

# 遗传代谢病诊断治疗进展

## 遗传代谢病的诊断

董贵章

遗传代谢病的种类多,危害大,有些已有较可靠的治疗方法。因此,早期诊断和治疗已发病的患者,早期发现症状前患者,对杂合子进行诊断,对不能治疗的疾病进行产前诊断,具有十分重要的意义。

### 1 遗传代谢病的临床诊断

#### 1.1 常见遗传代谢病的临床特点

新生儿、乳儿时期发病的遗传代谢病多为急性发病,病情严重,多以哺乳困难、呼吸障碍、呕吐、脱水、代谢性酸中毒、低血糖、黄疸、痉挛、嗜睡为主要症状。上述症状多见于氨基酸、有机酸、糖类、维生素代谢异常。很多遗传代谢病伴有智力障碍等中枢神经系统症状如苯丙酮尿症(PKU)、高丙酸血症、粘多糖贮积病(MPS-I、II、III型)、脂质代谢异常、岩藻糖贮积症、肝豆状核变性、Lesch-Nyhan 综合征等。骨骼畸型常见于大分子代谢产物蓄积的遗传代谢病,例如 MPS、粘脂贮积症、岩藻糖贮积症、甘露糖贮积症、神经节苷脂贮积症等。进行性肌营养不良、重症肌无力、线粒体肌病等以局部或全身肌肉萎缩或无力为主要症状。肝脾肿大是遗传代谢病的又一主要体征,常见于转铁蛋白缺乏症、地中海贫血、异常血红蛋白病、酪氨酸血症、糖原贮积症(I、II、III、IV、VI、VIII型)、半乳糖血症、脂质代谢异常、MPS 等。贫血:正细胞正色素性贫血见于磷酸果糖激酶缺乏症、葡萄糖-6-磷酸脱氢酶缺乏症、谷胱甘肽还原酶缺乏症、卟啉病等。各种铁代谢障碍、各种珠蛋白合成障碍、卟啉与血红素合成障碍表现出小细胞低色素性贫血。大细胞贫血见于乳清酸血症、5'-甲基四氢叶酸转移酶缺乏症、亚氨基甲基转移酶缺乏症、二氢叶酸还原酶缺乏症、运钴素Ⅱ缺乏症、选择性维生素 B<sub>12</sub> 吸收不良、先天性叶酸吸收不良、维生素

B<sub>12</sub> 代谢障碍等。皮肤颜色或毛发异常见于 PKU、白化病、先天性色氨酸尿症、Hartnup 病、Menkes 综合征等。尿的颜色异常见于蓝色尿布综合征、尿黑酸血症、卟啉病。枫糖尿症、PKU、蛋氨酸吸收不良、 $\alpha$ -甲基- $\beta$ -羟基丁酸血症、高蛋氨酸血症、异戊酸血症、汗脚样味综合征、 $\beta$ -甲基巴豆酰甘氨酸血症、三甲胺血症等,患者尿有鼠尿味等异常臭味。

#### 1.2 留取适当的标本

遇到不明原因、不好解释的病症时,医生头脑中要有遗传代谢病的概念,根据预测疾病留取标本。怀疑氨基酸代谢异常时要留血浆或血清。检测有机酸,尿比任何其它标本都会得到更多信息,并以急性期治疗前一次性晨尿最好。测定酶活性常用白细胞,如果取患者皮肤做成纤维细胞培养更好,这样的标本可长期传代保留,更利于以后多项酶测定或 DNA 分析。有时需穿刺采取肝、肾等组织为标本,此时应迅速放入低温冷冻保存,不需福尔马林处理。如在未明确诊断的情况下患者已死亡,可在死亡后应急抽血,或膀胱穿刺留尿,亦可得到家属同意,死后不久解剖,留取所需脏器,标本都要 -25℃ 以下冻存。

### 2 遗传代谢病的生化诊断

#### 2.1 尿显色反应

这是一组简易筛查几种常见遗传代谢病的方法。三氯化铁试验:用于典型 PKU、组氨酸血症、羟基犬尿酸血症的筛查。2,4-二硝基苯胍反应:用于 PKU、枫糖尿症、组氨酸血症的筛查。斑氏试验:用于半乳糖血症、果糖耐受不良、原发性五碳糖尿症的筛查。Obermeyer 反应:用于 Hartnup 病、蓝色尿布综合征的筛查。偶氮对硝基苯胺试验:甲基丙二酸血症呈阳性。氰化硝普钠试验:胱氨酸血症、同型胱氨酸血症呈阳性。十六烷基溴化铵反应、甲苯胺兰试验:MPS-I 等粘多糖贮积症患者呈阳性。

#### 2.2 层析法测血或尿内氨基酸及糖类<sup>[1]</sup>

这些方法操作简便,适合我国多数医院实验室做遗传代谢病的一般检查。2ml 尿经过 Dowex50w × 8, 200~400 孔目树脂装成的柱,再用 2mol/L 盐酸 5ml 洗脱。收集全部洗脱液,干燥。加入蒸馏水

100 $\mu$ l 溶解。将此液 3 $\mu$ l 点样在 20cm $\times$ 20cm 滤纸上,在有机溶媒中双向层析。干燥后用茚三酮显色。根据氨基酸的位置与显色判断结果。与此法大致相同的还有薄层层析、微型微晶纤维素-硅胶混合薄膜双向层析等。将上述氨基酸层析时收集到的 pH1 $\sim$ 3 滤液再经 AG1 $\times$ 2,200 $\sim$ 400 孔目树脂柱,加水 5ml 冲洗,收集全部滤液,真空干燥,加蒸馏水 100 $\mu$ l 溶解。取 10 $\mu$ l 点样在长 40cm、宽 20cm 的层析纸一端 2cm 处。下行展层 12 小时,凉干后显色。此法可检出半乳糖血症、遗传性果糖耐受不良症等。

### 2.3 血、尿氨基酸分析

怀疑为氨基酸代谢异常或肾小管吸收异常时,可应用氨基酸分析器或高效液相色谱(HPLC)测定血浆(清)、尿内氨基酸而诊断。根据需要,调节 HPLC 的柱充填剂与检测器还可测定糖类、脂类、儿茶酚胺等。

### 2.4 气相色谱、气相色谱/质谱(GC/MS)、液相色谱/质谱(LC/MS)<sup>[2]</sup>

气相色谱分析,有时对分子量相同的化合物不易鉴定。完全由电脑控制、操作简便的 GC/MS、LC/MS 分析仪,利用尿标本一次可同时快速测出氨基酸、有机酸、单糖、二糖、糖醇、卟啉、嘧啶、核酸类等,节省了大量检查费用和时间。远离检测中心的医院,可以将患者的干燥尿滤纸片寄往检测中心,在短时间内获得诊断。

### 2.5 其它代谢产物测定

尿内不同种类粘多糖可用醋酸纤维膜双向电泳法分离鉴定。近年来,高度敏感抗体的开发已使应用脑脊液进行检测鞘脂的方法成为可能。

### 2.6 酶活性测定<sup>[3]</sup>

酶活性测定是最常用的可靠诊断方法。根据测定酶,所用标本可选择血清、白细胞、皮肤成纤维细胞、肝和肾组织等。常用人工显色或荧光底物。微量荧光法所用底物量极少,效果很好,但需特殊检测仪器。目前,国内用酶活性测定能够诊断 MPS(I、IV、VI、VIII)、糖原贮积症 II 型、球形细胞脑白质营养不良、岩藻糖贮积症、粘脂贮积症等 20 几种疾病。

### 2.7 DNA 分析

DNA 分析虽然比酶学诊断更确切,但不能代替酶学方法。这是因为某些致病基因内可能发生几十种、甚至上百种变异,对一个患者,不可能对其进行全部变异的检测,即 DNA 分析具有局限性。与此相反,不管是哪一种基因突变最终都表现出酶活性降低,因此,只要测定酶活性,就可以诊断该种疾病。

经 PCR 扩增基因组目的基因 DNA 片段,结合具体分析方法,可以确定基因突变的部位和性质。常用的 DNA 分析技术有限制性片段长度多态分析、等位基因特异性寡核苷酸杂交(ASO)、单链构像多态分析、DNA 直接测序等方法。在我国已有关于  $\alpha$ -地中海贫血、 $\beta$ -地中海贫血、Hbs、Hbc、HbE、 $\alpha_1$ -抗胰蛋白酶缺乏症、抗凝血酶 III 缺乏症、PKU、血友病 A、Lesch-Nyhan 综合征、假性肥大性进行性肌营养不良、肝豆状核变性等基因诊断的报道<sup>[4]</sup>。

