

文章编号: 1005 - 2224(2014)10 - 0738 - 04

DOI: 10.7504/ek2014100605

## 原发性肉碱缺乏症与心肌病

马艳艳, 杨艳玲

**摘要:** 左旋肉碱(又称左卡尼汀,简称肉碱)是协助长链脂肪酸从细胞质转运至线粒体进行 $\beta$ 氧化的重要物质。肉碱缺乏导致长链脂肪酸代谢障碍,尤其是在饥饿和应激情况下导致能量产生不足。原发性肉碱缺乏症属常染色体隐性遗传病,SLC22A5基因突变导致肉碱转运蛋白OCTN2缺陷,引起线粒体脂肪酸 $\beta$ 氧化障碍,是少数可治疗的代谢性肌肉病之一。原发性肉碱缺乏症患者可在任何年龄阶段起病,轻重不一,个体差异显著。婴儿期可在上呼吸道感染、胃肠炎等普通疾病诱发下出现急性代谢紊乱,常见低酮症性低血糖、代谢性酸中毒、高尿酸血症,一些患儿伴心律失常、心功能衰竭、脂肪肝、脑损害。在儿童至成人可表现为慢性进行性或急性心肌病及骨骼肌肌肉病,早期诊断、左卡尼汀支持治疗是挽救生命的关键。

**关键词:** 原发性肉碱缺乏症;心肌病;左卡尼汀;肉碱转运蛋白;SLC22A5基因

**中图分类号:** R 72 **文献标志码:** A

### Primary carnitine deficiency and cardiomyopathy.

MA Yan-yan, YANG Yan-ling. Department of Pediatrics, Peking University First Hospital, Beijing 100034, China

**Abstracts:** L-carnitine is an essential vitamin for the transfer of long-chain fatty acids from the cytosol into mitochondria for  $\beta$ -oxidation. Carnitine deficiency results in impaired energy production from long-chain fatty acids, especially during periods of fasting or stress. Primary carnitine deficiency due to defective carnitine transporter OCTN2 caused by SLC22A5 gene mutations is an autosomal recessive disorder of mitochondrial  $\beta$ -oxidation. It is a rare but treatable disease of metabolic myopathies. The onset could occur in the patients with primary carnitine deficiency at any ages under a broad clinical spectrum. In infancy, metabolic decompositions occurred triggered by fasting or common illnesses such as upper respiratory tract infection or gastroenteritis. Hypoketotic hypoglycemia, metabolic acidosis, hyperammonemia and hyperuricemia were common findings. Some patients may be combined with cardiac arrhythmia, heart failure, fatty liver and brain damage. From chil-

dren to adults, progressive or acute cardiomyopathy and skeletal myopathy have been reported worldwide. Early recognition of the disease and treatment with L-carnitine supplementation are keys to life-saving.

**Keywords:** primary carnitine deficiency; cardiomyopathy; L-carnitine; carnitine transporter; SLC22A5 gene

心肌病是导致儿童心功能障碍的一组常见疾病,严重影响儿童生存质量。心肌病病因复杂,一些患儿病因不明,被认为是特发性心肌病<sup>[1-3]</sup>。随着临床、影像学、生物化学及分子遗传学分析技术的进步,目前25%~43%儿童心肌病能够明确病因,其中先天性代谢缺陷导致的心肌病为11%~34%,针对部分疾病可进行特异性治疗,有可能逆转、阻止或延缓心肌病变,因此早期识别及病因诊断非常重要<sup>[1-3]</sup>。原发性肉碱缺乏症所致心肌病是可治疗的代谢性心肌病中代表性疾病,如能做到早期诊断、早期治疗,心脏病变可预防或完全消退<sup>[1-2,4]</sup>。如不能正确诊断与治疗,病死率很高。少数患儿既往表现健康,在发热、疲劳、饥饿、预防接种等诱因下急骤发病,导致猝死<sup>[4-6]</sup>。

