

“特殊类型糖尿病”专题

· 综述 ·

急性间歇性卟啉病与糖代谢

李青阳¹ 任毅² 王建红³ 杨静²¹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; ³山西医科大学附属心血管病医院神经内科,太原 030024

通信作者:杨静,Email: yangjlm@126.com

【摘要】 急性间歇性卟啉病(AIP)临床表现复杂多样,可累及全身多个系统。部分卟啉病患者可伴有糖尿病,故卟啉病一直被列为特殊类型糖尿病之中。AIP 可能通过血红素缺乏、过氧化物酶体增殖物激活受体- γ 共激活物-1 α (PGC-1 α)的表达增强、炎症作用、抵抗素的升高、线粒体损伤等多方面机制影响血糖水平。糖代谢也可对卟啉代谢产生影响。禁食可导致 AIP 的急性发作,而 2 型糖尿病的发病和高糖饮食对卟啉病有一定的“保护作用”。葡萄糖在急性肝卟啉病发作时的有益作用可能得益于胰岛素水平的升高。机体是一个有机的整体,卟啉代谢与糖代谢之间存在着联系,但仍需要进一步关注和明确。

【关键词】 急性间歇性卟啉病;卟啉病;糖尿病;特殊类型糖尿病

基金项目:山西省重点研发计划项目(201903D321127);山西省卫生计划生育委员会课题(2017043)

DOI:10.3760/cma.j.cn121383-20200515-05039

Acute intermittent porphyria and glucose metabolism Li Qingyang¹, Ren Yi², Wang Jianhong³, Yang Jing². ¹The First Clinical Medical College, Shanxi Medical University, Taiyuan 030001, China; ²Department of Endocrinology, the First Hospital of Shanxi Medical University, Taiyuan 030001, China; ³Department of Neurology, Cardiovascular Hospital Affiliated to Shanxi Medical University, Taiyuan 030024, China
Corresponding author: Yang Jing, Email: yangjlm@126.com

【Abstract】 Acute intermittent porphyria (AIP) has complex and diverse clinical manifestations, of ten involves multiple systems. Some patients with porphyria may be accompanied by diabetes, so porphyria has always been listed as a special type of diabetes. AIP may affect the level of blood glucose through heme deficiency, enhanced expression of peroxisome proliferator-activated receptor γ coactivator-1 α (PGC-1 α), inflammation, increased resistin, mitochondrial dysfunction and other mechanisms. Glucose metabolism also affects porphyrin metabolism. Fasting can lead to acute attacks of AIP; the onset of type 2 diabetes and a high carbohydrate diet have a "protective effect" on porphyria. The beneficial effect of glucose on AIP may be due to increased insulin levels. The body is an organic whole, and there is a association between porphyrin metabolism and glucose metabolism, but it still needs further attention and clarification.

【Keywords】 Acute intermittent porphyria; Porphyria; Diabetes mellitus; Specific type of diabetes

Fund program: Key Research and Development Projects of Shanxi Province of China (201903D321127); Project of Shanxi Provincial Health and Family Planning Commission(2017043)

DOI:10.3760/cma.j.cn121383-20200515-05039

急性间歇性卟啉病(acute intermittent porphyria, AIP)是一种常染色体显性遗传病,多于青春后期发病,女性多发于男性^[1],在欧洲国家较为多见。据文献报道,2010 年 AIP 在欧洲的患病率约为 1/75 000,由于“创始者效应”,在瑞典更为多见,约为 1/1 000^[2]。2013 年的一项研究报道,AIP 在欧洲

国家的患病率和发病率分别约为 5.9/百万和 0.13/百万,而在瑞典则分别约为 23/百万和 0.51/百万^[3]。2013 年的数据较 2010 年相比下降,可能是由于越来越多的人进行了相关的基因筛查和咨询,采取了预防措施。但 AIP 在亚洲国家的报道一直都较为少见。

AIP 临床表现复杂,可累及全身多个系统。越来越多的证据表明,卟啉代谢与糖代谢之间存在一定的联系,禁食、低碳水化合物饮食可诱导 AIP 的急性发作,而增加碳水化合物的摄取、葡萄糖输注可有效缓解 AIP 的症状^[1]。早期研究发现卟啉病易与糖尿病伴发,故一直作为亚型被列在糖尿病的分类中^[4]。本文就 AIP 与糖代谢之间的关系及研究进展综述如下。

