



[DOI] 10.3969/j.issn.1001-9057.2024.04.005

http://www.lcnkzz.com/CN/10.3969/j.issn.1001-9057.2024.04.005

· 综述与讲座 ·

卟啉病及其肝损伤的发病机制与诊治进展

李东良 敖秀兰

[摘要] 卟啉病是一组少见、复杂的临床异质性疾病,常累及多个器官和系统,易漏诊、误诊或延误诊断,严重影响患者的生活质量和生命安全。卟啉和其前体物质均具有肝毒性,持续高浓度在血液和肝脏组织中蓄积会造成不同程度肝损伤,出现不同临床表型的肝脏疾病,甚至肝硬化、肝衰竭和肝癌。近年来报道以肝损伤为首诊症状的卟啉病患者越来越多,其发病机制、诊断技术和治疗方法也有新进步。本文着重对卟啉病及其肝损伤的发病机制及诊治进展进行总结分析。

[关键词] 卟啉类化合物; 卟啉病; 肝损伤

[中图分类号] R575 **[文献标识码]** A

卟啉病 (porphyria) 是一类罕见疾病,总体患病率为 12~20/10 万人^[1]。到 20 世纪 60 年代,这类疾病

的发病机制和临床表现已经得到较好地阐述,是一类血红素合成相关代谢性疾病。卟啉是血红素的前体物质,血红素合成是一个多步骤的过程,主要发生在肝脏和骨髓中,该途径的每一步均由特定酶介导。当酶缺乏或其功能障碍时就会导致卟啉及其前体物质在体内过量产生和蓄积,造成组织细胞损伤,出现临床症状。

基金项目:福建省社会发展科技引导项目(2101Y0062)

作者单位:350025 福州,联勤保障部队第九〇〇医院(福建医科大学福总临床医学院)肝胆内科

- [20] El Balkhi S, Trocetto JM, Poupon J, et al. Relative exchangeable copper: A new highly sensitive and highly specific biomarker for Wilson's disease diagnosis[J]. Clinica Chimica Acta, 2011, 412(23-24): 2254-2260.
- [21] Trocetto JM, El Balkhi S, Woimant F, et al. Relative exchangeable copper: a promising tool for family screening in Wilson disease[J]. Mov Disord, 2014, 29(4): 558-562.
- [22] Guillaud O, Brunet AS, Mallet I, et al. Relative exchangeable copper: A valuable tool for the diagnosis of Wilson disease[J]. Liver Int, 2018, 38(2): 350-357.
- [23] Collins CJ, Yi F, Dayuha R, et al. Direct Measurement of ATP7B Peptides Is Highly Effective in the Diagnosis of Wilson Disease[J]. Gastroenterology, 2021, 160(7): 2367-2382. e1.
- [24] Shribman S, Poujois A, Bandmann O, et al. Wilson's disease: update on pathogenesis, biomarkers and treatments[J]. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2021, 92(10): 1053-1061.
- [25] Czlonkowska A, Rodo M, Wierzchowska-Ciok A, et al. Accuracy of the radioactive copper incorporation test in the diagnosis of Wilson disease[J]. Liver Int, 2018, 38(10): 1860-1866.
- [26] Sandahl TD, Gormsen LC, Kjærgaard K, et al. The pathophysiology of Wilson's disease visualized: A human (64)Cu PET study[J]. Hepatology, 2022, 75(6): 1461-1470.
- [27] 李娟, 王云华, 马晓伟. 64CuCl₂ 在肿瘤与铜代谢异常疾病诊疗中的研究进展[J]. 中华核医学与分子影像杂志, 2021, 41(2): 119-123.
- [28] Murillo O, Collantes M, Gazquez C, et al. High value of (64)Cu as a tool to evaluate the restoration of physiological copper excretion after gene therapy in Wilson's disease[J]. Mol Ther Methods Clin Dev, 2022, 26: 98-106.
- [29] Mariño Z. Recent advances in the diagnosis and management of Wilson's disease[J]. Rev Esp Enferm Dig, 2023, 115(10): 539-541.
- [30] Weiss KH, Askari FK, Czlonkowska A, et al. Bis-choline tetrathiomolybdate in patients with Wilson's disease: an open-label, multicentre, phase 2 study[J]. Lancet Gastroenterol Hepatol, 2017, 2(12): 869-876.
- [31] Kirk FT, Munk DE, Swenson ES, et al. Effects of tetrathiomolybdate on copper metabolism in healthy volunteers and in patients with Wilson disease[J]. J Hepatol, 2024, 80(4): 586-595.
- [32] Foster JR, Billimoria K, Del Castillo Busto ME, et al. Accumulation of molybdenum in major organs following repeated oral administration of

