

鸟氨酸氨甲酰转移酶缺乏症诊治专家共识

中国妇幼保健协会儿童疾病和保健分会遗传代谢学组

[摘要] 鸟氨酸氨甲酰转移酶(OTC)缺乏症(OTCD)是由 OTC 基因突变引起 OTC 酶活性降低或缺失导致的常见鸟氨酸循环障碍疾病,为 X 连锁遗传病。OTCD 的发病时间与酶活性缺乏程度有关,新生儿期起病型患者通常为 OTC 酶活性完全丧失,多为男性半合子突变,起病急且进展迅速,病死率高;迟发型患者发病年龄及临床表现个体差异较大,病程可为渐进性或间歇性,急性发作以神经精神症状为主要表现,同时可伴有肝功能损害甚至急性肝衰竭等消化系统症状。血氨升高是 OTCD 患者的主要血生化异常指标,OTCD 患者的典型表现是血液谷氨酰胺增加伴瓜氨酸减少,尿乳清酸增加,OTC 基因突变是 OTCD 确诊的重要依据。治疗目标是尽可能减少高氨血症造成的神经系统损害,同时保证患者发育所需的营养。对于药物和饮食治疗效果不佳的患者,建议在代谢状态稳定且没有严重神经系统损伤的条件下进行肝移植。在长期治疗过程中,应定期监测患者体格生长指标、营养摄入情况和血氨、血脂、肝功能及血氨基酸等生化指标。本共识有助于规范 OTCD 的诊治,以改善患者预后、减少死亡及残障。



[关键词] 鸟氨酸氨甲酰转移酶缺乏症;高氨血症;诊断;治疗;专家共识

[中图分类号] R596 **[文献标志码]** A

Consensus on diagnosis and treatment of ornithine transcarbamylase deficiency

Division of Genetics and Metabolism, Child Diseases and Health Care Branch, Chinese Association for Maternal and Child Health

Corresponding author: HUANG Xinwen, E-mail: 6305022@zju.edu.cn, <https://orcid.org/0000-0002-2799-9155>

[Abstract] Ornithine transcarbamylase deficiency(OTCD) is a most common ornithine cycle (urea cycle) disorder. It is a X-link inherited disorder caused by OTC gene mutation that in turn leads to reduction or loss of OTC enzyme activity. Its onset time is related to the lack of enzyme activity. Patients with neonatal onset usually have complete absence of OTC enzyme activity, which is mainly associated with male semi-zygotic mutations; and the disease progresses rapidly with high mortality rates. Patients with late onset vary in onset age and clinical manifestations, and the course of disease can be progressive or intermittent. The acute attack mainly manifests neuropsychiatric

收稿日期:2019-12-19 接受日期:2020-01-15 在线优先出版日期:2020-04-13

基金项目:国家重点研发计划(2018YFC1002200,2017YFC1001700,2016YFC0901505)

通信作者:黄新文(1968—),女,博士,主任医师,硕士生导师,主要从事儿童遗传代谢病筛查和诊治;E-mail: 6305022@zju.edu.cn; <https://orcid.org/0000-0002-2799-9155>

symptoms accompanied by digestive symptoms like liver function damage or even acute liver failure. Elevated blood ammonia is the main biochemical indicator of OTCD patients. Increased glutamine, decreased citrulline in blood, and increased orotic acid in urine are typical clinical manifestations for OTCD patients. Genetic testing of *OTC* gene is important for OTCD diagnosis. The goal of treatment is to minimize the neurological damage caused by hyperammonemia while ensuring the nutritional needs for patient development. For patients with poor response to medication and diet, liver transplantation is recommended under the condition of stable metabolic state and absence of severe neurological damage. During long-term treatment, physical growth indicators, nutrition status, liver function, blood ammonia and amino acids should be regularly monitored. This consensus aims to standardize the diagnosis and treatment of OTCD, improve the prognosis, reduce the mortality and disability of patients.

[**Key words**] Ornithine transcarbamylase deficiency; Hyperammonemia; Diagnosis; Treatment; Experts consensus

[J Zhejiang Univ (Med Sci), 2020,49(5):539-547.]

鸟氨酸氨甲酰转移酶缺乏症(ornithine transcarbamylase deficiency, OTCD),又称高氨血症Ⅱ型,是因鸟氨酸氨甲酰转移酶(ornithine transcarbamylase, OTC)缺乏导致的鸟氨酸循环(尿素循环)障碍疾病,为X连锁遗传病^[1-2]。有报道显示,OTCD发病率为1/80 000~1/56 500,是鸟氨酸循环障碍中最常见的类型,约占鸟氨酸循环障碍的1/2~2/3^[3-6]。在新生儿和成人中均可发病,临床表现复杂,病情严重程度各异,缺乏特异性,容易漏诊、误诊^[1,2,7],OTCD实际发病率可能高于目前报道的数据。早期发病的新生儿和急性发作期患者均病情危重,病死率高,存活者常有不同程度的神经系统后遗症。早期诊断、个体化饮食、药物治疗及肝移植等是降低OTCD患者病死率及残障率的关键。为规范OTCD的诊断和治疗,改善患者预后,减少死亡及残障,参考国内外的经验及指南^[3,7-13],中国妇幼保健协会儿童疾病和保健分会遗传代谢学组就OTCD诊断和治疗相关问题进行讨论,达成共识。

