

DOI: 10.19538/j.ek2021100602

# 尿素循环障碍的三级防控专家共识

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

中华预防医学会儿童保健分会

《中国实用儿科杂志》编辑委员会

执 笔:陈哲晖,董 慧,黄新文,杨茹莱,陆 妹,宋元宗,郝 虎,李 敏,何玺玉,王 琳,田亚平,杨艳玲

制订专家(按单位及姓名汉语拼音顺序排序):北京大学第一医院(陈哲晖,董 慧,王朝霞,熊 晖,杨艳玲,袁 云,张 尧);北京大学第六医院(黄悦勤);北京协和医院(马明圣);重庆医科大学附属儿童医院(郭 艺,朱 岷);复旦大学附属儿科医院(陆 炜,罗飞宏,周文浩);广州市妇女儿童医疗中心(黄永兰,刘 丽);杭州医学院(吕建新);河北医科大学第二医院(张会丰);河南省儿童医院(陈永兴,王海军,卫海燕);河南中医药大学第一附属医院(郑 宏);华中科技大学同济医学院附属同济医院(梁 雁,罗小平);华中科技大学同济医学院附属武汉儿童医院(陈晓红);吉林大学白求恩第一医院(杜红伟,梁建民,吕国悦,张一宁);暨南大学附属第一医院(宋元宗);江西省儿童医院(杨 玉);赣州市妇幼保健院(刘诗贤,张 峰);南京医科大学附属妇产医院(孙 云);山东省立医院(商晓红);山西省儿童医院(关函洲,张改秀,刘克战,阎亚琼);山西医科大学第一医院(武师润);上海交通大学医学院附属新华医院(韩连书,李 敏,邱文娟,顾学范);首都儿科研究所附属儿童医院(陈晓波,王 琳);首都医科大学附属北京地坛医院(杨 松);首都医科大学附属北京儿童医院(巩纯秀,苏 畅);首都医科大学附属北京妇产医院(孔元原,庄太凤);首都医科大学附属北京友谊医院(孙丽莹,朱志军);成都市第一人民医院(董小丽);天津医科大学总医院(郑荣秀);温州医科大学(方合志);厦门大学附属第一医院(刘登礼);厦门大学附属妇女儿童医院 厦门市妇幼保健院(陆 妹);浙江大学医学院附属儿童医院(陈 洁,高志刚,黄新文,杨茹莱);浙江省人民医院(金丽琴);郑州大学第三附属医院(贾天明,赵德华,朱登纳);郑州大学第一附属医院(吴 静);中国科学院大学深圳医院(吴本清);中国人民解放军总医院(田亚平);中国人民解放军总医院第一医学中心(孟 岩);中国人民解放军总医院第五医学中心(何玺玉,朱世殊);中国医科大学附属盛京医院(麻宏伟,王 华);中日友好医院(李晓雯,张知新);中山大学附属第六医院(郝 虎)

中图分类号:R 72 文献标志码:C

【关键词】 尿素循环障碍;高氨血症;遗传代谢病;出生缺陷

Keywords urea cycle disorders;hyperammonemia;inherited metabolic disorders;birth defect

尿素循环又称鸟氨酸循环,主要是氨与二氧化碳通过鸟氨酸、瓜氨酸、精氨酸生成尿素的过程。在饥饿、疲劳、发热等应激状态下,部分蛋白质加速分解,各种氨基酸在转氨基、脱氨基、再氨基化等反应中产生氨。此外,肠道微生物的脱氨基酶和尿素酶将部分氨基酸和尿素分解后产氨,并经肠道吸收。肝脏是尿素循环的主要器官,正常情况下,体内的大部分氨通过肝脏尿素循环形成尿素,

自尿中排出,不会产生蓄积。而尿素循环障碍、严重肝损害、有机酸代谢病、脂肪酸代谢异常、线粒体病患者可能出现血氨蓄积,导致高氨血症,引起急性或慢性脑病及肝病,致残、致死率很高<sup>[1-3]</sup>。

为规范尿素循环障碍的诊断、治疗和预防,改善患者预后,减少残障及病死率,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、中华预防医学会儿童保健分会就尿素循环障碍的诊疗及三级防控策略进行讨论,达成共识。

