

- [33] 国家药品监督管理局药品审评中心. 真实世界研究支持儿童药物研发与审评的技术指导原则(试行) [EB/OL]. (2022-09-27). <https://www.cde.org.cn/zdylz/domesticinfopage?zdylzldCODE=ba982425987c0a65afe6012399964385>.
- [34] 朱惠敏. 儿童重大疾病保险发展影响因素分析[D]. 石家庄: 河北经贸大学, 2022.
- [35] 王树月, 贾玉芹, 陈明珠, 等. 2014-2019 年国产儿童用药批准情况分析[J]. 中国药物评价, 2021, 38(2): 169-173.
- [36] 卫生健康委, 科技部, 工业和信息化部, 等. 中医药局第一批罕见病目录 [EB/OL]. (2018-05-11). http://www.gov.cn/gongbao/content/2018/content_5338244.htm.
- [37] DATTATREYA G A, AHUJA K N, SRINIVAS M. Pediatric dosage forms-challenges and recent developments; a critical review [J]. Journal of applied pharmaceutical science, 2020(7). doi: 10.7324/JAPS.2020.10718.
- [38] 苏敏. 儿童药物的剂型设计[J]. 药学进展, 2019, 43(9): 12.
- [39] 李宁, 蒋境兴, 武英茹, 等. 中国儿科药品常用剂型研究进展及前景分析[J]. 药物评价研究, 2022, 45(1): 193-200.
- [40] 王雨彤. 中国儿童用药现状、问题与对策[D]. 北京: 北京中医药大学, 2018.
- [41] MITRA B, CHANG J, WU S J, et al. Feasibility of mini-tablets as a flexible drug delivery tool [J]. International journal of pharmaceuticals, 2017, 525(1): 149-159.
- [42] 刘婷, 余静洁. 某院儿科门诊超说明书用药调查与分析[J]. 儿科药理学杂志, 2022, 28(5): 25-28.
- [43] 陶柏成, 薛进, 周丽芳. 注射剂说明书中儿童用药信息标注情况与儿童用药风险分析[J]. 儿科药理学杂志, 2020, 26(7): 40-43.
- [44] 国家药品监督管理局. 国家药监局关于发布化学药品注册分类及申报资料要求的通告(2020 年第 44 号) [EB/OL]. (2020-06-30). <https://www.nmpa.gov.cn/yaopin/ypggtg/ypqgtg/20200630180301525.html>.
- [45] 姜栋, 宋辉, 靳雯臻, 等. 儿童药物制剂产业化关键技术[J]. 中国药理学杂志, 2019, 54(21): 1739-1745.
- [46] SALUNKE S, GIACOIA G, TULEU C. The STEP (safety and toxicity of excipients for paediatrics) database. Part 1--a need assessment study [J]. International journal of pharmaceuticals, 2012, 435(2): 101-111.
- [47] 海莉丽, 朱琳, 李智平. 药物制剂辅料在儿童群体中的安全性考量[J]. 中国药理学杂志, 2019, 54(14): 1121-1125.
- [48] SCHMITT G. Safety of excipients in pediatric formulations--a call for toxicity studies in juvenile animals? [J]. Children, 2015, 2(2): 191-197.
- [49] The European Medicines Agency. Guideline on pharmaceutical development of medicines for paediatric use [EB/OL]. (2013-08-01). https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-pharmaceutical-development-medicines-paediatric-use_en.pdf.
- [50] EUPFI. STEP database [DB/OL]. (2017-09-19). <http://step-db.ucl.ac.uk/eupfi>.
- [51] PAUL J S, WALTER G C, COLIN G C. Handbook of Pharmaceutical Excipients [M]. Edition 8. London E1W 1AW, UK: Pharmaceutical Press, 2017.
- [52] 张豪. 《真实世界研究支持儿童药物研发与审评的技术指导原则(试行)》起草背景及要点内容[J]. 中国临床药理学杂志, 2021(2): 197-200.

