

- drugsatfda_docs/label/2009/020572s016,020573s0151bl.pdf.
- [14] Horizon Therapeutics, LLC. RAVICTI® (glycerol phenylbutyrate) oral liquid [EB/OL]. (2019-10-04 [2021-08-21] https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2019/203284s0111bl.pdf.
- [15] Guha M. Urea cycle disorder drug approved [J]. Nat Biotechnol, 2013, 31(4):274.
- [16] Monteleone JPR, Mokhtarani M, Diaz GA, et al. Population pharmacokinetic modeling and dosing simulations of nitrogen-scavenging compounds: disposition of glycerol phenylbutyrate and sodium phenylbutyrate in adult and pediatric patients with urea cycle disorders [J]. J Clin Pharmacol, 2013, 53(7):699-710.
- [17] Diaz GA, Krivitzky LS, Mokhtarani M, et al. Ammonia control and neurocognitive outcome among urea cycle disorder patients treated with glycerol phenylbutyrate [J]. Hepatology, 2013, 57(6):2171-2179.
- [18] Diaz GA, Schulze A, Longo N, et al. Long-term safety and efficacy of glycerol phenylbutyrate for the management of urea cycle disorder patients [J]. Mol Genet Metab, 2019, 127(4):336-345.
- [19] Longo N, Diaz GA, Konecki UL, et al. Glycerol phenylbutyrate efficacy and safety from an open label study in pediatric patients under 2 months of age with urea cycle disorders [J]. Mol Genet Metab, 2021, 132(1):19-26.
- [20] Conference UCD. Consensus statement from a conference for the management of patients with urea cycle disorders [J]. J Pediatr, 2001, 138(1 Suppl):S1-5.
- [21] Schroeder HA. An ammonia detoxicant, arginine glutamate [J]. JAMA, 1964, 187:359-360.
- [22] Tanaka K, Nakamura K, Matsumoto S, et al. Citrulline for urea cycle disorders in Japan [J]. Pediatr Int, 2017, 59(4):422-426.
- [23] Nordenström A, Halldin M, Hallberg B, et al. A trial with N-carbamylglutamate may not detect all patients with NAGS deficiency and neonatal onset [J]. J Inher Metab Dis, 2007, 30(3):400.
- [24] Shi D, Zhao G, Mew NA, et al. Precision medicine in rare disease: Mechanisms of disparate effects of N-carbamyl-L-glutamate on mutant CPS1 enzymes [J]. Mol Genet Metab, 2017, 120(3):198-206.

(2021-09-15 收稿)

DOI: 10.19538/j.ek2021100614

尿素循环障碍的肝移植治疗

孙丽莹, 朱志军

【摘要】 尿素循环障碍(UCDs)是一组遗传性代谢病,是由于尿素合成和相关代谢途径的遗传缺陷引起的疾病,会导致

作者单位:首都医科大学附属北京友谊医院肝脏移植中心,北京 100050

通讯作者:朱志军,电子邮箱:zhu-zhijun@outlook.com

高氨血症,临床上会出现一系列的表现,严重者昏迷、抽搐甚至死亡,当血氨急剧升高时会造成不可逆的神经系统损伤,肝移植是尿素循环障碍的治愈手段,应该在这些患者被导致神经系统损伤前尽早实施移植手术,从而改善预后。

【关键词】 尿素循环障碍;肝移植;手术时机

中图分类号:R72 文献标志码:A

Liver transplantation treatment for urea cycle disorders SUN Li-ying, ZHU Zhi-jun. Liver Transplant Center, Beijing Friendship Hospital, Capital Medical University, Beijing 100050, China

Corresponding author: ZHU Zhi-jun, E-mail: zhu-zhijun@outlook.com

Abstract Urea cycle disorders (UCDs), a group of genetic metabolic diseases, are caused by genetic defects in urea synthesis and related metabolic pathways, which lead to hyperammonemia and varied clinical manifestations. The severe cases of UCDS present coma, convulsions and even death. When the blood ammonia rises sharply, it can cause irreversible neurological damage. As a cure for this disease, liver transplantation should be performed as soon as possible prior to nervous injury to improve the prognosis.

