

基因突变的秘密：病者生存？



中山大学附属第三医院感染科

李新华



李新华，医学博士、主任医师、博士研究生导师

中山大学附属喀什医院（国家区域医疗中心）执行院长

中山大学附属第三医院感染科副主任（疑难肝病亚专科）

中山大学附属第三医院罕见病中心副主任

中华医学会肝病分会遗传代谢性肝病协作组委员

广东省医师协会肝病医师分会委员，疑难肝病专业组副组长

广东省肝脏病学会肝炎专业委员会常委

广东省杰出青年医学人才、“广东省青年五四奖章”个人奖

广州市妇女儿童医疗保健专家库综合救治组副组长

一直从事传染性疾病的临床诊治工作，擅长各种疑难肝病的临床诊治。专注遗传代谢性肝病和各种不明原因肝病的临床基因诊断及分子遗传致病机制研究。

换个角度看遗传代谢性肝病

**基因突变的秘密：
病者生存？**

一 基因突变是人类进化的来源

二 基因突变之病者生存

三 遗传代谢性肝病案例

换个角度看遗传代谢性肝病

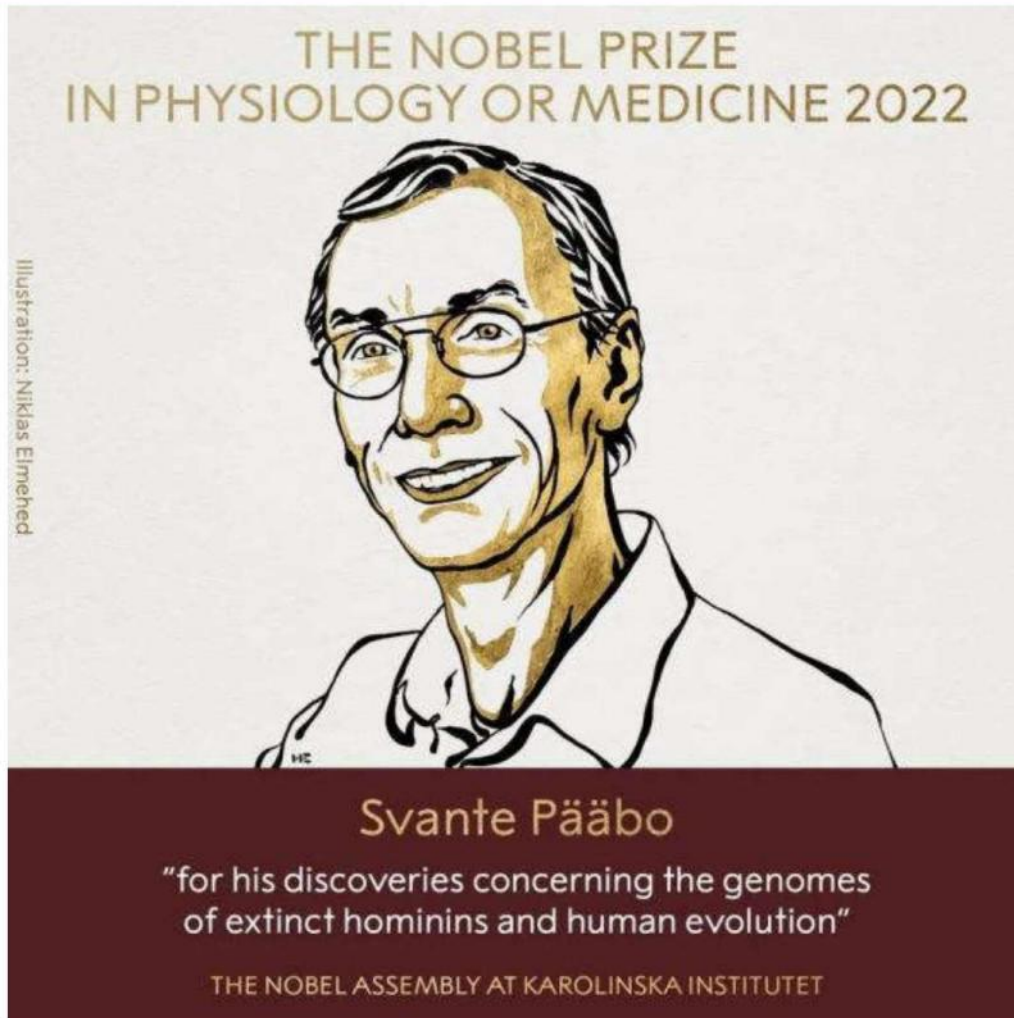


Chapter

1

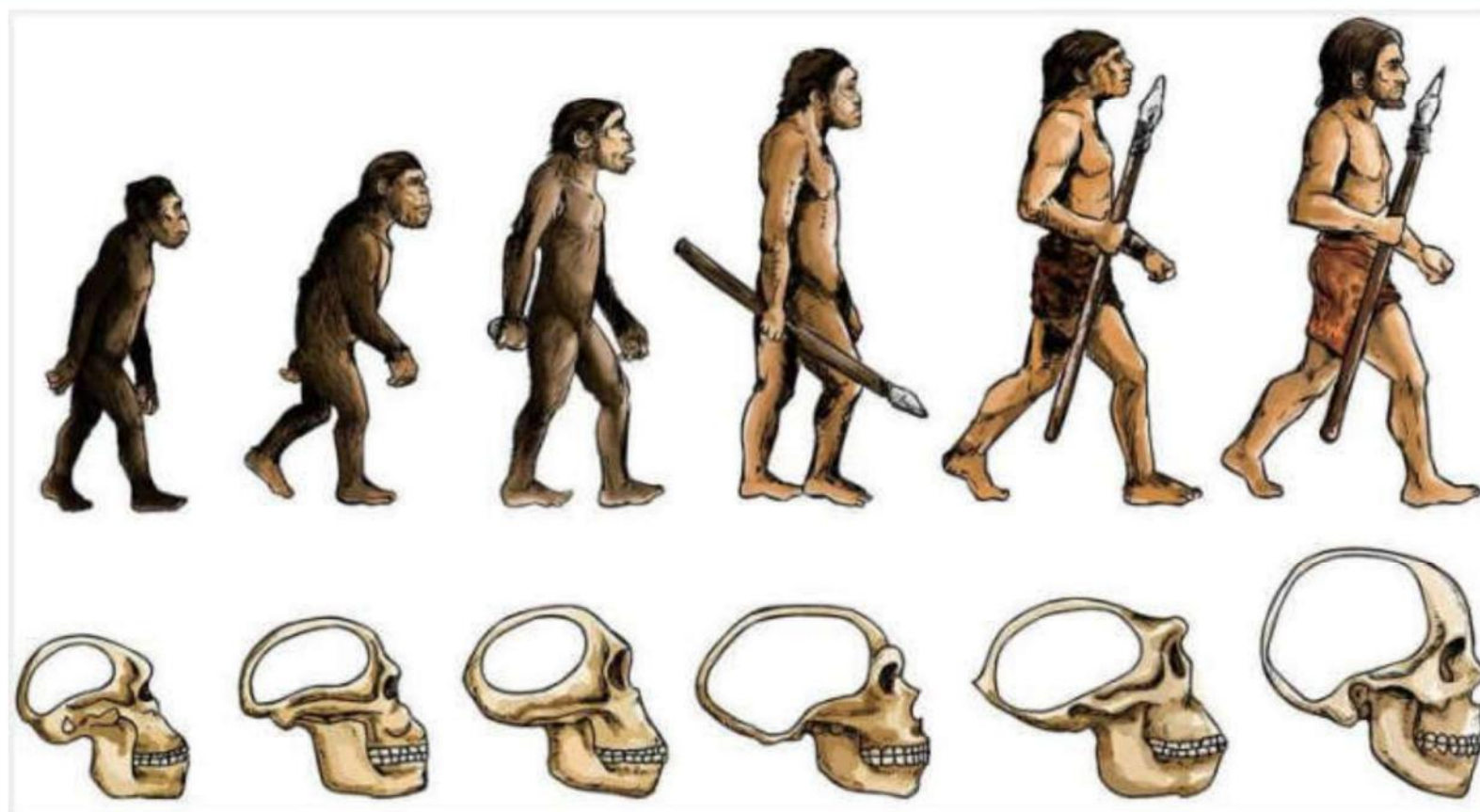
突变是人类进化的来源

探索人类的起源问题-古基因组学



- Svante Paabo开创了古基因组学。通过揭示将所有活着的人类与已灭绝的人类区分开来的遗传差异，他的发现为探索是什么使我们成为独特的人类奠定了基础。
- 完成了尼安德特人的基因组测序，还发现了以前不为人知的古人类丹尼索瓦人。
- 在大约7万年前迁出非洲后，这些现已灭绝的古人类向智人进行了基因转移。

古猿向人类进化过程中脑容量的变化



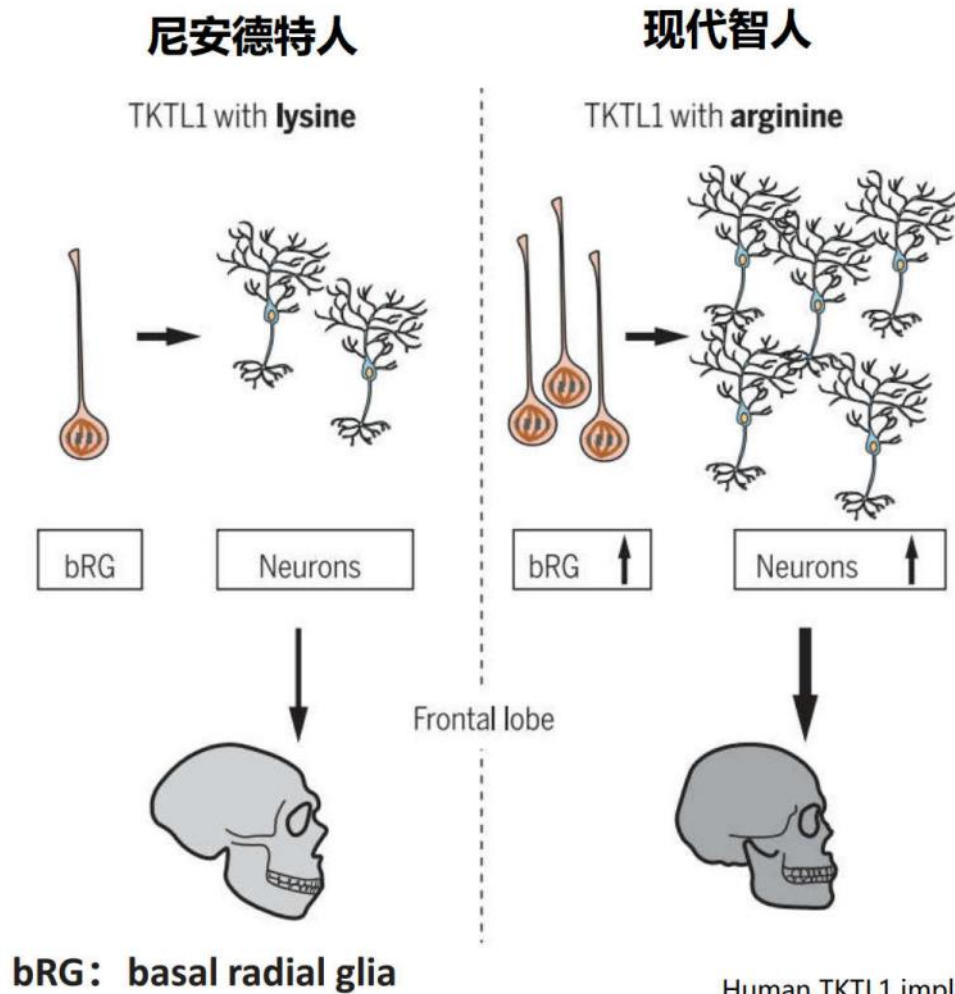
脑容量:

- 海德堡人:
约1100mL
- 尼安德特人:
约1700mL
- 现代智人:
约1400mL

智人与尼安德特人之间
战争持续10万年

示意图：古猿向人类演化过程中的脑容量变化（绘图：郑腾腾、李靖）

一个氨基酸的改变，现代智人战胜了尼安德特人

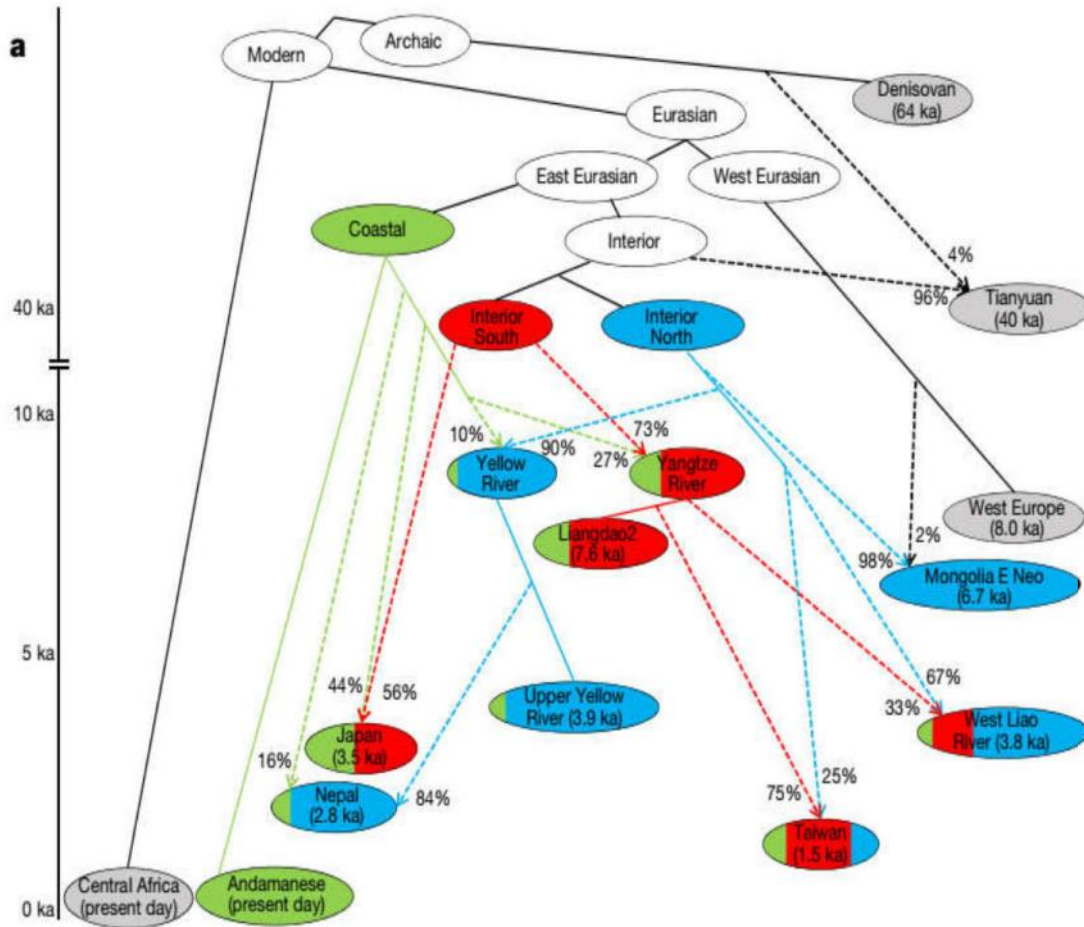


- 尼安德特人和猿类中 TKTL1 蛋白317位赖氨酸在人类中被替换为了精氨酸
- hTKL1基因通过增强磷酸戊糖及脂肪酸合成途径促进了**新皮质神经元的增殖**，让我们人类比尼安德特人具有了显著的智力优势



