

DOI: 10.19538/j.ek2024040601

丙酸血症筛查及诊治专家共识

中华预防医学会出生缺陷预防与控制专业委员会新生儿筛查学组

中国医师协会青春期健康与医学专业委员会

中国妇幼保健协会儿童疾病和保健分会遗传代谢病学组

中国妇幼保健协会遗传代谢病和维生素代谢专业委员会

中国妇幼保健协会儿童药食同源代谢干预专业委员会

执 笔:韩连书,杨艳玲,杨茹莱,邹 卉,王 峤

制定人员(按单位及姓氏汉语拼音顺序排序):北京大学第一医院(杨艳玲);重庆市妇幼保健院(苗静琨);福建省妇幼保健院(徐两蒲);福建医科大学附属福州儿童医院(陈瑞敏);复旦大学附属儿科医院(陆 炜);广东省妇幼保健院(江剑辉);广西医科大学第二附属医院(范 歆);广西壮族自治区妇幼保健院(罗静思);广州市妇女儿童医疗中心(黄永兰);哈尔滨医科大学附属第六医院(崔岚巍);杭州市儿童医院(杨素红);河南省儿童医院(卫海燕);湖北省妇幼保健院(王维鹏);湖南省儿童医院(王 华);华中科技大学同济医学院附属同济医院(梁 雁,罗小平);三亚市妇幼保健院 三亚市妇女儿童医院(王 洁);山东第一医科大学附属济南妇幼保健院(邹 卉);山东第一医科大学附属省立医院(李桂梅);上海交通大学医学院附属儿童医院(吕拥芬,田国力);上海交通大学医学院附属新华医院(顾学范,韩连书,梁黎黎,邱文娟,张惠文);深圳市妇幼保健院(文 伟);首都医科大学附属北京儿童医院(曹冰燕,巩纯秀,王 峤);首都医科大学附属北京妇产医院(孔元原);四川大学华西第二医院(俞 丹);四川省妇幼保健院(欧明才);西安市儿童医院(汪治华);西北妇女儿童医院(强荣);厦门大学附属妇女儿童医院(周裕林);云南省第一人民医院(章印红,朱宝生);浙江大学医学院附属儿童医院(傅君芬,黄新文,杨茹莱,赵正言);中国人民解放军总医院第五医学中心(何玺玉);中国医科大学附属盛京医院(麻宏伟,辛 颖)

【摘要】 丙酸血症是罕见病,也是相对常见的有机酸血症,临床表现无特异性,急性发作期以呕吐、嗜睡、肌无力或抽搐为主,稳定期以脑损伤导致的运动、语言及智力发育落后为主。诊断主要依据血丙酰肉碱、丙酰肉碱与乙酰肉碱比值、尿甲基枸橼酸增高及PCCA或PCCB基因变异。治疗以饮食治疗、左卡尼汀及对症处理为主。在先证者诊断明确的基础上,父母再生育时可通过产前诊断判断胎儿是否患丙酸血症。为提高丙酸血症的诊治策略,达到早诊断、早治疗及改善预后的目的,参考国内外相关文献,经国内相关专家认真及充分讨论,制定该共识。

【关键词】 丙酸血症;新生儿筛查;有机酸;诊断;治疗

中图分类号:R72 文献标志码:C

Expert consensus on screening and diagnosis and treatment of propionic academia Neonatal Screening Group of the Birth Defect Prevention and Control Professional Committee of the Chinese Preventive Medicine Association, Adolescent Health and Medical Professional Committee of the Chinese Medical Doctor Association, Genetic and Metabolic Disease Group of the Child Disease and Health Branch of the China Maternal and Child Health Association, et al

Corresponding author: HAN Lian-shu, E-mail: hanlianshu@xinhumed.com.cn; YANG Yan-ling, E-mail: organic.acid@126.com; GONG Chun-xiu, E-mail: chunxiugong@sina.com; ZHAO Zheng-yan, E-mail: zhaozy@zju.edu.cn

Abstract Propionic acidemia is a rare disease. It is also a common organic acidemia. The clinical manifestations of the patients are nonspecific, including vomiting, lethargy, muscle weakness or convulsions during acute stage, and motor, language and intellectual retardation due to brain damage during the stable phase. Diagnosis of the disease is based on increased blood propionyl-carnitine, propionyl-carnitine to acetyl-carnitine ratio, urinary methylcitrate and mutation of PCCA or PCCB gene. Treatment of the disease is based on dietary therapy, L-carnitine and symptomatic management. Propionic acidemia

基金项目:上海市卫生健康委员会科研项目(202140346);国家重点研发计划(2022YFC2703401;2021YFC1005305)

通信作者:韩连书,电子信箱:hanlianshu@xinhumed.com.cn;杨艳玲,电子信箱:organic.acid@126.com;巩纯秀,电子信箱:chunxiugong@sina.com;赵正言,电子信箱:zhaozy@zju.edu.cn

can be detected by prenatal testing for the fetus of the family whose proband had definite diagnosis. In order to improve the strategy for the diagnosis and treatment of propionic acidemia and achieve the Objective of early diagnosis, early treatment and better prognosis, the consensus was formulated by referring to relevant domestic and foreign literature and careful discussion by relevant domestic experts.

