

DOI:10.7499/j.issn.1008-8830.2013.11.007

遗传性疾病专题

精氨酸血症的临床与分子遗传学研究进展

吴桐菲 综述 杨艳玲 审校

(北京大学第一医院儿科, 北京 100034)

[摘要] 精氨酸血症是一种罕见的尿素循环障碍性疾病, 属常染色体隐性遗传, 由于 ARG1 基因缺陷导致肝脏精氨酸酶缺乏, 精氨酸降解障碍, 鸟氨酸与尿素生成减少。本文就近年来精氨酸血症的临床表现、诊断、治疗、产前诊断与遗传学研究进展进行了综述。精氨酸血症患者临床表现复杂, 缺乏特异性, 诊断困难, 常表现为痉挛性瘫痪、癫痫及小脑萎缩, 早期常常被误诊为脑性瘫痪, 生存质量极差, 预后不良。血液氨基酸分析、精氨酸酶活性测定及基因分析是确诊精氨酸血症的重要方法。随着液相串联质谱技术在新生儿筛查和高危筛查中的应用, 越来越多的精氨酸血症患者在无症状期或疾病早期获得诊断, 通过低蛋白饮食、瓜氨酸与苯甲酸等药物治疗可改善预后。

[中国当代儿科杂志, 2013, 15(11) 954-959]

[关键词] 精氨酸血症; 精氨酸酶; ARG1 基因; 痉挛性瘫痪

Advances in clinical and molecular genetics studies on argininemia

WU Tong-Fei, YANG Yan-Ling. Department of Pediatrics, Peking University First Hospital, Beijing 100034, China (Email: organic acid@126.com)

Abstract: Argininemia is a rare, autosomal recessive, metabolic disorder caused by an hereditary deficiency of hepatocytes arginase due to ARG1 gene defect. Arginase is the final enzyme in the urea cycle, catalyzing the hydrolysis of arginine to ornithine and urea. Research advances in the clinical manifestations, diagnosis, treatment, prenatal diagnosis and genetics of argininemia were reviewed in this paper. The clinical manifestations of patients with argininemia are complicated and nonspecific so that clinical diagnosis is usually difficult and delayed. Progressive spastic tetraplegia, seizures and cerebella atrophy are common clinical features of the disease. Blood amino acids analysis, arginase assay and ARG1 gene analysis are important to the diagnosis of argininemia. Early diagnosis and a protein-restricted diet with citrulline and benzoate supplements can contribute a lot to improve patient prognosis. With the application of liquid chromatography-tandem mass spectrometry in selective screening and newborn screening for inborn errors of metabolism, an ever-increasing number of patients with argininemia are detected at the asymptomatic or early stages.

[Chin J Contemp Pediatr, 2013, 15(11): 954-959]

Key words: Argininemia; Arginase; ARG1 gene; Spastic tetraplegia

1 概述

精氨酸血症 (argininemia) 又称精氨酸酶缺乏症 (arginase deficiency), 属常染色体隐性遗传病, 是先天性尿素循环障碍中较少见的类型。1969 年由 Terheggen 等^[1]首次报道。精氨酸血症患者的临床表现与其他类型的尿素循环障碍有所不同, 除一般高氨血症所导致的症状外, 可有步态异常、痉挛性瘫痪、小脑性共济失调^[1-3]。

精氨酸酶 (EC3.5.3.1) 有两种同工酶, I 型存在于肝脏, 为精氨酸酶的主要类型; II 型存在于肝外组织, 含量较少^[2]。精氨酸血症是由于肝脏精氨酸酶缺乏所导致的一种疾病。精氨酸酶缺乏导致精氨酸不能顺利转化为瓜氨酸, 血液及尿液中精氨酸浓度增高, 尿素生成障碍, 引起神经、肝脏等多脏器损害^[3]。