### 3 遗传代谢病的症状前诊断、杂合子诊断

有些疾病,患者只有到一定年龄或在一定环境下表现出症状。在有先证者发病的情况下,对家族内尚未发病的症状前患者作出诊断,随之采取预防措施,对防止该患病发展是有意义的。例如对家族性高脂血症、肝豆状核变性的患者家族,诊断症状前患者,可以早预防、早治疗。诊断杂合子,正确指导其婚育,可以促进优生。症状前诊断与杂合子诊断的方法与已患病者的诊断方法相同。

### 参 考 文 献

- 1 董贵章. 遗传代谢病的实验室检查. 中国实用儿科杂志,1993 38(5) 278
- 2 坂元正一,松本勇监修. 临床化学诊断学. 东京 株式会社ソフトサイス社,1995 5
- 3 Zhao Huipuan. Prenatal diagnosis of Mogoio disease type A using a simple flurometric enzyme assay. Prenat Diagn,1990 10(1) 35
- 4 王丽娟,梁秀玲,詹国华,等. 微卫星标记 AFM238vc3 多态及 wilson 病基因诊断的研究. 临床脑电学杂志,1999 3(1) 3

(1999-11-10 收稿)

(本文编辑 常 新)

## 遗传代谢病的治疗进展

喻唯民

遗传代谢病又称先天代谢异常,是一组先天性人体生化紊乱所致的疾病,多数为酶缺陷所致,属单基因遗传。随着医学遗传学,特别是分子遗传学的发展和临床诊治水平的提高,越来越多的遗传代谢病已由‘不治之症’变成‘可治之症’。

## 1 治疗原则

治疗的关键是尽早发现、尽快治疗。①出生前确诊后进行产前治疗或产后立即治疗。如患先天性非溶血性黄疸的胎儿,母亲于分娩前服用小剂量苯巴比妥可防止患儿发病。②典型症状出现前予以确诊,并尽早治疗。如苯丙酮尿症(PKU)可通过新生儿筛查早期发现、早期治疗,防止患儿的脑损伤。

治疗的总原则是禁其所忌,去其多余,补其所缺。治疗方法主要有代谢水平、蛋白质水平和基因水平的治疗。

## 2 代谢水平的治疗

根据生化、病理生理的改变,给予饮食或药物治疗,以调节其代谢的平衡,防止症状出现。

2.1 饮食控制 当过量贮积的底物对机体有害,而且贮积的底物又主要来源于食物时,可通过饮食控制来解决。这是目前最有效的治疗方法之一。氨基酸代谢病及碳水化合物代谢病是很好的例子。PKU 是一种遗传性苯丙氨酸(phe)代谢缺陷病,系因苯丙氨酸羟化酶基因突变导致酶活性降低或丧失,phe 在肝脏中代谢紊乱所致。PKU 患儿如未及时治疗,将由于过量的 phe 及旁路代谢产物的神经毒性作用而出现严重的智能障碍和继发性癫痫。早期发现的 PKU 患儿,只要限制饮食中的 phe,食用低或无 phe 的专用奶粉及低 phe 的食物,将血中 phe 控制在理想范围内(婴幼儿  $0.12 \sim 0.24 \text{ mmol/L}$ , 年长儿  $0.18 \sim 0.48 \text{ mmol/L}$ , 16 岁以后  $0.18 \sim 0.91 \text{ mmol/L}$ ),完全可以避免智力低下的发生。患儿每天的热能供给量与同龄儿相同,蛋白质的摄入量婴儿期为  $2 \text{ g}/(\text{kg} \cdot \text{d})$ ,幼儿期为  $1.5 \sim 1.8 \text{ g}/(\text{kg} \cdot \text{d})$ ,学龄期以后也不得少于  $1.0 \sim 1.2 \text{ g}/(\text{kg} \cdot \text{d})$ 。蛋白质大部分由低或无 phe 的奶粉提供,小部分由食物蛋白(婴儿最好由母乳,幼儿及年长儿由低 phe 食物)补充。治疗期间应定期复查血 phe 浓度,以调整饮食。饮食治疗至少要持续到 6 岁,甚至有人主张终生治疗。女性患者必须在妊娠前再开始饮食治疗,否则会因母体高浓度的 phe 引起胎儿发育障碍。目前国产的 PKU 专用奶粉有两类:一类是用酪蛋白水解产物吸附掉大部分 phe 后制成的低 phe 奶粉,这类奶粉虽含少量 phe,但价格较便宜;另一类是以无 phe 的氨基酸混合粉末为主要原料的无 phe 奶粉,价格较贵但口感较好,且患者有更多的机会食用天然饮食。

2.2 补充缺乏的产物 因产物缺乏所致的疾病可

通过药物或饮食来补充。PKU 中有一小部分患者,纵然及早地采用了低 phe 饮食治疗,仍然出现进行性神经系统损害。研究发现,这部分患儿并不是苯丙氨酸羟化酶本身的缺陷,而是由于其辅因子四氢生物蝶呤( $\text{BH}_4$ )缺乏引起。 $\text{BH}_4$  是芳香族氨基酸羟化反应的辅因子,它的缺乏不仅使血中 phe 增高,而且还因酪氨酸、色氨酸代谢障碍导致神经介质多巴胺和 5-羟色胺的缺乏。因此  $\text{BH}_4$  缺乏患者必须尽早用  $\text{BH}_4$  [ $2 \sim 10 \text{ mg}/(\text{kg} \cdot \text{d})$ ]、左旋多巴 [ $5 \sim 15 \text{ mg}/(\text{kg} \cdot \text{d})$ ] 和 5-羟色氨酸 [ $3 \sim 13 \text{ mg}/(\text{kg} \cdot \text{d})$ ] 3 种药物联合治疗<sup>[1]</sup>。笔者曾对 11 例  $\text{BH}_4$  缺乏症患者早期应用上述药物治疗,取得了满意效果。

糖原贮积症 I、III 型分别由于葡萄糖-6-磷酸酶、淀粉 1,6-葡萄糖苷酶缺乏导致糖原不能降解成葡萄糖,以致糖原在肝细胞中贮积,并出现低血糖。生玉米淀粉消化得缓慢,用口服玉米淀粉治疗糖原贮积症可持续维持正常血糖浓度,纠正代谢紊乱。

2.3 改变代谢途径 在某些遗传代谢病中,改变代谢途径,有利于除去体内有毒代谢产物。如肝豆状核变性患者,大量铜沉积于肝脏、角膜、肾脏组织,导致器官功能障碍,青霉胺与铜螯合而促使铜排出,疗效显著。

## 3 蛋白质水平的治疗

当变异的蛋白质仍残留有一些功能,则可通过稳定蛋白质或增强其残留功能的方法,增强活性。若变异的结果造成了蛋白质功能的完全丧失时用上述方法无效。

3.1 变异蛋白质活性的增强 某些酶的活性需要维生素辅因子的作用,一些因酶活性降低所致的遗传代谢病,当给予大剂量的维生素辅因子时,酶的残留功能增强,能恢复体内生化平衡。例如同型胱氨酸尿症,约 1/3 的患者为胱硫醚合成酶缺乏所致,维生素  $\text{B}_6$  为此酶的辅因子。半数患者给大剂量(每日  $50 \sim 500 \text{ mg}$ )维生素  $\text{B}_6$  后,酶活性明显增加,血浆中同型胱氨酸消失,临床症状改善。若患者无残留酶活性,则对维生素  $\text{B}_6$  治疗无反应。

3.2 酶的补充治疗 遗传代谢病多数因酶缺陷所致,理论上补充其缺失的酶可纠正代谢紊乱。高雪病是一种溶酶体贮积症,由于  $\beta$ -葡萄糖脑苷脂酶缺乏,导致其底物葡萄糖脑苷脂在溶酶体内贮积,尤其是在网状内皮系统的巨噬细胞中。临床表现为肝脾肿大、贫血、血小板减少,少数患者有进行性中枢神经

