23-36.
[48] GANDIA P, ARELLANO C, LAFONT T, et al. Should therapeutic drug monitoring of the unbound fraction of imatinib and its main active metabolite *N*-desmethyl-imatinib be developed? [J]. Cancer Chemother Pharmacol, 2013, 71(2): 531-536.
[49] DI GION P, KANEFENDT F, LINDAUER A, et al. Clinical pharmacokinetics of tyrosine kinase inhibitors: focus on pyrimidines, pyridines and pyrroles [J]. Clin Pharmacokinet, 2011, 50(9): 551-603.
[50] JUDSON I, MA P M, PENG B, et al. Imatinib pharmacokinetics in patients with gastrointestinal stromal tumour: a retrospective population pharmacokinetic study over time. EORTC Soft Tissue and Bone Sarcoma Group [J]. Cancer Chemother Pharmacol, 2005, 55(4): 379-386.
[51] MILLOT F, CLAVIEZ A, LEVERGER G, et al. Imatinib cessation in children and adolescents with chronic myeloid leukemia in chronic phase [J]. Pediatr Blood Cancer, 2014, 61(2): 355-357.
[52] PURSCHE S, SCHLEYER E, VON BONIN M, et al. Influence of enzyme-inducing antiepileptic drugs on trough level of imatinib in glioblastoma patients [J]. Curr Clin Pharmacol, 2008, 3(3): 198-203.
[53] O'BRIEN S G, MEINHARDT P, BOND E, et al. Effects of imatinib mesylate (STI571, Glivec) on the pharmacokinetics of simvastatin, a cytochrome p450 3A4 substrate, in patients with chronic myeloid leukaemia [J]. Br J Cancer, 2003, 89(10): 1855-1859.
[54] ATIQ F, BROERS A E C, ANDREWS L M, et al. A clinically relevant pharmacokinetic interaction between cyclosporine and imatinib [J]. Eur J Clin Pharmacol, 2016, 72(6): 719-723.
[55] HAOUALA A, WIDMER N, DUCHOSAL M A, et al. Drug interactions with the tyrosine kinase inhibitors imatinib, dasatinib, and nilotinib [J]. Blood, 2011, 117(8): e75-e87.
[56] DE KOGEL C E, SCHELLENS J H M. Imatinib [J]. Oncologist, 2007, 12(12): 1390-1394.
[57] GSCHWIND H P, PFAAR U, WALDMEIER F, et al. Metabolism and disposition of imatinib mesylate in healthy volunteers [J]. Drug Metab Dispos, 2005, 33(10): 1503-1512.
[58] BORNHÄUSER M, PURSCHE S, BONIN M, et al. Elimination of imatinib mesylate and its metabolite *N*-desmethyl-imatinib [J]. J Clin Oncol, 2005, 23(16): 3857-3858.
[59] SCHMIDLI H, PENG B, RIVIERE G J, et al. Population pharmacokinetics of imatinib mesylate in patients with chronic-phase chronic myeloid leukaemia: results of a phase Ⅲ study [J]. Br J Clin Pharmacol, 2005, 60(1): 35-44.
[60] RAMANATHAN R K, EGORIN M J, TAKIMOTO C H M, et al. Phase Ⅰ and pharmacokinetic study of imatinib mesylate in patients with advanced malignancies and varying degrees of liver dysfunction: a study by the National Cancer Institute Organ Dysfunction Working Group [J]. J Clin Oncol, 2008, 26(4): 563-569.
[61] WIDMER N, DECOSTERD L A, CSAJKA C, et al. Population pharmacokinetics of imatinib and the role of alpha-acid glycoprotein [J]. Br J Clin Pharmacol, 2006, 62(1): 97-112.
[62] GIBBONS J, EGORIN M J, RAMANATHAN R K, et al. Phase Ⅰ and pharmacokinetic study of imatinib mesylate in patients with advanced malignancies and varying degrees of renal dysfunction: a study by the National Cancer Institute Organ Dysfunction Working Group [J]. J Clin Oncol, 2008, 26(4): 570-576.

(编辑:刘雄志)
(收稿日期:2022-09-08 修回日期:2022-09-20)

doi:10.13407/j.cnki.jpp.1672-108X.2023.10.015

· 综述 ·

原发性高草酸尿症 1 型发病机制研究进展

吴佳钰,王墨(重庆医科大学附属儿童医院,儿童发育疾病研究教育部重点实验室,国家儿童健康与疾病临床医学研究中心,儿童发育重大疾病国家国际科技合作基地,儿科学重庆市重点实验室,重庆 400014)

[中图分类号]R725.9 [文献标识码]A [文章编号]1672-108X(2023)10-0052-06

Progress of Pathogenesis of Primary Hyperoxaluria Type 1

Wu Jiayu, Wang Mo (*Children's Hospital of Chongqing Medical University, Ministry of Education Key Laboratory of Child Development and Disorders, National Clinical Research Center for Child Health and Disorders, China International Science and Technology Cooperation Base of Child Development and Critical Disorders, Chongqing Key Laboratory of Pediatrics, Chongqing* 400014, *China*)