1 鸟氨酸氨甲酰转移酶缺乏症的遗传学及发病机制

鸟氨酸循环是机体氨降解的主要途径。OTC在线粒体中可催化鸟氨酸和氨甲酰磷酸反应生成瓜氨酸,后者被转运至细胞质继续参与鸟氨酸循环^[14]。*OTC*基因(NM_000531.5)定位于Xp11.4,

全长68 kb,包含10个外显子和9个内含子,编码354个氨基酸,主要在肝脏中表达,其次在肠黏膜细胞中表达^[15]。*OTC*基因突变可导致OTC酶活性降低或缺失,进而导致瓜氨酸合成和鸟氨酸循环受阻,出现氨降解障碍,导致血氨增高^[15-16]。过量蓄积的氨具有很强的中枢神经系统毒性,干扰脑细胞能量代谢,造成细胞毒性脑水肿、神经细胞凋亡或萎缩,影响脑内神经递质的产生,引起急性或慢性脑病、神经精神损害^[16];还可导致大量氨甲酰磷酸蓄积,谷氨酰胺蓄积,同时激活嘧啶代谢途径,导致乳清酸的生成和排泄增多^[1]。

2 鸟氨酸氨甲酰转移酶缺乏症的临床表现

OTCD患者可在任何年龄发病,依据发病时间不同,一般分为新生儿期起病型和迟发型(发病年龄>28 d)^[17],发病时间与酶活性缺乏程度有关。新生儿期起病型患者通常为OTC酶活性完全丧失,多为男性半合子突变^[18]。患儿出生时大多正常,出生后数小时至数日内出现拒奶、呕吐、易激惹、过度换气、昏睡等表现,起病急骤,病情凶险,常迅速进展,出现惊厥、昏迷、低体温、呼吸衰竭等症状,病死率高^[19]。迟发型患者的发病年龄及临床表现个体差异较大,病程可为渐进性或间歇性。部分患者儿童期精神发育迟滞,有反复头晕头痛、发作性呕吐、体格发育滞后、肝大、孤独症倾向等^[8,20]。大部分迟发型患者首次发病前

无特异性症状,或仅表现为厌食^[1],常因感染、发热、长期禁食、高蛋白饮食、疲劳或药物(如解热药、大环内酯类抗生素)等因素诱导急性发病^[8]。急性期以神经精神症状为主要表现,包括突发意识障碍、惊厥发作、共济失调、一过性视力丧失等,同时可伴有食欲减退、呕吐、肝功能损害甚至急性肝衰竭等消化系统症状,常有情绪异常、性格改变、多动、幻觉、偏执、躁狂等精神症状^[8],严重时可发生猝死。OTCD 患者的临床表现缺乏特异性,易被误诊为新生儿败血症、新生儿缺血缺氧性脑病、产伤、食物中毒、急性胃肠炎、脑炎、癫痫、脑病合并内脏脂肪变性综合征(瑞氏综合征)、神经变性病、精神分裂症等^[7],因此对出现以上表现且伴血氨增高的患者,均应警惕本病的可能^[8]。

3 鸟氨酸氨甲酰转移酶缺乏症的实验室检查及其他辅助检查

3.1 血氨及其他一般生化检测

血氨升高是 OTCD 患者主要的异常指标之一,但并非特异性指标,发病间期血氨可正常。急性发病期 OTCD 患者血氨水平多高于 $100\text{ }\mu\text{mol/L}$ ^[12,21],新生儿期起病患儿的血氨水平多超过 $500\text{ }\mu\text{mol/L}$ ^[8]。半数以上的新生儿期起病患儿存在呼吸性碱中毒^[22],因此对脑病伴呼吸性碱中毒的患儿,特别是在无辅助通气下发生呼吸性碱中毒的患儿,应警惕本病的可能。此外,OTCD 患者常见急、慢性肝损害,患者血清转氨酶间歇性或持续性增高,急性期常伴凝血时间延长^[23]。

3.2 血氨基酸检测

典型 OTCD 患者血串联质谱检测可出现血液谷氨酰胺增高伴瓜氨酸降低^[2],可伴谷氨酸和丙氨酸升高,精氨酸降低^[24]。部分迟发型患者仅有谷氨酰胺轻度升高,瓜氨酸处于正常偏低水平^[25-26]。部分患者即使在急性发作期瓜氨酸也可能正常。新生儿串联质谱筛查血氨基酸发现,部分患儿瓜氨酸正常或轻度降低^[27]。

3.3 尿有机酸检测

OTCD 患者尿乳清酸常明显增高^[7],可伴尿嘧啶增高,个别迟发型患者间歇期正常,急性发作期升高^[28]。

3.4 基因检测

OTC 基因突变是 OTCD 确诊的重要依据^[8]。目前已报道的 OTC 基因致病突变有 530 种,其中

64.0%的突变类型为错义突变或无义突变,10.0%为剪接突变,13.2%为小片段缺失或插入突变,9.8%为大片段缺失或重复突变,1.3%为复杂突变,具有高度遗传异质性^[16],尚无热点突变报道。常规测序未检出致病突变的患者须进一步采用多重连接探针扩增技术(MLPA)^[26,29]、寡核苷酸阵列比较基因组杂交技术(aCGH)^[30]或利用肝脏组织来源的 DNA 进行测序分析^[31],检出微缺失或微重复突变,提高基因诊断率,但仍有近 20%的患者在现有基因检测技术下无法找到致病突变^[16]。约 60%的患者 OTC 基因突变遗传自母亲,约 40%的患者为自发突变。研究显示,OTCD 患者基因型与表型无相关性,同一家族中同样突变的成员表型可有较大差别,可能与饮食、生活、营养等多种因素有关^[16]。