系统退化。90 年代人们对高雪病采用酶替代疗法,给患者静脉输入葡糖脑苷脂酶后,酶可进入细胞内并到达溶酶体中,患者病情明显改善。国内也有成功的报道。但酶的补充涉及诸多问题,例如酶如何能达到作用部位,如何避免酶在体内不遭破坏,以及消除排异反应等。因此酶疗法目前还受到较大限制。

#### 4 基因治疗

基因治疗是一种应用基因工程技术和分子遗传学原理对人类疾病进行治疗的新方法。广义的基因治疗包括器官移植、器官再造、组织工程等‘基于基因知识’的治疗,较以往狭义的‘基因治疗’概念要全面得多<sup>[2]</sup>。理论上,通过基因治疗修正缺陷基因是治疗单基因遗传病的根本途径。1990 年 9 月世界上首例腺苷脱氨酶(ADA)缺乏所致的重症联合免疫缺陷病患者,接受基因治疗并获成功,标志着基因治疗已进入了临床。迄今已有囊性纤维变性、高雪病、家族性高胆固醇血症、血友病 B 等 30 余种遗传病的临床基因治疗方案被批准<sup>[3]</sup>。但基因治疗目前距成熟的临床治疗技术还有相当的距离。随着人类基因组计划的顺利实现和完成,新的人类致病基因的发现和克隆,基因治疗基础研究的不断进步,基因治疗技术会在不久的将来取得突破性进展。

#### 参 考 文 献

- 1 Scriver CR, Kaufman S, Eisensmith RC, et al. The Hyperphenylalaninemias. In Scriver CR, ed. The metabolic and molecular bases of inherited disease. 7th ed. New York: McGraw - Hill Co, 1995: 1015
- 2 Chen Zhu. Human genome research and leukemia therapy in China. Bull Chinese Acad Sci, 1997; 11(3): 228
- 3 王健民, 于敏. 遗传性疾病基因治疗临床研究现状. 中华医学遗传学杂志, 1999; 16(4): 262

(1999-11-05 收稿)

(本文编辑 常 新)

## 特发性高钙尿症的诊断和治疗

杜敏联

特发性高钙尿症(idiopathic hypercalciuria, IH)是指在正常钙摄入,血钙在正常范围,排除了各种继

发性原因,24 小时尿钙持续超过  $0.1\text{mmol/kg}$  或随意尿尿钙(mg)/尿肌酐(mg)比值  $>0.2$ 。

#### 1 发病机制

本症发病机制还不十分明确,按已有研究发现可能涉及的发病机制有三类:①肠道钙的转运性吸收增加,称之为肠吸收型 IH。此型患者肠道上皮细胞的钙泵( $\text{Ca-ATP 酶}$ )活性增高,特发性高钙尿的鼠肠上皮的  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  受体增多。②肾小管对钙、磷的重吸收减少,称之为肾漏型。此型的人类患者或鼠,即使在低钙饮食时也有高钙尿,其肾小球滤过功能正常,钙排出量与肾小球滤过率无相关性。因此,肾漏型的机制在于肾小管对钙原发性转运缺陷,在遗传性特发性高钙尿伴肾结石鼠的研究中发现,重吸收缺陷的部位在肾小管近端(髓袢的细升支或近曲小管)的可能性大。此外,有人认为肾上皮细胞的钙泵异常也可能与之有关。③骨质去矿化增加。在肾结石患者发现其骨密度降低,钙呈负平衡。在给以低钙饮食后尿钙依然升高,因而考虑尿钙的主要来源是骨钙的动用,因此,推断骨的钙转化异常亦可能与高钙尿有关,但机制不明确,同时它在 IH 的发病机制中的地位并不十分肯定。

本症与遗传有一定关系。国内调查发现在尿路结石高发地区, IH 有明显家族丛集倾向。国外报道肠吸收型 IH 的部分患者呈常染色体隐性遗传,并在儿童期已可有症状。动物实验中发现有遗传性高钙尿症的鼠,可呈肠吸收型和肾漏型,并且均有尿路结石的高发率。肠吸收型 IH 鼠的肠钙吸收增加与肠上皮  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  受体活性增高有关。但无论人类 IH 或鼠模型其确切分子生物学发病机制均尚未能被揭示,有待进一步探索。

#### 2 临床表现

IH 主要表现为血尿、尿路结石、尿频、尿急、尿痛甚或排尿困难,继发尿路感染亦可为起病表现。血尿多呈发作性无症状性肉眼血尿,发作间期内可呈镜下血尿,红细胞无畸形(正形红细胞)。随病程增加(年龄增大)尿路结石的发生率增加,追踪至成年期可有近  $1/3$  的病例发生尿路结石。儿童期虽尿路结石的发生率低,但儿童尿路结石者中  $30\% \sim 80\%$  是 IH,因此对儿童期尿路结石, IH 应作为重要的病因鉴别。结石成分以草酸钙或磷酸钙多见。结石一旦形成,则与其它病因所致结石一样,可继发梗阻性肾病变或尿路感染(复发性),严重者可发生肾

钙化 部分 IH 可伴生长迟缓。

### 3 诊断和鉴别诊断

首先确定有高钙尿症,并排除继发性高钙尿症后可诊断为 IH。确诊 IH 后需做钙负荷试验鉴别肠吸收型或肾漏型,因其治疗有所不同。

高钙尿诊断 ①餐后 2h 留尿测尿钙(mg)/尿肌酐(mg)比值  $>0.2 \sim 0.25$  (可有人群差异); ②24h 尿钙定量  $>0.1\text{mmol/kg}$  ( $4\text{mg/kg}$ )。以上在正常钙摄入、食谱相对固定 3 天后测定为好。

钙负荷试验:试验前给低钙饮食 5 天并停服影响尿钙的药物,包括维生素 D、钙剂、利尿药和肾上腺皮质激素;低钙饮食为停食牛奶及奶制品、豆制品、芝麻及其制品、海带和发菜等。试验共 2 天,头 1 天下午 5 时后禁食至次日晨 8 时,但不禁水(只能饮白开水);于禁食日晚 9 时、12 时及次日晨 6 时各饮水  $5 \sim 10\text{ml/kg}$  (或 240ml) 次日晨(正式试验日)6 时排尿弃去,收集 6~8 时的尿测尿钙/尿肌酐比值,于 8 时口服 10% 氯化钙  $1.0\text{g}/1.73\text{m}^2$ ,并同时进早餐,收集 8~12 时(4 小时)的尿测尿钙/尿肌酐比值。判断:肠吸收型 IH 空腹时比值正常,钙负荷后增高;肾漏型空腹和钙负荷后均高,并且两时相内无显著性差异。

鉴别诊断 排除继发性高钙尿症,包括维生素 D 过多症、原发性甲状旁腺功能亢进、髓质海绵肾、结节病、肾上腺皮质功能亢进、I 型肾小管酸中毒以及类风湿关节炎、长期卧床状态等。

### 4 治疗

本症无症状者不需治疗,但应注意多饮水及少吃高钙食品,避免食用含草酸高的食品如果汁、茶和巧克力等。对有血尿甚或结石患者的钙摄入量需限制,但不主张过低,因对生长中的个体需考虑对生长的影响,尤其是肾漏型,低钙饮食对之并无帮助。对肠吸收型,钙摄入量控制在正常需要范围(每日  $400 \sim 600\text{mg}$ ),血磷低下者可口服磷酸盐(钾盐或钠盐)每日  $1 \sim 3\text{g}$ 。

药物治疗 对肾漏型 IH 可采用噻嗪类利尿剂,用药指征为有持续或频发的肉眼血尿、结石和(或)有排尿异常者(尿频、尿急、尿痛甚至排尿困难)。一般用双氢克尿塞每日  $2\text{mg/kg}$ ,清晨 1 次顿服,至少 6~8 周或用至 24h 尿钙  $2 \sim 4\text{mg/kg}$ ,可持续用至 1 年后停用。服药期间应监测血钾,以防低血钾发生。停药后如症状复发(血尿、结石)可再用。

噻嗪类药物控制高钙尿的机制是抑制远曲小管的钠回收,使排钠增加而使远曲小管的皮质段净钙的重吸收增加。而另一类利尿剂—呋喃苯胺酸(速尿),其作用机制与噻嗪类有所区别,尤其对尿钙,其可降低肾小管上皮的钙转运梯度,直接抑制髓袢细升支的  $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - 2\text{Cl}^-$  转运,使在激活排钠同时伴钙排出增多。因此,对 IH 患者不宜用此类利尿剂。

