·儿科急诊室·

尿素循环障碍的诊断与急诊处理

李秀珍　刘丽

1　病历简介

患儿，男，1 岁，因烦躁、呕吐 10 d，发热 3 d，抽搐 1 次来诊。患儿于 10 d 前出现烦躁，哭闹不安，伴进食后呕吐，呕吐物为胃内容物，非喷射状。3 d 前伴发热，38～39 ℃。抽搐 1 次，表现双目向右侧凝视，左嘴角抽动，左上肢屈曲、阵挛，左下肢强直，伴口吐白沫、呼之不应，嘴唇轻发绀，渐出现神志不清，哭声无力，于当地医院拟诊颅内感染。给予止惊、脱水、输液、激素等治疗 3 h 后抽搐停止。2 d 后神志渐转清，但仍进食差，反复呕吐，阵发性烦躁，左侧肢体活动差，间有双眼向右侧凝视，无发绀，大小便正常，治疗 1 d 效果不佳，转入我院。患儿为第二胎第二产，急产，有轻度窒息史，出生体重 3.4 kg。母乳喂养至 12 个月，6～7 个月时添加米糊、粥。5 个月会抬头，6 个月出牙，11 月会独坐，现仍不会独站。出生后经筛查诊断“蚕豆病”。患儿平时胃纳差，厌食奶类和肉类食物。患儿母亲曾妊娠多次自然流产（具体不祥）。父母及患儿姐姐体建。

查体：T 36.2 ℃，P 96 次/min，R 24 次/min，BP 95/60 mm Hg（1 mm Hg = 0.133 kPa），体重 10 kg，头围 47 cm。神志清，精神困倦，表情呆滞，营养中等，呼吸平稳，全身未见皮疹，浅表淋巴结不大。前囟 1 cm × 1.5 cm，稍隆起，双瞳孔等大，直径 2 mm，对光反射灵敏，双眼向右凝视，水平震颤，颈稍抵抗，双肺呼吸音粗，未闻啰音，心率 96 次/min，心音有力，未闻病理性杂音，腹平软，肝肋下 1 cm，脾肋下未及。左侧肢体肌力 III 级，右侧 V^- 级。四肢肌张力增高，折刀样，左侧明显。双膝反射亢进。双侧踝关节阵挛可引出。

外院头颅 CT 右侧大脑半球大片低密度影，考虑炎症性或缺血性改变。血常规：WBC 14.1×10^9/L，N 0.19，L 0.71，Hb 123 g/L，PLT 328×10^9/L。生化一组：血 ALT 155 IU/L，AST 88 IU/L，ALP 215 IU/L，GGT 26 IU/L，BUN 1.75 mmol/L（正常 2.9～8.9 mmol/L），Glu 4.5 mol/L。血氨 161～250 μmol/L（正常 11～35 μmol/L）。血 pH 7.535，BE-B +5 mmol/L，HCO_3^- 27.6 mmol/L，PCO_2 3.8 kPa。脑脊液检查压力增高，但实验室检查无异常改变。尿液尿素酶 UP-GC-MS 分析示乳清酸、尿嘧啶较正常值显著增高。血浆氨基酸高效液相色谱（HPLC）分析示谷氨酰胺 1 598 μmol/L，丙氨酸 454 μmol/L，精氨酸33 μmol/L，瓜氨酸 6.8 μmol/L，鸟氨酸 24 μmol/L。甲～戊肝炎病毒血清学标志及 TORCH 阴性。脑电图示慢活动增多。

治疗经过：给予静脉滴注 10% 精氨酸 500mg/（kg·d），分两次，降低血氨，限制蛋白质的摄入，20% 甘露醇脱水，抗感染，鼻饲甜米糊及静脉滴注葡萄糖、脂肪乳保证热卡供给等治疗，3 d 后血氨正常，病情渐好转。

