

doi: 10.7499/j.issn.1008-8830.2310050

论著·罕见病研究

## 苯丁酸甘油酯治疗儿童鸟氨酸 氨甲酰基转移酶缺乏症 1 例

杨帆<sup>1</sup> 王立瑞<sup>2,3</sup> 李辛<sup>2</sup> 胡佳悦<sup>1</sup> 应令雯<sup>2</sup> 冯碧云<sup>2</sup> 李芸芸<sup>1</sup>  
林卡娜<sup>1</sup> 余佳笑<sup>1</sup> 李浩<sup>1</sup> 常国营<sup>1,2</sup> 王秀敏<sup>1,2</sup>

(1.上海交通大学医学院附属上海儿童医学中心临床研究病区, 上海 200127; 2.上海交通大学医学院附属上海儿童医学中心内分泌遗传代谢科, 上海 200127; 3.云南省德宏州陇川县人民医院儿科, 云南德宏 678700)

**[摘要]** 苯丁酸甘油酯 (glyceryl phenylbutyrate, GPB) 是治疗鸟氨酸氨甲酰基转移酶缺乏症 (ornithine transcarbamylase deficiency, OTCD) 的长期管理药物, 可有效控制高氨血症, 但国内使用该药的经验匮乏。该文回顾性分析上海交通大学医学院附属上海儿童医学中心 1 例诊断为 OTCD 的患儿资料, 并进行相关文献复习。该患儿确诊后使用 GPB 治疗, 随后进行疗效随访和药理学监测。患儿, 男, 6 岁 6 个月, 语言发育差, 不听指令, 脾气暴躁并伴有攻击性行为。监测血氨最高 327  $\mu\text{mol/L}$ ; 尿有机酸分析提示尿嘧啶水平升高; 头颅磁共振成像示双侧大脑半球广泛异常信号; 基因检测发现 *OTC* 基因新生突变 (c.241T>C, p.S81P)。予以 GPB 治疗后 1、2、3 个月左右的血氨分别为 43、80、56  $\mu\text{mol/L}$ 。患儿治疗期间血氨控制良好, 未见与药物相关的不良反应, 发育落后情况较前改善, 可听指令, 脾气好转, 无攻击性行为。 **[中国当代儿科杂志, 2024, 26 (5): 512-517]**

**[关键词]** 苯丁酸甘油酯; 鸟氨酸氨甲酰基转移酶缺乏症; 尿素循环障碍; 高氨血症; 药理学监测; 儿童

### Treatment of ornithine transcarbamylase deficiency in a child with glyceryl phenylbutyrate

YANG Fan, WANG Li-Rui, LI Xin, HU Jia-Yue, YING Ling-Wen, FENG Bi-Yun, LI Yun-Yun, LIN Ka-Na, SHE Jia-Xiao, LI Hao, CHANG Guo-Ying, WANG Xiu-Min. Clinical Research Ward, Shanghai Children's Medical Center, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai 200127, China (Li H, Email: lihao19880810@hotmail.com)

**Abstract:** Glyceryl phenylbutyrate (GPB) serves as a long-term management medication for Ornithine transcarbamylase deficiency (OTCD), effectively controlling hyperammonemia, but there is a lack of experience in using this medicine in China. This article retrospectively analyzes the case of a child diagnosed with OTCD at Shanghai Children's Medical Center, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, including a review of related literature. After diagnosis, the patient was treated with GPB, followed by efficacy follow-up and pharmacological monitoring. The 6-year and 6-month-old male patient exhibited poor speech development, disobedience, temper tantrums, and aggressive behavior. Blood ammonia levels peaked at 327  $\mu\text{mol/L}$ ; urine organic acid analysis indicated elevated uracil levels; cranial MRI showed extensive abnormal signals in both cerebral hemispheres. Genetic testing revealed *de novo* mutation in the *OTC* gene (c.241T>C, p.S81P). Blood ammonia levels were approximately 43, 80, and 56  $\mu\text{mol/L}$  at 1, 2, and 3 months after starting GPB treatment, respectively. During treatment, blood ammonia was well-controlled without drug-related adverse effects. The patient showed improvement in developmental delays, obedience, temperament, and absence of aggressive behavior. **[Chinese Journal of Contemporary Pediatrics, 2024, 26(5): 512-517]**