- bis-choline tetrathiomolybdate in the Sprague Dawley rat[J]. J Appl Toxicol, 2022, 42(11): 1807-1821.
- [33] Cheng F, Li GQ, Zhang F, et al. Outcomes of living-related liver transplantation for Wilson's disease: a single-center experience in China[J]. Transplantation, 2009, 87(5): 751-757.
- [34] Guillaud O, Dumortier J, Sobesky R, et al. Long term results of liver transplantation for Wilson's disease: experience in France[J]. J Hepatol, 2014, 60(3): 579-589.
- [35] Poujois A, Sobesky R, Meissner WG, et al. Liver transplantation as a rescue therapy for severe neurologic forms of Wilson disease[J]. Neurology, 2020, 94(21): e2189-e2202.
- [36] Litwin T, Bembek J, Antos A, et al. Liver transplantation as a treatment for Wilson's disease with neurological presentation: a systematic literature review[J]. Acta Neurol Belg, 2022, 122(2): 505-518.
- [37] Forbes SJ, Gupta S, Dhawan A. Cell therapy for liver disease: From liver transplantation to cell factory[J]. J Hepatol, 2015, 62(1 Suppl): S157-S169.
- [38] Sauer V, Siaj R, Stöppeler S, et al. Repeated transplantation of hepatocytes prevents fulminant hepatitis in a rat model of Wilson's disease[J]. Liver Transpl, 2012, 18(2): 248-259.
- [39] Wei R, Yang J, Cheng CW, et al. CRISPR-targeted genome editing of human induced pluripotent stem cell-derived hepatocytes for the treatment of Wilson's disease[J]. JHEP Rep, 2022, 4(1): 100389.
- [40] Cai H, Cheng X, Wang XP. ATP7B gene therapy of autologous reprogrammed hepatocytes alleviates copper accumulation in a mouse model of Wilson's disease[J]. Hepatology, 2022, 76(4): 1046-1057.
- [41] Murillo O, Moreno D, Gazquez C, et al. Liver Expression of a MiniATP7B Gene Results in Long-Term Restoration of Copper Homeostasis in a Wilson Disease Model in Mice[J]. Hepatology, 2019, 70(1): 108-126.
- [42] 任云晓, 肖茹丹, 娄晓敏, 等. 基因编辑技术及其在基因治疗中的应用[J]. 遗传, 2019, 41(1): 18-28.
- [43] Roberts EA, Schilsky ML. Current and Emerging Issues in Wilson's Disease[J]. N Engl J Med, 2023, 389(10): 922-938.

(收稿日期: 2024-03-18)

(本文编辑: 高婷)

门静脉和(或)小叶炎症及门静脉周围纤维化等改变。此外,酒精、慢性肝炎病毒(HBV 和 HCV)、HIV 等病毒感染、铁过载、雌激素等因素可进一步降低 PCT 致病基因所表达的尿卟啉原脱羧酶(URDO)的活性,致患者症状加重或致获得性 PCT。

(3)进展期与终末期肝病:具有肝损伤表型的卟啉病患者随着病程的延长,肝损伤持续发展或反复急性发作,会进展为终末期肝病。也有一部分患者以肝硬化、门静脉高压甚至食管胃底静脉破裂出血、肝衰竭就诊。进展期卟啉病患者随着疾病进展,肝脏清除原卟啉的功能进一步降低,分泌到胆管的原卟啉减少,血液中卟啉及其前体物质浓度升高,不仅会导致光敏性皮肤损伤快速恶化,也会进一步加速肝损伤的进展,最终导致肝衰竭。通常具有急性发作和快速发展、不可逆转的过程。这部分患者如不进行肝移植常有生命危险。文献报道 EPP 患者约有 5% 的肝损伤表现为急性肝功能衰竭^[14]。