基金项目:国家重点研发计划(2017YFC1001700,2018YFC-1002200)

通讯作者:杨艳玲,电子信箱:organic.acid@126.com

## 1 高氨血症病因与危害

多种先天和后天疾病可导致高氨血症。尿素循环障碍是导致高氨血症的一组主要疾病,一些有机酸代谢病、脂肪酸代谢病、线粒体病、肝豆状核变性等遗传代谢病患者急性期常有血氨增高。后天性疾病中,肝硬化、炎症性肝病、中毒性肝病、药物性肝损害可导致高氨血症。针对不同的尿素循环障碍所导致的疾病,须采用不同的策略,对因及对症治疗(表1)<sup>[4-6]</sup>。

氨对脑、肝毒性很大。尿素循环障碍患者的临床表现与血氨浓度密切相关,血氨低于100  $\mu\text{mol/L}$ 时,患者多无异常;血氨在100~200  $\mu\text{mol/L}$ 之间时,一些患者兴奋、抑郁、行为异常、厌食、呕吐;血氨超过200  $\mu\text{mol/L}$ ,患者出现嗜睡、谵妄、惊厥、浅昏迷;血氨达到400  $\mu\text{mol/L}$ 以上,导致昏迷、呼吸困难,致残或致死<sup>[4-6]</sup>。

严重高氨血症可导致中毒性脑病、脑水肿、脑疝、肝坏死,急性期组织病理分析可见脑内广泛星形细胞肿胀,肝细胞线粒体呈多形性异常。慢性高氨血症患者可见脑皮质萎缩、髓鞘生成不良、海绵样变性。代谢毒物在肝细胞中蓄积,引起线粒体功能障碍、氧化应激损伤及自噬激活,导致肝脏多种病变,类似肝炎、肝衰竭、肝硬化以及肝癌<sup>[4-6]</sup>。

## 2 尿素循环障碍的病因

尿素循环障碍是引起高氨血症的一组主要遗传病,均为罕见病(表1),已知10种蛋白缺陷。其中鸟氨酸氨甲酰转移酶(ornithine transcarbamylase, OTC)缺乏症为X连锁遗传病,发病率最高,占尿素循环障碍半数以上,男女发病率大致相同<sup>[2,7-8]</sup>。其余9种疾病[氨甲酰磷酸合成酶1(carbamoyl phosphate synthetase 1, CPS1)缺乏症、N-乙酰谷氨酸合成酶(N-acetylglutamate synthetase, NAGS)缺乏症、精氨酸琥珀酸合成酶(arginosuccinic acid synthetase, ASS)缺乏症(瓜氨酸血症1型)、希特林缺陷病、精氨酸琥珀酸裂解酶(arginosuccinic acid lyase, ASL)缺乏症、精氨酸酶1缺乏症(精氨酸血症)、鸟氨酸转运蛋白缺乏症(hyperornithinaemia-hyperammonaemia-homocitrullinuria, HHH综合征)、鸟氨酸- $\delta$ -转氨酶缺乏症及碳酸酐酶VA缺乏症]均为常染色体隐性遗传病。不同疾病的患者临床表现有所不同,相同疾病患者个体差异显著,导致程度不同的

脑病及肝病,急性期病死率很高,致残率很高,应积极治疗,尽快控制血氨<sup>[2-3,6]</sup>。

## 3 尿素循环障碍的诊断

目前,少数尿素循环障碍患者经新生儿筛查检出,多数患者需依靠临床诊断,对于任何年龄的神经精神异常、脑病、肝损害、疑似中毒的患者均需要鉴别尿素循环障碍,尤其是存在分解代谢或蛋白负荷诱发因素时,及早进行检查。

**3.1 血氨检测** 血氨检测是诊断尿素循环障碍的关键,患者的预后与高氨血症的程度及持续时长有关。早发型患者血氨升高显著,新生儿期发病的患者可高达500  $\mu\text{mol/L}$ 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,晚发型患者发病时血氨增高,无症状时期血氨可能正常,对疑似尿素循环障碍的患者,需要在急性期复查血氨<sup>[1-3]</sup>。需注意一些尿素循环障碍患者血氨不增高或者波动性增高,如部分精氨酸血症、HHH综合征<sup>[9-11]</sup>。Öztürk等<sup>[12]</sup>曾报道1例瓜氨酸血症1型婴儿阵发性呼吸急促,血氨正常。因此,即使血氨正常也不能排除尿素循环障碍。

