

西北地区继续医学教育
系列教材〔22—14〕

儿科疾病诊治进展

ADVANCES IN DIAGNOSING AND
TREATING OF PEDIATRIC DISEASES

主编 李金福

甘肃文化出版社

GANSU CULTURE PRESS

西北地区继续医学教育
系列教材〔22—14〕

儿科疾病诊治进展

主编 李金福

甘肃文化出版社

【甘】新登字第 09 号

西北地区继续医学教育系列教材〔22—14〕

儿科疾病诊治进展

主编 李金福

责任编辑:申晓君

封面设计:李国祥

出版发行:甘肃文化出版社
社 址:兰州市东岗西路 196 号
邮 政 编 码:730000
电 话:(0931)8868972

印 刷:甘肃地质印刷厂
厂 址:兰州市西固区福利西路 357 号
邮 政 编 码:730060
经 销:新华书店

开 本:787×1092 毫米 16 开
字 数:230 千
印 张:9.25

版 次:1996 年 9 月第 1 版
印 次:1996 年 9 月第 1 次
印 数:1—3000 册

书 号:ISBN 7—80608—218—2/R·17

定价:16.80 元

(如发现印装错误,请与印刷厂联系调换)

西北地区继续医学教育系列教材编辑委员会

主任委员:任惠民

副主任委员:郝瑞生 庞世同 沙比提·伊斯拉木

速家震 陈瑞珍

委员:赵福祥 李金锁 王永铭

李金福 吴振裘

出版说明

继续医学教育是现代医学教育连续统一体中的最高阶段。它是继毕业后医学教育之后,以学习新理论、新技术为主的一种终身性的医学教育。目的是使卫生技术人员在整个专业生涯中,保持高尚的医德医风,不断提高专业能力和业务水平,跟上医学科学的发展。我国政府对继续医学教育十分重视,卫生部已于1991年颁发了《继续医学教育暂行规定》,各地积极开展试点,广大医药卫生人员对继续医学教育的认识也日益加深,参与继续医学教育活动的积极性与日俱增。神州大地继续医学教育事业方兴未艾。

西北地区由于历史及地理原因,经济和社会发展相对滞后于沿海和内地。医学教育、卫生人力资源远不能适应社会发展和人民保健事业的需要。广大医务人员普遍缺少接受继续医学教育的条件和机会。美国中华医学基金会隔洋送暖,自1992年6月起,立项资助“中国西北地区继续医学教育项目”,由西安医科大学联合兰州医学院、青海医学院、宁夏医学院、新疆医学院共同开展继续医学教育试点与研究。四年来,美国中华医学基金会主席威廉·索耶博士不远万里,不辞辛苦,多次莅临指导,使项目工作得以顺利发展,取得了阶段性成果,产生了较好的社会效益。

在项目进行过程中,各院校都十分重视继续医学教育的教材建设,编印了数以百计的教材或讲座资料,受到广大基层医务人员的欢迎。为了满足广大医务工作者接受继续医学教育的需要,经项目执委会同意,决定在现有教材的基础上,筛选出22种,编成“西北地区继续医学教育系列教材”,正式出版发行。这些教材在内容上侧重于学科领域的新进展,突出了针对性和实用性,兼顾了先进性,以向广大医务人员传递新理论、新知识、新技术、新方法为宗旨。可供中、高级医务人员选用,亦可作为医学院校师生的参考。

联合编写继续医学教育教材,在西北地区尚属首次。虽然我们在选题和编写规范上做了一些努力,但由于经验不足,水平有限,缺点和错误在所难免,恳请读者和同道批评指正。本系列教材在出版中得到甘肃文化出版社、兰州医学院等单位的大力支持,谨此一并表示衷心的感谢。

西北地区继续医学教育系列教材编辑委员会

1996年1月

西北地区继续医学教育系列教材分册目录

- 〔22—01〕 卫生事业管理
- 〔22—02〕 现代医学概论
- 〔22—03〕 医学伦理学概论
- 〔22—04〕 医学法学
- 〔22—05〕 医学文献检索
- 〔22—06〕 临床病理生理学进展
- 〔22—07〕 实用临床药理学
- 〔22—08〕 放射影像学诊断进展
- 〔22—09〕 现代医学心理咨询与治疗
- 〔22—10〕 呼吸内科疾病的诊断与治疗
- 〔22—11〕 心血管疾病防治进展
- 〔22—12〕 神经内科诊治进展
- 〔22—13〕 结缔组织病诊治进展
- 〔22—14〕 儿科疾病诊治进展
- 〔22—15〕 老年病
- 〔22—16〕 普外科进展
- 〔22—17〕 心胸外科进展
- 〔22—18〕 泌尿外科进展
- 〔22—19〕 骨外科进展
- 〔22—20〕 妇产科疾病防治进展
- 〔22—21〕 急救医学进展
- 〔22—22〕 高级护理