原发性高草酸尿症(primary hyperoxalurias,PH)是一种罕见的由于肝细胞内乙醛酸代谢缺陷导致内源性草酸生成过多的常染色体隐性遗传病,主要表现为反复尿路结石、肾钙质沉着症及进行性肾功能损害。PH 有 3 种临床类型:PH1、PH2、PH3。其中,PH1 最常见和最严重,由 *AGXT* 基因编码的丙氨酸乙醛酸氨基转移酶

作者简介:吴佳钰(1996.02-),女,硕士,住院医师,主要从事儿童肾脏疾病研究,E-mail:314655758@qq.com。
通信作者:王墨(1970.12-),女,博士,主任医师,主要从事儿童肾脏疾病研究,E-mail:wangmo_cqmu@163.com。

(alanine glyoxylate aminotransferase, AGT)缺乏或功能缺陷所致[1-2]。关于 PH2、PH3 进展为终末期肾病(end-stage renal disease, ESRD)的报道较少,但有数据显示,PH1 约占 PH 的 80%,且 > 50% 的 PH1 患者最终将达到 ESRD[3-4],其中多数婴儿期起病的患儿在诊断时已达到 ESRD,并在 1 年内死亡[5],病死率极高。与其他一些遗传性疾病相似的是,PH1 基因型与表现型之间存在异质性[6-7]。现有数据[8]表明,欧洲 PH1 患病率为(1~3)/1 000 000,由于近亲血缘的结合,北非某些地区发病率更高,而我国尚缺乏相关的流行病学资料。PH1 预后差,且治疗手段相当有限,因此,迫切需要更为有效的治疗方式来延缓其进展,改善患者预后。随着国内外对 PH 的日渐关注,现就 PH1 近年来发病机制的研究进展作相关综述,为 PH1 的治疗提供参考。

1 AGT 的结构、功能及亚细胞定位

AGT 是一种由 *AGXT* 基因编码的、在肝脏中特异性表达的同二聚体蛋白,以磷酸吡哆醛(PLP)作为辅酶。AGT 由同型二聚体折叠形成:(1)一个较大的 N 末端结构域(残基 22~282),包含大部分活性位点;(2)一个小的 C 末端结构域(残基 283~392),包含蛋白质过氧化物酶体定位的信号[9];(3)一个较小的 N 末端延伸区(残基 1~21),使 AGT 能够达到其正确的构象和功能活性[10]。AGT 在不同食性的动物中有不同的细胞器靶向,正确的靶向对生物体至关重要。如 AGT 在肉食性动物中倾向于靶向线粒体,在草食性动物中倾向于靶向过氧化物酶体,但在正常人类 AGT 只存在于过氧化物酶体中[11-12]。乙醛酸可以转化为乙醇酸,并由乙醇酸通过相互反应合成:前者由线粒体和胞浆中的乙醛酸还原酶/羟基丙酮酸还原酶(GRHPR)催化,而后者由过氧化物酶体乙醇酸氧化酶(GO)催化[13]。而 AGT 的主要功能是在肝脏过氧化物酶体基质中特异性催化乙醛酸转化为甘氨酸[14],该过程即乙醛酸的最终解毒过程,见图 1。

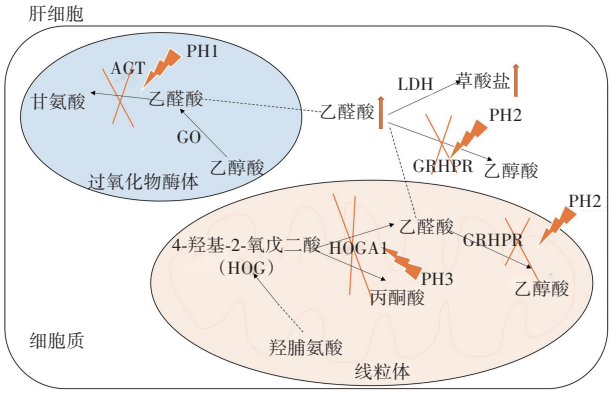


图 1 *AGXT* 基因突变后肝细胞乙醛酸代谢过程

在 PH 中,由于酶的缺陷,乙醛酸的解毒能力不足,最终可导致细胞内乙醛酸的大量积聚。PH1 由 *AGXT* 基因突变导致 AGT 缺乏或功能缺陷引起,而 PH2 则是由 GRHPR 缺陷所致。比较特殊的是催化乙醛酸的 4-羟基-2-氧戊二酸醛缩酶(HOGA1)缺陷,HOGA1 功能丧失可导致线粒体中 HOG 的积聚,随后被运送至肝细胞胞质中被其他酶分解成乙醛酸,导致草酸生成过多[15-17],也可能是通过减少 Krebs 循环中的丙酮酸利用度和代谢通量来增加草酸的产生[18],最终引起 PH3。