(4)肝癌:已被认为是 PCT 的长期并发症^[15]。在一项针对 PCT 患者的长期随访研究中发现,肝癌发生风险是普通人群的 21 倍以上^[16]。在另一项中位随访期为 6 年的前瞻性研究中,53 例 PCT 患者与对照组相比,肝癌发生风险高 5 倍^[15]。此外,文献报道 AIP 和 VP 患者也是肝癌发生发展的高危险因素^[17]。芬兰学者报道与普通人群相比 AHP 患者发生肝癌的风险增加了 61 倍^[18]。因此,对于 AIP、PCT、VP 这 3 型肝癌高危卟啉病患者,应警惕肝癌的发生。

三、卟啉病肝损伤的发病机制

卟啉是人体中唯一的内源性光敏物质,过多的原卟啉在血循环和皮肤组织吸收光能后跃升为激发态,与氧分子反应生成活性氧,造成光敏性皮肤损伤。除 AIP 外,其他卟啉病均具有光敏感性。神经症状和肝损伤均与卟啉及其前体物质在血液和组织中蓄积有关。

血红素合成过程中酶功能缺陷,卟啉及卟啉前体

在血液、组织和器官中蓄积。无论来源如何,过量的原卟啉都会经肝脏分泌到胆汁中,从胆管排出,并进入肠肝循环。原卟啉是一种不被肾脏过滤的疏水性化合物。当胆汁中原卟啉浓度过高不仅会发生胆汁淤积,还会导致肝胆系统结构损伤,从轻度炎症到纤维化,甚至肝硬化、肝衰竭和肝癌。原卟啉会与在肝细胞和细小的胆管腔内聚集,形成晶状沉积物^[19]。实验研究显示肝细胞暴露于原卟啉会抑制细胞代谢并增加细胞脆性,说明存在于溶液中的原卟啉具有肝毒性^[20]。过量的卟啉沉积物不仅会阻塞小胆管发生胆汁淤积,还可与细胞膜相互作用,导致肝细胞 $\text{Na}^+/\text{K}^+-\text{ATP}$ 酶功能受损,干扰细胞正常代谢,导致肝细胞损伤^[21]。此外,卟啉代谢障碍可阻碍肝脏细胞色素 P450 及重要抗氧化酶活性,导致活性氧(ROS)增加,ROS 可对肝细胞核 DNA 及线粒体造成损伤,导致肝损伤^[22]。值得注意的是 ALA 对肝细胞核及线粒体 DNA 的损伤呈剂量依赖性,ALA 浓度越高,肝细胞核及线粒体 DNA 损伤越重^[23]。由于不同亚型的卟啉病患者卟啉及卟啉前体物质在血液和组织中异常蓄积和分泌存在一定的差异,因此,在肝脏的损伤方面也存在较大的差异。临床最常见出现肝损伤的卟啉病为 EPP 和 PCT。而 AIP、VP 患者虽然肝损伤发生率较 PCT 和 EPP 显著降低,但发生肝癌风险却较高。

四、诊断与鉴别诊断

卟啉病是一类罕见病,类型较多,临床表现具有多样性、间歇性、隐匿性等特点,易误诊和漏诊。临床诊断首先是要提高对本病的认识,根据不同类型卟啉病特征性的临床表现,结合家族史、实验室检查、血液/尿液/粪便中相应的卟啉物质检查做出初步诊断,最后根据基因检测分析结果作出诊断。诊断流程见图 2。