Keywords propionic acidemia; newborn screening; organic acidemia; diagnosis; treatment

丙酸血症又称丙酸尿症(OMIM 606054),由于线粒体内丙酰辅酶A羧化酶(propionyl-CoA carboxylase, PCC)活性降低或缺乏引起支链氨基酸及奇数链脂肪酸等代谢过程中丙酸及其旁路代谢产物在体内蓄积,导致呼吸链功能障碍,引起一系列生化异常、神经系统及其他多系统损害,属于常染色体隐性遗传病。随着串联质谱技术在遗传代谢病新生儿筛查及临床检测中的应用,患病率逐渐明确,德国约为1/360 000^[1],西班牙约为1/120 000^[2],美国约为1/310 000^[3],澳大利亚约为1/140 000^[4],日本约为1/45 000^[5],韩国约为1/20 000^[6]。中国约为1/200 000^[7],不同地区有较大差异,为1/280 000~1/90 000^[7-11]。丙酸血症虽属于罕见病,但是有机酸血症中常见疾病,患者临床表现缺乏特异性,个体差异较大,可自新生儿到成年发病,主要导致代谢性酸中毒、高氨血症、脑病、心肌病,致残或致死,临床识别困难,需要依赖尿液有机酸、血液酰基肉碱谱分析及基因诊断。如能早期诊断,进行饮食、药物或肝移植治疗,部分患者可正常生活。为提高临床医生对疾病的认识,及早诊断、及时处理、改善预后,由中华预防医学会出生缺陷预防与控制专业委员会新生儿筛查学组、中国医师协会青春期健康与医学专业委员会、中国妇幼保健协会儿童疾病和保健分会遗传代谢病学组、中国妇幼协会遗传代谢病和维生素代谢专业委员会、中国妇幼保健协会儿童药食同源代谢干预专业委员会及国内其他儿科内分泌、遗传代谢领域专家讨论,结合国内外研究进展及国际指南,制定该共识。

1 病因

PCC蛋白是1个750 ku的12聚体,由6个 α 亚基和6个 β 亚基组成,编码 α 和 β 亚基的基因分别为PCCA(OMIM 232000)和PCCB(OMIM 232050)。PCCA基因位于染色体13q32.3,跨度超过360kb,含有24个外显子,编码728个氨基酸。PCCB基因位于染色体3q21-q22,含有15个外显子,编码539个氨基酸。丙酸血症患者中PCCB基

因变异的发生频率稍高于PCCA变异^[8-9]。PCC的主要功能是催化支链氨基酸、胆固醇及奇数链脂肪酸等代谢生成的丙酰CoA与碳酸氢盐的羧基化,生成甲基丙二酰CoA,转化为琥珀酰CoA,进入三羧酸循环^[10-11]。PCCA基因或PCCB基因变异均可引起PCC活性缺乏、丙酰CoA代谢受阻,导致丙酸、丙酰CoA及其代谢产物甲基枸橼酸、3-羟基丙酸及丙酰肉碱(propionylcarnitine, C3)等在体内蓄积,造成机体损伤。

2 临床表现

丙酸血症患者临床表现无特异性,急性期主要表现为代谢性酸中毒,慢性期常见发育落后,发作时的症状取决于多种因素,包括酶残余活性、蛋白质摄入量、是否存在代谢应激等。依据起病时间分为新生儿期发病型和迟发型^[11-12]。新生儿筛查确诊的患者诊断时可无症状^[13]。

新生儿期发病型患者可在生后数小时至1周发病,出现喂养困难、呕吐及神经系统症状,包括意识障碍、肌无力和惊厥等,如不及时治疗,可发展为代谢性脑病,出现昏迷及低体温等,在几天内死亡或出现永久性脑损伤。

迟发型患者多在应激条件下(如感染、手术、疫苗接种及禁食等)发生代谢危象,可表现为多系统损伤,又分为慢性进展型及间断发作型。慢性进展型患者表现为发育迟缓、呕吐、蛋白质不耐受、运动障碍及肌张力障碍等。间断发作型患者常因应激诱发代谢危象,发作时常表现为急性或间歇发作的脑病、昏迷或惊厥,常伴代谢性酸中毒、酮尿、高血氨及贫血。稳定期表现为生长迟缓、运动、语言及智力发育落后、癫痫发作、胰腺炎、心肌病等。受累系统临床表现如下。

2.1 代谢性酸中毒 丙酸血症患者急性发作时常出现酸中毒,其机制主要为丙酸、甲基丙二酸等多种旁路有机酸代谢产物和酮体堆积,以及丙酮酸氧化代谢受阻乳酸堆积^[14],表现为呕吐、嗜睡、喂养困难或纳差,严重者抽搐。

2.2 高氨血症 部分患者血氨增高,尤其是急性

发作时,其机制主要为肝脏尿素循环受阻,表现为初期的呕吐、烦躁,后期嗜睡、谵妄或昏迷^[15]。

2.3 神经系统 患者的临床表现可能与能量代谢、氧化应激和兴奋性中毒等有关^[16-17],包括嗜睡、发育迟缓、智力障碍、癫痫发作、肌张力减退、运动障碍及精神症状等。部分患者在急性脑病后遗留肌张力障碍、锥体外系运动障碍(舞蹈症)及偏瘫等^[18]。癫痫发生率13%~53%,发作形式包括婴儿痉挛发作、肌强直、肌阵挛、失神发作和局灶性发作。患者智力发育程度从正常到严重智力低下不等^[19],运动功能损伤比认知功能更加严重^[20]。精神症状包括注意力缺陷、自闭症、焦虑症和急性精神病等,自闭症以社交障碍、沟通困难、重复和刻板行为为主要表现^[21]。其他少见表现还包括小脑出血、听力丧失、视神经病变等。