此外,尚有研究发现噻嗪类可改善 IH 患者的骨密度,但如同时用低钙饮食则仍可使骨密度降低,提示噻嗪类对钙重吸收增加量并不足以代偿低钙的摄入。因此,低钙饮食,尤其是肾漏型,无论成人和小儿患者均不推荐,儿童在骨钙堆积的时期更应予以注意。

对肠吸收型 IH,在成人有采用离子交换树脂磷酸纤维钠以减少肠钙吸收,每日  $7.5 \sim 15\text{g}$ ,分 3 次服,此制剂在小儿中尚无经验。

(1999-10-20 收稿)

(本文编辑 常 新)

## 小儿高氨血症的诊断和治疗

金润铭 杨爱德

小儿高氨血症是以血氨水平异常升高、中枢神经系统功能障碍为主要表现的临床综合征。由于其发病率较低、临床表现缺乏特异性,因而易造成误诊、漏诊,部分患儿直到临床死亡尚不能得出正确的诊断。为了引起临床医师对高氨血症的重视、加强对该病症的监控,现将有关的诊断及治疗问题简述如下。

### 1 高氨血症的诊断

1.1 血氨的代谢 血氨主要来自于肠道,外源性蛋白质经细菌作用后产生氨并由门静脉吸收入血,体内氨基酸分解代谢后也可产生少量氨游离入血,因此血氨是体液的正常成分。人体对氨的主要清除方式是在肝内通过鸟氨酸循环(尿素循环)合成尿素,后者由肾脏排出体外。当尿素循环或其相关的代谢旁路出现障碍时,血氨不能正常转变为尿素而在体内堆积,造成血氨水平的升高而引起神经毒性,由此导致一系列临床症状并可能造成患儿死亡。

1.2 高氨血症的分类 根据造成血氨升高的原因是先天遗传性的还是后天获得性的,高氨血症可以分为以下类型。

1.2.1 遗传性高氨血症<sup>[1]</sup> 是由于尿素循环或其相关的代谢旁路特异性酶缺陷所引起的,临床上可以见到以下病种:①尿素循环酶的缺陷 羧甲酰磷酸合成酶(CPS)缺陷、N-乙酰谷氨酸合成酶缺陷、鸟氨酸甲酰基转移酶(OTC)缺陷、精氨酸琥珀酸合成酶(AS)缺陷(瓜氨酸血症)、精氨酸琥珀酸裂解酶(AL)缺陷(精氨酸琥珀酸尿症)、精氨酸酶缺陷(精氨酸血症)②有机酸血症 丙酸血症、甲基丙二酸血症、异戊酸血症、生物素酶缺陷、多羟化酶缺陷、脂肪酸乙酰辅酶 A 脱氢酶缺陷(戊二酸血症 II 型)、3-脱氧-3 甲基戊二酸血症③赖氨酸尿性蛋白不耐受症④高鸟氨酸血症-高氨血症-同型瓜氨酸血症综合征⑤伴高氨血症的间歇性高赖氨酸尿症⑥新生儿一过性高氨血症(原因尚不明,可能为非遗传性的)。

1.2.2 获得性高氨血症 由于疾病或服用药物等引起,如肝性昏迷、心肺移植术后<sup>[2]</sup>、输尿管-乙状结肠造口术、使用抗癫痫药 Valproate<sup>[3]</sup>、肝细胞肉瘤化疗后等。

1.3 高氨血症的临床表现 主要表现为高氨血症的神经毒性,对于遗传性高氨血症,其临床症状的严重程度与酶活性缺陷的程度相平行,即酶缺陷越严重,起病越早,症状越严重。在新生儿期,症状和体征与脑功能障碍密切相关,但多没有考虑到高氨血症这一病因,通常患婴初生时正常,几天以后在喂哺含蛋白质饮食(如乳汁)而出现症状,表现为拒食、呕吐、呼吸急促、嗜睡并很快进入深昏迷,常有惊厥发作。体检时发现除深昏迷外,可有肝脏肿大、肌张力增高或低下。在儿童期起病者症状多较轻,呈间歇性发作,急性高氨血症表现为呕吐、神经精神症状如共济失调、神志模糊、焦虑、易激惹和攻击性行为等,可出现嗜睡甚至昏迷,也可表现为厌食和头痛。慢性高氨血症则主要表现为进行性脑变性症状,可有体格发育不良及智能低下。部分高氨血症可有特殊的临床表现,如结节性脆发症见于精氨酸琥珀酸尿症。

1.4 高氨血症的诊断 临床疑诊高氨血症时,应检查血氨及血和尿氨基酸定量来诊断高氨血症,然后再通过其他检查以确定病因。

1.4.1 血氨测定 血氨升高是诊断高氨血症的主要标准,患儿血氨水平常高于  $200\mu\text{mol/L}$  (正常值  $<35\mu\text{mol/L}$ )<sup>万方数据</sup>

1.4.2 氨基酸定量分析 通过检查血和尿中有无特殊的氨基酸改变,可以判断尿素循环酶缺陷的部位,尤应注意检查精氨酸、丙氨酸、瓜氨酸、谷氨酸、谷氨酰胺、精氨酸琥珀酸及尿中乳清酸的含量,后者的异常升高见于 OTC 缺陷症。

1.4.3 血气分析及尿有机酸测定 可以确定有无代谢性酸中毒或呼吸性碱中毒,排除伴有高氨血症的有机酸尿症。

1.4.4 特殊组织酶活性测定 经肝活检几乎可以测定尿素循环中所有缺陷的酶,如 CPS、OTC、AS、AL 及精氨酸酶等。

1.4.5 其他生化检查 如肝功能、血糖等测定以判断有无肝脏疾病及有机酸尿症(血糖降低)。

1.4.6 基因诊断及产前诊断 对于部分基因结构已明确的高氨血症如 OTC 缺陷症、CPS 缺陷症,可以采用分子生物学方法进行基因诊断和产前诊断。

## 2 高氨血症的治疗

2.1 急性高氨血症的治疗 应立即采取有力措施使氨尽快从体内排出,同时给予足够的热量及必需氨基酸以减少体内蛋白质的分解。

2.1.1 静脉输入足量液体及电解质,为补充热量可加入葡萄糖及胰岛素,静脉输入脂肪每天  $1\text{g/kg}$ 。

2.1.2 静脉输入苯甲酸钠和(或)苯乙酸钠。由于肾脏对氨的清除能力低下,因此有必要使氨形成一种易于被肾清除的化合物,苯甲酸钠能与内源性甘氨酸结合形成马尿酸,后者的肾脏清除率甚高,苯乙酸钠与谷氨酸结合形成苯乙酸谷氨酸而易从尿中排除。急救时可用苯甲酸钠及苯乙酸钠各  $250\text{mg/kg}$  加入 10% 葡萄糖,液体量按  $20\text{ml/kg}$  计算,于 2 小时内静脉输入,以后每日给苯甲酸钠和苯乙酸钠各  $250\sim 500\text{mg/kg}$  静脉输注。

2.1.3 盐酸精氨酸 除因精氨酸酶缺陷所致高氨血症外,其余病例均可采用盐酸精氨酸治疗。精氨酸既可促进氨的排除,同时又补充体内必需的氨基酸。对新生儿首次发生高氨血症而病因尚未查明前,在急救中可给予精氨酸,以后病因明确了再调整治疗方案。对继发于有机酸血症的高氨血症,精氨酸无治疗作用。

苯甲酸、苯乙酸、精氨酸同时应用可取得最佳疗效,在首次用药后应持续静脉滴注直到急性危重症状好转。

2.1.4 血液透析或腹膜透析 在给予以上治疗数小时后血氨水平若无明显下降,应采用血液透析或

腹膜透析疗法,而换血疗法对降低血氨的作用不大,仅在不能立即使用透析法时或新生儿患者伴有高胆红素血症时可采用。血液透析虽是降低血氨的最佳手段,但在基层单位难以实行,因此腹膜透析在严重高氨血症患者中是切实可行并能达到应急目的的方法,在开始透析数小时后血氨水平可明显下降,大多数患者经 48 小时透析血氨水平可恢复正常。

2.1.5 新霉素及乳果糖(lactulose)的应用 为了减少肠道细菌产氨,应尽早经鼻饲或灌肠给予新霉素或乳果糖,患儿经急救措施神经系统危重症状得以改善后,可能还需数日神志才能完全清醒。

