遗传性酪氨酸血症 I 型及其筛查和诊治进展

唐 玥,孔元原

首都医科大学附属北京妇产医院 北京妇幼保健院新生儿疾病筛查科,北京 100020

[摘要] 遗传性酪氨酸血症 I 型(HT-1)是因延胡索酰乙酰乙酸水解酶缺陷所致的一种常染色体隐性遗传代谢病。患者体内酪氨酸分解代谢受阻,毒性代谢物蓄积,导致严重肝功能损害、肾小管功能障碍及神经危象,患肝细胞癌风险加大。本病多于婴儿期起病,未获得及时诊治者总体预后不佳。新生儿筛查可早期发现无症状患儿,以琥珀酰丙酮作为筛查指标具有较高的特异度及敏感度。依据典型生化指标改变及分子遗传学检测结果可帮助明确诊断。尼替西农联合低酪氨酸饮食治疗可显著改善患者预后,对于没有条件使用尼替西农患者,肝移植是有效的治疗手段。酶替代疗法、肝细胞移植及基因治疗仍处于临床研究阶段,有望日后为患者提供新的治疗方案。

[关键词] 新生儿筛查;遗传性酪氨酸血症 I 型;琥珀酰丙酮;尼替西农;肝移植;综述
[中图分类号] R722.1 **[文献标志码]** A

Hereditary tyrosinemia type I : newborn screening, diagnosis and treatment

TANG Yue, KONG Yuanyuan (*Department of Newborn Screening, Beijing Obstetrics and Gynecology Hospital, Capital Medical University, Beijing Maternal and Child Health Care Hospital, Beijing 100020, China*)

Corresponding author: KONG Yuanyuan, E-mail: kongyuanyuan1971@163.com, <https://orcid.org/0000-0002-5550-3129>

[Abstract] Hereditary tyrosinemia type I (HT-1) is a severe autosomal recessive inherited metabolic disease. Due to the deficiency of fumarylacetoacetase hydrolase (FAH), the toxic metabolites are accumulated in the body, resulting in severe liver dysfunction, renal tubular dysfunctions, neurological crises, and the increased risk of hepatocellular carcinoma. Clinical symptoms typically begin at 1 year after the birth; the prognosis of patients is poor if they are not treated timely. Succinylacetone is a specific and sensitive marker for HT-1, and the screening in newborns can make early diagnosis of

收稿日期:2021-05-07 接受日期:2021-06-17

基金项目:国家重点研发计划(2016YFC1000304)

第一作者:唐 玥,医师,主要从事儿童遗传代谢病筛查和诊治工作;E-mail:tangyue@mail.ccmu.edu.cn;<https://orcid.org/0000-0002-2906-357X>

通信作者:孔元原,主任医师,主要从事儿童遗传代谢病筛查和诊治工作;E-mail:kongyuanyuan1971@163.com;<https://orcid.org/0000-0002-5550-3129>

HT-1 at the asymptomatic stage. The diagnosis of HT-1 can be confirmed based on the characteristic biochemical findings and molecular testing of mutations in both alleles of *FAH* gene. Combined treatment with nitisinone and a low tyrosine diet may significantly improve outcomes for patients. Liver transplantation is an effective treatment in cases where nitisinone is not available. Some novel HT-1 treatments are in clinical trials, including enzyme replacement therapy, hepatocyte transplantation and gene-targeted therapy.

[**Key words**] Neonatal screening; Hereditary tyrosinemia type I; Succinylacetone; Nitisinone; Liver transplantation; Review

[J Zhejiang Univ (Med Sci), 2021, 50(4): 514-523.]

[**缩略语**] 遗传性酪氨酸血症 I 型(hereditary tyrosinemia type I, HT-1); 延胡索酰乙酰乙酸水解酶(fumarylacetoacetate hydrolase, FAH); 延胡索酰乙酰乙酸(fumarylacetoacetic acid, FAA); 马来酰乙酰乙酸(4-maleylacetoacetate, MAA); 琥珀酰丙酮(succinylacetone, SA); δ -氨基- γ -酮戊酸脱水酶(δ -aminolevulinic acid dehydratase, ALAD); δ -氨基- γ -酮戊酸(δ -aminolevulinic acid, ALA); 4-羟基苯丙酮酸双加氧酶(4-hydroxyphenylpyruvate dioxygenase, 4HPPD); citrin 蛋白缺乏所致新生儿肝内胆汁淤积症(neonatal intrahepatic cholestasis caused by citrin deficiency, NICCD); 苯丙氨酸氨裂合酶(phenylalanine ammonia-lyase, PAL); 苯丙氨酸/酪氨酸氨裂合酶(phenylalanine/tyrosine ammonia-lyase, PAL/TAL)

HT-1 是由于酪氨酸分解代谢途径中的终末酶 FAH 缺陷导致的遗传代谢病。该病可导致肝功能损害、肾小管功能损害及神经系统损害, 故又称肝-肾型酪氨酸血症。HT-1 的全球发病率为 1/120 000~1/100 000^[1], 发病率有明显的种族和地区差异, 加拿大魁北克省 Saguenay-Lac-St-Jean 地区的加拿大法语人群、芬兰博腾区的芬兰人群及英国伯明翰市的巴基斯坦移民人群高发^[2], 其中以 Saguenay-Lac-St-Jean 地区发病率最高, 达 1/1846^[3]。目前该病在我国的总体发病率尚不清楚, 浙江省新生儿疾病筛查中心应用串联质谱法对 2 188 784 名新生儿进行筛查, 共确诊 1 例 HT-1 患儿^[4]。随着我国遗传代谢病筛查诊断能力的提高, 国内 HT-1 病例报道逐渐增多^[5-9], 提示该病在我国并非十分罕见。为提高临床对该病的认识, 本文就 HT-1 的病因、临床表现、筛查和诊治方面的研究进展作一综述。

