

• 综 述 • doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2025.05.033
网络首发 https://link.cnki.net/urlid/50.1097.R.20250205.1705.011(2025-02-06)

鸟氨酸氨甲酰基转移酶生物学特征的研究进展^{*}

吴汶璟^{1,2},赵文琦^{1,2},张二龙^{1,2},陈 建^{1,2},高钰琪^{1,2},高志奇^{1,2△}
(1.陆军军医大学高原军事医学系高原特需药品与器材研究室,重庆 400038;
2.高原医学研究中心/高原高寒医学保障重点实验室,重庆 400038)

[摘要] 鸟氨酸氨甲酰基转移酶(OTC)是转氨甲酰酶蛋白家族的一部分,在生物体中普遍存在,主要存在于线粒体基质,一般以三聚体形式发挥功能,可催化 L-鸟氨酸生成 L-瓜氨酸。哺乳动物中 OTC 主要在肝脏和肠道中表达,在尿素循环和氨基酸稳态中发挥重要作用。该文从 OTC 基因、蛋白、生理功能、OTC 缺乏对机体健康影响及 OTC 缺乏症的诊断和治疗等方面介绍其研究进展。

[关键词] 鸟氨酸氨甲酰基转移酶;鸟氨酸;瓜氨酸;尿素循环;鸟氨酸氨甲酰转移酶缺乏症

[中图法分类号] R394 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1671-8348(2025)05-1230-05

Progress of ornithine aminotransferase studies^{*}

WU Wenjing^{1,2}, ZHAO Wenqi^{1,2}, ZHANG Erlong^{1,2}, CHEN Jian^{1,2}, GAO Yuqi^{1,2}, GAO Zhiqi^{1,2△}
[1. Institute of Medicine and Equipment for High Altitude Region, College of High Altitude Military Medicine, Army Medical University (Third Military Medical University), Chongqing 400038, China; 2. High Altitude Medical Research Center/Key Laboratory of High Altitude and Frigidzone Medical Support, Chongqing 400038, China]

[Abstract] Ornithine transcarbamylase (OTC) is a member of the transcarbamylase protein family, commonly found in the mitochondrial matrix of living organisms. It generally functions in a trimeric form and can catalyze the production of L-ornithine to L-citrulline. OTC is mainly expressed in the liver and intestines of mammals, playing an important role in the urea cycle and amino acid homeostasis. This article introduces the research progress of OTC genes, proteins, physiological functions, the impact of OTC deficiency on body health, and the diagnosis and treatment of OTC deficiency.

[Key words] ornithine transcarbamylase; ornithine; citrulline; urea cycle; ornithine transcarbamylase deficiency

鸟氨酸氨甲酰基转移酶(ornithine transcarbamylase, OTC)属于氨甲酰基转移酶家族,在细菌、植物和动物中广泛存在。在哺乳动物中,OTC 在各个脏器都有表达,在肝脏和肠道表达水平最高。OTC 在线粒体内发挥作用,定位于线粒体基质,部分与线粒体内膜融合。OTC 可以催化氨甲酰基从氨甲酰基磷酸(carbamoyl phosphate, CP)转移到 L-鸟氨酸(ornithine, ORN)的氨基,产生 L-瓜氨酸(citrulline, CIT)和磷酸。上述过程与哺乳动物尿素循环、瓜氨酸和精氨酸的合成、氨基酸稳态等代谢过程密切相关。在肝脏中,OTC 作为尿素循环的组成部分,催化产生的瓜氨酸全部参与尿素循环,而不参与其他的瓜氨酸代谢过程;与肝脏的情况不同,在肠上皮细胞中,OTC 催化合成的瓜氨酸主要用于输出,在 L-谷氨酰胺和 L-精氨酸等氨基酸稳态中发挥重要作用^[1]。本文将从 OTC 基因、蛋白、生理功能、OTC 缺乏对机体健康影响及 OTC 缺乏症的诊断和治疗等方面进行介绍。

