

让罕见病“不罕见”

DOI: 10.13406/j.cnki.cyx.002991

重视高氨血症的早期诊断与精准干预

张 尧, 杨艳玲

(北京大学第一医院儿科, 北京 100034)

【摘要】高氨血症是一种严重的代谢紊乱, 如果不及时控制, 可导致不同程度的脑损害及肝损害, 引起意识障碍、精神行为异常、脑水肿, 致残、致死率很高。多种遗传和非遗传疾病可导致血氨增高。其病因复杂, 如尿素循环障碍、有机酸血症、急性或慢性炎症性肝病、药物性肝损害。已知十种遗传病导致的尿素循环障碍, 高氨血症是主要表现。甲基丙二酸血症、丙酸血症、异戊酸尿症等有机酸代谢病急性期常合并代谢性酸中毒及高氨血症。线粒体脂肪酸代谢病及高胰岛素高氨血症综合征急性期常发生低血糖及高氨血症。及早发现高氨血症, 明确病因, 才能精准治疗, 改善预后, 提高患者及其家庭生活质量。

【关键词】高氨血症; 尿素循环障碍; 有机酸血症; 遗传代谢病; 脑病; 肝病

【中图分类号】R72

【文献标志码】A

【收稿日期】2022-01-18

Emphasis on the early diagnosis and precise intervention of hyperammonemia

Zhang Yao, Yang Yanling

(Department of Pediatrics, Peking University First Hospital)

【Abstract】Hyperammonemia is a severe metabolic disorder. If left untreated, it could lead to various degrees of damage of brain and liver, resulting in unconsciousness, psychomotor disturbance, brain edema, disability and high mortality. There may be several genetic and non-genetic diseases to cause hyperammonemia. The etiology of hyperammonemia is complex, such as urea cycle disorders, organic acidemias, acute or chronic inflammatory liver diseases and drug-induced liver damage. Ten genetic disorders are known as the causes of primary urea cycle defect, and hyperammonemia is the main manifestation. The patients of organic acid metabolic disorders, such as methylmalonic acidemia, propionic acidemia and isovaleremia, are often complicated with metabolic acidosis and hyperammonemia at the acute stage. The patients of mitochondrial fatty acid metabolic disorders and hyperinsulinemic hyperammonemia syndrome are usually presented with hypoglycemia and hyperammonemia in the acute phase. Early detection of hyperammonemia, etiological diagnosis and precise treatment are keys to improve the prognosis and the quality of life of patients and their families.

【Key words】hyperammonemia; urea cycle disorder; organic acidemia; inherited metabolic disorder; encephalopathy; liver disease

高氨血症病因复杂, 患者临床表现缺乏特异性, 容易延误诊断, 导致脑损害及肝损害, 致残、致死率很高。多种先天和后天疾病可引起高氨血症, 遗传代谢病中尿素循环障碍、部分有机酸代谢病、氨基酸代谢病、脂肪酸代谢病、高胰岛素-高氨血症综合征和线粒体病患者急性期常发生严重高氨血症, 后天疾病中多种因素引起的急性或慢性肝功能衰竭患者合并轻重不同的高氨血症, 胃肠道或尿道旁路手术、泌尿系感染、药物性肝损害患者也常有血氨增高, 需根据病史、生化代谢、脏器功能及基因检测结果综合分析, 及早明确病因, 个体化治疗, 保护脑、肝等重要脏器, 减少高氨血症导致的残障

及死亡^[1-3]。

1 氨的来源和代谢

氨是有毒物质, 于胃肠道吸收, 在肝脏解毒, 从肾脏排出体外。体内氨主要有 3 种来源, 即各组织器官中氨基酸及胺分解产生的氨、肠道吸收的氨及肾小管上皮细胞分泌的氨。氨基酸分解脱氨基是体内氨的主要来源, 氨基酸通过氧化脱氨基、联合脱氨基及非氧化脱氨基方式产生氨, 其中以联合脱氨基最为重要。1 分子氨和 1 分子二氧化碳在肝细胞线粒体内转化为氨甲酰磷酸与鸟氨酸结合, 通过鸟氨酸循环 (又称尿素循环) 转化为尿素随尿液排出体外。尿素循环代谢通路上的酶或转运体缺陷引起高氨血症。肠道每日约产生氨 4 g, 碱性环境有利于氨的吸收。在肾小管上皮细胞内谷氨酰胺被谷氨酰胺酶分解为氨和谷氨酸, 在酸性环境下, 氨与氢离子

