

尿素循环障碍及高氨血症的诊断与处理

郝虎 肖昕

【摘 要】 尿素循环障碍是临床上较为常见的一类遗传代谢病 ,是由于尿素循环相关 6 种主要酶的基因突变导致氨基酸分解代谢产生的氨不能通过尿素循环形成尿素排出体外 ,导致患儿出现血氨增高 ,引起一系列以脑功能障碍(拒乳、呕吐、嗜睡、昏迷、惊厥、共济失调、攻击性行为)为突出临床表现的一类疾病 ,是儿童高氨血症最常见的遗传学病因 ,总发病率约为 1/30 000。该病临床症状的严重程度与酶缺陷的程度呈正相关 ,酶的缺陷越重 ,患儿就发病越早 ,病情越重 ,部分轻度酶缺陷患儿可以出现间歇性发病或晚发病。由于高氨血症对神经系统损伤严重 ,因此早期诊断和治疗是改善预后 ,挽救患儿生命的关键。

【关键词】 尿素循环障碍 ,高氨血症 ,遗传代谢病

Diagnosis and treatment of urea cycle disorder and hyperammonemia Hao Hu Xiao Xin. Laboratory for Inborn Errors of Metabolism the Six Affiliated Hospital Sun Yat-sen University Guangzhou 510655 ,China

【Abstract】 Urea cycle disorder is a common inherited metabolic disorder and it is the most common genetic cause of hyperammonemia in children. The illness is believed to be caused by gene mutation of six main enzymes in urea cycle leading to ammonia ,which is produced by amino acid catabolism ,can't convert to urea through the urea cycle and be discharged through the urine. The manifestations of hyperammonemia turn out to be disorders of brain function (refusing to milk ,vomiting ,drowsiness ,coma ,convulsions ,ataxia ,aggressive behaviors). The incidence of this disease is 1/30 000. At the same time ,the severity of the clinical symptoms is connected with the extent of the enzymes defects. More serious the enzymes defected ,the earlier and worse the disease onsets. Some children with mild enzyme defects may intermittently attack or have a delay onset. Serious nervous system injuries can be found in hyperammonemia ,therefore ,early diagnosis and treatment must be ensured in order to decrease risk of mental injuries and damages or acute deaths.

【Key words】 Urea cycle disorder ,Hyperammonemia ,Inherited metabolic diseases

1 病因

人体内氨基酸分解代谢产生游离氨 ,对机体特别是神经系统有高度的毒性作用 ,氨通过 Krebs-Henseleit 循环或尿素循环转化为尿素而解毒^[1]。尿素循环经过 6 种主要的酶反应 :氨甲酰磷酸合成酶(carbamoyl phosphate synthetase ,CPS) ,鸟氨酸氨甲酰转移酶(ornithine transcarbamylase ,OTC) ,精氨酸琥珀酸合成酶(argininosuccinate synthetase ,AS) ,精氨酸琥珀酸裂解酶(argininosuccinate lyase ,AL) ,精氨酸酶(arginase ,ARG) ,N-乙酰谷氨酸合成酶(N-acetylglutamate synthetase ,NAGS)。其中任何一种酶出现基因突变均可导致尿素循环障碍(urea cycle enzyme defect ,UCED)。导致 UCED 的基因突变以点突变和小缺失突变为主 ,除 OTC 为 X 连锁显性遗传外 ,其他的均属常染色体隐性遗传。其中 OTC 和 AS 基因突变的发病率较高 ,分别为 1/80 000 和 1/70 000^[2]。

除了 UCED 以外 ,还有其他的先天性代谢病也可以导致高氨血症^[3]。如丙酸血症、甲基丙二酸血症、Citrin 缺陷病、异戊酸血症、多种羧化酶缺乏症、戊二酸血症 II 型、3-羟-3-甲基戊二酸血症、β-酮硫解酶缺乏症、中链脂肪酰辅酶 A 脱氢酶缺乏症、赖氨酸尿性蛋白不耐症、高氨血症-高鸟氨酸血症-同型瓜氨酸血症综合征、新生儿一过性高氨血症、胰岛素过度分泌/高氨血症综合征 ,一些疾病和药物也可导致高氨血症。

