

## 精氨酸酶缺乏症

【摘要】 文章介绍了精氨酸酶缺乏症的病因、流行病学、临床表现、辅助检查、诊断和治疗。

【关键词】 精氨酸酶缺乏症;病因;流行病学;临床表现;辅助检查;诊断;治疗

【中图分类号】 R58 【文献标识码】 A

【文章编号】 1672-7185(2020)08-0032-02 doi:10.3969/j.issn.1672-7185.2020.08.013

### 1 病因和流行病学

精氨酸酶1是尿素循环中最后一步发挥作用的水解酶,将精氨酸水解为鸟氨酸和尿素。编码精氨酸酶1的ARG1基因突变是导致精氨酸酶缺乏症的病因。

ARG1基因长约11.1 kb,包含8个外显子,编码含322个氨基酸蛋白,主要在肝脏及红细胞中表达。基因突变后形成的精氨酸酶1不能将精氨酸水解为鸟氨酸和尿素,导致尿素循环中断,氨不能形成尿素排出体外,高氨血症导致肝脏损害和脑病。与其他尿素循环障碍疾病相比,精氨酸血症患者中高氨血症程度相对较轻,原因可能与精氨酸酶1的同分异构体精氨酸酶2的代偿作用有关。精氨酸及其代谢产物可能在本病的神经系统损害中起着重要的作用。

精氨酸在中枢神经系统中是合成瓜氨酸的底物。该反应由一氧化氮合酶催化,在生成瓜氨酸的同时会产生一氧化氮,该反应正常情况下与精氨酸酶作用相互抑制,在精氨酸酶缺乏的情况下,一氧化氮生成增多,造成对细胞的损伤。另一方面,精氨酸可通过转氨基、脱羧基、乙酰化等作用生成一系列胍基化合物,如高精氨酸、N-乙酰精氨酸、 $\alpha$ -酮基- $\delta$ -胍戊酸等。已发现胍基化合物在患者血清、脑脊液等处水平升高, $\alpha$ -酮基- $\delta$ -胍戊酸等

可抑制神经递质 $\gamma$ -氨基丁胺的作用,有促进惊厥发生的作用,一些胍基化合物可抑制转酮醇酶的活性,从而导致脱髓鞘改变,表现为上运动神经元体征。

精氨酸酶缺乏症在美国的新生儿发病率为1/1 000 000~1/300 000。在亚洲临国日本的发病率约为1/350 000。而我国尚无相关流行病学调查报告。

### 2 临床表现

精氨酸酶缺乏症典型的临床表现为进行性痉挛性瘫痪、认知能力的退化、身材矮小。它与其他类型的尿素循环障碍临床表现不同,高氨血症较为少见或表现往往比较轻微,新生儿期发病的病例少见报道。婴儿很少出现严重的高氨血症或高氨血症昏迷,但也会因高蛋白饮食或感染或禁食等应激状态导致严重的高氨血症,从而出现烦躁不安、嗜睡、拒绝进食、呼吸困难、运动障碍、呕吐甚至昏迷等症状。幼儿出现恶心、呕吐、吞咽困难、动作笨拙、易跌倒等症状。如未经及时诊断和治疗,症状则进行性加重,出现痉挛性瘫痪、昏迷、惊厥、精神和生长发育迟滞等症状。超过一半的患儿有癫痫发作,可不伴有高氨血症。大部分表现为强直阵挛发作,但也可表现为单纯局灶性癫痫、复杂局灶性癫痫、全身性强直、失神发作,甚至癫痫持续状态。

时予以包括血浆治疗或依库珠单抗的预防性治疗。需要特别注意的是,活体亲属供肾时,需基因检测证实供者不存在相同基因突变。

(下载网址:<http://www.nhc.gov.cn/zyygj/s76>

59/201902/61d06b4916c348e0810ce1fceb844333.shtml)

(下载日期:2020-02-14)

该病神经系统外的表现罕见, 主要影响肝脏。肝脏损伤可表现为轻度的肝细胞损伤, 甚至凝血功能异常、急性肝衰竭。肝内胆汁淤积导致新生儿期黄疸、肝大、肝纤维化。脊柱的畸形, 比如侧弯和前弯, 可能与肌肉的痉挛状态有关。