随着液相串联质谱在新生儿筛查或高危筛查中的普及, 越来越多的精氨酸血症患者在疾病早期

[收稿日期] 2013-04-11; [修回日期] 2013-05-04

[基金项目] “十二五”国家科技支撑计划课题 (编号 2012BAI09B04)。

[作者简介] 吴桐菲, 博士研究生。

或无症状时期获得诊断,早期开始饮食与药物干预将显著改善患者预后。关于疾病的临床表型、生化及基因型的研究亦日趋深入。

国内外关于精氨酸血症发病率的研究资料较少,为1/350 000~1/2 000 000不等^[4,5];在日本该病的发生率大约是1/2 200 000^[6];美国为1/250 000^[7]。目前国内外报道较多的是散发的病例报告^[3,8-9]。随着液相串联质谱技术的应用与普及^[10],精氨酸血症患者的检出率明显增加,Zytkovicz等^[11]在22名新英格兰新生儿中筛查出1例精氨酸血症;美国马萨诸塞州和新英格兰地区也各发现1例精氨酸血症患者^[12];娄燕等^[13]对552例遗传代谢病高危患儿进行选择筛查,发现了1例精氨酸血症。韩连书等^[14]从4 981名临床疑似遗传代谢病患者中检出了1例精氨酸血症患者。2005年我院曾报道3例精氨酸血症患者,其中1例夭折^[15]。

2 临床表现

精氨酸血症患者临床表现复杂,个体差异较大,包括痉挛、震颤、舞蹈样运动、多动、共济失调、痉挛性四肢瘫痪、抽搐、精神发育迟缓等进行性神经系统损害,以及肝病、周期性呕吐和小头畸形^[11,16-17]。患儿早期可表现出厌食蛋白倾向及蛋白不耐受,进食高蛋白食物后血氨增高,导致呕吐或嗜睡,易合并营养不良,体格发育落后^[18]。

进行性神经系统损害是精氨酸血症患者主要的临床特点,病情严重者可于新生儿早期发病,生后数日出现惊厥,病死率高。婴儿期至学龄期发病的患者以智力运动障碍、惊厥、痉挛性瘫痪、共济失调为主要表现,因此易被误诊为脑性瘫痪、小脑性共济失调、癫痫及神经变性病^[16,19]。肝损害是精氨酸血症患者另一较常见的合并症,患者血液谷丙转氨酶、谷草转氨酶不同程度增高,体检或腹部超声检查可见轻度肝肿大,亦可伴有胆汁淤积^[20]。但是肝功能衰竭或肝硬化在该病中很少见^[21]。精氨酸血症患者血氨可呈正常至中度增高,与氨甲酰转移酶缺乏症、瓜氨酸血症1型等其他类型的尿素循环障碍不同,精氨酸血症患者很少出现高氨血症性脑病及急性脑病危相^[3,22]。迄今报道中,仅7例在新生儿和婴儿早期出现严重高氨血症^[23]。

随着疾病进展,脑损伤进行性加重,这可能与脑脊液中精氨酸或胍基化合物的增多有关,精氨酸的升高增加一氧化氮的合成,导致氧化损伤,使皮质脊髓束微结构改变^[24]。胍基化合物具有神

经毒性,可引起患者抽搐和大脑脱髓鞘改变^[25]。在磁共振成像上表现为退行性损害,如脑萎缩、脑白质严重的多囊性损害及皮质萎缩^[8,17,26]。

3 诊断

与其他类型的尿素循环障碍相比,精氨酸血症的临床诊断更为困难。对于智力运动障碍、痉挛性瘫痪、意识障碍的患儿应注意鉴别诊断,及早进行实验室检查。

3.1 一般化验

血氨检测是发现精氨酸血症等尿素循环障碍的关键线索,但是少数患者血氨正常,一些患者还可合并肝功能损害。

3.2 血液氨基酸分析

血液精氨酸增高是筛查与诊断精氨酸血症的关键线索,精氨酸血症患者血中精氨酸多呈轻度增高,瓜氨酸、鸟氨酸偏低, α -酮- δ -胍基戊酸、 α -N-乙酰精氨酸水平增高。精氨酸与鸟氨酸比值可作为诊断精氨酸血症的重要依据,大于0.8提示精氨酸血症^[27]。患者死亡前血液胍乙酸的水平亦可升高。然而,除在一位成人患者死后的脑组织中发现了胍乙酸外,患儿死后脑组织中未发现这些精氨酸代谢的副产物^[25]。