Keywords urea cycle disorder; liver transplantation; timing of surgery

尿素循环最早由 Krebs 和 Henseleit 于 1932 年描述,尿素循环是机体蛋白质氨基酸重要的代谢过程,所产生的氨在肝脏合成为尿素由尿液排出体外^[1]。这些代谢途径主要在肝细胞内。尿素循环障碍(urea cycle disorders, UCDS)是由于尿素循环中所需酶活性降低或缺乏导致氨的代谢受阻,可发生危及生命的高氨血症。尿素循环涉及6种酶和2种载体蛋白,N-乙酰谷氨酸合成酶(NAGS)、氨甲酰磷酸合成酶(CPS1)、鸟氨酸氨甲酰转移酶(OTC)、精氨酸琥珀酸合成酶(ASS)、精氨酸琥珀酸裂解酶(ASL)、精氨酸酶-1(ARG1)、天冬氨酸/谷氨酸载体蛋白Citrin、鸟氨酸转移蛋白1(ORNT1);其中鸟氨酸氨甲酰基转移酶(OTC)缺乏症最多见,除了OTC缺乏症为X连锁遗传病外,其他均为常染色体隐性遗传病。

UCDS发生率低,在美国新生儿发病率为1/30 000~1/8 200^[2],日本发生率为1/50 000~1/46 000^[1,3],其中以OTC缺乏症及CPS1缺乏症较为常见,各种类型UCDS患者临床表现因疾病不同、酶活性缺乏的程度不同而有所差异,高氨血症是最主要的表现。患者临床表现相似,但临床症状从轻到重变化

很大,新生儿出现暴发性高氨血症,可以在数天甚至数小时内出现厌食、呕吐、低体温、肌张力异常、烦躁、嗜睡、昏迷,病死率非常高;酶部分缺陷的患者通常不会在新生儿期发病,症状相对较轻,但也容易延误诊断,临床上称为迟发性UCDs,一旦发病,会出现精神症状,包括情绪障碍、行为异常等。在高氨血症患儿中,当血氨明显增高时,脑水肿、抽搐、昏迷等风险明显增加。目前治疗高氨血症的措施包括低蛋白饮食、药物治疗、血液净化、基因治疗和肝脏移植。近年来新起的肝细胞移植已被证明具有良好的安全性,并且在短期内可以改善代谢状态稳定,但仍需进一步临床研究。

文章主要是讲述肝脏移植对于UCDs的治疗作用。由于尿素循环场所仅限于肝脏线粒体和胞浆中,因此,肝脏移植是可以治愈此种代谢缺陷的手段^[4]。虽然血氨升高也可表现出对肝脏的毒性作用,病理分析可以看到肝细胞疏松肿胀、脂样变、纤维化等,一些患儿出现肝功能损害,如转氨酶增高等,但肝脏移植对于UCDs治疗的目的不同于在病毒性肝炎、终末期肝硬化、肝脏恶性肿瘤等这些疾病,肝移植不是为了治疗终末期肝病或急性肝衰竭,对于UCDs以及其他代谢缺陷性肝脏疾病患者,肝脏移植最主要的目的是纠正严重的代谢紊乱,这一点部分临床医师尚未认识到。