**3.2 血气分析** 尿素循环障碍患者急性期呼吸急促,半数患者发生呼吸性碱中毒,新生儿期发病的患儿尤为显著。因此,对于血气分析提示呼吸性碱中毒的疑似遗传代谢病患者,应高度警惕尿素循环障碍<sup>[1-2,6]</sup>。

**3.3 血液氨基酸分析** 一些尿素循环障碍患者血液氨基酸谱有特异改变,可以作为筛查及诊断指标,精氨酸血症患者精氨酸多显著增高<sup>[6,9,13]</sup>,瓜氨酸血症1型患者瓜氨酸显著增高<sup>[12,14-15]</sup>,精氨酸琥珀酸尿症患者精氨酸琥珀酸显著增高<sup>[6,16-17]</sup>。部分NAGS缺乏症患者谷氨酸增高,HHH综合征患者有时鸟氨酸增高,一些OTC缺乏症及CPS1缺乏症患者瓜氨酸降低,但是,部分OTC缺乏症、NAGS缺乏症、CPS1缺乏症、HHH综合征患者血氨基酸谱无特异性改变<sup>[6,11,17]</sup>。一些OTC缺乏症患者血瓜氨酸和精氨酸浓度降低,缺乏特异性,需通过尿有机酸分析及基因分析协助诊断(表1)<sup>[6,18-19]</sup>。

**3.4 尿有机酸分析** OTC缺乏症、瓜氨酸血症1型、HHH综合征等远端尿素循环障碍患者尿液乳酸、尿嘧啶增高,精氨酸琥珀酸尿症患者尿液精氨酸琥珀酸显著增高,CPS1缺乏症患者尿液中3-甲基戊烯二酸升高,有助于疾病诊断与病情监测

(表1)<sup>[3,11,18]</sup>。

**3.5 基因分析** 基因检测是目前确诊尿素循环障碍的首选方法(表1),是携带者筛查、产前诊断和遗传咨询的关键,也是未来基因治疗的基础<sup>[6,9,14]</sup>。通过患者及其家系成员的基因分析,根据遗传方式,多数患者可以获得基因诊断(<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/omim>)。NAGS缺乏症、CPS1缺乏症、HHH综合征、少数OTC缺乏症患者血液氨基酸及尿液有机酸分析无特异性改变,对于疑似患者,需要紧急进行尿素循环障碍基因包分析或全外显子分析<sup>[6,20-21]</sup>。我国香港地区曾报道HHH综合征两兄弟,弟弟于新生儿早期经基因分析确诊,获得了症状前治疗<sup>[21]</sup>。为了提高基因诊断率,必要时可增加微阵列比较基因组杂交、RNA测序和多重连接探针扩增技术等检测方法。但是,由于检测技术有限,少数患者致病变异形式特殊,不一定能够通过基因检测明确,需要依靠酶活性分析<sup>[2,6,18]</sup>。

**3.6 酶活性分析** 如果不能通过生化代谢或基因分析获得病因诊断,需要采取肝脏、肠黏膜等组织或培养皮肤成纤维细胞,检测酶活性。对于精氨酸血症或精氨酸琥珀酸尿症患者,可检测红细胞中的酶活性<sup>[6,9]</sup>。

**3.7 其他检查** 血液及尿液常规检查、肝功能、肝脏超声、脑计算机断层扫描(CT)或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。急性期患者常见弥漫性脑水肿,严重时伴有脑疝及梗死样表现,基底节区损害显著。慢性高氨血症患者常有脱髓鞘病变和进行性脑萎缩<sup>[1,4,22]</sup>。一些精氨酸血症、HHH综合征患者表现为进行性小脑萎缩,类似神经变性病的影像异常<sup>[9-11]</sup>。

## 4 尿素循环障碍的治疗

尿素循环障碍的治疗分急性期与稳定期两阶段,需要多学科合作,尽快降低血氨,保护重要器官,要从重症医学管理、营养支持、对症治疗、药物治疗和肝移植等多方面治疗,避免或减轻不可逆的脑损害,改善预后。对于无症状患者,也需针对疾病进行饮食、药物治疗,避免发病。

