

· 讲座 ·

先天性代谢异常的预防 诊断与治疗

张春花

(松本生命科学国际研究所, 日本 金泽 1-107-2)

[中图分类号] R58 [文献标识码] A [文章编号] 1008-8830(2005)05-0477-04

先天代谢异常(inborn error metabolism, IEM)的概念是由英国医生 Garrod 在 1902 年首先提出的。先天性代谢异常是指由于基因突变导致酶的质和量的改变,从而所催化的酶促反应发生变化而引起的一系列疾病。Garrod 是通过观察和研究黑尿酸尿症,发现黑尿酸尿症的发病规律符合孟德尔遗传规律,因此提出了 one gene-one enzyme theory 学说。Garrod 的学说发表于 50 年后的 1952 年, Cori 夫妇提出糖原累积病的 Von Gierke 病是因为 glucose-6-phosphatase 的缺陷引起的,进一步证实了先天代谢异常是因为酶缺陷引起的,从而酶生化学的研究逐渐受到重视,随着各国遗传学学者对先天代谢异常、酶生化学、代谢途径研究的深入,相继发现了许多新的先天代谢异常病,据统计至今已知由于酶缺陷引起的先天性代谢异常已达 500 余种。

先天代谢异常疾病的发病机制决定了这类疾病的发病特点:父母双方或者某一方携带着致病基因;多在新生儿期、幼儿或儿童期发病,有些虽然在成人期发病,但在儿童期已有潜在病变;临床表现无特异性,多为胃肠道、呼吸系统、神经系统症状、代谢性酸中毒;家族史中往往有同样病情的先证者存在。而且先天代谢异常疾病往往因为饮食和应激等因素而发病。先天性代谢异常起病急,症状重,中枢神经系统损伤严重,得不到及时诊断和治疗会导致生长发育落后,甚至死亡,是新生儿期、幼儿期死亡的重要原因之一。所以,先天代谢异常治疗的关键是早发现、早诊断、早治疗,特别是无症状期(发病前期)的早发现有着极其重要的社会意义。但是,因为先天代谢异常种类繁多,每一种疾病的发病率低,临床表现无特异性,诊断技术不充分,治疗效果不满意等因素的影响,先天代谢异常的研究和认识推广较其他疾病迟,特别是在发展中国家该领域的研究水平还是处于较落后的阶段。

随着社会的发展进步和医学水平的提高,在一些发达国家,感染和营养不良性疾病的发病率逐渐下降,恶性肿瘤、代谢病已经位于疾病谱的前列。他们对先

天代谢异常所采取的预防措施就是开展新生儿筛查,在保证人口质量和降低致残度方面取得了显著的社会和经济效益。从中国近年的发展来看,疾病谱也在出现类似变迁,遗传代谢病是中国“人口与健康”领域的一个重大课题。20 世纪 80 年代末到 90 年代期间,中国的先天代谢异常的研究发生了飞跃性的改变,特别是 20 世纪 90 年代末开始,部分医疗机构对先天代谢异常的认识逐渐提到了较高水平。但是目前大部分儿科医生对于如何发现和诊治遗传代谢病这个问题还处于起步阶段,为此,本文对先天代谢异常疾病的预防、诊断和治疗做概括性的探讨。

1 先天代谢异常疾病的基本概念

先天代谢异常疾病是因为体内代谢过程中的某个反应环节受损,更确切地说是某个酶或者辅酶活性下降,正常的生化反应不能进行而引起的一系列的疾病。如图 1 所示的 A 和 B 的反应因为 E 酶和 F 辅酶的无论哪个受损都会影响 C 和 D 的产生,其结果造成身体需要的 C 和 D 产生不足,反之 A 和 B 在体内蓄积,进一步 A 和 B 衍生为 a 和 b 在体内浓度增高, a 和 b 往往又是引起中枢神经系统中毒的各种有机酸成分,从而导致人体出现神经系统的各种症状。最初人们把先天代谢异常疾病狭义的称谓有机酸血症之原因也在此。

