

## 新生儿有机酸尿症 14 例临床分析

郭雷鸣<sup>1</sup>, 马 燕<sup>2</sup>, 王立俊<sup>1</sup>, 杨 波<sup>1</sup> (1. 山东大学附属省立医院, 山东济南 250021; 2. 山东省交通医院, 山东济南 250031)

[摘要] 目的: 探讨新生儿有机酸尿症的临床特点。方法: 应用气相色谱-质谱联用(GC-MS)有机酸分析方法确诊有机酸尿症新生儿 14 例, 确诊后进行相应饮食和药物治疗, 随访 1 月~1 年。结果: 确诊为有机酸尿症的 14 例新生儿中, 检出甲基丙二酸尿症 8 例, 丙酸尿症 2 例, 甘油酸尿症 2 例, 高草酸尿症 1 例, 异戊酸尿症 1 例。结论: 新生儿有机酸尿症临床表现复杂, 病情变化快。早期诊断和治疗是改善预后的关键。GC-MS 是新生儿有机酸尿症筛查和诊断的可靠的方法。

[关键词] 有机酸尿症; 气相色谱-质谱联用分析; 新生儿

[中图分类号] R729

[文献标识码] A

[文章编号] 1672-108X(2011)06-0019-04

### Clinical Analysis of 14 Cases of Neonatal Organic Aciduria

Guo Leiming<sup>1</sup>, Ma Yan<sup>2</sup>, Wang Lijun<sup>1</sup>, Yang Bo<sup>1</sup> (1. Provincial Hospital Affiliated to Shandong University, Shandong Jinan 250021, China; 2. Traffic Hospital of Shandong Province, Shandong Jinan 250031, China)

[Abstract] **Objective:** To investigate the clinical characteristics of neonatal organic aciduria. **Methods:** Fourteen neonatal patients with organic aciduria were confirmed by organic acid analysis (gas chromatography-mass spectrometry, GC-MS). After diagnosis, they were treated with individual diet and followed for 1 to 12 months. **Results:** The age of onset ranged from 1 to 25 days. Among the 14 cases, 8 cases were diagnosed as methylmalonic aciduria, 2 cases as propionic aciduria, 2 cases as glyceric aciduria, 1 case as hyperoxalic aciduria, and 1 case as isovaleric aciduria, respectively. **Conclusions:** The clinical manifestations of neonatal organic aciduria are complex and the condition changes quickly. Early diagnosis and treatment is critical to improve the prognosis. GC-MS is a very reliable tool for the screening and diagnosis of neonatal organic aciduria.

[Key words] Organic aciduria; Gas chromatography-mass spectrometry; Neonate

有机酸是氨基酸、脂肪、糖中间代谢过程中产生的羧基酸。由于某种酶的缺陷, 引起相关的羧基酸及代谢产物的蓄积, 导致有机酸代谢病, 即有机酸血症或有机酸尿症。自 1966 年美国学者 Tanaka 运用 GC-MS 技术发现了首例异戊酸尿症以来, 至今已发现 30 余种有机酸代谢异常<sup>[1]</sup>。各年龄阶段均可发病, 半数以上可在新生儿、婴儿早期发病。临床症状及体征不典型, 容易漏诊或者误诊, 如不及时治疗, 病死率极高, 存活的患儿多留有严重的神经系统后遗症。现将我院收治的 14 例有机酸尿症新生儿的临床资料分析总结如下。

### 1 资料和方法

#### 1.1 一般资料

本组 14 例患儿均为我院 2004 年 6 月~2009 年 12 月新生儿病房住院确诊的病人, 男 8 例, 女 6 例, 男: 女为 1.3: 1。发病年龄 1~28 d, 其中 1~7 d 6 例, ~28 d 8 例。

#### 1.2 方法

所有患儿均留取尿样, 部分病例同时留取血样, 应用气相色谱-质谱联用分析(GC-MS)进行有机酸、氨基酸测定确诊。对确诊的 14 例有机酸尿症新生儿的临床资料进行分析总结, 治疗后的患儿进行 1 个月~1 年电话或门诊随访。