**4.1 急性失代偿期治疗** 严重、持续的高氨血症影响患者预后,对于可能或已经发生急性脑病危象的患者,需紧急治疗,促进和维持蛋白合成代谢,阻止分解代谢,减少产氨,促进排氨<sup>[1,6,18]</sup>。

**4.1.1 减少产氨** 停止摄入天然蛋白质,减少机

体产氨。由于患者意识障碍、呕吐,在急性期不能经口进食。但是,完全限制蛋白质的状态不宜超过48 h。24 h后应开始给予小剂量蛋白质或氨基酸,以免机体自身蛋白分解亢进。患者呕吐缓解后,尽快开始肠内喂养。为了促进合成代谢,能量摄入应根据年龄调整所需量的120%<sup>[1,6,18]</sup>。

**4.1.2 能量摄入与营养管理** 保证热量、液体入量和电解质,静脉输注10%葡萄糖含电解质溶液,可使用小剂量胰岛素,在除外脂肪酸氧化障碍后尽快添加脂肪乳,改善能量代谢。如果患者不能接受肠内营养,24~48 h后应开始0.5 g/(kg·d)静脉输注必需氨基酸,监测血氨,逐日增加氨基酸剂量,达到不同年龄段天然蛋白安全摄入量。患者呕吐缓解后,尽快开始肠内营养<sup>[1,6,18]</sup>。

**4.1.3 降氨药物** 根据病因选择静脉输注或口服降氨药物(表1)。急性期患者多存在意识障碍或消化道症状,口服给药困难,需根据病因静脉滴注降氨药物(表1)。苯甲酸酯和苯乙酸酯是绕过尿素循环的氮清除药物,国外多用于昏迷患者的急救处理,高剂量使用会使氨清除转化系统饱和,增加药物蓄积和中毒的风险<sup>[1,6,18]</sup>。精氨酸和(或)瓜氨酸适用于OTC缺乏症、CPS1缺乏症、HHH综合征。**苯丁酸钠及苯丁酸甘油酯是广谱降氨药物,适用于多数尿素循环障碍患者**<sup>[6,23-24]</sup>。卡谷氨酸适用于NAGS缺乏症和碳酸酐酶VA缺乏症,也可作为CPS1缺乏症和其他高氨血症的急救治疗<sup>[20,24]</sup>。

**4.1.4 血液净化** 如果患者血氨持续高于400 μmol/L,需考虑血液透析或血液滤过<sup>[1,6,18]</sup>。

**4.2 稳定期治疗** 根据病因、营养状况、合并症进行个体化治疗,长期管理目标是将血氨稳定控制在<80 μmol/L,谷氨酰胺<1000 μmol/L,精氨酸、必需氨基酸和支链氨基酸保持在正常水平,维持稳定的代谢环境,阻止持续高血氨对神经系统的慢性损伤,保证患儿正常生长发育。

**4.2.1 饮食治疗与营养管理** 希特林缺陷病肝内胆淤积症婴儿需无乳糖、低碳水化合物饮食,食用富含中链脂肪酸的特殊医学用途配方粉,年长患儿需限制碳水化合物,高蛋白高脂肪饮食<sup>[25-26]</sup>。

其他类型的尿素循环障碍患者均需低蛋白饮食,在不影响生长和防止内源性分解代谢的情况下尽量限制天然蛋白质,以碳水化合物、脂肪作为主要的热量来源,一些患者需要食用低蛋白或无蛋白特殊医学用途配方粉,以保证热量供应。为保



证营养需求,根据患者疾病、年龄及其对天然蛋白质的耐受能力,在维持血氨正常的情况下,最大限度地提供天然蛋白质。婴儿期患者无需停用母乳。患者个体差异显著,不同年龄、不同时期对蛋白质的耐受能力不同。每日蛋白总摄入量应达到联合国粮农组织/世界卫生组织2007年报道中的蛋白质安全摄入量(1~5月龄1.31~1.77 g/kg、6~12月龄1.14~1.31 g/kg、1~3岁0.9~1.14 g/kg、4~10岁0.87~0.92 g/kg、11~18岁0.82~0.90 g/kg、18岁以上0.83 g/kg)。CPS1缺乏症、OTC缺乏症患者常需要严格限制蛋白质。特殊饮食治疗中的患者容易发生微量元素、维生素、矿物质及肉碱缺乏等营养障碍,需密切监测,补充相应的营养素,保证生长发育及生理需求<sup>[2,6,18]</sup>。对于吸吮或吞咽困难的患者,需考虑管饲或胃造口术,以保证营养支持及药物治疗。