1 肝脏移植治疗时机的选择和效果

轻症UCDs患儿可通过饮食控制和药物治疗在很长时间内维持相对稳定状态,但当反复出现高氨血症的发作时,脑损伤的风险会明显增加。研究表明,当血氨达到 $150 \sim 200 \mu\text{g}/\text{dL}$ (相当于 $107 \sim 143 \mu\text{mol}/\text{L}$)时,就会出现癫痫发作和严重的意识障碍。当血氨达到 $200 \sim 400 \mu\text{g}/\text{dL}$ (相当于 $143 \sim 286 \mu\text{mol}/\text{L}$),会出现昏迷和呼吸衰竭。虽然接受治疗的部分患儿会对高血氨耐受,个别患儿甚至血氨在 $143 \mu\text{mol}/\text{L}$ 左右时也没有症状。在血氨浓度不超过 $143 \sim 286 \mu\text{mol}/\text{L}$ 时,脑损伤似乎是可逆的;但是,患者脑损伤会不断累积,往往最终导致不可逆损伤^[5]。Bachmann^[6]2003年进行了一项对来自德国、奥地利、意大利和瑞士医疗中心的130例病例调查,最终得到88份调查结果,结果表明通过限制蛋白质结合其他治疗,包括精氨酸、瓜氨酸、必需氨基酸补充剂和苯甲酸钠治疗,相比于单纯限制蛋白质的患者存活率得以提高,但同时发现在长

期随访中神经系统发育迟缓的风险增加。高氨血症首发症状出现的时间、初诊年龄和首发症状后延迟诊断时间对预后似乎无明显影响,但当发病初期血氨超过 $300 \mu\text{mol}/\text{L}$ 或峰值超过 $480 \mu\text{mol}/\text{L}$ 时,所有患者均会出现认知障碍。

对于饮食控制后仍反复高氨血症发作的患者应尽早进行肝脏移植,避免造成无法挽回的脑损伤甚至死亡^[7],尤其是对于严重的OTC缺乏症男婴,肝移植是唯一可以使患儿长期生存的方法,并免于发生不可逆脑损伤。当然,在新生儿时期肝脏移植手术本身会存在较大难度。在肝移植研究的较早时期,有学者认为倘若患儿度过新生儿期,如遗留神经系统后遗症,则又将成为肝移植禁忌征^[8]。随着肝脏移植经验的积累,临床医师也观察到一些脑损害的患儿的神经功能在肝移植术后能得到一定程度缓解,因此,即使是已经发生了一定程度的脑损伤,也不是肝脏移植的绝对禁忌证。但是,严重的脑损伤确实有可能是难以逆转的,需提示广大的临床医师和患者家属要密切监测患者的疾病变化,避免在出现严重的脑损伤后再考虑进行肝脏移植手术。

高氨血症可通过多种机制损伤大脑,其中最主要表现为脑水肿。Kido等^[3]回顾性分析了1999–2009年日本接受评估和治疗的177例UCDs患者的临床表现、治疗和预后,其中42例接受了活体肝移植,对比评价了肝移植前后的神经系统情况,与非移植治疗的患儿相比,发病时血氨最高浓度(MAC) $\geq 300 \mu\text{mol}/\text{L}$ 者,肝脏移植可预防进一步出现的神经系统并发症。因此认为,发病时血氨浓度 $\geq 300 \mu\text{mol}/\text{L}$ 的患者应该接受肝移植。同时,神经系统受损风险除了取决于峰值血氨浓度,也取决于昏迷时间^[9]。不少学者认为,应尽早实施肝脏移植手术,以避免脑损伤,如果UCDs起病于新生儿期,即使发病时血氨峰值 $< 300 \mu\text{mol}/\text{L}$ 也应接受肝脏移植,以保护大脑^[10]。

肝移植术后患儿生活质量会得到明显改善,恢复正常的饮食和生活,并获得满意的长期生存,Kasahara等^[11]报道了在1989年11月至2010年12月期间的224例儿童活体肝移植,其中194例(8.7%)是代谢紊乱的儿童受者,其1、5、10和15年存活率为91.2%、87.9%、87.0%和79.3%,而其中的51例UCDs患儿存活率最高,肝移植术后15年存活率仍为96.1%。

