖,停止所有抗惊厥药物治疗后,复查头部磁共振成像,显示 PRES 征象消失,表明由 AIP 诱发的 PRES 的治疗主要取决于原发病的治疗。

5.3 肝细胞癌和胆管癌 卟啉症患者有患肝细胞癌或胆管癌的风险。依照病情其治疗手段包括治疗性和姑息性疗法。肝切除术、原位肝移植、经皮局部消融术适用于早期肿瘤患者。肝切除术是 AHP 相关肝肿瘤最常用的方法,此法会复发,且可能会因并发症而死亡^[38]。复发患者可选择射频消融或联合经皮肝动脉化疗栓塞 (TACE) 进行连续的局部治疗,无症状患者可行周期性 TACE 治疗^[39]。肝移植可作为 AHP 患者原发肝肿瘤的治疗性选择,但可能因终身免疫抑制治疗而产生长期副作用,且会有系列并发症发生^[40]。晚期肝细胞癌患者或病

情控制不佳及对 TACE 无反应的患者可选用口服多激酶抑制剂索拉非尼治疗,终末期肝细胞癌选用姑息疗法。建议所有 AHP 患者无论症状严重程度如何,从 50 岁开始每 6 个月进行一次肝脏超声检查^[5]。

5.4 牙周疾病 牙科使用的镇痛药、麻醉剂会诱发或加重卟啉病,应避免使用巴比妥类药物^[41]。在动物模型及组织制剂中已证明重金属能抑制血红素合成途径的各种酶,因此建议 AHP 患者避免使用合金成分和含有贵金属的材料修复龋齿^[42]。治疗卟啉病发作时需要关注卟啉患者咀嚼功能的维持,并根据饮食进行口腔卫生管理,每 3~6 个月随访一次^[41]。

5.5 月经周期相关卟啉病 研究^[43]发现孕激素及其代谢产物是肝脏 ALAS1 酶的诱导物,排卵后孕激素增加,加强了 ALAS1 酶的活性从而诱发与月经周期相关卟啉病。对于此类疾病的治疗要点是停止月经周期,但是口服避孕药对 AIP 女性患者治疗的安全性文献报道不一^[43]。促性腺激素释放激素类似物 (GnRH- α) 是人工合成的下丘脑类似物,研究^[44]表明 GnRH- α 治疗可抑制内源性性激素的产生,成功预防与月经周期相关卟啉病患者的反复发作。但长期应用 GnRH- α 会出现与雌激素降低相关的一系列绝经后症状和增加骨质疏松的风险。因此在 GnRH- α 治疗的同时给予小剂量的性激素反向添加可预防或有效缓解上述症状。虽然反向添加低剂量雌、孕激素可能有用,但此类患者对性激素敏感,添加的性激素有可能加重卟啉病症状^[43],因此对于性激素的使用需要小心谨慎。

5.6 皮肤光敏 对于 VP 和 HCP 患者出现的皮肤光敏症状,治疗主要以避光为主,避光期间应常规补充维生素 D^[2]。其次,针对皮肤症状的黑皮质素受体激动剂、抗氧化剂及光疗法已在临床中试用^[45],同时针对病因的基因疗法、降低血红素合成前体的 GlyT 抑制剂及血红素合成关键酶的抑制剂正处于探索阶段。

6 总结与展望

总之,AHP 目前涉及多方面的治疗,除了传统的高糖疗法和静脉输注血红素之外,临床上还需要更多预防急性发作的疗法。正在研发的基因疗法和能够增强酶稳定性的药物分子伴侣,对于预防 AHP 具有很大的潜力。目前我国对于 AHP 的治疗主要以高糖输注为主,随着我国诊断水平的提升及对罕见病关注度的增加,促进了 AHP 的诊治发展,有望今后能够探索更多适宜于中国人群的 AHP 的治疗方法。

利益冲突声明: 本文不存在任何利益冲突。

作者贡献声明: 雷佳佳负责资料搜集与分析, 撰写论文; 任毅、杨静负责课题设计, 修改论文; 李霜、董白雪参与资料分析与总结; 任毅负责拟定写作思路, 指导撰写文章并最后定稿。

参考文献:

- [1] STÖLZEL U, DOSS MO, SCHUPPAN D. Clinical guide and update on porphyrias[J]. *Gastroenterology*, 2019, 157(2): 365-381. DOI: 10.1053/j.gastro.2019.04.050.
- [2] Red Blood Cell Diseases (Anemia) Group of the Hematology Branch of the Chinese Medical Association. Expert consensus on the diagnosis and treatment of porphyrias in China (2020) [J]. *Natl Med J China*, 2020, 100(14): 1051-1056. DOI: 10.3760/cma.j.cn112137-20200219-00349.
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)[J]. *中华医学杂志*, 2020, 100(14): 1051-1056. DOI: 10.3760/cma.j.cn112137-20200219-00349.
- [3] BUSTAD HJ, KALLIO JP, VORLAND M, et al. Acute intermittent Porphyria: An overview of therapy developments and future perspectives focusing on stabilisation of HMBS and proteostasis regulators [J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(2): 675. DOI: 10.3390/ijms22020675.
- [4] ANDERSON KE. Acute hepatic porphyrias: Current diagnosis & management [J]. *Mol Genet Metab*, 2019, 128(3): 219-227. DOI: 10.1016/j.ymgme.2019.07.002.
- [5] WANG B, BONKOVSKY HL, LIM JK, et al. AGA clinical practice update on diagnosis and management of acute hepatic porphyrias: Expert review [J]. *Gastroenterology*, 2023, 164(3): 484-491. DOI: 10.1053/j.gastro.2022.11.034.
- [6] WANG B, RUDNICK S, CENGIA B, et al. Acute hepatic porphyrias: Review and recent progress [J]. *Hepatol Commun*, 2018, 3(2): 193-206. DOI: 10.1002/hep4.1297.
- [7] YARRA P, FAUST D, BENNETT M, et al. Benefits of prophylactic heme therapy in severe acute intermittent porphyria [J]. *Mol Genet Metab Rep*, 2019, 19: 100450. DOI: 10.1016/j.ymgmr.2019.01.002.
- [8] ZÜBARIOĞLU T, KIYIKI E, AKTUĞLU-ZEYBEK Ç. An overview of acute hepatic porphyrias: Clinical implications, diagnostic approaches, and management strategies [J]. *Turk Arch Pediatr*, 2023, 58(1): 3-9. DOI: 10.5152/TurkArchPediatr.2022.22301.
- [9] PETRIDES PE. Therapy follows diagnosis: Old and new approaches for the treatment of acute porphyrias, what we know and what we should know [J]. *Diagnostics*, 2022, 12(7): 1618. DOI: 10.3390/diagnostics12071618.
- [10] TRABER GM, YU AM. RNAi-based therapeutics and novel RNA bioengineering technologies [J]. *J Pharmacol Exp Ther*, 2023, 384(1): 133-154. DOI: 10.1124/jpet.122.001234.
- [11] YASUDA M, GAN L, CHEN B, et al. RNAi-mediated silencing of hepatic *Alas1* effectively prevents and treats the induced acute attacks in acute intermittent porphyria mice [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2014, 111(21): 7777-7782. DOI: 10.1073/pnas.1406228111.
- [12] SARDH E, HARPER P, BALWANI M, et al. Phase 1 trial of an RNA interference therapy for acute intermittent Porphyria [J]. *N Engl J Med*, 2019, 380(6): 549-558. DOI: 10.1056/NEJMoa1807838.
- [13] BALWANI M, SARDH E, VENTURA P, et al. Phase 3 trial of RNAi therapeutic givosiran for acute intermittent Porphyria [J]. *N Engl J Med*, 2020, 382(24): 2289-2301. DOI: 10.1056/NEJMoa1913147.
- [14] LEE J, MELCH M, ROBBIE GJ. Pharmacokinetic-pharmacodynamic model of urinary δ -aminolevulinic acid reduction after givosiran treatment in patients with acute hepatic porphyria [J]. *CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol*, 2023, 12(6): 842-852. DOI: 10.1002/psp4.12957.
- [15] KUTER DJ, BONKOVSKY HL, MONROY S, et al. Efficacy and safety of givosiran for acute hepatic porphyria: Final results of the randomized phase III ENVISION trial [J]. *J Hepatol*, 2023, 79(5): 1150-1158. DOI: 10.1016/j.jhep.2023.06.013.