1 病因及发病机制

FAH 作为酪氨酸分解代谢途径中的终末酶, 可将酪氨酸代谢生成的 FAA 最终分解为延胡索酸

和乙酰乙酸, 参与糖和脂肪酸代谢。编码 FAH 的基因 *FAH* 定位于常染色体 15q23~q25, 总长 30~35 kb, 包含 14 个外显子, 主要在肝脏和肾脏表达。*FAH* 突变导致 FAH 缺陷。FAH 缺陷导致酪氨酸分解代谢受阻, FAA 及其前体物质 MAA 在细胞质中蓄积, 蓄积的 FAA 和 MAA 可衍生为琥珀酰乙酰乙酸, 并进一步代谢生成 SA。FAA 和 SA 为主要的毒性中间代谢产物。FAA 可激活胞外信号调节激酶信号通路导致有丝分裂异常和基因组不稳定性^[10], 并可抑制 DNA 碱基切除修复, 导致 DNA 氧化损伤积累, 增加致突变性病变^[11]。SA 可激活 Nrf2/IGF1R 信号轴, 激活下游的抗凋亡信号通路, 促进肝癌的发生和发展^[12]。同时, SA 可作为 ALAD 的竞争性抑制剂, 抑制 ALA 脱水缩合生成卟胆原, 导致血红素合成减少, ALA 大量蓄积并通过尿液排出^[13], 引起急性间歇性卟啉症样改变^[14]。SA 还可通过改变膜的流动性、破坏正常膜结构导致肾小管功能异常, 引起继发性范科尼综合征^[15]。FAA 和 SA 可抑制蛋氨酸 S-腺苷转移酶及 4HPPD 活性, 导致继发性高蛋氨酸血症, 并导致酪氨酸水平进一步升高, 血液和尿液中出现 4-羟基苯丙酮酸、4-羟基苯

碱性磷酸酶增高、血磷降低、血糖降低;尿常规检查可见糖尿、蛋白尿;血常规检查可见贫血、血小板减少。

3.2 血、尿代谢检查

应用串联质谱法及气相色谱-质谱法检测血液、尿液中SA水平显著升高为HT-1特异性改变。血氨基酸分析通常有酪氨酸水平升高,同时可有血蛋氨酸、苯丙氨酸水平升高。尿有机酸分析酪氨酸代谢物4-羟基苯复合物如4-羟基苯丙酮、4-羟基苯乳酸、4-羟基苯乙酸也常升高。尿卟啉谱分析可见尿ALA排泄增加。部分患儿可存在继发性高半乳糖血症,可见血半乳糖水平升高、尿液中半乳糖及其代谢产物如半乳糖醇等升高^[23-24]。

3.3 影像学检查

肝肾影像学检查对于评估及监测HT-1患儿的病情很重要。腹部超声检测小结节(直径小于10 mm)比磁共振成像更敏感,通过定期超声监测可及时识别直径小至2 mm的结节,有助于发现早期癌变。如超声发现小结节须进一步行腹部磁共振成像或CT检查,有助于进一步区分良恶性结节。彩色多普勒超声检查可用于评估肝血管和门静脉高压。肾脏超声检查可及时发现肾脏结构改变,如肾小管扩张、回声增强、肾脏增大、肾囊肿及钙质沉着症等。

3.4 分子遗传学检测

分子遗传学检测是明确HT-1诊断的可靠方法,目前已报道FAH基因致病突变100余种,不同种族存在不同的热点突变。其中,c. 1062+5G>A (IVS12+5G>A)和c. 554-1G>T (IVS6-1G>T)广泛分布于不同种族患者^[2]。目前,国内仅报道10例患者基因突变分析结果,c. 455G>A和c. 1027G>A可能为我国HT-1患者的热点突变^[4-9,25]。

4 新生儿筛查

4.1 筛查指标

新生儿筛查是早期发现无症状期HT-1患儿的最佳方法。早期大多数国家和地区将酪氨酸作为筛查HT-1的主要标志物,但酪氨酸水平升高最常见于新生儿一过性高酪氨酸血症,亦可见于遗传性酪氨酸血症Ⅱ型、遗传性酪氨酸血症Ⅲ型和其他肝病患儿,缺乏特异性;且部分HT-1患儿出生后早期血酪氨酸水平可处于正常范围,如加拿大魁北克省的统计数据显示确诊患儿血酪氨酸平均 $(189 \pm$

$67) \mu\text{mol/L}$,而正常新生儿酪氨酸水平 $(151 \pm 51) \mu\text{mol/L}$,两组数据明显重叠^[26],以酪氨酸水平作为筛查指标可导致约28%患儿漏诊^[27],因此酪氨酸不宜单独作为一级筛查指标。

目前普遍认为以SA作为HT-1的筛查指标具有较高的敏感度和特异度^[28-29]。加拿大魁北克省自1998年使用SA作为一级筛查指标以来,尚未发现漏诊病例,阴性预测值为100%,阳性预测值为79.1%,假阳性率由以酪氨酸作为一级筛查指标并以间接半定量、定量检测SA作为二级筛查指标时的0.01%下降为0.0001%^[26]。

4.2 检测方法

20世纪主要依靠比色法检测ALAD活性以实现SA的间接半定量测定,但检测效率较低。2004年Allard等^[30]实现了应用串联质谱法从干血斑直接定量检测SA,但该方法须将SA单独提取并衍生化,限制了其在新生儿筛查中的应用。非衍生法试剂盒的出现打破这一局限,实现同时检测酪氨酸和SA,提高了筛查效率^[31]。目前,串联质谱非衍生法已成为HT-1主流的筛查方法。

