·病例报告·

迟发型鸟氨酸氨甲酰基转移酶缺乏症并发肝性脑病行肝移植术的康复：1例报告*

张清芳[1] 王玉龙[2] 刘铨权[2] 李冬霞[2] 周明超[2] 龙建军[2,3]

鸟氨酸氨甲酰基转移酶缺乏症（ornithine transcarbamylase deficiency，OTCD）是一种罕见先天性代谢异常疾病，发病率为1/80 000—1/56 500[1]。该病临床表现复杂，病情严重程度各异，可表现为神经认知缺陷、共济失调、行为和情绪问题及肝功能损害等，严重者可并发肝性脑病（hepatic encephalopathy，HE）、急性肝衰竭等[2]。肝移植能够弥补自身基因缺陷，纠正代谢、改善预后，近年来成为治疗OTCD的有效方法[3]。OTCD合并HE行肝移植术的病例罕见，目前国内外尚未见康复治疗的相关报道。本文报道1例迟发型OTCD并发HE行肝移植术患者的康复诊疗情况，为今后该类患者的康复提供参考。该研究已获得患者家属的书面知情同意。

1 病例资料

患者，男，12岁，于2021年2月15日无明显诱因出现腹泻、头痛、精神差，社康医院考虑“肠胃炎”，予以对症处理后患者症状无改善。2021年2月17日患者出现意识不清，外院查血氨461.2μmol/L，遂进行血液滤过紧急降氨等处理，住院期间明确诊断“代谢性脑病；鸟氨酸氨甲酰转移酶缺陷症（C.119（exon2）G>A基因突变）”。2021年3月18日患者全麻下行同种异体原位肝移植术（改良背驮式），患者术后肝功能逐渐恢复，意识转清，能摇头或点头，简单应答。2021年4月20日患者头颅MR提示脑积水及脑室增宽，行脑脊液穿刺，颅内压不高，脑脊液生化正常。2021年5月2日起行高压氧治疗13次，治疗后患者应答能力下降，考虑患者存在脑积水。2021年5月29日颅脑CT提示脑室进行性扩张，脑积水加重，行脑室腹腔分流术。患者于外院进行康复近20天，功能稍改善。目前患者病情稳定，为进一步康复治疗，于2021年7月13日转入深圳市第二人民医院进行治疗。发病时间轴见图1。

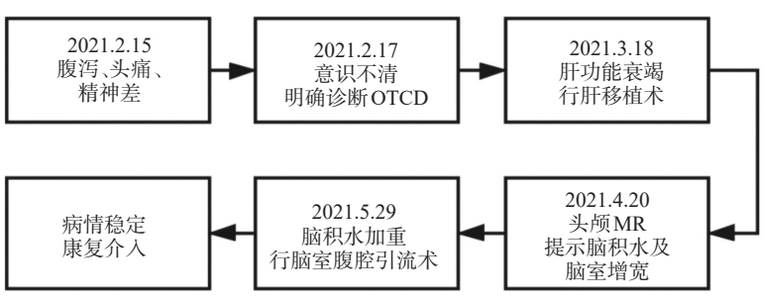
患者平素身体良好，家族父母兄弟体健，母亲及外婆携带C.119（exon2）G>A突变基因。

入院查体：神志清楚，偶躁动不安，混合性失语，无自发言语，听理解差，仅能完成部分一步指令；注意力、记忆力、定向力等认知功能明显减退；双侧瞳孔等大等圆，直径约3mm，对光反射灵敏；双侧鼻唇沟对称，咽反射反应减弱，软腭上抬幅度检查不配合；改良Ashworth分级：双侧上下肢伸肌、屈肌均Ⅰ级。Brunnstrom分期：右手及右上肢Ⅲ期、右下肢Ⅴ期，左侧肢体Ⅴ期；右侧肱二头肌、肱三头肌腱反射稍活跃，双侧病理征未引出；感觉及协调性检查均不配合；扶持下平地缓慢步行，步态稳定性不佳，行动迟缓；手部及上肢扑翼样震颤，精细运动不佳。腹部可见一长约5cm的纵向瘢痕及两处长约10cm的横向瘢痕。应用功能性近红外光谱技术（functional near-infrared spectroscopy，fNIRS）观察患者在完成认知任务时大脑前额叶血流动力学变化，患者由于认知功能差，不能完全理解配合治疗师指令，成像报告显示，在进行认知任务时前额叶脑区一直处于激活状态，在治疗师给予静息指令时无法恢复至安静状态（见图2A）。

