

3 无法避免死亡时的进一步处理

对于重症患儿病因未明且确定无法存活的情况下,认真仔细地考虑其有无IEM的可能极为重要。对于这类患儿,如果相关代谢方面的检查可以说明问题,那么尸检是必要的,而且建议尽快进行。在这种情况下,最好与患儿父母坦诚地讨论患儿疾病的恶化进程和潜在的后续问题,获得患儿尸检或死亡前活检的书面同意,并且同时与病理科医师和遗传代谢专科医师密切沟通,以确认采集了正确的样本。相关标本应进行组织学、组织化学及遗传代谢方面的检查,以进一步明确病因。

参考文献:

- [1] Janet MR. Robertson's textbook of neonatology [M]. 4th ed. New York: Churchill Livingstone, 2005:991-1006.
- [2] Seriver CR, Beaudet AL, Sly WS, et al. The metabolic and molecular bases of inherited disease [M]. 8th ed. New York: Mc-Craw-Hill, 2001:102-104.
- [3] 杨楠,韩连书,叶军,等. 新生儿氨基酸、有机酸、及脂肪酸氧化代谢病疾病谱分析[J]. 临床儿科杂志,2012,30(9):805-808.
- [4] 穆莹. 遗传代谢病诊治的过去和未来[J]. 中华儿科杂志, 2003,41(4):241-242.
- [5] Levy PA. Inborn errors of metabolism: part 1: overview [J]. *Pediatr Rev*, 2009,30(4):131-137.
- [6] Cakir B, Teksam M, Kosehan D, et al. Inborn errors of metabolism presenting in childhood [J]. *J Neuroimaging*, 2011, 21(2): 117-133.
- [7] 洪婕. 儿童血脂变化与疾病严重程度关系的研究 [J]. 岭南急诊医学杂志, 2007, 12(4):308-309.
- [8] 韩连书,高晓岚,叶军,等. 串联质谱技术在有机酸血症筛查中的应用研究 [J]. 中华儿科杂志, 2005, 5(43):325-330.
- [9] Raghuvver TS, Garg U, Graf WD. Inborn errors of metabolism in infancy and early childhood: an update [J]. *Am Fam Physician*, 2006, 73(11):1981-1990.
- [10] Kamboj M. Clinical approach to the diagnoses of inborn errors of metabolism [J]. *Pediatr Clin North Am*, 2008, 55(5): 1113-1127.
- [11] 肖昕,郝虎. 有机酸血(尿)症及其临床处理 [J]. 中国小儿急救医学, 2014, 21(6):351-353.
- [12] 高恒妙. 先天性代谢病代谢象的急诊识别与处理 [J]. 中国小儿急救医学, 2014, 21(6):346-350.
- [13] Mofidi S, Kronm D. Emergency management of inherited metabolic disorders [J]. *Top Clin Nutr*, 2009, 24(4):374-384.
- [14] Gupta N, Kabra M. Acute management of sick infants with suspected inborn errors of metabolism [J]. *Indian J Pediatr*, 2011, 78(7):854-859.
- [15] McBryde KD, Kershaw DB, Bunchman TE, et al. Renal replacement therapy in the treatment of confirmed or suspected inborn errors of metabolism [J]. *J Pediatr*, 2006, 148(6): 770-778.
- [16] 常平,朱德新,胡艳群,等. 连续血液净化治疗先天性代谢缺陷病重症有机酸血症 [J]. 小儿急救医学, 2004, 11(6):381-383.
- [17] 杨镒宇,郑亦男,曾萍,等. 血液净化技术在多器官功能障碍综合症中的器官支持作用 [J]. 岭南急诊医学杂志, 2006, 11(3):169-171.
- [18] 杨镒宇,郑亦男,曾萍,等. 危重症患儿血液净化治疗的并发症和意外事件与预防 [J]. 中国实用儿科杂志, 2007, 22(5): 376-379.
- [19] Schwartz LV, Souza CF, Giuqliani R. Treatment of inborn errors of metabolism [J]. *J Pediatr*, 2008, 84(Suppl 4):8-19.
- [20] Alfadhel M, Al-Thihli K, Moubayed, et al. Drug treatment of inborn errors of metabolism: a systematic review [J]. *Arch Dis Child*, 2013, 98(6):454-461.