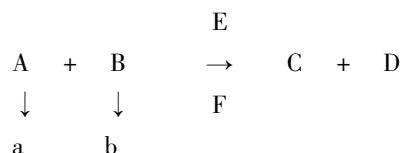


图 1 先天性代谢异常的发病机制

根据上述发病机制,很容易理解先天性代谢异常的预防在于尽最大限度的减少反应酶(E)和反应辅酶

[收稿日期] 2005-01-24

[作者简介] 张春花(1963-),女,博士。主攻方向:新生儿筛查,先天性代谢疾病的诊治。

(F)的活性降低,以及维持正常的反应平衡。而先天性代谢异常的诊断重点在于确定哪个反应通路的哪个反应环节受损,其方法则是:① 检测反应底物和反应生成物(A,B,C,D, a, b)等浓度,推测反应酶(E)或反应辅酶(F)活性有损;② 测定酶活性;③ 酶蛋白结构分析和基因定位。同样的原理,先天性代谢异常的治疗关键是:① 限制反应底物 A,B 的摄入;② 补充反应生成物 C,D 浓度;③ 基因治疗;④ 临床对症治疗。

2 先天性代谢异常的预防

先天性代谢异常的预防,从预防病人个体的产生和症状前诊治的双重角度来完成。预防病人个体产生,是指从遗传学角度上对发生先证者的父母进行遗传学咨询,结合疾病的遗传形式和特点,进行优生优育指导和产前诊断。此预防手段准确性高,效果确切,但实施条件是发现先证者,而且对遗传形式不明和新的疾病无效,普及困难。症状前诊治的预防手段是指在未病人群中找出有可能发病的个体,通过饮食,药物,生活指导等降低和避免有可能发病个体的病残度。这种预防手段,适用人群广,开展方便,应用地区广泛。目前国际上采用的主要形式为新生儿筛查。新生儿筛查 20 世纪 60 年代自欧美开始起步,80 年代至 90 年代逐渐延伸到了亚洲各国。近来中国在努力筹备实施国家级水平的新生儿筛查。先天代谢异常的新生儿筛查是目前国际上公认的先天代谢异常疾病的预防措施,本文对其历史和现状作以下概述。

2.1 新生儿筛查的概念

先天代谢异常的新生儿筛查是指根据反复大量的实验性调查,选出筛查对象人群中发病率高,致残度大,发现后的治疗措施相对完善,预后较好的病种。一般采用较简便,易判断,特异性高的检测技术和方法,在最高效率、最安全的时机,对新生儿实施大面积筛查。

2.2 新生儿筛查的历史和现状

根据上述新生儿筛查的概念可知,同是新生儿筛查,根据国家、地区、民族、社会环境不同,新生儿筛查的具体实施不同。

世界上最先实施新生儿筛查的国家是美国,然后是欧洲各国和日本。近年亚洲其他国家也逐渐开始起步。

新生儿筛查的历史是从 20 世纪 60 年代开始的,最初是美国著名的细菌学家 Guthrie 研究发明的细菌培养抑制法通过测定苯丙氨酸浓度的方法,诊断苯丙酮尿症。该法采用新生儿足跟血的干燥滤纸血斑进行检测,标本采取简单、保存方便、准确度高,为苯丙酮尿症的早期发现做出了重大贡献。现在干燥滤纸血斑法检测的疾病扩展达 30 余种,逐渐运用到世界各国。

2.2.1 美国的新生儿筛查 美国自 20 世纪 60 年代开始以来最初应用 Guthrie 法,以各州政府为单位设定各自的新生儿筛查方案,逐渐氨基酸代谢异常,脂肪酸代谢异常列入了筛查的重点对象,所以筛查技术也逐渐由 Guthrie 法转换为一次操作可以多成分测定的层析法。高压液相法和质谱串联法由于可以测定一系列氨基酸、肉碱、脂酰肉碱,成为筛查手段的主流。1999 年 2 月起,美国的新生儿筛查已经全部以质谱串联法代替了 Guthrie 法。依据每年的筛查结果修改筛查方法和病种。现在全美国的筛查覆盖率几乎达到 95% 以上,筛查病种 3~23 种,其中 3~10 种为法律规定筛查病,其他为自愿。事实上的全病筛查率占 90%。全部筛查费用为 90 美元。以下是美国 Massachusetts 州的新生儿筛查项目(表 1,表 2)。

