

综 述

Gilbert 综合征及 *UGT1A1* 基因多态性研究进展

周莹乔综述, 杨 剑审校

【摘要】 Gilbert 综合征是一种较为常见的人类遗传代谢性疾病,其特点是排除肝胆疾病及溶血情况下出现的间歇性高间接胆红素血症。*UGT1A1* 基因多态性导致 *UGT1* 的活性降低是 Gilbert 综合征的主要发病机制。Gilbert 综合征的诊断主要为排他性诊断,结合基因检测,可避免有创性特殊检查,如肝活检及经内镜胆管造影术。另外, Gilbert 综合征及 *UGT1A1* 基因多态性在多种疾病发病和药物代谢中发挥着重要的作用,但具体影响及机制目前尚不明确。文章主要就 Gilbert 综合征的发病机制、诊断、预后以及 *UGT1A1* 基因多态性与多种疾病发病和药物代谢之间的关系进行综述。

【关键词】 Gilbert 综合征; *UGT1A1* 基因多态性; *UGT1A1* * 28; *UGT1A1* * 6

【中图分类号】 R730 **【文献标志码】** A **【文章编号】** 1672-271X(2018)02-0181-04

【DOI】 10.3969/j.issn.1672-271X.2018.02.017

0 引 言

Gilbert 综合征(Gilbert syndrome, GS)是一种较为常见的人类遗传代谢性疾病,最早由 Augustin Gilbert 于 1901 年报道^[1];其特点是排除肝胆疾病及溶血情况下出现的间歇性高胆红素血症,且以非结合胆红素为主。主要临床表现为青春期开始的轻微的波动性黄疸,患者于疲劳,饮酒,饥饿,感染或月经期黄疸加重,其他非特异性症状并不明显^[2]。通过长期的观察,GS 并不引起肝慢性炎症,纤维化,慢性肝病及肝衰竭。

1 Gilbert 综合征的流行病学

GS 可见于任何年龄患者,但以青壮年尤为多见,好发年龄为 18~30 岁,其发病率存在明显的性别差异及种族特异性,男性发病率约为女性的 4 倍,可能是因为男性将非结合胆红素转变为结合胆红素的能力较女性弱。GS 在非洲人中发病率最高,15%~25%,亚洲人中最低,0~5%^[3],而白种人中为 5%~10%^[4]。其临床症状多较轻微,是一种不引起肝器质性病变的疾病,许多病例因体检或其他疾病就诊时而被意外发现,易被误诊和漏诊。

2 Gilbert 综合征的病因及发病机制

陈旧或受损的红细胞经单核-巨噬细胞系统分解后产生非结合胆红素,非结合胆红素与血清中的白蛋白结合转运至肝进行代谢,在尿苷二磷酸葡萄糖醛基转移酶(UDP-glucuronosyltransferase, UGT)的作用下转变为结合胆红素,结合胆红素溶于水,最终可经胆汁或尿液排出体外。在 GS 患者体内,UGT 活性仅为正常人的 30%,直接导致了患者的高间接胆红素血症^[5]。

目前已发现的 UGT 同工酶至少有 19 种,主要分为 *UGT1*, *UGT2*, *UGT3* 及 *UGT8* 家族。*UGT* 底物主要包括内源性物质和外源性物质,内源性物质包括胆红素、类固醇类物质等,外源性物质则包括酚类、非甾体类抗炎药物及麦酚酸酯等,其还参与多种药物的代谢过程^[6],参与胆红素代谢的主要为 *UGT1* 家族。

UGT1 基因定位于 2q37,分为启动子区和编码基因区,编码基因区有 5 个外显子,其中包括 13 种类型的第一外显子和 4 个共用外显子^[7]。共用外显子编码 *UGT1A* 蛋白的 C 末端为酶的保守序列,第一外显子则编码蛋白的 N 末端,构成酶的特异性底物识别区。在第一外显子中, *UGT1A2P*, *UGT1A11P*, *UGT1A12P*, *UGT1A13P* 是假基因,其功能尚未了解, *UGT1A1* 是人体内唯一催化胆红素代谢的酶。

UGT1A1 基因多态性导致 *UGT1* 的活性降低

作者单位: 210046 南京,南京市仙林鼓楼医院消化内科
(周莹乔、杨 剑)

