

- erammonemia-homocitrullinuria syndrome [J]. Orphanet J Rare Dis, 2015, 10: 29.
- [6] Waisbren SE, Cuthbertson D, Burgard P, et al. Biochemical markers and neuropsychological functioning in distal urea cycle disorders [J]. J Inher Metab Dis, 2018, 41(4): 657-667.
- [7] Görker I, Tüzün U. Autistic-like findings associated with a urea cycle disorder in a 4-year-old girl [J]. J Psychiatry Neurosci, 2005, 30(2): 133-135.
- [8] Kyo M, Mii H, Takekita Y, et al. Case of adult-onset type II citrullinemia treated as schizophrenia for a long time [J]. Psychiatry Clin Neurosci, 2015, 69(5): 306-307.
- [9] Mathias RS, Kostiner D, Packman S. Hyperammonemia in urea cycle disorders: role of the nephrologist [J]. Am J Kidney Dis, 2001, 37(5): 1069-1080.
- [10] Summar ML, Mew NA. Inborn Errors of metabolism with hyperammonemia: urea cycle defects and related disorders [J]. Pediatr Clin North Am, 2018, 65(2): 231-246.
- [11] Chopra A. Valproate-induced hyperammonemic encephalopathy: an update on risk factors, clinical correlates and management [J]. Gen Hosp Psychiatry, 2012, 34: 290-298.
- [12] Nia S. Psychiatric signs and symptoms in treatable inborn errors of metabolism [J]. J Neurol, 2014, 261( Suppl 2): S559-568.
- [13] 孙丽莹, 朱志军, 魏林, 等. 肝移植治疗儿童遗传代谢性疾病42例 [J]. 中华器官移植杂志, 2017, 38(6): 337-342.
- [14] 杨艳玲. 高氨血症和尿素循环障碍 [M]. // 顾学范, 叶军. 新生儿疾病筛查 [M]. 上海: 上海科学技术文献出版社, 2003: 227-233.
- [15] 杨艳玲. 血氨检测有助于脑病、肝病的病因诊断 [J]. 中国医刊, 2006, 41(3): 18-21.

(2021-09-15 收稿)

DOI: 10.19538/j.ek2021100613

## 尿素循环障碍的药物治疗

李 敏<sup>1a</sup>, 陈哲晖<sup>1b</sup>, 周 颖<sup>1a</sup>, 李若茗<sup>1a, 2a</sup>, 杨艳玲<sup>1b</sup>,  
崔一民<sup>1a, 2a, 2b</sup>

**【摘要】** 先天性尿素循环障碍是一类严重的遗传代谢病, 由于尿素循环中的酶缺陷所致, 发病率低, 致残率及致死率高。由于病因及个体生活状态不同, 患者临床表现各异, 半数患者发生高氨血症, 造成急性或慢性脑损伤及肝损害, 需要个体化饮食、药物治疗及肝移植治疗。尿素循环障碍的主要

基金项目: 国家科技重大专项[2018ZX09721003-008, 2017ZX09304029-006-001]

作者单位: 1北京大学第一医院 a药学部, b儿科, 北京 100034; 2北京大学 a药学院药事管理与临床药理学系, b临床药理研究所, 北京 100191

通讯作者: 崔一民, 电子信箱: bdyyljd@126.com

治疗原则是减少体内氨生成, 促进氨排泄, 降低血氨, 尽可能防治高氨血症。氮清除剂作为尿素循环障碍治疗的核心药物, 通过与甘氨酸或谷氨酰胺结合, 消耗体内多余的氨。文章对氮清除剂等降氨药物的药理作用、药代动力学特征及临床应用等方面进行阐述, 以期临床合理用药提供参考。

**【关键词】** 氮清除剂; 尿素循环障碍; 高氨血症; 苯甲酸钠; 苯丁酸钠

中图分类号: R 72 文献标志码: A

**Drug treatment for urea cycle disorders** LI Min\*, CHEN Zhe-hui, ZHOU Ying, et al. \*Department of Pharmacy, Peking University First Hospital, Beijing 100034, China  
Corresponding author: CUI Yi-min, E-mail: bdyyljd@126.com

**Abstract** Congenital urea cycle disorders are severe inherited metabolic diseases caused by the enzyme deficiency with low morbidity and high mortality. Due to different pathogenic causes and personal conditions, the patients present with different clinical manifestations. About half of the patients with urea cycle disorders have hyperammonemia, which results in acute or chronic brain and liver damage. Individualized diet, ammonia lowering drugs or liver transplantation should be considered for the treatment. The main treatment principle of urea cycle disorders is to lower blood ammonia by reducing ammonia generation and promoting ammonia excretion. As the core drugs of urea cycle disorders, nitrogen scavengers consume the excess ammonia in the body by combining with glycine or glutacrylamide. The pharmacological action, pharmacokinetic characteristics and clinical study of nitrogen scavenger and other ammonia lowering drugs were reviewed in this paper in order to provide reference for rational clinical use of nitrogen scavenger.