作者介绍: 张 尧, Email: zy_tzh@163.com,

研究方向: 儿童神经、遗传代谢。

通信作者: 杨艳玲, Email: organic.acid@126.com。

基金项目: 国家重点研发计划资助项目 (编号: 2019YFC1005100)。

优先出版: <https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1046.R.20220330.1300.024.html>

(2022-04-01)

结合形成铵盐随尿液排出体外。氨在体内以丙氨酸及谷氨酰胺的形式转运,以尿素和铵盐的形式排出体外,这个通路中的任何一环出现问题,均可引起高氨血症,导致氨中毒^[4-6]。

2 高氨血症的危害

正常生理状态下,体内氨的代谢通路保持动态平衡,98%以铵盐形式存在,血氨维持在较低的安全水平,正常足月新生儿血氨多低于 80 $\mu\text{mol/L}$,健康小婴儿至成人血氨低于 50 $\mu\text{mol/L}$ ^[1,3]。氨主要通过扩散进入大脑,于脑内转化为铵离子,但也有部分氨以铵离子的形式直接进入大脑。氨透过血脑屏障的多少取决于动脉 pH 值,碱血症时加速氨向大脑扩散。氨进入脑内可与脑中的 α -酮戊二酸结合形成谷氨酸,氨与谷氨酸结合形成谷氨酰胺。星形胶质细胞内的谷氨酰胺酶是脑内参与氨降解的主要酶。正常生理状态下,谷氨酰胺酶的功能已达饱和;高氨血症时谷氨酰胺酶功能过饱和,谷氨酰胺通常依靠主动转运从脑内转出。谷氨酰胺升高导致转运蛋白饱和,脑内谷氨酰胺蓄积,星形胶质细胞肿胀,引起脑水肿。脑内增加的氨消耗 α -酮戊二酸,导致线粒体三羧酸循环减弱,ATP 生成减少,引起脑功能障碍和脑水肿。高氨血症引起脑水肿的机制包括神经递质干扰引起星形胶质细胞损伤、谷氨酰胺介导的渗透效应、脑氧化代谢破坏以及脑脊液乳酸升高等^[6]。

3 高氨血症的病因

病因诊断是高氨血症精准干预的关键,针对不同的疾病须采用不同的对因及对症治疗策略。多种遗传和非遗传性疾病可导致高氨血症(表 1),需通过分析病史、饮食习惯、营养发育、血氨动态、肝肾功能、血气、血液氨基酸、血液游离肉碱及酰基肉碱谱、胰岛素、尿有机酸、影像学检查、基因检测等调查病因,了解脏器损害及合并症情况,指导治疗对策^[1-3]。

多种遗传代谢病可导致高氨血症(表 1),其中尿素循环障碍是导致高氨血症的一组主要疾病。已知十种不同类型的尿素循环障碍,由于疾病轻重、饮食习惯及合并症的不同,患者个体差异明显,可通过降氨药物、饮食干预及肝移植治疗^[1,7-8]。有机酸代谢病中甲基丙二酸血症、丙酸血症、异戊酸血症、生物素酶缺乏症、枫糖尿症、 β -酮硫解酶缺乏症、3-羟基-3-甲基戊二酸尿症等疾病患者急性期常合并高氨血症及代谢性酸中毒,需要左卡尼汀、维生素及个体化营养支持治疗^[9-10]。线粒体脂肪酸代谢病中原发性肉碱缺乏症、中链酰基辅酶 A 脱氢酶缺乏症、极长链酰基辅酶 A 脱氢酶缺乏症、多种酰基辅酶 A 脱氢酶缺乏症等疾病患者急性期常合并低酮症性低血糖、代谢性酸中毒、脂肪肝、高氨血症,需要高碳水化合物、低脂肪饮食及药物干预^[11-13]。高胰岛素血症-高氨血症综合征患者在空腹或高蛋白质饮食状态下发生低血糖、癫痫发作,常伴高氨血症,需要低蛋白饮食,二氮嗪对部分患者

