doi: 10.7499/j.issn.1008-8830.2017.03.004

癫痫及相关疾病专题

·述评·

非酮症高甘氨酸血症的临床和分子遗传学特点

李海峰

（浙江大学医学院附属儿童医院康复科，浙江 杭州 310003）

非酮症高甘氨酸血症（nonketotic hyperglycinemia, NKH）是一种罕见的先天性遗传代谢性疾病，为常染色体隐性遗传，发病率约为 1/250 000[1]。我国大陆地区发病率不详，仅有一个病例的报道[2]；台湾地区的估计发病率为每 1 000 000 活产新生儿 7.2 例[3]。本病的临床表现不一，特征性表现为血和脑脊液甘氨酸增高伴难治性癫痫、肌张力低下、发育迟缓，是早发性癫痫性脑病的重要病因。随着基因测序技术的发展和应用，目前已经报道的 NKH 致病基因主要包括 AMT（MIM 238310）、GLDC（MIM 238300）和 GCSH（MIM 238330），另外有文献报道 GLRX5（MIM 609588）、BOLA3（MIM 613183）和 LIAS（MIM 607031）也可引起本病[4]。其中 GLDC 基因突变所致占 70%~75%，至今全球共报道 210 种 GLDC 基因缺陷导致的 NKH，我国尚未见文献报道，高志杰等报道了首例中国 GLDC 基因突变所致 NKH，使广大的儿科医师及神经科医师增强了对 NKH 的认识，为 NKH 的早期诊断提供了理论指导。

1 NKH 的病因和临床特点

NKH 是由甘氨酸裂解酶系统（glycinelyase system, GCS）缺陷使甘氨酸堆积，直接导致中枢神经系统受累的一种疾病。甘氨酸是人体非必需氨基酸，主要通过 GCS 进行代谢。GCS 存在于肝、肾、脑和胎盘的线粒体膜上，由 4 个蛋白（P，H，T 和 L）组成。1969 年 Tada 等[5-6]首先发现并指出 GCS 活性降低可导致 NKH，而这其中 84%是由于 P 蛋白缺陷，15%为 H 蛋白缺陷所致。Kanno 等[7]对 56 例新生儿 NKH 患儿行基因检测，证实位于 9p24 的 GLDC 基因缺陷是 NKH 的主要病因。编码 GCS 的基因位于不同的染色体上。典型的 NKH 由 GLDC 基因中编码 P 蛋白的突变或 AMT 基因中编码 T 蛋白的突变引起[8-9]。目前 70%~75% 的 NKH 是由 GLDC 基因缺陷所致，20% 由 AMT 基因缺陷所致，GCSH 基因所占比例 <1%[10]。

中枢神经系统中过多的甘氨酸通过影响抑制性甘氨酸受体和兴奋性 N- 甲基 -D- 天冬氨酸（NMDA）受体而造成脑损伤[11]。抑制性甘氨酸受体主要分布于脑干和脊髓，增多的甘氨酸可增强其抑制作用，临床上出现呼吸抑制、肌张力减低和嗜睡等。兴奋性 NMDA 受体主要分布在大脑皮质和前脑等部位，惊厥、呃逆和 EEG 中爆发抑制现象可反映这种影响，而且 NMDA 受体与神经系统的功能发育密切相关，甘氨酸累积时可造成神经系统发育障碍和脑功能受损。

NKH 临床表现不一，分为经典型和非经典型。经典型即新生儿型，较为多见（84%），足月新生儿通常在生后的 6 h 至 8 d 呈进行性脑病表现，出现反应低下、嗜睡，肌张力减低、呕吐、肌阵挛癫痫、呃逆或呼吸暂停等症状，并且症状在短期内进行性加重，多数患儿需要呼吸机支持。该型约 30% 在新生儿期死亡，而大部分患儿在 1 岁以内死亡，幸存者多存在严重脑发育障碍和难治性癫痫。有研究报道[12-13]，NKH 女性患儿的临床症状较重，后遗症明显，病死率高，但原因尚不明确。

