

小儿尿素循环障碍

宋月 张海涛 任立红

【摘要】 尿素循环障碍(urea cycle disorders,UCDs)是由参与氨解毒过程的酶或转运体的遗传缺陷引起的,这些酶或转运体的缺乏可导致血液和大脑中氨的毒性水平积累,若治疗不及时,可发展为脑病或者遗留神经系统后遗症,甚至死亡。UCDs 可以在任何年龄出现,这取决于缺陷的类型和缺陷的严重程度,发病年龄越早,预后相对越差。目前尿素循环障碍的主要治疗手段包括:饮食、药物以及肝脏移植。部分患者可渡过急性发病的危险期,但遗留的神经系统损害以及疾病易反复发作的特点给患者造成巨大的痛苦,本文就尿素循环障碍发病机制、临床现状、诊治进展以及面临的挑战做一综述。

【关键词】 尿素循环障碍; 遗传代谢病; 高氨血症; 低蛋白饮食; 肝移植

【中图分类号】 R72

尿素循环障碍(urea cycle disorders,UCDs)是一种较少的遗传代谢病,可在任何年龄发病,活产婴儿中发病率为 1:50 000 到 1:35 000^[1]。UCDs 是由于参与尿素循环酶及跨膜转运载体结构或功能缺陷造成先天性氨解毒作用和精氨酸合成缺陷的疾病,使代谢产物氨在大脑和其他组织中聚集,从而引发一系列临床症状。UCDs 易误诊,预后相对较差。本文对小儿尿素循环障碍疾病相关文献进行综述,为尿素循环障碍疾病的临床诊断、治疗提供一定帮助。

一、氨的代谢和 UCDs 概述

氨是体内正常代谢的毒性产物,人体氨的来源广泛,但正常情况下人体能有效地清除代谢所产生的氨,使人体内氨的浓度处于低水平。尿素循环是人体氨解毒的最重要途径,主要通过 6 种酶(N-乙酰谷氨酸合成酶、氨甲酰基磷酸合成酶 1、鸟氨酸转氨甲酰酶、精氨琥珀酸合酶、精氨琥珀酸裂解酶和精氨酸酶 1)及 2 种跨膜转运体一天冬氨酸/谷氨酸载体(citrin)及鸟氨酸转运体(ornithine transporter,ORNT1)的协同作用催化有毒的氨与天冬氨酸盐、碳酸氢盐等反应,转化为无毒的尿素排出体外。其中任何一种酶或者转运蛋白缺陷均会导致该循环无法正常进行,使代谢产物氨聚集于体内,导致血氨升高,从而引发 UCDs 一系列临床症状^[2]。

二、UCDs 分型、发病率与临床表现

1. UCDs 分型:因病变的酶及转运体不同,UCDs 可分为多种亚型^[3]:N-乙酰谷氨酸合成酶缺乏症(N-acetylglutamate synthase deficiency,NAGS-D)、氨甲酰基磷酸合成酶 1 缺乏症(carbamoyl phosphate synthetase 1 deficiency,CPS1-D)、鸟氨酸转氨甲酰基转移酶缺乏症(ornithine transcarbamylase deficiency,OTC-D)、精氨酸代琥珀酸合成酶缺乏症(argininosuccinate

