

## · 病例报告 ·

由 POR 基因的纯合型突变 R457H 所导致的 POR 缺陷症：  
病例研究及文献回顾

王晓黎 白杨 李金慧 刘静 李亚彩 关海霞

**Homozygous mutation of R457H in POR gene which cause P450 oxidoreductase deficiency: a case report and review of the literatures** Wang Xiaoli, Bai Yang, Li Jinhui, Liu Jing, Li Yacai, Guan Haixia.

Key Laboratory of Endocrine Diseases of Liaoning Province, Department of Endocrinology and Metabolism, Institute of Endocrinology, The First Affiliated Hospital, China Medical University, Shenyang 110001, China

Corresponding author: Wang Xiaoli, Email: wlittlepear@163.com

细胞色素 P450 氧化还原酶(POR)在内质网将 NADPH 的电子传递给细胞色素 P450 酶类,令其发挥药物和毒物代谢、类固醇激素合成等作用<sup>[1]</sup>。由于 P450 酶类参与多种底物的催化,因此 POR 基因缺陷可引起不同程度的类固醇激素代谢障碍、药物和毒物代谢障碍,导致 POR 缺陷症(PORD)。PORD 于 2004 年开始由多个研究组报道,至今已报道病例近百例<sup>[2]</sup>。PORD 的临床表现各异,易与 21-羟化酶缺陷症(21-OHD)、多囊卵巢综合征、Antley-Bixler 综合征等相混淆,故临床容易误诊,本研究报道 1 例 PORD 患者及其父母的临床资料和基因学分析,并对现有已报道病例作一回顾,以加强临床医师对本疾病的认识。

## 1 病例介绍

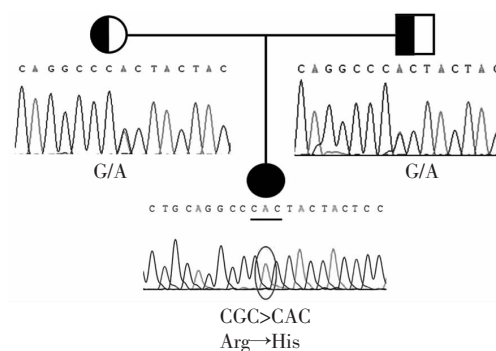
1.1 病史及查体 患者女性,27 岁,因“闭经原因待查”至我院内分泌科门诊就诊,既往于出生时有阴道闭锁,后行手术整形治疗,进入青春期后曾因“卵巢囊肿”行手术治疗,在外院曾按多囊卵巢综合征治疗,应用克龄蒙等药物行人工周期,后因 17-羟基孕酮升高怀疑 21-OHD,进一步来我院行 CYP21A2 基因检测。平素无乏力、食欲减退等表现。患者为家中独女,父母外貌同常人,母亲顺产,未描述围产期有异常,无生殖系统疾病史,父母无亲缘关系。查体:身高 165 cm,体重 55 kg,上部量 80 cm,下部量 85 cm,无多毛、痤疮等高雄激素表现,无紫纹,自述自幼手掌掌指关节弯曲握拳费力,乳腺发育正常,外

生殖器发育基本正常,Prader 分级 I 级。

1.2 辅助检查 彩色超声提示患者左侧卵巢存在 1.2 cm × 1.4 cm 液性暗区,右侧卵巢至子宫后方存在 9.5 cm × 6.3 cm × 4.3 cm 囊肿。双手数字放射线成像示未见骨骼异常。肾上腺 CT 提示未见明显增生改变。患者及父母的各项化验指标见表 1,结果提示患者孕酮及 17-羟基孕酮明显升高,而雄激素无明显升高,清晨促肾上腺皮质激素(ACTH)明显升高,皮质醇为正常值下限,其余项目及父母检查结果未见明显异常。第二天复查一次清晨 ACTH 提示为正常(48.75 ng/L),皮质醇仍为正常下限(268.8 nmol/L)。

1.3 基因检测 提取外周血基因组 DNA 后,对 CYP21A2 及 POR 基因进行全部外显子以及外显子内含子交接部分的直接测序,测序引物如有需要可咨询笔者(CYP21A2 基因)及见文献(POR 基因)<sup>[3]</sup>。