2.2.2 日本新生儿筛查现状 目前日本的新生儿筛查大致有 3 种类型,日本国家级全新生儿筛查(Guthrie 法),日本厚生省管理下的部分地区试验性质谱串联法(tandem mass spectrometry, MS/MS)和气相色谱/质谱连用法(gas chromatography/mass spectrometry, GC/MS)筛查。

表 1 美国 Massachusetts 州的新生儿筛查的法定项目

苯丙酮尿症	先天性甲状腺功能低下	生物素缺乏症
枫糖尿症	先天性弓形体病	中链脂酰 COA 氧化酶缺陷症
同型胱氨酸尿症	先天性肾上腺增生症	
半乳糖血症	镰刀型贫血	

表 2 美国 Massachusetts 州的新生儿筛查自愿项目

酪氨酸血症 I 型	戊二酸血症 I 型	短链脂酰 COA 氧化酶缺陷症
酪氨酸血症 II 型	戊二酸血症 II 型	极长链脂酰 COA 氧化酶缺陷症
3 甲基巴豆酰甘氨酸尿症	瓜氨酸血症	长链脂酰 COA 氧化酶缺陷症
3 甲基 3 羟基戊二酸血症	甲基丙二酸血症	3 醛基硫解酶缺陷症
精氨基琥珀酸尿症	丙酸血症	精氨酸血症
异戊二酸血症	CPTD	胰腺囊胞纤维化症
HHH 症候群	长链脂酰 COA 氧化酶缺陷症	

日本国家级全新生儿筛查从 1977 年 10 月开始,全新生儿筛查对象疾病是从 5 种病起步,包括苯丙酮尿症、半乳糖血症、枫糖尿症、同型胱氨酸尿症、组氨酸尿症。1979 年扩展了先天性甲状腺功能低下,1988 年加进了先天性肾上腺皮质增生症的筛查。因为组氨酸尿症的筛查假阳性过高,1992 年停止了组氨酸尿症的筛查。

日本的全新生儿筛查工作的实施主要有采取样本、测定标本、结果判断、治疗 4 个环节来完成的,其中样本采取寄托于产科医生,测定标本是由全国 52 个筛查中心来进行的,筛查费由国家负担。各个筛查中心发现的阳性病例送当地指定医院复查和细查,确诊后通过医疗机关层层上报厚生省指定部门审查,符合小儿慢性难治疾病的诊断标准的,由政府负担患者 18 岁为止的一切医疗费。

日本的全新生儿筛查制度受国家政府支持和保护,实施顺利,覆盖率已经达到 99.5% 以上,在学术技术方面和筛查质量控制管理方面都积累了极其丰富的经验。但是也存在着许多的问题:现行的筛查法是不是最好的方法,筛查的社会效益究竟如何,筛查的病种是不是满足了社会的需要等等。为了随时解决这些问题,日本全新生儿筛查学会和技术研究会每年举行一次,并设立了专门机构对每年的筛查结果进行统计,公报,找出问题,提出解决方法。

随着层析分离分析技术的发展,通过分析体液中的所有代谢成分的分布情况,可以从生化角度来推测患者的体内生化代谢状态,最终达到诊断先天性酶缺陷疾病的目的。这种技术可以扩展筛查病种,技术操作简便,标本处理量大,取代现有的新生儿筛查体制已经势在必行。日本现在试验性探讨的有 GC/MS 法和 MS/MS 法两种新生儿筛查方法。GC/MS 法新生儿筛查是通过测定出生后 1 周内的尿中的所有的有机代谢成分,判断有否异常,筛查病种 22 ~ 100 种,但是技术要求难度较大。MS/MS 法新生儿筛查是通过测

定出生后 1 周内的血中的氨基酸和脂酰肉碱的分布判断有否异常,筛查病种 20 ~ 30 种,但是技术操作较简便。目前两种方法各具有其优势,检测精确度上 GC/MS 法领先,检测速度上 MS/MS 法占优势。

2.2.3 亚洲各国的新生儿筛查现状 除了日本之外亚洲地区国家的新生儿筛查起步晚,实施体系尚未完善,概括的来说有以下几个问题:国家级水平的筛查系统未健全;筛查覆盖面较局限,筛查覆盖率低;发现阳性患者后治疗困难;治疗用的特殊奶粉、食品以及药物的来源不足。结果因为先天性代谢异常引起的新生儿死亡,智力障碍发生率仍然偏高。

