

doi:10.3969/j.issn.1000-3606.2012.09.022

·文献综述·

原发性肉碱缺乏症诊治进展

黄 倬综述 韩连书审校

上海交通大学医学院附属新华医院, 上海市儿科医学研究所

内分泌遗传代谢病研究室(上海 200092)

摘要: 原发性肉碱缺乏症是 $SLC22A5$ 基因突变所致的脂肪酸氧化代谢病。肉碱缺乏导致长链脂肪酸不能进入线粒体参与 β 氧化, 尤其当机体需要脂肪动员供能时不能提供足够能量, 且脂肪酸蓄积在细胞内, 引起代谢紊乱和脏器损伤, 临床上可出现低酮型低血糖、扩张型心肌病、脂质沉积性肌病、肝肿大等。诊断依靠串联质谱检测血游离肉碱、酰基肉碱水平及基因突变检测。左旋肉碱是治疗该病的主要药物, 大部分患者治疗后可完全恢复健康。

[*临床儿科杂志*, 2012, 30(9):884-886]**关键词:** 原发性肉碱缺乏症; 诊断; 治疗**中图分类号:** R725**文献标志码:** A**文章编号:** 1000-3606(2012)09-0884-03

Progresses of in diagnosis and treatment of primary carnitine deficiency Reviewer: HUANG Zhuo, Reviser: HAN Lian-shu (Department of Pediatric Endocrinology and Genetic Metabolism, Shanghai Institute for Pediatric Research, Xinhua Hospital Affiliated to Shanghai Jiaotong University School of Medicine, Shanghai 200092, China)

Abstract: Primary carnitine deficiency is a fatty acid oxidation disorder caused by mutations in the $SLC22A5$ gene. The role of carnitine is to help the long-chain fatty acids cross the inner mitochondrial membrane for subsequent β -oxidation. Carnitine deficiency results in decreased energy production and fatty acids accumulation in the cytosol, especially when fatty acids mobilized from adipose tissue become the predominant energy source, which can lead to metabolic disturbance and organic damage. The clinical manifestations include hypoketotic hypoglycemia, dilated cardiomyopathy, lipid storage myopathy, hepatomegaly, and so on. Diagnosis of the disease relies on the measurement of blood free carnitine and acylcarnitines by tandem mass spectrometry, and $SLC22A5$ gene mutation test. L-carnitine is the main drug for this disease and, the majority of patients can fully recover after treatment.

(*J Clin Pediatr*, 2012, 30(9):884-886)**Key words:** primary carnitine deficiency; diagnosis; treatment

原发性肉碱缺乏症(primary carnitine deficiency, PCD)是由于肉碱转化为蛋白功能缺陷所致, 属于常染色体隐性遗传病。在不同国家或地区, 新生儿的患病率从1:40 000到1:120 000不等, 人群中杂合子的发生率为0.5%~1%^[1], 在白种人中患病率仅次于中链酰基辅酶A脱氢酶缺乏症, 是脂肪酸氧化代谢病的常见病种。PCD是可被治疗的遗传性代谢病, 早期诊断及长期治疗对于改善预后极其重要。现将PCD诊治进展综述如下。

1 病因及发病机制

肉碱的主要功能是协助长链脂肪酸转运进入线粒体内参与 β 氧化, 细胞内肉碱缺乏导致长链脂肪酸不能进入线粒体而在细胞质中蓄积, 同时脂肪酸氧化代谢途径能量生成减少, 而且间接影响葡萄糖有氧氧化、糖异生、酮体生成等其他代谢途径^[2], 进而出现一系列生化异常及脏器损害。

在体内, 肉碱通过细胞膜上肉碱转运蛋白的转运进入细

胞内。肉碱转运蛋白存在于心肌、骨骼肌、小肠、肾小管、皮肤成纤维细胞及胎盘等组织细胞膜上, 其编码基因 $SLC22A5$ 突变导致肉碱转运蛋白无法定植于细胞膜上或功能区不同程度受损, 则肉碱不能被转运至细胞内。