### 2 结果

#### 2.1 家族史和临床表现

结果见表 1。

#### 2.2 实验室检查

2.2.1 常规实验室检查 结果见表 2。

2.2.2 尿和(或)血 GC/MS 有机酸分析 14 例患儿均留取了尿样, 4 例留取了血样进行有机酸、氨基酸测定进行确诊。

甲基丙二酸尿症 8 例, GC-MS 尿有机酸分析示: 甲基丙二酸、甲基枸橼酸在尿中的排泄超出正常范围, 甲基丙

二酸/肌酐比值 0.8691 ~ 6.7582( 基准值为 0.001 ), 其中 1 例患儿酮体和戊二酸略有增高; 同时留取血样的 2 例患儿, 1 例血中游离肉碱显示低值, 丙酰肉碱、葵酰肉碱、十四烯酰肉碱显示继发性增高。1 例精氨酸、甘氨酸、鸟氨酸、丝氨酸增高, 丙酰肉碱、丁酰肉碱增高, 丙酰肉碱/乙酰肉碱比值增高。

表 1 14 例患儿的家族史和临床表现情况

病例	性别	家族史	临床表现	
			主要症状	体格检查
1	女	无	喂养困难、呕吐、嗜睡	黄疸、体重不增、肝脏肿大、肌张力低下、原始反射减弱
2	男	母亲不明原因自然流产、死胎	腹泻、呼吸急促、嗜睡、消化道出血	面色苍白、皮肤粘膜出血、呻吟、三凹征阳性、脱水貌、颈抵抗、肌张力增高、原始反射减弱
3	女	家族中有“癫痫”患者	喂养困难、呕吐、腹泻、腹胀、嗜睡、惊厥	面色苍白、脱水貌、颈抵抗、心动过缓、心音低钝
4	女	无	喂养困难、嗜睡	黄疸、心动过缓
5	女	同胞不明原因夭折	呼吸急促、消化道出血	面色苍白、三凹征阳性、肝脏肿大、肌张力低下
6	男	无	喂养困难、呕吐、呼吸急促、嗜睡	面色苍白、呻吟、三凹征阳性、心动过速、肌张力低下
7	男	无	喂养困难、呕吐	面色苍白、脱水貌、心音低钝、肝脏肿大
8	男	同胞不明原因夭折	喂养困难、呕吐、呼吸急促、嗜睡	面色苍白、皮肤粘膜出血、三凹征阳性、肌张力增高
9	男	无	喂养困难	体重不增、心动过速、肌张力低下、原始反射减弱
10	女	同胞不明原因智力低下	喂养困难、呕吐、惊厥	面色苍白、体重不增、心音低钝、肌张力低下、原始反射减弱
11	男	同胞不明原因夭折	呕吐、腹胀、呼吸急促、嗜睡	黄疸、呻吟、三凹征阳性、肌张力低下、原始反射减弱
12	男	无	喂养困难、腹泻	黄疸、脱水貌、心音低钝
13	女	同胞不明原因智力低下	喂养困难、嗜睡、惊厥	面色苍白、体重不增、肌张力增高
14	男	无	呼吸急促	面色苍白、三凹征阳性

表 2 14 例患儿常规实验室检查结果

病 例	性 别	血 RT	血生化	肝肾功	心肌酶	血气分析	血氨 ( μmol/L )	尿 RT
1	女	粒细胞 0.85×10 <sup>9</sup> /L	低血糖、低钠血症、HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup> ↓、AG ↑	ALT ↑、AST ↑、BUN ↑	CK ↑、CKMB ↑	代谢性酸中毒	85	尿酮体+、尿蛋白+
2	男	血小板 95×10 <sup>9</sup> /L	高血糖、HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup> ↓、AG ↑	ALT ↑、BUN ↑	CK ↑	代谢性酸中毒	130	尿酮体+++
3	女	无	低血糖、低钠血症、HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup> ↓、AG ↑		CKMB ↑	代谢性酸中毒	112	尿酮体+
4	女	血红蛋白 100 g/L	HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup> ↓、AG ↑	ALT ↑、AST ↑、BUN ↑	CK ↑、CKMB ↑	代谢性酸中毒	39	镜下血尿
5	女	无	低血糖	BUN ↑、CREA ↑	CK ↑、CKMB ↑	代谢性酸中毒	22	
6	男	血小板 69×10 <sup>9</sup> /L	HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup> ↓、AG ↑	ALT ↑	CK ↑	代谢性酸中毒	193	尿酮体++
7	男	无	低血糖、HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup> ↓、AG ↑	ALT ↑、AST ↑	CK ↑		未查	尿蛋白++
8	男	血红蛋白 128 g/L	低血糖、低钠血症		CKMB ↑	代谢性酸中毒	220	尿酮体+
9	男	血小板 119×10 <sup>9</sup> /L	HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup> ↓、AG ↑	ALT ↑、AST ↑	CK ↑		256	
10	女	无	高血糖、HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup> ↓、AG ↑	BUN ↑		代谢性酸中毒	未查	尿酮体+
11	男	无	无	ALT ↑	CK ↑		165	镜下血尿
12	男	血红蛋白 119 g/L				代谢性酸中毒	未查	尿酮体+、镜下血尿
13	女	无	低血糖、HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup> ↓、AG ↑		CK ↑	代谢性酸中毒	185	尿酮体+
14	男	无		ALT ↑			33	