由于不同国家/地区筛查策略及所用检测技术有差异,各筛查实验室阳性切值设定有所不同,加拿大魁北克省以串联质谱非衍生法检测SA作为一级筛查,切值为 $0.7 \mu\text{mol/L}$;以间接定量测定SA作为二级筛查,切值为 $2.5 \mu\text{mol/L}$ 当量,如结果不一致则重新取样检测^[26]。许多地区仅进行一级筛查,以串联质谱法检测SA水平,切值选择从 $1.29 \mu\text{mol/L}$ 到 $10.00 \mu\text{mol/L}$ 不等^[29]。因采用串联质谱非衍生法试剂盒提取SA回收率较低,应将切值设定为较低以避免漏诊^[32]。

5 诊断和鉴别诊断

HT-1的诊断主要依据临床表现、生化检测和基因突变分析等结果进行综合分析。通常依据典型的生化改变(血、尿SA水平升高,伴血酪氨酸、蛋氨酸和苯丙氨酸水平升高)可明确诊断,其中血液和/或尿液SA水平升高是最重要的生化诊断依据。但目前已相继出现无SA升高的HT-1病例及由于MAA异构酶缺乏症(*GSTZ1*突变,而非*FAH*突变)导致持续SA水平升高而不伴有HT-1样临床症状的病例报道^[33-34]。分子遗传学检测*FAH*存在双等位基因突变可作为诊断的金标准。

临床上须将HT-1与以下疾病进行鉴别诊

断:①引起血酪氨酸水平升高的疾病,如遗传性酪氨酸血症Ⅱ型及Ⅲ型、新生儿一过性高酪氨酸血症、高蛋白质饮食或静脉营养引起的暂时性血酪氨酸水平升高等。其中新生儿一过性高酪氨酸血症是新生儿期出现酪氨酸水平升高最常见的原因,与4HPPD暂时性功能不成熟有关,一般无临床症状亦无须临床干预,酪氨酸水平可自行恢复正常;遗传性酪氨酸血症Ⅱ型、Ⅲ型患者血酪氨酸多升高,但不伴有血尿SA升高,遗传性酪氨酸血症Ⅱ型以角膜增厚、掌跖角化及发育落后为主要表现,遗传性酪氨酸血症Ⅲ型临床表现尚不确定,两者均无肝肾功能损害,TAT和HPD基因突变分析可辅助鉴别。②引起血蛋氨酸水平升高的疾病,如同型半胱氨酸血症、高蛋氨酸血症等。③导致早期急性肝损害的疾病,如NICCD、半乳糖血症、遗传性果糖不耐受症、线粒体病等其他以早期肝损害为主要表现的遗传代谢病,以及细菌、病毒感染等导致的肝脏损害。其中,NICCD临床较多见,因其以患儿出生后早期出现肝功能异常、生长发育落后、凝血功能障碍、低血糖等表现,可有血蛋氨酸、酪氨酸水平升高,尿中4-羟基苯复合物水平升高,易与HT-1混淆。但NICCD患儿肝内胆汁淤积显著,血尿SA不高,典型病例血瓜氨酸、蛋氨酸、苏氨酸、赖氨酸、精氨酸等多种氨基酸升高,而缬氨酸、亮氨酸和异亮氨酸水平下降,伴长链酰基肉碱水平升高,可依据临床表现、生化指标改变及基因突变分析加以鉴别。④肾小管疾病,如胱氨酸尿、眼脑肾综合征、范科尼综合征、肾小管性酸中毒等。⑤出现神经危象的患儿须与急腹症、急性间歇性卟啉病、急性炎症性脱髓鞘性多发性神经病、中枢神经系统感染、颅内出血、高渗性脱水等鉴别。⑥有佝偻病表现的患者还须与维生素D缺乏性佝偻病、原发性低磷性佝偻病、遗传性选择性1,25—二羟维生素D3缺乏症、遗传性维生素D抵抗性佝偻病等鉴别。

6 治 疗

6.1 饮食治疗

20世纪90年代以前,HT-1的主要治疗方案是限制饮食中酪氨酸及其前体物质苯丙氨酸的摄入,但因FAH处于酪氨酸代谢通路末端,通过限制酪氨酸及苯丙氨酸摄入量难以有效减少毒性中间代谢产物生成,故单纯饮食治疗效果不佳,不能有

效改善患者肝肾及神经系统损害和降低肝细胞癌发生率。

饮食治疗原则为通过限制天然蛋白的摄入维持血氨基酸水平处于适宜范围,同时补充无酪氨酸和无苯丙氨酸特殊医学用途配方食品满足患者生长发育和机体代谢需要。建议血酪氨酸的理想控制范围为200~400 $\mu\text{mol/L}$ 或200~600 $\mu\text{mol/L}$,血苯丙氨酸应维持在正常范围^[28,35]。患者总蛋白质需求量根据年龄和体重计算,75%~80%蛋白质应来源于特殊医学用途配方食品中的游离氨基酸。因游离氨基酸生物利用率低,故每日蛋白质摄入量应比同年龄膳食营养素参考摄入量高25%^[35]。2岁以下儿童的天然蛋白耐受量为2~6 g/d,2~9岁儿童的天然蛋白耐受量为5~10 g/d,10~14岁青少年的天然蛋白耐受量为9~10 g/d,15岁以上的患者天然蛋白耐受量为11~25 g/d^[35-36]。如血苯丙氨酸水平过低($< 20 \mu\text{mol/L}$),应适当增加天然蛋白摄入,如血苯丙氨酸仍低可额外补充苯丙氨酸^[28]。但额外补充苯丙氨酸可导致血酪氨酸水平升高, Van Ginkel等^[37]通过对11例患者使用苯丙氨酸补充剂的治疗效果分析认为,每日补充20 mg/kg苯丙氨酸可有效改善血苯丙氨酸水平过低,同时不会使酪氨酸水平超过适宜范围,亦不会使血、尿SA水平升高。适当简化的饮食治疗方案,即根据食物蛋白质含量将食物大体分为无需限制的低蛋白食物、部分限制的中等蛋白含量食物及需要严格限制的高蛋白食物,不再要求将食物严格称重计算酪氨酸、苯丙氨酸或蛋白质摄入量的饮食治疗方案,在可维持良好代谢控制的前提下,有利于提高患者治疗依从性、改善生活质量,也有利于提高患者血苯丙氨酸水平^[38]。此外,能量、维生素和矿物质摄入须满足同年龄膳食营养素参考摄入量,以防止低蛋白饮食导致的维生素和矿物质缺乏^[28]。