3.3 尿液有机酸分析

发作期患者尿液乳清酸浓度升高,但是病情稳定或低蛋白饮食状态下尿液乳清酸正常,对于临床症状疑似精氨酸血症的患者,应进行血液氨基酸分析或重复尿液有机酸分析。有报道尿素循环障碍性疾病患者尿液 α -酮戊二酸也会显著升高^[28]。

3.4 精氨酸酶活性测定

人类精氨酸酶80%存在于肝脏,其余分散在红细胞、白细胞等多种组织,该酶存在于胞液中,极其稳定,在没有变性的情况下,于65℃通过锰治疗可以完全恢复其活性^[29]。精氨酸酶活性测定是诊断精氨酸血症的重要依据,陈红等^[30]于1986年通过检测红细胞中精氨酸酶活性,诊断了1个精氨酸血症家系。

3.5 精氨酸酶 ARG1 基因诊断

ARG1基因分析已成为精氨酸血症确诊的主要技术,发现家系中致病突变有助于指导遗传咨询及产前诊断^[31]。精氨酸酶活性测定与基因分析联合应用对确诊具有重要意义,有助于探讨不同的基因突变对精氨酸酶功能的影响。

3.6 鉴别诊断

由于患者临床表现缺乏特异性，除精氨酸酶缺乏外，尚有其他疾病可导致血氨及精氨酸增高，如精氨酸琥珀酸裂解酶缺陷、高氨高鸟氨酸高同型瓜氨酸血症等疾病^[32]。

4 分子遗传学研究进展

ARG1 基因位于 6q23，长 11.5 kb，包括 8 个

外显子和 7 个内含子，编码由 322 个氨基酸组成的精氨酸酶同工酶 I 蛋白^[9]。迄今已报道了至少 30 种 ARG1 基因突变^[19,33] (<http://www.hgmd.cf.ac.uk>) (表 1)，错义突变一般发生在进化过程中高度保留的氨基酸中，尤其是在酶的活性部位，肽链终止突变以及缺失、插入突变则可发生于该基因的任何部位^[34]。Korman 等^[31]报道了首例从第一个内含子一直到远端多 A 序列的大片段缺失，但未发现精氨酸血症患者基因型与表型的相关性。

表 1 已知的 ARG1 基因突变及精氨酸血症患者的临床表型

基因突变	位置	氨基酸改变	临床表型	参考文献
263-266del	外显子 3	V87fsX132	智力障碍，小脑畸形，痉挛性瘫痪，惊厥	[35]
78delA	外显子 2	E26fsX31	智力障碍，小脑畸形，痉挛性瘫痪，惊厥	[35]
871C>G	外显子 8	R291X	文献中未描述	[36]
869C>G	外显子 8	T290S	文献中未描述	[36]
365G>A	外显子 4	W122X	智力障碍，痉挛性瘫痪，矮小，抽搐，肝肿大，脑萎缩	[37]
703G>C(A)	外显子 7	G235R	智力障碍，痉挛性瘫痪，矮小，抽搐，共济失调，脑萎缩	[37-38]
842delC	外显子 8	L282fsX289	智力障碍，痉挛性瘫痪，矮小，脑萎缩	[37]
32T>C	外显子 1	I11T	智力障碍，发育落后，痉挛性瘫痪	[3,39]
413G>T	外显子 4	G138V	智力障碍，发育落后，痉挛步态	[39]
57+1G>A	内含子 1	无改变	智力障碍，发育落后，痉挛步态	[39]
466-2A>G	内含子 4	无改变	智力障碍，发育落后，痉挛步态	[39]
61C>T	外显子 2	R21X	发育落后，痉挛性瘫痪，肝功能常，胆汁淤积，高氨血症	[40]
712ins[GGACC](2)	外显子 7	254X	产前诊断	[38]
93delG	外显子 2	L31fsX47	智力障碍，痉挛性瘫痪，矮小，周期性高氨血症	[9]
10753bp del	内含子 1	无改变	产前诊断	[31]
913G>A	外显子 8	G305R	痉挛性瘫痪	[3]
382A>G	外显子 4	D128G	肌肉痉挛，智力障碍，高氨血症	[41]
421A>T	外显子 4	H141L	肌肉痉挛，智力障碍，高氨血症	[41]
223A>T	外显子 3	K75X	新生儿筛查，肝肿大，肝功能异常	[42]
425G>A	外显子 4	G142E	新生儿筛查，肝肿大，肝功能异常	[42]
305+1323t>c	内含子 3	无改变	痉挛性瘫痪，智力语言倒退，抽搐，肝损害	[19]
807-811del	外显子 8	L269fsX310	新生儿筛查	[27]
611A>G	外显子 6	D204G	新生儿筛查	[27]
62G>A	外显子 2	R21Q	文献中未描述	[43]
466-31A>C	内含子 5	无改变	文献中未描述	[43]
80G>A	外显子 2	G27D	下肢痉挛，抽搐，智力障碍	[33]
221G>T	外显子 3	G74V	下肢痉挛，抽搐，智力障碍	[33]
404C>T	外显子 4	T134I	下肢痉挛，抽搐，智力障碍	[33]
923G>A	外显子 8	R308Q	下肢痉挛，抽搐，不自主震颤，多动，共济失调，智力障碍	[33]
523delG	外显子 5	I174fs179	下肢痉挛，抽搐，多动，共济失调，智力障碍	[33]