- [16] MA CD, FAUST D, BONKOVSKY HL. Idiosyncratic drug-induced liver injury caused by givosiran in a patient with acute intermittent porphyria [J]. *Mol Genet Metab Rep*, 2022, 34: 100946. DOI: 10.1016/j.ymgmr.2022.100946.
- [17] YASUDA M, KEEL S, BALWANI M. RNA interference therapy in acute hepatic porphyrias [J]. *Blood*, 2023, 142(19): 1589-1599. DOI: 10.1182/blood.2022018662.
- [18] Alnylam Netherlands. Givlaari: summary of product characteristics [EB/OL]. 2020. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/givlaari-epar-product-information_en.pdf.
- [19] SARDH E, REJKAER L, ANDERSSON DEH, et al. Safety, pharmacokinetics and pharmacodynamics of recombinant human porphobilinogen deaminase in healthy subjects and asymptomatic carriers of the acute intermittent porphyria gene who have increased porphyrin precursor excretion [J]. *Clin Pharmacokinet*, 2007, 46(4): 335-349. DOI: 10.2165/00003088-200746040-00006.
- [20] FONTANELLAS A, ÁVILA MA, BERRAONDO P. Emerging therapies for acute intermittent porphyria [J]. *Expert Rev Mol Med*, 2016, 18: e17. DOI: 10.1017/erm.2016.18.
- [21] CÓRDOBA KM, SERRANO-MENDIÓROZ I, JERICÓ D, et al. Recombinant porphobilinogen deaminase targeted to the liver corrects enzymopenia in a mouse model of acute intermittent porphyria [J]. *Sci Transl Med*, 2022, 14(627): eabc0700. DOI: 10.1126/scitranslmed.abc0700.
- [22] JERICÓ D, CÓRDOBA KM, SAMPEDRO A, et al. Recent insights into the pathogenesis of acute Porphyria attacks and increasing hepatic PBGD as an etiological treatment [J]. *Life*, 2022, 12(11): 1858. DOI: 10.3390/life12111858.
- [23] LI R, REN Y, WANG JH, et al. Advances in the treatment of acute intermittent porphyria [J]. *J Clin Hepatol*, 2021, 37(11): 2728-2731. DOI: 10.3969/j.issn.1001-5256.2021.11.053.
李茹, 任毅, 王建红, 等. 急性间歇性卟啉病的治疗及进展 [J]. *临床肝胆病杂志*, 2021, 37(11): 2728-2731. DOI: 10.3969/j.issn.1001-5256.2021.11.053.
- [24] PAÑEDA A, LOPEZ-FRANCO E, KAEPEL C, et al. Safety and liver transduction efficacy of rAAV5-cohPBGD in nonhuman Primates: A potential therapy for acute intermittent porphyria [J]. *Hum Gene Ther*, 2013, 24(12): 1007-1017. DOI: 10.1089/hum.2013.166.
- [25] D'AVOLA D, LÓPEZ-FRANCO E, SANGRO B, et al. Phase I open label liver-directed gene therapy clinical trial for acute intermittent porphyria [J]. *J Hepatol*, 2016, 65(4): 776-783. DOI: 10.1016/j.jhep.2016.05.012.
- [26] SERRANO-MENDIÓROZ I, SAMPEDRO A, SERNA N, et al. Bioengineered PBGD variant improves the therapeutic index of gene therapy vectors for acute intermittent porphyria [J]. *Hum Mol Genet*, 2018, 27(21): 3688-3696. DOI: 10.1093/hmg/ddy283.
- [27] SERRANO-MENDIÓROZ I, SAMPEDRO A, ALEGRE M, et al. An inducible promoter responsive to different porphyrinogenic stimuli improves gene therapy vectors for acute intermittent Porphyria [J]. *Hum Gene Ther*, 2018, 29(4): 480-491. DOI: 10.1089/hum.2017.056.
- [28] CÓRDOBA KM, JERICÓ D, SAMPEDRO A, et al. Messenger RNA as a personalized therapy: The moment of truth for rare metabolic diseases [J]. *Int Rev Cell Mol Biol*, 2022, 372: 55-96. DOI: 10.1016/bs.ircmb.2022.03.005.
- [29] JIANG L, BERRAONDO P, JERICÓ D, et al. Systemic messenger RNA as an etiological treatment for acute intermittent porphyria [J]. *Nat Med*, 2018, 24(12): 1899-1909. DOI: 10.1038/s41591-018-0199-z.
- [30] BUSTAD HJ, TOSKA K, SCHMITT C, et al. A pharmacological chaperone therapy for acute intermittent Porphyria [J]. *Mol Ther*, 2020,