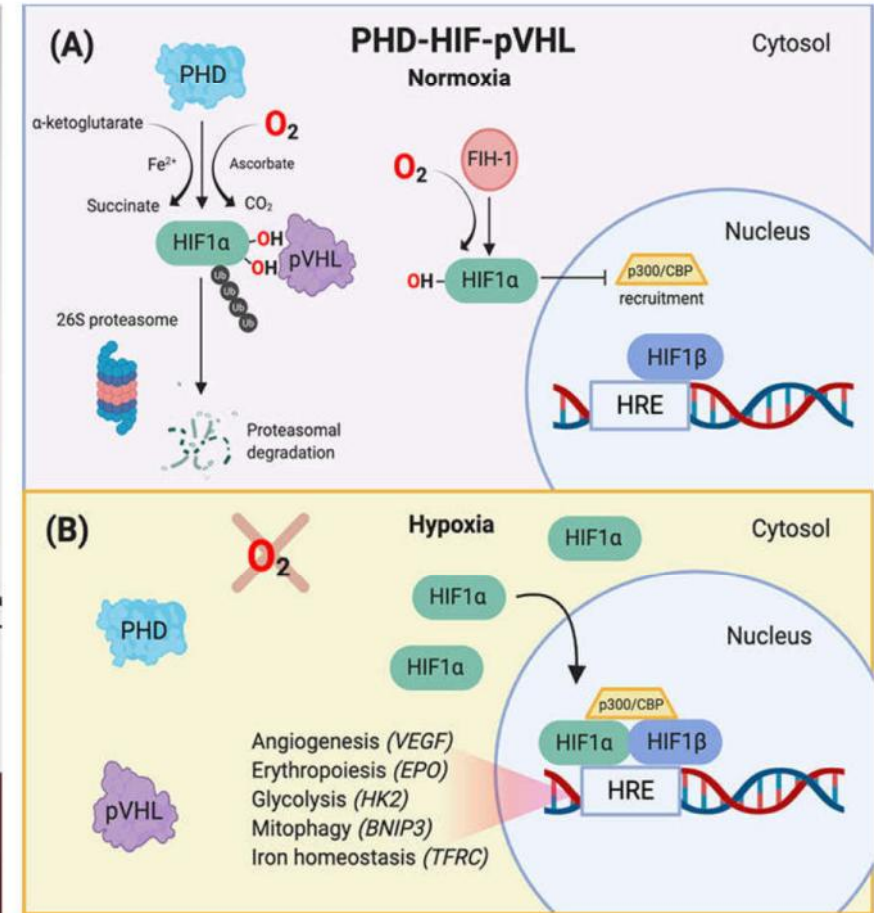
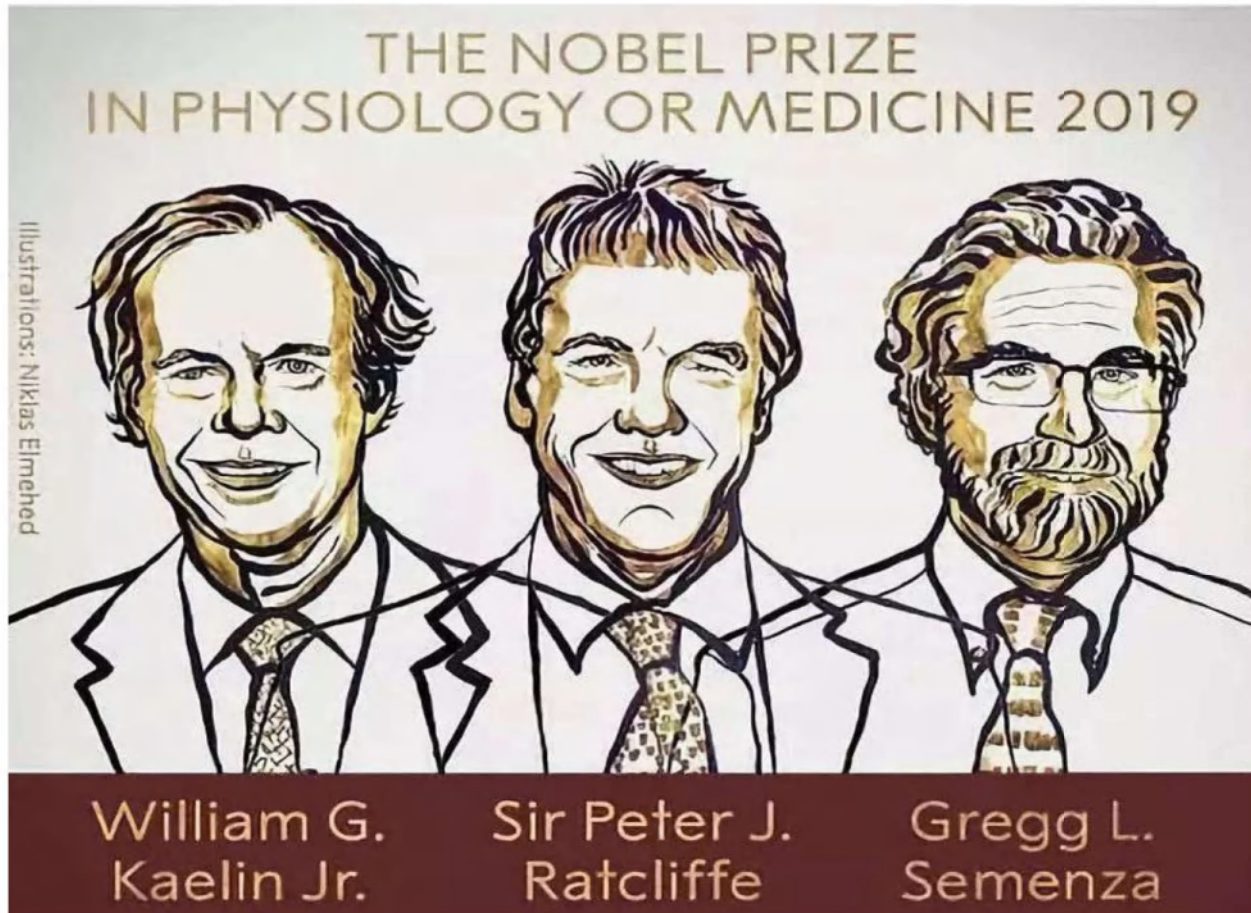
Human TKTL1 implies greater neurogenesis in frontal neocortex of modern humans than Neanderthals. [Science, 2022](#)

东亚人群的来源及迁徙过程



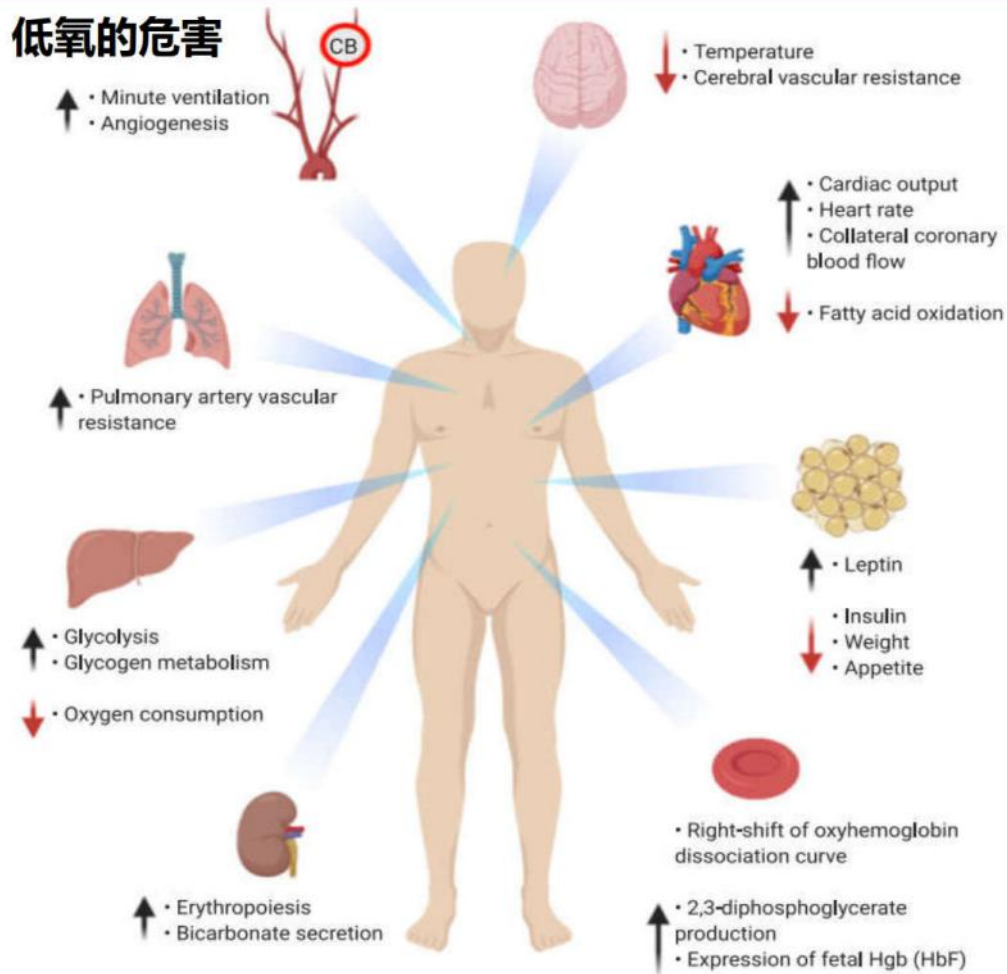
Genomic insights into the formation of human populations in East Asia. [Nature](#)

细胞低氧感知与适应研究



藏族人适应高原环境的秘密

低氧的危害



藏族人在高海拔地区：具有较高的通气量、较低的肺动脉压以及相对较低的血红蛋白浓度的特点

1. 藏族人主要在三个基因上发生突变：

- EPAS1 (HIF2 α) , **Denisovan** haplotype (AGGAA) 降低了低氧反应能力
- EGLN1 (PHD2) , p.Asp4Glu&Cys127Ser突变, 增加了低氧条件下HIF的降解能力

PPARA (编码) , 调节脂代谢及细胞呼吸链

2. EPAS1基因突变来自丹尼索瓦人, 只在过去5000年的时间内获得迅速扩增

Turning the Oxygen Dial: Balancing the Highs and Lows. *Trends Cell Biol.* 2020
Altitude adaptation in Tibetans caused by introgression of Denisovan-like DNA. *Nature*. 2014