1 OTC 基因和蛋白

OTC 由单一的核基因编码,广泛存在于哺乳动物组织中。人类 OTC 由位于 X 染色体 Xp21.1 短臂上单个基因编码,跨度约为 73 kb,包含 10 个外显子和 9 个内含子,其中外显子 3 和外显子 9 分别编码氨甲酰磷酸结合位点和鸟氨酸结合位点。OTC 基因的转录过程受到其 5'端启动子及其上游增强子的共同调控。肠上皮细胞中的 OTC 水平主要取决于启动子的激活,而肝脏 OTC 水平还依赖于额外的增强子激活。肝细胞核因子-4 (hepatocyte nuclear factor-4, HNF-4)和 CCAAT 增强子结合蛋白 β 这两种肝脏选择性转录因子都可通过与肝脏 OTC 增强子结合参与调控,其中 HNF-4 也可与 OTC 启动子结合来调控肝脏和小肠中 OTC 的转录^[2]。过氧化物酶体增殖物激活受体 γ 共激活因子 1-α 作为线粒体代谢的关键调节子,对 OTC 启动子具有进一步的激活作用,COUP 转录因子 2 对 OTC 启动则会产生抑制性作用。除此以

^{*} 基金项目:国家自然科学基金项目(81830062)。 △ 通信作者, E-mail:gzq@tmmu.edu.cn。

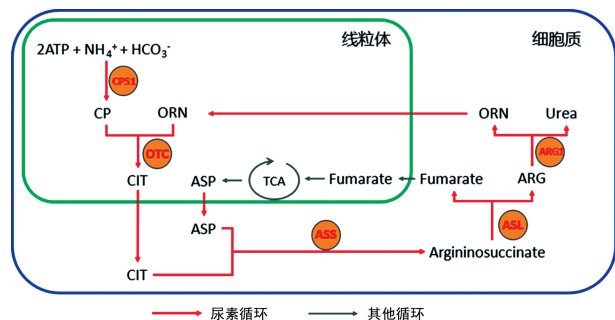
外,OTC 启动子活性也可能通过超甲基化进一步调控^[3]。

OTC 前体蛋白在细胞质中合成,前体蛋白相对分子质量在不同物种间有所区别,一般在 $38 \times 10^3 \sim 40 \times 10^3$,半衰期为 $1 \sim 2 \text{ min}^{[2]}$ 。OTC 前体蛋白通过 N 端信号肽快速靶向线粒体,以能量依赖的方式进入线粒体基质并被基质蛋白酶切割,从而产生成熟的 OTC 蛋白,成熟 OTC 蛋白相对分子质量为 $35 \times 10^3 \sim 37 \times 10^3$ 。人类成熟 OTC 蛋白由 321 个氨基酸组成,相对分子质量为 36.1×10^3 。成熟的 OTC 会通过折叠组装成为同源三聚体^[1]。

OTC 的表达水平与机体营养状态有关,动物实验结果显示,仓鼠高脂肪饮食可降低 OTC 蛋白水平^[4];小鼠高蛋白饮食可增加 OTC 的 mRNA 和蛋白质水平,其中的机制可能与 AMP 依赖的蛋白激酶信号转导有关^[5]。

2 OTC 的功能和调节

OTC 与线粒体氨基甲酰磷酸合成酶 1 (carbamoyl phosphate synthetase 1, CPS1) 以代谢通道的形式发挥作用。CPS1 是一种基质酶, 与 OTC 共定位于线粒体内膜, CPS1 可通过消耗两个 ATP 将碳酸氢盐和氨转化为 OTC 的底物 CP^[6]; OTC 的第二种底物是 ORN, 细胞质中的 ORN 通过位于线粒体内膜的鸟氨酸载体与 CIT 进行交换。进入线粒体基质的 ORN 可直接结合于线粒体内膜的 OTC。OTC 将 CP 的氨基甲酰基转移到 ORN 的氨基, 产生 CIT 和磷酸^[2], 见图 1。上述过程还需要线粒体 N-乙酰谷氨酸合成酶 (N-acetylglutamate synthase, NAGS) 的参与, NAGS 关键调节的 N-乙酰谷氨酸是 CPS1 的变构激活剂。研究表明, NAGS、CPS1 和 OTC 在线粒体内膜以成簇的形式发挥作用, 完成线粒体内的相关代谢过程^[7]。



ASS: 精氨酸代琥珀酸合成酶; ASL: 精氨酸代琥珀酸裂解酶; ARG1: 精氨酸酶 1; CP: 氨甲酰基磷酸; ASP: 天冬氨酸; Argininosuccinate: 精氨酸代琥珀酸; ARG: 精氨酸; Fumarate: 延胡索酸; Urea: 尿素。