2.4 心血管系统 常见心血管系统并发症包括心肌病和心律失常。心肌病是丙酸血症晚期合并症之一,扩张型和肥厚型心肌病均有报道,扩张型更常见,多发生于学龄儿童和成人,占死亡原因的70%^[22]。心律失常主要表现为QT间期延长^[10],其他为室性异位搏动、二联律、窦性心动过缓或停滞。QT间期延长可能与尖端扭转型室速、晕厥、心脏停搏相关^[23-24],左心室射血分数减低及纵向顺应性下降^[25]。即使无神经系统症状、生长发育正常、长期低蛋白饮食治疗的轻型患儿,也可因心肌病引起心衰或猝死,可能与肉碱消耗和线粒体功能障碍有关^[26-27]。

2.5 消化系统 最常见的消化系统异常为拒食、喂养困难,发生率约76%;呕吐及腹泻常见。胰腺炎发生率为3%~18%,其发病机制为血游离脂肪酸和(或)奇数链脂肪酸水平升高,可因慢性感染以及代谢紊乱诱发^[28],表现为腹痛、厌食及呕吐等,反复发作可导致糖尿病^[29-30]。肝脏异常包括肝大、低蛋白血症及肝功能不全等。

2.6 血液系统 包括贫血、白细胞减少、血小板减少等,易被误诊为再生障碍性贫血。

2.7 免疫系统 可见T、B淋巴细胞减少、CD4和CD8计数下降及CD4/CD8比值异常,但IgM、IgG正常^[31]。患者细菌和病毒感染风险增加。

2.8 其他临床表现

2.8.1 眼病 视神经病变的发生率为11%~25%,在应激状态引起的代谢失代偿期间可能会进一步恶化。包括视神经萎缩、色觉障碍、视力下降、视

野缺损、视网膜电图异常及视觉诱发电位缺失等。此外,偶有视路和视皮质异常发生^[32]。

2.8.2 其他少见并发症 包括骨质疏松、卵巢早衰、剥脱性皮炎等^[28,33]。

3 实验室检查

3.1 常规检测 常规检查包括血常规、尿常规、肝肾功能、血气、电解质、血糖、血氨、血乳酸、肌酸激酶及血淀粉酶,可见贫血或全血细胞减少、代谢性酸中毒、血氨升高、乳酸升高、酮症、阴离子间隙增宽等,血糖一般无显著变化。

3.2 血氨基酸及酰基肉碱谱检测 血C3水平及丙酰肉碱与乙酰肉碱(acetylcarnitine, C2)比值升高,部分患者血甘氨酸水平升高,游离肉碱(free carnitine, C0)水平正常或降低。

3.3 尿有机酸检测 尿3-羟基丙酸、丙酰甘氨酸及甲基枸橼酸升高,可伴有甲基巴豆酰甘氨酸升高。急性期乳酸、丙酮酸、3-羟基丁酸及乙酰乙酸增高。

3.4 基因检测 *PCCA*及*PCCB*基因任何1个基因发生纯合变异或复合杂合变异可导致丙酸血症,可采用Sanger测序、全外显子或靶向测序。*PCCA*基因中c.2002G>A、c.229C>T及c.1118T>A变异较常见。*PCCB*基因中c.1087T>C、c.838dup及c.1228C>T变异较常见。

3.5 新生儿筛查 丙酸血症可以通过新生儿筛查检出,即在新生儿生后2~7d,采集足跟血,滴于专用滤纸片上,采用串联质谱技术检测干血斑中的氨基酸及酰基肉碱谱,若C3水平及C3/C2比值增高,判断为筛查阳性。将筛查阳性者召回复查血氨基酸及酰基肉碱谱,检测尿有机酸及基因,确诊或排除丙酸血症。

4 影像学检查

4.1 头颅磁共振成像检查 可了解脑组织损伤的程度及部位^[34],常见基底节异常、髓鞘形成延迟、脑白质萎缩及不同程度的脑池、脑沟增宽等^[34-35]。颞叶皮质的灰白质交界区和脑干白质束可有海绵状退化。功能氢质子磁共振波谱成像检测可提供脑组织的代谢信息,显示基底节部位肌醇、N-乙酰天冬氨酸、谷氨酰胺、谷氨酸、 γ -氨基丁酸峰降低^[34]。

4.2 心脏超声 部分患者合并心肌病,可见心肌

肥厚、左心室扩张、轻微二尖瓣反流及心功能不全。

5 诊断及鉴别诊断

5.1 诊断依据 丙酸血症患者缺乏特异性症状及体征,需要依据生化代谢及基因检测才能诊断^[24]。诊断依据为:(1)喂养困难、反复呕吐、抽搐及发育落后等消化及神经系统表现,心肌病及肾脏疾病等其他系统表现,新生儿筛查检出的患者可无症状;(2)血C3及C3/C2比值增高;(3)尿3-羟基丙酸、丙酰甘氨酸和甲基枸橼酸增高;(4)*PCCA*或*PCCB*基因检测到双等位基因变异或1个变异。符合(1)、(2)及(3),或(2)及(4)、(3)及(4)其中一项即可诊断^[36]。

