

· 综述 ·

甲基丙二酸尿症研究进展

侯新琳, 钱宁 综述 杨艳玲 审校

(北京大学第一医院儿科, 北京 100034)

[中图分类号] R58 [文献标识码] A [文章编号] 1008-8830(2005)02-0183-03

甲基丙二酸尿症(methylmalonic aciduria)或甲基丙二酸血症(methylmalonic acidemia)是先天有机酸代谢异常中最常见的病种,是多种原因所致体内甲基丙二酸蓄积的总称^[1~3],于1967年首次被报道^[4]。近年来,其病因、诊断、治疗与遗传学机制逐步明确,随着质谱分析技术的普及,本症的流行病学资料亦不断更新。据报道日本发病率为2/9 780,2/102 200至2/16 246^[5~7],意大利1/61775^[8],我国发病情况不详。

1 病因与分类

甲基丙二酸尿症病因复杂。遗传性甲基丙二酸尿症包括甲基丙二酰辅酶A变位酶蛋白(mutase apoenzyme, mut)缺陷及其辅酶钴胺素(维生素B₁₂)代谢缺陷,均为常染色体隐性遗传。甲基丙二酰辅酶A变位酶编码基因位于6p21,迄今已发现10种突变,以导致氨基酸互换的错义突变为多见^[1~3]。变位酶完全缺陷为mut⁰型,部分缺陷为mut⁻型。钴胺素代谢障碍包括5类:两种为腺苷钴胺素(AdoCbl)合成缺陷,即线粒体钴胺素还原酶(mitochondrial Cbl reductase, CblA)缺乏,其基因定位为4q31.21和线粒体钴胺素腺苷转移酶(mitochondrial cobalamin adenosyltransferase, CblB)缺乏,其基因定位为12q24,3种为胞浆和溶酶体钴胺素代谢异常所致腺苷钴胺素和甲基钴胺素(MeCbl)合成缺陷(CblC, CblD, CblF)。mut⁰, mut⁻, CblA和CblB型患者临床表现类似,仅有甲基丙二酸尿症^[1~3]。CblC, CblD, CblF型患者生化特点为甲基丙二酸尿症合并同型半胱氨酸血症^[1,2,9]。根据患者对维生素B₁₂的治疗反应,临床可分为维生素B₁₂反应型和不反应型^[1,2,10]。维生素B₁₂反应型患者多为辅酶合成缺

陷,CblA, CblC, CblD, CblF型多为维生素B₁₂反应型,CblB型中半数患者维生素B₁₂有效。而维生素B₁₂不反应型多为变位酶缺陷^[1~3]。

除上述遗传缺陷外,转钴胺素Ⅱ缺陷、慢性胃肠与肝胆疾病、长期素食、特殊药物治疗可导致维生素B₁₂缺乏,引起甲基丙二酸尿症^[2,11~13]。母亲长期维生素B₁₂摄入不足造成胎儿维生素B₁₂缺乏,不仅引起母亲恶性贫血,亦将导致婴儿继发性甲基丙二酸尿症,造血功能障碍,神经系统发育异常^[11,12]。

曾有研究调查了173例新生儿尿甲基丙二酸及其母亲的血浆维生素B₁₂及同型半胱氨酸浓度,证明出生6周内新生儿尿甲基丙二酸浓度与母亲的血维生素B₁₂水平呈负相关,与母亲血液同型半胱氨酸浓度呈正相关^[12]。

2 发病机制

甲基丙二酸是甲基丙二酰辅酶A的代谢产物,正常情况下在甲基丙二酰辅酶A变位酶及维生素B₁₂的作用下转化生成琥珀酸,参与三羧酸循环^[1~3]。甲基丙二酰辅酶A变位酶缺陷或维生素B₁₂代谢障碍导致甲基丙二酸、丙酸、甲基枸橼酸等代谢物异常蓄积,琥珀酸脱氢酶活性下降,线粒体能量合成障碍,引起神经、肝脏、肾脏、骨髓等多脏器损伤^[1,2,13]。患者脑组织病理分析可见脑萎缩、弥漫性神经胶质细胞增生、星形细胞变性、脑出血、苍白球坏死、丘脑及内囊细胞水肿,均与线粒体功能不良有关^[14]。

曾有病理解剖发现患儿神经胶质细胞反应性增生,深部皮质、小脑颗粒层和胶质细胞发育不良,小脑、脑干、颈髓髓鞘化延迟。另有尸检发现肾脏、肺部血栓性毛细血管病、肝脏弥漫性脂肪变性、骨髓巨

