

doi: 10.7499/j.issn.1008-8830.2306148

论著·临床研究

赖氨酸尿性蛋白耐受不良患儿的 肠内营养支持 1 例并文献复习

全娇¹ 刘小凤¹ 胡可² 侯茜¹

(1. 中南大学湘雅医院营养科, 湖南长沙 410008; 2. 中南大学湘雅医院检验科, 湖南长沙 410008)

[摘要] **目的** 总结赖氨酸尿性蛋白耐受不良 (lysineric protein intolerance, LPI) 患儿的临床特点及营养治疗。**方法** 回顾性分析中南大学湘雅医院诊断的 1 例 LPI 患儿的临床表现、实验室检查及肠内营养治疗过程, 并总结复习国内外文献报道的 LPI 患儿相关资料。**结果** 4 岁女童, 长期慢性腹胀、腹泻等消化道症状显著, 反复肺部感染, 生长发育不良, 抗感染治疗效果不佳。接受肠内营养治疗后无消化道不适, 血红蛋白、白蛋白等有好转, 血氨下降。但因病情严重, 家属放弃治疗后死亡。目前已报道的 LPI 患儿 (包括该研究报道) 有 92 例, 多在断奶或进食辅食后发病, 以严重的消化系统症状、营养不良及生长发育落后为特点, 仅有 50% (46/92) 患儿得到规范的营养治疗并有效改善了营养状况。92 例患儿中, 8 例 (9%) 死亡, 其余病例未进行长期随访报道。**结论** LPI 常有消化系统受累进而出现生长发育不良, 预后差, 营养治疗是该病救治过程中必不可少的治疗手段之一。

[中国当代儿科杂志, 2023, 25 (12): 1270-1275]

[关键词] 赖氨酸尿性蛋白耐受不良; 营养不良; 营养治疗; 儿童

Enteral nutrition support for lysineric protein intolerance: a case report and literature review

QUAN Jiao, LIU Xiao-Feng, HU Ke, HOU Qian. Department of Nutrition, Xiangya Hospital, Central South University, Changsha 410008, China (Hou Q, Email: qhou2005@163.com)

Abstract: Objective To summarize the clinical characteristics and nutrition therapy for children with lysineric protein intolerance (LPI). **Methods** The clinical manifestations, laboratory test results and enteral nutrition treatment in a girl with LPI diagnosed in Xiangya Hospital, Central South University were retrospective analyzed. Additionally, the data of the children with LPI reported in China and overseas were reviewed. **Results** A case of 4-year-old girl was presented, who exhibited significant gastrointestinal symptoms, such as chronic abdominal distension, prolonged diarrhea, recurrent pneumonia, and limited growth. She had a poor response to anti-infection treatment. After receiving enteral nutrition therapy, she did not experience any gastrointestinal discomfort, and there were improvements in the levels of hemoglobin, albumin, and blood ammonia. Unfortunately, due to serious illness, she declined further treatment and later passed away. A total of 92 cases of pediatric patients with LPI have been reported to date, including one case reported in this study. Most children with LPI experienced disease onset after weaning or introduction of complementary foods, presenting with severe digestive system symptoms, malnutrition, and growth retardation. It is noteworthy that only 50% (46/92) of these cases received nutritional therapy, which effectively improved their nutritional status. Among the 92 children, 8 (9%) died, and long-term follow-up data were lacking in other reports. **Conclusions** LPI often involves the digestive system and may result in growth restriction with a poor prognosis. Nutritional therapy plays a crucial role in the comprehensive treatment of LPI.

[Chinese Journal of Contemporary Pediatrics, 2023, 25(12): 1270-1275]

