

新生儿氨甲酰磷酸合成酶 I 缺乏 1 例报告及文献回顾

史红敏¹, 郭艳丽², 郭敏²

(1. 天津市中医药研究院附属医院妇科, 天津 300120;

2. 中国人民武装警察部队特色医学中心妇产科, 天津 300162)

摘要: 目的 提高医护人员对新生儿尿素循环障碍中氨甲酰磷酸合成酶 I 缺乏症(CPS1D)的认识。方法 回顾分析 1 例新生儿型 CPS1D 患儿的临床资料及基因学检测结果, 并复习相关文献。结果 患儿, 男, 出生 3 d 后出现嗜睡、反应差, 肌张力减弱、呕吐等非特异临床表现, 予禁食、抗感染、血液透析等治疗病情一度好转, 恢复母乳、奶粉喂养后病情加重, 血氨明显增高 $>500 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$; 外送基因检测结果提示致病基因 CPS1 2 号染色体长臂(2q34)可见两处基因突变 19 号外显子 c.2339G>A(p.(Arg780His))(父亲杂合携带)和 29 号外显子 c.3520C>T(p.(Arg1174*)) (母亲杂合携带)杂合突变, CPS1D 诊断明确。结论 对于出生时正常, 开始喂养后出现嗜睡、反应差、喂养困难、呕吐等不典型临床症状新生儿, 应尽早完善血氨检查, 若血氨水平明显增高, 则尽快行氨基酸及基因检测以明确病因。

关键词: 尿素循环障碍; 高氨血症; 氨甲酰磷酸合成酶 I 缺乏; 新生儿

中图分类号: R722.1

文献标志码: A

文章编号: 1009-8194(2021)03-0036-02

DOI: 10.13764/j.cnki.lcsy.2021.03.011

氨甲酰磷酸合成酶 I 缺乏症(CPS1D)是一种先天性遗传代谢异常的尿素循环障碍疾病, 是氨甲酰磷酸合成酶(CPS)缺陷导致氮代谢异常引起的一系列临床症状, 其发病率低、临床症状出现早、病情进展快, 如治疗不及时可危及生命安全。在临床中碰到出生评分 10 分的足月新生儿在喂养后出现反应差、喂养困难、嗜睡、呻吟甚至呕吐等症状, 心肺听诊均未见异常, 初期监测血氧饱和度亦在正常范围, 需警惕 CPS1D。本研究回顾分析 1 例新生儿型 CPS1D 患儿的临床资料及基因学检测结果, 并复习相关文献, 以提高医护人员对新生儿尿素循环障碍中 CPS1D 的认识。

1 临床资料

患儿母亲, 33 岁, 2016 年结婚, 孕 3 产 1, 因“孕 36⁺周, 腹坠 3 d”于 2019 年 8 月 11 日收入中国人民武装警察部队特色医学中心产科。夫妻双方非近亲结婚, 自诉体健, 均否认慢性病及家族遗传病史。孕妇 2016 年因“胎膜早破、羊水少”行剖宫产助娩一男活婴, 3 600 g, 现体健, 2017 年孕早期人工流产 1 次。

孕妇此次妊娠孕期平稳, 胎儿颈项透明层(NT)检查、甲状腺功能检查、唐氏筛查及四维彩超检查均

未见明显异常。2019 年 8 月 11 日孕 36⁺周因先兆早产、剖宫产史住院保胎治疗, 予硫酸镁静脉滴注保胎治疗 5 d, 同时予地塞米松肌内注射促进胎肺成熟。5 d 后复查 B 超示子宫前壁下截后约 1.9 mm。2019 年 8 月 19 日行剖宫产助娩一男活婴, 体重 3 150 g, 身长 50 cm, 出生后哭声洪亮, 心率 146 次 $\cdot \text{min}^{-1}$, 呼吸、肌张力、反应好, 肤色红润, 阿氏评分 9~10 分, 吸吮可, 大小便正常。2019 年 8 月 22 日(出生后 3 d)9:00 新生儿出现嗜睡、反应差, 肌张力减弱, 拥抱反射略减弱, 查血氧 100%, 心率 146 次 $\cdot \text{min}^{-1}$, 血糖 6.3 mmol $\cdot \text{L}^{-1}$, 可唤醒, 吸吮好, 刺激足底后有反应但不哭。请新生儿科会诊考虑新生儿反应差、嗜睡, 建议转新生儿科进一步诊治, 家属拒绝。14:00 新生儿洗澡后出现间断呻吟, 吸吮可, 20:00 诉出现呕吐泡沫样物, 由家属抱至天津市儿童医院新生儿科进一步诊治, 查血氨 600 $\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$, K^+ 6.08 mmol $\cdot \text{L}^{-1}$, 余电解质正常, 血气分析示代谢性碱中毒; 予降氨对症治疗, 8 h 后复查血氨仍偏高, 予血液透析治疗。血串联质谱瓜氨酸降低。新生儿基因检测回报患儿 2 号染色体长臂(2q34)可见两处基因突变 19 号外显子 c.2339G>A(p.(Arg780His))(父亲杂合携带)和 29 号外显子 c.