基因变异赋予“人鱼族”强大的潜水能力

菲律宾“巴瑶族” (Bajau) 最后的海上游牧民族

1.只佩戴一个木制面罩、带几块铅块，自由潜入海平面以下70米处

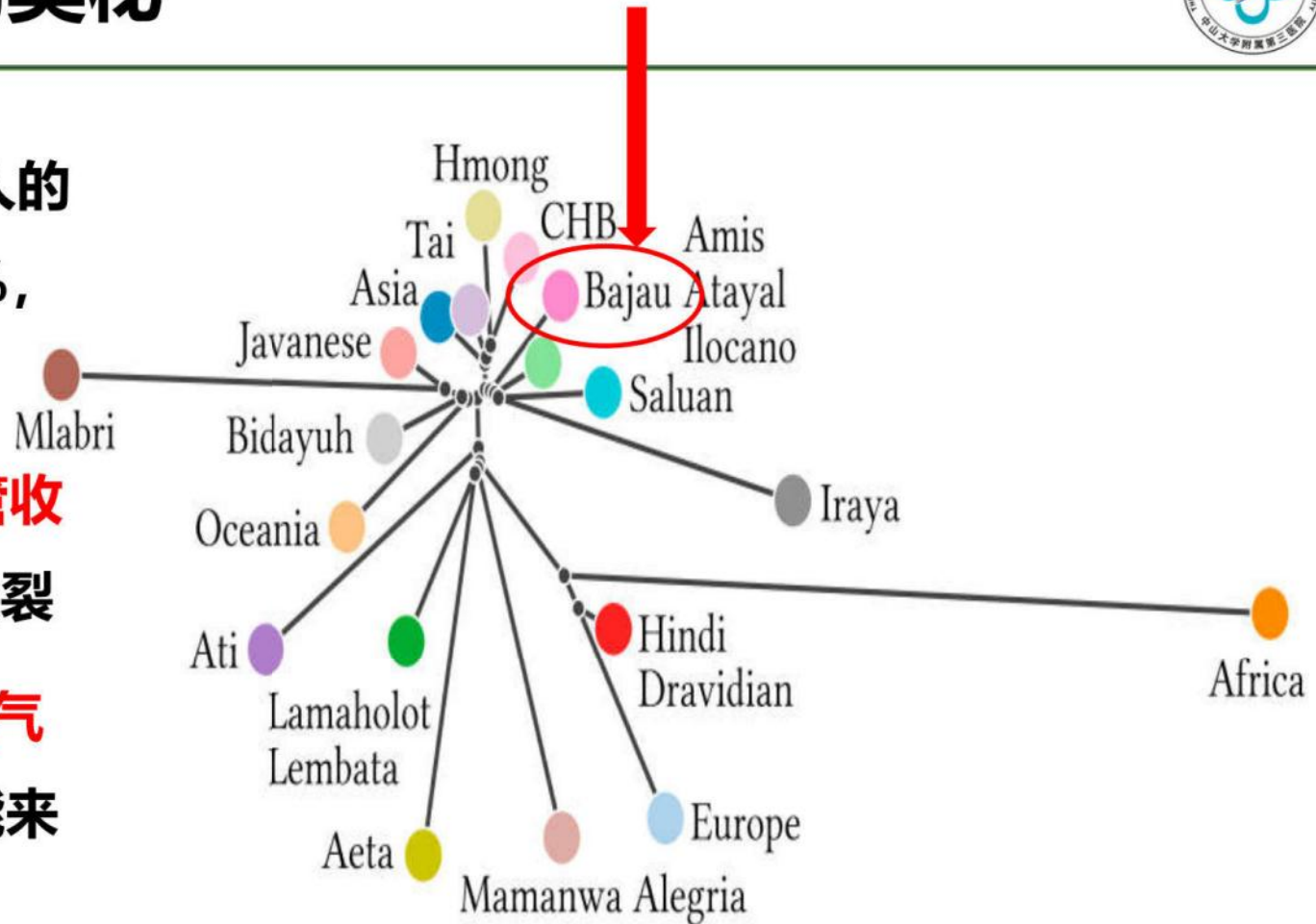
2.一口气能在水下滞留13分钟

3.徒手捕鱼是必备技能



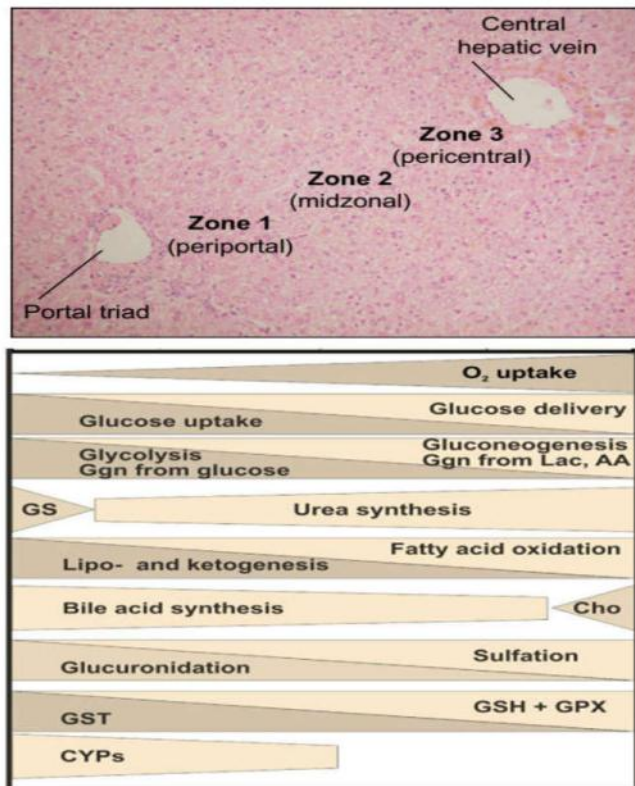
巴瑶族储氧抗压的奥秘

- ***PDE10A*基因变异**: 让巴瑶人的**脾脏**比萨卢安人和华人大50%,
提供充沛的氧气储备库
- ***BDKRB2*基因变异**: **外周血管收缩能力**加强, 防止潜水血管破裂
- ***FAM178B*基因变异**: **积累氧气**
时维持血液 pH 值恒定 (可能来自丹尼索瓦人)

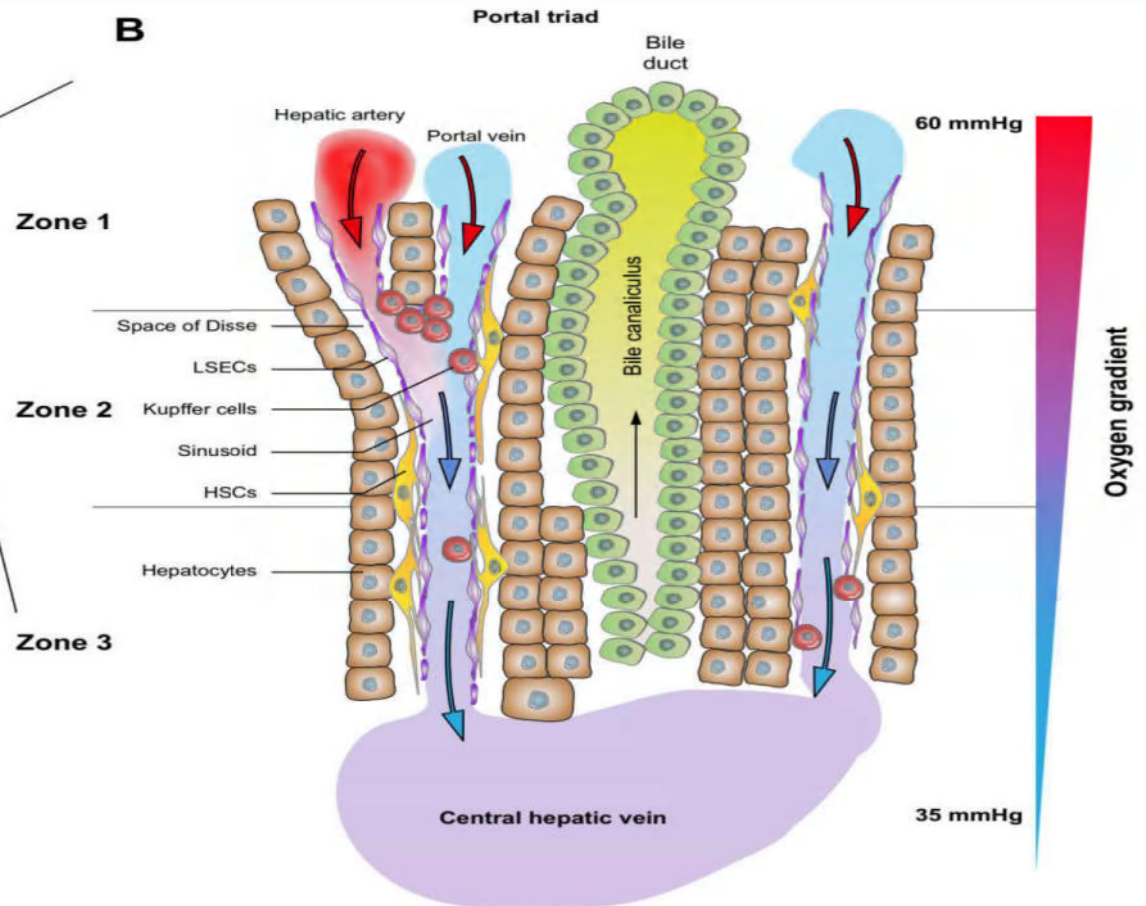


肝脏不同区域氧浓度差异影响代谢

A



B



Hypoxia inducible factors in liver disease and hepatocellular carcinoma: current understanding and future directions. [J Hepatol.2014](#)
 Metabolic zonation of the liver: The oxygen gradient revisited. [Redox Biol.2017](#)

换个角度看遗传代谢性肝病



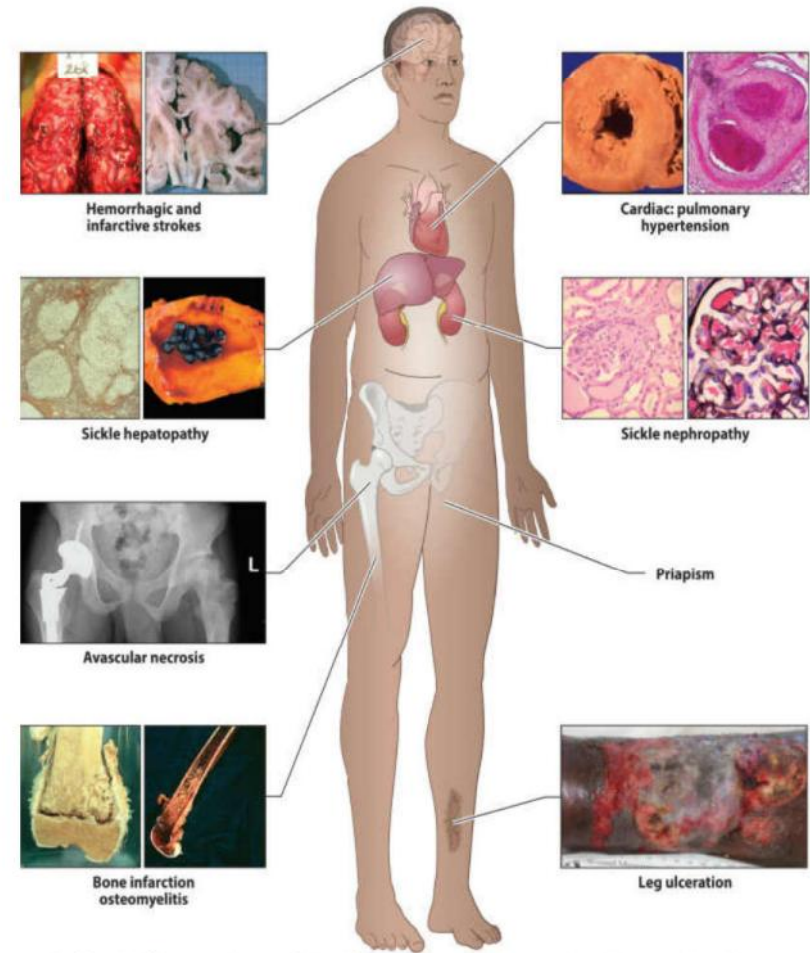
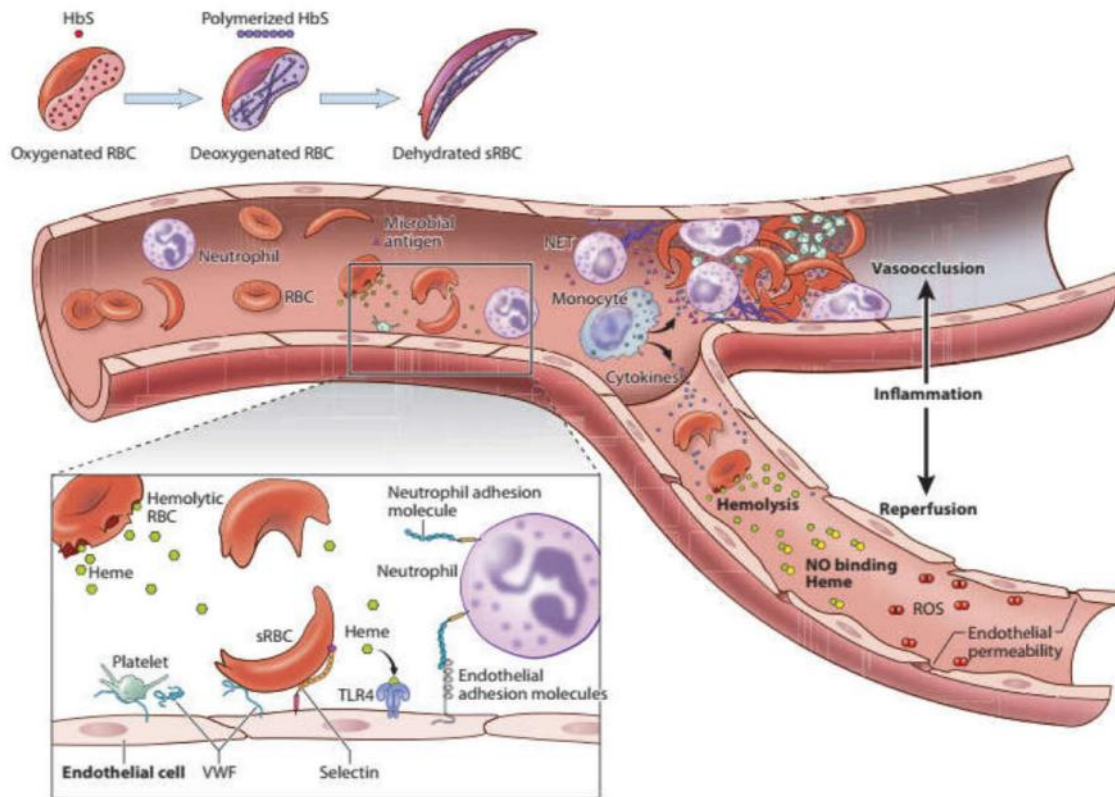
Chapter