(2015-05-25 收稿)

文章编号:1005-2224(2015)08-0573-06

DOI:10.7504/ek2015080604

高氨血症相关遗传代谢病危重症

曾健生

摘要:氨是体内正常代谢产物,血氨升高提示氨产生增加和(或)清除下降。尿素循环是清除氨的主要途径,受多种遗传代谢病的影响。高氨血症是危重急症,其临床表现非特异,但神经系统症状、体征常最明显。急性高氨血症患儿应转至重症监护室治疗,并且治疗应在明确病因之前。主要治疗包括降低血氨浓度和治疗颅高压。

关键词:氨;高氨血症;遗传代谢病;尿素循环障碍

中图分类号: R72 **文献标志码:** C

Critical illness of inborn error of metabolism associated with hyperammonemia. ZENG Jian-sheng. *Pediatric Intensive Care Unit, Beijing Children's Hospital, Capital Medical University, Beijing 100045, China*

Abstract: Ammonia is a normal metabolic product. Elevations of ammonia in plasma indicate its increased production and/or decreased detoxification. The urea cycle is the main pathway to detoxify ammonia; it can be defective due to inborn error of metabolisms. Hyperammonemia is a life-threatening condition. Clinical signs and symptoms in hyperammonemia are unspecific but they are mostly neurological. Patients experienc-

作者单位:首都医科大学附属北京儿童医院重症医学科,北京 100045

电子信箱: zengjsh@sohu.com

ing acute hyperammonemia must present to the intensive care unit. Treatment must begin prior to the confirmation of an etiology. The main treatment includes the reduction of ammonia levels and immediate treatment for intracerebral hypertension.

Keywords: ammonia; hyperammonemia; inborn error of metabolism; urea cycle disorder

氨是体内正常代谢产物,血氨升高提示氨产生增加和(或)清除下降。尿素循环是清除氨的主要途径,受多种遗传代谢病(IEM)的影响。高氨血症是危重急症,可导致脑水肿和颅内高压,需要及时救治。本文综述氨的代谢、影响尿素循环导致高氨血症的IEM及其诊断治疗。不包括单纯引起肝功能衰竭而导致高氨血症的IEM。

1 氨的代谢

氨是蛋白质分解代谢产物,对人体有毒。人体氨的来源主要有:(1)氨基酸分解所产生;(2)肠道吸收:蛋白质在肠道消化和细菌分解产生氨;(3)肾脏生成:氨是肾小管酸化尿液过程的必须物质;(4)胺的氧化以及核苷酸碱基分解产生氨。尽管氨来源广泛,但人体能有效地清除代谢所产生的氨,使人体内氨的浓度非常低($< 60 \mu\text{mol/L}$)。人体清除氨的最主要途径是通过尿素循环,将氨合成尿素而排出体外。其他途径还有:(1)合成谷氨酰胺;(2)氨的再利用,如将酮酸还原为氨基酸,合成嘌呤、嘧啶等;(3)肾脏直接分泌氨,以调节酸碱平衡。

尿素循环:肝细胞中存在一个专门合成尿素的循环过程,此循环从鸟氨酸开始,通过逐步加入基团而将其转变成精氨酸,然后将精氨酸水解成鸟氨酸和尿素,由此产生尿素,而鸟氨酸又用于下一个循环。因此这一循环过程称为鸟氨酸循环,又称为尿素循环(图1)^[1]。

