

- [27] LORAS A, TRASSIERRA M, SANJUAN-HERRAEZ D, et al. Bladder cancer recurrence surveillance by urine metabolomics analysis[J]. Sci Rep, 2018, 8(1):9172.

[28] CAO M, ZHAO L, CHEN H, et al. NMR-based metabolomic analysis of human bladder cancer[J]. Anal Sci, 2012, 28(5):451-456.

[29] ZHOU Y, SONG R, ZHANG Z, et al. The development of plasma pseudotargeted GC-MS metabolic profiling and its application in bladder cancer[J]. Anal Bioanal Chem, 2016, 408(24):6741-6749.

[30] 郑思佳, 王晴晴, 王晓琳, 等. 亲水作用色谱/质谱联用方法用于膀胱癌患者血清代谢组学研究[J]. 分析化学, 2017, 45(12):1921-1929.

[31] BANSAL N, GUPTA A, MITASH N, et al. Low-and high-grade bladder cancer determination via human serum-based metabolomics approach[J]. J Proteome Res, 2013, 12(12):5839-5850.
- [32] 陈永婧, 王小华, 黄真真, 等. 膀胱癌血清及尿液代谢组学研究[J]. 分析化学, 2012, 40(9):1322-1328.

[33] PUTLURI N, SHOJAIE A, VASU V T, et al. Metabolomic profiling reveals potential markers and bioprocesses altered in bladder cancer progression[J]. Cancer Res, 2011, 71(24):7376-7386.

[34] PIYARATHNA D W B, RAJENDIRAN T M, PUTLURI V, et al. Distinct lipidomic landscapes associated with clinical stages of urothelial cancer of the bladder[J]. Eur Urol Focus, 2018, 4(6):907-915.

[35] VON RUNDSTEDT F C, RAJAPAKSHE K, MA J, et al. Integrative pathway analysis of metabolic signature in bladder cancer: a linkage to the cancer genome atlas project and prediction of survival[J]. J Urol, 2016, 195(6):1911-1919.
- (收稿日期: 2022-08-22 修回日期: 2023-03-23)

• 综 述 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2023.12.023

胆红素代谢通路主要酶的基因多态性研究进展*

段改原¹, 李宇晨¹, 蒋 雪²综述, 刘 玲^{3△}审校

1. 昆明医科大学研究生院, 云南昆明 650500; 2. 大理大学研究生院, 云南大理 671000;
3. 云南省昆明市儿童医院新生儿科, 云南昆明 650103

摘 要:胆红素代谢是一个复杂且受多种因素影响的过程, 其中任意一个环节异常均可引起血清胆红素升高, 严重者可出现胆红素脑病。目前, 越来越多的研究认为原因不明的胆红素升高与遗传因素有关, 且存在地域、种族差异。该文就胆红素代谢通路中葡萄糖-6-磷酸脱氢酶、尿苷二磷酸葡萄糖醛酸转移酶 1A1、溶质载体有机阴离子转运蛋白 1B1、血红素氧合酶 1、胆绿素还原酶 A 基因多态性研究进展进行综述。

关键词:高胆红素血症; 胆红素代谢酶; 基因多态性

中图分类号:R722.1 **文献标志码:**A **文章编号:**1672-9455(2023)12-1774-06

Research advances on gene polymorphism of main enzymes in bilirubin metabolic pathway*

DUAN Gaiyuan¹, LI Yuchen¹, JIANG Xue², LIU Ling^{3△}

1. Graduate School of Kunming Medical University, Kunming, Yunnan 650500, China; 2. Graduate School of Dali University, Dali, Yunnan 671000, China; 3. Department of Neonatology, Kunming Municipal Children's Hospital, Kunming, Yunnan 650103, China

Abstract: Bilirubin metabolism is a complex process affected by many factors, in which any abnormal link can cause serum bilirubin increase, and the severe cases may appear bilirubin encephalopathy. At present, more and more studies consider that the unexplained increases in bilirubin is related to genetic factors, moreover there are regional and racial differences. This article reviews the research advances of gene polymorphisms of glucose-6-phosphate dehydrogenase, uridine diphosphate glucuronate transferase 1A1, solute carrier organic anion transporter 1B1, heme oxygenase 1, and biliverdin reductase A in bilirubin metabolic pathways.