2 临床表现

PCD是潜在的致死性疾病, 临床表现个体差异大, 既可表现为急性能量代谢障碍危象, 甚至猝死; 也可表现为心肌、骨骼肌、肝脏等组织的慢性进行性损害; PCD患儿还常出现胃肠道症状, 如反复腹痛、腹泻、食欲下降、呕吐、胃食管反流等。另外, 贫血、发育迟缓、反复感染、癫痫等也有报道。近几年, 随着新生儿PCD筛检的开展, 发现了一些发育良好、无症状的PCD患儿, 本研究室通过筛检已经发现6例无症状PCD患儿。

感染、饥饿等应激状态可诱发PCD患儿出现急性能量代谢障碍危象, 表现为低酮型低血糖症。该症常发生在2岁以

前,表现为拒食、嗜睡等。若未及时诊治,可进而表现为昏迷、脑神经系统受损,甚至猝死。实验室检查除发现低血糖、低血酮外,代谢性酸中毒、高血氨也较常见,部分患儿有肝功能异常,可被误诊为Reye综合征。

PCD患儿的心肌损害以扩张型心肌病较常见,可为PCD患儿唯一的临床表现^[3]。另外,PCD杂合子可能随年龄增长而出现心肌肥厚^[1]。PCD患儿的心肌损害表现较为隐匿,病初不易被发觉,一些患儿仅有心悸表现,当出现晕厥、呼吸困难等症状时才被注意,检查发现心律失常、心肌病或心力衰竭。胸片可提示心影增大,心电图示各种心律失常、左室肥厚、QT间期延长、T波增高等,超声心动图常发现心脏扩大、室壁肥厚、射血分数降低、心肌收缩力减弱、继发性二尖瓣关闭不全等。

PCD患儿的骨骼肌损害表现为肌无力、肌张力减退、肌痛、不能耐受运动等。发病也较隐匿,早期多数患儿仅体力下降、易疲劳等。实验室检查肌酸激酶轻度升高。肌肉活检提示脂质沉积性肌病,见大量脂质沉积于I型纤维,而II型纤维出现萎缩^[4]。

PCD患儿的肝脏损害较心肌损害和骨骼肌损害少见,因肝脏有单独的低亲和力的肉碱转运体。PCD患儿的肝脏损害主要为肝肿大,严重者可致肝性脑病。腹部超声提示脂肪肝,实验室检查发现肝酶升高。Cano等^[5]报道1例肝脏损害的PCD患儿,肝脏中度肿大(肋缘下2cm),ALT 98 IU/L,AST 170 IU/L。Kömlösi等^[6]报道1例PCD患儿以肝肿大和肝功能异常为主要临床表现。

3 实验室检查

血浆或全血肉碱水平显著降低是诊断PCD的关键。近年来采用的串联质谱技术,既可检测血液中总肉碱和游离肉碱水平,又可同时检测多种酰基肉碱水平。与既往采用的放射性同位素标记法或酶学反应法等传统检测方法比较,串联质谱技术具有特异性强、灵敏度高的优点^[7-9]。故利用串联质谱技术检测干血滤纸片的游离肉碱和其他酰基肉碱的水平,是目前PCD诊断及鉴别诊断的主要方法。

PCD是由于*SLC22A5*基因突变所致。该基因定位于常染色体5q31,包含10个外显子,已报道的突变位点涉及外显子1-9及内含子3、7和8,突变最常发生于外显子1^[10]。目前已发现80余种突变类型,以错义突变和无义突变多见。Lee等^[11]报道我国台湾地区PCD患儿的热点突变为R254X。

4 诊断及鉴别诊断

PCD诊断主要依据血游离肉碱显著降低($<5\mu\text{mol/L}$),伴酰基肉碱水平不同程度降低,并除外继发性因素。*SLC22A5*基因突变检测可进一步确诊。对于血游离肉碱轻度降低($5\sim 10\mu\text{mol/L}$)者,除了需要排除继发性肉碱缺乏外,常需要基因检测才能确诊。对于不能进行基因检测者,可先给予左旋肉碱,100 mg/(kg·d),2周后再次检测血游离肉碱,若仍低于正常参考值,即可诊断PCD;若在正常范围,则停用左旋肉碱2周,再次检测,血游离肉碱降低者即可诊断为PCD,仍正常