3.5 影像学检查

MRI 有助于评估 OTCD 患者的脑发育及脑损伤。部分患者存在非特异性改变,急性期常见弥漫性脑水肿,多发、不对称异常信号,严重时可出现脑疝、梗死样表现^[32]。慢性期患者可见脑萎缩、海绵样脑病。头颅磁共振波谱成像(MRS)提示典型患者可呈现脑谷氨酰胺升高,有助于发现女性轻型患者的轻微脑损害^[33]。

3.6 其他检查

OTCD 患者高氨血症脑病昏迷期间脑电图多显示低电压慢波及暴发抑制现象,暴发抑制的持续时间及周期性发放间隔与血氨水平相关^[2]。对于高度怀疑 OTCD 但分子遗传学检测未检出致病突变的男性患者,可进行肝组织 OTC 活性分析^[8]。对于可疑女性杂合子患者,若尿乳清酸正常或接近临界值,有条件的单位可开展别嘌呤醇激发试验或改良蛋白质负荷试验以辅助诊断。

4 鸟氨酸氨甲酰转移酶缺乏症的诊断和鉴别诊断

OTCD 的诊断主要依据临床症状、血氨及其他一般生化检测、血氨基酸检测、尿有机酸检测、基因检测等结果。对于疑似患者,如不明原因间歇性或进行性脑病伴高血氨,应及早行血氨基酸分析和尿有机酸分析。若血液瓜氨酸降低或正常,尿乳清酸增高或伴尿嘧啶增高^[8],可结合基因检测明确诊断。对于串联质谱法筛查血氨基酸提示瓜氨酸水平降低的新生儿,须动态观察,酌情进行尿有机酸检测和基因检测。

OTCD 患者的临床症状及相关检查缺乏特异性,须与其他原因导致的高氨血症鉴别。①其他鸟氨酸循环障碍疾病:通过分析血氨基酸谱(瓜氨酸、精氨酸、鸟氨酸)和尿有机酸谱(尿乳清酸和/或尿嘧啶)可进行鉴别诊断。②其他导致高氨血症的遗传代谢病(主要包括有机酸血症、脂肪酸 β 氧化缺陷、高胰岛素高氨血症综合征等):依据血氨基酸谱和尿有机酸谱,结合血气分析,电解质、血糖、血乳酸、血清 β -羟丁酸、尿酮体、血清胰岛素、基因检测结果等鉴别。③严重肝损害、外源性中毒(如鹅膏蕈碱)、药物(如丙戊酸)以及其他多种因素,包括致氨生成增加因素(如天冬酰胺酶治疗、脲酶阳性细菌过度生长或泌尿生殖系统感染)、蛋白质分解代谢亢进因素(如骨髓瘤、化疗、应用类固醇激素、创伤、胃肠道出血、肌肉活动增加)、过量的氮供应因素(如全肠外营养或应用甘氨酸冲洗液冲洗后)等,均可导致血氨升高,须根据病史及临床表现予以鉴别^[8]。

5 鸟氨酸氨甲酰转移酶缺乏症的治疗

OTCD 的治疗目的是减少体内氨生成,促进氨排泄,稳定血氨水平,尽可能减少高氨血症造成的神经系统损害,同时保证患者发育所需的营养。急性期治疗的原则为生命支持、尽快降低血氨水平、稳定内环境、保护重要器官功能;长期治疗目的是实现患者正常生长发育,预防高氨血症,避免并发症,使患者获得良好生活质量。

5.1 急性期治疗

OTCD 患者的预后与高氨血症的持续时间和

峰值水平密切相关^[6,34]。因此,一旦明确高氨血症,应在病因分析的同时立即开始抗高血氨治疗。

5.1.1 抗高血氨治疗 主要包括:①限制天然蛋白质摄入,减少外源性氨摄入,防止内源性蛋白质分解代谢;②促进氨排出。根据血氨水平选择适当的治疗措施^[8](表1)。在促进鸟氨酸循环方面,瓜氨酸的效果优于精氨酸,因瓜氨酸尚无静脉注射用剂型,故目前仍建议首选盐酸精氨酸。对于需要接受血液透析或血浆置换者,建议采用连续静脉-静脉血液透析(CVVH)或连续静脉-静脉血液透析滤过(CVVHDF);如不具备血液透析条件可以使用腹膜透析。换血治疗可能导致内源性蛋白质分解代谢,应避免使用。

5.1.2 支持治疗 OTCD 患者急性期应减少或停止天然蛋白质摄入,同时给予高碳水化合物、高脂肪等营养支持,以提供足够的能量满足代谢需求,使总能量摄入达到同龄每日参考摄入量的100%~120%^[8,11],防止内源性蛋白质分解代谢。急性期患者常存在意识障碍或呕吐,多不能耐受肠内喂养,治疗初期可给予10%葡萄糖溶液持续静脉输注,维持速度为 $6\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$ (新生儿 $10\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$,28日龄以上婴儿 $8\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$)^[8],尽可能保证能量摄入最大化、液体摄入充足,促进氨通过尿液排出、维持内环境稳定。为保证能量需求,可同时给予静脉滴注脂肪乳每日1~2 g/kg^[8]以保持血糖正常并促进合成代谢,可同时静脉泵滴注胰岛素(初始剂量为 $0.05\text{ IU}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{h}^{-1}$,根据血糖监测情况调整剂量^[13])。如发生严重高血糖伴高乳酸血症