Key words: hyperbilirubinemia; bilirubin metabolic enzymes; gene polymorphism

胆红素来源于体内的血红素, 是血红蛋白及其他血红素蛋白在单核-巨噬细胞或其他网织内皮细胞及肝细胞中的代谢终产物。血红素在微粒体血红素氧合酶 1(HO-1)、还原型辅酶 II (NADPH) 及细胞色素 c 还原酶的作用下形成胆绿素, 再由胆绿素还原酶 (BLVR) 还原为胆红素, 此时的胆红素为未结合胆红

* 基金项目: 云南省科技厅昆明医科大学应用基础研究联合专项(202201AY070001-203)。
△ 通信作者, E-mail: liuling@etyy. cn。
网络首发 <https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1167.R.20230327.1826.004.html>(2023-03-28)

素(UCB)。UCB 在血液中与清蛋白结合形成复合物,经血液循环运输至肝脏的 Disse 腔后与清蛋白分离,分离后的 UCB 在有机阴离子转运肽 2(OATP2)的作用下进入肝细胞,并与肝细胞胞质内的 Y 蛋白和 Z 蛋白结合,被运输至肝细胞滑面内质网,胆红素在此被尿苷二磷酸葡萄糖醛酸转移酶(UDPGT)催化与葡萄糖醛酸进行 1~2 次结合反应,形成结合胆红素(CB),CB 又经多药耐受相关蛋白 2(MRP2)从肝细胞排出,并经胆道系统排入肠腔,其中,部分 CB 在肠道细菌的作用下分解为未结合胆红素,经肠肝循环再次入血。

总之,胆红素代谢是人体内一个复杂且受多因素影响的过程,代谢过程中任意一个环节异常均可引起血清胆红素升高,造成严重不良后果。据报道,高胆红素血症是新生儿常见的疾病之一。该病主要表现为皮肤、巩膜黄染,严重者可出现胆红素脑病和肝功能损伤等并发症,留下明显的后遗症。近年来,国内外学者对胆红素代谢酶基因多态性开展了广泛的研究,尤其是葡萄糖-6-磷酸脱氢酶(G-6-PD)、尿苷二磷酸葡萄糖醛酸转移酶 1A1(UGT1A1)、溶质载体有机阴离子转运蛋白 1B1(SLCO1B1),这些编码基因突变将导致相应的酶或转运蛋白功能障碍,严重影响胆红素代谢。本文就国内外关于 G-6-PD、UGT1A1、SLCO1B1、HO-1、BLVRA 基因多态性研究进展进行总结。

1 G-6-PD

G-6-PD 是人体内的管家酶,参与催化磷酸戊糖旁途径产生 NADPH,而 NADPH 是预防氧自由基引起细胞结构损伤的重要物质。因此,当 G-6-PD 缺乏或活性降低时会影响 NADPH 的生成,红细胞极易受氧化性损伤失去变形能力,在血流冲击和毛细血管的挤压作用下被破坏,发生急性溶血进而引起高胆红素血症。G-6-PD 基因定位于 X 染色体长臂 2 区 8 带(Xq28),由 13 个外显子和 12 个内含子组成,全长约 18 kb,编码的 G-6-PD 由 515 个氨基酸组成。G-6-PD 缺乏的遗传方式为 X 染色体不完全显性遗传。男性患者只有一条 X 染色体,为半合子,酶活性常显著缺乏。女性两条 X 染色体上一般只有一条有 G-6-PD 基因缺陷,为杂合子,其酶活性可正常至显著缺乏。根据遗传规律,该病男性患者常多于女性患者。BAHR 等^[1]曾报道了一个来自欧洲血统的北美家庭家族性 G-6-PD 缺乏,包括 64 名家族成员、涉及 7 代人,其中就有 35 名男性患有严重 G-6-PD 缺乏症(c. 637G>T)。

G-6-PD 缺乏是人类最常见的酶缺乏疾病之一,在世界范围内广泛存在,全球约 5 亿人受累,但患病率差异很大,在部分非洲地区的患病率>20%,在亚洲地区如中国、印度等的患病率为 10%~15%,在缅甸的患病率则>20%,在美洲地区如美国、巴西等的患病率为 5%~10%^[2]。迄今为止,约 200 种 G-6-PD

