2012(6): 18-19.
[13] YU J X, SHI L M, WANG R L, et al. Individual administration model for cyclosporine A established using artificial neural network [J]. Chin Pharm, 2018, 45(12): 927-930.
[14] HUSSAIN A S, YU X, JOHNSON R D. Application of neural computing in pharmacy-eutical product development [J]. Pharmaceutical research, 1991, 8(10): 1248-1252.
[15] CORRIGAN B W, MAYO P R, JAMALI F. Application of a neural network for gentamicin concentration prediction in a general hospital population [J]. Ther Drug Monit, 1997, 19(1): 25-28.
[16] YAMAMURA S. Clinical application of artificial neural network (ANN) modeling to predict pharmacokinetic parameters of severely ill patients [J]. Adv Drug Deliv Rev, 2003, 55(9): 1233-1251.
[17] 吴妙莲, 朱正怡, 王珏. 基于反向传播神经网络的癫痫儿童血清丙戊酸浓度预测研究[J]. 中国药学杂志, 2012, 47(10): 766-770.

(编辑:刘雄志)
(收稿日期:2023-02-25　修回日期:2023-04-09)

doi:10.13407/j.cnki.jpp.1672-108X.2024.04.003

·论著·

4 例酪氨酸羟化酶基因突变致多巴胺反应性肌张力障碍分析

吉楠,铁晓玲 (西安交通大学附属西安市儿童医院,西安　710000)

[摘要]**目的**:提高临床医师对酪氨酸羟化酶基因(*TH*)突变致多巴胺反应性肌张力障碍的认识。**方法**:采用回顾性研究方法,分析我院 2019 年 8 月至 2021 年 1 月诊治的 4 例 *TH* 突变致多巴胺反应性肌张力障碍患儿的临床表现、治疗随访情况及基因特征。**结果**:4 例患儿均来自汉族,非亲缘关系,不同家系;男 3 例,女 1 例;3~6 月龄起病,均以运动发育落后起病,伴有面部表情及自主活动减少、情绪淡漠、不规则低热、鼻腔分泌物增多、眼睑下垂,动眼危象、流涎等表现,部分有晨轻暮重特点。4 例患儿均给予口服多巴丝肼片治疗,临床症状均有改善。4 例患儿共发现 6 种突变,均为复合杂合突变,其中 c.755T>C 突变未见相关文献报道。**结论**:*TH* 突变致多巴胺反应性肌张力障碍,多于 1 岁内起病,以肌张力异常及运动发育落后为主要症状,多巴丝肼治疗有效,早期发现并规范用药能取得较好临床效果。

[关键词]酪氨酸羟化酶基因;酪氨酸羟化酶缺乏症;多巴胺反应性肌张力障碍
[中图分类号]R746　　[文献标识码]A　　[文章编号]1672-108X(2024)04-0008-04

Analysis of 4 Cases of Dopamine-Responsive Dystonia Induced by Tyrosine Hydroxylase Gene Mutation

Ji Nan, Tie Xiaoling (*Xi'an Children's Hospital Affiliated to Xi'an Jiaotong University, Xi'an*　710000, *China*)

[**Abstract**]**Objective**: To improve clinicians' knowledge of dopamine-responsive dystonia induced by tyrosine hydroxylase (*TH*) gene mutation. **Methods**: Retrospective study was conducted to analyze the clinical manifestations, treatment, follow-up and genetic characteristics of 4 children with dopamine-responsive dystonia induced by *TH* mutation. **Results**: All 4 cases came from different unrelated families of Han nationality in China, 3 males and 1 female, with onset at 3 to 6 months of age, all of whom had delayed motor development, accompanied by reduced facial expression and spontaneous activity, apathy, irregular low-grade fever, increased nasal secretions, blepharoptosis, oculomotor crisis and salivation, and some of them were characterized by morning lightness and evening heaviness. Four cases were treated with oral levodopa and benserazide tablets, and the clinical symptoms were improved. A total of 6 variants were found in 4 cases, all of which were compound heterozygous variants, with c.755T>C variant not reported in the relevant literature. **Conclusion**: Dopamine-responsive dystonia induced by *TH* mutation has onset within 1 year of age, with abnormal muscle tension and motor mental retardation as the main symptoms. Levodopa and benserazide treatment is effective, and early detection and standardized drug treatment can achieve better clinical efficacy.

