

迟发型鸟氨酸氨甲酰基转移酶缺乏症： 1例女性患儿报告及文献回顾

黄翼龙, 刘运广*, 韦爱伯

右江民族医学院附属医院儿科, 广西 百色

收稿日期: 2025年6月2日; 录用日期: 2025年6月25日; 发布日期: 2025年7月1日

摘要

鸟氨酸氨甲酰基转移酶缺乏症(Ornithine Transcarbamylase Deficiency, OTCD)是尿素循环障碍中最常见的X连锁隐性遗传病。该病因高氨血症引发进行性脑损伤及肝功能异常, 临床表现存在显著个体差异。本文报告1例2岁6个月女性迟发型患儿, 以反复呕吐、性格改变及肝功能异常为特征表现, 经血浆氨检测、串联质谱、基因测序确诊为OTCD。通过低蛋白饮食、降氨治疗及后续肝移植干预, 患儿病情得到有效控制。本病例提示, 对于不明原因呕吐伴高氨血症的婴幼儿, 需高度警惕尿素循环障碍可能, 早期开展血氨筛查及基因检测有助于及时诊断。本研究通过病例分析结合文献复习, 为临床识别及管理OTCD提供参考。

关键词

鸟氨酸氨甲酰基转移酶缺乏症, 高氨血症, 肝移植, 基因治疗

Late-Onset Ornithine Transcarbamylase Deficiency: A Case Report of a Female Pediatric Patient and Literature Review

Yilong Huang, Yunguang Liu*, Aibo Wei

Department of Pediatrics, Affiliated Hospital of Youjiang Medical University for Nationalities, Baise Guangxi

Received: Jun. 2nd, 2025; accepted: Jun. 25th, 2025; published: Jul. 1st, 2025

Abstract

Ornithine Transcarbamylase Deficiency (OTCD), the most prevalent X-linked recessive disorder in urea cycle defects, induces progressive neurological damage and hepatic dysfunction through hy-

*通讯作者。

文章引用: 黄翼龙, 刘运广, 韦爱伯. 迟发型鸟氨酸氨甲酰基转移酶缺乏症: 1例女性患儿报告及文献回顾[J]. 亚洲儿科病例研究, 2025, 13(1): 1-4. DOI: 10.12677/acrp.2025.131001

perammonemia, with marked individual variations in clinical manifestations. This study presents a 2-year-and-6-month-old female patient with late-onset OTCD, characterized by recurrent vomiting, personality changes, and abnormal liver function. Diagnosis was confirmed through plasma ammonia measurement, tandem mass spectrometry, and genetic sequencing. Effective management was achieved via low-protein diet, ammonia-lowering therapy, and subsequent liver transplantation. This case underscores the necessity of suspecting urea cycle disorders in infants with unexplained vomiting accompanied by hyperammonemia, emphasizing that early plasma ammonia screening and genetic testing are crucial for timely diagnosis. Through comprehensive case analysis and literature review, this study provides clinical insights for the identification and management of OTCD.

Keywords

Ornithine Transcarbamylase Deficiency (OTCD), Hyperammonemia, Liver Transplantation, Gene Therapy

Copyright © 2025 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

鸟氨酸氨甲酰基转移酶(Ornithine Transcarbamylase, OTC)缺乏症是尿素循环障碍中最常见的疾病,由OTC 基因突变导致氨代谢异常,引起高氨血症及多系统损害。该病多为 X 连锁隐性遗传,男性多见,女性携带者可因 X 染色体失活偏移出现症状。本文报道一例女性迟发型 OTC 缺乏症病例,结合文献探讨其临床特点及诊疗策略。