6.2 尼替西农治疗

1992年,研究发现尼替西农可通过抑制4HPPD活性阻断近端酪氨酸代谢通路,有效减少FAA、MAA及SA生成,快速逆转HT-1患者的临床症状^[39]。尼替西农作为特效药被引入HT-1治疗后改变了疾病的临床病程。但由于尼替西农可进一步导致体内酪氨酸浓度升高,须联合低酪氨酸饮食以防止酪氨酸蓄积引起的角膜混浊、掌跖角化等类似遗传性酪氨酸血症Ⅱ型症状。

尼替西农的常规起始剂量为 $1.0 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$,分两次服用,最大剂量为 $2.0 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$,一般用于急性严重肝功能衰竭者的初始治疗^[40],随后通过尼替西农的血药浓度监测调整用药剂量。在维持血尿SA于正常范围的前提下,将血药浓度控制在 $40 \sim 60 \mu\text{mol/L}$ 可使病情得到有效控制^[28]。由于尼替西农半衰期较长,年长患儿可改为每日单次用药以改善患儿治疗依从性^[40]。

开始尼替西农治疗后患儿的临床症状可迅速逆转,大多数患儿的肝功能快速改善,凝血功能障碍迅速恢复,尿和血SA分别在数天或数月内降至正常水平;肾功能亦可较快改善,通常1个月内血磷酸盐浓度恢复正常,肾小管功能持续改善;ALAD活性1个月内恢复,尿ALA水平降至正常,卟啉症样神经系统症状消失^[41]。尼替西农治疗还可显著降低肝细胞癌的发生率,患者存活率提高至90%以上,但治疗效果与开始治疗的时机密切相关^[41]。加拿大魁北克省的回顾性队列研究显示,新生儿期即开始接受尼替西农治疗的患儿均未出现肝细胞癌、可检测到的肾脏疾病及神经系统危象^[42]。截至目前,尚无从出现临床症状前就开始接受治疗的患者患肝细胞癌的报道,但较晚开始治疗的患者仍有罹患肝细胞癌的风险^[43]。欧洲一项跨国横断面研究显示,与从新生儿期开始接受尼替西农治疗的患儿相比,1岁后开始治疗的患儿发生肝细胞癌的概率升高12.7倍,发生急性肝衰竭、肝硬化、肾功能不全、佝偻病的概率也显著增加^[44]。

所有接受治疗的患儿须密切监测尼替西农血药浓度、血SA水平及血氨基酸水平,定期监测肝功能、白蛋白、凝血功能,评估治疗效果,酌情调整治疗方案;同时须定期评估膳食摄入及生长发育情况,监测维生素A、维生素D、叶酸、维生素B12、铁和铁蛋白等营养指标,监测骨密度等,全面评价营养情况。因尼替西农可能导致血小板及中性粒细胞暂时性减少,故应定期进行全血细胞计数。由于尼替西农治疗并不能完全避免肝细胞癌的发生,应定期监测血清甲胎蛋白、行肝脏影像学检查,以尽早发现癌变征象^[28]。

随着尼替西农应用的普及,长期生存的HT-1患者数量逐渐增加。欧洲一项跨度15年的多中心研究结果提示尼替西农长期治疗耐受性好,大多数患者在治疗过程中临床状况总体良好,仅4%

(12/315)的患者最终接受肝移植治疗或因治疗无效死亡,1%(4/315)的患者发生肝细胞癌,肝、肾、眼、血液系统的不良事件发生率很低^[45]。然而部分研究发现,越来越多接受尼替西农治疗的患者在长期随访过程中出现神经认知缺陷,具体表现为智商较低、执行功能受损、社会认知能力降低、注意力缺陷、出现精神行为障碍等^[46-48]。导致患者出现神经认知缺陷的原因尚未明确,推测可能与治疗导致的酪氨酸浓度过高、苯丙氨酸浓度过低、尼替西农的药物毒性或HT-1的自然病情进展有关^[49],具体原因尚待进一步验证。

同时,尼替西农联合饮食治疗方案在临床应用中仍存在问题。由于尼替西农联合饮食治疗方案严苛且须持续终生治疗,患者治疗依从性往往随年龄增长逐步下降。在欧洲一项多中心研究中,尼替西农用药依从性非常好的患者比例在第1年为83%,而第15年仅为43%;饮食治疗依从性不佳的患者比例在第1年为11%,到第15年增加为56%^[45]。不能严格遵照医嘱治疗导致血酪氨酸水平过高可引发眼睛灼烧感、畏光、角膜混浊等眼部症状^[50],中断尼替西农治疗可导致突发神经危象而严重影响患者健康^[51-52]。此外,尼替西农价格昂贵和部分地区无法获得该药物均制约了其临床应用。

6.3 磷酸盐合剂及维生素D3补充剂

未接受治疗的HT-1患者多有不同程度的低磷血症,低磷性佝偻病很大程度上影响患者生活质量及预后。对于存在低磷血症者,特别是没有条件使用尼替西农治疗的患者,口服复方磷酸盐合剂及维生素D3补充剂可使血磷水平正常化,使佝偻病症状缓解、骨痛减少,改善其生活质量^[53]。