Key words: Lysineric protein intolerance; Malnutrition; Nutrition therapy; Child

[收稿日期] 2023-06-29; [接受日期] 2023-11-09

[作者简介] 全娇, 女, 硕士, 助理研究员。

[通信作者] 侯茜, 女, 主治医师。Email: qhou2005@163.com。

赖氨酸尿性蛋白耐受不良 (lysine protein intolerance, LPI) 是一种罕见的常染色体隐性遗传性疾病, 在世界范围内都有发生, 由编码阳离子氨基酸转运体 γ -轻链的 *SLC7A7* 基因突变或破坏引起^[1-2]。其临床表现各不相同, 从生长正常、轻度蛋白不耐劳受到严重的多系统受累、发育不良、肝脾大、肺泡蛋白沉积、肾小管病变和免疫紊乱都可能出现^[3-4]。LPI 缺少成熟的治疗指南, 合理饮食与营养治疗是 LPI 治疗的基础, 应该受到患者与医务人员的重视。普及营养干预的重要性和必要性, 可使 LPI 患者得以真正获益。本文描述 1 例 LPI 合并肺泡蛋白沉积症 (pulmonary alveolar proteinosis, PAP)、系统性红斑狼疮 (systemic lupus erythematosus, SLE) 和细胞免疫功能紊乱患儿的医学营养治疗, 而营养干预在该患儿的治疗中起着重要作用。同时结合国内外文献总结 LPI 的临床特点、营养诊治及预后。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 研究对象

回顾性分析 2023 年 4 月在中南大学湘雅医院儿科诊治的, 经二代基因测序及 Sanger 测序验证的 1 例 LPI 患儿的临床资料。本研究经中南大学湘雅医院伦理委员会批准 (202308170), 并获得患儿监护人知情同意。

1.2 资料收集

通过电子病历系统收集患儿临床资料, 包括: 性别、起病年龄、饮食情况、发育情况、既往史、家族史、体格检查等一般资料, 血常规、肝肾功能、骨髓穿刺及基因检测等辅助检查结果, 治疗经过及预后转归。

1.3 文献复习

以“赖氨酸尿性蛋白耐受不良”为检索词, 检索 2012 年 12 月—2022 年 12 月维普网、中国知网、万方数据知识服务平台, 剔除非相关文献、临床资料不全及可能重复者, 共纳入 4 篇文献, 其中年龄 <18 岁患儿 6 例。以“lysine protein intolerance”为检索词, 检索 2012 年 12 月—2022 年 12 月 PubMed 数据库, 剔除非相关文献、临床资料不全及可能重复者, 共纳入 26 篇文献, 其中年龄 <18 岁的患儿 85 例。对相关文献中病例报道的临床资料及营养干预进行总结分析。

2 结果

2.1 一般资料及临床表现

4 岁女孩, 因间歇性发热 19 d, 咳嗽、气促 3 d 入住我院儿科病房。患儿 19 d 前出现发热, 热峰 38.1℃, 口服布洛芬混悬液可降至正常, 无咳嗽、气促等, 当地医院予抗感染及中药治疗后体温稳定。3 d 前患儿再次发热, 热峰波动在 38.2~38.6℃ 之间, 伴阵发性咳嗽, 咳黄痰, 呼吸急促, 至我院急诊科就诊, 未吸氧状态下血氧饱和度 88%, 肺部 CT 提示双肺感染性病变, 考虑“重症肺炎”。予以吸氧、抗感染、甲泼尼龙抗炎、雾化等治疗, 体温稳定后转入儿科病房。患儿既往有蚕豆病史、牛奶过敏史和支气管哮喘病史, 2 岁时发现房间隔缺损并行房间隔缺损修补术, 2 岁多因脊髓炎住院治疗, 多次因肺部感染住院。患儿为第 1 胎第 1 产, 足月顺产, 出生体重 3.05 kg, 无窒息史, 无产伤、抢救史。家庭成员无类似疾病。

体格检查: 体温 36.3℃, 脉搏 130 次/min, 血压 90/50 mmHg, 呼吸 45 次/min。体重 13.5 kg (-2 SD~-1 SD), 身高 97 cm (-2 SD~-1 SD)。慢性重病容, 营养不良貌, 头发稀疏, 颜色偏黄, 皮肤黏膜干燥、弹性降低, 皮下脂肪菲薄, 肌肉松弛无力。双侧颈部可触及多个肿大淋巴结 (最大者直径约 1 cm), 边界清晰, 活动良好。颈静脉充盈怒张, 可见三凹征。右肺底部可闻及少许湿啰音。肝脏右锁骨中线肋缘下 8 cm, 剑突下 5 cm。脾脏左锁骨中线肋缘下 6 cm, 左腋中线肋缘下 6 cm。