2　概述

人体内的氨基酸在分解代谢过程中会产生氨，氨主要通过尿素循环途径转化为尿素，经肾脏排出。尿素循环的正常运转必须有 6 种酶的参与：N-乙酰基谷氨酸合成酶（NAGS）、氨甲酰磷酸合成酶（CPS）、鸟氨酸氨甲酰基转移酶（OTC）、精氨酰琥珀酸合成酶（AS）、精氨酰琥珀酸裂解酶（AL）、精氨酸酶。以上任何一种酶的缺陷，均可造成尿素循环障碍，导致血氨蓄积，氨对神经系统和肝脏均有很强的毒性。氨在细胞内与谷氨酸结合生成谷氨酰胺，后者在细胞内累积，使其渗透压增高，导致细胞水肿，并且这一过程消耗 α-酮戊二酸，出现能量代谢障碍，进一步加重病情。临床表现为精神运动发育迟缓、兴奋、激惹、呕吐、惊厥等神经系统症状；黄疸、肝脏肿大等肝功能损害症状。高氨血症危象发作可迅速进展为颅内高压、昏迷、肝功能衰竭、休克。临床表现与血氨升高程度、速度、持续时间密切相关。OTC 缺陷是最常见类型，AS 缺陷次之。OTC 缺陷呈 X 伴性遗传，常有家族史，其余类型为常染色体隐性遗传。

尿素循环障碍血生化特征为血氨升高，常超过 200 μmol/L，肝功能损害、呼吸性碱中毒，血尿素氮降低，尿酮体阴性。除 NAGS 和 CPS 缺乏所致的尿素循环障碍外，其余类型尿液尿素酶预处理-气相色谱-质谱（UP-GC-MS）分析可见乳清酸、尿嘧啶水平较正常值明显增加。血浆氨酰酸分析有助于进一步确定诊断及初步判断何种酶缺乏，所有患儿血浆谷氨酰胺、丙氨酸升高，而精氨酸、鸟氨酸相对不高。AS 缺陷者瓜氨酸明显升高，常超过 1 000 μmol/L，AL 缺陷者瓜氨酸轻度升高，100～300 μmol/L，同时精氨酰琥珀酸明显升高，精氨酸酶缺乏者精氨酸显著升高。

尿素循环障碍患儿高氨血症危象发作常常起病急，来势凶猛，若得不到及时诊断与正确处理，将导致严重的神经系统后遗症或死亡。本文结合病例，重点讨论尿素循环障碍诊断与急诊处理。

3　诊治评析

本病例临床特点为：1 岁男孩，以烦躁、呕吐起病，继而出现发热、抽搐，昏迷，有肝功能损害，血氨显著升高，尿素氮降低，没有明显代谢性酸中毒，既往有精神运动发育迟缓病史。诊断考虑为尿素循环障碍。患儿有发热、呕吐、抽搐、神志不清等需要注意与颅内感染，特别是病毒性脑炎相鉴别，但颅内感染不能解释其血氨明显升高、肝功能损害，脑脊液检查亦不支持颅内感染，并且本患儿经用精氨酸降低血氨，限制蛋白质的摄入，甘露醇脱水等治疗后病情迅速好转，与颅内感染病情经过不相符，最后经尿液 GC-MS 分析及血浆氨基酸分析确诊为尿素循环障碍。

作者单位：510120 广州市儿童医院内分泌遗传代谢科
通讯作者：刘丽，E-mail：liliuxia@hotmail.com

Q2xvdWRWZXJzaW9uLQo?

尿素循环障碍高氨血症危象发作起病急骤，常常进行性恶化，认识并警惕本病是抢救成功的前提。对不明原因烦躁易激惹、呕吐、抽搐、昏迷、肝功能损害患儿，特别是伴有精神运动发育迟缓者，应常规做血氨测定及立刻留取血尿标本进行先天性代谢病的实验室检查以排除本病。一旦血氨升高至正常值高限的 3～4 倍以上，有高氨血症临床表现或出现高氨血症脑病者，血浆谷氨酰胺在 800 μmol/L 以上，同时尿中出现大量乳清酸和尿嘧啶，可临床考虑诊断尿素循环障碍，应该立即进行急诊处理。确诊需要肝或皮肤成纤维细胞酶活性测定。

4　急诊处理原则

4.1　支持和监护　对出现脑水肿、昏迷、休克等生命体征不稳定者应迅速建立外周及中心静脉通道，同时选择必要的生命支持和监护措施，纠正休克、酸碱失衡和电解质紊乱。给予甘露醇脱水降颅内高压，不能应用糖皮质激素，因为它会加重蛋白质分解。对同时存在明显颅内高压及休克者主张“快补快脱”。