实验室检查：红细胞比积0.394，D-二聚体0.61mg/L，脂蛋白a 985.0mg/L，球蛋白19.8g/L；血浆氨测定（干化学法）：血氨52.0μmol/L。

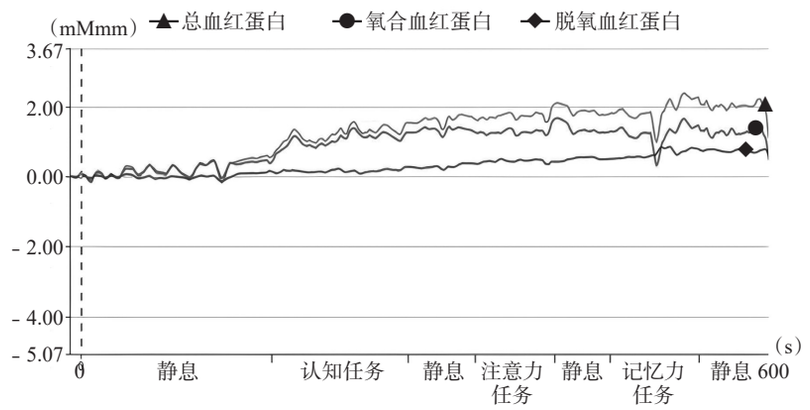
查CT示：幕上脑室扩张（见图3）。彩色多普勒示：肝、

图1 发病时间轴

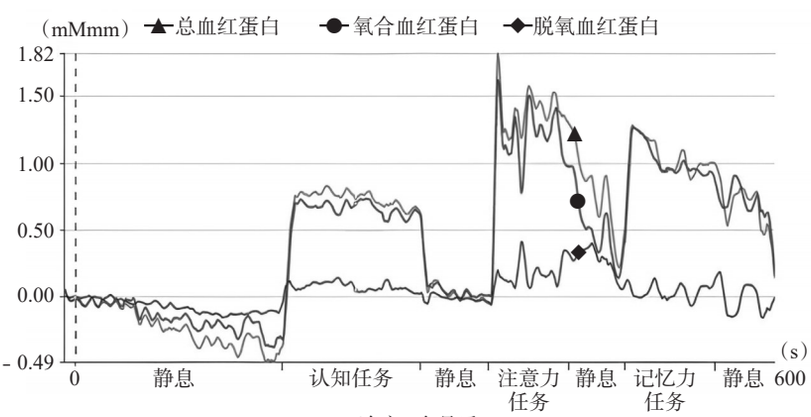


DOI:10.3969/j.issn.1001-1242.2023.08.016
*基金项目：广东省医学科研基金项目资助课题（A2021169）；深圳市第二人民医院项目资助课题（20203357037）；深圳市三名工程“南京医科大学励建安团队”资助项目（SZSM202111010）
1 山东中医药大学，济南市，250355；2 深圳市第二人民医院；3 通讯作者
第一作者简介：张清芳，女，硕士研究生；收稿日期：2022-08-03