5.2 鉴别诊断

5.2.1 甲基丙二酸血症 患者血C3及C3/C2比值增高,但尿甲基丙二酸增高,伴3-羟基丙酸及甲基枸橼酸增高或正常。丙酸血症患者尿甲基丙二酸水平正常,可以鉴别。

5.2.2 多种羧化酶缺乏症 包括生物素酶缺乏症及全羧化酶合成酶缺乏症两种疾病,患者血3-羟基异戊酰肉碱水平显著增高,伴或不伴C3及C3/C2比值可增高,尿中除3-羟基丙酸、丙酰甘氨酸及甲基枸橼酸升高外,常有丙酮酸、3-羟基丁酸、3-羟基异戊酸、甲基巴豆酰甘氨酸。丙酸血症患者血3-羟基异戊酰肉碱水平正常,可以鉴别。

5.2.3 其他疾病 线粒体病可引起严重代谢性酸中毒,血C3及尿3-羟基丙酸水平可轻度增高,血C3/C2比值及尿甲基枸橼酸正常,基因检测可以鉴别。

6 治疗

丙酸血症的治疗基本原则为防治急性代谢紊乱、避免诱发因素、降低异常代谢物水平及维持正常生理能量需要。新生儿筛查确诊的无症状患者仍需治疗。

6.1 急性发作期治疗 以补液、纠正酸中毒及电解质紊乱为主^[16,24,37]。

6.1.1 纠正代谢紊乱 积极补液、纠正酸中毒及电解质紊乱。

6.1.2 补充足够热能 若不能耐受肠内营养者,按表1推荐量的100%~120%补充能量。不同年龄按照相应的葡萄糖滴速,<1岁8~10 mg/(kg·

min);1~3岁7~8 mg/(kg·min);>3~7岁6~7 mg/(kg·min);>7~12岁5~6 mg/(kg·min);青少年4~5 mg/(kg·min);成人3~4 mg/(kg·min)静脉输注10.0%~12.5%的葡萄糖溶液,不足能量部分以脂肪乳补充。血糖尽量维持于6.6~9.4 mmol/L,若出现高血糖同时给予胰岛素降血糖,胰岛素剂量宜从0.01~0.02 U/(kg·h)开始,根据血糖调节胰岛素剂量。血糖持续正常,提示有效合成代谢,可逐渐减停胰岛素。若能耐受肠内营养者,可鼻饲或口服无蛋白的特殊医学用途配方粉提供能量。

6.1.3 左卡尼汀 静滴或口服左卡尼汀100~300 mg/(kg·d)。

6.1.4 降血氨

6.1.4.1 限制蛋白摄入 高血氨急性期应停止蛋白摄入,但完全限制蛋白摄入时长不宜超过24~48 h,之后逐渐开放蛋白摄入,予天然蛋白0.50~0.75 g/(kg·d),并逐渐增加蛋白摄入量,增幅为0.25~0.50 g/(kg·d)。

6.1.4.2 药物和透析治疗 血氨100~250 μmol/L时,给予精氨酸(250 mg/kg,于90~120 min内静滴,随后24 h继续给予精氨酸250 mg/kg)、苯丁酸钠(100~250 mg/Kg)和(或)卡谷氨酸(单次予100 mg/kg,随后25~62 mg/kg,每6 h1次,口服)治疗。血氨250~500 μmol/L时,给予精氨酸、苯丁酸钠及卡谷氨酸治疗,同时准备血液净化或腹膜透析治疗,如经药物治疗3~6 h血氨无明显下降,启动透析治疗;血氨>500 μmol/L,给予精氨酸、苯丁酸钠及卡谷氨酸,同时进行血液净化或腹膜透析治疗,或血氨>300 μmol/L,伴有烦躁不安、嗜睡等精神症状时,给予血液净化或腹膜透析治疗。

6.2 稳定期治疗

6.2.1 饮食治疗 长期管理目标是获得正常生长发育,预防失代偿发作,提升生存质量,避免并发症。所有患者均需要进行饮食治疗,限制天然蛋白质及丙酸源性氨基酸(异亮氨酸、缬氨酸、蛋氨酸和苏氨酸)的摄入,又要满足生长发育和合成代谢需要。不同年龄患者推荐每天摄入总蛋白量及天然蛋白质量见表1^[38],不足部分用不含异亮氨酸、苏氨酸、蛋氨酸及缬氨酸的特殊医学用途配方营养粉补充。饮食管理强调个体化,天然蛋白质的处方量取决于年龄、生长、代谢稳定性和病情严重程度。消化道吸收困难者可给予胃肠外营养,吞咽困难者可给予鼻饲喂养。患者对于氨基酸以

外的其他营养素需要量与正常人相同。当体内丙酸源性氨基酸浓度较低时,需要减少特殊配方营养粉剂量,增加天然蛋白质摄入量^[16]。应定期监测患者各项指标并进行营养评估,以及时调整营养方案,尽可能预防并发症的发生^[39-40]。