表1 鸟氨酸氨甲酰转移酶缺乏症患者高氨血症紧急救治措施

Table 1 Emergency treatment for hyperammonemia in patients with ornithine transcarbamylase deficiency

血氨水平($\mu\text{mol/L}$)	治疗措施
高于正常值但低于100	减少蛋白质摄入;静脉输注10%葡萄糖溶液
100~250 (新生儿:150~250)	停止蛋白质摄入;开始抗高血氨药治疗;精氨酸口服或静脉给药*,促进鸟氨酸循环实现氨排泄最大化;苯甲酸钠口服或静脉给药*(可同时苯乙酸钠或苯丁酸钠口服或静脉给药 Δ),促进鸟氨酸循环旁路快速降血氨
>250~500	静脉点滴抗高血氨药;如患者出现明显脑病征象和/或血氨急骤升高(起病1~2 d血氨达250~500 $\mu\text{mol/L}$),准备血液透析或血浆置换;经3~6 h治疗血氨仍无快速下降趋势,即刻开始血液透析或血浆置换
>500~1000	即刻开始血液透析或血浆置换
>1000	评估是否需要积极治疗(抢救)

*口服给药剂量见表2,静脉给药选用10%葡萄糖溶液配制,负荷量250 mg/kg,于90~120 min内泵入,维持剂量为每日250 mg/kg,如进行血液净化治疗,维持剂量增加至每日350 mg/kg;#口服给药剂量见表2,静脉给药选用10%葡萄糖溶液配制,负荷量250 mg/kg,于90~120 min内泵入,体质量 $\leq 20\text{ kg}$ 时维持剂量为每日250~500 mg/kg,体质量 $> 20\text{ kg}$ 时维持剂量为每日5.5 g/m²,如进行血液透析或血浆置换,维持剂量增加至每日350 mg/kg; Δ 口服给药剂量见表2,静脉给药配置同精氨酸。

($>3\text{ mmol/L}$),应降低葡萄糖输注速度而非增加胰岛素给药量^[8]。一般情况好转后尽快重新开始肠内喂养,可经口或鼻饲给予高热量葡萄糖聚合物(麦芽糊精,浓度为10%)及中长链脂肪乳剂(浓度为4%)^[8]。对于无呕吐但喂养困难的患者推荐鼻饲喂养^[8]。

患者完全限制蛋白质及氨基酸摄入不应超过48 h,一般不超过24 h^[8]。急性期治疗开始时补充必需氨基酸或支链氨基酸可增强合成代谢且不会产生过量的氮负荷,推荐蛋白质必需氨基酸的每日初始用量为 0.5 g/kg ^[11],经肠内喂养补充^[8]。通常于第2~4天给予天然蛋白质,逐步增加至每日安全摄入量,同时继续监测血氨,如出现血氨升高,可使用由必需氨基酸完全或部分替代天然蛋白^[8]。若24 h后患者仍不能肠内喂养,应给予静脉注射氨基酸,起始量为每日 0.5 g/kg ,根据血氨情况,每日增加 0.5 g/kg ,至少达到每日安全摄入量^[8]。

如果患者血氨超过 $1000\text{ }\mu\text{mol/L}$,或因高氨血症昏迷持续3 d以上,或出现颅内压明显升高,通常提示预后不良^[8],须评估是否需要积极治疗。

5.2 稳定期治疗

5.2.1 药物治疗 口服抗高血氨药可长期使用,每日分3~4次服用,推荐剂量见表2,若伴有继发性肉碱缺乏,可口服左卡尼汀每日 $25\sim50\text{ mg/kg}$ ^[8]。

5.2.2 饮食治疗和营养管理 OTCD 长期治疗的核心目的是最大限度地减少鸟氨酸循环的氮负

表2 鸟氨酸氨甲酰转移酶缺乏症患者口服抗高血氨药推荐剂量

Table 2 Recommended oral dosage of antihyperammonemics for patients with ornithine transcarbamylase deficiency

药 物	每日推荐剂量	每日最大剂量(g)
苯甲酸钠	100~250 mg/kg	12
苯丁酸钠或苯丁酸甘油酯*	体质量 $\leq 20\text{ kg}$ 时,100~250 mg/kg; 体质量 $>20\text{ kg}$ 时,2~5.5 g/m ²	12
精氨酸	体质量 $\leq 20\text{ kg}$ 时,100~200 mg/kg; 体质量 $>20\text{ kg}$ 时,2~6 g/m ²	6
瓜氨酸#	100~200mg/kg	6

* 苯丁酸甘油酯(Ravicti®)在临床试验中表现出比苯丁酸钠更好的稳定代谢作用;#可替代精氨酸,疗效可能略优于精氨酸,两者不宜同时应用。

荷,因此须终身低蛋白饮食,并定期进行膳食评估。蛋白质耐受量与酶活性缺乏程度、性别、年龄、生长发育速度、代谢稳定性等有关,须个体化饮食管理^[8,11,35]。应保证患者每日蛋白质及能量摄入,保证充足的碳水化合物和脂肪的供能比,以满足正常生长及代谢需求,过度限制蛋白质摄入可导致内源性蛋白质分解代谢亢进,引起血氨升高,影响患者智能及体格发育^[8]。