尿素循环障碍高氨血症急性发作期，实验室诊断率明显高于缓解期，因此对疑诊患儿在给予急救治疗同时应尽可能立即留取所有项目标本，如血、尿等标本，适当处理后，置－80 ℃或－20 ℃冷冻保存，以备进行有助于诊断的尿液 GC-MS 分析及血浆氨基酸分析等实验室检查，并应同时立刻进行血氨、血糖、血乳酸、血气分析、电解质、尿素、血生化、尿酮等检测，根据病情需要每 2～4 小时监测一次血氨、血糖。

4.2　减少体内氨的生成　立即停止摄入一切外源性蛋白质，供给足够的碳水化合物及脂肪，抑制内源性蛋白质的分解。不能进食者需静脉持续输注 10.0%～12.5% 葡萄糖液（>12.5% 葡萄糖液需经中心静脉输注），排除脂肪酸氧化代谢障碍后可静脉输入脂肪乳 1～2 g/(kg·d)，保证热卡摄入大于 60～80 kcal/(kg·d)。存在高分解代谢的患儿可给予葡萄糖胰岛素液输注，有感染者给予抗生素尽早控制感染，并控制抽搐，卧床休息减少能量消耗。输液应防过量，以免加重脑水肿，注意监测并适量补充电解质及多种维生素。静脉营养常需持续 24～48 h 以上。

4.3　促进氨的排出　当血氨 >200 μmol/L 或出现急性高血氨脑病时应静脉滴注 10% 盐酸精氨酸。尿素循环过程不仅生成尿素，同时生成精氨酸。当尿素循环发生障碍时，精氨酸就成为条件必需氨基酸，此时供给精氨酸可促进尿素循环，并且抑制蛋白分解。不同酶缺陷所需剂量不同，详见表 1。病情严重者给予首剂量后，尚需给予维持量 24 h 持续输注直到急性危重症状好转。精氨酸有扩张血管作用，量不能太大，输注速度不能过快，另外大剂量盐酸精氨酸输注可致高氯性代谢性酸中毒，注意监测血气分析。

无明显消化道合并症者可同时给予鼻饲或口服苯甲酸钠或苯乙酸钠，苯甲酸钠及苯乙酸钠分别与体内甘氨酸结合形成马尿酸及与谷氨酰胺结合形成苯乙酰谷氨酰胺，两者均可迅速从尿中清除，故可有效地降低血氨。两者的剂量均为 0.25～0.5 g/(kg·d)，分 2～3 次。常见的不良反应是恶心、呕吐。国外已有静脉应用苯甲酸钠或苯丁酸钠制剂，用量详见表 1。

表 1　尿素循环障碍高氨血症的药物治疗(mg/kg)*

药物	CPS	OTC	AS	AL
盐酸精氨酸				
首剂量	210	210	660	660
维持量	210	210	660	660
苯甲酸钠				
首剂量	250	250	250	–
维持量	250	250	250	–
苯丁酸钠				
首剂量	250	250	250	–
维持量	250	250	250	–

注：* 于 90～120 min 内完成首剂量输注，再给予维持量 24 h 持续输注以稳定病情。

为了抑制肠道细菌产氨，应尽早经鼻饲或灌肠给予新霉素。鼻饲或口服乳果糖（杜秘克）保持大便通畅，减少肠道氨的重吸收。

4.4　透析治疗　严重高氨血症经上述治疗 8 h 后血氨水平若无明显下降，应及时进行血液透析或腹膜透析。血液透析比腹膜透析更容易清除血中氨分子，开始透析数小时后血氨水平即可明显下降。

（收稿日期：2007-11-20）
（本文编辑：高飞）

2007 年第 6 期《中国小儿急救医学》国家级继续教育园地答案

1. 急性毛细支气管炎，肺炎，甚至发展成急性呼吸窘迫综合征（ARDS），呼吸暂停。

2. 年龄小于 3 个月，胎龄小于 34 周的早产儿，伴有基础疾病，如先天性心脏病、支气管肺发育不良、细胞免疫功能缺陷，低收入家庭（生活环境拥挤、被动吸烟、营养不良）。

3. 呼吸频率超过 70 次/min，氧饱和度小于 92%（吸入空气），高碳酸血症，精神萎靡，喂养困难并有脱水表现，X 线胸片有明显的肺不张或实变。

4. 利巴韦林抗病毒治疗，糖皮质激素，吸入支气管扩张药物。

Q2xvdWRWZXJzaW9uLQo?