

急性间歇性卟啉病诊疗中国专家共识 (2024 版)

中华医学会罕见病分会 中华医学会内分泌学分会内分泌罕见病学组 中国药师协会罕见病用药工作委员会

通信作者:张松筠,河北医科大学第二医院内分泌代谢及罕见病医学科,石家庄 050000, Email: zsyinsjz@hebmu.edu.cn; 张抒扬,中国医学科学院、北京协和医学院、北京协和医院心内科、疑难重症和罕见病国家重点实验室,北京 100730, Email: shuyangzhang103@163.com; 刘铭,天津医科大学总医院内分泌代谢科,天津 300052, Email: mingliu@tmu.edu.cn; 宋红梅,中国医学科学院、北京协和医学院、北京协和医院儿科,北京 100730, Email: songhm1021@hotmail.com

【提要】 急性间歇性卟啉病(AIP)是由血红素生物合成途径中第3个酶——羟甲基胆素合成酶[HMBS,又称卟胆原脱氨酶(PBGD)]活性不足引起,是一种外显率很低的常染色体显性遗传病。AIP主要影响女性,可由多种诱因触发急性发作,主要表现为腹痛、恶心呕吐、肠梗阻、便秘等急性神经内脏症状,严重者可导致癫痫、四肢无力、精神症状。反复发作可引起多种慢性损伤。AIP临床表现缺乏特异性,临床医生认识不足,误诊率高,致残致死风险大。为进一步提高各专业医生的规范救治水平,中华医学会罕见病分会、中华医学会内分泌学分会内分泌罕见病学组及中国药师协会罕见病用药工作委员会组织专家团队,参考国内外相关流行病学调查、临床与基础研究成果,共同编写、制订《急性间歇性卟啉病诊疗中国专家共识(2024版)》。针对116篇文献中提炼总结出来的核心内容,严格遵循德尔菲法,由27位相关专业专家组成的专家团队,进行投票表决,同意程度 $\geq 70\%$ 者达成共识。最终生成23条推荐意见,在急性间歇性卟啉病的诊断、治疗、评估及预防等方面形成共识,为临床规范化诊疗提供了依据。

【关键词】 急性间歇性卟啉病; 专家共识; 诊断; 治疗; 中国

DOI:10.3760/cma.j.cn311282-20240628-00287

Expert Consensus on the Diagnosis and Treatment of Acute Intermittent Porphyria in China (2024)

Chinese Society of Rare Diseases; Study Group of Endocrinology Rare Diseases, Chinese Society of Endocrinology; Chinese Pharmacists Association Rare Diseases Medication Working Committee

Corresponding author: Zhang Songyun, Department of Endocrinology and Rare Diseases, the Second Hospital of Hebei Medical University, Shijiazhuang 050000, China, Email: zsyinsjz@hebmu.edu.cn; Zhang Shuyang, Department of Cardiology, Peking Union Medical College Hospital, Peking Union Medical College, Chinese Academy of Medical Sciences, Beijing 100730, China, Email: shuyangzhang103@163.com; Liu Ming, Department of Endocrinology and Metabolism, Tianjin Medical University General Hospital, Tianjin 300052, China, Email: mingliu@tmu.edu.cn; Song Hongmei, Department of Pediatrics, Peking Union Medical College Hospital, Peking Union Medical College, Chinese Academy of Medical Sciences, Beijing 100730, China, Email: songhm1021@hotmail.com

【Summary】 Acute intermittent porphyria (AIP) is a rare autosomal dominant disorder caused by reduced activity of hydroxymethylbilane synthase (HMBS), or porphobilinogen deaminase (PBGD), the third enzyme in the heme biosynthesis pathway, with very low penetrance. AIP mainly affects women and is triggered by various factors, leading to acute neurovisceral symptoms such as abdominal pain, nausea and vomiting, intestinal obstruction, constipation, and in severe cases, epilepsy, weakness of the limbs, and psychiatric disturbances. Recurrent attacks may result in chronic injuries. Due to nonspecific symptoms and limited clinical awareness, AIP is often misdiagnosed, contributing to high morbidity and mortality. To standardize diagnosis and treatment practices, the Chinese Society of Rare Diseases, in collaboration with the Study Group of Endocrinology Rare Diseases, the Chinese Society of Endocrinology, and the Chinese Pharmacists Association Rare Diseases Medication Working Committee, developed the *Expert Consensus on the Diagnosis and Treatment of Acute Intermittent Porphyria in China* (2024). This consensus was based on a review of 116 relevant studies, with a professional panel of 27 experts using the Delphi method to reach agreement on 23 key recommendations, aiming to guide standardized clinical practice in the diagnosis, treatment, evaluation, and prevention of AIP.

【Key words】 Acute intermittent porphyria; Expert consensus; Diagnosis; Treatment; China
DOI: 10.3760/cma.j.cn311282-20240628-00287

卟啉病是由于血红素生物合成过程中酶活性异常所引起的一组代谢性疾病,是中国《第一批罕见病目录》中第 92 号罕见病。卟啉病根据疾病发生部位分为肝性和红细胞生成性卟啉病^[1];根据临床表现分为急性和非急性(也称为皮肤性)卟啉病。急性卟啉病有 4 种,均发生在肝脏,也称急性肝性卟啉病,包括急性间歇性卟啉病(acute intermittent porphyria, AIP)、混合性卟啉病(variegate porphyria, VP)、遗传性粪卟啉病(hereditary coproporphyria, HCP)和氨基乙酰丙酸脱水酶卟啉病(aminolevulinic acid dehydratase porphyria, ADP)。

AIP(OMIM#176000)是最为常见和严重的一种急性肝性卟啉病,属于外显率很低的常染色体显性遗传性疾病。AIP 是由于血红素生物合成途径中第 3 个酶——羟甲基胆素合成酶(hydroxymethylbilane synthase, HMBS)活性部分缺陷所致。临床表现为由各种诱因触发的急性间歇性发作的神经内脏症状和影响生活质量的慢性症状。

临床工作中,AIP 漏诊误诊率极高。这可能与大多数患者无相关家族史、临床表现缺乏特异性、临床医生对其缺乏认识有关。此外,即使考虑到 AIP,多数医生也不熟悉疾病治疗与管理流程,从而导致癫痫、呼吸衰竭甚至死亡等不良后果。因此,提高临床医生对 AIP 的认知和诊疗水平显得尤为必要。鉴于目前国内尚缺乏针对 AIP 的诊疗规范,中华医学会罕见病分会、中华医学会内分泌学分会内分泌罕见病学组及中

国药师协会罕见病用药工作委员会组织专家,以循证医学为基础,编写、讨论并共同制订本专家共识,以供临床医生参考。

一、共识制定方法

1. 成立专家组:本共识邀请内分泌科、消化内科、急诊科、神经内科、疼痛科、临床药学、遗传学、临床流行病学等领域的 30 名多学科专家成立了工作组,主要分为共识指导委员会、共识专家委员会、秘书组^[2]。

2. 使用人群及适用人群:本共识使用人群为广大临床实践工作者,如内分泌代谢科、急诊科、消化内科、重症医学科、神经内科等,适用人群为急性间歇性卟啉病患者。

3. 文献检索过程:针对相应的临床问题按照 PICO 原则:研究对象(participants, P)、干预措施(intervention, I)、对照措施(control, C)和结局指标(outcome, O),来制定相关检索策略。检索中国知网数据库、万方数据库、PubMed、Web of Science、Cochrane Library 等数据库的中英文文献;纳入涵盖急性间歇性卟啉病相关问题的文献,检索时间为建库至 2024 年 3 月 3 日。文献检索结果经过去重处理,初步筛选后,最终纳入符合本共识主题的文献 116 篇(图 1)。

4. 证据质量评价及推荐意见的形成:基于 GRADE 方法^[3],将证据质量细分为高、中、低和极低四级,评估依据包括偏倚风险、精确度、间接性、研究间的不一致性和发表偏倚。并将推荐级别分为强推荐和弱推荐 2 类。详细的证据质量分级和推荐强度分级请

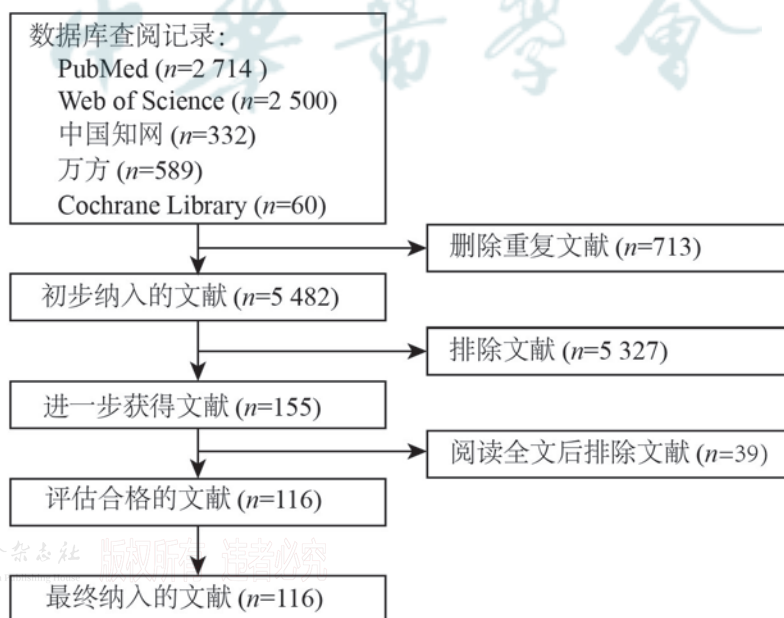


图 1 文献检索流程图



表 1 GRADE 证据质量分级和推荐强度

分级	描述
证据级别	
高	非常确信真实值接近效应估计值
中	对效应估计值有中等程度的信心;真实值可能接近估计疗效,但也可能有很大差别
低	对效应估计值信心有限;真实值与估计值可能有很大差别
极低	对效应估计值几乎没有信心;真实值与估计值可能有很大差别
推荐强度	
强	明确显示干预措施利大于弊或弊大于利
弱	利弊不确定或无论质量高低的证据均显示利弊相当

参考表 1。

由于 AIP 的研究大多为个案,RCT 少,证据质量等级低,为了确保形成的推荐意见的科学性和可靠性,在 GRADE 推荐强度分级基础上加用了德尔非法进行综合评价和推荐。初步拟定出符合我国临床诊断与治疗实践的 23 条推荐意见,并据此设计专家调查问卷。选取 27 位有代表性的专家,严格按照德尔非法进行问卷调研(专家电子问卷投票),专家同意程度 $\geq 70\%$,则达成共识。