OTCD 患者膳食应由普通天然食物构成,包括少量优质高蛋白质食物及天然的低蛋白或无蛋白食物。对天然蛋白质耐受差的患者可选择低蛋白质食品,蛋白质摄入不足部分由含必需氨基酸的特殊配方营养粉补充^[8]。每日蛋白质总摄入量应至少达到安全摄入量^[36](表3)。必需氨基酸一般占总蛋白质摄入量的20%~30%,对于天然蛋白质耐受极差的患者,必需氨基酸可增加到50%。服用高剂量苯丁酸钠可降低体内支链氨基酸水平,须增加必需氨基酸中支链氨基酸的比例。应将天然蛋白质及必需氨基酸按每日3~4次平均分配于正餐及睡前加餐中,以提高蛋白质利用率,维持血氨水平稳定,避免长时间禁食,睡前加餐可减少夜间分解代谢^[8]。

表3 各年龄段人群每日蛋白质安全摄入量^[36]
Table 3 Safe daily intake of protein for people^[36]

年 龄	安全摄入量(g/kg)
1~2月	1.50~1.77
3~5月	1.31~1.36
6~12月	1.14~1.31
1~3岁	0.90~1.14
4~10岁	0.87~0.92
11~18岁	0.82~0.90
18岁以上	0.83

由于长期低蛋白饮食,OTCD 患者易出现矿物质及维生素缺乏,尤其是铁、锌、铜、钙及维生素B₁₂缺乏,须补充。必需脂肪酸、长链多不饱和脂肪酸摄入也常不足,膳食中须注意增加核桃油、菜籽油或葵花籽油等富含多不饱和脂肪酸的食物,或单独补充二十二碳六烯酸或花生四烯酸^[8]。

5.3 肝移植

目前认为,肝移植是治愈 OTCD 的方法,但对于药物控制较好、饮食不需要严格控制者,不建议肝移植。移植后患者可停用抗高血氨药,恢复正

常饮食,不会再发生高氨血症,生活质量明显改善^[37-39],但须长期服用免疫抑制剂并随访。肝移植不能逆转已发生的神经系统损伤^[40],建议在代谢状态稳定且没有严重神经系统损伤的条件下进行。对于新生儿期起病型患者,应在一般情况稳定后尽早实施肝移植手术,考虑到患者手术的耐受性及移植手术可增加发生高氨血症的风险,目前建议在患儿满3月龄(和/或体质量满5 kg)到1岁之间进行手术,以获得最佳的神经系统结局^[8]。存在严重进展性肝病,或经规范治疗仍反复出现代谢失代偿,或治疗依从性差的患者也可实施肝移植^[8]。典型的女性患儿多于出生后2年内出现临床症状,并于12~15岁出现第二个死亡高峰,建议考虑肝移植。原位肝移植并发症较辅助肝移植少^[38],仍是目前最优选择。近年临床上采用的多米诺交叉辅助肝移植手术^[39],与其他类型的遗传代谢病患者互换部分肝脏,实现代谢互补且不需要器官捐献,可行性较好。

5.4 特殊情况处理

某些药物如丙戊酸、大环内酯类抗生素、氟哌啶醇和皮质类固醇等可致血氨升高,须回避。避免长时间禁食,患者体温高于38℃时应及时使用解热药^[8]。疫苗不会增加代偿失调风险,建议正常预防接种^[8]。病情缓解期患者代谢稳定且无任何并发症时可择期手术,建议选择在有处理高氨血症能力的医疗机构手术。自手术前1 d起给予10%葡萄糖溶液静脉输注,手术建议安排于当日第一台,术后密切监测临床变化及血氨水平,患者代谢稳定后方可停止静脉输注葡萄糖^[8]。

5.5 随访及监测

OTCD患者须长期治疗、定期随访及监测。对婴幼儿及重症患者,待急性期病情稳定后应至少每1~3个月随访一次,年龄较大及轻症患者随访频率可适当延长至每年一次^[8]。常规监测:监测身高、体质量、头围等体格生长指标增长情况;了解膳食构成,尤其关注患者蛋白质摄入量是否达到安全摄入量;了解营养补充剂及药物服用情况、有无皮炎等营养素缺乏征象;监测血氨、血脂、肝功能及氨基酸等生化指标,应维持血氨水平低于80 μmol/L,谷氨酰胺水平低于1000 μmol/L,必需氨基酸和支链氨基酸水平维持在正常范围内^[8-9]。根据患者情况,每年监测一次血清白蛋白、前白蛋白、血脂、肝肾功能、微量元

素、维生素A、维生素D、维生素B₁₂、铁蛋白、肌酸及骨密度情况等;腹部超声检查评估肝脏大小及结构有无异常;评估神经心理发育,建议每2年头颅MRI及MRS检查(不需麻醉的情况下),有助于发现神经系统细微改变,从而调整治疗方案^[8];有条件的机构可进行健康相关生活质量测定及心理调适能力评价等检查。对无明显临床表现的女性杂合子患者,建议每年监测一次血氨及谷氨酰胺水平,预防急性发病^[13]。育龄期女性患者在妊娠前、妊娠期及围生期、哺乳期需要严密监测,给予合理药物及饮食管理,将代谢及营养状况控制在良好状态,以保证母婴健康。

6 鸟氨酸氨甲酰转移酶缺乏症的预后

OTCD患者的预后与发病年龄、诊治时机、高氨血症的持续时间和峰值有关。新生儿期起病型患者病死率高,预后较差,一岁内存活率不足50%^[18],幸存者中近40%存在认知障碍^[41],但早期治疗可改善预后。迟发型OTCD患者的病死率明显低于新生儿期起病型^[18],智商多正常,但精细运动、执行功能、非语言智力、视觉记忆、注意力及数学能力有缺陷^[41]。