儿 科 疾 病 诊 治 进 展

ADVANCES IN DIAGNOSING AND TREATING OF PEDIATRIC DISEASES

主 编 李金福

副 主 编 郭振昌 周月芳

编 委 (按姓名笔划)

冯小宁 孙黎明 李金福 宋莉莉

周月芳 郭振昌 焦占元

主 审 陈瑞珍

前 言

根据西北地区 CME 项目教材编审工作会议精神,我们编写了《儿科疾病诊治进展》一书。

儿科学是医学领域中的一个重要组成部分,在计划生育已成为我国基本国策,引起全社会高度关注的今天,儿科预防、保健、医疗事业显得尤为重要。随着科学技术,尤其是分子生物学技术的不断发展,儿科学的基础理论、临床诊疗、预防保健都有了飞速的进展,新理论、新知识、新技术、新经验不断涌现。为此,儿科医务工作者就要适应形势发展的需要,不断更新自己的知识。

本书的编写以常见病症为主,涉及 15 个专题,参照了国内外儿科的最新研究成果,力求突出科学性、先进性、实用性,以满足广大基层中级以上儿科医务工作者继续医学教育的需求,对提高临床诊疗水平将起到一定的指导和帮助作用。

参加本书编著的同志有(按讲座顺序):

周月芳(第一、三、六、九、十一讲)

周月芳、李金福(第四讲)

宋莉莉(第二、五、七、十五讲)

宋莉莉、李金福(第八讲)

焦占元、冯小宁(第十讲)

孙黎明(第十二、十三讲)

孙黎明、郭振昌(第十四讲)

由于编者水平所限,加之时间仓促,本书的疏漏和不足之处,一定在所难免。恳请读者和同行批评、指正。

本书在编写过程中得到了青海医学院和青海医学院附属医院领导及有关同志的大力支持和热情帮助。在此,谨向他们表示诚挚的谢意。

编 者

1996 年 3 月

目 录

第一讲	小儿智力低下与遗传性疾病	(1)
第二讲	心肺脑复苏	(11)
第三讲	小儿惊厥与惊厥性脑损害	(22)
第四讲	小儿危重症的水电解质紊乱与液体疗法	(33)
第五讲	多系统器官衰竭	(45)
第六讲	小儿颅内高压征	(54)
第七讲	新生儿缺氧缺血性脑病	(65)
第八讲	新生儿黄疸	(73)
第九讲	小儿巨细胞病毒感染	(82)
第十讲	微量元素铁、锌与小儿疾病	(92)
第十一讲	川崎病	(101)
第十二讲	小儿白血病的诊断与治疗	(111)
第十三讲	郎格罕组织细胞增生症	(120)
第十四讲	小儿淋巴瘤	(123)
第十五讲	遗传性球形红细胞增多症	(128)

CONTENTS

1. Infantil Mental Retardation and Hereditary	(1)
2. Cadiopulmonary Cerebral Resuscitation	(11)
3. Infantil Convulsion and Cerebral Injure	(22)
4. Disturbance of Water and Electrolyte Balance in Critical Diseases and Thearapy	(33)
5. Multiple System Organ Failure	(45)
6. Children' s Intracranial Hypertension	(54)
7. Hypoxic Ischemic Encephal Opathy of New Born	(65)
8. Neonatal Jaundice	(73)
9. Infantil Cytomegarlovirus Infection	(82)
10. Iron, Zinc and Children' s Disease	(92)
11. Kawasaki Disease	(101)
12. Diagnosis and Thearapy of Children' s Leukemia	(111)
13. Langerhans Cell Histiocytosis	(120)
14. Children' s Lymphoma	(123)
15. Hereditary Spherocytosis	(128)