2.2.4 中国的新生儿筛查 中国的新生儿筛查和先进国家相比,起步略迟。自 20 世纪 80 年代起首先在 8 个重点城市(沿海城市为主)开展了苯丙酮尿症, G6PD 缺乏症和先天性甲状腺功能低下的筛查。近年受各地卫生部门的支持,筛查覆盖面在扩大,到 1999 年建立了 80 个筛查实验室。其中 26 个实验室参加了卫生部临床检验中心的质量控制,同年中国预防医学会的下属建立了中国新生儿筛查协会,从行政方面为新生儿筛查体系的建设提供了方便,对于苯丙酮尿症, G6PD 缺乏症和先天性甲状腺功能低下的筛查效果也有了一定的社会效益。现在北京、上海筛查覆盖率达到 97% ,但对全国而言,仅为全部出生人口的 10% ,方法学也是在延续 Guthrie 法。因此,针对这种问题,中国国家级水平的新生儿筛查体系的建设在加紧筹建中。近几年个别单位将临床上的可疑标本送到国外协作单位检测,北京、武汉、上海地区的学者也在积极吸收国外的先进经验,诊断了诸多的先天代谢异常患者。根据各地区的报告结果,中国患者的先天代谢异常主要有以下 35 种疾病(见表 3)。其中的有机酸血症,氨基酸代谢病的发病率高,治疗效果好,与欧美的疾病谱有明显差异,这对于国家级筛查对象病种的设定有着极为重要的参考价值。

表 3 中国发现的主要先天代谢异常

甲基丙二酸血症	琥珀酸半醛脱氢酶缺陷症	果糖 1,6-二磷酸酶缺乏症
丙酸血症	鸟氨酸-氨甲酰转移酶缺陷症	果糖尿症
多种羧化酶缺乏症	瓜氨酸血症	乳糖不耐症
生物素缺乏症	苯丙酮尿症	糖尿症
枫糖尿症	四氢生物蝶呤缺陷症	胸腺嘧啶-尿嘧啶尿症
异戊酸血症	酪氨酸血症 I 型, II 型, III 型	Lesch-Nyhan 综合征
3-甲基-3 羟基戊二酸尿症	精氨酸琥珀酸尿症	戊二酸尿症 II 型
戊二酸尿症 I 型	精氨酸血症	短链脂酰 CoA 氧化酶缺陷症
3 甲基巴豆酰甘氨酸尿症	赖氨酸尿症	长链脂酰 CoA 氧化酶缺陷症
二氢硫辛酸脱氢酶 (E3) 缺陷症	焦谷氨酸尿症	中链脂酰 CoA 氧化酶缺陷症
2-羟基戊二酸尿症	高甘氨酸血症	极长链脂酰 CoA 氧化酶缺陷症
3 醛基硫解酶缺陷症	半乳糖血症	

3 先天性代谢异常的诊断

先天性代谢异常的临床表现缺乏特异性,单靠临床诊断困难。为了达到早诊断的目的,无症状期的诊断几乎完全是依赖检测技术,通过产前诊断或新生儿筛查来完成的。然而在还没有建立完善的新生儿筛查体系,先天性代谢异常的个体,大多数还是以患者的面目出现在儿科临床上,这就要求儿科医生,要提高对先天性代谢异常的认识,要学会利用各种现有的检测手段。对于临床上出现嗜睡、呕吐、脱水、惊厥、昏迷、腹泻、慢性湿疹、色素缺失、昏睡、喂奶困难、体重减少、肌张力亢进或低下、进行性运动失调、反复发作的低血糖、酮症酸中毒、代谢性酸中毒、高氨血症、生长发育迟缓、智力低下等表现和症状(目前统称为高危因素)时,一定要考虑到是否是先天性代谢异常。同时利用各项检查,如血生化、酶学检查、层析技术(气相层析、液相层析、电泳层析、时间层析等)、质谱分析技术(气相色谱/质谱连用仪:GC/MS、液相色谱/质谱连用仪:LC/MS、质谱串联仪:MS/MS)等检测手段,进行鉴别诊断。