非经典型包括 6 月龄左右发病的婴儿型和 2~33 岁发病的晚发型，前者酷似新生儿型，但临床症状较轻，智能低下不如新生儿型显著；后者

［收稿日期］2016-11-06；［接受日期］2016-12-20
［作者简介］李海峰，男，硕士，主任医师。

临床表现轻重不一，轻症表现为轻度智力低下、癫痫或舞蹈手足徐动症，重症表现为肺动脉高压、进行性痉挛性瘫痪、视神经萎缩和巨颅伴皮层下海绵样囊肿性脑白质病 [14-15]。

2 NKH 的诊断及鉴别

诊断 NKH 还需具备下述实验室特点：血清和脑脊液甘氨酸增高，脑脊液 / 血清甘氨酸比值 >0.08，无酮症酸血症，尿有机酸正常。进一步确诊需行肝脏穿刺检查 GCS 活性以明确何种蛋白缺陷或进行基因 DNA 检测。血清甘氨酸浓度不高不能除外本病 [16]，脑脊液甘氨酸较血清和尿液的甘氨酸灵敏性高，因此，脑脊液 / 血清甘氨酸比值增高更有诊断意义。通常脑脊液 / 血清甘氨酸比值 >0.08 可以诊断 [17]，但是非经典型脑脊液 / 血清甘氨酸比值 >0.03 也可以诊断 [18]。有文献报道 [19] 磁共振波谱分析技术（MRI spectroscopy, MRs）可反映甘氨酸在颅内的代谢情况，为诊断 NKH 提供线索。

除本病外，不少疾病也可造成血液或尿液中甘氨酸浓度增高，如丙酸血症、甲基丙二酸血症、异戊酸血症和 β- 酮硫解酶缺乏症等都可呈现代谢性酮症和酸中毒表现，大量累积的有机酸可干扰肝脏的 GCS，导致血甘氨酸浓度增高，但其脑脊液甘氨酸水平正常，可与本病鉴别。D- 甘油酸症也可造成非酮症性高甘氨酸血症，且血、尿和脑脊液中的甘氨酸均增高，根据其尿液中大量的 D- 甘油酸（1.5~2.5 g/d）可鉴别。丙戊酸可干扰肝脏 GCS 而导致血甘氨酸浓度增高，亦应注意鉴别。家族性亚氨基甘氨酸尿症和Ⅰ、Ⅱ型高脯氨酸血症患儿的尿液甘氨酸排出量均增高，前者无临床症状，后者可出现癫痫和智能低下。正常新生儿由于肾脏转运甘氨酸能力尚未完善，也可出现一过性高甘氨酸尿症。

NKH 新生儿型预后差，产前诊断显得尤为重要。因 GCS 仅在肝、脑、肾和胎盘中表达，所以羊水穿刺细胞学检查无诊断价值。日本有学者在孕 8~16 周时行绒毛膜检测 GCS 活性来进行产前诊断，取得了成效 [23]。因此，基因诊断在 NKH 的诊断中显得尤为重要。

迄今为止，NKH 仍缺乏有效的治疗手段，早发现、早诊断对患儿及其家庭有着非常重要的意义。在临床工作中，如果发现新生儿反应低下、嗜睡、肌张力减低、呕吐、呃逆、惊厥、或呼吸暂停等症状要考虑早发性代谢性脑病的可能，尽早进行血、尿串联质谱分析和脑脊液的代谢物检测，必要时行基因检测以确诊。

3 前景展望

NKH 患者缺乏特异性症状，临床表型复杂，除肝穿检查 GCS 活性以明确何种蛋白缺陷或进行基因检测外无其他确诊方法。高志杰等的研究中先证者 GLDC 基因外显子 15 存在 c.1786 C>T（p.R596X）纯合无义突变，传递分析发现，患者母亲携带 GLDC 基因 c.1786 C>T（p.R596X）杂合无义突变，而父亲正常；最后经 MLPA 证实，患者及父亲 GLDC 基因均存在外显子 4-15 大片段杂合缺失，即患儿实为母源 GLDC 基因 c.1786 C>T（p.R596X）杂合突变及父源 GLDC 基因外显子 4-15 大片段杂合缺失。该家系 GLDC 基因突变特点应引起重视；同时，对于临床高度疑似的病例，如果仅检测到 GLDC 基因一个杂合突变，应进一步进行 MLPA 检测以明确其他区域是否存在大片段缺失或重复。

