doi：10.7499/j.issn.1008-8830.2412043

罕见病研究

卡谷氨酸序贯治疗有机酸血症危象3例报告

陈艳艳[1]　程婷婷[1]　尧杰[1]　黄龙光[1]　李秀珍[2]　张文[2]　梁红[1]

（广州医科大学附属妇女儿童医疗中心　1.新生儿科；2.内分泌科，广东广州　510623）

［摘要］病例1：患儿男，19 d，因纳差、少动2周，加重伴反应差3 d就诊。生后5 d出现纳差，反应差，住院发现血氨升高，血小板下降，全基因组遗传分析报告检测 *PCCA* 基因存在1个致病的纯合突变NM-000282.4：c.1834-1835del（p.Arg612AspfsTer44），确诊为丙酸血症。病例2：患儿男，4 d，因生后反应差、吃奶差4 d，发现血氨升高1 d就诊。生后吸吮力弱，反应逐渐变差，血氨>200 μmol/L，*MMUT* 基因存在2个杂合变异：NM_000255.4：c.1677-1G>A，NM_000255.4：ex.5del，甲基丙二酸血症诊断明确。病例3：患儿男，20 d，因吃奶欠佳15 d，发现皮肤出血点8 d就诊，生后5 d逐渐出现喂养困难，12 d发现下肢出血点，血氨551.6 μmol/L，*PCCA* 基因发现2个杂合变异，NM_000282.4：c.1118T>A（p.Met373Lys），NM_000282.4：ex.16-18del，确诊为丙酸血症。前2例患儿分别在持续性血液透析滤过30 h、20 h后使用卡谷氨酸；第3例患儿直接口服卡谷氨酸，未用持续性血液透析滤过，6 h内血氨从551.6 μmol/L降至72.0 μmol/L，下降速度约20~25 μmol/（kg·h），血氨下降速度与前2例相近。卡谷氨酸在3例患儿中疗效确切，未来有望优化有机酸血症的治疗方案。

［中国当代儿科杂志，2025，27（7）：850-853］

［关键词］高氨血症危象；有机酸血症；卡谷氨酸；新生儿

Sequential therapy with carglumic acid in three cases of organic acidemia crisis

CHEN Yan-Yan, CHENG Ting-Ting, YAO Jie, HUANG Long-Guang, LI Xiu-Zhen, ZHANG Wen, LIANG Hong. Department of Neonatology, Women and Children's Medical Center, Guangzhou Medical University, Guangzhou 510623, China (Liang H, Email:lhzzj1108@163.com)

Abstract: Case 1: A 19-day-old male infant presented with poor feeding and decreased activity for 2 weeks, worsening with poor responsiveness for 3 days. At 5 days old, he developed poor feeding and poor responsiveness, was hospitalized, and was found to have elevated blood ammonia and thrombocytopenia. Whole-genome genetic analysis revealed a pathogenic homozygous mutation in the *PCCA* gene, NM-000282.4: c.1834-1835del (p.Arg612AspfsTer44), leading to a diagnosis of propionic acidemia. Case 2: A 4-day-old male infant presented with poor responsiveness and feeding difficulties since birth, with elevated blood ammonia for 1 day. He showed weak sucking and deteriorating responsiveness, with blood ammonia >200 μmol/L. Genetic testing identified two heterozygous mutations in the *MMUT* gene: NM_000255.4: c.1677-1G>A and NM_000255.4: ex.5del, confirming methylmalonic acidemia. Case 3: A 20-day-old male infant presented with poor feeding for 15 days and skin petechiae for 8 days. He developed feeding difficulties at 5 days old and lower limb petechiae at 12 days old, with blood ammonia measured at 551.6 μmol/L. Genetic analysis found two heterozygous mutations in the *PCCA* gene: NM_000282.4: c.1118T>A (p.Met373Lys) and NM_000282.4: ex.16-18del, confirming propionic acidemia. In the first two cases, continuous hemodiafiltration was performed for 30 hours and 20 hours, respectively, before administering carglumic acid. In the third case, carglumic acid was administered orally without continuous hemodiafiltration, resulting in a decrease in blood ammonia from 551.6 μmol/L to 72.0 μmol/L within 6 hours, with a reduction rate of approximately 20-25 μmol/(kg·h), similar to the first two cases. Carglumic acid was effective in all three cases, suggesting it may help optimize future treatment protocols for organic acidemia.

