

罕见病诊疗指南

（2019 年版）

目录

1. 21-羟化酶缺乏症.....	1
2. 白化病.....	8
3. 奥尔波特综合征.....	13
4. 肌萎缩侧索硬化.....	19
5. 天使综合征.....	26
6. 精氨酸酶缺乏症.....	32
7. 窒息性胸腔失养症（热纳综合征）.....	36
8. 非典型溶血性尿毒症综合征.....	42
9. 自身免疫性脑炎.....	47
10. 自身免疫性垂体炎.....	57
11. 自身免疫性胰岛素受体病.....	65
12. β -酮硫解酶缺乏症.....	71
13. 生物素酶缺乏症.....	76
14. 心脏离子通道病.....	81
15. 原发性肉碱缺乏症.....	90
16. Castleman 病.....	94
17. 腓骨肌萎缩症.....	99
18. 瓜氨酸血症.....	104
19. 先天性肾上腺发育不良.....	109
20. 先天性高胰岛素性低血糖血症.....	114
21. 先天性肌无力综合征.....	120
22. 先天性肌强直.....	128
23. 先天性脊柱侧凸.....	132
24. 冠状动脉扩张.....	138
25. 先天性纯红细胞再生障碍性贫血.....	143
26. Erdheim-Chester 病.....	150
27. 法布里病.....	156
28. 家族性地中海热.....	163
29. 范科尼贫血.....	170
30. 半乳糖血症.....	175
31. 戈谢病.....	180
32. 全身型重症肌无力.....	187
33. Gitelman 综合征.....	193
34. 戊二酸血症 I 型.....	199
35. 糖原累积病（I 型、II 型）.....	205
36. 血友病.....	214
37. 肝豆状核变性.....	221
38. 遗传性血管性水肿.....	227
39. 遗传性大疱性表皮松解症.....	233
40. 遗传性果糖不耐受症.....	239
41. 遗传性低镁血症.....	244
42. 遗传性多发脑梗死性痴呆.....	251
43. 遗传性痉挛性截瘫.....	258

44.全羧化酶合成酶缺乏症.....	264
45.高同型半胱氨酸血症.....	268
46.纯合子家族性高胆固醇血症.....	274
47.亨廷顿病.....	282
48.HHH 综合征（高鸟氨酸血症-高氨血症-同型瓜氨酸尿症）.....	289
49.高苯丙氨酸血症.....	294
50.低磷酸酯酶症.....	303
51.低血磷性佝偻病.....	309
52.特发性心肌病.....	315
53.特发性低促性腺激素性性腺功能减退症.....	324
54.特发性肺动脉高压.....	331
55.特发性肺纤维化.....	339
56.IgG4 相关性疾病.....	346
57.先天性胆汁酸合成障碍.....	351
58.异戊酸血症.....	356
59.卡尔曼综合征.....	362
60.朗格汉斯细胞组织细胞增生症.....	366
61.莱伦综合征.....	371
62.Leber 遗传性视神经病变.....	379
63.长链-3-羟酰基辅酶 A 脱氢酶缺乏症.....	385
64.淋巴管肌瘤病.....	389
65.赖氨酸尿蛋白不耐受症.....	396
66.溶酶体酸性脂肪酶缺乏症.....	403
67.枫糖尿症.....	408
68.马方综合征.....	414
69.McCune-Albright 综合征.....	420
70.中链酰基辅酶 A 脱氢酶缺乏症.....	426
71.甲基丙二酸血症.....	430
72.线粒体脑肌病.....	437
73.黏多糖贮积症.....	448
74.多灶性运动神经病.....	457
75.多种酰基辅酶 A 脱氢酶缺乏症.....	463
76.多发性硬化.....	468
77.多系统萎缩.....	477
78.强直性肌营养不良.....	483
79. N-乙酰谷氨酸合成酶缺乏症.....	489
80.新生儿糖尿病.....	495
81.视神经脊髓炎.....	502
82.尼曼匹克病.....	511
83.非综合征型耳聋.....	518
84.努南综合征.....	524
85.鸟氨酸氨甲酰基转移酶缺乏症.....	530
86.成骨不全症.....	535
87.帕金森病（青年型、早发型）.....	540

88.阵发性睡眠性血红蛋白尿症.....	547
89.波伊茨-耶格综合征.....	555
90.苯丙酮尿症.....	562
91.POEMS 综合征.....	571
92.卟啉病.....	577
93.普拉德-威利综合征.....	584
94.原发性联合免疫缺陷病.....	589
95.原发性遗传性肌张力不全.....	599
96.原发性轻链型淀粉样变.....	610
97.进行性家族性肝内胆汁淤积症.....	617
98.进行性肌营养不良.....	623
99.丙酸血症.....	630
100.肺泡蛋白沉积症.....	636
101.囊性纤维化.....	642
102.视网膜色素变性.....	650
103.视网膜母细胞瘤.....	655
104.重症先天性粒细胞缺乏症.....	663
105.婴儿严重肌阵挛性癫痫.....	667
106.镰刀型细胞贫血病.....	674
107.拉塞尔-西尔弗综合征 Silver-Russell syndrome.....	682
108.谷固醇血症.....	689
109. 脊髓延髓肌萎缩症(肯尼迪病).....	694
110.脊髓性肌萎缩症.....	699
111.脊髓小脑性共济失调.....	705
112.系统性硬化症.....	712
113.四氢生物喋呤缺乏症.....	718
114.结节性硬化症.....	727
115.酪氨酸血症.....	734
116.极长链酰基辅酶 A 脱氢酶缺乏症.....	741
117.威廉姆斯综合征.....	748
118. 湿疹-血小板减少-免疫缺陷综合征.....	754
119.X 连锁肾上腺脑白质营养不良.....	762
120.X 连锁无丙种球蛋白血症.....	768
121.X 连锁淋巴增生症.....	774

1. 21-羟化酶缺乏症

概述

21-羟化酶缺乏症（21-hydroxylase deficiency, 21-OHD）是先天性肾上腺增生症（congenital adrenal hyperplasia, CAH）中最常见的类型，是由于编码 21-羟化酶的 *CYP21A2* 基因缺陷导致肾上腺皮质类固醇激素合成障碍的一种先天性疾病，呈常染色体隐性遗传。经典型患者可发生肾上腺危象，导致生命危险；高雄激素血症使女性男性化，导致骨龄加速进展、矮身材以及青春发育异常，并影响生育能力。

病因和流行病学

21-OHD 由位于染色体 6p21.3 区域内的 *CYP21A2* 基因突变引起。其编码的蛋白为 21 羟化酶（P450c21）。该酶催化 17 羟孕酮（17-OHP）转化为 11-脱氧皮质醇，同时催化孕酮转化为 11-脱氧皮质酮，二者分别为皮质醇和醛固酮的前体。21 羟化酶活性降低致皮质醇和醛固酮合成受损。皮质醇水平合成减少，通过负反馈使垂体 ACTH 分泌增加，刺激肾上腺皮质细胞增生；而醛固酮分泌不足激活上游肾素和血管紧张素 II 的分泌，同时由于中间产物的堆积，为性激素（在肾上腺皮质主要为雄激素）合成提供了异常增多的底物，产生了旁路代谢亢进的特征性后果——高雄激素血症。雄激素升高显著程度依次为雄烯二酮、睾酮和脱氢表雄酮（DHEA）。

CYP21A2 基因的突变类型有百余种，80% 存在基因型和表型的相关性。当突变导致 21 羟化酶活性低于 1% 时，表现为严重失盐，呈现低钠血症和高钾血症，新生儿肾上腺危象。当酶活性残留为 1%~2% 时，醛固酮还可维持在正常范围，失盐倾向低（但应激时仍可发生）。酶活性保留有 20%~50% 时，皮质醇合成几乎不受损。按基因型-临床表型的关系、醛固酮和皮质醇缺乏的程度、高雄激素的严重程度，21-OHD 分为两大类型：①经典型 21-OHD，按醛固酮缺乏程度又分为失盐型（salt wasting, SW，约占 75%）和单纯男性化型（simple virilizing, SV，约占 25%）；②非经典型 21-OHD（non classical CAH, NCCAH）。

CAH 根据缺陷酶的种类可分为多种类型。21-OHD 是最常见的类型，占

90%~95%。国内外的多数研究提示新生儿筛查发病率为 1/20 000~1/10 000。

临床表现

21-OHD 的临床表现包括不同程度的失盐和高雄激素血症两大类。新生儿起病的患儿表现为不同程度肾上腺皮质功能不足的表现，如软弱无力、恶心、呕吐、喂养困难、腹泻、慢性脱水、皮肤色素沉着和生长迟缓等。肾上腺危象常是 21-OHD SW 型在新生儿期的首发表现，表现为严重低血钠、高血钾、低血容量性休克，可伴有低血糖，由应激诱发。严重的低钠血症可导致抽搐等中枢神经系统表现，严重的高钾血症则可引起致命的心律失常。

高雄激素血症在不同年龄表现不一。经典型 21-OHD 的女性患儿出生时外生殖器有不同程度男性化。轻者表现为孤立性阴蒂肥大，重者外生殖器可接近男性，大阴唇呈阴囊样，阴蒂呈尿道下裂型阴茎样，并具共通的尿道阴道口。但大阴唇内不能触及性腺，有完全正常的女性内生殖器结构（卵巢和子宫）。男性新生儿期和婴儿期时可能无阴茎增大等外生殖器异常，是延误诊断的常见原因。至幼儿期，两性均会呈现外周性性早熟。男孩患儿呈现阴茎增大，伴或不伴阴毛早现；女性患儿呈现异性性早熟。长期高水平性激素刺激下丘脑促性腺激素释放激素（GnRH）神经元，发展为中枢性性早熟。女性还可有第二性征发育不良和原发性闭经或月经稀发。21-OHD 非经典型在青春期或成年后被拟诊为多囊卵巢综合征时才被确诊为 21-OHD。两性均在幼年期开始发生线性生长伴骨龄增长加速，使终身高受损。

其他表现包括皮肤和黏膜色素加深，以乳晕和外阴为显，部分患儿可无此改变。

NCCAH 儿童期和青春期甚至成年期临床呈不同程度的高雄激素血症表现，也有仅表现为生长加速和骨龄快速进展。

辅助检查

1.血清 17-OHP 17-OHP 升高是 21-OHD 的特异性诊断指标和主要治疗监测指标。一般而言，17-OHP 升高幅度越高，酶缺陷程度越重。但 17-OHP 与 ACTH 一样都是应激激素，因此在有应激的情况下，或患儿抽血哭闹严重时都可较实际

水平有明显的升高，解读结果时需考虑到此种因素。

2.基础血清皮质醇和 ACTH 经典型患者血清皮质醇降低伴 ACTH 升高。也有 21-OHD 患者皮质醇在正常范围，而 ACTH 升高，需结合其他指标综合判断。21-OHD 非经典型患者两种激素基本在正常范围。

3.雄激素 各雄激素测定值需按照性别、年龄和青春发育期建立的正常参照值判断。雄烯二酮与 17-OHP 有较好的相关性，诊断和监测意义最佳。DHEAS 在多囊卵巢综合征中亦可有升高。

4.血浆肾素浓度或肾素活性、血管紧张素 II 和醛固酮 肾素在 21-OHD SW 型升高，但诊断特异性不高。部分非失盐型患者肾素也可升高，肾素是盐皮质激素替代治疗中的重要监测指标。醛固酮低下支持失盐型诊断，但有 1/4 患儿血清醛固酮可正常。

5.染色体 染色体主要用于除外 46, XY 性发育异常疾病。

6.影像学 肾上腺的 B 超和 CT 等影像学检查有助于肾上腺肿瘤或其他肾上腺（发育不良）病变鉴别。女性应完善子宫、双附件 B 超，2 岁开始需检查骨龄。

7.基因诊断 21-OHD 的基因诊断无论对生化诊断明确或者不明确的鉴别诊断都十分重要，并且能诊断杂合子携带者，对遗传咨询也非常重要。

诊断

21-OHD 诊断需综合临床表现、包括 17-OHP 在内的相关激素浓度来加以判断，基因检测可进一步明确诊断。目前国内较多地区已开展 21-OHD 的新生儿筛查，对于足跟血筛查 17-OHP 阳性者，需按照筛查共识操作。

NCCAH 患者血清皮质醇正常或在正常下限。ACTH 正常或临界高值。用 17-OHP 基础值诊断具不确定性，基因检测极其重要。

鉴别诊断

常见的需要与 21-OHD 鉴别诊断的疾病包括：

1.11 β -羟化酶缺陷（*CYP11B1* 基因突变） 也有高雄激素血症，极少有出生时失盐表现，常见盐皮质激素过多如水钠潴留、低血钾和高血压等，肾素-血管紧张素水平低，孕酮与 17-OHP 升高。但部分患者血压可正常，必要时需行基因

检测与 21-OHD 鉴别。

2.17 α -羟化酶缺陷症 (*CYP17A1* 基因突变) 此酶同时还具有 17, 20-裂链酶的活性, 临床表现为盐皮质激素增多的症状, 如低血钾、高血压以及性激素不足的表现, 如女性青春发育缺失, 男性女性化。孕酮升高, 17-OHP 降低或正常。

3.先天性遗传性肾上腺发育不良 是由于 *NR0B1* 基因或 *SFI* 基因突变导致的先天性肾上腺皮质功能减退, 可合并性腺功能低下, 其影像学多表现为肾上腺发育不良。

4.肾上腺皮质肿瘤 肾上腺皮质肿瘤 (尤其是儿童) 常以高雄激素血症的临床表现起病, 伴或不伴皮质醇增多症, 甚至有 17-OHP 显著升高, 但 ACTH 明显低下是鉴别要点。影像学证实占位病变。

5.多囊卵巢综合征 对于青春期或成年期因月经失调或高雄激素血症就诊的女性患者, NCCAH 的表现可与多囊卵巢综合征有一定重叠, 且多囊卵巢综合征亦可出现 DHEAS 的升高, 可通过中剂量地塞米松抑制试验鉴别, 必要时行 *CYP21A2* 基因检测以明确诊断。

治疗

1.治疗目标 按照 21-OHD 不同类型制定治疗目标。治疗目标包括替代生理需要量的糖皮质激素, 同时合理抑制高雄激素血症, 尽可能恢复正常生长发育的轨迹, 达到理想的终身高, 改善远期生殖健康。

2.糖皮质激素治疗 氢化可的松是基础用药, 需要终生的替代治疗。建议分别按照患者尚在生长中和已达到成年身高情况制定方案。未停止生长者, 建议用氢化可的松替代。达到成年身高后, 可以给半衰期相对长的制剂, 如泼尼松或地塞米松。氢化可的松替代治疗方案需在参照药物代谢动力学的原则上建立个体化方案。根据年龄设定剂量, 分次给药, 根据监测进行剂量调节。替代治疗剂量和方案应结合年龄和发育期个体化设定, 并尽可能控制在最低有效剂量, 避免过量对生长的抑制和发生医源性库欣综合征。在应激状态和疾病时需对糖皮质激素的剂量进行调整。一般儿童氢化可的松 10~15mg/m², 每日分 3 次口服; 成人用量 15~25mg/d, 每日分 2~3 次口服。

3.盐皮质激素治疗 需要在防止失盐危象同时, 关注盐激素敏感性的年龄变

化规律及时调整剂量，避免发生医源性高血压。21-OHD 失盐型在糖皮质激素基础上联用盐皮质激素可以减少糖皮质激素的总量及长期不良反应。氟氢可的松是目前唯一的盐皮质激素制剂，可以每日分 1~2 次服用，剂量按对盐皮质激素敏感性的年龄改变规律设置，根据监测进行剂量调节。由于至今尚未有判断疗效的单一激素以及固定的切点的“金标准”，建议需结合激素和临床指标监测综合判断，实现达到个体化治疗的最理想目标。一般儿童用量氟氢可的松 0.05~0.2mg/d，每日分 1~2 次服用；成人剂量 0.05~0.2mg/d，每日 1 次口服。

4.生长激素和促性腺激素释放激素类似物 对于性早熟严重，骨龄超前明显，预测成年身高损失较多者，可考虑生长激素治疗。对于已经发生中枢性性早熟的患者，可联合促性腺激素释放激素类似物。但此类药物对于终身高的改善与患者原发病的控制、对药物的治疗反应、对骨龄超前的程度、父母的遗传身高等多方面因素有关，因此治疗效果个体差异较大。

并发症监测

在治疗过程中需要定期询问患者的症状，包括糖皮质激素和盐皮质激素替代不足的症状，如纳差、乏力、头晕等，近期有无应激及肾上腺危象的发生，还需要询问有无替代过多的症状，如贪食、体重增加、无力等。监测血压、电解质、血糖、ACTH、17-OHP、睾酮、雄烯二酮、肾素浓度或肾素活性、血管紧张素 II、LH、FSH 等评价原发病控制情况，调整糖皮质激素和盐皮质激素的剂量。此外，还需要关注糖脂代谢、骨密度等糖皮质激素长期治疗的不良反应。

对于男性患者，超过 8 岁应定期监测睾丸内肾上腺残余瘤（TARTs）。TARTs 对 21-OHD 男性患者成年的生精功能有较大影响。

诊疗流程（图 1-1）

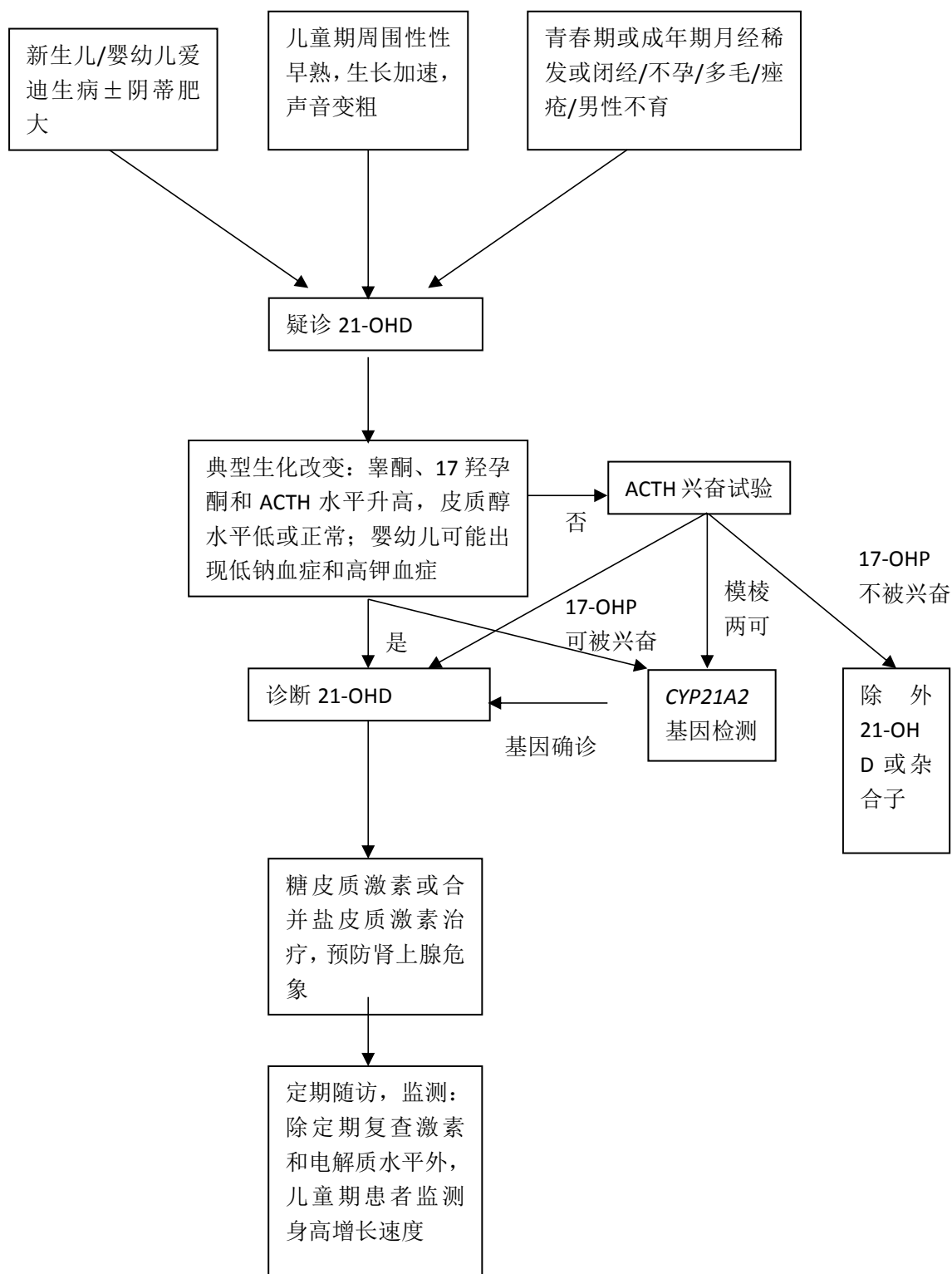


图 1-1 21-羟化酶缺乏症诊疗流程

参考文献

- [1] Speiser PW, Azziz R, Baskin LS, et al. Congenital adrenal hyperplasia due to steroid 21-hydroxylase deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. J Clin Endocrinol Metab, 2010, 95(9):4133-4160.
- [2] Fleming L, Van Riper M, Knafl K. Management of childhood congenital adrenal hyperplasia-an integrative review of the literature. J Pediatr Health Care, 2017, 31(5):560-577.
- [3] Anzo M, Adachi M, Onigata K, et al. Guidelines for diagnosis and treatment of 21-hydroxylase deficiency (2014 revision). Clin Pediatr Endocrinol, 2015, 24(3):77-105.
- [4] 戴好, 卢琳, 邢小平, 等. 中剂量地塞米松雄激素抑制试验在女性高雄激素血症中的诊断价值. 中华医学杂志, 2018, 98(26):2073-2077.
- [5] 中华医学会儿科学分会内分泌遗传代谢病学组. 先天性肾上腺皮质增生症21-羟化酶缺陷诊治共识. 中华儿科杂志, 2016, 54(8):569-576.

2.白化病

概述

白化病 (albinism) 又称眼皮肤白化病 (oculocutaneous albinism, OCA)、泛发性白化病、白斑病、先天性色素缺乏, 是一种常染色体隐性遗传性皮肤病。表现为皮肤、毛发、眼睛的部分或完全的色素缺失。本病有遗传异质性, 与黑素形成及转运相关的多种基因均可导致疾病表型的发生。

病因和流行病学

泛发性白化病分为 7 型: OCA1 型又分为两个亚型, OCA1A 和 OCA1B。两亚型在出生时不能区分, 二者均有 *TYR* (tyrosinase 酪氨酸酶) 基因的突变, 导致酪氨酸酶活性改变, 引起临床表型的发生, 但 OCA1A 酪氨酸酶活性完全缺失, 眼睛、皮肤完全缺乏黑色素。OCA1B 酪氨酸酶活性显著下降, 但没有缺失; OCA2 型由 *OCA2* 基因突变产生, 该基因编码黑素小体膜上的转运蛋白。此型随年龄增长色素增加, 故又称不完全性白化病; OCA3 型是位于 9 号染色体的酪氨酸相关蛋白 1 基因 (*TRP1*) 突变导致, 仅见于黑种人, 产生褐色色素, 故头发、皮肤为浅褐色或褐色; OCA4 突变基因为 *MATP* (*SLC45A2*), 编码影响黑素合成的转运蛋白; OCA5 突变基因定位区域为 4q24; OCA6 突变基因为 *SLC24A5*, 属于钾离子依赖的钠钙交换蛋白的一种; OCA7 突变基因为 *C10orf11*, 编码富含亮氨酸重复单位的蛋白, 影响黑素细胞的分化。眼白化病为 X 连锁遗传病, 定位基因为 *GPR143*, 产物 OA1 是一种 G 蛋白受体, 介导细胞间的物质运输和信号转导, 其功能障碍引起黑素小体生长失控, 诱发病变。人群中发病率为 5/10 万~10/10 万, 以有色人种居多, 非洲一些国家发病率可以达到 1:1400, 中国人群发病率约为 1:18 000。

临床表现

分为泛发性白化病和局限性白化病两种。泛发性白化病又分为 7 型。患者出生即有临床表现, 因全身皮肤色素缺乏, 皮肤毛细血管显露, 皮肤薄而柔软, 呈白色及红色, 并伴有不同程度的血管扩张。患者对紫外线高度敏感, 常出现日光

性皮炎、光化性唇炎、基底细胞癌及鳞状细胞癌等疾病。毛发呈纯白、银白、黄色、金色或茶色。眼睫毛及眉毛呈白色或淡黄色。视网膜、虹膜颜色减退，瞳孔颜色减退。白天畏光明显，夜视正常，同时还可以伴有其他视觉改变，如视野敏锐度下降、视网膜中央凹发育不良、视交叉处神经路径改变、眼球震颤。

OCA1A 是经典的酪氨酸酶阴性的 OCA。临床表现为出生时即为白色毛发、乳白色皮肤、灰蓝色眼睛。随年龄增长，皮肤仍呈白色，并出现无黑素的色素痣。但头发因为毛发角蛋白变性可呈现黄色。患者因对紫外线敏感，易发生皮肤肿瘤。OCA1A 的视觉敏感性严重下降，部分患者可致盲。OCA1B 包括黄色 OCA、极少色素 OCA、铂色 OCA 及温度敏感型 OCA。患者出生时很少或几乎无色素，但 10~20 岁后可出现毛发和皮肤的部分色素，有半透明的虹膜，日晒伤后无皮肤颜色加深。可以出现有黑素或无黑素的色素痣。温度敏感型 OCA1B 患者出生时有白色头发、皮肤和蓝色眼睛，青春期头发和腋毛白色，因异常酪氨酸酶对温度敏感，35℃ 以上失活，手臂体毛转为丹红褐色，下肢体毛变为暗褐色。

OCA2 符合经典酪氨酸酶阳性的眼皮肤白化，多出现于非洲人群，临床表型多样，毛发、皮肤和虹膜有轻度到中度色素减退，曝光部位可以出现色素痣和色素斑，色素斑面积可进行性增大，非裔人群中因 *P* 基因突变可以出现淡褐色皮肤表型，被称为“棕色 OCA”。

OCA3 分为淡红褐色及褐色，淡红褐色 OCA 表型包括红铜色皮肤、淡红黄色毛发、蓝色或棕色虹膜。红褐色 OCA 与 *TYP1* 基因突变有关。

OCA4 好发于日本人群，临床表现为广泛的色素减退及眼部异常，与 OCA2 类似。

OCA5 的临床表现包括金黄色头发、白色皮肤、眼球震颤、畏光、视网膜中央凹发育不良以及视敏度受损等。

OCA6 患者的临床表现为头发颜色浅，随年龄增长颜色逐渐加深，虹膜透明、畏光，视网膜中央凹发育不良，视敏度下降以及眼球震颤症状。OCA6 患者的皮肤表型异质性很大，毛发颜色变化也大，从白色到金黄直至深褐色。

OCA7 患者除色素减退以外，眼部症状明显，其中包括眼球震颤、虹膜透明、视敏度下降以及视神经交叉投射异常。部分白化病局限于眼部，又称眼白化病

(OA1)，为性联隐性遗传。女性多见，症状相对较轻，但眼部视网膜和虹膜黑素完全或部分缺失，出现眼球震颤及高度近视，视力敏锐度明显下降表现。组织病理可见表皮细胞黑素数目及形态正常。银染结果显示黑素缺乏。电镜黑素细胞无成熟黑素颗粒。该类患者临床表现皮肤外观正常，但组织学检测可见存在巨大的黑素体。

辅助检查

皮肤组织病理学检测可见表皮黑素减少，但黑素细胞数目正常。

可以采用国际标准视力表对患者进行视力检查、裂隙灯显微镜检查、眼底彩色照相及光学相干断层扫描检查。检查并记录矫正视力、视功能、眼底。

红外视频眼震仪（videonystagmography, VNG）可以对眼球震颤的振幅、震频、震强及波形进行较为精确地量化检测，并进行波形分析。

诊断

1.根据泛发性皮肤及毛发色素脱失，眼部色素脱失加上眼震颤的临床表现，易于诊断。但因为存在不同类型之间的临床表型重叠，故基因诊断可以增加诊断的准确性。

2.遗传咨询及产前诊断 产前诊断主要包括以下几种方式。

（1）通过胎儿头皮或皮肤毛囊活检电镜诊断：观察黑素细胞中有无成熟的黑素小体。

（2）通过胎儿镜直接观察诊断：方式为在孕 19～27 周，在 B 超引导下于羊水池最深处应用胎儿镜进入羊膜腔，观察胎儿头发颜色，进行白化病产前诊断。

（3）产前基因诊断：首先明确家系中基因突变，然后在孕 10～12 周通过绒毛穿刺，提取胎儿基因组 DNA 进行分析，从而达到产前诊断的目的。

鉴别诊断

白化病主要需与以下疾病进行鉴别。

1.白癜风 本病为后天发病的色素脱失斑。其周围皮肤色素加深，随病情变化，白斑形态可以增多、减少或消失。泛发性白癜风可能与眼皮肤白化混淆，但

根据其后天发病的病史，皮损面积逐渐扩大的疾病过程以及组织病理上白癜风表皮中缺乏黑素细胞等表现可以进行鉴别。

2.脱色性色素失禁 主要与染色体镶嵌有关。皮疹局限性累及躯干、四肢，表现为泼墨样色素减退斑，偏侧分布。病变局部可呈凹陷性萎缩或隆起。同时可以伴有中枢神经系统、眼、骨骼及肌肉的遗传。根据特征性的皮损形态可以与白化病进行鉴别。

3.斑驳病 本病是位于染色体 4q11-12 的 *KIT* 基因突变导致。白斑分布于躯干中部、四肢中部、前额中央及额中的头皮，伴有白色毛发。出生时即有白色额发为其特征性表现。皮疹多呈菱形，中间可见正常皮岛。组织病理学皮肤及毛囊中均无黑素细胞。根据皮疹分布、组织病理学表现及基因诊断的结果可以与白化病进行鉴别诊断。

4. Prader-Willi 综合征 本病属于复杂发育障碍性疾病。包括与 OCA2 表型类似的色素减退、饮食过量、肥胖、性腺发育不良、智力发育迟缓。父系 15q 基因缺失导致本病发生。通过是否有系统受累的症状可以与 OCA 进行鉴别。

5.Angelman 综合征 本病因 15q 染色体母系缺失导致。临床特征包括色素缺失、精神发育迟缓、小头、共济失调等。根据是否合并系统症状受累可以与 OCA 进行鉴别。

6.Hermansky-Pudlak 综合征 临床表现包括白化病的皮肤及眼症状，此外有出血倾向、间质纤维化、肉芽肿性结肠炎、肾衰竭及心肌病等系统受累症状。

7.Chediak-Higashi 综合征 临床表现包括 OCA 眼部及皮肤症状，系统受累症状包括血小板功能下降导致的出血倾向，神经系统功能障碍，免疫缺陷。

治疗

白化病通常不影响寿命，发育、智力水平、生育能力均正常，但光敏感会限制患者户外活动。治疗的目的是缓解疾病症状，提高生活质量，防止并发症的发生。白化病患者皮肤不会被晒黑，但很容易被晒伤，需要应用衣物遮蔽及外涂防晒霜，防止因为日光照射而产生病变。避免强烈日光照射，出门时应撑伞或戴黑色墨镜，以保护眼睛，减轻畏光。皮肤涂防晒霜，以防止皮肤过早光老化。视力及视野改变可以通过佩戴眼镜纠正。眼球震颤可以通过接触镜或通过外科手术矫

正，头部一些特殊的体位可以减轻眼震颤。斜视可以通过遮盖健侧眼睛进行纠正。
同时需定期进行全身皮肤检查，警惕皮肤肿瘤的发生。

诊疗流程（图 2-1）

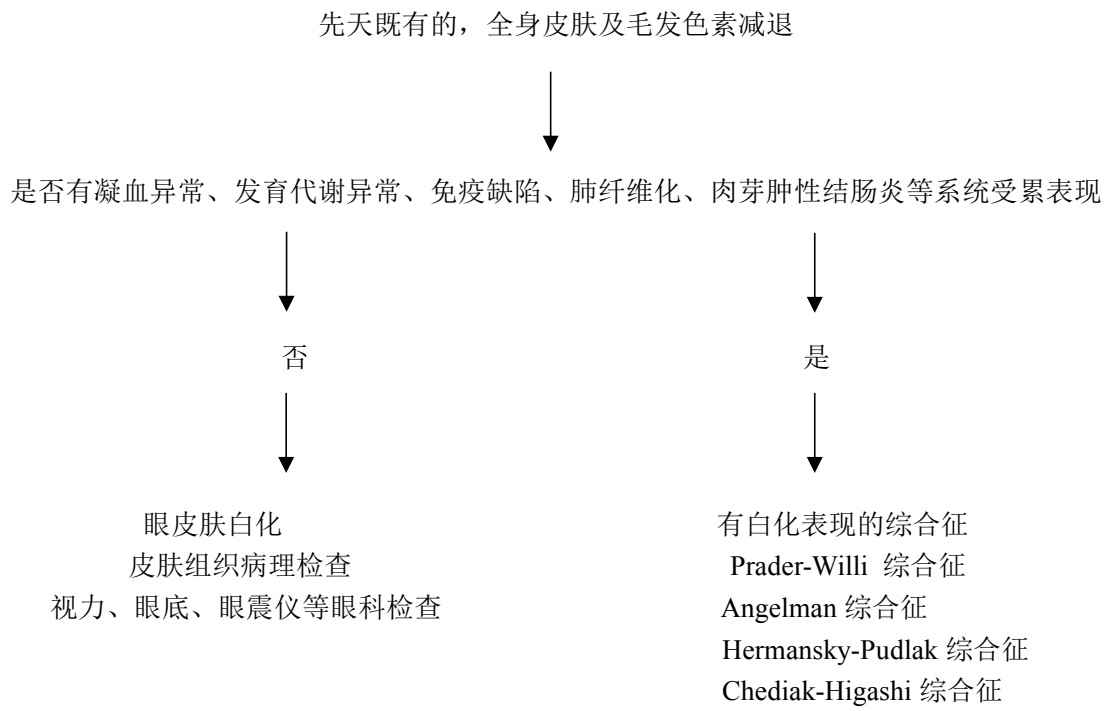


图 2-1 白化病诊疗流程

参考文献

[1] Montoliu L, Grønskov K, Wei AH, et al. Increasing the complexity: new genes and new types of albinism. *Pigment Cell Melanoma Res*,2014,27(1):11-18.

[2] Grønskov K, Ek J, Brøndum-Nielsen K. Oculocutaneous albinism. *Orphanet J Rare Dis*,2007,2:43.

[3] Rosenmann A, Bejarano-Achache I, Eli D, et al. Prenatal molecular diagnosis of oculocutaneous albinism (OCA) in a large cohort of Israeli families. *Prenat Diagn*, 2009,29(10):939-946.

[4] 龙燕 , 刘俊涛 . 白化病产前诊断的研究进展 . 实用妇产科杂志,2009,25(12):705-706.

3. 奥尔波特综合征

概述

奥尔波特综合征 Alport syndrome（本文后称 Alport 综合征）是一种遗传性胶原病，为编码IV型胶原蛋白 α -3 链、 α -4 链和 α -5 链的基因 *COL4A3*（n=3、4、5）突变导致的基底膜病变。最常累及肾脏，其次累及眼和耳。由于上述突变导致器官胶原结构异常，进而表现为遗传性肾小球疾病，包括血尿、蛋白尿及肾功能进行性下降，常伴有感音神经性听力损失和眼部异常。

病因和流行病学

由于缺乏大样本流行病学数据，发病率尚不清楚。美国报告的 Alport 综合征的基因频率为 1/10 000~1/5000。男性和女性的发病率及病情轻重与突变基因类型有关。X 连锁遗传者男女均可发病，但男性发病率高于女性，且病情较女性重。

Alport综合征病理机制的分子基础是编码IV型胶原蛋白的基因发生突变，使其 α -3链、 α -4链或 α -5链结构和功能异常，进而导致肾小球、眼及内耳基底膜的IV型胶原结构和功能损害而致病。常见的遗传方式依次为X连锁遗传（80%~85%）、常染色体隐性遗传（15%）和常染色体显性遗传（5%）。表现为X连锁遗传者几乎均为*COL4A5*基因突变。该基因位于X染色体q22片段，编码IV型胶原蛋白 α 5链（ α 5[IV]）。常染色体隐性遗传及显性遗传者为*COL4A3*或*COL4A4*基因突变，该基因位于2号染色体，编码IV型胶原蛋白 α 3及 α 4链。

突变基因和突变类型的不同决定其临床表现的差异。*COL4A5*基因缺失及严重的剪接错误会导致严重的肾脏损伤和早期听力损失；错义突变可能会造成青少年型听力损失、成人型伴或不伴有听力损失。*COL4A5*基因5'末端及邻近*COL4A6*基因5'末端缺失则可能出现食管和生殖器平滑肌瘤。*COL4A3*或*COL4A4*基因（染色体2）突变的纯合子或杂合子会表现为常染色体隐性的Alport综合征，杂合子突变则表现为良性家族性血尿的疾病（如家族性薄基底膜病TBMD）。

临床表现

Alport 综合征可于儿童期早期起病。典型的临床表现包括肾脏、眼部改变及听力受损。肾脏表现为血尿、蛋白尿和肾功能进行性恶化，其中血尿常为持续性镜下血尿，可在运动后或发热时出现肉眼血尿，更常见于青少年型。听力改变为感音神经性听力损失，并随病程逐渐加重，但需注意进展为 ESRD 的 X 染色体连锁遗传患者不一定会出现明显听力下降，因此不能将听力下降视为 Alport 综合征固有特征，否则容易造成漏诊。眼部异常表现为近视、青年环和白内障，但缺乏特异性。三种具有诊断意义的眼部改变包括：前圆锥形晶状体、后多形性角膜萎缩和视网膜斑（视网膜中心凹区域周围的白色或黄色颗粒）。我国男性患者听力受损发生率高于国外报道（68%比 55%），女性则低于国外报道（7%比 45%），眼异常发生率与国外报道相近。少数患者还可出现平滑肌瘤，可累及呼吸道、胃肠道及女性生殖道；偶有动脉瘤病变、面中部发育异常和精神发育迟滞的报道。

患者常有家族史。常染色体隐性遗传患者或 X 连锁遗传的男性患者病情进展较快，常于 16~35 岁进入终末期肾病；而常染色体显性遗传和 X 连锁遗传的女性患者多病程较为缓慢，肾功能衰竭出现较晚。在同一个患病家系中，所有男性成员发生肾功能衰竭的年龄相似，但不同家系中的男性成员发生肾功能衰竭的年龄可以不同。因此，可根据患病家系发生肾功能衰竭的年龄分为：青少年型（肾衰竭发生在青少年时期）与成人型（肾衰竭发生在成年以后）。其中青少年型肾外表现更为突出，男孩通常在繁衍后代前即死亡，致病基因常为新发突变；而成人型家系中的患者较年长，较少新发突变。

辅助检查

1.实验室检查 尿常规检查显示镜下血尿和蛋白尿。肾功能检查提示血肌酐逐渐升高最终达到终末期肾病水平。随肾功能恶化，还会伴发其他化验异常。如血常规检查提示正细胞正色素性贫血，代谢性酸中毒及电解质异常，低血钙、高血磷、血甲状旁腺素水平升高等。

2.电测听 早期表现为高频范围听力下降。随病程进展，听力下降范围逐渐扩大，甚至发展为全听域。双侧耳聋程度可不完全对称。

3.眼科检查 可发现视力下降、白内障，但具有诊断性的三类病变为：前圆

锥形晶状体、后多形性角膜萎缩和视网膜斑。

4.组织病理改变 ①肾脏活检：特征性改变需电子显微镜下观察到肾小球基底膜（GBM）广泛增厚、变薄以及致密层网篮状纵裂分层。光镜下无特征性的病理变化，但常可见到GBM染色不良、婴儿样肾小球和肾间质泡沫细胞，肾小球可出现局灶节段系膜损伤和毛细血管壁增厚，约30%肾小球可见球囊粘连。免疫荧光学检查也无特异性，有时可见系膜区及沿GBM节段或弥漫性颗粒状C3和IgM沉积，有时为全阴性。②皮肤活检：光镜没有特异性改变。但皮肤和肾脏组织的IV型胶原免疫染色可发现IV型胶原 α -3链、 α -4链和（或） α -5链缺失或异常分布。

5.基因检查 是诊断本病的金标准。可表现为COL4A3、COL4A4或COL4A5基因缺陷。

诊断

Alport 综合征诊断依靠临床表现、组织病理、家系分析及基因诊断。慢性肾炎综合征合并慢性肾功能不全的患者，如果有家族史，同时存在高频范围听力下降、前圆锥形晶状体、或后多形性角膜萎缩、或视网膜斑；病理检查发现肾脏GBM 出现广泛的增厚、变薄以及致密层纵裂分层的特征性改变，肾脏或皮肤组织IV型胶原免疫染色发现IV型胶原 α -3 链、 α -4 链和（或） α -5 链缺失或异常分布，则高度提示本病，确诊需要检测 COL4A3、COL4A4 或 COL4A5 基因缺陷。

鉴别诊断

1.需要与表现为血尿、蛋白尿及肾功能损害的慢性肾小球肾炎，尤其是 IgA 肾病和薄基底膜肾病鉴别。可通过家族史、听力检测、眼科检查、皮肤或肾脏活检进行鉴别。

2.如同时存在肾炎、感音性耳聋病史及家族史者，还需与 Epstein 综合征 /Fechtner 综合征进行鉴别，这两类疾病为 22 号染色体编码非肌肉肌球蛋白重链 9（MYH9）的基因突变所致，可通过基因诊断鉴别。

3.药物如氨基糖苷类抗生素可同时造成听力下降及肾功能异常，需仔细询问病史、用药史帮助鉴别。

治疗

Alport 综合征暂无根治疗法。目前治疗以支持和肾脏替代治疗为主。

1.非特异性药物干预 肾素-血管紧张素系统（RAAS）抑制剂，包括血管紧张素转化酶抑制剂、血管紧张素 II 受体拮抗剂和醛固酮受体拮抗剂等可以通过抑制 RAAS 活化、调整球管反馈，降低肾小球高滤过而减少蛋白尿，延缓肾小球硬化和疾病进展。但需要监测血钾和肾功能，警惕高钾血症和肾功能快速进展的副作用。此外，需对症处理肾功能不全所带来的并发症，如肾性高血压、钙磷代谢异常、肾性贫血和电解质、酸碱平衡紊乱。

2.肾脏替代治疗 对于进展到终末期肾病的患者需进行肾脏替代治疗，可选择血液透析、腹膜透析和肾脏移植。肾移植术后需警惕发生抗肾小球基底膜病，尤其是 *COL4A5* 基因突变患者更需关注。

3.耳鼻喉科处理 助听器有助于改善下降的听力，但不能完全纠正听力异常；耳鸣通常对任何治疗无效，助听器可通过扩大外周声音而减小耳鸣干扰。

4.眼科处理 视网膜病变通常不会影响视力，不需要治疗；圆锥晶状体或白内障造成的严重视力损害不能通过眼镜或隐形眼镜矫正；晶状体摘除及眼内晶体植入是行之有效的标准治疗。

5.患者管理 包括疾病多学科综合管理。建议在肾脏内科、耳鼻喉科及眼科规律随诊，定期评价患者慢性肾病并发症、听力及视力改变。避免肾毒性药物、耳毒性药物，避免长期暴露于高噪音环境。

6.遗传咨询 患者及基因携带者需要进行遗传咨询，必要时需要进行产前诊断。

诊疗流程（图 3-1）

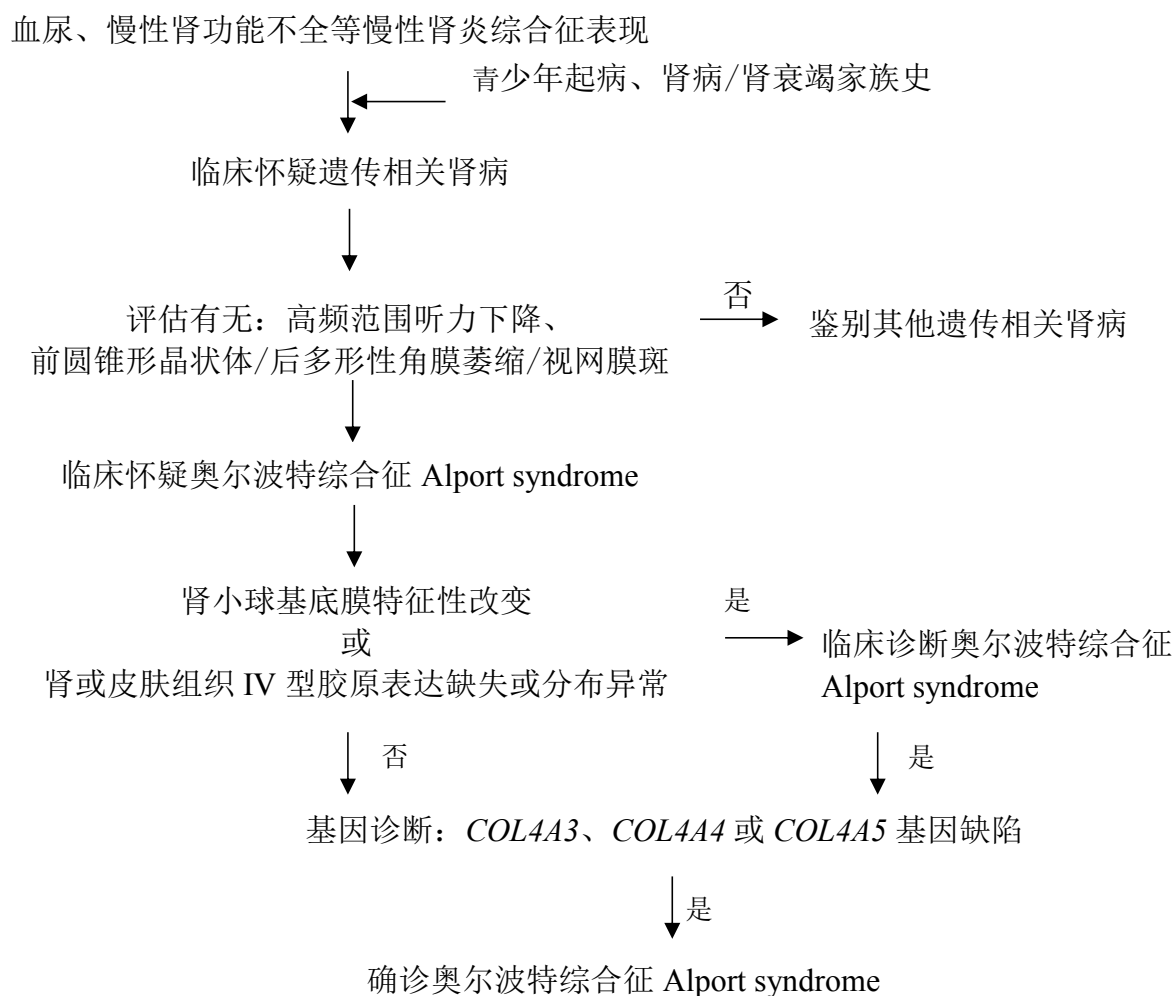


图 3-1 奥尔波特综合征诊疗流程

参考文献

- [1] 王海燕.肾脏病学.第2版.北京:人民卫生出版社,2012: 1777.
- [2] Maarten W. Toal, Glenn M. Chertow, Philip A.Marsden, et al. Brenner and Rector's The Kidney. 9th Edition. Philadelphia. Saunders , 2011:1237
- [3] Clifford E Kashtan, MD. Clinical manifestations, diagnosis, and treatment of Alport syndrome (hereditary nephritis). Up To Date. Up To Date Inc, 2018.
- [4] Savige J, Gregory M, Gross O, et al. Expert guidelines for the management of Alport syndrome and thin basement membrane nephropathy. J Am Soc

Nephrol,2013, 24(3):364-375.

[5] 王芳,丁洁,俞礼霞,等.中国 Alport 综合征临床特征.中国儿科杂志,2003,21(10):601-604.

[6] Zhang Y, Ding J. Renal, auricular, and ocular outcomes of Alport syndrome and their current management. *Pediatr Nephrol*,2018,33(8):1309-1316.

4.肌萎缩侧索硬化

概述

肌萎缩侧索硬化（amyotrophic lateral sclerosis, ALS）是一种病因未明、主要累及大脑皮质、脑干和脊髓运动神经元的神经系统变性疾病。其局限性分型包括进行性球麻痹（PBP），连枷臂、腿，进行性肌萎缩（PMA），原发性侧索硬化（PLS）。ALS 以进行性发展的骨骼肌萎缩、无力、肌束颤动、延髓麻痹和锥体束征为主要临床表现。一般中老年发病，生存期通常 3~5 年。

病因和流行病学

大约 90% 的 ALS 发病机制目前尚不明确。国内外学者普遍认为，ALS 的发病是基因与环境共同作用的结果。较为常见的 ALS 致病基因包括 *SOD1*, *TDP-43*，研究显示，由 *FUS*、*SOD1* 及 *OPTN3* 种基因的突变造成的患者不超过 2%，而 25.6%~30.6% 的家族性 ALS 患者有 *SOD1* 突变。其他可能的发病机制包括 RNA 加工异常、谷氨酸兴奋性毒性、细胞骨架排列紊乱、线粒体功能障碍、病毒感染、细胞凋亡、生长因子异常、炎症反应等。

欧洲及美国年发病率是 2/10 万~3/10 万，患病率为(3~5)/10 万。发病的高峰年龄为 50~75 岁，不随着年龄增加而增高。约 10% ALS 患者为家族性，余 90% 为散发性。ALS 中男女患病率比例为 (1.2~1.5):1。家族性 ALS 的平均发病年龄较散发性 ALS 发病年龄早。中国 ALS 的流行病学数据主要来自中国（中国香港地区），发病率约 0.6/10 万人，患病率约 3.1/10 万人。

临床表现

ALS 是一种上、下运动神经元同时受累的神经系统变性疾病。临床主要表现为球部、四肢、胸腹部肌肉进行性无力和萎缩。而眼球运动神经和括约肌功能一般并不受累，但在有些患者晚期也可能被累及。20%~50% 的患者可以表现有认知功能障碍，5%~15% 的患者甚至会发展为额颞叶痴呆。发病后平均 3~5 年因呼吸衰竭死亡，但 5%~10% 的患者可以存活 10 年以上。

辅助检查

通过详细的病史和体格检查，在脑干、颈、胸、腰骶 4 个区域中寻找上、下运动神经元共同受累的证据，是诊断 ALS 的基础。查体发现在同一区域，同时存在上、下运动神经元受累的体征是诊断 ALS 的要点。其中下运动神经元受累体征主要包括肌肉无力、萎缩和肌束颤动。通常检查舌肌、面肌、咽喉肌、颈肌、四肢不同肌群、背肌和胸腹肌。上运动神经元受累体征主要包括病理征阳性、腱反射亢进、肌张力增高、阵挛等。通常检查吸吮反射、咽反射、下颌反射、掌颌反射，有无强哭、强笑等假性延髓麻痹表现，四肢腱反射、肌张力、霍夫曼征、下肢病理征、腹壁反射等。临床查体是发现上运动神经元受累的主要方法，在出现萎缩、无力的区域，如果腱反射不低或活跃，即使没有病理征，也可以提示锥体束受损。

1.神经电生理检查当临床考虑为 ALS 时，需要进行神经电生理检查，以确认临床受累区域为下运动神经元病变，并发现在临床未受累区域也存在的下运动神经元病变，同时协助排除其他疾病。神经电生理检查可以看作是临床查体的延伸，应该由合格的肌电图医生或技师完成，并依据明确的标准进行判断。

（1）神经传导测定：神经传导测定主要用来诊断或排除周围神经疾病。运动和感觉神经传导测定应至少包括上、下肢各 2 条神经。

1）运动神经传导测定：远端运动潜伏期和神经传导速度通常正常，无运动神经部分传导阻滞或异常波形离散。随病情发展，复合肌肉动作电位波幅可以明显下降，传导速度也可以有轻微减慢。

2）感觉神经传导测定：一般正常。当存在嵌压性周围神经病或同时存在其他的周围神经病时，感觉神经传导可以异常。在进行下肢的感觉神经传导测定时，有些老年患者很难引出感觉神经动作电位，并不一定是异常。

3）F 波测定：通常正常。当肌肉明显萎缩时，相应神经可见 F 波出现率下降，而传导速度相对正常。

（2）同芯针肌电图检查：下运动神经元病变的判断主要通过同芯针肌电图检查。肌电图可以证实进行性失神经和慢性失神经的表现。

1）进行性失神经表现：主要包括纤颤电位、正锐波和束颤电位。当同时存在慢性失神经的表现时，束颤电位与纤颤电位、正锐波具有同等临床意义。

2) 慢性失神经的表现：运动单位电位的时限增宽、波幅增高，通常伴有多相波增多；大力收缩时运动单位募集相减少，发放频率升高，当同时存在上运动神经元受累的体征时，发放频率的测定会受到影响；大部分 ALS 可见发放不稳定、波形复杂的运动单位电位。

3) 诊断 ALS 时，肌电图必须存在慢性失神经的表现，但并不一定都有纤颤电位或正锐波。当肌电图检查提示进行性失神经和慢性失神经共存时，对于诊断 ALS 有更强的支持价值。如果所有测定区域均无进行性失神经表现，诊断 ALS 需慎重。

4) 肌电图诊断 ALS 时的检测范围：应对 4 个区域均进行肌电图测定。其中脑干区域可以测定一块肌肉，如胸锁乳突肌、舌肌、面肌或咬肌。胸段可在胸 6 水平以下的脊旁肌或腹直肌进行测定。对于颈段和腰骶段，应至少测定不同神经根和不同周围神经支配的两块肌肉。

5) 在 ALS 早期，肌电图检查时可以仅仅出现 1 个或 2 个区域的下运动神经元损害。此时对于临床怀疑 ALS 的患者，需要间隔 3 个月进行随访复查。

6) 肌电图出现 3 个或以上区域的下运动神经源性损害时，并非都是 ALS。电生理检查结果应该密切结合临床进行分析，不应孤立的对肌电图结果进行解释。

(3) 运动诱发电位：经颅磁刺激运动诱发电位检测有助于发现临床下的锥体束损伤，主要表现为中枢运动传导时间延长。

2. 神经影像学检查

(1) 脑或脊髓的影像学检查有助于 ALS 与其他疾病鉴别，排除结构性损害。例如颅底、脑干、脊髓或椎管结构性病变导致上和（或）下运动神经元受累时，相应部位的 MRI 检查可提供帮助。

(2) 某些常见疾病，如颈神经根脊髓病等，常与 ALS 合并存在，需要注意鉴别。

3. 基因检测自 20 世纪 90 年代以来，已发现 *SOD1*、*ANG*、*VAPB*、*VCP*、*SQSTM1*、*TARDBP*、*DCTN1*、*DAO*、*SETX*、*FUS*、*C9ORF72*、*ATXN2*、*OPTN*、*SCFD1*、*NEK1*、*C21ORF2* 等 20 多个基因突变。建议充分、详细询问 ALS 患者及其兄弟姐妹的病史以及患者父母、祖父母的详细病史和其兄弟姐妹的病史。

诊断

ALS 的早期临床表现多样，缺乏特异的生物学确诊指标。详细的病史、细致的查体和规范的肌电图检查对于早期诊断具有关键性的作用。影像学等其他辅助检查在鉴别诊断中具有一定价值。根据患者所出现症状、体征的解剖部位，可分为脑干、颈、胸和腰骶 4 个区域；根据临床和肌电图检查所证实的上、下运动神经元受累区域多少，可分为不同的 ALS 诊断级别（EI Escorial 标准修订版）（表 4-1）。

- 1.临床确诊 ALS 通过临床或电生理检查，证实在 4 个区域中至少有 3 个区域同时存在上、下运动神经元同时受累的证据。
- 2 临床拟诊 ALS 通过临床或电生理检查，证实在 4 个区域中至少有 2 个区域同时存在上、下运动神经元同时受累的证据。
- 3.实验室支持的拟诊 ALS1 个区域上、下运动神经元同时受累或仅有上运动神经元受累伴电生理检查提示至少 2 个区域的下运动神经元受累，影像和实验室检查排除其他疾病。
- 4.临床可能 ALS：通过临床或电生理检查，证实仅有 1 个区域存在上、下运动神经元同时受累的证据，或者在 2 个或以上区域仅有上运动神经元受累的证据。已经行影像学和实验室检查排除了其他疾病。

表 4-1ALS 诊断标准

核心标准：
1. 下运动神经元体征（包括肌电图有表现但在临床上未累及的肌肉）
2. 上运动神经元体征
3. 症状和体征逐渐进展
排除标准：
1. 感觉症状
2. 括约肌障碍
3. 视觉障碍
4. 自主神经功能

5. 基底神经节功能障碍

6. 阿尔茨海默型痴呆

7. 类 ALS 综合征（如解剖变异 / 压迫综合征，获得性酶缺陷，自身免疫性综合征，中毒，感染，内分泌异常等）

支持标准：

1. 在一个或多个区域肌束震颤

2. 肌电图示神经源性损害

3. 运动和感觉神经正常

4. 无传导阻滞

鉴别诊断

在 ALS 的诊断过程中，根据症状和体征的不同，需要与多种疾病进行鉴别，常见的有颈椎病、腰椎病、多灶性运动神经病、平山病、成人脊髓性肌萎缩、肯尼迪病、遗传性痉挛性截瘫等。

治疗

尽管 ALS 仍是一种无法治愈的疾病，但有许多方法可以改善患者的生活质量。早期诊断，早期治疗，尽可能地延长生存期。治疗上除了延缓病情发展和对症治疗的药物外，还包括营养管理、呼吸支持和综合治疗等。

1. 药物治疗

（1）利鲁唑：化学名为 2-氨基-6（三氟甲氧基）-苯并噻唑。其作用机制包括稳定电压门控钠通道的非激活状态、抑制突触前谷氨酸释放、激活突触后谷氨酸受体以促进谷氨酸的摄取等。该药是目前唯一证实可以在一定程度上延缓病情发展的药物，用法为 50mg，每日 2 次口服。常见不良反应为疲乏和恶心，个别患者可出现肝转氨酶升高，需注意监测。当患者已经使用有创呼吸机辅助呼吸时，不建议继续服用。

（2）其他药物：依达拉奉在部分国家被批准可以用于早期 ALS 患者的治疗，众多针对不同发病机制的临床试验也仍在进行。临床上也常使用多种维生素治

疗。另外，根据患者情况，可以选用不同的对症治疗药物以改善抑郁、焦虑、失眠、流涎、肢体痉挛、疼痛等症状。

2.营养管理

(1) 能够正常进食时应采用均衡饮食；吞咽困难时宜采用高蛋白、高热量饮食以保证营养摄入。进食软食、半流食，少食多餐。

(2) 当患者吞咽明显困难、体重下降、脱水或存在呛咳误吸风险时，应尽快行经皮内镜胃造瘘术（percutaneous endoscopic gastrostomy, PEG）。对于拒绝或无法行 PEG 者，可采用鼻胃管进食。

3.呼吸支持当 ALS 患者出现呼吸肌无力时，需要尽早考虑治疗的方法，与患者和家属就无创通气、有创通气以及后期的处理达成共识。在使用有创呼吸机辅助呼吸前，建议定期检查肺功能。

4.综合治疗 ALS 患者治疗过程中，应注重多学科协作，涉及神经科、呼吸内科、消化内科、心理科、康复科、营养科等，护理人员在其中也发挥着重要作用。

诊疗流程（图 4-1）

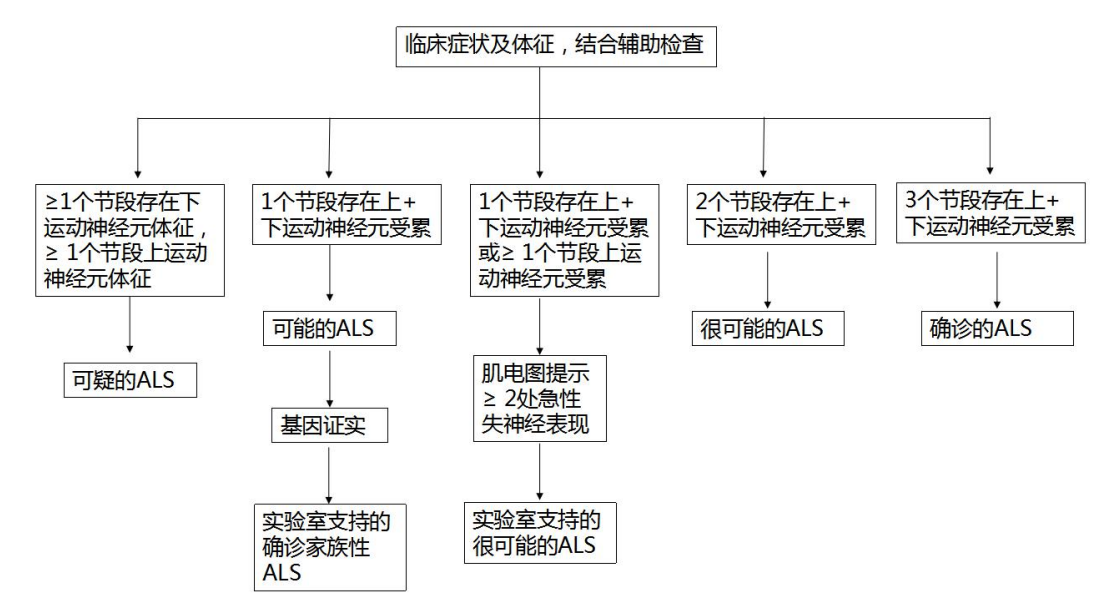


图 4-1 肌萎缩侧索硬化（ALS）诊疗流程

根据 EI Escorial 标准修订版

参考文献

- [1] Brown RH, Al-Chalabi A. Amyotrophic Lateral Sclerosis. N Engl J Med, 2017, 377(2):162-172.
- [2] Brooks BR, Miller RG, Swash M, et al. For the World Federation of Neurology Research Committee on Motor Neuron Disease. El Escorial revisited: revised criteria for the diagnosis of amyotrophic lateral sclerosis. Amyotrophic Lateral Sclerosis, 2000, 1:293-300.
- [3] Ludolph A, Drory V, Hardiman O, et al. A revision of the El Escorial criteria-2015. Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener, 2015, 16(5-6):291-292.
- [4] 中华医学会神经病学分会. 肌萎缩侧索硬化的诊断标准. 中华神经科杂志, 2001, 34:190.

5.天使综合征

概述

Angelman 氏症候群（天使综合征）（Angelman syndrome, AS）是一种由于母源 15q11-13 染色体区域的 *UBE3A* 基因表达异常或功能缺陷引发的神经发育障碍性疾病。主要表现为精神发育迟滞或智力低下，语言、运动或平衡发育障碍，快乐行为（如频繁发笑、微笑或兴奋），小头畸形，癫痫等。

病因和流行病学

母源 *UBE3A* 基因的表达或功能缺陷导致 AS。已明确的分子遗传机制有 4 种：母源 15q11-13 缺失、父源 15 号染色体存在单亲二体（Uniparental disomy, UPD）、母源 15q11.2-q13 印记缺陷（imprinting defect, ID）和母源 *UBE3A* 基因发生致病突变。四种分子机制都导致了母源 *UBE3A* 基因的功能丧失。其中母源 15q11~13 缺失最常见，多数约长 5~7 Mb。

UBE3A 基因编码的泛素蛋白连接酶 E3A 参与了泛素化途径，对特定蛋白进行降解。在人类胎儿脑组织和成人额叶皮质中，*UBE3A* 基因主要表现为母源表达，父源因甲基化不表达。正常情况下，神经系统由功能性泛素-蛋白酶体系统进行平衡或维持，当 *UBE3A* 失功能时则可能影响该系统，引起患者黑质、纹状体、海马及小脑浦肯野细胞蛋白泛素化异常。另外，泛素-蛋白酶体系统对细胞功能也至关重要，包括信号转导、细胞周期进程、DNA 修复和转录调节。然而，该疾病导致泛素化异常的具体病理生理机制尚不完全清楚。

AS 在欧美人群患病率为 1/24 000~1/12 000。我国多为散发报道，尚无相关流行病学调查报告。

临床表现

患者在新生儿期常无异常表现。首发症状是 6 月龄左右出现发育迟滞表现，但典型临床表现多在 1 岁后出现，临床确定诊断往往需要数年时间。按照临床表现出现频率不同分为：均出现的表现（100% 患者）、经常性表现（80% 以上患者）、相关性表现（20%~80% 患者）3 类。

1.均出现的表现 正常孕产史和出生头围；无出生缺陷和生化指标异常；颅脑 MRI/CT 除轻微皮质萎缩、髓鞘发育不良外，多无结构异常；运动里程碑落后而无倒退；6~12 个月出现严重发育迟缓；语言障碍显示为无或极少量词汇，重复性语言和非语言交往能力强于表达性语言能力；运动或平衡障碍常表现为共济失调以及四肢震颤；异常的行为特征表现为频繁大笑或微笑、明显的兴奋动作或快乐举止、常伴拍手或多动。

2.经常性表现 头围增长落后，随访至 2 岁仍表现为小头畸形；3 岁前常出现癫痫；异常脑电图：特征性高波幅棘-慢波。

3.相关性表现 枕部扁平；喜吐舌；吸吮或吞咽障碍；婴儿期喂养困难；肌张力低；巨大下颌；牙间隙宽；频繁流涎；过度咀嚼动作；斜视；皮肤色素减退，与家人相比头发和眼睛颜色浅（仅见于缺失型）；下肢腱反射亢进；上举或弯曲上肢，尤其是行走时；步基宽；对热敏感性高；异常睡眠-觉醒周期、睡眠少；迷恋水、纸、塑料；进食相关行为异常；肥胖（多见于年长、非缺失型患者）；脊柱侧凸；便秘。

辅助检查

1.遗传学检查 遗传学检查为该病确诊手段。具体包括 DNA 甲基化分析，这类方法包括甲基化多重连接依赖式探针扩增技术（MS-MLPA）、甲基化 PCR（MS-PCR）等；*UBE3A* 基因序列分析；SNP-array 芯片分析可以检测 15 号染色体的微缺失和 UPD。

2.脑电图 AS 具有相对特征性的 EEG 异常，常能在临床症状明显前及基因诊断前提示本病，从而有助于早期诊断。目前比较公认的 AS 特征性异常 EEG 包括 3 种图形：① δ 图形；② θ 图形；③后头部棘慢波图形。

诊断

符合 AS 临床诊断标准共识和（或）分子遗传学检测结果表明母源 *UBE3A* 等位基因存在表达或功能缺陷时，即可给予诊断。

AS 临床诊断共识标准包括均出现表现（几乎全部患者均出现的表现）、经常性表现（超过 80% 患者出现的表现）以及相关性表现（少于 80% 患者出现的表

现)。均出现的表现包括发育迟滞、语言障碍、运动或平衡障碍，通常是步态障碍和（或）肢体颤动、行为独特包括频繁大笑/微笑；明显的快乐举止、易兴奋性，往往伴有手颤和运动过度行为等。经常性表现包括头围发育延迟、癫痫发作以及特征性异常脑电图（高波幅棘-慢波等）。相关性表现包括平枕/枕骨凹陷、下颌突出、宽嘴、齿缝稀疏、频繁流口水、过多的嘴部动作、肤色及发色浅淡、运动时屈曲手臂、睡眠障碍等。

不同发病机制患者在诊断过程中采取的诊断手段不同。遗传学检测首先选择的是 DNA 甲基化分析，这类方法包括甲基化多重连接依赖式探针扩增技术（MS-MLPA）、甲基化 PCR（MS-PCR）等，可诊断母源 15q11.2-q13 缺失、父源单亲二体（UPD）或印记缺陷（ID）所致的天使综合征，上述方法可诊断 80% 左右的患者。如果 DNA 甲基化分析结果正常，则可以考虑进行 *UBE3A* 基因序列分析，该方法可使大约 10% 的患者得到确诊。另外，仍有约 10% 患者由于尚未明确的致病机制而无法从分子遗传学确诊，只能依据典型表现做出临床诊断。SNP-array 芯片分析可以检测 15 号染色体的微缺失和 UPD，但无法从技术上区别天使综合征和普拉德-威利综合征，需结合临床进行诊断，或采用 MS-MLPA 方法进行验证。

鉴别诊断

AS 患者通常存在非特异性精神运动发育迟滞和（或）癫痫，因此鉴别诊断往往具有非特异性。包括脑瘫、非进展性脑病或线粒体脑肌病等，但天使综合征的肢体抖动和不稳定是其与上述疾病的鉴别点。

目前认为，AS 需要与如下疾病进行鉴别诊断：

1. Mowat-Wilson 综合征 可表现为喜怒无常、癫痫发作、下颌突出、耳垂突出、言语减退、小脑、便秘，有时还可表现为先天性巨结肠。先天性心脏缺损或腭膈发育不全也可能发生。Mowat-Wilson 综合征通常是由 *ZEB2* 基因新发突变导致。

2. Pitt-Hopkins 综合征 该病特征是智力障碍、宽嘴和独特的面部特征，以及间歇性过度通气伴呼吸暂停。小头畸形、癫痫发作、共济失调步态和快乐个性等表现与 AS 有重叠。3 岁后患者可有特征性的日间过度换气。该病致病基因为

TCF4。

3.Christianson 综合征 该病临床特征包括明显快乐的性格、严重的认知延迟、共济失调、小头畸形和癫痫障碍。患者身材瘦小，10 岁后可能无法行走，部分患者可能有小脑和脑干萎缩。尽管两者均存在癫痫发作，但脑电图特点有不同表现：AS 有特征性的高波幅棘-慢波（1.5~3Hz）特点，而 Christianson 综合征具有快（10~14Hz）的背景节律。Christianson 综合征是由 *SLC9A6* 基因突变引起的。

4.Rett综合征 典型表现为出生后早期智力运动发育正常，6~18个月出现认知及运动功能的倒退，语言及社会交往能力下降，头围增长缓慢，丧失已获得的手的精细功能，出现手的刻板动作。出现惊厥、小头畸形和严重言语障碍的女性 AS 患者需注意与 Rett 综合征鉴别。Rett 综合征的女性患者通常不容易快乐，而患有 AS 的女性患者则缺乏神经退行性病程和频繁的无目的性的手的动作。在年龄较大女性患者中进行两者的鉴别诊断时存在一定困难，需依靠遗传学检测进行确诊。Rett 综合征是由 *MECP2* 基因突变引起的 X 连锁隐性遗传病。

以喂养困难和肌张力低下为主要表现的 AS 患者需注意与普拉德-威利综合征鉴别。此外，其他疾病，如 2q23.1 微缺失、22q13.3 缺失综合征、男性 *MECP2* 重复、腺苷酸琥珀酸裂解酶缺乏症、与低甲硫氨酸和高同型半胱氨酸血症相关的亚甲基四氢叶酸还原酶（*MTHFR*）缺乏症、先天性糖基化障碍、Kleefstra 综合征、*HERC2* 相关的认知障碍、*WAC* 相关的智力障碍等亦需酌情鉴别。

治疗

该病迄今尚无特效治疗。主要工作在于诊断后健康管理。目前主要是针对临床表现进行积极地对症及支持治疗，有助于提高 AS 患儿的生活质量。

当新生儿出现喂养困难时，需要采用特殊奶嘴和其他方法管理患儿吮吸能力弱或不协调的情况；使用抗癫痫药物控制癫痫发作，目前暂无推荐药物；对于出现社会破坏性或自我伤害等不良行为的患儿，建议采用行为疗法进行干预；应在适当的时候尽早使用辅助沟通工具，如图片卡或交流板，以改善患儿言语障碍的情况；利用胸腰椎夹板和（或）手术干预来治疗脊柱侧凸症状。

有一些基因治疗正在积极开展中，比如利用端粒酶抑制剂或反义寡核苷酸激

活甲基化沉默的父源 *UBE3A* 等位基因,以期达到增加父源 *UBE3A* 等位基因的表
达、补充母源 *UBE3A* 等位基因缺陷、最终治疗疾病的目的。

诊疗流程（图 5-1）

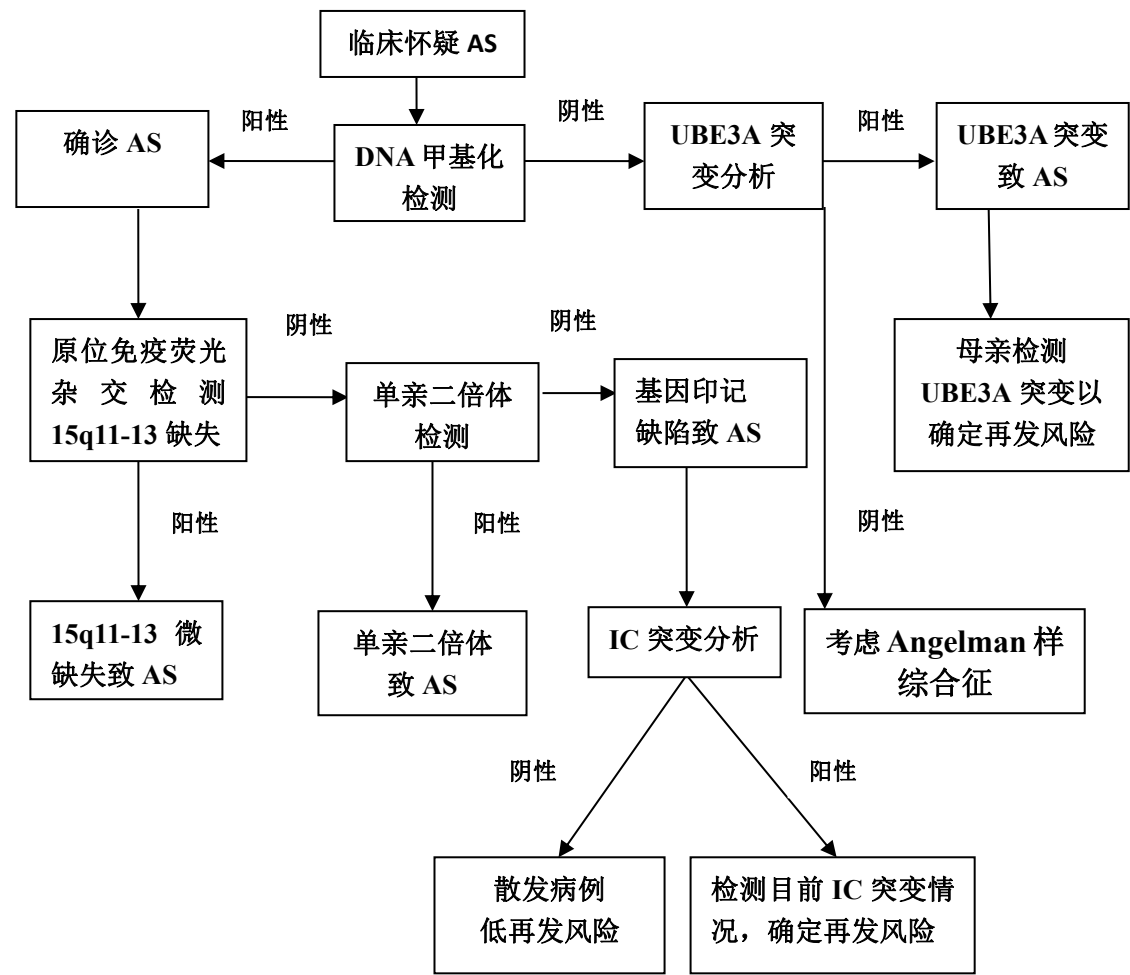


图 5-1 Angelman 氏症候群（AS）分子诊疗流程图

缩写：AS.Angelman 氏症候群（天使综合征）；IC.印记中心

参考文献

[1] Jiang Y, Lev-Lehman E, Bressler J, et al. Genetics of Angelman syndrome. Am J Hum Genet, 1999, 65: 1-6.

- [2] Clayton-Smith J, Pembrey ME. Angelman syndrome. *J Med Genet*, 1992,29:412-415.
- [3] Dagli A, Buiting K, Williams CA. Molecular and clinical aspects of Angelman syndrome. *Mol Syndromol*,2012,2(3-5):100-112.
- [4] Williams CA, Beaudet al, Clayton-Smith J, et al. Angelman syndrome 2005: updated consensus for diagnostic criteria. *Am J Med Genet A*,2006,140(5):413-418.
- [5] Bai JL, Qu YJ, Jin YW, et al. Molecular and clinical characterization of Angelman syndrome in Chinese patients. *Clin Genet*,2014,85(3):273-277.
- [6] <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1144/>

6.精氨酸酶缺乏症

概述

精氨酸酶缺乏症（arginase deficiency）是由于精氨酸酶 1（arginase 1, AI）缺陷而引起的尿素循环代谢障碍性疾病。以高精氨酸血症为主要临床表现，为常染色体隐性遗传病。

病因和流行病学

精氨酸酶 1 是尿素循环中最后一步发挥作用的水解酶，将精氨酸水解为鸟氨酸和尿素。编码精氨酸酶 1 的 *ARG1* 基因突变是导致精氨酸酶缺乏症的病因。

ARG1 基因长约 11.1kb，包含 8 个外显子，编码含 322 个氨基酸蛋白，主要在肝脏及红细胞中表达。基因突变后形成的精氨酸酶 1 不能将精氨酸水解为鸟氨酸和尿素，导致尿素循环中断，氨不能形成尿素排出体外，高氨血症导致肝脏损害和脑病。与其他尿素循环障碍疾病相比，精氨酸血症患者中高氨血症程度相对较轻，原因可能与精氨酸酶 1 的同分异构体精氨酸酶 2 的代偿作用有关。精氨酸及其代谢产物可能在本病的神经系统损害中起着重要的作用。

精氨酸在中枢神经系统中是合成瓜氨酸的底物。该反应由一氧化氮合酶催化，在生成瓜氨酸的同时会产生一氧化氮，该反应正常情况下与精氨酸酶作用相互抑制，在精氨酸酶缺乏的情况下，一氧化氮生成增多，造成对细胞的损伤。另一方面，精氨酸可通过转氨基、脱羧基、乙酰化等作用生成一系列胍基化合物，如高精氨酸、N-乙酰精氨酸、 α -酮基- δ -胍戊酸等。已发现胍基化合物在患者血清、脑脊液等处水平升高， α -酮基- δ -胍戊酸等可抑制神经递质 γ -氨基丁胺的作用，有促进惊厥发生的作用，一些胍基化合物可抑制转酮醇酶的活性，从而导致脱髓鞘改变，表现为上运动神经元体征。

精氨酸酶缺乏症在美国的新生儿发病率为 1/1000 000~1/300 000。日本的发病率约为 1/350 000。我国尚无相关流行病学调查报告。

临床表现

精氨酸酶缺乏症典型的临床表现为进行性痉挛性瘫痪、认知能力的退化、身材矮小。它与其他类型的尿素循环障碍临床表现不同，高氨血症较为少见或表现往往比较轻微，新生儿期发病的病例少见报道。婴儿很少出现严重的高氨血症或高氨血症昏迷，但也会因高蛋白饮食或感染或禁食等应激状态导致严重的高氨血症，从而出现烦躁不安、嗜睡、拒绝进食、呼吸困难、运动障碍、呕吐甚至昏迷等症状。幼儿出现恶心、呕吐、吞咽困难、动作笨拙、易跌倒等症状。如未经及时诊断和治疗，症状则进行性加重，出现痉挛性瘫痪、昏迷、惊厥、精神和生长发育迟滞等症状。超过一半的患儿有癫痫发作，可不伴有高氨血症。大部分表现为强直阵挛发作，但也可表现为单纯局灶性癫痫、复杂局灶性癫痫、全身性强直、失神发作，甚至癫痫持续状态。

该病神经系统外的表现罕见，主要影响肝脏。肝脏损伤可表现为轻度的肝细胞损伤，甚至凝血功能异常、急性肝衰竭。肝内胆汁淤积导致新生儿期黄疸、肝大、肝纤维化。脊柱的畸形，比如侧弯和前弯，可能与肌肉的痉挛状态有关。

辅助检查

1.常规检查 血生化主要以转氨酶升高为主要表现，凝血功能显示凝血时间延长，血氨多数为轻度至中度升高，急性高氨血症少见。

2.血氨基酸筛查 精氨酸水平明显升高，一般升高正常高限的3倍以上高度提示为本病。

3.尿液有机酸筛查 可检测到乳清酸水平升高。

4.脑脊液氨基酸检测 精氨酸水平升高。

5.酶活性检测 红细胞内精氨酸酶活性明显降低，多数小于正常人1%。

6.基因检测 该病的致病基因为 *ARG1*，突变包括错义突变、缺失、插入以及剪切突变，其中最主要为错义突变。

7.脑电图检查 约50%以上患儿脑电图提示背景活动的减慢以及癫痫样波的活动，但非特异性改变。

8.头颅MRI 亦无特异性改变，部分可表现为大脑皮质、小脑萎缩，弥漫性脑水肿，局部缺血坏死等。

9.肝脏组织病理学 肝细胞肿大、肝纤维化、肝细胞脂肪变性、肝细胞内糖原累积。

诊断

根据患者的症状，如身材矮小、四肢进行性痉挛性瘫痪、认知功能落后或高氨血症表现（呕吐、嗜睡），可怀疑本病。血氨是检测精氨酸酶缺乏症等尿素循环障碍的关键线索。精氨酸升高，其中精氨酸水平高于正常 3 倍以上可提示本病。精氨酸与鸟氨酸比值可作为诊断精氨酸缺乏症的重要依据，比值大于 0.8，提示精氨酸酶缺乏症。精氨酸酶活性测定是诊断精氨酸酶缺乏症的重要依据。而红细胞精氨酸酶测试和 *ARG1* 基因分子检测是本病诊断的金标准。

鉴别诊断

需要鉴别诊断的疾病包括可引起高氨血症的其他尿素循环障碍性疾病、痉挛性脑瘫、瑞氏综合征（*reye syndrome*）。与其他尿素循环障碍疾病相比，高精氨酸血症发病年龄相对较晚，临床症状相对较轻，急性高氨血症少见。

治疗

精氨酸血症是尿素循环中治疗效果较差的一种类型，和其他引起高氨血症的尿素代谢障碍疾病一样，降低血氨浓度，避免精氨酸摄入是治疗的关键。

主要措施包括：

1.饮食疗法 饮食疗法是治疗的关键。对精氨酸血症的患儿，应限制蛋白质摄入，以糖类和脂肪为主，给予低精氨酸饮食，从而减少氮的摄入和分解代谢。但也注意适当补充不含精氨酸富含支链氨基酸的特殊氨基酸粉和天然蛋白。氨基酸粉一般为 0.7g/(kg•d)。蛋白质的推荐摄入量：1~3 个月为 1.25~2.20g/(kg•d)；3~6 个月为 1.15~2.20g/(kg•d)；6~12 个月量为 0.9~1.6g/(kg•d)；1~4 岁为 8~12g/d。通过饮食疗法，血精氨酸水平维持在正常水平，减缓和阻止疾病发展，改善患儿的神经系统症状如痉挛状态、行为语言能力等。

2.高氨血症 急性高氨血症较为少见。一般由禁食、感染、蛋白质负荷、手术或应激等因素引起。一旦出现，应积极治疗，采取禁蛋白质、高热量饮食的持

续补充，促进氮的排泄等措施。如上述措施无效，可采用血液透析治疗，迅速降低血氨浓度。

3.增加氨的旁路代谢 患儿血氨较高时，可应用氮清除剂（苯甲酸钠和苯丁酸钠），使得内源性氮以马尿酸和苯乙酰谷氨酰胺的形式从尿中排出，从而促进氨排泄。苯甲酸钠一般为 250mg/（kg•d），苯乙酸钠 500mg/（kg•d），血氨水平应控制在 60 μmol/L 以下。

4.对症治疗 给予抗癫痫药物控制抽搐，物理治疗帮助肢体功能恢复。

5.其他 肝移植、干细胞移植、基因疗法等尚处在研究阶段。

诊疗流程（图 6-1）

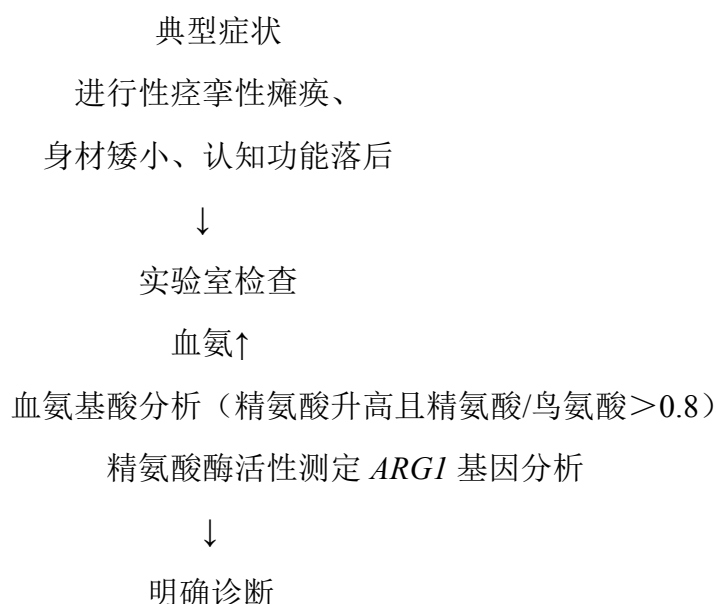


图 6-1 精氨酸酶缺乏症诊疗流程

参考文献

- [1]<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1159/>
- [2]<https://rarediseases.info.nih.gov/diseases/5840/arginase-deficiency#diseaseOverviewSection>
- [3]<https://rarediseases.org/rare-diseases/arginase-deficiency/> Arginase Deficiency
- [4] 顾学范. 临床遗传代谢. 北京: 人民卫生出版社, 2015:93-95.
- [5] Sin YY, Baron G, Schulze A, et al. Arginase-1 deficiency. J Mol Med, 2015, 93(12):1287-1296.

7. 窒息性胸腔失养症（热纳综合征）

概述

窒息性胸腔失养症 (asphyxiating thoracic dystrophy), 又称热纳综合征 (Jeune syndrome, JS), 是一种罕见的常染色体隐性遗传病。主要表现为骨骼发育不良伴多器官受累。主要临床特征为小而狭窄的胸腔、短肋骨、四肢短小、骨盆形状异常, 伴因胸腔受限导致的肺发育不良及不同程度的呼吸困难, 也可发生肾、肝、胰腺和视网膜异常。

病因和流行病学

JS 被认为是一种遗传异质性疾病, 多数病例的致病原因不明。已明确致病基因的 JS 病例属于常染色体隐性遗传性疾病, 目前已发现至少 10 种 JS 致病基因, 包括 *CEP120*、*CSPP1*、*DYNC2H1*、*IFT80*、*IFT140*、*IFT172*、*TTC21B*、*WDR34*、*WDR35*、*WDR60*, 其中 *DYNC2H1* 基因突变可占 50%。这些基因在哺乳动物体内初级纤毛的结构和功能的表达中起重要作用。

纤毛是广泛分布于细胞表面的微小指状突起, 能感知细胞外机械和化学信号变化并协助其传导至细胞内部从而引起细胞应答, 在许多不同的化学信号传导途径中发挥核心作用。纤毛双向转运功能的物质基础为纤毛内转运蛋白 (intraflagellar transport, IFT)。致病基因突变可引起 IFT 缺陷, 破坏纤毛的正常组装或功能, 造成信号传导异常。其中 Sonic Hedgehog 途径对软骨和骨骼的细胞增殖和分化至关重要, 其异常可能是导致此病骨骼异常的基础。其他组织中的纤毛异常, 例如肾脏、肝脏和视网膜, 引起该病的其他临床表现。

在活产婴儿中, JS 的发病率在 1/130 000~1/100 000。1955 年由 Jeune 首次报道该疾病。目前已经报道的病例约有 126 例。中国尚未见到 JS 发病率的报道。

临床表现

1. 骨骼异常表现 JS 的严重程度和相关并发症的类型存在差异。所有 JS 病例均存在胸腔狭窄, 胸廓可呈钟形或长而窄, 呼吸窘迫通常由小而僵硬的胸腔引

起。根据胸廓类型和潜在的肺发育不良的程度，呼吸功能不全严重程度不同，发病年龄不同。呼吸功能不全严重程度与 JS 诊断年龄呈负相关。存在严重的限制性胸廓和钟形胸廓的婴儿中更多见急性呼吸系统疾病，在新生儿早期可出现严重和致命的呼吸衰竭。在胸腔长而窄的婴儿中，更多表现为轻度呼吸系统受累，最终可逐渐发展为慢性限制性肺病伴反复呼吸道感染。肋骨短小、畸形引起肋间肌无力、呼吸受限，进而出现呼吸衰竭。多数患儿于 2 岁内死亡，其中约有半数患儿于生后 6 个月内死亡。JS 患者其他骨骼异常包括肋骨短、四肢短小、骨盆形状异常、短指、多指（趾）畸形等。约有 60% 患者伴有近端颈椎狭窄。

2. 其他脏器受累表现 约 40% 的 JS 患者会出现肾脏病变。患者肾脏病变的最早表现是尿液浓缩功能受损，其他表现包括多尿、蛋白尿、血尿素氮和肌酐升高以及高血压。肾功能衰竭是 JS 患者在 3~10 岁死亡的主要原因。约 30% 的病例出现肝脏受累，表现为肝肿大、转氨酶升高、胆汁淤积、肝硬化和门静脉高压。JS 偶与眼睛发育异常相关，包括视神经发育不全、视网膜营养不良、视网膜色素异常、眼球震颤、近视和进行性视力障碍。亦有少数报道提示 JS 患者也可出现神经系统异常如发育落后、肌张力低下、中枢神经系统 MRI 异常等。

辅助检查

1. 实验室检查 一般实验室化验指标无特异性。肾脏受累患者可有低比重尿、蛋白尿、血尿素氮及血肌酐升高；肝脏受累患者可有肝功能异常、结合胆红素升高等。呼吸衰竭病人可有代谢性指标异常。

2. 病理检查 肾脏病理可表现为肾小管萎缩、囊样扩张，弥漫性间质纤维化，肾小球硬化等。肝脏病理可表现为门静脉周围胆管增生、胆道结构异常、不同程度的肝纤维化和多囊性改变等。

3. 影像学

（1）狭长胸廓：胸廓小呈“钟形”或“桶形”，心脏相对大，锁骨上移并高于第一肋骨，肋骨短，胸廓横断面呈“三叶样”，心脏位于“前叶”内。

（2）骨盆发育不良：髌臼内缘和外缘可有骨刺样突出，髌臼中部亦有骨性突出，使整个髌臼呈三叉样改变，这种形态具有特征性。骨盆畸形随年龄增长可以逐渐减轻。股骨头过早成熟。

(3) 四肢短：四肢长骨不成比例短小，近端长骨更明显，干骺端增宽，骨干中部变细，此在婴儿期更明显。掌指骨短，以中、远端指骨更明显。指骨近端的锥形骨骺为该病的典型表现，在儿童期更明显。偶见多指、掌骨融合及骨骺发育不良等畸形。

诊断

1.胎儿 产前超声检查出现特征性体征和症状，如股骨长与头围比值小于平均值 3 个标准差以上、NT 值增加、肺发育不良、狭窄胸腔及胎儿呼吸动度减少可能提示胎儿患有 JS。三维超声还可发现肋骨短小。

2.出生后 JS 的诊断 临床诊断主要基于临床症状、体格检查及 X 线的辅助检查，部分患者可以达到基因确诊。体格检查如发现存在胸腔狭小、躯干正常而四肢短小、指（趾）短，身长和胸围小于 50 百分位则提示 JS 可能性。患儿表现出不同程度呼吸困难、口唇青紫、喂养困难、生长发育落后等。典型 X 线表现为严重的肋骨短小、轻度肢体短小、椎体正常、髌骨发育不良和三叉戟形髌臼等。

鉴别诊断

JS 的诊断需与软骨发育不全、Ellis-van Creveld 发育不良和短肋骨多指综合征Ⅲ型和Ⅳ型相鉴别。

1.软骨发育不全 软骨发育不全是最常见的非致死性、先天性骨骼发育不良性矮小症，绝大部分由 *FGFR3* 基因突变所致。与 JS 相似的特征包括近端四肢短小，胸腔较长；儿童的胸廓长度和横向直径在正常年龄范围内，而前后径较低。与 JS 不同，软骨发育不全还具有前额突出和面中部发育不全的特征。

2.Ellis-van Creveld 发育不良 EVC 与 JS 非常相似，可能导致误诊。与 JS 不同，EVC 呈现一致性的轴后性多指畸形，并有一些外胚层发育不良的表现，如指甲发育不全、毛发稀疏和异常的牙齿，诞生齿可能很常见。EVC 患儿常合并先天性心脏病，而 JS 患儿先天性心脏病非常罕见。致病基因 *EVC* 及 *EVC2* 突变分析可以鉴别。

短肋骨多指综合征（short rib-polydactyly, SRPS）Ⅲ型和Ⅳ型：与 JS 相比，SRPS Ⅲ型，或 Verma-Naumoff 型，肋骨极短，且常合并多指。SRPS Ⅳ型或

Beemer-Langer 型，表现为肋骨极短、脐膨出、模糊的外生殖器和唇裂。所有类型的 SP 患者临床表现较 JS 更为严重和致命。致病基因 *DYNC2H1* 和 *NEK1* 突变分析可以鉴别。

治疗

1.呼吸治疗 治疗的重点是维持和支持呼吸功能。压力循环通气模式已被证明在克服 JS 中气道阻力增加方面最有效。患有严重肺发育不全的婴儿可能需要高频通气以避免气压伤。应密切关注呼吸功能衰退的迹象，控制呼吸道感染，对患者进行抗菌治疗。

2.手术治疗 JS 的矫正手术包括正中胸骨切开术，改良 Nuss 手术、肋骨牵张成胸矫形术、胸外侧扩张术和垂直可扩展假体钛肋骨（VEPTR）。

3.其他对症治疗 肾功能不全患者需进行血液透析或肾移植术。肝脏病变者可予口服熊去氧胆酸等对症处理。为早期发现和治疗并发症，JS 患儿需要在出生后 2 年内进行常规体检。

4.遗传咨询 迄今为止，基因诊断明确的 JS 均为常染色体隐性遗传，患者父母再次生育再发风险为 25%。应对所有患者及其家庭成员提供必要的遗传咨询，对高风险胎儿进行产前诊断。

诊疗流程（图 7-1）

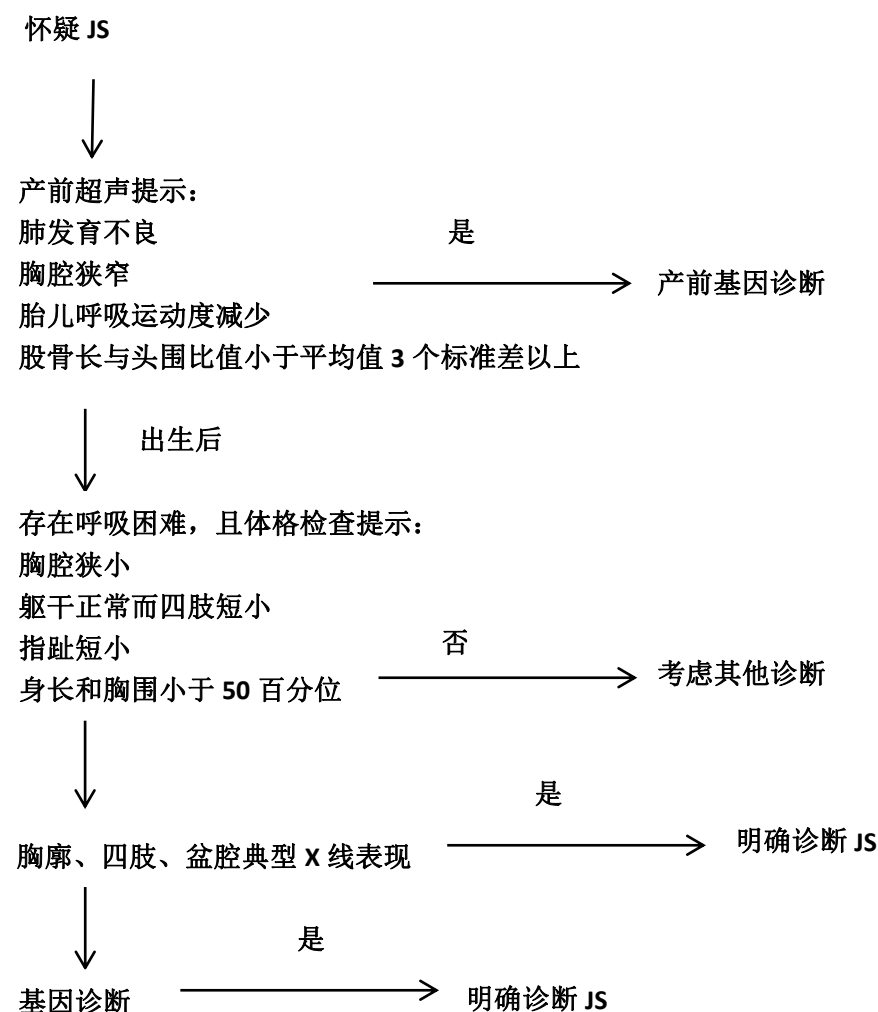


图 7-1 JS 诊疗流程

参考文献

- [1] Poyner S E, Bradshaw W T. Jeune syndrome: considerations for management of asphyxiating thoracic dystrophy. Neonatal Network, 2013,32(5):342-352.
- [2] M B O'Connor, D P Gallagher, E Mulloy. Jeune syndrome. Postgrad Med J,2008,84:559.
- [3] de Vries J, Yntema JL, et al. Jeune syndrome: description of 13 cases and a proposal for follow-up protocol. Eur J Pediatr, 2010,169(1):77-88.
- [4] N. S. Den Hollander, S. G. F. Robben, et al. Early prenatal sonographic diagnosis

and follow-up of Jeune syndrome. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 2001,18:378-383.

[5] Srinath N. Reddy,Bageshree A. Seth. Jeune Syndrome with neonatal cholestasis. *Indian J Pediatr*,2011,78(9):1151-1153.

8.非典型溶血性尿毒症综合征

概述

溶血性尿毒症综合征是指临床表现为微血管病性溶血性贫血、血小板减少和急性肾损伤的一组临床综合征。由产志贺毒素的大肠埃希菌所致者，称典型溶血性尿毒症综合征；其他病因所致者称非典型溶血性尿毒症综合征（atypical hemolytic uremic syndrome, aHUS）。主要病因为先天性或获得性补体旁路异常，特别是补体旁路调节蛋白的异常。

病因和流行病学

aHUS 的发病机制主要包括存在补体蛋白基因突变或补体蛋白抗体的易感个体，经触发事件（如感染或妊娠），引起补体替代途径不可抑制的持续激活，从而导致膜攻击复合物形成，进而导致肾脏内皮损伤、凝血级联活化和肾小动脉微血栓形成，继而引起微血管病性溶血性贫血、血小板减少及急性肾功能衰竭等临床表现。已知相关的致病基因包括补体旁路调节基因（如补体因子 H、补体因子 I 或 CD46）的功能丧失性突变，或效应基因（如补体因子 B 或 C3）的功能获得性突变。在已知与 aHUS 相关的补体相关因子基因突变中，以补体因子 H（complement factor H, CFH）基因突变最为常见，占有所有突变的 20%~30%；其他常见补体相关因子基因突变，包括 CD46、补体因子 I（complement factor I, CFI）、补体因子 3（complement factor 3, C3）、补体因子 B（complement factor B, CFB）和血栓调节蛋白（thrombomodulin, THBD）等。相当一部分 aHUS 患者存在 1 种以上的补体蛋白基因突变。不过，由于该病的外显率较低，携带与 aHUS 患者相同突变基因的家庭成员中出现疾病表现者不到一半。此外，8%~10% 的 aHUS 患者中存在补体因子 H 的自身抗体。

aHUS 患病率约为 7/100 万。多数 aHUS 存在补体相关因子的基因突变，6%~10% 的患者病因涉及补体蛋白抗体。患者可能同时存在基因突变和补体蛋白抗体。

临床表现

典型的临床表现包括微血管病性溶血性贫血、血小板减少及急性肾功能衰竭三联征。微血栓形成所导致的非免疫性红细胞破坏，血红蛋白水平常低于 80g/L，Coombs 试验阴性，外周血涂片可见红细胞碎片；血小板计数下降通常低于 $50 \times 10^9/L$ ，但皮肤紫癜及活动性出血少见；急性肾功能损害的严重程度因人而异，部分患者需要透析支持，常伴血压升高。20%~30%的患者存在 aHUS 家族史，约 60%的患者成年起病。70%~80%的患者存在激活补体旁路途径的诱因，如感染、妊娠等。

辅助检查

1.微血管病性溶血性贫血：表现为贫血（Hb通常低于80g/L），血小板减少（低于 $150 \times 10^9/L$ ，通常低至 $40 \times 10^9/L$ ），血涂片见破碎红细胞（比例可高达10%），Coombs试验阴性。

2.急性肾损伤相关检查 肾脏受累的严重程度从血尿、蛋白尿到严重的肾衰竭（肌酐和尿素升高，伴少尿甚至无尿）。大多数患者尿液分析显示异常形态红细胞，偶尔可以看到红细胞管型。

3.补体因子及自身抗体评估 初始补体检查包括测定补体因子3和4（C3和C4），表现为C3降低，C4偶有降低。因为补体蛋白的错义突变通常导致功能受损而不影响补体蛋白水平，血浆C3、C4、CFB、CFH和CFI水平正常也不能排除补体介导HUS的诊断。其他补体检查包括THBD、CFH、CFB和CHI的血浆水平，白细胞表达CD46，血清CHF和CHB抗体等。

4.补体基因筛查 对于存在阳性家族史、既往有HUS发作、出生后6~12个月内发病或在妊娠期或产后发病的患者以及病因不明、临床病程较差的患者，应考虑筛查补体基因，应包括CFH、CD46、CFI、C3、CFB、THBD、MCP、CFHR1、CFHR5和DGKE。

5.病理诊断 肾脏是 aHUS 的主要受累器官。肾脏的基本病理改变是血栓性微血管病变，可累及肾小球、肾小动脉和肾间质。Habib 等将 HUS 的病理表现分为 3 型：①肾皮质坏死型，可呈灶状、多灶状或弥漫分布，该型预后与坏死范围有关；②肾小球病变为主型，肾小球内皮细胞弥漫增生、肿胀，微血栓形成，

常迁延为终末固缩肾；③动脉病变为主型，小动脉血栓形成，内膜葱皮状增厚、管腔狭窄，肾小球病变轻微或伴缺血性病变，预后差。肾脏病理不是临床诊断所必需的检查。

诊断

经典三联征（微血管病性溶血性贫血、血小板减少症和急性肾功能衰竭），不伴腹泻病史，是诊断 aHUS 主要的临床依据。多数患者补体 C3 降低，但是血浆 C3、C4、CFB、CFH 和 CFI 水平正常并不能排除 aHUS，检出补体蛋白相关基因突变及补体因子抗体有助于进一步明确诊断。

鉴别诊断

aHUS 的鉴别诊断主要需要与其他血栓性微血管病鉴别诊断。

1. 典型溶血尿毒综合征 由产志贺毒素大肠埃希菌感染所致，主要累及 5 岁以下的儿童，但罕见于 6 个月以内，半数发生于夏季（6~9 月）。约 90% 的患者在 HUS 发生前 5~10 天有腹痛、腹泻、呕吐等消化道症状。

2. 血栓性血小板减少性紫癜 由先天性或获得性血管性血友病因子裂解酶（ADAMTS13）严重缺乏所致。临床亦可表现为血栓性微血管病性溶血及血小板降低，常伴中枢神经系统症状，如癫痫、意识障碍、脑血管病等，肾脏受累相对轻，严重肾功能衰竭需要透析较少见，实验室检查示 ADAMTS13 活性异常低下。

治疗

包括特异性治疗和综合治疗。特异性治疗包括阻断补体活化途径和血浆置换。

1. 阻断补体活化途径 依库珠单抗（eculizumab）是人源化 C5 单克隆抗体，通过结合补体蛋白 C5，阻断其裂解，从而阻断末端补体成分 C5a 和膜攻击复合物 C5b-9 的生成，进而减少内皮损伤、血栓形成及后续的肾损伤。在不同的 aHUS 病例系列中，有效率达 90%，对补体蛋白遗传缺陷及补体因子自身抗体导致的 aHUS 均有效，目前为 aHUS 患者的一线治疗。对于疑诊 aHUS 的患者，若条件具备，应在入院后 48 小时内尽快予以依库珠单抗治疗。

依库珠单抗的主要不良反应是危及生命的脑膜炎奈瑟菌感染，年发病率约为5%。其他常见感染包括肺炎链球菌和B型流感嗜血杆菌感染。因此在长期使用该药的患者中，应当接种相应疫苗。

2.血浆置换治疗 在依库珠单抗应用于aHUS治疗之前，血浆置换是aHUS的一线治疗。可以帮助清除有缺陷的突变补体蛋白及自身抗体，并补充功能正常的补体蛋白，还可以使急性肾损伤患者避免容量超负荷及高血压的风险。由于aHUS发展迅速并常导致不可逆肾功能损伤，且目前国内临床应用依库珠单抗存在实际困难，应尽早对所有疑似aHUS的患者开始经验性血浆置换。约半数aHUS患者对血浆治疗有反应，可获得肾功能改善及血液学缓解。血浆治疗的疗效因受累补体成分而异，CFH基因突变或CFH抗体介导的aHUS效果较好，C3和THBD基因突变患者也可能获益，而CFI基因突变、CD46缺陷患者疗效较差。血浆置换的并发症包括低血压、导管相关性感染以及对血浆的全身性过敏反应等。

综合治疗主要是对症治疗，如针对严重贫血患者输注红细胞；有明显出血倾向的患者，或临床需进行有创操作的患者，输注血小板支持治疗；提供充足的营养支持，维持容量及电解质平衡；停用肾毒性药物或与aHUS发病相关的药物；适时予以透析支持和肾脏移植。

不同基因分型的患者移植后预后不同，CFH、CFI或C3基因突变的患者如果对血浆治疗无反应和（或）存在复发疾病，则可能进展至ESRD，因为50%的移植肾会出现疾病复发，而疾病复发的移植肾90%会发生肾衰竭。相比之下，CD46基因突变患者或因CFH抗体致病的患者肾移植结局较好，但移植时需要不存在CFH自身抗体。建议所有HUS患者移植前进行补体基因分型检查，以确定是否存在突变；对于复发高危患者应在肾移植同时予以包括血浆治疗或依库珠单抗的预防性治疗。需要特别注意的是，活体亲属供肾时，需基因检测证实供者不存在相同基因突变。

诊疗流程（图 8-1）

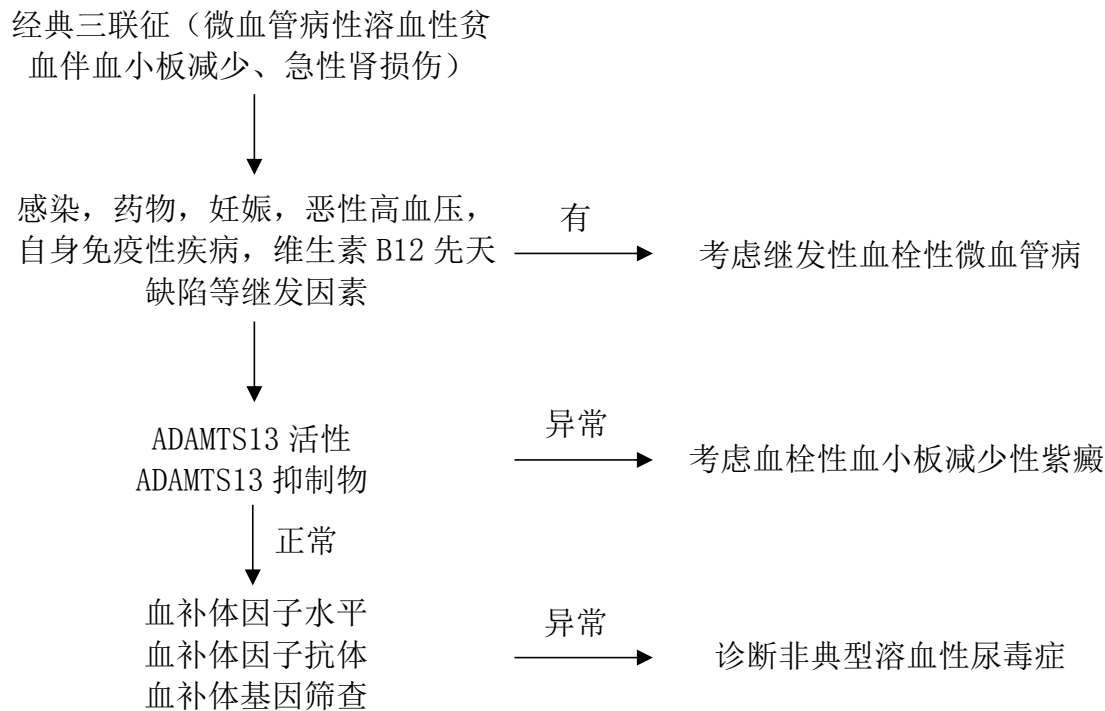


图 8-1 非典型溶血性尿毒症综合征诊疗流程

参考文献

- [1] Jokiranta TS. HUS and atypical HUS. Blood, 2017, 129(21):2847-2856.
- [2] Niaudet P, Boyer MG. Complement-mediated hemolytic uremic syndrome. UpToDate inc, 2018.
- [3] 《活检病理学》，第三版，北京大学医学出版社。
- [4] George JN, Nester CM. Syndromes of thrombotic microangiopathy. N Engl J Med, 2014, 371(7):654-666.
- [5] Fox LC, Cohney SJ, Kausman JY, et al. Consensus opinion on diagnosis and management of thrombotic microangiopathy in Australia and New Zealand. Nephrology (Carlton), 2018, 23(6):507-517.

9.自身免疫性脑炎

概述

自身免疫性脑炎（autoimmune encephalitis, AE）泛指一类由自身免疫机制介导的脑炎，但一般特指抗神经抗体相关的脑炎，例如抗 NMDA 受体脑炎等。AE 合并相关肿瘤者，称为副肿瘤性 AE。急性播散性脑脊髓炎、Bickerstaff 脑干脑炎等也属于广义的 AE 范畴。

病因和流行病学

主要通过体液或者细胞免疫反应介导中枢神经系统损伤。其中抗细胞表面蛋白抗体通常具有明确的致病性。抗 NMDAR 抗体可导致神经元表面的 NMDAR 可逆性的减少，并不引起神经元坏死。肿瘤和前驱感染事件常为 AE 的诱因。

AE 患病比例占脑炎病例的 10%~20%，估算年发病率为 1/10 万左右。抗 NMDAR 脑炎约占 AE 病例的 80%，其他 AE 相关抗体包括：抗 GAD、CASPR2、IgLON5、AMPA、DPPX 等。AE 相关的抗神经抗体包括两类：①抗细胞内抗原抗体；②抗细胞表面抗体（表 9-1）。

表 9-1 自身免疫性脑炎相关的抗神经细胞抗体

分类	抗原	抗原位置	脑炎综合征	肿 瘤 的 比 例	主要肿瘤类型
抗 细 胞 内 抗 原 抗 体	Hu	神经元细胞核	边缘性脑炎	>95%	小细胞肺癌
	Ma2	神经元细胞核仁	边缘性脑炎	>95%	精原细胞瘤
	GAD	神经元胞浆	边缘性脑炎	25%	胸腺瘤, 小细胞肺癌
	两性蛋白	神经元胞浆	边缘性脑炎	46%~79%	小细胞肺癌, 乳腺癌
	CV2	少突胶质细胞胞浆	边缘性脑炎	86.5%	小细胞肺癌, 胸腺瘤
抗 细 胞 表 面 抗 原 抗 体	NMDA 受体	神经元细胞膜	抗 NMDA 受体脑炎	因性别、年龄而异	卵巢畸胎瘤
	AMPA	神经元细胞膜	边缘性脑炎	65%	胸腺瘤, 小细胞肺癌
	GABA _B R	神经元细胞膜	边缘性脑炎	50%	小细胞肺癌

	LGI1	神经元细胞膜	边缘性脑炎	5%~10%	胸腺瘤
	CASPR2	神经元细胞膜	Morvan 综合征，边缘性脑炎	20%~50%	胸腺瘤
	DPPX	神经元细胞膜	脑炎，多伴有腹泻	<10%	淋巴瘤
	IgLON5	神经元细胞膜	脑病合并睡眠障碍	0%	--
	GlyR	神经元细胞膜	PERM	<10%	胸腺瘤
	GABA _A R	神经元细胞膜	脑炎	<5%	胸腺瘤
	mGluR5	神经元细胞膜	脑炎	70%	霍奇金淋巴瘤
	D2R	神经元细胞膜	基底节脑炎	0%	--
	neurexin-3 α	神经元细胞膜	脑炎	--	--
	MOG	少突胶质细胞膜	ADEM 等	0%	0%

注：部分抗体依与其他神经综合征相关，如僵人综合征、亚急性小脑变性与感觉神经元神经病等。neurexin-3α.突触蛋白-3α。GAD.glutamic acid decarboxylase，谷氨酸脱羧酶。CASPR2.contactin associated protein 2，接触蛋白相关蛋白样蛋白2。DPPX.dipeptidyl-peptidase-like protein-6，二肽基肽酶样蛋白-6。Amphiphysin.两性蛋白。NMDAR.N-methyl-D-aspartate receptor，N-甲基-D-天冬氨酸受体。AMPA.α-amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazole propionic acid receptor，α氨基-3-羟基-5-甲基-4-异恶唑丙酸受体。GABA_BR.γ-amino butyric acid type B receptor，γ-氨基丁酸B型受体。LGI1.Leucine-rich glioma-inactivated protein 1，富含亮氨酸胶质瘤失活蛋白1。VGKC.voltage-gated potassium channel，电压门控钾离子通道。DPPX.Dipeptidyl-peptidase-like protein，二肽基肽酶样蛋白。D2R.Dopamine2R，多巴胺2型受体。GlyR.Glycine receptor，甘氨酸受体。PERM.progressive encephalomyelitis with rigidity and myoclonus，伴有肌强直及阵挛的进行性脑脊髓炎。MOG.myelin oligodendrocyte glycoprotein，髓鞘少突胶质细胞糖蛋白。ADEM.acute disseminated encephalomyelitis，急性播散性脑脊髓炎

临床表现

主要症状包括精神行为异常、认知障碍、记忆力下降、癫痫发作、言语障碍、运动障碍、不自主运动，意识水平下降、自主神经功能障碍等。其他伴随症状包括睡眠障碍、CNS 局灶性损害、脑干、小脑症状以及周围神经和神经肌肉接头受累等。

临床可分为 3 种主要类型：①抗 NMDAR 脑炎，抗 NMDAR 脑炎是 AE 的最主要类型，其特征性临床表现符合弥漫性脑炎。②边缘性脑炎，以精神行为异常、颞叶癫痫和近记忆力障碍为主要症状，常见的边缘性脑炎有抗 LGI1 抗体、抗 GABA_BR 抗体与抗 AMPAR 抗体相关的脑炎。③其他类型 AE，包括莫旺综合征、抗 DPPX 抗体相关脑炎、抗 IgLON5 抗体相关脑病、自身免疫性小脑性共济失调等。

辅助检查

具有以下一个或者多个的辅助检查发现，或者合并相关肿瘤。

1.脑脊液异常 CSF 白细胞增多 ($>5\times 10^6/L$)；或者脑脊液细胞学呈淋巴细胞性炎症；或者 CSF 寡克隆区带阳性。

2.神经影像学或者电生理异常 MRI 边缘系统 T2 或者 FLAIR 异常信号，单侧或者双侧，或者其他区域的 T2 或者 FLAIR 异常信号（除外非特异性白质改变和卒中）；或者 PET 边缘系统高代谢改变，或者多发的皮质和（或）基底节的高代谢；或者 EEG 异常：局灶性癫痫或者癫痫样放电（位于颞叶或者颞叶以外），或者弥漫或者多灶分布的慢波节律。

3.与 AE 相关的特定类型的肿瘤例如边缘性脑炎合并小细胞肺癌，抗 NMDAR 脑炎合并畸胎瘤等。

诊断

根据《中国自身免疫性脑炎诊治专家共识》的建议，AE 诊断标准如下：

1.诊断条件包括临床表现、辅助检查、确诊实验与排除其他病因 4 个方面。

（1）临床表现：急性或者亚急性起病（ <3 个月），具备以下一个或者多个神经与精神症状或者临床综合征。

1) 边缘系统症状：近事记忆减退、癫痫发作、精神行为异常，3 个症状中

的一个或者多个。

2) 脑炎综合征：弥漫性或者多灶性脑损害的临床表现。

3) 基底节和（或者）间脑/下丘脑受累的临床表现。

4) 精神障碍，且精神心理专科认为不符合非器质性疾病。

（2）辅助检查：具有以下一个或者多个辅助检查发现，或者合并相关肿瘤。

1) 脑脊液异常：CSF 白细胞增多（ $>5 \times 10^6/L$ ）；或者脑脊液细胞学呈淋巴细胞性炎症；或者 CSF 寡克隆区带阳性。

2) 神经影像学或者电生理异常：MRI 边缘系统 T2 或者 FLAIR 异常信号，单侧或者双侧，或者其他区域的 T2 或者 FLAIR 异常信号（除外非特异性白质改变和卒中）；或者 PET 边缘系统高代谢改变，或者多发的皮质和（或）基底节的高代谢；或者 EEG 异常：局灶性癫痫或者癫痫样放电（位于颞叶或者颞叶以外），或者弥漫或者多灶分布的慢波节律。

3) 与 AE 相关的特定类型的肿瘤：例如边缘性脑炎合并小细胞肺癌，抗 NMDAR 脑炎合并畸胎瘤等。

（3）确诊实验：抗神经元表面抗原的自身抗体阳性。抗体检测主要采用间接免疫荧光法（indirect immunofluorescence assay, IIF）。基于细胞底物的实验（cell based assay, CBA）具有较高的特异性和敏感性。应尽量对患者的配对的脑脊液与血清标本进行检测，脑脊液与血清的起始稀释滴度分别为 1:1 与 1:10。

（4）合理地排除其他病因

2. 诊断标准包括可能的 AE 与确诊的 AE。

（1）可能的 AE：符合 A、B 与 D 3 个条件。

（2）确诊的 AE：符合 A、B、C 与 D 4 个条件。

鉴别诊断

1. 感染性疾病病毒性脑炎、神经梅毒、细菌等所致中枢神经系统感染、Creutzfeldt-Jakob 病等。

2. 代谢性与中毒性脑病 Wernicke 脑病、肝性脑病、肺性脑病、肾性脑病等，青霉素类或者喹诺酮类等抗生素、化疗药物或者免疫抑制剂等引起的中毒性脑病、放射性脑病等。

3.肿瘤性疾病颅内原发肿瘤，例如大脑胶质瘤病与原发 CNS 淋巴瘤等；颅内转移瘤。

4.神经系统遗传性或者变性病线粒体脑病或者线粒体脑肌病、甲基丙二酸血症、肾上腺脑白质营养不良、路易体痴呆、多系统萎缩、遗传性小脑变性等。

治疗

自身免疫性脑炎的治疗包括免疫治疗、对癫痫发作和精神症状的症状治疗、支持治疗、康复治疗等。

免疫治疗分为一线免疫治疗、二线免疫治疗和长程免疫治疗。一线免疫治疗包括糖皮质激素、静脉免疫球蛋白和血浆置换。二线免疫药物包括利妥昔单抗与静脉环磷酰胺，主要用于一线免疫治疗效果不佳的患者。长程免疫治疗药物包括吗替麦考酚酯与硫唑嘌呤等，主要用于复发病例，也可以用于一线免疫治疗效果不佳的自身免疫性脑炎患者和肿瘤阴性的抗 NMDAR 脑炎患者。抗 NMDAR 脑炎患者一经发现卵巢畸胎瘤，应尽快予以切除。AE 患者如果合并恶性肿瘤，应由相关专科进行手术、化疗与放疗等综合抗肿瘤治疗。

AE 总体预后良好。80%左右的抗 NMDAR 脑炎患者功能恢复良好，病死率 2.9%~9.5%。抗 GABABR 抗体相关脑炎合并小细胞肺癌者预后较差。

诊疗流程

参见以下抗 NMDAR 脑炎。

抗 NMDAR 脑炎

抗 NMDAR 脑炎是由抗 NMDAR 抗体介导的自身免疫性脑炎，是自身免疫脑炎的最主要类型。

临床表现

- 1.儿童、青年多见，女性多于男性。
- 2.急性起病，多在 2 周至数周内达高峰。病前可有发热和头痛等前驱症状。
- 3.主要表现为精神行为异常、癫痫发作、近事记忆力下降、言语障碍/缄默、运动障碍/自主运动，意识水平下降/昏迷、自主神经功能障碍等。自主神经功能

障碍包括窦性心动过速、心动过缓、泌涎增多、中枢性低通气低血压和中枢性发热等。

4.CNS 局灶性损害的症状，例如复视、共济失调等。

辅助检查

1.脑脊液检查腰穿脑脊液压力正常或者升高，超过 300mmH₂O 者少见。脑脊液白细胞数轻度升高或者正常，少数超过 100×10⁶/L，脑脊液细胞学呈淋巴细胞性炎症，可见浆细胞。脑脊液蛋白轻度升高，脑脊液的寡克隆区带可呈阳性，脑脊液抗 NMDAR 抗体阳性。

2.头 MRI 多数患者头 MRI 无明显异常，或者仅有散在的皮质、皮质点片状 FLAIR 高信号；部分患者可见边缘系统 FLAIR 和 T2 高信号，病灶分布可超出边缘系统的范围。

3.头 FDG-PET/CT 可见代谢异常，以双侧枕叶代谢明显减低为主要特点。

4.脑电图多呈弥漫或者多灶的慢波，偶尔可见癫痫波，异常δ刷是该病较特异性的脑电图改变，多见于重症患者。

5.肿瘤学卵巢畸胎瘤在青年女性患者中较常见。中国女性抗 NMDAR 脑炎患者卵巢畸胎瘤的发生率为 14.3%~47.8%。卵巢超声和盆腔 CT 有助于发现卵巢畸胎瘤，卵巢微小畸胎瘤的影像学检查可以为阴性。男性患者合并肿瘤者罕见。

诊断（图 9-1）

诊断标准：确诊的抗 NMDAR 脑炎需要符合以下 3 项（参考 2016 年 Lancet Neurol 标准）：

1.6 项主要症状中的 1 项或者多项：①精神行为异常或认知障碍；②言语障碍；③癫痫发作；④运动障碍/不自主运动；⑤意识水平下降；⑥自主神经功能障碍或中枢性低通气。

2.抗 NMDAR 抗体阳性建议以脑脊液 CBA 法抗体阳性为准。若仅有血清标本可供检测，除了 CBA 结果阳性，还需要采用 TBA 与培养神经元进行 IIF 予以最终确认。

3.合理地排除其他疾病病因。

治疗

免疫治疗分为一线免疫治疗、二线免疫治疗和长程免疫治疗。一线免疫治疗包括糖皮质激素、静脉免疫球蛋白和血浆置换。二线免疫药物包括利妥昔单抗与静脉环磷酰胺等，主要用于一线免疫治疗效果不佳的患者。长程免疫治疗药物包括吗替麦考酚酯与硫唑嘌呤等，主要用于复发病例，也可以用于一线免疫治疗效果不佳的患者和肿瘤阴性的抗 NMDAR 脑炎患者。其他免疫治疗包括鞘内注射甲氨蝶呤与地塞米松等。抗 NMDAR 脑炎患者一经发现卵巢畸胎瘤，应尽快予以切除（图 9-2）。

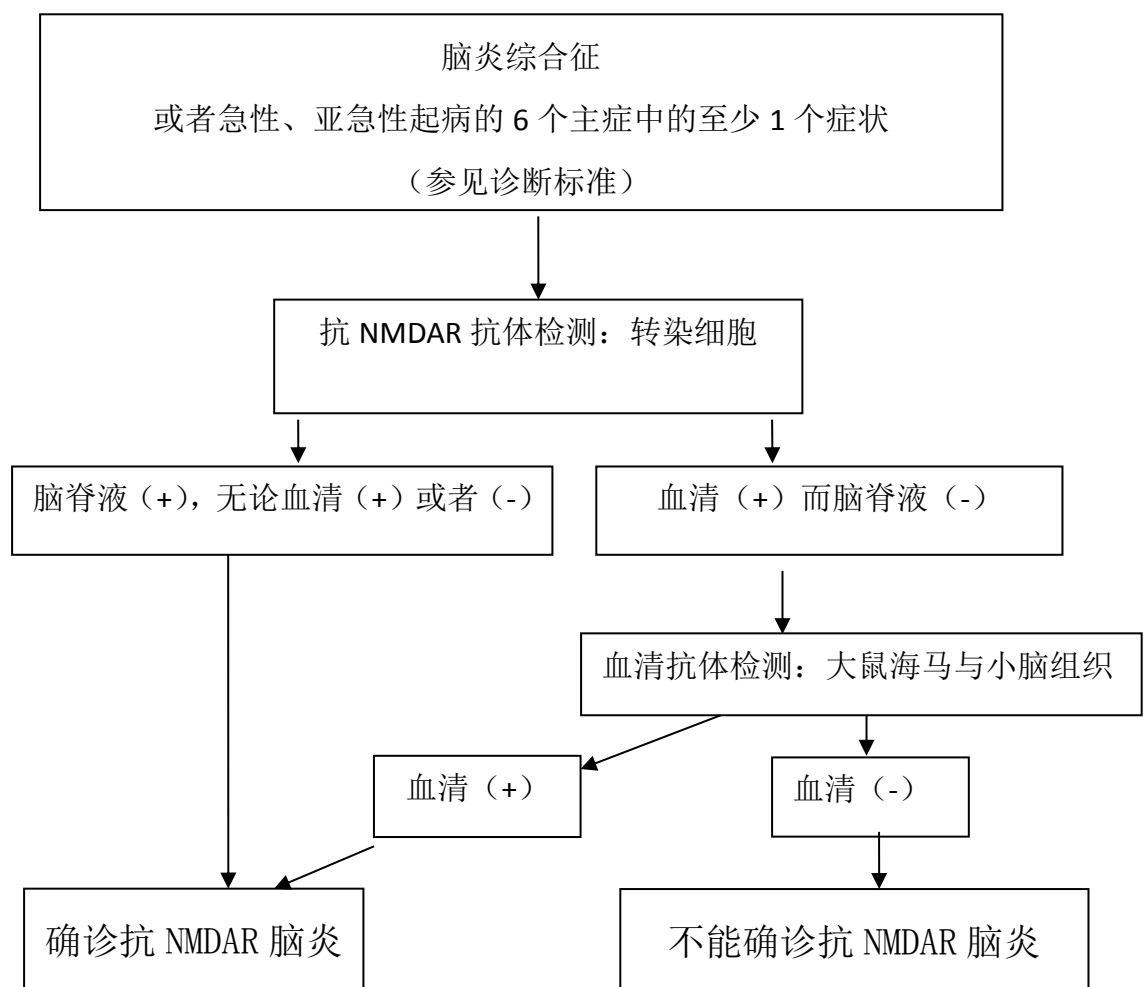


图 9-1 抗 NMDAR 脑炎诊疗流程

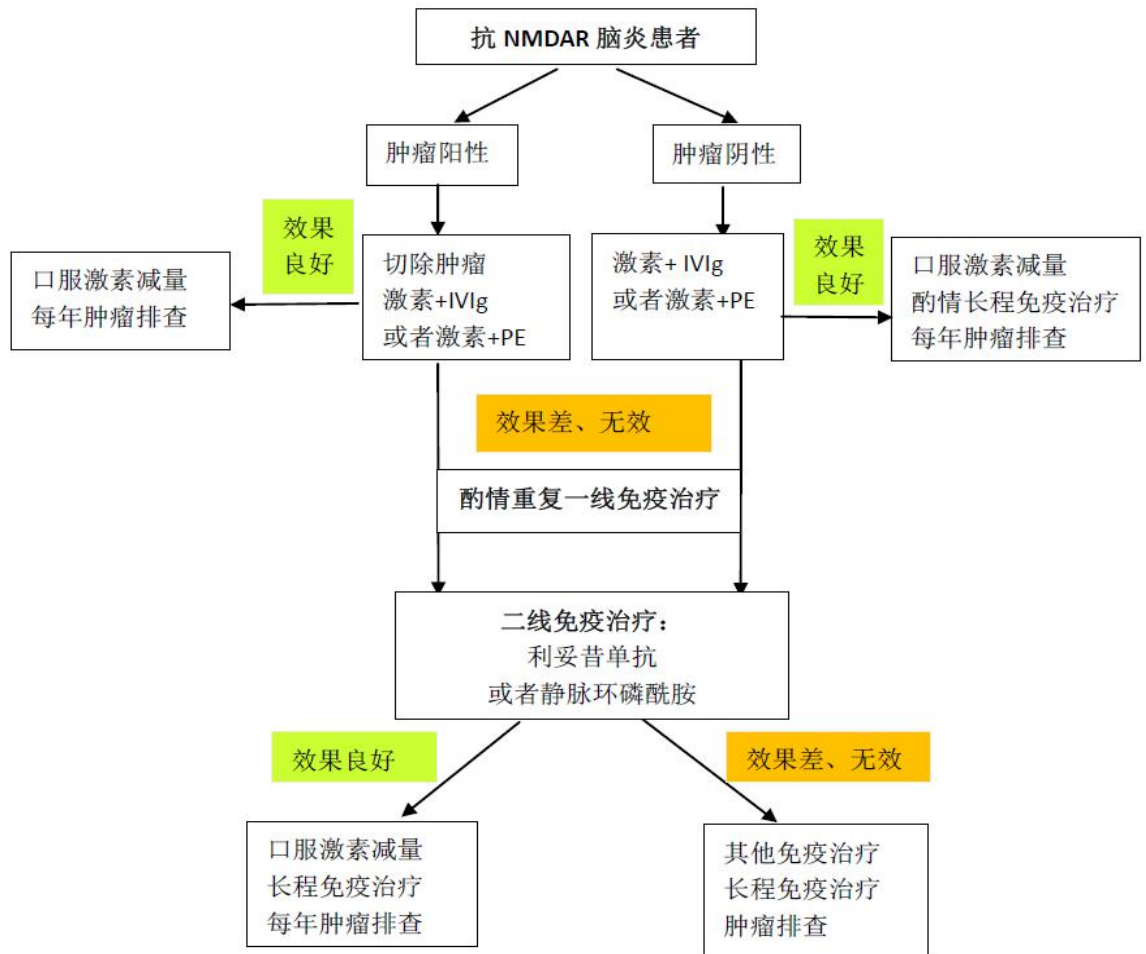


图 9-2 抗 NMDAR 抗体脑炎的免疫治疗程序

抗 LGI1 抗体相关脑炎

抗 LGI1 抗体相关脑炎由抗 LGI1 抗体介导,是自身免疫性边缘性脑炎的主要类型之一,病变以海马区受累为主,也可累及基底节区。

临床表现

- 1.多见于中老年人,男性多于女性。
- 2.多数呈急性或者亚急性起病。
- 3.主要症状包括:癫痫发作、近事记忆力下降、精神行为异常。
- 4.癫痫发作:以各种形式的颞叶癫痫常见。

5.面-臂肌张力障碍发作(faciobrachial dystonic seizure, FBDS)是该病特征性发作性症状,表现为单侧手臂及面部乃至下肢的频繁、短暂的肌张力障碍样发

作。发作时间通常短暂，一般<3 秒，发作频繁时可达每日数十次，可同时伴有双侧肌张力障碍样发作、感觉异常先兆、意识改变等。

6.部分患者可以合并语言障碍、睡眠障碍、小脑性共济失调和抗利尿激素分泌不当综合征（顽固性低钠血症）等。

辅助检查

1.脑脊液检查多数腰穿压力正常，脑脊液白细胞数正常或者轻度升高，脑脊液寡克隆区带可呈阳性。

2.头 MRI 多数可见单侧或者双侧颞叶内侧（杏仁体与海马）异常信号，部分可见杏仁体肥大，以 FLAIR 相敏感，部分患者可见基底节区异常信号。

3.正电子发射计算机断层显像（positron emission tomography, PET）可见内侧颞叶与基底节区呈高代谢。

4.脑电图 FBDS 发作期脑电图异常比例占 21~30%，FBDS 发作间期可表现为轻度弥漫性慢波或双侧额颞叶慢波，也可完全正常。

诊断

诊断标准可参考以上中国自身免疫性脑炎诊治专家共识的确诊标准。具体诊断要点包括：①急性或者亚急性起病，进行性加重。②临床表现符合边缘性脑炎，或者表现为 FBDS。③脑脊液白细胞数正常或者呈轻度淋巴细胞性炎症。④头 MRI：双侧或者单侧的颞叶内侧异常信号，或者无明显异常。⑤脑电图异常或者正常。⑥血清和（或）者脑脊液抗 LGI1 抗体阳性。

治疗

免疫治疗方案见自身免疫性脑炎的治疗部分。建议参考《中国自身免疫性脑炎诊治专家共识》（参考文献 9）。

参考文献

- [1] Graus F, Titulaer MJ, Balu R, et al. A clinical approach to diagnosis of autoimmune encephalitis. The Lancet Neurology, 2016,15:391-404.
- [2] Gresa-Arribas N, Planaguma J, Petit-Pedrol M, et al. Human neurexin-3alpha

antibodies associate with encephalitis and alter synapse development. *Neurology*, 2016,86:2235-2242.

- [3] Dalmau J, Lancaster E, Martinez-Hernandez E, , et al. Clinical experience and laboratory investigations in patients with anti-NMDAR encephalitis. *The Lancet Neurology*, 2011,10:63-74.
- [4] Wang R, Guan HZ, Ren HT, , et al. CSF findings in patients with anti-N-methyl-D-aspartate receptor-encephalitis. *Seizure*, 2015,29:137-142.
- [5] Dalmau J, Gleichman AJ, Hughes EG, et al. Anti-NMDA-receptor encephalitis: case series and analysis of the effects of antibodies. *The Lancet Neurology*, 2008,7:1091-1098.
- [6] 许春伶, 赵伟秦, 李继梅,等. 抗 N-甲基-D-天冬氨酸受体脑炎一例. *中华神经科杂志*,2010,43:781-783.
- [7] Guan HZ, Ren HT, Yang XZ, et al. Limbic encephalitis associated with anti-gamma-aminobutyric acid B receptor antibodies: a case series from China. *Chinese medical journal*, 2015,128:3023-3028.
- [8] 任海涛, 崔丽英, 关鸿志,等. 不明病因脑炎中抗 N-甲基-D-天冬氨酸受体脑炎的筛查诊断. *中华神经科杂志*,2014,47:119-122.
- [9] 中华医学会神经病学分会. 中国自身免疫性脑炎诊治专家共识. *中华神经科杂志*,2017,50:91-98.

10.自身免疫性垂体炎

概述

自身免疫性垂体炎（autoimmune hypophysitis, AH）是一类自身免疫介导的炎症侵犯下丘脑、垂体及其邻近器官的罕见疾病。临床分为原发性和继发性AH。原发性AH按其组织学特点被分为：淋巴细胞性垂体炎（lymphocytic hypophysitis, LYH）、肉芽肿性垂体炎（granulomatous hypophysitis, GHy）、黄瘤病性垂体炎（xanthomatous hypophysitis, XaHy）、坏死性垂体炎、IgG4相关垂体炎（IgG4 related hypophysitis），其中LYH为最常见的类型。LYH特征性病理表现是大量淋巴细胞和浆细胞浸润，根据受累位置和程度的不同造成不同程度的垂体功能破坏。继发性AH可继发于SLE、LCH等许多系统性疾病和一些药物。AH患者临床上表现为腺垂体功能减低、中枢性尿崩症甚至出现下丘脑功能障碍相关临床表现。糖皮质激素等免疫抑制能够有效治疗大多数患者。

病因和流行病学

AH是罕见的内分泌器官自身免疫疾病。缺乏大规模人群患病率和发病率的报道。有报道年发病率约为1/9000 000，估计实际发病率更高，特别是随着对IgG4相关疾病和其他累及垂体的系统性疾病的认识增多。神经外科中心报道垂体炎占鞍区和鞍上病变0.24%~0.88%。

AH的病因尚不明确。原发性自身免疫垂体炎被认为是下丘脑垂体器官特异性的自身免疫疾病。其中淋巴细胞性垂体炎常发生于围妊娠期的女性，推测与妊娠期垂体血供增多和腺细胞增生以及妊娠期自身免疫状态的改变相关。部分患者能够测得血清学抗垂体抗体。而继发性AH常伴发于系统性的自身免疫疾病，如系统性红斑狼疮、自身免疫多腺体综合征（autoimmune polyglandular syndrome, APS）、自身免疫性溶血性贫血、IgG4相关疾病、鞍区的生殖细胞肿瘤、朗格汉斯细胞组织细胞增生症、肉芽肿性血管炎（granulomatosis with polyangiitis, GPA）等。近年来，随着免疫调节为靶点的抗肿瘤药物（如CTLA-4抑制剂、PD1/PD-L1抑制剂等）的广泛使用，越来越多的药物相关垂体炎被诊断。

临床表现

AH患者临床表现多样。取决于病变的部位、范围和进展速度。其中LYH更易发生在育龄期女性的妊娠晚期和产后，临床症状主要包含：

1.增大垂体的占位效应 大多数患者会因增大的垂体对鞍区及周围结构（如视交叉、海绵窦等）造成压迫而产生相应症状或由于炎症浸润本身而产生的作用。最常见临床表现为持续的或剧烈头痛和进行性加重视功能障碍，包括视力下降和视野缺损。

2.腺垂体功能减退 根据受累的程度不同，垂体的各个轴系会出现部分甚至全部的功能减低的临床表现，如闭经、性功能减低、纳差、乏力、怕冷、性毛脱落、体重下降等。

3.中枢性尿崩症 约70%以上患者会因为垂体后叶、垂体柄甚至下丘脑区受累出现多尿、烦渴和多饮等中枢性尿崩症的症状。部分患者因垂体柄阻断效应导致血清中泌乳素水平轻度升高。

4.下丘脑综合征 当病变累及区域发展至下丘脑时，会出现嗜睡、缺乏饱腹感、体重严重增加、渴感缺乏、体温波动、出汗障碍和神志情绪障碍等临床表现。

5.系统性疾病的相关表现 继发性的AH患者常合并有系统性疾病特征性的临床表现，如LCH患者常合并甲状腺、肺、骨、肝脏和皮肤病变。GPA患者常为中老年男性多见，呼吸道症状常早于下丘脑垂体受累。IgG4相关疾病垂体炎患者常合并有泪腺、颌下腺和胰腺等其他脏器受累的临床表现等（见表10-1）。

表 10-1 IgG4 相关垂体炎诊断标准

1	组织病理：单核细胞浸润垂体组织，富含淋巴细胞和浆细胞，大于 10 个 IgG4 阳性浆细胞/高倍视野	标准 1 或标准 2+3 或标准 2+4+5
2	垂体核磁成像：鞍区占位或垂体柄增粗	
3	其他脏器受累：其他器官的活检证实受累	
4	血清学：血清 IgG4 水平大于 140mg/dl	
5	治疗反应：糖皮质激素治疗能够显著缩小占位，改善症状	

辅助检查

1.实验室检查 腺垂体受累的患者血清学等实验室检查能发现相应垂体靶腺的激素水平的减低,如甲状腺功能、ACTH、皮质醇、性腺轴激素水平、GH/IGF1等。其他实验室化验指标常无特殊提示。有报道发现LYH患者血清中抗垂体自身抗体、抗下丘脑自身抗体阳性,但灵敏度和特异度较低不能作为临床诊断的重要指标;部分AH患者的脑脊液检查呈现轻度淋巴细胞增多反应。而继发的AH患者血清学可以发现相关的抗体水平阳性,如血沉、CRP、抗Sm抗体、抗dsDNA抗体、抗磷脂抗体、ANCA和抗核抗体等。

2.影像学 增强核磁是临床诊断AH时常用的影像学检查,常显示弥漫、对称并显著增强的鞍内/鞍上占位,T1像可见垂体后叶高信号消失;鞍底完好,没有塌陷或破坏;可见硬脑膜尾征,这些典型的核磁表现常见于LYH患者。而其他类型的垂体炎患者的影像表现较为多样,特别是肉芽肿性垂体炎、黄瘤病性垂体炎等影像表现多样,其鞍区占位并无特征性表现。系统性疾病继发垂体炎患者还可以借助其他影像学检查方法帮助临床诊断,如胸部CT、骨核素扫描和PET-CT等。

3.病理诊断 虽然组织学病理检查有助于确诊自身免疫性垂体炎,但由于组织取材的困难和手术本身的风险,并非所有的患者均需要病理学证据。即使获得组织学证据为垂体炎的患者,也要警惕部分颅内生殖细胞肿瘤(GCT)会导致垂体组织局部显著的淋巴细胞浸润和(或)纤维组织增生,掩盖GCT细胞,误诊为LYH。

诊断

LYH是自身免疫垂体炎中最常见的类型。虽然LYH诊断的金标准是组织学病理检查,但更多患者可通过临床表现、影像学内分泌功能检查和糖皮质激素试验性治疗等综合评价做出的临床诊断。对于不能明确诊断的拟诊病例,可以考虑随访观察(表10-2)。

表 10-2 患者有以下临床特点应疑诊 LYH

LYH 疑诊诊断标准

1. 头痛、视力下降和（或）视野缺损等
 2. 中枢性尿崩症
 3. 部分或全部腺垂体功能减低
 4. 孕期或产后女性患者
 5. 影像学表现为垂体和（或）垂体柄对称性、均匀性增大，增强核磁显示强化均匀；垂体柄增粗，但无偏移、垂体后叶高信号消失；视交叉受压、移位；少数病例占位仅在下丘脑，硬脑膜增厚或硬脑膜尾征
 6. 自身免疫抗体阳性或伴有其他自身免疫病
-

鉴别诊断

自身免疫垂体炎的鉴别诊断主要是需要与垂体腺瘤、颅咽管瘤、Rathke's 囊肿等占位性病变进行鉴别诊断。而考虑 AH 诊断后，要鉴别是原发性 AH 还是继发于系统性疾病或局部病变的垂体炎。垂体炎可继发于颅内生殖细胞肿瘤、LCH、结节病、GPA、SLE、结核、梅毒、APS 等。AH 还可能继发于药物使用，如干扰素、CTLA-4 抑制剂、PD1/PD-L1 抑制剂等抗肿瘤药物。主要的鉴别点如下。

1.性别和年龄 如果妊娠期或产后女性出现垂体增大、垂体功能减退，结合影像学的特征性表现，可首先考虑 LYH 的诊断。

2.症状和体征 AH 特别是 LYH 患者临床表现为急性发作的头痛、眼肌麻痹、视力下降和（或）视野缺损、恶心、呕吐等；头痛较视力损害更容易出现在 LYH，而非垂体瘤。垂体瘤中除“肢端肥大症和垂体卒中”外，头痛发生比率相对低。中枢性尿崩症（CDI）在垂体瘤术前较为少见。

3.垂体影像学 LYH 在自身免疫性垂体炎中有较为典型的影像学表现 LYH 与无功能性垂体瘤（NFPA）的影像学鉴别要点，见表 10-3。而其他影像学如胸部、腹部 CT、PET-CT，骨核素扫描等有助于发现其他部位的病变，间接提示病因。

4.实验室检查 主要是鉴别全身系统性自身免疫疾病导致的继发性垂体炎。

5.病理：对于诊断不明的疑似自身免疫垂体炎患者，特别是病变进行性增大甚至对实验性糖皮质激素治疗反应不佳时，可考虑通过垂体组织活检进一步明确诊断。

6.在临床特点方面，自身免疫性垂体炎有时与无功能垂体腺瘤不易区分，需要重点鉴别。影像学主要鉴别点如表 10-3。

表 10-3 LYH 与无功能性垂体瘤（NFPA）在影像学中的鉴别要点

成像技术	LYH	NFPA
鞍区 X 线	鞍底没有倾斜或塌陷	鞍底不对称性破坏
鞍区 MRI	垂体增大伴对称性鞍上扩张；压迫视交叉	不对称性鞍内占位和（或）鞍上扩张
	垂体柄增粗但无移位	垂体柄不对称性偏移
注射钆造		轻度、延迟、不均匀
影剂后	垂体占位显示均匀高强化	强化
	硬脑膜尾征	无硬脑膜尾征
	LINH 患者显示垂体后叶高信号消失	垂体后叶高信号存在

治疗

1.特异性治疗方法 大多数 LYH 和 IgG4 相关垂体炎患者对糖皮质激素治疗反应良好，既可缩小垂体占位、缓解压迫症状，又可使部分患者垂体功能得以改善。通常建议药理剂量的泼尼松（0.5~1.0mg/kg）起始，鞍区病变在影像学上缩小后（通常需要治疗 2~4 周）逐渐减量至停药，建议治疗周期超过 6 个月以减少复发。部分对糖皮质激素治疗反应不佳的患者，可考虑联合甲氨蝶呤或环磷酰胺等免疫抑制剂的治疗。而其他类型的原发性自身免疫垂体炎患者，如肉芽肿性垂体炎（granulomatous hypophysitis, GHy）、黄瘤病性垂体炎（xanthomatous hypophysitis, XaHy）、坏死性垂体炎需要手术获得明确病理诊断的同时缓解压迫症状。

手术指征还包括临床表现为急性且进行性视神经受压或颅内压增高的患者。手术入路可为经蝶、经颅两种。按手术范围分为近全切、术中冰冻病理+部分减压术两种。术中冰冻结果为原发性LYH，则选择部分切除（目的为减压），并给

予患者术后药理剂量糖皮质激素联合治疗。其他类型的垂体炎可能需要加用放疗。

继发性AH患者根据原发病的种类不同选择针对性的治疗方案，免疫抑制剂、手术、放射治疗或者化疗等。而药物导致的AH常表现为腺垂体的淋巴细胞浸润为主的垂体炎，糖皮质激素治疗通常有效。

2.综合治疗 AH患者常合并不同程度的垂体前叶功能减低或（和）中枢性尿崩症，应针对性给予激素替代治疗，可以有效地缓解患者相关的临床表现，改善生活质量。

诊疗流程（图 10-1）

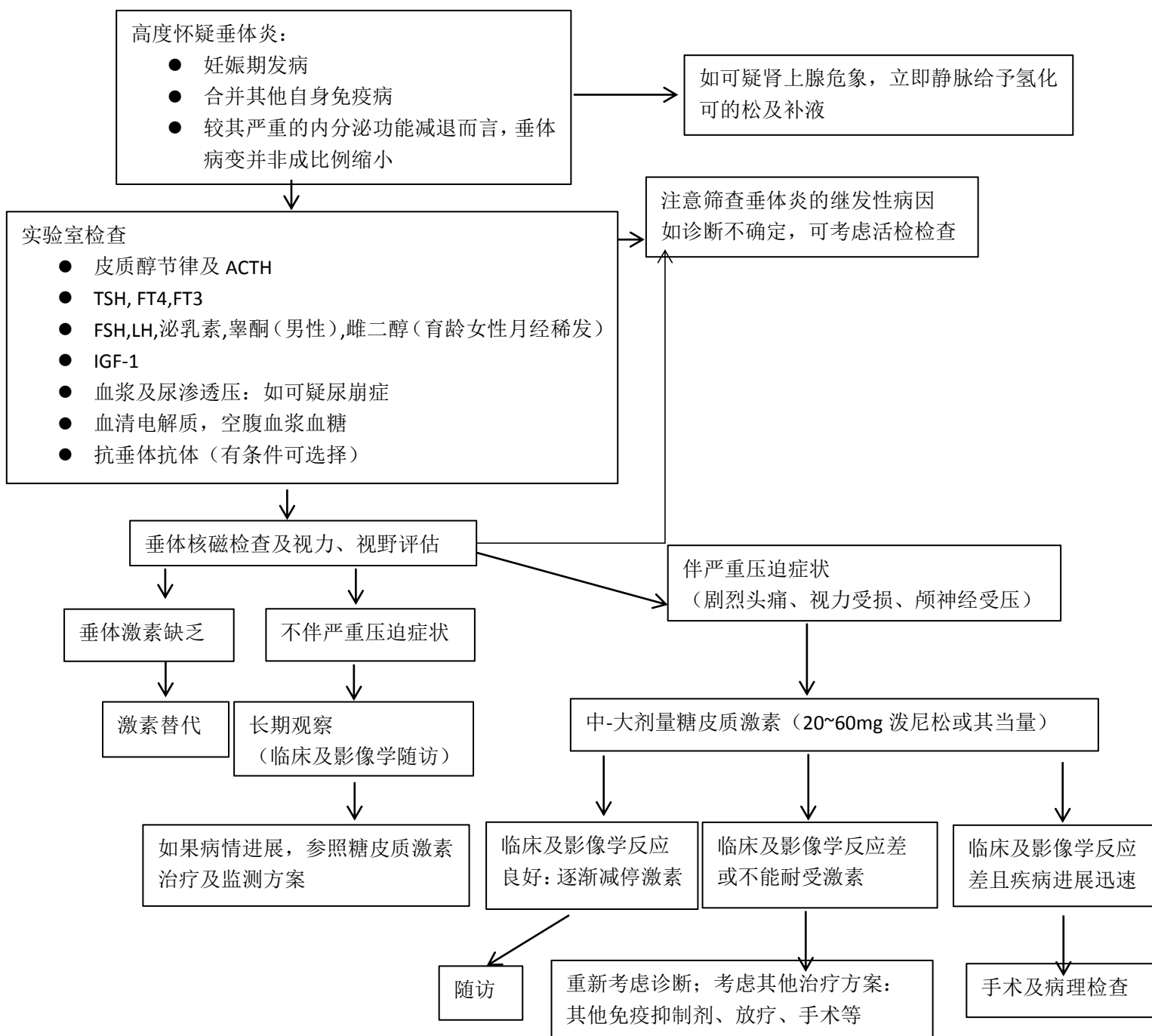


图 10-1 淋巴细胞性垂体炎（LYH）诊疗流程

参考文献

- [1] Falorni A, Minarelli V, Bartoloni E, et al. Diagnosis and classification of autoimmune hypophysitis. Autoimmun Rev, 2014,13(4-5):412-416.

- [2] Caturegli P, Lupi I, Landek-Salgado M, et al. Pituitary autoimmunity: 30 years later. *Autoimmun Rev*, 2008,7(8):631-637.
- [3] Honegger J, Schlaffer S, Menzel C, et al. Diagnosis of primary hypophysitis in Germany. *J Clin Endocrinol Metab*, 2015,100(10):3841-3849.
- [4] Gutenberg A, Larsen J, Lupi I, et al. A radiologic score to distinguish autoimmune hypophysitis from nonsecreting pituitary adenoma preoperatively. *AJNR Am J Neuroradiol*, 2009,30(9):1766-1772.
- [5] Wang S, Wang L, Yao Y, et al. Primary lymphocytic hypophysitis: clinical characteristics and treatment of 50 cases in a single centre in China over 18 years. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 2017,87(2):177-184.

11.自身免疫性胰岛素受体病

概述

自身免疫性胰岛素受体病 (autoimmune insulin receptopathy,AIR), 又称 B 型胰岛素抵抗 (type B insulin resistance,TBIR)。是由于胰岛素受体自身抗体 (insulin receptor auto-antibodies,IRAs) 导致的一种罕见病。AIR 好发于非洲裔美国女性, 主要临床表现为高血糖、黑棘皮征、自身免疫性疾病等, 少数患者病程中会出现低血糖。

病因和流行病学

由于 AIR 非常罕见, 目前确切的患病率不详。对该病的描述大多数来自个案报道或病例系列报道, 最大的纵向队列来自美国国立卫生研究所 (National Institutes of Health,NIH), 该纵向队列对 24 名患者进行了为期 28 年的跟踪研究。在该队列中, 83% 的患者为女性, 88% 的患者为非洲裔美国人。发病年龄 12~78 岁, 但多在 30~50 岁发病, 平均发病年龄为 40 岁。

AIR 病因目前尚不明确。多数人认为是由于自身免疫紊乱导致了 IRAs 的产生而致病。IRAs 能与受体复合物的多个抗原位点结合, 当其呈单价与受体结合时, 表现为竞争性抑制胰岛素与受体的结合, 从而导致严重胰岛素抵抗; 当其呈二价与受体结合时, 可发挥激活受体的作用, 从而导致低血糖。IRAs 与受体进行何种形式的结合与 IRAs 的浓度有关。AIR 造成胰岛素抵抗的机制可能为: IRAs 竞争性抑制胰岛素与受体结合, 降低胰岛素与受体的结合速率; 改变受体构象影响受体活性; 使受体降解加速, 受体数量下调; 引起胰岛素错误地结合胰岛素受体等。AIR 导致低血糖的发生机制可能为: IRAs 与胰岛素受体结合, 发挥类似于胰岛素的作用, 激活酪氨酸激酶; 伴随的其他自身免疫性疾病导致胰岛素受体数量增加; 胰岛素受体出现适应性增殖等。

临床表现

高血糖是AIR最常见的临床表现。但在没有干预的情况下患者可以自发缓解而维持血糖水平正常。AIR是自身免疫性低血糖的主要原因之一, 约25%的患者

在病程中会出现自发性低血糖。约50%的患者存在黑棘皮征。此外，多囊卵巢、高雄激素血症表现在该类患者中也不少见。AIR患者常伴发其他的自身免疫性疾病，其中以系统性红斑狼疮最为常见，约占50%。此外，还有原发性胆汁性肝硬化、皮炎、硬皮病等。AIR还可以表现为霍奇金淋巴瘤、多发性骨髓瘤等的副肿瘤综合征表现。

辅助检查

1.胰岛素水平：对于糖耐量正常的非肥胖个体，空腹胰岛素水平超过150pmol/L 或口服葡萄糖耐量试验中峰值胰岛素水平超过 1500pmol/L 提示该病。

2.甘油三酯：AIR 患者甘油三酯水平正常或偏低。

3.脂联素：AIR 患者脂联素水平升高。

4.IRAs：IRAs 对诊断具有重要价值。如 IRAs 阳性可确诊 AIR，但临床上尚无法进行 IRA 检测，仅可在某些特定的实验室进行检测。

5.抗核抗体谱：如怀疑合并系统性红斑狼疮、皮炎等，完善抗核抗体谱检查有助于诊断其他自身免疫性疾病。

诊断

目前尚无特异性临床特征可用于诊断该病。患有黑棘皮病和可疑自身免疫性疾病的患者，空腹胰岛素浓度显著升高，需考虑 AIR。每日外源性胰岛素用量>3U/kg 的非肥胖患者也需怀疑 AIR。如检测到 IRAs 可确诊。确诊为 AIR 的患者需评估是否存在其他自身免疫性疾病。反过来，如发现其他自身免疫性疾病也有助于确认 AIR 诊断。

鉴别诊断

AIR需与一系列可致严重胰岛素抵抗的疾病进行鉴别，包括A型胰岛素抵抗、矮妖精貌综合征、Rabson-Mendenhall综合征、脂肪萎缩性糖尿病等。对于临床表现为低血糖症的患者，尚需与胰岛素瘤进行鉴别。

1.A型胰岛素抵抗：A型胰岛素抵抗的临床定义为严重的遗传性胰岛素抵抗，但无生长缺陷或脂肪营养不良。其最常见的特点为：青春期前起病的胰岛素抵抗

和黑棘皮征，女性中还存在卵巢分泌雄激素过多的表现。A型胰岛素抵抗是由于胰岛素受体基因出现杂合突变或纯合突变，呈常染色体显性遗传或隐性遗传模式，导致胰岛素与受体结合障碍。但尚有临床上考虑A型胰岛素抵抗综合征而未发现胰岛素受体基因突变的患者，这些患者可能存在尚未明确的下游细胞内信号通路分子的突变。

2.矮妖精貌综合征：这是一种以宫内生长受限、空腹低血糖和餐后高血糖为特征的综合征。该综合征与严重胰岛素抵抗相关，患儿在口服葡萄糖耐量试验中可出现明显的高胰岛素血症，与匹配的正常婴儿相比高出100倍。大多数患者在1岁内死亡。

3.Rabson-Mendenhall综合征：这是一种包括严重的胰岛素抵抗和黑棘皮征的临床综合征。胰岛素抵抗的程度介于矮妖精貌综合征和A型胰岛素抵抗之间。此外，患者还可能存在身材矮小、腹部隆起、牙列和指甲异常以及松果体增生的表现。该综合征可能与胰岛素受体合成减少导致胰岛素与受体结合减少有关。蛋白水解酶切割相关位点突变导致胰岛素受体前体水解切割异常，可能是胰岛素受体合成减少的原因。

4.脂肪萎缩性糖尿病：多种形式的脂肪营养不良与胰岛素抵抗和糖尿病有关。其中家族性部分脂肪萎缩与*LMNA*基因突变相关，严重的全身性脂肪萎缩与*Seipin*和*AGPAT2*基因突变有关。但这些突变导致胰岛素抵抗和糖尿病的机制尚不清楚。

5.胰岛素瘤：胰岛素瘤是成人高胰岛素性低血糖症最常见的原因。典型患者表现为Whipple三联征：低血糖的临床表现，同步测定血糖水平低，摄入葡萄糖后症状缓解。影像学上发现胰腺占位可进一步协助诊断，GLP-1受体显像在诊断困难的患者中具有重要价值。

治疗

目前尚未建立B型胰岛素抵抗综合征的标准化治疗方案。AIR的治疗主要针对两个方面：一是胰岛素抵抗及糖代谢异常；二是严重低血糖。治疗目标包括改善糖代谢异常以及解除自身免疫反应。

1.胰岛素抵抗及糖代谢异常的治疗：治疗的目的是将血糖控制在接近正常

水平。为将血糖控制在目标范围，通常需要使用大剂量胰岛素治疗，可高达 5100U/d，甚至高达 30 000U/d。此外，口服降糖药也可以考虑在该类患者中使用。目前已有使用磺脲类、二甲双胍、噻唑烷二酮类降糖药物的报道，但结论不一致。

2.免疫调节治疗：免疫调节治疗主要针对 AIR 导致的自身免疫状态。但因缺乏大型的随机双盲试验，免疫调节药物的选择依赖于其他自身免疫性疾病的经验。血浆分离、血浆置换、输注人免疫球蛋白在个案中均有报道，但结论不一致。吗替麦考酚酯、环磷酰胺、硫唑嘌呤和各种糖皮质激素制剂作为单药或联合治疗也并没有得出一致有效的结论。糖皮质激素具有抑制已经产生的浆细胞的活性，从而减少自身抗体产生的作用。为了维持血糖正常，常需要使用大剂量的糖皮质激素（如泼尼松 20~150mg/d），但最佳治疗疗程尚不明确。患者的低血糖常在使用大剂量糖皮质激素 24 小时内缓解。环磷酰胺可以同时抑制 B 细胞和 T 细胞功能，从而减少自身抗体的产生。对于无法耐受环磷酰胺的患者，也可考虑选用环孢素。利妥昔单抗是一种单克隆抗体，专门针对 B 细胞表面表达的 CD20+ 分子，可以阻止新的 IRAs 产生。目前已有数十篇个案报道提示利妥昔单抗治疗 AIR 安全有效。美国 NIH 建议每个月一次的大剂量激素冲击联合环磷酰胺以及利妥昔单抗进行治疗。

一旦患者在无需外源性胰岛素的情况下血糖仍能维持正常，并且血清胰岛素水平正常，提示患者进入缓解期。这一阶段低血糖的风险很高，甚至致死。对于 AIR 导致的低血糖，首先要进行生活方式的调整，包括规律进餐，夜间加餐。此外，进入缓解期后应加用硫唑嘌呤作为免疫抑制维持治疗。但目前尚不明确免疫抑制维持治疗是否为预防复发的必要措施，对于应该维持治疗多久也尚无定论。

不给予任何干预的情况下，AIR 患者可能出现自发缓解，包括血糖基本接近正常、空腹胰岛素水平正常、IRAs 消失。在美国 NIH 的队列中，33% 的患者出现了自发缓解。

诊疗流程（图 11-1）

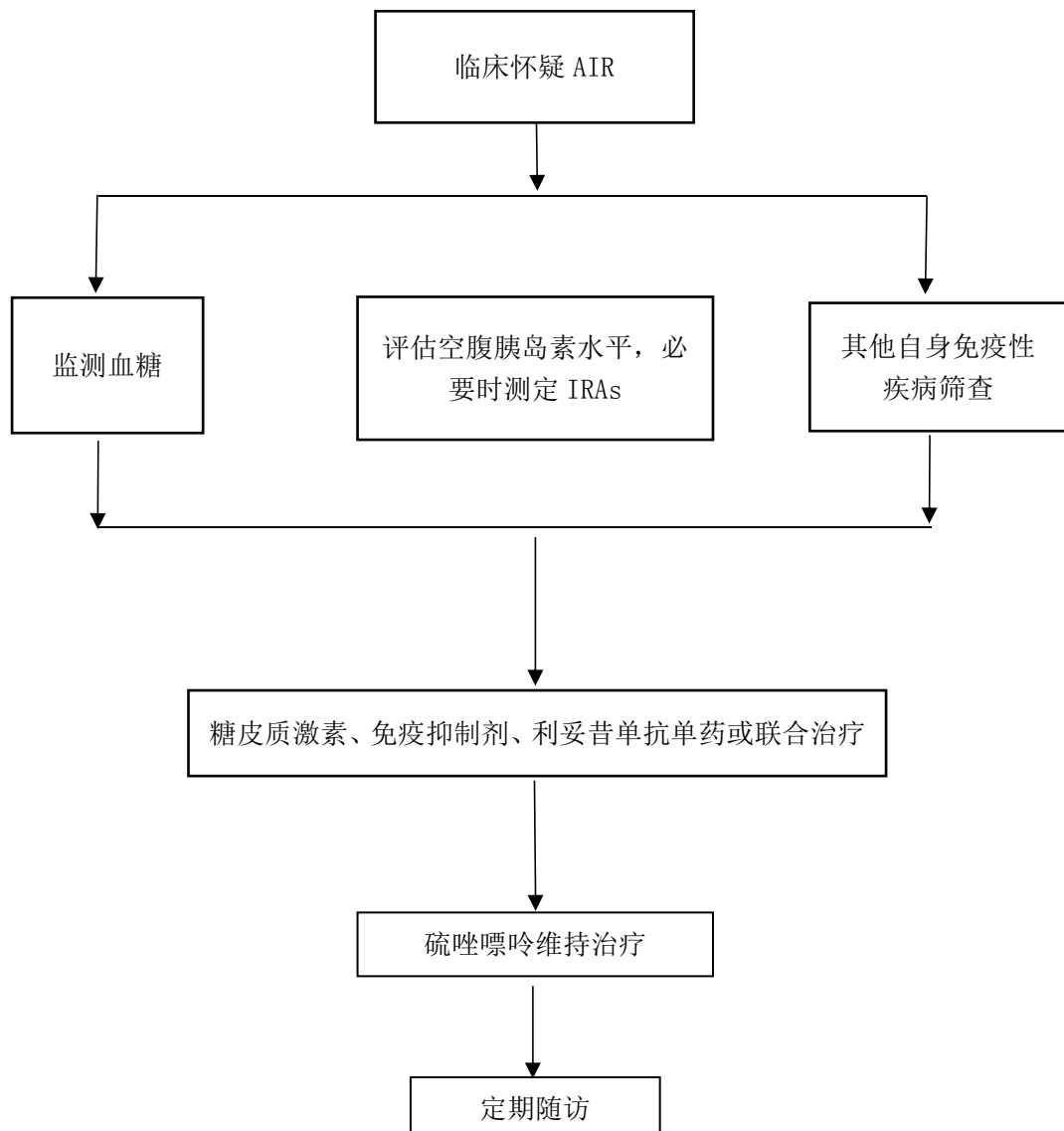


图 11-1 自身免疫性胰岛素受体病（AIR）诊疗流程

参考文献

- [1] Manikas ED, Isaac I, Semple RK, et al. Successful treatment of type B insulin resistance with rituximab. J Clin Endocrinol Metab, 2015,100(5):1719-1722.
- [2] Bourron O, Caron-Debarle M, Hie M, et al. Type B Insulin-resistance syndrome: a cause of reversible autoimmune hypoglycaemia. Lancet, 2014,384(9953):1548.
- [3] Flier JS, Kahn CR, Roth J, et al. Antibodies that impair insulin receptor binding in an unusual diabetic syndrome with severe insulin resistance. Science,

1975,190(4209):63-65.

[4] Eriksson JW, Bremell T, Eliasson B, et al. Successful treatment with plasmapheresis, cyclophosphamide, and cyclosporin A in type B syndrome of insulin resistance. Case report. *Diabetes Care*, 1998,21(8):1217-1220.

[5] Arioglu E, Andewelt A, Diabo C, et al. Clinical course of the syndrome of autoantibodies to the insulin receptor (type B insulin resistance): a 28-year perspective. *Medicine (Baltimore)*, 2002,81(2):87-100.

12.β-酮硫解酶缺乏症

概述

β-酮硫解酶缺乏症 (β-ketothiolase deficiency, BKD)，又称线粒体乙酰乙酰基辅酶 A 硫解酶(T2)缺乏症(mitochondrial acetoacetyl-CoA thiolase [3-oxothiolase] deficiency)，是罕见的常染色体隐性遗传病。由β-酮硫解酶缺乏导致异亮氨酸代谢障碍和肝外酮体分解减少引起，临床以酮症、代谢性酸中毒和有机酸尿症为主要特征。

病因及流行病学

β-酮硫解酶在异亮氨酸代谢和酮体分解过程中发挥重要作用，它负责催化异亮氨酸代谢过程的第 6 步由 2-甲基-乙酰乙酰基辅酶 A 分解为乙酰辅酶 A 和丙酰辅酶 A，同时也在酮体分解和脂肪酸氧化过程中催化乙酰乙酰辅酶 A 生成乙酰辅酶 A。乙酰辅酶 A 乙酰基转移酶-1 (*ACAT1*) 基因突变是导致 BKD 的病因。当 *ACAT1* 基因突变引起酶活性缺陷时，异亮氨酸的正常分解代谢和肝外酮体利用受到阻滞，致使大量酸性中间代谢产物和酮体在血液、组织中积聚，表现为代谢性酸中毒及酮症。

ACAT1 基因定位于 11q22.3，基因全长约 27kb，包含 12 个外显子及 11 个内含子，在其 cDNA 翻译后加工及修饰形成包含 394 个氨基酸的β-酮硫解酶。自 1971 年第 1 例 BKD 患者被报道以来，*ACAT1* 基因已报道 104 种突变，类型包括错义突变、无义突变、剪切突变等；多数是单个核苷酸变异，也有 DNA 片段的缺失及重复报道。国内见有 6 例 BKD 报道，发现 4 个已报道变异及 2 个新变异，均由错义突变引起，目前尚无有关热点突变的详细报道。

该病的发病率为 1/333000~1/111000，不同国家和地区存在较大差异。中国浙江省在对 1861262 名新生儿遗传代谢病串联质谱技术筛查，发现 2 例诊断为β-酮硫解酶缺乏症，发病率为 1/960 600。

临床表现

婴儿及儿童期起病。首次发作时年龄在 5 个月至 7 岁。临床表现为反复的难

治性呕吐及重症酮症酸中毒，伴有萎靡、脱水、呼吸急促、昏迷等临床表现。通常有明确诱因，可在禁食、胃肠道及上呼吸道感染、发热、应激或过量摄入蛋白多后急性起病。常规的实验室检查可见血糖升高或正常，部分出现低血糖，血气显示代谢性酸中毒，血氨可以正常或轻度升高，肝功能、肾功能及正常，尿酮体阳性。酮症及酸中毒可反复出现，发作间期临床及实验室检查可以表现为正常。

约 1/5 的病例出现神经系统的改变，表现为认知障碍、智力发育落后及锥体外系异常及脑卒中的症状，头颅 MRI 可发现包括白质广泛的脱髓鞘，基底节区在 T2 可见对称性高信号改变。

患者早期可无症状，在新生儿期或高危人群通过血、尿代谢筛查时被诊断。起病年龄、发作频率与预后无明确关联。发作随年龄增长有减少或停止趋势，多数病例随访其生长发育未受影响。反复发作及严重者可致多器官功能障碍甚至死亡。

诊断

1. 临床上有反复发作的难治性呕吐合并酮症酸中毒者要警惕该病。

2. 通常有明确诱因，可在禁食、胃肠道及上呼吸道感染、发热、应激或过量摄入蛋白多后急性起病。

3. 常规检测可见尿酮体阳性，血气分析 pH 降低，部分患者可有血糖明显升高或降低，血氨浓度正常或升高。血常规及肝功能多无明显异常。

4. ①血串联质谱检测酰基肉碱谱可见血 3-羟基戊酰肉碱 (C5OH)、3-羟基丁酰肉碱 (C4OH) 及异戊烯酰肉碱 (C5:1) 浓度升高；②尿气相色谱质谱检测可见尿 2-甲基-3-羟基丁酸 (2M3HB)、甲基巴豆酰甘氨酸 (TIG) 及 2-甲基乙酰乙酸 (2MAA) 明显升高；③外周血白细胞及成纤维细胞硫解酶活性明显降低；④基因检测明确有 *ACAT1* 基因突变。

鉴别诊断

1. β -酮硫解酶缺乏症的临床表现及常规生化检测与 C5OH 增高的其他有机酸血症相似，需要与 3-甲基巴豆酰辅酶 A 羧化酶缺乏症、3-羟基-3-甲基戊二酰辅酶 A 裂解酶缺乏症相鉴别。鉴别要点是要同时进行血酰基肉碱谱和尿有机酸分析，前者除了 C5OH 升高外，同时伴有 C4OH 和 C5:1 升高，尿中可检出 2-甲基

-3-羟基丁酸、甲基巴豆酰甘氨酸及 3-羟基丁酸浓度明显升高。

2.伴有血糖升高时，需与糖尿病酮症酸中毒鉴别。

治疗

急性期应及时给予生理盐水及葡萄糖静脉输入、碳酸氢钠纠酸等对症处理；解除发热、感染等诱发因素，静脉输入葡萄糖以减少蛋白质持续分解、保证热量供应，同时补充左卡尼汀促使患者体内蓄积的酸性代谢产物排出。如果急性期治疗及时病情可以快速缓解，患者可以恢复至完全正常。病情缓解后应适当限制蛋白质摄入量，予高热量、低脂肪饮食，少量多餐，避免饥饿并口服补充左卡尼汀。另有研究报道胰岛素对 BKD 患者非糖尿病性酮症酸中毒的治疗确切有效。

诊疗流程（图 12-1）

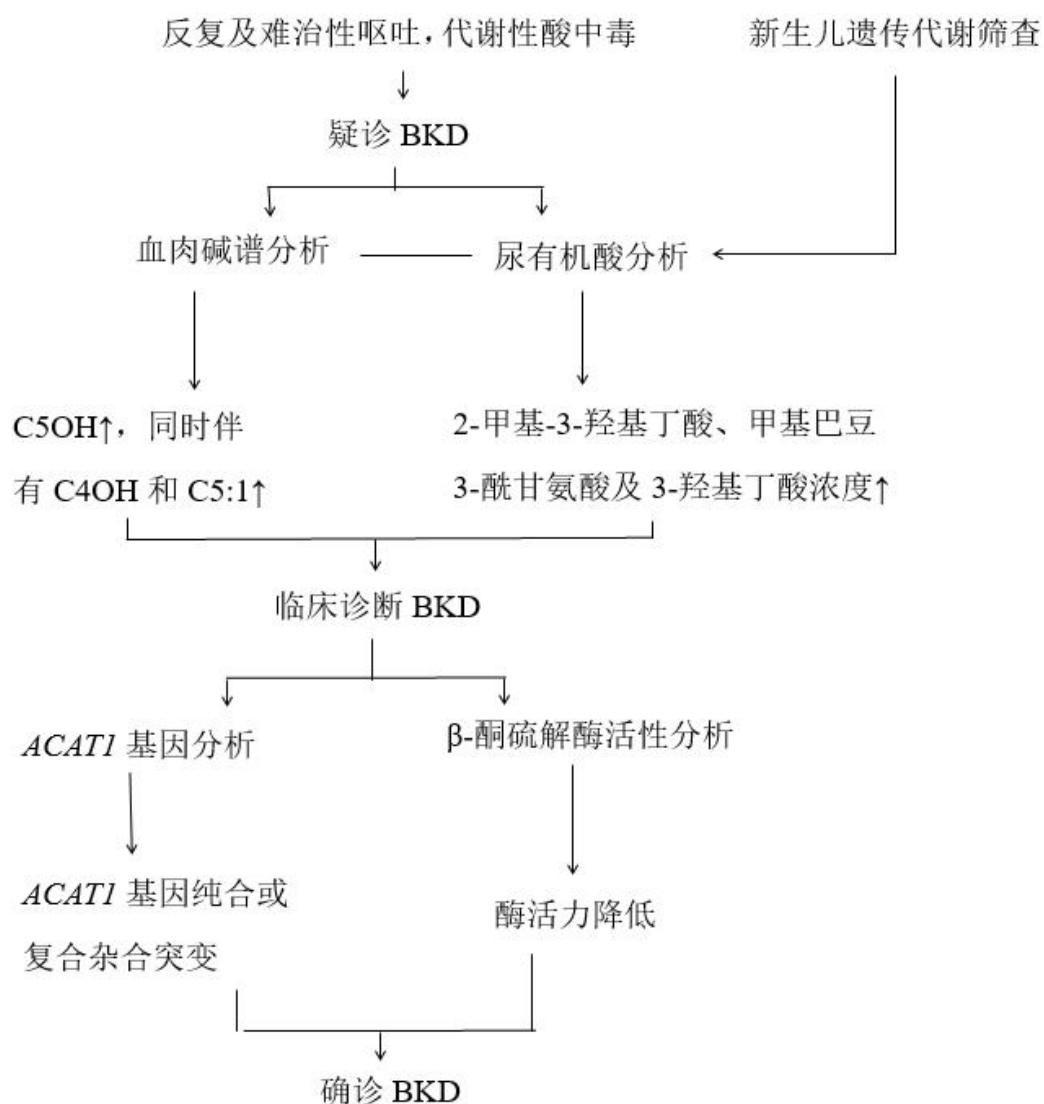


图 12-1 β -酮硫解酶缺乏症诊疗流程

参考文献

- [1] Daum RS, Lamm PH, Mamer OA, et al. A new disorder of isoleucine catabolism. Lancet, 1971, 2(7737): 1289-1290.
- [2] 洪芳, 黄新文, 张玉, 等. 浙江省新生儿有机酸尿症筛查及随访分析. 浙江大学学报(医学版), 2017, 46(3): 240-247.
- [3] Catanzano F, Ombrone D, Stefano DC, et al. The first case of mitochondrial acetoacetyl-CoA thiolase deficiency identified by expanded newborn metabolic

screening in Italy: the importance of an integrated diagnostic approach. *J Inherit Metab Dis*,2010,33(Suppl 3):91-94.

[4] 顾学范.临床遗传代谢病.北京:人民卫生出版社,2015:158-159.

[5] Nguyen KN, Abdelkreem E, Colombo R, et al. Characterization and outcome of 41 patients with beta-ketothiolase deficiency: 10 years' experience of a medical center in northern Vietnam. *J Inherit Metab Dis*,2017,40(3):395-401.

13.生物素酶缺乏症

概述

生物素酶缺乏症（biotinidase deficiency, BTDD）是由于生物素酶基因（biotinidase, *BTDD*）变异引起生物素酶活性下降，导致生物素减少，使依赖生物素的多种羧化酶的活性下降，致线粒体能量合成障碍，出现代谢性酸中毒、有机酸尿症及一系列神经与皮肤系统损害等表现。

病因和流行病学

BTDD 为常染色体隐性遗传，*BTDD* 是致病基因。蛋白结合状态的生物胞素需要在生物素酶的作用下解离成游离生物素才能发挥生理功能。游离生物素是多种羧化酶的辅酶，参与糖类、蛋白质和脂肪的代谢。当生物素酶活性降低，体内游离生物素生成不足，影响丙酰辅酶 A 羧化酶、丙酮酰羧化酶、乙酰辅酶 A 羧化酶和甲基巴豆酰辅酶 A 羧化酶的活性，进而影响体内营养物质的代谢，造成乳酸、丙酮酸、3-羟基异戊酸、3-甲基巴豆酰甘氨酸、甲基枸橼酸及 3-羟基丙酸等异常代谢产物在血及尿中蓄积，导致神经、皮肤等一系列的复杂临床症状。

BTDD 发病率约为 1/60 000。我国尚无大样本多地域发病率统计数据。

临床表现

BTDD 临床表现复杂多样，缺乏特异性。多累及神经、皮肤、呼吸、消化和免疫等多系统，单从临床表现难以确诊。可以分为完全性生物素酶缺乏及部分性生物素酶缺乏两种类型。

1.完全性BTDD 又可分为早发型及晚发型两种。①早发型患者多在新生儿或婴儿早期起病，通常症状出现在生后1周至10岁期间，平均发病年龄为3个月，最常见的表现为神经系统症状，如肌张力低下、癫痫、发育迟缓、感音性耳聋、共济失调、进行性意识障碍等，大约一半的患者出现共济失调，发育迟缓，结膜炎和视觉问题，包括视神经萎缩。常合并代谢性酸中毒、低血糖、酮症等代谢紊乱，皮肤表现包括各种形态的难治性皮疹如湿疹、全身性红斑、尿布疹，患者也可出现过度通气、喉部喘鸣和呼吸暂停等呼吸系统症状，此外还有消化系统的症

状如喂养困难、呕吐、腹泻等。感染、发热、疲劳、高蛋白饮食等可诱发急性发作。若治疗不及时，常可导致不可逆损害。②晚发型患者常于青春期发病，之前可无任何症状，临床表型较早发型不同，通常表现为周围神经病，肌无力、痉挛性轻瘫，皮疹和眼部问题，如视力丧失和视力下降等，如不能及时治疗，常导致不可逆性损害。

2.部分性BTDD 可在各个年龄段发病，甚至不发病。患儿整体症状及体征相对较轻，仅在感染、饥饿等应急状态下起病。患者可能有肌张力减退、皮疹、脱发，可出现急性神经系统症状癫痫、意识障碍等，对部分生物素酶缺乏引起发生症状易感性增加的原因尚不完全清楚。

辅助检查

目前普遍使用尿有机酸分析、血酰基肉碱谱分析及血生物素酶活性检测进行筛查与确诊。尿有机酸分析提示3-甲基巴豆酰甘氨酸、3-羟基异戊酸、3-羟基丙酸、甲基枸橼酸、甲基巴豆酰甘氨酸升高，还伴有乳酸、丙酮酸和酮体排泄增加。脑MRI或CT上脊髓、脑白质、丘脑和脑干均可受累，可表现出多种中枢神经系统异常，如炎症、脱髓鞘样改变，也可出现水肿、脑萎缩、脑室扩大、脑外隙增宽等非特异性表现，视听诱发电位可提示传导时间延长，生物素酶活性检测提示BTDD患者其生物素酶活性低于正常人。行*BDT*基因突变检测，发现2个等位基因致病突变具有确诊价值。

诊断

小婴儿出现喂养困难、反复癫痫发作、肌张力低下、皮疹、酸中毒、视力听力落后及发育落后等临床表现，尤其对于原因不明的皮肤、黏膜损害伴有神经系统症状，难以纠正的代谢性酸中毒时应考虑本病，及早血尿代谢筛查，急性发作期生化检查有严重酮症酸中毒、高乳酸血症、高氨血症、低血糖，血酰基肉碱谱检测提示血3-羟基异戊酰肉碱（C5OH）增高，可伴有丙酰肉碱（C3）、或C3与乙酰肉碱（C2）比值增高，尿有机酸分析3-甲基巴豆酰甘氨酸、3-羟基异戊酸、3-羟基丙酸、甲基枸橼酸、甲基巴豆酰甘氨酸增高，生物素酶活性检测提示BTDD患者其生物素酶活性低于正常人10%，但部分患者可无明显有机酸尿症，因此对

于可疑患者即使尿液有机酸谱正常，亦不能排除生物素酶缺乏症，需要多次复查尿液或者采用血液生物素酶测定等其他方法确诊，可进行*BTDD*基因检测，尤其与其他代谢性疾病相鉴别时。如无条件，可试用生物素口服治疗。

BTDD 为常染色体隐性遗传。产前诊断包括基因检测和酶活性检测，前者适用于先证者 *BTDD* 基因双致病变异明确的家系，后者可通过羊膜穿刺术获取羊水或培养的羊水细胞进行生物素酶活性检测。但由于生物素酶缺乏症的基因型和表型的关系并不清楚，因此通过 *BTDD* 基因检测无法鉴别完全生物素缺乏症和部分生物素酶缺乏症。针对这种情况，应通过测定生物素酶的活性来明确。

鉴别诊断

1.其他代谢性疾病 如其他引起血C5OH增高的其他疾病，包括全羧化酶合成酶缺乏症，3-甲基巴豆酰辅酶A羧化酶缺乏症，3-甲基戊烯二酸尿症，3-羟基-3-甲基-戊二酰辅酶A裂解酶缺乏症， β 酮硫解酶缺乏症等。需完善血串联质谱、尿气相色谱-质谱、生物素酶活性检测及基因检测进行相关鉴别。

2.其他神经系统病变 当患儿出现神经系统症状，且头颅CT或核磁出现类似脱髓鞘或炎症改变时，需与病毒性脑炎、多发性硬化、急性播散性脑脊髓炎、急性脊髓炎等鉴别。部分以脑白质损害为主的还应与脑性瘫痪、脑白质营养不良等相鉴别，需结合其他临床表现如酸中毒、突出皮肤黏膜损害、视力损害及实验室检查。一旦考虑*BTDD*，需及时完善血尿代谢筛查及生物素酶活性检查确诊以便及时治疗。

3.重金属中毒 铅、汞、铜等重金属中毒可出现皮疹，脱发，神经系统损害等症状，需详细询问有无可疑重金属接触病史以及完善相应重金属检查协助诊治。

4.自身免疫性疾病及变态反应性疾病 此类疾病可有多个系统累及。常见症状为不明原因发热、关节炎、皮疹、淋巴结及肝脾肿大，浆膜炎，也可有神经系统症状及精神症状，实验室检查常有血沉增快，自身免疫相关抗体阳性改变，肾上腺皮质激素多能缓解病情，可根据临床特点及实验室检查与*BTDD*相鉴别。

5.后天原因导致的生物素缺乏 一些慢性胃肠疾患，如短肠综合征肠道外营养，导致生物素吸收障碍，长期食用生蛋清，应用雌激素、酒精、过量使用抗生

素、长时间服用抗癫痫药物亦可降低血液中生物素的含量。

治疗

一旦确诊，患儿需终身服用生物素。口服生物素具有高效、廉价和稳定等优点，每天口服10~20mg生物素即可有效改善酸中毒、癫痫发作、皮疹等症状。推荐的起始剂量为每天口服生物素5~40mg，并根据不同个体的临床及实验室结果调整。一般应用数日后尿异常代谢产物消失，临床症状及全身状况明显改善，生物素缺乏症患者经过短期生物素补充饮食与生活调理后体内生物素水平可恢复正常，中枢神经系统影像学也可较前有明显好转，但症状的改善或消退通常需要数月才恢复正常或接近正常的功能，而听力损害及视力损害通常是不可逆的。需注意所有生物素酶缺乏症的患者，即使那些残留一部分生物素酶活性甚至无临床表现和体征的患者，均应进行终生治疗。生物素治疗过程中应避免食用生鸡蛋，因为生鸡蛋中含有可与生物素结合的抗生物素蛋白，使生物素利用率降低，降低生物素的治疗效果。对于重症患者，在治疗初期可以根据患者情况酌情给予左卡尼汀、甲钴胺和维生素C，并注意控制蛋白质与葡萄糖的摄入。

诊疗流程（图 13-1）

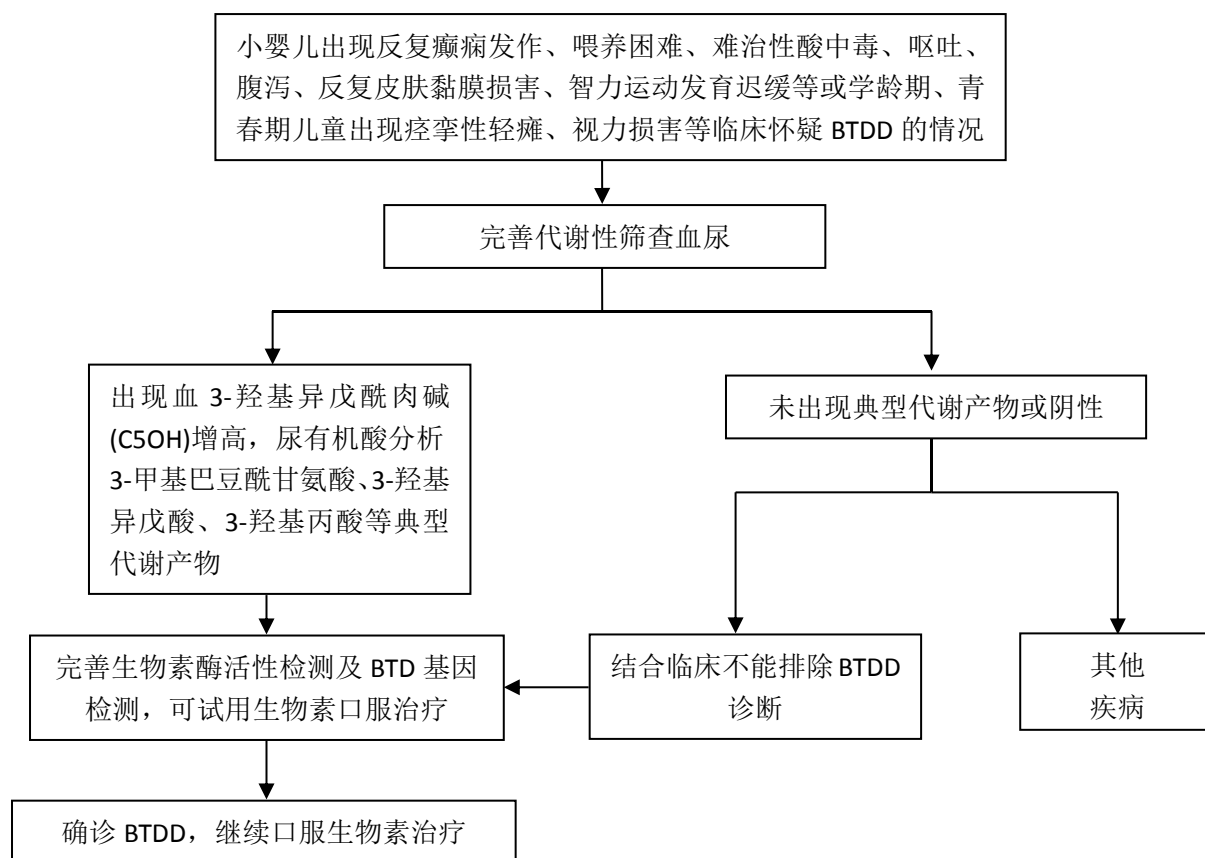


图 13-1 生物素酶缺乏症（BTDD）诊疗流程

参考文献

- [1]顾学范. 临床遗传代谢.北京:人民卫生出版社,2015:120-123.
- [2]<http://www.genereviews.org>
- [3] Wolf B. Biotinidase deficiency: if you have to have an inherited metabolic disease, this is the one to have. Genet Med,2012,14(6):565-575.
- [4] Wolf, B. Clinical issues and frequent questions about biotinidase deficiency. Mol Genet Metab,2010,100(1):6-13.

14.心脏离子通道病

概述

由于心肌细胞离子通道功能障碍而导致的一大类疾病称为离子通道病 (cardiac ion channelopathies, CICP)。CICP可分为遗传性和获得性两大类。遗传性CICP是由心脏特定的基因缺陷而导致的疾病, 如长QT综合征 (long QT syndrome, LQTS)、短QT综合征 (short QT syndrome, SQTS)、Brugada综合征 (Brugada syndrome, BrS)、儿茶酚胺敏感型多形性室性心动过速 (catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia, CPVT) 等。该类疾病能引起多种恶性心律失常, 最终导致患者晕厥、心脏骤停, 甚至心源性猝死。现主要介绍遗传性离子通道病。

病因和流行病学

LQTS 发病率估测为 1/2500 例活产婴儿。SQTS 极为罕见, 主要影响青壮年或婴儿, 具体发病率不详。由于 BrS 患者异常心电图表现往往是间歇性的, 并有明显的区域性, 很难估计患病率, 欧洲和美国的患病率较低, 为 1/10 000~1/3300。欧洲国家 CPVT 的患病率为 1/10 000。

LQTS 中已有 13 种突变基因被发现, 依次对应 *KCNQ1*、*KCNH2*、*SCN5A*、*ANK2*、*KCNE1*、*KCNE2*、*KCNJ2*、*CACNA1C*、*CAV3*、*SCN4B*、*AKAP9*、*SNTA1* 和 *KCNJ5*。其中 *KCNQ1* (LQT1)、*KCNH2* (LQT2) 及 *SCN5A* (LQT3) 为常见的致病基因, 约占遗传性 LQTS 基因检测确诊患者的 92%。中国 LQTS 发病群体中, 以 LQT2 型最为常见。

短的 QT 间期反映了心肌细胞跨膜离子流的紊乱, 表现为心肌细胞动作电位和有效不应期缩短。在内、外各种理化因素的作用下, 心肌兴奋性增加, 离散度增大, 复极不均匀, 较易出现折返激动和多种类型心律失常。目前已经发现 SQTS 的 7 种基因型, *KCNH2* (SQTS1), *KCNQ1* (SQTS2), *KCNJ2* (SQTS3), *CACNA1C* (SQTS4), *CACNB2b* (SQTS5), *CACNA2D1* (SQTS6) 和 *SCN5A* (SQTS7)。

BrS 主要是一种由 *SCN5A* 钠离子通道基因突变引起的常染色体显性遗传病。发生机制是动作电位 0 期钠电流的减弱, 使得一过性外向钾电流 (*I_{to}*) 明显增

大，从而引起动作电位时程缩短；心室肌细胞内、中、外三层存在离子通道表达差异，其电生理特性各异，当各种理化因素引起心外膜细胞动作电位明显缩短时，心外膜心内膜之间跨膜电位差增大，易出现二相折返性心律失常。目前认为与 BrS 相关的基因有 *SCN5A* (BrS1)、*GPD1-L* (BrS2)、*CACNA1C* (BrS3)、*CACNB2b* (BrS4)、*SCN1B* (BrS5)、*KCNE3* (BrS6)、*SCN3B* (BrS7) 和 *KCNJ8* (BrS8)。

CPVT 发生心律失常的基础可能是心肌细胞钙紊乱及钙超载诱发的动作电位晚期后除极 (DADs)。目前发现与 CPVT 有关的突变基因有 *RyR2* (CPVT1)、*CASQ2* (CPVT2)、*CALM1* (CPVT3)、*TRDN* (CPVT4) 和 *KCNJ2* (CPVT5)。*RyR2* 是编码调控心脏钙稳态蛋白之一，调控心肌细胞动作电位中钙触发的钙释放，其基因突变占据临床诊断的 CPVT 患者的 55%~60%。

临床表现

LQTS 包括以下几种类型：Romano-Ward 综合征 (RWS)、Jervell-Lange-Nielsen 综合征 (JLNS) 及 Timothy 综合征。RWS 为常染色体显性遗传，其中 1~3 亚型占 97%，临床多见，发病率约为 1/2000。主要表现为 QT 延长和晕厥或者致死性心律失常。LQT 1 和 2 型常在劳累、运动和情绪紧张时发作，LQT 3 型常在睡眠时发作。JLNS 伴内耳感音神经性听力下降，为常染色体隐性遗传疾病，比 RWS 更少见。Timothy 综合征为长 QT 综合征 8 型，致病基因 *CACNA1C*，患病率非常低，迄今为止全世界仅报道 25 例，是一种罕见的多器官障碍的遗传性疾病。其主要临床表现为 LQT 综合征，合并指/趾畸形，先天性心脏病、异常面容、神经系统疾病或孤独症。对 LQTS 发病特征简要总结如下：

1. 发病年龄小，女性多见。
2. 常有晕厥或猝死家族史。
3. 不同基因型和表现型，可累及钾、钠、钙通道。常有特征性尖端扭转性室速 (TdP)，导致晕厥或猝死。
4. ECG 表现为 QT 间期延长。

5.心电图一般有如下特征：①表现为 QT 间期延长，短-长-短周期现象诱发；②心室率 160~240bpm，QRS 波振幅与形态围绕等电位线扭转，5~20 个心动周期主波围绕基线扭转一次，多数能自行终止；③ATP 较难终止 TdP。

SQTS 患者首次发病可早至出生后第 1 年、晚至 80 岁。SQTS 患者临床表现取决于并发心律失常的种类及伴随其他系统功能异常。其发病特点主要有：①好发于年轻人，心脏检查常无器质性疾病，血液生化检查正常；②可无症状或表现为心悸、头晕，重者晕厥、猝死，易合并房颤；③ECG 表现为 QT 间期明显缩短，T 波多高尖；④室性心律失常多表现为室颤（VF）。

Brugada 综合征具有明显的遗传异质性和家族遗传倾向，为常染色体显性遗传病。临床疾病谱较宽，有无症状基因携带者和反复晕厥及猝死者，其中约 60% 有家族史。其临床特点主要有：①中青年多发，40 岁为高峰，男性患者多见，亚洲人群高发；②患者心脏结构正常；③窦性心律时 ECG 示右束支传导阻滞（RBBB），V1~V3 导联 ST 段抬高；④室性心律失常多为多形性室速或 VF，可导致晕厥或猝死。部分室性心律失常可自行终止，ATP 较难终止此类心律失常。

CPVT 多数患者在 10~20 岁出现症状，3 岁以前发病的患者非常罕见。临床发病特点：①无器质性心脏病的儿童、青少年多发。临床上以运动或情绪激动引起的双向、多形性室速，晕厥和猝死为主要特征。②不能解释的运动或儿茶酚胺诱发双向室速或多形性室性早搏（VPB）或室速（VT）。③运动试验或滴注肾上腺素可诱发室性心律失常。④其典型心电图特点为：双向性室速，额面导联 QRS 电轴逐级轮替 180° 变换；随着运动负荷的增加，室性心律失常越来越复杂：单个室性期前收缩（PVC）-室早二联律→非持续性 VT→持续性 VT→VF。

辅助检查

1.实验室检查 一般实验室化验指标并无特殊提示。可以明确有无电解质异常、心肌损害等。

2.心电图和动态心电图 心电图会显示以上疾病的异常表现（QT 间期、ST-T 等）。动态心电图有可能会发现室性心律失常。

3.运动心电图 通过运动负荷有可能诱发心电的异常。

4.影像学 超声心动图和心脏核磁检查未发现心脏结构的异常。

5.基因检测 阳性结果有助于临床诊断。

诊断

目前多采用Schwartz评分系统进行LQTS的诊断，包括心电图、临床病史和家族3个部分。

1.心电图表现（排除了可能导致的药物或疾病）

（1）QTc \geq 480毫秒：3分；460~470毫秒：2分；450~459毫秒（男性）：1分；

（2）运动负荷试验结束后第4分钟QTc \geq 480毫秒：1分；

（3）尖端扭转型室性心动过速：2分；

（4）T波交替（TWA）：1分；

（5）3个导联存在T波切迹：1分；

（6）静息心率低于相应年龄的第2百分位数（仅限于儿童）：0.5分。

2.临床病史

（1）晕厥（TdP和晕厥中只能选1项计分）：应激引起：2分，非应激引起：1分；

（2）先天性耳聋：0.5分。

3.家族史（同一家族成员满足下列两项标准时，不累积计分）

（1）家族成员中有患LQTS者：1分；

（2）一级亲属在30岁以前有不明原因的心脏性猝死：0.5分。

两项表现相加最终评分： \leq 1分为低概率，1.5~3分为中等概率， \geq 3.5分为高概率。

SQT 诊断有相应评分标准（修订的 Gollob 标准）：

1.心电图 QTc $<$ 370 毫秒：1 分； $<$ 350 毫秒：2 分； $<$ 330 毫秒：3 分；J 点-T 波峰间期 $<$ 120 毫秒：1 分。

2.临床病史（心电图表现至少有 1 分时才能进行该项评分） 心脏骤停病史：2 分；有记录的多形性室速或者室颤：2 分；原因不明晕厥：1 分；房颤：1 分。

3.家族史（心电图表现至少有 1 分时才能进行该项评分） 一级或者二级亲

属 SQTS 可能性极大：2 分；一级或者二级亲属尸检阴性的心源性猝死：1 分；
婴儿猝死综合征家族史：1 分。

4.基因检测（心电图表现至少有 1 分时才能进行该项评分） 阳性：2 分；
罪犯基因中意义不明的突变：1 分。 ≥ 4 分高度可能；3 分中度可能； ≤ 2 分低度可能。

Brs 诊断标准可简单归纳为 1+1/5 的诊断方式：1 是指患者有自发性或诱发的 1 型 Brugada 波；1/5 是指患者另需满足以下 5 个条件中的一个。I 型 Brugada 波型指心电图上 ST 段穹窿样抬高 $\geq 2\text{mm}$ ，J 点抬高伴 T 波倒置，ST-T 形态为下斜形；必要时可以通过提高右胸导联心电图的记录位置和药物激发来获得典型的 1 型 Brugada 波（图 14-1）。5 个条件包括：①患者本人有心室颤动、多形性室速；②患者本人有晕厥或夜间濒死呼吸；③患者本人电生理检查可诱发室颤、室速；④家族成员有 45 岁以下猝死者；⑤家族成员有 1 型 Brugada 波。

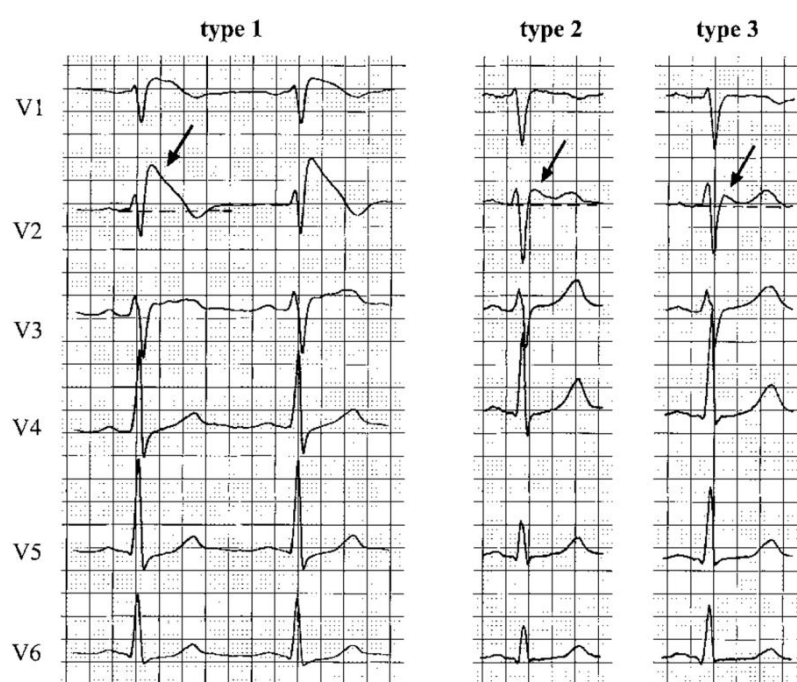


图 14-1 BrS 异常心电图定义和分型

CPVT 诊断依据：①心律失常的发生与肾上腺素分泌增多（运动或情绪激动）有关；②心律失常发生时表现为典型的双向性室速，而在休息时心电图无明显异常；③心脏结构正常。

诊断方法：①运动试验，在 CPVT 患者运动能诱发心律失常，故可用于诊断、

调整药物剂量和监测病情；②药物激发试验，去甲肾上腺素或肾上腺素激发试验有助于临床诊断，有文献报道肾上腺素激发试验的阳性率高于运动试验；③其他，动态心电图、植入式环形记录器等长程检测有助于检出 CPVT。

鉴别诊断

LQT 需要与药物或其他疾病所致的 QT 间期延长相鉴别。SQT 则应排除其他可能导致 QT 间期缩短的原因，包括正常变异、高钾血症、酸中毒、高钙血症、过热、洋地黄类药物的作用、乙酰胆碱或儿茶酚胺的作用等。Brs 则需要排除其他可以导致类似心电图表现的疾病，例如早期复极综合征、致心律失常右室心肌病、急性心包炎、急性心肌缺血或心肌梗死、变异型心绞痛、急性脑卒中、中枢或自主神经系统异常、肺栓塞、主动脉夹层、维生素 B1 缺乏、高钾血症、高钙血症、漏斗胸、低体温症、纵隔肿瘤或心包积血压迫右室流出道等。CPVT 需要与 LQT、致心律失常性右室心肌病和 Andersen Tawil 综合征相鉴别。洋地黄中毒也可以引起双相室性心动过速。

治疗

主要为生活方式调整、药物治疗、器械治疗和其他治疗。对遗传性心脏离子通道病进行危险分层，风险评估，可帮助临床医师制定正确的临床决策。长QT 综合征危险分层因素包括QTc长短、T波电交替及存在2个致病基因变异等；Brs 危险分层因素主要有基因变异及碎裂QRS波；CPVT危险分层因素包含心脏骤停病史、发病年龄及是否使用 β 受体拮抗剂。携带KCNQ1基因突变的SQTS更易发生心律失常，或需积极的预防治疗措施。

1.生活方式调整 包括避免激烈的体育活动或者过度劳累。LQTS1患者应避免剧烈运动，尤其是游泳，所有的LQTS患者均应避免使用延长QT间期或者降低血钾的药物，如I a和III类抗心律失常药物，如奎尼丁、丙吡胺、胺碘酮，大环内酯类和喹诺酮类抗生素、非镇静抗组胺药、三环类抗抑郁药和精神科用药等。避免减肥、腹泻等因饮食或代谢失衡造成的电解质紊乱（低钾、低镁、低血钙等）。CPVT患者应避免运动、应激和强烈的情感刺激。

2.药物治疗 除非有禁忌证，否则对有症状的QT间期肯定延长的LQTS患者

应该给予 β 受体阻滞剂。首选普萘洛尔，不能坚持可用纳多洛尔、长效美托洛尔、卡维地洛、阿罗洛尔，避免使用短效美托洛尔。据临床研究，普萘洛尔比纳多洛尔和美托洛尔显著缩短QTc；美托洛尔的无事件生存时间显著短于普萘洛尔和纳多洛尔；美托洛尔应用期间心脏事件增加。对于所有伴自发性或者明确应激诱导CPVT患者，也推荐使用 β 受体拮抗剂治疗。对于拒绝植入ICD、存在植入ICD的绝对禁忌证或植入ICD会产生问题的极年轻患者以及因复发性室性心律失常导致ICD频繁放电的SQT患者，推荐使用可延长QT间期的药物奎尼丁。同样，对于不适合植入（婴幼儿患者）或者不能、拒绝植入ICD的Brs患者，也可以考虑奎尼丁治疗。对于 β 受体拮抗剂治疗后仍然发生室性心律失常、晕厥的CPVT患者，可考虑使用维拉帕米，同时合并或不合并使用 β 受体拮抗剂。

3.植入型自动心律转复除颤器（AICD） 用于心脏停搏复苏者、合理 β 受体阻滞剂治疗中仍持续昏厥者以及 β 受体阻滞剂禁忌的LQT和CPVT患者。AICD也是唯一有效预防SQTS和Brs患者猝死的治疗方法。

4.其他 对于上述治疗方法无效或病情仍进展迅速的LQT和CPVT患者，可以考虑切除左侧高位胸交感神经节。然而其能否实现稳定的长程抗心律失常作用，尚有待大规模临床研究证实。

诊疗流程（图14-2）

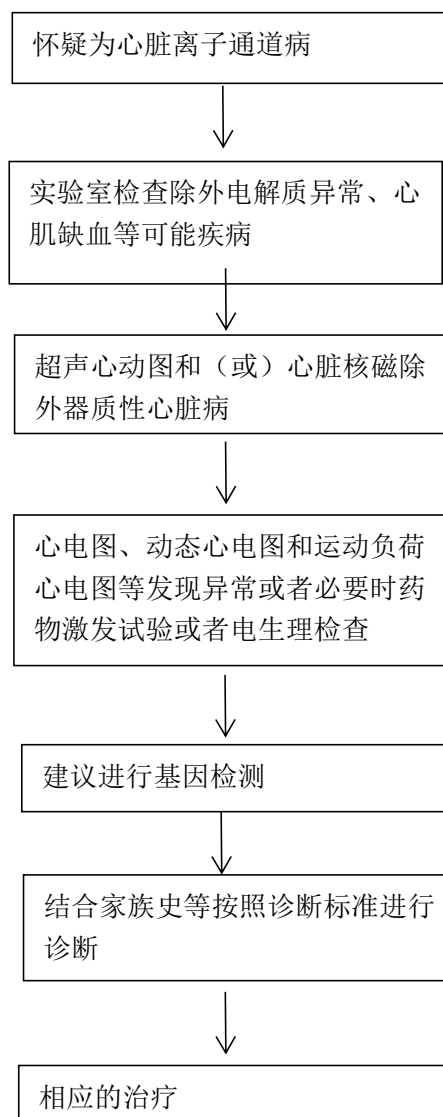


图14-2 心脏离子通道病诊疗流程

参考文献

- [1] Moss AJ. Long QT Syndrome. JAMA, 2003, 289(16):2041-2044.
- [2] Aekerman MJ, Priori SG, Willems S, et al. HRS/EHRA expert consensus statement on the state of genetic testing for the channelopathies and cardiomyopathies: this document was developed as a partnership between the Heart

Rhythm Society (HRS) and the European Heart Rhythm Association (EHRA) .
Europace, 2011,13(8):1077-1109.

[3] Brenyo AJ, Huang DT, Aktas MK. Congenital long and short QT syndrome.
Cardiology, 2012, 122(4):237-247.

[4] Priori SG, Wilde AA, Horie M, et al. HRS/EHRA/APHRS expert consensus statement on the diagnosis and management of patients with inherited primary arrhythmia syndromes: document endorsed by HRS, EHRA, and APHRS in May 2013 and by ACCF, AHA, PACES, and AEPC in June 2013. Heart Rhythm, 2013, 10(12):1932-1963.

[5] Brugada R, Campuzano O, Sarquella-Brugada G, et al. Brugada syndrome.
Methodist DeBakey Cardiovasc J, 2014, 10(1):25-28.

[6] Broendberg AK, Nielsen JC, Bjerre J, et al. Nationwide experience of catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia caused by RyR2 mutations.
Heart, 2017, 103(12): 901-909.

15.原发性肉碱缺乏症

概述

原发性肉碱缺乏症（primary carnitine deficiency, PCD），又称肉碱转运障碍或肉碱摄取障碍。是由于细胞膜上与肉碱高亲和力的肉碱转运蛋白基因突变所致的一种脂肪酸 β 氧化代谢病，为常染色体隐性遗传病。表现为血浆肉碱水平明显降低及组织细胞内肉碱缺乏，引起心脏、骨骼肌、肝脏等多系统损害。近10余年来，随着串联质谱的发展和应用，越来越多的PCD患者得到诊断及治疗。

病因和流行病学

PCD是由于*SLC22A5*基因突变，导致细胞膜上与肉碱高亲和力的肉碱转运蛋白功能缺陷，细胞吸收肉碱障碍。此病患病率为（0.8~2.5）/10万。不同地区PCD的患病率存在差异，德国约为0.3/10万，美国约为0.5/10万，葡萄牙约为1/10万，澳大利亚约0.8/10万，沙特阿拉伯约为1.2/10万，日本约2.5/10万；我国上海地区为2.4/10万，浙江省为3.1/10万，中国香港患病率约为1.1/10万，中国台湾患病率约为0.8/10万。

临床表现

PCD可于任何年龄发病，多数患儿于1个月至7岁发病，平均年龄在2岁左右。不同患者临床表现有较大差异，主要有①急性能量代谢障碍危象，表现为低酮型低血糖、高血氨及代谢性酸中毒等；②心肌病，表现为心室肥厚、心功能不全、心律失常及肌酸激酶升高等；③肌病，表现为肌无力、肌张力减退、肌痛、运动耐力差、肌肉型肌酸激酶升高、肌纤维内脂质沉积等；④肝脏损害，表现为肝肿大、脂肪肝、肝功能异常等，一些肝损患儿急性起病，表现为抽搐、进行性意识障碍等，常被误诊为Reye综合征。此外，反复腹痛、呕吐、胃食管反流等消化道症状，反复感染、喘息等呼吸道表现以及贫血等也有报道。

新生儿筛查：确诊的患儿可无临床表现。PCD是一种潜在的致死性疾病，患儿可因急性能量代谢障碍危象或急性心衰而猝死。临床表现多样，与发病年龄、发病时间和病情轻重有关。最常见的症状是婴幼儿期和儿童期心肌和骨骼肌受损。成年期症

状较轻或无症状，多为耐力降低或易疲劳。妊娠期，由于能量消耗和血浆生理性的肉碱水平降低，孕妇可有疲劳和心律失常等不典型表现。

辅助检查

1.常规实验室检查 患者可出现低酮性低血糖、肌酸激酶增高、高血氨、代谢性酸中毒、肝脏转氨酶升高、游离脂肪酸升高。

2.血酰基肉碱谱检测 血游离肉碱水平降低，正常参考值为 $10\sim 60\mu\text{mol/L}$ ，患者常低于 $5\mu\text{mol/L}$ ，少部分患者在 $5\sim 10\mu\text{mol/L}$ ，伴多种酰基肉碱水平降低。

3.心电图 可示各种心律失常、QT 间期延长、T 波增高等电生理改变。

4.心脏彩超 心腔扩张、心室壁或室间隔肥厚、射血分数降低、心肌收缩力减弱、继发性二尖瓣关闭不全等心脏结构及功能异常。

5.肌肉活检 肌细胞内脂肪沉积，肉碱含量极低，含有大量脂滴的纤维以 I 型为主，II 型肌纤维可能出现萎缩。

6.基因突变检测 基因突变分析有助于诊断及产前诊断。

7.新生儿筛查 许多国家已经将 PCD 列为新生儿筛查的常规项目，新生儿生后数天采血，送至当地新生儿筛查中心检测，达到早诊断、早治疗的目的。

诊断

患者表现出肌无力、肝脏肿大、抽搐、嗜睡、智力及运动发育落后等提示脂肪酸氧化代谢病的临床症状。实验室检查有低酮性低血糖、高血氨、代谢性酸中毒、脂质沉积性肌病、脂肪肝等，结合串联质谱检测显示血浆游离肉碱及各种酰基肉碱降低，即可诊断。由于继发性肉碱缺乏症更常见，故确诊 PCD 需要检测母亲血的酰基肉碱谱，并进行基因突变检测。

鉴别诊断

PCD 需要与其他因素引起的继发性肉碱缺乏症相鉴别。

1.遗传代谢病 脂肪酸氧化代谢病、有机酸血症、线粒体病。

2.肉碱摄入或合成不足 如喂养困难、素食者、合成低下（如肝硬化）、丢失过多（如范科尼综合征、血透）、吸收异常（如短肠综合征）、应用某些药物（如丙戊酸）、发育尚未成熟（如早产）等。

3.母源性肉碱缺乏 母亲为 PCD 患者或母亲为素食者。

治疗

1.治疗原则避免饥饿及长时间高强度运动。需终身应用肉碱替代治疗，维持血浆游离肉碱水平正常或接近正常。

2.急症处理当出现急性能量代谢障碍危象时，立即静脉输注足量葡萄糖以维持血糖水平 $>5\text{mmol/L}$ ，并调整左卡尼汀剂量为每天 $100\sim400\text{mg/kg}$ ，静脉或口服给药。当出现急性心衰时，静脉输注左卡尼汀的同时，联合洋地黄、利尿剂等药物对症治疗，并限制钠盐摄入；对有心律失常者，同时给予抗心律失常药物治疗。

3.长期治疗临床上根据随访患者血浆游离肉碱和酰基肉碱水平、结合具体病情变化，进行个体化给予左卡尼汀治疗，推荐维持剂量为 $100\sim200\text{mg}/(\text{kg}\cdot\text{d})$ ，分 3~4 次服用，需终身补充。左卡尼汀副作用较少，大剂量可能引起腹泻、恶心等胃肠道不适，通常减少剂量待症状改善后再逐步增至治疗剂量。若伴有乙酰肉碱降低，可同时补充乙酰肉碱治疗，剂量为 $50\sim100\text{mg}/(\text{kg}\cdot\text{d})$ 。

4.监测与评估定期检测血游离肉碱及酰基肉碱水平，根据血游离肉碱及酰基肉碱水平变化调整左卡尼汀剂量。伴有心肌病患者，定期进行超声心动图和心电图检查，当患者出现心肌损伤时，及时给予治疗。

诊疗流程（图 15-1）

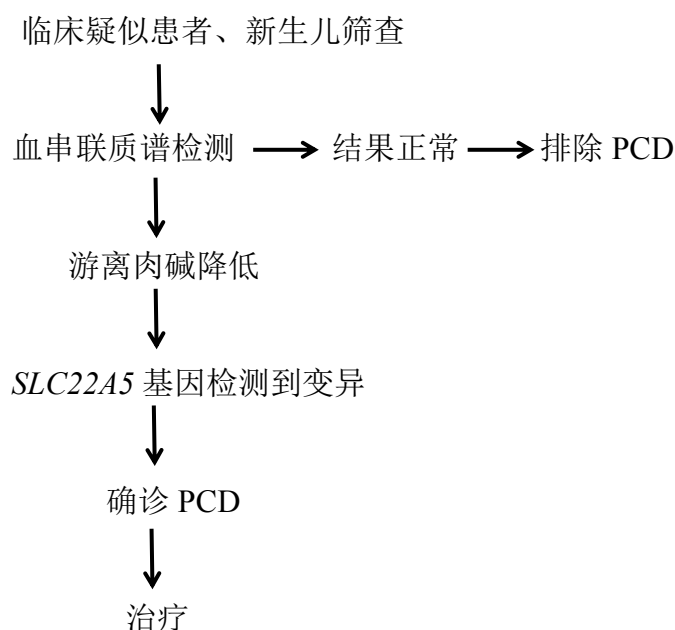


图 15-1 原发性肉碱缺乏症诊疗流程

参考文献

- [1] Magoulas PL, El-Hattab AW. Systemic primary carnitine deficiency: an overview of clinical manifestations, diagnosis, and management. Orphanet Journal of Rare Diseases, 2012, 7(9):68.
- [2] 韩连书, 叶军, 邱文娟, 等. 原发性肉碱缺乏症17例诊治与随访. 中华儿科杂志, 2012, 50(6):405-409.
- [3] Rose EC, di San Filippo CA, Ndukwe Erlingsson UC, et al. Genotype-phenotype correlation in primary carnitine deficiency. Hum Mutat, 2012, 33(1):118-123.
- [4] Longo N. Primary carnitine deficiency and newborn screening for disorders of the carnitine cycle. Ann Nutr Metab, 2016, 68 Suppl 3:5-9.
- [5] Sun Y, Wang YY, Jiang T. Clinical features and genotyping of patients with primary carnitine deficiency identified by newborn screening. J Pediatr Endocrinol Metab, 2017, 30(8): 879-883.