2.2 长期治疗 一旦患儿清醒,治疗还应着重于针对高氨血症的病因,对于尿素循环缺陷所致的高氨血症需长期治疗。

2.2.1 饮食治疗 无论高氨血症是否由于先天遗传性酶缺陷所引起,所有患者均应限制蛋白质的摄入,每天供给蛋白质 1~2g/kg。

2.2.2 用药物促进氨的排除 ①对于有尿素循环缺陷者需较长期应用苯甲酸与苯乙酸每天 250~500mg/kg、精氨酸 200~400mg/kg(苯乙酸因有特殊氨味可能较难长期使用)②对 N-乙酰谷氨酸合成酶缺陷者给予瓜氨酸(citrulline)每天 200~400mg/kg,可使血氨维持在正常水平。③在以上治疗中宜补充肉碱,因苯甲酸和苯乙酸都可能引起体内肉碱缺乏。

3 其他

3.1 应用 valproate(VPA)治疗时可引起暂时性高氨血症,特别在高蛋白饮食后给予 VPA 更易出现,L-肉碱能明显减轻血氨的增高而血中 VPA 的浓度不变,不影响其疗效。

3.2 小儿惊厥不宜应用丙戊酸,因此药可能诱发严重的高氨血症。

3.3 肝性脑病伴有高氨血症时,口服或静注 L-鸟氨酸-L-天冬氨酸能使血氨降低<sup>[4]</sup>,是安全、有效的疗法,有研究提示门冬酰胺钾镁治疗肝性脑病也有较好的疗效。

3.4 手术治疗<sup>[5]</sup> 已有人尝试采用部分活体肝移植(APOLT)治疗 OTC 缺陷症并取得短期疗效,但此方法的长期疗效尚待临床验证。

参 考 文 献

1 Bik - Multanowski M. Inherited hyperammonemia. Przegl - Lek, 1998 55(6): 557

2 Berry GT,Bridges ND,Nathanson KL,et al. Successful use of alternate waste nitrogen agents and hemodialysis in a patient with hyperammonemic coma after heart - lung transplantation. Arch Neurol, 1999 56(4): 481

3 Gidal BE,Inglese GM,Meyer JF,et al. Diet - and valproate - induced transient hyperammonemia :effect of L - carnitine. Pediatr - Neurol,1997 16(4): 301

4 Kircheis G,Nilius R,Held C,et al. Therapeutic efficacy of L - ornithine - L - aspartate infusions in patients with cirrhosis and hepatic encephalopathy :results of a placebocontrolled, double - blind study. Hepatology,1997 25(6): 1351

5 Kasahara M,Kiuchi T,Uryuhara K,et al. Treatment of ornithine transcarbamoylase deficiency in girls by auxiliary liver transplantation :conceptual changes in living donor program. J Pediatr Surg, 1998 33(12): 1753

(1999 - 11 - 20 收稿)  
(本文编辑 吴广恩)

肾小管酸中毒的诊断和治疗

沈惟堂

肾小管酸中毒(renal tubular acidosis,RTA)是因近端肾小管 HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> 再吸收和(或)远端肾小管 H<sup>+</sup> 分泌障碍引起的临床综合征。自从 1935 年 Lightwood 首先报道以来,随着诊断技术的提高,发现其并非罕见。RTA 如得不到及时的诊断和治疗,可产生许多并发症,如生长发育障碍、肾钙化、严重电解质紊乱甚至死亡。但 RTA 并非不治之症,只要早期诊断,施以正确的治疗,大部分病例的症状可以得到缓解,电解质紊乱得到纠正。因此,早期诊断、合理分型和正确应用碱剂和其他药物,是 RTA 诊断和治疗的关键。

1 RTA 的早期诊断

RTA 的症状多样,无特异性,易被临床忽视造成误诊和漏诊。其临床表现以呼吸道感染居多,依次为四肢乏力、精神萎靡嗜睡、便秘呕吐、多饮多尿等<sup>[1]</sup>。有下列表现者应考虑 RTA 可能:①原因不明的代谢性酸中毒,特别是较为难治或停用碱剂后见酸中毒加重的病例;②原因不明烦渴、多饮多尿,并排除尿崩症者;③生长发育落后或营养不良不能用其他原因解释者;④不明原因四肢乏力,腹胀,精神萎靡嗜睡,便秘呕吐或低血钾者;⑤年长儿有佝偻病表现,经常不明原因骨折或有肾脏合并症如肾结



石、肾钙化者。

RTA 的早期诊断,在很大程度上得依靠实验室检查。除血电解质测定和血气分析见有高氯性代谢性酸中毒外,尿酸碱度(pH)、碳酸氢盐( $\text{HCO}_3^-$ )、可滴定酸(TA)和氨离子( $\text{NH}_4^+$ )测定是四项诊断 RTA 简便、可靠的指标,分述如下。

1.1 尿 pH 反映尿液中游离  $\text{H}^+$  浓度。但尿 pH 易受 TA、 $\text{NH}_4^+$  生成等影响,单独以 pH 评价肾脏酸化机能,有一定的局限性,需结合其他指标。

1.2 尿  $\text{HCO}_3^-$  浓度 反映近端肾小管再吸收  $\text{HCO}_3^-$  的能力。近端肾小管再吸收  $\text{HCO}_3^-$  主要取决于该处上皮细胞表面  $\text{Na}^+/\text{H}^+$  交换。

1.3 尿 TA 主要以  $\text{NaH}_2\text{PO}_4$  的形式存在。目前认为 2/3 的 TA 在到达远端肾小管前已经形成,因此 TA 不是反映远端肾小管泌  $\text{H}^+$  功能的最佳指标。

1.4 尿  $\text{NH}_4^+$   $\text{NH}_3$  的产生部位主要在远端肾小管和集合管上皮细胞。由于远端肾小管分泌的  $\text{H}^+$  大部分与  $\text{NH}_3$  结合成  $\text{NH}_4^+$  而排出,现认为测定尿  $\text{NH}_4^+$  是反映肾脏净酸排泄最直接的方法,也被认为是诊断 RTA 最有价值的指标。

上述四项指标的正常参考值见表 1<sup>[2]</sup>。从表 1 可见 1~3 岁组尿 TA、 $\text{NH}_4^+$  较高,可能与幼儿生长发育较快、代谢旺盛、产生的酸性代谢产物过多有关。测定尿 pH 等四项指标虽有助于 RTA 的诊断,但对不典型、尤其是不完全性 RTA,还不能作出明确诊断,须进一步做氯化铵负荷试验、碳酸氢钠负荷试验、中性磷酸盐负荷试验以明确诊断,后二项负荷试验还有助于 RTA 的合理分型<sup>[3]</sup>。

表 1 正常儿童尿 pH 等四项指标正常参考值

| 年龄(岁) | 尿 pH      | 尿 $\text{HCO}_3^-$<br>(mmol/L) | 尿 TA<br>(mmol/L) | 尿 $\text{NH}_4^+$<br>(mmol/L) |
|-------|-----------|--------------------------------|------------------|-------------------------------|
| 1~3   | 4.96~6.56 | <12                            | >32              | >76                           |
| ~12   | 5.2~6.6   | <12                            | >20              | >56                           |

2 RTA 的合理分型

RTA 按病因分为原发性和继发性两大类。儿童以原发性 RTA 为常见,认为与遗传因素有关,主要见于常染色体显性遗传,其次为常染色体隐性遗传或散发发病。继发性 RTA 可由多种疾病引起,包括肝豆状核变性、系统性红斑狼疮、肝炎、甲亢、重金属中毒、二性霉素 B 中毒等,近年来成人中继发性 RTA 的报道增多<sup>[4]</sup>。

传统按病变部位将 RTA 分为四型:Ⅰ型即远端肾小管泌  $\text{H}^+$  障碍;Ⅱ型即近端肾小管再吸收  $\text{HCO}_3^-$  障碍;Ⅲ型即混合型,近端和远端肾小管均受损;Ⅳ型为远端肾小管泌  $\text{H}^+$ 、泌  $\text{K}^+$  障碍。各型 RTA 的特点见表 2<sup>[5]</sup>。