1 AIP 概况

AIP 是由于编码卟胆素原脱氨酶 (porphobilinogen deaminase, PBGD) 的基因发生突变,从而导致血红素合成障碍的一种代谢性疾病^[1]。AIP 的急性发作往往与肝脏 5-氨基乙酰丙酸合酶 1 (5-aminolevulinic acid synthase 1, ALAS1) 的诱导有关^[5]。血红素作为代谢终产物,对 ALAS1 有负反馈调节作用^[1]。PBGD 活性下降使得血红素合成减少,对 ALAS1 的抑制作用解除,进而造成具有神经毒性的卟啉前体——卟胆素原 (porphobilinogen, PBG) 以及 5-氨基乙酰丙酸 (5-aminolevulinic acid, ALA) 过量蓄积^[6]。一般情况下,血红素的缺乏并不足以引起 AIP 症状的急性发作,但当某些诱发因素 (如药物、激素水平紊乱、劳累、压力、饥饿等) 存在时,血红素的合成受到刺激,使得血红素的缺乏被“放大”,对 ALAS1 的诱导增强而发病^[1]。AIP 可表现为剧烈腹痛、恶心、呕吐、心动过速、水电解质紊乱、红棕色尿、焦虑、幻觉、癫痫、进行性周围神经病变等。这些症状大多缺乏特异性,易与其他疾病混淆,常造成诊治的延误^[1,6]。

1.1 AIP 的诊断 诊断 AIP 发作最快速常用的方法是测量 ALA 和 PBG 水平,但这种方式缺乏特异性。AIP 外显率较低,在普通人群中仅有 1% 左右的基因突变携带者可出现 AIP 的症状^[6],即为显性 AIP (manifest acute intermittent porphyria, MAIP) 患者。因此,该病的患病率被明显低估。目前基因筛查是诊断 AIP 最敏感和最特异的方法,它甚至可以识别出无症状的潜在患者——隐匿性 AIP (latent acute intermittent porphyria, LAIP) 患者,可对其进行遗传咨询,避免可能的诱发因素,降低发病风险^[7]。

1.2 AIP 的治疗 AIP 治疗的关键是尽可能地祛除诱发因素。静脉输注血红素是治疗 AIP 最有效的方法^[1],该方案可缓解急性发作期的症状,并预防患者的再次发作,但不能逆转已经出现的神经病变^[2],并且可能引起发热、溶血、血栓性静脉炎、过

敏、铁过载、急性肝肾损伤、肝纤维化等不良反应^[1,6]。促性腺激素释放激素类似物可用于抑制与月经相关的 AIP 的频繁发作^[1]。对于反复发作且血红素治疗无效的患者,可考虑进行肝移植^[2]。目前酶替代治疗、基因治疗以及 RNA 干扰治疗等治疗方案也处在进一步的开发与探索之中。随着病情的进展,AIP 的临床表现可能会不断加重,甚至演变成一种慢性疾病^[8],高血压、肾损害、肝癌等并发症出现的概率也随之增大,因此对于 AIP 患者而言,长期的监控和管理也是不可缺少的^[3]。

2 AIP 对糖代谢的影响

作为一种代谢性疾病,有研究发现部分 AIP 患者伴有糖耐量受损、胰岛素释放延迟^[9]、酮体及乳酸水平升高^[10]等情况出现,并且随着 AIP 症状的缓解,其糖耐量水平大多可恢复正常^[9]。Collantes 等^[11]的实验发现,AIP 小鼠禁食后可出现胰岛素抵抗,其肝脏无法利用储存的糖原,而是通过糖异生来维持体内的血糖水平和促进酮体生成以提供能量,AIP 小鼠的血糖水平高于野生型小鼠。目前的研究发现 AIP 可能从以下几个方面对糖代谢产生影响。

2.1 血红素缺乏 ALAS1 是血红素生物合成的关键酶。Matkovic 等^[12]的动物实验发现,ALAS1 水平的升高可抑制胰岛素降解,并减少糖皮质激素的合成,抑制糖异生和糖原分解,从而降低血糖水平。Saitoh 等^[13]的研究提示,ALAS1 基因缺陷的老龄小鼠可出现胰岛素抵抗、糖耐量受损及线粒体功能障碍。但当 AIP 患者急性发作时,其体内 ALAS1 水平往往升高,那么为何 AIP 患者还常常伴有糖尿病或糖耐量受损的情况出现呢?