5 治疗及预后

目前，对于精氨酸血症尚缺乏有效的根治方法，通过饮食与药物治疗后患者症状可以得到控制或者改善。

5.1 饮食治疗

限制天然蛋白质，低精氨酸饮食，将精氨酸摄入量控制在 400 mg/d 以内。为保证患儿营养发育，需保证足够热量、脂肪、碳水化合物、维生素及矿物质的摄入^[44]。

5.2 药物治疗

补充瓜氨酸 (100~200 mg/kg·d) 有助于促进尿素生成，减少氨的产生。与其他类型的尿素循环障碍的治疗相似，口服苯甲酸钠 (0.25~0.5 g/kg·d) 或苯丁酸钠 (0.25~0.5 g/kg·d)，可促进氨的排泄，改善临床症状。

Boles 等^[45]报道了 1 例精氨酸血症的患者，其间歇性高氨血症的发生与月经周期有关，给予醋酸甲羟孕酮治疗后高氨血症得以控制。

5.3 酶替代治疗

红细胞替换疗法可以改善精氨酸血症患者的临床表现及生化异常指标, 静脉滴注红细胞悬液可改善重症精氨酸血症患者的生化代谢, 缓解症状^[46]。欧美采用重组人精氨酸酶进行肝癌患者的治疗, 可达到精氨酸耗竭的效果^[47], 对精氨酸血症患者补充精氨酸酶, 亦可降低体内精氨酸水平, 目前, 这项研究已经进入临床Ⅲ期试验阶段。

5.4 肝移植、干细胞移植及基因疗法

肝移植是治疗尿素循环障碍的有效方法之一, 术后5年患者存活率为90%, 但是由于技术限制、供体来源困难、手术创伤大及高风险等诸多因素, 在婴幼儿患者中难以实施^[48-50]。肝细胞移植比肝移植创伤小, 作为一种试验性的治疗方法, 自1993年起对一些患者进行了尝试性治疗, 到目前为止, 10名尿素循环障碍患儿接受了肝细胞移植, 未因技术原因发生并发症, 取得了良好临床效果^[49-51]。几种不同的细胞类型, 如造血干细胞、羊膜上皮细胞及脐带血细胞, 可视为肝干细胞进行移植, 然而, 在人类代谢性疾病的动物模型中仍然缺少明确的证据, 临床应用前尚需更多的研究证据^[51-52]。

造血干细胞移植是一些遗传代谢病有效的治疗手段^[53]。不仅可以延长患儿的生存期, 而且能极大地改善和提高患儿生存质量。但是, 对于精氨酸血症的治疗效果尚不确定。

基因疗法最早出现在20世纪70年代, 曾经用于精氨酸血症患者的治疗, 但是由于缺乏对病毒DNA生物学机制的了解以至于治疗失败, 目前基因疗法仍处于大量动物实验研究中^[54-55]。