基因突变被报道,G-6-PD 基因多态性存在地域、种族差异。据国外研究报道,非洲人 G-6-PD 基因突变以 p. Asn126Asp(G-6-PD A+),p. Val68Met(G-6-PD Asahi)和 p. Ile48Thr(G-6-PD Aures)常见,欧洲人则以 p. Ala335Thr(G-6-PD Chatham)为主^[3]。阿拉伯地区以 p. Tyr437Tyr 常见,而且 p. Asp135Thr、p. Ser179Asn、p. Arg246Leu、p. Glu307Pro 突变仅在阿拉伯人群中被报道^[4]。BOONYAWAT 等^[5]报道在泰国 G-6-PD 缺乏的儿童中,最常见的突变为 c. 871G>A,其次为 c. 1376G>T、c. 1388G>A、c. 487G>A。G-6-PD 基因不同位点突变导致 G-6-PD 不同程度失活,出现高胆红素血症,甚至出现核黄疸。2015 年,LIU 等^[6]纳入了研究对象来自以色列、美国、印度及中国台湾地区的 5 篇原始文献进行荟萃分析,发现 G-6-PD 缺乏的新生儿高胆红素血症和光疗风险分别是 G-6-PD 正常新生儿的 3.92 倍和 3.01 倍,但未进行突变亚群分析。然而,WISNUMUTI 等^[7]报道印度尼西亚 Deutromalay 人群新生儿最常见的 G-6-PD 基因突变是 c. 871G>A,其次是 c. 1376G>T 和 p. Leu128Pro,但是病例组(1.72%)与对照组(1.74%)G-6-PD 缺乏症的患病率相似,G-6-PD 基因多态性与印度尼西亚 Deutromalay 人群新生儿高胆红素血症无明显关系。造成以上不同结论的原因多考虑是纳入的研究对象存在明显种族差异。此外,G-6-PD 缺乏的婴儿更容易发生核黄疸。CUNINGHAM 等^[8]报道美国发生核黄疸的婴儿中有 20%为 G-6-PD 缺乏,并且发生核黄疸后,G-6-PD 缺乏的婴儿病死率约 15%,而 G-6-PD 正常婴儿仅为 1%。

我国 G-6-PD 缺乏的总体患病率约 2.1%,基因突变以 c. 1388G>A、c. 1376G>T、c. 95A>G 最常见,不同地区患病率差异较大,北方地区低于南方地区^[9]。LIU 等^[10]对中国 2013—2017 年共 6 919 647 例新生儿进行 G-6-PD 缺乏筛查,发现最常见的 3 个突变与 HE 等^[9]报道的一致,并首次报道了 4 个变异位点:c. 152C>T、c. 290A>T、c. 697G>C 和 c. 1285A>G。G-6-PD 缺乏症主要发生在华南地区,其基因多态性因地区和种族而存在差异,如:c. 487G>A 在山东和山西很普遍,但在广东、广西和浙江却很少;c. 592C>T 及 c. 1360C>T 仅在广东、广西、山东和浙江等沿海地区的新生儿中发现。TONG 等^[11]对中国东南部地区 1 565 例高胆红素血症婴儿进行 G-6-PD 基因检测,发现 439 例(28.1%)存在 G-6-PD 突变。除最常见的 3 种突变外,该研究还检测到一个新的错义突变——c. 1118 T>C,位于 G-6-PD 基因外显子 9,这种错义突变使 G-6-PD 活性明显降低,出现严重高胆红素血症。

总而言之,G-6-PD 缺乏在世界各国普遍常见,部分 G-6-PD 基因突变可引起严重高胆红素血症,造成核黄疸,甚至死亡。因此,对新生儿进行 G-6-PD 缺乏

筛查非常必要,如若条件允许,建议将 G-6-PD 缺乏筛查纳入常规产前检查,对于父母存在 G-6-PD 缺乏或突变携带的患儿能够尽早诊断,及时治疗。

2 UGT1A1

UGT1A1 现已被证实是人体内唯一能降低血清胆红素的酶,其编码基因位于 2 号染色体长臂 37 区 8 带(2q37),是由第 1 外显子和 4 个共同外显子(第 2~5)组成的复合体,基因全长 218 kb, mRNA 长 2.36 kb。UGT1A1 基因多态性主要发生在编码区外显子、启动子,也可发生在远端加强序列、内含子及剪接位点。UGT1A1 基因不同位点突变将导致 UGT1A1 活性不同程度降低,表现为 Gilbert 综合征(GS)、Crigler-Najjar 综合征 I 型及 II 型(CNS-I/II)。胆红素不仅具有神经毒性,还可加重 UGT1A1 基因缺陷者肝功能损害。LIU 等^[12]曾报道在 UGT1A1 基因敲除的小鼠体内 UCB 增加可以刺激 kuffer 细胞释放炎症因子,进而激活肝脏星状细胞,在胆红素的刺激下,肝脏中的核因子(NF)- κ B 抑制剂 α (I κ B- α)、NF- κ B 抑制物激酶- β (IKK- β)和 p65 被过度磷酸化,导致 NF- κ B 活化进而诱导肝细胞 DNA 损伤。此外,NF- κ B 的激活还可抑制 UGT1A1 的表达,从而加重高胆红素血症,如此形成了一个恶性循环。因此,临床医生在诊治高胆红素血症合并肝功能损害的患者时,若其存在 UGT1A1 基因缺陷,应格外重视。