16.Castleman 病

概述

Castleman 病 (Castleman disease, CD) 又称巨大淋巴结病或血管滤泡性淋巴结增生症。是一种较为少见的淋巴增生性疾病。1956 年由 Benjamin Castleman 首次报道。临床上根据肿大淋巴结分布和器官受累的情况不同, 可将 CD 分为单中心型 (unicentric CD, UCD) 和多中心型 (multicentric CD, MCD)。前者往往仅累及单个淋巴结区域, 相关症状较轻, 外科治疗效果良好; 后者则累及多个淋巴结区域, 有较为明显的全身症状, 预后较差。

病因和流行病学

CD 较为公认的发病机制主要包括细胞因子白细胞介素-6 (IL-6)、人类疱疹病毒-8 (HHV-8) 以及人类免疫缺陷病毒 (HIV) 感染。HHV-8 又称卡波西肉瘤疱疹病毒, 最早发现于合并有人类免疫缺陷病毒 (HIV) 感染的卡波西肉瘤患者 (对肉瘤组织标本进行测序时发现非人类基因组序列, 经对比提示与疱疹病毒存在同源性)。早期的研究人员由于观察到卡波西肉瘤与 MCD 的临床相关性, 从而深入研究并发现了 HHV-8 与 HIV 感染以及与 CD 的密切关系。HIV 感染人群的 CD 发病率较高, HIV 阳性 CD 患者常同时合并 HHV-8 感染: 一项研究发现, 在 14 例合并 HIV 感染的 MCD 患者淋巴结标本中, 均检出了 HHV-8 的基因序列; 而在 17 例未合并 HIV 感染的 MCD 患者中, 亦有相当比例 (7/17) 检出了 HHV-8 的基因序列。其他可能的机制还包括系统性炎症性疾病、除白介素-6 之外的其他细胞因子、除 HHV-8 外的其他病毒感染 (如 Epstein-Barr 病毒等)。CD 的发病率仅约 0.2/10 000, 美国每年新增病例约 5600 例。中国暂无明确的发病率数据, 若以美国发病率数据推测, 估计每年新增病例 20 000~30 000 例。UCD 发病率相对较高, 常发生于 20~30 岁人群, 男女发病率近似; MCD 的发病率相对较低, 常发生于 40~60 岁人群, 男性略多。

临床表现

单中心型 CD 往往仅表现为淋巴结肿大, 而无全身症状。肿大淋巴结的中位

直径约 5.5cm，常见于胸部（24%）、颈部（20%）、腹部（18%）、腹膜后（14%）。部分单中心型 CD 患者容易合并副肿瘤性天疱疮、闭塞性细支气管炎以及生长发育迟缓。多中心型 CD 除了多发淋巴结肿大外，往往还伴有发热、盗汗、乏力、体重下降、贫血、肝功能不全、肾功能不全和容量负荷过多（全身水肿、胸腔积液、腹水等）等全身表现。多中心型 CD 还有一种特殊亚型，被称为 TAFRO 综合征，患者可以表现为血小板减少（Thrombocytopenia），重度水肿（Anasarca），骨髓纤维化（myeloFibrosis），肾功能不全（Renal dysfunction），肝脾肿大（Organomegaly）。

辅助检查

1.实验室检查 单中心型CD患者多无实验室异常，而多中心型CD患者则可能有贫血、血小板减少、血沉增快、C反应蛋白增高、免疫球蛋白升高和白介素-6升高等实验室指标异常。虽然白介素-6升高被认为是CD重要的发病机制，但该实验室检查异常缺乏特异性，目前并未作为CD诊断的必备条件。另外，由于其他疾病（例如自身免疫病、和恶性肿瘤等）也可能存在具有“CD样”病理改变的淋巴结，所以在完善CD评估时，还需要进行诸如自身免疫抗体谱、血/尿单克隆免疫球蛋白等实验室检查以除外继发性因素。

2.骨髓涂片和活检 多中心型CD患者应进行骨髓检查，以便排除潜在的其他疾病（如血液系统恶性肿瘤）。

3.影像学 淋巴结肿大是CD患者最突出的临床表现。一般推荐胸腹盆增强CT扫描以观察肿大淋巴结。也可进行PET-CT检查，CD患者淋巴结病灶的代谢值一般要比恶性肿瘤低。

4.病理诊断 CD的诊断依赖病理。一般推荐完整切除淋巴结来进行病理诊断。对于完整切除活检有难度的病例，也可采用穿刺标本进行诊断。

诊断

CD 的诊断完全依赖病理。该病在病理上可以大致分为透明血管型、浆细胞型和混合型 3 种类型。

1.透明血管型 显微镜下可见异常的淋巴滤泡和萎缩或退化的生发中心，周

围可见小淋巴细胞组成的宽阔覆盖区域。可见数根小血管穿入，血管内皮明显肿胀，管壁增厚，后期呈玻璃样改变。血管周围有数量不一的嗜酸性或透明状物质分布。还可见到两个或更多紧密相邻的萎缩生发中心被一个小淋巴细胞组成的覆盖区域包围。退化的生发中心通常呈透明样化，其内的淋巴细胞减少，主要由大量残余的滤泡树突状细胞组成，会产生按同心形排列呈典型的“洋葱皮样”外观。

2.浆细胞型 镜下可见增生性 B 细胞滤泡（生发中心），通常也有一些退化的滤泡。滤泡间区富含血供且可见成片的浆细胞。生发中心可见较为典型的反应性特征（核分裂象易见、包含细胞凋亡碎片的巨噬细胞等）。该型一般缺乏前述的“洋葱皮样”典型外观。

3.混合型 兼具透明血管型和浆细胞型两者的组织学外观。

鉴别诊断

需要和其他引起淋巴结肿大以及全身高炎症表现的疾病，如淋巴瘤、IgG4 相关性疾病和系统性红斑狼疮等相鉴别。

治疗

1.单中心型 CD 单中心型 CD 的治疗主要依靠手术，完整切除受累淋巴结是目前相对公认的治疗单中心型 CD 的金标准。多数患者可经手术治愈。对于部位特殊，手术切除困难的病例，也可进行放疗。

2. 多中心型 CD 与单中心型 CD 不同，多中心型 CD 的治疗尚无标准治疗方案。治疗选择包括等待观察、糖皮质激素、传统联合化疗、免疫调节治疗、靶向药物（如针对白细胞介素-6 的司妥昔单抗）治疗等。对于合并 HHV-8 感染的病例，可能还需要联合抗病毒治疗。

（1）等待观察：由于多中心型 CD 的临床异质性大且部分患者会出现症状“时轻时重”的波动，并非所有经过淋巴结（或其他受累组织）病理确诊的患者都需要积极干预。目前一般认为，若患者仅有多发淋巴结肿大，而没有明显的影响生活质量的临床症状，则可以考虑等待、观察，而不急于进行积极的医疗干预。

（2）糖皮质激素：虽然糖皮质激素治疗对控制炎症、改善临床症状有帮助，但单用激素治疗的完全缓解率低，且持续时间较短。目前一般不考虑糖皮质激素

单药治疗。但是，临床上可以用糖皮质激素控制症状或作为联合治疗方案的一部分。

（3）传统联合化疗：对于症状明显，一般情况差，生活质量严重受损，或存在器官衰竭证据的多中心型 CD 患者，可考虑化疗[单药化疗、联合化疗、联合或不联合利妥昔单抗]。于联合化疗失败的患者，也曾有采用自体干细胞移植治疗成功的零星报道。

（4）免疫调节治疗：例如，沙利度胺能够通过降低 TNF- α 、IL-6 和 IL-10 的水平发挥抗炎作用，而这些细胞因子的水平升高已被证实与 MCD 的发病相关；此外，沙利度胺还能抑制新生血管生成，而这可能也是部分类型 CD 的发病机制之一。已有单独使用该药（或联合其他药物）治疗 MCD 的成功报道。

（5）靶向治疗：包括白介素-6 受体抗体和白介素-6 抗体，后者（司妥昔单抗）是唯一获得 FDA 批准的治疗多中心型 CD 的药物，目前已在 40 多个国家上市。

（6）抗病毒治疗：HHV-8 感染与 MCD 有较为密切的关系。基于体外试验的药敏结果，更昔洛韦、膦甲酸和西多福韦等药物可能对 HHV-8 有效。目前一般认为对于合并 HHV-8 病毒感染的患者，除了针对 CD 的治疗外，还可考虑加用更昔洛韦治疗。HIV 感染患者中 CD 发生率较高，对于此类患者，联合使用抗反转录病毒治疗能够降低 HIV 病毒载量、改善免疫功能，也被推荐联合使用。尚无证据表明何种抗反转录病毒疗法最为合适，但暂不推荐联合使用齐多夫定，因其会增加骨髓抑制的风险。

诊疗流程（图 16-1）

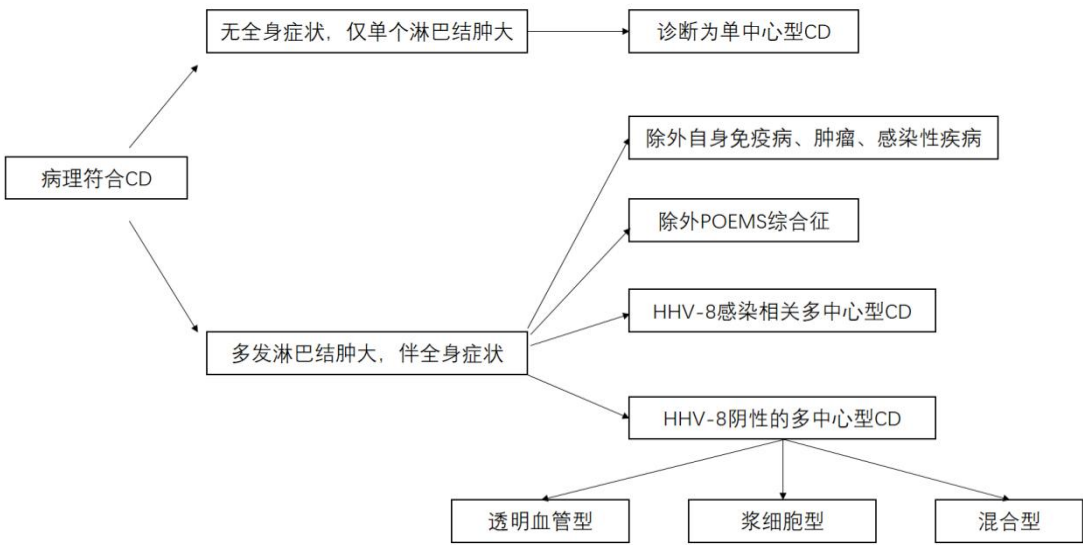


图 16-1 Castleman 病（CD）的诊疗流程图

缩写：CD.Castleman 病；HHV-8.人类单纯疱疹病毒-8

参考文献

[1] 张路,李剑.Castleman病发病机制研究进展[J]. 中国医学科学院学报, 2016, 38(1): 118-121.

[2] Fajgenbaum DC, van Rhee F, Nabel CS. HHV-8-negative, idiopathic multicentric Castleman disease: novel insights into biology, pathogenesis, and therapy. Blood, 2014, 123(19):2924-2933.

[3]Fajgenbaum DC, Uldrick TS, Bagg A, et al. International, evidence-based consensus diagnostic criteria for HHV-8-negative/idiopathic multicentric Castleman disease. Blood, 2017, 129(12):1646-1657.

[4] 张路,李剑.多中心型Castleman病的治疗进展[J]. 国际药学研究杂志, 2017,44(2): 162-166.

[5] Zhang L,Li Z,Cao X,et al. Clinical spectrum and survival analysis of 145 cases of HIV-negative Castleman's disease: renal function is an important prognostic factor. Sci Rep, 2016, 6:23831

17.腓骨肌萎缩症

概述

腓骨肌萎缩症（Charcot-Marie-Tooth disease, CMT）是一组遗传性周围神经病。目前已发现的致病基因达 60 余种。其主要特点为慢性进行性、长度依赖的运动及感觉神经病，最常见表现为下肢起病的、缓慢进展的肢体远端肌肉萎缩，无力和感觉缺失。根据上肢运动神经传导速度主要分为髓鞘型和轴索型。根据遗传方式、临床表现以及电生理，CMT 主要亚型包括 CMT1-4 以及 CMTX。此外还有 CMT5-7、dHMN（远端型遗传性运动神经病）、HNPP（遗传压迫易感周围神经病）。在每个亚型中，不同字母代表不同基因突变（如 *CMT1A*, *CMT1B*）。

病因和流行病学

CMT 为一组由不同基因突变导致的周围神经病。这些基因编码的蛋白表达于周围神经的髓鞘或轴索，突变导致周围神经髓鞘形成缺陷或轴索功能异常。

CMT 的总体发病率约为 40/100 000，发病率在人种间无明显差别。遗传方式分为常染色体显性遗传、常染色体隐性遗传和 X 连锁隐性遗传等。常见的突变基因包括 *PMP22*, *MPZ*, *GJB1*, *MFN2*。常见的亚型为 CMT1, CMT2, CMTX。CMT1 为常染色体显性遗传的脱髓鞘性 CMT，其中 CMT1A 为最常见的 CMT 亚型（占 40~50%），其突变基因为 *PMP22*；CMT1B 占 CMT1 的 3~5%，其突变基因为 *MPZ*。X 连锁隐性遗传的 CMTX1 为第 2 常见的 CMT 亚型（占 10%），其突变基因为 *GJB1*。CMT2 为轴索性 CMT，其中常见的突变基因包括 *MFN2*（占 CMT2 的 20%）、*MPZ*（占 CMT2 的 5%）、*NEFL* 和 *GDAP1* 等。CMT4 为常染色体隐性遗传的脱髓鞘性 CMT，其最常见的突变基因为 *GDAP1*。*PMP22* 重复、*GJB1* 突变、*PMP22* 缺失、*MPZ* 突变、*MFN2* 突变这 5 种亚型占有所有 CMT 的 92%。

临床表现

CMT 的主要临床表现为下肢远端为主，并逐渐向近端发展的肢体肌肉萎缩、无力及感觉丧失。常见临床表现为运动能力不如同龄人，跑步困难，易扭脚，足下垂，小腿腓肠肌萎缩形似“鹤腿”；查体可发现弓形足、锤状趾，远端肢体为

主的无力萎缩，深感觉减退。患者通常 20 岁前起病，缓慢进展，疾病后期可能严重影响活动，但很少导致完全残疾，也不影响正常寿命。但有些特殊类型可能起病早且严重：如 Dejerine-Sottas 综合征患者婴儿期起病，导致低张力的软婴、运动发育迟滞等。少数 CMT 可有周围神经病以外的其他表现：CMTX1 型可有卒中样发作伴 MRI 白质可逆性病变；CMT5 型伴锥体束征；CMT6 型伴视神经萎缩；CMT7 型伴色素性视网膜炎。

辅助检查

1.电生理检查 电生理检查对于区分脱髓鞘性和轴索性神经病十分重要，同时可以检测是否有临床下的感觉神经受累，有助于 CMT 的分型；此外，节段性运动神经传导检测在脱髓鞘型 CMT 与 CIDP 的鉴别中也有重要作用。均匀的运动神经传导速度减慢（上肢运动神经传导速度 $<38\text{m/s}$ ）提示脱髓鞘型 CMT（CMT1 以及 CMT4），而神经传导速度正常或轻度减慢（正中或尺神经运动传导速度 $>38\text{m/s}$ ）、伴有复合肌肉动作电位及感觉动作电位波幅降低提示 CMT2。当上肢的运动神经传导速度位于 $25\sim45\text{m/s}$ 的中间值时，需要警惕 CMTX1。脱髓鞘型 CMT 的运动神经传导速度通常均匀减慢，若出现明显的波形离散、传导阻滞通常提示 CIDP 可能性大。但在 *MPZ* 基因突变的 CMT1B 中，偶尔会出现传导阻滞；CMTX1 中，有时可有不对称的传导速度减慢，可有明显的波形离散甚至传导阻滞。

2.遗传学检查 基因检测对于 CMT 的诊断和分型十分重要。鉴于 *PMP22*、*MPZ*、*GJB1* 及 *MFN2* 基因突变在 CMT 中占 90% 以上，故可以根据患者的临床和电生理特征选择可能相关的基因进行一代测序检测。随着高通量测序技术的普及，对于常染色体显性的脱髓鞘性周围神经病，可首先采用 MLPA 技术进行 *PMP22* 基因重复突变的检测，如果阴性再选择高通量测序方法对更多相关基因进行检测。

3.神经病理检查 随着基因检测方法应用，绝大多数疑诊病例无需进行神经活检。但当临床及肌电图不典型时，可通过神经活检来协助鉴别诊断。

诊断

CMT 的诊断依靠临床表现和体格检查、电生理检查及基因检测。对于缓慢

进展的肢体远端肌肉无力萎缩、弓形足、伴或不伴有轻度感觉异常，电生理提示感觉运动性周围神经病的患者，无论有无阳性家族史，需考虑到遗传性周围神经病，特别是 CMT。基因检测是确诊 CMT 及进行分型的核心手段。

鉴别诊断

1.CMT 主要需要与一些累及周围神经的其他遗传性疾病相鉴别，如 Krabbe 脑白质营养不良、异染性脑白质营养不良、线粒体病、遗传性痉挛性截瘫和遗传性共济失调等。它们除具有周围神经病以外，还有神经系统其他部位和非神经组织器官受累的表现，而 CMT 较少有周围神经以外的其他系统受累。另一些以周围神经受累为主的遗传性病，如远端遗传性运动神经病（dHMN）、Refsum 病、家族性淀粉样变性、巨轴索神经病和遗传性压迫易感周围神经病等，需要在临床和电生理检查基础上，选择必要的生化检验、神经活检病理和基因检测来加以鉴别。此外，还需要与远端型肌病和下运动神经元综合征（如脊肌萎缩症）相鉴别，肌电图及必要的肌肉活检病理及基因检测有助于鉴别诊断。

2.CMT 需要与获得性周围神经病相鉴别，如 CIDP（慢性炎性脱髓鞘性多发神经根周围神经病）、副蛋白血症相关周围神经病，轴索性如中毒、代谢相关周围神经病和多灶运动神经病等。CMT 通常在青少年或幼年起病，起病年龄晚需警惕获得性周围神经病。CMT 多起病隐匿、数年内缓慢加重，而获得性周围神经病多病程较短。查体发现弓形足、锤状趾、鹤腿症状提示 CMT 可能性大。脱髓鞘型 CMT 的运动神经传导速度通常均匀减慢，若出现明显的波形离散、传导阻滞，通常提示 CIDP 可能性大。CMT 的脑脊液蛋白可轻度升高，但若明显升高（如 $>1\text{g/L}$ ）则需考虑 CIDP 等获得性周围神经病可能。

治疗

目前，CMT 的治疗主要是支持治疗，没有改善疾病的特异性药物。适当的支持治疗能够显著改善患者的生活质量。

1.康复治疗 规范的康复治疗能够延缓疾病造成的功能障碍如关节畸形等，维持更好的生活功能和姿态。支具鞋等可改善行走步态。

2.外科矫形治疗 对于严重的骨骼畸形，特别如高足弓、锤状趾畸形，手术

矫形可能有益。

3. 尽量避免使用可能加重 CMT 的药物 如长春新碱、胺碘酮、硼替佐米、铂类、氨苯砜、来氟米特、呋喃妥因、甲硝唑、司他夫定、他克莫司、沙利度胺、扎西他滨等。

4. 遗传咨询与产前诊断 CMT 类型众多，基因确诊后建议遗传咨询，明确病因及家系成员风险。对于严重致残的类型，在家属充分知情、征求意见后，可考虑再次生育时进行产前诊断。

诊疗流程（图 17-1）

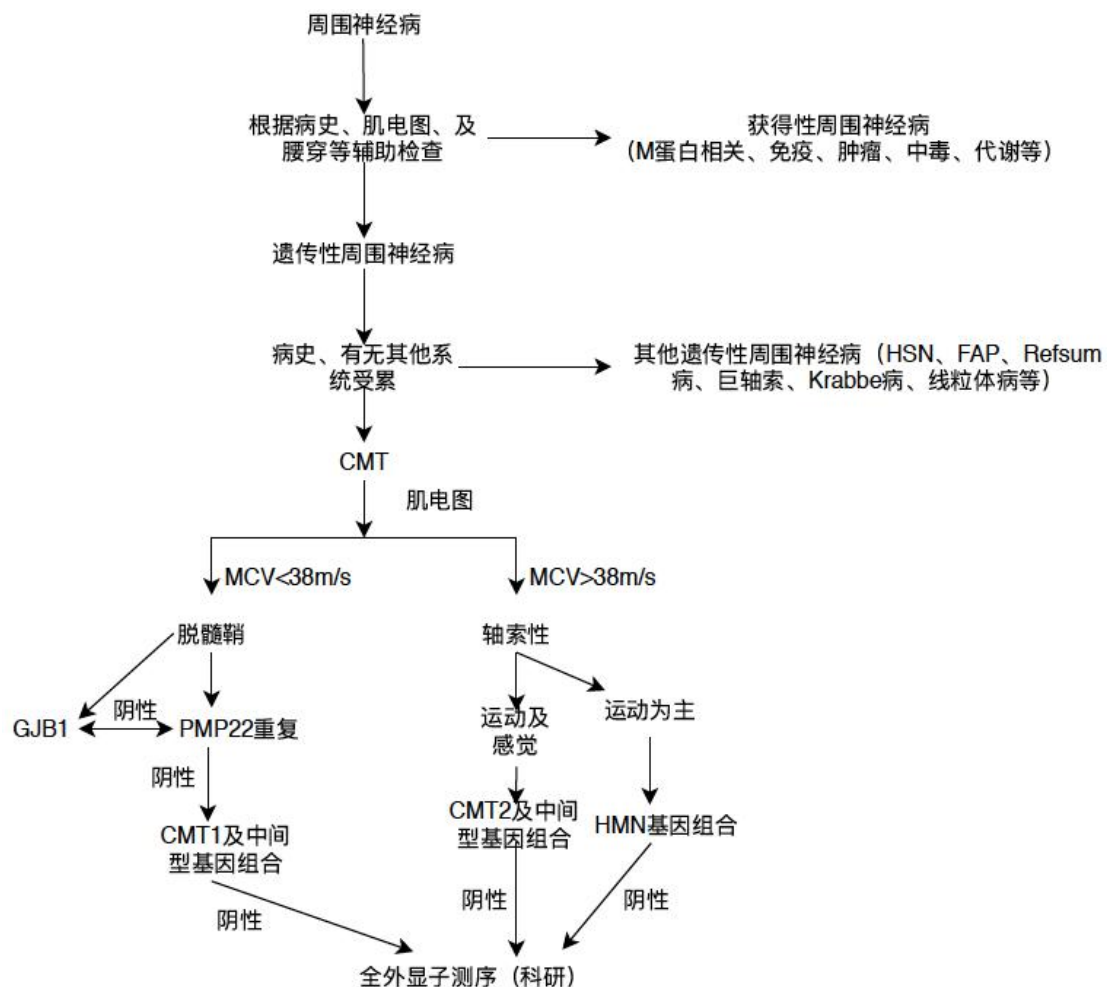


图 17-1 腓骨肌萎缩症（CMT）诊疗流程

缩写：HSN.遗传性感觉自主神经病；FAP.家族性淀粉样变性周围神经病；MCV.运动神经传导速度；HMN.遗传性运动神经病

参考文献

- [1] Pareyson D, Marchesi C. Diagnosis, natural history, and management of Charcot-Marie-Tooth disease. *Lancet Neurol*, 2009,8:654-667.
- [2] Rossor AM, Polke JM, Houlden H, Reilly MM. Clinical implications of genetic advances in Charcot-Marie-Tooth disease. *Nat Rev Neurol*, 2013,9:562-571.
- [3] Saporta AS, Sottile SL, Miller LJ, et al. Charcot-Marie-Tooth disease subtypes and genetic testing strategies. *Ann Neurol*, 2011,69:22-33.

18.瓜氨酸血症

概述

瓜氨酸血症分为瓜氨酸血症 I 型 (citrullinemia, Cit- I) 和瓜氨酸血症 II 型, 均属于常染色体隐性遗传的尿素循环障碍性疾病。瓜氨酸血症 I 型是由于精氨酸琥珀酸合成酶 (argininosuccinate synthetase, ASS) 基因突变所致, *ASS1* 基因 (定位在 9p34.11) 突变使酶的功能缺陷, 导致氨在体内蓄积, 出现高氨血症, 瓜氨酸及其他尿素循环的副产物在血液、尿液及脑脊液中蓄积, 引起一系列的毒性损害, 造成惊厥甚至昏迷等一系列临床表征, 严重时导致脑水肿危及生命。

瓜氨酸血症 II 型是由于编码希特林蛋白 (Citrin) 的 *SLC25A13* 基因 (定位在 7q21.3) 突变所致, 引起尿素循环及 NADH 的转运障碍和相关代谢紊乱。成人发病患者称为成人发作的瓜氨酸血症 II 型 (adult onset citrullinemia type II, CTLN2), 1 岁内发病则称为 citrin 缺陷导致的新生儿肝内胆汁淤积症 (neonatal intrahepatic cholestasis caused by citrin deficiency, NICCD), 二者为 Citrin 缺乏症不同年龄的两种不同表型。本文将瓜氨酸血症 II 型为例进行介绍。

病因和流行病学

瓜氨酸血症 II 型是由于编码希特林蛋白 (Citrin) 的 *SLC25A13* 基因 (定位在 7q21.3) 突变导致的常染色体隐性遗传病。希特林蛋白的功能主要是作为线粒体内膜上天冬氨酸/谷氨酸的载体, 参与一系列的生物反应过程, 将线粒体内天冬氨酸与胞质中谷氨酸、质子交换, 向胞质提供天冬氨酸参与尿素、蛋白质和核苷酸合成。同时, 作为苹果酸/天冬氨酸穿梭的一员, 将胞质中还原型烟酰胺腺嘌呤二核苷酸 (NADH) 运至线粒体, 向线粒体内提供充足的 NADH, 同时维持线粒体与胞质之间 NADH 比例的平衡。*SLC25A13* 基因突变可影响希特林蛋白的活性, 由线粒体转运到胞质的天冬氨酸减少, 导致胞质内天冬氨酸缺乏, 尿素循环受阻、瓜氨酸蓄积; 同时导致胞质内 NADH / NAD⁺ 升高, 从而引发各种代谢紊乱如抑制糖酵解、糖异生, 干扰蛋白质及核酸合成, 同时抑制脂肪酸氧化、促进脂肪合成。

瓜氨酸血症 II 型在亚洲、北美和欧洲均有报道, 而患者主要分布在东亚地区。

在日本人群中，*SLC25A13* 基因纯合子突变频率约 1/19,000，与 NICCD 发病率一致，CTLN2 的发病率为 1/230 000～1/100 000。有报道估计在我国南方 *SLC25A13* 基因纯合子突变频率约 1/9200，而在我国北方约 1/3,500,000，南方比北方的发病率高。

临床表现

NICCD 患儿于出生后至数月内发病。发病年龄多在 2 月龄内，很少晚于 5 月龄。最常表现为出生后黄疸持续不退伴或不伴大便颜色浅淡，肝脏轻度肿大或无明显肿大。NICCD 还有其他多种非特异临床表现，包括喂养困难、生长发育迟缓、腹泻、低血糖、凝血时间延长等。大多数 NICCD 患者上述症状及体征在 6 个月至 1 岁左右可自然缓解或经过饮食结构调整和药物治疗缓解，其中少部分的 NICCD 患者在青春期以后发展为 CTLN2。

CTLN2 大部分是在成人后发病。通常在饮酒、摄入甜食、服用某些药物或感染后突然出现高氨血症所致的谵妄，意识混乱等精神异常表现，严重者易与肝性脑昏迷混淆。严重的 CTLN2 病情发展急剧，得不到正确治疗可危及生命。患者多为消瘦体形，大部分患者有明显的饮食偏好，嗜食豆类、高蛋白、高脂食物，而厌食高糖类。

辅助检查

1.常规生化 血清总胆红素和直接胆红素升高；转氨酶水平轻度升高，血清总胆汁酸显著升高；血清总蛋白和白蛋白水平降低、甲胎蛋白水平显著升高；低血糖、高脂血症、半乳糖血症、凝血功能轻度异常等。

2.血串联质谱分析 瓜氨酸、苏氨酸、蛋氨酸、酪氨酸和精氨酸水平增高，部分患者仅有瓜氨酸增高，可伴有多种酰基肉碱增高。

3.尿气相质谱分析 半乳糖、半乳糖醇和半乳糖酸和 4-羟基苯乳酸、4-羟基苯丙酮酸增高。

4.肝脏组织病理 显著改变为肝脂肪变性，可见弥散肝细胞微泡或大泡状脂肪变性，毛细胆管内有胆汁淤积甚至小胆栓形成，轻到中度纤维化，个别患者可见肝门处淋巴细胞浸润及肝巨细胞转化。

5.基因检测 检测到两个 *SLC25A13* 等位基因均有致病性变异即可确诊本病。

6.肝组织中 Citrin 蛋白表达水平 患者的肝组织中 Citrin 蛋白表达水平降低。

诊断

1.NICCD 的诊断 目前国内外尚无公认的 NICCD 临床、生化诊断标准。1 岁以内起病，临床以黄疸为主要表现，血生化提示血清总胆红素和直接胆红素升高，血瓜氨酸等多种氨基酸升高的患者应考虑 NICCD 的可能，结合 *SLC25A13* 基因突变分析被认为是确诊 NICCD 的可靠手段。患者的两个 *SLC25A13* 等位基因均有致病性突变即可确诊本病。

2.CTLN2 的诊断 目前尚无有关 CTLN2 的诊疗指南。CTLN2 的诊断可参考以下几点：①喜食富含豆类、高蛋白质和高脂的食物，厌食富含糖类食物；②一般营养状况差，BMI 明显偏低；③临床表现为发作性神经精神系统症状；④实验室检查显示高瓜氨酸血症和高氨血症；⑤肝活组织检查常表现为脂肪肝；⑥基因检测为 *SLC25A13* 位点突变。

鉴别诊断

对于 NICCD 患儿，除了与婴儿肝炎综合征中感染相关的疾病及肝外胆道梗阻（如先天性胆道闭锁、胆总管囊肿）相鉴别外，还需要与其他引起肝内胆汁淤积的疾病加以鉴别；对于 CTLN2，需与各种原因肝硬化所导致的肝性脑病、瓜氨酸血症 I 型等疾病相鉴别。

1.进行性家族性肝内胆汁淤积症 包括 I 型、II 型和 III 型。临床表现相似，但一般来讲，该病一般不会有氨基酸异常、低血糖、血清蛋白降低。此外，该病 I 型和 II 型的谷氨酰转肽酶水平正常也是鉴别要点。还可进行基因分析鉴别。

2.Alagille 综合征 该病可表现为胆汁淤积，是累及多系统（肝、心脏、肾、椎骨、眼等）的常染色体显性遗传病。有特殊面容及其他多系统的特征性改变，肝脏穿刺（肝内胆管发育不良）及基因检测可确诊。

3.先天性胆汁酸合成障碍 可表现为新生儿期即可出现的胆汁淤积，但该病不会有低血糖、甲胎蛋白显著升高、血清蛋白降低及氨基酸代谢异常等特点，血清胆汁酸水平正常或极低以及胆汁酸成分分析有助于鉴别。

4.瓜氨酸血症 I 型 主要与精氨酸琥珀酸合成酶（argininosuccinate synthetase, ASS）基因突变有关，其血液中瓜氨酸水平升高更明显，基因检测确定为 *ASS1* 基因突变。

治疗

1.NICCD的治疗 主要包括饮食调整和对症治疗。NICCD患儿需改用无乳糖配方奶和（或）强化中链三酰甘油（MCT）的治疗奶粉。同时补充脂溶性维生素（包括维生素A、D、E、K）。熊去氧胆酸可用于利胆。大部分患者预后良好，症状可在1岁内缓解，个别患者预后不良。

2.CTLN2的治疗

（1）饮食治疗：适当降低糖类在总热量的占比、适当提高蛋白和脂类的占比；如血氨明显升高者，则需要控制蛋白质的摄入量。

（2）补充丙酮酸：丙酮酸钠可通过乳酸脱氢酶反应将细胞质内的NADH氧化为NAD⁺，为三羧酸循环的底物提供能量，同时改善Citrin缺乏所导致的氧化应激。有个案报道显示口服丙酮酸钠（4.5~8g/d）可减少CTLN2患者高氨血症发作。

（3）脑病发作时治疗：由CTLN2的代谢特点可知，饮酒、含糖食物及某些药物可诱发或加重CTLN2患者的临床症状。常规治疗肝性脑病的方法，如高糖类、低蛋白饮食以及输注富含高糖的溶液，均不能用于CTLN2患者的治疗。精氨酸能改善高氨血症和瓜氨酸血症，可能治疗CTLN2有效。

（4）肝脏移植：肝移植是目前公认对本病最有效的治疗方法。可以预防高氨血症导致的相关脑病出现，纠正代谢紊乱，改善嗜好高蛋白的饮食习惯。

诊疗流程（图 18-1）

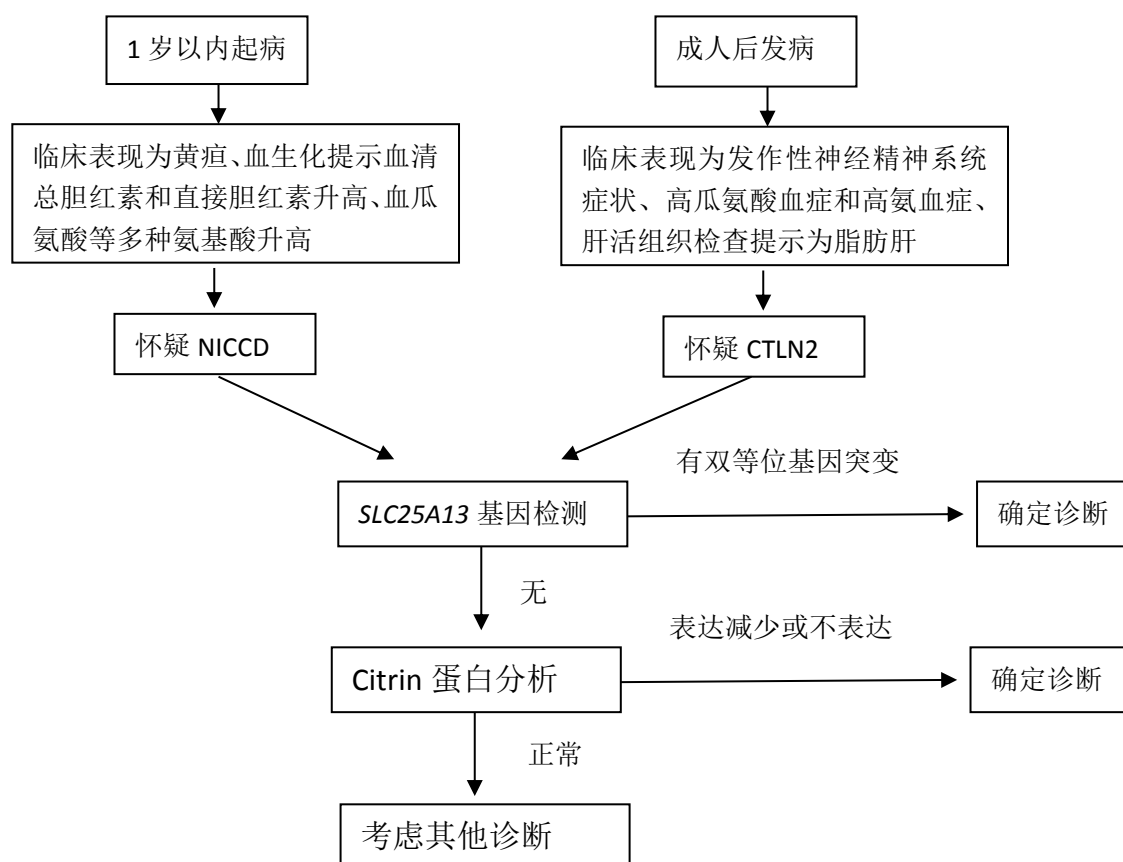


图 18-1 瓜氨酸血症Ⅱ型诊疗流程图

参考文献

- [1] Diez-Fernandez C, Rüfenacht V, Häberle J. Mutations in the human Argininosuccinate Synthetase (ASS1) gene, impact on patients, common changes, and structural considerations. Hum Mutat, 2017, 38(5):471-484.
- [2] Woo HI, Park HD, Lee YW. Molecular genetics of citrullinemia types I and II. Clin Chim Acta, 2014, 431:1-8.
- [3] Saheki T, Inoue K, Tushima A, et al. Citrin deficiency and current treatment concept. Mol Genet Metab, 2010, 100 (Suppl 1):S59-64.
- [4] Lu YB, Kobayashi K, Ushikai M, et al. Frequency and distribution in East Asia of 12 mutations identified in the SLC25A13 gene of Japanese patients with citrin deficiency. J Hum Genet, 2005, 50(7):338-346.

19.先天性肾上腺发育不良

概述

先天性肾上腺发育不良（congenital adrenal hypoplasia, adrenal hypoplasia congenita, AHC）是由 *DAX-1* 基因突变导致的 X 染色体连锁隐性遗传病。*DAX-1* 基因也称为 *NR0B1* 基因，主要在下丘脑、垂体、肾上腺以及性腺中表达，影响类固醇激素的合成及相关器官发育。该类患者除了表现为肾上腺功能低下以外，通常会合并嗅觉正常的低促性腺激素性性腺功能减退症（HH），即促性腺激素分泌低下所致的青春期第二性征不发育。

病因和流行病学

DAX-1 基因属于核受体亚家族。位于 X 染色体，由 2 个外显子及 1 个内含子构成。*DAX-1* 基因编码细胞核受体超家族的一种孤儿蛋白——DAX-1 蛋白，在下丘脑、垂体、肾上腺皮质以及性腺中睾丸间质细胞、支持细胞、卵泡膜和颗粒层细胞的发育过程中起关键的作用。

DAX-1 基因突变所致的 AHC 呈 X 连锁隐性遗传，女性杂合子为携带者，在男性则会发病。*DAX-1* 基因突变导致蛋白质合成或功能异常，以致肾上腺皮质发育障碍，类固醇激素合成缺陷。还可导致下丘脑 GnRH 细胞和垂体促性腺激素细胞发育障碍，导致性腺功能减退。

根据国外资料，*DAX-1* 基因突变导致的 AHC 较罕见，在欧美以及日本地区其发生率为 1/12 500。我国尚缺乏流行病学数据资料。

临床表现

AHC 高发年龄段为婴儿期，表现为以失盐为主的肾上腺皮质功能不全，常见症状包括高血钾、低血钠与脱水、代谢性酸中毒、低血糖、呕吐、休克、皮肤色素沉着等。多数患者在青春期表现为不发育或发育不完全，或生育能力受损，少精和无精症等。少数患者可以表现为儿童早期高雄激素血症、单纯性盐皮质激素缺乏，青春期可出现假性性早熟或自发性青春发育等。轻者可成年期起病。

患者皮肤有色素沉着，尤其是在暴露处、摩擦处、瘢痕及乳晕、腋窝、阴囊

处，符合爱迪生病的表现。

患者对感染、外伤等各种应激的抵抗力有不同程度的减弱。在发生应激情况时，可出现肾上腺危象，表现为恶心、呕吐、腹痛或腹泻、严重脱水、血压降低、心率快、脉细弱、精神失常，常有高热、低血糖症、低钠血症，甚至危及生命。

辅助检查

1.实验室检查 ACTH 升高，血或尿皮质醇降低或正常，肾素活性升高，醛固酮降低。还可发现血钾偏高，血钠偏低，低血糖。由于糖皮质激素缺乏，少数患者可出现轻度或中度高血钙。大部分患者青春期后性激素检测符合 HH，男性患者睾酮水平低下，FSH、LH 基线水平偏低或正常，GnRH 兴奋试验可呈低平曲线，也可表现为升高的曲线，其峰值可达到正常范围。雄烯二酮、硫酸脱氢表雄酮、11-脱氧皮质醇水平较低。

2.影像学检查 CT 可见肾上腺腺体体积较小或正常。有部分患者表现为单侧肾上腺缺失。部分患者可见双侧肾上腺发育欠佳。垂体影像多无明显异常。

3.基因检查 *DAX-1* 基因突变类型包括无义突变、移码突变、错义突变。无义突变可发生于整个基因区域内，如发生在靠近 C 端通常疾病程度较重，而发生在 N 端则较轻，如迟发性 AHC；移码突变可发生于整个基因区域，对基因和蛋白功能影响大；错义突变集中在 *DAX-1* 的配体结合区，参与蛋白疏水核心的几个氨基酸为热点突变位点。此外，还有部分 AHC 还可合并邻近基因缺失而出现相应的临床表现，如甘油激酶缺陷症（GKD）、杜兴肌营养不良、生长发育迟缓（*ILRAPL1* 基因）等的临床症状。

诊断及鉴别诊断

此病的诊断需结合临床表现，确诊需要基因检测结果。对于临床疑诊爱迪生病，尤其是合并青春发育异常，或是符合 X 连锁遗传规律家族史的患者，需警惕此病可能。鉴别诊断详见诊疗流程。

治疗

1.肾上腺皮质功能不全治疗 表现出急性肾上腺功能不全的婴幼儿和儿童需要及时接受治疗，包括心肺复苏、液体替代治疗和静脉氢化可的松治疗。密切监测血压、心率、血糖、电解质等，积极寻找并去除应激因素。一旦患儿病情稳定，建议终生补充氢化可的松，大部分患者需同时联用氟氢可的松替代。

2.HH 的治疗 对于男性患者，睾酮替代疗法能够促进第二性征的发育。对于有生育需求的患者，可选择 GnRH 脉冲治疗或人绒毛膜促性腺激素（hCG）与尿促性腺激素（HMG）联合间断肌肉注射治疗。该类患者诱导精子产生成功率低，可能是因为 *DAX-1* 基因缺陷致使睾丸功能受损。但曾报道过 *DAX-1* 基因突变的患者通过辅助生殖技术应用睾丸精子提取物进行胞浆内注射（TESE-ICSI），成功生育后代的病例。

3.肾上腺危象治疗 肾上腺危象为内科急症，应积极抢救。①补充液体：典型的危象患者液体损失量约达细胞外液的 1/5，于初治的第 1、2 天内应迅速补充生理盐水。对于以糖皮质激素缺乏为主、脱水不甚严重者补充盐水量适当减少。应补充葡萄糖液以避免低血糖。②糖皮质激素：立即静注大剂量氢化可的松，此后如病情好转可逐渐减量，并过渡至口服。③积极治疗感染及其他诱因。

诊疗流程（图 19-1）

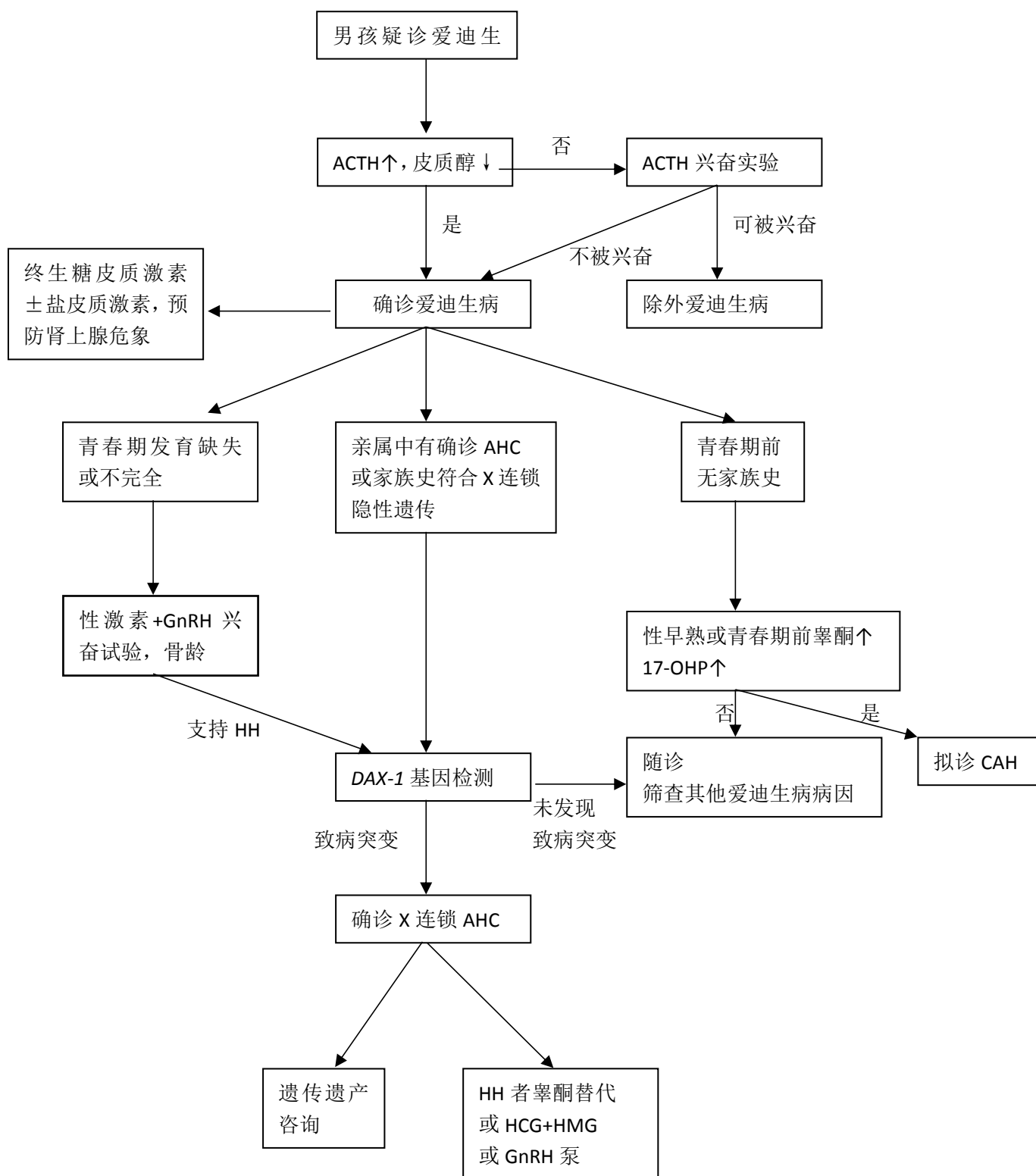


图 19-1 先天性肾上腺发育不良诊疗流程

参考文献

- [1] Suntharalingham JP, Buonocore F, Duncan AJ, et al. *DAX-1 (NR0B1)* and steroidogenic factor-1 (SF-1, NR5A1) in human disease. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*, 2015,29(4):607-619.
- [2] 郑俊杰, 伍学焱, 聂敏, 等. *DAX-1* 基因突变所致先天性肾上腺发育不良患者下丘脑-垂体-睾丸轴功能分析. *中华医学杂志*, 2016,96(15):1183-1187.
- [3] El-Khairi R, Martinez-Aguayo A, Ferraz-de-Souza B, et al. Role of *DAX-1 (NR0B1)* and steroidogenic factor-1 (NR5A1) in human adrenal function. *Endocr Dev*, 2011,20:38-46.
- [4] Stewart PM, Newell-Price JDC. The Adrenal cortex. *Williams textbook of endocrinology*. 13th Ed. Philadelphia: Elsevier, 2016:490-555.
- [5] 付勇, 聂敏, 夏维波, 等. *DAX1 / NR0B1* 基因突变所致 X 连锁先天性肾上腺发育不良临床分析. *中华医学杂志*, 2010,90(30):2119-2122.

20.先天性高胰岛素性低血糖血症

概述

先天性高胰岛素性低血糖血症（congenital hyperinsulinemic hypoglycemia, CHI）是一种罕见的内分泌疾病。是新生儿期和婴儿早期严重和持续性低血糖的最常见原因，其特征是胰岛素分泌过量或不受血糖调控及反复发作的严重的低血糖，需迅速积极治疗，以避免神经系统后遗症。

病因和流行病学

CHI呈常染色体显性或隐性遗传。其病因及发病机制目前尚未完全清楚。目前共报道12种致病基因可引起CHI：*ABCC8*、*KCNJ11*、*GLUD1*、*GCK*、*HADH*、*SLC16A1*、*UCP2*、*HNF4A*、*HNF1A*、*HK1*、*PGM1*和*PMM2*。其中，编码胰腺β细胞中ATP敏感K通道（K_{ATP}）的基因（*ABCC8*和*KCNJ11*）突变是最常见病因，占有所有病因的40%~45%。K_{ATP}由SUR1和Kir6.2两种亚单位组成，SUR1由*ABCC8*基因编码，Kir6.2由*KCNJ11*基因编码，该两种基因失活突变，可导致K_{ATP}通道持续关闭，β细胞膜持续去极化，最终导致胰岛素分泌失调。绝大多数K_{ATP}通道-CHI患者对二氮嗪治疗无反应。其他基因突变占CHI的5%~10%，其中谷氨酸脱氢酶（*GLUD1*）基因突变是最常见类型，该基因突变导致谷氨酸脱氢酶活性增强，从而使由谷氨酸生成的α酮戊二酸增多，ATP/ADP增高，胰岛素过度释放。其典型临床表现是进食蛋白质后诱发的餐后低血糖。生化特征为血氨浓度持续升高（可达正常值上限2~3倍），尿α-酮戊二酸水平升高，二氮嗪治疗有效，部分患者可通过限制蛋白摄入避免低血糖发生。其余50%致病原因仍不明确。

CHI发生率为1/50 000~1/30 000。近亲婚配的群体中，发生率高达1/2 500。

临床表现

CHI从出生到成年早期均可发病。其中新生儿起病最为常见，常表现为巨大儿、摄食不良、不耐受饥饿和持续性低血糖等。低血糖发作时可表现为嗜睡、肌张力低下等，也可表现为神经系统后遗症甚至死亡，如呼吸暂停、癫痫发作和昏迷等。在迟发性CHI中，患者常表现为低血糖反应，包括面色苍白、出汗和心

悸等症状。

辅助检查

1.实验室检查：低血糖发作时同步检测胰岛素、C 肽水平，当低血糖发作时，胰岛素及 C 肽值可测，提示高胰岛素性低血糖症；血清脂肪酸和酮体水平下降提示该病；必要时可行 1mg 静脉胰高血糖素试验及饥饿试验等鉴别。

2.遗传学检测：CHI 已知致病基因的 Panel 检测，全外显子检测。

3.影像学：胰腺增强CT，CHI无胰腺占位征象； ^{18}F -DOTA-PET/CT，用以鉴别局灶型和弥漫型CHI，为后续手术治疗提供参考。

4.病理：CHI从组织病理学上可分为弥漫型和局灶型。在外科手术前鉴别弥漫型和局灶型具有重要意义。弥漫型表现为胰腺弥漫分布的细胞核明显增大的 β 细胞，局灶型表现为胰腺内局灶性的结节或腺瘤样增生肥大的 β 细胞。其中弥漫型占CHI患者的40%~50%，可见于上述12种基因的纯合突变或复合杂合突变。局灶型约占50%，目前认为其病因为遗传自父源性的*ABCC8*或*KCNJ11*基因突变、同时发生该区域的母源性等位基因丢失。

诊断

CHI 是一种罕见的遗传性疾病，具有明显的异质性，目前尚无统一的诊断标准。

常用的诊断标准为：当血糖 $<3\text{mmol/L}$ 时：

1.胰岛素水平可测。

2.C 肽水平可测。

3.低脂肪酸血症（血浆游离脂肪酸 $<1.5\text{mmol/L}$ ）。

4.低酮血症（血浆 β -羟丁酸 $<2\text{mmol/L}$ ）。

必要时可行 1mg 静脉胰高血糖素试验（1mg 静脉输入胰高血糖素，血糖变化 $>30\text{mg/dl}$ ）、饥饿试验（可诱发低血糖）等。

由于不同遗传学类型 CHI 的临床治疗措施存在较大差异，对于可疑该类疾病患者应进行遗传学分析，指导临床治疗。

鉴别诊断

CHI 需与患糖尿病母亲的新生儿或围生期应激导致的短暂性高胰岛素血症、外源性胰岛素或磺酰脲类药物、胰岛素瘤、糖原累积症和 Beckwith-Wiedemann 综合征等相鉴别。胰岛功能检查、影像学及基因检测对于病因的鉴别诊断具有重要意义。

主要的考虑因素如下：

1. 年龄：CHI 常以新生儿起病并表现为出生时巨大儿。
2. 既往史：是否服用降糖药物或使用外源性胰岛素。
3. 家族史：母亲是否存在妊娠期糖尿病，可与糖尿病母亲生产新生儿出现的短暂性高胰岛素血症进行鉴别；是否近亲婚配，近亲婚配人群中 CHI 出现概率明显增加。
4. 体格检查：糖原累积症常表现为肝大，CHI 无此表现。
5. 实验室检查：肝肾功能、胰岛功能、血酮体、脂肪酸以及基因检测（包括 CHI 及糖原累积症相关基因）等。
6. 影像学：胰腺影像学，与胰岛素瘤所致低血糖症相鉴别。

治疗

包括药物治疗和外科手术治疗。治疗目标是将血糖维持在 3.5mmol/L 以上。对于餐后高胰岛素血症性低血糖，首先需调整饮食结构。

1. 低血糖的紧急处置如通过口服糖类无法纠正低血糖，可即刻给予 1～2ml/kg 的 10% 葡萄糖，并以不低于 6～8mg/（kg·min）的葡萄糖维持静脉输注，将血糖维持在 3.5mmol/L 以上。肌内注射胰高糖素数分钟即可起效。

2. 长期治疗

（1）内科治疗：谷氨酸脱氢酶突变致 CHI 患者可通过限制食物蛋白质的摄入（尤其是每餐亮氨酸含量＜200 毫克）避免低血糖发生。目前用于治疗 CHI 的药物主要有以下几种。

1) 二氮嗪：为首选用药，起始剂量 5～20mg/（kg·d），分 3 次使用，渐减至血糖达标的最低剂量，常与氢氯噻嗪[0.25～2.50mg/（kg·d）]配合使用。二氮嗪治疗的有效标准为正常饮食患者过夜后或停止静脉补液至少 5 天后，仍能维

持空腹和餐后血糖 $>3.0\text{mmol/L}$ 。二氮嗪的不良反应包括多毛、水钠潴留、低血压等；氢氯噻嗪则具有减少二氮嗪引起的水钠潴留作用。

2) 生长抑素类似物：奥曲肽可与生长抑素受体结合，从而抑制胰腺内、外分泌功能，故可用于治疗 CHI。但由于易快速耐药，长期应用受限制；一般剂量为 $5\sim 25\ \mu\text{g}/(\text{kg}\cdot\text{d})$ ，多用于二氮嗪治疗无效的患者。有效标准与二氮嗪相同。严重不良反应包括肝炎、坏死性小肠结肠炎和长 QT 综合征；常见的不良反应包括呕吐、腹泻、胆石症等。此外，长效的生长抑素类似物如兰瑞肽等也已应用于 CHI 的治疗，并取得了一定效果。

3) 胰高血糖素：胰高血糖素具有促进肝糖原分解作用，可有效拮抗胰岛素作用而升高血糖。但胰高血糖素作用时间短、需每日多次皮下注射，且药物极易形成结晶，存在皮肤坏死性红斑风险，无法长期应用；目前多用作低血糖时的短期用药，常用剂量为 $1\sim 20\ \mu\text{g}/(\text{kg}\cdot\text{h})$ 。

4) K_{ATP} 通道的低分子校正剂：磺脲类药物及卡马西平等可诱导 K_{ATP} 通道在 β 细胞膜上的表达，可用来治疗因 ATP 敏感 K^+ 离子通道数量减少而引起的 CHI。此外，GLP-1 受体拮抗剂、mTOR 拮抗剂等也被尝试应用于 CHI 的治疗。

(2) 外科治疗：手术易造成胰腺内、外分泌功能障碍，应严格掌握手术适应证，可用于药物治疗无效、药物治疗依从性差者。

1) 对于大多数局灶型 CHI 患者，局部病灶切除可以实现病情缓解。

2) 对于药物治疗无效的弥漫型 CHI 患者，需行胰腺次全（95%~98%）切除术。有研究报道，约 50% 患者在术后仍有低血糖事件，或出现术后糖尿病、胰腺外分泌功能障碍。

诊疗流程（图 20-1）

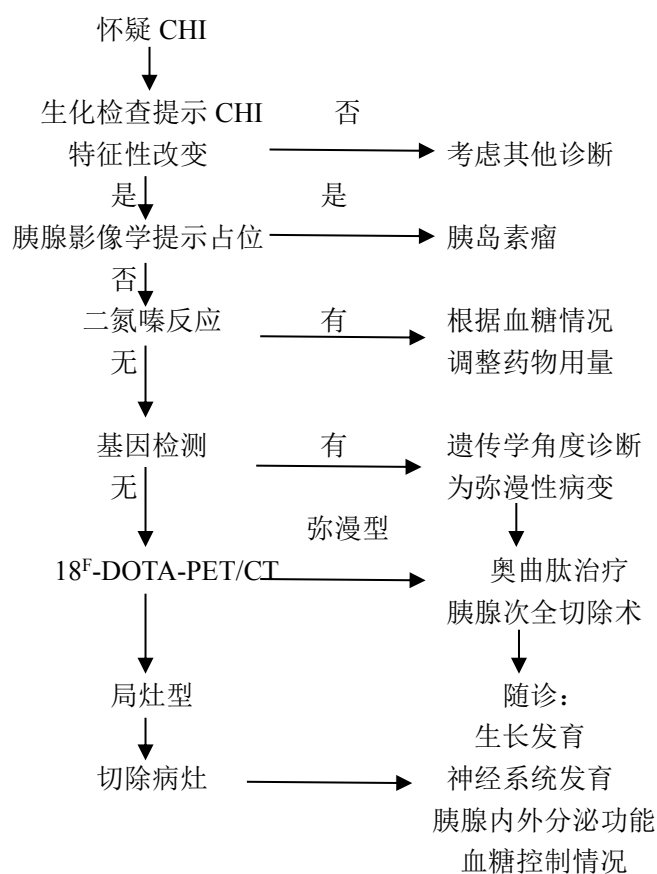


图 20-1 先天性高胰岛素性低血糖血症诊疗流程

参考文献

- [1] Shah P, Rahman SA, Demirbilek H, et al. Hyperinsulinaemic hypoglycaemia in children and adults. Lancet Gastroenterol Hepatol, 2017, 5: 729-742.
- [2] Demirbilek H, Hussain K. Congenital hyperinsulinism: diagnosis and treatment update. J Clin Res Pediatr Endocrinol, 2017, 9(Suppl 2): 69-87.
- [3] Szymanowski M, Estebanez MS, Padidela R, et al. mTOR Inhibitors for the treatment of severe congenital hyperinsulinism: perspectives on limited therapeutic success. J Clin Endocrinol Metab, 2016, 101(12): 4719-4729.
- [4] Ferrara C, Patel P, Becker S, et al. Biomarkers of insulin for the diagnosis of hyperinsulinemic hypoglycemia in infants and children. J Pediatr, 2016, 168: 212-219.
- [5] Kapoor RR, Flanagan SE, Arya VB, et al. Clinical and molecular characterisation

of 300 patients with congenital hyperinsulinism. Eur J Endocrinol, 2013,168(4):557-564.

21.先天性肌无力综合征

概述

先天性肌无力综合征（congenital myasthenic syndrome, CMS）是以疲劳性肌无力为特征的一组遗传性疾病。由于神经肌肉接头的突触前、突触基膜和突触后部分的遗传缺陷导致运动终板神经肌肉接头信息传递受损。CMS 好发于青少年、儿童和婴幼儿。主要临床特征包括四肢近端无力、延髓麻痹、呼吸衰竭。根据 CMS 病变部位分为突触前膜、突触间隙、突触后膜病变、糖基化缺陷和肌病重叠综合征。

病因和流行病学

CMS 发病机制为负责神经肌肉信号传递的蛋白质功能异常。根据基因突变导致蛋白异常的类型和位置分为 4 种类型（表 21-1），它们的病理机制也不同：例如 ChAT 综合征，为 *ChAT* 基因突变所致乙酰辅酶 A 和胆碱向乙酰胆碱转化受阻，乙酰胆碱生成减少，导致肌肉无力。例如 ColQ 综合征，为突触间隙胆碱酯酶复合物中的 ColQ 蛋白变性，导致胆碱酯酶的锚定错误，突触间隙的胆碱酯酶相对缺乏，除了出现肌无力以外，突触后膜持续兴奋，在一次电流刺激后，可出现重复复合动作电位（R-CMAP）。国外报道 CMS 的平均发生率约每 100 万青少年儿童中 9.2 人。我国尚无该病流行病学数据。CMS 绝大部分是常染色体隐性遗传，有家族史的少见，一些常染色体显性遗传的 CMS 综合征可有家族史。

表 21-1 常见的 CMS 综合征的遗传方式和病理机制

	综合征/基因	遗传方式	病理机制
1. 突触前膜	ChAT综合征	常隐	乙酰胆碱催化合成不足
2. 突触间隙	ColQ综合征	常隐	AChE锚定错误
3. 突触后膜			
受体结构缺陷	AChR 缺乏综合征	常隐	AChR数量下降
受体动力缺陷	慢通道综合征	常显	AChR延长激活
	快通道综合征	常隐	AChR开放时间缩短
受体复合物和终板维持	Dok-7	常隐	EP发育和维持异常
	Rapsyn	常隐	同上
	GFPT1	常隐	同上
电压门控钠离子通道	SCANA1	常隐	Nav1.4功能失效
4. 糖基化异常或肌病重叠	GFPT1	常隐	EP中的糖基化异常
	GMPPB	常隐	乙酰胆碱受体糖基化异常
	中央核肌病伴 CMS (BIN1等基因相关)	常隐	中央核肌病, 伴神经肌肉接头功能异常

常隐: 常染色体隐性遗传; 常显: 常染色体显性遗传; AChR: 乙酰胆碱受体; AChE.乙酰胆碱酯酶; EP.终板; RNS.重复频率电刺激; Nav1.4.电压门控钠通道

临床表现

CMS 可于出生后出现症状, 也可于婴幼儿期至成年早期起病。主要表现为波动性肌肉无力, 不耐疲劳, 多分布于眼外肌、面肌、延髓、四肢和呼吸肌, 婴

儿期甚至可能出现危及生命的呼吸暂停发作。单纯的 CMS 综合征主要表现为骨骼肌无力，不伴有先天畸形。CMS 中的糖基化缺陷和肌病重叠综合征往往伴有先天发育异常。不同类型的临床表现也有差异，比如 ChAT 综合征，一般为出生后近端肌肉无力，胆碱酯酶抑制剂有效，严重者可出现突发的呼吸窘迫和延髓麻痹引起的呼吸暂停，可由应激、寒冷、感染等诱发。ColQ 综合征，出生后或婴儿期起病，可能出现比较严重、轴性分布的肌肉无力，但眼外肌可不受累。LAMB2 综合征，有病例报道因 *LAMB2* 错义和移码突变引起的 Pierson 综合征，患者同时存在眼、肾发育畸形和 CMS。

辅助检查

1. 电生理检查 先天性肌无力综合征的重复神经电刺激表现为低频电流重复刺激后出现波幅递减，单纤维肌电图 (SFEMG) 可见 Jitter 阻滞和增宽。在 *ChAT* 突变时，低频重复电刺激 (3Hz) 可能缺乏递减反应，此时可以予 10Hz 进行延长刺激或在刺激前进行运动诱发，可引出递减反应。ColQ 综合征和慢通道综合征中，因为突触后膜持续兴奋，给予单一电刺激，在第一个 CMAP 波后，出现一个重复 CMAP 波 (R-CAMP) (图 21-1)。

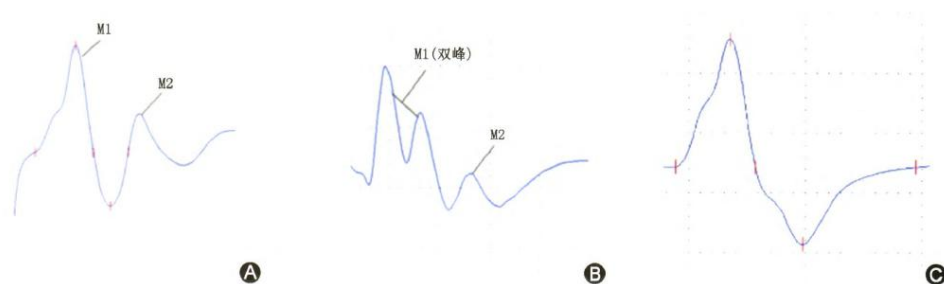


图 21-1 ColQ 综合征可见 R-CMAP 波

注：A. 刺激尺神经后，出现 CMAP 波；B. 刺激面神经后，主峰呈双峰且出现 CMAP 波；C. 正常对照，刺激尺神经后，无 CMAP 波出现

引自：戴毅等. 终板胆碱酯酶缺失型先天性肌无力综合征一家系的临床、电生理、肌肉病理和基因研究. 中华神经科杂志, 2016, 49(8): 604-609.

2. 基因检测 当怀疑一种特定的临床综合征时，进行 Sanger 测序可快速精确锁定致病基因的突变。同时，当锁定一种特定的致病基因时，推荐进行 Sanger

测序进行家系验证。当临床表现不典型时，可以选择高通量测序方法对多种可能相关的基因进行检测筛查。采用全外显子测序有可能发现未知的基因突变，但其致病性需要验证，强调临床和电生理资料对诊断是十分重要的。

诊断

先天性肌无力综合征的临床诊断可以基于以下几点：

1.出生后或婴幼儿起病，颅面部、四肢、躯干肌无力，常有类似重症肌无力的症状，如易疲劳、运动不耐受、晨轻暮重、胆碱酯酶抑制剂有效；伴或不伴先天肌病样表现；伴或不伴呼吸暂停发作。

2.重复电刺激提示低频刺激波幅递减，或者运动后电刺激出现波幅递减，SFEMG 见 Jitter 增宽或阻滞；某些 CMS 单一电刺激后出现重复 CMAP，但非全部 CMS 都出现；部分病例针极肌电图可见肌源性损害。

3.血清乙酰胆碱受体抗体和骨骼肌特异性酪氨酸受体激酶抗体阴性。

4.免疫治疗无效。

当表型特征提示先天性肌无力综合征由特定基因突变引起时，针对特定基因的检测具有诊断价值。对确诊困难的病例，进行多种相关基因的高通量测序可能有助于诊断，全外显子组测序有可能识别出新的致病基因突变。

鉴别诊断

CMS 的鉴别诊断主要是需要与先天性肌病、肌营养不良、重症肌无力(MG)、兰伯特-伊顿 Lambert-Eaton 综合征 (LES) 相鉴别。主要鉴别点如下：

1.发病年龄 CMS 绝大部分于出生后或婴幼儿起病，也有少数起病较晚者。先天性肌病、肌营养不良好发于婴幼儿，MG 和 LES 好发于成年期。

2.症状与体征 CMS 表现为波动性肌无力、疲劳不耐受，而先天性肌病、肌营养不良多为持续性肌无力。CMS 多于颅面部肌无力起病，先天性肌病早期影响四肢近端，重症肌无力和 Lambert-Eaton 综合征早期表现为眼外肌麻痹、四肢近端易疲劳。

3.电生理 R-CAMP 现象和运动后重频递减提示 CMS 可能,但非必要条件。CMS、MG 和 LES 可出现重复电刺激低频递减, Jitter 阻滞和增宽表现, 上述现象一般不出现在先天性肌病和肌营养不良症中。

4.全身表现 少数 CMS 可出现关节挛缩、脊柱侧弯, 与某些先天性肌病和肌营养不良相似, 但不出现在 MG 和 LES 中。

5.抗体 CMS 外周血的乙酰胆碱受体抗体和 MuSK 抗体为阴性,大多数 MG 中上述抗体为阳性。

治疗

目前尚无针对病因的治疗, 一些药物可以改善肌无力症状, 详见表 21-2。

表 21-2 不同类型 CMS 的治疗原则

综合征类型	治疗推荐	注意事项
ChAT	胆碱酯酶抑制剂	呼吸暂停监测
ColQ	麻黄碱沙丁胺醇	胆碱酯酶抑制剂类禁忌
AChR 缺陷	胆碱酯酶抑制剂, 3, 4-DAP	麻黄碱或沙丁胺醇可能有效
慢通道	氟西汀、奎尼丁	胆碱酯酶抑制剂类禁忌
快通道	胆碱酯酶抑制剂, 3, 4-DAP	
Dok-7	麻黄碱沙丁胺醇	胆碱酯酶抑制剂类禁忌
Rapsyn	胆碱酯酶抑制剂, 3, 4-DAP	麻黄碱或沙丁胺醇可能有效
GFPT1	胆碱酯酶抑制剂, 3, 4-DAP	
GMPPB	胆碱酯酶抑制剂, 沙丁胺醇	

其他治疗

(1) 呼吸监测: 对 ChAT 患者进行呼吸暂停监测, 避免寒冷、应激等, 避免触发呼吸暂停。

（2）呼吸支持：呼吸管理是治疗的一个重要方面。因为所有亚型的先天性肌无力综合征均可发生通气不足，如 ChAT 较重者，可能会获益于在家中进行无创通气。

诊疗流程（图 21-2）

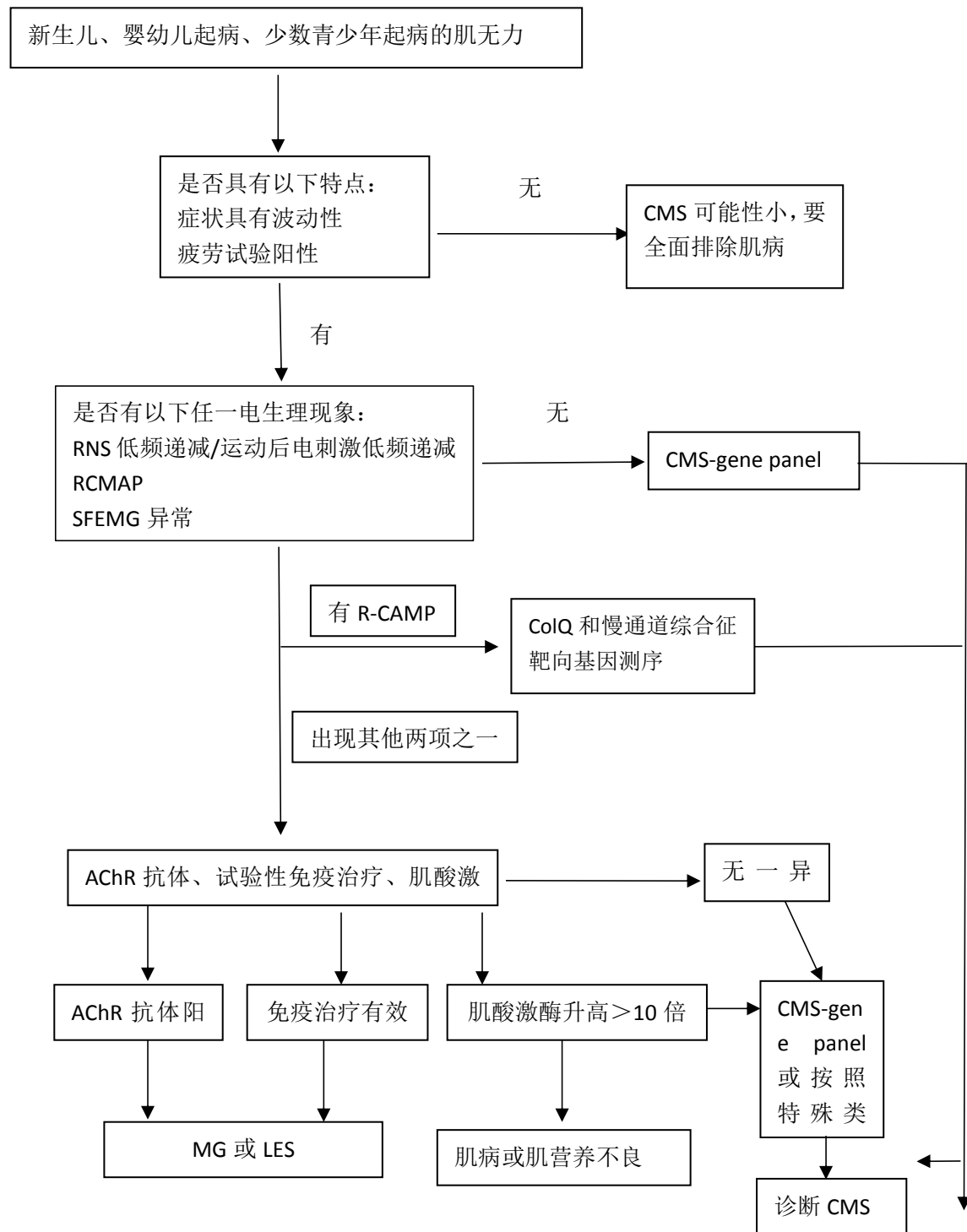


图 21-2 先天性肌无力综合征（CMS）诊疗流程

RCMAP.重复复合动作电位；Jitter.单纤维肌电图“颤抖”；MG.重症肌无力；LES.Lambert Eaton 综合征；CMS-panel.CMS 基因谱

参考文献

- [1] Parr JR. How common is childhood myasthenia? The UK incidence and prevalence of autoimmune and congenital myasthenia. Arch Dis Child,2014,99(6):539-542.
- [2] Engel AG. Congenital myasthenic syndromes in 2018. Curr Neurol Neurosci Rep,2018,18(8):46.
- [3] Lorenzoni PJ. Congenital myasthenic syndrome: a brief review. Pediatr Neurol,2012,46(3):141-148.
- [4] Andrew GE. Congenital myasthenic syndromes: pathogenesis, diagnosis, and treatment. Lancet Neurol, 2015,14(4):420-434.
- [5] 戴毅等. 终板胆碱酯酶缺失型先天性肌无力综合征一家系的临床、电生理、肌肉病理和基因研究. 中华神经科杂志,2016,49(8):604-609.

22.先天性肌强直

概述

先天性肌强直（congenital myotonia）是一种幼儿至儿童期起病的遗传性骨骼肌离子通道病。临床表现为横纹肌主动收缩后不能及时放松，在一段时间内持续收缩。根据遗传方式不同，先天性肌强直可分为 Thomsen 型（常染色体显性遗传）和 Becker 型（常染色体隐性遗传），通常 Becker 型较 Thomsen 型临床表现更重。

病因和流行病学

先天性肌强直是由氯离子通道基因（*CLCN1*）发生突变所致。表现为横纹肌上氯离子通道功能减弱或丧失。在这种情况下，肌肉主动收缩时，肌细胞产生动作电位后不能及时通过氯通道介导的氯离子跨膜流动重新回到静息膜电位，最终导致肌肉过长时间持续性收缩。

先天性肌强直男女均可罹患，患病率约为 1/100 000。我国尚无本病流行病学资料。

临床表现

先天性肌强直的临床特点如下：

1.通常婴幼儿期至儿童期起病，少数患者成年后起病。常染色体显性遗传 Thomsen 型起病略早于常染色体隐性遗传 Becker 型。但 Becker 型通常病情重于 Thomsen 型。

2.全身横纹肌，包括肢体骨骼肌、面肌、眼外肌、舌肌均可出现肌强直现象。Becker 型上肢和面部症状明显，而 Thomsen 型下肢症状明显。

3.肌强直在休息后突然运动时明显，反复动作后减轻，称之为“热身（warm-up）”现象。可在突然启动时出现短暂肌肉无力。病程较长的 Thomsen 型的患者，可有持续性肢体远端无力，甚至累及肢体近端。

4.查体可见患者常肌肉发达，呈运动员体型。大力握拳后，手指不能及时展开；大力闭目后，不能立即睁开。叩击手部大鱼际肌、舌肌等部位，可引起肌肉持续性收缩（叩击性肌强直“肌球”现象）。

辅助检查

1. 肌电图 针极肌电图表现肌强直放电，且不合并肌源性损害和神经源性损害，对诊断具有重要意义。

2. 血清肌酶谱检测 肌酸激酶（CK）可轻度升高，一般在正常上限的 3~4 倍。

3. 肌肉活检 肌肉活检对先天性肌强直的诊断没有特殊意义，一般不要求完成。

4. 基因检测 对 *CLCN1* 基因进行全面测序（高通量测序或 Sanger 测序），发现致病突变是目前唯一的确诊手段。目前已发现至少 275 种不同致病突变，95% 以上为点突变，少数为大片段缺失或重复。其中有 10 余种突变既可导致 Thomsen 型，又可导致 Becker 型。

诊断

先天性肌强直的诊断主要依靠病史采集（包括家族史，是否符合常染色体显性或常染色体隐性遗传）、临床查体、肌电图检查、血肌酶谱检测和基因检测。儿童早期起病，有肌强直现象并呈运动员体型，伴有“热身”现象等特点。肌电图检查表现为肌强直放电，最终可通过基因检测确诊。

鉴别诊断

先天性肌强直主要与以下 3 种强直性肌病相鉴别：

1. 先天性副肌强直（paramyotonia congenita） 与先天性肌强直有类似临床表现，亦有强直现象，肌电图可见肌强直放电，但由钠离子通道基因（*SCN4A*）突变所致。症状以眼外肌、咀嚼肌和手部肌肉受累为主，在活动和反复动作后加重（无“热身”现象），遇冷时强直现象亦明显加重。运动员体型一般不明显。患者常伴有发作性无力，持续数分钟至数小时。以上特点有助于与先天性肌强直相鉴别。

2. 钾加重型肌强直 此型亦由钠离子通道基因（*SCN4A*）突变所致。部分患者与典型氯离子通道相关先天性肌强直临床表现一致，难以区分。有助于鉴别的

特点包括：摄入钾盐或补钾后症状加重，可能合并高钾性周期性麻痹，反复运动后延迟出现肌强直现象，肌强直常伴有疼痛，眼外肌强直症状更常出现等。

3.强直性肌营养不良 分为1型和2型，分别由 *DMPK* 基因 CTG 重复数增多和 *ZNF9* 基因 CCTG 重复数增多所致。本病患者也有明显肌强直现象，但同时伴随很多其他临床表现，如骨骼肌进行性无力萎缩、早发白内障、逐渐加重的房室传导阻滞、额秃及内分泌与生殖系统障碍等。这些都不会在先天性肌强直患者中出现。

治疗

先天性肌强直病情较轻，一般无进展，成年后部分患者症状还可能减轻。治疗以对症治疗为主。

1.药物治疗 当肌强直症状明显影响工作、学习和生活时，可应用美西律、卡马西平、苯妥英钠、乙酰唑胺等药物缓解肌强直症状。美西律为一线用药，从小量开始，逐渐增加剂量，根据病情调整剂量。

2.避免加重诱因 避免寒冷、紧张、高强度运动等加重诱因，避免应用利尿剂、肾上腺素等导致症状加重的药物。

3.心理支持 在成长过程中，当出现运动受限、摔倒等不同于同龄儿表现时，患儿容易出现心理变化，必要时建议心理咨询。

诊疗流程（图 22-1）

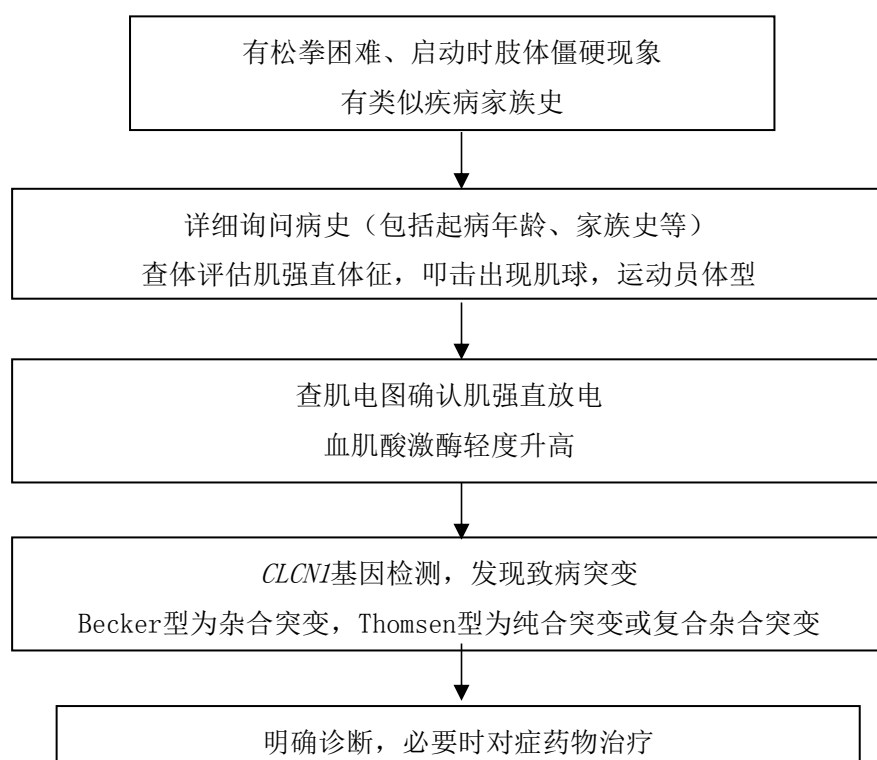


图 22-1 先天性肌强直诊疗流程

参考文献

- [1] Emery AE. Population frequencies of inherited neuromuscular diseases-a world survey. Neuromuscul Disord, 1991,1(1):19-29.
- [2] Lossin C, George A. Myotonia congenita. Adv Genet,2008,63:25-55.
- [3] Gutmann L, Phillips LH 2nd. Myotonia congenital. Semin Neurol, 1991,11(3):244-248.
- [4] Raja Rayan DL, Haworth A, Sud R, et al. A new explanation for recessive myotonia congenita: exon deletions and duplications in CLCN1. Neurology,2012,78(24):1953-1958.
- [5] Bretag AH, Dawe SR, Kerr DI, et al. Myotonia as a side effect of diuretic action. Br J Pharmacol,1980,71(2):467-471.

23.先天性脊柱侧凸

概述

先天性脊柱侧凸（congenital scoliosis, CS）指由胚胎期脊柱椎体发育异常引起的脊柱畸形。临床定义为由椎体结构异常导致的脊柱侧方弯曲超过 10° 。先天性脊柱侧凸可单独存在，也可与其他系统畸形包括心脏、肾脏、脊髓、食管、肛门等共存，或与其他先天性异常导致的器官缺陷综合征伴发，如脊柱肋骨发育不全、Alagille 综合征、Klippel-Feil 综合征、VACTERL 综合征等，发生率约占所有先天性脊柱侧凸的 30%~60%。

病因和流行病学

CS 的发病率在活产婴儿中约为 $(0.5\sim1)/1000$ 。目前认为以散发较为多见，但也存在明显的家族聚集现象，有学者报道家族遗传倾向者可占 3%。此外，CS 患者同胞的发病率显著高于正常人，且同胞神经管缺陷的概率约在 4%。目前最大的 CS 流行病学调查来自 Wynne-Davies，该研究对 337 名 CS 患者及其家系进行分析，发现多发椎体异常的患者同胞出现类似表型的概率为 2%~3%，而没有单一椎体异常的同胞。这些发现提示遗传因素在 CS 发病中的重要作用。

2009 年，Giampietro 等根据人鼠共线性分析，推荐了 *PAX1*、*WNT3A*、*DLL3*、*SCL35A3*、*T (Brachyury)* 和 *TBX6* 作为研究散发 CS 的候选基因。近年来，最大宗揭示 CS 遗传学病因的证据来自北京协和医院骨科领导的“系统解析脊柱侧凸及相关合并症（Deciphering Disorders Involving Scoliosis & Comorbidities, DISCO）国际协作组，研究者发现 *TBX6* 基因复合杂合突变可解释汉族人群约 10% 的 CS 发病，该遗传致病模式随后得到来自美、日、法的多人种队列验证及转基因小鼠验证。值得注意的是，该类 *TBX6* 相关 CS（TACS）为特征性的胸腰段半椎体/蝴蝶椎畸形，部分小鼠模型中还可观察到肾脏伴发畸形，提示 TACS 具有独特的致病机制。此外，环境因素也和 CS 发病密切相关。母孕期不良环境因素的暴露也是导致疾病的重要因素，如维甲酸、丙戊酸、糖尿病、低氧、一氧化碳等致畸因素可通过表观遗传修饰、氧化还原、分子信号转导等异常引起胚胎脊柱原基发育异常，从而引起椎体或其他器官的畸形。

临床表现

由于脊柱侧凸所引起的继发性胸廓畸形可引起患儿心肺发育不全，心肺储备差，另可能出现包括心脏移位、心律失常、肺活量减少、肺炎等；腹腔畸形可引起胃肠功能紊乱，导致消化不良，食欲缺乏。此外，由于椎体畸形和椎间盘退变引起的神经根牵拉可产生相应躯体部位的刺激性疼痛，严重者可引起脊髓功能障碍甚至瘫痪。

体格检查：大体表现为直立时两肩不等高、一侧腰部皱褶、腰前屈出现背部不对称（“剃刀背”），有时可见骨盆两侧不对称、步态异常等。此外，还需进行神经系统检查，观察患者有无肌张力增高或低下，有无四肢感觉异常。

临床上根据影像学特点通常将 CS 分为以下 3 型：

I 型——椎体形成障碍型，即一个或多个椎体部分或完全形成障碍，如楔形椎、半椎体或蝴蝶椎等；

II 型——椎体分节不良型，即两个或多个椎体部分或完全分节障碍，如阻滞椎、骨桥形成等；

III 型——混合型，既有椎体形成障碍，又有椎体分节不良。

辅助检查

1.X 线 是用于 CS 诊断最常用简便的辅助检查手段。通过全脊柱正侧位的摄片，可确定脊柱侧凸的类型，主要观察有无椎体结构异常，以此与特发性或神经肌肉型等其他类型脊柱侧凸进行区分。此外，还可通过平片对病变的节段、侧/后凸 Cobb 角、骨龄等进行评估，综合确定手术时机和手术方案。全脊柱正侧位也是随访复查最常用的辅助检查。

2.CT 平扫 可在 X 线的基础上进一步明确诊断。CT 重建可获得全脊柱三维构象，帮助术者评估畸形程度、设计手术方案、预估手术风险。

3.MR 除脊柱畸形情况外，可提供椎旁软组织如椎旁肌、椎间盘、椎间韧带等结构信息，可明确脊柱退变情况，并可帮助确诊伴生的脊髓病变如脊髓纵裂、脊髓栓系、脊髓空洞等。

4.基因检测 部分散发 CS 可由单基因突变导致，通过基因检测可帮助临床

完成病因诊断，并进一步进行分型。*TBX6* 复合杂合突变引起的 CS 具有特征性的椎体畸形表现和其他临床特征，可通过成熟的基因学检测和基因型-表型关联分析流程完成分子诊断。目前涉及 CS 分子诊断的基因检测技术包括全外显子组测序（WES）、全基因组测序（WGS）、比较基因组杂交（CGH）等，也可通过商业化的基因芯片（panel）对目前已知的 CS 致病相关基因（如 *TBX6*、*MESP2*、*DLL3*、*HES7* 等）进行有选择的筛查，提高诊断效率。

诊断

CS 的诊断主要通过体格检查和影像学检查。对于出现显著躯干侧凸的患儿，可通过站立位脊柱触诊观察脊柱序列是否异常。直立时两肩不等高、一侧腰部褶皱、腰前屈出现背部不对称（“剃刀背”）等都是脊柱侧凸的特征性表现。随着患者生长发育，骨盆不对称、步态异常等会更显著。CS 的明确诊断需要通过 X 线、CT、MRI 等影像学检查或术中观察是否存在椎体结构异常完成。遗传学检测手段可帮助进一步明确 CS 致病基因，实现分子诊断，如 TACS 的诊断可通过基因型-表型关联分析完成。

鉴别诊断

能引起躯干姿势畸形的其他运动系统疾病主要包括特发性脊柱侧凸、马方/类马方综合征、神经纤维瘤病、佝偻病等。CS 与其他疾病鉴别要点主要在影像学检查有无先天性椎体结构异常，即椎体形成障碍或分节不良。故影像学检查为其诊断的重要手段。需重点鉴别的疾病如下：

1. 特发性脊柱侧凸 为生长发育期间因不明原因发生的脊柱侧凸，常见于青少年期起病患者，目前认为与平衡功能、本体感觉等神经系统异常导致的长期脊柱两侧肌力不平衡密切相关。影像学检查可见脊柱序列及周围软组织呈平滑弯曲，但椎体形态无明显异常。

2. 神经肌肉型脊柱侧凸 可分为神经源性和肌源性，继发于神经或肌肉疾病导致的脊柱两侧肌力不平衡，常见病因包括小儿麻痹症、脊髓空洞症、进行性萎缩性肌病等。主要可通过病史推知，影像学检查通常没有显著的椎体异常。

3. 佝偻病 由于维生素 D 缺乏而产生佝偻病的小儿亦可出现脊柱侧凸。可通

过血清学检查患者血 1, 25-(OH)₂D₃ 及碱性磷酸酶水平、骨密度检查进行区分。患者通常表现为营养不良貌、血清 1, 25-(OH)₂D₃ 水平严重下降等。

4. 姿态性脊柱侧凸 往往由某种不正确姿势引起，常在学龄期儿童发现。这类脊柱侧凸可通过体格检查发现，当对患者进行姿势改变，如平卧或悬吊时，畸形可恢复。

治疗

CS 相较于其他类型的脊柱侧弯具有起病早、进展快、畸形重、并发症多等特点，严重者可能继发的心肺功能不全、神经功能受损。多数 CS 患者接受手术治疗后长期预后良好，但需要定期随诊。有生长需要的患儿需定期进行撑开手术。总体治疗原则如下：

1. 支具治疗 其原理为物理矫形，包括石膏固定、支具佩戴等，适用于畸形进展缓慢且程度较轻、骨骼尚未发育成熟、侧弯节段较长且脊柱相对柔软的患者。非手术治疗应秉持“坚持、适度、密切随访”的原则，需医生及患儿家属双方通力合作。在患儿生长发育旺盛的时期应长时间佩戴支具，特别是夜间睡眠时，尽量保持每日 20 小时以上的矫形时间确保疗效。此外，每 4~6 个月进行一次全脊柱正侧位 X 线检查，如侧弯进展迅速，应及时调整治疗方案或尽早手术。对于节段短或脊柱已经出现僵直的患者，支具治疗通常无效。

2. 手术治疗 大部分 CS 患者的自然史呈进行性加重，需要手术治疗。应根据每个患者的畸形特点判断其自然病史，合理制定手术方案。适当早期的积极处理可使手术简单并取得较为满意的疗效。近年来，内固定器械的发展使得 CS 的治疗取得了较大进展，其发展趋势是手术治疗的早期化、个体化和非融合技术的应用。目前临床上主要应用的手术方式包括以下几类：

(1) 骨骺阻滞术：原理是阻止畸形椎体凸侧的生长，使凹侧生长后自发矫形。适用于凸侧融合后凹侧有生长潜能的情况。骨骺阻滞后可通过短节段融合进行固定。文献报道骨骺阻滞术的治疗效果在 20%~77%，侧弯进展比例为 0~21%。目前认为对于年龄小（小于 5 岁）、脊柱平衡较好、脊柱外观畸形不严重的 CS 可采用此方法。

(2) 半椎体切除术：由于完全分节的半椎体具有正常的生长能力，半椎体

畸形通常是具有进展性的，需要早期手术治疗。切除半椎体能直接去除致畸因素，是理想的矫形方法。目前主要包括前后路联合和后路半椎体切除两种术式，均可获得较为满意的矫形效果。切除后可通过短节段融合进行固定。该类手术的风险较大，术中常见并发症为脊髓和神经损伤。

（3）非融合技术：骨骺阻滞术和椎体切除术均需要行脊柱融合术，但对于低龄儿童，脊柱融合术会影响患儿的身高及胸廓发育，进而影响心肺功能，且由于融合节段运动功能丧失会引发邻近节段退变加速、脊柱失代偿等远期并发症。因此，非融合手术近年来成为治疗早发型脊柱侧凸的重要研究热点。目前应用于临床的非融合技术主要包括生长棒技术和胸廓扩大成形术。为达到良好矫形兼顾脊柱生长，该类术式通常需要多次手术撑开，且伴随较高的内固定并发症发生率，因此还需要谨慎选择应用的临床病例，并进一步推陈出新。

诊疗流程（图 23-1）

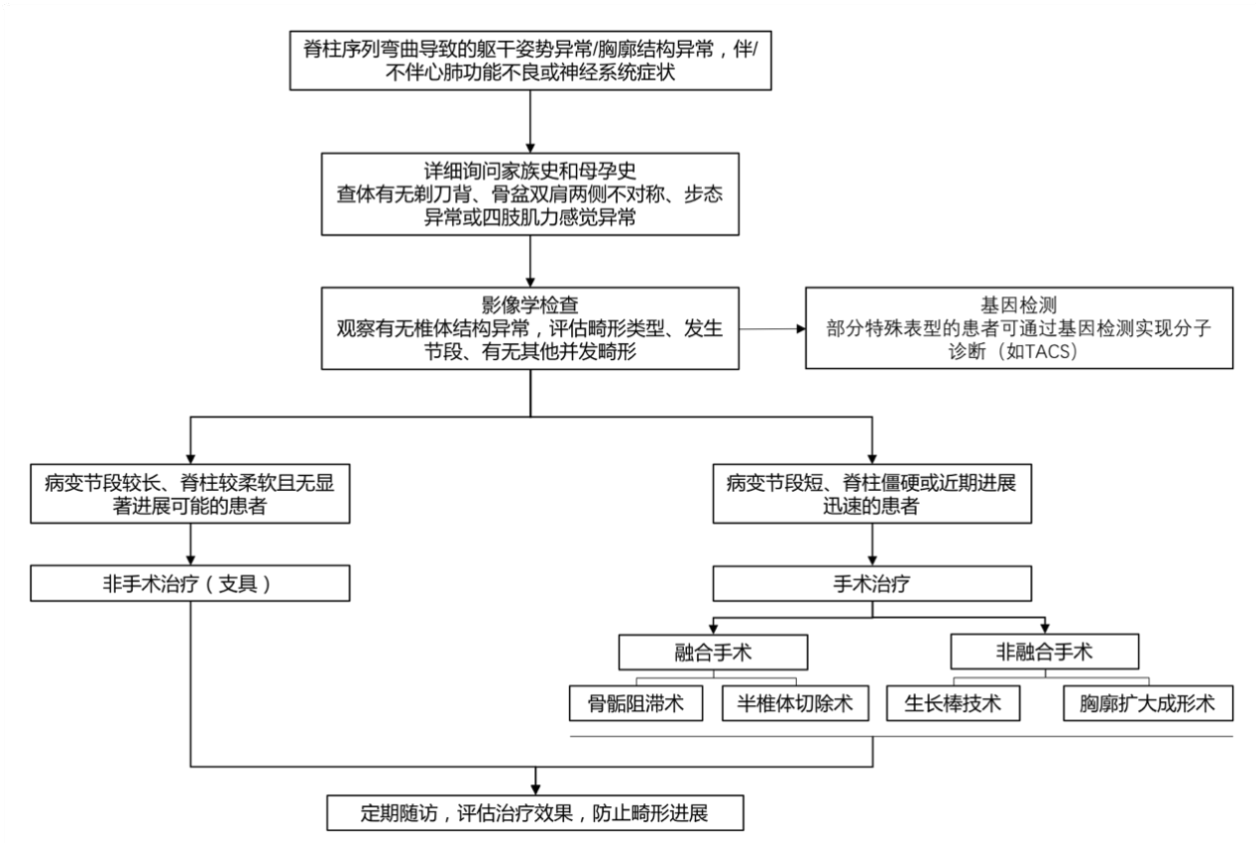


图 23-1 先天性脊柱侧凸诊疗流程

参考文献

- [1] 刘森,刘嘉琦,吴南,等.先天性脊柱侧凸伴发畸形.中国骨与关节外科,2014,(3):258-261.
- [2] 马兆龙,邱勇,王斌,等.先天性脊柱侧凸患者中的脊髓畸形和脊椎畸形.中国脊柱脊髓杂志,2007,(8):588-592.
- [3] 余可谊,邱贵兴,王以朋.先天性脊柱侧凸手术治疗策略——进展与挑战.中国骨与关节外科,2008,(2):158-163.
- [4] 刘嘉琦,刘森,吴南,等.TBX6 基因与先天性脊柱畸形的研究进展.中国骨与关节外科,2014,(2):171-175.
- [5] 叶启彬.脊柱侧弯外科学.北京:中国协和医科大学出版社,2003:23.
- [6] Marks DS, Qaimkhani SA. The natural history of congenital scoliosis and kyphosis. Spine,2009,34(17):1751-1755.
- [7] Arlet V, Odent T, Aebi M. Congenital scoliosis,2003:12456-12463.
- [8] Pahys JM, Guille JT. What's new in congenital scoliosis? J Pediatr Orthop,2018,38(3):e172-e179.
- [9] Wu N, Ming X, Xiao J, Wu Z, et al. TBX6 null variants and a common hypomorphic allele in congenital scoliosis. N Engl J Med, 2015,372(4):341-350.
- [10] Chen Y, Liu Z, Chen J, et al. The genetic landscape and clinical implications of vertebral anomalies in VACTERL association. J Med Genet, 2016,53(7):431-437.
- [11] Yang N, Wu N, Zhang L, et al. TBX6 compound inheritance leads to congenital vertebral malformations in humans and mice. Hum Mol Genet, Epub ahead of print.

24.冠状动脉扩张

概述

冠状动脉扩张（coronary artery ectasia, CAE）是一种少见但容易识别的解剖形态学异常。一般是指心外膜下冠状动脉的弥漫性扩张，超过邻近正常节段的1.5倍，超过2倍以上的局限性扩张一般被称作冠状动脉瘤。CAE可以单发，也可以多发，可为囊状（瘤体横径大于长径）或梭形（瘤体横径小于长径）。50% CAE患者合并冠状动脉粥样硬化。单纯性CAE（图24-1）是指排除动脉粥样硬化、血管炎、川崎病、感染性疾病、先天性冠状动脉疾病等病因的不明原因所致者。

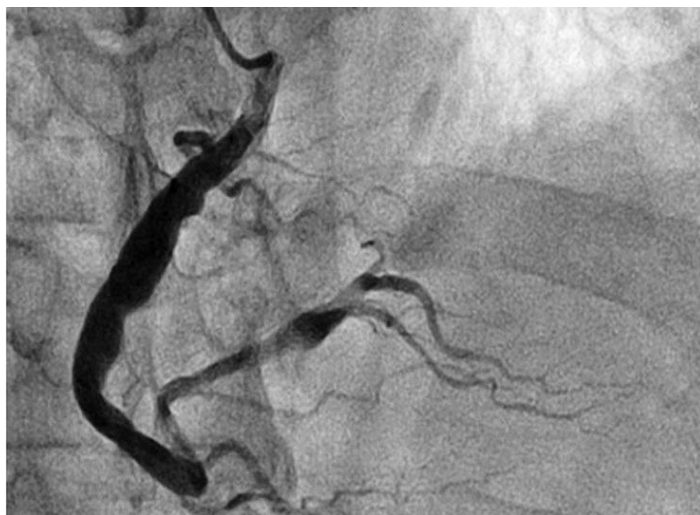


图 24-1 典型的右冠状动脉扩张的造影表现

Markis 等人根据病变范围将 CAE 分为 4 种类型：I 型，2 支或 3 支血管弥漫性扩张；II 型，1 支血管弥漫性扩张，另 1 支血管局限性扩张；III 型，单支血管弥漫性扩张；IV 型，单支血管局限性或节段性扩张。

病因和流行病学

CAE 的病因学机制尚未完全明确。病理表现主要为冠状动脉血管壁中层结构的破坏，弹力纤维降解，可能病因主要有以下几种：①动脉粥样硬化，有学者认为 CAE 是梗阻性冠脉疾病的一种变异型。②自身免疫或者炎症反应，儿童和青少年的 CAE 通常为川崎病的晚期并发症。结缔组织疾病、系统性动脉炎（如结节性动脉炎、大动脉炎）和马方综合征均可以导致 CAE。③血管感染性疾病，

如真菌性或脓毒性栓子、梅毒、疏螺旋体病等。④单纯性 CAE 病因不明，可能与基因易感性（如特殊 HLA II 类基因型，基质金属蛋白酶基因变异）、血管紧张素转换酶过度表达等相关。

1967年前的CAE流行病学资料均来自于尸体检查，检出率0.22%~1.4%。冠状动脉造影大大提高了检出率，在接受冠脉造影的人群中的发病率为1.2%~9.9%，其中冠心病和腹主动脉瘤患者的检出率较高。单纯性CAE检出率为0.1%~0.32%。冠状动脉3支血管均可以发生CAE，在冠心病患者中以右冠状动脉多见。

临床表现

男性多于女性。部分CAE患者胸痛症状不典型，在行冠脉造影或冠脉CT时发现。当存在以下情况时，患者往往有临床症状：①合并阻塞性动脉粥样硬化性疾病、血栓、血流缓慢、夹层、破裂时可有劳力性心绞痛或急性冠脉综合征表现；②压迫邻近组织；③少见的有动脉瘤破裂，可引起急性心脏压塞；④虽然无显著的冠状动脉狭窄，也可发生因微血管功能障碍导致的心肌缺血。

CAE最多见的临床表现是心绞痛，少数CAE患者会并发心肌梗死、严重心律失常甚至猝死。CAE可破入右房、右室或冠状窦，产生左向右分流，临床上可闻及连续性杂音，严重者会影响心脏功能。CAE最严重的并发症是瘤体破入心包，可导致出血、心脏压塞甚至死亡。

辅助检查

1.实验室 无特异性。如果炎症指标、结缔组织病指标阳性，提示有自身免疫疾病可能。

2.心电图 可以正常或者出现心肌缺血的表现。

3.超声心动图 可能会发现较大的冠状动脉瘤。可以显示有无心肌梗死和心脏功能异常的情况。

4.CT冠状动脉显像和心脏核磁共振检查 可以发现冠状动脉瘤，包括数目、大小和范围。

5.冠状动脉造影 是诊断CAE的金标准。不仅能提供动脉瘤大小、形状、位置、数量和钙化情况等信息，还可以发现瘤体的异常血流（慢血流、后向血流和

瘤体内造影剂滞留)。

6.外周血管超声或者CT 如果发现冠状动脉以外的动脉和(或)静脉受累,需要与结缔组织病及系统性血管炎鉴别。

诊断

CAE 诊断的金标准是冠状动脉造影。冠状动脉造影提示冠状动脉管腔的扩张程度达到 CAE 标准,合并或者不合并冠状动脉粥样硬化斑块、狭窄、血栓。同时不伴随川崎病、系统性血管炎(红斑狼疮、多发性大动脉炎、结节性多动脉炎和白塞病等)、梅毒以及冠状动脉旋磨、支架植入等介入治疗并发症等情况。

鉴别诊断

发现CAE后,要明确是否合并川崎病、结缔组织病、先天性冠状动脉疾病、真菌、梅毒或者结核等感染、外伤、介入和手术等所致CAE。

治疗

因为该病发病率低、机制复杂,目前尚无最佳或者公认的CAE治疗。现有治疗包括药物治疗、介入治疗和手术治疗。

1.药物治疗 不管是否合并梗阻性冠心病,一经冠脉造影证实CAE,均应强化控制冠脉危险因素,包括高血压、糖尿病和血脂异常。CAE病理学特征是血流缓慢、内皮及血管壁损伤、易痉挛和血栓形成,抗血小板和抗凝治疗应该合理有效,但尚缺乏随机试验和循证医学证据。经验用药方案为:华法林(维持INR2.0~2.5,预防凝血和血栓形成);阿司匹林(75~360mg/d,预防血小板聚集);CAE同时合并冠脉痉挛患者可以使用地尔硫卓(剂量个体化)。曲美他嗪可通过增加血浆腺苷水平改善CAE患者的冠脉血流,双嘧达莫(潘生丁)可能同样有效。CAE患者应避免应用硝酸酯类药物,以免加重心外膜血管扩张而诱发或加重心绞痛。由于CAE和血管紧张素转化酶(ACE)基因多态性相关,推测ACE抑制剂可能有助于遏制CAE的进展。由于基质金属蛋白酶(MMPs)水平升高可能促进CAE的演变,MMPs有望成为治疗靶点。他汀类药物可抑制MMPs的活性,而且CAE患者多伴有动脉粥样硬化,故也推荐使用。对于感染或者结缔组织病所致CAE,

需要进行抗感染和免疫抑制治疗。

2.介入治疗 以往合并狭窄的CAE患者血运重建多采用外科手术治疗，CAE相关的心肌梗死通常考虑直接冠状动脉介入治疗。近期研究显示，在扩张的CAE瘤体内植入覆膜支架，可使瘤体减小甚至消失，并可减少心血管事件。另外，对一些囊状CAE或CAE并发冠状动脉瘘，可采取弹簧圈封堵治疗。

3.手术治疗 左主干CAA，瘤体直径>10mm或者内径>3~4倍起源血管的CAE首选外科手术。根据瘤体大小、侧支分布和狭窄程度，采用冠脉旁路手术同时结扎或切除血管瘤。对于并发危及生命的不良事件，如瘤体有破裂的危险、瘤体内巨大的血栓形成、合并冠状动脉瘘、合并严重的冠状动脉狭窄、瘤体巨大产生心脏压迫症状时，应考虑紧急外科手术处理，预后良好。

诊疗流程（图 24-2）

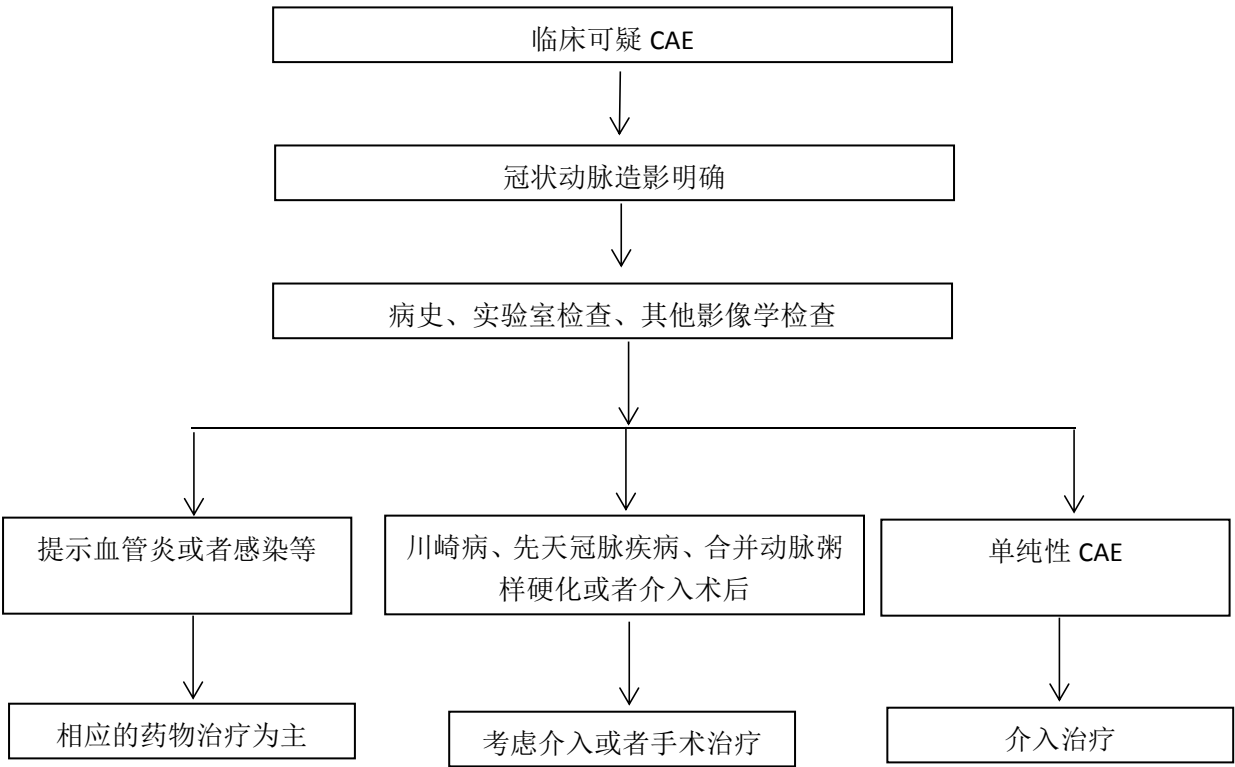


图 24-2 冠状动脉扩张诊疗流程

参考文献

- [1] Hartnell GG, Parnell BM, Pridie RB. Coronary artery ectasia: its prevalence and clinical significance in 4993 patients. *Br Heart J*, 1985, 54: 392-395.
- [2] Manginas A, Cokkinos DV. Coronary artery ectasias: imaging, functional assessment and clinical implications. *Eur Heart J*, 2006, 27(9): 1026-1031.

25.先天性纯红细胞再生障碍性贫血

概述

先天性纯红细胞再生障碍性贫血是一种核糖体蛋白结构基因突变导致核糖体生物合成异常的少见遗传性疾病，又称 Diamond-Blackfan Anemia (DBA)，是由红细胞内源性生成缺陷所致，呈常染色体显性或隐性遗传。绝大多数患儿起病发生于 1 岁以内，表现为大细胞性贫血、骨髓红系细胞明显减少、发育畸形和肿瘤易感性增高等。

病因和流行病学

DBA 于 1936 年由学者 Josephs 首次报道，1938 年由学者 Diamond 和 Blackfan 报道描述，因而得名。DBA 是一种核糖体合成障碍性疾病，是影响核糖体合成的基因突变所致。目前认为核糖体功能缺陷引起选择性红系生成不良，表现为红系定向祖细胞存在增殖、分化、凋亡及对细胞因子无反应的内在缺陷，因同时观察到 DBA 患者有广泛的躯体畸形，可以出现其他血细胞异常，发展为再生障碍性贫血，提示 DBA 也可累及除红系造血外的多个系统。另外，核糖体的合成受损也影响肿瘤蛋白 p53 (tumor protein p53, TP53) 肿瘤抑制通路的稳定性和活性，这被认为是疾病临床表现（包括红细胞生成受损、肿瘤易感）的原因，p53 激活及下游事件导致细胞周期俘获和细胞凋亡。通常表现为常染色体显性遗传，但是在一个家族中严重程度差异很大（外显率降低）。

通过连锁分析揭示 DBA 的遗传基因位点已被陆续检出。约 25% 的 DBA 患者是编码核糖体蛋白 19 的基因 (*RPS19*) 发生突变。已有编码核糖体大亚基基因 (*RPL35A*、*RPL5*、*RPL11*) 和核糖体小亚基基因 (*RPS24*、*RPS17*、*RPS7*、*RPS10*、*RPS26*) 致病性突变的描述，在 50% 以上的 DBA 患者中出现。其中 *RPL5* 或 *RPL11* 突变患者更常出现躯体畸形。

DBA 患儿 EPO 生成正常，尚无 EPO 抗体的描述。2012 年研究发现，DBA 患者的造血转录因子 GATA1 也可出现剪接区突变，这种突变是除核糖体蛋白异常之外另一种可导致 DBA 的因素，可损害全长蛋白（一种红系分化所必需的转录因子）的生成，为 X 连锁或常染色体隐性遗传。其他的机制可能有原癌基因 *c-myc* 的激活。

由于 DBA 颇为少见,其确切的发病率难以确定。欧洲回顾性研究表明,DBA 在 ≤ 15 岁儿童中年发病率约为 1.5/100 万~5.0/100 万。此病发生于婴幼儿,多数患儿出生后 2 周至 2 年发病,超过 90% 患儿在 1 岁内确诊,其中 35% 是在出生 1 个月内诊断的。患儿多在就诊时有明显的贫血。本病男女患者之比约为 1.1:1, 10%~25% 有家族史。尽管大多数病例报道为高加索人,但是这种病例已在不同的人种中被发现。

临床表现

1.骨髓衰竭 35% 患儿出生时即表现为贫血,常于生后 2 周至 2 年确诊。贫血为大细胞或正细胞正色素性、网织红细胞减少、白细胞正常或轻度降低、血小板正常或轻度增高、骨髓红系增生低下而粒系和巨核细胞系增生活跃。

2.先天发育异常 30%~50% DBA 患者可能存在先天发育异常,主要涉及头部、上肢、心脏和泌尿生殖系统。如身材矮小,颅面部畸形包括颅面部过宽、宽平鼻梁、小头、先天性白内障、青光眼、斜视、硬腭高拱及唇腭裂甚至特纳综合征外貌,拇指畸形,先天性心血管发育异常,泌尿生殖器官畸形。存在身体的异常并不能预测患者血液系统疾病的严重程度。30% 受累患者可出现生后的生长迟缓,通常伴有其他先天畸形。然而,*RPS19* 基因连锁突变则不会伴有生长迟缓。

3.癌症易感性增加 DBA 患者肿瘤发生率约为 4%,高于同年龄正常人群。且肿瘤发生年龄早,中位年龄为 15 岁。包括血液系统急性白血病、骨髓增生异常综合征、淋巴瘤及实体瘤如骨肉瘤、胸腺癌、肝细胞癌、黑色素瘤、纤维组织细胞瘤、胃癌和肠癌等。患肿瘤后,较患同样肿瘤的一般人群预后差,病死率高。

辅助检查

1.血常规及网织红细胞计数检测 对于疑似 DBA 者应进行,一般是大细胞性贫血,红细胞平均容积(mean corpuscular volume, MCV)增大。通常在诊断时贫血很严重,2 个月以下的婴儿平均血红蛋白水平 65g/L,2 个月以上的婴儿为 40g/L。然而,一些非典型的 DBA 患者仅有轻度贫血,或者仅有轻微的红系异常。网织红细胞计数明显降低。通常患者的白细胞和血小板计数不受影响。

2.血红蛋白电泳分析 因 DBA 患儿多表现为胎儿造血特征,6 个月内血红

蛋白 F (hemoglobin F, HbF) 百分比也比正常同龄儿升高, 6 个月后 HbF 仍持续升高, 多保持在 5%~10%, 这些胎儿样红细胞特征表明应激性红细胞生成。

3. 红细胞中腺苷脱氨酶 (erythrocyte adenosine deaminase, eADA) 活性 患者通常存在嘌呤核苷代谢异常, 可表现为 47%~100% 患者出现红细胞腺苷脱氨酶的活性升高。

4. 骨髓检查 提示骨髓造血组织比例正常伴红系前体细胞减少或缺失。90% 以上患者的骨髓增生程度正常, 仅早期红系细胞明显减少或缺如 (多 < 5%), 粒红比例可达 10:1, 粒细胞系和巨核细胞系增生正常。

5. 其他检查 推荐进行心脏超声和肾脏影像检查筛查器官发育异常可能。

诊断

符合以下 4 条标准的患者可以诊断 DBA:

1. 发病年龄小于 1 岁。
2. 大细胞性 (或正细胞性) 贫血, 白细胞正常或稍降低、血小板正常或稍增高。
3. 网织红细胞明显减少。
4. 骨髓增生活跃伴红系前体细胞明显减少。

对于不满足以上所有诊断标准的患者, 可增加支持标准, 分为主要和次要发现以做出“拟诊”。

(1) 主要支持标准: 包括存在与 DBA 相关的基因突变和阳性家族史。

(2) 次要支持标准: 包括 eADA 活性增高、与 DBA 相关的先天畸形、HbF 增高和排除其他遗传性骨髓衰竭综合征的证据。

在以下情况下可拟诊 DBA:

- (1) 满足 3 项诊断标准并有阳性家族史。
- (2) 满足 2 项诊断标准和 3 项次要标准。
- (3) 阳性家族史和 3 项次要标准。

对于临床高度怀疑 DBA 的患者, 也建议进行与 DBA 相关基因突变的基因筛查。最有效的方法是首先进行 *RPS19* 基因突变的序列分析 (因为该基因突变是 DBA 最常见的病因), 然后通过分子学检测方法检测其他 8 个与 DBA 相关

的基因。此外，如果患者具有 DBA 相关的基因突变，但不满足 DBA 的诊断标准，则可诊断为非典型 DBA。

鉴别诊断

1. 儿童期暂时性幼红细胞减少症 (transient erythroblastopenia of childhood, TEC) TEC 是儿童红细胞生成减少最常见的病因，通常是由微小病毒 B19 感染引起的获得性短暂的红细胞生成不良。TEC 表现为一过性的自身免疫介导的疾病，病程呈自限性，多发生于 1 岁以后，无阳性家族史或先天畸形，于发病后 1~2 个月内恢复，预后良好。正细胞性贫血、血红蛋白电泳进行 HbF 含量和 eADA 正常、基因分析有助于鉴别 TEC 和 DBA。

2. Aase 综合征 是以上肢畸形合并先天性红系生成障碍为主要表现的综合征。受累儿童也可能有心血管和颅面部（唇腭裂）畸形。此综合征很可能是 DBA 的一种变异型而不是一种独立的临床疾病。与 DBA 一样，一部分患者使用皮质类固醇有效。

3. 其他先天性骨髓衰竭性疾病 包括范科尼贫血、Shwachman-Diamond 综合征和先天性角化不良。此类疾病常伴有额外的血细胞减少，因表型复杂多变，基因辅助临床诊断更为直接。

遗传咨询与产前诊断

40%~50% 的 DBA 患者为常染色体显性遗传，其余为散发的或者有不同遗传特征的家族性。因为受下降的外显率及轻重两种形式共存在同一家谱内等因素的影响，DBA 的遗传规律很难预测，即受多因素影响，表现型和基因型不一致。在 DBA 家族中应进行遗传咨询指导优生优育。

治疗

DBA 的主要治疗为皮质类固醇和输血。总体上，大约 40% 的 DBA 患者为类固醇依赖型，40% 为输血依赖型，20% 到 25 岁时可获得缓解。10%~25% 患者可自发缓解；约 70% 经治疗可达完全缓解，但仍有部分患者复发；部分患者治疗效果较差，主要靠输血改善症状，故易引起血色病等。部分效果有限的治

疗选择报道，如白介素-3、雄激素、甲氧氯普胺、免疫抑制剂如环孢素等。

1.糖皮质激素 常用泼尼松 $2\text{mg}/(\text{kg} \cdot \text{d})$ ，以早晨单剂量一次或分两次给药。50%~70%患者初次治疗时有效。越早治疗，有效率越高，建议尽早接受治疗。治疗有效的患者通常在治疗后1~2周即可出现网织红细胞比例的升高。Hb上升至 100g/L 以上后可开始减量。8~12周内应缓慢减少激素剂量直到达到最小有效剂量。这种最低有效剂量变化很大，并且许多对类固醇有反应的患儿不能完全停药，逐渐减量目标为达到剂量 $\leq 0.5\text{mg}/(\text{kg} \cdot \text{d})$ ，目标血红蛋白为 $80\sim 100\text{g/L}$ 。患者仍在使用中等以上剂量激素治疗时，应避免使用活病毒疫苗。治疗应尝试进行4周，如果无反应，则应中止治疗。类固醇无效者需警惕向骨髓衰竭发展，具有 *RPS26* 基因突变的患者对类固醇治疗的反应率最低。

需要注意：在婴儿中使用类固醇有严重的不良反应，尤其是早产儿中激素长期应用可能出现生长延迟，学步时期易出现神经肌肉发育不良及运动神经延迟。所以多数专家推荐在6~12月龄之前应避免使用类固醇治疗，在此期间可以通过输血治疗进行替代。对于长期接受泼尼松治疗的患者应考虑开始预防性使用磺胺甲恶唑-甲氧苄啶治疗。

2.输血治疗 对于皮质类固醇治疗无效或存在类固醇使用禁忌的患者，输血是主要治疗手段。此类患者依赖长期间断性输血，应进行完全红细胞分型、去除白细胞处理，避免直系亲属供给。通常每4~6周输血1次，血红蛋白水平维持在 80g/L 以上，可保证生长发育及日常活动需要。

长期输血的患儿可引起铁过载，应监测血清铁蛋白，及时去铁治疗，建议去铁治疗可以在输注悬浮红细胞15次后或是患儿满2岁后开始。推荐地拉罗司 $20\text{mg}/(\text{kg} \cdot \text{d})$ 起始，缓慢加量，最大剂量不超过 $40\text{mg}/(\text{kg} \cdot \text{d})$ 。每3个月监测血清铁蛋白，目标值为 $1000\sim 1500\mu\text{g/L}$ 。

3.基因治疗 伴有 *RPS19* 基因缺陷的 DBA 患者的基因治疗正在研究中，体外实验显示，在患者红系祖细胞中增加 *RPS19* 基因的表达可促进红细胞发育，用转基因病毒载体来验证基因治疗功效的动物模型（去除 *RPS19* 基因表达）已经被成功制成。

4.造血干细胞移植 类固醇无效、输血依赖型 DBA 可以考虑造血干细胞移植。同胞供者需注意筛查排除供者携带致病基因突变。

诊疗流程（图 25-1）

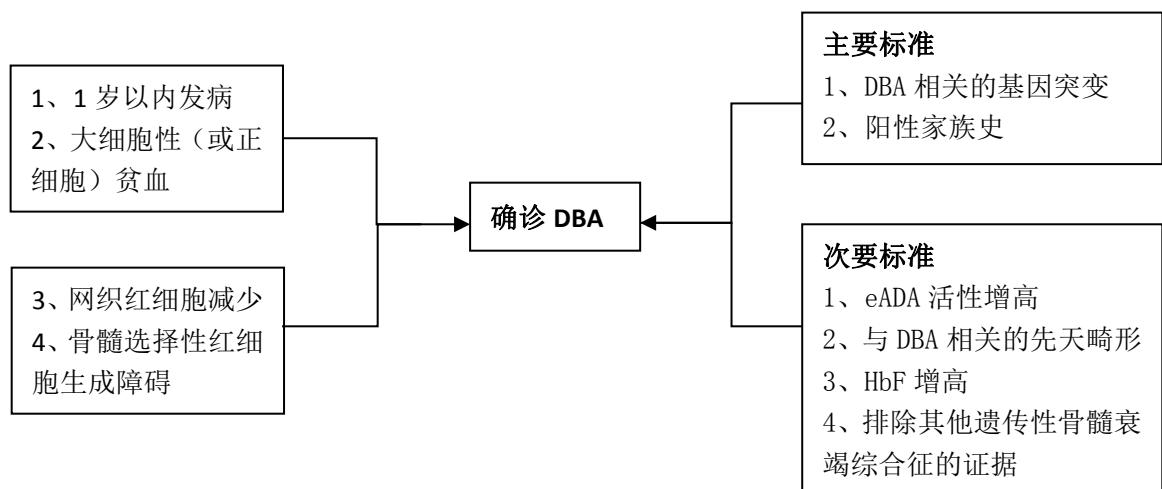


图 25-1 先天性纯红细胞再生障碍性贫血诊疗流程

如满足左栏 4 条诊断标准，可确诊 DBA。

以下情况可以拟诊 DBA：

- (1) 满足左栏中 3 条诊断标准并有阳性家族史；
- (2) 满足左栏中 2 条诊断标准和 3 项次要标准；
- (3) 存在阳性家族史并满足 3 项次要标准。

参考文献

[1] 张之南,郝玉书,赵永强,王建祥等.血液病学.第 2 版.北京:人民卫生出版社,2011:484-485.

[2] Willig TN, Gazda H, Sieff CA. Diamond-Blackfan anemia. Curr Opin Hematol,2000,7:85.

[3] Vlachos A, Ball S, Dahl N, et al. Diagnosing and treating Diamond Blackfan anaemia: results of an international clinical consensus conference. Br J Haematol,2008,142:859.

[4] Vlachos A, Rosenberg PS, Atsidaftos E, et al. Incidence of neoplasia in Diamond Blackfan anemia: a report from the Diamond Blackfan Anemia Registry. Blood,2012,119:3815.

[5] Halperin DS, Freedman MH. Diamond-blackfan anemia: etiology, pathophysiology, and treatment. Am J Pediatr Hematol Oncol, 1989,11:380.

- [6] Farrar JE, Nater M, Caywood E, et al. Abnormalities of the large ribosomal subunit protein, Rpl35a, in Diamond-Blackfan anemia. *Blood*, 2008,112:1582.
- [7] Orfali KA, Ohene-Abuakwa Y, Ball SE. Diamond Blackfan anaemia in the UK: clinical and genetic heterogeneity. *Br J Haematol*, 2004, 125:243.
- [8] Kuramitsu M, Sato-Otsubo A, Morio T, et al. Extensive gene deletions in Japanese patients with Diamond-Blackfan anemia. *Blood*, 2012, 119:2376.
- [9] Chen S, Warszawski J, Bader-Meunier B, et al. Diamond-Blackfan anemia and growth status: the French registry. *J Pediatr*, 2005, 147:669.
- [10] Abkowitz JL, Schaison G, Boulad F, et al. Response of Diamond-Blackfan anemia to metoclopramide: evidence for a role for prolactin in erythropoiesis. *Blood*, 2002,100(8):2687.
- [11] Ball SE, Tchernia G, Wranne L, et al. Is there a role for interleukin-3 in Diamond-Blackfan anaemia? Results of a European multicentre study. *Br J Haematol*,1995,91(2):313.
- [12] Leonard EM, Raefsky E, Griffith P, et al. Cyclosporine therapy of aplastic anaemia, congenital and acquired red cell aplasia. *Br J Haematol*,1989,72(2):278.

26.Erdheim-Chester 病

概述

Erdheim-Chester 病（ECD）于 1930 年被 Jakob Erdheim 和 William Chester 首次描述，是一种罕见的非朗格汉斯细胞组织细胞增多症，旧称“脂质肉芽肿”。在 2017 年版 WHO 组织细胞疾病和巨噬-树突细胞系肿瘤分类标准中将其与朗格汉斯细胞组织细胞增多症（LCH）共同分为 L 组。

病因和流行病学

目前发现 50%~70% 的 ECD 患者病变组织存在着 *BRAF*^{V600E} 突变；10%~20% 患者存在着丝裂原活化蛋白激酶（MAPK）信号通路中其他的基因突变（如 *MAP2K1*, *NRAS*, *KRAS* 和 *ARAF* 突变等）。ECD 患者通常存在相似的炎症因子激活，如干扰素 α 、白介素-4（IL-4）、白介素-7（IL-7）、白介素-6（IL-6）和肿瘤坏死因子- α （TNF α ）等。因此，目前认为 ECD 是一种以 MAPK 信号通路激活为特征的克隆性血液系统肿瘤，属于一种炎性髓系肿瘤。

ECD 的总体发病率不详，至今全世界约有 1000 例 ECD 报道。中老年发病多见，中位发病年龄为 55~60 岁，儿童病例罕见。男女发病率无明显差异。

临床表现

ECD 病变可累及全身各系统，因此其临床表现因受累部位不同而表现各异。一般症状包括发热、乏力、盗汗、体重下降等。其余受累系统主要包括：

1.骨骼系统 绝大多数 ECD 患者在诊断时候都有骨骼受累，以下肢骨最为常见，但仅有 50% 患者有骨痛表现。

2.心血管系统 ECD 病变累及心血管系统，多数患者并无明显临床表现，但如心包受累，造成大量心包积液可导致胸闷、憋气甚至心脏压塞表现；病变累及冠状动脉则可造成心肌缺血样表现，如胸闷、胸痛等；弥漫性心肌受累亦有报道，可导致心力衰竭样表现；病变包绕肾动脉则可造成肾性高血压；病变包绕肠系膜血管可有肠道缺血表现，如腹痛等。

3.呼吸系统 呼吸系统受累多数患者无症状，少数患者有干咳、呼吸困难等表现。

4.中枢神经系统 中枢神经系统受累可因不同部位脑实质受累而出现相应的临床表现，如肢体活动障碍、步态异常、意识改变等；脊髓受累可因不同受累节段而出现不同临床表现；垂体病灶则可表现为多饮、多尿以及其他激素分泌减少相关表现。

5.眶后病变 眶后受累为 ECD 常见临床表现之一，表现为单侧或双侧突眼，甚至造成失明。

6.腹膜后空间/肾脏受累 腹膜后病变可类似腹膜后纤维化，若病灶包绕输尿管可造成单侧或双侧肾后性梗阻。

7.皮肤受累 皮肤病变最为常见的为黄瘤样改变，约 1/3 患者发生在眼睑，面部、颈部、腋窝、躯干、腹股沟亦可出现。

辅助检查

本病的实验室检查不具有特异性。可有炎症指标升高，如血沉（ESR）、超敏 C 反应蛋白（hsCRP）以及血小板（PLT）和纤维蛋白原（Fbg）升高；同时可有细胞因子升高，如 IL-6、IL-8 和 TNF- α 。另外，可有受累脏器功能不全表现，如肾功能异常、内分泌异常等。

影像学检查对于 ECD 的诊断以及疾病评估至关重要。FDG-PET-CT 有助于评价疾病全身受累范围，受累脏器会有不同程度放射性浓聚表现。不同系统受累，影像学表现各不相同。①骨骼系统：骨骼 X 线为双侧长骨骨干的对称性骨硬化表现，骨扫描可见特征性的股骨远端和胫骨近端的放射性浓聚；②心血管系统：心电图可有短 PR、传导阻滞、病理性 Q 波、ST-T 异常等非特异性改变；心脏 MRI、冠脉 CTA 和心脏超声可呈现心包增厚、心肌浸润、右心房占位、瓣膜反流、冠脉狭窄等改变；主动脉 CTA 可呈现较为典型的“主动脉套（coated aorta）”，通常表现为血管周、主动脉旁浸润；受累血管包括头臂干、颈总动脉、锁骨下动脉、腹腔干、肠系膜上动脉、肾动脉等；③呼吸系统：肺部 CT 可表现为小叶间隔增厚、实变、小囊性变、间质改变、胸膜增厚等；支气管肺泡灌洗找到特异的组织细胞；④中枢神经系统：CT 或 MRI 上可呈现垂体柄结节、脑实质占位性病变，脊髓病变；⑤眶后病变：CT 或 MRI 可发现眶后肿物；⑥腹膜后空间/肾脏受累：腹部 CT 可见较为典型的“毛状肾（hairy kidney）”表现。

诊断

ECD 的诊断需要结合典型的临床表现、影像学特征和病理学特征。病理诊断是金标准。病理中发现组织中存在片状泡沫状组织细胞，伴有炎性细胞和多核巨细胞（Touton 细胞）浸润以及纤维组织混合其中或包绕在外。组织细胞表达 CD68 和 CD163，S100 部分患者可以阳性，但不表达 CD1a 或 CD207；电镜无 Birbeck 颗粒。50%~100% 的 ECD 患者存在 *BRAF*^{V600E} 基因突变。

鉴别诊断

主要需要与其他组织细胞疾病相鉴别，如朗格汉斯组织细胞增生症（LCH）和 Rosai-Dorfman 病（RDD）。

1.LCH LCH 最常见的临床表现为尿崩、骨骼和肺的受累，与 ECD 患者不同，LCH 的骨骼受累主要为溶骨性病变，而 ECD 患者骨骼受累主要为硬化性骨病。病理是鉴别诊断的金标准，LCH 病灶 CD1a 阳性，同时电镜下可以看到特征性的 Birbeck 颗粒。但由于 LCH 与 ECD 发病机制中均为 MAPK 信号通路激活，目前发现有 LCH 与 ECD 同时存在患者，可为单一病灶中，同时有 LCH 和 ECD 的病理表现；也可全身不同病灶，分别表现为 LCH 和 ECD。

2.RDD 与 ECD 病理上并无绝对的鉴别诊断标准，RDD 的中枢神经系统受累表现可与 ECD 极为类似。典型的临床表现和骨扫描的特征以及 *BRAF*^{V600E} 突变有助于 ECD 的诊断。目前尚未发现 RDD 患者存在 *BRAF*^{V600E} 突变。

治疗

ECD 目前尚无标准治疗。由于 ECD 临床表现的高度异质性，例如一些患者仅有缓慢进展的单个器官受累，如单独垂体受累表现为尿崩症的患者，在经手术切除后病情可稳定多年不需要治疗；而另一些有重要脏器受累如中枢神经系统、心血管等，或者进展迅速的患者，则需要积极全身治疗。

存在 *BRAF*^{V600E} 突变患者可以首选 BRAF 抑制剂维莫非尼（vemurafenib）治疗。而 BRAF 野生型患者可首选大剂量干扰素治疗（600~900MIU，3 次/周），或聚乙二醇干扰素 2α：135~200μg/周。对于难治复发 ECD 患者的其他治疗选择包括重组 IL-1 抑制剂阿那白滞素、克拉屈滨、阿糖胞苷、西罗莫司等。由于发

现 ECD 是一种 MAPK 信号通路激活为特征的克隆性血液系统肿瘤，因此国外已有研究使用 MEK 抑制剂治疗，然而国内尚无此药。

一般治疗：如有中枢性尿崩患者，对症使用醋酸去氨加压素控制尿量。如有其他垂体-下丘脑受累导致的内分泌指标改变，可行相应的替代治疗。如有大量心包积液、胸腔积液等可对症行心包穿刺、胸腔穿刺引流，缓解临床症状。如发热、盗汗等症状明显，可考虑短期使用糖皮质激素控制炎症症状，但长期使用糖皮质激素患者无获益。

诊疗流程（图 26-1）

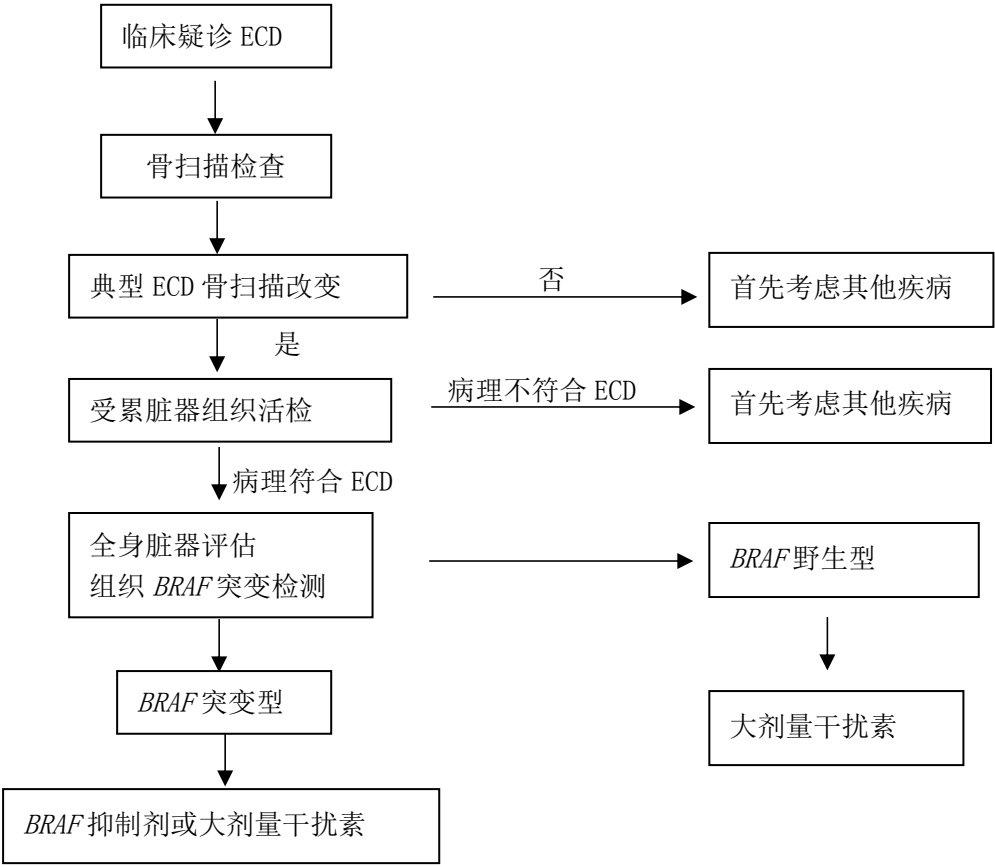


图 26-1 Erdheim-Chester 病诊疗流程

参考文献

[1] Diamond EL, Dagna L, Hyman DM, et al. Consensus guidelines for the diagnosis and clinical management of Erdheim-Chester disease. Blood,2014,124:483-492.

[2] Arnaud L, Gorochoff G, Charlotte F, et al. Systemic perturbation of cytokine and

- chemokine networks in Erdheim-Chester disease: a single-center series of 37 patients. *Blood*, 2011,117:2783-2790.
- [3] Emile JF, Abla O, Fraitag S, et al. Revised classification of histiocytoses and neoplasms of the macrophage-dendritic cell lineages. *Blood*, 2016,127:2672-2681.
- [4] Arnaud L, Malek Z, Archambaud F, et al. 18F-fluorodeoxyglucose-positron emission tomography scanning is more useful in follow up than in the initial assessment of patients with Erdheim-Chester disease. *Arthritis Rheum*,2009,60:3128-3138.
- [5] Cao XX, Sun J, Li J et al. Evaluation of clinicopathologic characteristics and the BRAF V600E mutation in Erdheim-Chester disease among Chinese adults. *Ann Hematol*,2016,95:745-750.

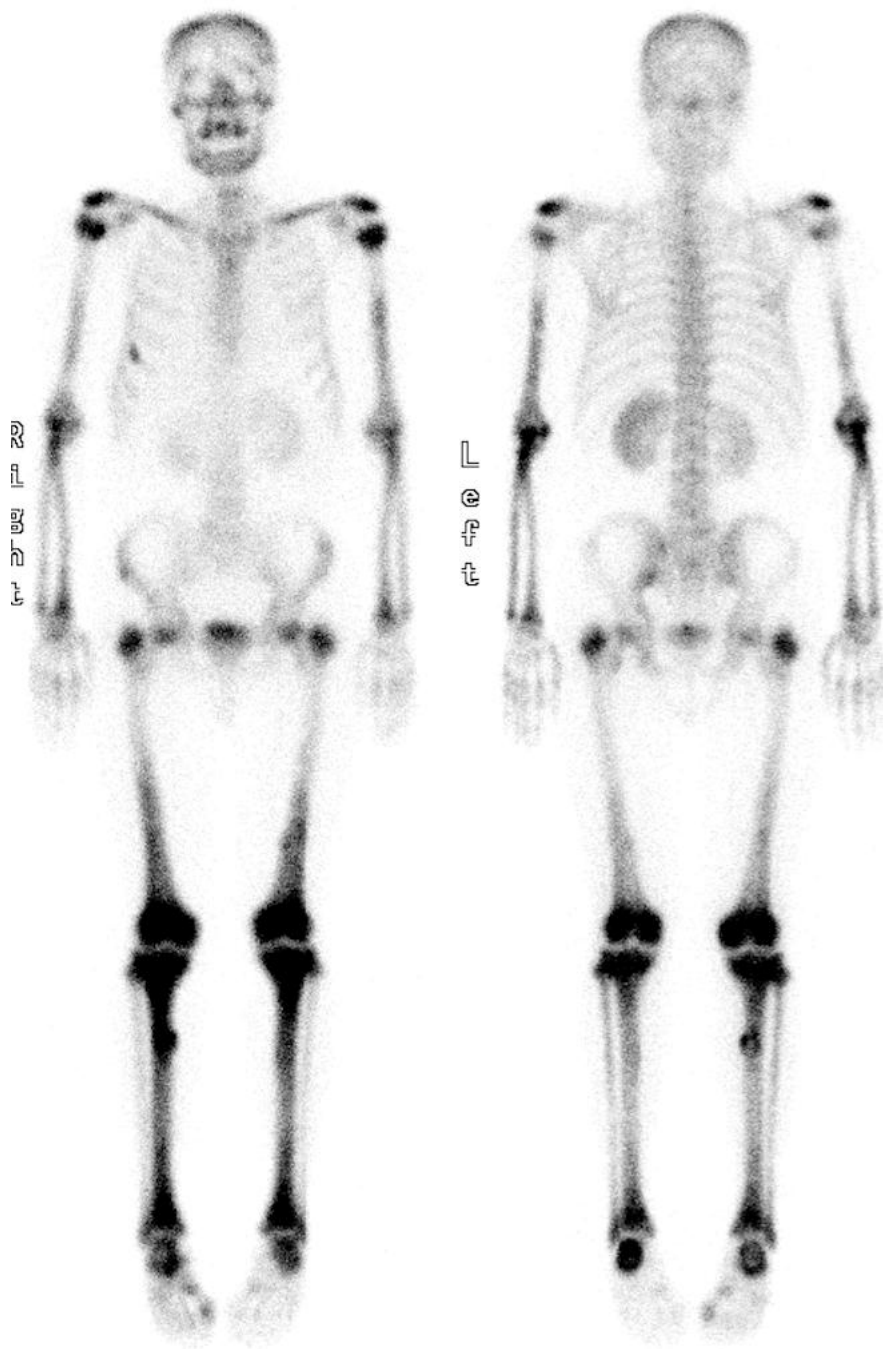


图 26-2 ECD 患者的典型骨扫描表现

27. 法布里病

概述

法布里病 (Fabry disease) 是一种罕见的 X 连锁遗传性疾病, 由于 X 染色体长臂中段编码 α -半乳糖苷酶 A (α -Gal A) 的基因突变, 导致 α -半乳糖苷酶 A 结构和功能异常, 使其代谢底物三己糖神经酰胺 (Globotriaosylceramide, GL-3) 和相关鞘糖脂在全身多个器官内大量堆积所导致的临床综合征。

病因和流行病学

法布里病属于溶酶体蓄积病。正常情况下, 人体细胞溶酶体中 α -半乳糖苷酶 A 可水解神经鞘脂类化合物 (绝大部分为三己糖神经酰胺 GL-3) 末端的 α -半乳糖残基, 而 Fabry 病患者位于 Xq22 染色体上编码 α -半乳糖苷酶 A (α -Gal A) 的 *GLA* 基因突变 (目前已发现大于 800 种), 导致 α -Gal A 酶功能部分或全部缺失, 导致 GL-3 的降解受阻, 进而 GL-3 在心、肾、肺、眼、脑和皮肤等多种器官的神经及血管等组织细胞溶酶体中堆积, 造成相应的缺血、梗死及功能障碍。

确切发病率尚不清楚。国外报道在男性新生儿中发病率为 1/110 000~1/40 000, 国内尚无人群发病统计数据, 有报道在终末期肾脏病透析患者中的患病率为 0.12%。

临床表现

Fabry 病常表现为多器官、多系统受累, 男性重于女性患者。由于 α -Gal A 底物 GL-3 的沉积是一个渐进的过程, 因此 Fabry 病的临床表现也随着年龄增长而常常累及不同的器官。

1. 面容 男性患者多在 12~14 岁出现特征性面容, 表现为眶上嵴外凸, 额部隆起和嘴唇增厚。

2. 皮肤血管角质瘤 常见于经典型患者, 多见于“坐浴区”即脐膝之间的外生殖器、阴囊、臀部和腿部内侧, 凸出皮肤表面的红色斑点。

3.神经系统 多数患者会出现周围神经疼痛，表现为足底和手掌难以忍受的烧灼感，并放射到四肢近端，甚至出现痛性痉挛；自主神经受累时表现为少汗或无汗；中枢神经系统受累时多表现为早发的短暂性脑缺血发作或缺血性卒中。

4.眼 特征性的表现包括结膜血管迂曲、角膜涡状混浊、晶状体后囊混浊和视网膜血管迂曲，严重者可导致视力降低甚至丧失。常为女性患者就诊的主要原因之一。

5.消化道 多在进食后出现恶心、呕吐、腹胀、痉挛性腹痛和腹泻等症状，也可表现为吸收不良或便秘。

6.肾脏 早期表现为尿浓缩功能障碍如夜尿增多、多尿和遗尿，随病程进展可逐渐出现蛋白尿，甚至达肾病综合征水平，伴随肾功能损害，多在30岁左右进入终末期肾病。

7.心血管系统 可表现为高血压、冠状动脉受累导致的心肌缺血，心脏瓣膜病变和肥厚性心肌病，严重者可表现为心绞痛、心肌梗死和心力衰竭。多为疾病的晚期表现和主要的死亡原因。

辅助检查

1.实验室检查 早期常规生化检查并无特殊提示。肾脏受累时可出现蛋白尿和肾功能异常，也是很多患者就诊的主要原因。特征性的检查为外周血白细胞、血浆（血清）或培养的皮肤成纤维细胞中 α -Gal A酶活性降低，血和尿中GL-3水平升高，可临床诊断大部分患者，但确诊需要GLA基因检测。

2.影像 影像学缺乏特征性的改变。心脏超声检查可能会提示肥厚性心肌病，主要表现为左心室肥厚，需要结合实验室及病理检查。

3.病理 该病可引起肾脏、皮肤、心肌和神经组织内广泛的糖鞘磷脂结晶沉积，相应组织病理学具有特征性改变（详见诊断部分）。

诊断

典型的临床、病理表现有重要的提示作用， α -Gal A酶活性的检测不但可以提示诊断该病还可以反映和预测疾病的严重程度，GLA相关基因检测是该病诊断的金标准。

1. α -Gal A酶活性检测 最为简易、快速。可采集外周血白细胞、血浆、血清或培养皮肤成纤维细胞进行检测。半合子经典型男性患者缺乏该酶活性，部分仅心脏受累的男性法布里患者酶活性可在1%~20%。经典发病的女性杂合子患者酶可能是低活性($\leq 10\%$)、活性中等降低(20%~40%)或者活性正常。需要注意的是，约30%女性患者的酶活性可在正常范围，故该酶活性正常者不能除外该病。

2. 血和尿GL-3测定 血和尿GL-3检测可作为辅助诊断法布里病的一项生化诊断指标，男性患者血、尿GL-3，血浆脱乙酰基GL-3(lyso-GL3)水平均明显高于健康人。对于诊断困难的女性患者，检测血浆lyso-GL3水平敏感性(82.4%)较检测血 α -Gal A酶活性敏感性(23.5%)高。

3. 病理检查 肾脏、皮肤、心肌和神经组织内广泛的糖鞘磷脂结晶沉积，偏振光下呈双折光的十字形，光镜下可见相应的组织细胞空泡改变，电镜下表现为组织细胞(如肾小球足细胞、肾小管上皮细胞、血管内皮细胞和平滑肌细胞、心肌细胞、神经节细胞以及皮肤汗腺细胞等)胞质内充满嗜锇“髓样小体”。

4. 基因检测 基因测序作为诊断该病的金标准，但价格昂贵。可提取外周血、头发毛囊或其他组织，提取DNA进行GLA相关基因检测。

鉴别诊断

不同脏器受累需要与相应的疾病进行鉴别。如出现蛋白尿和肾功能不全，需与原发性肾小球肾炎或其他继发性肾小球疾病进行鉴别。尿沉渣检查可见有脂质包涵体的细胞超微结构检查，如发现含有典型包涵体和游离髓磷脂体的完整细胞，镜检尿沉渣常可见内含双折光脂质的泡沫样上皮细胞，此脂质细胞在偏光镜下形似马耳他十字架，对本病具有提示意义，肾脏穿刺组织病理检查能较好鉴别。

心脏受累的患者需与其他原因导致的肥厚性心肌病、淀粉样变、心律失常、心功能不全进行鉴别，免疫固定电泳、心肌活检、相关酶学及GLA基因检测有助于鉴别。

周围神经性疼痛需与幼年类风湿关节炎、雷诺综合征和其他原因导致的感觉神经病等鉴别。关节X线检查、免疫指标检查和相关酶学检查有助于鉴别其他疾病。

消化道症状需与肠胃炎、消化不良、肠易激综合征和铅中毒等疾病相鉴别，胃肠镜检查、重金属及毒物检测有助于除外相关疾病。

年轻患者出现严重的痛性神经病变或有癫痫、偏瘫、人格与行为改变，伴进行性肾心血管和脑血管的功能障碍，应想到本病，MRI 可早期发现脑损害，应及时进行相关酶学及基因检测以确诊。

治疗

1.非特异性治疗 针对各脏器受累情况给予相应的对症处理（表27-1）

2.特异性治疗 酶替代治疗，即利用基因重组技术体外合成 α -Gal A 替代体内缺陷的酶。适时开始酶替代治疗可减少患者细胞内 GL-3 的沉积，减轻肢端疼痛、胃肠道症状，改善心肌肥厚，稳定肾功能，进而改善患者的生活质量和预后（表 27-2）。

目前进入临床的产品有两种。一种是 α -半乳糖苷酶A（Agalsidase- α ），另一种是 β -半乳糖苷酶A（Agalsidase- β ）。 α -半乳糖苷酶A 0.2mg/kg，每2周1次，可显著减轻神经痛，提高脑血流速，改善肾功能，但对蛋白尿的影响不肯定。 β -半乳糖苷酶A 1.0mg/kg，每2周1次，可有效使肾微血管内皮细胞GL-3沉积的消失，同样使心脏、皮肤的微血管内皮细胞GL-3含量也有显著下降，但神经疼痛减轻作用不明显。酶替代疗法用于小儿或杂合子女性的患者的治疗同样安全、有效。

目前推荐不论年龄或是否为携带者，只要有临床症状即应开始酶替代治疗， α -半乳糖苷酶A 0.2mg/kg，每2周1次，或者 β -半乳糖苷酶A 1.0mg/kg，每2周1次。对已透析或肾移植者也应给予酶替代治疗，可有效改善肾外症状，提高生活质量，更能延缓该病进展。主要药物不良反应为输注反应，表现为皮疹、头痛、腹痛和发热等，甚至出现过敏性休克，通常可经对症治疗而有效缓解。妊娠、哺乳期女性患者和合并严重并发症的患者不建议给予酶替代治疗。

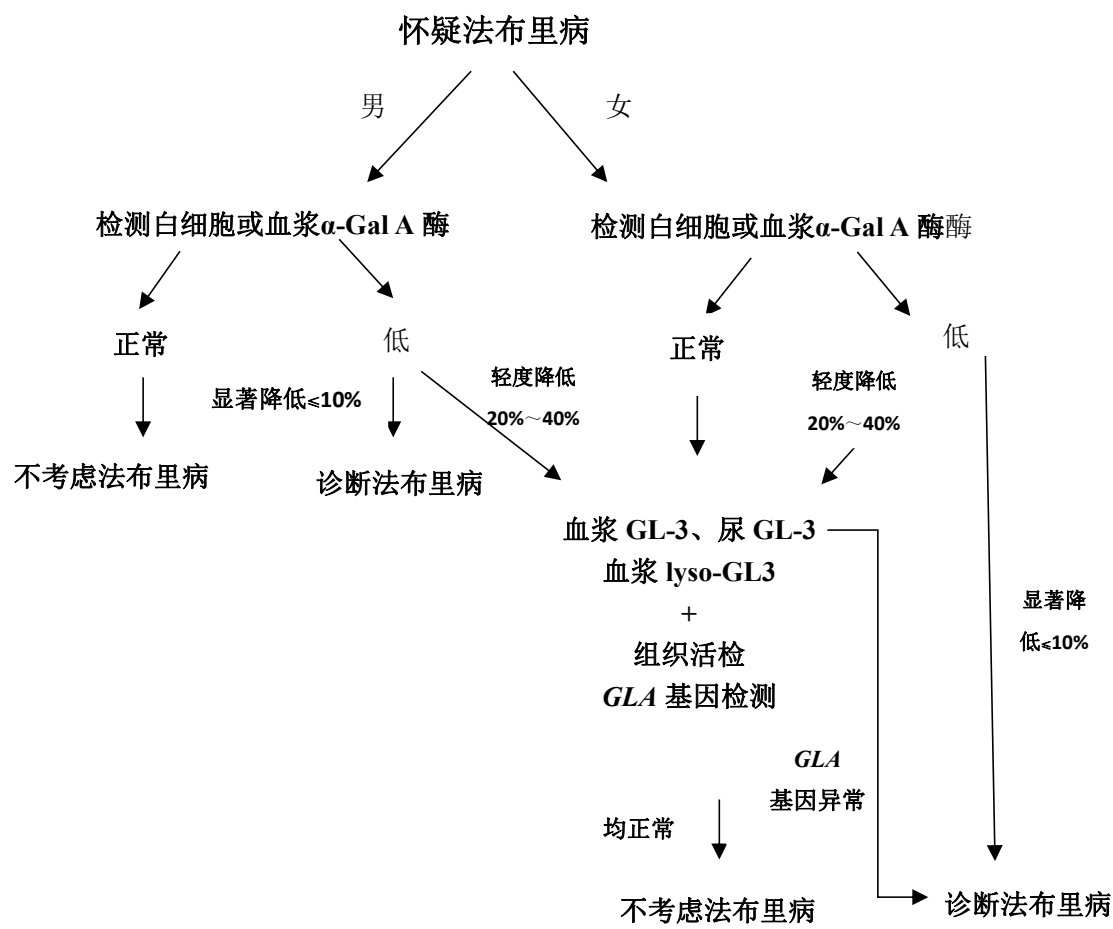
表27-1 法布里病患者的非特异性治疗

体征/症状	非特异性治疗
肢体疼痛	
慢性疼痛	避免过度劳累或暴露于诱发因素
疼痛危象	卡马西平、奥卡西平、加巴喷丁、托吡酯
消化道症状	少食多餐，可予甲氧氯普胺、H ₂ 受体拮抗剂、胃肠动力药物治疗
肾脏疾病	
蛋白尿	血管紧张素转换酶抑制剂（ACEI）/血管紧张素受体拮抗剂（ARB）
终末期肾功能衰竭	血液或腹膜透析、肾移植[不宜选择致病基因携带者的肾脏（多为亲属）作为供肾]
心脏疾病	
心绞痛	β受体拮抗剂、钙通道阻滞剂、硝酸酯制剂
心力衰竭	利尿剂、ACEI/ARB、地高辛
房、室性心动过速	抗心律失常药物、抗凝
高度房室阻滞、快慢综合征	永久心脏起搏
高血压	ACEI/ARB、钙通道阻滞剂等
神经系统疾病	
缺血性卒中或者短暂性脑缺血发作（TIA）	卒中二级预防药物
听力丧失	听力辅助
皮肤血管角质瘤	一般无需特殊处理，如果患者要求，可考虑激光治疗
肺部疾病	
咳嗽、气道堵塞	戒烟、支气管扩张剂
焦虑抑郁	推荐心理治疗，必要时给予抗精神药物

表27-2 法布里病开始酶替代治疗的时机

法布里病人	开始酶替代治疗的时机
成人男性（年龄>16岁）	确诊法布里病
儿童及青少年男性	出现明显的临床症状时；若无临床症状，则考虑始于10～13岁
女性（所有年龄）	随访监测，若出现明显症状或器官损害进行性加重，包括慢性肢端疼痛常规治疗效果不明显、持续蛋白尿（尿蛋白>300mg/24h）、肾小球滤过率（GFR）<80ml/min、有明显心脏受累的临床表现，有脑血管意外、短暂性脑缺血发作（TIA）病史或头颅磁共振成像（MRI）示缺血性改变、慢性胃肠道功能失调、肺部受累等，可考虑酶替代治疗

诊疗流程(图 27-1)



缩写：GL-3. 三己糖神经酰胺

图27-1 法布里病诊疗流程图

参考文献

[1]中国法布里病专家协作组.中国法布里病(Fabry 病)诊治专家共识.中华医学杂志,2013,93(4):243-247.

[2]马杰,李雪梅.12 例 Fabry 病患者临床及病理分析.基础医学与临床,2015,35(1):90-94.

[3]Toshinori Yuasa. Fabry disease. J Echocardiogr ,2017,15:151-157.

[4]OUYANG.Clinical significance of plasma globotriaosylsphingosine levels in Chinese patients with Fabry disease. Exp Ther Med,2018,15(4):3733-3742.

[5]Ortiz A, Germain DP.Fabry disease revisited: Management and treatment recommendations for adult patients.Mol Genet Metab,2018,123(4):416-427.

28.家族性地中海热

概述

家族性地中海热（familial Mediterranean fever, FMF）是一种常染色体隐性遗传病。其致病基因 *MEFV* 位于 16p13.3。临床以反复发作的短暂的炎性反应和浆膜炎为主要表现，亦可以淀粉样变为首发症状。

病因和流行病学

FMF 由位于 16p13.3 的 *MEFV* 基因突变所致。*MEFV* 基因突变导致其编码的蛋白 Pyrin 减少，Pyrin 蛋白抑制 NALP3-炎症复合体的作用减弱，从而使 NALP3-炎症复合体过度活化，产生炎性反应。FMF 虽被认为是常染色体隐性遗传，但最近研究发现 *MEFV* 基因的杂合突变亦可导致 FMF 发病。国外报道的最常见致病位点为 *M694V*、*V726A*、*M680I*、*M694I*，且致病性明确，然而这些位点在中国人中极为罕见。中国人所常见的几个突变位点的致病性存在很大争议，如 *E148Q*、*L110P*、*P369S*、*R408Q*、*G304R*、*C.1759+8C>T* 等。这些位点虽然曾报道致病，但在正常人群中频率很高，部分位点最小等位基因频率（minor allele frequency, MAF）>0.1，甚至 *E148Q* 在亚洲人群中的 MAF>0.3。携带这些争议位点的纯合或复合杂合突变的中国人可表现为正常表型、不典型的部分 FMF 临床表型，典型 FMF 症状的患者极为罕见。这些突变可能为条件致病多态位点，而非明确的致病突变，携带多个变异位点有可能发病，但病情可能不典型，故 FMF 的发病机制需要更多研究证实。

FMF 在地中海地区的人群中患病率较高，患病率为 1/1 000~1/200，因此该病以地域命名。男女比例为 1.2:1.0。大多数患者在 10 岁前发病。目前国内报道较少，尚缺乏大宗流行病学调查数据。

临床表现

FMF 分为 1 型和 2 型。

1.1 型 主要表现为反复发作的炎性反应和浆膜炎，包括反复发热、腹痛及关节炎。发热反复发作，可有寒冷、剧烈运动、手术、感染等诱因，持续 1~3

天自行缓解。腹痛为最常见临床表现，见于 95% 的患者。表现为突然发作的全腹痛，常伴发热，腹部查体可有腹胀，腹部压痛、反跳痛、肌紧张，听诊肠鸣音消失。立位腹平片可见小肠气液平。腹痛常在 24~48 小时后自行缓解。关节炎亦为常见临床表现，见于 75% 的患者。常累及下肢大关节，如髋关节、膝关节。可有关节肿胀、疼痛。皮疹见于 7%~40% 的患者，主要累及下肢伸侧，典型皮疹为丹毒样红斑。胸膜炎见于 45% 的患者，表现为突然发作的单侧胸痛，常伴发热。心包炎较少见。

2.2 型 以淀粉样变起病。表现为持续大量的蛋白尿，常致终末期肾病。淀粉样物质亦可在心脏、胃肠道、肝脏等器官沉积，并导致相应临床表现。

辅助检查

1. 实验室检查 急性发作期可有白细胞升高，非特异性炎症指标，如 CRP、ESR 升高。尿常规可有一过性尿蛋白阳性，若持续大量尿蛋白，需警惕淀粉样变。缓解期白细胞、CRP、ESR 可降为正常（约 1/3 患者）或稍升高（约 2/3 患者）。

2. 肾脏穿刺活检 适用于持续大量蛋白尿、怀疑淀粉样变的患者。病理可见淀粉样物质在肾脏沉积。

3. 直肠活检 适用于怀疑淀粉样变的患者。显微镜下可见淀粉样物质沉积。

4. 基因检测 检测有无 *MEFV* 基因突变及突变的类型，可帮助诊断。但并非所有患者都能发现该基因的突变。约有 30% 的典型表现的 FMF 患者未发现 *MEFV* 的复合杂合或纯合变异。基因支持可以帮助明确诊断，但未发现基因突变也不能除外诊断。

诊断

1. 诊断 目前 FMF 的诊断依靠临床诊断。

（1）成人多使用 Tel Hashomer 标准：符合以下 2 项主要标准，或 1 项主要标准+2 项次要标准，排除其他疾病，方可诊断 FMF。主要标准：①反复发热伴浆膜炎；②继发性 AA 型淀粉样变；③秋水仙碱治疗有效；次要标准：①单纯反复发热；②丹毒样红斑；③FMF 家族史。

（2）儿童常用 2009 年 Yalçinkaya 提出的诊断标准：符合以下 4 项标准中的

2 项,排除其他疾病,可诊断 FMF。①发热,腋下体温 $>38^{\circ}\text{C}$;②腹痛;③咽痛;④滑膜炎;⑤FMF 家族史。其中①~④需满足持续 6~72 小时,发作 3 次以上。

对于临床诊断困难,但高度怀疑者,可进行基因检测或秋水仙碱治疗协助诊断。秋水仙碱治疗 6 个月,临床症状明显好转,则支持 FMF 诊断。

2.评估 诊断 FMF 后需进行系统评估,如行尿常规、24 小时尿蛋白评估肾脏,行关节查体、关节超声评估有无关节受累等。

病情轻重评估可用以下 3 种方法:

(1) Pras 等的病情严重程度评分系统(表 28-1)

表 28-1 Pras 等的病情严重程度评分系统

项目	分组	分数
发病年龄(年)	>31	0
	21~31	1
	11~20	2
	6~10	3
	<6	4
每月发病次数	<1	1
	1~2	2
	>2	3
关节炎	急性	2
	迁延性	3
丹毒样红斑		2
淀粉样变性		3
秋水仙碱剂量(mg/d)	0.5~1	1
	1.5	2
	2	3
	>2	4

总分:轻度.3~5 分;中度.6~8 分;重度. ≥ 9 分

(2) Mor 等的病情严重程度评分系统-1(表 28-2)。

表 28-2 Mor 等的病情严重程度评分系统-1

程度	标准
重度	符合以下 ≥ 2 条 ①每年发作 ≥ 24 次（每个月 > 2 次） ②发作时累及 > 1 个部位（至少占发作次数的25%） ③病程中累及 > 2 个部位
中度	符合以下 ≥ 1 条 ①每年发作 ≥ 18 次
轻度	②大多数发作持续时间 ≥ 4 天 不符合重度及中度标准

（3）Mor 等的病情严重程度评分系统-2：①单次发作累及 > 1 个部位（至少占发作次数的25%）；②病程中累及 > 2 个部位；③病情缓解需 $\geq 2\text{mg/d}$ 的秋水仙碱；④病程中 ≥ 2 次胸膜炎发作；⑤病程中发生 ≥ 2 次丹毒样红斑；⑥发病年龄 ≤ 10 岁。符合以上 ≥ 3 条为重度，符合2条为中度，符合 ≤ 1 条为轻度。

鉴别诊断

FMF 需要与全身型幼年特发性关节炎、成人 Still 病、强直性脊柱炎、系统性红斑狼疮、急腹症、原发性肾病综合征等疾病相鉴别。

1.全身型幼年特发性关节炎和成人 Still 病 该两种疾病亦存在发热、关节炎，伴随发热出现的皮疹，热起疹出，热退疹退。其中全身型幼年特发性关节炎诊断需满足发热至少2周，其中连续每天弛张热至少3天，伴随以下至少1项：①短暂的、非固定的红斑样皮疹；②全身淋巴结肿大；③肝脾肿大；④浆膜炎。而 FMF 的腹痛症状更突出，且典型皮疹为丹毒样红斑，基因测序和秋水仙碱试验性治疗可帮助鉴别。

2.强直性脊柱炎 该病多发于男性，发病年龄通常在13~31岁，8岁前发病者少见，可有 HLA-B27 阳性，主要侵犯中轴关节。X 线片可显示关节间隙模糊及融合，骨质糜烂，而 FMF 的关节炎则少有骨质破坏。

3.系统性红斑狼疮 该病常有 ANA、抗 ds-DNA、抗 Sm 抗体阳性，补体降低，多系统受累，激素+免疫抑制剂治疗有效，与 FMF 不难鉴别。

4.急腹症 如阑尾炎、胆囊炎、肾结石、肠套叠等，可有相应影像学表现。

查体可有麦氏点压痛、Murphy 征阳性、输尿管走行区域压痛、腹部包块等阳性体征，可帮助鉴别。

5.原发性肾病综合征 当 FMF 有淀粉样变时可有大量蛋白尿，此时需与原发性肾病综合征相鉴别。FMF 的肾脏活检可见淀粉样物质沉积，且有发热、关节炎、皮疹等肾外表现，可与肾病综合征相鉴别。

治疗

秋水仙碱可有效控制 FMF 发作，且能减缓肾脏淀粉样变的进展，确诊后应尽早应用。起始剂量：<5 岁， $\leq 0.5\text{mg/d}$ ；5~10 岁， $0.5\sim 1.0\text{mg/d}$ ；>10 岁，包括成人， $1.0\sim 1.5\text{mg/d}$ 。儿童最大剂量可用至 2mg/d ，成人最大剂量可用至 3mg/d 。全天剂量可根据耐受性和依从性，选择一次服用或分开服用。劳累或压力大的时期可暂时增加秋水仙碱剂量，以免发作。怀孕及哺乳期间不应停用秋水仙碱。FMF 患者若有慢性关节炎，可在秋水仙碱治疗基础上加用 DMARDs、关节腔注射或生物制剂。秋水仙碱的副作用包括肝酶升高、偶发的肌病和中毒性表皮松解样反应。服药过程中需常规监测肝功能。

秋水仙碱最大耐受剂量仍无效者可使用生物制剂，如 IL-1 拮抗剂、TNF- α 抑制剂；亦可使用沙利度胺、柳氮磺胺吡啶、非甾体抗炎药等。肾衰患者需透析治疗或肾移植。2 型 FMF 患者因有淀粉样变，故建议使用最大剂量秋水仙碱和生物制剂强化治疗。

在治疗过程中，需每 6 个月随诊，评估疗效及安全性。包括尿常规、肝酶、炎症指标等。病情平稳 5 年以上且无急性期蛋白升高，可在医生指导及密切监测下考虑减量。

诊疗流程（图 28-1）

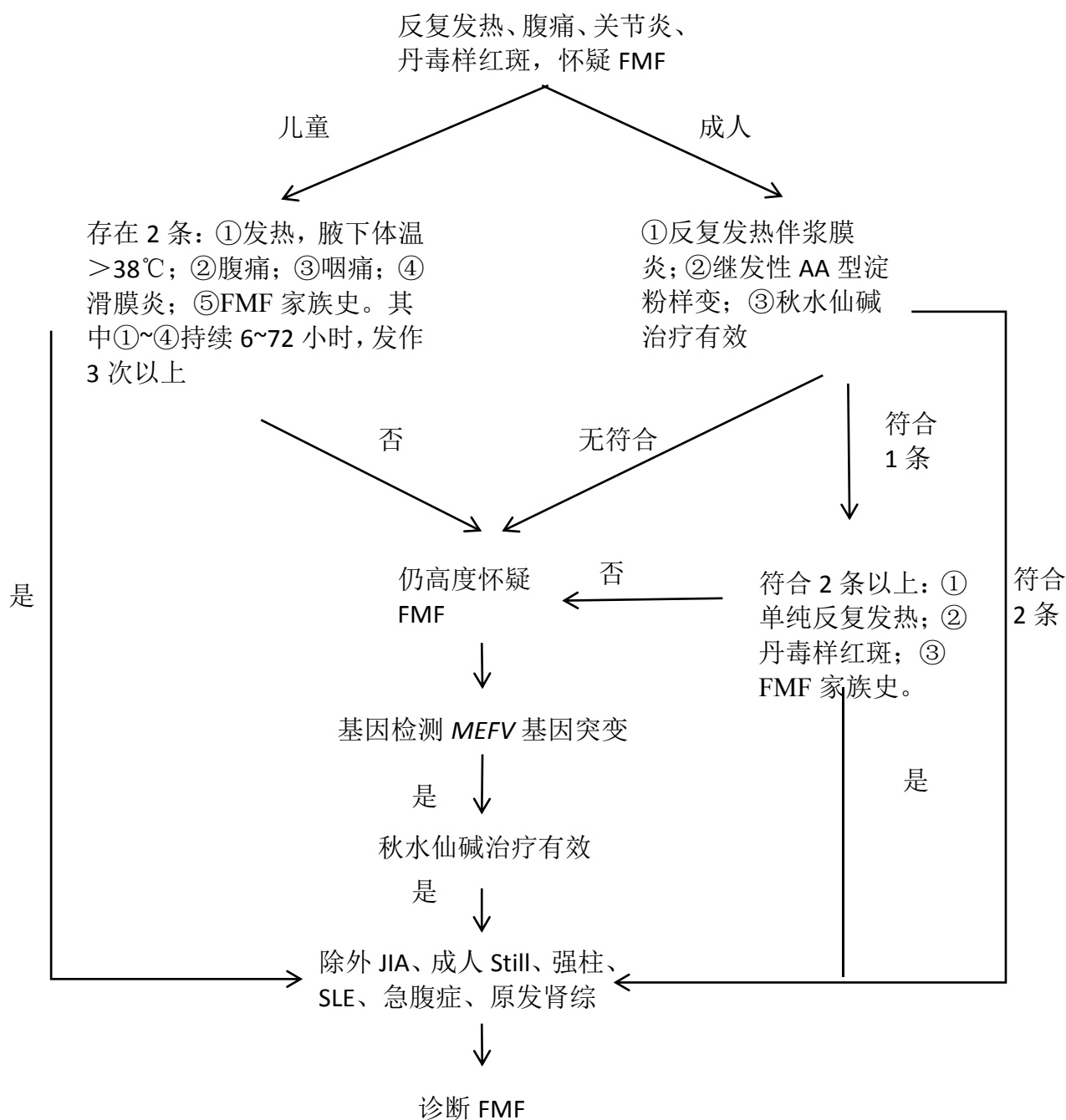


图 28-1 家族性地中海热（FMF）诊疗流程图

儿童 FMF 诊断使用 2009 年 Yalçinkaya 提出的诊断标准，成人 FMF 诊断使用 Tel Hashomer 标准

29.范科尼贫血

概述

范科尼贫血（Fanconi anemia, FA）是最常见的遗传性再生障碍性贫血，常染色体或 X 连锁隐性遗传。由于基因异常引起基因组不稳定而致病，主要表现为先天性发育异常、进行性骨髓衰竭和发生恶性肿瘤风险增高。

病因和流行病学

范科尼贫血基因突变或缺失，导致 DNA 损伤后修复调节以及 DNA 链间交联修复等多个过程异常。迄今已有至少 19 个基因被克隆，定位在不同的染色体上，命名为 *BRCA2*, *BRIP1*, *FANCA*, *FANCB*, *FANCC*, *FANCD2*, *FANCE*, *FANCF*, *FANCG*, *FANCI*, *ERCC4*, *FANCL*, *FAMCM*, *MAD2L2*, *PALB2*, *RAD51*, *SLX4*, *UBE2T* 和 *XRCC2* 等。新的基因仍有可能被发现。不同基因突变或缺失可表现为不同的亚型和临床表现。

其中 A 亚型占 60%~65%，基因定位于 16 号染色体（q24.3），有 43 个外显子。蛋白由 1 445 个氨基酸组成，分子量为 163kD。A 型的突变包括丢失、插入、错义、无义、移剪接码、重复以及多态性等。C 亚型占 10%~15%，定位于 9 号染色体短臂上，有 15 个外显子，分子量为 63kD。C 亚型最典型的突变为 IVS4（+4）A—T。G 亚型约占 10%，定位于 9 号染色体（p13）上。14 个外显子，蛋白分子量为 68kD。G 亚型当中严重全血细胞减少、骨髓衰竭及急性髓性白血病的发生高于其他亚型。但范科尼贫血的临床严重程度与其不同亚型并无明确相关性，同一亚型其临床表现也有较大差异。

在不同种族、不同地区发病率有所不同。在亚洲人群中发病率为 1/160 000，男女发病比例约 1.2:1。部分近亲婚配人群中发病率更高。我国报道甚少。

临床表现

主要表现为先天性发育异常，进行性骨髓衰竭和肿瘤发生率增高，也有患者无发育异常或骨髓衰竭表现。

1.发育异常 患者可以表现为多种形体和智力发育异常。生长缺陷、异常皮

肤色素沉着、上肢单侧或双侧骨骼畸形、体格矮小、小头畸形、眼部异常、泌尿生殖道畸形、内分泌异常、听力损失、外耳异常、先天性心脏缺陷、消化道异常、中枢神经系统发育异常及面部畸形、脊柱畸形、颈部畸形及发育迟缓和（或）智力残疾等。这些表现多为非特异性，拇指及上肢畸形较为特异。

2.进行性骨髓衰竭 血液系统的异常为范科尼贫血最严重的临床特征。可表现有单一或全血细胞减少。血细胞减少起病年龄差异较大，即使同胞发病年龄也不一。中位发病年龄约为 7.6 岁，罕见于婴儿和幼童，90% 患者的血液学异常在 40 岁前发病。血小板减少或白细胞减少通常先于贫血出现，常伴随大红细胞，胎儿血红蛋白增加，全血细胞减少逐渐加重。

3.肿瘤发生风险增高 包括血液系统恶性疾病及非血液系统恶性实体瘤。急性髓系白血病(AML)发生危险增加约 500 倍，50 岁时 AML 累计发生率约 13%，多发生于 15~35 岁。-7，del(7q) 与骨髓增生异常综合征(MDS)/AML 发生率增高相关。急性淋巴细胞白血病和淋巴瘤也有报道。

实体肿瘤可以是 FA 的首发表现。头颈部鳞状细胞癌(HNSCCs)是 FA 患者最常见的实体瘤，较普通人群发病率增加 500~700 倍，而且发病年龄更早(20~40 岁)，大多数发生于口腔(如舌癌)，多处于进展期，对治疗反应差。皮肤、食管癌、肝肿瘤和泌尿生殖道肿瘤发生率也增加。少数患者可见到多种肿瘤并发，或者血液系统及非血液系统肿瘤并发。而且对化疗或放疗明显不耐受。

辅助检查

1.常规血液及骨髓检查 可表现为单一血细胞减少或全血细胞减少。胎儿血红蛋白增高。进展到骨髓衰竭时骨髓增生明显低下，巨核细胞减少或缺如。染色体 G 显带技术和荧光原位杂交技术可以检测到克隆性细胞遗传学改变，如+1q、+3q，-7 等。

2.染色体断裂试验 是 FA 首选筛选试验。将范科尼贫血患者外周血淋巴细胞加入 DNA 交联剂(丝裂霉素 C，简称为 MMC；环氧丁烷，简称为 DEB)进行培养，以出现大量染色体异常，尤其是染色体断裂和环状染色体形成为阳性结果。可计数染色体断裂和重组情况，积分总数高于同年龄、同性别的正常对照 10 倍为阳性。需要注意，接受过放疗或化疗的患者，染色体断裂试验会出现假

阳性；而且该检测方法不能检测出携带者。

3.基因测序分析 基因检测可用于 FA 的诊断及分型，而且可以发现新的突变基因及 FA 基因携带者。第二代高通量测序技术结合微阵列技术而衍生的目标序列捕获测序技术，可快速检测 FA 的分子遗传学突变。

诊断

范科尼贫血的诊断基于病史、家族史及实验室检测结果。家族史中主要询问患者家庭成员有无近亲结婚史，是否有贫血史、形体及智力发育异常和肿瘤史。淋巴细胞染色体断裂试验提示染色体断裂增加，可考虑诊断 FA。如果淋巴细胞染色体断裂试验的结果正常或可疑，怀疑为杂合子，可以选择外周血淋巴细胞或皮肤成纤维细胞检测。有下列之一基因改变，可确诊。

1.具有已知可导致常染色体隐性遗传 FA 的 20 个基因之一的双等位致病突变。

2. *RAD51* 杂合致病突变，引起常染色体显性遗传 FA。

3. *FANCB* 半合子致病突变，引起 X 连锁遗传 FA。

如果是为了排除范科尼贫血，染色体断裂试验阴性患者，可以不再进行进一步的检测。对于染色体断裂试验为阴性，但临床症状高度怀疑范科尼贫血者，则需要进一步基因检测。

早期诊断可以从产前阶段开始。范科尼贫血的遗传方式包括常染色体隐性遗传、常染色体显性遗传（*RAD51*-相关 FA），或 X 连锁遗传（*FANCB*-相关 FA）。

①染色体隐性遗传的 FA：患者的同胞有 25%可能遗传了双等位致病基因而发病，50%可能遗传一个致病等位基因而成为携带者，25%可能正常。杂合子携带者无症状。②常染色体显性遗传的 FA：目前发现的 *RAD51*-相关 FA 患者均为原发 *RAD51* 突变，其他家庭成员患病的可能性小。③X 连锁遗传 FA：女性携带者每次妊娠遗传致病基因的可能性为 50%。遗传了致病基因的男性会发病，女性会成为无症状携带者。如果已知家族致病基因，常染色体隐性遗传和 X 连锁遗传 FA 的亲属可以做携带者检测和妊娠产前检测。

鉴别诊断

范科尼贫血需要与其他先天性骨髓衰竭综合征鉴别，包括 Diamond-Blackfan 贫血、先天性角化不良、Shwachman-Diamond 综合征、Pearson 综合征、严重性先天性中性粒细胞减少、先天性无巨核细胞血小板减少症等。这些疾病染色体断裂试验阴性，二代测序分子技术可以鉴别。

治疗

1.骨髓衰竭的治疗

(1) 雄激素：可以促进造血，延长端粒长度。

(2) 粒细胞集落刺激因子 (G-CSF)：可提高部分患者中性粒细胞计数。需警惕 G-CSF 刺激白血病克隆生长的风险。

(3) 造血干细胞移植 (HSCT)：是唯一的根治性治疗。但患者发生实体瘤的高危风险仍然存在，甚至在 HSCT 后增加。移植预处理方案需要考虑到 FA 患者对化疗和放疗敏感、耐受性差以及放疗会增加移植后第二肿瘤发生率，尽量避免放疗。

(4) FA 患者发生 MDS 或 AML 的治疗仍然具有挑战性，包括化疗、造血干细胞移植和参加临床试验。FA 患者对化疗耐受性差，可能导致严重的或不可逆的骨髓抑制。

2.肿瘤的治疗和监测 实体瘤的治疗仍有赖于早期发现，手术切除治疗。采用化疗和放疗治疗，因毒性增加，可能出现致死性并发症，目前还没有明确的剂量减量方法，建议定期筛查和监测。

诊疗流程（图 29-1）

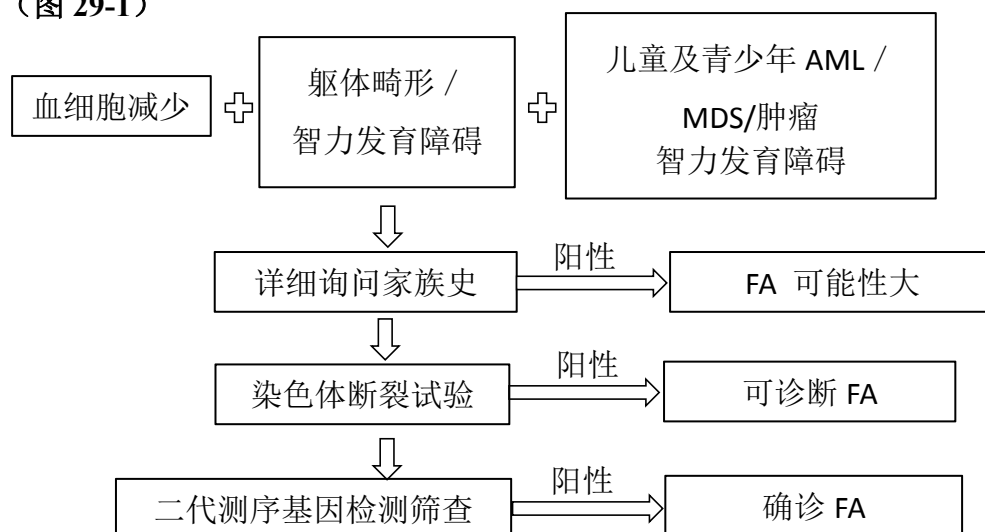


图 29-1 范科尼贫血（FA）诊疗流程图

缩写：FA.范科尼贫血

参考文献

- [1] West AH, Churpek JE. Old and new tools in the clinical diagnosis of inherited bone marrow failure syndromes. Hematology Am Soc Hematol Educ Program, 2017, (1): 79-87.
- [2] Mehta PA, Tolar J. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, et al. GeneReviews® [Internet]. Fanconi Anemia. Seattle (WA): University of Washington, Seattle, 1993-2018.
- [3] Dufour C. How I manage patients with Fanconi anaemia. Br J Haematol, 2017, 178(1): 32-47.
- [4] West AH, Churpek JE. Old and new tools in the clinical diagnosis of inherited bone marrow failure syndromes. Hematology Am Soc Hematol Educ Program, 2017(1): 79-87.

30.半乳糖血症

概述

半乳糖血症 (galactosemia, GAL) 是一种由于半乳糖代谢通路中酶缺陷所引发的常染色体隐性遗传代谢病。根据酶缺陷的类型将半乳糖血症分为 3 型: 半乳糖-1-磷酸尿苷转移酶缺乏型 (galactose-1-phosphate uridylyltransferase [GALT] deficiency)、半乳糖激酶缺乏型 (galactokinase [GALK] deficiency) 和尿苷二磷酸-半乳糖-4-表异构酶缺乏型 (uridine diphosphate galactose-4-epimerase [GALE] deficiency)。其中 GALT 缺乏引起的半乳糖血症相对常见, 也被称为经典型半乳糖血症。

病因和流行病学

经典型半乳糖血症为常染色体隐性遗传病, 由于 *GALT* 基因致病变异所致。*GALT* 基因定位于 9p13。不同人种的 *GALT* 突变热点有所不同, 如高加索人群中 *Q188R* 和 *K285N* 常见, 非洲黑种人人群中 *S315L* 常见。亚洲人群中该基因的突变热点暂未明确。

人体内半乳糖主要通过 Leloir 途径进行代谢, 半乳糖在 GALK、GALT 以及 GALE 先后作用下生成 1-磷酸葡萄糖, 继而进入糖酵解途径为机体提供能量。当 Leloir 途径中的酶发生缺陷时, 体内的半乳糖通过焦磷酸酶旁路、半乳糖醇及半乳糖酸等途径进行代谢。然而, 旁路代谢途径不能完全代偿 Leloir 途径, 使得半乳糖及其旁路代谢产物堆积, 引起半乳糖血症。经典型半乳糖血症发生于半乳糖代谢的第 2 步, 即 GALT 缺乏导致其前体半乳糖-1-磷酸堆积。

根据美国全国新生儿筛查结果, 经典型半乳糖血症的发病率为 1/48 000。浙江省新生儿筛查数据显示, 半乳糖血症总体患病率为 1/189 857, 其中 GALT 缺乏导致的经典型半乳糖血症的发病率为 1/759 428。

临床表现

经典型半乳糖血症患儿常在围生期发病, 在摄取母乳或含乳糖配方奶粉数天内, 患儿会出现危及生命的并发症: 喂养问题、腹泻、呕吐、低血糖、肝功能损

伤、出血、黄疸、白内障。如果未及时治疗，可能会发生败血症、休克和死亡。存活至婴儿期的患儿，如果继续摄取乳糖，可能会出现严重的脑损伤。半乳糖代谢的中间代谢物半乳糖-1-磷酸及半乳糖醇，具有细胞毒性，因此一些半乳糖血症患儿有智力落后、生长发育延迟、共济失调、失明以及女性患者的卵巢功能障碍等远期并发症。

辅助检查

1.一般实验室检查 常规实验室检查项目一般缺乏特异性，生化检测可见转氨酶升高、胆红素升高、低血糖、乳酸增高等，可能合并凝血功能障碍，血气分析可见不同程度的代谢性酸中毒。

2.代谢产物检测 尿液 GC/MS 有机酸分析可检测到不同程度升高的半乳糖醇、半乳糖酸，血液中可检测到半乳糖或 1-磷酸半乳糖的量增多；血浆氨基酸分析可见多种氨基酸含量升高，主要包括瓜氨酸、蛋氨酸、苯丙氨酸、酪氨酸、鸟氨酸等。目前很多国家已将半乳糖血症的筛查纳入新生儿筛查范围，通常是采用荧光定量方法检测新生儿足跟血滤纸片中的半乳糖含量。

3.酶学检测 可采取患儿外周血红细胞、白细胞、皮肤成纤维细胞或肝活检组织等进行 GALT 酶活性检测，患者的酶活性显著降低。

4.基因检测 可通过 Sanger 测序法直接检测 *GALT* 基因是否存在致病突变，或通过二代测序的方法进行外周血全基因或全外显子检测。

诊断

经典型半乳糖血症诊断主要依赖临床表现和上述辅助检查，若基因检测发现致病突变或酶学检测发现酶活性显著下降可确诊。

鉴别诊断

由于本病缺乏临床特异性，故需注意与其他引起黄疸、肝肿大、肝功能异常的疾病相鉴别。

1.希特林蛋白缺乏症 希特林 (Citrin) 蛋白缺乏所致的新生儿肝内胆汁淤积症 (NICCD) 临床表现亦以黄疸、肝大、肝功能异常为主要表现，但一般伴有

高氨血症、低血糖、低蛋白血症、甲胎蛋白升高、血浆氨基酸检测显示瓜氨酸、酪氨酸等增高，较少合并白内障，症状多为自限性，可通过 *SLC25A13* 基因检测鉴别。

2.胆汁淤积症 临床可表现为黄疸、皮肤瘙痒、肝肿大，伴大便颜色变浅，生化检测以胆汁酸升高为主，转氨酶和胆红素轻度升高，肝胆超声检查和胆道造影可鉴别。

3.尼曼匹克病 C 型 是因 *NPC1* (MIM 257220) 和 *NPC2* (MIM 601015) 基因突变导致的胆固醇转运障碍，临床以肝脾肿大、神经系统受累为主要表现，发病年龄各异，少数可在新生儿期起病，表现为黄疸消退延迟、胆汁淤积等，骨髓检查发现特征性的泡沫细胞，血 7-酮胆固醇增高以及基因检测有助鉴别。

4.肝豆状核变性 典型表现为肝病、神经系统异常、角膜 K-F 环阳性。此病多在学龄前期以后起病，多在体检时发现肝功能异常而就诊，血中铜蓝蛋白水平明显降低，尿铜排出增多，少数可出现神经系统症状，以锥体外系症状为主，*ATP7B* 基因检测可明确诊断。

5.其他 以黄疸、肝功能损伤为主的代谢性疾病，如瓜氨酸血症 I 型、酪氨酸血症 I 型、丙酸血症等，均可通过代谢产物检测及相应基因检测以鉴别。

治疗

一旦考虑本病，应立即停止母乳及普通配方奶粉的摄入，改用不含乳糖的特殊治疗奶粉。由于患儿体内半乳糖代谢酶的缺乏并不会随年龄增长而逐渐改善，因此需终身进行饮食控制。

对于出现低血糖、出血、败血症等并发症的患者，可予以积极的对症治疗。为了预防继发性疾病，建议补充钙和维生素 D。定期检测患儿红细胞中的半乳糖-1-磷酸、血钙及维生素 D 的水平。对于存在运动、语言以及认知障碍的患儿建议进行神经心理评估。

经典型半乳糖血症患儿临床表现重、病死率高，重点在于早诊断、早治疗。开始控制饮食的时间越早，则患儿的预后越好。经新生儿筛查发现的患儿，早期无乳糖奶粉治疗预后良好，但需终身治疗随访。

遗传咨询与产前诊断

本病为常染色体隐性遗传病。先证者父母通常为无症状的 *GALT* 致病变异携带者。先证者的同胞成为患者或成为正常个体的概率均为 25%，成为致病等位基因携带者的概率为 50%。当先证者基因诊断明确时，可以通过羊水细胞或绒毛膜细胞对胎儿进行产前诊断。对未经产前检查出生的高危新生儿，应进行红细胞 *GALT* 酶检测和（或）基因检测，以便早期筛查、诊断和治疗。

诊疗流程（图 30-1）

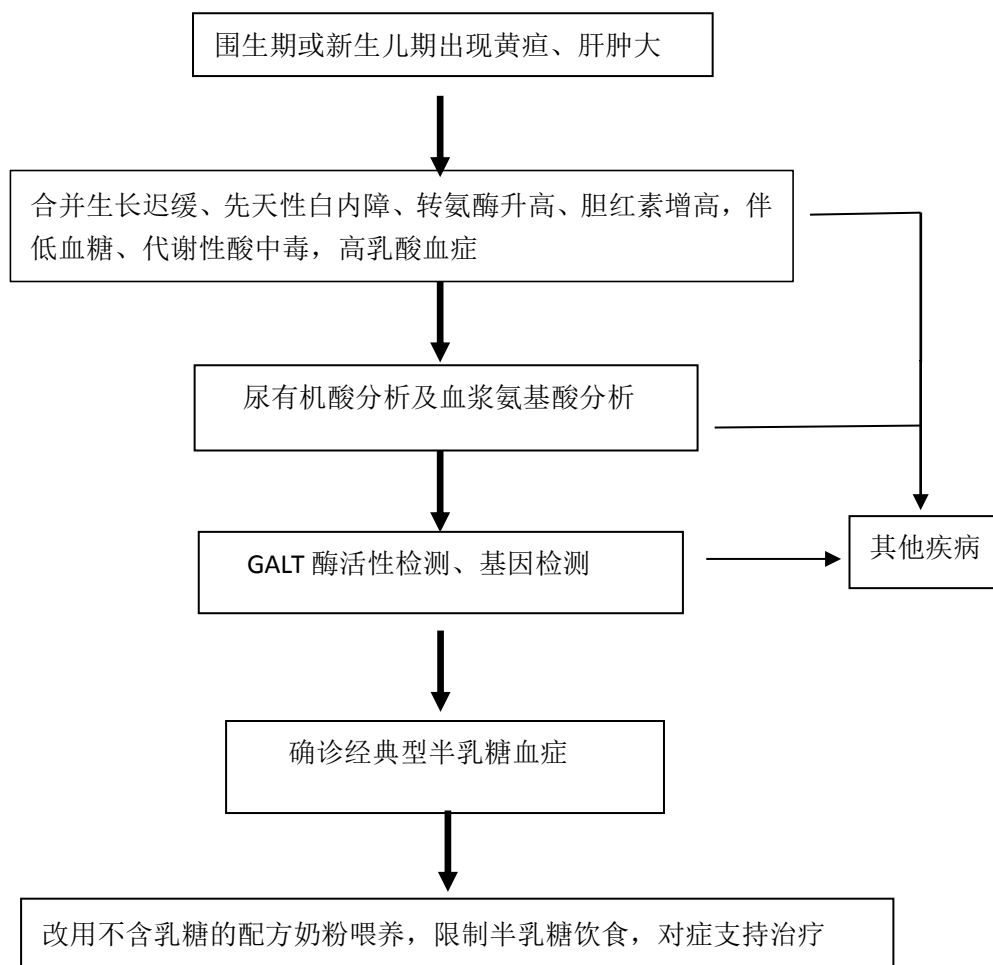


图 30-1 半乳糖血症诊疗流程

参考文献

- [1]叶军.半乳糖血症.见:顾学范.新生儿疾病筛查.上海:上海科学技术文献出版社,2003.p183-185.
- [2]National Newborn Screening and Genetics Resource Center. National newborn screening status report. Available online,2014,Accessed 3-6-17.
- [3]Bosch AM, Ijlst L, Oostheim W, et al. Identification of novel mutations in classical galactosemia. Hum Mutat,2005, 25: 502.
- [4]杨茹莱, 童凡, 洪芳, 等. 新生儿半乳糖血症筛查及基因谱分析. 中华儿科杂志, 2017, 55(2):104-108.
- [5]Welling L, Bernstein LE, Berry GT, et al. International clinical guideline for the management of classical galactosemia: diagnosis, treatment, and follow-up. J Inherit Metab Dis, 2017,40(2):171-176.

31.戈谢病

概述

戈谢病（Gaucher disease, GD）是较常见的溶酶体贮积病，为常染色体隐性遗传病。该病由于葡萄糖脑苷脂酶基因突变导致机体葡萄糖脑苷脂酶（又称酸性 β -葡萄糖苷酶）活性缺乏，造成其底物葡萄糖脑苷脂在肝、脾、骨骼、肺，甚至脑的巨噬细胞溶酶体中贮积，形成典型的贮积细胞即“戈谢细胞”，导致受累组织器官出现病变，临床表现多脏器受累并呈进行性加重。又称葡萄糖脑苷脂病、高雪氏病、家族性脾性贫血、脑貳病、脑苷脂网状内皮细胞病等。

病因和流行病学

为常染色体隐性遗传性疾病。是由于编码 β -葡萄糖脑苷脂酶（GBA）的基因缺陷导致葡萄糖脑苷脂在肝、脾、骨骼和中枢神经系统的单核巨噬细胞内蓄积而产生的疾病。

葡萄糖脑苷酯酶是一种可溶性的糖脂类物质，是细胞的组成成分之一，生理情况下，来源于衰老死亡的组织细胞的葡萄糖脑苷酯（GC）被单核巨噬细胞吞噬后，在溶酶体内经GBA作用而水解。由于GBA基因突变导致体内无GBA生成或生成的GBA无活性，造成单核巨噬细胞内的GC不能被有效水解，大量GC在肝、脾、骨骼、骨髓、肺和脑组织的单核巨噬细胞中蓄积，形成典型的戈谢细胞。

GD患病率全球各地区不尽相同。一项系统分析统计全球每10万人中发病人数为0.7~1.75，是全球范围内最为常见的溶酶体贮积疾病之一。有德系犹太人血统的（系指中欧及东欧犹太人）人群发病率最高，每850个德系犹太婴儿中就有1个患病。一项国内的人口统计研究发现，中国东部人口中GD是排名第4的溶酶体贮积疾病。国内较为准确的GD发病率研究来自于上海一项以干血斑法筛查新生儿葡萄糖脑苷酯酶活性，发现GD的发病率为1:80 844。中国内地尚没有建成全国性的GD登记中心，全面的流行病学调查有待完善。

临床表现

根据神经系统是否受累，将 GD 主要分为非神经病变型（I 型）及神经病变型（II 型及 III 型）。其他少见亚型（围生期致死型、心血管型等）也有报道。

1. I 型（非神经病变型，成人型） 为最常见亚型（在欧美达 90%，东北亚患者中比例略低）。无原发性中枢神经系统受累表现，一些 I 型 GD 患者随着疾病进展可能出现继发神经系统临床表现（如脊髓受压等）。各年龄段均可发病，约 2/3 患者在儿童期发病。脏器表现主要为肝脾肿大，尤以脾肿大显著，常伴脾功能亢进，甚至出现脾梗死、脾破裂等。血液学主要表现为血小板减少和贫血，部分患者白细胞减少，可伴有凝血功能异常。患者表现为面色苍白、疲乏无力、皮肤及牙龈出血、月经增多，甚至出现危及生命的出血现象。

多数患者有骨骼受侵，但轻重不一。早期受侵犯部位主要包括腰椎、长骨干骺端和骨干，中后期可累及骨骺和骨突。患者常有急性或慢性弥漫性骨痛，严重者可出现骨坏死（缺血性坏死），随后可出现关节塌陷累及股骨近端和远端、胫骨近端和肱骨近端。还可发生溶骨性病变、病理性骨折、椎体压缩骨折及其他因骨密度降低导致的脆性骨折。骨骼病变可影响日常活动，并可致残。儿童患者常见的表现依次是骨质疏松、长骨干骺端烧瓶样畸形、长骨干骺端密度不同程度的减低、骨皮质变薄等，可有生长发育迟缓。

部分患者可有肺部受累，主要表现为间质性肺病、肺实变、肺动脉高压等。此外，患者还会出现糖和脂类代谢异常、多发性骨髓瘤等恶性肿瘤发病风险增高、胆石症、免疫系统异常等表现。

2. II 型（急性神经病变型，婴儿型） II 型患者除有与 I 型相似的肝脾肿大、贫血、血小板减少等表现外，主要为急性神经系统受累表现。常发病于新生儿期至婴儿期，进展较快，病死率高。有迅速进展的延髓麻痹、动眼障碍、癫痫发作、角弓反张及认知障碍等急性神经系统受损表现，生长发育落后，2~4 岁前死亡。一些重度患者会出现关节挛缩。

3. III 型（慢性或亚急性神经病变型，幼年型） 早期表现与 I 型相似，逐渐出现神经系统受累表现，常发病于儿童期，病情进展缓慢，寿命可较长。患者常有动眼神经受侵、眼球运动障碍，并有共济失调、角弓反张、癫痫、肌阵挛，伴发育迟缓、智力落后。III 型可分为 3 种亚型，即以较快进展的神经系统症状（眼球运动障碍、小脑共济失调、痉挛、肌阵挛及痴呆）及肝脾肿大为主要表现的 III

a 型；以肝脾肿大及骨骼症状为主要表现而中枢神经系统症状较少的IIIb 型；其他症状较轻，以心脏瓣膜钙化及角膜混浊为特殊表现，主要出现在德鲁兹人群的IIIc 型。

辅助检查

1.葡萄糖脑苷脂酶活性检测 葡萄糖脑苷脂酶活性检测是 GD 诊断的金标准。当其外周血白细胞或皮肤成纤维细胞中葡萄糖脑苷脂酶活性降低至正常值的30%以下时，即可确诊 GD。值得注意的是，少数患者虽然具有 GD 临床表现，但其葡萄糖脑苷脂酶活性低于正常值低限但又高于正常低限 30%时，需参考该患者血中生物学标志物结果（壳三糖酶活性等），进一步做基因突变检测，从而实现确诊。

2.骨髓形态学检查 大多数 GD 患者骨髓形态学检查能发现特征性细胞即戈谢细胞，该细胞体积大，细胞核小，部分胞质可见空泡。但该检查存在假阴性及假阳性的情况。当骨髓中查见戈谢细胞时，应高度怀疑 GD，但并不能确诊 GD，需在鉴别区分其他疾病的同时，进一步做葡萄糖脑苷脂酶活性测定。

3.基因检测 目前已发现的葡萄糖脑苷脂酶基因突变类型有 400 多种，相似的表型可有多种不同基因型，而相同基因型的患者临床表现、病程及治疗效果也不同。葡萄糖脑苷脂酶基因的突变类型具有种族差异，并与临床表型相关。到目前为止，已发现中国人 GD 基因突变类型约 40 种，以 *L444P* 为最常见的突变类型，可出现在有神经系统症状及无神经系统症状的 GD 各型患者中，其次为 *F213I*、*N188S*、*V375L* 和 *M416V* 突变类型。基因诊断并不能代替酶活性测定的生化诊断，但可作为诊断的补充依据并明确对杂合子的诊断。少数突变与患者的临床分型具有相关性，对判断疾病程度和预后具有指导作用。

诊断

根据肝大、脾大或有中枢神经系统症状，骨髓检查见有典型戈谢细胞，血清酸性磷酸酶增高，可做出初步诊断。进一步确诊应做白细胞或皮肤成纤维细胞葡萄糖脑苷脂（glucocerebroside, GC）活性测定。值得注意的是，有时在骨髓中看到一种与戈谢细胞很相似的假戈谢细胞（pseudogaucher's cell），它可出现在慢

性粒细胞白血病、地中海贫血、多发性骨髓瘤、霍奇金淋巴瘤、浆细胞样淋巴瘤及慢性髓性白血病等疾病中，它与戈谢细胞的不同点是胞质中无典型的管样结构，鉴别诊断时可做 GC 酶活性测定。

基因诊断是定性检查，且所检测的标本稳定性好；而酶学分析是定量检查，酶活性的检测也受检测标本采集过程影响，所以基因诊断优于酶学分析。需要指出的是，基因型与临床表型之间没有确定的联系。通过突变型的基因分析可推测疾病的预后，如筛查 *L444P* 可确诊 GD，而 *N370S* 基因型患者，虽然是纯合子，但预后也好，一般无神经系统症状。基因诊断可用两步 PCR 法。一旦先症患儿基因型确定，其母再次妊娠时可进行产前基因诊断，也可进行患儿同胞的基因携带筛查。

脑电图检查可早期发现神经系统浸润，在神经系统症状出现前即有广泛异常波型。III型患者在未出现神经系统症状前很难与 I 型鉴别。通过脑电图检查可预测患者将来是否有可能出现神经系统症状。

遗传咨询与产前诊断：患者的母亲再次妊娠时可取绒毛或羊水细胞经酶活性测定做产前诊断，若患者的基因型已确定，也可做产前基因诊断。通过羊膜穿刺术或绒毛取样诊断特定的 GD 等位基因，编码葡萄糖苷酸的基因定位于人类染色体的 1q21 位置。

鉴别诊断

与肝脾肿大疾病的鉴别；与其他贮积病鉴别（尼曼-皮克病）；与炎症疾病鉴别（如类风湿性关节炎）；与血液系统恶性疾病鉴别（如白血病、淋巴瘤），骨病表现与佝偻病、维生素 C 缺乏等鉴别。

治疗

过去，GD 的治疗以对症治疗为主，属非特异性治疗。近年来，随着分子遗传学及生物工程技术的发展，已研发并临床应用了 GD 的酶替代治疗（ERT）。ERT 特异性地补充患者体内缺乏的酶，减少葡萄糖脑苷脂在体内的贮积，为 GD 的特异性治疗。然而，目前各种指南及共识仅推荐酶替代治疗用于 GD1 和 GD3 型病人，GD2 型病人酶替代治疗效果差，仅行非特异性治疗。

1.特异性治疗 应根据患者的严重程度、病情进展、合并症的发生等情况对患者进行疾病风险评估，并确定患者伊米苷酶 ERT 治疗的剂量。高风险患者的推荐初始剂量为 60U/kg，对于 GD3 型儿童，推荐初始剂量同样为 60U/kg，低风险患者的初始剂量为 30~45U/kg，均为每 2 周 1 次，静脉滴注。

达到治疗目标后，应对患者进行持续临床监测。对病情稳定者可酌情减少伊米苷酶治疗剂量进行维持治疗。病情严重的高风险成人患者及所有儿童患者，伊米苷酶长期维持剂量不应 \leq 30U/kg，每 2 周 1 次。而低风险成人患者的长期维持剂量不应 \leq 20U/kg，每 2 周 1 次。

2.非特异性治疗

(1) 底物减少疗法：即减少葡萄糖神经酰胺的合成。目前底物减少疗法药物尚未在中国药监部门进行适应证申请或获得审批。

(2) 脾切除：目前脾切除主要在其他治疗方法无法控制的、威胁生命的血小板降低合并出血风险高的患者中施行。

(3) 造血干细胞移植：在以往的临床观察中，造血干细胞移植对非神经型 GD 有确切疗效，是潜在可能治愈 GD 的疗法，但其并发症和病死率较高，目前尚无对比造血干细胞移植和 ERT 的随机对照临床试验结果。

(4) 骨病的支持治疗：骨危象支持治疗，补液支持、镇痛和激素治疗。对于骨质疏松症患者可用阿仑膦酸钠和其他双膦酸盐治疗。对于某些严格选择适应证的病例，联合 ERT 和全髋置换手术可提高 GD 患者生活质量。

(5) 分子伴侣疗法：氨溴索作为一种分子伴侣在体外试验被证实可增加葡萄糖脑苷脂酶活性。有研究者做了氨溴索用于治疗神经型 GD 的前期临床研究，发现大剂量氨溴索联合 ERT 有助于增加淋巴细胞葡萄糖脑苷脂酶活性，减少脑脊液葡萄糖鞘氨醇水平，改善了患者神经症状。在一项包括 12 名非神经型 GD 的前期临床试验中，氨溴索单独治疗也显示出了安全、特异疗效。

(6) 其他疗法：基因疗法，目前仍在动物实验、体外试验阶段，尚未见临床试验报道。

(7) 其他支持治疗：出血倾向，GD 患者除了血小板减少，可能同时存在血小板功能和凝血因子异常，在外科手术及妊娠前需仔细评估出血风险，对症治疗；心理需求，评估心理需求并请精神心理科医生进行心理支持治疗。

诊疗流程（图 31-1）

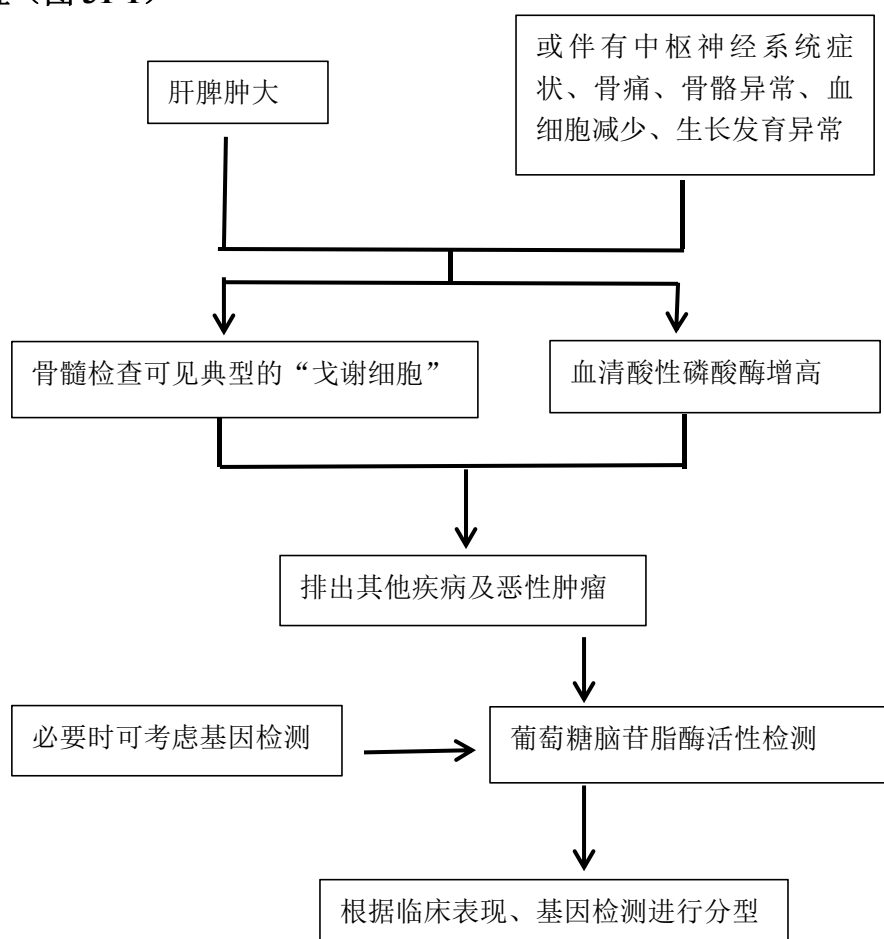


图 31-1 戈谢病诊疗流程

参考文献

- [1] 中华医学会儿科学分会遗传代谢内分泌学组, 中华医学会儿科学分会血液学组, 中华医学会血液学分会红细胞疾病(贫血)学组. 中国 GD 诊治专家共识. 中华儿科杂志,2015,53(4):256-261.
- [2] Nalysnyk L, Rotella P, Simeone JC, et al. Gaucher disease epidemiology and natural history: a comprehensive review of the literature. Hematology,2017,22(2):65-73.
- [3] Kang L, Zhan X, Gu X, et al. Successful newborn screening for Gaucher disease using fluorometric assay in China. J Hum Genet,2017,62(8):763-768.
- [4] Vellodi A, Tylki-Szymanska A, Davies EH, et al. Management of neuronopathic Gaucher disease: revised recommendations. J. Inherit. Metab Dis,2009,32(5):660-664.

- [5] Kaplan P, Baris H, De Meirleir L, et al. Revised recommendations for the management of Gaucher disease in children. *Eur J Pediatr*,2013,172(4):447-458.

32.全身型重症肌无力

概述

全身型重症肌无力（generalized myasthenia gravis, GMG）是神经肌肉接头处因自身抗体破坏突触后膜导致神经肌肉接头传递障碍的疾病。临床表现为骨骼波动性无力、不耐疲劳，活动后加重，休息后减轻。症状多分布于眼部、球部、四肢肌肉，严重者累及呼吸肌造成呼吸衰竭。

病因和流行病学

由特异性抗体介导、细胞和体液免疫参与，累及神经肌肉接头突触后膜，导致神经肌肉接头传递障碍。患者外周血中可发现抗乙酰胆碱受体（AChR）抗体、抗骨骼肌特异性酪氨酸受体激酶（MuSK）抗体或脂蛋白 4（LRP4）抗体。例如，MG 患者外周血中测得的 AChR-Ab，作用于神经肌肉突触后膜的乙酰胆碱受体，起到封闭受体、激活补体、破坏突触后膜等作用，导致神经肌肉接头传递功能障碍，肌肉疲劳无力。在任何年龄段均可发病。年平均发病率为 8.0/100 000～20.0/100 000 人。在我国有两个发病高峰，40 岁以前和 60 岁以后。40 岁以前女性多于男性，60 岁以后男性多于女性。重症肌无力约有 80% 合并胸腺异常，20% 合并胸腺瘤。胸腺组织中生发中心存在大量 T 细胞，刺激外周血中的 B 细胞活化增殖，生成特异性抗体。

临床表现

经常从一组肌群开始，逐渐累及其他肌群，以上睑下垂和复视为最常见的发病症状，占 80%。骨骼肌无力表现为波动性和易疲劳性，晨轻暮重。根据临床表现，按 Osserman 分成 5 型。I 型：眼肌型，表现为上睑下垂、复视等。II A 型：轻度全身型，四肢肌群轻度受累。II B 型：中度全身型，四肢肌群中度受累，通常有咀嚼、吞咽和构音障碍。III 型：重度激进型，进展快，数周或数月内累及咽喉肌，半年内累及呼吸肌。IV 型：迟发重度型，缓慢进展，2 年内累及呼吸肌。V 型：肌萎缩型，起病半年内出现骨骼肌萎缩。神经科查体可见四肢近端、躯干、颈部、颅面部肌肉无力，不耐疲劳，Jolly 试验阳性，腱反射正常，无感觉障碍，

无病理征。部分病人可进展至呼吸衰竭，出现重症肌无力危象。

辅助检查

1.诊断性试验（新斯的明试验） 肌内注射斯的明，注射前可参照MG临床绝对评分标准，选取肌无力症状最明显的肌群，记录一次肌力，注射后每10分钟记录1次，持续记录60分钟。观察前后肌肉无力的变化特点，以改善最显著时的单项绝对分数，依照公式计算相对评分作为试验结果判定值。相对评分=（试验前该项记录评分－注射后每次记录评分）/试验前该项记录评分×100%，作为试验结果判定值。其中≤25%为阴性，25%～<60%为可疑阳性，≥60%为阳性，即支持MG诊断。阴性不能排除MG诊断。

2.电生理检查 ①低频重复电刺激：用2～5Hz电刺激神经干，常规检测的神经包括面神经、副神经、腋神经和尺神经。持续时间为3秒，结果判断用第4或5波与第1波的波幅相比较，波幅衰竭15%以上为阳性。②单纤维肌电图（SFEMG）提示“颤抖”增宽，伴或不伴阻滞。

3.血清抗体检查 ①乙酰胆碱受体（AChR）抗体：为MG最常见的抗体，用放射免疫法（RIA）测得，全身型MG阳性率90%以上。有典型的临床表现且测得AChR抗体阳性，即可做出MG诊断。②骨骼肌特异性受体酪氨酸激酶（MuSK）抗体：见于AChR抗体阴性的全身型重症肌无力，用RIA法测得占3%～10%。有典型的临床表现且测得MuSK抗体阳性，即可做出MG诊断。③LRP4抗体：一般用酶联免疫法测得，国内尚无阳性率报道。④其他：抗横纹肌抗体，包括titin抗体、RyR抗体等，在伴有胸腺瘤的晚发型MG或对于药物治疗不敏感的MG中阳性率较高，对MG诊断无特异性，阳性提示对胸腺瘤进行筛查。

4.胸腺影像学检查 约20%合并胸腺瘤，约80%合并胸腺异常。MG症状可出现于胸腺异常发生之后和胸腺手术后。

诊断

出现典型临床表现并且新斯的明试验阳性，可以临床拟诊；如检测到相关抗体或有电生理异常，并除外其他神经肌肉病时可确诊。

1.临床表现 常见以上睑下垂、复视起病，肌无力分布于面部、球部、颈部、

背部、四肢近端，具有晨轻暮重、疲劳不耐受，查体 Jolly 试验阳性。

2.新斯的明试验阳性

3.电生理 重复电刺激低频递减 $>15\%$ ，SFEMG 见 Jitter 增宽、伴或不伴阻滞。

4.实验室检查 外周血中检测到 AChR，MuSK 或 LRP4 抗体之一。

具有 MG 典型临床症状和体征，电生理/新斯的明试验/实验室检查三者有一条，临床上可诊断 MG。并且需要除外其他诊断。

鉴别诊断

1.眼肌型 MG 鉴别 主要与累及眼外肌的各种疾病进行鉴别，如 Miller-Fisher 综合征、慢性进行性眼外肌麻痹（CPEO）、眼咽型肌营养不良（OPMD）、甲状腺相关眼病（TAO）、Meige 综合征等。

（1）Miller-Fisher综合征 属于Guillain-Barré综合征变异型。表现为急性眼外肌麻痹；共济失调和腱反射消失；肌电图示神经传导速度减慢；脑脊液有蛋白-细胞分离现象，在部分病人可检测到GQ1b抗体。

（2）CPEO 属于线粒体脑肌病。表现为双侧进展性无波动性眼睑下垂、眼外肌麻痹，可伴近端肢体无力。肌电图示肌源性损害，少数患者可伴有周围神经传导速度减慢。血乳酸轻度增高，肌肉活检和基因检测有助于诊断。

（3）OPMD 属于进行性肌营养不良症。表现为无波动性的眼睑下垂，斜视明显，但无复视。肌电图示肌源性损害。血清肌酶轻度增高，肌肉活检和基因检测有助于诊断。

（4）Meige综合征 属于锥体外系疾病。表现为单侧或双侧眼睑痉挛、眼裂变小，伴有面、下颌和舌肌非节律性强直性痉挛。服用多巴胺受体拮抗剂或局部注射A型肉毒毒素治疗有效。

2.全身型 MG 鉴别 需与引起全身无力的其他疾病鉴别，如 Lambert-Eaton 综合征、多发性肌炎、代谢性肌病、肉毒素中毒等。

（1）Lambert-Eaton 综合征：是免疫介导的、累及神经肌肉接头突触前膜疾病，表现为肢体近端无力、易疲劳，短暂用力后肌力增强，持续收缩后病态疲劳，伴有自主神经症状（口干、直立性低血压、胃肠道运动迟缓、瞳孔扩大等）。肌

电图示低频重复电刺激可见波幅递减，高频重复电刺激可见波幅明显递增。多见于伴发小细胞肺癌，也见于其他肿瘤，可不伴发肿瘤。

(2) 多发性肌炎：为多种原因导致的骨骼肌间质性炎性病变。表现为进行性加重的弛缓性肢体肌无力和疼痛。肌电图示肌源性损害。

(3) 代谢性肌病：为肌肉代谢酶、脂质代谢或线粒体受损所致肌肉疾病。表现为弛缓性肢体肌无力，不能耐受疲劳，腱反射减低或消失，伴有其他器官受损。肌电图示肌源性损害。心肌酶正常或轻微升高、肌肉活检和基因检测有助于诊断。

(4) 肉毒素中毒：由肉毒杆菌毒素累及神经肌肉接头突触前膜所致。表现为眼外肌麻痹、瞳孔扩大和对光反应迟钝，吞咽、构音、咀嚼无力，肢体对称性弛缓性瘫痪，可累及呼吸肌可伴有 LEMS 样的自主神经症状。

治疗

1. 药物对症治疗 胆碱酯酶抑制剂为治疗 MG 的一线药物，如溴吡斯的明，可作为初始治疗，也可长期用于症状控制。

2. 免疫治疗

(1) 糖皮质激素：为治疗 MG 的一线药物。口服药物常用为甲泼尼龙、醋酸泼尼松、醋酸泼尼松龙。以醋酸泼尼松为例（糖皮质激素剂量换算关系为：5mg 醋酸泼尼松=4mg 甲泼尼龙），目标剂量一般为 $0.75 \sim 1\text{mg}/(\text{kg} \cdot \text{d})$ 晨顿服，症状缓解维持 4 周后缓慢减量。对于全身型或难治性重症肌无力，可予甲泼尼龙冲击治疗，起始剂量为 500mg/d 或 1000mg/d 静脉滴注，疗程 5 天后改口服。治疗应遵循个体化，过快减量可能导致病情反复。部分病人在服用激素后会出现病情一过性加重并有可能促发肌无力危象，因此，对肌无力危象和危象前期的病人慎用激素冲击疗法。

(2) 硫唑嘌呤：是治疗 MG 的一线药物，一般与糖皮质激素联用，有助于减少糖皮质激素用量。建议从 25mg/日，每天 2 次起，逐渐加量至 100mg/日，每天 2 次。建议逐渐加量，并定期监测血常规、肝功能。常见的不良反应包括骨髓抑制、肝功能异常、脱发等，若出现 $\text{WBC} < 3 \times 10^9/\text{L}$ 或 $\text{ALT} >$ 正常值 3 倍以上，需停药。近 10 余年由于新的免疫抑制剂的应用，硫唑嘌呤在实际临床应用

中已不再是一线地位。

(3) 其他免疫抑制剂：如环磷酰胺、他克莫司、环孢素、吗替麦考酚、利妥昔单抗、依库珠单抗等，应用时应充分考虑适用人群和不良反应。

(4) 肌无力危象的治疗：患者在病情任意阶段均可出现重症肌无力危象，诱因包括感染、药物、妊娠、疲劳等。出现危象时应积极人工辅助呼吸，加强护理，积极预防或控制肺部感染。血浆置换或免疫球蛋白冲击有效，在充分气道保护下，可考虑应用激素口服或静脉应用。

3.其他治疗

(1) 胸腺手术：对于可疑胸腺瘤的患者应尽早行胸腺手术。胸腺手术后部分患者仍需接受长期规范的免疫治疗。对于药物反应不佳的全身型 MG 患者，胸腺切除术可能有效。一般选择胸腺手术的年龄为 18 岁以上。目前无证据表明 MuSK 患者进行胸腺切除术可获益。

(2) 胸腺放射性治疗：对于胸腺瘤不能手术切除者，尤其是对药物治疗反应不好的全身型 MG 患者，可采用胸腺放射性治疗。

(3) 其他治疗：对于轻症患者进行体重控制、适当活动限制，有助于病情控制。

4.注意事项 重症肌无力患者须在生活中避免使用能引起神经肌肉接头功能障碍的药物：包括部分抗感染药物（如氨基糖苷类抗生素等以及两性霉素等抗真菌药物），部分心血管药物（如利多卡因、奎尼丁、 β 受体拮抗剂、维拉帕米（异博定）等），部分抗癫痫药物（如苯妥英钠、乙琥胺等），部分抗精神病药物（如氯丙嗪、碳酸锂、地西泮、氯硝西泮等），部分麻醉药物（如吗啡、哌替啶（杜冷丁）等），部分抗风湿药物（如青霉胺、氯喹等）。其他注意事项包括：禁用肥皂水灌肠；注意休息、保暖；避免劳累、受凉、感冒、情绪波动等。

5.并发症的治疗 患者长期应用糖皮质激素，应注意类固醇肌病，补充钙剂和双磷酸盐类药物预防骨质疏松，使用抗酸类药物预防胃肠道并发症。长期服用糖皮质激素可引起食量增加、体重增加、向心性肥胖、血压升高、血糖升高、白内障、青光眼、内分泌功能紊乱、精神障碍、骨质疏松、股骨头坏死、消化道症状等，应引起高度重视，提倡多科协作。

诊疗流程（图 32-1）

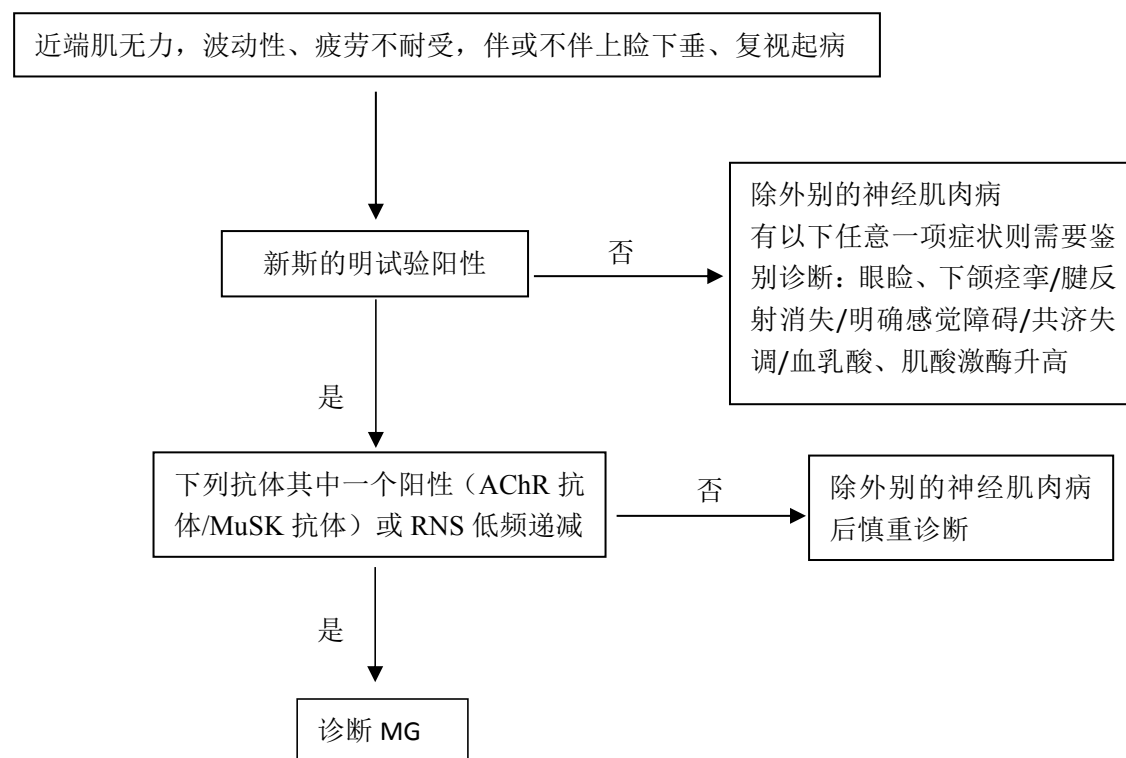


图 32-1 重症肌无力（MG）诊疗流程图

缩写：AChR.乙酰胆碱受体；MuSK.骨骼肌特异性激酶酪氨酸受体，RNS.重复频率电刺激

参考文献

- [1] Sussman J. Myasthenia gravis: association of British neurologists' management guidelines. *Pract Neurol*, 2015, 15(3): 199-206.
- [2] 李柱一. 中国重症肌无力诊断和治疗指南(2015 年简版). 中华医学会第十八次全国神经病学学术会议, 2015: 2
- [3] Sanders D.B. International consensus guidance for management of myasthenia gravis: Executive summary. *Neurology*, 2016, 87(4): 419-425.
- [4] Sieb J.P. Myasthenia gravis: an update for the clinician. *Clin Exp Immunol*, 2014, 175(3): 408-418.