2

基因突变之病者生存

一个碱基的变化改变了红细胞形态

血红蛋白 β -肽链第6位氨基酸谷氨酸 $\rightarrow$ 缬氨酸

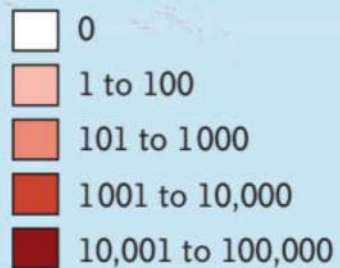


Sickle Cell Anemia and Its Phenotypes. *Annu Rev Genomics Hum Genet*, 2018

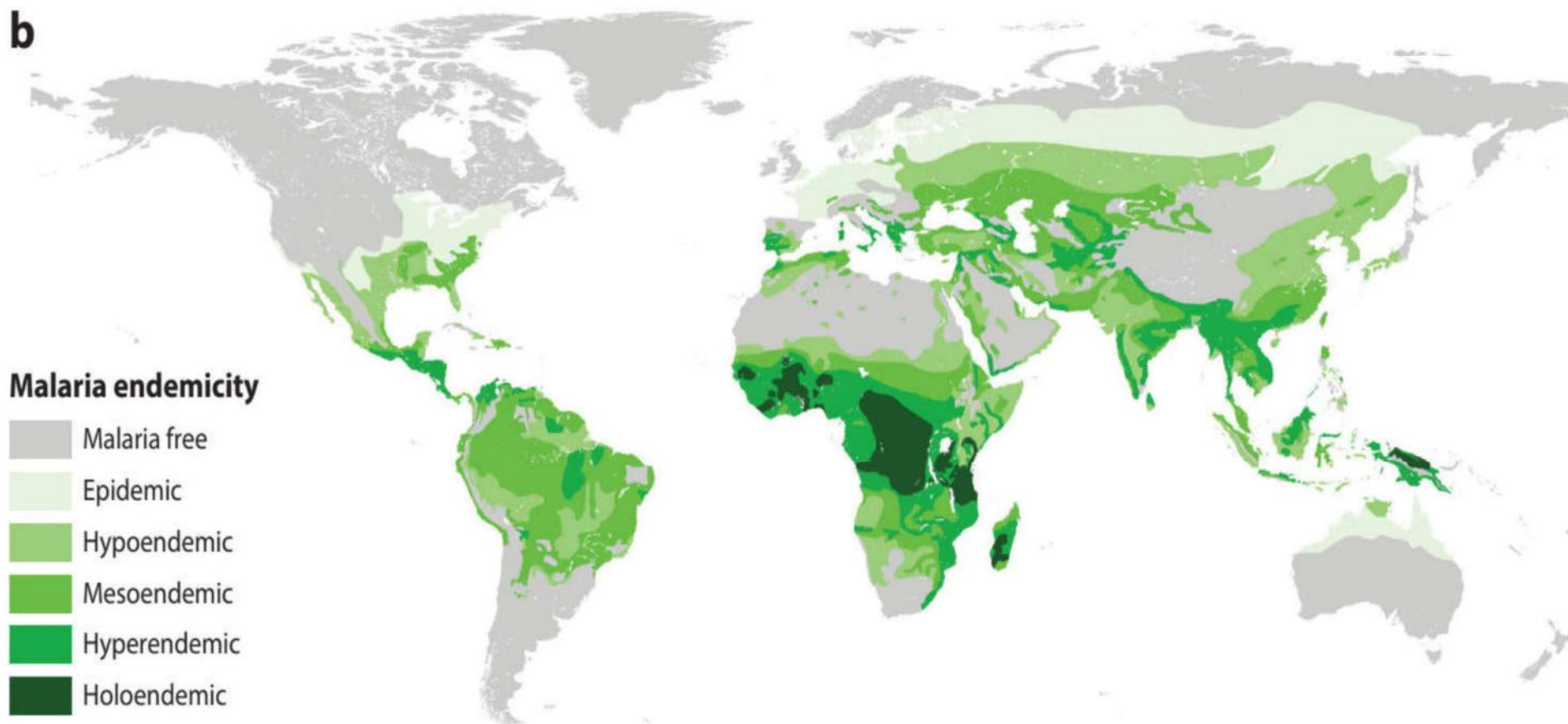
镰刀型红细胞贫血流行病学分布



Newborns with Sickle Cell Anemia (2015)



恶性疟全球流行情况





镰刀型红细胞贫血与恶性疟的高流行区几乎重叠

镰刀型红细胞贫血及地中海贫血是如何抵御疟疾的呢？

1. “旁杀机制”：红细胞寿命变短、脾脏清除增加，吞噬增加
2. 血红蛋白异常聚集抑制了疟原虫生长
3. RBC形态变化减少了疟原虫在红细胞的粘附聚集
4. 诱导血红素加氧酶-1 (HO-1) $\rightarrow$ CO $\uparrow$ 抑制异常血红蛋白聚集及T细胞损伤

人类基因突变与抵抗疟疾

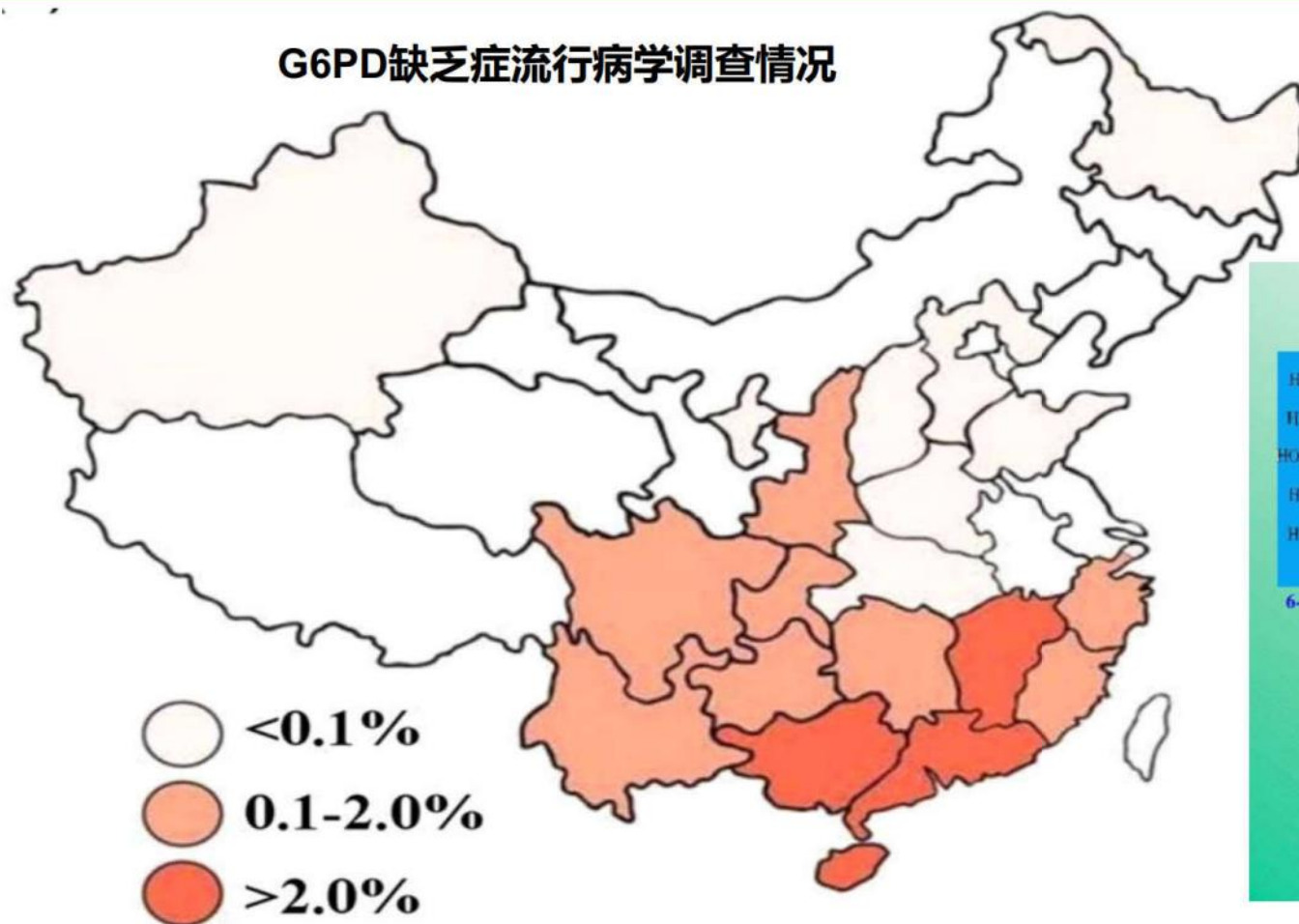


Springer

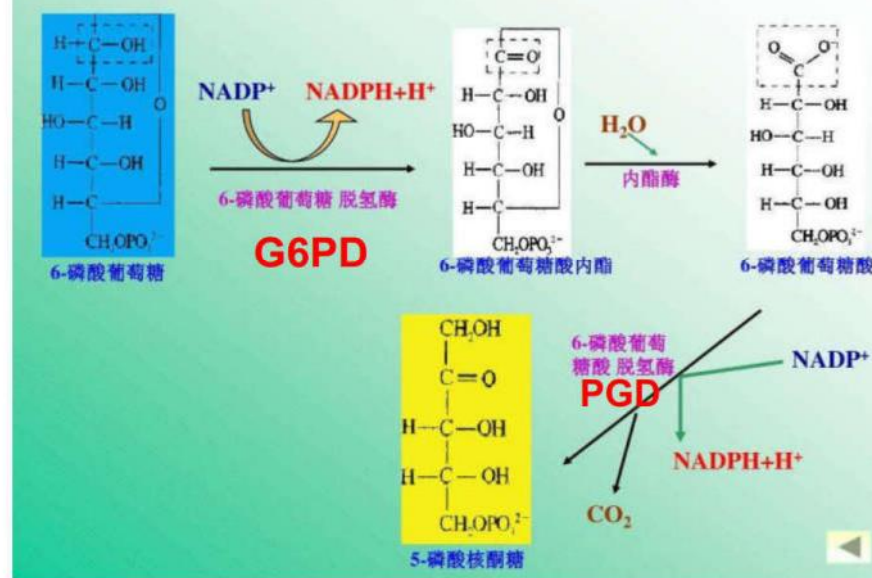
Gene	Encoded protein	Variant	Mechanistic hypotheses	References
<i>HBB</i>	β -globin	Heterozygous carriers of sickle haemoglobin (HbAS)	Increased clearance of sickled infected RBCs by the spleen Acquired host immunity and increased phagocytosis of ring-parasitised variant RBCs Reduced cytoadherence and rosetting Impaired trafficking of parasite proteins to RBC surface Inhibition of parasite growth due to oxygen-dependent polymerization of sickle haemoglobin	Mackey and Vivarelli (1954), Miller, Neel, and Livingstone (1956), Luzzatto, Nwachuku-Jarrett, and Reddy (1970), Williams et al. (2005), Ayi et al. (2004), Carlson et al. (1994), Cholera et al. (2008), Opi et al. (2014), Cyrklaff et al. (2011), McAuley et al. (2010), Komba et al. (2009), Makani et al. (2010), Archer et al. (2018)
<i>HBB</i>	β -globin	Heterozygous β -thalassaemia (absent or reduced β -globin)	Enhanced antibody binding and subsequent clearance of infected variant RBCs Increased phagocytosis of ring-parasitised variant RBCs	Luzzi, Merry, Newbold, Marsh, Pasvol, et al. (1991a, b), Ayi et al. (2004)
<i>HBA</i>	α -globin	α -thalassaemia (deletion or inactivation of one or more of the normal 4 α -globin genes)	Increased phagocytosis of infected variant RBCs by monocytes Enhanced antibody binding and subsequent clearance of infected variant RBCs	Yuthavong et al. (1988), Yuthavong, Bunyaratvej, and Kamchonwongpaisan (1990), Luzzi, Merry, Newbold, Marsh, and Pasvol (1991a, b)
<i>G6PD</i>	Glucose-6-phosphate dehydrogenase (G6PD)	Female heterozygotes for G6PD deficiency (G6PDd)	Increased phagocytosis of ring-parasitised variant RBCs due to enhanced oxidative stress	Cappadoro et al. (1998), Ayi et al. (2004)
<i>CR1</i>	Complement Receptor One	Swain-Langley 2 (SI2) polymorphism	Reduced binding of SI2 RBCs to the parasite rosetting ligand PfEMP1	Rowe et al. (1997), Opi et al. (2018)
<i>FY</i>	Duffy antigen receptor for chemokines (DARC)	FY*ES allele	Inhibition of <i>P. vivax</i> invasion of Duffy negative RBCs through impaired junction formation	Miller et al. (1975), Miller et al. (1976), Miller et al. (1979), Grimberg et al. (2007)
<i>ABO</i>	Glycosyltransferase enzyme	<i>ABO</i> single nucleotide deletion (rs8176719)—Blood group O	Reduced <i>P. falciparum</i> rosetting	Rowe et al. (2007), Rowe et al. (1995), Udomsangpetch et al. (1993), MalariaGEN (2014), Ndila et al. (2018)
<i>ATP2B4</i>	PMCA4 calcium transporter	<i>ATP2B4</i> single nucleotide polymorphisms (rs4951074 and rs1541255)	Altered binding of transcription factors to <i>ATP2B4</i> enhancer elements, leading to decreased gene expression, and subsequent dysregulated intracellular calcium homeostasis	Zambo et al. (2017), Gazarini et al. (2003), Tiffert et al. (2005), Lessard et al. (2017), MalariaGEN (2014), Ndila et al. (2018)
<i>GYP</i>	Glycophorins	Duplicate <i>GYPB-A</i> hybrid genes encoding the Dantu blood group	Inhibition of <i>P. falciparum</i> invasion due to increased membrane tension of Dantu variant RBCs	Band et al. (2015), Leffler et al. (2017), Ndila et al. (2018), Algady et al. (2018), Kariuki et al. (2018)
<i>IL23R, IL12-RB2</i>	Interleukin 23 and Interleukin 12 receptor complex	<i>IL23R-IL12RB2</i> single nucleotide polymorphism clusters	Immunoregulatory roles in protective immunity in malaria infections	Ravenshall et al. (2018), Luty et al. (2000), Malaguarnera et al. (2002), Ong'echa et al. (2008), Zhang et al. (2010), Munde et al. (2017)

命运关闭了一扇门，却为你打开了一扇窗

G6PD缺乏症流行病学调查情况

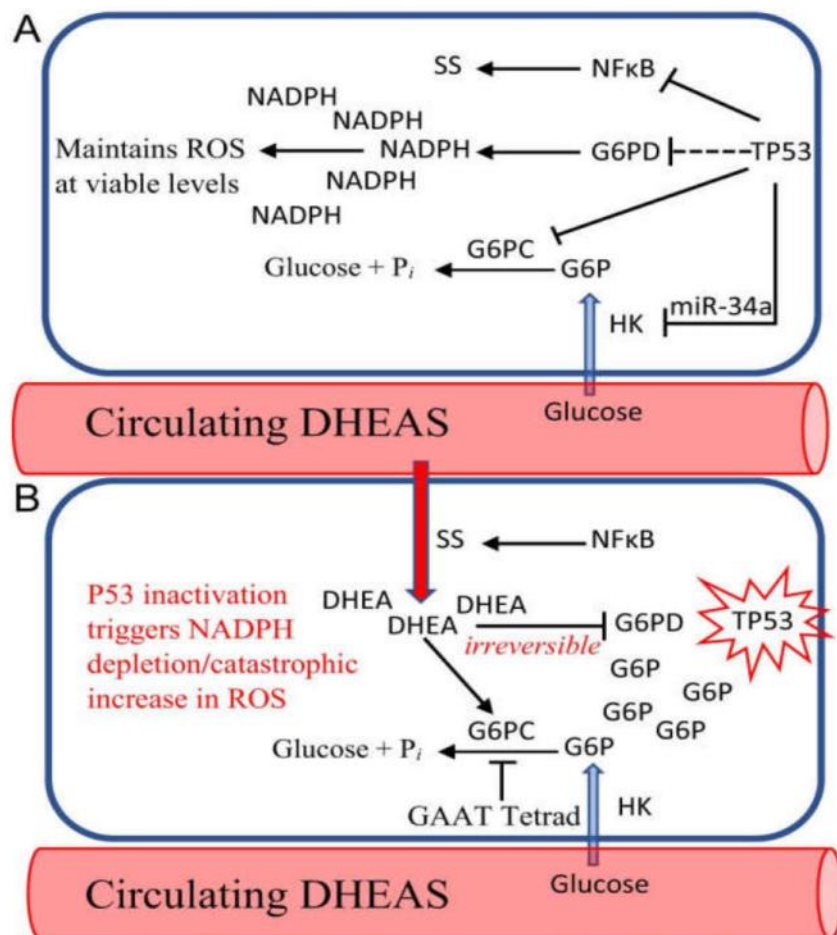


磷酸戊糖途径的氧化脱羧阶段



Chinese newborn screening for the incidence of G6PD deficiency and variant of G6PD gene from 2013 to 2017. [Hum Mutat 2019.](#)

