

## 伴代谢危象的有机酸血症患儿 53 例临床分析

刘兆娥 韩波 孙正芸 郭雷鸣

**【摘要】目的** 分析伴代谢危象的有机酸血症患儿的临床及实验室特点,提高儿科医生对该病的认识,提高临床治愈率,减少后遗症的发生。**方法** 分析我科 2006 年 4 月至 2014 年 10 月确诊的病例资料,总结其临床表现、血和尿有机酸测定结果、血气分析、血糖、乳酸、血氨等特点,并对其诊断、治疗及转归情况进行回顾性分析。**结果** 53 例患儿中,男 37 例,女 16 例,年龄均小于 1 岁;甲基丙二酸血症 28 例,丙酸血症 11 例,戊二酸血症 II 型、生物素酶缺乏症各 3 例,异戊酸血症、戊二酸血症 I 型各 2 例,多种辅酶 A 羧化酶缺乏症、甘油激酶缺乏症、3-甲基巴豆酰辅酶 A 羧化酶缺乏症、全羧化酶合成酶缺乏症各 1 例,其中 25 例(47.2%)起病后 7 d 内发生危象。主要临床表现为喂养困难、频繁抽搐、呼吸困难;实验室检查以严重低血糖、顽固的代谢性酸中毒、高氨血症最为常见。12 例有阳性家族史。所有患儿入院后均给予对症支持治疗,包括纠正低血糖、降低高血氨,维持水、电解质、酸碱平衡,维护重要脏器的功能;明确诊断后给予补充代谢辅助因子及特殊奶粉等保守治疗。给予相应处理后,32 例(60.4%)好转出院,15 例(28.3%)死亡。**结论** 1 岁以内的有机酸血症患儿易发生代谢危象,起病急,病情进展快,救治难度大。喂养困难、频繁抽搐、呼吸困难是最常见的临床表现,早期诊断、早期治疗是改善预后的关键;对于原因不明的低血糖、难以纠正的代谢性酸中毒等患儿应及早进行筛查。

**【关键词】** 有机酸血症;代谢危象;儿童

**Clinical features of infantile organic acidemia accompanied with acute metabolic crisis** Liu Zhaoe, Han Bo, Sun Zhengyun, Guo Leiming. Department of Pediatrics, Shandong Provincial Hospital Affiliated to Shandong University, Jinan 250021, China

Corresponding author: Han Bo (E-mail: Hanbo35@163.com)

**【Abstract】 Objective** To investigate the clinical and laboratory characters of infantile organic acidemia(OA) accompanied with acute metabolic crisis. **Methods** We analyzed retrospectively datum of infants with OA diagnosed in our unit from April 2006 to October 2014. **Results** Fifty-three cases (37 male and 16 female, aged under 1 year old) were enrolled in this study, in which, 28 cases were methylmalonic acidemia, 11 cases were propionic acidemia, 3 cases were biotinidase deficiency, 3 cases were glutaric acidemia type II, 2 cases were glutaric acidemia type I, 2 cases were isovaleric acidemia, 1 case was variety of coenzyme A carboxylase deficiency, 1 case was glycerol kinase deficiency, 1 case was 3-methylcrotonyl-CoA carboxylase deficiency and 1 case was holocarboxylase synthetase defect. Twenty-five of the 53 cases (47.2%) developed metabolic crisis within 7 days after onset, main manifestations included feeding difficulties, frequent seizures, dyspnea, et al. The most common abnormal laboratory findings manifested severe hypoglycemia, intractable metabolic acidosis, hyperammonemia, et al. Twenty cases had family history. All patients were given symptomatic relief and supportive treatment, including collecting hypoglycemia, reducing hyperammonemia, keeping water, electrolyte and acid base balance, maintaining function of vital organs, suppling metabolic cofactor and special formula, et al. After treatment, 32 cases (60.4%) improved markedly while death occurred in 15 cases (28.3%). **Conclusion** OA confirmed under 1 year old is especially vulnerable to acute metabolic crisis, which characterized by sudden onset, rapid progress and is difficult to treat. Feeding difficulties, frequent seizures and dyspnea were the very common presentations. Early diagnosis and timely treatment are critical for improving the prognosis. Clinicians should be aware of it, and an early metabolic disorders screening should be intervened in patients with hypoglycemia of unknown etiology or refractory metabolic acidosis.