有效^[14-16]。线粒体 DNA 耗竭综合征等线粒体病患者常合并肝病,急性期血氨增高,需要低碳水化合物饮食及线粒体营养支持治疗^[17]。

非遗传性因素也是引起高氨血症的一大类原因,多种感染及非感染疾病可导致轻重不同的急性肝损害,引起急性或慢性高氨血症,如炎症性肝病、中毒性肝病、药物性肝损害、酒精性肝硬化(表 1)^[1,3,18]。胃肠道或尿道旁路手术、器官移植术后、产尿素酶细菌所致的泌尿系感染患者,可发生高氨血症^[3]。多种药物有明显的肝毒性,导致肝功能损害、高氨血症、瑞氏综合征,如化疗药物(L-天门冬酰胺酶)、抗癫痫药物(丙戊酸、托吡酯、卡马西平、苯巴比妥、苯妥因钠、扑米酮)、大环内酯类抗生素(红霉素)、水杨酸类退热剂(阿司匹林、对乙酰氨基酚、尼美舒利)、大剂量糖皮质激素、某些中草药等,需引起重视^[18]。

4 高氨血症的临床表现

不同疾病导致的高氨血症发病急缓、程度、脏器损害等合并症不同,临床表现复杂。尿素循环障碍患者急性期高氨血症明显,患者脑损害及肝损害程度与血氨浓度成比例,随着血氨增高,病情进行性加重。轻中度高氨血症(100~250 $\mu\text{mol/L}$)患者常表现为厌食、呕吐、精神行为异常、嗜睡、烦躁、智力运动落后或倒退、惊厥等,严重高氨血症(>250 $\mu\text{mol/L}$)患者出现昏迷、脑水肿、脑疝、脑卒中样表现等脑病症状,一些患者合并脂肪肝、肝纤维化、肝衰竭。血氨持续>400 $\mu\text{mol/L}$ 的患者脑死亡发生率很高。50%的新生儿尿素循环障碍高氨血症患儿合并呼吸性碱中毒^[1,3]。一些希特林蛋白缺乏症患儿以胆汁淤积症为主要表现,晚发型常见神经精神异常及痉挛性瘫痪^[1,3,19]。

5 高氨血症的病因诊断

对于任何年龄不明原因的意识障碍、神经精神异常、急性慢性脑病及肝病者均需要检测血氨,及早明确病因。血液及尿液常规化验、肝肾功能、血糖、血清电解质、血脂、血气、肝脏超声、脑电图、脑磁共振扫描等检查有助于评估患者的营养状况、肝及脑损害情况。急性期高氨血症患者常见弥漫性脑水肿,严重时可有梗死样表现,基底节区损害明显。慢性高氨血症常有脱髓鞘病变和进行性脑萎缩^[20-22]。

5.1 血氨增高

血氨检测是发现高氨血症的关键。早发型尿素循环障碍及有机酸代谢病患者血氨升高明显,新生儿发病的患者可高达 500 $\mu\text{mol/L}$ 及以上。如果血氨浓度正常,几乎可以排除早发型尿素循环障碍。但是,晚发型尿素循环障碍及有机酸代谢病患者急性期血氨增高,无症状期血氨可能正常,因此,需要监测血氨动态^[1-3]。

