

· 论著 ·

卡谷氨酸防治有机酸血症所致高氨血症的应用研究*

李东晓¹ 董 慧² 商晓红³ 陈永兴⁴ 卫海燕⁴ 王彩君⁵ 刘大鹏⁵ 康文清⁵ 邱文娟⁶
库尔班江·阿布都西库尔⁷ 陈晓红⁸ 刘 丽⁹ 张 尧² 陈 昊¹⁰ 王 茜¹⁰ 杨艳玲^{2,*}

1. 郑州大学附属儿童医院, 河南省儿童医院郑州儿童医院河南省儿童神经发育工程研究中心(河南 郑州 450018)
2. 北京大学第一医院儿童医学中心(北京 102600)
3. 山东第一医科大学附属省立医院小儿内分泌科(山东 济南 250021)
4. 郑州大学附属儿童医院, 河南省儿童医院郑州儿童医院内分泌与遗传代谢科(河南 郑州 450018)
5. 郑州大学附属儿童医院, 河南省儿童医院郑州儿童医院新生儿疾病诊疗中心(河南 郑州 450018)
6. 上海交通大学医学院附属新华医院小儿内分泌遗传代谢科(上海 200092)
7. 复旦大学附属儿科医院肝病科(上海 201102)
8. 武汉儿童医院遗传代谢内分泌科(湖北 武汉 430015)
9. 广州医科大学附属广州市妇女儿童医疗中心遗传与内分泌科(广东 广州 510623)
10. 国家医疗保障研究院华科基地(湖北 武汉 430030)

【摘要】目的 单纯型甲基丙二酸血症、丙酸血症和异戊酸血症是经典的有机酸血症, 严重患者肝脏N-乙酰谷氨酸合成不足, 尿素循环受阻, 导致高氨血症等代谢危象, 急性期快速降氨、纠正代谢性酸中毒是防治代谢性脑病的关键。本研究主要目的是分析卡谷氨酸在防治单纯型甲基丙二酸血症、丙酸血症和异戊酸血症所致高氨血症的有效性和安全性。**方法** 研究对象为来自全国七家医院的22例合并高氨血症的单纯型甲基丙二酸血症、丙酸血症和异戊酸血症患者, 分为急性代谢危象组和稳定期使用组, 口服卡谷氨酸, 监测血氨及病情变化, 观察卡谷氨酸的安全性和有效性。**结果** 22例患者中男14例, 女8例, 中位年龄为18.5个月, 中位体重为9 kg, 既往平均每年代谢危象发作3.1次, 其中14例患MMUT基因缺陷所致单纯型甲基丙二酸血症, 7例患丙酸血症, 1例患异戊酸血症。14例为急性代谢危象组, 平均每年代谢危象发作3.5次, 8例为稳定期使用组, 平均每年代谢危象发作2.6次。急性代谢危象组卡谷氨酸平均治疗剂量为85.9 mg/(kg·d), 治疗前血氨平均水平为175.3 μmol/L, 治疗后平均时间28.9小时复查, 血氨降至45.8 μmol/L, 平均治疗时间为3.3天。稳定期使用组卡谷氨酸平均治疗剂量为14.4 mg/(kg·d), 治疗前血氨平均水平为69.8 μmol/L, 治疗后平均时间50.4小时复查血氨, 血氨降至51.5 μmol/L, 平均随访时间为55天。服用卡谷氨酸后, 所有患者食欲均改善, 体重增加, 未发生不良事件。**结论** 卡谷氨酸对有机酸血症代谢危象合并高氨血症及稳定期长期治疗有良好的有效性和安全性。

【关键词】 有机酸血症; 甲基丙二酸血症; 丙酸血症; 异戊酸血症; 高氨血症; 卡谷氨酸

【中图分类号】 R973

【文献标识码】 A

【基金项目】 国家重点研发计划(2021YFC2700903, 2022YFC2703401), 国家自然科学基金(82000850)