7 鸟氨酸氨甲酰转移酶缺乏症的遗传咨询及产前诊断

OTCD属于X连锁遗传,即使母亲的白细胞DNA中检测不到致病变异,也不能排除夫妻双方可能存在生殖腺细胞嵌合突变,故再次妊娠时仍存在生育OTCD患儿的风险,建议行产前诊断。

基因分析是目前OTCD的首选产前诊断方法。在先证者生化诊断及OTC基因诊断、母亲基因突变携带状况明确的前提下,可选择性进行胚胎植入前基因诊断,或在母亲妊娠8~12周取胎盘绒毛、妊娠16~22周取羊水细胞进行胎儿OTC基因突变分析。如男性胎儿OTC半合子突变,为OTCD患者;如女性胎儿OTC杂合突变,由于X染色体的随机失活现象,难以判断胎儿是否患病,是遗传咨询的难点。

参加本共识制订人员(以姓名汉语拼音首字母排序)

陈永前 兰州大学第二临床医学院

崔岚巍 哈尔滨医科大学附属第一医院

韩蓓 南京医科大学附属儿童医院

韩连书 上海交通大学医学院附属新华医院
胡海利 安徽医科大学附属妇幼保健院
黄新文 浙江大学医学院附属儿童医院 国家儿童健康与疾病临床医学研究中心
蒋 涛 南京医科大学附属妇产医院
孔元原 首都医科大学附属北京妇产医院
蓝 丹 广西医科大学第一附属医院
马 鸣 浙江大学医学院附属儿童医院 国家儿童健康与疾病临床医学研究中心
牛婷婷 山东大学附属山东省妇幼保健院
孙 云 南京医科大学附属妇产医院
唐 玥 首都医科大学附属北京妇产医院
王秀敏 上海交通大学医学院附属上海儿童医学中心
文 伟 南方医科大学附属深圳妇幼保健院
吴 迪 首都医科大学附属北京儿童医院
杨 玉 江西省儿童医院
杨茹莱 浙江大学医学院附属儿童医院 国家儿童健康与疾病临床医学研究中心
杨艳玲 北京大学第一医院
于 飞 华中科技大学同济医学院附属湖北妇幼保健院
张 芹 南京医科大学附属苏州医院
张 尧 北京大学第一医院
周玉侠 山东大学附属山东省妇幼保健院
邹 琳 重庆医科大学附属儿童医院

执笔者 孔元原、韩连书、杨艳玲、黄新文

参考文献

- [1] 顾学范. 临床遗传代谢病[M]. 北京:人民卫生出版社,2015.
GU Xuefan. **Clinical genetic and metabolic diseases** [M]. Beijing: People's Medical Publishing House, 2015. (in Chinese)
- [2] LICHTER-KONECKI U, CALDOVIC L, MORIZONO H, et al. Ornithine transcarbamylase deficiency[A]// ADAM M P, ARDINGER H H, PAGON R A, et al. Gene reviews. Seattle (WA): University of Washington,1993.
- [3] WILCKEN B. Problems in the management of urea cycle disorders [J]. **Mol Genet Metab**, 2004, 81 Suppl 1:S86-S91. DOI:10. 1016/j. ymgme. 2003. 10. 016.
- [4] SUMMAR M L, KOELKER S, FREEDENBERG D, et al. The incidence of urea cycle disorders[J]. **Mol Genet Metab**, 2013, 110 (1-2): 179-180. DOI: 10. 1016/j. ymgme. 2013. 07. 008.
- [5] DIONISI-VICI C, RIZZO C, BURLINA A B, et al. Inborn errors of metabolism in the Italian pediatric population: a national retrospective survey [J]. **J**

- Pediatr**, 2002, 140 (3): 321-327. DOI: 10. 1067/mpd. 2002. 122394.
- [6] KIDO J, NAKAMURA K, MITSUBUCHI H, et al. Long-term outcome and intervention of urea cycle disorders in Japan[J]. **J Inherit Metab Dis**,2012,35 (5):777-785. DOI:10. 1007/s10545-011-9427-0.
 - [7] 杨艳玲,孙 芳,钱 宁,等. 尿素循环障碍的临床和实验室筛查研究[J]. **中华儿科杂志**,2005,43 (5): 331-334. DOI: 10. 3760/j. issn: 0578-1310. 2005. 05. 003.
YANG Yanling, SUN Fang, QIAN Ning, et al. Clinical and laboratory screening studies on urea cycle defects[J]. **Chinese Journal of Pediatrics**,2005,43 (5): 331-334. DOI: 10. 3760/j. issn: 0578-1310. 2005. 05. 003. (in Chinese)
 - [8] HÄBERLE J, BURLINA A, CHAKRAPANI A, et al. Suggested guidelines for the diagnosis and management of urea cycle disorders: first revision[J]. **J Inherit Metab Dis**,2019,42(6):1192-1230. DOI:10. 1002/jimd. 12100.
 - [9] TUCHMAN M, LEE B, LICHTER-KONECKI U, et al. Cross-sectional multicenter study of patients with urea cycle disorders in the United States[J]. **Mol Genet Metab**,2008,94(4):397-402. DOI:10. 1016/j. ymgme. 2008. 05. 004.
 - [10] SINGH R H. Nutritional management of patients with urea cycle disorders [J]. **J Inherit Metab Dis**, 2007,30(6):880-887. DOI:10. 1007/s10545-007-0718-4.
 - [11] BONEH A. Dietary protein in urea cycle defects: How much? Which? How? [J]. **Mol Genet Metab**,2014,113(1-2):109-112. DOI:10. 1016/j. ymgme. 2014. 04. 009.
 - [12] NAKAMURA K, KIDO J, MITSUBUCHI H, et al. Diagnosis and treatment of urea cycle disorder in Japan [J]. **Pediatr Int**, 2014, 56 (4): 506-509. DOI:10. 1111/ped. 12439.
 - [13] 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. DOI:10. 1186/1750-1172-7-32.
 - [14] MORRIS S M J R. Regulation of enzymes of the urea cycle and arginine metabolism[J]. **Annu Rev Nutr**, 2002,22:87-105. DOI:10. 1146/annurev. nutr. 22. 110801. 140547.
 - [15] CALDOVIC L, ABDIKARIM I, NARAIN S, et al. Genotype-phenotype correlations in ornithine transcarbamylase deficiency: a mutation update[J]. **J Genet Genomics**,2015,42(5):181-194. DOI: 10. 1016/j. jgg. 2015. 04. 003.
 - [16] BRAISSANT O. Current concepts in the pathogenesis