辅助检查: 血常规示白细胞 $10.1 \times 10^9/L$ (参考值: $1.8 \times 10^9/L \sim 6.3 \times 10^9/L$), 红细胞 $2.58 \times 10^{12}/L$ (参考值: $4.30 \times 10^{12}/L \sim 5.80 \times 10^{12}/L$), 血红蛋白 77 g/L (参考值: 130~175 g/L)。肝功能示白蛋白 38.8 g/L (参考值: 40.0~55.0 g/L)。降钙素原 0.66 ng/mL (参考值: <0.05 ng/mL)。血氨 80.4 ng/mL (参考值: 10.0~47.0 ng/mL)。狼疮全套示抗核抗体 1:320 (均质+胞浆颗粒型), 抗双链 DNA 阳性。抗核抗体谱测定示抗 nRNP/Sm、抗 SSA、抗 Ro-52、抗核糖体 P 蛋白阳性, 抗 Scl-70、抗核小体、抗组蛋白弱阳性。免疫全套示 IgG 19.8 g/L (参考值: 5.4~13.4 g/L), IgM 3 020 mg/L (参考值: 430~1 930 mg/L), 补体 C3 237 mg/L (参考值: 790~1 520 mg/L), 补体 C4 53.1 mg/L (参考值: 100~400 mg/L)。抗中性粒细胞胞浆抗体及血管炎相关指标未见异常。肺部 CT

示双肺可见多发斑片状密度增高影，部分呈实变样改变，其内可见空气支气管征，纵隔内及双侧腋窝可见多发增大淋巴结，大者短径 13 mm，无胸腔积液征。多次痰培养示洋葱伯克霍尔德菌及耐甲氧西林金黄色葡萄球菌等。支气管肺泡灌洗检测示灌洗液呈乳白色或不透明，经高碘酸-希夫染色呈阳性，巨噬细胞、T 淋巴细胞增多。支气管肺泡灌洗液病原微生物宏基因组二代测序示金黄色葡萄球菌及白念珠菌等。骨髓细胞学检查示骨髓增生活跃，其中粒系活跃，呈核左移倾向，可见中毒颗粒及空泡；红系尚活跃，巨核细胞分布可。家系全外显子组测序示 LPI 相关基因 *SLC7A7* 存在复合杂合变异 c. 719C>T(p. S240L) +c. 724T>C(p. W242R)，前者遗传自母亲，后者遗传自父亲。根据美国医学遗传学与基因组学学会指南^[5]，该 2 个变异均为临床意义不明变异。

2.2 治疗经过及转归

2.2.1 临床治疗 根据痰培养及药敏结果先后给予患儿亚胺培南、哌拉西林他唑巴坦等抗感染，甲泼尼龙调节免疫及对症支持治疗。患儿持续存在呼吸困难，改为无创呼吸机辅助通气，呼吸困难无改善，并出现呻吟、精神差，遂转入儿科重症监护病房行气管切开及有创呼吸机辅助通气。调整治疗方案，使用利奈唑胺、左氧氟沙星等治疗肺部感染，甲泼尼龙、丙种球蛋白调节免疫，血浆置换清除循环毒素和改善免疫功能，以及对症支持治疗，但肺部感染持续并出现进展。

2.2.2 医学营养治疗 患儿入院时使用营养风险筛查 NRS-2002 评估表进行营养风险筛查，结果显示，疾病状态评分为 2 分（存在重症肺炎），营养状态评分为 3 分（最近 1 周进食量减少 80%），年龄评分为 0 分，总分为 5 分，提示患儿有营养风险。

营养科医师首先对患儿进行营养评定。详细询问患儿饮食史，患儿约 8 月龄时断乳，断乳后多次出现进食后呕吐及腹胀、腹泻，食欲好但挑食，抵触富含蛋白质的食物如瘦肉、鱼及豆腐等。近半年开始出现厌食、进食困难、进食后呕吐及腹胀、腹泻。患儿体形消瘦，营养不良貌，皮肤稍粗糙，身高、体重低于同年龄组女童的标准水平，实验室检查提示贫血、低蛋白血症、高氨血症

（表 1）。故综合判断该患儿存在轻度营养不良，需制定营养支持治疗计划。

表 1 患儿血生化检查

检查指标	参考值	肠内营养		
		第 1 天	第 6 天	第 8 天
血红蛋白 (g/L)	130~175	77	79	83
白细胞 ($\times 10^9/L$)	1.8~6.3	10.1	6.8	4.4
红细胞 ($\times 10^{12}/L$)	4.30~5.80	2.58	2.62	2.76
尿素 (mmol/L)	3.10~8.00	5.78	2.35	2.45
肌酐 ($\mu\text{mol/L}$)	41.0~111.0	29.0	23.0	25.0
尿酸 ($\mu\text{mol/L}$)	208.0~428.0	182.3	131.9	254.9
白蛋白 (g/L)	40.0~55.0	38.8	36.1	39.0
血氨 ($\mu\text{mol/L}$)	10.0~47.0	80.4	21.6	16.5