(编辑:杨丹)

(收稿日期:2022-09-22 修回日期:2023-01-18)

doi:10.13407/j.cnki.jpp.1672-108X.2024.01.009

• 论著 •

维生素 B₁₂ 缺乏致婴儿继发性甲基丙二酸血症临床诊治体会

王小红¹, 毋盛楠¹, 杜萌萌¹, 卫海燕¹, 苏畅², 陈永兴¹ (1. 郑州大学附属儿童医院, 河南省儿童医院, 郑州儿童医院, 郑州 450000; 2. 首都医科大学附属北京儿童医院, 北京 100045)

[摘要]目的:探讨维生素 B₁₂ 缺乏导致的继发性甲基丙二酸血症(S-MMA)临床表现、生化特点、治疗及预后。方法:回顾性分析 2016 年 6 月至 2022 年 6 月就诊于河南省儿童医院的 11 例确诊为维生素 B₁₂ 缺乏导致继发性 S-MMA(S-MMA 组)患儿的临床表现、实验室检查、治疗效果、母亲孕期情况及生化特点。依据年龄、性别按照 1:3 匹配同期确诊为 cblC 型 MMA(C-MMA 组), 维生素 B₁₂ 缺乏非 MMA 组为维生素 B₁₂ 缺乏组 10 例, 应用 SPSS 20.0 软件比较三组患儿临床资料。结果:三组患儿临床表现主要为贫血、呕吐、发育落后, S-MMA 组及 C-MMA 组患儿头颅磁共振主要表现为髓鞘化落后。S-MMA 组患儿治疗前后血清维生素 B₁₂ 水平上升, 红细胞平均体积(MCV)、同型半胱氨酸、丙酰肉碱(C3)、丙酰肉碱/乙酰肉碱(C3/C2)、尿甲基丙二酸水平下降, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。S-MMA 患儿预后良好, 极个别(9%)因诊断治疗较晚遗留轻度智力低下和运动落后。S-MMA 组与 C-MMA 组治疗前血清维生素 B₁₂ 水平、MCV、总同型半胱氨酸、C3、C3/C2 水平以及尿甲基丙二酸水平比较差异均有统计学意义($P < 0.05$)。结论:孕期维生素 B₁₂ 缺乏可导致婴儿 S-MMA, 特殊生化指标有助于早期识别 S-MMA。

[关键词]继发性甲基丙二酸血症; 钴胺素; 维生素 B₁₂; 缺乏; 同型半胱氨酸; 丙酰肉碱

[中图分类号] R725.8

[文献标识码] A

[文章编号] 1672-108X(2024)01-0032-06

基金项目:河南省医学科技攻关计划联合共建项目, 编号 LHGJ20210622。

作者简介:王小红(1986.10-), 女, 硕士, 主治医师, 主要从事儿童内分泌遗传代谢病研究, E-mail: dmgy1982@163.com。

通信作者:陈永兴(1975.08-), 男, 硕士, 主任医师, 主要从事儿童内分泌遗传代谢病研究, E-mail: cyx75@126.com。

Clinical Diagnosis and Treatment Experience of Secondary Methylmalonic Acidemia Induced by Vitamin B₁₂ Deficiency in Infants

Wang Xiaohong¹, Wu Shengnan¹, Du Mengmeng¹, Wei Haiyan¹, Su Chang², Cheng Yongxing¹ (1. Children's Hospital Affiliated to Zhengzhou University, Henan Children's Hospital, Zhengzhou Children's Hospital, Zhengzhou 450000, China; 2. Beijing Children's Hospital, Capital Medical University, Beijing 100045, China)

[Abstract] **Objective:** To explore the clinical manifestations, biochemical characteristics, treatment and prognosis of secondary methylmalonic acidemia (S-MMA) induced by vitamin B₁₂ deficiency. **Methods:** Clinical manifestations, laboratory examinations, therapeutic effects, maternal pregnancy and biochemical characteristics of 11 children diagnosed with secondary S-MMA induced by vitamin B₁₂ deficiency (S-MMA group) admitted into Henan Children's Hospital from Jun. 2016 to Jun. 2022 were reviewed. Matching by age and gender at a 1:3 ratio, contemporaneous cases diagnosed with cblC-type MMA (C-MMA group) and 10 cases of vitamin B₁₂ deficiency without MMA (non-MMA group) were enrolled. SPSS 20.0 was used to compare the clinical data of three groups. **Results:** The main clinical manifestations in three groups of children were anemia, vomiting and developmental delay. Magnetic resonance imaging (MRI) of children in both S-MMA and C-MMA groups showed delayed myelination. In the S-MMA group, the serum vitamin B₁₂ levels increased after treatment compared with before treatment, while mean corpuscular volume (MCV), homocysteine, acylcarnitine (C3), C3/acetylcarnitine (C3/C2) ratio, and urinary methylmalonic acid levels decreased, with statistically significant differences ($P < 0.05$). The prognosis for S-MMA children was generally good, with very few (9%) showing mild intellectual impairment and motor delay due to delayed diagnosis and treatment. A comparison between S-MMA group and C-MMA group regarding serum vitamin B₁₂ levels, MCV, total homocysteine, C3, C3/C2 levels, and urinary methylmalonic acid levels before treatment showed statistically significant differences ($P < 0.05$). **Conclusion:** Vitamin B₁₂ deficiency during pregnancy can cause S-MMA in infants, and special biochemical indicators can facilitate the early identification of S-MMA.

