

· 论著 ·

## 一例赖氨酸尿性蛋白耐受不良患儿的临床与SLC7A7基因变异分析\*

郝会民 杨海花 沈凌花 卫海燕 陈永兴\*

郑州大学附属儿童医院河南省儿童医院郑州儿童医院内分泌遗传代谢科(河南 郑州 450000)

**【摘要】目的** 探讨一例赖氨酸尿性蛋白耐受不良(Lysinuric Protein Intolerance, LPI)患儿的临床及遗传学特点。**方法** 回顾分析1例LPI患儿的临床特点,通过高通量测序对患儿家系进行基因检测。**结果** 2岁2月, 男性患儿, 表现为异常哭闹, 发育迟缓, 身材矮小, 厌恶蛋白。高通量测序提示SLC7A7基因存在c.625+1G>A和c.225\_c.226insAGGGTGTGCTCATATACAGTGCCTCCTTTGGTCTCTCTGGTCATC(p.W76Rfs\*110)复合杂合变异, 分别来自于表型正常的母亲和父亲, c.225\_c.226insAGGGTGTGCTCATATACAGTGCCTCCTTTGGTCTCTCTGGTCATC(p.W76Rfs\*110)为未报道过的变异。**结论** LPI临床缺乏特异性, 厌恶蛋白是本病的一个明显特征, 新位点变异扩展了SLC7A7基因变异谱, 基因检测是确诊LPI的关键。

**【关键词】** 赖氨酸尿性蛋白耐受不良; SLC7A7; 高氨血症

**【中图分类号】** R696+.4

**【文献标识码】** A

**【基金项目】** 国家重点研发计划(2017YFC1001700)

**DOI:**10.3969/j.issn.1009-3257.2023.03.001

## Clinical and SLC7A7 Gene Variation Analysis in A Child with Lysinuric Protein Intolerance\*

HAO Hui-min, YANG Hai-hua, SHEN Ling-hua, WEI Hai-yan, CHEN Yong-xing\*

Department of Endocrinology and Inborn Error of Metabolism, Children's Hospital Affiliated to Zhengzhou University, Henan Children's Hospital, Zhengzhou Children's Hospital, Zhengzhou 450000, Henan Province, China

**Abstract: Objective** To explore the clinical and genetic characteristics of a child with Lysinuric Protein Intolerance (LPI). **Methods** The clinical characteristics of a child with LPI were retrospectively analyzed, and the genetic test of the child's pedigree was performed by high-throughput sequencing. **Results** 2 years and 2 months old, a male child, presented abnormal crying, stunted growth, short stature, and aversion to protein. High-throughput sequencing revealed a complex heterozygous variant of c.625+1G>A and c.225\_c.226insAGGGTGTGCTCATATACAGTGCCTCCTTTGGTCTCTCTGGTCATC(p.W76Rfs\*110) in the SLC7A7 gene, which were derived from the unaffected mother and father respectively. c.225\_c.226insAGGGTGTGCTCATATACAGTGCCTCCTTTGGTCTCTCTGGTCATC(p.W76Rfs\*110) was a mutation that had not been reported before. **Conclusion** LPI lacks specificity in clinic, aversion protein is an obvious feature of this disease, the novel variant expands the mutation spectrum of SLC7A7 gene, and gene detection is the key to diagnose LPI.

**Keywords:** Lysine Urinary Protein Intolerance; SLC7A7; Hyperaminoemia

赖氨酸尿性蛋白耐受不良(Lysinuric Protein Intolerance, LPI; OMIM #222700)是一种罕见常染色体隐性遗传病,由SLC7A7基因变异导致,临床缺乏特异性,极易漏诊、误诊。及早诊断及治疗可改善患儿预后。为提高临床医生对该病的认识,并对该病的诊断和治疗提供参考,回顾分析河南省儿童医院内分泌遗传代谢科确诊的1例LPI患儿的临床和遗传学特点。

## 1 对象与方法

**1.1 对象** 患儿,男,2岁2月,以“间断异常哭闹伴生长迟缓1年”为主诉入院。自断乳后出现间断异常哭闹,表现为哭闹时乱咬人、急躁、肢体抖动、双眼上翻、精神萎靡,每次持续约1天自行缓解,每1-2月1次,伴生长迟缓,1岁时身长76cm,体重7.7kg,现2岁2月,身长80cm,体重8.5kg。患儿系第一胎第一产,孕38周顺产,生后Apgar评分10分。母孕期体健。平素拒食高蛋白食物,喜食蔬果干、干果类食物。生后3月会抬头,6月会独坐,9月会爬,11月会独站,1岁3月会走,现运动、智力发育落后,不会双脚跳、不会说短句。否认有家族遗传病史。