1. 实验室检查

(1)生化指标检测:血液和体液的卟啉及卟啉前体物质检测常用的方法有阳光下暴晒尿液检查PBG

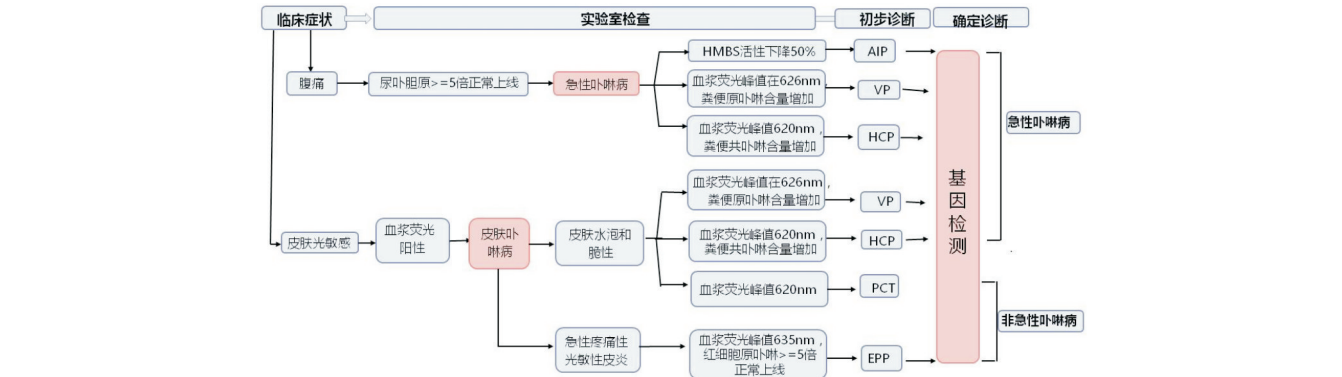


图2 卟啉病临床诊断流程

(尿液晒后呈现酒红色)、尿 PBG 检测、尿卟啉检测、血浆或尿液 ALA 检测、血清 HMBs 检测、红细胞内原卟啉检测、总血浆卟啉类化合物水平检测、粪卟啉检测。可通过上述检测方法进行卟啉病及其类型的初步筛查。①尿 PBG 测定:急性发作期升高,发作之后会快速下降,发作间期患者指标可能正常;②尿卟啉测定:急性卟啉病发作时尿卟啉升高。EPP 和 CEP 为红细胞生成性卟啉病,因为原卟啉仅通过肝脏排泄,其尿卟啉水平不升高,检测结果为阴性,PBG 和 ALA 也正常。

(2)血浆荧光发射峰检测:卟啉具有特殊吸收光谱。卟啉及其衍生物吸光后被激活放出红色荧光,根据荧光波长的差异可协助判断卟啉衍生物的类型(图 2)。临床最易并发肝损伤的两种卟啉病,在 EPP 和 PCT 血浆荧光峰值分别在接近 635 nm 波长和 620 nm 波长处。

(3)基因诊断:基因测序可明确具体突变,从而确定卟啉病类型。如生化检测提示某类卟啉病,可行相应致病基因测序。

(4)肝活检:如患者出现肝功能异常,应评估并治疗引起肝病的原因。肝活检可确立原卟啉性肝病的诊断并排除其他肝脏疾病,病理通常为小结节型肝硬化伴胆汁淤积,原卟啉的显著沉积是特征性病理表现,原卟啉沉积表现为深棕色,偏光显微镜可见到特征性的双折射“马耳他十字”。

2. 鉴别诊断:皮肤光敏型卟啉病(XLPP、CEP、PCT、HEP 和 EPP)应注意与其他光敏性皮炎相鉴别。以腹痛、皮肤改变和神经症状为主要表现的卟啉病患者应与铅中毒及缺血性肠病、炎症性肠病、肠梗阻相鉴别。

五、治疗现状与进展

1. 一般治疗

遗传性卟啉病是一类无法彻底治愈的疾病,预防急性发作和疾病进展的有效方法是改变生活方式,尽量避免各种诱因,“避光补钙、多糖少铁、禁忌烟酒、防止饥饿、慎用药物”至关重要。尤其是避光、忌酒和慎用药物,这些因素是诱发卟啉病急性发作的最常见原因。

2. 光敏性皮肤损伤的治疗

以避光、防晒为主,也可采用药物治疗。

(1)阿法诺肽:促黑素细胞激素的合成类似物,通过增加黑色素生成并减少自由基形成和细胞因子生成,增加皮肤色素沉着,增加 EPP 和 XLPP 患者对日光的耐受,但不影响卟啉的生成,通常在夏季应用,每隔 1 个月皮下注射阿法诺肽 16 mg 控释植入剂。