尿素循环全过程包括5步反应,其正常运转必须有6种酶参与: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)、精氨酸代琥珀酸合成酶(argininosuccinate synthetase, ASS)、精氨酸代琥珀酸裂解酶(argininosuccinate lyase, ASL)、精氨酸酶(arginase 1, ARG1)。其中前3者位于线粒体内部,而后3者则

位于胞浆。NAGS催化乙酰辅酶A与谷氨酸合成的N-乙酰谷氨酸(N-acetylglutamate, NAG),是尿素循环过程中的调节酶CPS1的变构激活剂。NAG与CPS1结合后使其构象改变,增加其对ATP的亲合力。

由于尿素循环不同阶段分别位于胞浆和线粒体,为维持尿素循环正常进行,需位于线粒体膜内的转运载体将反应产物在胞浆和线粒体之间转运。转运载体ORNT1负责将胞浆内合成的鸟氨酸运至线粒体内并将线粒体合成的瓜氨酸运至胞浆内,而Citrin负责将线粒体内产生的天冬氨酸运至胞浆内。转运载体异常会导致尿素循环障碍。另外,为保证尿素循环顺利进行,还需要其他一些代谢物质参与,如乙酰辅酶A、谷氨酸和天冬氨酸等^[2-4]。

2 氨的危害

氨对神经系统与肝脏均有很强毒性。大脑中的氨一般会被合成为谷氨酰胺以达到解毒目的。谷氨酰胺是由1分子的 α -酮戊二酸结合2分子的氨所形成。当血氨浓度明显增高时,谷氨酰胺大量合成,导致大脑中的 α -酮戊二酸被大量消耗。作为三羧酸循环的重要中间产物, α -酮戊二酸缺乏会导致三羧酸循环障碍,从而使神经系统能量代谢出现障碍。同时,谷氨酰胺在细胞内累积,使其渗透浓度增高,导致细胞水肿,出现脑水肿,严重时引发抽搐、颅内高压、脑疝,并最终导致死亡。

3 导致高氨血症的IEM

根据对尿素循环影响的不同,将高氨血症分成两类:一类为原发性高氨血症,是由尿素循环中所需6种酶的缺乏和2种跨膜转运载体缺陷导致的高氨血症;另一类为继发性高氨血症,是由于尿素循环以外的代谢异常,使体内一些化合物蓄积,对尿素循环中的酶产生抑制作用,或者使尿素循环所需代谢底物缺乏,从而影响尿素循环进行所引起的高氨血症。

3.1 导致原发性高氨血症的IEM

3.1.1 尿素循环酶缺乏 尿素循环包括6种酶,任何一种缺乏均可引起尿素循环障碍,导致高氨血症。这6种疾患为:N-乙酰谷氨酸合成酶缺乏症(NAGSD)、氨甲酰磷酸合成酶1缺乏症(CPS1D)、鸟氨酸氨甲酰基转移酶缺乏症(OTCD)、

细胞基侧膜的蛋白,负责赖氨酸、精氨酸和鸟氨酸等双碱性氨基酸的吸收。LPI患者因SLC7A7基因突变,导致肾小管对上述氨基酸吸收能力下降,尿液中排出上述大量双碱性氨基酸,同时小肠对上述氨基酸的吸收能力也下降,因此血浆双碱性氨基酸水平降低。赖氨酸是一种必需氨基酸,其血浆水平低下被认为与生长发育落后有关;而精氨酸和鸟氨酸均为尿素循环的中间产物,其缺乏可导致高氨血症。

3.2.2.2 胰岛素过度分泌-高氨血症(hyperinsulinism-hyperammonemia, HI/HA)综合征 本征是由GLUD1基因突变引起的常染色体显性遗传性疾病^[8]。GLUD1基因编码谷氨酸脱氢酶(glutamate dehydrogenase, GDH),其功能是在线粒体内催化谷氨酸氧化脱氨产生 α -酮戊二酸和氨。GLUD1基因突变使其编码的GDH发生缺陷,对变构抑制剂GTP的敏感性降低而对变构激活剂亮氨酸的敏感性增强。胰岛细胞中GDH催化产生的 α -酮戊二酸可提高胰岛B细胞中ATP/ADP比值,关闭K-ATP通道,使细胞膜去极化而开放钙通道,并最终使得胰岛素从储存颗粒中释放。HI/HA综合征患儿GDH活性增高,对亮氨酸变构激活作用的敏感性也增高,在进食含亮氨酸的大量蛋白质食物后,会因明显的胰岛素过度分泌而现低血糖表现。

