

DOI:10. 7499/j. issn. 1008 – 8830. 2013. 01. 019

病例报告

新生儿原发性肉碱缺乏症 1 例

孙增贤 蓝菊红

(温州医学院附属第五医院/丽水市中心医院新生儿科,浙江 丽水 323000)

患儿,男,3 h,因早产儿、新生儿呼吸窘迫综合征收住院。患儿系第 2 胎第 1 产,孕 29⁺⁵周在当地医院自然分娩出生,羊水清亮,1 分钟 Apgar 评分 7 分,5 分钟 Apgar 评分 9 分。因生后 2 h 口吐泡沫明显,呼吸浅促,伴呻吟转我院。母亲孕期体健,年龄 24 岁,父亲体健,年龄 30 岁,无家族遗传病史。入院体查:T 36. 8℃,P 164 次/分,R 62 次/分,体重 1400 g,身长 40 cm,头围 24 cm;早产儿貌,反应差,哭声低,有呻吟、口吐泡沫;前囟 1. 5 cm × 1. 5 cm,平坦。呼吸浅促、不规则,无三凹征。两肺呼吸音低,未闻及干湿性罗音;心音低钝,无杂音;腹软,脐部无渗血,肠鸣音弱。原始反射未引出,四肢肌张力低。血常规:WBC 6. 9 × 10⁹/L, N 0. 69, L 0. 19, Hb 101 g/L, PLT 171 × 10⁹/L;CRP 0. 73 mg/L; 血气分析大致正常;内毒素定量、降钙素原、肝、肾功能、血氨均正常;心肌酶增高(CK-MB 70 U/L)、肌酸激酶 575 U/L、α-羟丁酸脱氢酶 327 U/L、乳酸脱氢酶 456 U/L;血钾增高(5. 56 mmol/L);多次血糖测定低于 2. 0 mmol/L。胸片示两肺纹理增粗。

入院后给予早产儿重症监护、肺表面活性物质

气管内注入及肠外营养、输注红细胞、血浆等治疗。患儿生命体征逐渐平稳,但喂养困难,吸吮力弱,并有呕吐,顽固性低血糖。一直以奶泵进行胃肠喂养,增加奶量迟缓。生后第 20 天,日完成奶量 96 mL(即每小时泵 8 mL 奶,泵 2 h 停 2 h)。期间查心脏 B 超示“大致正常心脏声像图”,腹部 X 立位片示“全腹可见部分肠袢扩张积气”,腹部 CT 平扫“未见异常征象”,排除先天性心脏病、胃肠道发育畸形。于生后第 23 天行高效液相色谱 – 串联质谱法检查(干血滤纸片):血游离肉碱 0. 35 μmol/L(正常 10 ~ 50 μmol/L);多种酰基肉碱降低(表 1)。确诊原发性肉碱缺乏症(PCD,OMIM212140)。生后第 24 天开始给予左旋肉碱每日 100 mg/kg,分 2 次口服治疗,3 d 后患儿低血糖、呕吐改善,吸吮好转,奶量增加,生后第 29 天(即用药后 5 d)开始改为经口喂养。生后第 40 天,能日完成奶量约 300 mL,每次完成 25 mL,体重达 1800 g,一般情况可,患儿家属要求出院,并拒绝复查肉碱水平。

表 1 高效液相色谱 – 串联质谱法检测游离肉碱及不同种类酰基肉碱水平 (μmol/L)

项目	C0	C2	C3	C4	C5	C6	C8	C10	C12	C14	C16	C18
结果	0. 35	3. 6	0. 13	0. 04	0. 03	0. 04	0. 01	0. 01	0. 02	0. 05	0. 4	0. 04
参考值	(10 ~ 60)	(6. 0 ~ 30)	(0. 5 ~ 4. 0)	(0. 06 ~ 0. 5)	(0. 04 ~ 0. 3)	(0. 01 ~ 0. 15)	(0. 01 ~ 0. 3)	(0. 02 ~ 0. 5)	(0. 02 ~ 0. 2)	(0. 02 ~ 0. 25)	(0. 3 ~ 2. 0)	(0. 2 ~ 1. 2)