(2)羟氯喹:几乎所有的 PCT 患者均可通过静脉放血来得到缓解,当难以进行或难以耐受静脉放血时,

低剂量羟氯喹是一种合适的替代选择,推荐方案是口服羟氯喹 100 mg 每周 2 次。

(3) δ -胡萝卜素:通过抑制氧自由基,可减轻 EPP 和 XLPP 患者的急性光敏性反应,但对 VP 等慢性起疱性皮肤病卟啉病几乎没有益处。成人口服剂量为每日 30 ~ 300 mg,儿童剂量是每日 30 ~ 150 mg。

3. 急性卟啉病发作期的治疗

(1)高碳水化合物治疗:是卟啉病急性发作时的基础疗法。高糖可干扰 ALAS1 的转录^[24]。可进食的患者应予高碳水化合物饮食^[2]。病情较重,无法进食的患者予静脉输注葡萄糖每日 300 ~ 500 g^[25]。有研究显示加用小剂量胰岛素可提高葡萄糖的疗效,原因在于胰岛素可下调人肝细胞 ALAS1 表达,从而提高疗效^[26]。

(2)氯高铁血红素治疗:主要用于急性卟啉病(AIP、VP、HCP 等)发作期出现严重神经、内脏症状的患者。补充血红素,可通过负反馈抑制血红素的合成,从而降低 ALAS1 的表达,使肝脏的 ALAS1 水平降低^[27]。因为静脉注射血红素存在血栓形成、铁过载等不良反应,美国推进转化科学中心罕见疾病临床研究网络卟啉病联合会建议对于发作频繁的患者(每年发作 4 次及以上)可考虑预防性输注或按需输注。这些患者的管理需高度个体化,由于高铁血红素含有 9% 的铁,长时间反复使用会导致铁过载,从而造成肝损伤和纤维化。因此,进行预防性或反复高铁血红素治疗的患者需要每 3 ~ 6 个月或输注 12 个剂量后检测血清铁蛋白^[28]。

(3)红细胞交换疗法:血浆置换术曾被报道作为晚期肝 EPP 患者的辅助治疗。由于红细胞内原卟啉的浓度比血浆高数十倍,因此,有研究者采取红细胞交换疗法治疗红细胞生成性卟啉病,将 EPP 患者含有高原卟啉的红细胞采出后,补充超过采出量的正常健康人红细胞,即红细胞交换疗法,能降低 EPP 患者血液中原卟啉水平,且肝内胆汁淤积得到逆转^[29]。补充正常人红细胞的目的主要是为了抑制其采出后,骨髓造血增强,引起的血红素合成增加带来的卟啉合成增加。我们应用红细胞交换疗法定期治疗 1 例 EPP 患者,10 年来患者病情稳定,没有进展,也无急性发作,总之,这是一项值得进一步探索性的治疗方法。

4. 肝损伤的治疗

根据肝损伤的不同程度和临床表型,结合实验室检查情况予相应的保肝利胆治疗:胆汁淤积是常见的临床表现,可予熊去氧胆酸口服治疗;终末期肝病的卟啉病患者及高铁血红素仍无法控制的急性卟啉病患者可行肝移植治疗。移植后仍然要积极预防诱发卟啉病急性发作的危险因素。

5. 对症治疗

对于疼痛的治疗,轻度疼痛可选用对乙酰氨基酚^[4],对于严重疼痛最好选择非肠道麻醉剂(如吗啡、海洛因和芬太尼),哌替啶是不安全的,应避免使用^[30]。对于恶心和呕吐可用奋乃静或昂丹司琼控制,但甲氧氯普胺被认为是不安全的^[31]。对于心动过速和高血压患者的治疗,首选药物是 β -受体阻滞剂、血管紧张素转换酶抑制剂和钙通道阻滞剂(地尔硫卓)。许多抗癫痫药物均可诱发 AIP 的急性发作,如患者出现癫痫发作,可用地西泮、氯硝西泮或硫酸镁控制^[4],禁止使用巴比妥类药物^[25]。