通信作者: 杨 剑, E-mail: 9947675@qq.com

甚至完全缺如是 Gilbert syndrome、Crigler-najjar syndrome type I、Crigler-najjar syndrome type II 这 3 种遗传性疾病的主要发病机制^[8]。最为严重的 Crigler-najjar syndrome type I *UGT1A1* 基因共用外显子 2、3、4 发生突变导致 *UGT1* 活性完全缺如^[3], 血清总胆红素水平可高达 342~684 $\mu\text{mol/L}$, 患者多于新生儿早期出现核黄疸死亡。Crigler-najjar syndrome type II 多为第一外显子突变, 临床症状较 I 型轻, 血清总胆红素波动在 103~342 $\mu\text{mol/L}$, 患者可生存至成年。

关于 *UGT1A1* 的基因多态性, 目前报导已发现 130 种, 其中 91 种为单核苷酸突变, 31 种为碱基对的缺失或插入, 还有 8 种为内含子及启动子区域的突变^[9]。其中有相当一部分基因多态性被证实为与 GS 的发病相关^[10]。目前 GS 的突变位点研究较多的为 *UGT1A1* * 28 与 *UGT1A1* * 6。野生型 *UGT1A1* 基因启动子序列含有 6 个重复的 TATA 盒, A(TA)₆TAA (*UGT1A1* * 1/* 1 6/6), 在 28 位点突变的 GS 患者中, 启动子区域 TA 盒的插入导致 TATA 盒结合蛋白的亲合力下降, 影响 *UGT1A1* 转录和翻译过程, 导致 GS 的发病, 这种 *UGT1A1* * 28 纯合子 A(TA)₇TAA (*UGT1A1* * 28/* 28 7/7) 在白种人中最常见^[11], 且是影响其间接胆红素水平最为重要的因素之一^[12]。*UGT1A1* * 6 (211 G>A) 单核苷酸突变导致 71 位的甘氨酸变为精氨酸, 使 *UGT1* 活性降低, 此位点突变在中国人、韩国人及日本人中最常见^[13]。有关研究已经证实目前发现的大量 *UGT1A* 变异单体型可同时存在, 致人体内出现高间接胆红素血症^[14], 且各单体型相互之间存在遗传连锁不平衡性, *UGT1A1* * 28 与 rs6742078 之间高度关联 ($r^2 = 0.88$), 可能与 *UGT1A1* mRNA 减少有关^[15]。

总之, 上述基因多态性共同调节基因的转录和蛋白的功能来影响体内的尿苷二磷酸葡萄糖醛酸化过程^[3]。由此可见, 上述 3 种疾病并无特异的突变位点, 在基因水平上的变异有一定程度的共性, 只是最终表达产物水平高低才决定了胆红素代谢异常的严重程度, 实际上可将其看成是一种疾病的不同表现程度。

3 Gilbert 综合征的诊断

GS 诊断主要为排他性诊断, 临床上血清胆红素

升高(以间接胆红素升高为主), 肝酶学正常, 病毒学阴性的患者要想到 GS 的可能, 超声影像检查可帮助除外阻塞性黄疸及部分肝细胞性黄疸^[16]。再结合患者的临床表现, 排除其他肝胆疾病和慢性溶血性疾病(血红蛋白和红细胞正常, 网织红细胞不增高, 抗人球蛋白实验阴性等), 再除外其他一些可能引起间接胆红素升高的因素, 如血肿, 甲亢等^[17]。还可借助一些特殊检查来帮助诊断, 如饥饿实验, 烟酸激发试验, 口服利福平实验和苯巴比妥实验。饥饿实验是患者正常饮食 2~3 d 后, 突然转为低热量饮食(400 kcal/d) 3 d, 观察 24~48 h 间接胆红素升高为 2~3 倍。上述实验特异性不高, 且增加住院率, Teich 等^[18]推荐 *UGT1A1* 基因检测。近年来涌现出许多新型分子检测技术使得基因检测更为简便易行^[19-20]。肝活检和经内镜胆管造影是不推荐的, GS 患者一般结合临床表现和特殊检查即能明确诊断, 而上述 2 种有创性检查存在的风险可能大于预期获益^[3]。

4 Gilbert 综合征的处理和预后

GS 预后良好, 无需特殊治疗。但也有专家建议 GS 患者戒酒, 食用易消化食物, 对于 *UGT1A1* * 28 纯合子患者来说, 高强度运动也是不提倡的, 可能会导致游离脂肪酸合成障碍, 影响肌肉再生速度, 从而产生疲劳虚弱等症状^[21]。还有研究表明 *UGT1A1* * 28 纯合子女性患者大量食用十字花科植物(如卷心菜, 西兰花等), 柑橘类水果及豆类食品可能会诱导 *UGT* 酶活性, 从而降低血清胆红素水平^[22]。