患儿不能经口进食，但胃肠道功能正常，无肠内营养的禁忌证，选择经鼻胃管行全肠内营养治疗 (total enteral nutrition, TEN)。肠内营养支持方案见图 1：(1) 采用低蛋白肠内营养配方，给予低蛋白全营养素和乳清蛋白粉（浙江海力生生物科技股份有限公司）进行个体化营养治疗。能量目标 1 250 kcal/d，蛋白质目标 16 g/d [1.0 g/(kg·d)]。因患儿长期进食差、胃肠耐受低，连续持续滴注、缓慢达到目标量以降低再喂养综合征风险，使用低蛋白全营养素 179 g/d+乳清蛋白粉 3 g/d 作为起始剂量，肠内营养目标剂量为低蛋白全营养素 298 g/d+乳清蛋白粉 5 g/d。(2) 瓜氨酸 100 mg/(kg·d)，每天 2 次；赖氨酸 50 mg/(kg·d)，每天 2 次。(3) 每日经鼻饲管注入适量蔬菜汁及水果汁以补充维生素及微量元素。

患儿于入院后第 2 天开始接受 TEN，第 1 天按照起始剂量将营养液浓度稀释 2 倍，滴注速度为 25~50 mL/h。监测和随访期间无呕吐、腹泻，无电解质紊乱和体液失衡。肠道逐步适应后，第 3 天开始增加肠内营养剂量至低蛋白全营养素 239 g/d+乳清蛋白粉 4 g/d，并增加营养液浓度至稀释 1 倍，滴注速度增加至 75 mL/h。第 5 天增加至目标需求量及营养液标准浓度，滴注速度达到 100 mL/h，肠内营养耐受良好，在未静脉补充白蛋白及丙种球蛋白等情况下，血红蛋白及白蛋白等营养相关指标明显改善，血氨水平下降（表 1），表明肠内营养治疗在一定程度上改善了患儿营养状况。

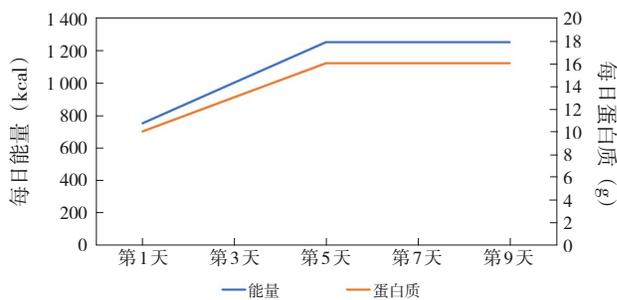


图1 患儿肠内营养治疗

2.2.3 转归 患儿经过10 d的肠内营养治疗耐受良好, 营养状况有所改善, 血氨水平下降, 但因病情复杂、危重, 肺部感染严重, 且因免疫系统功能紊乱, 在使用多种抗菌药物治疗后仍无法控制感染, 并出现急性呼吸窘迫综合征, 综合治疗效果欠佳, 最终家属放弃治疗。

2.3 文献复习

目前已报道(包括该研究)的92例LPI患儿中, 女性53例(58%), 男性39例(42%); 37例(40%)有生长受限; 21例(22%)累及消化系统, 有呕吐、腹泻等症状; 18例(20%)肝脾大; 14例(15%)肺部受累, 其中包括PAP 9例, 肺间质病变5例; 28例(30%)肾脏受累; 10例(11%)累及免疫系统; 6例(7%)有认知障碍; 其他少见的并发症包括1例范可尼综合征、1例烟雾病。