### 1 肉碱代谢与长链脂肪酸氧化

肉碱化学结构为 $\gamma$ -三甲基胺- $\beta$ -羟基丁酸,是一种广泛分布于心肌、骨骼肌和多种组织的亲水氨基酸类维生素。自然界肉碱有左旋肉碱和右旋肉碱两种形式,其中左旋肉碱(又称左卡尼汀,简称肉碱),具有生物活性。正常人体内75%的肉碱来源于食物,主要是肉类和奶制品。其余肉碱为内源性,以赖氨酸、甲硫氨酸、维生素C、铁等营养素为原料,在肝脏和肾脏合成。体内肉碱包括游离肉碱及酯酰化肉碱多种形式,主要从尿液中排出,而95%从肾脏滤过的肉碱在近曲小管内重吸收,以保持体内肉碱内环境平衡<sup>[4,7]</sup>。

长链脂肪酸是心肌和其他能量代谢旺盛组织的重要供能物质,但不能自由通过线粒体膜进入线粒体。肉碱是将长链脂肪酸转运至线粒体内进行 $\beta$ 氧化的重要物质。肉碱缺乏使长链脂肪酸在体内氧化受阻,酮体生成减少,导致脂质在细胞质内蓄积。由于骨骼肌和部分心肌细胞以脂肪酸作为主要能量供应物质,因此,这些组织因肉碱缺乏导致的病理损害最重<sup>[4,8]</sup>。

基金项目:中国博士后基金(2013M532107)资助

作者单位:北京大学第一医院儿科,北京 100034

通讯作者:杨艳玲,电子信箱:organic.acid@126.com

## 2 原发性肉碱缺乏症发病机制

原发性肉碱缺乏症(OMIM 212140),也被称为肉碱摄取缺陷或肉碱转运蛋白缺陷,因肉碱转运功能缺陷导致长链脂肪酸氧化障碍,属常染色体隐性遗传病。原发性肉碱缺乏症发病率不详,日本约为1:40000,突变基因携带率1%<sup>[9]</sup>,在北大西洋法罗群岛发病率高达1:300<sup>[10]</sup>,我国情况不详。肉碱通过位于细胞膜上肉碱转运蛋白OCTN2作用进入细胞内,OCTN2在心肌、骨骼肌、肾小管、成纤维细胞和胎盘中高表达,对维持细胞内高浓度的肉碱起重要作用,通常细胞内肉碱浓度是细胞外的20~50倍。编码肉碱转运蛋白OCTN2的SLC22A5基因突变是导致肉碱转运功能障碍的病因<sup>[11]</sup>。OCTN2功能缺陷致使肾小管肉碱回吸收功能下降,尿液中肉碱丢失增多,血清肉碱下降,细胞内肉碱浓度降低。因此,长链脂肪酸氧化障碍导致体内酮体和能量产生减少,脂肪酸在受累细胞中蓄积,这种现象在饥饿和应激时更明显<sup>[4,8,11]</sup>。

## 3 原发性肉碱缺乏症所致心肌病的临床表现

原发性肉碱缺乏症患者可在任何年龄发病,可导致单个或多个器官受累,临床症状多样,轻者无明显临床表现,严重时表现为致死性心肌病、肝性脑病。常见异常包括低酮症性低血糖、肝脏肿大、肌无力、伴充血性心力衰竭的心肌病等<sup>[12]</sup>。心脏是原发性肉碱缺乏症患者最易受累的器官,心肌病是较常见表现。Chapoy等<sup>[13]</sup>于1980年首次报道了1例原发性肉碱缺乏症,患儿为3岁半男性,于3个月时出现低酮症性低血糖脑病、肝脏肿大和心脏肿大,临床诊断瑞氏综合征。患儿血糖难以维持,血浆游离肉碱低至2.0~5.0 μmol/L,肌肉组织肉碱低至0.01~0.02 μmol/g。口服左卡尼汀后患儿症状明显好转,肌肉力量增加,心功能及肝功能恢复,半年后心肌病康复。之后,此类病例报道陆续增加,国内外逐渐注意到原发性肉碱缺乏症是可治疗的儿童心肌病之一。Shibbani等<sup>[14]</sup>对61例原发性肉碱缺乏症进行了研究发现,62.3%患儿有心脏损害。

