

遗传代谢病导致高氨血症的相关机制及临床处理

刁呈明

[中图分类号] R589

[文献标识码] A

遗传代谢病是因维持机体正常代谢所必须的某种酶、运载蛋白、膜或受体等的编码基因发生突变,使其编码的产物功能发生改变,而出现相应的病理和临床症状的一类疾病。它涉及氨基酸、有机酸、脂肪酸、尿素、碳水化合物、醇、金属等多种物质代谢的异常而致病。其种类繁多,大多为单基因遗传病,目前已报道的有 500 余种,是人类疾病中病种最多的一类疾病,可以发生在任何年龄段的人群,但是以儿童较为多见。虽然单一病种患病率低,但总体发生率较高,据报道群体患病率高达 1/100 以上^[1,2]。

其中,鸟氨酸氨甲酰基转移酶缺乏症、氨甲酰磷酸合成酶缺乏症、精氨酸血症、丙酸血症、甲基丙二酸血症、高血氨高胰岛素综合征等遗传代谢病有着共同的临床表现——高氨血症,其中一些导致高氨血症的机制已经明确,另外一些存在争议,针对不同机制导致的高氨血症的处理方法也不尽相同,我们暂且将导致高氨血症的遗传代谢病分为以下 3 类:①尿素循环异常的遗传代谢病,包括氨甲酰磷酸合成酶缺乏症、精氨酸血症等;②有机酸代谢异常的遗传代谢病,包括丙酸血症、甲基丙二酸血症等;③糖代谢异常的遗传代谢病,包括高血氨高胰岛素综合征等。

一、尿素循环异常的遗传代谢病

在正常生理情况下,血氨的来源与去路保持动态平衡,而氨在肝中合成尿素是维持这种平衡的关键。多种原因,如肝功能严重损伤或尿素合成相关酶的遗传性缺陷等,均可导致尿素合成发生障碍,使血氨浓度升高,称为高氨血症。常见的临床症状包括呕吐、厌食、间歇性共济失调、嗜睡甚至昏迷等。

尿素循环主要包括以下 5 个步骤:① NH_3 、 CO_2 和 ATP 缩合生成氨甲酰基磷酸;②氨基甲酰磷酸与鸟氨酸反应生成瓜氨酸;③瓜氨酸与天冬氨酸反应生成精氨酸代琥珀酸;④精氨酸代琥珀酸裂解成精氨酸与延

胡索酸;⑤精氨酸水解释放尿素并再生成鸟氨酸。

上述尿素循环步骤中及其他次要步骤中重要的酶功能异常,如瓜氨酸血症 I 型、瓜氨酸血症 II 型、精氨酸血症、鸟氨酸氨甲酰基转移酶缺乏症、氨甲酰磷酸合成酶缺乏症、N-谷氨酸合成酶缺乏症、HHH 综合征、精氨酸代琥珀酸血症、高鸟氨酸血症等,都会引起尿素循环的异常,都会使血氨的浓度升高,因为氨参与了尿素循环的起始步骤^[3]。

这类患者有高氨血症的同时还伴有谷氨酰胺和丙氨酸的升高,其具体机制和氨的运输转移相关,氨通过两条路径从肌肉和大脑中转移到肝脏进行代谢,其中一条是氨通过丙氨酸-葡萄糖循环,从肌肉转运到肝脏,具体机制见图 1。如果肝中尿素循环异常,会导致谷氨酸的蓄积,从而影响丙氨酸和 α -酮戊二酸生成丙酮酸、谷氨酸,进而造成了丙氨酸的蓄积,所以这类患者有高氨血症的同时会伴有丙氨酸的升高。另外在脑与肌肉等组织内生成的氨与谷氨酸在谷氨酰胺合成酶的催化下合成谷氨酰胺,并由血液运往肝脏或肾脏,再经由谷氨酰胺酶水解成谷氨酸及氨,氨再进行下一步代谢。如果肝脏中的尿素循环异常,氨就不能正常的进行代谢,造成了谷氨酰胺的蓄积,这就解释了此类患者有高氨血症的同时为什么会伴有谷氨酰胺水平的升高。

