

酪氨酸羟化酶缺乏所致多巴反应性肌张力不全附加症的临床及遗传学分析

张尧,董慧,张会婷,张婧韬,马未萌,杨艳玲

北京大学第一医院儿童医学中心,北京 102600

【摘要】 目的 探讨酪氨酸羟化酶缺乏症所致多巴反应性肌张力不全附加症的诊疗策略。方法 回顾性分析 2018 年 10 月至 2020 年 7 月于北京大学第一医院就诊的 9 例婴儿期起病酪氨酸羟化酶缺乏症患者,分析其临床表型、编码酪氨酸羟化酶的 TH 基因及左旋多巴疗效。结果 9 例患者在 5.5 个月以内起病,7 例(77.8%)表现为重型婴儿帕金森综合征伴运动发育迟缓,2 例(22.2%)表现为极重型进行性婴儿脑病。患者均携带 TH 基因纯合或复合杂合变异。共发现 TH 基因变异 12 种(10 个错义变异,1 个剪切点变异),1 个新变异(外显子 9-11 缺失),p. R233H(33.3%)变异最常见。经左旋多巴治疗,7 例症状明显改善,但精细动作仍欠协调;2 例脑病患者左旋多巴加量困难,药物不耐受,症状改善不明显,伴严重的智力运动发育迟缓和营养不良。结论 酪氨酸羟化酶缺乏症引起多巴反应性肌张力不全附加症重型患者预后相对较好,婴儿脑病患者症状重,左旋多巴加量困难,预后差。

【关键词】 酪氨酸羟化酶缺乏症;肌张力障碍,多巴反应性肌张力不全;左旋多巴;TH 基因

【中图分类号】 R725.8 **【文献标志码】** A **【文章编号】** 1672-6170(2026)01-0016-04

Clinical and genetic analysis of dopamine-responsive dystonia-plus syndrome caused by tyrosine hydroxylase deficiency ZHANG Yao, DONG Hui, ZHANG Hui-ting, ZHANG Jing-tao, MA Wei-meng, YANG Yan-ling *Children's Medical Center, Peking University First Hospital, Beijing 102600, China*

【Corresponding author】 YANG Yan-ling

【Abstract】 **Objective** To investigate the strategy of diagnosis and treatment of dopa responsive dystonia-plus (DRD-plus) due to tyrosine hydroxylase deficiency. **Methods** Nine patients with DRD-plus and onset in infancy treated in our hospital from October 2018 to July 2020 were retrospectively analyzed. Its clinical phenotype, TH gene encoding tyrosine hydroxylase, and efficacy of levodopa were analyzed. **Results** Nine patients developed the disease within 5.5 months old. Seven cases (77.8%) presented with severe infantile Parkinsonism syndrome accompanied by delayed motor development. Two patients (22.2%) presented with progressive infantile encephalopathy. All the patients had complex heterozygous or homozygous variants of TH gene. A total of 12 variations of TH gene (10 missense variations and 1 splice site variations) and one new variation (exon 9-11 deletion) were identified. p. R233H (33.3%) was the most common variation. After treatment with levodopa, 7 cases showed significant improvement in symptoms, but poor coordination in fine motor skills. Two cases with infantile encephalopathy were intolerant to the drug. They had difficulty in increasing the dosage of levodopa. They showed little improvement in symptoms, and suffered from severe intellectual and motor developmental delays and malnutrition. **Conclusions** Patients with severe DRD-plus caused by tyrosine hydroxylase deficiency have a relatively good prognosis. However, patients with infantile encephalopathy have difficulty in increasing the dosage of levodopa. They have a poor prognosis.