入院查体:体温:36.4℃ 脉搏:110次/分 呼吸:25次/分 血压:85/56mmHg 身高80cm(<3rd),体重8.5kg(<3rd),头围43cm,烦躁不安,发育落后,无特殊面容,毛发干枯,颈软无抵抗,心肺腹查体无异常,四肢肌力肌张力略低。

辅助检查:血气分析:PH值 7.495(7.35-7.45),二氧化碳分压27.1mmHg(35-45),碳酸氢根20.7mmol/L(22-26),标准碳酸氢根23.4mmol/L(21-25),实际碱剩余 -1.2mmol/L(-3-3);血氨152.9umol/L(0-33);尿有机酸分析:乳清酸-3 495.5(0-2.5)尿

嘧啶-2 33.3(0-19.7);血氨基酸及酰基肉碱谱:未见明显异常;胰岛素样生长因子≤15ng/mL;骨龄1岁左右;头颅核磁:双侧额叶及右顶叶局部萎缩,少许胶质增生;0-6岁小儿神经心理检查:发育商偏低(大运动72相当于19.5月,精细动作71相当于21月,适应能力72相当于19.5月,语言66相当于18月,社会行为62相当于17月)。入院后给予监测血糖、血压、低蛋白饮食,口服乳果糖口服液5mL及静点精氨酸注射液(250mg/kg)治疗1次,复测血氨22.1umol/L,后给予制定低蛋白饮食食谱,3天后复测血氨36mmol/L。由于患儿存在生长发育迟缓、呼吸性碱中毒、高氨血症、脑损害,尿有机酸分析提示乳清酸、尿嘧啶升高,考虑尿素循环障碍可能性大,送检基因检测协诊。

**1.2 方法** 获得患儿父母知情同意并签署书面同意书,并经伦理审查委员会审查批准后(伦理号2021-K-056),采集患儿及父母外周血标本各2mL,EDTA抗凝,从受检者样本中提取基因组DNA,构建基因组文库。通过探针杂交捕获目标基因(约20,000个)外显子及毗邻剪接区域(约20bp),并进行富集。对富集的基因进行质量控制,利用高通量测序仪进行测序。对明确或可能与受检者临床表型相关的基因变异,采用Sanger测序进行验证。对于疑似变异,依据美国医学遗传学和基因组学会(American College of Medical Genetics and Genomics, ACMG)评级指南对致病性进行评估。

## 2 结果

高通量测序显示,患儿SLC7A7基因存在第4内含子c.625+1G>A和第3外显子c.225\_c.226insAGGGTGTGCTCATAT

**【第一作者】** 郝会民,女,主治医师,主要研究方向:小儿内分泌遗传代谢性疾病。Email: huiminhao0623@163.com

**【通讯作者】** 陈永兴,男,主任医师,主要研究方向:小儿内分泌遗传代谢性疾病。Email: cyx75@126.com

ACAGTGCCTCCTTTGGTCTCTCTCTGGTCATC(p.W76Rfs\*110)复合杂合变异,其中c.625+1G>A,为剪接突变,SLC7A7基因异常导致赖氨酸尿性蛋白不耐受的机制之一为功能缺失(LOF),该变异为经典剪接变异,可能导致SLC7A7基因功能缺失(PVS1),该变异在正常人群频率较低,gnomAD数据库东亚人群频率为0.000435(PM2),该变异的反式位置存在致病/可能变异c.1387del(PM3),受检者表型符合赖氨酸尿性蛋白不耐受症(PP4),根据ACMG指南,该变异初步判定为致病变异

(PVS1+PM2+PM3+PP4),c.225\_c.226insAGGGTGTGCTCATATACAGTGCCTCCTTTGGTCTCTCTCTGGTCATC(p.W76Rfs\*110),SLC7A7基因异常导致赖氨酸尿性蛋白不耐受的机制之一为功能缺失(LOF),该变异为移码变异,可能导致SLC7A7基因功能缺失(PVS1),该变异为罕见变异,在gnomAD数据库中未收录该变异(PM2),该变异的反式位置存在致病/可能变异(PM3),受检者表型符合赖氨酸尿性蛋白不耐受症(PP4),依据ACMG指南,该变异初步判定为致病变异(PVS1+PM2+PM3+PP4)。(图1)