二、流行病学与遗传学

AIP 成人女性多发,通常在 15~50 岁发病,青春期前、绝经期后的急性发作非常罕见。男性与女性携带致病性 HMBS 变异的概率相同,但女性更容易出现症状,这可能与女性性激素水平变化有关(如月经周期的黄体期孕激素的激增)^[4]。

AIP 可发生于所有种族与地区,以北欧最常见。AIP 的确切患病率目前尚不清楚,来自欧洲 11 个国家的研究显示^[5],欧洲症状性 AIP 的估计患病率为 5.4/1 000 000(1/185 000)。由于创始人效应,症状性 AIP 的患病率在一些地区明显升高,比如瑞典高达 23/1 000 000。

AIP 是由于编码 HMBS 的基因发生杂合性变异所致。致病性 HMBS 变异的人群携带率并不低,来自数据库 Diseases Variant Store(DIVAS)和 ChinaMAP 的分析结果显示,致病性 HMBS 变异的人群携带率在高加索人群约为 1/1 782^[6],在中国人群约为 1/1 765^[7],二者基本一致。致病性 HMBS 变异的人群携带率和症状性 AIP 的患病率之间存在着显著差异,这意味着该疾病外显率非常低,即绝大多数致病性 HMBS 变异携带者终身不出现症状。Lenglet 等^[8]的研究显示,AIP 外显率在普通人群中仅为 0.5%~1.0%,在 AIP 家族中估计为 22.9%,这提示除了致病性 HMBS 变异,环境及其他遗传因素如修饰基因等在 AIP 的发病中同样占有非常重要的地位。目前尚无中国人群 AIP 患病率

与外显率的数据资料。来自河北省 2011—2020 年期间 AIP 患者的回顾性调查与分析显示:2011—2017 年,河北省 AIP 的平均年发病率为 0.041/1 000 000;2018—2020 年,该数值升高至 0.077/1 000 000,这可能与 2018 年后罕见病得到更多关注、临床医生对 AIP 的认识有所提高有关^[7]。

HMBS 位于染色体 11q 24.1-24.2。截至 2023 年 3 月,人类基因变异数据库(human gene mutation database, HGMD)中记录的 HMBS 变异共 548 种(其中错义变异超过 1/3^[9]),在中国人群中发现 70 余种,其中发生频率最高的 4 种变异是 c.517C>T(p.R173W), c.673C>T(p.R225X), c.973C>T(p.R325X)及 c.76C>T(p.R26C)^[10]。

三、发病机制

血红素是血红蛋白、肌红蛋白以及细胞色素等各种血红素蛋白的辅基,具有重要的细胞功能。约 80% 的血红素在骨髓合成,其余约 20% 则在肝脏合成。血红素生物合成一共有 8 步。 δ -氨基乙酰丙酸合成酶 1(δ -aminolevulinic acid synthase 1, ALAS1)是肝脏血红素合成过程中的关键酶,受血红素的反馈调节^[1]。HMBS 是其中的第 3 个酶,致病性的 HMBS 杂合变异会导致 HMBS 活性的部分缺失^[11](图 2)。虽然大多数 HMBS 变异携带者无临床症状,但在某些诱发因素的作用下,如药物^[12]、性激素波动、热量和碳水化合物限制^[11]、酒精、烟草及应激等,肝脏血红素的消耗增加,ALAS1 的活性增强,导致 HMBS 上游的中间产物[如 δ -氨基乙酰丙酸(δ -aminolevulinic acid, δ -ALA)]堆积入血,产生神经毒性,引发 AIP 的急性症状。因此,致病性的 HMBS 变异是 AIP 急性发作的必要但不充分条件,各种诱发因素通过上调 ALAS1 活性导致 AIP 急性发作^[13]。

孕酮可直接上调 ALAS1 活性;热量和碳水化合物的限制通过激活过氧化物酶体增殖物激活受体 γ 共激活因子-1(peroxisome proliferator-activated receptor γ coactivator-1, PGC-1 α)上调 ALAS1 活性;一些药物通过诱导肝脏细胞色素 P450(cytochrome P450, CYP)进而耗竭肝脏调节性血红素池^[14];炎症和感染通过增加血红素分解,反馈性上调 ALAS1 的表达^[4]。此外,一些尚未明确的遗传修饰因素也可能影响 AIP 急性发作的严重程度。

目前,公认的 AIP 发病机制主要包括 ALA 的积累和血红素的缺乏^[15]。ALA 的积累导致的 AIP 病变,可从三方面解释:(1)ALA 在结构上与神经递质谷氨酰胺和 γ -氨基丁酸(γ -aminobutyric acid, GABA)相似,可影响谷氨酸和 GABA 传递^[16]; (2)ALA 具有直接神经

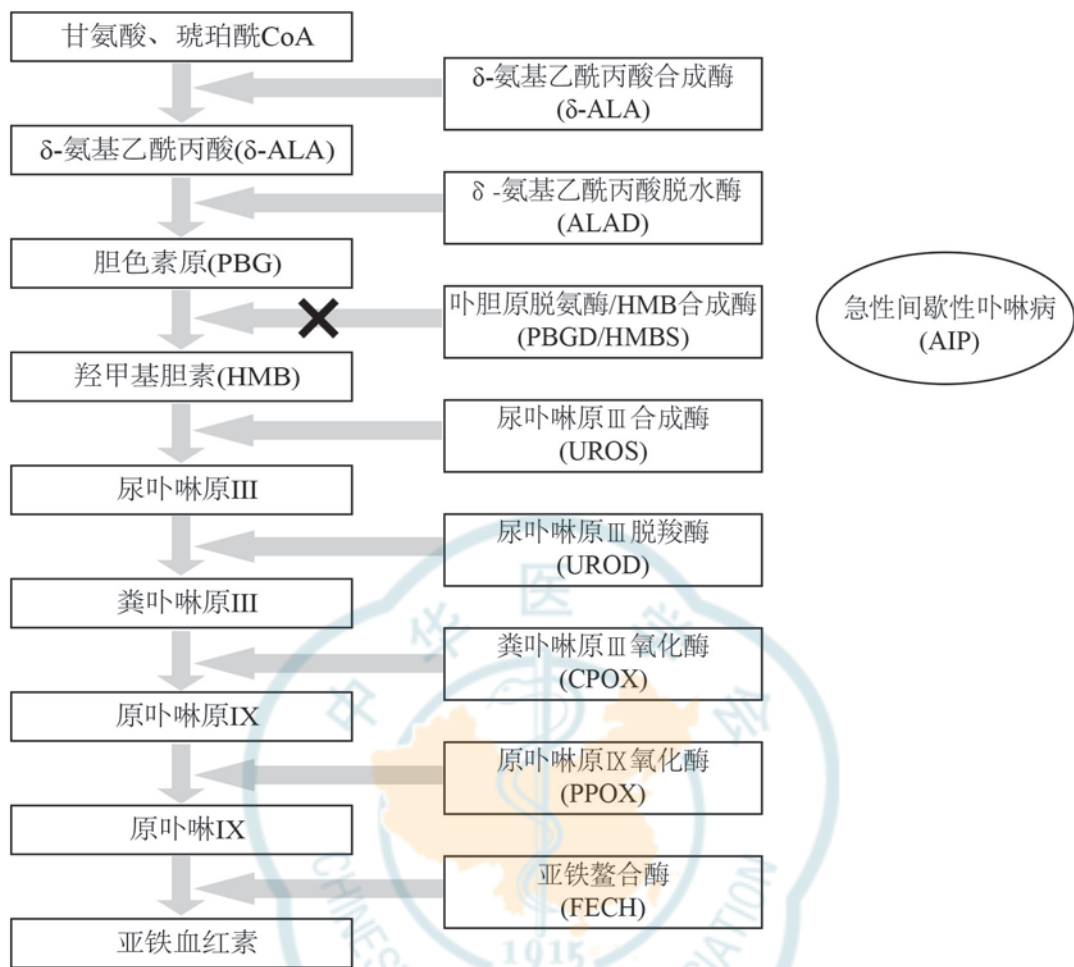


图2 卟啉及亚铁血红素的合成过程

毒性^[17]; (3) ALA 可促使自由基和活性氧产生增多, 体征见表 2)。导致广泛氧化损伤^[18]。而血红素缺乏会导致多种血红素蛋白异常,引起相应的临床症状^[19]。

四、临床表现

(一) 急性发作

AIP 的临床表现多变,缺乏特异性,误诊率很高。症状性 AIP 患者的主要临床表现包括以严重腹痛为特征的可能危及生命的急性发作、发作间歇期的慢性症状以及慢性肾病、肝细胞癌等远期并发症^[4]。

大多数症状性 AIP 患者一生中只有几次急性发作^[5]。发作的重要特点是急性起病的严重弥漫性腹痛,伴有恶心呕吐、心动过速、血压升高等神经内脏症状、焦虑抑郁等精神状态改变、低钠血症、进行性肌无力等运动性周围神经病变、尿色变深变红^[20]。发作特别严重、未能及时治疗或诱因持续存在时,患者可能出现谵妄、癫痫、四肢瘫痪、呼吸衰竭、意识混乱、死亡^[21]。AIP 急性发作一般以“腹痛-中枢神经病变-运动性周围神经病变”的顺序进展^[22]。在急性发作前, AIP 患者常常出现短暂(1~3 天)的前驱症状,包括疲劳、定向障碍、烦躁、失眠焦虑等症状^[22](常见症状和

表 2 急性间歇性卟啉病的常见症状和体征

常见症状和体征	百分比
腹痛	74%~100%
呕吐	42%~88%
便秘	50%~70%
肌肉无力	33%~63%
精神症状	13%~58%
四肢、头部、颈部或胸部疼痛	50%~77%
感觉丧失	9%~38%
发热	9%~50%
癫痫发作	5%~20%
呼吸麻痹	9%~20%
腹泻	5%~20%
心动过速	60%~90%
高血压	43%~60%

急性腹痛是最早出现也是最常见、最主要的急性神经内脏症状,通常于数小时至数天内逐渐加重并持续数天;程度极其严重,位置弥漫,可向胸背及四肢近端蔓延^[23]。腹痛(94.8%)通常伴有恶心呕吐、腹胀便秘、麻痹性肠梗阻等消化道症状,以及心动过速和血压升高、震颤、多汗、排尿困难、体温调节障碍等自主神

经功能异常(48.1%)的表现。体格检查可见肠鸣音减弱或消失,无明显压痛、反跳痛、腹肌紧张等腹膜刺激征^[4]。腹部影像学检查除肠梗阻外,无其他异常^[23-24]。由于临床表现酷似急腹症,AIP 患者常在确诊前遭受不必要的手术,如阑尾切除、胆囊切除等^[25]。