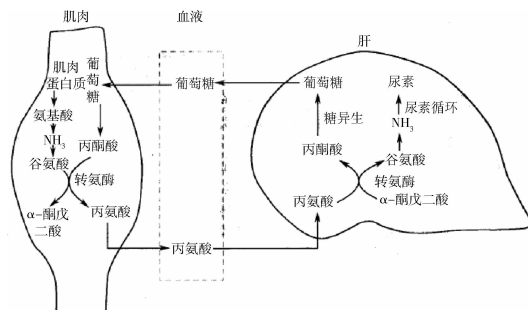


图 1 丙氨酸-葡萄糖循环

对于尿素循环异常造成的高氨血症,临床处理包括几个方面:限制氨基酸的摄入,排氮药物的使用,透

析,促进尿素循环药物的使用,肝移植^[4,5]。因为氨是来源于氨基酸的代谢,所以限制氨基酸的摄入就限制了氨的来源,但是氨基酸又是生命活动的必需物质,所以推荐此类患者总蛋白摄入量为:婴儿期 $\geq 1.5\text{g}/(\text{kg} \cdot \text{d})$,学龄前期 $1.2 \sim 1.5\text{g}/(\text{kg} \cdot \text{d})$,学龄期 $1.0\text{g}/(\text{kg} \cdot \text{d})$,青春期及以后 $<0.5\text{g}/(\text{kg} \cdot \text{d})$,急性期可以使用必需氨基酸混合物 $0.7\text{g}/(\text{kg} \cdot \text{d})$ 。目前应用较多的排氮药物为苯甲酸钠、丁酸苯酯,剂量为 $250 \sim 500\text{mg}/(\text{kg} \cdot \text{d})$,以前苯乙酸盐也有使用,现在逐渐被丁酸苯酯所代替,急性期可以使用冲击剂量。如果排氮药物效果不佳,可以使用血液透析来治疗高氨血症。精氨酸应用于此类患者主要不是因为精氨酸水平偏低需要补充,而是希望通过补充精氨酸来促进尿素循环,一般剂量 $\leq 700\text{mg}/(\text{kg} \cdot \text{d})$,能改善血氨的代谢情况,当然精氨酸血症的患者不宜使用精氨酸,可以考虑使用瓜氨酸。因为尿素循环是在肝脏中进行的,所以肝移植也不失为一种治疗手段,目前肝移植已经越来越广泛的被尝试应用,改善了尿素循环的同时治疗了高氨血症。

二、有机酸代谢异常的遗传代谢病

有机酸代谢异常的遗传代谢病也会导致高氨血症,但其特点不同于上述尿素循环异常的遗传代谢病导致的高氨血症。为了方便阐述,笔者以丙酸血症为例进行讨论。

以前大多数研究者的观点认为丙酸血症造成的高氨血症是有机酸血症抑制了尿素循环中氨甲酰基磷酸合成酶的活性,而引起的血氨升高。氨甲酰基磷酸合成酶在尿素循环起始步骤中催化 NH_3 、 CO_2 和ATP缩合生成氨甲酰基磷酸,N-乙酰基谷氨酸是氨甲酰基磷酸合成酶的变构激活剂。研究发现在丙酸血症中过多的丙酰基辅酶A和乙酰基辅酶A竞争与谷氨酸合成了N-丙酰基谷氨酸,而减少了N-乙酰基谷氨酸的生成,从而降低了氨甲酰基磷酸合成酶的活性^[6]。但是临床大量证据证明,在丙酸血症的患者中丙氨酸和谷氨酰胺的水平是不高的甚至是降低的,这点不同于尿素循环异常的遗传代谢病导致的高氨血症。所以有研究者又提出了以下的可能机制,具体见图2^[7]。

正常情况下,丙酰基辅酶A在丙酰基辅酶A羧化酶的作用下羧化成D-甲基丙二酰基辅酶A,在甲基丙二酰基辅酶A异构酶和变位酶的作用下进一步代谢成琥珀酰基辅酶A进入三羧酸循环参与能量代谢。在丙酸血症患者中,丙酰基辅酶A蓄积和草酰基乙酸过度生成甲基枸橼酸,造成了草酰基乙酸减少,丙酸血症

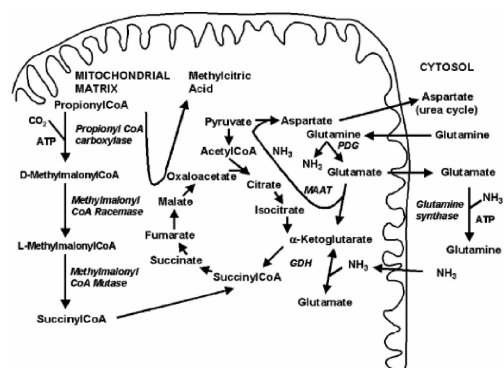


图2 丙酸血症中血氨的代谢

GDH. 谷氨酸脱氢酶;MAAT. 线粒体天门冬氨酸转移酶;PDG. 磷酸依赖性谷氨酰胺酶

患者的琥珀酰基辅酶A生成也减少,这样草酰基乙酸减少和琥珀酰基辅酶A减少同时作用影响了三羧酸循环的顺利进行,所以减低了 α -酮戊二酸的浓度,所以就动员了谷氨酸和谷氨酰胺转化成 α -酮戊二酸,在谷氨酸和谷氨酰胺转化成 α -酮戊二酸的同时,生成了过多的氨。这就解释了有机酸血症中高氨血症的发病机制,同时也解释了为什么有机酸血症的丙氨酸和谷氨酰胺的水平是不高的甚至是降低的。