DOI: 10.3969/j.issn.1009-3257.2024.6.001

Application of Carglumic Acid in the Prevention and Treatment of Hyperammonemia Caused by Organic Acidemias*

LI Dong-xiao¹, DONG Hui², SHANG Xiao-hong³, CHEN Yong-xing⁴, WEI Hai-yan⁴, WANG Cai-jun⁵, LIU Da-peng⁵, KANG Wen-qing⁵, QIU Wen-juan⁶,
ABUDUXIKUER Kuerbanjiang⁷, CHEN Xiao-hong⁸, LIU Li⁹, ZHANG Yao², CHEN Hao¹⁰, WANG Qian¹⁰, YANG Yan-ling^{2,*}

1. Henan Children's Neurodevelopment Engineering Research Center, Children's Hospital Affiliated to Zhengzhou University, Henan Children's Hospital Zhengzhou Children's Hospital, Zhengzhou 450018, Henan Province, China
2. Children's Medical Center, Peking University First Hospital, Beijing 102600, China
3. Department of Pediatric Endocrinology, Provincial Hospital Affiliated to Shandong First Medical University, Jinan 250021, Shandong Province, China
4. Department of Endocrinology, Genetics and Metabolism, Children's Hospital Affiliated to Zhengzhou University, Henan Children's Hospital Zhengzhou Children's Hospital, Zhengzhou 450018, Henan Province, China
5. Neonatal Disease Diagnosis and Treatment Center, Children's Hospital Affiliated to Zhengzhou University, Henan Children's Hospital Zhengzhou Children's Hospital, Zhengzhou 450018, Henan Province, China
6. Department of Pediatric Endocrinology and Genetic Metabolism, Xinhua Hospital Affiliated to Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai 200092, China
7. Department of Hepatology, Children's Hospital Affiliated to Fudan University, Shanghai 201102, China
8. Department of Metabolism and Endocrinology, Wuhan Children's Hospital, Wuhan 430015, Hubei Province, China
9. Department of Genetics and Endocrinology, Guangzhou Women and Children's Medical Center, Guangzhou Medical University, Guangzhou 510623, Guangdong Province, China.
10. Huazhong University of Science and Technology Base of National Institute of Healthcare Security, Wuhan 430030, Hubei Province, China

Abstract: Objective Isolated methylmalonic acidemia, propionic acidemia and isovaleric acidemia are classic organic acidemias. In severe cases, urea cycle defect occurs due to insufficient synthesis of liver N-acetylglutamate resulting in hyperammonemia and metabolic crisis. Rapid reduction of ammonia and correction of metabolic acidosis are keys in the treatment of metabolic encephalopathy. The main purpose of this study was to investigate the effectiveness and safety of carglumic acid in the prevention and treatment of hyperammonemia caused by isolated methylmalonic acidemia, propionic acidemia and isovaleric acidemia. **Methods** The study included 22 patients of isolated methylmalonic acidemia, propionic acidemia and isovaleric acidemia with hyperammonemia from seven hospitals of China. They were divided into acute metabolic crisis group and long-term observation group. All patients received oral carglumic acid. Their blood ammonia levels, the safety and efficacy of carglumic