患者 CYP21A2 基因检测未见异常,POR 基因检测提示存在位于外显子 11 的一处纯合突变 c.1370G > A,导致第 457 位精氨酸变为组氨酸(R457H),其父母分别为该位点杂合突变携带者,见图 1。



注:POR:P450 氧化还原酶

图 1 患者及家系的 POR 基因测序结果

DOI:10.3760/cma.j.issn.1673-4157.2017.03.019

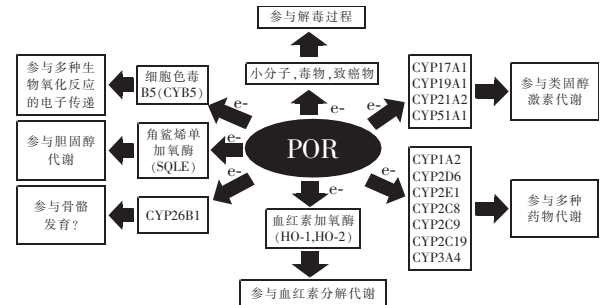
作者单位:110001 沈阳,中国医科大学附属第一医院内分泌科,内分泌研究所,辽宁省内分泌疾病重点实验室

通信作者:王晓黎,Email:wlittlepear@163.com

## 2 讨论与文献回顾

PORD 是一种罕见的先天性肾上腺皮质增生症 (CAH), 以往未被正确认识, 直到 2004 年 Fluck 等报道了这种特殊的 CAH 由 POR 基因突变所导致, 并证实 POR 基因突变可导致 P450 酶的活性降低, 包括 CYP21A2、CYP17A1 和 CYP19A1<sup>[3]</sup>。POR 可为所有的 P450 酶提供电子使其发挥作用, 同时它也可对于一些蛋白和小分子提供电子来源 (图 2), 从而在生物合成、胆固醇代谢、性激素代谢、药物毒物代谢等重要的生命活动中发挥作用。另外, POR 基因突变类型的不同使 POR 活性丧失程度各异。因此, PORD 的临床表现多种多样, 从仅仅表现为月经紊乱, 到严重的两性畸形和骨骼畸形, 甚至胎死宫内。目前国外文献报道 PORD 男女比例大致相当 (51/45), 主要为

日裔和欧裔, 多数为新生儿或胎儿 (76/100), 成人较少 (24/100), 其临床表现主要包括: 出生时激素水平异常 (87/98), 两性畸形 (74/100), Antley-Bixler 综合征样骨骼畸形 (84/100) 和成人后的青春期发育延迟、不孕、不育、潜在的肾上腺皮质功能减退 (47/78), 见表 2<sup>[4-11]</sup>。



注: POR: P450 氧化还原酶

图 2 POR 参与多种生物学途径示意图

表 1 患者及家系的生化检查结果

项目	患者	父亲	母亲
年龄 (岁)	27	55	54
FT (pmol/L)	6.10 (0.77 ~ 33.03)	116.00 (55.05 ~ 183.50)	6.42 (0.77 ~ 33.03)
SHBG (nmol/L)	80.00 (18.00 ~ 114.00)	9.00 (13.00 ~ 71.00)	48.50 (18.00 ~ 114.00)
T (nmol/L)	<0.69 (0.69 ~ 2.77)	27.70 (9.08 ~ 55.23)	<0.69 (0.69 ~ 2.15)
AND (nmol/L)	<1.05 (2.09 ~ 10.82)	4.76 (1.05 ~ 11.52)	1.53 (2.09 ~ 10.82)
DHEA (μmol/L)	0.76 (0.95 ~ 11.67)	1.70 (2.17 ~ 15.20)	1.95 (0.95 ~ 11.67)
E <sub>2</sub> (pmol/L)	244.00 (73.40 ~ 587.00)	117.00 (73.40 ~ 206.00)	106.00 (73.40 ~ 110.00)
P (nmol/L)	8.68 (0.64 ~ 3.60)	1.17 (0.86 ~ 2.90)	<0.64 (0.64 ~ 3.20)
17-OHP (μg/L)	9.60 (0.10 ~ 0.80)	0.80 (0.50 ~ 2.10)	1.20 (0.13 ~ 0.51)
LH (IU/L)	4.78 (1.10 ~ 11.60)	7.76 (0.80 ~ 7.60)	50.60 (11.3 ~ 398.00)
FSH (IU/L)	7.14 (2.80 ~ 11.30)	12.30 (0.70 ~ 11.10)	92.90 (21.70 ~ 153.00)
PRL (IU/L)	443.00 (40.00 ~ 530.00)	119.00 (40.00 ~ 530.00)	111.00 (40.00 ~ 530.00)
ACTH (ng/L)	48.75 (7.20 ~ 63.30)	48.71 (7.20 ~ 63.30)	10.77 (7.20 ~ 63.30)
COR (nmol/L)	198.50 (171.00 ~ 536.00)	497.80 (171.00 ~ 536.00)	244.10 (171.00 ~ 536.00)