者即可排除PCD。目前利用串联质谱技术,同时检测血游离肉碱及酰基肉碱水平使很多患者得到诊断^[11-15]。

PCD需与其他因素导致的继发性肉碱缺乏相鉴别,包括其他脂肪酸氧化代谢病、有机酸血症、线粒体病、摄入不足(如素食者)、合成低下(如肝脏疾病)、丢失过多(如Fanconi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)、早产等导致的肉碱缺乏。

新生儿筛查或母乳喂养婴儿肉碱缺乏,需与母源性肉碱缺乏相鉴别。母源性肉碱缺乏是指母亲是PCD患者或其他原因导致自身肉碱缺乏,致其胎儿在宫内肉碱供应不足,且因母乳肉碱含量低,出生后从母乳中摄入肉碱不足,从而导致婴儿血游离肉碱及酰基肉碱水平降低。因此,新生儿或母乳喂养婴儿肉碱缺乏时须同时检测其母亲的血游离肉碱水平^[13,14]。

5 治疗

PCD患者平时应注意预防低血糖、避免饥饿、多餐饮食、避免长时间运动。一般无特殊饮食要求,但有学者通过PCD动物模型研究发现,低脂饮食,尤其是限制长链脂肪酸摄入,有助于改善心肌肥厚^[6]。对于病情危重的PCD患者,还应积极对症支持治疗。

PCD患者对左旋肉碱治疗敏感,尤其在不可逆病变(如中枢神经系统损伤)发生之前应用,预后较好。经左旋肉碱治疗后,患者症状显著缓解,心功能迅速改善,心脏大小及心室壁厚度缩小,肌力及肌张力逐渐恢复,肝功能好转,肝脏缩小,智力、运动及生长发育正常。患者临床表现恢复所需的时间具有个体差异性,数周到数年均有报道。如Kömlösi等^[6]报道,PCD患儿经过2个月的肉碱替代治疗,肝脏肿大、转氨酶水平及心脏功能均恢复正常。左旋肉碱的治疗剂量需根据个体血肉碱浓度变化和病情程度而进行调整:急性期,100~400 mg/(kg·d),静脉滴注;稳定期,100~300 mg/(kg·d),口服^[17]。一般分每日2~3次用药,以维持血肉碱水平的稳定。大剂量左旋肉碱治疗可能引起腹泻、恶心等胃肠道不适,可先减少剂量,待不良反应改善后再逐步增至治疗剂量。PCD患者需终身服用左旋肉碱,突然停药可使血肉碱浓度迅速下降,出现反复Reye综合征样发作、甚至猝死^[18]。对于无症状的PCD患者,补充左旋肉碱,可有效预防发病及猝死。目前,应用左旋肉碱治疗PCD杂合子还没有共识,但有研究发现心功能不全的杂合子补充肉碱后心脏情况得到改善^[19]。

近年来有报道通过激活过氧化物酶体增殖物激活受体(PPAR α)可上调肉碱转运蛋白的基因转录,增强肉碱转运蛋白介导的肉碱转运,使细胞内肉碱浓度增加,并且有助于增强内源性肉碱的合成^[20-22]。因此,PPAR α 激动剂可能作为治疗PCD的备选药物,但目前尚处于动物实验阶段。

有报道将正常的肉碱转运蛋白基因转至PCD杂合子老鼠,发现其脂质蓄积的情况改善^[19],这可视为PCD基因治疗的一次成功尝试。

综上所述,随着串联质谱技术应用于新生儿疾病筛查及临床遗传代谢病疑似患者的检测,越来越多的PCD患者得到诊

断。而PCD患者经左旋肉碱治疗后可达到临床痊愈,但需要终身用药。

参考文献:

- [1] Amat di San Filippo C, Taylor MR, Mestroni L, *et al*. Cardiomyopathy and carnitine deficiency [J]. *Mol Genet Metab*, 2008, 94(2): 162-166.
- [2] Crill CM, Helms RA. The use of carnitine in pediatric nutrition [J]. *Nutr Clin Pract*, 2007, 22(2): 204-213.
- [3] Yamak AA, 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.
- [4] Ohkuma A, Noguchi S, Sugie H, *et al*. Clinical and genetic analysis of lipid storage myopathies [J]. *Muscle Nerve*, 2009, 39(3): 333-342.
- [5] Cano A, Ovaert C, Vianey-Saban C, *et al*. Carnitine membrane transporter deficiency: a rare treatable cause of cardiomyopathy and anemia [J]. *Pediatr Cardiol*, 2008, 29(1): 163-165.
- [6] Komlósi K, Magyari L, Talián GC, *et al*. Plasma carnitine ester profile in homozygous and heterozygous OCTN2 deficiency [J]. *J Inherit Metab Dis*, 2009, 24. [Epub ahead of print].
- [7] 韩连书, 叶军, 邱文娟, 等. 串联质谱技术在脂肪酸氧化代谢病诊断中的应用研究 [J]. *中华医学遗传学杂志*, 2007, 24(6): 692-695.
- [8] Lehotay DC, Hall P, Lepage J, *et al*. LC-MS/MS progress in newborn screening [J]. *Clin Biochem*, 2011, 44(1): 21-31.
- [9] Lund AM, Joensen F, Hougaard DM, *et al*. Carnitine transporter and holocarboxylase synthetase deficiencies in the Faroe Islands [J]. *J Inherit Metab Dis*, 2007, 30(3): 341-349.
- [10] Li FY, El-Hattab AW, Bawle EV, *et al*. Molecular spectrum of SLC22A5 (OCTN2) gene mutations detected in 143 subjects evaluated for systemic carnitine deficiency [J]. *Hum Mutat*, 2010, 31(8): 1632-1651.
- [11] Lee NC, Tang NL, Chien YH, *et al*. Diagnoses of newborns and mothers with carnitine uptake defects through newborn screening [J]. *Mol Genet Metab*, 2010, 100(1): 46-50.
- [12] 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 [J]. *中华医学杂志*, 2008, 88(30): 2122-2128.
- [13] Vijay S, Patterson A, Olpin S, *et al*. Carnitine transporter defect: diagnosis in asymptomatic adult women following analysis of acylcarnitines in their newborn infants [J]. *J Inherit Metab Dis*, 2006, 29(5): 627-630.
- [14] Schimmenti LA, Crombez EA, Schwahn BC, *et al*. Expanded newborn screening identifies maternal primary carnitine deficiency [J]. *Mol Genet Metab*, 2007, 90(4): 441-445.
- [15] 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.
- [16] Jalil MA, Horiuchi M, Wakamatsu M, *et al*. Attenuation of cardiac hypertrophy in carnitine-deficient juvenile visceral steatosis (JVS) mice achieved by lowering dietary lipid [J]. *J Biochem*, 2006, 139(2): 263-270.
- [17] Laforêt P, Vianey-Saban C. Disorders of muscle lipid metabolism: diagnostic and therapeutic challenges [J]. *Neuromuscul Disord*, 2010, 20(11): 693-700.
- [18] Hwu WL, Chien YH, Tang NL, *et al*. Deficiency of the carnitine transporter (OCTN2) with partial N-acetylglutamate synthase (NAGS) deficiency [J]. *J Inherit Metab Dis*, 2007, 30(5): 816.
- [19] 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.
- [20] Asai T, Okumura K, Takahashi R, *et al*. Combined therapy with PPARalpha agonist and L-carnitine rescues lipotoxic cardiomyopathy due to systemic carnitine deficiency [J]. *Cardiovasc Res*, 2006, 70(3): 566-577.
- [21] Van Vlies N, Ferdinandusse S, Turkenburg M, *et al*. PPAR alpha-activation results in enhanced carnitine biosynthesis and OCTN2-mediated hepatic carnitine accumulation [J]. *Biochim Biophys Acta*, 2007, 1767(9): 1134-1142.
- [22] Wen G, Ringseis R, Eder K. Mouse OCTN2 is directly regulated by peroxisome proliferator-activated receptor alpha (PPARalpha) via a PPRE located in the first intron [J]. *Biochem Pharmacol*, 2010, 79(5): 768-776.

