

第二性征提前发育,降低过高的性激素水平。在改进传统的中药汤剂剂型的基础上,采用颗粒剂的中药剂型进行治疗的效果较为显著,且未增加对骨质代谢的副作用,从而证明中医药治疗性早熟具有副作用小、效果显著等特点,值得临床推广。

参考文献:

[1] 金献江, 罗越, 吴慧平, 等. 促性腺激素释放激素类似物对特发性中枢性性早熟女童体质指数及骨代谢标志物水平的影响[J]. 中国全科医学, 2016, 19(9): 1049-1052.
 [2] 吴慧平, 金献江, 罗越, 等. 骨代谢标志物在特发性中枢性性早熟女童血清中的变化及意义[J]. 浙江医学, 2015, 37(16): 1347-1349.
 [3] 谢理玲, 杨玉, 胡云, 等. 特发性中枢性性早熟女童干预治疗对体质量指数的影响[J]. 中华实用儿科临床杂志, 2016, 31(8): 592-595.
 [4] 薛峥峰, 冯娜, 李元霞, 等. 血清维生素 D 水平对中枢性性早熟女童治疗效果的影响分析[J]. 中国性科学, 2017, 26(8): 52-54.
 [5] 中华医学会儿科学分会内分泌遗传代谢学组. 中枢性性早熟诊断与治疗共识(2015) [J]. 中华儿科杂志, 2015, 53(6): 412-418.
 [6] 马融. 中医儿科学(新四版) [M]. 北京: 中国中医药出版社, 2016: 325-331.
 [7] 王玲, 罗燕萍. 从天癸论儿童中枢性性早熟[J]. 中医研究, 2009, 22(3): 5-6.
 [8] 张庆梅, 尚清, 马彩云, 等. 滋肾疏肝泻火方对特发中枢性性

早熟女童第二性征和生长发育的影响[J]. 南京中医药大学学报, 2016, 32(6): 524-527.
 [9] 汪培欢, 施弦. 曲普瑞林对特发性中枢性性早熟女童治疗作用的自身前后对照观察[J]. 中国性科学, 2016, 25(3): 59-62.
 [10] 陈欣, 刘宏雄, 王艳, 等. 特发性性早熟女童乳腺高频超声显像特征分析[J]. 中国性科学, 2017, 26(7): 43-46.
 [11] 曾碧荷, 经纬, 郭玉秀, 等. 促性腺激素释放激素类似物停药后特发性中枢性性早熟女童月经来潮年龄及其相关因素分析[J/OL]. 中华临床医师杂志: 电子版, 2016, 10(18): 2710-2714.
 [12] 卢蓉, 马科, 徐珍珍, 等. 中枢性性早熟女童血清中维生素 D 的临床检测意义分析[J]. 中国性科学, 2017, 26(4): 84-86.
 [13] 张莉, 刘俊莉, 杨柳, 等. 促性腺激素释放激素类似物联合生长激素治疗中枢性性早熟女童疗效观察[J]. 中国性科学, 2017, 26(8): 54-57.
 [14] 曾可, 杨东新, 潘明沃, 等. 不同剂量知柏地黄方穴位贴剂对 Tanner II III 期性早熟女童的疗效比较[J]. 山西医药杂志, 2017, 46(19): 2333-2335.
 [15] 顾淑萍, 陈美元. 曲普瑞林联合知柏地黄丸对女性特发性性早熟第二性征、骨龄及骨密度的影响[J]. 现代中西医结合杂志, 2013, 22(26): 2883-2885.
 [16] 李嫔, 蔡德培, 黄玉娟. 性早熟女童骨骼发育异常的规律及滋阴泻火中药治疗的作用[J]. 中国中西医结合杂志, 2004, 24(11): 979-982.