synthetase deficiency,ASS-D)、精氨酸代琥珀酸裂解酶缺乏症(argininosuccinate lyase deficiency,ASL-D)、精氨酸酶 1 缺乏症(arginase 1 deficiency,ARG1-D),以及 citrin 缺陷病(citrin or aspartate/glutamate carrier deficiency,C-D)和线粒体鸟氨酸转运蛋白 1 缺陷导致的高鸟氨酸血症-高氨血症-同型瓜氨酸尿症(hyperornithinemia hyperammonemia homocitrullinuria,HHH)综合征。根据酶缺乏所参与尿素循环的位置又可分为^[4]近端尿素循环障碍(NAGS-D、CPS1-D、OTC-D)和远端尿素循环障碍(ASS-D、ASL-D、ARG1-D)。近端尿素循环的酶完全缺陷时临床表现严重,多在新生儿阶段即表现为新生儿高血氨脑病(hyperammonemic encephalopathy,HE),若治疗不及时,可导致死亡,死亡率 19%~60%或神经系统障碍^[1]。近年,碳酸酐酶缺乏被认为是婴儿期和儿童期早期高血氨脑病的病因,生化检测显示与 NAGS-D 和 CPS1-D 有重叠,但也与羧基依赖的代谢紊乱相关^[5]。OTC-D 是最常见的 UCDs,其发病率在活产儿中从 1:14 000 到 1:77 000 不等,最近估计为 1:56 500^[4]。除 OTC-D 为 X 连锁显性遗传外,其他亚型均为常染色体隐性遗传^[6]。OTC-D 致病基因为 OTC 基因,位于染色体 Xp21.1,迄今已报道超过 240 余种突变^[7-8]。OTC 基因突变导致 OTC 功能障碍,尿素循环过程受阻,血浆瓜氨酸、精氨酸水平降低,谷氨酰胺、丙氨酸水平升高,尿乳酸和嘧啶排泄增加,血氨升高^[6]。最严重的类型发生在男性纯合子中,OTC 活性严重降低,往往在确诊前死亡^[7]。而女性患者为 OTC 基因杂合突变,临床表型复杂,可在不同年龄发病或终身不发病,常因高蛋白饮食、感染、疲劳、药物、分娩等诱发急性发作,发病前多正常,很难早期诊断^[9]。

根据起病时间可分为两型^[9]:新生儿型(onset in the first 28 days,EO)和迟发型(late onset,LO)。根据酶的缺陷程度又可分为完全性酶缺陷和部分性酶缺陷。EO 男孩患者多为完全性酶缺陷,此类患儿在出生后的最初几天通常会发生严重的高氨血症,导致严重的神经系统损伤,迅速发展为致命

性脑病、呼吸衰竭,甚至死亡,尽管积极治疗,长期预后仍很差^[8]。LO 患者多为部分性酶缺陷,临床表现为一系列特征:行为异常、蛋白质耐受不良、学习障碍、周期性呕吐、中风样症状和昏迷,患者智商一般,但可能表现出与脑白质功能障碍相关的非语言学习障碍,且高氨血症危象往往是由环境压力引起的,如:蛋白质摄入量增加或感染、外伤、禁食、手术等分解代谢增加时可能引发高氨血症间歇发作,由于急性高氨血症的临床表现并不具有特异性,因此在急诊室和重症监护病房易误诊^[10]。

2. 发病率:估计 UCDs 的累积发病率在活产婴儿中为 1:44 000^[11] ~ 1:8 000^[6],2017 年一项德国、奥地利和瑞士的跨国研究估计 16 岁以下患者 UCDs 的累积发病率约为 1:52 000,范围从 1:63 000(瑞士)到 1:35 000(奥地利)不等^[12]。OTC-D、ASS-D 和 ASL-D 是最常见的类型,约占 UCDs 的 90%^[13]。由于漏诊及误诊,UCDs 真实发生率可能更高,如 EO 患者有时被误诊为新生儿感染,而 LO 患者可能由于其肝脏、胃肠、神经和精神疾病表现形式而被漏诊^[14]。

3. 临床表现:UCDs 的临床症状从轻到重变化不一。轻症患者间歇期肝功、血氨可正常,重症患者则可发生急性肝衰竭、肝性脑病,引起脑病、多脏器衰竭,而少数患者表现正常^[7]。无论酶缺乏程度如何,所有的 UCDs 患者都有高氨血症的风险,急性高氨血症可表现为:嗜睡、癫痫、呕吐、急性脑病和精神症状(如:幻觉、偏执和狂躁),而慢性高氨血症可表现为发育不良、神志不清、嗜睡、头晕、厌恶蛋白质、呕吐和精神症状(如多动症、情绪变化、行为异常和攻击性行为)^[2]。

临床表现与酶缺陷程度和血氨水平存在一定相关性^[15],但通常患者会形成对高氨水平的耐受性,因此即使血氨水平达 200 $\mu\text{g}/\text{dL}$,也可以是完全无症状的。另外有很多因素(如感染、发热、禁食、手术)可以破坏代谢平衡,血氨水平不超过 200 ~ 400 $\mu\text{g}/\text{dL}$ 时,中枢神经系统损伤在一定程度上是可逆的,但是也不能排除较低的血氨不会造成轻度神经系统损伤^[9,16]。