【第一作者】 李东晓, 女, 主治医师, 主要研究方向: 遗传代谢病的病因学及致病机制。E-mail: li_dongxiao@sina.com

【通讯作者】 杨艳玲, 女, 教授, 主要研究方向: 儿童遗传代谢性疾病的筛查、诊断与治疗。E-mail: organic.acid@vip.126.com

acid were monitored. **Results** Among 22 patients, 14 were male and 8 were female, with a median age of 18.5 months and a median weight of 9 kg. The average annual frequency of metabolic crisis was 3.1 times. 14 patients had isolated methylmalonic acidemia caused by MMUT gene defects. Seven patients had propionic acidemia. One patient had isovaleric acidemia. The average annual frequency of decompensation attack of 14 patients in the acute metabolic crisis group were 3.5 times. The average annual acute metabolic decompensations of 8 cases in the long-term observation group were 2.6 times. The average doses of carglumic acid in the acute metabolic crisis group was 85.9 mg/(kg·d). Their average blood ammonia level was 175.3 $\mu\text{mol/L}$ before treatment. At an average period of 28.9 hours after treatment, their blood ammonia level decreased to 45.8 $\mu\text{mol/L}$. Their average treatment duration was 3.3 days. The average doses of carglumic acid in the long-term management group was 14.4 mg/(kg·d). Before treatment, their average blood ammonia level was 69.8 $\mu\text{mol/L}$. After treatment, the blood ammonia level decreased to 51.5 $\mu\text{mol/L}$ at average of 50.4 hours. Their average follow-up period was 55 days. All patients showed improved appetite and increased body weight, with no adverse events reported. **Conclusions** Carglumic acid exhibited optimal effectiveness and safety in the management of hyperammonemia of the patients with organic acidemias during the stage of metabolic crisis and stable period.

Keywords: Organic Acidemia; Methylmalonic Acidemia; Propionic Acidemia; Isovaleric Acidemia; Hyperammonia; Carglumic Acid

有机酸血症是一组严重的罕见病, 其中一些疾病可治可防, 代谢性酸中毒、高氨血症及多脏器损害是致残致死的主要原因, 个体化饮食及药物治疗是改善患者预后的关键。卡谷氨酸是一种 N-乙酰谷氨酸结构类似物, 2003 年在欧洲上市, 应用于 N-乙酰谷氨酸合成酶缺乏症、单纯型甲基丙二酸血症(methylmalonic acidemia, MMA)、丙酸血症(propionic acidemia, PA)、异戊酸血症(isovaleric acidemia, IVA)等遗传代谢病的治疗, 对于高氨血症及代谢危象的防治和长期治疗有良好的疗效^[1-3]。我国于 2023 年 6 月批准卡谷氨酸上市, 缺乏其对 N-乙酰谷氨酸合成酶缺乏症及有机酸血症的治疗经验, 因此, 需要观察其在中国有机酸血症合并高氨血症患者中的有效性和安全性。本研究对部分服用卡谷氨酸治疗的有机酸血症患者进行了调研, 以期提升有机酸血症所致高氨血症的防治策略。

1 对象与方法

本研究为多中心、非对照、回顾性、连续入组研究。22 例有机酸血症患者中单纯型 MMA 14 例, PA 7 例, IVA 1 例, 来自北京、河南、河北、上海、山东、重庆、广东七个省市, 于 2023 年 10 月至 2024 年 3 月接受口服卡谷氨酸治疗, 分别在 7 家医院(北京大学第一医院、山东省立医院、河南省儿童医院、上海交通大学附属新华医院、复旦大学附属儿科医院、广州市妇女儿童医疗中心及武汉市儿童医院)接受诊断、治疗和随访。

1.1 诊断与监测方法生化代谢及基因诊断 血液氨基酸和酰基肉碱谱分析采用液相串联质谱技术(API 3200, Triple Quad 4500, Applied Biosystems, 加利福尼亚, 美国), 代谢物浓度的计算应用 Chemview 软件^[4]。尿液有机酸检测采用气相色谱质谱联用分析技术(GCMS-QP 2010, Shimadzu Corporation, 京都, 日本)^[5-6]。

基因诊断: 在知情同意的前提下, 采集患者及其父母外周静脉血, 提取 DNA, 应用 Sanger 测序或高通量测序技术进行基因分析, 应用人类基因变异数据库、ClinVar 数据库、gnomAD 数据库等进行比对, 根据美国医学遗传学与基因组学学会发布的变异解读指南进行致病性分析。