注: 括号中为参考范围; FT: 游离睾酮; SHBG: 性激素结合球蛋白; T: 睾酮; AND: 雄烯二酮; DHEA: 脱氢表雄酮; E<sub>2</sub>: 雌二醇; P: 孕酮; 17-OHP: 17-羟孕酮; LH: 黄体生成素; FSH: 卵泡刺激素; PRL: 催乳素; ACTH: 促肾上腺皮质激素; COR: 皮质醇

表 2 国外文献中已报道 POR 缺陷症患者总结<sup>a</sup>

病例数	种族 (日/欧或其他)	性别 (女/男)	年龄 (婴幼儿/成人)	POR 基因突变数	骨骼畸形	性腺畸形	激素异常或青春期发育延迟	肾上腺功能不足或危象	女性卵巢囊肿	参考文献
2	0/2	1/0	2/0	4/4	2	2	—	—	—	[4]
30 <sup>b</sup>	0/30	18/12	23/7	54/60	27	22	28	24/27	4/4	[5]
2	0/2	2/0	2/0	4/4	2	2	2	2/2	0/2	[6]
4	0/4	3/1	2/2	8/8	3	3	4	4/4	0/4	[7]
35 <sup>c</sup>	35/0	19/16	21/14	70/70	28	26	35	10/35	8/18	[8]
4	0/4	0/4	4/0	8/8	0	4	4	4/4	—	[9]
1	0/1	1/0	1/0	1/2	1	1	1	—	—	[10]
19/38 <sup>d</sup>	3/16	6/10	19/0	34/38	19	12	10	2/5	—	[11]
3/4 <sup>e</sup>	0/3	1/2	2/1	5/6	2	2	3	1/1	1/1	[3]

注: <sup>a</sup>因新文献中部分病例与旧文献中重复, 故文献年代顺序为从新到旧, 重复病例略去; <sup>b</sup> 本文献中记录 30 例患者, 其中 17 例与旧文献中病例重复, 旧文献未列于此表; <sup>c</sup> 本文献中记录 35 例患者, 其中 23 例与旧文献中病例重复, 旧文献未列于此表; <sup>d</sup> 本文献中记录 38 例患者, 其中 32 例疑诊 Antley-Bixler 综合征的患者中, 19 例发现 POR 基因突变, 9 例发现 FGFR2 基因和 3 突变, 4 例未发现突变。另外 6 例为 Beare-Stevenson 综合征; <sup>e</sup> 本文献为第一个报道 POR 缺陷症的文献, 其中 1 例与后续大队列病例重复, 故略去便于统计; POR: P450 氧化还原酶