【Key words】 Tyrosine hydroxylase deficiency; Dystonia, Dopa-responsive dystonia; Levodopa; TH gene

多巴反应性肌张力不全(dopa-responsive dystonia, DRD)又称为 Segawa 病,是一组严重的罕见病,导致瘫痪、智力及运动障碍、精神异常,1986 年由 Nygaard 等首次提出^[1],已列入我国罕见病目录。DRD 的典型临床特征为儿童或青少年期起病的肌张力障碍、易疲劳、睡眠或休息后改善,小剂量左旋

多巴治疗效果显著且持续。随着非典型 DRD 表型的发现,提出了 DRD 附加症(DRD-plus)概念^[2,3]。非典型表现概括为婴儿期起病,伴更严重的运动和非运动症状,如抽搐、精神运动发育迟缓、动眼危象、小脑共济失调以及对左旋多巴反应不充分等^[4]。迄今共发现 6 个 DRD 或 DRD 附加症相关致病基因,最常见的是儿茶酚胺合成相关的酪氨酸羟化酶(tyrosine hydroxylase, TH)基因变异,少见的病因为与四氢生物蝶呤合成和再循环相关基因(GCH1、PTS、SPR、PCBD 和 QDPR)变异^[5]。酪氨酸羟化酶缺乏症(OMIM #605407)通常被认为是常染色体隐性遗传性 DRD 的主要病因。

酪氨酸羟化酶在单加氧酶反应中催化 L-酪氨酸转化为 L-二羟基苯丙氨酸(L-DOPA,左旋多巴),四氢生物蝶呤作为辅酶,是多巴胺、肾上腺素和去

【基金项目】 国家重点研发计划(编号:2022YFC2703603);国家自然科学基金资助项目(编号:62473004)

【通讯作者简介】 杨艳玲,女,医学博士,教授,博士生导师。中国妇幼保健协会儿童药食同源代谢干预专业委员会主任委员,出生缺陷防治与分子遗传分会副主任委员,中华预防医学会出生缺陷预防与控制专委会常委及新生儿筛查学组副组长,中国医师协会医学遗传医师分会遗传代谢学组副组长,中国营养保健食品协会罕见病营养专业委员会副主任委员,中国医院协会罕见病专业委员会常委,北京医学会罕见病分会常委、遗传代谢病学组组长;亚洲遗传代谢病学理事。主要研究方向:遗传代谢病的诊断和治疗。

甲肾上腺素生物合成的限速步骤。TH 基因变异导致酪氨酸羟化酶功能丧失、不稳定和错误折叠^[6,7]。患者血液酪氨酸、苯丙氨酸浓度正常,脑脊液中神经递质分析发现高香草酸和 3-甲氧基-4-羟基苯乙醇减少,5-羟吲哚乙酸和蝶呤正常^[8]。根据临床表型的严重程度和对左旋多巴治疗的反应性,酪氨酸羟化酶缺乏症分为 A 型(典型 DRD)、B 型(伴有运动发育迟缓的婴儿帕金森病,严重型)和 C 型(进行性婴儿脑病,极严重型)^[9]。B 型及 C 型属于 DRD 附加症表型。左旋多巴为主要治疗药物,不同类型患者对左旋多巴的反应差异显著。本文随访了 9 例婴儿期起病的酪氨酸羟化酶缺乏症患者,以期进一步了解酪氨酸羟化酶缺乏症所致 DRD 附加症的临床和遗传特点。

1 资料与方法

1.1 一般资料 2018 年 10 月至 2020 年 7 月在北京大学第一医院儿童医学中心确诊酪氨酸羟化酶缺乏症 9 例患者,以 DRD 附加症为主要表现,长期治疗、随访。本研究已获得医院伦理委员会批准(2025R0142-0004)。所有患儿的法定监护人均签署了知情同意书。

1.2 方法

1.2.1 临床信息采集 采集的临床信息包括起病和诊断年龄、临床表现、左旋多巴治疗剂量及疗效、基因变异等。所有患者父母均为非近亲婚配,且无

类似疾病家族史。分析血常规、生化、肌酶、血液氨基酸、尿有机酸和脑磁共振成像(MRI)等检查。

1.2.2 测序 使用血液 DNA 提取试剂盒从患者及其父母的外周血白细胞中提取基因组 DNA。对所有患者及其父母进行家系全外显子组测序。对已确诊患者利用 Sanger 测序对 TH 基因变异进行验证。根据美国医学遗传学和基因组学学会(ACMG)指南对序列变异进行解读。采用在线分析工具 PROVEAN、MutationTaster、PolyPhen-2 预测新错义变异致病性。应用在线分析工具 HSF (<http://www.umd.be/HSF3/>), BDGP (http://www.fruitfly.org/seq_tools/splice.html), 和 ASSP (<http://wangcomputing.com/assp/>) 预测新剪切变异对 TH 基因转录的可能影响。