33.Gitelman 综合征

概述

Gitelman 综合征 (Gitelman syndrome, GS; OMIM 263800) 是一种由肾脏远曲小管钠氯协同转运蛋白 (NCC) 功能障碍所致的常染色体隐性遗传病。1966 年由美国医生 Gitelman 首先报道了该病, 但直至 1996 年其致病基因 *SLC12A3* 才得以明确。主要临床特点为肾性失钾导致的低钾血症、代谢性碱中毒, 常伴有低血镁、低尿钙和肾素-血管紧张素-醛固酮系统 (RAAS) 活化, 血压正常或偏低。

病因和流行病学

Gitelman 综合征是由编码噻嗪类利尿剂敏感的钠氯协同转运体 (NCC) 的 *SLC12A3* 基因突变所致。生理情况下, 通道蛋白 NCC 位于肾脏远曲小管上皮细胞的管腔侧, 参与肾小球滤过液中 5%~10% 氯离子和钠离子的重吸收, 是机体维持水、电解质平衡的一道重要防线。当基因突变导致 NCC 结构和 (或) 功能障碍时, 氯离子和钠离子从远端肾小管重吸收减少, 肾脏重吸收水减少, 继发性 RAAS 活化、肾性失钾和钙重吸收减少。目前在 Gitelman 综合征患者中已发现近 500 种 *SLC12A3* 基因突变 (<http://www.hgmd.cf.ac.uk/ac/gene.php?gene=SLC12A3>)。此外, 编码氯离子通道 ClC-Kb 的 *CLCNKB* 基因突变 (Batter 综合征 III 型) 和编码肝转录因子 1- β (HNF1- β) 的 *HNF1B* 基因突变也可产生类似临床表现。

Gitelman 综合征是最常见的遗传性肾小管疾病之一, 患病率约为 1/40 000~1/4000, 亚洲人群中可能更高。由于该病易被漏诊或误诊, 很难确定一般人群中该病的真实患病率, 目前没有观察到男性和女性发病率的显著差异。

临床表现

Gitelman 综合征常于青少年或成年早期起病。临床表现主要与低血钾和低血镁相关, 轻型患者可无症状或表现为轻度乏力和纳差; 严重患者会出现四肢抽搐、软瘫、痛性痉挛、晕厥和横纹肌溶解继发急性肾损伤, 甚至因为严重室性心律失常

常导致心脏骤停。目前认为，Gitelman 综合征临床表现的异质性不仅与基因突变类型和修饰基因相关，还与患者性别和饮食习惯等环境因素相关。常见临床表现如下。

- 1.全身症状 疲乏、口渴、多饮、嗜盐。
- 2.神经-肌肉系统 肌无力、痛性痉挛、抽搐、惊厥发作、肢体麻木、感觉异常、横纹肌溶解、瘫痪、头晕、眩晕、共济失调和假性脑瘤等。
- 3.心血管系统 心悸、晕厥、血压正常或偏低和室性心律失常等。
- 4.消化系统 便秘、呕吐等。
- 5.泌尿系统 多尿、夜尿增多、遗尿、蛋白尿和肾功能不全。
- 6.骨关节系统 关节痛、痛性痉挛（软骨钙质沉着症）。
- 7.内分泌和生长发育 生长迟缓、青春期延迟；长期低钾和低镁的患者糖尿病或者糖耐量减低的比例并不少见。
- 8.眼部症状 少数患者会出现视物模糊和巩膜脉络膜钙化。

Gitelman 综合征患者蛋白尿和肾功能损害的原因主要与长期低血钾相关，后者可导致肾小管间质损伤和囊肿形成，蛋白尿以小管来源为主；其次因 RAAS 长期激活，可能直接或间接导致肾小球节段硬化，极少数病例合并有其他肾小球疾病，如 IgA 肾病，C1q 肾病等，但其与 Gitelman 综合征之间的相关性并不明确。

辅助检查

- 1.血清（浆）学检测 钾（K）、镁（Mg）、钙（Ca）、磷（P）、尿酸（UA）、肌酐（Cr）、血气、立位肾素-血管紧张素-醛固酮水平、血糖或糖耐量检查。
- 2.尿液检测 尿常规，24 小时尿蛋白定量，24 小时尿钾、钠、氯、镁、钙、磷、尿酸和肌酐；其中血钾小于 3.5mmol/L 时，24 小时尿钾大于 25mmol 可符合肾性失钾。
- 3.心电图 评估 QT 间期是否延长，是否合并心律失常等表现。
- 4.肾脏超声 肾脏形态多正常，长期低钾患者可出现肾囊肿，可用于排除其他因为肾脏结构异常导致的肾性失钾。
- 5.氢氯噻嗪试验 通过小剂量氢氯噻嗪（50mg）直接阻断 NCC，观察使用

前后氯离子排泄分数的变化程度 (ΔFECI)，与正常对照进行比较，评估 NCC 功能。中国人群中 $\Delta\text{FECI} < 2.86\%$ 时诊断 Gitelman 综合征的灵敏度和特异度分别为 95.7% 和 95.8%。目前临床采用改良的氢氯噻嗪试验较为安全且简便易行，成本低，但对于怀疑 **Batter** 综合征的患者，需注意监测血钾进一步降低的风险。

6. 基因检测 是诊断 Gitelman 综合征的金标准。检测到 *SLC12A3* 纯合突变或复合杂合突变可确诊，单杂合突变的患者需结合临床，新发现的突变需要体外功能试验确定突变的致病性。

诊断

1. 慢性肾性失钾导致的低钾血症，伴有代谢性碱中毒，血浆肾素-血管紧张素-醛固酮系统活化（立位），但血压正常或偏低的患者，应考虑失盐性肾病。

2. 如同时合并低血镁 ($< 0.7\text{mmol/L}$) 或低尿钙（成人尿钙肌酐比 $< 0.2\text{mmol/mmol}$ ）应高度怀疑 NCC 功能障碍。进一步的氯离子清除试验（氢氯噻嗪试验）有助于定位 NCC 功能障碍，并能初步判断损害程度。需要注意的是，即使血镁正常或者尿钙不低，并不能除外 Gitelman 综合征。

3. 需要除外长期服用氢氯噻嗪类利尿剂或缓泻剂，其他因为药物、免疫病（如干燥综合征）或者单克隆免疫球蛋白病等导致的远端小管功能障碍。

4. 确诊需要基因诊断。

鉴别诊断

Gitelman 综合征主要与以下两类疾病鉴别：

1. 其他原因的低钾血症 首先需要根据病史和 24 小时尿钾与血钾水平比较，确定是否肾性失钾。然后检测尿氯水平，如尿氯排泄水平不高 ($< 20\text{mmol/L}$) 则需警惕呕吐、腹泻等情况，反之则考虑存在肾性失氯；合并高血压应警惕原发性 / 继发性醛固酮增多症，库欣综合征；如合并代谢性酸中毒要警惕肾小管酸中毒。其次除外其他药物（特别是利尿剂和中药）、免疫病和浆细胞病所继发的肾性失钾，可以通过相应的检查帮助鉴别。

2. 其他失盐性肾病 如 **Batter** 综合征。经典 **Batter** 综合征（**Batter** 综合征 III 型）由编码氯离子通道 ClC-Kb 的 *CLCNKB* 基因突变所致，其起病相对较早（3

岁以前), 低钾程度更重, 更易出现生长迟缓、多尿, 患者血镁水平多正常, 尿钙水平正常或偏高。患者对氢氯噻嗪试验有反应, 说明 NCC 功能正常; 但呋塞米试验没有反应, 有助于临床鉴别。基因检测有助于确诊。

治疗

Gitelman 综合征以对症治疗、电解质替代治疗为主, 以期达到缓解症状、提高生活质量、避免严重并发症的目标。总体治疗原则如下:

1. 替代治疗 推荐高盐饮食, 进食富含钾、镁的食物, 口服氯化钾、门冬氨酸钾镁、硫酸镁和氯化镁等药物, 紧急或严重情况下可静脉输注钾盐和镁盐。2017 年改善全球肾脏病预后组织 (KDIGO) 专家争议共识建议血钾和血镁治疗目标分别为 3.0mmol/L 和 0.6mmol/L。

2. 其他治疗 保钾利尿剂 (如螺内酯、依普利酮)、肾素-血管紧张素系统抑制剂 (低血压时慎用) 抑制 RAAS 活化, 前列腺素合成酶抑制剂 (吲哚美辛等) 有助于减少补钾药物的剂量, 改善低钾相关症状。但需注意监测相关药物副作用。

3. 患者管理和宣教 强调个体化的疾病管理, 培养和加强患者自我监测症状体征, 按时使用药物、适时就医、规律随诊, 并需要重视患者的心理健康。

4. 特殊情况 对于妊娠期、围手术期及合并其他疾病的 Gitelman 综合征患者, 应加强监测并积极随访, 及时调整药物, 避免病情加重及严重并发症。

诊疗流程（图 33-1）

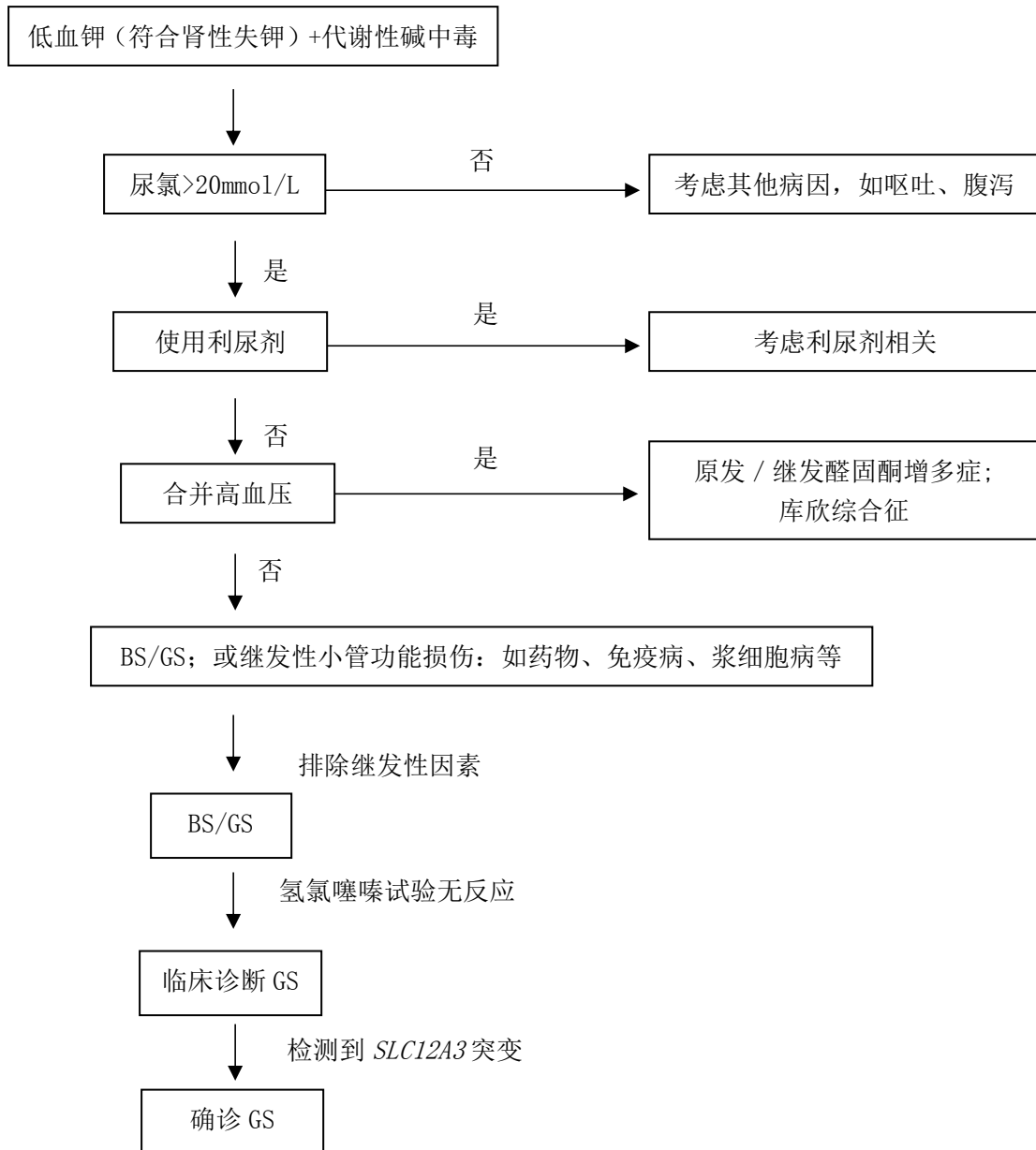


图 33-1 Gitelman 综合征诊疗流程图

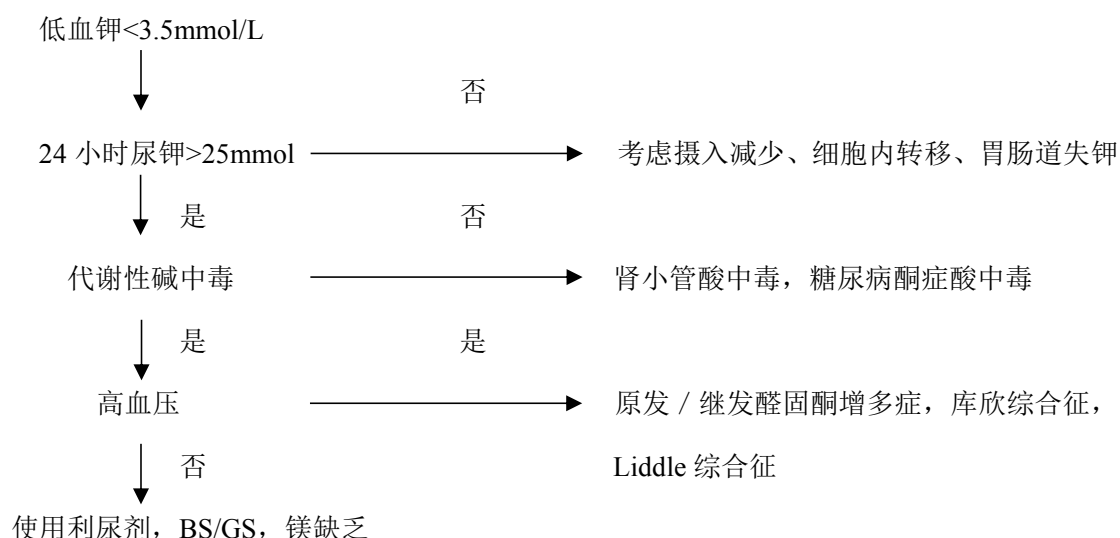


图 33-2 低钾血症诊疗流程图

缩写：GS.Gitelman 综合征；BS.Bartter 综合征

参考文献

- [1] Blanchard A, Bockenhauer D, Bolignano D, et al. Gitelman syndrome: consensus and guidance from a Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Controversies Conference. *Kidney Int*, 2017,91:24-33.
- [2] Gitelman 综合征诊治专家共识协作组. Gitelman 综合征诊治专家共识. *中华内科杂志*, 2017, 56(9):712-716.
- [3] 彭晓艳, 陈丽萌. Gitelman 综合征:从病理生理到临床实践. *国际药学研究杂志*, 2017,44(2):157-166.
- [4] 彭晓艳, 蒋兰萍, 袁涛,等. 氯离子清除试验在 Gitelman 综合征鉴别诊断中的应用. *中国医学科学院学报*, 2016,38(3):8.
- [5] Ma J,Ren H,Lin L, et al. Genetic features of Chinese patients with Gitelman syndrome: sixteen novel SLC12A3 mutations identified in a New Cohort. *Am J Nephrol*,2016,44(2):113-121.
- [6] Liu T,Wang C,Lu J, et al. Genotype/Phenotype analysis in 67 Chinese patients with Gitelman's syndrome. *Am J Nephrol*,2016,44(2):159-168.
- [7] Jiang L, Chen C, Yuan T, et al. Clinical severity of Gitelman syndrome determined by serum magnesium. *Am J Nephrol*,2014,39:357-366.

34.戊二酸血症 I 型

概述

戊二酸血症 I 型 (glutaric acidemia type I, GA-I) 是一种常染色体隐性遗传有机酸血症。由于细胞内戊二酰辅酶 A 脱氢酶 (glutaryl-CoA dehydrogenase, GCDH) 缺陷导致赖氨酸、羟赖氨酸及色氨酸代谢紊乱, 造成体内大量戊二酸、3-羟基戊二酸堆积而致病。临床主要表现为大头畸形、进行性肌张力异常和运动障碍。

病因和流行病学

GCDH 是赖氨酸、羟赖氨酸和色氨酸降解通路中的关键酶。*GCDH* 基因位于 19p13.2, 含 12 个外显子, 编码 438 个氨基酸。已报道的突变达 208 种 (<http://www.hgmd.cf.ac.uk>)。*GCDH* 基因突变导致该酶活性降低或缺失, 赖氨酸、羟赖氨酸和色氨酸分解代谢受阻, 造成戊二酸、3-羟基戊二酸等旁路代谢产物在体内异常蓄积, 在中枢神经系统尤为明显, 可引起急性脑病危象。GA-I 的病理学显示纹状体损伤最为明显。其他可能的致病机制包括因戊二酸及相关代谢物所致的神经毒性、线粒体功能障碍和氧化应激等。

戊二酸血症 I 型在世界范围内的发病率约为 1/100 000, 具有种族和地域差异, 国内报道约为 1/60 000。

临床表现

大多数戊二酸血症 I 型患儿于婴幼儿期发病, 表现多样。发病越早, 症状越重, 预后越差。大部分患者生后 1 年内表现相对正常, 约 75% 的患者最早出现的体征是头大, 多数患儿出生时头围较同龄儿大或生后不久头围迅速增大, 可伴轻微的非特异性症状, 包括易激惹、喂养困难和呕吐等。患儿通常生后 3~36 月龄间, 在发热、感染、手术或预防接种等诱因后出现酮症、呕吐、肝大和急性脑病危象表现, 包括肌张力低下、意识丧失和惊厥发作等, 对症治疗后症状可缓解, 但不能完全恢复。如果急性脑病危象反复发生, 神经系统损伤将进行性加重, 可有发育倒退现象, 最终可出现认知功能障碍。部分患儿在生后数年逐渐出现运

动延缓、肌张力异常和随意运动障碍，但智力发育基本正常。患者常在 10 岁内死于伴发疾病或 Reye 样发作，随年龄增长发作减少。极少数患者于青春期甚至成年时期发病，首次发病之前可无症状。

辅助检查

1. 常规实验室检测 戊二酸血症 I 型患者常规实验室检测多无特异性。可出现贫血、肝功能异常、代谢性酸中毒、高乳酸血症、高氨血症、低血糖、酮血和酮尿等。脑脊液常规检查正常。尿有机酸分析可见大量戊二酸和少量 3-羟基戊二酸。

2. 血串联质谱检测 血串联质谱技术可检测血中戊二酰肉碱（glutaryl carnitine, C5DC）、辛酰基肉碱（capryloyl carnitine, C8）及其他酰基肉碱的水平。部分患者在病情危重期间或由于营养不良等因素导致游离肉碱消耗增多时，C5DC 值可能正常或仅轻度增高，此时需结合 C5DC/C8 及尿有机酸水平综合判断。

3. 尿有机酸分析 利用气相色谱质谱技术可检测到该病患者尿中戊二酸、3-羟基戊二酸的水平增高。根据尿戊二酸水平可将 GA- I 分为低分泌型（ $<100\mu\text{mol/mol}$ 肌酐）和高分泌型（ $>100\mu\text{mol/mol}$ 肌酐）。

4. 影像学 经典的戊二酸血症 I 型的影像学表现为大脑外侧裂及前纵裂增宽、脑白质减少、额颞叶脑发育不全、颞极蛛网膜囊肿、双侧侧脑室扩张、颞极前方蛛网膜囊肿、颞顶部硬膜下慢性血肿；磁共振双侧基底节区、丘脑、大脑脚可见对称性长 T1、T2 异常信号，FLAIR 呈高信号等。额颞部发育不全和室管膜下结节是晚发型 GA- I 患者 MRI 的典型表现。

5. 酶活性检测 GCDH 酶学分析是诊断的金标准。成纤维细胞或淋巴细胞培养显示 GCDH 酶活性出现不同程度缺陷。高度怀疑该病而 MS/MS 分析或尿有机酸分析不能确诊时，需测定该酶活性。

6. 基因检测 GCDH 位于染色体 19p13.2，长约 7kb，包括 12 个外显子。目前已报道的致病突变有 200 多种，绝大部分为错义突变。突变类型有种族差异，我国南方地区以 IVS10-2A>C 多见。研究显示，该病的基因型和生化表型间存在一定联系。严重的基因突变可导致 GCDH 酶活性完全缺失，表现为高分泌型；

轻微突变则保留了大部分的酶活性，因此表现为低分泌型。一些基因突变类型如 *R402W* 和 *A293T* 表现为高分泌型，而 *R227P* 和 *V400M* 则表现为低分泌型。但低分泌型患者同样易发生急性纹状体损伤，因此不建议将低分泌型患者等同于轻症患者。

7. 新生儿筛查 目前我国尚未将 GA- I 纳入常规新生儿筛查的范畴。如果能在症状出现之前筛查出患者，并及时治疗，可以减轻甚至避免神经系统损害。串联质谱分析血酰基肉碱水平是初筛的首选方法，但部分患者 C5DC 值增高不明显，应结合 C5DC/C8 比值判断。筛查阳性者，应进一步检测尿有机酸水平及基因检测，以明确诊断。

诊断

戊二酸血症 I 型患者临床表现复杂多样，头围增大具有一定提示作用。当患者合并发育落后、肌张力障碍等神经系统损伤表现时，应警惕戊二酸血症 I 型的可能，并做进一步检查。

1. 生化诊断 采用质谱技术分析血氨基酸谱及酰基肉碱谱， $C5DC > 0.2\mu\text{mol/L}$ 、 $C5DC/C8 > 2.5$ ；同时，尿戊二酸 ($> 8\text{mmol/mol}$ 肌酐) 增高，为较特异的生化诊断指标。

2. 酶学诊断 成纤维细胞或淋巴细胞培养显示该病患者 GCDH 酶活性出现不同程度缺陷。

3. 基因诊断 *GCDH* 检测发现 2 个等位基因致病突变即可确诊。若患者仅检测到 1 个突变位点，需要根据筛查血 C5DC 及 C5DC/C8 增高且尿中排泄戊二酸及 3-羟基戊二酸增多，可辅助临床诊断。

鉴别诊断

需与以下疾病进行鉴别诊断：

1. 婴幼儿期头围迅速增大伴激惹、喂养困难和呕吐等异常，主要应与其他原因导致的脑积水相鉴别。
2. 急性脑病危象，需与中枢神经系统感染和其他代谢病相鉴别。
3. 对于尿戊二酸水平升高的患者，尚需与其他疾病鉴别，如戊二酸血症 II 型、

戊二酰辅酶 A 氧化酶缺乏、 α -氨基脂肪酸血症、短肠综合征、喂养含中链甘油三酯奶粉、服用赖氨酸制剂的患者尿液戊二酸常轻度增高。

治疗

1.特异性治疗方法 目前该病不可治愈。但可通过对症治疗控制病情进展。戊二酸血症 I 型的治疗原则是减少戊二酸及其旁路代谢产物的生成和（或）加速其清除。饮食控制方面，限制赖氨酸、色氨酸的摄入是治疗该病的主要方法。欧美国家已有 GA1 专用配方奶粉。为保证大脑正常发育，6 岁前建议严格饮食干预，6 岁后可适当放宽，但仍需继续保持低赖氨酸饮食。6 岁前左卡尼汀 $50\sim 100\text{mg}/(\text{kg}\cdot\text{d})$ ，6 岁以后 $30\sim 50\text{mg}/(\text{kg}\cdot\text{d})$ ，需终身维持治疗。这种治疗方法在早期诊断的患儿中可大大降低急性脑病的发病率和病死率。

2.综合治疗 虽然核黄素（维生素 B₂）能改善患者的生化治疗，但目前尚无证据证明补充核黄素可以改善 GA- I 神经系统的病变，故不建议长期核黄素治疗。其他如谷氨酸受体拮抗剂等神经保护性药物，尽管理论上这些药物有效，但临床上发现疗效并未明确，且药物副作用的发生率较高。

3.并发症治疗 出现急性脑病危象时，需采取积极的对症治疗以及避免出现神经系统严重并发症。需控制高能量摄入，使机体处于低代谢状态，每天能量摄入应为同龄人的 120%，每天静脉滴注葡萄糖 $15\sim 20\text{g}/\text{kg}$ ；24~48 小时内通过限制或停止天然蛋白质的摄入以减少 3-羟基戊二酸的生成，在 3~4 天内重新逐步增加蛋白质摄入量，直至维持水平。之后维持不含色氨酸、赖氨酸的特殊氨基酸配方奶粉喂养，调整蛋白摄入量每天 $0.8\sim 1.0\text{g}/\text{kg}$ ；增加生理解毒机制及补充左卡尼汀防止继发性肉碱枯竭；静脉输液碱化尿液，并维持正常的水、电解质及酸碱平衡。其余对症处理包括退热、抗感染、止吐、利尿和抗癫痫治疗等。注意监测生命体征、意识、血气、血糖及电解质等。对合并神经系统并发症的患者，以往认为精氨酸可降低赖氨酸在脑内的沉积和氧化，对神经系统有保护作用。但近期研究表明，并无证据能够证明精氨酸治疗该病的疗效，因此，稳定期治疗不必额外补充精氨酸。对伴发严重肌张力不全的患者可给予巴氯芬。

4.其他治疗 已有报道，肝移植治疗甲基丙二酸血症等取得了较好的效果，故可以尝试肝移植治疗 GA- I。细胞治疗及基因治疗是近几年的研究热点，但目

前尚无利用该方法治疗 GA- I 的报道。

诊疗流程（图 34-1、图 34-2）

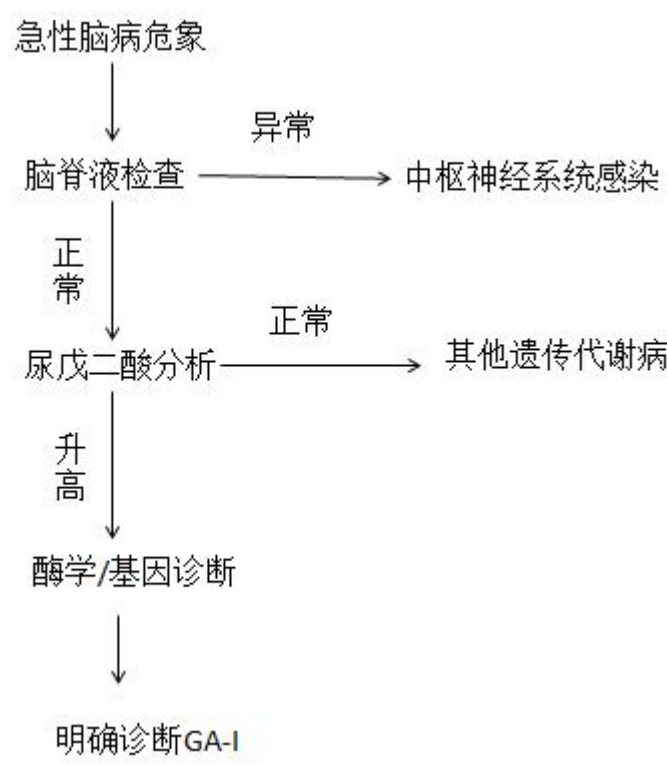


图 34-1 戊二酸血症 I 型诊疗流程

缩写：GA- I .戊二酸血症 I 型



图 34-2 戊二酸血症 I 型急性期治疗原则

参考文献

[1] Goodman SI, Kohlhoff JG. Glutaric aciduria: inherited deficiency of glutaryl-CoA dehydrogenase activity. Biochem Med, 1975, 13(2): 138-140.

- [2] Zhang YH, Li HX, Ma RY, et al. Clinical and molecular investigation in Chinese patients with glutaric aciduria type I . Clinica Chimica Acta, 2016, 453: 75-79.
- [3] Kölker S, Garbade S F, Greenberg C R, et al. Natural history, outcome, and treatment efficacy in children and adults with glutaryl-CoA dehydrogenase deficiency. Pediatric Research, 2006, 59(6):840-847.
- [4] Kölker S, Christensen E, Leonard J V, et al. Guideline for the diagnosis and management of glutaryl-CoA dehydrogenase deficiency (glutaric aciduria type I). Journal of Inherited Metabolic Disease, 2007, 30(1):5-22.
- [5] Mohammad S A, Abdelkhalek H S, Ahmed K A, et al. Glutaric aciduria type I : neuroimaging features with clinical correlation. Pediatric Radiology, 2015, 45(11):1696-1705.

35.糖原累积病（I 型、II 型）

概述

糖原累积病（I 型、II 型）均是常染色体隐性遗传病。

GSD I a 型是由于 *G6PC* 突变使肝脏葡萄糖-6-磷酸酶缺乏所致。典型表现为婴幼儿期起病的肝脏肿大、生长发育落后、空腹低血糖、高脂血症、高尿酸血症和高乳酸血症等。

GSD I b 型是由于 *SLC37A4* 基因突变使葡萄糖-6-磷酸转移酶缺乏所致。患者除了有 I a 型表现之外，还可有粒细胞减少和功能缺陷的表现。

GSD II 型是由 *GAA* 突变导致 α -1, 4-葡萄糖苷酶缺陷，造成糖原堆积在溶酶体和胞质中，使心肌、骨骼肌等脏器损害。根据发病年龄、受累器官、严重程度和病情进展情况可分为婴儿型（infantile-onset pompe disease, IOPD）和晚发型（late-onset pompe disease, LOPD）。

病因和流行病学

GSD I a 型致病基因 *G6PC* 位于 17q21，含 5 个外显子，基因突变导致糖原降解或异生过程不能释放葡萄糖，使 6-磷酸葡萄糖堆积，通过糖酵解途径产生过多乳酸，通过磷酸戊糖途径致血尿酸升高，同时生成大量乙酰辅酶 A，致血脂升高。至今已报道的 *G6PC* 突变达 116 种，中国人最常见突变是 c.648G>T（56.3%~57%）和 c.248G>A（12.1%~14%）。

GSD I b 型致病基因 *SLC37A4* 位于 11q23，含 9 个外显子，基因产物为跨膜蛋白葡萄糖-6-磷酸转移酶，其作用是将葡萄糖-6-磷酸从细胞浆和内质网膜间隙转运到内质网腔内。当基因突变导致葡萄糖-6-磷酸转移酶缺乏时，葡萄糖-6-磷酸不能被转运到微粒体膜而进一步水解产生葡萄糖，造成与糖原累积症 I a 型相同的表现。另外，GSD I b 型患者还有因粒细胞减少和功能障碍而出现的反复感染和炎症性肠病等表现，其确切机制尚不清。有研究表明，葡萄糖-6-磷酸转移酶对中性粒细胞内质网腔具有抗氧化保护作用，当酶缺陷时中性粒细胞出现功能障碍和凋亡。已报道的 *SLC37A4* 突变 111 种，中国人最常见的突变是 c.572C>T，和 c.446G>A。

GSD II 型致病基因 *G4A* 位于 17q25.3, 含 20 个外显子, 基因突变可致酸性- α -葡萄糖苷酶活性降低, 糖原降解障碍, 贮积在骨骼肌、心肌和平滑肌细胞溶酶体内, 导致细胞破坏和脏器损伤。目前已知突变超过 565 种。

在国外, 不同人种之间, GSD I 型总发病率约为 1/100 000~1/20 000, I a 型占 80%; GSD II 型发病率 1/100 000~1/14 000。中国台湾约 1/50 000。国内无准确的流行病学数据。

临床表现

1.GSD I 型: 腹部膨隆、生长迟缓、低血糖抽搐、反复鼻出血、腹泻和呕吐为儿童患者主要就诊原因, 极少数以肉眼血尿、便血、反复骨折、贫血或痛风等为首发表现。从未确诊及治疗的成年患者可以多发肝腺瘤、慢性肾衰、严重痛风伴多发痛风石、骨质疏松等就诊。其他少见表现包括肺动脉高压、糖尿病、脑血管病和肝腺瘤癌变等。查体可见身材矮小和肝脏明显增大。

2.GSD I b 型: 患者除以上表现外, 还可有反复感染伴中性粒细胞减少、口腔溃疡、炎症性肠病、肛周溃疡、关节炎和脾大等。

3.GSD II 型婴儿型: 根据预后分为经典婴儿型和非经典婴儿型。经典婴儿型大部分在生后第 1 个月即出现全身性肌肉无力, 运动发育迟缓, 胸部 X 线片示心脏增大, 心电图见高 QRS 波和短 PR 间期, 心脏彩超见肥厚性心肌病改变, 血肌酸激酶不同程度升高, 多于生后 1 年之内死于左心衰竭或肺部感染后心肺功能衰竭。非经典婴儿型在生后 1 年内出现肌肉无力, 运动发育落后, 多于幼儿期死于呼吸衰竭。

GSD II 型晚发型患者于 1 岁后起病, 可晚至 60 岁发病。多表现为慢性进行性近端肌力下降和呼吸功能不全, 心脏受累少见, 呼吸功能衰竭是主要的致死原因。临床表现为易疲劳、仰卧起坐、上下楼梯、蹲起困难和行走无力, 少数以突发呼吸衰竭起病。

辅助检查

1.GSD I 型

(1) 血液检查: 典型患者表现为空腹低血糖, 代谢性酸中毒, 高乳酸血症,

高尿酸血症和高脂血症。GSD I b 型患者除以上改变外，还有反复或持续外周血白细胞和中性粒细胞减少。

（2）影像学检查

1) 腹部超声/CT：肝脏体积增大、弥漫性病变或有脂肪肝样改变。可见单发或多发性肝腺瘤，为形态规则的低回声或中高回声，可伴有钙化灶。肾脏体积增大，可伴弥漫性病变、回声增强、皮髓质分界不清和肾或输尿管结石。

2) 心脏超声：少数患者可有心脏超声异常，包括左房增大，左室后壁轻度增厚，二尖瓣前叶增厚伴关闭不全，合并房间隔缺损和肺动脉高压等。

3) 头部 MRA：极少数患者出现颈内动脉、大脑中动脉和基底节动脉等狭窄，伴广泛侧支循环形成时即为 moyamoya 脑血管病变。

（3）基因分析：*G6PC* 或 *SLC37A4* 基因检测，检测方法包括 Sanger 测序、糖原累积症基因二代测序和全外显子分析等。

2.GSD II 型

（1）血清肌酶测定：血清肌酸激酶轻中度升高，伴乳酸脱氢酶、门冬氨酸转移酶（AST）和丙氨酸转移酶升高。

（2）心脏检查：GSD II 型婴儿型患者均有心脏受累，晚发型患者心脏无明显受累。胸部 X 线检查可见心脏扩大，心电图提示 PR 间期缩短，QRS 波群高电压。超声心动图见心肌肥厚，早期伴或不伴左室流出道梗阻，晚期表现为扩张型心肌病。

（3）肌电图检查：多为肌源性损害，可出现纤颤电位、复合性重复放电、肌强直放电，运动单位电位时限缩短、波幅降低等。神经传导检测正常。

（4）肌肉活检病理检查：可见胞浆内大量空泡，PAS 染色糖原聚集，SBB 染色脂滴成分正常，溶酶体酸性磷酸酶染色强阳性。肌肉活检常用于晚发型患者，具有鉴别诊断意义。婴儿型患者不建议常规进行。

（5）GAA 活性测定：外周血白细胞、皮肤成纤维细胞或肌肉组织培养行 GAA 活性测定，患者酶活性显著降低有确诊意义。用质谱方法测定干血滤纸片 GAA 活性具有方便、快速、无创等优点，可用作筛查和一线诊断方法。

（6）基因分析：*GAA* 基因检测，检出 2 个等位基因致病突变有确诊意义。

诊断

糖原累积病（I 型、II 型）的诊断需要结合临床表现、实验室检查及基因检测综合判断。

1.GSD I 型 对于所有身高增长缓慢伴肝脏明显增大的患者均应考虑 GSD I 型的可能。典型生化改变包括空腹低血糖、高乳酸血症、高脂血症和高尿酸血症等。GSD I b 型患者还可有反复或持续性白细胞和中性粒细胞减少。发现 *G6PC* 或 *SLC37A4* 基因 2 个等位基因致病突变有确诊意义。

2.GSD II 型 对于 1 岁前起病、肌无力、心脏扩大、心肌肥厚、血清 CK 升高的患者，应怀疑婴儿型 GSD II 型。所有缓慢进展的肌无力患者均应考虑晚发型 GSD II 型的可能。肌肉活检病理检查可见胞浆内大量空泡，PAS 染色糖原聚集，SBB 染色脂滴成分正常，酸性磷酸酶活性增高。外周血白细胞或皮肤成纤维细胞培养 GAA 酶活性明显降低有确诊意义。发现 *GAA* 基因 2 个等位基因致病突变也有确诊意义。

鉴别诊断

1.GSD I 型 主要与肝脏增大伴低血糖的疾病相鉴别（表 35-1）。

表 35-1 常见肝大伴低血糖的疾病特点

疾病	基因	不同点
GSDIII型	<i>AGL</i>	肌无力，高肌酸激酶，心肌肥厚
GSDVI型	<i>PYGL</i>	血乳酸空腹正常，餐后升高
GSDIX型	<i>PHKA2</i> <i>PHKB</i> <i>PHKG2</i>	血糖轻度降低，血乳酸正常，多数患者成年后生化检查正常
Fanconi-Bickel 综合征	<i>SLC2A2</i>	尿糖阳性、蛋白尿、高磷酸盐尿、氨基酸尿；佝偻病
果糖 1, 6 二磷酸酶缺乏症	<i>FBP1</i>	在长时间（例如过夜）空腹后出现低血糖，空腹 3~4 小时血糖常正常

2.GSD II 型 婴儿型 GSD II 型应注意与心内膜弹力纤维增生症、GSDIII型、

IV型、脊髓性肌萎缩 I 型、先天性甲状腺功能减低症、原发性肉碱缺乏症等鉴别。晚发型患者应注意与肢带型肌营养不良、多发性肌炎、线粒体肌病、Danon 病、强直性肌营养不良、GSD（III型、IV型、V型）等鉴别。

治疗

1.GSD I 型 治疗原则是维持血糖在正常范围、纠正代谢紊乱、减少或延迟严重并发症的发生。

（1）营养：营养来源 60%~70%为糖类，10%~15%为蛋白质。限量进食含葡萄糖、蔗糖、乳糖和果糖的食物。

（2）血糖管理：目标为餐前或空腹 3~4 小时血糖 3.9~5.6mmol/L（70~100mg/dl）。生玉米淀粉：建议 1 岁左右开始添加，每次 1.6~2.5g/kg，以 1:2 比例与凉白开水混合，每 3~6 小时 1 次。

（3）高脂血症：首先要控制血糖平稳，婴幼儿建议选择以麦芽糊精为主要糖类、不含乳糖、含中链甘油三酯（MCTs）的奶粉。美国医学遗传学会指南不建议 10 岁以下的患者使用降脂药物。成年患者可用他汀类或贝特类降脂药物治疗。

（4）高尿酸血症：血尿酸持续高于 600μmol/L 时，口服别嘌醇 10~15mg/（kg·d）。

（5）高乳酸血症：婴幼儿选择无乳糖奶粉。年长儿口服碳酸氢钠 85~175mg/（kg·d）纠正慢性代谢性酸中毒。

（6）肝腺瘤：治疗方法包括随诊观察、手术切除、肝动脉栓塞、肝动脉化疗栓塞、射频消融和肝脏移植等。

（7）肾脏病变的治疗：肾脏病变包括微量白蛋白尿、蛋白尿、高尿钙、血尿、肾小管和肾功能损害等。监测主要针对以上改变而进行。建议在肾脏专科医生指导下治疗。

（8）粒细胞减少：可用粒细胞刺激因子治疗与粒细胞缺陷相关的严重感染、骨关节炎和炎症性肠病等。

（9）其他并发症治疗：建议在相关专科医生指导下进行。

2.GSD II 型治疗

（1）对症治疗

1) 心血管系统：疾病早期表现为左室流出道梗阻，应避免使用地高辛及其他增加心肌收缩力的药物、利尿剂及降低后负荷的药物如 ACE 抑制剂；但在疾病后期出现左室功能不全时可适当选用。

2) 呼吸系统：积极预防和控制呼吸道感染，出现睡眠呼吸障碍时给予持续正压通气（CPAP）、双相或双水平呼吸道正压通气（BiPAP）治疗。出现严重呼吸功能衰竭时给予侵入性机械通气治疗。

3) 营养支持：建议高蛋白、低糖类饮食，并保证足够的能量、维生素及微量元素的摄入。

4) 其他：运动和康复治疗。麻醉风险高，应尽量减少全身麻醉。不宜使用异丙酚及氯化琥珀胆碱。

（2）酶替代治疗（ERT） 患者可使用 rhGAA，剂量 20mg/kg，每 2 周 1 次缓慢静脉滴注。婴儿型患者要尽早使用 ERT，可以明显改善生活质量和延长生存时间。晚发型患者出现症状前，应每隔 6 个月评估肌力和肺功能，一旦出现肌无力和（或）呼吸功能减退或 CK 升高，应尽早开始酶替代治疗。

3.遗传咨询 糖原累积病 I 型和 II 型均为常染色体隐性遗传病。患者父母再次生育再发风险为 25%。应对所有患者及其家庭成员提供必要的遗传咨询，对高风险胎儿进行产前诊断。

诊疗流程（图 35-1 图 35-2）

1.糖原累积病 I 型

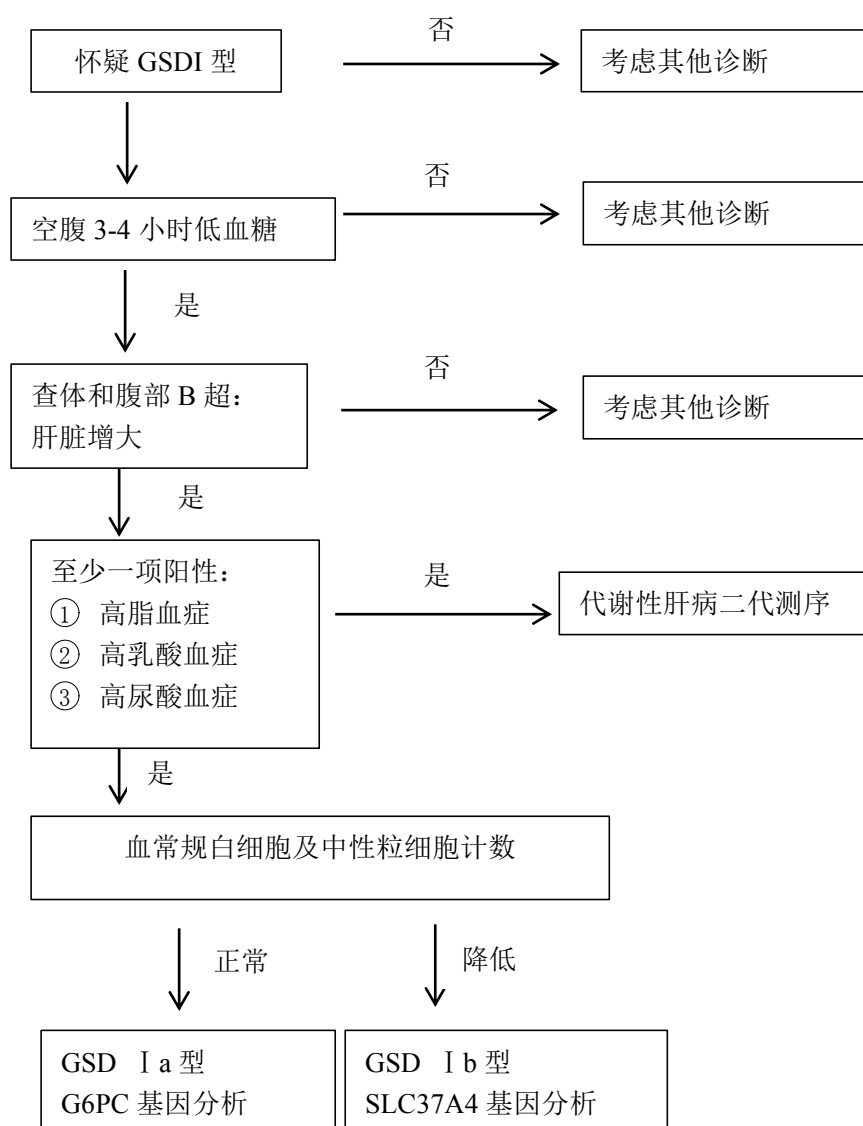


图 35-1 糖原累积病 I 型诊疗流程图

2.糖原累积病Ⅱ型

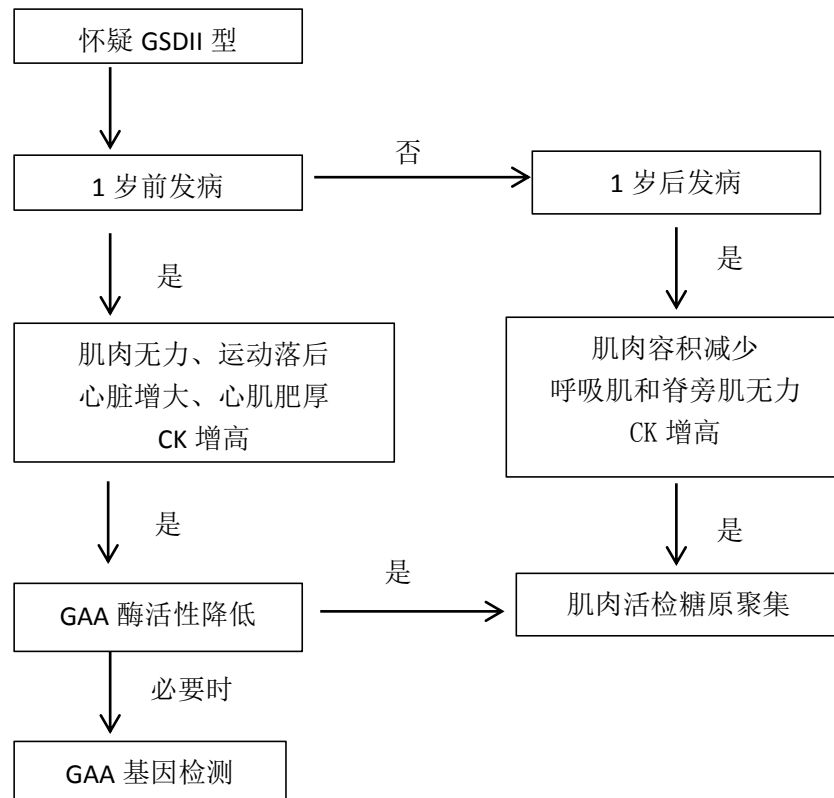


图 35-2 糖原累积病Ⅱ型诊疗流程图

参考文献

- [1] Priya S, Kishnani, Stephanie L. Austin, Jose E. Abdenur. Diagnosis and management of glycogen storage disease type I: a practice guideline of the American College of Medical Genetics and Genomics. Genet Med, 2014,16(11):e1.
- [2] <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/genetests>
- [3] 邬玲仟,张学.医学遗传学.北京:人民卫生出版社,2016:362-368.
- [4] Van der Meijden JC, Gunggor D, et al. Ten years of the international Pompe survey: patient reported outcomes as a reliable tool for studying treated and untreated children and adults with non-classic Pompe disease[J]. J Inherit Metab Dis, 2015, 38(3):495-503.

- [5] 中华医学会儿科学分会内分泌遗传代谢学组，中华医学会儿科学分会神经学组，中华医学会儿科学分会神经病学分会肌电图与临床神经生理学组，中华医学会儿科学分会神经病学分会神经肌肉病学组.糖原贮积病型诊断及治疗专家共识.中华医学杂志,2013,93(18):1370-1373.

36.血友病

概述

血友病(hemophilia)是一种 X 染色体连锁的隐性遗传性出血性疾病。可分为血友病 A(hemophilia A, HA)和血友病 B(hemophilia B, HB)两种。前者为凝血因子Ⅷ(FⅧ)缺乏,后者为凝血因子Ⅸ(FⅨ)缺乏,均由相应的凝血因子基因突变引起。

病因和流行病学

编码 FⅧ和 FⅨ的基因均位于 X 染色体,女性常是携带者(46; XX),而男性是患者(46; XY),女性患者极为罕见(通常是由 2 个 FⅧ或者 FⅨ基因同时发生缺陷,或者是 X 染色体非随机失活所致)。在 FⅧ和 FⅨ基因中点突变、缺失、插入和重排/倒位均可见,点突变是最常见的基因缺陷,约在 90%的患者中存在。HA 中 45%的重型患者为重现性的基因倒位突变;而 HB 患者中无重现性突变。

血友病的发病率没有种族或地区差异。在男性人群中,血友病 A 的发病率约为 1/5000,血友病 B 的发病率约为 1/25 000。所有血友病患者中,血友病 A 占 80%~85%,血友病 B 占 15%~20%。女性血友病患者极其罕见。由于经济等各方面的原因,血友病的患病率在不同国家甚至同一国家的不同时期都存在很大的差异。我国 1986—1989 年期间在全国 24 个省的 37 个地区进行的调查结果显示,我国血友病的患病率为 2.73/100 000 人口。

临床表现

HA 和 HB 的临床表现相似。主要表现为关节、肌肉和深部组织出血,也可表现为胃肠道、中枢神经系统等内部脏器出血等。若反复出血,不及时治疗可导致关节畸形和(或)假肿瘤形成,严重者可危及生命。外伤或手术后延迟性出血是本病的特点。根据患者凝血因子活性水平,可将血友病分成轻型、中间型和重型(表 36-1)。

表 36-1 血友病 A 和血友病 B 的临床分型

临床分型	因子活性水平 (IU/dl)	出血症状
轻型	>5~40	大手术或外伤可致严重出血，罕见自发性出血
中间型	1~5	小手术/外伤后可有严重出血，偶有自发性出血
重型	<1	肌肉或关节自发性出血

辅助检查

1.筛选试验 包括进行血小板计数排除血小板异常导致的出血；凝血检查中仅活化部分凝血活酶时间（APTT）延长，凝血酶原时间（PT）、凝血酶时间（TT）、纤维蛋白原（Fbg）均正常。

2.纠正试验 血友病患者若无抑制物存在，其延长的 APTT（即刻或 37℃ 孵育 2 小时）可以被等量的正常人混合血浆所纠正。

3.确诊试验 可用一期法、二期法及发色底物法等方法对 FVIII 和 FIX 活性进行检测。

4.抑制物检测 采用 APTT 纠正试验进行筛查；确诊抑制物后可以进一步测定抑制物滴度（能使正常血浆 FVIII:C 减少 50% 时，则定义为 FVIII 抑制物的含量为 1 个 Bethesda 单位，此时患者血浆稀释度的稀释倍数即为抑制物滴度，以 BU/毫升血浆）。

5.基因诊断 根据基因诊断所用技术，大致可分为酶谱分析法、Southern 印迹法、聚合酶链反应（PCR）法和 DNA 测序等方法。实际上，临床上多将这几种技术联合应用。目前对于 HA 的诊断通过联合上述多种方法，将基因诊断率由常规方法的 85% 提高至近 100%；而 FIX 由于基因较小，通过直接测序以及拷贝数变异检测，一般可以发现致病的基因缺陷。此外，基因检测尚用于鉴别患者家系中具有生育可能的女性是否是致病基因的携带者。

诊断

临床上如存在婴幼儿期易出现瘀伤、“自发性”出血（无明显/已知原因的出血，特别是关节、肌肉和软组织）、手术或外伤后过量出血等病史，应考虑到血

友病的可能。对疑诊患者需追问家族史，约有 2/3 的患者有出血家族史，同时行相关筛查，包括血小板计数正常，PT、TT 正常，Fbg 正常，APTT 不同程度延长；如若高度怀疑，需进行确诊试验，HA 患者 FVIII 活性减低或缺乏，血管性血友病因子抗原（VWF:Ag）正常；HB 患者 FIX 活性减低或缺乏。

作为 X 染色体连锁的隐性遗传病，通过基因检测确定致病基因，不仅可以判断患者产生抑制物的风险，指导治疗；还可以鉴别患者家系中的携带者，为产前诊断提供依据。产前诊断以羊膜穿刺术和绒毛膜取样等技术为主要手段，对羊水、羊水细胞及绒毛膜进行遗传学分析，以判断胎儿的染色体或基因等是否正常。不同怀孕阶段采用不同的取样方法，一般孕早期取绒毛（孕 7~9 周），孕中期经羊膜腔穿刺取羊水（孕 16~20 周）、经胎儿镜取胎儿标本（孕 18~20 周）、直接经腹壁取脐静脉血（孕 18 周）等。

鉴别诊断

本病主要需要与以下疾病鉴别：

1. 血管性血友病（VWD） 常见临床症状为皮肤和黏膜出血，如鼻出血、成年女性患者月经过多等。根据不同的类型，VWD 患者的出血严重程度差异很大。VWD 患者的出血病史和临床症状无特异性，须依赖于实验室检查（VWF:Ag、瑞斯托霉素辅因子活性、FVIII:C 和 VWF 多聚体分析等）来确诊。

2. 获得性血友病 抗 VIII 抗体属自身免疫抗体，患者多成年发病，关节畸形少见。既往无出血史，无阳性家族史，男女均可发病，多发生于恶性肿瘤、自身免疫性疾病等患者及围生期女性，但半数患者无明显诱因。如果抑制物筛选试验阳性，应进一步检测抑制物滴度。

3. 遗传性凝血因子 XI（FXI）缺乏症 本病系常染色体隐性遗传性疾病。男女均可发病，自发性出血少见。实验室检查 APTT 延长、FXI:C 降低。

4. 其他凝血因子缺乏症 HB 患者应注意与遗传性和获得性维生素 K 依赖凝血因子缺乏症鉴别。除出血表现不同外，相应凝血因子检测可以明确诊断。

治疗

建议血友病患者应在血友病诊治中心接受多学科的综合治疗与随访。目前的

治疗以替代治疗为主，包括按需治疗与预防治疗。一旦出血，应尽早、有效地处理血友病患者的出血，避免并发症的发生和发展。此外，血友病患者应避免肌肉注射和外伤；禁服阿司匹林或其他非甾体类解热镇痛药物等干扰血小板聚集的药物；应尽量避免各种手术和有创操作。如必须手术时，应进行充分的因子替代治疗。

1.替代治疗 由患者的病情、经济及药物供应等多种因素决定采用按需或预防治疗。HA 的替代治疗首选人基因重组 FVIII制剂或病毒灭活的血源性 FVIII制剂，无条件者可选用冷沉淀或新鲜冰冻血浆等。每输注 1IU/kg 的 FVIII可使体内 FVIII:C 提高 2IU/dl，FVIII在体内的半衰期为 8~12 小时。HB 的替代治疗首选人基因重组 FIX制剂或病毒灭活的血源性凝血酶原复合物，无条件者可选用新鲜冰冻血浆等。每输注 1IU/kg 的 FIX可使体内 FIX:C 提高 1IU/dl，FIX在体内的半衰期为 24 小时。表 36-2 列举了血友病诊断与治疗中国专家共识（2017 年版）对于血友病患者的出血事件和围手术期的药物推荐剂量（获取凝血因子不受限时）。但不同的诊疗中心根据自身经验，实际使用剂量可能有所不同。对于预防治疗，考虑到我国实际情况，目前试行低剂量的预防策略，HA 患者可给予 FVIII制剂 10IU/kg，2 次/周，HB 患者可给予 FIX制剂 20IU/kg，1 次/周；发达国家一般采用中高剂量预防，近年来逐渐发展为根据患者药物代谢动力学特点进行个体化的预防方案。

2.并发症的治疗

（1）抑制物的处理：应用因子浓缩物最严重的并发症为抑制物的产生，在重型 HA 中的发生率为 20%~30%，而在 HB 中发生率仅为 5%。抑制物发生的危险因素包括遗传和非遗传两大类。遗传因素主要是基因突变类型、种族和家族史等；非遗传因素包括外伤史、暴露日、输注剂量、药物品种及治疗策略等。一旦产生抑制物，将导致患者的病死率和治疗费用增加。在急性出血时，低滴度者可加大因子的使用剂量，而高滴度者则需要使用旁路制剂（如基因重组凝血因子 FVII或凝血酶原复合物）。同时需要考虑免疫耐受治疗清除抑制物，但目前最佳的免疫耐受治疗方案尚未确定。根据 FVIII/IX抑制物诊断与治疗中国指南（2018 年版），HA 伴抑制物者，在我国目前的经济情况下，推荐 Van Creveld 方案：FVIII 25~50IU/kg，隔日 1 次，根据抑制物滴度下降和 FVIII活性恢复情况逐渐减少 FVIII用量，直至原来的预防治疗剂量为止；其他免疫耐受治疗，尚有 Bonn 方案及 Malmö方

案可供选择。HB 伴抑制物发生率低，目前尚无统一治疗方案，多采用类似 HA 的治疗方案，文献报道的治疗剂量在 25~200IU/(kg·d)，且无特定因子产品的推荐；HB 伴抑制物患者治疗效果不及 HA，且可能引起过敏、肾病综合征等不良反应。

(2) 血友病性关节病的处理：反复关节出血导致关节功能受损或关节畸形。对于慢性关节炎滑膜炎伴反复关节出血者可采用放射性核素滑膜切除；关节畸形严重者可考虑关节置换等矫形手术。对于血友病性关节病的诊治需要有血液科、骨科、物理康复科等多学科合作，保障患者围手术期的安全及术后关节功能恢复。

(3) 血友病假肿瘤的处理：血友病患者发生出血后因凝血因子替代治疗不充分，长期慢性出血可导致肌肉或骨骼内的囊性包裹性血肿。治疗目标应为彻底清除假肿瘤，尽可能重建正常解剖结构。围手术期及术后需要多学科综合治疗，预防并发症及假肿瘤复发。

(4) 血液传播性感染：目前常见血液传播性病毒为丙型肝炎、乙型肝炎、人类免疫缺陷病毒等。一旦感染，则患者发生肝硬化甚至肿瘤的风险增加，需要进行相应抗病毒治疗。

3.物理治疗和康复训练 可促进肌肉、关节积血吸收，消炎消肿，维持正常肌肉力量，维持和改善关节活动范围。

4.其他新药 艾美赛珠单抗(Emicizumab)是特异性靶向 FIXa 和 FX 的单克隆抗体药物，可以将激活天然凝血级联所需的 FIXa 和 FX 聚集在一起，恢复 HA 患者的凝血反应，目前已获批用于具有 FVIII抑制物的 HA 患者的预防治疗。其他如针对组织因子通路抑制剂(TFPI)的完全人源化单克隆抗体以及 RNAi 疗法等，目前也都处于不同的临床试验阶段。

5.基因治疗 血友病的基因治疗近年来在动物实验和临床试验上都取得了突破性进展，但目前尚未广泛应用于临床。

由于有效和安全的凝血因子浓缩物的应用，血友病患者的预期寿命已由 19 世纪 30、40 年代的 7~8 岁明显提高到 20 世纪的 70 岁以上，若能获得充分的替代治疗，患者可像正常人一样生活和工作，而且随着基因治疗等新型治疗方法的出现，希望未来可以治愈血友病。

诊疗流程（图 36-1）

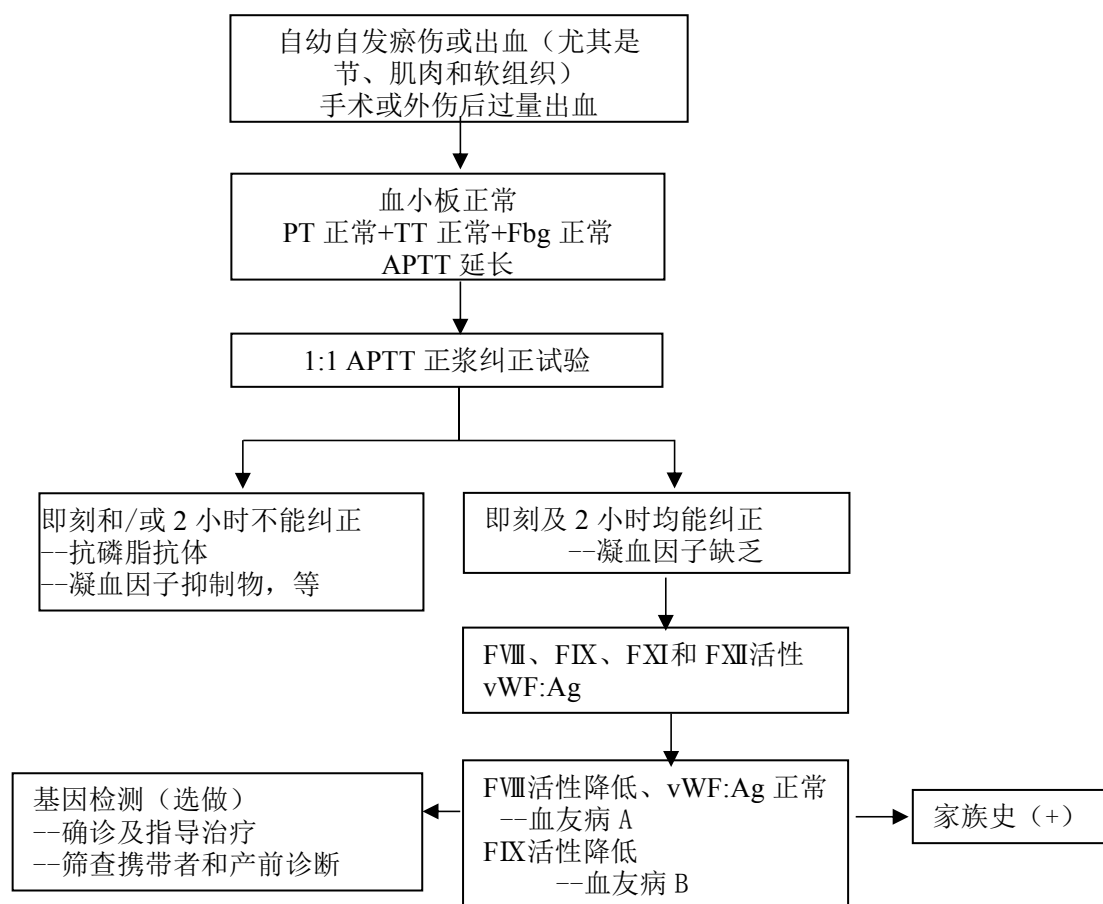


图 36-1 血友病诊疗流程

表 36-2 血友病替代治疗方案

出血类型	血友病 A		血友病 B	
	预期水平 (IU/dl)	疗程 (d)	预期水平 (IU/dl)	疗程 (d)
关节	40-60	1-2(若反应不充分可以延长)	40-60	1-2(若反应不充分可以延长)
表层肌/无神经血管损害 (除外髂腰肌)	40-60	1-2(若反应不充分可以延长)	40-60	1-2(若反应不充分可以延长)
髂腰肌和深层肌, 有神经血管损伤或大量失血				
起始	80-100	1-2	60-80	1-2
维持	30-60	3-5 (作为物理治疗期间的预防, 可以延长)	30-60	3-5 (作为物理治疗期间的预防, 可以延长)
中枢神经系统/头部				
起始	80-100	1-7	60-80	1-7
维持	50	8-21	30	8-21
咽喉和颈部				
起始	80-100	1-7	60-80	1-7
维持	50	8-14	30	8-14
胃肠				
起始	80-100	1-7	60-80	1-7
维持	50		30	
肾脏	50	3-5	40	3-5
深部裂伤	50	5-7	40	5-7
手术 (大)				
术前	80-100		60-80	
术后	60-80	1-3	40-60	1-3
	40-60	4-6	30-50	4-6
	30-50	7-14	20-40	7-14
手术 (小)				
术前	50-80		50-80	
术后	30-80	1-5 (取决于手术类型)	30-80	1-5 (取决于手术类型)

参考文献

- [1]中华医学会血液学分会血栓与止血学组, 中国血友病协作组. 血友病诊断与治疗中国专家共识(2017 年版). 中华血液学杂志,2016,37(5):364-370.
- [2] 中华医学会血液学分会血栓与止血学组, 中国血友病协作组. 凝血因子VIII/IX 抑制物诊断与治疗中国指南(2018 年版).中华血液学杂志,2018,39(10): 793-799.
- [3] Srivastava A, Brewer AK, Mauser Bunschoten EP, et al. Guidelines for the management of hemophilia. Haemophilia, 2013, 19(1): e1-47.
- [4] Blanchette VS, Key NS, Ljung LR, et al. Definitions in hemophilia: communication from the SSC of the ISTH. J Thromb Haemost, 2014, 12(11):1935- 1939.
- [5] Christine A. Lee, Erik E. Berntorp, W. Keith Hoots. Textbook of hemophilia. (third edition). Wiley Blackwell. ISBN: 978-1-118-39824-1.

37.肝豆状核变性

概述

肝豆状核变性（hepatolenticular degeneration）是一种常染色体隐性遗传病。由位于第 13 号染色体的 *ATP7B* 基因突变导致体内铜离子转运及排泄障碍，铜在肝脏、神经系统、角膜、肾脏等脏器蓄积，出现一系列临床表现。如果不治疗，疾病发展可致命；如果早期诊断和治疗，患者可有正常的生活和寿命。

病因和流行病学

ATP7B 位于 13q14.3，含 21 个外显子，编码铜转运蛋白-P 型 ATP 酶。已报道的 *ATP7B* 突变超过 500 种（<http://www.hgmd.cf.ac.uk>），存在人种差异，中国人最常见突变是 c.2333G>T, p.R778L (34.5%)、c.2621C>L, p.A874V (11.9%) 和 c.2975C>T, p.P992L (9.7%)。*ATP7B* 基因突变导致 P 型 ATP 酶功能障碍，肝脏铜蓝蛋白合成减少，胆道铜排泄障碍，铜在肝脏沉积，肝细胞坏死，所释放的游离铜沉积于神经、肾脏、角膜等其他脏器，导致多脏器损害。

肝豆状核变性在人群中的发生率为 1/30 000，*ATP7B* 基因突变携带率为 1/90。近年来不同研究表明，其实际发病率可能更高。

临床表现

肝豆状核变性可累及全身多个脏器，临床表现多样。发病年龄多为 3~60 岁，也有 8 个月及 70 多岁发病的患者报道。儿童患者多以肝脏受累为首发表现，青少年及成人以神经系统受累为首发症状的患者较多。

肝豆状核变性患者肝脏病变是病理基础，可表现为无症状的转氨酶持续升高、慢性肝炎、肝硬化和急性肝功能衰竭。神经系统受累可表现为运动功能障碍、震颤、共济失调、舞蹈症、自主运动障碍、肌张力障碍，一些患者表现为面具脸、四肢僵硬、步态异常等。一些患者合并精神行为异常，如淡漠、攻击行为、性格改变等。肾脏受累可表现为血尿、蛋白尿、微量蛋白尿等。血液系统受累可表现为溶血性贫血、肝硬化、脾功能亢进致血液三系下降、凝血功能异常等。相对少

见的受累系统还包括骨关节、心脏、内分泌和生殖系统等。

辅助检查

1. 实验室检查

(1) 常规检查：若累及血液系统，可出现贫血、白细胞下降、血小板下降；肝功能检查可见肝酶升高、胆红素升高、胆汁酸升高、凝血时间延长和低蛋白血症等；肾脏检查可见血尿、蛋白尿等。

(2) 铜代谢相关检查：绝大多数患者血铜蓝蛋白 $<0.2\text{g/L}$ ，如果 $<0.1\text{g/L}$ 强烈提示肝豆状核变性。24 小时尿铜在成人患者中 $>100\mu\text{g}$ 为诊断标准之一，在儿童患者中 $>40\mu\text{g}$ 为诊断标准之一。

2. 影像学检查

(1) 腹部 B 超：轻者仅表现为密度增强、减低或不均，还可以表现为肝实质光点增粗、肝脏增大，甚至结节状改变、脾大等肝硬化表现。

(2) 头颅核磁：约 85% 神经型患者头颅核磁显示异常，主要累及基底节，也可出现中脑和脑桥、丘脑、小脑及额叶皮质等部位的异常信号，还可有不同程度的脑沟增宽、脑室扩大等。在神经系统症状出现之前，部分患者也可出现头颅核磁的异常改变。

3. 眼科裂隙灯检查 由于铜沉积于角膜后弹力层，在角膜与巩膜的内表面上出现绿色或金褐色的角膜色素环，即 K-F 环。有研究提示，肝脏型肝豆状核变性患者中 K-F 环阳性率为 55%，在神经型患者中 K-F 环阳性率高达 90%。在儿童症状前患者中，K-F 环阳性率较低。

4. 病理学检查 肝脏活检：肝脏最早的组织学异常包括轻度脂肪变性、肝细胞内糖原化和局灶性肝细胞坏死。伴随着病程进展，可出现纤维化、肝硬化。肝豆状核变性患者肝铜含量 $>250\mu\text{g/g}$ （干重），但铜在肝脏中分布不均，铜含量测定可能会受所取标本的影响。

诊断

肝豆状核变性的诊断主要依靠临床表现、辅助检查及基因分析。

根据国内 2008 年肝豆状核变性的诊断与治疗指南，患者具有锥体外系症状

或肝病表现，K-F 环阳性，血清铜蓝蛋白低于 0.2g/L，24 小时尿铜 $>100\mu\text{g}$ （儿童 24 小时尿铜 $>40\mu\text{g}$ ），可临床诊断为肝豆状核变性。对不符合以上诊断指标的患者，应进一步行 *ATP7B* 基因突变检测，发现 2 个等位基因致病突变具有确诊价值。

鉴别诊断

对于肝脏受累为主的患者，应与慢性病毒性感染、自身免疫性肝炎、非酒精性肝硬化、药物性肝损、原发性硬化性胆管炎、HFE 相关的原发性血色素沉着症、 $\alpha 1$ 抗胰蛋白缺乏症和酒精性肝病等鉴别。

对于神经系统受累为主的患者，应与帕金森病、肌张力障碍、亨廷顿病、原发性震颤、神经退行性病变、中枢神经系统肿瘤及其他遗传代谢病鉴别。

肝豆患者铜蓝蛋白降低、24 小时尿铜增高和 *ATP7B* 基因检出致病突变有利于和其他疾病鉴别。

治疗

治疗目的是减少铜摄入，阻止铜吸收，排出体内多余的铜，维持体内铜代谢平衡。一经诊断，应及早治疗，在医生指导下终身低铜饮食和药物治疗。

1. 铜螯合剂 可使血液和组织中过量游离铜从尿液中排出。

（1）青霉胺：为首选一线治疗药物，可用于所有临床类型的肝豆状核变性患者，成人剂量为 750~1000mg/d，最大剂量为 2000mg/d，儿童剂量为 15~30mg/（kg·d），分 2~3 次服用，应从小剂量开始，每 3~4 天递增，维持治疗期建议 24 小时尿铜维持在 200~500 μg 。两餐之间服药，勿与锌剂或其他药物混服。副作用：早期可出现过敏反应、血白细胞或血小板降低，在部分神经型肝豆状核变性患者中，有可能加重神经系统症状；远期可出现骨髓抑制、肾损害、皮肤损害、药物性狼疮等。

（2）曲恩汀：常作为青霉胺不耐受的二线用药。国内尚无此药，国外推荐剂量为 900~2700mg/d，分 3 次服用，维持量为 900~1500mg/d。儿童剂量为 20mg/（kg·d），分 2 次或 3 次，饭前 1 小时或饭后 3 小时服用。副作用：相对青霉胺较少，在早期也可以使神经系统症状加重，在应用过程中可出现可逆性缺铁性贫血。

血。

(3)二巯丁二酸胶囊：在国内常作为青霉胺不耐受的二线口服药，成人 0.5g，每天 3 次；儿童每次 10mg/kg 或 350mg/m²，每天 3 次。副作用：常见恶心、呕吐、腹泻、食欲丧失、稀便等胃肠道反应；偶见皮疹，血清氨基转移酶一过性升高；偶见中性粒细胞减少。

(4) 二巯丙磺酸钠注射液：5mg/kg 溶于 5% 葡萄糖溶液 500ml 中缓慢静脉滴注，每日 1 次，6 天为 1 个疗程，2 个疗程之间休息 1~2 天，连续注射 6~10 个疗程。副作用主要是食欲减退及轻度恶心、呕吐，部分患者于治疗早期发生短暂脑症状加重。

2.金属硫蛋白诱导剂 主要为锌剂。金属硫蛋白在小肠黏膜细胞中和铜结合，从而阻止铜离子进入血液循环，使铜通过粪便排出。推荐用于有症状的肝豆状核变性患者的维持期治疗，同时也可作为症状前儿童患者的一线用药。目前常用的锌制剂包括硫酸锌、葡萄糖酸锌、醋酸锌等。根据年龄和体重服用不同的剂量（元素锌）：成人剂量为 150mg / d，分 3 次口服；<5 岁：50mg/d，分 2 次服用；5~15 岁：75mg/d，分 3 次服用；不与青霉胺同服。维持治疗时期 24 小时尿铜需<100μg。副作用：可有胃肠道刺激症状，无症状血清脂肪酶和（或）淀粉酶升高，缺铁性贫血。

3.肝移植 当患者出现暴发性肝衰竭、失代偿性肝硬化、药物治疗无效和难以控制的神经系统症状时，可考虑肝移植。

4.对症治疗 对于出现了神经、血液等系统症状的患者，可分别予对症治疗。

5.遗传咨询 肝豆状核变性为常染色体隐性遗传病，患者父母再次生育再发风险为 25%。应对所有患者及其家庭成员提供必要的遗传咨询，对高风险胎儿进行产前诊断。

诊疗流程（图 37-1）

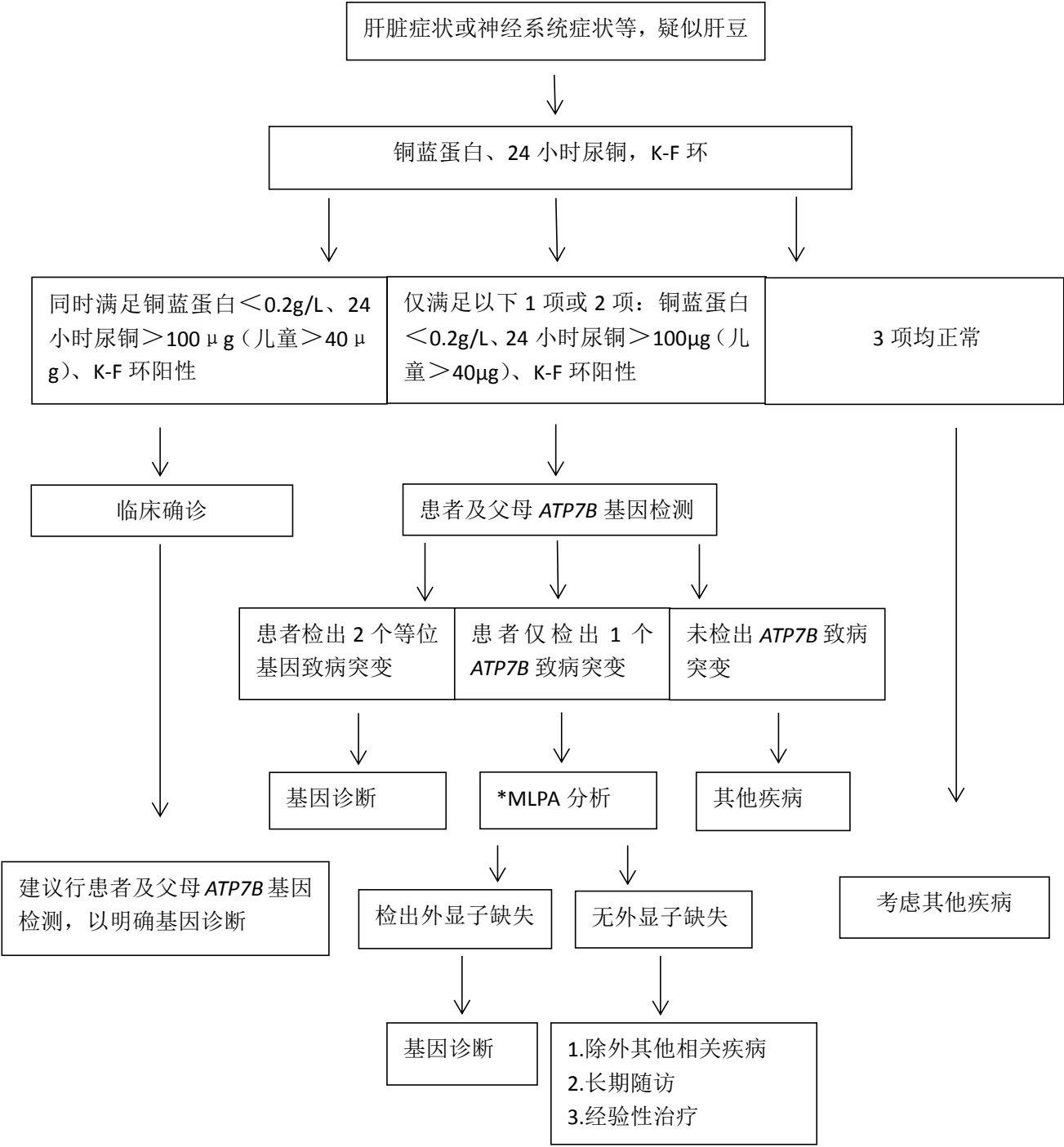


图 37-1 肝豆状核变性诊疗流程

参考文献

[1] Ala A, Walker AP, Ashkan K, Dooley JS, Schilsky ML. Wilson's disease. Lancet,2007,369: 397-408.

- [2] Bandmann O, Weiss KH, Kaler SG. Wilson's disease and other neurological copper disorders [J]. *Lancet Neurol*, 2015, 14(1): 103-113.
- [3] Kim JW, Kim JH, Seo JK, et al. Genetically confirmed Wilson disease in a 9-month old boy with elevations of aminotransferases [J]. *World J Hepatol*, 2013, 5(3): 156-159.
- [4] Roberts EA, Schilsky ML, American Association for Study of Liver Diseases (AASLD). Diagnosis and treatment of Wilson disease: an update [J]. *Hepatology*, 2008, 47 (6): 2089-2111.
- [5] EASL Clinical Practice Guidelines: Wilson's disease[J]. *J Hepatol*, 2012,56(3):671-685.
- [6] 中华医学会神经病学分会帕金森病及运动障碍学组. 肝豆状核变性的诊断与治疗指南. *中华神经科杂志*, 2008,41(8):566-569.
- [7] Kim, J.A. Diagnostic value of ceruloplasmin in the diagnosis of pediatric Wilson's disease[J]. *Pediatric Gastroenterology, Hepatology & Nutrition*, 2015,18(3):187-192.
- [8] Steindl, P. Wilson's disease in patients presenting with liver disease: a diagnostic challenge[J]. *Gastroenterology*, 1997,113(1): 212-218.

38.遗传性血管性水肿

概述

1876 年英国医生 John Laws Milton 首次描述了血管性水肿这一临床症状,当时描述一例患者“肿胀的部位从颞部到眼部,眼部的肿物呈椭圆形,导致眼睛几乎无法睁开”。1882 年德国医生 Heinrich Ireanus Quincke 报道了一系列具有类似水肿的病例,当时称为 Quincke 水肿。1888 年 William Osler 首次报道了遗传性血管性水肿 (hereditary angioedema, HAE), 当时对此病的描述是“此病具有非常强的遗传倾向, 水肿可以发在任何部位, 具有局限性, 伴有胃肠道症状”。当时认为该病病因不清。随着对 C1 酯酶抑制物 (C1-inhibitor, C1-INH) 的认识, 才逐渐对其发病机制有了深入了解, 并继之研发出了有效的治疗药物。但是 HAE 毕竟为罕见病, 至今在医生和患者间认知度仍然很低, 因此本病常被误诊、误治, 严重影响患者的生活质量和寿命, 为家庭和社会带来沉重的经济负担。

病因和流行病学

HAE 是一种常染色体显性遗传病。主要表现为皮肤和黏膜水肿。文献报道的发病率约为 1/50 000~1/10 000, 我国目前仍然缺乏流行病学数据。

HAE 的发病机制是由于 *C1-INH*、*HAE-FXII*、*ANGPTI*、*PLG* 基因突变, 导致相应的蛋白质水平和(或)功能异常, 最终导致缓激肽水平增高, 进而导致水肿的发生。部分患者的发病机制至今不明。根据其致病机制不同, 目前国际上将 HAE 分为 C1-INH 缺乏型 (HAE-C1-INH) 和非 C1-INH 缺乏型 (HAE-nC1-INH)。HAE-C1-INH 型的发病机制是由于 *C1-INH* 基因突变导致 C1-INH 蛋白浓度缺乏或者功能缺陷, 临床上分为 1 型和 2 型。1 型 HAE 患者 C1-INH 浓度及功能均降低, 约占 85%; 2 型 HAE 患者 C1-INH 浓度正常或增高, 但功能降低, 约占 15%。2000 年德国学者 Bork 发现了 C1-INH 浓度和功能均正常的 HAE 患者, 此类患者绝大多数发生于女性患者, 这类患者也称为 HAE-nC1-INH, 其中的部分患者是由于 *F12* 基因突变 (*HAE-FXII*) 所致; 最近又发现血管生成素-1 基因 (*HAE-ANGPTI*) 突变和纤溶酶原基因 (*HAE-PLG*) 突变, 而且发现 HAE-PLG 患者以面部和舌体肿胀为多见。此外, 还有些患者突变位点不明。

北京协和医院研究结果表明，我国患者1型比例更高，占98.73%；2型仅占1.27%，目前尚未见HAE-nC1-INH型报道。

临床表现

HAE 的临床表现具有很大的异质性，甚至同一家系中的患者也有很大差异。HAE 通常在 30 岁前起病，青春期加重，水肿常呈急性发作。临床上以反复发作、难以预测的皮肤和黏膜下水肿为特征。水肿的特点是发作性，自限性，一般约 3~5 天自然缓解，非对称性，非可凹性。水肿可累及身体任何部位，以四肢、颜面、生殖器、呼吸道和胃肠道黏膜较为常见。其中最致命的是呼吸道黏膜水肿，可因喉水肿迅速进展导致呼吸困难或窒息，如抢救不及时可窒息死亡，致死率高达 11%~40%，是 HAE 的主要死因之一。消化道黏膜水肿发作表现为剧烈腹痛，伴恶心、呕吐，因此常被误诊为各种急腹症，导致不必要的腹部手术。发生于肢体等部位的皮肤水肿则会影响其功能。

由于 HAE 相对罕见，在医生和患者间认知度极低，患者经常多次辗转就医仍不能确诊。北京协和医院的研究表明，患者从发病到明确诊断，需 12.64 年。可见本病常被误诊、误治，严重影响患者的生活质量和寿命，为家庭和社会带来沉重的经济负担。

辅助检查

1型HAE患者中，C4降低，且C1-INH浓度降低；2型HAE患者中，C4降低，C1-INH浓度正常或升高，C1-INH功能下降；HAE-nC1-INH型患者的C4水平，C1-INH浓度和功能水平均正常（其中C4水平，C1-INH浓度及功能水平常低于正常成人水平的30%）。

诊断

1.家族史 由于 HAE 是常染色体显性遗传，因此家族史对 HAE 的诊断非常重要，但是有近 25% 的患者是自发突变所致，因此这部分患者没有家族史。

2.典型的临床表现 典型的临床表现是反复发作性的皮肤和黏膜水肿，且抗组胺药、糖皮质激素和肾上腺素均无效。

3.对于 1 型患者，补体 C4、C1-INH 浓度和功能均低下；2 型患者中，补体

C4 和 C1-INH 功能低下，但 C1-INH 浓度正常或稍增高。以上补体检查均需重复 1 次。

4.对于 HAE-nC1-INH 患者，需要进行相关基因(*C1-INH*、*HAE-FXII*、*ANGPT1*、*PLG*) 的检测，以明确诊断。

对于 1 岁以下婴幼儿，C1-INH 浓度及功能正常不能排除 HAE 的诊断，需在其满 1 岁后重复检查。

鉴别诊断

HAE 主要应与获得性血管水肿 (acquired angioedema, AAE) 相鉴别。

1.C1-INH 低下的 AAE (AAE-C1-INH) 临床表现和 HAE1/2 型相似，但没有家族史，并且常发生于 40 岁后，主要见于淋巴瘤和良性单克隆免疫球蛋白病。实验室检查 C1-INH 的抗原水平和功能均低于正常，但多数情况下 C1q 水平低于正常。如果检测到肿瘤或者 C1-INH 自身抗体，则强烈支持 AAE 的诊断。

2.C1-INH 正常的 AAE

(1) 血管紧张素转换酶抑制剂导致的血管水肿 (angiotensin converting enzyme inhibitor-induced angioedema, ACEI-AE)：此类水肿多发生在面部、口唇和舌部，较少累及胃肠道和四肢。这类患者有明确的 ACEIs 用药史。实验室检查 C1-INH 抗原浓度和功能均正常，C4 和 C1q 水平亦正常。

(2) 过敏原因所致水肿：多伴有风团疹，且有明确过敏史，实验室检查 C1-INH 抗原浓度和功能均正常，C4 和 C1q 水平亦正常，而且抗组胺药和糖皮质激素有效。

(3) 特发性血管水肿：是基于除外已知原因的血管水肿。

治疗

尽管遗传性血管性水肿的发病率较低，但由于约半数患者可出现上呼吸道黏膜水肿 (upper airway angioedema, UAE) 而引发窒息而危及生命，因此对 HAE 的预防和治疗尤为重要。

1.急性发作期治疗 随着对 HAE 发病机制研究的不断深入，用于治疗 HAE 急性发作的药物也应运而生。它们直接作用于 HAE 病理生理机制中的某一介质，起效快，疗效好。急性期治疗的适应证为 UAE 及胃肠道水肿发作，目的在于缓

解症状。主要药物包括①C1-INH 替代疗法，包括血源性 C1-INH（pd-C1-INH）和重组人 C1-INH（rh C1-INH）；②缓激肽受体拮抗剂爱替班特（Icatibant）血浆激肽释放酶抑制剂艾卡拉肽（ecallantide）。这些药物对 HAE 的急性发作均起到很好的控制作用，美国 FDA 已经批准，遗憾的是目前我国均没有上市。

目前我国对于急性 HAE 的治疗主要是应用冻干的新鲜血浆。北京协和医院的研究显示，水肿急性发作后，给予 2~3U，约 30 分钟到数小时后，水肿逐渐消退，不良反应主要为输血反应。

除上述对症治疗以外，急性发作期的患者还应给予对症治疗。当出现气道阻塞的报警症状（如喘鸣、呼吸困难、呼吸骤停）时，应密切观察，必要时行气管切开或环状软骨切开术，挽救生命。对于胃肠道黏膜水肿引起的剧烈腹痛、恶心、呕吐、腹泻以及由于大量液体转移到肠壁、肠腔及腹腔内而引起低容量性休克需给予解痉镇痛药，止吐药，并积极补液。

2.预防性治疗 由于目前国内治疗急性发作期水肿的药物缺乏，因此预防性治疗尤为重要。

（1）短期预防：即患者处于缓解期，针对某些可能诱发急性水肿的诱因所采取的措施，诱发因素包括手术、口腔操作、有创检查，或者有预知的情绪应激及过度疲劳。

目前国内推荐的方法是在诱发因素发生前 5 天给予达那唑或者氨甲环酸，持续使用至诱发因素终止后 2 天。

国外推荐术前 1 小时给予 pd-C1-INH 500~1500U 或 10~20U/kg，起效快速且安全。

（2）长期预防：对于所有明确诊断的患者，均推荐进行长期预防，目的是减少 HAE 对日常生活的影响，防止致命性水肿的发生。

目前国内推荐用于长期预防的药物主要是弱雄性激素达那唑和抗纤溶制剂。

1) 达那唑：应用最为广泛。研究表明，达那唑可使水肿发作次数减少 84%，近 1/4 的患者在使用达那唑预防时不出现 HAE 症状。该药起始剂量可视症状轻重给予 400~600mg/d，后逐渐减量至最小有效剂量维持。不良反应有毛发增长、体重增加、女性男性化、月经紊乱、脂溢性皮炎、影响生长发育、肝损害等。禁忌证为妊娠、哺乳期妇女、儿童、前列腺癌患者。建议服用达那唑的患者每个月

复查一次肝脏功能。

2) 抗纤溶制剂：由于它的安全性高于达那唑，目前许多学者提倡将氨甲环酸作为儿童长期治疗的一线用药。不良反应有肌痛、眩晕、直立性低血压、血栓栓塞。

国外用于预防的药物包括 C1 酯酶抑制剂[人]，已获得 FDA 批准用于青少年及成年 HAE 患者的预防性治疗，常见不良反应有上呼吸道感染、皮疹、头痛、鼻窦炎。美国 FDA 也批准了血浆激肽释放酶全人源单克隆抗体 Lanadelumab，用于 12 岁以上的患者长期预防，获得满意疗效，而且安全性好，为 HAE 的长期预防提供了新选择。

诊疗流程（图 38-1）

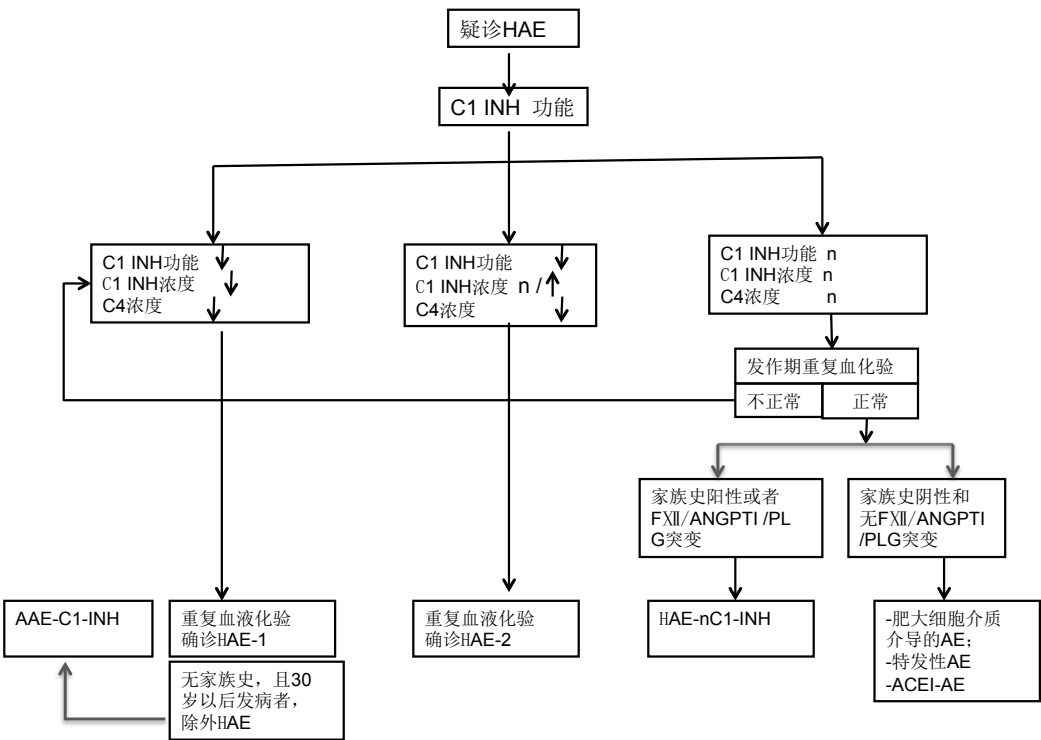


图 38-1 遗传性血管性水肿诊疗流程

缩写：n： 正常

参考文献

- [1] Donaldson VH, Evans RR. A biochemical abnormality in hereditary angioneurotic edema: absence of serum inhibitor of C1-esterase. *Am J Med*, 1963,35:37-44.
- [2] Bork K, Barnstedt SE, Koch P, et al. Hereditary angioedema with normal C1-inhibitor activity in women. *Lancet*, 2000,356:213-217.
- [3] Bork K, Wulff K, Meinke P, et al. A novel mutation in the coagulation factor 12 gene in subjects with hereditary angioedema and normal C1-inhibitor. *Clin Immunol*, 2011,30141(1):31-35.
- [4] Bork K, Wulff K, Steinmüller-Magin L, et al. Hereditary angioedema with a mutation in the plasminogen gene. *Allergy*, 2018,73(2):442-450.
- [5] Bafunno V, Firinu D, D'Apolito M, et al. Mutation of the angiopoietin-1 gene (ANGPT1) associates with a new type of hereditary angioedema. *J Allergy Clin Immunol*, 2017,pii: S0091-6749(17):30921-1.

39.遗传性大疱性表皮松解症

概述

大疱性表皮松解症 (hereditary epidermolysis bullosa), 又名半桥粒大疱性表皮松解症、遗传性大疱性表皮松解症, 是一大类机械性大疱性皮肤病。其临床特征是皮肤或黏膜受到轻微外伤或摩擦后出现皮肤水疱。致病机制是表皮角蛋白或真表皮间锚定蛋白的基因缺陷导致的皮肤结构改变。其临床特点包括皮肤脆性增加和创伤后水疱形成。组织病理均表现为表皮内/下疱, 无炎症细胞浸润。EB 可以根据皮肤分离的位置分为 3 大类, 单纯型 EB (水疱位于表皮内), 交界型 EB (水疱位于透明板和基底膜带中央) 和营养不良型 EB (水疱位于致密板下)。

病因和流行病学

大部分单纯型 EB 为常染色体显性遗传, 是由 *KRT5* 和 *KRT14* 基因发生显性负性错义突变导致的, 基因编码表达于表皮基底层角蛋白。基因突变影响位于角蛋白分子中心 α 螺旋结构棒状结构的开始 (N-末端结构域) 或末端 (C-末端结构域) 保守区, 抑制角蛋白纤维尾对尾聚合并导致细胞骨架严重破坏, 导致对摩擦应力的表皮脆性以及临床表型的发生。编码网蛋白的 *PLEC1* 基因突变可导致肌营养不良性和幽门闭锁性单纯型 EB。桥粒斑蛋白 (desmoplakin, DSP) 基因发生功能丧失性基因突变可以导致常染色体隐性遗传性致死性皮肤棘层松解性 EB (lethal acantholytic epidermolysis bullosa, LAEB) 的发生。营养不良型 EB 分为常染色体显性遗传 (dominant DEB, DDEB) 或隐性遗传 (recessive DEB, RDEB), 是由编码 VII 型胶原 α -1 链的 *COL7A1* 基因发生突变所致。VII 型胶原是位于表皮基底膜 (BMZ) 致密层下的锚原纤维的主要组成成分。交界型 EB 包括一组常染色体隐性疾病, 大多数病例由层粘连蛋白-332 基因 (*LAMA3*、*LAMB3* 和 *LAMC2* 基因) 常染色体隐性突变导致, 该突变引起位于 BMZ 的透明层和上致密层中的锚丝结构缺陷。此外, 交界型 EB 的罕见变异型与编码半桥粒蛋白胶原 XVII 型 (*COL17A1*)、整合素 α -6 和整合素 β -4 的基因 (*ITGB4* 和 *ITGA6* 基因) 发生基因突变相关。遗传性大疱性表皮松解症的所有类型和亚型都很罕见, 在美国, 其总发病率大约为 1/53 000, 患病率大约为 1/125 000。一些欧洲国家的数据

也类似。所有种族均可患病，无性别差异。

临床表现

大疱性表皮松解症出生即起病，临床表现的轻重与疾病亚型相关。临床表现为手部、肘部、膝及足部和其他容易摩擦的部位或周身出现水疱或大疱。可以出现口腔黏膜水疱或溃疡，导致吞咽困难和声音嘶哑。部分患者伴有斑驳性色素异常、秃发、掌跖角化过度、牙釉质缺陷、甲增厚和甲营养不良。其他损害包括反复瘢痕形成导致的指端残毁、贫血、骨质疏松、肌肉萎缩、心肌病、耳聋。部分亚型晚期可伴发基底细胞癌、鳞状细胞癌及恶性黑色素瘤。

1.单纯型大疱性表皮松解症（epidermolysis bullosa simplex, EBS）

（1）泛发型单纯型大疱性表皮松解症（Köebner 型）：为常染色体显性遗传，发病率为 1:500 000。患者出生后或不久即开始发病。临床表现为手部、肘部、膝及足部和其他容易摩擦的部位发生水疱、大疱和粟丘疹。尼氏征阴性，黏膜和指甲正常。皮疹夏季严重，冬季缓解。患儿的生长发育情况一般正常。

（2）局限型单纯型大疱性表皮松解症（Weber-Cockayne 型）：为 EBS 中最常见的一型，常染色体显性遗传。皮疹表现为局限于手足部位的反复发作的水疱或大疱。夏季加重，冬季缓解，可伴掌跖角化。常见掌跖多汗。婴儿可能出现口腔黏膜水疱或溃疡，通常随年龄增长而消退。头发和牙齿正常，甲营养不良的情况少见，程度较轻。水疱愈合后不留瘢痕和粟丘疹。

（3）Ogna 型单纯型大疱性表皮松解症：为常染色体显性遗传，仅发生于挪威和德国。表现为泛发性的青紫和出血性水疱。

（4）疱疹样型单纯型大疱性表皮松解症（EB herpetiformis）：为常染色体显性遗传。临床表现类似疱疹样皮炎，出生时即有全身严重的水疱，呈血性，排列成环，皮损愈合后有粟丘疹形成。可有口腔黏膜受累、掌跖角化过度和甲营养不良。

（5）斑驳色素型单纯型大疱性表皮松解症（EBS with mottled pigmentation, EBS-MP）：儿童早期出现肢端大疱，季节性发作，大疱通常为血性，斑状色素沉着分布在腋下、肢端或下腹部，表现为 2~5mm 大小的色素增加和色素减退斑。可有伴点状掌跖角化和甲营养不良。

(6) 单纯型大疱性表皮松解症伴肌营养不良 (EBS with muscular dystrophy, EBS-MD): 与迟发性神经肌肉疾病伴发, 常为常染色体显性遗传。

2. 营养不良型大疱性表皮松解症 (epidermolysis bullosa dystrophica)

(1) 显性遗传营养不良型大疱性表皮松解症 (dominant dystrophic epidermolysis bullosa, DDEB): DDEB 患者的主要突变类型为错义突变, 位于 VII 型胶原前 α 链三螺旋结构域内, 引起甘氨酸碱基置换。

婴儿早期或儿童期发病, 水疱及大疱多位于四肢伸侧, 尤其是关节部位, 特别是跖指关节面, 尼氏征常为阳性, 愈合后形成粟丘疹和萎缩性瘢痕。可累及黏膜, 如口腔黏膜和咽喉部, 能够引起吞咽困难和声音嘶哑。毛发和牙齿正常。其他改变包括甲增厚、甲营养不良、秃发、侏儒、爪形手、指骨萎缩和假性并指。晚期可伴发基底细胞癌和鳞状细胞癌。

(2) 隐性遗传营养不良型大疱性表皮松解症 (recessive dystrophic epidermolysis bullosa, RDEB): 又称 Hallopeau-Siemens 型, 临床特征是先天性泛发性皮肤和黏膜水疱。手指和脚趾均被瘢痕包裹, 继而出现骨质疏松, 肌肉萎缩, 最终形成棒状手而致残。同时可伴黏膜损害、甲营养不良变、牙齿排列不规则, 毛发稀疏。严重病例因为大面积表皮剥脱、黏膜受累、伴发心肌病而死亡。少数 RDEB 患儿可出现恶性黑素瘤, 需要密切监护, 定期活检。严重全身性 RDEB 患者发生 SCC 的风险极高, 是该人群死亡的主要因素。

3. 交界型大疱性表皮松解症 (junctional epidermolysis bullosa)

(1) Herlitz 型交界型大疱性表皮松解症: 常染色体隐性遗传。出生时即有全身泛发的水疱, 广泛剥脱, 严重的口腔受累, 伴有特征性的口周和鼻周肥厚性肉芽组织, 糜烂持续多年, 可见甲营养不良或甲缺失, 牙齿变形常见, 喉部和支气管损害可以导致呼吸窘迫甚至死亡。其他系统损害包括骨骼肌肉变形, 胃肠道损害、泌尿生殖器损害。患儿多于 2 岁内死亡。

(2) 良性泛发性萎缩性大疱性表皮松解症: 即非 Herlitz 型交界型大疱性表皮松解症。大多数出生时有症状, 表现为泛发水疱和萎缩, 有黏膜受累、甲营养不良。特征性的损害为牙齿牙釉质的缺陷和萎缩性秃发。患者可以存活至成年。

(3) 瘢痕性交界型大疱性表皮松解症: 水疱愈合形成瘢痕导致并指和挛缩, 可发生口腔黏膜病变, 并伴前鼻孔狭窄。

(4) 进行性交界型大疱性表皮松解症：又称神经营养型大疱性表皮松解症。儿童或成人期发病，常有甲营养不良。水疱发生于手足，逐渐发展至肘膝部，伴有进行性萎缩、指纹消失和舌乳头消失。还可伴先天性进行性感知耳聋。

(5) 交界型大疱性表皮松解症伴幽门闭锁：常染色体隐性遗传病。出生时即出现严重的皮肤黏膜受损和幽门梗阻，多在新生儿期死亡。

辅助检查

包括皮损普通组织病理、皮肤免疫荧光病理、盐裂实验等。根据亚型不同，皮肤组织病理表现为缺乏炎症细胞浸润的表皮内或表皮下水疱。直接及间接免疫荧光均为阴性。皮肤盐裂实验提示荧光沉积在真皮侧。

诊断

遗传性大疱性表皮松解症最佳的诊断、分类方法是详细询问患者的个人和家族史，并通过皮肤组织病理、免疫荧光、透射电镜及基因检测来进一步核实。临床表型较重的患者，可进行产前诊断和遗传咨询。

鉴别诊断

大疱性表皮松解症主要与以下疾病进行鉴别：

1. 获得性大疱性表皮松解症 本病属于自身免疫性皮肤病，靶抗原为Ⅶ型胶原，好发于成年人，表现为摩擦部位的水疱或大疱，但本病没有家族史，免疫荧光可见基底膜带 IgG 沉积。

2. 大疱性类天疱疮 好发于老年人，表现为红斑基础上多发张力性大疱，少见黏膜受累，瘙痒剧烈。组织病理可见嗜酸性粒细胞浸润，免疫荧光可见基底膜带 IgG 及 C3 呈带状沉积，血清抗 BP180 抗体 (+)。

3. 卟啉病 迟发性皮肤卟啉病系肝脏尿卟啉原脱羧酶活性缺陷所致。该病分获得型和遗传型，后者常为常染色体显性遗传，尿卟啉和其他高羧基化卟啉积聚引起皮肤损害。皮肤可出现水疱、红斑、瘢痕、多毛、色素沉着或脱失及硬皮症样改变。实验室检查可发现尿卟啉明显增多，粪卟啉、D-氨基-C-酮戊酸也可增高，伴有血清铁增多及肝功能异常。先天性红细胞生成性卟啉病为常染色体隐性

遗传，由尿卟啉原Ⅲ聚合酶缺乏引起。大部分患者皮肤光敏感从幼儿早期出现，表现为日光暴露部位出现红斑、水疱、血疱等。皮损反复，夏重冬轻，最终形成严重的瘢痕导致暴露部位的毁损畸形。

治疗

治疗以防止机械性损伤和感染为主。系统应用糖皮质激素无效。口服和外用抗感染药物可以预防创面的继发感染，溃疡面可以应用水性敷料和人工皮肤加快愈合。食管狭窄需扩张食管。后期形成肢体畸形需外科手术矫正。若继发鳞状细胞癌，则需行皮肤活检，明确诊断后及时手术切除。患者预后差异大，取决于遗传性 EB 的亚型和患者总体健康状况，轻型的 EB 随年龄增加症状改善，重型的 EB 患者因反复瘢痕形成出现肢体残毁、活动受限及食道狭窄。极重型的 EB 患者常在婴幼儿期死亡。

诊疗流程（图 39-1）

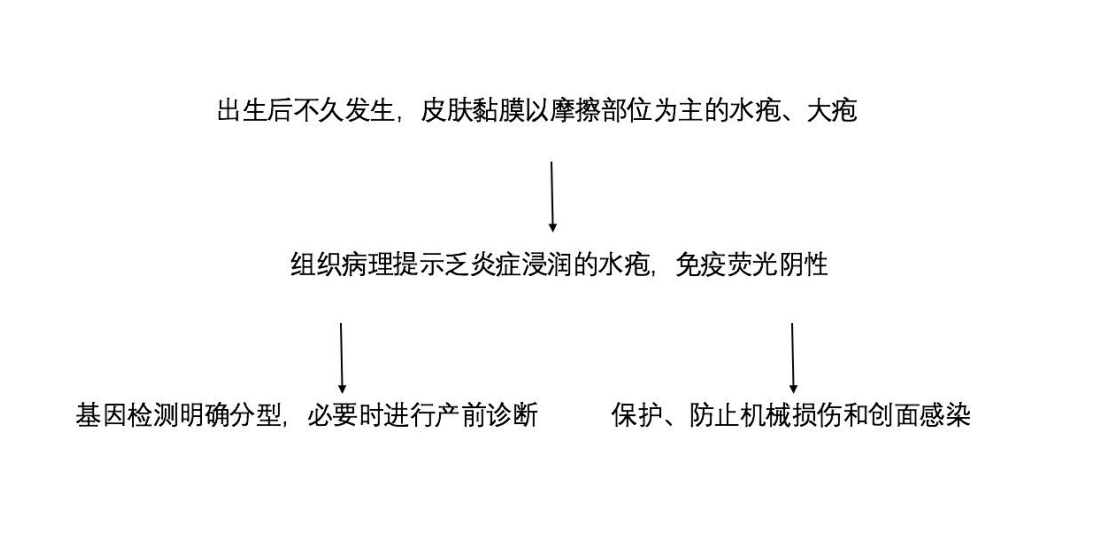


图 39-1 遗传性大疱性表皮松解症诊疗流程

参考文献

[1] Bruckner-Tuderman L, Has C. Disorders of the cutaneous basement membrane zone--the paradigm of epidermolysis bullosa. Matrix Biol, 2014,33(1):29-34.

[2] Uitto J, Richard G. Progress in epidermolysis bullosa: genetic classification and

- clinical implications. *Am J Med Genet C Semin Med Genet*, 2004,131(1):61-74.
- [3] El Hachem M, Zambruno G, Bourdon-Lanoy E, et al. Multicentre consensus recommendations for skin care in inherited epidermolysis bullosa. *Orphanet J Rare Dis* ,2014,9:76.
- [4] Cohn HI, Teng JM. Advancement in management of epidermolysis bullosa. *Curr Opin Pediatr*, 2016,28(4):507-516.

40.遗传性果糖不耐受症

概述

遗传性果糖不耐受症 (hereditary fructose intolerance, HFI) 是一种罕见的常染色体隐性遗传性果糖代谢病。是由于编码果糖-1,6-二磷酸醛缩酶 B(fructose-1,6-bisphosphate aldolase, 醛缩酶 B) *ALDOB* 基因突变致 B 型醛缩酶缺乏, 导致 1-磷酸果糖在肝脏、肾、肠中堆积, 使肝糖原分解和糖异生受抑制而致病。表现为低血糖发作, 如未能及时诊治, 可导致严重肝病、低血糖脑病及肾损害, 有潜在致命危险。

病因和流行病学

醛缩酶由 A、B、C3 种同工酶组成, 其主要在肝脏、肾脏和小肠表达。在正常情况下, 外源性果糖在空肠吸收, 通过门脉系统进入肝脏, 在醛缩酶的作用下完成 1-磷酸果糖裂解, 1,6-二磷酸果糖裂解, 生成磷酸二羟丙酮与三磷酸甘油醛。遗传性果糖不耐受因主要醛缩酶 B 活力降低所致, 因此 HFI 主要临床症状及受累器官与肝、肾、肠有关。

人类醛缩酶 B 基因 *ALDOB* 定位于染色体 9q21.3-22.3, 长约 14.4kb, 包含 9 个外显子和 8 个内含子, 调控合成醛缩酶 B 蛋白, 醛缩酶 B 由 364 个氨基酸组成, 呈一个四聚体结构。目前已报道了 60 种 *ALDOB* 基因突变类型, 其中该基因在欧洲人群中的常见突变是 p.Ala150Pro 和 p.Ala175Asp, c.324+1G>A 剪切变异常见于印度北部人群。*ALDOB* 基因突变后, 使醛缩酶 B 的结构和活性均发生改变。患者摄入或输注含果糖成分的物质后, 1-磷酸果糖不能转化磷酸二羟丙酮与三磷酸甘油醛, 从而在肝中大量堆积。可造成如下病理生理过程: ①消耗细胞内库存的无机磷酸盐, 造成三磷酸腺苷(ATP)缺乏, 导致肝线粒体氧化磷酸化减少, 肝细胞 ATP 依赖性离子泵功能障碍, 细胞肿胀, 细胞内容物外溢, 引起组织如肝脏、肾小管功能障碍, 导致多种物质代谢紊乱; ②抑制磷酸化酶、果糖 1,6-二磷酸酶、果糖激酶活性, 糖原分解和糖异生作用异常, 出现低血糖及多脏器损害; ③抑制磷酸甘露糖异构酶, 导致蛋白-N-糖基化障碍。患者对一切来源的果糖都很敏感, 包括饮食、药物中的蔗糖、山梨醇及果糖。

遗传性果糖不耐受症在活产婴儿发病率大约为 1/20 000。欧洲人群预测患病率在 1/31 000 ~1/18 000，非欧洲人群患病率估算为 1/34 461，我国尚无流行病学资料。

临床表现

遗传性果糖不耐受患者的临床表现随年龄、接触果糖的量和时间而存在差异。一般而言，发病年龄越小，症状越重。经典型遗传性果糖不耐受患儿于 6 个月左右起病，通常在首次食用了含有果糖的食物，如水果、蜂蜜和某些蔬菜时发病。另外，部分配方奶粉及加入甜味剂的药品中含有蔗糖、山梨醇等成分，在肝脏中水解为果糖，因此 HFI 也可以在新生儿及小婴儿添加辅食前发病。常见临床症状包括进食含果糖食物后出现低血糖发作，表现为恶心、呕吐、腹痛、腹胀、出汗、震颤、抽搐甚至昏迷。

如果诊断未明，患者长期慢性摄入果糖食物，除了低血糖表现外，会出现生长发育迟缓，肝肿大、腹水、黄疸及代谢紊乱，如低血糖、代谢性酸中毒、低磷酸盐血症、高尿酸血症、高镁血症、高丙酮酸血症。病情严重者出现多脏器损害，肝、肾功能衰竭，抽搐、昏迷，甚至死亡。

在急性发作时，实验室检查会发现低血糖、低血磷和低血钾，同时伴有尿酸、乳酸、丙酮酸、游离脂肪酸和甘油三酯升高。慢性患者出现肝功能损害及肝纤维化的指征，包括血清胆红素，转氨酶升高，凝血障碍。尿液检查可见蛋白尿及果糖阳性。

诊断

遗传性果糖不耐受目前尚无统一的诊断标准，病史调查为诊断关键。当患者进食含果糖、蔗糖或山梨醇食物后出现恶心、呕吐、腹痛、腹胀，甚至面色苍白、震颤、抽搐，同时低血糖（血糖 $<60\text{mg/dl}$ ；正常值 $70\sim120\text{mg/dl}$ ）、低血磷，高尿酸（血尿酸 $>5.0\text{mmol/L}$ ；正常值 $2.0\sim5.0\text{mmol/L}$ ）、高乳酸（血乳酸 $>2.5\text{mmol/L}$ ；正常值 $0.5\sim2.2\text{mmol/L}$ ）及血镁和丙酮酸升高应怀疑此病。反复发作伴有慢性生长发育迟缓/身材矮小，合并肝功障碍，也应疑诊 HFI。

疑诊病例应进行 *ALDOB* 单基因分析或者与糖代谢相关基因包序列分析，如

果存在 *ALDOB* 单基因纯合或者复合杂合致病突变可以确诊。

如果基因检测未发现突变，临床又高度怀疑时再考虑取肝、肠、肾组织活检进行果糖-1-磷酸醛缩酶活性测定确诊。

因为果糖耐受试验可导致严重的低血糖，严重者会致命，通常不作为常规诊断手段。

鉴别诊断

1.与引起婴幼儿肝功能异常、黄疸、低血糖及类瑞氏综合征的相关疾病进行鉴别 如感染性肝炎、败血症、弥散性血管内凝血、自身免疫性肝病、尿素循环障碍、希特林蛋白缺乏症、脂肪酸 β -氧化障碍（中链脂酰辅酶 A 脱氢酶缺乏症、长链脂酰辅酶 A 脱氢酶缺乏症、极长链脂酰辅酶 A 脱氢酶缺乏症）、酪氨酸血症 I 型、半乳糖血症、线粒体 DNA 衰竭综合征等。

2.与引起高乳酸血症和低血糖症的疾病相鉴别 如严重感染、糖异生障碍、糖原贮积症、有机酸血症、线粒体病、酮代谢障碍等。

3.与范可尼综合征、氨基酸尿及生长迟缓先关疾病鉴别 如 Fanconi-Bickel 综合征、肾小管酸中毒、先天性糖原合成障碍、囊性纤维变性病、胱氨酸贮积症。

4.果糖吸受不良 是指果糖在小肠吸收不良，在症状上和遗传性果糖不耐受有重叠，都可以有腹泻、腹胀，严重者可以有腹痛存在，易于与 HFI 混淆，前者在大便中可以检出果糖，后者在尿中果糖阳性。

5.先天性糖基化异常 I 型 与 HFI 有部分重叠，包括肝功异常、生长受限、氨基酸尿症/肾型范可尼综合征。临床上 HFI 糖基化异常是继发性改变，可以出现转糖基化铁蛋白阳性，在严格限制果糖摄入及肝脏功能好转后可以转阴。*ALDOB* 单基因分析和肝组织活检进行果糖 1-磷酸醛缩酶活性测定可以予以鉴别。应注意的是，在自限性果糖不耐受病例，糖基化异常可能会自行缓解，因此转铁蛋白糖基化阳性不能单独诊断 HFI。

6.儿童及成人起病的 HFI 应与其他原因所致慢性肝病（如感染、中毒及肿瘤）鉴别。

7.新生儿及婴儿起病的 HFI 应与其他难以解释的呕吐性疾病鉴别，如胃食管反流、幽门狭窄、尿素循环障碍、半乳糖异构酶缺乏症等。

8.针对原因不明的白内障、脑腱黄瘤病或半乳糖激酶缺乏，应考虑除外 HFI。

9.HFI 和其他疾病（如苯丙酮尿症、腹腔疾病和杜氏肌营养不良症）共同存在时会导致 HFI 的诊断治疗延误。

治疗

虽然遗传性果糖不耐受尚无根治疗法，但是，饮食控制效果良好。一旦怀疑 HFI，应立即严格限制摄入一切含果糖、蔗糖或山梨醇成分的食物和药物，可以用葡萄糖、麦芽糖和玉米淀粉等其他糖类替代果糖。

对于急性期患者，建议住院治疗，静脉输注葡萄糖积极纠正低血糖；保肝治疗，包括输注新鲜冰冻血浆或血浆置换，改善机体营养状态，纠正出血倾向。纠正酸中毒；对于抽搐患者，应酌情使用镇静剂止惊。注意补充维生素，严密监测肾功能，特别是近端肾小管功能，预防慢性肾功能不全的发生。

本病预后尚可，经正确诊断，严格的饮食控制，患者可获得正常的生长发育。加强患者及家长健康教育。一旦确诊，患者应终身佩戴标明医学诊断的标志。部分患儿经早期治疗，肝脏病变可以好转。

诊疗流程（图 40-1）

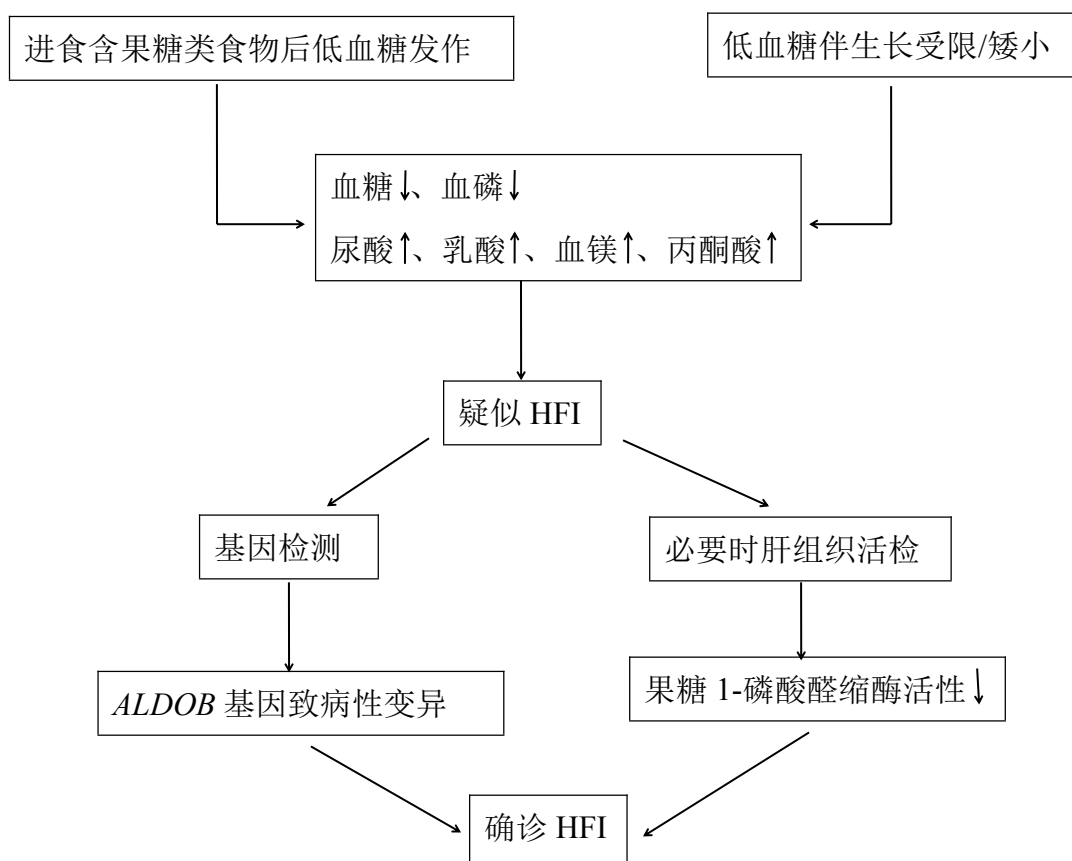


图 40-1 遗传性果糖不耐受症诊疗流程

参考文献

- [1] Fiocchi A, Dionisi-Vici C, Cotugno G, et al. Fruit-induced FPIES masquerading as hereditary fructose intolerance. *Pediatrics*, 2014, 134(2): e602-605.
- [2] Baker P, Ayres L, Gaughan S, et al. Hereditary Fructose Intolerance. <http://www.genereviews.org>. 2015.
- [3] 顾学范. 临床遗传代谢病. 北京: 人民卫生出版社, 2015: 186-190.
- [4] Tran C. Inborn errors of Fructose Metabolism. What can we learn from them? *Nutrients*, 2017, 9(4): 356-364.
- [5] Berni C R, Pezzella V, Amoroso A, et al. Diagnosing and treating intolerance to carbohydrates in children. *Nutrients*, 2016, 8(3): 157-173.

41.遗传性低镁血症

概述

遗传性低镁血症是一组罕见的表现为血镁降低，伴或不伴其他电解质代谢异常的基因缺陷性疾病，目前已知的致病基因达 10 余种。不同疾病类型的起病年龄、临床表现及预后各不相同。主要包括 Gitelman 综合征、家族性低镁血症合并高钙尿及肾钙沉着症、家族性低镁血症伴继发性低钙血症、常染色体显性遗传低镁血症合并低尿钙、孤立性常染色体隐性遗传低镁血症等。

病因和流行病学

镁离子在体内参与多种生化代谢反应，对于神经传导、肌肉收缩、钾和钙的转运等有重要意义。遗传性低镁血症的病因是调控肾脏对镁离子（可同时合并其他离子如钠、氯、钙等）重吸收的基因发生致病缺陷，导致相应蛋白产物全部或部分丧失功能，从而产生因镁离子缺乏以及可能合并存在的低血钾、低血钙、高尿钙等相应疾病类型。不同的遗传性低镁血症致病基因、遗传方式各不相同。目前已知的致病基因包括 *SLC12A3*、*CLDN16*、*CLDN19*、*FXYD2*、*TRPM6*、*CASR*、*KCNA1*、*HNF1B*、*EGF*、*CNNM2*、*CLCNKB*、*BSND*、*KCNJ10*、*PCBD1*、*EGFR*、*FAM111A*；遗传方式包括常染色体隐性遗传和常染色体显性遗传（表 41-1）。不同类型遗传性低镁血症的发病率/患病率各不相同，均属于罕见病。其中最常见的类型是 Gitelman 综合征，患病率为 1/40 000~10/40 000，男性和女性无明显差异（详见本书 Gitelman 综合征部分）。而其他类型的遗传性低镁血症患病率尚缺乏准确的流行病学资料。

临床表现

不同类型遗传性低镁血症的起病年龄、临床表现及实验室特点各不相同（主要类型见表 41-1）。总体而言，主要表现为低血镁以及可能伴发的低血钾、低血钙、高尿钙等相关的临床表现。

1.神经-肌肉系统 镁缺乏可引起神经系统的异常，如惊厥、昏迷、共济失调、甚至精神症状；也可出现肌肉症状，包括腱反射亢进、震颤、手足搐搦、肌无力

等。

2.心血管系统 镁缺乏可引起心电图的改变，可见 PR 间期延长、QRS 波增宽等，严重者可引起室性心律失常。

3.肾脏 尿钙排泄增加可引起肾结石、肾钙质沉着、肾功能不全；合并长期低血钾可引起低钾性肾病。

4.骨关节系统 长期低血镁可引起软骨钙质沉着，低血钙可引起骨质疏松、骨软化。

5.消化系统 镁缺乏时可引起肠梗阻表现。

6.内分泌 长期低血钾、低血镁的患者可见糖尿病或者糖耐量减低。

7.眼部症状 部分类型，如家族性低镁血症合并高钙尿和肾钙沉着症患者可合并眼部病变，包括眼球震颤、视野缺损、近视等。

该组疾病通常为慢性病程，其中新生儿期、婴儿期起病的类型往往病情重、预后差。如家族性低镁血症合并高钙尿和肾钙沉着症的多数患者在青春期就发展为慢性肾衰竭；低镁血症伴继发性低钙血症患者，若未能及时治疗，会导致患儿严重精神发育迟滞甚至死亡。

辅助检查

遗传性低镁血症重要的辅助检查包括血、尿生化指标，头部影像学，心电图，超声，眼科检查，确诊需要基因检测。

1.血清（浆）学检测 钾（K）、镁（Mg）、钙（Ca）、磷（P）、尿酸（UA）、肌酐（Cr）、甲状旁腺素（PTH）、血气、立位肾素-血管紧张素-醛固酮水平、血糖或糖耐量检查。目前临床检测中测定的血清镁均为总镁的水平，包含游离镁离子、与阴离子结合的镁盐及与白蛋白结合的镁。

2.尿液检测 尿常规，24 小时尿蛋白定量，24 小时尿钾、钠、氯、镁、钙、磷、尿酸和肌酐；其中肾性失镁的定义为血镁小于 0.7mmol/L 时，24 小时尿镁大于 24mg 或尿镁排泄分数大于 2%。

3.头部影像学 CT 或 MRI 除外占位性病变等颅内结构异常。

4.心电图 评估有无心律失常、QT 间期延长等表现。

5.肾脏超声 评估有无肾结石、肾钙质沉着和肾囊肿等。

6.氢氯噻嗪试验 通过小剂量氢氯噻嗪（50mg）直接阻断钠氯协同转运体（NCC），观察使用前后氯离子排泄分数的变化程度（ ΔFECl ）来评估 NCC 功能，详见 Gitelman 综合征部分。

7.基因检测 是诊断金标准。需依靠基因检测确定致病基因和致病突变，明确遗传性低镁血症的疾病具体分型。二代测序可同时完成多个基因检测，提高了临床表型类似的遗传性低镁血症病因的诊断效率，但仍需一代测序来验证。

诊断

遗传性低镁血症的临床诊断主要依靠家族史（常染色体隐性遗传或常染色体显性遗传）、临床表现和血尿生化检测，确诊需要基因检测。

1.对具有神经-肌肉症状、心律失常或是幼年即出现双肾钙化、结石等表现的患者，需进行血尿镁、钾、钙等生化指标的筛查，明确是否存在低血镁、肾性失镁，并做初步临床分型。

2.还需结合病史除外长期利尿剂使用，间质性肾炎，肾毒性药物、自身免疫病、单克隆球蛋白对肾小管的损伤等继发肾性失镁的因素。

3.确诊需要基因诊断，根据基因检测结果确定疾病分型。如突变为未报告突变，需要行体外功能试验确定其致病性。

鉴别诊断

遗传性低镁血症主要与以下两类情况鉴别：

1.非肾性失镁 包括摄入减少（厌食、静脉营养镁补充不足等），胃肠减压、呕吐、腹泻、短肠综合征和炎症性肠病等，均可出现低镁血症，但其 24 小时尿镁不高，有助于鉴别。

2.继发性肾性失镁 长期使用袪利尿剂和噻嗪类利尿剂、酗酒、未控制的糖尿病、高钙血症等也可引起肾脏排镁增多。急慢性间质性肾炎、多种药物（如顺铂、两性霉素 B、环孢素等）、自身免疫病和单克隆免疫球蛋白病等累及肾小管，也可导致获得性低镁血症。此外，镁丢失也见于急性肾小管坏死恢复期、肾移植后或肾后性梗阻解除后，肾小管功能未完全恢复时。通过仔细询问病史、血尿生化检验和相关疾病的特异性检查（如免疫指标、血尿免疫电泳）和肾脏活检病理

检查，结合基因检测可进一步鉴别。

治疗

不同类型的遗传性低镁血症目前暂无根治疗法，可根据不同的病因和临床表现，予以对症治疗，保持电解质平衡，以期达到缓解症状、提高生活质量、避免严重并发症的目标。总体治疗原则如下。

1.替代治疗 可通过口服门冬氨酸钾镁、硫酸镁和氯化镁等药物补充镁，紧急或严重情况下可静脉输注镁制剂，但需注意缓慢输注，且在此过程中监测血镁及膝腱反射，避免发生镁中毒。合并其他电解质紊乱，也需要同时处理，如Gitelman综合征合并低钾血症，需要补充氯化钾治疗。

2.高尿钙的治疗 噻嗪类利尿剂可以减少尿钙排泄，补充枸橼酸盐可增加尿中枸橼酸量，有助于减少草酸钙结石形成的风险。

3.其他对症支持治疗 包括对症处理惊厥发作、泌尿系结石及其继发泌尿系感染的治疗，出现慢性肾功能不全时需要予以延缓肾脏病进展和并发症的治疗，进展至终末期肾病阶段需要进行肾脏替代治疗等。

4.患者管理和宣教 强调个体化的疾病管理，加强患者及家庭对所患疾病的正确认识，重视患者及家庭成员的心理健康。

诊疗流程（图 41-1）

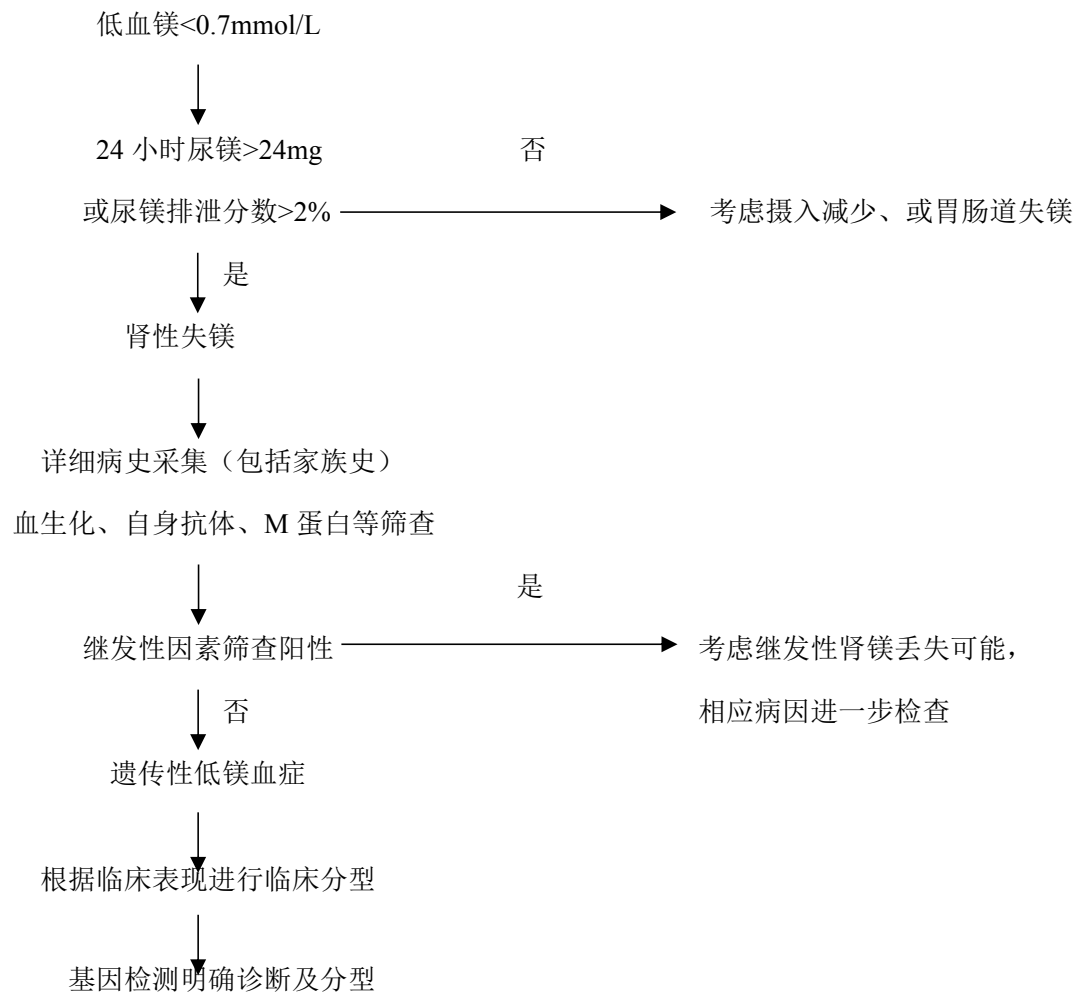


图 41-1 遗传性低镁血症诊疗流程图

表 41-1 遗传性低镁血症主要疾病类型

疾病 / OMIM	致病基因 / 遗传方式	编码蛋白	起病年龄	主要临床 / 实验室检查特点
Gitelman 综合征 / 263800	<i>SLC12A3</i> /AR	NCC	常于青少年或成年早期起病	肌无力, 疲乏, 心悸, 手足搐搦, 麻木等; 低血镁, 低血钾, 低尿钙
家族性低镁血症合并高钙尿和肾钙沉着症 /248250/248190	<i>CLDN16</i> /AR <i>CLDN19</i> /AR	Claudin-16 Claudin-19	常于婴儿期起病	多尿, 肾结石, 肾钙质沉着, 眼部病变等; 低血镁, 高尿钙
常染色体显性遗传低镁血症合并低尿钙 /154020	<i>FXYD2</i> /AD	Na ⁺ / K ⁺ -ATP 酶的 γ 亚单位	常于儿童期至成年早期起病	惊厥, 软骨钙化等; 低血镁, 低尿钙
家族性低镁血症伴继发性低钙血症/602014	<i>TRPM6</i> /AR	TRPM6	常于新生儿或婴儿早期起病	手足搐搦, 惊厥等; 低血镁, 低血钙
孤立性常染色体隐性遗传低镁血症	<i>EGF</i> /AR	EGF	常于儿童期起病	手足搐搦, 惊厥等; 低血镁, 正常尿钙
常染色体显性低钙血症 /601198	<i>CaSR</i> /AD	CASR	常于儿童期至成年起病	手足搐搦, 惊厥等; 低血镁, 高尿钙

AR.常染色体隐性遗传; AD.常染色体显性遗传; NCC.钠氯协同转运体; TRPM6.瞬时受体电位阳离子通道 M6; EGF.表皮生长因子; CASR.钙敏感受体

参考文献

- [1] Horinouchi T, Nozu K, Kamiyoshi N, et al. Diagnostic strategy for inherited hypomagnesemia . Clin Exp Nephrol, 2017, 21:1003-1010.
- [2] Knoers NV. Inherited forms of renal hypomagnesemia: an update. Pediatr Nephrol, 2009, 24:697-705.
- [3] Wolf MT. Inherited and acquired disorders of magnesium homeostasis. Curr Opin Pediatr ,2017, 29:187-198.

- [4] Blanchard A, Bockenhauer D, Bolignano D, et al. Gitelman syndrome: consensus and guidance from a Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Controversies Conference. *Kidney Int* ,2017,91:24-33.

42.遗传性多发脑梗死性痴呆

概述

伴有皮质下梗死和白质脑病的常染色体显性遗传性脑动脉病（cerebral autosomal dominant angiopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy, CADASIL）是由 *NOTCH3* 基因突变所致的一种成年发病的遗传性脑小血管病。本病于 1993 年首次被命名，是最常见的遗传性脑小血管病，以反复皮质下缺血性卒中、先兆性偏头痛、进行性血管性痴呆以及情感障碍为主要临床表现。

病因和流行病学

CADASIL 病理机制的主要分子基础是 19 号染色体上 *NOTCH3* 基因突变。*NOTCH3* 基因编码的跨膜受体主要表达在血管平滑肌上，具有信号传导和受体功能，对于胚胎血管发育具有重要作用。这类跨膜受体的细胞外区域含有 34 个表皮生长因子（EGF）重复序列，每个 EGF 含有 6 个半胱氨酸残基。迄今为止，全球在至少 500 个家系中发现了超过 150 种基因突变，其中 95% 为错义突变，其他包括小的框内缺失突变、剪切位点突变等。所有的致病突变都位于外显子 2-24，尤其以外显子 3 和 4 错义突变最常见。*NOTCH3* 编码的受体的细胞外 EGF 重复结构区域内通常为 6 个半胱氨酸残基，突变大多导致其胱氨酸残基转变为奇数个，从而使蛋白质构象发生改变，干扰信号传递，从而导致血管平滑肌发育和功能异常。

目前尚缺乏准确的患病率报道，来自英国 Scotland 地区的研究显示，*NOTCH3* 基因突变率约 4.14/100 000 成年人。

临床表现

CADASIL 患者的临床表现、总体病程具有很大的个体差异，主要临床表现如下：

- 1.偏头痛 先兆偏头痛常为 CADASIL 的首发症状，见于 20%~40% 的患者，是普通人群的 5 倍；也可表现为无先兆偏头痛，发病率与普通人群无差异。亚裔患者偏头痛发生率较欧美人低。

2. 皮层下缺血性事件 短暂性脑缺血发作（TIA）和缺血性卒中是 CADASIL 最常见的临床表现，见于 60%~85% 的症状性患者，且大多数患者缺乏常见的脑血管病危险因素。2/3 的患者表现为经典的腔隙综合征。

3. 认知缺陷 60% 的患者逐渐出现认知功能障碍与痴呆。

4. 情感障碍与淡漠 20% 的 CADASIL 患者具有情感障碍，抑郁状态最常见，极少数可表现为抑郁与躁狂状态交替出现；淡漠见于 40% 的患者。

此外，约 5%~10% 患者有癫痫发作，也有听力下降、意识障碍、脊髓梗死、颅内出血以及合并流域性梗死的报道。

辅助检查

1. 影像学 所有致病基因突变携带者在 35 岁之后均出现不同程度的头 MRI 病灶，包括白质高信号、多发腔隙性梗死、扩大的血管周围间隙、微出血以及新发皮层下腔隙性梗死等。其中 T2 加权像或 FLAIR 像上白质高信号是本病最早和最常见 MRI 改变，早期表现为点状或结节状，主要累及侧脑室周围和半卵圆中心白质，病灶对称，逐渐融合成片，基底节和丘脑也容易受累，有时脑干、胼胝体也可受累。外囊和颞叶前部受累被认为是 CADASIL 的特征性改变。

2. 基因检查 *NOTCH3* 基因突变是诊断 CADASIL 的金标准。推荐用于有典型 CADASIL 临床表现、明确神经影像改变（颞极和外囊区特征性白质高信号）或有阳性家族史的人群，尤其是无高血压等血管危险因素的脑血管病家系。

3. 病理 80%~95% 患者皮肤活检电镜下可见微小动脉平滑肌层特征性的嗜铬颗粒沉积（GOM）；但皮肤活检目前仅推荐用于以下两种情况：① *NOTCH3* 基因 23 个外显子筛查阴性，但临床症状和脑部 MRI 高度提示 CADASIL；② *NOTCH3* 基因筛查发现一段未知的变异序列且不在编码 EGF 样结构域的外显子上。

诊断

对于有典型 CADASIL 临床表现（反复卒中发作、血管性认知功能下降、步态障碍、情感障碍）、明确神经影像改变（颞极和外囊区特征性白质高信号）或有阳性家族史的人群，尤其是无高血压等血管危险因素的脑血管病家系，推荐首

先进行 *NOTCH3* 基因检查。上述患者 *NOTCH3* 基因阳性或者病理发现微小动脉 GOM 沉积可确诊。诊疗流程见图 42-1。

鉴别诊断

CADASIL 主要需要与其他的脑小血管病、脑白质营养不良以及其他白质受累为主的疾病相鉴别。

1.皮质下动脉硬化脑病（Binswanger 病） 以中老年人常见，患者有长期严重高血压病史，临床上以反复脑卒中发作、阶梯式进展的血管性认知功能下降为主要表现；MRI 可见基底节腔隙性梗死和微出血、侧脑室周围白质高信号，白质高信号早期呈“穿靴戴帽”样改变，后期融合成片，颞极、外囊受累少见。无 *NOTCH3* 基因突变，血管壁无 GOM 颗粒沉积。

2.脑淀粉样血管病（CAA） 有散发性和遗传性疾病形式，也可表现为慢性进行性加重的血管性认知功能下降、痴呆；但临床上无偏头痛，卒中事件以脑出血为主，MRI 上可见脑叶出血、皮层或皮层下为主的微出血、皮层含铁血黄素沉积，白质高信号以顶枕部为主。脑病理检查可以发现大脑皮质和软脑膜小血管壁淀粉样沉积物。

3.其他的遗传性脑小血管病

（1）伴有皮质下梗死及白质脑病的常染色体隐性遗传性脑动脉病（CARASIL）：患者多无高血压，临床上以进行性认知功能下降、卒中发作为主，与 CADASIL 相似；但患者常有双亲或祖父母近亲结婚的背景，一般发病年龄更早，男性多见，早期即可出现性格改变，常合并脱发、秃顶、急性腰痛、皮肤角化、溃疡、干皮症、色素斑、龋齿、驼背、变形性颈椎病、双肘畸形等其他皮肤骨骼症状。MRI 常见脑白质弥漫性对称融合的高信号，其中侧脑室旁和深部白质较常受累，而 U 形纤维和胼胝体则相对保留；大多数患者基底节区可见多发腔隙性梗死灶；约半数患者脑血管造影可发现轻度小动脉管壁不规整以及蛇形样改变，部分病例的粗大动脉可见动脉硬化。腰椎退行性变、椎间盘变性、马尾受压常见。基因检查发现 10 号染色体上 *HTRA1* 基因突变可确诊。

（2）*COL4A1* 基因突变相关脑小血管病：青年患者，多无高血压病史，反复出现脑出血。除了脑出血，MRI 上可见弥漫性白质脑病、皮层下梗死、微出

血以及扩张的血管周围间隙。本病的白质高信号容易累及侧脑室后角旁深部白质，而颞极和 U 型纤维不受累。患者常合并孔洞脑症，在影像学可见脑囊肿样改变；还可出现 Axenfeld-Rieger 发育异常（即局限于眼前段周边部的缺陷或眼前段周边部的异常伴虹膜改变）、视网膜小动脉迂曲、白内障、青光眼。基因检查发现 COL4A1 基因突变可确诊。

（3）遗传性视网膜血管病变伴脑白质营养不良（RVCL）：是 TREX1 基因突变导致的成人发病的常染色体显性遗传性疾病。神经系统症状主要表现为反复卒中发作，可以有偏头痛、认知障碍、痴呆、性格改变、癫痫发作以及精神症状，与 CADASIL 有一定相似之处；但常合并眼部（黄斑周围微血管病、微动脉瘤、中央凹周毛细血管扩张以及进行性视力损害）、肾损害（蛋白尿以及肾功能损害）以及雷诺现象等。头 MRI 提示大脑（以额顶叶为主）、小脑、脑桥多发白质病变，颞极和外囊通常不受累；且病灶有强化、伴有水肿占位效应。确诊有赖于基因检查。

（4）Fabry 病：X 染色体连锁隐性遗传的鞘糖脂类代谢疾病，男性多见，以儿童晚期或青少年期起病多见。临床上患者也可出现反复的卒中发作（短暂性脑缺血发作、脑梗死），但多在有中枢神经系统症状前出现皮肤损害（皮肤血管角质瘤）、肾脏损害（蛋白尿、血尿，逐渐进展为肾功能衰竭）以及痛性周围神经病等。MRI 上可见到白质高信号，一般颞极、外囊不受累。血清 α -半乳糖苷酶 A 降低，肾脏或皮肤活检病理上发现受累组织的细胞内典型的髓鞘样包涵小体支持诊断，基因检查可进一步确诊。

4.多发性硬化 多见于青年女性，无家族史；临床上呈复发-缓解或原发进展；具有时间、空间多发性；常合并视神经、脊髓损害，这在 CADASIL 中罕见。MRI 上虽然可见多发白质高信号，但以侧脑室旁、近皮层为主，多垂直于侧脑室，颞极、外囊一般不受累；急性期病灶有增强。脑脊液 OB 阳性。

5.血管炎 散发为主，有原发中枢神经系统血管炎或系统性血管炎累及中枢两大类；患者可出现反复卒中发作、认知障碍、头痛、痫性发作；系统性血管炎累及中枢者常伴有口腔溃疡、皮疹、肾脏损害、肺间质损害等多系统受累的症状。MRI 可见多发慢性缺血、非特异性白质损害，急性期可有增强，颞极受累罕见。MRA 或 DAS 可见脑血管串珠样节段性狭窄。

6.强直性肌营养不良 也为常染色体显性遗传性疾病。在 MRI 上可有多发白质损害，常有颞极受累；但是临床上以肌无力、肌强直、肌肉萎缩等肌病表现为主，常伴白内障等其他系统受累表现，血清 CK 升高，EMG 证实肌强直，肌活检示中央核增加、I 型纤维萎缩及环形纤维出现。

7.脑白质营养不良 包括一大组以中枢神经系统髓鞘形成障碍为特征的疾病，包括肾上腺脑白质营养不良、异染性脑白质营养不良、Krabbes 病等。发病年龄早，多在儿童、青少年起病；临床上以智能发育迟滞、认知功能下降、精神行为异常、痉挛性瘫痪等常见。MRI 上均可出现弥漫性白质高信号；但肾上腺脑白质营养不良常以侧脑室三角区、顶叶深部白质受累为早期 MRI 表现，病灶对称，逐渐向前蔓延；血和皮肤成纤维细胞中极长链脂肪酸增高对于肾上腺脑白质营养不良具有诊断意义；而芳基硫酸酯酶 A 活性降低见于异染性脑白质营养不良。

治疗

对于 CADASIL，目前缺乏有效的治愈方法，以对症治疗、改善患者的生活质量为目标。

1.偏头痛的治疗 由于大多数患者偏头痛发作频率低，很少需要进行预防性治疗，必要时可用抗抑郁药物或者 β 受体拮抗剂预防偏头痛发作。虽然血管收缩剂是最有效的控制偏头痛发作的药物，然而由于它引起血管收缩的本质，存在减少脑灌注的风险，因而不建议用于 CADASIL 患者的偏头痛发作急性期治疗。偏头痛发作期可选用经典的镇痛剂或非甾体抗炎药，如对乙酰氨基酚、布洛芬等。

2.目前尚缺乏针对 CADASIL 患者 TIA 或者缺血性卒中的特异性预防或治疗药物。现有的预防措施主要基于常见的非心源性缺血性卒中的预防，即应用抗血小板药物以及控制同时存在的其他血管危险因素。

3.对于 CADASIL 患者出现的抑郁情绪，可以对症应用抗抑郁药物。

4.康复、物理治疗、心理疏导和支持、护理在本病的治疗中不可缺少。

诊疗流程（图 42-1）

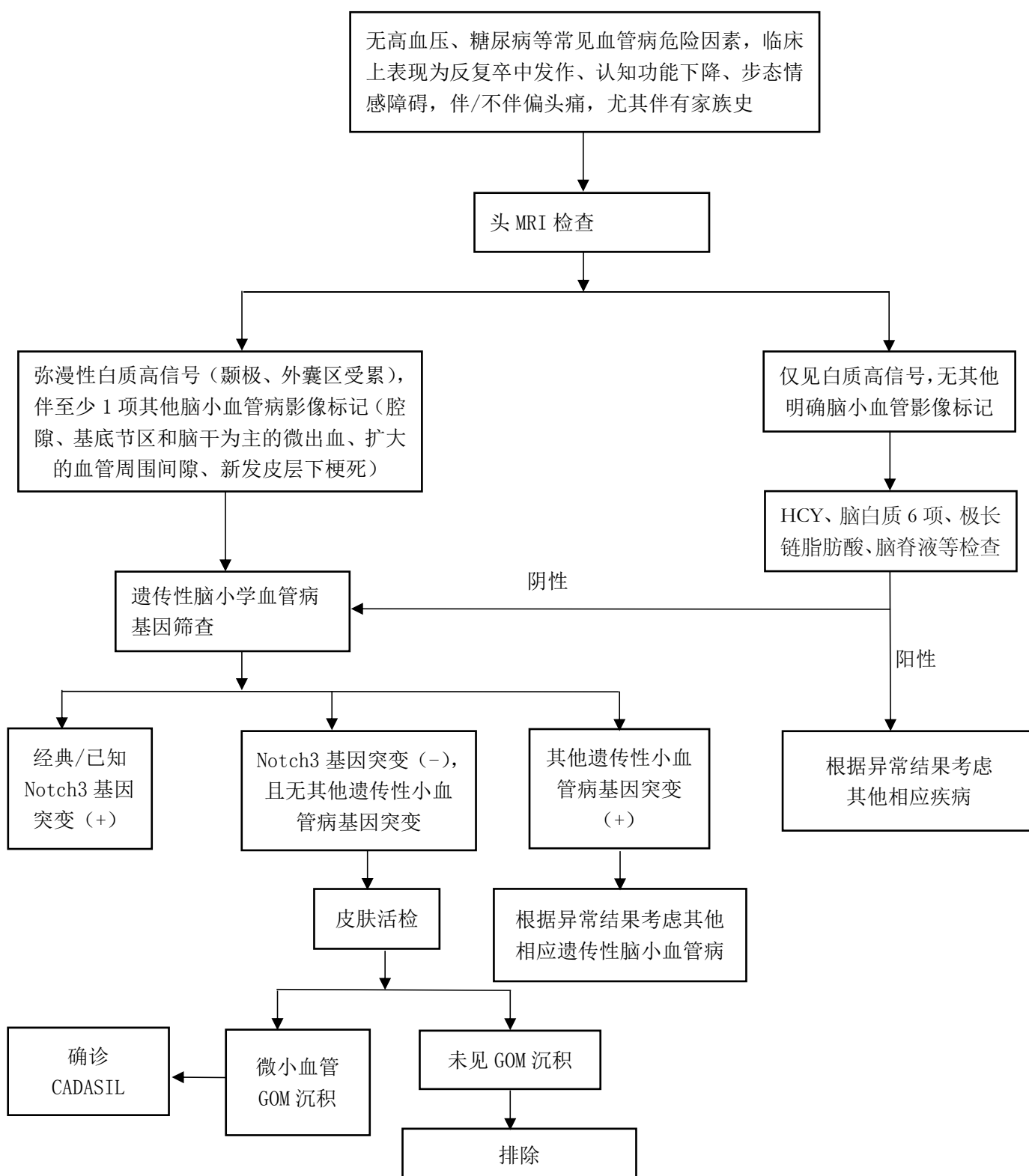


图 42-1 伴有皮质下梗死和白质脑病的常染色体显性遗传性脑动脉病诊疗流程

HCY：同型半胱氨酸；GOM：嗜铬颗粒

参考文献

- [1] Razvi SS, Davidson R, Bone I, et al. The prevalence of cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leucoencephalopathy (CADASIL) in the west of Scotland. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2005 ,76(5):739-741.
- [2] Chabriat H, Joutel A, Dichgans M, et al. CADASIL. *Lancet Neurol*, 2009,8(7):643-653.
- [3] Hervé D, Chabriat H. *J Geriatr Psychiatry Neurol*, CADASIL. 2010, 23(4):269-276.

43.遗传性痉挛性截瘫

概述

遗传性痉挛性截瘫（hereditary spastic paraplegia, HSP）是一组以渐进性双下肢痉挛性截瘫、步态异常为主要表现的神经系统遗传变性病。本组疾病具有明显的临床和遗传异质性。临床表型分为单纯型和复杂型两大类，遗传方式分为常染色体显性遗传、常染色体隐性遗传和 X 连锁遗传。单纯型 HSP 神经系统受累较为集中，以缓慢进行性双下肢痉挛性瘫痪为主要表现，可合并高张力性排尿障碍和轻度深感觉障碍。复杂型 HSP 则在此基础上合并其他神经系统损害，如共济失调、认知障碍、癫痫、锥体外系受累、周围神经病等。目前已发现 HSP 的致病基因超过 70 种，还有部分类型已经在染色体初步定位，但尚未明确具体致病基因。主要类型与相应致病基因，见表 43-1。

表 43-1 遗传性痉挛性截瘫主要类型与相应致病基因

疾病	致病基因
AD-HSP	<i>ATL1</i> 、 <i>SPAST</i> 、 <i>NIPA1</i> 、 <i>WASHC5</i> 、 <i>ALDH18A</i> <i>KIF5A</i> 、 <i>RTN2</i> 、 <i>HSPD1</i> 、 <i>BSCL2</i> 、 <i>REEP1</i> 、 <i>ZFYVE27</i> 、 <i>SLC33A1</i> 、 <i>VAMP1</i>
AR-HSP	<i>CYP7B1</i> 、 <i>SPG7</i> 、 <i>SPG11</i> 、 <i>ZFYVE26</i> 、 <i>ERLIN2</i> 、 <i>SPART</i> 、 <i>SPG21</i> 、 <i>B4GALNT1</i> 、 <i>DDHD1</i> 、 <i>KIF1A</i> 、 <i>FA2H</i> 、 <i>PNPLA6</i> 、 <i>C19orf12</i> 、 <i>GJC2</i> 、 <i>NT5C2</i> 、 <i>GBA2</i> 、 <i>AP4B1</i> 、 <i>AP5Z1</i> 、 <i>TECPR2</i> 、 <i>AP4M1</i> 、 <i>AP4E1</i> 、 <i>AP4S1</i> 、 <i>VPS37A</i> 、 <i>DDHD2</i> 、 <i>C12orf65</i> 、 <i>CYP2U1</i> 、 <i>TFG</i> 、 <i>ARL6IP1</i> 、 <i>ERLIN1</i> 、 <i>AMPD2</i> 、 <i>ENTPD1</i> 、 <i>IBA57</i> 、 <i>MAG</i> 、 <i>CAPN1</i> 、 <i>FARS2</i> 、 <i>ALDH3A2</i> 、 <i>ALS2</i> 、 <i>KIF1C</i> 、 <i>MARS2</i> 、 <i>MTPAP</i> 、 <i>AFG3L2</i> 、 <i>SACS</i>
X 连锁 HSP	<i>L1CAM</i> 、 <i>PLP1</i> 、 <i>SLC16A2</i>

复杂型 HSP 异质性强，疾病表型与肌萎缩侧索硬化、共济失调、脑白质病

变、周围神经病存在重叠，在分类有一定争议，诊治方法也差异较大。单纯型 HSP 是遗传性痉挛性截瘫的经典类型，存在更多共性。下面以常见的单纯型 HSP4 型（或 SPG4）为代表，介绍相关诊疗常规。

病因和流行病学

遗传性痉挛性截瘫 4 型（HSP4）是由于 *SPAST* 基因缺陷所致的单纯型遗传性痉挛性截瘫。HSP4 是最常见的常染色体显性 HSP（autosomal dominant HSP，AD-HSP），占有 AD-HSP 的 40%~45%。

HSP 总体患病率约在 2/100 000~6/100 000。爱尔兰的流行病学研究显示，单纯型 AD-HSP 患病率为 1.27/100 000。

临床表现

HSP4 型通常在青年早期（但 1 岁至 76 岁起病均有报道）隐匿起病。主要表现为缓慢进展的双下肢痉挛性瘫痪，查体可见锥体束征（腱反射亢进，踝阵挛阳性、病理征阳性）。双上肢反射也可亢进，但一般不影响上肢活动。超过一半的患者会有下肢近端力弱表现。约 50% 的患者查体中可发现双踝音叉震动觉减低（一般不会消失），另约 1/3 的患者有排尿障碍。

随着年龄增长，疾病逐渐进展，约 20% 的患者最终会丧失行走能力。在同一家系中，携带同一突变的不同患者，临床症状轻重可有较大差异。

辅助检查

辅助检查对诊断和鉴别诊断非常重要。HSP4 型辅助检查如下：

1. 头 MRI HSP4 头 MRI 可正常，部分患者可见轻度脑白质病变，胼胝体略变薄、小脑轻度萎缩等，但一般不具特异性。头 MRI 检查更多是为了除外其他引起痉挛性截瘫的脑部疾患。

2. 脊髓 MRI HSP4 型脊髓 MRI 一般无异常信号，部分患者可见脊髓轻度变细。脊髓 MRI 更多是为了除外其他引起双下肢痉挛性截瘫的颈髓（包括延髓颈髓交界处）、胸髓疾病，如脊髓炎、多发性硬化等。

3. 诱发电位检查 双下肢运动诱发电位和体感诱发电位检查均可发现波幅

下降或消失，潜伏期延长等异常，与临床症状有一定相关性。

4.肌电图和神经传导速度 HSP4 型的肌电图和神经传导速度一般正常，主要用于与复杂型 HSP 的检查及与其他疾病相鉴别。

5.基因检测 HSP4 型为基因缺陷性疾病，基因检测是最重要的病因诊断。HSP4 型致病突变约 80% 为微小突变，20% 为大片段缺失或重复。对于微小突变，一般采用高通量测序，一次性完成全部外显子测序。同时遗传性痉挛性截瘫亚型众多，临床表现相似，从临床上区分非常困难，可通过包含所有 HSP 基因的 panel 一次性检测，提高检出率。SPAST 基因大片段缺失或重复可采用多重连接探针扩增技术（MLPA）或定量 PCR 等方法进行检测。

诊断

青年早期起病的双下肢痉挛性瘫痪，合并双踝音叉震动觉减低、排尿障碍，除外脊髓炎、脊髓压迫等其他疾病，部分患者有遗传家族史。可临床疑诊遗传性痉挛性截瘫。其中 HSP4 型为最常见类型。基因检测发现 SPAST 基因致病性缺陷可确诊。

鉴别诊断

HSP4 型的鉴别诊断分为两个层面。首先需与其他造成双下肢截瘫的疾病相鉴别，包括获得性疾病和其他基因缺陷性疾病。其次，需与遗传性痉挛性截瘫的其他亚型相鉴别。需重点鉴别的疾病如下：

1.脊髓压迫或牵拉 脊髓型颈椎病或较为少见的胸段脊髓压迫以及脊髓栓系等结构压迫或牵拉性病因，可造成双下肢截瘫，需通过影像学检查鉴别。

2.脊髓血管病 可造成横贯性或部分横贯性脊髓损害，造成双下肢截瘫、感觉障碍及尿便障碍。动脉疾病常急性起病，但静脉疾病，如脊髓动静脉畸形，可缓慢上升性发展。

3.脊髓炎（感染性或自身免疫性） 脊髓感染性炎症，特别是 HTLV-1 所致热带痉挛性截瘫需与遗传性痉挛性截瘫重点鉴别。另外，梅毒螺旋体感染所致脊髓痨，也可造成双下肢截瘫。血清学及脑脊液抗体检测可资鉴别。自身免疫性脊髓炎，如视神经脊髓炎、多发性硬化，同样可造成横贯或部分横贯脊髓损害，但

起病通常较急，可同时合并视神经或脑部损害，腰穿发现相关抗体和寡克隆区带有助于鉴别。

4.代谢性疾病 遗传代谢病，如高同型半胱氨酸尿症、脑腱黄瘤病等，可造成双下肢痉挛性瘫痪表现，需注意鉴别。有些获得性营养缺乏性疾病，如遗传性或获得性维生素 B₁₂ 缺乏或铜缺乏性脊髓病等也需鉴别。

5.运动神经元病 肌萎缩侧索硬化，特别是原发性侧索硬化，临床表现与单纯型遗传性痉挛性截瘫类似，在分类上也有一定重合。一般原发性侧索硬化，起病更晚，却发展更快，后期可出现上下运动神经元同时受累的临床表现。

6.脑白质营养不良 肾上腺脑白质营养不良、异染性脑白质营养不良等，轻型可成人起病，临床表现与遗传性痉挛性截瘫类似，鉴别时需要考虑。

7.脊髓小脑共济失调 复杂型遗传性痉挛性截瘫，部分类型共济失调症状明显，需与 SCA 相鉴别。但两类遗传性疾病确有部分重合，分类尚存争议。

8.各亚型间鉴别 单纯型与复杂型的区别主要是经典症状外是否合并其他神经系统受累表现。单纯型遗传性痉挛性截瘫，具体亚型临床鉴别困难，只能通过基因检测进行鉴定。

治疗

HSP4 型通常发展缓慢，预后相对良好。治疗原则为，确诊后通过药物治疗、康复训练、多学科协作随诊评估，改善症状、提高生活质量。

1.药物治疗 根据下肢痉挛症状，给予口服巴氯芬等药物降低双下肢僵硬程度，改善活动能力。如口服治疗效果欠佳，可考虑持续硬膜内巴氯芬泵入治疗；肉毒毒素治疗，有助于进一步改善双下肢痉挛症状。对于排尿障碍，应行尿流动力学评估，根据病情加用抗胆碱能药物，帮助控制尿失禁。

2.康复治疗 对于确诊为遗传性痉挛性截瘫的患者规律康复治疗非常重要。应在有相关疾病治疗经验的康复科医师指导下长期坚持，有助于保持关节活动度，改善双下肢僵硬程度。

3.多学科联合诊治 为了延缓病程进展，需要多学科联合诊治。包括神经科、泌尿科、康复科、心理医学科等。

诊疗流程（图 43-1）

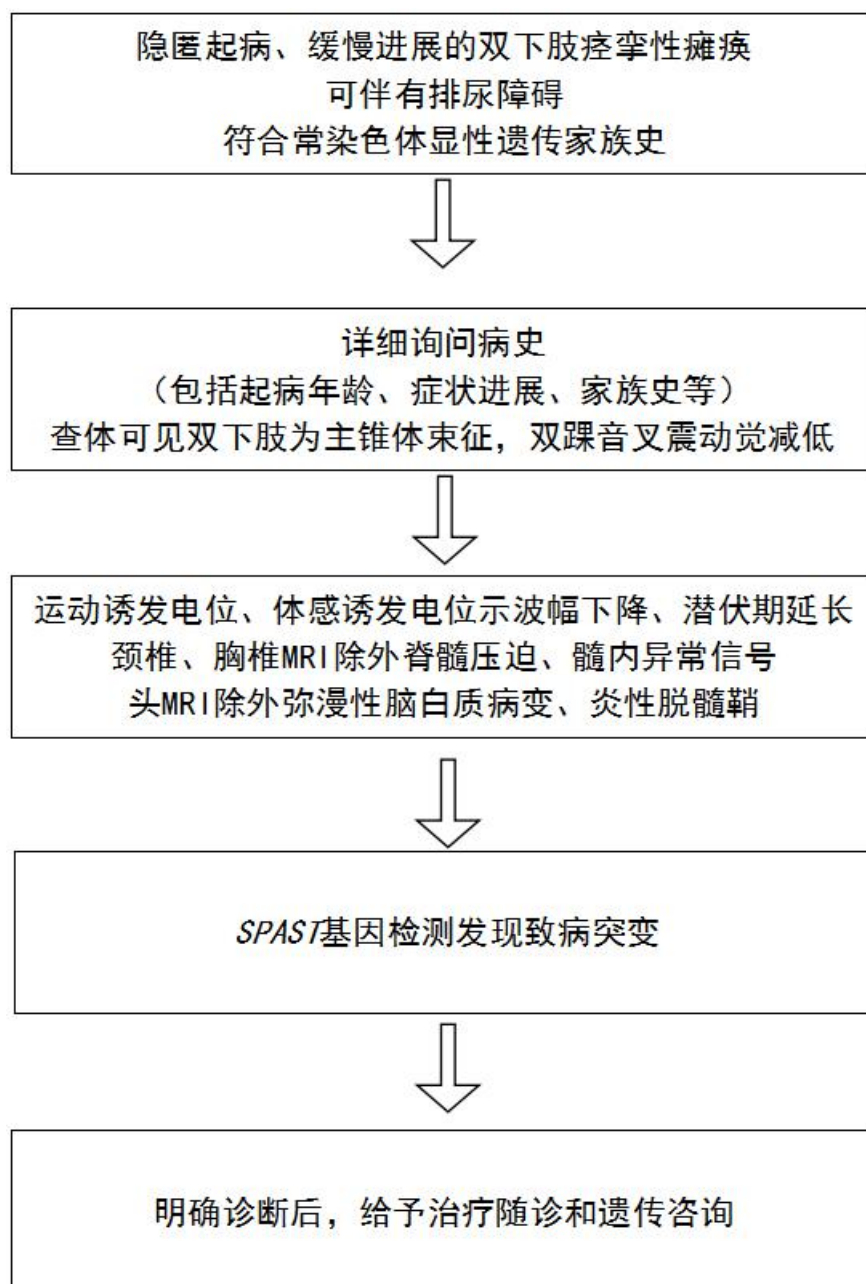


图 43-1 遗传性痉挛性截瘫诊疗流程

参考文献

- [1] Crippa F, Panzeri C, Martinuzzi A, et al. Eight novel mutations in SPG4 in a large sample of patients with hereditary spastic paraplegia. Arch Neurol, 2006, 63(5):750-755.
- [2] McMonagle P, Webb S, Hutchinson M. The prevalence of "pure" autosomal

dominant hereditary spastic paraparesis in the island of Ireland. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2002,72(1):43-46.

- [3] Margetis K, Korfias S, Boutos N, et al. Intrathecal baclofen therapy for the symptomatic treatment of hereditary spastic paraplegia. *Clinical Neurology and Neurosurgery*, 2014,123:142-145.
- [4] Hecht MJ, Stolze H, Auf Dem Brinke M, et al. Botulinum neurotoxin type A injections reduce spasticity in mild to moderate hereditary spastic paraplegia--Report of 19 cases. *Movement Disorders*, 2008, 23(2):228-233.
- [5] Depienne C, Stevanin G, Brice A, et al. Hereditary spastic paraplegias: an update. *Curr Opin Neurol*, 2007,20(6):674-680.

44.全羧化酶合成酶缺乏症

概述

全羧化酶合成酶缺乏症（holocarboxylase synthetase deficiency, HLCS）是导致多种羧化酶缺乏（MCD）的病因之一。由于 *HLCS* 基因突变导致 HLCS 活性下降，不能催化生物素与生物素依赖的多种羧化酶结合，从而影响多种羧化酶的活性，使脂肪酸合成、糖原异生及氨基酸的分解代谢发生障碍，与生物素酶缺乏相同，导致异常代谢产物在体内蓄积，出现不同程度的临床症状，大部分患者对生物素治疗效果显著。

病因和流行病学

HLCS 是由于编码全羧化酶合成酶的基因 *HLCS* 突变导致全羧化酶合成酶活性降低，生物素合成障碍所致的是有机酸血症。日本患病率约 1/100000；中国患病率尚不清楚。上海交通大学附属新华医院小儿遗传代谢病研究室近 8 年在临床高危儿中诊断 21 例 MCD 缺乏症，其中 HLCS 缺乏症 19 例（占 90.5%）。

临床表现

HLCS 缺乏症患者多在新生儿、婴儿早期发病，北京协和医院报道的 11 例 HLCS 缺乏症患儿发病集中在生后 3 周～6 个月，仅 3 例 1 岁后发病；也有晚发型 HLCS 缺乏症。临床表现与生物素酶缺乏相似，无特异性，主要有喂养困难、呕吐、腹泻、肌张力低下、惊厥、精神萎靡、嗜睡、呼吸困难、发育落后、顽固皮疹、脱皮，可合并酮症、代谢性酸中毒、高乳酸血症等。皮肤损害中大部分患者在头面部、颈部、躯干、臀部等部位皮肤红疹或红斑、溃烂或水疱、糠状或片状鳞屑，或皮肤干糙、脱皮等，少数仅在口周、眼周、肛周局部出现皮疹。HLCS 缺乏症患者不伴听力或视力障碍，不同于生物素酶缺乏症。

辅助检查

1. 血串联质谱酰基肉碱检测血 3-羟基异戊酰肉碱（3-hydroxyisovaleryl carnitine, C5-OH）增高，可伴有丙酰肉碱（propionyl carnitine, C3）或 C3 与乙酰肉碱

(acetylcarnitine, C2) 比值增高。

2.尿气相色谱质谱有机酸检测 3-甲基巴豆酰甘氨酸、3-羟基异戊酸、3-羟基丙酸、甲基枸橼酸、甲基巴豆酰甘氨酸可增高，可伴有乳酸、丙酮酸、3-羟基丁酸、乙酰乙酸、丙酰甘氨酸等代谢产物明显增高。

3.酶活性测定常规生化指标、串联质谱分析及尿气相色谱质谱分析难以区别 HLCS 缺乏症与生物素酶缺乏，由于目前国内尚未开展 HLCS 活性测定，故只有通过生物素酶活性测定进行鉴别，HLCS 缺乏症患者其生物素酶活性正常。

诊断

根据临床表现与实验室检查诊断为多种羧化酶缺乏症，然后进一步通过生物素酶活性测定，若生物素酶活性正常，则诊断为 HLCS 缺乏症。HLCS 基因分析从分子水平明确 HLCS 缺乏症的诊断，并为产前诊断提供依据。

鉴别诊断

1.生物素酶缺乏症患者临床表现及尿液有机酸谱、血液酰基肉碱谱与生物素酶缺乏症患者类似，目前可通过生物素酶活性测定及基因分析进行鉴别诊断。生物素酶缺乏者生物素酶活性明显降低，基因突变分析可明确诊断。

2.其他主要导致 C5-OH 增高的有机酸代谢病 3-羟基-3-甲基戊二酸尿症 (HMG)，3-甲基巴豆酰辅酶羧化酶 (MCC) 缺乏症等鉴别详见相关章节。

3.其他原因如与肠病性肢端皮炎、必需脂肪酸缺乏、皮肤黏膜淋巴结综合征等鉴别。

治疗

HLCS 缺乏症患者一经诊断，立即补充生物素 10~40mg/d，也有报道在新生儿期后发病者，给予小剂量生物素也有效，辅助左卡尼汀 100~300mg/(kg·d)。对于重症患者，如合并代谢性酸中毒或高氨血症，尚需限制蛋白质 0.5~1.0g/(kg·d)，补充大量葡萄糖供能，纠正酸中毒。多数患者生物素治疗数日至 2 周，临床症状可明显改善，生化指标正常化；治疗 1~2 周后皮疹、糜烂等明显好转或消失，尿异常代谢产物一般在治疗后 1~4 周下降至正常；但血 C5-OH 浓度下降较缓慢，多在治

疗后 3~6 个月后降至正常。然后少数患者生物素维持剂量 30~40mg/d 治疗后，血 C5-OH 浓度仍增高，但尿代谢产物正常，临床无症状。有文献报道部分患儿对一般药理剂量生物素治疗仅部分有效，需要的生物素治疗剂量较大，甚至高达 100~200mg/d，因此有些病例即使在大剂量生物素治疗后病情仍有进展，需终身治疗。

诊疗流程（图 44-1）

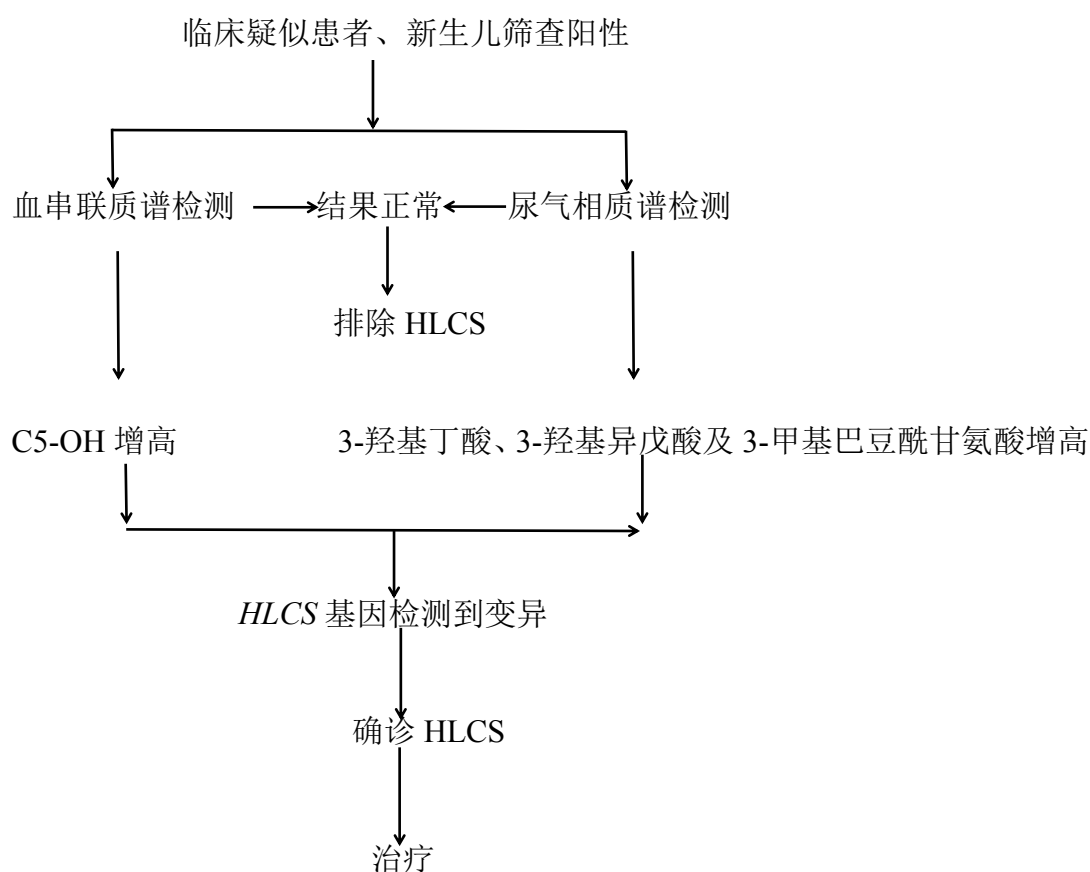


图44-1 全羧化酶合成酶缺乏症诊疗流程

参考文献

- [1] Morrone A, Malvagia S, Donati MA, et al. Clinical findings and biochemical and molecular analysis of four patients with holocarboxylase synthetase deficiency. Am J Med Genet, 2002,111(1):10-18.
- [2] Suzuki Y, Yang X, Aoki Y, et al. Mutations in the holocarboxylase synthetase gene HLCS.Hum Mutat,2005,26(4):285-290.
- [3] Van Hove JLK, Josefsberg S, Freehauf C, et al. Management of a patient

- with holocarboxylase synthetase deficiency. *Mol Genet Metab*, 2008, 95(4):201-205.
- [4] 王彤,叶军,韩连书,等. 12例多种羧化酶缺乏症的基因突变分析.中华医学遗传学杂志, 2009,26(5):504-510.
- [5] Bandaralage SP, Farnaghi S, Dulhunty JM, et al. Antenatal and postnatal radiologic diagnosis of holocarboxylase synthetase deficiency: a systematic review. *Pediatr Radiol*, 2016,46(3):357-364.

45.高同型半胱氨酸血症

概述

同型半胱氨酸是一种含硫氨基酸，为蛋氨酸代谢过程中的中间产物。由于各种原因导致同型半胱氨酸代谢受阻，体内同型半胱氨酸异常堆积，外周血中同型半胱氨酸升高，即为同型半胱氨酸血症（homocysteinemia）或高同型半胱氨酸血症。狭义的同型半胱氨酸血症（同型半胱氨酸尿症，homocystinuria）特指由于胱硫醚 β -合成酶（cystathionine β -synthase, CBS）缺乏，导致同型半胱氨酸在血和尿中异常增高，又称经典型同型半胱氨酸血症。

病因和流行病学

高同型半胱氨酸血症病因复杂，主要分为先天遗传型及后天获得型。后天获得型可由生活方式、饮食习惯、基础疾病（糖尿病、脑卒中、慢性肾脏病、肿瘤等）及药物等因素导致。先天遗传型主要由以下3种原因引起：CBS缺乏、钴胺素合成障碍及钴胺素合成障碍。其中CBS缺乏导致经典型同型半胱氨酸血症，属于常染色体隐性遗传性疾病，是位于染色体21q22.3编码CBS的基因缺陷所致。CBS缺乏将影响同型半胱氨酸的转硫途径，使其在转化为胱硫醚及半胱氨酸的过程中出现障碍，造成同型半胱氨酸在体内的异常堆积。

据统计，全球高同型半胱氨酸血症的发病率是5%~7%，其中经典型高同型半胱氨酸血症发病率在活产新生儿中为1/300 000~1/200 000。研究显示，我国高同型半胱氨酸血症的发病率是27.5%，远高于一些发达国家，在北部地区、沿海地区患病率更高。

临床表现

该患儿出生时多无异常，婴儿期临床表现并无特异性，仅表现为生长和发育迟缓。常于3岁有眼部症状和体征后得以诊断。

1.视力受损异位晶状体所致的近视和虹膜震颤等症状可在3岁后出现，晚期可合并散光、青光眼、葡萄肿、白内障、视网膜剥离及视神经萎缩。

2.智力障碍 较常见，主要表现为进展性智力障碍。维生素B6治疗敏感型

患者智力障碍较轻。

3.精神或行为障碍大约 50% 患儿可出现，20% 患儿合并惊厥。

4.骨骼受累类似马方综合征表现，或合并脊柱侧凸，漏斗胸，鸡胸，膝外翻及弓形足，X 线可见全身性骨质疏松。

5.血栓性疾病发生于各个年龄段，可累及各类血管，尤其是脑血管。高水平同型半胱氨酸血症可改变血管壁及增加血小板黏附性，出现视神经萎缩、瘫痪、肺心病及肾性高血压。

6.自发性气胸和急性胰腺炎较少见。

辅助检查

1.血液、尿液检查 可采用氨基酸分析、液相串联质谱仪、放射免疫、免疫荧光偏振、循环酶法等多种检测技术检测血液及尿液。典型表现为血中蛋氨酸、同型半胱氨酸升高，胱氨酸降低甚至测不出。此类化合物在尿液中不稳定，容易分解，故取样时应选择新鲜尿液进行检测。新生儿出生时可通过血、尿氨基酸检测筛查该病，但对于维生素 B₆ 治疗反应型的患儿通常不够敏感。

2.酶活性测定 产前可通过羊水穿刺获取羊膜腔细胞或绒毛检测是否存在酶的缺陷，出生后可通过肝组织活检进行。不同的突变类型酶活性可有不同。

3.基因分析 检测致病基因，有助于病因诊断、指导家系成员的遗传咨询及产前诊断。

诊断

生长发育迟缓及精神神经异常的患者，结合血蛋氨酸、同型半胱氨酸升高，血胱氨酸降低，尿同型半胱氨酸升高，CBS 酶活性降低及编码 CBS 的基因缺陷可以确诊经典型同型半胱氨酸血症。不能确诊病例应长期随访。

鉴别诊断

经典型同型半胱氨酸血症需与血同型半胱氨酸升高的其他疾病相鉴别，包括钴胺素代谢障碍所致同型半胱氨酸血症、叶酸代谢障碍导致的疾病（如亚甲基脱氢酶缺陷及亚甲基四氢叶酸还原酶缺陷），还有获得性的如维生素 B₁₂ 及叶酸缺

乏等:

1.年龄、性别 经典型同型半胱氨酸血症婴儿期表现多无特异性,发病主要在3岁以后。钴胺素代谢障碍所致同型半胱氨酸血症及叶酸代谢障碍引起的疾病起病较早,多于婴儿期发病。获得性维生素 B₁₂ 及叶酸缺乏发病年龄普遍较晚。上述疾病发病均无明显男女差异。

2.家族史 经典型同型半胱氨酸血症通常有家族史,家族史也见于遗传性的甲基丙二酸血症及叶酸代谢障碍性疾病,获得性的维生素 B₁₂ 及叶酸缺乏可因饮食习惯相同而出现发病人群聚集的现象。

3.临床表现 经典型同型半胱氨酸血症典型的临床表现包括智力低下、晶状体异位及骨骼改变。钴胺素代谢障碍所致同型半胱氨酸血症常见智力低下,可见肾动脉栓塞、溶血尿毒综合征、肺动脉高压以及视神经萎缩,无晶体异位及骨骼畸形。亚甲基脱氢酶缺陷及亚甲基四氢叶酸还原酶缺陷主要以神经系统表现为主,无骨骼及眼部病变。其中亚甲基四氢叶酸还原酶缺陷根据发病年龄可分为早发型和晚发型,两者临床表现差异性很大。早发型多于婴幼儿期起病,病情严重,可表现为发育迟缓、小头畸形、共济失调、运动异常、精神异常、癫痫发作、昏迷、呼吸暂停甚至死亡。晚发型可于儿童期甚至成人期发病,表现为精神障碍、癫痫、共济失调等,易出现脑血管意外。

4.实验室检查 上述疾病均有血同型半胱氨酸的升高。经典型同型半胱氨酸血症可有胱氨酸降低甚至测不出、蛋氨酸水平增高,钴胺素代谢障碍和亚甲基四氢叶酸还原酶缺陷所致同型半胱氨酸血症蛋氨酸水平降低;钴胺素代谢障碍所致同型半胱氨酸血症通常存在巨幼细胞性贫血。

5.基因检测 经典型同型半胱氨酸血症为编码 CBS 的基因缺陷所致,该基因定位于染色体 21q22.3,可有 140 余种突变类型。

钴胺素合成障碍目前已知存在 7 种缺陷,分别为 cblC、cblD (包括 cblD 变异 1 型)、cblE、cblG、cblF、cblJ 和 cblX。缺陷类型为 cblC、cblD (不包括变异 1 型和 2 型)、cblF、cblJ 和 cblX 的患者存在高同型半胱氨酸血症的同时可伴随甲基丙二酸血症 (methylmalonic acidemia)。cblC 型为位于染色体 1p34.1 编码的 *MMACHC* 基因缺陷, cblD 型为位于染色体 2q23.2 编码 *MMADHC* 基因缺陷, cblF 为位于染色体 6q13 编码 *LMBRD1* 基因缺陷, cblJ 为位于染色体 14q24.3 编

码 *ABCD4* 基因缺陷, *cblX* 为位于 X 染色体上 Xq28 的 *HCFC1* 基因缺陷。*cblE*、*cblG* 和 *cblD* 变异 1 型缺陷不伴甲基丙二酸血症, *cblE* 型为位于染色体 5p15.2~p15.3 编码的 *MTRR* 基因缺陷, *cblG* 型为位于染色体 1q43 的 *MTR* 基因缺陷, *cblD* 变异 1 型为位于染色体 2q23.2 的 *MMADHC* 基因缺陷。

亚甲基四氢叶酸还原酶缺乏则是位于染色体 1p36.3 的 *MTHFR* 基因缺陷导致。

6.酶学检测 经典型同型半胱氨酸血症为胱硫醚 β -合成酶缺陷,酶学检测可有不同程度酶活性的减低。

治疗

治疗目的在于降低血清中同型半胱氨酸水平,促进患儿的神经系统发育、延缓并发症的进展。

1.维生素 B₆ 治疗 根据患者对治疗的反应不同,可分为有反应型和无反应型。新生儿、婴幼儿维生素 B₆ 剂量为 50~250mg/d,儿童及成人维生素 B₆ 剂量为 50~500mg/d。对维生素 B₆ 治疗有反应型的患者,大剂量维生素 B₆ (200~1000mg/24h) 可明显改善病情,但应避免长期服用。治疗有效者可将维生素 B₆ 减至最小剂量长期维持。部分患儿可因叶酸缺乏而对治疗无反应,可加用叶酸口服 (1~5mg/d),并根据血维生素 B₁₂ 浓度给予维生素 B₁₂ 口服治疗,剂量为 1mg/d 至 1mg/周。对治疗无反应者,可予维生素 B₆ 50~100mg/d 维持。

2.饮食疗法 对大剂量维生素 B₆ 无反应患者,应严格限制蛋氨酸摄入并补充胱氨酸,同时咨询营养师保证患儿营养摄入。

3.甜菜碱 甜菜碱[三甲基甘氨酸,成人 6~9g/24h,儿童 150~250mg/(kg·d)] 通过将同型半胱氨酸再次甲基化成蛋氨酸,从而降低血清中同型半胱氨酸水平。这种治疗可以改善对维生素 B₆ 治疗无反应型患儿的临床表现 (预防血管事件),也可以用于对维生素 B₆ 治疗有反应型的患儿。但值得注意的是,由于甜菜碱在降低血同型半胱氨酸的同时会使血甲硫氨酸增高,曾有使用甜菜碱后血甲硫氨酸增高而引起脑水肿的个案报道。

诊疗流程（图 45-1、图 45-2）

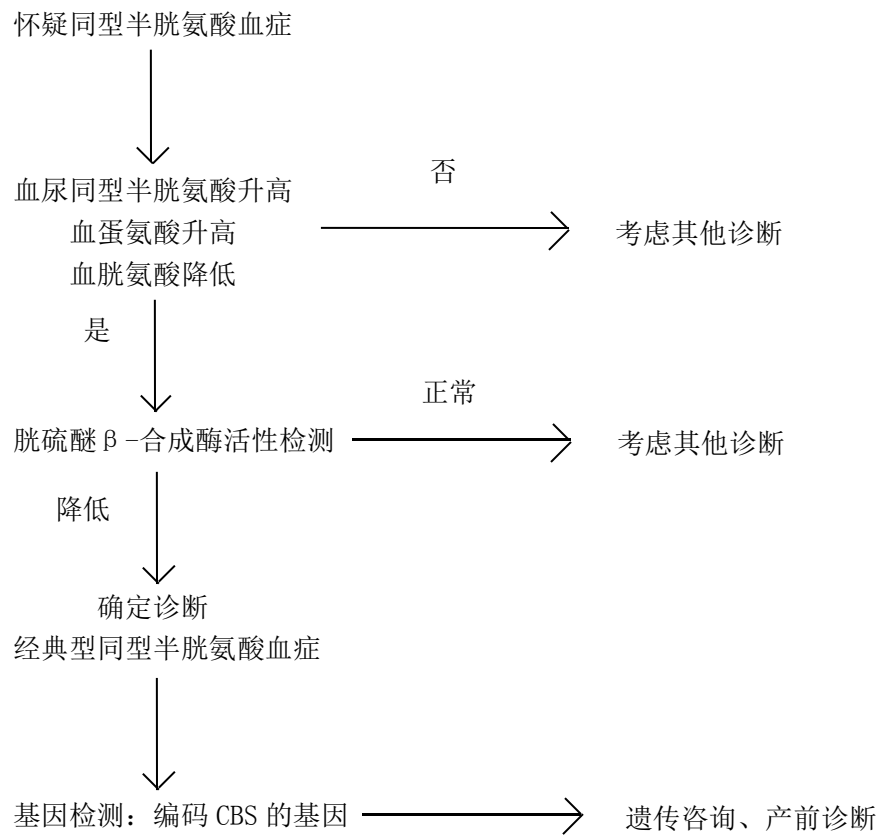


图 45-1 同型半胱氨酸血症诊疗流程

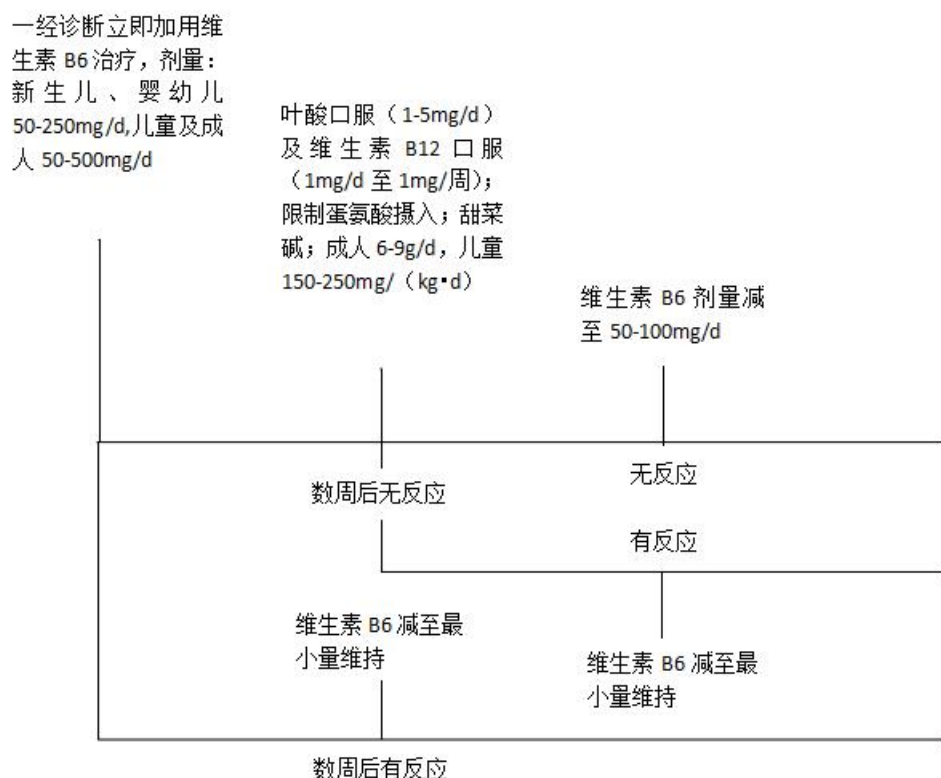


图 45-2 同型半胱氨酸血症治疗流程

参考文献

- [1]Kliegman RB, Stanton BF, St GemeIII JW, et al. Nelson textbook of pediatrics. Philadelphia:Elsevier,2016:644-646.
- [2] Schiff M, Blom HJ. Treatment of inherited homocystinurias.Neuropediatrics, 2012,43:295-304.
- [3] Kumar T, Sharma GS, Singh LR. Homocystinuria: therapeutic approach. Clinica Chimica Acta ,2016, 458:55-62.
- [4] Suri F, Narooienejad M, Safari I, et al. Diagnosis of cystathionine beta-synthase deficiency by genetic analysis.Journal of the Neurological Sciences, 2014, 347:305-309.
- [5]Yap S,Naughten ER, Wilcken B, et al. Vascular complications of severe hyperhomocysteinemia in patients with homocystinuria due to cystathionine beta-synthase deficiency: effects of homocysteine-lowering therapy. Seminars in Thrombosis & Hemostasis, 2000, 26(03):335-340.

46.纯合子家族性高胆固醇血症

概述

家族性高胆固醇血症（familial hypercholesterolemia, FH）是由低密度脂蛋白胆固醇（low-density lipoprotein cholesterol, LDL-C）分解代谢的关键基因之一发生突变所引起的一种遗传性疾病。纯合子家族性高胆固醇血症（homozygous familial hypercholesterolemia, HoFH）HoFH 是由于这些关键基因发生纯合突变或者复合性杂合突变所致，临床表现为 LDL-C 水平明显升高，胆固醇在皮肤、眼睛和肌腱等多处沉积和早发动脉粥样硬化性心血管疾病（ASCVD）的倾向。

病因和流行病学

目前已经发现 FH 患者通常具有以下 4 种之一基因的功能性突变:LDL 受体, 前蛋白转化酶枯草杆菌蛋白酶 9（PCSK9），载脂蛋白 B（APOB）和 LDL 受体衔接蛋白 1（LDLRAP1），其中 90% 为 LDL 受体基因的突变。HoFH 可以分为 3 种：①真正的纯合子，每个等位基因上均为相同突变，可见于父母为具有血缘关系的杂合子 FH 个体或者父母虽无血缘关系但所在区域内有相关基因突变的高患病率两种情况；②复合性杂合子，每个等位基因上的突变为同一基因的不同突变；③双杂合子，极为少见，每个等位基因上的突变来自不同基因，通常一个是 LDL 受体基因，另一个是其他 3 个基因中的一种。

HoFH 极为少见，估测发病率在 1/300 000~1/160 000，女性略多于男性。若不加以干预，HoFH 患者通常于 20 岁左右发生动脉粥样硬化性心血管疾病，30 岁左右死亡。

FH 遗传学：LDL 受体基因突变占 90%。目前已经发现的与 LDL 受体相关的基因突变超过了 1200 种。LDL 受体相关的基因突变可划分两组：LDL 受体表达缺失性突变和 LDL 受体功能缺陷型突变。载脂蛋白 B（APOB）基因突变相关 FH 约占 5%。该基因突变影响 LDL 与 LDL 受体的结合，导致 LDL 代谢障碍，从而血 LDL-C 水平升高。但一般来说，APOB 基因突变导致的 FH 血脂水平较 LDL 受体缺陷型低。枯草溶菌素转化酶 9（PCSK9）是一种多肽，参与 LDL 受体在肝细胞溶酶体的降解。PCSK9 基因突变，导致 PCSK9 对 LDL 受体亲和力

增强，增加 LDL 受体的降解，减少肝细胞膜表面 LDL 受体的数量，*PCSK9* 功能性突变与 FH 常染色体显性遗传发病相关。LDL 受体衔接蛋白 1 (*LDLRAP1*) 的失功能性突变可导致特殊的常染色体隐性遗传性高胆固醇血症。此蛋白基因失功能性突变后，虽然 LDL 受体可正常结合 LDL，但 LDL/LDL 受体复合物向细胞内转运障碍，不能有效清除循环中的 LDL。由于是隐性突变，亲代一般没有表型，患者的症状也较 LDL 受体缺陷型者轻。

不论内在的基因缺陷如何，HoFH 表型的严重性取决于残留 LDL 受体的活性。基于患者体外培养的成纤维细胞检查，临床诊断的 HoFH 患者传统上分为受体缺失型（LDL 受体的残留活性 <2%）或受体缺陷型（LDL 受体的残留活性 2%~25%）。受体缺失型患者较受体缺陷型具有更高的 LDL-C 水平以及更差的临床预后。对于携带 *APOB* 和 *PCSK9* 基因突变的患者，未曾对残留 LDL 受体的活性进行过系统评价。携带 *LDLRAP1* 基因突变的患者，成纤维细胞培养的 LDL 受体活性正常，虽然原因仍然不清，但是新的资料显示，这些突变基因的携带者可能出现较受体缺失型患者更轻的表型。其他导致 HoFH 表型异质性的可能原因包括：小部分效应基因的变异体（常见的单核苷酸多态性），基因与基因和基因与环境的相互作用以及非孟德尔式遗传和表观遗传的影响。新一代测序技术的广泛使用对识别这种变异以及其他致病基因至关重要，对预后和治疗具有重要的意义。

临床表现

HoFH 患者的主要表现有：出生后即发现 LDL-C 水平明显升高，胆固醇沉积在皮肤、眼睛以及肌腱形成黄色瘤和脂性角膜弓。由于机体暴露于高水平的 LDL-C 中，HoFH 患者多数会在 20 岁前就出现冠状动脉粥样硬化性心脏病并可能因此死亡。

需要详细询问患者的家族史，尤其是对 HoFH 患者。对于常染色体显性突变（*LDLR*、*PCSK9*、*APOB* 基因）的患者，父母必然均为杂合子并因此出现 LDL-C 水平升高（通常大于本国特定年龄和性别标准的 95 百分位数）以及早发动脉粥样硬化性心血管疾病强阳性家族史（第一代亲属中男性 <55 岁和女性 <60 岁发病）。而对于常染色体隐性遗传性高胆固醇血症（由于 *LDLRAP1* 基因突变）患

者，父母的 LDL-C 可能在正常范围，一个家系的延伸检查可能提示常染色体隐性遗传模式。

辅助检查

- 1.实验室检查 可以发现 LDL-C 明显升高。
- 2.颈动脉超声 可以发现颈动脉内膜增厚、斑块和狭窄，能够早期发现亚临床动脉粥样硬化。
- 3.超声心动图 需特别关注主动脉和主动脉瓣的受累情况，可以出现主动脉瓣增厚、狭窄和关闭不全，主动脉管壁增厚和管腔狭窄。
- 4.CT 冠状动脉成像 可以发现冠状动脉钙化和非钙化斑块、管腔狭窄。
- 5.心肌负荷显像 可以用于不能进行 CT 冠状动脉成像的患者，评价是否存在冠状动脉狭窄导致的心肌缺血。对于临床提示严重冠脉病变或者重度主动脉瓣狭窄的患者，不推荐进行负荷试验，以免发生猝死。
- 6.冠状动脉造影 是诊断冠状动脉受累的金标准。

诊断

依据基因标准和临床标准可以确诊 HoFH。虽然基因检查可以进一步明确 HoFH 的诊断，但是应认识到，即使进行详尽的基因检查，某些患者的检查结果仍然可能模棱两可，此时并不能排除其他家族性高胆固醇血症基因的存在。

HoFH 的诊断标准如下：

- 1.基因诊断标准 通过基因检测发现两个等位基因存在 *LDLR*、*APOB*、*PCSK9* 或者 *LDLRAP1* 基因位点的突变。

或者

- 2.临床诊断标准 在未治疗的情况下，LDL-C>500mg/dl (>13mmol/L) 或者治疗后 LDL-C>300mg/dl (>8mmol/L) 以及以下情况之一：10 岁之前出现皮肤或者肌腱黄色瘤；父母 LDL-C 水平升高，符合杂合子 FH 的标准。

诊断需要注意以下几个方面：

(1) 在较小的儿童中，未治疗时 LDL-C < 500mg/dl 并不能除外 HoFH。不要将 LDL-C 作为诊断 HoFH 的唯一指标。

(2) 注意鉴别 HoFH 与脑腱黄瘤病，后者也会出现肌腱黄色瘤和早发的动脉硬化及冠状动脉疾病，但是血 LDL-C 正常甚至偏低。

(3) 注意鉴别 HoFH 与谷甾醇血症：①谷甾醇血症患者血浆植物甾醇浓度多显著升高 30 倍以上；②饮食控制及胆汁酸螯合剂或依折麦布可以很好地控制谷甾醇血症患者的胆固醇水平；③有条件者可行基因诊断，谷甾醇血症患者多为 *ABCG5* 或 *ABCG8* 基因突变。

鉴别诊断

要与其他导致高胆固醇血症、黄色瘤以及早发冠心病的疾病进行鉴别。其他高胆固醇血症合并早发冠心病的疾病可以是多基因、家族性复合性高脂血症以及继发原因所致（如内分泌疾病、肾病综合征等）。黄色瘤多见于 FH，但是也可以见于谷甾醇血症和脑腱黄瘤病等疾病。

治疗

HoFH 患者的心血管并发症有：早发和快速进展的动脉粥样硬化，通常会影
响主动脉根部。对于年龄较小的儿童患者，因瓣膜胆固醇沉积，主动脉瓣狭窄及反流多为首发的心血管并发症。主动脉及其瓣膜的并发症在患者的血脂得到控制后依然会进展恶化，必须做好监测及诊疗工作。

1.HoFH 患者的管理目标 全面控制高胆固醇血症、早期预防动脉粥样硬化、定期监测，特别关注冠状动脉开口狭窄和主动脉瓣狭窄。欧洲纯合子家族性高胆固醇血症治疗指南建议，明确诊断时需要给予患者全面的心血管评估，随后每年对心脏和主动脉进行多普勒超声心动图评价。如果可行的话，每 5 年进行 1 次 CT 冠状动脉造影检查；若有临床指征可以增加检查频次，但也要考虑辐射暴露情况和临床疾病的严重程度。

2.HoFH 患者的治疗目标 成人 FH 患者的血 LDL-C 的治疗目标值分别为 < 1.8mmol/L（合并动脉粥样硬化性心血管病）和 < 2.6mmol/L（不合并动脉粥样硬

化性心血管病)；儿童 FH 患者的血 LDL-C 的治疗目标值为 $<3.5\text{mmol/L}$ 。若难以达到上述治疗目标值，建议至少将血清 LDL-C 水平较基线水平相对降低 50%。

3.治疗手段 包括健康生活方式、药物、脂蛋白血浆清除、肝移植和其他手术治疗。

(1) 健康生活方式：对于所有 HoFH 患者，应该推荐低饱和脂肪、低胆固醇、对心脏健康的饮食。积极控制吸烟、高血压和糖尿病等其他危险因素。

(2) 药物：研究显示，他汀类药物是目前 HoFH 的主要治疗方法，但是即使使用最大剂量的他汀，血浆 LDL-C 水平也只能达到中等程度的下降，多数患者的 LDL-C 仅降低 10%~25%。加用胆固醇吸收抑制剂依折麦布可以使 LDL-C 进一步降低 10%~15%。他汀与其他降低胆固醇药物的联合使用可进一步降低 LDL-C 水平，包括胆汁酸螯合剂、烟酸、贝特类和普罗布考，但是较多的副作用限制了这些药物的使用。PCSK9 的单克隆抗体可以在他汀基础上使血 LDL-C 进一步降低 50%~70%，并呈剂量依赖性，从而降低 FH 患者的全因死亡率和心血管病死率。目前，已有 2 种 PCSK9 的单克隆抗体在美国和欧洲被批准用于 HoFH 患者，分别为阿利库单抗 (alirocumab) 和依伏库单抗 (evolocumab)。洛美他派 (lomitapide) 和米泊美生钠 (mipomersen) 最近被美国食品药品监督管理局批准，分别用于 ≥ 18 岁和 ≥ 12 岁的 HoFH 患者的辅助治疗。洛美他派是微粒体甘油三酯转运蛋白的口服抑制剂，通过减少极低密度脂蛋白的合成可降低血 LDL-C 水平约 50%。米泊美生是一种针对 ApoB mRNA 的第二代反义寡核苷酸，可减少 ApoB 的合成，降低血 LDL-C 的水平，无论单用还是与他汀类联合使用均可使血 LDL-C 降低达 25%~37%。

(3) 脂蛋白血浆置换：也被称作 LDL-C 血浆清除。若药物联合治疗的效果欠佳，可考虑进行血浆清除。该治疗主要用于 HoFH 患者；对于伴有冠心病的高危杂合子 FH 患者或对他汀类药物不耐受或药物治疗下血 LDL-C 水平仍较高的杂合子 FH 患者也可以采用。该项治疗可将治疗前的 LDL-C 水平降低 55%~70%，每周 1 次的清除治疗可获得接近正常水平的 LDL-C 水平。虽然缺乏随机研究的结果，但临床证据显示，长期进行脂蛋白血浆置换治疗有助于使斑块消退和(或)稳定以及改善预后。目前已有的证据强烈提示血浆置换启动越早，患者的预后越好。

（4）肝脏移植和外科手术：肝脏是清除血胆固醇的主要器官，通过肝移植可以纠正肝细胞上 LDLR、PCSK9、APOB 等基因的分子缺陷。虽然肝脏移植可以降低 LDL-C 水平，但由于移植后的并发症和病死率高以及供体匮乏等因素，使其难以作为 FH 的主要治疗手段。部分回肠旁路曾是 FH 的治疗方法之一，但目前已不建议使用。

总之，HoFH 的现代治疗应该包括强化生活方式干预，同时使用最大剂量的他汀类药物，常联合使用依折麦布和其他调脂治疗以及辅助性脂蛋白血浆置换治疗。尽管采用多重联合治疗策略，多数 HoFH 患者的血 LDL-C 水平仍不能达到推荐的治疗目标，仍处于发生心血管疾病的高危状态。对于 HoFH 患者，可以考虑使用洛美他派、米泊美生钠以及 PCSK9 单克隆抗体，在现代标准治疗的基础上进一步降低其血 LDL-C 水平。

诊疗流程（图 46-1）

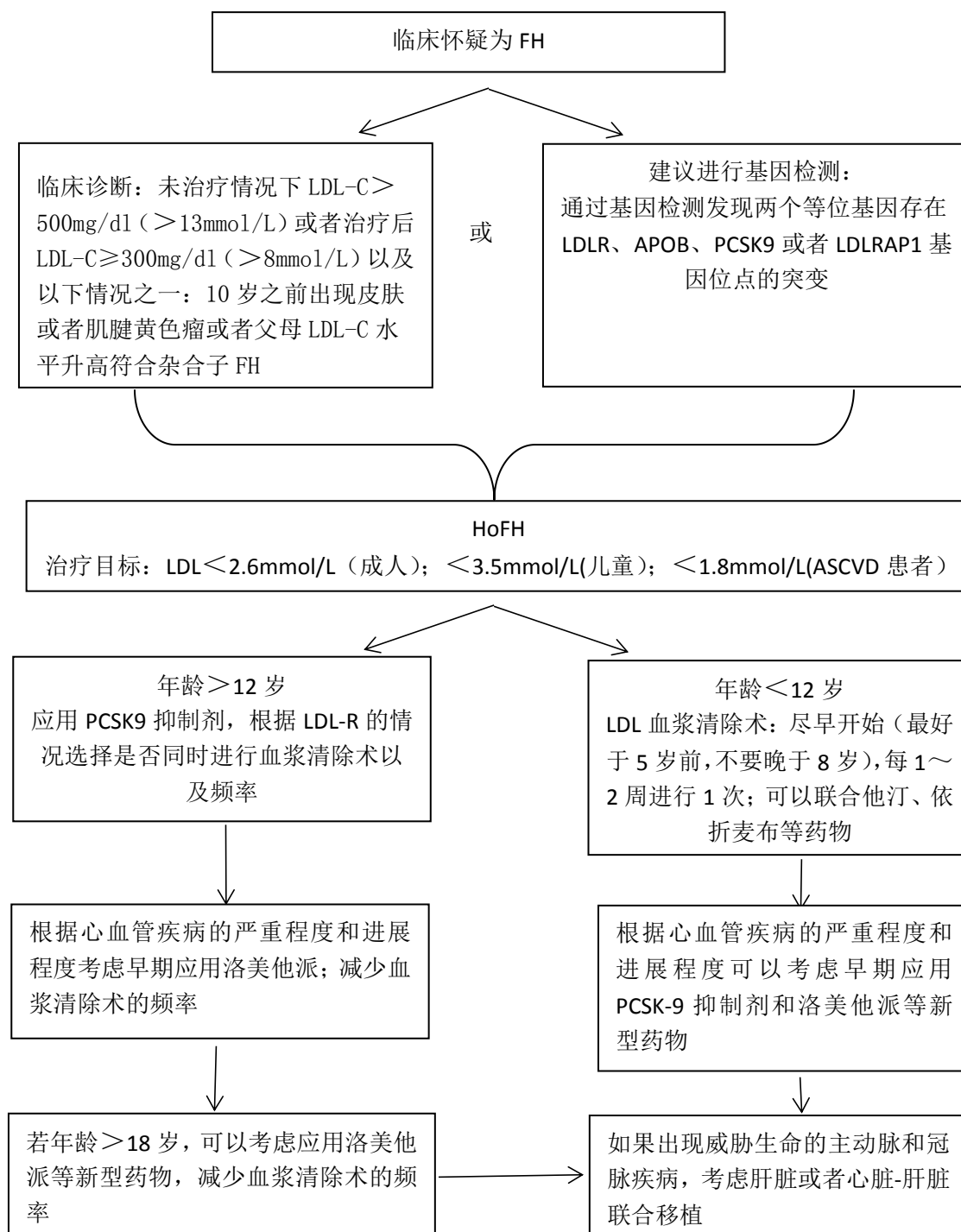


图 46-1 纯合子家族性高胆固醇血症诊疗流程

参考文献

- [1] Santos RD. Defining severe familial hypercholesterolaemia and the implications for clinical management: a consensus statement from the International Atherosclerosis Society Severe Familial Hypercholesterolemia Panel. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2016,4(10):850-861.
- [2] Cuchel M, Bruckert E, Ginsberg HN, et al. Homozygous familial hypercholesterolaemia: new insights and guidance for clinicians to improve detection and clinical management. A position paper from the Consensus Panel on Familial Hypercholesterolaemia of the European Atherosclerosis Society. *Eur Heart J*, 2014, 35(32):2146-2157.
- [3] Raal FJ, Pilcher GJ, Panz VR, et al. Reduction in mortality in subjects with homozygous familial hypercholesterolemia associated with advances in lipid-lowering therapy. *Circulation*, 2011,124(20): 2202-2207.

47.亨廷顿病

概述

亨廷顿舞蹈病（Huntington's disease, HD）又称亨廷顿病，是一种隐匿起病，以舞蹈样不自主运动、精神障碍和痴呆为特征的遗传性神经系统变性病，为常染色体显性遗传。其致病是由位于 4 号染色体短臂的亨廷顿基因 *IT15*（interesting transcript 15）上的 CAG 三核苷酸异常扩增突变所致。

病因和流行病学

HD 是常染色体显性遗传病，*IT15* 基因（也称为 *HD* 基因或 *HHT* 基因）的表达产物为大小约 3144 个氨基酸的多肽亨廷顿（HTT）蛋白。突变的亨廷顿蛋白含有扩增的谷氨酰胺残基链，病理改变主要局限于中枢神经系统，以尾状核和壳核（新纹状体）萎缩最为突出。虽然目前认为 HD 的发病与突变 HTT 蛋白的毒性相关，但该病具体的病理生理学机制尚未明确。

全世界 HD 的患病率约为 2.7/100 000，发病率约为每年 0.38/100 000。欧洲、北美、澳大利亚的患病率约为 5.7/100 000，亚洲的患病率约为 0.4/100 000。

临床表现

HD 的临床特征表现为运动障碍、精神症状和认知障碍三联征，通常隐匿起病，缓慢进展。发病年龄从儿童期至 79 岁不等，最常见于 30~50 岁，20 岁前诊断为此病的患者被称为青年型 HD 或 Westphal 变异型 HD，但其所占比例不足全部 HD 的 10%。

HD 运动障碍的早期表现为舞蹈症，即累及面部、躯干和肢体的快速，不自主，无节律运动；早期异常动作轻微，患者可能难以意识到舞蹈症状的存在，或将舞蹈样动作整合到随意运动中，使得正常动作的控制出现困难或偏差；随着疾病的进展，舞蹈症的范围和程度常逐渐加重，甚至影响膈肌、咽和喉部肌肉，从而产生构音障碍、吞咽困难和不自主发声；疾病晚期舞蹈症常消失，代之以僵直、

少动为主的帕金森症样表现，可伴有局灶性肌张力障碍；最后常导致卧床。运动保持困难也是该病常见表现，即不能保持某些简单的自主动作，如保持伸舌动作困难等。

精神障碍可先于舞蹈症出现，常见症状包括情绪低落、抑郁、易激惹、淡漠和焦虑，也可出现偏执、妄想和幻觉；少见症状包括强迫行为和精神病表现，以上症状多呈进行性加重。

认知障碍最主要的特征是执行功能障碍，表现为做决定、执行多重任务和转换认知目标的能力下降。患者通常对其认知缺陷缺乏自知力。记忆减退或丧失多出现在病程晚期，随疾病进展，最终可发展为痴呆。

除以上三联征外，眼球运动异常也是亨廷顿病的一个突出表现。早期表现为眼球扫视速度减慢，但眼球追随运动保留；晚期则眼球追随运动、自主扫视和再固定全部受损。此外，体重减轻和恶病质也是亨廷顿病的常见特征，患者的不自主运动大量消耗能量可使体重明显下降，而通常无食欲减退。睡眠和（或）性功能障碍也比较常见。

青年型 HD 表现为 20 岁前起病，临床表现可没有舞蹈症或仅有轻微舞蹈症，多有肌阵挛、癫痫发作、共济失调、认知和行为问题以及帕金森综合征等表现，认知障碍出现早且严重，病程进展更快。

运动和认知功能的逐渐恶化会导致显著的并发症，如咽喉部肌肉受累导致吞咽困难，运动障碍、活动减少甚至卧床可导致吸入性肺炎和其他感染、褥疮等。

辅助检查

1. 基因检测 *HHT* 基因检测是最重要的辅助检查，致病基因 *HTT* 的 CAG 重复拷贝数的阈值为 36：小于 36 不致病，36~39 不完全外显；大于 39 则完全外显。基因检测敏感性 98.8%，特异性 100%。*HTT* 基因中 CAG 重复拷贝数是发病年龄的主要决定因素，重复拷贝数越高，发病年龄越早。*HTT* 基因也可作为有风险的家族成员的症状前检测，携带致病性 *HTT* 基因的患者可行产前检查。

2. 影像学 早期 HD 的头影像多正常，中晚期 HD 患者头 MRI/CT 出现基底节萎缩，尾状核头萎缩最为显著；PET 和 SPECT 也可显示尾状核代谢减低。

3.其他 抗核抗体谱、抗磷脂抗体、ASO、血涂片、甲状腺功能及甲状腺抗体等检查常用于鉴别诊断，排除其他病因。

诊断

亨廷顿病基于典型的临床三联征（舞蹈症、精神障碍、痴呆），结合家族史可初步诊断，基因检测 *HTT* 基因上有致病性三核苷酸 CAG 重复扩增可确诊，CAG 重复拷贝数的阈值为 36：小于 36 不致病，36~39 不完全外显，大于 39 则完全外显。表现为常染色体显性遗传方式的家族史是诊断的关键因素。

鉴别诊断

HD 的鉴别诊断包括遗传性和获得性病因的相关疾病。

1.遗传性病因的疾病 包括一组与 HD 表型相似的遗传异质性疾病，有时单靠临床表现鉴别比较困难，需进一步依赖基因筛查。这组疾病包括：

（1）*C9ORF72* 基因（GGGGCC）六核苷酸重复扩增所致的神经系统变性病：*C9ORF72* 基因中（GGGGCC）六核苷酸重复扩增突变是家族性额颞叶痴呆（frontotemporal dementia, FTD）和家族性肌萎缩侧索硬化症（amyotrophic lateral sclerosis, ALS）的最常见原因，并且也已见于散发性 FTD、ALS 和帕金森综合征的病例中。*C9ORF72* 基因目前被认为是为 HD 拟表型综合征最常见的遗传原因。

（2）齿状核红核苍白球路易体萎缩症（dentatorubral pallidoluysian atrophy, DRPLA）：是一种罕见的常染色体显性遗传疾病。通常见于日本患者，表现为舞蹈症、共济失调和痴呆。

（3）神经棘红细胞增多症：是一种常染色体隐性遗传病。临床表现包括舞蹈症、癫痫、精神症状、认知障碍等，与亨廷顿病相似，其中口-颊-舌肌张力障碍性运动和唇舌咬伤有重要的鉴别诊断价值，外周血涂片中可见棘红细胞。

（4）亨廷顿病样综合征 2（Huntington disease-like syndrome 2, HDL2）：是由染色体 16q24.3 上亲联蛋白-3 基因（*junctionophilin-3 gene, JPH3*）中（CAG/CTG）三核苷酸重复扩增导致的一种与 HD 相似的罕见疾病。据报道，该病主要见于有非洲血统的患者，部分 HDL2 病例存在棘红细胞增多症。

(5) 泛酸激酶相关性神经变性疾病：是一种存在脑部铁沉积的神经变性病。在儿童中通常表现为肌张力障碍和基底节铁沉积。它是由编码泛酸激酶 2 基因的突变引起的一种常染色体隐性遗传病。

(6) 脊髓小脑性共济失调 (spinocerebellar ataxia, SCA) 17 型、家族性肮蛋白病以及 Friedreich 共济失调等也可表现为类 HD 样的表型。

2. 获得性病因的疾病 包括药物及毒物中毒、迟发性运动障碍、小舞蹈病、克雅病 (CJD)、自身免疫性脑炎等，鉴别诊断主要依据临床特点、疾病起病及演变过程、药物毒物接触史、影像、血和脑脊液抗体检查等。

治疗

目前 HD 的治疗限于对症及支持治疗，尚无特异性治疗方法或对因治疗。

1. 综合治疗

(1) 运动障碍的治疗：首先需防护舞蹈症导致的外伤，评估舞蹈症对 HD 患者日常生活能力的影响，以确定药物治疗利弊以及是否启动药物治疗。

1) 药物治疗：典型和非典型抗精神病药以及多巴胺耗竭剂 (丁苯那嗪)。初始药物治疗建议采用丁苯那嗪，该药可能触发抑郁或使其恶化，必须权衡自杀风险与舞蹈症治疗的必要性。舞蹈症和精神病症状共存或丁苯那嗪无效者，可使用非典型抗精神病药作为初始治疗，包括奥氮平、利培酮或阿立哌唑，喹硫平通常无效。非典型抗精神病药无效者，可试用典型抗精神病药如氟哌啶醇、氟奋乃静等。丁苯那嗪联用一种抗精神病药可能对顽固的重度舞蹈症有效。其他可能的替代治疗包括金刚烷胺、左乙拉西坦和托吡酯。HD 的僵直和运动迟缓一般不需治疗，如需要，可选用苯二氮卓类及治疗帕金森病的药物如金刚烷胺和多巴丝肼等。

2) 非药物治疗：包括康复治疗，生活辅助设备如软垫、躺椅和床垫等，减少外伤风险。

(2) 精神障碍的治疗：精神行为异常若不伴舞蹈症，初始治疗建议采用喹硫平，奥氮平或利培酮可作为替代选择，但对伴重度舞蹈症的精神症状则可作为首选。抑郁通常使用三环类抗抑郁药或选择性 5-羟色胺再摄取抑制剂。

(3) 认知障碍的治疗：目前尚无针对 HD 相关痴呆的有效疗法。

2.并发症治疗 严重的吞咽障碍及体重减轻常需胃管鼻饲或经皮胃造瘘手术治疗。运动障碍致活动减少甚至卧床可导致吸入性肺炎、其他感染及褥疮等，需相应的抗感染治疗和护理支持。

3.其他治疗 饮食及物理支持治疗，对家庭护理要求较高。HD 患者代谢需求高，常需要高热量饮食。应由物理治疗师对步态和平衡问题进行评估，选择助行器，以防跌倒；由于跌倒在疾病后期很常见，推荐采用髋关节保护器以降低髋部骨折风险。同时进行患者教育，解决患者和家属的心理及社会需求。

诊治流程（图 47-1）

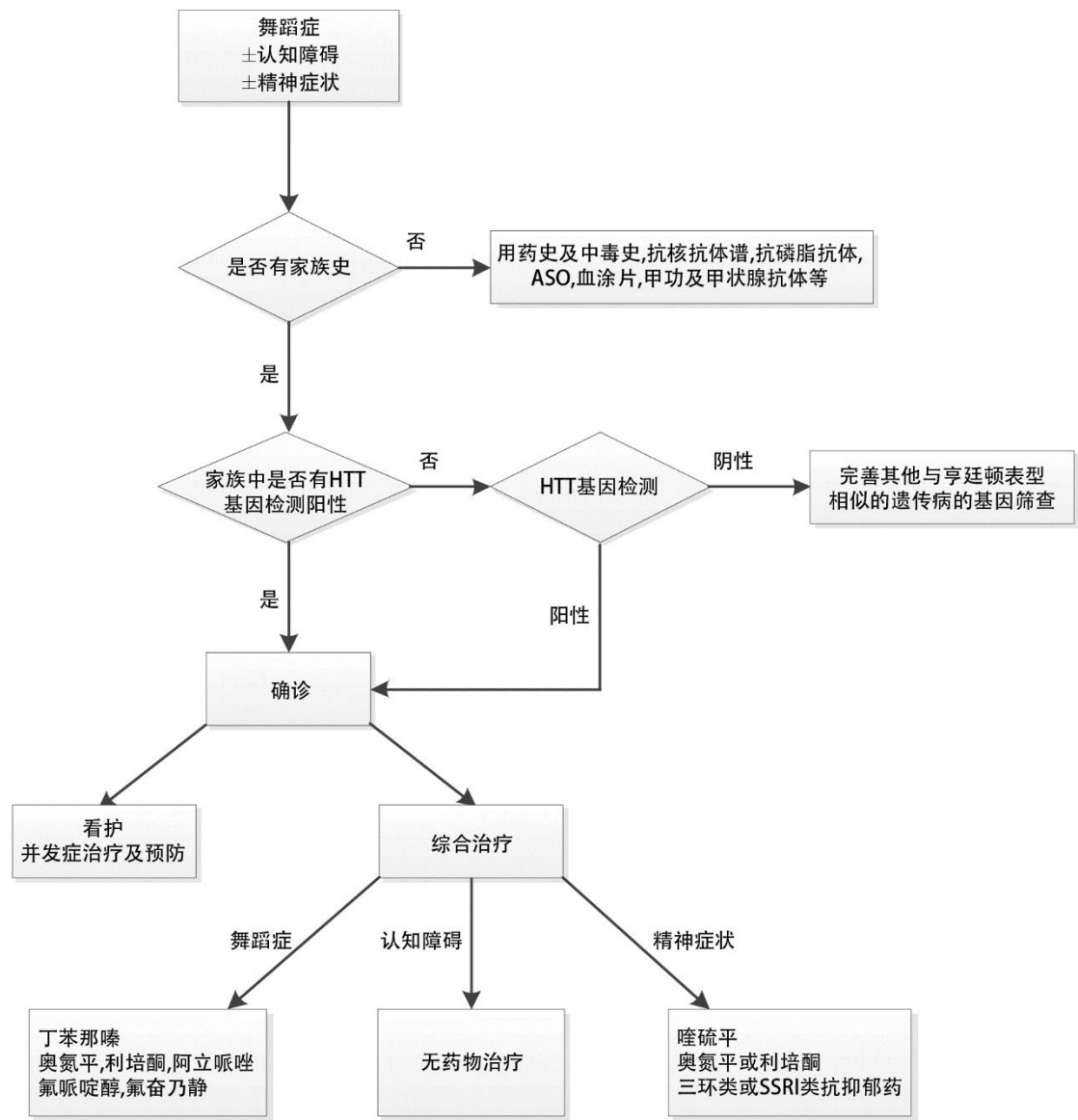


图 47-1 亨廷顿病诊疗流程图

参考文献

[1]Pringsheim T, Wiltshire K, Day L, et al. The incidence and prevalence of Huntington's disease: a systematic review and meta-analysis. Mov Disord, 2012, 27:1083-1091.

- [2] Kremer B, Goldberg P, Andrew SE, et al. A worldwide study of the Huntington's disease mutation. The sensitivity and specificity of measuring CAG repeats. *N Engl J Med*, 1994, 330:1401-1406.
- [3] Wild EJ, Tabrizi SJ. Huntington's disease phenocopy syndromes. *Curr Opin Neurol*, 2007, 20(6): 681-687.
- [4] Jankovic J, Roos RA. Chorea associated with Huntington's disease: to treat or not to treat. *Mov Disord*, 2014, 29(11): 1414-1418.
- [5] Armstrong MJ, Miyasaki JM, American Academy of Neurology. Evidence-based guideline: pharmacologic treatment of chorea in Huntington disease: report of the guideline development subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*, 2012, 79 (6): 597-603.