5 *UGT1A1* 基因多态性与其他疾病

5.1 新生儿黄疸 新生儿黄疸并不罕见, 可由多种原因引起^[23]。早在 1980 年, odell 就假设母乳喂养的新生儿出现严重黄疸可能是 GS 的早期表现。在 Long 等^[24]研究中指出 *UGT1A1* * 6 与亚洲新生儿的黄疸有关。Zaja 等^[25]在 220 例纯母乳喂养的新生儿中进行研究, 证实 *UGT1A1* * 28 可延长此类患儿黄疸持续时间, 并影响黄疸峰值。

5.2 胆石症 胆石症是临床常见的疾病^[26]。其中, 非结合胆红素在胆小管中可与钙结合形成色素性胆结石, 这是慢性溶血性疾病合并 *UGT1A1* * 28 患者胆结石发病风险大大增加的可能机制^[27]。

目前报道的相关慢性溶血性疾病有囊性纤维化、镰状细胞贫血、地中海贫血及球形红细胞增多症等。Chu 等^[28]于 2009 年在进行的一项研究则证实在普通患者中 UGT1A1 * 28 (无论纯合子或杂合子) 是色素性胆结石的发病风险因素。

5.3 肝移植 肝移植患者术后黄疸原因很多, 包括排斥反应, 胆汁淤积, 胆管炎, 病毒感染, 急性溶血等, 目前发现 GS 可通过肝移植从供体传递至受体引起患者术后黄疸, 有学者称其为“获得性 GS”^[29]。Kaneko 等^[30]进行的一项前瞻性研究显示接受 GS 患者肝的受体胆红素水平较对照组高, 但这并不影响他们的预后和生存率, 从而提出 GS 患者作为肝移植的供体同正常人一样是安全可行的。

5.4 心血管疾病 大量前瞻性及回顾性研究均证实胆红素水平与心血管疾病, 外周血管疾病, 脑卒中及颈动脉内膜中层厚度成负相关。美国 Framingham 研究中心的研究数据显示 UGT1A1 * 28 纯合子较杂合子及野生型有更低的心血管疾病发病风险^[31]。

5.5 癌症 UGT1A1 基因多态性直接影响了 UGT 酶的活性, 可能使体内代谢产生的多种致癌物质消除减慢, 为各种癌症的发生埋下隐患。

Tang 等^[32]认为 UGT1A1 * 6 与 UGT1A7 * 3 合并存在时, 患者罹患结直肠癌及癌症转移的风险大大增高, OR 值分别为 2.34 和 6.83, 认为这与致癌物质在体内滞留有关。

体内雌激素浓度过高常与乳腺癌的发病有关。UGT 酶参与雌激素的代谢, 因此 UGT1A1 * 28 被认为是乳腺癌的发病危险因素之一。另外雌激素在体内代谢可产生 4-OH-CE (4-羟基雌酮/雌二醇) 及 2-OH-CE (2-羟基雌酮/雌二醇), 有动物实验证实 4-OH-CE 是子宫内膜癌的致癌因子, 而 2-OH-CE 可降低子宫内膜癌发病风险, Duguay 等^[33]发现 UGT1A1 * 28 是子宫内膜癌发病的保护因素, 可能机制是增加了子宫暴露于 2-OH-CE 的时间。

6 UGT1A1 基因多态性与药物代谢

UGT 酶参与多种药物的代谢, 其活性降低可影响药物在体内的尿苷二磷酸化过程, 部分药物还可与之相互作用, 影响 UGT 活性。目前研究较多的是 UGT1A1 * 28 与药物伊立替康代谢之间的关系。伊立替康是治疗结直肠癌的一线化疗药物, 为 I 型拓

扑异构酶抑制剂的前体药物。其在体内首先被羧酸酯酶活化为 SN-38 (7-乙基-10-羟基喜树碱), SN-38 毒性极大, 可在 UGT 作用下失活变为 SN-38G。UGT1A1 * 28 患者长期持续服用伊立替康, 可能会出现严重的药物不良反应, 包括骨髓抑制以及难以控制的腹泻, 临床上出现严重不良反应的患者高达 25%^[34]。2005 年美国 FDA 组织用药指南明确指出对于 UGT1A1 * 28 纯合子患者要减少伊立替康用量, 用药前对于 UGT1A1 基因多态性进行检测也是值得推荐的。