表 2 各型 RTA 的特点

|                       | Ⅰ型     | Ⅱ型    | Ⅲ型    | Ⅳ型    |
|-----------------------|--------|-------|-------|-------|
| 生长发育落后                | 常见     | 常见    | 常见    | 常见    |
| 高氯性酸中毒                | +      | +     | +     | +     |
| 肌无力                   | ++     | +     | +     | -     |
| 并发症                   | 肾结石、钙化 | 佝偻病   | 不定    | 少     |
| 血钾                    | 减少或正常  | 减少或正常 | 减少或正常 | 增加    |
| 尿 pH                  | >6     | <5.5  | >6    | <5.5  |
| 尿 TA、 $\text{NH}_4^+$ | 减少     | 正常    | 减少    | 正常或减少 |
| 尿 $\text{HCO}_3^-$    | 正常     | 增加    | 正常或增加 | 正常    |

虽然上述的分型方法目前仍被临床广泛采用,但可以看出这样的分型较为混乱,如Ⅰ、Ⅲ、Ⅳ型都为远端肾小管酸化功能紊乱,却被分成三型。此外,这种分型在了解 RTA 的病理生理改变和指导治疗上尚有不足之处。随着肾脏生理学研究的不断深入,近年来趋于按酸化机能缺陷的病理生理改变进行分型,从 70 年代开始至今,国内外进行了许多研究,但不少分型方案仍嫌复杂,不适用于临床。笔者医院参考国内外文献资料,结合自己的工作,提出的分型方案较为简便易行,见表 3<sup>[1]</sup>。

表 3 RTA 分型

|                                               |
|-----------------------------------------------|
| 一、近端 RTA(近端肾小管 $\text{Na}^+/\text{H}^+$ 交换障碍) |
| 二、远端 RTA ①分泌型 ②返漏型                            |
| ③电压依赖型 $\text{Na}^+$ 再吸收障碍<br>肾内氯分流           |
| ④氨生成障碍型                                       |

按上述分型,笔者医院对 20 例 RTA 的观察结果:14 例为分泌型(占 70%),6 例为电压依赖型亚型即  $\text{Na}^+$  再吸收障碍(占 30%),其他型别在儿童中尚未见到,与文献报道基本相同。

RTA 发病机制的研究及对其病理生理过程的深入了解,必将推动临床 RTA 的治疗进展。目前对于远端 RTA 的治疗,除纠正酸中毒外,已逐渐重视纠正其病理生理异常,如对电压依赖型亚型的  $\text{Na}^+$  再吸收障碍,主张增加钠的摄入,对电压依赖型另一亚型肾内氯分流,则应限制饮食中氯化钠的摄入等。



### 3 RTA 的正确治疗

3.1 碱剂的应用 重症酸中毒可静滴  $\text{NaHCO}_3$ 。一般病例常用枸橼酸钠、钾混合液(二者各 100g 加水至 1000ml,每毫升含碱基 2mmol),Ⅰ型每天 1~5mmol/kg(根据血  $\text{CO}_2$  结合力测定或血气分析、尿钙测定调整剂量);Ⅱ型常需大剂量,即开始时每天 5~10mmol/kg,甚至达 10~15mmol/kg;Ⅲ、Ⅳ型亦按上述原则调整剂量,但Ⅳ型应不含钾盐。此外,对碱剂的应用,有主张根据 24h 尿钙量,即使 24h 尿钙  $<2\text{mg/kg}$  为宜。若有高钙尿者,可在上述混合液中加枸橼酸 70g,以促进在肠道内结合钙,防止肾钙化和肾结石形成。一般Ⅱ型患儿随年龄的增长,约至 2 岁左右可自愈,但Ⅰ型患儿碱剂须持续应用、甚至终生应用。

3.2 钾的补充 用于Ⅰ型和Ⅱ型。原则上重症低钾患儿应先补钾再纠酸。可选用 10% 氯化钾,每天 2mmol/kg 静滴。一般病例可选用 10% 枸橼酸钾分次口服,开始每天 2mmol/kg,渐加量,Ⅰ型每天常需 4~10mmol/kg 才能维持血钾在正常范围。

3.3 维生素 D 的应用 适用于Ⅰ型 RTA 有骨病者,剂量每天 5000~10000IU,根据骨病恢复情况考虑停用。

3.4 利尿剂的应用 适用于重症或单用碱剂治疗效果不佳者,可与碱剂联合使用。利尿剂常用双氢克尿塞每天 1~3mg/kg,分 2~3 次口服。

3.5 Ⅳ型 RTA 的治疗 轻者只需低钾饮食和禁用潴钾药物如安体舒通、消炎痛等。重症者合用利尿剂和碱剂,既可减轻血钾,又可纠正酸中毒。醛固酮分泌不足者采用盐皮质激素替代疗法,常用 9 $\alpha$  氟皮质醇,每天 0.05~0.2mg。

### 参 考 文 献

- 1 叶鹏. 硕士研究生毕业论文. 上海:上海医科大学,1989:5
- 2 叶鹏,李昆玉,沈惟堂,等. 131 例正常儿童尿液四项参数测定及其临床意义. 临床儿科杂志,1991;9(3):185
- 3 叶鹏,沈惟堂,李昆玉,等. 口服碳酸氢钠及中性磷酸盐负荷试验诊断远端肾小管酸中毒的临床意义. 中华肾脏病杂志,1991;7(1):24
- 4 Gregory MJ, Schwartz GJ. Diagnosis and treatment of renal tubular disorders. Semin - Nephrol, 1998;18(3):317
- 5 宁寿葆主编. 儿科诊疗常规. 上海:上海科学技术出版社,1999:105

(1999-10-09 收稿)

(本文编辑:常新)

万方数据

## 肝豆状核变性的治疗

杨任民

据欧美流行病学调查统计,肝豆状核变性(HLD)的发病率约为 3/10 万,杂合子为 1/4000;日本资料发病率约 1.9/10 万~6.8/10 万,杂合子高达 6.6‰~13‰。国内虽缺乏本病的流行病学调查资料,但笔者单位 1994 年 10 月至 1999 年 10 月间住院 HLD(或称为 Wilson 病,WD)患者已达 2000 余例,可见本病在我国并不少见。

正常成人每天食物中含铜约 2~5mg,其中一部分被吸收。进入血液的铜离子先与白蛋白疏松结合,然后 90%~98% 运送至肝脏内与  $\alpha_2$  球蛋白牢固结合成铜蓝蛋白;仅约 5% 与白蛋白或组氨酸等氨基酸和多肽疏松结合,其大部分经胆管排泄,极少数由尿中排出。本病属于常染色体隐性遗传性铜代谢异常疾病,但其铜代谢异常的机制,迄今尚未完全阐明,目前较为公认的是:肠道内铜吸收增高、胆道排泄减少、铜蓝蛋白合成障碍、溶酶体缺陷和金属硫蛋白基因或调节基因异常等因素引起体内铜的代谢异常。本病的治疗目前仍以驱铜治疗为主。

### 1 驱铜药物治疗

a. 二巯基丙醇(BAL):一般成人用 1.25~2.5mg/(kg·d)分 2 次肌肉注射,每个月或半个月注射 10 天。因其排铜作用低,副反应较多、较重,目前临床已不使用。

b. 二巯丁二酸钠(DMS)及二巯丁二酸(DMSA)胶囊 笔者自 1976 年以来用于 HLD 驱铜治疗。尿铜排泄量比 BAL 高 2~3 倍以上。副反应少,可发生鼻、齿龈出血,部分病人可出现过敏性紫癜及轻度溶血性贫血;一般用 2~5gDMS 溶于 10% 葡萄糖溶液 40ml 中静脉缓推,每日 1~3 次,每个月或半个月注射 10 天。待症状缓解后,可口服 DMSA50~70mg/(kg·d)长期维持。

c. 二巯基丙磺酸钠(DMPS) 排铜作用与 DMS 相似,而排锌较少,是其优点。常用 1.0g 静滴,每日 1 次,疗效较好。此药副反应较轻、较少,常见不良反应有皮疹、发热、结膜充血等,偶可引起剥脱性皮炎。少数患者可见鼻出血、头痛、头晕、四肢酸痛、口

作者单位:安徽中医学院神经病学研究所(合肥,230061)