2 发病机制

高血氨的毒性作用机制与以下两方面相关 :一方面大量的氨进入脑组织 ,与脑细胞中的 α-酮戊二酸结合生成谷氨酸 ,氨也可与脑中的谷氨酸进一步结合生成谷氨酰胺。α-酮戊二酸是人体能量代谢中枢三羧酸循环中重要的代谢产物 ,大量 α-酮戊二酸被消耗可导致三羧酸循环发生障碍 ,ATP 生成减少 ,而人体大脑又是能量代谢最活跃的器官 ,能量代谢异常可损伤大脑功能 ;另一方面 ,谷氨酰胺在脑细胞内大量累积可使其渗透压增高 ,导致脑细胞水肿。由于大脑星形细胞富含谷氨酰胺合成酶 ,因此脑细胞水肿以星形细胞为

主,脑水肿可进一步导致供血不足,损伤神经和大脑功能^[4-5]。

3 临床表现

无论何种原因导致的高氨血症,其症状和体征以神经系统为主,且病情严重程度与酶的缺陷程度、血氨水平密切相关。酶的活性越低、发病越早、病情越重、预后越差。血氨在 $100 \sim 200 \mu\text{mol/L}$ 主要表现为兴奋、呕吐, $200 \sim 300 \mu\text{mol/L}$ 表现为意识障碍、惊厥, $300 \sim 400 \mu\text{mol/L}$ 表现为昏迷。按照发病时间可分为新生儿期高氨血症和晚期高氨血症。

新生儿期高氨血症患儿症状多于生后 1~5 d 出现,患儿体内酶活性完全缺乏或者极低。出生后 24~48 h 多无明显症状,在进食蛋白质饮食后逐渐出现拒乳、呕吐、呼吸急促、过度换气、体温不升、喂养困难、精神萎靡、嗜睡、昏睡,甚至昏迷、惊厥^[6]。患儿可出现肝大、脑水肿、血氨增高($>300 \mu\text{mol/L}$)、尿素氮降低($<0.357 \text{ mmol/L}$),容易被误诊为重症肺炎、脓毒症、脑出血、胃肠炎、脑炎、Reye 综合征^[7]、癫痫等疾病,可因抢救处理不当而死亡^[8]。

晚发型高氨血症可在多种年龄阶段出现,患儿体内的酶有一定活性,在进食大量蛋白质后诱发,症状多较轻,可呈间歇性发作。急性发作时可表现为呕吐、神经精神症状如共济失调、神志恍惚、激惹不安、发热和攻击性行为,也可出现嗜睡甚至昏迷,部分患儿症状不典型,可表现为厌食、头痛、运动智能发育迟缓。

4 诊断与鉴别诊断

(1) 血氨升高是诊断高氨血症的主要标准,患儿血氨水平常高于 $200 \mu\text{mol/L}$ 。因此对临床上

出现不能解释的呕吐、神经精神症状的患儿都要进行血氨检测。

(2) 血尿素测定:多正常或偏低。

(3) 血气分析:血氨增高可刺激呼吸中枢导致患儿呼吸深快,发生呼吸性碱中毒,有机酸血症患儿可发生严重并且顽固的代谢性酸中毒。(4) 质谱分析:利用气相色谱-质谱分析患儿尿液标本、串联质谱分析血液标本可以发现体内有机酸、氨基酸等各种成分异常,对于临床诊断具有重要意义^[9-10]。如 AS 和 AL 缺乏症患儿血液瓜氨酸明显增高,ALS 缺乏症患儿尿液中精氨酸代琥珀酸浓度特异性增高;ARG 缺乏症患儿体内精氨酸明显增高,OTC 缺乏症和 ASS 缺乏症尿液乳清酸中度增高,而 CPS 和 NAGS 缺乏症尿液乳清酸浓度降低或缺如。(5) 酶活性检查:对肝脏、肠黏膜、皮肤成纤维细胞、红细胞进行酶活性检测可确诊疾病。(6) 基因分析:基因分析有助于确诊疾病及分型,对于产前诊断也有重要意义。