单纯型 MMA mut 型患者血丙酰肉碱、丙酰肉碱/乙酰肉碱增高, 尿甲基丙二酸、甲基枸橼酸、3-羟基丙酸显著增高, 血同型半胱氨酸正常, MMUT 基因复合杂合变异或纯合变异。PA 患者血丙酰肉碱、丙酰肉碱/乙酰肉碱增高, 尿 3-羟基丙酸、甲基枸橼酸显著增高, PCCA 或 PCCB 基因复合杂合变异或纯合变异。IVA 患者血异戊酰肉碱、异戊酰肉碱/乙酰肉碱增高, 尿中异戊酰甘氨酸显著增高, IVD 基因复合杂合变异或纯合变异。

1.2 病情评估及营养代谢监测 在开始卡谷氨酸治疗之前检测血氨、血氨基酸及酰基肉碱、尿有机酸、血常规、尿常规、肝肾功能、血糖、乳酸、酮体、血气。对于急性期治疗的患者, 在口服卡谷氨酸后 12~72 小时复查血氨。对于稳定期治疗患者, 在口服卡谷氨酸后 7 天~1 个月复查血氨。1 个月后复查血氨基酸及酰基肉碱、尿有机酸、血常规、尿常规、肝肾功能、血糖、血氨、乳酸、酮体、血气分析。

22 例患者中 15 例在门诊治疗, 7 例住院治疗, 所有患者均根据最新诊疗指南, 针对原发病及合并症给予治疗^[7-8], 且均未服用

氮清除剂。

对 7 例住院治疗的急性代谢危象患者, 密切观察住院病情变化, 根据情况随时复查血氨。门诊用药的患者急性代谢危象期每 24 小时门诊就诊或电话随访 1 次。对于稳定期治疗的患者, 第 1 次用药 1 周后复查, 随后每月复查 1 次。

统计患者既往代谢危象发作次数, 对年龄 3 月龄以上的患者计算每年代谢危象发作次数(代谢危象发作总次数/年)。

2 结果

2.1 原发病治疗 三种有机酸血症患者共 22 例, 男 14 例, 女 8 例, 中位年龄为 18.5 个月, 中位体重为 9 kg, 平均每年代谢危象发作 3.1 次。患儿确诊后均针对原发病分别接受钴胺素、左卡尼汀、特殊医学用途配方奶粉等治疗, 疾病控制不良。

2.2 卡谷氨酸治疗 22 例患者中 14 例在急性代谢危象期开始服用卡谷氨酸, 既往平均每年代谢危象发作 3.5 次。8 例于病情相对稳定、无代谢危象时服用卡谷氨酸, 即稳定期使用组, 既往平均每年代谢危象发作 2.6 次。急性代谢危象组卡谷氨酸平均治疗剂量为 85.9 mg/(kg·d), 治疗前血氨平均水平为 175.3 $\mu\text{mol/L}$, 在治疗后平均时间 28.9 小时复查血氨, 血氨平均水平降至 45.8 $\mu\text{mol/L}$, 平均治疗时间为 3.3 天。稳定期使用组卡谷氨酸平均治疗剂量为 14.4 mg/(kg·d), 治疗前血氨平均水平为 69.8 $\mu\text{mol/L}$, 在治疗后平均时间 50.4 小时复查血氨, 血氨平均水平降至 51.5 $\mu\text{mol/L}$, 平均治疗时间为 55 天(表 1)。

2.3 随访 所有稳定期使用卡谷氨酸的患者食欲均改善, 体重均增长。6 例患儿开始卡谷氨酸治疗后已随访 4 个月, 未发生急性代谢危象。所有患者均未发生不良事件。3 例平素常吐奶的 MMA 小婴儿吐奶好转。