[Chinese Journal of Contemporary Pediatrics, 2025, 27(7): 850-853]

Key words: Hyperammonemia crisis; Organic acidemia; Carglumic acid; Neonate

［收稿日期］2024-12-06；［接受日期］2025-06-05

［作者简介］陈艳艳，女，硕士，主治医师。

［通信作者］梁红，女，主任医师。Email：lhzzj1108@163.com。

1 病例介绍

病例 1：患儿男，19 d，因纳差、少动 2 周，加重伴反应差 3 d 入院。胎龄 37^{+1} 周，顺产出生，Apgar 评分均 10 分，体重 2.7 kg。生后 5 d 出现纳差，吮奶量逐渐减少，入院前 3 d 出现反应差、拒乳。于外院住院发现血氨升高，血小板下降，予精氨酸、左卡尼汀、换血及输注血小板等治疗后，血氨仍反复升高，遂转至我院。入院体格检查：精神反应差，脱水貌，呼吸不规则，面色稍苍白，四肢肌张力低下。辅助检查结果显示代谢性酸中毒，血常规示三系下降，血氨最高 1 500 μmol/L。尿液气相色谱质谱法（gas chromatography mass spectrometry, GC-MS）分析可见大量 3-羟基丙酸，中量甲基柠檬酸。全谱氨基酸分析显示：丙氨酸、天冬酰胺及多种必需氨基酸含量偏低，甘氨酸含量显著升高。血酰基肉碱分析显示 C3 含量显著升高（见表 1）。全基因组遗传分析报告检测到 *PCCA* 基因存在 1 个致病的纯合突变 NM-000282.4：c.1834-1835del（p.Arg612AspfsTer44）。患儿确诊为丙酸血症。

入院评估患儿反应差伴呼吸不规则、浅弱，实验室检查存在代谢性酸中毒，三系下降，血氨 1 550 μmol/L（参考值 10~47 μmol/L），符合高氨血症危象诊断标准。立即启动紧急处理流程，组织筹备持续性血液透析滤过（continuous veno-venous hemodialysis, CVVHD），气管插管呼吸支持，补足液体，适当纠正酸中毒，禁止肠内外蛋白质摄入，给予高能量全胃肠外营养（total parenteral nutrition, TPN）。葡萄糖速度 10 mg/（kg·min）；加用了胰岛素；脂肪乳 2 g/（kg·d），总热卡可达 80 kcal/kg，以抑制内源性蛋白质分解；同时补充脂溶性、水溶性维生素。应用精氨酸 100 mg/（kg·次），q8h，左卡尼丁 100 mg/（kg·次），q12h。因筹备 CVVHD 需要时间，先行换血，血氨有部分下降但很快反弹。实施 CVVHD 后血氨稳步下降，30 h 停用，后口服卡谷氨酸。血氨控制后，精神状态好转，病程中未见抽搐。出院时卡谷氨酸剂量为 50 mg/（kg·d），定期复查血氨维持在 50 μmol/L 左右。生长发育指标良好，8 个月时神经系统检查总分 61 分（年龄理想分≥70 分），Bayley 婴幼儿评估量表显示认知、语言表达、精细运动低于正常水平，粗大运动轻度落后，语言理解是正常水平。

病例 2：患儿男，4 d；因生后反应差、吃奶差 4 d，发现血氨升高 1 d 入院。胎龄 38^{+6} 周，顺产出生，体重 2.5 kg，Apgar 评分均 10 分。生后吸吮力弱，约 5~10 mL/次，间断有吐奶，精神、反应逐渐变差。外院血气分析显示代谢性酸中毒、乳酸增高，血氨>200 μmol/L，给予纠酸、精氨酸、左卡尼丁等治疗，代谢性酸中毒难以纠正，血氨进行性增高，故转至我院。入院体格检查：神志不清，反应差，双上肢间断抽动。皮肤黄染，呼吸不规则，心、肺听诊无异常，腹平软，四肢肢端暖，肌张力低下。入院第 2 天尿 GC-MS 可见极大量甲基苯二酸，中量甲基枸橼酸。血氨基酸分析甘氨酸 498.5 μmol/L，明显升高。血酰基肉碱分析 C3 及 C5-OH（C4DC）含量显著升高（见表 1）。*MMUT* 基因发现 2 个杂合变异：NM_000255.4：c.1677-1G>A，NM_000255.4：ex.5del，甲基丙二酸血症诊断明确。