表 1 不同年龄推荐摄入的蛋白质

年龄	天然蛋白 [g/(kg·d)]	总蛋白 [g/(kg·d)]	能量 [kcal/(kg·d)]
0~6个月	0.91~1.52	1.52~1.82	男 72~109, 女 72~108
>6~12个月	0.72~1.2	1.20~1.44	男 65~97, 女 64~96
>1~3岁	0.63~1.05	1.05~1.26	男 66~99, 女 66~99
>3~7岁	0.57~0.95	0.95~1.14	男 59~88, 女 56~84
>7~12岁	0.57~0.95	0.95~1.14	男 43~65, 女 39~58
>12~18岁	0.51~0.85	0.85~1.02	男 36~53, 女 30~45
成年人	0.48~0.80	0.80~0.96	80%~100% 膳食参考摄入量
孕妇患者	0.66~1.10	1.10~1.32	早期妊娠+健康孕妇 中期妊娠+350 kcal/d 晚期妊娠+452 kcal/d
哺乳期患者	0.78~1.30	1.30~1.56	

注:数据引自文献^[40];1 kcal=4.18 kJ

关于严格限制天然蛋白质摄入对改善丙酸中毒患者的病情是否有益存在争论,有研究表明严格限制天然蛋白质摄入,补充特殊医学用途配方粉,与不用特殊医学用途配方粉饮食治疗比较,两组患者在病情发展及预后方面差异无统计学意义^[41],因此,严格限制天然蛋白质摄入适用于急性发作期,病情稳定期不建议过于严格限制天然蛋白质摄入^[38]。

患者需要保证足够的热能摄入,以提供生长发育及生活所需的能量,建议根据患者的活动量,每日摄入80%~120%的热能^[42]。

6.2.2 药物治疗

6.2.2.1 左卡尼汀 需要长期服用,有助于丙酰肉碱、3-羟基丙酸及甲基枸橼酸的排出^[26],并预防继发性肉碱缺乏^[19],剂量100~300 mg/(kg·d),分2~3次服用^[43]。

6.2.2.2 抗生素 口服甲硝唑或新霉素已被证明可减少肠道菌群产生的丙酸,长期使用会导致肠道菌群紊乱,故可间歇使用^[16]。

6.2.2.3 降血氨药物 急性期降血氨治疗方法同上。稳定期大部分患者血氨正常。当血氨增高时,可选用精氨酸、苯甲酸钠、苯丁酸钠、苯丁酸甘油酯及卡谷氨酸降血氨治疗^[44],可用其中1种或多

种药物联合治疗。精氨酸100~250 mg/(kg·d)口服,苯甲酸钠100~250 mg/(kg·d)口服,苯丁酸钠100~250 mg/(kg·d),苯丁酸甘油酯4.5~11.2 mL/(m²·d)口服,卡谷氨酸100~250 mg/(kg·d)口服。

6.2.3 肝移植 肝移植是治疗丙酸血症的有效方法,可提高患者代谢稳定性,改善患者生活质量,阻止神经认知衰退和心肌病等并发症^[45-46]。对于反复急性发作的患者,建议在代谢状态稳定、严重神经系统损害发生之前进行肝移植,对于饮食及药物治疗病情稳定的患者是否肝移植需要慎重决定^[47]。肝移植后是否仍需限制饮食存在争议,对于肝移植后血丙酰肉碱及尿甲基枸橼酸水平仍较高者需要控制天然蛋白质摄入,适当补充特医食品,其他药物仍需继续服用^[48]。由于缺乏长期随访数据,丙酸血症患者肝移植后长期存活率能否提高有待进一步研究。患者肝移植前病情评估、手术中及肝移植后的治疗及随访均需要多学科团队合作,确定患者是否适合肝移植及治疗方案,提高肝移植治疗效果,减少肝移植并发症,延长患者存活时间^[47]。

6.2.4 康复训练可根据患者损伤部位进行相应的康复治疗。

6.2.5 其他对症治疗 如患者有心肌受损表现,可给予辅酶Q10及果糖三磷酸腺苷治疗。对于斜视患者可给予手术纠正治疗。

7 随访及预后

丙酸血症患者需要终生治疗,长期规律随访,根据病情调整饮食及药物剂量,改善预后。

7.1 随访 患者随访频率应根据年龄、生长发育、严重程度、代谢稳定性以及饮食和治疗的依从性等决定,随访频率为:<1岁,1~3个月1次;1~7岁,1个月至半年1次;>7~18岁,半年至1年1次;成年人,半年至1年1次^[24]。每次随访均需临床评估,包括身高(身长)、体重、头围和体重等生长指标,神经系统检查如癫痫发作情况、智力发育、运动能力评估。实验室检测每3~6个月1次,包括血常规、电解质、肝功能、肾功能、肌酸激酶、淀粉酶、氨、氨基酸、C0、C3及尿3-羟基丙酸、甲基枸橼酸水平等代谢指标。肝肾及胰腺B超、心电图及超声心动图、骨密度检查每半年1次。眼科检查和听力测试每年1次。头颅核磁共振检查每年1次。