第一讲 小儿智力低下与遗传性疾病

智力低下(mental Retardation, MR), 又称智能迟缓或精神发育迟滞, 是指发育时期内, 智力功能低于同龄儿水平, 同时伴有适应行为缺陷。智能通常系指人的认识能力(包括观察力、注意力、记忆力、理解力、思维能力、学习知识的能力)以及对环境的适应能力的综合状况, 一般用智力商数(Intellegent Quotient, IQ)或发育商数(Development Quotient, DQ)来表示。从理论上推测人类的智力应该是正态分布, 但实际上人群的 IQ 值是呈不对称的正态分布。智力超常的人数远不及智力低下的人数多, 智力的正常下限与轻度智力低下的个体是难以区分的, 智力低下的患儿症状在程度上差异很大。因此, 对智力低下的诊断主要是靠行为分析。某些病儿一般的智力可能表现为正常, 但存在适应行为或某一方面的智力障碍。智力低下的诊断是一个比较复杂的问题, 其患病率的调查, 因各地调查方法、抽样人群、地理特征、经济文化、人群特征等许多因素的不同, 其结果有不少差别。尤其是轻 MR 的差别较大, 中、重度 MR 的患病率差别较小。MR 的患病率一般为 3~5%, 轻、重度之比为 5~20:1, 在社会经济文化教育条件较差的地区可高达 10%。越是严重的 MR, 伴其他残缺的发病率越高, 病死率也越高。有人调查 IQ 低于 25 者, 病死率为正常儿童的 3 倍, IQ 25~50 者, 病死率为正常儿童的 2 倍。因此随年龄的增大, 严重的 MR 比例相应减少, 而随年龄的增大, 轻度 MR 的患病率相对增高。MR 的病因是多方面的, 一般由于病理因素引起的多属严重的 MR, 而由多基因遗传因素及社会文化因素引起的多属轻症。

一、MR 的诊断标准

1. 智力低水平即 IQ 低于人群均值 2 个标准差(1 个标准差的 IQ 为 15 分)即 $IQ < 70$;
2. 适应能力不足, 个人社会性行为缺陷, 即个人生活能力及履行社会职责有明显缺陷;
3. 表现在 18 岁以下的发育年龄阶段。

二、智力低下的分度

临床上常将 MR 分为有异常临床表现和无异常临床表现二类。前者约占 25—40%, IQ 多 < 50 , 多数由单基因病、染色体畸变、严重颅脑损伤、先天性病毒感染引起。发病年龄小, 多在婴儿期被发现, 入学后无进步。后者约占 60~75%, IQ 50~70, 多属轻症, 多由多基因病或社会文化环境因素造成, 常在学龄前被发现, 入学后经强化训练、特殊教育, IQ 有进步。这类患者的流行特征是, 在社会经济文化教育条件越差的人群中, 发病率越高。学龄前期患病率较低, 学龄期迅速增高, 有家族发病倾向, 比较集中在母亲智力偏低的家庭中。MR 按程度分为:

轻度: IQ 50~70, 运动语言延迟, 思维力差, 学习和社会适应能力差, 多无异常体征, 经教育可达小学水平, 能从事简单劳动。

中度: IQ 35~49, 运动语言、大小便控制落后, 适应能力明显缺陷, 难以与人交往, 可有异

常体征及神经系统病变。

重度: IQ 20~34, 运动语言极度落后, 难以训练, 常有怪异行为, 需人照料, 多有神经系统异常。

极重度: IQ < 20, 有怪异动作、破坏性行为, 视听语言均有明显障碍, 随时需人照料, 多为神经系统异常所致。

三、MR 的病因

(一) 遗传代谢疾病及染色体异常

随着分子生物学技术的发展, 目前发现的此类疾病已达 4000 余种, 联合国在 80 年代报告人群中 10% 的遗传病患者。加拿大某儿童医院住院患儿中, 遗传病和先天性畸形占 29.4%。遗传代谢病中的单基因遗传病占 MR 的 5%, 大多数伴有神经系统病变, 是 MR 和惊厥性疾病的重要原因, 染色体的数目和结构异常占 MR 的 15—20%。有人作过遗传与智力的关系的调查, 发现子代与亲代的智商呈正相关, 一级亲属之间智力水平明显接近, 而远亲之间差别很大。MR 患儿的一级亲属中 28% 为 MR, 而二三级亲属中 MR 的发生率与一般人群相似, 单卵双胎小儿智商的一致性为 84%, 而双卵双胎为 60%。

(二) 感染

胎内及生后各种病毒及细菌感染, 尤其是中枢神经系统的感染、先天性病毒感染综合征, 在孕期前 4 周受染致畸危险为 61%, 5~8 周为 26%, 可致小头、低智、视听障碍。