AGT 的缺乏或功能缺陷将会导致过氧化物酶体中乙醛酸大量积聚,随后过多的乙醛酸扩散到肝细胞胞浆中,并被胞浆中的乳酸脱氢酶(LDH)氧化为草酸盐。草酸盐以难溶性的草酸钙为主,全部由肾脏排泄。当尿液中草酸钙长期过饱和时,草酸钙会以结石的形式沉积在肾脏和尿路,导致反复的尿路结石及肾钙质沉着。有研究[19-20]证实,草酸钙的沉积可引起肾实质的炎症以及间质的纤维化,进而产生进行性肾损害,最终导致 ESRD。在 ESRD 条件下,血液中草酸盐水平持续升高,可导致草酸钙晶体的多系统沉积,如皮肤、视网膜、骨骼、心脏等,而这种全身性草酸中毒,通常是致命的[21-22]。

2 分子水平发病机制

AGXT 基因位于 2 号染色体(2p37.3),主要功能是编码 AGT。已被报道的 *AGXT* 致病突变至今已达 200 多种,遍布其所有外显子(11 个),其中大部分为错义突变。与其他一些疾病基因突变不同的是,*AGXT* 基因在人类中以主要等位基因(编码 AGT-Ma)和次要等位基因(编码 AGT-Mi)的形式存在。在 PH1 患者中,次要等位基因的频率可达 50%[23]。它主要包含:(1)一个极不稳定的 p.P11L(c.32C>T),易于发生致病突变[24],突变除影响蛋白质稳定性和活性外[24-28],还会在 N 端产生功能较弱的线粒体靶向信号[29-30];(2)一个相关性较小的变化 p.I340M(c.1020A>G),可以提高蛋白质的热稳定性和动力学稳定性[31]。两者均位于 AGT 的 *N*-末端延伸区[29]。

AGT 正常功能的实现,不仅需要具有催化活性,而且合成的多肽链中有很大一部分必须实现其功能构象,并正确地导入过氧化物酶体。PH1 主要有 4 种分子作用机制:(1)蛋白质的聚集和加速降解;(2)酶催化活性的缺陷;(3)错误靶向线粒体;(4)酶合成缺陷。*AGXT* 基因突变主要通过这些机制导致 AGT 的缺乏或功能丧失,进而导致体内草酸盐生成过多,可沉积于全身多系统,如肾脏、皮肤、骨骼、视网膜、心脏等,并对其造成损害。见图 2。

2.1 蛋白质的聚集和加速降解

近年来研究[32-33]表明,许多致病性错义突变会影响 AGT 正确折叠,从而导致各种下游效应。早在 2003 年已有研究[34]发现,常见的 P11L 多态性对蛋白质构象有显著影响,并且这种影响与一些主要等位基因突变具有协同作用,如 *I244T*、*G41R*。这种协同作用往往导致错误折叠的蛋白质聚集以及过早降解[19,35]。目前已经报道了基于聚集过程的几种可能的分子机制。例如,一些突变体在折叠过程中处于部分折叠或错误折叠状态时通常会暴露出疏水表面[36-37],这有利于非特异性分子间的相互作用,干扰蛋白质折叠并导致蛋白质聚集[38],如 F152I-Mi[39-41]。而次要等位基因中如 P11L 本身也可以增强蛋白质聚集倾向[24],且可以在某些 PH1 突变

(G41R、G47R、G170R、F152I、I244T 或 P319L 等)存在时放大[24,39-40]。有研究观察到 Gly41 突变体的静电聚集过程[42-43],这种静电聚集的原因已有研究报道与 AGT 特殊的表面电荷各向异性有关[44]。分子伴侣是帮助蛋白质正确折叠和获得天然构象的蛋白质,故有研究提出蛋白质聚集可能与分子伴侣和突变体的异常相互作用有关[19,24,45]。另一个关键致病机制是天然或错误折叠的蛋白酶体加速降解[46-49]。蛋白酶体的降解通常由蛋白质中存在的松散折叠和柔性区域决定[50-52]。该位点的不稳定效应越大,细胞内降解就越快。

