

Practice
of Inherited Metabolic Diseases

实用
遗传代谢病学

■ 主编 封志纯 刘海洪

 人民卫生出版社

014035018



实用

R589
02

遗传代谢病学

Practice of Inherited Metabolic Diseases

主 编 封志纯 刘海洪
副主编 何玺玉 杨 尧
编 委 (以姓氏笔画为序)

马秀伟 王 艳 王三梅 朱丽娜
任晓曦 刘海洪 杨 尧 杨 晓
何玺玉 封志纯 章 晟 彭 薇



北航

C1715079

R589

02



人民卫生出版社

图书在版编目 (CIP) 数据

实用遗传代谢病学 / 封志纯, 刘海洪主编. —北京:
人民卫生出版社, 2014

ISBN 978-7-117-18150-1

I. ①实… II. ①封… ②刘… III. ①遗传性代谢病-诊
疗 IV. ①R589.9

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2013) 第 238435 号

人卫社官网	www.pmph.com	出版物查询, 在线购书
人卫医学网	www.ipmph.com	医学考试辅导, 医学数 据库服务, 医学教育 资源, 大众健康资讯

版权所有, 侵权必究!

实用遗传代谢病学

主 编: 封志纯 刘海洪

出版发行: 人民卫生出版社 (中继线 010-59780011)

地 址: 北京市朝阳区潘家园南里 19 号

邮 编: 100021

E - mail: pmph@pmph.com

购书热线: 010-59787592 010-59787584 010-65264830

印 刷: 中国农业出版社印刷厂

经 销: 新华书店

开 本: 850×1168 1/32 印张: 11

字 数: 285 千字

版 次: 2014 年 1 月第 1 版 2014 年 1 月第 1 版第 1 次印刷

标准书号: ISBN 978-7-117-18150-1/R · 18151

定 价: 33.00 元

打击盗版举报电话: 010-59787491 E-mail: WQ@pmph.com

(凡属印装质量问题请与本社市场营销中心联系退换)

现代医学和技术的快速发展，正在大大地改变着我们的生活，也正在改变医学工作者甚至我们每个普通人对于疾病的认识。遗传代谢病作为一大类特殊疾病的总体，不断提醒现代的医疗工作者，我们需要更加系统和全面地认识这类疾病，它们很可能是我们职业生涯中将要面对的一类新的疾病，一个新的挑战。本书的诞生正是基于这样一个目的，我们希望能改变普通医学工作者对于遗传代谢病诊疗的态度，不是所有的遗传代谢病都不能治疗，现代医学正渐渐改变着这一现状，我们医学工作者的一点努力很可能改变一个人甚至一个家族的命运。

本书共分为十二章，主要对常见如氨基酸类、有机酸、脂肪酸、糖类代谢障碍疾病进行较为全面和系统的介绍，包括疾病的发生机制、临床表现、实验室检查、诊断、鉴别诊断、治疗，在遇到可疑病例时具有较强的适用性和指导性，适合医学工作者在疾病的各个层面认识遗传代谢性疾病。对于普通医学工作者而言，本书有以下三个特色：一是提供众多遗传代谢病的遗传病理学信息，医学工作者通过查阅此书，可以获得相关疾病的最新分子信息，从基因的角度认识遗传代谢病，并借助现代的分诊断技术获得疾病的具体分型，帮助我们认识疾病，从而有益于治疗；第二个特色是首次提供详细的实验室检查参数和参考范围，有助于临床医师做出遗传代谢病的怀疑诊断；第三个特色是提供遗传代谢病治疗包括药物、基因疗法或手术等的最新病例报道。我们希望此书能改变更多医学工作者，尤其是儿科医生对于遗传代谢病不能治疗的传统错误观点。

本书参编人员均为年轻的、具有博士学历的医学工作者，长期从事遗传病检查、诊断和治疗，由于撰稿时间紧、我们的水平有限，尤其所涉及的临床知识有可能不够深入，难免有疏漏之处，请同行及前辈、广大读者不吝赐教！

八一儿童医院的任晓墩、王三梅、马秀伟医生对本书涉及临床方面的内容进行了细致的审核和指导，钱雪梅老师为此书的整理做了大量的工作，在此表示诚挚的感谢。此外，人民卫生出版社为出版本书做了大量工作，在此一并表示感谢。