2 结果

2.1 9 例酪氨酸羟化酶缺乏症患者的临床资料和 TH 基因变异 随访时间为 2 年 6 个月至 4 年 5 个月(中位时间 3 年 4 个月)。在 9 例患者中,7 例(77.8%,患者 1~7)表现为重型婴儿帕金森病伴运动发育迟缓,2 例(22.2%)为极重型进行性婴儿脑病。起病年龄波动于 3 个月以下至 5.5 个月。诊断年龄波动于 4 月龄至 9 岁 7 月龄。所有患者均接受左旋多巴/卡比多巴(4:1)治疗,表现出不同的临床反应。左旋多巴的剂量为 0.5~10 mg/(kg·d)。加药持续时间从 3 天至 6 个月不等。8 例行脑 MR 检查均正常。见表 1。

表 1 7 例 B 型酪氨酸羟化酶缺乏症患者临床及遗传学资料汇总

项目	病例 1	病例 2	病例 3	病例 4	病例 5	病例 6	病例 7
性别	男	男	女	女	男	女	男
起病年龄	3.5 月	4 月	3 月	<3 月	5 月	5.5 月	<3 月
诊断年龄	1 岁 2 月	1 岁 7 月	2 岁 3 月	6 月	1 月	7 月	4 月
目前年龄(岁)	9	10	11	12	13	14	5.5 岁
TH 基因变异	c. 739G>A c. 889C>T	c. 1103C>T c. 1229G>C	c. 698G>A 纯合	c. 698G>A c. 911C>T	c. 698G>A 纯合	c. 850G>A c. 1480A>C	c. 977+1G>A c. 1453G>A
cDNA	p. A247T p. R297W	p. T368M p. R410P	p. R233H	p. R233H p. A304V	p. R233H	p. G284S p. S494R	- p. E485K

2.2 酪氨酸羟化酶缺乏症患者临床表现 7 例患者(患者 1~7)表现为婴儿帕金森综合征伴发育迟缓。起病年龄在 5.5 个月以内(中位年龄 3.5 个月)。多数因运动发育迟缓伴或不伴智力障碍就诊。典型表现为运动发育迟缓伴肌张力减低[7 例(100%)],肌张力障碍[7 例(100%)],动作迟缓[7 例(100%)],智力发育迟缓[3 例(42.9%)],发育倒退[4 例(57.1%)],震颤和肢体僵直[4 例(57.1%)],晨轻暮重[4 例(57.1%)],动眼危象[2 例(28.6%)],无惊跳反应和肌张力障碍持续状态。左旋多巴的中位剂量为 7.0 mg/(kg·d),波动于 3.5

~10 mg/(kg·d)。患者 3 和 5 睡眠多,左旋多巴需在晨起前半小时服用,否则很难自行醒来;患者 7 在应用左旋多巴治疗后睡眠减少,予下调剂量后好转。经药物治疗和康复训练,所有患者独立行走平均年龄 3 岁 10 个月(2 岁 10 个月至 4 岁 9 个月),但仍存运动欠协调和部分轻度智力发育迟缓。

2 例患者为婴儿脑病型,于 3 个月内起病。表现为严重的全面发育迟缓,肌张力障碍、震颤、惊跳反应、出汗、流涎及重度的营养不良。无晨轻暮重表现,可见阵发性肌张力障碍危象和动眼危象,发作频率从每天 4 次到数天发作一次不等,每次持续

30 分钟~10 小时。左旋多巴初始剂量分别为 0.18 mg/(kg·d) 和 0.23 mg/(kg·d), 最大剂量分别为 0.5 mg/(kg·d) 和 0.9 mg/(kg·d), 由于加量后出现震颤、动眼危象加重、嗜睡或胃肠道不耐受等症状, 无法继续加量。加用普拉克索 0.005 mg/(kg·d), 症状略有改善, 无法耐受加量。现竖头不稳和不能翻身, 肌张力障碍明显, 可部分理解, 无主动语言, 咀嚼费力, 有时呛咳, 例 8 和 9 均胃管喂养, 拒绝管饲或胃造瘘。仍可见阵发肌张力障碍, 动眼危象和肌张力障碍持续时间较前减少, 重度营养不良体重均在 P3 以下。