(编辑: 邓境)

(收稿日期: 2018-05-09 修回日期: 2018-11-14)

doi:10.13407/j.cnki.jpp.1672-108X.2019.06.005

· 论著 ·

1 例 cblC 型新生儿甲基丙二酸尿症伴同型半胱氨酸血症诊治经过并文献复习

赵玉娟, 王志, 黄文娣, 祝擷英 (西安市儿童医院, 陕西西安 710003)

[摘要]目的: 总结新生儿甲基丙二酸尿症(MMA)伴同型半胱氨酸血症的临床资料, 为临床医师提供借鉴。方法: 总结我院收治的 1 例新生儿 MMA 伴同型半胱氨酸血症患儿临床表现、病情变化过程、诊断和治疗结果。结果: 新生儿 MMA 伴同型半胱氨酸血症患儿临床表现有纳差、精神反应差、呕吐、黄疸、肌张力及原始反射异常、皮肤改变、眼神改变、营养不良、体质量下降、贫血、脑损伤等。血常规有红细胞、白细胞、血小板减少、血氨升高。确诊需要血、尿代谢分析及基因分型。虽经合理治疗, 但早发型 MMA 病情好转慢。结论: 新生儿 MMA 伴同型半胱氨酸血症的临床表现缺乏特异性, 早发型病情较重, 进展较快, MMA 伴同型半胱氨酸血症常有蛋氨酸降低。血液串联质谱、尿气相质谱检测结果、基因检测可以确诊。如能及时予以正确诊断治疗, 可挽救患儿生命, 改善预后。

[关键词] 甲基丙二酸尿症; 同型半胱氨酸血症; 临床表现; 基因

[中图分类号] R722.1

[文献标识码] A

[文章编号] 1672-108X(2019)06-0013-04

cblC Type Neonatal Methylmalonic Aciduria Complicated with Homocysteinemia: A Case Report and Literature Review

Zhao Yujuan, Wangzhi, Huang Wendi, Zhu Xieying (Children's Hospital of Xi'an, Shaanxi Xi'an 710003, China)

作者简介: 赵玉娟 (1969.11-), 女, 大学本科, 主任医师, 主要从事新生儿疾病研究, E-mail: zhaoyujuan69@163.com。

通讯作者: 祝擷英 (1975.03-), 女, 大学本科, 副主任检验技师, 主要从事临床检验工作, E-mail: 562440858@qq.com。

[Abstract] Objective: To summarize the clinical data of neonatal methylmalonic aciduria (MMA) complicated with homocysteinemia, so as to provide reference for the clinicians. **Methods:** The clinical manifestations, changes of diseases condition, diagnosis and treatment results of a case of neonatal MMA complicated with homocysteinemia in our hospital were summarized. **Results:** The main clinical manifestations of neonatal MMA complicated with homocysteinemia were anorexia, poor mental reaction, vomiting, jaundice, abnormal muscle tone and primitive reflex, skin changes, eye changes, malnutrition, weight loss, anemia and brain damage. Blood routine were red blood cells, white blood cells, thrombocytopenia and elevated blood ammonia. Diagnosis required blood and urine metabolism analysis and genotyping. Although it was treated reasonably, the early-onset condition of MMA was getting better slowly. **Conclusion:** The clinical manifestations of neonatal MMA complicated with homocysteinemia are lack of specificity, and the early onset is more serious and progresses faster, MMA complicated with homocysteinemia often has methionine reduction. Blood tandem mass spectrometry, urine gas chromatography mass spectrometry results, and genetic testing can confirm the diagnosis. Proper diagnosis and treatment in time can save the lives of children and improve the prognosis.

[Keywords] methylmalonic aciduria; homocysteinemia; clinical manifestations; gene

甲基丙二酸尿症 (methylmalonic aciduria, MMA) 是先天性有机酸代谢异常中最常见的疾病,为常染色体隐性遗传病。据调查加拿大 MMA 发病率为 1/61 000,美国发病率为 1/29 000,我国发病情况不详。近年来,随着临床与实验室研究的发展,国内外在 MMA 诊断、治疗、分子生物学研究、筛查方面逐步积累了经验^[1-3]。现就我院收治的 1 例新生儿 MMA 伴同型半胱氨酸血症患儿的诊治经过及病情变化过程总结如下。