(三) 围产期因素

宫内窒息缺血缺氧, 分娩损伤、出血、早产、未成熟儿、极低体重儿, 糖尿病母亲所生的巨大新生儿均有可能造成中枢神经系统不可逆性损害, 导致 MR。有学者报道, 严重 MR 患儿中约 50% 病史有围产期并发症。这些患儿中有死亡者, 死后作病理检查, 其中 83% 的患儿有脑的形态异常, 而且 50% 是出生前的病变, 仅 16% 是由分娩过程中的异常造成的, 24% 是生后的病损。因此认为, 临床上有围产期并发症的 MR 患儿, 实际上在产前已有病变。这些患儿在分娩过程中处于较脆弱的应激状态, 出生时的体重与 Apgar 评分对 MR 的发生有预测意义, 智力正常的人群中出生体重 < 2500g 者占 7%, < 1500g 者占 1%, 而 MR 中 < 2500g 者占 25%, < 1500g 者占 6%, 有早产史者 MR 发病率为 28.91%, 无早产史者 MR 发病率为 9.52%。

(四) 各种理化因素、损伤、中毒

各种物理辐射如 X 射线、同位素、非电离辐射包括短波、微波、紫外线等、亚硝酸盐、铅、苯、汞及某些药物如苯妥英钠、三甲双酮、氨甲喋呤等, 均可引起染色体畸变或基因突变而导致 MR。理化因素作用于胚胎及胎儿的时间早晚是决定神经病理改变的性质和程度的最重要的因素。一般认为, 人脑在发育生长最快的时期对各种损伤因素最敏感。在胚胎形成 23 天前, 理化因素往往会使其造成严重的病变, 以致流产; 23 天至 3 个月末, 是器官发生的加速期, 往往会造成肉眼可见的畸形; 而妊娠后期至婴儿早期, 是大脑树突分枝萌出、突触联接和髓鞘形成的活跃阶段, 此时造成的神经病理改变, 往往不能用常规方法发现, 但可表现出功能障碍。

(五) 某些微量元素缺乏及蛋白质缺乏

胎儿期脑发育快, 脑细胞增殖有“一次性完成”之特点。胎儿 8 个月时, 神经细胞增殖基本结束, 出生时, 脑细胞数已达成人水平。在脑发育过程中, 若缺某些必需的微量元素和蛋白质,

便会错过脑发育的最佳时期,引起脑发育障碍,例如母孕期碘缺乏,可使胎儿发生呆小病,胎儿红细胞生成期缺锌和铁,可造成智力损害。

(六) 特殊感官发育缺陷

如先天性耳聋、失明、瘫痪等,因失去了与周围环境的联系,若又缺乏正确的教育与训练,可造成 MR。

(七) 社会文化因素

为社会心理损害、遭受侮辱、感觉剥夺(Sensory Deprivation)等。因为小儿发育过程中,各种功能形成有各自的关键发育阶段,即相当于有关神经元树突形成,突触联接的阶段,若在此阶段缺乏相应的感觉刺激,便会错过各种技能和认知形成的最佳时机,使相应的各种认知反应不易建立,造成不可逆损害以及局限性功能障碍,如阅读、书写困难,语言障碍等。小儿智力发育最迅速的时期是在入学前,4岁时完成50%,4—8岁完成30%,8—17岁完成20%,因此学前的各种教育十分重要,若缺乏相应的刺激,则会影响智力发育。

(八) 其他原因不明的智力低下

随着医学分子生物学的发展,这些原因不明的 MR,也许仍与遗传代谢病有关。

据报道,上海某区小儿智能低下原因的调查结果是:先天性因素及遗传病引起者占55.5%,围产期因素占7%,后天因素占11%,原因不明的占22%。1988年,我国8省14市智能低下病因调查(862例)结果是:脑机械损伤缺氧19.6%,感染中毒12.3%,围产期其他因素11.8%,先天性脑畸形综合症9.5%,社会心理因素8.2%,代谢营养内分泌异常5.8%,特殊感官缺陷5.1%,染色体畸变5.1%,脑肉眼病变0.7%,病因不明21.9%。

四、MR 诊断步骤

(一) 一般资料

应注意其母妊娠、分娩、婴儿出生时情况,新生儿期发育史、惊厥史、各系统疾病、感染损伤、营养状况、家族史、父母职业居住及工作环境、社会经济文化背景,现病史中家长发现患儿智力异常的时间十分重要,这往往是一个重要的诊断线索,病情的进展情况有助于诊断,出生时智力发育即落后于同龄儿,但其本身的智力发育仍在缓慢进行,则多为先天性或产前环境因素引起;出生后一段时间内发育正常,然后出现进行性加重的 MR,多为遗传代谢性疾病或中枢神经的变性;出生后一段时间内发育正常,然后智力逐渐落后于同龄儿,但自身发育过程仍在缓慢进行,则可能是生后环境因素所致。