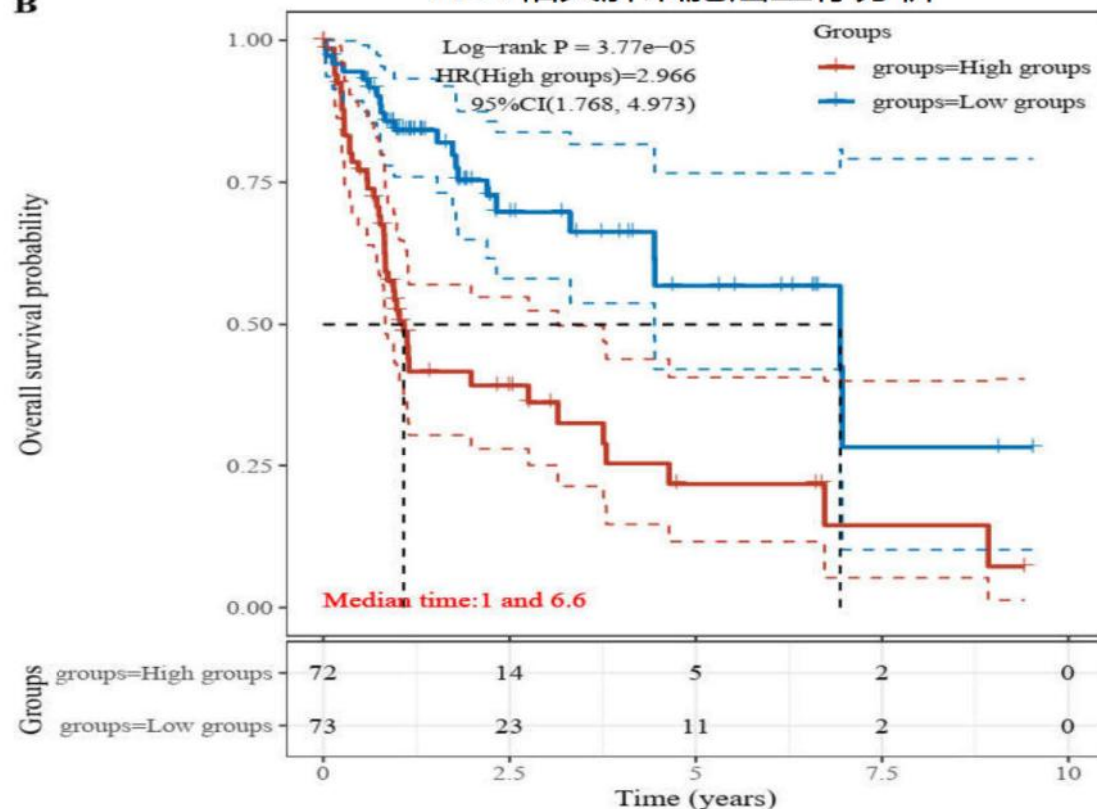
TP53-DHEAS-G6PD灵长类特有的抗癌机制



G6PD的表达至少影响10多种肿瘤的预后

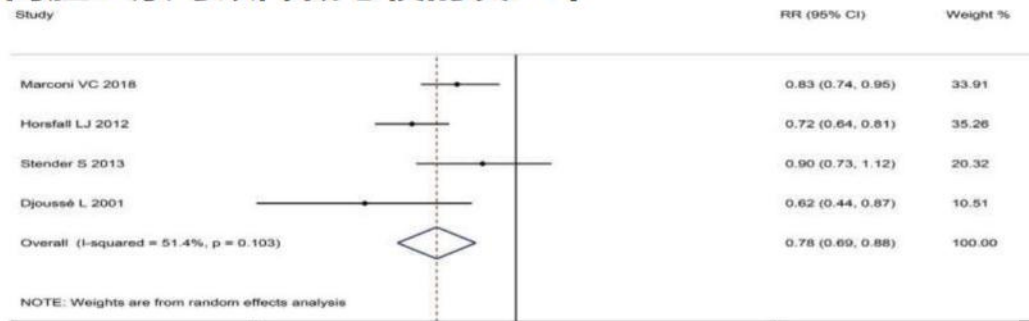
B

HBV相关肝细胞癌生存分析

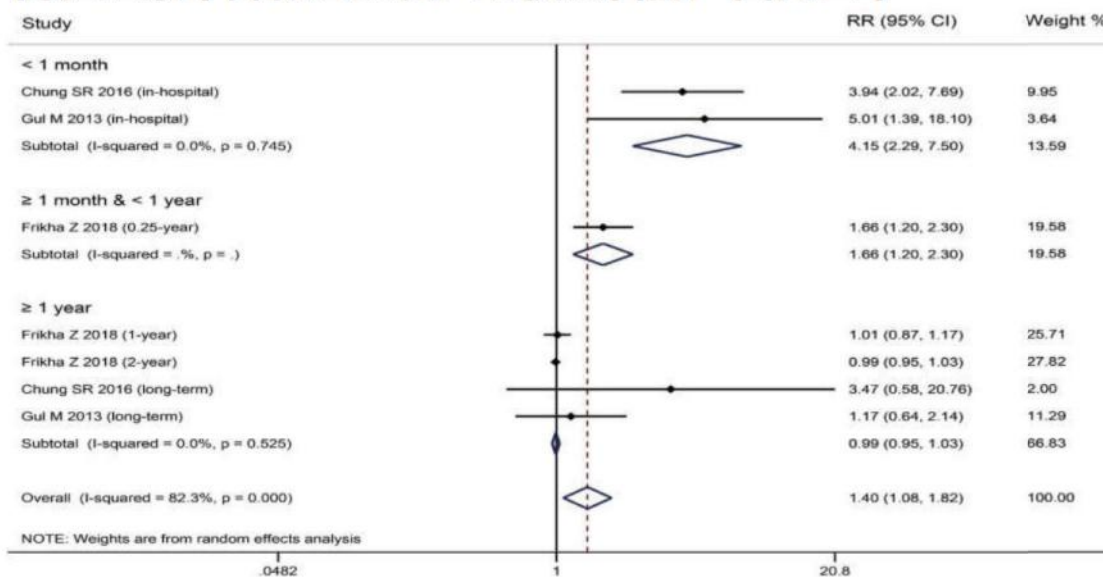


为什么要有新生黄疸?

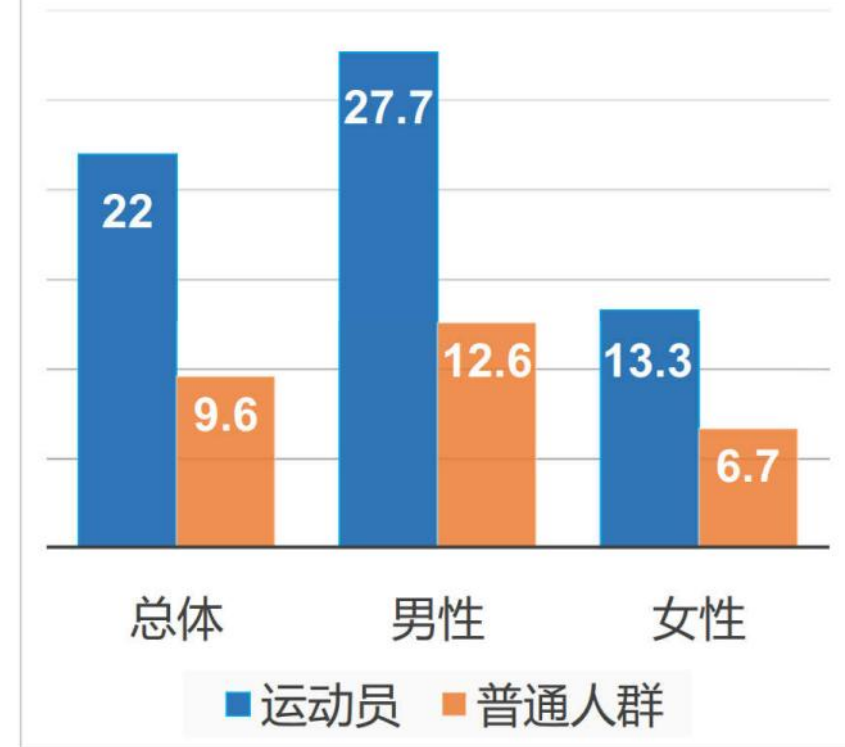
高胆红素可以降低心梗的发生率



高胆红素不降低已经发生心梗患者的全因死亡率



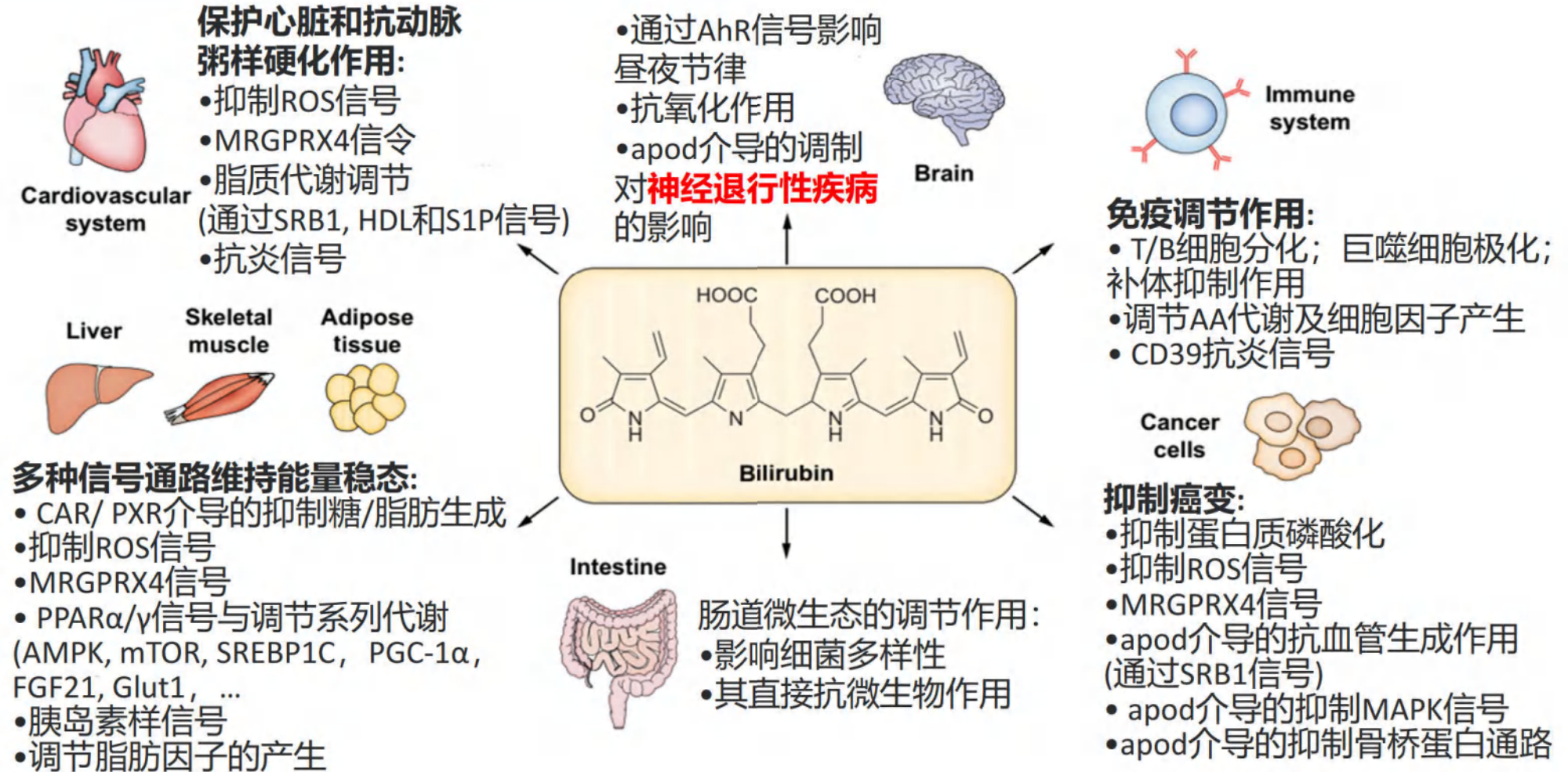
Gilbert综合症比例%



Sports Med Open 2022 8(1): 84.

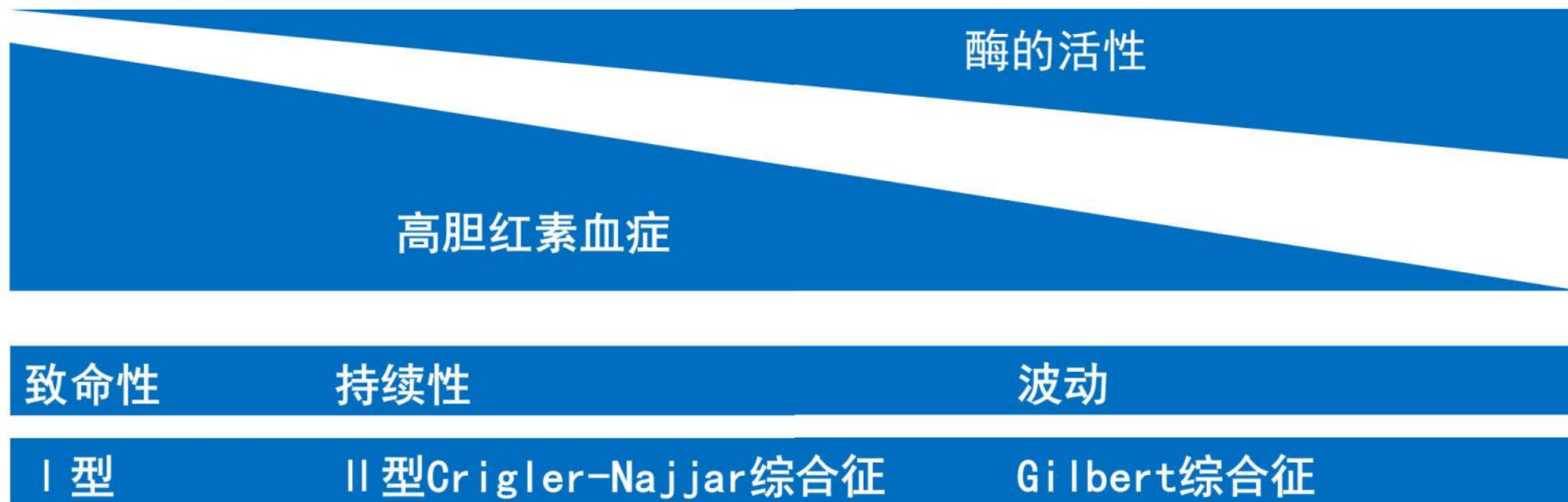
Nutr Metab Cardiovasc Dis. 2021 04 9;31 (4), 1016-1026.