由于导致血氨增高的原因比较多,也比较复杂,可通过以下步骤进行鉴别,见图 1。

5 治疗

治疗总的原则是减少氨的产生、增加氨的排除,具体可采取如下措施。

5.1 急性高氨血症的紧急治疗 (1) 立即停止摄食蛋白质,静脉输注足量的热量、液体和电解质。10% 的葡萄糖 $8 \sim 12 \text{ mg}/(\text{kg} \cdot \text{min})$;脂肪乳 $1 \text{ g}/(\text{kg} \cdot 24 \text{ h})$;必需氨基酸 $0.25 \text{ g}/(\text{kg} \cdot 24 \text{ h})$ 。(2) 苯甲酸钠 0.25 g/kg ,苯乙酸钠 0.25 g/kg ,精氨酸 $0.2 \sim 0.8 \text{ g/kg}$ 溶于 10% 的葡萄糖溶液 (20 ml/kg) 中,于 1~2 h 内静脉输注。此后每天

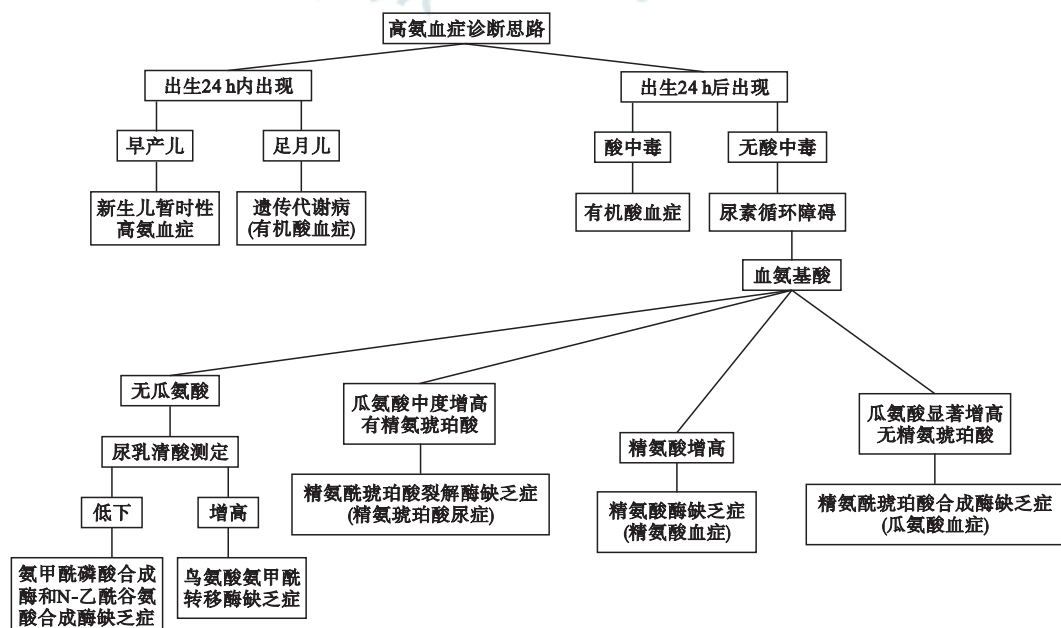


图 1 高氨血症诊断思路

按照上述剂量进行缓慢输注。(3) 如果上述治疗效果不佳,可立即开展透析。腹膜透析简单,容易操作,是比较实用有效的治疗方法。血液透析效果迅速,但对新生儿进行血管操作有一定的难度。连续性静脉-静脉血液滤过对于新生儿和婴幼儿是比较好的透析方式。如果没有透析条件,可交换输血并转运至有条件的医院进行抢救。