图2 fNIRs前额叶皮质血氧含量变化

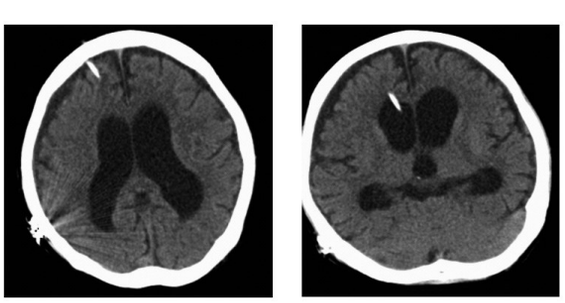


A 入院评估



B 治疗6个月后

图3 头颅CT平扫示脑室扩张、引流管留置



脾、胰、门静脉未见明显异常。

入院诊断：鸟氨酸氨甲酰基转移酶缺乏症；肝性脑病；肝移植术后；脑积水。

2 康复评定

每阶段评估结果见表1—2。主要康复问题：①严重认知功能障碍：智能减退，记忆、注意、理解、执行能力、抽象概括思维能力等脑高级功能严重障碍。②运动障碍：平衡功能不佳，不能独自平地行走，步态稳定性差；扑翼样震颤，精细运动不佳；四肢乏力，行动迟缓。③言语障碍：混合性失语，重度听理解障碍、无自发性言语。④日常生活活动（activities of daily living，ADL）完全不能自理：进食、修饰、洗澡等日常活动完全依赖。

3 治疗方案

患者最突出的功能障碍为严重认知功能障碍，故康复治疗以提高ADL为目标，以改善认知功能为训练重点，兼顾运动训练，并给予降血氨、抗排异、抗凝、改善认知等药物处理。

3.1 第一阶段

此时患者因严重认知功能障碍无法配合大部分康复指令，此阶段治疗主要以被动输入、助力训练为主。

3.1.1 认知功能：①计算机辅助认知功能训练：采用FlexTable数字OT评估与训练系统（章和电气公司）。选用打地鼠、图片匹配、卡片记忆、曲线跟踪、数数等游戏，治疗师协助下完成，简单模式，1次/d，5次/周，每次20min。②上肢康复机器人：采用ArmGuider®上肢康复训练系统（上海卓道医疗科技有限公司）。选用水果忍者、抓蝴蝶等游戏。被动、助力模式，1次/d，5次/周，每次20min。③音乐疗法：采用被动式音乐疗法，选择舒缓轻快的轻音乐以稳定患者情绪；将患者名字、天气、地点、日常用语等信息编排进乐曲中，引导患者进行互动。1次/d，5次/周，每次30min。④神经调控技术：重复经颅磁刺激（repetitive transcranial magnetic stimulation，rTMs）采用经颅磁刺激仪（依瑞德，YRD CCY-I）“8”字线圈，将线圈放置于左侧背外侧额叶皮质，频率为10Hz，刺激强度为80%静息运动阈值，持续2s，间隔20s。1次/d，5次/周，每次20min。

3.1.2 言语功能：播放患者感兴趣的音频、视频或广播电台，加强听觉刺激；一步指令的听理解训练，如向患者展示感兴趣的物品或照片，治疗师选出一个并说出其名字，让患者指出对应的物品。1次/d，5次/周，每次30min。

3.1.3 运动功能：拿杯子、翻纸牌、拣小物体等精细功能训练，坐立位平衡训练、步行训练、上下台阶训练，1次/d，5次/周，每次各20min。

3.2 第二阶段

此时患者认知功能好转，配合度提升，此阶段治疗师逐渐减少辅助，多为患者主动参与，在原康复治疗基础上调整训练项目内容及难度。

3.2.1 认知功能：①计算机辅助认知功能训练：同上，训练难度：中等。②上肢康复机器人：同上，选用助力、主动模式。③音乐疗法：采用主动式音乐疗法，让患者聆听熟悉和喜爱的音乐，并引导患者参与音乐的哼唱、打节拍等；治疗师引导患者进行音乐注意力、记忆力、执行功能训练等认知任务训练。1次/d，5次/周，每次30min。④认知-运动双任务训练：在患者坐位或站立位两侧分别放置两个手拍鼓类的教具，教具贴有不同常用物品、颜色等卡片，治疗师念卡片内容，嘱患者在保持躯体平衡的同时，抬另一手拍击贴有相应卡片内容的教具；将带有常用的生活用品、动植物、食物、交通工具等卡片放在距离患者3m处，治疗师念一个东西，嘱患者找出来，随着患者能力改善，可增快所念语速，延长行走距离并减少辅助。1次/d，5次/周，每次10min。⑤神经调控技术：同上。