1 病例资料

1.1 现病史及体格检查

患儿,男,18 d,系 1 胎 1 产,胎龄 40⁺周,单胎顺产,体质量 2 800 g,生后哭声大,反应好。生后 3 d 颜面、躯干部皮肤出现黄染,渐延及四肢,生后 10 d 开始精神稍萎靡,反应稍差,吃奶减少,吃奶慢,在外院诊断为黄疸给予蓝光治疗 4 d,患儿皮肤黄染减轻;入院前 1 d 患儿皮肤黄疸再次加重,偶有少许吐奶,大小便正常。入院查体:体温 36.5 ℃,呼吸 42 次/分,脉搏 140 次/分,血压 70/41 mm Hg,体质量 2 670 g,神志清楚,精神稍萎靡,反应略差,颜面、躯干、四肢近端皮肤黄染,经皮胆红素 15.0 ~ 16.3 mg/dL,巩膜轻度黄染,心肺腹未见异常。神经系统:围巾征阳性;前臂及下肢弹回迅速;腓角等于 90°,竖颈征 0 ~ 1",握持反射正常,牵拉反射正常,支持反射未引出,拥抱反射正常,吸吮反射正常,自动踏步反射未引出,肌张力减低。

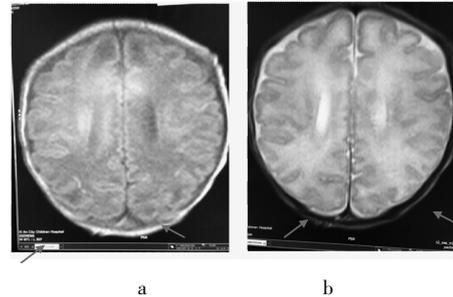
1.2 辅助检查

行常规生化检测、脑 MRI 扫描、血串联质谱 (MS-MS)、气相色谱-质谱 (GC-MS) 及 MMACHC 基因测序。

1.2.1 相关检查结果 入院时血气分析正常;肝功能:总胆红素 254.4 μmol/L,直接胆红素 12.1 μmol/L,间接胆红素 242.3 μmol/L,白蛋白 34.6 g/L,转氨酶正常。降钙素原、超敏 C 反应蛋白、心肌酶、肾功能、甲状腺功能、心电图、尿常规、大便常规正常;脑脊液生化常规、涂片及细菌培养无异常,TORCH、电解质、乙肝、丙肝、梅毒、艾滋病、血培养、脑电图、腹部超声均无异常。血氨基酸和酰基肉碱谱分析、尿液有机酸分析、同型半胱氨酸、血氨、血乳酸、血常规治疗前/治疗 5 d 后(正常值):

血甲硫氨酸 6.89/8.37(8.50 ~ 45.00) μmol/L,血丙酰基肉碱 (C3) 7.52/3.31(0.40 ~ 5.00) μmol/L,乙酰肉碱 (C2) 7.49/8.88(5.00 ~ 55.00) μmol/L, C3/C2 1.00/0.37(0.03 ~ 0.20),尿甲基丙二酸 51.4/7.1(0 ~ 4.0) mg/dL,同型半胱氨酸 62.6/48.1(3.0 ~ 20.0) μmol/L,血氨 128.5/52.8(18.0 ~ 70.0) μmol/L,血乳酸 3.90/1.1(0.5 ~ 2.0) mmol/L。血白细胞 3.95/6.10(×10⁹/L),红细胞 3.60/3.66(×10¹²/L),血小板 147/69(×10⁹/L)。

1.2.2 头颅 MRI 双侧额顶叶皮层下白质内异常信号 (T₁WI、T₂WI),考虑点状脑损伤。DWI 未见异常信号影,见图 1。



a. T₁WI 皮层下白质高信号;b. T₂WI 皮层下白质低信号

图 1 头颅 MRI 检查结果

1.2.3 基因检查结果 高通量测序+临床数据分析结果显示,在甲基丙二酸尿症合并同型半胱氨酸血症 cblC 型相关基因 (MMACHC),发现 2 处杂合突变点:c. 445_446delTG (chr1:45974477 p. Cys149fs)、c. 331C>T (chr1:45973938 p. Arg111*),导致氨基酸改变 p. Cys149fs(移码突变)。家系验证结果显示,两个突变分别来自父亲 c. 445_446delTG (chr1:45974477 p. Cys149fs)和母亲 c. 331C>T (chr1:45973938 p. Arg111*) 双方,为复合杂合突变。

2 病情变化及治疗经过

患儿入院后经口喂养吸吮力差,入院 2 h 后予以禁食、补液及水溶性维生素;入院第 3 天开始逐渐补充左卡尼丁(东北制药集团沈阳第一制药有限公司,1 g/5 mL,国药准字 H20113215)200 mg/(kg·d)、维生素 B₁₂ 1 mg/d、

