

# 鸟氨酸氨甲酰基转移酶缺乏症治疗的研究进展

卫婧雅, 任鲜卉

空军军医大学第一附属医院(西京医院/第四军医大学)神经内科, 陕西 西安

收稿日期: 2022年8月7日; 录用日期: 2022年8月29日; 发布日期: 2022年9月8日

## 摘要

鸟氨酸转氨甲酰酶缺乏症(OTCD)是一种遗传性的尿素循环障碍, 死亡率高。它是一种代谢疾病, 主要表现为高氨血症, 血瓜氨酸降低及尿乳清酸升高。可出现癫痫、意识障碍、认知障碍等临床症状。药物治疗和透析可以降低血氨水平。肝移植可以提高患者的长期生存率, 但不能逆转之前已经发生的神经系统损伤。基因治疗是一种新的研究方向, 目前仍未运用于临床。本文就OTCD治疗的研究进展作一简要概述。

## 关键词

鸟氨酸氨甲酰基转移酶缺乏症, 尿素循环障碍, 肝移植, 基因治疗

# Research Progress in the Treatment of Ornithine Transcarbamylase Deficiency

Jingya Wei, Xianhui Ren

Department of Neurology, Xijing Hospital, Fourth Military Medical University, Xi'an Shaanxi

Received: Aug. 7<sup>th</sup>, 2022; accepted: Aug. 29<sup>th</sup>, 2022; published: Sep. 8<sup>th</sup>, 2022

## Abstract

Ornithine transcarbamylase deficiency (OTCD) is a kind of genetic urea cycle disorder with a high mortality. It's a metabolic disease manifested as hyperammonemia, decreased blood citrulline and increased urine orotic acids. Symptoms such as epilepsy, disturbance of consciousness, and cognitive impairment appear in OTCD. Drugs and dialysis can lower the blood ammonia level. Liver transplantation can improve the long-term survival rate of patients, but it cannot reverse the nerv-

ous system damage that has occurred before. Gene therapy is a research direction that has not yet been used in clinical practice. This article briefly summarizes the research progress of OTCD treatment.

## Keywords

Ornithine Transcarbamylase Deficiency, Urea Cycle Disorder, Liver Transplantation, Gene Therapy

Copyright © 2022 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

尿素循环障碍(Urea Cycle Disorder, UCD)是由与尿素循环相关的任何酶完全或部分失活引起的遗传性代谢疾病。尿素循环负责清除人体内的含氮废物。氮在体内以氨的形式积累,正常情况下氨转化为尿素,继而被清除,如果该过程出现问题,体内累积的氨会导致危及生命的脑病[1]。UCD在新生儿中的发病率估计为1/44,000~1/8000 [2]。鸟氨酸转氨甲酰酶缺乏症(Ornithine transcarbamylase deficiency, OTCD)是由鸟氨酸转氨甲酰酶(Ornithine transcarbamylase, OTC)基因(Xp2.1)突变引起的X连锁不完全显性遗传性UCD。OTC是一种在细胞质中合成的线粒体酶。这种酶在从细胞质转移到线粒体后,催化氨基甲酰磷酸和鸟氨酸合成为瓜氨酸。之后瓜氨酸再被转运到细胞质中,参与尿素循环中的后续步骤。该基因突变后,人体内的OTC减少或缺失,瓜氨酸合成过程受阻,尿素循环中断,尿素无法正常代谢。因此出现高氨血症,以及血液和尿液中各种有机酸的代谢异常。血氨高于200 μmol/L通常提示遗传性代谢疾病[3]。OTCD的生化表现主要为血氨升高、血瓜氨酸降低和尿乳酸升高。其中高血氨可引起神经系统损害,进而出现癫痫、意识障碍、认知障碍等症状。

OTCD的发病率为1/80,000~1/56,500,早期估算的发病率为1/14,000活产儿,男性较女性多见。根据发病时间,OTCD可分为早发型及晚发型。早发型指在新生儿期发病的OTCD,主要发生在男性杂合子婴儿中,起病迅速,死亡率高[4]。患儿出生时可以表现正常,但很快会出现易激惹、喂养困难、嗜睡和呼吸急促等临床表现。病情进展快,如不治疗可因代谢性脑病而死亡。病程中的高氨血症会对大脑造成广泛的损害,约40%的早发型OTCD幸存者遗留有智力障碍[5]。晚发型OTCD指新生儿期之后起病的OTCD,可发生在半合子男性和杂合子女性中。与早发型相比,晚发型患者的临床症状相对较轻且多变。男性患者的临床症状通常比女性患者更严重[6]。