目前 UGT1A1 基因突变已发现约 163 种,多为启动子及编码区外显子突变。启动子多态性以 TA-TA 盒插入突变最常见,其序列的长度与高胆红素血症程度呈负相关。UGT1A1 基因可以精确调节转录起始的 DNA 序列,而启动子 TATA 盒突变会导致转录起始的频率和准确性异常,即使可以产生有正常结构的酶分子,但其表达减少会降低酶的活性,进而影响胆红素代谢。TATA 盒突变是 GS 的遗传基础,纯合 A(TA)6TAA 为野生型,其余为突变型,以 A(TA)7TAA 突变最常见。研究发现,A(TA)7TAA 在非洲裔美国人中突变率较高,约为 44.6%,在高加索人群中突变率约 38.8%,在俄罗斯人中突变率约为 38.5%,在越南人中突变率约为 6.0%,而在中国人中突变率相对较低,约为 1.0%^[13-15]。有研究表明复合杂合 A(TA)7TAA 和 c.211G>A,或单一纯合 A(TA)7TAA 是我国汉族人群 GS 的主要基因型,并且显著增加患高胆红素血症的风险^[16]。但在巴拿马地区,A(TA)7TAA 多态性与新生儿高胆红素血症之间无明显关系^[17],这可能与环境因素如日照、饮食有关。LI 等^[18]的一项荟萃分析认为 A(TA)7TAA 多态性与新生儿高胆红素血症无关,但纳入的原始研究较少(仅 4 篇),未来仍需要更多高质量、大样本量的研究来证实。TATA 盒突变除 A(TA)7TAA 外,也有 A(TA)8TAA、A(TA)5TAA 的报道。DAPRÀ 等^[19]应用 Taqman PCR 技术对 53 例 GS 患者 UGT1A1

(TA)_n 多态性进行基因分型,发现 39.6% 是野生型,24.5% 为 A(TA)7TAA 纯合突变,30.2% 为 A(TA)7TAA 杂合突变,A(TA)7TAA 和 A(TA)8TAA 复合杂合突变、A(TA)5TAA 杂合突变各占 1.9%。UGT1A1 基因编码区以第 1 外显子 c.211G>A 错义突变最常见,尤其是 c.211G>A 纯合突变使 UGT1A1 活性明显降低,表现为 GS 或 CNS-II。CHEN 等^[20]使用慢病毒载体和 COS-7 细胞建立体外 UGT1A1 野生型和 c.211G>A 纯合及杂合突变的细胞模型,发现 c.211G>A 纯合子及杂合子 UGT1A1 活性分别为野生型的 22.0% 和 71.0%,纯合酶活性明显低于杂合酶,原因可能是 c.211G>A 突变影响了蛋白质的空间构象,降低了酶与底物的结合。c.211G>A 突变是新生儿高胆红素血症的危险因素,主要见于中国、日本、韩国等亚洲黄种人,在欧洲、美洲等白种人较少见^[15,21]。除 c.211G>A 外,外显子 c.3279 T>G 也有报道。2020 年,LI 等^[22]纳入了 7 项病例对照研究进行荟萃分析,发现 c.3279 T>G 是新生儿高胆红素血症的易感因素,但是其纳入的研究对象包括亚洲人群、非洲人及高加索人,其种族、环境、生活习惯的异质性可能影响荟萃分析的结果。近年来,随着分子生物学的发展,基因检测技术的进步,越来越多的突变位点被报道。2022 年,GU 等^[13]报道在中国人群中新发现了 7 个变异位点,分别是 p. Ala61Gly、p. Leu166Alafs * 16、p. Ser306Phe、p. Glu424 *、p. R341Q、p. R240K、p. Y67F,其中前 4 个变异可能是致病变异,后 3 个变异意义不明。这可能是因为 UGT1A1 基因与多种疾病的发生、发展有关,除高胆红素血症外,UGT1A1 基因多态性与乳腺癌、前列腺癌、直肠癌等癌症以及伊立替康导致化疗相关性腹泻、中性粒细胞减少均有关系。对于意义不明的突变是否与临床表型相关,未来可以利用基因重组技术进行基因敲除,从而进行功能验证。

3 SLCO1B1

SLCO1B1 基因编码的 OATP2 在肝细胞摄取胆红素的过程中起重要作用,SLCO1B1 基因突变将影响 OATP2 转运功能,进而引起高胆红素血症。SLCO1B1 基因位于 12 号染色体短臂 1 区 2 带(12p12),全长 108.59 kb,由 15 个外显子和 14 个内含子组成。人类 OATP2 的 cDNA 包含 2 073 个碱基对,编码 691 个氨基酸。研究发现,与在人脑、肾脏、肝脏和睾丸中均高度表达的人 OATP1 相比,OATP2 的强信号仅在肝脏中检测到,是肝细胞基底膜外侧将有机阴离子、未结合胆红素等转运至细胞内的一种极其重要的转运蛋白。迄今为止,已发现的 SLCO1B1 基因突变已超过 100 余种,研究最多的是 c.388 G>A 及 c.521 T>C。PASANEN 等^[23]研究了来自非洲、中东、亚洲、欧洲、大洋洲和美洲的 52 个人群 SLCO1B1 等位基因分布,发现 c.521T>C 频率在人群之间显著