6. 新的治疗方法

基因药物治疗:Givosiran 是一种皮下使用的 N-乙酰半乳糖胺结合 RNA 干扰治疗,以肝脏 ALAS1 为靶点的基因药物,2019 年美国食品药品监督管理局(FDA)已批准其上市^[31]。前期的药物临床试验结果显示,Givosiran 组患者较安慰剂组卟啉病急性发作减少了 70%^[32]。目前该药物在我国尚未上市。

六、小结与展望

卟啉病是一组复杂的临床异质性疾病,影响多个器官和系统,需要多学科共同诊治共同管理的疾病,从而避免急性发作及生活质量降低。要实现这个目的,首先应提高临床医生对本病的认识水平和诊治能力,减少漏诊和误诊,早期诊断、及时治疗、控制急性发作和预防发作;其次应建立卟啉病患者诊断、治疗和咨询的标准化诊疗流程;最后应加强对患者的教育,在日常生活中作好预防,尽量避免引起急性发作的诱因,规律随访、规范治疗。随着对卟啉病的深入认识和基因工程及生物技术的迅猛发展,预计未来卟啉病的治疗方法和新的药物,包括基因治疗、酶替代治疗药物会逐渐上市并应用到临床,造福卟啉病患者。

参 考 文 献

- [1] Rigor J, Pinto SA, Martins-Mendes D. Porphyrrias: A clinically based approach[J]. Eur J Intern Med, 2019, 67: 24-29.
- [2] Bissell DM, Anderson KE, Bonkovsky HL. Porphyrria [J]. N Engl J Med, 2017, 377(9): 862-872.
- [3] Bonkovsky HL, Guo JT, Hou W, et al. Porphyrin and heme metabolism and the porphyrias[J]. Compr Physiol, 2013, 3(1): 365-401.
- [4] 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.
- [5] McGuire BM, Bonkovsky HL, Carithers RL Jr, et al. Liver transplantation for erythropoietic protoporphyria liver disease[J]. Liver Transpl, 2005, 11(12): 1590-1596.
- [6] Do KD, Banner BF, Katz E, et al. Benefits of chronic plasmapheresis and intravenous heme-albumin in erythropoietic protoporphyria after orthotopic liver transplantation[J]. Transplantation, 2002, 73(3): 469-472.
- [7] Besnard C, Schmitt C, Galmiche-Rolland L, et al. Bone Marrow Transplantation in Congenital Erythropoietic Porphyria: Sustained Efficacy but Unexpected Liver Dysfunction[J]. Biol Blood Marrow Transplant, 2020, 26(4): 704-711.
- [8] Magnus IA, Jarrett A, Pranker TD, et al. Erythropoietic protoporphyria. A new porphyria syndrome with solar urticaria due to protoporphyrinaemia[J]. Lancet, 1961, 2(7200): 448-451.
- [9] DeLeo VA, Poh-Fitzpatrick M, Mathews-Roth M, et al. Erythropoietic protoporphyria. 10 years experience[J]. Am J Med, 1976, 60(1): 8-22.
- [10] Todd DJ. Gallstones in children[J]. Am J Dis Child, 1991, 145(9): 971-972.
- [11] Cox TM, Alexander GJ, Sarkany RP. Protoporphyria[J]. Semin Liver Dis, 1998, 18(1): 85-93.
- [12] Mooyaart BR, de Jong GM, van der Veen S, et al. Hepatic disease in erythropoietic protoporphyria[J]. Dermatologica, 1986, 173(3): 120-130.
- [13] Rademakers LH, Cleton MI, Kooijman C, et al. Early involvement of hepatic parenchymal cells in erythrohepatic protoporphyria? An ultrastructural study of patients with and without overt liver disease and the effect of chenodeoxycholic acid treatment[J]. Hepatology, 1990, 11(3): 449-457.
- [14] Mathews-Roth MM. The consequences of not diagnosing erythropoietic protoporphyria[J]. Arch Dermatol, 1980, 116(4): 407.
- [15] Fracanzani AL, Taioli E, Sampietro M, et al. Liver cancer risk is increased in patients with porphyria cutanea tarda in comparison to matched control patients with chronic liver disease[J]. J Hepatol, 2001, 35(4): 498-503.
- [16] Gisbert JP, García-Buey L, Alonso A, et al. Hepatocellular carcinoma risk in patients with porphyria cutanea tarda[J]. Eur J Gastroenterol Hepatol, 2004, 16(7): 689-692.