收稿日期: 2020-12-24

通信作者: 郭敏, 主治医师, E-mail: 516106394@qq.com。

3520C>T (p.(Arg1174*)) (母亲杂合携带), CPS1D 诊断明确。后予低蛋白饮食, 以及口服 L-精氨酸、苯甲酸钠、苯乙酸钠等药物对症治疗。经综合治疗, 患儿现生长发育正常, 各生长发育指标与同龄者无明显异常。

2 讨论

尿素循环障碍是一组先天性遗传代谢异常, 以高氨血症、代谢性碱中毒和脑病临床特征为特征, 在不同人群中的发生率为 1/8 000 到 1/30 000。对应于尿素循环中每一步骤的缺陷, 包括 5 种主要疾病: 即鸟氨酸转氨酶(OTC)缺陷、精氨酸琥珀酸裂解酶(ASL)缺陷、CPS 缺陷、瓜氨酸血症和精氨酸血症。鸟氨酸循环主要在肝脏进行, 在肝细胞线粒体中由 1 分子 NH_3 和 1 分子 CO_2 在 CPS1 催化下生成氨甲酰磷酸。氨甲酰磷酸和进入线粒体的鸟氨酸在鸟氨酸氨甲酰基转移酶催化下生成瓜氨酸, 经过多步催化最终分解为鸟氨酸和最终产物尿素。CPS1 是尿素循环的第 1 步和限速步骤, 起着重要作用。CPS1D 是一种罕见的常染色体隐性遗传的先天性尿素循环障碍, 发病率为 1:62 000~1:800 000^[1-2], 根据发病年龄和临床表现可分为新生儿型和迟发型^[3], 新生儿型 CPS1D 患儿出生时各项指标均正常, 随着母乳、奶粉等蛋白的摄入开始出现精神反应差、嗜睡、喂养困难、呕吐、肌张力低、抽搐、昏迷甚至呼吸暂停等症状。多起病急、进展快、死亡率高, 预后不良。迟发型可于各年龄段发病, 根据酶缺乏程度的不同临床表现轻重不一, 多因大量进食高蛋白食物发病。

氨是一种神经毒素, 血氨高于正常值较多时可引起脑水肿, 从而造成不可逆的神经损伤, 甚至死亡。氨在体内主要通过肝脏来代谢, 其方式是在肝内经过尿素循环合成尿素, 然后通过肾脏排出体外。当尿素循环回路受到阻碍或其中一环缺失导致尿素循环不能正常进行时, 血氨不能转变为尿素随尿液排出体外而在体内蓄积, 从而导致血氨水平高于正常值而影响神经系统的正常功能甚至对神经系统产生不可逆的损坏, 严重时可能造成患儿的死亡。例如, 急性高氨血症可导致 NMDA 受体活化, 导致兴奋性毒性细胞死亡、能量代谢变化和星形细胞蛋白表达的改变。在临床主要表现为高氨血症导致的神经功能障碍相关的一些表现, 但因其无特异性常常被误诊。国内外有报道^[4-5] 1 例因患儿以惊厥、抽搐为主要表现而被误诊为颅内出血; 马来西亚 6 例在发病早期均被误诊为感染性疾病。还有患儿因起病