封志纯 刘海洪

2013年11月

目 录

第一章 概论	1
第二章 氨基酸代谢障碍	19
第一节 芳香族氨基酸代谢	19
第二节 尿素循环异常	42
第三节 含硫氨基酸代谢异常	69
第四节 支链氨基酸代谢异常	80
第五节 赖氨酸代谢异常	97
第六节 其他氨基酸代谢异常	106
第三章 有机酸代谢障碍	123
第一节 丙酸血症	124
第二节 甲基丙二酸血症	130
第三节 甲基丙二酸尿症合并高胱氨酸尿症	144
第四节 3-羟基-3-甲基戊二酰辅酶 A 裂解酶缺陷症	155
第五节 β -酮硫解酶缺乏症	157
第四章 脂肪酸代谢障碍	161
第一节 肉碱转运障碍	161
第二节 脂肪酸 β -氧化障碍	175
第五章 碳水化合物代谢障碍	201
第一节 果糖代谢障碍	201
第二节 半乳糖血症	212

第三节 半乳糖涎病	225
第四节 葡萄糖 - 半乳糖吸收不良	229
第五节 葡萄糖转运蛋白 1 缺乏症	232
第六节 糖原贮积病	234
第七节 高草酸尿症	245
 第六章 维生素代谢障碍.....	252
第一节 生物素酶缺乏症	252
第二节 维生素 B ₁₂ 缺乏症	257
 第七章 黏多糖代谢障碍.....	261
 第八章 脂类贮积疾病.....	272
 第九章 黏脂贮积症.....	282
第一节 黏脂贮积症 II 型 α/β 亚型	282
第二节 黏脂贮积症 III 型 α/β 亚型	283
第三节 黏脂贮积症 IV 型	284
 第十章 类固醇代谢障碍.....	286
第一节 11- β - 羟化酶缺陷症.....	286
第二节 11- β - 羟化类固醇脱氢酶缺乏症.....	289
第三节 17- α 羟化酶缺陷症	291
 第十一章 中性酯类代谢障碍.....	295
第一节 Zellweger 综合征	295
第二节 单纯型促肾上腺皮质激素缺乏症	297
第三节 X- 连锁肾上腺脑白质营养不良	299
第四节 先天性肾上腺发育不良	308
第五节 新生儿肾上腺脑白质营养不良	315

第十二章 其他.....	320
第一节 Menkes 病	320
第二节 先天性甲状腺功能减退症	330
第三节 先天性高乳酸血症	337

第一章

概论

先天代谢异常 (inborn errors of metabolism, IEM) 或称遗传代谢病 (inherited metabolic disease, IMD) 是一类特殊的疾病群, 特指由于基因突变引起体内酶活性下降、细胞膜功能异常或受体缺陷, 从而导致机体生化代谢紊乱, 造成中间或旁路代谢产物缺乏, 反应底物在体内蓄积, 并衍生系列异常产物, 上述蓄积物质造成重要生命器官中毒, 导致出现急危的临床症状, 危及生命。同时身体所需物质也会产生不足, 导致生长发育障碍。所有涉及人体不同营养代谢环节、营养代谢的场所异常均可发生遗传代谢病。

对遗传代谢病的认识和研究已经走过了百年的历程。1908年, 英国医生 Archibald Garrod 首先发现患者尿液暴露在空气中会逐渐变黑, 命名为黑尿症。随后他陆续发现了 4 种代谢异常并撰写了一篇题为“先天性代谢缺陷”的论文, 由此开启了遗传代谢病诊断和研究的大门。但是在其后的几十年中, 并未引起医学界的广泛关注, 因为当时的普遍认识是这些疾病非常罕见。直到 1935 年挪威生物化学家 Folling 首次报道了苯丙酮尿症 (phenylketonuria, PKU), 各国科学家及医生开始对苯丙酮尿症进行大量的研究。1935 年 Penrose 医生证实 PKU 为常染色体隐性遗传, 1953 年德国医生 Bickel 首创饮食治疗苯丙酮尿症获得成功, 并提出了遗传代谢病早期治疗、早期诊断的重要性, 且提出了新生儿筛查的概念。1961 年美国的 Guthrie 医生建立了细菌抑制法对血中苯丙氨酸进行半定量测定, 创立了