(二) 智力评价

各种诊断性量表,适用于不同的年龄组,应用时需根据各地区状况重新标准化,常用的有以下几种:

1. 贝莉(Beyley)婴儿发育量表:包括精神发育量表(183项),运动量表(81项),婴儿行为记录(24项),适用于2~30月婴儿。

2. 盖泽尔(Gessel)发育量表:以大运动、精细动作、应物能、语言能、应人能5个方面进行,测得结果以发育商数(DQ)来表示,适用于4周至3岁的婴儿。发育商数=(测得的发育成熟年龄/实际年龄)×100。

3. 斯坦福—比奈(Stanford—Binet)智能量表:测验内容包括具体知识如感知、辨别和记

忆以及抽象知识如思维、逻辑、数量和词汇。适用于 $2\frac{1}{2}$ ~18 岁的儿童和少年,用以评价小儿学习能力和对智能迟滞者作诊断和分度。

4. 魏茨勒学前和初小儿童智能量表 (Wechsler preschool and primary scale of intelligence, WPPSI), 测试内容包括词语类和操作类二大部分, 得出智商, 适用于 $4\sim6\frac{1}{2}$ 岁小儿。

5. 魏茨勒修订儿童智能量表 (Wechsler intelligence scale for children, Revised, WISC-R), 内容包括词语类及操作类, 适用于 6~16 岁儿童, 我国已有修订常模。

(三) 病因诊断

根据临床资料进行相应的检查包括脑电图、头颅超声波、X 线、头颅 CT, 头颅磁共振成像、必要时作染色体检查、生化酶学检查, 分子生物学技术等实验室检查以确定病因。

五、引起 MR 的染色体病

人类染色体大约有 5—10 万个结构基因, 已知的有 1200 多种, 分别存在于各对染色体上, 故每条染色体上大约平均携带 2000~4000 个结构基因, 每个结构基因可以决定人类的某个性状。目前, 已定位的基因有 250 多个, 人类染色体由于 DNA 半保留复制世代相传, 保持稳定。由于受某种因素的作用, 会产生点突变和染色体畸变, 从而导致染色体数目和结构的改变, 造成许多基因物质的增多或减少, 使遗传性状发生改变。因各染色体所携带的结构基因不同, 因此不同染色体畸变可引起不同的症状。染色体畸变往往可使多种结构基因受累, 而造成一组特定的病症, 故又称染色体综合征, 常表现为先天畸形和智力低下, 生后即表现智能障碍, 一般来说患者智力生后有缓慢进步, 不会进行性加重。染色体病在人群中的发病率大约为 1/200, 几乎所有的染色体均可发生畸变, 但以 21、14、13、5、18、20 多见, 其中以 21 三体最多。在严重的 MR 患儿中, 约 9.4% 有常染色体核型异常, 一般双倍体的胎儿, 在妊娠过程中, 95% 发生自然流产。染色体丢失者更不易存活。因此活产婴儿中, 三体型较单体型多见, 三体型随母亲年龄增大而增多, 单体型与母亲孕龄无关。常染色体畸变影响智力较性染色体畸变严重, 平衡易位型人群的 MR 患病率高于正常人群, 是正常人群的 5 倍。

(一) 常染色体畸变

多数具有智能低下, 特殊面容、皮纹异常、肢体畸形、或伴有其他畸形如先心、兔唇等。往往出生时水肿, 低体重, 体重难增, 喂养困难。

1. 先天愚型 (Down syndrome) 又称 21 三体综合征, 活产婴中发病率 1/600~800, 随母亲的年龄增长而发病率增高, 90% 为三体型 $47xx(xy)+21$, 10% 为易位型, 1/4 来自平衡易位的母亲, 为遗传性的, 表现智力低下, IQ 在 20~80 之间, 多数为 45~55, 嵌合型者 IQ 稍高。有愚型面容, 皮纹异常, 贯通手, 尺箕, 小指内弯, 第二节指短及其他畸形。急性白血病发病率比一般人群高 20 倍。

2. 18 三体综合征 (Edward's syndrome) 发病率 1/4500, 母亲孕龄多较高, 女性多, 表现严重智能低下, 耳低位畸形, 上颌小, 胸骨短, 叠指畸形, 先心, 肾畸形, 各种疝。多早夭。