**Key words:** Glyceryl phenylbutyrate; Ornithine aminotransferase deficiency; Urea cycle disorder; Hyperammonemia; Pharmacological monitoring; Child

[收稿日期] 2023-10-13; [接受日期] 2024-02-19

[基金项目] 上海市“科技创新行动计划”医学创新研究专项 (20MC1920400); 浦东新区卫健委联合攻关项目 (PW2021D-13)。

[作者简介] 杨帆, 女, 硕士, 主治医师。

[通信作者] 李浩, 男, 主管药师。Email: lihao19880810@hotmail.com。

鸟氨酸氨甲酰转移酶缺乏症 (ornithine transcarbamylase deficiency, OTCD) 是因鸟氨酸氨甲酰转移酶 (ornithine transcarbamylase, OTC) 缺乏导致的尿素循环障碍 (urea cycle disorder, UCD) 疾病。有报道显示, OTCD的发病率约为1/56 500<sup>[1]</sup>, 约占UCD的1/2~2/3, 是UCD中最常见的类型<sup>[2]</sup>。OTCD在新生儿和成人均可发病, 临床表现缺乏特异性, 新生儿病死率较高, 容易漏诊、误诊, 现有统计数据可能低于实际发病率。OTC基因突变可导致OTC酶活性降低或缺失, 进而导致瓜氨酸合成和鸟氨酸循环受阻, 出现氨降解障碍, 导致血氨增高, 如不及时进行治疗, 会导致脑肿胀、脑结构损伤和死亡<sup>[3]</sup>。氮清除剂是UCD治疗的核心药物, 可绕过尿素循环与甘氨酸或谷氨酰胺结合来消耗氨, 促进氨排泄。苯丁酸甘油酯 (glyceryl phenylbutyrate, GPB) 作为氮清除剂之一, 于2013年获美国食品药品监督管理局 (Food and Drug Administration, FDA) 批准用于2岁及以上患有UCD病人的长期治疗<sup>[4]</sup>。目前国内使用GPB的经验有限。本文通过分析1例因OTCD导致UCD患儿采用GPB治疗的案例, 结合文献复习, 以期为我国高氨血症患儿的治疗提供参考。

## 1 病例资料

患儿, 男, 6岁6个月, 因间断呕吐6年余, 病程中惊厥发作2次于2023年5月至上海交通大学医学院附属上海儿童医学中心就诊。患儿为第6胎第3产, 足月剖宫产出生, 出生体重3.5 kg, 无抢救窒息及手术外伤史, 运动发育如正常同龄儿, 语言发育差, 不能成句表达, 脾气暴躁, 有攻击、打人行为, 拒绝行智力测试。患儿父母及2个姐姐均体健, 母亲流产3次, 2次为自然流产 (原因不明), 1次为人工流产, 否认遗传疾病史。患儿4月

龄左右出现进食后呕吐症状, 呕吐物为胃内容物, 无血样、咖啡渣样物质, 发作次数不详。病程中伴惊厥发作2次 (1岁和6岁3月龄时), 表现为意识丧失, 四肢强直抖动, 持续5~10 min后可自行缓解, 缓解后伴有3~5 d嗜睡和意识不清。外院血氨检测明显增高 (表1)。基因检测提示OTC基因变异, 家属因个人原因未予患儿治疗。患儿平素挑食, 鱼虾禽类物质进食少。近期患儿呕吐频率较前增多, 为求进一步诊治来就诊。

入院体格检查: 身高112 cm ( $P_3$ ~ $P_{10}$ ), 体重16.5 kg ( $<P_3$ ), 体表面积0.72 m<sup>2</sup>。神志清, 双侧瞳孔对光反射灵敏, 心肺腹未见异常, 四肢肌张力、肌力正常, 神经系统体格检查无异常。患儿有暴力行为, 交流障碍, 不听指令, 语言能力弱, 不能成句表达。