此外,UCDs 与一系列肝脏疾病相关^[6],从肝硬化到终末期肝病、肝衰、肝细胞癌、凝血功能障碍、暴发性肝炎或新生儿胆汁淤积均可发生,急性肝衰可继发于高氨失代偿,但也可发生在氨水平正常的情况下,在非病毒性急性肝炎筛查中应考虑 UCDs。在所有的 UCDs 中都有关于肝脂肪变性的报道,某些类型 UCDs 更容易引起特定的肝脏疾病,例如 OTC-D 会引起急性肝衰竭。因此,在 UCDs 患者中,对肝功能的仔细随访显得至关重要。

三、诊断

由于缺乏特异性的临床表现,所以询问病史、生长发育史、家族史非常重要,结合体格检查,可以找出隐藏在其中的特点。血氨测定是发现 UCDs 的关键手段,对于原因不明的精神症状、急性慢性脑病、癫痫患者应把血氨测定作为常规筛查项目,对血氨升高者进一步监测尿乳清酸、血氨基酸、乳酸

等,以及相关的血、尿筛查。

在肝功能正常的高氨血症患者中,UCDs 的诊断应是排除其他原因导致的继发性血氨增高,如:药物(丙戊酸钠和化疗药物)、门静脉高压、感染等^[17]。每种疾病都具有独特的生化特征^[18],在 ASS-D 中,瓜氨酸显著升高,而精氨酸在 ARG1-D 中显著升高,精氨酸和瓜氨酸以及氨和谷氨酰胺反映了患者神经精神预后不良的风险,谷氨酰胺和氨与认知结果有关,谷氨酰胺升高可能是突发高氨血症的先兆。尿有机酸、血氨基酸分析是筛查及诊断本病的主要生化分析技术,但在疾病稳定期可能出现假阴性,导致漏诊,OTC 基因突变分析是相对较可靠的确诊方法^[19]。然而,由于 X 连锁遗传模式,在怀疑 OTC 缺乏的患者中,约 10% ~ 15% 的患者通过传统的基因检测无法识别致病变异。

非靶向代谢组学分析成为 UCDs 筛选和管理的重要工具^[20]。非靶向代谢组学分析有助于同时检测和定量血浆、尿和脑脊液中可能存在的数千种代谢物,在精氨酸酶缺乏时升高,从精氨酸中提取多种胍类化合物。非靶向代谢组学分析本身并不是定量的,但它提供了一个整体和综合的视角,可用于 UCDs 和其他遗传代谢病的筛选和管理。

此外,有研究表明头 MR 成像异常的程度与血浆氨水平相关^[7],大脑某些区域的选择性病变突出了这些区域对急性高氨血症和大脑谷氨酸增加表现出更大脆弱性,早期可能没有明显的 MR 异常,且早期诊断和适当的治疗可以逆转这些变化,而迟发性 OTC-D 患者在病程中较晚出现广泛的梗死样改变。

四、治疗

UCDs 的诊断和管理指南已经发布^[3]。UCDs 治疗关键在于降低血氨浓度,减少氨生成,增加氨的排泄,缩短意识障碍时间。UCDs 的维持治疗以低蛋白饮食为基础,补充必需氨基酸、瓜氨酸和/或精氨酸、维生素和矿物质,其次用药物建立代谢旁路以排出过多的氨,如:苯甲酸钠、苯基丁酸钠、甘油苯基丁酸酯和氨基甲酸酯(用于 NAGS-D 和部分反应性 CPS1-D)等。治疗期间尽量避免应激反应和感染。急性高氨血症昏迷者,通过血液透析或血浆置换和静注降血氨药物,以尽快清除过多的血氨^[2,8]。指南指出当血氨含量超过 400 $\mu\text{mol}/\text{L}$ 或 500 $\mu\text{mol}/\text{L}$ 时,建议开始透析^[2,21]。而有学者观察到较低的血氨水平开始透析,患者会有更好的预后,他们认为在重度新生儿高氨血症中,目前有效清除氨的透析方法无法改善预后,因此尽早开始包括透析在内的所有可用治疗方案对改善预后至关重要^[22]。