3. 13 三体综合征 (Patau's syndrome) 发病率 1/5000, 母亲年龄较高, 95% 为女性, 易位型少, 表现严重智力低下, 头小额狭, 眼畸形, 耳低位, 唇腭裂, 毛细血管瘤, 先心, 多指并指, 泌

尿生殖器畸形,多早夭。

4. 猫叫综合征(Cat cry Syndrome)5p⁻,可由于5号染色体短臂的部分缺失、环形5号染色体或易位所致。症状严重程度可因染色体物质丢失的多少而异,与缺失的部位也有关,如缺失只发生在末端,则智商较高,缺失较大时,症状严重。发病率不详,女孩多见。表现头小,满月状圆脸,眼距宽,小下颌,耳低位,面部有奇异机警表现,猫叫样哭声,可有呼吸困难、泌尿生殖器畸形。

其他尚有4P三体、8三体、9P三体综合征。

(二) 性染色体畸变

性染色体畸变病,在临床上以轻度智能低下为多,并同时伴有生殖器官形态及功能发育不全。

1. 先天性睾丸发育不全(Klinefelter syndrome):发病率1/1000,母亲年龄多较高,有47xxy,48xxxy,48xxyy,49xxxxy,可有嵌合型,x染色体越多者,智力障碍越重,表现为外生殖器为男性,但睾丸小,有女性化征象,头小、眼距宽。

2. xyy综合征:活产男婴中发病率1/1000,轻度MR,鲁莽,攻击性强。

3. 先天性卵巢发育不全症(Turner's syndrome):又称X单体综合征即45xo,发病率1/3000,出生时水肿,低体重,矮小,颈蹼,低发际,肘外翻,生殖器呈幼稚型,先心,智力稍低或正常,有的表现数学上有困难。

4. X多体综合征:发病率0.12‰,xxx,xxxx……又称超雌。轻度智能障碍,语言障碍,无月经,第二性征不发育。

5. 脆性X综合征(Fragile X Syndrome):呈X性连续遗传。多为男性。智力低下,语言含糊不清,共济失调,头大,前额突起,大耳、大睾丸。男性发病,女性携带。

(三) 染色体不稳定综合征

此类疾病,染色体无形态结构异常,但有不稳定性,易自然断裂。在放射、紫外线或诱变剂的作用下,可出现四射体、双着丝点染色体或环状染色体等畸变。为常隐遗传,有患癌倾向,其中影响智力的有以下几种:

1. 共济失调毛细血管扩张症(Louis-bar syndrome):自发性染色体断裂常见于14q¹²,远端断片常易位于同源染色体上或7、8染色体上。儿童期发病。表现智力障碍,共济失调、眼结膜、皮肤毛细血管扩张,免疫功能缺陷,易患各种肿瘤及癌。

2. 着色性干皮病综合征(Xeroderma pigmentosa):常隐遗传,病变累及全身各系统,表现皮肤对日光及紫外线敏感、发生红斑、水疱及色素沉着,易转为基底细胞癌、鳞癌或黑色素瘤、纤维肉瘤。发生在1岁以内,死于癌转移,常伴MR、抽搐、耳聋、共济失调。

3. Cockayne syndrome:常隐遗传,4岁起病。早老,矮小,中枢神经退行性变,MR。协调运动障碍、震颤、手足徐动。视神经萎缩,色素性视网膜变性,白内障。皮肤对光敏感,水泡样表皮剥脱,色素沉着。

4. 色素失禁症又称(Bloch-sulzeberger 或 Block-siments)综合征:x性连锁显性遗传。生后1周至2个月,皮肤出现风团、水疱、疣样皮损及灰黑色色素沉着斑。严重者头小,智力发育迟钝、癫痫、瘫痪、白内障、牙及骨骼异常。

六、引起 MR 的先天性遗传代谢病

大多数属于单基因遗传,虽然量不大,但病种繁多,现已发现 3000 多种,随着分子生物学技术的发展,将会有更多的发现。这类病往往会引起严重的神经系统损害,是 MR 和惊厥的重要原因。是由于某种酶的缺陷而影响氨基酸、脂类、糖、嘌呤等代谢障碍,包括溶酶体病及线粒体病。在急性代谢紊乱时,脑功能障碍出现早而快,在新生儿、婴儿期可表现嗜睡、惊厥、昏迷,并可伴有呕吐、喂养困难、发育迟缓。长期代谢异常引起慢性脑损害,影响脑的生长发育和功能,多为弥漫性损害,发生 MR、惊厥、共济失调等。这类疾病发生脑损害的机理,主要是由于酶缺陷造成必须代谢产物的缺乏,从而使基质及旁路代谢产物蓄积。这样,一方面损害细胞器的功能,导致结构紊乱;另一方面又可抑制其他酶的活性,发生继发性代谢紊乱。这类疾病引起的 MR,往往以进行性加重为其特点。