入院血氨 1 502 μmol/L，评估后考虑高氨血症危象。立即启动紧急处理流程，筹建 CVVHD 小组；无创呼吸支持，纠正酸中毒，限制蛋白质摄入，高能量 TPN，高剂量精氨酸、左卡尼丁，并补充羟钴胺素 1mg qd 肌注。入院 2 h 启动 CVVHD，治疗 20 h 血氨下降至 50 μmol/L 后停止运行。口服卡谷氨酸，开始剂量 100 mg/（kg·d），出院时剂量 50 mg/（kg·d），同时肠内喂养（特殊配方奶粉与天然蛋白奶粉 1 比 1 混合喂养），治疗后血氨水平维持在 19~52 μmol/L。患儿好转，带药出院。出院 1 周后因药物昂贵未继续服用，仅饮食调节，随访期间血氨为 70~92 μmol/L。生后 4.5 个月体检，体重 4.7 kg，营养发育落后，粗大运动落后，语言理解轻度落后。

病例 3：患儿男，20 d。因吃奶欠佳 15 d，发现皮肤出血点 8 d 入院。胎龄 36^{+3} 周，顺产出生，Apgar 评分均 10 分，出生体重 3 kg。生后 5 d 逐渐出现喂养困难，吃奶减少，家长未予重视；12 d 发现下肢出血点逐渐增多，且伴有反复呕吐，20 d 时因反应差、呼吸困难急诊入院。入院体格检查：体重 2.5 kg，反应差，皮肤干燥、欠红润，全身皮肤散在出血点，呼吸浅弱，肌张力低下。血氨 552 μmol/L；血常规示三系减少，尿 GC-MS 见中量 3-羟基丙酸，中量甲基柠檬酸，少量丙酰甘氨酸。全谱氨基酸分析：甘氨酸含量显著升高，血酰基肉碱分析：C3 含量显著升高（见表 1）。*PCCA* 基因发现 2 个杂合变异，NM_000282.4：c.1118T>A（p.Met373Lys），NM_000282.4：ex.16-18del。确诊为

丙酸血症。

表 1　3例代谢失代偿期临床特征和血、尿生化改变

指标	病例1 (PA)	病例2 (MMA)	病例3(PA)
临床表现			
入院时年龄 (d)	15	4	20
昏迷	+	+	+
惊厥	–	+	–
喂养困难伴体重下降	+	+	+
呕吐	+	+	+
CVVHD使用时长 (h)	30	20	0
血液指标			
血氨 (μmol/L)	1 550	1 502	552
白细胞计数 (10^9/L)	2.3	3.4	2.3
血小板计数 (10^9/L)	35	72	13
血红蛋白 (g/L)	92	114	86
谷氨酰胺 (μmol/L)	323.3	248.1	473.9
谷氨酸 (μmol/L)	41.2	340.4	252.6
天冬酰胺 (μmol/L)	17.9	54.7	29.9
丙氨酸 (μmol/L)	116.0	159.0	286.7
甘氨酸 (μmol/L)	792.9	498.5	1 728.1
酰基肉碱C3 (μmol/L)	196.1	92.2	33.4
尿GC-MS			
3-羟基丙酸 (μmol/L)	+++		++
甲基柠檬酸 (μmol/L)	++		++
甲基苯二酸 (μmol/L)		+++	
甲基枸橼酸 (μmol/L)		++	
基因检测结果	*PCCA*变异	*MMUT*变异	*PCCA*变异

注：［CVVHD］持续性血液透析滤过；［GC-MS］气相色谱–质谱；［MMA］甲基丙二酸血症；［PA］丙酸血症。“+”示有此表现；“–”示无此表现；“++”示中度升高；“+++”示重度升高；空白处表示无异常。

基于前2例救治经验，在高氨血症综合管理基础上，立即给予卡谷氨酸300 mg；葡萄糖水稀释后缓慢胃管注药；6 h时再次予卡谷氨酸200 mg；3 h血氨342.0 μmol/L，6 h血氨72.0 μmol/L，12 h血氨44.0 μmol/L，后监测血氨均<50 μmol/L。入院12 h后逐渐恢复肠内营养。随着血氨的稳定，其他症状逐渐缓解，血常规恢复正常；出院后仅间断口服卡谷氨酸100 mg/次，纯母乳喂养，未吃特殊配方奶粉。生后2.5个月随访营养发育基本正常，无喂养困难、未见皮肤出血点。查血氨426 μmol/L，但家长拒绝再次入院治疗。3例患儿的临床特征及检验结果见表1。治疗后血氨变化见图1。