入院实验室检查: 血氨137 μmol/L (参考值: 9~33 μmol/L); 血液氨基酸及酰基肉碱谱示瓜氨酸6.05 μmol/L (参考值: 5.50~45.00 μmol/L); 尿有机酸分析示尿嘧啶14.4 (参考值: 0~8.0); 乳酸、肝功能、肾功能、凝血功能、血脂等检查均正常。头颅磁共振成像示双侧大脑半球广泛异常信号, 以皮层下为著, 梗死伴胶质增生或水肿可能 (图1)。心电图示窦性心律不齐。脑电图示轻度异常脑电图。肝、胆、胰、脾、双肾、膀胱未见明显占位和异常。

基因检测提示患儿OTC基因突变 (NM\_000531): c.241T>C, p.S81P, 父母均为野生型 (PS2), 该突变位点既往未见报道 (PM2), 根据美国医学遗传学与基因组学学会 (American College of Medical Genetics and Genomics) 指南, 属于可能致病性变异 (PS2+PM2)。进一步利用PolyPhen-2软件预测分析, 显示预测值为0.99, 提示为有害性变异。使用Revel软件进行位点评分分析, 结果为0.85, 提示为有害变异。

表1 患儿实验室指标监测情况

时间	血清氨 (μmol/L)	碱性磷酸酶 (U/L)	谷丙转氨酶 (U/L)	谷草转氨酶 (U/L)
用药前4个月*	327	-	-	-
用药前1个月	137	302	35	42
用药前1 d*	210	-	140	160
用药后1个月*	43	287	20	22
用药后2个月*	80	299	17	26
用药后3个月*	56	344	22	33

注: 上海交通大学医学院附属上海儿童医学中心血清氨、碱性磷酸酶、谷丙转氨酶、谷草转氨酶的参考值分别为: 9~33 μmol/L、143~406 U/L、7~30 U/L、14~44 U/L; 外院分别为: 18~72 μmol/L、35~135 U/L、0~50 U/L、0~60 U/L。\*外院检测。

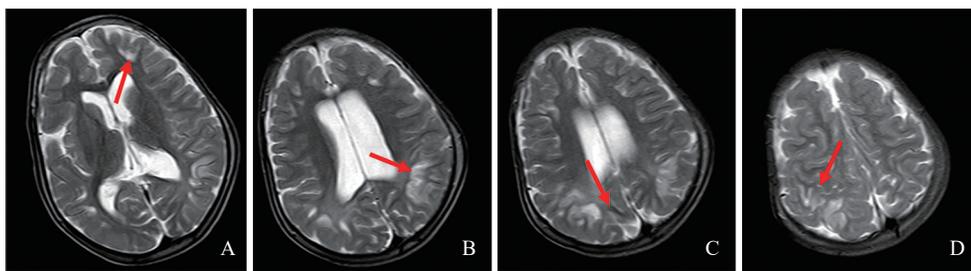


图1 患儿头颅磁共振成像检查结果 A: 左侧额叶; B: 左侧颞叶; C: 右侧枕叶; D: 右侧颞叶。头颅磁共振成像示患儿双侧大脑半球广泛异常信号, 以皮层下为著; 梗死伴胶质增生或水肿可能。箭头所指为异常信号。

## 2 治疗与转归

根据患儿临床特点及遗传学检测结果, 诊断为OTCD。入院后1月余起使用GPB口服液治疗, 2 mL/次 (GPB含量1.1 g/mL), 每天3次。用药后1个月 (期间有过十余次漏服为2次/d) 监测患儿血氨降至43  $\mu\text{mol/L}$  (表1), 监测血常规、肝功能、肾功能、凝血功能等指标均在正常范围。用药2个月左右, 家长自行将口服药物频率调至每天1~2次 (1次居多), 且因个人原因有4 d停药, 停药4 d后监测血氨升至80  $\mu\text{mol/L}$ , 后继续每天1~2次口服 (1次居多), 服药3个月时再次复查血氨降至