[**Keywords**]tyrosine hydroxylase gene; tyrosine hydroxylase deficiency; dopamine-responsive myotonia

酪氨酸羟化酶缺乏症(tyrosine hydroxylase deficiency, THD)是由于酪氨酸羟化酶(TH)基因(*TH*, OMIM 191290)突变导致酶活性缺陷,从而引起的一系列多巴胺反应性肌张力障碍症候群,属常染色体隐性遗传病。*TH* 致病性突变会使酪氨酸羟化酶活性、结构稳定性及辅酶四氢生物蝶呤(BH4)的亲和力降低,进而引起多巴胺及儿茶酚胺合成障碍,导致一系列以锥体外系症状及自主神经功能紊乱为主的临床症候群,常见肌张力障

作者简介:吉楠(1990.12-),女,硕士,主治医师,主要从事儿童生长发育障碍研究,E-mail: jinan1224@126.com。
通信作者:铁晓玲(1984.11-),女,硕士,主治医师,主要从事儿童生长发育障碍研究,E-mail: 809183277@qq.com。

碍、发育落后、异常姿势、反应淡漠、不规则发热、眼睑下垂、流涎、动眼危象等。THD 发病率低、临床表现复杂多样,极易造成误诊。由于 THD 对左旋多巴的治疗反应良好[1],早发现、早治疗至关重要[2],误诊可能造成病情延误,最终致残。本研究通过分析 4 例患儿的诊疗经过、随访情况,总结 *TH* 突变致多巴胺反应性肌张力障碍患儿的临床及基因特点,为临床诊断及治疗提供参考。

1 资料与方法

本研究征得患儿监护人知情同意,并经西安市儿童医院伦理委员会批准(编号 20220051)。4 例患儿为 2019 年 8 月至 2021 年 1 月于西安市儿童医院首次就诊,并确诊为 *TH* 突变所致的多巴胺反应性肌张力障碍。对 4 例患儿给予口服左旋多巴治疗及长期随访。

1.1 资料收集

4 例患儿来自 4 个中国汉族非亲缘关系家系,均符合 THD 的诊断标准[3]。收集患儿性别、年龄、起病年龄、起病诱因、首发症状、主要症状、伴随症状、母亲孕期情况、出生史、家族史、体格检查、辅助检查、治疗方法、临床疗效及药物不良反应等资料。

1.2 基因测序

采集 4 例患儿及其父母外周血各 3 mL,病例 1、病例 2 使用 NanoWES 捕获探针进行全外显子组高通量测序,病例 3、病例 4 使用基于 NovaSeq 6000 技术测序平台,采用 DT xGen Exome Research panel 进行捕获建库,双末端测序策略进行全外显子组测序,并验证及分析其父母来源。利用 Verita Trekker 突变位点检测系统和 Enliven 突变位点注释解读系统对数据进行分析。使用 Annovar 对 vcf 突变文件进行突变注释。突变位点致病性评级及数据解读规则参考美国医学遗传学与基因组学学会(ACMG)指南(2015)。