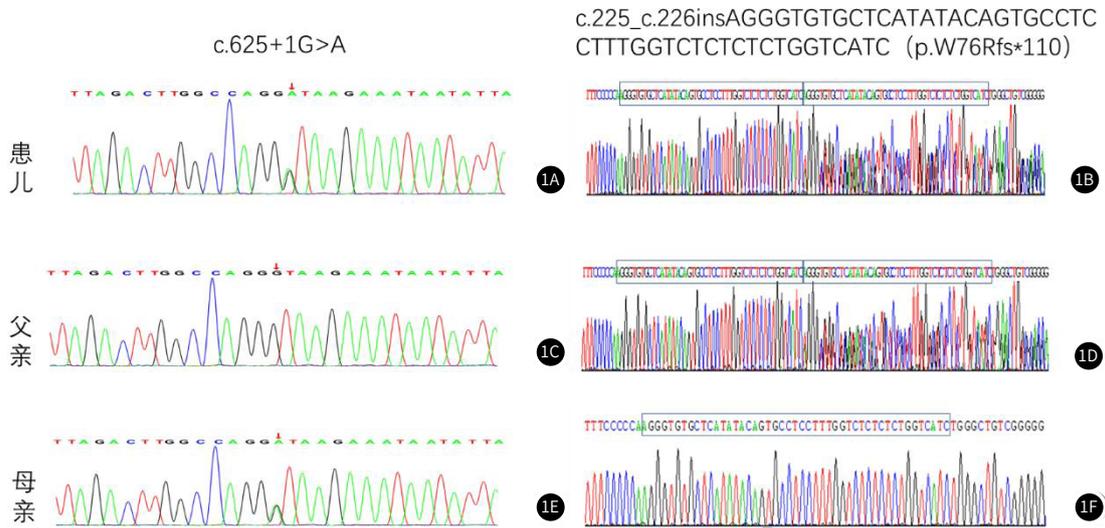


图1 患儿及父母SLC7A7基因测序图。图1A、图1B: 患儿c. 625+1G>A和c. 225\_c. 226insAGGGTGTGCTCATATACAGTGCCTCCTTTGGTCTCTCTCTGGTCATC (p. W76Rfs\*110) 复合杂合变异; 图1C、图1D: 父亲未携带c. 625+1G>A变异, 但携带c. 225\_c. 226insAGGGTGTGCTCATATACAGTGCCTCCTTTGGTCTCTCTCTGGTCATC (p. W76Rfs\*110) 变异; 图1E、图1F: 母亲携带c. 625+1G>A变异, 但未携带c. 225\_c. 226insAGGGTGTGCTCATATACAGTGCCTCCTTTGGTCTCTCTCTGGTCATC (p. W76Rfs\*110) 变异。

### 3 讨论

LPI最先是芬兰学者Perheentupa在1965年报道,活产婴儿中发病率芬兰为1/6万,法国为1.7/10万,日本为1/5.7万<sup>[1,2]</sup>,国内目前暂无流行病学资料,仅为零星报道<sup>[1,3-6]</sup>。LPI是由溶质载体家族7氨基酸转运体轻链y+L系统成员7(SLC7A7)突变引起的<sup>[7]</sup>,SLC7A7基因编码y+L氨基酸转运体-1(y+LAT-1)蛋白,该蛋白与SLC3A2编码的4F2重链(4F2hc)蛋白杂化,形成阳离子氨基酸(CAA)交换器<sup>[8]</sup>,因此SLC7A7基因变异主要影响小肠粘膜和近端肾小管上皮细胞基底外侧膜上CAA的转运,导致赖氨酸、精氨酸和鸟氨酸的缺乏,肝细胞中精氨酸和鸟氨酸供应不足导致继发性尿素循环功能障碍,由于y+LAT-1功能障碍,CAA细胞外转运调节受损,可能导致细胞内精氨酸增加,由于精氨酸是内源性一氧化氮(NO)合成的前体氨基,从而导致细胞内一氧化氮过量,目前认为由细胞内一氧化氮过量引起的免疫缺陷可能是LPI一些并发症的重要病理生理机制<sup>[2,9]</sup>。