7.2 预后 患者的转归存在显著的个体差异,临

床表型严重的患儿,近70%遗留智力、语言及运动发育落后,病死率超过10%^[13,22]。当出现了扩张型心肌病改变后,病死率增加40%~50%^[49]。部分经新生儿筛查发现的患儿在发病前得到治疗,可终生不发病^[50]。新生儿筛查和早期干预可以降低神经系统长期并发症的发生率,减少残障和病死率。目前尚未发现明确的基因型-表型相关性,有报道认为 *PCCA* 基因(p.Arg313Ter、p.Ser562Ter)、*PCCB* 基因(p.Gly406fs、p.Gly94Ter、p.Gly112Asp、p.Arg512Cys、p.Leu519Pro)和缺失或插入移码突变导致等位基因功能丧失,与较严重的PA表型相关;*PCCA* 基因(p.Ala138Thr、p.Ile164Thr、p.Arg288Gly)、*PCCB* 基因(p.Asn536Asp)与较轻的表型相关^[51]。

7.3 预防急性发作 患者急性发作主要由感染、发热、饥饿、劳累及手术诱发,需要尽可能避免这些诱发因素。在这些诱发因素存在时,可增加左卡尼汀剂量预防发作。

7.4 疫苗接种 患者可以接种疫苗,建议在病情稳定期接种,接种当天及接种后3 d观察患者有无发热、呕吐及嗜睡等不良反应。

8 遗传咨询及产前诊断

8.1 遗传咨询 主要包括(1)明确告知患者家属丙酸血症的治疗方法、日常生活注意事项;(2)对先证者同胞提供咨询,必要时进行血酰基肉碱谱、尿有机酸谱及基因检测,排除同胞患丙酸血症;(3)告知患者父母再生育时胎儿患丙酸血症的概率约为25%,需要行产前诊断。

8.2 产前诊断 可以通过基因检测和羊水代谢物检测确定胎儿是不是患丙酸血症,主要方法如下。

8.2.1 基因检测 需要明确先证者 *PCCA* 或 *PCCB* 基因纯合变异或复合杂合变异。若先证者已经死亡未做基因检测,患者父母各检测到 *PCCA* 或 *PCCB* 基因的1个变异。若未明确基因变异,不能通过基因检测进行产前诊断,可检测羊水代谢物。若胎儿携带纯合变异或复合杂合变异,为丙酸血症患儿,携带1个变异为携带者。

8.2.1.1 绒毛膜细胞基因检测 孕妇妊娠10~14周时采取绒毛膜穿刺,取绒毛膜组织,检测绒毛膜细胞 *PCCA* 或 *PCCB* 基因有无与先证者相同的变异。

8.2.1.2 羊水细胞基因检测 孕妇妊娠16~20周

进行羊膜腔穿刺取羊水,检测羊水细胞 *PCCA* 或 *PCCB* 基因有无与先证者相同的变异。

8.2.1.3 胚胎植入前基因检测 检测体外培养的胚胎细胞 *PCCA* 或 *PCCB* 基因有无与先证者相同的变异。

8.2.1.4 无创基因检测 抽取孕妇妊娠12~16周时外周血,提取胎儿游离DNA,检测 *PCCA* 或 *PCCB* 基因有无变异^[52]。

8.2.2 羊水代谢物检测 若胎儿为患儿,孕妇羊水中C3、C3/C2比值及甲基枸橼酸增高^[53]。

8.2.2.1 羊水酰基肉碱检测 孕妇妊娠16~20周时取羊水进行检测,若C3水平及C3/C2比值正常,胎儿可排除丙酸血症,若显著增高可诊断为丙酸血症。

8.2.2.2 羊水有机酸检测 孕妇妊娠16~20周时取羊水进行检测,若甲基枸橼酸水平显著增高,胎儿可诊断患丙酸血症。若甲基枸橼酸水平正常,则要结合羊水C3水平及C3/C2比值分析,若C3水平及C3/C2比值增高,可确诊丙酸血症,若C3水平及C3/C2比值正常可排除丙酸血症。

丙酸血症属于相对常见有机酸血症。本文对丙酸血症的临床表现、影像学检查、实验室检测、诊断、治疗及产前诊断达成专家共识,有望指导临床医生的诊治,使更多的患者得到早诊断、早治疗,改善预后。

参考文献

- [1] Lindner M, Gramer G, Haeghe G, et al. Efficacy and outcome of expanded newborn screening for metabolic diseases—report of 10 years from South-West Germany [J]. *Orphanet J Rare Dis*, 2011, 6: 44.
- [2] Martín-Rivada Á, Cambra Conejero A, Martín-Hernández E, et al. Newborn screening for propionic, methylmalonic acidemia and vitamin B12 deficiency. Analysis of 588,793 newborns [J]. *J Pediatr Endocrinol Metab*, 2022, 35(10): 1223–1231.
- [3] Frazier DM, Millington DS, McCandless SE, et al. The tandem mass spectrometry newborn screening experience in North Carolina: 1997–2005 [J]. *J Inher Metab Dis*, 2006, 29(1): 76–85.
- [4] Barends M, Pitt J, Morrissey S, et al. Biochemical and molecular characteristics of patients with organic acidemias and urea cycle disorders identified through newborn screening [J]. *Mol Genet Metab*, 2014, 113(1–2): 46–52.
- [5] Tajima G, Kagawa R, Sakura F, et al. Current perspectives on neonatal screening for propionic acidemia in Japan: an unexpectedly high incidence of patients with mild disease