2 结果

2.1 一般资料

4 例患儿首发症状均为运动发育落后,均存在全面发育落后、面部表情减少、肌张力障碍,起病前均无明显诱因,母亲孕期、围生期、家族史均无特殊。其中,患儿 1、患儿 3、患儿 4 表现为肢体僵硬,患儿 2 表现为肢体松软;2 例发育倒退,3 例自主活动减少,2 例情绪淡漠,2 例不规则低热,2 例反复鼻塞及鼻腔分泌物增多,3 例眼睑下垂、动眼危象,4 例流涎,2 例睡眠增多,2 例症状晨轻暮重。病例 1:女,10 岁 8 个月,因“步态异常”就诊;婴儿期起病,表现为发育严重滞后,6 月龄不能竖头,4 岁开始独走;就诊时双下肢呈痉挛步态、中度智力障碍伴面部表情少、流涎,伴随症状无明显晨轻暮重现象。病例 2:男,1 岁 1 个月,因“运动发育落后、自主活动少”就诊,伴有面部表情少、不规则低热、眼睑下垂、动眼危象、睡眠增多等;婴儿期起病,表现为 5 月龄不能抬头,自主活动减少。病例 3:男,10 个月 24 d,表现以运动发育落后、情绪淡漠为主,伴有反复鼻塞及鼻腔分泌物多、自主活动减少、面部表情减少、眼睑下垂、动眼危象、睡眠增多、流涎等症状,伴随症状晨轻暮重;婴儿早期起病,表现为 3 月龄不能俯卧抬头,表情淡漠,应人应物能力倒退,自主活动减少。病例 4:男,11 个月 4 d,因“运动发育落后并倒退、情绪淡漠”就诊,伴不规则低热、反复鼻塞及鼻腔分泌物增多、自主活动减少、面部表情减少、眼睑下垂、动眼危象、流涎等症状,伴随症状晨轻暮重;婴儿期起病,表现为 5 月龄竖头不稳,翻身能力倒退、表情减少、情绪淡漠。4 例 THD 患儿的临床症状见表 1。

表 1 4 例 THD 患儿的临床症状

编号	发病年龄	帕金森样症状			肌张力障碍		自主神经症状					其他临床表现	
		运动减少	肌强直	震颤	颜面	四肢	眼睑下垂	动眼危象	流涎/出汗	不规则低热	鼻塞	睡眠增多	认知障碍
1	6 个月	+	+	−	+	+	−	−	+	−	−	−	+
2	5 个月	+	−	−	+	+	+	+	−	+	−	+	+
3	3 个月	+	−	−	+	+	+	+	+	−	+	+	+
4	5 个月	+	−	−	+	+	+	+	+	+	+	−	+

2.2 辅助检查

4 例患儿的血常规、肝肾功能、电解质、血糖、血氨、血乳酸、血串联质谱分析及尿有机酸分析、脑电图、头颅核磁扫描均未见异常。

2.3 治疗及随访

4 例患儿均应用多巴丝肼片(美多芭,上海罗氏制药有限公司,国药准字 H10930198,每片含左旋多巴 200 mg 及卞丝肼 50 mg)。起始剂量 0.5 mg/(kg·d),q12h 口服,每 2 周加量 0.1~0.5 mg/(kg·d),根据临床症状缓解程度及不良反应情况调整,最终维持剂量在 5.0~7.0 mg/(kg·d)。截至末次随访时(2021 年 10 月),3 例加量至稳定维持剂量后规范服药(用药时间 5~14 个月),1 例加量至稳定维持剂量后自行停药(用药时间 3 个月)。4 例患儿给予口服多巴丝肼片后临床症状均改善,起效时间 1~7 d;3 例服药过程中出现烦躁不安、不自主运动、睡眠障碍等不良反应,经下调用量后缓解;3 例规范用药患儿肌张力障碍均缓解,流涎、鼻塞、眼睑下垂、动眼危象等自主神经症状缓解明显,睡眠明显减少,运动及智力均有进步,1 例智力水平同正常同龄儿,2 例轻度落后,1 例自行停药患儿仍存在明显智力及运动障碍且并发明显关节痉挛及脊柱侧弯。4 例患儿均未出现明显脏器功能损害。4 例 THD 患儿多巴丝肼治疗情况见表 2。

表 2　4 例 THD 患儿多巴丝肼治疗情况

患儿	确诊年龄	起始剂量[mg/(kg·d)]	维持剂量/[mg/(kg·d)	起效时间/d	疗程/月	不良反应
1	10 岁 8 个月	0.5	5.2	7	3	睡眠减少
2	1 岁 1 个月	0.5	5.6	1	5	不自主运动
3	1 岁 1 个月	0.5	7.0	3	14	烦躁不安,不自主运动
4	1 岁 5 个月	0.5	6.3	4	12	不自主运动,睡眠减少