6.4 肝移植

在引入尼替西农治疗之前,肝移植是治疗HT-1的唯一有效手段,也是患者发生肝衰竭后获得生存机会的唯一选择。应用尼替西农治疗后需要进行肝移植的患者数量明显减少。目前,国际上普遍认同肝移植仅适用于高度疑似或已确诊肝细胞癌的患者及尼替西农治疗无效的肝衰竭患者,一般认为急性肝衰竭患者如开始尼替西农治疗约1周后仍无改善则应考虑肝移植。在没有条件使用尼替西农治疗的地区,肝移植仍是有效的治疗手段。近年来,活体肝移植技术迅速发展,提

高了肝移植治疗HT-1的可行性。国内已有多例活体肝移植治疗HT-1病例报道,移植后患者肝脏酪氨酸代谢恢复正常,血中异常代谢产物水平下降至检测水平以下,生长发育追赶良好,生活质量明显改善^[25,54]。但肝移植治疗存在一定风险,且移植后患者须长期服用免疫抑制剂并接受随访。同时,由于FAH也在肾脏中表达,患者术后尿液中仍有SA持久排泄。虽然目前尚无证据表明移植后少量SA生成会导致肾脏损害,但仍建议术后密切监测肾功能^[28]。关于移植后是否继续使用尼替西农治疗仍无定论。

6.5 酶替代疗法

PAL是一种广泛分布于高等植物、藻类、蕨类及微生物的酶,可将苯丙氨酸直接分解为无毒代谢产物反式肉桂酸和氨^[55]。某些来自单子叶植物和微生物的PAL除可分解苯丙氨酸外,还可以酪氨酸为底物将其分解为反式对羟基肉桂酸和氨,这种具有双重活性的酶被称为PAL/TAL^[56]。目前已有聚乙二醇化重组PAL注射剂成功获批应用于苯丙氨酸羟化酶缺乏症患者的临床治疗,利用PAL直接将人体内的苯丙氨酸分解为无毒代谢产物并由尿液排泄达到治疗效果。PAL/TAL有望基于同样原理应用于HT-1治疗。Hendrikse等^[56]利用祖先序列重建技术成功构建PAL/TAL高效祖先变体,增强其稳定性及对酪氨酸的代谢活性,提高了PAL/TAL治疗HT-1的可能。

6.6 肝细胞移植

肝细胞移植作为替代原位肝移植的方案可不受供体短缺的限制,对于包括HT-1在内的以肝脏受累为主的遗传代谢病患者是可行、有效、微创的治疗方案,可在一定时限内纠正代谢缺陷,为患者获得原位肝移植提供机会。现已在多种动物模型上证实通过门静脉移植的肝细胞可以整合到受体肝脏中纠正酶缺陷,改善临床症状^[57]。Ribes-Koninckx等^[58]为1例尼替西农治疗期间发生凝血功能障碍的HT-1患儿进行肝细胞移植,术后患儿生化指标及临床症状好转。近年来,通过对宿主肝脏进行预处理,改善肝脏微环境,可减少细胞凋亡,肝细胞移植有望在未来成为一种长期有效的治疗措施^[59]。多米诺肝细胞移植,即从一种遗传代谢病患者肝脏分离肝细胞移植到其他类型的遗传代谢病患者体内实现代谢互补,可作为增加移植细胞来源的有效手段^[60]。干细胞及祖细胞在

细胞移植中的应用可进一步扩大供体细胞来源^[57]。基于肝细胞可在肝脏以外,如脾床、腹部皮下组织、肠系膜和大网膜等部位增殖,异位肝细胞移植可打破患病肝脏环境限制,故可应用于存在肝硬化、纤维化的终末期肝病者。

6.7 基因治疗

由于FAH缺陷的肝细胞中存在毒性代谢物,可导致细胞死亡,而接受基因治疗的细胞存在选择性生长优势,因而HT-1较其他遗传代谢病更加适合基因治疗^[61]。目前,在HT-1小鼠及猪等动物模型上已开展了多项基因治疗相关试验,包括体外基因治疗及在体基因治疗,均获得良好的治疗效果^[62-67]。体外基因治疗主要以肝细胞移植为基础,通过分离供体或自体肝细胞后,将野生型FAH转入肝细胞^[62]或应用CRISPR/Cas9基因编辑技术修正突变基因^[64-65],将修正后的肝细胞回输至动物模型体内,可使其肝功能恢复正常^[63]。在体基因治疗直接将表达功能性FAH的慢病毒注入动物模型体内,研究证实此方法可重建肝细胞代谢功能,且在停用尼替西农后受选择性生长优势影响,转导后的肝细胞重新填充肝脏^[66]。但在临床应用之前,需解决基因治疗中的脱靶风险和免疫排斥反应等问题。

7 结 语

综上所述,HT-1通过新生儿筛查干血斑中的酪氨酸和SA水平,结合典型生化指标改变及分子遗传学检测结果可早期诊断患者,通过尼替西农联合饮食治疗可促进患者长期生存。在无法使用尼替西农治疗的情况下,活体肝移植可能是我国患者目前较优选择,但患者术后须长期服用免疫抑制剂并随访,密切监测肾功能。近年来,随着临床管理逐渐精细化,对HT-1治疗效果的关注点已从单纯延长患者生存期转变为改善其生活质量。新治疗技术的研发有望进一步改善患者预后。此外进一步推动我国HT-1新生儿筛查和尼替西农的临床应用也是未来工作的重点。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] MITCHELL G A, GROMPE M, LAMBERT M, et al. Hypertyrosinemia[M]//SCRIVER C R, BEAUDET A L, SLY W S, et al. **Metabolic & molecular bases of**