由于CYP17A1活性降低,女性胎儿肾上腺会产生堆积大量17- $\alpha$ 羟孕酮(17-OHP),通过一系列反应最终产生双氢睾酮(也称为后门途径)<sup>[12]</sup>。这种活性很强的雄激素使母亲在孕期出现明显的男性化和胎儿出现阴蒂肥大等性畸形。回顾本例患者在出生时曾有阴道闭锁,但未询问出母亲孕期男性化的病史。由于17-OHP明显升高,新生儿筛查时会发现PORD患者,并可能被误诊为21-OHD。当患者成年后,CYP17A1活性降低主要表现为性激素合成障碍,女性的男性化不再作为主要临床表现,而会出现不同程度的青春期发育延迟<sup>[12]</sup>。本例患者主要表现为闭经。另外,在已报道的成年女性患者和本例患者都发现了巨大的卵巢囊肿,加上无排卵、闭经的病史,易被误诊为多囊卵巢综合征<sup>[13]</sup>。这是由于雌激素降低造成高促性腺激素性腺功能减退,促性腺激素(主要为黄体生成素)水平升高会刺激卵巢增长,另一方面,POR基因突变使CYP51A1活性降低,造成促减数分裂甾醇合成减少,进而使卵母细胞的减数分裂和成熟障碍。在上述双重因素作用下,PORD的卵巢囊肿比其他激素合成障碍所致的卵巢囊肿更难控制,往往需要手术治疗配合长期糖皮质激素和性激素替代治疗,以避免复发<sup>[13]</sup>。本例患者曾手术切除一次卵巢巨大囊肿,但因诊断不明,未给予规律的激素替代治疗,很快卵巢囊肿复发,在本院给予小剂量糖皮质激素治疗和雌、孕激素序贯治疗后,其卵巢囊肿逐渐减轻。

同21-OHD相似,PORD患者虽然基础ACTH和皮质醇水平大致正常,但给予ACTH兴奋后大部分患者(47/78)存在肾上腺皮质储备功能不足<sup>[2]</sup>。因此,在疾病、炎症反应、应激、手术时,尤其需要对PORD患者做出肾上腺危象的风险评估,部分患者还需要长期给予糖皮质激素替代治疗。PORD患者的盐皮质激素功能缺陷不明显,但在携带纯合型突变A287P突变的PORD患者中,发现与17-OHD类似的血压升高表现(去氧皮质酮增加所致)<sup>[14]</sup>。因此也需要定期对PORD患者进行血压监测。

PORD的另一个重要临床特点就是存在不同程度的Antley-Bixler综合征样骨骼畸形(84/100),在POR基因被确认之前,很多病例曾被认为是Antley-Bixler综合征的一个亚型。骨骼畸形主要包括:面中部发育不全、颅缝早闭、手足畸形、大关节骨性愈合和股骨弯曲。POR基因的复合杂合型突变和纯合型突变的骨骼畸形更为严重,同时也与突变影响酶

学活性的差异相关<sup>[5]</sup>。本例患者为纯合型R457H突变,存在掌指关节挛缩,但不属于典型的骨骼畸形,甚至在以前从未因此症状而就医。PORD骨骼畸形的发病机制尚不明确。

目前文献中已报道近200种POR基因突变和单核苷酸多态性,其中包括60多种变义突变<sup>[2]</sup>。其中,根据目前文献报道的病例,日本人中最常见的突变类型为R457H(51/78,65.4%),欧洲及其他人种中最常见的类型为A287P(42/124,33.9%),具有明显的种族差异性<sup>[3-11]</sup>。R457H突变曾被认为仅存在于日本人种当中,但陆续有文献报道该突变也存在于欧裔人群及一名中国女性杂合携带者<sup>[13]</sup>。国内关于PORD仅协和医院曾报道2例R457H的杂合携带者<sup>[15-16]</sup>。本例患者为国内报道的第3例PORD患者,并且为纯合型R457H,其父母分别为该位点的杂合突变携带者且并无亲缘关系,这提示R457H携带者在中国人中可能并非罕见,还需对大规模人群进行研究证实。

另外,肝脏中参与药物代谢的所有P450酶以及血红素氧化酶都由POR提供电子,因此POR基因突变或单核苷酸多态性也会影响到人体的药物代谢以及影响人体疟疾和败血症等的进展<sup>[17]</sup>。在PORD患者应用各种药物时,一定要注意药物不良反应增加的潜在风险。