丙酸尿症患儿 2 例, 1 例 GC-MS 尿有机酸分析示: 乳酸、3-羟基丙酸、酮体、戊二酸、丙酰甘氨酸、甲基巴豆酰甘氨酸、甲基枸橼酸和 4-羟基苯乳酸的尿中排泄量超出正常范围之外, 血支链氨基酸显示高值, 同时多种脂酰肉碱特别是丙酰肉碱、丙酰肉碱/乙酰肉碱有增高; 1 例病人尿液分析示: 甘氨酸、3-羟基丙酸、丙酰甘氨酸、甲基枸橼酸异常增高, 血中丙酰肉碱增高, 诊断为丙酸尿症。

甘油酸尿症患儿 2 例, 甘油酸在尿中的排泄增高; 1 万方数据

例高草酸尿症患儿, 酮体、草酸在尿中的排泄增高。异戊酸尿症患儿尿中异戊酰甘氨酸、3-羟基异戊酸、甲基琥珀酸排泄超出正常范围。

### 2.3 影像学检查

2.3.1 神经系统影像学检查 共有 4 例进行了颅脑 CT 检查。1 例示双侧额叶颞叶对称性片状低密度; 1 例颅内出血; 1 例双侧额叶、颞叶及顶叶脑实质内可见对称性片

状低密度区,边缘模糊;1 例未见明显异常。5 例患儿进行了颅脑 MRI 检查,2 例两侧大脑半球白质弥散性长 T1、长 T2 信号;1 例脑软化灶;1 例有双侧脑室前角旁囊性信号,符合囊肿 MRI 表现,双侧大脑半球白质内异常信号,胼胝体膝部菲薄;1 例未见明显异常。

2.3.2 脑电图检查 共有 2 例甲基丙二酸尿症患者进行了脑电图检查,1 例低电压,1 例低电压伴有棘波。

2.3.3 脑干听觉诱发电位 共有 4 例患儿进行了脑干听觉诱发电位检查,1 例双侧听力轻度下降,脑干功能异常,其余 3 例均为脑干功能异常。

### 3 治疗及随访

#### 3.1 治疗

3.1.1 急性期治疗 给予葡萄糖静脉滴注,纠正酸中毒,限制蛋白质饮食,抗生素防治感染,有惊厥者给予苯巴比妥钠对症处理。

3.1.2 维生素 B<sub>12</sub> 治疗 5 例确诊后治疗者均为甲基丙二酸尿症。均给予 VitB<sub>12</sub> 1 mg/d 肌肉注射治疗 3~7 d,同时口服左旋肉碱 200 mg/(kg·d)。VitB<sub>12</sub> 有效者 4 例,均给予 VitB<sub>12</sub> 1 mg/d 肌肉注射,每周一次,同时左旋肉碱 20~50 mg/(kg·d)。VitB<sub>12</sub> 无效者 1 例,给予特殊配方奶粉(不含蛋氨酸、丙氨酸、缬氨酸),蛋白质摄入控制在 1.2 g/(kg·d)。

#### 3.2 随访

14 例患儿中 6 例在确诊前死亡,其中甲基丙二酸尿症 2 例,丙酸尿症 1 例,甘油酸尿症 2 例,异戊酸尿症 1 例,均死于难治性酸中毒。

3 例新生儿确诊后,家长拒绝接受治疗,自动出院,其中甲基丙二酸尿症、丙酸尿症、高草酸尿症各 1 例,甲基丙二酸尿症患者出院后仍有喂养困难、间断性呕吐、惊厥发作,出院 1 个半月死亡,丙酸尿症患者出院 5 d 后死亡,高草酸尿症患者出院后失访。

对 5 例甲基丙二酸尿症患者进了 1 个月~1 年随访,1 例患儿死于难治性酸中毒;2 例患儿(包括接受特殊配方奶粉患儿)治疗 1 个月时均留取尿样进行了有机酸分析,尿有机酸分析示甲基丙二酸/肌酐值降至 0.0820~0.1896,患儿嗜睡、呕吐、喂养困难、肌张力低下等症状完全消失;2 例经治疗后临床症状及体征(呕吐、喂养困难、惊厥、肌张力低下)明显改善,1 例生长发育基本正常,1 例生长发育轻度落后。