3.2.2 言语功能：多步指令的听理解训练、交流板应用训练、发音训练等，1次/d，5次/周，每次30min。

3.2.3 运动功能：拧螺丝、系纽扣等精细功能；步态稳定性、跨越障碍物等训练。1次/d，5次/周，每次30min。

3.2.4 ADL训练：①针对吃饭、穿衣、梳洗等ADL障碍，制定以任务为导向的情景模拟训练。1次/d，5次/周，每次20min。②应用上述智能康复设备进行ADL训练，选择虚拟厨房、选菜吃饭、取水浇花等游戏项目，1次/d，5次/周，每次20min。

4 结果

经过6个月的治疗，患者功能情况有所好转。认知功能缓慢改善，简易精神状态检查（mini-mental state examination，MMSE）评分由入院时5分提高至11分。听理解较前好转，简式Token测试（shortened version of the token test，SVTT）评分由10分提升至21分。精细功能改善，能自行使用勺子取食物。步行功能改善，能够在平地、楼梯或斜坡上独立行走。进食、转移、上下楼梯等日常活动明显改善，但洗澡、修饰、穿衣等仍无法独自完成，Barthel指数评分由10分升至治疗6个月后55分。见表1—2。

fNIRS前额叶皮质血流动力学反应显示，治疗后患者理解力改善，在治疗师给予任务指令时患者可有效激活大脑完成任务，且给予静息指令时可恢复至安静状态，治疗前后对比发现，治疗前患者前额叶神经活动更为活跃，提示患者神经效率相对较低，即在完成认知任务时，神经活动需要代偿性增加，6个月后患者在完成相同认知任务时皮质血流动力学反应降低，神经活动较前减弱，神经效率相对提高。见图2。

表1 功能评估结果 （得分/该项总分）

检查项目	入院评估	治疗3个月后	治疗6个月后
简易精神状态检查（MMSE）	3/30	7/30	11/30
定向力	0	1	3
记忆力	0	1	2
注意力和计算力	0	0	0
回忆能力	0	1	1
语言能力	3	4	5
Brunnstrom分期（右）			
上肢-手-下肢	Ⅲ-Ⅲ-Ⅴ	Ⅴ-Ⅳ-Ⅵ	Ⅴ-Ⅴ-Ⅵ
平衡功能			
坐位/站位	2级/1级	3级/2级	3级/3级
简式Token测试（SVTT）	10/36	17/36	21/36
Holden功能步行分级	1级	3级	5级

表2 Barthel指数评分

评定	入院评估	治疗3个月后	治疗6个月后
进食	0	0	5
洗澡	0	0	0
修饰	0	0	0
穿衣	0	0	0
大便控制	0	5	5
小便控制	0	5	5
如厕	0	0	5
转移	5	10	10
步行	5	10	15
上下楼	0	5	10
总分	10	35	55

5 讨论

5.1 个案疾病的特点

OTCD是由于鸟氨酸氨甲酰基转移酶（ornithine transcarbamylase，OTC）基因突变引起OTC酶活性降低或缺失的一种遗传性尿素循环障碍疾病[4]。OTC可催化鸟氨酸和氨基甲酰磷酸生成瓜氨酸，促进体内氨代谢为尿素排出体外，这种酶的缺乏会导致血氨代谢障碍，过量积蓄的氨对神经系统、肝脏具有很强的毒性，最终导致以高血氨引起的中枢神经系统功能障碍，表现为急性或慢性脑病、神经精神损害、消化系统疾病等，该病缺乏特异性，容易漏诊、误诊，且发病迅速，病死率高[4]。一般认为高血氨症是HE发病的重要机制，过量氨使星形胶质细胞合成谷氨酰胺增加，细胞变性导致脑水肿及颅内高压，造成神经细胞凋亡或萎缩，可导致执行功能、注意力及工作记忆等神经认知功能障碍，此外还导致运动迟缓、行为异常、意识障碍及扑翼样震颤等[5—6]。本例患者为迟发型OTCD急性发作并发HE，其后接受活体肝移植治疗，病情稳定后表现为注意力涣散、记忆下降、理解障碍、行为迟缓、躁动不安等认知运动障碍及情绪问题。