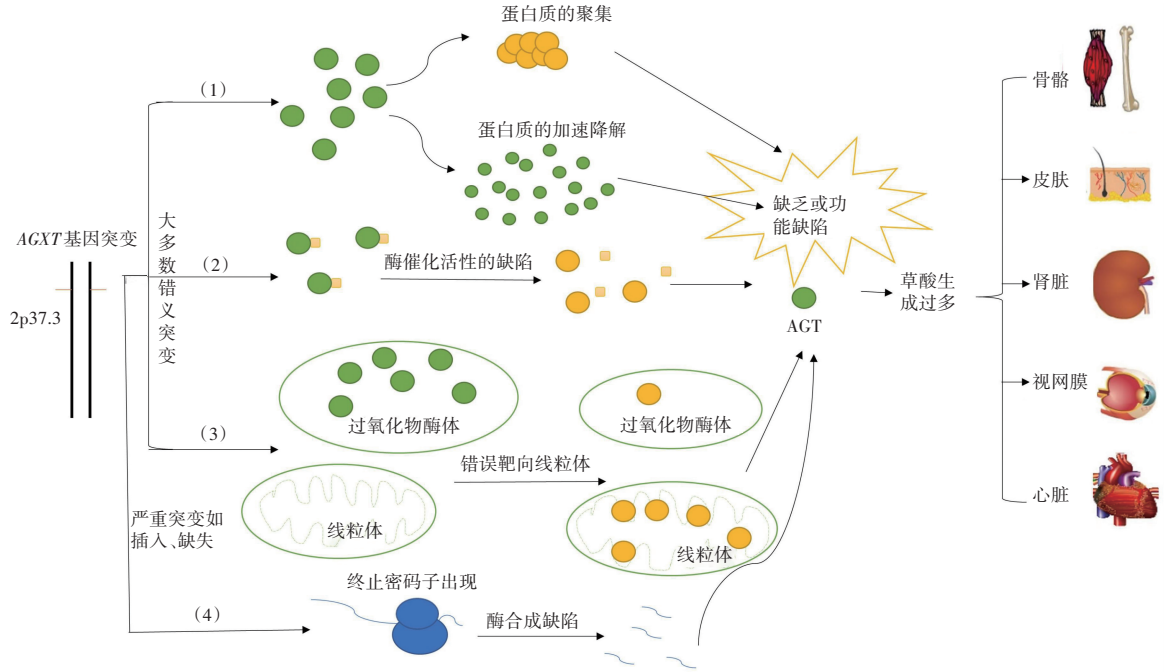


图 2　PH1 的发病机制

2.2　酶的催化活性

在少数情况下,突变涉及酶的催化活性,如 Ser81、Gly82、p. H83R、Trp108、Ser187、Asp203[24,32]。编码在主要等位基因(*G82E-Ma*)背景上的 *G82E* 突变具有正常水平的肝过氧化物酶体免疫反应 AGT 蛋白,但没有 AGT 催化活性[14],这主要是通过干扰辅因子结合所致,在对纯合 G82E 的 PH1 患者肝脏进行的研究中,即使将磷酸吡哆醛浓度提高 100 倍对酶活性依然没有影响[27]。此外,最近已证明催化活性与二聚体结构的获得密切相关[53-54]。

2.3　错误靶向线粒体

正常人的 AGT 只存在于过氧化物酶体中。当 AGT 错误定位于线粒体时,尽管靶向错误的 AGT 在线粒体中仍具有催化活性,但其代谢效率低下。这是因为它的大部分底物(乙醛酸)是在过氧化物酶体中合成的[40]。这种细胞器错误靶向的分子机制在遗传性疾病中是非常独特的。多数研究[28,30]表明,AGT 的错误定位与次要等位基因突变有关。由次要等位基因编码的 P11 氨基酸替换在 AGT 的 N 端产生了一个弱的线粒体靶向序列(mitochondrial targeting sequence, MTS)。P11L 产生的 MTS 本身在功能上是无效的,因为它所在的 *N*-末端延伸紧密地结合在完全折叠的二聚体蛋白的相邻亚单位的表面[55]。由此产生的隐性 MTS 的功能无效意味着由次要等位基因编码的 AGT 只有很少一部分进入线粒体。AGT-Ma 完全位于过氧化物酶体中,而 AGT-Mi 仅显示 5%的错误定位到线粒体[29]。但由于 *AGXT* 基因的多态性,在 PH1 患者中,一些主要等位基因与次要等位基因的协同作用提高了 P11L 产生 MTS 的效率,从而使错误定位将从原先的 5% 上升到 90%[56],如 G170R、F152I[34,57]。在这些突变体中,致病突变通过填充部分折叠或未折叠的单体中间体来加强由 P11L 氨基酸替换产生的 MTS,这些中间体能够直接与线粒体导入受体 TOM20 相互作用,或者与分子伴侣强烈结合并呈现给线粒体导入机制,从而发生线粒体的错误靶向定位[24,56-58]。然而并不是所有的 PH 均涉及 AGT 亚细胞定位的错误,部分 AGT-Mi 没有输入到线粒体的原因可能是蛋白质快速折叠和二聚化,从而阻止了与线粒体输入机制的 TOM20 受体的相互作用,因为 TOM20 受体只作用于部分折叠或未折叠的单体蛋白[59]。

Fernández-Higuero J 等[38]将与蛋白质聚集或线粒体定位错误相关的突变散布在 AGT 的二聚体结构中,发现显著展开的中间体涉及蛋白质聚集和线粒体定位错误的共同参与。由此可见,蛋白质功能改变的原因比较复杂,可能不止一种机制参与其中。但有些突变往往倾向于导致某一种机制,如 p. I244T 和 p. G170R、I244 位点的突变导致的不稳定比 G170 处的突变更有效地转化为细胞内聚集,而 G170R 仍然允许高达 50%的蛋白质在细胞内保持二聚体和活性,使得亚细胞位置从过氧化物酶体转移到线粒体,因此,Medina-Carmona E 等[60]提出,突变体优先导致细胞内聚集或亚细胞错误定位的机制可能是由于突变效应传递到相关疾病相关状态的能力不同。