2.3 TH 基因变异 9 例患者中检测到 TH 基因变异 12 种, 包括 10 种错义变异、1 种剪接位点变异和 1 个外显子缺失变异。根据美国临床分子遗传学学会 (ACMG) 的分类标准, 所有变异均被评定为致病性 (p. R233H、p. G284S、p. T368M)、可疑致病性 (c. 977+1G>A、p. C279Y、p. R297W、p. R410P、Exon 9-11 deletion) 或临床意义未明 (p. A247T、p. A304V、p. E485K、p. S494R)。除例 3 和 5 为纯合 p. R233H 变异外, 其余均为复合杂合变异。12 种 TH 基因变异中包括 1 种新变异 (Exon 9-11 deletion, 图 1), ACMG 分级为可疑致病性变异 (PVS1+PM2), 来自父亲 (外显子 7~11 缺失)。p. R233H (6/18, 33.3%) 是最常见变异, 其次是 p. G284S 变异 (2/18, 11.1%)。

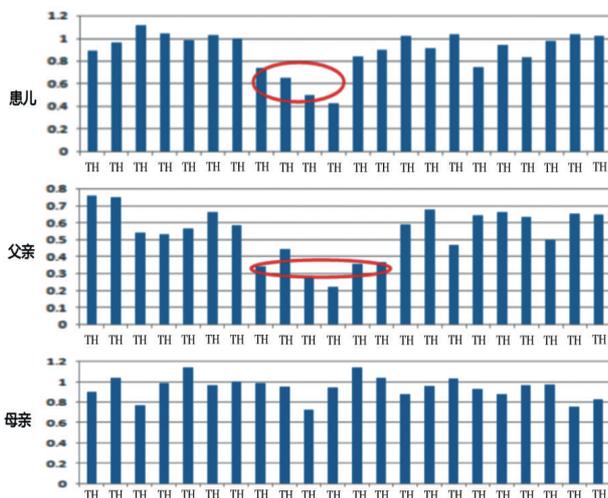


图 1 病例 8 外显子 9~11 杂合缺失变异来自父亲

3 讨论

本研究报告了 9 例酪氨酸羟化酶缺乏症导致的多巴反应性肌张力不全附加症, 患儿自婴儿期起病, 导致瘫痪。迄今国内外已报道了 100 余例, 2010 年 Willemsen 等总结了 36 例酪氨酸羟化酶缺乏症, 患者全部为 II 型或 III 型^[10]。代丽芳报道的我国 22 例患者中有 16 例属于 DRD 附加症型^[11]。提示

DRD 附加症可能是酪氨酸羟化酶缺乏症的主要表现。DRD 附加症患者表型症状重, 左旋多巴治疗反应不完全。患者通常表现为非典型特征, 如婴儿期起病、精神运动迟缓、惊厥、小脑功能障碍以及对左旋多巴反应不完全, 尤其是脑病患者有严重的左旋多巴药物不耐受表现, 预后较差^[3,12]。本文中 7 例患儿表现为婴儿帕金森病伴运动发育迟缓, 均于 5.5 个月内起病, 主要表现为运动发育迟缓和肌张力障碍, 伴肌张力减低, 可见不典型的晨轻暮重现象, 55.6% 患儿由于诊治延迟出现发育倒退; 帕金森病症状表现为动作迟缓、四肢僵硬和静止性震颤, 对左旋多巴治疗效果较好, 运动逐渐进步, 可以耐受较大剂量的左旋多巴, 部分预后与轻型 DRD 相仿^[13,14]。但仍较同龄儿落后, 推测与治疗起始的年龄和基因变异位点有关。2 例表现为极重型进行性婴儿脑病, 于 3 个月内起病, 智力运动发育迟缓严重, 伴重度营养不良, 同时交替出现嗜睡和易激惹等脑病表现, 频繁发作动眼危象或肌张力障碍持续状态, 以及严重的自主神经功能紊乱 (出汗和流口水增多), 经治疗后运动较前好转。营养不良可能与运动能力差、肌张力障碍所致的咀嚼和吞咽困难、消化功能欠佳、药物不良反应有关, 家长不接受管饲喂养。如能改善营养状况, 增加肌肉量, 可能对运动能力提高有所获益。