4.2.2 药物治疗 根据病因选择口服降氨药物,个体化治疗。苯丁酸钠及苯丁酸甘油酯是广谱降

氨药物,适用于多种尿素循环障碍患者的长期治疗<sup>[6,23-24]</sup>。苯甲酸钠和苯乙酸钠对于高氨血症也有较好的疗效<sup>[2,6,18]</sup>。卡谷氨酸适用于NAGS缺乏症患者<sup>[20,24]</sup>。精氨酸、瓜氨酸适用于OTC缺乏症、HHH综合征等患者<sup>[6,10,18]</sup>,需要注意的是精氨酸血症患者禁用精氨酸,瓜氨酸血症患者禁用瓜氨酸(表1)<sup>[2,6,9]</sup>。

4.2.3 生活管理、康复训练、合并症治疗与特殊情况处理 在病情稳定时,尿素循环障碍患者应接种疫苗,预防传染病。对于已经发生智力运动障碍的患者,可在原发病控制良好的基础上进行功能训练,避免疲劳及交叉感染。阿司匹林、尼美舒利、大环内酯类药物、丙戊酸类药物可能诱发高氨血症急性发作、瑞氏综合征等严重疾病,须避免使用。如果体温超过38℃,应及时进行物理降温等退热治疗,但是,不能使用酒精擦浴,以免乙醇经皮肤吸收加重肝损害。患者在手术和全身麻醉过程中有发

表1 导致尿素循环障碍的蛋白缺陷、遗传方式、生化改变、临床特点及治疗

| 蛋白缺陷及病名                             | 遗传形式   | 基因缺陷     | 生化改变                        | 临床特点                                          | 治疗                                             |
|-------------------------------------|--------|----------|-----------------------------|-----------------------------------------------|------------------------------------------------|
| N-乙酰谷氨酸合成酶缺乏症                       | 常染色体隐性 | NAGS     | 血、尿谷氨酰胺增高,不伴血瓜氨酸和尿乳清酸、尿嘧啶增高 | 新生儿期易激惹,呕吐,意识障碍;婴幼儿发病的患儿进行性脑损害。               | 卡谷氨酸,苯丁酸钠,苯丁酸甘油酯,苯甲酸钠,瓜氨酸,精氨酸,限制天然蛋白质,肝移植      |
| 氨甲酰磷酸合成酶1缺乏症(高氨血症I型)                | 常染色体隐性 | CPS1     | 血甘氨酸、谷氨酸增高                  | 多于新生儿期起病,呕吐,惊厥,呼吸困难                           | 瓜氨酸,精氨酸,苯丁酸钠,苯丁酸甘油酯,苯甲酸钠,限制天然蛋白质,肝移植           |
| 鸟氨酸氨甲酰转移酶缺乏症(高氨血症II型)               | X连锁    | OTC      | 一些患者血瓜氨酸、精氨酸下降;尿乳清酸、尿嘧啶增高   | 新生儿型起病急骤,惊厥,呕吐,呼吸困难;迟发型个体差异较大,急性、慢性或间歇性脑病,肝损害 | 瓜氨酸,精氨酸,苯丁酸钠,苯丁酸甘油酯,苯甲酸钠,限制天然蛋白质,肝移植           |
| 精氨酸琥珀酸合成酶缺乏症(瓜氨酸血症I型)               | 常染色体隐性 | ASS1     | 血、尿瓜氨酸增高,尿乳清酸、尿嘧啶增高         | 可于新生儿至成人起病,脑病,肝病,个体差异明显                       | 精氨酸,苯丁酸钠,苯丁酸甘油酯,限制天然蛋白质,肝移植                    |
| 希特林缺陷病(希特林蛋白缺乏症)                    | 常染色体隐性 | SLC25A13 | 血瓜氨酸、蛋氨酸、酪氨酸、苏氨酸等氨基酸增高      | 可于新生儿期至成人起病,脑病,肝病,个体差异明显                      | 精氨酸,丙酮酸钠,低碳水化合物、高脂肪高蛋白饮食                       |
| 精氨酸琥珀酸裂解酶缺乏症(精氨酸琥珀酸尿症)              | 常染色体隐性 | ASL      | 血、尿精氨酸琥珀酸增高;尿乳清酸、尿嘧啶增高      | 可于新生儿或婴幼儿起病,脑病,肝病,结节性脆发                       | 苯丁酸钠,苯丁酸甘油酯,苯甲酸钠,限制天然蛋白质,肝移植                   |
| 精氨酸酶1缺乏症(精氨酸血症)                     | 常染色体隐性 | ARG1     | 血、尿精氨酸增高;尿乳清酸、尿嘧啶增高         | 呕吐,惊厥,智力低下,步态异常,痉挛性瘫痪,小脑性共济失调                 | 苯丁酸钠,苯丁酸甘油酯,瓜氨酸,限制天然蛋白质,肝移植                    |
| 鸟氨酸-δ-转氨酶缺乏症                        | 常染色体隐性 | OAT      | 血、尿鸟氨酸增高                    | 呕吐,惊厥,智力低下,进行性视力下降,夜盲,失明                      | 瓜氨酸,苯丁酸钠,苯丁酸甘油酯,苯甲酸钠,限制天然蛋白质,肝移植               |
| 鸟氨酸转运蛋白缺乏症(高鸟氨酸血症-高氨血症-高同型瓜氨酸尿症综合征) | 常染色体隐性 | SLC25A15 | 血鸟氨酸、同型瓜氨酸增高,尿乳清酸、尿嘧啶增高     | 智力运动落后或倒退,神经退行性疾病                             | 精氨酸,苯丁酸钠,苯丁酸甘油酯,维生素B <sub>6</sub> ,限制天然蛋白质,肝移植 |
| 碳酸酐酶VA缺乏症                           | 常染色体隐性 | CA5A     | 血谷氨酰胺、丙氨酸、乳酸升高,酮尿           | 新生儿至儿童早期出现高氨血症脑病,亦有青少年发病                      | 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          |