HI/HA综合征高氨血症产生机制有两方面:一是GDH活性过度增高,使谷氨酸氧化脱氨产生氨随之增多;二是肝细胞内谷氨酸大量消耗,使通过NAGS合成反应产生的NAG减少,而NAG是尿素循环限速酶CPSI必需的变构激活剂,NAG的减少必然影响尿素合成^[9-10]。

3.2.2.3 吡咯琳-5-羧酸合成酶缺乏症(pyrraline-5-carboxylate synthetase deficiency, P5CSD) Δ^1 -吡咯琳-5-羧酸合成酶(pyrraline-5-carboxylate synthetase, P5CS)是催化谷氨酸生成L-谷氨酸-半缩醛,是鸟氨酸和脯氨酸生物合成的关键步骤。P5CS缺乏时鸟氨酸生成减少,使瓜氨酸和精氨酸合成减少,最终导致尿素循环障碍^[11]。

3.2.2.4 导致乙酰辅酶A合成减少的疾病 CPSI的变构激活因子NAG,是在NAGS的催化下由乙酰辅酶A和谷氨酸合成。多种IEM如脂肪酸氧化酶缺乏(Fatty acid oxidation defects, FAOD)、肉碱循环缺陷和丙酮酸脱氢酶复合体缺陷等均会使乙酰辅酶A产生减少,从而影响NAG的合成,导致CPSI

活性降低,使氨基甲酰磷酸合成减少^[5,12-13]。

4 临床表现

引起高氨血症的IEM种类较多,每种疾病均有其自身的临床表现。有些可能在出生后数天内发病,有些可能到儿童或成人才发病。可以在轻微呼吸道感染、腹泻、饥饿、高蛋白饮食、疲劳后出现急性发作。

由于氨的毒性主要影响脑功能,因此高氨血症本身的临床表现主要为神经系统异常症状体征。临床症状轻重与血氨升高程度、速度、持续时间密切相关。血氨低于100 $\mu\text{mol/L}$ 时,患者表现为多为正常。血氨在100~200 $\mu\text{mol/L}$ 时,可表现为兴奋、行为性格异常、呕吐、厌食蛋白倾向;血氨在200 $\mu\text{mol/L}$ 以上时,出现意识障碍、惊厥;血氨在400 $\mu\text{mol/L}$ 以上,将出现昏迷、呼吸困难,甚至猝死^[14-15]。

急性高氨血症表现包括精神状态异常、嗜睡、昏迷、呕吐、抽搐、外周循环不良和脑水肿,新生儿可出现类似休克和呼吸衰竭的症状。慢性高氨血症表现包括厌食蛋白饮食而选择素食、头痛、头晕、震颤、共济失调、乏力、攻击性或自伤行为、认知障碍、学习能力缺失、生长发育停滞、肝酶增高和精神症状,且可呈间歇性发作^[5]。

5 诊断

一旦怀疑有高氨血症可能时,应及时进行血氨测定。如果血氨增高,应进一步查血气分析、血糖、乳酸、电解质和肝肾功能,进行血尿氨基酸和有机酸分析。具体疾病确诊常需依赖酶学和基因分析。常见导致高氨血症遗传代谢病的鉴别诊断见图2^[5]。