3 讨论

有机酸血症是一组严重的遗传代谢病, 血液、尿液和组织中毒性有机酸蓄积, 导致脑、心血管、血液、肝、肾等多系统损害^[9-10]。IVA、PA 和 MMA 为经典的有机酸血症, 是我国首批罕见病目录中的病种, 也是国内外多数地区新生儿筛查的重点疾病。IVA 病因为异戊酰辅酶 A 脱氢酶缺乏, 导致亮氨酸分解缺陷。PA 是由于丙酰辅酶 A 羧化酶缺乏致病。MMA 单纯型中甲基丙二酰辅酶 A 变位酶缺陷所致 mut 型占绝大多数。PA 和 MMA mut 型都会影响异亮氨酸、缬氨酸、蛋氨酸和苏氨酸的代谢^[11]。三种有机酸血症可于各个年龄阶段发病, 严重早发型在新生儿期发病, 在出生后数天内发生高氨血症、代谢性酸中毒、中毒性脑病及多脏器损害, 引起呕吐、喂养困难、惊厥、嗜睡、昏迷, 如不及时干预, 会导致严重的残疾, 甚至死亡^[10]。代谢稳定期的患者可能在感染、高蛋白质饮食、疲劳、预防接种等应激状态下发生急性代谢危象, 高氨血症、代谢性酸中毒是有机酸血症急性期危及生命的严重合并症^[12]。

通常情况下, 氨在肝脏转化为尿素, 通过尿液排出体外。氨甲酰磷酸合成酶 I 催化尿素循环的第一步, 是尿素生成的关键酶, 也是限速酶^[13]。N-乙酰谷氨酸合成酶催化 N-乙酰谷氨酸的形成, N-乙酰谷氨酸是氨甲酰磷酸合成酶 I 的激活剂。在三种有机酸血症患者体内, 累积的丙酰辅酶 A、甲基丙二酰辅酶 A 和异戊酰辅酶 A 抑制肝脏 N-乙酰谷氨酸合成酶功能。丙酰辅酶 A 和甲基丙二酰辅

表1 22例有机酸血症患者的临床及生化特点

	甲基丙二酸血症单纯型	丙酸血症	异戊酸血症	总计/平均
男	8	6	0	14
女	6	1	1	8
急性期治疗例数(人)	8	6	0	14
稳定期使用例数(人)	6	1	1	8
发病中位年龄(月)				
急性代谢危象组	1	1	/	1
稳定期使用组	6	3	1	6
中位体重(kg)				
急性代谢危象组	13.5	3.3	/	7
稳定期使用组	11	20	15	13.5
每年代谢危象平均次数				
急性代谢危象组	2.6	4.7	/	3.5
稳定期使用组	2.5	5	1	2.6
服用卡谷氨酸时的中位年龄(月)				
急性代谢危象组	34.5(2~96)	2.2(1~8)	/	4.5
稳定期使用组	19.5(1~163)	84	33	30
卡谷氨酸的剂量(mg/(kg·d))				
急性代谢危象组	90(14~217)	80.3(20~140)	/	85.9
稳定期使用组	15.3(6~40)	10.0	13.0	14.4
治疗前血氨(μmol/L)				
急性代谢危象组	190.5	155	/	175.3
稳定期使用组	74.0	70.0	57.0	69.8
治疗后血氨(μmol/L)				
急性代谢危象组	43.9	48.0	/	45.8
稳定期使用组	49.0	36.0	56.0	51.5
其他指标	食欲改善, 体重增加, 耐受性好, 无不良反应			

注: a=天。

酶A还消耗N-乙酰谷氨酸合成所需的乙酰辅酶A, 抑制尿素循环^[14]。高浓度的甲基枸橼酸抑制氨解毒所必需的谷氨酰胺合成酶的功能, 导致谷氨酰胺水平降低, 血氨水平增高^[15]。较长时间和较高水平的高氨血症是导致神经系统预后不良的危险因素, 因此, 尽快降低血氨是有机酸血症急性期治疗的重点之一^[16]。