- caused by a common PCCB variant [J]. *Int J Neonatal Screen*, 2021, 7(3):35.
- [6] Yoon HR, Lee KR, Kang S, et al. Screening of newborns and high-risk group of children for inborn metabolic disorders using tandem mass spectrometry in South Korea: a three-year report [J]. *Clin Chim Acta*, 2005, 354(1-2):167-180.
- [7] 顾学范, 韩连书, 余永国. 中国新生儿遗传代谢病筛查现状及展望 [J]. *罕见病研究*, 2022, 1(1):13-19.
- [8] 马雪, 刘怡, 陈哲晖, 等. 78 例丙酸血症患者的基因型和表型分析 [J]. *中华预防医学杂志*, 2022, 56(9):1263-1271.
- [9] Liu Y, Chen Z, Dong H, et al. Analysis of the relationship between phenotypes and genotypes in 60 Chinese patients with propionic acidemia: a fourteen-year experience at a tertiary hospital [J]. *Orphanet J Rare Dis*, 2022, 17(1):135.
- [10] Wongkittichote P, Ah Mew N, Chapman KA. Propionyl-CoA carboxylase - A review [J]. *Mol Genet Metab*, 2017, 122(4):145-152.
- [11] Armstrong AJ, Henke BR, Collado MS, et al. Identification of 2, 2-dimethylbutanoic acid (HST5040), a clinical development candidate for the treatment of propionic acidemia and methylmalonic acidemia [J]. *J Med Chem*, 2021, 64(8):5037-5048.
- [12] 卫生部临床检验中心新生儿遗传代谢病筛查室间质量评价委员会. 新生儿疾病串联质谱筛查技术专家共识 [J]. *中华检验医学杂志*, 2019, 42(2):89-97.
- [13] 胡宇慧, 韩连书, 叶军, 等. 丙酸血症患儿 82 例治疗及随访分析 [J]. *中华围产医学杂志*, 2021, 24(2):105-112.
- [14] Scholl-Bürgi S, Sass JO, Zschocke J, et al. Amino acid metabolism in patients with propionic acidemia [J]. *J Inher Metab Dis*, 2012, 35(1):65-70.
- [15] Filipowicz HR, Ernst SL, Ashurst CL, et al. Metabolic changes associated with hyperammonemia in patients with propionic acidemia [J]. *Mol Genet Metab*, 2006, 88(2):123-130.
- [16] Baumgartner MR, Hörster F, Dionisi-Vici C, et al. Proposed guidelines for the diagnosis and management of methylmalonic and propionic acidemia [J]. *Orphanet J Rare Dis*, 2014, 9:130.
- [17] Morland C, Frøland AS, Pettersen MN, et al. Propionate enters GABAergic neurons, inhibits GABA transaminase, causes GABA accumulation and lethargy in a model of propionic acidemia [J]. *Biochem J*, 2018, 475(4):749-758.
- [18] Karimzadeh P, Jafari N, Abadi FA, et al. Propionic acidemia: diagnosis and neuroimaging findings of this neurometabolic disorder [J]. *Iran J Child Neurol*, 2014, 8(1):58-61.
- [19] Sutton VR, Chapman KA, Gropman AL, et al. Chronic management and health supervision of individuals with propionic acidemia [J]. *Mol Genet Metab*, 2012, 105(1):26-33.
- [20] Schreiber J, Chapman KA, Summar ML, et al. Neurologic considerations in propionic acidemia [J]. *Mol Genet Metab*, 2012, 105(1):10-15.
- [21] Al-Owain M, Kaya N, Al-Shamrani H, et al. Autism spectrum disorder in a child with propionic acidemia [J]. *JIMD Rep*, 2013, 7:63-66.
- [22] Pena L, Burton BK. Survey of health status and complications among propionic acidemia patients [J]. *Am J Med Genet A*, 2012, 158a(7):1641-1646.
- [23] Park KC, Krywawych S, Richard E, et al. Cardiac complications of propionic and other inherited organic acidemias [J]. *Front Cardiovasc Med*, 2020, 7:617451.
- [24] Forny P, Hörster F, Ballhausen D, et al. Guidelines for the diagnosis and management of methylmalonic acidemia and propionic acidemia: First revision [J]. *J Inher Metab Dis*, 2021, 44(3):566-592.
- [25] Kovacevic A, Garbade SF, Hörster F, et al. Detection of early cardiac disease manifestation in propionic acidemia - Results of a monocentric cross-sectional study [J]. *Mol Genet Metab*, 2022, 137(4):349-358.
- [26] Kölker S, Valayannopoulos V, Burlina AB, et al. The phenotypic spectrum of organic acidurias and urea cycle disorders. Part 2: the evolving clinical phenotype [J]. *J Inher Metab Dis*, 2015, 38(6):1059-1074.
- [27] Kovacevic A, Garbade SF, Hoffmann GF, et al. Cardiac phenotype in propionic acidemia - Results of an observational monocentric study [J]. *Mol Genet Metab*, 2020, 130(1):41-48.
- [28] Pena L, Franks J, Chapman KA, et al. Natural history of propionic acidemia [J]. *Mol Genet Metab*, 2012, 105(1):5-9.
- [29] Bultron G, Seashore MR, Pashankar DS, et al. Recurrent acute pancreatitis associated with propionic acidemia [J]. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 2008, 47(3):370-371.
- [30] Gilmore A, Bock HG, Nowicki M. Hyperamylasemia/hyperlipasemia in a child with propionic acidemia [J]. *Am J Med Genet A*, 2008, 146a(23):3090-3091.
- [31] Zlomy M, Zöggeler T, Bachmann M, et al. Immunological memory and affinity maturation after vaccination in patients with propionic acidemia [J]. *Front Immunol*, 2022, 13:774503.
- [32] Martinez Alvarez L, Jameson E, Parry NR, et al. Optic neuropathy in methylmalonic acidemia and propionic acidemia [J]. *Br J Ophthalmol*, 2016, 100(1):98-104.
- [33] Haijes HA, Jans JJM, Tas SY, et al. Pathophysiology of propionic and methylmalonic acidemias. Part 1: Complications [J]. *J Inher Metab Dis*, 2019, 42(5):730-744.
- [34] 程爱兰, 韩连书, 严永清, 等. 丙酸血症的脑 MRI 表现及 1H-MRS 价值分析 [J]. *影像诊断与介入放射学*, 2015, 24(4):313-316.
- [35] Deodato F, Boenzi S, Santorelli FM, et al. Methylmalonic and propionic aciduria [J]. *Am J Med Genet C Semin Med Genet*, 2006, 142c(2):104-112.
- [36] 刘怡, 杨艳玲. 丙酸血症的筛查、诊断与治疗 [J]. *中华实用儿科临床杂志*, 2019, 34(20):1531-1534.
- [37] Fraser JL, Venditti CP. Methylmalonic and propionic acidemias: clinical management update [J]. *Curr Opin Pediatr*, 2016, 28(6):682-693.