叶酸、管饲喂养,患儿病情仍进行性加重。入院第 8 天(已用左卡尼丁 6 d,维生素 B₁₂ 4 d)患儿嗜睡,压眶后可睁眼数秒,不哭、不动,刺激后肢体有收缩,有皱眉,原始反射未引出,四肢肌张力显著低下,双下肢水肿,体质量降至 2 650 g,继续予以上述治疗并部分静脉营养;入院第 9 天患儿精神反应、食纳逐渐好转,刺激后哭声有力,奶量逐渐增加;入院第 12 天加入甜菜碱口服每次 1.5 g, 2 次/日;入院第 16 天患儿刺激后哭声大,有自主活动及吃手动作,奶量每天 420 mL,经口吸吮有力,原始反射可引出,竖头有力,四肢肌张力稍低,体质量增加至 2 910 g。患儿出院后继续口服左卡尼汀口服溶液每次 1.5 mL, 2 次/日;叶酸片每次 5 mg, 4 次/日;甜菜碱每次 1.5 g, 2 次/日;定期给予肌肉注射维生素 B₁₂(每次 1 mg, 2 次/周);口服维生素 AD 滴剂(1 粒/日)。目前随访至生后 7.5 个月,贫血纠正,皮疹消失,眼神追物灵活,体格、智力、运动发育同 5 个月儿童,略落后于同龄儿。

3 讨论

甲基丙二酸血症(methylmalonic acidemia, MMA)也称甲基丙二酸尿症,属常染色体隐性遗传病,包括两种变位酶缺陷产生的完全性变位酶缺陷(complete mutase deficiency, mut⁰)和部分缺陷(partial deficiency, mut⁻);两种腺苷钴胺素(AdoCbl)合成缺陷,即线粒体钴胺素还原酶(mitochondrial Cbl reductase, cblA)缺乏和线粒体钴胺素腺苷转移酶(mitochondrial cobalamin adenosyltransferase, cblB)缺乏;以及 3 种由于胞浆和溶酶体钴胺素代谢异常引起的腺苷钴胺素和甲基钴胺素(MeCbl)合成缺陷(cblC、cblD、cblF)。患者为 mut⁰、mut⁻、cblA、cblB 时仅有 MMA,临床表现相似。缺陷为 cblC、cblD、cblF 时产生 MMA 和同型半胱氨酸血症。MMA 伴同型半胱氨酸血症患儿发病年龄多为 1 个月~1 岁,基因缺陷为 cblC、cblD、cblF。cblC 者临床表现差异较大,但均以神经系统症状为主,表现为生长发育不良、喂养困难、嗜睡,可有巨幼红细胞性贫血、血小板减少,部分病例有低甲硫氨酸血症^[47]。cblC 型是一种先天性胞内维生素 B₁₂ 代谢异常所导致的疾病,此类代谢性疾病是位于染色体 1p34.1 的 MMACHC 基因的突变引起的疾病,突变可导致细胞内腺苷钴胺素和甲基钴胺素合成不足引起相应的甲硫氨酸合成酶和甲基丙二酰辅酶 A 变位酶活性降低,从而使体内甲基丙二酸、同型半胱氨酸蓄积及蛋氨酸产生减少,可以导致多系统损害的症状,主要影响眼睛和大脑^[8]。cblC 型的临床表型与基因型有明确的相关性,根据 mRNA 稳定性和蛋白质残留功能可预测疾病严重程度,这种分型的分子基础目前尚不清楚^[9]。

cblC 基因缺陷患者临床表现缺乏特异性,临床诊断困难,必须依靠血液和尿液代谢分析及基因检测才能确诊。确诊后再治疗往往导致治疗延迟,使病情进一步加重,对于新生儿不明原因的精神反应差、喂养困难、体质量下降、肌张力及原始反射异常、贫血、血小板及白细胞