56  $\mu\text{mol/L}$ 。家长诉患儿自用药后无呕吐、惊厥和嗜睡现象发生, 且脾气性格较前明显好转, 未再出现攻击行为, 平素可听指令。

## 3 文献复习

以“glyceryl phenylbutyrate”和“GPB”为关键词检索PubMed数据库, 统计从建库至2023年11月报道的GPB治疗UCD的研究。经过全文阅读共纳入6篇随访时间大于12个月且评价GPB在治疗儿童青少年UCD中的安全性和有效性的研究 (表2)<sup>[5-10]</sup>。

表2 GPB治疗儿童青少年UCD相关文献的人口学信息

人口学信息	Yeo 等 <sup>[5]</sup> (n=20)	Longo 等 <sup>[6]</sup> (n=16)	Martín-Hernández 等 <sup>[7]</sup> (n=48)	Diaz 等 <sup>[8]</sup> (n=45)	Berry 等 <sup>[9]</sup> (n=49)	Berry 等 <sup>[10]</sup> (n=7)
性别 [n(%)]						
男性	15(75)	9(56)	19(40)	13(29)	15(31)	5(71)
女性	5(25)	7(44)	29(60)	32(71)	34(69)	2(29)
UCD 诊断 [n(%)]						
OTCD	3(15)	8(50)	27(56)	26(58)	28(57)	未提及
ASLD	6(30)	1(6)	9(19)	11(24)	11(23)	未提及
ASSD	8(40)	7(44)	8(17)	7(16)	9(18)	未提及
CPS1D	3(15)	0(0)	3(6)	0(0)	0(0)	未提及
ARGD	0(0)	0(0)	1(2)	1(2)	1(2)	未提及
UCD 发病情况						
无症状 (筛选/高风险) [n(%)]	5(25)	0(0)	3(6)	0(0)	0(0)	未提及
新生儿起病型 [n(%)]	12(60)	15(94)	19(40)	21(47)	36(74)*	未提及
迟发型 (发病年龄>28 d) [n(%)]	3(15)	1(6)	26(54)	24(53)	13(26)*	未提及
GPB 开始时的年龄 ( $\bar{x} \pm s$ , 岁)	5.0 $\pm$ 4.8	0.5(0.1~2.0) <sup>#</sup>	11.7 $\pm$ 8.0	7.3 $\pm$ 4.0	未提及	11.1 $\pm$ 8.0
既往氮清除剂使用 [n(%)]						
苯甲酸钠	11(55)	未提及	2(4)	未提及	0(0)	未提及
苯丁酸钠	2(10)	10(63)	46(96)	未提及	49(1)	7(1)
苯甲酸钠+苯丁酸钠	3(15)	未提及	0(0)	未提及	0(0)	未提及

注: [GPB] 苯丁酸甘油酯; [UCD] 尿素循环障碍; [OTCD] 鸟氨酸氨甲酰转移酶缺乏症; [ASLD] 精氨酸琥珀酸裂解酶缺乏症; [ASSD] 精氨酸琥珀酸合成酶; [CPS1D] 氨甲酰磷酸合成酶缺乏症; [ARGD] 精氨酸酶缺乏症。\*该研究为一项在2个月以下UCD患儿中开展的GPB有效性和安全性的开放标签研究, 数据以中位数 (范围) 表示, 为月龄。\*该文献中的UCD初发年龄划分以 $\leq 2$ 岁和 $>2$ 岁进行划分。

汇总文献中人口学信息发现，在使用 GPB 治疗 UCD 的患儿中，以 OTCD 患者最为多见，约占统计人数的 51.7% (92/178)。在初发年龄中，以新生儿起病更为常见，约占统计人数的 51.9% (67/129)。GPB 开始使用的年龄为 0.48 个月至 11.7 岁，既往使用氮清除剂者以苯丁酸钠居多 (表 2)。