**Keywords** nitrogen scavenger; urea cycle disorders; hyperammonemia; sodium benzoate; sodium butyrate

氨是一种强毒性的神经毒素, 由氨基酸和核酸自然分解产生, 健康人血氨低于60 μmol/L。正常情况下, 尿素循环通过6种关键酶的作用将氨转化为尿素, 随尿液从肾脏排出。这6种酶依次为N-乙酰谷氨酸合成酶(N-acetylglutamate synthase, NAGS)、氨甲酰磷酸合成酶1(carbamoylphosphate synthetase 1, CPS1)、鸟氨酸氨甲酰基转移酶(ornithine transcarbamylase, OTC)、精氨酸琥珀酸合成酶(argininosuccinate synthetase, ASS)、精氨酸琥珀酸裂解酶(argininosuccinatelyase, ASL)和精氨酸酶(arginase 1, ARG1), 前3种位于线粒体内, 后3种存在于细胞质中<sup>[1]</sup>。以上6种酶及相关载体结构或功

能缺陷,就会影响尿素合成,引起不同类型的尿素循环障碍,包括CPS1缺乏症、OTC缺乏症、瓜氨酸血症1型( ASS缺乏症)、希特林蛋白缺乏症、精氨酸血症( ARG1缺乏症)、NAGS缺乏症、精氨酸琥珀酸尿症( ASL缺乏症)和高鸟氨酸血症-高氨血症-同型瓜氨酸尿症( hyperornithinemia-hyperammonemia-homocitrullinuria, HHH) 综合征等疾病。

先天性尿素循环障碍是一组由于基因缺陷引起的罕见病,国外报道发病率为1/69 000~1/51 946<sup>[2-3]</sup>。由于病因、饮食和健康状况的不同,患者临床表现各异,缺乏特异性。约半数患者发生高氨血症,病死率高达25%~50%,幸存者常伴有不同程度的神经精神疾病<sup>[4]</sup>。国内外已形成尿素循环障碍的部分诊疗共识,主要治疗原则是减少氨的生成,促进氨排泄,稳定血氨,防治高氨血症,以避免脑、肝损伤<sup>[4]</sup>。急性期治疗原则主要是生命支持,尽快降血氨,稳定内环境,保护重要器官,必要时进行血液透析。长期治疗原则是维持患者生长发育及器官功能,预防高氨血症发作<sup>[5]</sup>。

本文对氮清除剂及氨基酸补充剂等降氨药物的药理作用、药代动力学特征及临床应用等方面进行总结,以期临床合理用药提供参考(表1)。

## 1 氮清除剂

氮清除剂是尿素循环障碍治疗的核心药物,可绕过尿素循环与甘氨酸或谷氨酰胺结合来消耗体内多余的氨,促进氨排泄,发挥降氨作用<sup>[4]</sup>。主要药物包括苯甲酸钠、苯乙酸钠、苯丁酸钠、苯丁酸甘油酯(表1)。

**1.1 苯甲酸钠** 苯甲酸钠是最早用于治疗尿素循环障碍的药物,具有不良反应少、价格低等优点,欧洲使用未上市的口服剂型居多<sup>[4]</sup>,国外上市产品为苯甲酸钠-苯乙酸钠注射液(AMMONUL<sup>®</sup>)。

口服后的苯甲酸钠在肝脏内与内源性甘氨酸结合形成马尿酸,消耗一单位氮,马尿酸在12 h内经肾脏迅速排泄(最初4 h内可达给药量的97%)。静脉滴注则呈非线性药代动力学特征,其达峰时间约为1.5 h,总清除率在健康受试者中随剂量增加而下降<sup>[6]</sup>。