LPI的临床症状和严重程度是多样的,且其基因型与临床表型无明显相关性<sup>[6,8,9]</sup>。出生时几乎正常的生长,婴儿期常因体重增长缓慢、全身性低张力、肝脾肿大和身材矮小而就诊,幼儿期断乳后摄入过量富含蛋白质的食物可能会出现恶心、呕吐、腹痛和腹泻等胃肠道症状,因此厌恶蛋白是本病的一个明显特征<sup>[9]</sup>。儿童期常因严重的营养不良,可表现为低体重、身材矮小,生长激素缺乏,儿童期到成年患者骨质疏松、骨骼成熟延迟、复发性骨折、骨畸形和骨关节炎,部分患者可有毛发稀疏、皮肤松弛、关节过度伸展、胰腺炎、肺泡蛋白沉积症、噬血现象和肺内出血表现。此外,由于患者存在高氨血症,可表现为不同程度的神经系统症状,行为改变、意识丧失以及智力减退,部分患儿表现为复发性癫痫,饥饿、感染和压力都会引发高氨血症。因临床表现缺乏特异性,易漏诊、误诊,早期诊断及治疗可改善患儿预后。大多数LPI的临床表现可能与阳离子氨基酸的吸收和再吸收改变引起的代谢异常有关。然而,阳离子氨基酸的营养失衡不能解释LPI复杂的多器官累及,特

别是影响肺、免疫和血液系统的并发症<sup>[10]</sup>。

本研究患儿为2岁2月幼儿,婴儿期无明显表现。自1岁余断乳后反复出现异常哭闹,且伴随有生长发育迟缓,详细询问病史并对患儿进行膳食调查,平时有厌恶蛋白表现,进一步完善相关检查提示存在高氨血症,而引起高氨血症病因较多,且高氨血症可能会加重神经系统损伤,可表现为语言发育迟滞,头颅MRI可为颅脑损伤提供依据<sup>[11-12]</sup>,因此早期明确高氨血症病因十分关键,也为明确诊断提供了重要线索,同时送检血尿遗传代谢筛查,尿有机酸分析提示乳清酸及尿嘧啶升高,因此尿素循环障碍可能性大,但尿素循环障碍血氨可能更高,肝功能升高可能更明显,进一步送检基因检测提示SLC7A7基因变异引起的LPI。患儿现2岁8月,目前身高81.4cm(<3rd),体重8.7kg(<3rd),可耐受蛋白摄入量为5-6g/天,未再有频繁异常哭闹,可说少量短句。根据血氨水平适当调整蛋白摄入量及药物剂量,现口服瓜氨酸0.5g/天,同时给予口服左卡尼汀口服液5mL/天,定期复查血氨,根据血氨水平适当调整蛋白摄入量及药物剂量,为提高蛋白耐受能力,同时口服苯甲酸钠1.5g/天,加服苯甲酸钠治疗后,现患儿可耐受蛋白摄入量7.3g/天左右。

SLC7A7基因位于染色体14q11.2,长约46.5kb,由11个外显子组成,编码512个氨基酸。截止目前,在HGMD专业版中共报道75种突变,包括38种错义/无义突变,微缺失11种,大片段缺失9种,剪切突变8种,微插入7种,微插入缺失2种,其中c.895-2A>T为芬兰患者最常见突变<sup>[13]</sup>,c.1381\_1384dupATCA和c.726>A为意大利患者最常见突变<sup>[13]</sup>,c.1228C>T(p.R410\*)为日本患者中最常见的突变<sup>[8]</sup>,IVS4+1G>A突变多见于亚洲人<sup>[15]</sup>,国内尚无关于热点突变的报道。本研究患者基因检测显示患儿携带SLC7A7基因c.625+1G>A和c.225\_c.226insAGGGTGTGCTCATATACAGTGCCTCCTTTGGTCTCTCTCTGGTCATC(p.W76Rfs\*110)复合杂合变异,其中c.625+1G>A遗传自母亲,为已报道的致病变

(下转第12页)