### 3 辅助检查

常规检查: 血生化主要以转氨酶升高为主要表现, 凝血功能显示凝血时间延长, 血氨多数为轻度至中度升高, 急性高氨血症少见。

血氨基酸筛查: 精氨酸水平明显升高, 一般升高正常高限的3倍以上高度提示为本病。

尿液有机酸筛查: 可检测到乳清酸水平升高。

脑脊液氨基酸检测: 精氨酸水平升高。

酶活性检测: 红细胞内精氨酸酶活性明显降低, 多数小于正常人1%。

基因检测: 该病的致病基因为ARG1, 突变包括错义突变、缺失、插入以及剪切突变, 其中最主要为错义突变。

脑电图检查: 约>50%的患儿脑电图提示背景活动的减慢以及癫痫样波的活动, 但非特异性改变。

头颅磁共振(MRI): 亦无特异性改变, 部分可表现为大脑皮质、小脑萎缩, 弥漫性脑水肿, 局部缺血坏死等。

肝脏组织病理学: 肝细胞肿大、肝纤维化、肝细胞脂肪变性、肝细胞内糖原累积。

### 4 诊断

根据患者的症状, 如身材矮小、四肢进行性痉挛性瘫痪、认知功能落后或高氨血症表现(呕吐、嗜睡), 可怀疑本病。血氨是检测精氨酸酶缺乏症等尿素循环障碍的关键线索。精氨酸升高, 其中精氨酸水平高于正常3倍以上可提示本病。精氨酸与鸟氨酸比值可作为诊断精氨酸缺乏症的重要依据, 比值>0.8, 提示精氨酸酶缺乏症。精氨酸酶活性测定是诊断精氨酸酶缺乏症的重要依据。而红细胞精氨酸酶测试和ARG1基因分子检测是本病诊断的金标准。

### 5 鉴别诊断

需要鉴别诊断的疾病包括可引起高氨血症的

其他尿素循环障碍性疾病、痉挛性脑瘫、瑞氏综合征。与其他尿素循环障碍疾病相比, 高精氨酸血症发病年龄相对较晚, 临床症状相对较轻, 急性高氨血症少见。

### 6 治疗

精氨酸血症是尿素循环中治疗效果较差的一种类型, 和其他引起高氨血症的尿素代谢障碍疾病一样, 降低血氨浓度, 避免精氨酸摄入是治疗的关键。

饮食疗法: 饮食疗法是治疗的关键。对精氨酸血症的患儿, 应限制蛋白质摄入, 以糖类和脂肪为主, 给予低精氨酸饮食, 从而减少氮的摄入和分解代谢。但也注意适当补充不含精氨酸富含支链氨基酸的特殊氨基酸粉和天然蛋白。氨基酸粉一般为0.7g/(kg·d)。蛋白质的推荐摄入量: 1~3个月为1.25~2.20 g/(kg·d); 3~6个月为1.15~2.20 g/(kg·d); 6~12个月量为0.9~1.6 g/(kg·d); 1~4岁为8~12 g/d。通过饮食疗法, 血精氨酸水平维持在正常水平, 减缓和阻止疾病发展, 改善患儿的神经系统症状如痉挛状态、行为语言能力等。

高氨血症: 急性高氨血症较为少见。一般由禁食、感染、蛋白质负荷、手术或应激等因素引起。一旦出现, 应积极治疗, 采取禁蛋白质、高热量饮食的持续补充, 促进氮的排泄等措施。如上述措施无效, 可采用血液透析治疗, 迅速降低血氨浓度。

增加氮的旁路代谢: 患儿血氨较高时, 可应用氮清除剂(苯甲酸钠和苯丁酸钠), 使得内源性氮以马尿酸和苯乙酰谷氨酰胺的形式从尿中排出, 从而促进氮排泄。苯甲酸钠一般用药剂量为250 mg/(kg·d), 苯乙酸钠500 mg/(kg·d), 血氨水平应控制在<60 μmol/L。

对症治疗: 给予抗癫痫药物控制抽搐, 物理治疗帮助肢体功能恢复。

其他: 肝移植、干细胞移植、基因疗法等尚处在研究阶段。

(下载网址: <http://www.nhc.gov.cn/zyygj/s7659/201902/61d06b4916c348e0810ce1fceb844333.shtml>)

(下载日期: 2020-02-14)