2.4 酶合成缺陷

严重突变如插入或缺失,可导致酶合成缺陷。最常见的是 33_34insC,它被定义为无意义的突变,该突变导致终止密码子的出现,导致截短的蛋白质,通常不起作用[19]。即该突变体既无肝过氧化物酶体免疫反应 AGT 蛋白,也没有 AGT 催化活性[61]。

3 小结

PH1 是一种可导致严重肾脏损害的常染色体隐性疾病,主要分子作用机制:(1)蛋白质的聚集和加速降解;(2)酶催化活性的缺陷;(3)错误靶向线粒体;(4)酶合成缺陷。这些机制尚未完全明确,未来仍需进一步研究来阐明,以便找到更有效的治疗靶点,改善 PH1 预后。

参考文献:

[1] DANPURE C J, RUMSBY G. Molecular aetiology of primary hyperoxaluria and its implications for clinical management [J]. Expert Rev Mol Med, 2004, 6(1): 1-16.

[2] DANPURE C J. Molecular etiology of primary hyperoxaluria type 1: new directions for treatment [J]. Am J Nephrol, 2005, 25(3): 303-310.

[3] VAN DER HOEVEN S M, VAN WOERDEN C S, GROOTHOFF J W. Primary hyperoxaluria type 1, a too often missed diagnosis and potentially treatable cause of end-stage renal disease in adults: results of the Dutch cohort [J]. Nephrol Dial Transplant, 2012, 27(10): 3855-3862.

[4] KOPP N, LEUMANN E. Changing pattern of primary hyperoxaluria in Switzerland [J]. Nephrol Dial Transplant, 1995, 10(12): 2224-2227.

[5] JELLOULI M, FERJANI M, ABIDI K, et al. Primary hyperoxaluria in infants [J]. Saudi J Kidney Dis Transpl, 2016, 27(3): 526-532.

[6] 周源, 谢利剑, 肖婷婷, 等. 1 例以心脏受累为特点的 *DES* 基因突变鉴定及表型分析[J]. 儿科药学杂志, 2021, 27(4): 11-16.

[7] 周艳芬, 金润铭, 白燕. 1 例肉碱棕榈酰转移酶 2 缺乏症报道并文献复习[J]. 儿科药学杂志, 2020, 26(10): 14-17.

[8] COCHAT P, RUMSBY G. Primary hyperoxaluria [J]. N Engl J Med, 2013, 369(7): 649-658.

[9] HUBER P A, BIRDSEY G M, LUMB M J, et al. Peroxisomal import of human alanine: glyoxylate aminotransferase requires ancillary targeting information remote from its C terminus [J]. J Biol Chem, 2005, 280(29): 27111-27120.

[10] COCHAT P, FARGUE S, BACCHETTA J, et al. Primary hyperoxaluria [J]. Nephrol Ther, 2011, 7(4): 249-259.

[11] DANPURE C J, GUTTRIDGE K M, FRYER P, et al. Subcellular distribution of hepatic alanine: glyoxylate aminotransferase in various mammalian species [J]. J Cell Sci, 1990, 97(Pt 4): 669-678.

[12] BIRDSEY G M, LEWIN J, HOLBROOK J D, et al. A comparative analysis of the evolutionary relationship between diet and enzyme targeting in bats, marsupials and other mammals [J]. Proc Biol Sci, 2005, 272(1565): 833-840.

[13] WOOD K D, FREEMAN B L, KILLIAN M E, et al. Effect of alanine supplementation on oxalate synthesis [J]. Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis, 2021, 1867(1): 165981.

[14] CELLINI B, MONTIOLI R, VOLTATTORNI C B. Human liver peroxisomal alanine: glyoxylate aminotransferase: characterization of the two allelic forms and their pathogenic variants [J]. Biochim Biophys Acta, 2011, 1814(11): 1577-1584.

[15] BELOSTOTSKY R, PITT J J, FRISHBERG Y. Primary hyperoxaluria type Ⅲ--a model for studying perturbations in glyoxylate metabolism [J]. J Mol Med (Berl), 2012, 90(12): 1497-1504.

[16] RIEDEL T J, KNIGHT J, MURRAY M S, et al. 4-Hydroxy-2-oxoglutarate aldolase inactivity in primary hyperoxaluria type 3 and glyoxylate reductase inhibition [J]. Biochim Biophys Acta, 2012, 1822(10): 1544-1552.

[17] WANG W, LIU Y, KANG L, et al. Mutation hot spot region in the *HOGA1* gene associated with primary hyperoxaluria type 3 in the Chinese population [J]. Kidney Blood Press Res, 2019, 44(4): 743-753.

[18] HUANG A, BURKE J, BUNKER R D, et al. Regulation of human 4-hydroxy-2-oxoglutarate aldolase by pyruvate and α-ketoglutarate: implications for primary hyperoxaluria type-3 [J]. Biochem J, 2019, 476(21): 3369-3383.