精神状态异常是 AIP 常见且经典的临床表现,可贯穿于整个急性发作的始终。轻者可见失眠、不安、躁动和焦虑,严重者出现行为异常、人格改变、抑郁、谵妄、幻觉、精神病样发作等^[26-27]。中枢神经系统症状可以首先表现为头痛和视力模糊,继而出现视力丧失和意识改变、昏迷等弥漫性脑病的症状^[28]。高达 20% 的急性发作可出现癫痫^[20],严重低钠血症和后部可逆性脑病综合征 (posterior reversible encephalopathy syndrome, PRES) 是其主要原因。AIP 的低钠血症通常程度轻微,只有约 5% 的低钠血症患者血钠浓度低于 125 mmol/L,更加严重者可低于 110 mmol/L,进而继发癫痫、意识混乱等^[4]。“不明原因的腹痛伴低钠血症”是 AIP 的重要信号,必须高度警惕^[26]。AIP 的低钠血症主要由抗利尿激素分泌不当综合征 (syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion, SIADH) 引起,与胃肠道或肾脏钠丢失也有一定关系^[29]。静脉输注葡萄糖溶液和阿片类镇痛药可加重低钠血症,必须警惕。PRES 是 AIP 急性发作时少见但严重的神经系统表现,“癫痫、头痛和视觉障碍”是其三大经典症状,常伴有严重高血压^[4,30]。

快速进展的吉兰-巴雷样运动性周围神经病变通常发生于起病后 3~4 周,常见于诊断延误、治疗不当的持续发作者^[22]。肌无力首先发生于上肢近端,对称或不对称,之后可进展为四肢瘫痪以及危及生命的呼吸肌麻痹^[22]。目前没有特定的临床特征和生物标记物可以预测运动性周围神经病变的发生^[4]。运动功能障碍可以缓慢恢复,但时间可能需要 1 年或更久,也有少数患者可遗留足下垂和腕下垂^[4]。

颅神经也可受累,以面神经、迷走神经最常见,其次是舌咽神经、舌下神经、三叉神经和动眼神经,可导致面部无力、吞咽困难、构音障碍和眼外肌无力^[22]。感觉神经病变不常见也不严重,可以表现为肢体痛、袜子手套样、泳装样或片状分布的麻木、感觉异常与倒错^[31]。当周围神经病变作为首诊症状而就诊时,腹痛症状可能已经不明显或消失,容易导致误诊、延误治疗^[25]。

神经传导检查显示典型的轴索病变^[22]。针极肌电图最初显示为广泛纤颤的失神经电位,之后转变为神经再支配的运动单位时限增宽、波幅增高等表现^[22]。骨骼肌可表现为神经源性萎缩^[32]。皮肤活检

可见皮内神经纤维密度降低^[33]。严重发作时,尿液中高浓度的卟胆原 (porphobilinogen, PBG) 及卟啉化合物会引起红色、紫色或棕色的尿液,暴露在强光下,尿液可能会在几个小时内变色^[4,20,34]。

总之,伴有“神经精神症状、低钠血症、尿色变红”的急性剧烈腹痛须考虑 AIP^[35]。“癫痫、严重低钠血症和运动性周围神经病变”的出现提示病情严重^[28]。

推荐意见 1:不明原因的反复发作的严重腹痛,尤其是 15~50 岁的女性,均应进行 AIP 筛查 (强推荐,极低质量证据,德尔菲率 100%)

推荐意见 2:AIP 患者如果出现癫痫、低钠血症、运动性周围神经病变等任一表现,提示病情危重 (强推荐,低质量证据,德尔菲率 100%)

(二) AIP 慢性症状和远期并发症

Francesca 等^[36]总结了 1986—2021 年关于卟啉病心理和生活质量方面的 20 篇论文发现,AIP 不仅仅是“间歇性”疾病,还是由某些加重因素诱发的,对心理和生活质量产生长期负面影响的“慢性疾病”。多数 AIP 患者,无论发作频繁与否,都会在急性发作间歇期经历各种影响心理和生活质量的慢性症状,远期可出现肝细胞癌、慢性肾脏疾病、高血压等并发症^[37]。

1. 慢性症状:主要表现为慢性疼痛、肢体刺痛麻木或感觉丧失等神经损伤症状,胃灼热、恶心或便秘等胃肠道症状,以及疲劳、失眠、焦虑和抑郁等精神情绪异常,严重降低 AIP 患者健康相关生活质量^[20,38]。而出现慢性疼痛的 AIP 患者,更易出现焦虑和抑郁,增加自杀风险,这些患者需要对情绪及心理健康状况进行定期评估。

推荐意见 3:在 AIP 急性发作间歇期,患者可能存在慢性疼痛、胃肠道症状,以及疲劳、失眠、精神情绪异常等表现 (强推荐,低质量证据,德尔菲率 100%)

2. 远期并发症:肝细胞癌 (hepatocellular carcinoma, HCC) 是 AIP 远期并发症之一^[37]。多项研究表明,年龄大于 50 岁且既往随机尿 PBG 升高的 AIP 患者 HCC 发病率升高^[37,39-40]。Meta 分析提示女性患者 HCC 风险高于男性^[41]。许多 AIP 肝癌患者并不经过纤维化-肝硬化-癌症的进展途径,且大多数患者甲胎蛋白 (alpha-fetoproteins, AFP) 未升高^[42],具体原因不详。

卟啉病相关性肾病 (porphyria-associated kidney disease, PAKD) 是一种独特的、具有特定临床和病理特征的远期进展性疾病,临床表现为肾功能进行性下降,病理表现为慢性小管间质性肾病、小动脉纤维内膜增生和局灶性皮质萎缩^[43]。来自法国卟啉病中心的 415 例 AIP 患者的 10 年随访研究显示:59% 的症状性 AIP 患者发生了 PAKD,PAKD 进展缓慢,估算的肾小

球滤过率 (estimated glomerular filtration rate, eGFR) 每年下降约 $1 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1} \cdot (1.73 \text{ m}^2)^{-1}$ [43]。

高血压也是 AIP 患者的远期并发症之一。AIP 患者高血压发生率显著高于普通人群 [39], 同时也是 PAKD 的重要原因, 积极的监测和治疗有利于改善患者预后 [42-43]。

推荐意见 4: AIP 远期并发症包括高血压、慢性肾脏疾病、肝细胞癌等, 在 50 岁以上的患者中肝细胞癌的风险明显增加 (强推荐, 中等质量证据, 德尔菲率 100%)

五、辅助检查

(一) 诊断性试验

1. AIP 的初筛: 用常见病因无法解释的急性反复发作性腹痛, 可通过尿曝光试验进行 AIP 的初筛, 该试验简单便捷, 将装有新鲜尿液的一次性尿杯放置在阳光下, 患者尿中无色的 PBG 经日光照射可呈红色、紫色或棕色的尿液, 但阳性率低, 阴性不能排除诊断 [20, 34]。

2. 随机尿 PBG 测定: 急性发作时, 急性肝卟啉病 [AHP (AIP、HCP 和 VP)] 患者尿液中 PBG 均显著升高。PBG 定性检测阳性或定量测定 PBG 水平 $\geq$ 正常范围上限的 4 倍可诊断为 AHP [4, 44]。为避免假阳性, 建议将尿标本进行肌酐标准化 (PBG/肌酐), 如此得到的结果更准确 [42, 45]。通常 AIP 急性发作时随机尿 PBG/肌酐比值 $> 10 \text{ mg/g}$ ($5 \mu\text{mol}/\text{mmol}$) [44]。在 AIP 中, PBG 通常在发作后多年仍保持升高。

3. 尿卟啉化合物测定: AIP 患者的尿卟啉水平显著升高 [45], 但在肝病、重金属中毒的情况下, 尿卟啉水平也会升高, 因此不能仅凭尿卟啉水平的高低来诊断 AIP。

4. 血浆荧光发射峰检测: 卟啉是人体内唯一的内源性光致敏剂, 具有特殊的吸收光谱。在 pH 值中性的环境中, 当受到 $400 \sim 420 \text{ nm}$ 的光线激发时, 不同类型的卟啉化合物会产生各自独特的血浆荧光发射峰。AIP 患者的特征性血浆荧光发射峰处于 $618 \sim 622 \text{ nm}$ 的波长范围内, 由于荧光发射峰存在时间短暂, 阴性结果并不能排除诊断 [46]。

5. 粪便卟啉检测: AIP 患者粪便卟啉检测正常 [47]。

6. 酶和基因检测: 当 AIP 患者 HMBS 酶活性下降至正常水平的 50% 左右时, 有助于 AIP 的诊断 [48-49]。对于临床症状高度疑似 AIP 的患者, 可通过检测 HMBS 基因致病变异以明确诊断 [37]。

推荐意见 5: 对于疑似 AIP 的患者, 建议做随机尿 PBG/肌酐比值或随机尿 PBG 测定 (强推荐, 低质量证

据, 德尔菲率 100%), 无条件进行上述检测者可行尿曝光试验 (强推荐, 极低质量证据, 德尔菲率 100%)

推荐意见 6: 临床高度疑似 AIP 的患者, 检测出 HMBS 基因致病变异可确诊 (强推荐, 极低质量证据, 德尔菲率 92%)

(二) 评估 AIP 病情检查

1. 血常规: AIP 患者血常规检测可出现贫血。

2. 生化检查: AIP 急性发作期, 大部分患者可出现低钠血症, 与病情的严重程度相关。无论是急性发作期或发作间期, AIP 患者均可能出现肝肾功能异常 [37] 及高脂血症 [50]、高尿酸血症、高同型半胱氨酸 [51] 等代谢异常。

3. 心电图: AIP 急性发作时, 心电图常出现窦性心动过速。

4. 腹部影像学检查: AIP 急性发作时, 腹部平片或 CT 可出现气液平、肠管扩张等麻痹性肠梗阻的影像学表现 [24, 52]。

5. 头颅影像学检查: AIP 急性发作严重时, 可出现 PRES, 头颅 MRI 表现为双侧顶枕叶为主的血管源性水肿, 呈 T1 低信号, DWI 等或低信号, T2、FLAIR 及 ADC 高信号。通常累及皮质下白质, 较少累及皮质, 水肿几乎均累及双侧, 不完全对称 [30]。

推荐意见 7: AIP 患者急性发作时, 建议行血常规、生化、心电图、腹部影像学检查 (强推荐, 极低质量证据, 德尔菲率 100%), 若患者出现中枢神经系统症状建议行头颅 MRI 检查 (强推荐, 低质量证据, 德尔菲率 100%)

六、诊断

AIP 诊断需要依靠临床表现、实验室检查及基因检测等确诊。15~50 岁的女性, 出现严重反复发作的、用常见病因无法解释的腹痛应进行 AIP 筛查。一旦怀疑, 可以对有症状的患者进行诊断性实验室检查及基因检测来确诊 (图 3)。