心肌病是儿童原发性肉碱缺乏病最常见的临床表现,包括扩张型心肌病和肥厚性心肌病<sup>[8]</sup>。

<sup>[13-14]</sup>。原发性肉碱缺乏症患者通常在1~4岁时出现进行性心肌损害,一些患儿伴骨骼肌无力。Stanley等<sup>[15]</sup>发现,20例原发性肉碱缺乏症婴儿和儿童中60%呈进行性心肌病。在儿童原发性肉碱缺乏症中扩张性心肌病较肥厚性心肌病多见,有部分扩张型心肌病患者的心肌呈中等程度肥厚<sup>[14-16]</sup>。少数严重患者呈家族扩张性心肌病<sup>[17]</sup>。患者出现明显的心肌病或充血性心力衰竭症状往往需要几年或更长时间,强心剂和利尿药对改善患者心脏功能障碍疗效不良<sup>[14-16]</sup>。如果未能及时诊断、未给予左卡尼汀补充治疗,可能导致猝死<sup>[17-19]</sup>。部分患者从婴儿时期一直到成人期无临床症状,但不幸的是,部分患者在首次发病时猝死。国外报道一些因运动、饥饿、发热诱发发病而猝死的患者,死亡后经肌肉病理或基因分析获尸检诊断<sup>[6,20-21]</sup>。

原发性肉碱缺乏症患者还可表现心律失常,12%的成年患者有心律失常,如房颤、QT间期延长、室性早搏、室性纤维颤动<sup>[20]</sup>。原发性肉碱缺乏症可导致致死性心室纤维颤动。对于心电图显示胸导联T波高尖、伴或不伴短QT间期的患者,应注意原发性肉碱缺乏的可能。曾有报道15岁原发性肉碱缺乏症女性临床仅表现为心肌纤维颤动,并因此出现心脏骤停。少数患者表现为心动过缓、心律失常。所以认为肉碱缺乏可能是不明原因心律失常的原因之一<sup>[21]</sup>。

值得注意的是,很多其他因素会加重体内肉碱缺乏,特别是使用三甲基乙酸类药物的患者。长期大量应用含三甲基乙酸的抗生素(如氨基青霉素、头孢唑啉等)可使尿中肉碱排泄增加,血清肉碱降低。国外研究已证实,含三甲基乙酸药物导致原发性肉碱缺乏症患者致死性心律失常和脑病等严重并发症发生率显著增高<sup>[22]</sup>。

原发性肉碱缺乏症患者心肌组织病理显示双侧心室大量脂质沉积,伴心内膜纤维化。虽原发性肉碱缺乏症患者心脏超声检查无特异性表现,但患者心电图会表现出一些特征性改变,如T波增宽(60~80 mm)或短QT间期,类似广泛性心室后壁缺血和高钾血症样改变。T波增高可能是全身性肉碱缺乏的表现,经左卡尼汀治疗后患者心电图T波恢复正常。亦有研究发现室性心动过速是导致原发性肉碱缺乏患者猝死的原因<sup>[23-24]</sup>。

#### 4 原发性肉碱缺乏症分子遗传学研究

迄今,国内外已报道 SLC22A5 基因多种突变导致原发性肉碱缺乏症,但未发现患者临床表型和基因型的相关性,携带相同突变的患者发病年龄和临床表现不同,甚至携带相同突变的同胞也会有不同的发病形式和临床症状<sup>[16,24-25]</sup>。但是,携带框移突变和无义突变的患者与携带错义突变患者相比,更易出现疾病的临床症状。SLC22A5 基因 R245X 和 V295X 突变患者可能仅表现为心肌病<sup>[25]</sup>。