6 治疗

急性高氨血症患者病情较重,病死率高,需要在PICU紧急治疗。由于患儿预后及昏迷时间与血氨峰浓度密切相关,因此高氨血症一旦确诊,应立即转至有条件救治的医院进行治疗,同时留取尿液和血液进行相关检查。由于导致高氨血症的IEM种类很多,其诊断可能数周甚至数月时间。因此治疗首先是降低血氨,而不是查找高氨原因。

由于高氨血症是体内蛋白分解代谢所致,必

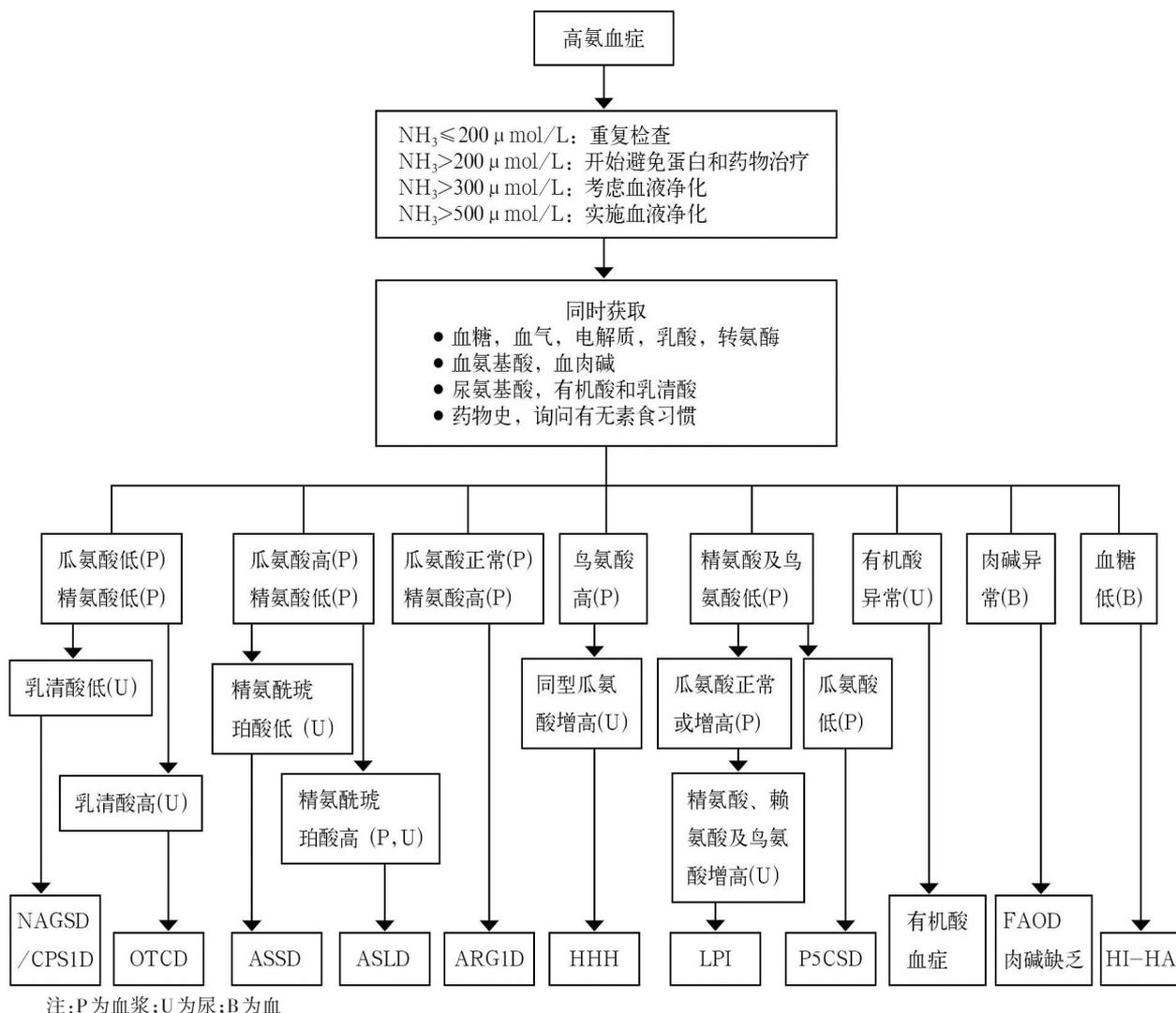


图2 高氨血症的鉴别诊断

须尽快逆转这一过程。立即停止蛋白摄入,同时输入葡萄糖[8~10 mg/(kg·min)]提供足够热能以抑制体内蛋白分解。如出现高血糖,可加用胰岛素。口服不吸收抗菌素和乳果糖抑制或减少肠道菌群产生氨。静滴盐酸精氨酸维持尿素循环,负荷量为200~400 mg/kg,2 h输入,维持剂量为每24 h持续静滴250 mg/kg。同时给予维生素B₁₂、卡尼丁和生物素^[1,5]。