(一) 先天性氨基酸代谢病

目前已发现 70 多种,发病率约 1/2500,主要是某种氨基酸代谢的酶缺陷,使该氨基酸分解发生障碍,影响脑蛋白的合成及脑细胞的呼吸功能,还可影响髓鞘生成及神经介质的合成。大多数出生时的表现基本正常,但哺乳后,由于血中氨基酸及其旁路代谢物的浓度增高,从而出现进行性的脑损害症状,如智能低下、惊厥等。当氨基酸及旁路产物蓄积超过肾阈时,由尿中排出。多为常隐遗传,常见的有以下几种:

1. 苯丙酮尿症(Phenylketonuric, pku):常隐遗传,我国发病率 1/1.5 万,主要是苯丙氨酸羟化酶缺乏,现已知此酶位于染色体 12q^{22-24.1},其基因全长 90kb,包含 1363 个核苷酸,相当于 451 个氨基酸。少数是由于二氢生物喋呤还原酶的缺陷,使苯丙氨酸不能转化为酪氨酸,因而使多巴胺、五羟色氨、肾上腺素合成减少,苯丙氨酸堆积并形成旁路代谢产物苯丙酮酸、苯乳酸、苯乙酸等,蓄积在血和脑脊液中,影响脑蛋白合成及髓鞘生成,脑白质营养不良,使脑功能紊乱,发生 MR,惊厥,甚至脑瘫。同时因旁路代谢产物由尿排出,发生苯丙酮酸、苯乙酸、苯乳酸尿症,出现尿臭。因酪氨酸减少,使黑色素形成减少,皮肤、头发、虹膜色素变浅。患儿出生时多正常,哺乳 48—72 小时后,出现苯丙氨酸血症,若不进行饮食控制,则发生发育倒退,2—3 个月逐渐加重,智能低下者占 95% 以上。婴儿期有呕吐、激惹、惊厥、婴儿痉挛等表现,给低苯丙氨酸饮食可减轻症状,但 3 个月后才开始治疗者,已造成的 MR,难以恢复。

2. 同型胱氨酸尿症:常隐遗传,发病率约 1/3~16 万,是由于甲硫氨酸代谢所需的胱硫醚合成酶及甲基转移酶和甲烯四氢叶酸还原酶的缺陷,导致神经系统异常、智能落后、惊厥或偏瘫,同时因胶原和弹力纤维异常发生晶体脱位、骨髓异常。生后 5~9 个月起病。用低蛋白的饮食, Vit B₁₂、B₆, 叶酸可减轻症状。

3. 高氨血症: I 型为氨甲酰磷酸合成酶缺乏, II 型为鸟氨酸氨甲酰基转移酶缺乏,其它还有精氨酸琥珀酸合成酶与裂解酶缺乏,精氨酸酶缺乏,引起血氨增高,可达 200 $\mu\text{g}/\text{dl}$,甚至 1000 $\mu\text{g}/\text{dl}$,严重者在新儿或婴儿期起病,伴惊厥、昏迷,很快死亡。慢性间歇病程可表现阵发呕吐、嗜睡、惊厥、共济失调、进行性智能低下,对高蛋白饮食不能耐受,给蛋白负荷后,可发生不同程度意识障碍和神经系统异常。给精氨酸 100mg/kg·d,并限制蛋白质,可减轻症状。

4. 枫糖尿症:是分支酮酸的氧化脱羧酶缺陷,使分支氨基酸(亮、异亮、缬氨酸)代谢异常,使 α -酮异戊酸, α -酮- β -甲基戊酸和 α -酮异己酸在体内堆积由尿大量排出,这些酮酸的

羟化物使尿和汗有特殊的枫糖尿味。典型者,新生儿期起病,惊厥、昏迷、酸中毒、严重 MR。轻型、间歇型者,有轻至中度 MR,平时可正常,常因感染诱发严重症状而致死。生后 1 周内即给予低或无支链氨基酸饮食才能有效,维生素 B₁ 有时可减轻症状。