胆红素参与的信号通路



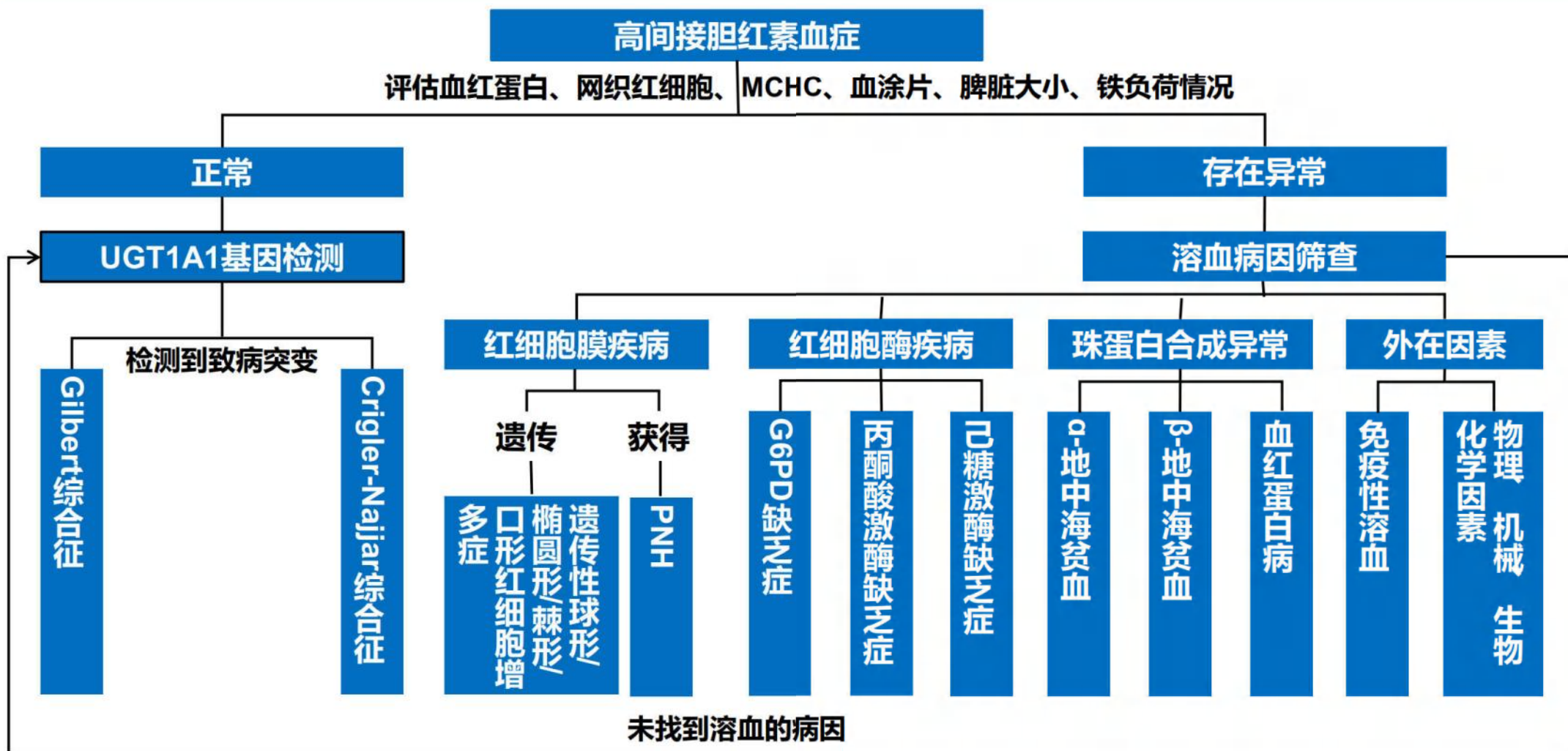
Gilbert综合征/Crigler-Najjar综合征

UGT1A1基因突变导致的不同临床表型





高间接胆红素血症鉴别诊断思路





***HFE*基因突变让他扛过了黑死热，却没逃脱血色病**

- 十二至十四世纪，黑死人直接导致欧洲接近1/3的人口死亡
- 上帝救不了欧洲，但是***HFE*基因C282Y**突变却让欧洲人抗过了鼠疫，对抗了缺铁性贫血
- 那么为什么血色病能抵抗鼠疫？

血色病的巨噬细胞内含铁极少，导致鼠疫杆菌被巨噬细胞吞噬后不能存活，而失去感染能力。

血色病的治疗：放血疗法

理发师兼外科医生
联合会行标



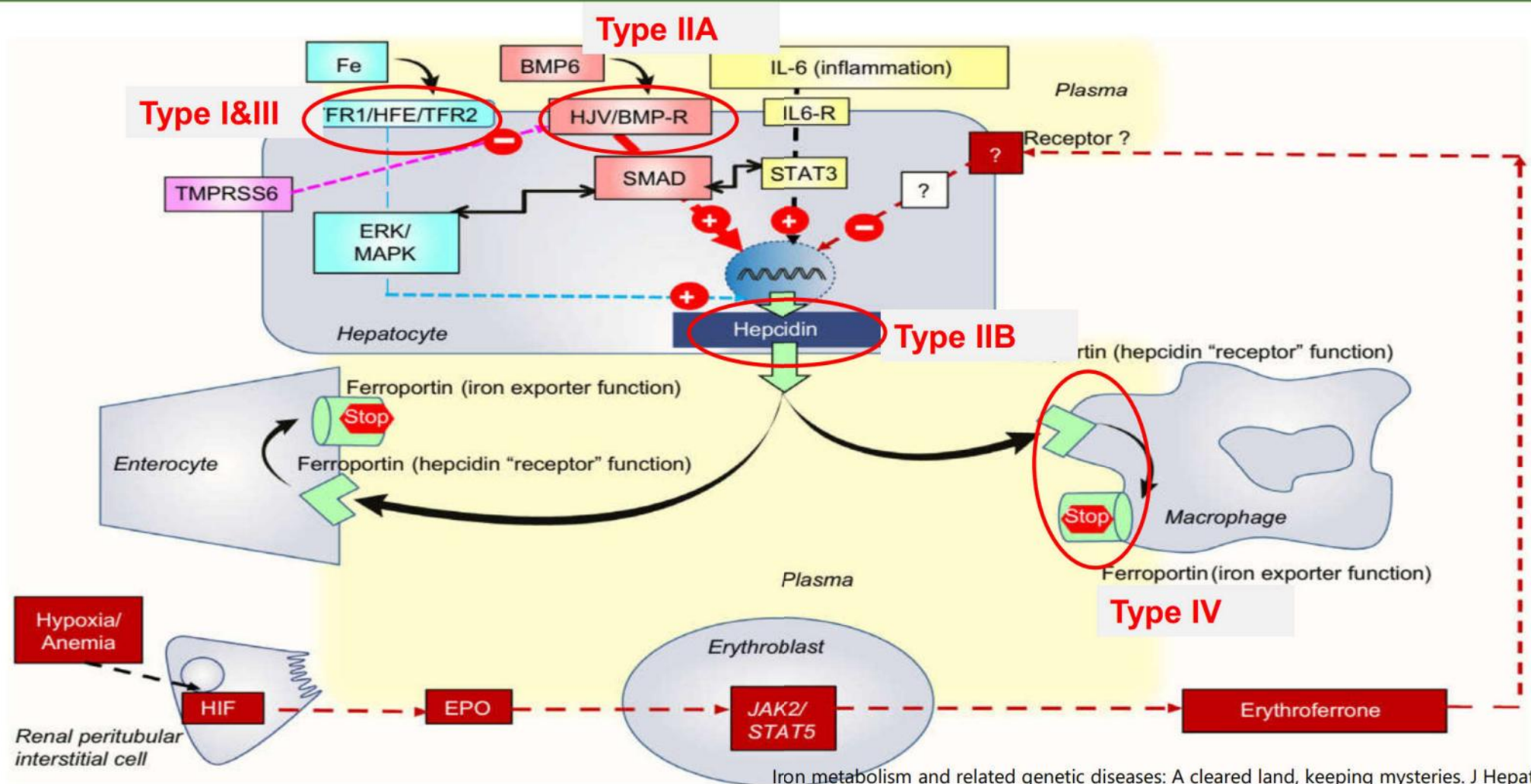
荷兰画家博斯的讽刺作品《愚蠢治疗法》



三色柱上三种颜色的含义：**红色代表动脉**；**蓝色代表静脉**；**白色代表纱布**

“放血疗法”起源于古埃及，兴起于古希腊，华盛顿、贝多芬都死于这种恐怖的疗法

人体铁代谢调节系统



遗传性血色病的诊断流程

不明原因肝病

血清铁蛋白 ↑ (>300 μg/L男 / >200 μg/L 女)

排除常见病因：饮酒、慢性炎症性疾病、HCV、血液肿瘤等

SF正常或<45%

转铁蛋白饱和度

SF升高>45%，常>60%

无肝铁含量增多的证据

肝脾MRI铁含量检测

肝铁含量增多

白内障

无白内障

肝铁：+++
脾铁：+++

肝铁：+++
脾铁：0 (?)

肝铁：+++；脾铁：0

血清CP明显下降

SCL40A1
(4型)

CP突变
无铜蓝蛋白血症

HJV
2A型

HAMP
2B型

TFR2
3型

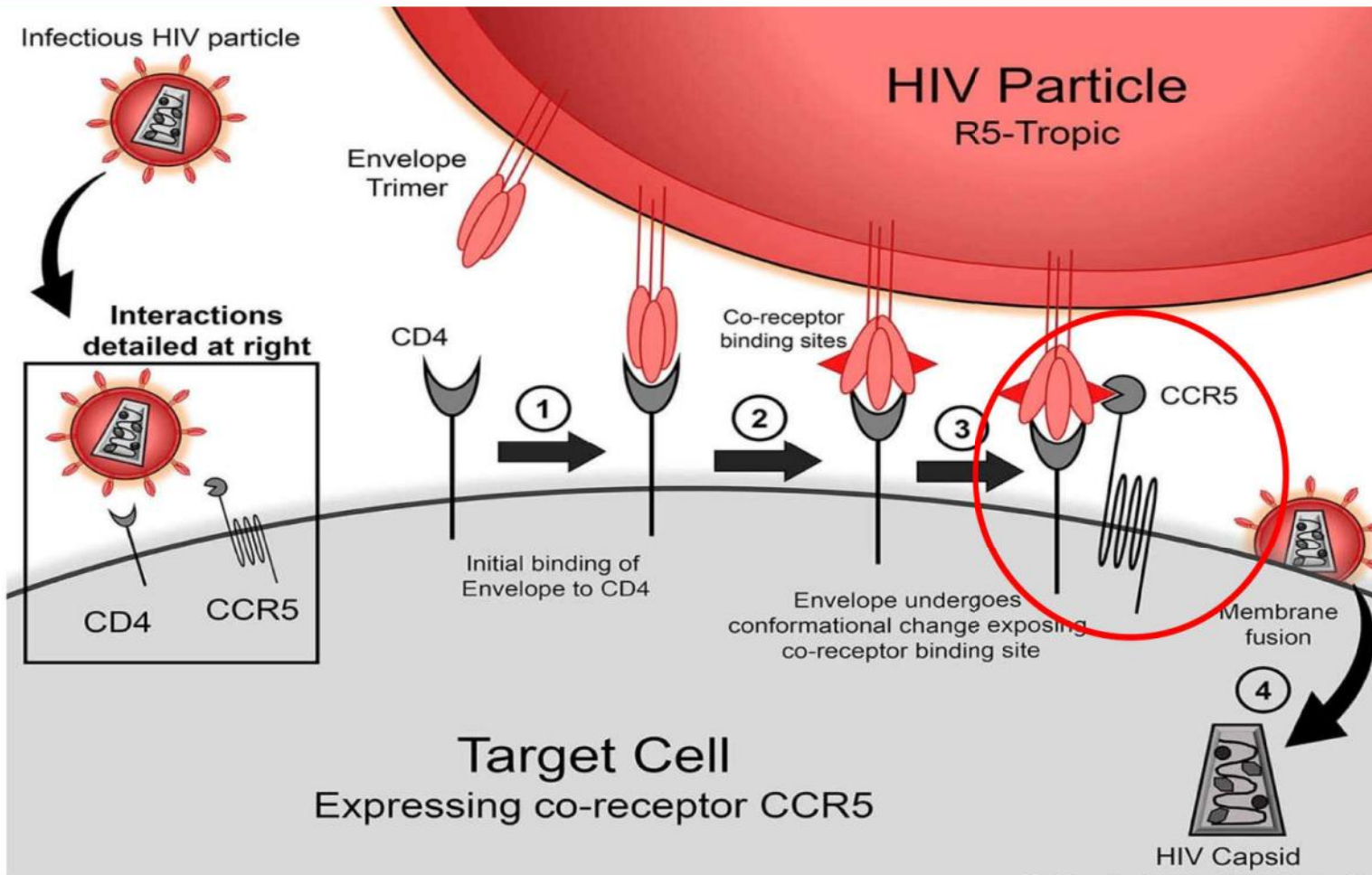
SCL40A1
4型

>30岁，
高加索人

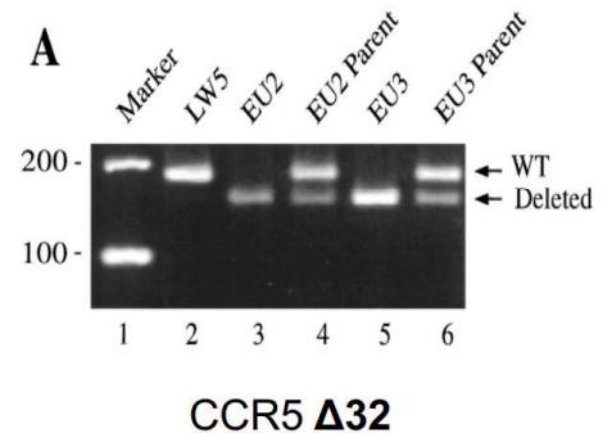
HFE
1型

FTL：铁蛋白轻链

沾花惹草的公子哥对HIV完全抵抗



2个花花公子EU2及
EU3的巨噬细胞可以
抵御对照1000倍HIV
病毒的感染



CCR5-edited gene therapies for HIV cure: Closing the door to viral entry. *Cytotherapy*, 2017
Homozygous defect in HIV-1 coreceptor accounts for resistance of some multiply-exposed individuals to HIV-1 infection. *Cell*, 1996