原发性肉碱缺乏症为常染色体隐性遗传病,携带突变的杂合子人群多无临床症状。但由于 SLC22A5 基因突变携带者的肉碱转运能力仅为正常的 50%,血清肉碱水平一般处在正常低限值,可能出现心脏损害<sup>[26]</sup>。Koizumi 等<sup>[9]</sup>研究发现日本人 SLC22A5 突变杂合子携带者约 1.01%,有发生迟发型良性心肌肥厚的倾向。Garavaglia 等<sup>[24]</sup>曾报道 1 例 4 个月的男性杂合子携带者,表现为生长发育迟缓、呕吐和左心室肥厚。进一步研究发现,SLC22A5 基因突变杂合子携带者随着年龄增长或心肌负担加重,心肌病发生率可能会增高<sup>[27]</sup>。El-Hattab 等<sup>[28]</sup>经新生儿筛查检出了肉碱缺乏症的婴儿,其母亲为无症状原发性肉碱缺乏症患者,婴儿为携带者,存在低血糖、肝损害等生化异常。杂合子携带者心律失常发生率较高,补充左卡尼汀后心律失常消失。因此,对于杂合子携带者,应注意监测心脏情况及血液肉碱水平,必要时给予左卡尼汀补充治疗。

#### 5 诊断

确诊原发性肉碱缺乏症需要依赖血清或组织肉碱谱检测,患者游离肉碱显著降低,常低于 5 μmol/L(正常值范围 25~60 μmol/L),酯酰肉碱正常或降低。一些患者合并心肌病、脂肪肝、脂肪累积性肌肉病,补充肉碱后临床症状改善<sup>[12]</sup>。通过 SLC22A5 基因分析或皮肤成纤维细胞肉碱转运功能检测,可进一步确定诊断<sup>[14,29]</sup>。血清酯酰肉碱谱分析有助于观察患者脂肪酸 β 氧化状况,国内外已应用于新生儿筛查,随着筛查的普及,更多患者可于无症状或轻症时期被诊断,获得早期治疗<sup>[28-30]</sup>。

原发性肉碱缺乏症需与其他原因导致的继发

性肉碱缺乏相鉴别。如有机酸尿症、脂肪酸代谢障碍、尿素循环障碍等一些遗传代谢病,可引起严重的继发性肉碱缺乏,有的也可表现为心肌病,需通过尿有机酸分析、血氨基酸及酯酰肉碱分析进行鉴别诊断<sup>[6,12,30]</sup>。

#### 6 治疗与预后

补充左卡尼汀是治疗原发性肉碱缺乏症所致心肌病最有效的方法,可增加长链脂肪酸代谢和能量产生,迅速改善肌肉功能。急性期可静脉点滴、肌肉注射或口服左卡尼汀 100~400 mg/(kg·d),监测血清肉碱水平及代谢状况,并根据患者具体情况给予对症治疗及其他支持治疗。病情稳定后改为维持剂量 30~100 mg/(kg·d) 口服,需终生维持。左卡尼汀治疗过程中,除少数患者有偶发性腹泻和鱼腥味样体臭外,未发现其他副作用,这些症状通常是自限性的,或随剂量减低而消失。一般患者经几星期左卡尼汀支持治疗后,严重的充血性心力衰竭和心肌病症状可明显改善,心脏形态恢复正常,暂停治疗后症状和体征复发<sup>[30-31]</sup>。目前,对于携带 SLC22A5 基因突变杂合子的患者,则应监测血液肉碱谱及心脏功能,血液游离肉碱低于正常或出现心脏损害时,予及时补充左卡尼汀,可改善心脏功能,提高生活质量,预防心源性猝死<sup>[9,32]</sup>。