表 1 高氨血症的病因与治疗

疾病	治疗
遗传性疾病	
尿素循环障碍	
氨甲酰磷酸合成酶 缺乏症	瓜氨酸、精氨酸、苯丁酸钠、苯甲酸钠, 限制天然蛋白质, 肝移植
N- 乙酰谷氨酸合成酶缺乏症	卡谷氨酸、苯丁酸钠、苯甲酸钠、瓜氨酸、精氨酸, 限制天然蛋白质, 肝移植
鸟氨酸氨甲酰基转移酶缺乏症	瓜氨酸、精氨酸、苯丁酸钠、苯甲酸钠, 限制天然蛋白质, 肝移植
瓜氨酸血症 型	精氨酸、苯丁酸钠, 限制天然蛋白质, 肝移植
希特林缺陷病(希特林蛋白缺乏症)	精氨酸、丙酮酸钠, 低碳水化合物、高脂肪高蛋白饮食
精氨酸琥珀酸尿症	苯丁酸钠、苯甲酸钠, 限制天然蛋白质, 肝移植
精氨酸血症	苯丁酸钠、瓜氨酸, 限制天然蛋白质, 肝移植
鸟氨酸 - 转氨酶缺乏症	瓜氨酸、苯丁酸钠、苯甲酸钠, 限制天然蛋白质, 肝移植
高鸟氨酸血症 - 高氨血症 - 高同型瓜氨酸尿症综合征	精氨酸、苯丁酸钠、维生素 B ₆ , 限制天然蛋白质, 肝移植
碳酸酐酶 VA 缺乏症	卡谷氨酸、精氨酸, 避免使用乙酰唑胺或托吡酯等碳酸酐酶抑制剂, 限制天然蛋白质
其他遗传代谢病继发高氨血症	
高胰岛素血症 - 高氨血症综合征	二氮嗪、低蛋白饮食
赖氨酸尿性蛋白不耐症	限制天然蛋白质, 苯丁酸钠
有机酸血症	左卡尼汀、维生素、苯丁酸钠, 饮食干预
脂肪酸代谢异常	低脂肪、高碳水化合物饮食, 维生素
酮症性甘氨酸血症	限制天然蛋白质, 苯丁酸钠
家族性蛋白不耐症	限制天然蛋白质
线粒体病	维生素 B、维生素 C、维生素 E 及辅酶 Q ₁₀ 治疗
遗传代谢病继发性肝硬变	根据病因进行饮食及药物治疗
如肝豆状核变性、半乳糖血症、果糖不耐症、酪氨酸血症	
非遗传性疾病	
炎症性肝病、中毒性肝病、肝硬化、药物性肝损害	对因治疗、对症治疗

5.2 血气分析

有机酸代谢病及线粒体脂肪酸代谢病患者急性期常合并代谢性酸中毒, 半数尿素循环障碍患者急性期发生呼吸性碱中毒^[1,20]。

5.3 血液氨基酸、游离肉碱及酰基肉碱谱分析

血液氨基酸、游离肉碱及酰基肉碱谱分析是部分遗传代谢病的筛查及诊断方法, 枫糖尿症患者血液亮氨酸、缬氨酸、别异亮氨酸增高。部分尿素循环障碍患者血液氨基酸谱有特异改变, 精氨酸血症患者精氨酸明显增高, 瓜氨酸血症 1 型患者瓜氨酸明显增高, 精氨酸琥珀酸尿症患者瓜氨酸及精氨酸琥珀酸明显增高^[1,3,23]。原发性肉碱缺乏症患者游离肉碱明显降低, 有机酸代谢病及线粒体脂肪酸代谢病患者特异性酰基肉碱增高^[9,13,24]。长期服用丙戊酸等药物可导致继发性肉碱缺乏, 常合并肝损害^[25]。

5.4 尿有机酸分析

甲基丙二酸血症、丙酸血症、异戊酸血症等有机酸代谢病患者尿液特异性有机酸增高, 是确诊的关键方法^[9-10,26]。OTC 缺乏症、瓜氨酸血症 1 型、HHH 综合征患者尿液乳酸、尿嘧啶增高, 精氨酸琥珀酸尿症患者尿液精氨酸琥珀酸明显增高, 有助于疾病诊断与病情监测^[1,3,27]。

5.5 基因诊断

通过患者及其家系成员的基因分析, 在疾病相关基因检出致病突变, 是确诊遗传病、指导家族成员的遗传咨询及再生育时产前诊断的关键, 也是未来基因治疗的基础^[1-3]。

5.6 酶活性分析

如果不能通过生化代谢或基因分析获得诊断, 需要检测肝脏、肠黏膜或皮肤成纤维细胞等组织酶活性。对于精氨酸血症或精氨酸琥珀酸尿症患者, 可采用红细胞进行酶学诊断^[1,3]。

6 高氨血症的治疗

急性期的血氨浓度和降氨治疗效果一定程度决定了患者的生活质量和长期预后。因此, 在发现血氨增高时, 针对病因治疗的同时应积极降氨治疗、监测病情及血氨动态。

6.1 血液净化, 促进排氨

对于血氨持续 >400 μmol/L 的重症高氨血症患者, 需及早考虑血液净化, 连续静脉-静脉血液透析或连续静脉-静脉血液透析滤过是有效的快速降血氨方法^[1,3,20]。昏迷超过 3 d,