[收稿日期]2004-05-31;[修回日期]2004-08-26

[作者简介]侯新琳(1972-),女,在读博士,主治医师。主攻方向:新生儿疾病。

幼红细胞增生、严重胃黏膜发育不良伴胃炎。这些表现部分为胎儿时代谢异常所致损害,部分为出生后有机酸毒性损害所致^[1,2]。

3 临床表现

3.1 起病

mut⁰型患者起病最早,80%在生后数小时至1周内发病,类似急性脑病样症状,如:拒乳、呕吐、脱水、昏迷、惊厥、酸中毒、酮尿、低血糖,早期死亡率极高,预后不良^[1,2,9]。mut⁻及Cb1A和Cb1B型患者多在生后1月后发病,Cb1C和Cb1D在新生儿期至成年发病者均有报道,Cb1F报道很少^[1,2,15]。

3.2 发作诱因

部分患者呈急性发病或间歇性发病,发热、感染、饥饿、疲劳、外伤等应激状态下机体能量需求增加,高蛋白饮食、输血等因素引起甲基丙二酸前身物质蛋氨酸、苏氨酸、异亮氨酸、缬氨酸蓄积,丙戊酸、大环内酯类药物导致左旋肉碱消耗,甲基丙二酸排泄障碍,引起急性代谢紊乱^[1,2,10]。

3.3 一般表现

患者临床表现常无特异性,常常被误诊为一般围产期脑损害、败血症、急性慢性脑病或脑变性病,常见喂养困难、呕吐、呼吸急促、惊厥、肌张力异常、嗜睡、智力、运动落后或倒退^[1,3,10],急性期可见昏迷、呼吸暂停、代谢性酸中毒、酮症、低血糖、高乳酸血症、高氨血症、高甘氨酸血症、肝损害、肾损害,严重时脑水肿、脑出血^[1,10,16]。

患者神经系统异常各不相同,多于婴儿期出现智力、运动落后,肌张力低下,变位酶缺陷患者常较钴胺素代谢异常患者神经系统损害出现早,并且严重^[1~3]。少数钴胺素代谢异常所致良性甲基丙二酸尿症患者可于成年后发病,甚至终身不发病^[1~3]。

严重患者由于免疫功能低下,易合并皮肤念珠菌感染,常见口角、眼角、会阴部皲裂和红斑。随着代谢紊乱的控制,患者皮肤损害逐渐恢复^[1,2]。

3.4 其它表现

甲基丙二酸尿症常导致多脏器损害。患者肝脏常明显肿大,肝功能异常。骨质疏松较为常见,严重时可导致骨折。肾小管酸中毒、间质性肾炎、高尿酸血症、尿酸盐肾病、遗传性尿毒症等慢性肾损害也屡见报道^[1,2]。严重患者合并溶血尿毒综合征,表现为微血管性溶血性贫血、血小板减少、肾功能衰竭、高血压^[1,2]。患者血液系统异常多见巨幼细胞性贫血、粒细胞减少,血小板减少,严重时甚至出现骨髓抑

制^[1,2,10]。少数患者合并口炎、舌炎、角膜溃疡、一过性糖尿病等异常^[1,2]。甲基丙二酸尿症婴儿常表现为相似面容,如:高前额、宽鼻梁、内眦赘皮、三角形嘴^[1,2]。患者个体差异很大,即使相同缺陷的同胞亦轻重不同。Goodman^[2]曾报告一个Cb1D缺陷家系,14岁的哥哥智力低下,脊髓、小脑功能损害,而2岁的弟弟发育正常。

3.5 影像学异常

甲基丙二酸尿症患者脑CT、MRI扫描常见对称性基底节损害,以苍白球损害为主^[2]。婴幼儿患者白质发育落后、年长儿脑白质变性出现较早,随病情进展出现弥漫性脑萎缩。患者生后第1个月脑影像学可正常或白质变薄,1岁左右可发展为中~重度脑萎缩及白质发育落后^[2,9]。典型患者可见弥漫性幕上白质水肿和髓鞘化不良,亦可因弥漫性的颅内血管硬化导致脑积水。白质损伤可能与甲基化功能不良、非生理性的脂肪酸毒性有关。神经胶质细胞的增生与高半胱氨酸对内皮的毒性有关^[9]。