[19] LORENZO V, TORRES A, SALIDO E. Primary hyperoxaluria [J]. Nefrologia, 2014, 34(3): 398-412.

[20] LI Y, ZHENG R, XU G, et al. Generation and characterization of a novel rat model of primary hyperoxaluria type 1 with a nonsense mutation in alanine-glyoxylate aminotransferase gene [J]. Am J Physiol Renal Physiol, 2021, 320(3): F475-F484.

[21] BECK B B, HOYER-KUHN H, GÖBEL H, et al. Hyperoxaluria and systemic oxalosis: an update on current therapy and future directions [J]. Expert Opin Investig Drugs, 2013, 22(1): 117-129.

[22] HOPPE B. An update on primary hyperoxaluria [J]. Nat Rev Nephrol, 2012, 8(8): 467-475.

[23] WILLIAMS E L, ACQUAVIVA C, AMOROSO A, et al. Primary hyperoxaluria type 1: update and additional mutation analysis of the *AGXT* gene [J]. Hum Mutat, 2009, 30(6): 910-917.

[24] MESA-TORRES N, FABELO-ROSA I, RIVEROL D, et al. The role of protein denaturation energetics and molecular chaperones in the aggregation and mistargeting of mutants causing primary hyperoxaluria type 1 [J]. PLoS One, 2013, 8(8): e71963.

[25] CELLINI B, LORENZETTO A, MONTIOLI R, et al. Human liver peroxisomal alanine: glyoxylate aminotransferase: different stability under chemical stress of the major allele, the minor allele, and its pathogenic G170R variant [J]. Biochimie, 2010, 92(12): 1801-1811.

[26] COULTER-MACKIE M B, LIAN Q, APPLEGARTH D, et al. The major allele of the alanine: glyoxylate aminotransferase gene: nine novel mutations and polymorphisms associated with primary hyperoxaluria type 1 [J]. Mol Genet Metab, 2005, 86(1-2): 172-178.

[27] LUMB M J, DANPURE C J. Functional synergism between the most common polymorphism in human alanine: glyoxylate aminotransferase and four of the most common disease-causing mutations [J]. J Biol Chem, 2000, 275(46): 36415-36422.

[28] LUMB M J, DRAKE A F, DANPURE C J. Effect of *N*-terminal alpha-helix formation on the dimerization and intracellular