**【Key words】** Organic acidemia; Metabolic crisis; Infant

有机酸血症主要是由于氨基酸、脂肪酸和糖代谢异常导致中间代谢产物——有机酸增加,从

而引起一系列病理生理改变和临床症状的一组疾病,常在新生儿或婴幼儿期发病,临床上缺乏特异性症状,多数患儿就诊时已出现严重的代谢危象,如未能及时诊断,将错失最佳救治时机,因此了解有机酸血症所致代谢危象的临床特征,探讨其急症处理原则,对降低此类患儿的病死率及提高生

DOI:10.3760/cma.j.issn.1673-4912.2015.12.012

作者单位:250021 济南,山东大学附属省立医院新生儿科(刘兆娥、郭雷鸣),儿科(韩波、孙正芸)

通信作者:韩波, E-mail: Hanbo35@163.com

存质量具有重要意义。

## 1 临床资料

1.1 一般资料 本组 53 例患儿为我科 2006 年 4 月至 2014 年 10 月的确诊病例,男 37 例,女 16 例;平均发病年龄 1.7 个月(0~11 个月);其中 0~15 d 24 例(45.3%),15 d~1 个月 12 例(22.6%),1~3 个月 11 例(20.8%),4~11 个月 6 例(11.3%);生后即出现症状者 12 例,生后 7 d 内出现症状者 16 例(36%),8~15 d 出现症状者 7 例,16 d~1 个月出现症状者 5 例,1~3 个月出现症状者 7 例,3~6 个月出现症状者 4 例,6~11 个月出现症状者 2 例。7 例以代谢危象起病,起病后 1~7 d 内发生代谢危象者 18 例,8~10 d 内发生代谢危象者 14 例,11~15 d 内发生代谢危象者 6 例,16 d~1 个月内发生代谢危象者 8 例,起病至发生代谢危象平均病程约 4.21 d。甲基丙二酸血症 28 例(13 例单纯型,15 例合并同型半胱氨酸血症),丙酸血症 11 例,戊二酸血症 II 型、生物素酶缺乏症各 3 例,异戊酸血症、戊二酸血症 I 型各 2 例,多种辅酶 A 羧化酶缺乏症、甘油激酶缺乏症、3-甲基巴豆酰辅酶 A 羧化酶缺乏症、全羧化酶合成酶缺乏症各 1 例。

1.2 诊断标准 所有患儿均取尿样行尿气相色谱质谱(GC-MS)分析及静脉血行串联质谱(MS/MS)测定有机酸、不同的酰基肉碱的浓度。各型有机酸血症的诊断依据 MS/MS 特异性酰基肉碱谱的改变,结合尿 GC-MS 有机酸分析、临床表现和常规实验室检查等确定。病情重,若不及时处理,迅速进展很快致死或致残<sup>[1]</sup>。

1.3 临床表现 53 例患儿均病情危重,24 例以喂养困难、反应差、嗜睡收治,12 例以频繁抽搐收治,8 例以呼吸节律不规整、呼吸衰竭收治,6 例以腹胀、发热收治,3 例因重度营养不良收治。体格检查:三凹征(+)14 例,皮肤紫绀、面色灰 8 例,皮肤苍白 7 例,抽泣样呼吸 9 例,呼吸深长 4 例,呼吸浅表 3 例;嗜睡 17 例,皮肤溃溃 2 例;肝脏增大 8 例;肌张力减低 9 例,增高 3 例;新生儿反射引出不完全 8 例,反射未引出 3 例。所有病例均发生严重的代谢紊乱,发生脏器功能衰竭 20 例,包括呼吸衰竭 8 例、肝功能衰竭 6 例、心功能衰竭 6 例。