5.2 后期治疗 (1) 减少氨的生成 限制蛋白质摄入量 按照年龄予以限制 婴儿期 $1.5 \sim 2.0 \text{ g}/(\text{kg} \cdot \text{d})$; 幼儿期 $1.2 \sim 1.5 \text{ g}/(\text{kg} \cdot \text{d})$; 儿童期 $1 \text{ g}/(\text{kg} \cdot \text{d})$ 。摄入量的一半可用混合必需氨基酸代替。(2) 促进氨的排出:苯甲酸钠可与内源性甘氨酸结合生成马尿酸排出, 1 mol 苯甲酸钠可清除 1 mol 氨(以甘氨酸的形式),苯乙酸钠可与谷氨酰胺生成苯乙酸谷氨酰胺从尿中排出, 1 mol 苯甲酸钠可清除 2 mol 氨(以谷氨酰胺的形式)。苯乙酸钠有恶臭,患儿口服不易接受,可用苯丁酸钠代替。(3) 改变代谢途径:UCED 可通过旁路代谢方式降低血氨浓度。除 ARG 缺乏症(高精氨酸血症)患儿外,其他患儿都可补充精氨酸,使血浆精氨酸浓度维持在 $50 \sim 200 \mu\text{mol}/\text{L}$ 。对于 CPS 和 OTC 缺乏症患儿可补充精氨酸 $100 \sim 200 \text{ mg}/(\text{kg} \cdot \text{d})$,重症 CPS 和 OTC 缺乏症也可补充瓜氨酸 $200 \sim 400 \text{ mg}/(\text{kg} \cdot \text{d})$ 效果优于精氨酸。对于 AS 缺乏症(瓜氨酸血症)和 AL 缺乏症(精氨酰琥珀酸尿症)可补充精氨酸 $200 \sim 600 \text{ mg}/(\text{kg} \cdot \text{d})$ 。NAGS 缺乏症患儿可补充 N-氨甲酰谷氨酸口服, $100 \sim 300 \text{ mg}/(\text{kg} \cdot \text{d})$ 。(4) 支持疗法:口服广谱抗生素,抑制肠道细菌产氨,乳果糖通便,积极治疗脑水肿和呼吸衰竭,补充左旋肉碱,因为使用苯甲酸钠和苯乙酸钠易导致肉碱缺乏。重症患儿在病情稳定后可考虑肝移植。(5) 长期治疗:患儿神志恢复远落后于血氨的恢复,因此,在患儿神志清楚后,血氨多已降到相对安全的范围,需要对患儿进行长期治疗,包括限制蛋白质,口服苯甲酸钠和苯丁酸钠、精氨酸、瓜氨酸、肉碱。定期监测血氨、血谷氨酰胺浓度。

6 各种导致高氨血症的疾病特点

6.1 CPS 缺乏症和 N-乙酰谷氨酸合成酶缺乏症

CPS 缺乏症和 N-乙酰谷氨酸合成酶缺乏症有相似的临床症状和生化表现。多数患儿在生后数日内发病,表现为拒奶、呕吐、嗜睡、惊厥、昏迷。少数晚发型患儿以发作性呕吐、嗜睡,伴精神发育异常为特点。生化改变可见高氨血症、血谷氨酰胺和丙氨酸增高,尿中乳清酸降低或缺如。两者鉴别需要做酶活性分析,氨甲酰谷氨酸对 N-乙酰谷

氨酸合成酶缺乏症治疗有效。

6.2 OTC 缺乏症 是最常见的尿素循环障碍性疾病, X 连锁显性遗传,纯合子的男性病情重,多在新生儿期和婴幼儿期发病,杂合子的男性也比女性病情重,约 75% 的女性杂合子可无临床症状。重症患儿多在生后数日内发生拒奶、呕吐、嗜睡、惊厥、昏迷甚至死亡。轻症患儿表现为发作性呕吐、共济失调、精神发育迟缓、激惹、攻击性行为。多在进食高蛋白食物、感染等诱发因素下发作,多数患儿有智力落后、脑电图异常、肝脏肿大、肝功能异常。质谱检测可见尿乳清酸增高,血谷氨酰胺和丙氨酸增高常继发于高氨血症。可使用苯甲酸钠和苯丁酸钠、精氨酸、瓜氨酸治疗,重症患儿可选择透析治疗,肝移植的疗效值得肯定。

6.3 AS 缺乏症 也称瓜氨酸血症,临床表现轻重不一,重症患儿多在新生儿期发病,症状与 OTC 缺乏症和 CPS 缺乏症相似,预后不良。轻症发病缓慢,有频繁呕吐、体重不增、智力落后、毛发干枯易断。质谱检测见血浆瓜氨酸增高,尿乳清酸增高。治疗与其他尿素循环障碍性疾病相同。