对原发性高氨血症可用苯甲酸钠和苯乙酸钠促进氨的排出。两者剂量一样,负荷量为250~350 mg/kg,2 h输入,维持剂量为每24 h持续静滴250~350 mg/kg。而对继发性高氨血症,由于可能存在线粒体内辅酶A缺乏,可导致该类药物蓄积中毒,故禁用^[1,5]。

经上述处理后2 h血氨无下降或初始血氨>300 μmol/L,应行血液净化治疗^[1,5]。研究显示,血

液净化可迅速降低血氨浓度^[16-17]。新生儿亦可行腹膜透析治疗。

如患儿有脑水肿和颅内高压,应行降颅压治疗,如给予甘露醇和过度通气。对有抽搐的患儿给予苯巴比妥或苯妥因钠治疗。

在急性症状控制之后,为保证儿童生长发育需要,在限制蛋白质摄入量的同时,应按年龄给予一定量的优质蛋白,尤其要保证必需氨基酸供给。同时保证热能、维生素和微量元素的需要量。长期服用苯甲酸钠、苯乙酸钠和精氨酸。定期复查血氨和血浆谷氨酰胺浓度。定期进行体格检查以评估生长发育情况。

虽然通过低蛋白饮食、药物治疗、血液净化等治疗,可暂时有效地控制遗传代谢病所致的严重高氨血症,但高氨血症易复发。因此对原发性高氨血症在病情稳定后可考虑肝移植术^[1]。

参考文献:

- [1] Häberle J, Boddaert N, Burlina A, et al. Suggested guidelines for the diagnosis and management of urea cycle disorders [J]. *Orphanet J Rare Dis*, 2012, 7:32.
- [2] 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): 168-170.
- [3] 宋元宗, 小林圭子. Citrin 缺陷病 [J]. *实用儿科临床杂志*, 2008, 23(20): 1564-1565.
- [4] Saheki T, Inoue K, Tushima A, et al. Citrin deficiency and current treatment concepts [J]. *Mol Genet Metab*, 2010, 100(Suppl 1): 59-64.
- [5] Häberle J. Clinical practice: the management of hyperammonemia [J]. *Eur J Pediatr*, 2011, 170(1): 21-34.
- [6] Paprocka J, Jamroz E. Hyperammonemia in children: on the crossroad of different disorders [J]. *Neurologist*, 2012, 18(5): 261-265.
- [7] Ogiev de BH, Schiff M, Dionisi-Vici C. Lysinuric protein intolerance (LPI): a multi-organ disease by far more complex than a classic urea cycle disorder [J]. *Mol Genet Metab*, 2012, 106(1): 12-17.
- [8] Chandran S, Yap F, Hussain K. Molecular mechanisms of protein induced hyperinsulinaemic hypoglycaemia [J]. *World J Diabetes*, 2014, 5(5): 666-677.
- [9] Stanley CA. Hyperinsulinism/hyperammonemia syndrome: insights into the regulatory role of glutamate dehydrogenase in ammonia metabolism [J]. *Mol Genet Metab*, 2004, (81 Suppl 1): 45-51.
- [10] Palladino AA, Stanley CA. The hyperinsulinism/hyperammonemia syndrome [J]. *Rev Endocr Metab Disord*, 2010, 11(3): 171-178.
- [11] Martinelli D, Häberle J, Rubio V, et al. Understanding pyroline-5-carboxylate synthetase deficiency: clinical, molecular, functional, and expression studies, structure-based analysis, and novel therapy with arginine [J]. *J Inher Metab Dis*, 2012, 35(5): 761-776.
- [12] Häberle J. Clinical and biochemical aspects of primary and secondary hyperammonemic disorders [J]. *Arch Biochem Biophys*, 2013, (2): 101-108.
- [13] Lin WD, Wang CH, Lai CC, et al. Molecular analysis of Taiwanese patients with 3-hydroxy-3-methylglutaryl CoA lyase deficiency [J]. *Clin Chim Acta*, 2009, 401(1-2): 33-36.
- [14] Ozanne B, Nelson J, Cousineau J, et al. Threshold for toxicity from hyperammonemia in critically ill children [J]. *J Hepatol*, 2012, 56(1): 123-128.
- [15] Galal NM, Fouad HM, Saied A, et al. Hyperammonemia in the pediatric emergency care setting [J]. *Pediatr Emerg Care*, 2010, 26(12): 888-891.
- [16] Arbeiter AK, Kranz B, Wingen AM, et al. Continuous venovenous haemodialysis (CVVHD) and continuous peritoneal dialysis (CPD) in the acute management of 21 children with inborn errors of metabolism [J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2010, 5(4): 1257-1265.
- [17] Spinale JM, Laskin BL, Sondheimer N, et al. High-dose continuous renal replacement therapy for neonatal hyperammonemia [J]. *Pediatr Nephrol*, 2013, 28(6): 983-986.

(2015-06-02 收稿)

文章编号: 1005-2224(2015)08-0578-04

DOI: 10.7504/ek2015080605

导致血糖异常的常见遗传代谢病

张晨美, 叶盛

摘要: 遗传代谢病的血糖异常主要表现为低血糖, 而低血糖危象是儿科重症监护室常见临床危象之一。碳水化合物代谢、氨基酸代谢和脂肪酸代谢异常都会引起低血糖表现。以糖原累积病最为常见。诊断检查中除血糖检查外, 还要关注乳酸、血气分析电解质检查、生化等检查, 有异常发现可进一步查血和(或)尿标本的串联质谱和气相色谱质谱检查, 有诊断提示后还可查基因以确诊。

关键词: 低血糖; 先天性遗传代谢病**中图分类号:** R72 **文献标志码:** C

Common inherited metabolic disorders presented with abnormal glucose. ZHANG Chen-mei, YE Sheng. *Pediatric Intensive Care Department of Children's Hospital, School of Medicine, Zhejiang University, Hangzhou 310003, China*

Abstract: Hypoglycemia is a major manifestation induced by inherited metabolic disorders, which is commonly seen in PICU. The abnormal metabolism of carbohydrate, amino acid and fatty acid could all present hypoglycemia, and glycogenic thesaurismosis is the most common disease clinically. The lab diagnosis includes glucose, lactate, arterial blood gas and electrolytes and blood biochemistry, etc. If any abnormal is detected, the further diagnosis of gene, tandem and gas chromatographic mass spectrometry of blood and urine is required.

Keywords: hypoglycemia; inherited metabolic disorders

血糖异常是儿科重症监护室(PICU)常见的临床危象之一, 遗传代谢病(IEM)是其重要病因。

基金项目: 浙江省重大科技专项基金(N20130282); 浙江省自然科学基金(LY12H19006)

作者单位: 浙江大学医学院附属儿童医院 PICU, 浙江 杭州 310003

电子信箱: chzcm@zju.edu.cn