5.5 对症治疗

给予抗癫痫药物控制抽搐, 物理治疗帮助肢体功能恢复。丙戊酸类药物可抑制肝细胞尿素循环功能, 加重高氨血症及肉碱消耗, 因此, 与其他类型的尿素循环障碍类似, 精氨酸血症患者须禁忌此类药物^[56]。

5.6 预后

患者的预后取决于疾病类型、发现早晚与治疗效果等多方面因素。通过合理的饮食与药物治疗, 精氨酸血症患者的症状可得到控制。但是, 由于多数患者临床诊断过晚, 确诊时已经存在严重不可逆的神经系统损害, 病情进行性加重, 病死率很高, 关于存活到成年的患者资料十分匮乏。随着串联质谱技术在新生儿筛查中的普及, 越来越多的患者可能获得症前诊断与治疗, 有望防止脑损害的发生^[57]。

6 产前诊断

产前诊断可有效地减少患病儿出生, 提高人口素质。在先证者确诊、家系基因突变明确的前提下, 可进行精氨酸血症的产前诊断。

6.1 精氨酸酶学测定

通过脐静脉穿刺术获得胎儿红细胞, 检测精氨酸酶活性。Hewson等^[22]曾报告1例精氨酸酶缺乏症家系, 先证者母亲再次怀孕时, 进行了脐静脉穿刺, 胎儿红细胞精氨酸酶活性正常, 出生后复查红细胞精氨酸酶活性亦正常, 验证了产前诊断结果, 证明了采用红细胞精氨酸酶进行产前诊断的可行性。

6.2 精氨酸酶 ARG1 基因检测

可采用胎盘绒毛膜细胞或羊水细胞进行 ARG1 基因突变分析, 检测胎儿是否携带与家族中先证者相同的突变位点, 是产前诊断的可靠方法^[31]。

综上, 精氨酸血症是一种罕见的尿素循环障碍性疾病, 病情复杂, 以神经系统损害为主, 一些患者临床表现类似痉挛性瘫痪, 预后不良, 致残率、病死率很高, 血液氨基酸分析是确诊的关键手段, 精氨酸酶活性及基因突变分析有助于患者家系成员的遗传咨询及下一胎同胞的产前诊断。随着筛查技术的普及, 越来越多的患者获得早期诊断, 通过饮食与药物干预, 可显著改善患者的生存质量。

[参 考 文 献]

- [1] Terheggen HG, Lowenthal A, Lavinha F, Colombo JP. Familial hyperargininaemia[J]. Arch Dis Child, 1975, 50(1): 57-62.
- [2] Cederbaum SD, Yu H, Grody WW, Kern RM, Yoo P, Iyer RK. Arginases I and II: do their functions overlap?[J]. Mol Genet Metab, 2004, 81(Suppl 1): S38-S44.
- [3] Lee BH, Jin HY, Kim GH, Choi JH, Yoo HW. Argininemia presenting with progressive spastic diplegia[J]. Pediatr Neurol, 2011, 44(3): 218-220.
- [4] Seminara J, Tuchman M, Krivitzy L, Krischer J, Lee HS, Lemons C. Establishing a Consortium for the Study of Rare Diseases: The Urea Cycle Disorders Consortium[J]. Mol Genet Metab, 2010, 100(Suppl 1): S97-105.
- [5] Deignan JL, Cederbaum SD, Grody WW. Contrasting features of urea cycle disorders in human patients and knockout mouse models[J]. Mol Genet Metab, 2008, 93(1): 7-14.
- [6] Nagata N, Matsuda I, Oyanagi K. Estimated frequency of urea cycle enzymopathies in Japan[J]. Am J Med Genet, 1991, 39(2): 228-229.
- [7] Burke W, Tarini B, Press NA, Evans JP. Genetic screening[J]. Epidemiol Rev, 2011, 33(1): 148-164.
- [8] Segawa Y, Matsufuji M, Itokazu N, Utsunomiya H, Watanabe Y,