图 1 肝脏尿素循环

OTC 的活性可通过蛋白修饰等多种方式进行调节。OTC 可进行包括乙酰化和琥珀酰化在内的各种二级蛋白修饰,但这些修饰的作用目前并不完全清楚。K88 的乙酰化修饰会降低 OTC 对营养信号的响应,在禁食小鼠中,OTC 的去乙酰化可增加 OTC 的活性,再次抑制去乙酰化则会降低血液中肝脏尿素循

环和瓜氨酸合成的代谢物通量。K88 是 OTC 与底物 CP 结合的重要位点,其乙酰化会影响氢键网络因而降低 OTC 与底物 CP 的亲和力,导致 OTC 活性降低^[2]。因此,K88 乙酰化可能是细胞代谢状态负调控 OTC 酶活的关键机制。

一些离子或代谢物也会通过变构或者竞争作用影响 OTC 的活性^[2]。对大肠杆菌 OTC 的研究表明, Zn^{2+} 是 OTC 的调节剂, 根据 OTC 与底物结合情况可以通过不同的机制发挥抑制作用^[3]。当未结合底物的 OTC 与 Zn^{2+} 相互作用时, Zn^{2+} 可通过促进 OTC 异构化而导致其失活; 当 OTC 与底物 CP 结合后, Zn^{2+} 则作为 ORN 的可逆竞争性抑制剂与 OTC 结合, 从而降低 OTC 的活性, 但此时的结合不会诱导 OTC 的异构化。与 ORN 结构相似的氨基酸也会通过竞争性抑制对 OTC 活性产生负面影响。L-正缬氨酸是最有效的 OTC 抑制剂之一, 其与 OTC-CP 复合物的结合几乎与 ORN 一样, 因此具有很强的抑制作用。此外, L- α -氨基丁酸、L-亮氨酸、L-异亮氨酸和 L-缬氨酸也可以对 OTC 产生不同程度的抑制作用。

虽然 OTC 在存在于多个器官,但仅在肝脏和肠道中表现出较高的活性。在哺乳动物中,OTC 参与 CIT 的合成在肝脏尿素循环中发挥重要作用,生成的 CIT 进入细胞质后全部进入尿素循环,不被用于细胞输出^[2]。该研究还显示,肠黏膜中 OTC mRNA 浓度是肝脏的 1/2,活性相当于其肝脏活性的 14%,且在不同肠道中活性不同。肠上皮细胞中生成的 CIT 进入细胞质后,会进一步从细胞质运输到细胞外参与循环,通过循环 CIT 水平确定的 OTC 活性可反映肠细胞质量和功能。

3 OTC 缺乏症

OTC 缺乏症一般为先天性代谢问题,当 OTC 基因发生移码、缺失、重复、复杂突变或无义突变等^[8],导致蛋白序列、剪接位点、启动子、起始密码子或终止密码子问题时,便会引起 OTC 的先天性缺乏,对肝脏系统,尤其是尿素循环产生影响,导致高氨血症,如未得到治疗,会引起神经毒性。OTC 异常都源于 X 染色体的失活偏移,且一般为 X 连锁隐性遗传^[9]。患者的表现在不同性别个体间差异较大,在部分异常的杂合子女性和男性的研究中发现,患者可能无症状表现,也可能伴随不同程度的症状,且大多数 OTC 缺乏患者为半合子男性患者^[10],只有约 20% 为女性遗传异常。当女性的致病等位基因比野生型等位基因表达更多时,女性也可像男性一样受到影响^[3]。

OTC 缺乏引起的症状与氨过量所致的毒性有关。一般分为新生儿发病型和晚发型,新生儿发病型的预后往往比晚发型差。新生儿发病型表现非常严重,婴儿会出现肌张力减退和嗜睡,严重的情况下可发生高血氨症昏迷、脑水肿,甚至死亡。OTC 的完全缺乏在生命早期就会表现出严重的高血氨症昏迷,同时伴随着生长迟缓。晚发型 OTC 缺乏可在任何年龄段发生,表现为慢性呕吐、神经和行为改变,甚至出现