UCDs 患者有很高的死亡率或不可逆神经损伤风险,尽管有足够的饮食和医疗治疗,仍可能发生脑损伤。原位肝移植(orthotopic liver transplantation,OLT)是一种治疗方法,可以预防复发性高氨血症失代偿,提高生活质量。严重 UCD 和血液中最大氨浓度(MAC) $\geq 300 \mu\text{M}$ 发作应该进行肝移植(LT),如果 UCD 的发生在新生儿期开始,即使 MAC $< 300 \mu\text{M}$ 发病患者也应接受 LT 保护大脑^[23]。但肝移植往往需要患

儿达到一定要求^[3],最近的专家协商一致会议准则建议 OLT 采用 3~12 个月之间,体重超过 5 公斤,在出现不可逆脑损伤之前。当务之急是早识别、早诊断、早治疗,为此目的,一些 UCDs(如:ASS-D 和 ASL-D)已被纳入一些国家的新生儿筛查(newborn screening program,NBS)计划中^[13]。

LT 术后后续问题需要医生密切关注,部分疾病得以治愈,但部分会继续累及新的移植肝,或者新肝的排斥问题有待继续治疗,二次肝移植的可能性一直存在,且由于受者年龄较轻,手术过程的侵入性,以及缺乏合适的肝供体,LT 通常被作为最后的治疗手段。近年,肝细胞治疗(liver cell therapy,LCT)被认为是 OLT 之前的一种替代和(或)桥接治疗^[24]。研究表明 LCT 具有良好的安全性,超过一半的儿童在接受细胞输注后代谢稳定,可以安全地过渡到肝移植。注入 5% 的受体肝细胞总数只能部分治愈酶缺乏症,但在几个月后增加应用的细胞剂量和/或重复注射是否安全还未知。因此,除了常规治疗和肝移植外,LCT 可作为 UCDs 治疗的第三种选择。

EO 型尿素循环障碍患者,尤其男性患儿,在出生后的最初几天通常会发生严重的高氨血症,导致严重的神经系统损伤,甚至死亡,尽管有最佳的药物和饮食治疗,长期预后仍然很差。一项研究通过产前静脉注射氨和精氨酸给分娩时携带 OTC-D 基因的母亲,试图改善严重 OTC-D 男性患者的预后,并取得了理想的结果^[8]。目前基因治疗尚处于动物研究阶段^[25]。

五、预后

UCDs 的预后与发病类型、临床严重程度密切相关^[17]。完全性酶缺陷者,新生儿早期即发病,预后差,死亡率极高。部分性酶缺陷患儿由于酶的缺陷不同、发病的早晚、诊治的及时与否、疗效等诸多方面的因素,预后差异很大。有研究表明近端 UCDs 患者的预后较差,可能是由于其氨的触发量较高,导致其表型更为严重^[22]。最严重的表现为新生儿高氨血症脑病合并昏迷,死亡率高,即使幸存也可能遗留严重的神经功能障碍和智力残疾^[1]。

根据高氨血症发作的年龄、持续时间和严重程度,对大脑的影响可能是暂时的,也可能是永久性的;可能是轻微的,也可能是致死性的。UCDs 患者的预后依赖于发病时血液中最大氨浓度以及高氨血症持续时间,血氨浓度越高,脑损伤越大,MAC $\geq 360 \mu\text{M}$ 是神经发育不良的一个标志^[23]。欧洲中毒型代谢性疾病(intoxication type metabolic diseases,IMD)协会通过对病例进行的广泛分析表明,早期高氨血症会对大脑运动和记忆功能造成不可逆转的损害^[17]。虽然氨水平仍然是预测预后的重要生物标志物,但其他生物标志物作为神经心理功能的相关物可能同样有价值^[18]。

总体而言,EO 患者,尤其是男患者,重症患者数量更多,血浆氨浓度峰值更高,死亡率更高,神经系统预后差^[12]。虽然 OTC-D,尤其是女性迟发性 OTC-D,在 UCDs 患者中具有