1.4 实验室检查结果 血常规:23 例 WBC 增高,最高达  $46.5 \times 10^9/L$ ;15 例 Hb  $< 120 g/L$ ,61~128 g/L;10 例 PLT 减少,为  $(14 \sim 95) \times 10^9/L$ ,6 例粒细胞减少,为  $(0.21 \sim 1.30) \times 10^9/L$ 。血气分析:47 例提示失代偿性代谢性酸中毒,pH 值为 6.56~7.29,BE  $< -6 mmol/L$  者 26 例,最低达

-30 mmol/L,42 例阴离子间隙(AG)增高 21~38 mmol/L。血液学检查:低血糖 16 例,0.80~2.16 mmol/L;低钠血症 11 例;低钾血症 6 例,低至 2.4 mmol/L,高血钾 5 例;血氨增高 11 例,48.1~316.0  $\mu mol/L$ (正常 10~47  $\mu mol/L$ );血乳酸增高 9 例。尿液检查:酮尿 14 例,酮体 + ~ + + + +。

1.5 神经系统相关检查 53 例中行头颅 CT 检查 14 例,左侧颞极蛛网膜囊肿 1 例,双侧大脑半球脑白质稀少 1 例,幕上梗阻性脑积水 1 例,余未发现异常;行头颅 MRI 检查 19 例,脑白质发育不良 3 例,缺氧缺血性脑病 8 例;双侧大脑半球白质内异常信号,胼胝体菲薄 1 例;脑发育不良伴脑积水 1 例,余未见异常。脑脊液检查提示化脓性脑膜炎 2 例;脑电图:不正常脑电图 5 例,均表现为散在出现的中高波幅棘(尖)波发放;17 例脑干听觉诱发电位异常:9 例脑干功能异常;8 例双侧轻中度听力障碍,5 例以左侧明显,3 例以右侧明显;4 例左侧轻度听力障碍。

1.6 家族史 53 例中有阳性家族史 12 例,其中双胞胎均发病 2 例;1 例甲基丙二酸血症患儿,其兄 2 人分别于生后 14 d 及 6 个月死亡,另 1 例甲基丙二酸血症患儿,其兄生后 2 d 因“硬肿症”死亡;1 例丙酸血症患儿,为三胞胎次子,三子生后 3 d 因“腹胀、拒奶”死亡,长子在院确诊丙酸血症;1 例异戊酸血症患儿,其姐生后 10 d 死亡,家长诉该患儿和其姐尿均有“汗脚”味;母亲不明原因死胎史 4 例。

1.7 急症处理及转归 所有患儿入院后均给予对症支持治疗,包括纠正低血糖、降低高血氨,维持水、电解质、酸碱平衡等;维护重要脏器的功能,合并呼吸衰竭的患儿给予机械通气辅助治疗,合并感染者给予积极的抗感染治疗。对于血氨明显增高的患儿,停止摄入蛋白质,静脉给予高热卡无蛋白液体,以免加重高氨血症甚至导致高血氨脑病;对严重的及常规治疗难以纠正的代谢性酸中毒,使用等张碳酸氢钠液纠正;对于休克患儿,快速建立有效静脉通路,立即进行液体疗法;高血钾的患儿,均限制钾的摄入,停用含钾的药物和食物,静脉应用 5% 碳酸氢钠及 10% 葡萄糖酸钙治疗。明确诊断后给予补充代谢辅助因子及特殊奶粉等保守治疗,如甲基丙二酸血症患儿补充维生素 B12,生物素酶缺乏症和多种羧化酶缺乏症患儿补充大剂量生物素,维生素 B2 治疗戊二酸尿症 II 型;甘氨酸治疗异戊酸血症等;53 例患儿中,死亡 15 例,其中甲基丙二酸血症 9 例(7 例为单纯型),丙酸血症 4 例,异戊酸血症 2 例;4 例死于发热、休

克,3 例死于呼吸衰竭,3 例死于频繁抽搐、脑死亡,2 例死于高血氨、肝功能衰竭,2 例死于高血钾合并心功能衰竭,1 例死于低血糖昏迷。10 例放弃治疗,余 28 例经治疗后好转出院。