## 2. 常规治疗

### 2.1. 支持治疗

OTCD的治疗总原则是控制饮食,减少蛋白质摄入,避免高氨血症,并使用药物促进血氨代谢。病情稳定时,长期治疗的目的是保证患者正常的生长发育,预防高氨血症及并发症,提高患者的生活质量。

OTCD患者需终身进行低蛋白饮食,并定期进行评估。但是,过度限制蛋白质摄入会导致内源性蛋白质的分解代谢,反而会使血氨升高,影响患者的智力和身体发育[1]。饮食管理需个体化,需保证每日蛋白质及能量的摄入,保证充足的碳水化合物和脂肪,以满足正常生长代谢的需要[7]。由于长期低蛋白

饮食, 患者易出现矿物质及维生素、必需脂肪酸及长链多不饱和脂肪酸缺乏, 需予以补充[1]。

患者膳食应由普通天然食物构成, 对天然蛋白质耐受差的患者可选择低蛋白食品。蛋白质摄入不足部分由含必需氨基酸的特殊配方营养粉补充。应将天然蛋白质及必需氨基酸按每日 3~4 次平均分配于正餐及睡前加餐中, 以提高蛋白质利用率, 维持血氨水平稳定。避免长时间禁食。睡前加餐可减少夜间分解代谢[8]。

OTCD 患者的病情常会急性加重。患者的预后与高氨血症的持续时间和峰值水平有关[9]。急性起病时血氨峰值水平较高的 OTCD 患儿会出现生长发育的迟缓[10]。急性期治疗的原则为尽快降低血氨水平, 保护重要器官功能, 维持生命安全。在急性期减少或停止天然蛋白质摄入的同时, 应予以高碳水化合物以及高脂肪等营养支持, 以提供足够的能量来满足代谢需求。尽可能保证能量摄入最大化, 液体摄入充足, 促进氨通过尿液排出, 维持内环境稳定[8]。急性期早期重症监护治疗有助于改善患者的预后。

## 2.2. 药物治疗

患者处于病情稳定期时, 可长期口服抗高血氨药物, 分 3~4 次/日服用。苯甲酸钠、苯丁酸钠、苯丁酸甘油酯、精氨酸、瓜氨酸均可选用, 剂量按体重调整。有继发性肉碱缺乏的患者, 可同时口服左卡尼汀。皮质类固醇激素可以抑制尿素循环相关基因表达, 显著降低肝脏中氨甲酰磷酸合成酶、鸟氨酸氨甲酰基转移酶、精氨酸代琥珀酸合成酶和精氨基琥珀酸裂解酶的 mRNA 表达, 使尿素循环过程的中间体氨基酸减少[11]。除皮质类固醇外, 某些药物如丙戊酸、大环内酯类抗生素、氟哌啶醇等可因影响肝脏代谢等原因导致血氨升高[12] [13]。UCD 患者应当避免使用上述药物, 对已经使用了上述药物的 UCD 患者, 应早期进行肾脏替代治疗, 以避免脑损伤或危及生命。

OTCD 患者一旦出现高氨血症, 应立即开始降血氨治疗。苯甲酸钠口服或静脉给药, 同时予以苯丁酸钠或苯丁酸甘油酯, 精氨酸或瓜氨酸均可。在促进血氨代谢方面, 选择性左旋瓜氨酸制剂比选择性左旋精氨酸更加有效[14], 但瓜氨酸没有静脉制剂, 目前临床上仍主要应用精氨酸。同时可予以缓泻剂、白醋灌肠等措施通过肠道促进氨的排出。

对于有家族史的患者, 早期进行基因检测并对 OTCD 基因突变者进行药物干预有助于改善预后[15]。

## 2.3. 血液透析或血浆置换治疗

如果以上治疗无效, 应尽快考虑血液透析或血浆置换治疗以降低血氨。目前国际上推荐的成人血液透析血氨临界值为 200  $\mu\text{g}/\text{dL}$  [16]。而在我国指南中, 推荐血氨大于 250  $\mu\text{g}/\text{dL}$  准备血液透析, 如治疗 3~6 小时后血氨无下降则开始透析或血浆置换治疗; 当血氨大于 500  $\mu\text{g}/\text{dL}$  时应立即开始透析或血浆置换[8]。透析治疗能够快速降低血氨水平, 避免脑和脏器的进一步损伤, 如已经达到透析指征, 应尽快进行。透析方式首选连续静脉透析, 当不具备静脉透析条件时, 也可选择腹膜透析[8]。