高氨血症的药物治疗主要包括两大类, 即氮清除剂和卡谷氨酸。氮清除剂可通过尿素循环旁路降血氨, 苯甲酸钠与甘氨酸结合后以马尿酸盐形式排出, 苯丁酸钠与谷氨酰胺结合形成苯乙酰谷氨酰胺排出体外^[17], 苯丁酸钠可加重谷氨酰胺耗竭, 而谷氨酰胺耗竭是有机酸血症所致高氨血症和能量耗竭的机制之一。因此, 苯丁酸钠不适用于有机酸血症合并高氨血症的治疗^[7,12]。卡谷氨酸是N-乙酰谷氨酸的结构类似物, 因此, 是治疗有机酸血症合并高氨血症的特异性干预措施, 用于治疗原发性N-乙酰谷氨酸合成酶缺乏引起的高氨血症, 以及IVA、MMA和PA引起的高氨血症^[2,18]。

卡谷氨酸通过模拟N-乙酰谷氨酸对氨甲酰磷酸合成酶I的作用驱动尿素循环向前进行, 促进尿素生成增多, 血氨水平快速降低^[19]。自2016年起, 有多项研究报道卡谷氨酸有助于改善有机酸血症稳定期代谢的长期疗效^[2-3,20-21]。在有机酸血症合并高氨血症的急性期, 卡谷氨酸的推荐剂量为100~250 mg/(kg·d)^[22], 稳定期长期治疗推荐剂量为10~100 mg/(kg·d)^[1-2]。本研究卡谷氨酸治疗平均剂量小于平均推荐剂量, 急性期平均治疗剂量为85.9 mg/(kg·d), 稍低于国外急性期推荐治疗剂量, 治疗28.9小时平均血氨水平由175.3 μmol/L降至正常, 说明采用小于国外推荐治疗剂量的卡谷氨酸, 在有机酸血症合并高氨血症急性代谢危象期也可以快速降低血氨。基于国外研究数据, 长期口服卡谷氨酸的患者, 代谢危象发作次数降低41%~51%^[20,23], 本研究稳定期治疗剂量为14.4 mg/(kg·d), 治疗后平均血氨水平较治疗前降低18.3 μmol/L, 6例患者随访4个月未出现急性代谢危象, 说明卡谷氨酸治疗对控制稳定期血氨有效, 对于预防代谢危象发作有一定作用。

既往国外报道卡谷氨酸最常见的不良事件包括感染、呕吐、腹痛、发热、扁桃体炎、贫血、耳部感染、腹泻、鼻咽炎和头

痛等^[12], 本研究中有3例MMA小婴儿合并吐奶, 患儿平素也有吐奶, 考虑主要与年龄小、胃肠功能发育不成熟有关, 而非卡谷氨酸的不良事件。因此, 本研究结果显示卡谷氨酸治疗有机酸血症安全性较好。

本研究有一定的局限性, 第一, 由于有机酸血症为罕见病, 本研究纳入病例数较少, 缺乏大样本数据研究, 同时由于为多中心研究, 患儿的饮食治疗、营养管理等缺乏统一性; 第二, 稳定期治疗期间部分患者未规律门诊复查, 研究指标缺乏终点治疗指标参照。我们将持续随访, 进行多中心、大样本、标准治疗剂量的规范化临床研究, 进一步探讨卡谷氨酸在我国有机酸血症患者治疗中的有效性和安全性。

参考文献

[1]Tummolo A,Melpignano L,Carella A,et al.Long-term continuous N-carbamylglutamate treatment in frequently decompensated propionic acidemia: a case report[J].J Med Case Rep,2018,12(1):103.

[2]Burlina A,Bettocchi I,Biasucci G,et al.Long-term use of carglumic acid in methylmalonic aciduria,propionic aciduria and isovaleric aciduria in Italy: a qualitative survey[J].Eur Rev Med Pharmacol Sci,2022,26(14): 5136-5143.

[3]Kiykim E,Oguz O,Duman C,et al.Long-term N-carbamylglutamate treatment of hyperammonemia in patients with classic organic acidemias[J].Mol Genet Metab Rep,2021,26:100715.