- inherited disease.** New York: McGraw Hill, 2001: 1777-1806.
- [2] ANGILERI F, BERGERON A, MORROW G, et al. Geographical and ethnic distribution of mutations of the fumarylacetoacetate hydrolase gene in hereditary tyrosinemia type I[J]. **JIMD Rep**, 2015, 19: 43-58.
- [3] DE BRAEKELEER M, LAROCHELLE J. Genetic epidemiology of hereditary tyrosinemia in Quebec and in Saguenay-Lac-St-Jean[J]. **Am J Hum Genet**, 1990, 47(2): 302-307.
- [4] 童 凡, 杨茹莱, 刘 畅, 等. 新生儿酪氨酸血症筛查及基因谱分析[J]. **浙江大学学报(医学版)**, 2019, 48(4): 459-464.
- TONG Fan, YANG Rulai, LIU Chang, et al. Screening for hereditary tyrosinemia and genotype analysis in newborns[J]. **Journal of Zhejiang University (Medical Sciences)**, 2019, 48(4): 459-464. (in Chinese)
- [5] CAO Y Y, ZHANG Y L, DU J, et al. Compound mutations (R237X and L375P) in the fumarylacetoacetate hydrolase gene causing tyrosinemia type I in a Chinese patient[J]. **Chin Med J**, 2012, 125(12): 2132-2136.
- [6] 杨 楠, 韩连书, 叶 军, 等. 三例酪氨酸血症 I 型患者的临床表现及基因突变分析[J]. **中华医学遗传学杂志**, 2012, 29(6): 648-652.
- YANG Nan, HAN Lianshu, YE Jun, et al. Analysis of clinical data and genetic mutations in three Chinese patients with tyrosinemia type I [J]. **Chinese Journal of Medical Genetics**, 2012, 29(6): 648-652. (in Chinese)
- [7] 窦丽敏, 方玲娟, 王晓红, 等. 酪氨酸血症 I 型的临床及基因突变分析[J]. **中华儿科杂志**, 2013, 51(4): 302-307.
- DOU Limin, FANG Lingjuan, WANG Xiaohong, et al. Mutation analysis of *FAH* gene in patients with tyrosinemia type I [J]. **Chinese Journal of Pediatrics**, 2013, 51(4): 302-307. (in Chinese)
- [8] 郭 莉, 焦保权, 刘 芳. 一例不伴琥珀酰丙酮增高的酪氨酸血症 I 型患儿的临床及遗传学分析[J]. **中华医学遗传学杂志**, 2019, 36(5): 472-476.
- GUO Li, JIAO Baoquan, LIU Fang. Clinical and genetic analysis of a patient with tyrosinemia type I but without elevated succinylacetone[J]. **Chinese Journal of Medical Genetics**, 2019, 36(5): 472-476 (in Chinese)
- [9] MAK C M, LAM C W, CHIM S, et al. Biochemical and molecular diagnosis of tyrosinemia type I with two novel *FAH* mutations in a Hong Kong Chinese patient: recommendation for expanded newborn screening in Hong Kong[J]. **Clin Biochem**, 2013, 46(1-2): 155-159.
- [10] JORQUERA R, TANGUAY R M. Fumarylacetoacetate, the metabolite accumulating in hereditary tyrosinemia, activates the ERK pathway and induces mitotic abnormalities and genomic instability[J]. **Hum Mol Genet**, 2001, 10(17): 1741-1752.
- [11] BLIKSRUD Y T, ELLINGSEN A, BJØRÅS M. Fumarylacetoacetate inhibits the initial step of the base excision repair pathway: implication for the pathogenesis of tyrosinemia type I [J]. **J Inherit Metab Dis**, 2013, 36(5): 773-778.
- [12] YANG F, LI J, DENG H, et al. GSTZ1-1 deficiency activates NRF2/IGF1R axis in HCC via accumulation of oncometabolite succinylacetone[J/OL]. **EMBO J**, 2019, 38(15): e101964.
- [13] SASSA S, KAPPAS A. Hereditary tyrosinemia and the heme biosynthetic pathway. Profound inhibition of delta-aminolevulinic acid dehydratase activity by succinylacetone[J]. **J Clin Invest**, 1983, 71(3): 625-634.
- [14] BISSELL D M, LAI J C, MEISTER R K, et al. Role of delta-aminolevulinic acid in the symptoms of acute porphyria[J]. **Am J Med**, 2015, 128(3): 313-317.
- [15] ROTH K S, CARTER B E, HIGGINS E S. Succinylacetone effects on renal tubular phosphate metabolism: a model for experimental renal Fanconi syndrome[J]. **Proc Soc Exp Biol Med**, 1991, 196(4): 428-431.
- [16] BERGER R, VAN FAASSEN H, SMITH G P A. Biochemical studies on the enzymatic deficiencies in hereditary tyrosinemia[J]. **Clin Chim Acta**, 1983, 134(1-2): 129-141.
- [17] BAUMANN U, PREECE M A, GREEN A, et al. Hyperinsulinism in tyrosinaemia type I [J]. **J Inherit Metab Dis**, 2005, 28(2): 131-135.
- [18] PRIESTLEY J R C, ALHARBI H, CALLAHAN K P, et al. The importance of succinylacetone: tyrosinemia type I presenting with hyperinsulinism and multiorgan failure following normal newborn screening[J]. **Int J Neonatal Screen**, 2020, 6(2): 39.
- [19] WEINBERG A G, MIZE C E, WORTHEN H G. The occurrence of hepatoma in the chronic form of hereditary tyrosinemia[J]. **J Pediatr**, 1976, 88(3): 434-438.
- [20] ARORA N, STUMPER O, WRIGHT J, et al. Cardiomyopathy in tyrosinaemia type I is common but usually benign[J]. **J Inherit Metab Dis**, 2006, 29(1): 54-57.
- [21] MOHAMED S, KAMBAL M A, ALJURAYYAN N A, et al. Tyrosinemia type I: a rare and forgotten cause of reversible hypertrophic cardiomyopathy in infancy[J]. **BMC Res Notes**, 2013, 6(1): 362.
- [22] VAN SPRONSEN F J, THOMASSE Y, SMIT G P A, et al. Hereditary tyrosinemia type I: a new clinical classification with difference in prognosis on dietary treatment[J]. **Hepatology**, 1994, 20(5): 1187-1191.
- [23] BERRY G T. Galactosemia: when is it a newborn screening emergency?[J]. **Mol Genet Metab**, 2012, 106(1): 7-11.