targeting of alanine: glyoxylate aminotransferase [J]. J Biol Chem, 1999, 274(29): 20587-20596.
[29] PURDUE P E, TAKADA Y, DANPURE C J. Identification of mutations associated with peroxisome-to-mitochondrion mistargeting of alanine/glyoxylate aminotransferase in primary hyperoxaluria type 1 [J]. J Cell Biol, 1990, 111(6 Pt 1): 2341-2351.
[30] PURDUE P E, ALLSOP J, ISAYA G, et al. Mistargeting of peroxisomal *L*-alanine: glyoxylate aminotransferase to mitochondria in primary hyperoxaluria patients depends upon activation of a cryptic mitochondrial targeting sequence by a point mutation [J]. Proc Natl Acad Sci USA, 1991, 88(23): 10900-10904.
[31] MESA-TORRES N, YUNTA C, FABELO-ROSA I, et al. The consensus-based approach for gene/enzyme replacement therapies and crystallization strategies: the case of human alanine-glyoxylate aminotransferase [J]. Biochem J, 2014, 462(3): 453-463.
[32] OPPICI E, MONTIOLI R, CELLINI B. Liver peroxisomal alanine: glyoxylate aminotransferase and the effects of mutations associated with primary hyperoxaluria type 1: an overview [J]. Biochim Biophys Acta, 2015, 1854(9): 1212-1219.
[33] OPPICI E, DINDO M, CONTER C, et al. folding defects leading to primary hyperoxaluria [J]. Handb Exp Pharmacol, 2018, 245: 313-343.
[34] SANTANA A, SALIDO E, TORRES A, et al. Primary hyperoxaluria type 1 in the Canary Islands: a conformational disease due to *I244T* mutation in the P11L-containing alanine: glyoxylate aminotransferase [J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2003, 100(12): 7277-7282.
[35] JAENICKE R. Protein self-organization *in vitro* and *in vivo*: partitioning between physical biochemistry and cell biology [J]. Biol Chem, 1998, 379(3): 237-243.
[36] HARTL F U, HAYER-HARTL M. Converging concepts of protein folding *in vitro* and *in vivo* [J]. Nat Struct Mol Biol, 2009, 16(6): 574-581.
[37] CHITI F, DOBSON C M. Protein misfolding, amyloid formation, and human disease: a summary of progress over the last decade [J]. Annu Rev Biochem, 2017, 86: 27-68.
[38] FERNÁNDEZ-HIGUERO J, BETANCOR-FERNÁNDEZ I, MESA-TORRES N, et al. Structural and functional insights on the roles of molecular chaperones in the mistargeting and aggregation phenotypes associated with primary hyperoxaluria type 1 [J]. Adv Protein Chem Struct Biol, 2019, 114: 119-152.
[39] MONTIOLI R, OPPICI E, DINDO M, et al. Misfolding caused by the pathogenic mutation *G47R* on the minor allele of alanine: glyoxylate aminotransferase and chaperoning activity of pyridoxine [J]. Biochim Biophys Acta, 2015, 1854(10 Pt A): 1280-1289.
[40] FARGUE S, LEWIN J, RUMSBY G, et al. Four of the most common mutations in primary hyperoxaluria type 1 unmask the cryptic mitochondrial targeting sequence of alanine: glyoxylate aminotransferase encoded by the polymorphic minor allele [J]. J Biol Chem, 2013, 288(4): 2475-2484.
[41] CELLINI B, MONTIOLI R, PAIARDINI A, et al. Molecular insight into the synergism between the minor allele of human liver peroxisomal alanine: glyoxylate aminotransferase and the *F152I* mutation [J]. J Biol Chem, 2009, 284(13): 8349-8358.
[42] OPPICI E, RONCADOR A, MONTIOLI R, et al. *Gly161* mutations associated with primary hyperoxaluria type 1 induce the cytosolic aggregation and the intracellular degradation of the apo-form of alanine: glyoxylate aminotransferase [J]. Biochim Biophys Acta, 2013, 1832(12): 2277-2288.
[43] CELLINI B, MONTIOLI R, PAIARDINI A, et al. Molecular defects of the glycine 41 variants of alanine glyoxylate aminotransferase associated with primary hyperoxaluria type 1 [J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2010, 107(7): 2896-2901.
[44] DINDO M, CONTER C, CELLINI B. Electrostatic interactions drive native-like aggregation of human alanine: glyoxylate aminostransferase [J]. Febs J, 2017, 284(21): 3739-3764.
[45] SANTANA A, TORRES A, SALIDO E. Molecular pathology of primary hyperoxaluria [J]. Nefrologia, 2003, 23(Suppl 1): 90-97.
[46] BLOUIN J M, BERNARDO-SEISDEDOS G, SASSO E, et al. Missense *UROS* mutations causing congenital erythropoietic porphyria reduce *UROS* homeostasis that can be rescued by proteasome inhibition [J]. Hum Mol Genet, 2017, 26(8): 1565-1576.
[47] HARTL F U. Protein misfolding diseases [J]. Annu Rev Biochem, 2017, 86: 21-26.
[48] NIELSEN S V, STEIN A, DINITZEN A B, et al. Predicting the impact of Lynch syndrome-causing missense mutations from structural calculations [J]. PLoS Genet, 2017, 13(4): e1006739.
[49] SONTAG E M, SAMANT R S, FRYDMAN J. Mechanisms and functions of spatial protein quality control [J]. Annu Rev Biochem, 2017, 86: 97-122.
[50] VAN DER LEE R, LANG B, KRUSE K, et al. Intrinsically disordered segments affect protein half-life in the cell and during evolution [J]. Cell Rep, 2014, 8(6): 1832-1844.
[51] GUHAROY M, BHOWMICK P, SALLAM M, et al. Tripartite degrons confer diversity and specificity on regulated protein degradation in the ubiquitin-proteasome system [J]. Nat Commun, 2016, 7: 10239.
[52] YU H, MATOUSCHEK A. Recognition of client proteins by the proteasome [J]. Annu Rev Biophys, 2017, 46: 149-173.
[53] BELOSTOTSKY R, FRISHBERG Y. Novel therapeutic approaches for the primary hyperoxalurias [J]. Pediatr Nephrol, 2021, 36(9): 2593-2606.
[54] DINDO M, MONTIOLI R, BUSATO M, et al. Effects of interface mutations on the dimerization of alanine glyoxylate aminotransferase and implications in the mistargeting of the pathogenic variants F152I and I244T [J]. Biochimie, 2016, 131: 137-148.
[55] ZHANG X, ROE S M, HOU Y, et al. Crystal structure of alanine: glyoxylate aminotransferase and the relationship between genotype and enzymatic phenotype in primary hyperoxaluria type 1 [J]. J Mol Biol, 2003, 331(3): 643-652.
[56] DANPURE C J. Primary hyperoxaluria type 1: AGT mistargeting highlights the fundamental differences between the peroxisomal and mitochondrial protein import pathways [J]. Biochim Biophys Acta, 2006, 1763(12): 1776-1784.
[57] FARGUE S, RUMSBY G, DANPURE C J. Multiple mechanisms of action of pyridoxine in primary hyperoxaluria type 1 [J]. Biochim Biophys Acta, 2013, 1832(10): 1776-1783.