4 诊断

由于个体差异较大,临床误诊率较高,对于原因不明的呕吐、惊厥、酸中毒、肌张力异常、发育落后、呼吸困难等患儿应及早进行有关检查,尿酮体测定、血气分析、血氨、血糖、心肌酶谱等一般生化检查均有助于诊断^[3,9,16]。气相色谱-质谱联用分析尿、血、脑脊液有机酸定量检测是确诊本症的关键方法。正常人尿甲基丙二酸浓度 $<2\text{ mmol/mol}\cdot\text{肌酐}$,24 h的排出量 $<5\text{ mg}$,在甲基丙二酰辅酶A变位酶缺陷的患者尿甲基丙二酸浓度为 $270\sim13\,000\text{ mmol/mol}\cdot\text{肌酐}$,24 h总量可达 $240\sim5700\text{ mg}$ ^[2,3,17]。由于丙酸蓄积,患者尿3-羟基丙酸和甲基枸橼酸浓度亦明显增高。经治疗后患者尿甲基丙二酸排出可明显减少。正常人血浆难以检出甲基丙二酸,患者可达 $200\sim2500\text{ mmol/L}$ 。脑脊液甲基丙二酸浓度与血浆浓度接近^[2,3]。应注意排除新生儿期其它原因引起的酮症酸中毒、钴胺素缺乏和其他原因所致同型半胱氨酸血症^[2,9,16]。

本症的病型分析需依赖皮肤成纤维细胞、淋巴细胞、肝组织纤维母细胞酶学分析或基因诊断^[1~3]。

通过胎盘绒毛细胞、羊水细胞酶学检查、母亲尿液及羊水甲基丙二酸测定,可进行本症的产前诊断,国内外取得了成功的经验^[1,2,17]。曾有患儿经产前检查证实为脱氧腺苷钴胺素合成酶缺陷,在出生前接受钴胺素治疗,得到了有效的控制^[1~3]。

5 治疗

本症急性期的治疗应以补液、纠正酸中毒为主,必要时进行腹腔透析或血液透析,同时,应保证热量及液体供给以减少机体蛋白分解,必要时给予小量胰岛素,限制天然蛋白质的摄入^[2,3,10]。鉴于重症患儿或代谢性酸中毒急性发作期死亡率极高,临床高度怀疑时,可在确诊前进行治疗,如中止蛋白质摄入、静脉补液、肌注大剂量维生素 B₁₂^[2,9,10]。

对所有甲基丙二酸尿症患者应首先进行大剂量维生素 B₁₂ 试验治疗,1 mg/d 肌肉注射,3~5 d,对照治疗前后尿甲基丙二酸浓度,判断对维生素 B₁₂ 的反应性。通过大剂量维生素 B₁₂ 试验治疗不仅可以争取治疗时机,挽救维生素 B₁₂ 反应型患者,亦有助于病型诊断,指导长期治疗^[2,3,10]。

维生素 B₁₂ 无效型以饮食治疗为主,理想方式为限制天然蛋白质,补充去除异亮氨酸、缬氨酸、蛋氨酸、苏氨酸的特殊治疗奶粉,婴幼儿期天然蛋白质每日摄入量应控制在 1.0~1.2 g/kg。维生素 B₁₂ 有效型其维生素 B₁₂ 长期维持剂量为 1 mg 每周至每月肌肉注射 1 次或每日口服甲基钴胺素 500~1 000 μg,中等量蛋白质摄入,使血、尿甲基丙二酸浓度维持在理想范围^[2,10,18]。

由于甲基丙二酸、丙酸等有机酸蓄积,生成相应酯酰化肉碱,导致肉碱消耗增加,补充肉碱可促进酯酰肉碱排泄,增加机体对自然蛋白的耐受性,不仅有助于急性期病情控制,亦可有效地改善预后^[2,3,10]。急性期可采用静脉或肌肉注射肉碱每日 100~200 mg/kg,缓解期每日 30~60 mg/kg,长期维持^[2,9,10]。对于合并同型半胱氨酸血症的患者,应给予甜菜碱(betaine)补充治疗(1 000~3 000 mg/d),降低血液同型半胱氨酸浓度,改善患儿神经系统情况^[2,3]。

6 预后

该病的预后取决于病型、发现早晚及长期治疗的合理性。但有人认为发病的早晚与中枢神经系统的预后及生命的长短无关^[19]。钴胺素合成缺陷者发病较变位酶缺陷者晚,经过治疗后大多能存活。mut⁰ 型预后最差,维生素 B₁₂ 不反应型预后不佳,Cbl1A 型预后最好^[1~3]。神经功能损害的轻重与高氨血症、代谢性酸中毒等持续时间的长短有关,通过早期诊断和治疗可降低死亡率,减少神经系统后遗症^[1,2,10]。