不同,在美国人群中为 24.0%,在欧洲人群中 18.0%,在撒哈拉以南非洲人群中为 1.9%,在大洋洲人群中为 0.0%,并且经种群之间相比发现,SLCO1B1 基因在种群内部更具多样性。LEE 等^[24]研究发现 c.521T>C 在欧美人群中突变频率较高,约 14%,在非裔美国人中则为 2%,与 PASANEN 等^[23]结果一致;相反,c.388A>G 则主要见于非裔美国人,约 74%,欧美人则为 30%。BOO 等^[25]研究认为 SLCO1B1 变异体在马来西亚新生儿中普遍存在(49.3%),其中,c.388 G>A 占 26.3%,c.512 T>C 占 23.0%,而且 c.388 G>A 是新生儿高胆红素血症的风险因素。AMANDITO 等^[26]报道 c.512 T>C 在印度尼西亚高胆红素血症新生儿中很常见,但其多态性与胆红素水平无关。在国内,BAI 等^[27]、LI 等^[28]均认为 c.521T>C 是中国人群高胆红素血症的遗传危险因素,但张钰恒等^[29]的研究不支持此观点。我国幅员辽阔、民族众多,地域、民族异质性可能是造成以上不同观点的主要原因;其次是研究样本数量有限,代表性欠佳,未来仍需扩大样本研究,进一步对民族亚群进行分析。

4 HO-1

血红素氧合酶(HO)的编码基因位于染色体 22q12 上,由 5 个外显子和 4 个内含子组成,是细胞内唯一能分解血红素的管家酶,相对分子质量约为 33×10^3 ,是一种单体蛋白,可将血红素降解为等摩尔量的一氧化碳、游离铁和胆绿素。HO 以 3 种活性异构体(HO-1、HO-2 和 HO-3)存在。HO-1,也称为热休克蛋白 32(Hsp32),是一种诱导型亚型,其表达可被不同的应激条件上调,并被多种刺激激活;HO-2 和 HO-3 为组成型亚型,在大多数人体组织中以基础水平表达,但在神经元、脾脏和肝脏中的水平较高。HO-1 活性在很大程度上取决于转录水平。然而,HO-1 启动子的表达受肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、神经生长因子、白细胞介素、 γ -干扰素及其底物等多种刺激因子调节。因此,这些刺激因子水平可间接影响 HO-1 活性,最终引起一系列疾病。

目前关于 HO-1 基因多态性与高胆红素血症的研究主要集中在启动子区域(GT)_n 重复多态性,而且短(GT)_n 等位基因可能是高胆红素血症的遗传危险因素^[30]。TIWARI 等^[31]报道印度新生儿(GT)_n 重复长度在 15~40 个,短(GT)_n 重复(≤ 20 个)是新生儿高胆红素血症的独立危险因素。KATAYAMA 等^[32]报道日本新生儿(GT)_n 重复长度在 16~41 个,排除 UGT1A1 基因 211G>A 多态性携带者后,短(GT)_n 等位基因(<22 个)的携带者新生儿高胆红素血症的发生率更高。以上两项研究表明不同地区(GT)_n 的重复长度范围差异不大,短(GT)_n 增加了患高胆红素血症的风险。但是,在一项针对非裔美国婴儿的(GT)_n 多态性研究中,将等位基因长度分为短

(S,<25 个)、中(M,25~33 个)、长(L,>33 个),其中有 12.2% 的等位基因是 S,但是至少有 1 个 L 等位基因的婴儿与至少有 1 个 S 等位基因的婴儿之间的总胆红素血症风险百分位数差异无统计学意义[(48.6 $\pm$ 34.0)% vs. (44.9 $\pm$ 31.6)%, $P=0.51$]^[33]。这些研究结果不一致可能与地域、种族差异有关,前两项研究以亚洲人群为研究对象,后一项研究则以非裔人群为研究对象。但也有可能是因为胆红素水平易受到其他遗传因素或环境因素的影响。总体而言,目前关于 HO-1 基因多态性与高胆红素血症的相关性研究较少,结论不一,对于(GT)_n 重复长短定义也不同,未来仍需大量样本进行研究,以定义出短(GT)_n 数,并对多项研究荟萃分析短(GT)_n 是否为高胆红素血症的危险因素。