生急性代谢危象的风险,因此,须在能够处理高氨血症的医疗中心择期手术<sup>[4-6]</sup>。术前、术中及术后须监测血氨,准备好处理措施,避免发生高血氨危象。如果发生严重暴发性高氨血症,即使在有条件的机构,如果来不及抢救也可能会死亡<sup>[4-6]</sup>。

**4.3 肝移植** 肝移植是根治尿素循环障碍的方法,对于饮食及药物治疗中仍反复发生严重高氨血症或进行性肝病、尚未发生不可逆脑损伤、体重达到5kg以上的严重患者须考虑肝移植。关于肝移植手术的方法、指征及术后管理,国内外积累了丰富的经验,显著改善了患者的生存质量<sup>[27-29]</sup>。

## 5 尿素循环障碍的三级预防

尿素循环障碍是一组可预防的遗传代谢病,以出生缺陷的“三级预防”策略为理论基础,结合疾病特点进行防控,通过遗传咨询、产前诊断可减少尿素循环障碍患儿的出生,通过新生儿筛查及高危筛查,争取早期干预,降低致死、致残率,改善患者预后。

**5.1 一级预防** 对尿素循环障碍高危人群进行携带者筛查、遗传咨询和婚育指导。对于先证者基因诊断明确的家系,可对家族成员进行生化代谢及基因分析,发现携带者或无症状患者。如为成年患者,还需对其配偶进行基因检测,若发现夫妻双方存在等位基因变异,需给予遗传学指导。胚胎植入前遗传学诊断是可选择的预防措施<sup>[30]</sup>。

**5.2 二级预防** 胎儿基因分析是尿素循环障碍产前诊断的关键。生育过尿素循环障碍患者的夫妇,应在再次妊娠前进行遗传风险评估和咨询。在明确先证者基因诊断基础上,可在母亲妊娠9~14周采集胎盘绒毛,或在妊娠16~22周抽取羊水,提取羊水水中的胎儿脱落细胞,通过胎儿基因分析进行产前诊断<sup>[3,9,14]</sup>。