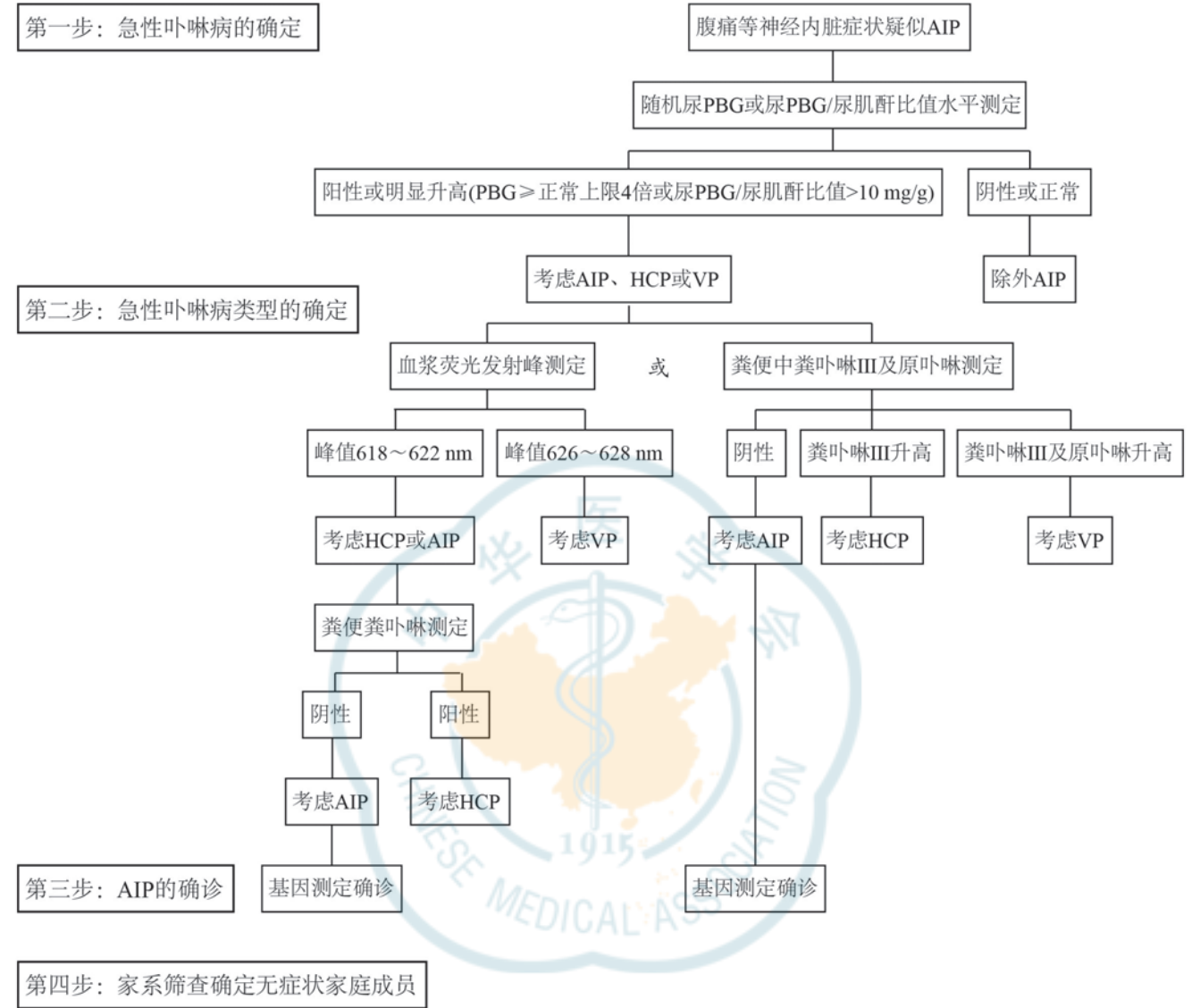
七、鉴别诊断

(一) 其他类型的急性肝性卟啉病

所有急性肝性卟啉病, 在急性发作期都可出现腹痛等急性神经内脏症状以及尿液 PBG 和 (或) ALA、卟啉增加, 但尿液、粪便中的卟啉前体和卟啉化合物的分布模式不同, 可协助鉴别 (表 3)。

(二) 铅中毒

铅中毒时 δ -氨基乙酰丙酸脱水酶 (δ -aminolevulinic acid dehydrase, ALAD) 活性被抑制, 出现类似急性卟啉病的神经内脏症状, 血 ALA 水平升高, 但随机尿 PBG 水平不高, 患者一般有明确的铅接触史, 血铅、尿铅水平明显升高, 进行毒物检测可明确。



注:AIP:急性间歇性卟啉病;HCP:遗传性粪卟啉病;VP:混合性卟啉病;PBG:卟胆原;对于基层医院或无法检测PBG的医院可否用尿卟胆原日晒检测;患者尿中无色的卟胆原经光照可转变为有色卟啉类化合物,因此将患者新鲜尿液置于阳光下数小时可呈棕红色,这是患者特征性的表现;粪卟啉、原卟啉、激光发射峰检测仅在我国极少数医院开展,绝大多数医院根据基因检测结果确定卟啉病类型

图3 急性间歇性卟啉病诊断流程图

表3 4种急性肝性卟啉病的鉴别

分型	患病率 (例/百万)	突变基因与 遗传模式		积聚产物	症状		生化指标				血浆 荧光峰值 (nm)
					急性神经 内脏症状	瘤性光敏 皮肤病变	尿			粪	
							ALA	PBG	卟啉		
ADP	未报道 ^a	ALAD	AR	ALA	有	无	升高	正常	粪卟啉Ⅲ	—	618~622
AIP	5.4	HMBS	AD	ALA、PBG	有	无	升高	升高	尿卟啉	—	618~622
HCP	0.2	COPX	AD	ALA、PBG、粪卟啉Ⅲ	有	有	升高	升高	粪卟啉Ⅲ	粪卟啉Ⅲ	618~622
VP	3.2	PPOX	AD	ALA、PBG、粪卟啉Ⅲ、原卟啉	有	有	升高	升高	粪卟啉Ⅲ	原卟啉、粪卟啉Ⅲ	626~628

注:ALA:δ-氨基乙酰丙酸;ADP:ALA脱水酶卟啉病;AIP:急性间歇性卟啉病;HCP:遗传性卟啉病;VP:混合性卟啉病;PBG:卟胆原;ALAD:δ-氨基乙酰丙酸脱水酶;AR:常染色体隐性遗传;HMBS:羟甲基胆素合成酶;AD:常染色体显性遗传;COPX:粪卟啉原Ⅲ氧化酶;PPOX:原卟啉原Ⅸ氧化酶;^a目前(截稿为止)全球仅报告8例

(三) 遗传性酪氨酸血症1型

该病的代谢产物可抑制ALAD酶活性,导致ALA水平升高引起类似AIP急性发作的症状,但随机尿PBG水平不高。多发生于儿童,血尿代谢产物和基因检测可明确诊断。

(四) 其他疾病所致腹痛

AIP须与急腹症、肝胆疾病等鉴别,最根本的鉴别点为其他引起腹痛的疾病均无随机尿PBG升高。值得注意的是,AIP患者也可能合并急腹症,应避免漏诊。

(五) 引起神经系统异常的其他疾病

AIP 须与脑炎等其他疾病所致癫痫发作以及吉兰-巴雷综合征所致四肢瘫痪、肌肉无力等鉴别,上述疾病均不会引起尿液 ALA 和 PBG 升高,且无卟啉相关基因致病性变异。

八、治疗

(一) 去除诱发因素

AIP 急性发作时,应积极寻找并去除诱发因素,防止病情加重。如仔细追溯患者既往用药情况,停止使用可能的卟啉原性药物^[53];评估患者热量状况,确保热量充分;如发现感染,应立即采取积极的抗感染治疗等^[13]。

推荐意见 8: AIP 急性发作时,应积极寻找并去除诱因,如停用卟啉原性药物、补足热量、控制感染等(强推荐,低质量证据,德尔菲率 100%)

(二) AIP 急性发作期治疗

1. 特异性治疗: AIP 急性发作的治疗目标是抑制肝脏 ALAS1 酶活性,减少 ALA 和 PBG 堆积,进而缓解症状。具体方法包括高铁血红素和碳水化合物负荷治疗^[54]。

(1) 高铁血红素治疗: 静脉注射高铁血红素是 AIP 急性发作的首选方案,可以缩短症状持续时间和住院时间,预防脑病等严重并发症^[11,22]。特别是对于重度发作的 AIP 患者(如合并严重疼痛、持续呕吐、癫痫、低钠血症、精神症状或神经病变等)应尽早使用高铁血红素^[4]。

高铁血红素的常规给药方案是 $3 \sim 4 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$,每次输注时间不少于 30 min,连续 4 d。为降低静脉炎风险,使用 25% 人白蛋白作为溶剂,通过中心静脉输注,并于输注结束后使用生理盐水对静脉进行彻

底冲洗^[4]。若症状未缓解,可延长治疗时间。孕妇儿童也可安全使用^[4]。重复治疗可增加肝脏铁超载、肝脏纤维化的风险,需监测血清铁蛋白^[55]。

(2) 碳水化合物负荷治疗: 对于轻度发作或重度但无法获得高铁血红素的 AIP 患者可选择碳水化合物负荷治疗^[4]。常规方案是葡萄糖 $300 \sim 500 \text{ g/d}$ ^[34],口服不耐受者可选择静脉输注。输注葡萄糖的过程中建议加入生理盐水,避免低钠血症的发生及恶化^[1]。按比例加入胰岛素,作用效果更好^[56],注意定期监测血糖,及时调整胰岛素用量。充足的热量支持对 AIP 患者的治疗至关重要。如患者可耐受,尽早开始口服碳水化合物^[57]。

推荐意见 9: 重度发作的 AIP 患者,推荐立即开始高铁血红素治疗(强推荐,高质量证据,德尔菲率 100%);轻度发作或重度但无法获得高铁血红素的急性 AIP 患者,则给予碳水化合物负荷治疗(强推荐,低质量证据,德尔菲率 100%)

2. 对症治疗: AIP 急性发作时会出现疼痛、恶心、呕吐、癫痫、精神情绪异常等症状,需合理使用安全的药物对症治疗,直至症状缓解。检查药物的卟啉安全性应参考美国卟啉病基金会网站(<https://www.porphyrifoundation.com>)和欧洲卟啉病网站(<https://www.porphyrria-europe.com>)提供的药物清单^[4]。常见的安全药物举例见表 4,不安全用药举例见表 5。