6.4 AL 缺乏症 也称精氨酰琥珀酸尿症,可分为轻、中、重三型。轻型有轻度高血氨,尿有少量精氨酰琥珀酸,无明显临床症状。中型在婴儿期逐渐出现生长发育迟滞,智力发育落后,发作性呕吐,肝大,毛发异常(干枯、脆而易断,显微镜下可见干发小结,与结节性脆发症类似)。重症患儿生后数日出现严重高血氨、呕吐、嗜睡、昏迷,病死率高。质谱检测可见精氨酰琥珀酸在血浆、尿液、脑脊液中显著增高,伴有瓜氨酸中度增高,血谷氨酰胺和丙氨酸非特异性增高。治疗与其他尿素循环障碍性疾病相同。

6.5 精氨酸酶缺乏症 也称高精氨酸血症,该病与其他尿素循环障碍疾病显著不同的是起病隐匿,生后数月或数年内无症状,逐渐出现剪刀步、进行性痉挛性瘫痪、舞蹈样手足徐动症、智力发育迟缓或倒退、癫痫发作、肝大。严重高氨血症少见。质谱检测可见精氨酸在血浆、尿液、脑脊液中显著增高,尿液中赖氨酸、胱氨酸、鸟氨酸、乳清酸可增高。本病治疗不能使用精氨酸^[12]。

6.6 新生儿一过性高氨血症 轻度患儿血氨水平在 $40 \sim 50 \mu\text{mol}/\text{L}$,持续 6 ~ 8 周,可无明显症状。重症患儿可有严重高血氨,血氨水平高达 $4000 \mu\text{mol}/\text{L}$,多数为早产儿并伴有呼吸窘迫,质谱检测可见血谷氨酰胺和丙氨酸、瓜氨酸增高。治疗后高氨血症可以痊愈,正常蛋白质饮食也不再发。

6.7 高鸟氨酸血症-高氨血症-同型瓜氨酸尿症综合征 高鸟氨酸血症-高氨血症-同型瓜氨酸尿症综合征是 SLC25A15 基因突变而导致胞浆中的鸟氨酸不能转运到线粒体内部,引起胞浆内鸟氨酸堆积而线粒体内鸟氨酸不足,瓜氨酸增高是由于线粒体内鸟氨酸缺乏导致氨基甲酰磷酸与赖氨酸反应生成同型瓜氨酸。可在任何年龄发病,发病时表现为拒食、呕吐、嗜睡、昏迷,如果没有及时治疗,可逐渐出现下肢无力、深部腱反射亢进、痉挛、运动发育迟缓等。质谱检测可见血浆中鸟氨酸增高,尿液中同型瓜氨酸、乳清酸、尿嘧啶增高。可用精氨酸、苯甲酸钠、苯丁酸钠、瓜氨酸、鸟氨酸治疗,经过上述治疗的患者大多血氨控制理想,预后良好^[13]。

6.8 赖氨酸尿性蛋白质不耐受 也称家族性蛋白不耐症。赖氨酸尿性蛋白质不耐受是 SLC7A7 基因突变导致表达于小肠和肾小管上皮细胞基侧膜的 $y^{(+)}$ LAT-1 蛋白缺陷导致,该蛋白功能是负责吸收赖氨酸、精氨酸和鸟氨酸等双碱性氨基酸。精氨酸和鸟氨酸均为尿素循环的中间产物,其缺乏被认为是赖氨酸尿性蛋白质不耐受高氨血症的产生原因。临床表现有拒食、恶心、厌食蛋白、呕吐和轻度腹泻,摄入大量蛋白质后可出现高氨血症发作。患儿可有肝大、生长发育迟缓、肌张力低下、间质性肺炎、肾小球肾炎。质谱检测血浆赖氨酸、精氨酸、鸟氨酸水平降低,丝氨酸、甘氨酸、瓜氨酸、脯氨酸、丙氨酸和谷氨酰胺水平升高。尿液