## 3. 肝移植治疗

OTC 主要作用于肝脏, 因此肝移植是 OTCD 最有效的治疗方法。肝移植术后, 患者可停用抗高氨血症药物, 恢复正常饮食。通常患者不会再发生高氨血症, 生活质量能得到显著提高[17] [18]。但肝移植治疗并不能逆转移植前已经发生的神经系统损伤[18] [19]。所有 OTCD 患者都应考虑进行肝移植, 以防止进行性神经损伤。但实际上通常在病情不稳定或出现高氨血症时考虑。

对于早发型 OTCD 患者, 无论血氨水平是否正常, 只要病情稳定, 都应尽快进行肝移植。考虑到对手术的耐受性和移植后高氨血症的风险, 应在患者 3~12 个月龄或体重超过 5 kg 时进行[1]。进行了肝移植的早发型 OTCD 患者更可能获得正常的神经发育。

晚发型患者在任何年龄都有突发高氨血症的风险, 即使目前病情较轻, 也应该考虑肝移植手术, 但最终是否进行肝移植需要进行个体化的评估。晚发型女性患者在 12~15 岁时的死亡风险较高, 若要进行肝移植应在此之前手术[8]。青少年患者肝移植后也可能获得正常的神经发育。当患者血氨  $\geq 300 \mu\text{mol/L}$  时, 应进行肝移植[20]。如果药物及透析治疗后仍出现严重进行性肝病或反复出现代谢异常, 或治疗依从性差, 也应进行肝移植。也可通过测定患者肝脏 OTC 活性来评估是否需要手术, 需要肝移植的晚发型患者的 OTC 活性范围为 4.4%~18.7%, 而不需要肝移植的患者的 OTC 活性范围为 33%~38% [21]。

对于 1.5~3.0 岁儿童, 活体和尸体均可作为肝移植的供体[22]。活体原位肝移植仍是最有效的方法, 相比其他移植方法, 它的并发症更少[18]。供体应选择正常人, 但如果杂合子的 OTC 活性良好且患者无法等待正常人供体, 那么没有临床症状的杂合子也可以作为供体, 例如患儿的母亲[23]。曾有一名 5 岁女孩接受了杂合子供体的活体肝移植。术后均出现了高氨血症, 但在透析治疗后, 均预后良好[24]。采用无症状杂合子作为供体, 移植手术前应当先测试杂合子肝活检样本中的 OTC 活性, 以确定是否适合作为供体[25]。但活检样本中的 OTC 活性不能完全代表供体肝组织其他部位的 OTC 活性, 因此采用杂合子作为供体有潜在的治疗失败的风险。

根据对 2002 年 2 月至 2020 年 9 月间接受肝移植的 18 岁以下患者的数据分析, 移植前的等待时间和男性性别与移植术后认知障碍的风险相关。尽量减少移植前等待时间对于改善患者的长期认知和提高生活质量非常重要[26]。临床上健康活体肝源的获得一直相对困难。当没有肝源时, 可也以考虑肝细胞移植。对于临床状况较差的患者, 肝细胞移植的风险低于肝移植。曾有一名 11 天的早发型 OTCD 患儿接受了肝细胞移植, 术后随访 3 个月无复发[27]。多米诺骨牌交叉辅助肝移植也是一种可行的方法。这种方法是将部分肝组织与其他类型代谢疾病患者的肝组织进行交换, 以实现代谢互补, 不需要额外的器官捐赠者。我国曾进行了 3 例 OTCD 多米诺骨牌交叉辅助肝移植, 其中 2 例术后恢复良好, 随访期间无并发症发生。1 例出现隐匿性移植排斥, 导致移植功能障碍并最终复发[28]。这 3 例中并没有因为其他类型代谢疾病而导致的移植失败或移植术后获得其他类型代谢障碍, 证实这种方法是可行的, 但仍需要经历更长时间的随访与更多手术病例的检验。当没有健康活体肝源时, 多米诺骨牌交叉辅助肝移植应当被考虑, 通过互换, 这种方法可以一次救助 2 名代谢障碍患者。