瑞氏综合征^[11]；部分患者无症状，只能通过生化指标异常发现。无论是新生儿发病型还是晚发型，环境的应激，例如禁食、高蛋白饮食、妊娠和产后期、并发症或手术等，都可引起高血氨性脑病的发作，出现恶心、呕吐、头痛、行为不稳定等表现^[12]。目前对于 OTC 缺乏所导致的后果主要集中在肝脏，缺少肠道 OTC 缺乏所致的影响的研究。

4 OTC 缺乏症的诊断和治疗

OTC 缺乏症的诊断一般用血浆氨基酸色谱和尿液乳酸测定联用的方法^[2]。血浆氨基酸色谱用于检测血浆氨过量时其他生化的变化，如出现谷氨酰胺水平升高和低瓜氨酸血症等；高尿液乳酸则用来区分 OTC 缺乏患者与其他尿素循环障碍患者。采用 DNA 测序的方法能够以无创的方式检测 OTC 基因情况^[13]，需要注意的是，OTC 基因可能存在尚未被发现的致病性变体，因此，针对临床或生化结果，不应仅根据阴性 DNA 测序结果来排除怀疑^[14]。虽然通过肝活检中的酶定量或蛋白质摄入后尿液中乳酸定量等方法也可完成检测，但由于其有创且存在蛋白质负荷风险等问题，逐渐不再使用^[2]。

在治疗方面，目前并没有公认的最佳治疗方法，一般情况下的治疗主要采用蛋白质饮食限制和氮清除药物。通常情况下，患者可以服用瓜氨酸和/或精氨酸来缓解高血氨症^[15]；紧急情况下应停止摄入外源性蛋白质，并通过胃肠外输入葡萄糖来逆转分解代谢；氮清除药物也具有治疗效果^[11]。当血液中氨水平过高时，需进行血液透析或血液过滤，一旦治疗不及时，患者可能由于不可逆的脑水肿而死亡。肝移植可作为最严重情况下的治疗手段^[16-17]，但研究表明，OTC 缺乏症患者肝移植后，仍建议继续进行瓜氨酸替代治疗^[18]。

基因疗法在 OTC 缺乏症方面的研究结果显示，OTC 缺乏症小鼠肝细胞中酶活性增强到正常水平的 10%，即可将表型由重度改善到轻度^[19]，有学者在食蟹猴中也开展了相关研究^[20]，表明肝脏定向基因治疗可能成为 OTC 缺乏症具有潜力的治疗手段。基因疗法基于非病毒或病毒载体编辑遗传物质来治疗疾病，可通过将包含目的基因的载体递送至靶器官或血液循环完成，也可通过获取患者的组织细胞后在体外进行遗传编辑，而后送回患者体内。腺病毒（adenovirus, Ad）和腺相关病毒（adeno-associated virus, AAV）是体内基因治疗最常采用的载体^[21]。但早期研究表明，以 Ad 为载体的 OTC 缺乏症的基因治疗在人体中的效果并不理想，随后研发的辅助病毒依赖型 Ad 载体，由于递送方式的限制，也未能在 OTC 缺乏症治疗上进行进一步应用^[22-23]。相较于 Ad，AAV 在体内递送方面更加安全，是基因治疗探索过程中的重要载体，其感染不与人类已知疾病相关，但近年来也有报道同时感染野生型 AAV 和 Ad 或疱疹病毒的儿童肝炎病例^[24-26]。目前，已鉴定 AAV 有 13 种天然血清型和百余种变体^[27]。虽然与 Ad 相比，AAV 载