障功能。现代药理研究表明主要化学成分有吴茱萸碱、吴茱萸次碱等，其中吴茱萸碱属于吲哚生物碱，具有明显抗菌内毒素作用，可抑制炎症渗出，平衡肠道菌群，保护胃肠粘膜<sup>[12-13]</sup>，在调节胃肠动力方面也具有重要作用<sup>[14]</sup>，另外吴茱萸次碱也具有保护胃黏膜的作用<sup>[15]</sup>。因此加用吴茱萸热奄包治疗后肠黏膜屏障功能改善效果更为明显。吴茱萸热奄包是一种中药热敷疗法，热敷后可改善肠黏膜通透性，修复损伤的肠黏膜，推进肠道蠕动，促进消化吸收，因此可改善患者营养状况。

综上所述，吴茱萸热奄包使用方便，且效果满意，可有效改善重症缺血性脑卒中伴有肠功能障碍患者营养状况及肠黏膜屏障功能，值得推广。

### 参考文献

[1] 中国中西医结合学会急救医学专业委员会. 中国急性缺血性脑卒中中西医急诊诊治专家共识[J]. 中华危重病急救医学, 2018, 30(3): 193-197.  
 [2] Zhou M, Wang H, Zeng X, et al. Mortality, morbidity, and risk factors in China and its provinces, 1990-2017: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017[J]. *Lancet*, 2019, 394(10204): 1145-1158.  
 [3] 张娣, 李景南. 胃肠激素在黏膜防御与修复中的作用[J]. 胃肠病学, 2020, 25(8): 4.  
 [4] 卜建宏, 王长德, 王岗, 等. 中国急性缺血性脑卒中急诊诊治专家共识中医救治解读[J]. 中国急救医学, 2018, 38(11): 941-945.

[5] 汪志伟, 段军, 侯元肖, 等. 脑卒中胃肠功能障碍的病因病机研究[J]. 河南中医, 2021, 41(5): 684-687.  
 [6] 李高富. 吴茱萸热奄法促进外科腹部术后胃肠功能恢复临床观察[J]. 中医临床研究, 2020, 12(1): 225-227.  
 [7] 王吉文, 张茂. 欧洲危重病医学会关于急性胃肠损伤的定义和处理指南[J]. 中华急诊医学杂志, 2012, 21(8): 812-814.  
 [8] 李艳杰, 秦正良, 李森, 等. 急性脑卒中患者胃肠功能障碍相关因素分析[J]. 实用临床医药杂志, 2019, 23(6): 77-79, 84.  
 [9] 刘大为. 实用重症医学[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2012: 657, 662-663.  
 [10] 黄爱英. 我国中医药产业发展的现状分析[J]. 现代医药卫生, 2021, 37(9): 1579-1581.  
 [11] 彭建红, 韩莉, 邵爱民. 肠内营养联合益生菌对重症脑卒中伴胃肠功能障碍患者肠黏膜屏障的保护作用[J]. 中国微生态学杂志, 2021, 33(6): 704-707.  
 [12] 魏舒婷, 刘元乾, 黄坚, 盛云华, 等. 吴茱萸化学成分、药效及肝毒性的研究进展[J]. 世界中医药, 2020, 15(23): 3580-3585, 3592.  
 [13] 胡屹屹, 何孔旺, 温立斌. 6种中药生物碱对内毒素诱导内皮细胞分泌白介素-1 $\alpha$ , NO和6-酮-前列腺素F<sub>2</sub>(1 $\alpha$ )的影响[J]. 华南农业大学学报, 2012, 33(3): 407-410.  
 [14] 任海霞, 罗和生, 唐勤彩, 等. 吴茱萸碱在胃肠疾病中的研究进展[J]. 医学综述, 2018, 24(16): 3253-3258.  
 [15] 罗丹, 颜行. 吴茱萸次碱: 一种多靶点天然化合物的药理学作用研究进展[J]. 天然产物研究与开发, 2018, 30(12): 2207-2213.

(收稿日期: 2022-05-05)  
(校对编辑: 谢诗婷)

(上接第2页)

异, c.225\_c.226insAGGGTGTGCTCATATACAGTGCCTCCTTTGG TCTCTCTGGTCATC(p.W76Rfs\*110)遗传自父亲, 既往未见报道, 新位点变异扩展了SLC7A7基因变异谱。