- [24] LAFHAL K, SABIR E S, CHEGGOUR M, et al. Update of a colorimetric method for quantitative determination of galactose in blood samples: a simple and rapid method for the early detection of inherited metabolic diseases[J]. *Carbohydr Res*, 2020, 498: 108179.
- [25] 张建蕊, 孙丽莹, 朱志军, 等. 酪氨酸血症 I 型行肝移植一例报告[J]. *中华器官移植杂志*, 2017, 38(10): 619-621.
ZHANG Jianrui, SUN Liying, ZHU Zhijun, et al. A case report of a liver transplantation for hereditary tyrosinemia type I [J]. *Chinese Journal of Organ Transplantation*, 2017, 38(10): 619-621. (in Chinese)
- [26] GIGUERE Y, BERTHIER M T. Newborn screening for hereditary tyrosinemia type I in Quebec: update[J]. *Adv Exp Med Biol*, 2017, 959: 139-146.
- [27] MAGERA M J, GUNAWARDENA N D, HAHN S H, et al. Quantitative determination of succinylacetone in dried blood spots for newborn screening of tyrosinemia type I [J]. *Mol Genet Metab*, 2006, 88(1): 16-21.
- [28] CHINSKY J M, SINGH R, FICICIOGLU C, et al. Diagnosis and treatment of tyrosinemia type I: a US and Canadian consensus group review and recommendations[J]. *Genet Med*, 2017, 19(12).
- [29] STINTON C, GEPPERT J, FREEMAN K, et al. Newborn screening for tyrosinemia type I using succinylacetone - a systematic review of test accuracy[J]. *Orphanet J Rare Dis*, 2017, 12(1): 48.
- [30] ALLARD P, GRENIER A, KORSON M S, et al. Newborn screening for hepatorenal tyrosinemia by tandem mass spectrometry: analysis of succinylacetone extracted from dried blood spots[J]. *Clin Biochem*, 2004, 37(11): 1010-1015.
- [31] DE JESÚS V R, ADAM B W, MANDEL D, et al. Succinylacetone as primary marker to detect tyrosinemia type I in newborns and its measurement by newborn screening programs[J]. *Mol Genet Metab*, 2014, 113(1-2): 67-75.
- [32] ADAM B W, HALL E M, MEREDITH N K, et al. Performance of succinylacetone assays and their associated proficiency testing outcomes[J]. *Clin Biochem*, 2012, 45(18): 1658-1663.
- [33] BLACKBURN P R, HICKEY R D, NACE R A, et al. Silent tyrosinemia type I without elevated tyrosine or succinylacetone associated with liver cirrhosis and hepatocellular carcinoma[J]. *Hum Mutat*, 2016, 37(10): 1097-1105.
- [34] YANG H, AL-HERTANI W, CYR D, et al. Hypersuccinylacetoanaemia and normal liver function in malylacetoacetate isomerase deficiency[J]. *J Med Genet*, 2017, 54(4): 241-247.
- [35] VAN SPRONSEN F J, VAN RIJN M, MEYER U, et al. Dietary considerations in tyrosinemia type I [J]. *Adv Exp Med Biol*, 2017, 959: 197-204.
- [36] YILMAZ O, DALY A, PINTO A, et al. Natural protein tolerance and metabolic control in patients with hereditary tyrosinaemia type I [J]. *Nutrients*, 2020, 12(4): 1148.
- [37] VAN GINKEL W G, VAN REEMST H E, KIENSTRA N S, et al. The effect of various doses of phenylalanine supplementation on blood phenylalanine and tyrosine concentrations in tyrosinemia type I patients[J]. *Nutrients*, 2019, 11(11): 2816.
- [38] BÄRHOLD F, MEYER U, NEUGEBAUER A K, et al. Hepatorenal tyrosinaemia: impact of a simplified diet on metabolic control and clinical outcome[J]. *Nutrients*, 2020, 13(1): 134.
- [39] LINDSTEDT S. Treatment of hereditary tyrosinaemia type I by inhibition of 4-hydroxyphenylpyruvate dioxygenase[J]. *Lancet*, 1992, 340(8823): 813-817.
- [40] DE LAET C, DIONISI-VICI C, LEONARD J V, et al. Recommendations for the management of tyrosinaemia type I [J]. *Orphanet J Rare Dis*, 2013, 8(1): 8.
- [41] VAN GINKEL W G, RODENBURG I L, HARDING C O, et al. Long-term outcomes and practical considerations in the pharmacological management of tyrosinemia type I [J]. *Paediatr Drugs*, 2019, 21(6): 413-426.
- [42] Quebec NTBC Study Group, ALVAREZ F, ATKINSON S, et al. The Quebec NTBC study[J]. *Adv Exp Med Biol*, 2017, 959: 187-195.
- [43] VAN GINKEL W G, PENNING S J P, VAN SPRONSEN F J. Liver cancer in tyrosinemia type I [J]. *Adv Exp Med Biol*, 2017, 959: 101-109.
- [44] MAYORANDAN S, MEYER U, GOKCAY G, et al. Cross-sectional study of 168 patients with hepatorenal tyrosinaemia and implications for clinical practice[J]. *Orphanet J Rare Dis*, 2014, 9(1): 107.
- [45] SPIEKERKOETTER U, COUCE M L, DAS A M, et al. Long-term safety and outcomes in hereditary tyrosinaemia type I with nitisinone treatment: a 15-year non-interventional, multicentre study[J]. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2021, 9(7): 427-435.
- [46] VAN GINKEL W G, JAHJA R, HUIJBREGTS S C J, et al. Neurocognitive outcome in tyrosinemia type I patients compared to healthy controls[J]. *Orphanet J Rare Dis*, 2016, 11(1): 87.
- [47] VAN GINKEL W G, JAHJA R, HUIJBREGTS S C J, et al. Neurological and neuropsychological problems in tyrosinemia type I patients[J]. *Adv Exp Med Biol*, 2017, 959: 111-122.
- [48] VAN VLIET K, VAN GINKEL W G, JAHJA R, et al. Emotional and behavioral problems, quality of life and metabolic control in NTBC-treated tyrosinemia