- of urea cycle disorders [J]. **Mol Genet Metab**, 2010, 100 Suppl 1: S3-S12. DOI: 10.1016/j.ymgme.2010.02.010.
- [17] POSSET R, GARBADE S F, BOY N, et al. Transatlantic combined and comparative data analysis of 1095 patients with urea cycle disorders-A successful strategy for clinical research of rare diseases[J]. **J Inherit Metab Dis**, 2019, 42 (1): 93-106. DOI: 10.1002/jimd.12031.
- [18] BURGARD P, KÖLKER S, HAEGER G, et al. Neonatal mortality and outcome at the end of the first year of life in early onset urea cycle disorders-review and meta-analysis of observational studies published over more than 35 years[J]. **J Inherit Metab Dis**, 2016, 39 (2): 219-229. DOI: 10.1007/s10545-015-9901-1.
- [19] GORDON N. Ornithine transcarbamylase deficiency: a urea cycle defect [J]. **Eur J Paediatr Neurol**, 2003, 7 (3): 115-121. DOI: 10.1016/s1090-3798(03)00040-0.
- [20] NASSOGNE M C, HÉRON B, TOUATI G, et al. Urea cycle defects: management and outcome[J]. **J Inherit Metab Dis**, 2005, 28 (3): 407-414. DOI: 10.1007/s10545-005-0303-7.
- [21] 王海军, 李东晓, 王琪, 等. 一家系 3 例鸟氨酸氨甲酰基转移酶缺乏症的临床特征及基因分析[J]. **中华实用儿科临床杂志**, 2018, 33 (13): 1028-1029. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-428X.2018.13.015.
- WANG Haijun, LI Dongxiao, WANG Qi, et al. Clinical features of 3 patients from 1 family affected by ornithine aminotransferase deficiency and gene analysis [J]. **Chinese Journal of Applied Clinical Pediatrics**, 2018, 33 (13): 1028-1029. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-428X.2018.13.015. (in Chinese)
- [22] MARTÍN-HERNÁNDEZ E, ALDÁMIZ-ECHEVARRÍA L, CASTEJÓN-PONCE E, et al. Urea cycle disorders in Spain: an observational, cross-sectional and multicentric study of 104 cases[J]. **Orphanet J Rare Dis**, 2014, 9: 187. DOI: 10.1186/s13023-014-0187-4.
- [23] GALLAGHER R C, LAM C, WONG D, et al. Significant hepatic involvement in patients with ornithine transcarbamylase deficiency [J]. **J Pediatr**, 2014, 164 (4): 720-725. e6. DOI: 10.1016/j.jpeds.2013.12.024.
- [24] LEONARD J V, MORRIS A A. Urea cycle disorders [J]. **Semin Neonatol**, 2002, 7 (1): 27-35. DOI: 10.1053/siny.2001.0085.
- [25] BRASSIER A, GOBIN S, ARNOUX J B, et al. Long-term outcomes in ornithine transcarbamylase deficiency: a series of 90 patients [J]. **Orphanet J Rare Dis**, 2015, 10: 58. DOI: 10.1186/s13023-015-0266-1.
- [26] SHAO Y, JIANG M, LIN Y, et al. Clinical and mutation analysis of 24 Chinese patients with ornithine transcarbamylase deficiency [J]. **Clin Genet**, 2017, 92 (3): 318-322. DOI: 10.1111/cge.13004.
- [27] CAVICCHI C, MALVAGIA S, LA MARCA G, et al. Hypocitrullinemia in expanded newborn screening by LC-MS/MS is not a reliable marker for ornithine transcarbamylase deficiency [J]. **J Pharm Biomed Anal**, 2009, 49 (5): 1292-1295. DOI: 10.1016/j.jpba.2009.03.001.
- [28] 周平, 宋元宗, 肖昕, 等. 鸟氨酸氨甲酰基转移酶缺陷病 1 例 [J]. **实用儿科临床杂志**, 2006, 21 (8): 459, 462. DOI: 10.3969/j.issn.1003-515X.2006.08.029.
- ZHOU Ping, SONG Yuanzong, XIAO Xin, et al. A case of ornithine transcarbamylase deficiency [J]. **Journal of Applied Clinical Pediatrics**, 2006, 21 (8): 459, 462. DOI: 10.3969/j.issn.1003-515X.2006.08.029. (in Chinese)
- [29] 龚珠文, 韩连书, 叶军, 等. 多重连接探针扩增技术诊断鸟氨酸氨甲酰基转移酶缺乏症五例 [J]. **中华儿科杂志**, 2016, 54 (6): 437-440. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0578-1310.2016.06.010.
- GONG Zhuwen, HAN Lianshu, YE Jun, et al. Applying multiple probe amplification in the diagnosis of 5 cases with ornithine transcarbamylase deficiency [J]. **Chinese Journal of Pediatrics**, 2016, 54 (6): 437-440. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0578-1310.2016.06.010. (in Chinese)
- [30] SHCHELOCHKOV O A, LI F Y, GERAGHTY M T, et al. High-frequency detection of deletions and variable rearrangements at the ornithine transcarbamylase (OTC) locus by oligonucleotide array CGH [J]. **Mol Genet Metab**, 2009, 96 (3): 97-105. DOI: 10.1016/j.ymgme.2008.11.167.
- [31] ENGEL K, NUOFFER J M, MÜHLHAUSEN C, et al. Analysis of mRNA transcripts improves the success rate of molecular genetic testing in OTC deficiency [J]. **Mol Genet Metab**, 2008, 94 (3): 292-297. DOI: 10.1016/j.ymgme.2008.03.009.
- [32] TAKANASHI J, BARKOVICH A J, CHENG S F, et al. Brain MR imaging in neonatal hyperammonemic encephalopathy resulting from proximal urea cycle disorders [J]. **AJNR Am J Neuroradiol**, 2003, 24 (6): 1184-1187.
- [33] PACHECO-COLÓN I, FRICKE S, VANMETER J, et al. Advances in urea cycle neuroimaging: Proceedings from the 4th International Symposium on