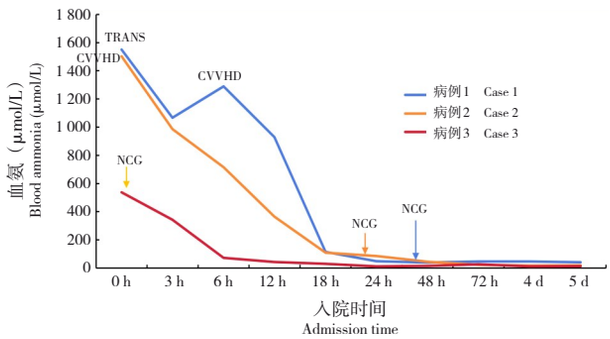


图 1　3例患者联合CVVHD或单独使用卡谷氨酸治疗后血氨变化　［CVVHD］持续性血液透析滤过；［NCG］卡谷氨酸；［TRANS］换血治疗。患者1（蓝色线），先行换血治疗，CVVHD 30 h后口服卡谷氨酸。患者2（橙色线），CVVHD 20 h后口服卡谷氨酸。患者3（红色线），入院后直接口服卡谷氨酸，未行CVVHD。

2　讨论

有机酸血症是由于体内有机酸代谢过程中酶的功能缺陷，导致体内有机酸及其旁路代谢产物蓄积，多为常染色体隐性遗传，其中甲基丙二酸血症为最常见类型，丙酸血症发病率居第二位。二者均可在新生儿期急性起病，出现严重酸中毒、高氨血症，致使多个器官功能受损，尤以脑损害最为严重，病死率、致残率极高[1]。

在中国，根据新生儿串联质谱筛查的数据[2]，甲基丙二酸血症的发病率约为1/15 213，丙酸血症为1/195 492。有机酸血症代谢失衡在新生儿期极易触发高氨血症危象，应快速降低血氨并缩短高氨血症持续时间，改善其神经系统的不良预后。然而，对于严重的高氨血症，传统的标准治疗往往无法迅速降低血氨水平，常常需要CVVHD[3]。这种医疗技术主要集中在少数三甲医院，不仅受限于转运条件，而且启动CVVHD本身就是一个耗时、费力、成本高昂且具有一定风险的有创操作。

原研卡谷氨酸（N-乙酰谷氨酸结构类似物）是全球首创、唯一能够特异性激活羧化酶合成酶1的降血氨药物，可替代体内天然N-乙酰谷氨酸，重启尿素循环；在有机酸血症引起的高氨血症治疗中发挥着关键作用[4-5]。本文3例患儿入院后除了确保生命体征的稳定和进行一线的排氨治疗外，前2例迅速启动了CVVHD，使得血氨水平在24 h内稳步下降。得益于前2例的治疗经验，第3例患者在入院后直接口服卡谷氨酸100 mg/kg，3~6 h复查血氨由342 μmol/L降至72 μmol/L，最终避免了

CVVHD 的使用。该患儿的血氨下降速度约为 20~25 μmol/（kg·d），与前 2 例接受 CVVHD 治疗的下降速度基本相当。

卡谷氨酸自 2003 年在欧盟获批上市以来，已在全球 54 个国家和地区拥有超过 20 年的临床应用经验。Alfadhel 等[6]针对甲基丙二酸血症和丙酸血症的临床研究对象为 15 岁及以下确诊为丙酸血症或甲基丙二酸血症的患者，没有涵盖新生儿。研究结果显示，卡谷氨酸治疗组的平均急诊入院次数较对照组明显降低（6.31 vs 12.76）。此外，一项 7 个欧洲国家的多中心研究，对接受卡谷氨酸治疗 14~77 个月（平均 36 个月）的有机酸血症患者进行了评估。研究结果显示，这些患者的急性代谢失代偿年发生率的中位数降低了 41%[7]。因此其在儿童的安全性和有效性已经得到了有力论证。