[Keywords] secondary methylmalonic acidemia; cobalamin; vitamin B₁₂; deficiency; homocysteine; propionylcarnitine

维生素 B₁₂ (vitamin B₁₂, Vit B₁₂) 又称钴胺素, 是一种由含钴的卟啉类化合物组成的 B 族维生素, 是甲基丙二酰辅酶 A、叶酸、同型半胱氨酸代谢的辅酶, 在 DNA 的合成、红细胞的生成、神经发育过程中起重要作用。Vit B₁₂ 代谢障碍可造成巨幼细胞性贫血、发育不良或退化甚至不可逆的神经损伤, 可以是遗传性的, 也可以是获得性的^[1-2]。有研究显示, 经母乳喂养的婴儿, 其 Vit B₁₂ 依赖于母体营养供应, 母亲营养障碍可造成婴儿继发性甲基丙二酸血症 (secondary methylmalonic acidemia, S-MMA), 为获得性 Vit B₁₂ 代谢障碍^[3-8]。而 cblC 型 MMA (C-MMA) 为遗传性钴胺素代谢缺陷所致, 常于婴幼儿期发病, 是我国发病率较高的一种类型^[9]。Vit B₁₂ 缺乏所致 S-MMA 临床表现与 C-MMA 相似, 治疗仅需短期补充 Vit B₁₂, 预后相对良好^[10-13]。但延误诊断和治疗也可导致不可逆的脑损伤, 两者早期鉴别有一定困难, 临床易出现误诊, 致使患儿长期接受药物治疗, 给患儿家庭带来心理及经济上的沉重负担。目前国内对 Vit B₁₂ 缺乏导致的 S-MMA 研究较少, 缺乏与 C-MMA 的早期鉴别研究, 本研究拟通过回顾分析河南省儿童医院近年来收治的 S-MMA 患儿, 研究其临床特征、生化特点及预后情况, 并与 MMACHC 双等位基因突变所致的遗传性 MMA 进行鉴别, 寻求临床上识别 S-MMA, 以期达到早诊断、早治疗, 减轻患儿及其监护人的负担。

1 资料和方法

1.1 一般资料

选取 2016 年 6 月至 2022 年 6 月河南省儿童医院内分泌遗传代谢科门诊及住院确诊为 Vit B₁₂ 缺乏导致的

S-MMA 患儿 11 例, 年龄均 < 1 岁, 全外显子测序所有 MMA 相关基因均未检出符合临床的突变设置为非遗传性 MMA 组, 即 S-MMA 组^[10-12]。依据年龄、性别按照 1:3 匹配同期确诊为 C-MMA 患儿 33 例, 全外显子测序检出 MMACHC 双等位基因突变设置为 C-MMA 组。收集诊断为 Vit B₁₂ 缺乏^[14]但未合并 MMA 患儿 10 例, 年龄、性别与 S-MMA 组相匹配, 设置为 Vit B₁₂ 缺乏组, 按 Vit B₁₂ 水平分度: ≤ 75 pg/mL 为重度缺乏, 75 ~ 150 pg/mL 为中度缺乏, > 150 ~ 190 pg/mL 为轻度缺乏。本研究通过医院伦理委员会审批同意 (编号 2022-K-018), 并获得患儿监护人的知情同意。

1.2 观察指标

1.2.1 临床资料 收集患儿起病情况、家族史、喂养史、治疗经过及预后情况, 通过门诊、网络或电话完成病例随访。同时, 选取年龄 28 天 ~ 6 个月、Vit B₁₂ 正常患儿的母亲 50 例作为对照组, 进行孕期及分娩后营养调查, 检测母亲血常规、Vit B₁₂、叶酸、同型半胱氨酸水平。