2. 病例介绍

2.1. 病史与临床表现

患儿女,2岁6月,因“反复呕吐1月余”收治于右江民族医学院附属医院儿科。呕吐为非喷射性胃内容物,伴夜间睡眠障碍及性格改变。无发热、抽搐或意识障碍。既往体健,生长发育正常。入院查体:T36.8℃,P100次/分,R23次/分,体重10.8Kg,身高84cm,血压115/56mmHg。发育正常,营养中等,神清,反应可,正常病容,检查合作,皮肤粘膜稍干,无苍白、黄染,弹性可,无皮疹及皮下出血点,浅表淋巴结未及肿大。头颅无畸形,两侧对称,结膜无充血,哭时有泪,眼眶无凹陷,两侧瞳孔等大等圆、直径3mm,对光反射灵敏。唇红,咽充血,颈软,无抵抗,三凹征阴性,双肺呼吸音粗,未闻及干湿啰音,心率100次/分,心音有力,律齐,未闻及心脏杂音。腹部平软,无压痛及反跳痛,未触及腹部包块,肝脾肋下未触及,移动性浊音阴性,肠鸣音正常,3次/分钟。四肢肌张力正常,生理反射存在,病理征未引出。

2.2. 实验室与影像学检查

入院辅助检查:谷丙转氨酶(ALT)1028 U/L↑,谷草转氨酶(AST)434 U/L↑,血氨285.6 μmol/L↑;凝血功能异常(PT 22.0 s↑);血浆氨:285.6 μmol/L↑。脑脊液生化[脑脊液]:腺苷脱氨酶:0.40 U/L↓;葡萄糖:3.52 mmol/L;氯:119.70 mmol/L↓;蛋白定量:0.15 g/L;乳酸:2.96 mmol/L↑。影像学:头颅MRI示双侧顶叶脑白质病变(改良 Fazekas 1级)。自身免疫性脑炎检查:阴性。入院后10天行尿液有

机酸分析：乳清酸： $4.97 \text{ mmol} \cdot \text{mol}^{-1}$ 肌酐(参考值 $0.00 \sim 3.50 \text{ mmol} \cdot \text{mol}^{-1}$ 肌酐)。基因检测：全外显子测序发现 OTC 基因(chrX:38260946)c.540+265G>A 杂合剪接突变，母亲验证无变异，符合新发突变。ACMG 评级为致病性(PVS1+PS4+PM2_Supporting)。

2.3. 诊疗经过

患儿因“呕吐、肝功能损害”入院，初步诊断为呕吐查因及肝损伤，入院后予护肝、限制蛋白质摄入、护胃等治疗 14 天后，症状持续进展。实验室筛查提示显著高氨血症及尿乳清酸排泄异常升高，高度怀疑尿素循环障碍。经家属知情同意后转诊至上级医院进一步治疗，后予完善基因检测确诊为 OTC 缺乏症，遂行肝移植，随访得知患儿术后恢复可，血氨降至正常，未见呕吐、精神异常等症状。