颅内压明显增高和(或)血氨浓度 $>400\ \mu\text{mol/L}$,常提示预后不良。

6.2 减少氨的产生

对于尿素循环障碍、氨基酸代谢病、有机酸代谢病患者,急性期暂停外源性蛋白摄入,一般不超过 48 h,24 h 后小剂量补充氨基酸及蛋白质,以避免机体自身蛋白分解。为补充热量,阻止内源性蛋白的分解,静脉补充 10%~12.5% 的葡萄糖溶液及脂肪乳^[1,3,20]。对于线粒体脂肪酸代谢病患者,则需限制脂肪,给予高碳水化合物饮食。

6.3 降氨药物治疗

氮清除剂是主要的降氨药物,包括苯丁酸、苯甲酸盐、苯乙酸盐。苯丁酸钠可代谢成苯乙酸盐,苯甲酸盐与甘氨酸结合形成马尿酸盐,促进排氨^[1,3,7]。

精氨酸有助于瓜氨酸血症 I 型、希特林缺乏症、有机酸代谢病及线粒体病的降氨治疗;瓜氨酸对鸟氨酸氨甲酰转移酶缺乏有辅助疗效;卡谷氨酸(N-氨甲酰谷氨酸盐)可激活氨甲酰磷酸合成酶 I,对治疗 N-乙酰谷氨酸合成酶缺乏症有明显效果^[1,3,7]。

6.4 对因治疗

对于病因诊断明确的患者,给予针对性的药物、饮食及对症治疗。肝移植是尿素循环障碍、肝豆状核变性、肝糖原累积病的根治方法,亦可有效改善一些有机酸代谢病患者的生存质量^[1,3,8]。

7 高氨血症的预防

7.1 新生儿筛查

采用液相串联质谱法检测血液氨基酸、游离肉碱及酰基肉碱谱,可在无症状期或疾病早期发现部分氨基酸、有机酸及线粒体脂肪酸代谢患儿,及早干预,避免或减轻高氨血症引起的脏器损害^[1,9,28]。

7.2 高危筛查

对于任何年龄不明原因的智力运动障碍、精神行为异常、偏食、呕吐、急性或慢性脑病、急性或慢性肝病患者,均应检测血氨,并进行血液氨基酸、游离肉碱、酰基肉碱谱分析及有机酸分析,及早明确病因^[1,3,29]。

7.3 饮食及生活管理

饮食不当、饥饿、感染、疲劳、饮酒、药物、应激状态(如外伤、妊娠、分娩、手术等)是引起遗传代谢病、内分泌疾病患者高氨血症危险的常见诱发因素,对于已确诊的患者需指导饮食,避免危险因素,避免疲劳及长时间空腹,监测血氨及原发性控制情况^[2,16]。

7.4 遗传咨询及产前诊断

对于先症者基因诊断明确的遗传病家庭,需对患者同胞及父母进行代谢及基因分析,发现携带者及无症状患者,及早干预。母亲再生育时,可在孕 9~14 周采集胎盘绒毛或在孕 16~22 周抽取羊水,通过胎儿基因分析进行产前诊断。胚胎植入前遗传学诊断是可选择的预防措施^[1,9,30]。

8 小 结

高氨血症病因复杂,可治可防,早期诊断、正确治疗是改善预后的关键,需提高警惕,及早识别。不同疾病导致的高氨血症机制不同,需通过病史调查、生化代谢、影像及基因分析明确病因及合并症,采取不同的对策,在对因治疗的同时,进行饮食干预、营养支持、降氨及对症治疗,减少高氨血症危险导致的死亡及残障,提升患者及其家庭的生存质量。

参 考 文 献

- [1] 北京医学会罕见病分会,中国妇幼保健协会儿童疾病和保健分会遗传代谢学组,中国医师协会青春期医学专业委员会临床遗传学组及生化学组,等. 尿素循环障碍的三级防控专家共识[J]. 中国实用儿科杂志,2021,36(10):725-730.
- [2] 陈哲晖,杨艳玲. 警惕容易被误诊的遗传代谢病[J]. 中国实用儿科杂志,2020,35(7):497-501,505.
- [3] 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.
- [4] Häberle J, Rubio V. Hyperammonemias and related disorders[M]// Physician's guide to the diagnosis, treatment, and follow-up of inherited metabolic diseases. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg, 2013: 47-62.
- [5] 杨艳玲. 尿素循环障碍[M]//江载芳,申昆玲,沈颖. 诸福棠实用儿科学,8 版. 北京:人民卫生出版社,2015:2270-2280.
- [6] Auron A, Brophy PD. Hyperammonemia in review: pathophysiology, diagnosis, and treatment[J]. Pediatr Nephrol, 2012, 27(2):207-222.
- [7] 李敏,陈哲晖,周颖,等. 尿素循环障碍的药物治疗[J]. 中国实用儿科杂志,2021,36(10):764-768.
- [8] 孙丽莹,朱志军. 尿素循环障碍的肝移植治疗[J]. 中国实用儿科杂志,2021,36(10):768-771.
- [9] Sun LY, Zhu ZJ. Liver transplantation treatment for urea cycle disorders[J]. Chin J Pract Pediatr, 2021, 36(10):768-771.