中乳清酸、赖氨酸增高。治疗要低蛋白饮食,口服瓜氨酸、赖氨酸。

参 考 文 献

- [1] Iraj Rezvani. Nelson textbook of pediatrics[M]. 17th edition. America Elsevier Pte Ltd 2007 521.
- [2] 陆国辉,徐湘民. 临床遗传咨询[M]. 北京:北京大学医学出版社 2007 312.
- [3] Bik-Multanowski M. Inherited hyperammonemia[J]. Przegl Lek, 1998, 55(6): 337.
- [4] Connelly A, Cross JH, Gadian DG, et al. Magnetic resonance spectroscopy shows increased brain glutamine in ornithine carbamoyl transferase deficiency[J]. Pediatr Res, 1993, 33(6): 73-81.
- [5] Tuchinan M, Yudkoff M. Blood levels of ammonia and nitrogen scavenging amino acids in patients with inherited hyperammonemia[J]. Mol Genet Metab, 1999, 66(1): 10-15.
- [6] 周兆群,江涛,蔡爱东. 尿素循环障碍一例[J]. 中国小儿急救医学 2010, 2(17): 188.
- [7] 余升,易小莲. 先天性尿素循环障碍致瑞氏综合征 1 例[J]. 实用医学杂志 2012, 23(28): 3955-3956.
- [8] 杨艳玲,孙芳,钱宁,等. 尿素循环障碍的临床和实验室筛查研究[J]. 中华儿科杂志 2005, 43(5): 331-334.
- [9] 高平明,郝虎,李思涛,等. 尿素酶预处理-气相色谱-质谱技术筛查遗传代谢高危儿[J]. 中华实用儿科临床杂志 2012, 27(20): 1569-1571.
- [10] 肖昕,郝虎. 质谱技术在小儿遗传代谢病筛查中的应用[J]. 中国新生儿科杂志 2013, 28(1): 3-6.
- [11] 李秀珍,刘丽. 尿素循环障碍的诊断与急诊处理[J]. 中国小儿急救医学 2008, 15(1): 88-89.
- [12] 李一帆,邱文娟. 精氨酸血症的发病机制及治疗进展[J]. 国际儿科学杂志 2014, 41(1): 12-12.
- [13] 宋元宗. 尿素循环障碍研究进展[J]. 中国实用儿科杂志, 2009, 24(3): 168-170.

(收稿日期 2014-03-31)

(本文编辑 李巍)

· 《PEDIATRIC CRITICAL CARE MEDICINE》主论文直通车 ·

脓毒性休克早产儿血流动力学变化:前瞻性观察性研究/Hemodynamic changes in preterm neonates with septic shock: a prospective observational study. Saini SS, Kumar P, Kumar RM. Pediatr Crit Care Med 2014, 15(5): 443-450.

关键词 功能性超声心动图;血流动力学变化;心肌功能障碍;新生儿;脓毒性休克;血管调节功能障碍

摘要

目的 采用功能性超声心动图评估脓毒性休克早产儿血流动力学变化并研究血管活性药对血流动力学参数的影响。

设计 前瞻性观察性研究。

场所 3 级 NICU。

对象 纳入 52 例脓毒性休克早产儿(休克组)以及相同例数胎龄和娩出时间相匹配的健康新生儿(对照组)。

测量指标 经超声心动图分别测量休克组患儿首次液体复苏时、应用血管活性药物前及用药后 30~40 min 的功能性血流动力学参数(左右心室输出量、射血分数、等容舒张时间、早期被动/晚期主动峰值速度)。对照组仅于入组后评

估 1 次。采用配对 t 检验或秩和检验对比休克组 and 对照组间多个血流动力学变量。

主要结果 休克组基线左心室输出量显著高于对照组,中位数(四分位数间距)分别为 305(204, 393) ml/(kg·min) 及 233(204, 302) ml/(kg·min) ($P < 0.001$),但组间射血分数相似(55 ± 12)% vs (55 ± 5)% ($P = 0.54$)。组间其他血流动力学参数亦有可比性。静点血管活性药物后,心率由基线水平的(152 ± 18)次/min 升至(161 ± 18)次/min ($P \leq 0.001$),右心室输出量(中位值及四分位数间距)由基线水平的 376(286, 468) ml/(kg·min) 升至 407(323, 538) ml/(kg·min) ($P = 0.018$) 均明显上升,但左心室输出量及射血分数无明显改变。

结论 脓毒性休克早产儿左心室输出量升高而射血分数正常。这提示早产儿脓毒性休克主要由血管调节功能障碍所致。应用血管活性药物可显著提高右心室输出量,该效应主要源于心率的增快。

(首都医科大学附属北京儿童医院 方伯梁 译 钱素云 校)