在我国,肝脏移植起步晚于欧美国家20余年,在肝脏移植开展的早期阶段,儿童受者仅占肝移植受者的2%~4%,近10年儿童肝脏移植迅速发展,目前儿童受者比例已占全部肝移植受者的20%,同时,随着各个专业医师对遗传代谢性肝脏疾病儿童肝移植治疗效果的不认识,代谢性肝脏疾病受者比例也在逐渐增多。在笔者中心遗传代谢性肝脏疾病占全部儿童肝移植受者的30%左右,其中UCDs患儿约占儿童遗传代谢性肝病的35%,国内也有不少相关的肝脏移植机构治疗UCDs的成功报道^[12-15]。笔者首诊UCDs儿童中最早的1例OTC缺乏症女童于2001年6月接受了肝移植手术,至今已经健康生存了20年^[16]。

2 肝脏移植的术式及供者的选择

供肝来源可以分为公民逝世后器官捐献的尸体供肝及亲属捐献的活体供肝。在我国活体供肝的捐献者必须是3代以内的直系亲属,在经过伦理审批后才可以作为活体供者捐献肝脏。活体供肝的肝脏一般可以根据受者体重、供肝-受者体重比来选择左外侧叶移植、左半肝、右半肝,而对于体重非常小的婴幼儿,可以选择单段移植。尸体供肝移植如果是来源于儿童捐献的供肝,则为全肝移植,如果是来源于成人的供肝,而受者为儿童时,则选择移植为劈离肝脏或是减体积肝脏。也有报道辅助部分肝脏治疗代谢性肝病及UCDs患儿^[17-18],需要注意的是,在这些患儿中因为病肝仍保留一部分,如果移植因为排斥等问题出现萎缩,则有可能会诱发原有疾病症状等发生。

在器官捐献数量有限的国家,活体供者成为了主要的肝脏来源,而活体供肝相比于尸体供肝优势在其手术实施时间的可控性,即当完成了医学评估和伦理审批后可立即安排手术,这对于高氨血症急性发作患者可避免出现严重神经系统并发症而尽快实施手术。国际上也报道了一些杂合子父母作为供肝来源的成功报道^[11,19-20]。但也有个别报道表明,使用杂合子供肝后,受者术后早期出现了高氨血症的发作。Rahayatri等^[21]报道了2例接受杂合子供肝的肝移植受者在术后早期出现高氨血症,1例是5岁女性患儿,杂合子供者肝脏OTC酶活性为62%,受体为15%,患儿活体肝移植术后2个月内出现高氨血症发作;另1例也为5岁女性患儿,供体OTC酶活性为42.6%,受体为9.7%,患儿自手

术之日起出现高氨血症,共12 d;2例患者均暂时接受了血液净化治疗,此后血氨下降,并未出现神经系统后遗症,至随访期内状况尚良好。

在仔细评估的情况下,无症状OTC致病变异杂合子供者可以用于活体肝移植供者,但如果另一个候选供肝脏者,应尽量选择非OTC致病变异杂合子携带者的供体,因为活体肝移植后会存在潜在高血氨的风险。

综上所述,肝脏移植作为治疗UCDs的有效手段,为了取得更好的治疗效果,使得患者获得良好的长期预后,应该在出现明显神经系统损伤前实施肝脏移植,同时做好供受者的术前评估。