- [17] Sardh E, Wahlin S, Björnstedt M, et al. High risk of primary liver cancer in a cohort of 179 patients with Acute Hepatic Porphyria[J]. J Inherit Metab Dis, 2013, 36(6): 1063-1071.
- [18] Kauppinen R, Mustajoki P. Acute hepatic porphyria and hepatocellular carcinoma[J]. Br J Cancer, 1988, 57(1): 117-120.
- [19] Komatsu H, Sajima Y, Imamura K, et al. An ultrastructural study of the liver in erythropoietic protoporphyria[J]. Med Electron Microsc, 2000, 33(1): 32-38.
- [20] Koningsberger JC, Rademakers LH, van Hattum J, et al. Exogenous protoporphyrin inhibits Hep G2 cell proliferation, increases the intracellular hydrogen peroxide concentration and causes ultrastructural alterations[J]. J Hepatol, 1995, 22(1): 57-65.
- [21] Bruguera M, Esquerda JE, Mascaró JM, et al. Erythropoietic protoporphyria. A light, electron, and polarization microscopical study of the liver in three patients[J]. Arch Pathol Lab Med, 1976, 100(11): 587-589.
- [22] Andersson C, Bjersing L, Lithner F. The epidemiology of hepatocellular carcinoma in patients with acute intermittent porphyria[J]. J Intern Med, 1996, 240(4): 195-201.
- [23] Menezes PR, González CB, DeSouza AO, et al. Effect of 5-aminolevulinic acid on the expression of carcinogenesis-related proteins in cultured primary hepatocytes[J]. Mol Biol Rep, 2018, 45(6): 2801-2809.
- [24] Oliveri LM, Davio C, Battle AM, et al. ALAS1 gene expression is down-regulated by Akt-mediated phosphorylation and nuclear exclusion of FOXO1 by vanadate in diabetic mice[J]. Biochem J, 2012, 442(2): 303-310.
- [25] Anderson KE. Acute hepatic porphyrias: Current diagnosis & management[J]. Mol Genet Metab, 2019, 128(3): 219-227.
- [26] Scassa ME, Varone CL, Montero L, et al. Insulin inhibits delta-aminolevulinic acid synthase gene expression in rat hepatocytes and human hepatoma cells[J]. Exp Cell Res, 1998, 244(2): 460-469.
- [27] Fontanellas A, Ávila MA, Berraondo P. Emerging therapies for acute intermittent porphyria[J]. Expert Rev Mol Med, 2016, 18: e17.
- [28] Willandt B, Langendonk JG, Biermann K, et al. Liver Fibrosis Associated with Iron Accumulation Due to Long-Term Heme-Arginate Treatment in Acute Intermittent Porphyria: A Case Series[J]. JIMD Rep, 2016, 25: 77-81.
- [29] Honda Y, Kawakami Y, Kan H, et al. A second attack of cholestasis associated with erythropoietic protoporphyria was successfully treated by plasma exchange and blood transfusion[J]. Clin J Gastroenterol, 2014, 7(4): 333-337.
- [30] Cardenas JL, Guerrero C. Acute intermittent porphyria: general aspects with focus on pain[J]. Curr Med Res Opin, 2018, 34(7): 1309-1315.
- [31] de Paula Brandão PR, Títze-de-Almeida SS, Títze-de-Almeida R. Leading RNA Interference Therapeutics Part 2: Silencing Delta-Aminolevulinic Acid Synthase 1, with a Focus on Givosiran[J]. Mol Diagn Ther, 2020, 24(1): 61-68.
- [32] Scott LJ. Givosiran: First Approval[J]. Drugs, 2020, 80(3): 335-339.

(收稿日期:2024-03-19)

(本文编辑:高婷)