体的免疫原性较弱，但其衣壳仍可引发的宿主免疫反应^[28]，产生抗体阻碍载体向靶细胞的递送。当载体递送为全身性给药时，上述效应会更加明显^[29]。野生型 AAV 基因片段整合位置为已知原癌基因附近区域，被认为可能具有相对较小的致肿瘤风险，但实际上肝细胞癌变与多种风险因素相关^[30]，且基因治疗过程中的 AAV 载体并不携带上述片段。小鼠 OTC 缺乏症实验结果显示，在 AAV8 衣壳在治疗效果上优于 AAV7/9 型^[31]。腹腔注射包含肝脏特异启动子启动的小鼠 OTC 蛋白的 AAV2/8 载体，可永久纠正成年雄性小鼠的 OTC 缺陷，但在新生小鼠中只能起到短暂的作用，可能与肝脏生长发育过程中转基因表达损失有关。通过 AAV2/8 载体表达密码子优化后的人类 OTC，可以剂量依赖的方式维持长期的代谢纠正^[32]。AAVLK03 是与 AAV3B 血清型高度同源的工程化衣壳，具有更高的人类肝细胞转导能力和对宿主免疫反应的抗性。通过 AAVLK03 表达密码子优化后的人类 OTC，在幼年食蟹猴中表现出优异的肝脏趋性和 OTC 酶活性，过程中仅伴随有限而短暂的体液免疫反应，而没有细胞免疫反应^[33]。OTC 缺乏症基因疗法在临床应用中已取得一定进展，接受治疗的患者可以保持稳定的临床和代谢状态，部分患者在 1 年内停止氮清除药物治疗和蛋白质限制饮食^[34]。此外，针对 scAAV8 OTC 治疗效果的长期随访研究目前已进入 III 期临床阶段，基于 AAVLK03、hOTC 的儿科患者基因治疗也已经进入临床阶段^[3]。

5 OTC 与其他疾病

OTC 与其他尿素循环酶的表达失调在不同病理过程中十分常见。许多肿瘤细胞中表现出 OTC 和其他尿素循环酶表达不足，这种代谢重编程会导致细胞高度依赖外源精氨酸供应，因此推测精氨酸剥夺疗法或可用于这些肿瘤的治疗^[35]。尿素循环相关酶表达变化，使氮向合成代谢途径转变，这种改变促进了谷氨酰胺的保留，而谷氨酰胺是包括肿瘤细胞在内的快速新生细胞生长和发育的重要底物，因此有助于肿瘤生长^[36]。在肝癌细胞中，较低的 OTC 表达与较大的肿瘤大小有关，衍生的细胞培养物中 OTC 沉默会导致增殖增加。但在不同的肿瘤细胞中，也存在相反的情况，肿瘤细胞中 p53 缺乏会增加 OTC、CPS1 和 ARG1 的转录，引起多胺水平升高，从而促进增殖^[37]。在非酒精性脂肪性肝病中也发现 OTC 和其他尿素循环酶表达下调，引起高血氨症，尿素循环障碍患者会表现出更高的肝纤维化^[38]。在 OTC-KO 小鼠模型中，观察到动物出现肝脏炎症和纤维化，通过编码密码子优化的人类 OTC 基因 Ad 相关的基因治疗可以阻止上述情况^[39]。阿尔兹海默病患者大脑中 OTC 表达增加，说明 OTC 可能与神经调节有关^[40]。

6 小 结

OTC 作为转氨甲酰酶蛋白家族的一员，在尿素循环中具有重要作用。目前 OTC 在肝脏中研究较多，OTC 缺乏引起的高血氨症会严重损害机体健康。

基因疗法因其较高的安全性和低免疫原性等原因,逐步成为 OTC 缺乏症的可行选择。OTC 在多种病理过程中的调节发生变化,但目前还不能确定这些改变是这些病理过程的结果还是原因,且肠道中 OTC 表达改变是否可以通过瓜氨酸生成变化影响病理过程有待进一步研究。

参考文献

[1] SHI D, ALLEWELL N M, TUCHMAN M. From genome to structure and back again: a family portrait of the transcarbamylases[J]. *Int J Mol Sci*, 2015, 16(8):18836-18864.

[2] COUCHET M, BREUILLARD C, CORNE C, et al. Ornithine transcarbamylase: from structure to metabolism: an update[J]. *Front Physiol*, 2021, 12:748249.

[3] SEKER YILMAZ B, GISSSEN P. Genetic therapy approaches for ornithine transcarbamylase deficiency[J]. *Biomedicines*, 2023, 11(8):2227.

[4] LIAO C C, LIN Y L, KUO C F. Effect of high-fat diet on hepatic proteomics of hamsters[J]. *J Agric Food Chem*, 2015, 63(6):1869-1881.

[5] HEIBEL S K, MCGUIRE P J, HASKINS N, et al. AMP-activated protein kinase signaling regulated expression of urea cycle enzymes in response to changes in dietary protein intake[J]. *J Inherit Metab Dis*, 2019, 42(6):1088-1096.