携带OTC基因致病突变的母亲再孕时,如果男性胎儿存在OTC基因致病变异,则为OTC缺乏症患者,如果女性胎儿存在OTC基因致病变异,由于莱恩化现象,可能是无症状携带者或OTC缺乏症患者。其他尿素循环障碍为常染色体隐性遗传病,患儿父母为致病基因突变携带者,每次生育时胎儿有25%可能为患儿,50%可能为无症状携带者,25%可能不携带致病基因突变<sup>[18-19,30]</sup>。

**5.3 三级预防** 即通过新生儿筛查及高危筛查争取早期诊断、早期干预,精准康复。

**5.3.1 新生儿筛查** 部分尿素循环障碍患儿可能受益于新生儿筛查。但是,采用现行液相串联质谱法血液氨基酸分析能够进行新生儿筛查的尿素循环障碍病种有限,如精氨酸血症(精氨酸增高)<sup>[6,9,13]</sup>、瓜氨酸血症1型(瓜氨酸显著增高)<sup>[6,14-15]</sup>、精氨酰琥珀酸尿症(部分患者瓜氨酸增高)<sup>[6,16-17]</sup>。OTC缺乏症及CPS1缺乏症患儿血瓜氨酸降低,作为筛查指标虽然假阴性较高,但能检出部分患儿<sup>[3,18]</sup>。目前血液精氨酰琥珀酸检测技术尚未普及,精氨酰琥珀酸尿症筛查采用瓜氨酸作为标记物,存在一定程度的漏筛。其他病种缺乏特异性和敏感性高的血液生化指标<sup>[2,6]</sup>。

另外,新生儿早期发病的患儿可能在常规新生儿筛查采血前发病,采血时或获得检测报告时已经为时过晚<sup>[6]</sup>。生化指标结合紧急的基因分析可提高新生儿期尿素循环障碍的筛查效率,使大部分尿素循环障碍患儿得到早期诊断。国内外经验证明,在传统的生化筛查方法的基础上,结合基因筛查可显著提高遗传代谢病新生儿筛查的阳性预期值,降低筛查假阴性率<sup>[31]</sup>。

**5.3.2 高危筛查** 多数尿素循环障碍患者需通过临床高危筛查获得诊断,对不明原因厌食、呕吐、呼吸异常、惊厥、意识障碍、智力运动发育落后或倒退、精神行为异常、急性或慢性脑病、肝损害等患者,需提高警惕,应及早检测血氨、血气、血液氨基酸、尿有机酸与基因等,争取早期诊断<sup>[6,9,18]</sup>。

## 6 尿素循环障碍的预后

尿素循环障碍患者预后与疾病类型、发病早晚、合并症、治疗等多种因素有关,认知转归主要取决于高氨血症的程度和持续时间。新生儿期发病的患者认知、适应和行为发育较差。血氨峰值 $<180\mu\text{mol/L}$ 的患者较少出现智力损害,而血氨峰值 $>360\mu\text{mol/L}$ 的患者部分遗留智力损害。持续、严重高氨血症的患者预后不良,昏迷 $>3\text{d}$ 、颅内压明显升高、血氨 $>1000\mu\text{mol/L}$ 的患者病死率很高,存活者常遗留脑损伤后遗症<sup>[5,6,32]</sup>。

## 参考文献

- [1] 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.
- [2] Häberle J, Rubio V. Hyperammonemias and related disorders [M]. //Blau N, Duran M, Gibson KM, et al. *Physician's guide to the*