良好的神经发育结果,但不一定是一种长期预后良好的轻度疾病^[23]。有研究显示,新生儿筛查对患者的神经系统长期预后改善的趋势^[17],需要更系统的工作和长期的观察研究来阐明 NBS 计划是否能降低 UCD 患者的死亡率,并改善其长期的神经和智力预后。

六、总结

尿素循环障碍引发高氨血症,反复发作的严重高氨血症导致神经系统和不同程度的肝脏损伤,若不能及时诊断和治疗,将会导致患儿致残甚至死亡。发病越早病死率越高。因此,对于 UCDs 应早识别、早诊断、早治疗,初期的治疗,比如:低蛋白饮食、药物治疗等十分重要,选择恰当的时机进行肝脏移植手术也是治疗 UCDs 的有效方法。但是肝脏移植的时机仍无统一论,因此所有的病人都需要畸形评估风险和利益的选择。正在研究改进中的肝细胞治疗、产前干预前景可观,基因治疗也将拭目以待。

参 考 文 献

- Burgard P, Kölker S, Haeghe G, et al. Neonatal mortality and outcome at the end of the first year of life in early onset urea cycle disorders: review and meta-analysis of observational studies published over more than 35 years. *J Inher Metab Dis*, 2016, 39: 219-229.
- Ah Mew N, Simpson KL, Gropman AL, et al. Urea cycle disorders overview. 2003 Apr 29 [updated 2017 Jun 22]. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, et al, editors. *GeneReviews* © [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle, 1993-2021.
- Häberle J, Boddaert N, Burlina A, et al. Suggested guidelines for the diagnosis and management of urea cycle disorders. *Orphanet J Rare Dis*, 2012, 7: 32.
- Merritt JL 2nd, Brody LL, Pino G, et al. Newborn screening for proximal urea cycle disorders: Current evidence supporting recommendations for newborn screening. *Mol Genet Metab*, 2018, 124: 109-113.
- vanKameneek CD, Sly WS, Ross CJ, et al. Mitochondrial carbonic anhydrase VA deficiency resulting from CA5A alterations presents with hyperammonemia in early childhood. *Am J Hum Genet*, 2014, 94: 453-461.
- Bigot A, Tchan MC, Thoreau B, et al. Liver involvement in urea cycle disorders: a review of the literature. *J Inher Metab Dis*, 2017, 40: 757-769.
- Hershman M, Carmody R, Udayasankar UK. Case 252: Acute hyperammonemic encephalopathy resulting from late-Onset ornithine transcarbamylase deficiency. *Radiology*, 2018, 287: 353-359.
- Wilnai Y, Blumenfeld YJ, Cusmano K, et al. Prenatal treatment of ornithine transcarbamylase deficiency. *Mol Genet Metab*, 2018, 123: 297-300.
- Santos CD, Ratzlaff RA, Meder JC, et al. Ornithine transcarbamylase deficiency: If at first you do not diagnose, try and try again. *Case Rep Crit Care*, 2017, 2017: 8724810.
- Batshaw ML, Tuchman M, Summar M, et al. A longitudinal study of urea cycle disorders. *Mol Genet Metab*, 2014, 113: 127-130.
- Nagata N, Matsuda I, Oyanagi K. Estimated frequency of urea cycle