综上,本研究报道1例罕见的PORD患者及家系,并结合文献总结分析了患者的各种临床表现、发生机制及基因型特点,以期提高临床医师对该疾病的认识。对于PORD的治疗经验尚比较有限,糖皮质激素、性激素替代治疗的使用时机、剂量和疗程尚不明确,还有待于在更多人群中进行研究。

## 参 考 文 献

- [1] Flück CE, Nicolo C, Pandey AV. Clinical, structural and functional implications of mutations and polymorphisms in human NADPH P450 oxidoreductase [J]. *Fundam Clin Pharmacol*, 2007, 21 (4): 399-410. DOI: 10.1111/j.1472-8206.2007.00520.x.
- [2] Pandey AV, Flück CE. NADPH P450 oxidoreductase: structure, function, and pathology of diseases [J]. *Pharmacol Ther*, 2013, 138 (2): 229-254. DOI: 10.1016/j.pharmthera.2013.01.010.
- [3] Flück CE, Tajima T, Pandey AV, et al. Mutant P450 oxidoreductase causes disordered steroidogenesis with and without Antley-Bixler syndrome [J]. *Nat Genet*, 2004, 36 (3): 228-230. DOI: 10.1038/ng1300.
- [4] Tzetzis M, Konstantinidou A, Sofocleous C, et al. Compound het-

- erozygosity of a paternal submicroscopic deletion and a maternal missense mutation in POR gene: Antley-bixler syndrome phenotype in three sibling fetuses [J]. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol*, 2016, 106 (7) :536-541. DOI: 10.1002/bdra.23492.
- [5] Krone N, Reisch N, Idkowiak J, et al. Genotype-phenotype analysis in congenital adrenal hyperplasia due to P450 oxidoreductase deficiency [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2012, 97 (2) : E257-E267. DOI: 10.1210/jc.2011-0640.
- [6] Flück CE, Mallet D, Hofer G, et al. Deletion of P399\_E401 in NADPH cytochrome P450 oxidoreductase results in partial mixed oxidase deficiency [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2011, 412 (4) :572-577. DOI: 10.1016/j.bbrc.2011.08.001.
- [7] Sahakitrungruang T, Huang N, Tee MK, et al. Clinical, genetic, and enzymatic characterization of P450 oxidoreductase deficiency in four patients [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2009, 94 (12) : 4992-5000. DOI: 10.1210/jc.2009-1460.
- [8] Fukami M, Nishimura G, Homma K, et al. Cytochrome P450 oxidoreductase deficiency: identification and characterization of bi-allelic mutations and genotype-phenotype correlations in 35 Japanese patients [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2009, 94 (5) :1723-1731. DOI: 10.1210/jc.2008-2816.
- [9] Herskovitz E, Parvari R, Wudy SA, et al. Homozygous mutation G539R in the gene for P450 oxidoreductase in a family previously diagnosed as having 17,20-lyase deficiency [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2008, 93 (9) :3584-3588. DOI: 10.1210/jc.2008-0051.
- [10] Scott RR, Gomes LG, Huang N, et al. Apparent manifesting heterozygosity in P450 oxidoreductase deficiency and its effect on co-existing 21-hydroxylase deficiency [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2007, 92 (6) :2318-2322. DOI:10.1210/jc.2006-2345.
- [11] Huang N, Pandey AV, Agrawal V, et al. Diversity and function of mutations in p450 oxidoreductase in patients with Antley-Bixler syndrome and disordered steroidogenesis [J]. *Am J Hum Genet*, 2005, 76 (5) :729-749. DOI:10.1086/429417.
- [12] Fukami M, Homma K, Hasegawa T, et al. Backdoor pathway for dihydrotestosterone biosynthesis: implications for normal and abnormal human sex development [J]. *Dev Dyn*, 2013, 242 (4) : 320-329. DOI: 10.1002/dvdy.23892.
- [13] Idkowiak J, O'Riordan S, Reisch N, et al. Pubertal presentation in seven patients with congenital adrenal hyperplasia due to P450 oxidoreductase deficiency [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2011, 96 (3) :E453-E462. DOI: 10.1210/jc.2010-1607.
- [14] Tomalik-Scharte D, Maiter D, Kirchheiner J, et al. Impaired hepatic drug and steroid metabolism in congenital adrenal hyperplasia due to P450 oxidoreductase deficiency [J]. *Eur J Endocrinol*, 2010, 163 (6) :919-924. DOI: 10.1530/EJE-10-0764.
- [15] 茅江峰, 伍学焱, 聂敏, 等. 第 192 例阴蒂增大-青春不发育-多囊卵巢-骨骼畸形 [J]. *中华医学杂志*, 2009, 89 (46) : 3304-3306. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0376-2491.2009.46.016.
- [16] 茅江峰, 聂敏, 高劲松, 等. P450 氧化还原酶缺陷症的临床表现和羊水穿刺产前诊断的意义 [J]. *基础医学与临床*, 2013, 33 (1) : 24-27.
- [17] Pandey AV, Flück CE, Mullis PE. Altered heme catabolism by heme oxygenase-1 caused by mutations in human NADPH cytochrome P450 reductase [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2010, 400 (3) :374-378. DOI: 10.1016/j.bbrc.2010.08.072.