1.2.2 实验室检测 收集患儿治疗前后血常规、肝功能、血气分析、血氨、叶酸; 血氨及酰基肉碱浓度采用液相串联质谱技术 (LC-MS/MS, ABI3200) 检测; 尿有机酸采用气相色谱质谱联用分析技术 (GCMSQP2010, Shimadzu) 检测; 血清总同型半胱氨酸浓度采用化学发光法 (BECKMAN COULTER 全自动生化分析仪 AU5800) 检测; 血清 Vit B₁₂ 水平采用电化学发光免疫分析法 (全自动化学发光测定仪 Maglumi800) 检测。

1.2.3 影像学检查 依据病情在取得患儿监护人同意后, 进行头颅磁共振 (MRI) 检查。

1.2.4 基因检测 抽取 S-MMA 组及 C-MMA 组患儿及

其父母外周静脉血各 2 mL 提取 DNA,运用全外显子组测序进行突变筛查及基因数据分析,并对疑似致病突变进行 Sanger 测序验证。

1.3 治疗

S-MMA 组及 Vit B₁₂ 缺乏组患儿采用肌肉注射氰钴胺(Vit B₁₂ 注射液)治疗,1 mg/d 连用 3 天,然后改为口服氰钴胺(Vit B₁₂ 口服液),15 μg/d。C-MMA 组患儿予以肌肉注射氰钴胺/羟钴胺,1~5 mg/d 连用 5 天,后继续肌肉注射,每周 2~3 次,并予甜菜碱 500~1 000 mg/d、左卡尼汀 50~100 mg/(kg·d)、叶酸片 5~10 mg/d 治疗^[15]。所有患儿均治疗 3 个月复查,持续随访。

1.4 统计学方法

应用 SPSS 20.0 软件,非正态分布的计量资料以 *M* (*P*₂₅,*P*₇₅) 表示,三组间比较采用 Kruskal-Wallis 检验,组内比较采用配对 Wilcoxon 检验,组间比较采用 Mann Whitney *U* 检验。Vit B₁₂ 缺乏程度与 S-MMA 相关性分析采用 χ^2 检验,以 *P*<0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 临床表现及生化特点

S-MMA 组 11 例患儿均为临床发病诊断,6 例诊断为贫血,5 例诊断为发育落后,4 例诊断为呕吐,1 例合并

肌张力减低。C-MMA 组 33 例,大多以嗜睡、发育落后、喂养困难就诊,24 例合并嗜睡,16 例合并智力或运动发育落后,15 例合并喂养困难,听力异常、斜视、视力异常、营养不良各 2 例。Vit B₁₂ 缺乏组 10 例,4 例以贫血就诊,4 例以呕吐就诊,1 例偶有惊颤,1 例合并运动发育落后。S-MMA 组患儿无明显代谢性酸中毒及高氨血症发生,血清 Vit B₁₂ 水平均低于正常值,10 例血总同型半胱氨酸升高,11 例尿甲基丙二酸升高,5 例丙酰肉碱/乙酰肉碱(acrylic carnitine/acetylcarnitine, C3/C2) 升高,2 例 C3 升高,2 例肝功能异常。见表 1。

2.2 MRI 表现

S-MMA 组例 1 表现为蛛网膜下腔增宽,例 2 和例 3 表现为白质髓鞘化落后,例 4 正常,其余患儿未行 MRI 检查。C-MMA 组 20 例患儿接受检查,其中 14 例存在白质髓鞘化落后,合并脑积水、脱髓鞘改变、脑萎缩、缺氧缺血性改变、室管膜下囊肿、蛛网膜下腔增宽。Vit B₁₂ 缺乏组 5 例接受检查,其中 4 例正常,1 例合并白质髓鞘化落后。

2.3 S-MMA 组治疗前后实验室检测结果比较

S-MMA 组患儿治疗前后血碳酸氢根、Hb、血氨、ALT、叶酸水平比较差异无统计学意义(*P*>0.05);治疗后,血清 Vit B₁₂ 水平上升,血总同型半胱氨酸、C3、C3/C2、尿甲基丙二酸水平下降(*P*<0.05)。见表 2。