48.HHH 综合征（高鸟氨酸血症-高氨血症-同型瓜氨酸尿症）

概述

高鸟氨酸血症-高氨血症-同型瓜氨酸尿症

（Hyperornithinaemia-hyperammonaemia-homocitrullinuria Syndrome, HHHS）是由位于 13q14 染色体上编码线粒体鸟氨酸转运蛋白的 *SLC25A15* 基因突变引起的一种常染色体隐性遗传病。因鸟氨酸转移蛋白 1（ornithine transporter 1, ORNT1）缺乏，导致尿素循环功能障碍。HHHS 是一种具有高度临床变异性的异质性疾病，轻型临床表现为学习困难和轻微神经系统受累症状，重型表现为昏迷、嗜睡、肝脏体征和癫痫发作。新生儿期发病的患者具有严重的临床表现，除此之外，没有证据表明发病年龄与疾病严重程度之间存在直接关系。

病因和流行病学

鸟氨酸是一种碱性氨基酸，参与尿素循环并发挥重要作用。ORNT1 蛋白位于线粒体膜上，可将鸟氨酸从细胞质转运到线粒体内参与尿素循环。编码 ORNT1 的 *SLC25A15* 基因发生突变使其功能发生缺陷，引起以下生化反应：①线粒体内鸟氨酸含量下降，血中鸟氨酸含量升高；②鸟氨酸不能与氨甲酰磷酸充分反应，引起氨甲酰磷酸堆积；③累积的氨甲酰磷酸通过旁路代谢生成乳清酸，也可以与赖氨酸结合生成同型瓜氨酸，引起同型瓜氨酸增多；④尿素循环受阻后导致游离氨蓄积，形成高氨血症，引发相应的临床表现。HHHS 的发病率极低，全世界至今仅报道了 100 多例患者，男女比例为 2:1。欧美 HHHS 发病率约为 1/350 000，目前国内缺乏相应的流行病学资料，但有病例报道。

临床表现

HHHS 临床症状、体征主要由高氨血症及高鸟氨酸血症和高同型瓜氨酸尿症引起，以神经系统症状为主，受 ORNT1 缺陷程度影响，临床表现严重程度亦不同。发病年龄可以从新生儿期到成年期（晚发型），并且具有广泛的表型谱。

1. 新生儿期 约 12% 的患者在新生儿期发病。出生后的 24~48 小时内无明显症状，随后出现与高氨血症相关的症状[包括嗜睡、困倦、拒食、呕吐，伴呼

吸性碱中毒和（或）癫痫发作]。与新生儿发病的其他尿素循环障碍疾病难以区分。

2.晚发型 该型患者占 88%，其中 40%发生在 3 岁前，29%在儿童期，19%在成人期。主要表现为：①慢性神经认知缺陷，包括发育迟缓、共济失调、痉挛、学习障碍、认知缺陷和（或）无法解释的癫痫发作；②由多种因素（如感染，禁食或损伤）诱发的继发于高氨血症危象的急性脑病；③慢性肝功能障碍，肝转氨酶不明原因升高伴有或不伴有轻度凝血功能障碍，伴或不伴轻度高氨血症和蛋白质不耐受。

辅助检查

1.血氨测定 空腹及餐后血氨浓度轻至中度升高。国外文献报道新生儿期血氨浓度波动于 100~700 $\mu\text{mol/L}$ ，儿童期波动在 43~532 $\mu\text{mol/L}$ ，青春期末至成人血氨浓度波动在 40~306 $\mu\text{mol/L}$ 。

2.血浆氨基酸分析 鸟氨酸血浆浓度升高，可达 200~1100 $\mu\text{mol/L}$ （参考范围 30~110 $\mu\text{mol/L}$ ）。虽然蛋白质限制饮食中鸟氨酸的血浆浓度显著降低，但它很少降至正常水平。

3.尿氨基酸分析 尿中同型瓜氨酸浓度明显升高，此为 HHHS 特征性生化改变；部分新生儿期发病者及蛋白质摄入受限者，同型瓜氨酸仅表现为轻度升高。

4.尿有机酸分析 尿中乳酸浓度升高，伴 Krebs 循环组分（琥珀酸、柠檬酸、富马酸和 α -酮戊二酸）及乳酸等有机酸排泄增加。

5.血浆谷氨酰胺浓度测定 在高氨血症期间，预期血浆谷氨酰胺浓度显著升高。但随着血浆氨浓度恢复正常，血浆谷氨酰胺浓度可能保持轻度升高（正常值上限的 1.5~2 倍）。

6.皮肤成纤维细胞 ORNT1 活性测定 活性为正常对照的 20%~25%。

7.基因检测 *SLC25A15* 基因突变检测可发现纯合突变或复杂性杂合突变。

诊断

根据该病在相应年龄阶段出现的症状、体征，结合实验室检查结果，依靠阵发性或餐后高氨血症、持续性高鸟氨酸血症和同型瓜氨酸尿排泄的代谢三联体可

诊断。肝脏或皮肤成纤维细胞内 ORNT1 活性水平检测以及 *SLC25A15* 基因分子检测是本病最终诊断的金标准。

对于疑似患者，采用基因测序技术确定 *SLC25A15* 基因是否有致病性突变，99% 患者可找到致病性突变。对于高度疑似仅仅找到 1 个致病突变的患者，则可以采用定量 PCR、MLPA 或者染色体芯片技术（array-CGH 或 SNP array）检测是否存在基因缺失。

新生儿筛查：在美国部分地区的新生儿筛查中已开展对 HHHS 的检测，通过应用串联质谱法（MS/MS）测定血鸟氨酸浓度，鸟氨酸浓度明显升高提示可能存在 HHHS，进一步行基因检测等可早期诊断与治疗。国外文献报道部分 *SLC25A15* 基因突变携带者或复合杂合突变患者，在新生儿筛查时测得鸟氨酸正常，血浆鸟氨酸水平升高可出现在出生后若干天，故标准串联质谱（MS/MS）的新生儿筛查方法存在局限性。

遗传咨询与产前诊断：HHHS 为常染色体隐性遗传。通常情况下，先证者双亲均为不发病的突变携带者，先证者的同胞发病的概率为 25%，无症状的突变携带者的概率为 50%，正常个体的概率为 25%。先证者家庭成员通过基因检测，确定杂合子携带者，进行遗传咨询；如果先证者的父母再次妊娠，可取羊水或绒毛膜标本提取 DNA 完成胎儿的基因检测。

鉴别诊断

1. 与引起高氨血症的其他疾病相鉴别 包括赖氨酸尿性蛋白耐受不良、有机酸尿症、脂肪酸代谢障碍和可引起尿素循环障碍的遗传代谢性疾病等。引起尿素循环障碍的疾病通常表现为代谢性碱中毒和血氨升高，通过血浆氨基酸分析、尿氨基酸分析、尿有机酸分析和尿液乳清酸测定可鉴别该疾病。

2. 与引起高鸟氨酸血症的其他疾病鉴别 鸟氨酸氨基转移酶（ornithine amino transferase, OAT）缺乏症是引起血浆鸟氨酸浓度慢性升高的唯一其他病症。该病主要累及眼睛，表现为夜盲、白内障和视网膜脉络膜萎缩等，但无神经系统病变、血氨和血谷氨酰胺处于正常水平，尿同型瓜氨酸和乳清酸阴性。

3. 与引起同型瓜氨酸尿症的其他疾病鉴别 如赖氨酸尿性蛋白耐受不良（lysineric protein intolerance, LPI）和精氨酸酶缺乏症等。LPI 患者的生化特点

为尿持续排泄同型瓜氨酸、赖氨酸、鸟氨酸和精氨酸，血浆鸟氨酸、赖氨酸和精氨酸浓度降低，并可伴有高氨血症。精氨酸酶缺乏症的患儿血浆精氨酸浓度增加，尿液中同型半胱氨酸及精氨酸阳性。

4.与神经系统疾病鉴别 如脑瘫和早发性遗传性痉挛性截瘫（HSP）等。但该类疾病一般表现为神经功能障碍，如 HSP 主要症状为下肢无力和痉挛，而无血生化改变，有助于鉴别。

治疗

对于 HHHS 患者的急性治疗和长期管理需要由包括代谢学专家在内的医疗团队进行综合管理。

1.急性高氨血症的处理 血浆氨浓度 $\geq 100\sim 125\mu\text{mol/L}$ 应立即进行处理。①停止蛋白质摄入。②静脉注射含有电解质的 10%葡萄糖溶液，每 2 小时监测血氨、血糖、血电解质、二氧化碳浓度和神经系统症状及体征。③输注精氨酸、苯甲酸钠、苯乙酸钠，不同年龄组初始输液剂量如表 48-1。④口服广谱抗生素治疗或抗生素灌肠，以抑制肠道细菌产生氨。⑤上述治疗未能降低血氨时，应立即进行腹膜透析或血液透析。在血液净化治疗期间应继续输注精氨酸，苯甲酸盐和苯乙酸盐。

表 48-1 精氨酸、苯甲酸钠、苯乙酸钠初始输液剂量

输液	婴儿和儿童	青少年和成年人
10% 盐酸精氨酸	210mg/ (kg · d)	4.0g/m ²
苯甲酸钠	250mg/ (kg · d)	5.5g/m ²
苯乙酸钠	250mg/ (kg · d)	5.5g/m ²

2.饮食控制 ①限制蛋白质摄入，能量供给以糖类和脂肪为主，但也注意适当补充其他必需氨基酸摄入。可补充瓜氨酸或精氨酸，因为两者都是尿素循环底物，可促进氮产物排出。②促进氨旁路代谢：可采用氮清除剂（苯乙酸钠和苯甲酸钠），使得内源性氨以马尿酸和苯乙酰谷氨酰胺的形式从尿中排出，从而促进氨排泄。

诊疗流程（图 48-1）

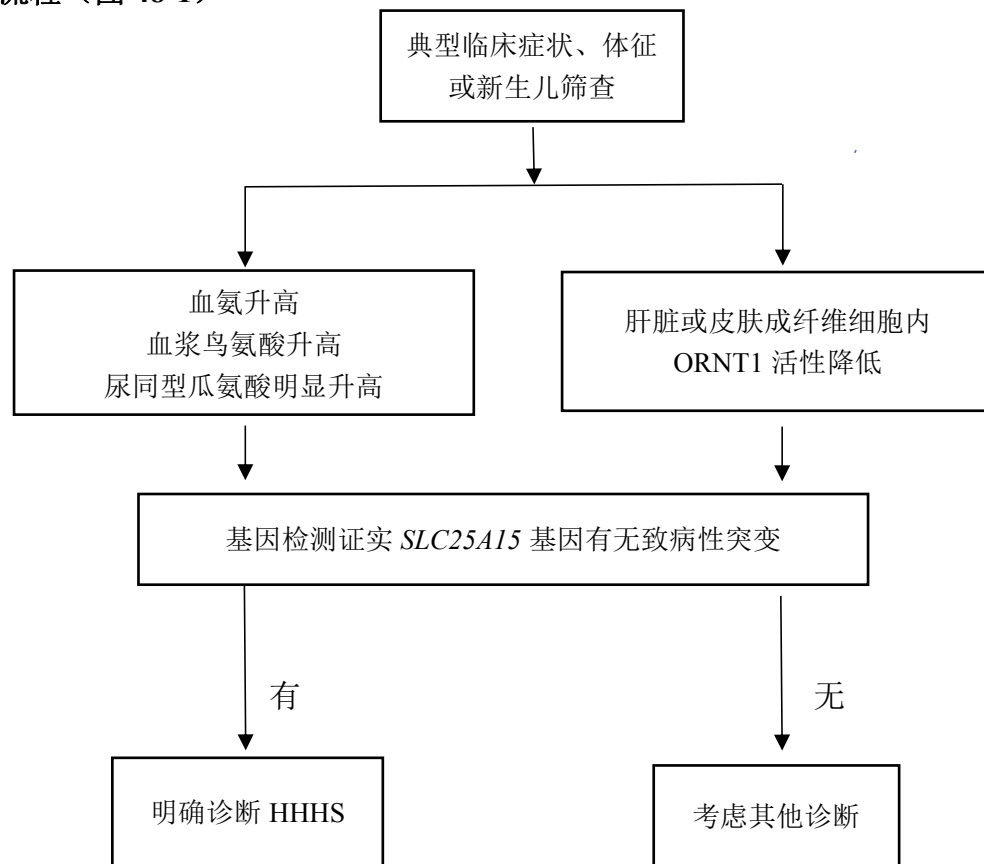


图 48-1 HHH 综合征诊疗流程

参考文献

- [1]Camacho J, Rioseco-Camacho N. Hyperornithinemia- Hyperammonemia –Homocitrullinuria Syndrome.GeneReviews®.May 31,2012
- [2] 顾学范. 临床遗传代谢. 北京:人民卫生出版社,2015: 97-100.

49.高苯丙氨酸血症

概述

高苯丙氨酸血症(hyperphenylalaninemia, HPA)是由于苯丙氨酸羟化酶(phenylalanine hydroxylase, PAH)缺乏或其辅酶四氢生物喋呤(tetrahydrobiopterin, BH4)缺乏,导致血苯丙氨酸(phenylalanine, Phe)增高的一组最常见的氨基酸代谢病。血Phe浓度 $>120\mu\text{mol/L}$ ($>2\text{mg/dl}$)及血Phe与酪氨酸(tyrosine, Tyr)比值(Phe/Tyr) >2.0 统称为HPA。

病因和流行病学

HPA的病因分为PAH缺乏症(又称苯丙酮尿症PKU)和BH4缺乏症(BH4D)两大类,均为常染色体隐性遗传病。

PAH缺乏症是由于PAH基因发生致病变异,导致PAH活性下降,Phe不能转换为Tyr,使得Tyr及正常代谢产物合成减少,血Phe浓度增高,最终影响中枢神经系统发育。四氢生物喋呤(BH4)是三个芳香族氨基酸苯丙氨酸、酪氨酸和色氨酸羟化酶的辅酶。BH4代谢途径中任何一种酶的缺陷均可导致BH4D,不仅阻碍Phe代谢,还会影响脑内神经递质的合成,患者出现严重的神经系统损害。

各个国家与地区HPA的发病率不同。我国1985—2011年3500万新生儿筛查资料显示,发病率为1:10 397。2000—2007年我国新生儿筛查资料显示,HPA中12.9%为BH4D,并存在显著的地域差异,南部地区BH4D发病率较高。

根据血Phe浓度将PAH缺乏症分为:轻度HPA($120\sim 360\mu\text{mol/L}$)、轻度苯丙酮尿症(phenylketonuria, PKU)($360\sim 1200\mu\text{mol/L}$)、经典型PKU($\geq 1200\mu\text{mol/L}$)。

临床表现

HPA缺乏症患儿在新生儿期多无临床症状,出生3~4个月后逐渐出现典型症状:头发由黑变黄,皮肤颜色浅淡,尿液、汗液鼠臭味。随着年龄增长,逐渐表现出智力发育落后、小头畸形、癫痫发作,也可出现行为、性格、神经认知等异常。如多动、自残、攻击、自闭症、自卑、忧郁等,婴儿期还常出现呕吐、湿疹

等。

BH4D 患者在新生儿期也多无临床症状，出生 1~3 个月后除表现 PKU 症状外，主要表现为运动障碍、嗜睡、躯干肌张力低下、四肢肌张力增高或低下、眼震颤、吞咽困难、口水增多、松软、角弓反张，反应迟钝、失眠、智力发育严重障碍等。

辅助检查

1.血苯丙氨酸测定

(1) 荧光定量法：检测干血滤纸片中 Phe 浓度，正常血 Phe 浓度 $<120\mu\text{mol/L}$ (2mg/dl)，血 Phe 浓度 $>120\mu\text{mol/L}$ 提示高苯丙氨酸血症。

(2) 串联质谱法：检测干血滤纸片中 Phe 及酪氨酸 (tyrosine, Tyr) 浓度，并可自动计算 Phe 与 Tyr 比值 (Phe/Tyr)。血 Phe 浓度 $>120\mu\text{mol/L}$ 及 Phe/Tyr >2.0 提示为 HPA。

2.尿蝶呤谱分析 是目前国内诊断BH4缺乏症的重要方法。采用高效液相色谱分析法，测定新蝶呤 (neopterin, N)、生物蝶呤 (biopterin, B) 浓度，并计算生物蝶呤比例B% $[B/(B+N)\times 100\%]$ 。各种酶缺乏患儿呈现不同的尿蝶呤谱，见表49-1。

表49-1 不同病因导致的HPA生化特点

检测项目	血phe	尿新喋呤 (N)	尿生物喋呤 (B)	B%(B/B+N)	血DHPR活性
PAH缺乏症	↑	正常- ↑	正常- ↑	正常	正常
PTPS缺乏症	↑	↑	↓	↓	正常
DHPR缺乏症	↑	正常	正常- ↑	正常- ↑	↓
GTPCH缺乏症	↑	↓	↓	正常	正常
PCD缺乏症*	↑	↑	正常- ↓	↓	正常

注：↑.增高；↓.降低，*.尿中出现7-生物喋呤

PAH.苯丙氨酸羟化酶；PTPS.丙酮酰四氢蝶呤合成酶；DHPR.二氢生物蝶呤还原酶；GTPCH.鸟苷三磷酸环化水解酶；PCD.蝶呤-4 α -二甲醇脱水酶

3.红细胞DHPR活性测定 是DHPR缺乏症的确诊方法。需采用双光束分光光度计测定干滤纸血片中红细胞DHPR活性。DHPR缺乏症患儿DHPR活性显著降

低。

4.BH4负荷试验 为BH4缺乏症的辅助诊断及BH4反应性PKU/HPA的判断方法，需在留取尿蝶呤标本后进行。试验前及试验过程中正常饮食。

具体方法及判断如下：

（1）24小时BH4负荷试验：临床实践提示，BH4负荷试验是BH4缺乏症较可行的辅助诊断方法。当新生儿基础血Phe $>360\mu\text{mol/L}$ ，可在喂奶前30分钟直接口服BH4片（20mg/kg）（BH4片溶于水中），服BH4前，服后2、4、6、8、24小时分别采血测定Phe浓度，服后4~8小时可留尿重复尿蝶呤谱分析。

大多数经典型PKU患者因苯丙氨酸羟化酶缺乏，血Phe浓度无明显变化。部分PAH缺乏症患者口服BH4后，血Phe浓度可下降30%以上，称为BH4反应型HPA。PTPS缺乏所致BH4缺乏者，血Phe浓度在服用BH4后4~6小时下降至正常。DHPR缺乏症患儿血Phe下降缓慢。

（2）2天或更长时间的BH4负荷试验：对于尿蝶呤及DHPR活性正常患儿，此试验有助于鉴别BH4反应性PKU/HPA。口服BH4片20mg/kg至最长28天，在服后第1、7、14和28天取血作Phe测定。

5.基因诊断 是HPA病因的确诊方法，建议常规进行，尤其对经上述鉴别诊断试验仍不能明确诊断者更需尽早进行基因诊断。

（1）PAH基因：PAH基因定位于染色体12q22-24.1，全长约90kb，含13个外显子，编码451个氨基酸。至今国际上已报道1069种PAH基因突变类型，具有高度遗传异质性，存在显著的地区和人种差异。我国各地患儿PAH基因突变的分布不同。

（2）BH4相关基因：至今已报道多种BH4缺乏症相关基因突变。

编码丙酮酰四氢蝶呤合成酶（PTPS）的基因PTS位于11q22.3-q23.3，包含6个外显子，已发现107种PTS基因突变类型。中国PTS基因热点突变为c.155A $>$ G、c.259C $>$ T、c.286G $>$ A和c.IVSI-291A $>$ G（占76.9%），c.155A $>$ G、c.259C $>$ T、c.286G $>$ A导致严重型PTPS缺乏症，c.166G $>$ A及c.IVSI-291A $>$ G变异可能与轻型PTPS缺乏症有关。

DHPR基因QDPR位于4p15.3，含7个外显子，已报道66种基因突变类型。

（3）DNAJC12基因变异。

6.头颅影像学检查 有助于评价患儿脑损伤的程度。MRI对脑白质病变程度评估优于CT。未经治疗或疗效不良的患儿可有脑萎缩及脑白质的异常，髓鞘发育不良和（或）脱髓鞘病变，脑白质空泡变性及血管性水肿。

7.脑电图检查 未经早期治疗的患者常伴有脑电图异常，对合并癫痫患者应进行脑电图检查。

诊断

1.新生儿筛查 采集出生72小时（哺乳6~8次以上）的新生儿足跟血，制成专用干血滤纸片，采用荧光法或串联质谱法（MS/MS）测定血Phe浓度进行HPA筛查。筛查原标本血Phe浓度 $>120\mu\text{mol/L}$ ，或同时伴有 $\text{Phe/Tyr}>2.0$ 为阳性，需召回复查，复查仍阳性则需进行以下鉴别诊断。

2.蛋白摄入不足可导致假阴性，有上述情况时判断需谨慎，有必要进行复查。

鉴别诊断

1.对早产儿因肝功能不成熟可导致暂时性 HPA，发热、感染、肠道外营养或输血等也可导致的血 Phe 浓度增高，进行鉴别诊断。

2.排除其他原因所致的继发性血Phe增高，如酪氨酸血症、希特林蛋白缺乏症等。

3.所有诊断 HPA 者，应及时检测尿蝶呤谱分析（在低 Phe 饮食治疗前）、DHPR 活性测定，或 BH₄ 负荷试验来进行鉴别诊断。必要时进行基因检测，以便最终确诊是 PAH 缺乏症患者还是 BH₄D 患者。

治疗

1.特异性治疗

（1）PAH缺乏型

1) 治疗指征：正常蛋白质摄入下血Phe浓度 $>360\mu\text{mol/L}$ 的PKU患者均应在完成鉴别诊断试验后立即治疗，越早治疗越好，提倡终生治疗；轻度HPA可暂不治疗，但需定期检测血Phe浓度，如血Phe浓度持续2次 $>360\mu\text{mol/L}$ ，应给予治疗。

2) 饮食治疗：低苯丙氨酸饮食治疗仍是目前PAH缺乏症的主要治疗方法。PKU患者PAH酶活性不同，导致对Phe耐受量的个体差异，需个体化治疗。根据相应年龄段儿童每日蛋白质需要量、血Phe浓度、Phe的耐受量、饮食嗜好等调整治疗方法。

3) 四氢生物蝶呤(tetrahydrobiopterin, BH4)治疗：对BH4反应型PKU患儿，尤其是饮食治疗依从性差者，国外报道口服BH4 5~20mg/(kg·d)，分2次，或联合低Phe饮食，可提高患儿对Phe的耐受量，适当增加天然蛋白质摄入，改善生活质量及营养状况。

(2) BH4缺乏症

经新生儿筛查诊断的患儿多无临床症状，难以判断严重型与轻型。诊断明确后可按不同病因给予BH4，或无Phe特殊饮食及神经递质前体治疗，提倡终生治疗。

1) BH4或特殊饮食治疗：目的是降低血Phe浓度。PTPS缺乏症、GTPCH缺乏症及PCD缺乏症患者，在正常饮食下，补充BH4 1~5mg/(kg·d)，分2次口服，使血Phe控制到正常水平。DHPR缺乏症及BH4治疗困难的患儿采用低Phe特殊奶粉或饮食治疗（同PKU治疗），使血Phe浓度控制到接近正常水平（120~240μmol/L）。

2) 神经递质前体等治疗：绝大多数PTPS缺乏症及DHPR缺乏症都需要神经递质前体多巴（左旋多巴）及5-羟色氨酸联合治疗见表49-2。轻型PTPS缺乏症可不服用神经递质前体。左旋多巴、5-羟色氨酸宜从1mg/(kg·d)开始，每周递增1mg/(kg·d)，有条件时可根据脑脊液神经递质代谢产物水平或临床表现调节药物治疗剂量。血清泌乳素可作为多巴剂量调节的参考指标，多巴剂量不足也可导致泌乳素浓度增高。此外，DHPR缺乏症患儿易合并继发性脑叶酸缺乏症，需补充四氢叶酸（亚叶酸钙）5~20mg/d。

表49-2 各年龄段患儿神经递质前体治疗剂量[mg/(kg·d)]

药物	新生儿期	<1~2岁	>1~2岁
左旋多巴	1~3	4~7	8~15
5-羟色氨酸	1~2	3~5	6~9

2. 综合治疗

(1) 主要是宣传及心理指导：对于新诊断的 PKU 患儿家长需进行 PKU 基础知识的宣教（包括遗传方式、诊治及随访原则等），提高治疗依从性，达到良好的疗效。入学后需要告知学校老师，配合饮食及教育指导，做好患儿的心理辅导工作。

(2) 其他探索性治疗：由于PKU长期饮食治疗依从性下降，无Phe食物口味欠佳，特殊饮食易导致营养缺乏等问题，饮食治疗常面临挑战，其他治疗方法包括大分子中性氨基酸（LNAA）、奶酪乳清提取的低Phe的天然蛋白质糖巨肽（GMP）的应用。苯丙氨酸解氨酶（pegvaliase, PAL）已在美国批准临床应用，酶替代疗法、基因治疗等处于试验阶段。

HPA随访及监测

1. 血Phe浓度：建议在喂奶2~3小时（婴儿期）或空腹（婴儿期后）后采血测定Phe浓度。PKU患儿特殊奶粉治疗开始后每3天测定血Phe浓度，根据血Phe浓度水平及时调整饮食，添加天然食物；代谢控制稳定后，Phe测定时间可适当调整：<1岁每周1次，1~12岁每2周至每个月1次，12岁以上每1~3个月测定1次。如有感染等应急情况下血Phe浓度升高，或血Phe波动，或每次添加、更换食谱后3天，需密切监测血Phe浓度。各年龄段血Phe浓度控制的理想范围：1岁以下120~240 μ mol/L，1~12岁120~360 μ mol/L，12岁以上患儿控制在120~600 μ mol/L为宜。

2. 预防Phe缺乏症：Phe是一种必需氨基酸，治疗过度或未定期检测血Phe浓度易导致Phe缺乏症，表现为严重皮肤损害、嗜睡、厌食、营养不良、腹泻、贫血、低蛋白血症等，甚至死亡。因此，需严格监测血Phe浓度，Phe浓度过低时应及时添加天然食物。

3. 营养、体格发育、智能发育评估：治疗后每3~6个月测量身高、体重及营养评价等，预防发育迟缓及营养不良。1岁、2岁、3岁、6岁时进行智能发育评估，学龄儿童参照学习成绩等。

4. 药物不良反应：有些患者服用左旋多巴及5-羟色氨酸后出现胃肠道反应或

药物不耐受，如多巴不良反应包括运动障碍、不自主或抽动症样动作、兴奋失眠等，尤其是儿童患者初始治疗时易发生，减少多巴剂量或总量分多次服用可改善上述症状；5-羟色氨酸不良反应主要为腹泻，减量或暂停药后可改善；BH₄无明显不良反应，少数有头痛、咽痛、腹泻。

预后

HPA的预后与疾病轻重、胎儿期脑发育、治疗早晚、血Phe浓度、营养状况、治疗依从性等多种因素有关。经新生儿筛查诊断、在新生儿期即开始治疗的多数患者，智力及体格发育可以达到或接近正常水平，很多患者能正常就学、就业、结婚、生育。合理的个体化饮食治疗是改善患儿的远期预后的关键。但是，少数患者即使早期筛查诊断、早期治疗，智能发育仍落后于正常儿童，成年期存在认知、精神异常或社交能力落后等问题。

遗传咨询与产前诊断或胚胎植入前诊断

苯丙酮尿症是常染色体隐性遗传病。患者的父母携带一个致病变异，无临床症状。每个患者的同胞有25%的概率患病，50%概率是无症状的携带者，25%概率为正常个体。患者与正常人婚配其后代是携带一个致病性变异的携带者。

产前诊断：在先证者及其父母致病基因突变明确的前提下，签署知情同意书，通过对胎盘绒毛（孕10～13周）或羊水细胞（孕16～22周）进行疾病相关基因突变分析，到具有产前诊断资质的机构进行胎儿诊断以及后续的遗传咨询。

诊疗流程（图 49-1）

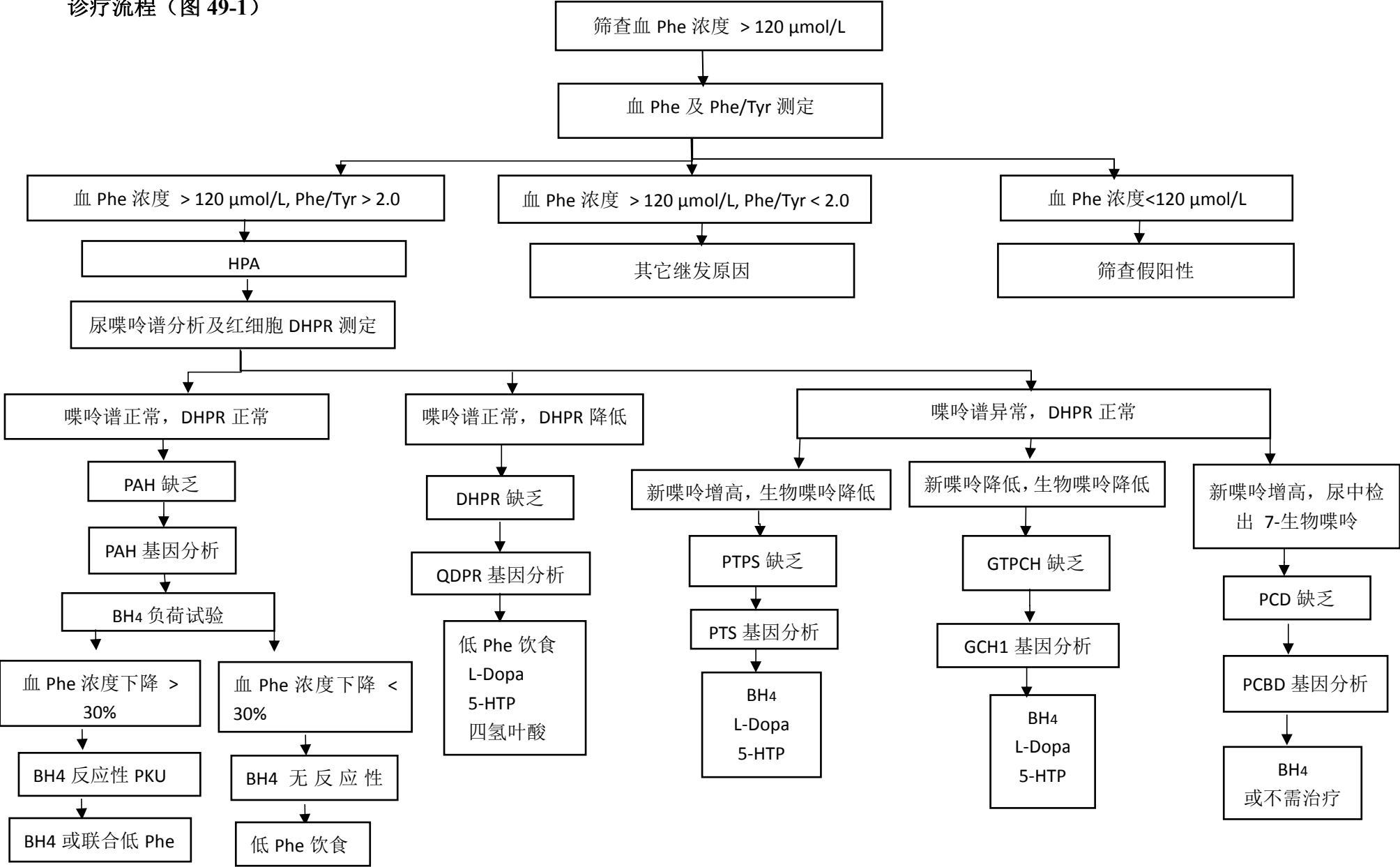


图 49-1 高苯丙氨酸血症诊疗流程

参考文献

- [1] 中华医学会儿科学分会内分泌遗传代谢学组,中华预防医学会出生缺陷预防与控制专业委员会新生儿筛查学组.高苯丙氨酸血症的诊治共识.中华儿科杂志,2014, 52(6):420-425.
- [2] Singh RH, Rohr F, Frazier D, et al. Recommendations for the nutrition management of phenylalanine hydroxylase deficiency. Genet Med, 2014, 16:121-131.
- [3] Vockley J, Andersson HC, Antshel KM,et al. Phenylalanine hydroxylase deficiency: diagnosis and management guideline. Genet Med, 2014,16:188-200.
- [4] Singh RH, Cunningham AC, Mofidi S, et al. Updated, web-based nutrition management guideline for PKU: An evidence and consensus based approach. Mol Genet Metab, 2016,118:72-83.
- [5] Danielle Veenma, Dawn Cordeiro, Neal Sondheimer,et al. DNAJC12-associated developmental delay, movement disorder, and mild hyperphenylalaninemia identified by whole-exome sequencing re-analysis. European Journal of Human Genetics,2018 ,26(12):1867-1870.

50.低磷酸酯酶症

概述

低磷酸酯酶症(hypophosphatasia, HPP)是一种以骨骼矿化障碍及牙齿脱落、血液及骨骼碱性磷酸酶(alkaline phosphatase, ALP)水平反常性减低为特征的罕见单基因遗传性疾病。乳牙过早丧失是HPP患儿的主要临床特征,碱性磷酸酶缺乏是HPP患者代谢异常和骨骼系统损害发病机制中的关键。

病因和流行病学

HPP主要由ALPL基因突变引起,目前至少报道了300种ALPL基因突变,其突变位点具有明显异质性,可呈常染色体显性或隐性遗传。ALPL基因失活性突变导致组织非特异性碱性磷酸酶(TNSALP)减少,其作用底物细胞外焦磷酸盐堆积,抑制羟基磷灰石形成,同时细胞外焦磷酸盐诱导骨桥蛋白产生,也对羟基磷灰石的形成起抑制作用,这是引起患者牙齿早发脱落和骨骼矿化异常的主要机制。

HPP非常罕见,但在加拿大门诺人中相对多见,在美国白种人患病率高于黑种人,HPP在西班牙裔、日本和我国人群中也有报道,但我国HPP的患病率尚不清楚。

临床表现

HPP临床表现的严重程度具有很大的差异。患者可以表现为骨骼矿化异常、牙齿或关节病变、肌肉乏力等。目前,HPP主要分为7种类型:单纯牙型、成人型、儿童型、婴儿型、围生期型、假性低磷酸酯酶症、良性型。

1.单纯牙型 是最轻、也是最常见的类型,仅有牙齿受累表现,无佝偻病或骨软化症的表现。

2.成人型HPP 常中年发病,表现为牙齿异常或骨软化症。由于反复骨折、骨骼和关节疼痛或肌肉无力,可引起活动障碍。

3.儿童型HPP 常在6月龄后发病,可轻度到重度,患儿可有不同程度的牙齿

脱落、佝偻病的表现。

4. 婴儿型HPP 于6月龄前发病，常表现为纳差、难以存活、衰弱，可有囟门宽阔或头颅畸形。50%的婴儿型HPP会死于各种并发症。

5. 围生期型HPP 是极端类型，在宫内即发病，出生时症状明显，几乎均是致死型。患儿四肢短小、严重骨骼矿化不足，可表现为高调哭喊、癫痫发作、周期性呼吸暂停、伴有发绀和心动过缓、不明原因发热、易激惹、骨髓抑制性贫血和颅内出血、肺不张。

6. 假性低磷酸酯酶症 类似于婴儿型HPP，患者具有婴儿型低磷酸酯酶症的表现，但血清ALP正常或升高。

7. 良性型HPP 有时在宫内出现骨骼畸形，有围生期低磷酸酶活性，但出生后症状改善，没有婴儿型低磷酸酯酶症或单纯牙型低磷酸酯酶症的相关表现。

诊断

对于婴幼儿或成年起病，具有明显牙齿脱落、佝偻病或骨软化症表现或X线征象，而血清碱性磷酸酶水平呈现反常性、特异性降低的患者，应怀疑HPP的可能性。患者还可有癫痫发作、骨骼疼痛、骨骼畸形、骨折、肌肉乏力、步态异常、身材矮小等一系列表现。

生化检查：血清ALP活性明显减低是HPP最重要的诊断依据。患者血钙、磷、25OHD水平常是正常的，病情严重者可有高钙血症或高尿钙。X线检查对于评估HPP患者骨骼病变的性质与严重程度具有重要价值，X线平片可见颅骨畸形、牙齿脱落、长骨远端干骺端毛糙、长骨假骨折、四肢弯曲、脊柱侧弯等佝偻病或骨软化症的征象。

如能够进一步行ALPL基因突变检查，发现失活性突变，则有利于HPP的分子确诊。

鉴别诊断

HPP 应与成骨不全症、低血磷性佝偻病、维生素 D 依赖性佝偻病等遗传性骨骼疾病进行鉴别。鉴别诊断需考虑的因素如下：

1.临床表现 HPP 临床表现多样、轻重不一，但患者以牙齿发育异常或脱落，以骨骼疼痛或骨骼畸形为主要表现。可以发生骨折，但反复数次骨折的概率不是很高。成骨不全症以反复数次轻微外力下骨折为特点，常伴有蓝巩膜、听力异常、关节韧带松弛等表现。低血磷性佝偻病及维生素 D 依赖性佝偻病以四肢乏力、进行性加重的骨骼畸形为主要表现。

2.生化检查 HPP 以血清碱性磷酸酶显著降低为突出生化异常，而血钙、磷浓度通常正常。成骨不全症患者的血钙、磷及碱性磷酸酶水平通常在正常范围。低血磷性佝偻病以血磷水平显著降低、碱性磷酸酶水平明显升高为特征。维生素 D 依赖性佝偻病常具有低钙血症、低磷血症、高碱性磷酸酶、高甲状旁腺素水平等生化异常。

3.影像学检查 HPP 患者骨骼 X 线平片可见颅骨畸形、牙齿脱落、长骨远端干骺端毛糙、长骨假骨折、四肢弯曲、脊柱侧弯等佝偻病或骨软化症的征象。成骨不全症则以四肢长骨纤细、皮质菲薄、多发骨折、骨骼畸形为特征。低血磷性佝偻病、维生素 D 依赖性佝偻病的影像学特征类似 HPP，依据影像学难以进行鉴别。

4.基因检测 是进行鉴别诊断的关键。HPP 系 ALPL 基因突变所致。成骨不全是 I 型胶原及其代谢相关基因突变所致。低血磷性佝偻病是 PHEX 等成纤维细胞生长因子-23 (FGF23) 代谢相关基因突变所致。维生素 D 依赖性佝偻病是 1 α 羟化酶或维生素 D 受体编码基因突变所致。

治疗

1.特异性治疗方法 对于 HPP 的患者，过度补充钙或维生素 D 可能会诱发或加重高钙血症、高尿钙及高磷血症，而其骨骼病变并无获益。

特异性的酶替代治疗 (enzyme-replacement therapy, ERT) 是目前 HPP 最为有效的治疗方法。2008 年，在 ALPL 基因敲除的小鼠中，给予基因重组、骨骼靶向性的人源 asfotase alfa (AA) 皮下注射，可避免出现婴儿型 HPP。此后在婴幼儿 HPP 患者中进行了临床试验，11 例患者接受一次静脉注射 AA，9 例患者均获得临床症状、影像学及生化指标的改善。对于青少年及成人 HPP 患者，AA 治

疗也取得了理想的疗效。采用 AA 进行的特异性酶替代治疗作为目前 HPP 最有效的治疗方法，已在日本、加拿大、欧盟和美国被批准用于治疗 HPP。

2.综合治疗 辅助支持治疗也是有益的。对于病情严重的 HPP 患儿，胸廓畸形、肌肉病变、肋骨骨折、气管软化、肺不张等问题可能引发呼吸衰竭，适当的机械辅助通气是必要的。需要专业的口腔评估，过早丧失过多的牙齿会损害语言功能，导致营养不良，需要口腔科医生进一步治疗。患儿骨折后，需要骨科治疗，建议选择髓内固定的手术方式为宜。

诊疗流程（图 50-1）

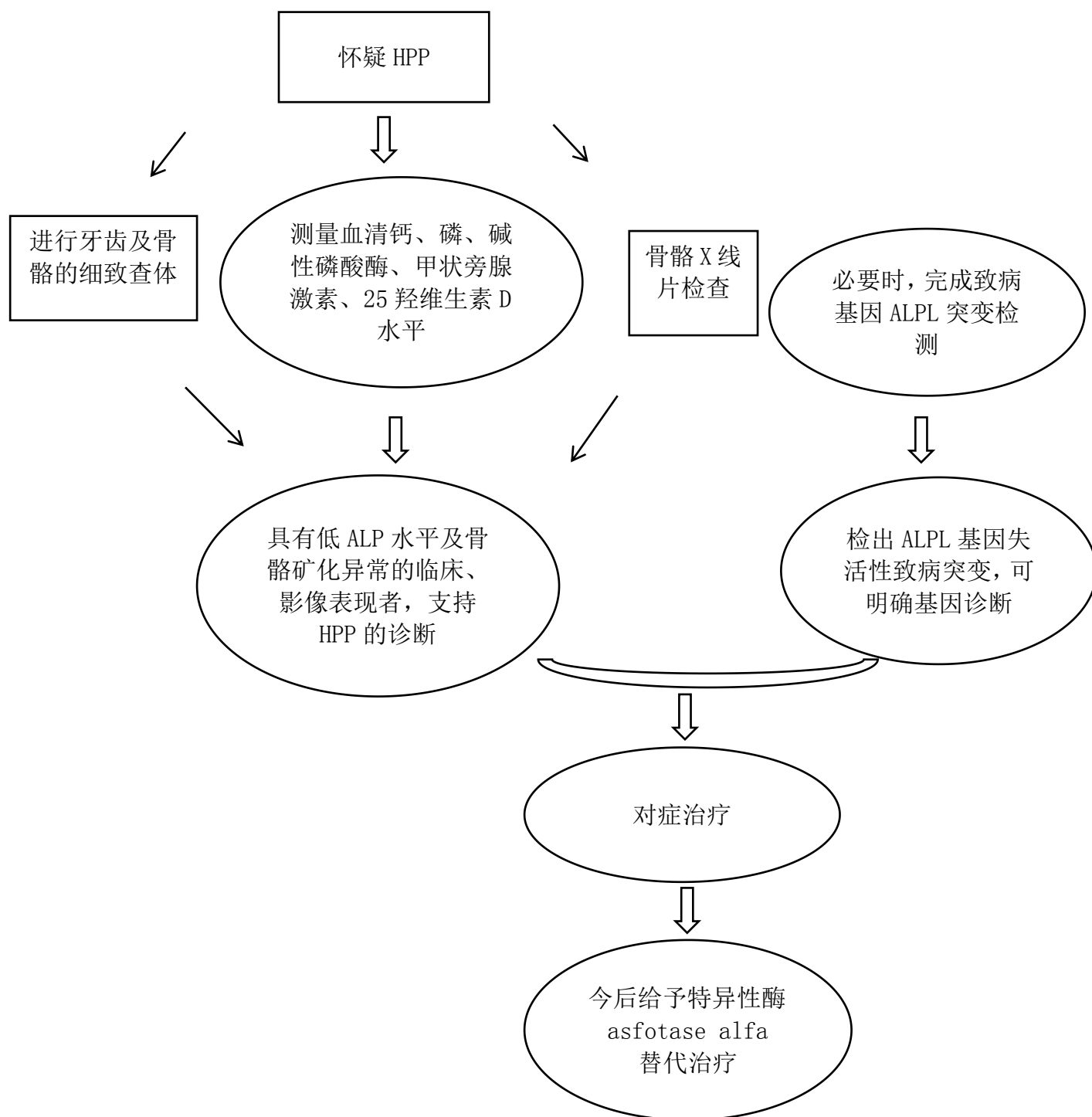


图50-1 低磷酸酯酶症诊疗流程

参考文献

- [1] Rathbun,J.C. Hypophosphatasia: a new developmental anomaly. Am J Dis Child, 1948,75(6):822-831.
- [2] Mornet E. Hypophosphatasia. Orphanet J Rare Dis, 2007, 2(4):40.
- [3] Whyte MP. Physiological role of alkaline phosphatase explored in hypophosphatasia. Ann N Y Acad Sci, 2010, 1192:190-200.
- [4] 刘海娟, 李梅, 邢小平,等. 低磷酸酯酶症一家系组织非特异性碱性磷酸酶(TNSALP)基因突变分析.基础医学与临床,2011,31(3):263-267.
- [5] 许莉军, 姜艳, 夏维波. 低磷酸酯酶症的研究进展, 国际内分泌代谢杂志, 2015,35 (3):211-214.
- [6] 赵真, 夏维波, 邢小平, 等. 婴儿型低磷酸酯酶症组织非特异性碱性磷酸酶基因突变检测. 中华内科杂志,2013,52(10):824-828.
- [7] Whyte MP,Greenberg CR,Salman NJ, et al. Enzyme-replacement therapy in life-threatening hypophosphatasia. N Engl J Med, 2012,366(10):904-913.
- [8] Okazaki Y, Kitajima H, Mochizuki N, et al. Lethal hypophosphatasia successfully treated with enzyme replacement from day 1 after birth. Eur J Pediatr, 2016,175:433-437.
- [9] Whyte MP.Hypophosphatasia: enzyme replacement therapy brings new opportunities and new challenges. J Bone Miner Res, 2017, 32(4):667-675.

51.低血磷性佝偻病

概述

低血磷性佝偻病(hypophosphatemic rickets)是一组由于各种遗传性或获得性病因导致肾脏排磷增多,引起以低磷血症为特征的骨骼矿化障碍性疾病,具有较高的致残、致畸率。发生在儿童期称为佝偻病,主要表现为方颅、鸡胸、肋骨串珠、四肢弯曲畸形(O型或X型腿)、生长迟缓等。成人起病者称为骨软化症,表现为乏力、体型改变、身材变矮、多发骨折、骨痛,甚至致残等。

病因及流行病学

正常的钙磷水平是骨骼矿化的必备条件。低血磷性佝偻病患者由于 *PHEX*、*FGF23*、*DMP1* 等基因突变或其他获得性病因,导致体内调磷因子成纤维生长因子 23(fibroblast growth factor 23, FGF23)产生过多或降解障碍,使循环中 FGF23 水平增加,从而导致近端肾小管上皮内的 Na-Pi 共转运体对尿磷重吸收减少,肾磷阈降低。同时由于 FGF23 可抑制肾脏 1α -羟化酶的活性,减少 $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ 的生成,减少肠道对钙、磷的吸收,进一步加重低磷血症,导致骨骼矿化障碍,引起佝偻病或骨软化症的表现。遗传性低血磷性佝偻病分为:X连锁显性遗传低磷性佝偻病(XLH)、常染色体显性遗传性低磷佝偻病(ADHR)、常染色体隐性遗传性低磷佝偻病(ARHR)、低血磷性佝偻病合并甲状旁腺功能亢进症(HRHPT)、McCune-Albright 综合征(MAS)、颅面骨发育不良(osteoglophonic dysplasia, OGD)等。获得性低血磷性骨软化症最常见的类型为肿瘤性骨软化症(TIO),其他还包括范科尼综合征等。其中,遗传性低血磷性佝偻病的致病基因,如表 51-1。

表 51-1 遗传性低血磷性佝偻病的致病基因总结

类型	OMIM	致病基因	基因位点
XLH	307800	<i>PHEX</i>	Xp22.1

ADHR	193100	<i>FGF23</i>	12p13.32
ARHR1	241520	<i>DMP-1</i>	4q22.1
ARHR2	613312	<i>ENPP1</i>	6q23.2
HRHPT	612089	<i>Klotho</i> 易位	13q13.1
MAS	174800	<i>GNAS</i>	20q13.32
OGD	166250	<i>OGD</i>	8p11.23

国外报道低血磷性佝偻病的发病率约为 3.9/100 000，患病率约为 1/21 000，此类疾病在我国的流行病学资料尚有待完善。

临床表现

低血磷性佝偻病的患儿主要表现为方颅、鸡胸、串珠肋、手镯征、足镯征、亨利氏沟，多在将近周岁开始负重时出现下肢畸形，可表现为膝内翻（O 型腿）或膝外翻（X 型腿），并伴有生长迟缓、身材矮小、步态摇摆、进行性加重的骨畸形、多发性骨折、骨骼疼痛以及牙齿发育异常（牙质差、牙痛、脱落后不易再生）等。影像学表现为骨骼畸形、长骨干骺端增宽和模糊，呈杯口样，杯口内可见许多细条状钙化影如毛刷状。在成人期主要表现为肢体乏力、活动受限、骨痛、多发病理性骨折（四肢长骨、肋骨、骨盆和椎体均可发生）、身高变矮。影像学表现为骨密度普遍减低，骨小梁模糊，呈毛玻璃状，骨盆畸形、假骨折线、椎体呈双凹变形等。

辅助检查

1.实验室检查 血磷水平降低，血钙正常或偏低，尿磷增加，肾磷阈下降，血碱性磷酸酶水平升高，PTH 可正常或轻度升高，1, 25 (OH)₂D₃ 常较低（见

于 FGF23 相关性低磷佝偻病患者), 25 (OH) D 可正常或偏高。TIO 患者也可合并范科尼综合征, 伴有尿氨基酸、尿糖阳性或肾小管酸中毒。由于 ADHR 患者病情活动程度可与铁代谢异常相关, 建议完善血常规、外周血涂片、血清铁、铁蛋白等指标检查。

2.影像学检查 X 线片可见四肢长骨呈 X 型腿或 O 型腿、干骺端杯口样或毛刷状改变, 头颅、椎体、骨盆 X 线片可见骨密度普遍减低、骨小梁模糊呈毛玻璃状, 骨盆畸形、假骨折线、椎体呈双凹变形等。对于肿瘤性骨软化症患者, 明确定性诊断后应进一步完善生长抑素受体显像、⁶⁸Ga-DOTATATE-PET/CT 检查以寻找肿瘤病灶, 对于有阳性发现的局部病灶, 应进一步行 CT、MRI 等影像检查以明确定位诊断。

3.分子生物学检测 对于有阳性家族史、起病年龄较早或未明确发现肿瘤的患者, 应完善 *PHEX*、*FGF23*、*DMPI*、*ENPPI*、*SLC34A3* 等基因检测, 明确是否为已知致病基因突变所致的遗传性低血磷性佝偻病。

诊断

诊断依据主要包括以下几点:

1.病史采集 应注意是否有骨痛、乏力、骨骼畸形、活动受限、病理性骨折、身高变矮等症状, 询问日晒时间、奶制品摄入、钙剂补充等情况, 询问是否服用抗乙肝病毒药物 (阿德福韦酯、替诺福韦)、氨基糖苷类药物等。

2.体格检查: 注意有无典型佝偻病体征 (方颅、鸡胸、串珠肋、手镯征、足镯征、膝内翻、膝外翻等)。

3.生化检查: 建议检查血磷、血钙、PTH、25OHD、血清碱性磷酸酶水平, 肾磷阈、血清蛋白电泳或免疫固定电泳等。

4.影像学检查 注意有无佝偻病表现。怀疑 TIO 的患者, 建议行奥曲肽显像、⁶⁸Ga-DOTATATE-PET/CT 等功能性影像学检查以筛查 TIO 病灶。

5.致病基因突变检查 筛查是否有遗传性低血磷性佝偻病相关致病基因的突变。

鉴别诊断

需要的鉴别的疾病包括维生素 D 缺乏或维生素 D 依赖性佝偻病（遗传性 I 型、II 型）、骨质疏松症、成骨不全症、多发性骨髓瘤、原发性甲状旁腺功能亢进症、强直性脊柱炎、肿瘤骨转移及其他代谢性骨病。

维生素 D 依赖性佝偻病 I 型可自幼起病，临床上有典型佝偻病表现，但实验室检查通常血钙水平显著降低，血磷正常或偏低，尿钙、尿磷水平均较低，1, 25 (OH)₂D₃ 水平较低。

原发性骨质疏松症多见于绝经后妇女或老年患者，可表现为身高变矮、驼背、椎体压缩性骨折，但影像学表现为骨小梁稀疏、骨皮质变薄，无假骨折线，无骨盆变形，患者血磷水平正常，且骨转换指标 ALP、β-CTX 通常不高。

成骨不全症患者可表现为反复骨折、骨骼畸形、身材矮小、蓝巩膜、听力丧失、牙本质发育不全等，影像学上可表现为反复骨折、骨骼畸形、长骨纤细、颅骨缝间骨，干骺端呈爆米花样改变、胸廓塌陷、脊柱侧弯等，但其血磷水平正常，且骨转换指标 ALP、β-CTX 通常不高。

多发性骨髓瘤患者可有病理性骨折，但患者除骨骼破坏外，多伴有血钙升高、贫血、肾功能不全，M 蛋白阳性等，骨穿可见异常浆细胞增多。

原发性甲状旁腺功能亢进患者可有低磷血症，但其常伴有血钙升高、PTH 升高，患者可有病理性骨折、纤维囊性骨炎、肾结石等表现。

强直性脊柱炎患者可表现为腰背痛，脊柱活动受限，影像学上见腰椎曲度变直、韧带钙化等。患者除脊柱受累外，也可伴有其他系统受累，如巩膜炎等，可伴 HLA-B27 阳性，患者通常血磷正常，碱性磷酸酶不高，无病理性骨折发生。肿瘤骨转移患者常有肿瘤原发病的表现，多伴有高钙血症、ALP、β-CTX 升高，也可发生病理性骨折，患者血磷水平通常正常，影像学上以局部溶骨性或成骨性骨破坏为主，无典型骨软化表现。

治疗

1. 针对获得性低血磷性佝偻病，需积极去除病因。怀疑 TIO 的患者，需积极寻找肿瘤病灶，若定位明确，首选手术治疗。阿德福韦酯及其他药物或毒物所致

范科尼综合征的患者，需停止相关药物或毒物接触。

2.针对无法解除病因或遗传性低磷佝偻病，通常建议给予中性磷和活性维生素 D 的治疗，一般给予骨化三醇 $30\sim 60\text{ng}/(\text{kg}\cdot\text{d})$ ($0.5\sim 1.0\mu\text{g}$ ，分 2 次服用)，磷元素 $1\sim 4\text{g}/\text{d}$ ，分 5 \sim 6 次服用，一般不建议补充钙剂。中性磷溶液配方：磷酸氢二钠 ($\text{Na}_2\text{HPO}_4\cdot 12\text{H}_2\text{O}$) 73.1g+磷酸二氢钾 (KH_2PO_4) 6.4g，加水至 1000ml（每 100ml 中含磷 779mg）。应少量多次服用。治疗中应监测血钙、磷、碱性磷酸酶、甲状旁腺素浓度，以调整药量，观察患者骨痛、乏力症状变化，观察身高变化，定期复查骨骼 X 线片及肾脏超声。若同时合并肾小管酸中毒，在补磷的同时应注意纠酸治疗。

3.合并严重骨骼畸形，如脊柱侧弯、胸廓变形等，影响正常脏器功能，或严重下肢膝内翻/膝外翻畸形，影响外观和身高，或发生病理性骨折，影响到日常生活时，可选择外科手术治疗，以改善生活质量。严重椎体压缩性骨折的患者应避免负重，下地活动时可采用脊柱支具外固定，避免进一步加重椎体压缩性骨折。

4.对于遗传性低磷佝偻病患者，有条件时，建议根据遗传方式的不同对其家系成员进行相应生化指标、骨骼影像学或基因突变的筛查，以尽早诊断。若合并妊娠，应建议行产前遗传咨询。

诊疗流程（图 51-1）

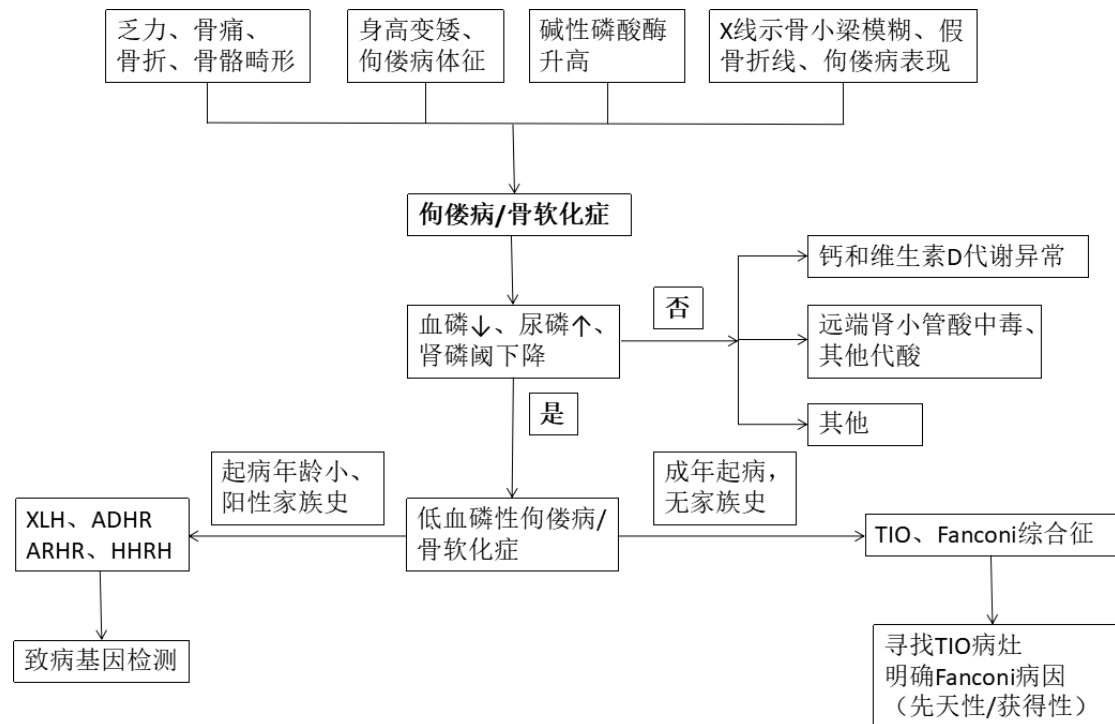


图 51-1 低血磷性佝偻病诊疗流程

参考文献

- [1] Beck-Nielsen SS, Brock-Jacobsen B, Gram J, et al. Incidence and prevalence of nutritional and hereditary rickets in southern Denmark. *Eur J Endocrinol*, 2009, 160:491-497.
- [2] Huang X, Jiang Y, Xia W. FGF23 and phosphate wasting disorders. *Bone Res*, 2013, 1(2):120-132.
- [3] Sun Y1, Wang O, Xia W, et al. FGF23 analysis of a Chinese family with autosomal dominant hypophosphatemic rickets. *J Bone Miner Metab*, 2012, 30(1):78-84.
- [4] Beck-Nielsen SS, Brusgaard K, Rasmussen LM, et al. Phenotype presentation of hypophosphatemic rickets in adults. *Calcif Tissue Int*, 2010, 87(2):108-119.

52.特发性心肌病

概述

心肌病是一组异质性心肌疾病。由各种原因（常为遗传原因）引起，伴有心肌机械和（或）心电活动障碍，常表现为不适当心室肥厚或扩张，可导致心功能不全或心血管死亡。原发性心肌病是指病变仅局限在心肌，根据发病机制，又分为遗传性、遗传和非遗传混合性及获得性 3 种。此处特发性心肌病(idiopathic cardiomyopathy) 主要指以遗传性为主（包括混合性）的心肌病，包括特发性或家族性扩张型心肌病、致心律失常型右室发育不良/心肌病、特发性或者家族性限制型心肌病、左室致密化不全以及遗传性转甲状腺素蛋白相关心肌淀粉样变。

扩张型心肌病(dilated cardiomyopathy, DCM)是指以左室或双心腔扩大和收缩功能障碍等为特征的一种疾病，其中约 50%无法明确病因，将其定义为特发性 DCM(idiopathic dilated cardiomyopathy)，对这些患者进行 3~4 代详细的家族史询问并对一级亲属进行临床筛查，发现其中 20%~35%患者具有基因突变和家族遗传背景，被称作家族性扩张型心肌病(familial dilated cardiomyopathy, FDCM)。致心律失常性右室发育不良/心肌病(arrhythmogenic right ventricular dysplasia/ cardiomyopathy, ARVD/C)是一种以心律失常、心力衰竭及心源性猝死为主要表现的非炎性、非冠状动脉心肌疾病，病理特点为右室心肌细胞被脂肪或纤维脂肪组织进行性取代，致使右室弥漫性扩张、收缩运动减弱。限制型心肌病(restrictive cardiomyopathy, RCM)是最为少见的心肌病，通常由于室壁僵硬，导致严重的舒张期功能障碍和充盈受限，临床表现为以右心为主的全心衰。绝大多数患者心室无扩张、室壁厚度正常且左室收缩功能正常。RCM 可以为特发、家族性或者系统性疾病所致。此处指特发和家族性 RCM。左室致密化不全(left ventricular non-compaction, LVNC)是一种以左室心肌小梁突出和小梁间隐窝深陷为特征，导致收缩和舒张功能障碍、传导异常和血栓栓塞事件的心肌疾病。孤立性 LVNC 是指不合并其他心脏或非心脏先天性异常的情况下发生的 LVNC。遗传性转甲状腺素蛋白相关淀粉样变(hereditary transthyretin amyloidosis, hATTR)是常染色体显性遗传，由转甲状腺素蛋白基因突变产生异常 TTR 蛋白沉积在多个组织器官，导致淀粉样变，以进行性神经病变和心肌病为主要特征。

病因和流行病学

FDCM 大多为常染色体显性遗传,但各种遗传方式都有(常染色体隐性遗传、X 连锁遗传和线粒体遗传)。目前已经发现 30 多个基因突变,多为肌节蛋白基因突变。ARVC 家族性发病占 30%~50%,已经证实主要为编码桥粒的基因突变所致。家族性 RCM 常以常染色体显性遗传为特征,主要累及肌节蛋白基因,少数可能与常染色体隐性遗传(如 *HFE* 基因突变或糖原贮积病引起的血色素沉着症)有关,或与 X 连锁遗传有关。孤立性 LVNC 发病机制尚不清楚,一般认为是胚胎发育过程中胎儿心肌原基的疏松网状组织致密化过程停滞所致。直到现在,孤立性 LVNC 到底是一种独立的疾病还是其他心肌病的特殊表现还有争议,12%~50%的 LVNC 患者有家族史,其遗传方式大多为常染色体显性遗传,也可为 X 连锁遗传或常染色体隐性遗传。遗传性 ATTR 是 *TTR* 基因突变所致,目前已知突变类型超过 120 种。

估计特发性 DCM 患病率是 36.5/100 000 (约为 1/2700),家族性 DCM 在其中通常占 20%~35%,估测患病率在 1/10 000~5/10 000。ARVC 一般人群的患病率为 1/2000~1/1000。特发性和家族性 RCM 具体患病率不详,估计在 1/100 000~9/100 000。尚不明确 LVNC 在一般人群中的患病率,早期在接受超声心动图检查的患者中的患病率为 1.4/10 000。据估计,全球遗传性 ATTR 多发性神经病(ATTR-PN)的患者约有 10 000 人,其中中国的患者人数约 2000 人。

临床表现

特发性心肌病的临床表现有心力衰竭、胸痛、低血压、晕厥、心源性猝死、心律失常和血栓栓塞等。遗传性 ATTR 还会有心脏外的表现,如周围神经病、自主神经病和胃肠道症状等。

辅助检查

- 1.实验室检查 进行相关检查除外继发原因所致的心肌疾病。对于淀粉样变,血清和尿免疫电泳以及血清游离轻链比值有助于鉴别前体蛋白。
- 2.心电图 可以出现异常,无特异性。
- 3.超声心动图 发现相应的结构和功能异常(见诊断标准)。

- 4.心脏核磁共振 有助于各种心肌病的诊断和鉴别诊断。
- 5.冠状动脉 CT 成像或者造影 除外缺血所致的心肌病变。
- 6.核素显像 ^{99m}Tc -DPD 或者 PYP 骨扫描显像阳性有助于 ATTR 的诊断。
- 7.心肌活检 为诊断特殊类型心肌病如淀粉样变的金标准，还可以除外心肌炎。

诊断

1.家族性 DCM 诊断标准 符合以下 2 项。

(1) 超声心动图检查：①左心室舒张期末内径 $>5.0\text{cm}$ （女性）和 $>5.5\text{cm}$ （男性）（或大于年龄和体表面积预测值的 117%，即预测值的 2 倍 $\text{SD}+5\%$ ）；②左室射血分数 $<45\%$ 和（或）左心室缩短速率 $<25\%$ 。

(2)家族性发病：一个家系中包括先证者在内有两个或两个以上 DCM 患者，或在 DCM 患者的一级亲属中有不明原因的 35 岁以下猝死者。

2.ARVC/D 诊断标准 采用 2010 年 ARVC/D 工作组标准，明确诊断需要符合 2 项主要标准，或 1 项主要标准加 2 项次要标准，或 4 项次要标准。临界诊断需要符合 1 项主要标准和 1~3 个不同项目中的次要标准（表 52-1）。

表 52-1 ARVC/D 诊断标准

	主要标准	次要标准
I.右心	二维超声	二维超声
室整体	① 右心室节段性无运动、运动障碍或室壁瘤和	① 右心室节段性无运动、运动障碍和
或节段		
性结构	② 符合以下任何一项（舒张末期）：胸骨旁长轴右心室流出道	② 符合以下任何一项（舒张末期）：
和功能		
异常	$\geq 32\text{mm}$ （经体表面积校正 $\geq 19\text{mm}/\text{m}^2$ ）；胸骨旁短轴右心室流出道 $\geq 36\text{mm}$ （经体表面积校正 $\geq 21\text{mm}/\text{m}^2$ ）；面积改变分数 $\leq 33\%$	胸骨旁长轴右心室流出道 $\geq 29\text{mm}$ 但 $<32\text{mm}$ 或经体表面积校正 $\geq 16\text{mm}/\text{m}^2$ 但 $<19\text{mm}/\text{m}^2$ ；胸骨旁短轴右心室流出道 $\geq 32\text{mm}$ 但 $<36\text{mm}$ 或
	核磁	
	① 右心室节段性无运动、运动障碍	经体表面积校正 $\geq 18\text{mm}/\text{m}^2$ 但

	碍或右心室收缩不协调和	<21mm/m ² ; 面积改变分数>
	② 符合以下任何一项: 右心室舒张末容积/体表面积: 男性 ≥ 110ml/m ² 或女性 ≥ 100ml/m ² ; 右心室射血分数 ≤ 40%	33% 但 ≤ 40% 核磁
	③ 右心室造影; 右心室节段性无运动、运动障碍或室壁瘤	① 右心室节段性无运动、运动障碍或右心室收缩不协调和 ② 符合以下任何一项: 右心室舒张末容积/体表面积: 男性 ≥ 100ml/m ² 但 < 110ml/m ² 女性 ≥ 90ml/m ² 但 < 100ml/m ² ; 右心室射血分数 > 40% 但是 ≤ 45%
II. 心室壁组织学特征	至少一份心内膜心肌活检标本中形态学分析显示残余心肌 < 60% (或者估计 < 50%) 伴右心室游离壁心肌组织被纤维组织替代, 伴或不伴脂肪组织替代	至少一份心内膜心肌活检标本中形态学分析显示残余心肌 60% ~ 75% (或者估计 50% ~ 65%) 伴右心室游离壁心肌组织被纤维组织替代, 伴或不伴脂肪组织替代
III. 复极异常	右胸导联 (V1, V2 和 V3) 或更多胸前导联出现 T 波倒置 (14 岁以上, 不伴完全右束支传导阻滞 QRS ≥ 120 毫秒)	① V1 和 V2 导联 T 波倒置或 V4、V5、V6 导联 T 波倒置 (14 岁以上, 不伴完全右束支传导阻滞) ② V1、V2、V3 和 V4 导联 T 波倒置 (14 岁以上, 伴完全右束支传导阻滞)
IV. 除极/传导异常	右胸导联 (V1-V3) Epsilon 波 (在 QRS 综合波终末至 T 波开始前出现的低振幅信号)	① 对标准心电图 QRS 时限 < 110 毫秒导联进行信号平均心电图 (SAECG) 可见晚电位 (3 个参数中有 1 个以上) ② 滤波后的 QRS 时限 ≥ 114 毫秒 ③ QRS 终末时程 < 40 μV (低振幅信号时限) ≥ 38 毫秒 ④ 终末 40 毫秒平方根电压 ≤ 20

		μV
		⑤ QRS 终末激动时间 ≥ 55 毫秒 (无完全右束支传导阻滞时, 测量 V1、V2 或 V3 导联的 S 波最低点至 QRS 终末包括 R' 波之间的时间间距)
V. 心律失常	持续性或非持续性左束支传导阻滞型室性心动过速, 伴电轴向上 (心电图 II、III、aVF 导联 QRS 负向或不确定, aVL 导联正向)	① 持续性或非持续性右室流出道型室性心动过速, LBBB 型室性心动过速, 伴电轴向下 (心电图 II、III、aVF 导联 QRS 正向, aVL 导联负向) 或电轴不明确 ③ Holter 显示室性早搏 24 小时大于 500 个
VI. 家族史	① 一级亲属符合目前的 ARVC/D 诊断标准 ② 一级亲属中有尸检或手术病理确诊为 ARVC/D ③ 经评估明确患者具有 ARVC/D 致病基因的有意义的突变	一级亲属中有可疑 ARVC/D 患者但无法证实患者是否符合目前诊断标准 一级亲属中有可疑 ARVC/D 引起的早发猝死 (<35 岁) 二级亲属中有病理证实或符合目前诊断标准的 ARVC/D 患者

3. 特发或者家族性 RCM 的诊断

(1) 需联合临床表现, 实验室检查和影像学检查: 二维超声心动图特点是双侧心房中度至明显增大, 心室未扩张且室壁无增厚, 收缩功能正常或者轻度下降, 心室舒张功能障碍呈限制型充盈模式, 即二尖瓣血流频谱: $E/A > 0.8$ 同时组织多普勒二尖瓣环室间隔侧的 $e' < 8\text{cm/s}$ 或者 $E/e' > 15$ 。心脏磁共振检查能评价房室大小和功能, 明确心肌病变或心内膜病变性质, 因此价值更大。右心导管检查是限制型病理生理改变的确诊手段。

(2) 除外继发因素所致限制性血流动力学改变（见鉴别诊断）

4.LVNC 诊断标准 包括超声心动图标准和心脏 MRI 标准。

(1) 超声心动图检查：符合以下所有条件。

1) 左心室壁增厚，包括 2 层：一层薄的致密化心外膜层和一层显著增厚的非致密化心内膜层，内层有数目众多的突出小梁形成和深陷的小梁间隐窝，收缩末期胸骨旁短轴切面的非致密化心肌与致密化心肌的最大比值大于 2:1。

2) 彩色多普勒成像可见深陷的小梁间隐窝内血流与心腔相通的证据；主要在左室中下段、心尖部为主的小梁网状组织，室间隔基底部基本正常。

3) MRI 标准：在舒张末期非致密化心肌与致密化心肌的最大比值大于 >2.3。

5.遗传性 ATTR 诊断

(1) 心内膜心肌活检显示刚果红阳性物质沉积，同时质谱检测法或者免疫组化证实前体蛋白为 TTR 蛋白或者核素显像显示心肌有中高度摄取。

(2) 基因检测显示 *TTR* 基因突变。

(3) 血清和尿免疫固定电泳均为阴性以及血清游离轻链比值无异常。

鉴别诊断

家族性 DCM 需要除外继发因素所致，包括高血压、缺血、心律失常、慢性全身性疾病、心肌炎以及与瓣膜病、分流性心脏疾病、肺心病、围生期心肌病相鉴别。ARVC/D 需要除外一些可以导致右心增大、功能减低的疾病，包括肺高压、右心瓣膜病、结节病、心肌炎、分流性心脏疾病和肺心病等，常需行右心导管测肺动脉压。特发性或者家族性 RCM 需要与肥厚型心肌病、系统性淀粉样变性、结节病、硬皮病、心内膜心肌纤维化、嗜酸细胞增多症、自身免疫疾病（血管炎、系统性红斑狼疮、干燥综合征等）、代谢性疾病（含铁血黄素沉积、糖原储积症、Fabry 病）、缩窄性心包炎、放疗和（或）化疗及药物（5-羟色胺类药物、麦角新碱、麦角衍生物和白消安）所致限制性心力衰竭相鉴别。LVNC 也需要与其他心肌病、继发因素、长期运动等所致肌小梁增多相鉴别。遗传性 ATTR 需要与轻链和其他前体蛋白所致的淀粉样变以及系统性老年性（即野生型）ATTR 相鉴别。

治疗

治疗目标：阻止心肌损害，有效控制心力衰竭和心律失常，预防栓塞和猝死，提高患者的生活质量和延长生存时间。治疗方法：药物治疗、器械/消融治疗和手术治疗。

1.药物治疗 包括射血分数减低时的标准改善预后的药物治疗、利尿治疗、血管活性药物治疗、抗心律失常治疗、必要时的抗凝治疗等。针对遗传性 ATTR，目前国外已经有 TTR 稳定剂氯苯唑酸（tafamidis）上市，并且有III期临床试验显示可以降低此类心肌病患者的病死率。

2.器械/消融治疗 对于严重的室性心律失常考虑消融治疗。对于有相应指征患者可以考虑植入心脏电复律除颤器或心脏再同步化治疗。

3.手术治疗 部分患者尽管采用了最佳的治疗方案仍进展到心力衰竭的终末期，需要考虑进行心脏移植。

诊疗流程（以遗传性 ATTR 为例）（图 52-1）

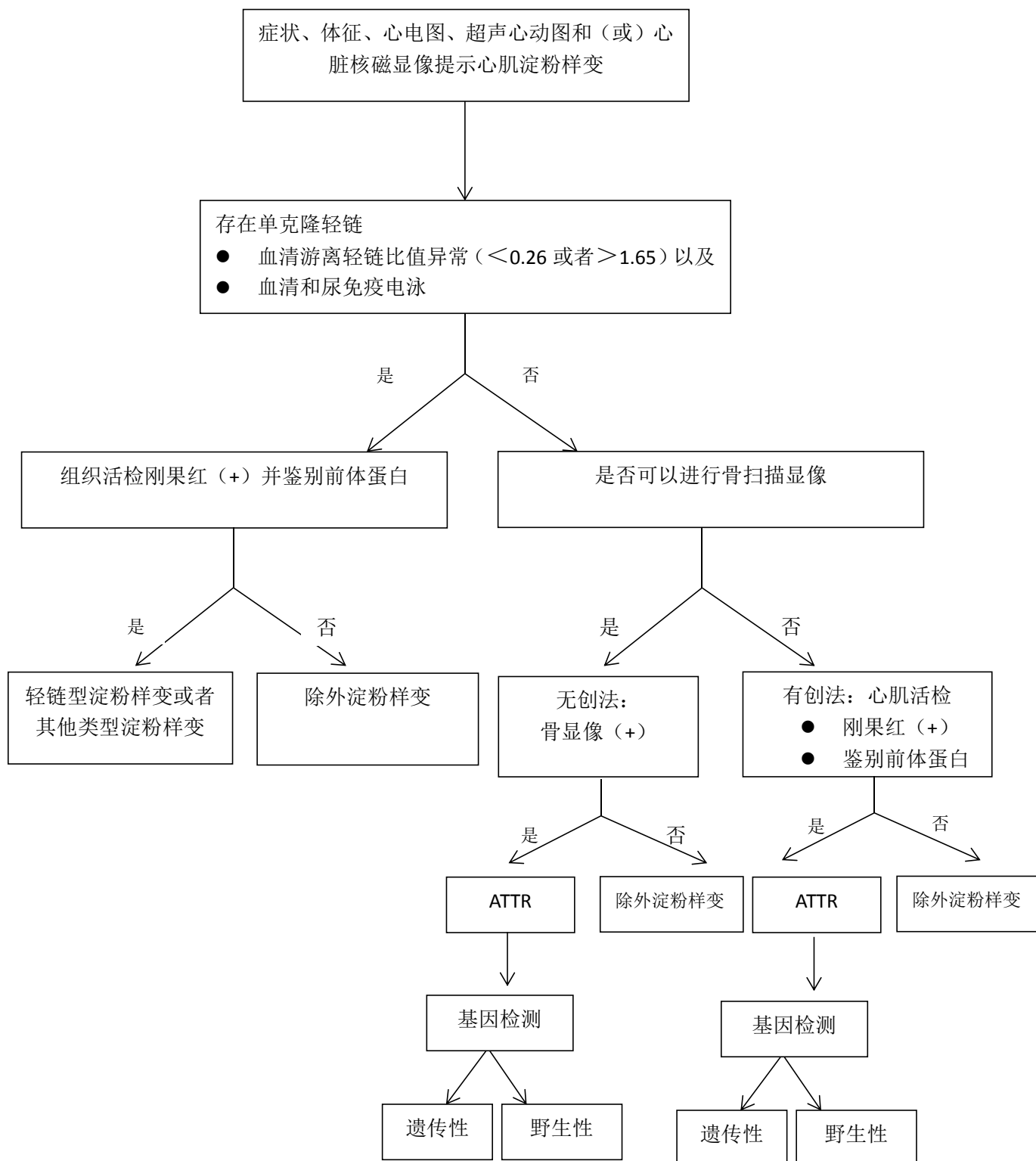


图 52-1 特发性心肌病诊疗流程

参考文献

- [1] Elliott P, Andersson B, Arbustini E, et al. Classification of the cardiomyopathies. *Eur Heart J*, 2008, 29(2):270-276.
- [2] Burkett EL, Hersberger RE. Clinical and genetic issues in familial dilated cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*, 2005, 45(7):969-981.
- [3] Marcus FI, McKenna WJ, Sherrill D, et al. Diagnosis of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia. Proposed modification of the Task Force Criteria. *Eur Heart J*, 2010, 31(7):806-814.
- [4] Kushwaha SS, Fallon JT, Fuster V. Restrictive cardiomyopathy. *N Engl J Med*, 1997, 336(4):267-276.
- [5] Gertz MA, Benson MD, Dyck PJ, et al. Diagnosis, Prognosis, and Therapy of Transthyretin Amyloidosis. *J Am Coll Cardiol*, 2015, 66(21):2451-2466.

53.特发性低促性腺激素性性腺功能减退症

概述

特发性低促性腺激素性性腺功能减退症（idiopathic hypogonadotropic hypogonadism, IHH），是由 GnRH 合成、分泌和作用障碍引起的疾病，表现为不孕不育，青春期不发育或部分发育。该疾病具有显著的遗传、临床异质性。根据有无嗅觉异常分为卡尔曼综合征（Kallmann syndrome, KS）和嗅觉正常的低促性腺激素性性腺功能减退症（normosmic idiopathic hypogonadotropic hypogonadism, nIHH）。

病因和流行病学

国外数据显示，IHH 总体发病率为 1/100 000~10/100 000；女性较男性低。

目前已明确 20 余种基因突变可导致 IHH，如 *KAL1*、*FGFR1*、*FGF8*、*GnRH*、*GNRHR*、*PROK2*、*PROKR2*、*TAC3*、*TACR3*、*DAX1*、*NELF*、*CHD7*、*SEMA3A*、*SOX2*、*FEZF1* 等。对有家族史的患者，详细分析其遗传方式，可提示某些基因突变。例如，*KAL1* 突变以 X 染色体隐性遗传为主，而 *FGFR1* 和 *PROKR2* 突变以常染色体显性遗传为主。若对患者进行以上基因筛查，约 1/3 患者可找到突变基因。近年来，每年发现 1~2 种 IHH 新致病基因。虽有研究提示 *FGFR1* 突变患者可合并骨骼畸形和牙齿发育异常，*PROKR2* 突变患者常伴随超重或肥胖，*KAL1* 和 *FGFR1* 突变患者易出现隐睾，但基因突变和临床特点之间并非简单的对应关系。

临床表现

- 1.第二性征不发育和配子生成障碍 男性表现为童声、小阴茎、无阴毛生长、小睾丸或隐睾、无精子生成；女性表现为乳腺不发育、幼稚外阴和原发闭经。
- 2.骨骺闭合延迟 上部量/下部量<1，指尖距>身高，易患骨质疏松症。
- 3.嗅觉障碍 因嗅球和嗅束发育异常，40%~60% IHH 患者合并嗅觉丧失，不能识别气味。
- 4.其他表现 面中线缺陷，如唇腭裂；孤立肾；短指（趾）、并指（趾）；骨

骼畸形或牙齿发育不良；超重和肥胖；镜像运动等。

辅助检查

1.一般检查 肝肾功能、血尿常规，以除外慢性系统性疾病或营养不良导致青春发育延迟。

2.性激素 FSH, LH, 睾酮, 雌二醇, 孕酮（女性）；重视基础状态 LH 水平：LH 在 $0\sim 0.7\text{IU/L}$ ，提示 IHH； $\text{LH}\geq 0.7\text{IU/L}$ ，提示青春发育延迟或部分性 IHH。

3.其他相关激素 GH/IGF-1, PRL, ACTH/皮质醇（早上 8 点）/24h 尿游离皮质醇, FT4/TSH, AMH、inhibin B。

4.影像学检查 脑部 MR，以除外各种垂体和下丘脑病变，评估嗅球、嗅束、视神经、内耳发育情况；骨密度、双肾超声和骨龄。

骨龄是衡量生长发育的重要标尺，对疾病鉴别诊断有重要价值。骨龄测定有多种方法，目前常用 G-P 图谱法：根据手掌和腕关节的骨骼形态来评定年龄，必要时加拍肘、踝、足跟和髌骨翼的 X 线片，用来帮助判断骨龄。正常男性骨龄达到 12 岁时，青春发育自然启动。IHH 患者或暂时性青春发育延迟者，骨龄一般落后生物年龄 2~3 年。暂时性青春发育延迟者，骨龄达到 12 岁时就会开始青春发育；如骨龄 >12 岁甚至骨骺闭合时仍无青春发育迹象，且 LH、FSH 和睾酮水平低下，可确诊 IHH 而非暂时性青春发育延迟。

5.戈那瑞林兴奋试验 静脉注射戈那瑞林 $100\mu\text{g}$ ，测定 0 和 60 分钟 LH 水平：在男性， $\text{LH}_{60\text{分钟}}\geq 8\text{IU/L}$ ，提示下丘脑-垂体-性腺轴启动或青春发育延迟；或曲普瑞林兴奋试验：肌肉注射曲普瑞林 $100\mu\text{g}$ ，测定 0 和 60 分钟 LH 水平。对男性， $\text{LH}_{60\text{分钟}}\geq 12\text{IU/L}$ 提示下丘脑-垂体-性腺轴完全启动或青春发育延迟； $\text{LH}_{60\text{分钟}}\leq 4\text{IU/L}$ 提示性腺轴未启动，可诊断 IHH。 $\text{LH}_{60\text{分钟}}$ 在 $4\sim 12\text{IU/L}$ ，提示性腺轴功能部分受损，需随访其变化；对女性， $\text{LH}_{60\text{分钟}}\geq 18\text{IU/L}$ ，提示性腺轴功能完全启动； $\text{LH}_{60\text{分钟}}\leq 6\text{IU/L}$ 提示性腺轴未启动，可诊断 IHH； $\text{LH}_{60\text{分钟}}$ 在 $6\sim 18\text{IU/L}$ ，提示性腺轴功能部分受损。

6.HCG 兴奋试验（可选） 用来评价睾丸间质细胞（Leydig 细胞）功能，主要有两种方法。单次肌肉注射 HCG $2000\sim 5000\text{IU}$ ，测定 0、24、48 和 72 小

时血睾酮水平。或肌肉注射 HCG 2000 IU，每周 2 次，连续 2 周，测定第 0 天，第 4 天，第 7 天，第 10 天和第 14 天睾酮水平。睾酮 ≥ 100 ng/dl 提示存在睾丸间质细胞，睾酮 ≥ 300 ng/dl 提示间质细胞功能良好。该试验可能存在假阴性，应慎重评估试验结果，必要时重复试验或试验性促性腺激素治疗 3 个月，观察睾酮水平变化。

7.嗅觉测试 若不能鉴别酒精、白醋、水和香波的气味，可拟诊卡尔曼综合征。

8.基因诊断 染色体核型分析、微阵列分析评估是否有染色体数量及大片段异常，检测是否存在微缺失及微重复以排除连续基因综合征。

诊断

男性骨龄 >12 岁或生物年龄 >14 岁尚无第二性征出现和睾丸体积增大，睾酮水平低（ ≤ 100 ng/dl）且促性腺激素（FSH 和 LH）水平低或“正常”。女性到 14 岁尚无第二性征发育和月经来潮，雌二醇水平低且促性腺激素水平（FSH 和 LH）低或“正常”。且找不到明确病因者，拟诊断本病。

因青春发育是一个连续变化的动态过程，因此 IHH 的诊断需综合考虑年龄、第二性征、性腺体积、激素水平和骨龄等诸多因素。14 岁尚无青春发育的男性，应进行青春发育相关检查，对暂时难以确诊者，应随访观察，以明确最终诊断。

鉴别诊断

1.多种垂体前叶激素分泌障碍 除下丘脑-垂体-性腺轴功能受损外，同时存在一种或多种其他垂体前叶激素分泌缺陷。因此需筛查 PRL、GH-IGF-1 轴、TSH-FT4 轴、ACTH-F 轴功能。垂体前叶发育不良、垂体柄中断综合征、垂体和下丘脑肿瘤以及其他鞍区病变，均可致垂体前叶多种激素分泌不足。

2.体质性青春发育延迟 又称为“暂时性青春发育延迟”。绝大多数男孩在 14 岁之前出现青春发育表现。有少数男孩，青春发育时间会延迟到 14~18 岁，甚至更晚。虽然青春发育较晚，但他们成年后身高、性腺轴功能和骨密度均正常。体质性青春发育延迟可能和体型偏瘦或青春发育延迟家族史有关。如患者在骨龄达到 12 岁时，戈那瑞林兴奋试验中 LH60 分钟 ≥ 8 IU/L，或曲普瑞林兴奋试验中

$\text{LH}_{60\text{min}} \geq 12 \text{ IU/L}$ ，提示体质性青春发育延迟的诊断。随访观察或小剂量睾酮补充，均为可选治疗方案。女性体质性青春发育延迟少见。

3.营养状态对青春发育的影响 过度节食、长期腹泻等病因造成营养不良，会引起两性青春发育延迟或低促性腺激素性腺功能减退症。神经性厌食是女性闭经常见原因。肥胖可致男性隐匿性阴茎和睾酮水平降低，易被误诊为 IHH。在肥胖患者，睾酮水平随着体重增加而降低，他们的促性腺激素水平和睾丸体积一般接近正常。饮食控制或胃肠道手术减轻体重后，睾酮水平可明显提高。

4.慢性系统性疾病对青春发育影响 哮喘、肾病综合征、严重甲状腺功能减退症、肝硬化、炎症性肠病、地中海贫血、组织细胞增多症等，可致青春发育延迟。

5.合并有性腺轴功能减退的各种遗传性疾病或综合征 常见的有普拉德-威利综合征，表现为极度肥胖和 IHH；*DAX-1* 基因突变，表现为先天性肾上腺发育不全和 IHH；劳-穆-比综合征（Laurence-Moon-Biedl 综合征），表现为极度肥胖、糖尿病和 IHH；

治疗

1.对于男性患者，治疗方案主要有 3 种，包括睾酮替代、促性腺激素生精治疗和脉冲式 GnRH 生精治疗。雄激素替代治疗可促进男性化，使患者能够完成正常性生活和射精，但不能产生精子；促性腺激素治疗可促进睾丸产生睾酮和精子；脉冲式 GnRH 治疗通过促进垂体分泌促性腺激素而促进睾丸发育。

（1）睾酮替代治疗：睾酮替代治疗可促进男性化表现。初始口服十一酸睾酮胶丸 40mg，一日 1~3 次，或十一酸睾酮注射剂 125mg，肌肉注射，每个月 1 次。6 个月后增加到成人剂量：十一酸睾酮胶丸，80mg，一日 2~3 次或十一酸睾酮注射剂，250mg，肌肉注射，每个月 1 次。

（2）HCG/HMG 联合生精治疗：肌肉注射 HCG 2000~3000 IU，每周 2 次，共 3 个月，期间调整 HCG 剂量，尽量使血睾酮维持在 300~500ng/dl；然后添加肌肉注射 HMG 75~150 IU，每周 2~3 次，联合 HCG 进行生精治疗。为提高依从性，可把 HCG 和 HMG 混溶于生理盐水（或注射用水）中肌肉注射，每周 2 次。间隔 2~3 个月随访 1 次，需监测血睾酮和 β -HCG 水平、睾丸体积和精液常

规；70%~85%患者在联合用药0.5~2年内产生精子。

(3) 脉冲式 GnRH 生精治疗：戈那瑞林 10μg/90min。带泵 3 天后，如血 LH ≥1 IU/L，提示初步治疗有效。如 LH 无升高，提示垂体前叶促性腺激素细胞缺乏或功能严重受损，治疗预后不佳。此后，每个月随访 1 次，监测 FSH、LH、睾酮和精液常规，调整戈那瑞林的剂量和频率，尽可能将睾酮维持在正常中值水平，稳定后可 3 个月随访 1 次，依据患者的具体情况调整药物剂量。治疗 3 个月后就可能有精子生成。

(4) 对女性 IHH 患者的治疗：无生育需求时，予周期性雌孕激素联合替代治疗，促进第二性征发育。有生育需求时，可行促性腺激素促排卵治疗或脉冲式 GnRH 治疗。

1) 雌孕激素替代治疗：尽量模拟正常青春发育过程补充性激素。参考方案：起始小剂量雌激素（戊酸雌二醇 0.5~1mg，qd）6~12 个月；然后增加雌二醇剂量（戊酸雌二醇 2mg，qd）6~12 个月；如乳腺发育和子宫大小（B 超）接近或达到成年女性水平，随后可行周期性雌孕激素联合治疗（戊酸雌二醇 2mg，qd ×11 天，戊酸雌二醇 2mg+醋酸环丙孕酮 1mg×10 天，停药期间可有撤退性阴道出血）；治疗的前 2 年，间隔 2~3 个月随访 1 次，观察乳腺和子宫大小变化。此后，应 6~12 个月随访 1 次。

2) 促排卵治疗：脉冲式 GnRH 治疗，可诱导规律月经和排卵，获得妊娠机会。戈那瑞林 10μg/90min；间隔 2~3 个月随访 1 次，监测促性腺激素、雌二醇、孕酮、子宫体积、卵巢体积和卵泡数目；警惕卵巢过度刺激和卵泡破裂风险。另外，可以在辅助生育专科医生指导下，行促性腺激素促排卵治疗，获卵子率近 100%。

诊疗流程（图 53-1）

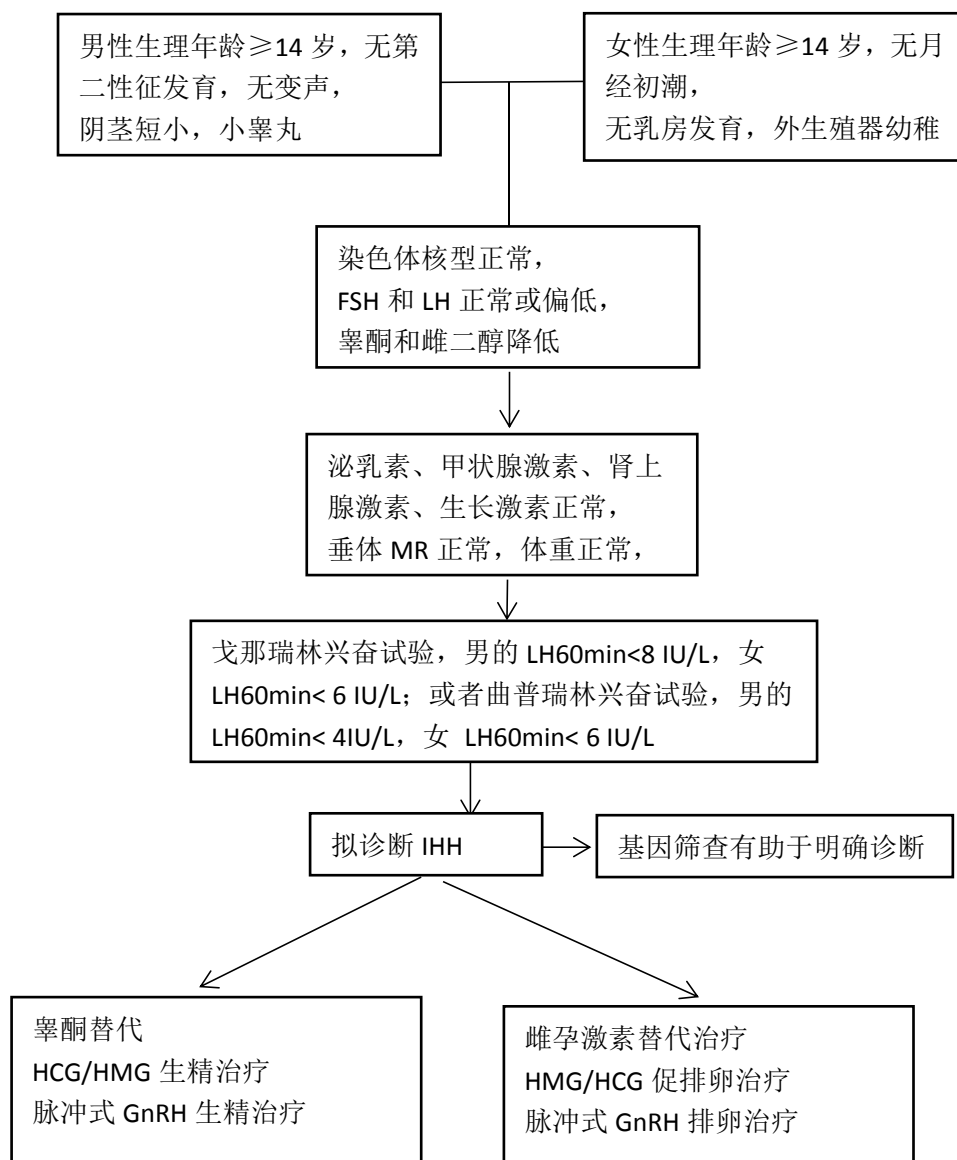


图 53-1 特发性低促性腺激素性性腺功能减退症诊疗流程

参考文献

- [1] Boehm U, Bouloux PM, Dattani MT, et al. Expert consensus document: European Consensus Statement on congenital hypogonadotropic hypogonadism-pathogenesis, diagnosis and treatment. Nat Rev Endocrinol, 2015,11(9):547-564.
- [2] Mao J F, Xu H L, Duan J, et al. Reversal of idiopathic hypogonadotropic hypogonadism: a cohort study in Chinese patients. Asian J Androl, 2015, 17(3): 497-502.

- [3] Corona G, Rastrelli G, Monami M, et al. Body weight loss reverts obesity-associated hypogonadotropic hypogonadism: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Endocrinol*,2013, 168(6):829-843.
- [4] Bonomi M, Libri D V, Guizzardi F, et al. New understandings of the genetic basis of isolated idiopathic central hypogonadism[J]. *Asian J Androl*,2012,14(1):49-56.
- [5] Bonomi M, Vezzoli V, Krausz C,et al. Characteristics of a nationwide cohort of patients presenting with isolated hypogonadotropic hypogonadism (IHH)[J]. *Eur J Endocrinol*,2018,178(1):23-32.

54.特发性肺动脉高压

概述

特发性肺动脉高压（idiopathic pulmonary arterial hypertension, IPAH）指一类无明确原因、以肺血管阻力进行性升高为主要特征的恶性肺血管疾病，不伴随任何可能导致该种情况的基础疾病，患者往往合并不同程度右心功能衰竭甚至死亡。

病因和流行病学

IPAH 病因尚未阐明。遗传学研究已发现 9 个与 PAH 相关的致病基因（分别为 *BMPR2*、*BMP9*、*ACVRL1*、*ENG*、*SMAD9*、*BMPR1B*、*TBX4*、*CAV1* 和 *KCNK3*），可解释 20%~50% 遗传性散发型 IPAH 患者的病因。欧美注册登记研究结果表明，成年人群中 IPAH 的患病率估计不低于 5.9/1000 000，平均诊断年龄为 50~65 岁。2010 年法国研究表明，新发 IPAH、遗传性及阿米雷司相关肺动脉高压患者的 1 年和 3 年生存率分别为 89% 和 55%。我国缺乏 IPAH 流行病学数据，患者以中青年女性为主，平均诊断年龄约为 36 岁，2011 年我国研究表明，IPAH 的 1 年和 3 年生存率分别为 92.1% 和 75.1%，基本达到西方发达国家水平。

临床表现

IPAH 的临床表现与其他类型的肺动脉高压相似，症状和体征缺乏特异性。最常见的症状是活动后气短，其他症状包括乏力、头晕、胸痛、胸闷、心悸、黑矇、晕厥等，一旦出现晕厥或眩晕，提示患者心搏量可能已明显下降。由于症状、体征不典型，绝大多数患者就诊时间明显延误，至少 1/5 患者从症状出现至确诊时间超过 2 年；超过半数的 IPAH 患者确诊时 WHO 功能为 III~IV 级。IPAH 的体征与肺动脉压力升高及右心衰竭有关：肺动脉压力升高可出现肺动脉瓣第二心音亢进，三尖瓣关闭不全引起三尖瓣区收缩期杂音；右心衰竭体征包括颈静脉充盈或怒张、肝脏肿大、下肢水肿、多浆膜腔积液、黄疸和发绀等。

辅助检查

1.血液学检查 主要用于肺高血压病因筛查及判定器官损害情况。建议常规完善血常规、生化全项、甲状腺功能、风湿免疫抗体、肝炎及艾滋病毒抗体、同型半胱氨酸等检查。推荐在基线评估和后续随访过程中均进行B型利钠肽（BNP）或氨基末端B型利钠肽前体(NT-proBNP)的检测，用于评估病情并指导治疗。

2.心电图 典型表现为电轴右偏、右心房扩大和右心室肥厚征象，可提供诊断和预后判断的重要信息，但不能作为诊断或排除IPAH的依据。

3.胸部X线片或者胸部CT 胸部X线片常见征象有肺动脉段凸出及右下肺动脉扩张，伴外周肺血管稀疏（肺野透过度增加），右心房、右心室扩大。同时还可以排除原发性肺部疾病或者心内分流性畸形。胸部CT可以明确有无肺间质病变及其程度，CT肺动脉造影是诊断肺血管畸形（肺动静脉瘘、肺动脉瘤、肺动脉夹层）和肺动/静脉阻塞性疾病（急性肺栓塞、CTEPH、大动脉炎、肺动脉肿瘤、纤维纵隔炎、肺静脉狭窄等）的关键技术手段之一。

4.超声心动图 是临床上最常用的肺高血压筛查诊断及病情评价方法。能够估算肺动脉收缩压以及评价右心大小和功能。另外，超声心动图还可除外心内分流、左心疾病等。

5.呼吸功能 有助于发现潜在的肺实质或气道疾病。IPAH呼吸功能通常有轻至中度外周小气道功能障碍，大部分患者弥散功能轻、中度下降。

6.肺通气/灌注显像 是筛查慢性血栓栓塞性肺高血压的重要诊断手段，敏感度比CT肺动脉造影更高。

7.右心导管检查 不仅是确诊肺动脉高压的金标准，也是进行鉴别诊断、评估病情和治疗效果的重要手段。目前推荐使用带有球囊的漂浮导管来完成右心导管检查，疑诊IPAH时应同时完成急性血管扩张试验检查。

8.肺动脉造影 是评价肺血管形态及血流分布的重要手段，可结合CT肺动脉造影、肺通气灌注显像等影像技术对肺血管畸形或肺动脉/静脉狭窄性疾病进行诊断。

诊断

因为肺动脉高压诊断的复杂性，建议临床医师接诊可疑肺高血压患者后及时转诊到肺血管疾病专科进行诊断评价。对疑诊 PAH 的患者，应考虑相关疾病和（或）危险因素导致的可能，应遵循标准的肺高血压诊疗流程进行评价，仔细查找有无家族史、先天性心脏病、结缔组织病、HIV 感染、门脉高压、与肺动脉高压有关的药物服用史和毒物接触史等，只有排除所有已知因素后方可考虑 IPAH 的可能。

IPAH 必须符合肺动脉高压的血流动力学诊断标准，即右心导管测量肺动脉平均压（mean pulmonary artery pressure, mPAP） $\geq 25\text{mmHg}$ ，同时肺小动脉楔压（pulmonary artery wedge pressure, PAWP） $\leq 15\text{mmHg}$ 及肺血管阻力（pulmonary vascular resistance, PVR） $> 3\text{Wood}$ 单位。

鉴别诊断

出现活动耐量减低和外周水肿时需要与左心衰、心包疾病、肝脏疾病及腔静脉病变进行鉴别诊断。此外，还需与其他可能导致肺高血压的疾病进行鉴别，包括肝脏疾病、结缔组织病、先天性分流性心脏病、肺血管疾病、感染性疾病、血液性疾病、左心疾病、肺部疾病及慢性血栓栓塞性肺高血压等。图 54-1 为肺高血压诊疗流程图。

治疗

IPAH 是一种进展性疾病。主要治疗的目的在于改善右心功能，提高患者生活质量和改善预后。IPAH 治疗主要分为一般治疗、靶向药物治疗和手术治疗 3 个方面。

1. 一般治疗 包括教导患者严格避孕、适度运动和康复训练、预防感染、心理社会支持、避免前往高海拔地区等；对不合并抗凝禁忌证的 IPAH 患者建议抗凝治疗，合并右心功能衰竭和液体潴留患者给予利尿剂，外周血氧饱和度低于 91% 时氧疗，心排量降低或合并心室率偏快的房颤时给予地高辛等。

2. 钙通道阻滞剂 只有急性肺血管扩张试验阳性的 IPAH 患者才能应用大剂量钙通道阻滞剂治疗。由于仅有不到 10% 的 IPAH 患者对钙通道阻滞剂敏感，因此强烈建议对没有进行急性肺血管扩张试验或者试验结果阴性的患者禁忌应

用钙通道阻滞剂。阳性患者如果心率偏快首选地尔硫卓，心率偏慢则首选硝苯地平或氨氯地平。治疗此类 IPAH 患者所需靶剂量往往较大：硝苯地平 120～240mg/d，地尔硫卓 240～720mg/d，氨氯地平 20mg/d。开始应用从小剂量开始，逐渐递增剂量，争取数周内增加到最大耐受剂量，然后维持应用。应用 1 年时，还应再次进行急性肺血管扩张试验，只有长期阳性的患者才能继续应用。

3. 肺动脉高压靶向药物

(1) 内皮素受体拮抗剂：通过阻断内皮素-内皮素受体信号通路发挥治疗肺动脉高压的作用。目前我国有波生坦、安立生坦和马昔腾坦上市。需注意，由于内皮素受体拮抗剂有潜在致畸作用，服用此类药物需严格避孕。

(2) 5 型磷酸二酯酶抑制剂：通过抑制环磷酸鸟苷（cGMP）的降解从而发挥肺血管舒张作用。目前我国有西地那非、他达拉非和伐地那非 3 种药物上市。尽管我国暂未将肺动脉高压作为使用此类药物的适应证，但由于这些药物治疗可靠、价格便宜，已成为我国肺动脉高压的一线治疗药物。此类药物应避免与硝酸酯类和鸟苷酸环化酶激动剂等药物合用，以免引起严重低血压。

(3) 前列环素类药物：前列环素是目前最强力的内源性血小板聚集抑制剂，具有细胞保护和抗增殖作用。此类药物包括依前列醇、伊洛前列素、曲前列尼尔及贝前列素等，这些药物尽管药物代谢动力学特征不同，但药物效应动力学作用相似。依前列醇及曲前列尼尔是 WHO 心功能 III 级或 IV 级患者的一线治疗药物，伊洛前列素不仅是急性肺血管扩张试验药物，也可用于肺高血压危象的抢救。

(4) 鸟苷酸环化酶激动剂：利奥西呱是一种新型的可溶性鸟苷酸环化酶激动剂，可单独或与 NO 协同提高血浆中 cGMP 水平。利奥西呱是目前唯一具备 PAH 和 CTEPH 适应证的靶向药物。

(5) 选择性前列环素 IP 受体激动剂：司来帕格是一种口服选择性前列环素 IP 受体激动剂，即将在我国上市。其不良反应主要为头痛和消化系统症状。

4. 靶向药物联合治疗 尽管近年来靶向药物治疗取得巨大进展，但 IPAH 患者长期预后仍不理想，理论上联合治疗较单药治疗疗效更好。IPAH 靶向药物联合治疗有序贯联合治疗和起始联合治疗两种策略，均可显著减少临床恶化事件发生。建议使用简化的危险分层量表对 IPAH 进行危险分层（表 54-1），根据分

层结果制定相应治疗策略（图 54-2）。

表 54-1 成人 PAH 患者危险分层

	低风险	中等风险	高风险
WHO 功能分级	I , II	III	IV
6 分钟步行距离（米）	>440	165~440	<165
NT-proBNP（pg/ml）	<300	300~1400	>1400
RAP（mmHg）	<8	8~14	>14
CI[L/（min • m²）]	≥2.5	2.0~2.4	≤2.0
SvO₂（%）	>65	60-65	<60
	至少 3 种低风险指标且 没有高风险指标	介于低风险和高风 险之间	至少 2 个风险指标，包 括 CI 和 SvO ₂

5.手术治疗

（1）球囊扩张房间隔造口术：通过右向左分流降低右心房压力，增加左心室前负荷和心输出量。尽管右向左分流可能降低动脉氧饱和度，但心输出量增加可改善体循环氧气运输，并降低交感神经过度兴奋。在有经验的中心，球囊扩张房间隔造口术可作为重症肺动脉高压姑息性治疗手段或肺移植前的过渡性治疗措施。

（2）肺或心肺联合移植：经充分的内科药物治疗（至少使用过包括静脉或皮下前列环素类药物在内的联合治疗），仍合并严重血流动力学受损、运动耐量显著降低和明显右心衰竭征象的 IPAH 患者可考虑行肺移植或心肺联合移植。IPAH 患者肺移植术后 3 个月的病死率（23%）显著高于因慢性阻塞性肺疾病或囊性纤维化（均为 9%）行肺移植治疗的患者。

诊疗流程（图 54-1，图 54-2）

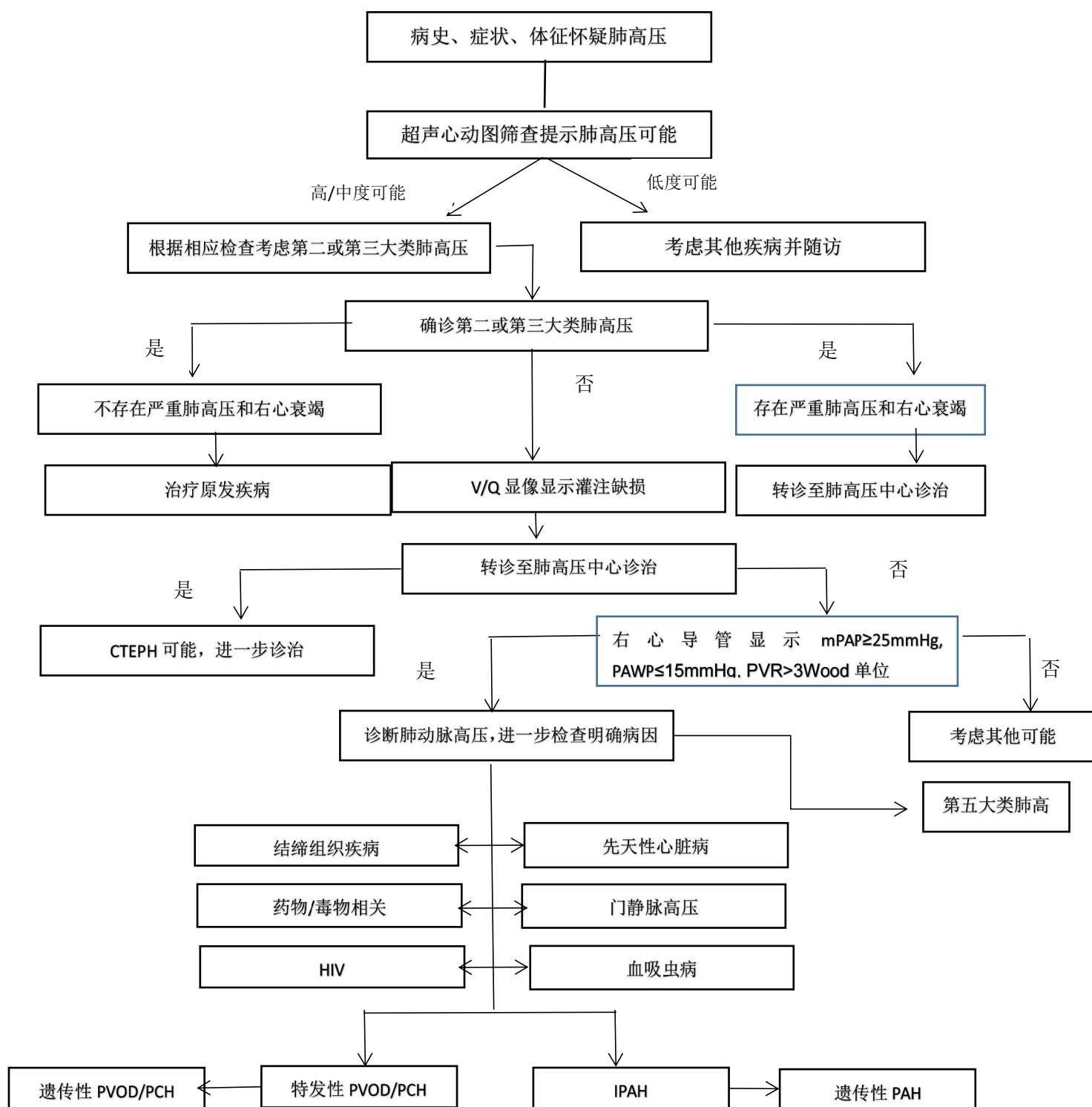


图 54-1 肺高压诊疗流程

图中英文简写：V/Q 显像.通气灌注显像；CTEPH.慢性血栓栓塞性肺高血压；CTPA.CT 肺动脉造影；mPAP.

肺动脉平均压；PAWP.肺小动脉楔压；PVR.肺血管阻力；PAH.肺动脉高压；HIV.人类免疫缺陷病毒；PVOD/PCH.

肺静脉闭塞病/肺毛细血管瘤

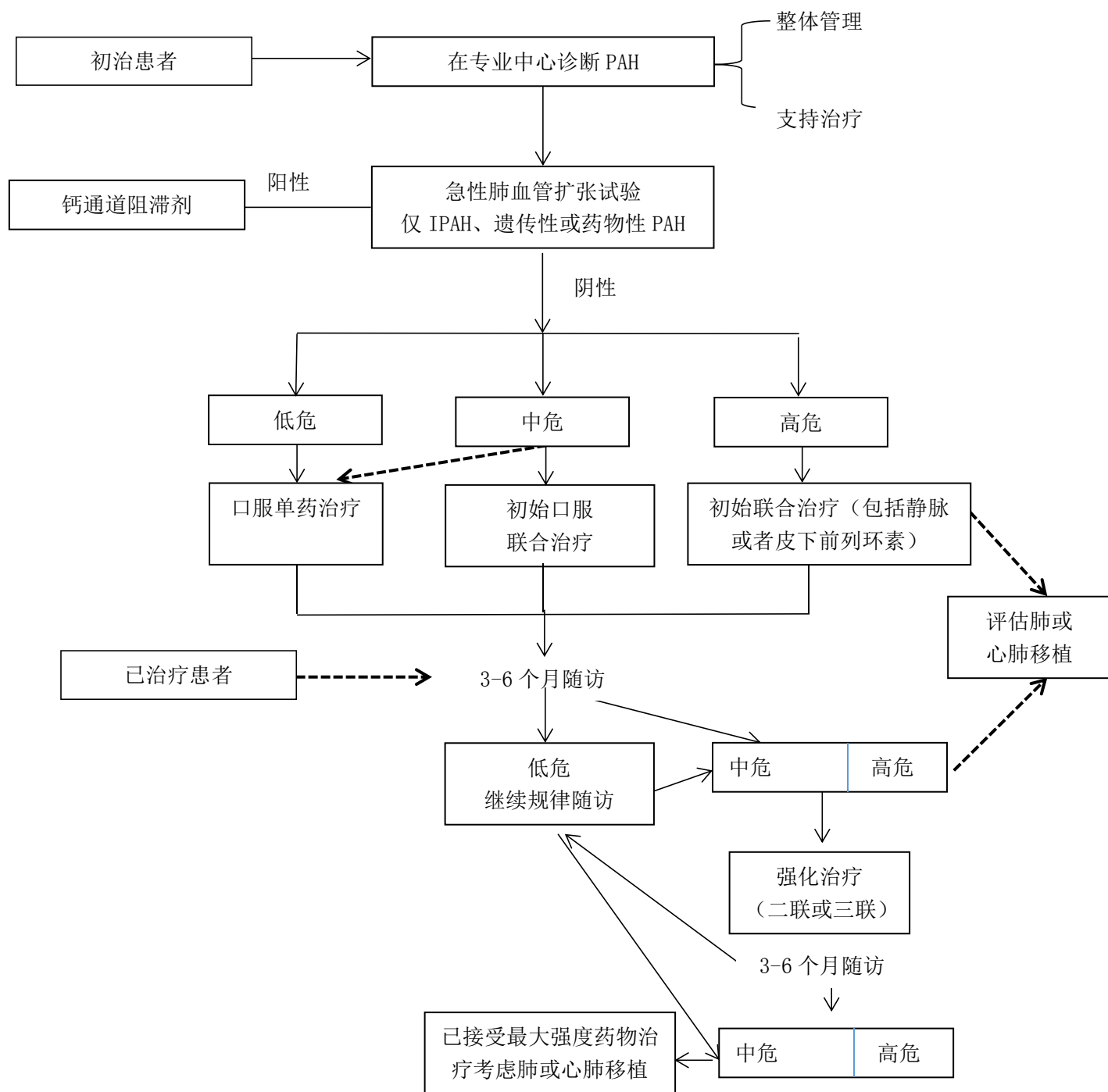


图54-2 PAH 治疗策略

参考文献

- [1] McGoon MD, Benza RL, Escribano-Subias P, et al. Pulmonary arterial hypertension: epidemiology and registries. J Am Coll Cardiol, 2013, 62(Suppl):D51-D59.
- [2] Zhang R, Dai LZ, Xie WP, et al. Survival of Chinese patients with pulmonary arterial hypertension in the modern management era. Chest, 2011,140:301-309.
- [3] Galiè N, Humbert M, Vachiery JL, et al. 2015 ESC/ERS guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: The Joint Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS): Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC), International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT). Eur Heart J, 2016, 37:67-119.

55.特发性肺纤维化

概述

特发性肺纤维化（idiopathic pulmonary fibrosis, IPF）是一种病因和发病机制尚不明确的、慢性进行性纤维化性间质性肺疾病。病变主要局限于肺部，好发于中老年男性，其肺组织学病理和（或）胸部高分辨率 CT（HRCT）特征性地表现为寻常型间质性肺炎（usual interstitial pneumonia, UIP）。

病因和流行病学

病因及发病机制不明。吸烟、粉尘接触、某些病毒感染（如巨细胞病毒、EB 病毒等）、胃食管反流等是 IPF 的危险因素，端粒酶基因的某些突变可能与家族性 IPF 有关。

IPF 的患病率缺乏大样本流行病学数据。在普通人群中的患病率 2/100 000～29/100 000，发病年龄在中年以上，大量吸烟（>20 包年）的老年男性更多见。

临床表现

一般起病隐匿。主要表现为干咳、劳力性呼吸困难，杵状指（趾）、双下肺分布为主的爆裂音是其典型体征。终末期可以出现发绀、肺动脉高压、肺心病、右心功能不全的相关临床表现。IPF 也可以是在查体时偶然发现。

IPF 是弥漫性肺部疾病的一个代表性疾病。临床表现也与多种弥漫性肺部疾病具有相似性，需要对疾病的高危因素、病程、合并症状、用药史等详细了解。

辅助检查

1.实验室检查 无特异性血清标记物来诊断 IPF，鉴于某些结缔组织疾病相关性间质性肺病可出现类似 IPF 样的临床、胸部影像学表现，建议检查类风湿因子（RF）、抗环瓜氨酸（CCP）、抗中性粒细胞胞浆抗体（ANCA）以及抗核抗体谱等来除外结缔组织疾病相关性间质性肺病的可能。

2.肺功能检查 肺功能检查对于评价 IPF 的严重程度、预后非常重要。建议定期检测肺功能指标，包括通气功能、容量测定、弥散功能。早期的 IPF 的肺功

能可能仅仅表现为弥散功能下降，但随着病情的进展，会出现典型的限制性通气功能障碍伴弥散功能障碍。通气功能中的用力肺活量（FVC）大小与 IPF 患者的预后相关，也是目前公认的 IPF 治疗相关的临床试验的常用的主要终点指标。不过，对于合并肺气肿的 IPF 患者，有时仅仅表现为弥散功能下降，通气功能则是正常的。

3.胸部影像学 高质量的胸部 HRCT 是 IPF 的首要辅助检查。典型的 IPF 的胸 HRCT 呈现典型的 UIP 型：双下肺近胸膜分布为主的网格、蜂窝影，无大片的磨玻璃影、实变影等表现（表 55-1）。

4.病理诊断 仅仅对于胸部 HRCT 呈现不典型 UIP 型表现的、疑诊 IPF 的患者，在排除手术禁忌后安排肺活检，以获取病理学诊断。鉴于 IPF 患者肺内病变呈现不均一性：病灶分布不均一、病变形态不均一，很难通过支气管镜肺活检标本来诊断 IPF，一般需要外科肺活检获取肺组织标本来诊断。UIP 型病理学表现是 IPF 患者的典型病理表型：病灶沿胸膜下、间隔旁分布，伴有蜂窝的纤维化区域与相对正常的肺交替分布：纤维化区域由致密的胶原纤维组织组成，其内可见成纤维母细胞灶，可伴有平滑肌增生。

诊断

IPF 的诊断依靠临床表现、高质量的胸部 HRCT。部分患者需要结合肺脏病理结果。通过有丰富间质性肺病诊断经验的呼吸科医生、影像科医生和病理科医生之间多学科讨论（MDD），仔细排除其他各种间质性肺炎，包括其他类型的特发性间质性肺炎（IIP）和与环境暴露、药物或系统性疾病相关的间质性肺疾病，对获得准确诊断至关重要。

1.诊断标准

（1）除外其他已知病因所致的间质性肺疾病，如职业接触、室内外环境暴露、结缔组织病和药物性肺损害等。

（2）未行外科肺活检的患者，HRCT 表现为 UIP 型（表 55-1）。

（3）行外科肺活检的患者，结合 HRCT 和外科肺活检符合特定的类型（表 55-2）。

表 55-1 HRCT 上的 UIP 判断标准

典型 UIP 型（所有 4 个特征）	可能 UIP 型（所有 3 个特征）	不符合 UIP 型（7 个特征中任意 1 个）
病变主要位于胸膜下和肺基底部	病变主要位于胸膜下和肺基底部	病变主要分布于上、中肺
异常的网格状阴影	异常的网格状阴影	病变主要沿支气管血管束分布
蜂窝样改变，伴或不伴牵张性支气管扩张	无不符合 UIP 型的任何一条（见不符合 UIP 型栏）	广泛磨玻璃样影（范围超过网格样影）
无不符合 UIP 型的任何一条（见不符合 UIP 型）		大量微结节（双侧，上肺分布为主）
		散在囊状病变（多发，双侧，远离蜂窝肺区域）
		弥漫性马赛克征/气体陷闭（双侧，三叶或多肺叶受累）
		支气管肺段/肺叶实变

表 55-2 结合 HRCT 和组织病理学表现的 IPF 诊断标准（需要多学科讨论）

类型	HRCT 类型	肺病理类型	是否诊断 IPF?
1	典型 UIP	典型 UIP，或拟诊 UIP，或可能 UIP，或无法分类纤维化	可诊断 IPF
2	典型 UIP	不符合 UIP	不诊断 IPF
3	可能 UIP	典型 UIP，或拟诊 UIP	可诊断 IPF
4	可能 UIP	可能 UIP，或无法分类纤维化	拟诊 IPF
5	可能 UIP	不符合 UIP	不诊断 IPF
6	不符合 UIP	典型 UIP	可能 IPF
7	不符合 UIP	拟诊 UIP，或可能 UIP，或无法分类纤维化，或不符合 UIP	不诊断 IPF

鉴别诊断

需要与其他已知病因的纤维化性间质性肺病，尤其是 UIP 型间质性肺病鉴别。主要包括：

- 1.职业环境暴露相关的肺纤维化 如慢性过敏性肺泡炎、石棉肺纤维化、尘肺等。
- 2.自身免疫性疾病相关性肺纤维化 如类风湿关节炎肺纤维化、显微镜下多血管炎等。
- 3.药物性或其他化学品所致肺损害 如胺碘酮所致肺纤维化等。
- 4.放射性肺炎
- 5.家族性肺纤维化

治疗

本病缺乏有效的治愈性药物，建议给予包括抗肺纤维化药物在内的个体化、综合治疗。

1.非药物治疗

- (1) 戒烟；
- (2) 氧疗：静息状态低氧血症(动脉氧分压 $<55\text{mmHg}$ 或指氧饱和度 $<88\%$)

的 IPF 患者应该接受长程氧疗，治疗目标指氧饱和度>90%。

(3) 呼吸支持：无创呼吸机辅助呼吸可能改善终末期 IPF 患者的低氧、呼吸困难，延长寿命。不常规推荐有创性机械通气支持用于终末期 IPF 患者的治疗。对于合并可能逆转的疾病所导致的呼吸衰竭，如新近合并的肺栓塞、急性缺血性心肌病（不稳定心绞痛、急性心肌梗塞等）等，建议可以予以短期、积极的机械通气支持。机械通气支持还用于 IPF 患者等待肺移植过程中的呼吸支持。

(4) 肺康复锻炼：建议在专家指导下进行个体化肺康复锻炼，包括呼吸生理治疗、肌肉训练（全身肌肉以及呼吸肌锻炼）、营养支持、精神心理支持和教育。

(5) 肺移植：是终末期 IPF 患者的唯一有效的治疗措施。推荐符合肺移植适应证的 IPF 患者纳入移植等待名单，进行移植前评估；尤其是合并肺动脉高压的 IPF 患者，建议尽早安排。

2. 药物治疗

(1) 抗纤维化药物：目前国内已上市的抗肺纤维化药物包括吡非尼酮和尼达尼布，能延缓 IPF 的疾病进展，但不能逆转纤维化进程。吡非尼酮的推荐剂量一次 600mg，每日 3 次（若不能耐受，可以减至一次 400mg，每日 3 次），尼达尼布的推荐剂量一次 150mg，每日 2 次（若不能耐受，可以减量至一次 100mg，每日 2 次）。吡非尼酮最常见的不良反应是光敏性皮炎、胃肠道反应、肝功能损害等，尼达尼布最常见的不良反应是腹泻、胃肠道反应、肝功能损害等。

(2) 抗胃食管反流：尤其适用于合并胃食管反流病的相关症状的患者，加用质子泵抑制剂、组胺受体拮抗剂等抗胃食管反流病的治疗措施。

(3) N-乙酰半胱氨酸：对于已使用大剂量 N-乙酰半胱氨酸治疗且无明显不良反应的患者，可以继续使用大剂量 N-乙酰半胱氨酸治疗。

(4) 研究表明，以下用法不推荐用于确诊的 IPF 患者，包括华法林、单用糖皮质激素、糖皮质激素联合免疫抑制剂、糖皮质激素联合免疫抑制剂和大剂量 N-乙酰半胱氨酸等治疗方案。

3. IPF 急性加重的治疗 尚无推荐的共识性治疗措施，可以尝试大剂量糖皮质激素治疗，氧疗、呼吸支持等也是重要辅助治疗措施。

4. 预后 IPF 患者预后差，诊断后的中位生存期在 3 年左右。

诊疗流程（图 55-1）

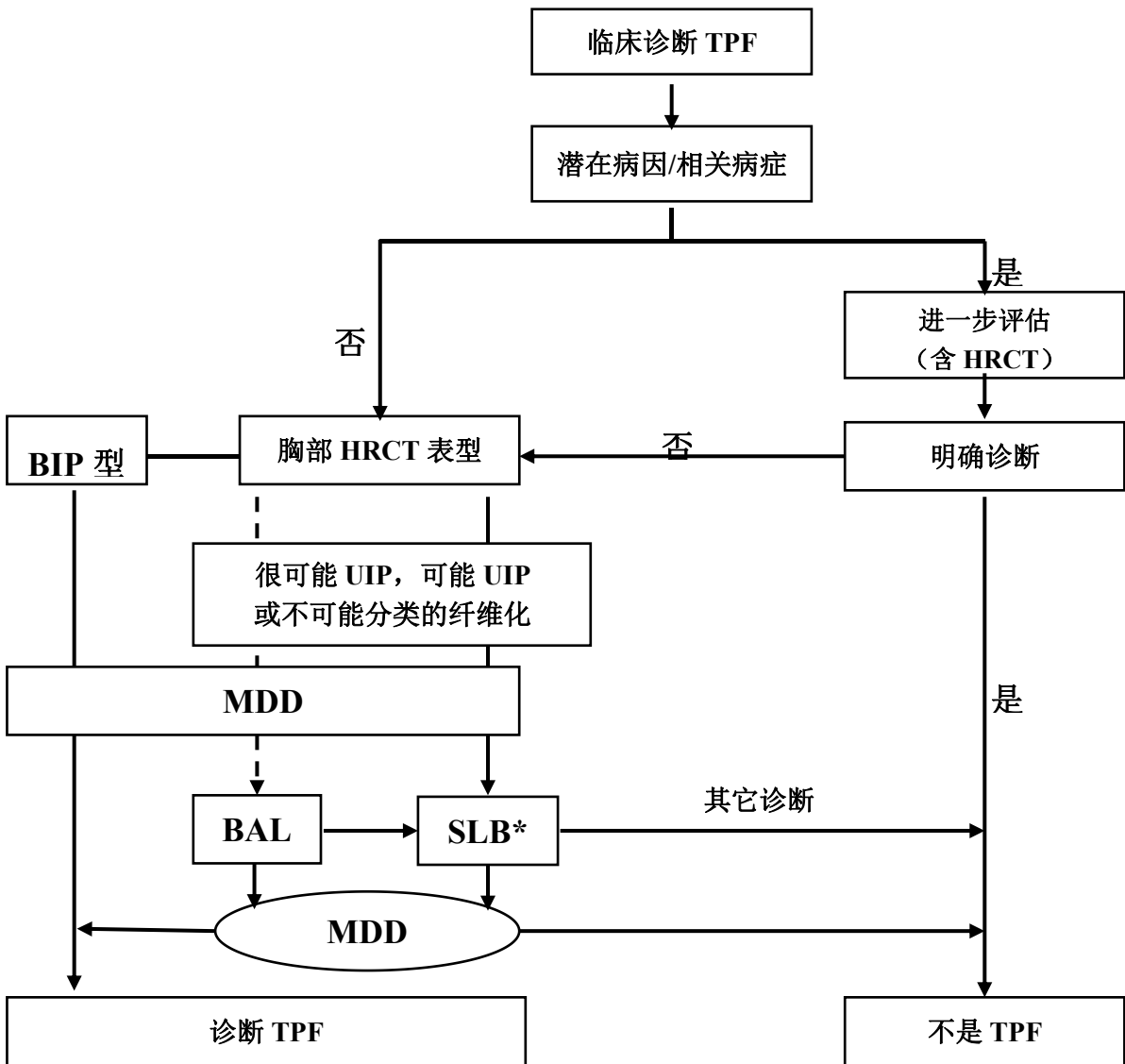


图 55-1 特发性肺纤维化诊疗流程图

IPF.特发性肺纤维化；UIP.寻常型间质性肺炎；BAL.支气管肺泡灌洗；SLB.外科肺活检；MDD.多学科讨论

参考文献

[1] Raghu G, Collard HR, Egan JJ, et al. An official ATS/ERS/JRS/ALAT statement: idiopathic pulmonary fibrosis: evidence-based guidelines for diagnosis and management . Am J Respir Crit Care Med, 2011, 183:788-824 .

[2] 中华医学会呼吸病学分会间质性肺病学组.特发性肺纤维化诊断和治疗中国

专家共识. 中华结核和呼吸杂志, 2016, 39(6):427-432.

- [3] Raghu G, Rochwerg B, Zhang Y, et al. An Official ATS/ERS/JRS/ALAT clinical practice guideline: treatment of idiopathic pulmonary fibrosis. Am J Respir Crit Care Med, 2015, 192:e3-e19.

56.IgG4 相关性疾病

概述

IgG4 相关性疾病 (IgG4 related disease, IgG4-RD) 是一类原因不明的慢性、进行性炎症伴纤维化和硬化的疾病。主要特征为血清 IgG4 水平显著增高, 受累器官组织由于大量淋巴细胞和 IgG4 阳性浆细胞浸润伴纤维化而发生肿大或结节/硬化性病变。

病因和流行病学

病因尚不清楚。可能与遗传易感性、环境因素、感染、过敏等因素相关。研究显示 IgG4-RD 患者外周血和组织浸润的浆母细胞升高, 并与疾病活动有关。滤泡辅助 T 细胞 (Follicular helper T cell, Tfh 细胞)、Th2 细胞及其细胞因子也可能参与了 IgG4-RD 的发生、发展。调节性 T 细胞 (Regulatory T cell, Treg 细胞) 在 IgG4-RD 患者外周血和组织浸润均增加, Treg 细胞分泌的 IL-10 和 Th2 型细胞因子均有助于促进 B 细胞向 IgG4⁺细胞分化, TGF- β 可促进纤维化发展。

该病好发于中老年男性, 男女比例 (2~3) :1。由于认识时间较短, 各国发病率不详, 日本报道的发病率为 2.8/100 000~10.8/100 000, 而我国尚缺乏流行病学资料。

临床表现

IgG4-RD 是一种多器官、多系统受累的疾病, 可累及几乎全身所有器官和组织。临床表现多种多样, 患者因不同器官受累就诊于不同专科, 容易漏诊。该病多数患者起病缓, 慢性进展。可以单器官起病, 逐渐累及多个器官, 也可以多种器官同时发病。少数患者病程呈自限性。

泪腺、唾液腺为最常见受累器官。主要表现为对称性、无痛性泪腺, 颌下腺或腮腺肿大, 硬结, 伴或不伴有鼻窦炎或眼外肌增厚。消化系统受累可表现为自身免疫性胰腺炎、硬化性胆管炎、硬化性肠系膜炎等, 临床可出现腹部隐痛、腹胀、消化不良、黄疸等。肺部受累时可表现为支气管壁增厚、肺间质病变、肺部结节/肿块以及胸膜增厚等, 患者可无症状或咳嗽、气短及喘憋等。腹膜后纤维

化或腹主动脉周围炎也是较常见的临床表现之一，主要为腹主动脉周围软组织增厚，可包绕输尿管造成输尿管狭窄和肾盂积水，少数患者发生腹主动脉瘤。临床表现为腹痛、腰痛或下肢水肿等。约 6% 的患者发生 IgG4 相关性肾脏疾病，多表现为小管间质性肾病、肾盂占位性病变、输尿管管壁增厚或肾脏肿块样病变。其他受累器官包括甲状腺（硬化性甲状腺炎）、前列腺等。中枢神经系统病变少见，如自身免疫性垂体炎、肥厚性硬脑膜炎、颅内炎性假瘤等，患者可出现头痛、尿崩症、垂体功能减低等。除上述器官受累外，多数 IgG4-RD 患者合并浅表或深部淋巴结肿大。另外，约半数患者有过敏相关病史，可以伴发哮喘。该病发热等全身症状少见，仅占 <5%。

辅助检查

1. 实验室检查 约 1/3 的患者血常规显示嗜酸细胞升高。本病特征性改变为血清 IgG4 升高。此外，半数以上患者血清 IgG、IgE 以及炎性指标如血沉、C 反应蛋白升高。

2. 影像学检查 主要表现为受累器官组织肿大或肿块影，如泪腺、颌下腺或腮腺肿大；胰胆管受累可见胰腺弥漫性（腊肠样）或局灶性（胰头、胰体或胰尾）肿大，胆囊或胆总管壁增厚，胆管或胰管狭窄或扩张；腹膜后受累可见腹膜后不规则的软组织影，边界清晰或模糊，可包绕腹主动脉、髂动脉、下腔静脉、输尿管等，部分伴有主动脉瘤；肺部可表现为结节、肿块、磨玻璃影、肺间质改变、支气管壁增厚或胸膜增厚等。此外，还可能出现肾脏、肾盂肿块，硬化性纵隔炎、硬脑膜增厚、脑垂体肿大等。

3. 病理诊断 病理学特征：大量淋巴细胞和浆细胞浸润，淋巴滤泡形成，可见嗜酸细胞浸润，伴轮辐状或席纹状纤维化和硬化、闭塞性静脉炎。免疫组化检查 IgG4⁺浆细胞增多，>10/HPF，IgG4/IgG>40%。

诊断

一个或多个器官肿大、硬化，伴血清 IgG4 升高，组织中大量 IgG4 阳性浆细胞浸润者需考虑 IgG4-RD。2011 年国际诊断标准见表 56-1。

表 56-1 2011 年 IgG4-RD 临床综合诊断标准

2011 年 IgG4-RD 临床综合诊断标准

- ①临床检查：1 个或多个脏器特征性的弥漫性/局限性肿大或肿块形成；
②血液学检查：血清 IgG4 升高（>135mg/dl）；
③组织学检查：a.大量淋巴细胞和浆细胞浸润，伴纤维化；b.组织中浸润的 IgG4⁺浆细胞与 IgG⁺浆细胞比值>40%，且每高倍镜视野下 IgG4⁺浆细胞>10 个。

确诊条件：①+②+③；

可能诊断：①+③；

可疑诊断：①+②；

附注：IgG4-RD 必须与累及脏器的肿瘤相鉴别（如癌、淋巴瘤），与类似疾病相鉴别（如干燥综合征、原发性硬化性胆管炎、Castleman 病、继发性腹膜后纤维化、韦格纳肉芽肿、结节病、变应性肉芽肿性血管炎）等

临床高度怀疑，但不满足上述综合诊断标准者，如果满足器官特异性诊断标准，如 IgG4 相关性米库利兹病、自身免疫性胰腺炎、肾脏病、自身免疫性垂体炎等，也可明确 IgG4-RD 的诊断。

鉴别诊断

IgG4-RD 可累及全身不同脏器，临床需与其他累及该器官的疾病进行鉴别。此外，血清 IgG4 升高可见于多种疾病，如恶性肿瘤、结缔组织病、系统性血管炎、慢性感染、过敏性疾病、炎性肌纤维母细胞瘤、Castleman 病、罗道病等。该指标对疾病诊断的敏感性较高，但特异性低。此外，上述需要进行鉴别的疾病除血清中 IgG4 可能升高外，受累器官病理中也可出现较多 IgG4 阳性的浆细胞浸润，临床需给予高度重视，需要结合患者临床表现和病理学特征加以鉴别。

治疗

IgG4-RD 的治疗原则如下：有症状且病情活动的患者需要治疗；无症状，但合并重要脏器受累，如胰腺、胆道、肾脏、主动脉、纵隔、中枢神经、腹膜后和肠系膜等，且病情进展者也需治疗。临床症状轻、进展慢，非重要脏器受累者，

如仅有淋巴结病或颌下腺肿大，应衡量利弊后决定治疗或观察。

糖皮质激素是诱导缓解的一线药物，通常推荐使用中等剂量[泼尼松 0.5～0.6mg/（kg·d）]，病情严重者可适当加大糖皮质激素用量[泼尼松 0.8～1mg/（kg·d）]。治疗 2～4 周病情控制后逐渐减量，至小剂量长期维持（泼尼松≤10mg/d）。

联合使用免疫抑制剂，如环磷酰胺、吗替麦考酚酯、硫唑嘌呤、甲氨蝶呤、来氟米特、环孢素等，可能增加疗效，有助于糖皮质激素减量和减少复发。对于病情较重，多个脏器受累以及血清 IgG4 明显升高的患者，可以在初始治疗即联用免疫抑制剂，有助于维持疾病稳定。糖皮质激素禁忌或难治性患者可用利妥昔单抗。

此外，对于器官梗阻造成的损伤，如腹膜后纤维化导致的输尿管梗阻、胰胆管病变导致的胰管或胆道梗阻，急性期需要植入支架缓解梗阻症状，迅速改善器官功能。

诊疗流程（图 56-1）

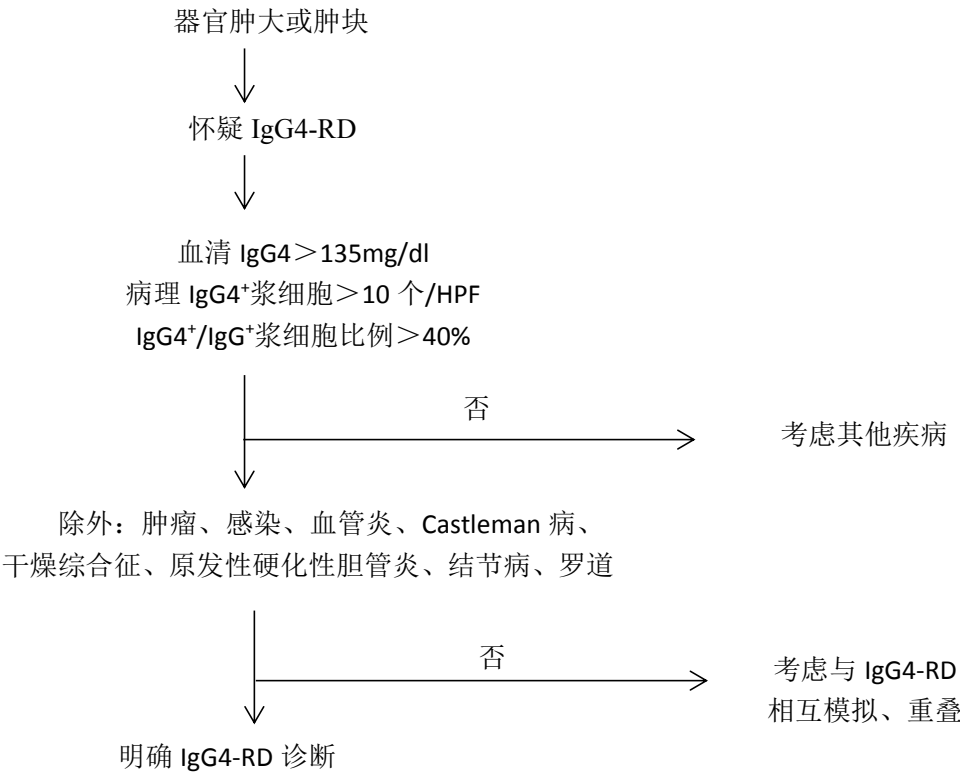


图 56-1 IgG4 相关性疾病（IgG4-RD）诊疗流程

知情同意

激素起始量:

Pred 0.5-0.8mg/ (kg·d)

可联合免疫抑制剂

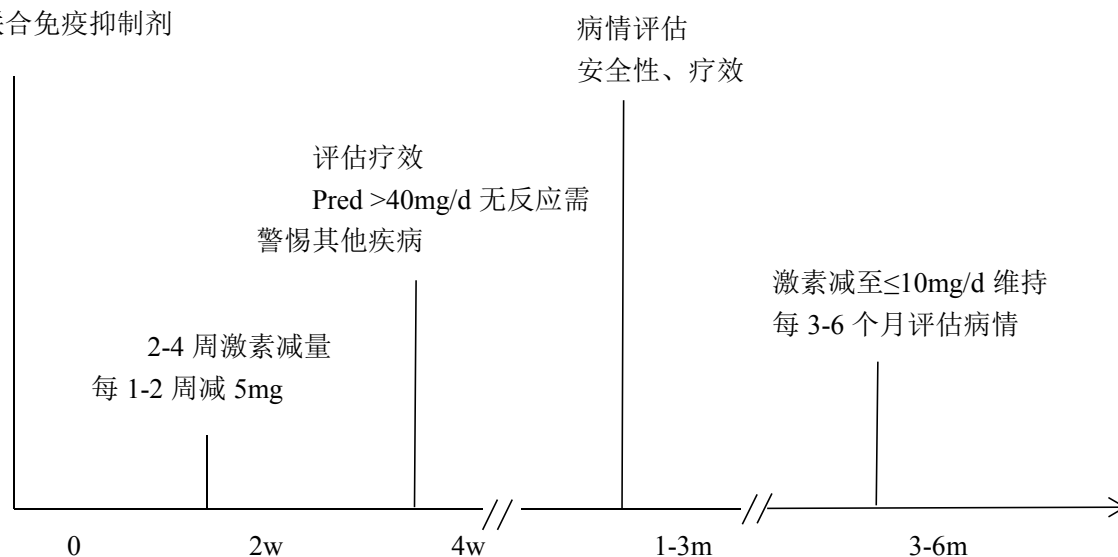


图 56-2 糖皮质激素治疗 IgG4-RD 的起始剂量、剂量调节和随访示意图

注：病情严重的患者激素起始剂量可作相应调整

参考文献

- [1] Umehara H, Okazaki K, Masaki Y, et al. A novel clinical entity, IgG4-related disease (IgG4RD): general concept and details. Mod Rheumatol, 2012, 22(1):1-14.
- [2] Takahashi H, Yamamoto M, Suzuki C, et al. The birthday of a new syndrome: IgG4-related diseases constitute a clinical entity. Autoimmun Rev, 2010, 9:591-594.
- [3] Mahajan VS, Mattoo H, Deshpande V, et al. IgG4-related disease. Annu Rev Pathol, 2014, 9:315-347.
- [4] Lin W, Zhang P, Chen H, et al. Circulating Plasmablast/Plasma Cells: A Potential Biomarker for IgG4-related disease. Arthritis Res Ther, 2017, 19(1):25.
- [5] Lin W, Lu S, Chen H, et al. Clinical characteristics of IgG4-related disease: A prospective study of 118 Chinese patients. Rheumatology, 2015, 54(11):1982-1990.

57.先天性胆汁酸合成障碍

概述

先天性胆汁酸合成障碍（inborn errors of bile acid synthesis, IEBAS）是由于合成两种主要胆汁酸所必需的酶存在遗传缺陷，而引起先天性胆汁酸合成障碍。胆汁酸合成过程中需要至少 14 种酶参与，任何一个酶的缺乏都将导致正常胆汁酸生成障碍，从而导致一系列疾病和症状发生。

病因和流行病学

IEBAS 是一类常染色隐性遗传病，疾病与合成两种主要胆汁酸（胆酸和鹅去氧胆酸）所必需的酶存在遗传缺陷相关。发生遗传缺陷的酶包括 3β -羟基类固醇- Δ^5 -C27-类固醇脱氢酶、胆固醇 7α -羟化酶、 Δ^4 -3-氧固醇 5β -还原酶、固醇 27-羟化酶、胆固醇 25 羟化酶、 α -甲酰辅酶 A 消旋酶、胆汁酸-CoA 氨基酸 N-乙酰转移酶、胆汁酸-CoA 连接酶等。这类疾病占有胆汁淤积性疾病的 2.1%，占婴儿胆汁淤积性疾病的 1%~2%。其中固醇 27-羟化酶缺陷发生先天性胆汁酸合成障碍发病率约为 1/70 000。

临床表现

该疾病有先天性胆汁酸合成障碍。而胆汁酸在维持正常肠肝循环和促进脂质及脂溶性维生素吸收上起重要作用。胆汁酸合成障碍可导致正常胆汁生成降低、脂溶性维生素和脂肪吸收障碍、肝脏中毒性和异常固醇中间产物积聚，扰乱了胆汁酸转运过程而引起胆汁淤积和肝硬化的发生。其主要临床表现为高结合胆红素血症，常出现脂溶性维生素吸收不良，如佝偻病等。不同酶缺陷的临床表型略有不同，如氧固醇 7α -羟化酶缺陷可出现成人期遗传性痉挛性瘫痪；胆固醇 25 羟化酶缺陷可发生顽固性便秘； 3β -羟基类固醇- Δ^5 -C27-类固醇脱氢酶缺陷可发生婴儿期胆汁淤积性肝病和脂溶性维生素缺乏；固醇 27-羟化酶缺陷可发生儿童慢性腹泻及发育迟缓，成人期痉挛性瘫痪； α -甲酰辅酶 A 消旋酶缺陷可发生婴儿期脂溶性维生素缺乏，成人期感觉神经病变；胆汁酸辅酶 A 氨基酸 N-乙酰转移酶缺陷可发生肝内胆汁淤积、发育迟缓，家族性高胆烷血症等。

辅助检查

1.实验室检查 通常在出生后几个月内发病，出现血结合胆红素增高，血总胆汁酸增高，血谷丙转氨酶增高，而谷氨酰转肽酶正常。胆固醇降低或在正常下限，可出现血维生素 E 降低。

2.尿胆汁酸检测 串联质谱分析尿胆汁酸，尿液中检测到异常的胆汁酸及胆汁醇可以确定存在胆汁酸合成障碍。

3.氧固醇检测 离子交换法和反相分离法对样本进行预处理后，以衍生化及电荷标记色相质谱仪进行定性及定量分析。

4.基因检测 可通过基因突变检测（*CYP7A1*、*HSD3B7*、*AKR1D1*、*CYP7B1*、*CYP8B1*、*CYP27A1*、*CH25H*、*AMACR*、*EHHADH*、*SLC27A5*、*BAAT* 等）明确 IEBAS 酶缺陷类型。

5.病理检查 肝脏组织活检显示巨细胞性肝炎。

诊断

IEBAS 诊断需要综合临床症状、实验室检查、辅助检查和病理活检，确诊依赖尿胆汁酸检测和基因检测。该病临床表现为进行性胆汁淤积性肝病、神经系统病变及脂溶性维生素吸收不良等。而其临床表现与不同酶缺陷相关。实验室检查可见结合胆红素升高、转氨酶升高、 γ 谷氨酸转肽酶正常，组织活检可见巨细胞肝炎。神经系统病变在儿童晚期或成年后出现。实验诊断方法是串联质谱分析尿胆汁酸（包括胆汁酸及胆汁醇），这是确诊胆汁酸合成障碍最简单的方法。另外，也可通过质谱仪进行定性和定量分析氧固醇和异常胆汁酸聚积。基因诊断包括 *CYP7A1*、*HSD3B7*、*AKR1D1*、*CYP7B1*、*CYP8B1*、*CYP27A1*、*CH25H*、*AMACR*、*EHHADH*、*SLC27A5*、*BAAT* 等检测。IEBAS 明确酶缺陷诊断需要在血和尿胆汁酸分析基础上结合基因检测。

鉴别诊断

1.进行性家族性肝内胆汁淤积症（progressive familial intrahepatic cholestasis, PFIC） 是一组常染色体隐性遗传性疾病。因基因突变导致胆汁排泌障碍，发

生肝内胆汁淤积，最终可发展为肝衰竭。其致病基因包括 *ATP8B1*、*ABCB11*、*ABCB4* 等。该病多在出生后 1~2 个月出现黄疸与瘙痒，有波动性、反复发作的特点，患者有严重吸收不良与腹泻，由于脂溶性维生素吸收障碍而并发佝偻病，生长发育明显滞缓，有肝大、脾大，部分可因凝血因子缺乏有出血倾向。

2.Zellweger 氏综合征：也称为脑肝肾综合症，是由过氧化物酶功能缺陷引起的一类常染色体隐性遗传病，可发生继发性胆汁酸合成障碍。其特征是存在与肝脏、肾脏或是脑部的细胞中过氧化物酶体减少或缺乏。而脑白质营养不良会影响髓鞘的生长，累及小脑及末梢神经髓脂质的损害，导致进行性髓鞘脱失。

治疗

治疗原则：提供人体必需的初级胆汁酸；通过负反馈作用下调异常胆汁酸的合成，因而减少缺陷肝细胞异常毒性中间代谢产物的产生。

1.药物治疗 多数患儿经口服初级未结合胆汁酸，如胆酸、鹅脱氧胆酸、熊去氧胆酸等治疗，临床症状和生化指标可得到明显改善。需在肝功能严重障碍前给予口服胆汁酸治疗。对于口服治疗不佳或者病情严重者，可考虑肝移植。

2.治疗疗效判断 治疗效果可根据尿液质谱分析异常代谢产物的量进行调节。

3.个体化治疗 针对不同酶缺陷的病人，治疗方式会有所不同， Δ^4 -3-氧固醇 5 β -还原酶缺陷所致的先天性胆汁酸合成障碍患者应用鹅脱氧胆酸和胆酸，疗效优于熊去氧胆酸。 α -甲酰辅酶 A 消旋酶缺陷患者新生儿期即可出现脂溶性维生素 25-羟维生素 D 和维生素 E 缺乏，因此治疗给予初级胆汁酸和脂溶性维生素治疗。同时该酶缺陷将会引起支链氨基酸降植烷酸升高，故治疗建议限制饮食中植醇的摄入，减少体内支链氨基酸蓄积对神经系统和肝脏的进一步损害。固醇 27-羟化酶缺乏患者可出现脑髓鞘和周围神经等组织中过渡沉积的胆固醇和胆烷醇，导致神经系统和心血管系统的不可逆损害。治疗中鹅脱氧胆酸能降低血浆中的胆烷醇，降低尿胆汁醇的排泄。胆酸和脱氧胆酸也可以降低血浆中的胆固醇，熊去氧胆酸则不起作用。HMG-CoA 还原酶抑制剂能有效抑制内源性胆固醇合成，联合应用疗效更好。

4.预后 多数先天性胆汁酸合成障碍引起的疾病，如果在生命早期明确酶缺

陷的诊断，并给予恰当的治疗，预后多较好。如果诊断时已发生严重的肝功能损害，常需接受肝移植治疗，甚至因肝衰竭而死亡。

诊疗流程（图57-1、图57-2）

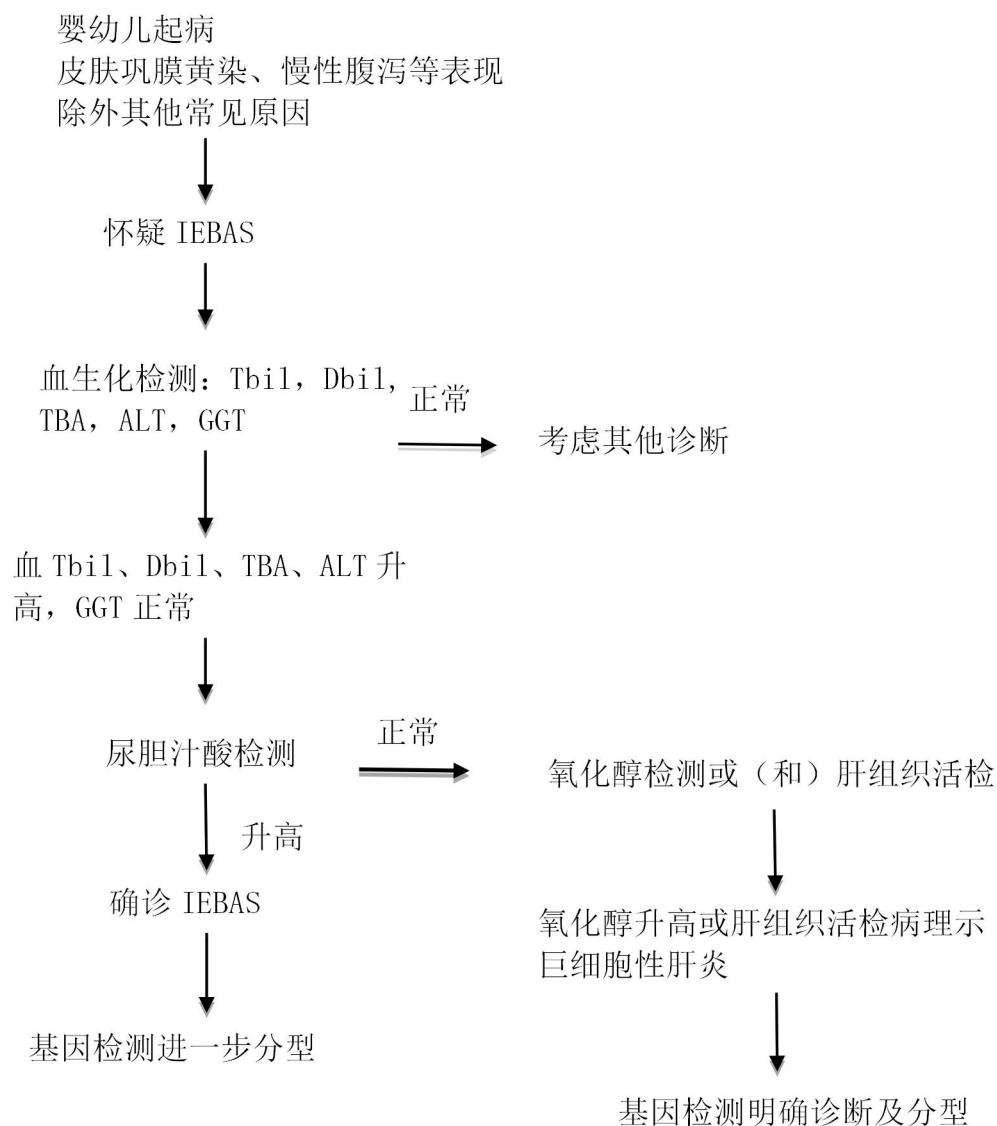


图57-1 先天性胆汁酸合成障碍（IEBAS）诊疗流程

Tbil.总胆红素；Dbil.结合胆红素；TBA.总胆汁酸；ALT.谷丙转氨酶；GGT.谷氨酰转肽酶

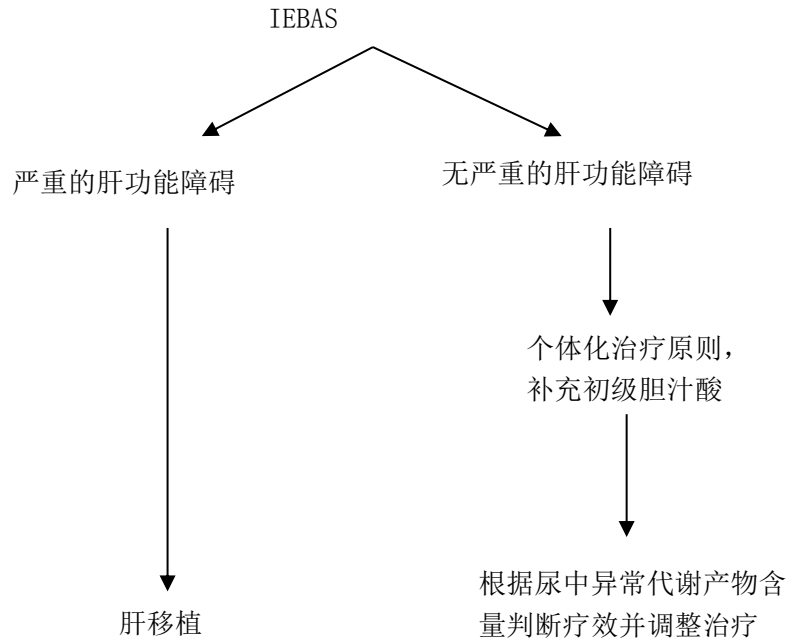


图57-2 先天性胆汁酸合成障碍（IEBAS）治疗流程

参考文献

- [1] 代东伶.先天性胆汁酸合成障碍.临床儿科杂志,2015, 33(4):301-305.
- [2] Setchell KDR, Heubi JE. Defects in bile acid biosynthesis-diagnosis and treatment.J Pediatr Gastroenterol Nutr, 2006, 43(1):S17-22.
- [3] Clayton PT. Disorders of bile acid synthesis. J Inherit Metab Dis, 2011,34(3):593-604.
- [4] Bove KE, Heubi JE, Balistreri WF, et al. Bile acid synthetic defects and liver disease: a comprehensive review. PediatrDevPathol, 2004,7(4):315-334.
- [5] 胡长霞,黄志华.先天性胆汁酸合成障碍的诊治.中国临床医生,2012,40(11):13-15.
- [6] 方玲娟,王建设.先天性胆汁酸合成障碍与胆汁淤积性肝病.临床肝胆病杂志, 2010, 26(6):585-588.

58.异戊酸血症

概述

异戊酸血症 (isovaleric acidemia, IVA) 为一种常染色体隐性遗传性有机酸血症。是由亮氨酸分解代谢中异戊酰辅酶 A 脱氢酶 (isovaleryl-CoA dehydrogenase, IVD) 缺乏引起, 导致异戊酸、3-羟基异戊酸、异戊酰甘氨酸和异戊酰肉碱体内蓄积。有机酸蓄积及酮体产生引起严重的代谢性酸中毒、低血糖、高血氨, 从而引起脑损伤等多脏器损害。IVA 患者中超过半数在新生儿期发生急性脑病, 婴儿和儿童期可有反复呕吐、昏睡或昏迷及智力发育落后。

病因和流行病学

异戊酸血症为常染色体隐性遗传病, *IVD* 基因位于 15q14-15, 含 12 个外显子, 编码 394 个氨基酸。已知突变超过 45 种 (<http://www.hgmd.cf.ac.uk>)。异戊酰辅酶 A 脱氢酶是线粒体的一种四聚体黄素蛋白酶, 属于乙酰辅酶 A 脱氢酶家族, 在亮氨酸代谢的第三步异戊酰辅酶 A 被氧化生成 3-甲基巴豆酰辅酶 A 时发挥关键作用。异戊酰辅酶 A 脱氢酶缺陷导致异戊酰辅酶 A 旁路代谢物聚集引起相应症状。

国外不同人种发病率不同, 德国人中发病率较高, 为 1/67 000。我国缺少多地区大规模流行病学筛查数据, 单中心 50 万例新生儿血串联质谱筛查数据结果推测我国平均发病率为 1/160 000。

临床表现

异戊酸血症主要分为两种类型: 急性新生儿型和慢性间歇型。

1. 急性新生儿型 起病急骤, 病情进展迅速, 可威胁生命。出生后 1~2 周内表现为喂养困难、呕吐、肌无力、肌张力减退, 嗜睡或加重进展至昏迷。异戊酸蓄积可造成“汗脚”的特征性气味。查体可有肝大。化验提示代谢性酸中毒、高氨血症、低或高血糖、酮症、低钙血症及全血细胞减少。如果患者能度过新生儿期的急性发作, 将会进展为慢性间歇型。

2.慢性间歇型 起病隐匿。仅表现为非特异性不能耐受空腹或发育落后。常因上呼吸道感染或摄入高蛋白质饮食诱发，发作呈反复发生呕吐、嗜睡、昏迷、酸中毒伴酮尿，异戊酸水平过高会出现“汗脚气味”，限制蛋白质饮食并输注葡萄糖时可以缓解发作。绝大部分异戊酸血症慢性间歇型患者精神运动发育正常，但是一些患者会表现为发育延迟和不同程度的智力低下。

另外，随着新生儿筛查广泛开展，国外报道数例新生儿筛查阳性异戊酸血症病例，*IVD* 基因检出常见突变，但临床并无症状。这类患者的预后及是否需要治疗有待长期随访的资料决定。

辅助检查

1.血生化检查 疾病急性期应完善血气、血常规、凝血功能、肝肾功能（包括转氨酶、电解质、血糖）、血氨、血脂肪酶、胰淀粉酶、血培养等。急性发作期可出现严重的代谢紊乱。原发性代谢紊乱包括阴离子间隙升高的代谢性酸中毒、尿酮水平升高。继发改变包括低血糖（抑制糖异生通路）、高血氨（抑制尿素循环）、中性粒细胞水平降低或者全血细胞减少（抑制骨髓造血细胞）等。

2.血氨基酸和肉碱谱分析 血异戊酰肉碱（C5），异戊酰肉碱（C5）/乙酰基肉碱（C2）比值明显升高。血片串联质谱分析可应用于新生儿异戊酸血症筛查。

3.尿有机酸分析 戊酰甘氨酸水平显著升高。

4.基因检查 *IVD* 基因检出两个等位基因致病突变有确诊意义。

诊断

所有新生儿期急性发病，喂养困难、反应差、快速发展为脑病表现的患者应考虑异戊酸血症的可能。其他年龄的患者出现反复呕吐、嗜睡和昏迷时也要考虑此病的诊断。

患者急性发作期血生化检查发现代谢性酸中毒、酮症、高血氨、低血糖和电解质紊乱等，进一步提示有机酸血症的可能。尿有机酸分析异戊酰甘氨酸水平显著升高，血氨基酸和肉碱谱分析见血异戊酰肉碱（C5），异戊酰肉碱（C5）/乙酰基肉碱（C2）比值明显升高时，即可临床诊断异戊酸血症。确诊有赖于 *IVD* 基因突变分析。

鉴别诊断

异戊酸血症相对罕见。大多数症状属于非特异性改变，了解疾病鉴别诊断非常重要。该病主要与支链氨基酸代谢异常、尿素循环障碍、线粒体脑肌病 3 大类疾病鉴别。

1.支链氨基酸代谢异常 如枫糖尿病，临床表现与异戊酸血症十分类似，为亮氨酸、异亮氨酸、缬氨酸等支链氨基酸无法降解所致，需要血氨基酸和肉碱谱分析，尿有机酸分析进行鉴别诊断。

2.尿素循环障碍 典型表现为新生儿期高血氨、肝大、抽搐及昏迷。完全酶缺乏时血氨水平大于 $150\mu\text{mol/L}$ ，通常无代谢性酸中毒，但呼吸性碱中毒可继发代谢性酸中毒。

3.线粒体脑肌病 如 MELAS 综合征，为全身多系统损害，主要影响肌肉及神经系统，儿童期起病，典型临床表现包括乳酸酸中毒及反复卒中样发作。可通过典型头颅 MRI、线粒体基因分析鉴别。

治疗

1.急性期治疗 在应激情况时，机体蛋白分解代谢会导致内源性的亮氨酸升高及异戊酰辅酶 A 代谢物增加，治疗的原则是促进合成代谢。并根据患者情况，对代谢性酸中毒、高氨血症、低血糖及电解质异常进行纠正。积极控制感染，对于昏迷和持续性严重酸中毒患者可应用血液透析治疗。

(1) 代谢紊乱未纠正前减少亮氨酸摄入。亮氨酸摄入应减少至日常摄入量的 50%，但在限制摄入 24 小时后应恢复原量以促进蛋白质的合成代谢。

(2) 充分应用含葡萄糖和电解质的溶液进行补液，纠正脱水及电解质紊乱，补充热量，必要时应用碳酸氢钠纠正酸中毒。对于代谢性疾病患儿，严禁使用林格氏液。

(3) 提高热量摄入，可以摄入糖类。代谢紊乱纠正后，可口服无亮氨酸的氨基酸粉。如果患者不能口服摄入，则需要静脉补充葡萄糖。

(4) 同时给予左卡尼汀和甘氨酸治疗。

(5) 透析治疗指征：无法纠正的代谢性酸中毒、严重的对治疗无反应的高血氨、昏迷、严重的电解质紊乱。

(6) 急性发作通常由于感染、外伤、手术、饮食变化等原因诱发，故找到并尽可能治疗患儿代谢紊乱的诱因非常重要。

1) 感染：及时寻找感染病原，应用抗生素。

2) 手术：手术前后应适当补液，避免空腹，注意术后热量供应。

3) 饮食变化：评估蛋白质摄入情况，避免过多摄入。

(7) 密切监测：临床方面，应监测患儿意识状态；出入量及蛋白质摄入量；如有血小板减少及中性粒细胞减少，密切监测是否出现出血或者感染表现；监测是否出现脑卒中、胰腺炎症状或者体征。实验室指标方面，密切监测电解质、血糖、血氨、血气（间隔 4~6 小时）、血常规、尿常规、胰淀粉酶。

2. 缓解期治疗

(1) 饮食疗法：通过饮食控制减少来自亮氨酸以及其分解产生的异戊酰辅酶 A 代谢物，总蛋白和热量必须足够保证正常的生长发育。多数情况下可摄入 1.5g/(kg·d) 的天然蛋白。对那些反复发作的患者才必须限制天然蛋白摄入，并同时补充无亮氨酸的氨基酸粉。由于亮氨酸在促进蛋白合成中的特殊作用，过度限制亮氨酸摄入可能会导致肌肉萎缩等副作用。

(2) 药物治疗：可予左卡尼汀和甘氨酸。

3. 预后 异戊酸血症患者预后较好，大部分幸存患者发育正常。然而，约一半新生儿期发病的患者不能存活。

4. 遗传咨询 异戊酸血症为常染色体隐性遗传病，患者父母再次生育再发风险为 25%。应对所有患者及其家庭成员提供必要的遗传咨询，对高风险胎儿进行产前诊断。

诊疗流程（图 58-1）

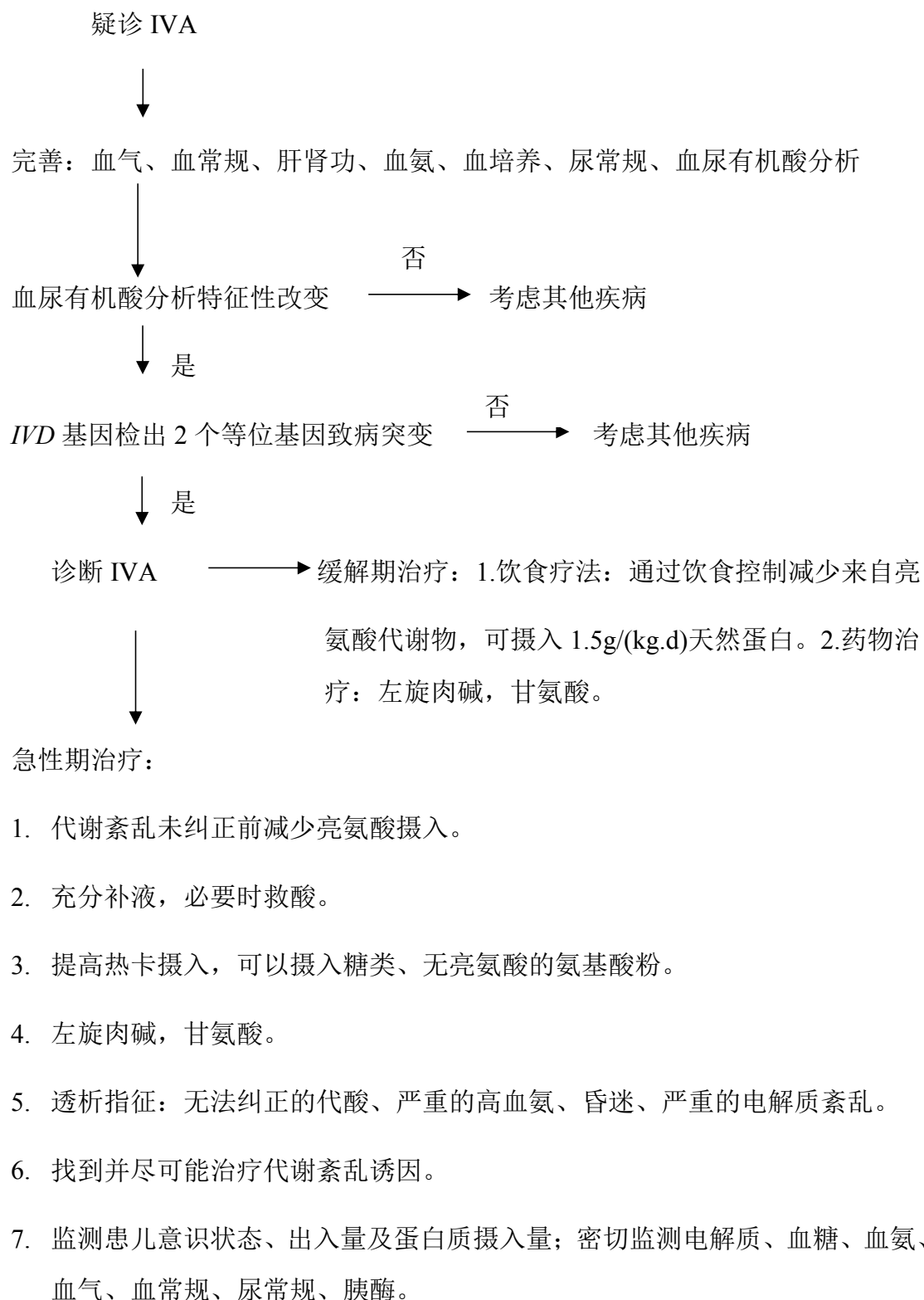


图 58-1 异戊酸血症诊疗流程

参考文献

- [1] Jerry Vockley, Regina Ensenauer. Isovaleric acidemia: New aspects of genetic and phenotypic heterogeneity. *Am J Med Genet C Semin Med Genet*, 2006, 142(2): 95-103.
- [2] Yong-Wha Leea, Dong Hwan Leeb, Jerry Vockley, et al. Different spectrum of mutations of isovaleryl-CoA dehydrogenase (*IVD*) gene in Korean patients with isovaleric acidemia. *Mol Genet Metab*, 2007, 92(0): 71-77.

59.卡尔曼综合征

概述

特发性低促性腺激素性性腺功能减退症（idiopathic hypogonadotropic hypogonadism, IHH），是由 GnRH 合成、分泌和作用障碍引起，表现为不孕不育和青春不发育。伴有嗅觉丧失的 IHH，称为卡尔曼综合征（Kallmann syndrome, KS）。卡尔曼综合征是 IHH 的一种亚型，疾病的治疗原则和 IHH 完全一样。关于疾病诊治的更多信息，可参见 53.特发性低促性腺激素性性腺功能减退症（IHH）。

病因和流行病学

在胎儿发育过程中，位于嗅上皮的 GnRH 神经元需要通过嗅束才能迁徙到下丘脑部位，发挥正常的生理作用。由于嗅球和嗅束发育障碍，导致 GnRH 神经元不能够迁徙到下丘脑区域，导致下丘脑区域 GnRH 神经元缺乏，不能启动性腺轴的功能。目前已明确多种基因突变可导致卡尔曼综合征，如 *KAL1*、*FGFR1*、*FGF8*、*GNRHR*、*PROK2*、*PROKR2* 等。*KAL1* 突变以 X 染色体隐性遗传为主，而 *FGFR1* 和 *PROKR2* 突变以常染色体显性遗传为主。

国外数据显示，IHH 总体发病率为 1/100 000～10/100 000；男性发病率约为女性的 5 倍。在全部 IHH 患者中，50%～60%为卡尔曼综合征。

临床表现

- 1.第二性征不发育和配子生成障碍；
- 2.嗅觉障碍：因嗅球和嗅束发育异常，导致不能识别气味，尤其不能识别芳香气味。

辅助检查

- 1.FSH, LH, 睾酮, 雌二醇 在性激素水平降低时，促性腺激素水平降低或不升高。
- 2.其他垂体前叶激素水平 正常。

3.影像学检查 嗅球和嗅神经的 MR 扫描，评估嗅球和嗅束的发育形态。

4.骨龄落后

5.戈那瑞林兴奋试验 静脉注射戈那瑞林 100 μ g，测定 0 和 60 分钟 LH 水平：在男性，LH_{60 分钟} \leq 8 IU/L，提示下丘脑-垂体-性腺轴未启动。

6.嗅觉测试：若不能鉴别酒精、白醋、水和香波的气味，拟诊卡尔曼综合征。

7.基因诊断 建议应用二代基因测序的方法，筛查 *KALI*、*FGFR1*、*PROKR2* 和 *CHD7* 等基因。

诊断

男性骨龄 >12 岁或生物年龄 >14 岁尚无第二性征出现和睾丸体积增大，睾酮水平低（ $\leq 100\text{ng/dl}$ ）且促性腺激素（FSH 和 LH）水平低或“正常”。女性到 14 岁尚无第二性征发育和月经来潮，雌二醇水平低且促性腺激素水平（FSH 和 LH）低或“正常”。伴随嗅觉丧失的患者，拟诊断本病。

鉴别诊断

参见 53.特发性低促性腺激素性性腺功能减退症（IHH）。

主要鉴别诊断包括①多种垂体前叶激素分泌障碍；②体质性青春发育延迟；③营养状态对青春发育的影响；④慢性系统性疾病对青春发育影响。

治疗

关于患者完全或者部分性嗅觉丧失（完全或部分），目前尚无有效的治疗方法。关于性腺功能减退的治疗方法，详见 53.特发性低促性腺激素性性腺功能减退症。

1.对于男性卡尔曼患者 治疗方案主要有 3 种，包括睾酮替代、促性腺激素生精治疗和脉冲式 GnRH 生精治疗。雄激素替代治疗可促进男性化，使患者能够完成正常性生活和射精，但不能产生精子；促性腺激素治疗可促进睾丸产生睾酮和精子；脉冲式 GnRH 治疗通过促进垂体分泌促性腺激素而促进睾丸发育。

2.对女性卡尔曼患者 无生育需求时，予周期性雌孕激素联合替代治疗，促进第二性征发育。有生育需求时，可行促性腺激素促排卵治疗或脉冲式 GnRH

治疗。

(1) 雌孕激素替代治疗：可行周期性雌孕激素联合治疗（戊酸雌二醇 2mg，每日一次×11 天，戊酸雌二醇 2mg+醋酸环丙孕酮 1mg×10 天，停药期间可有撤退性阴道出血）；治疗的前 2 年，间隔 2~3 个月随访 1 次，观察乳腺和子宫大小变化。此后应 6~12 个月随访 1 次。

(2) 促排卵治疗：脉冲式 GnRH 治疗可诱导规律月经和排卵，获得妊娠机会。戈那瑞林 10μg/90min；间隔 2~3 个月随访 1 次，监测促性腺激素、雌二醇、孕酮、子宫体积、卵巢体积和卵泡数目；警惕卵巢过度刺激和卵泡破裂风险；可在辅助生育专科医生指导下，行促性腺激素促排卵治疗。

诊疗流程（图 59-1）

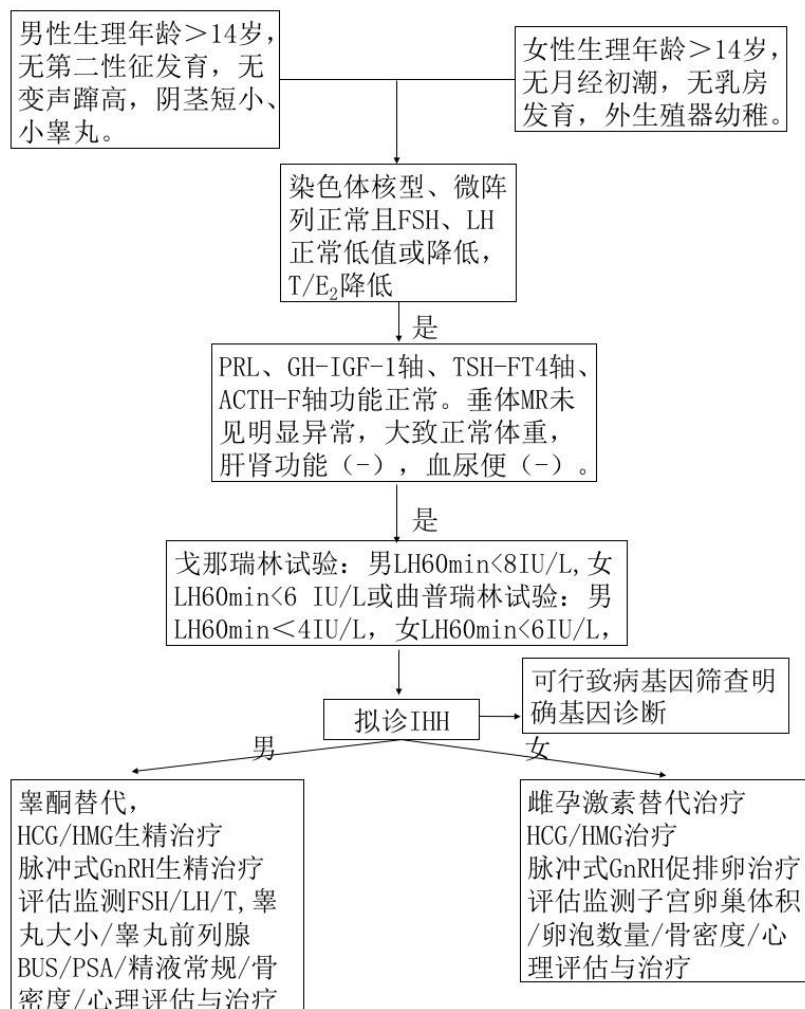


图 59-1 卡尔曼综合征诊疗流程

参考文献

- [1] Boehm U, Bouloux PM, Dattani MT, et al. Expert consensus document: European Consensus Statement on congenital hypogonadotropic hypogonadism-pathogenesis, diagnosis and treatment. *Nat Rev Endocrinol*, 2015,11(9):547-564.
- [2] Mao J F, Xu H L, Duan J, et al. Reversal of idiopathic hypogonadotropic hypogonadism: a cohort study in Chinese patients. *Asian J Androl*, 2015 , 17(3):497-502.
- [3] Corona G, Rastrelli G, Monami M, et al. Body weight loss reverts obesity-associated hypogonadotropic hypogonadism: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Endocrinol*, 2013,168(6):829-843.
- [4] Bonomi M, Libri D V, Guizzardi F, et al. New understandings of the genetic basis of isolated idiopathic central hypogonadism[J]. *Asian J Androl*, 2012,14(1):49-56.
- [5] Bonomi M, Vezzoli V, Krausz C, et al. Characteristics of a nationwide cohort of patients presenting with isolated hypogonadotropic hypogonadism (IHH)[J]. *Eur J Endocrinol*, 2018,178(1):23-32.

60.朗格汉斯细胞组织细胞增生症

概述

朗格汉斯细胞组织细胞增生症（Langerhans cell histiocytosis, LCH）是一种组织细胞疾病，旧称“组织细胞增生症 X”。2017 年版 WHO 组织细胞疾病和巨噬-树突细胞系肿瘤分类标准中将其与 Erdheim-Chester 病（ECD）共同分为 L 组。目前认为是 LCH 是一种炎性髓系肿瘤。

病因和流行病学

目前发现约 50% LCH 患者的病变组织存在着 *BRAF*^{V600E} 突变，在 *BRAF* 野生型患者中，33%~50% 可以发现 *MAP2K1*（编码 MEK1 的基因）突变或丝裂原活化蛋白激酶（MAPK）信号通路中其他基因突变（如 *ARAF* 和 *ERBB3* 等）。*BRAF*^{V600E} 突变可发生在造血细胞的不同发育阶段，这也会影响 LCH 的临床表现和分型。例如，如果突变发生于骨髓干祖细胞阶段，临床多表现为多系统高危型，而仅发生于朗格汉斯细胞阶段时，则多表现为单系统低危型。因此，目前认为 LCH 是一种以 MAPK 信号通路激活为主要特征的克隆性血液系统肿瘤，属于炎性髓系肿瘤。

LCH 的年发病率估计为 0.5/100 000~5.4/100 000，男性稍多，本病常见于儿童，成人 LCH 发病率低。

临床表现

LCH 的临床表现多种多样。病情从轻至重差异很大，因此容易被误诊和漏诊。LCH 的临床表现主要包括：

1.发热 热型不规则，可呈周期性或者持续性高热。下丘脑受累患者可以出现中枢性体温调节异常。

2.皮疹 主要分布于躯干、头皮和发际。初起为淡红色丘疹，然后可以为出血性或湿疹样皮脂溢出样皮疹，继而结痂，结痂脱落后留有白斑。

3.口腔及眼耳鼻喉病变 牙龈肿胀、牙齿松动，突眼，顽固性中耳炎伴外耳道皮疹为典型表现。

4.中枢性尿崩症 垂体、下丘脑甚至其他部位中枢神经系统病变，少数患者出现神经精神症状。

5.呼吸道症状 咳嗽，重者憋喘、发绀，甚至反复气胸发作。肺部体征通常不明显。

6.肝脾可以肿大，可以出现黄疸、肝功能异常、肝功能衰竭和门脉高压，最终患者可死于肝硬化和肝功能衰竭。

7.消化道症状 消化道累及较少见，可以表现为息肉或腺瘤样改变，通常不出现临床症状，病变弥漫时可能出现腹痛、腹泻和低蛋白血症等。

8.造血系统 淋巴结可见肿大，骨髓受累时可以出现贫血、白细胞和血小板计数异常。

9.骨质损害 颅骨、四肢骨、脊柱、骨盆等可有疼痛及肿块，可以发生病理性骨折。眼眶骨质病变所致突眼为儿童患者典型表现之一。

辅助检查

1.血常规 无特异性改变。以不同程度贫血多见，多为正细胞正色素性贫血。重症患者可见血小板降低。白细胞分类中，仅 1/6 的儿童患者嗜酸粒细胞 $>4\%$ ，因此难以肯定血中嗜酸粒细胞与嗜酸细胞肉芽肿的关系。

2.血液生化 肝酶和胆管酶增高可能代表肝脏受累，严重时可能出现类似肝硬化的异常表现。尿崩患者可有血钠升高，尿液渗透压低于血浆渗透压。

3.炎症指标 可以出现血沉增快和 C 反应蛋白（CRP）升高，这些指标可能反映出疾病的活动性。

4.内分泌指标 生长激素缺乏（GHD）、性激素缺乏、促肾上腺皮质激素（ACTH）缺乏和促甲状腺激素（TSH）缺乏等都是常见异常。

5.骨质评价 X 线和 CT（如全身低剂量 CT）均可作为首选方法。全身骨质均可以发生破坏，病变特征为溶骨性骨质破坏。扁骨病灶为虫蚀样至巨大缺损，颅骨巨大缺损可呈地图样。脊柱多为椎体破坏，呈扁平椎。但椎间隙不变窄。长骨多为囊状缺损，无死骨形成。MRI 和 PET-CT 也是可以选择的检查方法，其优势在于可以同时发现骨质外病变，并且对治疗效果进行评价。由于存在假阳性可能，不宜将同位素骨显像作为单一的评价手段。

6.肺部检查 高分辨 CT 可见肺部弥漫性网状或点网状阴影，也可见局限或颗粒状阴影，类似于粟粒性肺结核。严重病例可见肺气肿或蜂窝状肺囊肿、纵隔气肿、气胸或皮下气肿。也可做肺功能以及支气管肺泡灌洗液检查，支气管肺泡灌洗液中 CD1a 阳性细胞>5%支持诊断。胸腺增大在儿童患者中也可见到，尸检证实肿大的胸腺是组织细胞浸润的结果。

7.其他影像学检查 可以采用 B 超检查颈部甲状腺肿物和腹腔脏器，颅内病变、尤其是垂体情况适合采用 MRI 进行检查，典型表现可见垂体后亮点缺失、垂体柄增粗。

8.PET-CT 有助于评价疾病全身受累范围，受累脏器会有不同程度放射性浓聚表现。

诊断方法

病理诊断是 LCH 诊断的金标准。LCH 的典型病理表现：光镜下可见分化较好的组织细胞增生。此外，可见泡沫样细胞、嗜酸粒细胞、淋巴细胞、浆细胞和多核巨细胞。慢性病变中可见大量含有多脂质性的组织细胞和嗜酸粒细胞，形成嗜酸细胞肉芽肿，增生中心可有出血和坏死。除了上述光镜下特点外，确诊还需要免疫组化检查，巨细胞的 CD68、CD1a、S100 及 langerin (CD207) 均为阳性。电镜检查可见朗格汉斯巨细胞，这种细胞是一种体积较大的单个核细胞，直径可达 13 μ m，胞体不规则。胞浆中可见被称为朗格汉斯颗粒或者 Birbeck 颗粒的分散的细胞器，颗粒长 190~360nm，宽 33nm，末端可呈泡沫样扩张，形态如网球拍。细胞核不规则，常呈扭曲状，核仁明显，多为 1~3 个。约 50% 的 LCH 患者存在 *BRAF*^{V600E} 基因突变。

鉴别诊断

主要需要与其他组织细胞疾病相鉴别，如 ECD 和未定类树突细胞肿瘤。

1.ECD 是一种罕见的非朗格汉斯细胞组织细胞增生症。在 2017 年版 WHO 组织细胞疾病和巨噬-树突细胞系肿瘤分类标准中，将其与朗格汉斯细胞组织细胞增生症 (LCH) 共同分为 L 组。病理是鉴别诊断的金标准。ECD 病变组织中 CD1a、CD207 均为阴性，同时电镜下无 LCH 特征性的 Birbeck 颗粒。但由于 LCH

与 ECD 发病机制中均为 MAPK 信号通路激活，目前发现有 LCH 与 ECD 同时存在患者，可为单一病灶中，同时有 LCH 和 ECD 的病理表现；也可全身不同病灶，分别表现为 LCH 和 ECD。

2.未定类树突细胞肿瘤 是一种罕见的起源于朗格汉斯细胞的前体细胞肿瘤，其 CD1a 可以为阳性，但 CD207 为阴性，同时电镜下无 LCH 特征性的 Birbeck 颗粒。

治疗

对于成人 LCH 治疗，首先根据患者受累为单器官、单系统或多系统受累选择不同治疗方案。单器官、单系统部分局部治疗有效，如单独肺 LCH 部分患者通过戒烟可以改善，单独垂体 LCH 放疗部分患者有效。而多系统受累的 LCH 则以全身治疗为主。目前的治疗方案多采用针对髓系肿瘤的药物组成，例如阿糖胞苷和依托泊苷等。存在 *BRAF*^{V600E} 突变患者可以选用 BRAF 抑制剂维莫非尼（vemurafenib）治疗。

一般治疗：如有中枢性尿崩患者对症使用醋酸去氨加压素控制尿量，如有其他垂体-下丘脑受累导致的内分泌指标改变，可行相应的替代治疗。如出现气胸应对症行胸腔闭式引流。

诊疗流程（图 60-1）

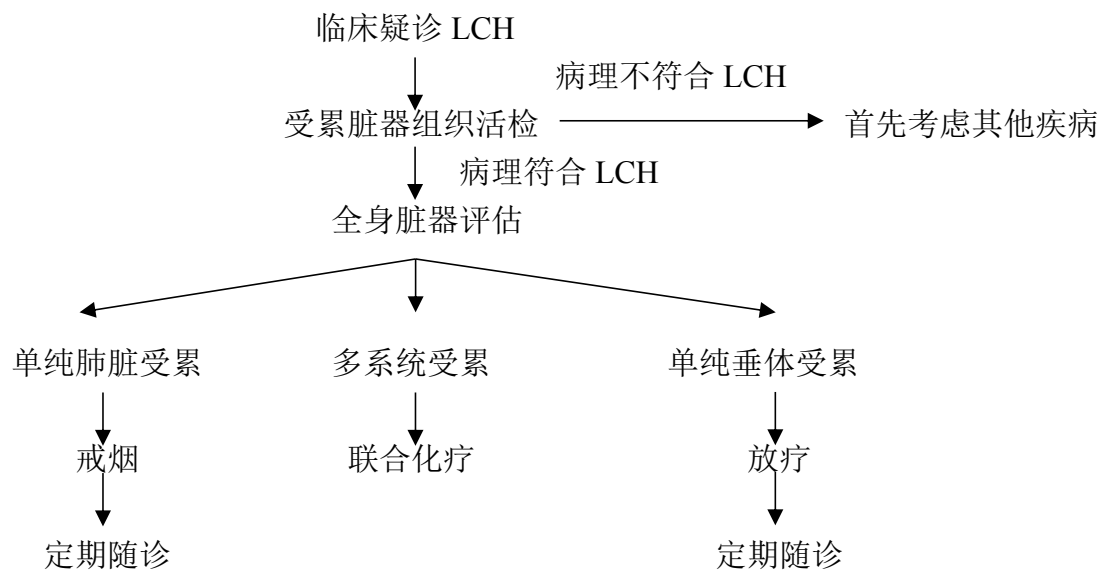


图 60-1 朗格汉斯细胞组织细胞增生症诊疗流程

参考文献

[1] Hervier B, Haroche J, Arnaud L, et al. Association of both Langerhans cell histiocytosis and Erdheim-Chester disease linked to the BRAFV600E mutation. Blood, 2014, 124: 1119-1126.

[2] Hutter C, Minkov M. Insights into the pathogenesis of Langerhans cell histiocytosis: the development of targeted therapies. Immunotargets Ther, 2016, 5: 81-91.

[3] Emile JF, Abla O, Fraitag S, et al. Revised classification of histiocytoses and neoplasms of the macrophage-dendritic cell lineages. Blood, 2016, 127: 2672-2681.

[4] Alayed K, Medeiros LJ, Patel KP, et al. BRAF and MAP2K1 mutations in Langerhans cell histiocytosis: a study of 50 cases. Hum Pathol, 2016, 52: 61-67.

[5] 段明辉, 韩潇, 李剑, 等. 17 例成人朗格汉斯细胞组织细胞增生症患者放射治疗的疗效分析. 中华血液学杂志, 2013, 34: 482-484.

61.莱伦综合征

概述

莱伦综合征 (Laron syndrome), 又称原发性生长激素不敏感综合征 (primary growth hormone insensitivity syndrome, GHIS), 是一类罕见的导致身材矮小、代谢异常等临床表现的常染色体隐性遗传病, 由于生长激素受体 (growth hormone receptor, GHR) 或受体后信号通路上相关基因突变所致, 虽然生长激素的合成和分泌正常或高于正常水平, 但生长激素的生物学作用降低或缺失导致胰岛素样生长因子 (insulin-like growth hormone-1, IGF-1) 水平低下。

病因和流行病学

Laron 综合征是 1966 年由以色列 Zvi Laron 医师首次报道的具有严重生长障碍、肥胖、高 GH 水平、低 IGF-1 水平的患者, 因此命名 Laron 综合征。这是一种非常罕见的遗传疾病, 估计全球患者数量约 300 例, 多数患者分布于地中海、中东、中亚和南亚地区, 在以色列和厄瓜多尔地区分别建立了 69 例和 90 例的 Laron 综合征患者随访队列, 其余患者散在分布于阿拉伯半岛 (约旦、黎巴嫩、伊朗)、英国、泰国、土耳其、印度、巴基斯坦、俄罗斯、瑞典、日本、中国等国。随着分子遗传检测技术的发展, 应该有更多的 Laron 综合征患者得以诊断, 但仍缺乏全球的流行病学资料。

生长激素/胰岛素样生长因子 (growth hormone/insulin-like growth hormone-1, GH/IGF-1) 轴在人类生长发育中发挥重要作用。垂体前叶的生长激素细胞合成和分泌 GH, 通过垂体门脉系统进入血液循环, 作用于肝细胞表面的 GHR。GHR 以同源二聚体形式存在于细胞表面, 其胞内区与 Janus 家族酪氨酸激酶 2 (Janus-family tyrosine kinase 2, JAK2) 偶联, GH 与 GHR 结合后诱导 GHR 构象发生变化使 JAK2 激活, JAK2 的激酶活性使 GHR 胞内区的酪氨酸残基磷酸化, 同时募集细胞内的信号分子, 如 STAT5b 分子并使其磷酸化, 触发磷酸化的级联反应。磷酸化的 STAT5b 分子转位到细胞核内与靶基因启动子上的 DNA 反应元件结合, 促进下游 STAT5b 依赖基因的转录, 如 IGF1/IGF2、胰岛素样生长因子结合蛋白 3 (insulin-like growth factor binding protein 3, IGFBP-3) 和胰岛素样生

长因子酸不稳定亚单位（insulin-like growth factor acid labile subunit, IGFALS）。IGF-1 与 IGFBP-3 和 ALS 形成三聚体复合物，此复合物可以延缓 IGF-1 从血液中清除，延长 IGF-1 的半衰期。IGF-1 与软骨细胞表面胰岛素样生长因子受体（insulin-like growth factor-1 receptor, IGF1R）结合，促进软骨细胞的增殖，促进身高生长。编码 GH/IGF-1 轴上任何因子的基因发生突变时，GH 均无法发挥正常作用，并导致严重的生长障碍和代谢紊乱等临床表现。

临床表现

1.生长障碍及其他畸形 Laron 综合征患儿出生时体重大多在正常范围内（2500～4000g），但部分患儿的出生身长低于 48cm（42～47cm）。出生后逐渐显著地生长速度减慢，平均身高-4～-10 SDS，未治疗的男性患者终身高在 116～142cm，女性患者终身高在 108～136cm。同时 Laron 综合征患者手、足和内脏器官均小。部分患者伴有其他的先天性畸形，如髋关节脱位、主动脉瓣狭窄、隐睾、先天性白内障等。

2.面容特点 Laron 综合征患者特征性的面容改变为前额突出、鞍鼻、小下颌，头部与身体比例较正常儿童大，但与同龄儿童相比头围绝对值仍偏小。患者头发稀疏，部分患者可出现“落日征”，地中海地区和中东地区的患者可表现出蓝巩膜。患者出牙延迟，乳牙脱落较晚并且多发龋齿，由于下颌骨较短小，可有牙列不齐。

3.骨骼肌肉系统 部分患者具有先天性髋关节脱位、股骨头缺血性坏死等表现。由于中面部骨骼发育不良和咽部解剖结构异常，患者说话音调高尖。85%患者肘关节活动受限。

4.代谢紊乱 Laron 综合征患者常合并代谢异常，包括新生儿期和婴儿期的低血糖，而成年后出现逐渐加重的肥胖。但有关 Laron 综合征患者糖代谢的研究尚有争议。Laron 综合征的患者伴随肥胖还会出现高脂血症。

5.性发育落后 Laron 综合征患者生殖器较小，男性患者表现为小阴茎和小睾丸，女性患者超声检查发现卵巢体积较小。大多数患者表现为青春发育延迟，男性患者在 13～16 岁睾丸开始增大，16 岁左右出现腋毛，17～21 岁出现射精。女性患者青春发育较男性患者早，在 13～15 岁月经初潮。虽然性发育落后，但

是男性和女性患者的性功能最终可发育成熟，具有生育能力。

6.肿瘤发生率 Laron 综合征患者的肿瘤发生的风险较一般人群显著降低。

辅助检查

1.生长激素激发试验 如果患者的空腹生长激素水平超过 10ng/ml，通常不建议再进行生长激素激发试验。生长激素激发试验主要是与生长激素缺乏症（growth hormone deficiency, GHD）进行鉴别。

2.GH/IGF-1 轴功能评价 测定血清 IGF-1 和 IGFBP-3 水平。血清 IGF-1 和 IGFBP-3 的测定受到很多因素的影响，例如营养状况、并发疾病和青春期的等，因而所应用试剂盒的检测性能以及合适的标准化数据的建立对于临床中 IGF-1 和 IGFBP-3 结果的判断至关重要，建议校正性别、年龄、青春期的和营养状况。此外，结合 ALS 和 GHBP 检测的结果可以帮助我们判断 GH/IGF-1 轴上相关基因突变的位置（表 61-1）。

3.IGF-1 生成试验 IGF-1 生成试验可以评估患者对生长激素治疗的反应性。试验中应用 rhGH 皮下注射 4~9 天，GHD 患者血清 IGF-1、IGFBP-3 和 ALS 水平会明显升高，而 Laron 综合征患者血清 IGF-1 和 IGFBP-3 水平不会升高。但该试验的方案尚未标准化，测得的 IGF-1 水平变化较大。此外，由于不同 Laron 综合征患者之间临床表现及血清学检查结果差异较大，轻度和严重 Laron 综合征患者应用 rhGH 治疗后，IGF-1 的增加量可以从 <20ng/ml~58ng/ml，IGFBP-3 的增加量从 95ng/ml~1762ng/ml 不等。

4.基因检测 如果通过临床表现和血清学检查怀疑 Laron 综合征的诊断，应该进行 GH/IGF-1 轴上候选基因测序，如 *GHR*、*STAT5B*、*IGFALS*、*IGF1*、*IGF1R* 等基因。需要谨慎地解读基因测序结果，即使候选基因测序未发现相关遗传学异常仍然不能除外 Laron 综合征的诊断，因为还存在一些尚未被发现的基因可能在 Laron 综合征的发生和发展中发挥重要作用。

表 61-1 GH/IGF-1 轴上导致 Laron 综合征的基因突变位点及其临床和生化特征

基因 突变	出生 体重	出生 身高	GH	GHBP	IGF-1	IGFBP-3	ALS	其他 特征
<i>GHR</i> (胞 外区)	N	严重 受损	↑	↓	↓	↓	↓	颅面部 畸形
<i>GHR</i> (跨 膜区)	N	严重 受损	↑	N/↑	↓	↓	↓	颅面部 畸形
<i>GHR</i> (胞 内区)	N	严重 受损	↑	N	↓	↓	↓	颅面部 畸形
<i>STAT5B</i>	N	严重 受损	↑	N	↓	↓	↓	免疫缺 陷, 泌乳 素升高
<i>IGFALS</i>	N	轻度 受损	↑	N	↓	↓	↓	胰岛素 抵抗
<i>IGF1</i>	↓	严重 受损	↑	N	↓	N	N	耳聋, 智 力缺陷

诊断

如果患者存在严重生长障碍, 骨龄落后、循环中生长激素水平正常或升高, 同时伴有 IGF-1 和 IGFBP-3 水平较低, 则应怀疑存在 Laron 综合征, 结合 IGF-1 生成试验的结果初步得到临床诊断。根据 1994 年 Blum 等人提出的改良的 Laron 综合征评分系统, 评分 ≥ 5 分则支持 Laron 综合征的诊断 (表 61-2), 最终确诊需要进行候选基因测序。

表 61-2 Laron 综合征评分系统

检查项目	参数	诊断标准	评分
人体测量学	身高	<-3SDS	1
GH 基础值	GH	>2.5ng/ml	1
IGF-1 基础值	IGF-1	≤50ng/ml	1
IGFBP-3 基础值	IGFBP-3	<-2SDS	1
IGF-1 生成试验(0.1U/kg GH 应用 4 天)	△IGF-1	≤15ng/ml	1
	△IGFBP-3	≤400ng/ml	1
GH 结合能力	GH 结合能力 (%)	10%	1

鉴别诊断

1.体质性生长发育延迟 此类儿童生长速度与其骨龄相匹配,与实际年龄相比骨龄延迟。如果应用骨龄而非实际年龄来标绘身高,其身高在预测范围内,并且通常在人群的正常范围内,通常具有生长或青春期延迟的家族史。而且此类患者通常不伴有 Laron 综合征特征性的临床表现。

2.全身其他系统性疾病导致的矮小症 多种全身性疾病与儿童身材矮小相关,如克罗恩病或幼年特发性关节炎等炎症性疾病,导致吸收障碍或营养不良的疾病以及心脏病、免疫缺陷等增加能量需求的疾病。通过详细的病史采集和体格检查可以发现全身性疾病的线索。如克罗恩病患者可表现为腹痛、腹泻、直肠出血等胃肠道症状,体格检查可以发现口腔溃疡、结节性红斑、肛周瘻管等。幼年特发性关节炎患者可有发热、皮疹、关节肿痛、淋巴结及肝脾肿大,体格检查可以发现皮疹和关节畸形。免疫缺陷患者可表现为反复的感染,淋巴细胞亚群的异常。

3.内分泌代谢疾病

(1) 生长激素缺乏症(GHD): GHD 可以分为原发性和继发性 GHD,原发性 GHD 包括垂体发育相关的基因突变或者垂体发育异常、空蝶鞍、视中隔发育异常等,继发性 GHD 包括下丘脑、垂体肿瘤,如颅咽管瘤、生殖细胞瘤、错构瘤等造成 GH 分泌缺乏,或者放性治疗导致的垂体前叶功能减退以及头颅外伤等

原因使 GH 分泌减少。患者通常表现为出生后生长障碍、骨龄延迟以及血清中 GH、IGF-1 和 IGFBP-3 浓度降低，行 GH 激发试验后 GH 峰值通常低于 10ng/ml。

(2) 甲状腺功能减退症：甲状腺功能减退患者可表现为倦怠、嗜睡、怕冷、便秘、皮肤干燥、面部水肿等。此外，通常表现为身高增长速度下降和青春发育延迟。测定甲状腺功能通常可以明确诊断。

(3) 库欣综合征：各种原因导致的高皮质醇血症的患儿均可表现为体重增加伴有生长迟缓，体格检查可以发现具有特征性的库欣综合征体貌，如向心性肥胖、锁骨上脂肪垫、腹部紫纹、毳毛增多、痤疮等，同时血皮质醇昼夜节律消失，进行地塞米松抑制试验通常可明确库欣综合征的诊断。

治疗

Laron 综合征患者对 rhGH 治疗通常无反应。重组人胰岛素生长因子-1 (rhIGF-1) 是唯一有效的治疗药物。重组人 IGF-1 (rhIGF-1) 在 1986 年首次合成，1990 年皮下注射的 rhIGF-1 问世，在随后的研究中表现出良好的治疗效果，一直应用至今。一项研究纳入了 76 例生长激素不敏感的患者，应用 rhIGF-1 进行了长达 12 年的治疗，治疗剂量为 60~120 μ g/kg，每日 2 次，在第 1 年治疗中生长速度从 2.8cm/年增加到 8.0cm/年，在随后的治疗中虽然生长速度较第 1 年下降，但仍高于基线水平的 2.8cm/年。最常见的不良反应是低血糖，发生率为 49%，其次是注射部位脂肪增生 (32%) 以及扁桃体/腺样体肥大 (22%)。有学者认为单用 rhIGF-1 会对垂体生成的 GH 产生负反馈作用，此外，IGF-1 可以增强 GH 的直接促进生长作用，维持 IGFBP 和 ALS 的正常水平，同时，GH 的抗胰岛素作用可以被 IGF-1 的胰岛素样作用调节，改善胰岛素抵抗状态，因而联合应用 rhGH 和 rhIGF-1 可以有效提高治疗反应。但是这种联合治疗方案目前尚不成熟，其安全性和有效性尚需进一步评估。

诊疗流程 (图 61-1)

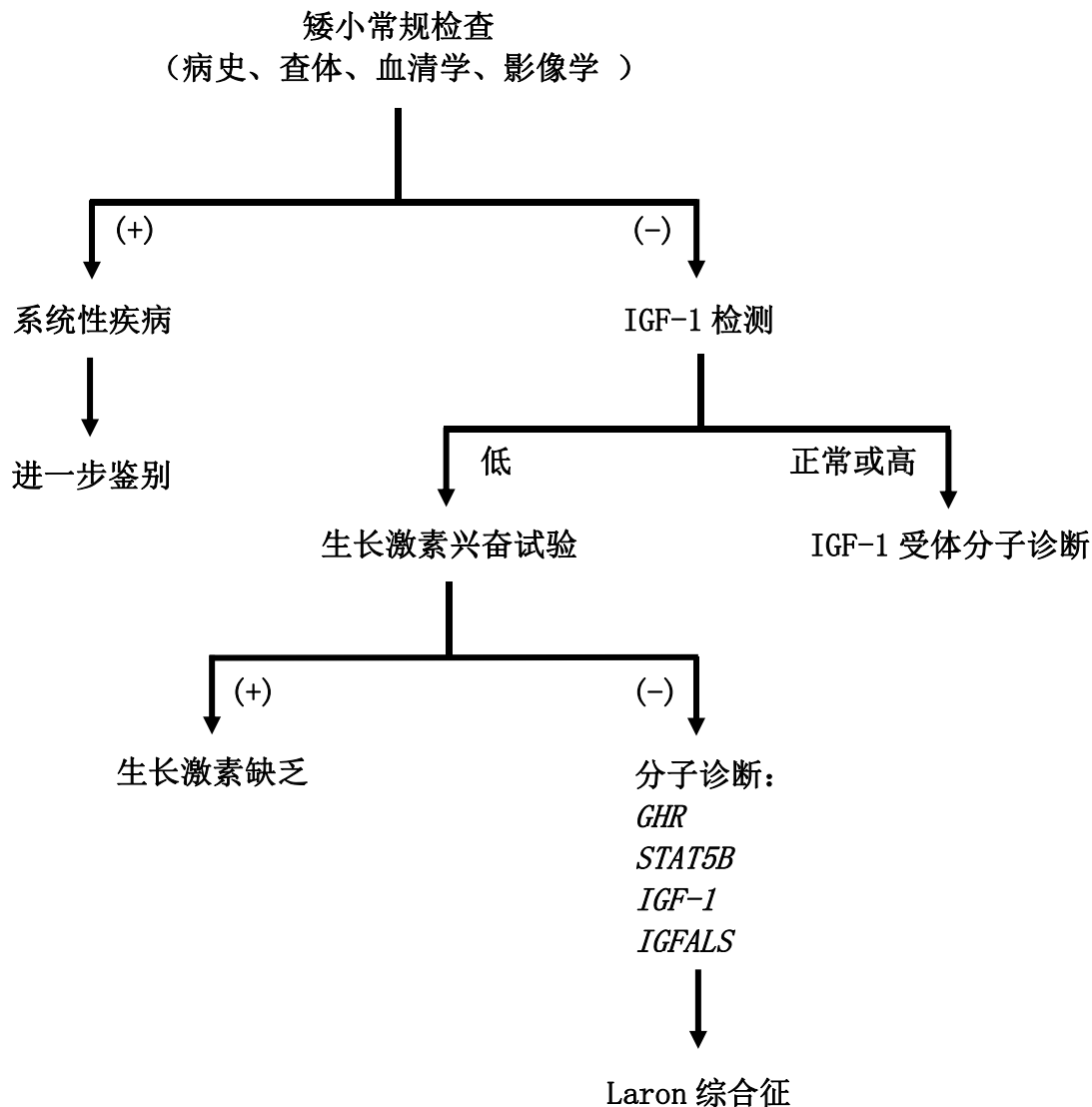


图 61-1 Laron 综合征诊疗流程

参考文献

- [1] Laron Z. Lessons From 50 Years Of Study Of Laron Syndrome. Endocrine practice: official journal of the American College of Endocrinology and the American Association of Clinical Endocrinologists,2015,21(12): 1395-1402.
- [2] Laron Z, Kauli R. Fifty seven years of follow-up of the Israeli cohort of Laron Syndrome patients-From discovery to treatment. Growth hormone & IGF research : official journal of the Growth Hormone Research Society and the International IGF Research Society, 2016, 28:53-56.

- [3] Rosenfeld RG. The IGF system: new developments relevant to pediatric practice. *Endocrine development*, 2005, 9:1-10.
- [4] Blum WF, Cotterill AM, Postel-Vinay MC, et al. Improvement of diagnostic criteria in growth hormone insensitivity syndrome: solutions and pitfalls. Pharmacia Study Group on Insulin-like Growth Factor I Treatment in Growth Hormone Insensitivity Syndromes. *Acta paediatrica* (Oslo, Norway : 1992) Supplement, 1994, 399:117-124.
- [5] Chernausek SD, Backeljauw PF, Frane J, et al. Long-term treatment with recombinant insulin-like growth factor (IGF)-I in children with severe IGF-I deficiency due to growth hormone insensitivity. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*, 2007, 92(3):902-910.
- [6] Bright GM. Recombinant IGF-I: Past, present and future. *Growth hormone & IGF research: official journal of the Growth Hormone Research Society and the International IGF Research Society*, 2016, 28:62-65.

62. Leber 遗传性视神经病变

概述

Leber 遗传性视神经病变 (Leber hereditary optic neuropathy, LHON) 是一种由线粒体 DNA 突变所引起的母系遗传性视神经萎缩。好发于青年男性。主要临床表现为双眼先后发生的无痛性视力突然急剧下降, 疾病早期视盘充血、毛细血管扩张, 进展至后期视神经萎缩。

病因和流行病学

LHON 是线粒体 DNA 突变所导致的疾病, 位于线粒体基因组上的第 11778、第 14484 和第 3460 位点为该病的 3 个原发位点, 90% 以上的 LHON 病人中能够发现 *G11778A*、*G3460A*、*T14484C* 三个突变中的一个, 尤以 *G11778A* 最多, 占 50%~80%。上述突变可影响线粒体呼吸链复合体 I 的正常功能, 导致线粒体 ATP 合成减少及活性氧 (reactive oxygen species, ROS) 产生增多, 引起神经节细胞的凋亡。除上述原发位点, 至今已发现 50 多个线粒体 DNA 上的继发突变位点, 与疾病的外显率、病情严重程度等相关。除线粒体 DNA 突变外, 核基因突变、环境因素和线粒体单倍型均可能参与疾病的发生发展。

LHON 是最常见的线粒体病, 东北英格兰地区的患病率为 1/27 000, 而在一个以欧洲人群为基础的荟萃分析中, 该病的患病率为 1/45 000。在我国邢台地区的一项以医院为基础的流行病学研究中, 粗略估计邢台地区 LHON 患病率下限为 1.092/100 000。该病存在外显不全的特点, 线粒体基因突变携带者可能不发病。LHON 男女患者比例大致为 5:1, 发病年龄通常为 15~35 岁。

临床表现

主要症状为双眼先后发生的无痛性视力突然急剧下降, 双眼发作间隔一般为数周到数月。眼底检查在疾病早期表现为视盘充血水肿、视盘旁毛细血管迂曲扩张, 疾病后期视盘水肿和毛细血管扩张消退, 最终视盘颞侧或全部呈萎缩性改变。多数 LHON 病人只存在眼部表现, 少数可合并全身其他系统症状如智力障碍、癫痫、听力障碍、肌张力障碍等。

根据最新的 2017 年 LHON 专家共识的建议,临床上可将 LHON 分为无症状期、亚急性期、动态期和慢性期。无症状期患者(突变携带者)眼科检查可无异常,亦可出现眼底改变(如视盘充血、毛细血管扩张)及 OCT 改变(如下方和颞侧神经纤维层增厚)。临床症状出现 6 个月以内为亚急性期,此期患者视力迅速下降,至 4~6 个月时视力开始稳定,视野检查可见中心暗点且逐渐进展扩大,患者通常在此期就诊。自出现临床症状 6 个月到 1 年间为动态期,此期视力可无明显变化,但视野和 OCT 检查显示损害仍在进展,通常在症状出现 1 年左右停止进展,到达疾病平台期。自出现临床症状 1 年后称为慢性期。除上述典型的临床分期外,还存在着缓慢进展型、儿童起病型、晚发型等疾病亚型。

辅助检查

1.视觉诱发电位(visual evoked potential, VEP) LHON 患者早期视觉诱发电位无明显改变,后期可有潜伏期延迟及振幅下降。

2.眼底荧光血管造影(fundus fluorescein angiography, FFA) 急性期视盘强荧光,视盘旁毛细血管迂曲扩张,但无渗漏。

3.光学相干断层扫描(Optical coherence tomography, OCT) OCT 检查能显示 LHON 各期患者的视网膜神经纤维层(retinal nerve fiber layer, RNFL)厚度。有研究显示,未发病 LHON 患者 RNFL 厚度较对照组薄。早期 LHON 患者 RNFL 厚度增厚,而晚期 LHON 患者 RNFL 厚度明显变薄,颞侧神经纤维最先受累且受累程度最重,部分鼻侧纤维即使在疾病晚期也似乎未受影响,男性视神经纤维弥漫性损伤较女性明显。在晚期有视力恢复患者中, RNFL 厚度可能部分保留。

4.视野(visual field, VF) LHON 患者视野检查通常表现为中心暗点或旁中心暗点,随病情进展,视野缺损扩展至周边。

诊断

LHON 尚无明确的临床诊断标准。需详细询问患者家族史、发病年龄及病程进展特征。若患者为青年男性,符合母系遗传方式,急性起病,有双眼序贯发病的特点,结合眼底表现、OCT 及视野检查可得到初步临床诊断。基因检测对 LHON

的确诊尤为重要，对患者进行外周血线粒体 DNA 检测，90% 的患者可检测到 3 个常见原发位点突变之一，10% 的患者可能携带罕见原发突变或携带 2 个原发位点突变。

鉴别诊断

LHON 易与多种视神经病变相混淆。只根据临床表型特征有可能发生误诊，线粒体 DNA 基因突变检测是目前最有价值的诊断与鉴别诊断方法。常见的鉴别诊断如下：

1. 常染色体显性遗传视神经萎缩 常染色体显性遗传性视神经萎缩 (autosomal dominant optic atrophy, ADOA) 同 LHON 一样，是遗传性视神经萎缩最常见的类型之一。典型患者表现为自幼双眼原因不明的视力低下，部分可以有无痛性缓慢进行性视力下降，视力变异大 (以低视力为主)，视盘颞侧苍白或广泛苍白，同时可有不同程度的色觉异常以及中心/旁中心暗点为主的视野缺损。该病与 LHON 均为遗传性视神经萎缩的常见类型，二者需进行鉴别。ADOA 患者起病隐匿，常无明确发病时间，LHON 有明确的发病时间，且发病前视力大多正常；ADOA 直接表现为颞侧或广泛视盘萎缩，而 LHON 早期有视盘充血、水肿或视盘周围局部或广泛毛细血管扩张。典型的常染色显性遗传或母系遗传可以鉴别两种不同类型，但对小家系或无家族史的患者有时难以鉴别。此外，多数 ADOA 患者可检测出 *OPA1* 基因突变，基因检测有助于明确二者的诊断。

2. 视神经炎 视神经炎泛指累及视神经的各种炎症病变，发生在球内段的炎症称为视乳头炎，发生在球后段的炎症称为球后视神经炎。视乳头炎表现为视盘充血、水肿，视野检查为中心暗点，易与早期的 LHON 相混淆。视乳头炎起病急骤，主要症状为单眼或双眼急性视力下降，可伴有眼球转动痛，通常无双眼序贯发病的特点，且对激素反应较好，可资鉴别。各种视神经炎病程后期均可出现视神经萎缩，需追溯疾病进程及治疗反应等信息，综合进行判断。

3. 缺血性视神经病变 缺血性视神经病变是一种以急性视力下降、视乳头水肿及与生理盲点相连的象限性视野缺损改变为特征的视神经病变。主要由于供应视乳头的血液循环障碍所导致。缺血性视神经病变发病早期可有视盘水肿，疾病后期表现为视神经萎缩，需与 LHON 相鉴别。该病通常发生在 40 岁以上人群，

常伴有高血压、动脉硬化等全身性血管病变，且具有小视盘、小视杯的解剖结构基础，视野改变为与生理盲点相连的象限性视野缺损，与 LHON 常表现出的中心暗点不同。缺血性视神经病变荧光造影检查存在视盘荧光素渗漏，可与 LHON 鉴别。

4. 其他原因引起的视神经萎缩 外伤、多种中毒性视神经病变、颅内肿瘤或眼眶内肿瘤压迫，均可导致视神经萎缩，需与 LHON 病程后期的视神经萎缩相鉴别。若患者有外伤史或中毒性物质接触史，或头颅核磁、眼眶核磁发现占位性病变，应考虑上述疾病的可能。

治疗

由于线粒体 DNA 致病突变的携带者只有大约 1/3 会发病，而且 30 岁后发病概率大为降低，说明控制诱发因素对本病的预防有重要意义，尤其是对于 LHON 家系中有携带致病突变的家系成员。眼或全身疲劳、生活环境与饮食起居的剧烈改变、喝酒、吸烟（包括二手烟）、使用神经毒性的药物或食物等，都应尽量避免。

该病一旦发作，目前尚缺乏明确有效的治疗方法。上述诱发危险因素有可能加重病情，患者应尽量避免。健康的生活与饮食习惯可能对最终残余视力有益处。既往进行过多种药物治疗的尝试，包括辅酶 Q10、维生素 C、维生素 E、维生素 K、活性氧自由基清除剂等，但其疗效均不确切。艾地苯醌是一种线粒体代谢辅助因子，可激活脑线粒体呼吸活性，改善能量代谢，目前被认为可能对早期 LHON 患者有一定治疗作用。2017 年发表的 LHON 国际共识推荐：发病 1 年以内的患者，进行 900mg/d 的艾地苯醌治疗，治疗持续至少 1 年后评估治疗反应，或持续至疗效平台期。如治疗有效，则疗效达平台期后继续维持治疗 1 年。

针对 LHON 的基因治疗临床试验也已开展。目前导入靶基因的途径主要有两种，一是利用线粒体基因的异位表达原理，将野生型线粒体 DNA 序列装载在腺病毒载体中并导入到细胞核，转录并翻译成具有特定靶向序列的线粒体呼吸链相关蛋白质亚基，该亚基进入线粒体，从而恢复线粒体氧化磷酸化功能。二是将携带靶基因并且连接着线粒体靶向序列的腺病毒载体注入 LHON 胞质杂交细胞系中，腺病毒载体能够直接进入线粒体，转录并翻译为正常的呼吸链相关蛋白质

亚基，恢复线粒体功能。基因治疗 LHON 的短期安全性目前已得到证实，但其有效性以及治疗剂量等指标还需进一步探索。

大多数 LHON 患者会出现严重的视力损害。然而部分 LHON 患者可出现自发性视力提高，其与突变类型相关，11778 位点突变患者视力预后最差，仅有 4% 出现自发性视力提高，14484 位点突变患者视力预后最好，37%~65% 出现自发性视力提高，且 14484 位点突变患者的最终视力显著优于 11778 突变患者和 3460 位点突变患者。由于该病预后不良且目前治疗方法有限，因此遗传咨询尤为重要。该病遵循母系遗传规律，男性患者其后代不发病，女性患者子女可能发病。女性患者及女性致病突变携带者应进行产前检测。

诊疗流程（图 62-1）

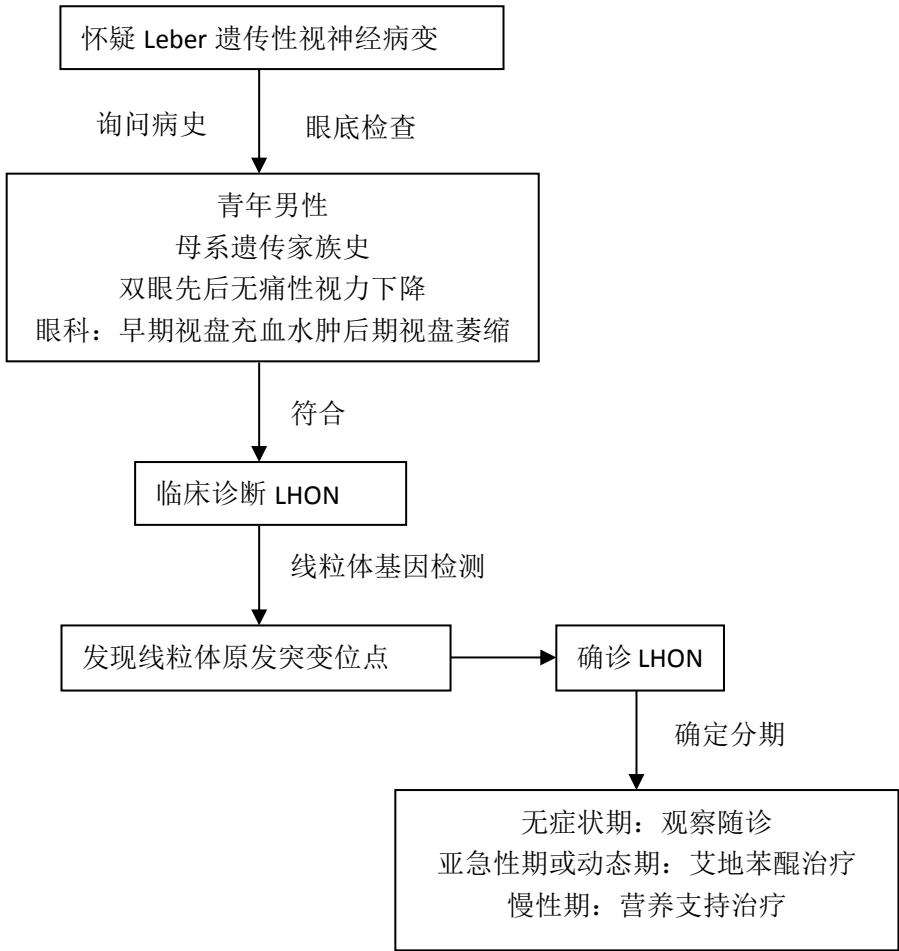


图 62-1 Leber 遗传性视神经病变诊疗流程

参考文献

- [1] 李凤鸣, 谢立信. 中华眼科学. 第3版. 北京:人民卫生出版社. 2014, 3092-3099.
- [2] 解世朋, 王浩, 常永业, 等. 中国邢台地区 Leber 遗传性视神经病变分子流行病学调查研究. 国际眼科杂志, 2016, 16(4): 738-741.
- [3] Carelli V, Carbonelli M, de Coo IF, et al. International Consensus Statement on the Clinical and Therapeutic Management of Leber Hereditary Optic Neuropathy. J Neuroophthalmol, 2017, 37(4):371-381.
- [4] Chen JQ, Xu K, Zhang XH, et al. Mutation Screening of Mitochondrial DNA as Well as OPA1 and OPA3 in a Chinese Cohort with Suspected Hereditary Optic Atrophy. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2014, 55(10):6987-6995.
- [5] Li H, Jones EM, Li H, et al. Clinical and genetic features of eight Chinese autosomal-dominant optic atrophy pedigrees with six novel OPA1 pathogenic variants. Ophthalmic Genet, 2018, 39(5):569-576.