为明确造成糖代谢异常的原因,有研究进一步测量了小鼠体内血红素的水平,并使用 ALA 脱水酶抑制剂以阻碍血红素的合成后发现,真正对糖代谢产生影响的是游离血红素的缺乏,而非 ALAS1^[13-14]。血红素诱导血红素加氧酶-1 (hemoxygenase-1, HO-1) 的表达^[15]。而 HO-1 可降低炎症因子的水平、降低氧化应激的影响,减少脂肪生成,从而改善糖耐量和胰岛素敏感性^[16]。AIP 患者出现糖耐量受损和胰岛素抵抗可能与血红素缺乏导致 HO-1 表达减少有关。另外,血红素作为线粒体电子传递链中复合物的辅因子,它的缺乏可能会导致线粒体功能受损、ATP 合成减少^[13],从而对糖代谢造成影响。

2.2 PGC-1 α 的表达增强 过氧化物酶体增殖物激活受体- γ 共激活物-1 α (peroxisome proliferator-activa-

ted receptor γ coactivator 1- α , PGC-1 α) 是核受体和其他转录因子的共同激活体,在肝脏的能量代谢中发挥着重要作用^[17]。Handschin等^[17]发现急性肝卟啉病小鼠在禁食后,其肝脏可诱导PGC-1 α 的表达,并进一步启动肝细胞中 $ALAS1$ 基因的表达,抑制血红素合成途径的酶,使卟啉前体积累增加,提示PGC-1 α 可决定卟啉病症状的严重程度。目前有研究表明,胎儿时期PGC-1 α 水平的升高可诱导氧化应激,激活腺苷酸活化蛋白激酶(AMP-activated protein kinase, AMPK),进而导致胰岛 β 细胞的损伤,胰岛素分泌减少;此外PGC-1 α 还可诱导线粒体解耦联蛋白2(UCP2)的表达,而UCP2的增加可能会导致 β 细胞功能障碍,进而对糖代谢产生影响^[18]。但之前也有动物试验发现,成年后才出现的PGC-1 α 过表达并不会对胰岛素分泌和糖耐量产生影响^[19]。目前关于PGC-1 α 对糖代谢影响的机制仍有待进一步的深入研究以明确。

2.3 炎症反应作用 糖尿病作为一种代谢性疾病,低度炎症反应与糖尿病的发生、发展有关,损伤相关分子模式(damage-associated molecular patterns, DAMPs)参与胰岛素抵抗^[20]。有学者对50例AIP患者进行调查后发现,AIP患者细胞因子、趋化因子、生长因子的水平均显著升高,考虑AIP与低度炎症有关^[21]。并且,该研究中MAIP患者的胰岛素和C肽水平均出现下降,而LAIP患者则未发生变化,提示MAIP患者胰岛素释放的减少可能与疾病活动度增强有关,卟啉前体对胰岛功能产生影响^[21]。但升高的ALA、PBG和卟啉是否作为DAMPs在AIP中发挥作用,以及AIP和糖尿病均可出现胰岛素水平下降和低度炎症反应的原因仍有待阐明。

2.4 抵抗素升高 抵抗素是脂肪细胞释放的一种细胞因子^[22]。2018年Storjord等^[23]进行的一项病例对照研究观察到,MAIP患者的血抵抗素水平明显高于LAIP患者,认为该现象与AIP疾病本身的作用有关。抵抗素可通过破坏胰岛素靶组织中的信号转导、降低AMPK磷酸化水平、诱导脂肪细胞中细胞信号转导抑制因子(SOCS-3)基因的表达等多种途径影响糖脂代谢,降低胰岛素敏感性^[22,24]。

2.5 线粒体损伤 线粒体是血红素合成的主要场所,在有氧代谢中也发挥了重要作用。线粒体损伤可通过多种途径影响胰岛素的分泌、降低胰岛素敏感性^[25]。除了前文提到的血红素缺乏对线粒体功能造成的损伤外,有研究提示ALA的积累可以诱导

氧化应激,破坏线粒体结构,影响线粒体呼吸,对线粒体造成直接损伤^[26]。虽然背后的机制尚未明确,但AIP的急性发作可以通过损伤线粒体进而对糖代谢产生影响的假设似乎是成立的。

3 糖代谢对AIP的影响

临床研究发现,急性发作的AIP患者接受高剂量葡萄糖治疗可使其症状得以缓解,同时患者血尿中ALA、卟啉原和卟啉的浓度也可出现不同程度的减少^[27]。Lithner^[28]对瑞典的16例同时患有2型糖尿病和AIP的患者进行调查,发现这些患者在出现糖尿病后,无一人再次出现AIP的任何症状。这些临床病例提示2型糖尿病的发病和高糖饮食似乎可以减少卟啉病的发作次数和降低症状的严重程度。那么AIP患者的糖代谢是如何影响卟啉代谢的呢?