急、病情重, 尚未明确诊断就已死亡。

本例新生儿出生时呼吸、心率、肤色、肌张力、反射均正常, 出生时脐动脉血气分析: pH 值 7.26, K^+ 4.1 $\text{mmol} \cdot \text{L}^{-1}$, 喂养好。新生儿出生后 70 h 出现嗜睡、反应差, 肌张力增加, 拥抱反射略减弱等神经障碍症状, 出生后 75 h 出现间断呻吟, 出生后 79 h 出现呕吐泡沫样物, 就诊于天津市儿童医院, 查血气分析: 血氨 600 $\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$, 考虑为新生儿喂奶后身体不能将产生的氨代谢排出体外而导致的血氨异常升高。对症治疗后好转, 但经过喂养后患儿症状再次反复, 查血氨明显高于正常值, 予血液透析治疗。经基因检测为 2 号染色体 19 号外显子 c.2339G>A (p.(Arg780His)) 和 29 号外显子 c.3520C>T (p.(Arg1174*)) 杂合突变引起, CPS1D 诊断明确。患儿出生时各指标均正常, 无窘迫、缺氧等表现, 前囟平软, 张力不高。在进食蛋白质类食物(喂奶)72 h 后逐渐出现反应差、呕吐、嗜睡、惊厥等表现, 因由蛋白质分解代谢产生的氨在体内逐步蓄积无法排出, 其临床表现逐步加重, 进展较快时可出现呼吸衰竭、昏迷、抽搐甚至死亡。

目前国内外对于 CPS1D 的临床报道较少, 多以病例报告的形式报道, 国内仅见 10 例报道^[6-14]。新生儿型 CPS1D 的预后较差, 病死率、误诊率高, 且对新生儿造成的损害较为严重, 影响其神经及运动发育, 据有限的随访来看, 目前最大存活年龄为 6 岁半^[5,15]。

本病例报告旨在提高广大医护人员对尿素循环障碍疾病的认识, 当发现类似症状时需高度警惕以最大限度地避免对新生儿神经系统造成不可逆的影响甚至死亡。

参考文献:

- [1] MARTÍNEZ A I, PÉREZ ARELLANO I, PEKKALA S, et al. Genetic, structural and biochemical basis of carbamoyl phosphate synthetase 1 deficiency[J]. *Mol Genet Metab*, 2010, 101(4): 311-323.
- [2] CHOI R, PARK H D, YANG M, et al. Novel pathogenic variant (c.580C>T) in the CPS1 gene in a newborn with carbamoyl phosphate synthetase 1 deficiency identified by whole exome sequencing[J]. *Ann Lab Med*, 2017, 37(1): 58-62.
- [3] FUNGHINI S, THUSBERG J, SPADA M, et al. Carbamoyl phosphate synthetase 1 deficiency in Italy: clinical and genetic findings in a heterogeneous cohort[J]. *Gene*, 2012, 493(2): 228-234.
- [4] PEKKALA S, MARTÍNEZ A I, BARCELONA B, et al. Structural insight on the control of urea synthesis: identification of the binding site for N-acetyl-L-glutamate, the essential allosteric activator of mitochondrial carbamoyl phosphate synthetase[J]. *Biochem J*, 2009, 424(2): 211-220.

(下转第 77 页)

语言沟通技巧,通过细心、爱心、责任心与耐心,取得患者的信任与尊重,使其积极接受保健知识。

综上所述,对进行超声造影检查的甲状腺结节患者实施“6A”护理管理模式能够提高患者检查的一次检查成功率,减少患者二次注射造影剂,大大增加检查的效率,同时“6A”护理管理模式能够提高甲状腺结节患者对疾病的了解程度,缓解患者检查中的不良情绪,有利于患者后续的检查和治疗,并且能够提高患者对护理工作的满意度,缓解护患关系。

参考文献:

[1] 胡婉钰,曾志斌,张红.湖南省成人甲状腺结节患病情况及影响因素调查[J].中华实用诊断与治疗杂志,2018,32(8):812-814.

[2] 孙川喻,陆焯君,阮慧娟,等.成人碘营养状况评价以及与甲状腺结节的相关性[J].中华临床营养杂志,2016,24(2):76-81.

[3] 马少波,韦舒静,徐哲婷,等.甲状腺结节超声造影联合弹性成像检查中的护理配合[J].微创医学,2017,12(6):863-865.

[4] JIN Lifang, XU Changsong, XIE Xueqian, et al. An algorithm of image heterogeneity with contrast-enhanced ultrasound in differential diagnosis of solid thyroid nodules[J]. *Ultrasound Med Biol*, 2017, 43(1):104-110.

[5] 张莉.甲状腺结节细针穿刺术超声引导下的护理干预分析[J/OL].实用临床护理学电子杂志,2018,3(20):67,71[2020-05-20].<https://kns.cnki.net/kns8/defaultresult/index>.

[6] 徐云芳,吴永梅,刘汉梅.“6A”护理管理模式在我院体检中心的应用[J].护士进修杂志,2016,31(2):133-136.