在治疗效果方面，研究均表明在治疗 1 年后其血氨、谷氨酰胺浓度均较前下降，高血氨危象发生率降低 (表 3)。相关的用药后不良反应，以呕吐和呼吸道感染居多。发生不良事件的患者人数占总研究人数的 4%~100%，但均未发生与研究药物服用相关的严重不良反应 (表 4)。

表 3 GPB 治疗儿童青少年 UCD 的疗效评估 ( $\bar{x} \pm s$ )

疗效评估指标	Yeo 等 <sup>[5]</sup> (n=20)	Longo 等 <sup>[6]</sup> (n=16)	Martín-Hernández 等 <sup>[7]</sup> (n=48)	Diaz 等 <sup>[8]</sup> (n=45)	Berry 等 <sup>[9]</sup> (n=49)	Berry 等 <sup>[10]</sup> (n=7)
血氨 (μmol/L)						
治疗当天	44 ± 21	94.3 <sup>a</sup>	40.23 ± 17.29	<35 <sup>b</sup>	<35 <sup>b</sup>	80~100 <sup>c</sup>
治疗 1 年后	32 ± 16	50.4 <sup>a</sup>	31.22 ± 14.83	<35 <sup>b</sup>	<35 <sup>b</sup>	20~30 <sup>c</sup>
谷氨酰胺 (μmol/L)						
治疗当天	955 ± 788	未提及	791.42 ± 289.80	650 <sup>a</sup>	697.8 ± 188.51	650~750 <sup>c</sup>
治疗 1 年后	712 ± 272	未提及	700.35 ± 234.43	600 <sup>a</sup>	669.5 ± 167.57	450~550 <sup>c</sup>
高血氨危象 (例/年)						
治疗前 1 年	未提及	0	0.31 ± 0.68	0.78 <sup>a</sup>	0.78 ± 1.28	2.98 <sup>a</sup>
治疗 1 年后	未提及	0	0.06 ± 0.32	0.36 <sup>a</sup>	0.35 ± 0.83	0.88 <sup>a</sup>

注：[GPB] 苯丁酸甘油酯；[UCD] 尿素循环障碍。<sup>a</sup>文献中仅提及平均值，未提及标准差；<sup>b</sup>文献中患儿平均血氨水平保持稳定，治疗前后均低于正常上限 (<35 μmol/L)；<sup>c</sup>文献中未给出具体数据，表格中数据为根据文献中图示得出的估计数值。

表 4 GPB 治疗儿童青少年 UCD 的相关不良事件 (例)

不良事件	Yeo 等 <sup>[5]</sup> (n=20)	Longo 等 <sup>[6]</sup> <sup>a</sup> (n=16)	Martín-Hernández 等 <sup>[7]</sup> (n=48)	Diaz 等 <sup>[8]</sup> <sup>#</sup> (n=45)	Berry 等 <sup>[9]</sup> (n=49)	Berry 等 <sup>[10]</sup> (n=7)
胃肠道疾病						
腹胀	0	3	0	0	0	未提及
呕吐	0	6	0	6	18	未提及
腹泻	0	5	0	3	9	未提及
口腔不适	0	4	0	0	0	未提及
食欲减退	1	0	0	0	6	未提及
其他症状						
发热	0	2	0	0	11	未提及
呼吸道感染	0	5	0	8	19	未提及
咳嗽	0	4	0	0	9	未提及
皮疹	0	5	0	0	0	未提及
体重增加不良	0	0	1	0	0	未提及
头痛	0	0	0	6	0	未提及
毛发稀疏	0	0	1	0	0	未提及
实验室检查异常						
高转氨酶血症	0	2	0	0	0	未提及
全血细胞减少	1	2	0	0	0	未提及