酪氨酸羟化酶缺乏症为常染色体隐性遗传病, 影响儿茶酚胺合成的限速步骤。TH 基因位于染色体 11p15, 由 14 个外显子组成, 已报道 100 余种致病性变异, 内含子区、剪切点和外显子区均已报道变异^[15,16]。本研究中, 9 例患者检出 12 种不同的 TH 基因变异, 包括 1 种新的外显子缺失变异。最常见变异是 p. R233H (31.8%), 与既往报道的中国数据相符^[17-19]。既往报道纯合 p. R233H 变异多表现为轻型 DRD, 复合杂合变异表现为 DRD 附加症^[20,21]。本文中 2 例 (例 5 和 7) 纯合 p. R233H 变异, 表现为婴儿帕金森病伴运动发育迟缓, 提示相同变异的患者临床表型差异显著。

TH 基因变异影响儿茶酚胺的合成, 导致左旋多巴生成不足, 多巴胺是大脑发育过程中最早表达的神经递质之一, 其信号的改变可能会影响特定神经元亚群的分化。左旋多巴是酪氨酸羟化酶缺乏症的首选治疗方法, 对于 DRD 和 DRD 附加症患者有不同程度的临床改善^[22]。本文 9 例患者中, 重型的患者左旋多巴和卡比多巴联合治疗后均有明显改善, 无严重不良反应; 2 例极重型患者左旋多巴起始剂量为 0.18 和 0.23 mg/(kg·d), 缓慢加量, 副反应明显, 仅小剂量维持, 疗效差, 加用普拉克索改

善不明显。利用酪氨酸羟化酶缺乏症患者成纤维细胞诱导多能干细胞,可分化为多巴胺能神经元,与对照组相比,酪氨酸羟化酶缺乏症多巴胺能神经元的多巴胺代谢物水平降低,酪氨酸羟化酶表达减少,神经元形态异常,包括轴突总长度缩短和突起分枝缺陷^[23~25]。左旋多巴治疗仅能恢复酪氨酸羟化酶缺乏症轻型细胞模型的神经元缺陷和疾病表型。但是,如在神经元前体阶段给予左旋多巴治疗可以阻止多巴胺能神经元的改变,提示酪氨酸羟化酶缺乏症患者存在关键的发育窗口期或可能的治疗窗口期^[23,24]。

DRD 附加症可能是酪氨酸羟化酶缺乏症的主要表现,其中重型患者对左旋多巴有一定的疗效,极重型患者疗效差,预后不良。如能尽早诊断开始治疗,是否能进一步改善极重型患者的预后尚无定论。动物和细胞模型研究有助于进一步明确 TH 基因变异的致病机制,探索新的治疗药物和方案。