92例患儿中仅46例(50%)提及饮食、营养治疗, 均停用高蛋白饮食, 改为低蛋白饮食或减少高蛋白特定食谱, 同时长期补充瓜氨酸治疗或预防高氨血症、增加蛋白耐受, 补充钙剂及维生素D促进生长发育。46例患儿在住院随访过程中营养治疗能有效改善营养状况, 本例患儿与之类似。文献中有1例LPI患儿出现气促、咳嗽、呼吸困难及发热等表现, 考虑肺间质病变并感染, 在严格低蛋白饮食的基础上, 先后予哌拉西林他唑巴坦、头孢曲松、头孢哌酮舒巴坦钠联合复方磺胺甲噁唑抗感染治疗, 并口服泼尼松5 mg, 2次/d, 2周后气促缓解, 肺部影像学提示感染好转^[6]。1例患儿确诊LPI后开始低蛋白饮食[1.5 g/(kg·d)], 同时口服补充瓜氨酸[100 mg/(kg·d)]和赖氨酸[150 mg/(kg·d)], 3年随访期间, 无急性代谢紊乱发作, 但因反复出现肠胃胀气和呕吐, 存在热量摄入不足导致严重的营养不良, 所有血浆必需氨基酸水平均下降, 持续使用胃管喂养仍没有改善体重和发育状况, 而肾功能和肺功能始终正常^[7]。1例女性患者15岁确诊, 随访至25岁妊娠结束,

长期坚持限制蛋白饮食并补充瓜氨酸(5 g/d)、钙和1,25-二羟基维生素D₃, 分娩前后血氨均在正常范围内^[8]。92例患儿中, 8例(9%)患儿报道因病情恶化死亡, 其余病例未报道长期随访结果。

3 讨论

LPI是一种罕见的因阳离子氨基酸转运异常导致的疾病, 常出现营养不良、尿素循环功能障碍、多系统受累甚至死亡^[3-4, 9]。非特异性的临床表现和实验室检查导致LPI易被漏诊和误诊^[10], 如果患者在断奶后出现拒绝进食富含蛋白质的食物或配方奶粉的症状, 检查发现继发性尿素循环缺陷和巨噬细胞活化, 则需考虑LPI。该例患儿根据临床表现和检查结果明确诊断为LPI^[2-4], LPI可并发PAP、SLE和细胞免疫功能障碍^[11], 早期肺受累与LPI死亡风险增加相关^[4, 12]。该例患儿LPI累及肺部和免疫系统, 使用多种抗感染药物仍难以控制, 且既往反复因肺部感染入院治疗, 提示肺部早期受累, 死亡风险高。

LPI的治疗应早期干预, 肺和肾的并发症进展无法预防, 但及早识别和治疗高氨血症, 为患儿提供充足的营养, 对防止进一步神经损伤和其他并发症至关重要^[3]。LPI患儿还常因食物摄入不足出现各种生长异常^[13], 因此, 营养治疗是LPI患儿的基础治疗, 贯穿于治疗的全过程, 适用于存在营养风险或营养不良的LPI患儿, 能不同程度地改善贫血、白细胞减少、血小板减少、骨质疏松等^[14]。

LPI分为急性期和慢性期, 不同分期的营养治疗方案存在差异。在LPI患者出现恶心、呕吐和意识障碍等临床症状的高氨血症急性期, 治疗以去除蛋白质, 通过肠外营养补充足够的热量, 防止蛋白质分解代谢为主^[3]。静脉补充葡萄糖可有效降低血氨, 并改善消化系统及神经系统症状^[15-16]。在LPI的慢性期, 需要营养治疗和药物疗法联合使用。首先要保证充足的热量摄入, 成年女性的平均推荐摄入量为1 499 kcal/d, 男性为1 976 kcal/d^[3], 儿童则需根据年龄及生长发育等情况制定热量目标。适当的蛋白质限制也是必不可少的, 儿童推荐摄入量为0.8~1.5 g/(kg·d), 成人摄入量为蛋白质0.5~0.8 g/(kg·d), 饮食摄入不足时还应考虑加入低蛋白食品或无蛋白牛奶作为补充^[3]。

低血浆精氨酸和鸟氨酸浓度会降低蛋白质耐

受性，而补充瓜氨酸（吸收代谢为精氨酸和鸟氨酸）可提高蛋白质耐受性，纠正尿素循环中间产物的不足，避免高氨血症及其后果的影响，补充瓜氨酸限制在100 mg/(kg·d)^[17-18]，营养科医师予以该例患儿每日管饲1.6 g瓜氨酸。研究表明，单独或联合补充瓜氨酸和赖氨酸对生长发育有益^[19]。也有证据表明血浆赖氨酸浓度在有严重病程和过早死亡的患者中呈上升趋势^[4]，需要谨慎合理补充，赖氨酸的推荐摄入量是20~50 mg/(kg·d)^[3]，该患儿每日补充赖氨酸0.8 g。LPI患者常出现渗透性腹泻，服用L-精氨酸有效但作用有限，且L-精氨酸治疗高氨血症也存在争议^[20]。持续低精氨酸和赖氨酸水平可能阻碍生长激素的分泌，LPI患儿使用外源性生长激素能显著改善生长速度^[21-22]，然而Evelina等^[23]表明使用生长激素不能改善LPI患儿的生长。外源性生长激素对LPI患儿生长发育的作用尚不明确。