减少等,入院后确诊前应给予左卡尼丁、维生素 B₁₂、限制天然蛋白质饮食、高热量饮食实验性治疗。本研究中患儿临床表现有纳差、精神反应差、喂养困难、黄疸、肌张力及原始反射异常、皮肤改变、眼神改变、营养不良、体质量下降、贫血,头颅 MRI 有脑损伤等;血常规有红细胞、白细胞、血小板减少,与文献报道一致。基因检测结果:在 MMA 合并同型半胱氨酸血症 cblC 型相关基因(MMACHC),发现两处杂合突变,家系验证结果显示两个突变分别来自父母双方,为复合杂合突变,符合该疾病遗传学规律。鉴于重症患儿病死率极高,表现缺乏特异性,临床高度怀疑时,可在确诊前进行治疗,如限制蛋白质摄入、静脉补液,补充左卡尼丁[100~500 mg/(kg·d)],保证高热量供给,并予大剂量维生素 B₁₂ 实验性治疗,方法为每天肌肉注射维生素 B₁₂ 1 mg,连续 3 d,如果临床症状好转,生化指标改善则为维生素 B₁₂ 有效型^[6]。该患儿入院即予补液、水溶性维生素、左卡尼丁治疗。因拒乳且血尿遗传代谢病筛查结果未回报,不能确定是否需要特殊奶粉喂养,予以禁食 4 d,入院第 4 天即开始每天予维生素 B₁₂ 1 mg 肌肉注射治疗。入院第 5 天血尿遗传代谢病筛查提示 MMA,蛋氨酸降低,考虑 MMA 伴同型半胱氨酸血症,加用叶酸口服,予以管饲普通婴儿配方奶喂养,同时测同型半胱氨酸明确诊断。予维生素 B₁₂ 1 mg 治疗 4 d 时,患儿精神反应差仍加重,维生素 B₁₂ 治疗 5 d 后,患儿精神反应及食纳逐渐好转,与文献报道不符,考虑与喂养支持治疗不足导致营养不良、蛋氨酸进一步缺乏有关。

目前, MMA 合并同型半胱氨酸尿症的治疗以药物治疗为主。(1) 维生素 B₁₂: 使突变的酶蛋白活性最大化,有助于增加辅酶的合成;(2) 甜菜碱: 作为甲基供体,激活同型半胱氨酸重甲基化的旁路途径;(3) 叶酸: 作为甲基供体,增强蛋氨酸合成酶催化的同型半胱氨酸重甲基化途径;(4) 维生素 B₆: 提供同型半胱氨酸转硫化的辅酶;(5) 左旋肉碱: 预防肉碱缺乏,并促进有毒代谢物的排泄^[10]。

综上所述,该患儿 MMA 伴同型半胱氨酸血症的临床表现缺乏特异性,并且病情较重,进展较快,确诊疾病类型前难以决定何种成分奶喂养及支持治疗,因纳差、支持治疗不足可导致多种氨基酸缺乏,且 MMA 伴同型半胱氨酸血症常有蛋氨酸减低。维生素 B₁₂ 治疗后患儿病情逐渐好转,虽经合理治疗,但病情好转慢。如能及时予以正确诊断治疗,可挽救患儿生命,改善预后。

参考文献:

- [1] 刘玉鹏, 马艳艳, 吴桐菲, 等. 早发型甲基丙二酸尿症 160 例新生儿期异常表现[J]. 中华儿科杂志, 2012, 50(6): 410-414.
- [2] 刘玉鹏, 杨艳玲. 甲基丙二酸尿症 cblC 型合并同型半胱氨酸血症的临床与实验室研究进展[J]. 中华儿科杂志, 2013, 51(4): 313-316.
- [3] OGIER DE BAULNY H, BENOIST J F, RIGAL O, et al.

Methylmalonic and propionic acidaemias; Management and outcome [J]. *J Inherit Metab Dis*, 2005, 28(3): 415-423.

[4] 李朝阳, 李春花, 孙浩, 等. 甲基丙二酸血症合并同型半胱氨酸尿症临床分析[J]. *中西医结合心脑血管病杂志*, 2014, 12(11): 1431-1432.

[5] 刘玉鹏, 丁圆, 李溪远, 等. 单纯型甲基丙二酸尿症 126 例的临床表型与基因型研究[J]. *中华实用儿科临床杂志*, 2015, 30(20): 1538-1541.

[6] 江载芳, 申昆玲, 沈颖. *诸福棠实用儿科学*[M]. 第 8 版. 北京: 人民卫生出版社, 2015; 2284.

[7] 黄焯, 韩连书, 叶军, 等. 甲基丙二酸血症患者 143 例资料分析[J]. *中华内分泌代谢杂志*, 2014, 30(6): 490-494.