注:C0:游离肉碱;C2:乙酰肉碱;C3:丙酰肉碱;C4:丁酰肉碱;C5:异戊酰肉碱;C6:己酰肉碱;C8:辛酰肉碱;C10:癸酰肉碱;C12:月桂酰肉碱;C14:肉豆蔻酰肉碱;C16:棕榈酰肉碱;C18:十八碳酰肉碱。

讨论:PCD 是常染色体隐性遗传的脂肪酸 B 氧化代谢病。该病主要由于 SLC22A5 基因突变导致肉碱转运蛋白 OCTN2 功能缺陷所致。自 1975 年首例 PCD 患者报道以来,该病逐渐受到重视,尤其是近 10 余年串联质谱的应用,越来越多的患者得到诊断及治疗^[1]。不同国家或地区的 PCD 的患病率从 1:40000 到 1:120000 不等,最常发生在 1 个月至 7 岁年龄段^[2]。新生儿出生后其能量代谢的原料从胎儿期的葡萄糖和氨基酸转化为脂肪。而脂肪酸

B-氧化的速度很大程度上取决于可利用的 L-肉碱的量。充足的 L-肉碱可加速脂肪氧化燃烧,为组织细胞提供足够的能量,相反,除了会使长链脂肪酸进入线粒体障碍导致能量供给不足外,没有被转运的蓄积在线粒体外细胞质内的长链脂肪酸可对机体产生潜在性危害。因此,L-肉碱是新生儿完成能量转换的必要保证^[3]。当血浆、组织中的肉碱浓度低于正常所需浓度时才会出现临床症状,一般要低于正常水平的 10% ~ 20%。肉碱缺乏可有多种临床类

[收稿日期]2012 – 10 – 19;[修回日期]2012 – 11 – 18
[作者简介]孙增贤,男,本科,住院医师。

型,分别以肝脏、心脏、肌肉受累为主。本例患儿有奶量增加困难、吸吮力弱、反复呕吐、四肢肌张力低下、顽固性低血糖等表现。Lund 等^[4]用串联质谱回顾性研究10 例已确诊的 PCD 患儿,发现以游离肉碱为标准时诊断准确率为 100%,证实串联质谱适用于 PCD 的诊断。PCD 不同于继发性肉碱缺乏,血浆肉碱水平往往低于正常的 5%^[5],而血气分析及血氨等大致正常。本病例血游离肉碱测定为 0.35 μmol/L,血气分析及血氨正常,支持 PCD 诊断。很多研究表明一旦明确诊断肉碱缺乏,给予口服左旋肉碱治疗,相关症状(肌无力、低血糖、心脏功能、反复感染等)将很快得到改善,尤其在 PCD 中表现更明显。本例早产儿给予左旋肉碱每日 100 mg/kg,分 2 次口服治疗,短时间内低血糖改善,吸吮好转,奶量增加,进一步支持 PCD 诊断。不足之处,未能同时行尿样的 GC-MS 检测及进一步基因突变检测。

综上所述,在临床工作中,凡遇见肌张力低下、喂养困难等表现的早产儿,有必要考虑 PCD 可能,

一旦确诊,及时给予左旋肉碱替代治疗,预后佳。

[参 考 文 献]

[1] Lindner M, Gramer G, Haeghe G, Fang-Hoffmann J, Schwab KO, Tacke U, et al. Efficacy and outcome of expanded newborn screening for metabolic diseases—report of 10 years from South-West Germany[J]. *Orphanet J Rare Dis*, 2011, 6: 44.

[2] Amat di San Filippo C, Taylor MR, Mestroni L, Botto LD, Longo N. Cardiomyopathy and carnitine deficiency[J]. *Mol Genet Metab*, 2008, 94(6): 162-166.

[3] 李颖,崔其亮. L-肉碱在危重新生儿中的应用[J]. *中国儿童保健杂志*, 2010, 18(2): 138-140.

[4] Lund AM, Joensen F, Hougaard DM, Jensen LK, Christensen E, Christensen M, et al. Carnitine transporter and holocarboxylase synthetase deficiencies in the Faroe Islands[J]. *J Inherit Metab Dis*, 2007, 30(3): 341-349.

[5] Roe CR, Coates PM. Mitochondrial fatty acid oxidation disorders [M]// Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D (eds). *The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease*. New York, McGraw-Hill, 1995: 1501-1533.

(本文编辑:王庆红)