[参 考 文 献]

- [1] Wayne AF, Roy AG, David SR. Disorders of propionate and methylmalonate metabolism. In: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D, ed. The Metabolic and Molecular Basis of Inherited Diseases[M]. 8th ed. New York: McGraw-Hill, 2001, 2165-2193.
- [2] William LN, Pinar TO. Methylmalonic academia. In Atlas of Metabolic Diseases[M]. Spain: Chapman & Hall Medical, 1998, 13-23.
- [3] 罗小平. 有机酸代谢障碍. 见: 左启华主编, 小儿神经系统疾病[M]. 第2版. 北京: 人民卫生出版社, 2003, 484-487.
- [4] Oberholzer VG, Levin B, Burgess EA, Young WF. Methylmalonic aciduria: an inborn error of metabolism leading to chronic metabolic acidosis[J]. Arch Dis Child, 1967, 42(225): 492-504.
- [5] Shinka T, Inoue Y, Yoshino M, Kakinuma H, Takahashi H, Kuhara T. Two cases of benign methylmalonic aciduria detected during a pilot study of neonatal urine screening[J]. J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci, 2002, 776(1): 65-70.
- [6] Shigematsu Y, Hirano S, Hata I, Tanaka Y, Sudo M, Sakura N. Newborn mass screening and selective screening using electrospray tandem mass spectrometry in Japan[J]. J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci, 2002, 776(1): 39-48.
- [7] Kuhara T, Shinka T, Inoue Y, Ohse M, Zhen-wei X, Yoshida I, et al. Pilot study of gas chromatographic-mass spectrometric screening of newborn urine for inborn errors of metabolism after treatment with urease[J]. J Chromatogr B Biomed Sci Appl, 1999, 731(1): 141-147.
- [8] Dionisi Vici C, Rizzo C, Burlina AB, Caruso U, Sabetta G, Uziel G. Inborn errors of metabolism in the Italian pediatric population: a national retrospective survey[J]. J Pediatr, 2002, 140(3): 321-327.
- [9] Rossi A, Cerone R, Biancheri R, Gatti R, Schinaffino MC, Fonda C. Early-onset combined methylmalonic aciduria and homocystinuria: neuroradiologic findings[J]. AJNR Am J Neuroradiol, 2001, 22(3): 554-563.
- [10] 杨艳玲, 张月华, 袁向东, 戚豫, 张致祥, 秦炯. 甲基丙二酸血症的诊断与治疗分析[J]. 中华围产医学杂志, 2000, 3(1): 30-32.
- [11] Elia M. Oral or parenteral therapy for B₁₂ deficiency[J]. Lancet 1998, 352(9142): 1721-1722.
- [12] Bjorke Monsen AL, Ueland PM, Vollset SE, Guttormsen AB, Markestad T, Solheim E. Determinants of cobalamin status in newborns[J]. Pediatrics, 2001, 108(3): 624-630.
- [13] Heinemann MK, Tomaske M, Trefz FK, Bosk A, Baden W, Ziemer G. Ventricular septal defect closure in a neonate with combined methylmalonic aciduria/homocystinuria[J]. Ann Thorac Surg, 2001, 72(4): 1391-1392.
- [14] Okun JG, Horster F, Farkas LM, Feyh P, Hinz A, Sauer S, et al. Neurodegeneration in methylmalonic aciduria involves inhibition of complex II and the tricarboxylic acid cycle, and synergistically acting excitotoxicity[J]. J Biol Chem, 2002, 277(17): 14674-14680.
- [15] Rosenblatt DS, Whitehead VM. Cobalamin and folate deficiency: acquired and hereditary disorders in children[J]. Smin Hematol, 1999, 36(1): 19-34.
- [16] 杨艳玲, 山口清次, 田上泰子, 张月华, 姜玉武, 包新华. 有机酸尿症 71 例临床分析[J]. 北京大学学报(医学版), 2002, 34(3): 214-218.