[58] PEY A L, SALIDO E, SANCHEZ-RUIZ J M. Role of low native state kinetic stability and interaction of partially unfolded states with molecular chaperones in the mitochondrial protein mistargeting associated with primary hyperoxaluria [J]. Amino Acids, 2011, 41(5): 1233-1245.
[59] WIEDEMANN N, PFANNER N. Mitochondrial machineries for protein import and assembly [J]. Annu Rev Biochem, 2017, 86: 685-714.
[60] MEDINA-CARMONA E, BETANCOR-FERNÁNDEZ I, SANTOS J, et al. Insight into the specificity and severity of pathogenic mechanisms associated with missense mutations through experimental and structural perturbation analyses [J]. Hum Mol Genet, 2019, 28(1): 1-15.
[61] COULTER-MACKIE M B, RUMSBY G. Genetic heterogeneity in primary hyperoxaluria type 1: impact on diagnosis [J]. Mol Genet Metab, 2004, 83(1-2): 38-46.

(编辑:刘雄志)
(收稿日期:2021-10-15 修回日期:2021-11-08)

doi:10.13407/j.cnki.jpp.1672-108X.2023.10.016

· 综述 ·

危重患者血糖波动管理研究进展

董蜜兰[1],李静[2](1.重庆市妇幼保健院,重庆医科大学附属妇女儿童医院,重庆 401147;2.重庆医科大学附属儿童医院,国家儿童健康与疾病临床医学研究中心,儿童发育疾病研究教育部重点实验室,儿科学重庆市重点实验室,儿童发育重大疾病国家国际科技合作基地,重庆 400014)

[中图分类号]R720.597 [文献标识码]A [文章编号]1672-108X(2023)10-0057-05

Progress of Management of Blood Glucose Fluctuations in Critically Ill Children

Dong Milan[1], Li Jing[2](1. *Chongqing Health Center for Women and Children, Women and Children's Hospital Affiliated to Chongqing Medical University, Chongqing* 401147, *China*; 2. *Children's Hospital of Chongqing Medical University, National Clinical Research Center for Child Health and Disorders, Ministry of Education Key Laboratory of Child Development and Disorders, Chongqing Key Laboratory of Pediatrics, China International Science and Technology Cooperation Base of Child Development and Critical Disorders, Chongqing* 400014, *China*)

危重患者由于氧化应激、免疫和细胞内稳态等相关的重要细胞通路异常,容易发生血糖紊乱。既往对于血糖影响危重患者预后的研究主要在血糖水平[1-2],由于严格血糖控制策略(TGC,血糖 80~110 mg/dL)不断受到质疑,原因可能是不同的血糖管理策略和胰岛素输注方案造成的血糖波动有差异,推测血糖波动可能是影响研究结论差异的重要因素以及导致 TGC 由获益转向有害的主要原因[3]。因此,提出血糖波动可能才是影响危重患者预后的重要因素,强调控制血糖的目标不应该局限于血糖水平,还应关注血糖波动。Egi M 等[4]首次从血糖波动水平研究危重患者的预后并表示血糖波动与危重患者的不良预后密切相关。有研究[3,5]表明,糖化血红蛋白(HbA1c)的快速波动会增加氧化应激,比持续性高血糖更有害;与高血糖类似,它可以通过增加氧化应激、神经元损伤、线粒体损伤和凝血活性而增加病死率。因此,建议研究血糖波动作为血糖控制的新靶点[6]。然而如何衡量血糖波动并应用血糖波动进行血糖管理尚缺少一个行之有效的方案。本综述将讨论现有的血糖波动管理研究,以期帮助临床医师更好地进行血糖管理。

1 血糖波动的概念

血糖波动也称血糖变异性,代表血糖水平随时间的波动幅度,是指血糖水平在其波动的高值和低值间变化动荡的一种非稳定状态,包括血糖水平上升和下降的速度、幅度及频率等。血糖波动存在生理性波动及病理性波动。生理性波动是人体为适应环境在神经内分泌系统调节下的一种生理反应。正常人胰岛功能健全,外周组织对胰岛素敏感,在神经、内分泌调控机制的协同作用下,血糖波动范围较窄,进食等对血糖的影响无论是升高幅度还是持续时间都是有限的。一般日内血糖波动幅度在 2~3 mmol/L,频率为 5 次/日,日间血糖波动幅度为 0.8 mmol/L[7]。危重患者由于应激、感染、手术等病因,维持血糖稳态的能力减弱,随着胰岛素抵抗、胰岛细胞功能受损的加重以及炎症因子、升糖激素分泌[8],血糖水平逐渐升高,血糖波动幅度增大,较正常人明显。

2 血糖波动对危重患者的影响及致病机制

现有研究表明,血糖波动与危重患者的不良预后密切相关。Todi S 等[9]综合分析 ICU 2 200 多例患者血糖

项目基金:重庆医科大学附属儿童医院临床医学研究一般项目,编号 YDXM-2019-012。
作者简介:董蜜兰(1995.12-),女,硕士,主要从事危重患儿血糖管理研究,E-mail:1663014227@qq.com。
通信作者:李静(1973.09-),女,博士,副教授,主要从事儿童危重疾病研究,E-mail:lijingwangyi@126.com。