不论采用哪一种方式进行手术, 移植术后患者都需长期服用免疫抑制剂, 因此必须注意预防感染。另外, 移植术后还应定期检测肝功能, 以明确移植植物是否功能良好。移植植物来源的游离 DNA 检测可能具有类似的鉴别能力。与肝功能相比, 它对移植植物损伤趋势的鉴别能力相似, 但常规肝功能检查更易进行, 且更加经济, 游离 DNA 检测目前的临床应用价值有限[29]。虽然肝移植是目前治疗 OTCD 的最佳方法, 但术后仍需要定期监测血氨。

增高移植物的重量和男性性别与术后移植物的丢失风险降低有关[26]。基于器官共享联合网络 (UNOS) 数据库的分析显示, 在 403 例接受移植的 UCD 患者中(46.2%为 OTCD), 1 年、3 年和 5 年移植植物存活率分别为 90.4%、86.3%和 85.2% [26]。1987 年~2010 年接受肝移植的 278 例 UCD 患者的 1 年、5 年和 10 年总生存率分别为 93%、89%和 87% [30]。不过, 该项报告只指出大部分 UCD 患者是 OTCD, 并未给出 OTCD 患者的具体数据。在日本, 代谢紊乱的儿科患者(20.6%为 OTCD)的 1 年、5 年、10 年和 15 年移植植物存活率分别为 91.2%、87.9%、87.0%和 79.3% [31]。

我国接受了肝移植的 OTCD 患者, 一年生存率为 100% (中位年龄 3 岁) [32]。日本接受活体肝移植的 194 例代谢紊乱儿科患者(OTCD = 40)的 1 年、5 年、10 年和 15 年生存率分别为 91.2%、87.9%、86.1%、74.4% [31]。

肝移植可提高 OTCD 患者的长期生存率, 防止高氨血症复发, 降低血氨水平, 但不能逆转移植前已经发生的神经系统损伤, 也不能改善认知。不同于精氨酸琥珀酸合酶缺乏症(另一种 UCD), 肝移植也不



能改善症状严重的 OTCD 患者的神经发育。血氨峰值  $\geq 356 \mu\text{mol/L}$ , 即使进行了肝移植, OTCD 患者仍然有可能神经发育受损[33]。对于这种因长期代谢异常导致的神经系统损害而产生的认知功能障碍, 常规的改善认知药物如多奈哌齐、美金刚、卡巴拉汀等药物均无明显效果, 常规的营养神经及智能锻炼可能有一定效果, 但作用有限。最重要的还是控制血氨, 避免高氨血症对神经系统造成严重伤害。

#### 4. 展望

OTCD 是一种遗传性疾病, 基因疗法被认为是治愈 OTCD 的一种可能方法。九十年代后期曾在宾夕法尼亚大学进行了 OTCD 基因治疗的临床试验。该试验通过动脉内给予以血清型 5 型的腺病毒(Ad5)为载体的正常 OTCD 基因来治疗 OTCD。然而在进行 I 期临床试验时, 受试者 Jesse Gelsinger 在实验过程中发生了严重的全身炎症反应, 最终死亡, 该项试验因而被叫停。该名受试者死亡的原因考虑为之前天然腺病毒感染的免疫记忆增强了对高剂量全身性 Ad5 载体的免疫反应, 导致受试者的免疫反应过度[34]。在该实验中, 接受相同载体剂量的另一名受试者和接受较低载体剂量的 16 名受试者中不存在这种炎症反应, 因此, 学术界有观点认为因此暂停基因治疗试验是否过度谨慎[35]。之后, 虽然该项试验未被重启, 仍然有以腺病毒其他血清型的基因治疗试验进行, 但这些试验都只进行到了动物实验阶段, 未能进行临床试验。

在小鼠试验中, 腺相关病毒(Adeno-Associated viral, AAV) 8 型为载体的人类 OTC 基因转移被证实是安全有效的[36]。在食蟹猴动物实验中, 使用工程化嗜肝 AAV 载体基因治疗 OTCD 的安全性和有效性已经得到了证实[37]。

一种研究中的治疗方法为从 OTCD 患者中分离肝细胞, 通过删除肝细胞内突变的内含子剪接位点, 在体外进行基因校正, 用基因修复的肝细胞再生肝脏。目前此种方法已经进行了动物实验。对疾病表型、基因表达和可能的脱靶编辑的总体分析表明, 这种基因编辑是安全有效的[38]。