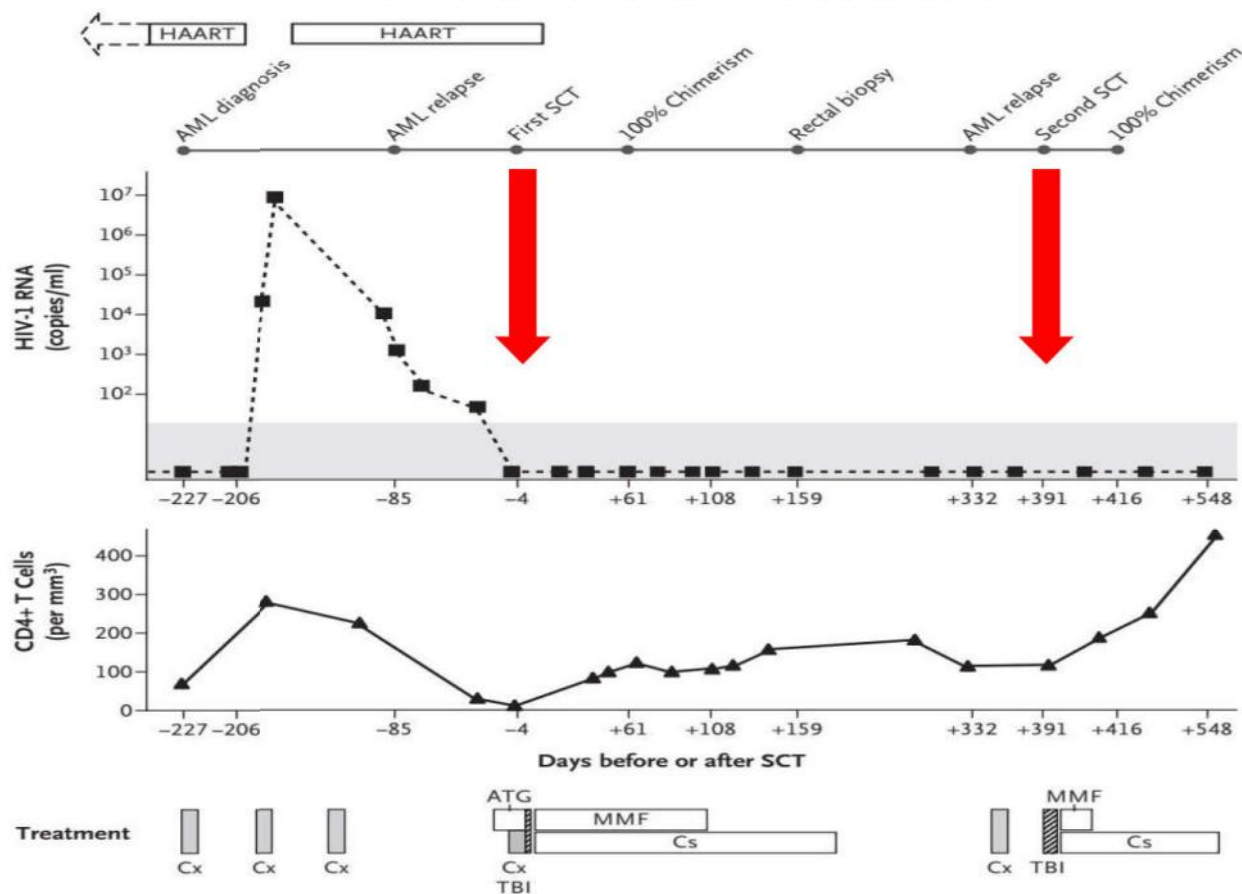
绝境逢生-HIV的首位治愈者

世界上第一位艾滋病治愈者



蒂莫西·雷·布朗

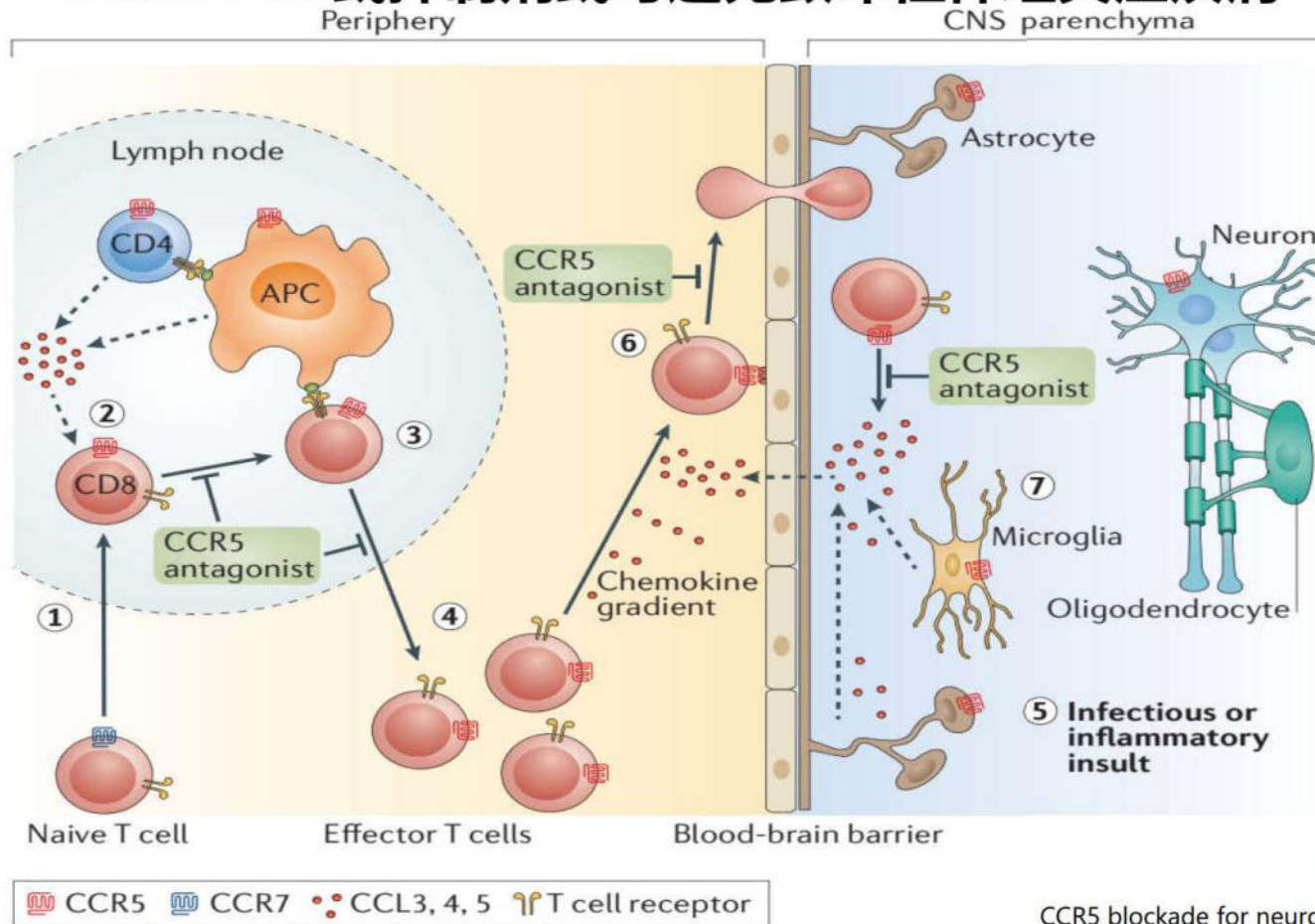
第一次骨髓移植后13天停用抗病毒药



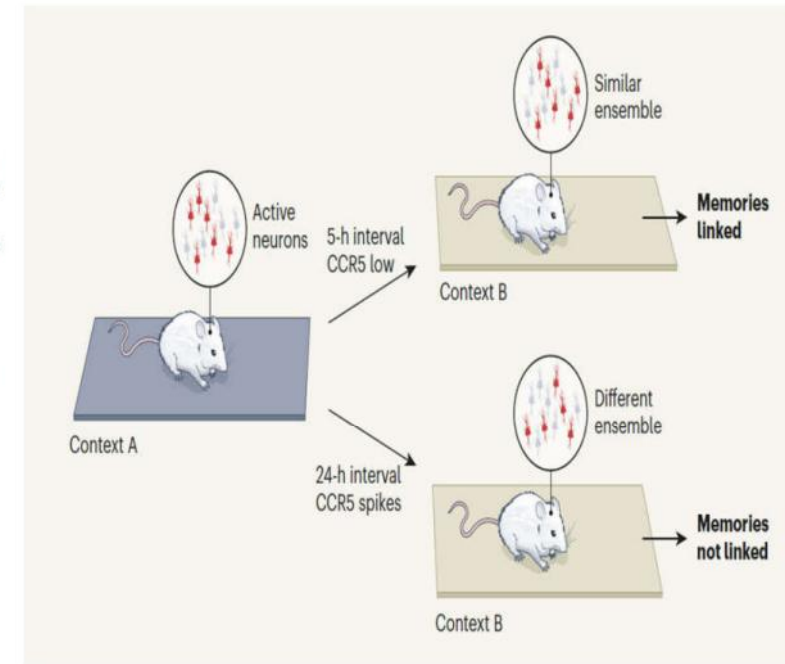
Long-term control of HIV by CCR5 Delta32/Delta32 stem-cell transplantation. *N Engl J Med*, 2009

CCR5基因 $\Delta 32$, “有舍, 有得”

CCR5- $\Delta 32$ 或抑制剂或可避免致命性神经炎症疾病



不仅可以让小鼠变聪明 或许还能增强老年个体记忆



CCR5 closes the temporal window for memory linking. *Nature*, 2022

CCR5 blockade for neuroinflammatory diseases--beyond control of HIV. *Nat Rev Neurol*, 2019

基因突变的自然选择存在BUG



自然选择的基本原理:

- 如果一种基因让物种变得更加强大, 这种基因就会代代相传。
- 如果一种基因让物种难以生存和繁衍, 那么这种基因以及它相关的特征就会逐渐消亡。



世界这么大为什么美的偏偏是我

换个角度看遗传代谢性肝病

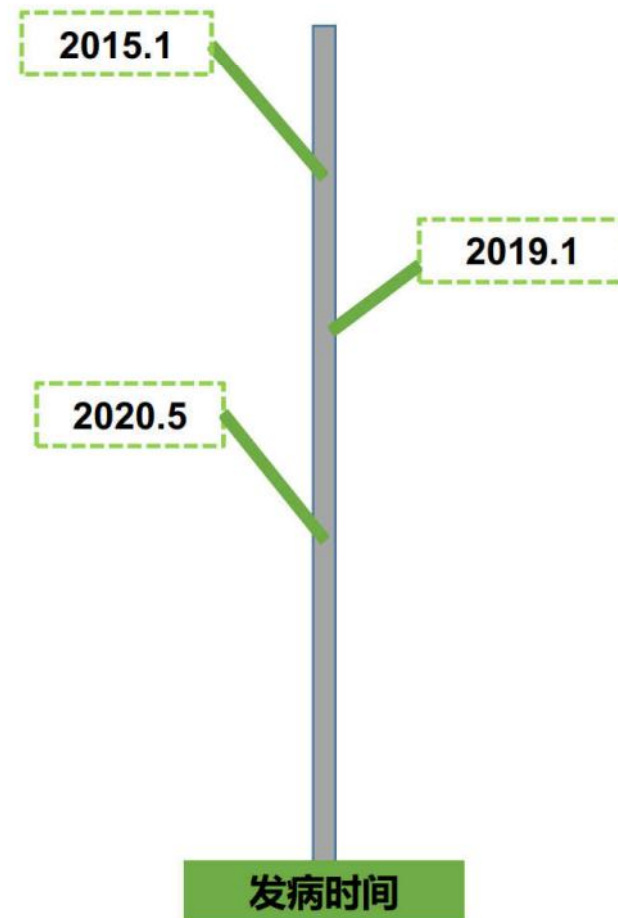
Chapter

3

遗传代谢性肝病之典型案例

反复精神异常，竟是甜食惹的祸

- 陈XX, 男性, 35岁, 广东肇庆人, 未婚未育, 从事工人职业。2020-5-27于我科住院。
- **主诉:** 反复神志不清5年, 再发半月
反复出现胡言乱语, 性格改变, 烦躁易怒, 神志不清, 呼之不应, 症状出现后可恢复, 醒后不能回忆。
- 既往史: 2015.1行踝关节内固定术
- 无长期用药史
- 家族史: 无类似情况, 否认其他慢性疾病及遗传代谢病。





入院体格检查及外院资料

- 身高1.64m，体重50kg，**BMI18.59**。
- **中度意识障碍**，GCS评分9分。双侧瞳孔等大等圆，对光反射灵敏。颈无抵抗，脑膜刺激征阴性。四肢腱反射亢进，肌张力增高，双侧病理征阴性，扑翼样震颤无法配合。
- **皮肤巩膜无黄染**，无慢性肝病体征，腹壁静脉无显露腹软，无压痛、反跳痛，肝脾肋下未及。移动性浊音阴性。
- 2015年行多次腰椎穿刺术，**脑脊液压力及多项检查均正常**。
- 2015-1 视频脑电图：癫痫样放电，慢活动，各导联见稍多量低波幅。
- 2015-5 头颅MRA+MRV：右侧额叶皮层病灶，考虑血管性病变，海绵状血管瘤可能性大。
- 2015-5 腹部彩超：**脂肪肝**。
- 2020-5 头颅+胸部+全腹CT：未见明显异常（未见血管异常）。