- 28(2): 677-689. DOI: 10.1016/j.ymthe.2019.11.010.
- [31] HALLOY F, IYER PS, GHIDINI A, et al. Repurposing of glycine transport inhibitors for the treatment of erythropoietic protoporphyria[J]. Cell Chem Biol, 2021, 28(8): 1221-1234. DOI: 10.1016/j.chembiol.2021.02.021.
- [32] SOLARES I, TEJEDOR M, JERICÓ D, et al. Management of hyponatremia associated with acute porphyria-proposal for the use of tolvaptan[J]. Ann Transl Med, 2020, 8(17): 1098. DOI: 10.21037/atm-20-1529.
- [33] MROZEK S, ROUSSET D, GEERAERTS T. Pharmacotherapy of sodium disorders in neurocritical care[J]. Curr Opin Crit Care, 2019, 25(2): 132-137. DOI: 10.1097/MCC.0000000000000589.
- [34] LI QY, REN Y, HOU JT, et al. Refractory hyponatremia caused by acute intermittent porphyria[J]. Chin J Endocrinol Metab, 2022, 38(9): 815-818. DOI: 10.3760/cma.j.cn311282-20211103-00699.
- 李青阳, 任毅, 侯敬天, 等. 急性间歇性卟啉病所致顽固性低钠血症的临床应对[J]. 中华内分泌代谢杂志, 2022, 38(9): 815-818. DOI: 10.3760/cma.j.cn311282-20211103-00699.
- [35] PERI A. Management of hyponatremia: Causes, clinical aspects, differential diagnosis and treatment[J]. Expert Rev Endocrinol Metab, 2019, 14(1): 13-21. DOI: 10.1080/17446651.2019.1556095.
- [36] SHANKAR J, BANFIELD J. Posterior reversible encephalopathy syndrome: A review[J]. Can Assoc Radiol J, 2017, 68(2): 147-153. DOI: 10.1016/j.carj.2016.08.005.
- [37] ZHENG XP, LIU XJ, WANG Y, et al. Acute intermittent porphyria presenting with seizures and posterior reversible encephalopathy syndrome: Two case reports and a literature review[J]. Medicine, 2018, 97(36): e11665. DOI: 10.1097/MD.00000000000011665.
- [38] GOUYA L, VENTURA P, BALWANI M, et al. EXPLORE: A prospective, multinational, natural history study of patients with acute hepatic Porphyria with recurrent attacks[J]. Hepatology, 2020, 71(5): 1546-1558. DOI: 10.1002/hep.30936.
- [39] HAVERKAMP T, BRONISCH O, KNÖSEL T, et al. Heterogeneous molecular behavior in liver tumors (HCC and CCA) of two patients with acute intermittent porphyria[J]. J Cancer Res Clin Oncol, 2023, 149(6): 2647-2655. DOI: 10.1007/s00432-022-04384-5.
- [40] LISSING M, NOWAK G, ADAM R, et al. Liver transplantation for acute intermittent Porphyria[J]. Liver Transpl, 2021, 27(4): 491-501. DOI: 10.1002/lt.25959.
- [41] STORJORD E, AIRILA-MÄNSSON S, KARLSEN K, et al. Dental and periodontal health in acute intermittent Porphyria[J]. Life, 2022, 12(8): 1270. DOI: 10.3390/life12081270.
- [42] MOORE AW 3rd, COKE JM. Acute porphyric disorders[J]. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod, 2000, 90(3): 257-262. DOI: 10.1067/moe.2000.107976.
- [43] GUO YY, LUO M. Treatment of acute intermittent porphyria related to menstrual cycle with GnRH-A[J]. J Reprod Med, 2023, 32(3): 438-442. DOI: 10.3969/j.issn.1004-3845.2023.03.022.
- 郭瀛瀛, 罗敏. 与月经周期相关的急性间歇性卟啉病 GnRH-a 治疗探讨[J]. 生殖医学杂志, 2023, 32(3): 438-442. DOI: 10.3969/j.issn.1004-3845.2023.03.022.
- [44] XU J, YI CH, HE JP, et al. Long-term remission of acute intermittent Porphyria treated with gonadotropin-releasing hormone analogues and estrogen: A case report[J]. Clin Lab, 2022, 68(9). DOI: 10.7754/Clin. Lab.2022.211218.
- [45] TSUDA M, OGAWA K, ENDOU T, et al. Absorption, metabolism, and excretion of [14 C]dersimelagon, an investigational oral selective melanocortin 1 receptor agonist, in preclinical species and healthy volunteers[J]. Pharmacol Res Perspect, 2023, 11(3): e01084. DOI: 10.1002/prp2.1084.

收稿日期: 2023-07-07; 录用日期: 2023-07-26

本文编辑: 王亚南

引证本文: LEI JJ, LI S, DONG BX, et al. Advances in the treatment of acute hepatic porphyria[J]. J Clin Hepatol, 2024, 40(4): 828-833.

雷佳佳, 李霜, 董白雪, 等. 急性肝卟啉病的治疗进展[J]. 临床肝胆病杂志, 2024, 40(4): 828-833.

读者·作者·编者

《临床肝胆病杂志》关于利益冲突声明和作者贡献声明的要求

为秉持学术出版透明性原则、建立明确的责任宣誓和追溯机制,提高期刊公信力,进一步与期刊国际化接轨,本刊要求各类文章均须公开利益冲突声明和作者贡献声明。声明文字置于正文后,参考文献之前。

格式示例如下:

利益冲突声明:本文不存在任何利益冲突。

作者贡献声明:(1)负责设计论文框架,起草论文;(2)负责实验操作,研究过程的实施;(3)负责数据收集,统计学分析、绘制图表;(4)负责论文修改;(5)负责拟定写作思路,指导撰写文章并最后定稿。