另外, 动物实验证实, 使用双纳米颗粒 mRNA 递送技术作为 OTCD 小鼠的细胞内酶替代疗法非常有效[39]。这是一种独特的非病毒 mRNA 递送方法, 可以保护 mRNA 在分配到肝脏时免受血液中核酸酶的影响, 允许多剂量、全身给药来治疗单基因遗传代谢疾病。

与正常人相比, UCD 患者的粪便微生物群落多样性显著降低。由于对肠道微生物组的操作是可行的, 通过改变 UCD 患者的粪便微生物组来减少氨的产生可能是一种潜在的治疗方式[40], 但目前没有相关的实验证据支持通过改变肠道微生物来治疗 OTCD 是安全有效的。

药物及透析等治疗可以缓解症状, 降低血氨。肝移植虽然可以治疗 OTCD, 但由于其肝源的难以获得及手术风险等因素, 虽然治疗效果较好, 仍难以广泛运用在临床中。OTCD 的治疗仍然需要进一步的探索。

#### 参考文献

- [1] Äberle, J., Burlina, A., Chakrapani, A., Dixon, M., Karall, D., Lindner, M., Mandel, H., Martinelli, D., Pintos-Morell, G., Santer, R., Skouma, A., Servais, A., Tal, G., Rubio, V., Huemer, M. and Dionisi-Vici, C. (2019) Suggested Guidelines for the Diagnosis and Management of Urea Cycle Disorders: First Revision. *Journal of Inherited Metabolic Disease*, **42**, 1192-1230. <https://doi.org/10.1002/jimd.12100>
- [2] Wilcken, B. (2004) Problems in the Management of Urea Cycle Disorders. *Molecular Genetics and Metabolism*, **81**, 86-91. <https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2003.10.016>
- [3] Leonard, J.V. and Morris, A.A. (2002) Urea Cycle Disorders. *Seminars in Neonatology*, **7**, 27-35. <https://doi.org/10.1053/siny.2001.0085>
- [4] Summar, M.L., Dobbelaere, D., Brusilow, S. and Lee, B. (2008) Diagnosis, Symptoms, Frequency and Mortality of 260 Patients with Urea Cycle Disorders from a 21-Year, Multicentre Study of Acute Hyperammonaemic Episodes. *Acta Paediatrica*, **97**, 1420-1425. <https://doi.org/10.1111/j.1651-2227.2008.00952.x>