### 4 讨论

有机酸尿症为常染色体隐性遗传,是遗传代谢病的主要病种,虽然每种疾病发病率较低,但病种较多,整体上发病率较高。由于酶的缺陷,某阶段的代谢障碍造成

其体内有机酸类物质的异常蓄积,引起代谢性酸中毒及脑、肝、肾、心脏、骨髓等脏器功能损害。旁路代谢增加,其他相关有机酸的产生亦随之增多,体液分析伴随多种有机酸异常。体内蓄积的有机酸需转化为乙酰肉碱向尿中排泄,肉碱消耗异常增加导致继发性的肉碱缺乏<sup>[2]</sup>。

各类有机酸尿症的起病及临床经过因病种及个体有很大差异。新生儿期发病者病情多急速进展,病死率极高,临床表现多以吸吮困难、呕吐、肌张力低下、呼吸困难、嗜睡、惊厥为主,缺乏特异性,临床诊断困难,最终导致死亡或留下神经系统后遗症。1970 年起 GC/MS 开始应用于有机酸尿症的筛查与诊断学研究,使有机酸代谢异常的筛查、诊断和治疗有了很大的提高,一些病种通过简单的治疗即可获得较为满意的疗效。如大剂量维生素 B<sub>12</sub> 对维生素 B<sub>12</sub> 有效型甲基丙二酸尿症患者有显著疗效<sup>[3]</sup>;丙酸尿症和维生素 B<sub>12</sub> 无反应性甲基丙二酸尿症,有计划补充去除异亮氨酸、蛋氨酸、苏氨酸、缬氨酸的特殊氨基酸粉或配方奶粉,可有效提高疗效<sup>[4,5]</sup>。

本组 14 例有机酸尿症新生儿,GC-MS 的分析结果均显示特异的代谢产物在尿中的排泄显著增多,如甲基丙二酸尿症患儿的尿中甲基丙二酸和甲基枸橼酸的排泄超出正常范围;丙酸尿症患儿的尿中丙酸及丙酸的衍生物甲基枸橼酸、丙酰甘氨酸、3-羟基丙酸和甲基巴豆酰甘氨酸的排泄超出正常范围;4 例同时采取血样的患儿,血中均显示丙酰肉碱、丙酰肉碱/乙酰肉碱、丙酰肉碱/游离肉碱增高。血中丙酰肉碱和丙酰肉碱/乙酰肉碱增高说明甲基丙二酸或者丙酸等含有三个碳的有机成份增高,需做尿有机酸分析以区别,所以尿 GC-MS 是诊断甲基丙二酸尿症或丙酸血症的金标准。随访治疗后患儿的尿 GC-MS 有机酸分析显示未发现异常,代谢异常纠正之后,临床表现得以明显改善。甘油酸尿症、高草酸尿症及异戊酸尿症患者尿 GC-MS 有机酸分析结果显示,相应的代谢产物超出正常范围,其中 3 例死于难以纠正的酸中毒,1 例患儿家长放弃治疗后死亡。总结本组 14 例有机酸尿症新生儿临床资料,在新生儿期发病者起病急,病情进展快,病死率高。对于疑似病例,早期留取标本,在等待结果同时开始急性期治疗,部分患儿的预后得以明显改善。

有研究表明,有机酸尿症可表现为进行性神经系统损害,以中枢神经系统损害为主,新生儿期可无明显异常,于婴幼儿期或学龄期或成年后起病者,部分脑 CT、MRI 等影像学检查可能表现为脑萎缩或变性病样表现<sup>[6]</sup>。本组资料中,颅脑影像学及脑电图结果提示患儿存在不同程度的脑损伤,考虑可能与急性期代谢性酸中毒、低血糖、抽搐或高胆红素血症等有关,因此缺乏特异性。可对存活患儿进行长期的随访,评估脑发育程度及

病情,判断患儿的预后。

本组资料提示喂养困难、嗜睡、肌张力低下、呼吸困难、脱水、体重不增、惊厥等临床表现,代谢性酸中毒、低血糖、高氨血症等生化检测结果,以及肝、肾、脑、心肌、骨髓等多脏器功能损伤,可疑的阳性家族史,均可作为一般的临床筛查方法。对于可疑的患儿,及时留取尿/血标本有助于早期诊断,征得家长同意后尽早开始治疗,可以减少死亡,改善预后,并提高临床医生的诊治水平。