- type I patients[J]. **Orphanet J Rare Dis**, 2019, 14(1): 285.
- [49] DAS A M. Clinical utility of nitisinone for the treatment of hereditary tyrosinemia type- I (HT-1)[J]. **Appl Clin Genet**, 2017, 10: 43-48.
- [50] WISSE R P, WITTEBOL-POST D, VISSER G, et al. Corneal depositions in tyrosinaemia type I during treatment with Nitisinone[J]. **BMJ Case Rep**, 2012, 2012: bcr 2012006301.
- [51] DAWSON C, RAMACHANDRAN R, SAFDAR S, et al. Severe neurological crisis in adult patients with tyrosinemia type I [J]. **Ann Clin Transl Neurol**, 2020, 7(9): 1732-1737.
- [52] UCAR H K, TUMGOR G, KOR D, et al. A case report of a very rare association of tyrosinemia type I and pancreatitis mimicking neurologic crisis of tyrosinemia type I [J]. **Balkan Med J**, 2016, 33(3): 370-372.
- [53] MAIORANA A, MALAMISURA M, EMMA F, et al. Early effect of NTBC on renal tubular dysfunction in hereditary tyrosinemia type I [J]. **Mol Genet Metab**, 2014, 113(3): 188-193.
- [54] LIU Y, LUO Y, XIA L, et al. Living-donor liver transplantation for children with tyrosinemia type I [J]. **J Dig Dis**, 2020, 21(3): 189-194.
- [55] KAWATRA A, DHANKHAR R, MOHANTY A, et al. Biomedical applications of microbial phenylalanine ammonia lyase: current status and future prospects[J]. **Biochimie**, 2020, 177: 142-152.
- [56] HENDRIKSE N M, HOLMBERG LARSSON A, SVENSSON GELIUS S, et al. Exploring the therapeutic potential of modern and ancestral phenylalanine/tyrosine ammonia-lyases as supplementary treatment of hereditary tyrosinemia[J]. **Sci Rep**, 2020, 10(1): 1315.
- [57] NAJIMI M, DEFRESNE F, SOKAL E M. Concise review: updated advances and current challenges in cell therapy for inborn liver metabolic defects[J]. **Stem Cells Transl Med**, 2016, 5(8): 1117-1125.
- [58] RIBES-KONINCKX C, IBARS E P, CALZADO AGRASOT M Á, et al. Clinical outcome of hepatocyte transplantation in four pediatric patients with inherited metabolic diseases[J]. **Cell TransPlant**, 2012, 21(10): 2267-2282.
- [59] ANDERSON T N, ZARRINPAR A. Hepatocyte transplantation: past efforts, current technology, and future expansion of therapeutic potential[J]. **J Surg Res**, 2018, 226: 48-55.
- [60] STÉPHENNE X, DEBRAY F G, SMETS F, et al. Hepatocyte transplantation using the domino concept in a child with tetrabiopterin nonresponsive 1 phenylketonuria[J]. **Cell TransPlant**, 2012, 21(12): 2765-2770.
- [61] THOMPSON W S, MONDAL G, VANLITH C J, et al. The future of gene-targeted therapy for hereditary tyrosinemia type I as a lead indication among the inborn errors of metabolism[J]. **Expert Opin Orphan Drugs**, 2020, 8(7): 245-256.
- [62] KAISER R A, MAO S A, GLORIOSO J, et al. Lentiviral vector-mediated gene therapy of hepatocytes *ex vivo* for autologous transplantation in swine[J]. **J Vis Exp**, 2018, 4(141): 10.
- [63] HICKEY R D, NICOLAS C T, ALLEN K, et al. Autologous gene and cell therapy provides safe and long-term curative therapy in a large pig model of hereditary tyrosinemia type I [J]. **Cell TransPlant**, 2019, 28(1): 79-88.
- [64] VANLITH C, GUTHMAN R, NICOLAS C T, et al. Curative *ex vivo* hepatocyte-directed gene editing in a mouse model of hereditary tyrosinemia type I [J]. **Hum Gene Ther**, 2018, 29(11): 1315-1326.
- [65] VANLITH C J, GUTHMAN R M, NICOLAS C T, et al. *Ex vivo* hepatocyte reprogramming promotes homology-directed DNA repair to correct metabolic disease in mice after transplantation[J]. **Hepatol Commun**, 2019, 3(4): 558-573.
- [66] KAISER R A, NICOLAS C T, ALLEN K L, et al. Hepatotoxicity and toxicology of *in vivo* lentiviral vector administration in healthy and liver-injury mouse models[J]. **Hum Gene Ther Clin Dev**, 2019, 30(2): 57-66.
- [67] ROSSIDIS A C, STRATIGIS J D, CHADWICK A C, et al. In utero CRISPR-mediated therapeutic editing of metabolic genes[J]. **Nat Med**, 2018, 24(10): 1513-1518.

[本文编辑 余 方 刘丽娜]