- diagnosis, treatment, and follow-up of metabolic diseases. Berlin: Springer, 2014: 47-62.
- [3] 韩连书. 尿素循环障碍 [M] // 顾学范. 临床遗传代谢病. 北京: 人民卫生出版社, 2015: 74-102.
  - [4] 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.
  - [5] 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.
  - [6] Häberle J, Burlina A, Chakrapani A, et al. Suggested guidelines for the diagnosis and management of urea cycle disorders: First revision [J]. *J Inher Metab Dis*, 2019, 42(6): 1192-1230.
  - [7] Matsumoto S, Häberle J, Kido J, et al. Urea cycle disorders-update [J]. *J Hum Genet*, 2019, 64(9): 833-847.
  - [8] Summar ML, Koelker S, Freedenberg D, et al. The incidence of urea cycle disorders [J]. *Mol Genet Metab*, 2013, 110(1-2): 179-180.
  - [9] Wu TF, Liu YP, Li XY, et al. Five novel mutations in ARG1 gene in Chinese patients of argininemia [J]. *Pediatr Neurol*, 2013, 49(2): 119-123.
  - [10] 刘丽. 高鸟氨酸血症-高氨血症-同型瓜氨酸尿症 [M] // 顾学范. 临床遗传代谢病. 北京: 人民卫生出版社, 2015: 97-100.
  - [11] 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.
  - [12] Öztürk Z, Hirfanoglu T, İnci A, et al. Citrullinemia with an Atypical Presentation: Paroxysmal Hypoventilation Attacks [J]. *J Pediatr Neurosci*. 2018, 13(2): 276-278.
  - [13] 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.
  - [14] Wu TF, Liu YP, Li XY, et al. Prenatal diagnosis of citrullinemia type 1: a Chinese family with a novel mutation of the ASS1 gene [J]. *Brain Dev*, 2014, 36(3): 264-267.
  - [15] Lin Y, Gao H, Lu B, et al. Citrullinemia type I is associated with a novel splicing variant, c.773+4A>C, in ASS1: a case report and literature review [J]. *BMC Med Genet*, 2019, 20(1): 110.
  - [16] 张捷, 汤泽中, 刘黎黎, 等. 精氨酸琥珀酸裂解酶基因突变致新生儿高氨血症、瓜氨酸血症一例 [J]. *中华围产医学杂志*, 2016, 19(7): 511-515.
  - [17] 丁圆, 马艳艳, 吴桐菲, 等. 精氨酸琥珀酸尿症导致新生儿死亡1例报告 [J]. *临床儿科杂志*, 2014, (12): 1112-1115.
  - [18] 中国妇幼保健协会儿童疾病和保健分会遗传代谢学组. 鸟氨酸氨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.
  - [19] 王海军, 王琪, 李东晓, 等. 迟发型鸟氨酸氨甲酰基转移酶缺乏症8例临床表现及OTC基因分析 [J]. *中国实用儿科杂志*, 2018, 33(5): 360-364.
  - [20] Kenneson A, Singh RH. Presentation and management of N-acetylglutamate synthase deficiency: a review of the literature [J]. *Orphanet J Rare Dis*, 2020, 15(1): 279.
  - [21] Lee HHC, Poon KH, Lai CK, et al. Hyperornithinaemia-hyperammonaemia-homocitrullinuria syndrome: a treatable genetic liver disease warranting urgent diagnosis [J]. *Hong Kong Med J*, 2014, 20(1): 63-66.
  - [22] Serrano M, Martins C, Dueñas BP, et al. Neuropsychiatric manifestations in late-onset urea cycle disorder patients [J]. *J Child Neurol*, 2010, 25(3): 352-358.
  - [23] 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.
  - [24] Valayannopoulos V, Baruteau J, Delgado MB, et al. Carglumic acid enhances rapid ammonia detoxification in classical organic acidurias with a favourable risk-benefit profile: a retrospective observational study [J]. *Orph J Rare Dis*, 2016, 11: 32.
  - [25] Song YZ, Deng M, Chen FP, et al. Genotypic and phenotypic features of citrin deficiency: five-year experience in a Chinese pediatric center [J]. *Int J Mol Med*, 2011, 28(1): 33-40.
  - [26] 宋元宗. Citrin缺陷导致的新生儿肝内胆汁淤积症发病机制和治疗策略: 聚焦胆管膜载体蛋白 [J]. *中华实用儿科临床杂志*, 2018, 33(19): 1447-1450.
  - [27] 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.
  - [28] 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.
  - [29] 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.
  - [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.
  - [31] 张伟然, 赵正言. 新生儿疾病基因筛查研究进展 [J]. *中华儿科杂志*, 2020, 58(12): 1033-1037.
  - [32] Kido J, Nakamura K, Mitsubuchi H, et al. Long-term outcome and intervention of urea cycle disorders in Japan [J]. *J Inher Metab Dis*, 2012, 35(5): 777-785.

(2021-09-20 收稿)