5 BLVRA

BLVR 有 2 种同工酶,即 BLVRA 和 BLVRB。BLVRA 水平在妊娠 20 周时增加,而 BLVRB 在妊娠 14~15 周可以被检出。BLVRA 的 mRNA 在脑、肺和胰腺中水平较高,在肝脏和胎盘中水平较低。BLVRA 将胆绿素 IX α 还原为胆红素 IX α ,即未结合胆红素,是成人胆红素的主要形式。BLVRB 存在于成人的所有组织中,其功能作用尚未完全阐明。HO 在 β -meso 位置裂解胎儿血红素,产生胆绿素 IX β ,再由 BLVRB 还原为胆红素 IX β ,胆红素 IX β 的溶解度较高,可以直接排泄。因此,BLVR 基因多态性与高胆红素血症的研究主要为 BLVRA 多态性与高胆红素血症的研究。编码人胆绿素-IX α 还原酶的 cDNA 核苷酸长度约 1 146 bp,编码 296 个氨基酸。BLVRA 主要以单体形式存在,是血红蛋白氧化酶-胆红素抗氧化系统的重要成员之一,具有苏氨酸、丝氨酸和酪氨酸蛋白激酶的活性,可以激活 TF-2 和 HO-1 的转录因子,参与细胞内信号传导。BLVRA 基因突变导致其结构改变,影响其功能。LI 等^[28]报道 rs699512 基因座是 BLVRA 基因唯一常见的非同义单核苷酸多态性,其错义突变使极性苏氨酸(Thr)变为非极性丙氨酸(Ala),使 BLVRA 活性增加,最终引起胆红素升高,是中国汉族新生儿人群中新生儿高胆红素血症的易感基因。周进福等^[34]以福建地区新生儿高胆红素血症患儿为研究对象,发现 rs699512 位点 A 等位基因及 rs1637530 位点 C 等位基因是新生儿高胆红素血症的易感基因,但 YANG 等^[35]研究认为 rs699512 位点多态性和新生儿高胆红素血症无明显相关。目前为止,BLVRA 基因多态性与高胆红素血症相关性研究较少,其具体发病机制尚未阐明,未来有待进一步研究。

6 小结与展望

综上所述,G-6-PD、UGT1A1、SLCO1B1、HO-1、BLVRA 基因多态性均存在地域、种族差异,不同突变位点在不同人群中基因频率不同,而且 G-6-PD、

UGT1A1、SLCO1B1 基因突变具有积累效应,携带风险因素的数量越多,发生高胆红素血症及其并发症的风险就越大。但截至目前,大多数研究局限于基因多态性与高胆红素血症的相关性,对其治疗及预后研究甚少,而且由于研究样本数量有限,部分研究结果相悖。随着科技的发展及基因检测技术的进步,人类将迎来基因时代,未来仍需进行大样本基因多态性与高胆红素血症的相关研究,对于存在基因突变的高胆红素血症患者,以期治疗上能从基因方面取得突破。