urea cycle disorders, Barcelona, Spain, September 2013[J]. **Mol Genet Metab**,2014,113(1-2):118-126. DOI:10.1016/j.ymgme.2014.05.005.

[34] BACHMANN C. Outcome and survival of 88 patients with urea cycle disorders: a retrospective evaluation [J]. **Eur J Pediatr**,2003,162(6):410-416. DOI: 10.1007/s00431-003-1188-9.

[35] ADAM S, ALMEIDA M F, ASSOUN M, et al. Dietary management of urea cycle disorders; European practice [J]. **Mol Genet Metab**, 2013, 110(4):439-445. DOI: 10.1016/j.ymgme.2013.09.003.

[36] World Health Organization, Food and Agriculture Organization of the United Nations, United Nations University. Protein and amino acid requirements in human nutrition. Report of a joint FAO/WHO/UNU expert consultation (WHO Technical Report Series 935)[R]. Geneva: WHO,2007.

[37] KIM I K, NIEMI A K, 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. DOI:10.1111/petr.12041.

[38] MORIOKA D, KASAHARA M, TAKADA Y, et al. Current role of liver transplantation for the treatment of urea cycle disorders; a review of the worldwide English literature and 13 cases at Kyoto University [J]. **Liver Transpl**, 2005, 11 (11): 1332-1342. DOI:10.1002/lt.20587.

[39] 孙丽莹,朱志军,魏 林,等. 肝移植治疗儿童遗传代谢性疾病 42 例[J]. **中华器官移植杂志**,2017, 38(6):337-342. DOI:10.3760/cma.j.issn.0254-1785.2017.06.004.

SUN Liying, ZHU Zhijun, WEI Lin, et al. Pediatric liver transplantation for metabolic liver diseases report of 42 children [J]. **Chinese Journal of Organ Transplantation**,2017,38(6):337-342. DOI:10.3760/cma.j.issn.0254-1785.2017.06.004. (in Chinese)

[40] BUSUTTLIL A A, GOSS J A, SEU P, et al. The role of orthotopic liver transplantation in the treatment of ornithine transcarbamylase deficiency [J]. **Liver Transpl Surg**,1998,4(5):350-354. DOI:10.1002/lt.500040504.

[41] KRIVITZKY L, BABIKIAN T, LEE H S, et al. Intellectual, adaptive, and behavioral functioning in children with urea cycle disorders[J]. **Pediatr Res**, 2009, 66 (1): 96-101. DOI: 10.1203/PDR.0b013e3181a27a16.

[本文编辑 沈 敏 刘丽娜]

· 学术动态 ·

刘冲研究员团队揭示原癌状态和细胞身份共同决定胶质瘤细胞对胰岛素样生长因子 1 受体靶向治疗的敏感性

2020 年 10 月 1 日,刘冲研究员团队在《先进科学》(*Advanced Science*)在线发表了题为“Oncogenic state and cell identity combinatorially dictate the susceptibility of cells within glioma development hierarchy to IGF1R targeting”的研究论文(<http://dx.doi.org/10.1002/adv.202001724>)。该研究通过以神经干细胞(NSC)或少突胶质细胞前体细胞(OPC)为胶质瘤细胞起源的小鼠原发胶质瘤遗传学模型,证明了在胶质瘤的发育层级中,原癌状态和细胞身份将共同决定细胞对胰岛素样生长因子 1 受体(IGF1R)敲除的敏感性。IGF1R 的敲除只会选择性地影响突变的和恶性转化的 OPC,而不会影响正常的 OPC 以及突变的 NSC。研究人员认为这是由于原癌突变改变了 OPC 的细胞内信号网络,使其生长更加依赖于 IGF1R 缘故。同时,研究人员开发了新一代可以穿透血脑屏障的、适合口服给药的 IGF1R 抑制剂用于抑制脑中胶质瘤细胞生长。

田安好博士研究生、康博助理研究员、李百周副主任医师为论文共同第一作者。研究工作获得国家重点研发计划、国家自然科学基金等支持。