5.2 fNIRS在认知功能评估中的应用

本患者以严重认知障碍为主要表现，认知障碍评估内容以MMSE作为筛查量表，结合fNIRS对患者进行认知评估。

fNIRS是一种新型的脑功能评定技术，其基于神经血管耦合反应，通过测量进行认知任务时的前额叶氧合血红蛋白和脱氧血红蛋白的浓度变化来间接反映大脑神经活动的活跃性，从而获得认知活动中脑代谢及功能活动情况[7]。Anderson等[8—9]的研究中使用fNIRS监测前额叶皮质的血液动力学变化，证实了fNIRS在评估OTCD患者认知障碍的可行性。

5.3 多元化训练方式对改善认知功能障碍的作用

OTCD尚无特异性治疗方法，以降低血氨和限制蛋白质摄入为治疗原则[2]。近年来，肝移植被认为是治愈OTCD的有效方法，但由于神经细胞不可再生，该病造成的神经系统损伤是不可逆的，药物、饮食、肝移植等方法仅可促进血氨水平正常化，防止进一步神经损害，但对已造成的神经功能障碍并没有改善作用，因此，康复治疗是改善功能障碍的主要手段。本例患者最突出的功能障碍为严重认知功能障碍，以提高脑高级功能为康复重点，或许是适合该患者的更有效治疗策略。

5.3.1 虚拟情景任务导向性游戏训练：本例患者认知损伤严重，以纸笔训练为主的传统康复方式效果不佳，且认知障碍表现具有多样性，而日常生活中对于相关任务的完成往往需要协同多种认知功能，故单一特定认知功能训练效果可能不佳。本例患者所采用的智能康复训练设备采取多维度强化的方式对患者进行认知、运动等任务训练，智能化设备将任务导向性娱乐游戏和虚拟情景技术融于功能训练，通过丰富多样的训练内容来调动患者的训练积极性，提高参与度[10]。另外，设备融合运动、视觉、听觉等多感官反馈，在训练过程中可激活多种感觉信号传导通路，不断调整信息输入及整合，促进脑皮质重塑及网络功能重建[11]。有研究者将本患者使用的智能康复设备应用于脑卒中康复过程中，能有效改善卒中患者的认知功能、上肢运动功能和ADL能力[10,12]。

5.3.2 音乐疗法：音乐节律作为一种复杂的刺激形式，可激发大脑额顶颞叶及大脑右半球边缘系统的双侧网络等结构的活性，并通过与下丘脑的联系，参与调节注意力、记忆力、学习能力和情绪处理等，从而有利于稳定患者情绪，促进认知功能的恢复[13—14]。近年来，音乐疗法常被推荐用于痴呆的治疗中。Gómez等[15]的研究发现阿尔兹海默症患者在接受6周音乐疗法后，记忆、定向、抑郁和焦虑方面均有明显改善。音乐疗法分为被动式与主动式，被动式音乐疗法以聆听为主，主动式音乐疗法强调患者的主动参与。本例患者采用主动与被动相结合的形式，结合认知功能训练，对于稳定情绪，改善认知功能具有良好的疗效。

5.3.3 非侵入性磁刺激：经颅磁刺激（transcranial magnetic stimulation，TMS）是近年来快速发展的非侵入性脑刺激技术，在此的基础上发展出了重复刺激模式——rTMS，rTMS可通过重复刺激相关脑区，对神经元形态、神经递质等产生影响，从而调节突触结构和功能可塑性，影响认知与学习记忆功能，是改善认知功能的方式之一[16]。rTMS的治疗参数如刺激部位、频率等均可以影响治疗效果。本患者刺激部位选用背外侧前额叶，刺激频率采用高频10Hz。背外侧前额叶脑区对于各种高级认知功能，如执行、决策、工作记忆等具有重要影响[17]，且高频刺激可增强大脑皮质兴奋性[18]。临床研究显示，刺激背外侧前额叶可调节脑血流量，促进区域轴突再生，提高语言、注意力、定向力等认知功能[19]。沈雷鸣等[20]采用与本患者相同频率的rTMs治疗脑卒中后认知障碍患者，同时联合认知训练，发现患者认知功能得到有效改善。