3. 讨论

鸟氨酸氨甲酰基转移酶缺乏症(OTCD)作为最常见的 X 连锁隐性遗传性尿素循环障碍，其病理机制源于 OTC 基因突变导致的线粒体基质酶功能缺陷[1]。本病例中，患儿表现为迟发型临床表型(呕吐及性格改变)，尿清酸提示升高，最后经基因检测发现 Xp21.1 位点存在 c.540+265G>A 杂合突变，该变异通过破坏 mRNA 剪接机制导致酶活性完全丧失。从病理机制分析，OTC 作为线粒体基质酶，其功能缺陷直接阻断氨甲酰磷酸与鸟氨酸向瓜氨酸的转化，导致氨甲酰磷酸在线粒体内异常蓄积，引发氨甲酰磷酸过多参与嘧啶合成，最终形成高氨血症 - 乳清酸尿症 - 氮代谢紊乱的恶性循环。OTCD 以血浆氨升高为核心，其水平与症状严重程度相关，根据发病时间不同，分新生儿期起病型和迟发型(发病年龄 $> 28 \text{ d}$)，其临床表现各不一样，表现差异大，如新生儿期表现为拒奶、呕吐、惊厥、昏迷及呼吸衰竭等，迟发型可因感染、高蛋白饮食等诱发急性发作，表现为反复呕吐、意识障碍、精神异常(如幻觉躁狂)、肝功能损害等[2]。OTCD 的急性期治疗以快速降低血氨为核心，采用药物(苯甲酸钠、精氨酸/瓜氨酸)联合连续性肾脏替代疗法，辅以高碳水化合物及脂肪营养支持，严格规避致高氨血症药物。稳定期管理需终身低蛋白饮食(按年龄调整安全摄入量)、持续药物调控血氨水平，以维持代谢稳态并预防神经系统损伤，但最终都是以肝移植为最终根治手段[2][3]。需特别关注的是，在行肝移植治疗时，容易出现漏洞，有报道过患者在接受供肝治疗后发生致死性高氨血症，暴露现行供体筛查对无症状杂合子(尤其低蛋白饮食代偿者)的检测盲区[4]。这种临床教训促使我们建立供体 OTC 基因快速检测流程，但实际操作中仍受限于检测时效性与医疗机构基因检测能力的区域差异。近年来的治疗策略革新揭示了多维度干预的可能性：通过构建他莫昔芬诱导的 OTC 敲除小鼠模型，研究者发现脂质纳米颗粒(LNP)介导的 OTC mRNA 疗法可有效逆转代谢异常并延长生存期，该模型为严重 OTCD 的治疗策略开发提供了重要工具。同时，随着改良 LNP 递送的 mRNA 疗法：如人源化 LNP 改良技术(hOTC mRNA/HMT)及新型腺相关病毒(AAV)载体基因治疗技术的临床研究进展，这些新兴的 mRNA 技术能作为潜在终身疗法或肝移植前的过渡方案[5][6]。此外，Laemmle [7]等通过患者来源的人诱导多能干细胞(human induced pluripotent stem cells, hiPSCs)肝类器官模型，发现 OTC 缺陷细胞存在水通道蛋白 9(aquaporin 9, AQP9)表达下调现象，强制共表达 OTC 与 AQP9 使尿素生成提升，该模型为 OTCD 的基因型 - 表型关联研究及靶向治疗开发提供了重要平台。这些发现修正了既往单纯关注酶活性恢复的治疗策略，包括分子伴侣辅助折叠(如 Hsp60 调控)、自噬通路激活(Tat-Beclin-1 肽能使尿嘧啶酸降低)及代谢调控(SIRT3 激活剂通过去乙酰化恢复 OTC 活性，促进尿素循环)，这些都为开发代谢 - 基因联合疗法提供了理论依据[8]-[10]。2025 年，Musunuru [11]等人在《新英格兰医学杂志》发表了里程碑式研究，他们首次成功地对一名 6 月龄的氨甲酰磷酸合成酶 1 缺乏症(Carbamoyl Phosphate Synthetase 1 Deficiency, CPS1D)患儿实施了个体化体内基因编辑疗法，取得了显著疗效。尽管 CPS1D 与 OTCD 在致病基因与具体代谢环节上存在差异，但二者同属严重尿素循环障碍性疾病，其核心

病理生理学和潜在治疗策略可能具有高度相似性。该研究的成功提供了重要的先行范例和实践经验，预示着针对 OTCD 的基因治疗在未来具有广阔前景。然而，基因治疗领域仍存在重重障碍，例如 Sacchetto [12]等人发现工程化 U1 snRNA 在人类细胞中因隐性剪接位点竞争失效，这一发现迫使我们重新设计靶向 TIA1 结合的调控策略，这种基础研究向临床转化的曲折过程，深刻反映了遗传代谢病治疗体系建设的复杂性。

4. 结论

OTCD 患者临床表现隐匿，易误诊为胃肠炎或脑炎。此病例强调，在儿科患者出现不明原因呕吐伴高氨血症及肝损伤的患儿，应考虑有尿素循环障碍。入院后 24 小时内应完成关键诊断检查，包括血液氨测试和尿有机酸分析。早期实施串联质谱筛查可以显著减少诊断延迟。基因检测不仅能够识别 OTC 基因中的致病变异(本研究中检测到 c.540+265G>A 突变)，还为家庭遗传咨询提供了重要信息。随着基因治疗技术的快速发展，针对 OTCD 的基因治疗已进入临床试验阶段，有望为患者提供更为根本的治疗选择，但其最终治愈目前仍需依赖肝移植实现。