已有多项研究证实苯甲酸钠对降低尿素循环障碍患者的血氨明显有效,治疗后可将血氨维持在正常范围内<sup>[7]</sup>,且对儿童的降氨效果与成人相似<sup>[6]</sup>。据欧盟尿素循环障碍诊断和管理指南推荐,苯甲酸钠在儿童急性期和维持期的用法用量有所不同,

急性期应静脉给药,用10%葡萄糖溶液配制,负荷量250 mg/kg,在90~120 min内输注,维持剂量每日250~500 mg/kg,如进行血液净化治疗,维持剂量增加至每日350 mg/kg。每天最大量不超过12 g。当患者血氨降低且维持在稳定水平后,推荐口服每日100~250 mg/kg,分3~4次口服,每日最大量不超过12 g<sup>[4]</sup>。由于苯甲酸钠颗粒、片剂或未稀释的液体剂剂均可引起黏膜炎或胃炎,建议随餐服用,每日4次<sup>[4]</sup>(表1)。苯甲酸钠粉剂气味令人难以忍受,会影响患者的依从性<sup>[8]</sup>。

从生化代谢角度来看,苯甲酸钠可能消耗乙酰辅酶A,继而引起线粒体功能障碍及葡萄糖苷酶生成减少。长期或大剂量使用苯甲酸钠可能会引起低钾血症或代谢性酸中毒,应监测电解质水平。欧洲共识提示当血液苯甲酸浓度>2 mmol/L会产生毒性<sup>[4]</sup>。

**1.2 苯乙酸钠** 苯乙酸钠在体内与谷氨酰胺结合形成苯乙酰谷氨酰胺,后者代替氮素消耗两单位氨,并以尿液形式排出。静脉滴注的苯乙酸钠呈非线性药代动力学特征,达峰时间约为2 h。苯乙酸钠的总清除率随剂量增加有所下降<sup>[6]</sup>。目前国外获批的药物为苯甲酸钠-苯乙酸钠注射液(AMMONUL<sup>®</sup>),用法用量同苯甲酸钠(表1)。

需要注意的是,苯乙酸钠首选中央静脉给药,因为经周围静脉给药会发生氧化,药物外渗可能引起皮肤坏死。由于苯乙酸钠含钠,肝肾功能不全、充血性心力衰竭或盐诱发的水肿者慎用,不良反应有低血压、低钾血症、代谢性酸中毒等<sup>[6]</sup>,但有研究提示尿素循环障碍患者出现的神经系统不良反应可能与苯乙酸钠无关<sup>[9]</sup>。

**1.3 苯丁酸钠** 苯丁酸钠作为苯乙酸的前药,可在体内经 $\beta$ -氧化代谢成苯乙酸,后者与谷氨酰胺共轭生成苯乙酰谷氨酰胺,苯乙酰谷氨酰胺可消耗两单位氨并以尿液形式排出。本药片剂及粉剂口服后达峰时间分别为1.35 h和1 h,静脉注射达峰时间为30~60 min。绝大多数药物可在24 h内以苯乙酰谷氨酰胺形式随尿排泄,少量以原形及苯乙酸钠形式排泄。总体清除率为18 mg/(kg·h)。苯丁酸钠片剂和粉剂已在欧盟和美国已获批。国产仿制药苯丁酸钠散已获批上市。

欧盟尿素循环障碍诊疗指南推荐,患者急性期应静脉注射苯丁酸钠,初始剂量250 mg/kg,90 min以上输注完毕;维持剂量每小时10 mg/kg,可根据反应进行调整。维持期可通过口服、胃管或鼻饲管用药,

儿童体重 < 20 kg时,每日剂量100~250 mg/kg;体重 ≥ 20 kg, 2~5.5 g/m<sup>2</sup>,每日最大量不超过12 g。本药可终身服用,或服用至肝移植术后(表1)。苯丁酸钠也可引起黏膜炎或胃炎,建议随餐服用,每日四次。本药无臭,但体内代谢物可引起身体异味,影响患者用药依从性。