## 2 讨论

先天性代谢病引起的代谢危象临床比较少见,加之病因复杂,临床表现缺乏特异性,造成临床医生对其认识不足,识别困难<sup>[1]</sup>;有机酸血症属于遗传代谢病中的“小分子”病之一,多发生于新生儿期及婴儿期,多以急性危象发作起病,来势凶猛,诊治不及时常危及生命,以严重低血糖、酸碱平衡电解质紊乱、高氨血症、脏器功能衰竭最为常见。引起代谢危象的机制主要有两种:小分子毒物蓄积和能量产生严重不足。发病时间早晚和严重程度取决于有毒产物蓄积或能量缺乏的程度。发病年龄越早,病情越重,病死率越高,是不明原因危重儿死亡的重要原因之一<sup>[2]</sup>。

本研究发生危象的患儿均在 6 个月以下,年龄小,免疫功能不成熟,出生时多无明显异常,在感染、接种疫苗等诱因刺激下起病,生后数日内出现吸吮无力、精神萎靡,并迅速进展为昏迷,发生代谢危象。入院后曾误诊为暴发性心肌炎、呼吸窘迫综合征、癫痫、脓毒症等病,最终通过尿液筛查确诊。当出现新生儿或婴幼儿期的呕吐、腹泻、惊厥、呼吸困难、意识障碍、急性休克等非特异性急性症状时,首先考虑有无遗传代谢病的可能<sup>[3]</sup>。对于原因不明的呼吸急促、意识障碍、严重营养不良的小婴儿,经临床积极对症支持治疗后病情反复不愈,甚至加重,且疾病进展与其合并的感染、损伤程度不相符合,特别是合并难以纠正的、严重的高 AG 性代谢性酸中毒时,应及时做遗传代谢病筛查<sup>[4]</sup>。出现以下表现,应高度怀疑先天性遗传代谢病:(1)持续或反复的呕吐;(2)生长发育迟缓(体重增长缓慢或体重下降);(3)呼吸暂停或呼吸窘迫(呼吸频率增快);(4)黄疸或肝肿大;(5)疲乏,昏睡;(6)昏迷,特别是间歇性昏迷;(7)难以解释的出血;(8)家族中,特别是兄弟姐妹中有不明原因新生儿、婴幼儿死亡史或类似疾病患者;(9)父母为近亲结婚;(10)脓毒症(特别是大肠埃希菌感染脓毒症)<sup>[1]</sup>。有作者认为<1 岁的重症患儿应常规筛查遗传代谢病<sup>[4]</sup>,对所有的危重新生儿,都要警惕遗传代谢病的可能<sup>[5]</sup>。本研究约 1/3 的患儿有阳性家族史,为诊断遗传代谢病提供了线索。对于怀疑遗传代谢病的患儿,应在任何治疗开始之前及时留取各种标本,因为在治疗开始后,病理性代谢产物通常会很快恢复正常<sup>[6]</sup>。甲基丙二酸

血症是最常见的有机酸血症<sup>[7]</sup>,75.5% 于生后第 1 年内发病,单纯型发病年龄多为 1 d~1 个月,多见于生后第 1 周内,且起病急,病情危重,如未能早期诊断,及时治疗,可引起严重后遗症或死亡<sup>[5,8]</sup>。刘玉鹏等<sup>[9]</sup>报道的新生儿期死亡的 5 例早发型甲基丙二酸血症中,2 例为单纯型。而新生儿筛查确诊甲基丙二酸血症的患儿,新生儿期即开始治疗,无死亡病例,代谢控制稳定,50% 未发病,提示早期诊治,尤其在症状出现前开始治疗,有利于降低该病的发病率及病死率<sup>[10]</sup>。提示早期诊断、特异性治疗是改善患儿预后、挽救患儿生命的关键。本研究中,近半的甲基丙二酸血症患儿死亡,均为单纯型,与以上研究结果一致。异戊酸血症是有机酸血症中较罕见的类型,本研究中 2 例异戊酸血症,均为新生儿期发病的经典型,入院误诊为“脑炎”及“严重脓毒症”,因“汗脚”体臭而怀疑该病,从而进一步检查确诊,均救治无效死亡。文献报道,截止 2014 年 10 月,国内共报道了 20 例异戊酸血症患儿,16 例为经典型,其中 10 例死亡,说明新生儿期发病的经典型患儿病情危重,病死率很高,应引起临床重视,急性发作期的“汗脚”气味可能提示本病<sup>[11]</sup>。53 例患儿中,8 例为死亡后诊断,对于入院短期内即发生死亡的新生儿,应积极开展“代谢性尸检”,在死亡后 1~2 h 内留取血、尿标本行遗传代谢筛查以明确死因,有助于遗传咨询工作的开展<sup>[1,12]</sup>。