LPI治疗一方面保证患儿生长发育, 另一方面减少高氨血症对神经系统的损害, 尽管对血清氨和营养进行了充分的控制, 但仍有一些并发症(如免疫紊乱、肾脏和肺部受累)是无法预防的<sup>[9]</sup>。结合本研究患儿目前除了存在高氨血症, 目前还存在有身材矮小问题, 针对身高问题, 日本一项研究中显示<sup>[8]</sup>70%的患者身材矮小, 2例患者在儿童时期曾接受生长激素治疗, 无不良反应, 男性患者的平均最终身高为159.3 $\pm$ 7.8cm, 女性患者的平均最终身高为148.0 $\pm$ 5.2 cm。患者合并矮小症原因可能为长期蛋白摄入不足影响生长激素分泌相关。针对于LPI的预防, 建议有阳性家族史者, 若有再生育需求, 建议行遗传咨询。

综上所述, 我们报道了一例SLC7A7基因变异所致的LPI患者的临床和遗传学特点。该病临床罕见且缺乏特异性, 厌恶蛋白是本病的一个明显特征, 新位点变异扩展了SLC7A7基因变异谱, SLC7A7基因检测对于确诊十分关键, 若未及时诊断治疗则神经系统影响较大, 死亡率高。

### 参考文献

[1] Zhang G, Cao L. New mutations in the SLC7A7 gene of two chinese sisters with lysinuric protein intolerance[J]. *Pediatr Pulmonol*, 2017, 52(11): E94-E96.  
 [2] Nicolas C, Bednarek N, Vuiblet V, et al. Renal involvement in a french paediatric cohort of patients with lysinuric protein intolerance[J]. *JIMD Rep*, 2016, 29: 11-17.  
 [3] 崔冬, 胡宇慧, 唐根, 等. 3例赖氨酸尿性蛋白耐受不良患儿的临床特点及SLC7A7基因突变分析[J]. 中国当代儿科杂志, 2019, 21(4): 375-380.

[4] 李国民, 刘海梅, 张涛, 等. 赖氨酸尿性蛋白耐受不良1家系(1例合并系统性红斑狼疮)报告并文献复习[J]. 中国循证儿科杂志, 2017, 12(3): 190-195.  
 [5] 杨琴, 马红玲, 郑跃杰. 以肺间质疾病为主要表现的赖氨酸尿性蛋白耐受不良一例[J]. 中华儿科杂志, 2019, 57(1): 60-62.  
 [6] 彭方, 陆璐, 张祥, 等. 赖氨酸尿性蛋白耐受不良一例[J]. 中华神经科杂志, 2016, 49(11): 874-876.  
 [7] Mauhin W, Habarou F, Gobin S, et al. Update on lysinuric protein intolerance, a multi-faceted disease retrospective cohort analysis from birth to adulthood[J]. *Orphanet J Rare Dis*, 2017, 12(1): 3.  
 [8] Noguchi A, Nakamura K, Murayama K, et al. Clinical and genetic features of lysinuric protein intolerance in Japan[J]. *Pediatr Int*, 2016, 58(10): 979-983.  
 [9] Noguchi A, Takahashi T. Overview of symptoms and treatment for lysinuric protein intolerance[J]. *J Hum Genet*, 2019, 64(9): 849-858.  
 [10] Barilli A, Rotoli B M, Visigalli R, et al. Impaired phagocytosis in macrophages from patients affected by lysinuric protein intolerance[J]. *Mol Genet Metab*, 2012, 105(4): 585-589.  
 [11] 沈瑶, 赵国祥, 金万庆. 头颅MRI, CT和B超诊断新生儿颅脑损伤的价值观察[J]. 中国CT和MRI杂志, 2021, 19(11): 3.  
 [12] 黄萍, 罗晶, 吴婷, 等. 2~5岁高危儿童语言发育迟缓MRI表现及诊断[J]. 中国CT和MRI杂志, 2022, 20(2): 3.  
 [13] Kurko J, Tringham M, Tanner L, et al. Imbalance of plasma amino acids, metabolites and lipids in patients with lysinuric protein intolerance (LPI) [J]. *Metabolism*, 2016, 65(9): 1361-1375.  
 [14] Sperandeo M P, Bassi M T, Riboni M, et al. Structure of the SLC7A7 gene and mutational analysis of patients affected by lysinuric protein intolerance[J]. *Am J Hum Genet*, 2000, 66(1): 92-99.  
 [15] Tanner L M, Nanto-Salonen K, Niinikoski H, et al. Nephropathy advancing to end-stage renal disease: A novel complication of lysinuric protein intolerance[J]. *J Pediatr*, 2007, 150(6): 631-634.

(收稿日期: 2022-08-14)  
(校对编辑: 谢诗婷)