(1) 疼痛: AIP 患者疼痛管理至关重要。轻症患者可选用对乙酰氨基酚等非甾体类抗炎药^[58]。剧烈疼痛患者可使用阿片类药物^[13],其中吗啡和丁丙诺啡最安全^[59],必要时请疼痛专科协助诊治^[4]。为避免患者出现药物依赖,应在停用止疼药后出院^[23]。

推荐意见 10: 对于 AIP 患者急性发作期的疼痛治

表 4 急性间歇性卟啉病患者安全用药

药物类别	安全用药举例
消化系统用药	泮托拉唑、奥美拉唑、西咪替丁、雷尼替丁、昂丹司琼、熊去氧胆酸
心血管系统用药	普萘洛尔、美托洛尔、比索洛尔、依那普利、厄贝沙坦、缬沙坦、氯沙坦、硝苯地平、氨氯地平、特拉唑嗪、多沙唑嗪、阿司匹林、华法林、阿托伐他汀
风湿免疫系统用药	环孢素、他克莫司、秋水仙碱、泼尼松龙、来氟米特、甲氨蝶呤、吗替麦考酚酯、利妥昔单抗、别嘌醇
神经精神系统用药	抗癫痫药: 地西泮、劳拉西泮、加巴喷丁、普瑞巴林、左乙拉西坦、硫酸镁、丙泊酚 抗焦虑抑郁药: 氯氮平、米氮平、奥氮平、舍曲林、度洛西汀、氟西汀、文拉法辛、氯丙嗪 麻醉用药: 利多卡因、咪达唑仑、芬太尼 镇痛用药: 可待因、吗啡、曲马多、布洛芬、对乙酰氨基酚
生殖系统用药	催产素、亮丙瑞林 ^a 、戈舍瑞林 ^a
血液系统用药	硫酸亚铁、叶酸、维生素 B12
感染类用药	抗生素类: 阿奇霉素、左氧氟沙星、莫西沙星、诺氟沙星、头孢呋辛、头孢曲松、头孢唑啉、美罗培南、万古霉素、链霉素、阿米卡星、庆大霉素 抗真菌药: 卡泊芬净、两性霉素 B 抗结核药: 吡嗪酰胺、乙胺丁醇 抗病毒药: 更昔洛韦、利巴韦林
其他	胰岛素、二甲双胍、美沙拉嗪、阿托品、碳酸氢钠、静注人免疫球蛋白、白蛋白 氯雷他定、盐酸西替利嗪

注: ^a 虽然此类药物在美国卟啉病基金会网(<https://www.porphyrifoundation.com>)尚未查询到,但有研究显示用此类药物是安全有效的

表 5 急性间歇性卟啉病患者不安全用药

药物类别	不安全用药举例
心血管系统用药	地尔硫草、维拉帕米、螺内酯
风湿免疫系统用药	环磷酰胺、泼尼松、甲泼尼龙
神经精神系统用药	卡马西平、丙戊酸钠、苯妥英钠、巴比妥类、氯胺酮、扑米酮、依托咪酯、哌替啶
生殖系统用药	孕激素、雌激素、他莫昔芬
感染类用药	红霉素、呋喃妥因、氟康唑、伏立康唑、泊沙康唑、利福平、异烟胂
其他	柳氮磺胺吡啶、二氢麦角胺、马来酸氯苯那敏

疗,应根据疼痛程度合理使用止痛药物,以避免药物依赖(强推荐,极低质量证据,德尔非率 100%)

(2) 恶心、呕吐与便秘:恶心、呕吐患者可使用吩噻嗪类药物氯丙嗪、异丙嗪和 5-羟色胺 3 受体拮抗剂(昂丹司琼)等药物止吐治疗,注意监测电解质情况。口服乳果糖或反复灌肠可改善便秘症状。

(3) 肌肉无力、瘫痪:AIP 患者出现肌肉无力、瘫痪等运动性周围神经病变时,需及时应用高铁血红素治疗。尽管高铁血红素不能逆转已形成的神经病变,但可以防止进一步的神经损伤^[60]。吞咽困难患者,可以用鼻胃管进行营养治疗。严重的运动性周围神经病变可累及呼吸肌,引起呼吸肌麻痹导致呼吸障碍,需要密切监测患者的呼吸频率、肺活量和动脉血气,一旦有证据表明患者需要呼吸支持治疗,应立即将其转入 ICU,以便及时进行插管和正压通气等必要的治疗措施。运动性周围神经病变的恢复通常很慢,需尽快进行康复治疗^[25]。

推荐意见 11:AIP 患者出现低钠血症、癫痫、瘫痪时,应组织内分泌科、神经内科、临床药学等多学科会诊(强推荐,极低质量证据,德尔非率 100%)

推荐意见 12:AIP 患者出现四肢无力、瘫痪时,有条件者应尽早应用高铁血红素治疗,密切监测病情变化,若出现呼吸功能减退可给予呼吸支持等对症治疗(强推荐,极低质量证据,德尔非率 100%)

(4) 癫痫发作:癫痫发作时可以使用苯二氮草类药物、加巴喷丁、左乙拉西坦或硫酸镁治疗,丙戊酸钠、卡马西平、苯妥英钠或巴比妥类药物可诱发 AIP 急性发作,应避免应用^[20,37]。癫痫持续状态可使用丙泊酚镇静^[61],病情严重时须在 ICU 接受治疗。极少患者需要长期抗癫痫治疗^[13]。

推荐意见 13:AIP 患者癫痫发作时应给予加巴喷丁、左乙拉西坦等,癫痫持续状态可应用丙泊酚,严重时须在 ICU 接受治疗。(强推荐,极低质量证据,德尔非率 100%)AIP 患者禁用丙戊酸钠、卡马西平、苯巴比妥等(强推荐,极低质量证据,德尔非率 100%)

(5) 低钠血症:AIP 低钠血症的常见病因是 SIADH,SIADH 的治疗主要包括限制液体入量、增加溶质摄入(NaCl)和应用抗利尿激素受体拮抗剂,其中限

制入液量是首选治疗^[20],但是大部分 AIP 患者很难实现入液量的限制。低钠血症有 3 个分度:轻度低钠血症(血钠 130~135 mmol/L)、中度低钠血症(血钠 125~129 mmol/L)和重度低钠血症(血钠<125 mmol/L)。AIP 伴低钠大多采用补充钠盐及托伐普坦治疗。补钠治疗可采用口服氯化钠或输注 3%氯化钠溶液。托伐普坦建议 7.5 mg/d 起始,缓慢纠正,急性发作缓解后可暂停使用^[29]。治疗过程中须每 2~4 h 监测血钠,及时调整方案,防止低钠血症过快纠正诱发渗透性脱髓鞘综合征;定期监测肝功能,警惕肝损伤的发生^[29,61]。

推荐意见 14:AIP 患者出现严重低钠血症时,建议应用高钠溶液或托伐普坦治疗并密切监测血钠(强推荐,极低质量证据,德尔非率 100%)

(6) 高血压、心动过速:高血压和心动过速可能会诱发 PRES 或心力衰竭,需积极控制。高血压可应用 β 受体阻滞剂、血管紧张素转化酶抑制剂或钙通道阻滞剂等治疗^[62]。β 受体阻滞剂通常用于治疗 AIP 急性发作时心动过速和预防心律失常^[13],但须除外低血容量^[48]。密切监测血压、心率及心电图变化。

推荐意见 15:AIP 患者如出现高血压、心动过速,建议使用 β 受体阻滞剂治疗,并密切监测血压及心率,预防后部可逆性脑病综合征(PRES)和心力衰竭的发生(强推荐,极低质量证据,德尔非率 100%)

(7) 精神症状:AIP 患者出现失眠、焦虑可用小剂量的苯二氮草类药物^[20]。抑郁症可应用的唯一的选择性 5-羟色胺再摄取抑制剂(selective serotonin reuptake inhibitor, SSRI)是氟西汀,而 5-羟色胺/去甲肾上腺素再摄取抑制剂(serotonin and norepinephrine reuptake inhibitor, SNRI)中最优选的为度洛西汀,避免应用三环类抗抑郁药^[20]。出现躁动等精神病样症状可使用奥氮平、氯氮平或氟哌啶醇治疗。必要时积极寻求精神心理科协同治疗。

(三) 慢性症状及长期并发症

1. 卟啉病相关肾病:高血压不仅是 AIP 的慢性并发症,也是 PAKD 的重要原因,应及时给予降压治疗并密切监测^[43]。ALA 和 PBG 在肾脏的积累是造成 AIP 的肾损伤关键因素,避免急性发作可以减少 ALA 和 PBG 的产生和排泄,进而显著延缓 PAKD 向终末期

肾病的进展^[13,63]。PAKD 患者应避免使用肾毒性药物^[13],并建议每年监测血清肌酐和 eGFR^[37]。若患者病情进展为终末期肾脏病,可选择血液净化、肾移植或肝肾联合移植等治疗方法^[64]。

推荐意见 16:AIP 患者应每年常规检测血清肌酐及 eGFR,以筛查和监测卟啉病相关性肾病 (PAKD) (强推荐,中等质量证据,德尔菲率 100%)

2. 慢性神经性疼痛:慢性神经性疼痛可在 AIP 急性发作间歇期持续存在。一线治疗药物包括抗抑郁药度洛西汀、氟西汀和阿米替林,以及抗癫痫药普瑞巴林和加巴喷丁,二线和三线选择分别包括曲马多和强阿片类药物,如羟考酮和氢可酮,但须评估成瘾风险后开具处方^[20]。对乙酰氨基酚等非甾体抗炎药可帮助治疗轻度肌肉骨骼疼痛,但由于缺乏证据,一般不推荐用于神经性疼痛^[20,65]。若上述治疗效果欠佳,可寻求疼痛专科协助诊治。

推荐意见 17:对于 AIP 相关的慢性神经病理性疼痛,一线治疗药物推荐度洛西汀、氟西汀、阿米替林、普瑞巴林、加巴喷丁;二线治疗药物推荐曲马多;三线治疗推荐强阿片类药物 (强推荐,极低质量证据,德尔菲率 100%)

3. 肝细胞癌:肝细胞癌是 AIP 患者的远期并发症。AIP 患者比一般人群更易发生肝细胞癌^[66]。对于年龄超过 50 岁的症状性 AIP 患者或随机尿 PBG 水平持续升高的致病基因携带者,应每 6 个月进行一次肝脏影像学检查^[39],以便早期发现肝细胞癌。肝细胞癌的早期诊断和治疗对预后至关重要^[40,67]。肝切除术是肝细胞癌最常见的治疗方法,但存在复发的风险,须持续密切监测^[68-69]。肝移植是肝细胞癌根治性治疗方法^[5,69]。