干血滤纸片血样采集法,为大规模人群筛查提供了基本条件。1975年日本 Irie 和 Naruse 利用干血滤纸片测定 TSH 进行先天性甲状腺功能减退筛查。使得以 PKU 和 CH 筛查为主的新生儿筛查在世界范围逐渐推广。经过近四十年的发展,新生儿疾病筛查病种逐渐增至数十种,新生儿疾病筛查的概念被普遍认可,新生儿筛查逐步由发达国家向发展中国家普及。同时,人类基因组计划的完成,使得大多数 IEM 致病基因被确定,突变热点被发现,为产前诊断提供了更为确切的依据。

遗传代谢病种类繁多,迄今发现的 IEM 有 4000 多种。不同人种及地域发生率差异很大(例如囊性纤维变性在欧洲后裔中发生率高达 1:1600,镰刀形贫血在非洲后裔中发生率为 1:600, Tay Sachs 病在犹太裔中发生率为 1:3500)。1969~1996 年在英国哥伦比亚地区(白人为主)调查发现:氨基酸代谢异常包括苯丙酮尿症为 7.6/10 万,有机酸代谢异常为 3.7/10 万,尿素循环障碍为 1.9/10 万,糖原累积病为 2.3/10 万,溶酶体病为 7.6/10 万,过氧化物酶异常为 3.5/10 万,线粒体病为 3.5/10 万。

1999 年 2 月~2003 年 2 月澳大利亚 19 942 例新生儿筛查中,9 例诊断为先天性代谢缺陷病,总发病率为 1/2215.18。德国 166 000 例新生儿筛查中,49 例诊断为先天性代谢缺陷病,发病率为 1/3390。法国 Rabat 儿童医院在 1991~2000 年间从 1432 例患儿中筛出 134 例遗传代谢缺陷病,阳性率为 9.3%。2007~2012 年 6 月我们对近 28 400 例高危新生儿及儿童进行先天性代谢病筛查检测,共发现遗传性代谢病 18 种 92 例,阳性检出率 3.23%。美国的活产新生儿 IEM 发生率为 1/5000~1/1400,尽管每种 IEM 发病率不高,但是总发病率接近 1/1000 个新生儿,因此其危害性不容忽视。

遗传代谢病的多种病理生理变化多数会直接或间接地影响器官,特别是脑的发育和功能,导致残疾,甚至危及生命。传统上将遗传代谢病分为糖代谢病、氨基酸和有机酸代谢病、脂肪酸代谢病、核酸代谢病、脂蛋白代谢病、重金属代谢病、溶

酶体贮积病、过氧化酶体病及线粒体病等。近十年,随着检测技术的日新月异,越来越多的遗传代谢病被医生发现,分类也在不断的扩展。遗传代谢病主要分为:①碳水化合物代谢障碍,例如糖原累积病;②氨基酸代谢障碍,如苯丙酮尿症、枫糖尿症、戊二酸血症 I 型;③有机酸代谢障碍(有机酸血症),例如黑酸尿症;④脂肪酸氧化和线粒体代谢病,例如中链酰基辅酶 A 脱氢酶缺乏症(常缩写为 MCADD);⑤卟啉代谢病,例如急性间歇性卟啉病;⑥嘌呤或嘧啶代谢病,例如莱施-奈恩综合征(Lesch-Nyhan syndrome);⑦类固醇代谢病,例如先天性肾上腺皮质增生症;⑧线粒体功能性疾病,例如卡恩斯-塞尔综合征;⑨过氧化物酶体病,例如泽韦格综合征(Zellweger syndrome)、脑-肝-肾综合征;⑩溶酶体贮积病,例如戈谢病、尼曼匹克病。

根据异常代谢物的分子量,遗传代谢病又可以分为小分子病和大分子病,前者诸如氨基酸、有机酸代谢异常等,这些疾病发病早,在新生儿期即可发病,常有急性代谢紊乱发生;后者诸如糖原累积病、黏多糖病等发病较缓慢,多在儿童期出现症状,而且进展缓慢,临床表现多种多样,受累器官较多。