- [9] Kang LL, Liu YP, Shen M, et al. A study on a cohort of 301 Chinese patients with isolated methylmalonic acidemia[J]. J Inher Metab Dis, 2020, 43(3):409–423.
- [10] Li YH, Shen M, Jin Y, et al. Eight novel mutations detected from eight Chinese patients with isovaleric acidemia[J]. Clin Chim Acta, 2019, 498:116–121.
- [11] 陈晓红. 以脂肪肝为临床表现的脂肪酸氧化代谢病[J]. 中国实用儿科杂志, 2020, 35(7):525–528.
- Chen XH. Fatty acid oxidation disorders presented as fatty liver[J]. Chin J Pract Pediatr, 2020, 35(7):525–528.
- [12] 陆 妹, 杨艳玲. 线粒体脂肪酸氧化代谢病与猝死[J]. 中国实用儿科杂志, 2019, 34(7):551–555.
- Lu M, Yang YL. Mitochondrial fatty acid β -oxidation disorders and sudden death[J]. Chin J Pract Pediatr, 2019, 34(7):551–555.
- [13] Li XY, Ma R, Liu Y, et al. One potential hotspot ACADVL mutation in Chinese patients with very-long-chain acyl-coenzyme A dehydrogenase deficiency[J]. Clin Chim Acta, 2020, 503:218–222.
- [14] 苏 畅, 巩纯秀. 高胰岛素血症高氨血症综合征诊治研究进展[J]. 中国实用儿科杂志, 2021, 36(10):748–752.
- Su C, Gong CX. Research advances in diagnosis and treatment of hyperinsulinemia-hyperammonemia syndrome[J]. Chin J Pract Pediatr, 2021, 36(10):748–752.
- [15] 张亚男, 张会丰. 被误诊为癫痫的先天性高胰岛素血症[J]. 中国实用儿科杂志, 2020, 35(7):514–517.
- Zhang YN, Zhang HF. Congenital hyperinsulinemia misdiagnosed as epilepsy[J]. Chin J Pract Pediatr, 2020, 35(7):514–517.
- [16] 巩纯秀, 李乐乐. 重视容易被误诊的内分泌疾病[J]. 中国实用儿科杂志, 2020, 35(7):502–505.
- Gong CX, Li LL. Paying attention to the endocrine disorders easily misdiagnosed[J]. Chin J Pract Pediatr, 2020, 35(7):502–505.
- [17] Liu YP, Li XY, Wang Q, et al. Five novel SUCLG1 mutations in three Chinese patients with succinate-CoA ligase deficiency noticed by mild methylmalonic aciduria[J]. Brain Dev, 2016, 38(1):61–67.
- [18] 朱世殊, 董 漪. 诊断儿童药物性肝损伤应重视除外遗传代谢性肝病[J]. 中华实用儿科临床杂志, 2020, 35(9):653–655.
- Zhu SS, Dong Y. Attention is paid to exclusion of genetic-metabolic liver disease in diagnosis of childhood drug-induced liver injury[J]. Chin J Appl Clin Pediatr, 2020, 35(9):653–655.
- [19] 宋元宗, 刘 睿. 从肝细胞基侧膜载体蛋白角度谈希特林缺陷导致的新生儿肝内胆淤积症[J]. 中国实用儿科杂志, 2021, 36(10):738–741.
- Song YZ, Liu R. Pathophysiologic insights into neonatal intrahepatic cholestasis caused by Citrin deficiency: focusing on the basolateral transporters neonatal intrahepatic cholestasis caused by Citrin deficiency[J]. Chin J Pract Pediatr, 2021, 36(10):738–741.
- [20] 陆 妹. 尿素循环障碍导致的危重症识别及对策[J]. 中国实用儿科杂志, 2021, 36(10):735–738.
- Lu M. Identification and intervention of critical illness caused by urea cycle disorders[J]. Chin J Pract Pediatr, 2021, 36(10):735–738.
- [21] 刘诗贤, 张 峰. 尿素循环障碍所致精神异常的识别与治疗[J]. 中国实用儿科杂志, 2021, 36(10):762–764.