推荐意见 18:对于症状性 AIP 患者或随机尿 PBG 水平持续升高的致病基因携带者,年龄超过 50 岁以后应每 6 个月通过肝脏超声筛查肝细胞癌 (强推荐,低质量证据,德尔菲率 100%)

4. 精神情绪异常:AIP 患者在急性发作间歇期可出现焦虑、抑郁、失眠等精神情绪异常,严重者可出现行为异常、人格改变及精神病样症状^[70],导致生活质量严重下降^[36]。应尽早进行全面的心理评估,定期监测,积极求助精神心理科干预^[42]。

推荐意见 19:AIP 患者急性发作间歇期存在失眠、焦虑、抑郁等时,应积极给予关爱、评估和干预 (强推荐,极低质量证据,德尔菲率 100%)

(四) 特殊情况管理

1. 妊娠:AIP 女性患者妊娠期及产后急性发作同女性激素水平的变化密切相关,大多数女性患者能正

常妊娠,耐受孕期反应并顺利生产^[11]。但研究表明,持续随机尿 PBG 排泄量高 (超过 6.4 mmol/mol 肌酐) 的 AIP 女性患妊娠高血压疾病、妊娠糖尿病和小于胎龄儿的风险增加^[71]。并且频繁急性发作的 AIP 女性患者流产率也会增加^[72]。

AIP 患者应由多学科联合诊疗小组 (multi-disciplinary treatment, MDT) 根据疾病严重程度制定个体化方案^[71]。在孕早期,AIP 患者常出现恶心、呕吐等消化道症状导致热量摄入不足,进而诱发 AIP 急性发作^[42]。卟啉前体的排泄量在妊娠期间显著增加,妊娠晚期达到峰值,并于产后下降^[73]。建议所有患者采取预防措施来避免急性发作 (补足营养、避免诱因、注意休息等),随机尿 PBG 排泄量高者还需加强血压、血糖及胎儿生长情况监测的频率^[71]。妊娠期间的轻度急性发作可应用碳水化合物负荷治疗,重度可予以高铁血红素治疗^[4,71]。在分娩前及分娩时均需补足热量,避免急性发作。分娩时需应用安全的镇痛麻醉药。除危及生命的情况外,应避免使用不安全的药物^[4]。产后激素水平变化可能诱发 AIP 急性发作,需密切关注病情变化^[73]。

推荐意见 20:AIP 患者妊娠期间应避免诱因以免急性发作 (强推荐,极低质量证据,德尔菲率 100%),发作时可以使用高铁血红素治疗 (强推荐,低质量证据,德尔菲率 100%),随机尿 PBG 增高者应加强血压、血糖及胎儿情况的监测 (强推荐,低质量证据,德尔菲率 100%)

2. 手术:需要限制饮食的手术,如胃切除术和肠道手术,可能会引发 AIP 急性发作^[74]。手术前建议由包括麻醉、临床药学、营养等各专业组成的专家会诊,评估患者病情^[4]。医生应在术前审查当前用药和计划使用的药物,如麻醉剂、抗生素等。对于空腹手术的 AIP 患者,应常规输注葡萄糖注射液。经常复发的患者可考虑在手术前、后进行预防性高铁血红素输注,预防 AIP 发作^[42]。

推荐意见 21:AIP 患者接受无痛操作或手术治疗前应组织麻醉学、临床药学、临床营养学等多学科会诊,以评估患者病情、确保用药安全、保证热量摄入,避免急性发作 (强推荐,极低质量证据,德尔菲率 100%)

(五) 预防发作

1. 规避诱发因素

(1) 药物:AIP 患者用药前应在卟啉病药物安全网站进行查询,以确保用药的安全性^[4]。除了在使用促性腺激素释放激素类似物 (gonadotrophin releasing hormone analogue, GnRHa) 时反向添加低剂量雌激素或孕激素外,AIP 育龄妇女应避免使用口服避孕药,纯

孕激素药片和激素型宫内节育器等^[42]。

(2) 热量限制:建议患者饮食中碳水化合物含量应略高(总热量的 60%~70%)。目前没有证据表明饮食中额外增加碳水化合物有助于进一步预防 AIP 急性发作,可能只会导致不必要的体重增加^[34]。

(3) 生活方式:吸烟及饮酒均可诱发 AIP 急性发作,AIP 患者须改变生活方式(戒烟、戒酒),避免急性发作^[75]。

(4) 感染:建议 AIP 患者定期接种流感、肺炎等疫苗,预防感染,避免 AIP 急性发作^[75]。

(5) 精神情绪:建议尽量缓解患者的心理压力,保持心情舒畅,避免诱发 AIP 急性发作^[76]。

2. 促性腺激素释放激素类似物预防治疗

多项研究表明,月经相关性频繁 AIP 急性发作(≥ 4 次/年)可应用 GnRHa 预防治疗^[34]。长效 GnRHa 治疗应在月经周期的第 1~3 天开始^[62]。可先持续治疗 3 个月,如无效则停止应用^[42];若有效,须加用雌二醇皮肤贴剂来预防骨质疏松^[42]。因为连续使用 6 个月 GnRHa,不补充雌激素会导致不可逆转的骨量丢失^[34]。

根据患者情况,权衡利弊后应用。为降低持续使用雌激素引起的子宫内膜病变风险,可予以低剂量孕激素,但需警惕性激素(尤其孕激素)可能会引起的 AIP 急性发作^[77-78]。

推荐意见 22:针对月经相关性频繁发作(≥ 4 次/年)的 AIP 女性患者,推荐应用促性腺激素释放激素类似物(GnRHa)预防发作,但需关注不良反应(强推荐,极低质量证据,德尔菲率 100%)

3. 预防性高铁血红素治疗

对于频繁发作(≥ 4 次/年)或非周期性发作的 AIP 患者给予预防性高铁血红素治疗^[48,79],减轻急性发作的严重程度和频率。但预防性高铁血红素治疗是超说明书用药^[37]。目前文献报道,预防性高铁血红素治疗的频率间隔 1~8 周不等^[42,80],应对 AIP 患者实行个体化管理^[79]。长期高铁血红素治疗可出现肝铁超载、静脉炎、血小板减少等不良反应^[20]。此外,针对频繁发作、月经相关的 AIP 患者,每月黄体期前输注一次(或连续输注两次)高铁血红素,也可预防 AIP 周期性发作^[42]。

4. Givosiran

Givosiran 是一种靶向肝脏 ALAS1 的特异性小干扰 RNA,可抑制肝细胞中 ALAS1 酶的产生,从而降低血浆 ALA 和 PBG 水平。Givosiran 已被美国食品和药品监督管理局及欧洲药品管理局批准用于治疗成人和 ≥ 12 岁青少年 AHP 的治疗^[37]。针对频繁发作(≥ 4

次/年)的 AIP 患者,应考虑应用 Givosiran 预防急性发作,推荐用法为 2.5 mg/kg 皮下注射,1 次/月^[81]。由于安全数据有限,不推荐妊娠和计划妊娠妇女应用^[37]。避免与经过 CYP1A2(如咖啡因)和 CYP2D6(如阿片类药物)代谢的药物同时使用^[82]。Givosiran 的不良反应主要包括:注射部位反应、恶心、疲劳、肝肾损伤、同型半胱氨酸升高等^[81,83]。

5. 肝移植

难治性、顽固性、致残性的 AIP 患者可选择肝移植治疗^[42],纠正 AIP 患者肝脏中的 HMBS 基因缺陷,恢复了正常的 PBG 和 ALA 水平^[84]。移植前应由具有 AIP 诊疗经验的肝移植中心团队进行评估^[85]。肝移植治疗常见的并发症包括出血、胆漏、肾功能不全和免疫抑制等^[86]。

九、基因筛查及遗传咨询

急性 AIP 发作的大部分诱因与可控的环境因素有关,因此应对确诊 AIP 患者的一级家庭成员进行基因筛查和咨询^[37]。致病基因携带者应避免急性 AIP 发作的诱因,预防 AIP 急性发作^[87]。应每年对其进行临床评估,并进行生化检测以监测疾病活动度^[45]。接诊医生应告知基因携带者或显性 AIP 患者专业团队的信息,以便咨询及治疗。

推荐意见 23:建议对 AIP 先证者的一级亲属进行家系验证(强推荐,极低质量证据,德尔菲率 100%)。致病基因携带者须定期进行临床评估和生化检测,注意规避诱因,以预防急性发作(强推荐,低质量证据,德尔菲率 100%)

十、AIP 多学科联合诊治

AIP 急性发作期、急性发作间歇期的慢性症状、远期并发症以及妊娠、手术等特殊时期的诊治和管理涉及众多学科(如疼痛科、精神心理科、神经内科、肾内科、临床药学科、麻醉科、产科、生殖科、遗传等),须成立 AIP 多学科联合诊疗小组(MDT),为患者制订个性化诊疗方案。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

作者贡献声明(姓名首字拼音排序) 张松筠:执笔和全文修改;范建高、刘铭、宋红梅、张抒扬、张松筠:全文审定

指导委员会成员(姓名首字拼音排序):范建高(上海交通大学医学院附属新华医院消化内科),刘铭(天津医科大学总医院内分泌代谢科),宋红梅(中国医学科学院、北京协和医院儿科),张抒扬(中国医学科学院、北京协和医院内科)

秘书组(姓名首字拼音排序):李佩(河北医科大学第二医院),李杰(河北医科大学第二医院),孙磊磊(河北医科大学第二医院),汤海焦(河北医科大学第二医院),苑阳阳(保定市第一中心医院),赵岚岚(河北医科大学第二医院)

共识专家委员会成员(姓名首字拼音排序):陈苗(中国医学科学院、北京协和医学院、北京协和医院),陈刚(福建省立医院),戴毅(中国医学

科学院、北京协和医学院、北京协和医院),董咚(中国香港中文大学赛马会公共卫生及基层医疗学院),范建高(上海交通大学医学院附属新华医院),谷伟军(中国人民解放军总医院),高恒波(河北医科大学第二医院),何庆(天津医科大学总医院),姜慧卿(河北医科大学第二医院),李玉红(天津医科大学第二医院),吕朝晖(中国人民解放军总医院),刘铭(天津医科大学总医院),秦映芬(广西医科大学第一附属医院),乔虹(哈尔滨医科大学附属第二医院),任毅(山西医科大学第一医院),任玉娥(河北医科大学第二医院),孙子林(东南大学附属中大医院),商慧芳(四川大学华西医院),王薇(中国医学科学院、北京协和医学院、北京协和医院),王桂侠(吉林大学白求恩第一医院),王坤玲(天津医科大学总医院),王养维(陕西省人民医院),王柠(福建医科大学附属第一医院),阎雪(河北医科大学第二医院),闫朝丽(内蒙古医科大学附属医院),袁妮(大连医科大学公共卫生学院),张志清(河北医科大学第二医院),张松筠(河北医科大学第二医院)