(收稿日期:2016-07-10)

(上接第 209 页)

- [17] Cheng SM, Ho TJ, Yang AL, et al. Exercise training enhances cardiac IGF1R/PI3K/Akt and Bcl-2 family associated pro-survival pathways in streptozotocin-induced diabetic rats [J]. *Int J Cardiol*, 2013, 167 (2) :478-485. DOI: 10.1016/j.ijcard.2012.01.031.
- [18] Burgoyne JR, Mongue-Din H, Eaton P, et al. Redox signaling in cardiac physiology and pathology [J]. *Circ Res*, 2012, 111 (8) : 1091-1106. DOI:10.1161/CIRCRESAHA.111.255216.
- [19] Gimenes C, Gimenes R, Rosa CM, et al. Low intensity physical exercise attenuates cardiac remodeling and myocardial oxidative stress and dysfunction in diabetic rats [J]. *J Diabetes Res*, 2015, 2015:457848. DOI: 10.1155/2015/457848.
- [20] Grijalva J, Hicks S, Zhao X, et al. Exercise training enhanced myocardial endothelial nitric oxide synthase (eNOS) function in diabetic Goto-Kakizaki (GK) rats [J]. *Cardiovasc Diabetol*, 2008, 7:34. DOI: 10.1186/1475-2840-7-34.
- [21] Muthusamy VR, Kannan S, Sadhaasivam K, et al. Acute exercise stress activates Nrf2/ARE signaling and promotes antioxidant mechanisms in the myocardium [J]. *Free Radic Biol Med*, 2012, 52 (2) :366-376. DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2011.10.440.
- [22] Narasimhan M, Rajasekaran NS. Exercise, Nrf2 and antioxidant signaling in cardiac aging [J]. *Front Physiol*, 2016, 7:241. DOI: 10.3389/fphys.2016.00241.
- [23] Silva E, Natali AJ, Silva MF, et al. Ventricular remodeling in growing rats with experimental diabetes: the impact of swimming training [J]. *Pathol Res Pract*, 2013, 209 (10) :618-626. DOI: 10.1016/j.prp.2013.06.009.
- [24] Cohen ND, Dunstan DW, Robinson C, et al. Improved endothelial function following a 14-month resistance exercise training program in adults with type 2 diabetes [J]. *Diabetes Res Clin Pract*, 2008, 79 (3) :405-411. DOI:10.1016/j.diabres.2007.09.020.
- [25] Lund J, Hafstad AD, Boardman NT, et al. Exercise training promotes cardioprotection through oxygen-sparing action in high fat-fed mice [J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2015, 308 (8) : H823-H829. DOI: 10.1152/ajpheart.00734.2014.
- [26] Kim JA, Montagnani M, Koh KK, et al. Reciprocal relationships between insulin resistance and endothelial dysfunction: molecular and pathophysiological mechanisms [J]. *Circulation*, 2006, 113 (15) : 1888-1904. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.105.563213.

(收稿日期:2016-04-30)