外院辅助检查

Time	AST (U/L)	ALT (U/L)	ALB (g/L)	TB ($\mu\text{mol/L}$)	DB ($\mu\text{mol/L}$)	Cr ($\mu\text{mol/L}$)	ALP (U/L)	BUN (mmol/L)	AMMO ($\mu\text{mol/L}$)	PT (s)
2015-5-25	57	43	30.3			52.7		3.61		
2015-6-4	88	71	29	5.7	2.5	50		4.2		
2020-5-12	66	56	31.2	27.5	6.6	47.6	59	6.5	350	13
2020-5-16									114	14
2020-5-23	43	38	32.4	9.1	8.5			5.3	241	13



病例特点及初步诊断:

- 青年男性, 慢性病程反复发作性脑病
- 反复精神异常, 查体: 体型瘦弱, 无神经系统异常, 无慢性肝病体征、无肝脾肿大
- 高氨血症、 $ALT < 5 \times ULN$ 、PT正常
- 脂肪肝



精神异常、高氨血症查因

进一步询问病史及分析

- 病史补充：平日喜吃肉类、花生，不爱吃主食、甜食。
- 查体：BMI<19
- 辅助检查：脂肪肝、血脂高
- 辅助检查：血氨高、尿素氮不高

“瘦人脂肪肝” “血氨、尿素氮不匹配” “禁蛋白饮食不改善”



遗传代谢障碍相关高血氨疾病

✓希特林蛋白缺乏症

反复精神异常伴血氨升高，喜食肉类、花生，BMI<19，血氨升高，尿素氮不高

• 尿素循环障碍

婴幼儿起病，高蛋白饮食诱发

• 先天性代谢疾病：有机酸血症、脂肪酸代谢异常

婴幼儿起病，有酸中毒表现



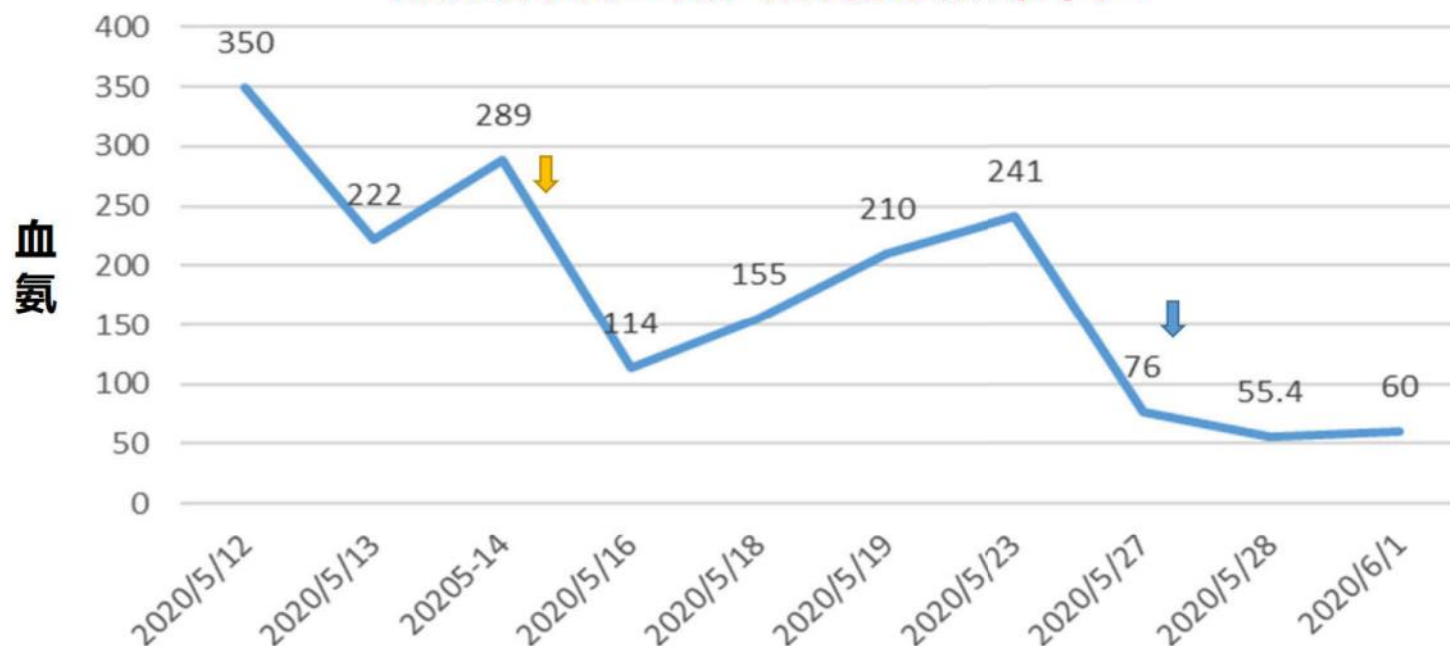
临床诊断希特林蛋白缺乏症

- 予精氨酸静脉治疗 (9-15g/d) 。
- 嘱严格限制碳水化合物，予高蛋白、高脂饮食，并制定长期饮食方案，能量构成比为蛋白：脂肪：碳水化合物为 20%：50%：30%。
- 避免输注葡萄糖、果糖、甘油等。



不一样的处理：高蛋白搞定“肝性脑病”

外院给予降血氨、限制蛋白效果不佳

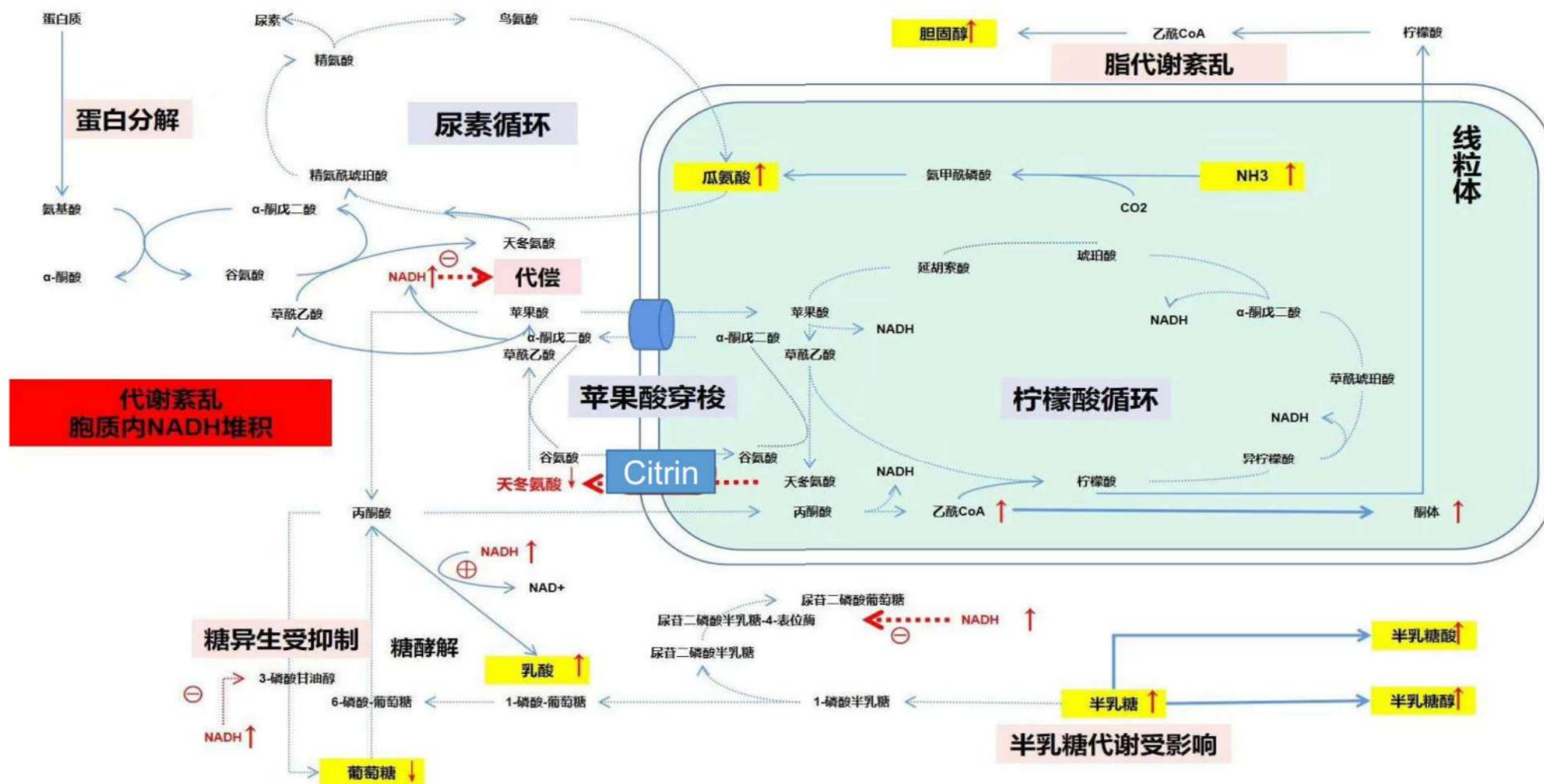


↓ 给予限制蛋白饮食、降血氨治疗

↓ 注射精氨酸，限制碳水化合物，高蛋白饮食

入院第2天患者血氨水平明显下降，神志恢复。
出院1月后随访：已恢复正常生活工作

病人喜食豆类及花生的机制（病者生存的选择）





患者长期治疗方案

精神状况	药物
无烦躁不安	精氨酸（500mg/片） 2 片 每日三次
有烦躁	精氨酸（500mg/片） 4 片 每日三次
精氨酸剂量加大后无改善	到医院静脉注射精氨酸 9-15g/d

方案一	花生油 50g	鸡蛋1 只	鸡肉200g	瘦猪肉 50g	青菜500g	大米75g	面条50g
方案二	花生油 30g	鸡蛋1 只	鱼200g	肥瘦猪肉 100g	青菜500g	大米75g	面条50g
方案三	花生油 30g	鸡蛋1 只	肥瘦猪肉 200g	瘦猪肉 50g	青菜500g	大米75g	面条50g

确诊希特林蛋白缺乏症-瓜氨酸血症Ⅱ型

基因	染色体	参考序列	位置	状态	cDNA位置	氨基酸
SLC25A13	7q21.3	NM_014251.2	Exon9	纯合	C.852_855delTATG	p.Met285fs

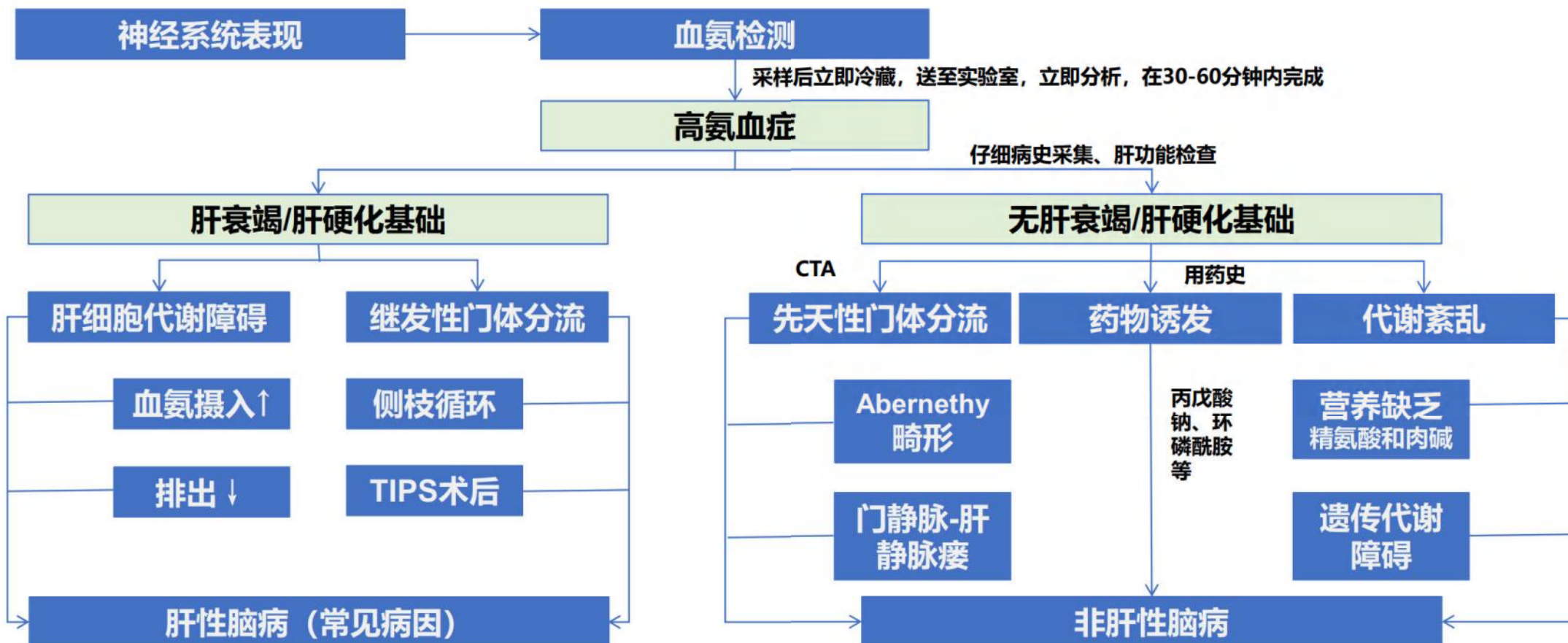
串联质谱分析报告

姓 名	[REDACTED]	性 别	男	年 龄	35Y
标本类型	干血片	检测编号	Z2539	出生日期	1985-02-25
送检医生	李新华	送检科室	感内一区	住 院 号	28床
送检医院	中山大学附属第三医院			送检时间	2020-06-01

结果：Cit、Gln、Orn、Pro、Ser、C5:1升高。

本次血检分析结果如附表所示，其改变高度提示Citrin缺陷症、高瓜氨酸血Ⅰ型及精氨酸琥珀酸尿症的可疑，请结合肝功能、临床表现、甲胎蛋白水平、尿GC-MS检查等结果综合判断，可进行相关酶学或基因检测以明确诊断。

血氨异常的临床分析思路





中山大学附属
第三医院