参 考 文 献

- [1] Stölzel U, Doss MO, Schuppan D. Clinical Guide and Update on Porphyrias[J]. *Gastroenterology*, 2019, 157(2): 365-381. e4. DOI: 10.1053/j.gastro.2019.04.050.
- [2] 单帅帅,王庆伟,文建国. 临床指南和专家共识的基本概念与制定规范[J]. *中华小儿外科杂志*, 2020, 41(02): 107-111. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-3006.2020.02.003.
- [3] Guyatt G, Oxman AD, Akl EA, et al. GRADE guidelines: 1. Introduction- GRADE evidence profiles and summary of findings tables[J]. *J Clin Epidemiol*, 2011, 64(4): 383-394. DOI: 10.1016/j.jclinepi.2010.04.026.
- [4] Schulenburg-Brand D, Stewart F, Stein P, et al. Update on the diagnosis and management of the autosomal dominant acute hepatic porphyrias[J]. *J Clin Pathol*, 2022; jclinpath-2021-207647 [pii]. DOI: 10.1136/jclinpath-2021-207647.
- [5] 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.
- [6] Chen B, Solis-Villa C, Hakenberg J, et al. Acute intermittent porphyria: predicted pathogenicity of HMBS variants indicates extremely low penetrance of the autosomal dominant disease[J]. *Hum Mutat*, 2016, 37(11): 1215-1222. DOI: 10.1002/humu.23067.
- [7] Ma L, Tian Y, Qi X, et al. Acute intermittent porphyria: prevalence of pathogenic HMBS variants in China, and epidemiological survey in Hebei Province, China[J]. *Ann Transl Med*, 2022, 10(10): 560. DOI: 10.21037/atm-22-1600.
- [8] Lenglet H, Schmitt C, Grange T, et al. From a dominant to an oligogenic model of inheritance with environmental modifiers in acute intermittent porphyria[J]. *Hum Mol Genet*, 2018, 27(7): 1164-1173. DOI: 10.1093/hmg/ddy030.
- [9] van Loggerenberg W, Sowlati-Hashjin S, Weile J, et al. Systematically testing human HMBS missense variants to reveal mechanism and pathogenic variation[J]. *Am J Hum Genet*, 2023, 110(10): 1769-1786. DOI: 10.1016/j.ajhg.2023.08.012.
- [10] Hu Y, Li W, Kang N, et al. Identification and molecular analysis of 17 novel variants of hydroxymethylbilane synthase in Chinese patients with acute intermittent porphyria[J]. *Clin Genet*, 2022, 101(1): 116-121. DOI: 10.1111/cge.14063.
- [11] Stein PE, Badminton MN, Rees DC. Update review of the acute porphyrias[J]. *Br J Haematol*, 2017, 176(4): 527-538. DOI: 10.1111/bjh.14459.
- [12] Hift RJ, Thunell S, Brun A. Drugs in porphyria: From observation to a modern algorithm-based system for the prediction of porphyrinogenicity[J]. *Pharmacol Ther*, 2011, 132(2): 158-169. DOI: 10.1016/j.pharmthera.2011.06.001.
- [13] Pischik E, Kauppinen R. An update of clinical management of acute intermittent porphyria[J]. *Appl Clin Genet*, 2015, 8: 201-214. DOI: 10.2147/TACG.S48605.
- [14] Khandera U, Bhattacharya A. Acute intermittent porphyria: pathophysiology and treatment[J]. *Pharmacotherapy*, 1984, 4(3): 144-150. DOI: 10.1002/j.1875-9114.1984.tb03340.x.
- [15] 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 (Basel)*, 2022, 12(11): 1858. DOI: 10.3390/life12111858.
- [16] Ricci A, Di Pierro E, Marcacci M, et al. Mechanisms of neuronal damage in acute hepatic porphyrias[J]. *Diagnostics (Basel)*, 2021, 11(12): 2205. DOI: 10.3390/diagnostics11122205.
- [17] Wang B. The acute hepatic porphyrias[J]. *Transl Gastroenterol Hepatol*, 2021, 6: 24. DOI: 10.21037/gh-2020-01.
- [18] Di Mascio P, Teixeira PC, Onuki J, et al. DNA damage by 5-aminolevulinic acid and 4,5-dioxovaleric acids in the presence of ferritin[J]. *Arch Biochem Biophys*, 2000, 373(2): 368-374. DOI: 10.1006/abbi.1999.1551.
- [19] Gerischer LM, Scheibe F, Nümann A, et al. Acute porphyrias—A neurological perspective[J]. *Brain Behav*, 2021, 11(11): e2389. DOI: 10.1002/brb3.2389.
- [20] Brito Avô L, Pereira L, Oliveira A, et al. Portuguese Consensus on Acute Porphyrias: Diagnosis, Treatment, Monitoring and Patient Referral[J]. *Acta Med Port*, 2023, 36(11): 753-764. DOI: 10.20344/amp.20323.
- [21] Baumann K, Kauppinen R. Long-term follow-up of acute porphyria in female patients: Update of clinical outcome and life expectancy[J]. *Mol Genet Metab Rep*, 2022, 30: 100842. DOI: 10.1016/j.ymgmr.2022.100842.
- [22] Gandhi Mehta RK, Caress JB, Rudnick SR, et al. Porphyric neuropathy[J]. *Muscle Nerve*, 2021, 64(2): 140-152. DOI: 10.1002/mus.27322.
- [23] Kazamel M, Pischik E, Desnick RJ. Pain in acute hepatic porphyrias: Updates on pathophysiology and management[J]. *Front Neurol*, 2022, 13: 1004125. DOI: 10.3389/fneur.2022.1004125.
- [24] Ortega AJ, Cherukuri S, Kalas MA, et al. A perfect storm: abdominal pain and ileus explained by acute intermittent porphyria caused by prehospitalization and intrahospitalization factors[J]. *J Investig Med High Impact Case Rep*, 2022, 10: 23247096221109206. DOI: 10.1177/23247096221109206.
- [25] Longo M, Paolini E, Meroni M, et al. Cutting-edge therapies and novel strategies for acute intermittent porphyria: step-by-step towards the solution[J]. *Biomedicines*, 2022, 10(3): 648. DOI: 10.3390/biomedicines10030648.
- [26] Oliveira Santos M, Leal Rato M. Neurology of the acute hepatic porphyrias[J]. *J Neurol Sci*, 2021, 428: 117605. DOI: 10.1016/j.jns.2021.117605.
- [27] Souza P, Afonso G, de Rezende Pinto W, et al. Brazilian registry of patients with porphyria: REBRAPPO study[J]. *Orphanet J Rare Dis*, 2023, 18(1): 49. DOI: 10.1186/s13023-023-02653-1.
- [28] Pischik E, Baumann K, Karpenko A, et al. Pathogenesis of acute encephalopathy in acute hepatic porphyria[J]. *J Neurol*, 2023, 270(5): 2613-2630. DOI: 10.1007/s00415-023-11586-5.
- [29] 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.
- [30] Jaramillo-Calle DA, Solano JM, Rabenstein AA, et al. Porphyria-induced posterior reversible encephalopathy syndrome and central nervous system dysfunction[J]. *Mol Genet Metab*, 2019, 128(3): 242-253. DOI: 10.1016/j.ymgme.2019.10.011.
- [31] Wylie K, Testai FD. Neurological manifestations of acute porphyrias[J]. *Curr Neurol Neurosci Rep*, 2022, 22(7): 355-362. DOI: 10.1007/s11910-022-01205-7.
- [32] de Souza P, Badia B, Farias IB, et al. Acute hepatic porphyria: pathophysiological basis of neuromuscular manifestations[J]. *Front Neurosci*, 2021, 15: 715523. DOI: 10.3389/fnins.2021.715523.
- [33] Hsieh CH, Tsai HH, Lu TH, et al. Acute intermittent porphyria with peripheral neuropathy complicated by small-fiber neuropathy[J]. *Neuropathology*, 2007, 27(2): 133-138. DOI: 10.1111/j.1440-1789.2006.00751.x.
- [34] 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.
- [35] Kumar S, Bhalla A, Sharma N, et al. Clinical, biochemical characteristics and hospital outcome of acute intermittent porphyria patients: a descriptive study from north india[J]. *Ann Indian Acad Neurol*, 2017, 20(3): 263-269. DOI: 10.4103/aian.AIAN_91_17.
- [36] Francesca G, Nicolli A, Colaiocco A, et al. Psychological aspect and quality of life in porphyrias: a review[J]. *Diagnostics (Basel)*, 2022, 12(5): 1193. DOI: 10.3390/diagnostics12051193.
- [37] 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.
- [38] 葛艳红,张松筠,李冰,等. 急性间歇性卟啉病患者的精神情绪异常和生活质量指标的研究进展[J]. *中华现代护理杂志*, 2022, 28(11): 1534-1540. DOI: 10.3760/cma.j.cn115682-20210829-03871.
- [39] Lissing M, Vassiliou D, Floderus Y, et al. Risk of primary liver cancer in acute hepatic porphyria patients: A matched cohort study of 1244 individuals[J]. *J Intern Med*, 2022, 291(6): 824-836. DOI: 10.1111/joim.13463.
- [40] Innala E, Andersson C. Screening for hepatocellular carcinoma in acute intermittent porphyria: a 15-year follow-up in northern Sweden[J]. *J Intern Med*, 2011, 269(5): 538-545. DOI: 10.1111/j.1365-2796.2010.02335.x.
- [41] Baravelli CM, Sandberg S, Aarsand AK, et al. Acute hepatic porphyria and cancer risk: a nationwide cohort study[J]. *J Intern Med*, 2017, 282(3): 229-240. DOI: 10.1111/joim.12646.
- [42] Balwani M, Wang B, Anderson KE, et al. Acute hepatic porphyrias: Recommendations for evaluation and long-term management[J]. *Hepatology*, 2017, 66(4): 1314-1322. DOI: 10.1002/hep.29313.