伦理审查声明

我院已对该病例资料的收集和使用进行了必要的伦理审查。

参考文献

- [1] Brassier, A., Gobin, S., Arnoux, J.B., Valayannopoulos, V., Habarou, F., Kossorotoff, M., *et al.* (2015) Long-Term Outcomes in Ornithine Transcarbamylase Deficiency: A Series of 90 Patients. *Orphanet Journal of Rare Diseases*, **10**, Article No. 58. <https://doi.org/10.1186/s13023-015-0266-1>
- [2] 孔元原, 韩连书, 杨艳玲, 等. 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.
- [3] 郝虎. 鸟氨酸氨甲酰转移酶缺乏症诊断与治疗[J]. 中国实用儿科杂志, 2021, 36(10): 744-748.
- [4] Mukhtar, A., Dabbous, H., El Sayed, R., Aboulfetouh, F., Bahaa, M., Abdelaal, A., *et al.* (2013) A Novel Mutation of the Ornithine Transcarbamylase Gene Leading to Fatal Hyperammonemia in a Liver Transplant Recipient. *American Journal of Transplantation*, **13**, 1084-1087. <https://doi.org/10.1111/ajt.12146>
- [5] Berraondo, P., Martini, P.G.V., Avila, M.A. and Fontanellas, A. (2019) Messenger RNA Therapy for Rare Genetic Metabolic Diseases. *Gut*, **68**, 1323-1330. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2019-318269>
- [6] Zhou, J., Liang, S., Yin, L., Frassetto, A., Graham, A., White, R., *et al.* (2025) Characterization of a Novel Conditional Knockout Mouse Model to Assess Efficacy of Mrna Therapy in the Context of Severe OTC Deficiency. *Molecular Therapy*, **33**, 1197-1212. <https://doi.org/10.1016/j.ymthe.2025.01.010>
- [7] Laemmle, A., Poms, M., Hsu, B., Borsuk, M., Rüfenacht, V., Robinson, J., *et al.* (2021) Aquaporin 9 Induction in Human IPSC-Derived Hepatocytes Facilitates Modeling of Ornithine Transcarbamylase Deficiency. *Hepatology*, **76**, 646-659. <https://doi.org/10.1002/hep.32247>
- [8] Soria, L.R., Gurung, S., De Sabbata, G., Perocheau, D.P., De Angelis, A., Bruno, G., *et al.* (2020) Beclin-1-Mediated Activation of Autophagy Improves Proximal and Distal Urea Cycle Disorders. *EMBO Molecular Medicine*, **13**, e13158. <https://doi.org/10.15252/emmm.202013158>
- [9] Hallows, W.C., Yu, W., Smith, B.C., Devires, M.K., Ellinger, J.J., Someya, S., *et al.* (2011) Sirt3 Promotes the Urea Cycle and Fatty Acid Oxidation during Dietary Restriction. *Molecular Cell*, **41**, 139-149. <https://doi.org/10.1016/j.molcel.2011.01.002>
- [10] Horwich, A.L. (2011) Protein Folding in the Cell: An Inside Story. *Nature Medicine*, **17**, 1211-1216. <https://doi.org/10.1038/nm.2468>
- [11] Musunuru, K., Grandinette, S.A., Wang, X., *et al.* (2025) Patient-Specific *in Vivo* Gene Editing to Treat a Rare Genetic Disease. *The New England Journal of Medicine*.
- [12] Sacchetto, C., Peretto, L., Baralle, F., Maestri, I., Tassi, F., Bernardi, F., *et al.* (2021) OTC Intron 4 Variations Mediate Pathogenic Splicing Patterns Caused by the c.386G > A Mutation in Humans and *spf^{ash}* Mice, and Govern Susceptibility to RNA-Based Therapies. *Molecular Medicine*, **27**, Article No. 157. <https://doi.org/10.1186/s10020-021-00418-9>