注：[GPB] 苯丁酸甘油酯；[UCD] 尿素循环障碍。<sup>a</sup>16 例 (100%) 均发生至少 1 起治疗后出现的不良事件，大多数严重程度为轻度或中度；该文献中报告的治疗后相关不良事件均为研究者报告的事件，不一定视为 GPB 相关药物不良反应。<sup>#</sup>其中 12 例有严重不良事件：高氨血症 10 例，脱水 2 例，但均认为与 GPB 的服用无关。

## 4 讨论

OTCD 又称高氨血症 II 型，为 X 连锁遗传病<sup>[11]</sup>。OTC 功能缺失可导致尿素循环中断，造成体内氨蓄积，表现为高氨血症及低瓜氨酸血症等，干扰脑细胞能量代谢，影响脑内兴奋性神经递质产生，引起神经细胞凋亡，造成急慢性脑病和神经系统损伤。能否控制 OTCD 患儿血氨水平是影响预后的关键。患儿既往血氨异常增高，最高达 327  $\mu\text{mol/L}$ ，且伴随双侧大脑半球梗死伴胶质增生改变，导致患儿智力发育落后、频发呕吐、抽搐等临床表现。对于 OTCD 患儿，为保护重要器官免受损伤应尽快降低血氨<sup>[12]</sup>。

UCD 的传统治疗措施包括停止摄入天然蛋白质以减少体内氨的产生，以及使用苯甲酸酯、苯乙酸酯、精氨酸、苯丁酸钠等药物治疗<sup>[2]</sup>。当患者药物治疗不能达到预期目标时，在符合条件情况下可以行肝移植治疗。GPB 是广谱降氨药物，口服后在肠道被胰脂肪酶水解生成苯丁酸，经  $\beta$  氧化转化为苯乙酸，在肝脏与谷氨酰胺结合形成苯乙酰谷氨酰胺后经肾脏排泄，从而降低血氨水平，适用于不能单用饮食蛋白限制和补充剂治疗的 UCD 患者的长期管理。GPB 具有良好的临床疗效，且安全性较苯丁酸钠高<sup>[7]</sup>。临床上依据患儿体表面积和患儿既往降氨药物使用情况确定给药剂量。

剂量：GPB 口服液的推荐剂量基于体表面积，每天 4.5~11.2  $\text{mL/m}^2$ ，即每天 5.3~12.4  $\text{g/m}^2$ 。对未接受过苯丁酸治疗患者的推荐起始剂量，若体表面积  $<1.3 \text{ m}^2$ ，予以每天 8.5  $\text{mL/m}^2$  (9.4  $\text{g/m}^2$ )；若体表面积  $\geq 1.3 \text{ m}^2$ ，予以每天 7  $\text{mL/m}^2$  (8  $\text{g/m}^2$ )。本例患儿体表面积为 0.72  $\text{m}^2$ ，予以 6  $\text{mL/d}$  口服，即 2  $\text{mL/次}$ ，每天 3 次。GPB 用药剂量的调整可根据血氨、尿苯乙酰谷氨酰胺或血苯乙酸和苯乙酰谷氨酰胺的测定值来进行。对于  $\geq 6$  岁患儿，在使用 GPB 治疗时应根据空腹血氨水平调整剂量，使空腹血氨水平低于正常上限的一半。1  $\text{g}$  尿苯乙酰谷氨酰胺对应代谢掉 1.4  $\text{g}$  膳食蛋白质中产生的废氨。若尿苯乙酰谷氨酰胺浓度不足以代谢日常膳食蛋白质摄入量，且空腹血氨水平高于建议正常值上限的一半，则应上调 GPB 剂量。在血氨和相关并发症未出现的前提下，如果出现恶心、呕吐、头痛、困倦、意识模糊或嗜睡等症状，需考虑苯乙酸中毒迹象。应当检测血苯乙酸和苯乙酰谷氨酰胺值，确定其比例是否超过 2.5，以判断是否因 GPB