LPI预后欠佳，原因可能有：（1）初期误诊或漏诊，临床症状及实验室检查不典型，且罕见；（2）合并严重感染，可出现严重多重耐药的肺部感染；（3）不重视营养治疗，LPI患者常因出现严重并发症入院，治疗时易关注并发症，而忽视需要营养治疗来减少高氨血症所致风险。

综上所述，LPI因多系统受累，预后差，早期医学营养治疗是综合救治LPI患儿的重要措施，个体化营养支持能更好实现能量、蛋白质达标，需进一步探索瓜氨酸、赖氨酸、L-精氨酸和外源性生长激素的合理使用。

利益冲突声明：所有作者均声明不存在利益冲突。

[参 考 文 献]

- [1] Rotoli BM, Barilli A, Visigalli R, et al. y+LAT1 and y+LAT2 contribution to arginine uptake in different human cell models: implications in the pathophysiology of lysinuric protein intolerance[J]. *J Cell Mol Med*, 2020, 24(1): 921-929. PMID: 31705628. PMCID: PMC6933409. DOI: 10.1111/jcmm.14801.
- [2] Noguchi A, Nakamura K, Murayama K, et al. Clinical and genetic features of lysinuric protein intolerance in Japan[J]. *Pediatr Int*, 2016, 58(10): 979-983. PMID: 26865117. DOI: 10.1111/ped.12946.
- [3] Noguchi A, Takahashi T. Overview of symptoms and treatment for lysinuric protein intolerance[J]. *J Hum Genet*, 2019, 64(9): 849-858. PMID: 31213652. DOI: 10.1038/s10038-019-0620-6.
- [4] Mauhin W, Habarou F, Gobin S, et al. Update on lysinuric protein intolerance, a multi-faceted disease retrospective cohort analysis from birth to adulthood[J]. *Orphanet J Rare Dis*, 2017, 12(1): 3. PMID: 28057010. PMCID: PMC5217205. DOI: 10.1186/s13023-016-0550-8.
- [5] Richards S, Aziz N, Bale S, et al. Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology[J]. *Genet Med*, 2015, 17(5): 405-424. PMID: 25741868. PMCID: PMC4544753. DOI: 10.1038/gim.2015.30.
- [6] 杨琴, 马红玲, 郑跃杰. 以肺间质疾病为主要表现的赖氨酸尿性蛋白耐受不良一例[J]. *中华儿科杂志*, 2019, 57(1): 60-62. PMID: 30630234. DOI: 10.3760/ema.j.issn.0578-1310.2019.01.014.
- [7] Kang E, Kim T, Oh A, et al. Lysinuric protein intolerance with homozygous *SLC7A7* mutation caused by maternal uniparental isodisomy of chromosome 14[J]. *J Hum Genet*, 2019, 64(11): 1137-1140. PMID: 31427715. DOI: 10.1038/s10038-019-0657-6.
- [8] Unal O, Coşkun T, Orhan D, et al. Pregnancy and lactation outcomes in a Turkish patient with lysinuric protein intolerance[J]. *JIMD Rep*, 2014, 13: 33-36. PMID: 24142278. PMCID: PMC4110330. DOI: 10.1007/8904_2013_259.
- [9] Kurko J, Tringham M, Tanner L, et al. Imbalance of plasma amino acids, metabolites and lipids in patients with lysinuric protein intolerance (LPI) [J]. *Metabolism*, 2016, 65(9): 1361-1375. PMID: 27506743. DOI: 10.1016/j.metabol.2016.05.012.
- [10] Alqarajeh F, Omorodion J, Bosfield K, et al. Lysinuric protein intolerance: pearls to detect this otherwise easily missed diagnosis[J]. *Transl Sci Rare Dis*, 2020, 5(1-2): 81-86. PMID: 33134088. PMCID: PMC7590902. DOI: 10.3233/TRD-190035.
- [11] Contreras JL, Ladino MA, Aránguiz K, et al. Immune dysregulation mimicking systemic lupus erythematosus in a patient with lysinuric protein intolerance: case report and review of the literature[J]. *Front Pediatr*, 2021, 9: 673957. PMID: 34095032. PMCID: PMC8172984. DOI: 10.3389/fped.2021.673957.
- [12] Valimahamed-Mitha S, Berteloot L, Ducoin H, et al. Lung involvement in children with lysinuric protein intolerance[J]. *J Inherit Metab Dis*, 2015, 38(2): 257-263. PMID: 25335805. DOI: 10.1007/s10545-014-9777-5.
- [13] Tanner LM, Näntö-Salonen K, Venetoklis J, et al. Nutrient intake in lysinuric protein intolerance[J]. *J Inherit Metab Dis*, 2007, 30(5): 716-721. PMID: 17588131. DOI: 10.1007/s10545-007-0558-2.
- [14] 崔冬, 胡宇慧, 唐根, 等. 3例赖氨酸尿性蛋白耐受不良患儿的临床特点及 *SLC7A7* 基因突变分析[J]. *中国当代儿科杂志*, 2019, 21(4): 375-380. PMID: 31014432. PMCID: PMC7389226. DOI: 10.7499/j.issn.1008-8830.2019.04.014.
- [15] Mikołajek-Bedner W, Torbé A, Kwiatkowski S, et al. Pregnancy delivery and puerperium in a patient with lysinuric protein intolerance: a case report[J]. *Ginekol Pol*, 2013, 84(7): 654-656. PMID: 24032281. DOI: 10.17772/gp/1621.
- [16] 彭方, 陆珺, 张祥, 等. 赖氨酸尿性蛋白耐受不良一例[J]. *中华神经科杂志*, 2016, 49(11): 874-876.