5.3.4 双重任务训练：躯体运动和认知功能密切联系，二者可以相互影响。越来越多的证据指出，结合运动和认知训练可能会增强对认知功能障碍的干预效果[21—22]。认知-运动双任务训练是指在患者康复训练的过程中同时进行认知任务及运动任务训练。有研究将认知-运动双任务训练应用于健康老年人认知及步态训练中，发现在单任务和双任务条件下，应用双任务训练能更好地改善认知功能和步态[23]。另外，在运动训练过程中需要注意运动强度的设置，有研究发现，疲劳运动会导致血氨水平的升高，引起急性氨中毒，加重肝功能损伤及中枢神经系统损害[24]。

5.4 康复训练借助脑肠轴可能会间接影响血氨代谢

高血氨是HE的重要发病因素之一，也是患者神经认知功能不断恶化的根源[25]。因此，促进血氨代谢正常化在OTCD、HE治疗中起重要作用。脑-肠轴是中枢神经系统与肠神经系统之间的双向通路，脑、肠之间可以相互影响，肠道微生物可以通过影响血清素、去甲肾上腺素、多巴胺等神经递质的合成和代谢影响脑功能和运动认知行为，而大脑功能变化也可影响肠道菌群的活性，从而影响血氨代谢[26—27]。已知长期重复康复训练能够影响脑功能代谢，促进脑重塑的发生，康复训练可能会通过影响大脑机能，借助脑-肠轴影响患者肠道菌群微生物行为，进而影响氨代谢。

6 小结

本个案经过6个月多元化认知训练的介入并采用fNIRS对脑功能恢复进行客观检测，提示认知功能得到缓慢改善，同时运动、ADL等功能也随之改善。但由于认知功能损害严重，患者功能恢复缓慢，后期临床疗效需要进一步跟踪随访。患者因年龄较小，多方面功能障碍为患者身心健康发展带来不良影响。在治疗过程中发现该患者偶有抵触、躁动情绪，康复师要积极创造舒适的康复环境，采取聊天、玩游戏、播放舒缓的音乐等方式以安抚患者情绪，并调动其训练积极性。本个案报道具有一定局限性。首先，由于本例患者认知障碍无法做到运动、吞咽、言语等功能的全面量化，在评估方面存在不足。其次，本文从脑-肠轴的角度对康复训练影响

血氨代谢的可能性进行推论，但是由于缺乏临床相关数据论证，该推论还需要后期进一步研究验证。

综上所述，本文报道1例以脑高级功能障碍为主要临床表现的迟发型OTCD并发HE行肝移植术患者的康复情况，经过6个月个性化康复治疗，取得一定康复疗效，本次报道有助于提高临床工作者对OTCD合并HE预后的认识，并为此类严重认知障碍患者的评估及治疗提供借鉴。

参考文献

[1] 孔元原, 韩连书, 杨艳玲, 等. 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.

[2] Häberle J, Burlina A, Chakrapani A, et al. Suggested guidelines for the diagnosis and management of urea cycle disorders: First revision [J]. J Inherit Metab Dis, 2019, 42(6): 1192—1230.

[3] Kido J, Matsumoto S, Häberle J, et al. Role of liver transplantation in urea cycle disorders: Report from a nationwide study in Japan[J]. J Inherit Metab Dis, 2021, 44(6):1311—1322.

[4] Choi JH, Lee BH, Kim JH, et al. Clinical outcomes and the mutation spectrum of the OTC gene in patients with ornithine transcarbamylase deficiency [J]. J Hum Genet, 2015, 60(9): 501—507.

[5] Weissenborn K. Hepatic encephalopathy: Definition, clinical grading and diagnostic Principles[J]. Drugs, 2019, 79(Suppl 1):5—9.

[6] 李梦羽, 周希乔. 肝性脑病发病机制的研究进展[J]. 胃肠病学, 2020, 25(2): 116—120.

[7] Pinti P, Tachtsidis I, Hamilton A, et al. The present and future use of functional near-infrared spectroscopy (fNIRS) for cognitive neuroscience [J]. Ann N Y Acad Sci, 2020, 1464 (1): 5—29.

[8] Anderson AA, Gropman A, Le Mons C, et al. Hemodynamics of prefrontal cortex in ornithine transcarbamylase deficiency: a twin case study [J]. Front Neurol, 2020, 11:809.