- [38] Jurecki E, Ueda K, Frazier D, et al. Nutrition management guideline for propionic acidemia: An evidence- and consensus-based approach [J]. *Mol Genet Metab*, 2019, 126(4):341-354.
- [39] Mobarak A, Stockler S, Salvarinova R, et al. Long term follow-up of the dietary intake in propionic acidemia [J]. *Mol Genet Metab Rep*, 2021, 27:100757.
- [40] Molema F, Haijes HA, Janssen MC, et al. High protein prescription in methylmalonic and propionic acidemia patients and its negative association with long-term outcome [J]. *Clin Nutr*, 2021, 40(5):3622-3630.
- [41] Sass JO, Hofmann M, Skladal D, et al. Propionic acidemia revisited: a workshop report [J]. *Clin Pediatr (Phila)*, 2004, 43(9):837-843.
- [42] Yannicelli S, Acosta PB, Velazquez A, et al. Improved growth and nutrition status in children with methylmalonic or propionic acidemia fed an elemental medical food [J]. *Mol Genet Metab*, 2003, 80(1-2):181-188.
- [43] Chapman KA, Summar ML. Propionic acidemia consensus conference summary [J]. *Mol Genet Metab*, 2012, 105(1):3-4.
- [44] 中国医师协会医学遗传医师分会临床生化专业委员会, 中华医学会儿科学分会内分泌遗传代谢学组, 中国妇幼保健协会儿童疾病和保健分会遗传代谢学组, 等. 中国尿素循环障碍诊断治疗和管理指南 [J]. *中华儿科杂志*, 2022, 60(11):1118-1126.
- [45] Yap S, Vara R, Morais A. Post-transplantation outcomes in patients with PA or MMA: a review of the literature [J]. *Adv Ther*, 2020, 37(5):1866-1896.
- [46] Alexopoulos SP, Matsuoka L, Hafberg E, et al. Liver transplantation for propionic acidemia: a multicenter-linked database analysis [J]. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 2020, 70(2):178-182.
- [47] Chakrapani A, Stojanovic J, Vara R, et al. Safety, efficacy, and timing of transplantation (s) in propionic and methylmalonic aciduria [J]. *J Inher Metab Dis*, 2023, 46(3):466-481.
- [48] Zhou GP, Jiang YZ, Wu SS, et al. Liver Transplantation for propionic acidemia: evidence from a systematic review and meta-analysis [J]. *Transplantation*, 2021, 105(10):2272-2282.
- [49] Lotan D, DeFilippis EM, Oren D, et al. Combined heart and liver transplantation in a patient supported by left ventricular assist device (LVAD) with propionic acidemia [J]. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*, 2023, 33(3):667-670.
- [50] Grünert SC, Müllerleile S, de Silva L, et al. Propionic acidemia: neonatal versus selective metabolic screening [J]. *J Inher Metab Dis*, 2012, 35(1):41-49.
- [51] Desviat LR, Pérez B, Pérez-Cerdá C, et al. Propionic acidemia: mutation update and functional and structural effects of the variant alleles [J]. *Mol Genet Metab*, 2004, 83(1-2):28-37.
- [52] Rabinowitz T, Shomron N. Genome-wide noninvasive prenatal diagnosis of monogenic disorders: Current and future trends [J]. *Comput Struct Biotechnol J*, 2020, 18:2463-2470.
- [53] Dai M, Xiao B, Zhang H, et al. Biochemical and genetic approaches to the prenatal diagnosis of propionic acidemia in 78 pregnancies [J]. *Orphanet J Rare Dis*, 2020, 15(1):276.

(2024-03-11 收稿)



杂志官网



本刊微信