- [5] Msall, M., Batshaw, M.L., Suss, R., Brusilow, S.W. and Mellits, E.D. (1984) Neurologic Outcome in Children with Inborn Errors of Urea Synthesis. Outcome of Urea-Cycle Enzymopathies. *New England Journal of Medicine*, **310**, 1500-1505. <https://doi.org/10.1056/NEJM198406073102304>
- [6] Choi, J.H., Lee, B.H., Kim, J.H., Kim, G.H., Kim, Y.M., Cho, J., Cheon, C.K., Ko, J.M., Lee, J.H. and Yoo, H.W. (2015) Clinical Outcomes and the Mutation Spectrum of the OTC Gene in Patients with Ornithine Transcarbamylase Deficiency. *Journal of Human Genetics*, **60**, 501-507. <https://doi.org/10.1038/jhg.2015.54>
- [7] Boneh, A. (2014) Dietary Protein in Urea Cycle defects: How Much? Which? How? *Molecular Genetics and Metabolism*, **113**, 109-112. <https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2014.04.009>
- [8] 中国妇幼保健协会儿童疾病和保健分会遗传代谢学组. 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.
- [9] Kido, J., Nakamura, K., Mitsubuchi, H., Ohura, T., Takayanagi, M., Matsuo, M., Yoshino, M., Shigematsu, Y., Yorifuji, T., Kasahara, M., Horikawa, R. and Endo, F. (2012) Long-Term Outcome and Intervention of Urea Cycle Disorders in Japan. *Journal of Inherited Metabolic Disease*, **35**, 777-785. <https://doi.org/10.1007/s10545-011-9427-0>
- [10] Nakamura, K., Kido, J., Matsumoto, S., Mitsubuchi, H. and Endo, F. (2016) Clinical Manifestations and Growth of Patients with Urea Cycle Disorders in Japan. *Journal of Human Genetics*, **61**, 613-616. <https://doi.org/10.1038/jhg.2016.17>
- [11] Imoto, K., Tanaka, M., Goya, T., Aoyagi, T., Takahashi, M., Kurokawa, M., Tashiro, S., Kato, M., Kohjima, M. and Ogawa, Y. (2022) Corticosteroid Suppresses Urea-Cycle-Related Gene Expressions in Ornithine Transcarbamylase Deficiency. *BMC Gastroenterology*, **22**, Article No. 144. <https://doi.org/10.1186/s12876-022-02213-0>
- [12] Gascon-Bayarri, J., Campdelacreu, J., Estela, J. and Reñé, R. (2015) Severe Hyperammonemia in Late-Onset Ornithine Transcarbamylase Deficiency Triggered by Steroid Administration. *Case Reports in Neurological Medicine*, **2015**, Article ID: 453752. <https://doi.org/10.1155/2015/453752>
- [13] Wadzinski, J., Franks, R., Roane, D. and Bayard, M. (2007) Valproate-Associated Hyperammonemic Encephalopathy. *The Journal of the American Board of Family Medicine*, **20**, 499-502. <https://doi.org/10.3122/jabfm.2007.05.070062>
- [14] Molema, F., Gleich, F., Burgard, P., van der Ploeg, A.T., Summar, M.L., Chapman, K.A., Barić, I., Lund, A.M., Kölker, S., Williams, M. and Additional individual contributors from E-IMD (2019) Evaluation of Dietary Treatment And Amino acid Supplementation in Organic Acidurias and Urea-Cycle Disorders: On the Basis of Information from a European Multicenter Registry. *Journal of Inherited Metabolic Disease*, **42**, 1162-1175. <https://doi.org/10.1002/jimd.12066>
- [15] Fujisawa, D., Mitsubuchi, H., Matsumoto, S., Iwai, M., Nakamura, K., Hoshide, R., Harada, N., Yoshino, M. and Endo, F. (2015) Early Intervention for Late-Onset Ornithine Transcarbamylase Deficiency. *Pediatrics International*, **57**, e1-e3. <https://doi.org/10.1111/ped.12457>
- [16] Redant, S., Empain, A., Mugisha, A., Kamgang, P., Attou, R., Honoré, P.M. and De Bels, D. (2021) Management of Late Onset Urea Cycle Disorders—A Remaining Challenge for the Intensivist? *Annals of Intensive Care*, **11**, Article No. 2. <https://doi.org/10.1186/s13613-020-00797-y>
- [17] Kim, I.K., Niemi, A.K., Krueger, C., Bonham, C.A., Concepcion, W., Cowan, T.M., Enns, G.M. and Esquivel, C.O. (2013) Liver Transplantation for Urea Cycle Disorders in Pediatric Patients: A Single-Center Experience. *Pediatric Transplantation*, **17**, 158-167. <https://doi.org/10.1111/petr.12041>
- [18] Morioka, D., Kasahara, M., Takada, Y., Shirouzu, Y., Taira, K., Sakamoto, S., Uryuhara, K., Egawa, H., Shimada, H. and Tanaka, K. (2005) Current Role of Liver Transplantation for the Treatment of Urea Cycle Disorders: A Review of the Worldwide English Literature and 13 Cases at Kyoto University. *Liver Transplantation*, **11**, 1332-1342. <https://doi.org/10.1002/lt.20587>
- [19] 孙丽莹, 朱志军, 魏林, 杨艳玲, 曲伟, 曾志贵, 刘颖, 何恩辉, 张梁, 李晓莹, 张建蕊, 闫非易, 谭玉乐, 王君. 肝移植治疗儿童遗传代谢性疾病 42 例[J]. 中华器官移植杂志, 2017, 38(6): 337-342.
- [20] Kido, J., Matsumoto, S., Mitsubuchi, H., Endo, F. and Nakamura, K. (2018) Early Liver Transplantation in Neonatal-Onset and Moderate Urea Cycle Disorders May Lead to Normal Neurodevelopment. *Metabolic Brain Disease*, **33**, 1517-1523. <https://doi.org/10.1007/s11011-018-0259-6>
- [21] Wakiya, T., Sanada, Y., Urahashi, T., Ihara, Y., Yamada, N., Okada, N., Ushijima, K., Otomo, S., Sakamoto, K., Murayama, K., Takayanagi, M., Hakamada, K., Yasuda, Y. and Mizuta, K. (2012) Impact of Enzyme Activity Assay on Indication in Liver Transplantation for Ornithine Transcarbamylase Deficiency. *Molecular Genetics and Metabolism*, **105**, 404-407. <https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2011.12.019>
- [22] Zhu, Z., Sun, L., Wei, L., Qu, W., Zeng, Z., Liu, Y., Zhang, L., He, E. and Wang, D. (2015) Liver Transplantation for the Treatment of Hyperammonemia Due to Urea Cycle Disorder: Report of Four Cases. *Chinese Journal of Pediatrics*, **53**, 136-139. (In Chinese)
- [23] Nagasaka, H., Yorifuji, T., Egawa, H., Kikuta, H., Tanaka, K. and Kobayashi, K. (2001) Successful Living-Donor Liv-