2.4　基因检测

4 例患儿均为 *TH* 突变,突变位点均为父源和母源遗传性复合杂合突变,共发现 6 种突变:c. 65G>A(2 例)、c. 698G>A(2 例)、c. 457C>T(1 例)、c. 646G>A(1 例)、c. 1128-1138del(1 例)、c. 755T>C(1 例)。c. 755T>C 突变迄今未见文献报道,该突变与 c. 65G>A 突变位点构成复合杂合突变,在人类外显子数据库(ExAC)和参考人群千人基因组中均未见收录,在人群基因组突变频率数据库(gnomAD)中的频率为 0. 000 015 484 2;生物信息分析软件 SIFT 预测良性,PolyPhen2 及 Mutation_Taster 预测均为有害。其他突变均为致病性突变。见表 3。

表 3　4 例患儿的 *TH* 突变情况

编号	突变类型	氨基酸改变	外显子	突变类型	来源	频数
1	c. 646G>A	p. G216S	6	错义突变	父源	1
	c. 65G>A	p. R202H	5	错义突变	母源	2
2	c. 65G>A	p. R202H	5	错义突变	父源	1
	c. 755T>C	p. L252P	7	错义突变	母源	1
3	c. 1128-1138del	p. Gln377Glyfs * 10	10	错义突变	母源	1
	c. 698G>A	p. Arg233His	6	错义突变	父源	2
4	c. 698G>A	p. Arg233His	6	错义突变	父源	2
	c. 457C>T	p. Arg153	4	错义突变	母源	1

3　讨论

多巴胺反应性肌张力障碍(dopa-responsive dystonia, DRD)是一种罕见的遗传性运动障碍综合征,该病由 Segawa 于 1976 年首次发现。DRD 发病率为 0.5/1 000 000 ~ 1.0/1 000 000[4],主要发病机制为各种原因导致多巴胺缺乏,引起锥体外系症状及自主神经功能紊乱。目前发现的相关致病基因有 6 个:*GCH1*、*TH*、*PTS*、*SPR*、*QDPR* 和 *PCBD*[5]。其中,*GCH1* 突变引起的 DRD 最早发现,呈常染色体显性遗传模式,既往研究也较多,被认为是经典的 DRD。但近年来随着全外显子基因测序技术的进步,由 *TH* 突变引起的 DRD 也得到越来越多的关注。*TH* 突变呈常染色体隐性遗传模式,故发病率较低,临床症状与 *GCH1* 突变不同。相较于 *GCH1* 突变引起的 DRD,*TH* 突变引起的 DRD 发病更早,症状更重,临床医师认识不足,极易造成误诊误治。*TH* 突变引起的 DRD 有特殊药物治疗且可取得较好的临床疗效,早期诊断至关重要。

TH 位于 11p15.5,包含 14 个外显子,开放阅读框为 1 491 bp,编码 497 个氨基酸。*TH* 的纯合突变或复合杂合突变可引起 TH 缺乏,导致 DRD 发生,其中以 *TH* 的错义突变为主。截至 2020 年 10 月,HGMD 已报道了 88 个致病性 *TH* 突变位点[6],尚未发现明显的基因型-表型相关性[7]。本研究中,4 例患儿存在 6 种基因突变,均为复合杂合突变。根据以往文献报道,c. 698G>A、c. 457C>T 为热点突变;本研究发现 1 个新突变 c. 755T>C,为错义突变,该突变位于 7 号外显子,由于该突变导致的氨基酸突变为 p. L252P,PolyPhen2 及 Mutation_Taster 预测均为有害,与 c. 65G>A 突变位点构成复合杂合突变。