(收稿日期: 2011-08-24)

作者: 黄焯, HUANG Zhuo
作者单位: 上海交通大学医学院附属新华医院, 上海市儿科医学研究所内分泌遗传代谢病研究室, 上海, 200092
刊名: 临床儿科杂志 **ISTIC PKU**
英文刊名: JOURNAL OF CLINICAL PEDIATRICS
年, 卷(期): 2012, 30(9)

参考文献 (22条)

1. [Amat di San Filippo C;Taylor MR;Mestroni L Cardio-myopathy and carnitine deficiency 2008\(02\)](#)
2. [Crill CM;Helms RA The use of carnitine in pediatric nutrition 2007\(02\)](#)
3. [Yamak AA;Bitar F;Karam P Exclusive cardiac dysfunction in familial primary carnitine deficiency cases:a genotype-phenotype correlation 2007\(01\)](#)
4. [Ohkuma A;Noguchi S;Sugie H Clinical and genetic analysis of lipid storage myopathies 2009\(03\)](#)
5. [Cano A;Ovaert C;Vianey-Saban C Carnitine membrane transporter deficiency:a rare treatable cause of cardiomyopathy and anemia 2008\(01\)](#)
6. [Komlósi K;Magyari L;Talian GC Plasma carnitine ester profile in homozygous and heterozygous OCTN2 deficiency 2009](#)
7. [韩连书;叶军;邱文娟 串联质谱技术在脂肪酸氧化代谢病诊断中的应用研究 2007\(06\)](#)
8. [Lehotay DC;Hall P;Lepage J LC-MS/MS progress in newborn screening 2011\(01\)](#)
9. [Lund AM;Joensen F;Hougaard DM Carnitine transporter and holocarboxylase synthetase deficiencies in the Faroe Islands 2007\(03\)](#)
10. [Li FY;El-Hattab AW;Bawle EV Molecular spectrum of SLC22A5 \(OCTN2\) gene mutations detected in 143 subjects evaluated for systemic carnitine deficiency 2010\(08\)](#)
11. [Lee NC;Tang NL;Chien YH Diagnoses of newborns and mothers with carnitine uptake defects through newborn screening 2010\(01\)](#)
12. [韩连书;叶军;邱文娟 串联质谱联合气相色谱-质谱检测遗传性代谢病 2008\(30\)](#)
13. [Vijay S;Patterson A;Olpin S Carnitine transporter defect:diagnosis in asymptomatic adult women following analysis of acylcarnitines in their newborn infants 2006\(05\)](#)
14. [Schimmenti LA;Crombez EA;Schwahn BC Expanded newborn screening identifies maternal primary carnitine deficiency 2007\(04\)](#)
15. [El-Hattab AW;Li FY;Shen J Maternal systemic primary carnitine deficiency uncovered by newborn screening:clinical, biochemical, and molecular aspects 2010\(01\)](#)
16. [Jalil MA;Horiuchi M;Wakamatsu M Attenuation of cardiac hypertrophy in camitine-deficient juvenile visceral steatosis \(JVS\) mice achieved by lowering dietary lipid 2006\(02\)](#)
17. [Laforet P;Vianey-Saban C Disorders of muscle lipid metabolism:diagnostic and therapeutic challenges 2010\(11\)](#)
18. [Hwu WL;Chien YH;Tang NL Deficiency of the carnitine transporter \(OCTN2\) with partial N-acetylglutamate synthase \(NAGS\) deficiency 2007\(05\)](#)
19. [Sarafoglou K;Tridgell AH;Bentler K Cardiac conduction improvement in two heterozygotes for primary carnitine deficiency on L-carnitine supplementation 2010\(02\)](#)
20. [Asai T;Okumura K;Takahashi R Combined therapy with PPARalpha agonist and L-carnitine rescues lipotoxic cardiomyopathy due to systemic carnitine deficiency 2006\(03\)](#)
21. [Van Vlies N;Ferdinandusse S;Turkenburg M PPAR alpha-activation results in enhanced carnitine biosynthesis and OCTN2-mediated hepatic carnitine accumulation 2007\(09\)](#)
22. [Wen G;Ringseis R;Eder K Mouse OCTN2 is directly regulated by peroxisome proliferator-activated receptor alpha \(PPARalpha\) via a PPRE located in the first intron 2010\(05\)](#)