[7] 隋洋,王兵.实时超声造影在射频消融治疗甲状腺结节中的临床应用价值[J].蚌埠医学院学报,2017,42(12):1674-1676.

[8] 伍冬冬,吴丽萍,吴昌财,等.甲状腺超声造影检查中的护理[J].中国基层医药,2017,24(18):2741-2745.

[9] WANG Yanfang, NIE Fang, LIU Ting, et al. Revised value of contrast-enhanced ultrasound for solid Hypo-Echoic thyroid nodules graded with the thyroid imaging reporting and data system[J]. *Ultrasound Med Biol*, 2018, 44(5):930-940.

[10] 雷炳松,叶华容,李新艳.高分辨率超声、超声弹性成像及超声造影在甲状腺结节良恶性病变诊断中的比较研究[J].影像研究与医学应用,2017,1(15):53-54.

[11] 陈海英,高新华,顾雪华.“6A”护理方案在体检科室的效果研究[J].实用临床医药杂志,2017,21(12):172-174.

[12] 葛加玲,韩娟.“6A”护理管理模式在内镜中心的应用效果研究[J].护理实践与研究,2018,15(23):115-117.

[13] 王梅香,谭建民,邓翠迎,等.“6A”护理管理模式在大型综合医院体检中心的应用[J].国际护理学杂志,2019,38(14):2141-2144.

[14] 孙莉娜,李艳芬,李卉梅,等.“6A”护理管理模式在提高医院体检中心体检效率和护理质量中的应用[J].齐鲁护理杂志,2019,25(9):124-126.

[15] ZHOU Xiaohui, ZHOU Ping, HU Zheyu, et al. Diagnostic efficiency of quantitative contrast-enhanced ultrasound indicators for discriminating benign from malignant solid thyroid nodules[J]. *J Ultrasound Med*, 2018, 37(2):425-437.

[16] 许湛珠,阮华娟,李小红.体检科负面清单联合 6A 流程化细节管理模式应用效果观察[J].全科护理,2018,16(17):2070-2072.

[17] CHI Jianning, WALIA E, BABYN P, et al. Thyroid nodule classification in ultrasound images by Fine-Tuning deep convolutional neural network[J]. *J Digit Imaging*, 2017, 30(4):477-486.

(责任编辑:罗芳)

(上接第 37 页)

[5] ALI E Z, KHALID M K, YUNUS Z M, et al. Carbamoylphosphate synthetase 1 (CPS1) deficiency: clinical, biochemical, and molecular characterization in Malaysian patients[J]. *Eur J Pediatr*, 2016, 175(3):339-346.

[6] 刘克战,李海,李慧.新生儿氨甲酰磷酸合成酶缺乏症 1 例报告[J].山西医科大学学报,2014,45(7):665-666.

[7] 陈美华,张爱蓓,徐靓.氨甲酰磷酸合成酶缺乏症 I 型 1 例报告[J].吉林医学,2013,34(35):7563-7564.

[8] 雷海虹,杨晓燕,石晶,等.新生儿型氨甲酰磷酸合成酶 I 缺乏症 1 例报告及文献回顾[J].临床儿科杂志,2016,34(12):903-906.

[9] 杨素艳,孙夫强,刘芳.氨甲酰磷酸合成酶 I 缺乏症 1 例临床及基因分析[J].临床儿科杂志,2019,37(12):902-904,908.

[10] 张海燕,郎玉洁,张开慧,等.一例新生儿型氨甲酰磷酸合成酶 I 缺乏症的诊断[J].中华医学遗传学杂志,2018,35(6):848-

851.

[11] 冀晓东,郭瑜,沈文.氨甲酰磷酸合成酶缺乏症 I 型一例[J].中华放射学杂志,2018,52(6):481-482.

[12] 黄新文,张玉,洪芳,等.浙江省新生儿氨基酸代谢疾病筛查及随访分析[J].浙江大学学报(医学版),2017,46(3):233-239.

[13] 黄莎,王涛懿,廖立红,等.婴儿迟发型氨甲酰磷酸合成酶 I 缺乏症 1 例并文献分析[J].医学新知,2020,30(4):302-307.

[14] 李蕊,张耀东,张亚维.1 例新生儿氨甲酰磷酸合成酶 I 缺乏症的 CPS1D 基因突变分析[J].国际遗传学杂志,2019,42(2):181-184.

[15] 张可刚.新生儿尿素循环障碍三例误诊原因分析[J].中国小儿急救医学,2015,22(9):650-651.

(责任编辑:傅爱香)