- er Transplantation from an Asymptomatic Carrier Mother in Ornithine Transcarbamylase Deficiency. *The Journal of Pediatrics*, **138**, 432-434. <https://doi.org/10.1067/mpd.2001.111318>
- [24] Rahayatri, T.H., Uchida, H., Sasaki, K., Shigeta, T., Hirata, Y., Kanazawa, H., Mali, V., Fukuda, A., Sakamoto, S. and Kasahara, M. (2017) Hyperammonemia in Ornithine Transcarbamylase-Deficient Recipients Following Living Donor Liver Transplantation from Heterozygous Carrier Donors. *Pediatric Transplantation*, **21**, e12848. <https://doi.org/10.1111/ptr.12848>
- [25] Wakiya, T., Sanada, Y., Urahashi, T., Ihara, Y., Yamada, N., Okada, N., Egami, S., Sakamoto, K., Murayama, K., Hakamada, K., Yasuda, Y. and Mizuta, K. (2012) Living Donor Liver Transplantation from an Asymptomatic Mother Who Was a Carrier for Ornithine Transcarbamylase Deficiency. *Pediatric Transplantation*, **16**, E196-E200. <https://doi.org/10.1111/j.1399-3046.2012.01716.x>
- [26] Ziogas, I.A., Wu, W.K., Matsuoka, L.K., Pai, A.K., Hafberg, E.T., Gillis, L.A., Morgan, T.M. and Alexopoulos, S.P. (2021) Liver Transplantation in Children with Urea Cycle Disorders: The Importance of Minimizing Waiting Time. *Liver Transplantation*, **27**, 1799-1810. <https://doi.org/10.1002/lt.26186>
- [27] Enosawa, S., Horikawa, R., Yamamoto, A., Sakamoto, S., Shigeta, T., Nosaka, S., Fujimoto, J., Nakazawa, A., Tanoue, A., Nakamura, K., Umezawa, A., Matsubara, Y., Matsui, A. and Kasahara, M. (2014) Hepatocyte Transplantation Using a Living Donor Reduced Graft in a Baby with Ornithine Transcarbamylase Deficiency: A Novel Source of Hepatocytes. *Liver Transplantation*, **20**, 391-393. <https://doi.org/10.1002/lt.23800>
- [28] Qu, W., Wei, L., Zhu, Z.J., Sun, L.Y., Liu, Y. and Zeng, Z.G. (2019) Considerations for Use of Domino Cross-Auxiliary Liver Transplantation in Metabolic Liver Diseases: A Review of Case Studies. *Transplantation*, **103**, 1916-1920. <https://doi.org/10.1097/TP.0000000000002602>
- [29] Ng, H.I., Sun, L.Y. and Zhu, Z.J. (2018) Application of Graft-Derived Cell-Free DNA in Ornithine Transcarbamylase Deficiency Patient after Living Donor Liver Transplantation: Two Case Reports. *Medicine*, **97**, Article No. e13843. <https://doi.org/10.1097/MD.0000000000013843>
- [30] Yu, L., Rayhill, S.C., Hsu, E.K. and Landis, C.S. (2015) Liver Transplantation for Urea Cycle Disorders: Analysis of the United Network for Organ Sharing Database. *Transplantation Proceedings*, **47**, 2413-2418. <https://doi.org/10.1016/j.transproceed.2015.09.020>
- [31] Kasahara, M., Sakamoto, S., Horikawa, R., Koji, U., Mizuta, K., Shinkai, M., Takahito, Y., Taguchi, T., Inomata, Y., Uemoto, S., Tatsuo, K. and Kato, S. (2014) Living Donor Liver Transplantation for Pediatric Patients with Metabolic Disorders: The Japanese Multicenter Registry. *Pediatric Transplantation*, **18**, 6-15. <https://doi.org/10.1111/ptr.12196>
- [32] Lu, D., Han, F., Qiu, W., Zhang, H., Ye, J., Liang, L., Wang, Y., Ji, W., Zhan, X., Gu, X. and Han, L. (2020) Clinical and Molecular Characteristics of 69 Chinese Patients with Ornithine Transcarbamylase Deficiency. *Orphanet Journal of Rare Diseases*, **15**, Article No. 340. <https://doi.org/10.1186/s13023-020-01606-2>