GS 及 UGT1A1 基因多态性具有非常重要的临床意义, 虽然其本身并不会引起肝病及生存率的下降, 但也不能单纯被视为正常变异, 其与很多疾病均存在千丝万缕的联系, 且影响多种药物的代谢过程^[35]。临床医师应重视此类患者的诊断, 在使用上述提到的药物时也要提高警惕, 用药前对可疑 GS 患者进行基因检测, 并相应调整用药方案及剂量, 就能避免严重的药物不良反应, 达到更加良好的治疗效果。

【参考文献】

- [1] Tan TC, Da Costa JL. Gilbert's disease[J]. Singapore Med J, 1967, 8(2): 123-125.
- [2] Hirschfield GM, Alexander GJ. Gilbert's syndrome: an overview for clinical biochemists[J]. Ann Clin Biochem, 2006, 43 (Pt 5): 340-343.
- [3] Strassburg CP. Gilbert-Meulengracht's syndrome and pharmacogenetics: is jaundice just the tip of the iceberg? [J] Drug Metab Rev, 2010, 42(1): 168-181.
- [4] Strassburg CP. Pharmacogenetics of Gilbert's syndrome[J]. Pharmacogenomics, 2008, 9(6): 703-715.
- [5] Fretzayas A, Moustaki M, Liapi O, et al. Gilbert syndrome[J]. Eur J Pediatr, 2012, 171(1): 11-15.
- [6] 郭 栋, 庞良芳, 周宏灏. 尿苷二磷酸葡萄糖醛酸基转移酶基因多态性的研究进展[J]. 生理科学进展, 2010, 41(2): 107-111.
- [7] Sugatani J. Function, genetic polymorphism, and transcriptional regulation of human UDP-glucuronosyltransferase (UGT) 1A1 [J]. Drug Metab Pharmacokinet, 2013, 28(2): 83-92.
- [8] Rajmakers MT, Jansen PL, Steegers EA, et al. Association of human liver bilirubin UDP-glucuronyltransferase activity with a polymorphism in the promoter region of the UGT1A1 gene[J]. J Hepatol, 2000, 33(3): 348-351.
- [9] Canu G, Minucci A, Zuppi C, et al. Gilbert and Crigler Najjar syndromes: an update of the UDP-glucuronosyltransferase 1A1 (UGT1A1) gene mutation database[J]. Blood Cells Mol Dis,