- [43] Pallet N, Mami I, Schmitt C, et al. High prevalence of and potential mechanisms for chronic kidney disease in patients with acute intermittent porphyria [J]. *Kidney Int*, 2015, 88 (2): 386-395. DOI: 10.1038/ki.2015.97.
- [44] Stein PE, Edel Y, Mansour R, et al. Key terms and definitions in acute porphyrias: Results of an international Delphi consensus led by the European porphyria network [J]. *J Inherit Metab Dis*, 2023, 46 (4): 662-674. DOI: 10.1002/jimd.12612.
- [45] Anderson KE, Lobo R, Salazar D, et al. Biochemical diagnosis of acute hepatic porphyria: updated expert recommendations for primary care physicians [J]. *Am J Med Sci*, 2021, 362 (2): 113-121. DOI: 10.1016/j.amjms.2021.03.004.
- [46] Di Piero E, De Canio M, Mercadante R, et al. Laboratory diagnosis of porphyria [J]. *Diagnostics (Basel)*, 2021, 11 (8): 1343. DOI: 10.3390/diagnostics11081343.
- [47] Takata T, Morishita A, Kobara H, et al. Biomarkers that predict attacks of acute intermittent porphyria [J]. *Transl Gastroenterol Hepatol*, 2022, 7: 44. DOI: 10.21037/tgh-21-50.
- [48] Anderson KE, Bloomer JR, Bonkovsky HL, et al. Recommendations for the diagnosis and treatment of the acute porphyrias [J]. *Ann Intern Med*, 2005, 142 (6): 439-450. DOI: 10.7326/0003-4819-142-6-200503150-00010.
- [49] Balwani M, Desnick RJ. The porphyrias: advances in diagnosis and treatment [J]. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*, 2012, 2012: 19-27. DOI: 10.1182/asheducation-2012.1.19.
- [50] Whitelaw AG. Acute intermittent porphyria, hypercholesterolaemia, and renal impairment [J]. *Arch Dis Child*, 1974, 49 (5): 406-407. DOI: 10.1136/ad.49.5.406.
- [51] To-Figueras J, Lopez RM, Deulofeu R, et al. Preliminary report: hyperhomocysteinemia in patients with acute intermittent porphyria [J]. *Metabolism*, 2010, 59 (12): 1809-1810. DOI: 10.1016/j.metabol.2010.05.016.
- [52] 胡远想, 康宇琳, 吴佳宏, 等. 急性间歇性卟啉病 1 例报道并文献复习 [J]. *临床*, 2018, 33 (6): 536-539. DOI: 10.3969/j.issn.1004-583X.2018.06.018.
- [53] 王琦, 赵彬, 陈苗. 药物诱发的卟啉病 [J]. *药物不良反应杂志*, 2023, 25 (10): 622-628. DOI: 10.3760/cma.j.cn114015-20230313-00182.
- [54] Herrick AL, McColl KE, Moore MR, et al. Controlled trial of haem arginate in acute hepatic porphyria [J]. *Lancet*, 1989, 1 (8650): 1295-1297. DOI: 10.1016/s0140-6736(89)92688-3.
- [55] Willandt B, Langendonk JG, Biemann 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. DOI: 10.1007/8904_2015_458.
- [56] Solares I, Izquierdo-Sánchez L, Morales-Conejo M, et al. High prevalence of insulin resistance in asymptomatic patients with acute intermittent porphyria and liver-targeted insulin as a novel therapeutic approach [J]. *Biomedicines*, 2021, 9 (3): 255. DOI: 10.3390/biomedicines9030255.
- [57] 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.
- [58] Azañero-Haro JA, Chambi-Pérez LV, Alcántara-Díaz AM, et al. Abdominal pain with neuropsychiatric symptoms and ventilatory failure as a presentation of acute porphyria [J]. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc*, 2023, 61 (2): 227-233.
- [59] Cardenas JL, Guerrero C. Acute intermittent porphyria: general aspects with focus on pain [J]. *Curr Med Res Opin*, 2018, 34 (7): 1309-1315. DOI: 10.1080/03007995.2018.1435521.
- [60] Lin CS, Lee MJ, Park SB, et al. Purple pigments: the pathophysiology of acute porphyric neuropathy [J]. *Clin Neurophysiol*, 2011, 122 (12): 2336-2344. DOI: 10.1016/j.clinph.2011.07.036.
- [61] Zhao L, Wang X, Zhang X, et al. Therapeutic strategies for acute intermittent porphyria [J]. *Intractable Rare Dis Res*, 2020, 9 (4): 205-216. DOI: 10.5582/ir.2020.03089.
- [62] Kizilaslan EZ, Ghadge NM, Martinez A, et al. Acute intermittent porphyria's symptoms and management: a narrative review [J]. *Cureus*, 2023, 15 (3): e36058. DOI: 10.7759/cureus.36058.
- [63] 李佩, 张松筠, 康宇林, 等. 一例重症急性间歇性卟啉病患者的成功救治与管理 [J]. *中华内分泌代谢杂志*, 2022, 38 (4): 335-338. DOI: 10.3760/cma.j.cn11282-20210913-00594.
- [64] Lazareth H, Talbi N, Kamar N, et al. Kidney transplantation improves the clinical outcomes of Acute Intermittent Porphyria [J]. *Mol Genet Metab*, 2020, 131 (1-2): 259-266. DOI: 10.1016/j.ymgme.2020.08.004.
- [65] Moisset X, Bouhassira D, Avez Couturier J, et al. Pharmacological and non-pharmacological treatments for neuropathic pain: systematic review and French recommendations [J]. *Rev Neurol (Paris)*, 2020, 176 (5): 325-352. DOI: 10.1016/j.neurol.2020.01.361.
- [66] Linet MS, Gridley G, Nyrén O, et al. Primary liver cancer, other malignancies, and mortality risks following porphyria: a cohort study in Denmark and Sweden [J]. *Am J Epidemiol*, 1999, 149 (11): 1010-1015. DOI: 10.1093/oxfordjournals.aje.a009745.
- [67] Sardh E, Wahlin S, Björnsted 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. DOI: 10.1007/s10545-012-9576-9.
- [68] Saberi B, Naik H, Overbey JR, et al. Hepatocellular carcinoma in acute hepatic porphyrias: results from the longitudinal study of the U. S. porphyrias consortium [J]. *Hepatology*, 2021, 73 (5): 1736-1746. DOI: 10.1002/hep.31460.
- [69] Ramai D, Deliwala SS, Chandan S, et al. Risk of hepatocellular carcinoma in patients with porphyria: a systematic review [J]. *Cancers (Basel)*, 2022, 14 (12): 2947. DOI: 10.3390/cancers14122947.
- [70] Duque-Serrano L, Patarroyo-Rodriguez L, Gotlib D, et al. Psychiatric aspects of acute porphyria: a comprehensive review [J]. *Curr Psychiatry Rep*, 2018, 20 (1): 5. DOI: 10.1007/s11920-018-0867-1.
- [71] Mantel Å, Vassiliou D, Lissing M, et al. Maternal and fetal outcomes in acute hepatic porphyria: A Swedish National Cohort Study [J]. *J Inherit Metab Dis*, 2023, 46 (4): 675-686. DOI: 10.1002/jimd.12616.
- [72] Andersson C, Innala E, Bäckström T. Acute intermittent porphyria in women: clinical expression, use and experience of exogenous sex hormones. A population-based study in northern Sweden [J]. *J Intern Med*, 2003, 254 (2): 176-183. DOI: 10.1046/j.1365-2796.2003.01172.x.
- [73] Vassiliou D, Sardh E. Acute hepatic porphyria and maternal health: Clinical and biochemical follow-up of 44 pregnancies [J]. *J Intern Med*, 2022, 291 (1): 81-94. DOI: 10.1111/joim.13376.
- [74] Dv L, Valle MA, Taguti J, et al. Acute intermittent porphyria: case report and review of the literature [J]. *Rev Bras Ter Intensiva*, 2008, 20 (4): 429-434.
- [75] Bardak AE, Alada MO, Senkal N, et al. Acute intermittent porphyria attack triggered by COVID-19 infection [J]. *Cureus*, 2023, 15 (4): e37412. DOI: 10.7759/cureus.37412.
- [76] Spiritos Z, Salvador S, Mosquera D, et al. Acute intermittent porphyria: current perspectives and case presentation [J]. *Ther Clin Risk Manag*, 2019, 15: 1443-1451. DOI: 10.2147/TCRM.S180161.
- [77] Innala E, Bäckström T, Bixo M, et al. Evaluation of gonadotropin-releasing hormone agonist treatment for prevention of menstrual-related attacks in acute porphyria [J]. *Acta Obstet Gynecol Scand*, 2010, 89 (1): 95-100. DOI: 10.3109/00016340903390729.
- [78] Aggarwal A, Kulshreshtha B. Catamenial Acute Intermittent Porphyria Managed with GnRH Analogues and Estrogen and Progesterone Add-back Therapy [J]. *J Pediatr Adolesc Gynecol*, 2020, 33 (4): 432-434. DOI: 10.1016/j.jp.2020.02.009.
- [79] Kuo HC, Ro LS, Lin CN, et al. Long-term management and treatment of acute intermittent porphyria with recurring attacks using pharmacological prophylaxis [J]. *Hepatol Commun*, 2023, 7 (12): e0327. DOI: 10.1097/HC9.0000000000000327.
- [80] Blaylock B, Epstein J, Stickler P. Real-world annualized healthcare utilization and expenditures among insured US patients with acute intermittent porphyria (AIP) treated with hemin [J]. *J Med Econ*, 2020, 23 (6): 537-545. DOI: 10.1080/13696998.2020.1724118.
- [81] Ventura P, Bonkovsky HL, Gouya L, et al. Efficacy and safety of givosiran for acute hepatic porphyria: 24-month interim analysis of the randomized phase 3 ENVISION study [J]. *Liver Int*, 2022, 42 (1): 161-172. DOI: 10.1111/liv.15090.
- [82] Vassiliou D, Sardh E, Harper P, et al. A drug-drug interaction study evaluating the effect of givosiran, a small interfering ribonucleic acid, on cytochrome P450 activity in the liver [J]. *Clin Pharmacol Ther*, 2021, 110 (5): 1250-1260. DOI: 10.1002/cpt.2419.
- [83] Poli A, Schmitt C, Moulouel B, et al. Givosiran in acute intermittent porphyria: a personalized medicine approach [J]. *Mol Genet Metab*, 2022, 135 (3): 206-214. DOI: 10.1016/j.ymgme.2022.01.002.
- [84] Singal AK, Parker C, Bowden C, et al. Liver transplantation in the management of porphyria [J]. *Hepatology*, 2014, 60 (3): 1082-1089. DOI: 10.1002/hep.27086.
- [85] 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.
- [86] Dowman JK, Gunson BK, Mirza DF, et al. Liver transplantation for acute intermittent porphyria is complicated by a high rate of hepatic artery thrombosis [J]. *Liver Transpl*, 2012, 18 (2): 195-200. DOI: 10.1002/lt.22345.
- [87] Fraunberg M, Pischik E, Udd L, et al. Clinical and biochemical characteristics and genotype-phenotype correlation in 143 Finnish and Russian patients with acute intermittent porphyria [J]. *Medicine (Baltimore)*, 2005, 84 (1): 35-47. DOI: 10.1097/01.md.0000152455.38510.af.

(收稿日期: 2024-06-28)

(本文编辑: 朱铭达)