在治疗上,急性期以葡萄糖静脉滴注、纠正酸中毒为主,必要时行血液或腹腔透析;合并高氨血症的患儿,禁食或限制蛋白质摄入,同时保证热量供给。如临床高度怀疑时可在确诊前进行治疗。病情稳定后根据病种进行相应的饮食控制和适当的药物治疗。我们对临床上高度怀疑的病儿,进行了相应治疗,失访 1 例,死亡 9 例,病死率为 64.3%;4 例临床表现及尿有机酸分析结果显示代谢异常明显减轻或恢复正常。说明新生儿期的有机酸尿症病死率较高,但部分患儿经过规范及时的治疗,预后可得到明显改善。

本组病例首诊误诊率高达 71.4%,可见临床医师对本病的认识仍不足。对于出现有机酸尿症的临床表现、实验室检查,或者可疑家族史的新生儿,尤其是用常见病难以解释或者治疗效果差者,应高度警惕遗传代谢病的可能,避免贻误诊疗和医疗纠纷。GC-MS 技术是目前对遗传代谢病进行高危筛查和确诊最为有效和普遍应用的

方法,加强对新生儿期遗传代谢性疾病的认识,提高警惕,及时留取标本送检并对患儿家长宣教有关知识,在等待结果的同时尽早进行急性期治疗,对于改善预后意义重大。

参考文献:

- [ 1 ] 韩连书,高晓岚,叶 军,等. 串联质谱技术在有机酸血症鉴别诊断中的应用[ J ]. 临床儿科杂志, 2006, 24( 12 ): 970-974.
- [ 2 ] Pasquali M, Monsen G, Richardson L, et al. Biochemical findings in common inborn errors of metabolism [ J ]. Am J Med Genet C Semin Med Genet, 2006, 142( 2 ): 64-76.
- [ 3 ] Hörster F, Baumgartner MR, Viardot C, et al. Long-term outcome in methylmalonic acidurias is influenced by the underlying defect ( mut0, mut-, cblA, cblB ) [ J ]. Pediatr Res, 2007, 62( 2 ): 225-230.
- [ 4 ] Deodato F, Boenzi S, Santorelli FM, et al. Methylmalonic and propionic aciduria [ J ]. Am J Med Genet C Semin Med Genet, 2006, 142( 2 ): 104-112.
- [ 5 ] de Baulny HO, Benoist JF, Rigal O, et al. Methylmalonic and propionic acidemias: management and outcome [ J ]. Inherit Metab Dis, 2005, 28( 3 ): 415-423.
- [ 6 ] Michel SJ, Given CA 2nd, Robertson WC Jr. Imaging of the brain, including diffusion-weighted imaging in methylmalonic Acidemia [ J ]. Pediatr Radiol, 2004, 34( 7 ): 580-582.

( 编辑:余佳芮 )

( 收稿日期:2011-10-12 修回日期:2011-10-30 )

· 论 著 ·

## 儿童肥胖 40 例临床分析

高 敏,薛 颖,齐共健(江苏省徐州市儿童医院,江苏徐州 221006)

[ 摘要 ] 目的:探讨儿童肥胖的并发症、危害性及早期干预的重要性。方法:40 例肥胖儿童全部进行空腹血脂、皮质醇、肝功能、血糖、胰岛素及餐后血糖和胰岛素测定,并行肝脏 B 超检查,对临床资料进行分析。结果:40 例肥胖儿童临床症状不明显,但高血压、血脂紊乱、糖代谢异常、脂肪肝甚至肝功损害的检出率分别为 5.0%、12.5%、55.0%、70.0% 和 25.0%,其中糖耐量异常及 2 型糖尿病各 1 例。结论:肥胖儿童易并发高血压、血脂紊乱、糖代谢异常、脂肪肝甚至肝功能损害,尤其糖代谢异常及脂肪肝的检出率极高,因此儿童肥胖不容忽视,应予早期预防及干预。

[ 关键词 ] 肥胖;儿童;并发症;早期干预

[ 中图分类号 ] R723.4

[ 文献标识码 ] A

[ 文章编号 ] 1672-108X( 2011 )06-0022-03

### Clinical Analysis of Obesity in 40 Children

Gao Min, Xue Ying, Qi Gongjian ( Xuzhou Children's Hospital of Jiangsu Province, Jiangsu Xuzhou 221006, China )

作者简介:高 敏( 1966 ~ ),女,大学本科,副主任医师,主要从事小儿内分泌遗传代谢疾病的研究,E-mail: xzetygaomin@163.com。