先天性代谢异常的发病多在应激情况下发作,发作期中毒症状明显,体液中的代谢成分改变明显。去除诱因后,症状缓解,体液中的代谢成分也趋向于正常化,因此,有效的诊断还取决于测定标本材料的采取时机和测定手段的选择。

目前酶学检查是最可靠的测定手段,但是这种方法首先要确定缺陷酶,在没有先证者出现前,或者是没有其他的高度怀疑指标存在的情况下,很难实施,因此实际上酶学检查的应用有很大的局限性。实际工作中,临床上用起来简便,结果可靠的还是质谱分析技术:GC/MS法和MS/MS法。GC/MS法从过去的仅局限于有机酸分析的有机溶媒提取法发展到了尿素酶处理法后,已经成为代谢谱解析的重要手段之一,不仅可测病种多,范围广,同时还可以随时发现新的代谢异常。但是由于尿素酶处理法技术受专利保护的限制,国内这方面的研究仍然是采用有机溶媒提取法,可测病种局限。另外MS/MS法因为使用较简便,通过测定血中的氨基酸和脂酰肉碱的分布可以诊断20~30种疾病,也是一种很有用的代谢病检测手段。但是此法主要是对脂肪酸代谢异常的诊断有着重要的辅助作用,而中国人的代谢异常主要为有机酸血症、氨基酸和糖代谢疾病,单靠MS/MS法检测还是不能全部的满足临床需要。对高度怀疑脂肪酸代谢异常疾病的患者需要使用MS/MS法检测分析患者的血中脂酰肉碱分布,以帮助诊断、指导治疗。

4 先天性代谢异常的治疗

先天性代谢异常的治疗,因为酶缺陷部位不同,损害的代谢途径不同,阻碍的反应不同,在治疗上也各有差异。原则上来讲目前国际上采用的治疗方针为:①限制反应底物的摄入和蓄积;②补充身体需要的反应生成物;③对症治疗;④脏器移植和基因治疗。脏器移植和基因治疗是根治的方法,但是由于供体来源受限、免疫排斥反应和基因治疗技术不完善等问题,难以普及。前3种治疗方法虽然不能从根本上去除病灶,但是可以控制发作、减轻症状,降低患者死亡率、致残率,在临床上被广泛应用。

支链氨基酸代谢存在22个酶反应步骤,其中已经发现16种酶缺陷疾病。虽然这些酶缺陷疾病的酶催化反应环节不同,但是其都是作用于支链氨基酸代谢,所以该类疾病共同治疗方法是限制支链氨基酸的摄入、提高食品中的碳水化合物成分的组成(低蛋白高热量饮食)。

国际上对于先天性代谢异常的治疗食品统称为特殊奶粉或者特殊食品,制造方不是药厂而是乳制品厂家。欧美和日本已经拥有多种这方面的产品,但因为受技术保护所限,进口还存在着问题。先天性代谢异常的治疗不仅是饮食调节,还根据反应损伤酶和辅酶的特性,补充维生素,金属离子等,多数情况下是饮食和药物治疗双重结合。合理纠酸、低血糖时补充葡萄糖、有机酸中毒症状明显时试用左旋肉碱进行解毒、高氨血症严重时实施透析、换血等紧急处理都是急救时非常重要的措施。通过上述一系列的处理,一般可以挽救生命和脱离危险。

目前通过早期诊断,结合饮食调节和维生素摄入,甲基丙二酸血症(低蛋白高热量饮食+维生素 B_{12}),丙酸血症(低蛋白高热量饮食+生物素),多种羧化酶缺乏症(生物素),枫糖尿症(低蛋白高热量饮食+维生素 B_1)都取得了很好的治疗效果。尽管如此,目前能诊断的先天性代谢异常逐渐增多,现有的研究水平还不能治疗的先天性代谢异常仍然为数不少。理论上去掉某种反应负荷物质可以治疗的疾病,事实上并没有得到满意的治疗效果的实例也不少。同一代谢途径的异常,可以由不同的基因变位所致,基因治疗的重要性不能忽视,这也是先天性代谢异常研发中的一个很重要的课题。另外特殊食品、治疗药物的研发也必须伴随诊断技术的研发同步进行,对于先天性代谢异常的研究和诊治需要做的工作还很多。

(本文编辑:吉耕中)