[6] ZHANG L, ZOU Y, LU Y, et al. Unraveling the therapeutic potential of carbamoyl phosphate synthetase 1 (CPS1) in human diseases[J]. *Bioorg Chem*, 2023, 130:106253.

[7] HASKINS N, BHUVANENDRAN S, ANSELM C, et al. Mitochondrial enzymes of the urea cycle cluster at the inner mitochondrial Membrane[J]. *Front Physiol*, 2020, 11:542950.

[8] KIDO J, SUGAWARA K, SAWADA T, et al. Pathogenic variants of ornithine transcarbamylase deficiency: nation-wide study in Japan and literature review[J]. *Front Genet*, 2022, 13:952467.

[9] MUSALKOVA D, STICOVA E, REBOUN M, et al. Variable X-chromosome inactivation and enlargement of pericentral glutamine synthetase zones in the liver of heterozygous females with OTC deficiency[J]. *Virchows Arch*, 2018, 472(6):1029-1039.

[10] BAKER J, HITCHINS L, VUCKO E, et al. Variable disease manifestations and metabolic management within a single family affected by ornithine transcarbamylase deficiency[J]. *Mol*

Genet Metab Rep, 2022, 33(Suppl. 1):100906.

[11] HABERLE 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.

[12] SEKER YILMAZ B, BARUTEAU J, ARSLAN N, et al. Three-country snapshot of ornithine transcarbamylase deficiency[J]. *Life (Basel)*, 2022, 12(11):1721.

[13] CALDOVIC L, ABDIKARIM I, NARAIN S, et al. Genotype-phenotype correlations in ornithine transcarbamylase deficiency: a mutation update[J]. *J Genet Genomics*, 2015, 42(5):181-194.

[14] KNERR I, CASSIMAN D. Ornithine transcarbamylase deficiency: a diagnostic odyssey[J]. *J Inherit Metab Dis*, 2022, 45(4):661-662.

[15] IMBARD A, BOUCHEREAU J, ARNOUX J B, et al. Citrulline in the management of patients with urea cycle disorders[J]. *Orphanet J Rare Dis*, 2023, 18(1):207.

[16] KIDO J, MATSUMOTO S, HABERLE 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.

[17] GARCIA VEGA M, ANDRADE J D, MORAIS A, et al. Urea cycle disorders and indications for liver transplantation[J]. *Front Pediatr*, 2023, 11:1103757.

[18] ALDRIAN D, WALDNER B, VOGEL G F, et al. Impact of citrulline substitution on clinical outcome after liver transplantation in carbamoyl phosphate synthetase 1 and ornithine transcarbamylase deficiency[J]. *J Inherit Metab Dis*, 2024, 47(2):220-229.

[19] CUNNINGHAM S C, KOK C Y, SPINOULAS A, et al. AAV-encoded OTC activity persisting to adulthood following delivery to newborn spf (ash) mice is insufficient to prevent shRNA-induced hyperammonaemia[J]. *Gene Ther*, 2013, 20(12):1184-1187.

[20] BARUTEAU J, CUNNINGHAM S C, YILMAZ B S, et al. Safety and efficacy of an engineered hepatotropic AAV gene therapy for ornithine transcarbamylase deficiency in cynomolgus monkeys[J]. *Mol Ther Methods Clin Dev*, 2021, 23:135-146.

[21] LI X, LE Y, ZHANG Z, et al. Viral vector-based gene therapy[J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(9):7736.

[22] DEPLAZES S, SCHLEGEL A, SONG Z, et al. Intrabiliary infusion of naked DNA vectors tar-

gets periportal hepatocytes in mice[J]. *Mol Ther Methods Clin Dev*,2022,27:352-367.

[23] BRUNETTI-PIERRI N, GISSEN P. A retrograde approach for liver gene transfer[J]. *Mol Ther Methods Clin Dev*,2022,27:488-490.

[24] SERVELLITA V, SOTOMAYOR GONZALEZ A, LAMSON D M, et al. Adeno-associated virus type 2 in US children with acute severe hepatitis [J]. *Nature*, 2023, 617 (7961): 574-580.

[25] MORFOPOULOU S, BUDDLE S, TORRES MO-NTAGUTH O E, et al. Genomic investigations of unexplained acute hepatitis in children[J]. *Nature*,2023,617(7961):564-573.