(二)脂类代谢障碍

表现为溶酶体病,溶酶体是一种有膜包围的颗粒状细胞器,含有 40 多种酸性水解酶,溶酶体病是指溶酶体的某一种酶的合成障碍,使基质不能被分解,而充填于溶酶体内,使其过度肥大,呈空泡状变性。溶酶体病多数为脂类代谢障碍,按其蓄积的脂类基质不同,分为脑苷脂沉积病、粘多糖病、粘脂病(寡糖病)、糖元病等,多为常隐遗传。可使含磷脂高的脑组织白质及灰质受累,同时可有多发性骨骼发育畸形,容貌粗笨,肝脾肿大,心脏受累,眼部异常。多数有智能损害,发病越早,病情越重,进展越快,死亡越早。

1. GM₂(单涎脑酰胺三己糖苷)神经节苷脂病(Gangliosidosis):是大脑黄斑变性,常隐遗传,是特异的氨基己糖苷酶 A 缺乏(I 型)或氨基己糖苷酶 A、B 均缺乏(Ⅱ型),使 GM₂ 神经节苷脂的己糖苷不能分解下来,而在脑细胞内沉积,使脑萎缩,脑室扩大,白质有弥漫性的脱髓鞘和囊性变,生后 3~6 个月发病,进行性智能减退,肌阵挛及发笑性癫痫发作,黄斑变性,视神经萎缩,1 岁后肌张力增高,角弓反张,完全痴呆。平均存活 2 年。Ⅱ型还可累及肝脾肾的网状内皮系统出现肝脾肿大。眼底有黄斑变性可作初步诊断,确诊靠酶活性测定。

2. 异染性脑白质营养不良(MLD)又称硫脂沉积病(Sulfatide melachromatic leucoencephalopathy):常隐遗传,是芳香硫脂酶 A 缺陷造成脑硫脂的积蓄,即硫酸半乳糖苷脂在体内堆积。1—2 岁起病,表现进行性痴呆,进行性运动减少、抽搐,终末期完全痴呆,中枢性瘫痪。5 岁前死亡。末梢神经活检及尿中有异染颗粒、白细胞,成纤维细胞中芳香硫脂酶活性降低。

3. 粘多糖病(Mucopolysaccharidosis, MPS):包括一大类酸性粘多糖代谢障碍的溶酶体病 I—V 型,除Ⅱ型为伴性隐性遗传外,其余均为常隐遗传,是粘多糖分解酶(硫酸皮肤素、硫酸角质素和硫酸乙酰肝素)缺陷,使粘多糖的分解发生障碍,沉积于细胞内并从尿排出。凡尿中有大量硫酸乙酰肝素时,则多伴严重 MR。而排出硫酸皮肤素者,多有角膜混浊。I 型表现进行性智能低下,表情呆板、迟钝,语言落后,骨骼改变,侏儒,面容丑陋,可有内脏受累。Ⅱ型是硫酸肝素沉积,表现精神运动进行性恶化痴呆,最突出的特征是浓密的粗糙的浅色头发,骨骼面容改变较轻。15 岁左右丧失语言及生活自理能力,呈愚痴状。

4. 粘脂病(寡糖病):常隐遗传,是一组既与粘多糖又与鞘脂病有关的代谢障碍,是糖蛋白或糖脂中的碳水化合物发生代谢障碍,造成寡糖的积累与排泄,因此既具有粘多糖病的特征,如多发性成骨不全,又具有鞘脂病特征,像黄斑区樱桃红点,周围神经脱髓鞘。

5. 肾上腺脑白质营养不良(Adrenoleukodystrophy, ALD):伴性隐性遗传,发病率 1/2.5 万,是由于细胞过氧化酶氧化过程的先天性缺陷,导致特长链脂肪酸(VLCFA)在细胞内沉积,特别是神经系统(脑白质,周围神经)、肾上腺、睾丸等组织。3~14 岁男孩多见,肾上腺皮质功能减退、皮肤色素沉着,行为异常,情绪不稳,智力低下,反应迟钝,语言减少,构音障碍,视听障碍,步态不稳、痉挛性瘫痪或癫痫发作,血浆皮质醇降低,ACTH 升高,CSF 蛋白升高,头颅 CT 大脑侧脑室三角区周围白质内有低密度区,周围可有带状或环状增强。MRI 在 T₁ 加权图象上侧脑室三角区后方脑白质内大片对称性高信号。

6. 尼曼—匹克氏病(Niemann-pick disease):常隐遗传,由于神经鞘磷脂酶不足,使神经