原发性肉碱缺乏症患者的预后取决于发病年龄、临床症状严重性、诊断早晚及是否给予左卡尼汀支持<sup>[30-31,33]</sup>。如能在不可逆的器官损害出现之前获得早期诊断与治疗,会有较好的治疗效果和预后。有报道部分患者已经存活 30 年<sup>[30-31]</sup>。即使补充左卡尼汀后,体内肉碱水平较正常仅提高了 5%~10%,但患者临床情况稳定<sup>[23]</sup>。长期、个体化的左卡尼汀支持治疗是保护患者心功能的关键措施,Cederbaum 等<sup>[33]</sup>报道 2 例患者终止左卡尼汀治疗后猝死,因此左卡尼汀持续治疗非常重要。为保证患者安全,尚需避免饥饿和高强度体能训练,以减轻心脏负荷,防止意外发生。

#### 参考文献:

- [1] 中华医学会儿科学分会心血管学组,《中华儿科杂志》编辑委员会.儿童心肌病遗传代谢性病因的诊断建议[J].中华儿科杂志,2013,51(5):385-388.
- [2] Cox GF.Diagnostic approaches to pediatric cardiomyopathy of

- metabolic genetic etiologies and their relation to therapy [J]. *Prog Pediatr Cardiol*, 2007, 24(1): 15–25.
- [3] Cox GF, Sleeper LA, Lowe AM, et al. Factors associated with establishing a causal diagnosis for children with cardiomyopathy [J]. *Pediatrics*, 2006, 118(4): 1519–1531.
- [4] Pierpont ME, Brenningstall GN, Stanley CA, et al. Familial carnitine transporter defect: a treatable cause of cardiomyopathy in children [J]. *Am Heart J*, 2000, 139(2Pt3): 96–106.
- [5] 吴薇, 罗小平. 预防接种与遗传代谢性疾病 [J]. *中国实用儿科杂志*, 2010, 25(3): 173–175.
- [6] 杨艳玲, 秦炯, 吴希如. 猝死与遗传代谢病 [J]. *中国医刊*, 2006, 15(3): 15–18.
- [7] Glube N, Closs E, Langguth P. OCTN2-mediated carnitine uptake in a newly discovered human proximal tubule cell line (Caki-1) [J]. *Mol Pharm*, 2007, 4(1): 160–168.
- [8] Waber LJ, Valle D, Neill C, et al. Carnitine deficiency presenting as familial cardiomyopathy: a treatable defect in carnitine transport [J]. *J Pediatr*, 1982, 101(5): 700–705.
- [9] Koizumi A, Nozaki J, Ohura T, et al. Genetic epidemiology of the carnitine transporter OCTN2 gene in a Japanese population and phenotypic characterization in Japanese pedigrees with primary systemic carnitine deficiency [J]. *Hum Mol Genet*, 1999, 8(12): 2247–2254.
- [10] Rasmussen J, Nielsen OW, Janzen N, et al. Carnitine levels in 26,462 individuals from the nationwide screening program for primary carnitine deficiency in the Faroe Islands [J]. *J Inherit Metab Dis*, 2014, 37(2): 215–222.
- [11] Wang Y, Ye J, Ganapathy V, et al. Mutations in the organic cation/carnitine transporter OCTN2 in primary carnitine deficiency [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1999, 96(5): 2356–2360.
- [12] 钱宁, 杨艳玲. 肉碱缺乏症与儿童疾病 [J]. *中国当代儿科杂志*, 2004, 6(4): 349–352.
- [13] Chapoy PR, Angelini C, Brown WJ, et al. Systemic carnitine deficiency—a treatable inherited lipid-storage disease presenting as Reye's syndrome [J]. *N Engl J Med*, 1980, 303(24): 1389–1394.
- [14] Shibbani K, Fahed A, Al-Shaar L, et al. Primary carnitine deficiency: novel mutations and insights into the cardiac phenotype [J]. *Clin Genet*, 2014, 85(2): 127–137.
- [15] Stanley CA, DeLeeuw S, Coates PM, et al. Chronic cardiomyopathy and weakness or acute coma in children with a defect in carnitine uptake [J]. *Ann Neurol*, 1991, 30(5): 709–716.
- [16] Kilic M, Ozgul RK, Coskun T, et al. Identification of mutations and evaluation of cardiomyopathy in Turkish patients with primary carnitine deficiency [J]. *JIMD Rep*, 2012, 3: 17–23.