苯丁酸钠每克含125 mg钠,故用药期间应维持低钠饮食。一项553例尿素循环障碍患者纵向研究结果显示,在考虑多个混杂协变量的情况下,苯丁酸钠仍能独立影响血浆中支链氨基酸水平<sup>[10]</sup>。也有报道显示服用苯丁酸钠的患者有出现血液低白蛋白水平的风险,可能与苯丁酸钠消耗亮氨酸和谷氨酰胺等支链氨基酸有关,因此应定期监测血浆支链氨基酸水平<sup>[11]</sup>。曾有报道提示苯丁酸钠会导致25%女性患者闭经或月经功能障碍<sup>[12]</sup>。此外,少数服用苯丁酸钠的患者出现代谢性酸中毒、碱中毒、高氯血症、高尿酸血症、低钾血症、低磷血症、高钠血症等不良反应。由于药物成分中含钠,高血压、心力衰竭、肝肾功能不全或其他与钠潴留有关的水肿状态患者慎用。此外,与氟哌啶醇、丙戊酸盐、皮质类固醇类合用可能导致高氨血症;与丙磺舒合用可影响苯丁酸盐代谢产物的肾脏排泄,需谨慎合用这些药物<sup>[13]</sup>。

**1.4 苯丁酸甘油酯** 苯丁酸甘油酯为无味、无色至淡黄色澄明液体口服液,Ravicti®分别于2013年和2015年经美国药品监督管理局和欧洲药品监督管理局获批上市<sup>[14]</sup>。苯丁酸甘油酯是苯丁酸的前体药物,口服给药后在胃肠道经酯酶水解释放苯丁酸,苯丁酸进一步β-氧化为苯乙酸,苯乙酸再

与谷氨酰胺共轭生成苯乙酰谷氨酰胺消耗两单位氨,并以尿液形式排出。与其他氮清除剂相比,苯丁酸甘油酯具有以下优点:不含有钠离子,口服液无味,方便喂服,由肠道中的胰腺酶分解而非胃内分解,可缓解苯丁酸钠相关的胃肠道不良反应<sup>[15]</sup>。与苯丁酸钠相比,苯丁酸甘油酯吸收更快,缓释特性可延长药物作用时间,保证昼夜稳定的血氨控制效果<sup>[15]</sup>,同时确保药物更多地进入体循环后转化有效代谢物苯乙酸<sup>[16]</sup>。

苯丁酸甘油酯为口服液,降氨起效较慢,不适用于高氨血症急性期治疗,欧盟尿素循环障碍诊疗指南推荐长期维持治疗,体重 < 20 kg的患者每日服用100~250 mg/kg;体重 ≥ 20 kg的患者日剂量为2~5.5 g/m<sup>2</sup>,每日最大剂量12 g,随餐服用(表1)。3项设计相似的苯丁酸甘油酯与苯丁酸钠的短期疗效比较的研究共纳入65名成人或儿童患者,结果展示出苯丁酸甘油酯良好的降氨能力,且24 h血氨浓度与苯丁酸甘油的缓释行为一致,夜间血氨浓度控制情况较苯丁酸钠更好<sup>[17]</sup>。Diaz等<sup>[18]</sup>对接受苯丁酸甘油酯治疗的45例儿童和43例成人尿素循环障碍患者进行了24个月的随访研究,儿童和成人患者的平均血氨水平可稳定保持在正常上限(35 μmol/L)以内。最近研究证实2个月以下的尿素循环障碍患儿服用苯丁酸甘油酯后血氨下降<sup>[19]</sup>。

从生化角度来看,氮清除剂与甘氨酸或谷氨酰胺结合时,也可与其他内源性物质如乙酰辅酶A、支链氨基酸等结合,因此反复滴注或给予高剂量会使氮清除剂系统饱和,增加药物蓄积和毒性风险,其毒性的临床表现与酮症酸中毒相似<sup>[4]</sup>,临

表1 尿素循环障碍治疗用降氨药物的用法、剂量及适应证

药物	用药方式	每日剂量(急性期及维持期不同)	适应证	是否获得中国国家药品监督管理局批准
苯甲酸钠	口服	100~500 mg/kg;每日不超过12 g	尿素循环障碍引起的高氨血症	否
苯乙酸钠(注射剂为苯甲酸钠-苯乙酸钠注射液)	口服, 静脉滴注	初始剂量250 mg/kg, 90 min以上输注完毕;维持剂量每小时10 mg/kg	尿素循环障碍引起的高氨血症	否
苯丁酸钠	口服, 静脉滴注	体重 < 20 kg, 100~250 mg/kg;体重 ≥ 20 kg, 2~5.5 g/m <sup>2</sup> ;每日不超过12 g	尿素循环障碍引起的高氨血症	是
苯丁酸甘油酯	口服, 静脉滴注	体重 < 20 kg, 100~250 mg/kg;体重 ≥ 20 kg, 2~5.5 g/m <sup>2</sup> ;每日不超过12 g	尿素循环障碍引起的高氨血症	否
精氨酸	口服, 静脉滴注	体重 < 20 kg, 100~200 mg/kg;体重 ≥ 20 kg, 2~6 g/m <sup>2</sup> ;每日不超过6 g	精氨酸血症以外的高氨血症	是
精氨酸谷氨酸	静脉滴注	成人每日20 g, 缓慢滴注2 h以上	慢性肝病引起的高氨血症的辅助治疗	是
瓜氨酸	口服	100~200 mg/kg;每日不超过6 g	瓜氨酸血症以外的高氨血症	否
N-氨甲酰谷氨酸(卡谷氨酸)	口服	10~100 mg/kg	NAGS缺乏症	否