腔炎、心悸、乏力以及恶心、食欲减退等消化道症状。

d. 依地酸钙钠(EDTA) EDTA 对大多数金属离子都有很强的络合能力,故 40~50 年代曾用其治疗 WD。但多数文献报道,WD 患者应用 EDTA 静脉滴注后,虽尿排铜量确实可轻度增加,少数病例可中度增加,而临床症状无明显改善。故近 30 多年来,EDTA 已不再用作 WD 患者的驱铜药物。笔者研究发现,临床症状不能改善的原因,主要在于其排锌、钙等金属离子作用显著强于排铜之故。

e. 青霉胺 常用量为 600~1500mg/d,分 3 次于空腹或饭前 1 小时服用。重症或晚期病例可短期试用 2000~3000mg/d,待临床症状基本缓解后,以常用量长期维持。青霉胺与维生素 B<sub>6</sub> 并用,可预防维生素 B<sub>6</sub> 缺乏。服青霉胺过程中必须注意药疹、发热、白细胞减少和血小板减少,长期服用者可发生肺出血-肾病综合征、皮炎、红斑狼疮等副作用。

f. 三乙基羟化四甲胺(triethylene tetramine, Tren) 为近年发现的新型羟基络合剂,1982 年 Walshe 报告,对因严重副作用而不能继续服青霉胺的 20 例 WD,改用三乙基羟化四甲胺后均获得临床改善,此后有零星报道,但至今尚未被临床推广应用。

## 2 中医中药治疗

2.1 肝豆汤(片) 本病多有肢体震颤、全身僵硬、手足拘急、口歪颈斜、言语不清等症,笔者曾按“诸风掉眩,皆属于肝”,用平肝熄风之法,予龟板、鳖甲、龙骨、牡蛎等治疗。然此类药物含铜量极高,反使症状加重,故笔者等据《内经》“诸逆冲上,皆属于火”“诸痿项强,皆属于湿”,以清热解毒、通腑利尿之法,自拟肝豆汤(片)对 108 例 WD 患者口服 4 周,尿排铜量显著增高与二巯基丙醇和硫酸锌相似,临床有效率达 83.3%,除少数病人服药早期出现腹泻、腹痛外,未见其他副反应。

### 2.2 其它中药

- a. 苓桂术甘汤适用于锥体外系症状为首发症状者。
- b. 一贯煎加减适用于精神症状为首发症状者。
- c. 茵陈术附汤加味适用于肝症状为首发症状者。

## 3 阻止肠道对铜的吸收

3.1 硫化钾 口服硫化钾 20ml,每日 3 次,可减少铜进入体内。但其严重影响食欲,大多数患者无

法耐受,已被临床废弃。

3.2 5% 硫酸锌 5% 硫酸锌 2~4ml,每日 3 次,饭后服。除抑制胃肠道对铜的吸收外,还可能动员和排泄体内沉积的铜。笔者试用 28 例,除有恶心、呕吐外,一般未见不良反应。28 例中 22 例(79.57%)尿铜排泄明显增高,21 例(75%)症状改善。其中 12 例做了微量元素测定,血清锌明显增高,血清铜明显降低,铜/锌之比明显降低,故认为硫酸锌确有排铜效果。笔者等对 20 例 WD 患者口服葡萄糖酸锌 1.6g/d,结果为疗前尿排铜(4.2±1.5)μmol/d,4 周后增至(6±4)μmol/d。副反应除 4 例出现轻度恶心、纳差和上腹部不适外,无其他不良反应。表明葡萄糖酸锌胃肠道吸收优于硫酸锌,且胃肠道副反应也较硫酸锌轻,故目前已作为硫酸锌的替代药。

## 4 减少食物中铜的摄取

4.1 禁止摄食含铜量高的食物 如肥猪肉、动物内脏(猪肝、牛肝)、小牛肉等肉类;蟹、虾、乌贼、章鱼、贝壳类等鱼贝类;黄豆、青豆、黑豆、扁豆、熟蚕豆等豆类;花生、芝麻、胡桃等坚果类。此外蘑菇、牡蛎、蜈蚣、全蝎等含铜量亦高。

4.2 尽量少食含铜量较高的食物 如鸡蛋、菠菜、香菜、芥菜、葱、茄子、蜂蜜、芋头等。

4.3 适宜日常食用的含铜量低的食物 精白米面、萝卜、藕、苤蓝、芹菜、小白菜、瘦猪肉、瘦鸡鸭肉(去皮去油)、马铃薯等。牛奶不仅含铜量低,长期服用尚有轻度排铜之效。

(1999-11-05 收稿)

(本文编辑 常 新)

# 遗传代谢病的产前诊断

施惠平 黄尚志

绝大部分遗传代谢病无有效的治疗方法,因此预防则更为重要。产前诊断是防止遗传代谢病发生的有效措施之一,是人类遗传学知识的实际应用,是优生的一项重要措施。遗传代谢病的产前诊断是生化遗传、分子遗传与临床实践相结合的产物,具有很强的实际应用价值。

作者单位 中国医学科学院基础医学研究所医学遗传室(北京, 100005)

表 1 可产前诊断的遗传代谢性疾病

| 疾病                          | 酶缺陷                      | 评注                           |
|-----------------------------|--------------------------|------------------------------|
| 粘多糖贮积症(MPS)                 |                          |                              |
| IH(Hurler 综合征)*             | $\alpha$ -L-艾杜糖苷酶        | MPS I、II、III 型均可测            |
| IS(Scheie 综合征)*             | $\alpha$ -L-艾杜糖苷酶        | 羊水中粘多糖或羊水细胞进行酶学分析            |
| MPS II (Hunter 综合征)*        | 艾杜糖硫酸酯酶                  | X 连锁                         |
| MPS III A(Sanfilippo A 综合征) | 硫酸类肝素硫酸酯酶                |                              |
| MPS III B(Sanfilippo B 综合征) | $\alpha$ -N-乙酰氨基已糖苷酶     | 用血清可检出杂合子                    |
| MPS IV A(Morquio A 综合征)     | 半乳糖-6-硫酸酯酶               |                              |
| MPS IV B(Morquio B 综合征)     | $\beta$ -半乳糖苷酶           |                              |
| MPS VI (Maroteaux-Lamy 综合征) | 芳基硫酸酯酶 B                 |                              |
| 粘脂质贮积症 II, III 型            | 溶酶体酶磷酸化缺陷                | 血中多种溶酶体酶升高                   |
| GMI 神经节苷脂贮积症                | $\beta$ -半乳糖苷酶           |                              |
| Tay-Sachs 病*                | $\beta$ -N-乙酰氨基已糖苷酶 A    | 可以检出携带者,并可对高危群体筛查            |
| Sandhoff 病*                 | $\beta$ -N-乙酰氨基已糖苷酶(A+B) |                              |
| Gaucher 病*                  | 葡萄糖脑苷脂酶                  |                              |
| Niemann-Pick 病*             | 鞘磷脂酶                     |                              |
| 异染性脑白质营养不良*                 | 芳基硫酸酯酶 A                 |                              |
| Krabbe 病                    | 半乳糖脑苷脂酶                  |                              |
| Fabry 病*                    | $\alpha$ -半乳糖苷酶          | X 连锁,女性有不同表现度                |
| Farber 病                    | 神经酰胺酶                    |                              |
| 岩藻糖苷贮积症                     | $\alpha$ -L-岩藻糖苷酶        |                              |
| 甘露糖苷贮积症*                    | $\alpha$ -甘露糖苷酶          |                              |
| Wolman 病                    | 酸性脂酶                     |                              |
| 苯丙酮尿症(经典型)*                 | 苯丙氨酸羟化酶                  | 可治疗,仅能 DNA 分析                |
| 苯丙酮尿症(二氢生物喋啶还原酶型)*          | 二氢生物喋啶还原酶                | 严重,治疗困难                      |
| 精氨酸琥珀酸尿                     | 精氨酸琥珀酸酶                  | 羊水中精氨酸琥珀酸升高                  |
| 瓜氨酸血症                       | 精氨酸琥珀酸合成酶                |                              |
| 同型胱氨酸尿症*                    | 胱硫醚合成酶                   |                              |
| 高氨血症 X 连锁*                  | 鸟氨酸氨甲酰基转移酶               | DNA X 连锁,女性有不同的表现            |
| 枫糖尿症                        | $\alpha$ -酮酸脱羧酶          |                              |
| 甲基丙二酸尿症                     | 甲基丙二酸单酰 CoA 变位酶          | 可在羊水中检出甲基丙二酸可能宫内治疗           |
| 丙酸血症                        | 丙酰 CoA 羧化酶               | 羊水可直接检测                      |
| 戊二酸尿症                       | 戊二酰辅酶 A 脱氢酶              |                              |
| 糖原贮积症 I 型(von Gierke)病*     | 葡萄糖 6-磷酸酶                |                              |
| 糖原贮积症 II 型 Pompe 病*         | $\alpha$ -1,4-葡糖苷酶       |                              |
| 糖原贮积症 III 型                 | 淀粉 1,6-葡糖苷酶              |                              |
| 糖原贮积症 IV 型                  | 分枝酶                      |                              |
| 半乳糖血症(经典型)*                 | 半乳糖 1-磷酸转尿苷酰酶            | 可治疗                          |
| 半乳糖血症                       | 半乳糖激酶                    | 相对良性,可治疗                     |
| 腺苷脱氨酶缺乏(联合免疫缺陷)             | 腺苷脱氨酶                    |                              |
| Lesch-Nyhan 综合征*            | 次黄嘌呤鸟嘌呤转磷酸核糖基酶(HGPRT)    | X 连锁隐性,存在轻度表型的部分缺失           |
| 肾上腺脑白质营养不良*                 | 长链脂肪酸缺陷                  | X 连锁,仅 DNA 分析                |
| 植烷酸贮积症(Refsum 病)            | 植烷酸氧化酶                   | 可能尚未证实                       |
| 囊性纤维化*                      | CFTR 蛋白                  | 突变检测或连锁的 DNA 标记              |
| 胱氨酸贮积症                      | 未知                       | 细胞内贮积 <sup>35</sup> S 标记的胱氨酸 |
| 肾上腺生殖器综合征*                  | 21-羟化酶                   | 羊水分析,HLA 连锁间接分析,可治疗          |
| 葡萄糖-6-磷酸脱氢酶缺乏症*             | G-6-PD                   | X 连锁,常较轻,多种酶变异               |
| $\beta$ 地中海贫血*              | $\beta$ 链合成缺陷            | DNA 或胎儿血                     |
| 血红蛋白 S 病*                   | $\beta$ 链取代              | 严重性不同,DNA 分析或胎儿血             |
| 血友病 A*                      | 第 VIII 因子(C)             | X 连锁,DNA 或胎儿血                |
| 血友病 B*                      | 第 IX 因子                  | X 连锁,DNA 或胎儿血                |
| 家族性高胆固醇血症*                  | 低密度脂蛋白受体                 |                              |
| 磷酸酶过少症*                     | 碱性磷酸酶                    | 只有严重婴儿型可检出                   |
| 肝豆状核变性*                     | 铜转运缺陷                    |                              |
| Menkes 病*                   | 铜代谢缺陷                    | X 连锁,铜摄取异常                   |
| 急性间歇性卟啉症*                   | 胆色素原脱氨酶                  | 常染色体显性,可治疗                   |
| 先天性红细胞生成性卟啉病*               | 尿卟啉原共合成酶                 |                              |
| 着色性干皮病*                     | DNA 修复酶                  |                              |