TH 的编码蛋白 TH 为儿茶酚胺合成中的限速酶,催化酪氨酸转变为左旋多巴,进而通过脱羧形成多巴胺,并经由进一步羟化及甲基化转变为去甲肾上腺素及肾上腺素等儿茶酚胺类神经递质。*TH* 突变可导致 TH 活性和结构稳定性降低及辅酶 BH4 的亲和力降低,引起多巴胺及儿茶酚胺类神经递质产生减少,导致锥体外系及自主神经功能紊乱症状[1]。锥体外系症状包括运动功能减退、肌张力障碍、震颤、运动缓慢、肢体僵硬等;自主神经功能紊乱症状包括不规则低热、鼻塞、流涎、上睑下垂、动眼危象、面部表情减少等,且临床症状具有晨轻暮重表现。部分患者伴有睡眠增多、智力障碍、癫痫等复杂脑功能异常表现。血生化指标、基础代谢筛查及头颅影像学检查多数正常或非特异性异常[8]。Willemsen M A 等[9]根据临床特点及对左旋多巴的治疗反应,将 36 例 *TH* 相关的 DRD,分为 A、B 两型,A 型多于 1 岁前发病,以锥体外系症状为主要表现,对左旋多巴反应良好,一般不遗留智力运动发育障碍;B 型起病年龄更小,通常于生后 3 个月内起病,临床可见明显的运动障碍、喂养困难、肌张力异常,可伴随抽搐发作、自主神经功能异常等,对左旋多巴的治疗反应较差,几乎均遗留智力运动障碍。本研究中,4 例患儿起病年龄在 3~6 个月,整体表现为起病年龄越小,临床症状越多样、程度越重且不典型,与 Willemsen M A 等[9]的病例特点一致。4 例患儿均以运动发育落后为首发症状,伴不同程度的智力发育落后;其中 2 例自主神经功能紊乱症状明显,表现为反复的不规则低热、鼻塞及鼻腔分泌物多,动眼危象、眼睑下垂,且症状晨轻暮重。截至末次随访,4 例患儿均未出现癫痫、震颤表现。

治疗上,根据临床症状、体征及基因测序确诊后,4 例患儿均给予多巴丝肼片口服。多巴丝肼无儿童剂型及儿童用药说明,文献报道的用药方式多样[10-12],但多根据病情严重程度、临床疗效及不良反应严重程度灵活制订用药方案,采用直接给予有效剂量法或逐步滴定法,初始剂量 0.1~2.0 mg/(kg·d)不等,最终维持剂量 1.1~20.0 mg/(kg·d)不等,每天通常分为 2~3 次口服[13]。本研究在基因确诊后 3 d~1 个月开始用药,采用逐步滴定法调整用量,起始剂量为 0.5 mg/(kg·d),最终维持剂量 5.0~7.0 mg/(kg·d)。其中,3 例规范药物治疗后,症状缓解明显,不良反应较轻,1 例自行停药的患儿末次随访时已出现严重痉挛步态及脊柱侧弯。

TH 突变引起的 DRD 是少数有特殊药物治疗的遗传代谢性疾病[14],早期发现及规范用药能取得较好的临床疗效[12],但由于临床表现多样且不典型,常存在漏诊、误诊,全外显子基因测序是目前有效、准确的诊断方法[15]。临床工作中,婴幼儿不明原因的运动、认知发育落后伴有肌张力异常,均需警惕 DRD 可能,应早期进行基因检查及治疗。

参考文献:

[1] YEUNG W L, WONG V, CHAN K Y, et al. Expanding phenotype and clinical analysis of tyrosine hydroxylase deficiency [J]. J Child Neurol, 2011, 26(2): 179-187.

[2] KULSHRESHTHA D, MAURYA P K, SINGH A K, et al. Dopa-responsive dystonia in a child misdiagnosed as cerebral palsy [J]. J Pediatr Neurosci, 2017, 12(2): 172-173.

[3] LEE W W, JEON B S. Clinical spectrum of dopa-responsive dystonia and related disorders [J]. Curr Neurol Neurosci Rep, 2014, 14(7): 461.

[4] ZIRN B, STEINBERGER D, TROIDL C, et al. Frequency of *GCH1* deletions in Dopa-responsive dystonia [J]. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2008, 79(2): 183-186.

[5] CLOT F, GRABLI D, CAZENEUVE C, et al. Exhaustive analysis of BH4 and dopamine biosynthesis genes in patients with Dopa-responsive dystonia [J]. Brain, 2009, 132(Pt 7): 1753-1763.

[6] 张尧, 李东晓, 刘怡, 等. 酪氨酸羟化酶缺乏症所致多巴反应性肌张力不全 5 例患儿临床及基因研究[J]. 中华实用儿科临床杂志, 2018, 4(6): 462-464.

[7] KUWABARA K, KAWARAI T, ISHIDA Y, et al. A novel compound heterozygous *TH* mutation in a Japanese case of Dopa-responsive dystonia with mild clinical course [J]. Parkinsonism Relat Disord, 2018, 46: 87-89.