先天性代谢异常通常在新生儿开始进食后发生,起病隐匿,临床表现非特异性,不宜被临床医生或家长重视,常常因误诊错过最佳治疗时机,造成终身残疾;甲基丙二酸血症、丙酸血症、枫糖尿症、尿素循环障碍、异戊酸血症等在饮食和/或负荷某种因素(感染、药物)后诱发,急性起病,病情急剧恶化,出现脑、肾、心脏等重要脏器功能受损,内环境紊乱、死亡率高。文献报道 1997~2007 年澳大利亚维多利亚市共有 120 例 0~14 岁 IEM 死亡病例,其中新生儿 27 例,占 23%;30~364 天婴儿 30 例,占 25%;1~14 岁 63 例,占 52%,分别占同年龄段儿童死亡率的 5.1%、7.1% 和 17.9%,远远高于当地儿童平均 0.3% 的死亡率。先天代谢异常危害巨大,已经成为新生儿死亡的重要原因之一。

随着串联质谱分析技术的成熟,近年来,在美国、日本、韩国等国家及中国台湾省等地区已陆续利用此项技术筛查新生儿先天性代谢异常。优势在于采样方便,样本血量少,保存运输方便,可以高通量分析,但检测成本较高、对分析人员素质要求高。目前,日本、新加坡、中国台湾省、美国、新西兰筛查覆盖率接近 100%,筛查涉及氨基酸、有机酸、脂肪酸代谢异常 16~46 个病种,这些筛查极大促进了相关疾病流行病学调查、遗传病因研究、阳性病例治疗探索及长期随访。挽救了众多患儿,对出生缺陷的预防干预起到非常重要的作用。

一、发病机制

人体蛋白质功能种类很多,例如酶蛋白、载体蛋白、结构蛋白、转录蛋白、核糖体蛋白及受体等。基因突变使蛋白质分子在结构上发生缺陷或在合成、分解速度上有异常,从而使蛋白质的功能发生改变,出现相应的病理和临床表现。

遗传代谢病是一大类代谢障碍性的遗传性疾病。80% 是由于编码酶的单基因缺陷导致,这些酶能够促进各种物质(底物)转化为另一种物质(产物)。大多数疾病症状的出现是由于底物的蓄积导致毒性或干扰正常功能,或合成必需化合物的能力降低。目前已知蛋白质功能的遗传代谢病中,几乎一多半为酶的活性丧失引起。虽然酶也是蛋白质,但酶的催化活性的丧失可以引起底物的蓄积,代谢产物的缺失以及其他不利的生化反应。更确切的说是某个酶或者辅酶活性下降,正常的生化反应不能进行而引起的一系列的疾病。这类疾病发病机制的特点是正常的生化反应出现异常,导致反应底物在体内继续,并且进一步衍生出一系列正常情况下不存在的异常产物,同时因为正常的生化反应受阻,一些自身可以产生的身体所需物质产生不足或者不产生,导致生长发育落后和停滞。特别是上述蓄积物质又往往是引起中枢神经系统中毒的各种有机酸成分,导致人体出现神经系统的各种症状(图 1-1)。

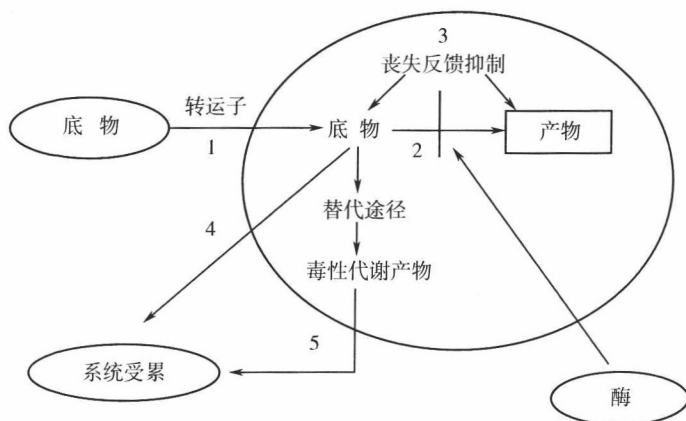


图 1-1 遗传代谢病发病机制

1. 反应底物在转运子的帮助下被转运至细胞内，转运子缺乏会导致 IEM 发生；2. 底物在催化酶作用下转化成产物，如果酶缺乏会导致 IEM；3. 底物转化成产物，如果丧失反馈抑制，会造成产物异常堆积导致 IEM；4. 由于代谢通途受阻，底物不能转化成产物被利用，也会造成多系统受累；5. 如果底物因为酶或辅酶缺乏不能转化正常产物转而生成为一些有毒的中间产物会出现多系统遗传表现