[26] HO A, ORTON R, TAYLER R, et al. Adeno-associated virus 2 infection in children with non-A-E hepatitis[J]. *Nature*,2023,617(7961):555-563.

[27] PUPO A, FERNANDEZ A, LOW S H, et al. AAV vectors: the Rubik's cube of human gene therapy [J]. *Mol Ther*, 2022, 30 (12): 3515-3541.

[28] SMITH C J, ROSS N, KAMAL A, et al. Pre-existing humoral immunity and complement pathway contribute to immunogenicity of adeno-associated virus (AAV) vector in human blood[J]. *Front Immunol*,2022,13:999021.

[29] EARLEY J, PILETSKA E, RONZITTI G, et al. Evading and overcoming AAV neutralization in gene therapy[J]. *Trends Biotechnol*, 2023,41(6):836-845.

[30] NATHWANI A C, MCINTOSH J, SHERIDAN R. Liver gene therapy[J]. *Hum Gene Ther*,2022,33(17/18):879-888.

[31] MOSCIONI D, MORIZONO H, MCCARTER R J, et al. Long-term correction of ammonia metabolism and prolonged survival in ornithine transcarbamylase-deficient mice following liver-directed treatment with adeno-associated viral vectors[J]. *Mol Ther*,2006,14(1):25-33.

[32] CUNNINGHAM S C, SPINOULAS A, CARPENTER K H, et al. AAV2/8-mediated correction of OTC deficiency is robust in adult but not neonatal Spf (ash) mice [J]. *Mol Ther*, 2009,17(8):1340-1346.

[33] QIN S, TANG X, CHEN Y, et al. mRNA-based therapeutics: powerful and versatile tools to combat diseases [J]. *Signal Transduct Target Ther*,2022,7(1):166.

[34] HARDING CO G T, COUCE M L, ET A L. Safety and efficacy of DTX301 in adults with late-onset ornithine transcarbamylase (OTC) deficiency: a phase 1/2 trial [J]. *Molecular Therapy*,2022,8:219.

[35] ALEXANDROU C, AL-AQBI S S, HIGGINS J A, et al. Sensitivity of colorectal cancer to arginine deprivation therapy is shaped by differential expression of urea cycle enzymes [J]. *Sci Rep*,2018,8(1):12096.

[36] ZHU L, ZHU X, WU Y. Effects of glucose metabolism, lipid metabolism, and glutamine metabolism on tumor microenvironment and clinical implications[J]. *Biomolecules*,2022,12(4):580.

[37] LI L, MAO Y, ZHAO L, et al. p53 regulation of ammonia metabolism through urea cycle controls polyamine biosynthesis [J]. *Nature*,2019, 567(7747):253-256.

[38] DE CHIARA F, HEEBOLL S, MARRONE G, et al. Urea cycle dysregulation in non-alcoholic fatty liver disease [J]. *J Hepatol*,2018. 69(4): 905-915.

[39] WANG L, BELL P, MORIZONO H, et al. AAV gene therapy corrects OTC deficiency and prevents liver fibrosis in aged OTC-knock out heterozygous mice [J]. *Mol Genet Metab*, 2017, 120(4):299-305.

[40] BENSEMAIN F, HOT D, FERREIRA S, et al. Evidence for induction of the ornithine transcarbamylase expression in Alzheimer's disease [J]. *Mol Psychiatry*,2009,14(1):106-116.

(收稿日期:2024-10-19 修回日期:2025-01-21)
(编辑:管佩钰)

(上接第 1229 页)

[35] XUE X, CHEN W, CHEN X. A Novel Radiomics-based machine learning framework for prediction of acute kidney injury-related delirium in patients who underwent cardiovascular surgery [J]. *Comput Math Methods Med*, 2022,2022:4242069.

[36] HAN C, KIM H I, SOH S, et al. Machine learning with clinical and intraoperative biosignal data for predicting postoperative delirium after cardiac surgery [J]. *iScience*, 2024, 27 (6): 109932.

[37] 陈彬,王觉生. 临床流行病学-临床科研设计、衡量与评价[M]. 上海:上海科技出版社,1990: 205-221.

(收稿日期:2024-10-22 修回日期:2025-01-22)
(编辑:管佩钰)