对怀疑有机酸血症的重症患者,均应常规行肝肾功能、血电解质、血糖、血气分析、血氨、乳酸等测定,如无法解释的明显代谢性酸中毒(动脉血 pH < 7.2)伴阴离子间隙增高(> 16 mmol/L)、严重且难以纠正的低血糖、高氨血症、乳酸血症和酮症等均提示需要行相关遗传代谢病的筛查<sup>[2]</sup>。本研究中 47 例患儿血气分析示失代偿性代谢性酸中毒,pH 值最低为 6.56,AG 高达 38 mmol/L,提示血气分析对诊断有机酸血症起重要作用。

由于伴代谢危象的患儿起病急,病情危重,病情进展迅速,应在筛查结果确诊前即给予积极治疗,不要一味等待分析结果,应立即实施适当干预(即使最终诊断有机酸血症被排除),因为及时有效的干预是救命的措施,可降低病死率和减少神经系统后遗症发生率<sup>[1-2]</sup>。目前仍无特殊治疗方法,伴代谢危象的处理原则是及时评估并处理可能危及生命的危急症状,纠正代谢紊乱,及时清除毒性物质;补充代谢辅助因子;提供充分的液量和热量并控制外源性毒性物质的摄入<sup>[1]</sup>。血液净化可有效地降低血氨,清除有害的异常代谢产物,是

快速有效解除代谢危象的治疗方法<sup>[13-14]</sup>。若出现持续高氨血症,血氨高于 290 ~ 350  $\mu\text{mol/L}$ ,则需血液净化治疗<sup>[6]</sup>。本组所有患儿入院后均给予对症支持治疗,明确诊断后给予对因保守治疗,28 例经治疗后,代谢紊乱获得纠正,脏器功能得到恢复,病情好转出院,15 例因入院时病情危重,抢救无效死亡,10 例因家长经济因素及担心预后而放弃治疗。说明此类疾病可以通过早期诊断、及时抢救和正确的对症治疗改善预后。

总之,伴代谢危象的有机酸血症患儿起病急,临床表现复杂,特异性差,临床易误诊,延误治疗,导致患儿出现不可逆的多脏器损害甚至死亡。因此早期诊断、治疗至关重要。新生儿筛查是早期发现该类遗传代谢病的关键,值得临床推广。

### 参 考 文 献

[1] 高恒妙. 先天性代谢病代谢危象的急诊识别与处理[J]. 中国小儿急救医学, 2014, 21(6): 346-350.  
 [2] 肖昕, 郝虎. 有机酸血(尿)症及其临床处理[J]. 中国小儿急救医学, 2014, 21(6): 351-353.  
 [3] 张春花. 急诊患者遗传代谢病的快速识别与急救[J]. 中国小儿急救医学, 2014, 21(6): 340-345.