[8] HOFFMANN G F, ASSMANN B, BRÄUTIGAM C, et al. Tyrosine hydroxylase deficiency causes progressive encephalopathy and dopa-nonresponsive dystonia [J]. Annals of neurology, 2003, 54(Suppl 6): S56-S65.

[9] WILLEMSEN M A, VERBEEK M M, KAMSTEEG E J, et al. Tyrosine hydroxylase deficiency: a treatable disorder of brain catecholamine biosynthesis [J]. Brain, 2010, 133(Pt 6): 1810-1822.

[10] 代丽芳, 丁昌红, 方方. 多巴反应性肌张力障碍诊治进展[J]. 中国循证儿科杂志, 2019, 14(5): 395-400.

[11] 张琰, 李文辉, 柴毅明, 等. 婴幼儿起病的酪氨酸羟化酶缺陷病九例临床分析[J]. 中华神经科杂志, 2021, 54(10): 1047-1054.

[12] NEVILLE B, PARASCANDALO R, FARRUGIA R, et al. Sepiapterin reductase deficiency: a congenital dopa-responsive motor and cognitive disorder [J]. Brain, 2005, 128(Pt 10): 2291-2296.

[13] GIOVANNIELLO T, LEUZZI V, CARDUCCI C, et al. Tyrosine hydroxylase deficiency presenting with a biphasic clinical course [J]. Neuropediatrics, 2007, 38(4): 213-215.

[14] 朱海霞, 李小晶, 梁惠慈, 等. 酪氨酸羟化酶缺乏症导致多巴反应性肌张力不全患儿临床及遗传特点[J]. 中山大学学报(医学科学版), 2021, 42(2): 307-312.

[15] 高佳, 蒋铁甲, 潘小明, 等. *CSNK2B* 基因突变致婴儿期全面性癫痫伴精神运动发育落后 1 例并文献复习[J]. 儿科药学杂志, 2020, 26(8): 13-16.

(编辑:刘雄志)

(收稿日期:2022-12-03 修回日期:2023-02-06)

doi:10.13407/j.cnki.jpp.1672-108X.2024.04.004

· 论著 ·

基于治疗药物监测指导 1 例卡马西平中毒患儿的药学监护

吴加勒[1,2],俞凌燕[2],戴海斌[2](1. 庆元县人民医院,浙江丽水 323800;2. 浙江大学医学院附属第二医院,杭州 310009)

[摘要]目的:探讨临床药师基于治疗药物监测(TDM)指导儿童卡马西平中毒的药学监护。**方法:**临床药师参与 1 例卡马西平中毒患儿的治疗实践,利用卡马西平药代动力学特点,基于 TDM 查阅文献,计算出患儿服用卡马西平的大致剂量,为临床救治患儿提供参考,同时对患儿实施全程的药学监护。**结果:**患儿由昏迷转为清醒,通过连续性肾脏代替治疗,卡马西平血药浓度从入院时 62.20 μg/mL 降到出院时 0.12 μg/mL,康复出院。**结论:**临床药师通过 TDM 参与临床实践,利用药学知识协助临床救治工作,并对患儿家属进行宣教,体现了临床药师的价值。

[关键词]卡马西平;治疗药物监测;中毒;药学监护;药代动力学

[中图分类号]R969.3 **[文献标识码]**A **[文章编号]**1672-108X(2024)04-0011-04

Pharmaceutical Care for a Child with Carbamazepine Poisoning Based on Therapeutic Drug Monitoring

Wu Jiale[1,2], Yu Lingyan[2], Dai Haibin[2](1. *Qingyuan County People's Hospital*, *Zhejiang Lishui* 323800, *China*; 2. *The Second Affiliated Hospital*, *Zhejiang University School of Medicine*, *Hangzhou* 310009, *China*)

作者简介:吴加勒(1990.05-),男,大学本科,主管药师,主要从事医院药学工作,E-mail: 1072162252@qq.com。

通信作者:戴海斌(1974.12-),男,博士,主任药师,从事医院药学工作,E-mail: haibindai@zju.edu.cn。