了解高氨血症的发病机制后就不难理解此类患者的临床处理方法了,这里不对有机酸血症的其他治疗再做赘述,只针对目前存在争议的有机酸血症的高氨血症的治疗做出讨论。如果按上述第一种机制考虑治疗,可以使用排氮药物苯甲酸钠等,同时也可使用N-氨甲酰基谷氨酸,N-氨甲酰基谷氨酸为N-乙酰基谷氨酸类似物,同样可以作为氨甲酰基磷酸合成酶的变构激活剂^[8,9]。如果按照上述第二种机制考虑治疗,应用N-氨甲酰基谷氨酸是没有意义的,目前针对N-氨甲酰基谷氨酸治疗有机酸血症的高氨血症效果还存在争议,同时排氮药物苯甲酸钠也要慎用,因为这类药物是通过结合氨的前体谷氨酰胺起作用的,这类患者谷氨酰胺的水平正常或已经偏低,不宜再使用^[7,10]。当然,不论从哪种机制考虑治疗,血液透析可以使用,肝移植对治疗此类患者的高氨血症也有一定帮助。

三、糖代谢异常的遗传代谢病

这类患者会有胰岛素的升高,血糖降低以及血氨的轻度升高,可以称为高血氨高胰岛素综合征。患者多在出生后不久发病,由于高氨血症的程度比较轻微,所以患者没有神经方面的症状,控制患者的蛋白质摄入量尤其是亮氨酸的摄入量可以使部分患者的

血糖得到较好的控制,但是有的患者要服用二氮嗪治疗。致病原因为谷氨酸脱氢酶过度激活作用。

谷氨酸脱氢酶催化谷氨酸转变成 α -酮戊二酸和氨, α -酮戊二酸然后又参与三羧酸循环产生大量的 ATP,而刺激胰岛素的分泌。GTP 是 GDH 的变构抑制剂,ADP 和亮氨酸是 GDH 的变构激活剂。具体机制见图 3^[11]。

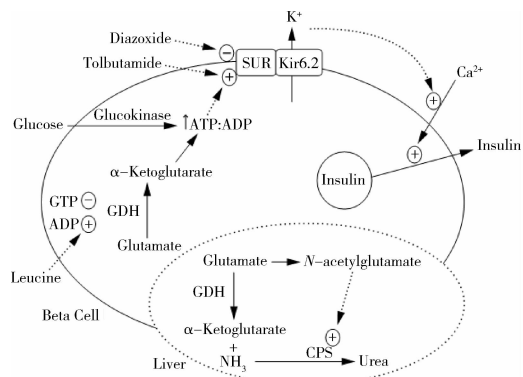


图 3 高血氨高胰岛素综合征发病机制

这类患者多见于摄入过多的蛋白质,尤其是亮氨酸后临床症状较为明显,因为高氨血症的程度比较轻微,患者没有神经方面的症状,所以这类患者的高氨血症无需特殊治疗,在控制了亮氨酸摄入量后能明显改善高氨血症,同时低血糖症状也得以改善^[12]。

根据导致高氨血症的遗传代谢病发病机制的不同,对其进行适当的分类后,能够对导致高氨血症的机制有更清楚的认识,为患者的临床治疗奠定了坚实的理论基础,掌握临床治疗当中的共性及差异化的部分,有的放矢地为今后的临床工作积累更多的经验。当然希望更多的研究者针对有机酸代谢异常造成的高氨血症提出自己的观点,无论是基于基础研究或是临床研究的相关数据得出结论,对于笔者今后的工作都是有帮助的,因为这类疾病发生率相对较低,需要大家的共同努力解决学术界目前尚存在争议的问题,为这类患者提供更加合理科学的治疗方案。