- Yoshino M, et al. Long-term survival case of arginase deficiency with severe multicystic white matter and compound mutations[J]. *Brain Dev*, 2011, 33(1): 45-48.
- [9] Hertecant JL, Al-Gazali LL, Karuvantevida NS, Ali BR. A novel mutation in ARG1 gene is responsible for arginase deficiency in an Asian family[J]. *Saudi Med J*, 2009, 30(12): 1601-1603.
- [10] 顾学范, 韩连书, 高晓岚, 杨艳玲, 叶军, 邱文娟. 串联质谱技术在遗传性代谢病高危儿童筛查中的初步应用[J]. *中华儿科杂志*, 2004, 42(6): 401-404.
- [11] Zytovicz TH, Fitzgerald EF, Marsden D, Larson CA, Shih VE, Johnson DM, et al. Tandem mass spectrometric analysis for amino, organic, and fatty acid disorders in newborn dried blood spots: a two-year summary from the New England Newborn Screening Program[J]. *Clin Chem*, 2001, 47(11): 1945-1955.
- [12] Marsden D. Expanded newborn screening by tandem mass spectrometry: the Massachusetts and New England experience[J]. *Southeast Asian J Trop Med Public Health*, 2003, 34(Suppl 3): 111-114.
- [13] 娄燕, 尹娜, 陈凤琴, 程亚颖, 徐丽瑾, 戴方, 等. 串联质谱技术选择性筛查遗传代谢病高危患儿 552 例初步分析[J]. *中国当代儿科杂志*, 2011, 13(4): 296-299.
- [14] 韩连书, 叶军, 邱文娟, 高晓岚, 王瑜, 金晶, 等. 串联质谱联合气相色谱-质谱检测遗传性代谢病[J]. *中华医学杂志*, 2008, 88(30): 2122-2126.
- [15] 杨艳玲, 孙芳, 钱宁, 宋金青, 王爽, 常杏芝, 等. 尿素循环障碍的临床和实验室筛查研究[J]. *中华儿科杂志*, 2005, 43(5): 331-334.
- [16] Carvalho DR, Brum JM, Speck-Martins CE, Ventura FD, Navarro MM, Coelho KE, et al. Clinical features and neurologic progression of hyperargininemia[J]. *Pediatr Neurol*, 2012, 46(6): 369-374.
- [17] Scholl-Burgi S, Baumgartner Sigl S, Haberle J, Haberlandt E, Rost á sy K, Ertl C, et al. Amino acids in CSF and plasma in hyperammonaemic coma due to arginase I deficiency [J]. *J Inherit Metab Dis*, 2008, 31(Suppl 2): S323-328.
- [18] 罗小平, 王慕逖. 遗传性代谢病的治疗[J]. *中华儿科杂志*, 2003, 41(4): 264-268.
- [19] Cohen YH, Bargal R, Zeigler M, Markus-Eidlitz T, Zuri V, Zeharia A. Hyperargininemia: a family with a novel mutation in an unexpected site[J]. *JIMD Rep*, 2012, 5: 83-88.
- [20] Gomes Martins E, Santos Silva E, Vilarinho S, Saudubray JM, Vilarinho L. Neonatal cholestasis: an uncommon presentation of hyperargininemia [J]. *J Inher Metab Dis*, 2010, 33(Suppl 3): S503-S506.
- [21] Scaglia F, Lee B. Clinical, biochemical, and molecular spectrum of hyperargininemia due to arginase I deficiency [J]. *Am J Med Genet Part C*, 2006, 142C(2): 113-120.
- [22] Hewson S, Clarke JT, Cederbaum S. Prenatal diagnosis for arginase deficiency: a case study [J]. *J Inherit Metab Dis*, 2003, 26(6): 607-610.
- [23] Jain-Ghai S, Nagamani SC, Blaser S, Siriwardena K, Feigenbaum A. Arginase I deficiency: severe infantile presentation with hyperammonemia: more common than reported?[J]. *Mol Genet Metab*, 2011, 104(1-2): 107-111.
- [24] Oldham MS, VanMeter JW, Shattuck KF, Cederbaum SD, Gropman AL. Diffusion tensor imaging in arginase deficiency reveals damage to corticospinal tracts[J]. *Pediatr Neurol*, 2010, 42(1): 49-52.
- [25] Deignan JL, De Deyn PP, Cederbaum SD, Fuchshuber A, Roth B, Gsell W, et al. Guanidino compound levels in blood, cerebrospinal fluid, and post-mortem brain material of patients with argininemia[J]. *Mol Genet Metab*, 2010, 100(Suppl 1): S31-36.