[9] Anderson A, Gropman A, Le Mons C, et al. Evaluation of neurocognitive function of prefrontal cortex in ornithine transcarbamylase deficiency[J]. Mol Genet Metab, 2020, 129 (3): 207—212.

[10] 陆春华, 王凯, 曾贞, 等. 数字OT认知功能训练对脑卒中注意功能下降患者康复效果观察[J]. 康复学报，2018，28(2)：28—31.

[11] Garcia N, Sabater, Navarro JM, et al. Trends in rehabilitation robotics[J]. Med Biol Eng Comput，2011，49(10): 1089—1091

[12] 苏丽丽, 方小养, 林玲, 等. 上肢康复机器人训练对亚急性脑卒中患者认知和上肢运动功能的效果[J]. 中国康复理论与实践, 2022, 28(5): 508—514.

[13] Brown S, Martinez MJ, Parsons LM. Passive music listening spontaneously engages limbic and paralimbic systems [J]. Neuroreport, 2004, 15(13): 2033—2037.

[14] Lyu J, Zhang J, Mu H, et al. The effects of music therapy on cognition, psychiatric symptoms, and activities of daily living in patients with Alzheimer's disease [J]. J Alzheimer's Dis, 2018, 64(4):1347—1358.

[15] Gómez Gallego M, Gómez García J. Music therapy and Alzheimer's disease: Cognitive, psychological, and behavioural effects [J]. Neurologia, 2017, 32(5): 300—308.

[16] 付蕊, 徐桂芝, 朱海军, 等. 经颅磁刺激对学习记忆及大脑神经突触可塑性影响的研究进展[J]. 生物医学工程学杂志, 2021, 38(4): 783—789.

[17] Lage C, Wiles K, Shergill SS, et al. A systematic review of the effects of low-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation on cognition[J]. J Neural Transm, 2016, 123(12): 1479—1490.

[18] Beisteiner R, Matt E, Fan C, et al. Transcranial pulse stimulation with ultrasound in Alzheimer's disease: A new navigated focal brain therapy[J]. Adv Sci, 2019, 7(3): 1902583.

[19] Cheng CPW, Wong CSM, Lee KK, et al. Effects of repetitive transcranial magnetic stimulation on improvement of cognition in elderly patients with cognitive impairment: A systematic review and meta-analysis[J]. Int J Geriatr Psychiatry, 2018, 33(1): e1—e13.

[20] 沈雷鸣, 于江丽, 吕晓静, 等.认知康复训练联合高频重复经颅磁刺激对脑卒中后认知障碍患者认知功能和血清BDNF、VEGF的影响[J]. 现代生物医学进展, 2022, 22(3): 482—485+446.

[21] Heyn P, Abreu BC, Ottenbacher KJ. The effects of exercise training on elderly persons with cognitive impairment and dementia: A meta-analysis[J]. Arch Phys Med Rehabil, 2004, 85(10): 1694—704.

[22] Lauenroth A, Ioannidis AE, Teichmann B. Influence of combined physical and cognitive training on cognition: A systematic review[J]. BMC Geriatr, 2016, 16:141.

[23] Tasvuran Horata E, Cetin SY, Erel S. Effects of individual progressive single- and dual-task training on gait and cognition among older healthy adults: a randomized-controlled comparison study[J]. Eur Geriatr Med, 2021, 12(2): 363—370.

[24] Davis JM, Bailey SP. Possible mechanisms of central nervous system fatigue during exercise [J]. Med Sci Sports Exerc, 1997, 29(1): 45—57.

[25] Anderson A, Gropman A, Le Mons C, et al. Evaluation of neurocognitive function of prefrontal cortex in ornithine transcarbamylase deficiency[J]. Mol Genet Metab, 2020, 129 (3): 207—212.

[26] Morais LH, Schreiber HL 4th, Mazmanian SK. The gut microbiota-brain axis in behavior and brain disorders [J]. Nat Rev Microbiol, 2021, 19(4): 241—255.

[27] Zhu CS, Grandhi R, Patterson TT, et al. A review of traumatic brain injury and the gut microbiome: insights into novel mechanisms of secondary brain injury and promising targets for neuroprotection [J]. Brain Sci, 2018, 8(6): 113.