63.长链-3-羟酰基辅酶 A 脱氢酶缺乏症

概述

长链-3-羟酰基辅酶 A 脱氢酶缺乏症(long chain 3-hydroxyacyl-CoA dehydrogenase deficiency, LCHADD)是一种脂肪氧化缺陷的线粒体疾病。是由于编码长链 3-羟基辅酶 A 脱氢酶的基因突变导致的常染色体隐性遗传病。1989 年由 Wanders 首次报道。该病临床表现多样,主要受累脏器有心脏、肝脏和骨骼肌,常见的症状有低酮性低糖昏迷、心肌病、横纹肌溶解、外周神经病变及视网膜病变。

病因和流行病学

长链-3-羟酰基辅酶 A 脱氢酶(LCHAD)是线粒体脂肪酸 β 氧化中重要的多酶复合体线粒体三功能蛋白酶复合体(mitochondrial trifunctional protein, MTP)的 3 种酶的组成之一。MTP 由长链烯酰辅酶 A 水合酶(LCEH)和长链 3-羟酰基辅酶 A 脱氢酶(LCHAD)活性的 4 个 α -亚基(*HADHA* 基因编码)及发挥长链 3-酮酯酰辅酶 A 硫解酶(LCKAT)活性的 4 个 β 亚基(*HADHB* 基因)组成。此病发病率存在明显的地区差异,欧洲地区发病率较高,尤以波罗的海区域为甚,波兰发病率为 1:115 450,而澳大利亚和北美洲地区的发生率分别为 1:193 430 和 1:314 700,我国发病率约 1:250 000。

临床表现

LCHADD 可根据 *LCHAD* 基因突变种类分为孤立型和伴 MTP 缺乏的 LCHADD。孤立型 LCHADD 患者临床表现为婴儿期低酮性低血糖、肝功能异常、乳酸酸中毒、心肌病,部分患者表现为生长迟缓,肌张力低下或心肌病,少数可有胆汁淤积或肝硬化。幼儿期患者可有喂养困难,发作性代谢紊乱,发作性横纹肌溶解。多数患者儿童期会有视网膜病变,周围神经病是一种较少见的长期并发症。伴 MTP 缺乏症的 LCHADD 临床表现新生儿猝死,肝功能异常,心肌病,周围神经病变,视网膜病变等,临床表现复杂,呈不均一性。

LCHADD 根据酶活性损害的程度、起病年龄和病情轻重也可分为 3 类:早发严重型、肝型和肌型。

1.早发严重型 发病年龄早，出生即可发病。多器官受累，病死率高。通常伴有肝性脑病或致死性心肌病等严重代谢紊乱，病死率高，通常患者在明确诊断前就死于多种严重的代谢并发症。新生儿筛查极大降低了病死率，有着重要意义。其他临床表现为低酮性低血糖、伴有或不伴有心包积液的肥厚性心肌病、心律失常、肌酸激酶升高、严重宫内心肌病、肝性脑病、急性呼吸窘迫综合征等。

2.肝型 幼儿后期或儿童发病。病情较轻，伴有或不伴有肝肿大的低酮性低血糖，脂肪肝，运动耐力差，视网膜色素性沉着。

3.肌型 青少年或成年发病。肌无力或肌痛，反复性偶发性横纹肌溶解伴肌酸激酶明显升高。研究表明，有些在婴幼儿期以严重心脏或肝脏受损的患者在幼儿后期和青春期仅仅有肌肉表现。本病不同于其他长链脂肪酸代谢障碍疾病的特殊表现是渐进性和不可逆的外周神经病变及视网膜病变。

LCHAD 的杂合子母亲在怀孕的胎儿为 LCHAD 患儿时，容易发生 HELLP 综合征（溶血、肝酶升高和血小板降低）。

辅助检查

1.常规实验室检查可有低酮性低血糖，急性发作时可有代谢性酸中毒，肌酸激酶（CK）、肌酸激酶同工酶（CK-MB）及乳酸脱氢酶（LDH）水平升高，天冬氨酸氨基转移酶（AST）、丙氨酸氨基转移酶（ALT）和血氨水平升高。肌型患者可有肌红蛋白尿。

2.血酰基肉碱谱分析患者可表现为豆蔻羟酰基肉碱（3-hydromyristoylcarnitine, C14-OH）、棕榈羟酰基肉碱（3-Hydroxy-hexadecanoylcarnitine, C16-OH）、棕榈羟烯酰基肉碱（3-Hydroxy-hexadecenoylcarnitine, C16:1-OH）、油酸羟酰基肉碱（3-Hydroxy-octadecanoylcarnitine, C18:1-OH）和油酸羟烯酰基肉碱（3-Hydroxy-octadecenoylcarnitine, C18:1-OH）升高，C16-OH、C16:1-OH、C18-OH 和 C18:1-OH 是 LCHAD 诊断的重要指标。由于线粒体内蓄积的长链酰基辅酶 A 需与游离肉碱结合形成酰基肉碱而离开线粒体，本病常同时存在组织游离肉碱水平降低。

3.尿气相质谱有机酸分析可检测到 C6~C14 的二羧酸尿和 3-羟基二羧酸水平升高，但轻症患者或甚至伴有横纹肌溶解患者可无尿有机酸水平升高。

4.基因诊断基因突变分析是确诊 LCHADD 的重要依据。通过对 *HADHA* 基因测

序寻找突变以明确诊断。

诊断

LCHADD 特征性诊断依据是渐进发展且不可逆的视网膜病变和外周神经病变。串联质谱检查可发现长链脂肪酸代谢中间产物，豆蔻羟酰基肉碱（C14-OH）、棕榈羟酰基肉碱（C16-OH）、棕榈羟烯酰基肉碱（C16:1-OH）、油酸羟酰基肉碱（C18-OH）和油酸羟烯酰基肉碱（C18:1-OH）升高，其中 C18-OH、C18:1-OH、C16-OH 及 C16:1-OH 增高是 LCHAD 诊断的重要指标。

鉴别诊断

1. 其他脂肪酸氧化代谢病 如极长链酰基辅酶 A 脱氢酶缺乏症、多种酰基辅酶 A 脱氢酶缺乏症，需要串联质谱和基因检测鉴别。
2. 肝病 某些肝病可导致多种酰基肉碱增高，需要基因检测鉴别。

治疗

治疗原则是保证足够热量摄入、补充中链甘油三酯（MCT）和减少不饱和脂肪酸摄入。

1. 避免空腹 新生儿患者一般间隔 3 小时喂养一次；<6 个月婴儿间隔 4 小时喂养一次；6~12 个月婴儿夜间可间隔 6~8 小时喂养一次；1~7 岁的儿童白天间隔 4 小时喂养一次，夜间可延长 10 小时喂养；而成人一般间隔 8 小时（4~12 小时）进食。可在夜间或紧张活动时给予生玉米淀粉以加强对空腹的耐受，生玉米淀粉可持续释放葡萄糖，减少低血糖发生和脂肪的分解动员，避免空腹给重要器官如心脏和肝脏带来的能量负荷。

2. MCT 是由中链脂肪酸为主要成分构成的甘油三酯，这些中链脂肪酸的代谢不依赖于 MTP 的催化，碳原子 10 以下的脂肪酸可以直接穿过线粒体膜，经过线粒体脂肪酸 β 氧化过程生成乙酰辅酶 A 及酮体为机体供能。

3. 左卡尼汀 补充肉碱以维持血中游离肉碱水平的稳定，缓解患者的心功能异常。故在有明显低肉碱血症时可应用肉碱。

诊疗流程（图 63-1）

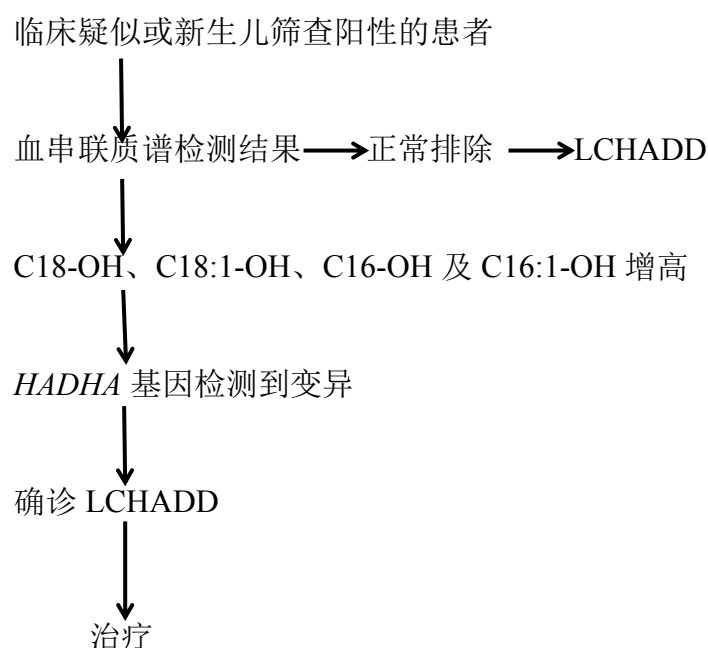


图 63-1 长链 3-羟酰基辅酶 A 脱氢酶缺乏症诊疗流程

参考文献

- [1] Olpin SE, Clark S, Andreassen BS, et al. Biochemical, clinical and molecular findings in LCHAD and general mitochondrial trifunctional protein deficiency. *J Inherit Metab Dis*, 2005, 28(4):533-544.
- [2] Spiekerkoetter U, Mueller M, Cloppenburg E, et al. Intrauterine cardiomyopathy and cardiac mitochondrial proliferation in mitochondrial trifunctional protein (TFP) deficiency. *Mol Genet Metab*, 2008, 94(4):428-430.
- [3] Spiekerkoetter U, Sun B, Zytkevich T, et al. MS/MS-based newborn and family screening detects asymptomatic patients with very long-chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency. *J Pediatr*, 2003, 143(3):335-342.
- [4] Spiekerkoetter U. Mitochondrial fatty acid oxidation disorders: clinical presentation of long-chain fatty acid oxidation defects before and after newborn screening. *J Inherit Metab Dis*, 2010, 33(5):527-532.
- [5] Sykut-Cegielska J, Gradowska W, Piekutowska-Abramczuk D, et al. Urgent metabolic service improves survival in long-chain 3-hydroxyacyl-CoA dehydrogenase (LCHAD) deficiency detected by symptomatic identification and pilot newborn screening. *J Inherit Metab Dis*, 2011, 34(1):185-195.

64.淋巴管肌瘤病

概述

淋巴管肌瘤病（lymphangileiomyomatosis, LAM），又称淋巴管平滑肌瘤病。是一种罕见的以肺部弥漫性囊性病变为特征的多系统肿瘤性疾病。几乎所有 LAM 均发生于女性，尤其以育龄期女性为主，男性 LAM 病例极其罕见。LAM 的主要临床特征包括呼吸困难、气胸、乳糜胸、肾血管平滑肌脂肪瘤（AML）。LAM 分为两类，包括无遗传背景的散发型 LAM（S-LAM）和与遗传性疾病结节性硬化症（tuberous sclerosis complex, TSC）相关的 LAM（TSC-LAM）。

病因和流行病学

近年来，LAM 已被定义为一种低度恶性、侵袭性、转移性肿瘤。LAM 发病机制的主要分子基础是 *TSC1* 或 *TSC2* 基因突变，并以 *TSC2* 基因突变为主。*TSC1* 和 *TSC2* 蛋白在体内以复合体的方式抑制哺乳类雷帕霉素靶蛋白（mTOR），当 *TSC1* 或 *TSC2* 基因功能缺陷时，mTOR 过度活化，导致 LAM 肿瘤细胞过度增殖。mTOR 信号通路在调控能量代谢和细胞增生时起到关键作用，*TSC1* 或 *TSC2* 基因突变导致的 mTOR 信号通路的过度激活是 LAM 和 TSC 最关键的发病机制。

S-LAM 的平均发生率约每 100 万女性人口中 4.9 人。TSC 在新生儿的发生率为 1/10 000~1/6 000，约 30%~40% 成年女性 TSC 患者合并 LAM，也有研究显示 40 岁以上的女性 TSC 患者有 80% 存在肺部囊性改变。

临床表现

LAM 主要发生在成年育龄女性，平均诊断年龄在 40 岁左右。早期症状轻微，部分患者在查体时被发现，或因为呼吸症状或其他原因检查肺部 HRCT 时发现。主要表现为不同程度的呼吸困难，随疾病进展，呼吸困难症状也逐渐加重，肺功能进行性恶化，晚期出现呼吸衰竭。在病程中可反复出现气胸、乳糜胸等并发症。肺外表现包括肾 AML，腹膜后实性或囊实性淋巴管肌瘤。TSC-LAM 出现于成年 TSC 女性患者，同时具有 TSC 的其他多系统受累临床特征，主要包括神经系统改变（癫痫、神经发育迟缓和自闭症等）和皮肤改变（色素脱色斑、面部血管

纤维瘤、皮肤鲨革斑和甲周纤维瘤等）等临床表现。

辅助检查

1.实验室检查 一般实验室化验指标并无特殊提示。血清血管内皮细胞生长因子-D（VEGF-D）具有诊断价值，目前血清VEGF-D $\geq 800\text{pg/ml}$ 可作为诊断标准之一，其诊断敏感性和特异性分别约70%和90%。由于血清VEGF-D的应用，既往需要肺活检以明确诊断的患者大部分可避免有创检查。

2.肺功能检查 肺功能评估对于了解LAM患者病情变化非常重要，通常会建议患者定期检查肺功能，包括肺的容量、通气功能、舒张试验和弥散功能。LAM患者早期肺功能并无明显受损。弥散功能下降出现较早，随着病情进展可以出现阻塞性通气功能障碍、残气量增加等。其中第一秒用力呼气肺活量（FEV₁）的绝对值和年下降速率在判断LAM病情严重程度和评估治疗反应方面有较大临床应用价值。

3.影像学检查 LAM患者最具有诊断提示性的表现是在胸部高分辨CT（HRCT）上显示双肺弥漫性薄壁囊性改变。但导致弥漫性肺部囊性疾病（diffuse cystic lung disease, DCLD）尚有肺朗格汉斯细胞组织细胞增生症、Birt-Hogg-Dubé综合征（BHD）、淋巴细胞间质性肺炎等，注意临床甄别。LAM典型肺部影像改变通常表现为分布均匀，薄壁气囊。轻者散在分布，严重者全肺弥漫分布。LAM患者常伴肺外表现，主要是肾血管肌肉脂肪瘤、腹膜后淋巴管肌瘤以及淋巴结受累等。

4.病理诊断 肺部病理标本的采集途径包括经支气管镜肺活检（TBLB）及经胸腔镜肺活检（VATS）。LAM的肺部病理特征在显微镜下显示多发含气囊腔和异常增生的梭形平滑肌样细胞（又称LAM肿瘤细胞），免疫组织化学显示抗平滑肌肌动蛋白（SMA）抗体染色阳性，黑色素瘤相关抗原HMB45阳性，常伴雌激素和孕激素受体阳性。肺部或肺外病理诊断是诊断LAM的金标准，但确立临床诊断并不一定需要病理。

诊断

LAM 的诊断标准见表 64-1。由于目前 LAM 有特异性的分子靶向治疗，考虑到治疗的长期性、潜在不良反应和治疗费用，明确诊断对治疗决策非常重要。对于不能明确诊断的拟诊病例，可以考虑随访观察。

表 64-1 淋巴管肌瘤病（LAM）的诊断标准

LAM 确诊标准

LAM 确诊标准：符合 LAM 的临床病史和特征性的肺部 HRCT 特征；同时具备以下一项或多项特征。

1. 结节性硬化症（TSC）
2. 肾血管平滑肌脂肪瘤（AML）
3. 血清血管内皮细胞生长因子-D（VEGF-D） $\geq 800\text{pg/ml}^*$
4. 乳糜胸或乳糜腹水
5. 淋巴管肌瘤
6. 在浆膜腔积液或淋巴结中发现 LAM 细胞或 LAM 细胞簇
7. 组织病理证实为 LAM（肺、腹膜后或盆腔肿瘤）

*VEGF-D 尚无临床诊断用试剂盒，目前常用的试剂盒来自 R&D Systems（美国）

鉴别诊断

LAM 的鉴别诊断主要是需要与 DCLD 的其他疾病相鉴别。包括肺朗格汉斯细胞组织细胞增生症（PLCH）、BHD、干燥综合征、淋巴细胞间质性肺炎（LIP）、淀粉样变性、小叶中心性肺气肿以及肺部转移癌等。此外，干燥综合征在继发 LIP、淀粉样变、轻链沉积、滤泡性细支气管炎、非特异性间质性肺炎或黏膜相关淋巴瘤时可以出现双肺弥漫性囊状改变等。主要的考虑因素如下。

1. 性别和年龄 LAM 仅发生于女性，而其他 DLCD 可以发生在女性或男性。LAM 平均诊断年龄在 40 岁左右，但也可以发生在绝经后女性。BHD 和 PLCH 也好发于 30~40 岁左右人群。

2. 症状和体征 呼吸困难在不同疾病表现不一。一般来讲，LAM 患者的呼吸困难程度要重于 PLCH 和 BHD。气胸在 LAM、BHD 和 PLCH 的发生率分别

为超过 50%，32%和 16%左右。乳糜胸约见于 20%的 LAM 患者，但罕见于其他 DCLD 患者。

3.肺外表现 主要是皮肤和肾脏受累需要特别关注。LAM 可以出现肾脏 AML。BHD 和 TSC 常出现皮肤和肾脏受累。所以皮肤和肾脏的评估是 DCLD 鉴别诊断必备检查。另外，结缔组织病，特别是干燥综合征经常发生肺部多发囊性改变，而且干燥综合征发生的肺部囊性病变的病理基础多样。结节性硬化症还有更多其他多系统临床表现。

4.吸烟史 PLCH 常有吸烟史。另外，吸烟史也常见于慢性阻塞性肺疾病和肺纤维化患者。

5.家族史 重点关注气胸、肺大泡、皮肤和肾脏病变的家族史，有不少遗传性疾病会发生 DCLD。常见的如 BHD 和 TSC。

6.肺部影像学 LAM 的肺部囊性改变全肺均匀分布，壁薄；PLCH 主要分布在中上肺，囊不规则并伴有结节；BHD 是纵隔和胸膜下多见，可以见到大的不规则囊泡。

7.实验室检查 鉴别诊断所需要的实验室检查包括抗核抗体谱、血轻链以及基因检查等。常见的基因检查包括 *FLCN* (BHD)、*TSC1/TSC2* (TSC) 和 *FBNI* (马方综合征) 等。

8.病理 对于诊断不明的 DCLD，建议考虑通过经支气管镜或胸腔镜肺活检获取肺组织进一步明确病理。

治疗

1.特异性治疗方法 西罗莫司 (sirolimus, 雷帕霉素) 口服制剂 1999 年作为免疫抑制剂用于肾移植后抗排异治疗进入临床。作为老药新用，西罗莫司发挥其特异性的 mTOR 靶点抑制，在罕见病 LAM 和 TSC 的治疗领域获得新的应用。

西罗莫司已经在美国、日本等多个国家和地区批准用于治疗 LAM 的适应证。西罗莫司可用于符合临床确诊的 LAM 病例，出现以下情况之一者，可考虑使用西罗莫司：①肺功能降低 ($FEV_1 < 70\%$ 预计值)；②肺功能下降速度过快 (FEV_1 年下降速度 $\geq 90\text{ml}$)；③出现有症状的乳糜胸或乳糜腹水；④出现肾 AML 或腹膜后和盆腔淋巴管肌瘤 (最大单一肿瘤直径 $\geq 3\text{cm}$)；⑤TSC 相关 LAM。常规起始

剂量为 1~2mg/d，需要通过全血西罗莫司谷浓度监测药物剂量，目前推荐的西罗莫司谷浓度为 5~10ng/ml。并根据治疗反应和不良反应来综合考虑药物的使用剂量。西罗莫司的常见不良反应包括口腔溃疡、痤疮样皮肤改变、血脂增高和月经紊乱等。在手术、妊娠和严重感染等情况下，建议暂时停用西罗莫司。患者的随访间隔初期为 1~3 个月 1 次，稳定后 6~12 个月 1 次。

2. 综合治疗 有呼吸困难症状者可考虑使用吸入支气管扩张剂。如静息状态下动脉血氧分压 $\leq 55\text{mmHg}$ 或脉搏氧饱和度 $\leq 88\%$ ，推荐家庭氧疗。在合并肺动脉高压、心功能不全或红细胞增多时，家庭氧疗标准为动脉血氧分压 $\leq 60\text{mmHg}$ 。

另外，有几点需要注意：①由于雌激素参与 LAM 的发病机制，应该避免使用雌激素类药物或食物。②妊娠后病情加重和出现并发症的风险增加，是否妊娠需要个体化评估和考虑。LAM 并不是妊娠的禁忌证，但需要全面评估患者的病情、治疗状况、并发症的风险（气胸、乳糜胸、肾或腹膜后肿瘤出血）以及相应的对策。S-LAM 不属于遗传病，但 TSC 属于遗传性疾病。TSC 患者妊娠前需要获得恰当的遗传咨询和产前诊断的指导。③乘飞机旅行：症状轻微或稳定的患者可以安全地乘坐飞机；如果近期有气胸或胸部手术尚未完全恢复（通常需要数周），需要暂时避免乘飞机旅行。④推荐参加有专业人员指导的肺康复计划。⑤推荐使用流感病毒疫苗和肺炎球菌疫苗，预防呼吸道感染。⑥纽约心功能分级（NYHA）III~IV 级、肺功能或运动功能严重受损时，推荐评估肺移植手术。肺移植术后的 5 年存活率约 65%。

3. 并发症治疗 由于气胸和乳糜胸发生的风险概率较高，需要告知患者气胸和乳糜胸发生时的症状以及就诊的建议。LAM 患者气胸发生率和复发率高，首次发生气胸即推荐行胸膜固定术，以降低再次发生气胸的风险。胸膜固定术虽然增加了未来肺移植手术时肺剥离的困难，但不应列为肺移植手术的禁忌。乳糜胸的治疗包括无脂或低脂饮食，或用中链脂肪酸替代，并考虑使用西罗莫司。

如出现肾血管平滑肌脂肪瘤，需要根据情况选择观察、西罗莫司治疗、介入栓塞或保留肾单位的手术等治疗方法。

诊疗流程（图 64-1、图 64-2）

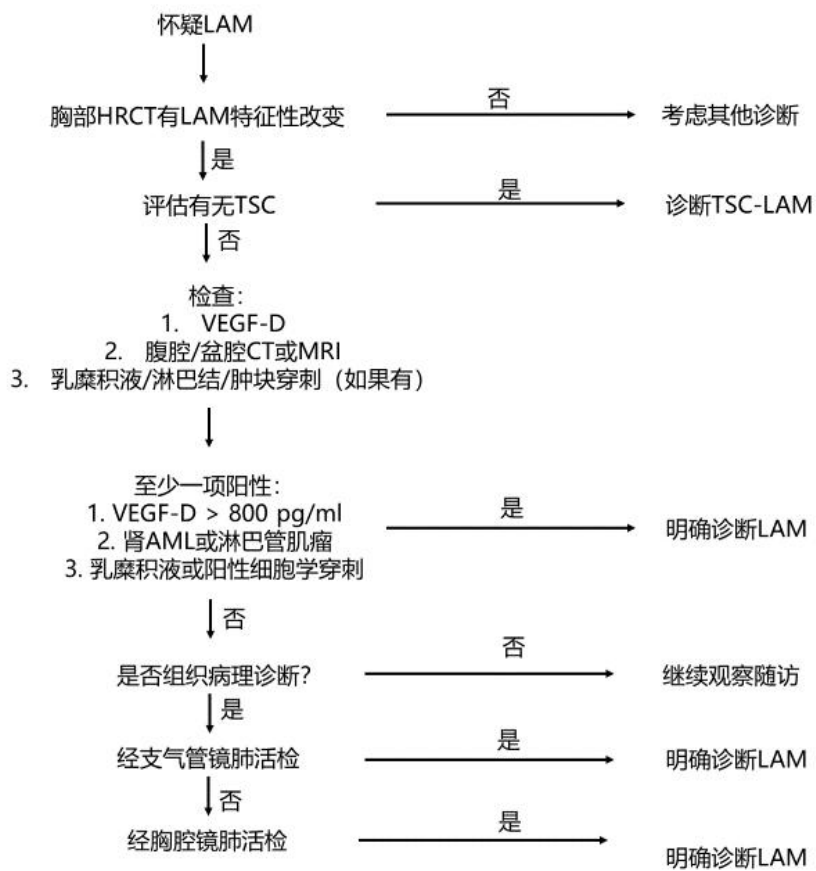


图 64-1 淋巴管肌瘤病（LAM）诊疗流程

TSC.结节性硬化；VEGF-D.血清血管内皮细胞生长因子-D；AML.肾血管平滑肌脂肪瘤

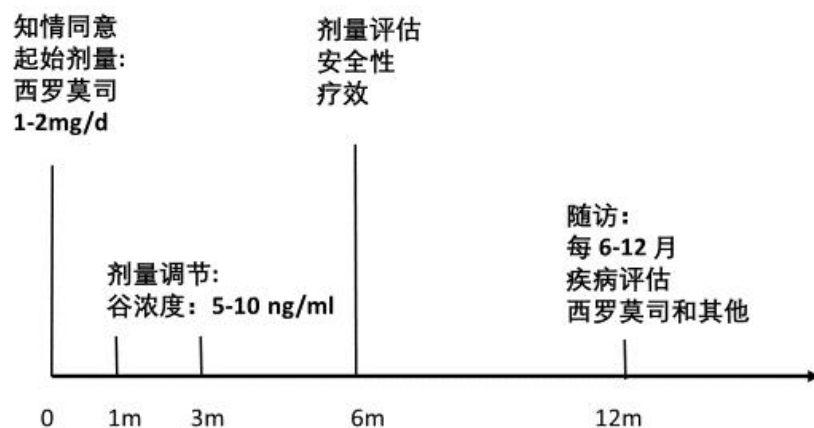


图 64-2 西罗莫司治疗 LAM 的起始剂量、剂量调节和随访示意图

参考文献

- [1] Johnson SR, Cordier JF, Lazor R, et al. European Respiratory Society guidelines for the diagnosis and management of lymphangioleiomyomatosis. *Eur Respir J* 2010,35(1):14-26.
- [2] Ryu JH, Moss J, Beck GJ, et al. The NHLBI lymphangioleiomyomatosis registry: characteristics of 230 patients at enrollment. *Am J Respir Crit Care Med*,2006,173(1):105-111.
- [3] Xu KF, Tian X, Ryu JH. Recent advances in the management of lymphangioleiomyomatosis. *F1000 Research* 2018, 7(F1000 Faculty Rev):758.
- [4] Gupta N, Finlay GA, Kotloff RM, et al. Lymphangioleiomyomatosis diagnosis and management: high-resolution chest computed tomography, transbronchial lung biopsy, and pleural disease management. An official American Thoracic Society/Japanese Respiratory Society clinical practice guideline. *Am J Respir Crit Care Med*, 2017,196(10):1337-1348.
- [5] Xu KF, Feng R, Cui H, et al. Diffuse cystic lung diseases: diagnostic considerations. *Semin Respir Crit Care Med*,2016, 37(3):457-467.

65.赖氨酸尿蛋白不耐受症

概述

赖氨酸尿蛋白不耐受症 (lysinuric protein intolerance, LPI) 是一种常染色体隐性遗传病。是由 *SLC7A7* 基因突变造成双碱基氨基酸 (赖氨酸、精氨酸和鸟氨酸) 的质膜转运缺陷导致多脏器受累的疾病。临床表现为厌食、呕吐、腹泻、肝脾肿大、生长迟缓、蛋白尿、肾功能不全、骨质疏松和精神神经症状等。

病因和流行病学

LPI 由位于 14 号染色体 q11.2 的 *SLC7A7* 基因突变引起。该基因编码 L 氨基酸转运蛋白 1 (y+LAT-1), 为双碱基氨基酸转运体的一个轻链亚基, 主要在小肠黏膜、肾小管和肝脏等表达。*SLC7A7* 基因突变产生的有缺陷的二碱基氨基酸转运体, 不能将肠道的赖氨酸、精氨酸和鸟氨酸转运至血液, 导致相关氨基酸的血浓度低于正常; 肾小管重吸收赖氨酸、精氨酸和鸟氨酸障碍, 导致相关氨基酸自尿中排出增多。机体不能正常转运和重吸收上述氨基酸, 导致尿素循环的底物缺乏, 进而引起高氨血症。y+LAT-1 也在肺、脾以及循环的单核细胞和巨噬细胞中表达, 可导致患者肝脾肿大、肺部受累及噬血细胞综合征等免疫性疾病。高氨血症还可导致患者出现神经精神症状等。

SLC7A7 基因的突变方式多种多样, 主要为错义突变或小片段的缺失。基因型与临床表型无固定关系。有报道, *SLC7A7* 基因 *IVS4+IG>A* 突变多见亚洲人。

目前已经报道的 LPI 患者超过 200 名, 约 1/3 来自芬兰。芬兰的 LPI 发病率为 1/60 000 活产新生儿, 日本为 1/57 000 活产新生儿, 法国为 1.7/100 000 活产新生儿。中国 LPI 发病率未见报道。

临床表现

LPI 婴儿的典型表现是在断奶后出现反复呕吐和腹泻, 拒食富含蛋白质的食物。患者可出现皮肤苍白、肌张力减低、肝脾大、头发稀疏、骨质疏松伴病理性骨折。进食富含蛋白质的膳食后患者可出现嗜睡、共济失调、癫痫发作和高氨血症昏迷等。随着病程的发展, 可出现多系统受累表现。肺部受累可表现为进行性

肺间质病变，肺泡蛋白沉积症；肾脏最常见的特征性改变是近端肾小管功能障碍和肾钙质沉积，也可出现肾小球病变，肾脏淀粉样变，甚至出现肾功能衰竭；血液系统受累表现为正色素或低色素性贫血，白细胞减少，血小板减少等；消化系统受累的表现是高胆固醇血症，高甘油三酯血症，反复发作的胰腺炎，甚至肝脏淀粉样变。癫痫多发生于成年患者，可能与反复发生高氨血症导致大脑皮质受损有关。

辅助检查

1. 实验室检查

(1) 血氨基酸分析：血浆中阳离子氨基酸（赖氨酸，精氨酸和鸟氨酸）浓度大多低于正常年龄对应的范围。血丝氨酸、甘氨酸、瓜氨酸、脯氨酸、丙氨酸和谷氨酰胺浓度也可增加。营养不良时，LPI 患者的血尿氨基酸改变可不典型；在疾病急性发作时容易检测到血尿氨基酸的典型改变，但病情相对稳定时检测结果可不明显。此时，正常摄入包括 L-瓜氨酸[150~200mg/(kg·d)，分 4 次口服]在内的蛋白质 1 天可有效检出血尿氨基酸的变化以协助诊断，对患儿也是安全的。

(2) 血氨：多增高，尤其餐后明显，但也可能正常。高氨血症时，血赖氨酸往往反而增高。病情相对稳定期可监测每餐前及餐后 1 小时血氨，尤其是晚餐后 1 小时的血氨，往往可发现血氨增高。

(3) 尿氨基酸：尿中阳离子氨基酸（赖氨酸，精氨酸和鸟氨酸）的排泄增多，尤其是赖氨酸。尿乳酸多增加，也可能正常。

(4) 免疫相关指标：包括免疫球蛋白的血浆浓度等。当有临床指向时，检测相关免疫指标。如考虑巨噬细胞综合征时，可有正细胞正色素性贫血，血小板减少，转氨酶可轻度增高，乳酸脱氢酶、铁蛋白和甘油三酯可明显增高，纤维蛋白原减低；骨髓涂片可以发现特异性吞噬红细胞现象。伴发系统性红斑狼疮等自身免疫性疾病可出现 ANA、dsDNA 阳性等。

(5) 肾脏检查：尿常规及沉渣检查可发现蛋白尿、血尿。尿 β_2 微球蛋白可作为 LPI 肾脏受累的早期标志物。可有肾小管酸中毒、磷酸尿等，甚至出现范科尼综合征。可出现轻到中度的肾功能不全。肾脏组织学可表现为免疫介导的肾小

球肾炎，或慢性肾小管间质损害合并肾小球硬化。

2.影像学检查：腹部超声可发现是否有肝脾肿大。肾脏超声检查可发现肾钙质沉着症。长骨 X 线片可提示骨质疏松，甚至病理性骨折；骨龄延迟。儿童肺泡蛋白沉积症时胸片常显示毛玻璃密度影和肺间质纹理增加。肺部高分辨 CT 可用于评估是否存在肺间质改变或肺泡蛋白沉积症。

3.基因分析：*SLC7A7* 基因检测，检测方法包括 Sanger 测序、肾脏疾病基因二代测序和全外显子分析等。

诊断

此病临床表现不具有特征性。任何患者如有厌食、呕吐、腹泻、肝脾肿大、生长迟缓、蛋白尿或肾功能不全等表现时，鉴别诊断要考虑赖氨酸尿蛋白不耐受症的可能性。进一步检查包括血和尿氨基酸分析，血氨测定和肾小管功能等，*SLC7A7* 分析检出 2 个等位基因致病性变异可确诊。

鉴别诊断

LPI 的鉴别诊断主要与其他可引起高氨血症的疾病相鉴别。可导致高氨血症的主要遗传病包括以下几种：

1.尿素循环障碍性疾病 参与尿素循环的 6 种酶依次为 N-乙酰谷氨酸合成酶（NAG）、氨甲酰磷酸合成酶 I（CPS）、鸟氨酸氨甲酰转移酶（OTC）、精氨酸代琥珀酸合成酶（AS）、精氨基琥珀酸裂解酶（AL）、精氨酸酶（A）。任何一种酶完全性缺乏或部分缺陷，均可造成尿素循环障碍，导致血氨增高。其中以鸟氨酸氨基甲酰转移酶与氨基甲酰磷酸合成酶 I 的缺乏最常见，临床症状也最重。与赖氨酸尿蛋白不耐受症不同之处主要是尿素循环障碍性疾病患者没有肝脾肿大，蛋白尿和肾功能不全的表现和实验室检查，基因分析可以鉴别。

2.有机酸血症 有机酸血症是一组以尿液中有机酸排泄增加为特征性疾病。患者通常存在阴离子间隙增加的代谢性酸中毒和（或）酮症性低血糖。甲基丙二酸血症（MMA）是一种常见的有机酸血症，属于常染色体隐性遗传病，主要是由于甲基丙二酰辅酶 A 变位酶（MCM）或其辅酶钴胺素（维生素 B12）代谢缺

陷所致，其中 MCM 编码基因为 *MUT*。诊断依靠串联质谱检测血中的酰基肉碱和气相色谱-质谱检测尿甲基丙二酸，基因突变分析是 MMA 分型最可靠的依据。

3.脂肪氧化缺陷 也可引起高氨血症。但受累儿童通常存在非酮症性低血糖，通常在婴儿期后期发病。如长链三羟酰基辅酶 A 脱氢酶（LCHAD）缺乏症患者常在出生后数天或几个月表现为急性代谢危象，存在低酮性低血糖、肝功能衰竭、显著的雷诺病等，MTP α 亚单位 *LCHAD* 基因 G1528C 突变被认为是其最常见的致病性基因突变。

4.丙酮酸代谢障碍 表现为乳酸血症，通常伴有氨浓度升高。如 E3BP 蛋白缺陷多有父母近亲婚配史。可伴小头畸形、严重的视觉异常。神经影像学显示起病早期可有室周白质软化灶，在急性失代偿后可出现基底神经节坏死，继发严重皮质下和皮质区域缺血损伤。该病由 *PDHX* 基因突变导致。

5.高鸟氨酸血症、高氨血症、高瓜氨酸血症（HHH 综合征） 为鸟氨酸转运受损导致尿素循环功能障碍，血浆鸟氨酸、氨和瓜氨酸浓度升高。是由于线粒体膜上鸟氨酸转运体 *SLC25A15* 基因突变导致。

6.维生素 B 缺乏或 II 型瓜氨酸血症 是由线粒体与细胞溶质间的天冬氨酸缺陷性转运引起，*SLC25A13* 基因突变导致。限制糖类的高蛋白饮食对患者有益。血清瓜氨酸水平可能轻度升高，苏氨酸水平的升高与丝氨酸的变化不成比例。

7.高胰岛素血症-高氨血症 可表现为持续性高氨血症和阵发性低血糖。谷氨酸脱氢酶显性突变（*GLUD1*）会导致 GTP 对该酶的变构抑制减弱，这会导致亮氨酸对 *GLUD1* 的变构激活不平衡，随后增加胰岛素分泌。

治疗

LPI 患者的治疗目标：一是减少高氨血症所致风险，提供相对足够蛋白和必需氨基酸维持自然生长；二是相关并发症的治疗。

1.高氨血症的治疗 主要措施有低蛋白饮食和瓜氨酸替代治疗；血氨浓度控制在正常范围内后可适当增加蛋白摄入，促进生长。口服补充 L-瓜氨酸补充尿素循环中间体可预防餐后高氨血症，并增加蛋白耐受。瓜氨酸易于吸收并可部分转化为精氨酸和鸟氨酸。但大量的瓜氨酸可增加精氨酸的细胞内合成，并且可以进一步刺激肾脏、肺泡巨噬细胞和肺上皮细胞中的免疫级联反应。所以，采用较

低剂量的 L-瓜氨酸[$<100\text{mg}/(\text{kg} \cdot \text{d})$]治疗可能更合理。并应定期监测血氨和谷氨酰胺水平以及尿乳酸等。

2.并发症治疗 LPI 并发间质性肺炎、噬血细胞综合征和 SLE 时需要糖皮质激素或糖皮质激素联合免疫抑制剂治疗。LPI 患者一般都有骨密度减低,进一步可发展为骨质疏松,甚至多发骨折,因此应早期应用活性维生素 D 和补钙,必要时予阿仑磷酸盐口服。因有病人在肺移植后出现肺泡蛋白沉积症复发,因此强烈建议避免肺移植。

3.遗传咨询 赖氨酸尿蛋白不耐受症是常染色体隐性遗传病,患者父母再次生育再发风险为 25%。应对所有患者及其家庭成员提供必要的遗传咨询,对高风险胎儿进行产前诊断。

诊疗流程（图 65-1）

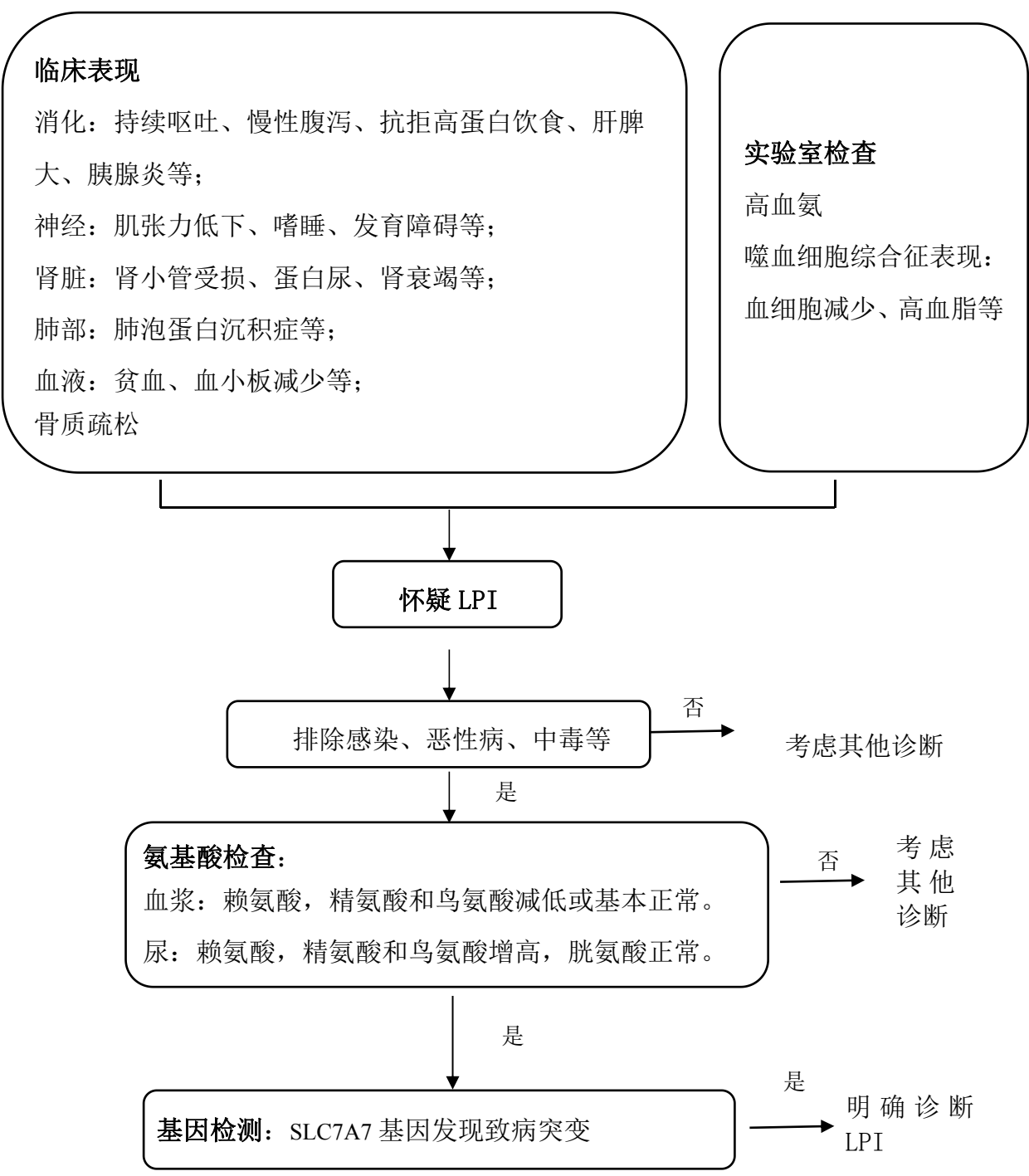


图 65-1 赖氨酸尿蛋白不耐受症（LPI）诊疗流程

参考文献

- [1] <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1361/>.
- [2] Sebastio G, Sperandio MP, Andria G. Lysinuric protein intolerance: reviewing concepts on a multisystem disease. *Am J Med Genet C Semin Med Genet*, 2011, 157C(1): 854-862.
- [3] Baulny HOD, Schiff M, Dionisi-Vici C. Lysinuric protein intolerance (LPI): A multi organ disease by far more complex than a classic urea cycle disorder[J]. *Molecular Genetics & Metabolism*, 2012, 106(1):12-17.
- [4] Estève E, Krug P, Hummel A, et al. Renal involvement in Lysinuric protein intolerance: contribution of pathology to assessment of heterogeneity of renal lesions[J]. *Human Pathology*, 2017, 62:160-169.
- [5] Mauhin W, Habarou F, Gobin S, et al. Update on lysinuric protein intolerance, a multi-faceted disease retrospective cohort analysis from birth to adulthood[J]. *Orphanet Journal of Rare Diseases*, 2017, 12(1):3.

66.溶酶体酸性脂肪酶缺乏症

概述

溶酶体酸性脂肪酶缺乏症（lysosomal acid lipase deficiency, LALD）是由于 *LIPA* 基因突变使溶酶体酸性脂肪酶缺乏，导致胆固醇酯和三酰甘油在肝、脾、肾上腺及心血管系统等组织贮积，为罕见的常染色体隐性遗传病。根据发病年龄和临床表现不同，分为婴儿期起病的 Wolman 病（Wolman disease, WD）和儿童及成人期起病的胆固醇酯贮积病（cholesterol ester storage disease, CESD）。

病因和流行病学

LIPA 基因定位于 10q23.2-q23.3，由 10 个外显子组成，全长 38.47kb。*LIPA* 基因错义突变、无义突变、插入/缺失、剪接位点突变、复杂重组等，导致溶酶体酸性脂肪酶功能缺失或降低，进而使溶酶体酸性脂肪酶在溶酶体中降解低密度脂蛋白、胆固醇酯和三酰甘油的功能丧失或降低，胆固醇酯和三酰甘油在机体组织细胞内贮积，血浆胆固醇水平升高。

1956 年，Wolman 病首次被描述；1963 年，CESD 首次被报道。目前由于溶酶体酸性脂肪酶缺乏症的罕见性和对该病的认识不足，溶酶体酸性脂肪酶缺乏症的发病率尚不明确，估计发病率 1/300 000~1/40 000。德国人群研究表明，Wolman 病的发病率约 1/350 000；CESD 的发病率约 1/50 000，由于 CESD 的临床症状较轻，实际发病率可能高于统计。也有研究表明，在美国洛杉矶地区的伊朗裔-犹太人种中，同种族内 CESD 的发病率高达 1/4200。

临床表现

1. Wolman 病 新生儿期起病，通常在生后 1 周内起病。以反复呕吐、腹泻、腹胀等胃肠道症状为首发症状，伴肝脾大和生长发育障碍；神经系统受累表现为活动少、腱反射亢进、踝阵挛和角弓反张。巨噬细胞内胆固醇酯和三酰甘油贮积导致肝脾肿大，进行性加重甚至肝衰竭，数月内出现转氨酶、胆红素升高，低蛋白血症，凝血异常等。肾上腺增大伴钙化导致肾上腺皮质功能不全，60%~70% 通过影像学检查可发现肾上腺钙化。也有胆囊功能障碍、脑卒中报道。随着病情

进展，可出现多器官功能障碍，包括贫血、消化道出血、败血症、昏迷等。典型 Wolman 病如未及时行造血干细胞移植，存活期一般不超过 1 年，平均死亡年龄 3.7 月龄。进行造血干细胞或肝移植，平均存活期延长至 8.6 月龄。

2.胆固醇酯贮积病（CESD） CESD 患者表现不具有特异性，可表现为黄色瘤、肝酶升高、高脂血症、腹泻和体重减轻等。早发性动脉粥样硬化、冠心病、脑血管事件风险增加。多数患者有肝病表现，肝酶升高伴或不伴黄疸，肝大伴或不伴脾大，肝硬化时可致食道下段胃底静脉曲张，增加出血风险且可危及生命；肝硬化还可致脾大、脾功能亢进、贫血或血小板减少等。晚期患者会出现肝衰竭及继发于肝硬化的肝细胞癌。严重者出现肾上腺增大伴钙化。少见表现为严重高总胆固醇和低密度脂蛋白血症伴肝大，而无其他症状。轻症 CESD 患者可有正常寿命。

辅助检查

1.血生化检查 血清转氨酶、总胆固醇、三酰甘油、低密度脂蛋白胆固醇（LDL）、脂蛋白B（ApoB）升高，高密度脂蛋白胆固醇（HDL）降低。

2.LAL酶活性检测 外周血白细胞、成纤维细胞中LAL酶活性显著降低有确诊意义。酶活性降低程度与临床表现的严重程度相关。在Wolman病患者，酶活性丧失或严重下降，而在CESD患者，酶活性水平介于正常和丧失之间。干血纸片法（dried blood spot, DBS）可以检测外周血白细胞LAL酶活性，血标本需求量少，易于长期保持，因此DBS可以作为新生儿筛查的方法。

3.肝活检 LALD患者肝脏活检病理改变并无特异性。常见大量酯化的胆固醇及三酰甘油在肝、脾、肾上腺中积聚，可见脂肪变性，有些合并纤维化等。

4.基因检测 *LIPA*基因检出2个等位基因致病变异有确诊意义。

诊断

此病的诊断应根据临床表现、实验室检查和 *LIPA* 基因检测综合判断。婴儿呕吐、腹泻、肝大伴营养不良，如果有肾上腺钙化，高度提示 Wolman 病。其他年龄高胆固醇血症伴肝脏增大的患者，尤其影像学检查显示双侧肾上腺增大伴钙化时，鉴别诊断应该包括此病。*LIPA* 基因突变分析或外周血白细胞等溶酶体酸

性脂肪酶活性检测有确诊意义。

鉴别诊断

主要与肝脏增大伴/不伴高胆固醇血症的疾病相鉴别。包括戈谢病、尼曼匹克病、家族性高胆固醇血症、其他常染色体隐性高胆固醇血症和肝脏疾病等。

1.戈谢病 患者根据肝、脾肿大或有中枢神经系统症状，骨髓涂片检查见到戈谢细胞、血清酸性磷酸酶增高即可做出初步诊断，进一步确诊应行白细胞或培养的皮肤成纤维细胞 β -葡糖脑苷脂酶活性测定，或 *GBA* 基因分析。

2.尼曼匹克病 对原因不明的肝、脾肿大患儿，不论是否伴有神经系统症状，都应考虑本病的可能性。骨髓涂片找到典型的尼曼匹克细胞即高度提示此病，进一步行外周血或成纤维细胞鞘磷脂酶活性检测，如果明显降低即可确诊尼曼匹克病 A/B 型，如果酶活性水平正常，可行 *NPC1* 和 *NPC2* 基因分析，以明确尼曼匹克病 C 型的诊断。

治疗

LALD 是一种多系统受累的疾病，存在多种代谢紊乱。治疗需要多学科团队参与。主要包括病因治疗和对症治疗。病因治疗包括造血干细胞移植和酶替代治疗。对症支持治疗包括低脂饮食、胃肠外营养、糖皮质激素和盐皮质激素替代等。由于酶缺乏程度不同，溶酶体酸性脂肪酶缺乏症预后差异明显。

1.低脂饮食及营养支持 血脂异常是 LALD 的突出特点，故推荐低脂饮食，对于 Wolman 病营养支持尤为重要，低脂配方奶或者补充中链甘油三酯。

2.降脂药物 他汀类药物通常用于降低高脂血症患者心血管病风险，单药或者联合用于 LALD，效果仍有争议，部分患者 LDL 水平下降，但不能改善肝脏功能及组织学改变，包括转氨酶、肝纤维化等。有报道，依折麦布抑制胆固醇吸收，可以降低 LDL 水平，改善转氨酶，降低升高的细胞因子和氧化应激产物。

3.酶替代治疗 2015 年底，美国批准 Sebelipase alfa 为首个溶酶体酸性脂肪酶缺乏症酶替代药物。Sebelipase 是重组人溶酶体酸性脂肪酶，静脉途径给药，改善血脂异常、肝功能异常，减轻肝脏组织学变化，改善胃肠道症状，改善生长发育，延长生存时间，生活质量提高，副作用小。Wolman 病患者平均生存期可

提高至 1 年以上，CESD 肝纤维化、心血管事件减少。

4.造血干细胞移植 异体造血干细胞移植可延长生存期，是一种可选择的治愈方法。但异体造血干细胞移植风险大，Wolman 病异体造血干细胞移植病死率 >50%。

5.肝移植 CESD 肝移植有少量报道，多数为儿童患者，长期随访资料有限。

6.遗传咨询 溶酶体酸性脂肪酶缺乏症为常染色体隐性遗传病，患者父母再次生育再发风险为 25%。应对所有患者及其家庭成员提供必要的遗传咨询，对高风险胎儿进行产前诊断。

诊疗流程（图 66-1）

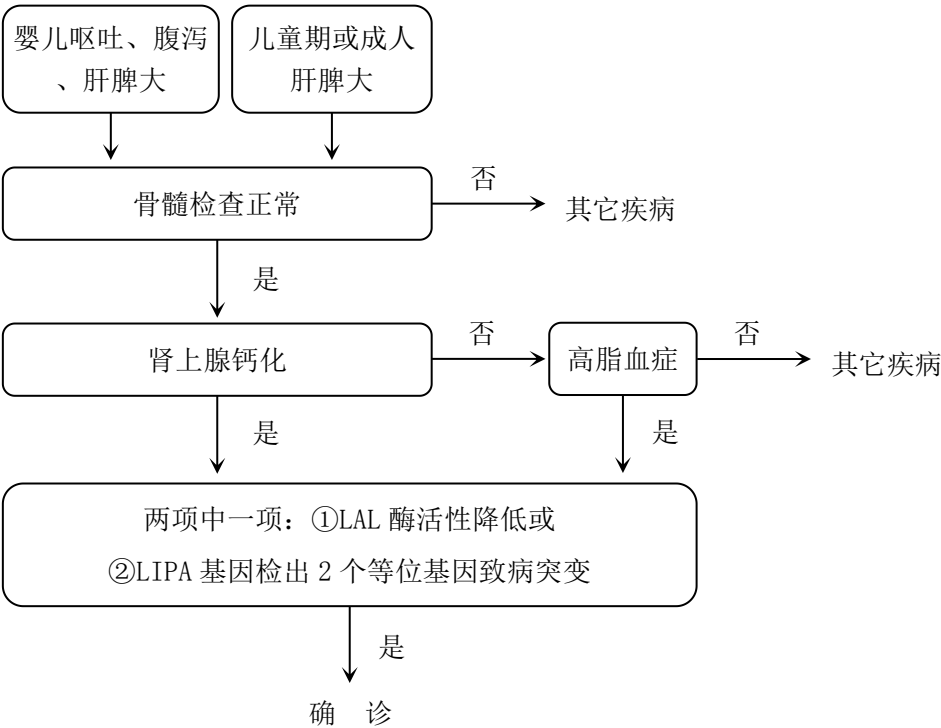


图 66-1 溶酶体酸性脂肪酶缺乏症诊疗流程

参考文献

- [1] Angelika L.Erwin. The role of sebelipase alfa in the treatment of lysosomal acid lipase deficiency. The Adv Gastroenterol,2017,107(7):553-562.
- [2] Hassan H A-Koder. Lysosomal acid lipase deficiency: a form non-obese fatty liver disease(NOFLD).Expert Review of Gastroenterology Hepatology, 2017, 11(10): 911-924.
- [3] Muntoni S. Prevalence of cholesteryl ester storage disease. Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology,2007,27(8):1866-1868.
- [4] Valles-Ayoub Y. Wolman disease (LIPA p.G87V) genotype frequency in people of Iranian-Jewish ancestry. Genetic testing and molecular biomarkers,2011,15(6):395-398.
- [5] Simon A.Jones. Rapid progression and mortality of lysosomal acid lipase deficiency presenting in infants.Genetics in medicine,2016,18(5):452-458.
- [6] 黄永兰, 余家康, 李乐, 等.溶酶体酸性酯酶缺乏症: Wolman 病一例分析.中华儿科杂志,2012,50(8):601-605.

67.枫糖尿症

概述

枫糖尿症 (maple syrup urine disease, MSUD) 是一种罕见的常染色体隐性遗传的支链氨基酸代谢病。由于支链酮酸脱氢酶复合体 (branched chain keto acid dehydrogenase complex, BCKAD) 缺陷导致亮氨酸、异亮氨酸、缬氨酸等支链氨基酸的酮酸衍生物氧化脱羧作用受阻,大量支链氨基酸及其相应酮酸衍生物在体内蓄积,从而引起一系列神经系统损伤表现。因患儿尿液中含有大量的支链酮酸衍生物,具有香甜的枫糖气味而得名。MSUD 主要临床特征为发作性或慢性脑损伤,血浆别异亮氨酸增高有诊断价值。

病因和流行病学

MSUD 是由于 BCKAD 的缺陷导致支链氨基酸代谢受阻,体内支链氨基酸及其酮酸衍生物蓄积,亮氨酸及 α -酮异己酸干扰脑的氨基酸转运、脑苷脂合成缺乏,髓鞘形成障碍,继而出现脑萎缩、脑发育障碍等一系列的神经系统毒性损害。BCKAD 复合体由 4 种蛋白组成: *BCKDHA* 基因编码的支链 α 酮酸脱羧酶 E1 α 、*BCKDHB* 基因编码的支链 α 酮酸脱羧酶 E1 β 、*DBT* 基因编码的二氢硫辛胺支链转酰基酶 E2 和 *DLD* 基因编码的硫辛酰胺脱氢酶 E3。当任何一个基因发生致病变异,使得其编码的蛋白缺陷均可以导致 BCKAD 复合体的功能障碍,引起 MSUD。根据蛋白缺陷的类型不同,MSUD 又可分为 E1 α 缺陷的 MSUD I A 型、E1 β 缺陷的 MSUD I B 型、E2 缺陷的 MSUD II 型和 E3 缺陷的 MSUD III 型。多数情况下,机体残留 9%~13% 的 BCKAD 活性即可满足支链氨基酸的正常代谢。

MSUD 于 1954 年首次报道,发病率存在种族及地域差异。新生儿筛查资料显示,MSUD 患病率美国为 1/180 000,澳大利亚为 1/250 000,德国为 1/177 978,日本为 1/500 000,中国台湾为 1/100 000,中国大陆为 1/139 000。

临床表现

根据临床症状出现时间、疾病严重程度、生化表现、残留酶活性及对维生素 B1 治疗反应性,MSUD 可分为 5 种类型,其中以经典型和中间型最常见。

1.经典型 最常见，占 75%。患儿出生时正常，发病早、症状重并发展迅速。通常患儿出生 12 小时后，在尿中即出现枫糖浆气味；生后 12~24 小时在尿液和汗液中有特殊的枫糖味；2~3 天出现酮尿、易激惹和喂养困难；4~5 天开始出现严重的代谢紊乱和脑病症状，表现为哺乳困难、阵发性呕吐、拒食、嗜睡、呼吸暂停、惊厥发作、肌张力增高以及“击剑”样和“蹬车”样刻板动作等；生后 7~10 天可出现昏迷和中枢性呼吸衰竭，若不及时治疗，大多数的患儿在出生后数天死于严重的代谢紊乱。

2.中间型 在任何年龄阶段均可发病。患者症状较经典型轻，表现为生长缓慢、发育落后、喂养困难、易激惹、在尿中有枫糖浆气味，应激情况下可以出现严重的代谢紊乱和脑病。

3.间歇型 呈间歇发作，早期生长发育均正常，多在感染和手术等应激情况下发作，表现为发作性共济失调和酮症酸中毒，极少数的严重者可引起死亡。间歇期支链氨基酸浓度正常，发作期与经典型类似有支链氨基酸浓度升高。

4.硫胺反应型 临床表型类似于中间型，智力发育轻度落后，无明显的神经系统症状，用维生素 B₁（硫胺素）治疗后可以明显改善临床表现和生化指标。

5.脂酰胺脱氢酶缺陷型 很罕见，类似轻型，但往往伴有严重的乳酸血症，也可有神经系统受损，如生长发育延迟及肌张力低下等。

除神经系统损伤表现外，MSUD 还可表现为贫血、四肢皮炎、脱发、厌食、骨质疏松等。少数患者表现多动、抑郁和焦虑。经新生儿筛查早期诊断和早期干预治疗的 MSUD 患者可无典型的临床表现。

辅助检测

1.生化检测 血糖可减低或正常，血氨可增高，尿酮体阳性，代谢性酸中毒、阴离子间隙增加，血清钠及渗透压减低。

2.血浆氨基酸谱分析 采用氨基酸分析仪可检测血浆亮氨酸、异亮氨酸、别异亮氨酸及缬氨酸浓度增高。串联质谱技术只能检测血中亮氨酸(包括异亮氨酸)及缬氨酸增高，亮氨酸/苯丙氨酸比值增高。异亮氨酸及别异亮氨酸增高是诊断金标准。约 50%的患者确诊时亮氨酸水平超过 1500μmol/L。

3.尿支链α-酮酸测定 采用气相色谱-质谱技术进行尿有机酸分析，MSUD 患

者尿中亮氨酸、异亮氨酸和缬氨酸的 α -酮酸衍生物即 2-酮异己酸、2-酮-3-甲基戊酸、2-酮异戊酸排出增加。

4.BCKAD 复合体酶活性测定：可采用外周血白细胞、培养的皮肤成纤维细胞、肝细胞、羊水细胞及绒毛细胞等进行酶活性测定，方法繁琐，临床上很少开展。

5.基因分析 对导致 MUSD 的致病基因进行 Sanger 或二代基因测序，明确分子诊断。

6.头颅 MRI 典型 MSUD 患儿因亮氨酸毒性作用可导致弥漫性脑水肿、局灶性小脑深部白质病变、脑萎缩或髓鞘发育异常等。

7.维生素 B₁ 负荷试验 所有患者均应进行维生素 B₁ 负荷试验，大剂量维生素 B₁ 200~300mg/d [或 10mg/ (kg · d)]，同时低蛋白饮食治疗至少 3 周，血亮氨酸及缬氨酸水平下降 30% 以上，临床症状改善，判断为维生素 B₁ 有效型，需终身大剂量维生素 B₁ 口服治疗。

诊断

根据典型的神经系统损伤和尿枫糖气味等临床表现，尿有机酸分析提示支链氨基酸及其酮酸衍生物增多，血亮氨酸、异亮氨酸、缬氨酸等支链氨基酸增高，尤其血浆氨基酸分析仪检测异亮氨酸 $> 5\mu\text{mol/L}$ 即可临床诊断为 MSUD。BCKAD 复合体酶活性测定及 4 种基因 (*BCKDHA*、*BCKDHB*、*DBT* 和 *DLD*) 的变异分析，有助于明确诊断。

MSUD 新生儿筛查技术成熟，应用串联质谱技术 (MS/MS) 进行血氨基酸谱分析，以亮氨酸 (含异亮氨酸)、缬氨酸水平为主要指标，亮氨酸/苯丙氨酸、缬氨酸/苯丙氨酸比值为次要指标，筛查阳性者进一步进行尿有机酸、血浆氨基酸及基因分析确诊。

鉴别诊断

需要排除其他病因导致的新生儿脑病，如新生儿窒息、低血糖、癫痫状态、胆红素脑病、脑膜炎和脑炎等。还需与其他引起新生儿脑病的一些先天性代谢疾病相鉴别，如 β -酮硫解酶缺乏症、尿素循环障碍、甘氨酸脑病、丙酸血症和甲基

丙二酸尿症等。

治疗

MSUD 治疗主要包括急性期处理、饮食管理及维生素 B₁ 治疗。治疗原则为去除诱因，降低血浆亮氨酸毒性作用，纠正急性代谢紊乱，维持血浆支链氨基酸在理想范围内，保证良好的营养及生长发育。治疗目标：血浆支链氨基酸浓度在理想范围，亮氨酸 (Leu) ≤ 5 岁 100~200 $\mu\text{mol/L}$ ， >5 岁 75~300 $\mu\text{mol/L}$ ；异亮氨酸 50~150 $\mu\text{mol/L}$ ；缬氨酸 150~250 $\mu\text{mol/L}$ 。

1. 急性期处理

(1) 去除诱因，保证热量，抑制蛋白分解：如控制感染等诱因，供给足够热量，新生儿热量 100kcal/(kg \cdot d)，通过持续高浓度葡萄糖输注[10mg/(kg \cdot min)]、脂肪乳静脉营养、小剂量胰岛素静脉滴注等措施，抑制机体蛋白分解。

(2) 避免低渗静脉液体，预防脑水肿：每日液体总量不超过 150ml/(kg \cdot d)，血浆渗透压降低小于 5mmol/L，维持血清钠离子浓度在 138~145mmol/L，监测尿量，维持尿渗透压 300~400mmol/L。已经发生脑水肿者，呋塞米 0.5~1mg/kg，每 6 小时 1 次，甘露醇每次 0.5~1.0g/kg，3%~5% 高渗盐水 5~10ml/kg，维持血钠在理想范围。

(3) 降低血浆亮氨酸浓度，维持适量的异亮氨酸和缬氨酸水平：当血浆亮氨酸大于 1500 $\mu\text{mol/L}$ 时建议血液透析或腹膜透析治疗，以便快速降低血浆亮氨酸浓度。通常 24 小时血亮氨酸清除率应大于 750 $\mu\text{mol/L}$ ，确诊后 2~4 天内将血浆亮氨酸水平降至 400 $\mu\text{mol/L}$ 以下。异亮氨酸和缬氨酸是必需氨基酸，急性代谢危象期间，给予不含亮氨酸、异亮氨酸及缬氨酸特殊配方奶粉喂养，24~48 小时后逐渐增加天然蛋白质摄入量，通常异亮氨酸和缬氨酸需要量分别为 80~120mg/(kg \cdot d)，谷氨酰胺和丙氨酸分别为 250mg/(kg \cdot d)，可维持异亮氨酸和缬氨酸在 400~600 $\mu\text{mol/L}$ ，避免缺乏。

(4) 试用大剂量维生素 B₁，每日 100~300mg，分次口服。

(5) 左卡尼汀：有争议。最近发现左卡尼汀可降低亮氨酸及其代谢产物所致的氧化应激反应。

2.慢性期治疗 主要基于饮食治疗及维生素 B₁ 治疗,保证热量及营养供应,满足生长发育,定期监测血支链氨基酸水平,调整天然蛋白质摄入量,维持血浆支链氨基酸在理想范围内。

(1) 饮食治疗:以补充不含亮氨酸、异亮氨酸和缬氨酸特殊配方奶粉或氨基酸粉为主,定期监测血浆氨基酸水平。快速生长期(生后 0~10 个月)婴儿 L-亮氨酸、异亮氨酸和缬氨酸需要量通常分别为 50~90mg/(kg·d), 30~60mg/(kg·d), 20~50mg/(kg·d)。1 岁以后亮氨酸需要量逐渐降低,成人亮氨酸需要量为 5~15mg/(kg·d),而异亮氨酸及缬氨酸需要量变化不大。MSUD 孕妇在整个孕期血浆亮氨酸的水平维持在 75~300μmol/L,血浆异亮氨酸和缬氨酸水平维持在 200~400μmol/L。

(2) 维生素 B₁ 有效型:长期大剂量[10mg/(kg·d)]维生素 B₁ 治疗。

(3) 活体肝移植是治疗经典 MSUD 的一种有效方法,可放松饮食限制,纠正代谢紊乱,防止进一步脑损伤。肝移植后血浆亮氨酸仍可 2~3 倍增高,应激可能诱导病情加重。

(4) 对症治疗:约 36%的 MSUD 患者存在多动、抑郁或焦虑等神经精神症状,早期治疗者(生后 60 天以内)相对少见,对相应的抗抑郁或抗焦虑药物治疗反应良好。

遗传咨询与产前诊断

MSUD 为常染色体隐性遗传,先证者的父母均为无症状的致病变异携带者。先证者的同胞有 25%的概率为患者,约 50%的概率为无症状的携带者,25%的概率为正常个体。

先证者基因诊断明确者,其父母再次生育时于孕 10~13 周采集绒毛或孕 14~16 周采集羊水进行产前诊断,亦可植入前诊断。如果患者得到临床诊断但只检测出一个致病变异时,可以通过测定 BCKAD 酶活性进行产前诊断。

诊疗流程（图 67-1）

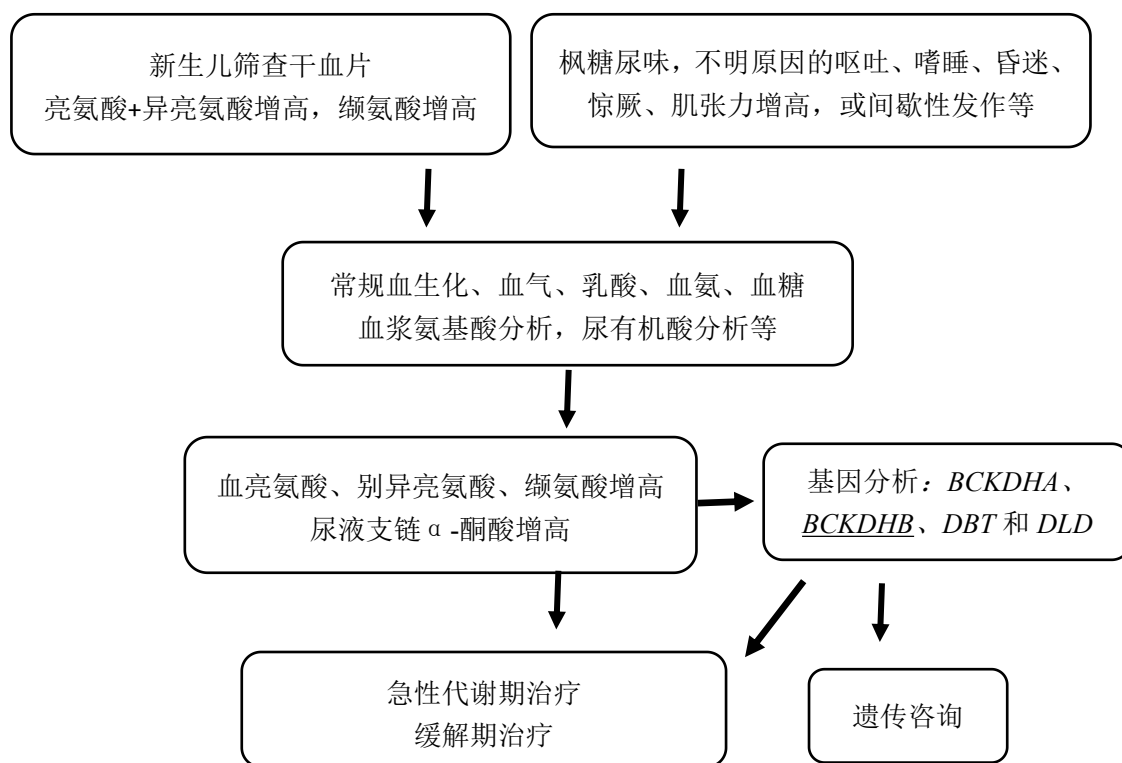


图 67-1 枫糖尿症（MSUD）诊疗流程

参考文献

- [1] 顾学范.临床遗传代谢病[M].北京:人民卫生出版社,2015.p46-51.
- [2] <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1319/>
- [3] Blackburn PR, Gass JM, Vairo FPE, et al. Maple syrup urine disease: mechanisms and management. *Appl Clin Genet*, 2017, 10:57-66.
- [4] Kenneson A, Osara Y, Pringle T, et al. Natural history of children and adults with maple syrup urine disease in the NBS-MSUD Connect registry. *Mol Genet Metab Rep*, 2018,15:22-27.
- [5] Frazier DM, Allgeier C, Homer C, et al. Nutrition management guideline for maple syrup urine disease: an evidence- and consensus-based approach. *Mol Genet Metab*, 2014,112(3):210-217.

68.马方综合征

概述

马方综合征 (Marfan syndrome, MFS) 是一种常染色体显性结缔组织遗传病。以骨骼、眼及心血管 3 大系统的缺陷为主要特征。是最早由法国儿科医生 Marfan 在 1896 年首先提出的一种间质组织先天性缺陷。因累及骨骼使手指细长, 呈蜘蛛指 (趾) 样, 又称蜘蛛指 (趾) 综合征, 之后又由其他医生补充了眼与心脏改变以及家族史, 形成了一个完整的综合征。

病因和流行病学

大多数 MFS 患者有家族史, 但同时又有 15%~30% 的患者是由于自身突变导致的, 这种自发突变率大约是 1/2 万。MFS 属于常染色体显性遗传, 大多数 (>90%) 是由于编码结缔组织蛋白原纤维蛋白-1 的基因 (*FBNI*) 突变所致。少数由于编码转化生长因子- β 受体 (transforming growth factor-beta receptor, TGFBR) 的基因突变所致。在马方综合征病人中, 已发现 600 多个突变位点, 广泛分布在 *FBNI* 基因的整个区域, 多数为错义突变和剪接位点突变, 大部分基因突变导致蛋白功能丧失。原纤维蛋白-1 是形成结缔组织弹性纤维的基础, 弹性纤维遍布身体的各种组织系统, 丧失这种原纤维蛋白提供的结构支持会导致主动脉扩张、动脉夹层甚至破裂以及全身中胚层组织广泛发育不良而产生的多系统损害。

据报道, MFS 发病率为 1/5000~1/3000。马方综合征发病无性别倾向, 其突变率亦无地域倾向。但性别会导致 MFS 的临床表现存在一定的差异, 如有回顾性观察发现男性 MFS 升主动脉扩张发病率以及血管事件的危险性比女性高出 40%。

临床表现

MFS 患者可以出现以下几个系统的临床表现。

1. 心血管系统 可以导致主动脉根部扩张、主动脉瓣关闭不全和主动脉夹层; 也可能会有二尖瓣脱垂伴或不伴关闭不全。对于 *FBNI* 基因突变导致的 MFS, 升主动脉扩张患病率随着患者年龄的增长而增加。从 30 岁至 60 岁, 患病率从 53% 上升至 96%。患者可以表现为气促、胸痛、心悸、头晕、晕厥或者咯血。

查体表现为心界向左下扩大，听诊在二尖瓣区可以闻及收缩期杂音，在主动脉瓣听诊区可闻及舒张期为主的双期杂音，可有周围血管征以及心力衰竭的体征。

2.骨骼表现 瘦高身材、手指和脚趾细长、两臂平伸的距离超过身高、脊柱侧凸或后凸、漏斗胸或者鸡胸、关节松弛、扁平足等。

3.眼部异常 眼部病变占 50%~70%，包括角膜扁平、眼球轴延长、视网膜剥离、白内障、晶状体脱位或半脱位、虹膜震颤或轻度震颤、瞳孔移位、晶体混浊等。

4.其他 硬脊膜膨出、萎缩纹、复发性疝或切口疝、高腭穹等。

辅助检查

1.心电图 无特异性改变，可合并各种心律失常。

2.胸部 X 线 可见左心室扩大或心影呈对称性增大，心脏呈主动脉型外观，升主动脉增宽、主动脉结增大、主动脉弓突出，肺动脉段相对凹陷，肺淤血。骨 X 线可见四肢长骨均显示细长，骨质疏松，皮质变薄，跖趾、掌指骨细长形，脊柱侧弯或后凸侧弯，脊柱裂或者硬膜缺如。

3.超声心动图 可见主动脉根部和（或）升主动脉扩张、主动脉瓣反流或者二尖瓣脱垂。

4.眼部检查 可发现晶状体脱位。

5.CT 和磁共振及心血管造影 部分患者可发现有左心室扩大、二尖瓣脱垂、主动脉瓣反流、升主动脉瘤、主动脉夹层以及腹主动脉瘤等。

6.基因检测 检测到 *FBNI* 或 *TGFBR1/2* 突变有助于诊断。

诊断

目前多采用 2010 年修订版 Ghent 标准。主要包括家族史、体征、影像学（超声心动图）检查、眼科检查（裂隙灯检查）和基因检测。

1.无 MFS 家族史的患者，满足以下任一情况，可诊断。

（1）主动脉根部 Z 评分 ≥ 2 或者主动脉根部夹层，晶状体异位，并排除 Sphrintzen-Goldberg 综合征、Loeys-Dietz 综合征和血管型 Ehlers-Danlos 综合征等类似疾病和相关基因突变。

(2) 主动脉根部 Z 评分 ≥ 2 或者主动脉根部夹层, 并且检测到致病性 *FBNI* 基因突变。

(3) 主动脉根部 Z 评分 ≥ 2 或者主动脉根部夹层, 系统评分 ≥ 7 , 并排除 Sphrintzen-Goldberg 综合征、Loeys-Dietz 综合征和血管型 Ehlers-Danlos 综合征等类似疾病和相关基因突变。

(4) 晶状体异位伴主动脉瘤, 并且检测到致病性 *FBNI* 基因突变。

2. 有 MFS 家族史的患者, 满足以下任一情况, 可诊断

(1) 晶状体异位;

(2) 系统评分 ≥ 7 , 并排除 Sphrintzen-Goldberg 综合征、Loeys-Dietz 综合征和血管型 Ehlers-Danlos 综合征等类似疾病和相关基因突变;

(3) 主动脉根部 Z 评分 ≥ 2 (20 岁以上) 或 ≥ 3 (20 岁以下), 或者主动脉根部夹层, 并排除 Sphrintzen-Goldberg 综合征、Loeys-Dietz 综合征和血管型 Ehlers-Danlos 综合征等类似疾病和相关基因突变。

3. 系统评分达到 7 分认为有诊断参考价值 评分点包括同时有拇指征和腕征 3 分 (如果仅有一项则 1 分), 鸡胸 2 分, 漏斗胸 1 分, 足跟畸形 2 分 (扁平足 1 分), 气胸史 2 分, 硬脊膜膨出 2 分, 髌臼内陷 2 分, 上部量/下部量减小、臂长/身高增加且无脊柱侧凸 1 分, 脊柱侧凸或胸腰段脊柱后凸 1 分, 肘关节外展减小 1 分, 面征[以下 5 项特征中至少 3 项: 长头畸形 (头指数降低或头部宽/长比降低)、眼球下陷、睑裂下斜、颧骨发育不良、颌后缩]1 分, 皮纹 1 分, 近视大于 300 度 1 分, 二尖瓣脱垂 1 分。

鉴别诊断

MFS 需要与以下疾病进行鉴别: 家族性主动脉瘤和夹层综合征; 先天性挛缩性蜘蛛指; 二尖瓣脱垂综合征; 晶状体脱位综合征; Loeys-Dietz 综合征; Weill-Marchesani 综合征; Sphrintzen-Goldberg 综合征; Ehlers-Danlos 综合征; Stickler 综合征遗传性关节眼病; 先天性二叶瓣主动脉瓣病变伴主动脉病变; 高胱氨酸尿症; MASS 表型 (二尖瓣脱垂、主动脉根部直径在正常上限, 皮肤改变和脊柱侧弯、胸廓畸形以及关节过度活动)。

治疗

MFS 患者的死亡有 95% 源于心血管系统——主动脉夹层、破裂和心衰。因此需要重点关注主动脉病变。MFS 的治疗分为一般治疗、药物治疗和外科治疗。

1. 一般治疗

(1) 主动脉监测：MFS 患者应该在诊断及诊断 6 个月后进行超声心动图检查，以确定主动脉根部和升主动脉的直径及其增大的速率，此后监测的频率根据主动脉直径和增长的速率来决定。

(2) 限制剧烈活动：很多 MFS 患者可以参加低至中等强度（4~6 个代谢当量）的休闲运动，建议避免接触性运动和过度锻炼、尤其是避免需要进行 Valsalva 动作的等长运动。

2. 药物治疗

(1) β 受体拮抗剂：推荐 MFS 的成人和儿童使用 β 受体拮抗剂治疗，以降低主动脉扩大的速度，除非存在禁忌证。

(2) 血管紧张素 II 受体拮抗剂：建议在 β 受体拮抗剂治疗基础上，根据耐受程度加用一种血管紧张素 II 受体拮抗剂，以减缓 MFS 患者主动脉根部扩张速率。

3. 外科治疗

(1) 2010 年 ACC/AHA/AATS 指南推荐 MFS 患者在主动脉直径 $\geq 50\text{mm}$ 时进行择期主动脉根部置换术手术，以避免急性夹层或破裂。直径 $< 50\text{mm}$ 时进行手术修复的适应证包括：快速增宽（ $> 5\text{mm}/\text{年}$ ），有在直径小于 50mm 时发生主动脉夹层的家族史，或存在进行性主动脉瓣关闭不全。对于重度二尖瓣关闭不全，如伴有相关症状或伴有进行性左心室扩张或左心室收缩功能异常，推荐进行二尖瓣修补或置换。

(2) 此外，建议 MFS 患者每年进行眼科评估，眼部治疗包括矫正近视、对视网膜撕裂和脱落进行光凝以及必要时手术摘除晶体。可通过支具治疗脊柱侧凸，但当弯曲超过 40° 时需要考虑手术矫正。对于严重的胸畸形、复发性气胸以及关节松弛导致的关节病可能也需要手术。

诊疗流程（图 68-1）

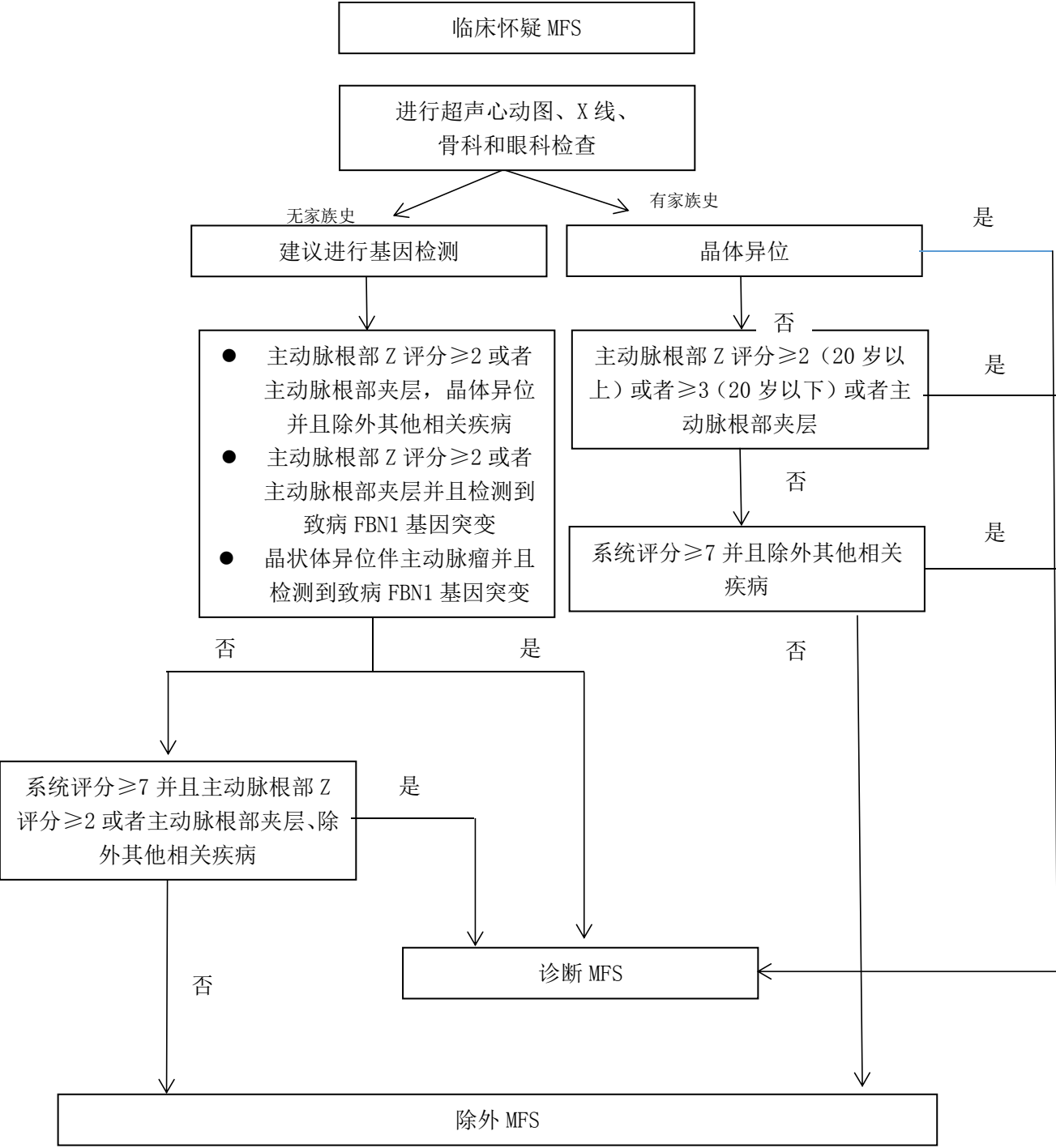


图68-1 马方综合征诊疗流程

参考文献

- [1] Judge DP, Dietz HC. Marfan's syndrome. *Lancet*, 2005, 366 (9501):1965-1976.
- [2] Détaint D, Faivre L, Collod-Beroud G, et al. Cardiovascular manifestations in men and women carrying a FBN1 mutation. *Eur Heart J*, 2010, 31:2223-2229.
- [3] Hiratzka LF, Bakris GL, Beckman JA, et al. 2010 ACCF/AHA/AATS/ACR/ASA/SCA/SCAI/SIR/STS/SVM guidelines for the diagnosis and management of patients with Thoracic Aortic Disease: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines, American Association for Thoracic Surgery, American College of Radiology, American Stroke Association, Society of Cardiovascular Anesthesiologists, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society of Interventional Radiology, Society of Thoracic Surgeons, and Society for Vascular Medicine. *Circulation*, 2010, 121(13):e266-369.
- [4] Loeys BL, Dietz HC, Braverman AC, et al. The revised Ghent nosology for the Marfan syndrome. *J Med Genet*, 2010, 47(7):476-485.

69.McCune-Albright 综合征

概述

McCune-Albright 综合征 (MAS) 是一种以内分泌功能紊乱 (如非促性腺激素释放激素依赖性早熟、高泌乳素血症、生长激素分泌过多、甲状腺功能亢进、库欣综合征、甲状旁腺功能亢进症等)、骨纤维异样增殖症以及皮肤牛奶咖啡斑为典型表现的一种临床综合征。由 McCune 和 Albright 于 1936 年和 1937 年分别在不同杂志首先报道。

病因和流行病学

MAS 是由体细胞中 G 蛋白耦联受体刺激型 α 亚单位的编码基因 (*GNAS*) 发生突变所致。*GNAS* 基因位于第 20 号染色体 q13.3。该基因突变使腺苷酸环化酶活性增强, 导致 cAMP 堆积, 致使体内多种 cAMP 依赖性受体激活, 包括甲状旁腺激素 (PTH)、促肾上腺皮质激素 (ACTH)、促甲状腺激素 (TSH)、卵泡生成激素 (FSH)、黄体生成素 (LH) 等被激活, 引起骨骼病变及相应内分泌靶器官的功能亢进。

该病非常罕见。国外报道患病率约为 1/1000 000~1/100 000, 在不同种族、不同性别人群中均可发生, 女性患病率高于男性。本病在中国人群的患病率尚不清楚。该病具有自限性, 青春期前进展较快, 成年后病变大多趋于稳定。MAS 很少发生恶变, 恶变主要发生在骨骼, 约占 1%。

临床表现

1. **皮肤表现** MAS 患者一般出生时即有牛奶咖啡斑, 常位于骨骼病变同侧且以中线为界, 为一处或多处点片状大小不等的褐色或黄棕色斑片状色素沉着, 边界不规则。

2. 骨骼系统表现 大约 98% 的 MAS 患者有单骨型或多骨型骨纤维异样增殖症，以多骨型更为常见。其特征为畸变的骨母细胞增多并异常分化，引起骨髓内纤维细胞的广泛增殖、分化，形成幼稚编织骨，易发生病理性骨折和骨骼畸形，并引发骨痛，几乎可累及全身骨骼，尤以颅面骨和长骨受累多见，局部骨骼膨胀、隆起，引起面部结构改变和压迫症状。眼眶受累严重可压迫视神经，造成视力障碍。听神经受累可致听力下降。脊柱受累可致椎体压缩性骨折，引起脊柱侧弯或后凸畸形。骨纤维异样增殖症导致病理性骨折的高峰年龄多在 6~10 岁。影像学示骨骼呈膨胀性、溶骨性改变或磨玻璃样改变。

3. 内分泌腺体受累表现 MAS 可累及多种内分泌腺，导致受累腺体功能亢进或发生肿瘤，血清促分泌激素的水平正常或降低。其中性早熟较多见，男女均可发病，但女性患者多见，且常早于骨病变。女性患儿可表现为第二性征早发育、过早阴道不规则出血、子宫及卵巢较正常同龄儿童增大，或发生卵巢囊肿，骨骺提前愈合等。男性患儿性早熟相对少见，超声见睾丸病变（Leydig 细胞增生、微小结石、局灶钙化等）。甲状腺肿大及功能亢进也较常见，也有报道发生甲状旁腺功能亢进者。其他内分泌疾病也有报道，如皮质醇增多症、巨人症/肢端肥大症、高泌乳素血症等，但相对较罕见。

4. 低磷血症 据报道，约 4.0%~38.5% 的 MAS 患者合并低磷血症，表现为低血磷性佝偻病。这是由于病变骨组织中 FGF23 水平升高，使肾磷排泄增加所致。合并低磷血症者通常为多骨型骨纤维异常增殖症。

5. 其他 MAS 患者还可因突变累及外周血白细胞、肝脏、心脏、胸腺和胃肠道，而出现相应的罕见临床症状，如黄疸、肝炎、心律失常、肠息肉等。

辅助检查

1. 实验室检查 内分泌激素检测：包括血清 ACTH、血皮质醇、LH、FSH、E₂、T、P、甲状腺功能、GH、IGF-1 等；骨代谢指标：血钙、磷、碱性磷酸酶、β-CTX、PTH 及尿钙、磷等。

2. 影像学检查 头颅及全身其他部位骨骼的 X 线片；骨扫描；头 MRI；卵

巢或睾丸超声、乳腺超声、甲状腺超声等。

3.分子生物学检查 可针对局部病变组织进行 *GNAS* 基因的突变检测。外周血 DNA 中突变的检出率通常较低。

诊断

McCune-Albright 综合征是以骨纤维异样增殖症、牛奶咖啡斑和内分泌腺体功能亢进三联征为特征的散发性综合征。符合三联征中的两条可诊断 MAS。内分泌功能异常可以包括性早熟、甲状腺功能亢进症、库欣综合征、甲状旁腺功能亢进症、高泌乳素血症、生长激素分泌过多等。MAS 患者多因性早熟或病理性骨折就诊，对于这些患者应进行详细的体格检查，观察皮肤色素沉着情况，筛查内分泌腺体受累及骨骼病变情况。必要时，针对病变组织进行 *GNAS* 基因突变检测，有助于确定诊断。

鉴别诊断

应与其他类似皮肤色素沉着的疾病（如神经纤维瘤病）、内分泌腺体功能亢进或肿瘤性疾病（如垂体生长激素瘤、格雷夫斯病、中枢性性早熟等）、累及骨骼的疾病（如急性白血骨髓外受累、佩吉特骨病、其他引起低血磷性佝偻病的疾病、恶性肿瘤骨转移、骨肉瘤等）进行鉴别诊断。

神经纤维瘤病也可表现为牛奶咖啡斑，也可伴有低磷血症，患者皮肤可见典型神经纤维瘤样皮损，但通常无明显骨骼畸形或性早熟、甲亢等内分泌腺体受累表现。

内分泌疾病方面，垂体生长激素瘤可表现为巨人症/肢端肥大症，有特征性的面容改变、骨组织及软组织增厚，但通常无牛奶咖啡斑及病理性骨折。格雷夫斯病患者有典型甲亢表现，不伴牛奶咖啡斑及骨骼受累，常有 TSH 受体抗体阳性。

在其他累及骨骼的疾病中，急性白血骨髓外受累应有外周血象改变，通过骨

髓穿刺、活检可明确。佩吉特骨病也可表现为骨骼畸形、病理性骨折，患者可有颅骨增大，肢体变形，与 MAS 引起的颅骨改变难以鉴别，但佩吉特骨病患者常为中老年，多无其他内分泌腺体受累表现，且对双膦酸盐类药物治疗反应优于 MAS 患者。其他引起低血磷性佝偻病可表现为低磷血症、骨骼畸形、骨痛、病理性骨折，患者通常具有典型佝偻病体征及影像学表现，不伴有其他内分泌腺体受累表现。恶性肿瘤骨转移、骨肉瘤等起病年龄通常较晚，有相应原发病的表现，通过病史及影像学检查可协助鉴别。

治疗

MAS 的治疗主要是对症治疗，目前尚无有效根治的方法。

1. 针对周围性早熟 目前常用治疗药物包括：高效孕激素（如甲羟孕酮）、促性腺激素释放激素类似物、芳香化酶抑制剂（如来曲唑等）等。近年来，研究发现选择性雌激素受体调节剂（如他莫昔芬）能与雌二醇竞争结合雌激素受体，减少阴道出血，控制 MAS 患者性发育，延缓骨龄进展，促进终身高增长。

2. MAS 导致的其他内分泌疾病 可针对性选用相应药物治疗，如甲巯咪唑、丙基硫氧嘧啶等治疗甲亢，但药物治疗常难以达到满意疗效，且停药后大多复发，建议首选手术或放射性 ^{131}I 治疗。对于伴有生长激素分泌过多的 MAS 患者，长效生长抑素类似物（奥曲肽微球）有一定疗效，若垂体肿瘤需行手术治疗，应把握手术时机，防止因颅骨与颌面骨增厚而增加手术难度。放疗不能作为生长激素腺瘤首选的治疗方法，因其有导致骨纤维异常增生症恶变为骨肉瘤的可能性，故应尽量避免。对于伴有库欣综合征的患者，国外有使用美替拉酮的报道，出现有心脏、肝脏等疾病的合并症时提示预后不良，应尽早切除肾上腺。MAS 患者的库欣综合征常合并胆汁淤积性肝炎，因此肝毒性药物（如酮康唑）应尽量避免使用。

3. 针对骨骼异常 对于单发、无症状的骨纤维异样增殖症不需特别治疗，但需预防病理性骨折和骨畸形的发展。针对多骨型或严重的骨骼病变，目前常用药物为双膦酸盐类，若同时合并低磷血症，可予补充中性磷溶液。刮除骨骼病灶和

骨移植手术仅适用于成人局限性和有症状的骨纤维异样增殖症。若病变发生于四肢等长骨，应加强对骨骼病变周围肌群的功能锻炼。若病变部位出现严重的压迫症状或多次病理性骨折致严重骨骼畸形，影响正常生活，可选择外科手术治疗，手术方式有切除、减压、骨重建、修补术等。

4.牛奶咖啡斑 针对牛奶咖啡斑，无特殊不适可不必治疗，可通过美容掩饰。曾有学者报道用 Q 转换的红宝石激光器去除皮肤色素沉着，但确切疗效仍需长期随访观察。

诊疗流程（图 69-1）

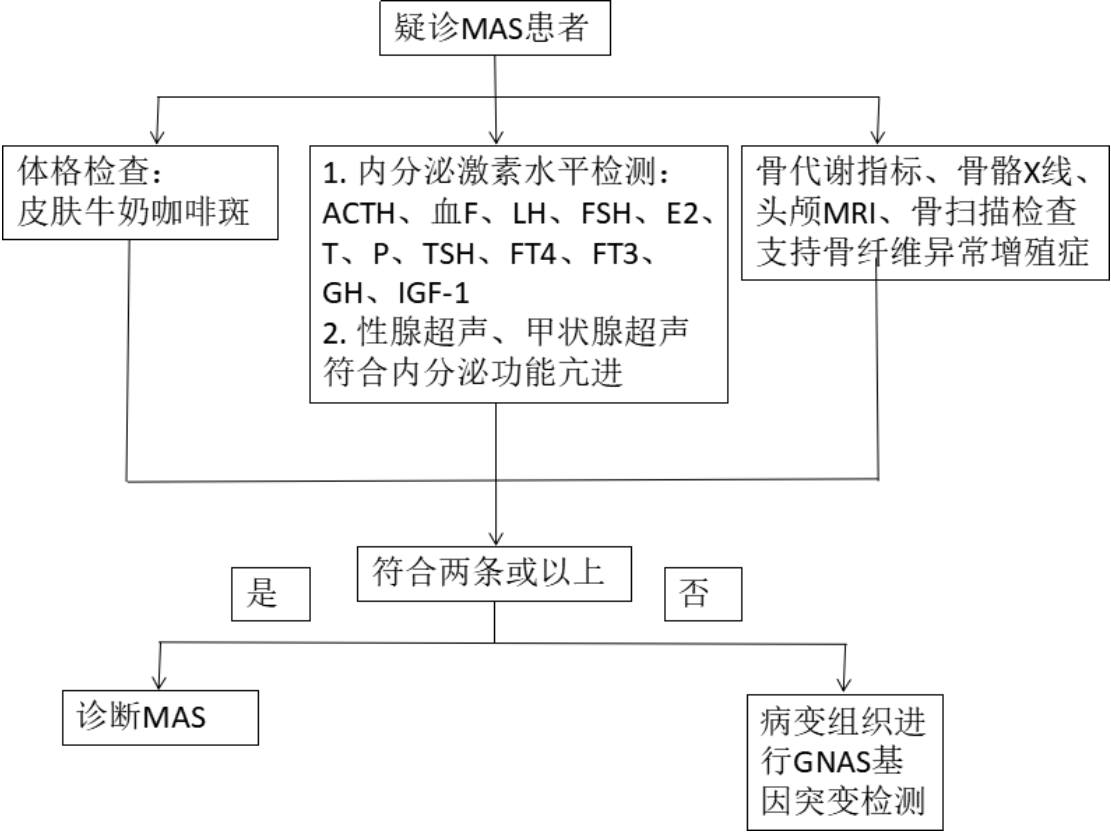


图 69-1 McCune-Albright 综合征诊疗流程

参考文献

[1] Brillante B, Guthrie L, Van Ryzin C. McCune-Albright syndrome: An overview of clinical features. J Pediatr Nurs, 2015, 30(5): 815-817.

- [2] Lee, JS, FitzGibbon, EJ, Chen, YR, et al. Clinical guidelines for the management of craniofacial fibrous dysplasia. *Orphanet Journal of Rare Disease*, 2012, 7,S2.
- [3] Adetayo OA, Salcedo SE, Borad V, et al. Fibrous dysplasia: an overview of disease process, indications for surgical management, and a case report. *Eplasty*, 2015, 26:15.
- [4] Diaz A, Danon M, Crawford J. McCune-Albright syndrome and disorders due to activating mutations of GNAS1. *J Pediatr Endocrinol Metab*, 2007,20(8):853-880.

70.中链酰基辅酶 A 脱氢酶缺乏症

概述

中链酰基辅酶 A 脱氢酶缺乏症 (medium chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency, MCADD) 是由于中链酰基辅酶 A 脱氢酶功能缺陷, 中链脂肪酸 β 氧化受阻, 导致能量生成减少和毒性代谢中间产物蓄积引起的疾病, 属于常染色体隐性遗传代谢病。该病于 1983 年由 Rhead 等首次报道, 1986 年致病基因被成功定位和克隆。随着串联质谱技术的发展和应用, 许多国家和地区已将该病列入新生儿疾病筛查项目。

病因和流行病学

MCADD 是由于中链酰基辅酶 A 脱氢酶编码基因 *ACADM* 突变导致中链酰基辅酶 A 脱氢酶功能缺陷所致脂肪酸氧化代谢障碍的疾病。不同国家差异较大, 白种人中患病率较高。英国约 9.4/100 000, 加拿大约 7.1/100 000, 澳大利亚约 5.2/100 000, 美国约 5.2/100 000, 德国约 12.3/100 000, 荷兰约 21.1/100 000, 奥地利约 4/100 000, 沙特阿拉伯约 5.5/100 000。亚洲患病率较低, 日本新生儿患病率约 1.9/100 000。中国串联质谱筛查 780 万例新生儿患病率约 0.66/100 000。

临床表现

MCADD 患者大多在出生后 3 个月至 3 岁之间发病, 少部分在新生儿期或成人期发病, 也有患者无症状。MCADD 患者发病通常都有诱发因素, 如多见于长时间饥饿或并发感染性疾病等。早期发病的 MCADD 患儿, 其首发症状以嗜睡和呕吐常见, 也可表现为抽搐、窒息等, 常迅速进展为昏迷或死亡。急性发病期常有典型的低血糖表现, 血糖降低伴尿酮体阴性有助于诊断。50% 的患儿伴有肝脏肿大, 肝活检可见大量脂质堆积。影像学检查发现部分患儿发生脑水肿。心脏损害表现较为罕见。成人期发病的 MCADD 患者临床表现多样, 可有多器官受损, 包括肌肉、肝脏、神经系统或心血管系统等。其中呕吐是最常见的症状, 肝脏肿大相对少见, 妊娠期出现症状的患者表现为急性脂肪肝。多数患者有急性非炎症性脑病。约 1/3 的患者出现横纹肌溶解, 肌酸激酶显著增高, 并伴有肌红蛋白尿。MCADD 患者病死率较高, 发病的患儿中约 25% 死亡, 成人期急性发病的患者病死率更高, 可达到 50%。疾病发作间歇期

患者往往表现正常。约 1/3 的急性发病后存活的 MCADD 患者出现后遗症，包括生长发育迟滞、运动发育迟缓、智力障碍、语言发育缺陷、心理行为问题、癫痫、脑瘫、偏瘫、慢性肌无力等。另外，部分患者有疲劳、肌痛和运动耐力减退等骨骼肌损害的主诉症状。

辅助检查

- 1.常规实验室检查低酮性低血糖、转氨酶升高、血氨升高、肌酸激酶升高、代谢性酸中毒等。
- 2.血酰基肉碱谱检测血酰基串联质谱酰基肉碱检测辛酸肉碱(octanoylcarnitine, C8)及 C8/C10 比值增高为主要诊断指标，可伴己酰肉碱(hexanoylcarnitine, C6)及癸烯酰肉碱(decenoylcarnitine, C10:1)，癸酰肉碱(decanoylcarnitine, C10)正常或轻度增高。
- 3.尿有机酸检测尿气相色谱质谱有机酸分析在急性期可出现尿二羧酸(如己二酸、辛二酸、癸二酸等)浓度升高。
- 4.基因突变检测 *ACADM* 基因突变分析有助于诊断及产前诊断。

诊断

MCADD 无特异性的临床表现。对于原因不明的肝肿大、肌无力、低酮性低血糖及运动、智力发育迟缓的患者需要怀疑脂肪酸氧化病的可能，结合血酰基肉碱谱 C8、C8/C10 比值增高，是诊断的关键指标。*ACADM* 基因突变检测，可进一步明确诊断。

鉴别诊断

1.Reye 综合征 患儿出现急性非炎症性脑病伴血氨升高、肝功能异常及肝活检提示脂肪浸润，易被误诊为 Reye 综合征。两者鉴别主要依靠血浆酰基肉碱谱分析，Reye 综合征无酰基肉碱水平增高。

2.戊二酸血症 II 型 戊二酸血症 II 型也可表现为嗜睡、呕吐、低酮型低血糖、肝脏肿大、急性脑病等，但血酰基肉碱水平增高两者不同，MCADD 患者血 C8、C8/C10 比值升高。而戊二酸血症 II 型患者 C8、C10 或其他长链酰基肉碱水平增高，C8/C10

比值正常。

治疗

MCADD 总的治疗原则是避免饥饿，急性发作期积极对症处理。

1.避免饥饿 Derks 等研究 MCADD 患儿可耐受最长饥饿的时间：6 个月至 1 岁为 8 小时，1 岁至 2 岁为 10 小时，>2 岁可达到 12 小时。婴儿期患儿需频繁喂养，以提供充足热量摄入，防止过多脂肪动员；幼儿期患儿可在睡前给予生玉米淀粉（1.5~2g/kg），以保证夜间足够葡萄糖供应；而年长患儿平时可正常饮食，即脂肪摄入可达到总热量的 30%~35%、糖类占 50%~55%、蛋白质占 10%~15%。

2.急性期处理 纠正低血糖和补充足量液体及电解质是改善代谢失衡和清除有毒代谢物的关键。当患者存在低血糖时，应立即给予 0.5~1g/kg 葡萄糖溶液快速静脉滴注[5~8mg/（kg·min）]，随后在维持足量葡萄糖溶液静脉滴注的同时，给予适量电解质，患者血糖水平需维持在 5mmol/L 以上。

3.肉碱治疗 本病肉碱治疗的效果尚不明确，在患者发病期间或血游离肉碱水平降低时，可补充肉碱，50~100mg/（kg·d）。

诊疗流程（图 70-1）

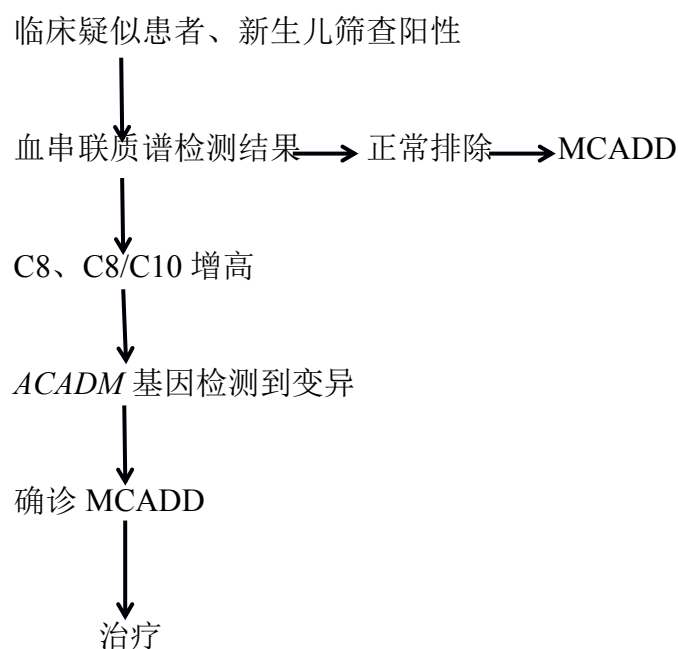


图 70-1 中链酰基辅酶 A 脱氢酶缺乏症诊疗流程

参考文献

- [1] Anderson S, Botti C, Li B, et al. Medium chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency detected among Hispanics by New Jersey newborn screening. *Am J Med Genet Part A*, 2012, 158A(9):2100-2105.
- [2] Derks TG, Boer TS, van Assen A, et al. Neonatal screening for medium-chain acyl-CoA dehydrogenase (MCADD) deficiency in The Netherlands: the importance of enzyme analysis to ascertain true MCADD deficiency. *J Inherit Metab Dis*, 2008, 31(1):88-96.
- [3] 韩连书, 叶军, 邱文娟, 等. 串联质谱联合气相色谱-质谱检测遗传性代谢病. *中华医学杂志*, 2008, 88(9):2122-2126.
- [4] Kennedy S, Potter BK, Wilson K, et al. The first three years of screening for medium chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency (MCADD) by newborn screening ontario. *BMC Pediatr*, 2010, 10:82.
- [5] Oerton J, Khalid JM, Besley G, et al. Newborn screening for medium chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency in England: prevalence, predictive value and test validity based on 1.5 million screened babies. *J Med Screen*, 2011, 18(4):173-181.

71. 甲基丙二酸血症

概述

甲基丙二酸血症 (methylmalonic acidemia, MMA) 又称甲基丙二酸尿症 (Methylmalonic aciduria), 是我国最常见的常染色体隐性遗传的有机酸代谢病。MMA由甲基丙二酰辅酶A变位酶 (methylmalonyl CoA mutase, MCM) 或其辅酶钴胺素 (cobalamin, Cbl; 也即维生素B12, VitB12) 代谢缺陷所导致。根据酶缺陷类型, 可以分为MCM缺陷型 (Mut型) 及维生素B12代谢障碍型 (cbl型) 两大类。Mut型又可依据MCM酶活性完全或部分缺乏分为Mut⁰和Mut⁻亚型; cbl型则包括cblA、cblB、cblC、cblD、cblF等亚型。根据是否伴有血同型半胱氨酸增高, 可以分为单纯型MMA及合并型MMA。

病因和流行病学

目前已知与合并型MMA相关的基因有1个 (*MMACHC*), 与单纯型MMA相关的基因有5个 (*MUT*, *MMAA*, *MMAB*, *MCEE*, *MMADHC*)。还有一些基因可致不典型MMA或少见疾病并发MMA, 包括*HCFC1*, *ACSF3*, *ALDH6A1*, *TCblR*, *CD320*, *LMBRD1*, *ABCD4*, *SUCLG1*, *SUCLG2*等。

上述基因之中, *MMACHC*位于1p34.1, 含5个外显子, 编码282个氨基酸, 已知突变超过70种, 中国人最常见突变为c.609G > A, p.W203X和c.658_660delAAG, p.K220del。*MUT*位于6p12.3, 已知突变361种。*MMAA*位于4q31.22, 已知突变75种。*MMAB*位于12q24, 已知突变41种。*MMADHC*位于2q23, 已报道突变13种。在MCM缺陷或维生素B12代谢障碍的情况下, 可导致甲基丙二酸、丙酸、甲基枸橼酸等代谢物异常蓄积, 引起神经、肝脏、肾脏、骨髓等多系统损伤, 导致发病。

MMA总患病率在国外不同人种之间为1/169 000~1/50 000。中国台湾地区约1/86 000。中国大陆尚无确切数据报道, 根据新生儿串联质谱筛查结果估算出生患病率约1/28 000, 但北方有些地区发病率可高于1/10 000。

临床表现

MMA在各年龄段中的临床表现不尽相同。通常发病年龄越早，急性代谢紊乱和脑病表现越严重。临床表现主要包括消化系统症状如呕吐、喂养困难、肝大等以及神经系统症状如运动障碍、意识障碍、抽搐、发育迟缓或倒退、小头畸形等。病情反复多与感染和应激相关。

新生儿期发病者多在生后数小时至1周内出现急性脑病样症状，表现为呕吐、肌张力低下、脱水、严重酸中毒、高乳酸血症、高氨血症、昏迷和惊厥，病死率高。儿童期发病的出生时正常，多在1岁以内发病，首次代谢危象的诱因常为感染、饥饿、疲劳、疫苗注射等应激因素刺激或高蛋白饮食和药物，如果不及时诊治，可导致智力发育和运动发育迟缓、落后和倒退，可伴发血液系统、肝脏、肾脏、皮肤和周围神经受累。成人患者首发症状可为周围神经病变和精神心理异常等。

辅助检查

1.一般实验室检查 血和尿常规、血同型半胱氨酸、血气分析、血氨、肝肾功能、血糖、电解质、血脂、白蛋白等检查有助于发现 MMA。急性期患者常见贫血、中性粒细胞减少、血小板减少、全血细胞减少、酮症、酸中毒、高氨血症、高或低血糖、低钙血症、肝功能异常、蛋白尿等。

2.血氨基酸、酯酰肉碱谱分析 MMA 患者血丙酰肉碱（C3）增高，游离肉碱（C0）降低，C3/C0 比值增高，C3/乙酰肉碱（C2）比值增高。部分合并型 MMA 患者血蛋氨酸降低，C3/蛋氨酸比值增高。

3.尿有机酸分析 甲基丙二酸、甲基枸橼酸显著增高，例如正常人尿液难以检出甲基丙二酸，而患者的甲基丙二酸水平可达200~2500mmol/L。病情严重的患者还可有尿乳酸、丙酮酸、3-羟基丙酸、3-羟基丁酸等的增高。

4.血同型半胱氨酸测定 单纯型MMA患者血液同型半胱氨酸浓度正常（<15μmol/L），而合并型MMA患者血液总同型半胱氨酸浓度不同程度增高。

5.头颅磁共振成像（MRI） 常见表现包括双侧基底神经节区受损、皮质萎缩或发育不良、脑白质异常等。

6.基因诊断 对合并型 MMA 可直接做 *MMACHC* 基因检测。其他各型 MMA 或临床生化不明确分型者，可以选择包括 *MMACHC*、*MUT*、*MMAA*、*MMAB*、*MCEE*、*MMADHC* 等基因 panel 或全外显子测序进行分析以明确诊断。

诊断

需要结合临床表现、实验室检查及基因检测综合判断。

1.排除诊断 对于各年龄段儿童出现的急性脑病样症状表现（呕吐、肌张力低下、脱水、昏迷和惊厥等），尤其伴有严重酸中毒、高乳酸血症和高氨血症时，或有肾功能异常、外周血三系降低等不能解释的，在除外感染后，均应注意鉴别，排除甲基丙二酸血症。

2.临床诊断 甲基丙二酸血症在临床怀疑甲基丙二酸血症时，血氨基酸、酰肉碱谱分析示丙酰肉碱 C3 增高，C3/C0 比值增高，C3/乙酰肉碱 C2 比值增高，或伴有游离肉碱 C0 降低；尿有机酸分析示甲基丙二酸和甲基枸橼酸显著增高，即可临床诊断 MMA。

3.合并型甲基丙二酸血症 在临床诊断 MMA 时，血同型半胱氨酸浓度增高则高度提示合并型 MMA。

4.基因诊断 选择包括 *MMACHC*、*MUT*、*MMAA*、*MMAB*、*MCEE*、*MMADHC* 等基因 panel 或全外显子测序等高通量测序分析，检出 2 个等位基因致病突变具有确诊意义。

5.维生素 B₁₂ 治疗有效性评估 肌内注射维生素 B₁₂（首选羟钴胺）1mg，每天 1 次，连续 7 天。根据治疗前后血 C3/C2 比值及尿甲基丙二酸水平变化程度，可将甲基丙二酸血症分为维生素 B₁₂ 治疗有效型和 B₁₂ 治疗无效型。若临床症状好转，血液 C3/C2 比值及尿甲基丙二酸下降 50% 以上，判断为维生素 B₁₂ 有效型。有些患者对维生素 B₁₂ 部分有效，血液 C3/C2 及尿液甲基丙二酸有所降低（< 50%）。

鉴别诊断

1.继发性甲基丙二酸血症继发于维生素 B₁₂ 及叶酸缺乏，结合母亲营养状况、喂养史和血维生素 B₁₂ 及叶酸水平可鉴别。

2.丙酸血症要结合尿有机酸谱，丙酸血症患者尿 3-羟基丙酸及甲基枸橼酸增高为主，其尿甲基丙二酸正常，可鉴别。

治疗

1.急性期治疗以补液，纠正酸中毒、低血糖和电解质紊乱为主，同时限制蛋白质摄入，供给充足的热量。可用左卡尼汀静脉滴注或口服，维生素 B₁₂ 肌内注射。若高氨血症和或代谢性酸中毒难以控制时，还需通过腹透或血液透析去除毒性代谢物。

(1) 饮食控制：在急性期，单纯型 MMA 患者应适当限制天然蛋白质摄入，以不含异亮氨酸、蛋氨酸、缬氨酸、苏氨酸的特殊配方营养粉喂养，以减少甲基丙二酸的产生。MMA 合并高同型半胱氨酸血症患者一般无需严格限制天然蛋白质。在急性失代偿期，若血氨 $>300\mu\text{mol/L}$ ，不仅需要限制天然蛋白，也应停用上述不含缬氨酸、异亮氨酸、蛋氨酸、苏氨酸的特殊配方营养粉，完全限制蛋白质的时间不应超过 48 小时，24 小时后需逐渐开始补充含蛋白质的食物，以蛋白质 $0.5\text{g}/(\text{kg} \cdot \text{d})$ 起始，口服葡萄糖 $[5\sim10\text{g}/(\text{kg} \cdot \text{d})]$ 、麦芽糊精 $[10\sim20\text{g}/(\text{kg} \cdot \text{d})]$ 、中链脂肪酸 $[2\sim3\text{g}/(\text{kg} \cdot \text{d})]$ ，以补充能量。MMA 患者常伴有吞咽或喂养困难，容易呛咳，适时联合胃管喂养以保证能量摄入。

(2) 液体治疗：在急性失代偿期，患者可能不耐受肠内饮食，故需静脉滴注含葡萄糖和电解质的溶液，维持水、电解质、酸碱平衡以及给予能量支持。葡萄糖输注速度建议在 $4\sim10\text{mg}/(\text{kg} \cdot \text{min})$ ，为保持血糖正常并促进合成代谢，尤其在出现尿糖阳性时，可同时使用静脉泵滴注胰岛素 $0.01\sim0.02\text{U}/(\text{kg} \cdot \text{h})$ 。为保证能量需求，可静脉滴注脂肪乳，起始量 $1\sim2\text{g}/(\text{kg} \cdot \text{d})$ ，同时监测血甘油三酯水平，避免引起胰腺炎。

(3) 纠正酸中毒：在急性失代偿期，应给予碳酸氢钠纠酸。若患者血碳酸氢根 $<15\text{mmol/L}$ ，首剂按照 5% 碳酸氢钠 $3\sim5\text{ml/kg}$ ，稀释成 1.4% 碳酸氢钠，半小时静脉输入。第 1 个 24 小时目标是将碳酸氢根补充至 $18\sim20\text{mmol/L}$ 以上，第 2 个 24 小时可改口服碳酸氢钠或联合静脉滴注，建议在 48 小时内纠正碳酸氢根水平。纠正酸中毒时患者易出现低血钾和低血钙，应注意监测，必要时及时补充。

(4) 药物治疗：MMA 患者常合并继发性肉碱缺乏。左卡尼汀可与有机酸结合，形成水溶性代谢物，从尿液排出体外，促进有机酸的排泄，因此急性期需静脉滴注左卡尼汀。症状缓解后改用分次口服左卡尼汀 $[50\sim 200\text{mg}/(\text{kg}\cdot\text{d})]$ 。对血氨高于 $100\mu\text{mol/L}$ 的患者，需使用降血氨药物如卡谷氨酸、苯丁酸钠、精氨酸 $[100\sim 500\text{mg}/(\text{kg}\cdot\text{d})]$ 或精氨酸谷氨酸 $[100\sim 500\text{mg}/(\text{kg}\cdot\text{d})]$ 。

(5) 透析治疗：如果患者血氨 $>500\mu\text{mol/L}$ ，且在限制蛋白、静脉滴注左卡尼汀及降血氨药物治疗 3~4 小时后血氨无下降，或有严重的电解质紊乱、昏迷、脑水肿表现，应考虑血液透析或血液过滤治疗。

2. 长期治疗

(1) 维生素 B_{12} 反应型 MMA：对所有维生素 B_{12} 治疗有反应的患者，建议每日肌肉注射 1mg ，羟钴胺优于氰钴胺。合并型 MMA 患者尚需口服甜菜碱 $[100\sim 500\text{mg}/(\text{kg}\cdot\text{d})]$ 降低血同型半胱氨酸浓度，辅以左卡尼汀 $[50\sim 100\text{mg}/(\text{kg}\cdot\text{d})]$ 、叶酸 $(5\sim 10\text{mg}/\text{d})$ 和维生素 B_6 $(10\sim 30\text{mg}/\text{d})$ 等。

(2) 维生素 B_{12} 无反应型 MMA：以饮食治疗为主。

1) 饮食控制：使用不含异亮氨酸、缬氨酸、苏氨酸和蛋氨酸的特殊配方奶粉或蛋白粉喂养。因这些氨基酸为必需氨基酸，故特殊配方奶粉不能作为蛋白质的唯一来源，还应进食少量天然蛋白质：新生儿、婴幼儿的天然蛋白质来源首选母乳，若无母乳，可使用普通婴儿配方奶粉搭配特殊奶粉。天然蛋白质应在 1 天内分次摄入。每日总蛋白质摄入量维持在 $1.0\sim 2.5\text{g}/(\text{kg}\cdot\text{d})$ （表 71-1）。

表 71-1 维生素 B_{12} 无效型 MMA 稳定期蛋白质摄取量 $[\text{g}/(\text{kg}\cdot\text{d})]$

年龄	天然蛋白质	特殊配方粉	总蛋白质
0~12 个月	1.0~1.5	1.0~0.7	1.7~2.5
>1~4 岁	1.0~1.5	1.0~0.5	1.5~2.5
>4~7 岁	1.0~1.5	0.5~0.2	1.2~2.0
>7 岁	0.8~1.2	0.4~0.2	1.0~1.6

2) 药物治疗：需长期口服左卡尼汀 50~200mg/ (kg · d) ，将血液 C0 水平维持在 50~100μmol/L。由于长期限制天然蛋白质，患者易发生微量营养素和矿物质缺乏，需注意监测，必要时相应补充。

3.对症治疗 对于合并癫痫等疾病的患者，需给予抗癫痫等对症治疗。对于合并贫血、心肌损伤、肝损伤、肾损伤的患者，需给予维生素 B₁₂、叶酸、铁剂、果糖、保肝药物等治疗。

4.遗传咨询 甲基丙二酸血症为常染色体隐性遗传病，患者父母再次生育再发风险为 25%。应对所有患者及其家庭成员提供必要的遗传咨询，对高风险胎儿进行产前诊断。

诊疗流程（图 71-1）

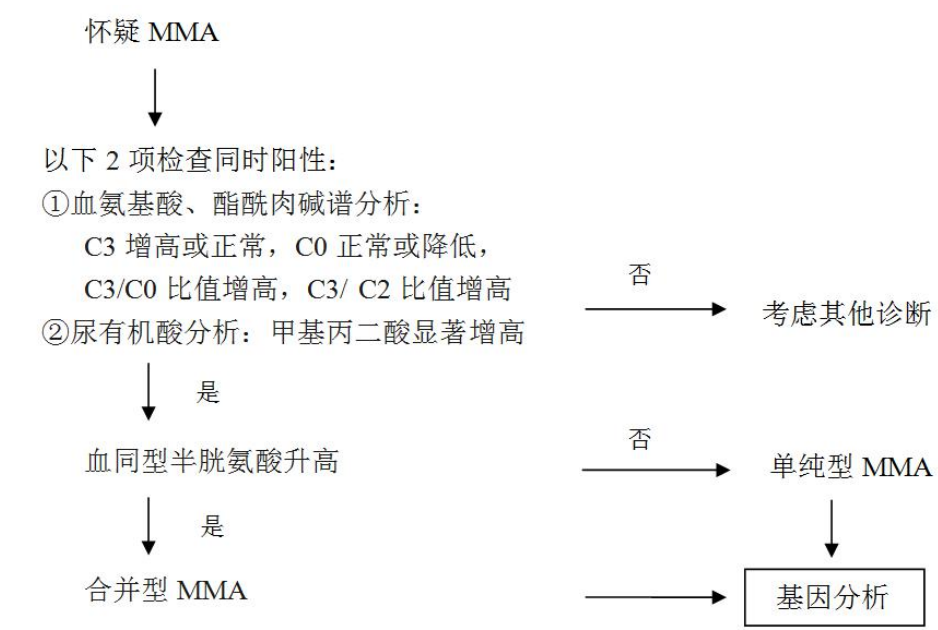


图 71-1 甲基丙二酸血症（MMA）诊疗流程

参考文献

[1] Huemer M,Diodato D,Schwahn B, et al. Guidelines for diagnosis and management of the cobalamin-related remethylation disorders cblC,cblD, cblE, cblF, cblG, cblJ and MTHFR deficiency. J Inherit Metab Dis,2017, 40(1): 21-48.

[2] 中华预防医学会出生缺陷预防与控制专业委员会新生儿筛查学组, 中华医学

会儿科学分会临床营养学组，中华医学会儿科学分会内分泌遗传代谢学组，中华医学会儿科学分会出生缺陷预防和控制专业委员会，中国医师协会医学遗传学医师分会临床生化遗传专业委员会，中国医师协会儿科医师分会青春期医学专业委员会临床遗传学组，北京医学会罕见病分会遗传代谢病学组，《中国实用儿科杂志》编辑委员会. 单纯型甲基丙二酸尿症饮食治疗与营养管理专家共识. 中国实用儿科杂志,2018, 33(7):481-486.

[3]<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/genetests>

72.线粒体脑肌病

概述

线粒体脑肌病泛指一组由线粒体基因（mitochondrial DNA *mtDNA*）或细胞核基因（nuclear DNA *nDNA*）发生突变导致线粒体结构和功能异常，以脑和肌肉受累为主要临床表现的多系统受累的疾病，通常是由电子呼吸链氧化磷酸化异常而导致的。

病因和流行病学

线粒体脑肌病是一种遗传性疾病，包括母系遗传、常染色体显性遗传、常染色体隐性遗传、X 染色体伴性遗传等。由于基因突变导致线粒体结构和功能异常，ATP 生成缺陷，尤其是能量需求旺盛的组织容易受损。另外，以下病理生理过程也可能与线粒体病有关：由于电子呼吸链异常，反应性氧簇（ROS）生成增多；由于能量代谢异常，糖酵解增多，乳酸生成增加，甚至导致乳酸酸中毒。此外，线粒体还与钙离子的稳态、细胞的凋亡等有关。

2016 年 Gorma, G.S.等一项关于英格兰东北部线粒体脑肌病的队列研究指出该病的患病率为 2.9/100 000 (*nDNA*)，9.6/100 000 (*mtDNA*)。10.8/100 000 携带致病突变者可能将来出现临床症状。儿童起病(<16 岁)的患病率为 5/100 000~15/100 000。

临床表现

线粒体脑肌病在出生后至老年均可起病，可急性或隐袭起病。几乎任何系统或器官均可受累，以能量需求旺盛的器官，如脑、心、肾、眼、耳、肌肉、胃肠道等多见。患者可以表现为某种临床综合征（表 72-1），也可仅表现单个症状或者多种症状组合。

表 72-1 高度提示线粒体病的症状

神经系统	心血管
非血管分布的脑卒中样损伤	肥大性心肌病和心脏传导异常
对称性基底节病变	儿童原因不明的心脏传导阻滞
反复发生脑病	心肌病和乳酸酸中毒
与丙戊酸钠相关的脑病或肝病	沃-帕-怀综合征
部分癫痫持续状态	眼
肌阵挛	视网膜色素变性和夜盲, 色觉缺失,
共济失调	视敏度下降, 色素性视网膜病
MRI检查符合Leigh综合征	眼睑下垂和眼肌麻痹
典型的MRS表现	胃肠道
乳酸峰1.3ppm (part per million)	原因不明或丙戊酸钠诱发的肝衰竭
琥珀酸峰2.4ppm	严重的蠕动不能
其他	假性肠梗阻发作
新生儿、婴儿或儿童原因不明的低	
张力、无力、发育停滞、代谢性酸	
中毒, 特别是乳酸中毒	
与无力不成比例的运动不耐受	

表 72-2 线粒体病的常见症状（两个以上合并出现时提示线粒体病可能）

发育	神经系统
发育停滞	低张力
身材矮小	婴儿痉挛
宫内发育迟缓	难治性癫痫
小头	原因不明的运动障碍
心率快（体位性或者阵发性）	听力下降（感音神经性）
胃肠道	轴索性神经病
慢性或周期性呕吐	对某些药物出现耳毒性
慢性不明原因的便秘或腹泻	肾脏
皮肤	肾小管功能异常（包括肾小管酸中毒和（或）氨基酸尿）
对称性多发性脂肪瘤	肾病综合征
内分泌	影像学
糖尿病	不能解释的基底节病变
甲状腺功能减低	不能解释的中枢神经系统萎缩（小脑或大脑）
甲状旁腺功能减低	不能解释的白质营养不良
特发性生长激素缺乏	
家族史	
婴儿猝死综合征	
多代母系遗传的偏头痛	

表 72-3 常见的线粒体脑肌病综合征

综合征	临床表现	基因缺陷
线粒体脑肌病 伴卒中样发作 和乳酸酸中毒 (MELAS)	慢性进行性脑病，癫痫，头痛，卒中样发作，肌病，可出现听力下降，糖尿病，心肌病变或心律失常，身材矮小，毛发增多；高乳酸血症；头颅 MRI 可见皮质和皮质下病变，颞枕叶多见，不符合血管分布，可以反复出现和消退。发作期 MRS 可见乳酸峰	80% <i>m.3243A>G</i> 多为 <i>mtDNA</i> 点突变
肌阵挛伴破碎 红纤维 (MERRF)	肌阵挛，肌病，小脑性共济失调，可出现心肌病，耳聋，痴呆。肌活检可见破碎红纤维	常见突变为 <i>m.8344A>G</i>
Leigh 综合征	多数 2 岁前发病，运动发育迟滞，脑干和（或）基底节受累的症状与体征，容易出现呼吸衰竭。也可晚发，可出现小脑性共济失调，痴呆，听力下降，视力下降，心肌病。MRI 显示双侧基底节和（或）脑干异常信号，可出现小脑萎缩	多个基因，最常见 编码复合物 I 或 IV 相关蛋白的基 因，丙酮酸脱氢酶 的基因。母系遗 传，常染色体阴性 遗传，X 连锁遗传
慢性进行性眼 外肌麻痹 (CPEO)	慢性进行性眼睑下垂和眼外肌麻痹，一般不出现复视。少数患者可出现球麻痹和四肢无力	<i>mtDNA</i> 大片段缺 失或点突变，核基 因突变，如 <i>POLG1</i> , <i>ANT1</i> , <i>Twinkle</i> 等
线粒体神经胃 肠脑肌病 (MNGIE)	上睑下垂和（或）眼肌麻痹，胃肠道动力异常，周围神经病，听力下降，肌活检可见 RRF，头 MRI 可见白质异常信号	22 号染色体上 <i>TYMP</i> 基因突变
卡恩斯-塞尔 综合征 (KSS)	通常 20 岁前起病，进行性眼外肌麻痹；色素性视网膜病；以下中的一项或多项：心	<i>mtDNA</i> 大片段缺 失

	脏传导异常，脑脊液蛋白大于 100mg/dl， 小脑功能异常	
Pearson 综合征	顽固性铁粒幼细胞性贫血，或者全血细胞减少，骨髓前体细胞空泡化，胰腺外分泌功能异常，可伴发糖尿病，肝病，肾小管病	<i>mtDNA</i> 大片段缺失
神经源性肌无力，共济失调，视网膜色素变性（NARP）	肌病，周围神经病，色素性视网膜炎，共济失调，癫痫，痴呆。也可出现偏头痛和精神发育迟滞	最常见的突变是 <i>m.8993T>G</i> 点突变
Alpers-Huttenlocher 综合征	难治性癫痫，精神运动发育倒退和肝病三联症，脑萎缩，可出现认知功能减退甚至痴呆，意识障碍，皮质盲，视网膜病变，听力下降等	常见 <i>POLG1</i> 突变

辅助检查

- 1.代谢筛查 血乳酸、丙酮酸、氨基酸分析，尿有机酸分析。
- 2.多系统评价 包括眼底和视力检查，电测听，神经传导，肌电图，诱发电位，心电图，超声心动图，腹部超声等。
- 3.头颅 MRI 某些线粒体脑肌病可以出现相对特异的影像学表现。
- 4.线粒体复合物酶活性检测 病变组织如肌肉、肝脏等的复合物酶活性检测可作为支持证据，目前在临床上应用较少。
- 5.肌肉活检 大部分线粒体脑肌病的肌肉活检，MGT 染色可见破碎红纤维（RRF）或琥珀酸脱氢酶（SDH）染色可见破碎蓝纤维（RBF），细胞色素 C 氧化酶染色可见（COX）缺失纤维。MELAS 患者还可见血管琥珀酸脱氢酶反应增强（SSV）。
- 6.基因检测 包括线粒体基因组和细胞核基因，建议二代测序。

诊断

线粒体脑肌病类型众多，临床表现多样，诊断困难，目前常用的诊断标准有以下两种

表72-4 Bernier线粒体病诊断标准（Neurology 2002）

主要诊断标准	次要诊断标准
临床完全的线粒体病综合征，或符合以下所有3项条件：无法解释的多系统受累（3个或3个以上，包括神经系统）；进行性临床病程伴发作性加重或母系遗传的家族史；检查排除其他可能的代谢或非代谢疾病	非血管分布的卒中样发作，肌阵挛癫痫，共济失调伴发小脑萎缩或癫痫或基底节异常，肌病，对称性基底节病变，癫痫持续状态，肝病和脑病并存，慢性假性肠梗阻，糖尿病，近端肾小管病，激素抵抗性肾小球病，心肌病伴发肌病，心脏传导阻滞，早发感音神经性耳聋，视神经萎缩，眼睑下垂，视网膜病变，认知功能倒退等，新生儿死亡或运动障碍或肌张力低下或肌张力升高。上述症状的一种或一种以上，同时除外其他疾病
肌肉活检发现典型RRF（大于2%）	30~50岁肌活检1%~2%RRF
肌活检发现COX阴性纤维（50岁以下患者>2%，50岁以上患者>5%）	<30岁肌活检发现任何RRF
一种细胞系中任何呼吸链复合物的活性<30%	<16岁肌活检发现肌膜下线粒体聚集比例>2%
两种以上组织中同一呼吸链复合物活性<30%	任何组织发现广泛电子显微镜下异常
纤维母细胞ATP合成率比降低3SD以上	一种组织任何呼吸链复合物活性20%~30%
分子学	一种细胞系任何呼吸链复合物活性30%~40%
发现一种致病性无争议的核基因或mtDNA突变	两种以上组织同一复合物活性30%~40%
	纤维母细胞ATP合成率均值以下2~3SD
	当培养基的葡萄糖由半乳糖代替后纤维母细胞不能生长

发现一种具有很可能致病性的核基因或
*mtDNA*基因突变

一种或多种提示呼吸链功能受损的代谢
异常

肯定诊断包括两个主要条件或者一个主要条件加上两个次要条件。

很可能诊断包括一个主要条件和一个次要条件，或至少三个次要条件。

表72-5 Morava线粒体疾病的评分系统（Neurology 2006）

临床症状与体征（最多4分）	代谢与影像（最多4分）	形态学（最多4分）
A.肌肉症状（最多2分）	10. 乳酸升高#	1. RRF##
1. 眼肌麻痹#	11. 乳酸/丙酮酸升高	2. COX 阴性纤维##
2. 面肌受累	12. 丙氨酸升高#	3. COX 染色减低##
3. 运动不耐受	13. 脑脊液乳酸升高#	4. SDH 染色减低
4. 四肢无力	14. 脑脊液蛋白升高	5. SDH 阳性血管#
5. 横纹肌溶解	15. 脑脊液丙氨酸升高#	电镜下见异常线粒
6. 肌电图异常	16. 尿三羧酸代谢产物增多#	体#
B.中枢神经系统（最多2分）	17. 乙基丙二酸尿症	
1. 发育迟滞	18. MRI 见卒中样病灶	
2. 获得性技能减退	19. MRI 见 Leigh 表现#	
3. 偏头痛	20. MRS 见乳酸峰	
4. 癫痫		
5. 卒中样发作		
6. 肌阵挛		
7. 锥体束征		
8. 锥体外系体征		
9. 皮质盲		

10. 脑干受累

C. 多系统受累（最多 3 分）

1. 血液系统
 2. 胃肠道
 3. 内分泌/生长发育
 4. 心
 5. 肾
 6. 视力
 7. 听力
 8. 周围神经病
 9. 反复发作/家族性
-

5~7分很可能是线粒体疾病，8~12可确定是线粒体疾病。#.可评2分；##.可评4分

鉴别诊断

线粒体脑肌病需要与其他可累及多器官多系统的疾病相鉴别。如内分泌疾病、胶原血管病、其他遗传代谢病、维生素缺乏等。以脑病症状为主的需要与病毒性脑炎、自身免疫性脑炎、多发性硬化、急性播散性脑脊髓炎、脑血管病、脑肿瘤等鉴别。以肌病为主的需要鉴别肌营养不良、离子通道病、脂质沉积病、糖原累积病、周期性瘫痪、纤维肌痛症、慢性疲劳综合征等。CPEO 特别需要与以眼肌受累为主的重症肌无力鉴别，避免误诊误治。

治疗

维持患者持续性的能量代谢平衡是治疗该病的目标。目前没有特异性治疗方法，经验性的线粒体脑肌病的药物治疗可以在临床试用，需要结合患者的具体临床表现和可能的发病机制。

1. 药物治疗

（1）基础药物治疗

1) 清除自由基：艾地苯醌、辅酶 Q10、维生素 E、硫辛酸、维生素 C、硒、 β 胡萝卜素、番茄红素和玉米黄素。

2) 降低乳酸：碳酸氢钠，二氯乙酸，二甲基甘氨酸。

3) 电子转移载体：艾地苯醌、辅酶 Q10、硫胺、维生素 B₂、琥珀酸、维生素 K、烟酰胺。

4) 能量替代物：一水肌酸、三磷酸腺苷。

5) 补充肉碱：左卡尼汀。

(2) 脑卒中样发作期药物治疗

1) 短期左旋精氨酸静脉滴注，发作间期口服。

2) 短期依达拉奉静脉滴注。

2. 综合治疗 评价患者的基础代谢率，增加就餐次数，避免饥饿，当患有感冒或其他影响进食的疾病时，应及时静脉营养。耐力训练可以增加肌肉组织线粒体酶活性，提高患者的生活质量评分。建议中等程度需氧运动，如跑步、游泳、走路、骑车。

以下物质对于线粒体病患者应该尽量避免使用，如需应用，则需谨慎，包括丙戊酸，他汀类，二甲双胍，高剂量对乙酰氨基酚，某些抗生素如氨基糖苷类、利奈唑胺、四环素、阿奇霉素、红霉素。

3. 对症治疗 如积极抗癫痫治疗，心脏传导阻滞的患者可及早安装起搏器，假性肠梗阻可胃造瘘或肠外营养，糖尿病患者积极控制血糖等。

诊疗流程（图 72-1）

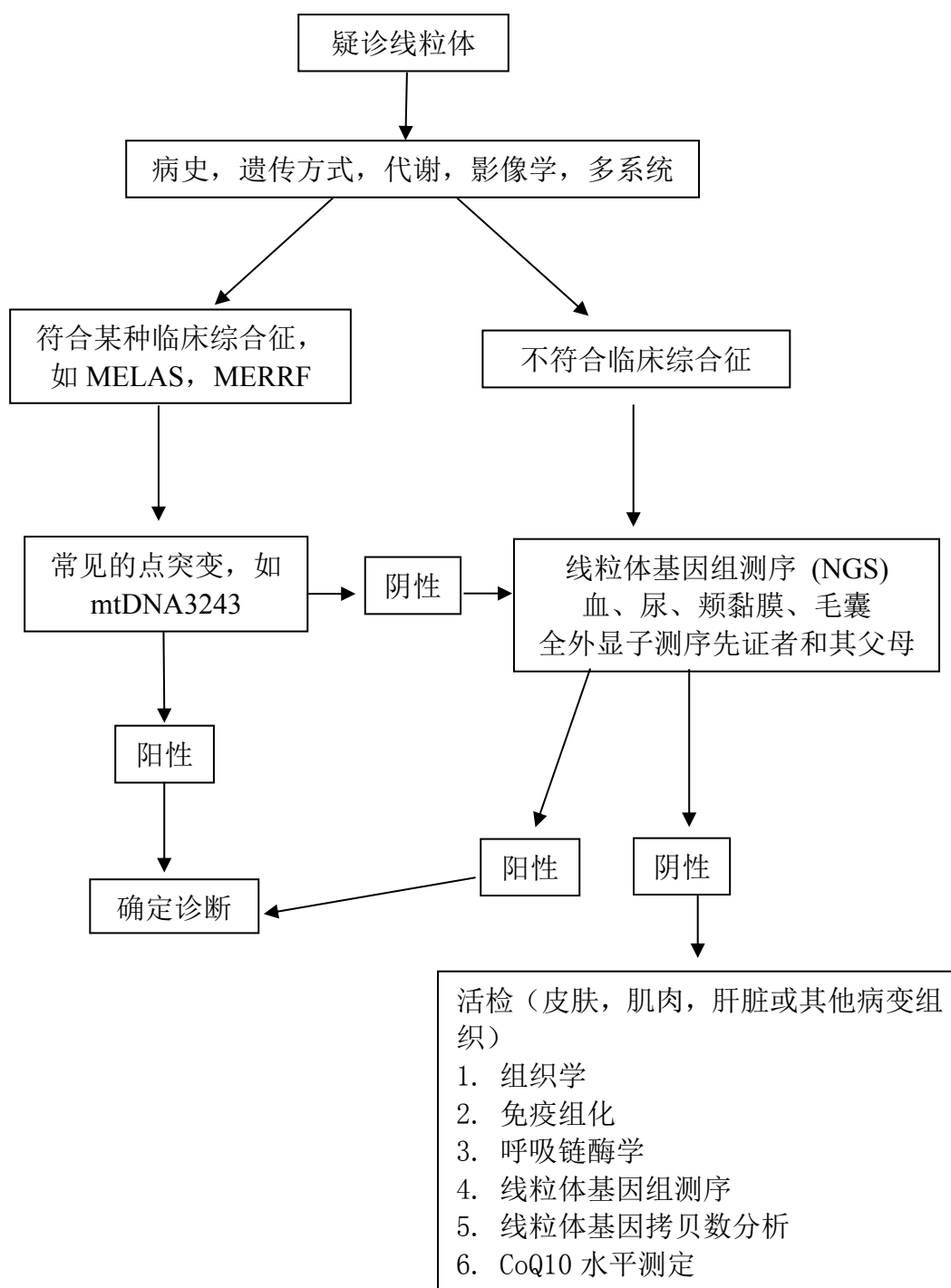


图 72-1 线粒体脑肌病诊疗流程

参考文献

- [1] Davison, J. E., Rahman, S. Recognition, investigation and management of mitochondrial disease. Archives of Disease in Childhood, 2017,102(11): 1082-1090.

- [2] Gorman, G. S., Chinnery, P. F., Dimauro, S., et al. Mitochondrial diseases. Nature Publishing Group, 2016, 2:1-23.
- [3] Gorman, G. S. Prevalence of nuclear and mitochondrial DNA mutations related to adult mitochondrial disease. *Ann Neurol*, 2015, 77:753-759.
- [4] Morava E, Van den, Heuvel L, et al. Mitochondrial disease criteria: diagnostic applications in children. *Neurology*, 2006, 67:1823-1826.
- [5] Bernier FP, Boneh A, Dennett X, et al. Diagnostic criteria for respiratory chain disorders in adults and children. *Neurology*, 2002, 59:1406-1411.
- [6] DeBrosse, S., Parikh, S. Neurologic disorders due to mitochondrial DNA mutations. *Seminars in Pediatric Neurology*, 2012, 19(4):194-202.

73.黏多糖贮积症

概述

黏多糖贮积症（mucopolysaccharidosis, MPS）是一组复杂的、进行性多系统受累的溶酶体病，是由于降解糖胺聚糖（亦称酸性黏多糖，glycosaminoglycan, GAGs）的酶缺乏所致。不能完全降解的黏多糖在溶酶体中贮积，可造成面容异常、神经系统受累、骨骼畸形、肝脾增大、心脏病变、角膜混浊等。

病因和流行病学

黏多糖贮积症共分为 7 型（表 73-1），涉及 11 个基因编码的 11 种溶酶体酶，除 MPS II 型为 X 连锁遗传外，其余皆属常染色体隐性遗传。所有黏多糖贮积症的酶学分析是该病诊断的金标准。

MPS 分型	亚型	缺陷酶	基因	基因定位	MIM	已知突变
MPS I	I H		<i>IDUA</i>		607014	
	I S	α -L-艾杜糖苷酶		4p16.3	607016	279
	I H/ I S				607015	
MPS II		艾杜糖醛酸硫酸酯酶	<i>IDS</i>	Xq28	309900	632
MPS III	IIIA	类肝素-N-硫酸酯酶	<i>SGSH</i>	17q25.3	252900	147
	IIIB	α -N-乙酰氨基葡萄糖苷酶	<i>NAGLU</i>	17q21	252920	168
	IIIC	乙酰辅酶 A： α -氨基葡萄糖苷乙酰转移酶	<i>HGSNAT</i>	8p11.1	252930	70
	IIID	N-乙酰氨基葡萄糖-6-硫酸酯酶	窗体顶端 <i>GNS</i>	12q14	252940	25
MPS IV	IVA	半乳糖-6-硫酸酯酶	<i>GALNS</i>	16q24.3	253000	334
	IVB	-半乳糖苷酶	<i>GLBI</i>	3p21.33	253010	215
MPS VI		芳基硫酸酯酶 B	<i>ARSB</i>	5q11-q13	253200	200

MPS VII	β -葡糖苷酸酶	<i>GUSB</i>	7q21.11	253222	64
MPS IX	透明质酸酶	<i>HYAL1</i>	3p21.3-p21.2	601492	3

表 73-1 MPS 分型

黏多糖贮积症患病率约为 1/100 000，亚洲人群中 MPS II 患者最多，但缺乏大样本流行病学数据。

临床表现（表 73-2）

1.黏多糖贮积症 I 型典型患者出生时正常。于 6 个月~1 岁面容逐渐变丑，面中部变扁、鼻梁增宽、角膜混浊、耳聋、头大、前后径长，前额突出，关节僵硬、爪形手、鸡胸和腰椎后突等。常于 2~5 岁出现心脏瓣膜增厚、心肌病或充血性心力衰竭。5 岁出现肝脾大。精神运动发育落后。一般存活至 10 岁左右。多死于心衰和肺炎。

MPS I 型轻型患者 5 岁以后出现症状，轻度面容粗陋、角膜混浊和手足关节僵硬。智力正常，寿命相对较长。

临床症状在各亚型之间有互相重叠，但生化检查结果在各型之间无显著差异。

2.黏多糖贮积症 II 型此型为 X 连锁隐性遗传病。绝大多数患者为男性，极少数女性携带者发病。主要临床表现为面容粗陋、身材矮小、爪形手、头大（有或无脑积水）、巨舌症、声音嘶哑、肝脾大、脐疝或腹股沟疝、耳聋、腕管综合征和脊髓压迫，无角膜混浊。重型患者于 2 岁内发病，智力低下，有破坏性行为，严重的神经系统症状，呼吸系统通气障碍和心血管系统病变可导致重型患者于 10~20 岁死亡。轻型患者智力正常，病情进展缓慢。

3.黏多糖贮积症 III 型黏多糖贮积症 III 型根据致病基因和酶缺陷不同分为 A、B、C 及 D 4 种亚型。临床表现相同，主要表现为严重智力发育落后。6 岁以后面容轻度粗陋。无角膜混浊，身高正常。X 线骨骼改变较轻。后期可出现关节僵硬、肝脾大和癫痫。

4.黏多糖贮积症 IV 型黏多糖贮积症 IV 型分为 A 和 B 亚型。临床表现相同，

在儿童期发病的患者表型严重且病情发展快速，晚发的患者病情发展相对缓慢。患儿刚出生时表现正常，通常在出生后 1~3 岁开始出现临床症状，主要影响骨骼的发育，造成短躯干侏儒，智力正常。首先出现脊柱后凸和鸡胸，渐加重致明显的短躯干、颈短和肋缘外翻，伴双手关节韧带松弛，膝外翻，角膜混浊，牙齿稀疏，牙釉质薄，耳聋（神经性或混合性），进行性运动能力减低。部分患者有心瓣膜病。严重骨骼畸形可致心肺功能减低和脊髓压迫等。

5.黏多糖贮积症Ⅵ型临床表现与 MPS I 型相似，不同之处是患者智力正常。

6.黏多糖贮积症Ⅶ型临床表现轻重不同，重者可表现为严重胎儿水肿，轻者表现为轻度脊柱骨骺发育不良。典型患者表现为肝脾大，骨骼异常，面容特殊，不同程度智力落后。

表 73-2 黏多糖贮积症各型的临床表现

症状	MPS I	MPS II	MPS III	MPS IV	MPS VI	MPS VII	MPS IX
分型	IH IS	A B	A B C D	A B	A B	A B	目前仅有少数病例报道
新生儿期表现	严重无	很少无	无	无	严重无	胎儿无水肿	无
最终身高	很矮正常	矮稍矮	正常	很矮稍矮	很矮稍矮	矮稍矮	矮
面容粗陋	重轻	中-重轻	轻	轻或无无	中-重轻	重轻	
角膜混浊	有	无	无	有	有	有有	
脊柱后突	腰和背无	少且轻无	无	常有少有	腰背少有	腰背轻	
智力低下	重无	重无或轻	重	无	无-轻无	中轻/正常	
行为	正常	破坏性大正常	多动攻击行为	正常	正常	正常	
X 线骨骼改变	重轻	重中	轻	重中	重轻中度	中重度轻	
爪形手	有	有	轻或无	无	有	无	
腕关节松弛	无	无	无	有	无	无	
							关节周围软组织中有透明质酸沉积

辅助检查

1.骨骼 X 线检查

（1）肋骨：近脊柱端干骺端增宽呈“括弧状”，远端肋骨明显增宽呈“飘带状”，锁骨增宽。

(2) 椎体：第 2 颈椎齿状突发育不良，胸腰椎后侧凸畸形，椎体形状扁平、不规则或前缘鸟喙状异常。

(3) 骨盆：髌白浅，髌外翻，股骨头发育不良。

(4) 长骨：骨干变短、不规则，远端增宽，骨髓腔增宽。

(5) 双手：掌骨近端呈子弹头状，尺桡骨远端呈“V”形。

(6) 头颅：颅骨增厚，舟状头，蝶鞍 J 形。

2. 头颅 CT/MRI 典型表现为脑实质多发囊状改变，其他包括脑室增宽和脑积水等。

3. 心电图心电图改变包括心动过速，心肌肥厚，心律失常等。

4. 超声心动图可见瓣膜病变（依次为二尖瓣、主动脉瓣、三尖瓣和肺动脉瓣），心肌肥厚，晚期见充血性心力衰竭等。

5. 尿黏多糖电泳分析尿黏多糖电泳可以检出硫酸类肝素（HS）、硫酸皮肤素（DS）和硫酸角质素（KS）条带。黏多糖贮积症 II 型患者出现异常硫酸类肝素（HS）及硫酸皮肤素（DS）条带。黏多糖贮积症 IV 型患者硫酸角质素（KS）阳性。

6. 眼科检查不同程度的角膜混浊。

7. 酶活性测定当白细胞或血浆中相应的黏多糖贮积症酶活性明显降低或缺乏时（表 73-1），有确诊意义。

8. 基因分析 IDS 检出一个致病突变可确诊 MPS II 型。其他任何一个常染色体隐性遗传黏多糖贮积症致病基因检出 2 个等位基因致病突变时有确诊意义。建议所有基因诊断的患者，进一步行相应的酶活性测定以支持基因诊断。

诊断

黏多糖贮积症的诊断依靠临床表现、实验室检查、酶活性测定和相应的基因分析。

1. 如果患者出生时正常，渐出现面容特殊，关节僵硬，爪形手时，X 线检查见肋骨飘带，椎体前缘鸟喙状改变等，提示黏多糖贮积症 I 型、II 型、VI 型或 VII 型的可能，进一步行相关酶活性测定或基因突变分析可以鉴别。

2.如果患者出生时正常，渐出现鸡胸和脊柱后侧凸，进行性加重伴双膝外翻，双手腕关节下垂等，提示黏多糖贮积症Ⅳ型的可能性，进一步行酶活性测定或基因突变分析可以确诊。

3.如果患者出生正常，渐出现智力发育落后，多动，有攻击行为等，要考虑黏多糖贮积症Ⅲ型的可能，进一步行酶活性测定或基因突变分析可以确诊。

鉴别诊断

1.需要与 MPS I、MPS II 和 MPS VI 鉴别的疾病主要包括黏脂贮积症 II、黏脂贮积症 III 和多种硫酸酯酶缺乏症等。黏脂贮积症 II 型（I-cell disease），是由于 *GNPTAB* 基因突变所致的常染色体隐性遗传病。与黏多糖贮积症 II 型患儿相比，患者起病更早、更重，1 岁之前即有面容特殊，关节僵硬，爪形手，牙龈增生明显，智力落后严重，大多数有身材矮小，常因心脏受累致心衰，于学龄前期死亡。黏脂贮积症 II 型患者头不大，尿黏多糖电泳分析正常，确诊有待于酶活性测定或基因突变分析。

2.需要与 MPS IV 和 MPS VII 鉴别的疾病主要包括先天性脊柱骨骺干骺端发育不良的各种疾病。脊柱骨骺干骺端发育不良为一组由于基因突变所致的先天性骨骼发育不良性疾病。主要包括 *COL2A1* 基因突变导致的常染色体显性遗传性先天性脊柱骨骺发育不良，*TRAPPC2* 基因突变所致的 X 连锁迟发型脊柱骨骺发育不良，*TRPV4* 基因突变所致的常染色体显性遗传性脊柱干骺端发育不良等。临床表现和 X 线检查均有相似之处，但是，黏多糖贮积症ⅣA 型患者在骨骼之外的表现，尤其是角膜混浊、心脏病变、听力损害等，都有助于鉴别。而且，家族史也能提供一定的鉴别诊断线索，黏多糖贮积症ⅣA 型是常染色体隐性遗传病，在一个家系中几乎不会出现两代人患同样疾病的现象。而其他 3 种疾病，都有可能见到两代人患同种疾病的可能。最后确诊有赖于尿黏多糖分析，酶活性测定和基因突变检测。

3.需要与 MPS III 鉴别的疾病包括所有儿童期起病进行性神经系统受累的非感染性疾病。

治疗

1.对症治疗主要针对呼吸及心血管系统合并症、耳聋、脑积水、外科矫正和康复等，改善生活质量。

（1）眼睛：定期检查眼底，及早发现视神经病变。

（2）听力：扁桃体和腺样体切除可以减轻上呼吸道梗阻。咽鼓管置管术可改善听力，必要时使用助听器。

（3）骨骼异常：物理治疗和康复锻炼可以一定程度地改善关节僵硬。定期骨科随诊脊柱和关节状况，必要时支架治疗减轻脊柱侧弯。关节严重畸形时可行关节置换术以改善功能。腕管综合征可行外科减压手术治疗。存在第2颈椎齿状突发育不全伴上颈椎稳定性差时，应行上颈椎减压和融合术。在生长板未闭合之前，下肢轻中度膝外翻可行局部骨骼生长板切开调整术（growth modulation/guided growth）或线性对位骨切开术。

（4）心脏：定期心脏超声检查，及早发现心脏瓣膜和心肌病变。心脏瓣膜受累时可常规用抗生素预防细菌性心内膜炎。瓣膜严重病变时可行瓣膜置换以避免严重的心脏反流造成心衰。

（5）其他：发生睡眠呼吸暂停时，可用简易呼吸器持续终末正压治疗。脑积水可行分流术治疗。

2.酶替代治疗国外已上市的药物包括针对 MPS I（aldurazyme），MPS II（hunterase 和 elaprase），MPS IVA（vimizim），MPS VI（naglazyme）和 MPS VII（mepsevii）。

3.其他实验阶段的药物包括小分子、基因、鞘内酶替代、融合蛋白、基因组编辑治疗等。

4.骨髓移植/造血干细胞移植目前推荐用于 MPS I，II 和 VI 型，建议早期治疗。

5.手术风险由于患者寰枢关节发育不良，在行气管插管时，要避免头过仰造成意外。由于患者气道和声门相对狭窄，应注意气管插管型号的选择和术中气道的维持。

6.遗传咨询黏多糖贮积症除 II 型外，均为常染色体隐性遗传病，患者父母再次生育再发风险为 25%，黏多糖贮积症除 II 型为 X 连锁遗传病，先证者同胞的

患病风险决定于其母亲的携带状态。如果母亲为突变携带者，子代的风险为 50%。遗传到突变的男性为患者，女性为携带者，女性携带者有少于 10% 的可能性会发病。应对所有患者及其家庭成员提供必要的遗传咨询，对高风险胎儿进行产前诊断。

诊疗流程（图 73-1）

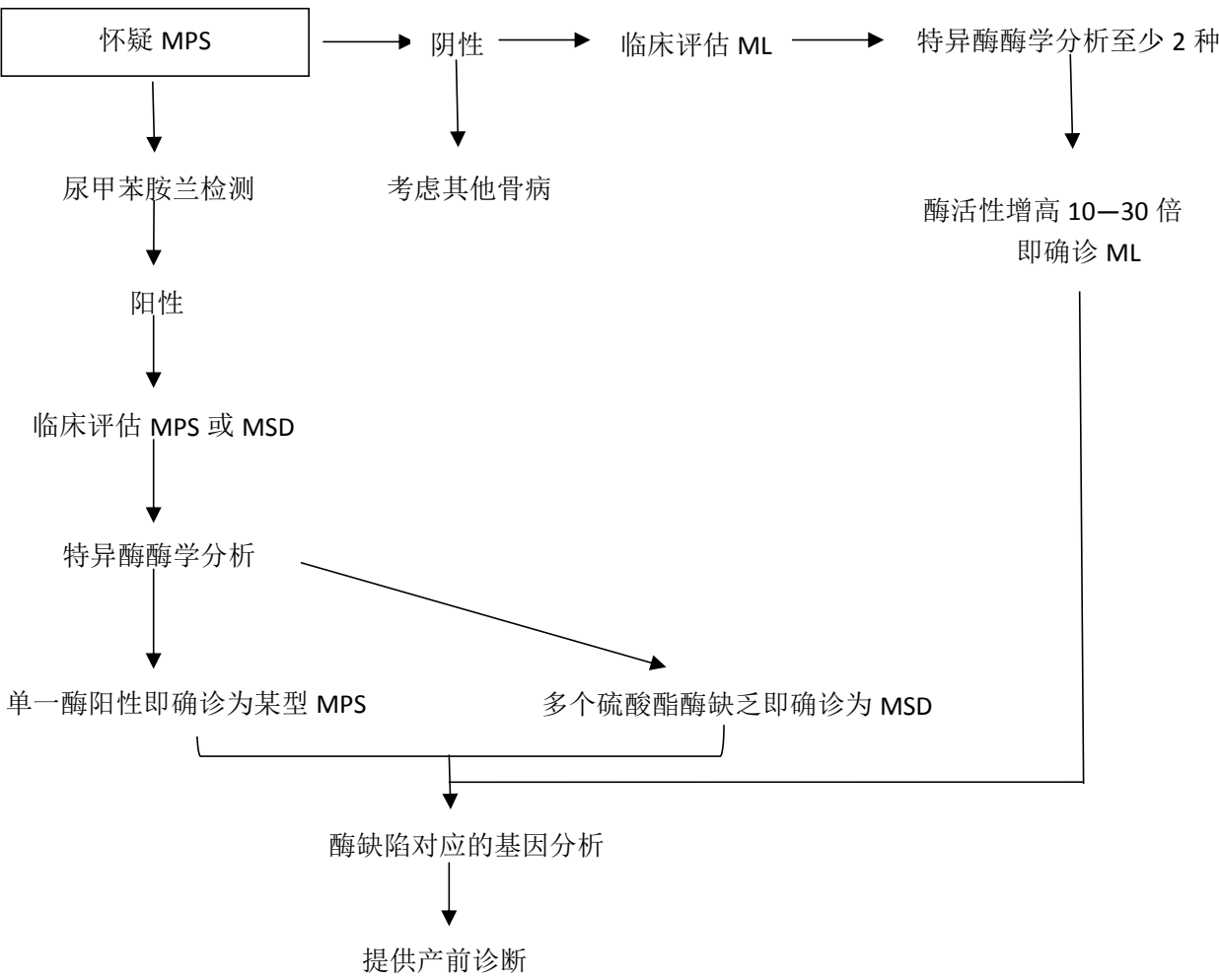


图 73-1 黏多糖贮积症诊疗流程

参考文献

[1] Neufeld EF, Muenzer J. The mucopolysaccharidoses. In: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, et al. The metabolic and molecular bases of inherited disease. New York: McGraw Hill, 2001:3421-3452.

- [2] Joseph Muenzer, MD, PhD THE MUCOPOLYSACCHARIDOSES: A HETEROGENEOUS GROUP OF DISORDERS WITH VARIABLE PEDIATRIC PRESENTATIONS .The Journal of Pediatrics, 2004, 144(5 Suppl):S27-34.
- [3] Recent advances in molecular testing to improve early diagnosis in children with mucopolysaccharidoses, 2018, 18(10):855-866.
- [4] Valstar MJ, Ruijter GJ, van Diggelen OP, Poorthuis BJ, Wijburg FA. Sanfilippo syndrome: a mini-review. J Inher Metab Dis, 2008, 31(2):240-252.
- [5] S. Tomatsu, A. M. Montano, H. Oikawa, Daniel J. Rowan, M. Smith, L. Barrera, Y. Chinen, M. M. Thacker, W. G. Mackenzie, Y. Suzuki, T. Orii. Mucopolysaccharidosis Type IV A (Morquio A Disease): Clinical review and current treatment. Curr Pharm Biotechnol, 2011, 12(6):931-945.

74.多灶性运动神经病

概述

多灶性运动神经病（multifocal motor neuropathy, MMN）是一种发病机制尚未完全明确的多发单神经病变。目前发现与免疫机制介导的周围神经郎飞结处神经兴奋传导受阻，从而引起周围神经功能和结构异常相关。临床特征为隐袭起病，阶段性加重或逐渐进展，也可有长时间的稳定，早期上肢神经受累多见，表现为不对称性肢体远端为主的无力、萎缩，无客观感觉障碍。该病病程相对良性，但随着病情的进展，最终可导致肌肉无力萎缩而致残。

病因和流行病学

发病机制尚不明确。1/3~2/3 的患者发现 IgM 型抗神经节苷脂（GM1）抗体阳性，推测与抗体攻击郎飞结及结旁结构相关。国内外均缺乏准确患病率报道，估计为 0.3/100000~3/100000。男性患病率约为女性 3 倍（2.7:1），儿童极少发病。

临床表现

隐袭起病。缓慢发展或阶段性进展，可有长时间的稳定期。任何年龄均可发病，多于 50 岁前起病（20~70 岁）。临床主要表现为多发性单神经病，不对称性上肢远端起病较常见，早期以单侧上肢某一根或多根神经受累多见，表现为相应神经支配区域的肌肉无力，远端为主，可伴有痉挛或束颤。随着病情发展，可以出现肌肉萎缩；病程较长者，可有多个肢体的多根神经受累，受累神经的不对称性可不明显，而呈现为类似多发性周围神经病的分布。患者可有轻微感觉异常的主诉，但缺乏客观感觉受累的体征，病程后期部分患者也可出现部分感觉神经受累。脑神经通常不受累。无上运动神经元受累体征。

辅助检查

1.实验室检查①血和脑脊液抗神经节苷脂抗体（GM1）IgM 阳性，可见于 1/3~2/3 的患者。②脑脊液白细胞正常，蛋白可有升高或正常，一般不超过 1g/L。③对于多发性单神经病的患者，通常需要进行多种化验检查，如血沉、ANCA、

ANA、ENA、甲状腺功能、ACE 以及肿瘤筛查排除其他疾病。

2.肌电图检测

(1) 运动神经传导测定：可见运动神经部分传导阻滞，上肢神经受累多见；远端复合肌肉动作电位波幅可以正常或减低；跨越传导阻滞部位的运动传导速度可以减低。传导阻滞的电生理诊断标准为：①肯定的运动传导阻滞，常规神经节段测定时，近端与远端比较负相波波幅或面积下降 $\geq 50\%$ ，负相波时限增宽 $\leq 30\%$ 。②可能的运动传导阻滞，在上肢常规神经节段测定时，近端与远端比较负相波波幅或面积下降 $\geq 30\%$ ，负相波时限增宽 $\leq 30\%$ ；或近端与远端比较负相波波幅或面积下降 $\geq 50\%$ ，负相波时限增宽 $> 30\%$ 。

(2) 感觉神经传导测定通常正常，包括跨运动传导阻滞部位的感觉传导也正常。

(3) 针极肌电图可见异常自发电位，运动单位电位时限增宽，波幅增高，募集减少；可存在同一肢体不同神经支配肌肉针电极检测正常与异常并存现象。

3.影像学检查

影像学检查可作为电生理测定的补充。在部分患者，周围神经磁共振平扫和增强检查可见神经增粗，长 T2 信号以及局限性增强；高频神经超声检测也可见局灶性神经增粗的表现。

诊断

诊断依靠临床表现、神经系统查体、实验室检查、神经电生理和神经影像学检测。隐袭起病，缓慢或阶段性进展的双侧肢体远端不对称无力萎缩患者，结合神经系统查体发现至少有 2 根神经受累，早期上肢受累多见，表现为不对称性肢体无力，随病情发展可出现肌肉萎缩，无客观的感觉异常体征。运动神经传导测定，在非嵌压部位，至少 2 根神经或 1 根神经的两个节段出现运动神经部分传导阻滞，相应部位的感觉神经传导正常。血清或脑脊液 GM1 抗体阳性，IVIG 治疗有效等均可支持诊断（表 74-1）。

表 74-1 MMN 临床诊断标准

MMN 诊断必须满足的两条核心标准：

1.缓慢进展或逐步进展的局灶性不对称性肢体无力（即至少有 2 条运动神经支配区受累），病程超过 1 个月。如果症状和体征仅存在于 1 条神经的支配区，只能做出疑诊。

2.除下肢振动觉轻微异常外，没有客观的感觉异常。

支持性临床标准：

- 1.以上肢受累为主；
- 2.受累肢体的腱反射减退或消失；
- 3.脑神经不受累；
- 4.受累肢体存在痛性痉挛和肌束颤动；
- 5.免疫调节治疗有效。

排除标准：

- 1.上运动神经元体征；
- 2.明显的延髓受累；
- 3.下肢的感觉受损比振动觉轻微缺失更明显；
- 4.起病初期即发展为弥漫性对称性无力。

欧洲神经病学学会/周围神经学会（European Federation of Neurological Societies/Peripheral Nerve Society, EFNS/PNS）2010 版诊断标准

应注意与各种原因导致的多发单神经病进行鉴别，包括鉴别嵌压性周围神经病、结缔组织病相关多发单神经病、占位性病变如肿瘤、结节病所致周围神经病，尤其需要鉴别一些同样伴有传导阻滞的周围神经病，例如 CIDP 及其变异型 Lewis-Sumner 综合征、遗传压迫易感性周围神经病等。

在运动神经元病早期，以下运动神经元受累为主者，也是临床重点鉴别疾病之一，当传导阻滞较少或者靠近近端时，电生理需要格外仔细并结合临床评估。

另外，还需要与平山病、颈椎或腰椎神经根病等鉴别。

治疗

注重早期诊断，进行个体化治疗。

1.静注人免疫球蛋白（IVIG） 初始可给予 $0.4\text{g}/(\text{kg} \cdot \text{d})$ ，共 5 天，观察肢体无力变化，部分患者使用后 1 周内即可出现无力的改善，但疗效维持时间通常仅 1 个月左右，少数患者可长达数月。在初次使用有效后，可以根据具体情况个体化间断使用不同剂量的 IVIG 维持治疗；免疫球蛋白皮下注射（ $13\sim 51\text{g}/\text{w}$ ）治疗更方便，疗效与静脉用药相似。

2.免疫抑制剂 免疫抑制剂治疗 MMN 的效果有待进一步评估。对于 IVIG 效果不佳或其他因素限制无法使用 IVIG，无禁忌证且耐受的患者，可试用环磷酰胺， $2\sim 3\text{mg}/(\text{kg} \cdot \text{d})$ 。但需密切注意其不良反应，权衡利弊。其他药物如干扰素 β -1a、吗替麦考酚酯、硫唑嘌呤、环孢素、依库珠单抗已有相关使用报道，个别患者有效。

3.糖皮质激素和血浆置换 糖皮质激素治疗有可能加重病情，血浆置换在少数患者有效，但也有可能加重病情，不建议常规使用。

4.患者管理和宣教 宣教“与疾病共存”理念，患者及家庭需对所患疾病有正确认识，学会自我管理，重视患者及家庭成员的心理健康。

诊疗流程（图 74-1）

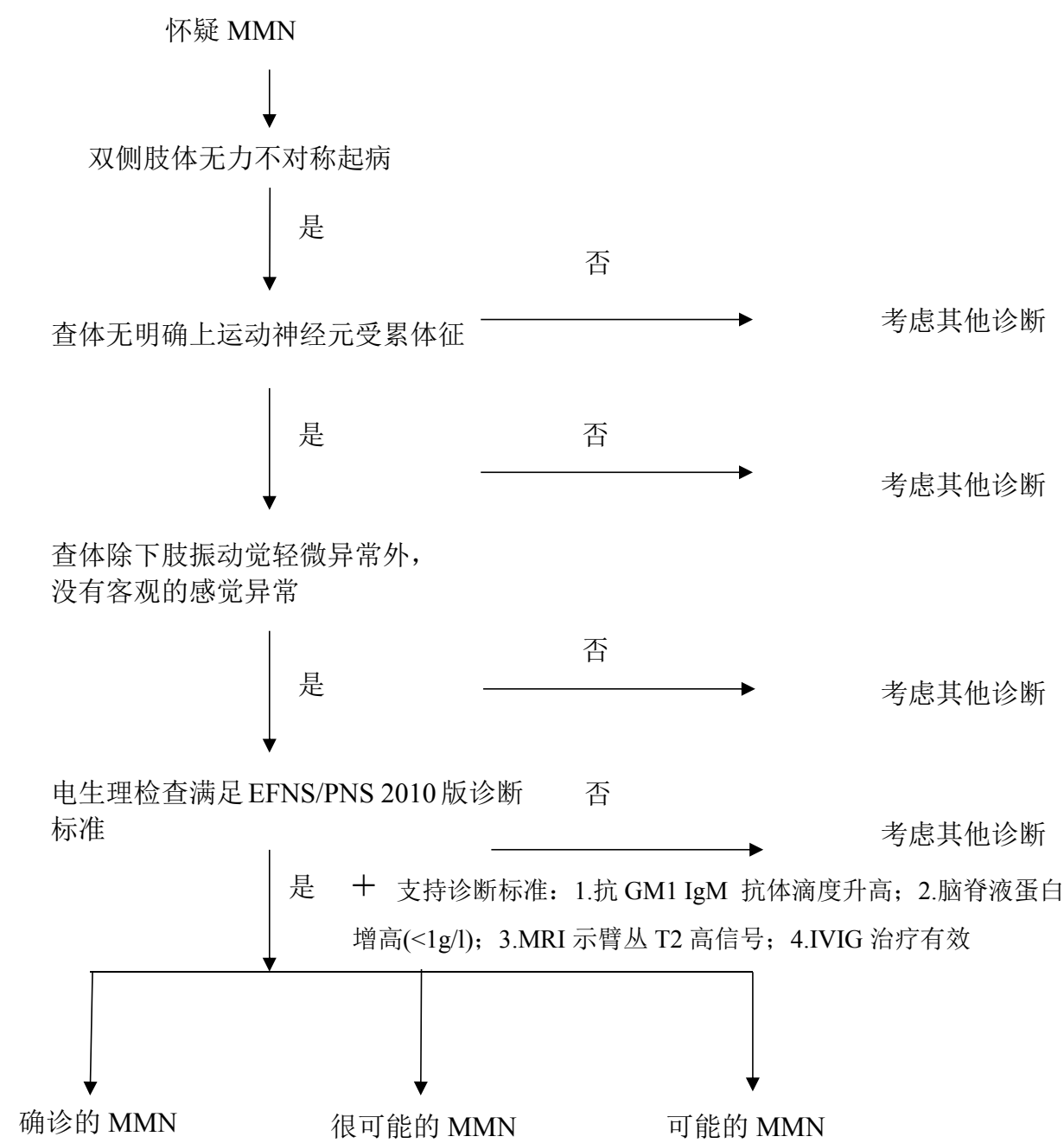


图 74-1 多灶性运动神经病（MMN）诊疗流程

缩写：MMN.多灶性运动神经病

参考文献

[1] Joint Task Force of the EFNS and the PNS. European Federation of Neurological Societies (EFNS) / Peripheral Nerve Society (PNS) guideline on management of

- multifocal motor neuropathy. Report of a joint task force of the EFNS and the PNS--first revision. *J Peripher Nerv Syst*, 2010, 15(4): 295-301.
- [2] American Association of Electrodiagnostic Medicine. Consensus criteria for the diagnosis of multifocal motor neuropathy. *Muscle Nerve*, 2003, 27:117-121.
- [3] Harbo T, Andersen H, Jakobsen J. Long-term therapy with high doses of subcutaneous immunoglobulin in multifocal motor neuropathy. *Neurology*, 2010, 75: 1377-1380.
- [4] Kuwabara S, Misawa S, Mori M, et al. Intravenous immunoglobulin for maintenance treatment of multifocal motor neuropathy: A multi-center, open-label, 52-week phase 3 trial. *Peripher Nerv Syst*, 2018, 23(2):115-119.
- [5] Garg N, Park SB, Vucic S, et al. Differentiating lower motor neuron syndromes. *JNNP*, 2017, 88(6): 474-83.
- [6] Léger JM, Guimarães-Costa R, Iancu Ferfoglía R. The pathogenesis of multifocal motor neuropathy and an update on current management options. *Ther Adv Neurol Disord*, 2015, 8:109-122.

75.多种酰基辅酶 A 脱氢酶缺乏症

概述

多种酰基辅酶 A 脱氢酶缺乏症 (multiple acyl-CoA dehydrogenase deficiency, MADD), 又称为戊二酸血症 II 型 (glutaric acidemia II) 或戊二酸尿症 II 型 (glutaric aciduria II), 是基因缺陷导致线粒体中电子传递黄素蛋白 (ETF) 或电子传递黄素蛋白脱氢酶 (ETFDH) 功能障碍所致的脂肪酸氧化代谢紊乱。属于常染色体隐性遗传病。

病因和流行病学

线粒体脂肪酸 β 氧化是机体重要的能量来源, ETF、ETFDH 是线粒体呼吸链中电子传递的关键转运体。其中, ETF 位于线粒体基质内, 接受多种脱氢酶脱氢产生的电子, 转运至内膜的 ETFDH, 最后转运至复合体III, 产生 ATP。ETF 由两个亚基组成, 分别为 ETF_A 和 ETF_B。编码 *ETF_A*、*ETF_B* 和 *ETFDH* 基因的突变阻碍了还原当量的流动, 氧化磷酸化受阻, 导致脂肪酸、支链氨基酸、维生素 B 和能量代谢障碍, 代谢产物沉积。

目前 MADD 的发病率未见明确报道, 亦未见明确的热点突变报道。

临床表现

MADD 的症状谱具有交叉性, 主要分 3 种类型: MADD I 型为新生儿期起病, 伴先天畸形; MADD II 型为新生儿期起病, 不伴先天畸形; MADD III 型为晚发型。

新生儿期起病常致命, 可表现为代谢危象, 包括代谢性酸中毒、非酮症性低血糖、高氨血症, 其他特征包括多系统受累 (肌张力低下、心肌病、肝肿大), 排泄大量脂肪酸和氨基酸衍生的代谢产物、“汗脚”味体臭、昏迷、新生儿期死亡。快速进展的肥厚性心肌病常见于新生儿期起病的类型, 猝死概率非常大, 即使经过新生儿筛查在早期即检测出有此病, 也难以逆转。

先天畸形被认为是未被胚胎转运纠正的那部分有毒代谢物累积的后果。脂肪酸氧化代谢受阻的程度决定了子宫内的酸中毒程度, 进而阻碍正常的胚胎形成。

先天畸形包括增大的多囊肾、摇篮底足（rocker-bottom feet）、下腹部肌肉缺失、尿道下裂和阴茎下弯，肌张力低下、脑皮质发育不良和胶质增生。其他畸形特征包括眼距过宽、耳畸形、巨颅、前囟过宽、高前额、鼻梁低平。这些特征和严重的肉碱棕榈酰转移酶 II 缺乏（carnitine palmitoyl-transferase 2 deficiency, CPT2D）相似。

晚发型 MADD 的发病年龄和症状在不同病例中差异很大，主要表现为不伴有先天畸形，但终身伴有急性间歇发作的呕吐、脱水、低酮性低血糖、酸中毒及意识障碍的风险。年龄大者可有肝脏肿大或脂质沉积性肌病。急性失代偿发作可由感染、发热、手术、低能量饮食或减肥、饮酒、妊娠等诱发。大多数患者发展为慢性肌病症状，包括运动不耐受、肌痛、肌无力、肌肉萎缩。晚发型病人的有机酸尿症常为间歇性，仅在疾病期间和处于分解代谢压力下较为显著。晚发型更多为维生素 B2 反应型。

现有的研究认为，MADD 的临床表现与基因突变类型、位置和环境因素有关。I 型多为两个无义的纯合突变或无义突变与严重影响 mRNA 转录的突变的杂合子，导致致死性结局和先天畸形。II 型多为影响重要功能的氨基酸或剪切位点的突变，即使很少量的 ETF/ETFDH 活性残余都足以阻止胚胎内的先天畸形的发育。III 型多为错义突变，突变位置多不在酶活性中心。在更轻症的 MADD 患者中，ETF/ETFDH 基因型可能受环境因素（如细胞内温度）影响，使得剩余酶活性受到调控而升高。

辅助检查

1. 实验室检查 急性发作期可有代谢性酸中毒、低酮症性低血糖、高氨血症。肌肉组织受累可见肌酸激酶升高。肝功能受损导致血浆转氨酶升高、凝血酶原时间（PT）和部分凝血活酶时间（APTT）延长。肾脏小管损伤导致全氨基酸尿。有些 *ETFDH* 突变导致的轻微的、维生素 B2 反应型表型，生化参数可正常。

2. 影像学检查 可见受累器官（肝脏、肾脏）肿大。头颅 MRI 可见脑室旁白质脱髓鞘型白质脑病或类似于多发性硬化的白质病变。磁共振波谱分析发现其发作期 Cho/Cr 比值高于正常，其比值可一定程度上反映治疗效果。

3.血浆酰基肉碱检测和新生儿筛查 显示短、中和长链酰基肉碱升高（C4-, C5-, C5DC-, C6-, C8-, C10:1-, C12-, C14-, C14:1-, C16-, C16:1-, C18-, C18:1-, C16-OH-, C16:1-OH-, C18-OH-和 C18:1-OH-酰基肉碱增多）。

4.尿有机酸检测 可见大量戊二酸，因此该病又称为戊二酸血症Ⅱ型或戊二酸尿症Ⅱ型。与戊二酸血症Ⅰ型（GA I）不同的是，MADD 不仅有戊二酸的大量排泄，尿有机酸检测还可见乙基丙二酸、3-羟基异戊酸、异戊酰甘氨酸、中链和长链二羧酸的浓度升高。

5.组织活检 肝活检显示脂肪变性，肌活检可见脂质沉积性肌病，心脏、肾脏小管上皮细胞等将脂肪酸作为基本能量来源的组织都可以出现脂质沉积。

6.酶学检测 可通过肝活检或成纤维细胞脂肪酸氧化探针分析进行酶学检测。

7.基因检测 对致病基因（*ETFA*、*ETFB* 和 *ETFDH*）进行测序。

诊断

MADD 是一种可治疗的脂肪酸氧化代谢障碍性疾病，但因其临床表现的高度异质性，给诊断带来难度。

遇阴离子间隙升高型代谢性酸中毒合并乳酸酸中毒、低酮症性低血糖、高氨血症的病例，需疑诊：异戊酸引起的“汗脚”味可作为线索。

诊断试验证实多种酰基辅酶 A 参与的短链、中链、长链脂肪酸，支链氨基酸，肌氨酸代谢产物增多。主要依靠血串联质谱检测和尿气相色谱分析。酶学检测并非必需。确证依靠致病基因的测序。

诊疗流程（图 75-1）

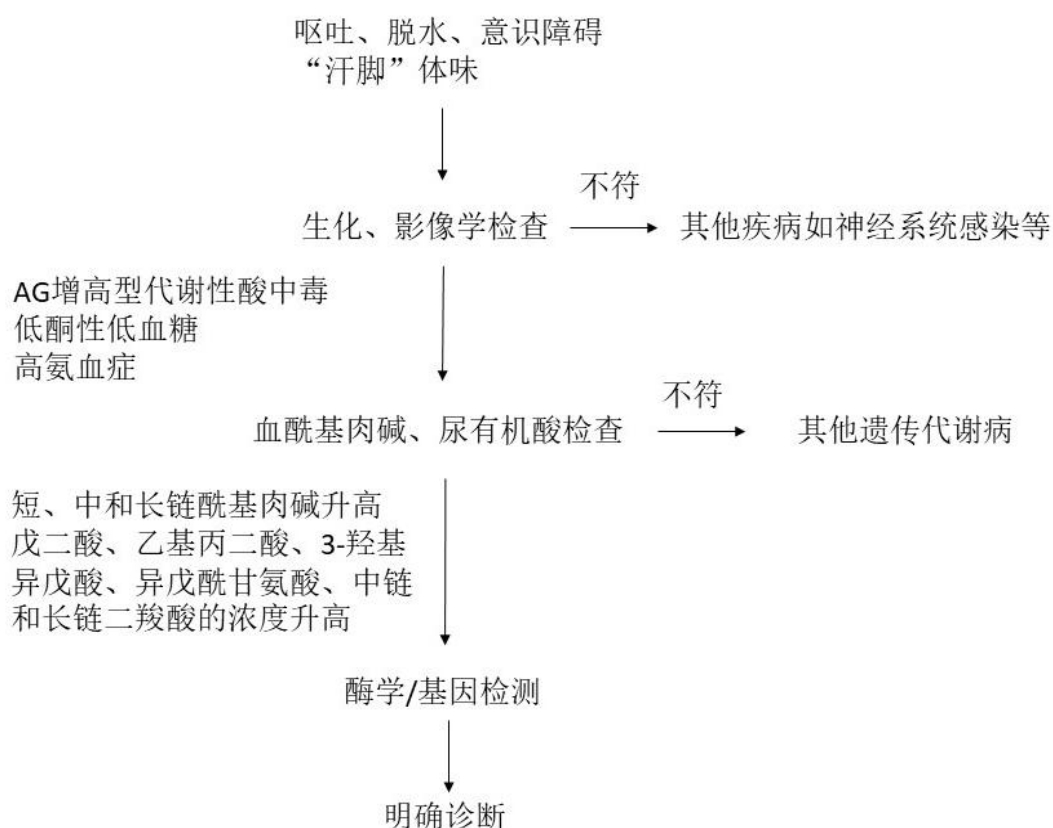


图 75-1 多种酰基辅酶 A 脱氢酶缺乏症（MADD）诊疗流程

鉴别诊断

1.表现为代谢危象者，需依靠血串联质谱检测和尿气相色谱与其他的有机酸尿症和尿素循环障碍鉴别。

2.异戊酰辅酶 A 的中间代谢产物升高也可见于 2-甲基丁酰辅酶 A 脱氢酶缺乏，需注意鉴别。

治疗

急性的失代偿期应限制蛋白质和脂肪摄入，予静脉输注葡萄糖抑制分解代谢，促进合成代谢，减少酸性代谢产物的积聚。予以左卡尼汀促进有毒代谢产物排出。同时密切监测心脏、肝脏和肾脏功能。

晚发型肌肉受累的患者建议终身口服维生素 B₂（100mg/d）治疗。综合治疗

还包括避免长时间饥饿，合并肉碱缺乏时补充左卡尼汀 30~100mg/ (kg · d) 等。*ETFDH* 突变、合并辅酶 Q10 缺乏的 MADD 患者可增加辅酶 Q10 的补充[儿童剂量为 4~10mg/ (kg · d)，一次或分为两次摄入]。

参考文献

- [1] Singla M, Guzman G, Griffin AJ, et al. Cardiomyopathy in multiple Acyl-CoA dehydrogenase deficiency: a clinico-pathological correlation and review of literature. *Pediatr Cardiol*, 2008, 29:446.
- [2] Wilson GN, de Chadarévian JP, Kaplan P, et al. Glutaric aciduria type II : review of the phenotype and report of an unusual glomerulopathy. *Am J Med Genet*, 1989, 32:395.
- [3] Grünert SC. Clinical and genetical heterogeneity of late-onset multiple acyl-coenzyme A dehydrogenase deficiency. *Orphanet J Rare Dis*, 2014, 9:117.
- [4] Berardo A, DiMauro S, Hirano M. A diagnostic algorithm for metabolic myopathies. *Curr Neurol Neurosci Rep*, 2010, 10:118.
- [5] Liang WC, Ohkuma A, Hayashi YK, et al. ETFDH mutations, CoQ10 levels, and respiratory chain activities in patients with riboflavin-responsive multiple acyl-CoA dehydrogenase deficiency. *Neuromuscul Disord*, 2009, 19:212.
- [6] Olsen RK, Olpin SE, Andresen BS, et al. ETFDH mutations as a major cause of riboflavin-responsive multiple acyl-CoA dehydrogenation deficiency. *Brain*, 2007, 130:2045.
- [7] Menon R, Velez DR, Morgan N, et al. Genetic regulation of amniotic fluid TNF-alpha and soluble TNF receptor concentrations affected by race and preterm birth. *Hum Genet*, 2008, 124:243.
- [8] 邢雅智.多种酰基辅酶 A 脱氢酶缺乏症的诊治进展[J].*国际儿科学杂志*, 2010, (5):518-521.

76. 多发性硬化

概述

多发性硬化（multiple sclerosis, MS）是一种免疫介导的中枢神经系统慢性炎性脱髓鞘性疾病，常累及脑室周围、近皮质、视神经、脊髓、脑干和小脑，病变具有空间多发和时间多发的特点。

病因和流行病学

病因不明。目前认为MS可能是一种由多种因素共同作用的疾病，在遗传与环境因素影响下，通过自身免疫反应发病，感染、外伤、妊娠、手术和中毒等可为其诱因。

发病率和患病率与地理分布和种族相关。高发地区包括欧洲、加拿大南部、北美、新西兰和东南澳大利亚，发病率为60/100 000~300/100 000。赤道穿过的国家国家发病率小于1/100 000，亚洲和非洲国家发病率较低，约为5/100 000。我国属于低发病区，发病率可能与日本相似。

临床表现

平均发病年龄为30岁，10岁以下和50岁以上患者少见。女性患病率高于男性，女:男比例为（1.4~2.3）:1。多急性/亚急性起病，具有空间多发和时间多发特点。空间多发指病变部位多发，大脑、脑干、小脑、脊髓可同时或相继受累。时间多发指缓解—复发的病程，由于累及部位广泛，反复发作后可最终致残，甚至致死。临床表现多样，常见症状包括视力下降、复视、肢体感觉障碍、肢体运动障碍、共济失调、膀胱或直肠功能障碍等。根据病程临床分为4型：复发缓解型（relapsing-remitting MS, RRMS）、继发进展型（secondary progressive MS, SPMS）、原发进展型（primary progressive MS, PPMS）和进展复发型（progressive-relapsing MS, PRMS）。

辅助检查

1.实验室检查 主要为脑脊液（CSF）检查，可为 MS 的诊断和鉴别诊断提供重要依据。

MS 患者腰穿压力多正常。CSF 白细胞计数正常或轻度升高，一般 $<15\times10^6/L$ ，若 $>50\times10^6/L$ ，应慎重除外其他疾病。蛋白水平正常或增高（见于约 40% 患者）。CSF-IgG 寡克隆区带（OB）阳性。CSF-IgG OB 是 IgG 鞘内合成的定性指标，也是 MS 诊断时最重要的实验室指标，推荐采用琼脂糖等电聚焦和免疫印迹技术，应用该技术，OB 阳性率可达 91.7%。须同时检测 CSF 和血清，只有 CSF 中存在 OB 而血清缺如才支持 MS 诊断。值得注意的是，某些感染性疾病（如 Lyme 病、神经梅毒、亚急性硬化性全脑炎和人类缺陷病毒感染等）和多种结缔组织病有少数患者 CSF OB 亦可阳性。

2.MRI 头部典型病灶主要位于脑室周围、胼胝体和半卵圆中心，较少位于深部白质和基底节。病灶多呈卵圆形，垂直于胼胝体排列，在矢状位图像中，被称为“Dawson 手指征”。尽管 MRI 在检出病灶方面具有良好敏感性，但由于缺血性病灶有时和 MS 病灶非常相似，因此，MRI 在诊断 50 岁以上的 MS 时可靠性有一定下降，需要综合评估。脊髓病灶主要位于颈髓，典型病灶具有如下特点：极少或没有脊髓肿胀、T2 加权序列中可见明确高信号且在两个位面中可见（如轴位和矢状位）、病灶大小至少为 3mm 但长度 <2 个椎体、横断面上仅累及部分脊髓，多呈局灶性、偏心性。经典 MS 病灶在急性期可见 Gd 增强，但通常于 30~40 天后消失，个别强化病灶可持续 8 周，长久持续强化病灶应注意与其他疾病（如肿瘤等）相鉴别。

诊断

多发性硬化的诊断需以客观病史和临床体征为依据，在充分结合实验室（特别是 MRI 和脑脊液）检查并排除其他疾病后方可确诊。推荐使用 2017 年 McDonald 诊断标准（表 76-1、表 76-2），但以往 2005 和 2010 年诊断标准同样适用。

表 76-1 2017 年 McDonald 多发性硬化诊断标准（复发缓解型多发性硬化）

临床发作次数	有客观临床证据的病灶数目	诊断多发性硬化所需附加资料
≥ 2	≥ 2	无
≥ 2	1（且有历史证据证明既往发作提示有不同解剖部位的病灶）	无
≥ 2	1	等待下一次累及不同中枢神经系统部位的发作或 MRI 结果符合空间多发*
1	≥ 2	再次发作或 MRI 结果符合时间多发 [#] 或脑脊液寡克隆区带阳性
1	1	空间多发证据：等待下一次累及不同中枢神经系统部位的发作或 MRI 结果符合空间多发 时间多发证据：再次发作或 MRI 结果符合时间多发或脑脊液寡克隆区带阳性

如果患者满足 2017 年 McDonald 标准，并且临床表现没有更好的解释，则诊断为多发性硬化；如有因临床孤立综合征怀疑为多发性硬化，但并不完全满足 2017 年 McDonald 标准，则诊断为可能的多发性硬化；如果评估中出现了另一个可以更好解释临床表现的诊断，则诊断不是多发性硬化。*MRI 空间多发证据：2 个或以上典型部位（侧脑室周围、皮层或近皮层、幕下和脊髓）有一个或以上 T2 病灶。[#]MRI 时间多发证据：任何时间 MRI 上同时存在强化和不强化病灶或与基线 MRI 相比，出现新发 T2 或强化病灶

表 76-2 2017 年 McDonald 多发性硬化诊断标准（原发进展型多发性硬化）

疾病进展 1 年同时具有下列 3 项标准中的 2 项

- 1) 颅内病变的空间多发证据： ≥ 1 个典型部位（侧脑室旁、皮层或近皮层、幕下）有 ≥ 1 个 T2 病灶；
- 2) 脊髓病变的空间多发证据：脊髓有 ≥ 2 个 T2 病灶；
- 3) 脑脊液寡克隆区带阳性

多发性硬化需与其他临床及影像上同样具有时间多发和空间多发特点的疾病进行鉴别，主要有①其他中枢神经系统炎性脱髓鞘病：视神经脊髓炎、急性播散性脑脊髓炎、假瘤型脱髓鞘病等；②血管病：多发性腔隙性脑梗死、CADASIL、烟雾病、血管畸形等；③感染：莱姆病、梅毒、脑囊虫、热带痉挛性截瘫、艾滋病、Whipple 病、进行性多灶性白质脑病等；④系统性免疫病：系统性红斑狼疮、白塞综合征、干燥综合征、系统性血管炎、原发性中枢神经系统血管炎等；⑤遗传代谢性疾病：脑白质营养不良、线粒体脑肌病、维生素 B12 缺乏、叶酸缺乏等；⑥肿瘤：淋巴瘤、胶质瘤等；⑦功能性疾病：焦虑等。

治疗

1. 特异性治疗 包括急性期治疗和缓解期治疗，即疾病修正治疗（disease modified therapy, DMT）。

（1）急性期治疗：以减轻症状、缩短病程、改善残疾程度和防治并发症为主要目标。不是所有复发均需处理，有客观神经缺损证据的功能残疾症状方需治疗，如视力下降、运动障碍和小脑/脑干症状等。轻微感觉症状一般休息或对症处理后可缓解。

（2）大剂量甲泼尼龙冲击治疗：为急性期首选治疗方案。治疗原则为大剂量、短疗程。推荐方法如下①成人 1g / d 开始，静脉滴注 3~4 小时，共 3~5 天，如临床神经功能缺损明显恢复可直接停用，若恢复不明显，可改为口服泼尼松 60~80mg（通常根据体重按照 1mg/kg 计算），每天 1 次，每 2 天减 10mg，直至减停。若在减量的过程中病情明确再次加重或出现新的体征和（或）出现新的 MRI 病变，可再次甲泼尼龙冲击治疗或改用二线治疗。②儿童 20~30mg/

(kg·d) 开始，静脉滴注 3~4 小时，每天 1 次，共 5 天，症状完全缓解者，可直接停用，否则可继续给予口服泼尼松，1mg/(kg·d)，每 2 天减 5mg，直至停用。口服激素减量过程中，若出现新发症状，可再次甲泼尼龙冲击治疗或给予 1 个疗程静脉大剂量免疫球蛋白治疗 (IVIG)。常见不良反应包括电解质紊乱，血糖、血压、血脂异常，上消化道出血，骨质疏松、股骨头坏死等。

(3) 血浆置换：二线治疗。血浆置换具有清除自身抗体及调节免疫的作用，对于急性重症或对激素治疗无效者，血浆置换或免疫吸附治疗的有效率 > 50%。在起病 14~20 天内开始治疗可取得最佳疗效，一般在 14 天内给予 5~7 次血浆置换。

(4) 静注人免疫球蛋白：用于妊娠或哺乳期妇女以及不能应用糖皮质激素的成人患者或对激素治疗无效的儿童患者。推荐用法为静脉滴注 0.4g/(kg·d)，连续用 5 天为 1 个疗程，5 天后，如果没有疗效，则不建议患者再用，如果有疗效但疗效不是特别满意，可继续每周用 1 天，连用 3~4 周。

2. 疾病修正治疗 以控制疾病进展为主要目标，推荐使用 DMT 药物长期进行治疗。目前国际上 DMT 药物有 13 种，详见表 76-3。

表 76-3 多发性硬化疾病修正治疗药物

药物	适应证	给药途径	推荐剂量和频率
注射剂			
干扰素 β-1b	RRMS		
	有 MRI 证据提示 MS 的 CIS	皮下注射	250 μg，隔日 1 次
干扰素 β-1a	RRMS		
	有 MRI 证据提示 MS 的 CIS	肌肉注射	30 μg，每周 1 次
干扰素 β-1a	RRMS	皮下注射	22 或 44 μg，每周 3 次
聚乙二醇干扰素 β-1a	RRMS	皮下注射	125 μg，每 2 周 1 次
醋酸格列默	RRMS	皮下注射	20mg，每日 1 次

				40mg，每周 3 次
口服制剂				
芬戈莫德	RRMS	口服	0.5mg，每日 1 次	
特立氟胺	RRMS	口服	7mg/14mg，每日 1 次	
富马酸二甲酯	RRMS	口服	240mg，每日 2 次	
单克隆抗体				
那他珠单抗	RRMS	静脉注射	300mg，每 4 周 1 次	
			第 1 周期：12mg，每日 1 次，连续 5 天	
			第 2 周期：第 1 周期结束 1 年后，12mg，每日 1 次，连续 3 天。	
阿仑单抗	RRMS	静脉注射	以后，150mg，每个月 1 次	
			首剂：300mg (D1)+300mg (D15)	
奥瑞珠单抗	RRMS PPMS	静脉注射	以后：600mg，每 6 个月 1 次	
非特异性免疫抑制剂				
米托蒽醌	RRMS，恶化的 RRMS SPMS	静脉注射	12mg/m ² ，每 3 个月 1 次	

注：CIS.临床孤立综合征，指首次发生的中枢神经系统脱髓鞘事件

3.综合治疗 对伴有肢体、语言、吞咽等功能障碍的患者，应早期在专业医生的指导下进行相应的功能康复锻炼。在对疾病的认识上，应对患者及家属宣教“与疾病共存”理念，重视患者及家庭成员的心理健康。此外，医务工作者还应在遗传、婚姻、妊娠和饮食等生活的各个方面提供合理建议，包括尽可能避免接种活疫苗、避免长时间过热的热水澡、避免强烈阳光下高温暴晒、不吸烟、适量运动和适当补充维生素 D 等。

另外，还需注意妊娠和哺乳期用药。对于MS患者，因妊娠期有雌激素保护作用，故不反对患者妊娠，但应向患者明确告知除醋酸格列默外，任何DMT药物不建议在妊娠期应用。对于计划妊娠但复发风险较高患者，可使用醋酸格列默或干扰素至确认妊娠前；对于计划妊娠但复发风险非常高患者，可考虑整个妊娠期间应用醋酸格列默或干扰素。对于病情持续高度活跃的患者，建议延迟妊娠；坚持妊娠或计划外妊娠患者，在充分讨论潜在风险后，可考虑整个孕期使用那他珠单抗；若能在末次输液至分娩4个月定期严格随访的患者，阿伦单抗亦可作为计划妊娠而病情高度活跃患者的替代治疗。哺乳期患者由于没有了雌激素的保护，有可能进入疾病较为活跃阶段，不建议人工哺乳，且产后应尽早开始DMT治疗，以预防复发。

5.并发症治疗 以缓解疲劳、痛性痉挛、慢性疼痛、膀胱直肠功能障碍、性功能障碍和认知障碍等为主要目标，根据情况选择适当药物，并配合行为干预。

发作次数: ≥ 2
病灶数目: ≥ 2

有无历史证据
证明既往发作
提示有不同部
位病灶

MRI 空间多发证据

再次发作
累及不同部位

发作次数: 1
病灶数目: 2

MRI+腰穿

至少一项阳性:

1. MRI 时间多发证据
2. OB 阳性

再次发作

发作次数: 1
病灶数目: 1

MRI+腰穿

MRI 空间多发证据

- 至少一项阳性：
1. MRI 时间多发证据
2. OB 阳性

再次
发作
|
是

► 有无其它疾病

RRMS

至少两项阳性:

1. 头 MRI: ≥ 1 个典型部位 (侧脑室旁、皮层或近皮层、幕下)有 ≥ 1 个 T2 病灶
2. 脊髓 MRI: ≥ 2 个 T2 病灶
3. OB 阳性

→除外其它疾病 → PPMS

病程>1 年

检查:

1. 头 MRI
2. 脊髓 MRI
- 3 腰穿：OB

475

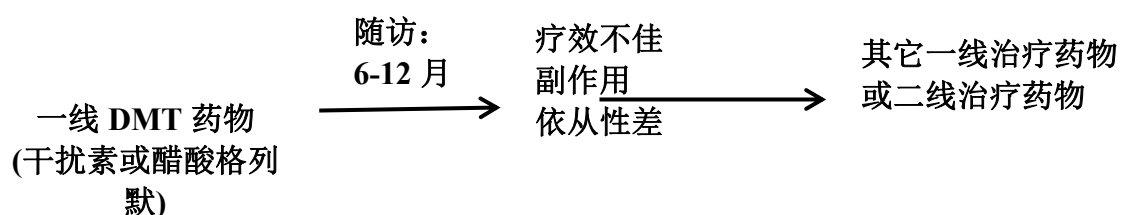


图 76-2 多发性硬化（MS）的治疗流程

参考文献

- [1] Thompson AJ, Banwell BL, Barkhof F, et al. Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria. *Lancet Neurol*, 2018 Feb, 17(2): 162-173.
- [2] Montalban X, Gold R, Thompson AJ, et al.ECTRIMS/EAN Guideline on the pharmacological treatment of people with multiple sclerosis. *Mult Scler*, 2018 , 24(2): 96-120.
- [3] Weinstock-Guttman B. An update on new and emerging therapies for relapsing-remitting multiple sclerosis. *Am J Manag Care*, 2013, 19 (17 Suppl): s343-354.
- [4] 徐雁,黄德晖,张星虎,等. 干扰素 β -1b 治疗 385 例多发性硬化患者回顾性研究. *中华神经科杂志*, 2015, 48(9): 781-785.
- [5] 徐雁,张遥,刘彩燕,等. .等电聚焦电泳联合免疫印迹法检测寡克隆区带诊断神经系统炎性脱髓鞘疾病. *中华神经科杂志*, 2011, 44:456-459.

77.多系统萎缩

概述

多系统萎缩 (**multiple system atrophy, MSA**) 是一种成年发病的、致死性的神经退行性疾病。表现为进行性自主神经功能衰竭、帕金森症、小脑性共济失调和锥体束征的多种组合。脑病理可见少突胶质细胞胞浆内 α -突触核蛋白阳性的嗜酸性包涵体 (GCI)，并伴有橄榄、脑桥、小脑萎缩或黑质纹状体变性。

病因和流行病学

目前无确切已知病因。通常为散发，无确定的环境危险因素，有报道发现患者有外源性毒物接触史，如有机溶剂、塑料单体、食品添加剂、杀虫剂和金属。极少数家系中发现了遗传因素的影响，如 *COQ2* 基因等。患病率 3.4/100 000~4.9/100 000，40 岁以上人群患病率升高至 7.8/100 000。帕金森型多于小脑型 (2~4:1)。通常发病在 60 岁以后，男女受累机会均等。平均存活期为出现运动症状后 8~9 年，罕见有存活 15 年的报道。

临床表现

主要包括帕金森症、小脑性共济失调、锥体束损害以及自主神经系统损害。首发症状常为自主神经损害，最主要的是心血管功能障碍 (如直立性低血压) 和排尿障碍 (如尿失禁)，后者在男性患者还容易合并性功能障碍。很多患者病前有长达数年的快速眼动期 (REM) 睡眠行为障碍 (RBD)。

依据主要运动症状分为两个亚型，即以帕金森症为主要表现的 MSA-P 型和以小脑性共济失调为主要表现的 MSA-C 型。两者在发病年龄、心血管功能自主神经功能障碍、睡眠障碍方面的表现相似。但是前者的排汗功能障碍更为严重，而后者的排尿障碍出现更早。

辅助检查

头 MRI 是常用的检查手段。MSA 患者的典型 MRI 特征包括：①脑桥萎缩，

出现“十字征”；②壳核裂隙征；③小脑萎缩。但是，这些征象既不灵敏，也不够特异。有研究发现，病理证实的 MSA 中，影像表现阴性的占 38%。¹⁸ 氟-脱氧葡萄糖 PET (¹⁸F-FDG PET) 可见壳核、小脑、脑干的低代谢改变。

自主神经检查包括心血管方面（动态血压监测、直立倾斜试验）；呼吸电子喉镜（有助于发现声带麻痹）和睡眠（多导睡眠监测，PSG）；排尿（尿动力、泌尿系超声）；胃肠道（吞咽造影、结肠通过时间、肛门括约肌肌电图）；体温调节（泌汗试验、定量泌汗轴索反应）等，可根据需要进行选择。

诊断

目前诊断尚无特异性手段。主要依靠临床病史、体征，影像学特点有助于提示，但均不够特异。诊断按照确定程度由高到低分为确诊 MSA，很可能 MSA 和可能 MSA。依据主要临床表现进一步分为帕金森型(MSA-P)和小脑型(MSA-C)。见图 77-1。

本病诊断还有一些支持或不支持的临床特征。支持诊断的临床特征包括：①口面肌张力障碍；②不同程度的颈部前屈；③严重躯干前曲可伴 Pisa 综合征（属躯干肌张力障碍的一种类型，躯干向身体一侧强直性弯曲，伴轻度后旋，缺乏其他伴随的肌张力障碍症状）；④手或足挛缩；⑤吸气性叹息；⑥严重的发音困难（主要表现为发音的发展速度低于相应年龄水平，发音延迟或发音错误）；⑦严重的构音障碍（主要表现为咬字不清、说话含糊，声响、音调、速度、节律异常和鼻音过重等言语听觉特性的改变）；⑧新发或加重的打鼾；⑨手足冰冷；⑩强哭强笑；⑪肌阵挛样姿势性或动作性震颤。

不支持诊断的临床特征包括：①典型的“搓丸样”静止性震颤；②临床上显著的周围神经病变表现；③发病年龄大于 75 岁；④共济失调或帕金森综合征家族史；⑤痴呆（符合美国精神障碍诊断统计手册第 4 版诊断标准）；⑥白质损害提示为多发性硬化；⑦非药源性幻觉。

鉴别诊断

MSA-C 需要与晚发型小脑性共济失调 (ILOCA) 的其他类型鉴别。前者发病年龄晚，病情进展快，5 年左右需要借助轮椅，自主神经功能障碍更

为明显，且绝大多数无家族史。据报道，MSA-C 大约占 ILOCA 的 30%。其他的包括遗传性和非遗传性（炎症、感染、CJD、中毒、代谢以及影像学提示有脑结构损害的疾病等），需要借助基因、血和脑脊液生化检查等进行鉴别。

MSA-P 亚型应与原发性帕金森病（PD）或其他帕金森综合征，如进行性核上性眼肌麻痹（PSP）、皮质基底节变性（CBD）相鉴别。MSA-P 亚型对左旋多巴疗效欠佳，早期出现严重的进展性的自主神经障碍。PSP 可出现核上性眼球活动障碍、假性球麻痹和中轴躯干性肌强直等，且一般无自主神经功能障碍；CBD 可出现严重的认知功能障碍，并有异己手（肢）综合征、失用、皮质感觉障碍、不对称性肌强直、刺激敏感的肌阵挛。

自主神经功能障碍是本病诊断的重要参考依据，但是也经常导致误诊。在生前诊断 MSA 后经病理排除的病例中，病理诊断包括路易体痴呆、帕金森病和进行性核上性麻痹，提示自主神经功能障碍的普遍性和非特异性。

治疗

目前没有特异性的治疗手段，主要是对症治疗，如抗帕金森病药物、升压药、控制排尿药物等。

MSA-P 型患者可以使用抗帕金森病药物，最常用的包括复方左旋多巴、金刚烷胺等。通常认为 MSA 对于左旋多巴反应不佳，但是约 40% 的患者有短期疗效。不宜过快增加药物，以免引起直立性低血压；若效果不佳，也不建议彻底停药，因可能造成不可逆性的运动症状的恶化。MSA-C 型患者缺乏有效的对症药物。

神经源性膀胱的治疗依据不同表现而定。对于急迫性尿失禁，可以使用抗胆碱能药物，但要注意监测副作用如认知功能下降；也可以考虑肉毒素治疗。对于尿潴留，首选清洁间歇性自家导尿，必要时可进行膀胱造瘘。辅助治疗药物包括胆碱能药物或 α 受体拮抗剂。

直立性低血压的治疗包括非药物治疗和药物治疗。前者包括避免快速改变体位、过饱、暴露于过热的环境，可增加水盐摄入，使用弹力袜或腹带，头高位睡眠等。严重的直立性低血压则需要用升压药，以降低伤害性摔倒的风险。FDA

批准的药物包括米多君和屈昔多巴，氟氢可的松也可能有效，但为超适应证用途。升压药容易引起卧位高血压，需要注意监测。处理的办法是嘱患者白天减少卧床，睡前吃零食，必要时用短效降压药。

其他的对症治疗包括夜间吸气性喉鸣可用持续正压通气（CPAP），流涎可用肉毒素注射，严重的 RBD 可用小剂量氯硝西泮，便秘可选择渗透性膨胀通便剂。

诊疗流程（图 77-1）

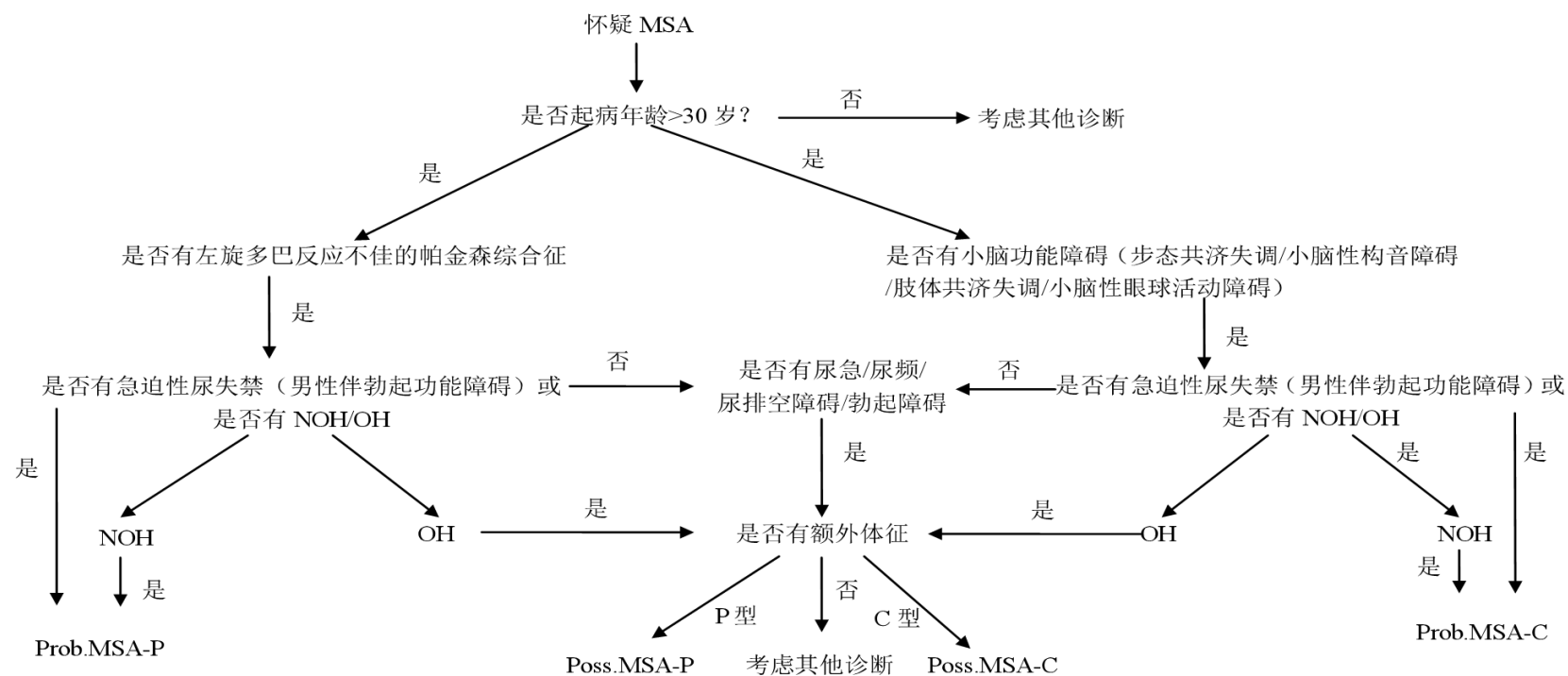


图 77-1 多系统萎缩诊疗流程

缩写: NOH.神经源性直立性低血压 (SBP \geq 30mmHg 或 DBP \geq 15mmHg)

OH.直立性低血压

P 型额外特征: ①巴宾斯基征伴腱反射活跃; ②喘鸣; ③进展迅速的帕金森综合征; ④左旋多巴不敏感; ⑤运动症状出现 3 年内发生姿势不稳; ⑥运动症状出现 5 年内发生吞咽困难; ⑦小脑功能障碍; ⑧MRI 表现 (壳核、脑桥、小脑中脚或小脑萎缩); ⑨ ^{18}F -FDG-PET 表现 (壳核、脑干、小脑低代谢)。

C 型额外特征: ①巴宾斯基征伴腱反射活跃; ②喘鸣; ③帕金森综合征; ④MRI 表现 (壳核、小脑中脚或小脑萎缩); ⑤ ^{18}F -FDG-PET 表现 (壳核、脑干、小脑低代谢); ⑥SPECT / PET 表现 (黑质纹状体突触前多巴胺能纤维脱失)。

参考文献

- [1] Gilman S, Wenning GK, Low PA, et al. Neurology, 2008, 26, 71(9):670-676.
- [2] 唐北沙, 陈生弟, 中华医学会神经病学分会帕金森病及运动障碍学组, 等. 多系统萎缩诊断标准中国专家共识[J]. 中华老年医学杂志, 2017, 36(10): 1055-1060.
- [3] Fanciulli A, Wenning GK. Multiple-System Atrophy. N Engl J Med, 2015, 15, 372(3):249-263.
- [4] Palma JA, Norcliffe-Kaufmann L, Kaufmann H. Diagnosis of multiple system atrophy. Auton Neurosci, 2018, 211:15-25.
- [5] Krismer F, Wenning GK. Multiple system atrophy: insights into a rare and debilitating movement disorder. Rev Neurol, 2017, 13(4):232-243.
- [6] Van Gaalen J, Van de Warrenburg BP. A practical approach to late-onset cerebellar ataxia: putting the disorder with lack of order into order. Pract Neurol, 2012, 12(1):14-24.

78.强直性肌营养不良

概述

强直性肌营养不良（myotonic dystrophy, DM）是以肌强直现象（主动或被动肌肉收缩后无法及时放松）和肌肉进行性无力萎缩为主要特点的进行性肌营养不良类型。除肌肉受累外，强直性肌营养不良累及全身多个器官系统，包括眼、心脏、内分泌系统和中枢神经系统。强直性肌营养不良分为1型和2型，1型（DM1）由 *DMPK* 基因3'端非编码区CTG三核苷酸重复序列异常增多所致，2型（DM2）由 *ZNF9*（*CNBP*）基因1号内含子CCTG四核苷酸重复序列异常增多所致。1型较为常见，2型相对少见且病情较轻，患者间差异较小。

病因和流行病学

强直性肌营养不良1型、2型的异常增多重复序列均位于非编码区。目前认为发病机制为异常RNA毒性理论。当重复序列异常增多后，在基因转录为RNA后，不再进一步翻译为蛋白质，而是形成发卡结构留存在细胞核内。这些异常RNA占据了与剪切密切相关的重要RNA结合蛋白家族Muscleblind-like(MBNL)和CUG-BP and ETR-3-like-factors (CELF)，使其不能行使正常功能，从而引起多种下游蛋白剪切异常、功能受损，最终造成多系统受累表现。

强直性肌营养不良是成年起病的最常见肌营养不良类型。估计患病率约为1/8000。DM1较DM2多见，但也有部分国家流行病学调查显示DM2患者与DM1患者相当，甚至更多。

临床表现

强直性肌营养不良因RNA毒性作用导致多系统受累，主要临床表现如下：

1.肌肉 四肢远端起始并逐渐向近端进展的无力萎缩，影响手部精细动作，造成垂足。面肌亦可受累。同时有明显肌强直现象，累及肢体肌、咽喉肌等。查体可发现大力握拳后手指不能立即展开，用力闭目后不能立即睁开。叩击手部大鱼际肌、舌肌等，可引出肌强直，称为叩击性肌强直或“肌球”现象。肌强直存在“热身”现象，反复活动后，肌强直减轻。下肢肌痛和全身疲乏感也是常见临

床表现。

2.心脏 心脏传导系统常有受累，出现不同程度的房室传导阻滞和室内传导异常。严重时可能造成猝死。确诊患者需定期监测心电图，必要时植入起搏器。

3.中枢神经系统 睡眠增多、阻塞性睡眠呼吸暂停等睡眠障碍多见。可伴有认知及情绪障碍。头MRI可见弥漫性脑白质病变及皮层萎缩。

4.眼 随着年龄增长，几乎所有患者均会出现白内障。常在30~40岁影响视力。

5.内分泌系统 可出现多种内分泌疾病，包括糖尿病、甲状腺功能异常、钙磷代谢异常、性激素异常、睾丸萎缩（造成不育）等。

此外，还可有额秃、胃肠道动力不足、限制性通气障碍等。

DM1型随着CTG重复数增多，病情逐渐加重。一般从轻到重分为轻型、经典成人型、儿童型、先天型。在同一家族中常呈现“遗传早现”，即子代发病更早、症状更重。

DM2临床表现与DM1类似，通常程度较轻，婴幼儿起病或重症患者罕见，无“遗传早现”。颈肌和肢体近端肌肉受累更早、更明显。

辅助检查

1.肌电图 针极肌电图可见肌强直放电，同时合并肌源性损害电生理表现，对诊断具有重要意义。

2.血清肌酶谱检测 肌酸激酶(CK)可正常或轻度升高，可达正常上限的3~4倍。

3.肌肉活检 病程不同时期的肌肉病理改变有很大差异，早期可仅见肌纤维大小不等。典型的肌肉病理改变包括中央核明显增多、大量肌纤维含有肌浆块、I型纤维优势及萎缩。目前根据临床特点、肌肉电生理改变和基因检测基本可以明确诊断，肌肉活检并非必要。

4.心电图或Holter 疑诊患者需行心电检测，明确有无房室传导阻滞或其他类型传导异常。确诊后也需定期随诊心电图，如出现逐渐进展的心律失常，如III度房室传导阻滞，需考虑起搏器植入。

5.眼科检查 通过眼科裂隙灯等检查，明确有无白内障，并予针对性治疗。

6.内分泌检测 对血糖、甲功、钙磷代谢、性激素等方面做全面评估，明确有无内分泌异常，并予相应随诊治疗。

7.其他方面 如有认知、情绪、睡眠等方面问题，应行头 MR、睡眠监测、认知及情绪量表评估等，并予对症处理。

8.基因检测 根据临床特点判断分型，然后分别对致病基因 *DMPK*、*ZNF9* 进行检测。因重复数可能高达数千，对重复序列的检测一般采用特殊的 TP-PCR 方法，重复数特别大时，可采用 Southern blot 法检测。

诊断

强直性肌营养不良的诊断依靠病史（常染色体显性遗传家族史、“遗传早现”现象和肌强直现象）、特征性体征（远端或轴位为主肌肉无力萎缩、肌病面容、肌球现象、额秃等）、肌电图、心电图、眼科、内分泌检查发现多系统损害，最终通过基因检测确诊。

鉴别诊断

强直性肌营养不良主要需要与其他强直性肌病或遗传性肌病相鉴别。

1.先天性肌强直（myotonia congenita） 患者通常儿童早期起病，有明显肌强直现象，常有肌肉肥大，呈运动员体型，强直症状经反复运动热身后减轻。病程更为良性，不伴进行性肌肉无力和肌萎缩。肌电图检查可见肌强直放电，但无肌源性损害。为 *CLCN1* 基因缺陷所致。

2.先天性副肌强直（paramyotonia congenita） 患者亦有肌强直现象，肌电图可见肌强直放电，但一般无肌源性损害。症状以面肌、颈肌和上肢肌肉受累为主，在活动和反复动作后加重（无“热身”现象），遇冷时强直现象亦明显加重。运动员体型一般不明显。患者常有发作性无力，持续数分钟至数小时。为 *SCN4A* 基因缺陷所致。

3.远端型肌病 GNE 包涵体肌病、Miyoshi 肌病等远端型肌病肌肉无力萎缩特点与 DM1 相似，但前两者没有典型肌强直现象，肌电图也没有典型肌强直放电以及缺少强直性肌营养不良多系统受累特点可资鉴别。

4.先天性肌病 先天性 DM1 患者病情严重，出生即表现为“松软儿”和呼

吸困难，需与良性先天性肌病、先天性肌营养不良、普拉德-威利综合征等鉴别。

治疗

强直性肌营养不良是多系统受累疾病，随诊治疗需要多学科协作完成。治疗主要包括以下方面：

1.神经科治疗 如肌强直明显影响生活时，可应用美西律等药物减少肌强直现象。患者肌痛问题也与肌强直有关，应用美西律后还可加用非甾体抗炎药（NSAIDs）对症治疗。对于肌肉无力萎缩，应在康复医师指导下要保持适量康复训练，必要时采用支具辅助运动和矫形支具。对于睡眠障碍、认知与情绪障碍，可考虑对症药物治疗。

2.心脏科治疗 密切监测心脏传导阻滞情况，符合指征后应行心脏起搏器植入。

3.眼科治疗 根据白内障发展情况，予手术治疗。

4.内分泌科治疗 针对糖尿病、甲状腺功能异常、性激素异常和钙磷代谢疾病给予相应药物治疗。

诊疗流程（图 78-1）

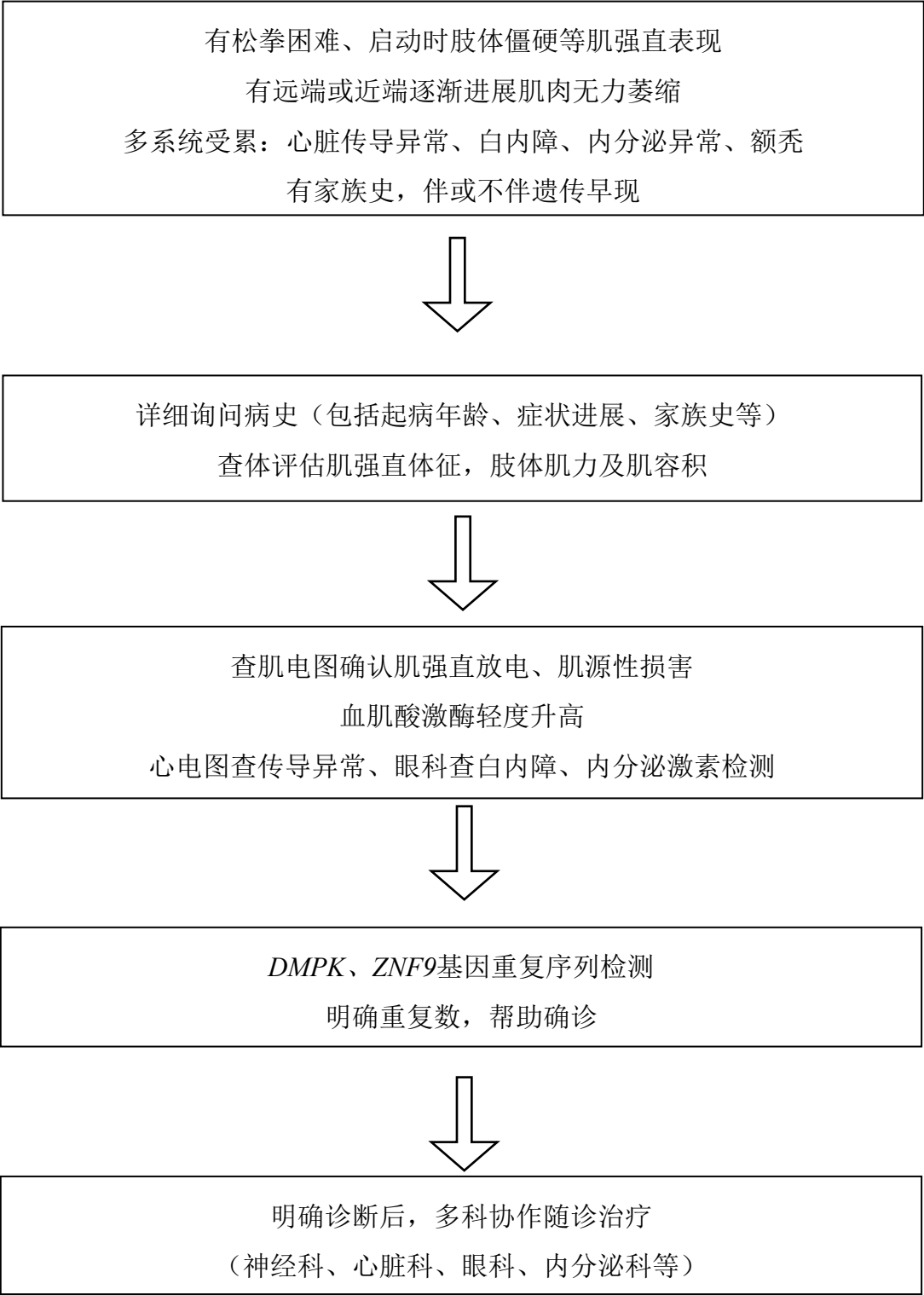


图 78-1 强直性肌营养不良诊疗流程

参考文献

- [1] Fugier C, Klein AF, Hammer C, et al. Misregulated alternative splicing of BIN1 is associated with T tubule alterations and muscle weakness in myotonic dystrophy. *Nat Med*, 2011, 17(6):720-725.
- [2] Suominen T, Bachinski LL, Auvinen S, et al. Population frequency of myotonic dystrophy: higher than expected frequency of myotonic dystrophy type 2 (DM2) mutation in Finland. *Eur J Hum Genet*, 2011, 19(7):776-782.
- [3] Okkersen K, Monckton DG, Le N, et al. Brain imaging in myotonic dystrophy type 1: A systematic review. *Neurology*, 2017, 29, 89(9):960-969.
- [4] Logigian EL, Martens WB, Moxley RT 4th, et al. Mexiletine is an effective antimyotonia treatment in myotonic dystrophy type 1. *Neurology*, 2010, 74(18):1441-1448.
- [5] Turner, C, Hilton-Jones D. The myotonic dystrophies: diagnosis and management. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2010, 81(4): 358-367.