（一）酶蛋白的缺失

酶的催化活性丧失通常导致底物蓄积和产物减少，大多数代谢疾病主要是由于底物的蓄积引起。也有部分疾病主要是由于产物的不足而致病。通常酶活性丧失是由于编码酶的基因发生突变所致，也有些为酶的辅酶 / 辅酶因子缺失而造成酶的催化活性下降。

从理论上讲，如果发病机制是底物的蓄积，我们可以控制患者对底物的摄取量；如果主要是由于产物不足而致病，我们可以给患者补充产物；如果是由于辅酶 / 辅酶因子的缺失而致病，我们可以添加大剂量的辅酶 / 辅酶因子来提高酶的催化活性。治疗的基础就是控制底物和产物的平衡，所以明确发病机

制至关重要,使得能够采取相应的治疗措施来改善病况,以减轻患者的痛苦。

1. 底物的蓄积为致病因子 在酶反应中,通常底物 A 经过酶 X 的催化作用生成产物 B,产物 B 可能是另一个酶 Y 的底物。由于 Y 酶的作用,B 转化为产物 C,这种反应可以延续直到终末产物不能继续分解为主(图 1-2)。

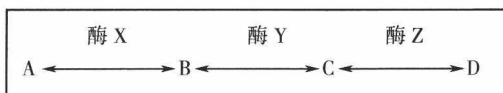


图 1-2 推定的酶反应机制

如果编码酶 X 的基因发生突变,酶 X 会丧失活性,底物 A 在人体内蓄积。因底物的化学特性及蓄积的器官而异,患者可以产生各种不同的病症,这种遗传代谢疾病大多数属于常染色体隐性遗传,枫糖尿症就是这样一个典型的范例。

2. 产物的缺失为致病因子 如图 1-2 所示,如果编码酶 Y 的基因发生突变,Y 酶的催化活性降低,导致底物 B 的蓄积和产物 C 的不足甚至缺失。

传统上氨基酸代谢病是靠测定增加或蓄积的代谢化合物来作初诊,因为通常代谢受阻发生在分解代谢途径中。

3. 辅酶/辅因子的缺失为致病因子 酶在人体内是非常重要的——类蛋白质,几乎所有人体内的代谢反应都是依赖酶的催化作用。但在某些代谢反应中,仅有正常的酶还不够,因为有些酶的催化功能还得依靠辅酶/辅因子的协同作用方可实现。

(二) 非酶蛋白变性导致功能丧失

我们知道,蛋白质是由 DNA 分子上的碱基顺序和数量决定的。如果 DNA 分子的碱基顺序和数量发生变化,即发生基因突变,由它编码的蛋白质结构就会发生相应的变化。如果这个改变了结构的蛋白质是酶蛋白,其催化活性就会下降或缺失,如果这个改变了结构的蛋白质不是酶蛋白,而是其他蛋白

质,例如结构蛋白、转移蛋白或受体等,这些蛋白质的功能也会丧失而导致遗传性疾病。

1. 结构蛋白变性为致病因子 结构蛋白是人体内用来组装细胞、组织和器官的重要组成部分,编码结构蛋白的基因发生突变时,常导致显性遗传病。这是因为如果有50%的结构蛋白变性,而这些突变的蛋白质可能还会与其他蛋白质共同作用才能行使功能,这样细胞、组织和器官的结构就会减弱,引起病症。

2. 转运载体蛋白的缺陷为致病因子 转运载体蛋白是一类具有多种转运功能的蛋白质,通常位于细胞或细胞器的膜上,形成细胞或细胞器内外物质交流的通道。如果载体蛋白发生变异,内外物质交流受阻,就会引起某些物质的缺失或大量蓄积而致病。

3. 受体蛋白缺失为致病因子 受体是位于细胞膜、胞质或细胞核内的可以识别配体并与之结合的一类蛋白质,它们常常与特异的配体、化合物或分子相结合,引起一定的细胞反应及生理变化。如果受体蛋白发生缺陷,配体就不能被识别,也不能与受体蛋白结合,那么这些特异的细胞反应及生理变化会受阻而致病。