关于卡谷氨酸在新生儿急性期的研究不多，Valayannopoulos 等[8]研究中，报道了急性期降氨疗效；新生儿的平均基线血氨浓度为 468.3 ± 365.3 μmol/L，18 h 研究终点时平均血氨浓度为 60.7 ± 36.5 μmol/L。同样显示卡谷氨酸在新生儿患者中治疗有效。Yap 等[5]报道 1 例甲基丙二酸血症患儿，生后 9 d 血氨 1 089 μmol/L，入院时在 0 min 和 90 min 给予 200 mg 卡谷氨酸后，血氨在 90 min 时显著降低至 567 μmol/L，并在 6 h 时进一步降低至 236 μmol/L，在 12 h 后，再次口服 100 mg，血氨逐步恢复正常；该患儿起始血氨浓度高，服药剂量偏大，6 h 内药物总剂量为 160 mg/kg，血氨下降速度亦快，6 h 内下降速度 58 μmol/（kg·h）。本病例 3 起始血氨浓度为 537 μmol/L，6 h 内给药 100 mg/kg，血氨下降速度 25.8 μmol/（kg·h）。二者血氨均在很短的时间内降至正常，避免了 CVVHD 有创治疗。目前指南推荐急性期使用卡谷氨酸的剂量范围为 100~250 mg/（kg·d），剂量跨度较大，且没有明确相应的血氨水平界限[2]。这将导致在紧急和危重的高氨血症情况下，救治指导意义仍然不够明确。因此，需要更多的样本和严谨的研究来提供更具体的指导。

综上所述，卡谷氨酸的引入和应用为高氨血症的治疗提供了新的视角，尤其是在新生儿患者中，其简单方便的治疗方案有望成为未来替代 CVVHD 的有力候选。

作者贡献声明：陈艳艳负责数据分析、论文撰写；程婷婷、尧杰、黄龙光、李秀珍、张文负责数据收集、整理和分析；梁红负责文章的构思、设计与修改。

利益冲突声明：所有作者均声明无利益冲突。

［参　考　文　献］

[1] Ribas GS, Lopes FF, Deon M, et al. Hyperammonemia in inherited metabolic diseases[J]. Cell Mol Neurobiol, 2022, 42(8): 2593-2610. PMID: 34665389. PMCID: PMC11421644. DOI: 10.1007/s10571-021-01156-6.

[2] 顾学范, 韩连书, 余永国. 中国新生儿遗传代谢病筛查现状及展望[J]. 罕见病研究, 2022, 1(1): 13-19. DOI: 10.12376/j.issn.2097-0501.2022.01.003.

[3] Raina R, Bedoyan JK, Lichter-Konecki U, et al. Consensus guidelines for management of hyperammonaemia in paediatric patients receiving continuous kidney replacement therapy[J]. Nat Rev Nephrol, 2020, 16(8): 471-482. PMID: 32269302. PMCID: PMC7366888. DOI: 10.1038/s41581-020-0267-8.

[4] 余紫楠, 张玉, 黄新文. 欧洲甲基丙二酸血症与丙酸血症诊治指南[J]. 中华急诊医学杂志, 2019, 28(5): 560-562. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1671-0282.2019.05.004.

[5] Yap S, Leong HY, Abdul Aziz F, et al. N-carbamylglutamate is an effective treatment for acute neonatal hyperammonaemia in a patient with methylmalonic aciduria[J]. Neonatology, 2016, 109(4): 303-307. PMID: 26907495. DOI: 10.1159/000443630.

[6] Alfadhel M, Nashabat M, Saleh M, et al. Long-term effectiveness of carglumic acid in patients with propionic acidemia (PA) and methylmalonic acidemia (MMA): a randomized clinical trial[J]. Orphanet J Rare Dis, 2021, 16(1): 422. PMID: 34635114. PMCID: PMC8507242. DOI: 10.1186/s13023-021-02032-8.

[7] Yap S, Lamireau D, Feillet F, et al. Real-world experience of carglumic acid for methylmalonic and propionic acidurias: an interim analysis of the multicentre observational PROTECT study[J]. Drugs R D, 2024, 24(1): 69-80. PMID: 38198106. PMCID: PMC11035519. DOI: 10.1007/s40268-023-00449-z.

[8] 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]. Orphanet J Rare Dis, 2016, 11: 32. PMID: 27030250. PMCID: PMC4815113. DOI: 10.1186/s13023-016-0406-2.

（本文编辑：张辉）

（版权所有©2025 中国当代儿科杂志）