79. N-乙酰谷氨酸合成酶缺乏症

概述

N-乙酰谷氨酸合成酶缺乏症（**N-acetylglutamate synthase deficiency**，NAGSD）是一种尿素循环障碍的遗传代谢病，为常染色体隐性遗传。NAGSD患者由于血氨清除障碍导致高氨血症及相关临床表现及并发症。

病因与流行病学

NAGS 基因位于 17q21.31，编码翻译形成 N-乙酰谷氨酸合成酶，该基因突变导致 N-乙酰谷氨酸合成酶缺乏。尿素循环是在肝细胞中发生的一系列化学反应，是将机体各种代谢途径中产生的氨合成尿素并经尿液排出的主要代谢途径（图 79-1）。在 N-乙酰谷氨酸合成酶的作用下，乙酰辅酶 A 和谷氨酸转变为 N-乙酰谷氨酸和辅酶 A。N-乙酰谷氨酸激活另一种酶-氨甲酰磷酸合成酶，该酶是尿素循环过程中的限速酶（作为尿素循环的第一步，氨和 CO_2 在该酶的催化下生成氨甲酰磷酸）。因此，N-乙酰谷氨酸合成酶缺乏症患者的 N-乙酰谷氨酸不足或者缺乏，导致氨的代谢受阻，血氨升高，引起疾病。

NAGSD 是一种非常罕见的疾病。在世界范围内仅有少数病例报道，总体发病率尚不清楚。

临床表现

与其他尿素循环代谢异常疾病相同，NAGSD 发病的年龄不定，但该病发病年龄往往较早，最常发病的年龄为新生儿时期。大多患儿生后数日内发病，表现为拒奶、呕吐、嗜睡、惊厥、昏迷。部分晚发型患儿以发作性呕吐、嗜睡，伴精神发育异常为特点。高氨血症昏迷的患者可能有脑部伤害与发展迟缓、学习能力受损或智力障碍以及生长发育落后的后遗症。高氨血症患者可能造成颅内压增高、呼吸急促，病情进展会出现呼吸暂停或衰竭，肝肿大。神经系统并发症包括智力障碍、急性高血氨昏迷，甚至死亡。生化改变可见高氨血症、血谷氨酰胺和丙氨酸增高，尿中乳清酸降低或缺如。

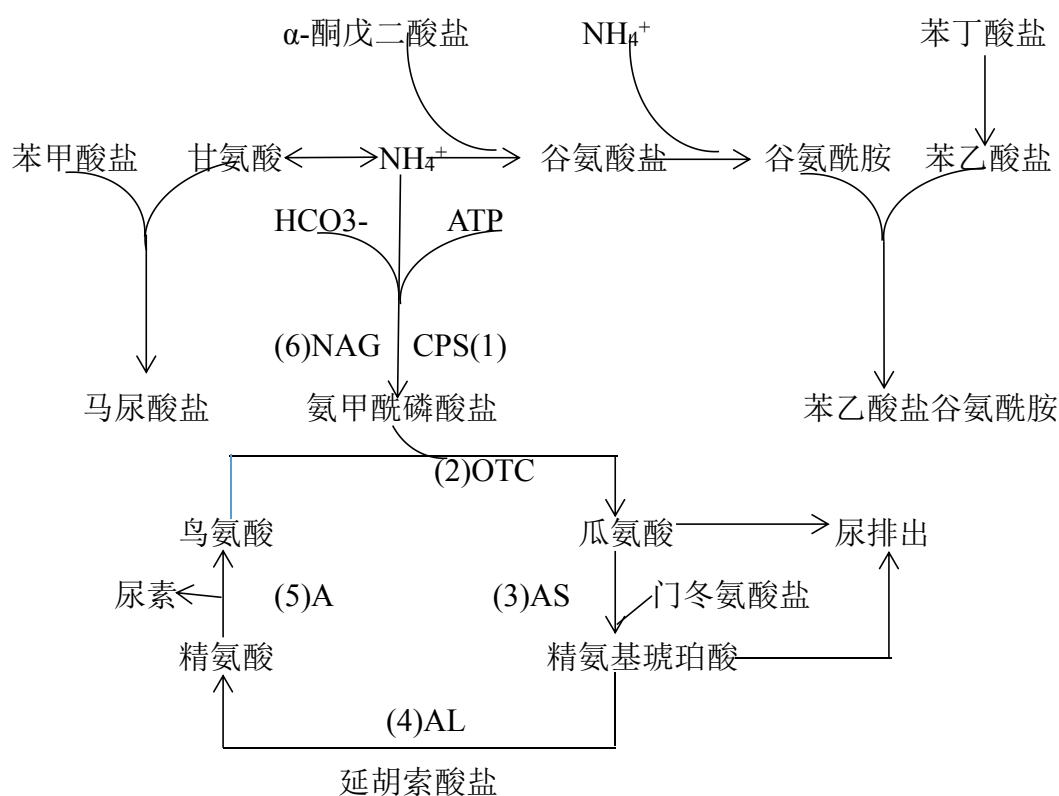


图 79-1 尿素循环

辅助检查

- 1.一般实验室检查 患者血氨明显增高，可伴有肝酶增高，血糖正常，肌酐和尿素氮降低；血气分析可见呼吸性碱中毒。
- 2.血氨基酸和尿有机酸分析 血瓜氨酸减低，尿乳清酸阴性。
- 3.NAGS 基因分析 检出 2 个等位基因致病突变可以确诊。

诊断

N-乙酰谷氨酸合成酶缺乏症的诊断主要依据临床症状、生化检查、血氨基酸、尿有机酸和基因检测等结果进行综合分析确定。血氨测定是早期诊断的关键。

临床上对于有神经系统症状伴血氨水平升高的患者，尤其在血气分析示呼吸性碱中毒时，首先考虑尿素循环障碍疾病，进一步行血氨基酸和尿有机酸分析，检出血瓜氨酸水平减低和尿乳清酸减低时，高度提示 N-乙酰谷氨酸合成酶缺乏症的可能，确诊有赖于 NAGS 基因分析。

鉴别诊断

1.其他尿素循环障碍性疾病 NAGSD 需与其他尿素循环障碍性疾病进行鉴别,如图 79-1 所示,参与尿素循环的 6 种酶依次为 N-乙酰谷氨酸合成酶(NAG)、氨甲酰磷酸合成酶 I (CPS)、鸟氨酸氨甲酰转移酶(OTC)、精氨酸代琥珀酸合成酶(AS)、精氨基琥珀酸裂解酶(AL)、精氨酸酶(A)。任何一种酶完全性缺乏或部分缺陷,均可造成尿素循环障碍,血氨增高。其中以鸟氨酸氨甲酰转移酶与氨甲酰磷酸合成酶 I 的缺乏最常见,临床症状也最重。根据酶缺陷的种类及程度不同,临床表现也有很大不同,但都缺乏特异性。在任何年龄的患者,出现反复呕吐、烦躁、嗜睡、神经行为发育落后和抽搐等,伴血氨明显升高时,均需要考虑该类疾病可能性,需要进一步完善血氨基酸分析。如果精氨酸升高明显,考虑精氨酸酶缺乏症。如果瓜氨酸显著增高,无精氨酸琥珀酸,考虑精氨酸琥珀酸合成酶缺乏症。如果瓜氨酸中度增高,有精氨酸琥珀酸,考虑精氨基琥珀酸裂解酶缺乏症。如果瓜氨酸减少,需要进一步测定尿乳清酸,明显升高提示鸟氨酸氨甲酰转移酶缺乏症,降低应考虑氨甲酰磷酸合成酶缺乏症或 N-乙酰谷氨酸合成酶缺乏症,此两种疾病临床表现完全一样,需要通过基因检测而鉴别。

2.有机酸血症 对于高氨血症伴有代谢性酸中毒的患儿,需要考虑有机酸血症。常见的包括甲基丙二酸血症及丙酸血症。鉴别主要是通过尿有机酸分析、血氨基酸和酯酰肉碱谱分析,如尿中检出大量的甲基丙二酸或3-羟基丙酸和甲基枸橼酸,高度提示甲基丙二酸血症或丙酸血症。确诊有赖于基因突变分析。

治疗

1.治疗原则 通过降低蛋白质的摄入,利用氮排出的替代路径纠正高氨血症,降低血氨,同时还要保证正处于生长发育阶段的患儿的营养需求。急性期应立即限制或禁止蛋白质摄入,加强非蛋白类的热量来源。长期治疗应予足够热量、低蛋白饮食。新生儿期发病的、饮食及药物治疗效果不佳者可考虑肝移植。

2.急性期治疗

(1) 对症处理: 惊厥者镇静、止惊; 脑水肿者甘露醇降颅压; 维持水、电解质平衡; 积极抗感染; 必要时呼吸支持治疗。

(2) 限制蛋白质摄入: 以葡萄糖及脂肪为主补充足够热量。静脉葡萄糖用

量婴儿期 $8\sim 10\text{mg}/(\text{kg}\cdot\text{min})$ ，儿童可给 10%葡萄糖 $400\sim 600\text{ml}/\text{m}^2$ ，脂肪提供热量 $>80\text{kcal}/(\text{kg}\cdot\text{d})$ 。

(3) 降血氨治疗：应用苯甲酸盐、精氨酸、瓜氨酸等，以促进尿素循环，降低血氨水平。根据酶的缺陷不同，应用药物的剂量也不同，当血氨水平持续升高，神经系统损害持续存在时，考虑血液透析或腹膜透析。对于 N-乙酰谷氨酸合成酶缺乏症患儿。文献报道口服氨甲酰谷氨酸 (N-carbamyl glutamate, NCG) 可有效降低血氨，控制病情，但目前国内尚无该产品。

3. 长期治疗 长期的低蛋白饮食，摄入量应根据患儿的年龄和病情综合确定，并根据血氨的浓度来调整。小于 6 个月的婴儿 $1.5\text{g}/(\text{kg}\cdot\text{d})$ ，学龄前期可 $1.2\sim 1.5\text{g}/(\text{kg}\cdot\text{d})$ ，学龄期 $1\text{g}/(\text{kg}\cdot\text{d})$ ，但是仍有个体差异，需根据生长发育情况及血氨水平调整。

4. 其他治疗 部分患儿可考虑肝脏移植治疗。此病的基因治疗尚在研究中。

5. 遗传咨询 N-乙酰谷氨酸合成酶缺乏症是常染色体隐性遗传病，患者父母再次生育再发风险为 25%。应对所有患者及其家庭成员提供必要的遗传咨询，对高风险胎儿进行产前诊断。

诊疗流程（图 79-2）

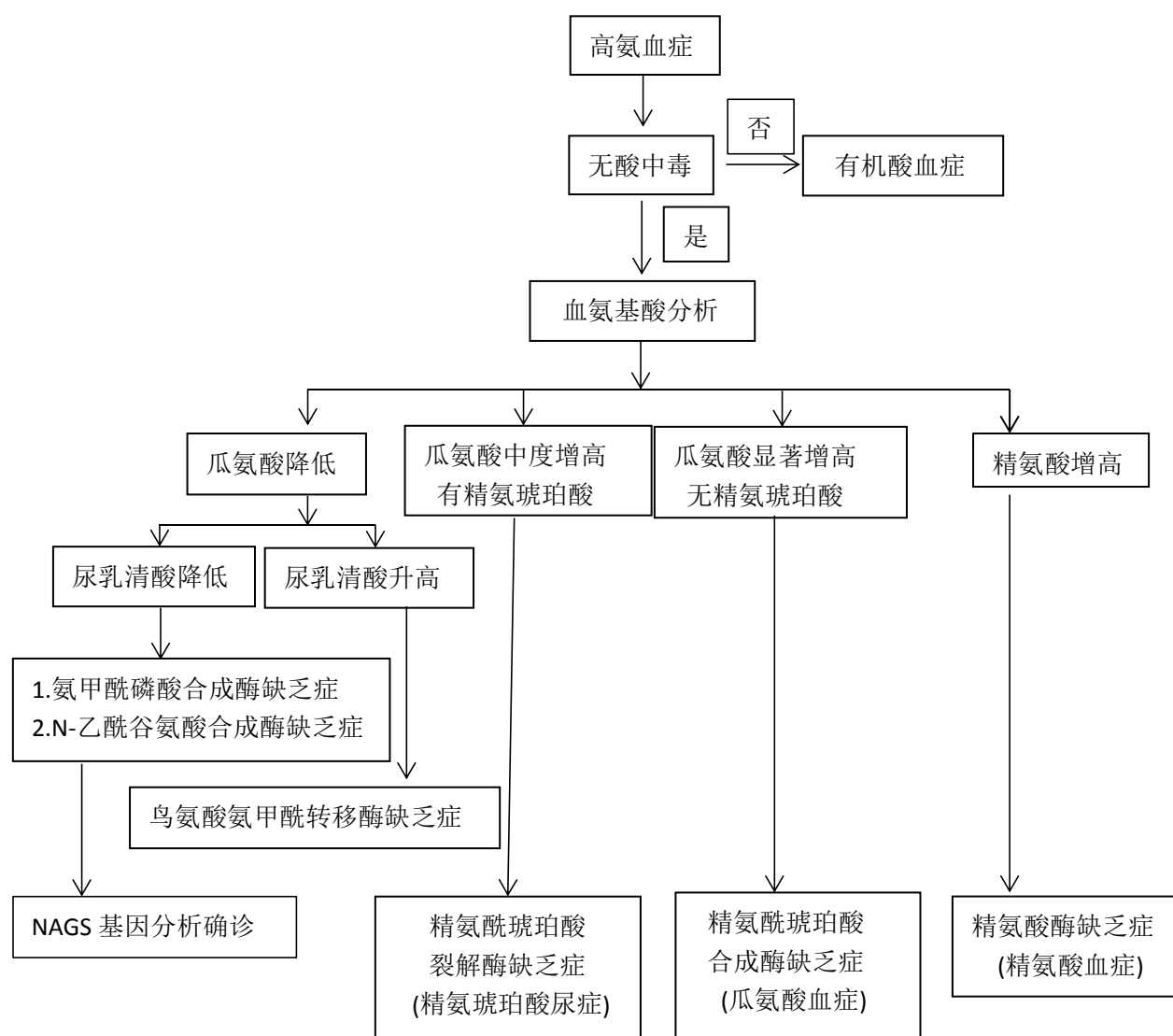


图 79-2 N-乙酰谷氨酸合成酶缺乏症诊疗流程

参考文献

- [1] 顾学范.临床遗传代谢病.北京:人民卫生出版社,2015:74-75.
- [2] <https://rarediseases.info.nih.gov/diseases/7158/n-acetylglutamate-synthase-deficiency>
- [3] Nicholas Ah Mew, Ljubica Caldovic. N-acetylglutamate synthase deficiency: an insight into the genetics, epidemiology, pathophysiology, and treatment. The Application of Clinical Genetics, 2011, 4:127-135.

[4] 郝虎, 肖昕. 尿素循环障碍及高氨血症的诊断与处理. 中国小儿急救医学, 2014, 21(6):354-357.

[5] <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/genetests>

80.新生儿糖尿病

概述

新生儿糖尿病（neonatal diabetes mellitus, NDM）是指出生后 6 个月内出现的一种罕见的单基因糖尿病，也有部分 NDM 在出生 6 个月后发病的病例报道。常以糖尿病酮症酸中毒或血糖明显升高起病。该病可进一步细分为永久性新生儿糖尿病（permanent neonatal diabetes mellitus, PNDM）和暂时性新生儿糖尿病（transient neonatal diabetes mellitus, TNDM）。

病因和流行病学

NDM 呈常染色体显性、隐性或非孟德尔遗传。其病因为胰岛 β 细胞发育、功能或胰岛素信号通路中起关键作用的单个基因突变造成胰岛 β 细胞缺失或功能丧失而致病。目前已发现 23 种不同的 NDM 临床亚型，包括染色体 6q24 区印迹异常及 22 个基因突变：*KCNJ11*、*ABCC8*、*INS*、*GCK*、*ZFP57*、*SLC19A2*、*GATA6*、*GATA4*、*SLC2A2*、*HNF1 β* 、*PDX1*、*PTF1A*、*EIF2AK3*、*MNX1*、*NEUROD1*、*NKX2-2*、*IER3IP1*、*FOXP3*、*GLIS3*、*NEUROG3*、*RFX6*、*STAT3*，每种亚型均有其特征性临床表现和遗传方式。其具体突变基因、发病机制、临床表现及推荐治疗方法见表 80-1。其中，6q24 区印迹异常是造成 TNDM 最常见的致病原因。6q24 区包含两种基因：*PLAGL1* 和 *HYMAIM*，其通过以下 3 种方式过表达而致病：①父源单亲二体型；②父源 6 号染色体不平衡重复；③母源 6q24 区低甲基化。该印迹基因是垂体腺苷酸环化酶激活多肽（胰岛素分泌的重要调控因子）1 型受体的转录调节因子，有研究显示其突变是 TNDM 的主要原因。编码 ATP 敏感性钾离子通道（ K_{ATP} ）Kir6.2 亚单位的 *KCNJ11* 基因和磺脲类受体 1 亚单位（SUR1）的 *ABCC8* 基因及 *INS* 基因是导致 PNDM 最常见的致病原因。*KCNJ11* 基因和 *ABCC8* 基因激活突变时， K_{ATP} 通道对细胞内 ATP/ADP 比例变化不敏感，在葡萄糖刺激下通道无法正常关闭，细胞膜持续处于超极化状态，细胞外 Ca^{2+} 无法内流，造成胰岛素无法正常释放导致高血糖；*INS* 基因突变可导致胰岛素原分子的错误折叠并聚集于内质网，引起内质网应激和 β 细胞凋亡导致高血糖。

NDM 的发生率为 1/500 000~1/400 000，但也有研究报道意大利、德国等发病率稍高，我国尚无相关数据报道。

临床表现

TNDM 常表现为严重的宫内发育迟缓，出生后很早（常在出生后 1 周）即出现严重的、非酮症性高血糖，12 周后可恢复，50%~60% 在青春期前后复发，复发后临床表现类似于 2 型糖尿病（type 2 diabetes mellitus, T2DM）。

PNDM 多为出生时小于胎龄儿，常以糖尿病为唯一临床表现，也有少部分患者同时具有胰腺外的临床特征，如 *NEUROD1* 基因突变致 PNDM 常伴有中枢神经系统异常；*HNF1 β* 基因突变致 PNDM 常伴有肾脏病变或生殖系统异常等。PNDM 无缓解期。

辅助检查

1. 实验室检查：血糖、胰岛素、C 肽水平；尿常规（尿酮体、尿糖），血渗透压，血电解质；NDM 患者常以糖尿病酮症酸中毒起病，有血糖水平明显升高，尿酮体、尿糖阳性；1 型糖尿病抗体，NDM 患者 1 型糖尿病抗体阴性。

2. 遗传学检测：NDM 已知致病基因的 Panel 检测；全外显子测序。

诊断

新生儿糖尿病的诊断依靠临床表现、实验室检查和基因检测。出生后 6 个月内出现高血糖相关临床表现，结合实验室检查提示血糖升高的患者需进行基因检测。基因检测可明确大约 80% 的 NDM 患者。具体分型和确诊需依靠基因检测确定。高通量测序可同时完成多个基因检测，极大提高了临床表型类似的 NDM 的诊断效率。

鉴别诊断

NDM 需与 1 型糖尿病、早发 2 型糖尿病及其他单基因糖尿病相鉴别，如青少年发病的成人型糖尿病（maturity onset diabetes of the young, MODY）等，1 型糖尿病抗体检查及基因检测对于病因的鉴别具有重要意义。

主要的考虑因素如下：

- 1.年龄：多数 PNDM 为出生后 6 个月内发病，TNDM 为出生后 1 周内发病；1 型糖尿病及 MODY 发病年龄相对较晚。
- 2.家族史：MODY 患者多有三代或三代以上家族遗传史，可与 NDM 相鉴别。
- 3.实验室检查：1 型糖尿病抗体检测，NDM 患者抗体为阴性；基因检测可用于区分 NDM 的具体亚型，并与 MODY 进行鉴别。

治疗

不同 NDM 亚型治疗原则不同，需具体亚型具体分析。TNDM 患儿发病后可使用胰岛素治疗，且用量可迅速减少，经过平均 12 周后即可不再需要治疗；但该病多于青春期前后复发（复发率为 50%~60%），复发后临床表现类似于早发 T2DM，表现为第一时相胰岛素分泌缺失，对磺脲类药物有反应，不一定需要胰岛素治疗。约 90% 的 K_{ATP} 通道基因（*KCNJ11* 和 *ABCC8*）突变致 PNDM 患者可使用磺脲类药物。磺脲类药物可改善该类患者的血糖控制，且不增加低血糖风险。与成年 T2DM 患者相比，这类 PNDM 患儿常需较高剂量的磺脲类药物，以目前临床应用最多的格列本脲为例，平均用量为 $0.5\text{mg}/(\text{kg} \cdot \text{d})$ ，最大剂量可达 $2.3\text{mg}/(\text{kg} \cdot \text{d})$ 。其余类型 PNDM，胰岛素仍是唯一选择，与 1 型糖尿病不同的是，这类 PNDM 患者胰岛素起始剂量偏大，为 $0.5 \sim 1.2\text{U}/(\text{kg} \cdot \text{d})$ 。

诊疗流程（图 80-1）

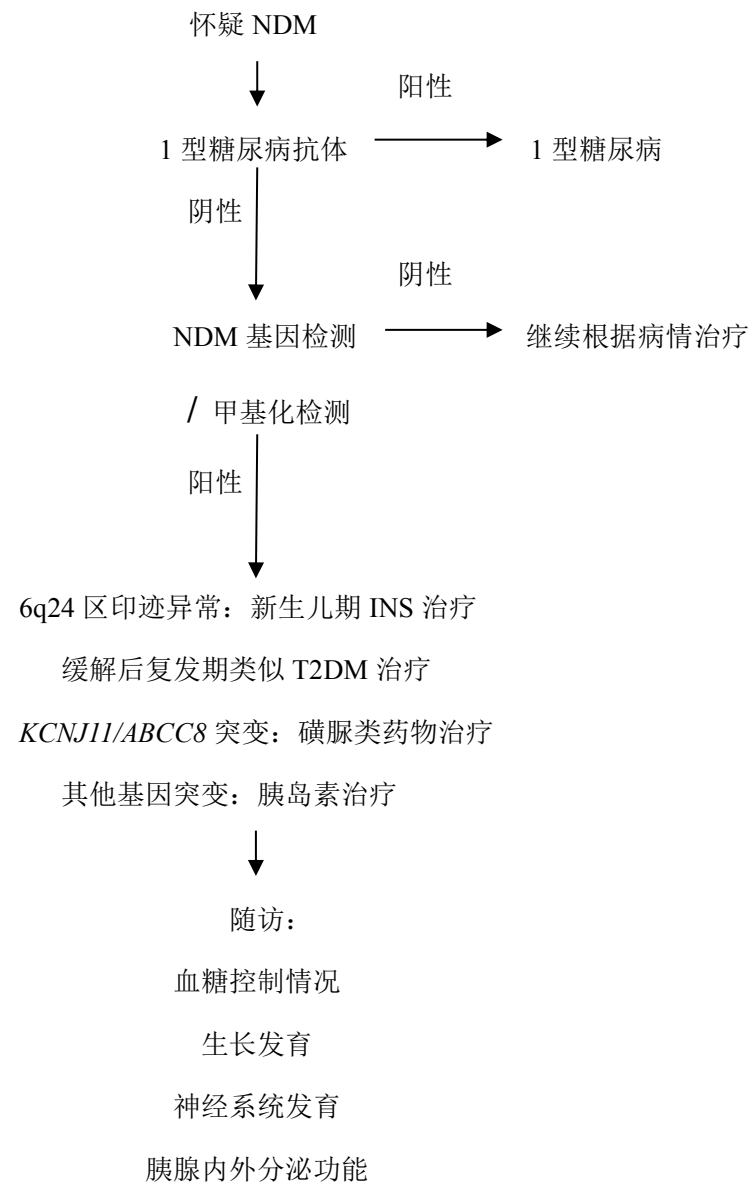


图 80-1 新生儿糖尿病（NDM）诊疗流程

表80-1 NDM亚型

疾病	基因	机制	临床特点	治疗
PNDM/TNDM	<i>KCNJ11</i>	编码 ATP 敏感的钾通道，胰岛素分泌异常	低出生体重，DEND 综合征（发育迟缓、癫痫和新生儿糖尿病），其他神经系统异常	胰岛素、磺脲类
PNDM/TNDM	<i>ABCC8</i>	编码 ATP 敏感的钾通道，胰岛素分泌异常	低出生体重	胰岛素、磺脲类
TNDM	<i>6q24</i>	6q24 印迹区域父源基因过表达(父源单亲二体、父源印迹区域重复、母源印迹区域低甲基化)	低出生体重，宫内生长受限，发病更早（出生后立即），复发患者磺脲类药物可能有效	胰岛素
PNDM/TNDM	<i>INS</i>	β 细胞破坏	低出生体重	胰岛素
PNDM	<i>GATA6</i>	胰腺发育异常	胰腺发育不全，胰腺内外分泌功能障碍、心脏缺陷	胰岛素
PNDM	<i>EIF2AK3</i>	β 细胞破坏	Wolcott-Rallison综合征（新生儿期T1DM、多发性骨骺发育不良、生长发育迟缓、肝肾功能损害），胰腺外分泌功能障碍	胰岛素
PNDM	<i>GCK</i>	β 细胞功能异常	低出生体重	胰岛素
PNDM	<i>PTF1A</i>	胰腺发育异常	神经系统异常，胰腺内外分泌功能障碍，肾脏受累	胰岛素
PNDM	<i>FOXP3</i>	β 细胞破坏	IPEX 综合征（自身免疫性甲状腺疾病、肠病，剥脱性皮炎）	胰岛素
TNDM	<i>ZFP57</i>	胰腺发育异常	表型多变；低出生体重，巨舌，发育迟缓	胰岛素
PNDM	<i>GLIS3</i>	胰腺发育异常	甲状腺功能减退，肾囊肿，青光眼，肝纤维化	胰岛素
PNDM	<i>PDX1</i>	胰腺发育异常	胰腺发育不全，胰腺内外分泌功能障碍	胰岛素

PNDM/TNDM	<i>SLC2A2</i>	β 细胞功能异常	Fanconi-Bickel 综合征（肝肿大、肾小管酸中毒等）	胰岛素
PNDM	<i>SLC19A2</i>	β 细胞功能异常	神经系统异常（卒中、癫痫等），视力障碍，心脏缺陷	胰岛素、维生素 B1
PNDM	<i>GATA4</i>	胰腺发育异常	胰腺发育不全，胰腺内外分泌功能障碍、心脏缺陷	胰岛素
PNDM	<i>NEURO</i>	胰腺发育异常	神经系统异常，学习困难，感音神经性耳聋	胰岛素
	<i>DI</i>			
PNDM	<i>NEURO</i>	胰腺发育异常	腹泻	胰岛素
	<i>G3</i>			
PNDM	<i>NKX2-2</i>	胰腺发育异常	神经系统异常，低出生体重	胰岛素
PNDM	<i>RFX6</i>	胰腺发育异常	低出生体重，肠道闭锁，胆囊发育不全，腹泻	胰岛素
PNDM	<i>IER3IP1</i>	β 细胞破坏	小头畸型，小儿癫痫脑病	胰岛素
PNDM	<i>MNX1</i>	胰腺发育异常	神经系统异常	胰岛素
TNDM	<i>HNF1B</i>	胰腺发育异常	胰腺萎缩，肾脏及生殖器发育异常	胰岛素
PNDM	<i>STAT3</i>	β 细胞破坏	自身免疫性疾病（甲状腺疾病、肠病等）	胰岛素

参考文献

- [1] Letourneau LR, Carmody D, Wroblewski K, et al. Diabetes presentation in infancy: high risk of diabetic ketoacidosis. *Diabetes Care*, 2017, 40(10):e147-e148.
- [2] Lemelman MB, Letourneau L, Greeley SAW. Neonatal diabetes mellitus: an update on diagnosis and management. *Clin Perinatol*, 2018, 45(1):41-59.
- [3] De Franco E, Flanagan SE, Houghton JA, et al. The effect of early, comprehensive genomic testing on clinical care in neonatal diabetes: an international cohort study. *Lancet*, 2015, 386(9997):957-963.
- [4] Beltrand J, Elie C, Busiah K, et al. Sulfonylurea therapy benefits neurological and psychomotor functions in patients with neonatal diabetes owing to potassium channel mutations. *Diabetes Care*, 2015, 38(11):2033-2041.
- [5] Yorifuji T, Higuchi S, Hosokawa Y, et al. Chromosome 6q24-related diabetes mellitus. *Clin Pediatr Endocrinol*, 2018, 27(2):59-65.

81.视神经脊髓炎

概述

视神经脊髓炎（Optical neuromyelitis, NMO）是一种免疫介导的以视神经和脊髓受累为主的中枢神经系统炎性脱髓鞘疾病，由 Devic（1894）首次描述，故亦称为 Devic 病。近年来，越来越多研究显示 NMO 临床也可能出现较局限的或较广泛的中枢神经系统受累，因此，2015 年国际 NMO 诊断小组对 NMO 的命名和诊断标准进行了修订，确定应用视神经脊髓炎谱系疾病（neuromyelitis optic spectrum disorder, NMOSD）这一术语代替过去的 NMO。

病因和流行病学

病因及发病机制尚不清楚。目前认为与特异性水通道蛋白 4（aquaporin-4, AQP4）抗体（AQP4-IgG）相关。该抗体的靶抗原为 AQP4，位于星形胶质细胞足突，抗原抗体结合后，在补体参与下激活补体依赖和抗体依赖的细胞毒途径，进而造成星形胶质细胞坏死、炎症介质释放和炎症反应浸润，最终导致少突胶质细胞损伤和髓鞘脱失。在中枢神经系统，AQP4 的高分布区主要位于室管膜周围，包括延髓最后区、丘脑、下丘脑、第三和第四脑室周围、胼胝体、视神经等，以上均为脱髓鞘病灶的好发部位。

目前尚缺乏准确的流行病学数据。小样本流行病学资料显示，NMOSD 的患病率全球各地区接近，为 1/100 000~5/100 000，非白种人群（亚洲、拉丁美洲、非洲、西班牙裔和美国原住民）更为易感。

临床表现

好发年龄 5~50 岁，中位发病年龄 39 岁。女性患病率明显高于男性，女：男比例为（9~11）:1。多急性/亚急性起病，临床表现包括 6 组核心症候群：①视神经炎；②急性脊髓炎；③极后区综合征；④急性脑干综合征；⑤症状性睡眠发作或急性间脑临床综合征伴 NMOSD 典型的间脑 MRI 病灶；⑥症状性大脑综合征伴 NMOSD 典型的脑部病变。NMOSD 为高复发、高致残性疾病，90% 以上的患者为复发性病程，多数患者遗留较为严重的神经功能残疾。

辅助检查

1.实验室检查 血清 AQP4-IgG 是一种特异性生物学标记物,具有诊断价值。推荐以细胞为基础的方法进行检测,血清标本优于脑脊液。我国患者血清 AQP4-IgG 诊断 NMOSD 的敏感性和特异性分别为 84.4%和 97.3%。由于部分患者免疫抑制治疗后血清 AQP4-IgG 可由阳性转为阴性,建议在疾病发作期和免疫抑制治疗开始前进行检测,以避免假阴性结果出现。对于血清 AQP4-IgG 阴性但临床高度提示 NMOSD 的患者应进行再次检测。脑脊液指标无特殊提示,细胞数正常或轻度增高,脑脊液蛋白正常或轻中度增高,寡克隆区带可阳性,但阳性率明显低于多发性硬化。

2.MRI 脊髓 MRI 的特征性表现为脊髓长节段病灶,连续长度一般 ≥ 3 个椎体节段,轴位像上病灶多位于脊髓中央,累及大部分灰质和部分白质。病灶主要位于颈髓和胸髓,急性期病灶处脊髓肿胀,严重者可见空洞样改变,增强扫描后病灶可强化。颈髓病灶可向上延伸至延髓下部,恢复期病变处脊髓可萎缩。视神经 MRI 提示受累视神经肿胀增粗,T2 加权像呈“轨道样”高信号。增强扫描可见受累视神经有小条状强化表现。与脊髓病变的长节段性相似,视神经病变也多为长节段。超过半数患者最初脑 MRI 检查正常,随病程进展,复查 MRI 可发现脑内脱髓鞘病灶,多位于皮质下区、下丘脑、丘脑、三脑室、四脑室周围、大脑脚等部位,这些病灶不符合 MS 的影像诊断标准。

3.视觉诱发电位 P100 潜伏期显著延长,有的波幅降低或引不出波形。

4.OCT 检查 多出现较为明显的视网膜神经纤维层变薄。

诊断

诊断需以客观病史、核心临床症候和影像特征为依据,在充分结合实验室检查(血清 AQP4-IgG)并排除其他疾病后方可确诊。推荐使用 2015 年国际 NMO 小组制定的 NMOSD 诊断标准(表 81-1),但以往 2006 年 Wingerchuk 等制定的 NMO 诊断标准同样适用(表 81-2)。

表 81-1 2015 年视神经脊髓炎谱系疾病诊断标准

AQP4-IgG 阳性的视神经脊髓炎谱系疾病的诊断标准

- 1.至少有 1 个核心临床特征
- 2.应用最佳检测方法 AQP4-IgG 呈阳性（强烈推荐细胞学方法检测）
- 3.排除其他可能的诊断

AQP4-IgG 阴性的视神经脊髓炎谱系疾病或未能检测 AQP4-IgG 的视神经脊髓炎谱系疾病的诊断标准

1.至少有 2 个核心临床特征，出现于 1 或多次临床发作，并符合以下所有的必要条件：

（1）至少 1 个核心临床特征必须是视神经炎、长节段横贯性脊髓炎（LETM）或极后区综合征；

（2）空间播散性（2 个或以上不同的核心临床特征）；

（3）满足附加的 MRI 诊断的必要条件*。

2.应用最佳方法检测 AQP4-IgG 为阴性或未能检测

3.排除其他可能的诊断

*AQP4-IgG 阴性的视神经脊髓炎谱系疾病或未能检测 AQP4-IgG 的视神经脊髓炎谱系疾病附加的 MRI 必要条件：

（1）急性视神经炎：要求脑 MRI 显示①正常或仅有非特异性白质改变，或者②视神经 MRI 显示 T₂ 高信号病灶或 T₁ 加权钆增强病灶延伸超过 1/2 视神经长度或病变涉及视交叉；

（2）急性脊髓炎：要求相关的髓内 MRI 病灶延伸≥3 个连续的节段（LETM），或既往有急性脊髓炎病史患者局灶性脊髓萎缩≥3 连续节段；

（3）最后区综合征：要求伴发延髓背侧和最后区病灶；

（4）急性脑干综合征：要求伴发室管膜周围的脑干病变。

表 81-2 2006 年 Wingerchuk 修订的 NMO 诊断标准

必要条件

- (1) 视神经炎；
- (2) 急性脊髓炎。

支持条件

- (1) 脊髓 MRI 异常病灶 ≥ 3 个椎体节段；
- (2) 头颅 MRI 不符合 MS 诊断标准；
- (3) 血清 AQP4-IgG 阳性。

诊断

具备全部必要条件和支持条件中的任意 2 条，即可诊断 NMO

鉴别诊断

需要鉴别的疾病有：①其他中枢神经系统脱髓鞘病，多发性硬化（表 81-3）、急性播散性脑脊髓炎、假瘤型脱髓鞘病等；②血管性疾病，缺血性视神经病、脊髓血管畸形、亚急性坏死性脊髓病等；③感染性疾病，结核、艾滋病、梅毒、布氏杆菌感染、热带痉挛性截瘫等；④代谢中毒性疾病，中毒性视神经病、亚急性联合变性、肝性脊髓病、Wernicke 脑病、缺血缺氧性脑病等；⑤遗传性疾病，Leber 视神经病、遗传性痉挛性截瘫、肾上腺脑白质营养不良等；⑥肿瘤及副肿瘤相关疾病，脊髓胶质瘤、室管膜瘤、脊髓副肿瘤综合征等；⑦其他，颅底畸形、脊髓压迫症等。风湿免疫性疾病如干燥综合征、系统性红斑狼疮、白塞病、结节病、系统性血管炎等可与 NMOSD 伴发，亦需仔细鉴别。

表 81-3 视神经脊髓炎与多发性硬化的临床及辅助检查的鉴别

临床特点	视神经脊髓炎	多发性硬化
种族	亚洲人多发	西方人多发
前驱感染或预防接种史	多无	可诱发
发病年龄	5~50 岁多见，中位数 39 岁	儿童和 50 岁以上少见，中位数 29 岁
性别（女:男）	（9~11）:1	2:1
发病严重程度	中、重度多见	轻、中度多见
发病遗留障碍	可致盲或严重视力障碍	致盲率较低
临床病程	>85% 为复发型，少数为单相型，无继发进展过程	85% 为复发-缓解型，最后大多发展成继发-进展型；10% 为原发-进展型；5% 为进展-复发型
血清 NMO-IgG	大多阳性	大多阴性
脑脊液细胞	多数患者白细胞 $>5 \times 10^6/L$ ，少数患者白细胞 $>50 \times 10^6/L$ ，中性粒细胞较常见，甚至可见嗜酸细胞	多数正常，白细胞 $<50 \times 10^6/L$ ，以淋巴细胞为主
脑脊液寡克隆区带阳性	较少见（ $<20\%$ ）	常见（ $>70\% \sim 95\%$ ）
IgG 指数	多正常	多增高
脊髓 MRI	长脊髓病灶 >3 个椎体节段，轴位像多位于脊髓中央，可强化	脊髓病灶 <2 个椎体节段，多位于白质，可强化
脑 MRI	早期可无明显病灶，或皮质下、下丘脑、丘脑、延髓最后区、导水管周围斑片状、片状高信号病灶，无明显强化	近皮质下白质、小脑及脑干、侧脑室旁白质圆形、类圆形、条片状高信号病灶，可强化

治疗

1. 特异性治疗 包括急性期治疗和缓解期治疗。

(1) 急性期治疗：以减轻急性期症状、缩短病程、改善残疾程度和防治并发症为主要目标。主要治疗方法有糖皮质激素、血浆置换以及静脉滴注免疫球蛋白，对合并其他自身免疫疾病的患者，可选择激素联合其他免疫抑制剂如环磷酰胺治疗。

1) 糖皮质类固醇激素：首选大剂量甲泼尼龙冲击并序贯口服激素治疗。推荐方法 1g / d 开始，静脉滴注 3~4 小时，共 3~5 天，后改为口服泼尼松 60~80mg（通常根据体重按照 1mg/kg 计算），每日 1 次，酌情逐渐减量，激素减量过程要慢，每周减 5mg，小剂量激素 7.5~15mg/d 长时间维持。

2) 静脉滴注免疫球蛋白（IVIG）：无血浆置换条件的患者，可使用静脉滴注免疫球蛋白（IVIG）治疗，用量为 0.4g / (kg · d)，静脉滴注，一般连续用 5 天为一个疗程。

3) 血浆置换：对大剂量甲泼尼龙冲击疗法反应较差的患者，应用血浆置换疗法可能有一定效果。一般建议置换 3~5 次，每次用血浆 2~3L，多数置换 1~2 次后奏效。既往对激素治疗不敏感、有激素治疗禁忌或伴有严重脊髓侵袭的患者，血浆置换可作为首选治疗。

4) 激素联合其他免疫抑制剂：在激素冲击治疗收效不佳时，尤其是合并其他自身免疫疾病的患者，可选择激素联合其他免疫抑制剂治疗。

(2) 缓解期治疗：以减少复发、延缓残疾进展为主要目标。一线治疗包括硫唑嘌呤、吗替麦考酚酯、甲氨蝶呤和利妥昔单抗等。二线治疗包括环磷酰胺、米托蒽醌和他克莫司等。此外，定期静脉滴注免疫球蛋白也可能有预防复发的作用。

具体用法见表 81-4。

表 81-4 视神经脊髓炎缓解期治疗

药物	目标剂量	给药途径	注意事项
一线药物			
硫唑嘌呤	2.5mg/ (kg · d)	口服	4~6 个月起效，初期合用激素
吗替麦考酚酯	750~1500mg, bid	口服	4~6 个月起效，初期合用激素
CD20 单抗	1000mg, 2 周 1 次，共 2 次。以后每 6 个月重复 1 次或 B 细胞出现后重复 1 次	静脉	激素：30mg/d，开始治疗前，直至 2 次给药后 2~4 周。若 B 细胞>1%，重复给药
二线药物			
甲氨蝶呤	15~25mg, 每周一次	口服	补充叶酸，避免非甾体抗炎药。
米托蒽醌	12mg/m ² , 每 3 月一次 总量 140mg/m ²	静脉	由于心脏毒性和急性白血病，建议至少两种治疗失败后再考虑使用

2.综合治疗 对伴有肢体、语言、吞咽等功能障碍的患者，应早期在专业医生的指导下进行相应的功能康复锻炼。在对疾病的认识上，应对患者及家属宣教“与疾病共存”理念，重视患者及家庭成员的心理健康。此外，医务工作者还应在遗传、婚姻、妊娠和饮食等生活的各个方面提供合理建议，包括尽可能避免接种活疫苗、避免长时间过热的热水澡、避免强烈阳光下高温暴晒、不吸烟、适量运动和适当补充维生素D等。

3.并发症治疗 以缓解痛性痉挛、呃逆、慢性疼痛、膀胱直肠功能障碍、性功能障碍等为主要目标，根据情况选择适当药物，并配合行为干预。

诊疗流程（图81-1、图82-2）

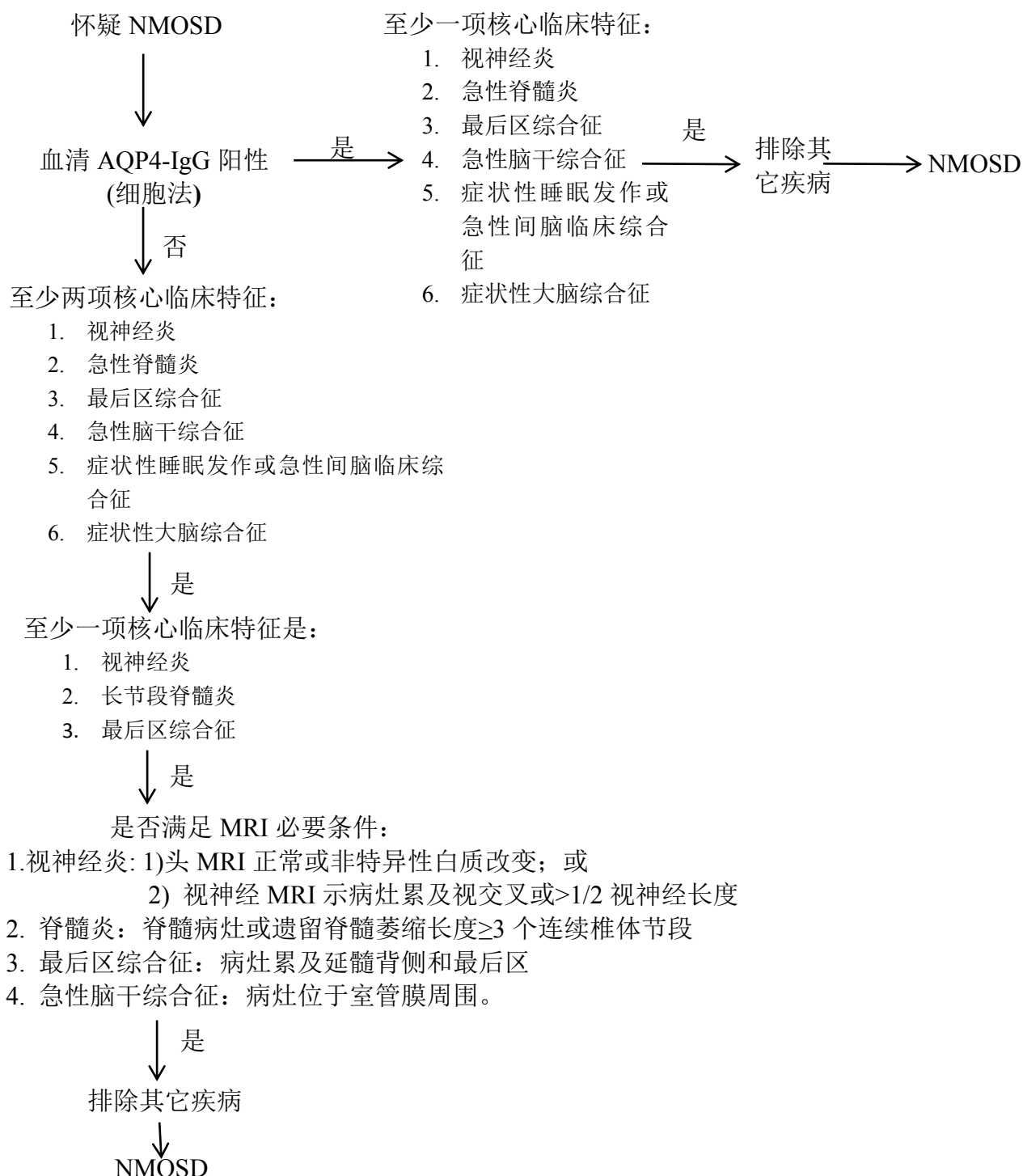


图 81-1 视神经脊髓炎谱系疾病(NMOSD)诊疗流程

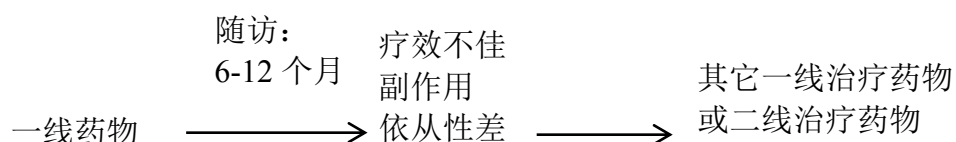


图 81-2 视神经脊髓炎谱系疾病(NMOSD)治疗流程

参考文献

- [1] Wingerchuk DM, Banwell B, Bennett JL, et al. International consensus diagnostic criteria for neuromyelitis optica spectrum disorders. *Neurology*, 2015, 85 (2): 177-189.
- [2] 中国免疫学会神经免疫分会,中华医学会神经病学分会神经免疫学组,中国医师协会神经内科分会神经免疫专业委员会. 中国视神经脊髓炎谱系疾病诊断与治疗指南. *中国神经免疫学和神经病学杂志*, 2016.5,49:499-501.
- [3] Xu Y, Wang Q, Ren HT, et al. Comparison of efficacy and tolerability of azathioprine, mycophenolate mofetil, and cyclophosphamide among patients with neuromyelitis optica spectrum disorder: A prospective cohort study. *J Neurol Sci*, 2016, 370: 224-228.
- [4] 徐雁,任海涛,李文涵等. 不同基质的间接免疫荧光法同时检测血清和脑脊液水通道蛋白 4 抗体在视神经脊髓炎诊断中的应用. *中华神经科杂志*,2014, 47(10): 676-679.
- [5] 徐雁,王维治. 视神经脊髓炎谱系疾病 2015 新诊断标准解读. *中华神经科杂志*,2016, 49:499-501.

82.尼曼匹克病

概述

尼曼匹克病 (Niemann-Pick disease, NPD) 也被称为鞘磷脂胆固醇脂沉积症, 是一组常染色体隐性遗传、多系统受累的疾病, 主要表现为肝脾肿大、各种神经功能障碍以及鞘磷脂贮积。根据不同的临床表现及不同致病基因, NPD 主要包括 A/B 型 (NPD-A/B) 和 C 型 (NPD-C)。NPD-A (MIM 257200)/B (MIM 607616) 型即酸性鞘磷脂酶缺乏症, 是由于 *SMPD1* 基因突变所致。NPD-C 是因 *NPC1* 或 *NPC2* 基因突变导致胆固醇转运障碍所致。

病因和流行病学

NPD-A/B 的致病基因 *SMPD1* 位于染色体 11p15.1-p15.4, 含 6 个外显子, 编码含 629 个氨基酸的糖蛋白。该基因已发现有 180 多种突变, 包括错义突变、无义突变、缺失突变及剪接突变。*SMPD1* 基因编码酸性鞘磷脂酶 (acid sphingomyelinase, ASM), ASM 缺乏导致其降解的底物鞘磷脂在单核-吞噬细胞系统及脑组织贮积。

NPC1 位于 18 q11-q12, 含 25 个外显子, 已知突变超过 300 种, p.I1061T 突变最为常见, 90% 的尼曼匹克病 C 型患者是由于 *NPC1* 基因突变所致。*NPC2* 位于 14 q24.3, 含 5 个外显子, 已报道突变有 30 个, 4% 的尼曼匹克病 C 型患者是由于 *NPC2* 基因突变所致。*NPC1* 或 *NPC2* 基因突变后, 胆固醇转运障碍, 游离的胆固醇在溶酶体内贮积致病。

国外不同人种之间 NPD-A/B 型发病率 1/250 000~1/44 960, NPD-C 型发病率 1/150 000~1/100 000, 国内缺乏准确的发病率调查。

临床表现

1.NPD-A 型 患者最早出现的症状是腹部膨隆, 肝脾增大, 部分患者可在新生儿期发病。智力和运动发育落后随即出现, 肌张力低下, 运动发育迟缓, 而脑神经功能常不受累, 1 岁后运动智力发育倒退明显, 最后进展为痉挛强直状态。50% 患者可以发现眼底樱桃红斑。间质性肺部病变可导致反复呼吸道感染、低氧

血症或呼吸功能衰竭。多数患儿 3 岁前死亡。

2.NPD-B 型 患者可以在各个年龄阶段因肝脾大而被发现。与 NPD-A 型不同之处在于多数患者没有明显的中枢神经系统受累表现。病情进行性发展，会出现肝功能异常、脾功能亢进；缓慢出现间质性肺部病变、骨质疏松和高脂血症表现。1/3 患者出现眼底樱桃红斑，极少数起病较早的患者可以出现进行性神经系统受累的症状。

3.NPD-C 型 患者的症状可以发生在任何年龄段，临床表现多样。新生儿期起病表现为腹水，严重的肝脏病变，肺间质病变可致呼吸功能衰竭。婴儿期发病可以出现胆汁淤积性肝病，伴或不伴有呼吸衰竭、肌张力低下和运动发育延迟。儿童患者主要表现为肝脾大，脾大为主，缓慢进展的共济失调，肌张力障碍，构音障碍，痴笑猝倒和惊厥等。青少年及成人发病的患者肝脾大不明显，可以出现学习障碍、认知减退、痴呆、精神疾病（精神分裂症、抑郁、双相情感障碍等）。

垂直型核上性眼肌麻痹（vertical supranuclear gaze palsy, VSGP）是 NPD-C 型患者的特征性表现。几乎出现于所有的青少年及大部分成年患者。多数患者首先出现眼球垂直运动障碍，之后发展为水平运动障碍，最终出现完全性核上性麻痹，表现为阅读、表达及交流能力受限。

辅助检查

1.NPD-A/B 型

（1）常规检查

- 1) 血常规：脾功能亢进患者可出现血小板减少，甚至出现全血细胞减少。
- 2) 肝功能：大部分患者肝脏转氨酶轻度至中度升高。
- 3) 血脂：甘油三酯轻中度升高、高密度脂蛋白胆固醇降低、低密度脂蛋白胆固醇升高。

（2）酸性鞘磷脂酶活性检测：外周血淋巴细胞或皮肤成纤维细胞培养酸性鞘磷脂酶活性低于正常下限的 30% 可以确诊 NPD-A/B 型。

（3）影像学检查

- 1) 肝脏和脾脏：B 超、CT 或 MRI 检查可见不同程度的肝大、脾大、肝脾增大或肝硬化表现。

2) 肺部：肺高分辨率 CT 可以发现小叶间隔增厚、磨玻璃密度影和钙化等。

3) 头颅：NPD-A 型患者头颅 MRI 可以正常，也可以表现为脑萎缩，部分患者可以出现白质 T2 高信号。

(4) 组织病理检查：常用组织为骨髓、脾、肝脏、肺及淋巴结。光镜下可以看到富含脂质的巨噬细胞 (lipid-laden macrophage)，也称泡沫样细胞或尼曼匹克细胞。电镜下泡沫细胞的细胞核小并偏离细胞中心，膜侧因为脂肪蓄积而呈透明状。活组织检查发现泡沫细胞提示尼曼匹克病可能，但阴性并不能除外此病。

(5) *SMPD1* 基因分析：检出 2 个等位基因已知致病变异可以确诊 NPD-A/B 型。

2.NPD-C 型

(1) 常规检查：大多数患者血常规、肝功能等没有明显异常。

(2) 血浆壳三糖苷酶：壳三糖苷酶由活化的巨噬细胞合成，部分 NPD-C 型患者血浆壳三糖苷酶活性可有轻度增高，但在晚发型患者该酶不升高。该酶升高还可见于戈谢病、脑卒中及 2 型糖尿病患者。

(3) 活组织检查：常用组织为骨髓、脾、肝脏、肺及淋巴结。光镜下可以看到特征性的泡沫细胞。

(4) 成纤维细胞相关检查

1) Filipin 染色：Filipin 能与游离的胆固醇特异性结合，荧光显微镜下可见核周溶酶体强荧光信号（即游离胆固醇），为 NPD-C 阳性细胞，是确诊 NPD-C 的方法之一。大于 80% 的 NPD-C 型病例可以观察到这种典型表现。

2) 胆固醇酯化率的检测：具有经典表型的细胞胆固醇酯化率明显降低甚至为零，而变异型患者的细胞只有轻度的酯化受损。对于这一类患者，基因诊断更加重要。该方法敏感性较 Filipin 染色低。

(5) 头颅影像检查：NPD-C 型患者的头颅 MRI 无特异性表现，多数报道提示有小脑、海马、大脑灰质的缩小以及白质的异常信号。

(6) 基因分析：基因检测可以确诊疾病。对于临床高度怀疑为 NPD-C 型的患者，即使 Filipin 染色阴性的患者，均应进行基因分析。*NPC1* 或 *NPC2* 基因检出 2 个等位基因致病突变有确诊意义。

诊断

1.NPD-A/B 型 对于有肝脾肿大、间质性肺疾病、眼底樱桃红斑、发育迟缓的婴幼儿患者应高度怀疑 NPD-A 型。对于肝脾肿大伴肝功能异常、血小板减少、间质性肺疾病、血脂异常，尤其是 HDL 胆固醇血清水平降低、LDL 胆固醇升高及高甘油三酯血症的患者应高度怀疑 NPD-B。确诊有赖于外周血淋巴细胞或皮肤成纤维细胞培养酸性鞘磷脂酶活性降低或 SMPD1 基因分析检出 2 个等位基因已知致病变异。

2.NPD-C型 对于临床有以下表现的患者应考虑该病的诊断：①新生儿出现腹水、肝功能异常、病理性黄疸及肺浸润；②婴儿出现持续肌张力过低；③婴幼儿不明原因肝脾肿大；④儿童期患者出现垂直性核上性凝视麻痹、共济失调、肌张力障碍或抽搐；⑤成人出现痴呆、抑郁、双相障碍或精神分裂症等。怀疑指数工具（<http://www.npc-si.com>）有利于筛选出可疑NPD-C患者。成纤维细胞Filipin染色是确诊NPD-C的方法之一。NPC1或NPC2基因检出2个等位基因致病突变有确诊意义。对临床疑似尼曼匹克病的患者，尤其骨髓涂片见尼曼匹克细胞而酸性鞘磷脂酶活性正常的患者，建议行NPC1和NPC2基因突变分析，以明确诊断。

NPD-A/B 型主要与戈谢病、尼曼匹克病 C 型、血液病等相鉴别，鉴别诊断主要依检测白细胞中的 ASM 活性。另外，由于尼曼匹克病患儿可以出现眼底樱桃红斑，需与 Tay-Sachs 病鉴别。

NPD-C 型的新生儿及婴儿患者需与下述疾病鉴别：胆道闭锁，感染， α -1-抗胰蛋白酶缺乏症，酪氨酸血症，恶性肿瘤，其他溶酶体贮积病（如戈谢病、尼曼匹克病 A/B 型）。儿童患者需与下述疾病鉴别：脑肿瘤，脑积水，GM2 神经节苷脂病，线粒体病，枫糖尿病，注意力缺陷障碍，肌张力障碍，Wilson 病，神经元蜡样脂褐质沉积症，亚急性硬化性全脑炎及周期性瘫痪。青春期及成人患者需要与痴呆或精神类疾病鉴别。

治疗

1.对症治疗 对于 NPD-A/B 型患者应积极控制肺部感染，缓解呼吸困难；脾功能亢进贫血的患者需补充红细胞。对于 NPD-C 型患者针对睡眠障碍和惊厥，可以考虑镇静和抗惊厥治疗；针对运动功能减退，给予物理治疗；吞咽困难导致

进食困难并因此常引起吸入性肺部感染，可以尝试通过胃肠造瘘术给予胃肠营养。

2.酶替代治疗（ERT） 重组人酸性鞘磷脂酶（recombinant human ASM, rhASM）目前已在NPD-A/B成人患者种进行Ⅱ期临床试验（NCT02004 691）。

3.底物减少疗法 美格鲁特（miglusta）通过抑制鞘糖脂合成进而阻止或延缓 NPD-C 型患者神经系统症状的进展，可用于 4 岁以上 NPC1 突变有神经系统受累表现的 NPD-C 型患者。

4.骨髓移植 对于 NPD-A/B 型患者可以在一定程度上缩小肝脾体积，延缓疾病进展，但对神经系统症状改善不明显。

5.随访 NPD-A 型婴儿定期营养评估、神经功能评估。对 NPD-B 型患者进行的监测包括定期评估身高和生长情况（儿童）、体重、营养状况、脾脏大小和有无脾梗死及出血等。同时应监测血常规、肝功能、血脂、肺功能、胸部 X 线片及骨密度。对于 NPD-C 型患者应定期评估身高和生长情况（儿童）、体重、营养状况、查体评估脾脏大小、神经心理评估、发育认知评估、眼科评估、听力评估、吞咽功能评估。

6.遗传咨询 尼曼匹克病为常染色体隐性遗传病，患者父母再次生育再发风险为 25%。应对所有患者及其家庭成员提供必要的遗传咨询，对高风险胎儿进行产前诊断。

诊疗流程（图 82-1）

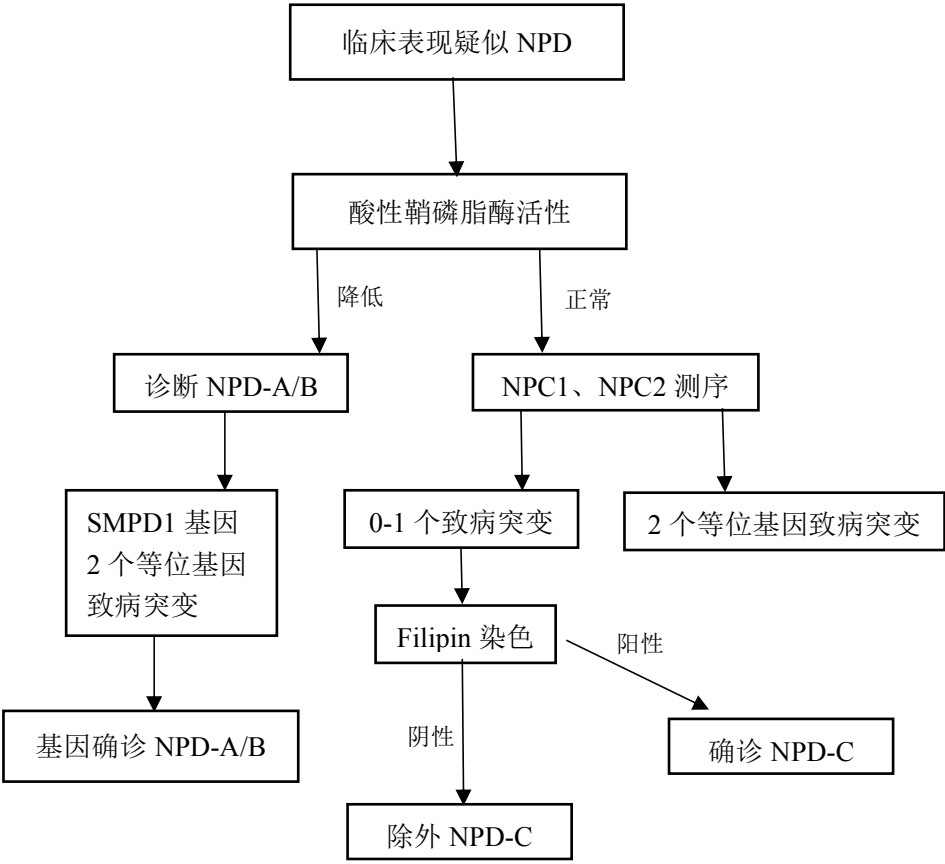


图 82-1 尼曼匹克病诊疗流程

参考文献

[1] Schuchman E H, Wasserstein M P. Types A and B Niemann-Pick disease[J]. Mol Genet Metab, 2017, 120(1-2): 27-33.

[2] Wasserstein MP, Jones SA, Sora H, et al. Successful within-patient dose escalation of olipudase alfa in acid sphingomyelinase deficiency[J]. Mol. Genet. Metab, 2015, 116:88-97.

[3] Geberhiwot T, Moro A, Dardis A, et al. Consensus clinical management guidelines for Niemann-Pick disease type C[J]. Orphanet Journal of Rare Diseases, 2018, 13(1):50.

- [4] Patterson MC, Clayton P, Gissen P, et al. Recommendations for the detection and diagnosis of Niemann-Pick disease type C: An update [J]. *Neurol Clin Pract*, 2017 Dec, 7(6):499-511.
- [5] Vanier M T, Gissen P, Bauer P, et al. Diagnostic tests for Niemann-Pick disease Type C (NP-C): A critical review[J]. *Molecular Genetics & Metabolism*, 2016, 118(4):244-254.
- [6] Patterson M C, Hendriksz C J, Walterfang M, et al. Recommendations for the diagnosis and management of Niemann-Pick disease type C: an update[J]. *Molecular Genetics & Metabolism*, 2012, 106(3):330-344.

83.非综合征型耳聋

概述

非综合征型耳聋属于遗传性耳聋的常见类型。是由于基因组一种或多种异常导致听觉通路（尤其内耳）发生病变而引起听功能障碍，同时不伴有其他系统异常的耳聋。

病因和流行病学

非综合征性耳聋按遗传方式划分包括常染色体隐性非综合征性耳聋（主要为 *GJB2*, *SLC26A4*），常染色体显性非综合征性耳聋（主要为 *GJB3*）和线粒体遗传性耳聋。*GJB2* 基因编码的 Cx26 缝隙连接蛋白是完成电解质、第二信使和代谢产物细胞间转换的重要通道，是内耳毛细胞维持生存和功能的必要因素；*SLC26A4* 基因突变可导致内耳发育最为常见畸形——前庭水管扩大，从而导致内耳毛细胞功能损失造成耳聋；*GJB3* 基因是由我国夏家辉院士克隆，编码的 Cx31 缝隙连接蛋白也是维持内耳正常听觉的关键因素；线粒体基因突变属于母系遗传，与氨基糖甙类药物致聋密切相关。

耳聋是最为常见的感觉障碍疾病，世界范围内听力损失在新生儿中发病率为 1.86‰，目前公认 60% 以上耳聋由遗传因素所致，其中约 70% 为非综合征性耳聋。

临床表现

主要表现为听力损失。常见的类型如下：

1.*GJB2*相关性耳聋 以往学者多认为*GJB2*所致耳聋为听力筛查即可明确的先天性，初生即外显，多累及双侧，对称的重度语前聋。近年来逐渐发现个别病例可表现为不对称或单侧听力受损，听力损失程度变异较大，不同病人的表现可从轻度至极重度不等；*GJB2*导致渐进性、出生后才发生的耳聋也并不少见。但目前共识为基因突变类型与临床表现相关，纯合的截断突变比一种截断突变合并一种非截断突变的复合杂合子症状更为严重。

2.*SLC26A4*（*PDS*基因）相关性耳聋 与内耳结构前庭水管扩大密切相关。

在不同种族突变热点不同；在我国最为常见的2个热点突变为*SLC26A4* IVS 7-2 A>G突变和*SLC26A4* c.2168 A>G突变。前庭水管扩大的患儿临床表型往往为迟发型波动性、渐进性听力损失，初生时听力可为正常或减退，在内耳压力改变的情况下，如坠床、头部磕碰、撞击类运动、反复感冒高热等出现明显听力下降，多影响言语发育。

3.*GJB3*相关性耳聋 1998年，我国夏家辉教授最早报道了两个引起显性遗传高频听力下降的突变，可累及中年后，也可能是个别频率的听力，极少影响婴幼儿听觉和言语发育。

4.线粒体相关性耳聋 最为常见的是*MTRNR1* 1555 A>G突变和1494 C>T突变，携带此突变的病例的母系家族成员同样是药物性耳聋敏感个体，接触极小或治疗剂量的氨基糖甙类药物即可诱发严重听力损失。临床观察到不同个体在接触庆大霉素等药物后听力表型差异很大，考虑取决于突变异质率以及核基因的修饰作用。此外，线粒体基因相关的耳聋除药物致聋表型外，也可在无药物接触史的情况下出现成年后听力损失，作为一个单独的非综合征性耳聋类型对待。

辅助检查

1.新生儿听力筛查 我国于1999年开始推广新生儿听力筛查。方式主要包括耳声发射检查（OAE）和自动听性脑干反应（AABR）。其广泛实施在实现婴幼儿听力损失的早发现、早诊断、早干预和早康复起着革命性的积极作用。分析新生儿听力筛查的结果时，需考虑以下局限性：首先，表现为对轻中度听力损失敏感度不足，绝大多数听力筛查只能发现>35dB HL的听力损失，这可能会一定程度影响婴幼儿的言语学习能力；其次，迟发性或渐进性的耳聋以及药物敏感性耳聋可表现为新生儿听力筛查通过，从而漏筛。如*GJB2*耳聋患者初生时听力筛查通过概率达到3.8%，或8.9%甚至更高，前庭水管扩大的新生儿28.6%表现为单侧耳“通过”，近半数表现为双耳“通过”。

2.客观听力检查 包括听觉脑干诱发电位（ABR）、畸变耳声发射（DPOAE）和多频稳态诱发电位（ASSR）/频率特异性ABR（fs-ABR），并进行226Hz或1000Hz探测音声导抗排除中耳功能状态异常；行为测听包括适用于初生至6月龄婴儿的行为观察测听（BOA）和适用于6月龄至2.5岁幼儿的视觉强化测听（VRA）、游

戏测听（CPA，适用于2.5~5岁儿童）等。

3.影像学检查 颞骨薄层CT结合内听道MRI水成像结果主要用于评估耳部解剖结构，如前庭水管扩大病人可通过影像学检查达到100%确诊。

4.基因检测 建议第一步完成常见基因热点突变的筛查，筛查结果阴性或不足以解释耳聋症状者可考虑行高通量测序，后行Sanger测序复核，家系验证，最终明确诊断。需要提示的是，仍有部分非综合征性耳聋患者在进行高通量测序后仍无法达到确诊，个别家系需要全外显子捕获或全基因组检测以及拷贝数变异、表观遗传学分析后方可明确诊断。

5.其他 还包括除外全身其他系统病症的相关检查。

诊断与鉴别诊断

临床所见无其他系统受累的耳聋病人，无论有无家族史，均应考虑非综合征性耳聋的可能性。

需排除耳聋作为众多表型中一种的综合征性耳聋。此外鉴别重点主要有环境因素导致的（也称为获得性）耳聋。按年龄不同，需要关注的环境致聋因素也有不同：

1.儿童期 环境因素所致先天性耳聋多数由巨细胞病毒（CMV）感染所致。在围生期这种感染的发生率约0.64%。其中10%的感染者临床表现为神经系统障碍（如癫痫、脑瘫）、肝功能不全和特异的皮疹。有临床症状者约半数可能合并发生听力损失。在90%无症状的巨细胞感染婴儿群体，发生单侧或双侧听力损失者的比例一般不超过15%。儿童期环境所致获得性耳聋多因胎儿期“TORCH”生物体所致感染（如弓形体、风疹、巨细胞病毒、疱疹）或是产后感染，尤其是奈瑟氏菌、嗜血杆菌、链球菌等所致脑膜炎。

2.成年期 多数成年获得性耳聋的病因与环境-基因相互作用相关，代表性的有老年性耳聋和噪声性聋。此外还有药物性耳聋，多发生于长期接触耳毒性药物时。

诊疗及流程

1.非综合征性耳聋的预防策略（图83-1）

(1) 一级预防：通过孕前筛查和干预避免耳聋缺陷的发生。针对药物耳聋易感个体，通过用药警示可有效避免本人及其家族所有母系成员发生氨基糖苷类药物所致耳聋。常见的手段包括耳聋基因筛查、聋人夫妇生育指导、青年聋人恋爱前指导、有聋人家族史夫妇优生优育指导以及高危人群的胚胎植入前诊断，实现耳聋出生缺陷的一级预防。

(2) 二级预防：通过对孕早期夫妇进行耳聋基因筛查和诊断，阻止遗传性聋的垂直传递。常见的手段为孕早期的普遍筛查、产前诊断和干预，实现耳聋出生缺陷的二级预防。

(3) 三级预防：强调已出生聋儿的及早发现和干预。主要通过新生儿听力筛查联合耳聋基因筛查来实现。为聋儿和其家庭提供早发现、早诊断、早治疗、早康复的机会，保证聋儿各项发展及未来社会角色扮演，实现耳聋出生缺陷的三级预防。

图 83-1

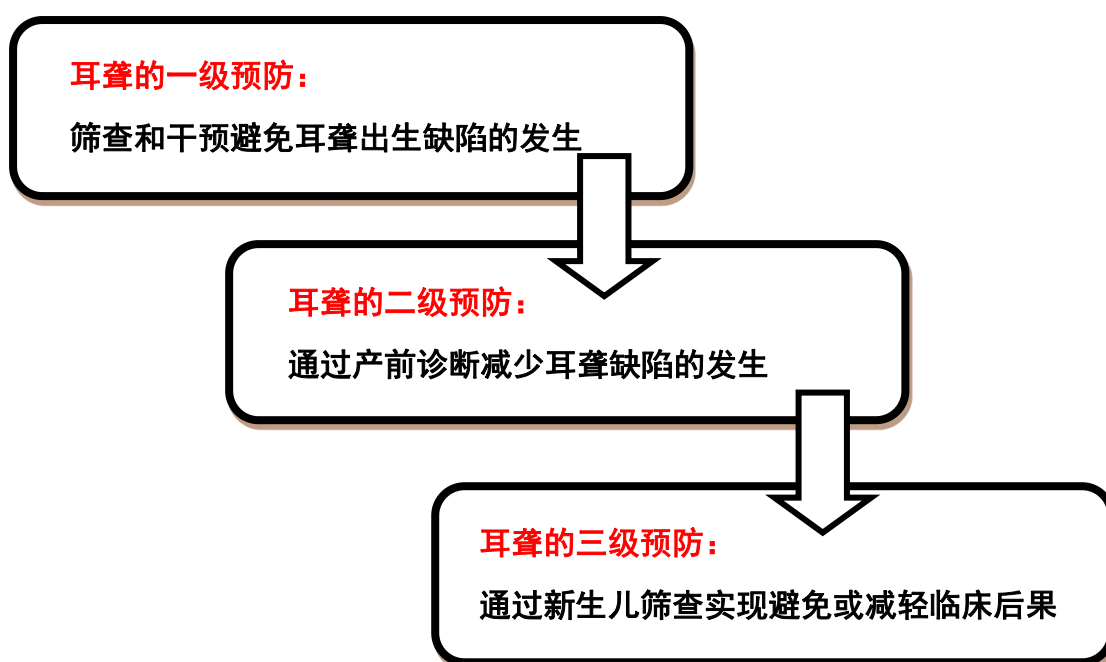


图83-1 耳聋的三级预防

2.新生儿听力与耳聋基因联合筛查 多种病因引起的非综合征性耳聋可表现为迟发型听力损失，往往无法通过新生儿听力筛查发现并确诊，儿童迟发型听

力损失不易发现，影响患儿听觉言语发育，是制约家庭和社会和谐发展的因素，听力基因联合筛查体系将真正大幅度降低我国因聋致哑、致残的发生（图83-2）。

图 83-2

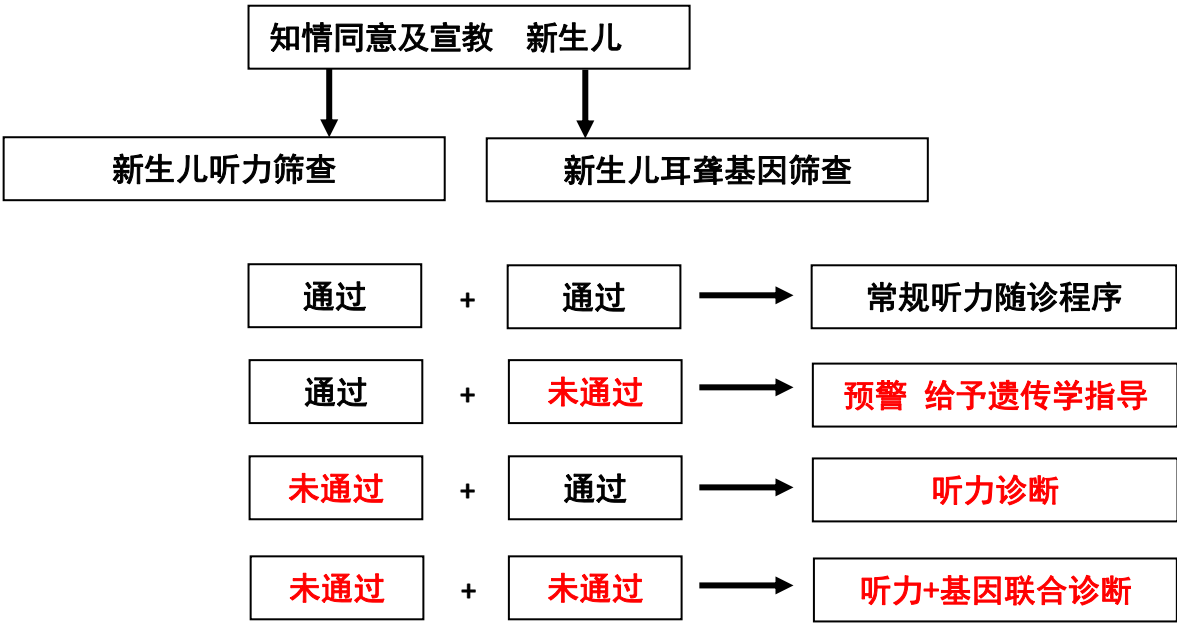


图83-2 新生儿听力与耳聋基因联合筛查

3.临床治疗 非综合征性耳聋多数表现为先天性/迟发型感音神经性耳聋。

对于轻、中度耳聋患者，应当积极保护残余听力，避免诱发耳聋加重的危险因素（例如前庭水管扩大的患儿可通过预防感冒、发热、轻微颅外伤、气压性创伤或其他使颅内压增高避免诱发听力损失；向药物性耳聋基因携带者本人及其母系家族成员进行用药警示，避免“一针致聋”；避免接触噪声，避免高热、病毒感染等），必要时根据需求选配助听器。重度、极重度耳聋助听器无法满足听觉言语发育和交流需求，目前认为人工耳蜗植入术式唯一疗效确切、令人满意、术式安全可靠的治疗手段。

目前集中于内耳感音毛细胞再生/功能恢复以及遗传性聋基因治疗可能性的研究进展迅速，在动物模型已看到可喜成果。随着科学的进步，必将给未来临床治疗提供更多选择。

4.遗传咨询 非综合征性耳聋病人及家族成员的遗传咨询是诊疗中极为重要的过程和环节。不仅可以通过对耳聋基因筛查诊断结果的分析,明确病因、确定遗传模式、计算再发风险,对患者及家族成员的患病风险、携带者风险、子代再发风险进行评估和解释,对听力的预后转归进行评估,提供避免/延缓听力损失发生的预防建议,还可以通过客观准确的生育指导预防和阻断耳聋发生,从而有助于实现预防出生缺陷的目标。

参考文献

- [1] Oguz Kadir Egilmez, M. Tayyar Kalcioglu. Genetics of nonsyndromic congenital hearing loss. Scientifica (Cairo) 2016; 2016: 7576064.
- [2] <http://hereditaryhearingloss.org>
- [3] 戴朴, 袁永一. 耳聋基因诊断与遗传咨询[M].北京:人民卫生出版社,2017
- [4] 王秋菊, 韩东一. 遗传性听力损失及其综合征[M]. 北京:人民军医出版社,2016

84.努南综合征

概述

努南综合征（Noonan syndrome）是一种可由不同的基因突变所致的具有相似临床表现的常染色体显性遗传病。典型临床表现包括特征性面容、矮小、先天性心脏病和骨骼异常等。目前已知的致病基因包括 *PTPN11*、*SOS1*、*RAF1*、*RIT1*、*KRAS*、*NRAS*、*BRAF* 和 *MAP2K1*。

病因和流行病学

目前已知的致病基因至少有 8 个。约 50% 的患者是由于 *PTPN11* 突变所致，已报道的突变达 142 种；约 13% 的患者是 *SOS1* 突变所致，已知突变 71 种；*RAF1* 和 *RIT1* 各占 5%，已知突变分别有 48 种和 25 种；*KRAS* 突变占 5% 以下，已知突变 43 种；其他基因包括 *NRAS*、*BRAF* 和 *MAP2K1* 各占 1%，已知突变分别为 14、65 和 21 种。国外文献报道发生率 1/2 500～1/1 000 活产儿，国内暂无准确的流行病学数据。

临床表现

1.典型面容 所有年龄患者均有上睑下垂，眼距宽，内眦赘皮，双眼外角下斜；双耳位低，后旋，耳廓厚。儿童患者还可有前额饱满，后发际低，鼻短，鼻梁低，鼻尖饱满；唇厚，鼻唇沟深而宽直达上唇等。

2.矮小 出生时正常，1 岁后渐出现矮小。骨龄常落后，部分成年身高可达正常下限水平。

3.心血管 50%～80% 患者有先心病，肺动脉瓣狭窄最常见，其他包括肥厚型心肌病，室缺，肺动脉分支狭窄，法洛四联症和主动脉缩窄等。典型心电图改变包括心电图极度右偏伴胸前导联 QRS 波逆时针旋转，V1 导联心电图轴左偏、左前支不全传导阻滞或 RSR 波形。

4.精神运动发育落后 婴幼儿期运动发育落后，50% 学龄期患者协调能力差，25% 学习障碍，6%～23% IQ 低于 70，部分患者语言能力差，成年患者易有抑郁情绪，也有报道此病患者自闭症谱系表现发生率较高。

5.颈蹼

6.胸廓异常 鸡胸或漏斗胸。

7.乳距宽

8.男性隐睾 60%~80%男性患者合并隐睾，可致生育障碍。

9.凝血功能异常和淋巴管发育不良

10.其他 肾脏畸形（肾盂扩张、双输尿管畸形、孤立肾、肾发育不良、远端输尿管狭窄等），男性精子生成障碍，斜视，眼颤，皮肤牛奶咖啡斑和雀斑，四肢毛囊角化症，I型阿诺德-基亚里畸形，脑积水，肝脾大，恶性肿瘤发生率增加等。

11.宫内表现 母亲孕期羊水过多，胎儿颈部透明带增宽，胎头相对较大，心脏和肾脏异常。

辅助检查

1.染色体核型分析 努南综合征患者存在面容特殊、多发畸形和多脏器受累，首先要除外染色体病，尤其当患者是女性时。

2.心电图 典型的心电图改变为心电图轴左偏，左胸导联R/S异常和Q波异常。

3.心脏超声 最常见的心脏异常是肺动脉瓣狭窄或伴肺动脉瓣发育不良，其次为房间隔缺损、肥厚性心肌病和部分房室通道缺损；其他心脏彩超异常包括动脉导管未闭、主动脉瓣狭窄、二尖瓣病变、肺动脉瓣上狭窄、室间隔缺损和法洛四联症等；少见改变包括肺动脉高压、肺动脉闭锁、扩张型心肌病、限制型心肌病、冠状动脉异常和主动脉根部扩张等。

4.腹部超声 患者可以有先天性肾脏发育异常，包括肾盂扩张、双输尿管畸形、孤立肾、肾发育不良、远端输尿管狭窄等。少数患者有脾大或肝脾大。

5.血常规 努南综合征不直接造成血常规改变，但是，当出现血液系统并发症和脾大时，可以有相应的改变。

6.头颅MRI 中枢神经系统结构异常不常见，可以有I型阿诺德-基亚里畸形和脑积水。

7.听力检测 患者可有神经性或传导性耳聋。

诊断

努南综合征的诊断主要依据临床表现、染色体检查正常和基因检测。

1.临床表现 典型面容，矮小，先心病，发育落后，颈蹼，胸廓异常，鸡胸或漏斗胸，乳距宽和男性隐睾等。

2.临床诊断标准 Van der Burgt I 等 1994 年建议的临床诊断标准：

(1) 主要指标

1) 面容：典型面容前额饱满，后发际低，上睑下垂，眼距宽，内眦赘皮，双眼外角下斜，鼻短，鼻梁低，鼻尖饱满，唇厚，鼻唇沟深而宽直达上唇，双耳位低、后旋和耳廓厚。

2) 心血管：肺动脉瓣狭窄和肥厚型梗阻性心肌病和（或）典型心电图改变。

3) 身高：低于 3%。

4) 胸廓：鸡胸（漏斗胸）

5) 家族史：一级亲属患努南综合征。

6) 其他：智力落后、隐睾和淋巴管发育不良。

(2) 次要指标

1) 面容：不典型特殊面容。

2) 心血管：心脏其他异常。

3) 身高：低于 10%。

4) 胸廓：盾状胸。

5) 家族史：一级亲属可以患努南综合征。

6) 其他：智力落后，或隐睾，或淋巴管发育不良。

(3) 临床诊断：满足以下标准之一可以临床诊断，确诊有赖于基因分析。

1) 2 个主要指标。

2) 1 个主要指标加 2 个次要指标。

3) 4 个次要指标。

3.基因诊断 检出相关基因的致病变异具有确诊意义。建议利用二代测序分析方法，选择包括已知 8 个致病基因（*PTPN11*、*SOS1*、*RAF1*、*RIT1*、*KRAS*、*NRAS*、*BRAF* 和 *MAP2K1*）的基因 panel 测序或全外显子分析。

鉴别诊断

1.特纳综合征 是最常见的女性染色体病。经典型染色体核型为 45, X。与努南综合征的相似之处是新生儿期的淋巴性水肿、矮小、面部黑痣、颈蹼、先心病、肘外翻和泌尿系统畸形等。染色体核型分析可以确诊。

2.Cardiofaciocutaneous (CFC) 综合征 与努南综合征的相似之处是眼距宽、眼外角下斜、内眦赘皮、上睑下垂、矮小、先天性心脏病等。致病基因包括 *BRAF* (75%~80%)、*MAP2K1*、*MAP2K2* (10%~15%) 和 *KRAS* (<5%)。

3.Costello 综合征 与努南综合征不同之处为严重喂养困难，皮肤明显松弛，手足掌纹明显深，面部或肛周可有乳头状瘤，随年龄增大，腹腔实质性脏器和输尿管恶性肿瘤发生率增加。致病基因是 *HRAS* 基因。

4.伴生长期毛发松动的 Noonan 样综合征 (Noonan-like syndrome with loose anagen hair) 与努南综合征不同为头发(头发稀少、易脱落、生长慢)、皮肤色素沉着、湿疹、鱼鳞病等，由 *SHOC2* 基因突变所致。

5.神经纤维瘤病 I 型 少数患者可以有与努南综合征相似的面容和肺动脉瓣狭窄。*NF1* 基因突变分析确诊。

6.LEOPARD 综合征 与努南综合征的致病基因相同，是由 *PTPN11* 和 *RAF1* 基因突变所致的常染色体显性遗传病。不同之处是患者有多发皮肤雀斑样皮疹、神经性或传导性耳聋。

7.嵌合型 22-三体征 嵌合型 22-三体征与努南综合征的相似之处是眼距宽和上睑下垂；嵌合型 22-三体征患者智力落后更明显，很少有心脏病变。染色体核型分析可以确诊。

治疗

此病没有根治方法，建议定期随诊和对症治疗。

1.随诊 常规体检和生长发育、语言、智力行为评估；定期心电图、心脏超声、肝脾和泌尿系统超声、凝血功能和听力检查等。

2.对症治疗 智力发育落后，心脏和泌尿系统疾病，凝血功能障碍，听力和骨骼异常等，建议在专科医生指导下治疗，以改善生活质量。

3.矮小治疗 美国 FDA 和欧洲已经批准生长激素用于努南综合征所致矮小。生长激素治疗努南综合征的适应证包括身材明显矮小、GH-IGF-I 轴受损和

有明确生长激素治疗效果的病人。美国建议剂量可达 $0.066\text{mg}/(\text{kg} \cdot \text{d})$ 。目前，在国内生长激素尚无治疗努南综合征的适应证。

4.遗传咨询 努南综合征为常染色体显性遗传病，患者父/母如是患者，再次生育再发风险为 50%；患者父/母如不是患者，再次生育再发风险 $<1\%$ 。应对所有患者及其家庭成员提供必要的遗传咨询，对高风险胎儿进行产前诊断。

诊疗流程（图 84-1）

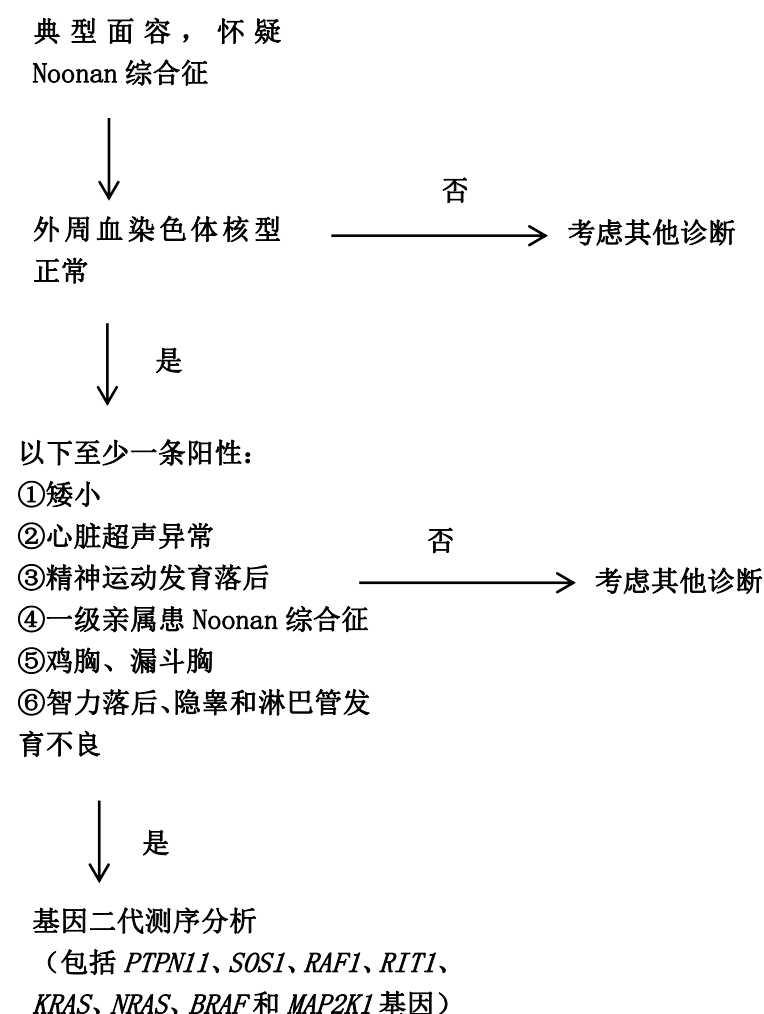


图 84-1 Noonan 综合征诊疗流程

参考文献

- [1] Roberts AE, Allanson JE, Tartaglia M, et al. Noonan syndrome. *Lancet*, 2013, 381: 333-334.
- [2] <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/genetests>
- [3] 郭玲仟,张学.医学遗传学.北京:人民卫生出版社,2016:602-607.
- [4] Van der Burgt I, Berends E, Lommen E, et al. Clinical and molecular studies in a large Dutch family with Noonan syndrome. *Am J Med Genet*, 1994, 53(2): 187-191.

85.鸟氨酸氨甲酰基转移酶缺乏症

概述

鸟氨酸氨甲酰基转移酶缺乏症(ornithine transcarbamylase deficiency, OTCD)是尿素循环障碍中最常见的一种遗传性代谢病,是由于鸟氨酸氨甲酰转移酶(ornithine transcarbamylase, OTC)基因突变导致的一种以高氨血症为主要表现的遗传代谢性疾病。本病又称为“高氨血症2型”,属于X连锁不完全显性遗传代谢病。

病因和流行病学

鸟氨酸氨甲酰基转移酶(OTC)是一种线粒体酶,在胞质中合成。转入线粒体后,将氨甲酰基磷酸和鸟氨酸催化转化为瓜氨酸,再运输至胞质参与尿素循环的其他生化反应。一方面由于鸟氨酸氨甲酰基转移酶(Xp2.1)基因突变,导致OTC活性降低或者丧失,瓜氨酸合成障碍,尿素循环中断,使得尿素不能正常代谢,出现高血氨,从而引起中枢神经系统功能障碍及血、尿中多种有机酸代谢异常。另一方面,由于瓜氨酸合成障碍,大量的氨甲酰基磷酸进入胞质,增加了嘧啶的合成,抑制了乳清酸磷酸核糖转移酶活性,导致乳清酸在体内蓄积,尿中乳清酸排泄增多。高血氨对神经系统有较大毒性,干扰脑细胞能量代谢,引起脑内兴奋性神经递质减少,抑制性神经递质增多,这是神经系统损伤的基础。

本病的平均发病率为7.1/100 000,早期估算的OTCD发病率为1/14 000活产儿,因为该病为X连锁不完全显性遗传代谢病,男性患者较女性多见。

临床表现

鸟氨酸氨甲酰基转移酶缺乏症患者可以在任何年龄阶段发病。临床主要分为早发型和晚发型两种。早发型主要发生在男性杂合子患儿,一般在新生儿期发病,临床表现为起病急,病情凶险,因血氨升高,使得大脑广泛性损害。出生时可无异常,生后数天即表现出易激惹、嗜睡、拒食、呼吸急促和昏睡等,可迅速发展为痉挛、昏迷和呼吸衰竭。如果不给予紧急处理,很快发展成遗传代谢性脑病,并常在刚出生的1周内死亡,幸存者多遗留严重的智力损害。晚发型多发生在较

大年龄的患者中，可以是半合子的男性和杂合子的女性，临床症状相对轻，且表现多样。儿童期和成人期发病的患者多表现为慢性神经系统损伤，如发作性呕吐、头痛、行为异常、谵妄、精神错乱等。患者可有肝大、反复癫痫发作、生长发育迟缓、行为异常等临床表型。尽管晚发型症状较轻，但是在疾病、应激、高蛋白饮食等环境因素应激下会诱发高氨血症的急性发作而威胁生命。杂合子女性携带者多数终身无症状，少数发病，发病年龄及临床表现有个体差异性，既有早发型，也可表现为晚发型。

辅助检查

1.常规检查 血氨升高。其峰值水平与病情严重程度及预后密切相关，血氨 $>100\mu\text{mol/L}$ 时，可表现为兴奋及行为异常；血氨 $>200\mu\text{mol/L}$ 时，可表现为意识障碍、惊厥；血氨达到 $400\mu\text{mol/L}$ 以上时，将出现昏迷、呼吸困难、智力低下，甚至猝死。新生儿期起病的患者，血氨水平升高明显，高于 $300\mu\text{mol/L}$ ，并可持续升高。晚发型患者及有症状的女性杂合子患者，在高氨血症发作时血氨高于 $150\mu\text{mol/L}$ ，在发作间期病情缓解时可恢复正常。

2.尿有机酸检测 气相色谱质谱检测（GC/MS）尿乳酸和尿嘧啶排出明显增加。

3.血氨基酸检测 血瓜氨酸水平降低，谷氨酸水平增高，也有部分患者血瓜氨酸水平正常。

4.肝细胞鸟氨酸氨甲酰基转移酶（OTC）的酶活性分析 鸟氨酸氨甲酰基转移酶（OTC）在肝组织和小肠粘膜中表达，通常男性患者或者女性发病者酶活性为正常人的5%~25%。

5.基因致病性变异分析 男性患者发现携带半合子致病性变异；女性患者中携带一个致病性变异（与X染色体失活有关）的。

诊断

OTCD 依据典型临床特征、家族史和支持性实验室结果进行诊断：

1.临床特征 新生儿男性患儿表现为急性新生儿脑病（易激惹、喂养困难、呼吸急促、嗜睡等）和低体温；儿童、青少年或成人（男性或女性）存在脑病或

精神病发作，包括不稳定行为、意识障碍、谵妄等。

2.家族史 男性患儿生后第1周因“败血症”或不明原因的嗜睡、拒绝进食、呼吸急促、存在脑病或精神病发作（发作性呕吐、不稳定行为、意识障碍、谵妄等）而死亡。

3.实验室检查 血氨增高、血瓜氨酸降低、尿乳清酸增高是典型的OTCD的生化表型，但如果血瓜氨酸、尿乳清酸正常，则需进行肝细胞的鸟氨酸氨甲酰基转移酶（OTC）的活性测定和（或）进行鸟氨酸氨甲酰基转移酶（OTC）基因致病性变异的分析。

鉴别诊断

本病需要与其他可引起高氨血症的疾病相鉴别。

1.尿素循环障碍中其他疾病 如氨甲酰磷酸合成酶缺乏症、精氨酸缺乏症、精氨酸琥珀酸合成酶缺乏症等。

2.有机酸血症 如丙酸血症、甲基丙二酸血症及多种羟化酶缺乏症等。

3.脂肪酸氧化代谢病 如中链酰基辅酶A脱氢酶缺乏症及原发性肉碱缺乏症等。

此外，感染，肝脏病变，Reye综合征等亦会导致血氨升高。由于多数患者以肝脏及神经系统损害为主，临床表现无明显特异性，易误诊为消化系统疾病、脑炎或其他精神疾病。详细的病史和实验室检查包括反复的血氨测定、血氨基酸、酰基肉碱及尿乳清酸、有机酸检测有助于鉴别。

治疗

目前该病尚无特效治疗方法。主要治疗原则是控制饮食，减少蛋白质摄入，降低血氨产生，避免出现高氨血症，利用药物促进血氨代谢。

1.急症治疗 患者出现脑病和高氨血症时需给予紧急治疗。

（1）清除体内毒性产物：静脉注射苯甲酸钠 500mg/（kg·d）或苯丁酸钠 600mg/（kg·d）、精氨酸 400～700mg/（kg·d）、左卡尼汀 100mg/（kg·d）及乳果糖等降低血氨；严重高氨血症患者，可通过血液滤过透析迅速降低患者血氨。

（2）抑制氨生成：停止蛋白质摄入；保证能量供给，可予10%～20%葡萄

糖口服或静脉滴注；保证大便通畅，减少肠道产氨；可适当给予抗生素，抑制肠道菌群繁殖。

（3）纠正电解质紊乱，维持酸碱代谢平衡：预防出现脱水、电解质紊乱，丙戊酸钠、阿司匹林等药物可诱发或加重高氨血症，治疗时应注意避免使用。

2.缓解期治疗 以低蛋白、高热量饮食治疗为主，保证能量供应，减少机体蛋白质分解，从而减少氨的产生；同时给予降血氨药物治疗。

（1）饮食治疗：控制患者蛋白质摄入量，使其维持在最低生理需要量，限制蛋白质摄入量为 $1\sim 1.5\text{g}/(\text{kg}\cdot\text{d})$ ，少食肉类及豆制品等高蛋白质含量食物。其次，给予高热量饮食，可减少机体蛋白质分解，主要以淀粉、糖类为主，如米、面食等。

（2）药物：常用药物为苯甲酸钠 $250\text{mg}/(\text{kg}\cdot\text{d})$ 或苯丁酸钠 $250\text{mg}/(\text{kg}\cdot\text{d})$ 、精氨酸 $100\sim 250\text{mg}/(\text{kg}\cdot\text{d})$ 、瓜氨酸 $100\sim 250\text{mg}/(\text{kg}\cdot\text{d})$ 。但应注意，苯甲酸钠及苯乙酸钠可引起体内肉碱缺乏，故患者应补充左卡尼汀 $50\sim 100\text{mg}/(\text{kg}\cdot\text{d})$ 。

3.血液透析 若药物治疗效果欠佳，需考虑尽快透析治疗。

4.活体肝移植治疗 彻底治疗 OTCD 患者的最有效方法为活体肝移植。肝移植虽然可纠正患者的尿素循环障碍，明显降低血氨，提高生活质量，但是不能逆转肝移植前已经发生的神经系统损伤。

5.基因疗法 也被认为是治疗 OTCD 的一种可能。

诊疗流程（图 85-1）

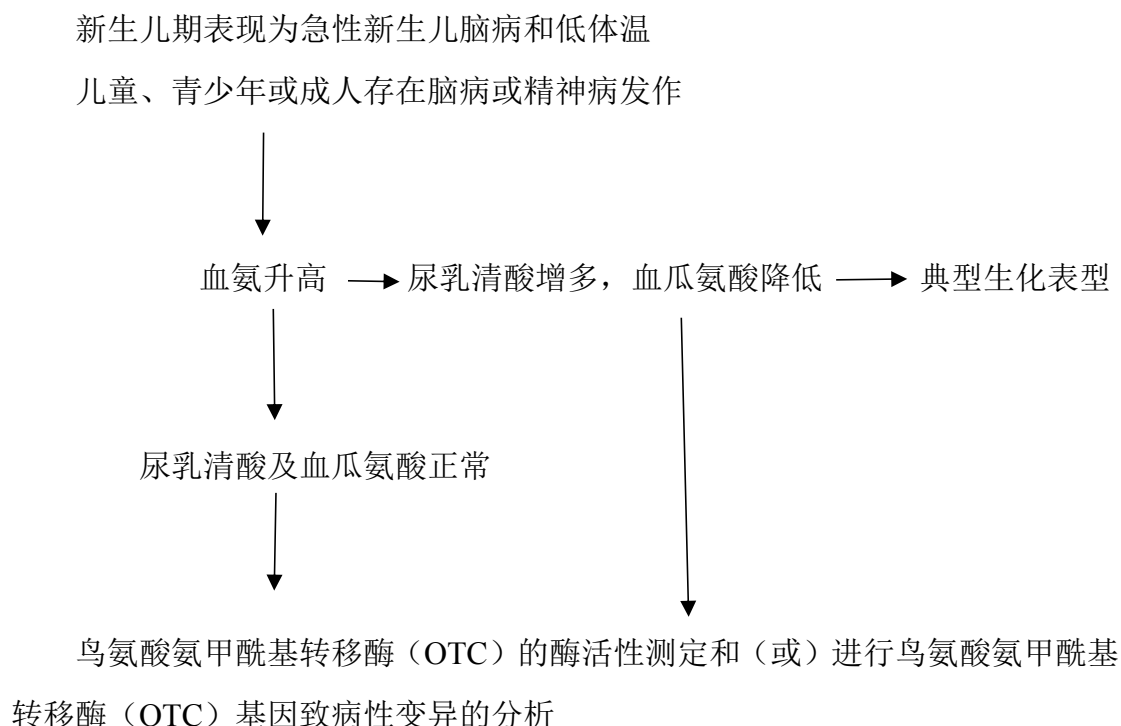


图 85-1 鸟氨酸氨甲酰基转移酶缺乏症诊疗流程

参考文献

- [1] 顾学范.临床遗传代谢病[M]. 北京:人民卫生出版社, 2015, 76-78.
- [2] 王彦云,孙云,蒋涛.鸟氨酸氨甲酰基转移酶缺乏症临床特点并文献分析[J/CD]. 中华妇幼临床医学杂志, 2017, 13(3):287-292.
- [3] Batshaw ML, Tuchman M, Summar M, et al. A longitudinal study of urea cycle disorders. Mol Genet Metab,2014, 113: 127-130.
- [4] Caldovic L, Abdikarim I, Narain S, et al. Genotype-phenotype correlations in ornithine transcarbamylase deficiency: a mutation update. J Genet Genomics, 2015, 42:181-194.
- [5] Choi JH, Lee BH, Kim JH, et al. Clinical outcomes and the mutation spectrum of the OTC gene in patients with ornithine transcarbamylase deficiency. J Hum Genet, 2015, 60: 501-507.

86.成骨不全症

概述

成骨不全症（osteogenesis imperfecta, OI）又名脆骨病，是最常见的单基因遗传性骨病，是由于多种致病基因突变导致骨基质蛋白数量减少或质量异常，从而引起以骨量低下、骨骼脆性增加和反复骨折为主要特征的骨骼疾病。多数呈常染色体显性遗传，少数呈常染色体隐性遗传，罕有 X 染色体伴性遗传。

病因和流行病学

骨骼主要由有机质和无机质组成。I 型胶原蛋白（type I collagen, COL1）是骨有机质中含量最多的成分，占骨有机质的 90% 以上，对于维持骨结构的完整性和骨生物力学性能至关重要。OI 的发病机制是多种致病基因突变导致 I 型胶原代谢异常，其数量减少或结构异常，引起皮质骨变薄、骨小梁纤细、骨小梁呈现不规则状、网格状或鱼鳞状，从而导致骨密度显著降低、骨微结构损害、骨生物力学性能异常，最终引发反复骨折和进行性骨骼畸形。目前已报道的 OI 致病基因有 21 种，其中 I 型胶原的 $\alpha 1$ 链和 $\alpha 2$ 链编码基因 *COL1A1* 或 *COL1A2* 突变是导致 OI 的最主要原因，呈常染色体显性遗传。

新生儿 OI 患病率约为 1/20 000~1/15 000，但我国 OI 的患病率尚有待进一步的流行病学调查。

临床表现

由于 OI 的致病基因及其突变谱复杂多样，导致疾病的临床表型轻重不一。患者的主要临床表现是自幼起病的轻微外力下反复骨折、骨骼畸形，不同程度活动受限。患者可有蓝巩膜、韧带松弛、牙本质发育不良、听力下降、心脏瓣膜病变等骨骼外表现。OI 的影像学特征主要包括：全身多部位骨质稀疏；颅板变薄，囟门和颅缝增宽，枕骨可有缝间骨，颅底扁平；脊柱可有侧弯或后凸畸形，椎体呈变形，可有多椎体压缩性骨折；胸廓可扭曲、变形，甚至塌陷；四肢长骨纤细、

骨皮质菲薄，骨髓腔相对较大，干骺端增宽，多发长骨骨折，骨骼弯曲畸形等。

根据临床病情轻重，OI 分成 I～V 型：I 型最轻，最常见；II 型最重，通常围生期死亡；III 型是存活者中最严重的，常有身材矮小和骨骼畸形；IV 型严重程度介于 I 型与 III 型之间。V 型 OI 具有独特的临床特征，包括肥厚性骨瘤、桡骨头脱位、前臂骨间膜钙化、桡骨干骺端下密集骺线等表现。临床上可依据骨折严重程度、发病时间、巩膜颜色、是否有牙本质发育不全等进行判定。近年来，随着分子生物学的研究进展，又发现了多种新型 OI。

诊断

OI 的临床诊断主要基于疾病表现和影像学特点。诊断依据主要包括：从小发病，反复脆性骨折史；蓝巩膜；牙本质发育不良；听力下降；阳性骨折家族史。OI 的诊断应结合骨骼影像学表现。

OI 患者可以进行骨密度、骨骼 X 线及骨代谢生化指标检查来评估疾病的严重程度，并有助于鉴别诊断。必要时可以进行基因突变检测，进一步明确分子诊断。基因诊断为 OI 精准诊疗的重要手段，有利于基因突变的鉴定、疾病的准确分型、揭示发病机制、促进遗传咨询。值得注意的是，由于目前 OI 的致病基因尚未完全被发现，基因诊断不能代替临床诊断。基因检测阴性者不能排除罹患 OI 的可能。

鉴别诊断

由于儿童骨骼疾病多种多样，包括遗传性骨病、代谢性骨病、肿瘤性骨病等，在诊断 OI 前，应与软骨发育不全、低磷佝偻病、假性维生素 D 依赖性佝偻病、范科尼综合征、骨纤维异样增殖症、低磷酸酯酶症、骨肉瘤、淋巴瘤、白血病相关骨病、关节活动过度综合征等疾病鉴别，以下检查有助于鉴别诊断：

1. 骨骼 X 线片 OI 患者全身多部位骨质稀疏；颅板变薄，囟门和颅缝增宽，枕骨可有缝间骨，颅底扁平；脊柱侧弯或后凸畸形，椎体变形，可有多椎体压缩性骨折；胸廓可扭曲、变形，甚至塌陷；四肢长骨纤细、骨皮质菲薄，骨髓腔相对较大，干骺端增宽，多发长骨骨折，骨骼弯曲畸形等。

- 2.骨密度 OI 患者的骨密度常显著低于同龄同性别正常人。
- 3.生化检查 OI 患者常血清钙、磷、碱性磷酸酶浓度正常。
- 4.致病基因突变检测 通过检测 I 型胶原编码基因或其代谢相关致病基因突变来帮助诊断及鉴别诊断。

治疗

1.特异性治疗方法 目前尚无针对 OI 致病基因突变的成熟有效的治疗方法，现有治疗仅为症状性治疗，旨在增加骨密度、降低骨折率。

适量的钙剂与维生素 D 是 OI 的基础治疗，能够提供骨骼所需营养，但不能有效降低骨折率。目前较为有效的治疗 OI 的药物是双膦酸盐类，未来有应用前景的治疗药物包括甲状旁腺素氨基端 1-34 片段（PTH1-34），针对 RANKL、骨硬化素、转化生长因子- β （TGF- β ）的单克隆抗体等。

双膦酸盐（BPs）治疗 OI 尚未获得美国和中国药品监督管理局的批准，仍属于试验性治疗。其能够有效抑制破骨细胞活性，从而抑制骨吸收、增加骨密度、降低骨折率，但其能否改善患者生长发育以及能否降低重型 OI 患者的骨折率尚未达成一致结论。BPs 治疗 OI 的合适剂量、使用频率、药物疗程尚需进一步探索。

值得注意的是，BPs 主要经过肾脏排泄，肌酐清除率 $<35\text{ml/min}$ 者禁用 BPs。BPs 治疗 OI 的常见不良反应包括：首次静脉输注 BPs 常出现急性期反应，包括发热、头痛、恶心、肌痛、关节痛和低钙血症等，多在第一次输液后 24 小时内出现，3 天左右缓解，症状明显者可予非甾体抗炎药对症处理。口服 BPs 常见不良反应为胃肠道不适，具有消化系统疾病者慎用。

2.综合治疗 对于脆性骨折者、合并严重骨骼畸形的 OI 患者、骨折延迟愈合或不愈合患者，明显影响患者生活质量时，需进行骨科治疗。OI 的骨科治疗主要包括康复治疗及手术治疗。手术治疗主要包括骨折手术、关节手术及矫形手术。手术通常联合药物治疗及康复训练，以达到更好的疗效。

诊疗流程（图 86-1）

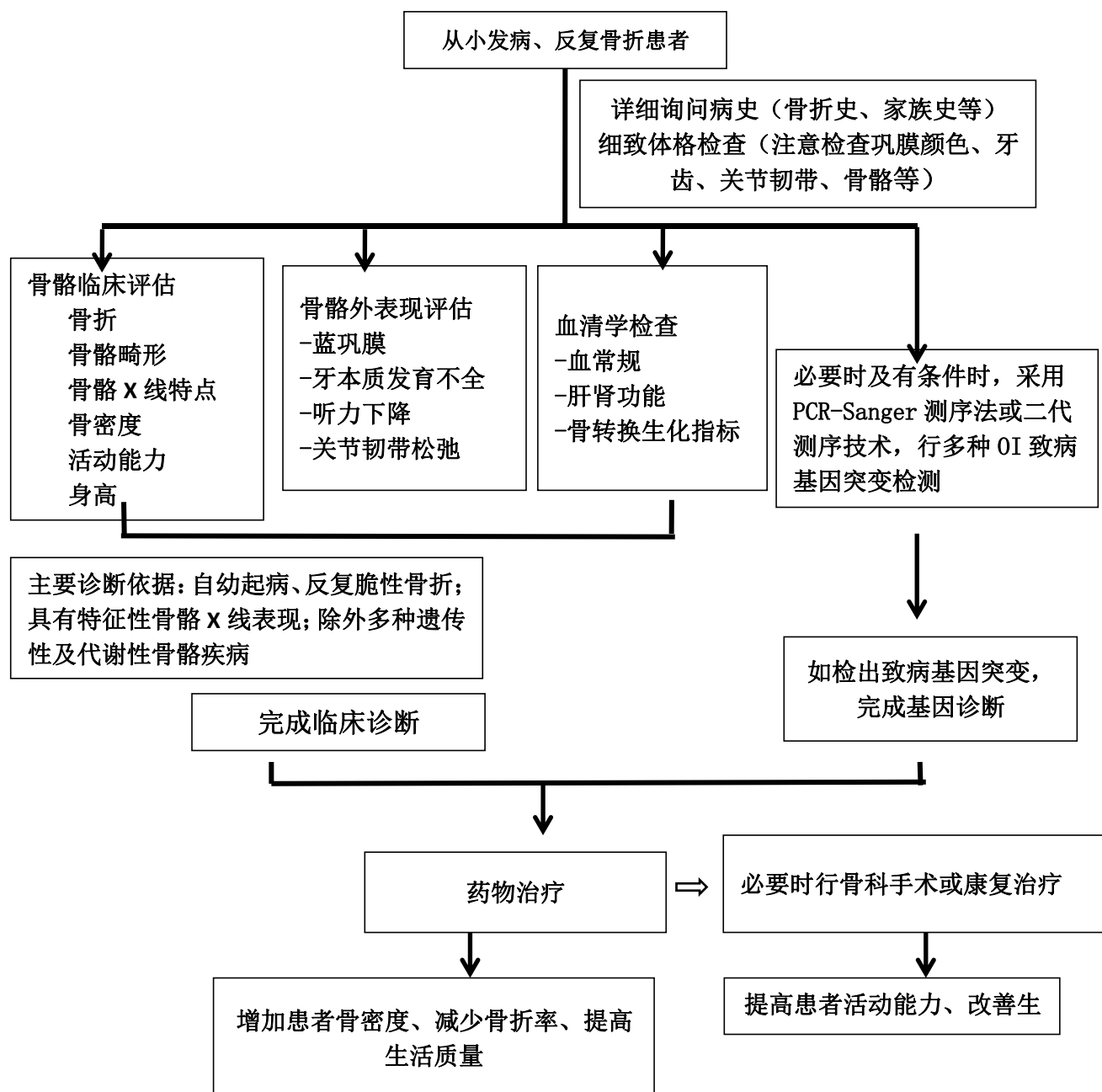


图 86-1 成骨不全症诊疗流程

参考文献

- [1] Forlino A, Cabral WA, Barnes AM, et al. New perspectives on osteogenesis imperfecta. Nat Rev Endocrinol, 2011, 7: 540-557.
- [2] Forlino A, Marini JC. Osteogenesis imperfecta. Lancet, 2016, 387: 1657-1671.

- [3] Liu Y, Wang J, Ma D, et al. Osteogenesis imperfecta type V : genetic and clinical findings in eleven Chinese patients. *Clin Chim Acta*, 2016, 462: 201-209.
- [4] Lv F, Xu X, Song Y, et al. Novel mutations in PLOD2 cause rare Bruck syndrome. *Calcif Tissue Int*, 2018, 102(3): 296.
- [5] Yi Liu, Lijie Song, Fang Lv, et al. Gene mutation spectrum and genotype-phenotype correlation in Chinese osteogenesis imperfecta patients revealed by targeted next generation sequencing. *Osteoporos Int*, 2017, 28: 2985-2995.
- [6] Li M, Xia WB, Xing XP, et al. Benefit of infusions with ibandronate treatment in children with osteogenesis imperfecta. *Chin Med J (Engl)*, 2011, 124: 3049-3053.
- [7] Lv F, Liu Y, Xu X, et al. Effects of long term alendronate treatment on a large sample of children or adolescents with osteogenesis imperfecta. *Endocr Pract*, 2016, 22: 1369-1376.
- [8] Xu XJ, Ma DD, Lv F, et al. The clinical characteristics and efficacy of bisphosphonates in adult patients with osteogenesis imperfecta. *Endocr Pract*, 2016, 22: 1267-1276.

87.帕金森病（青年型、早发型）

概述

发病年龄小于 50 岁的帕金森病被称为早发型帕金森病（early-onset Parkinson's disease, EOPD），发病年龄在 21~50 为青年型帕金森病（young-onset Parkinson's disease, YOPD），21 岁以前发病的被称为少年型帕金森病（juvenile parkinsonism, JP）。

病因和流行病学

早发型帕金森病较少见，发病率占帕金森病人数的 5%~10%，在欧美国家中约为 5%，在日本约占 10%。其与晚发型帕金森病相似，发病率随着年龄的增加而增加。具有明确的遗传易感性和家族聚集性，多数具有阳性家族史，提示遗传因素在其中起到重要作用。目前已有 20 多个基因明确定位，包括常染色体显性和隐性遗传两种主要遗传方式。

常染色体显性遗传基因常见的如 *SNCA*、*LRRK2*、*UCH-L1*、*VPS35* 等。常染色体隐性遗传基因常见的如 *Parkin*、*PINK1*、*DJ-1*、*ATP13A2*、*PLA2G6* 等。易感基因：不直接致病，在正常人群中也可检出，但是其存在增加 PD 的发生风险，例如 *GBA*、*MAPT*、*SNCA* 等。多个易感基因携带者发生 PD 的风险显著增高，提示多个微效基因的叠加效应。此外，易感基因之间还存在交互作用。

临床表现

运动症状与晚发型帕金森病基本相似，包括运动迟缓、震颤、肌强直。治疗后更容易出现左旋多巴诱导的运动并发症。在非运动症状方面，认知功能损害出现较晚，容易发生情绪障碍（如抑郁、焦虑、易激惹等）及行为障碍（如强迫性增加药量、冲动控制障碍、刻板行为等）。

除了帕金森病的上述基本特征之外，早发型 PD 患者常具有一些与特定基因相关的特征，例如，*Parkin* 基因突变者疾病进展缓慢，常见肌张力障碍和对称性症状，睡眠获益明显；*PINK1* 常以肌张力障碍为首发症状；*ATP13A2* 基因突变者容易伴发痉挛、核上性凝视麻痹、痴呆、面-咽喉-手指震颤、视幻觉和眼肌阵

挛，快速进展到卧床；*PLA2G6* 基因突变者常以非运动症状或认知功能减退为首发症状，逐渐出现帕金森综合征表现，可伴有肌张力障碍、共济失调、构音障碍及锥体束征，进展快，容易出现运动并发症。

辅助检查

血液生化检查包括铜蓝蛋白、铁蛋白、血常规和涂片。影像学检查包括头MRI、突触前多巴胺能成像均有助于进行鉴别诊断。神经心理检查有助于发现情绪和认知的问题。基因检测是本病的常用手段，以明确诊断。

诊断

对于临床具有帕金森病的特征的年轻（50 岁以前）发病患者，可以初步诊断为早发型帕金森病。通过影像、血液生化检查等排除下述需要鉴别的疾病，最后配合基因诊断技术（多重连接探针扩增技术和全外显子测序技术）辅助明确基因类型。

鉴别诊断

本组疾病表型多样性强，因此鉴别诊断也很复杂。临床特征、遗传方式和辅助检查均可提供鉴别诊断的线索（图 87-1、图 87-2、图 87-3）。例如，对于伴有垂直性核上性麻痹表现的，需要纳入鉴别诊断考虑的疾病包括：进行性核上性麻痹（PSP）、PARK9（*ATP13A2* 基因）、PARK15（*FBXO7* 基因）、PARK14（*PLA2G6* 基因）、尼曼皮克病 C 型（*NPC1* 基因和 *NPC2* 基因）。肌张力障碍表现明显的患者需要注意鉴别多巴反应性肌张力障碍、PARK9、PARK14、PARK15、铁沉积性疾病如泛酸激酶相关性神经变性病（PKAN）、神经铁蛋白病（NFT）等。依据 MRI 的异常表现，需要考虑肝豆状核变性、铁沉积性疾病、多系统萎缩、朊蛋白病等。常见的鉴别诊断疾病举例如下：

- 1.肝豆状核变性 有肝功能异常、眼角膜 K-F 环，血铜蓝蛋白明显降低。
- 2.脊髓小脑性共济失调 包括多种类型，突出表现为小脑性共济失调，影像上可见明显的小脑萎缩、脊髓变细等。通常具有阳性家族史。
- 3.继发于药物或感染的帕金森综合征 通常发病前有相关药物暴露史或中

中枢神经系统感染史。

治疗

在治疗方面，由于患者年轻，病程较长，容易伴随情绪障碍，故推荐药物、心理、康复等多方面综合治疗和管理。在药物治疗方面，多数患者对左旋多巴类药物疗效较好，但易出现运动并发症，故建议先使用非左旋多巴类药物进行治疗，如多巴胺受体激动剂、单胺氧化酶抑制剂、金刚烷胺，以预防运动并发症。若以震颤为主要表现，还可选用苯海索，后者需注意认知的损害。必要时可使用复方左旋多巴。对于病程中晚期出现严重的运动并发症的患者，可考虑脑深部电刺激术（DBS）治疗。

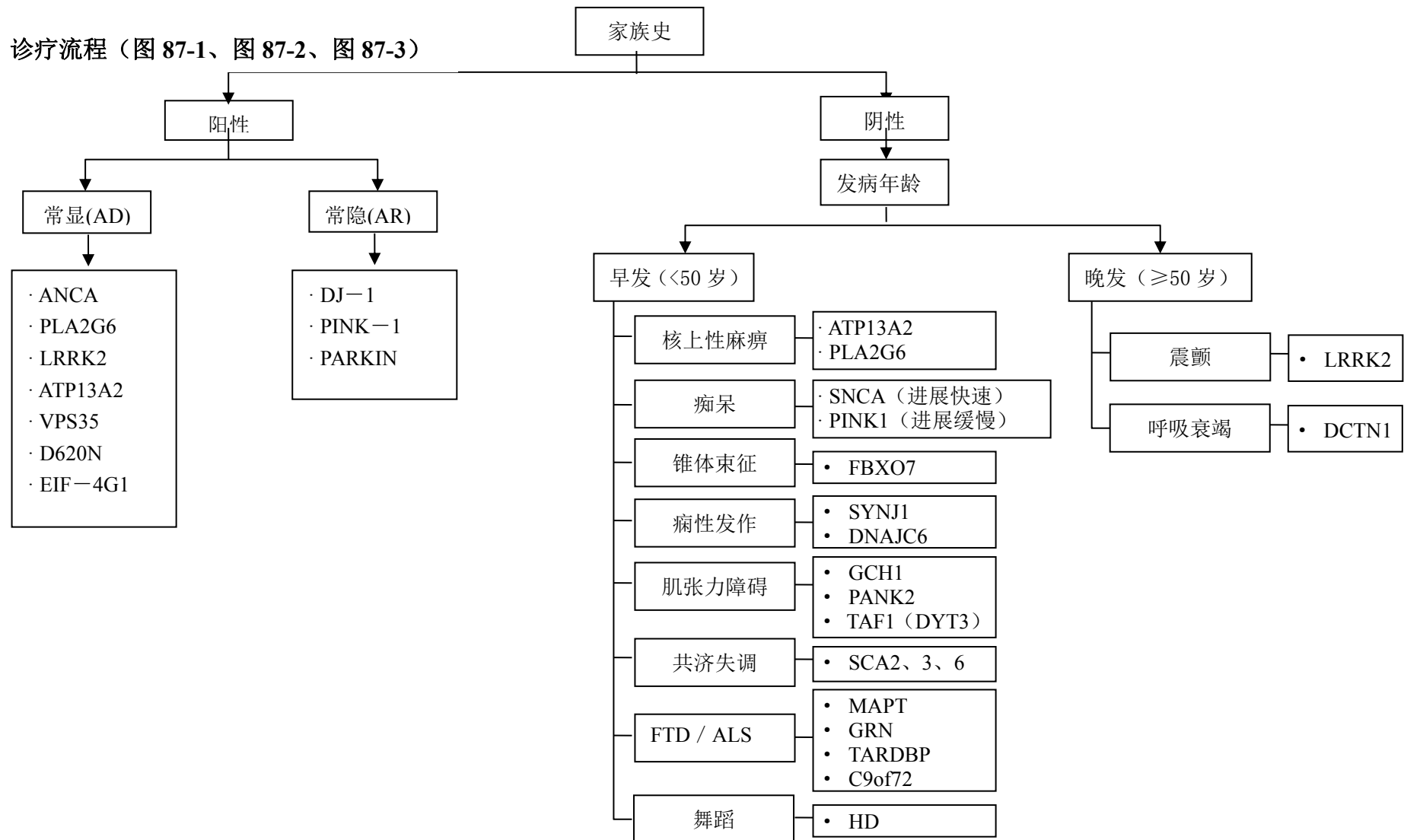
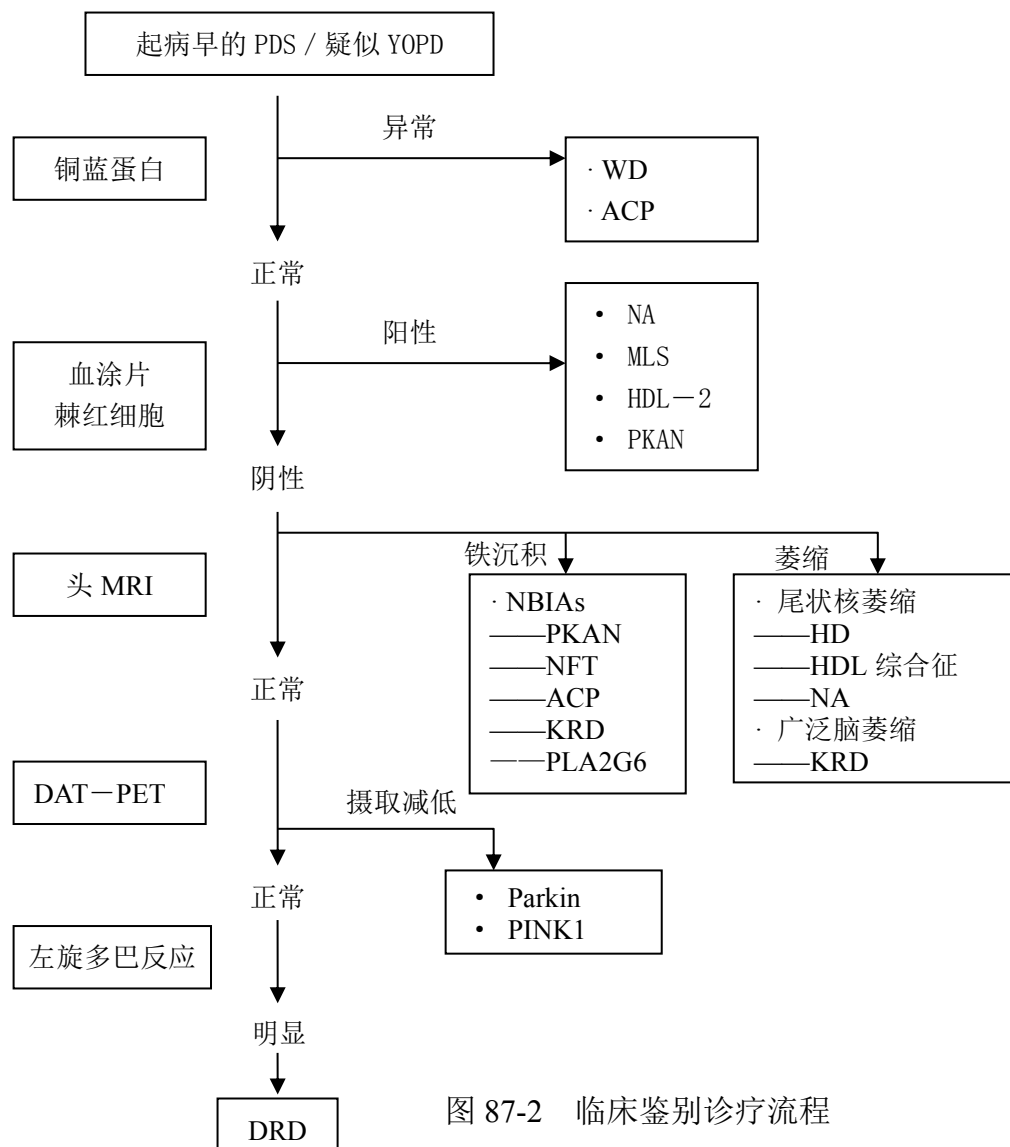


图 87-1 帕金森病（青年型、早发型）诊疗流程



ACP: 血浆铜蓝蛋白缺乏症
 DRD: 多巴反应性肌张力障碍
 HD: 亨廷顿舞蹈病
 HDL-2: 亨廷顿舞蹈病样 2 型
 KRD: Kufor-Rakeb 病
 MLS: McLeod 综合征
 NA: 神经棘红细胞增多症
 NBIA: 脑组织铁沉积神经变性病
 NFT: 神经铁蛋白病
 PKAN: 泛酸激酶相关性神经变性病
 WD: 肝豆状核变性

图 87-2 临床鉴别诊疗流程

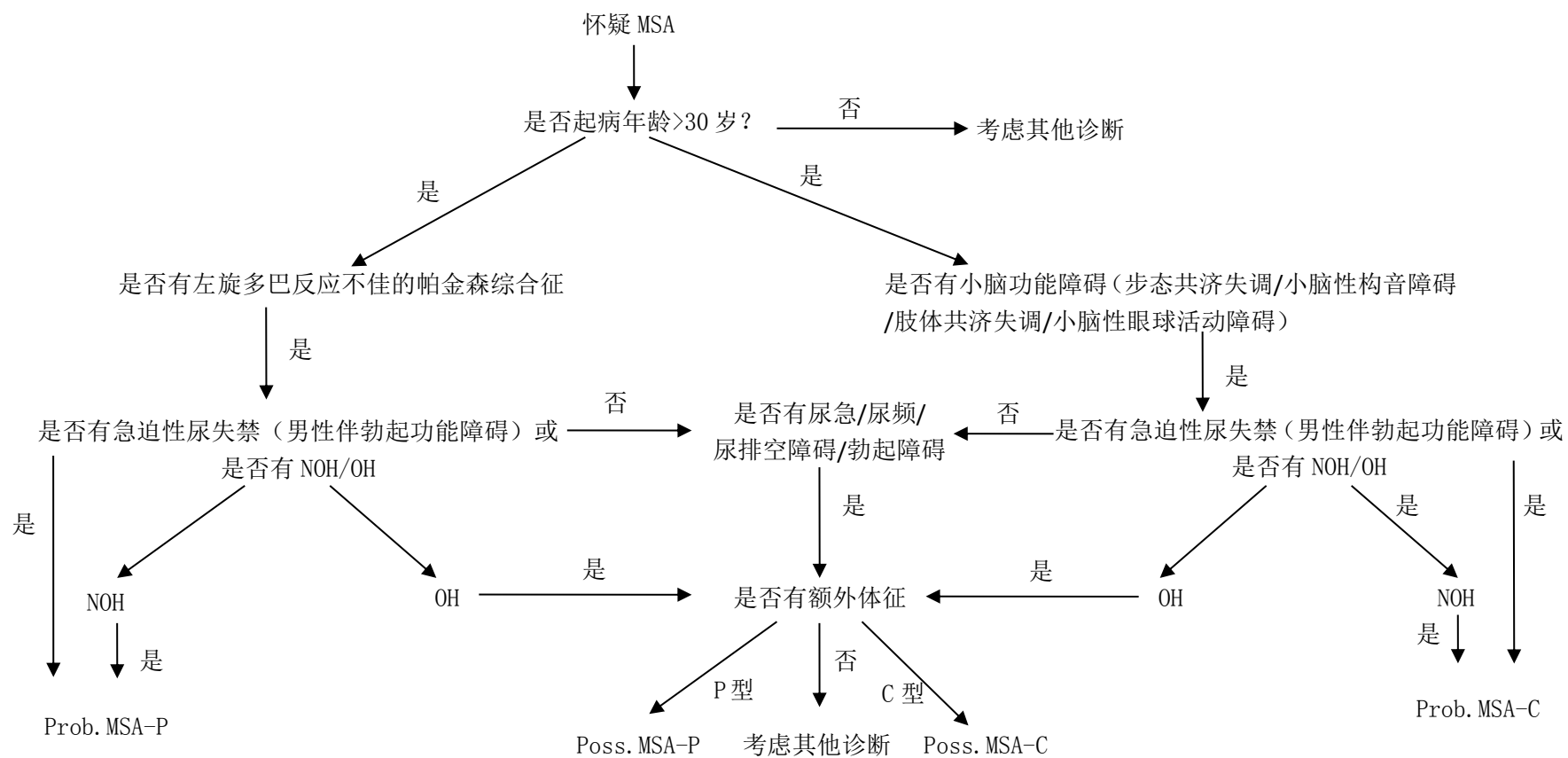


图 87-3 辅助检查鉴别诊疗流程

缩写：ACP.血浆铜蓝蛋白缺乏症；DRD.多巴反应性肌张力障碍；HD.亨廷顿病；HDL-2.亨廷顿病样 2 型；KRD.Kufor-Rakeb 病；MLS.McLeod 综合征；NA.神经棘红细胞增多症；NBIA.脑组织铁沉积神经变性病；NFT.神经铁蛋白病；PKAN.泛酸激酶相关性神经变性病；WD.肝豆状核变性

参考文献

- [1] Susan M. Calnea, Ajit Kumar. Young onset Parkinson's disease. Practical management of medical issues. Parkinsonism and Related Disorders, 2008, 14: 133-142.
- [2] Hsing-Jung Lai, Chin-Hsien Lin, Ruey-Meei Wu. Early-onset autosomal-recessive Parkinsonian-Pyramidal syndrome. Acta Neurol Taiwan, 2012, 21:99-107.
- [3] Susanne A Schneider, Christine Klein. PINK1 type of young-onset Parkinson disease. GeneReviews®[Internet], 2010, 16.
- [4] Tranchant C, Koob M, Anheim M. Parkinsonian-Pyramidal syndromes: A systematic review. Parkinsonism Relat Disord, 2017, 39: 4-16.
- [5] Domingo A, Klein C. Genetics of Parkinson disease. Handb Clin Neurol, 2018, 147: 211-227.
- [6] Pal GD, Hall D, Ouyang B, et al. Genetic and clinical predictors of deep brain stimulation in young-onset Parkinson's disease. Mov Disord Clin Pract, 2016, 3(5): 465-471.

88.阵发性睡眠性血红蛋白尿症

概述

阵发性睡眠性血红蛋白尿症（paroxysmal nocturnal hemoglobinuria, PNH）是一种后天获得性溶血性疾病。该病源于造血干细胞 *PIG-A* 基因突变引起一组通过糖肌醇磷脂（glycosylphosphatidylinositol, GPI）锚连在细胞表面的膜蛋白的缺失，导致细胞性能发生变化。异常细胞缺乏 GPI 连接蛋白，从而对补体敏感，也因而引起相应的临床现象。血管内溶血、潜在的造血功能衰竭和血栓形成倾向是其 3 个主要临床表现。

病因和流行病学

PNH 病因在于 *PIGA* 基因发生体细胞突变，其编码蛋白产物糖基转移酶，是糖磷脂酰肌醇锚连蛋白（GPI）生物合成过程所必需的。GPI 是可锚连多种功能性蛋白的膜结合蛋白，*PIGA* 突变造成 PNH 克隆，其部分或全部糖基转移酶功能丧失，最终导致 GPI 锚连的所有蛋白部分或全部丢失。在细胞膜构成 GPI 锚连蛋白中 CD55（衰变加速因子，DAF）和 CD59（反应性溶解膜抑制物，MIRL）属于补体抑制蛋白。CD55 和 CD59 缺乏导致补体介导的血管内溶血是 PNH 的特征。尽管干细胞 *PIGA* 基因突变导致所有造血干细胞的全部 GPI 锚连蛋白（GPI-Aps）丢失，但仍无明确的证据证明除了 CD55 和 CD59 外，仅 GPI-Aps 缺陷即可导致 PNH 临床病理过程。除补体介导的血管内溶血，PNH 其他主要临床表现是骨髓衰竭和血栓。尽管 *PIGA* 体细胞突变和 PNH 溶血关系明确，但 *PIGA* 突变（导致 GPI-Aps 缺陷）与 PNH 骨髓衰竭及血栓之间关系仍然只是推测。

PNH 是一种获得性疾病，没有先天发病的报道（先天性 CD59 缺乏除外），也没有家族聚集倾向。PNH 发病率在西方国家为（1~2）/100 万人口/年，标化人口为 1.3/100 万人口/年。在我国牡丹江地区曾作长期调查，据 1994 年报道标化发病率为 2.7/10 万人口。随着近年应用流式细胞技术诊断 PNH 方法的普及，有可能会使 PNH 发病率上升。我国在 2011 年开始的全国 9 个中心的 PNH 登记研究中，截至 2016 年 5 月，共登记 700 例患者。PNH 的发病率至今没有非常精确的统计，但总的来说，北方比南方更为常见，总的发病率应与再生障碍性贫血

（再障，AA）类似，在 1/10 万左右，较欧美常见。

发病年龄在各年龄组均有报道，从 2 岁至 80 岁以上，但无论国内外均以青壮年患者居多，20~40 岁约占 77%。男女均可发病。北京协和医院报道，中国与其他亚洲国家患者女性比例相似，均显著低于欧美国家。综合国内 14 个不同地区报道的 651 例中男女之比 2.4:1。

临床表现

1.全血细胞减少 许多 PNH 患者可以合并全血细胞减少、中性粒细胞降低。临床上表现为乏力、反复感染和出血倾向。

2.血红蛋白尿 典型的血红蛋白尿呈酱油或浓茶色。一般持续 2~3 天，不加处理自行消退，重者 1~2 周，甚至持续更长时间。有些患者的血红蛋白尿频繁发作，也有相当多的患者在很长的病程或观察期内始终无明确血红蛋白尿发作。

血红蛋白尿发作时可伴有发热、腰痛、腹痛等症状。其他与平滑肌功能障碍相关的症状可以有吞咽困难、腹痛、胃胀、背痛、头痛、食管痉挛、勃起障碍等，可能与一氧化氮（NO）清除有关。少见的情况包括：胆囊管运动障碍、急性胰腺炎、十二指肠或结肠的缺血和溃疡（可能与血栓相关）。

3.血栓形成 血栓栓塞是欧美患者死亡的主要原因。北京协和医院 2016 年的荟萃分析表明：中国血栓栓塞事件发生率为 6.7%，显著低于亚洲其他国家（14.9%）和欧美国家（32.5%）。亚洲患者群体的血栓事件发生率（11%）也明显低于欧美国家。中国患者静脉血栓的比例与欧美患者相似，都以静脉血栓为主；中国患者与日韩患者腹腔血栓的比例分别为 29.2%和 36.7%，而欧美患者的腹腔静脉血栓占有所有血栓栓塞事件的 50.5%，亚洲患者整体腹腔静脉血栓的比例低于欧美患者。

4.黄疸与肝脾肿大 不到一半 PNH 患者有轻度黄疸。多数患者没有肝脾肿大，约 1/4 PNH 患者只有轻度肝肿大，不到 15%有轻度脾肿大。

常见的合并症包括感染、贫血性心脏病、胆石症、肾功能不全甚至衰竭等。

此外，PNH 患者约有 30%与再生障碍性贫血（再障，AA）相互转化，个别 PNH 患者可转为骨髓增生异常综合征（MDS）或急性髓细胞白血病（AML），也有合并其他肿瘤的报道。

辅助检查

PNH 最基本的评估方法包括全血细胞计数，网织红细胞数，血清乳酸脱氢酶浓度，胆红素分级及结合珠蛋白水平；体内铁代谢水平；骨髓穿刺，骨髓活检及细胞形态学检测。此外，针对 PNH 红细胞对补体敏感及缺少 GPI 锚连蛋白的还有以下一些有诊断意义的实验检查：

1.酸化血清溶血试验（Ham 试验） 本病患者中约 79%本试验阳性。

2.糖水溶血试验（蔗糖溶血试验） PNH 患者约 88%阳性，其缺点是易出现假阳性反应。

3.蛇毒因子（CoF）溶血试验 敏感性比 Ham 试验强，比糖水试验略差。PNH 患者约 81%阳性。

4.补体溶血敏感试验 据此试验可将 PNH 红细胞分为 I、II、III 型，临床溶血轻重取决于 III 型细胞的多少。

5.PNH 异常血细胞的检测和定量 PNH 异常血细胞膜上缺乏 GPI 锚连蛋白，可以用有关抗体结合流式细胞仪技术检测出缺乏这些膜蛋白的异常细胞。在 GPI 锚连蛋白中，CD55、CD59 存在于所有系列的血细胞中，且与临床表现关系密切，故常将这两种蛋白缺失作为 PNH 克隆的标记。

用荧光标记气单胞菌溶素前体的变异体（Flaer），是诊断 PNH 更敏感、特异的方法。与传统的检测 CD55、CD59 相比，FLAER 对检测微小 PNH 克隆非常敏感，且不受输血和溶血的影响，对一些临床上高度怀疑，而 CD55、CD59 检测不能确诊的病例，可以结合 Flaer 检查，获得明确诊断；应用 Flaer 分析方法诊断并监测 PNH 患者，可精确分出 II、III 型细胞，为判断病情轻重提供依据，有助于 PNH 患者疾病进展和疗效的判断；对于长期应用免疫抑制治疗的血细胞减少患者，尤其是 AA、MDS 等疾病，可监测其是否发生克隆性改变以及早发现病情变化。

诊断

我国制定的 PNH 诊断标准：

1.PNH 诊断条件

（1）临床表现符合 PNH；

（2）实验室检查

1) Ham 试验、糖水试验、蛇毒因子溶血试验、尿潜血（或尿含铁血黄素）等项试验中凡符合下述任何一种情况，即可诊断。

A.2 项以上阳性

B.1 项阳性，但须具备下列条件：①2 次以上阳性，或 1 次阳性，但操作正规、有阴性对照、结果可靠，即时重复仍阳性者。②有溶血的其他直接或间接证据，或有肯定的血红蛋白尿出现。③能除外其他溶血，特别是遗传性球形红细胞增多症、自身免疫性溶血性贫血、葡萄糖-6-磷酸脱氢酶缺乏症（G6PD）所致的溶血和阵发性冷性血红蛋白尿症等。

2) 流式细胞术检测发现：外周血中 CD55 或 CD59 阴性中性粒细胞或红细胞 >10%（5%~10%为可疑）。

临床表现符合，实验室检查具备 1) 项或 2) 项者皆可诊断。1)、2) 两项可以相互佐证。

鉴别诊断

1.再生障碍性贫血 PNH 容易与之混淆的原因是很多病例也有全血细胞减少。两者的主要鉴别点是再生障碍性贫血应该骨髓增生减低，而 PNH 是骨髓增生活跃（特别是红系）。若骨髓增生减低而又能查出类似 PNH 的异常红细胞，或是有 PNH 的临床及实验室所见但骨髓增生低下者，应怀疑是否有疾病的转化或是兼有两病（属再障-PNH 综合征）。

2.缺铁性贫血 PNH 因长期反复血红蛋白尿而失铁，可伴有缺铁现象，但与缺铁性贫血不同的是，补铁后不能使贫血得到彻底地纠正。

3.营养性巨幼细胞贫血 因溶血促使骨髓代偿性过度增生，叶酸相对不足，造成巨幼细胞贫血，但补充叶酸后并不能彻底纠正本病所致贫血。

4.骨髓增生异常综合征（MDS） 个别 PNH 患者骨髓象可看到病态造血现象，甚至原始粒细胞轻度增高或在外周血中看到少量原始粒细胞。但 PNH 的病态造血或原始细胞增多现象系一过性，可以消失。极个别患者可完全变为 MDS。另一方面，一些 MDS 患者也可具有类似 PNH 的异常血细胞，但很少发生典型的血红蛋白尿或 PNH 的表现，MDS 如出现 PNH 克隆可能提示预后良好。

治疗

1. 对症支持治疗

2. 糖皮质激素治疗 在国外，由于补体抑制剂的使用，不主张采用糖皮质激素。我国在引入补体抑制剂之前，PNH 的传统治疗手段仍然是以“保护”细胞、减少补体攻击和破坏，减轻溶血为目的，如无禁忌，可尝试肾上腺糖皮质激素，然后逐渐继续减量直至最小用量。

3. 免疫抑制剂治疗 合并骨髓衰竭的患者可以给予环孢素，甚至联合抗胸腺细胞免疫球蛋白（ATG）治疗。同时，也可尝试雄性激素如司坦唑醇、丙酸睾丸酮、丹那唑等促造血治疗。

4. 血管栓塞的治疗 尽管有病人出现过动脉血栓，但 PNH 患者血栓常发生在静脉。在无绝对禁忌证情况下（如中枢神经系统出血性梗死），急性血栓事件需要接受肝素抗凝。在病人发生急性布加综合征时，可考虑系统性溶栓治疗或血栓部位直接搭桥造管的溶栓治疗。若无禁忌证，既往有过血栓并发症病史的 PNH 病人应一直持续抗凝治疗（即使病人接受依库珠单抗）。对于需长期抗凝的 PNH 病人，维生素 K 拮抗剂如香豆素较为常用。低分子肝素或口服抗凝剂（如直接凝血酶抑制物及凝血因子 Xa 抑制剂）是否为低效，高效或等效抗凝药，目前尚无定论。

依库珠单抗可以减少血栓并发症发生风险。对于依库珠单抗治疗前无血栓病史者，使用依库珠单抗时不需接受预防抗凝治疗；但在依库珠单抗治疗前既往有血栓病史患者，依然推荐接受持续抗凝治疗。

5. 骨髓移植（BMT） 根治本病在于重建正常造血组织功能，消除异常造血干/祖细胞，因此骨髓移植是唯一可以治愈该病的方法。但是，PNH 是一种良性的克隆性疾病，部分患者还有可能自愈，补体抑制对溶血发作疗效确切，而骨髓移植带有一定风险。因此，对 PNH 患者是否进行骨髓移植，需考虑多方面因素才能决定。

6. 依库珠单抗（Eculizumab） 依库珠单抗是人源化的单克隆抗体，与人 C5 补体蛋白特异性结合，阻止其裂解为 C5a 和 C5b，从而不能形成膜攻击复合物。应用依库珠单抗的指征为：①具有中度或重度 PNH 症状（如显著的血管内溶血

和生活质量很差）。②已经发生或正在发生 PNH 的合并症，如血栓或肾功能不全的患者。

诊疗流程（图 88-1、图 88-2）

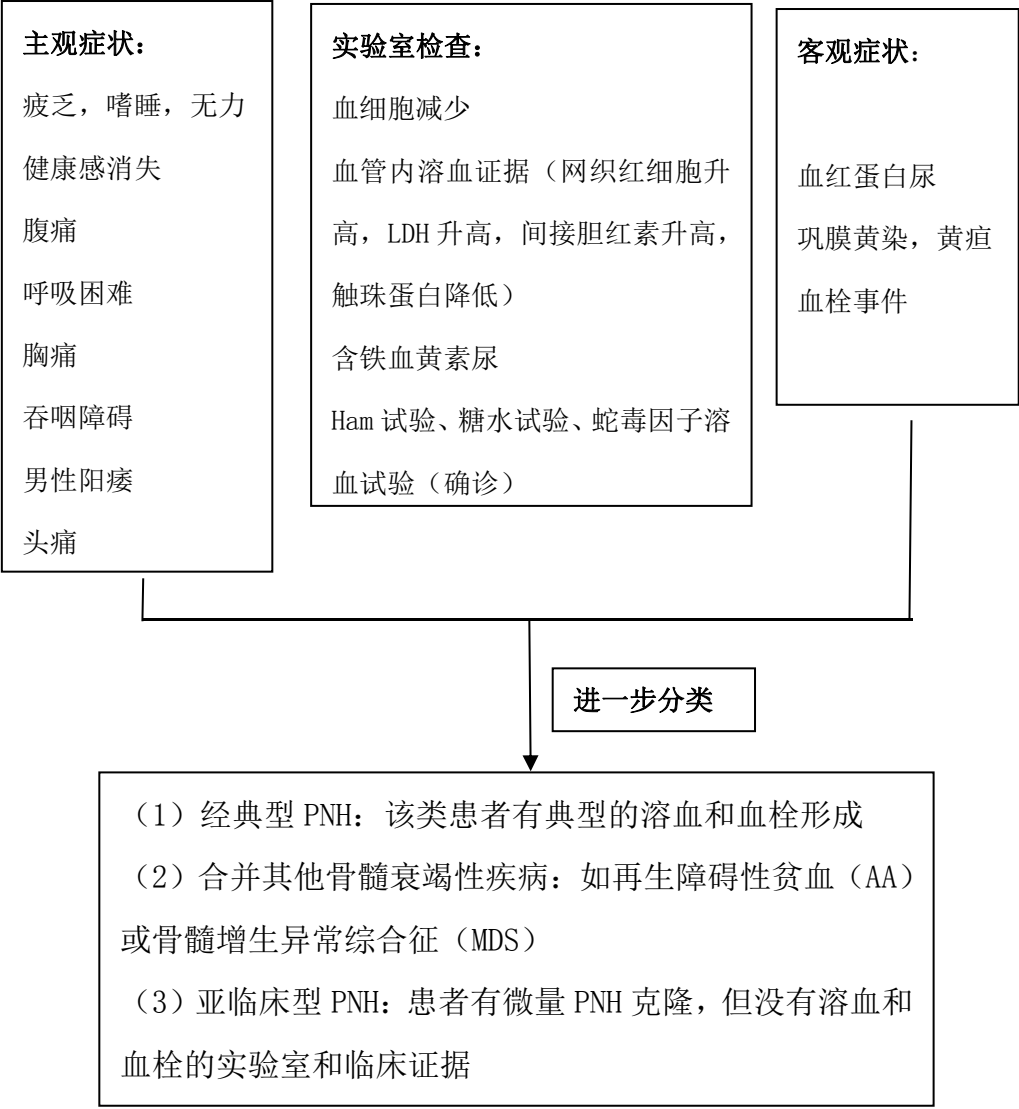


图 88-1 阵发性睡眠性血红蛋白尿症诊疗流程

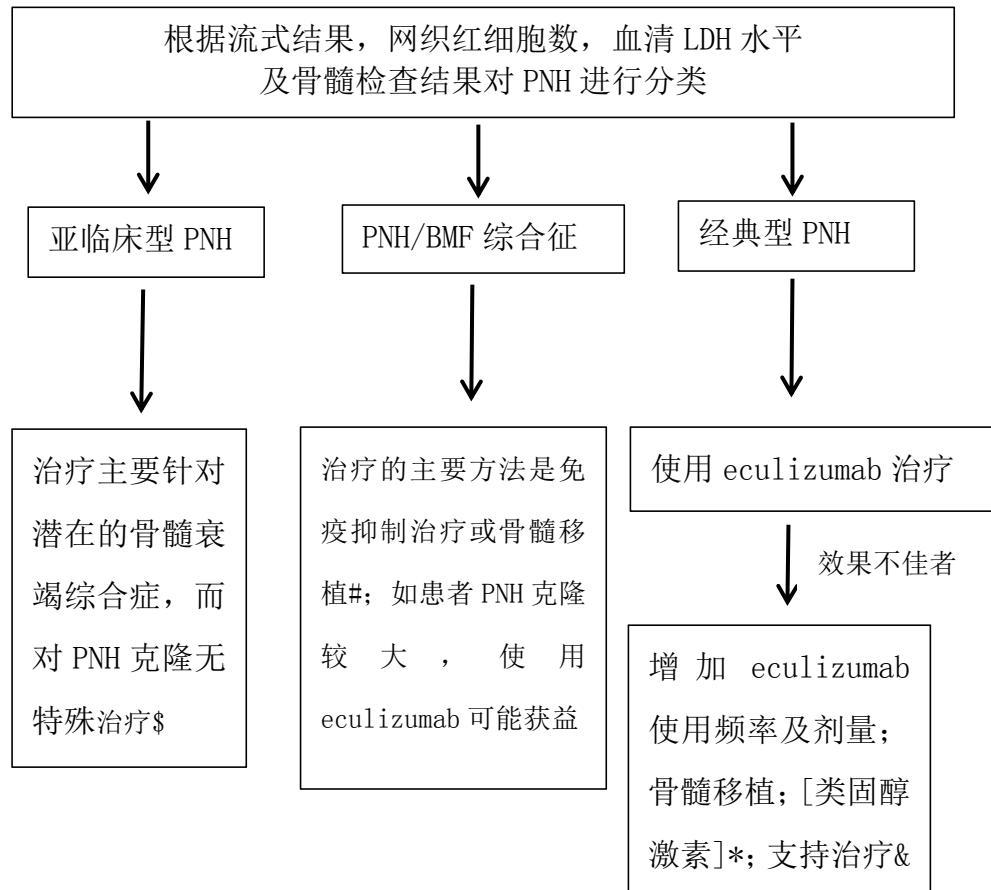


图 88-2 针对 PNH 不同亚型的治疗方法

BMF.骨髓衰竭（再生障碍性贫血及低危骨髓增生异常综合征）；\$.有一部分研究提示病人对免疫抑制治疗效果好；#.骨髓移植可消除 PNH 克隆，但免疫抑制治疗对克隆大小无影响；*.由于 C3 调理素沉积导致血管外溶血明显时可考虑使用；&.包括输血、促红素治疗（血清促红素水平低时）

参考文献

- [1] Lindorfer MA, Pawluczko AW, Peek EM, et al. A novel approach to preventing the hemolysis of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: both complement-mediated cytolysis and C3 deposition are blocked by a monoclonal antibody specific for the alternative pathway of complement. *Blood*, 2010, 115(11): 2283-2291.
- [2] Hill A, Kelly RJ, Hillmen P. Thrombosis in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Blood*, 2013, 121(25): 4985-4996.

- [3] Luzzatto L, Risitano AM. Advances in understanding the pathogenesis of acquired aplastic anaemia. *Br J Haematol*, 2018,182(6): 758-776.
- [4] 杜亚丽,龙章彪,庄俊玲,等. 阵发性睡眠性血红蛋白尿症血栓的初步研究. *中华血液学杂志*, 2016, 37(4): 318-323.
- [5] Yu F, Du Y, Han B. A comparative analysis of clinical characteristics of patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria between Asia and Europe/America. *Int J Hematol*, 2016,103(6): 649-654.

89. 波伊茨-耶格综合征

概述

波伊茨-耶格综合征 (Peutz-Jeghers syndrome, PJS), 也称黑斑息肉综合征, 是常染色体显性遗传的综合征, 是一类伴有黏膜、皮肤色素沉着的全胃肠道多发性息肉病。该疾病发生胃肠道和非胃肠道癌症的风险增加。而且该疾病患者常伴发生殖系统和其他许多器官的良性或恶性肿瘤。1895 年 Connor 报道一对双胞胎有黑色素斑, 之后, 这对双胞胎发生其他 PJS 的临床特点, 其中一位在 20 岁死于肠套叠, 另外一位 52 岁死于乳腺癌。而最早描述 PJS 是 1921 年 Peutz 教授, 描述了一个患病荷兰家系。1949 年 Jeghers 等报道不同家系的 10 例 PJS 患者, 并且明确了黏膜黑斑、胃肠道息肉和肿瘤风险之间的关系, 并提出该病符合孟德尔遗传规律的常染色体显性遗传。1954 年第一次将此综合征命名这个疾病为 “Peutz-Jeghers syndrome, PJ 综合征”。

病因和流行病学

PJ 综合征发病率约 1/200 000, 患病率 1/200 000~1/8000, 其发病可能与患者生存的地理环境有关, 与性别和种族关系不密切。

PJ 综合征是一种常染色体显性遗传疾病。研究显示, *STK11* (丝氨酸 / 苏氨酸激酶) 基因是 PJ 综合征的致病基因, 50%~80% 该疾病患者可检测到 *STK11/LKB1* 基因突变, 该基因定位于染色体 19p13.3, 该基因编码丝氨酸/苏氨酸激酶。其功能可能与参与细胞周期 G1 期停滞有关, 可能参与信号传导通路有关。有一小部分患者无家族史, 推测有新生突变导致。其他相关致病基因主要包括 19q13.4 区域可能基因、*IFTTM1* 基因及 *Brg1* 基因。由于该疾病可能通过单个显性多效基因遗传, 外显率很高, 同一家族患病者较多, 患者子女约 50% 发病, 所以家系中有发病者, 其他人应该注意监测。

临床表现

PJ 综合征临床表现差异很大, 表现为反复肠套叠、腹痛、腹泻、黏液便、便血、便秘、呕血、贫血等。特征性临床表现为皮肤黏膜色素斑和胃肠道多发息

肉。色素沉着多见于口唇及其四周、颊部、面部、手指皮肤，偶见于肠黏膜。色素可呈褐色、棕褐色、灰色和蓝色等，通常发生于出生后至 2 岁前，大小 1~5mm。胃肠道息肉多发生于 11~13 岁，可发生在整个胃肠道，以小肠多见，其次是结肠和胃。息肉大小不定，蒂长短粗细不一。该类疾病患癌风险较高，报道可达 81%~93%，其中胃肠道癌约 70%，乳腺癌约 50%，胰腺癌 11%~36%，其他部位（如肺、子宫、卵巢、睾丸）癌也常见。

辅助检查

1.实验室检查 无特殊实验室化验指标。如果 PJ 综合征发生胃肠道息肉或癌症导致隐匿性出血，可发生缺铁性贫血。

2.基因检测 PJ 综合征主要致病基因是 *STK11*，其突变的结果是氨基酸的改变和（或）终止信号的提前出现。该基因突变检测的主要方法：聚合酶链式反应-单链构象多态（PCR-SSCP）技术、多重连接探针扩增技术（MLPA）、DNA 芯片技术及 DNA 直接测序及比较新颖的高分辨率熔点分析技术等。

3.内镜检查 PJ 综合征患者发生胃、小肠和结直肠多发息肉以及胃肠道癌症的风险升高，从基线筛查和随访筛查需要定期进行内镜检查，包括胃镜、结肠镜、胶囊内镜或小肠镜检查。

4.影像学检查 影像学也可以帮助消化道息肉的检出，有研究报道了胶囊内镜与核磁共振小肠造影比较对 PJ 综合征中胃肠道息肉检出效能，结果显示核磁共振小肠造影有更高的阳性预测值。

5.病理 黏膜、皮肤色素斑为真皮基底内黑色素细胞数量增加，黑色素沉着。胃肠道息肉病理多表现为错构瘤型。

诊断

PJ 综合征公认的诊断标准是 2007 年欧洲共识，符合以下任意一条标准即可诊断：①两处或以上经组织学检查证实的 PJ 息肉；②发现某一个体有任意数量的 PJ 息肉，且其近亲中有 PJ 综合征家族史；③发现某一个体有特征性皮肤黏膜色素沉着，且其近亲中有 PJ 综合征家族史；④有特征性皮肤黏膜色素沉着的个体出现任意数量的 PJ 息肉。对于符合上述临床诊断标准的个体，应进行基因检

测确定是否出现 *STK11* 基因突变，对于没有基因突变家族，不能排除 PJ 综合征的诊断。值得注意的是，部分 PJ 综合征患者不会出现特征性皮肤色素沉着（诊疗流程，见图 89-1）。

该疾病的注册网站有如下：www.polyposisregistry.org.uk，www.fascrs.org/patients/family_history_registries/

鉴别诊断

PJ 综合征需要与表现为皮肤黏膜色素斑或胃肠道多发息肉的疾病进行鉴别诊断。

1.Cowden 综合征：也称为多发性错构瘤综合征，与 *PTEN1* 基因突变有关，特征性色素沉着出现在男性阴茎头，表现为毛根鞘瘤、肢端角化、面部丘疹和口部乳头瘤等。

2.幼年性息肉病综合征（juvenile polyposis syndrome, JPS）以多发性青少年结直肠息肉为特征，由 2 个单独的基因突变引起，*SMAD4/DPC4* 位于染色体 18q21 或 *BMPRIA/ALK3* 位于染色体 10q21-22。该病患者一般不出现皮肤黏膜色素沉着。

3.Laugier-Hunziker 综合征（Laugier-Hunziker syndrome, LHS）一种获得性、散发性、良性疾病，以唇、硬腭和软腭以及颊黏膜出现色素沉着为特点，多发生在出生后数年，不会出现胃肠道错构瘤性息肉或 *STK11* 基因致病性突变。

4.Cronkhite-Canada 综合征（Cronkhite-Canada syndrome, CCS）该病发生胃、结肠多发息肉，但多中老年人发病，表现为腹泻、指甲（趾）异常、毛发脱落，色素沉着、味觉异常等，多无息肉病家族史。

治疗

PJ 综合征尚无有效的根治方法。早诊断、早治疗及规律随访可以降低 PJ 综合征发病率与病死率。目前治疗包括胃肠道息肉处理、癌症筛查和处理，以期达到缓解症状、提高生活质量、避免严重并发症的目标。而由于皮肤色素沉着不引起临床症状及无恶变可能，一般可以不予处理。

1.胃肠道息肉处理

(1) 内镜治疗：小于 0.5cm 息肉可考虑随诊观察，每隔 1~2 年做消化道内镜检查。0.5cm 以上符合内镜切除指征者，考虑结肠镜和（或）小肠镜切除。小肠息肉治疗较为困难，气囊辅助小肠镜技术是目前 PJ 综合征小肠息肉的主要治疗手段。内镜治疗切除息肉相关并发症有出血、穿孔等。

(2) 手术治疗：外科手术治疗创伤和术后并发症限制其广泛的应用，而对于不能内镜治疗的较大息肉者，并发肠套叠和肠梗阻等患者，结肠、直肠内息肉较大且密集丛生无法逐个摘除者，也可考虑行外科手术治疗。手术术式包括肠段切开息肉摘除术，对于息肉数量较多的肠段可行部分肠段切除术，需要注意保留足够长度的小肠，避免出现术后短肠综合征的发生。

2. 癌症筛查和处理

(1) 癌症筛查：PJ 综合征患者患癌风险较高，故对于其定期随访和筛查有利于干预治疗及发现潜在的恶变。在小肠息肉的筛查中，CTE、MRE、胶囊内镜和小肠造影都有一定的准确性，其中胶囊内镜可行、安全、敏感性高，且可以观察整个小肠，可以早期诊断，尽量避免出现肠梗阻等并发症后再发现疾病。但癌症筛查时间各家报道不一，具体见表 89-1，筛查范围建议消化道、胰腺、甲状腺、子宫、卵巢、睾丸、乳腺等筛查。

(2) 癌症处理：根据患者所患癌症进行相应治疗。

3. 其他 有研究显示，mTOR 抑制剂如西罗莫司等可能对 PJ 综合征治疗有效。另外中药也可能会有效。有研究显示 PJS 患者息肉有 COX2 高表达，可考虑应用 COX2 抑制剂。

4. 预后 PJ 综合征癌变风险较高，且胃肠道息肉导致肠套叠、肠梗阻、消化道出血等并发症，从而影响生命质量和使病死率增加，故需要定期监测、规律随诊、及时对症处理。

表 89-1 PJS 患者癌症筛查表

肿瘤发生部位	筛查启动年龄	筛查时限	筛查方法
结肠	15 岁	2 年	结肠镜
小肠	15 岁	2 年	胶囊内镜或 MRI
		每月	自查
乳腺	21 岁	6~12 个月	超 声 或 钼 靶 检 查 ， CA125
甲状腺	18 岁	1 年	超声，临床查体检查
胰腺	18 岁	1 年	超声或 CT 或 MRI
子宫和卵巢	18 岁	1 年	超声，临床查体检查
睾丸	18 岁	1 年	超声，临床查体检查
肺	18 岁	5 年	胸部 X 线，临床查体检 查

注：胃肠道筛查可根据临床症状提早筛查启动时间，筛查时限可根据息肉情况，调整为 1 年

诊疗流程（图 89-1、图 89-2）

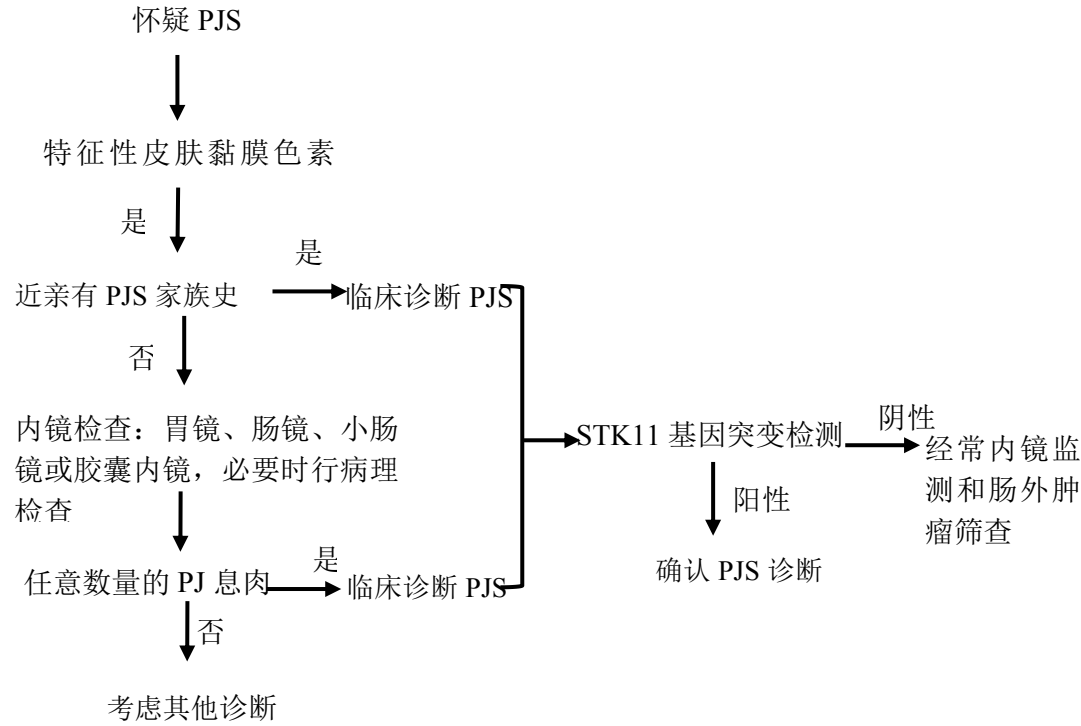


图 89-1 波伊茨-耶格综合征（PJS）诊疗流程

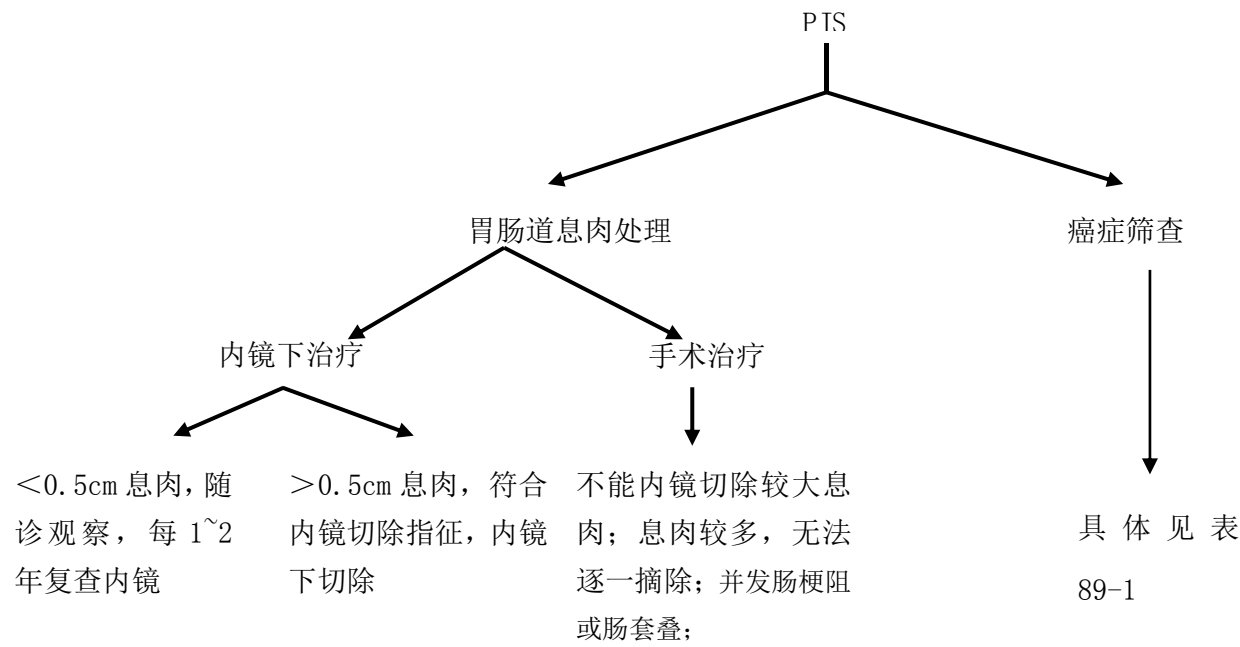


图 89-2 波伊茨-耶格综合征（PJS）治疗流程

参考文献

- [1] Lindor NM, Greene MH. The concise handbook of family cancer syndromes. Mayo Familial Cancer Program. J Natl Cancer Inst, 1998, 90(14):1039-1071.
- [2] McGarrity TJ, Kulin HE, Zaino RJ. Peutz-Jeghers syndrome. Am J Gastroenterol, 2000, 95(3): 596-604.
- [3] 林果为,王吉耀,葛均波. 实用内科学[M]. 北京:人民卫生出版社,2017:1473-1480.
- [4] Kopacova M, Tacheci I, Rejchrt S, et al. Peutz-Jeghers syndrome: diagnostic and therapeutic approach. World J Gastroenterol, 2009, 15(43): 5397-5408.
- [5] Beggs AD, Latchford AR, Vasen HF, et al. Peutz-Jeghers syndrome: a systematic review and recommendations for management. Gut, 2010, 59(7): 975-986.

90. 苯丙酮尿症

概述

苯丙酮尿症（phenylketonuria, PKU）是由于苯丙氨酸羟化酶（phenylalanine hydroxylase, PAH）缺乏引起血苯丙氨酸（phenylalanine, Phe）浓度增高，并引起一系列临床症状的常染色体隐性遗传病。苯丙酮尿症是高苯丙氨酸血症的主要类型。

病因和流行病学

PAH 基因变异导致 PAH 活性降低或缺乏是 PKU 的主要病因。苯丙氨酸是人体必需氨基酸，其代谢所需的苯丙氨酸羟化酶（PAH）活性降低或缺乏，使苯丙氨酸不能转化为酪氨酸（tyrosine, Tyr），酪氨酸及其他正常代谢产物合成减少，血液中 Phe 含量增加，影响中枢神经系统发育。同时次要代谢途径增强，生成苯丙酮酸、苯乙酸和苯乳酸，并从尿中大量排出，苯乳酸使患儿的尿液具有特殊的鼠尿臭味。

PAH 缺乏症发病率在不同种族和地区有差异。爱尔兰约为 1/4500，北欧、东亚约为 1/10 000，日本约为 1/143 000。我国平均发病率为 1/11 800。

根据血 Phe 浓度将 PAH 缺乏症分为：轻度 HPA(120~360 μ mol/L)、轻度 PKU(360~1200 μ mol/L)、经典型 PKU(\geq 1200 μ mol/L)。

临床表现

PKU 患儿在新生儿期多无临床症状，出生 3~4 个月后逐渐出现典型症状，1 岁时症状明显。出生数月后因黑色素合成不足，其毛发和虹膜色泽逐渐变浅，为黄色或棕黄色，皮肤白。由于尿液、汗液含有大量苯乳酸而有鼠尿臭味。随着年龄增长，逐渐表现出智能发育迟缓，以认知发育障碍为主、小头畸形、癫痫发作，也可出现行为、性格等异常，如多动、自残、攻击、自闭症、自卑、忧郁等神经系统表现。婴儿期还常出现呕吐、湿疹等。

辅助检查

1. 血苯丙氨酸测定

(1) 荧光定量法: 检测干血滤纸片中 Phe 浓度, 正常血 Phe 浓度 $<120\mu\text{mol/L}$ (2mg/dl), 血 Phe 浓度 $>120\mu\text{mol/L}$ 提示高苯丙氨酸血症。

(2) 串联质谱法: 检测干血滤纸片中 Phe 及酪氨酸 (tyrosine, Tyr) 浓度, 并可自动计算 Phe 与 Tyr 比值 (Phe/Tyr)。血 Phe 浓度 $>120\mu\text{mol/L}$ 及 Phe/Tyr >2.0 提示为 HPA。

2. 尿蝶呤谱分析 是目前国内诊断四氢生物蝶呤 (BH4) 缺乏症的重要方法。采用高效液相色谱分析法, 测定新蝶呤(neopterin, N)、生物蝶呤(biopterin, B)浓度, 并计算生物蝶呤比例 $B\% [B/(B+N) \times 100\%]$ 。各种酶缺乏患儿呈现不同的尿蝶呤谱, 见下表。

表90-1 不同病因导致的HPA生化特点

检测项目	血Phe	尿新喋呤 (N)	尿生物喋呤 (B)	B% (B/B+N)	血DHPR 活性
PKU	↑	正常- ↑	正常- ↑	正常	正常
PTPS缺乏症	↑	↑	↓	↓	正常
DHPR缺乏症	↑	正常	正常- ↑	正常- ↑	↓
GTPCH缺乏症	↑	↓	↓	正常	正常
PCD缺乏症*	↑	↑	正常- ↓	↓	正常

注: ↑增高, ↓降低, *尿中出现7-生物喋呤

3. 红细胞DHPR活性测定: 是二氢吡啶受体 (DHPR) 缺乏症的确诊方法。需采用双光束分光光度计测定干滤纸血片中红细胞DHPR活性。

4. BH4负荷试验: 为BH4缺乏症的辅助诊断及BH4反应性PKU/HPA的判断方法, 需在留取尿蝶呤标本后进行。试验前及试验过程中正常饮食。

具体方法及判断如下:

(1) 24小时BH4负荷试验: 临床实践提示, BH4负荷试验是BH4缺乏症较可行的辅助诊断方法。当新生儿基础血Phe $>360\mu\text{mol/L}$, 可在喂奶前30min 直接口服BH4片(20mg/kg) (BH4片溶于水中), 服BH4前, 服后2、4、6、8、24 h分别采血测定Phe浓度, 服后4~8 h可留尿重复尿蝶呤谱分析。

大多数经典型PKU患者因苯丙氨酸羟化酶缺乏，血Phe浓度无明显变化。PTPS缺乏所致BH4缺乏者，血Phe浓度在服用BH4后4~6小时下降至正常。DHPR缺乏症患者血Phe下降缓慢。

(2) 2d 或更长时间的 BH4 负荷试验：对于尿蝶呤及 DHPR 活性正常患儿，此试验有助于鉴别 BH4 反应性 PKU/HPA。口服 BH4 片 20mg/kg 至最长 28 天，在服后第 1、7、14 和 28 天取血作 Phe 测定。

5. 基因诊断：是 HPA 病因的确诊方法，建议常规进行 *PAH* 基因突变检测。BH4 相关基因包括 *PTS* 基因、*QDPR* 基因、*PCBD1* 基因、*GCHI* 基因、*SPR* 基因和 *DNAJC12* 基因。

6. 头颅MRI检查：头颅影像学检查有助于评价患儿脑损伤的程度。MRI对脑白质病变程度评估优于CT。未经治疗或疗效不良的患儿可有脑萎缩及脑白质的异常，髓鞘发育不良和(或)脱髓鞘病变，脑白质空泡变性及血管性水肿。

7. 脑电图检查：未经早期治疗的患者常伴有脑电图异常，对合并癫痫患者应进行脑电图检查。

诊断

1. 新生儿筛查：采集出生72h(哺乳6~8次以上)的新生儿足跟血，制成专用干血滤纸片，采用荧光法或串联质谱法(MS/MS)测定血Phe浓度进行HPA筛查。筛查原标本血Phe浓度 $>120\mu\text{mol/L}$ ，或同时伴有Phe/Tyr >2.0 为阳性，需召回复查，复查仍阳性则需进行鉴别诊断。

2. 蛋白摄入不足可导致假阴性，有上述情况时判断需谨慎，有必要进行复查。

确诊标准：

1. 临床表现：头发黄，皮肤白，鼠尿味，精神运动发育落后。新生儿筛查诊断的患儿可无临床表现。

2. 血Phe浓度 $>360\mu\text{mol/L}$ 及Phe/Tyr >2.0 。

3. 尿喋呤谱正常，血DHPR活性正常。

4. BH4负荷试验，多数经典PKU患者BH4负荷试验血Phe浓度下降不明显，部分患者BH4负荷试验血Phe可减低30%以上，为BH4反应型的PAH缺乏症。

5. 检测到PAH基因变异。若PAH基因只检测到一个，但符合上面1, 2, 3, 4项者可诊断。

鉴别诊断

1. 早产儿因肝功能不成熟可导致暂时性 HPA，发热、感染、肠道外营养或输血等也可导致的血 Phe 浓度增高，进行鉴别诊断。

2. 排除其他原因所致的继发性血Phe增高，如酪氨酸血症、希特林蛋白缺乏症等。

3. 所有诊断 HPA 者，应及时检测尿蝶呤谱分析(在低 Phe 饮食治疗前)、DHPR 活性测定，或联合 BH4 负荷试验来进行鉴别诊断。还应进行基因检测，包括苯丙氨酸羟化酶及四氢生物蝶呤代谢途径中的多种合成酶的编码基因。以便最终确诊是 PKU 患者还是 BH4 缺乏症患者。

治疗

特异性治疗

1. 治疗指征：正常蛋白质摄入情况下，对于 12 岁及以下患者，血 Phe 浓度 $\geq 360\mu\text{mol/L}$ ，以及 12 岁以上血 Phe 浓度 $\geq 600\mu\text{mol/L}$ 的患者均需给予低 Phe 饮食治疗。轻的 PKU 患者均应在完成鉴别诊断试验后立即治疗，越早治疗越好，提倡终生治疗；轻度 HPA 可暂不治疗，但需定期检测血 Phe 浓度，如血 Phe 浓度持续 2 次 $\geq 360\mu\text{mol/L}$ ，应给予治疗。

2. 饮食治疗：

(1) 低苯丙氨酸饮食治疗仍是目前PKU的主要治疗方法。PKU患者PAH酶活性不同，导致对Phe耐受量的个体差异，需个体化治疗。根据相应年龄段儿童每日蛋白质需要量、血Phe浓度、Phe的耐受量、饮食嗜好等调整治疗方法。Phe、Tyr和蛋白质的推荐摄入量见表1。

表 90-2. PKU 不同年龄段苯丙氨酸、酪氨酸和蛋白质推荐摄入量

年龄	Phe (mg/d)	Tyr (mg/d)	蛋白质 (g/kg · d)
0~<3月龄	130~430	1100~1300	2.5~3.0
3~<6月龄	135~400	1400~2100	2.0~3.0
6~<9月龄	145~370	2500~3000	2.0~2.5
9~<12月龄	135~330	2500~3000	2.0~2.5
1~<4岁	200~320	2800~3500	1.5~2.1
4岁以上~ 成人	200~1100	4000~6000	同年龄RNI ^a 的 120~140%

注：^a RNI: 膳食营养素推荐摄入量

(2) PKU 各年龄阶段的营养管理重点和注意事项:

0~12 个月 经典型 PKU 患儿在尽快治疗，先全部确诊后需给予无 Phe 特殊医学用途配方粉以快速降低血 Phe 浓度，可暂停母乳或普通配方奶粉。治疗 3~5 天后随着血 Phe 浓度降至接近正常后重新添加母乳或普通配方奶粉。例如人工喂养的经典型 PKU 婴儿可按 6:1~4:1 比例配制特殊医学用途配方粉与普通奶粉，在调整奶粉喂养比例的过程中，需要定期监测血 Phe 的浓度。

建议满 6 月龄开始添加低 Phe 辅食，如强化铁的低蛋白婴儿米粉及低 Phe 的蔬菜和水果。添加辅食的同时，继续保证特殊医学用途配方粉的摄入量。辅食过渡与调味品的喂养等原则与正常婴儿相同。

1~4 岁 1~4 岁的儿童对各种营养素需要量仍较高，食物种类和膳食结构接近成人，低蛋白米面等主食量增加，搭配低 Phe 的水果、蔬菜类，和极少量含优质天然蛋白质类食物。经典型 PKU 的膳食中 50%~85%蛋白质来源于无 Phe 特殊医学用途食品，15%~50%来自天然食物。注意更换适宜年龄段类型的特殊医学用途配方食品

4~18 岁 推荐每日蛋白质的摄入量是同年龄段推荐摄入量的 120%~140%。由于天然蛋白食物的限制，可能出现维生素 B12、B6 和微量元素缺乏以及骨密度降低，注意监测并及时补充相应的营养素。学龄儿童应积极学习营养知识和自

我饮食管理，逐渐认识高、中、低 Phe 含量的食物，同时避免高热量含糖饮料和过多脂肪的摄入。

成人 成人 PKU 患者饮食结构参考正常成人，应终生坚持低 Phe 饮食治疗。

PKU 女性的妊娠期饮食治疗 建议 PKU 的女性在妊娠前半年至整个妊娠期严格执行低 Phe 饮食，目前研究认为血 Phe 浓度应保持在 120~360 $\mu\text{mol/L}$ 。孕期血 Phe 值控制不佳可导致胎儿脑发育不良，并增加先天畸形的危险。建议孕期 PKU 女性每日补充孕期复合维生素和 DHA 200~300mg，产后继续低 Phe 饮食，并鼓励母乳喂养。

3. BH4治疗：对BH4反应型PKU患儿，尤其是饮食治疗依从性差者，口服BH4 5~20mg/(kg·d)，分2次，或联合低Phe饮食，可提高患儿对Phe的耐受量，适当增加天然蛋白质摄入，改善生活质量及营养状况。

综合治疗

心理指导：由于精神症状发生率升高，尤其是焦虑、抑郁，注意力缺陷，多动症状等，因此对于新诊断的 PKU 患儿家长需进行 PKU 基础知识的宣教(包括遗传方式、诊治及随访原则等)，提高治疗依从性，达到良好的疗效。入学后需要告知学校老师，配合饮食及教育指导，做好患儿的心理辅导工作。

HPA随访及监测

1. 血Phe浓度：建议在喂奶2~3 h(婴儿期)或空腹(婴儿期后)后采血测定Phe浓度。PKU患儿特殊奶粉治疗开始后每3天测定血Phe浓度，根据血Phe浓度水平及时调整饮食，添加天然食物；代谢控制稳定后，Phe测定时间可适当调整：<1岁每周1次，1~12岁每2周~每月1次，12岁以上每1~3个月测定1次。如有感染等应急情况下血Phe浓度升高，或血Phe波动，或每次添加、更换食谱后3 d，需密切监测血Phe浓度。各年龄段血Phe浓度控制的理想范围：1岁以下120~240 $\mu\text{mol/L}$ ，1~12岁120~360 $\mu\text{mol/L}$ ，12岁以上患儿控制在120~600 $\mu\text{mol/L}$ 为宜。

2. 其他生化检查

监测前白蛋白、白蛋白、全血细胞计数、铁蛋白和 25 羟维生素 D3。若临床

评估发现特殊医学用途配方食品或膳食摄入量不足，或者出现临床指征时，在常规体检的基础上，增加监测 Tyr、维生素 B12、B6、叶酸、维生素 A、微量元素（锌、铜）等。由于患者饮食中天然含钙的乳制品摄入量低，所以建议定期监测骨密度。

3. 预防Phe缺乏症： Phe是一种必需氨基酸，治疗过度或未定期检测血Phe浓度，易导致Phe缺乏症，表现严重皮肤损害、嗜睡、厌食、营养不良、腹泻、贫血、低蛋白血症等，甚至死亡。因此，需严格监测血Phe浓度，Phe浓度过低时应及时添加天然食物。

4. 营养、体格发育、智能发育评估：治疗后每3~6个月测量身高、体重及营养评价等，预防发育迟缓及营养不良。1岁、2岁、3岁、6岁时进行智能发育评估，学龄儿童参照学习成绩等。

遗传咨询与产前诊断或胚胎植入前诊断

苯丙酮尿症是常染色体隐性遗传方式。患者的父母携带一个致病变异，无临床症状。每个患者的同胞有 25%的机率患病，50%机率是无症状的携带者，25%机率为正常个体。患者与正常人婚配其后代是携带一个致病性变异的携带者。

产前诊断：在先证者及其父母致病基因突变明确的前提下，签署知情同意书，通过对胎盘绒毛(孕10~13周)或羊水细胞(孕16~22周)进行疾病相关基因突变分析，到具有产前诊断资质的机构进行胎儿诊断以及后续的遗传咨询。

诊疗流程（图 90-1）

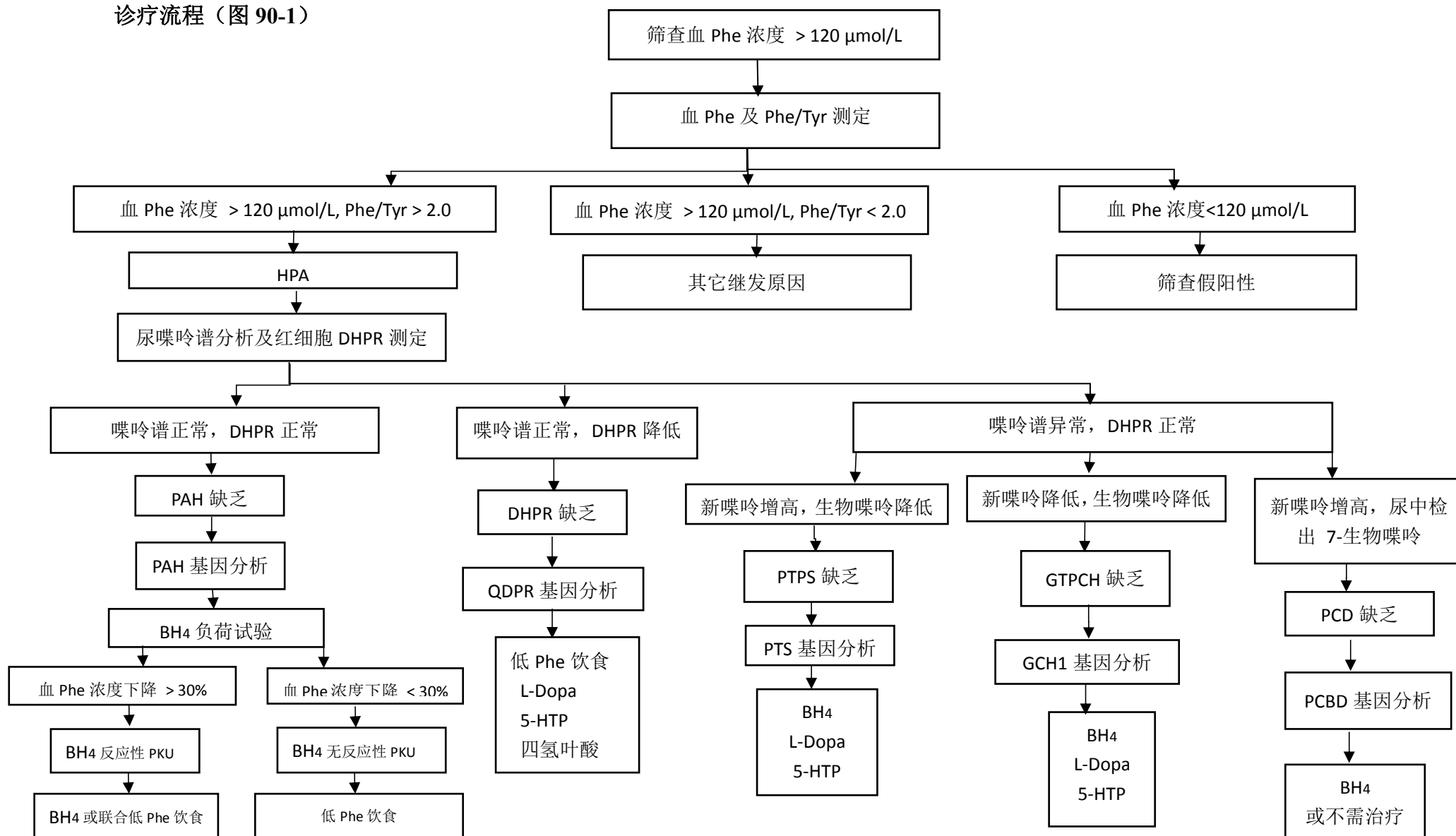


图 90-1 苯丙酮尿症诊疗流程

参考文献

- [1] 中华医学会儿科学分会内分泌遗传代谢学组 中华预防医学会出生缺陷预防与控制专业委员会新生儿筛查学组. 高苯丙氨酸血症的诊治共识. 中华儿科杂志, 2014, 52(6): 420-425.
- [2] Singh RH, Rohr F, Frazier D, et al. Recommendations for the nutrition management of phenylalanine hydroxylase deficiency. Genet Med, 2014, 16:121-131.
- [3] Vockley J, Andersson HC, Antshel KM, et al. Phenylalanine hydroxylase deficiency: diagnosis and management guideline. Genet Med, 2014,16: 188-200.
- [4] Singh RH, Cunningham AC, Mofidi S, et al. Updated, web-based nutrition management guideline for PKU: An evidence and consensus based approach. Mol Genet Metab, 2016, 118: 72-83.
- [5] Danielle Veenma, Dawn Cordeiro, Neal Sondheimer, et al. DNAJC12-associated developmental delay, movement disorder, and mild hyperphenylalaninemia identified by whole-exome sequencing re-analysis. European Journal of Human Genetics <https://doi.org/10.1038/s41431-018-0237-9>

91.POEMS 综合征

概述

POEMS 综合征是一种罕见的单克隆浆细胞疾病。名称中的五个英文字母分别代表了疾病的 5 种主要表现，P：多发性神经病；O：脏器肿大；E：内分泌异常；M：单克隆免疫球蛋白；S：皮肤改变。

病因和流行病学

POEMS 综合征的病因及发病机制尚不清楚，但是成骨细胞、巨噬细胞、巨核细胞、骨髓单克隆及多克隆浆细胞分泌的高水平血清血管内皮生长因子（vascular endothelial growth factor，VEGF）可能是造成 POEMS 综合征中多种症状的关键细胞因子。POEMS 综合征的患病率约为 0.3/100 000，男性发病率稍高于女性，高发年龄段为 50～70 岁。日本、中国、印度及美国等地区均有较大宗的临床病例报道。

临床表现

POEMS 综合征常见的临床表现包括：

- 1.多发神经病 往往表现为对称性的四肢感觉和（或）运动性周围神经病，逐步由远端向近端进展。
- 2.器官肿大 包括肝大、脾大或淋巴结肿大；淋巴结活检常提示为 Castleman 病。
- 3.内分泌异常 常见的包括性功能减退（如男性阳痿、乳房发育）、甲状腺功能减退、糖代谢异常（如糖尿病）、肾上腺功能不全。
- 4.皮肤改变 可表现为皮肤颜色加深、皮肤肾小球样血管瘤、白甲、多血质、多毛症和手足发绀等。
- 5.循环外水负荷增加 包括肢体水肿、腹水、胸腔积液、心包积液、视乳头水肿等。
- 6.硬化性骨病 是 POEMS 综合征的重要临床表现。可表现为骨痛，亦可无临床症状。骨骼 CT 检查可以显著提高硬化性骨病的检出率，影像学上可以表现

为单纯骨骼硬化、或硬化和溶骨混合病灶、或者单纯溶骨性改变。

7.红细胞增多和（或）血小板增多

8.肺动脉高压 33%~48%的患者可出现肺动脉高压，表现为活动耐量减低、低氧血症等，肺动脉高压的发生与水肿、胸腔积液、腹水密切相关。

9.脑梗死 5%~10%的 POEMS 综合征患者可出现脑梗死，可能与疾病的高凝状态相关。

辅助检查

1.血液学评估 通过血清蛋白电泳、血/尿免疫固定电泳、血清游离轻链判断有无单克隆免疫球蛋白以及相应的类型。骨髓穿刺/活检评估有无克隆性浆细胞浸润。

2.VEGF 检测 VEGF 增高是 POEMS 综合征的重要诊断和疗效评价标记物。依据实验室情况，可以选择血清或者血浆进行 VEGF 测定。北京协和医院的结果显示，当血清 VEGF 水平 $>1200\text{pg/ml}$ 时，其诊断 POEMS 综合征的特异性和敏感性分别为 90.2%和 83.7%。另外，有研究显示，血清 VEGF 的缓解水平与患者的无进展生存相关。

3.组织器官评估 ①神经系统：需完善肌电图和神经传导速度，必要时行神经活检；②脏器肿大及血管外水负荷增加：主要通过胸腹盆 CT 评估肝脾肿大、淋巴结肿大、胸腔积液、腹水；③内分泌腺：包括睾酮、雌二醇、促黄体生成素、卵泡刺激素、糖化血红蛋白、促甲状腺激素、甲状旁腺素、催乳素、血皮质醇、促肾上腺皮质激素等；④骨骼：通过全身低剂量 CT 骨窗或 PET/CT 评估；⑤视乳头水肿：眼底检查；⑥心肺功能：包括肺功能检查以及通过心脏超声评估右心功能及肺动脉压力。

诊断

POEMS 的诊断标准详见表 91-1。诊断 POEMS 综合征需要满足 2 条强制性标准、1 条主要标准以及 2 条次要标准。

鉴别诊断

POEMS 综合征需与其他周围神经病，尤其是慢性炎性脱髓鞘性多发性神经根神经病（chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy, CIDP）相鉴别。临床表现、血清 VEGF 水平、神经传导速度、肌电图和神经活检有助于两者区分。与 CIDP 不同，POEMS 综合征中段神经传导速度减慢较远端更为突出，传导阻滞相对少见，轴突损失更为显著。此外，POEMS 综合征还需与其他浆细胞疾病相鉴别。例如，多发性骨髓瘤多见溶骨性病变而非硬化性骨病，且多伴有贫血、高钙血症、肾功能不全等。原发性轻链型淀粉样变除周围神经病外，多有限制性心肌病和蛋白尿等表现，组织活检提示刚果红染色阳性。

治疗

目前 POEMS 综合征的治疗包括抗浆细胞及对症支持治疗。通过对血液学、VEGF 水平以及受累器官的功能缓解程度进行综合的疗效评估。抗浆细胞治疗手段主要包括：自体造血干细胞移植、美法仑、来那度胺或硼替佐米的化疗。

1. 外周血自体造血干细胞移植 对于≤65 岁，无器官功能衰竭及大量浆膜腔积液的患者，首选外周血自体造血干细胞移植。因 POEMS 综合征患者的肿瘤负荷低，移植前可不进行诱导化疗，但是短程诱导治疗例如免疫调节剂（来那度胺、硼替佐米等）联合地塞米松的方案可有助于减少移植并发症（如植入综合征等）。

2. 化疗 对于年龄>65 岁、一般情况较差或者不愿意接受自体移植的患者，可采用基于美法仑、免疫调节剂或硼替佐米的化疗。

（1）美法仑：北京协和医院 31 例 POEMS 患者在接受了 12 程的美法仑+地塞米松方案化疗后，获得了 80.6% 的血液学缓解（其中完全缓解率为 38.7%）、100% 的 VEGF 缓解及神经系统症状缓解。美法仑为基础的方案可以很好地改善循环外水负荷增加、器官肿大以及肺动脉高压。仅有 19.3% 的患者存在 3 级不良反应。

（2）免疫调节剂：来那度胺为基础的化疗方案亦可快速降低 VEGF 水平及缓解神经系统症状，但治疗过程中需注重血栓预防。北京协和医院 41 例初治 POEMS 综合征患者，在接受来那度胺及地塞米松方案化疗后，血液学完全缓解率为 46%，神经系统缓解率 95%，VEGF 缓解率 83%。患者的循环外水负荷增

加、器官肿大、肺动脉高压均得到改善。中位随访 34 个月，3 年总体生存率及无进展生存率分别为 90%和 75%。以沙利度胺为基础的化疗方案因潜在的神经系统毒性暂不推荐作为一线化疗方案。

(3) 硼替佐米：对 POEMS 综合征患者同样有效。来自上海长征医院的 20 例初治 POEMS 综合征患者，在接受了硼替佐米为基础的化疗后，76.5%的患者获得血液学缓解，其中 41.5%的患者获得完全缓解，VEGF 缓解率为 88.2%，95%的患者实现神经系统缓解。所有患者均未出现 3~4 级不良事件。但使用硼替佐米治疗时要警惕硼替佐米本身的神经毒性。

3.支持治疗 物理治疗及运动有利于 POEMS 综合征多发神经病的改善。鼓励患者每日进行适度运动，包括骑自行车、步行等；穿踝部矫形鞋防止足下垂；使用加巴喷丁、曲马多等缓解疼痛。同时，应为焦虑或抑郁的患者提供积极的心理咨询。对于循环外水负荷增加的患者，可给予利尿治疗，呋塞米联合螺内酯是较为理想的方案。对于有甲状腺功能或肾上腺功能低下患者，给予激素替代治疗。

4.预后 随着新药和移植的应用，POEMS 综合征的预后得到了极大的改善。北京协和医院 362 例患者的资料显示，POEMS 综合征患者的中位生存期约为 14 年。年龄>50 岁、肺动脉高压、胸腔积液及 eGFR<30ml/（min • 1.73m²）为疾病的危险因素。无危险因素者的 5 年生存率约为 98%，≥2 个危险因素或有肾功能严重受损患者的 5 年生存率约为 67%。

表 91-1 POEMS 综合征的诊断标准

强制性主要标准（2 条均满足）
多发性周围神经病
单克隆浆细胞增殖性疾病
主要标准（满足至少 1 条）
高水平血清或血浆血管内皮生长因子（VEGF）
Castleman 病
硬化性骨病
次要标准（满足至少 1 条）
内分泌病变（单纯的甲状腺功能减低或 2 型糖尿病不足以作为诊断标准）

皮肤改变（包括皮肤变黑、毳毛增多、皮肤粗糙、血管瘤、白甲等）

器官肿大（肝大、脾大或淋巴结肿大）

视乳头水肿

肢体水肿或浆膜腔积液

红细胞增多症或血小板增多症

诊疗流程（图 91-1）

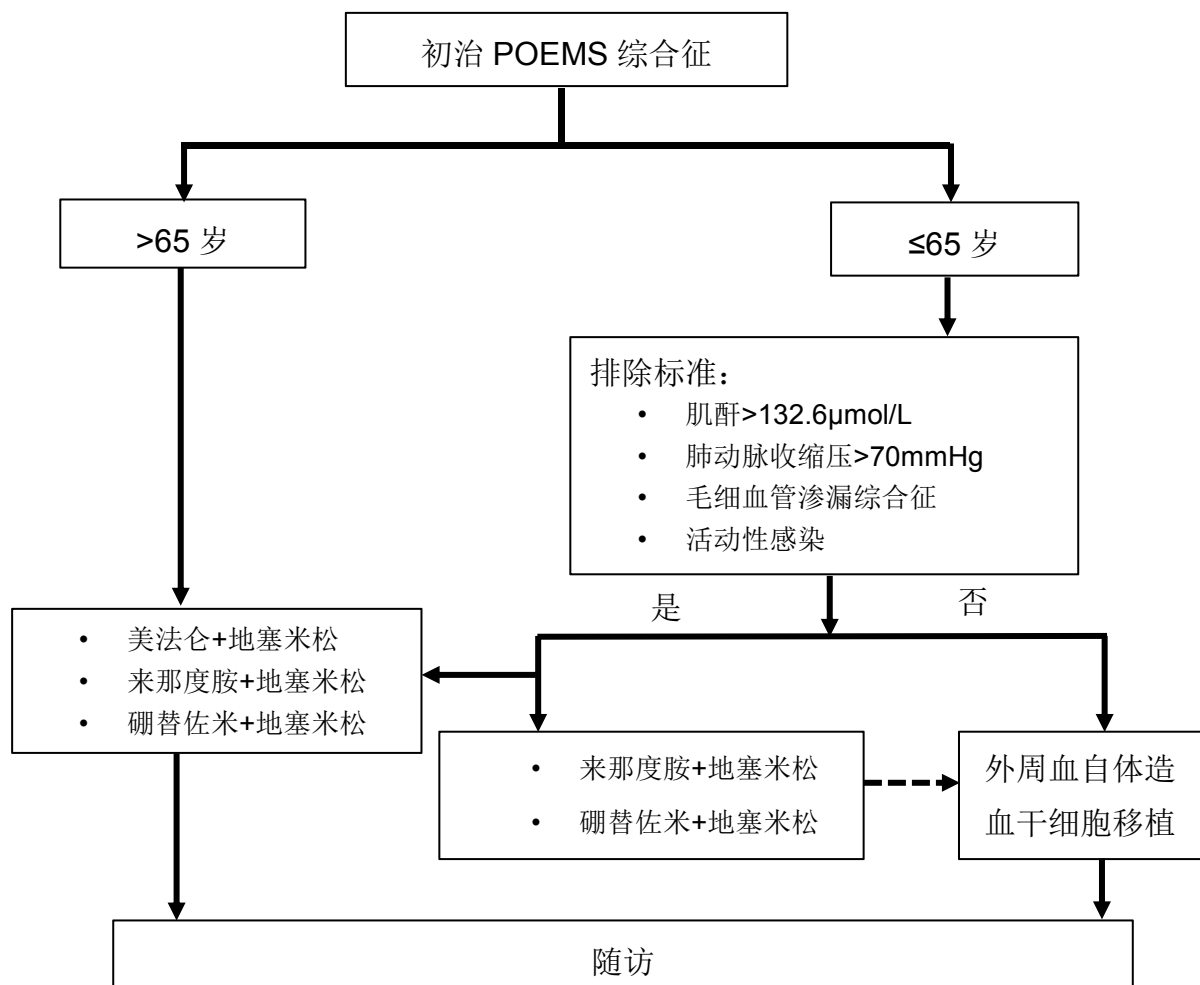


图 91-1 POEMS 综合征诊疗流程

参考文献

[1] Dispenzieri A, Kourelis T, Buadi F. POEMS syndrome: diagnosis and investigative work-up. Hematol Oncol Clin North Am, 2018, 32(1): 119-139.

- [2] Wang C, Huang XF, Cai QQ, et al. Remarkable expression of vascular endothelial growth factor in bone marrow plasma cells of patients with POEMS syndrome. *Leuk Res*, 2016, 50: 78-84.
- [3] Dispenzieri A. POEMS syndrome: update on diagnosis, risk-stratification, and management. *Am J Hematol*, 2015, 90(10): 951-962.
- [4] Wang C, Huang XF, Cai QQ, et al. Prognostic study for overall survival in patients with newly diagnosed POEMS syndrome. *Leukemia*, 2017, 31(1): 100-106.
- [5] Li J, Zhou DB. New advances in the diagnosis and treatment of POEMS syndrome. *Br J Haematol*, 2013, 161(3): 303-315.

92.卟啉病

概述

卟啉病 (Porphyria) 是由于血红素生物合成途径中的酶活性缺乏, 引起卟啉或其前体[如 δ -氨基- γ -酮戊酸 (δ -ALA) 和卟胆原 (PBG)]浓度异常升高, 并在组织中蓄积, 造成细胞损伤而引起的一类疾病。卟啉病有 3 种分类方式, 按卟啉生成的部位可分为红细胞生成性卟啉病和肝性卟啉病; 按临床表现可分为皮肤光敏型、神经症状型及混合型卟啉病; 按遗传方式可分为遗传性和获得性卟啉病。

病因和流行病学

自 1874 年首次报道卟啉病起, 至今已发现 8 种类型卟啉病, 其临床表现、卟啉或卟啉前体类型、主要生成组织、排泄途径和遗传类型彼此不同。

与人类血红素合成有关的卟啉色素包括尿卟啉、粪卟啉和原卟啉。原卟啉与铁结合便形成血红素。合成血红素所需的酶主要存在于幼稚红细胞和肝细胞, 其他组织中含量很少。正常时甘氨酸与琥珀酰辅酶 A 在氨基酮戊酸成酶作用下合成 δ -氨基- γ -酮戊酸 (δ -ALA), 经一系列改变形成卟胆原。除极少数卟胆原可自行转变为尿卟啉原外, 多数卟胆原在卟胆原脱氨酶和尿卟啉原合成酶作用下合成尿卟啉原, 再转化为粪卟啉原、原卟啉原 IX, 最后形成原卟啉 IX, 后者在血红素合成酶催化下与二价铁结合成血红素。在一系列酶促反应中, 不同酶的缺陷可引起不同的卟啉病 (图 92-1)。

当血红素生物合成途径的酶缺乏时, 其底物和血红素前体可积聚在骨髓或肝脏。血液中这些血红素前体增多, 并被转运至其他组织, 随尿和粪排出体外。某些卟啉病, 尤其是早期卟啉前体 ALA, PBG 升高的卟啉病, 可损害神经, 出现多种症状, 如腹痛、肌无力, 后者可发展为肌麻痹。推测神经症状的发病机制有过多血红素中间产物在神经系统作用, 或神经系统缺乏血红素合成。但 ALA 和其他血红素代谢产物未证明有神经毒性, 病人神经组织未发现有血红素缺乏。确切发病机制还不清楚。

不同的卟啉病发病率不一, 但总体来讲都是罕见病, 有些更是极为罕见。急性间歇性卟啉病 (AIP) 是最常见的类型, 在欧洲发病率约为 1/75 000。

临床表现

卟啉病常见临床表现主要为皮肤症状和神经精神症状。

1.皮肤症状群 为光照后在皮肤暴露部出现红斑、疱疹甚至溃烂。皮疹可为湿疹、荨麻疹、夏令痒疹或多形性红斑等类型。口腔黏膜可有红色斑点，牙呈棕红色。同时可并发眼损害如结膜炎、角膜炎及虹膜炎等。严重者可有鼻、耳、手指皮肤结痂变形。可有特殊紫色面容。红细胞生成性卟啉病和迟发性皮肤型可有多毛症。

2.神经精神症状群：最常见的表现为急性腹痛，腹痛往往为重度、稳定、定位不明，有时会伴有痛性痉挛。可以伴随便秘、腹胀、恶心、呕吐，有时出现腹泻和肠鸣音增加。感觉和运动神经病可能先于腹痛出现，表现为肢体痛，伴麻木感、感觉异常和感觉倒错；运动无力往往始于上肢近端，可向下肢和远端进展。累及脑神经可能导致延髓麻痹、呼吸功能受损和死亡。严重运动神经病可导致四肢瘫痪。自主神经系统受累表现为心动过速、高血压、出汗、躁动和震颤等。神经源性膀胱功能障碍可能引起尿痛、排尿困难、尿潴留和尿失禁。其他急性神经精神表现包括失眠、焦虑、躁动、激越、幻觉、癔症、定向障碍、谵妄、情感淡漠、抑郁、恐惧症和意识改变，从嗜睡到昏迷程度不一。

辅助检查

1.尿卟胆原日晒检测 患者尿中无色的卟胆原经光照可转变为有色卟啉类化合物，因此将患者新鲜尿液置于阳光下数小时可呈棕红色，这是AIP患者特征性的表现。

2.尿卟胆原测定 采用Watson-Schwanz或Hoesch法。AIP急性发作期尿PBG增高。发作间期患者指标可能正常。遗传性粪卟啉病(HCP)和混合性卟啉病(VP)发作时，尿PBG和ALA升高可能没有AIP显著。

3.尿ALA测定 AIP急性发作期尿ALA增高，可检测尿ALA浓度（正常小于或等于5mg/24h）。

4.血清羟甲基胆素合成酶（HMBS）测定 急性发作期HMBS活性下降（平均下降程度达50%）。

5.红细胞内原卟啉测定 红细胞生成性卟啉病红细胞内原卟啉增高。

6.血浆荧光发射峰检测 卟啉是人体唯一内源性光致敏剂，具有特殊吸收光谱。卟啉及其衍生物吸光后被激活放出红色荧光，根据荧光波长的差异可以协助判断卟啉衍生物的类型。

7.基因检测 基因测序可明确具体突变，从而确定卟啉病类型。如果生化检测提示某类卟啉病，可行相应致病基因测序。如AIP的*HMBS*基因位于11号染色体，对*HMBS*基因进行DNA测序、分析可以确定AIP的诊断。采用二代测序技术可以快速、全面地检测各种类型卟啉病的基因突变。高危家庭成员可以通过检测是否携带发病患者特定的基因突变来识别。

诊断

根据不同类型特征性的临床表现，结合家族史、实验室检查（可有贫血、黄疸或铁蛋白升高等）、血液/尿液/粪便中相应的卟啉物质增加及基因分析结果，可以明确诊断。每种类型各自有相应的诊断标准。

鉴别诊断

1.急腹症 表现为急性腹痛的急性肝卟啉病首先需与各种急腹症相鉴别，排除腹腔器质性疾病。

2.铅中毒 可有腹痛、皮肤病变和神经精神症状，患者一般有明确的铅接触史，血铅和尿铅均明显增高。

3.脑炎、脊髓灰质炎、格林—巴利综合征 可有类似的神经精神症状，但无卟啉及其代谢物质检测的异常。

治疗

不同的卟啉病，治疗方案有所不同。

总体来讲，皮肤型卟啉病以保护皮肤为主，应避免光照，可服用β-胡萝卜素。同时避免可能诱发或加重病情的因素，如酒精、铁剂、雌激素等。合并铁过载者可以放血或去铁治疗，合并肝损害者可以对症治疗，严重者可以行人工肝或肝移植。有溶血者行脾切除术可减轻症状。神经症状型卟啉病在发作期主要以支持治疗为主，维持体液平衡和纠正电解质紊乱，特别是低镁血症和低钠血症，缓解腹

痛，改善精神症状及神经症状，输注精氨酸血红素以及补充葡萄糖以抑制 ALA 合成酶。

急性间歇性卟啉病是最常见的卟啉病类型。急性发作期的治疗指征：有急性发作的临床表现，尿PBG产生增多，启动特殊治疗。轻微发作（轻度疼痛，无呕吐、无瘫痪、无低钠血症），可给予不超过48小时的高糖类饮食和支持治疗。如果出现神经系统并发症，即使没有任何其他提示病重的征象，也需要立即启动精氨酸血红素治疗。具体治疗：

1.去除诱发因素 药物，尤其是新加药物往往是发作诱因。寻找和治疗感染。

2.排除导致症状的其他病因 例如卟啉病患者出现腹痛，也可能是阑尾炎，胆囊炎或妊娠并发症。

3.静脉注射人血红素 通过抑制肝ALA合成酶活性，减少卟啉和前体物质（ALA和PBG）的产生。精氨酸血红素的应用指征：急性发作，严重或持续的疼痛，持续呕吐，低钠血症，抽搐、精神错乱或神经病变。精氨酸血红素用法：3mg/（kg·d），缓慢静脉输注，连续4天。如果临床反应不充分还可以重复1个疗程。每日最大剂量不超过250mg或5mg/kg。精氨酸血红素治疗几天内症状就会改善，多数患者1~2周完全好转。

4.糖类使用 糖类是卟啉病急性发作能获得精氨酸血红素前的标准治疗。糖通过作用于过氧化物酶体增殖物激活受体 γ 辅激活物1- α 来抑制ALA合成酶活性。增加口服糖类摄入，如高糖饮料和食物，可以缓解轻度发作。

应该避免静脉输注葡萄糖，如5%或10%葡萄糖水，因为可能加重低钠血症。一旦开始血红素治疗，就不需要静脉输注葡萄糖治疗。

5.止痛 吗啡、二氢吗啡和芬太尼是安全的，但应避免哌替啶（其代谢物可能与癫痫发作有关）。反复发作的患者警惕成瘾。

6.需要注意 所有使用的药物需明确在急性卟啉病能否安全应用。

7.反复发作的患者 应注意规律饮食，避免吸烟、饮酒以及可能诱发的药物。少数患者反复急性发作。女性发作可能与月经周期相关，尤其是黄体期。反复经前发作的女性，可以采用GnRH类似物抑制排卵。

获得性卟啉病要去除引起卟啉堆积的继发因素，给予对症治疗。

诊疗流程（图 92-1）

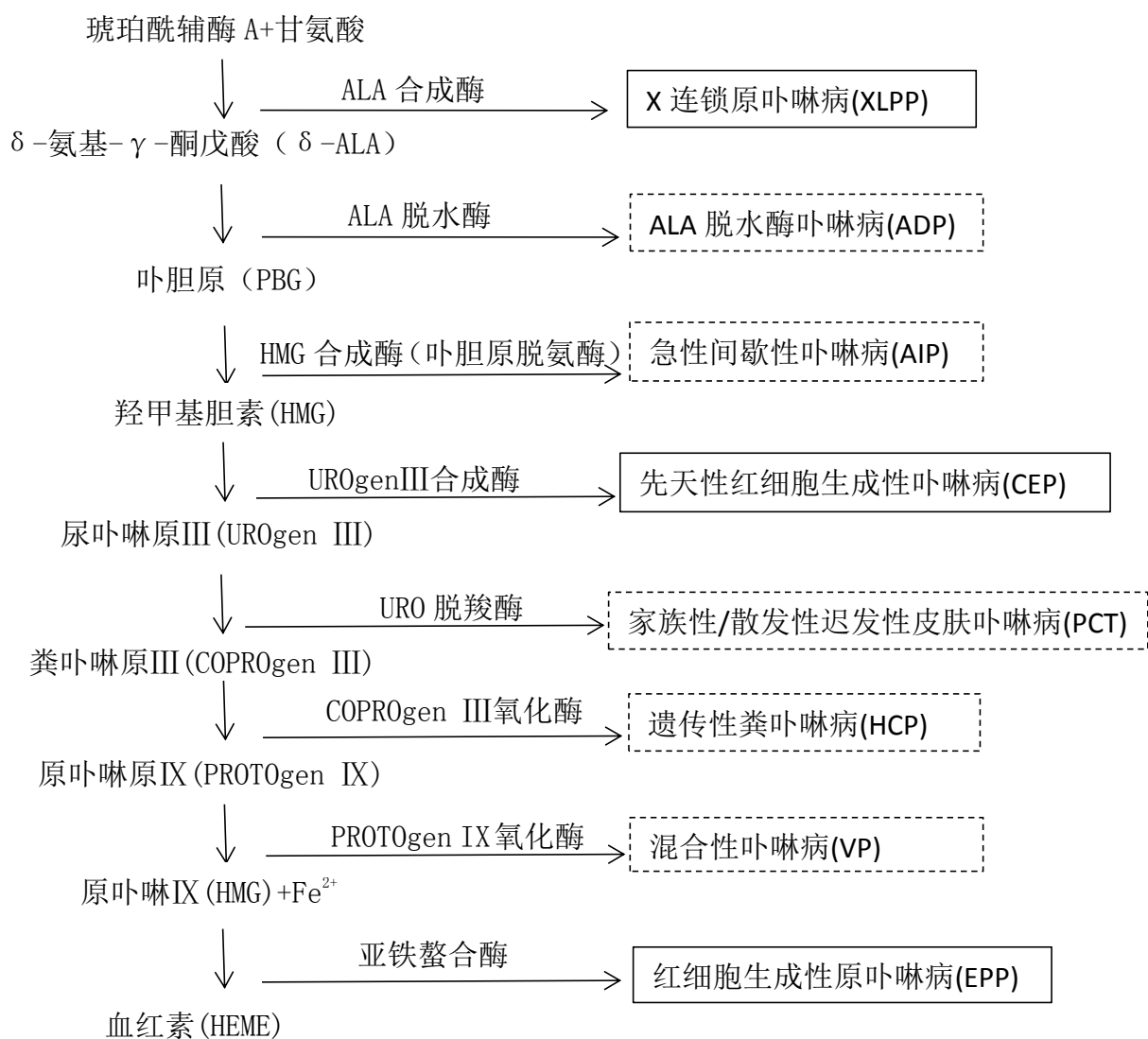


图 92-1 血红素 (HEME) 生物合成通路、酶及 8 种卟啉病诊疗流程
实线框为红细胞生成性卟啉病，虚线框为肝性卟啉病

表 92-1 8 种类型卟啉病 (porphyrin) 生化诊断策略

卟啉病类型	尿	粪	红细胞内	血浆荧光 发 射 峰 (nm)
急性肝卟啉病				
ALA 脱水酶卟啉病 (ADP)	ALA, Copro III	/	Zn-Protol X	/
急性间歇性卟啉病 (AIP)	ALA, PBG, URO III	/	/	615~620
遗传性粪卟啉病 (HCP)	ALA, PBG, Copro III	Copro III	/	615~620
混合性卟啉病 (VP)	ALA, PBG, Copro III	Proto > Copro	/	624~627
非急性肝卟啉病				
迟发性皮肤卟啉病 (PCT)	Uro III, Hepta	Isocopro, Hepta	/	615~620
红细胞生成性卟啉病				
先天性红细胞生成性 卟啉病 (CEP)	Urol, Coprol	Coprol	Urol, Coprol	615~620
红细胞生成性原卟啉 病 (EPP)	/	Protol X	Free Protol X	626~634
X 连锁原卟啉病 (XLPP)	/	Proto IX	Zn-Proto IX	626~634

ALA.δ-氨基-γ-酮戊酸; PBG.卟胆原; Uro.尿卟啉; Copro.粪卟啉; Proto.原卟啉;
Isocopro.异粪卟啉; Hepta.庚羧基卟啉; RBC.红细胞

参考文献

- [1] Karim Z, Lyoumi S, Nicolas G, et al. Porphyrrias: A 2015 update. Clin Res Hepatol Gastroenterol, 2015, 39(4): 412-425.
- [2] Ramanujam VM, Anderson KE. Porphyria diagnostics-part 1: a brief overview of the porphyrias. Curr Protoc Hum Genet, 2015, 86: 17.20. 1-26.
- [3] Stein P, Badminton M, Barth J, et al. Best practice guidelines on clinical management of acute attacks of porphyria and their complications. Ann Clin Biochem, 2013, 50(Pt 3): 217-223.
- [4] Balwani M, Desnick RJ. The porphyrias: advances in diagnosis and treatment. Hematology Am Soc Hematol Educ Program, 2012, 120(23):19-27.