- enzymopathies in Japan. Am J Med Genet. 1991,39:228-229.
- 12 Nettesheim S, Klker S, Karall D, et al. Incidence, disease onset and short-term outcome in urea cycle disorders-cross-border surveillance in Germany, Austria and Switzerland. Orphanet J Rare Dis, 2017, 12:111.
- 13 Summar ML, Endo F, Kölker S. On the Creation, utility and sustaining of rare diseases research networks: lessons learned from the urea cycle disorders consortium, the Japanese urea cycle disorders consortium and the European registry and network for intoxication type metabolic diseases. Mol Genet Metab, 2014, 113: 105-108.
- 14 Kölker S, Valayannopoulos V, Burlina AB, et al. The phenotypic spectrum of organic acidurias and urea cycle disorders. Part 2: the evolving clinical phenotype. J Inherit Metab Dis, 2015, 38: 1059-1074.
- 15 Gropman AL, Prust M, Breeden A, et al. Urea cycle defects and hyperammonemia: effects on functional imaging. Metab Brain Dis, 2013, 28:269-275.
- 16 Rajabi F, Rodan LH, Jonas MM, et al. Liver failure as the presentation of ornithine transcarbamylase deficiency in a 13-month-old female. JIMD Rep, 2018, 40:17-22.
- 17 Posset R, Garcia-Cazorla A, Valayannopoulos V, et al. Age at disease onset and peak ammonium level rather than interventional variables predict the neurological outcome in urea cycle disorders. J Inherit Metab Dis, 2016, 39:661-672.
- 18 Waisbren SE, Cuthbertson D, Burgard P, et al. Biochemical markers and neuropsychological functioning in distal urea cycle disorders. J Inherit Metab Dis, 2018, 41:657-667.
- 19 Krijt J, Sokolová J, Ješina P, et al. Activity of the liver enzyme ornithine carbamoyltransferase (OTC) in blood: LC-MS/MS assay for non-invasive diagnosis of ornithine carbamoyltransferase deficiency. Clin Chem Lab Med, 2017, 55:1168-1177.
- 20 Burrage LC, Thistlethwaite L, Stroup BM, et al. Untargeted metabolomic profiling reveals multiple pathway perturbations and new clinical biomarkers in urea cycle disorders. Genet Med, 2019, 21:1977-1986.
- 21 Alfadhel M, Mutairi FA, Makhseed N, et al. Guidelines for acute management of hyperammonemia in the Middle East region. Ther Clin Risk Manag, 2016, 12:479-487.
- 22 Hediger N, Landolt MA, Diez-Fernandez C, et al. The impact of ammonia levels and dialysis on outcome in 202 patients with neonatal onset urea cycle disorders. J Inherit Metab Dis, 2018, 41:689-698.
- 23 Kido J, Matsumoto S, Mitsubuchi H, et al. Early liver transplantation in neonatal-onset and moderate urea cycle disorders may lead to normal neurodevelopment. Metab Brain Dis, 2018, 33:1517-1523.
- 24 Meyburg J, Opladen T, Spiekerkötter U, et al. Human heterologous liver cells transiently improve hyperammonemia and ureagenesis in individuals with severe urea cycle disorders. J Inherit Metab Dis, 2018, 41:81-90.
- 25 Alexander IE, Kok C, Dane AP, et al. Gene therapy for metabolic disorders: an overview with a focus on urea cycle disorders. J Inherit Metab Dis, 2012, 35:641-645.

(收稿日期:2019-05-23)

《中国生育健康杂志》2021 年审稿专家名单(按姓氏拼音排序)

安琳	白泉	常春	常艳美	陈敦金	陈海天	陈锦瑶	陈倩	迟洪滨	崔世红	狄江丽
丁小秋	范翠芳	范滕滕	范愈燕	方冬平	方玉霞	冯碧波	冯玲	高敏	高敏芝	韩彤妍
韩晓华	何江	贺慧颖	黄爱群	黄锦	黄明莉	贾颐舫	靳蕾	李栋方	李宏田	李宏田
李虹	李力	李敏	李楠	李蓉	李同归	李玉艳	李智文	林仲秋	蔺莉	刘爱萍
刘国莉	刘捷	刘菊芬	刘梅梅	刘雁峰	龙燕	鲁红	陆虹	陆湘	鹿群	马乐
马艳良	马祎楠	牛丕业	裴丽君	沈浣	石川	史本涛	史宇晖	宋静慧	孙蓬明	孙昕雯
孙振高	谭丽	唐文豪	田莉	汪之琰	王惠珊	王建华	王金锐	王军波	王君	王立坤
王琳琳	王晓莉	王晓晔	王燕	王永清	魏瑗	温婷媛	徐键	徐阳	许雅君	薛涛
薛卫成	杨建华	杨文方	姚晓英	叶健莉	于学文	于月成	原鹏波	袁伟	曾超美	张宏文
张晶	张敬旭	张坤	张乐	张丽	张宁媛	张勤	张三元	张淑兰	张卫	张亚黎
张龔	张元珍	张振东	赵庆国	赵亚玲	甄璟然	智旭	周虹	朱鹏	朱文丽	朱小明
朱秀	朱依敏									

感谢各位专家在 2021 年为本刊做出突出奉献,期待未来继续获得您的支持!