【参考文献】

- [1] Deonna T. DOPA-sensitive progressive dystonia of childhood with fluctuations of symptoms—Segawa's syndrome and possible variants. Methods of a collaborative study of the European Federation of Child Neurology Societies (EFCNS)[J]. *Neuropediatrics*, 1986, 17(2): 81-85.
- [2] Lee WW, Jeon BS. Clinical spectrum of dopa-responsive dystonia and related disorders[J]. *Curr Neurol Neurosci Rep*, 2014, 14(7):461.
- [3] Lee WW, Jeon B, Kim R. Expanding the spectrum of dopa-responsive dystonia (DRD) and proposal for new definition; DRD, DRD-plus, and DRD look-alike[J]. *J Korean Med Sci*, 2018, 33(28): e184.
- [4] Cherian A, Paramasivan NK, Divya KP. Dopa-responsive dystonia, DRD-plus and DRD look-alike; a pragmatic review[J]. *Acta Neurol Belg*. 2021, 121(3): 613-623.
- [5] Weissbach A, Pauly MG, Herzog R, et al. Relationship of genotype, phenotype, and treatment in dopa-responsive dystonia; MDS-Gene review[J]. *Mov Disord*, 2022, 37(2): 237-252.
- [6] Fossbakk A, Kleppe R, Knappskog PM, et al. Functional studies of tyrosine hydroxylase missense variants reveal distinct patterns of molecular defects in doparesponsive dystonia[J]. *Hum Mutat*, 2014, 35: 880-890.
- [7] Szigetvari PD, Muruganandam G, Kallio JP, et al. The quaternary structure of human tyrosine hydroxylase; effects of dystonia-associated missense variants on oligomeric state and enzyme activity[J]. *J Neurochem*, 2019, 148: 291-306.
- [8] Wassenberg T, Geurtz BPH, Monnens L, et al. Blood, urine and cerebrospinal fluid analysis in TH and AADC deficiency and the effect of treatment[J]. *Mol Genet Metab Rep*. 2021, 27: 100762.
- [9] Furukawa Y, Kish S. Tyrosine hydroxylase deficiency[M]//Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, et al. *GeneReviews*, Seattle: University of Washington, 2017.
- [10] Willemsen MA, Verbeek MM, Kamsteeg E, et al. Tyrosine hydroxylase deficiency: a treatable disorder of brain catecholamine biosynthesis[J]. *Brain*, 2010, 133: 1810-1822.
- [11] 代丽芳, 丁昌红, 方方, 等. TH 基因变异致儿童酪氨酸羟化酶缺乏症的临床与遗传学分析[J]. *中华实用儿科临床杂志*, 2021, 36(8): 574-579.
- [12] Antelmi E, Stamelou M, Liguori R, et al. Nonmotor symptoms in dopa-responsive dystonia[J]. *Mov Disord Clin Pract*, 2015, 2(4): 347-356.
- [13] Wang Y, Wang C, Liu M, et al. Segawa syndrome caused by TH gene mutation and its mechanism[J]. *Front Genet*, 2022, 13:1004307.
- [14] 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, 33(6): 462-464.
- [15] Zheng X, Ying C, Jin N, et al. Novel phenotypes and deep intronic variant expand TH-associated dopa-responsive dystonia spectrum[J]. *Ann Clin Transl Neurol*, 2025, 12(5): 1093-1096.
- [16] Furukawa Y. Clinical and basic research on dopa-responsive dystonia; neuropathological and neurochemical findings[J]. *Juntendo Med J*, 2025, 71(1): 2-10.
- [17] Dong HY, Feng JY, Yue XJ, et al. Dopa-responsive dystonia caused by tyrosine hydroxylase deficiency: Three cases report and literature review[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2020, 99(33): e21753.
- [18] Li XY, Yang YM, Li LB, et al. Identification of TH variants in chinese dopa-responsive dystonia patients and long-term outcomes[J]. *Front Neurol*, 2021, 12: 644910.
- [19] Zhang W, Zhou Z, Li X, et al. Dopa-responsive dystonia in Chinese patients; Including a novel heterozygous mutation in the GCH1 gene with an intermediate phenotype and one case of prenatal diagnosis[J]. *Neurosci Lett*, 2017, 644: 48-54.
- [20] 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.
- [21] Yao CM, Deng YX, Wang YJ, et al. R233H mutation in patients with tyrosine hydroxylase deficiency and corresponding phenotypes: a study of four cases and literature review[J]. *J Integr Neurosci*, 2022, 21(1): 35.
- [22] Ban T, Cheng Y, Zhang Y, et al. Phenotypic, genotypic characteristics, and treatment strategies of pediatric tyrosine hydroxylase deficiency: a single-center retrospective analysis of 51 cases[EB/OL]. *Mov Disord Clin Pract*, Published online October 22, 2025. doi:10.1002/mdc3.70371.
- [23] Nygaard G, Szigetvari PD, Grindheim AK, et al. Personalized medicine to improve treatment of dopa-responsive dystonia—a focus on tyrosine hydroxylase deficiency[J]. *J Pers Med*, 2021, 11(11): 1186.
- [24] Tristán-Noguero A, Fernández-Carasa I, Calatayud C, et al. iPSC-based modeling of THD recapitulates disease phenotypes and reveals neuronal malformation[J]. *EMBO Mol Med*, 2023, 15(3): e15847.
- [25] Tristán-Noguero A, Borràs E, Molero-Luis M, et al. Novel protein biomarkers of monoamine metabolism defects correlate with disease severity[J]. *Mov Disord*, 2021, 36(3): 690-703.

(收稿日期:2025-10-19;修回日期:2025-10-25)

(本文编辑:侯晓林)