[4] 朱晓东, 朱月钮, 邱文娟, 等. 19 例危重症患儿遗传代谢病的临床分析[J]. 中国小儿急救医学, 2010, 17(6): 542-544.  
 [5] 杨楠, 韩连书, 叶军, 等. 新生儿期氨基酸、有机酸及脂肪酸氧化代谢病疾病谱分析[J]. 临床儿科杂志, 2012, 30(9): 805-808.  
 [6] 封志纯. 先天性代谢缺陷所致新生儿危重症[J]. 中国小儿急救医学, 2005, 12(4): 327-329.  
 [7] 穆静, 杨燕. 甲基丙二酸血症 26 例临床分析并文献复习[J]. 国际儿科学杂志, 2012, 39(6): 639-641.  
 [8] 黄焯, 韩连书, 叶军, 等. 甲基丙二酸血症患者 143 例资料分析[J]. 中华内分泌代谢杂志, 2014, 30(6): 490-494.  
 [9] 刘玉鹏, 马艳艳, 吴桐菲, 等. 早发型甲基丙二酸尿症 160 例新生儿期异常表现[J]. 中华儿科杂志, 2012, 50(6): 410-414.  
 [10] 黄焯, 韩连书, 叶军, 等. 甲基丙二酸血症合并同型半胱氨酸尿症患者治疗效果分析[J]. 中华儿科杂志, 2013, 51(3): 194-198.  
 [11] 李溪远, 华瑛, 丁圆, 等. 新生儿期发病的经典型异戊酸血症四例分析[J]. 中华围产医学杂志, 2015, 18(3): 188-194.  
 [12] 陆炜, 曹云, 陈超, 等. 遗传代谢病高危新生儿病因谱及发病特征分析[J]. 中国临床医学, 2013, 20(4): 488-492.  
 [13] 黄敬孚. 儿科重症医学与遗传代谢病[J]. 中国小儿急救医学, 2014, 21(6): 337-339.  
 [14] 包新华. 儿童遗传代谢性脑病的诊断及治疗[J]. 中国实用儿科杂志, 2014, 29(8): 574-578.

(收稿日期: 2015-08-05; 修回日期: 2015-09-22)

(本文编辑: 李巍)

## · 《PEDIATRIC CRITICAL CARE MEDICINE》主论文直通车 ·

气管插管近端及呼吸机远端监测潮气量的准确性比较/  
 Comparison of Tidal Volumes at the Endotracheal Tube and at the Ventilator. Kim P, Salazar A, Ross PA, et al. Pediatr Crit Care Med, 2015, 16(9): e324-e331.

**关键词** 儿科; 呼吸机; 潮气量; 急性呼吸窘迫综合征; 肺功能检查

### 摘 要

**目的** 急性呼吸窘迫综合征(acute respiratory distress syndrome, ARDS)患儿肺保护性通气时需精确评估潮气量。尽管现代呼吸机可补偿呼吸机管路顺应性,呼吸机所测潮气量仍可能不准确,在小年龄儿更是如此。呼吸机专用近端流量传感器(proximal flow sensors, PFS)可监测气管插管内潮气量,但自其发明后就未对其精确性进行研究。本研究旨在通过与标准呼吸气流速度计比较来测试呼吸机配备或不配备 PFS 时测量 VT 的精确性。

**设计** 前瞻性观察性研究。

**场所** 三级医疗 PICU。

**对象** 51 例  $\leq 18$  岁的气管插管及机械通气患儿。

**干预措施** 通过呼吸机专用流量传感器及连接到 Sensor-Medics 2600A 儿童肺功能车的标准呼吸气流速度计测量潮气量。

**测量方法及主要结果** 压力控制通气模式:呼吸气流速度计测得中位 VT [9.5 (IQR 8.2, 11.7) ml/kg] 显著高于呼吸机 [8.2 (7.1, 9.6) ml/kg] 或 PFS [8.1 (7.2, 10.0) ml/kg] 所测 ( $P < 0.001$ )。压力调节容量控制 (pressure regulated volume control, PRVC) 通气模式下,呼吸气流速度计测得中位 VT [10.2 (8.8, 12.4) ml/kg] 仍显著高于呼吸机 [8.0 (7.1, 9.7) ml/kg] 或 PFS [8.5 (7.3, 10.4) ml/kg] 所测 ( $P < 0.001$ )。按照呼吸机类型及管路大小分组后结果一致。

**结论** PFS 测得气管插管内 VT 或可补偿管路顺应性呼吸机测得 VT 均显著低于标准呼吸气流速度计所测;低估 VT 或可显著影响 ARDS 患儿治疗。

(首都医科大学附属北京儿童医院 方伯梁译 钱素云校)