93. 普拉德-威利综合征

概述

普拉德-威利综合征 (Prader-willi syndrome, PWS) 是一种罕见的、涉及基因印记的遗传性疾病。该病的临床表现复杂多样, 各年龄段特点不同。主要临床特点包括严重的新生儿期肌张力低下, 喂养困难, 外生殖器发育不良, 随后出现食欲亢进、病态肥胖、固执和脾气暴躁及学习障碍。

病因和流行病学

普拉德-威利综合征为父源染色体15q11.2-q13区域印记基因的功能缺陷所致。15q11.2-q13区域长约6Mb, Angelman综合征印记区、普拉德-威利综合征印记区均位于其中。印记中心 (imprinting center) 位于PWS印记区内*SNURF-SNRPN*基因启动子区域, 掌控印记区内父源印记与母源印记之间的转换。PWS主要遗传类型包括: ①父源染色体15q11.2-q13片段缺失 (65%~75%)。②母源同源二倍体导致15q11.2-q13区域的父源等位基因缺失 (占20%~30%)。③印记中心微缺失及突变 (占1%~3%)。④15号染色体平衡易位 (小于1%)。

国外不同人群的发病率为1/30 000~1/10 000, 我国缺乏流行病学资料。

临床表现

普拉德-威利综合征呈现随年龄而异的时序化临床表现。

胎儿期的常见表现包括胎儿活动减少、羊水过多以及臀位。在新生儿期肌张力过低是这一疾病的标志性特征之一, 严重的肌张力降低可导致窒息、喂养困难、吮吸无力、哭声无力。婴幼儿期主要表现为生长迟滞, 认知、运动及语言发育落后。随着年龄的增长, 食欲逐渐旺盛, 如果不限进食会出现肥胖。学龄期通常存在身材矮小, 逐渐出现脾气暴躁、固执、强迫症等性格特点。异常行为包括强烈的觅食、搔抓皮肤、孤独症样行为等。约25%的PWS患者会出现癫痫。青春期男性和女性患者均可出现第二性征出现延迟或出现不完全。由于肥胖可导致相关并发症, 如呼吸睡眠暂停、肺源性心脏病、胰岛素抵抗甚至糖尿病等。脊柱侧突、骨质疏松、胃食管反流也较为常见。成人期主要表现为肥胖及其并发症, 包

括心血管问题、糖尿病和睡眠呼吸暂停。其他表现为精神异常，不孕不育。

致命性危险：由口部运动不协调、肌张力过低、多食、狼吞虎咽的进食习惯和咀嚼不充分引起窒息以及由于暴饮暴食导致胃破裂。

体格检查可以发现特征性面容逐渐典型，包括杏仁眼、小嘴、上唇薄、嘴角向下、小手小脚、身材矮小、皮肤白皙、肌张力低、生殖器发育不良（如隐睾、阴囊发育不全或阴蒂发育不全）。

辅助检查

1.常规化验 血常规、肝肾功能、血脂。

2.内分泌代谢 甲状腺功能、IGF-1、血糖、糖化血红蛋白、胰岛素、尿酸、皮质醇、ACTH、睾酮、雌二醇、LH、FSH。

3.检查 腹部B超、全脊柱正侧位、头颅MRI、骨龄、心脏彩超、多导睡眠监测、骨密度、发育评估。

诊断

1.临床评分诊断 国际上通行的PWS临床评分标准包括6条主要标准、11条次要标准和8条支持证据。年龄<3岁总评分5分以上，主要诊断标准达4分即可诊断；年龄≥3岁总评分8分以上，主要诊断标准达5分即可诊断。

主要标准（1分/项）：①新生儿和婴儿期肌张力低下、吸吮力差。②婴儿期喂养、存活困难。③1~6岁间体重过快增加，肥胖、贪食。④特征性面容：婴儿期头颅长、窄脸、杏仁眼、小嘴、薄上唇、嘴角向下（3种及以上）。⑤外生殖器小、青春发育延迟或发育不良、青春期性征发育延迟。⑥发育迟缓、智力障碍。

次要标准（0.5分/项）：①胎动减少，婴儿期嗜睡、少动。②特征性行为问题：易怒、情感爆发和强迫性行为等。③睡眠呼吸暂停。④15岁时仍矮小（无家族遗传）。⑤色素沉着减退（与家庭成员相比）。⑥与同身高人相比小手（<正常值第25百分位数）和小足（<正常值第10百分位数）。⑦手窄、双尺骨边缘缺乏弧度。⑧内斜视、近视。⑨唾液黏稠，可在嘴角结痂。⑩语言清晰度异常。⑪自我皮肤损伤（抠、抓、挠等）。

2.确诊需要分子遗传诊断 方法包括荧光原位杂交、微卫星连锁分析和甲基

化分析等。甲基化特异性多重连接探针扩增（MS-MLPA）通过设计好的，多组特异性探针可同时检测染色体多个位点的基因缺失、重复突变，结果符合率≥99%，但无法区分UPD和印记中心甲基化异常，需结合微卫星连锁分析进一步诊断并分型。

鉴别诊断

1. 婴儿时期肌张力低下需要和缺血缺氧性脑病、感染、各类神经肌肉疾病，如先天性强直性肌营养不良1型、脊肌萎缩症、先天性肌营养不良、糖原累积症2型以及其他遗传综合征如Angleman综合征、脆性X染色体综合征等。

2. 儿童期出现肥胖和智力异常的鉴别诊断：①其他原因所致继发性肥胖；②其他遗传综合征如Rett综合征、Albright遗传性骨病、ROHHAD综合征、Cohen综合征、Bardet-Biedl综合征、Alstrom综合征、Urban-Roger综合征、Camera综合征、Vasquez综合征等；③染色体缺失如1p36，2q37.3，6q16.2，10q26以及染色体重复3p25.3.26.2，Xq27.2-ter等。

治疗

PWS的治疗需多学科协作，针对不同的问题进行干预：

1. 生长发育评估 体重、身高/身高、BMI（如可能，测量腰围，皮褶厚度）、身体成分、运动智力语言发育评估。

2. 饮食 对于喂养困难的婴幼儿，应尽力保证足够的热量摄入。对于吸吮无力者，可给予鼻饲管或特殊奶嘴喂养。对于年长儿，需严格管理进餐量及进餐时间，并尽早开始营养干预饮食治疗，避免肥胖，可改善预后。

3. 激素替代治疗 ①生长激素的替代治疗：可改善矮小、增加瘦体重，助肌肉组织发育，改善肌力，提高生活质量。除外禁忌后，宜早开始治疗，起始剂量为 $0.5\text{mg}/(\text{m}^2 \cdot \text{d})$ ，根据IGF-1水平调节，逐渐增加至 $1.0\text{mg}/(\text{m}^2 \cdot \text{d})$ 。当存在感染时，应暂停使用。生长激素使用的禁忌证：严重肥胖、有未控制的糖尿病、未控制的严重阻塞性睡眠呼吸暂停、活动性肿瘤和活动性精神病禁用。应用生长激素应注意监测心功能、胰岛素抵抗、脊柱侧凸、呼吸睡眠暂停等。②性激素治疗：以诱导、促进及维持青春发育，促进骨骼正常发育，因存在争议，需与监护

人充分讨论利弊后实施。③部分患者合并甲状腺功能减退，建议口服左甲状腺素钠，并定期检测甲状腺功能。④PWS婴幼儿在发生中、重度应激事件中，应考虑氢化可的松替代治疗。

4.其他 脊柱侧凸，在生长激素治疗之前、治疗后每6~12个月进行骨科脊柱全长X线正侧位摄片检查，对比治疗前、后脊柱变化情况，确定是否需要矫形治疗。阻塞性呼吸睡眠暂停（obstructive sleep apnea, OSA）：对于轻、中度OSA，多数情况下，扁桃体切除术后即可消失或缓解。在出现中、重度OSA情况下应暂停生长激素治疗，首先处理OSA，必要时给予持续气道正压通气治疗。

诊疗流程（图 93-1）

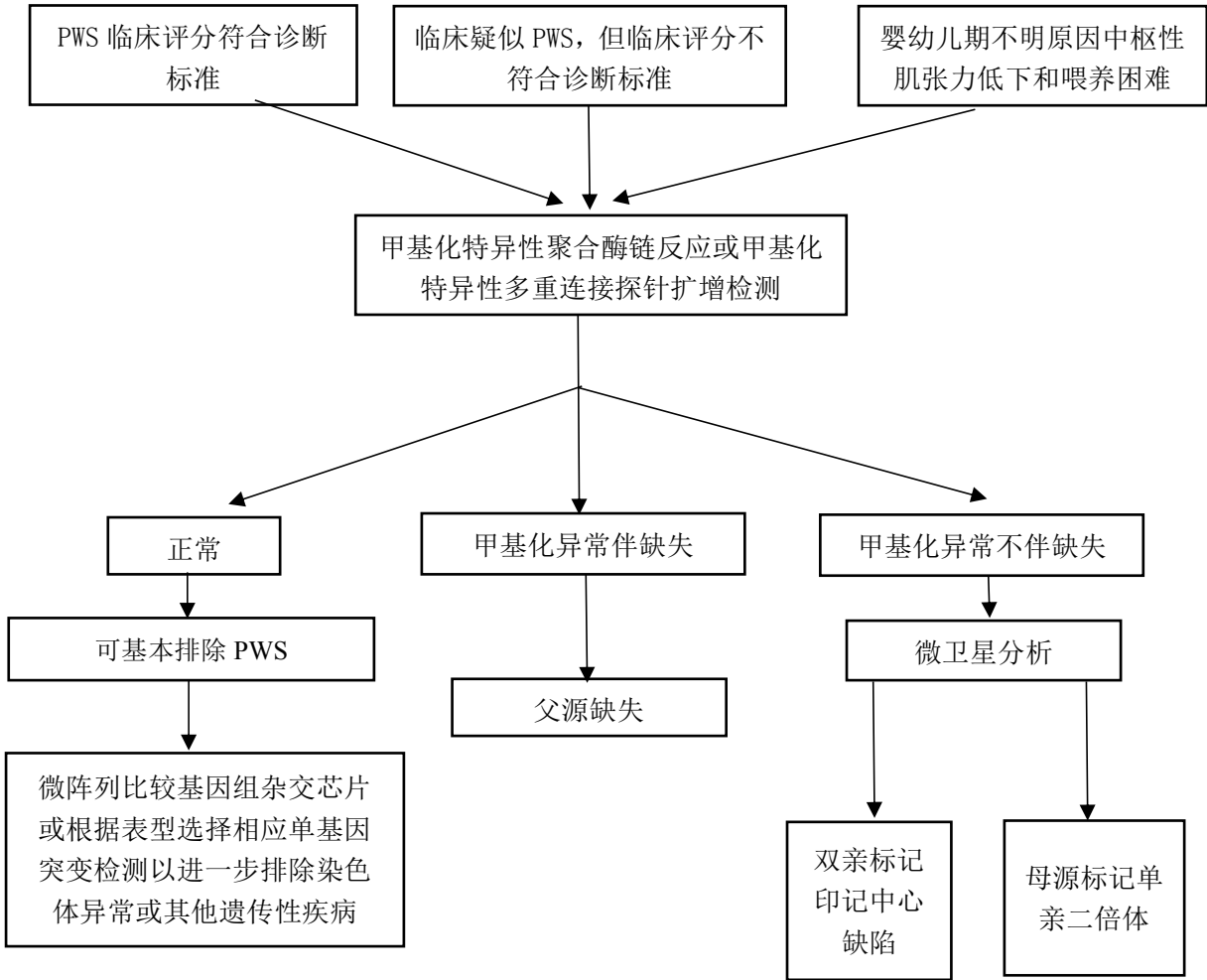


图 93-1 普拉德-威利综合征(Prader-willi syndrome, PWS)诊疗流程

参考文献

- [1] 中华医学会儿科学分会内分泌遗传代谢学组, 《中华儿科杂志》编辑委员会. 中国普拉德-威利综合征诊治专家共识(2015). 中华儿科杂志, 2015, 53(6): 419-424.
- [2] Irizarry KA, Miller M, Freemark M, et al. Prader-Willi Syndrome: genetics, metabolomics, hormonal function, and new approaches to therapy. *Advances in Pediatrics*, 2016, 63(1): 47-77.
- [3] Butler MG, Kimonis V, Dykens E, et al. Prader-Willi syndrome and early-onset morbid obesity NIH rare disease consortium: A review of natural history study. *American Journal of Medical Genetics Part A*, 2018, 176(2): 368-375.
- [4] Angulo MA, Butler MG, Cataletto ME. Prader-Willi syndrome: a review of clinical, genetic, and endocrine findings. *J Endocrinol Invest*, 2015, 38: 1249-1263.

94.原发性联合免疫缺陷病

概述

原发性联合免疫缺陷病（Primary combined immunodeficiency, CID）是一组以 T/B 细胞缺陷为主，同时可伴有不同程度其他细胞缺陷的异质性疾病。至 2017 年已发现 49 种不同基因突变可导致该病。CID 中最为严重的类型称为严重联合免疫缺陷病（severe combined immunodeficiency, SCID），常引起 T 细胞数量显著降低甚至缺如，B 细胞和 NK 细胞不同程度降低或功能异常，临床常表现为出生后 2~5 个月内出现生长发育停滞、持续性腹泻、明显细菌感染、鹅口疮、肺囊虫肺炎和播散性卡介苗感染等。SCID 中以 *IL2RG* 所致 X 连锁严重联合免疫缺陷病（X-linked severe combined immunodeficiency disease, X-SCID）最为常见。

病因和流行病学

联合免疫缺陷总患病率为 1/100 000~1/75 000 活产婴。美国发病率为 1/58 000 活产婴。由于多数致病基因为常染色体隐性遗传模式，中东地区近亲结婚现象高发，因此发病率较高，约为 1/10 000 活产婴。目前尚缺乏亚洲人群及国内的大样本流行病学数据。除少数 X 连锁隐性遗传的 CID（致病基因为 *IL2RG*、*CD40LG*、*MSN*）外，其他 CID 在男性和女性中的发病率无明显差异。

CID 由 T 细胞发育和（或）功能相关基因缺陷所致，由于 B 细胞的成熟依赖于 T 细胞的辅助，所以 CID 尤其是 SCID 患者 B 细胞即使数目正常也常常存在功能缺陷，造成 IgG、IgA 和 IgM 产生低下或亲和力降低或体液免疫记忆功能缺陷。SCID 患者根据是否存在 B 淋巴细胞和 NK 细胞缺陷，可以分为 T⁻B⁻NK⁺、T⁻B⁻NK⁻、T⁺B⁺NK⁺和 T⁺B⁺NK⁻ 4 种表型。目前发现的能引起 SCID 的突变基因主要有 17 个，包括 *IL2RG*、*JAK3*、*IL7R*、*PTPRC*、*CD3D*、*CD3E*、*CD247*、*CORO1A*、*LAT*、*RAG1*、*RAG2*、*DCLRE1C*、*PRKDC*、*NHEJ1*、*LIG4*、*AK2* 和 *ADA*。其中 X 连锁严重联合免疫缺陷病最常见，占有 SCID 患者总数的 50% 左右，其次为 *ADA* 缺陷，约占 SCID 患者总数的 20%，其他常染色体隐性遗传 SCID 占 40% 左右。

临床表现

1.感染 CID均有不同程度感染。SCID感染具有反复、严重、难治、机会致病、病原谱广等特点。一般CID感染频率及严重度较SCID轻。典型SCID患儿出生时一般没有特别表现，由于患儿存在细胞免疫异常，2月龄前也可发生致命感染。感染部位及病原多种多样，包括反复肺炎，反复鹅口疮，持续腹泻，反复中耳炎，持续病毒感染（如呼吸道合胞病毒、EBV、CMV等），卡氏肺囊虫等条件致病菌感染也较常见。

2.疫苗病 SCID免疫功能极度低下，可发生减毒活疫苗感染和播散。我国计划免疫均需接种卡介苗，且接种往往在患者出现临床症状前，可能造成SCID患儿发生严重播散性卡介苗病，造成移植困难。减毒脊髓灰质炎疫苗接种后可发生小儿麻痹症，且长期排毒，可能造成病毒变异而复毒，危害公共卫生安全。SCID患儿接种减毒轮状病毒疫苗也可发生严重腹泻。

3.生长发育落后或停滞 是CID的显著特征。尤其SCID患者表现更突出。与患儿反复感染、腹泻和相应基因缺陷均有关。也偶有患儿于生后1岁才出现生长发育落后的报道。

SCID患儿还可伴有皮疹、肝脾淋巴结肿大类似红皮病表现，为一类特殊“泄漏”（英文称“Leaky”）型基因突变残余部分蛋白活性所致，称为Omenn综合征。

另一部分患儿可出现类似红皮病、肝脾肿大、脂溢性皮炎、血细胞减少症，硬化性胆管炎，可能与母体细胞植入SCID患儿引起移植物抗宿主病(MF-GVHD)有关。患儿一旦体内存在母体细胞植入，则高度提示SCID可能。

CID患儿症状一般比SCID稍轻，存活时间较长，部分CID也可有自身免疫性表现、血管炎、坏疽性脓皮病、炎症、过敏、特殊面容、畸形及肿瘤等。

辅助检查

1.血常规淋巴细胞计数 SCID患儿淋巴细胞绝对计数常 $<3\times 10^9/L$ ，甚至 $<1.5\times 10^9/L$ 。如发生母体淋巴细胞植入，血常规淋巴细胞水平可正常。其他CID患儿血常规淋巴细胞数量比例可正常。

2.淋巴细胞分类 根据不同的基因突变可呈现不同的淋巴细胞表型，如

T⁺B⁺NK⁺、T⁺B⁺NK⁻、T⁺B^{low}NK⁺、T⁺B⁺NK⁻、T^{low}B⁺NK⁻、T^{low}B^{low}NK^{low}等。部分典型X-SCID患者T细胞、NK细胞数量比例显著减少，B细胞数量正常，比例显著上升，但存在功能异常，呈经典T⁺B⁺NK⁻的免疫表型。许多SCID也呈现非经典免疫学表型，这与基因突变类型和母体细胞植入等均相关。部分CID患者淋巴细胞分类也可能没有明显异常。

3.免疫球蛋白 SCID免疫球蛋白常全面低下，由于母源性免疫球蛋白的存在，出生时IgG可正常，3月龄后逐渐下降。需注意进行血清IgG水平评估时须除外丙种球蛋白输注的影响。部分CID患儿免疫球蛋白水平可正常。

4.细胞/体液免疫功能 T细胞对PHA等丝裂原或抗CD3抗体增殖反应异常提示细胞免疫缺陷。疫苗和感染原的特异性抗体反应严重受损或缺乏提示体液免疫缺陷。

5.T细胞受体重排删除环（T cell receptor rearrangement excision circles，TRECs） TREC是T细胞在胸腺发育过程中形成的DNA环，反映T细胞的胸腺输出功能，SCID患儿TREC显著降低，通过定量PCR的方法进行TREC检测，可早期发现SCID患儿。该手段可用于新生儿筛查，敏感性高，可早期发现SCID。

6.母源性细胞植入 X-SCID患儿常存在母源性淋巴细胞植入，对诊断有较大指示意义。可通过HLA分型、DNA多态性标记检测到XX核型确定母源性细胞植入。如果采用敏感的方法，几乎所有的X-SCID患儿均可检测到母体细胞。

7.致病基因mRNA及蛋白表达 部分患者致病基因mRNA及蛋白表达可显著降低，但部分患儿基因发生错义突变时，其mRNA表达无变化。蛋白表达水平正常并不能完全除外诊断，需要进行基因分析。

8.基因分析 表型明确的患者可采用Sanger测序，表型不明患者可采用高通量测序。

诊断

1.病史及临床特征 SCID一般在2~7月龄发病。早期临床表现不典型，新生儿期麻疹样皮疹可能是唯一症状（GVHD），也可表现为早期即出现重症感染，并同时伴有生长发育停滞。感染的特点为临床表现重、难治、反复或是条件致病菌感染，部分患儿出现持续性腹泻。感染病原谱十分广泛，包括细菌、病毒和真

菌等。细菌感染以中耳炎、肺炎和皮肤感染多见。另外，播散性 BCG 感染也很常见。巨细胞病毒（cytomegalovirus, CMV）感染是最常见的机会性感染，也是 T 细胞缺陷的一个重要标志。真菌感染主要表现为鹅口疮。SCID 如不及时治疗，患者通常在 2 岁内死亡。

2. 实验室检查

（1）血清免疫球蛋白 IgG、IgA 和 IgM 降低；

（2）血常规淋巴细胞计数降低；

（3）淋巴细胞亚群 CD3⁺T 细胞明显降低（<20% 淋巴细胞），或具有经胎盘传递而来的母体 T 细胞。

关于 SCID 的诊断，泛美免疫缺陷病组（Pan-American Group for Immunodeficiency, PAGID）和欧洲免疫缺陷病协会（European Society for Immunodeficiencies, ESID）于 1999 年提出 SCID 的诊断标准如下：

（1）明确诊断标准：2 岁以内的患者具有经胎盘传递而来的母体 T 细胞或 CD3⁺T 细胞低于 20%，绝对淋巴细胞计数 $<3 \times 10^9/L$ ，并符合以下至少 1 项：① 细胞因子共有的 γ 链（ γ c）基因突变；② *JAK3* 基因突变；③ *RAG1* 或 *RAG2* 基因突变；④ *IL-7R α* 基因突变；⑤ ADA 活性低于对照的 2% 或其 2 个等位基因均突变。

（2）可疑诊断标准：2 岁以内的患者 CD3⁺T 细胞低于 20%，绝对淋巴细胞计数低于 $3 \times 10^9/L$ ，丝裂原增殖反应低于对照的 10% 或循环中出现母体淋巴细胞。本标准由于提出时间较早，许多新的致病基因未被列入，因此结合临床及免疫表型，检测到新的致病基因突变或者蛋白表达异常也应该诊断 SCID。

因此，SCID 诊断主要考虑以下几个方面：病史主要包括个人史（感染史和皮疹史）和家族史，父母是否近亲结婚等；体格检查时重点检查肝、脾、淋巴结是否肿大，皮肤有无出血点及皮疹，卡介苗接种处是否有破溃等；实验室检查主要包括血常规、血清免疫球蛋白检测和淋巴细胞亚群的检测等，结合临床及免疫表型，可大致确定所属类型。SCID 往往免疫表型较为明确，但许多非典型 SCID 患者表现不具有特异性，尤其是一般 CID，往往需要功能分析及基因分析最终诊断。部分患者基因分析也不能确诊，结合临床、免疫表型及功能分析可将患者归类而指导治疗。

鉴别诊断

1.继发性免疫缺陷病 PID 诊断往往需要除外继发性免疫缺陷病，尤其是 HIV 感染所致的继发性免疫缺陷综合征（AIDS），病毒主要侵犯 CD4⁺T 细胞，临床表现可与 SCID、MHC-II 相关分子缺陷相似。AIDS 主要表现为外周血 CD4⁺T 细胞明显降低，CD4/CD8 比值明显降低，HIV 病毒抗原或核酸检测可鉴别。另外，还需鉴别由于营养不良、疾病、药物等所致暂时性免疫功能低下。

2.具有综合征特点的联合免疫缺陷 这些 PID 被归入独立的 PID 分类。除 CID 感染等共同表现外，往往具有特征性表现。如 DiGeorge 综合征，即先天性胸腺发育不全，主要表现为细胞免疫缺陷，为 22q11 微缺失，可同时伴有先天性心脏畸形、面容异常、上颌畸形和血钙降低，感染症状较 SCID 轻。这类疾病需详细探讨其特殊的临床表型和结合基因分析等确诊。

3.其他原发性免疫缺陷病 包括固有免疫缺陷病等，均可表现出类似 CID 的临床表现，需通过详细的免疫学表型分析、细胞功能检测等对患者进行归类。部分患者需通过基因筛查方能明确诊断。

4.其他系统疾病 如原发性纤毛不动、支气管肺发育不良、胃食管反流、先天性心脏病等也可出现感染率增加表现。需要仔细询问病史及体格检查，寻找其他系统疾病的线索。

治疗

1.对症及抗感染治疗 SCID为儿科急诊，一旦确诊，应迅速完成对患儿的评价，包括详细病史、生长发育状况、感染情况等。同时患者宜严格保护性隔离、限制不必要外出，防止交叉感染，积极支持治疗，1月龄以上宜以复方新诺明预防卡氏肺囊虫，发生感染时，需注意SCID患者感染往往严重、迁延、难治，宜早期经验性强有力联合杀菌剂清除感染。另外，特别注意真菌、结核、EBV、CMV、卡氏肺囊虫、原虫的筛查和治疗。禁止接种一切减毒活疫苗，输注血液制品应经过辐照清除具有增殖能力的细胞。尽量延长患者寿命，保护脏器功能，尽可能为移植准备。

2.替代治疗 积极规律静注人免疫球蛋白（IVIG）替代治疗。目前采用每次 300~600mg/kg，间隔3~4周1次的替代剂量。注意免疫球蛋白代谢个体差异较大，

宜根据患者输注前的谷浓度调整免疫球蛋白替代剂量及间隔时间,保持免疫球蛋白血清谷浓度5~8g/L以上。ADA缺陷国外采用酶替代疗法,但我国目前尚无产品上市。

3.移植治疗 SCID唯一根治方法为造血干细胞移植(HSCT)。1968年首例骨髓移植成功,并成为标准的免疫重建手段。采用同胞兄妹遗传背景完全相同的供者,尽管部分患儿B细胞重建不理想,HSCT成功率可高达90%以上。X-SCID进行HSCT通常并不需要清髓预处理,有时可完全不用免疫抑制药物,移植后虽然可能仅为嵌合状态,但亦可保全患儿生命。

4.基因治疗 基因治疗越来越受到关注。ADA基因缺陷、X-SCID等疾病基因治疗已经进入临床试验阶段,是最具前景的新型治疗手段。基因治疗的优势在于不需要寻找HLA配型相合供者;避免GVHD的发生。目前已经进入临床试验阶段。

遗传咨询与产前诊断

多数CID为常染色体隐性遗传(AR),少数为常染色体显性遗传(AD)及X连锁隐性遗传(XR)。对于有流产史、近亲婚配或已有先证者的家庭,可提供遗传咨询。对于先证者基因诊断明确的家庭,如有需求,可进行下一胎的产前诊断。

预后

SCID 病情凶险,预后不佳,未有效治疗的患儿往往1岁内死亡。经HSCT治疗患者的预后与移植时的感染状态密切相关。既往资料显示,移植前未感染的患者移植后可达到超过10年的生存期,但移植前存在严重感染、脏器损害或特殊感染如结核/CMV感染的患者10年生存率仅有50%左右。近期随着医疗技术的进步以及早期积极处理和预防感染等手段的实施,移植成功率有所提高。脐血移植的患者5年生存率与HCST类似或略低。

表 94-1 联合免疫缺陷种类及致病基因

联合免疫缺陷分类		病种	致病基因	遗传模式	OMIM
重症联合免疫缺陷	T-B ⁺	γ c 缺陷	IL2RG	XL	308380

合免疫缺陷	型重症联合免疫缺陷	JAK3 缺陷	<i>JAK3</i>	AR	600173
		IL17R α 缺陷	<i>IL17R</i>	AR	146661
		CD45 缺陷	<i>PTPRC</i>	AR	151460
		CD3 δ 缺陷	<i>CD3D</i>	AR	186790
		CD3 ϵ 缺陷	<i>CD3E</i>	AR	186830
		CD3 ζ 缺陷	<i>CD247</i>	AR	186780
		Coronin-1A 缺陷	<i>CORO1A</i>	AR	605000
		LAT 缺陷	<i>LAT</i>	AR	602354
	T-B ⁻ 型重症联合免疫缺陷	RAG1 缺陷	<i>RAG1</i>	AR	179615
		RAG2 缺陷	<i>RAG2</i>	AR	179616
		DCLRE1C 缺陷	<i>DCLRE1C</i>	AR	605988
		DNA PKcs 缺陷	<i>PRKDC</i>	AR	176977
		Cernunnos/XLF 缺陷	<i>NHEJ1</i>	AR	611290
		DNA 连接酶IV缺陷	<i>LIG4</i>	AR	601837
		网状发育不全	<i>AK2</i>	AR	103020
		腺苷脱氨酶缺陷	<i>ADA</i>	AR	608958
比重症联合免疫缺陷表型稍温和的联合免疫缺陷		DOCK2 缺陷	<i>DOCK2</i>	AR	603122
		CD40 配体缺陷	<i>CD40LG</i>	XL	300386
		CD40 缺陷	<i>CD40</i>	AR	109535
		ICOS 缺陷	<i>ICOS</i>	AR	604558
		CD3 γ 缺陷	<i>CD3G</i>	AR	186740
		CD8 缺陷	<i>CD8A</i>	AR	186910
		ZAP70 缺陷	<i>ZAP70</i>	AR	176947
		主要组织相容性复合体/（MHC）I 类缺陷	<i>TAP1/TAP2</i> <i>TAPBP/B2M</i>	AR	170260/170261/ 601962/109700
		主要组织相容性复合体	<i>CIITA</i>	AR	600005

	(MHC) II类缺陷 A 类			
	主 要 组 织 相 容 性 复 合 体	<i>RFXANK</i>	AR	603200
	(MHC) II类缺陷 B 类			
	主 要 组 织 相 容 性 复 合 体	<i>RFX5</i>	AR	601863
	(MHC) II类缺陷 C 类			
	主 要 组 织 相 容 性 复 合 体	<i>RFXAP</i>	AR	601861
	(MHC) II类缺陷 D 类			
	DOCK8 缺陷	<i>DOCK8</i>	AR	243700
	RhoH 缺陷	<i>RHOH</i>	AR	602037
	MST1 缺陷	<i>STK4</i>	AR	614868
	TCR α 缺陷	<i>TRAC</i>	AR	615387
	LCK 缺陷	<i>LCK</i>	AR	615758
	MALT1 缺陷	<i>MALT1</i>	AR	615468
	CARD11 缺陷	<i>CARD11</i>	AR	615206
	BCL10 缺陷	<i>BCL10</i>	AR	616098
	BCL11B 缺陷	<i>BCL11B</i>	AD	617237
	IL21 缺陷	<i>IL21</i>	AR	615767
	IL-21R 缺陷	<i>IL21R</i>	AR	615207
	OX40 缺陷	<i>TNFRSF4</i>	AR	615593
	IKBKB 缺陷	<i>IKBKB</i>	AR	615592
	NIK 缺陷	<i>MAP3K14</i>	AR	604655
	RelB 缺陷	<i>RELB</i>	AR	604758
	膜突蛋白缺陷	<i>MSN</i>	XL	300988
	TFRC 缺陷	<i>TFRC</i>	AR	616740

诊疗流程（94-1）

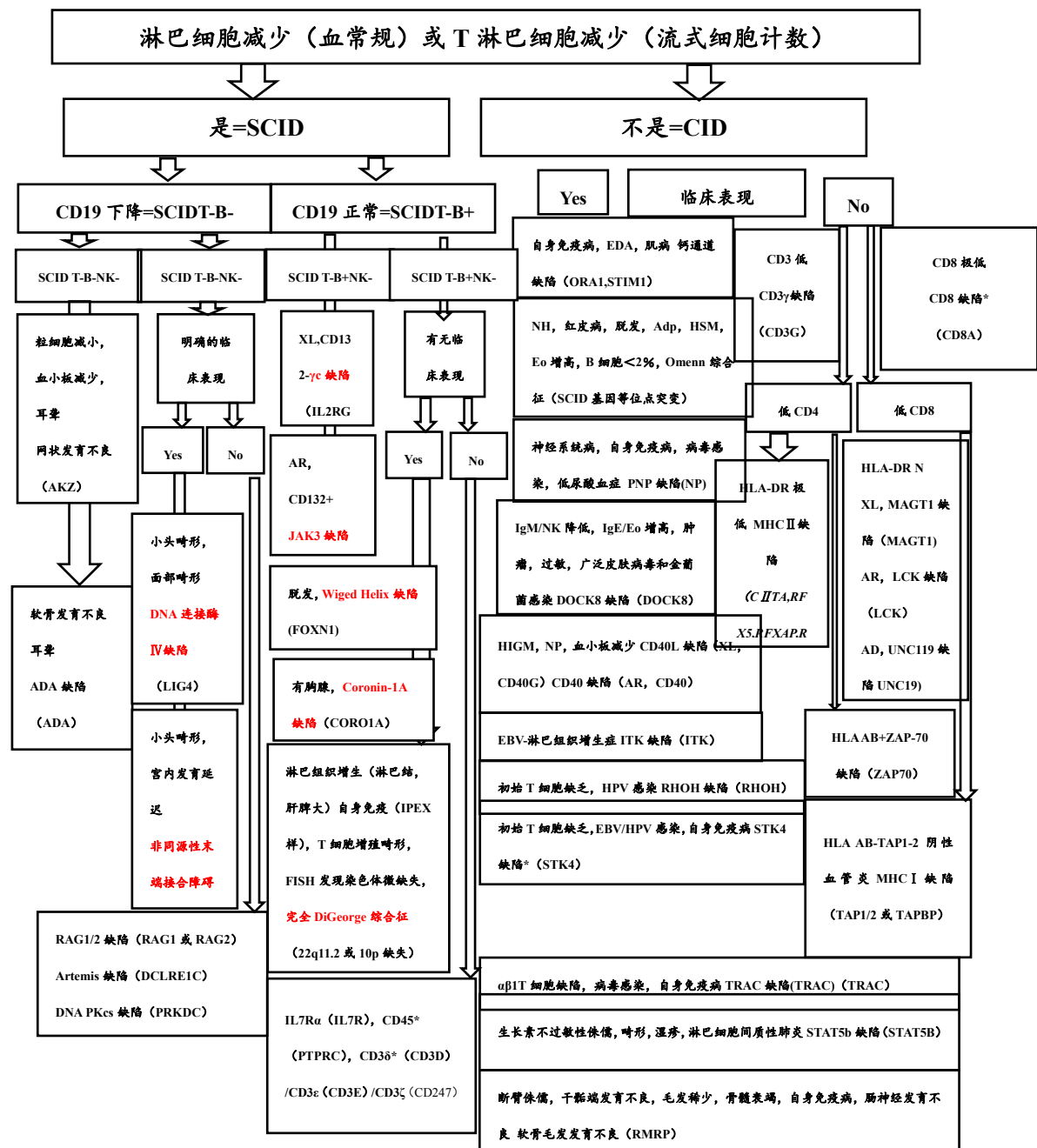


图 94-1 原发性联合免疫缺陷诊疗流程

参考文献

[1] Al-Herz W, Al-Mousa H. Combined immunodeficiency: the Middle East

- experience. *J Allergy Clin Immunol*, 2013, 131(3): 658-660.
- [2] Fischer A, Notarangelo LD, Neven B, et al. Severe combined immunodeficiencies and related disorders. *Nat Rev Dis Primers*, 2015, 1: 15061.
- [3] Picard C, Bobby Gaspar H, Al-Herz W, et al. International Union of Immunological Societies: 2017 Primary Immunodeficiency Diseases Committee Report on Inborn Errors of Immunity. *J Clin Immunol*, 2018, 38(1): 96-128.

95.原发性遗传性肌张力不全

概述

肌张力不全是一种运动障碍。其特征是持续性或间歇性肌肉收缩引起的异常运动或（和）姿势，常重复出现。肌张力不全性运动一般为模式化的扭曲动作，可以呈震颤样。肌张力不全常因随意动作诱发或加重，伴有肌肉兴奋的泛化。原发性遗传性肌张力不全（primary hereditary dystonia）是一组以肌张力不全为主要表现的基因缺陷性疾病，目前已发现 20 余种致病基因。

病因和流行病学

原发性肌张力不全的总体患病率约为 16.4/100 000。不同类型的遗传性肌张力不全的遗传方式、发病率/患病率各不相同。最常见的类型是 DYT1 型肌张力不全，以德系犹太人患病率最高，约为 1/20 000 ~ 1/16 000，非犹太人患病率约为 1/200 000。由于肌张力不全的诊断难度较大，目前普遍认为其患病率远远被低估。

部分遗传性肌张力不全的病因已经明确，例如 DYT5 型肌张力不全，亦称多巴反应性肌张力不全，是由多巴胺生物合成途径内不同酶的缺陷所致，主要包括 3 种亚型，即 DYT5a 三磷酸鸟苷环化水解酶 1（GCH1）缺乏；DYT5b 酪氨酸羟化酶（TH）缺乏；DYT5c 5-羟色胺合成酶（SR）缺乏。其中 GCH1 和 SR 是四氢生物蝶呤（BH4）合成过程中所必需的酶，而 BH4 是苯丙氨酸羟化酶、TH、色氨酸羟化酶必需的辅酶，可以影响儿茶酚胺、多巴胺和 5-羟色胺的合成。TH 缺乏会直接影响酪氨酸向多巴胺的转化。

多数遗传性肌张力不全虽然已经明确了致病基因，但确切的发病机制尚不明确，可能在细胞骨架、跨膜转运、能量代谢等方面存在异常而导致肌张力不全的发生。病理生理学研究主要集中在抑制不足、感觉运动整合异常和错误适应的可塑性等方面。

临床表现

原发性遗传性肌张力不全的核心症状是肌张力不全，主要表现为异常的表情

姿势和不自主的动作，多累及头颈部肌肉、躯干肌、肢体的旋前肌、指腕屈肌、趾伸肌和跖屈肌等。随意运动时加重，休息睡眠时减轻或消失，晚期可呈固定扭曲痉挛畸形。感觉诡计（缓解技巧）和动作特异性是肌张力不全的特征性表现。感觉诡计（缓解技巧）是指专门用于纠正异常姿势或缓解肌张力不全性运动的随意动作，通常是涉及或针对受累部位的简单运动，但不是用力对抗肌张力不全症状。动作特异性是指仅在特定活动或执行特定任务时出现肌张力不全，例如某些职业（如书写痉挛、音乐家痉挛）或运动。

原发性遗传性肌张力不全涵盖的疾病众多，按症状分布可分为 5 类：①单纯型（只有一个身体区域受累）；②节段型（2 个或 2 个以上相邻的身体区域受累）；③多灶型（2 个不相邻或 2 个以上相邻或不相邻的身体区域受累）；④全身型（躯干和至少 2 个其他部位受累）；⑤偏身型（半侧身体受累）。

原发性遗传性肌张力不全还可以按合并症状分为 3 类：①单纯型，肌张力不全是唯一的运动症状，可伴震颤；②复合型和复杂型，肌张力不全合并其他运动障碍，如肌阵挛或帕金森综合征，或合并其他神经系统或全身系统症状；③发作性，肌张力不全表现为突然出现，自发缓解。依据诱发因素的不同分为 3 种主要形式：发作性运动诱发的运动障碍、发作性过度运动诱发的运动障碍、发作性非运动诱发的运动障碍。

目前已明确的原发性遗传性肌张力不全及致病基因如表 95-1。

表 95-1 原发性遗传性肌张力不全的分类、致病基因和遗传方式

临床症状分类		DYT 分类	致病基因	遗传方式
单纯型		DYT1	<i>TOR1A</i>	AD
		DYT2	<i>HPCA</i>	AR
		DYT4	<i>TUBB4A</i>	AD
		DYT6	<i>THAP1</i>	AD
		DYT24	<i>ANO3</i>	AD
		DYT25	<i>GNAL</i>	AD
		DYT27	<i>COL6A3</i>	AR
复合型或复杂型	合并肌阵挛	DYT11	<i>SGCE</i>	AD
		DYT23	<i>CACNA1B</i>	AD
		DYT26	<i>KCTD17</i>	AD
	合并帕金森综合征	DYT3	<i>TAF1</i>	XR
		DYT5a	<i>GCH1</i>	AD
		DYT5b	<i>TH</i>	AR
		DYT5b	<i>SPR</i>	AR
		DYT12	<i>ATP1A3</i>	AD
		DYT16	<i>PRKRA</i>	AR
	合并其他神经系统 或全身系统症状	DYT28	<i>KMT2B</i>	AD
		DYT29	<i>MECR</i>	AR
发作性		DYT8	<i>MR-1</i>	AD
		DYT9 / DYT18	<i>SLC2A1</i>	AD
		DYT10	<i>PRRT2</i>	AD

AD：常染色体显性遗传；AR：常染色体隐性遗传；XR：X 连锁隐性遗传

辅助检查

1. 实验室检查 一般实验室化验指标并无特殊提示。感染、肿瘤、免疫筛查中的异常发现有助于获得性肌张力不全的诊断。血氨基酸和尿有机酸检查异常提示遗传代谢病的可能。血清铜蓝蛋白、红细胞形态学检查异常对于表现为肌张力不全的特殊类型的遗传变性病具有诊断价值。

2.影像学检查 一般无异常发现。对于合并其他神经系统症状或全身多系统受累的患者，肌张力不全症状累及范围较为广泛的儿童或青少年患者，建议进行脑影像学检查筛查或排除获得性肌张力不全。特征性的影像学发现如基底节钙化、铁沉积等对于特殊类型的遗传变性病具有诊断价值。除非怀疑脑钙化，脑MRI检查对肌张力不全的诊断价值要优于脑CT。磁敏感加权成像（SWI）或T2*对于脑组织铁沉积神经变性病的诊断价值优于常规MRI。

3.基因检查 对于肌张力不全的精准诊治和预后判断具有重要意义。基因检查的策略为：首先考虑主要的临床特征，其次考虑起病年龄和遗传方式等因素，综合考虑筛选候选基因进行检测，并针对候选致病基因选取相应的检测技术。

（1）对于单纯型肌张力不全：当以全身型表现为主时，应考虑DYT-TOR1A、DYT-THAP1、DYT-HPCA、DYT-TUBB4、DYT-THAP等，尤其对于起病年龄小于26岁或者有早发患病亲属的患者，应首选检测*TOR1A*基因。而当以局灶型和节段型表现为主时，尤其是颅颈段受累明显时，应考虑DYT-GNAL、DYT-ANO3、DYT-COL6A3等亚型，并优先检测*GNAL*基因。

（2）对于复合型肌张力不全：应对早发、诊断不明的患者优先考虑DYT-GCH1、DYT-TH等。当持续性肌张力不全主要伴随肌阵挛表现时，应考虑DYT-SGCE、DYT-CACNA1B、DYT-KCTD17等。当以伴随帕金森综合征表现为主时，应考虑DYT-TAF1、DYT-ATP1A3、DYT-PRKRA、DYT-GCH1、DYT-TH等。值得注意的是，PARK-Parkin、PARK-PINK1、PARK-DJ1也常出现类似表现。

（3）对于发作性运动障碍：根据诱发因素的不同，应选择检测相应的基因。如以随意运动为主要诱发因素，首选*PRRT2*基因进行检测，再次检测*SLC2A1*、*MR-I*基因；如无明显随意运动诱发，则首选检测*MR-I*基因，再次检测*PRRT2*、*SLC2A1*、*KCNMA1*基因；如以持续运动为主要诱发因素，则首先检测*SLC2A1*基因，再次检测*PRRT2*、*MR-I*基因。

此外，当患者的临床特点提示神经变性、遗传代谢等相关的复杂型肌张力不全时，需完善相关疾病的致病基因的检测。目前普遍采用的高通量测序可以同时检测多个基因，极大地提高了诊断效率。

诊断

原发性遗传性肌张力不全的诊断依靠病史、临床表现、实验室检查、影像学检查和基因检查。针对主要表现为不自主运动的患者，首先根据其不自主运动的临床特点判断是否为肌张力不全，症状诊断明确后，结合病史、实验室检查和影像学检查，除外获得性肌张力不全、遗传变性病和遗传代谢病。具体分型和确诊需依靠基因检测确定致病基因和致病突变。

鉴别诊断

1.肌张力不全不同于痉挛状态（spasticity）和肌强直（rigidity）。痉挛状态是上运动神经元损害的表现，牵张反射增强，肌张力呈折刀样增高，伴有腱反射亢进和病理反射阳性。肌强直常见于帕金森综合征，以运动减少或运动迟缓为突出表现，肌张力呈铅管样或齿轮样增高。而肌张力不全是主动肌和拮抗肌收缩不协调，引起扭曲运动和异常姿势，以运动增多为特点。

2.肌张力不全与其他不自主运动的鉴别 肌张力不全的受累肌群相对恒定，具有模式化和重复性，不同于舞蹈以肢体远端为主，不规则、无节律、变化多端的动作；肌张力不全收缩的顶峰状态有短时持续，可呈现奇异表情或异常姿势，肌肉收缩的持续性不同于肌阵挛和抽动时单个、短暂的抽搐样动作；肌张力不全的异常动作前无局部不适的感觉先兆，且不能被短暂抑制，不同于抽动的典型表现。肌张力不全常合并震颤或早期表现为震颤，后者具有方向性的特点，常与异常姿势同时存在。除了运动特征外，肌张力不全的临床特点也有助于肌张力不全性运动的判断。其中感觉诡计（缓解技巧）和动作特异性是肌张力不全的特征性表现，具有诊断意义，零点、镜像现象虽然也可见于其他情况，但在肌张力不全中常见，可以作为辅助诊断的依据。

3.器质性假性肌张力不全 眼部感染、干眼症和眼睑下垂应与眼睑痉挛鉴别；牙关紧闭或颞下颌关节病变应与口-下颌肌张力不全鉴别；颈椎骨关节畸形，外伤、疼痛、感染或眩晕所致强迫头位，先天性肌性斜颈或第Ⅳ脑神经麻痹形成的代偿性姿势等应与颈部肌张力不全鉴别；掌腱膜挛缩、扳机指、低钙血症等应与手部肌张力不全鉴别。其他需鉴别的还有脊柱侧弯、僵人综合征、后颅窝肿瘤、脊髓空洞症、裂孔疝-斜颈综合征（Sandifer 综合征）、Satoyoshi 综合征、神经肌肉病等表现的异常姿势或动作。

治疗

目前对于大多数原发性遗传性肌张力不全尚无有效的病因治疗的方法，主要采用对症治疗。临床治疗的目标包括减少不自主运动、纠正异常姿势、减轻疼痛、改善功能和提高生活质量。临床上应根据患者的具体情况，权衡利弊，选择支持和物理康复治疗、口服药物、肉毒毒素注射和手术等综合措施，实现个体功能和生活质量的改善。

1.支持和物理康复治疗 首先要进行心理疏导，充分与患者及家属沟通，理解疾病的性质，建立对治疗疗效的合理预期。避免过度焦虑、紧张、情绪波动，提高自我控制能力。佩戴墨镜、眼镜支架或颈托，使用矫形器械等可以强化感觉诡计（缓解技巧），有助于减轻病程早期的局部症状。有经验的治疗师采用制动治疗、感觉训练等治疗方法，对于手部肌张力不全有一定疗效。重复经颅磁刺激、生物反馈治疗、脊髓刺激等也可以用于辅助治疗。

2.药物治疗

（1）口服药物：抗癫痫药如卡马西平、苯妥英钠主要用于治疗发作性运动诱发性运动障碍。左旋多巴和多巴胺受体激动剂可以用于多巴反应性肌张力不全的替代治疗，疗效显著，儿童起病的全身型和节段型肌张力不全患者治疗应首选多巴胺能药物进行诊断性治疗。抗胆碱能药物如苯海索可用于全身型和节段型肌张力不全，对儿童和青少年更为适合。苯二氮卓类药物、多巴胺受体拮抗剂、肌松剂虽然有一定临床用药经验，但尚缺乏对照研究证据。

（2）肉毒毒素：肉毒毒素是颈部肌张力不全和眼睑痉挛的一线治疗。对于内收型喉部肌张力不全、口下颌肌张力不全、书写痉挛等局灶型肌张力不全也被证实有效。此外，肉毒毒素还广泛应用于颅段肌张力不全（Meige 综合征）和颅颈肌张力不全等节段型肌张力不全中。肉毒毒素的长期治疗安全有效。

3.手术治疗 脑深部电刺激（DBS）可用于口服药治疗效果欠佳的遗传性单纯型全身型肌张力不全，可用于口服药或肉毒毒素治疗效果欠佳的遗传性单纯型节段型肌张力不全和颈部肌张力不全。诊断明确的 DYT1 全身型或节段型肌张力不全患者 DBS 手术获益明显，可以优先考虑。对于复合型和复杂型肌张力不全，由于临床病例较少，尚属于临床探索阶段。多巴反应性肌张力不全、发作性运动障碍等不适合手术治疗，手术前应注意排除。选择性痉挛肌肉切除术和周围神经

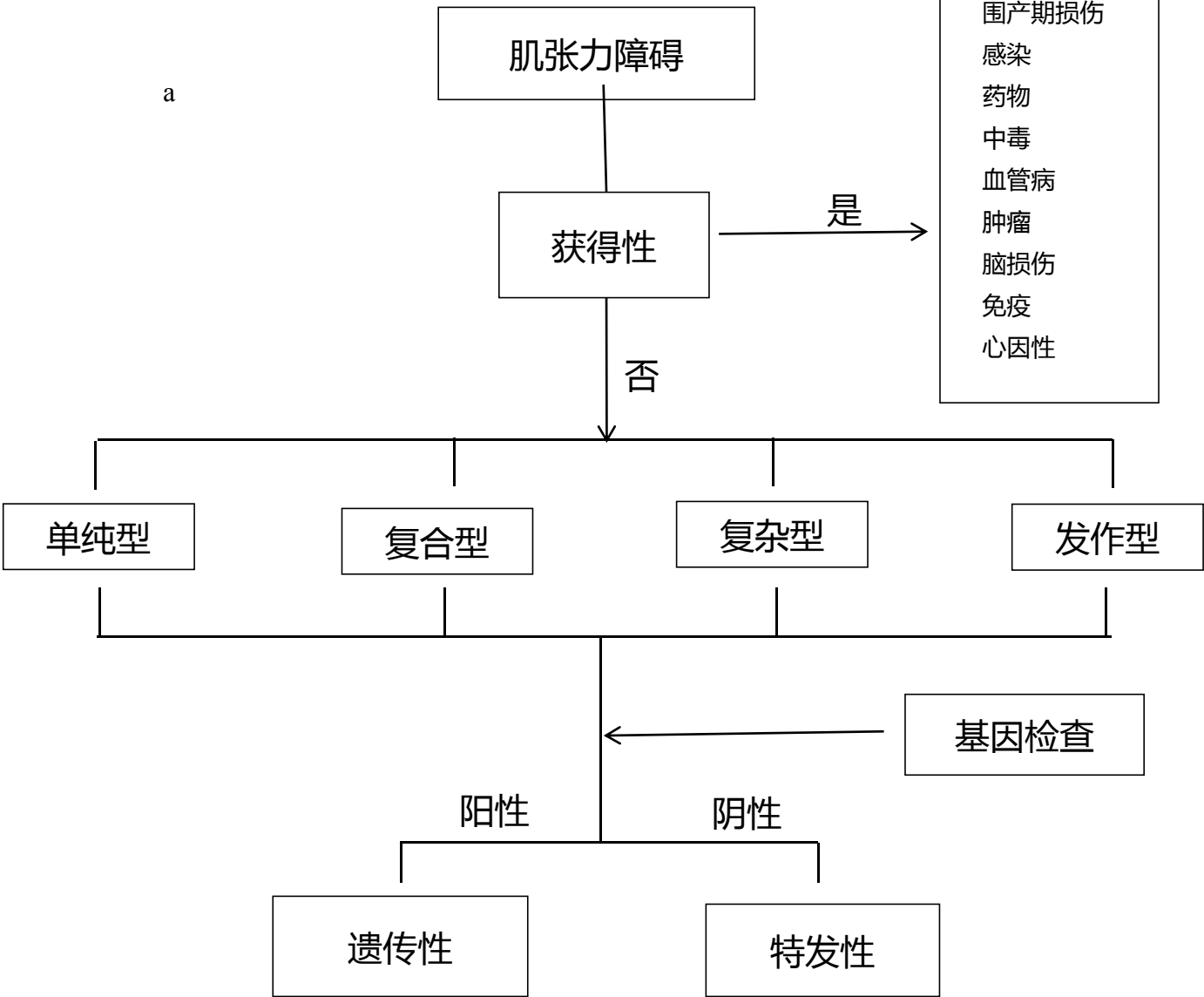
切断术、射频毁损术等由于疗效不确切或不良反应发生率高，已经较少应用。

4.基本治疗原则

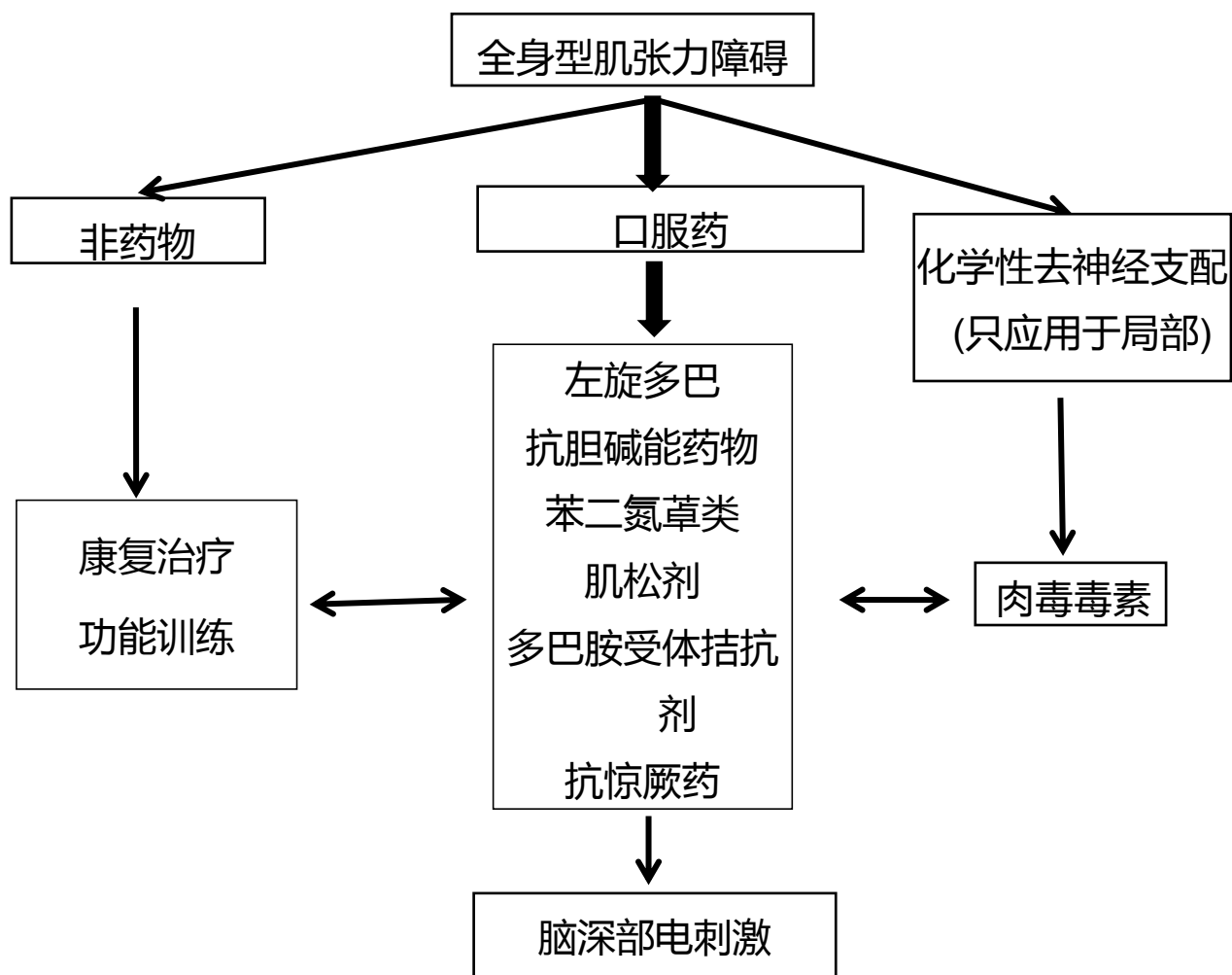
（1）遗传性全身型肌张力不全：首选口服药物治疗。如对左旋多巴疗效显著，提示多巴反应性肌张力不全的可能。抗胆碱能药物如苯海索可能有效，并且在儿童中耐受良好。如果单独应用抗胆碱能药物疗效不足，可联合应用肌松剂或苯二氮卓类药物。对于不能耐受口服药物或不能获益的单纯型肌张力不全患者，适合 DBS 治疗。康复治疗是重要的辅助治疗手段，在预防和治疗肌肉挛缩、优化功能和减轻局部症状方面发挥重要作用。

（2）遗传性局灶型或节段型肌张力不全：大多数局灶型和节段型肌张力不全口服药物疗效欠佳，可首选肉毒毒素注射。口服药与肉毒毒素联合应用可能增加疗效、延长注射间隔。肉毒毒素治疗效果欠佳的单纯型累及节段和颈部的肌张力不全适合 DBS 手术。康复治疗是局灶型或节段型肌张力不全有效的辅助治疗手段。

诊疗流程（图 95-1）



b



c

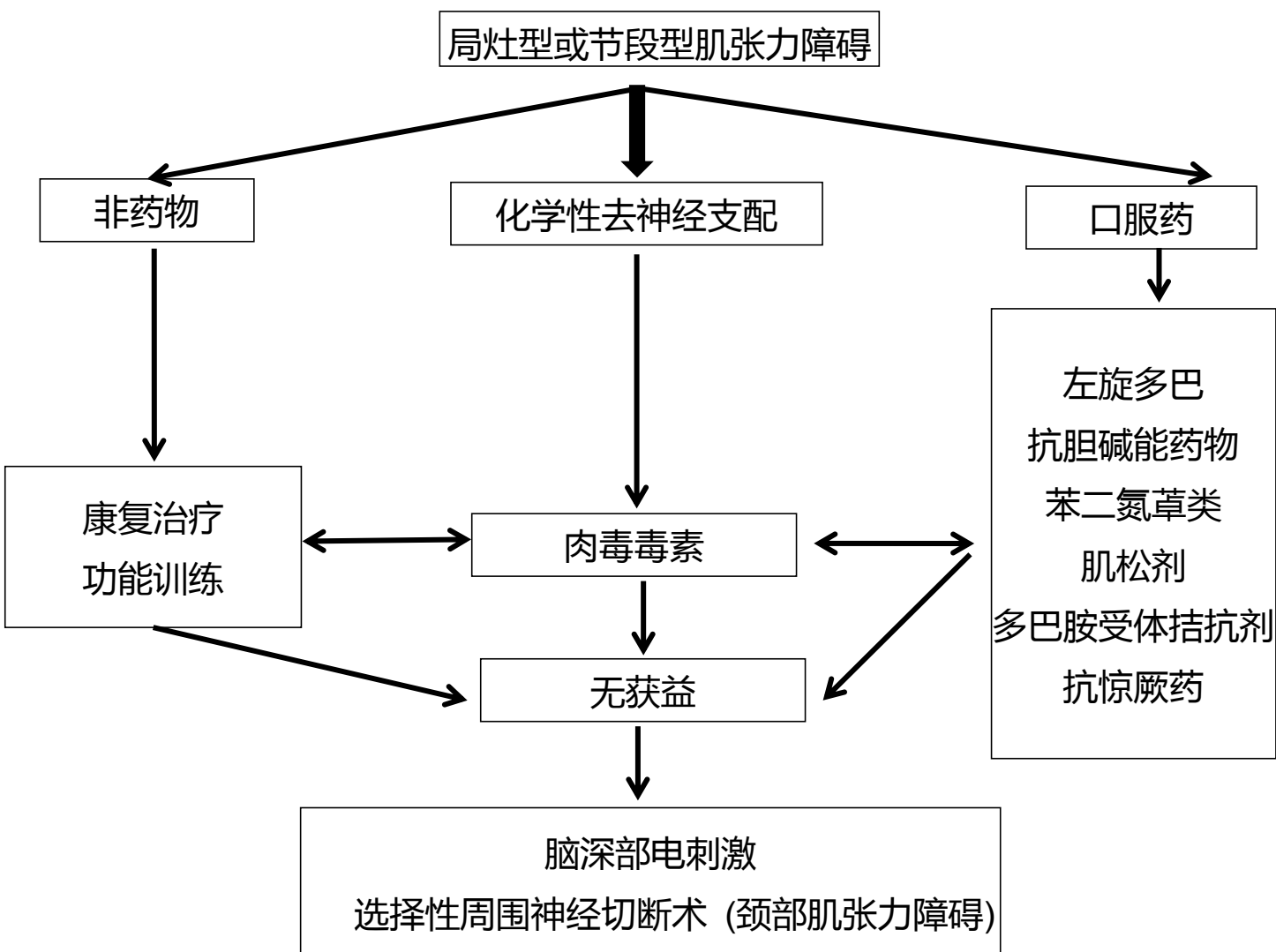


图 95-1 原发性遗传性肌张力不全诊疗流程

a 图：原发性肌张力不全诊疗流程；b 图：原发性全身型肌张力不全治疗流程；c 图：原发性局灶型或节段型肌张力不全治疗流程

参考文献

- [1] Albanese A, Kailash B, Susan BB, et al. Phenomenology and classification of dystonia: a consensus update. *Mov Disord*, 2013, 28(7): 863-873.
- [2] Steeves TD, Day L, Dykeman J, et al. The prevalence of primary dystonia: a systematic review and meta analysis. *Mov Disord*, 2012, 27(14): 1789-1796.
- [3] Albanese A, Asmus F, Bhatia KP, et al. EFNS guidelines on diagnosis and treatment of primary dystonias. *European Journal of Neurology*, 2011, 18(1): 5-18.
- [4] Simpson M, Blitzler A, Brashear A, et al. Assessment: Botulinum neurotoxin for the treatment of movement disorders (an evidence-based review): report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*, 2008, 70(19): 1699-1706.
- [5] Speelman JD, Contarino MF, Schuurman PR, et al. Deep brain stimulation for dystonia: patient selection and outcomes. *Eur J Neurol*, 2010, 17 Suppl 1: 102-106.

96.原发性轻链型淀粉样变

概述

原发性轻链型淀粉样变是一种由具有反向 β 折叠结构的单克隆免疫球蛋白轻链沉积在组织、器官内，并造成相应器官功能异常的系统性疾病。

病因和流行病学

原发性轻链型淀粉样变患者体内的单克隆浆细胞异常增殖，其分泌产生的单克隆免疫球蛋白轻链经过翻译后修饰，最终形成反向 β 折叠结构的淀粉样变纤维。这些淀粉样变纤维一方面沉积在组织器官造成相应的结构异常，另一方面通过其特有的细胞毒性作用，最终导致相应的器官功能障碍。但是，形成错配轻链以及细胞毒性的具体机制尚不清楚。原发性轻链型淀粉样变的年发病率为 3/1 000 000~5/1 000 000，男性发病率稍高于女性。亚洲人群中尚缺乏大样本流行病学数据。

临床表现

原发性轻链型淀粉样变常见的受累器官包括心脏、肾脏、肝脏和周围神经等，患者的临床表现取决于受累器官的类别及严重程度。

1.肾脏 主要表现为肢体水肿和尿中泡沫增多，实验室检查可以发现单纯的中等量蛋白尿或肾病综合征，晚期可出现肾功能不全。

2.心脏 主要表现为活动后气短、肢体水肿、胸腔积液、腹水等限制性心功能不全表现。

3.肝脏 可有轻微肝区不适或疼痛，但多数患者可无症状，往往为体检时发现肝大或者肝酶异常。疾病晚期可出现肝功能衰竭。

4.周围神经和自主神经 为对称性的四肢感觉和（或）运动性周围神经病。自主神经异常多表现为直立性低血压、胃轻瘫、假性肠梗阻和阳痿等。

5.胃肠道 可以出现全胃肠道受累，以胃部和小肠受累多见。可以表现为上腹不适、消化不良、腹泻、便秘、吸收不良综合征和消化道出血等。

6.软组织 舌体受累可出现巨舌、舌体活动障碍和构音异常等。皮肤黏膜可

以出现皮肤紫癜和瘀斑，以眼眶周围和颈部皮肤松弛部位较为常见。也可以出现指甲萎缩脱落和毛发脱落等。

7.凝血功能异常 原发性轻链型淀粉样变患者常会伴发凝血因子X缺乏，造成相应的出血表现。

辅助检查

1.单克隆免疫球蛋白的鉴定 应该联合血/尿蛋白电泳、免疫固定电泳和血清游离轻链的检测来鉴定是否存在单克隆免疫球蛋白。其中，血清游离轻链的检测尤为重要，可以显著增加单克隆免疫球蛋白检出率，同时也可以作为后续血液学疗效监测的主要指标。

2.脏器功能评价

(1) 肾脏：包括肾功能和 24 小时尿蛋白定量。

(2) 心脏：包括血清肌钙蛋白 I/T、N 末端前体脑钠肽（NT-proBNP）、心电图、超声心动图、心脏核磁共振。

(3) 肝脏：包括肝功能、肝脏超声。

(4) 周围神经：包括肌电图和神经传导速度测定。

3.组织活检 组织活检发现刚果红染色阳性的无定形物质沉积是诊断淀粉样变的金标准。受累器官（例如肾脏、心脏、肝脏和周围神经）的活检有更高的诊断阳性率。对于受累器官不适合活检的患者，腹壁脂肪、舌体、齿龈、唇腺和骨髓活检也是一种诊断选择。多个部位的微创活检可以提高诊断阳性率。但是，活检阴性不能除外淀粉样变的诊断。

4.致淀粉样变沉积物的鉴定 由于致淀粉样变蛋白种类繁多，同一器官不同致淀粉样变蛋白的沉积可有相似的临床表现和体征，但治疗手段和预后截然不同。可以采用免疫组化、免疫荧光、突变基因检测、免疫电镜和质谱蛋白质组学方法鉴定致淀粉样变蛋白的类型。对于部分免疫组化或免疫荧光不能确诊的疑难病例，可采用免疫电镜或质谱蛋白质组学方法进行鉴别。

诊断

1.诊断标准 原发性轻链型淀粉样变的诊断需满足以下 5 条标准：①具有受

累器官的典型临床表现和体征；②血、尿中存在单克隆免疫球蛋白和（或）轻链；③组织活检可见无定形粉染物质沉积，且刚果红染色阳性；④沉积物经免疫组化、免疫荧光、免疫电镜或质谱蛋白质组学证实为单克隆免疫球蛋白轻链沉积，且轻链类型与血、尿检测结果一致；⑤除外多发性骨髓瘤、华氏巨球蛋白血症或其他淋巴浆细胞增殖性疾病。

2.危险分层 原发性轻链型淀粉样变患者的预后与心脏受累严重程度密切相关。目前淀粉样变危险分层主要采用梅奥分期和修正分期（表 96-1）。按 2004 梅奥分期标准，北京协和医院 I、II 及 III 期患者的中位生存期分别为 65 个月、30 个月及 11 个月。

鉴别诊断

原发性轻链型淀粉样变需与局限于上呼吸道、泌尿道、纵隔、后腹膜、乳房或皮肤的局灶性轻链型淀粉样变相鉴别。后者病变局限于单一组织器官，缺乏心脏、肝脏、肾脏和周围神经等其他部位受累的证据，病程相对惰性，很少进展为系统性病变。此外，原发性轻链型淀粉样变需与其他类型的系统性淀粉样变相鉴别，如 AH 型、ATTR 型淀粉样变、AA 型淀粉样变，这依赖于对致淀粉样变沉积物类型的鉴定。心、肾受累患者需与免疫球蛋白沉积症（MIDD）鉴别；单纯心脏受累的原发性轻链型淀粉样变还需与肥厚型心肌病相鉴别；单纯肾脏受累的原发性轻链型淀粉样变需与其他原因导致的蛋白尿或肾病综合征相鉴别，如自身免疫性疾病或代谢性疾病等。

治疗

目前原发性轻链型淀粉样变的治疗主要靶向于克隆浆细胞，降低血清单克隆轻链水平，并最终通过人体的自我清除机制获得器官缓解。现阶段的治疗目标是获得高质量的血液学缓解。

1.外周血自体造血干细胞移植 是符合移植适应证患者的一线治疗。自体移植适应证如下：年龄 ≤ 65 岁，ECOG ≤ 2 分，梅奥 2004 分期 I 期，NYHA 分级 1 级，左室射血分数 $> 50\%$ ，收缩压 $> 90\text{mmHg}$ ，eGFR $> 30\text{ml/min}$ ，无大量胸腔积液。预处理方案采用大剂量美法仑为主。

2.化疗

(1) 基于硼替佐米的方案：基于硼替佐米的方案有较高、较快的血液学以及器官缓解率，适用于各种分期的原发性轻链型淀粉样变患者。北京协和医院的资料表明，该类方案的总体血液学缓解率可达 90%，心脏和肾脏缓解率分别为 53%和 46%。梅奥 2004 分期III期患者可能更为适合该类化疗方案，可更早地获得血液学缓解，降低高危患者的早期病死率。可采用的联合方案如下：硼替佐米联合地塞米松，或硼替佐米联合环磷酰胺、地塞米松，或硼替佐米联合美法仑、地塞米松等。根据患者的心功能酌情调整剂量及用药间隔。

(2) 基于美法仑的化疗方案：美法仑联合地塞米松适用于各期的原发性轻链型淀粉样变患者，但起效较慢。北京协和医院美法仑的总体血液学缓解为 64%，心脏缓解率 48%，肾脏缓解率 44%。

(3) 基于免疫调节剂的方案：沙利度胺或来那度胺联合地塞米松，或联合环磷酰胺和地塞米松对原发性轻链型淀粉样变也具有较好的疗效。对于血清白蛋白<25g/L 的患者应谨慎使用免疫调节剂，同时接受严格的预防性抗凝。梅奥 2004 分期III期的患者应当避免使用沙利度胺。

3.新型药物 多西环素可能通过促进心脏淀粉样变物质的降解改善原发性轻链型淀粉样变患者的器官缓解率及远期生存。此外，抗 CD38 单抗、抗 SAP 单抗以及针对淀粉样变纤维特殊结构表位的抗体正处于临床研究阶段。

4.支持治疗 合并心功能不全的患者应严格限制水钠摄入，使用利尿剂控制心衰症状。由于耐受性差，洋地黄、钙通道阻滞剂应避免使用。 β 受体拮抗剂需从小剂量开始，注意低血压。顽固性心衰患者可考虑心脏移植。终末期肾病患者可采用透析治疗。伴有凝血因子X缺乏的出血患者，可输注凝血因子复合物、重组 FVII、冷沉淀或新鲜血浆支持。

5.复发难治性原发性轻链型淀粉样变患者的治疗 无标准治疗方案，建议参加临床试验。首选既往未曾使用过的治疗方案。对于既往治疗疗效较好，且持续时间>12 个月的患者，可采用原方案再治疗。抗 CD38 单克隆抗体可能是治疗难治复发性轻链型淀粉样变患者的潜在药物。

6.疗效标准 轻链型淀粉样变的疗效标准分为血液学疗效和器官疗效两部分。

(1) 血液学疗效(以游离轻链评估疗效,基线须 $\geq 50\text{mg/L}$;以血 M 蛋白评估,基线须 $\geq 5\text{g/L}$):

1) 完全缓解:血尿免疫固定电泳阴性以及血清游离轻链比值正常;

2) 非常好的部分缓解:血清游离轻链差值下降到 $< 40\text{mg/L}$;

3) 部分缓解:血清游离轻链差值下降 $> 50\%$;

4) 疾病稳定:疗效未达到部分缓解和疾病进展标准;

5) 疾病进展:对于完全缓解患者,新出现的单克隆免疫球蛋白或者血清游离轻链比值异常(受累的血清游离轻链水平须倍增);对于部分缓解患者,血清单克隆免疫球蛋白增加 $\geq 50\%$ 并超过 5g/L ,或者尿单克隆免疫球蛋白增加 $\geq 50\%$ 并超过 200mg/d ,或者受累血清游离轻链水平增加 $\geq 50\%$ 并超过 100mg/L 。

(2) 器官疗效

1) 心脏

缓解标准:基线 NT-proBNP 水平 $\geq 650\text{ng/L}$ 者,NT-proBNP 水平下降 $> 30\%$ 且绝对值下降 $> 300\text{ng/L}$,或基线 NYHA 分级 III 或 IV 级者的心功能改善 ≥ 2 个级别。

进展标准:NT-proBNP 水平增加 $> 30\%$ 且绝对值增加 $> 300\text{ng/L}$,或血清肌钙蛋白水平增加 $\geq 33\%$,或射血分数下降 $\geq 10\%$ 。

2) 肾脏

缓解标准:基线 24 小时尿蛋白 $> 0.5\text{g}$ 患者,24 小时尿蛋白水平下降 $> 50\%$ 且绝对值下降 $\geq 0.5\text{g}$,血清肌酐水平增加不超过 25% 或血清肌酐低于基线值。

进展标准:24 小时尿蛋白水平较基线增加 $\geq 50\%$ 且绝对值增加 $\geq 1\text{g}$,或血清肌酐水平增加 $\geq 25\%$ 或肌酐清除率较基线下降 $\geq 25\%$ 。

3) 肝脏

缓解标准:碱性磷酸酶下降 $\geq 50\%$ 和(或)经影像学评价的肝脏缩小 $\geq 2\text{cm}$ 。

进展标准:碱性磷酸酶水平较最低值增加 $\geq 50\%$ 。

4) 周围神经:缓解标准为经肌电图/神经传导速度检测证实的神经改善。进展标准为经肌电图/神经传导速度检测证实的神经病变进展。

表 96-1 原发性轻链型淀粉样变的临床分期

梅奥诊所 2004 分期		梅奥诊所 2012 分期	
cTnT (I) ≥ 0.035 (0.1) $\mu\text{g/L}$		cTnT (I) ≥ 0.025 (0.08) $\mu\text{g/L}$;	
NT-proBNP $\geq 332\text{ng/L}$		NT-proBNP $\geq 1800\text{ng/L}$; dFLC $\geq 180\text{mg/L}$	
危险因素数量	分期	危险因素数量	分期
0	I 期	0	1 期
1	II 期	1	2 期
2	III 期	2	3 期
		3	4 期

诊疗流程 (图 96-1)

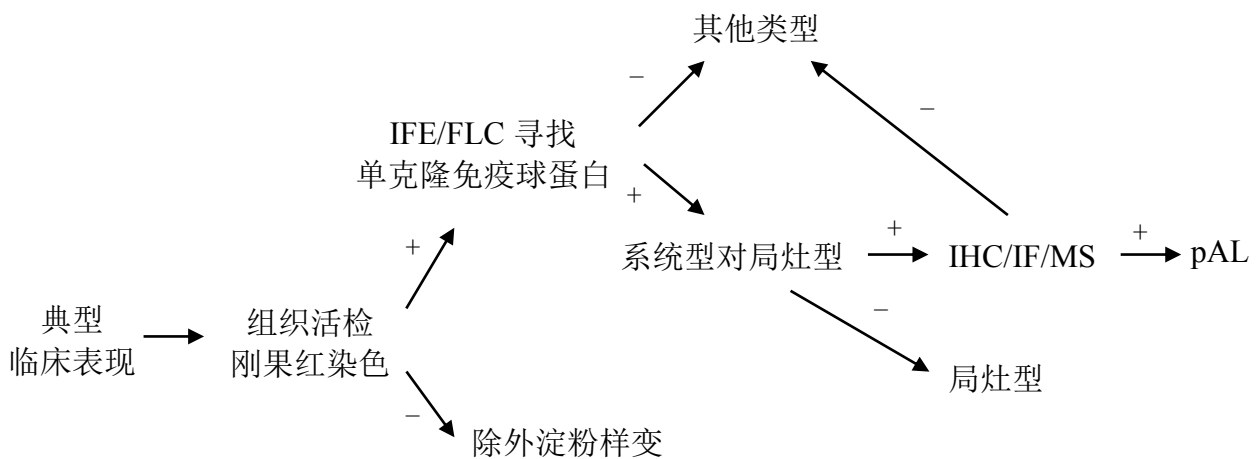


图 96-1 原发性轻链型淀粉样变 (pAL) 诊疗流程

IFE.免疫固定电泳; FLC.游离轻链; IHC.免疫组化; IF.免疫荧光; MS.质谱蛋白质组学

参考文献

- [1] Kyle RA, Linos A, Beard CM, et al. Incidence and natural history of primary systemic amyloidosis in Olmsted County, Minnesota, 1950 through 1989. Blood, 1992, 79(7):1817-1822.
- [2] Zhang C, Huang X, Li J. Light chain amyloidosis: Where are the light chains

from and how they play their pathogenic role? *Blood Rev*, 2017, 31(4): 261-270.

[3] Gertz MA. Immunoglobulin light chain amyloidosis: 2014 update on diagnosis, prognosis, and treatment. *Am J Hematol*, 2014, 89(12): 1132-1140.

[4] 李剑, 周道斌等. 原发性轻链型淀粉样变的诊断和治疗中国专家共识. *中华血液学杂志*, 2016, 37(9): 742-746.

[5] Wechalekar AD, Schonland SO, Kastiris E, et al. A European collaborative study of treatment outcomes in 346 patients with cardiac stage III AL amyloidosis. *Blood*, 2013, 121(17):3420-3427.

97.进行性家族性肝内胆汁淤积症

概述

进行性家族性肝内胆汁淤积症（progressive familial intrahepatic cholestasis, PFIC）是一组常染色体隐性遗传性疾病。因基因突变导致胆汁排泌障碍，发生肝内胆汁淤积，最终可发展为肝衰竭。根据其致病基因不同，该疾病分为3型，包括PFIC-1型、PFIC-2型和PFIC-3型。

病因和流行病学

该病是一类常染色体隐性遗传疾病，存在基因突变。根据致病基因不同，PFIC主要分为3型，PFIC-1型由*ATP8B1*基因突变引起，*ATP8B1*位于常染色体18q21-22，该基因编码的P型ATP酶-*FIC1*缺陷，*FIC1*蛋白位于肝细胞毛细胆管膜，它负责调节氨基磷脂转入细胞内，维持毛细胆管膜双分子层内膜高浓度的氨基磷脂。其功能异常可间接干扰胆管胆汁酸分泌。PFIC-2型由*ABCB11*突变引起，*ABCB11*基因位于常染色体2q24，该基因编码胆盐排泄泵蛋白（bile salt export pump, BSEP），该蛋白是肝细胞毛细胆管膜胆盐转运蛋白，属ABC转运蛋白家族成员，BSEP蛋白缺陷导致胆盐分泌减低，胆流减少，从而肝细胞内胆盐积聚，造成损伤。PFIC-3型由*ABCB4*基因突变引起，编码多药耐药糖蛋白（MDR3）。MDR3糖蛋白主要在肝细胞毛细胆管膜表达，其功能产物磷脂酰胆碱转出酶调节磷脂从双分子层向外移动，是磷脂转运器。其缺陷导致胆固醇结晶，胆汁结石形成增加，阻塞小胆道。PFIC-1和PFIC-2型发病率1/100 000~1/50 000，发病与性别无关。文献报道10%~15%儿童胆汁淤积性疾病归因于PFIC，10%~15%儿童肝移植归因于PFIC。

临床表现

黄疸和皮肤瘙痒是PFIC典型临床表现。其他有身材矮小、青春期发育落后等发育迟缓表现，胆囊结石，脂肪吸收障碍所致的脂肪泻，肝脾肿大以及脂溶性维生素缺乏所致佝偻病、骨龄延迟、干眼症、凝血障碍和神经肌肉病变等症状。患儿亦可以出现视觉及听力异常，出现烦躁、嗜睡及注意力不集中等改变。晚期

可出现门静脉高压症和肝脏肿瘤等。三型 PFIC 临床表现各有其特点，水样腹泻是 PFIC-1 型常见肝外表现，此外有胰腺炎和听力减退等表现。PFIC-2 型初始表现更为严重，进展更快，发病 1 年内可迅速发生肝衰竭，甚至肝癌。PFIC-3 型呈慢性和进行性，常在儿童晚期和青少年发生肝硬化，极少出现新生儿胆汁淤积。

辅助检查

1.实验室检查 PFIC 三型表现为血结合胆红素、碱性磷酸酶及胆酸等不同程度增高，血胆固醇多正常，PFIC-3 型有血 GGT 增高。而 PFIC-1 型和 PFIC-2 型实验室检查血清 GGT 活性和胆固醇值基本正常，胆汁酸明显升高。PFIC-3 型患者血胆固醇正常。血 GGT 持续升高有助于鉴别 PFIC-3 与 PFIC-1、PFIC-2。PFIC-2 患者可发生血转氨酶和血清中甲胎蛋白（AFP）比例较 PFIC-1 高。

2.影像学检查 MRCP 或腹部超声等观察肝内外胆管，PFIC 一般无肝内外胆管改变。

3.病理学检查：PFIC 病理学改变如下：PFIC-1 型肝组织最特征表现为电镜下促颗粒状胆汁，称为“Byler bile”。部分肝细胞可按管状模式排列，形成腺泡样假玫瑰花结。其他非特异性表现：肝细胞空泡变形、轻微炎性细胞浸润、毛细胆管内胆汁淤积、汇管区轻微小管增生和纤维化等。肝巨细胞形成不明显。PFIC-2 型肝组织病理特征性的表现在于明显的肝巨细胞的形成，电镜下胆汁呈细丝状、细颗粒状或无定形状，微绒毛缺失。BSEP 免疫组化染色可显示该蛋白表达的缺乏或明显下降。PFIC-3 型肝组织的病理改变类似于肝外胆道闭锁者肝脏，有胆管增生和纤维化两个突出表现。增生的胆管被认为是真正的胆管，而不是 PFIC-1 者肝细胞的胆管上皮细胞化生；纤维化轻重程度不一，可以仅仅是汇管区的纤维化，也可以是整个肝组织的广泛纤维化，疾病晚期则表现为胆汁性肝硬化。胆汁淤积程度不一，肝细胞、毛细胆管、各级胆管均可受累。MDR3 蛋白免疫组化染色可以显示该蛋白在肝脏组织的表达情况。

4.基因检测 应用 DNA 测序检测 *ATP8B1*、*ABCB11*、*ABCB4* 基因外显子，必要时可采用 RT-PCR 和测序检测非编码序列和内含子的突变以及剪接错误，或者进行全基因测序。

诊断

PFIC 的诊断依靠临床表现、血生化、胆汁成分分析、肝组织病理学检查以及基因检测等综合判断，并需要排除其他原因所致的胆汁淤积性肝病。

鉴别诊断

1. 良性复发性肝内胆汁淤积 (BRIC) 与 PFIC 相似，病因与 *ATP8B1* 和 *ABCB11* 基因突变有关，不同之处在于，BRIC 突变发生在相对非保守区段，仅可导致 FIC1 蛋白功能部分失活，故 BRIC 多发生在成人期，临床表现为间断性胆汁淤积发作，预后良好。

2. 妊娠肝内胆汁淤积症 (intrahepatic cholestasis of pregnancy, ICP) 病因与 *ATP8B1* 和 *ABCB11* 基因杂合子突变有关。发病年龄在妊娠后半期，分娩后可完全缓解，口服避孕药后可发生。

3. Alagille 综合征 致病基因 *JAG1* 位于染色体 20p12。临床表现为黄疸、生长迟滞和心血管症状等。可出现面部畸形，包括宽鼻梁、三角形脸和眼深凹，眼部后胚胎环。慢性胆汁淤积可伴有血清胆红素、GGT 和碱性磷酸酶升高。

4. 其他 *ABCB11* 突变也可发生在以下疾病：良性复发性肝内胆汁淤积、妊娠期肝内胆汁淤积、药物性胆汁淤积、新生儿一过性胆汁淤积等。*MDR3* 突变也可发生在以下疾病：妊娠期肝内胆汁淤积、药物性胆汁淤积、新生儿一过性胆汁淤积、胆结石、胆汁性肝硬化等。

治疗

PFIC 治疗包括对症治疗、药物治疗、外科手术治疗和肝移植。目的是缓解症状，改善营养状态，纠正维生素缺乏以及腹水、食管静脉曲张破裂出血等并发症。

1. 对症治疗 膳食提供中链三酰甘油，改善患儿营养状态。服用脂溶性维生素和水溶性维生素。保证充足的阳光照射和钙摄入。

2. 药物治疗 熊去氧胆酸对三型 PFIC 都有效，是所有类型患儿的初始治疗选择。剂量 10~30mg/(kg·d)。熊去氧胆酸可以竞争初级胆汁酸在小肠的重吸

收，有效取代其肠肝循环，促进其排出，从而缓解胆汁淤积对肝细胞的损伤。对于 PFIC-2 型患者，其原发缺陷直接影响胆盐从微管流出，应用熊去氧胆酸疗效欠佳。熊去氧胆酸对 PFIC-3 无 MDR3 表达的患者无效。

考来烯胺可以用来缓解胆汁淤积性瘙痒。苯扎贝特和 S-腺苷蛋氨酸的疗效有待于验证。

3.外科治疗 胆汁分流术是主要术式，包括部分胆汁分流术和回肠旁路手术两大类，部分 PFIC-1 和 PFIC-2 型患者可受益。

4.肝移植 是三型 PFIC 患者最为有效、彻底，也是最后考虑的治疗方案。

预后

PFIC 预后取决于其亚型及基因缺陷的严重程度。也与是否在早期得到适当的干预有关。

诊疗流程（图 97-1、图 97-2）

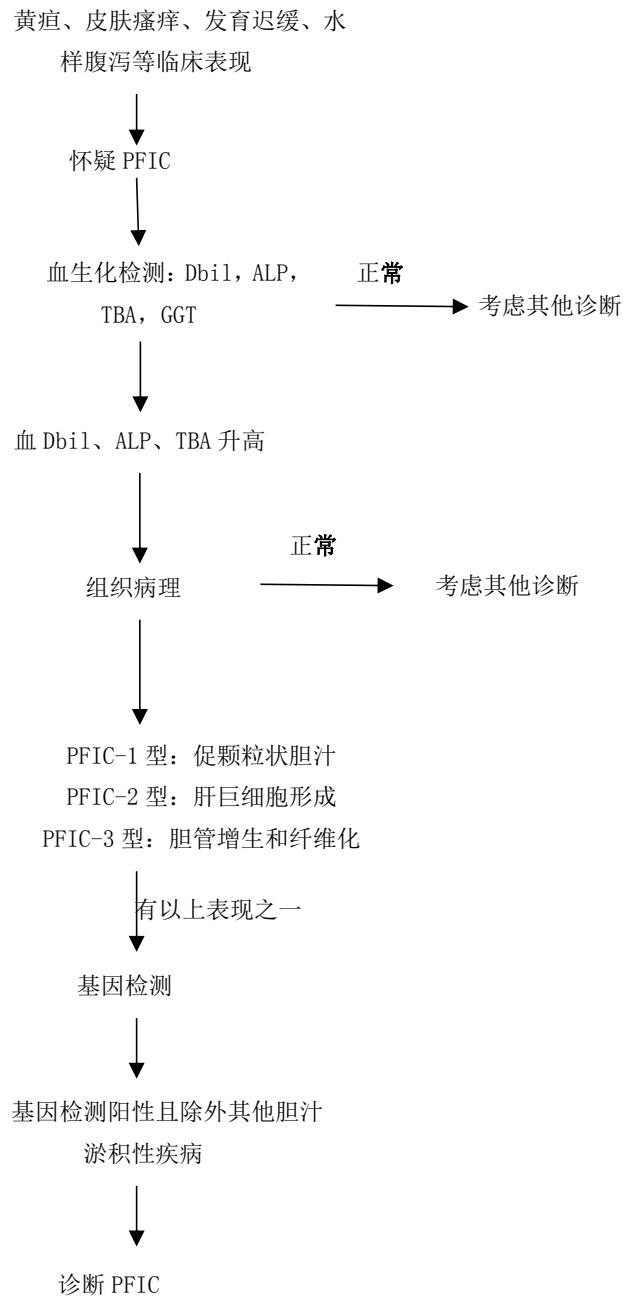


图 97-1 进行性家族性肝内胆汁淤积症（PFIC）诊疗流程

缩写: Dbil.结合胆红素; ALP.碱性磷酸酶; TBA.总胆汁酸

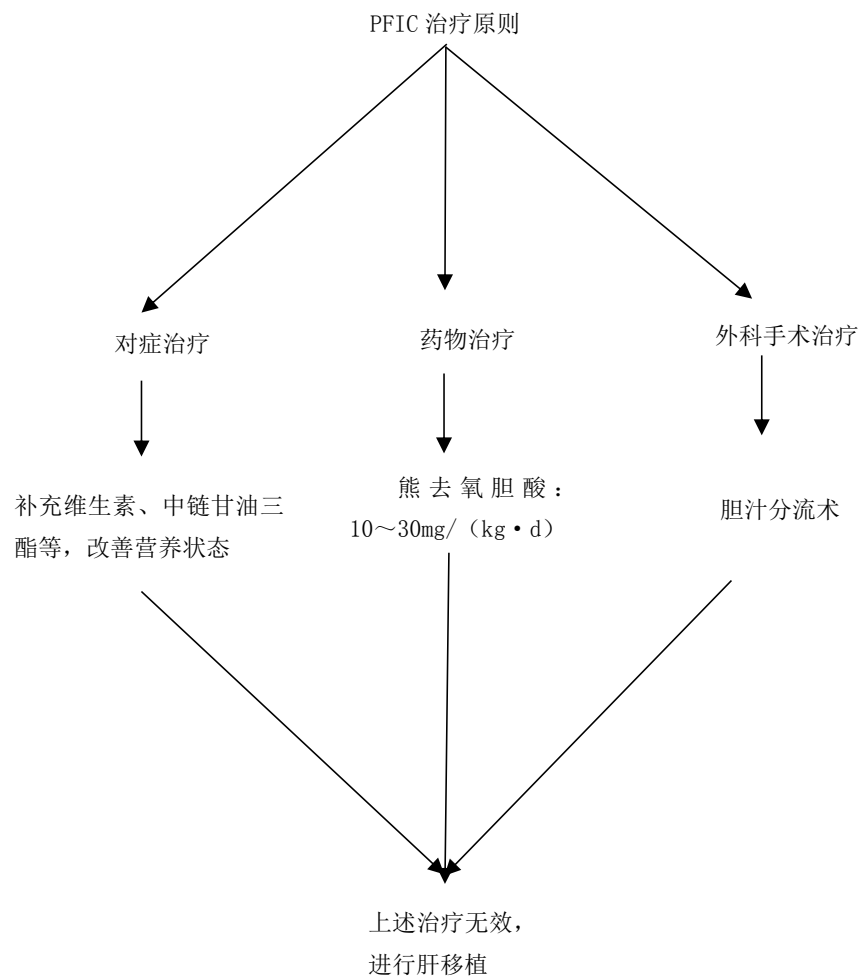


图 97-2 进行性家族性肝内胆汁淤积症（PFIC）治疗流程

参考文献

- [1] Jankowska I, Socha P. Progressive familial intrahepatic cholestasis and inborn errors of bile acid synthesis. J Clin Res Hepatol Gastroenterol, 2012, 36(3):271-274.
- [2] Jacouemin E. Progressive familial intrahepatic cholestasis. Clin Res Hepatol Gastroenterol, 2012, 36(suppl 1): s26-s35.
- [3] 舒赛男, 骆冉. 进行性家族性肝内胆汁淤积症诊治及研究进展. 中国实用儿科杂志, 2013, 28(4):300-304.
- [4] Gunaydin M, Cil Bozkurter AT. Progressive familial intrahepatic cholestasis: diagnosis, management, and treatment. Hepatic Med Evi Res, 2018, 10: 95-104.

98.进行性肌营养不良

概述

进行性肌营养不良（Progressive muscular dystrophy）是一组以骨骼肌进行性无力萎缩为主要临床表现的异质性基因缺陷性疾病。可伴有中枢神经系统、心脏、骨骼、呼吸及胃肠道受累。不同类型起病时间、进展速度、受累范围、严重程度差异很大。遗传方式分为X连锁隐性遗传、常染色体显性遗传、常染色体隐性遗传等。目前已发现的致病基因达数十种。主要类型与相应致病基因见表98-1。

表 98-1 进行性肌营养不良常见致病基因

疾病	致病基因
Duchenne/Becker 型肌营养不良	<i>DMD</i>
面肩肱型肌营养不良 1 型	4q 亚端粒区巨卫星串联重复序列减少，重复序列中包含 <i>DUX4</i>
面肩肱型肌营养不良 2 型	<i>SMCHD1</i>
Emery-Dreifuss 型肌营养不良	<i>EMD</i> 、 <i>FHL1</i> 、 <i>LMNA</i> 、 <i>SYNE1</i> 、 <i>SYNE2</i> 、 <i>TMEM43</i>
眼咽型肌营养不良	<i>PABPN1</i>
肢带型肌营养不良 1 型 （常染色体显性遗传）	<i>MYOT</i> 、 <i>CAV3</i> 、 <i>DNAJB6</i> 、 <i>DES</i> 、 <i>TNPO3</i> 、 <i>HNRNPDL</i> 、
肢带型肌营养不良 2 型 （常染色体隐性遗传）	<i>CAPN3</i> 、 <i>DYSF</i> 、 <i>SGCG</i> 、 <i>SGCA</i> 、 <i>SGCB</i> 、 <i>SGCD</i> 、 <i>TCAP</i> 、 <i>TRIM32</i> 、 <i>TTN</i> 、 <i>ANO5</i> 、 <i>PLEC</i> 、 <i>TRAPPC11</i> 、 <i>TOR1AIP1</i> 、 <i>LIMS2</i> 、 <i>BVES</i> 、 <i>POGLUT1</i> 、 <i>B4GAT1</i>
Dystroglycan 糖基化相关肌营养不良	<i>POMT1</i> 、 <i>POMT2</i> 、 <i>POMGNT1</i> 、 <i>FKTN</i> 、 <i>FKRP</i> 、 <i>LARGE1</i> 、 <i>ISPD</i> 、 <i>POMGNT2</i> 、 <i>DAG1</i> 、 <i>TMEM5</i> 、 <i>B3GALNT2</i> 、 <i>POMK</i> 、 <i>B3GNT1</i> 、 <i>GMPPB</i>
先天性肌营养不良	<i>LAMA2</i> 、 <i>COL6A1</i> 、 <i>COL6A2</i> 、 <i>COL6A3</i> 、 <i>COL12A1</i> 、 <i>SELENON</i> 、 <i>ITGA7</i> 、 <i>CHKB</i> 、 <i>TRIP4</i> 、 <i>INPP5K</i>

本组疾病虽有一定共性，但不同疾病诊治原则有很大不同。下面以代表性疾病 Duchenne/Becker 型肌营养不良（DMD/BMD）介绍相关诊疗常规。

病因和流行病学

Duchenne/Becker 型肌营养不良的病因是维持肌肉细胞在伸缩过程中保持肌膜完整性的重要结构蛋白 Dystrophin 的编码基因（*DMD* 基因）发生致病缺陷，从而导致功能异常，最终造成肌肉进行性破坏。

Duchenne/Becker 型肌营养不良遗传方式为 X 连锁隐性遗传，发病率在各个国家、地区和人种间无明显差异，每 3600~6000 出生男婴中有 1 例发病。我国的发病率约为 1/3853，估算全国患者约 70 000 人。

临床表现

Duchenne 型肌营养不良在儿童期起病。表现为运动发育轻度迟滞，骨骼肌进行性无力萎缩，影响肢体运动功能，逐渐出现步态异常、上肢活动受限，自然病程常在 10 岁左右丧失行走能力。此后出现脊柱侧弯、关节挛缩、呼吸肌无力、扩张性心肌病，20 岁左右因呼吸衰竭、心功能衰竭死亡。查体可见双腓肠肌假肥大，同时可有双前臂及舌肌假肥大，Gower's 征阳性，腰椎前凸等。Becker 型肌营养不良为同一疾病的相对良性表型，因 *DMD* 基因功能未完全丧失，所以病情明显轻于 Duchenne 型肌营养不良。可青年甚至成年起病，部分患者不影响生存期。假肥大体征明显，部分患者在肢体无力尚轻时，先出现明显的扩张性心肌病。

辅助检查

Duchenne/Becker 型肌营养不良相关辅助检查如下：

1.血清学检测 肌酸激酶（CK）、乳酸脱氢酶（LDH）、羟丁酸脱氢酶（HBD）、谷草转氨酶（AST）、谷丙转氨酶（ALT）、肌红蛋白（Myo）在肌细胞损害时释放入血，从而引起血中浓度明显升高，可达正常上限的 20~200 倍。

2.肌电图 肌电图对于判定肌肉疾病很重要，尤其在病情尚不明显，特别是轻型 BMD 肌酶升高不突出时。需通过针极肌电图配合神经传导速度检查，确定

为肌源性损害。幼龄早期 BMD 患儿在检查配合不佳情况下，可能无特殊发现。

3.肌肉 MR 在肌肉病变发展的不同阶段，通过肌肉 MR 可发现肌肉组织中存在炎性水肿和（或）脂肪替代，同时帮助明确受累肌群分布特点和病变程度。可用于辅助诊断和随诊病情进展。

4.肌肉活检 进行性肌营养不良患者肌肉组织呈肌营养不良样形态学改变。通过免疫组化或免疫荧光染色，可以发现肌膜上的 Dystrophin 蛋白表达完全或部分缺失。另外，肌肉活检还可鉴别炎性肌病、代谢性肌病等。

5.基因检测 基因检测对 DMD/BMD 诊断具有重要价值。基因检测有多种不同方法，疑诊 DMD/BMD，一般先用多重连接探针扩增技术（MLPA）检测 DMD 基因大片段缺失和重复，如果未发现此类拷贝数异常，再用高通量测序技术（NGS）检测微小突变。随着 NGS 技术和生物信息学分析的发展，目前已可用高通量测序一步法同时检测拷贝数变化和微小突变。

诊断

幼儿期运动发育轻度迟滞，儿童期（5~6 岁）运动能力开始下降，并出现步态异常、跟腱挛缩、腰椎前凸等变化，查体可见明显双腓肠肌假肥大现象。结合血肌酶谱明显升高、肌电图呈肌源性损害，可临床疑诊 DMD。确诊需基因检测发现 DMD 基因致病性缺陷或肌肉活检发现 Dystrophin 蛋白异常。

鉴别诊断

能够引起 DMD/BMD 类似临床表现的其他神经肌肉病主要包括运动神经元病，如脊肌萎缩症以及其他肌肉病，如其他肌营养不良、炎性肌病、代谢性肌病等。需重点鉴别的疾病如下：

1.其他类型肌营养不良 能够引起肌酶明显升高并有假肥大体征的其他类型肌营养不良，包括肌聚糖蛋白病（sarcoglycanopathy）、肢带型肌营养不良 2I、肢带型肌营养不良 2B、肢带型肌营养不良 2A 等。这些类型肌营养不良肌酸激酶可数十倍升高，但起病年龄通常更晚，进展更慢，需与 Becker 型肌营养不良重点鉴别。需要注意的是，肌聚糖蛋白病也可儿童期起病，10 余岁丧失行走能力，特别是女性患儿需要重点鉴别。上述肌营养不良均为常染色体隐性遗传且涉

及多个基因，一般采用高通量测序（NGS）一次性检测多种致病基因，提高诊断效率。而对于面肩肱型肌营养不良，常规基因检测方法均无法确定 4 号染色体亚端粒区的结构变化，只能通过经典 Southern blot 或第三代光学图谱技术(Bionano)等特殊方法确诊。

2.脊肌萎缩症（SMA） 根据病情轻重分为多种类型，可新生儿至成人期起病。以肢体近端无力萎缩为主要表现。血肌酶轻度升高或正常。肌电图可见广泛神经源性损害。

3.炎性肌病 包括多发性肌炎、皮肌炎、包涵体肌炎等，在各个年龄均可发病，通常起病较急、进展较快。血肌酶谱升高明显。肌电图提示肌源性损害，通常合并大量自发电位等活跃期表现。肌肉活检可见肌肉组织炎性细胞浸润及肌纤维膜 MHC- I 表达增强。值得注意的是，部分类型肌营养不良，如 DMD，LGMD2B，面肩肱型肌营养不良等，肌肉活检亦可见明显的炎性反应。

4.代谢性肌病 包括糖原累积性肌病、脂质沉积性肌病、线粒体病等，通常呈波动性病程，发病期常快速进展，血肌酶升高。肌肉活检可见肌细胞内糖原沉积、脂滴增多或破碎红纤维等特征性改变。

治疗

Duchenne 型肌营养不良目前尚无治愈方法。但通过规范药物治疗、康复训练、定期随诊评估相关系统受累并给予治疗，能够明显延缓疾病进展，延长生存期，提高生活质量。治疗原则如下：

1.药物治疗 对于确诊的 DMD 患者，建议在 3 岁后、运动功能下降前开始规范口服激素治疗。一般推荐每日疗法，每日口服泼尼松或泼尼松龙 0.75mg/(kg·d)，早饭后一次顿服。根据治疗反应和副作用情况，周末疗法（周末 2 天服用整周剂量），间断疗法（服药 10 天停药 10 天，疗效弱于每日疗法）是备选方案。口服激素选择上，甲泼尼龙[0.6mg/(kg·d)]和地夫可特[0.9mg/(kg·d)]，我国未上市]也可考虑，治疗作用基本相当，副作用与泼尼松有所不同。BMD 患者病情较轻，一般不长期应用口服激素治疗。

2.康复治疗 对于 Duchenne/Becker 型肌营养不良，规范的家庭康复治疗非常重要。建议确诊后早期、规律开展。应在有相关疾病治疗经验的康复科医师指

导下长期坚持，能够延缓疾病造成的关节挛缩、姿势异常等，并能在肌力不足的情况下，维持更好的生活功能和姿态。一些器械康复，如站斜板、足部矫形支具、站立架等也在疾病不同阶段康复中有重要作用。

3.外科手术治疗 对于疾病发展过程中出现的脊柱侧弯、关节挛缩等，应行外科评估。矫形手术能够纠正脊柱、关节的结构畸形，有助于维持运动机能和保持呼吸功能。

4.多学科联合诊治 Duchenne/Becker 型肌营养不良发展过程中造成多器官系统受累，需要多科协作，联合诊治。出现明显骨质疏松后，需在内分泌科指导下，给予二磷酸盐等药物治疗。出现扩张性心肌病，心功能下降后，需在心内科诊治，给予抗心衰药物治疗。出现呼吸功能下降后，需在呼吸科诊治，必要时应用呼吸机辅助呼吸。其他营养、消化、心理等问题，均需在相应科室评估治疗。

5.患者管理和宣教 宣教“与疾病共存”理念，患者及家庭需对所患疾病有正确认识，学会自我管理，重视患者及家庭成员的心理健康。

6.新兴治疗 随着基因治疗、细胞治疗的快速发展，Duchenne 型肌营养不良已有新的基因治疗药物，如外显子 51 跳跃药物 eteplirsen 已被 FDA 批准上市。适用范围更广的 AAV 载体导入外源截短 dystrophin 蛋白的基因治疗临床试验正在开展。其他如基因编辑、干细胞治疗、其他调整药物等也都在快速推进中，相信在不远的未来就会出现更多更好的治疗选择，造福于病人。

诊疗流程（图 98-1）

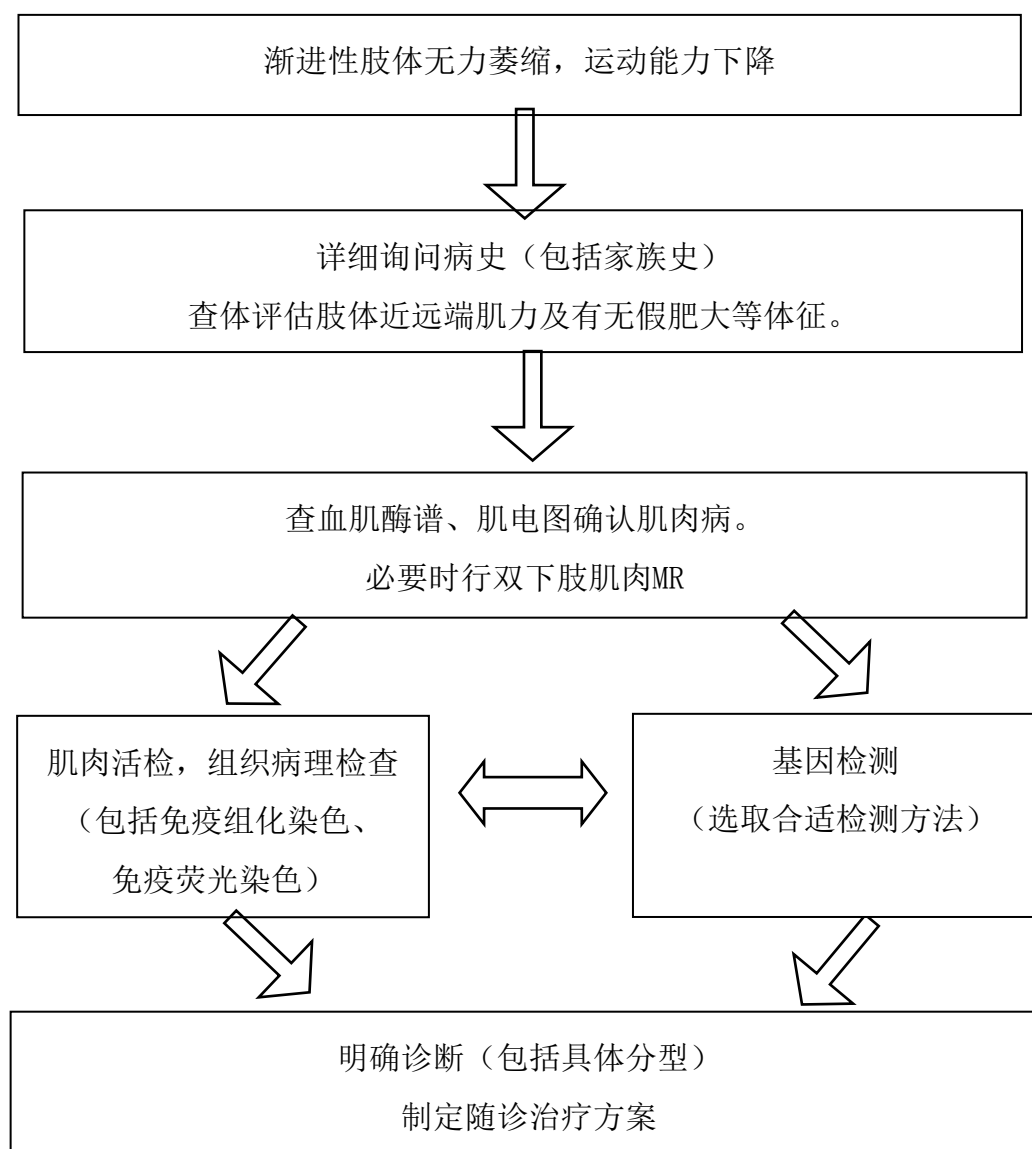


图 98-1 假肥大型肌营养不良诊疗流程

参考文献

- [1] Ke Q, Zhao ZY, Griggs R, et al. Newborn screening for Duchenne muscular dystrophy in China: follow-up diagnosis and subsequent treatment. World J Pediatr, 2017, 13(3):197-201.
- [2] 中华医学会神经病学分会.中国假肥大型肌营养不良症诊治指南. 中华神经科杂志, 2016, 49(1): 17-20.
- [3] Wang CH, Bonnemann CG, Rutkowski A, et al. Consensus statement on standard

of care for congenital muscular dystrophies. *J Child Neurol*, 2010, 25(12):1559-1581.

[4] Birnkrant DJ, Bushby K, Bann CM, et al. Diagnosis and management of Duchenne muscular dystrophy, part 1: diagnosis, and neuromuscular, rehabilitation, endocrine, and gastrointestinal and nutritional management. *Lancet Neurol*, 2018, 17(3): 251-267.

[5] Birnkrant DJ, Bushby K, Bann CM, et al. Diagnosis and management of Duchenne muscular dystrophy, part 2: respiratory, cardiac, bone health, and orthopaedic management. *Lancet Neurol*, 2018, 17(4):347-361.

99.丙酸血症

概述

丙酸血症（propionic acidemia, PA）又称丙酰辅酶 A 羧化酶缺乏症（Propionyl-CoA carboxylase deficiency）、酮症性高甘氨酸血症（Ketotic hyperglycinemia）或丙酸尿症（Propionic aciduria）。是一种常染色体隐性遗传的有机酸血症。PA 由编码线粒体多聚体酶丙酰辅酶 A 羧化酶（PCC）基因 *PCCA* 或 *PCCB* 缺陷所致。PCC 缺乏可导致体内丙酰辅酶 A 转化为甲基丙二酰辅酶 A 异常、丙酸及其相关代谢物异常蓄积，导致有机酸血症，并造成一系列生化异常、神经系统和其他脏器损害症状。

病因和流行病学

PA致病基因分别为*PCCA*和*PCCB*。*PCCA*位于13q32，含24个外显子，编码728个氨基酸，已报道突变124种。*PCCB*位于3q21-q22，包含15个外显子，编码539个氨基酸，已报道突变114种（<http://www.hgmd.cf.ac.uk>）。*PCCA*或*PCCB*突变使丙酰辅酶A羧化酶缺乏，导致丙酰辅酶A转化为甲基丙二酰辅酶A受阻，进而引起体内丙酸及其前体丙酰CoA、甲基枸橼酸和丙酰甘氨酸等代谢产物异常增高，引起机体损伤。

PA 总患病率在国外不同人种之间为 1/100 000～100/100 000，我国 0.6/100 000～0.7/100 000。

临床表现

主要为高血氨、脑损伤和心肌病等。

1.新生儿起病型出生时正常，开始哺乳后出现呕吐、嗜睡、肌张力低下、惊厥、呼吸困难、高血氨、酮症、低血糖、酸中毒、扩张性心肌病、胰腺炎等异常，病死率高。

2.迟发型常因发热、饥饿、高蛋白饮食和感染等诱发，表现为婴幼儿期喂养困难、发育落后、惊厥、肌张力低下等。由于丙酸等有机酸蓄积，许多患者的认知能力及神经系统发育受到损害，脑电图慢波增多或见癫痫波；一些患者可有骨

折，X线见骨质疏松；还常造成骨髓抑制，引起粒细胞减少、贫血、血小板减少。也可有心脏损害，如心肌病、心律失常、QT间期延长、心功能减弱等。肾功能损害较为少见。

辅助检查

- 1.实验室常规检查：血常规示粒细胞减少或血三系减低，尿酮体阳性，血气分析可见酸中毒，血生化检查可见高血氨、高乳酸、低血糖和心肌酶升高等。
- 2.血氨基酸和酯酰肉碱谱分析甘氨酸水平增高，丙酰肉碱（C3）、丙酰肉碱/乙酰肉碱比值（C3/C2）增高。
- 3.尿有机酸分析3-羟基丙酸和甲基枸橼酸增高高度提示此病。
- 4.头部MRI/CT可表现为脑萎缩、脑室增宽及基底节区异常信号。
- 5.基因诊断 *PCCA* 或 *PCCB* 检出 2 个等位基因致病突变有确诊意义。

诊断

新生儿生后数小时到 1 周内出现拒乳、呕吐、嗜睡、肌张力低下、惊厥、呼吸困难、高血氨、酮症、低血糖、酸中毒等异常；婴幼儿不明原因反复呕吐、惊厥、意识障碍，严重的酸中毒、高血氨，伴有特殊的影像学异常及血液系统损害者，特别是有类似/不明原因死亡家族史时，应考虑到本病。进一步行血氨基酸和酯酰肉碱谱分析示甘氨酸水平增高，C3/C2 增高；尿有机酸分析见 3-羟基丙酸和甲基枸橼酸增高，可临床诊断丙酸血症。确诊有赖于 *PCCA* 或 *PCCB* 基因突变分析，检出 2 个等位基因致病突变有确诊意义。

鉴别诊断

- 1.甲基丙二酸血症该病患者也有血中丙酰肉碱、丙酰肉碱与游离肉碱比值增高，但同时伴有尿液中的甲基丙二酸、甲基枸橼酸异常增加，而PA患者尿中的甲基丙二酸水平正常。
- 2.多种羧化酶缺乏症（包括生物素酶缺乏症、全羧化酶合成酶缺乏症）患者尿中的 3-羟基丙酸、甲基巴豆酰甘氨酸及丙酰甘氨酸增高，与 PA 类似；但血酰基肉碱谱的 3-羟基异戊酰肉碱增高，而 PA 患者的该指标正常。

3.糖尿病酮症酸中毒、乳酸性酸中毒或其他有机酸血症等可通过血尿代谢物的质谱分析鉴别诊断。

治疗

1.急性期治疗以补液，纠正酸中毒、低血糖和电解质紊乱为主，同时限制天然蛋白质摄入，供给足量热量。可予静脉滴注左卡尼汀促进酸性物质的代谢和排出。如出现高氨血症，可予精氨酸静脉滴注，口服促肠蠕动剂、氨甲酰谷氨酸等。若高氨血症或代谢性酸中毒难以控制时，还需通过腹膜透析或血液透析去除毒性代谢物。

2.长期治疗

(1) 饮食控制：PA患者应以限制天然蛋白质膳食为主，但要保证足够的蛋白质和能量摄入。推荐以不含缬氨酸、异亮氨酸、苏氨酸、蛋氨酸的特殊配方营养粉喂养，以减少丙酸的产生，并可改善患儿的发育和营养状态；但因这些氨基酸为必需氨基酸，故特殊配方奶粉不能作为蛋白质的唯一来源，还应进食少量天然蛋白质。每日所需总蛋白质的量，婴儿为8~12g，儿童为30~40g，成人为50~65g，天然蛋白质和几种特殊氨基酸的限量见表99-1，不足部分以不含缬氨酸、异亮氨酸、苏氨酸和甲硫氨酸的配方奶或蛋白质替代。临床上通常从特殊奶粉与天然蛋白质1:3配比开始，再根据血氨基酸水平及代谢物浓度调整二者的比例，以达到有效控制代谢异常。同时避免饥饿，抑制肌肉组织和脂肪组织分解代谢。

表99-1 丙酸血症患者每日天然蛋白质和特殊氨基酸摄入限量

年龄	蛋白质 g/(kg·d)	缬氨酸	异亮氨酸	苏氨酸	蛋氨酸
0~3个月	1.2~1.8	65~105mg/kg	70~120mg/kg	50~135mg/kg	20~50mg/kg
3~6个月	1.0~1.5	60~90mg/kg	60~100mg/kg	50~100mg/kg	15~45mg/kg
6~9个月	0.8~1.3	35~75mg/kg	50~90mg/kg	40~75mg/kg	10~40mg/kg
9个月~1岁	0.6~1.2	30~60mg/kg	40~80mg/kg	20~40mg/kg	10~30mg/kg
1~4岁	0.6~1.2	500~800mg/d	480~730mg/d	400~600mg/d	180~390mg/d
4~7岁	0.6~1.2	700~1100mg/d	600~ 1000mg/d	500~750mg/d	250~500mg/d

7~11 岁	0.5~1.1	800~1250mg/d	700~ 1100mg/d	600~900mg/d	290~550mg/d
11~15 岁	0.4~1.0	1000~ 1600mg/d	750~ 1300mg/d	800~ 1200mg/d	300~800mg/d
15~19 岁	0.4~0.8	1100~ 2000mg/d	800~ 1500mg/d	800~ 1400mg/d	300~900mg/d
19 岁	0.3~0.6	900~2000mg/d	900~ 1500mg/d	800~ 1500mg/d	250~ 1000mg/d

由于长期限制天然蛋白质,PA患者易发生微量营养素和矿物质(维生素B12、维生素A、维生素D、叶酸、钙、锌)缺乏,需注意监测,必要时相应补充。

PA患者常伴有吞咽或喂养困难,容易呛咳,适时联合胃管喂养以保证能量摄入。

(2) 药物治疗

1) 左卡尼汀: PA患者常合并继发性肉碱缺乏,左卡尼汀可与有机酸结合,形成水溶性代谢物,从尿液排出体外,促进有机酸的排泄,因此急性期需静脉滴注左卡尼汀[50~100mg/(kg·d)]。部分患儿用药后可能出现轻度腹泻,无需特殊处理。

2) 新霉素或甲硝唑: 可被用于抑制肠道细菌,通过减少肠道细菌代谢而减少丙酸的产生。PA患者可在急性期口服新霉素50mg/(kg·d),甲硝唑10~20mg/(kg·d)。因长期应用抗生素可能导致肠道内菌群紊乱,不建议长期用药。

3) 氨甲酰谷氨酸: 如PA患者存在明显的高氨血症(如血氨>400μmol/L),可考虑应用氨甲酰谷氨酸进行治疗。它在PA急性失代偿期对高血氨有解毒作用,可通过有效降低血氨水平,减少尿丙酰甘氨酸的排泄,增加游离肉碱和总肉碱水平,从而改善PA患者的代谢稳定性。起始剂量为100~250mg/(kg·d),分2~4次给药。

(3) 肝移植: 对少数经过良好膳食控制仍频繁发生严重代谢失代偿、既往有同胞死亡或有心肌病的PA患者,可考虑进行肝移植。据报道,肝移植后一些患者临床症状明显改善,无需进行饮食限制和其他医学治疗,一些病变如心肌病等也是可逆的。作为原位肝移植的方法之一,也可考虑辅助性原位肝移植,可保

留患儿的部分肝脏，以便将来进行基因治疗，并且还可以为移植失败的病例提供暂时性功能支持。据报道，1例接受辅助性原位肝移植的PA患者，随访10年内未进行饮食控制和药物治疗，临床和生化指标正常，精神运动发育和智力水平接近正常。由于多数PA患者伴有严重的脑损伤，肝移植应在早期且在患儿身高>-2SD时进行，以便提升效果，改善预后。

3.遗传咨询: 丙酸血症是常染色体隐性遗传病，患者父母再次生育再发风险为 25%。应对所有患者及其家庭成员提供必要的遗传咨询，对高风险胎儿进行产前诊断。

诊疗流程（图 99-1）

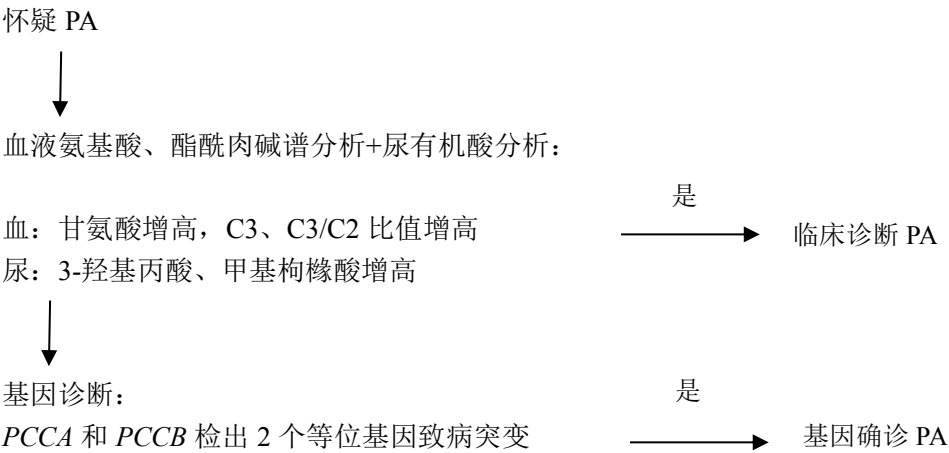


图 99-1 丙酸血症（PA）诊疗流程

参考文献

[1] BaumgartnerMR, HörsterF, Dionisi-Vici C, et al. Proposed guidelines for the diagnosis and management of methylmalonic and propionic acidemia. Orphanet J Rare Dis, 2014, 9:130.

[2] Chapman KA, Gropman A, MacLeod E, et al. Acute management of propionic acidemia. Mol Genet Metab, 2012, 105:16-25.

[3] 韩连书, 胡宇慧. 丙酸血症发病机制及诊治研究进展. 实用儿科临床杂志,2008, 23(20):1561-1563.

[4] Rela M, Battula N, Madanur M, et al. Auxiliary liver transplantation for

propionic acidemia: A 10-year follow-up. *Am J Transplant*, 2007, 7(9): 2200-2203.

[5] <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/genetests>

100.肺泡蛋白沉积症

概述

肺泡蛋白沉积症（pulmonary alveolar proteinosis, PAP）是以肺泡表面活性物质在肺泡腔内大量沉积为特征的疾病，其原因是肺泡巨噬细胞清除表面活性物质障碍或是异常的表面活性物质产生所致。

病因和流行病学

PAP 的分子病理机制尚不清楚。可能的机制包括：①抗粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子（GM-CSF）抗体切断了 GM-CSF 的信号传导（自身免疫性 PAP[autoimmune PAP, aPAP], 约占 PAP 的 85%）或 GM-CSF 受体突变（遗传性 PAP, 约占 5%）；②其他疾病导致的肺泡巨噬细胞的数目或功能异常（继发性 PAP, 约占 5%）；③表面活性物质数量异常或基因突变导致的表面活性物质的异常产生（肺泡表面活性物质代谢异常, 约占 5%）。

PAP 是呼吸系统罕见病，患病率为 0.36/1 000 000～3.7/1 000 000。其中自身免疫性 PAP 约占 85%，中位诊断年龄约 39 岁，约 72% 患者有吸烟史，男性多于女性。

临床表现

PAP 的临床表现常没有特异性，隐匿起病。可出现咳痰、消瘦、乏力等症状。继发感染时可有发热、咳脓性痰，也可出现胸痛、咯血。少数患者可无症状，可以没有阳性体征。部分患者可以出现爆裂音，重症患者可有发绀，少数患者可见杵状指。PAP 的临床表现常比胸部影像受累的程度轻，这种症状和影像不一致的表现也是 PAP 的一个特征。aPAP 和遗传性 PAP 的患者很少出现肺外表现。但如果是继发于血液系统疾病或是感染等导致的 PAP，患者常有原发病的相应表现。

辅助检查

1.实验室检查 可出现血清乳酸脱氢酶、癌胚抗原、细胞角蛋白 19 升高及黏蛋白 KL-6 等升高。一些研究认为 KL-6 升高与疾病预后不良相关。部分患者

可出现血脂代谢异常。aPAP 患者血清和肺泡灌洗液中 GM-CSF 抗体浓度增高，是 aPAP 的诊断标准之一。

2.肺功能检查 肺功能评估对于了解 PAP 患者病情变化很重要。通常会建议患者定期检测肺功能，包括肺的通气功能、容量和弥散功能。PAP 患者早期肺功能可能并无明显受损，弥散功能下降常先于通气功能和容量出现异常。随着病情进展，可以出现限制性通气功能障碍伴有弥散功能下降。动脉血气分析可显示低氧和肺泡动脉氧分压差的增加。

3.影像学检查 胸部X线表现为双肺弥漫磨玻璃样高密度影，常融合成片状，类似肺水肿，但无左心功能不全的表现。胸部高分辨率CT（HRCT）表现为小叶间隔增厚伴有弥漫磨玻璃影，病变与正常肺组织分界清楚，表现为“铺路石征”和“地图征”；但导致肺部铺路石征的疾病还有很多，需要鉴别诊断。PAP出现的“铺路石征”通常对肺部结构影响很小，较少出现牵张性支气管扩张和肺纤维化。

4.病理诊断 肺部病理标本的采集途径包括经支气管镜肺泡灌洗液检查、经支气管镜的肺活检及胸腔镜下肺活检。冷冻支气管镜肺活检的使用使得更多的 PAP患者无需外科肺活检获得诊断。肺泡灌洗液诊断PAP的特征性表现为：①外观，出现不同程度的浑浊，静置或离心后可见明显沉淀物；②对沉渣包埋进行免疫组织化学染色，光镜下可见均质嗜伊红性细颗粒状脂蛋白性物质，有时可见针状裂隙，脂蛋白性物质的抗淀粉酶过碘酸雪夫氏（D-PAS）染色阳性，黏卡红染色阴性；③沉淀物透射电镜下可见洋葱皮样类圆形板层结构小体。PAP的肺部组织病理在显微镜下显示肺泡结构完好，肺泡内被细小颗粒状或嗜伊红的脂蛋白性物质填充，且D-PAS染色阳性，有散在分布的肺泡巨噬细胞和针状裂隙，一般较少出现淋巴细胞等炎症细胞浸润，有时可见轻度间质纤维化。

诊断

目前国际上并无统一的诊断标准，可以参照以下标准进行诊断：

- 1.临床症状 主要表现为程度不等的呼吸困难，少数患者可无明显症状。
- 2.查体 可出现发绀、肺部啰音和杵状指，也可无阳性体征。

3.影像学检查 典型病例在 HRCT 上显示地图样分布的“铺路石”样磨玻璃影。

4.肺泡灌洗液检测 ①外观：出现不同程度的浑浊，静置或离心后可见明显沉淀物；②病理：可对沉渣包埋进行免疫组织化学染色，光镜下可见均质嗜伊红性细颗粒状脂蛋白性物质，有时可见针状裂隙，脂蛋白性物质的 D-PAS 染色阳性，黏卡红染色阴性；③沉淀物透射电镜下可见洋葱皮样类圆形板层结构小体。

5.肺组织病理学 肺泡结构完好，肺泡内被细小颗粒状或嗜伊红的脂蛋白性物质填充，且 D-PAS 染色阳性，有散在分布的肺泡巨噬细胞和针状裂隙，有时可见轻度间质纤维化。

6.aPAP 血清抗 GM-CSF 抗体测定明显增高。

7.先天性 PAP 存在编码表面活性物质蛋白及其受体的基因突变。

8.继发性 PAP 继发因素包括硅暴露、血液系统疾病、免疫性疾病、感染性疾病以及某些药物等。

确诊 PAP 需满足以上诊断标准中的 1~3+[4 和（或）5]，并进一步根据 6~8 项区分 aPAP、先天性 PAP 或继发性 PAP。

鉴别诊断

PAP 应与以下疾病相鉴别：①间质性肺炎；②侵袭性黏液腺癌；③粟粒性肺结核；④病毒性肺炎；⑤耶氏肺孢子菌肺炎；⑥肺水肿等。

主要的考虑因素如下：

1.病史 是否有发热等感染性疾病的相关表现。如一些肺结核、病毒性肺炎以及肺孢子菌肺炎也可以出现类似的影像学表现，但是 PAP 患者的病程更隐匿，除非合并感染，发热并不常见。肺水肿的患者常有心脏病基础。

2.影像学特点 部分肺腺癌患者也可出现铺路石征，但由于是肿瘤细胞浸润肺泡腔所致，病变在纵隔窗上显影比较清晰，而 PAP 的患者除非合并感染，否则纵隔窗病变轻微。肺水肿患者的磨玻璃病变常在重力下垂部位更显著，CT 上可见增大的心影。

3.实验室检查 鉴别诊断所需要的实验室检查包括感染指标、血脑钠肽以及痰培养检查等。

4.病理 建议考虑行支气管镜下肺泡灌洗液特殊染色及电镜检查以及肺活检获取肺组织进一步明确病理。

治疗

治疗目标是清除沉积在肺泡腔内的脂蛋白样物质。

1.全肺灌洗术 近年来，用双腔气管插管进行大容量全肺灌洗（whole lung lavage, WLL）可获得较好疗效。WLL 的指征为：①动脉血氧分压 $\leq 65\text{mmHg}$ ；或②肺泡动脉氧分压差 $\geq 40\text{mmHg}$ ；或③分流 $\geq 10\%$ ；或④运动时严重缺氧；或⑤影像学明显进展。关于全肺灌洗术的技术标准目前并无共识，但治疗效果确切。患者在手术室全身麻醉成功后，置入双腔气管插管，使用温（ 37°C ）生理盐水灌洗一侧肺，而另一侧肺需要保证单侧肺通气和氧合。置入双腔气管插管后要仔细检查两肺的分隔情况，确认只有一侧肺通气时才可以开始灌洗，这一点非常重要，切不可在没有确认位置和分隔明确的情况下开始灌洗。通常情况下，每次需灌入 0.5~1.0L 温生理盐水，一侧肺大约需要灌入 10~20 次直至流出的灌洗液澄清。在灌洗过程中，应用体位变换（头高足低位灌入换至头低足高位引流）和叩击胸部可增加脂蛋白物质的清除。一般来说，第一次灌洗选择病变严重的一侧肺部或左肺，第二次灌洗另一侧肺部。全肺灌洗治疗过程中必须详细记录和监测患者氧合状态、动态肺顺应性变化、双腔气管插管正确位置和灌入生理盐水的回收量。全肺灌洗的并发症包括低氧血症、低体温、喘鸣、肺部感染、气管插管错位、灌入生理盐水外溢至通气肺（非灌洗侧）、气胸、胸腔积液、肺水肿和肺不张，心血管系统相关并发症（如心跳骤停和心律失常）亦有报道，但发生率很低。高灌洗回收率对并发症的发生有保护作用。对于有严重的临床症状但无法耐受单肺通气的患者，可以考虑在体外循环膜肺氧合（extracorporeal membrane oxygenation, ECMO）支持下进行全肺灌洗术。患者在全肺灌洗治疗后需要随访复查，以了解是否因为病情进展再次需要全肺灌洗。肺灌洗的中位有效时间为 15 个月。WLL 的有效率约 80%，且多数患者需要重复灌洗，因此需要寻找更为安全有效的治疗 PAP 的手段。

2.经支气管镜行分次肺段灌洗术 亦有不同程度的治疗效果，但与操作者技巧关系密切，且操作时间长，患者耐受性差，不作为首选推荐。

3.针对抗 GM-CSF 抗体异常 雾化吸入或皮下注射粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子 (GM-CSF) 目前被证实有效, 临床常用雾化吸入方法。对于灌洗后复发、无法耐受 WLL 或没有条件行 WLL 等情况, 可以考虑使用 GM-CSF 治疗。GM-CSF 治疗也可作为初始治疗的选择之一, 但因为研究证据尚需积累, 不作为首选。需要注意, GM-CSF 治疗目前认为仅适用于 aPAP, 而不适合用于遗传性或继发性 PAP。GM-CSF 吸入治疗的方法: 初始剂量 125~150 μ g 雾化吸入, 每天 2 次, 隔周使用。如果患者治疗有效且呼吸困难明显改善, 可以改为维持剂量, 125~150 μ g 雾化吸入, 每天 1 次, 隔周使用。如果患者治疗效果不佳, 可以改为强化剂量, 250~300 μ g 雾化吸入, 每天 2 次, 隔周使用。根据治疗反应、不良反应以及治疗阶段来调整使用剂量与方法。治疗疗程推荐为 6 个月。

4.对于 PAP 的其他治疗选择比较有限 目前研究中的包括 CD20 单克隆抗体或血浆置换、调脂药物或中药治疗, 但是支持性文献较为匮乏, 有待积累进一步的应用证据。

5.继发性 PAP 以治疗原发病为主

6.抗感染 由于 PAP 患者的肺泡巨噬细胞功能异常, 合并感染很常见, 对于合并肺部感染的患者需要同时进行抗感染治疗。

诊疗流程（图 100-1）

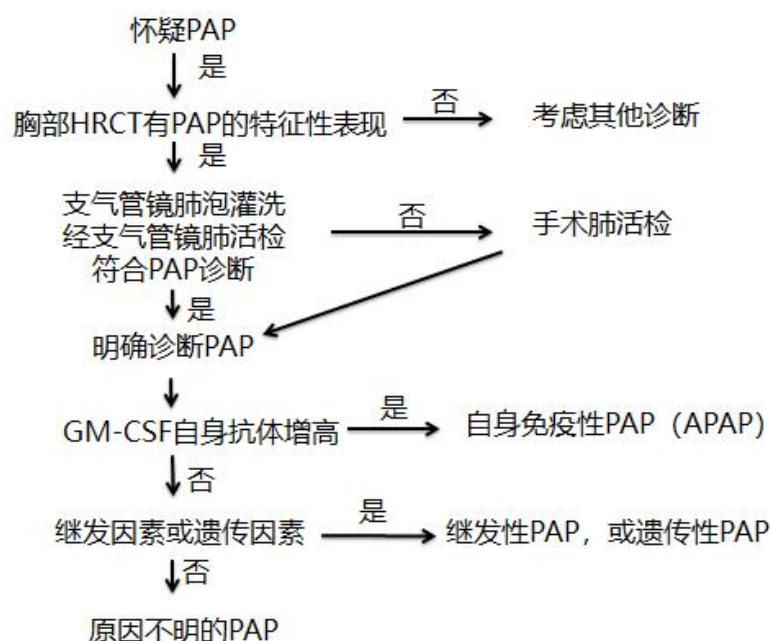


图 100-1 肺泡蛋白沉积症的诊疗流程

缩写：PAP.肺泡蛋白沉积症；HRCT.高分辨 CT；GM-CSF.粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子；APAP.自身免疫性 PAP

参考文献

- [1] Trapnell BC, Luisetti M. Pulmonary alveolar proteinosis syndrome. In: Broaddus VC (Editor-in-Chief). Murray & Nadel's Textbook of Respiratory Medicine. 6th edition. Philadelphia: Elsevier, 2016:1260-1274.
- [2] Leth S, Bendstrup E, Vestergaard H, et al. Autoimmune pulmonary alveolar proteinosis: treatment options in year 2013. Respirology, 2013, 18(1): 82-91.
- [3] Rodriguez Portal J A. Treatment of Adult Primary Alveolar Proteinosis. Arch Bronconeumol, 2015, 51(7): 344-349.
- [4] Zhao YY, Huang H, Liu YZ, et al. Whole lung lavage treatment of Chinese patients with autoimmune pulmonary alveolar proteinosis: A retrospective long-term follow-up study. Chin Med J, 2015, 128(20):2714-2719.
- [5] Awab A, Khan MS, Youness HA. Whole lung lavage-technical details, challenges and management of complications. J Thorac Dis, 2017, 9(6):1697-1706.

101.囊性纤维化

概述

囊性纤维化（pulmonary cystic fibrosis, CF）是由囊性纤维化跨膜传导调节因子（cystic fibrosis transmembrane conductance regulator, CFTR）基因突变导致的多系统疾病。以反复的呼吸道感染、咳嗽、咳痰和呼吸困难为特征，还可以出现鼻窦炎、生长发育障碍、脂肪泻和男性不育等症状，是高加索人种最常见的遗传疾病之一。

病因和流行病学

CF 为常染色体隐性遗传，其致病基因 *CFTR* 位于 7q，目前已发现超过 2000 种 *CFTR* 基因突变（cystic fibrosis mutation database, www.genet.sickkids.on.ca），其表达的 CFTR 蛋白含 1480 个氨基酸残基，是上皮细胞膜表面的一种氯离子通道蛋白。当 *CFTR* 发生基因突变时，由于 CFTR 蛋白不能合成、折叠异常导致运输障碍或通道功能减少或缺失，所在的上皮细胞分泌氯离子和水减少，同时伴有钠离子重吸收增加，导致上皮细胞内高渗环境，上皮液体层厚度（airway surface liquid depth）减少，导致呼吸道分泌物黏稠，从而造成呼吸道阻塞而致病。在胰腺导管，CFTR 蛋白的异常表达会导致 HCO_3^- 分泌障碍，导管内液体酸化，分泌物黏稠，导致管腔阻塞，可以引起胰腺慢性炎症，甚至纤维化。欧美最常见的突变是 ΔF508 ，但是在东亚 CF 患者中（中国，韩国，日本，越南，泰国）只占 12%～31%，相比于西方人群高达 66% 的比例有明显差异。目前研究认为中国人 CF 最常见的突变为 G970D。

不同国家和地区报道的发病率不一，新生儿发病率约 1/25 000～1/1800。亚洲和非洲发病人数远远少于欧洲和北美洲，CF 在我国尚处于初步认识阶段，其确切的发病率并不清楚，但由于诊断意识和能力的提高，目前我国诊断的 CF 病例在迅速增加。

临床表现

CF 患者常在婴幼儿或青少年期起病，男女比例大致相等。CF 是由于 CFTR

蛋白异常导致氯离子通道功能障碍，引起呼吸道、胰腺和胆道等上皮细胞的分泌物含水量减低，分泌物变黏稠而难以清除。肺脏是最常见的受累器官，CF 患者呼吸道出现慢性细菌感染及病原体的定植，最初常为流感嗜血杆菌和金黄色葡萄球菌，最终出现铜绿假单胞菌或洋葱克雷伯杆菌的慢性定植和（或）感染。一旦出现感染，中性粒细胞被大量募集到肺组织中，并释放弹性蛋白酶，从而造成肺组织的破坏，导致支气管扩张形成。患者的支气管扩张常在幼年起病，且常从上叶起病，与多数感染后形成的支气管扩张症主要位于中、下肺不同。

CF 患者由于汗液氯离子分泌增加，常表现为深色服装上遗留的汗渍，或是父母发现患儿皮肤发咸。基于这一特点，临床上常用汗液测定作为 CF 的确诊手段之一。

对胃肠道的影响主要是由于 CFTR 功能异常所致的黏稠分泌物所致。胆汁和胰液的流动异常可以导致消化不良和吸收不良，也可出现肝脏或胰腺疾病，严重时会出现 CF 相关的糖尿病。黏稠的肠液还可能使 CF 患者更容易出现肠梗阻和直肠脱垂。此外，男性患者可以出现输精管内精子移动障碍以及先天性输精管缺失（CBAVD）。

辅助检查

1. 实验室检查

（1）一般检查：由于氯离子分泌异常，一些 CF 小婴儿的机体调节不完善，会出现低钠血症，被误诊为 Bartter 综合征。此外，肺部感染时可以出现血白细胞和中性粒细胞升高、炎症指标异常。由于长期的慢性感染，可以出现血清免疫球蛋白的升高。如果存在肝硬化，会出现肝功能异常。由于一些患者胰腺功能不全，会出现早发糖尿病，因此 CF 患者均需要定期监测血糖。另外需要检测 IgE 水平和曲霉菌特异性 IgE，以确定是否合并变应性支气管肺曲霉菌病（ABPA）。由于患者常合并胰腺外分泌功能不全，造成脂溶性维生素吸收不足，维生素 A、D 等脂溶性维生素常常出现降低。

（2）汗液氯离子测定：汗液氯离子测定是 CF 诊断的金标准，收集患者的汗液测定其中氯化物的浓度。这项测试一般在前臂进行，使用汗液刺激剂和弱电流刺激人体汗液分泌。整个过程影响因素很多。如果不同部位汗液氯化物浓度大

于 60mmol/L 超过 2 次，基本可以确诊；如果小于 30mmol/L，基本可以排除。如果结果介于这两者之间，需要寻找进一步诊断证据，并进行 *CFTR* 基因分析。

(3) 鼻黏膜电位差：鼻黏膜电位差的产生是由于 *CFTR* 突变，鼻腔黏膜上皮的氯离子转运异常，导致 CF 患者和正常人鼻黏膜上皮的电位差不同。这项操作比较复杂，普及度不高。

(4) 肠电流测定：如果鼻黏膜电位差测定结果还不足以诊断，那么可以进行肠黏膜电流测定，原理也是利用 *CFTR* 的氯离子转运功能丧失，不过需要取离体肠组织，加入氯离子通道激动剂，相比于正常人，CF 患者肠道上皮分泌的氯离子更少。这个操作比鼻电位差测定普及度更低，而且是有创检测，较难推广。

(5) 胰腺外分泌功能：粪便弹性蛋白酶检测准确度不高，弹性蛋白酶降低为阳性，支持 CF 的诊断，阴性无临床意义。粪便 72 小时脂肪定量升高提示胰腺外分泌功能不全。此外，大便苏丹 III 染色阳性也提示胰腺外分泌功能不全，但是阳性率不高。

2. 肺功能检查 与其他类型的支气管扩张症相似，常见阻塞性通气功能障碍。疾病严重时会出现混合性通气功能障碍。

3. 影像学检查 鼻窦 CT：常见鼻窦炎。胸部 CT：可见上叶为著的支气管扩张，常为双侧对称分布。

4. 呼吸道病原体检查 早期常可分离出流感嗜血杆菌和金黄色葡萄球菌，随着疾病进展，可以出现铜绿假单胞菌或洋葱克雷伯杆菌的慢性感染。有报道 8 个月的婴儿呼吸道即可出现铜绿假单胞菌的定植，超过 85% 的 CF 患者最终出现呼吸道铜绿假单胞菌的定植。

5. 生殖系统检查 精液分析和输精管超声等，为了明确男性患者是否存在 CBAVD。

6. 基因诊断 *CFTR* 基因是目前已知唯一的 CF 致病基因。Sanger 测序辅以多重连接探针扩增技术 (multiplex ligation-dependent probe amplification, MLPA) 检测 *CFTR* 基因全部 27 个外显子及包含剪接位点的侧翼序列是最常用的基因检测方法。中国人的 CF 患者由于常见新发突变和少见突变，不宜使用国际的商业 CF 筛查包 (panel) 进行检测。

诊断

至少一个器官存在 CF 的典型表现以及存在以下至少一种 *CFTR* 基因功能异常的证据：

- 1.两个部位汗液氯离子测定超过 60mmol/L；
- 2.等位基因上存在两个 *CFTR* 致病突变；
- 3.鼻黏膜电位差异常。

鉴别诊断

需要与以下疾病相鉴别：感染后支气管扩张，弥漫性泛细支气管炎， α -1 抗胰蛋白酶缺乏（AAT），原发性纤毛运动障碍（PCD），变应性支气管肺曲霉菌病（ABPA），低丙种球蛋白血症，胃食管反流病等可以导致弥漫性支气管扩张的疾病。

1.年龄 CF 常从幼年起病，虽然也有成年起病的患者，但是相对少。性别无倾向性。

2.症状和体征 呼吸困难在不同疾病表现不一，一般来讲，多数 CF 患者的呼吸困难出现年龄早于 PCD 和其他类型的支气管扩张，程度也常偏重，杵状指（趾）相对常见。CF 患者如果出现肝硬化，可以出现肝脾肿大，此时需要与 AAT 相鉴别。

3.肺部影像学 CF 的支气管扩张常在上肺病变更为明显，不同于绝大多数其他原因的支气管扩张以下肺病变为主；另一个幼年起病以支气管扩张为主要表现的疾病 PCD 虽然也常出现鼻窦炎，但是支气管扩张常在中叶和舌段最为明显，其次为双下肺，而上肺病变相对轻；ABPA 可以上肺病变更为显著，且可以与 CF 合并存在，造成诊断困难，但是单纯的 ABPA 患者全身症状较少，也不会出现肺外表现，黏液栓被清除后，支气管周围的炎症比较轻微。

4.肺外表现 需要注意是否合并鼻窦炎、肝脏和胰腺损害等。男性患者可能出现不育，需要与 PCD 相鉴别。

5.实验室检查 鉴别诊断所需要的实验室检查包括免疫球蛋白、肝肾功能、电解质等。如果出现血清免疫球蛋白明显减低，需要考虑丙种球蛋白血症。

6.病理检查 对于诊断不明的支气管扩张，可以考虑通过支气管镜获取呼吸

道黏膜送检电镜或鼻黏膜活检来排除 PCD 等疾病。

7.基因检查 可以用来区分几种常见的遗传性支气管扩张性疾病: CF、PCD、AAT 等。

治疗

1.综合治疗 CF 的症状可以因为患者的年龄、体内器官受影响的程度、既往治疗以及合并其他不同病症而有差异,目前仍然没有治愈 CF 的方法。常见的治疗建议包括:

(1) 促进气道分泌物的清除 CF 患者难以将黏稠的脓性分泌物从气道清除。体位引流和叩击形式的胸部理疗被引入 CF 治疗之中,并成为促进分泌物清除的标准方法。除此之外,气道振荡器、外部叩击背心和肺内叩击通气等装置也被用于临床。目前用于气道分泌物清除的药物有:吸入 DNase I (α -链道酶),高渗盐水,N-乙酰半胱氨酸等。可以遵从以下给药顺序:①用定量吸入器给予沙丁胺醇;②高渗盐水;③胸部理疗、锻炼和 DNase I,顺序任选;④其他吸入治疗,如雾化抗生素。

(2) 抗生素治疗:CF 肺病的病程特征为多种微生物慢性感染,导致肺功能逐渐降低。CF 患者的肺部感染需要及时使用合适的抗生素。抗生素是治疗 CF 肺病慢性感染和急性加重的必不可少的手段。经验性抗感染治疗需要覆盖金黄色葡萄球菌、流感嗜血杆菌和铜绿假单胞菌等常见病原体。遵循支气管扩张合并感染的治疗原则,建议抗感染治疗疗程至少 10~14 天。如果患者存在铜绿假单胞菌感染,可以联合使用有效的抗生素治疗。如果首次发现铜绿假单胞菌感染,建议尝试进行清除细菌的治疗。目前并不鼓励患者通过长期口服抗生素来控制感染,因为治疗的获益并未超过抗生素耐药所带来的问题,但下述 2 种情况除外:①推荐多数 CF 患者使用阿奇霉素,其获益可能是由于其抗炎和(或)抗菌特性;②推荐反复出现感染的 CF 患者采用针对铜绿假单胞菌的雾化/粉雾抗生素(妥布霉素、环丙沙星等)长期治疗。

(3) 支气管扩张剂:无论是否存在典型的哮喘症状,很多 CF 患者使用 β 受体激动剂、抗胆碱能药和(或)茶碱后可以出现 FEV₁ 的改善。但是长期使用并无确切的疗效。

(4) 抗炎治疗：十四、十五环大环内酯类抗生素可改善 CF 患者的呼吸功能并减少急性加重发生率。CF 基金会指南委员会建议给 6~17 岁肺功能良好（即 $FEV_1 > \text{预计值的 } 60\%$ ）的儿童使用大剂量布洛芬抗炎治疗。但是如果患儿超过 13 岁，不再推荐初始给予布洛芬治疗。此外，由于布洛芬的胃肠道症状等副作用，还需监测血药浓度，使之应用受限。全身糖皮质激素治疗目前仅用于以哮喘样症状为主要表现的 CF 患者的肺部疾病急性加重期。

(5) 改善营养：CF 患者如存在消化和吸收的障碍，可以补充胰酶、微量元素和脂溶性维生素等。患者的营养状况对于改善患者的全身情况也很重要。

(6) 肺移植：CF 肺部疾病治疗的进展一定程度上延缓了疾病的进展，但大多数患者仍然由于终末期呼吸衰竭而过早死亡。肺移植为终末期 CF 患者提供了一个治疗选择。几乎所有 CF 患者均需要双肺移植，因为遗留一个自身肺在位将使之成为一个巨大的感染性分泌物来源，从而威胁到移植肺。

2. 特异性治疗方法 随着对 *CFTR* 基因的深入研究，治疗开始针对解决 *CFTR* 基因缺陷的源头问题。*CFTR* 调节剂通过改善缺陷的 *CFTR* 蛋白功能而发挥作用。代表性药物为依伐卡托 (ivacaftor)，于 2012 年 1 月经美国 FDA 批准上市，是首个获准用于 CF 治疗的药物，它能够修复突变 CF 蛋白的功能，其作用的程度和广度都显著超过了当前可用于 CF 的任何其他疗法。依伐卡托适用的突变靶点包括除了最初研发的 G551D 之外，还可以用于 G178R、S549N、S549R、G551S、G1244E、S1251N、S1255P、G1349D 或 R117H。对于 $\Delta F508$ 纯合突变的患者，鲁玛卡托 (lumacaftor) 联合依伐卡托治疗能够轻度改善肺功能，降低肺部疾病加重的风险。

诊疗流程（图 101-1）

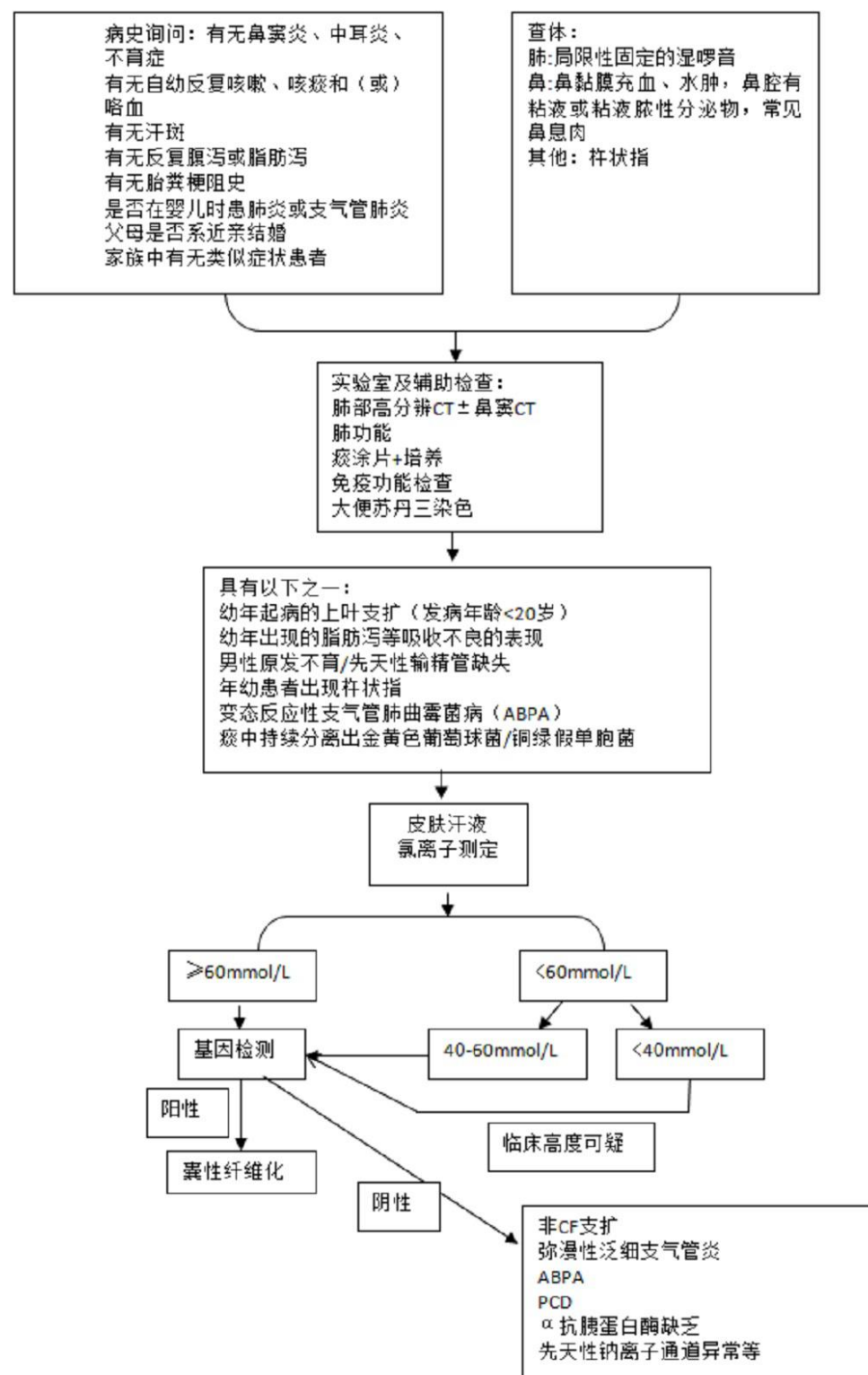


图 101-1 囊性纤维化诊疗流程

参考文献

- [1] Rowe SM, Miller S, Sorscher EJ. Cystic fibrosis. *N Engl J Med*, 2005,352(19):1992-2001.
- [2] Singh M, Rebordosa C, Bernholz J, et al. Epidemiology and genetics of cystic fibrosis in Asia: In preparation for the next-generation treatments. *Respirology*,2015,20(8):1172-1181.
- [3] Tian X, Liu Y, Yang J, et al. p.G970D is the most frequent CFTR mutation in Chinese patients with cystic fibrosis. *Hum Genome Var*, 2016, 3: 15063.
- [4] Mogayzel PJ Jr., Naureckas ET, Robinson KA, et al. Cystic fibrosis pulmonary guidelines. Chronic medications for maintenance of lung health. *Am J Respir Crit Care Med*, 2013,187(7):680-689.
- [5] Mogayzel PJ Jr., Naureckas ET, Robinson KA, et al. Cystic Fibrosis Foundation pulmonary guideline. pharmacologic approaches to prevention and eradication of initial *Pseudomonas aeruginosa* infection. *Ann Am Thorac Soc*, 2014,11(10):1640-1650.

102.视网膜色素变性

概述

视网膜色素变性（retinitis pigmentosa, RP）是一组以进行性视网膜光感受器细胞凋亡和色素上皮变性为主要特征的遗传性视网膜变性疾病，具有显著临床及遗传异质性。

病因和流行病学

RP 是最常见的遗传性致盲眼病，世界范围内患病率为 1/7000~1/3000，在我国约为 1/3784。RP 可分成两大类：非综合征性 RP 和综合征性 RP（占 20%~30%）。前者仅局限于眼部异常，后者与其他遗传综合征相关。与 RP 有关的综合征包括 30 余种疾病，如 Usher 综合征、Bardet-Biedl 综合征、Alström 综合征、Refsum 综合征、Cockayne 综合征、Hunter 综合征等。本节重点介绍非综合征性 RP。

RP 的遗传方式多种多样，主要包括常染色体显性遗传（15%~25%）、常染色体隐性遗传（5%~20%）及 X 染色体连锁遗传（10%~15%），此外还有 40%~50% 为散发。双基因遗传 RP 及线粒体遗传 RP 十分罕见。目前已经确定 81 个与 RP 相关的基因位点，其中 ADRP 相关 26 个，ARRP 相关 52 个，XLRP 相关 3 个，这些基因在许多截然不同的生物学通路中起作用。在这些基因中，*RHO* 和 *RPGR* 是西方人群中最常见的致病基因。

相关致病基因在许多截然不同的生物学通路中起作用，包括光信号转导、视黄醇（维生素 A）循环、基因转录、RNA 剪切、胞内物质运输、CO₂ 和碳酸氢盐的平衡，光感受器结构、吞噬和细胞间互相作用等。目前报道的基因可解释 60% 患者的致病原因，仍有约 40% 的患者的致病基因尚不明确。

临床表现

大多 RP 患者青少年时期起病，首先是视杆细胞逐渐丧失，随后出现视锥细胞受累，视网膜色素上皮细胞死亡。因此通常以夜盲为首发症状（但城市化后部分患者常以视力下降为首发症状），而且夜盲出现得越早，患者的病情往往越严

重。虽然周边视野缺损也发生较早，但患者通常意识不到，很少以此作为疾病早期的主诉。病情逐渐发展为中心视力下降，视野进一步缩窄，多数在 40 岁之前就成为法定盲人。患者的视功能损伤程度可与遗传方式相关，通常认为常染色体显性遗传的 RP 患者视力预后较好，大部分患者在 30 岁之前视力优于 0.6；X 连锁遗传的男性 RP 患者视力预后最差，几乎所有的患者在 50 岁以后视力均低于 0.1；常染色体隐性遗传的 RP 患者和散发的 RP 患者严重程度介于两者之间。

患者的眼底表现与疾病所处的阶段相关：疾病早期患者眼底在常规检查下可表现正常或接近正常，但部分患者在中周部眼底照相下可以观察到早期毯层样视网膜变性（这类细微改变在目前的扫描激光眼底照相或广域眼底照相下很难识别）。随着病情的进展，部分人会出现典型的眼底改变，表现为视网膜骨细胞样色素沉积合并中周部视网膜萎缩，视盘蜡黄，视网膜血管变细等；部分病人会出现毯层样视网膜变性或脱色素改变，见于中周部视网膜或广泛变性。其他常见的并发症还包括黄斑囊样变性、后囊下白内障、玻璃体尘样颗粒、视盘玻璃膜疣等并发症；少见的并发症有 Coat's 样视网膜病变。

辅助检查

OCT 常表现为椭圆体带消失、RPE 层变薄，但中心凹下的椭圆体带通常能保留到疾病晚期；ERG 可表现为不同程度的视杆、视锥细胞反应下降，其中以视杆细胞反应下降为主，疾病晚期可表现为熄灭型。视野（VF）可表现为不同程度的视野缺损，晚期通常为管状视野。自发荧光在 RPE 萎缩区表现为明显低荧光，在 RPE 病变尚有代偿功能时呈现高荧光。

诊断

诊断标准：有典型眼底改变者即可直接诊断；对于眼底改变不典型者，需要 ERG 检查确诊。参考诊断指标如下：

1. 患者在出现视力下降之前首先表现夜间或暗处视力差；2. 视野：周边视野缺损；3. ERG：国际标准 ERG5 项为暗视反应显著降低，较明视反应严重。晚期患者波形记录不到；4. 眼底：视网膜中周部变性为主：①骨细胞样色素或椒盐样色素或灰白色素或不规则色素团块；②毯层样视网膜变性。

鉴别诊断

1. 锥杆细胞营养不良 此病主要损害视锥细胞，也伴有不同程度的视杆细胞损害。病变主要累及黄斑区，晚期也可发生周边部的视网膜色素变性。视锥细胞损害发生较早，因此主要症状为视力减退和色觉异常。ERG 的表现为明视反应损害比暗视反应严重，疾病晚期明、暗视反应均严重降低，此时其表现与视网膜色素变性很难区别。

2. Leber 先天黑矇 (Leber congenital amaurosis, LCA) 发病早、视功能损害严重，大多数患者属于盲童。通常家长在孩子出生后 1 岁内就能观察到视力异常。同时患儿还伴有眼球震颤、瞳孔反射迟钝或近乎消失、畏光，ERG 呈熄灭型。RP 患者发病通常比 LCA 晚，视功能损害不如 LCA 严重。

3. 早发视网膜变性 部分儿童患者的表型介于 LCA 和 RP 之间，少数 LCA 患者在成年后的视力可能比早发视网膜变性患者还好。从基因突变的角度，部分基因可以导致 LCA、早发视网膜变性或 RP，细致地划分是为了便于研究，临床上部分早发视网膜变性也可以归类为 RP。

4. 无脉络膜症 (choroideremia, CHM) 需要与 X 连锁 RP 相鉴别。CHM 也为 X 连锁隐性遗传，早期眼底赤道部可出现点片状的脉络膜萎缩以及对应区域的色素脱失；病变逐渐从周边向后极部发展，脉络膜毛细血管层和 RPE 层萎缩范围扩大，可见暴露的脉络膜大血管；晚期 RPE 层完全被破坏，脉络膜血管萎缩并消失，露出巩膜白色反光。ERG 早期可完全正常；大多数 20~30 岁患者明视反应中度至重度下降，暗视反应严重下降或记录不到；最终呈熄灭型。部分患者难于与 RP 鉴别，CHM 基因突变检测有鉴别诊断价值。

治疗

近年来，随着对 RP 发病机制认识的不断深入，不同类型的治疗方式在积极研究中，包括神经保护、基因治疗、干细胞治疗以及人工视网膜等。基因治疗的进展是近年来成果最为显著的。临床上已开展多种 RP 相关基因的临床治疗研究：针对 *MERTK* 相关的 RP 的基因治疗已完成 I 期临床试验，初步结果显示良好的安全性，注射眼较对侧眼治疗后视力有所提高。针对其他基因的实验性治疗也进入了动物实验阶段：例如，Beltran 等已在两个犬模型中进行有关 *RPGR/RP3* 的

基因治疗，用 rAAV5 载体携带人类 *RP3* 基因注入犬的视网膜下腔，与对照眼相比，视杆细胞和视锥感光功能都处在较高的水平，能保护外丛状层的厚度。对于 ADRP，一个双基因治疗策略（siRNA 抑制 *RDS* 的基因治疗和携带有 siRNA 的 AAV 载体进行的基因替代治疗）通过向视网膜下腔注射治疗视网膜色素变性模型 *rds* 小鼠，抑制了小鼠视网膜中 *RDS* 基因的表达，减缓了光感受器细胞的退化。然而，基因治疗、干细胞治疗以及人工视网膜等作为临床有效的治疗措施，大多尚需继续探索改进。

诊疗流程（图 102-1）

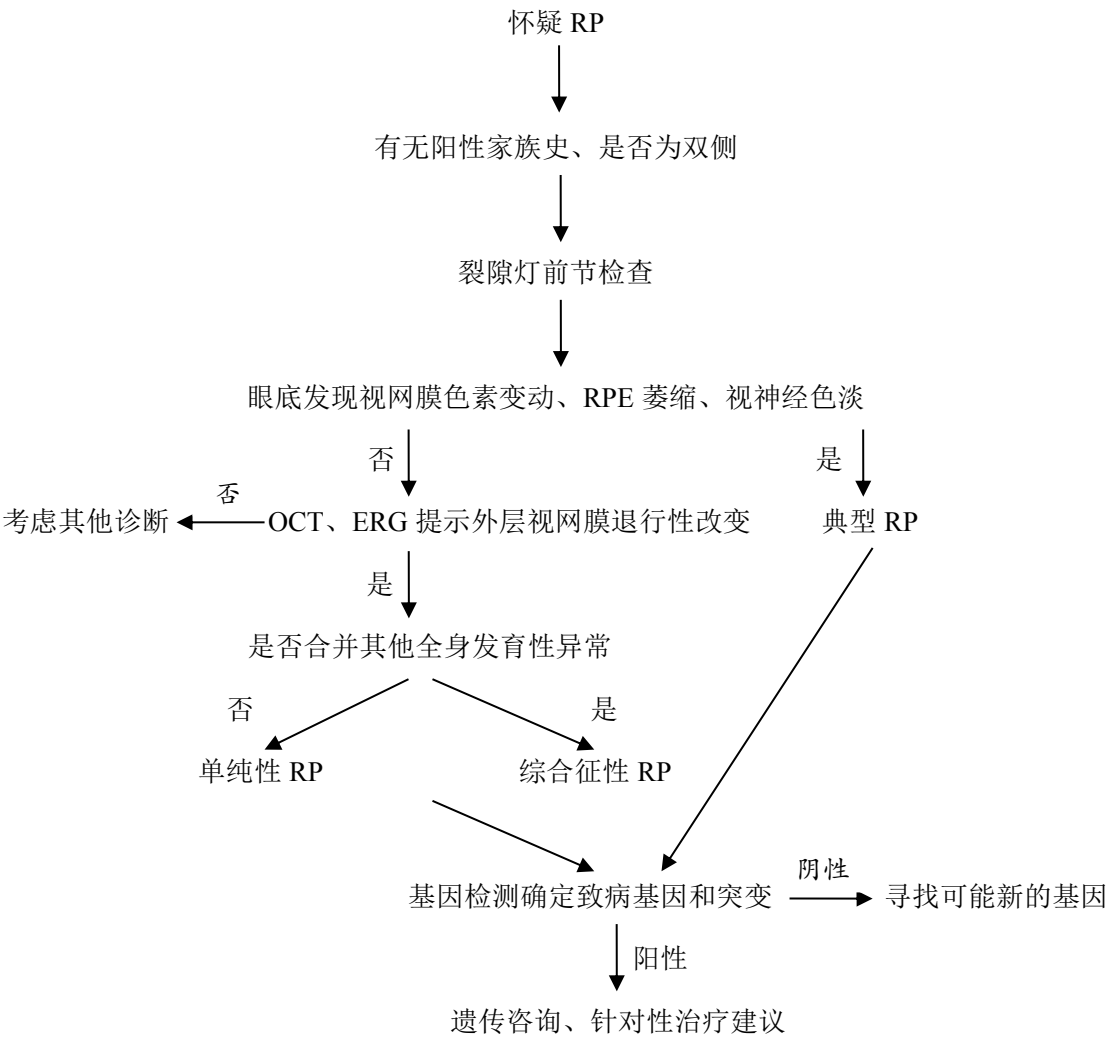


图 102-1 视网膜色素变性诊疗流程

参考文献

- [1] Hu DN. Prevalence and mode of inheritance of major genetic eye diseases in China. *J Med Genet*, 1987, 24 (10): 584-588.
- [2] Daiger SP, Sullivan LS, Bowne SJ. Genes and mutations causing retinitis pigmentosa. *Clin Genet*, 2013, 84 (2): 132-141.
- [3] Hartong DT, Berson EL, Dryja TP. Retinitis pigmentosa. *Lancet*, 2006, 368 (9549): 1795-1809.
- [4] Ghazi NG, Abboud EB, Nowilaty SR, et al. Treatment of retinitis pigmentosa due to MERTK mutations by ocular subretinal injection of adeno-associated virus gene vector: results of a phase I trial. *Hum Genet*, 2016, 135 (3): 327-343.
- [5] Petrs-Silva H, Yasumura D, Matthes MT, et al. Suppression of rds expression by siRNA and gene replacement strategies for gene therapy using rAAV vector. *Adv Exp Med Biol*, 2012, 723:215-223.

103. 视网膜母细胞瘤

概述

视网膜母细胞瘤(retinoblastoma, RB)是儿童最常见的原发性眼内恶性肿瘤,起源于原始视网膜干细胞或视锥细胞前体细胞。分遗传型和非遗传型。遗传型大约占 45%,其中主要是双眼患者或有家族史者(大约 10%的 RB 有家族史),还有部分单眼患者以及三侧性 RB 患者(双眼 RB 合并松果体瘤);大多数单眼患者属非遗传型。遗传型 RB 临床上呈常染色体显性遗传,子代有大约 50%遗传该肿瘤的风险。

病因和流行病学

视网膜母细胞瘤由 *RB1* 基因纯合或复合杂合突变所致。遗传型 RB 的 *RB1* 基因首次突变发生于生殖细胞,所有体细胞均携带突变,*RB1* 基因第二次突变发生于视网膜细胞并导致肿瘤的发生;非遗传型 RB 的 *RB1* 基因两次突变均发生于视网膜细胞。*RB1* 基因定位于 13q14,全长 180kb,含 27 个外显子,其编码的 RB 蛋白参与细胞周期调控,抑制细胞异常增殖。如果在胚胎期 *RB1* 突变导致视网膜细胞缺少 RB 蛋白,便会出现细胞增生而最终发生视网膜母细胞瘤。

新生儿 RB 的发生率为 1/20 000~1/15 000。75%的病例发生于 3 岁以前。全世界每年大约有 9 000 例新增患者。我国每年新增患者约为 1 100 人,且 84%为晚期高风险患者。

临床表现

RB 最常见的临床表现是白瞳症,俗称“猫眼”,即瞳孔可见黄白色反光。患眼可因肿瘤位于后极部,视力低下,而发生失用性斜视。临床上依据 RB 是否局限在眼内可分为眼内期、青光眼期、眼外期以及全身转移期四期。也可从发病部位分为单侧性、双侧性及三侧性 RB。早期表现为灰白色,圆形或椭圆形拱状肿物(图 103-1),可向玻璃体隆起,或沿脉络膜扁平生长。肿瘤表面的视网膜血管可出现扩张、出血,甚至发生渗出性视网膜脱离。瘤组织也可穿破视网膜进入玻璃体,如雪球状漂浮,甚至沉积于前房形成假性前房积脓。双侧性 RB 患儿发病

较早，通常一岁以内发病，若合并颅内肿瘤（如松果体母细胞瘤、异位性颅内视网膜母细胞瘤、PNET 等），则称为“三侧性 RB”。单侧性 RB 患儿发病较迟，通常在两岁或三岁时发生，至少 15% 的单侧性 RB 患者有生殖细胞性 RB 基因突变。生殖细胞性 RB 基因突变的病人发生骨肉瘤、软组织肉瘤、黑色素瘤、实质器官恶性肿瘤如乳腺癌和胃肠道癌的危险性高。偶尔 RB 可自行停止生长而失去其恶性特征，变成良性视网膜细胞瘤。

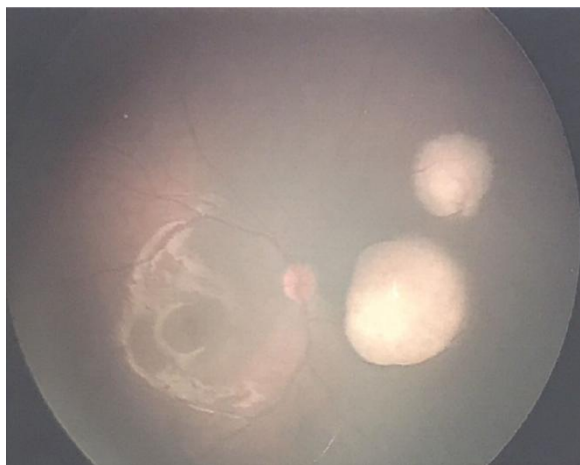


图 103-1 视网膜母细胞瘤患者的眼内肿块

辅助检查

1.B 超 显示玻璃体内弱回声或中强回声光团，与眼底光带相连，多见强回声钙化斑。也可见眼底光带不均匀增厚，呈波浪或“V”型。少数患者可伴有视网膜脱离。彩色多普勒超声成像检查可见瘤体内与视网膜血管相延续的红蓝伴行的血流信号。

2.CT CT 检查可发现眼内高密度肿块、肿块内钙化灶、视神经增粗、视神经孔扩大等。CT 检查对于眶骨受侵更敏感。当视网膜脱离时，CT 有助于鉴别 RB 或其它非肿瘤病变如 Coats 病。

3.MRI 多于后极部见类圆形结节样病灶，T1WI 为等信号或稍低信号，T2WI 为中信号或稍低及稍高混杂，增强扫描为轻度或中度强化。DWI 显示病灶为显著高信号。头部和眼眶的 MRI 可以评估是否有视神经和眼外受累，以及“三侧性 RB”。同时可排除异位性颅内 RB、排除颅内肿瘤（如松果体母细胞瘤和

异位性颅内视网膜母细胞瘤)。

4.病理 RB 的生长方式分为内生型、外生型和混合型。RB 肉眼观为单个或多个视网膜内白色小球。镜下可见肿瘤细胞体积小，胞浆比高，HE 染色呈蓝色。肿瘤细胞轮辐状排列，成为视网膜母细胞瘤菊花团。病理检查多为术中冰冻切片或术后肿块病检，通常不主张眼内穿刺检查，避免造成肿瘤细胞的播散转移。

5.基因检测 RB 患者中遗传型占 45%，为常染色体显性遗传，外显率约为 90%。遗传型患者多为双眼发病，由生殖细胞突变引起，变异存在于每个体细胞中。对 *RB1* 基因进行一代测序，可以确定 70%~75% 的 RB 患者，此外还有 8%~16% 的 RB 患者为 *RB1* 基因中、大片段插入或缺失导致，利用 qPCR、MLPA 及 FISH 等技术可以确定。如果通过以上检测均未发现致病基因变异时，可进行全外显子测序或全基因组测序。90% 的 RB 患者为散发无家族史，其中双眼患者为遗传型，大多数单眼患者为非遗传型。对临床诊断为 RB 的患者，建议进行 *RB1* 基因突变筛查，有条件的地方建议同时进行外周血和肿瘤中 *RB1* 基因突变检测，目前首选二代测序（外显子组或基因组测序）。

诊断

RB 的诊断依靠眼底表现和辅助检查。如果可以在眼底镜下观察到肿瘤组织的结构，大多可以做出明确的诊断，B 超和 CT 检查是重要的诊断和鉴别诊断方法。

RB 的分期对个体化治疗及预后判断有重要意义。常用的分期标准包括：眼内期 RB 的国际分期（Intraocular International Retinoblastoma classify, IIRC）和 RB 的 TNMH 分期。

表 103-1 RB 的 TNMH 分期与 IIRC 分期

	TNMH 分期	IIRC 分级
cTX	眼内肿瘤无法评价	
cT0	无眼内肿瘤证据	
cT1	眼内肿瘤合并网膜下积液(距肿瘤<5mm)，无玻璃体或网膜下播散	
cT1a	肿瘤最大直径≤ 3mm，且距离视盘和中心凹>1.5mm	A
cT1b	肿瘤最大直径>3mm，且距离视盘和中心凹<1.5mm	B
cT2	肿瘤合并视网膜脱离/网膜下播散/玻璃体播散	
cT2a	网膜下积液距肿瘤>5mm	C/D
cT2b	肿瘤合并玻璃体播散或网膜下播散	C/D/E
cT3	晚期眼内肿瘤	E
cT3a	眼球癆或眼球癆前期	
cT3b	肿瘤浸润脉络膜、睫状体平坦部、睫状体、晶状体、晶状体悬韧带、虹膜或前房	
cT3c	眼内压升高合并新生血管形成/“牛眼症”	
cT3d	前房积血/玻璃体大量出血	
cT3e	无菌性眼眶蜂窝织炎	
cT4	肿瘤累及眼眶，包括视神经	
HX	<i>RBI</i> 体细胞突变无法评估	
H0	<i>RBI</i> 无体细胞突变	
H0*	<i>RBI</i> 无体细胞突变且嵌合体风险<1%	
H1	双侧RB，三侧性RB，RB家族史，或分子检测确定 <i>RBI</i> 基因体细胞突变	
pTX	眼内肿瘤无法评估	
pT0	无眼内肿瘤证据	
pT1	眼内肿瘤不伴任何局部浸润，局部脉络膜浸润，视神经乳头前层或内层受累	
pT2	眼内肿瘤伴局部浸润	
pT2a	伴局灶性脉络膜浸润和视神经乳头前层或内层受累	
pT2b	肿瘤浸润虹膜基质/小梁网/Schlemm管	
pT3	眼内肿瘤伴显著的局部浸润	
pT3a	广泛脉络膜浸润（最大直径>3mm，或多个局灶性脉络	

	膜受累，病灶大小之和>3mm，或脉络膜全层受累	
pT3b	视神经乳头筛板后浸润，未累及视神经横断面	
pT3c	累及巩膜层任意部分的内2/3	
pT3d	浸润巩膜全层的外1/3和/或浸润泪道周围或泪道内	
pT4	眼外肿瘤：浸润视神经横断面、浸润视神经周围脑膜组织、浸润巩膜全层、外膜、临近脂肪组织、眼外肌、骨、结膜或眼睑	

c. clinical （临床的）； p. pathological （病理的）

鉴别诊断

RB 最常见的临床表现为白瞳症，需与其他原因所致的白瞳症相鉴别。此外，当婴幼儿眼部表现为炎症渗出、出血时，易与相关眼病混淆。

1.转移性眼内炎 患儿通常于高热后发病，病原体经血液循环进入眼内。患眼前房、玻璃体内大量渗出，前房积脓或积血，可表现为白瞳症。眼压一般低于正常。

2.Coats 病 患者多为健康男性青少年，单眼眼底显示视网膜血管异常扩张，常见微血管瘤，视网膜下大量黄白色渗出，可呈白瞳症。检眼镜眼底检查无实性隆起块。

3.早产儿视网膜病变 患儿低体重，早产史和高浓度吸氧史。双眼不同程度的增生性病变，严重者可发生牵拉性视网膜脱离，增生病变收缩至晶状体后，可呈白瞳症表现。

4.原始玻璃体持续增生症 单侧小眼球、白瞳症，B 超和 CT 无占位病变。

5.增殖性玻璃体视网膜病变、Norrie 氏病或相关疾病 这类疾病有时表现与不典型 RB 相似，但睫状突牵引、小角膜、合并全身异常（如小头）等特征之一应考虑鉴别诊断。B 超、CT 检查以及其它疾病相关基因突变检测也有鉴别诊断价值。

治疗

目前 RB 的治疗目的不再仅为挽救生命，还应尽可能保留眼球保存视力，以提高患儿的生活质量。临床上依据 IIRC 和 TNM 分期，合理选用现有治疗方法，进行个体化治疗，以期取得满意的疗效。

1.眼内 RB (cT0~cT3N0M0) 主要根据 IIRC 采用局部治疗或化学治疗联合局部治疗方式。静脉化学治疗和动脉化学治疗是化学治疗的一线方法,激光治疗和冷冻治疗是局部治疗的一线方法。静脉化学治疗国际上普遍使用 VEC (长春新碱、依托泊苷、卡铂) 方案,约每 4 周治疗 1 次,连续 6 个疗程。静脉化学治疗的常见不良反应主要为恶心、呕吐、发热和血细胞减少,均可在短期内缓解,远期不良反应包括听力损伤、肾功能损伤、第二恶性肿瘤等,但发生率很低。动脉化学治疗主要用药为美法仑,常与卡铂、托普替康等药物联合使用,每月 1 个疗程,连续应用 2~4 个疗程。静脉和动脉化学治疗的目的在于缩小肿瘤体积(化学减容),为局部治疗创造条件。激光治疗主要用于后极部病灶,冷冻适用于周边部病灶。

眼内 RB 的一般治疗原则: A 期和非黄斑、视盘附近的 B 期患者,行局部治疗(激光或冷冻治疗); C 期、D 期患者行化学治疗联合局部治疗,再用局部治疗控制残留病灶; E 期无临床高危因素患者是保眼还是摘眼,临床仍然存在争议,在密切观察治疗反应的前提下,可以先采用化学治疗联合局部治疗保眼,一旦发现治疗效果不佳,尽快摘除眼球; E 期伴有临床高危因素患者,行眼球摘除术。

2.眼外 RB (T4N1M1) 双眼 RB 患者的颅内三侧肿瘤,如果病灶局限,具备手术条件,可给予手术切除治疗,术后辅以全身化学治疗和外放射治疗。眶内浸润患者如果结膜水肿等局部反应明显,先给予 2 个疗程的静脉化学治疗控制局部反应,再行眶内容物摘除术,并在术后继续给予静脉化学治疗,必要时也可同时给予外放射治疗加以巩固。淋巴结转移患者应在控制原发病变的同时行淋巴结清扫手术,并辅以静脉化学治疗。视神经转移者若可在病理学观察控制下完全切除肿瘤,则应行眼球摘除术,并最大长度切除视神经,术后给予预防性化学治疗。颅内转移可采用鞘内注射化学治疗、外放射治疗。颅内转移和全身转移预后极差,也是 RB 患者死亡的主要原因。

对于严重致盲致死性遗传性 RB,应开展 *RBI* 基因突变筛查。在明确 *RBI* 基因生殖细胞性突变的基础上,建议患者及其高风险亲属在孕前(人工受孕)或孕早期(孕 8~10 周)到有资质的生殖中心咨询,及早进行胚胎或胎儿的基因突变检测,评估相关风险。

诊疗流程（图 103-2）

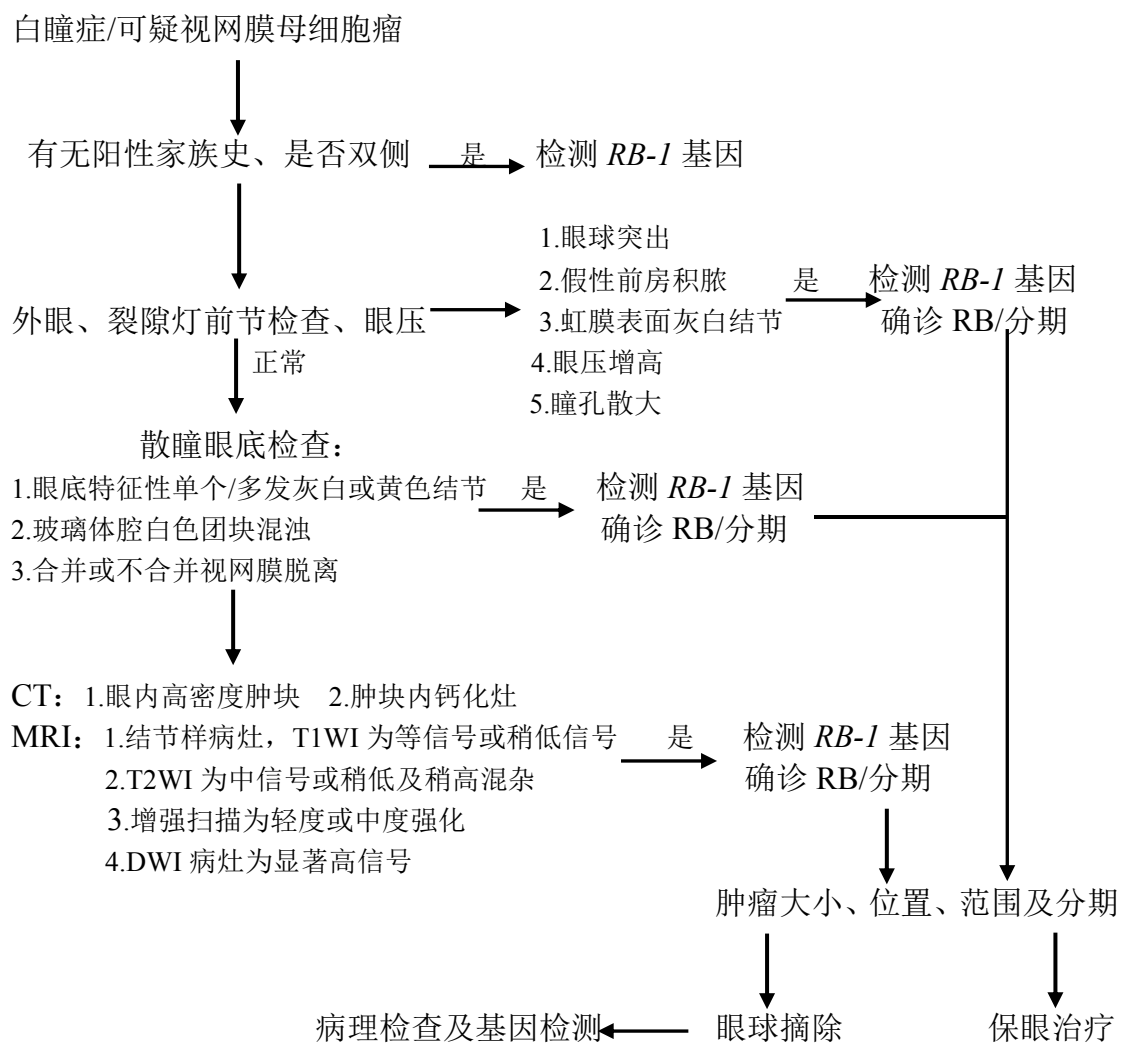


图 103-2 视网膜母细胞瘤（RB）诊疗流程图

参考文献

- [1] Mendoza PR, Grossniklaus HE. The Biology of Retinoblastoma. Prog Mol Biol Transl Sci, 2015, 134:503-16.
- [2] Dimaras H, Kimani K, Dimba EA, et al. Retinoblastoma[J]. Lancet, 2012, 379(9824): 1436-1446.
- [3] Zhao J, Li S, Shi J, et al. Clinical presentation and group classification of newly diagnosed intraocular retinoblastoma in China[J]. Br J Ophthalmol, 2011, 95(10): 1372-1375.
- [4] Murphree AL. Intraocular retinoblastoma: the case for a new group classification. Ophthalmol Clin North Am. 2005;18:41-53.

- [5] Mallipatna A, Gallie BL, Chévez-Barrios P, et al. Retinoblastoma. In: Amin MB, Edge SB, Greene FL, eds. *AJCC Cancer Staging Manual*. 8th ed. New York, NY: Springer; 2017:819–831.

104.重症先天性粒细胞缺乏症

概述

重症先天性中性粒细胞缺乏症（severe congenital neutropenia, SCN）是一种以低水平粒细胞（ $<200/\text{mm}^3$ ）为特征的免疫缺陷，不伴有相关的淋巴细胞缺陷。

病因和流行病学

目前已知的发病机制是髓系细胞凋亡增加。上述突变最终导致髓系前体细胞过度凋亡，可能是由未折叠蛋白反应激活所致。根据突变类型和遗传背景的研究，SCN 患者中性粒细胞减少的表达可以是相同的或不同的，这提示本病可能存在不同的发病机制，或可能是基因相互作用的结果。普通人群的患病率估计为 1/333 300~1.7/333 300。新生儿的年发病率约为 1/250 000。无特殊性别倾向。美国的调查数据显示，大多数患者为白种人。

临床表现

患者临床表现为口咽炎、中耳炎、呼吸系统感染、蜂窝织炎及皮肤感染，常由葡萄球菌及链球菌感染所致。在出现骨髓储备下降的重度中性粒细胞减少患者中，2 岁之前大部分患儿都发生过口腔溃疡及疼痛性牙龈炎。如伴弥漫性胃肠道病变，可引起类似克罗恩病的腹痛和腹泻表现。嗜中性粒细胞减少症可导致各个部位遭受反复细菌或真菌感染，其中主要受累部位为皮肤粘膜、耳鼻、咽喉和肺。感染通常非常严重甚至是致命性的。约 15% 的患者进展为急性白血病或骨髓增生异常综合征。患儿通常不伴有特征性畸形。

辅助检查

1.实验室检查 全血细胞计数及外周血细胞形态学分析均可发现中性粒细胞数减少，可伴单核细胞增多。

2.骨髓涂片 骨髓增生程度正常或稍微降低，伴早期髓系“停滞”在早幼粒细胞/中幼粒细胞阶段，常伴有不典型细胞核及胞质空泡形成。

3.影像学检查 因该病患儿易反复发生感染，故影像学可能发现耳、鼻、肺部乃至肠道的感染表现。

4.基因检测 SCN 是一种遗传性疾病，迄今为止，根据重度慢性中性粒细胞减少国际登记站 (<https://depts.washington.edu/registry/>) 的数据，已经报道超过 100 种基因突变。包括最早发现的嗜中性粒细胞弹性蛋白酶基因 (*ELANE*，以前称 *ELA2*)、*GFII* 基因、*HAXI* 基因和威斯科特-奥尔德里奇综合征 (*WASP*) 的激活基因等。这些突变的组合会导致嗜中性粒细胞生成缺陷及凋亡增加。根据致病突变可分为常染色体显性遗传、常染色体隐性遗传和 X 连锁遗传：由 *ELANE* 突变所致的 SCN 是一种常染色体显性遗传疾病，发生于 50%~60% 的患者。已经报道了数个 *ELANE* 突变位点。由 Kostmann 描述的首个家族及其他最近报道的家族，都有常染色体隐性遗传的 *HAXI* 突变。X 连锁遗传见于湿疹、血小板减少伴免疫缺陷综合征 (Wiskott-Aldrich syndrome, WAS) 基因突变所致的 SCN，该基因又称 *WASP* 基因。其他基因突变也有报道，包括 *G6PC3*、*GFII*、*SBDS* 及 *JAGN1*。然而，仍有大约 40% 病例的遗传基础尚不清楚。

诊断

诊断需结合病史、体格检查、实验室检查及基因检测综合确诊。其中细胞学确诊指征：显示与单核细胞增多有关的重症中性粒细胞缺乏症。SCN 骨髓检查的典型表现为骨髓增生程度正常或稍微降低，伴早期髓系“停滞”在早幼粒细胞/中幼粒细胞阶段，常伴有不典型细胞核及胞质空泡形成。进行基因检测也是诊断所必需的。

鉴别诊断

临床发现中性粒细胞减少时，应与其他可能引起中性粒细胞减少的疾病相鉴别。SCN 通常只有中性粒细胞减少伴单核细胞增多，不伴有其他外观畸形，血红蛋白和血小板计数通常正常。临床上需鉴别以下疾病，如 Shwachman-Diamond 综合征 (SDS)、糖原累积病 (glycogen storage disease, GSD) 1b 型、WHIM 综合征 (warts, hypogammaglobulinemia, infections, myelokathexis, WHIM，即疣、低丙种球蛋白血症、感染及先天性骨髓粒细胞缺乏症)、自身免疫性淋巴细胞增

生综合征（autoimmune lymphoproliferative syndrome, ALPS）、Cohen 病以及 Hermansky-Pudlak 综合征 2 型等。

遗传咨询与产前诊断

如果先证者基因型已经明确，可进行产前诊断。不同突变类型的遗传方式不同：*ELA2* 和 *GFII* 是常染色体显性遗传，*HAXI* 是常染色体隐性遗传，*WASP* 是 X 连锁隐性遗传。遗传咨询至关重要，应考虑家族史和基因突变类型。

治疗

1.及时预防，积极控制感染 所有发热或感染应立即就医，由医院检查、确诊并积极治疗。必要时预防性抗生素可用于预防感染，是否必须预防性使用抗生素尚存在一些争议。但有一些建议选择复方磺胺甲恶唑片 50mg/（kg·d）用以预防，尤其是慢性肉芽肿并合并中性粒细胞减少的患儿。

2.应用造血生长因子（特别是 G-CSF） 可改善嗜中性粒细胞减少症以及对感染的易感性，重症感染时可连续给药。G-CSF 的所需剂量差别很大。起始剂量 5μg/kg，每 3~5 天增加 5μg/kg 直至有效。长期持续使用高剂量 G-CSF[超过 20μg/（kg·d）]可能诱发白血病，因此，若需连续高剂量治疗，应考虑进行骨髓移植。另外，目前发现使用 G-CSF 治疗的 SCN 患者中，骨质丢失的发生率较高。现已知这是 G-CSF 治疗的一个副作用。因此，应当监测骨密度以及血 25-羟维生素 D 水平，必要时积极治疗骨质疏松。

3.定期监测骨髓涂片 因该病有向恶性病转化的风险和趋势。SCN 患者易发生骨髓增生异常综合征（myelodysplastic syndrome, MDS）和急性白血病，后者主要是急性髓系白血病（acute myeloid leukemia, AML），但也有急性淋巴细胞性白血病、慢性粒-单核细胞性白血病以及双表型急性白血病的报道。

4.造血干细胞移植 是该病的根治手段，尤其是高剂量 G-CSF 使用下仍易发生感染的患儿。

诊疗流程（图 104-1）

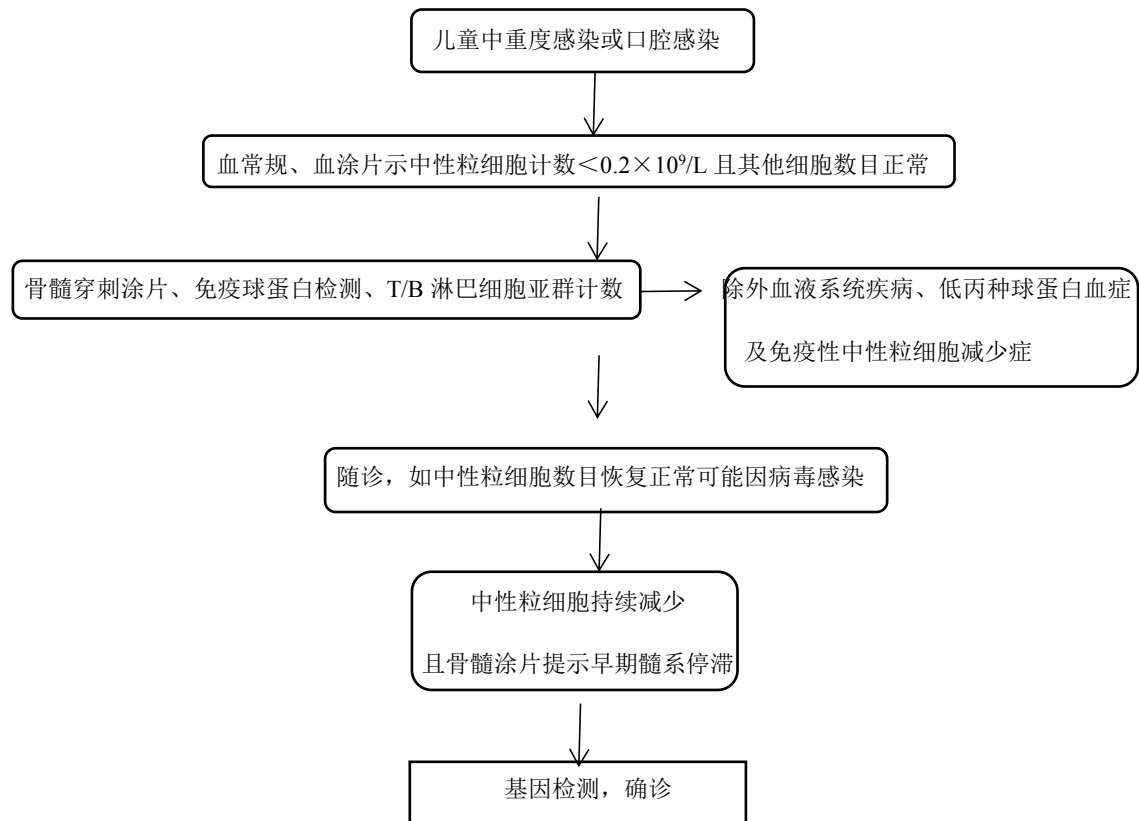


图 104-1 重症先天性中性粒细胞缺乏症诊疗流程

参考文献

- [1] Zeidler C, Germeshausen M, Klein C, Welte K. Clinical implications of ELA2-, HAX1-, and G-CSF-receptor (CSF3R) mutations in severe congenital neutropenia. Br J Haematology, 2009, 144:459.
- [2] Dale DC, Bolyard AA, Schwinger BG, et al. The severe chronic neutropenia international registry: 10-year follow-up report. Support Cancer Ther, 2006, 3:220.
- [3] Dale DC, Link DC. The many causes of severe congenital neutropenia. N Engl J Med, 2009, 360:3.
- [4] Donadieu J, Fenneteau O, Beaupain B, et al. Congenital neutropenia: diagnosis, molecular bases and patient management. Orphanet J Rare Dis, 2011, 6:26.

105. 婴儿严重肌阵挛性癫痫

概述

Dravet 综合征 (Dravet syndrome, DS), 早期又称婴儿严重肌阵挛性癫痫 (severe myoclonic epilepsy in infancy, SMEI), 但之后发现少数患儿可始终不出现肌阵挛发作。2001 年国际抗癫痫联盟 (International League Against Epilepsy, ILAE) 将其正式命名为 Dravet 综合征。DS 是一种临床少见的癫痫综合征, 以婴儿期起病、发作形式多样、精神运动发育迟滞、药物难治性等为主要特征, 是难治性癫痫的代表综合征。

病因和流行病学

DS 是一组以婴幼儿起病、热相关、影响认知和运动发育、药物难治性为主要特征的癫痫综合征, 具有潜在的遗传学机制, 最常见的致病基因为 *SCN1A*, 编码钠离子通道 $\alpha 1$ 亚单位, 研究报道 70%~80% 的 Dravet 综合征患者是由 *SCN1A* 突变导致的。少数未携带 *SCN1A* 基因突变的女性患者被发现携带 *PCDH19* 基因的变异 (约占 5%), 该基因编码原钙粘蛋白 19, 与神经元的连接和突触膜上信号转导有关。除此之外, 目前已知的致病基因还包括 *SCN1A*, *SCN2A*, *SCN8A*, *SCN9A*, *SCN1B*, *PCDH19*, *GABRA1*, *GABRG2*, *STXBPI*, *HCN1*, *CHD2*, *KCNA2* 基因等, 遗传方式包括常染色体显性遗传和 X 连锁隐性遗传等。与其他遗传性癫痫脑病相似, 大多数 DS 病例为新生突变。

DS 发病率 1/40 000~1/20 000, 男女比例约为 2:1; 占小儿各型肌阵挛性癫痫的 29.5%, 占 1 岁以内婴幼儿癫痫的 3%, 3 岁以内婴幼儿癫痫的 7%, 患儿早期死亡风险高达 10%。

临床表现

DS 患儿出生时多正常, 在 1 岁以内起病, 平均发病年龄为 5.6 个月。首次发作常为热性惊厥, 可为一侧性或全面性阵挛或强直阵挛发作, 热性惊厥具有发作持续时间长和反复发作特点, 可出现持续状态。28%~35% 患儿可能以无热惊厥起病, 但在以后病程中常有热敏感特点。各种原因引起的体温升高, 包括运动、

发热、疫苗接种、洗热水澡和环境温度高等，均容易诱发或使发作加重，并易发生癫痫持续状态。有些 DS 患儿会出现以癫痫持续状态之后深昏迷为特征的急性脑病。

DS 患儿多于 1~4 岁期间出现无热惊厥，具有多种发作类型，如肌阵挛、不典型失神、部分性发作、全面强直阵挛发作等。肌阵挛发作常由光刺激、闭眼和某种特定的图形刺激诱发，一块或数块肌肉同时阵挛，均伴有同步异常脑电波阵发性发放。肌阵挛强度不一，仅侵犯轴性肌肉时，出现身体轻微向前或向后的动作，严重者跌倒或突然抛掷手中物体。肌阵挛发作可以是孤立的，也可群发，但持续状态比较罕见。约 25% 的 DS 患儿可以始终不出现肌阵挛发作。不典型失神发作同期脑电图显示半数为局灶起源放电，多数呈不规则不节律的慢棘慢波发放，经常伴随肌阵挛发作。30% 的患儿可发生不典型失神持续状态。部分性发作发生率为 43.0%~78.6%，表现为偏侧肢体（或）头部偏转性发作或阵挛性发作，亦有运动性发作伴有意识障碍和自主神经症状、自动症、肌张力降低等。DS 患儿一般不出现强直发作。1 岁以后患儿出现精神运动发育迟滞，尤其是语言发育迟缓。

辅助检查

1. 头颅 MRI DS 患儿早期头颅 MRI 绝大多数正常，随着年龄增长可出现异常。表现为大脑皮质萎缩，侧脑室扩大，灰白质容量减少，分界不清，少数患儿可出现海马硬化，半侧阵挛持续状态患儿恢复期可遗留半侧脑萎缩。

2. 视频脑电图（VEEG） DS 患儿早期脑电图多正常，1 岁以后出现背景活动异常，以慢波增多为主，随后出现全导棘慢波或多棘慢波，局灶性或多灶性异常放电，约 1/3 的患儿可被闪光刺激诱发。在患儿 1 岁之后，发作类型增多，脑电图背景逐渐恶化，主要表现为双侧中央、顶区为主的 5~7Hz 节律慢波长程发放，也可有阵发高波幅慢波节律。

诊断

1. 临床诊断 DS 的诊断依靠临床表现、头部影像学、脑电图等临床和电生理评估。

诊断标准（国际抗癫痫联盟诊断标准）：

- （1）有癫痫或热惊厥家族史；
- （2）出现痫性发作前生长发育正常；
- （3）癫痫发作出现在 1 岁前；
- （4）多种类型癫痫（肌阵挛、局灶性痉挛发作、失神发作、全面性发作）；
- （5）脑电图可见广泛性棘波和多棘波；
- （6）早期光敏感；
- （7）2 岁后神经运动发育迟滞；
- （8）发育迟滞症状开始后出现共济失调、锥体束损害、发作间期肌阵挛；
- （9）体温升高加重癫痫发作。

2.遗传咨询与产前诊断 基因诊断是 DS 的病因诊断,DS 基因确诊后建议行遗传咨询以明确预后及家系内其他成员的患病风险,后续用药指导。在家属充分知情,征求意见后,再次生育前可考虑产前诊断。

鉴别诊断

由于不同疾病发展阶段的 DS 临床表现差异性大,导致鉴别诊断非常困难。在仅有一次或数次发热惊厥的疾病早期,很难诊断 DS;成年患者,可能已经不再出现典型的肌阵挛癫痫,也很难明确诊断。但是对于典型患者,DS 需要与发热惊厥、Lennox-Gastaut 综合征(LGS),肌阵挛-站立不能性癫痫(Doose 综合征),进行性肌阵挛癫痫(PME),严重婴儿多灶性癫痫(SIMFE)等相鉴别。

治疗

DS 治疗的目的和原则是减少癫痫发作次数和减轻发作程度,预防癫痫持续状态的出现,减少抗癫痫药物的副反应,获得更好的神经认知发育、提高生活质量。

1.避免诱发癫痫的因素 ①体温升高:减少热水浴和过度运动,尤其在炎热的天气;体温升高时应用口服或直肠给药的退热药物(有些退热药会引发肝损害,尤其在与丙戊酸同服时,需先咨询医师)。②减少光刺激等:对于声光或碰触敏感的患者,需要尽可能避免。③关于注射疫苗相关癫痫:虽然发现很多 DS 患儿

有注射疫苗后出现癫痫的情况，但是没有证据显示 DS 患儿不能注射疫苗，观察研究发现注射疫苗并不影响 DS 患儿的临床和认知预后。虽然没有证据证实其有效性，对于疫苗注射后容易出现癫痫 DS 患儿，目前的应对策略是在注射时和注射后 24 小时应用预防性退热药。

2.药物治疗 DS 是一种严重的药物难治性癫痫，传统的和新型的抗癫痫药物均不能完全控制病情。一些小型开放性试验发现丙戊酸盐、托吡酯、左乙拉西坦、氯巴占、司替戊醇（很多国家没有上市）等以及生酮饮食有一定的效果。应避免使用卡马西平及其衍生物、拉莫三嗪、苯妥英钠，因这些药物已被发现可加重携带 *SCN1A* 突变的 DS 患者的发作。

3.生酮饮食 生酮饮食是疗效显著的治疗方法之一，但是需要在多学科医师协作管理模式下进行。神经科、营养科、内分泌、心理医学科等多学科的参与，将利于生酮饮食的治疗实施。应该注意到该疗法的副反应，包括恶心、呕吐、便秘、血脂异常、肾结石等；同时改良的生酮饮食疗法等也在评估中。

4.手术治疗 大多数 DS 患者并不适用于外科切除性手术治疗。神经调控治疗，包括迷走神经刺激术（VNS）、脑深部磁刺激（DBS）是潜在的治疗选择，但是目前还没有特别充分的病例治疗数据评价相应的治疗效果。

5.应急和支持治疗 一旦诊断该病，有两点需要特别关注的问题：①对于癫痫持续状态的应对措施，应该给患者、患儿学校和其他看护人员发放应急流程手册。手册内容应该包括需要到医院急诊就诊的情况，3~5 分钟内就应启动救援措施，如果近期有长时间抽搐发作的病史，救援措施应在痫性发作刚开始时就启动。苯二氮卓类药物常为这种情况下控制发作的首选药物，家庭救援措施应包括肛门给予地西泮、使用舌下或喷鼻剂型的咪达唑仑等。②对于神经运动发育落后的支持，尽可能地恢复和维持患者的社会交往能力，比如坚持就学和工作，对于智能发育严重落后的病人，可以考虑从事简单社会劳动。对患者的管理和家庭成员的宣教在该病的诊疗中占有极为重要的地位，应该充分重视患者及家庭成员的心理健康。

6.新兴治疗 对于难治性癫痫的小分子治疗一直是癫痫领域关注的重点，新型抗癫痫药正在不断推出，目前有小型试验证实，大麻二酚（cannabidiol, CBD）对于辅助控制 DS 的发作有明显疗效，其他药物如减肥药芬弗拉明、血清素能调

控剂曲唑酮等也可能存在潜在疗效；同时随着罕见病治疗的快速发展，基于基因治疗和细胞治疗的多种新型治疗手段已经在其他神经系统罕见病领域进入临床试验阶段，相信未来 DS 也将迎来相应的基因治疗。

预后

DS 患者预后差，但也有一些患者可以成年后获得满意的生活质量。最常见的死亡原因是癫痫猝死（SUDEP）和癫痫持续状态，因此需积极控制病情，及时就诊。该病治疗效果有限，标准抗癫痫药通常难以控制发作；大多数患者会出现发育迟缓、持续性步态共济失调以及认知和（或）行为障碍。

诊疗流程（图 105-1）

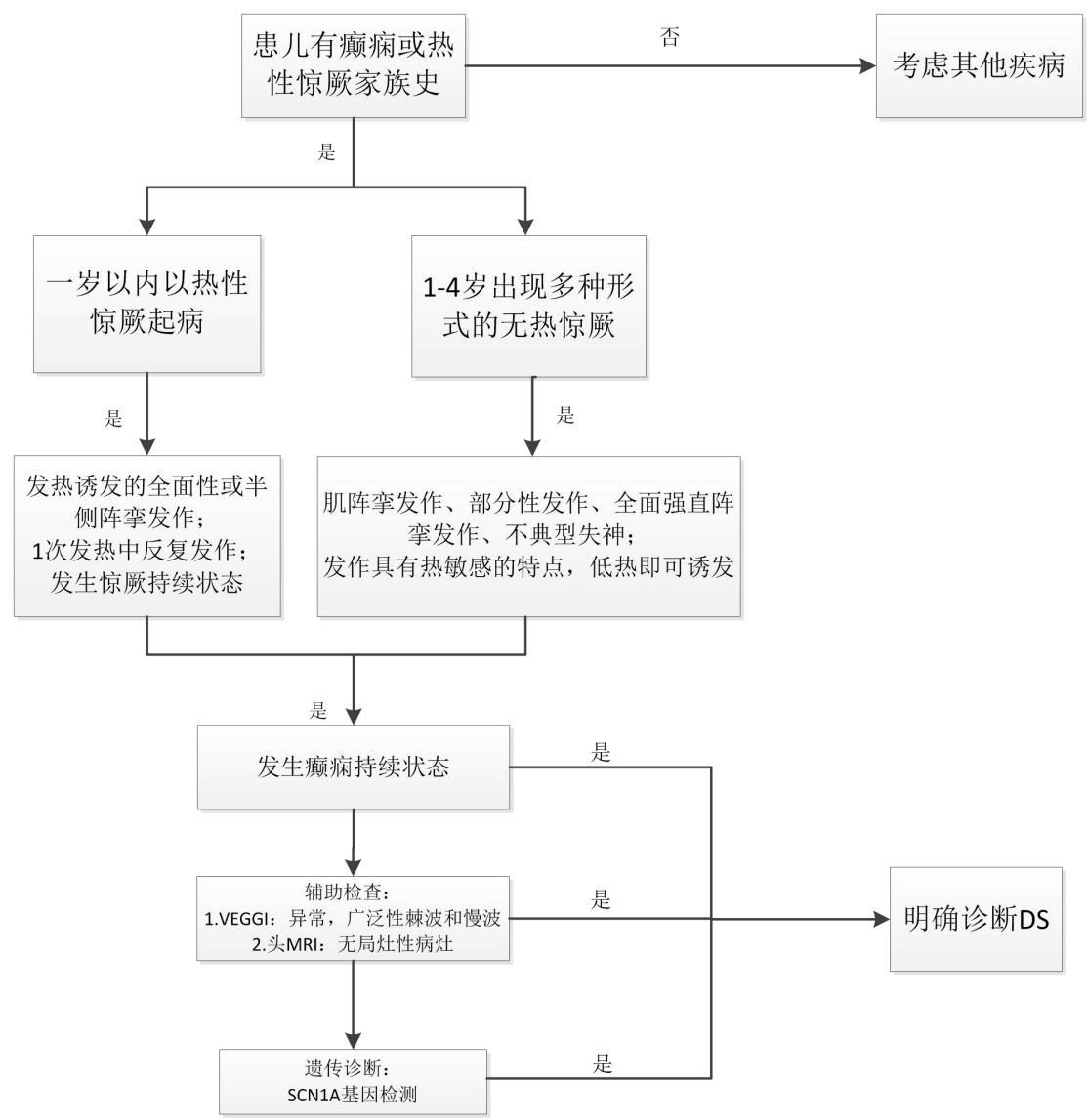


图 105-1 Dravet 综合征（DS）诊疗流程

参考文献

[1] Dalla Bernardina, B., et al., Nosological classification of epilepsies in the first three years of life. Prog Clin Biol Res, 1983, **124**:165-183.

[2] Hurst, D.L. Epidemiology of severe myoclonic epilepsy of infancy. Epilepsia, 1990,**31**(4):397-400.

[3] Caraballo, R., et al., Epilepsies during the first year of life. Rev Neurol, 1997,**25**(146): 1521-1524.

[4] Chiron, C., et al., Stiripentol in severe myoclonic epilepsy in infancy: a

- randomised placebo-controlled syndrome-dedicated trial. STICLO study group. *Lancet*, 2000, **356**(9242):1638-1642.
- [5] Kassai, B., et al., Severe myoclonic epilepsy in infancy: a systematic review and a meta-analysis of individual patient data. *Epilepsia*, 2008,**49**(2): 343-348.
- [6] Ragona, F., et al., Dravet syndrome: early clinical manifestations and cognitive outcome in 37 Italian patients. *Brain Dev*, 2010, **32**(1): 71-77.
- [7] Skluzacek, J.V., et al., Dravet syndrome and parent associations: the IDEA League experience with comorbid conditions, mortality, management, adaptation, and grief. *Epilepsia*, 2011,**52 Suppl 2**:95-101.
- [8] Brunklaus, A., et al., Prognostic, clinical and demographic features in SCN1A mutation-positive Dravet syndrome. *Brain*, 2012,**135**(Pt 8): 2329-2336.
- [9] Krueger, J. , A.T. Berg. Incidence of Dravet Syndrome in a US Population. *Pediatr Neurol Briefs*, 2015, **29**(12): 92.
- [10] Rosander, C. , T. Hallbook. Dravet syndrome in Sweden: a population-based study. *Dev Med Child Neurol*, 2015,**57**(7): 628-633.
- [11] Wilmschurst, J.M., et al., Summary of recommendations for the management of infantile seizures: Task Force Report for the ILAE Commission of Pediatrics. *Epilepsia*, 2015,**56**(8): 1185-1197.
- [12] Shmueli, S., et al., Mortality in Dravet syndrome: A review. *Epilepsy Behav*, 2016, **64**(Pt A): 69-74.
- [13] Wirrell, E.C., et al., Optimizing the diagnosis and management of Dravet syndrome: recommendations from a North American consensus panel. *Pediatr Neurol*, 2017, **68**: 18-34 e3.
- [14] Brodie, M.J.,E. Ben-Menachem. Cannabinoids for epilepsy: What do we know and where do we go? *Epilepsia*, 2018,**59**(2): 291-296.
- [15] Knupp, K.G., E.C. Wirrell. Treatment strategies for Dravet syndrome. *CNS Drugs*, 2018, **32**(4):335-350.

106.镰刀型细胞贫血病

概述

镰刀型细胞贫血病 (sickle cell disease, SCD) 是一种常染色体显性遗传血红蛋白 (Hb) 病。由于 β -肽链第 6 位的谷氨酸被缬氨酸替代, 使血红蛋白 S (hemoglobin S, HbS) 异常, 以致红细胞呈镰刀状得名。临床表现为慢性溶血性贫血、慢性局部缺血导致器官组织损害、易感染和再发性疼痛危象 (以前也称为镰状细胞危象)。镰状细胞综合征通常用于描述与链状细胞改变现象有关的所有疾病, 包括纯合子状态、杂合子状态、HbS 与其他异常血红蛋白的双杂合子状态 3 种主要表现形式, 而镰状细胞贫血病这一术语则通常用于描述 HbS 的纯合状态。

病因和流行病学

镰状细胞贫血病是 1949 年世界上发现的第一个分子病, 由此开创了疾病分子生物学。正常成人血红蛋白是由两条 α 链和两条 β 链相互结合成的四聚体, α 链和 β 链分别由 141 和 146 个氨基酸顺序连接构成。镰状细胞贫血患者因 β 链第 6 位氨基酸谷氨酸被缬氨酸所代替, 形成了异常 HbS, 取代了正常血红蛋白 (HbA), 在脱氧状态时 HbS 分子间相互作用, 聚集成为溶解度很低的螺旋形多聚体, 使红细胞扭曲成镰状细胞 (镰变)。这种多聚体形似长绳状, 由于其 HbS 的 β 链与邻近的 β 链通过疏水链连接, 结构非常稳定, 水溶性较氧合 HbS 降低 5 倍以上。纤维状多聚体与细胞膜平行紧密接触, 也常与其他纤维连成线, 所以当有足够多的多聚体形成时, 红细胞即由正常的双凹圆盘状扭曲变为典型的新月形或镰刀形, 并导致红细胞变形性显著下降。脱氧 HbS 的聚合是慢性缺血、血管阻塞现象的必要条件。红细胞内 HbS 浓度、脱氧程度、酸中毒、红细胞脱水程度等许多因素与红细胞镰变有关。红细胞镰变的初期是可逆的, 给予氧即可逆转镰变过程。但当镰变已严重损害红细胞膜后, 镰变就变为不可逆, 即使将这种细胞置于有氧条件下, 红细胞仍保持镰状。镰变的红细胞僵硬, 变形性差, 可受血管的机械破坏和单核巨噬系统吞噬而发生溶血。镰变的红细胞还可使血液黏滞性增加, 血流缓慢, 加之变形性差, 易堵塞毛细血管引起局部缺氧和炎症反应导致相应部

位产生疼痛危象，多发生于肌肉、骨骼、四肢关节、胸腹部，尤以关节和胸腹部为常见。以下几个因素也能改变这一聚合过程。胎儿血红蛋白（fetal hemoglobin, HbF）是这种聚合效应的一个主要调节因子，HbF 水平越高，则镰状细胞贫血的临床和血液学特征就越趋于良性。然而，单独的聚合现象并不能解释 SCD 的病理生理过程。随后的红细胞膜结构和功能改变、细胞体积控制失调及对血管内皮的黏附增强也发挥了重要作用。

如父母双方均有异常基因，则患者为纯合子状态，临床症状显著、发病年龄小、预后差；而杂合子状态，即正常 HbA 与异常 HbS 相混，临床症状异质性强，轻症者可活至成年，重症者可反复出现危象发作。

镰状细胞贫血病的发生率为 8/100 000，但是在某些人种中却有较高的发生率，例如非洲裔的美国人发生率为 1/600 以及西班牙裔的美国人为 1/1400～1/1000。

这种病常见于非洲和美洲黑种人。人们在非洲疟疾流行的地区发现镰刀型细胞杂合基因型个体对疟疾的感染率比正常人低得多。这是因为镰刀型细胞杂合基因型在人体本身并不表现明显的临床贫血症状，而对寄生在红细胞的疟原虫却是致死的。在疟疾流行的地区，不利的镰刀型细胞基因突变可转变为有利于防止疟疾的流行。

临床表现

患者出生后半年内血红蛋白主要是 HbF，故表现通常不明显。半年后 HbF 逐渐由 HbS 替代，症状和体征逐渐显现。

一方面表现为慢性溶血性贫血，除贫血相关症状，因胆红素升高可引起皮肤、巩膜轻中度黄染、色素性胆石症，当寒冷、感染、脱水时症状可能加重。婴幼儿可出现脾大，随年龄增长，脾脏可因脾梗死、纤维化而缩小，由于脾内红细胞镰变导致脾功能障碍以及脾脏不能从血流中过滤微生物，患者很容易因荚膜微生物（特别是肺炎链球菌和流感嗜血杆菌）和病毒（如 H1N1 和细小病毒）而发生感染，而功能障碍性 IgG 和 IgM 抗体反应、补体结合旁路途径的缺陷及调理吞噬功能障碍也可能在侵袭性感染的易感性方面起一定作用。如早年发病，患者多有

生长和发育不良，一般情况差，易发生感染。若大量血液滞留在肝、脾，将会出现肝脾进行性肿大而发生低血容量性休克，又叫作滞留型危象或隐退综合征。

另一方面由于毛细血管微血栓而引起反复发作的血管阻塞性疼痛。因微小血管闭塞引起局部组织缺氧和炎症反应，在婴幼儿出现指（趾）手（足）关节肿胀、充血、疼痛时称手足综合征，2 岁内患儿 50% 有手足综合征，儿童和成人多表现为四肢肌痛、大关节疼痛和腰背疼痛，严重者可出现剧烈腹痛（常见原因为脾梗死）、头痛，甚至肢体瘫痪、昏迷。随着时间的推移，血管阻塞几乎可发生于每个器官系统，可以出现周期性疼痛，患者瘦弱、易疲劳、易感染、营养不良，各种原因引起的内脏缺氧使更多的红细胞镰变导致慢性器官损害，也可引起多发性心、肺、肾、肝、脑栓塞等严重合并症，从而导致与该疾病相关的特征性急性多系统衰竭。导致多器官功能障碍的进行性血管阻塞，也可以在没有任何明显临床表现的情况下发生。因骨髓造血组织过度代偿性增加使骨皮质变薄、骨质疏松、脊柱变形、股骨头无菌坏死，如有骨梗死则可导致局部骨质硬化，如感染微小病毒，则可能引起骨髓增生低下、贫血突然加重、网织红显著减少。眼部症状可能出现眼底视网膜血管栓塞引起眼底出血、视网膜脱离。另外，尚可影响神经系统的发育而出现智力低下。

急性疼痛发作（以前称为镰状细胞危象）是血管阻塞事件最常见的类型，多发生于病情突然加重时，可以引起严重临床表现，甚至死亡。虽然血管梗死可以发生于任何部位，但梗死引起的疼痛部位最常见于四肢，膝部及以下多见，其次为胸背部及腹部。频繁疼痛发作则严重影响患者的生存质量。

在超过 25% 的患者中急性疼痛为疾病的首发症状。在大于 2 岁的患儿中是最常见的症状。急性疼痛这一并发症也是 SCD 患者通常寻求医疗救助的原因，尽管有些疼痛发作时间短暂，并在家中进行处理。疼痛的频率在 19~39 岁间达到高峰；大于 19 岁的患者疼痛越频繁，则病死率越高。患者出现急性疼痛发作的程度和频率存在相当大的差异。一项大型研究显示，1/3 的患者很少有疼痛，1/3 的患者每年因疼痛而住院治疗 2~6 次，而 1/3 的患者每年因疼痛相关的住院治疗则超过 6 次。有研究表明，疼痛频率与高血红蛋白水平（血红蛋白浓度大于 8.5g/dl）、HbF 水平较低相关。

疼痛可能会由以下事件引起：如脱水、代谢性酸中毒、感染、应激、月经、饮酒、低氧，罕见情况下还包括阻塞性睡眠呼吸暂停。然而，大多数疼痛发作没有明确的原因。疼痛的严重程度可从轻微到剧烈不等。大约 1/2 的疼痛发作伴随客观的临床体征，如发热、肿胀、压痛、呼吸过速、高血压、恶心和呕吐。

辅助检查

1. 外周血 血红蛋白 50~100g/L，病情加重时可能进一步降低，白细胞及血小板一般正常，网织红细胞通常存在不同程度的升高，多在 10% 以上，血涂片可见红细胞大小不等，嗜多色、嗜碱性点彩细胞增多，可见有核红细胞、靶形红细胞、异型红细胞、Howell-Jolly 小体，镰状红细胞并不多见，若有发现有利于诊断，但外周血涂片中存在细胞镰状形态并不能诊断急性疼痛发作。通常采用“镰变试验”检查有无镰状红细胞。

2. 骨髓象 可见红系显著代偿性增生。如果叶酸缺乏，可出现细胞巨幼变，如有病毒感染，可引起红系增生低下或再生障碍性贫血骨髓象表现。

3. 生化检查 可发现血胆红素轻、中度升高，乳酸脱氢酶升高，溶血加重时显著增高。本病的溶血虽以血管外溶血为主，但也存在血管内溶血。

4. 血浆结合珠蛋白 降低，血浆游离血红蛋白可能增高。

5. 血红蛋白电泳 显示 HbS 占 80% 以上，HbF 增多至 2%~15%，HbA2 正常，而 HbA 缺如。

6. 红细胞渗透脆性 显著减低。

7. 红细胞寿命检测 明显缩短至 5~15 天（正常为 28 ± 5 天），目前临床上使用放射性元素标记进行红细胞半衰期检测已极少开展。

8. 没有哪一种实验室检验可明确诊断血管阻塞性事件 标准的实验室检测不能用于区分疼痛危象和基线情况。急性血管阻塞最有希望的实验室指标是镰状细胞亚群密度分布和血液流变学特征的变化。在疼痛发作前 1~3 天，通常会出現致密细胞增多以及镰状细胞的最大可变形性降低；随后致密细胞数目减少，红细胞可变形性增加至高于稳定状态时。观察结果表明，危象的第一阶段可能以微循环中可变形细胞的优先被捕获（trapping）为特征；这些可变形细胞更有可能黏附到血管内皮上。疼痛的进展也与急性期反应物（如 C 反应蛋白、纤维蛋白原）、

白细胞介素-1、肿瘤坏死因子和血清黏稠度水平的变化相关。

9. 其他辅助检查 根据病情、临床表现、症状、体征选择进行心脏超声、B 超、X 线、CT、MRI 等检查。

诊断

镰状细胞贫血的诊断标准*：

- 1.临床表现（黄疸、贫血、肝脾肿大、骨关节及胸腹疼痛等）；
- 2.红细胞镰变试验阳性；
- 3.遗传史；
- 4.种族地区发病；
- 5.血红蛋白电泳分析显示主要成分为 HbS*。

*SCD 患者在出生时和出生后最初几个月没有临床表现，在 3 月龄时，SCD 患儿的外周血中可见到镰状细胞，到 4 月龄时显现出中重度的溶血性贫血。在胎儿期或新生儿期可能难以鉴定成人血红蛋白，因为那时以血红蛋白 F(hemoglobin F, HbF) 为主，容易混淆可溶性试验对 HbS 的检测结果。

如有条件，可进行氨基酸分析或基因检测。如在流行区或高发人群中有下列情况之一应想到本病的可能：①儿童贫血伴有生长发育迟缓；②阳性家族史伴有贫血；③小儿反复出现手足肿痛；④不明原因反复感染与肝脾肿大。

鉴别诊断

镰状细胞贫血病是一种标志性特征为血管阻塞现象和溶血性贫血的遗传性疾病，需要与存在 HbS 的良性携带状态进行鉴别。HbS 来源于一个镰状 β 珠蛋白基因突变而其他 β 珠蛋白基因正常，称为镰状细胞性状（sickle cell trait），是一种良性携带状态，其特征为杂合性镰状血红蛋白突变，而非疾病。如一个镰状突变联合一个 α 珠蛋白基因突变可导致两种良性携带状态，即镰状细胞性状及 α 地中海贫血特质（也称为微型 α 地中海贫血），这类患者没有临床疾病。当 HbS 来源于一个镰状 β 珠蛋白基因突变与另一个珠蛋白基因突变组成的复合杂合性突变，则形成镰状细胞- β 地中海贫血或血红蛋白 C 相关的遗传疾病。

遗传咨询与产前诊断

镰状细胞贫血病是严重影响日常活动能力的慢性疾病，有时甚至危及生命。镰状细胞贫血病只会出现于夫妇两人皆为镰刀形细胞特征携带者的家庭。因此，建议所有的携带者均应接受遗传咨询，避免携带者之间联姻。由于这类疾病在临床上较严重并且缺乏根治手段，人们开发出胎儿样本采集以及基于 DNA 的产前诊断方法。应在妊娠早期向有风险的夫妇提供血红蛋白病检测，并在合适的情况下提供产前诊断的机会。

目前，胎儿 DNA 样本是通过在妊娠 8~10 周行绒毛膜绒毛取样获得，也是一个很有效的产前诊断方法。对父母均系 HbAS 者，行孕妇羊水层细胞核内酶检测，分析 DNA 碎片来确定胎儿是否患病的方法安全、可靠。胚胎植入前诊断以及检测从母体循环分离出的胎儿细胞这类方法并未常规使用。尽管后两种检测手段价格昂贵且少有开展，但是美国和欧洲的生殖中心正在制定胚胎植入前诊断 SCD 的方案。

治疗

目前尚缺乏有效的治疗办法。对症治疗可以减轻患者症状与痛苦。治疗的一般原则包含良好的患者教育、感染预防和处理、营养支持、疼痛管理，减少器官损伤及并发症。治疗目的在于预防缺氧、脱水、感染，初始预防措施还包括新生儿期开始的青霉素预防性使用，恰当的免疫接种以及对特殊情况（手术前准备、症状性贫血、急性脑卒中、多器官功能衰竭等）患者的输血治疗。

目前预防 SCD 疼痛发作或症状性的 SCD 患者的治疗常使用羟基脲，在严重发作病例，羟基脲通过增加 HbF 的产生来减少镰状细胞血红蛋白的聚合过程，从而减少疼痛危象和需要输血的次数，尽早使用止痛药物，红细胞生成素也有一定效果。本病主要是因缺氧使红细胞镰变阻碍毛细血管而造成疼痛危象，给予氧气吸入有一定帮助，必要时可考虑应用血管扩张药物。叶酸的补充能降低增高的半胱氨酸水平，改善血管内皮的功能。也有进行造血干细胞移植和胎肝造血干细胞移植以拯救患者和提高生存质量，由于接受人类白细胞抗原（human leukocyte antigen, HLA）匹配同胞移植的 16 岁以上患者存在发生严重毒性反应和死亡的风险，所以这种治疗主要仅限于 16 岁以下的患者，且神经系统后遗症似有增加，

干细胞技术治疗或基因替代治疗已在动物模型中得以实现，但尚未能于临床开展。也有主张部分换血同时静脉滴注 5%葡萄糖或右旋糖酐-40(低分子右旋糖酐)来降低血液黏稠度。小剂量双香豆素治疗可以减少病人血栓形成前状态的发生。可根据需要补充常常会缺乏的维生素 D 和钙。

镰状细胞贫血是一种严重疾病，纯合子患者红细胞内 HbS 浓度较高，对氧的亲和力显著降低，加速氧的释放，预后较差，只有 14%的患者生存至成年，若无良好的医疗条件，患者并多于 30 岁前死亡。感染、心力衰竭、猝死、肾衰竭、肺部及中枢神经系统并发症、梗死危象引起的休克为常见的死因。妊娠容易加速临床的恶化，且易发生流产和死胎。

诊疗流程（图 106-1）

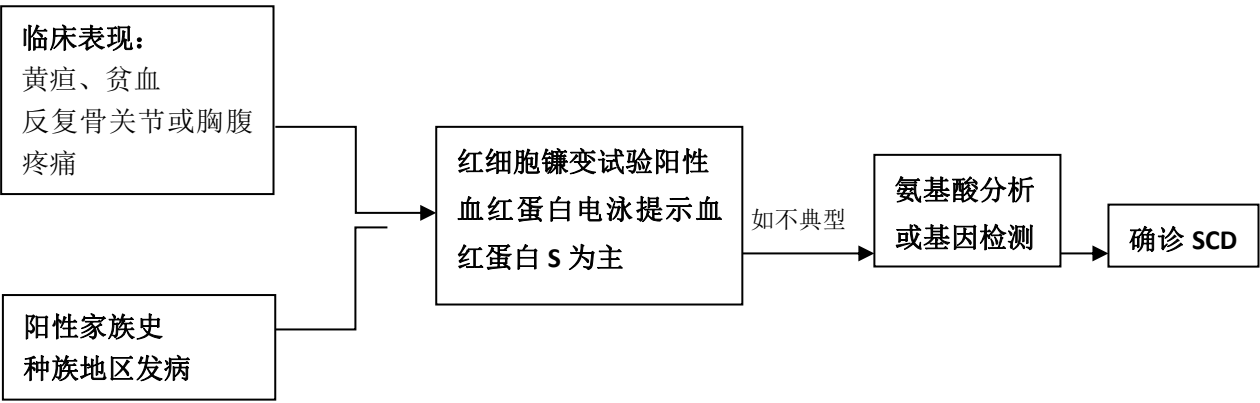


图 106-1 镰刀型细胞贫血病诊疗流程

参考文献

[1] 邓家栋.临床血液学.上海:上海科学技术出版社,2001:578-627.