本病至今仍无有效的治疗方法，低甘氨酸饮食并不能改善患者症状和预后，但是发热或者高蛋白饮食可能加重本病 [21-23]。苯甲酸钠可与甘氨酸结合形成马尿酸盐从尿中排泄，从而降低血甘氨酸水平 [24-26]，Wolff 等 [25] 发现使用苯甲酸钠虽可减少急性期惊厥的发生，但不能改善神经系统预后。苯甲酸钠和右美沙芬虽可改善 NKH 患儿的临床发作以及异常放电情况 [27]，但对于能否改善远期预后仍存在争议 [28-29]。抗癫痫药和苯甲酸钠可以减少 NKH 患儿的癫痫发作，改善其喂养和认知，但不能改善远期预后 [19]。Cusmai 等 [30] 报道生酮饮食可有效改善 NKH 患儿的癫痫发作。总体来说由于 NKH 临床表现多样，很难评估这些治疗对远期预后的影响。

因此，NKH 未来的研究热点应主要集中在诊断与治疗两方面。一是发病机制的进一步揭示；二是对疑似病例进行经济、方便、无创的检查，并能在全国普遍开展，这有赖于诊断技术（包括

产前筛查）的进步以及多学科的联合；三是在早期诊断支持下，探寻经济有效的治疗方法；同时，对于遗留有神经系统后遗症的患儿进行有效、长期的康复也不容忽视。

［参 考 文 献］

[1] Applegarth DA, Toone JR, Lowry RB. Incidence of inborn errors of metabolism in British Columbia, 1969-1996[J]. Pediatrics, 2000, 105(1): e10.

[2] 张蓉，陈超，曹云，等 . 新生儿非酮症性高甘氨酸血症 1 例 [J]. 中国循证儿科杂志 , 2009, 4(2): 153-155.

[3] Chiu CF, Lin JL, Lin JJ, et al. Nonketotic hyperglycinemia of infants in Taiwan[J]. Pediatr Neonatol, 2016, 57(5): 420-426.

[4] Baker PR 2nd, Friederich MW, Swanson MA, et al. Variant non ketotic hyperglycinemia is caused by mutations in LIAS, BOLA3 and the novel gene GLRX5[J]. Brain, 2014, 137(Pt 2): 366-379.

[5] Tada K, Narisawa K, Yoshida T, et al. Hyperglycinemia: a defect in glycine cleavage reaction[J]. Tohoku J Exp Med, 1969, 98(3): 289-296.

[6] Tada K, Kure S, Takayanagi M, et al. Non-ketotic hyperglycinemia: a life-threatening disorder in the neonate[J]. Early Hum Dev, 1992, 29(1-3): 75-81.

[7] Kanno J, Hutchin T, Kamada F, et al. Genomic deletion within GLDC is a major cause of non-ketotic hyperglycinaemia[J]. J Med Genet, 2007, 44(3): e69.

[8] Kure S, Kato K, Dinopoulos A, et al. Comprehensive mutation analysis of GLDC, AMT and GCSH in nonketotic hyperglycinemia[J]. Hum Mutat, 2006, 27(4): 343-352.

[9] Conter C, Rolland MO, Cheillan D, et al. Genetic heterogeneity of the GLDC gene in 28 unrelated patients with glycine encephalopathy[J]. Inherit Metab Dis, 2006, 29(1): 135-142.

[10] Beijer P, Lichtenbelt KD, Hofstede FC, et al. A known and a novel mutation in the glycine decarboxylase gene in a newborn with classic nonketotic hyperglycinemia[J]. Neuropediatrics, 2012, 43(3): 164-167.

[11] Ohya Y, Ochi N, Mizutani N, et al. Nonketotic hyperglycinemia:treatment with NMDA antagonist and consideration of neuropathogenesis[J]. Pediatr Neurol, 1991, 7(1): 65-68.

[12] Hoover-Fong JE, Shah S, Van Hove JL, et al. Natural history of nonketotic hyperglycinemia in 65 patients[J]. Neurology, 2004, 63(10): 1847-1853.