注 除指明者外,均为常染色体隐性遗传。\* 基因已分离的疾病,产前基因诊断是可行的

自 60 年代开始经腹壁羊膜腔穿刺术用于产前诊断以来,产前诊断技术发展很快,继之可经胎儿镜取胎儿血标本及经宫颈、经腹壁取绒毛做产前诊断。近年来正在发展一种非损伤性产前诊断技术,从孕妇外周血中富集、分离胎儿有核红细胞,可将来源于胎儿的 DNA 扩增后进行连锁分析或直接检测突变的方法进行产前基因诊断。

羊膜腔穿刺术可于妊娠中期 17~20 周通过腹壁进行。羊水细胞为胎儿脱落的上皮细胞,经培养后做酶活性测定或基因分析。此方法造成的胎儿丢失率为 0.5%,至今仍然是产前诊断的一个重要手段。

绒毛来自胚胎滋养层,可于妊娠 8~12 周通过阴道吸取绒毛。可用于酶活性测定或基因分析。优点是比羊膜腔穿刺提前了 2 个月,不必培养。若判断胎儿患病可及时做人工流产,减少孕妇的心理负担。

产前诊断按检测方法可分为代谢产物的测定、酶活性测定及基因分析。

### 1 代谢产物的测定

可用羊水,粘多糖贮积症可测羊水水中的粘多糖,包括硫酸皮肤素(DS)、硫酸类肝素(HS)、硫酸角质素(KS)、硫酸软骨素(CS)。使用的方法有单向或双向醋酸纤维薄膜电泳、二甲基美蓝-Tris 法等。有机酸血症中的甲基丙二酸尿症可用气相色谱/质谱测羊水中甲基丙二酸。

### 2 酶活性测定

遗传性代谢病中多数为酶缺陷所致。因此可用经培养的羊水细胞或绒毛用酶活性测定的方法来原因产前诊断。首先要将羊水细胞经培养后达  $1 \times 10^6$  时收获再测酶活性,或直接测绒毛中酶活性。但有些酶不在羊水细胞或绒毛中表达,如苯丙酮尿症的产前诊断只能做 DNA 分析。溶酶体贮积症是用酶活性测定方法进行产前诊断最多的一组疾病<sup>[1]</sup>。产前诊断时要有一份正常标本(羊水或绒毛)做对照。若能有过去保留的阳性标本做阳性对照则更好。有可能做产前诊断的疾病详见表 1。表 1 中未说明的可用经培养的羊水细胞或绒毛测酶活性做出诊断,基因已分离的所有病,有可能做产前基因诊断。

### 3 基因诊断

不同类型的突变有不同的诊断途径

3.1 直接检测法 指直接检测基因的致病突变。

由基因或基因片段缺失造成的遗传病,如大部分的  $\alpha$ -地中海贫血和 2/3 以上的假肥大型肌营养不良/肢带型肌营养不良(DMD/BMD),可用基因探针杂交或 PCR 方法直接检测。应用基因组 DNA 或 cDNA 探针进行 Southern 印迹杂交,如果某些杂交片段消失或片段长度改变,即可判定受检者有基因缺失。应用 PCR 技术可快速简便地进行缺失型基因突变的诊断,反应体系中包含一无关 DNA 片段的扩增引物,作为反应是否成功的内对照。通过凝胶电泳检查,如果没有扩增片段,便说明该基因或该 DNA 片段缺失。如果某基因的缺失有多个热点区域,则可应用多对 PCR 引物进行多重 PCR 检测基因缺失的位置。由核苷酸取代、缺失或插入造成的“点”突变,可通过检测点突变的方法(ASO 探针、酶切 PCR 产物或 SSCP)直接诊断,如  $\beta$ -地中海贫血、苯丙酮尿症<sup>[2]</sup>。

3.2 多态性连锁分析 当某些致病突变还不清楚时,在具体家系中用基因内或旁侧的 RFLP 位点进行单体型连锁分析,根据与致病基因连锁的 RFLP 单体型进行间接诊断。有些基因的致病突变虽已清楚,但由于突变种类繁多,应用寡核苷酸(ASO)探针进行分析,工作量太大,不适合临床应用。在基因组 DNA 序列中发现许多多态性短重复序列,通过 PCR 扩增和电泳即可快速检测,是非常有用的连锁分析遗传标志。用此方法可快速诊断 PKU、DMD<sup>[3]</sup>。

3.3 产前诊断的先决条件是对先证者作出准确的诊断,母亲再次妊娠时才可能在产前诊断时有目的的做某种酶或某种基因检测。尤其产前基因诊断,除了缺失和用 PCR/ASO 方法能直接检测出基因缺陷外,其它基因分析方法都以临床诊断为前提。应用连锁分析方法进行诊断,如果临床诊断不准确,基因诊断将被引入歧途。其次是要避免样品污染,胎儿材料中母源 DNA 的污染不容忽视。血性羊水常是导致诊断错误的根源之一。绒毛采集后一定要在倒装显微镜下检查挑选。

### 参 考 文 献

- 1 施惠平. 溶酶体贮积症病例诊断及产前诊断. 中华儿科杂志, 1999 37(1) 57
- 2 袁丽芳. 苯丙酮尿症突变基因的快速检测及产前诊断. 中华妇产科杂志, 1996 31(7) 401
- 3 袁丽芳. 16 例经典型苯丙酮尿症的产前基因诊断. 中华医学遗传学杂志, 1995 12(6) 328

(1999-11-05 收稿)

(本文编辑 常 新)