[8] FUCHS L R, ROBERT M, INGSTER-MOATI I, et al. Ocular manifestations of cobalamin C type methylmalonic aciduria with homocystinuria [J]. *J AAPOS*, 2012, 16(4): 370-375.

[9] MARTINELLI D, DEODATO F, DIONISI-VICI C. Cobalamin C defect: Natural history, pathophysiology, and treatment [J]. *J Inherit Metab Dis*, 2011, 34(1): 127-135.

[10] 黄俾, 韩连书, 叶军, 等. 甲基丙二酸血症合并同型半胱氨酸尿症患者治疗效果分析[J]. *中华儿科杂志*, 2013, 51(3): 194-198.

(编辑:王乐乐)

(收稿日期:2018-01-12 修回日期:2018-02-06)

doi:10.13407/j.cnki.jpp.1672-108X.2019.06.006

• 论著 •

帕尼培南/倍他米隆治疗小儿难治性化脓性脑膜炎的疗效与安全性

陈茜茜 (海南省妇幼保健院, 海南海口 570206)

[摘要]目的:评价帕尼培南/倍他米隆治疗小儿难治性化脓性脑膜炎的临床疗效及安全性。方法:收集 2011 年 7 月至 2017 年 7 月我院儿科收治的难治性化脓性脑膜炎患儿 63 例,分成帕尼培南/倍他米隆组与美罗培南组,观察两组患儿的临床疗效和不良反应。结果:美罗培南组 30 例,有效率 93.33%,细菌培养阳性率为 53.33%,细菌清除率 81.25%;帕尼培南/倍他米隆组 33 例,总有效率 90.91%,细菌培养阳性率为 57.58%,细菌清除率 84.21%,两组患儿有效率、细菌培养阳性率、细菌清除率比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。治疗后美罗培南组出现口腔白色念珠菌感染 4 例,帕尼培南/倍他米隆组出现 3 例,差异无统计学意义($P > 0.05$)。所有患儿均未出现明显肝肾功能损伤,无过敏反应。结论:帕尼培南/倍他米隆治疗小儿难治性化脓性脑膜炎安全且疗效确切。

[关键词] 难治性化脓性脑膜炎;美罗培南;帕尼培南/倍他米隆

[中图分类号] R725.1

[文献标识码] A

[文章编号] 1672-108X(2019)06-0016-04

Panipenem/Betamipron in the Treatment of Refractory Suppurative Meningitis in Children

Chen Qianqian (*Hainan Provincial Maternal and Child Health Hospital, Hainan Haikou 570206, China*)

[Abstract] Objective: To evaluate the clinical efficacy and safety of panipenem/betamipron in the treatment of refractory suppurative meningitis in children. **Methods:** A total of 63 children with refractory suppurative meningitis admitted into the pediatrics of our hospital from Jul. 2011 to Jul. 2017 were extracted to be divided into the panipenem/betamethamide group and the meropenem group, the clinical efficacy and adverse drug reactions of two groups were observed. **Results:** There were 30 cases in the meropenem group, the effective rate was 93.33%, the positive rate of bacterial culture was 53.33%, and the bacterial clearance rate was 81.25%; the panipenem/betamipron group was 33 cases, the effective rate was 90.91%, the positive rate of bacterial culture was 57.58%, and the bacterial clearance rate was 84.21%, with no statistically significant difference between two groups ($P > 0.05$). After treatment, there were 4 cases of oral *Candida albicans* infection in the meropenem group and 3 cases in the panipenem/betamipron group, the difference was not statistically significant ($P > 0.05$). No obvious hepatic and renal function injury and no allergic reaction were observed in both groups.

Conclusion: Panipenem/betamipron is safe and effective in the treatment of refractory purulent meningitis in children.

[Keywords] refractory suppurative meningitis; meropenem; panipenem/betamipron

化脓性脑膜炎(化脑)是小儿常见的中枢神经系统感染性疾病,是小儿致残、致死的一个重要病因。随着抗菌药物的研制和应用,小儿化脓性脑膜炎的治愈率已

经明显提高,其后遗症明显减少。但是随着抗菌药物的广泛应用,也引起大量的细菌耐药,出现越来越多的难治性化脓性脑膜炎病例。碳青霉烯类抗生素具有超广