- [17] 傅立军, 陈树宝, 韩连书, 等. 肉碱缺乏所致心肌病的临床特点及治疗随访 [J]. *中华儿科杂志*, 2012, 50(12): 929–934.
- [18] Tripp ME, Katcher ML, Peters HA, et al. Systemic carnitine deficiency presenting as familial endocardial fibroelastosis: a treatable cardiomyopathy [J]. *N Engl J Med*, 1981, 305(7): 385–390.
- [19] Rinaldo P, Stanley CA, Hsu BY, et al. Sudden neonatal death in carnitine transporter deficiency [J]. *J Pediatr*, 1997, 131(2): 304–305.
- [20] De Biase I, Champaigne NL, Schroer R, et al. Primary carnitine deficiency presents atypically with long QT syndrome: a case report [J]. *JIMD Rep*, 2012, 2: 87–90.
- [21] Rijlaarsdam RS, van Spronsen FJ, Bink-Boelkens MT, et al. Ventricular fibrillation without overt cardiomyopathy as first presentation of organic cation transporter 2-deficiency in adolescence [J]. *Pacing Clin Electrophysiol*, 2004, 27(5): 675–676.
- [22] Rasmussen J, Nielsen OW, Lund AM, et al. Primary carnitine deficiency and pivalic acid exposure causing encephalopathy and fatal cardiac events [J]. *J Inherit Metab Dis*, 2013, 36(1): 35–41.
- [23] Rizos I. Three-year survival of patients with heart failure caused by dilated cardiomyopathy and L-carnitine administration [J]. *Am Heart J*, 2000, 139(2Pt3): 120–123.
- [24] Garavaglia B, Uziel G, Dworzak F, et al. Primary carnitine deficiency: heterozygote and intrafamilial phenotypic variation [J]. *Neurology*, 1991, 41(10): 1691–1693.
- [25] Yamak A, Bitar F, Karam P, et al. Exclusive cardiac dysfunction in familial primary carnitine deficiency cases: a genotype-phenotype correlation [J]. *Clin Genet*, 2007, 72(1): 59–62.
- [26] Scaglia F, Wang Y, Singh RH, et al. Defective urinary carnitine transport in heterozygotes for primary carnitine deficiency [J]. *Genet Med*, 1998, 1(1): 34–39.
- [27] Takahashi R, Asai T, Murakami H, et al. Pressure overload-induced cardiomyopathy in heterozygous carrier mice of carnitine transporter gene mutation [J]. *Hypertension*, 2007, 50(3): 497–502.
- [28] El-Hattab AW, Li FY, Shen J, et al. Maternal systemic primary carnitine deficiency uncovered by newborn screening: clinical, biochemical, and molecular aspects [J]. *Genet Med*, 2010, 12(1): 19–24.
- [29] 黄倬, 韩连书. 原发性肉碱缺乏症发病机制及基因突变研究进展 [J]. *中国实用儿科杂志*, 2012, 27(5): 393–396.
- [30] Longo N, Amat SFC, Pasquali M. Disorders of carnitine transport and the carnitine cycle [J]. *Am J Med Genet C Semin Med Genet*, 2006, 142C(2): 77–85.
- [31] Magoulas PL, El-Hattab AW. Systemic primary carnitine deficiency: an overview of clinical manifestations, diagnosis, and management [J]. *Orphanet J Rare Dis*, 2012, 7: 68.
- [32] Sarafoglou K, Tridgell AH, Bentler K, et al. Cardiac conduction improvement in two heterozygotes for primary carnitine deficiency on L-carnitine supplementation [J]. *Clin Genet*, 2010, 78(2): 191–194.
- [33] Cederbaum SD, Koo-McCoy S, Tein I, et al. Carnitine membrane transporter deficiency: a long-term follow up and OCTN2 mutation in the first documented case of primary carnitine deficiency [J]. *Mol Genet Metab*, 2002, 77(3): 195–201.