参考文献

- [1] Summar ML, Dobbelaere D, Brusilow S, et al. Diagnosis, symptoms, frequency and mortality of 260 patients with urea cycle disorders from a 21-year, multicentre study of acute hyperammonaemic episodes [J]. *Acta Paediatr*, 2008, 97(10): 1420-1425.
- [2] Kim IK, Niemi AK, Krueger C, et al. Liver transplantation for urea cycle disorders in pediatric patients: a single-center experience [J]. *Pediatr Transplant*, 2013, 17(2): 158-167.
- [3] Kido J, Matsumoto S, Momosaki K, et al. Liver transplantation may prevent neurodevelopmental deterioration in high-risk patients with urea cycle disorders [J]. *Pediatr Transplant*, 2017, 21(6): e12987.
- [4] Fagioli S, Daina E, D'Antiga L, et al. Monogenic diseases that can be cured by liver transplantation [J]. *J Hepatol*, 2013, 59(3): 595-612.
- [5] Endo F, Matsuura T, Yanagita K, et al. Clinical manifestations of inborn errors of the urea cycle and related metabolic disorders during childhood [J]. *J Nutr*, 2004, 134(6 Suppl): 1605.
- [6] Bachmann C. Outcome and survival of 88 patients with urea cycle disorders: a retrospective evaluation [J]. *Eur J Pediatr*, 2003, 162(6): 410-416.
- [7] Campeau PM, Pivalizza PJ, Miller G, et al. Early orthotopic liver transplantation in urea cycle defects: follow-up of a developmental outcome study [J]. *Mol Genet Metab*, 2010, 100(Suppl 1): S84-87.
- [8] Largillière C, Houssin D, Gottrand F, et al. Liver transplantation for ornithine transcarbamylase deficiency in a girl [J]. *J Pediatr*, 1989, 115(3): 415-417.
- [9] Bachmann C. Long-term outcome of urea cycle disorders [J]. *Acta Gastroenterol Belg*, 2005, 68(4): 466-468.
- [10] Kido J, Matsumoto S, Mitsubuchi H, et al. Early liver transplantation in neonatal-onset and moderate urea cycle disorders may lead to normal neurodevelopment [J]. *Metab Brain Dis*, 2018, 33(5): 1517-1523.
- [11] Kasahara M, Sakamoto S, Horikawa R, et al. Living donor liver transplantation for pediatric patients with metabolic disorders: the

- Japanese multicenter registry [J]. *Pediatr Transplant*, 2014, 18(1): 6-15.
- [12] 关函洲, 丁圆, 李东晓, 等. 高鸟氨酸血症-高氨血症-高同型瓜氨酸尿症综合征三例诊疗研究 [J]. *中华儿科杂志*, 2017, 55(6): 428-433.
- [13] 雷传芬, 黎源, 李琴, 等. 肝移植治疗成人期发病瓜氨酸血症 II 型 1 例临床特点并文献复习 [J]. *疑难病杂志*, 2018, 17(6): 610-613.
- [14] 檀玉乐, 孙丽莹, 朱志军, 等. 精氨酸血症致急性肝功能衰竭 6 例研究 [J]. *中国实用儿科杂志*, 2021, 36(4): 281-284.
- [15] 周光鹏, 朱志军, 孙丽莹, 等. 活体肝移植治疗鸟氨酸氨甲酰基转移酶缺乏症 3 例报告及文献复习 [J]. *首都医科大学学报*, 2017, 38(6): 824-826.
- [16] 朱志军, 孙丽莹, 魏林, 等. 肝移植治疗尿素循环障碍导致的高氨血症四例 [J]. *中华儿科杂志*, 2015, 53(2): 136-139.
- [17] Shanmugam NP, Valampampil JJ, Reddy MS, et al. Auxiliary partial orthotopic liver transplantation for monogenic metabolic liver diseases: single-centre experience [J]. *JIMD Rep*, 2019, 45: 29-36.
- [18] Qu W, Wei L, Zhu ZJ, et al. Considerations for use of domino cross-auxiliary liver transplantation in metabolic liver diseases: a review of case studies [J]. *Transplantation*, 2019, 103(9): 1916-1920.
- [19] Morioka D, Takada Y, Kasahara M, et al. Living donor liver transplantation for noncirrhotic inheritable metabolic liver diseases: impact of the use of heterozygous donors [J]. *Transplantation*, 2005, 80(5): 623-628.
- [20] Wakiya T, Sanada Y, Urahashi T, et al. Living donor liver transplantation from an asymptomatic mother who was a carrier for ornithine transcarbamylase deficiency [J]. *Pediatr Transplant*, 2012, 16(6): E196-200.
- [21] Rahayatri TH, Uchida H, Sasaki K, et al. Hyperammonemia in ornithine transcarbamylase-deficient recipients following living donor liver transplantation from heterozygous carrier donors [J]. *Pediatr Transplant*, 2017, 21(1): 12848.

(2021-09-15 收稿)