- 2013, 50(4): 273-280.
- [10] D'Angelo R, Rinaldi C, Donato L, *et al.* The combination of new missense mutation with [A(TA)₇TAA] dinucleotide repeat in UGT1A1 gene promoter causes Gilbert's syndrome[J]. *Ann Clin Lab Sci*, 2015, 45(2): 202-205.
- [11] Matsui K, Maruo Y, Sato H, *et al.* Combined effect of regulatory polymorphisms on transcription of UGT1A1 as a cause of Gilbert syndrome[J]. *BMC Gastroenterol*, 2010, 10: 57.
- [12] Kringen MK, Piehler AP, Grimholt RM, *et al.* Serum bilirubin concentration in healthy adult North-Europeans is strictly controlled by the UGT1A1 TA-repeat variants[J]. *PLoS One*, 2014, 9(2): e90248.
- [13] Huang CS. Molecular genetics of unconjugated hyperbilirubinemia in Taiwanese[J]. *J Biomed Sci*, 2005, 12(3): 445-450.
- [14] Hu RT, Wang NY, Huang MJ, *et al.* Multiple variants in UGT1A1 gene are factors to develop indirect hyper-bilirubinemia[J]. *Hepatobiliary Surg Nutr*, 2014, 3(4): 194-198.
- [15] Johnson AD, Kavousi M, Smith AV, *et al.* Genome-wide association meta-analysis for total serum bilirubin levels[J]. *Hum Mol Genet*, 2009, 18(14): 2700-2710.
- [16] 姥义,徐永利,桑玉顺.阻塞性黄疸的超声诊断[J].*东南国防医药*,2003,5(4):277-278.
- [17] Claridge LC, Armstrong MJ, Booth C, *et al.* Gilbert's syndrome[J]. *BMJ*, 2011, 342: d2293.
- [18] Teich N, Lehmann I, Rosendahl J, *et al.* The inverse starving test is not a suitable provocation test for Gilbert's syndrome[J]. *BMC Res Notes*, 2008, 1: 35.
- [19] Hsieh TY, Shiu TY, Chu NF, *et al.* Rapid molecular diagnosis of the Gilbert's syndrome-associated exon 1 mutation within the UGT1A1 gene[J]. *Genet Mol Res*, 2014, 13(1): 670-679.
- [20] Song J, Sun M, Li J, *et al.* Three-dimensional polyacrylamide gel-based DNA microarray method effectively identifies UDP-glucuronosyltransferase 1A1 gene polymorphisms for the correct diagnosis of Gilbert's syndrome[J]. *Int J Mol Med*, 2016, 37(3): 575-580.
- [21] Floreani A, Corsi N, Martines D, *et al.* No effect of endurance exercise on serum bilirubin in healthy athletes and with congenital hyperbilirubinemia (Gilbert's syndrome) [J]. *J Sports Med Phys Fitness*, 1993, 33(1): 79-82.
- [22] Chang JL, Bigler J, Schwarz Y, *et al.* UGT1A1 polymorphism is associated with serum bilirubin concentrations in a randomized, controlled, fruit and vegetable feeding trial[J]. *J Nutr*, 2007, 137(4): 890-897.
- [23] 张情梅,任榕娜.新生儿高胆红素血症远期神经心理发育的相关研究[J].*东南国防医药*,2016,18(5):479-482.
- [24] Long J, Zhang S, Fang X, *et al.* Association of neonatal hyperbilirubinemia with uridine diphosphate-glucuronosyltransferase 1A1 gene polymorphisms: meta-analysis[J]. *Pediatr Int*, 2011, 53(4): 530-540.
- [25] Zaja O, Tiljak MK, Stefanovic M, *et al.* Correlation of UGT1A1 TATA-box polymorphism and jaundice in breastfed newborns-early presentation of Gilbert's syndrome[J]. *J Matern Fetal Neonatal Med*, 2014, 27(8): 844-850.
- [26] 王峰峰.老年人胆囊炎和胆石症的治疗[J].*南京部队医药*, 2001,3(1):43-44.
- [27] AlFadhli S, Al-Jafer H, Hadi M, *et al.* The effect of UGT1A1 promoter polymorphism in the development of hyperbilirubinemia and cholelithiasis in hemoglobinopathy patients[J]. *PLoS One*, 2013, 8(10): e77681.
- [28] Chu CH, Yang AM, Kao JH, *et al.* Uridine diphosphate glucuronosyl transferase 1A1 promoter polymorphism is associated with choledocholithiasis in Taiwanese patients [J]. *J Gastroenterol Hepatol*, 2009, 24(9): 1559-1561.
- [29] 范铁艳,陈虹,王旭,等.肝移植术后 Gilbert 综合征的诊断[J].*中国急救复苏与灾害医学杂志*, 2011,6(7):664-668.
- [30] Kaneko J, Sugawara Y, Maruo Y, *et al.* Liver transplantation using donors with Gilbert syndrome [J]. *Transplantation*, 2006, 82(2): 282-285.
- [31] Lin JP, O'Donnell CJ, Schwaiger JP, *et al.* Association between the UGT1A1 *28 allele, bilirubin levels, and coronary heart disease in the Framingham Heart Study[J]. *Circulation*, 2006, 114(14): 1476-1481.
- [32] Tang KS, Chiu HF, Chen HH, *et al.* Link between colorectal cancer and polymorphisms in the uridine-diphosphoglucuronosyl-transferase 1A7 and 1A1 genes [J]. *World J Gastroenterol*, 2005, 11(21): 3250-3254.
- [33] Duguay Y, McGrath M, Lepine J, *et al.* The functional UGT1A1 promoter polymorphism decreases endometrial cancer risk [J]. *Cancer Res*, 2004, 64(3): 1202-1207.
- [34] Hu ZY, Yu Q, Pei Q, *et al.* Dose-dependent association between UGT1A1 *28 genotype and irinotecan-induced neutropenia: low doses also increase risk[J]. *Clin Cancer Res*, 2010, 16(15): 3832-3842.
- [35] Rasool A, Sabir S, Ashlaq M, *et al.* Gilbert's Syndrome - a Concealed Adversity for Physicians and Surgeons [J]. *J Ayub Med Coll Abbottabad*, 2015, 27(3): 707-710.

(收稿日期:2017-06-04; 修回日期:2017-10-21)

(责任编辑:刘玉巧)