[4]中华预防医学会出生缺陷预防与控制专业委员会新生儿遗传代谢病筛查学组. 新生儿筛查遗传代谢病诊治规范专家共识[J].中华新生儿科杂志(中英文),2023,38(7):385-394.

[5]杨江涛,曹伟宏,田国力,等. 气相色谱-质谱联用技术尿液多种有机酸检测专家共识[J].罕少疾病杂志,2022,29(8):1-5.

[6]Mizuno T,Abe N,Teshima H,et al.Application of a gas chromatography mass spectrometry computer system for clinical diagnosis[J].Biomed Mass Spectrom,1981,8(12):593-597.

[7]Forny P,Horster F,Balhausen D,et al.Guidelines for the diagnosis and management of methylmalonic acidemia and propionic acidemia:first revision[J].J Inherit Metab Dis,2021,44(3):566-592.

[8]Mutze U,Reischl-Hajjabad A,Kolker S.Classic isovaleric acidemia[A].In:GeneReviews(R)(Adam MP,Feldman J,Mirzaa GM et al.,eds).Seattle (WA),1993-2024.

[9]Yamaguchi S.Organic acid disorders:cerebral organic acidemia[J].Ryoikibetsu Shokogun Shirizu,2002,(37 Pt 6):162-168.

[10]Najafi R,Hashemipour M,Mostofizadeh N,et al.Demographic and clinical findings in pediatric patients affected by organic acidemia[J].Iran J Child Neurol,2016,10(2):74-81.

[11]Dionisi-Vici C,Deodato F,Roschinger W,et al.'Classical' organic acidurias,propionic aciduria,methylmalonic aciduria and isovaleric aciduria:long-term outcome and effects of expanded newborn screening using tandem mass spectrometry[J].J Inherit Metab Dis,2006,29(2-3):383-389.

[12]Chakrapani A,Valayannopoulos V,Segarra NG,et al.Effect of carglumic acid with or without ammonia scavengers on hyperammonemia in acute decompensation episodes of organic acidurias[J].Orphanet J Rare Dis,2018,13(1):97.

[13]Diez-Fernandez C,Haberle J.Targeting CPS1 in the treatment of Carbamoyl phosphate synthetase 1 (CPS1) deficiency,a urea cycle disorder[J].Expert Opin Ther Targets,2017,21(4):391-399.

[14]中华预防医学会出生缺陷预防与控制专业委员会新生儿筛查学组,中国医师协会青春期健康与医学专业委员会,中国妇幼保健协会儿童疾病和保健分会遗传代谢病学组,等. 丙酸血症筛查及诊治专家共识[J].中国实用儿科杂志,2024,39(4):241-248.

[15]Cudre-Cung HP,Zavadakova P,do Vale-Pereira S,et al.Ammonium accumulation is a primary effect of 2-methylcitrate exposure in an in vitro model for brain damage in methylmalonic aciduria[J].Mol Genet Metab,2016,119(1-2):57-67.

[16]Braissant O,McLIn VA,Cudalbu C.Ammonia toxicity to the brain[J].J Inherit Metab Dis,2013,36(4):595-612.

[17]中国医师协会医学遗传医师分会临床生化专业委员会,中华医学会儿科学分会内分泌遗传代谢学组,中国妇幼保健协会儿童疾病和保健分会遗传代谢学组,等. 中国尿素循环障碍诊疗和管理指南[J].中华儿科杂志,2022,60(11):1118-1126.

[18]Haberle J. Carglumic acid for the treatment of N-acetylglutamate synthase deficiency and acute hyperammonemia[J].Expert Rev Endocrinol Metab,2012,7(3):263-271.

[19]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.

[20]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.

[21]Burlina A,Cazzorla C,Zanonato E,et al.Clinical experience with N-carbamylglutamate in a single-centre cohort of patients with propionic and methylmalonic aciduria[J].Mol Genet Metab Rep,2016,8:34-40.

[22]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.

[23]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.

(收稿日期: 2024-03-25)
(校对编辑: 韩敏求)