参考文献

- 1 Cakir B, Tekkam M, Kosehan D, *et al*. Inborn errors of metabolism presenting in childhood[J]. *Neuroimaging*, 2011,21(3):306
- 2 Sahai I, Zytowicz T, Rao Kothuri S, *et al*. Neonatal screening for inborn errors of metabolism using tandem mass spectrometry: experience of the pilot study in Andhra Pradesh, India[J]. *Indian Pediatr*, 2011,78(8):953-960
- 3 Ono H, Suto T, Kinoshita Y, *et al*. A case of carbamoyl phosphate synthetase 1 deficiency presenting symptoms at one month of age[J]. *Brain Dev*, 2009,31(10):779-781
- 4 Enns GM, Berry SA, Berry GT, *et al*. Survival after treatment with phenylacetate and benzoate for urea-cycle disorders[J]. *N Engl J Med*, 2007,356(22):2282-2292
- 5 Gessler P, Buchal P, Schwenk HU, *et al*. Favourable long-term outcome after immediate treatment of neonatal hyperammonemia due to N-acetylglutamate synthase deficiency[J]. *Eur J Pediatr*, 2010,169(2):197-199
- 6 Coude FX, Sweetman L, Nyhan WL. Inhibition by propionyl-coenzyme A of N-acetylglutamate synthetase in rat liver mitochondria. A possible explanation for hyperammonemia in propionic and methylmalonic acidemia[J]. *J Clin Invest*, 1979,64(6):1544-1551
- 7 Filipowicz HR, Ernst SL, Ashurst CL, *et al*. Metabolic changes associated with hyperammonemia in patients with propionic acidemia[J]. *Mol Genet Metab*, 2006, 88(2):123-130
- 8 Gebhardt B, Vlaho S, Fischer D, *et al*. N-carbamylglutamate enhances ammonia detoxification in a patient with decompensated methylmalonic aciduria[J]. *Mol Genet Metab*, 2003, 79(4):303-304
- 9 Ah Mew N, McCarter R, Daikhin Y, *et al*. N-carbamylglutamate augments ureagenesis and reduces ammonia and glutamine in propionic acidemia[J]. *Pediatrics*, 2010,126(1):e208-214
- 10 Al-Hassnan ZN, Boyadjev SA, Praphanphoj V, *et al*. The relationship of plasma glutamine to ammonium and of glycine to acid-base balance in propionic acidemia[J]. *J Inher Metab Dis*, 2003,26(1):89-91
- 11 Stanley CA. Hyperinsulinism/hyperammonemia syndrome: insights into the regulatory role of glutamate dehydrogenase in ammonia metabolism[J]. *Mol Genet Met*, 2004,81:45-51
- 12 Diao C, Chen S, Xiao X, *et al*. Two unrelated Chinese patients with hyperinsulinism/hyperammonemia (HI/HA) syndrome due to mutations in glutamate dehydrogenase gene[J]. *J Pediatr Endocrinol Metab*, 2010,23(7):733-738

(收稿日期:2014-01-18)

(修回日期:2014-02-01)

(上接第 3 页)

- 21 牟静. 倦怠治疗对中青年男性 2 型糖尿病患者糖代谢控制及慢性并发症的影响[J]. *齐鲁护理杂志*, 2011,17(10):5-7
- 22 黄令一, 李爱平, 伍丽霞. 抗焦虑抑郁药物对 II 型糖尿病合并焦虑抑郁状态代谢控制的影响[J]. *西部医学*, 2012,24(8):1605-1606
- 23 乐岭, 夏邦顺, 赵林双, 等. 改变服药方式对糖尿病代谢控制的影响[J]. *临床内科杂志*, 2003,20(4):222
- 24 刘付贞, 陈文璞. 胰岛素泵和多次皮下胰岛素注射对老年 2 型糖尿病患者糖脂代谢控制的对比研究[J]. *中国现代医学杂志*, 2007,17(12):1486-1488

- 25 章晓燕, 钟远, 胡廷军. 上海市老年 2 型糖尿病患者代谢控制现状[J]. *中国老年学杂志*, 2009,29(8):1009-1010
- 26 杨黛稚, 林少达, 梁干雄, 等. 广东省 1461 例 1 型糖尿病患者代谢控制现状[J]. *中华糖尿病杂志*, 2012,4(S):84
- 27 林硕, 胡丽, 李晓峰, 等. “城中村”石牌社区 50 岁以上人群糖尿病患病及代谢控制状况[J]. *实用医学杂志*, 2013,29(5):820-822
- 28 杨露, 陆建灿, 丁长花, 等. 门诊 2 型糖尿病患者 374 例代谢控制现状[J]. *第二军医大学学报*, 2013,34(2):177-183

(收稿日期:2014-01-12)

(修回日期:2014-01-20)