- [26] Gungor S, Akinci A, Firat AK, Tabel Y, Alkan A. Neuroimaging findings in hyperargininemia[J]. *J Neuroimaging*, 2008, 18(4): 457-462.
- [27] Jay A, Seeterlin M, Stanley E, Grier R. Case report of argininemia: the utility of the arginine/ornithine ratio for newborn screening (NBS)[J]. *JIMD Rep*, 2013, 9: 121-124.
- [28] Kuhara T, Inoue Y, Ohse M, Krasnikov BF, Cooper AJ. Urinary 2-hydroxy-5-oxoproline, the lactam form of α -ketoglutarate, is markedly increased in urea cycle disorders[J]. *Anal Bioanal Chem*, 2011, 400(7): 1843-1851.
- [29] Kanda H, Sumi D, Endo A, Toyama T, Chen CL, Kikushima M, et al. Reduction of arginase I activity and manganese levels in the liver during exposure of rats to methylmercury: a possible mechanism[J]. *Arch Toxicol*, 2008, 82(11): 803-808.
- [30] 陈红, 王德芬, 李立群. 高精氨酸血症的酶学诊断[J]. *上海医学检验杂志*, 1989, 4(4): 215-216.
- [31] Korman SH, Gutman A, Stemmer E, Kay BS, Ben-Neriah Z, Zeigler M. Prenatal diagnosis for arginase deficiency by second-trimester fetal erythrocyte arginase assay and first-trimester ARG1 mutation analysis[J]. *Prenat Diagn*, 2004, 24(11): 857-860.
- [32] 包美珍. 尿素循环障碍疾病[J]. *国外医学内分泌学分册*, 2002, 22(5): 276-279.
- [33] Carvalho DR, Brand GD, Brum JM, Takata RI, Speck-Martins CE, Pratesi R. Analysis of novel ARG1 mutations causing hyperargininemia and correlation with arginase I activity in erythrocytes[J]. *Gene*, 2012, 509(1): 124-130.
- [34] Vockley JG, Goodman BK, Tabor DE, Kern RM, Jenkinson CP, Grody WW, et al. Loss of function mutations in conserved regions of the human arginase I gene [J]. *Biochem Mol Med*, 1996, 59(1): 44-51.
- [35] Haraguchi Y, Aparicio JM, Takiguchi M, Akaboshi I, Yoshino M, Mori M, et al. Molecular basis of argininemia. Identification of two discrete frame-shift deletions in the liver-type arginase gene[J]. *J Clin Invest*, 1990, 86(1): 347-350.
- [36] Grody WW, Klein D, Dodson A E, Kern RM, Wissmann PB, Goodman BK, et al. Molecular genetic study of human arginase deficiency[J]. *Am J Hum Genet*, 1992, 50(6): 1281-1290.
- [37] Uchino T, Haraguchi Y, Aparicio JM, Mizutani N, Higashikawa M, Naitoh H, et al. Three novel mutations in the liver-type arginase gene in three unrelated Japanese patients with argininemia[J]. *Am J Hum Genet*, 1992, 51(6): 1406-1412.
- [38] Haberle J, Koch HG. Genetic approach to prenatal diagnosis in urea cycle defects[J]. *Prenat Diagn*, 2004, 24(5): 378-383.
- [39] Uchino T, Snyderman SE, Lambert M, Qureshi IA, Shapira SK, Sansaricq C, et al. Molecular basis of phenotypic variation in patients with argininemia[J]. *Hum Genet*, 1995, 96(3): 255-260.
- [40] Cardoso ML, Martins E, Vasconcelos R, Vilarinho L, Rocha J. Identification of a novel R21X mutation in the liver-type arginase gene (ARG1) in four Portuguese patients with argininemia[J]. *Hum Mutat*, 1999, 14(4): 355-356.
- [41] Vockley JG, Tabor DE, Kern RM, Goodman BK, Wissmann PB, Kang DS, et al. Identification of mutations (D128G, H141L) in the liver arginase gene of patients with hyperargininemia [J]. *Hum Mutat*, 1994, 4(2): 150-154.
- [42] Edwards RL, Moseley K, Watanabe Y, Wong LJ, Ottina J, Yano