- [33] Kido, J., Matsumoto, S., Häberle, J., Inomata, Y., Kasahara, M., Sakamoto, S., Horikawa, R., Tanemura, A., Okajima, H., Suzuki, T. and Nakamura, K. (2021) Role of Liver Transplantation in Urea Cycle Disorders: Report from a Nationwide Study in Japan. *Journal of Inherited Metabolic Disease*, **44**, 1311-1322. <https://doi.org/10.1002/jimd.12415>
- [34] Somanathan, S., Calcedo, R. and Wilson, J.M. (2020) Adenovirus-Antibody Complexes Contributed to Lethal Systemic Inflammation in a Gene Therapy Trial. *Molecular Therapy*, **28**, 784-793. <https://doi.org/10.1016/j.ymthe.2020.01.006>
- [35] Deakin, C.T., Alexander, I.E. and Kerridge, I. (2009) Accepting Risk in Clinical Research: Is the Gene Therapy Field Becoming Too Risk-Averse? *Molecular Therapy*, **17**, 1842-1848. <https://doi.org/10.1038/mt.2009.223>
- [36] De Sabbata, G., Boisgerault, F., Guarnaccia, C., Iaconcig, A., Bortolussi, G., Collaud, F., Ronzitti, G., Sola, M.S., Vidal, P., Rouillon, J., Charles, S., Nicastro, E., D'Antiga, L., Ilyinskii, P., Mingozzi, F., Kishimoto, T.K. and Muro, A.F. (2020) Long-Term Correction of Ornithine Transcarbamylase Deficiency in Spf-Ash Mice with a Translationally Optimized AAV Vector. *Molecular Therapy—Methods & Clinical Development*, **20**, 169-180. <https://doi.org/10.1016/j.omtm.2020.11.005>
- [37] Baruteau, J., Cunningham, S.C., Yilmaz, B.S., Perocheau, D.P., Eaglestone, S., Burke, D., Thrasher, A.J., Waddington, S.N., Lisowski, L., Alexander, I.E. and Gissen, P. (2021) Safety and Efficacy of an Engineered Hepatotropic AAV Gene Therapy for Ornithine Transcarbamylase Deficiency in Cynomolgus Monkeys. *Molecular Therapy—Methods & Clinical Development*, **23**, 135-146. <https://doi.org/10.1016/j.omtm.2021.09.005>
- [38] Zabulica, M., Srinivasan, R.C., Akcakaya, P., Allegri, G., Bestas, B., Firth, M., Hammarstedt, C., Jakobsson, T., Jakobsson, T., Ellis, E., Jorns, C., Makris, G., Scherer, T., Rimann, N., van Zuydam, N.R., Gramignoli, R., Forslöv, A., Engberg, S., Maresca, M., Rooyackers, O., Thöny, B., Häberle, J., Rosen, B. and Strom, S.C. (2021) Correction of a Urea Cycle Defect after *ex Vivo* Gene Editing of Human Hepatocytes. *Molecular Therapy*, **29**, 1903-1917. <https://doi.org/10.1016/j.ymthe.2021.01.024>
- [39] Prieve, M.G., Harvie, P., Monahan, S.D., Roy, D., Li, A.G., Blevins, T.L., Paschal, A.E., Waldheim, M., Bell, E.C., Galperin, A., Ella-Menye, J.R. and Houston, M.E. (2018) Targeted mRNA Therapy for Ornithine Transcarbamylase

Deficiency. *Molecular Therapy*, **26**, 801-813. <https://doi.org/10.1016/j.ymthe.2017.12.024>

- [40] Timmer, C., Davids, M., Nieuwdorp, M., Levels, J.H.M., Langendonk, J.G., Breederveld, M., Ahmadi Mozafari, N. and Langeveld, M. (2021) Differences in Faecal Microbiome Composition between Adult Patients with UCD and PKU and Healthy Control Subjects. *Molecular Genetics and Metabolism Reports*, **29**, Article ID: 100794. <https://doi.org/10.1016/j.ygmrmr.2021.100794>