过量而导致苯乙酸中毒。本例患儿因在海南获取药物后回家自行服用，患儿居住地只能提供血氨监测，而无法测定苯乙酰谷氨酰胺和苯乙酸含量，因此主要依据药品说明书和文献进行剂量调整。患儿用药 1 个月后监测血氨为 43  $\mu\text{mol/L}$ ，未降低到正常上限的一半（即 36  $\mu\text{mol/L}$ ），考虑患儿存在漏服用现象（数十次为 2 次/d），且未严格进行饮食管理（与家人同席进餐，未配合进行低蛋白质饮食），故血氨值未完全达到理想控制目标。本例患儿用药前后虽未进行智力检测评估，但家长诉患儿自用药起再无呕吐、惊厥和嗜睡现象发生，且脾气性格较前明显好转。

用药前注意事项：GPB 在小肠内通过胰腺酶水解成苯丁酸与甘油，在使用药物治疗前需要确认患儿是否存在胰腺酶异常或脂肪吸收不良等肠道疾病。GPB 活性产物苯乙酸到苯乙酰谷氨酰胺的转化通过肝脏完成，因此在用药前后需要监护患儿肝功能，对于肝损伤患儿应使用范围内推荐的较低剂量。本例患儿不存在肠道疾病，且用药前后无肝功能异常，因此未调整剂量。

用药后注意事项：需要对患儿及其监护人开展详细的用药指导，强调 GPB 需要终身服用，不可随意停药和改变给药频次，且治疗时须配合低蛋白饮食与膳食补充。服用时应随餐服用，不可加入或搅拌成大量的其他液体。如发现药物漏服，应立即补服，但若成人患者距离下次服药时间不到 2 h 或儿童不到 0.5 h 则无需补服，下次正常服用即可，切勿加倍补服。患儿在日常生活中，要注意皮质类固醇、氟哌啶醇、丙戊酸、丙磺舒等可能提升血氨水平的药物使用<sup>[13]</sup>。此外，GPB 及其代谢产物苯丁酸和苯乙酸均为 CYP3A4 代谢酶诱导剂，可以加速主要通过 CYP3A4 途径代谢的药物的代谢，使这些药物不能发挥全部疗效。嘱咐患儿及其家属在院外就诊时，需告知医生避免选择经 CYP3A4 途径代谢的药物。本例患儿主要用药时间全部在院外，医生已远程告知患儿家属相关注意事项，但仍出现治疗期间自行改变用药频次，停药漏服，未配合低蛋白饮食等情况。医生应加强对服药患儿的用药指导和随访，提高用药依从性，及时调整治疗方案。首先，医生应该和患儿及其家属建立良好的沟通，让患儿及其家属更加理解疾病的病情和治疗的原理，并根据患儿具体情况，与患儿及家属一起确定治疗计划，让患儿及家属更有参与感；其次，在治疗过程中，医

生应全程给予患儿及家属必要的指导和支持，让其能够更好地遵循治疗计划，提高治疗依从性。值得注意的是，罕见病治疗费用高，家属自行降低用药频次，以期延长药物的使用时间，减少治疗费用，是导致本例患儿用药依从性低的重要原因之一。随着越来越多的罕见病药物纳入医保体系，罕见病患者家庭的经济负担得以减轻，患儿治疗依从性也会主动提高，这有利于达标治疗，改善患儿的生活质量和预后。

OTCD引起的高氨血症会导致脑肿胀、脑结构损伤和死亡，如不及时进行治疗，预后不良，急性期病死率很高，存活的患者常遗留严重后遗症，早期诊断和积极治疗是降低其病死率及致残率的关键。GPB口服液能有效减少OTCD患儿高氨血症危象发生风险，将血氨水平控制在安全范围内，治疗效果较好，且未见任何严重不良反应。

作者贡献声明：杨帆负责起草文章，采集数据，分析、解释数据；王立瑞、李辛、胡佳悦、应令雯、冯碧云、余佳笑、李芸芸、林卡娜负责采集数据；李浩负责研究指导，并对文章的知识内容作批评性审阅；常国营、王秀敏负责临床指导。