- S. Long-term neurodevelopmental effects of early detection and treatment in a 6-year-old patient with argininaemia diagnosed by newborn screening[J]. *J Inher Metab Dis*, 2009, 32(Suppl 1): S197-200.
- [43] Mitchell S, Ellingson C, Coyne T, Hall L, Neill M, Christian N, et al. Genetic variation in the urea cycle: a model resource for investigating key candidate genes for common diseases[J]. *Hum Mutat*, 2009, 30(1): 56-60.
- [44] 杨艳玲. 遗传代谢病的饮食与药物治疗[J]. *中国儿童保健杂志*, 2011, 19(2): 102-103.
- [45] Boles RG, Stone ML. A patient with arginase deficiency and episodic hyperammonemia successfully treated with menses cessation[J]. *Mol Genet Metab*, 2006, 89(4): 390-391.
- [46] Romero PA, Stone E, Lamb C, Chantranupong L, Krause A, Miklos A, et al. SCHEMA designed variants of human arginase I & II reveal sequence elements important to stability and catalysis[J]. *ACS Synth Biol*, 2012, 1(6): 221-228.
- [47] Glazer ES, Piccirillo M, Albino V, Di Giacomo R, Palaia R, Mastro AA, et al. Phase II study of pegylated arginine eiminase for nonresectable and metastatic hepatocellular carcinoma[J]. *J Clin Oncol*, 2010, 28 (13): 2220-2226.
- [48] McKay TR, Rahim AA, Buckley SM, Ward NJ, Chan JK, Howe SJ, et al. Perinatal gene transfer to the liver[J]. *Curr Pharm Des*, 2011, 17(24): 2528-2541.
- [49] Meyburg J, Das AM, Hoerster F, Lindner M, Kriegbaum H, Engelmann G, et al. One liver for four children: first clinical series of liver cell transplantation for severe neonatal urea cycle defects [J]. *Transplantation*, 2009, 87(5): 636-641.
- [50] Hughes RD, Mitry RR, Dhawan A. Hepatocyte transplantation for metabolic liver disease: UK experience [J]. *J R Soc Med*, 2005, 98(8): 341-345.
- [51] Pietrosi G, Vizzini GB, Gruttadauria S, Gridelli B. Clinical applications of hepatocyte transplantation [J]. *World J Gastroenterol*, 2009, 15 (17): 2074-2077.
- [52] Meyburg J, Hoffmann GF. Liver, liver cell and stem cell transplantation for the treatment of urea cycle defects [J]. *Mol Genet Metab*, 2010, 100(Suppl 1): S77-S83.
- [53] 唐湘凤, 栾佐. 造血干细胞移植治疗黏多糖病研究进展 [J]. *实用儿科临床杂志*, 2011, 26 (3): 162-165.
- [54] Greenberg AJ, McCormick J, Tapia CJ, Windebank AJ. Translating gene transfer: a stalled effort [J]. *Clin Transl Sci*, 2011, 4(4): 279-281.
- [55] Gau CL, Rosenblatt RA, Cerullo V, Lay FD, Dow AC, Livesay J, et al. Short-term correction of arginase deficiency in a neonatal murine model with a helper-dependent adenoviral vector [J]. *Mol Ther*, 2009, 17(7): 1155-1163.
- [56] 孙振晓, 于相芬. 丙戊酸钠导致高氨血症及脑病的研究进展 [J]. *中华临床医师杂志 (电子版)*, 2012, 6 (8): 2163-2164.
- [57] 杨艳玲. 北京市可治疗性遗传性疾病的诊疗现状 [J]. *药品评价*, 2011, 8(4): 4-8.

(本文编辑: 邓芳明)