Handschin等^[17]发现,葡萄糖在急性肝卟啉病发作时的有益作用部分是由于葡萄糖刺激使得血浆中胰岛素水平升高所引起的,胰岛素不仅可以直接减少 $ALAS1$ mRNA的基础水平,还能通过激活肝脏中的蛋白激酶B(Akt),使叉头框蛋白O1(FOXO1)磷酸化,从而破坏FOXO1与PGC-1 α 的结合,抑制PGC-1 α 的表达及功能,从而间接抑制 $ALAS1$ 的表达,减少ALA和PBG的合成。Battle等^[5]给予小鼠链脲佐菌素以抑制其体内胰岛素水平后发现,小鼠肝脏 $ALAS1$ mRNA的表达高于标准组, $ALAS1$ 的水平升高,该结果与上述Handschin等^[17]的试验结果相一致。目前,提高AIP患者血胰岛素水平可抑制 $ALAS1$ 的合成,进而实现预防和治疗AIP的理论已得到部分验证,但糖代谢影响卟啉代谢的具体机制尚未完全明确。

4 总结与展望

AIP作为一种代谢性疾病,与糖代谢之间有着千丝万缕的联系。但由于其发病率较低,目前国内关于AIP与糖代谢的相关研究较为少见,且大都着重于急性发作期,而针对缓解期以及LAIP的研究更是鲜有报道,卟啉代谢与糖代谢之间的具体关系仍存在诸多谜团。另外,葡萄糖是目前临床上常用的控制AIP急性发作的治疗手段,但对于已出现糖耐量异常的AIP患者应如何治疗也是一个悬而未决的问题。

未来,可以进行大规模的研究,对AIP患者(包括缓解期和LAIP患者)进行血糖、胰岛素及卟啉水平等的评估,调查AIP患者中糖尿病的发病率并与普通人群对比,以进一步明确卟啉代谢与糖代谢之

间的关系,为后续研究奠定基础,并增加公众对于 AIP 的关注,提高医务工作者的认识,给未来的诊治提供参考依据。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参 考 文 献