利益冲突声明：所有作者声明不存在利益冲突。

#### [参 考 文 献]

- [1] Summar ML, Koelker S, Freedberg D, et al. The incidence of urea cycle disorders[J]. *Mol Genet Metab*, 2013, 110(1-2): 179-180. PMID: 23972786. PMCID: PMC4364413. DOI: 10.1016/j.ymgme.2013.07.008.
- [2] Matsumoto S, Häberle J, Kido J, et al. Urea cycle disorders: update[J]. *J Hum Genet*, 2019, 64(9): 833-847. PMID: 31110235. DOI: 10.1038/s10038-019-0614-4.
- [3] Redant S, Empain A, Mugisha A, et al. Management of late onset urea cycle disorders: a remaining challenge for the intensivist? [J]. *Ann Intensive Care*, 2021, 11(1): 2. PMID: 33409766. PMCID: PMC7788146. DOI: 10.1186/s13613-020-00797-y.
- [4] 杨臻崢. 用于治疗尿素循环障碍的药物苯丁酸甘油酯[J]. *药学进展*, 2013, 37(2): 96-97. DOI: 10.3969/j.issn.1001-5094.2013.02.013.
- [5] Yeo M, Rehsi P, Dorman M, et al. Clinical experience with glycerol phenylbutyrate in 20 patients with urea cycle disorders at a UK paediatric centre[J]. *JIMD Rep*, 2023, 64(5): 317-326. PMID: 37701329. PMCID: PMC10494499. DOI: 10.1002/jimd.12386.
- [6] Longo N, Diaz GA, Lichter-Konecki U, et al. Glycerol phenylbutyrate efficacy and safety from an open label study in pediatric patients under 2 months of age with urea cycle disorders [J]. *Mol Genet Metab*, 2021, 132(1): 19-26. PMID: 33388234. PMCID: PMC8655853. DOI: 10.1016/j.ymgme.2020.12.002.
- [7] Martín-Hernández E, Quijada-Fraile P, Correcher P, et al. Switching to glycerol phenylbutyrate in 48 patients with urea cycle disorders: clinical experience in Spain[J]. *J Clin Med*, 2022, 11(17): 5045. PMID: 36078975. PMCID: PMC9457033. DOI: 10.3390/jcm11175045.
- [8] Diaz GA, Schulze A, Longo N, et al. Long-term safety and efficacy of glycerol phenylbutyrate for the management of urea cycle disorder patients[J]. *Mol Genet Metab*, 2019, 127(4): 336-345. PMID: 31326288. DOI: 10.1016/j.ymgme.2019.07.004.
- [9] Berry SA, Lichter-Konecki U, Diaz GA, et al. Glycerol phenylbutyrate treatment in children with urea cycle disorders: pooled analysis of short and long-term ammonia control and outcomes[J]. *Mol Genet Metab*, 2014, 112(1): 17-24. PMID: 24630270. PMCID: PMC4382922. DOI: 10.1016/j.ymgme.2014.02.007.
- [10] Berry SA, Longo N, Diaz GA, et al. Safety and efficacy of glycerol phenylbutyrate for management of urea cycle disorders in patients aged 2 months to 2 years[J]. *Mol Genet Metab*, 2017, 122(3): 46-53. PMID: 28916119. DOI: 10.1016/j.ymgme.2017.09.002.
- [11] 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. PMID: 33210478. PMCID: PMC8800749. DOI: 10.3785/j.issn.1008-9292.2020.04.11.
- [12] Posset R, Gropman AL, Nagamani SCS, et al. Impact of diagnosis and therapy on cognitive function in urea cycle disorders[J]. *Ann Neurol*, 2019, 86(1): 116-128. PMID: 31018246. PMCID: PMC6692656. DOI: 10.1002/ana.25492.
- [13] Häberle J, Burlina A, Chakrapani A, et al. Suggested guidelines for the diagnosis and management of urea cycle disorders: first revision[J]. *J Inher Metab Dis*, 2019, 42(6): 1192-1230. PMID: 30982989. DOI: 10.1002/jimd.12100.

(本文编辑：邓芳明)

(版权所有©2024中国当代儿科杂志)