参考文献

- [1] BAHR T M, AGARWAL A M, MEZNARICH J A, et al. Thirty-five males with severe (Class 1) G6PD deficiency (c. 637G>T) in a North American family of European ancestry[J]. *Blood Cells Mol Dis*, 2021, 92:102625.
- [2] LUZZATTO L, ALLY M, NOTARO R. Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency[J]. *Blood*, 2020, 136(11): 1225-1240.
- [3] MALIK S, ZAIED R, SYED N, et al. Seven novel glucose-6-phosphate dehydrogenase (G6PD) deficiency variants identified in the Qatari population[J]. *Hum Genomics*, 2021, 15(1):61.
- [4] DOSS C G, ALASMAR D R, BUX R I, et al. Genetic epidemiology of glucose-6-Phosphate dehydrogenase deficiency in the Arab world[J]. *Sci Rep*, 2016, 6:37284.
- [5] BOONYAWAT B, PHETTHONG T, SUKSUMEK N, et al. Genotype-Phenotype Correlation of G6PD Mutations among Central Thai Children with G6PD Deficiency[J]. *Anemia*, 2021, 9:6680925.
- [6] LIU H, LIU W, TANG X, et al. Association between G6PD deficiency and hyperbilirubinemia in neonates: a Meta-analysis[J]. *Pediatr Hematol Oncol*, 2015, 32(2):92-98.
- [7] WISNUMURTI D A, SRIBUDIANI Y, PORSCH R M, et al. G6PD genetic variations in neonatal hyperbilirubinemia in Indonesian Deutromalay population[J]. *BMC Pediatr*, 2019, 19(1):506.
- [8] CUNNINGHAM A D, HWANG S, MOCHLY-ROSEN D. Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency and the need for a novel treatment to prevent kernicterus[J]. *Clin Perinatol*, 2016, 43(2):341-54.
- [9] HE Y, ZHANG Y, CHEN X, et al. Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency in the Han Chinese population: molecular characterization and genotype-phenotype association throughout an activity distribution[J]. *Sci Rep*, 2020, 10(1):17106.
- [10] LIU Z, YU C, LI Q, et al. Chinese newborn screening for the incidence of G6PD deficiency and variant of G6PD gene from 2013 to 2017[J]. *Hum Mutat*, 2020, 41(1): 212-221.
- [11] TONG Y, LIU B, ZHENG H, et al. A novel G6PD deleterious variant identified in three families with severe glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency[J]. *BMC Med Genet*, 2020, 21(1):150.
- [12] LIU D, YU Q, LI Z, et al. UGT1A1 dysfunction increases liver burden and aggravates hepatocyte damage caused by long-term bilirubin metabolism disorder[J]. *Biochem Pharmacol*, 2021, 190:114592.
- [13] GU L, HAN Y, ZHANG D, et al. Genetic testing of UGT1A1 in the diagnosis of Gilbert syndrome: the discovery of seven novel variants in the Chinese population[J]. *Mol Genet Genomic Med*, 2022, 14:e1958.
- [14] IVANOV A, SEMENOVA E. Gilbert's syndrome, bilirubin level and UGT1A1 * 28 Genotype in men of north-west Region of Russia[J]. *J Clin Exp Hepatol*, 2021, 11(6):691-699.
- [15] NGUYEN T T, ZHAO W, YANG X, et al. The relationship between hyperbilirubinemia and the promoter region and first exon of UGT1A1 gene polymorphisms in Vietnamese newborns[J]. *Pediatr Res*, 2020, 88(6):940-944.
- [16] ZHANG M, WANG H, HUANG Y, et al. Compound heterozygous UGT1A1 * 28 and UGT1A1 * 6 or single homozygous UGT1A1 * 28 are major genotypes associated with Gilbert's syndrome in Chinese Han people[J]. *Gene*, 2021, 781:145526.
- [17] CHÁVEZ-PEÑA T, MARTÍNEZ-CAMBEROS A, COSIO-GURROLA G, et al. Prevalence of UGT1A1 (TA)_n promoter polymorphism in Panamanians neonates with G6PD deficiency[J]. *J Genet*, 2020, 99:63.
- [18] LI H, ZHANG P. UGT1A1 * 28 gene polymorphism was not associated with the risk of neonatal hyperbilirubinemia: a Meta-analysis[J]. *J Matern Fetal Neonatal Med*, 2021, 34(24):4064-4071.
- [19] DAPRÀ V, ALLIAUDI C, GALLIANO I, et al. TaqMan real time PCR for the Detection of the Gilbert's Syndrome Markers UGT1A1 * 28; UGT1A1 * 36 and UGT1A1 * 37[J]. *Mol Biol Rep*, 2021, 48(5):4953-4959.
- [20] CHEN H, ZHONG D, GAO Z, et al. Effect of the genetic mutant G71R in uridine diphosphate-glucuronosyltransferase 1A1 on the conjugation of bilirubin[J]. *Open Life Sci*, 2022, 17(1):221-229.
- [21] MEHRAD-MAJD H, HAERIAN M S, AKHTARI J, et al. Effects of Gly71Arg mutation in UGT1A1 gene on neonatal hyperbilirubinemia: a systematic review and meta-analysis[J]. *J Matern Fetal Neonatal Med*, 2019, 32(10):1575-1585.
- [22] LI Z, SONG L, HAO L. The role of UGT1A1 (c. -3279T>G) gene polymorphisms in neonatal hyperbilirubinemia susceptibility[J]. *BMC Med Genet*, 2020, 21(1):218.
- [23] PASANEN M K, NEUVONEN P J, NIEMI M. Global analysis of genetic variation in SLCO1B1[J]. *Pharmacogenomics*, 2008, 9(1):19-33.
- [24] LEE H H, HO R H. Interindividual and interethnic variability in drug disposition: polymorphisms in organic anion transporting polypeptide 1B1 (OATP1B1; SLCO1B1) [J]. *Br J Clin Pharmacol*, 2017, 83(6):1176-1184.
- [25] BOO N Y, SIN S, CHEE S C, et al. Genetic factors and delayed TSB monitoring and treatment as risk factors as-

sociated with severe hyperbilirubinemia in term Neonates admitted for phototherapy[J]. J Trop Pediatr, 2020, 66(6):569-582.

[26] AMANDITO R, ROHSISWATMO R, HALIM M, et al. SLC01B1 c. 388A>G variant incidence and the severity of hyperbilirubinemia in Indonesian neonates [J]. BMC Pediatr, 2019, 19(1):212.