(下转第 189 页)

- thology of oxidative phosphorylation[J]. *Nat Rev Genet*, 2001, 2 (5): 342-352.
- [5] Smeitink JA, Loeffen JL, Triepels RH, Smeets RJ, Trijbels JM, van den Heuvel LP. Nuclear genes of human complex I of the mitochondrial electron transport chain; state of the art[J]. *Hum Mol Genet*, 1998, 7(10): 1573-1579.
- [6] Dimauro S, Schon EA. Mitochondrial DNA mutation in human disease[J]. *Am J Med Gene*, 2001, 106 (1): 18-26.
- [7] Absalon MJ, Harding CO, Fain DR, Li L, Mack KJ. Leigh syndrome in an infant resulting from mitochondrial DNA depletion [J]. *Pediatr Neurol*, 2001, 24(1): 60-63.
- [8] Mootha VK, Lepage P, Miller K, Bunkenborg J, Reich M, Hjerrild M, et al. Identification of a gene causing human cytochrome c oxidase deficiency by integrative genomics[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2003, 100(2): 605-610.
- [9] 中野和俊, 中山智博, 佐佐木香织, 松崎美保子, 田良岛美佐子, 大津真优, 等. Diagnosis and treatment of intractable epilepsy caused by mitochondrial encephalomyopathies: MELAS and Leigh syndrome. てんかん治療研究振興財団研究年報[J]. 2003, 15:49-56.
- [10] Naito E, Ito M, Yokota I, Saijo T, Ogawa Y, Kuroda Y. Diagnosis and molecular analysis of three male patients with thiamine-responsive pyruvate dehydrogenase complex deficiency[J]. *J Neurol Sci*, 2002, 201 (1-2): 33-37.
- [11] 戚豫, 姜玉武, 杨艳玲, 潘虹, 王朝霞, 袁云. 亚急性坏死性脑病的线粒体 DNA8993 位点突变, 中华医学遗传学杂志[J], 2000, 17(6):445-446.
- [12] Nyhan WL, Ozand PT. Atlas of Metabolic Diseases[M]. Spain: Chapman & Hall Medical, 1998, 259-266.
- [13] 闻之梅, 陈君石主译, 现代营养学[M]. 北京: 人民卫生出版社, 1998:154-160.
- [14] Akagi M, Inui K, Tsukamoto H, Sakai N, Muramatsu T, Yamada M. A point mutation of mitochondrial ATPase 6 gene in Leigh syndrome[J]. *Neuromuscul Disord*, 2002, 12(1): 53-55.
- [15] Smeitink J, van den Heuvel L. Human mitochondrial complex I in health and disease[J]. *Am J Hum Genet*, 1999, 64(6): 1505-1510.
- [16] Parfait B, Chretien D, Rotig A, Marsac C, Munnich A, Rustin P. Compound heterozygous mutations in the flavoprotein gene of the respiratory chain complex II in a patient with Leigh syndrome [J]. *Hum Genet*, 2000, 106(2): 236-243.
- [17] Poyau A, Buchet K, Godinot C. Sequence conservation from human to prokaryotes of Surf1, a protein involved in cytochrome C oxidase assembly, deficient in Leigh syndrome [J]. *FEBS Lett*. 1999, 462(3): 416-420.
- [18] Jaksch M, Horvath R, Horn N, Auer DP, Macmillan C, Peters J. Homozygosity (E140K) in SCO2 causes delayed infantile onset of cardiomyopathy and neuropathy [J]. *Neurology*, 2001, 57(8): 1440-1446.
- [19] Lee N, Daly MJ, Delmonte T, Lander ES, Xu F, Hudson TJ. A genomewide linkage-disequilibrium scan localizes the Saguenay-Lac-Saint-Jean cytochrome oxidase deficiency to 2p16 [J]. *Am J Hum Genet*, 2001, 68(2): 397-409.
- [20] Lissens W, De Meirleir L, Seneca S, Liebaers I, Brown GK, Brown RM. Mutations in the X-linked pyruvate dehydrogenase (E1) alpha subunit gene (PDHA1) in patients with a pyruvate dehydrogenase complex deficiency [J]. *Hum Mutat*. 2000, 15 (3): 209-219.

(本文编辑: 吉耕中)

(上接第 185 页)

- [17] 罗小平, 宁琴, 张炼, 魏虹, 刘皖君, 王慕逖. 羊水和孕母尿中甲基丙二酸水平的测定及意义[J]. *中华医学杂志*, 2002, 82 (23): 1-2.
- [18] Bellieni CV, Ferrari F, De Felice C, Bagnoli F, Cioni M, Farnetani M, et al. EEG in assessing hydroxycobalamin therapy in neonatal methylmalonic aciduria with homocystinuria [J]. *Biol Neonate*, 2000, 78 (4): 327-330.
- [19] Berger I, Shaag A, Anikster Y, Baumgartner ER, Bar-Meir M, Joseph A, et al. Mutation analysis of the MCM gene in Israeli patients with mut(0) disease [J]. *Mol Genet Metab*, 2001, 73 (1):107-110.

(本文编辑: 吉耕中)