- DOI: 10.3760/cma.j.issn.1006-7876.2016.11.010.
- [17] Ogier de Baulny H, Schiff M, Dionisi-Vici C. Lysinuric protein intolerance (LPI): a multi organ disease by far more complex than a classic urea cycle disorder[J]. *Mol Genet Metab*, 2012, 106(1): 12-17. PMID: 22402328.
DOI: 10.1016/j.ymgme.2012.02.010.
- [18] Rajantie J, Simell O, Rapola J, et al. Lysinuric protein intolerance: a two-year trial of dietary supplementation therapy with citrulline and lysine[J]. *J Pediatr*, 1980, 97(6): 927-932. PMID: 6777479. DOI: 10.1016/s0022-3476(80)80422-7.
- [19] Awrich AE, Stackhouse WJ, Cantrell JE, et al. Hyperdibasicaminoaciduria, hyperammonemia, and growth retardation: treatment with arginine, lysine, and citrulline[J]. *J Pediatr*, 1975, 87(5): 731-738. PMID: 1185337.
DOI: 10.1016/s0022-3476(75)80296-4.
- [20] Barilli A, Rotoli BM, Visigalli R, et al. Impaired phagocytosis in macrophages from patients affected by lysinuric protein intolerance[J]. *Mol Genet Metab*, 2012, 105(4): 585-589. PMID: 22325938. DOI: 10.1016/j.ymgme.2012.01.008.
- [21] Esposito V, Lettierio T, Fecarotta S, et al. Growth hormone deficiency in a patient with lysinuric protein intolerance[J]. *Eur J Pediatr*, 2006, 165(11): 763-766. PMID: 16775724.
DOI: 10.1007/s00431-006-0170-8.
- [22] Niinikoski H, Lapatto R, Nuutinen M, et al. Growth hormone therapy is safe and effective in patients with lysinuric protein intolerance[J]. *JIMD Rep*, 2011, 1: 43-47. PMID: 23430827. PMCID: PMC3509816. DOI: 10.1007/8904_2011_15.
- [23] Evelina M, Grazia M, Francesca O, et al. Growth hormone deficiency and lysinuric protein intolerance: case report and review of the literature[J]. *JIMD Rep*, 2015, 19: 35-41. PMID: 25614305. PMCID: PMC4501240.
DOI: 10.1007/8904_2014_362.

(本文编辑: 王颖)

(版权所有©2023 中国当代儿科杂志)