床应留意甄别并积极进行治疗药物监测。在缺乏治疗药物监测下,血清阴离子间隙  $> 15\text{meq/L}$  和阴离子间隙  $> 6\text{meq/L}$  可能提示药物蓄积和毒性风险增加<sup>[20]</sup>。另外,使用氮清除剂应常规监测血清蛋白及血氨、谷氨酸、精氨酸水平。长期治疗或大剂量给药后可能会引起低钾血症或代谢性酸中毒,应按时监测肝肾功能、电解质水平<sup>[4]</sup>。

## 2 氨基酸补充剂

除了氮清除剂外,L-精氨酸和L-瓜氨酸等氨基酸也可以改善尿素循环,促进排氨。

**2.1 L-精氨酸** 精氨酸作为毒性最小的氨基酸,是鸟氨酸的前体,可通过鸟氨酸循环来促使肝脏将血氨转化为尿素排出体外,维持体内氮平衡<sup>[21]</sup>。精氨酸可用于除精氨酸血症以外的尿素循环障碍患者,对瓜氨酸血症和ASL缺乏症疗效甚好(表1)。盐酸精氨酸最好通过中央静脉给药,如发生外渗可引起组织坏死。高剂量盐酸精氨酸可引起代谢性酸中毒,可以同时给予碳酸氢钠<sup>[20]</sup>。

**2.2 精氨酸谷氨酸** 精氨酸谷氨酸注射液是一种有效的降血氨药物,能够在体内分解为精氨酸和谷氨酸。精氨酸可增加肝脏ARG1活性,促使血氨转化为尿素排出,而谷氨酸能与血中过多的氨结合形成谷氨酰胺随尿排出,防止肝性脑病。JAMA早在1964年曾发表过精氨酸谷氨酸具有良好的辅助降氨价值的报道,同时提示若患者伴有酸中毒症状,应优选精氨酸谷氨酸注射液而非盐酸精氨酸注射液,以避免加重机体的降氨负担。该药优势在于不增加钠和钾的摄入量<sup>[21]</sup>(表1)。

**2.3 L-瓜氨酸** 瓜氨酸经鸟氨酸氨甲酰基转移酶由鸟氨酸和氨甲酰磷酸合成,可用于降血氨。日本在一项43例尿素循环障碍患者的研究中证实L-瓜氨酸能够有效降低血氨,增加蛋白质摄入量,并改善患者的营养状况<sup>[22]</sup>。在NAGS缺乏症、CPS1缺乏症、OTC缺乏症和HHH综合征患者中,L-瓜氨酸可以替代L-精氨酸多消耗一单位氮,但尚无两者疗效比较的研究<sup>[20]</sup>(表1)。值得注意的是,L-瓜氨酸不能用于静脉注射<sup>[4]</sup>,是该药的治疗局限和难题。

**2.4 N-氨甲酰谷氨酸(卡谷氨酸)** N-氨甲酰谷氨酸作为N-乙酰谷氨酸的替代物可以激活CPS1,成为治疗NAGS缺乏症的一线药物,并可作为不明原因的急性高氨血症的急救治疗药物(Carbaglu<sup>®</sup>)<sup>[4]</sup>。但除代谢危象期间外,仅NAGS缺乏症氨甲酰谷氨

酸(口服)治疗的适应证。有病例报道证实其疗效很好<sup>[23]</sup>,但也有研究发现N-氨甲酰谷氨酸对不同基因突变导致的CPS1缺乏的患者疗效不同,可能由于作用位点不同,提示CPS1酶残留活性较低的患者,应谨慎使用<sup>[24]</sup>。此外,应定期监测所有尿素循环障碍患者的血液肉碱代谢状态,以防治继发性肉碱缺乏症,及时补充左卡尼汀。