[13] Carson NAJ. Non-ketotic hyperglycinemia — A review of 70 patients[J]. J Inherit Metab Dis, 1982, 5(S2): 126-128.

[14] Chiong MA, Procopis P, Carpenter K, et al. Late-onset nonketotic hyperglycinemia with leukodystrophy and an unusual clinical course[J]. Pediatr Neurol, 2007, 37(4): 283-286.

[15] Menéndez Suso JJ, Del Cerro Marín MJ, Dorao Martínez-Romillo P, et al. Nonketotic hyperglycinemia presenting as pulmonary hypertensive vascular disease and fatal pulmonary edema in response to pulmonary vasodilator therapy[J]. J Pediatr, 2012, 161(3): 557-559.

[16] Perry TL, Urquhart N, MacLean J, et al. Nonketotic hyperglycinemia. Glycine accumulation due to absence of glycerine cleavage in brain[J]. N Engl J Med, 1975, 292(24): 1269-1273.

[17] Korman SH, Gutman A. Pitfalls in the diagnosis of glycine encephalopathy (non-ketotic hyperglycinemia)[J]. Dev Med Child Neurol, 2002, 44(10): 712-720.

[18] Tada K, Kure S. Non-ketotic hyperglycinaemia: molecular lesion, diagnosis and pathophysiology[J]. J Inherit Metab Dis, 1993, 16(4): 691-703.

[19] Rathnayake G, Choy KW, Doery JC. Non-ketotic hyperglycinaemia in a neonate diagnosed by multidisciplinary approach[J]. Pathology, 2016, 48(Suppl 1): S90.

[20] Hayasaka K, Tada K, Fueki N, et al. Prenatal diagnosis of nonketotic lycinemia:enzymatic analysis of the glycine cleavage system in chorionic villi[J]. J Pediatr, 1990, 116(3): 444-445.

[21] De Groot CJ, Troelstra JA, Hommes FA. Nonketotic hyperglycinemia: an in vitro study of the glycine-serine conversion in liver of three patients and the effect of dietary methionine[J]. Pediatr Res, 1970, 4(3): 238-243.

[22] Krieger I, Hart ZH. Valine-sensitive nonketotic hyperglycinemia. Case report[J]. J Pediatr, 1974, 85(1): 43-48.

[23] Steiner RD, Sweetser DA, Rohrbaugh JR, et al. Nonketotic hyperglycinemia: atypical al and biochemical manifestations[J]. J Pediatr, 1996, 128(2): 243-246.

[24] Chien YH, Hsu CC, Huang A, et al. Poor outcome for neonatal-type nonketotic rglycinemia treated with high-dose sodium benzoate and dextromethorphan[J]. J Child Neurol, 2004, 19(1): 39-42.

[25] Wolff JA, Kulovich S, Yu AL, et al. The effectiveness of benzoate in the management of seizures in nonketotic hyperglycinemia[J]. Am J Dis Child, 1986, 140(6): 596-602.

[26] Zammarchi E, Donati MA, Ciani F, et al. Failure of early dextromethorphan and sodium benzoate therapy in an infant with nonketotic hyperglycinemia[J]. Neuropediatrics, 1994, 25(5): 274-276.

[27] Van Hove JL, Vande Kerckhove K, Hennermann JB, et al. Benzoate treatment and the glycine index in nonketotic hyperglycinaemia[J]. J Inherit Metab Dis, 2005, 28(5): 651-663.

[28] Belcastro V, Barbarini M, Barca S, et al. A novel AMT gene mutation in a newborn with nonketotic hyperglycinemia and early myoclonic encephalopathy[J]. Eur J Paediatr Neurol, 2016, 20(1): 192-195.

[29] Bjoraker KJ, Swanson MA, Coughlin CR 2nd, et al. Neurodevelopmental outcome and treatment efficacy of benzoate and dextromethorphan in siblings with attenuated nonketotic hyperglycinemia[J]. J Pediatr, 2016, 170: 234-239.

[30] Cusmai R, Martinelli D, Moavero R, et al. Ketogenic diet in early myoclonic encephalopathy due to non ketotic hyperglycinemia[J]. Eur J Paediatr Neurol, 2012, 16(5): 509-513.

（本文编辑：俞燕）