[27] BAI J, LUO L, LIU S, et al. Combined Effects of UGT1A1 and SLC01B1 variants on chinese adult mild unconjugated hyperbilirubinemia[J]. Front Genet, 2019, 10:1073.

[28] LI Y, WU T, CHEN L, et al. Associations between G6PD, OATP1B1 and BLVRA variants and susceptibility to neonatal hyperbilirubinaemia in a Chinese Han population [J]. J Paediatr Child Health, 2019, 55(9):1077-1083.

[29] 张钰恒, 刘春枝, 胡亚楠, 等. 新生儿高胆红素血症与有机阴离子转运多肽 1B1 基因 T521C 的关系[J]. 国际儿科学杂志, 2018, 45(6):488-490.

[30] ZHOU J F, LUO J Y, ZHU W B, et al. Association between genetic polymorphism of heme oxygenase 1 promoter and neonatal hyperbilirubinemia: a Meta-analysis [J]. J Matern Fetal Neonatal Med, 2021, 34(1):12-23.

[31] TIWARI P K, SETHI A, BASU S, et al. Heme oxygenase-1 gene variants and hyperbilirubinemia risk in North Indian newborns[J]. Eur J Pediatr, 2013, 172(12):1627-1632.

[32] KATAYAMA Y, YOKOTA T, ZHAO H, et al. Association of HMOX1 gene promoter polymorphisms with hyperbilirubinemia in the early neonatal period[J]. Pediatr Int, 2015, 57(4):645-649.

[33] SCHUTZMAN D L, GATIEN E, AJAYI S, et al. Heme oxygenase-1 genetic variants and the conundrum of hyperbilirubinemia in African-American newborns [J]. J Perinatol, 2018, 38(4):345-350.

[34] 周进福, 杨长仪, 陈庶伟, 等. 胆绿素还原酶 A 基因多态性与福建地区新生儿高胆红素血症的相关性[J]. 中华实用儿科临床杂志, 2018, 33(2):108-112.

[35] YANG H, WANG Q, ZHENG L, et al. Multiple kernicterus-genetic modifiers of bilirubin metabolism involvement in significant neonatal hyperbilirubinemia in patients of Chinese descent[J]. PLoS One, 2015, 10(7):e0132034.

(收稿日期:2022-07-26 修回日期:2023-03-27)

• 综 述 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2023.12.024

丙泊酚抗心肌缺血/再灌注损伤相关机制的研究进展*

黄孔中, 王白云, 王 蒙 综述, 钟焕晖[△] 审核
南华大学衡阳医学院附属南华医院麻醉科, 湖南衡阳 421001

摘 要: 由于我国心血管疾病发病率处于持续上升阶段, 伴发心脏病接受心脏或非心脏手术的患者数量逐年增多, 而心肌缺血/再灌注损伤(MIRI)的发生不仅严重影响患者预后, 还造成了巨大的经济负担。丙泊酚是临床应用最广泛的静脉全身麻醉药物之一, 自诞生以来, 其对于器官和组织的保护作用一直受到国内外众多研究者的关注。目前, 许多研究发现丙泊酚可能通过抗氧化应激、减少钙超载、抑制线粒体通透性转换、抗炎、抑制铁死亡、减轻心肌细胞自噬、抑制肥大细胞的活化、影响长链非编码 RNA 和微小 RNA 的表达等相关机制从而减轻 MIRI。该文针对丙泊酚抗 MIRI 的相关机制, 尤其是近年来的研究发现进行总结, 为后续的相关研究提供参考。

关键词: 丙泊酚; 心肌; 缺血/再灌注损伤
中图法分类号: R614 **文献标志码:** A **文章编号:** 1672-9455(2023)12-1779-05

Research progress on related mechanisms of propofol against myocardial ischemia-reperfusion injury*
HUANG Kongshen, WANG Baiyun, WANG Meng, ZHONG Huanhui[△]
Department of Anesthesiology, Affiliated Nanhua Hospital, Hengyang Medical School,
University of South China, Hengyang, Hunan 421001, China

Abstract: As the incidence rate of cardiovascular disease continues to rise in China, the number of the patients with complicating heart disease receiving cardiac or non-cardiac surgery is increasing year by year, the occurrence of myocardial ischemia/reperfusion injury(MIRI) seriously affects the prognosis of the patients and causes the huge economic burden. Propofol is one of the most widely used intravenous general anesthesia drugs in clinic. Since its birth, its protective effect on organs or tissues attracts the attention of researchers

* 基金项目: 白求恩·围术期镇痛镇静研究项目(BCF-RF-WSQZTZJ-202011-040)。
[△] 通信作者, E-mail: 395886324@qq.com。
网络首发 <https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1167.R.20230327.1736.002.html> (2023-03-28)