## 参考文献

- [1] 宋元宗.尿素循环障碍研究新进展[J].中国实用儿科杂志,2009,24(3):168-171.
- [2] Nettesheim S,Kölker S,Karall D,et al.Incidence,disease onset and short-term outcome in urea cycle disorders –cross-border surveillance in Germany,Austria and Switzerland [J]. Orphanet J Rare Dis,2017,12(1):111.
- [3] Summar ML,Koelker S,Freedenberg D,et al.The incidence of urea cycle disorders [J]. Mol Genet Metab,2013,110(1-2):179-180.
- [4] Häberle J,Burlina A,Chakrapani A,et al.Suggested guidelines for the diagnosis and management of urea cycle disorders:First revision [J]. J Inher Metab Dis,2019,42(6):1192-1230.
- [5] 杨艳玲.从病例开始学习遗传代谢病[M].北京:人民卫生出版社,2018.
- [6] Cangene BioPharma,LLC. AMMONUL<sup>®</sup> (sodium phenylacetate and sodium benzoate) injection, for intravenous use [EB/OL]. (2020-12-22) [2021-08-21]. [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2020/020645s012bl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2020/020645s012bl.pdf).
- [7] Husson MC,Schiff M,Fouilhous A,et al.Efficacy and safety of i.v. sodium benzoate in urea cycle disorders:a multicentre retrospective study [J]. Orphanet J Rare Dis,2016,11(1):127.
- [8] Maines E,Urru SAM,Burri E,et al.Formulation and clinical evaluation of sodium benzoate oral solution for the treatment of urea cycle disorders in pediatric patients [J]. AAPS Pharm Sci Tech,2020,21(3):100.
- [9] Mokhtarani M,Diaz GA,Rhead W,et al.Elevated phenylacetic acid levels do not correlate with adverse events in patients with urea cycle disorders or hepatic encephalopathy and can be predicted based on the plasma PAA to PAGN ratio [J]. Mol Genet Metab,2013,110(4):446-453.
- [10] Burrage LC,Jain M,Gandolfo L,et al.Sodium phenylbutyrate decreases plasma branched-chain amino acids in patients with urea cycle disorders [J]. Mol Genet Metab,2014,113(1-2):131-135.
- [11] Scaglia F.New insights in nutritional management and amino acid supplementation in urea cycle disorders [J]. Mol Genet Metab,2010,100(Suppl 1):S72-76.
- [12] Batshaw ML,MacArthur RB,Tuchman M.Alternative pathway therapy for urea cycle disorders:twenty years later [J]. J Pediatr,2001,138(1 Suppl):S46-454.
- [13] BUPHENYL<sup>®</sup> (sodium phenylbutyrate) Tablets & Powder [EB/OL]. (2009-03-31) [2021-08-21]. <https://www.accessdata.fda.gov/>

- drugsatfda\_docs/label/2009/020572s016,020573s015lbl.pdf.
- [14] Horizon Therapeutics, LLC. RAVICTI® (glycerol phenylbutyrate) oral liquid [EB/OL]. (2019-10-04 [2021-08-21]). [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2019/203284s011lbl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2019/203284s011lbl.pdf).
- [15] Guha M. Urea cycle disorder drug approved [J]. Nat Biotechnol, 2013, 31(4):274.
- [16] Monteleone JPR, Mokhtarani M, Diaz GA, et al. Population pharmacokinetic modeling and dosing simulations of nitrogen-scavenging compounds: disposition of glycerol phenylbutyrate and sodium phenylbutyrate in adult and pediatric patients with urea cycle disorders [J]. J Clin Pharmacol, 2013, 53(7):699-710.
- [17] Diaz GA, Krivitky LS, Mokhtarani M, et al. Ammonia control and neurocognitive outcome among urea cycle disorder patients treated with glycerol phenylbutyrate [J]. Hepatology, 2013, 57(6):2171-2179.
- [18] Diaz GA, Schulze A, Longo N, et al. Long-term safety and efficacy of glycerol phenylbutyrate for the management of urea cycle disorder patients [J]. Mol Genet Metab, 2019, 127(4):336-345.
- [19] Longo N, Diaz GA, Konecki UL, et al. Glycerol phenylbutyrate efficacy and safety from an open label study in pediatric patients under 2 months of age with urea cycle disorders [J]. Mol Genet Metab, 2021, 132(1):19-26.
- [20] Conference UCD. Consensus statement from a conference for the management of patients with urea cycle disorders [J]. J Pediatr, 2001, 138(1 Suppl):S1-5.
- [21] Schroeder HA. An ammonia detoxicant, arginine glutamate [J]. JAMA, 1964, 187:359-360.
- [22] Tanaka K, Nakamura K, Matsumoto S, et al. Citrulline for urea cycle disorders in Japan [J]. Pediatr Int, 2017, 59(4):422-426.
- [23] Nordenström A, Halldin M, Hallberg B, et al. A trial with N-carbamylglutamate may not detect all patients with NAGS deficiency and neonatal onset [J]. J Inher Metab Dis, 2007, 30(3):400.
- [24] Shi D, Zhao G, Mew NA, et al. Precision medicine in rare disease: Mechanisms of disparate effects of N-carbamyl-L-glutamate on mutant CPS1 enzymes [J]. Mol Genet Metab, 2017, 120(3):198-206.