- Liu SX, Zhang F. Identification and treatment of mental disorders caused by urea cycle disorders[J]. Chin J Pract Pediatr, 2021, 36(10):762–764.
- [22] 初旭珺, 杨艳玲, 袁 云. 迟发型尿素循环障碍的神经精神损害[J]. 中国实用儿科杂志, 2021, 36(10):756–758.
- Chu XJ, Yang YL, Yuan Y. Neuropsychiatric damage in the patients with late-onset urea cycle disorders[J]. Chin J Pract Pediatr, 2021, 36(10):756–758.
- [23] 黄新文, 张 玉. 尿素循环障碍的新生儿筛查[J]. 中国实用儿科杂志, 2021, 36(10):731–735.
- Huang XW, Zhang Y. Newborn screening for urea cycle disorders[J]. Chin J Pract Pediatr, 2021, 36(10):731–735.
- [24] 中华预防医学会出生缺陷预防与控制专业委员会新生儿遗传代谢病筛查学组, 中华医学会儿科分会出生缺陷预防与控制专业委员会, 中国医师协会医学遗传医师分会临床生化遗传专业委员会, 等. 原发性肉碱缺乏症筛查与诊治共识[J]. 中华医学杂志, 2019, 99(2):88–92.
- Neonatal Genetic and Metabolic Diseases Screening Group, Birth Defects Prevention and Control Professional Committee of Chinese Medical Association, Birth Defects Prevention and Control Professional Committee of Pediatrics Branch of Chinese Medical Association, Clinical Biochemical Genetics Professional Committee of Medical Genetics Branch of Chinese Medical Doctor Association, et al. Diagnosis and treatment of carnitine deficiency[J]. Chin J Med, 2019, 99(2):88–92.
- [25] 中华医学会儿科学分会神经学组左卡尼汀应用协作组, 《中国实用儿科杂志》编辑委员会. 左卡尼汀在儿童癫痫治疗中的应用[J]. 中国实用儿科杂志, 2018, 33(8):561–565.
- Collaboration Group on Application of L-carnitine in Neurology, Chinese Pediatrics Society, Editorial Board of Chinese Journal of Practical Pediatrics. Application of l-carnitine in the treatment of epilepsy in children[J]. Chin J Pediatr, 2018, 33(8):561–565.
- [26] Shibata N, Hasegawa Y, Yamada K, et al. Diversity in the incidence and spectrum of organic acidemias, fatty acid oxidation disorders, and amino acid disorders in Asian countries: selective screening vs. expanded newborn screening[J]. Mol Genet Metab Rep, 2018, 16:5–10.
- [27] 关函洲, 张改秀, 刘克战, 等. 高鸟氨酸血症-高氨血症-同型瓜氨酸尿症综合征的诊断与治疗[J]. 中国实用儿科杂志, 2021, 36(10):752–755.
- Guan HZ, Zhang GX, Liu KZ, et al. Diagnosis and treatment of hyperornithinaemia-hyperammonaemia-homocitrullinuria syndrome[J]. Chin J Pract Pediatr, 2021, 36(10):752–755.
- [28] Deng K, Zhu J, Yu EL, et al. Incidence of inborn errors of metabolism detected by tandem mass spectrometry in China: a census of over seven million newborns between 2016 and 2017[J]. J Med Screen, 2021, 28(3):223–229.
- [29] 孔元原, 韩连书, 杨艳玲, 等. 鸟氨酸甲酰转移酶缺乏症诊治专家共识[J]. 浙江大学学报(医学版), 2020, 49(5):539–547.
- Kong YY, Han LS, Yang YL, et al. Consensus on diagnosis and treatment of ornithine trans-carbamylase deficiency[J]. J Zhejiang Univ Med Sci, 2020, 49(5):539–547.
- [30] Metcalfe SA. Genetic counselling, patient education, and informed decision-making in the genomic era[J]. Semin Fetal Neonatal Med, 2018, 23(2):142–149.

(责任编辑:唐秋姗)