研究表明 IEM 多为常染色体单基因隐性遗传,父母双方或者有一方携带着致病基因。通过研究获得阳性病例携带的基因突变类型,就能实现 IEM 的产前诊断,避免此类功能性出生缺陷的发生。另外,应用串联质谱技术进行新生儿筛查,可以在出现症状前发现和诊断 IEM,及时避免病情诱发因素,同时针对性地饮食治疗保证患者实现健康生存的目标,可根本改变受累者的生存质量及挽救患者的生命。

二、症状和体征

遗传代谢病的临床症状多种多样,随年龄不同而异,全身各器官均可受累。大多有神经系统受累的表现以及消化系统的

症状,此外还有内环境紊乱、容貌异常、毛发皮肤色素改变、尿液的特殊气味等。遗传代谢病的代谢紊乱可归结为三个方面:

1. 代谢终末产物缺乏,正常人体所需的产物合成不足或完全不能合成,临床上出现相应症状,如缺乏葡萄糖-6-磷酸酶的糖原累积症,肝糖原分解葡萄糖不足,在饥饿或进食延迟时出现低血糖。

2. 受累代谢途径的中间和(或)旁路代谢产物蓄积,引起相应的细胞、器官肿大,出现毒性反应和代谢紊乱,如苯丙酮尿症、半乳糖血症等。

3. 代谢途径受阻,物质的供能和功能障碍导致供能不足,如糖代谢缺陷、先天性高乳酸血症等。

由于遗传代谢病数量巨大,系统广泛受累,对于一位医生来说几乎每一个“现病史”都可能成为遗传代谢病的一个可能病因,尤其是在童年。以下是影响各主要器官系统的临床表现,许多临床表现可能进一步发展:生长不足,发育停滞,体重减轻;两性生殖器,青春期延迟,性早熟;发育延迟,癫痫,痴呆症,脑病,卒中;耳聋,失明,认识不能;皮疹,异常色素沉着,色素沉着不足,过多的毛发的生长,肿块;牙齿异常;免疫缺陷,血小板减少,贫血,脾脏肿大,肿大的淋巴结;许多形式的癌症;反复呕吐,腹泻,腹痛;过度利尿,肾衰竭,脱水,水肿;低血压,心脏衰竭,心脏扩大,高血压,心肌梗死;肝大,黄疸,肝功能衰竭;罕见面容,先天性畸形;过度呼吸(换气过度),呼吸衰竭;行为异常,抑郁症,精神病;关节痛,肌肉无力,痛性痉挛;甲状腺功能减退症,肾上腺皮质功能减退,性腺功能低下症,糖尿病。

三、诊断

在新生儿监护病房,任何一个表现为喂养困难、反应差、

肌张力低、嗜睡、体重不增的重症新生儿除了继发性的败血症、缺血缺氧性脑病、导管依赖性心脏病、先天性感染外，应考虑先天性遗传代谢异常的鉴别诊断。表 1-1 ~ 表 1-3 分别对 IEM 的临床体征及表现进行了归纳。

表 1-1 新生儿期遗传代谢病的临床表现

临床表现	症 状
神经系统	吸允无力、反应差、肌张力下降、意识障碍、反射消失
消化系统	喂养困难、腹泻、呕吐
呼吸系统	呼吸急促、呼吸衰竭
器官肿大	肝脾

表 1-2 急性代谢性疾病的相关异常体征

疾病	相关体征
肾上腺皮质增生	两性畸形
多种羧化酶缺乏症	头发和（或）皮肤异常
生物素酶缺乏症	脱发、皮炎
精氨酸琥珀酸尿症	肝肿大、结节性发
丙酮酸脱氢酶缺乏症	大脑结构异常（胼胝体发育不良， 皮质囊肿）
戊二酸血症Ⅰ型	巨头畸形
戊二酸血症Ⅱ型	肾囊肿，面部畸形
过氧化物酶异常	面部畸形
Zellweger 综合征	视网膜异常
半乳糖血症	白内障
亚硫酸氧化酶缺乏症	晶体脱位，惊厥
Lowe 综合征	眼、脑、肾病变
3-羟基丁酸 CoA 脱酰酶缺乏症	面部畸形，心脏畸形，脊柱畸形