(2021-09-15 收稿)

DOI: 10.19538/j.ek2021100614

## 尿素循环障碍的肝移植治疗

孙丽莹, 朱志军

【摘要】 尿素循环障碍(UCDs)是一组遗传性代谢病,是由于尿素合成和相关代谢途径的遗传缺陷引起的疾病,会导致

作者单位:首都医科大学附属北京友谊医院肝脏移植中心,北京 100050

通讯作者:朱志军,电子邮箱:zhu-zhijun@outlook.com

高氨血症,临床上会出现一系列的表现,严重者昏迷、抽搐甚至死亡,当血氨急剧升高时会造成不可逆的神经系统损伤,肝脏移植是尿素循环障碍的治愈手段,应该在这些患者被导致神经系统损伤前尽早实施移植手术,从而改善预后。

【关键词】 尿素循环障碍;肝脏移植;手术时机

中图分类号:R 72 文献标志码:A

**Liver transplantation treatment for urea cycle disorders** SUN Li-ying, ZHU Zhi-jun. Liver Transplant Center, Beijing Friendship Hospital, Capital Medical University, Beijing 100050, China

Corresponding author: ZHU Zhi-jun, E-mail: zhu-zhijun@outlook.com

**Abstract** Urea cycle disorders (UCDs), a group of genetic metabolic diseases, are caused by genetic defects in urea synthesis and related metabolic pathways, which lead to hyperammonemia and varied clinical manifestations. The severe cases of UCDs present coma, convulsions and even death. When the blood ammonia rises sharply, it can cause irreversible neurological damage. As a cure for this disease, liver transplantation should be performed as soon as possible prior to nervous injury to improve the prognosis.

**Keywords** urea cycle disorder; liver transplantation; timing of surgery

尿素循环最早由 Krebs 和 Henseleit 于 1932 年描述,尿素循环是机体蛋白质氨基酸重要的代谢过程,所产生的氨在肝脏合成为尿素由尿液排出体外<sup>[1]</sup>。这些代谢途径主要在肝细胞内。尿素循环障碍(urea cycle disorders, UCDs)是由于尿素循环中所需酶活性降低或缺乏导致氨的代谢受阻,可发生危及生命的高氨血症。尿素循环涉及6种酶和2种载体蛋白,N-乙酰谷氨酸合成酶(NAGS)、氨甲酰磷酸合成酶(CPS1)、鸟氨酸氨甲酰转移酶(OTC)、精氨酸琥珀酸合成酶(ASS)、精氨酸琥珀酸裂解酶(ASL)、精氨酸酶-1(ARG1)、天冬氨酸/谷氨酸载体蛋白Citrin、鸟氨酸转移蛋白1(ORNT1);其中鸟氨酸氨甲酰基转移酶(OTC)缺乏症最多见,除了OTC缺乏症为X连锁遗传病外,其他均为常染色体隐性遗传病。

UCDs发生率,在美国新生儿发病率为1/30 000~1/8 200<sup>[2]</sup>,日本发生率为1/50 000~1/46 000<sup>[1,3]</sup>,其中以OTC缺乏症及CPS1缺乏症较为常见,各种类型UCDs患者临床表现因疾病不同、酶活性缺乏的程度不同而有所差异,高氨血症是最主要的表现。患者临床表现相似,但临床症状从轻到重变化