[2] 张之南,郝玉书,赵永强,王建祥等.血液病学.第 2 版. 北京:人民卫生出版社,2011:416-418.

[3] Bunn HF. Pathogenesis and treatment of sickle cell disease. N Engl J Med, 1997, 337:762.

[4] Akinsheye I, Alsultan A, Solovieff N, et al. Fetal hemoglobin in sickle cell anemia. Blood, 2011, 118:19.

[5] Rees DC, Williams TN, Gladwin MT. Sickle-cell disease. Lancet, 2010,376:2018.

- [6] https://www.nhlbi.nih.gov/sites/default/files/media/docs/Evd-Bsd_SickleCellDis_Rep2014.pdf (Accessed on July 20, 2018).
- [7] Yawn BP, Buchanan GR, Afenyi-Annan AN, et al. Management of sickle cell disease: summary of the 2014 evidence-based report by expert panel members. *JAMA*, 2014, 312:1033.

107. 拉塞尔-西尔弗综合征 Silver-Russell syndrome

概述

拉塞尔-西尔弗综合征（Silver-Russell syndrome, SRS）是一类先天的临床和遗传特征异质性较强的与印迹基因相关疾病。1953年由 Dr. Henry Silver 最早报道，1954年 Dr. Alexander Russell 也报道了类似临床表现患者。20世纪70年代后将具有宫内发育迟缓、出生后生长障碍和特征性面容及体征的患者命名为拉塞尔-西尔弗综合征。SRS患者主要临床表现包括身材矮小、三角脸、躯体偏身不对称和小指弯曲等。遗传检测发现超过半数SRS患者出现第11号、7号染色体或基因甲基化异常。重组人生长激素（recombination human growth hormone, rhGH）是目前改善SRS患者终身高的主要治疗方法。

病因和流行病学

SRS的病因复杂。已知的分子遗传研究提示约超过半数的患者是因调控生长的基因结构或甲基化异常导致，30%~60%患者存在染色体11p15区域的等位基因印迹控制区1（imprinting control region1, ICR1）的DNA甲基化缺失（loss of DNA methylation, LOM），即11p15LOM。该区域调节 *IGF2/H19* 等基因，与生长关系密切。5%~10%患者存在第7号染色体的母源单亲二倍体（maternal uniparental disomy），即 upd（7）mat。仍有部分SRS患者的病因尚需进一步探索。

SRS在欧美新生儿的发病率为1/100 000~1/30 000，中国目前缺乏相关流行病学资料。由于该疾病的临床和遗传异质性易导致漏诊和误诊，实际发病率和患病率可能更高。

临床表现

新生儿和儿童患者的主要临床表现包括：

1. 宫内发育迟缓及出生后生长障碍 宫内发育迟缓，低出生体重，出生后缺乏追赶生长，成比例的身材矮小。

2. 特殊体征 前额宽而突出、尖下颌导致三角形脸，相对头围偏大。齿列不

齐、耳位低，躯体偏身不对称，包括四肢长度差异，小指侧弯畸形等。

3.其他表现 喂养困难、新生儿期可出现低血糖，尿道下裂、隐睾和马蹄肾等泌尿生殖系统畸形，牛奶咖啡斑，反流性食管炎等消化系统异常。部分患者出现认知、运动和语言发育迟缓，学习障碍等。

辅助检查

1.生化检测 一般实验室生化检测并无特殊提示。部分新生儿患者出现低血糖，需进行血糖监测。

2.影像学检查 骨龄是矮小患者的重要影像学检查，用于病因的辅助诊断和判断生长潜力等，脊柱、四肢等骨骼检查用于除外骨软骨发育障碍相关的矮小症病因。

3.染色体检查 用于鉴别诊断有矮小症表现的染色体异常疾病，如特纳综合征等。

4.分子诊断 分子诊断发现典型 SRS 相关遗传缺陷能够有助于确认诊断，但基于仍有 40%左右的具有典型 SRS 临床表现的患者没有阳性的分子诊断结果，因此已知分子诊断试验阴性不能除外 SRS，特别是符合临床诊断标准的患者。

诊断

1.临床诊断 由于 SRS 患者临床表现异质性和不同年龄阶段的突出表现差异，SRS 的临床诊断困难，缺乏公认的 SRS 临床诊断标准。以下 3 种基于临床表现的诊断标准在临床上使用较多。

(1) 经典 SRS 诊断标准 (Price 诊断标准): 满足以下 5 条中的 3 条及以上。
①出生体重低于平均值两个标准差以下; ②身高处于同年龄、同性别正常儿童生长量表的第 3 百分位以下; ③特征性的颅面畸形; ④躯体不对称; ⑤先天性小指弯曲。

(2) Baaholdi 评分法: ①出生时指标，体重低于第 10 百分位，1 分; 身长小于第 10 百分位，1 分; 头颅相对偏大，1 分。②生后生长状况，无追赶性生长，身高小于第 3 百分位，1 分; 正常头围，枕额径在第 3~97 百分位，1 分; 认知发育正常，1 分。③不对称，面部 / 躯干 / 四肢，3 分。④面部特征，三角形脸，

1 分；高前额 / 方颅，1 分；其他如小下颌、薄嘴唇、口角下垂、前囟闭合晚，1 分。⑤其他特征，小指内侧弯曲，1 分；生殖器异常（如隐睾、尿道下裂），1 分；其他如中节指节缩短，并指，腹股沟疝，牛奶咖啡斑，1 分。按 5 大类特征出现频率计分（最高积分 15 分）， ≥ 8 分诊断为 SRS。

（3）Netchine-Harbison 临床评分系统（Netchine-Harbison clinical scoring system, NH-CSS）：2015 年由 Azzi 等提出的 NH-CSS 是唯一采用前瞻性数据得出的诊断标准，目前临床采纳最多的 SRS 临床标准（表 107-1）。符合下列 6 条中的 4 条及以上者，应考虑临床诊断 SRS，如果分子诊断试验阴性，除外了常见的鉴别诊断，在 4 条中必须包括前额突出和相对大头颅，才能考虑诊断 SRS。

表 107-1 Netchine-Harbison 临床评分系统

临床诊断	定义
SGA	$\leq -2\text{SDS}$ （相应胎龄）
出生后生长障碍	24 ± 1 个月身高 $\leq -2\text{SDS}$ ，或身高低于父母遗传靶身高 $\leq -2\text{SDS}$
出生时相对大头颅	出生头围超过出生体重 / 身长 $\geq 1.5\text{SDS}$
前额突出	1~3 岁时侧面显示前额突出
不对称	下肢长度差 $\geq 0.5\text{cm}$ ，或上肢不对称，或下肢长度差 $< 0.5\text{cm}$ 伴有其他 2 个及以上部位不对称（其中 1 个非面部）
喂养困难 / 低体重指数	24 个月体重指数 $\leq 2\text{SDS}$ 或使用喂养管或服用赛庚啶刺激食欲

引自: Wakeling EL, Brioude F, Lokulo-Sodiye O, et al. Diagnosis and management of Silver-Russell syndrome: first international consensus statement. Nature review endocrinology,2017,13:105.

2.分子诊断 疑诊 SRS 患者应进行分子遗传诊断实验,根据已知的遗传缺陷类型,应进行染色体 11p15 的 DNA 甲基化和第 7 号染色体母源单亲二倍体的监测,如为阴性可考虑进行拷贝数变异的检测(copy number variants, CNVs)、14q32

的 DNA 甲基化、16 和 20 号染色体的母源单亲二倍体以及 *CDKN1C* 和 *IGF2* 突变等少见导致 SRS 的遗传缺陷。

鉴别诊断

小于胎龄儿 (SGA) 出生的患儿，特别是出生后追赶生长不足、喂养困难者，考虑诊断 SRS 时要与能够导致矮小症的其他疾病进行鉴别诊断。

1.3M 综合征 3M 综合征患者也会表现为宫内发育迟缓及出生后生长障碍、特殊面容 (头部相对较大，前额突出，尖下颌，眉毛浓密、圆鼻头且鼻尖上翘，厚唇，面中部发育不良、长人中等)，因此诊断时易与 SRS 混淆。3M 综合征患者的智力发育正常，成年终身高约低于正常平均身高 5~6SDS。影像学检查表现为骨骼畸形，包括长骨细长、脊柱前凸、椎体高等。为常染色体隐性遗传疾病，已知 *CUL7*、*OBSL1*、*CCDC8* 突变是常见分子遗传缺陷。

2.SHORT 综合征 患者有宫内发育迟缓，认知发育正常，但和 SRS 患者有类似的三角脸，小下颌和宽扁额头，眼睛深陷，鼻突出，耳位低且后旋，面部脂肪萎缩，头发细软，第 5 小指弯曲、关节过伸，声调高，易患 2 型糖尿病和肾脏钙质沉积。为常染色体显性遗传，*PIK3R1* 突变是主要分子遗传缺陷。

3. IMAGE 综合征 表现为宫内发育迟缓，面部表现有前额隆起、耳位低、鼻梁低平、鼻短。先天性肾上腺发育不全、干骺端和骨骺发育不良，男性生殖发育异常，包括隐睾症和小阴茎。IMAGE 综合征的致病机制是母系遗传的 *CDKN1C* 突变。

4.DNA 修复障碍疾病 如 Bloom 综合征和 Nijmegen 断裂综合征，此类患者通常表现为胎儿宫内发育迟缓和身材矮小，Bloom 综合征患者表现更为突出。Bloom 综合征患者的特征表现为颧骨部位光敏性毛细血管扩张。而 Nijmegen 断裂综合征的患者通常有显著的小头畸形，鼻和人中长、大耳等特征性表现。均为常染色体隐性遗传疾病，分别因 *RECQL3* 和 *NBN* 基因的突变致病，而这两种疾病患者罹患肿瘤的风险显著升高。

治疗

SRS 患者因受累的器官和功能障碍广泛需尽早接受内分泌、消化、营养、骨

科、神经内科、语言和精神治疗师等多学科团队的专业随访和干预以期改善患者的生活质量。

1.早期喂养和营养支持 早期筛查胃食道反流、胃排空延迟和便秘等胃肠道功能障碍并给予适当的干预治疗，给予营养支持治疗预防低血糖，但也要避免过度营养补充追赶生长带来的代谢相关并发症。疾病状态时患儿更易发生低血糖，注意早期识别和干预。

2.rhGH 治疗 骨龄和青春发育监测：rhGH 治疗常在营养缺陷纠正后启动，有益于改善体成份比例、精神运动发育、食欲，降低低血糖风险和提高生长速度。大多数患者在 2~4 岁启动 rhGH 治疗；起始剂量约为 $35\mu\text{g}/(\text{kg} \cdot \text{d})$ ，使用追赶生长的最低剂量；当 6 个月内身高 $<2\text{cm}$ 并且骨龄 >14 岁（女性患者）或 >16 岁（男性患者）时，终止治疗；治疗期间监测 IGF-1 和 IGFBP-3 的水平。青春发育提前的 SRS 患者可以给予促性腺激素释放激素类似物的治疗，同时也要随访发现部分发育迟缓和生殖功能异常患儿。

3.长期的代谢并发症的监测 SRS 患者过度喂养和体重过度增长易导致代谢相关并发症，如胰岛素抵抗以及过早的青春发育，建议监测 SRS 患者的胰岛素和血糖水平，特别是 rhGH 治疗阶段。成人阶段也要保持科学的营养和运动习惯以降低相关代谢并发症的风险。

4.神经认知功能 SRS 患儿应该规律地接受儿科医生的随访评估，以期早期发现语言、运动和学习能力相关的功能异常，并给予治疗，特别是 upd (7) mat 患者。

5.矫形外科相关 SRS 患者特征性的不对称常导致脊柱侧弯，因此特别是 rhGH 治疗前、后应由脊柱外科专科医师评估肢体不对称、脊柱侧弯的程度和相应的矫正措施。

6.遗传咨询 应由专业的临床遗传学医师给予遗传风险咨询。

诊疗流程（图 107-1）

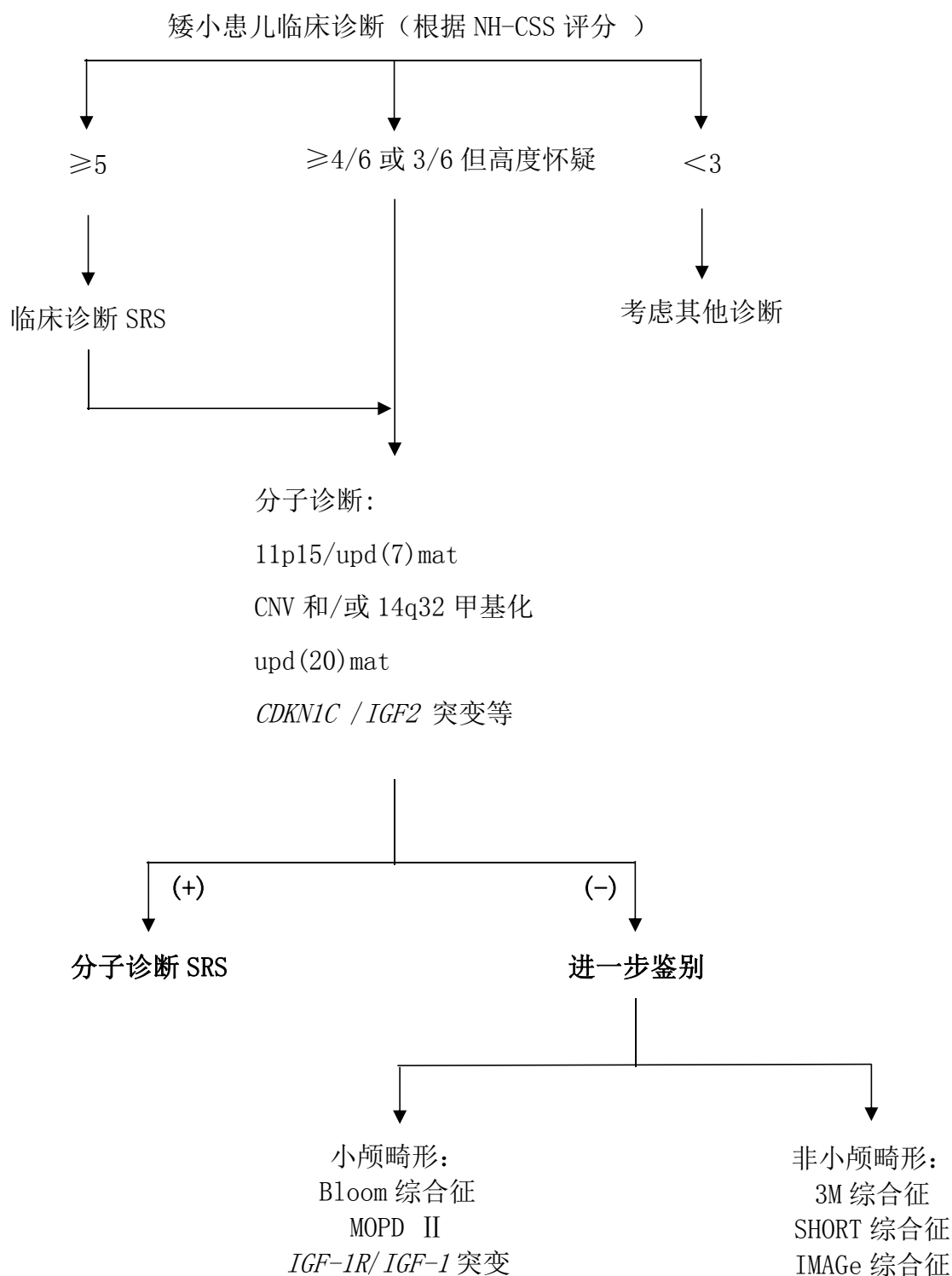


图 107-1 拉塞尔-西尔弗综合征 Silver-Russell syndrome (SRS) 诊疗流程

参考文献

- [1] Wakeling EL. Silver-Russell syndrome. Archives of disease in childhood,2011,96(12):1156-1161.
- [2] Price SM , Stanhope R , Garret C, et al. The spectrum of Silver-Russell syndrome: a clinical and molecular genetic study and new diagnostic criteria. J Med Genet,1999,36:837-842.
- [3] Netchine I, Rossignol S, Dufourg MN, et al. 11p15 Imprinting center region 1 loss of methylation is a common and specific cause of typical Russell-Silver syndrome: clinical scoring system and epigenetic-phenotypic correlations. J Clin Endocrinol Metab, 2007,92:3148-3154.
- [4] Bartholdi D, Krajewska-Walasek M, Ounap K, et al. Epigenetic mutations of the imprinted IGF2-H19 domain in Silver Russel syndrome (SRS): results from a large cohort of patients with SRS and SRS-like phenotypes. J Med Genet,2009,46:192-197.
- [5] 黄书越,巩纯秀,赵旻, 等.35 例 Silver-Russell 综合征临床特点分析总结.中华内分泌代谢杂志,2014,(2):119-122.
- [6] Spiteri BS, Stafrace Y, Calleja-Agius J. Silver-Russell syndrome: A review. Neonatal Network, 2017,36(4):206-212.
- [7] Wakeling EL, Brioude F, Lokulo-Sodipe O, et al. Diagnosis and management of Silver-Russell syndrome: first international consensus statement. Nature reviews Endocrinology,2017,13(2):105-124.

108.谷固醇血症

概述

谷固醇血症 (Sitosterolemia)，通常被称为植物固醇血症或豆固醇血症 (phytosterolemia)，是一种罕见的常染色体隐性遗传的脂质代谢异常疾病。过量植物固醇被吸收后，刺激巨噬细胞产生炎症因子，促进泡沫细胞和斑块的形成。患者通常会出现肌腱或皮下的多发性黄瘤、动脉粥样硬化、早发性冠心病和关节炎等。实验室检查可发现血浆植物固醇含量升高、溶血性贫血、巨大血小板和转氨酶升高。

病因和流行病学

谷固醇血症的致病基因为 ATP 结合盒 (ATP binding cassette, ABC) 转录体家族的两个成员 *ABCG5* 和 *ABCG8* 的纯合突变或复杂杂合突变。这两个基因编码固醇的外转运体 Sterolin-1 和 Sterolin-2 蛋白，两者主要位于肠道细胞的顶膜和胆管的小管膜，形成异源性二聚体后发挥调节固醇代谢（主要指植物固醇）。正常饮食中的胆固醇和甾醇，在肠道内通过固醇内转运子 NPC1L1 被吸收，而植物固醇可以在肠道和肝脏 *ABCG5* 和 *ABCG8* 的作用下，将植物固醇排入肠道及胆道系统。在肠道抑制植物固醇的吸收，在肝脏内促进植物固醇的排泄，从而保持血液内植物固醇的极低水平。但是当以上两个基因出现突变后，即出现植物固醇的过度吸收和排泄减少，引起植物固醇含量极度升高，可达正常值的 50~200 倍。

谷固醇血症目前的发病率尚不明确，由于早年对本病认识不足，在 2008 年文献回顾显示，全球仅有不足 100 例的报道。但随着对本病认识增加，普遍认为其发病率可能被低估了。

临床表现

谷固醇血症的临床表现差异很大，有些患者终生无症状，而部分患者则在未成年阶段就死于继发于心血管意外。常见的临床症状包括：

- 1.皮肤黄瘤 好发于伸肌肌腱附着点附近，例如跟腱、肘关节、膝关节等，

皮肤损伤与黄瘤出现关系密切。皮肤黄瘤少见于儿童患者。

2.动脉粥样硬化 患者出现动脉粥样硬化、冠心病的风险显著高于正常人。早发性冠心病可以作为本病的特点之一。

3.血液系统改变 血液中植物固醇含量明显增加，导致细胞膜中固醇成分中植物固醇比例增高，红细胞、血小板等细胞膜功能异常，出现贫血和血小板减少，患者可出现乏力、面色苍白、皮肤出血等表现。

4.其他 除上述症状，部分患者会出现关节痛、关节炎、脾大、转氨酶升高等。

辅助检查

1.血液检查 多数患者存在明显的血液系统异常，也是大部分患者就医的原因，包括溶血性贫血、血小板减少。大部分患者的胆固醇水平升高，但亦有患者的血脂水平正常。植物固醇含量明显升高是本病的特征性表现，包括谷固醇、豆固醇、菜油固醇、双氢胆固醇等。目前还没有实验室能常规检测植物固醇含量，部分科研单位可采用高效液相层析或气相层析-质谱的方法进行测定。

2.血细胞形态 血细胞形态检查可发现口型红细胞增多、巨大血小板和血小板减少三联征，这是本病的特征性表现。骨髓涂片同样可见到口型红细胞及巨大血小板，而巨核细胞的形态和数目基本正常。

3.病理诊断 部分患者因皮肤黄瘤，有时会进行皮肤结节活检。皮下结节镜下表现为大量的组织细胞吞噬脂质成分，形成泡沫细胞。但病理改变并非谷固醇血症诊断所必须。

诊断

谷固醇血症的诊断依赖于临床表现、高血清植物固醇水平以及 *ABCG5* 和 *ABCG8* 基因突变。临床表现：患者有长期无法解释的血小板减少与溶血性贫血，并且在外周血涂片检查中可发现巨大血小板与口形红细胞，就应考虑到植物固醇血症的可能。患者还常伴有脾肿大和皮肤黄瘤。父母多为近亲婚配。

血浆植物固醇水平明显升高为本病的关键实验室诊断指标。

鉴于多数单位无法测定植物固醇，且少数患者植物固醇水平升高不明显，因此通过检测 *ABCG5* 和 *ABCG8* 基因可以确定诊断。

鉴别诊断

谷固醇血症主要是与其他存在血小板减少和（或）溶血性贫血的疾病相鉴别，比如 EVANS 综合征、血栓性血小板减少性紫癜（TTP）、免疫性血小板减少性紫癜（ITP）和骨髓增生异常综合征（MDS）等。结合本病的临床特点、遗传方式以及特殊的血细胞形态，诊断并不困难，关键是要想到谷固醇血症的可能性。

治疗

本病的治疗目标是通过降低血浆中植物固醇含量，从而降低植物固醇增高引起的皮肤黄瘤、冠心病、贫血和血小板减少等靶器官损伤。

治疗的原则是严格的饮食控制，减少日常饮食中植物固醇和胆固醇的摄入。但是因为各种饮食中都不同程度地含有胆固醇或植物固醇，仅仅通过饮食控制，可以使植物固醇的含量下降 30%~40%。通常意义上来讲，对于心血管病患者的健康饮食，如橄榄油、蔬菜、小麦和坚果等，都富含植物固醇，应避免食用。海鱼和海带等海产品、巧克力以及谷物也都含有较高的植物固醇，应减少食用。患者可以使用精加工的大米来代替谷物摄入。

药物可以减少肠道对固醇类物质的吸收。固醇吸收抑制剂-依折麦布（ezetimibe）以及胆汁酸螯合剂-考来烯胺（cholestyramine）是目前应用最广泛的两种药物。依折麦布可以结合肠道内的固醇转运蛋白 NPC1L1，有效地降低植物固醇的水平，从而成为目前的首选治疗药物。依折麦布每日 10mg 口服，具有良好的耐受性和安全性，可有效降低植物固醇的浓度（50%左右），临床症状也随之减轻。目前对于未满 10 岁的儿童患者还缺少治疗经验，但也有在 2 岁小童中应用依折麦布的报道。胆汁酸螯合剂可以通过与胆汁酸螯合，阻断了胆汁酸在肠道的重吸收，从而阻断了胆汁酸的肝肠循环，可以有效地降低植物固醇的水平。但是考来烯胺的胃肠道副作用较大，限制了其使用。对于依折麦布治疗不满意的患者，可以联合使用考来烯胺。他汀类药物对降低植物固醇水平无效。

诊疗流程（图 108-1）

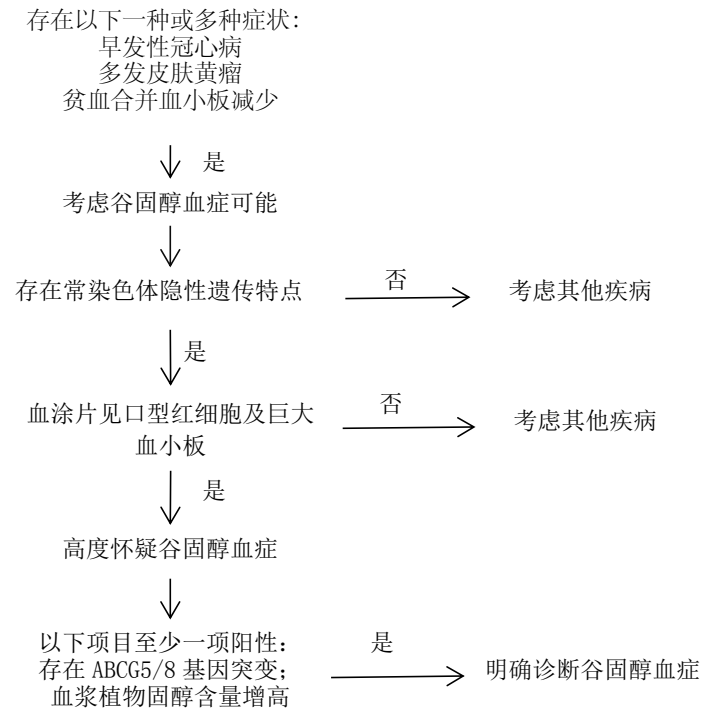


图 108-1. 谷固醇血症诊疗流程

参考文献

- [1] Yoo E-G. Sitosterolemia: a review and update of pathophysiology, clinical spectrum, diagnosis, and management. Ann Pediatr Endocrinol Metab, 2016,21:7-14.
- [2] Berge KE, Tian H, Graf GA, et al. Accumulation of dietary cholesterol in sitosterolemia caused by mutations in adjacent ABC transporters. Science, 2000, 290:1771-1775.
- [3] Kidambi S, Patel SB. Sitosterolaemia: pathophysiology, clinical presentation and laboratory diagnosis. J Clin Pathol, 2008, 61:588-594.
- [4] Salen G, von Bergmann K, Lutjohann D, et al. Ezetimibe effectively reduces plasma plant sterols in patients with sitosterolemia. Circulation, 2004, 109:966-971.

- [5] Parsons HG, Jamal R, Baylis B, et al. A marked and sustained reduction in LDL sterols by diet and cholestyramine in beta-sitosterolemia. *Clin Invest Med*, 1995, 18:389-400.

109. 脊髓延髓肌萎缩症(肯尼迪病)

概述

肯尼迪病，又称脊髓延髓肌萎缩症（spinal bulbar muscular atrophy, SBMA），是一种X连锁隐性遗传的神经系统变性病。患者表现为不同程度的下运动神经元损害、感觉障碍及内分泌系统异常，后者包括男性乳房发育、不育以及糖尿病等。该病是由染色体Xq11-12上的雄激素受体（androgen receptor, AR）基因第1号外显子CAG重复序列异常扩增所致，具体发病机制尚不十分明确。

病因和流行病学

肯尼迪病的致病基因是位于 Xq11-12 上的雄激素受体基因，因其第 1 号外显子 N 端的一段 CAG 重复序列异常增多而致病。文献报道该 CAG 重复序列在肯尼迪病患者平均为 46 次。在肯尼迪病中，CAG 的重复次数具有遗传的相对不稳定性，其与起病年龄和疾病的严重程度呈负相关；但也有不同结果的报道。发病机制尚未完全清楚。

肯尼迪病主要在成年男性中发病，女性携带者一般无明显症状。在美国，肯尼迪病的发生率为男性中1/40 000，但芬兰西部和意大利报道的发病率更高。尚缺乏肯尼迪病在中国人群中发病率等流行病学数据。

临床表现

男性发病，起病隐匿，常见发病年龄为 30~60 岁。患者常以痛性痉挛、震颤、双下肢无力等症状起病，逐渐出现双上肢无力、延髓部和面部的肌肉萎缩、肌束颤动、构音障碍、吞咽困难、呼吸困难等。可伴有男性乳房发育、生殖功能降低等雄激素受体不敏感表现。约超过 50% 的患者存在感觉异常。部分女性基因突变携带者有轻度临床症状，可仅出现痉挛，电生理检查所示慢性失神经改变多轻微。该病进展缓慢，患者通常在病程晚期才出现行走不能，仅有部分患者需要辅助通气，对生存期无显著影响。

1.不典型症状 某些不典型症状可在出现肢体力弱前数年甚至数十年前出现，包括容易疲劳、痛性痉挛、口周震颤及姿势性震颤。肌无力：多数患者以双

下肢无力起病，逐渐进展至双上肢、舌肌以及面肌，而眼外肌往往不受累。肢体无力的分布多不对称，以近端受累为主。咀嚼肌受累时可引起下颌下垂及震颤。体检以下运动神经元损害体征为主，表现为肢体肌力下降，近端为著，伴肌肉萎缩、束颤，腱反射多减弱或消失。多数患者可出现明显舌肌萎缩、纤颤，但软腭活动、咽反射多正常，患者饮水呛咳、吞咽困难的程度也较轻。某些患者还可观察到颈部以及口周束颤。患者运动功能损害随病程延长逐渐加重，后期可出现上楼费力、行走不稳等。

2.感觉障碍 约半数患者存在不同程度的感觉减退，而在其他患者为亚临床性，仅在感觉神经传导检查中发现异常。

3.内分泌异常 包括葡萄糖及脂肪代谢的异常，雄激素受体不敏感等表现，后者包括男性乳房发育、性功能下降、不孕不育、睾丸萎缩等。

4.女性携带者 多数女性携带者并不出现症状，即使出现症状程度也较轻，可仅表现为束颤、轻度远端肢体无力、肌肉痉挛或肌酸肌酶增高等。

辅助检查

1.常规化验 肯尼迪病患者血清肌酸肌酶和乳酸脱氢酶可轻度或明显升高，性激素包括睾酮、黄体酮、促卵泡激素、黄体生成素水平也可出现异常。腰穿脑脊液检查通常正常。某些患者可出现高脂血症以及糖耐量受损。

2.电生理检查 神经传导检查可提示感觉神经动作电位波幅降低，感觉神经传导速度减慢。针极肌电图多呈广泛神经源性损害，存在进行性和（或）慢性失神经改变，出现多个自发电位，运动单位动作电位时限显著增宽，甚至出现巨大电位，大力收缩时呈单纯相。单纤维肌电图上jitter明显增宽，运动单位计数也明显减少。

3.肌肉活检 主要表现为神经源性损害，有时可合并肌源性损害特征。

4.神经活检 腓肠神经活检可见大的有髓纤维减少，少量纤维脱髓鞘，施万细胞变性。

5.基因检测 既往多数文献把CAG拷贝次数大于40次作为确诊标准。2011年欧洲神经科学联合会指南将CAG重复序列数目 ≥ 35 次作为诊断SBMA的依据。CAG异常扩增长度与发病年龄和起病症状有关，与疾病的进展无关。与其他突

变基因重复扩增的疾病相似，SBMA亦呈现“遗传早现”现象，重复拷贝数在传代过程中不断增加，导致发病时间逐代提前，症状逐代加重。

诊断

AR基因中CAG重复序列扩增数目是诊断肯尼迪病的金标准。根据病史、临床检查及神经电生理表现，结合基因检测结果即可明确诊断。

鉴别诊断

1.肌萎缩侧索硬化（ALS） 家族性ALS约占患者总数的5%~10%，多为常染色体显性遗传，极少数为X连锁遗传。患者同时存在不同程度的上下运动神经元受累表现。ALS病情较SBMA进展快，最终多因呼吸肌麻痹或并发呼吸道感染死亡，生存期通常3~5年。而SBMA只累及下运动神经元，呈对称性缓慢进展，预后通常比较好，预期寿命几乎不受影响或仅有小幅缩短。此外，ALS无雄激素不敏感表现，结合基因检测、电生理、生化、影像学方法可鉴别。

2.进行性肌萎缩（PMA） PMA是一种进行性下运动神经元的疾病，被认为是运动神经元病的一种，与典型ALS相比生存期可能更长。多以单侧肢体远端肌无力、肌萎缩起病，并逐渐向近端进展。与SBMA不同点在于，肌电图检查可见远端CMAP波幅明显下降，感觉神经传导测定通常为正常。SBMA由于较多累及近端肌肉，其远端CMAP多处于正常范围，而感觉神经传导测定提示感觉神经动作电位波幅降低，感觉神经传导度减慢。

3.成人型脊髓性肌萎缩症（SMA） 成人型SMA以常染色体隐性遗传为主，病变主要累及脊髓前角运动神经元，以四肢近端肌无力、肌萎缩为主要表现。但前者女性也可发病，较少呈X连锁隐性遗传，且无男性乳房发育等内分泌改变和感觉受累的症状，基因检测仍然是鉴别诊断的关键。

4.其他 其他疾病包括免疫介导性（如重症肌无力、多灶性运动神经病、多发性肌炎），内分泌相关性（如甲状腺功能亢进），遗传性疾病（如肌营养不良、线粒体疾病）等引起的肢体无力，均应与SBMA相鉴别。

治疗

1.特异性治疗 目前，临床上仍缺乏有效的针对病因治疗手段，但针对潜在治疗靶点的药物正在不断研发中。雄激素抑制治疗已成功用于动物模型。亮丙瑞林作为一种促黄体激素释放激素拮抗剂，可通过抑制睾酮以及双氢睾酮的生成，减少异常AR在细胞核中沉积，起到延缓病情进展的作用。在最近一项纳入50名受试者的随机对照试验中，与安慰剂组患者相比，接受亮丙瑞林注射治疗的患者功能评分增加，吞咽指数明显改善。其他一些药物包括热休克蛋白（Hsp）诱导剂、组蛋白去乙酰化酶抑制剂、ASC-J9等在动物模型中已取得显著疗效，有望成为治疗SBMA的新型药物。

2.对症治疗 对症治疗有助于缓解震颤、内分泌异常、肌肉痉挛、呼吸衰竭、吞咽困难等症状。对已确诊为 SBMA 的患者应进行长期随诊观察。对于痛性痉挛，镁剂、替扎尼定、巴氯芬、加巴喷丁、丙戊酸钠、卡马西平等均可选用。若患者存在糖尿病，则按照现行诊疗原则进行治疗。雄激素替代治疗不仅不能缓解雄激素不敏感症状，反而会导致临床症状加重。男性乳房发育如果对激素治疗无效，可考虑行手术切除。若患者因吞咽困难出现营养不良，可行经皮内镜胃造瘘。对于小部分出现呼吸功能障碍的患者，无创正压机械通气可以改善患者症状。若患者晚期出现呼吸功能衰竭，必要时可根据患者意愿决定是否行机械辅助通气。

诊疗流程（图109-1）

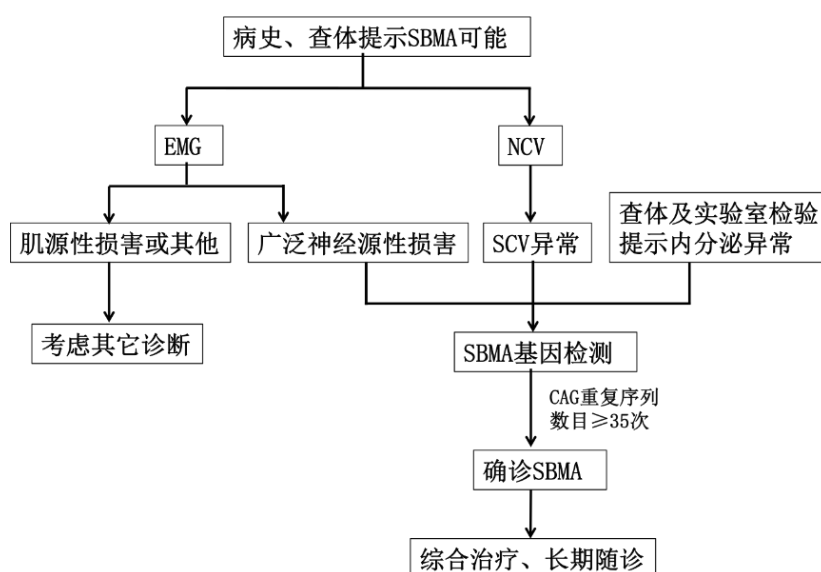


图 109-1 肯尼迪病诊疗流程

缩写：SBMA.脊髓延髓肌萎缩症；EMG.肌电图；NCV.神经传导速度测定；SCV.感觉神经传导

参考文献

- [1] Jokela ME, Udd B. Diagnostic clinical, electrodiagnostic and muscle pathology features of spinal and bulbar muscular atrophy. J MolNeurosci,2016,58:330-334.
- [2] Querin G, Soraru G, Pradat PF. Kennedy disease (X-linked recessive bulbospinalneuronopathy): A comprehensive review from pathophysiology to therapy. Rev Neurol (Paris), 2017,173:326-337.
- [3] Fratta P, Nirmalananthan N, Masset L, et al. Correlation of clinical and molecular features in spinal bulbar muscular atrophy. Neurology, 2014,82:2077-2084.
- [4] Fischbeck KH. Spinal and bulbar muscular atrophy overview. J MolNeurosci, 2016,58:317-320.
- [5] Mitsumoto H. Long-term treatment with leuprorelin for spinal and bulbar muscular atrophy. J NeurolNeurosurg Psychiatry, 2017,88:1004-1005.
- [6] Finsterer J. Perspectives of Kennedy's disease. J NeurolSci, 2010,298:1-10.

110. 脊髓性肌萎缩症

概述

脊髓性肌萎缩症 (spinal muscular atrophy, SMA) 是由于运动神经元存活基因 1 (survival motor neuron gene 1, *SMN1*) 突变导致 SMN 蛋白功能缺陷所致的遗传性神经肌肉病。SMA 以脊髓前角运动神经元退化变性和丢失导致的肌无力和肌萎缩为主要临床特征。

病因和流行病学

SMA 为常染色体隐性遗传。其致病基因 *SMN1* 位于 5q13.2, 编码运动神经元存活蛋白 (SMN)。SMN 是一个广泛表达的管家蛋白。SMN 作为亚单位与 Sm 蛋白结合, 以 SMN 复合体形式募集 Sm 核蛋白和小核核糖核酸 (snRNAs) 组装成核糖核蛋白复合物 (snRNPs)。snRNPs 的主要功能是参与 pre-mRNA 加工, 调节 mRNA 的转运、代谢和翻译。SMN 失功能仅仅特异性影响运动神经元的致病机制尚不清楚。

SMA 发病率为 1/10 000~1/6000, 携带率为 1/50~1/40。中国尚无 SMA 发病率的流行病学资料。

临床表现

患儿临床表现差异性大, 发病年龄可以从出生前 (宫内发病) 开始, 表现为胎动减少, 也可以在成年后。根据发病年龄、获得的运动功能及病情进展速度, 可以将 SMA 分为 4 型:

1. SMA I 型 又称 Werdnig-Hoffman 病, 1/3 患者在宫内表现为胎动减少, 出生时为松软儿。患者在 6 个月内发病, 平均发病年龄在生后 1 个月。表现为全身松软无力, 严重肌张力低下。由于舌、面和咀嚼肌无力, 大多数患儿出现吸吮和吞咽困难, 可见舌肌萎缩和震颤。肋间肌受累可以出现呼吸困难, 腹式呼吸。胸部呈钟型外观。下肢较上肢受累重, 近端较远端严重。严重躯体中轴部位肌无力使患儿不能控制头部运动, 不会抬头或翻身, 没有独坐能力。卧位时, 双下肢呈髋外展、膝屈曲的蛙腿体位。肌肉萎缩多不明显, 部分患儿轻度关节畸形。患

儿智力好，腱反射消失，四肢感觉正常。患儿肌无力进行性加重，最终失去所有自主运动能力，鼻饲喂养，反复呼吸道感染而致呼吸衰竭。80%患儿1岁内死亡，很少活过2岁。

2. SMA II型 患儿生后6个月内发育正常，可以获得从卧位到独坐的能力。之后出现运动发育停滞，通常在生后18个月内出现症状，表现为缓慢加重和近端为主的全身性肌无力和肌张力低下，导致运动发育落后。查体可见四肢肌肉无力及舌肌萎缩和震颤，50%患者可见手部震颤。患儿可以独坐，但始终不能独立行走。随着时间推移，出现脊柱侧弯，可快速发展并严重影响呼吸功能。早期可以出现大关节挛缩。一般可存活至10~20岁。智力正常。

3. SMA III型 又称 Kugelberg-Welander 病。生后1年内运动发育正常。从幼儿期至青少年期均可发病，可以获得独立行走的能力。根据发病年龄，该病又可以分为IIIa和IIIb两个亚型，IIIa型发病在3岁前，IIIb型发病在3岁后。50%IIIa型患儿在14岁左右失去独走的能力，伤残程度较IIIb型重。患儿肌无力呈缓慢加重，近端肢体为主，早期可以呈节段性分布。预后相对较好，患者可以行走多年，后期可能出现脊柱变形。可以存活至中年，智力正常。

4. SMA IV型：又称成人型SMA。多在30~60岁发病，表现出显著的四肢近端无力，尤其是肢带肌无力，病情进展缓慢，寿命不受影响。

辅助检查

1.血清肌酸激酶(CK) SMA I型大多正常，SMA II型和SMA III型患者可见2~4倍轻度增高，但一般不会超过正常值的10倍。

2.肌电图检查 针极肌电图在SMA II/SMA III型患者可见高波幅长时限的运动单位电位，提示存在神经源性受损。而I型SMA患儿针极肌电图可见去神经支配的改变，部分患者缺乏神经再生的典型表现。

3.肌肉活检 在SMA I型患儿可见典型的肌肉病理改变。成束的发育不良肌纤维中存在成群的肥大肌纤维，SMA I型与SMA II型肌纤维呈棋盘格样分布。在SMA III型患者，可见大片或整束的小角状萎缩肌纤维和两种类型的肌纤维肥大，有时可见肌纤维群组化现象和SMA II型肌纤维占优势，可见个别肌纤维坏死、涡旋肌纤维和肌纤维核内移现象。

4.基因检测 SMA 基因检测的金标准是通过多重连接探针扩增法（MLPA）、定量聚合酶链反应法（qPCR）或二代测序法（NGS）对 *SMN1* 和 *SMN2* 基因进行定量分析。*SMN1* 纯合缺失也可通过聚合酶链反应（PCR）后结合限制性内切酶酶切消化的方法检测。这种方法的优势在于检测速度快、检测费用低，不过此法无法获得 *SMN1* 或 *SMN2* 拷贝数。而复合杂合缺失的检测和 *SMN1* 拷贝数有关，*SMN2* 拷贝数则对患者预后评估与治疗方法的选择至关重要。*SMN1* 两个拷贝的纯合缺失即可诊断 SMA。如果发现患者只有 1 个 *SMN1* 拷贝，且临床表型与 SMA 相符，则需对剩余的 *SMN1* 基因进行测序，检测是否存在其他微小突变。如果发现两个完整 *SMN1* 拷贝，基本可以排除 SMA 的可能性，但如果患者临床表型非常典型或有家族史，则仍需对 *SMN1* 基因进行测序。如果测序结果未发现 *SMN1* 致病性变异，临床表现提示 SMA，肌电图检测结果提示神经源性损害，则应考虑其他运动神经元疾病的可能性。

诊断

SMA 通常通过临床表现的提示做出诊断。SMA 婴儿会临床表现为肌张力低下，进行性、对称性的近端肌肉无力，下肢重于上肢，面肌不受累，但经常伴有球部肌无力。有时可伴有肋间肌无力，但膈肌运动相对正常，进而导致典型的“钟型”胸及矛盾呼吸。儿童期起病的患者情况类似，会有肌张力低及近端肌肉无力的表现，但球部、呼吸肌受累的情况较少见。

SMA 的诊断以分子遗传学检测为基础。*SMN* 基因座位于人体 5 号染色体的反向重复区域，其中包含一个同源基因 *SMN2*。当患者因典型临床症状被怀疑为 SMA 时，应当首先考虑进行基因检测。基因检测结果明确的无须再进行肌活检。约 96% 的 SMA 患者由 *SMN1* 基因外显子 7、8 纯合缺失导致，或只存在外显子 7 纯合缺失。大多数患者的缺失遗传自父母，有 2% 的患者 *SMN1* 两个等位基因中的一个出现了新发缺失。有 3%~4% 的病例，*SMN1* 一个等位基因缺失，而另一个则出现了其他类型的突变。目前未在 SMA 患者中发现 *SMN2* 的缺失，在一般人群中，每个 5 号染色体上 *SMN2* 的拷贝数从 0 到 4 个不等，SMA 患者通常至少携带一个 *SMN2* 拷贝。

鉴别诊断

1.先天性甲状腺功能低下 本病可以导致新生儿期及婴儿期的运动发育落后，肌张力低下。特别是新生儿期的甲状腺功能低下症状和体征缺乏特异性，更应注意鉴别。在年龄小的松软儿 *SMNI* 基因检测阴性时，应进行甲状腺功能检查。甲状腺功能低下患儿除上述症状外，还可出现黄疸、水肿、纳呆、嗜睡等表现。幼儿和儿童时期呈现智力低下、听力减退、黏液性水肿，SMA 患儿无这些表现。甲状腺功能检查可以确诊。

2.先天性肌病 是一组非进展或缓慢进展的遗传性肌病，发病在婴幼儿期或儿童期，为 X 连锁、常染色体显性或常染色体隐性遗传。这类疾病临床表现相似，主要依靠病理检查诊断。常见的有中央轴空病、杆状体肌病、中央核肌病等。共同的临床特点主要为运动发育迟缓，肌肉无力，肌张力减低，可以伴有眼肌、面肌无力，深反射常减弱或消失。长期肌无力可合并关节畸形或挛缩。血清 CK 在正常范围或轻度增高，肌电图检查常表现为正常或部分肌源性或部分神经源性损害。最重要的诊断方法是肌肉病理检查和基因检测。

3.线粒体病 本类疾病是由于遗传基因突变引起线粒体酶的功能缺陷导致 ATP 合成障碍而出现的一组多系统疾病。临床表现复杂多样，特点为多系统病变。可以出现①中枢神经系统表现，如认知障碍、共济失调、肌张力障碍。②肌肉病，如肌无力、骨骼肌溶解。③周围神经病，感觉神经病、交感神经病。④眼外肌麻痹或视力听力丧失。⑤系统性损害，身材矮小、糖尿病、心脏症状等。实验室检查可见乳酸酸中毒、肌电图可以出现肌源性或神经源性损害。头部影像学没有特异性，但对临床诊断具有重要辅助作用。基因检测很重要，线粒体 DNA 或核基因突变均可导致发病。当患儿出现肌无力、运动发育落后症状时，需要和 SMA 鉴别。

诊疗流程（图 110-1）

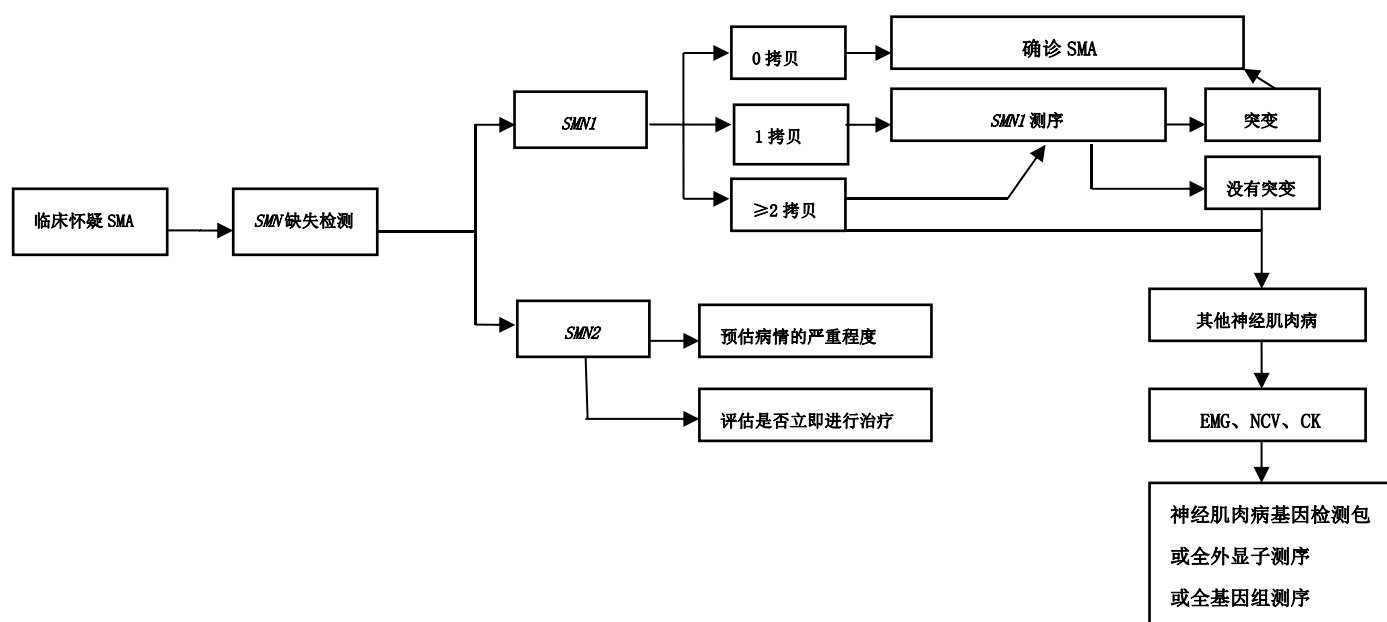


图 110-1 SMA 诊疗流程

缩写：SMA.脊髓性肌萎缩症；*SMN1*.运动神经元存活基因 1；*SMN2*.运动神经元存活基因 2；EMG.肌电图；NCV.神经传导速度；CK.肌酸激酶

治疗

目前仍没有证据证明药物治疗能够影响 SMA 的进程。2012 年发表的一篇 Cochrane 系统评价报道了 6 项 SMA 治疗的随机安慰剂对照试验，其中使用了肌酸、苯丁酸、加巴喷丁、促甲状腺素释放激素（TRH）、羟基脲以及丙戊酸和乙酰左卡尼汀的联合疗法。无一疗法在结局评估上对 II 型和 III 型 SMA 参试患者产生统计学意义的效果。还有一些其他的治疗方法如沙丁胺醇（一种 β -肾上腺素受体激动剂），在开放标签的研究中显示，有希望对 SMA 患者带来功能改善。尽管还缺乏随机安慰剂对照试验的证据，沙丁胺醇在一些国家的临床实践中经常用于能独坐和独走的 SMA 患者。推荐服用抗生素，或促进骨骼健康的药物/补充剂，如维生素 D、钙和双磷酸盐，或用于治疗胃食管反流的药物。

Nusinersen（spinrazaTM）是一种在 I 型和 II 型 SMA 中完成 3 期临床试验的反义寡核苷酸药物，2016 年获得美国食品药品监督管理局和欧洲药品管理局的批准，用于治疗各型 SMA 患者，并已在多个国家投放上市。虽然前期参与的患者和家

属表示药物的临床结果非常好，但通过鞘内给药，因此要求医疗机构具备相应设施才能完成给药并实施有效的术后监测。其他方法，例如旨在提升 SMN 蛋白水平的小分子药物或使用病毒载体的 *SMN1* 基因替代疗法，已经在进行临床试验并取得了初步可喜的疗效。

SMA 的管理重在多学科参与模式。目前建议由一位神经科或小儿神经科医生来协调安排，他们对疾病进程及潜在问题比较了解，便于对病情进展中的相关问题进行监控，提供前瞻性的管理。多学科干预包括神经肌肉及骨骼系统评估、康复、营养及胃肠道功能管理、肺部管理及急症处理。

参考文献

- [1] Eugenio M, Richard SF, Francesco M, et al. Diagnosis and management of spinal muscular atrophy: Part 1: Recommendations for diagnosis, rehabilitation, orthopedic and nutritional care. *Neuromuscular Disorders*,2018,28(2):103-115.
- [2] Finkel RS, Mercuri E, Meyer OH, et al. Diagnosis and management of spinal muscular atrophy:Part 2: Pulmonary and acute care; medications, supplements and immunizations; other organ systems; and ethics. *Neuromuscular Disord*, 2018,28(3):197-207.
- [3] 吴希如,林庆.小儿神经系统疾病基础与临床[M].第 2 版.北京:人民卫生出版社,2009:898-900.
- [4] Darras BT, Jones HR Jr, Ryan MM, et al. Neuromuscular disorders of infancy, childhood, and adolescence[M]. Elsevier, Academic Press,2015:117-139.

111.脊髓小脑性共济失调

概述

脊髓小脑性共济失调（spinocerebellar ataxia, SCA）是一组由基因突变导致小脑、脑干、脊髓退行性变，以进行性运动协调功能减退、平衡失调为主要临床表现的神经系统遗传性疾病。最初定义和经典类型 SCA 为常染色体显性遗传，因相应基因外显子（CAG）三核苷酸拷贝数异常重复扩增产生多谷氨酰胺所致。后来也发现了常染色体隐性遗传、X 连锁遗传和线粒体遗传（NARP、MERRF 以及 CoQ10 缺乏）的类型。目前已发现数十种 SCA 致病基因，但还有部分类型未找到明确致病基因。主要 SCA 亚型与相应致病基因，见表 111-1。

表 111-1 主要 SCA 亚型与相应致病基因

疾病	致病基因
常染色体显性脊髓小脑性共济失调	<i>ATXN1</i> 、 <i>ATXN2</i> 、 <i>ATXN3</i> 、 <i>SPTBN2</i> 、 <i>CACNA1A</i> 、 <i>ATXN7</i> 、 <i>ATXN8</i> 、 <i>ATXN10</i> 、 <i>TTBK2</i> 、 <i>PPP2R2B</i> 、 <i>KCNC3</i> 、 <i>PRKCG</i> 、 <i>ITPR1</i> 、 <i>TBP</i> 、 <i>IFRD1</i> 、 <i>KCND3</i> 、 <i>TMEM240</i> 、 <i>PDYN</i> 、 <i>EEF2</i> 、 <i>FGF14</i> 、 <i>AFG3L2</i> 、 <i>ITPR1</i> 、 <i>BEAN1</i> 、 <i>ELOVL4</i> 、 <i>TGM6</i> 、 <i>NOP56</i> 、 <i>ELOVL5</i> 、 <i>CCDC88C</i> 、 <i>ATN1</i> 、 <i>CACNA1G</i> 、 <i>DNMT1</i> 、 <i>TUBB4A</i> 、 <i>GRID2</i> 、 <i>C9orf72</i> 、 <i>FGF12</i> 、 <i>ATPIA3</i>
常染色体隐性脊髓小脑性共济失调	<i>FXN</i> 、 <i>ATM</i> 、 <i>APTX</i> 、 <i>ANO10</i> 、 <i>C10orf2</i> 、 <i>CYP27A1</i> 、 <i>PHYH</i> 、 <i>PEX7</i> 、 <i>PNPLA6</i> 、 <i>SACS</i> 、 <i>SETX</i> 、 <i>SIL1</i> 、 <i>SLC52A2</i> 、 <i>SNX14</i> 、 <i>SYNE1</i> 、 <i>TTPA</i> 、 <i>WFS1</i> 、 <i>ABHD12</i> 、 <i>ACO2</i> 、 <i>COQ8A</i> 、 <i>ATCAY</i> 、 <i>ATG5</i> 、 <i>ATP8A2</i> 、 <i>STUB1</i> 、 <i>CLCN2</i> 、 <i>CLN5</i> 、 <i>CWF19L1</i> 、 <i>FLVCR1</i> 、 <i>GDAP2</i> 、 <i>GOSR2</i> 、 <i>GRID2</i> 、 <i>GRM1</i> 、 <i>KCNJ10</i> 、 <i>KIAA0226</i> 、 <i>LAMA1</i> 、 <i>PMPCA</i> 、 <i>PNKP</i> 、 <i>POLG</i> 、 <i>POLR3A</i> 、 <i>POLR3B</i> 、 <i>PTF1A</i> 、 <i>RNF216</i> 、 <i>SLC9A1</i> 、 <i>SLC25A46</i> 、 <i>SPTBN2</i> 、 <i>SQSTM1</i> 、 <i>SYT14</i> 、 <i>TDPI</i> 、 <i>TDP2</i> 、 <i>TPP1</i> 、 <i>TSFM</i> 、 <i>TXN2</i> 、 <i>UBA5</i> 、 <i>VPS13D</i> 、 <i>VLDLR</i> 、 <i>VWA3B</i> 、 <i>WDR73</i> 、 <i>WWOX</i>
X 连锁脊髓小脑性共济失调	<i>ABCB7</i> 、 <i>ATP2B3</i> 、 <i>CASK</i> 、 <i>FMR1</i> 、 <i>OPHN1</i> 、 <i>SLC9A6</i>

主要常染色体显性 SCA 为 SCA1(*ATXN1*)、SCA2(*ATXN2*)、SCA3(*ATXN3*)、SCA6(*CACNA1A*)、SCA7(*ATXN7*)，主要常染色体隐性共济失调致病基因为 *FXN*、*ATM*、*APTX*、*SETX*。以上很多致病基因突变后可造成小脑结构功能异常，但病理受损范围并不局限于小脑系统，因此疾病表型还涉及锥体系、锥体外系、高级智能、视觉和听觉等方面。在疾病分类上也存在一些交集，比如有一类疾病亚型，肢体痉挛性瘫痪（锥体束损害）和共济失调（小脑损害）都较为突出，称为痉挛性共济失调（spastic ataxia，本章节不作详述），在遗传性共济失调和遗传性痉挛性截瘫均被分别纳入，实为两类疾病的交集。下面我们以经典的常染色体显性遗传 SCA 中最常见的亚型——SCA3 为代表，介绍具有共性的脊髓小脑性共济失调诊疗常规。

病因和流行病学

SCA3 又称为 Machado-Joseph 病（MJD），是由于 *ATXN3* 基因编码序列中（CAG）三核苷酸重复数异常扩增，从而导致相应编码蛋白近羧基端多聚谷氨酰胺链（PolyQ）异常增多所导致的疾病。SCA3 被认为是最常见的经典型常染色体显性遗传 SCA 亚型，其具体占比在不同人种中存在差异。在中国人群中，SCA3 占有常染色体显性遗传 SCA 的 51.1%~72.5%。

临床表现

SCA3 亚型患者通常成年起病（10~50 岁为常见发病年龄段），隐匿起始，逐渐进展。主要表现为小脑性共济失调，包括醉汉步态、动作笨拙、吟诗样语言、眼震、复视等；锥体束损害，包括腱反射亢进、踝阵挛、病理征阳性；锥体外系症状，包括帕金森综合征、肌张力障碍、强直等。此外，部分患者可有周围神经病。（CAG）重复次数不同的患者主要临床表现可不同，部分患者在疾病早期可以锥体束损害（类似痉挛性截瘫）或锥体外系症状（类似帕金森综合征）为主，共济失调症状不突出。

疾病逐渐进展，起病 10~15 年后丧失行走能力。长期吞咽困难致营养不良或误吸是导致死亡的主要原因。

辅助检查

辅助检查对确立诊断具有重要价值。SCA3 亚型常见辅助检查如下：

1. 影像学检查 头 MR 或头 CT 示小脑及脑干萎缩，尤其是脑桥和小脑中脚萎缩，第四脑室扩大，小脑半球及蚓部沟回加深，矢状位呈树枝状。萎缩程度与病情轻重呈正比^[3]。部分患者可见内侧苍白球线样长 T2 异常信号。但上述改变一般不具特异性，在 SCA 各种类型均可出现。

2. 电生理检查：脑干听觉诱发电位可异常。神经传导检查可见远端感觉神经传导波幅下降，呈轴索性周围神经病改变，并进行性加重。

3. 基因检测 基因检测是 SCA 最重要的确诊手段，也是病因诊断。通过 PCR、毛细管凝胶电泳等方法确定 *AXTN3* 基因编码序列第 10 外显子中 (CAG) n 的重复数。正常人群 (CAG) 重复数在 12~44 次，SCA3 患者重复数多在 52~86 次。重复数介于 45~51 次为中间重复次数，可无明显临床症状或不全外显，但重复序列已不稳定，向下一代传递时，重复数增多可发展为病理重复次数范围。

诊断

根据典型的症状，如成年期隐匿起病、缓慢进展的步态改变、构音障碍，合并锥体束、锥体外系损害，头 MR 检查发现小脑、脑干萎缩，除外获得性共济失调等其他病因。结合常染色体显性遗传家族史，可临床疑诊常染色体显性脊髓小脑性共济失调。基因检测发现 *AXTN3* 基因编码序列 (CAG) n 重复数大于等于 52 次，可确诊。

SCA3 为常染色体显性遗传且存在遗传早现，子代症状常重于亲代。因此，对于确诊患者，应提供遗传咨询和产前诊断。

鉴别诊断

SCA3 的鉴别诊断分为两个层面，需与获得性共济失调相鉴别，也需与 SCA 其他亚型相鉴别。需重点鉴别的疾病如下：

1. 营养代谢性共济失调 长期酗酒，维生素 E 或维生素 B12 缺乏均可导致共济失调。需仔细询问饮酒史、饮食习惯，必要时检测血清维生素 E、维生素 B12

水平予以鉴别。

2.脑血管病 小脑及脑干的脑梗死或出血可造成小脑性共济失调，常急性起病，迅速达峰，而后进入后遗症期。起病形式及进展过程有助于鉴别。头 MR、头 CT 等影像改变也可鉴别。

3.炎性脱髓鞘 多发性硬化累及幕下小脑和脑干时，可以共济失调为主要表现。通常急性或亚急性起病，并常有复发-缓解病程。头 MR 可见脑白质脱髓鞘改变，有助于与脊髓小脑性共济失调相鉴别。

4.副肿瘤性亚急性小脑变性 由 Yo 抗体及其他针对小脑的自身抗体所致亚急性共济失调，头 MR 所见小脑、脑干多无异常信号，后期可出现萎缩，与 SCA 临床特点类似。但一般中老年多见，患者发病年龄晚，病情进展快。通过血清、脑脊液检测特异性副肿瘤抗体，同时筛查乳腺、卵巢等性腺及肺部可能的肿瘤，有助于确立诊断。

4.小脑原发或转移肿瘤 儿童和青少年是小脑原发肿瘤的高发人群，而老年人则以转移瘤多见。小脑原发肿瘤常隐匿起病，逐渐进展。转移瘤则可急性或亚急性起病。头 MR、头 CT 等影像学检查是重要的鉴别手段。

5.SCA 各亚型间鉴别 常染色体显性 SCA 通常临床表现相近。SCA3 合并锥体束征较多，SCA2 可有锥体外系表现，SCA7 合并视网膜色素变性，DRPLA 有舞蹈症和痴呆等，但同一 SCA 亚型在同一家族不同患者间临床表现变异较大，不同亚型多有交叉。最终确诊需依赖基因检测。

治疗

SCA3 目前尚无能够改变病程进展的针对性治疗。治疗上以康复训练、对症治疗为主。治疗原则如下：

1.康复治疗 对于确诊为 SCA3 的患者，规律康复训练非常重要。应在有相关疾病治疗经验的康复科专科医师门诊定期评估，指导训练方案。康复训练包括步态与运动训练、吞咽功能康复、语言功能康复等。

2.药物治疗 对于 SCA3 患者出现的帕金森综合征症状，给予左旋多巴或多巴胺受体激动剂常有助于改善这一方面的症状。同时对于患者病程中出现的肢体痉挛、抑郁情绪、疼痛、睡眠障碍等，也可通过对症药物治疗得到一定程度改善。

3.多学科联合诊治 对于慢性进展性疾病，需要多学科联合诊治。包括神经科、康复科、营养科、遗传咨询、心理医学科等。

诊疗流程（图 111-1）

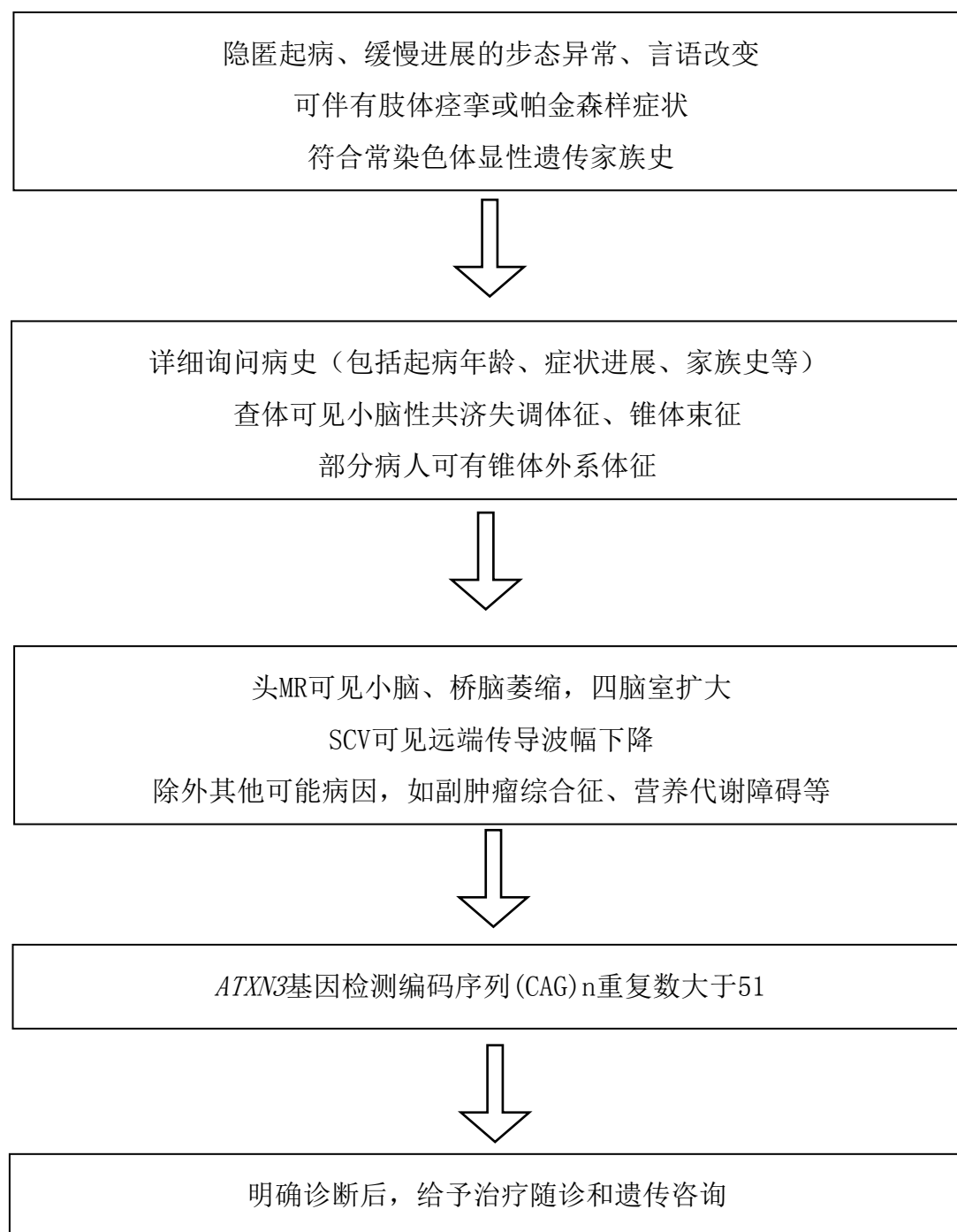


图 111-1 脊髓小脑性共济失调 3 型诊疗流程

参考文献

- [1] 宋兴旺,唐北沙,江泓,等. 湖南汉族人群遗传性脊髓小脑型共济失调患者三核苷酸突变频率分布. 中南大学学报(医学版),2006,31(5):702-705.

- [2] Gan SR, Shi SS, Wu JJ, et al. High frequency of Machado-Joseph disease identified in southeastern Chinese kindreds with spinocerebellar ataxia. *BMC Med Genet*, 2010,25:11-47.
- [3] Schulz JB, Borkert J, Wolf S, Schmitz-Hübsch T, et al. Visualization, quantification and correlation of brain atrophy with clinical symptoms in spinocerebellar ataxia types 1, 3 and 6. *Neuroimage*, 2010,49(1):158-168.
- [4] França MC Jr, D'abreu A, Nucci A, et al. Prospective study of peripheral neuropathy in Machado-Joseph disease. *Muscle Nerve*, 2009,40(6):1012-1018.
- [5] D'Abreu A, França MC Jr, Paulson HL, et al. Caring for Machado-Joseph disease: current understanding and how to help patients. *Parkinsonism Relat Disord*, 2010 , 16(1):2-7.

112. 系统性硬化症

概述

系统性硬化症（systemic sclerosis, SSc）是一种罕见的自身免疫病，特征性的表现为皮肤和内脏器官的纤维化以及微血管病变。SSc 主要可以分为局限性皮肤型 SSc（lcSSc）和弥漫性皮肤型 SSc（dcSSc），此外还有无皮肤硬化的硬皮病（sine scleroderma）和重叠综合征（overlap syndrome）。由于该病发病率低，临床表现复杂多样，有内脏器官受累者预后偏差，因此对该病的诊治充满挑战。

病因和流行病学

SSc 的病因复杂，目前认为环境因素、遗传易感性以及表观遗传学因素均有参与。与其他自身免疫病类似，SSc 也与 HLA 的多态性相关，目前认为 HLA-DBQ1-0501 与抗着丝点抗体(ACA)相关，而 HLA-DRB1-1104 和 DPB1-1301 均与抗拓扑异构酶抗体相关。除 HLA 之外，一些易感基因例如 *STAT4*、*BANK1* 等也与疾病发生相关。易感个体在外界刺激例如感染、化学物质、内分泌因素的作用下，诱发了免疫反应，从而导致血管病变并最终导致成纤维细胞的活化和纤维化的发生。

SSc 目前在世界范围内的患病率为 1/10 000，女性多见。我国尚缺乏明确的流行病学数据。

临床表现

系统性硬化症常以雷诺现象起病。疾病早期可能会合并胃食管反流。随着病程的进展，患者逐渐出现皮肤肿胀及硬化，并可伴皮肤色素改变，包括色素沉着或色素脱失。lcSSc 的皮肤硬化范围为四肢远端和面颈部，若出现四肢近端（肘、膝关节近端）或躯干受累，则定义为 dcSSc。除皮肤受累之外，SSc 患者常会伴有关节痛及肌痛等症状，并可出现指端溃疡和毛细血管扩张。此外，SSc 患者可能会出现多个内脏器官受累。其中呼吸系统较易受累，主要表现为肺间质纤维化和肺动脉高压。SSc 患者的消化系统表现多样，包括胃食管反流、胃窦血管扩张症、腹痛、腹泻、便秘、大便失禁等。少数患者可能会出现肾危象，主要表现为

急性肾功能不全，并且常合并高血压。心脏受累可表现为心包积液、心脏传导系统异常，个别患者可出现心肌受累。神经系统方面，外周神经系统受累多见，例如三叉神经病变、周围神经病变等，罕见中枢神经受累。CREST 综合征为一种特殊亚型的 SSc，临床表现包括钙质沉积（calcinosis）、雷诺现象（Raynaud phenomenon）、食管功能障碍(esophageal dysfunction)、指(趾)硬化(sclerodactyly)和毛细血管扩张（telangiectasia）。此类患者常伴抗着丝点抗体（ACA）阳性。

体格检查

用改良的 Rodnan 皮肤评分来评估患者皮肤硬化的程度（图 112-1）。

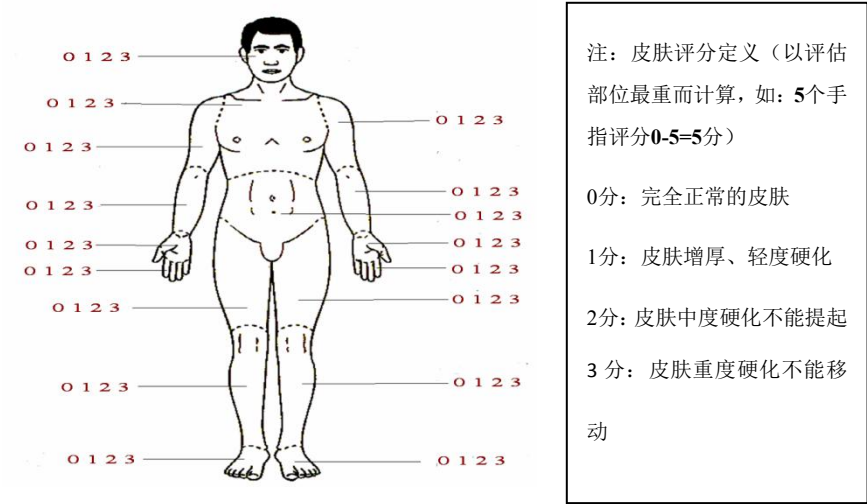


图 112-1 SSc 患者皮肤改良的 Rodnan 评分示意图

辅助检查

1.实验室检查 95%以上的SSc患者有抗核抗体（ANA）阳性，其特异性的抗体主要包括抗着丝点抗体（ACA）、抗拓扑异构酶 I（SCL-70）抗体和抗RNA聚合酶III抗体。其中ACA多见于lcSSc患者。抗SCL-70抗体多见于dcSSc患者，并易合并肺间质病变。抗RNA聚合酶III抗体阳性患者发生肾危象及合并肿瘤的风险相对较高。

2.肺功能检查 肺功能检查有助于SSc患者合并肺间质病变或肺动脉高压时的病情评估，通常会建议患者定期检测肺功能，包括肺的容量、通气功能和弥散功能。早期肺间质病变患者肺功能检查主要表现为弥散功能下降，进展期后可出现限制性通气功能障碍。肺动脉高压患者行肺功能检查也可表现为限制性通气功

能障碍及弥散功能减退。

3.影像学检查 胸部高分辨CT（HRCT）有助于诊断SSc患者的肺间质病变。系统性硬化症肺间质病变的主要病理类型为非特异性间质性肺炎（NSIP），HRCT主要表现为双肺近胸膜部位的网格影、磨玻璃影和牵拉性支气管扩张，晚期患者可表现为“蜂窝肺”。上消化道造影可有助于诊断食道运动障碍或食道扩张等。超声心动图有助于判断心脏病变，例如心包积液、心肌受累和肺动脉高压等。对于临床高度怀疑肺动脉高压的患者，建议行右心导管检查以明确诊断。对于怀疑心肌受累的患者，可考虑行心肌核磁共振检查。

4.甲褶微循环 SSc患者可有特征性的甲褶微循环异常，主要表现为存在毛细血管管腔的扩大，或者毛细血管密度的减低，伴或不伴有微出血。在2013年ACR/EULAR SSc的分类标准中，已将甲褶微循环异常列入其中。

诊断

表 112-1 为 2013 年 ACR/EULAR 发布的 SSc 的分类标准，当评分总和大于等于 9 分时，即可以分类诊断为 SSc。

表 112-1 2013 年 ACR/EULAR SSc 分类标准

条目	亚条目	权重/得分
双手手指皮肤增厚并超过掌指关节远端 （充分标准）		9
手指皮肤硬化（仅计最高分）	手指肿胀	2
	手指硬化（远于掌指关节，但近于近段指间关节）	4
指端损伤（PIP 远端）	指端溃疡	2
	指端凹陷型瘢痕	3
毛细血管扩张		2
甲褶微循环异常		2
肺动脉高压和（或）肺间质病变	肺动脉高压	2
	肺间质病变	2

雷诺现象		3
SSc 相关自身抗体（抗着丝点抗体、抗 SCL-70 抗体、抗 RNA 聚合酶III抗体，最高得 3 分）	抗着丝点抗体	3
	抗 SCL-70 抗体	
	抗 RNA 聚合酶 III 抗体	

鉴别诊断

SSc 的鉴别诊断主要需考虑针对皮肤受累、血管病变和脏器受累的相应鉴别。从皮肤病变角度来说，需要和其他会引起皮肤或皮下组织纤维化的病变进行鉴别，例如硬肿病、嗜酸性筋膜炎、某些浸润性病变以及化学物质或毒物所导致的硬皮病样综合征等。血管病变则需和其他可引起雷诺现象的疾病、周围血管病变以及血管炎进行鉴别。此外，该病还需和其他自身免疫性疾病例如系统性红斑狼疮、混合性结缔组织病、炎性肌病、类风湿关节炎等鉴别。甲襞微循环检查可区分原发性雷诺现象，因此可能会有助于早期系统性硬化症的鉴别。最后，需要指出的是，有约 20% 的 SSc 患者会合并有其他结缔组织病，在此情况下诊断其他结缔组织病并不能排除对系统性硬化症的诊断。

治疗

SSc 患者的治疗需考虑到 SSc 的分类、疾病病程和内脏受累情况。鉴于 SSc 患者内脏受累多发生于疾病早期，因此尽早对 SSc 患者进行评估和治疗并进行规律随访有助于改善患者的预后。针对 SSc 不同临床情况的治疗推荐如下。

1. 皮肤或肌肉骨关节病变 对于早期弥漫性皮肤硬化的 SSc 患者，首先推荐的药物为甲氨蝶呤或吗替麦考酚酯，也可考虑应用小剂量激素（泼尼松 10～15mg/d），对于更严重病变的患者也可考虑应用口服环磷酰胺。近期的研究结果表明，托珠单抗可能有助于改善 SSc 患者的皮肤硬化评分。

对于皮肤色素改变，目前还缺乏有效治疗手段。

2. 肺间质病变 口服或静脉使用环磷酰胺仍然是 SSc 患者合并肺间质病变治

疗的首选。近年来，由于系统性硬化症肺部病变（SLS）-II 研究结果的发表，吗替麦考酚酯愈来愈多用于该类患者的一线治疗。此外，也可以考虑应用硫唑嘌呤。治疗的最终目标应该是患者肺功能的稳定。对于免疫抑制剂治疗失败的快速进展有器官衰竭风险的患者，可考虑在有资质的临床中心进行造血干细胞移植。

3.雷诺现象和指端溃疡 对于 SSc 相关的雷诺现象，首先推荐二氢吡啶类的钙离子拮抗剂例如硝苯地平。5-磷酸二酯酶抑制剂也有助于减少雷诺现象的发生。对于严重雷诺现象，还可以考虑应用静脉前列环素类药物。

对于指端溃疡患者，首先推荐静脉前列环素类药物。5-磷酸二酯酶抑制剂以及内皮素受体拮抗剂波生坦也有助于减少新发溃疡。

4.肺动脉高压 SSc 肺动脉高压的治疗药物主要包括 5-磷酸二酯酶抑制剂（西地那非，他达拉非）、内皮素受体拮抗剂（波生坦、安立生坦、马西生坦）、持续静脉依前列醇。对于病情严重者，可考虑联合药物治疗。

5.硬皮病肾危象 血管紧张素转换酶抑制剂（ACEIs）仍然为目前硬皮病肾危象治疗的首选。当临床疑诊肾危象时，建议应立刻考虑应用 ACEIs 药物，并尽快将患者血压降至正常，同时避免低血压。对于病情严重患者，必要时需考虑透析支持。

鉴于多项研究证明糖皮质激素的应用会增加肾危象的风险，因此 SSc 患者应用糖皮质激素时应密切监测患者的血压和肾功能。

6.胃肠道病变 对于 SSc 合并胃食管反流或者食道溃疡的患者，推荐应用质子泵抑制剂。而对于合并胃肠动力障碍的患者，推荐应用促胃肠动力药物。在合并小肠细菌过度生长的患者中，可考虑间断、轮换使用口服抗生素。此外，在营养不良患者中需考虑积极营养支持。

7.其他病变 对于心脏受累的患者，若考虑心肌存在炎症则应给予免疫抑制治疗。此外，需考虑关于心功能不全的对症治疗。关于皮下钙化，治疗可考虑应用双磷酸盐类药物、螯合剂，严重者可考虑手术切除。

诊疗流程（图 112-2）

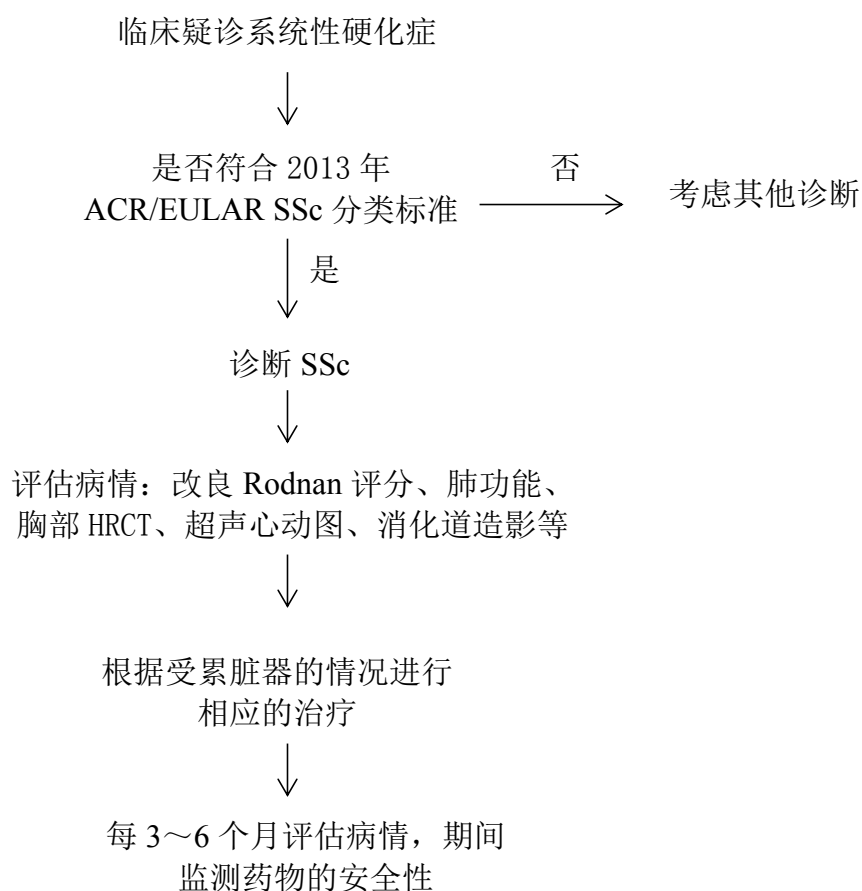


图 112-2 系统性硬化症（SSc）的诊治流程

参考文献

- [1] Denton CP, Khanna D. Systemic Sclerosis. Lancet,2017,390:1685-1699.
- [2] van den Hoogen F, Khanna D, Fransen J, et al. 2013 classification criteria for systemic sclerosis: an American college of rheumatology/European league against rheumatism collaborative initiative. Ann Rheum Dis,2013,72(11):1747-1755.
- [3] Kowal-Bielecka O, Landewé R, Avouac J, et al. EULAR recommendations for the treatment of systemic sclerosis: a report from the EULAR Scleroderma Trials and Research group (EUSTAR). Ann Rheum Dis, 2009,68(5):620-628.
- [4] Kowal-Bielecka O, Fransen J, Avouac J, et al. Update of EULAR recommendations for the treatment of systemic sclerosis. Ann Rheum Dis, 2017,76(8):1327-1339.

113.四氢生物喋呤缺乏症

概述

四氢生物喋呤缺乏症(tetrahydrobiopterin deficiency, BH4D)是芳香族氨基酸羟化酶的辅助因子——四氢生物喋呤(tetrahydrobiopterin, BH4)的合成或代谢途径中酶的先天性缺陷导致的氨基酸代谢障碍,导致神经递质合成受影响,出现高苯丙氨酸血症以及严重的神经系统损害症状和智能障碍。较常见的BH4D分为6-丙酮酰四氢生物喋呤合成酶缺乏症(6-pyruvoyltetrahydropterin synthase deficiency, PTPS)、二氢生物喋呤还原酶缺乏症(dihydropteridine reductase deficiency, DHPR),较少见的是鸟苷三磷酸环水解酶缺乏症(guanosine triphosphate cyclohydrolase deficiency, GTPCH)、生物喋呤-4 α -二甲醇胺脱水酶缺乏症(pterin 4 α -carbinolamine dehydrogenase deficiency, PCD)及生物喋呤还原酶(sepiapterin reductase deficiency, SR)缺乏症。

病因和流行病学

四氢生物喋呤代谢途径中任何一种合成酶或还原酶缺乏均可导致四氢生物喋呤生成不足或完全缺乏,表现为四氢生物喋呤缺乏症。四氢生物喋呤是苯丙氨酸、酪氨酸、色氨酸等羟化酶的辅酶。BH4缺乏不仅影响苯丙氨酸羟化酶的稳定性,阻碍苯丙氨酸代谢,从而导致血中苯丙氨酸浓度增高,出现类似苯丙酮尿症的症状;而且由于降低了芳香族氨基酸包括苯丙氨酸羟化酶、酪氨酸羟化酶及色氨酸羟化酶的活性,导致神经递质前体左旋多巴胺和5-羟色胺生成受阻,影响脑内神经递质(多巴胺、5-羟色胺)的合成,使患者出现严重的神经系统损害症状和体征,因此其临床症状比苯丙酮尿症更严重,预后更差。

各国的BH4D在高苯丙氨酸血症中的比例不一,马来西亚较高占64%。截至2015年,BH4D在中国大陆的南方地区发病率高于北方,南方BH4D约占高苯丙氨酸血症的29%,北方约占6%~7%,中部地区约占14%。

临床表现

BH4缺乏症患儿在出生1~3个月后除了出现类似苯丙酮尿症的临床症状外,

还表现为多巴胺缺乏症状，如运动障碍、肌张力低下、嗜睡、眼震颤、吞咽困难等。5-羟色胺缺乏相关症状，如反应迟钝、抑郁、失眠等。去甲肾上腺素缺乏相关症状，如躯干肌张力低下、眼睑下垂、小脑发育障碍等。还会有顽固性抽搐、反复发热，运动里程碑发育迟滞，全身瘫痪，智能发育严重障碍等。

PTPS 缺乏症分为 3 型，即经典型或严重型、部分型或外周型、暂时型。严重型患者 PTPS 完全缺乏，脑脊液中神经递质代谢产物水平下降，表现严重的神经系统症状；而部分型或外周型患者 PTPS 轻度缺乏，脑脊液中神经递质代谢产物水平大多正常，患者仅表现为高苯丙氨酸血症，无其他神经系统症状；暂时型为 PTPS 成熟延迟所致，随着酶的完全成熟，临床表现逐渐消失。

辅助检查

1. 血苯丙氨酸测定

(1) 荧光定量法：检测干血滤纸片中 Phe 浓度，正常血 Phe 浓度 $<120\mu\text{mol/L}$ (2mg/dl)，血 Phe 浓度 $>120\mu\text{mol/L}$ 提示高苯丙氨酸血症。

(2) 串联质谱法：检测干血滤纸片中 Phe 及酪氨酸 (Tyrosine, Tyr) 浓度，并可自动计算 Phe 与 Tyr 比值 (Phe/Tyr)。血 Phe 浓度 $>120\mu\text{mol/L}$ 及 Phe/Tyr >2.0 提示为 HPA。

2. 尿喋呤谱分析 是目前国内诊断BH4缺乏症的重要方法。采用高效液相色谱分析法，测定新喋呤 (neopterin, N)、生物喋呤 (biopterin, B) 浓度，并计算生物喋呤比例 $B\% [B / (B+N) \times 100\%]$ 。各种酶缺乏患儿呈现不同的尿喋呤谱，见表113-1。

表113-1 不同病因导致的HPA生化特点

检测项目	血phe	尿新喋呤(N)	尿生物喋呤(B)	B% (B/B+N)	血DHPR活性
PAH缺乏症	↑	正常- ↑	正常- ↑	正常	正常
PTPS缺乏症	↑	↑	↓	↓	正常
DHPR缺乏症	↑	正常	正常- ↑	正常- ↑	↓
GTPCH缺乏症	↑	↓	↓	正常	正常
PCD缺乏症*	↑	↑	正常- ↓	↓	正常

注：↑.增高；↓.降低；*.尿中出现7-生物喋呤

3.红细胞DHPR活性测定 是DHPR缺乏症的确诊方法。需采用双光束分光光度计测定干滤纸血片中红细胞DHPR活性。DHPR缺乏症患儿DHPR活性显著降低。

4.BH4负荷试验 为BH4缺乏症的辅助诊断及BH4反应性PKU/HPA的判断方法，需在留取尿喋呤标本后进行。对于轻度HPA或已用特殊饮食治疗后血Phe浓度已降低者，可先做尿喋呤分析及DHPR活性测定，对诊断不确定者再进行BH4负荷试验。试验前及试验过程中正常饮食。

具体方法及判断如下：

24小时BH4负荷试验：临床实践提示，BH4负荷试验是BH4缺乏症较可行的辅助诊断方法。当新生儿基础血Phe $>360\mu\text{mol/L}$ ，可在喂奶前30分钟口服BH4片（20mg/kg）（BH4片溶于水中），服BH4前，服后2、4、6、8、24小时分别采血测定Phe浓度，服后4~8小时可留尿重复尿喋呤谱分析。

对Phe轻度增高者，建议正常蛋白质饮食3天，血Phe增高后再做BH4负荷试验，PTPS缺乏症患儿血Phe浓度在服BH4后2~6小时下降至正常，DHPR缺乏症患儿血Phe下降缓慢。

5.基因诊断 是HPA病因的确诊方法，建议常规进行。尤其对经上述鉴别诊断试验仍不能明确诊断者更需尽早进行基因诊断。

至今已报道BH4缺乏症相关基因变异：

编码PTPS酶的基因 PTS 位于11q22.3-q23.3，包含6个外显子，东亚地区已发现107种PTS基因突变类型。中国PTS基因热点突变为c.155A $>$ G、c.259C $>$ T、c.286G $>$ A和c.IVSI-291A $>$ G（占76.9%），c.155A $>$ G、c.259C $>$ T、c.286G $>$ A导致严重型PTPS缺乏症，c.166G $>$ A及c.IVSI-291A $>$ G变异可能与轻型PTPS缺乏症有关。

DHPR基因 $QDPR$ 位于4p15.3，含7个外显子，已报道66种基因突变类型。

其他少见的与BH4缺乏症相关的基因包括 $PCBD1$ 、 $GCHI$ 、 SPR 和 $DNAJC12$ 基因。

6.头颅影像学检查 有助于评价患儿脑损伤的程度。

7.脑电图检查 对合并癫痫患者应进行脑电图检查。

诊断

1.诊断 BH4 缺乏症患儿早期除血 Phe 增高外（血 Phe 浓度持续 $>120\mu\text{mol/L}$ 及 Phe/Tyr >2.0 ），无明显临床表现，易被误诊为 PAH 缺乏所致 PKU。给予低（无）Phe 奶粉治疗后，患儿血 Phe 浓度虽很快下降，但神经系统损害症状却逐渐出现，主要表现为躯干肌张力低下，四肢肌张力增高等。因此对所有诊断高苯丙氨酸者，应及时进行尿喋呤谱分析（在低 Phe 饮食治疗前）、DHPR 活性测定，或联合 BH4 负荷试验来进行鉴别诊断，早期确诊 BH4D，并结合基因测序分析判断属于哪一种 BH4D。

（1）PTPS 缺乏症：出生体重多偏低，尿新喋呤（N）明显增加，生物喋呤（B）明显降低， $B\%<10\%$ （多 $<5\%$ ），BH4 负荷试验其血 Phe 浓度在服用 4~6 小时下降至正常，PTS 基因检测到变异。

（2）DHPR 缺乏症：尿生物喋呤多明显增高，红细胞 DHPR 活性极低，QDPR 基因检查到变异。

（3）GTPCH 缺乏症：尿新喋呤、生物喋呤均极低，B%正常。但常染色体显性遗传性 GTPCH 缺乏所致多巴反应性肌张力低下症（DRD）主要表现为多巴胺递质缺乏，而无 5-羟色胺递质缺乏症状及高苯丙氨酸血症，以一侧或双侧肢体运动障碍，逐步影响至其他肢体，晨起或休息后症状好转，呈昼间波动现象。苯丙氨酸负荷试验显示苯丙氨酸羟化酶活性降低导致负荷试验后血苯丙氨酸下降缓慢，尿喋呤谱分析可显示新喋呤、生物喋呤偏低。单纯多巴治疗效果显著。GCHI 基因检测到变异。

2.确诊标准

（1）临床表现：在 PKU 临床表现的基础上，并有肌力与肌张力低下等。

（2）血 Phe 浓度 $>120\mu\text{mol/L}$ 及 Phe/Tyr >2.0 。

（3）尿喋呤谱异常，或血 DHPR 活性异常。

（4）BH4 负荷试验，结果符合 BH4 缺乏症的特征。

（5）检测到 BH4D 基因致病性变异。若只检测到一个 BH4D 相关基因，但符合上面（1），（2），（3），（4）项者可诊断。

鉴别诊断

1. 首先需对 HPA 进行鉴别诊断

(1) 早产儿因肝功能不成熟可导致暂时性 HPA，发热、感染、肠道外营养或输血等也可导致的血 Phe 浓度增高，进行鉴别诊断。

(2) 排除其他原因所致的继发性血Phe增高，如酪氨酸血症、希特林蛋白缺乏症等。

2.所有诊断 HPA 者,应及时检测尿喋呤谱分析(在低 Phe 饮食治疗前)、DHPR 活性测定，或联合 BH4 负荷试验来进行鉴别诊断。还应进行基因检测，包括苯丙氨酸羟化酶及四氢生物喋呤代谢途径中的多种合成酶的编码基因。以便最终确诊是 PKU 患者还是 BH4D 患者。

治疗

1.特异性治疗 经新生儿筛查诊断的患儿多无临床症状，难以判断严重型与轻型。诊断明确后可按不同病因尽早给予 BH4 或无 Phe 特殊饮食及神经递质前体治疗，提倡终生治疗。

(1) BH4或特殊饮食治疗：目的是降低血Phe浓度。

PTPS缺乏症、GTPCH缺乏症及PCD缺乏症患者正常饮食下，补充BH4[1～5mg/（kg·d）]，分2次口服，使血Phe控制到正常水平。

DHPR缺乏症及BH4治疗困难的患儿采用低Phe特殊奶粉或饮食治疗（同PKU治疗），使血Phe浓度控制到接近正常水平（120～240μmol/L）。

(2) 神经递质前体等治疗：绝大多数PTPS缺乏症及DHPR缺乏症都需要神经递质前体多巴（左旋多巴）及5-羟色氨酸联合治疗。

轻型PTPS缺乏症可不服用神经递质前体。左旋多巴、5-羟色氨酸宜从1mg/（kg·d）开始，每周递增1mg/（kg·d）（表113-2）。有条件时可根据脑脊液神经递质代谢产物水平或临床表现调节药物治疗剂量。

血清泌乳素可作为多巴剂量调节的参考指标，多巴剂量不足也可导致泌乳素浓度增高。此外，DHPR缺乏症患儿易合并继发性脑叶酸缺乏症，需补充四氢叶酸（亚叶酸钙）5～20mg/d。

表 113-2 各年龄段患儿神经递质前体治疗剂量(mg/(kg·d))

药物	新生儿期	<1-2 岁	>1-2 岁
左旋多巴	1-3	4-7	8-15
5-羟色胺	1-2	3-5	6-9

2.综合治疗 心理指导: BH4D 是需要终生治疗的疾病,需提高治疗依从性,达到良好的疗效。入学后需要告知学校老师,配合饮食及教育指导,做好患儿的心理辅导工作。

HPA随访及监测

1.定期监测血Phe浓度 PTPS患儿血Phe<120μmol/L, DHPR低苯丙氨酸饮食治疗患儿血Phe120~240μmol/L。

2.营养、体格发育、智能发育评估 治疗后每3~6个月测量身高、体重及营养评价等,预防发育迟缓及营养不良。1岁、2岁、3岁、6岁时进行智能发育评估,学龄儿童参照学习成绩等。

3.药物不良反应 有些患者服用左旋多巴及5-羟色氨酸后出现胃肠道反应或药物不耐受,如多巴不良反应包括运动障碍、不自主或抽动症样动作、兴奋失眠等,尤其是儿童患者初始治疗时易发生,减少多巴剂量或总量分多次服用可改善上述症状;5-羟色氨酸不良反应主要为腹泻,减量或暂停药后可改善;BH4无明显不良反应,少数头痛、咽痛、腹泻。

预后

通过新生儿筛查,患儿得到早期诊断,早期治疗,避免神经系统损害和智力障碍发生。但也有患者在新生儿早期治疗后仍有严重神经系统损害。一项长期随访显示26例PTPS缺乏者早期治疗(出生2个月内)和晚期治疗后智力发育延迟分别占35%和44%。BH4D的预后除与治疗时间有关,还与疾病轻重程度、血Phe浓度、营养状况、治疗依从性等多种因素有关。

遗传咨询与产前诊断或胚胎植入前诊断

四氢生物喋呤缺乏症是常染色体隐性遗传方式。患者的父母携带一个致病变异，无临床症状。每个患者的同胞有 25% 的概率患病，50% 概率是无症状的携带者，25% 概率为正常个体。患者与正常人婚配，其后代是携带一个致病性变异的携带者。

产前诊断：在先证者及其父母致病基因突变明确的前提下，签署知情同意书，通过对胎盘绒毛（孕10~13周）或羊水细胞（孕16~22周）进行疾病相关基因突变分析，到具有产前诊断资质的机构进行胎儿诊断以及后续的遗传咨询。

诊疗流程（图 113-1）

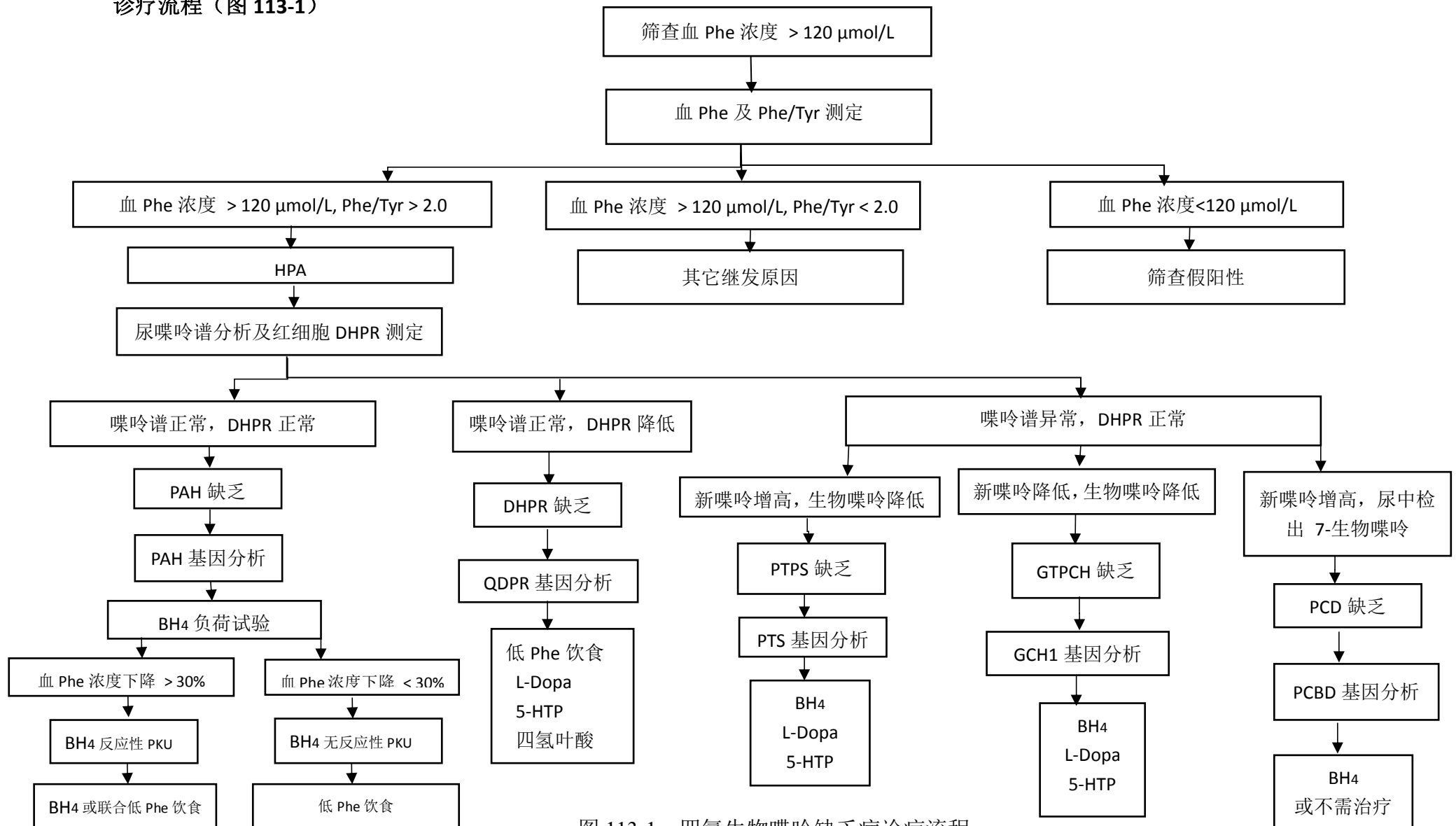


图 113-1 四氢生物喋呤缺乏症诊疗流程

参考文献

- [1] 中华医学会儿科学分会内分泌遗传代谢学组,中华预防医学会出生缺陷预防与控制专业委员会新生儿筛查学组.高苯丙氨酸血症的诊治共识.中华儿科杂志[J], 2014,52(6):420-425.
- [2] Blau N, Burton BK, Thöny B, et al.Phenylketonuria and BH4 Deficiencies[M].Bremen:UNI-MED Verlag AG,2010,34-39.
- [3] Ye J, Yang YL,,Yu WM, et al.Demographics,diagnosis and treatment of 256 patients with tetrahydrobiopterin deficiency in mainland China : results of a retrospective,multicentre study[J].J Inherit Metab Dis,2013,36:893-901.
- [4] Shintaku H. Disorders of tetrahydrobiopterin metabolism and their treatment[J].Curr Drug Metab,2002,3:123-131.
- [5] 沈明,喻唯民,杨凌,等. 四氢生物喋呤缺乏症的临床研究[J].中日友好医院学报,2002,16:8-10.

114.结节性硬化症

概述

结节性硬化症（tuberous sclerosis complex, TSC）是一种多系统受累的常染色体显性遗传病，皮肤、脑、眼睛、口腔、心脏、肺脏、肾脏、肝脏和骨骼等多部位器官发生良性错构瘤。主要表现为癫痫、智力障碍、皮肤白斑和面部血管纤维瘤等症状；约 1/3 成年女性患者出现肺部淋巴管肌瘤病（LAM）。

病因和流行病学

TSC 的主要分子机制是肿瘤抑制基因 *TSC2* 失活突变，少数患者有 *TSC1* 失活突变。通常，*TSC2* 基因突变患者的病情比 *TSC1* 基因突变重，基因突变的临床外显率几乎达到 100%。部分患者检测不到 *TSC1* 或 *TSC2* 的突变。生理状态下，TSC 肿瘤抑制基因 *TSC1* 和 *TSC2* 的蛋白质复合体抑制哺乳动物雷帕霉素靶蛋白（mammalian target of rapamycin, mTOR），mTOR 是一种丝/苏氨酸蛋白激酶。当 *TSC1* 或 *TSC2* 基因失活后，过度活化的 mTOR 促进细胞新陈代谢、细胞异常增生，导致 TSC 的发生。

TSC 是伴有癫痫和自闭症的最常见遗传病。可发生在所有人种和民族，男性和女性的发病率无差异，每 6000~10000 名新生儿中有 1 名患有 TSC。约 2/3 的 TSC 患者没有家族史，1/3 患者的父母之一也罹患 TSC。如果父母之一诊断为 TSC，其子女患病概率是 50%。

临床表现

TSC 常表现为多系统受累，其发生发展有一定的阶段性。在胎儿/新生儿期可以出现心脏横纹肌瘤，大部分可自发消退；出生后数月就可出现癫痫症状和皮肤症状；随着年龄的增大，出现肾血管平滑肌脂肪瘤和全身其他部位的肿瘤性病变；成年女性肺部容易出现肺部 LAM。脑部病变主要包括脑皮质结节、室管膜下巨细胞星形细胞瘤和室管膜下结节等。皮肤病变包括出生后可见的白斑，逐渐生长的面部血管纤维瘤、鲨革斑、甲周纤维瘤及前额斑块等；高达 90% 的 TSC 患者有肾脏血管平滑肌脂肪瘤；约 50% 患者病变累及视网膜，但很少影响视力；

约 35% 女性患者肺部出现 LAM；其他如肝脏、胰腺、消化道、骨骼也可以受累，但一般症状较轻。

由于 TSC 患者的症状出现在多个学科，常在多个学科就诊，需要提高诊断意识，使患者避免误诊和漏诊。同时，多学科的合作对 TSC 患者的管理是非常重要的。TSC 的核心受累器官包括神经系统、皮肤、肾脏和肺脏。

辅助检查

1. 影像学检查 TSC 累及全身多个器官。特征性的影像表现包括：脑室管膜下结节（subependymal nodules, SEN）和室管膜下巨细胞星形细胞瘤（subependymal giant cell astrocytoma, SEGA），脑皮层发育不良，心脏横纹肌瘤，肺淋巴管肌瘤病，肾血管平滑肌脂肪瘤等。
2. 基因检查 *TSC1/TSC2* 基因分析有助于明确诊断。

诊断

TSC 的及时诊断是非常有必要的，因为延误治疗会给患者的预后带来严重不良影响。诊断可始于胚胎期，偶然发现的心脏横纹肌瘤会提示诊断。出生后的皮肤表现，如色素脱失斑常被忽视。癫痫发作可出现于出生后数月。对于父母之一有 TSC 的新生儿，严密的观察，包括症状和脑电图监测，都是很重要的，需要教会患儿父母分辨新生儿惊厥或癫痫症状的临床特征。

TSC 患者随着年龄的增长，会出现更多的器官受累，包括肾血管平滑肌脂肪瘤，肺部常有多发结节，成年女性可出现以肺部多发囊性改变为特征的淋巴管肌瘤病。

由于 TSC 具有多系统的临床表现，并在不同年龄阶段出现一些新的临床表现。需要提高诊断意识，不管患者在哪一科就诊，需要及时诊断，并对全身多系统做好全面评估。减少漏诊误诊情况。

符合 TSC 诊断的主要临床特征包括：面部血管纤维瘤、甲周纤维瘤、皮肤色素脱失斑、鲨革斑或多发胶原瘤、多发视网膜结节状错构瘤、脑皮质结构异常、室管膜下结节、室管膜下巨细胞星形细胞瘤、心脏横纹肌瘤、肺淋巴管肌瘤病以及肾脏血管平滑肌脂肪瘤。其他重要的临床特征包括：牙釉质多发性小凹、口腔

内纤维瘤、肾脏之外的错构瘤、视网膜色素缺失斑、“斑驳状”皮肤改变以及多发肾囊肿。

基因检测发现 *TSC1* 或 *TSC2* 基因的致病性突变即可确诊 TSC，约 15% 的患者无法查到 *TSC1* 或 *TSC2* 的基因突变。

结节性硬化症的诊断标准，见表 114-1。

表 114-1 结节性硬化症的诊断标准

1. 基因诊断标准

正常组织 DNA 中检测出一个 *TSC1* 或者 *TSC2* 基因病理性突变足以确诊结节性硬化症。致病性基因突变定义为可引起如下情况的突变：导致 *TSC1* 或者 *TSC2* 蛋白明确失活功能（例如读码框外的插入缺失或者无义突变），阻止蛋白合成（例如大片段基因缺失），或者对蛋白功能的影响已通过功能测定确定的错义突变（参考文献）。其他的 *TSC1* 或者 *TSC2* 变异，若对于功能的影响不确定，则不符合诊断标准，不足以确诊结节性硬化症。需注意 10%~25% 的结节性硬化症通过传统的基因检测未能发现突变，结果正常不能除外结节性硬化症，也不会对临床确诊的 TSC 产生影响。

2. 临床诊断标准

（1）主要特征

1. 色素脱失斑（ ≥ 3 ，至少直径 5mm）；
2. 血管纤维瘤（ ≥ 3 ）或头部纤维斑块；
3. 指（趾）甲纤维瘤（ ≥ 2 ）；
4. 鲨鱼皮斑；
5. 多发视网膜错构瘤；
6. 多发脑皮层结节和/或放射状移行线；
7. 室管膜下结节（ ≥ 2 ）；
8. 室管膜下巨细胞星形细胞瘤；
9. 心脏横纹肌瘤；
10. 淋巴管肌瘤病#；
11. 血管平滑肌脂肪瘤（ ≥ 2 ）#。

(2) 次要特征

1. “斑斓”皮损；
2. 牙釉质点状凹陷 (≥ 3)；
3. 口内纤维瘤 (≥ 2 个)；
4. 视网膜脱色斑；
5. 多发肾囊肿；
6. 非肾性错构瘤。
7. 骨骼硬化性病变

3. 确诊 2 条主要特征或 1 条主要特征及 2 条以上次要特征。

4. 疑诊 1 条主要特征或 2 条以上次要特征。

#. 仅有这 2 个主要临床特征（淋巴管肌瘤病及血管平滑肌脂肪瘤）而没有其他临床特征时不符合 TSC 确诊标准

鉴别诊断

TSC 的临床表现较复杂，涉及的鉴别诊断也比较多。常见症状如癫痫就有很多病因，需要与各种原因引起的癫痫相鉴别。淋巴管肌瘤病可以发生在 TSC，也可以呈散发的淋巴管肌瘤病。散发的淋巴管肌瘤病没有遗传背景。淋巴管肌瘤病需要与导致肺部囊性病变的其他原因鉴别，如朗格汉斯细胞组织细胞增生症、Birt-Hogg-Dubé 综合征、干燥综合征、淋巴细胞间质性肺炎等原因鉴别。

如果患者出现癫痫、皮肤改变等多个支持点时，临床诊断就会比较容易。因此，全面的评估是十分重要的。TSC 不仅在诊断评估，还是在治疗都需要多学科团队的一起工作。*TSC1/TSC2* 病理性基因突变的确定有助于 TSC 的诊断。

治疗

1. 特异性治疗方法 由于 *TSC1/TSC2* 基因突变和 mTOR 过度活化机制的阐明，mTOR 抑制剂成为有效的特异性靶向治疗方法。mTOR 抑制剂包括西罗莫司（sirolimus）和依维莫司（everolimus）。可有效治疗室管膜下巨细胞星形细胞瘤、肾血管平滑肌脂肪瘤、肺淋巴管肌瘤病、皮肤血管纤维瘤、TSC 相关的癫痫和神经精神障碍等。

mTOR 抑制剂对控制 TSC 的病情进展至关重要,尤其对于早期新生儿发病患者,应及时治疗,控制病情发展,减少 TSC 相关神经精神症状的发生。

mTOR 抑制剂常见的不良反应包括:口腔炎、口腔溃疡、皮肤痤疮样皮疹、血脂升高等,在成年女性可导致月经周期和月经量的改变。大部分 mTOR 抑制剂相关不良反应为轻至中度,患者耐受性良好。

2.综合治疗 对于诊断 TSC 的患者,需要全面评估,了解各器官受累情况及严重程度,监测病情的发展。

由于 TSC 涉及多系统的临床表现,多学科团队的评估和治疗非常重要。

除了特异性的 mTOR 抑制剂治疗,各系统临床表现的治疗简述如下。

(1) 心脏横纹肌瘤:对 mTOR 抑制剂治疗有效,需要密切观察。在肿瘤较大导致明显症状时,需要考虑手术治疗。

(2) 室管膜下巨细胞星形细胞瘤:除了 mTOR 抑制剂治疗外,部分患者需要手术治疗。

(3) TSC 相关癫痫:婴儿痉挛症是 TSC 儿童患者常见的癫痫类型。除 mTOR 抑制剂,氨己烯酸(vigabatrin)为 γ -氨基丁酸(GABA)的类似物,能不可逆特异性地与 GABA 氨基转移酶结合,导致脑内 GABA 浓度增高,从而发挥抗癫痫作用,是 TSC 抗癫痫的首选药物,如果效果不好,可使用促肾上腺皮质激素(ACTH)或其他抗癫痫药物。其他治疗方法包括生酮饮食疗法、迷走神经刺激法或癫痫外科手术等。

(4) 皮肤神经纤维瘤:可以在皮肤局部使用 mTOR 抑制剂,也可以从口服 mTOR 抑制剂治疗中受益。其他治疗主要是从美容角度考虑的。

(5) 肺部淋巴管肌瘤病:mTOR 抑制剂可有效延缓肺功能下降、提高生活质量。伴有淋巴管肌瘤病时容易发生气胸、乳糜胸等并发症,需要给予相应治疗。

(6) 肾血管平滑肌脂肪瘤:还可选择 mTOR 抑制剂治疗、栓塞和部分手术治疗。在出现血管平滑肌脂肪瘤破裂出血时,可采用介入栓塞治疗。

(7) 眼底视网膜错构瘤:可从 mTOR 抑制剂治疗中获益。

(8) 牙龈纤维瘤:需要定期检查,做好口腔卫生,必要时局部治疗。

(9) 骨骼受累:通常无需特殊处理。

TSC 是一种常染色体显性遗传病,有效的干预策略是减少患儿的出生,对有

生育需求的高危家庭，推荐基因检测，提供生育咨询，给予产前检查和诊断，达到优生优育的目标。

诊疗流程（图 114-1）

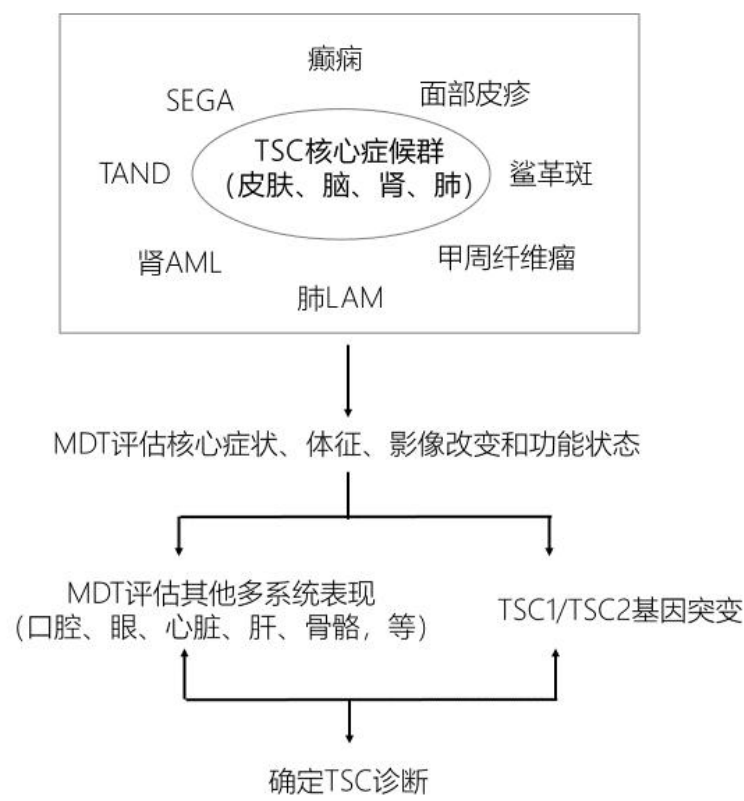


图 114-1 结节性硬化症的诊断和多学科诊疗流程

TSC.结节性硬化症；SEGA.室管膜下巨细胞星形细胞瘤；TAND.TSC 相关神经精神疾病；AML.血管平滑肌脂肪瘤；LAM.淋巴管肌瘤病；MDT.多学科团队

参考文献

[1] Henske EP, Jóźwiak S, Kingswood JC, et al . Tuberous sclerosis complex. Nat Rev Dis Primers, 2016, 2:16035.

[2] Krueger DA, Northrup H. International Tuberous sclerosis complex consensus group. Tuberous sclerosis complex surveillance and management: recommendations of the 2012 International tuberous sclerosis complex consensus conference. Pediatr Neurol, 2013, 49(4):255-265.

- [3] Northrup H, Krueger DA. International tuberous sclerosis complex consensus group. Tuberous sclerosis complex diagnostic criteria update: recommendations of the 2012 International tuberous sclerosis complex consensus conference. *Pediatr Neurol*, 2013, 49(4):243-254.

115.酪氨酸血症

概述

酪氨酸血症（tyrosinemia）是由于酪氨酸代谢途径中的酶缺陷，引起的血浆中酪氨酸浓度增高，不同步骤的酶的缺陷可导致多种临床表现不同的疾病，酪氨酸血症分为3种类型。酪氨酸血症 I 型，也被称为肝肾酪氨酸血症（hepatorenal tyrosinemia, HT-1），为延胡索酰乙酰乙酸水解酶（fumarylacetoacetate hydrolase, FAH）缺陷所致，以肝、肾和周围神经病变为特征。酪氨酸血症 II 型，为酪氨酸氨基转移酶（tyrosine aminotransferase, TAT）缺陷所致，以角膜增厚、掌跖角化和发育落后为特征。酪氨酸血症 III 型，极为罕见，为4-羟基苯丙酮酸双加氧酶（hydroxyphenylpyruvic acid dioxygenase, HPPD）缺陷所致，以神经精神症状为主要表现。鉴于酪氨酸血症 I 型病例报道相对较多，且对健康危害较大，本文将主要介绍酪氨酸血症 I 型。

病因和流行病学

人体所需的酪氨酸是从饮食或通过氧化苯丙氨酸获得的，除供体内合成蛋白质外，还是多巴胺、肾上腺素和黑色素等多种物质的前体，多余的酪氨酸通过其降解途径分解为二氧化碳和水。FAH分子量约为80kD，是酪氨酸降解途径最末端的酶，其编码基因位于染色体15q25.1。FAH将延胡索酰乙酰乙酸

（fumarylacetoacetate, FAA）分解为延胡索酸和乙酰乙酸，基因变异造成FAH合成障碍或功能缺陷，导致前体物质FAA及其衍生物琥珀酰丙酮的堆积，从而引起肝、肾和神经系统症状。此外，琥珀酰丙酮还可抑制胆色素合成，使 δ -氨基乙酰丙酸（ δ -Aminolevulinic acid, δ -ALA）堆积，引起卟啉症样改变。

酪氨酸血症 I 型为常染色体隐性遗传病，发病率为1/120 000~1/100 000。美国人群的突变携带频率1/150~1/100。由于奠基者效应，斯堪的纳维亚半岛酪氨酸血症 I 型的活产新生儿发病率约为1/74 000，芬兰约为1/60 000。此外，在加拿大的魁北克省，活产新生儿发病率约为1/16 000，携带频率约为1/66。中国尚缺少相关流行病学资料。

临床表现

酪氨酸血症 I 型依发病年龄可分为急性型、慢性型和亚急性型，以肝脏、肾脏及神经系统受累为主要表现。急性型在生后数周内发病，未经治疗多在1岁内死亡，亚急性型和慢性型患者2年生存率可达74%~96%。未得到合理治疗的酪氨酸血症 I 型的患儿肝细胞癌的发病率为17%~37%，远高于正常人群。未被发现或未治疗的慢性型儿童大多在10岁以前死亡，死因通常是肝功能衰竭、神经系统受累或肝细胞癌。

急性型起病急骤、进展迅速，以急性肝功能衰竭为主要表现，临床表现为肝脾肿大、黄疸、呕吐、腹胀、厌食、嗜睡、贫血、出血倾向及生长迟缓。患儿可能具有“煮白菜”或“烂蘑菇”的特征性气味。肝脏合成凝血因子不足，PT、APTT明显延长，凝血因子II、VII、IX、XI和XII水平降低，补充维生素K后难以纠正。肝功能衰竭可继发腹水、黄疸和消化道出血，患儿偶尔会出现持续低血糖。未治疗的患儿多于起病数周或数月内因肝功能衰竭死亡。

亚急性和慢性型在6个月至2岁起病。除肝功能损害表现外，还表现为肾小管功能损害及神经系统功能损害，常伴有生长发育迟缓。临床上可见肝硬化、肾性糖尿、氨基酸尿（范科尼综合征）、低磷血症性佝偻病等。未经治疗和急性肝衰竭后存活的患儿发展为肝细胞癌的风险较高。患儿在病程中会有急性末梢神经受累危象发生，其表现类似于急性间歇性卟啉病。常有轻微感染、食欲缺乏和呕吐等前驱症状；患儿活动减少，易激惹，但神志清楚。随即出现严重的疼痛性感觉异常，以双下肢为主，可伴有腹痛，患儿为减轻疼痛而过度伸展躯干与颈部如角弓反张状；同时伴有自主神经异常症状，如血压增高、心动过速、肠麻痹等；约1/3患儿在危象发作时出现肌张力降低甚至瘫痪，少数患儿可发生呼吸衰竭而需要呼吸机支持，可能会导致死亡。危象发作一般持续1~7天。

辅助检查

1.血常规可见贫血、血小板减少、白细胞减少等脾功能亢进表现。肾脏受累可出现糖尿、蛋白尿。生化检查血清转氨酶正常或轻度异常，血胆红素升高，表现为肝性黄疸，血浆白蛋白降低，碱性磷酸酶增高，低磷血症也较常见。凝血功能检查PT、APTT延长、INR升高，凝血因子II、VII、IX、XI水平降低。甲胎蛋

白水平显著升高。

2.串联质谱法进行血氨基酸、琥珀酰丙酮检测以及气相色谱-质谱法进行尿有机酸分析和琥珀酰丙酮检测是诊断酪氨酸血症 I 型最重要的检查方法。血酪氨酸浓度增高,也可出现苯丙氨酸、脯氨酸、苏氨酸、鸟氨酸、精氨酸、赖氨酸和丙氨酸等增高。需要注意的是,新生儿早期或脐带血中酪氨酸水平往往正常。尿氨基酸排出量增高,以酪氨酸、苯丙氨酸、甘氨酸和组氨酸等为主,系因肾小管再吸收率降低所致。尿有机酸分析可检测到酪氨酸代谢物,包括4-羟基丙酮酸、4-羟基丙乳酸和4-羟基苯乙酸的排出量增加。琥珀酰丙酮作为诊断本病的“金指标”,可以通过以上方法在血、尿标本中进行检测,发现琥珀酰丙酮升高具有极大的诊断价值,但是要注意与血串联质谱法相比,尿气相色谱-质谱法可能出现假阴性结果。部分患儿也可以检查到 δ -ALA排出量明显增高。

3.对FAH基因突变进行检测,可发现FAH双等位基因突变,首先选择基因测序,目前已经发现的致病突变包括错义突变、无义突变、剪切位点突变等多种形式。临床支持酪氨酸血症的患儿,如果测序未发现双等位基因突变则需要进一步进行FAH基因的缺失/重复分析

4.对淋巴细胞或培养的皮肤成纤维细胞中FAH活性进行测定,如明显下降或缺失也可以确诊。

5.影像学检查B超可见肝大、肝内密度不均或局灶损害,脾大、肾脏增大或回声增强也很常见。慢性型患者长骨X线片可见典型佝偻病样改变。

6.产前诊断可用2种方法。

(1)测定羊水中的琥珀酰丙酮含量,当羊水中含量 $>60\text{nmol/L}$ 时即为异常,一般在怀孕12~18周即可诊断。

(2)基因检测,如果家系中FAH基因突变的位点已经确定,首选基因检测为产前诊断的方法。

诊断

酪氨酸血症 I 型临床表现不具有特异性,确诊需要通过临床表现结合特殊的实验室检测。

1.临床表现有肝肿大,伴或不伴有黄疸,甲胎蛋白显著增高,发病较晚的患

者可见范科尼综合征，低磷血症性佝偻病。

2.血酪氨酸增高，尿多种氨基酸排出增高，4-羟基苯丙酮酸、4-羟基苯乳酸、4-羟基苯乙酸增高。

3.血或尿琥珀酰丙酮增高。

4.基因检测发现*FAH*致病性突变。

鉴别诊断

酪氨酸血症 I 型需要与其他酪氨酸血症、其他代谢性肝病、细菌或病毒感染、肾小管酸中毒、维生素D缺乏性佝偻病等多种疾病鉴别。急性神经系统危象要和脑出血、脑水肿、中枢神经系统感染、急性间歇性卟啉症相鉴别。

酪氨酸血症 II 型和 III 型患者均不会产生琥珀酰丙酮等有毒性代谢产物，因此都没有肝、肾损害，而以皮肤、角膜病变为主。酪氨酸血症 II 型由TAT缺陷引起，患者血浆酪氨酸水平显著升高而其他氨基酸的水平正常。尿有机酸分析发现酪氨酸代谢产物4-羟基丙酮酸、4-羟基丙乳酸和4-羟基苯乙酸的排泄增加以及存在少量的N-乙酰酪氨酸和4-酪胺。患者发育落后，因酪氨酸沉淀于角膜引起角膜增厚及顽固性树枝状角膜炎，患者的掌跖有疼痛的角化过度的斑块。酪氨酸血症 III 型由HPPD缺陷引起，极为罕见，血酪氨酸升高，尿中酪氨酸代谢产物排出增加，临床表现以发育、认知落后和神经精神症状为主。限制酪氨酸和苯丙氨酸的饮食可改善预后。

其他代谢性肝病需要注意半乳糖血症、遗传性果糖不耐受、果糖1，6双磷酸酶缺乏症、C型尼曼匹克病、肝豆状核变性、新生儿血色病、噬血细胞性淋巴组织细胞增多症、线粒体细胞病变、先天性糖基化障碍等。这些疾病在临床上都有急性或慢性肝损伤，甚至肝功能衰竭的表现，通过血氨基酸、肉碱谱及尿氨基酸、有机酸分析，特别是血、尿琥珀酰丙酮水平测定可以进行鉴别。

治疗

酪氨酸血症 I 型是一种可治疗的遗传代谢病，HPPD 抑制剂尼替西农（2-[2-nitro-4-trifluoromethylbenzoyl]-1, 3-cyclohexanedione, NTBC）可防止毒性极大的马来酰乙酰乙酸、延胡索酰乙酰乙酸及其旁路代谢产物琥珀酰丙酮蓄积，从而减轻肝肾功能损伤，使症状得到缓解，明显改善远期预后，提高生存率，并可降低肝细胞癌的发生率。一旦诊断酪氨酸血症 I 型，应尽快开始 NTBC 治疗，美国 FDA 推荐的起始剂量为 $1\text{mg}/(\text{kg}\cdot\text{d})$ ，分两次给药。可根据患者具体情况增减用药剂量，1 岁以上病情稳定的患者也可尝试每日用药 1 次。NTBC 副作用少见，主要包括短暂的血小板和（或）中性粒细胞计数减低，无须干预即可好转。

不论急性型抑或慢性型患儿，都应采用低酪氨酸、低苯丙氨酸饮食，此两种氨基酸的摄入量均应 $<25\text{mg}/(\text{kg}\cdot\text{d})$ 。特别是在接受 NTBC 治疗后，血酪氨酸水平持续升高，为避免角膜损伤，必须严格限制饮食中的酪氨酸和低苯丙氨酸摄入。

在 NTBC 用于治疗酪氨酸血症 I 型之前，唯一有效的治疗方法是肝移植。对于严重的肝功能衰竭、对 NTBC 治疗无效或有肝细胞恶性改变的证据的儿童，应准备进行肝移植。肝移植后需要长期的免疫抑制治疗，同时移植后的患者需接受小剂量 $[0.1\text{mg}/(\text{kg}\cdot\text{d})]$ NTBC 治疗，防止由于血浆和尿中琥珀酰丙酮的持续存在而导致的肾损伤。

其他的治疗主要是对症支持治疗，特别是发生肝功能衰竭时，需要使用血液制品纠正出血倾向，急性神经系统危象可能需要呼吸支持。

诊疗流程（图115-1）

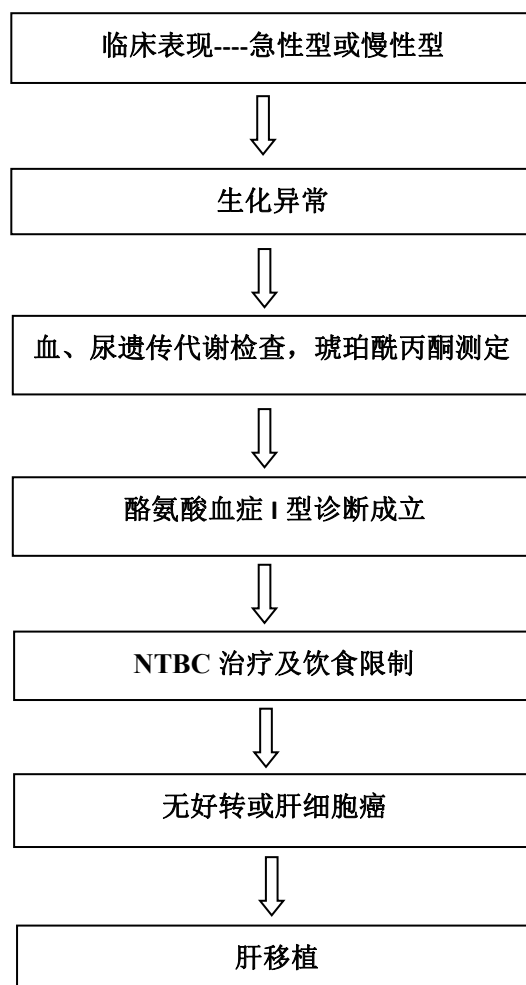


图115-1 酪氨酸血症诊疗流程

参考文献

- [1] 顾学范. 临床遗传代谢病. 北京:人民卫生出版社, 2015: 51-54.
- [2] www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1116/?term=genereviews
- [3] Chinsky JM, Singh R, Ficicioglu C, et al. Diagnosis and treatment of tyrosinemia type I: a US and Canadian consensus group review and recommendations. Genet Med, 2017, 19(12)
- [4] 韩连书,叶军,邱文娟,张惠文,王瑜,季文君,高晓岚,李晓燕,金晶,顾学范.血尿

琥珀酰丙酮检测在酪氨酸血症 I 型诊断中的应用[J].中华儿科杂志,2012,50(2):126-130.

- [5] 杨楠,韩连书,叶军等.尼替西农治疗2例酪氨酸血症 I 型的效果分析并文献复习[J].临床儿科杂志,2011,29(12):1178-1181.

116.极长链酰基辅酶 A 脱氢酶缺乏症

概述

极长链酰基辅酶 A 脱氢酶缺乏症（very long chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency, VLCADD）是由于编码细胞线粒体内脂肪酸 β 氧化中的关键酶极长链酰基辅酶 A 脱氢酶 VLCAD 的基因 *ACADVL* 突变所致的常染色体隐性遗传病。

病因和流行病学

ACADVL 基因位于 17p13.1，长约 5.4kb，含 20 个外显子，编码 655 个氨基酸，已报道突变 270 种。极长链酰基辅酶 A 脱氢酶（VLCAD）为线粒体脂肪酸 β 氧化过程第 1 步的关键酶，催化含 14~18 个碳的不同长度碳链的脂酰基辅酶 A 脱氢。其辅酶为黄素腺嘌呤二核苷酸，由黄素腺嘌呤二核苷酸接受脱氢产生的氢原子进入线粒体呼吸链进行氧化磷酸化产生 ATP 供能。VLCAD 在肝脏、心肌、骨骼肌、皮肤成纤维细胞的线粒体中均有表达，可催化长链酯酰辅酶 A 产生烯酯酰辅酶 A，再在烯酯酰辅酶 A 水化酶、羟酯酰 CoA 脱氢酶、酮酯酰 CoA 硫解酶这三个酶的作用下共同完成长链脂肪酸的 β 氧化过程，每次长链脂肪酸的 β 氧化过程生成 1 个乙酰辅酶 A 和 2 个碳原子的脂酰辅酶 A。乙酰辅酶 A 可参与三羧酸循环进行氧化磷酸化供能，也可在肝脏形成酮体，在运动、饥饿、应激等情况下产生能量。VLCAD 缺陷将导致体内长链脂肪酸代谢障碍，长链脂肪酸（主要为 C14-C20 酯酰辅酶 A）不能氧化分解供能，同时蓄积在细胞内对心肌、骨骼肌、肝脏等产生毒性作用，导致一系列的临床症状和体征。

发病率在国外不同人种之间为 1/100 000~1/30 000，报道欧美国家的发病率约为 1/85 000，国内无流行病学数据。

临床表现

VLCADD 的临床表现具有明显异质性，根据起病年龄和临床表现分为 3 个类型。

1.心肌病型 是最常见的一种严重早发心脏和多脏器衰竭型，主要在新生儿和婴儿早期发病。此型发病凶险，患儿病死率高，表现为低血糖、瑞氏综合征、

新生儿猝死、肥厚型和扩张型心肌病、心包积液、心律失常、肌无力、肝肿大和间歇性低血糖，肌酸激酶水平升高；心肌肥厚和心律失常可致死。

2.肝型 较轻，为肝脏和低酮性低血糖型，婴儿后期或儿童期发病，表现为肝大和肝功能异常，空腹耐力下降和急性低酮性低血糖，不伴心肌损害和心肌肥厚，但未经及时诊断和治疗也会有生命危险。

3.肌病型 主要在青少年至成年期发病，为迟发型，症状轻，一般不伴有心肌疾病和低血糖。主要表现为运动、感染或饥饿后的横纹肌溶解和肌红蛋白尿，甚至可发生肾功能衰竭，可伴有肌无力、肌肉痛性痉挛或肌痛。

辅助检查

1.一般实验室检查 患者常有低酮性低血糖，急性期可有代谢性酸中毒，肌酸激酶、肌酸激酶同工酶及乳酸脱氢酶升高，天冬氨酸氨基转移酶、丙氨酸氨基转移酶水平升高。肌病型患者可有肌红蛋白尿，尿常规异常或伴有肾功能异常。

2.串联质谱血脂酰肉碱谱分析 VLCAD 缺陷最主要的代谢产物包括 C14:1、C14:2、C14 和 C12:1，其中以肉豆蔻烯酰基肉碱（C14:1）升高最为明显，因此将此指标作为诊断极长链酰基辅酶 A 脱氢酶缺乏症最重要的代谢指标。在代谢应激期间（如禁食），C14:1 > 1mmol/L 强烈提示 VLCAD 缺陷，>0.8mmol/L 也可见于携带者及部分未携带 ACADVL 致病突变的健康人中。在非应激期间或已经进食、静脉葡萄糖输注的患者及临床表现较轻的患者中可能出现假阴性。

3.尿气相质谱有机酸分析 可发现二羧酸尿症，可有己二酸、辛二酸、癸二酸、十二烷二酸等水平升高，但轻症患者或伴有横纹肌溶解患者可无二羧酸尿症。

4.病理检查 可见肝脏脂肪变性，心肌、骨骼肌脂质沉积。

5.酶学分析 可对患者的皮肤成纤维细胞、外周血淋巴细胞、心肌和骨骼肌细胞或组织进行 VLCAD 活性测定明确诊断。

6.基因分析 ACADVL 基因分析检出 2 个等位基因致病突变是确诊 VLCADD 的金标准。

诊断

该病临床表现无明显特异性，诊断主要依靠临床表现、生化检测和基因检测。

- 1.对于有上述临床表现的患者应怀疑 VLCADD。
- 2.新生儿筛查 (newborn screening, NBS): 所有异常结果均应行血酯酰肉碱谱分析和 *ACADVL* 基因检测以确诊。
- 3.对于临床怀疑 VLCADD 的患者, 均应行血酯酰肉碱谱分析, 发现 C14:1 > 1mmol/L 强烈提示 VLCAD 缺陷, 进一步行 *ACADVL* 基因分析检出 2 个等位基因致病突变可确诊。
- 4.特殊生化检测: 对于只检出 1 个 *ACADVL* 基因致病突变的患者可行培养成纤维细胞脂肪酸 β -氧化分析、VLCAD 酶活性分析、VLCAD 蛋白表达的免疫反应抗原分析等特殊生化检查以确诊。

鉴别诊断

- 1.心肌病型 VLCADD 需和系统性原发性肉碱缺乏症、肉碱棕榈酰基转移酶 II (CPT II) 缺乏、长链 3-羟基酰基辅酶 A 脱氢酶/三功能蛋白缺乏症、肉碱酰基肉碱移位酶缺乏症、严重的多种酰基-CoA 脱氢酶缺乏症相鉴别。
- 2.VLCAD 缺乏症的肝型可能具有类似中链酰基辅酶 A 脱氢酶 (MCAD) 缺陷的临床特征, 或与电子转移蛋白 (ETF) /ETF 泛醌 (辅酶 Q) 氧化还原酶缺陷相似, 从而导致多种酰基-CoA 脱氢酶缺乏症, 但生化表型不同。
- 3.间歇性横纹肌溶解症可以是 McArdle 病、CPT II 缺乏症的特征, 一些原发性横纹肌溶解症、肌病也可见到横纹肌溶解。鉴别有赖于肌肉活检病理检查、血氨基酸和酯酰肉碱谱分析、尿有机酸分析和基因分析等。

治疗

VLCADD 总的治疗原则是避免空腹, 给予高糖类和低脂饮食, 尤其是限制长链脂肪酸的摄入, 补充中链甘油三酯 (medium chain triglycerides, MCT), 对症处理及预防和治疗并发症。

- 1.避免空腹 频繁喂养可作为一种简单有效的预防措施, 为机体提供足够的热量和能量, 防止过多的脂肪动员。新生儿期一般间隔 3 小时喂养一次; <6 个月婴儿间隔 4 小时; 6~12 个月婴儿夜间可间隔 6~8 小时; 1~7 岁的儿童白天间隔 4 小时, 夜间可延长至 10 小时喂养; 而成年人一般间隔 8 小时 (4~12 小

时)。可在夜间或紧张活动时给予生玉米淀粉以加强对空腹的耐受，生玉米淀粉可持续释放葡萄糖，减少低血糖发生和脂肪的分解动员。

2.合理饮食和 MCT 的使用 饮食结构应以糖类为主，减少脂肪尤其是长链脂肪酸摄入，但必须保证必需脂肪酸的摄入，同时要提供足够的蛋白质。一般健康婴儿脂肪摄入占总热量的 40%~50%，学龄儿童占 30%~35%。有症状的 VLCADD 患者脂肪摄入占总热量的 25%~30%，尤其注意限制长链脂肪酸和补充 MCT。心肌病型患儿，MCT 比例应占总脂肪摄入的 90%，而长链脂肪酸占 10%。1 岁内患儿宜选用最富含 MCT 的配方奶（80%脂肪为 MCT），这样的饮食可逆转心肌病型患者心肌的病理改变；1 岁后患儿应限制长链脂肪酸摄入不超过总热量 10%，MCT 提供总热量的 20%。肝型和肌病型 1 岁以内患儿可选用富含 MCT 的配方奶（50%脂肪为 MCT）或最富含 MCT 的配方奶；1 岁以后推荐选择有利于“心脏健康”饮食。一般脂肪中 50%来自长链脂肪酸，50%来自 MCT。MCT 的辛酸、癸酸等无糖异生作用，虽其中的甘油可异生为葡萄糖，但产生量少，不能满足反复发作低血糖患者的需要。MCT 可明显改善脂肪酸氧化障碍中心肌和骨骼肌症状等；当 VLCADD 患者处于代谢紊乱时，补充 MCT 并不能阻止肝脏的损害，甚至补充过多 MCT 会加重线粒体的氧化应激。

3.左卡尼汀 对于左卡尼汀补充治疗脂肪酸 β 氧化障碍疾病一直存有争议。在 VLCADD 中，由于极长链脂肪酸的 β 氧化通路受阻，而导致线粒体内过多的长链脂肪酸蓄积，这些脂肪酸则需与游离肉碱结合，形成酰基肉碱转运出线粒体，这将造成血中游离肉碱的缺乏，故补充肉碱可以维持血中游离肉碱水平稳定。一般给予 50~100mg/(kg·d)。左卡尼汀配合饮食治疗可以明显缓解 VLCADD 患者的心功能异常。短期应用可以促进酮体生成和减少空腹低血糖的发生，但过多则促进长链酰基肉碱的生成和蓄积，对机体产生毒性作用。Primassin 等通过建立 VLCADD 小鼠模型研究发现，补充肉碱并不能阻止肌肉中游离肉碱降低，尤其在运动后，反而造成骨骼肌中大量酰基肉碱蓄积和毒性作用。

4.其他治疗 对于反复低血糖发作的患者可以静脉注射葡萄糖以纠正低血糖症状。有研究发现，过氧化物酶体增殖激活受体 α 的激活剂苯扎贝特（bezafibrate）能提高 VLCADD 细胞的脂肪酸氧化能力，并提高 VLCADD 患者细胞中 VLCAD mRNA 及蛋白的表达量，通过上调基因表达来提高突变体蛋白的

酶活性，同时苯扎贝特还能减少具有毒性作用的长链酰基肉碱的生成。文献报道肌松剂丹曲洛林钠盐（dantrolene sodium）对伴有肌痛性痉挛、肌强直、横纹肌溶解的成年 VLCADD 患者具有良好的效果，主要机制是丹曲洛林钠盐能够结合骨骼肌肌浆网的主要 Ca^{2+} 释放通道 Ryandoline 受体，限制 Ca^{2+} 从肌质网 / 肌浆网中释放，并阻止细胞内 Ca^{2+} 持续升高及 Ca^{2+} 升高引起的线粒体功能异常等；还可作用于神经肌肉接头使兴奋-收缩耦联中断，以达到治疗目的。

5.遗传咨询 极长链酰基辅酶 A 脱氢酶缺乏症是常染色体隐性遗传病，患者父母再次生育再发风险为 25%。应对所有患者及其家庭成员提供必要的遗传咨询，对高风险胎儿进行产前诊断。

诊疗流程（图 116-1）

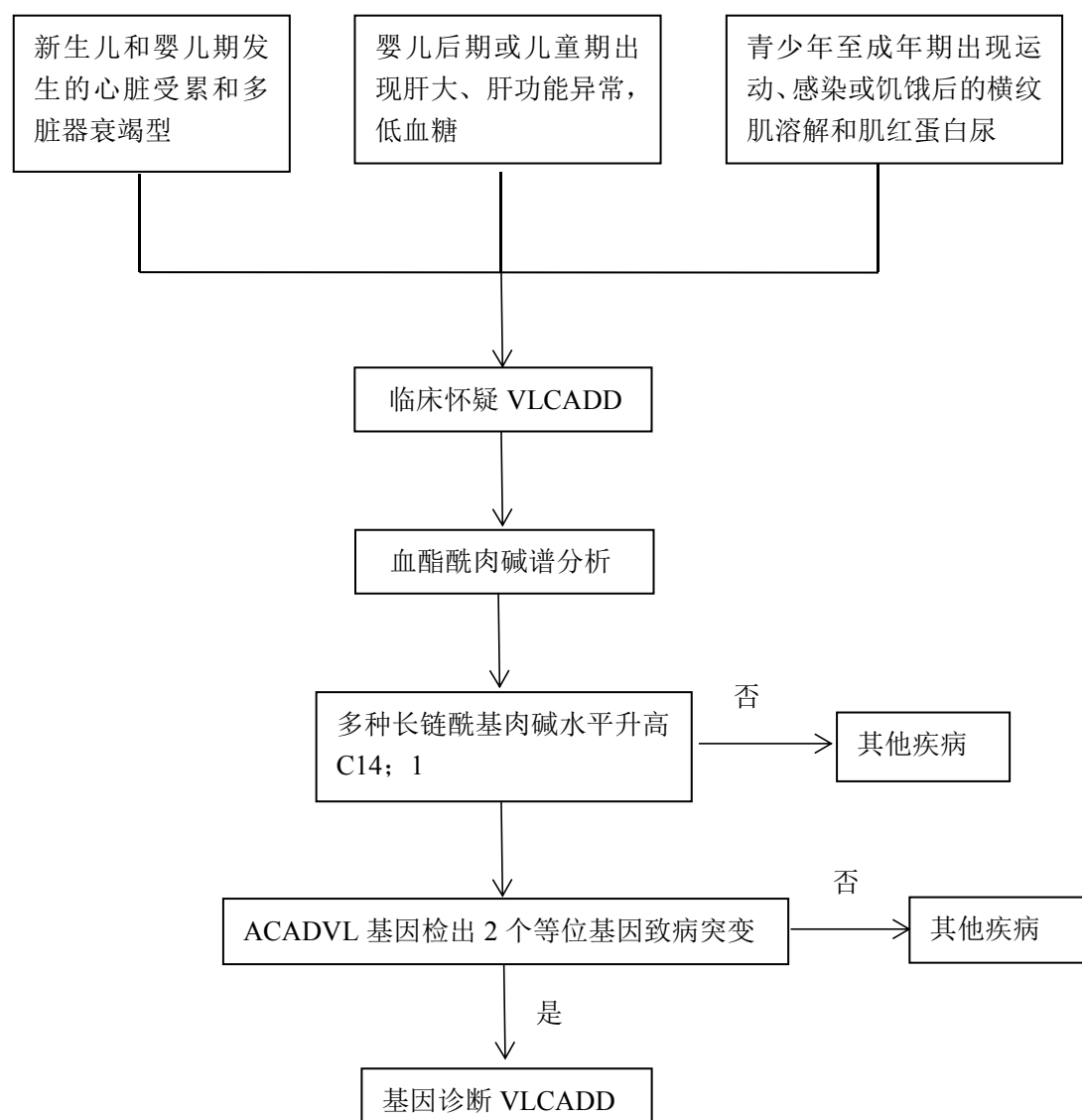


图 116-1 极长链酰基辅酶 A 脱氢酶缺乏症诊疗流程

参考文献

- [1] Baruteau J, Sachs P, Broué P, et al. Clinical and biological features at diagnosis in mitochondrial fatty acid beta-oxidation defects: a French pediatric study from 187 patients. Complementary data. J Inherit Metab Dis, 2014, 37: 137.
- [2] 曹金俊, 邱文娟. 极长链酰基辅酶 A 脱氢酶缺乏症 11 例的临床和 ACADVL 基因突变谱分析. 中华儿科杂志, 2015, 53(4): 262-267.
- [3] Merritt JL, Nguyen T, Daniels J, et al. Biochemical correction of very long-chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency following adeno-associated virus gene therapy.

Mol Ther, 2009,17:425.

[4] Keeler AM, Conlon T, Walter G, et al. Long-term correction of very long-chain acyl-coA dehydrogenase deficiency in mice using AAV9 gene therapy. Mol Ther, 2012,20:1131.

[5] Merritt JL, Vedal S, Abdenur JE, et al. Infants suspected to have very-long chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency from newborn screening. Mol Genet Metab, 2014,111:484.

[6] <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/genetests>.

117.威廉姆斯综合征

概述

威廉姆斯综合征（Williams syndrome, WS），又称 Williams-Beuren 综合征（Williams-Beuren syndrome, WBS），是一种由于 7q11.23 区域 1.5-1.8Mb 基因杂合微缺失所致的多系统异常综合征。临床以心血管疾病、特殊面容、智力低下、生长发育障碍以及内分泌异常等为特点。

病因和流行病学

染色体 7q11.23 区域包含 28 个基因，目前尚未发现该区域某一单基因是威廉姆斯综合征的致病基因。在该区域中的弹性蛋白基因（*ELN* 基因）所编码的弹性蛋白是各器官结缔组织中的弹性纤维的重要成分，也是血管壁结构的主要成分。该基因缺失会导致结缔组织异常、弹性蛋白动脉病等。

威廉姆斯综合征是由染色体 7q11.23 区域包括 *ELN* 基因在内的相邻基因杂合性微缺失所致。该区域两侧均为低拷贝重复序列（LCR），因此易发生非等位基因的同源重组，进而导致 7q11.23 区域缺失。在 95% 的 WS 患者中，缺失范围约为 1.55Mb，另外 5% 的患者，缺失约为 1.84Mb。

威廉姆斯综合征在挪威的发病率为 1/7500，中国香港活产婴儿中的发病率为 1/23 500，中国大陆地区暂无相关的流行病学调查报告。

临床表现

1.特殊面容 眶周皮下组织饱满、眶距增宽、星状虹膜、人中长、嘴唇厚、宽嘴以及小下颌。

2.心血管疾病 75%~80% 的患者存在弹性蛋白动脉病，可影响任何动脉。周围型肺动脉狭窄（37%~61%）在婴儿期较常见，但随着时间的推移可有改善。瓣上型主动脉狭窄较常见（35%~65%），并且随着时间的推移在 5 岁前恶化。动脉狭窄导致左心阻力增高、心肌肥厚和心力衰竭。同时存在周围肺动脉狭窄和主动脉狭窄（双心室流出道梗阻）的威廉姆斯综合征患者心律失常、猝死的风险增加。另外，部分猝死患者与冠状动脉狭窄有关。麻醉和镇静会使患者发生不良

事件的风险增加，包括心脏骤停。其他异常包括肾动脉狭窄、胸主动脉狭窄、腹主动脉狭窄、二尖瓣脱垂和主动脉瓣关闭不全、肠系膜动脉狭窄、颅内血管异常等。威廉姆斯综合征患者高血压患病率为40%~50%。高血压可出现在任何年龄，部分可能和肾动脉狭窄有关。

3.认知能力 75%的威廉姆斯综合征患者有智力障碍，通常较为轻微。认知障碍具有特征性，表现为短期记忆和语言表达能力相对较好，但在视觉空间结构性认知方面却极其薄弱。因此，儿童患者在言语测试中的得分通常高于在视觉空间结构的测试中的得分。在智商方面没有性别差异的报道，且随着时间的推移，儿童的智商是稳定的。

4.性格、行为、心理异常 包括过度友好、社会抑制、过度移情、注意力缺陷、焦虑、恐惧。

5.睡眠异常 睡眠问题的发生率为65%，包括睡眠潜伏期增加和睡眠效率降低，这可能与夜间褪黑素异常分泌有关。

6.眼睛 泪道阻塞、远视（67%）和斜视（50%）常见。成人也有白内障的报道。

7.耳鼻喉 50%的患者有慢性中耳炎，90%对声音的敏感性增加，63%的儿童和92%的成人有轻度至中度听力损失，多为进行性感音神经性听力损失。由于弹力蛋白缺乏引起的声带异常，导致大多数患者声音嘶哑或声音低沉。

8.牙齿 可有小牙、牙釉质发育不良和错位咬合。

9.消化系统 慢性腹痛是儿童和成人威廉姆斯综合征患者的常见症状，可能的病因包括胃食管反流、裂孔疝、消化性溃疡、胆石症、憩室炎、缺血性肠病、慢性便秘和焦虑躯体化。高钙血症也可能导致易怒、呕吐、便秘和肌肉痉挛；在婴儿期更常见，在成人中还可能复发。

10.泌尿系统 由于患者膀胱容量减少，逼尿肌过度活动，尿频和遗尿症（50%）在儿童患者中很常见。

11.神经、肌肉 幼童的肌张力偏低，关节松弛，导致代偿性姿势异常，以保持身体平衡。年龄较大的儿童和成人有典型的肌张力增高和深肌腱反射活跃，导致步态僵硬而笨拙，精细运动功能受损，所有年龄段患者都有使用工具和书写困难。成人患者会有小脑共济失调和震颤。

12.生长发育 威廉姆斯综合征患者有特定生长曲线。70%的婴儿体重增长不佳。在儿童时期线性生长不佳、青春期生长加速时间较短，最终身高低于第3百分位。

13.特发性高钙血症 多在婴幼儿期出现，见于15%~50%的患者，最常见的症状为易激惹、呕吐和便秘。

14.内分泌 甲状腺功能减退（10%）、青春期提前（50%）。糖耐量受损在青少年中的发生率为26%。

辅助检查

1.生化与内分泌检查 可见血清钙或离子钙浓度升高，尿钙/肌酐比升高；甲状腺功能减低等。

2.心电图 可见各种心律失常。

3.超声心动图 可见周围型肺动脉狭窄、瓣上型主动脉狭窄、二尖瓣脱垂和主动脉瓣关闭不全等。

4.血管检查 超声检查可见肾动脉狭窄、胸主动脉狭窄、腹主动脉狭窄、肠系膜动脉狭窄等。CT、MRA 或心导管检查可发现心脏及血管其他病变。

5.眼科检查 可见远视和斜视等。

6.听力检查 可以发现中度听力损失，多为进行性感音神经性听力损失。

7.多导睡眠监测 可以发现慢波睡眠增加、呼吸相关的觉醒增加等。

8.基因检查 可见染色体7q11.23区域1.5-1.8Mb杂合微缺失。基因诊断方法包括微阵列比较基因组杂交分析（array-CGH）、荧光原位杂交（FISH）等技术等。

诊断

1.临床诊断 如患者有典型面容、心脏改变（瓣上型主动脉狭窄、周围型肺动脉狭窄）时应注意威廉姆斯综合征的可能。

2.美国儿科学会诊断评分法 ≥ 3 分应高度怀疑威廉姆斯综合征，建议行基因诊断。

3.基因诊断 检出染色体7q11.23区域1.5-1.8Mb杂合微缺失可明确诊断为

威廉姆斯综合征。

鉴别诊断

威廉姆斯综合征应与其他以发育迟缓、注意力缺陷多动障碍、身材矮小，特殊面容和（或）先天性心脏病为特征的综合征进行鉴别诊断，如 Noonan 综合征，22q11.2 缺失综合征（DiGeorge 综合征），Smith-Magenis 综合征，Kabuki 综合征等，见表 117-1。

表 117-1 威廉姆斯综合征的鉴别诊断

疾病鉴别	致病基因或微缺失	相似点	不同点
Noonan 综合征	<i>PTPN11</i> 、 <i>SOS1</i> 、 <i>RAF1</i> 、 <i>RIT1</i> 、 <i>KRAS</i> 、 <i>NRAS</i> 、 <i>BRAF</i> 和 <i>MAP2K1</i>	肺动脉狭窄 矮小 精神发育迟滞	特殊面容：眼距增宽、眼角下斜、上睑下垂、双耳位置低等，颈蹼，漏斗胸，隐睾，出血体质和淋巴性水肿
Kabuki 综合征	<i>KMT2D</i> <i>KDMA6</i>	发育迟缓、轻至中度智力障碍、主动脉狭窄	特殊面容：睑裂向外侧延长、眼内眦赘皮、下眼睑外侧 1/3 外翻，弓形眉伴外侧 1/3 眉毛稀疏等，严重喂养困难
DiGeorge 综合征	22q11.2 杂合性缺失	心脏圆锥动脉干畸形	胸腺发育不良、低钙血症、颅面畸形
Smith-Magenis 综合征	<i>RAI1</i>	声音嘶哑、精神运动和生长迟缓、睡眠问题、行为异常	短头畸形、面中部发育不全、下颌前突、肌张力低

治疗

1.心血管系统 手术治疗主动脉瓣上狭窄、二尖瓣关闭不全或肾动脉狭窄等。控制高血压，目前研究表明钙通道阻滞剂对威廉姆斯综合征高血压效果较好。

2.精神、心理与发育 应通过早期干预、特殊教育来解决精神发育障碍问题，鼓励学习掌握日常的生活技能。通过心理评估，由精神科专业医师来指导个体治疗。

3.高钙血症 增加液体摄入量；调整饮食结构，减少饮食摄入钙；避免食用含有维生素 D 制剂；可口服类固醇药物进行治疗。

4.内分泌 甲状腺功能减退者口服甲状腺素治疗。青春期提前可使用促性腺激素释放激素拮抗剂进行治疗。

5.胃肠道 应根据不同的胃肠道问题，例如 G-E 反流、高钙血症、食管裂孔疝和（或）憩室炎、便秘等进行治疗。

6.遗传咨询 大多数威廉姆斯综合征患者的染色体微缺失为新发缺失，偶尔可见父母传递给子女的情况。父母携带 7q11.23 微缺失时，再次生育再发风险为 50%；患者父母如不是患者，再次生育再发风险<1%。应对所有患者及其家庭成员提供必要的遗传咨询，对高风险胎儿进行产前诊断。

诊疗流程（图 117-1）

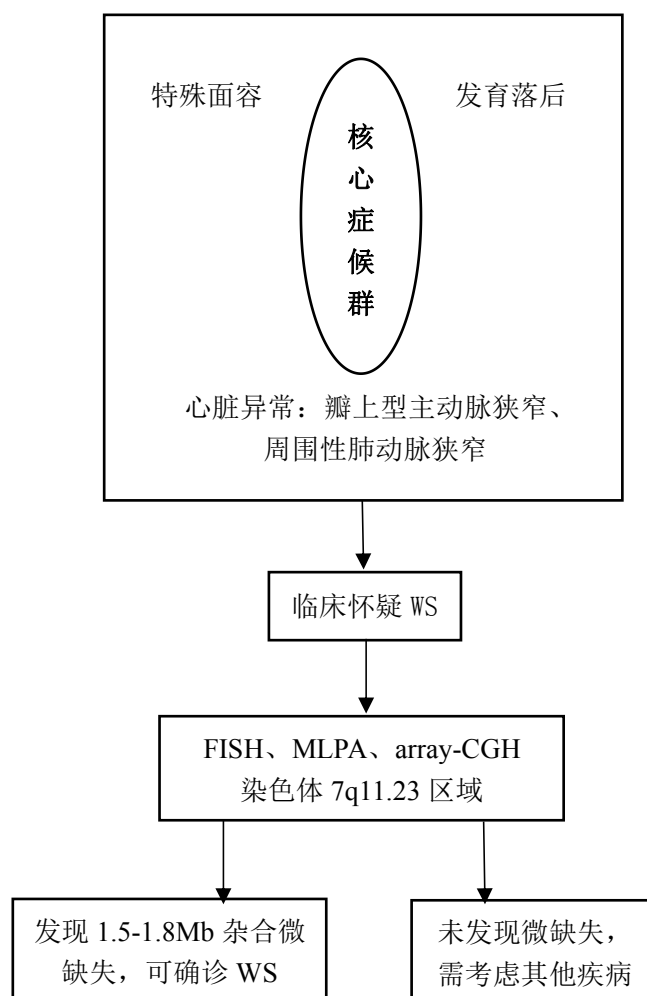


图 117-1 威廉姆斯综合征诊疗流程

参考文献

- [1] Pober BR. Williams-Beuren syndrome. N Engl J Med, 2010, 21, 362(3): 239-252.
- [2] Genetics C O. American Academy of Pediatrics: Health care supervision for children with Williams syndrome[J]. Pediatrics, 2001, 107(5): 1192.
- [3] Collins RT. Cardiovascular disease in Williams syndrome[J]. Curr Opin Pediatr, 2018, 30(5): 609-615.
- [4] Morris CA. Williams Syndrome. GeneReviews® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2018.

118. 湿疹-血小板减少-免疫缺陷综合征

概述

湿疹-血小板减少-免疫缺陷综合征（Wiskott-Aldrich syndrome, WAS）是一种 X 连锁隐性遗传性疾病，以血小板减少伴血小板体积减小、湿疹、免疫缺陷三联征为主要表现，同时患者易患自身免疫性疾病和淋巴瘤。如不经造血干细胞移植，WAS 蛋白表达阴性患者平均生存期仅 15 岁左右。根据 *WAS* 基因不同突变形式，临床可表现为典型 WAS、X 连锁血小板减少症（X-linked thrombocytopenia, XLT）、间歇性 X 连锁血小板减少症（intermittent X-linked thrombocytopenia, IXLT）和 X 连锁粒细胞减少症（X-linked neutropenia, XLN）几种不同临床类型。其中 XLN 无血小板减少和血小板体积减小等特点，主要表现为先天性中性粒细胞减少。

病因和流行病学

目前 WAS 的估计发病率约 1/100 000 活产儿，该病几乎只影响男性，北美地区发病率为 1/250 000 活产男婴。我国尚无流行病学资料。

湿疹-血小板减少-免疫缺陷综合征致病基因为 *WAS*，定位于 X 染色体（Xp11.22-11.23）。该基因包括 12 个外显子，编码含 502 个氨基酸的 WAS 蛋白（WASp）。WASp 通过发夹状结构呈非活化状态。多种信号可活化 WASp，打开发夹结构，促进下游肌动蛋白的多聚化和细胞骨架重塑。WASp 是一种造血系统特异表达的细胞内信号传导分子和骨架蛋白，调节肌动蛋白多聚化，促进细胞骨架及免疫突触形成。目前已有超过 300 种 *WAS* 基因致病突变报道。错义突变是最常见的突变类型，其次为拼接位点突变、缺失突变、无义突变、插入突变和复合突变。大多数错义突变位于第 1~4 外显子，拼接位点突变多位于第 6~10 内含子，无义突变和插入/缺失、复合突变分布于整个 *WAS* 基因。近年报道 GBD 区的错义突变（L270P、S272P、I294T）常致 X 连锁中性粒细胞减少症。推测上述错义突变影响 VCA 区与 GBD 区的结合，WASP 自抑制的发夹结构解除，WASp 自活化，诱发粒细胞过度凋亡而产生特殊疾病类型。

临床表现

1.出血倾向 为 WAS 患者常见表现，超过 80% 的 WAS 和 XLT 患儿存在早发出血倾向，尤其血丝便多见，大部分患儿在新生儿期即可发病。其次表现为瘀斑、瘀点、咯血和血尿等出血倾向，部分严重者可出现威胁生命的消化道大出血或颅内出血等。患者出血由血小板减少引起，同时伴有血小板体积减小，但仅约 25% 的病例同时具有典型三联症表现。

2.感染 WAS 患儿存在 T 细胞、B 细胞、单核/巨噬细胞、树突状细胞和粒细胞功能缺陷，归类于伴特征性表现的联合免疫缺陷。WAS 患儿易患各种感染，包括单纯疱疹病毒、巨细胞病毒、肺炎链球菌、真菌等。患者免疫缺陷随年龄增长而加重，因此小年龄 WAS 患儿感染发生频次和程度可不重，多以上呼吸道感染为主。而年长儿可能肺炎等严重感染则较多见。

3.湿疹 约 80% 的 WAS 患儿可出现湿疹，范围和严重程度差异很大。可有典型严重、难治性湿疹，也可非常轻微，甚至无湿疹表现。

4.自身免疫性疾病 除经典三联征表现外，WAS 和 XLT 患儿均常发生自身免疫性疾病，发生率可高达 40%~70%，最常见为自身免疫性溶血性贫血。其他包括血管炎、关节炎、肾脏疾病、炎症性肠病、中性粒细胞减少症和自身免疫性血小板减少性紫癜等。

5.恶性肿瘤 WAS 和 XLT 患儿发生淋巴系统恶性肿瘤的风险明显增高，尤其是淋巴瘤，非霍奇金淋巴瘤、淋巴细胞白血病、骨髓增生异常综合征、精原细胞瘤等均有报道。

6.其他 WASp 的 Cdc-42 结合位点突变导致 X 连锁中性粒细胞减少症，该病患儿可具有完全正常的血小板水平，但中性粒细胞持续或反复减少。

辅助检查

1.血常规 主要出现血小板减少，血小板平均体积减小。需注意不能依赖自动血球分析仪判断血小板体积，建议人工观察。

2.体液免疫 WAS 患儿血清免疫球蛋白水平可呈现特征性变化，IgG 水平可正常或升高，大部分患儿 IgM 水平降低，而 IgA 和 IgE 水平升高。湿疹严重者 IgE 水平尤高。外周血 B 细胞水平正常。

3.细胞免疫 随年龄增长,较多患者出现淋巴细胞减少症和 T 细胞数量减少。T 细胞增殖、分化功能均降低。

4.WASp 蛋白表达 通过商品化的抗体和流式细胞术分析外周血单个核细胞胞浆内 WASp 表达是一种快速诊断手段,可在数小时内确诊 WAS。不仅如此,如 WASp 完全缺失,患儿临床表现通常为典型 WAS,预后较差,一般需要尽早接受造血干细胞移植。XLT 患儿 WASp 可有表达,但表达水平较正常同龄儿低;携带者 WASp 表达正常。

5.基因分析 *WAS* 基因突变为确诊依据。部分患者外显子区域或调控区域基因突变其基因筛查可正常。

诊断

诊断基于病史、体格检查和实验室检查。根据湿疹、血小板减少、反复感染三联征伴血小板体积减少可初步诊断典型 WAS。WAS 蛋白缺乏或表达水平降低、*WAS* 基因检测可明确诊断。

1.诊断 早期男性婴儿若出现出血倾向、血小板减少伴有血小板体积减小即应该怀疑 WAS 可能。若伴有不同程度的湿疹表现,则更应该疑诊。早期患儿感染及免疫功能轻重不一,甚至可以没有明显感染。而淋巴细胞减少在婴幼儿前可能存在,但在儿童期间则多持续存在。流式细胞仪对于快速诊断 WAS 有意义,但部分患者可能存在 WAS 的表达,因而基因分析也必不可少,典型 WAS 患者也应该进行。另外,对于表现为 XLT 患者利于鉴别 ITP,两种疾病在治疗上并不一致。

由于 X 染色体非随机失活,已经发现数例女性 WAS 患者,对于典型 WAS 表现的女性患者应该进行基因蛋白分析。同时应注意假两性畸形的存在可能。

2.诊断标准 本病尚无国内诊断标准,一般沿用泛美免疫缺陷组和欧洲免疫缺陷学会于 1999 年发表的国际诊断标准。

(1) 确定:男性,先天性血小板较少 ($<70\ 000/\text{mm}^3$),血小板体积小,具备以下至少 1 项

1) *WAS* 基因突变;

2) Northern 杂交证实淋巴细胞 WAS mRNA 缺失;

- 3) 淋巴细胞不表达 WAS 蛋白;
- 4) 母系表亲具有血小板较少及血小板体积小。

(2) 可能: 男性, 先天性血小板较少 ($<70\,000/\text{mm}^3$), 血小板体积小, 具备以下至少 1 项

- 1) 湿疹;
- 2) 对多糖抗原的抗体应答不正常;
- 3) 反复细菌或病毒感染;
- 4) 淋巴瘤、白血病或脑肿瘤。

(3) 疑似: 男性, 先天性血小板较少 ($<70\,000/\text{mm}^3$), 血小板体积小, 或男性患者因血小板减少症行脾切除术, 具备以下至少 1 项

- 1) 湿疹;
- 2) 对多糖抗原的抗体应答不正常;
- 3) 反复细菌或病毒感染;
- 4) 自身免疫性疾病;
- 5) 淋巴瘤、白血病或脑肿瘤。

3. 临床评分系统 WAS 患者根据临床特点可进行病情评分, 指导预后判断及治疗。国际通行按照血小板数量、血小板体积、湿疹、感染严重程度、有无自身免疫性疾病和 (或) 恶性肿瘤 6 项指标评分。1 分: 仅有血小板减少、MPV 减小, 无其他临床表现。2 分: 血小板减少, MPV 减小; 轻度、短暂湿疹; 伴或不伴轻症感染。3 分: 血小板减少、MPV 减小; 持续但治疗有效的湿疹; 反复发生需抗生素治疗的感染。4 分: 除血小板异常, 有持续、难以控制的湿疹和可能危及生命的感染。5 分: 除血小板异常、湿疹及反复感染外, 出现自身免疫性疾病和 (或) 恶性肿瘤。5A: 伴自身免疫性疾病; 5M: 伴恶性肿瘤。由于 WAS 患者免疫缺陷等随年龄进展, 2 岁以下幼儿临床评分虽为 1~2 分, 部分病例仍可进展为典型 WAS。

鉴别诊断

特发性血小板减少性紫癜可发生于婴儿期, 男女均可患病, 无出血性疾病家族史, 血小板体积正常, 可检测到抗血小板抗体, 不伴有顽固湿疹和感染易感倾

向，对激素和大剂量静脉注射免疫球蛋白治疗应答良好。个别 WAS 或 XLT 患儿在最初使用激素或 IVIG 有一定疗效，应注意其后续疗效。骨髓穿刺对二者鉴别意义有限。因此，男性、早发、顽固血小板减少伴血小板体积减小是进行 WAS 蛋白表达分析和基因分析的重要指征。

治疗

WAS 患者需进行积极综合治疗。根据临床评分、严重程度，病程，WAS 基因突变和 WASp 的表达情况而定。典型 WAS 患儿若未行根治治疗，终将死于感染、出血和恶性肿瘤等并发症，平均生存期仅 15 岁。

1.一般治疗 改善营养状态，可补充必需的维生素、微量元素及其他营养素。宜接种灭活疫苗，忌接种活疫苗，包括卡介苗和减毒脊髓灰质炎活疫苗等。

2.感染防治 WAS 患儿易发生各种感染，对细菌、真菌、病毒、卡氏肺囊虫等病原体易感性增高。需使用复方新诺明预防感染。因血小板水平难以维持，出血倾向明显而行脾切除的患儿应终身使用抗生素预防感染。感染发生时，宜先经验性抗感染，仔细寻找病原学依据，争取针对性使用抗感染药物。一般情况下，切脾应十分慎重。

3.替代治疗 尽管 WAS 患儿血清总免疫球蛋白可正常，但典型 WAS 患儿通常具有对多糖抗原的抗体产生缺陷，对其他抗原的抗体应答不充分，抗体亲和力也降低，IgG 抗体的代谢速度可高于正常同龄儿。故典型 WAS 患儿应给予足量 IVIG 输注，即每次 300~600mg/kg，每 3~4 周输注 1 次。该手段大幅度延长了 WAS 患儿生存期，使其获得造血干细胞移植机会。需要根据患儿个体特征调整治疗剂量及间隔时间。

4.湿疹治疗 轻微湿疹不需治疗，严重湿疹需局部使用激素或短期全身激素治疗。近来，外用他克莫司软膏等治疗取得良好效果。湿疹伴感染需局部使用抗生素制剂。如有食物过敏证据，应避免相应饮食。

5.血小板输注 WAS 患者应尽量避免血小板输注，仅在发生颅内出血、消化道大出血等严重出血情况下考虑输注血小板，不应以血小板水平作为判断是否进行血小板输注的指标，皮肤瘀斑、瘀点、血丝便等出血情况也不应输注血小板。所使用的任何血液制品均应经过辐照。对于等待 HSCT 或基因治疗的严重难治性

血小板减少症病例，血小板生成素受体激动剂可用于增加血小板数量。

6.造血干细胞移植 是本病目前唯一的根治方法。婴儿期或儿童期进行造血干细胞移植成功率可高达 85%~90%，已成为造血干细胞移植根治 PID 的典型病种。可采用骨髓或脐带血干细胞，HLA 同型同胞供体移植效果最佳。预处理方案一般采用环磷酰胺、白消安及抗胸腺细胞球蛋白。HLA 同型无关供体（MUDS）移植后 5 年存活率也可达 71%~81%，造血干细胞移植是否成功与患者年龄显著相关，5~8 岁后移植成功率明显下降。在缺乏 HLA 匹配供体的年轻重型患者中，采用单倍体相合供体进行 HSCT 对预后有益。

7.基因治疗 目前处于临床试验阶段，已在 2 例 WAS 患者取得成功，但其中 1 例由于插入突变发生白血病，因而基因治疗的安全性还有待进一步提高。近来以自灭活型病毒载体为代表的二代基因治疗正在进行临床试验，有望大幅度提高基因治疗的安全性。是最具潜力的新的根治手段。

遗传咨询与产前诊断

WAS 是一种 X 连锁隐性遗传疾病。女性携带者将致病突变位点传递给其男性后代的概率为 50%。不排除发生一些新生突变。当先证者致病突变已知时，可对男性胎儿行产前诊断。可行羊毛膜、羊水细胞 DNA 测序、脐带血 WASp 流式检测等。

诊疗流程（图 118-1）

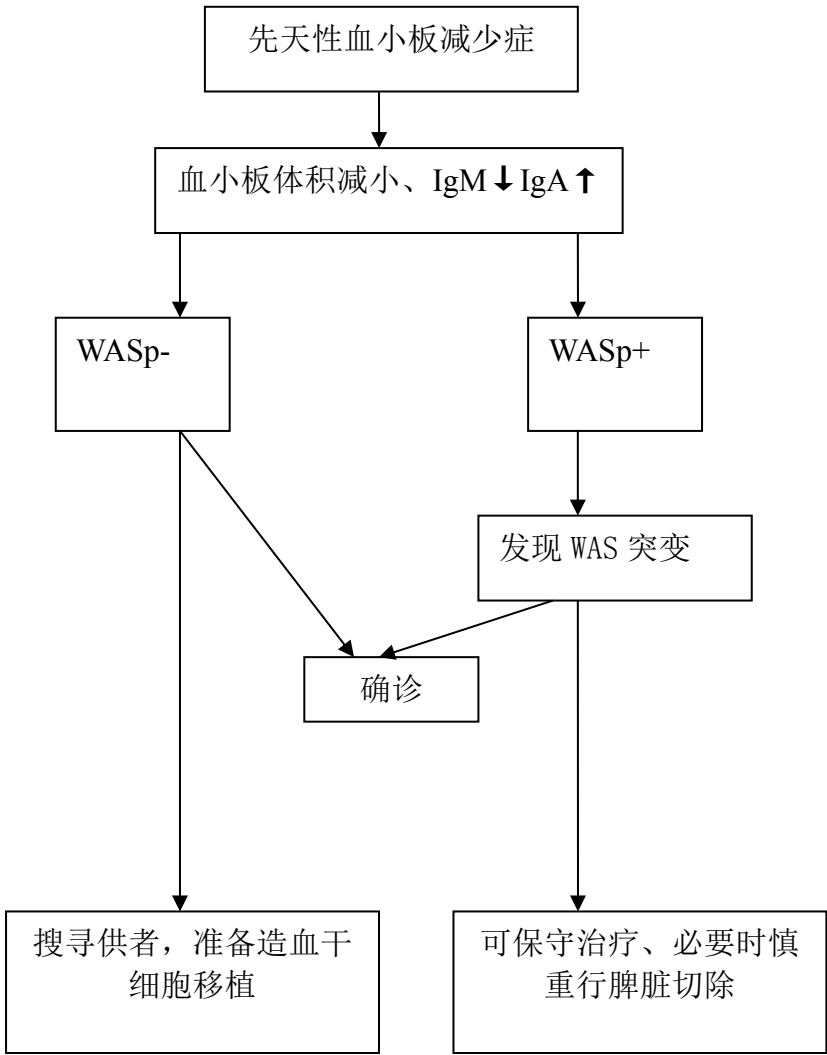


图 118-1 湿疹-血小板减少-免疫缺陷综合征诊疗流程

参考文献

[1] Candotti F. Clinical manifestations and pathophysiological mechanisms of the Wiskott-Aldrich syndrome. J Clin Immunol, 2018, 38(1): 13-27.

[2] 张志勇,赵晓东. 儿童 Wiskott-Aldrich 综合征诊断与治疗[J]. 中国实用儿科杂志,2013, 28(09): 676-679.

[3] Ochs HD, Filipovich AH, Veys P, et al. Wiskott-Aldrich syndrome: diagnosis,

clinical and laboratory manifestations, and treatment. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2009, 15(1Suppl): 84-90.

[4] Mace EM, Orange JS. Discovering the cause of Wiskott-Aldrich syndrome and laying the foundation for understanding immune cell structuring. *J Immunol*, 2018, 200(11): 3667-3670.

119.X 连锁肾上腺脑白质营养不良

概述

肾上腺脑白质营养不良（X-linked adrenoleukodystrophy, ALD）是过氧化物酶体功能异常导致的脂代谢异常疾病。临床主要表现为大脑白质进行性脱髓鞘病变和肾上腺皮质功能不全。该病有两种遗传方式：①新生儿期发病的常染色遗传，较为少见；②儿童或青年期发病的X连锁隐性遗传。本病较为罕见，预后差，主要以听觉和视觉功能损害、智能减退、行为异常、运动障碍为主要表现。治疗以替代治疗为主，对于ALD患者应早诊断，并积极干预，以尽量提高患者的生活质量，延长生命。

病因和流行病学

该病由X染色体上（Xq28）*ABCD1*（adenosine triphosphate-binding cassette D1）基因突变引起，导致过氧化物酶体功能缺失，长链脂肪酸不能被 β 氧化，大量极长链脂肪酸（very long chain fatty, VLCFA）沉积于大脑白质和肾上腺，导致神经系统功能异常及肾上腺皮质功能减退。95%的患者为男性，而女性多为杂合子，属于疾病基因突变的携带者。男性ALD的发病率为1/21 000~1/15 500，而男性ALD和女性杂合子携带者的共同发病率为1/17 000。

临床表现

ALD临床表现多样。典型ALD患者出现中枢神经系统损害和肾上腺皮质功能低下两类症状。神经系统症状和肾上腺皮质功能减退的症状可同时出现或相继出现。少数患者可单独出现。肾上腺皮质功能不全的表现轻重不一。根据发病年龄、受累部位、进展速度等临床表型的差异，ALD分为7型，包括儿童脑型、青少年脑型、成人脑型、肾上腺脊髓神经病型（adrenomyeloneuropathy, AMN）、艾迪生型、无症状型和杂合子型。

1.儿童脑型 最为常见，占有ALD患者35%。多在4~8岁发病。初期表现为注意力不集中、记忆力减退、学习困难、步态不稳、行为异常，后逐渐出现视觉和听觉下降、构音障碍、癫痫发作、共济失调、瘫痪、痴呆等症状。临床表

现进行性加重，最终失明或耳聋，完全瘫痪。有的表现为去大脑强直状态，最终死于中枢性呼吸衰竭、脑疝、感染。多数患者在首次出现神经系统症状时，已有肾上腺皮质功能受损的表现。

2.青少年脑型 占有 ALD 病人的 4%~7%，多于 10~20 岁起病，临床表现类似于儿童脑型，该型进展缓慢。

3.成人脑型 占有 ALD 病人的 2%~4%，于 20 岁以后起病，颅内病变进展迅速，无 AMN 表现。

4.AMN 型 约占 ALD 的 27%，20 岁后或中年起病，主要累及脊髓白质，周围神经病变较轻，无炎症性损伤。表现为下肢进行性痉挛性瘫痪、括约肌功能紊乱和性功能障碍。AMN 进展较慢。

5. 艾迪生型 占 ALD 患者的 10%~14%，发病年龄在 2 岁至成年期。以原发性肾上腺皮质功能不全为主要表现，包括皮肤色素沉着、虚弱无力、多汗、嗜盐，伴有呕吐、腹泻甚至低血压晕厥等。而神经系统的异常多在中年后出现。

6.无症状型 通过检查发现血极长链脂肪酸（VLCFA）升高或 *ABCD1* 基因存在突变，但患者无相应的临床症状。

7.杂合子型 *ABCD1* 基因突变的女性携带者，可能会出现轻度的 AMN 症状。随着年龄增加，临床表现更加明显。在 60 岁后，65% 的杂合子患者会出现 AMN 临床表现，但症状轻微。很少出现脑部症状、周围神经病及肾上腺皮质功能减退。

辅助检查

1.原发性肾上腺皮质功能减退症 血浆促肾上腺皮质激素（ACTH）升高 2 倍以上；血皮质醇、24 小时尿皮质醇、24 小时尿 17-羟皮质醇水平下降，提示为原发性肾上腺皮质功能减退症。肾上腺 CT 检查，除外肾上腺结核或自身免疫所致的肾上腺皮质功能减退症。

2.极长链脂肪酸（VLCFA）测定 VLCFA 增高是诊断疾病的主要生化指标，见于几乎所有男性患者及 85% 的女性携带者。VLCFA 升高水平与病情的严重程度无关。检测羊膜细胞和绒毛膜细胞中 VLCFA，可用于产前诊断；需要注意，10%~15% 的女性杂合子携带者的 VLCFA 水平并不高，所以基因检测是女性杂合子诊断的金标准。

3.基因诊断 研究表明，ALD 患者 *ABCD1* 基因均有突变。基因诊断能为无症状型和女性杂合子携带者提供可靠的遗传咨询。

4.影像学表现 头颅磁共振成像（MRI）能发现 ALD 病变不同时期的病变表现，为早期诊断提供可靠依据。其特征性的影像学改变是双侧顶枕区白质内对称分布的蝴蝶状长 T1、T2 信号，增强检查可见病灶周围呈镶边样强化；如果病变进一步进展，病灶的累及范围可以由脑组织后部向前部扩展。

5.病理检查 脑组织、肾上腺、周围神经、直肠黏膜等处的病理活检，细胞内含有板层状结构的胞浆包涵体，可确诊本病。

诊断

如果患者同时存在中枢或周围神经系统病变和肾上腺皮质功能减退症，高度提示本病的诊断。头部 MRI 出现特征性的脱髓鞘病变，进一步支持此诊断。极长链脂肪酸水平升高和 *ABCD1* 基因突变，有助于疾病的确诊。

鉴别诊断

当患者仅表现为脑白质病变时，需要同多种神经系统疾病作鉴别诊断。当患者仅表现为原发性肾上腺皮质功能减退症时，需考虑到多种病因导致的艾迪生病，包括结核、肿瘤、出血、病毒、药物和自身免疫导致的肾上腺皮质功能减退症。

治疗

1.治疗原则 目前该病无有效的治疗方法。对于 ALD 患者应早诊断，并积极干预，采用综合治疗的方法，以提高患者的生活质量，延长患者生命。

2.饮食治疗 降低富含 VLCFA 的饮食摄入，补充由长链单不饱和脂肪酸组成的食品已被证明可以降低 ALD 患者中极长链脂肪酸（VLCA）的水平，患者可尝试进食罗伦佐油（Lorenzo's Oil），以减少 VLCFA 的合成，使血浆中 C26 比值恢复正常。饮食治疗可使部分患者病情缓解，但不能逆转病情进展，对生活质量无明显改善。

3.肾上腺皮质激素的替代治疗 给予口服糖皮质激素治疗。儿童患者给予氢

化可的松 10~15mg/ ($\text{m}^2 \cdot \text{d}$), 每天 2~3 次, 如患者已成年, 可以泼尼松 2.5~5mg/d, 但需要评价血电解质和肾素水平, 如存在低钠血症, 还需要加用氟氢可的松治疗。应激状态时, 糖皮质激素剂量加倍。具体用法和原发性肾上腺皮质功能减退症一样。

4.他汀类药物 如辛伐他汀、洛伐他汀, 属于羟甲基戊二酰辅酶 A (HMG-CoA) 还原酶抑制剂, 可降低 ALD 患者皮肤成纤维细胞中的 VLCFA 水平, 但疗效并不肯定。

5.异基因造血干细胞移植 异基因造血干细胞移植是目前治疗早期儿童脑型 ALD 的有效方法, 但最终疗效受移植是否成功及移植后并发症的影响。已有的临床研究证实, 早期患者的疗效较进展型患者为佳。但目前接受该治疗的患者例数较少, 异基因造血干细胞移植的疗效尚需更长时间的观察。

6.对症支持及康复治疗 对于出现癫痫、肢体活动障碍等症状的患者, 可给予对症治疗。对存在的运动功能异常进行康复治疗。

诊疗流程（图119-1）

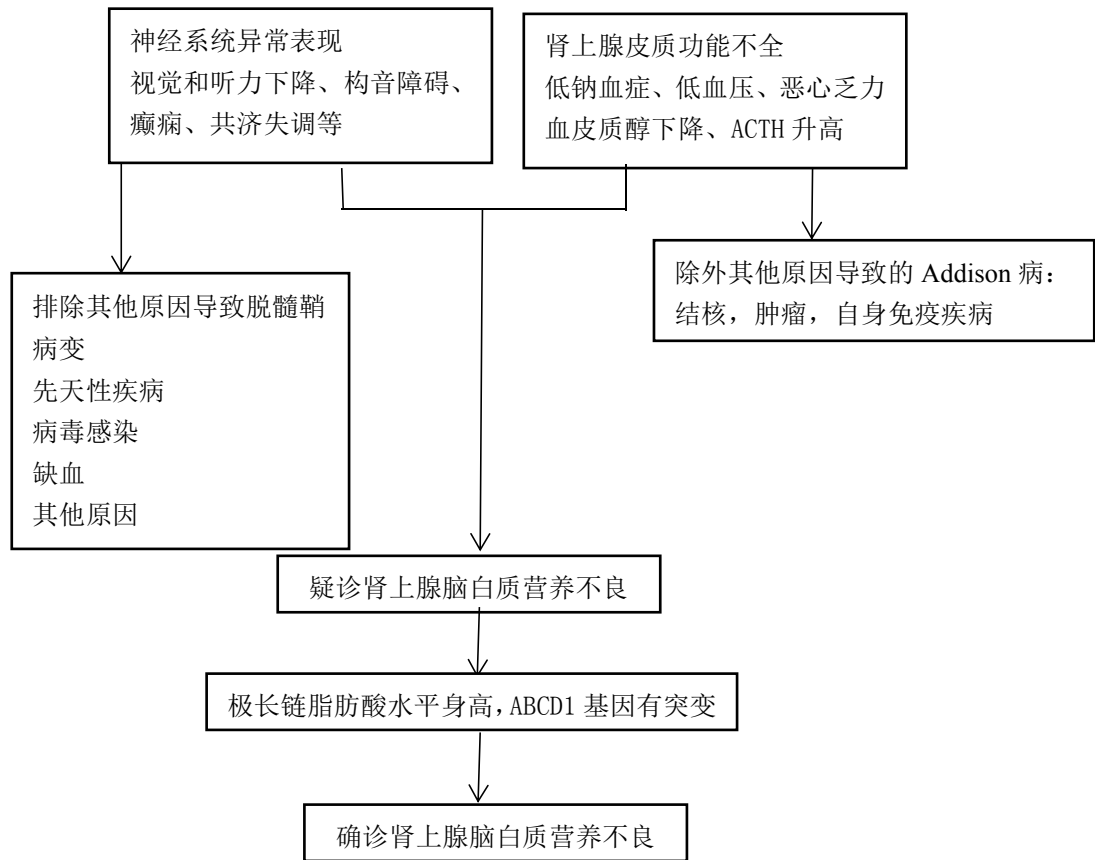


图119-1. X连锁肾上腺脑白质营养不良诊疗流程

参考文献

[1] Ridler C. Neurometabolic disease: Gene therapy success for cerebral adrenoleukodystrophy[J]. Nat Rev Neurol, 2017,13(12):706-707.

[2] 王晓乐, 彭镜. 女性杂合子X-连锁肾上腺脑白质营养不良诊断及治疗的研究进展[J]. 中华实用儿科临床杂志, 2018,(8):638-640.

[3] Turk B R, Moser A B, Fatemi A. Therapeutic strategies in adrenoleukodystrophy[J]. Wien Med Wochenschr, 2017,167(9-10):219-226.

[4] Moser, HW, Loes. X-Linked adrenoleukodystrophy: overview and prognosis as a function of age and brain magnetic resonance imaging abnormality. A study involving 372 patients.[J]. Neuropediatrics, 2000,(5):227-239.

[5] Dubois, Dalcq-M, Feigenbaum, et al. The neurobiology of X-linked

- adrenoleukodystrophy, a demyelinating peroxisomal disorder.[J]. Trends in Neurosciences, 1999,(1):4-12.
- [6] H M, A F. Progress in X-linked adrenoleukodystrophy.[J]. Current opinion in neurology, 2004,(3):263-269.
- [7] Eichler F, Duncan C, Musolino P L, et al. Hematopoietic Stem-Cell Gene Therapy for Cerebral Adrenoleukodystrophy[J]. N Engl J Med, 2017,377(17):1630-1638.
- [8] Engelen M. Optimizing treatment for cerebral adrenoleukodystrophy in the Era of Gene Therapy[J]. N Engl J Med, 2017,377(17):1682-1684.

120.X 连锁无丙种球蛋白血症

概述

X 连锁无丙种球蛋白血症（X-linked agammaglobulinemia, XLA）是由于人类 Bruton's 酪氨酸激酶（*Btk*）基因突变，使 B 细胞系列发育障碍，从而导致血清免疫球蛋白水平降低或缺失，感染易感性增加的一种原发性体液免疫缺陷病，为原发性 B 细胞缺陷的典型代表。

病因与流行病学

Btk 基因突变是 XLA 的病因。*Btk* 基因位于 Xq21.3-22，长度为 37kb，包括 19 个外显子，该基因编码的蛋白含有 5 个功能区，分别为 PH、TH、SH2、SH3 和 SH1。*Btk* 基因突变影响 Bruton 酪氨酸激酶活性，使 B 淋巴细胞分化成熟障碍，无法由前 B 淋巴细胞分化为未成熟 B 淋巴细胞，导致外周血成熟 B 淋巴细胞和组织浆细胞缺失或数量减少，继而导致免疫球蛋白合成不足，使机体发生免疫缺陷。

目前尚无 XLA 发病率或患病率的准确估计。美国 XLA 患者登记处数据显示 379 000 例活产婴儿中约有 1 例（190 000 名男性中有 1 例）。我国目前没有关于 XLA 发病率及患病率的相关数据。

临床表现

患儿多于生后 4~12 个月开始出现感染症状。由于母体 IgG 可通过胎盘进入胎儿血液循环，故患儿生后 4 个月内可不出现任何症状。

XLA 最突出的临床表现是反复严重的细菌感染，感染部位主要包括呼吸系统、消化系统及中枢神经系统，其中以呼吸道感染最为常见，常见病原菌包括流感嗜血杆菌、肺炎链球菌、金黄色葡萄球菌和假单胞菌属细菌等。长期、反复的呼吸道感染可导致支气管扩张、杵状指等不可逆转的器官功能损害。消化道感染常见的症状有腹泻、腹痛、胃食管反流和胃肠炎。引起感染性腹泻的病原包括蓝氏贾第鞭毛虫、沙门菌、空肠弯曲菌、隐孢子虫等。因为 *Btk* 在 T 淋巴细胞上无表达，不影响细胞免疫，所以 XLA 患儿对病毒感染的反应过程正常，但仍可以

因肠道病毒感染而引起肠炎。重症感染的 XLA 患儿可出现侵袭性中枢神经系统感染症状。XLA 患儿接种脊髓灰质炎疫苗后可引发疫苗相关性脊髓灰质炎。

另外，XLA 患儿容易出现中耳炎、慢性鼻窦炎、营养不良、贫血、粒细胞减少、血小板减少、生长激素缺乏症及甲状腺激素紊乱等并发症。XLA 患儿还可发生肿瘤、自身免疫和炎症性疾病，包括类风湿性关节炎、皮炎等。据报道，患儿的感音神经性听力损失和湿疹的发生率也较高。

辅助检查

1.实验室检查 细胞及体液免疫功能检查是 XLA 诊断的关键之一，血清中各类 Ig 明显降低或缺乏是 XLA 的典型免疫学特征。患儿血清 IgG 水平降低通常 $<2\text{g/L}$ ，大部分 XLA 患者血清 IgG 为 $1\sim 2\text{g/L}$ ，少数患者 ($<10\%$) 的血清 IgG 可 $>2\text{g/L}$ 。而 IgM 和 IgA 水平通常 $<0.2\text{g/L}$ 。患儿外周血中成熟 B 淋巴细胞减少或者缺乏，外周血 CD19⁺B 淋巴细胞计数显著降低，一般 $<2\%$ 。另外，淋巴结及淋巴组织缺乏生发中心和淋巴滤泡，骨髓中无浆细胞，但祖 B 细胞数量正常，T 淋巴细胞数量及功能正常。

2.基因检查 *Btk* 基因突变分析是 XLA 的确诊依据，目前已报道该基因突变类型超过 780 种。*Btk* 基因突变类型多样，主要包括错义突变、无义突变、插入或缺失突变、剪接位点突变。曾有研究报道 780 种 *Btk* 基因突变中，错义突变或无义突变 44.5%，插入或缺失突变 39.2%，剪接位点突变 15.8%。

诊断

根据临床表现和实验室结果如血清免疫球蛋白减少，特异性抗体反应缺乏，外周血成熟 B 细胞缺如等，不难对 XLA 做出临床拟诊，确诊有赖于 *Btk* 基因检测。

1.XLA 临床诊断依据

- (1) 男性；
- (2) 反复较严重细菌感染（呼吸道、胃肠道、皮肤及其他深部感染），抗生素治疗效果不佳；
- (3) 伴或不伴有自身免疫性疾病；

(4) 伴或不伴有母系家族中类似疾病表现的男性患者。

2.XLA 的实验室诊断标准 目前采用的是 1999 年泛美免疫缺陷工作组和欧洲免疫学会制定的标准 (表 120-1)。

表 120-1 泛美免疫缺陷工作组和欧洲免疫学会制定的实验室诊断标准

诊断级别	实验室指标
明确诊断	男性患儿 CD19 ⁺ B 淋巴细胞计数 <2%，并符合以下至少 1 项： (1) <i>Btk</i> 基因突变； (2) 检测中性粒细胞或单核细胞发现缺乏 <i>Btk</i> mRNA； (3) 单核细胞或血小板缺乏 Btk 蛋白； (4) 母系的表兄、舅舅或侄子 CD19 ⁺ B 淋巴细胞计数 <2%。
疑似诊断	男性患儿 CD19 ⁺ B 淋巴细胞计数 <2%，并符合以下全部标准： (1) 出生 5 年内表现为反复细菌感染； (2) 血清 IgG、IgA 及 IgM 水平低于相应年龄正常值 2 个标准差； (3) 缺乏同族血凝素和 (或) 对疫苗应答反应差； (4) 排除其他可导致低丙种球蛋白血症的原因。
可能诊断	男性患儿 CD19 ⁺ B 淋巴细胞计数 <2%，排除其他可导致低丙种球蛋白血症的原因，并符合以下至少 1 项： (1) 出生 5 年内表现为反复细菌感染； (2) 血清 IgG、IgA 及 IgM 水平低于相应年龄正常值 2 个标准差； (3) 缺乏同族血凝素。

鉴别诊断

TB 细胞亚群中 B 细胞比例在 1% 以上时要考虑与普通变异型免疫缺陷病、高 IgM 综合征、X 连锁淋巴增殖综合征 (X-linked lymphoproliferative syndrome, XLP) 鉴别, B 细胞数低于 1% 的男性患者约 90% 是 XLA, 大都能通过 *Btk* 基因测定明确诊断。有 XLA 样表现的女性及 *Btk* 基因位点未发现突变的男性, 可能是存在 B 淋巴细胞发育正常的免疫缺陷病。同时还需鉴别可导致低丙种球蛋白血症的病因 (表 120-2)。

表 120-2 其他原因所致低丙种球蛋白血症的鉴别

原因	分类及疾病
药物	抗疟疾药、卡托普利、卡马西平、糖皮质激素、二氯苯氧苯乙酸、氯金化钠、青霉胺、苯妥英钠、柳氮磺吡啶
基因异常	共济失调毛细血管扩张症、常染色体遗传的 SCID、高 IgM 综合征、转钴胺蛋白 II 缺陷伴低丙种球蛋白、球蛋白血症、X 连锁 SCID、代谢性疾病
染色体异常	18q-综合征、22 单体综合征、8 三体综合征、21 三体综合征
感染	HIV、先天性风疹病毒感染、先天性巨细胞病毒感染、先天性鼠弓形体感染、EB 病毒感染
恶性肿瘤	慢性淋巴细胞性白血病、伴胸腺瘤的免疫缺陷、非霍奇金淋巴瘤、B 淋巴细胞性恶性肿瘤
系统性疾病	免疫球蛋白分解、免疫缺陷、免疫球蛋白丢失（肾病、严重烧伤、淋巴管扩张、严重腹泻）

SCID.severe combined immunodeficiency, 重症联合免疫缺陷

治疗

免疫球蛋白替代疗法可控制大多数 XLA 患儿的感染症状，全身状况可迅速改善。目前有静脉途径 (IVIG) 和皮下途径两种 (SIG) 两种，国内主要采用 IVIG。IVIG 治疗 XLA 的总原则是：早用比晚用效果好；较大剂量比小剂量好。如果 IVIG 治疗开始较晚，感染所致的器质性损害将是不可逆的。临床中常用剂量为 400~600mg/kg，每 3~4 周 1 次。血清 IgG 维持 5g/L 以上，感染明显减少，但有研究表明，此浓度不能提供足够保护，部分患者可能需更高剂量的 IgG 以控制感染，IVIG 用量应个体化。对于有明确感染的 XLA 患者应积极应用抗生素，根据药敏结果及时调整抗生素的种类及疗程。但关于在 XLA 患者中使用预防性抗生素相关问题，目前尚未达成普遍共识。

除 IVIG 替代性治疗外，尚需各种支持疗法，包括营养、生活及卫生条件的改善，预防感染，适当进行体育锻炼，保持良好心理状态，防治各种并发症等。对于明确诊断 XLA 的患者，禁止口服脊髓灰质炎疫苗。

目前，人们认为异基因造血干细胞移植对 XLA 的风险大于益处，用于纠正自体造血干细胞的基因疗法仍在研究中，迄今尚未开始对人类的临床试验。

诊疗流程（图 120-1）

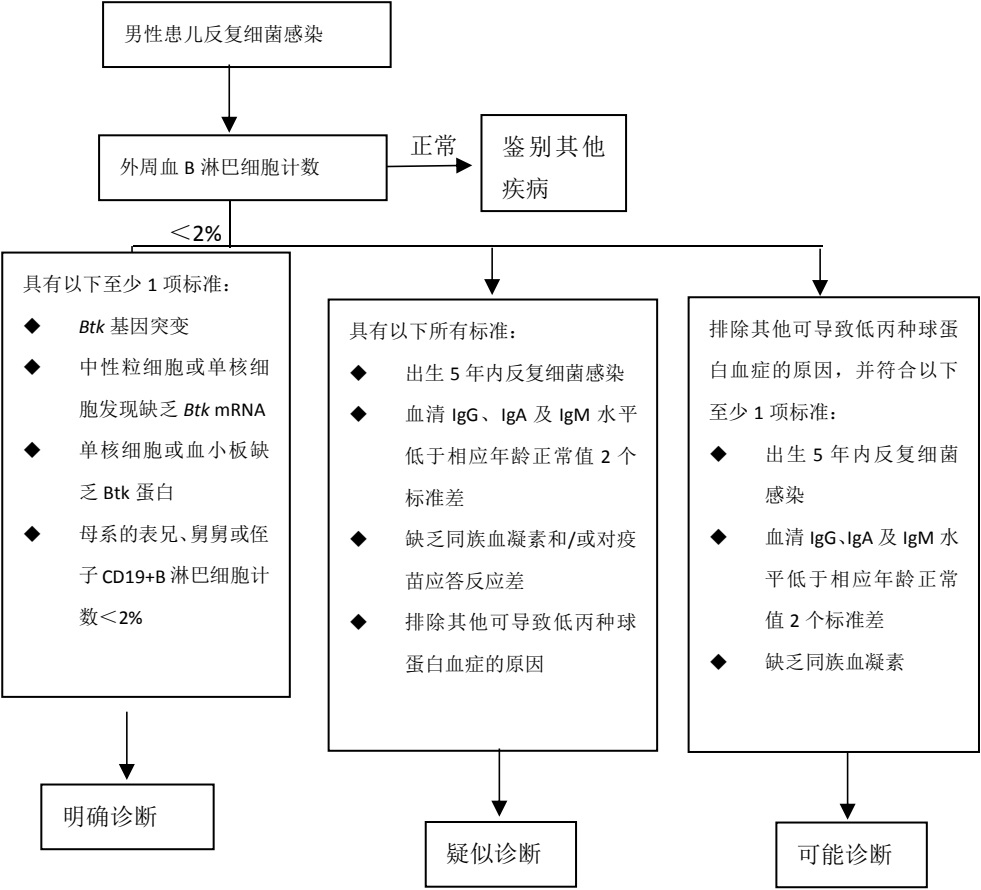


图 120-1 X 连锁无丙种球蛋白血症诊疗流程

参考文献

[1] 江载芳,申昆玲,沈颖,等. 诸福棠实用儿科学. 第 8 版. 北京:人民卫生出版社,2014. P648-649.

[2] Weber ANR,Bittner Z,Liu X, et al. Bruton's Tyrosine Kinase: An emerging key player in innate immunity. Front Immunol,2017,8:1454.

[3] Conley ME, Notarangelo LD, Etzimti A. Diagnostic criteria for primary immunodeficiencies. Representing PAGID (Pan. American Group for Immunodeficiency) and ESID (European Society for Immunodeficiencies) .Clin

Immunol, 1999,93(3): 190-197.

[4] 殷勇，袁姝华. 儿童X连锁无丙种球蛋白血症. 中华实用儿科临床杂志,2018,33(4):288-291.

[5] Ben Shillitoe, Andrew Gennery. X-Linked Agammaglobulinaemia: Outcomes in the modern era. Clinical Immunology,2017,183:54-62.

121.X 连锁淋巴增生症

概述

X 连锁淋巴增生症 (X-linked lymphoproliferative disease, XLP), 又称 X 连锁淋巴组织增生综合征, 包括 XLP1 和 XLP2 两个亚型。XLP1 是由编码信号转导淋巴细胞活化分子 (signaling lymphocyte activation molecule, SLAM) 相关蛋白 (SLAM-Associated Protein, SAP) 的 *SH2D1A* 基因突变所导致的一种 X 连锁隐性遗传病, 以 EBV 感染后的暴发性传染性单核细胞增多症、异常免疫球蛋白血症及 B 细胞淋巴瘤为主要临床特点。

XLP2 即 X 连锁凋亡抑制因子 (X-linked inhibitor of apoptosis, XIAP) 缺陷。因其主要临床表现为噬血细胞综合征, 部分患者可出现肠道炎症, 如克罗恩病或者结肠炎等, 但很少发展为淋巴瘤, 现多将其称为 X 连锁家族性噬血细胞综合征。所以, 本文主要对 *SH2D1A* 基因突变导致的 XLP1 展开论述。

病因和流行病学

SH2D1A 基因半合子 (男性) 或纯合突变 (女性), 导致 SAP 蛋白表达减少甚至缺如, 不能正常参与免疫细胞间的信号转导, 而致 T/B 细胞相互作用异常、使 NK 细胞介导的细胞毒作用缺陷, 最终导致 XLP1 的发生。*SH2D1A* 基因突变类型包括插入、缺失、错义及剪切突变等。值得注意的是, 突变类型与临床表型的严重程度不相关。XIAP (又称 BIRC4) 基因半合子 (男性) 或纯合突变 (女性), 导致 XIAP 蛋白表达减少甚至缺如。XIAP 蛋白是重要的凋亡抑制因子, 但它的减少或缺乏导致 XLP2 发生的原因目前仍未知。

XLP1 多见于男童或男性, 患病率为 1/1000 000~3/1000 000 男性。杂合突变携带的女性多无临床表现, 因为 X 染色体的随机失活 (莱昂化) 通常保留下正常的那条 X 染色体。而当女性莱昂化不恰当地失活了正常的那条 X 染色体, 或仅有一条 X 染色体 (如特纳综合征) 时, *SH2D1A* 杂合突变携带的女性亦可出现 XLP1 的临床表现。与 XLP1 类似, XLP2 亦多见于男性, 患病率约为 1/5000 000 男性。

临床表现

XLP1 最常见的临床表现是 EB 病毒感染后的暴发性传染性单核细胞增多症、异常免疫球蛋白血症及 B 细胞淋巴瘤。暴发性传染性单核细胞增多症（fulminant infectious mononucleosis, FIM）多由于机体对 EB 病毒产生不恰当的、过度的免疫应答所致，许多患者可出现急性重型肝炎和噬血细胞综合征，预后极差。异常免疫球蛋白血症及 B 细胞来源的淋巴瘤可发生于没有 EB 病毒感染的患者。异常免疫球蛋白血症通常表现为 IgA 及 IgM 水平升高，而 IgG1 和 IgG3 减少。淋巴瘤以非霍奇金 B 淋巴细胞瘤为主。其他临床表现包括淋巴细胞性脉管炎、再生障碍性贫血和淋巴瘤样肉芽肿病等。某些患者临床表现轻微，仅有异常免疫球蛋白血症或轻度 EB 病毒感染，可能是由于发生了体细胞基因修复。

XLP2 主要临床表现为噬血细胞综合征，以脾肿大常见，且不一定需要 EBV 感染诱发。部分患者可出现肠道炎症如克罗恩病或结肠炎，但很少发展为淋巴瘤。

辅助检查

1.实验室检查 血常规提示血红蛋白及血小板减少；免疫功能评估提示 T 细胞及 B 细胞数量正常或增加，记忆 B 细胞数量减少，NK 细胞的数量正常，但是 NK 细胞活性减低；免疫球蛋白 IgG 减少，而 IgM 通常增加。因为 XLP1 多由 EB 病毒感染诱发，所以实验室检查可发现 EBV IgM/IgA 抗体阳性及病毒拷贝数增加。XLP2 患者免疫功能评估示 T 细胞数量正常或增加，记忆 B 细胞数量正常或减少；免疫球蛋白 IgG 减少。

2.SAP 或 XIAP 蛋白检测 利用流式细胞术/免疫印迹测定 SAP 蛋白，可发现患者的 SAP 蛋白较正常对照明显减少甚至缺如，极大地提示 XLP1 的诊断。流式细胞术也可发现 XLP2 患者的 XIAP 蛋白较正常对照明显减少甚至缺如。

3.影像学检查 B 超可发现浅表淋巴结肿大、肝脾肿大；PET-CT 可提示全身多处的淋巴结肿大。

4.病理学检查 骨髓穿刺可提示噬血细胞现象；淋巴结活检可提示淋巴瘤的存在。

5.基因检测 XLP1 和 XLP2 确诊分别依赖于 *SH2D1A* 和 *XIAP*（即 *BIRC4*）

基因测序。可根据患者的临床表现是否典型、家庭需求及经济情况等，选择基因 panel 测序或全外显子测序。

诊断

1.有症状患者的诊断 尽早诊断及进行造血干细胞移植，对 XLP 患者预后改善十分重要。下列情况提示 XLP 的诊断：

- (1) 危及生命的 EBV 感染或严重的暴发性传染性单核细胞增多症；
- (2) 由 EBV 或其他病毒（如流感病毒、巨细胞病毒、腺病毒、水痘病毒等）导致的噬血细胞综合征，特别是发生在儿童或青少年时期；或不明原因的噬血细胞综合征；
- (3) 异常免疫球蛋白血症、淋巴增殖性疾病如淋巴瘤等、炎症性肠病伴有原发病不能解释的临床症状时；
- (4) 家族史提示与母亲有血缘关系的男性亲戚有 XLP 相关临床表现。

疑诊患者应尽早进行基因测序及生物学父母验证。XLP1 和 XLP2 确诊分别依赖于 *SH2D1A* 和 *XIAP*（即 *BIRC4*）基因测序。在突变位点致病性不明确或测序时间过长时，利用流式细胞术检测 SAP 和 XIAP 蛋白，减少或缺如时支持诊断。对于女性患者，结合典型的临床表现以及 *SH2D1A* 或 *XIAP*（即 *BIRC4*）基因存在致病性杂合突变（纯合突变的情况极少），基本可诊断 XLP；条件允许时应尽量完善 SAP 和（或）XIAP 蛋白检测。

2.遗传咨询与产前诊断 患者或有家族史的女性，在生育后代前需要进行遗传咨询和产前诊断。

鉴别诊断

1.普通变异型免疫缺陷 这一类免疫缺陷病的特征性免疫学缺陷是 B 淋巴细胞不能分化为具有分泌免疫球蛋白能力的浆细胞。基因测序可能发现或不发现确切的责任基因突变。临床表型变异性很大，从反复鼻窦、中耳、呼吸系统感染，到变态反应性疾病，到自身免疫性疾病，到肿瘤性疾病均可发生。其与 XLP 的鉴别主要依靠基因测序。

2.家族性噬血细胞综合征（familial hemophagocytic lymphohistiocytosis，

FHL) 以生命早期出现的反复的、严重的噬血细胞综合征为特点，目前已发现 6 个亚型，分别为 FHL-1 至 FHL-5 和 FAAP24 缺陷。FHL-1 的责任基因至今仍未被确定，而 FHL-2 至 FHL-5 则分别对应了 *PRFI*、*UNC13D*、*STX11* 及 *STXBP2* 基因及其相关编码的蛋白功能缺陷。其与 XLP 鉴别主要依靠基因测序。

3.自身免疫性淋巴细胞增生综合征 这是一类以免疫系统失调为特征的疾病，因淋巴细胞不能正常凋亡所致，以淋巴细胞增殖样表现如淋巴结肿大、肝脾肿大及淋巴瘤风险增加以及自身免疫性疾病的发生为主要临床表现。目前已发现 5 种亚型，分别对应 *TNFRSF6*、*FASLG*、*CASP10*、*CASP8* 以及 *FADD* 基因突变。其与 XLP 的鉴别主要依靠基因测序。

4.其他 EBV 易感的原发性免疫缺陷病 该类疾病与 XLP 一样，极易发生 EBV 感染，且在感染后极易发生噬血细胞综合征、淋巴瘤，如 CD27、CD70、ITK 及 MAGT1 缺陷等。其与 XLP 的鉴别主要依靠基因测序。

5.在除外上述多种遗传病后，患者则可能本身就是 EBV 感染所致的严重传染性单核细胞增多症、噬血细胞综合征、淋巴瘤、炎症性肠病等。

治疗

造血干细胞移植是 X 连锁淋巴增生症首选的治疗方法。EB 病毒感染活动期，应给予抗病毒治疗。免疫球蛋白替代治疗可预防感染，并减轻 EB 病毒感染的急性反应。IgG 低下的患者，应间隔 3~4 周输注 1 次免疫球蛋白。发生炎症性肠病的患者应接受相应的免疫抑制治疗。已发生噬血细胞综合征、淋巴瘤的患者，应在造血干细胞移植前实施规范的化疗方案，以达到临床缓解。抗 CD20 单克隆抗体可抑制 B 淋巴细胞的过度增生及反应。在免疫球蛋白替代及抗 CD20 单克隆抗体抑制 B 淋巴细胞增殖的前提下，接受造血干细胞移植的患者长期生存率达 70% 以上。基因治疗目前尚处于实验阶段，可能是治愈 X 连锁淋巴增生症的极有前景的治疗方法。

诊疗流程

在 2015 年，美国过敏、哮喘和免疫协会（American Academy of Allergy, Asthma & Immunology, AAAAI）与美国过敏、哮喘和免疫学院（American College

of Allergy, Asthma & Immunology, ACAAI) 联合发布的原发性免疫缺陷病诊疗指南中, 简略地介绍了 XLP 的诊疗建议。

目前国内外各学术组织尚未制定详细的 XLP 诊疗指南。笔者根据文献学习及个人经验, 将 XLP 的诊疗流程总结如图 121-1。

诊疗流程 (图 121-1、图 121-2)

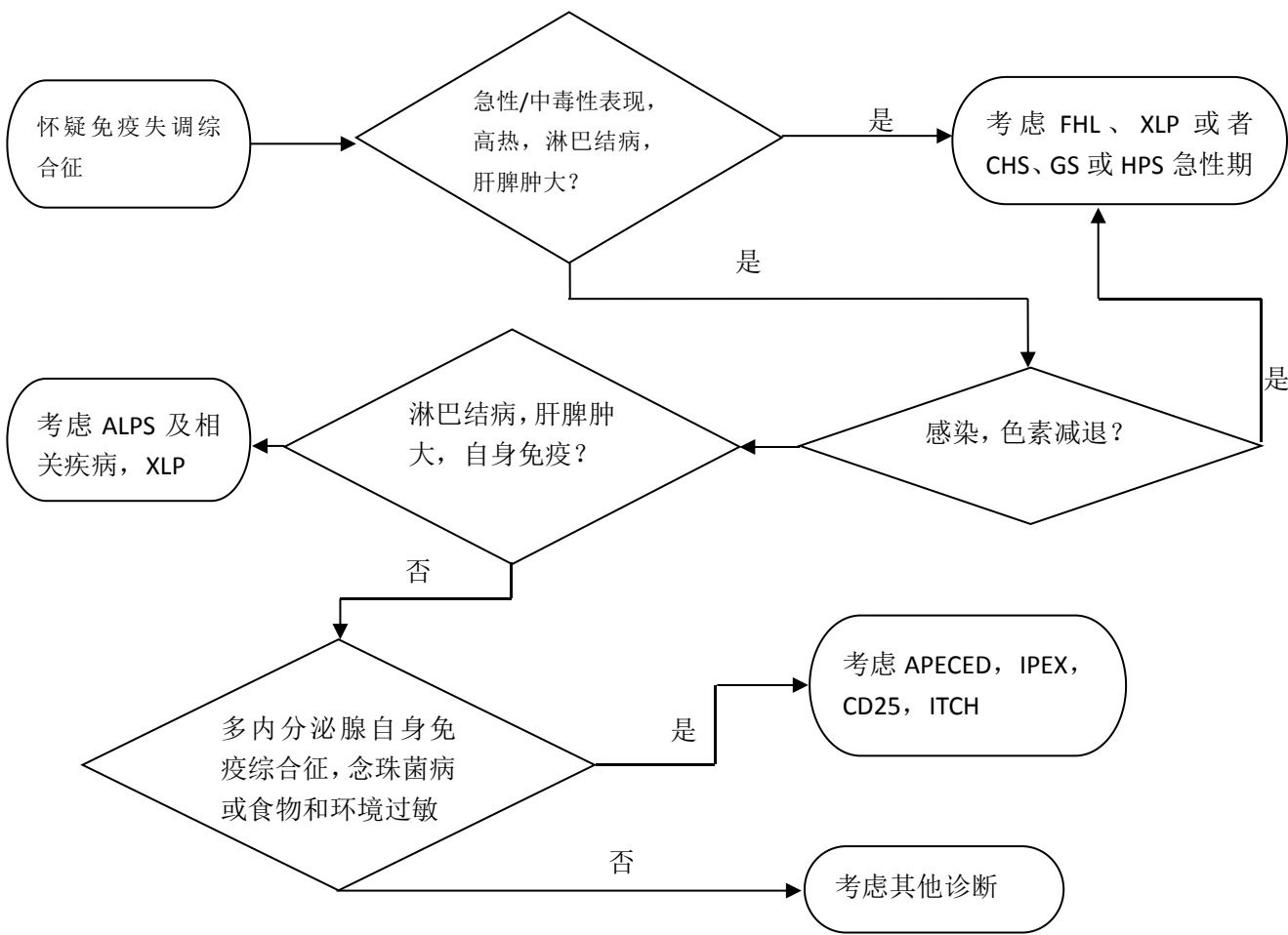


图 121-1 各类免疫失调性疾病 (含 XLP) 的鉴别诊断思路

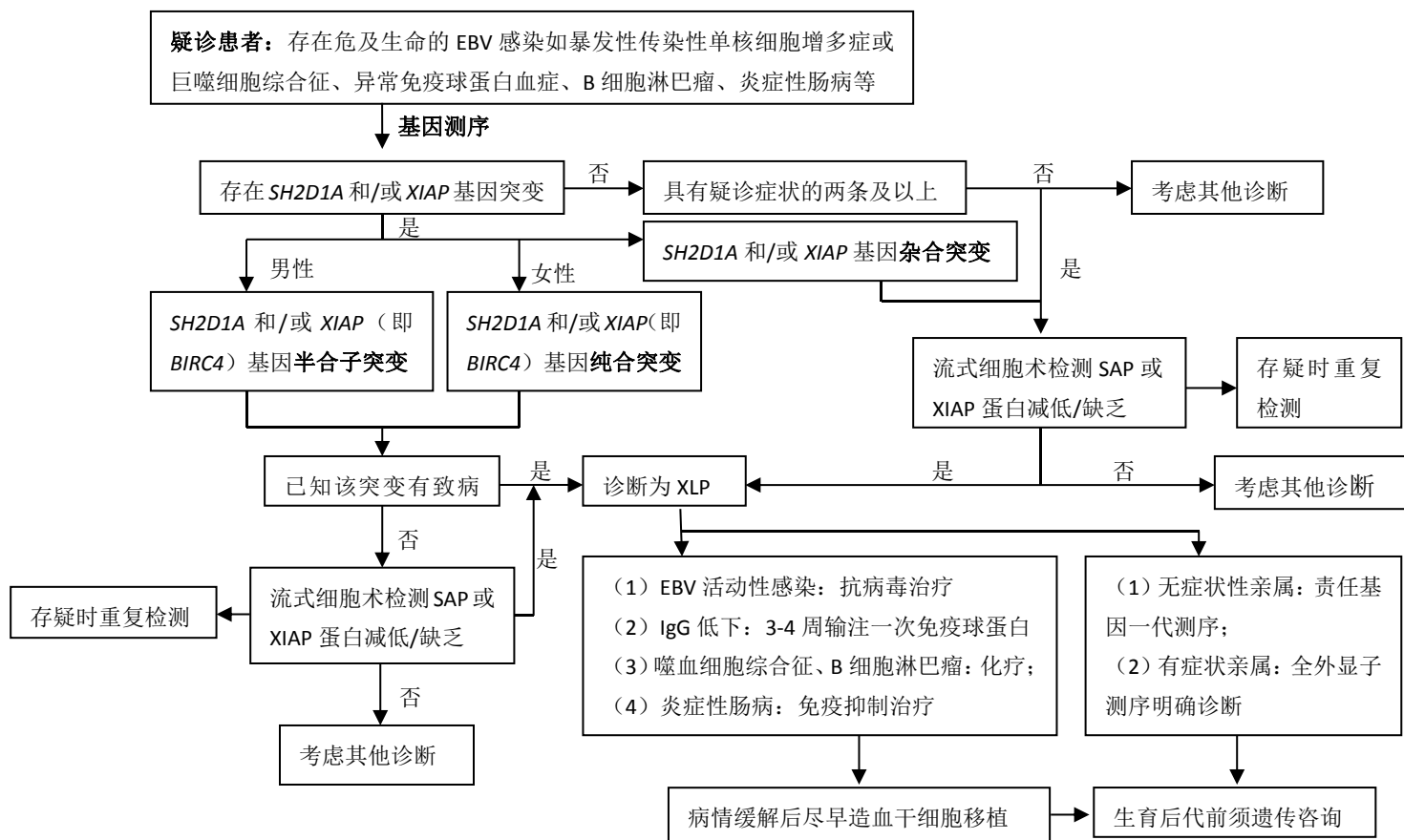


图 121-2 X 连锁淋巴增生症（XLP）诊疗流程

参考文献

- [1] Picard C, Bobby Gaspar H, Al-Herz W, et al. International Union of Immunological Societies: 2017 Primary Immunodeficiency Diseases Committee Report on Inborn Errors of Immunity. J Clin Immunol,2018,38(1):96-128.
- [2] Panchal N, Booth C, Cannons JL, et al. X-Linked Lymphoproliferative disease type 1: A clinical and molecular perspective. Front Immunol,2018,9:666.
- [3] Marsh RA, Bleesing JJ, Chandrakasan S, et al. Reduced-intensity conditioning hematopoietic cell transplantation is an effective treatment for patients with SLAM-associated protein deficiency/X-linked lymphoproliferative disease type 1. Biol Blood Marrow Transplant,2014,20(10):1641-1645.

- [4] Bonilla FA, Khan DA, Ballas ZK, et al. Practice parameter for the diagnosis and management of primary immunodeficiency. *J Allergy Clin Immunol*, 2015, 136(5):1186-1205.e1-78.