- [1] 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.
- [2] Puy H, Gouya L, Deybach JC. Porphyrins [J]. Lancet, 2010, 375 (9718): 924-937. DOI: 10.1016/S0140-6736(09)61925-5.
- [3] Elder G, Harper P, Badminton M, et al. The incidence of inherited porphyrias in Europe [J]. J Inher Metab Dis, 2013, 36 (5): 849-857. DOI: 10.1007/s10545-012-9544-4.
- [4] American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus [J]. Diabetes Care, 2014, 37 (Suppl 1): S81-90. DOI: 10.2337/dc14-S081.
- [5] Oliveri LM, Davio C, Battlè 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. DOI: 10.1042/BJ20111005.
- [6] Kothadia JP, LaFreniere K, Shah JM. Acute Hepatic Porphyria// StatPearls [M]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2020.
- [7] Baumann K, Kauppinen R. Penetrance and predictive value of genetic screening in acute porphyria [J]. Mol Genet Metab, 2020, 130 (1): 87-99. DOI: 10.1016/j.ymgme.2020.02.003.
- [8] 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.
- [9] Stein JA, Tschudy DP. Acute intermittent porphyria: a clinical and biochemical study of 46 patients [J]. Medicine (Baltimore), 1970, 49 (1): 1-16.
- [10] Herrick AL, Fisher BM, Moore MR, et al. Elevation of blood lactate and pyruvate levels in acute intermittent porphyria--a reflection of haem deficiency? [J]. Clin Chim Acta, 1990, 190 (3): 157-162. DOI: 10.1016/0009-8981(90)90169-s.
- [11] Collantes M, Serrano-Mendioroz I, Benito M, et al. Glucose metabolism during fasting is altered in experimental porphobilinogen deaminase deficiency [J]. Hum Mol Genet, 2016, 25 (7): 1318-1327. DOI: 10.1093/hmg/ddw013.
- [12] Matkovic LB, D'Andrea F, Fornes D, et al. How porphyrinogenic drugs modeling acute porphyria impair the hormonal status that regulates glucose metabolism. Their relevance in the onset of this disease [J]. Toxicology, 2011, 290 (1): 22-30. DOI: 10.1016/j.tox.2011.08.014.
- [13] Saitoh S, Okano S, Nohara H, et al. 5-aminolevulinic acid (ALA) deficiency causes impaired glucose tolerance and insulin resistance coincident with an attenuation of mitochondrial function in aged mice [J]. PLoS One, 2018, 13 (1): e0189593. DOI: 10.1371/journal.pone.0189593.
- [14] van Wijk K, Akabane T, Kimura T, et al. Heterozygous disruption of ALAS1 in mice causes an accelerated age-dependent reduction in free heme, but not total heme, in skeletal muscle and liver [J]. Arch Biochem Biophys, 2021, 697: 108721. DOI: 10.1016/j.abb.2020.108721.
- [15] Ndisang JF, Lane N, Syed N, et al. Up-regulating the heme oxygenase system with hemin improves insulin sensitivity and glucose metabolism in adult spontaneously hypertensive rats [J]. Endocrinology, 2010, 151 (2): 549-560. DOI: 10.1210/en.2009-0471.
- [16] Li M, Kim DH, Tsenovoy PL, et al. Treatment of obese diabetic mice with a heme oxygenase inducer reduces visceral and subcutaneous adiposity, increases adiponectin levels, and improves insulin sensitivity and glucose tolerance [J]. Diabetes, 2008, 57 (6): 1526-1535. DOI: 10.2337/db07-1764.
- [17] Handschin C, Lin J, Rhee J, et al. Nutritional regulation of hepatic heme biosynthesis and porphyria through PGC-1 α [J]. Cell, 2005, 122 (4): 505-515. DOI: 10.1016/j.cell.2005.06.040.
- [18] Besseiche A, Riveline JP, Delavallée L, et al. Oxidative and energetic stresses mediate beta-cell dysfunction induced by PGC-1 α [J]. Diabetes Metab, 2018, 44 (1): 45-54. DOI: 10.1016/j.diabet.2017.01.007.
- [19] Valtat B, Riveline JP, Zhang P, et al. Fetal PGC-1 α overexpression programs adult pancreatic β -cell dysfunction [J]. Diabetes, 2013, 62 (4): 1206-1216. DOI: 10.2337/db12-0314.
- [20] Wada J, Makino H. Innate immunity in diabetes and diabetic nephropathy [J]. Nat Rev Nephrol, 2016, 12 (1): 13-26. DOI: 10.1038/nrneph.2015.175.
- [21] Storjord E, Dahl JA, Landsem A, et al. Systemic inflammation in acute intermittent porphyria: a case-control study [J]. Clin Exp Immunol, 2017, 187 (3): 466-479. DOI: 10.1111/cei.12899.
- [22] 任毅, 左之才, 万涛梅. 抵抗素在胰岛素抵抗中的作用机制及其受体信号通路研究进展. 生理学报, 2016, 68 (1): 65-74. DOI: 10.13294/j.aps.2016.0011.
- [23] Storjord E, Dahl JA, Landsem A, et al. Lifestyle factors including diet and biochemical biomarkers in acute intermittent porphyria: Results from a case-control study in northern Norway [J]. Mol Genet Metab, 2019, 128 (3): 254-270. DOI: 10.1016/j.ymgme.2018.12.006.
- [24] Saeedi Borujeni MJ, Esfandiary E, Taheripak G, et al. Molecular aspects of diabetes mellitus: Resistin, microRNA, and exosome [J]. J Cell Biochem, 2018, 119 (2): 1257-1272. DOI: 10.1002/jcb.26271.
- [25] Sivitz WI, Yorek MA. Mitochondrial dysfunction in diabetes: from molecular mechanisms to functional significance and therapeutic opportunities [J]. Antioxid Redox Signal, 2010, 12 (4): 537-577. DOI: 10.1089/ars.2009.2531.
- [26] Laafi J, Homedan C, Jacques C, et al. Pro-oxidant effect of ALA is implicated in mitochondrial dysfunction of HepG2 cells [J]. Biochimie, 2014, 106: 157-166. DOI: 10.1016/j.biochi.2014.08.014.
- [27] Doss M, Verspohl F. The "glucose effect" in acute hepatic porphyrias and in experimental porphyria [J]. Klin Wochenschr, 1981, 59 (13): 727-735. DOI: 10.1007/BF01721260.
- [28] Lithner F. Beneficial effect of diabetes on acute intermittent porphyria [J]. Diabetes Care, 2002, 25 (4): 797-798. DOI: 10.2337/diacare.25.4.797.

(收稿日期: 2020-05-15)