表 1 Vit B₁₂ 缺乏导致 S-MMA 患儿临床表现与实验室检测结果

序号	性别	发病年龄	临床表现	血碳酸氢根/ (mmol/L)	Hb/ (g/L)	MCV /fL	血氨/ (μmol/L)	ALT/ (U/L)	Vit B ₁₂ / (pg/mL)	叶酸/ (ng/mL)	血总同型 半胱氨酸/ (μmol/L)	C3/ (μmol/L)	C3/C2	尿甲基 丙二酸/ (nmol/mol 肌酐)
1	女	6 个月 28 天	发育落后、贫血	24.0	100	101.4	9.0	62	166	23.1	132.4	1.56	0.21	54.1
2	男	9 个月 23 天	发育落后、贫血、肌张力低	21.9	90	106.0	22.8	87	21	21.5	97.0	1.72	0.44	683.3
3	女	3 个月 29 天	呕吐、运动落后	25.0	102	99.8	25.0	32	165	22.2	14.0	1.73	0.13	35.2
4	女	2 个月 13 天	呕吐	20.5	105	97.6	17.3	21	171	20.4	22.0	1.87	0.18	9.2
5	男	4 个月 14 天	贫血、运动落后	27.9	96	100.4	18.0	25	149	23.0	24.5	1.75	0.32	19.0
6	女	1 个月 29 天	运动落后	29.0	134	96.2	25.6	31	185	8.7	69.1	4.18	0.21	9.4
7	女	31 天	呕吐	26.5	100	98.8	19.0	35	183	9.7	130.0	1.90	0.15	5.9
8	女	2 个月 3 天	呕吐	23.0	114	99.2	12.0	25	166	8.9	22.3	1.69	0.29	17.1
9	女	5 天	贫血	22.0	103	101.1	30.0	25	70	23.9	15.6	1.59	0.07	23.2
10	男	6 天	贫血	23.7	108	105.5	21.0	11	40	11.7	99.4	4.15	0.37	22.7
11	女	5 天	贫血	27.0	100	101.0	25.7	13	77	24.0	39.8	2.14	0.33	16.3

注:Hb 为血红蛋白;MCV 为红细胞平均体积;ALT 为丙氨酸氨基转移酶;Vit B₁₂ 正常范围 190~914 pg/mL;叶酸正常范围 3.1~19.9 ng/mL;血总同型半胱氨酸正常范围 0~15 μmol/L;C3 正常范围 0.30~3.83 μmol/L;C3/C2 正常范围 0~<0.25;尿甲基丙二酸正常范围 0~5.3 μmol/L

表 2 S-MMA 组治疗前后实验室检测结果比较

组别	例数	血碳酸氢根/ (mmol/L)	Hb/(g/L)	MCV/fL	血氨/ (μmol/L)	ALT/ (U/L)	Vit B ₁₂ / (pg/mL)	叶酸/ (ng/mL)	血总同型半胱 氨酸/(μmol/L)	C3/ (μmol/L)	C3/C2	尿甲基丙二酸/ (nmol/mol 肌酐)
治疗前	11	24.0(22.0~27.0)	102(100~108)	100.4(98.8~101.4)	21.0(17.3~25.6)	25(21~35)	165(70~171)	21.5(9.7~23.1)	39.8(22.0~99.4)	1.75(1.69~2.14)	0.21(0.15~0.33)	19.0(9.4~35.2)
治疗后	11	23.2(22.0~24.0)	110(106~130)	90.1(88.3~93.0)	22.8(13.0~27.0)	30(24~35)	427(252~643)	17.2(11.7~23.5)	7.0(6.5~10.0)	1.29(0.90~1.47)	0.04(0.02~0.06)	0.6(0.4~2.0)
<i>Z</i>		1.245	1.337	2.934	0.089	0.712	2.934	0.051	2.934	2.046	2.937	2.934
<i>P</i>		>0.05	>0.05	<0.05	>0.05	>0.05	<0.05	>0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05

2.4 三组患儿治疗前实验室检测结果比较

治疗前,三组患儿各实验室检查指标比较差异均有统计学意义。S-MMA 组与单纯 Vit B₁₂ 缺乏组血碳酸氢根、Hb、红细胞平均体积、血氨、ALT、Vit B₁₂、叶

酸、C3/C2、C3 水平比较差异无统计学意义,血总同型半胱氨酸及尿甲基丙二酸水平比较差异有统计学意义(*P*<0.05);S-MMA 组与 C-MMA 组 Hb、血碳酸氢根、ALT 及叶酸水平比较差异无统计学意义;S-MMA 组患

儿血氨水平大致正常, C-MMA 组部分患儿血氨水平增高, 差异有统计学意义 ($P<0.05$); S-MMA 组患儿血清 Vit B₁₂ 水平明显低于 C-MMA 组, S-MMA 组红细胞平均体积大于 C-MMA 组, 血总同型半胱氨酸、C3、

C3/C2、尿甲基丙二酸水平轻度增高, 但均低于 C-MMA 组, Vit B₁₂、红细胞平均体积、血总同型半胱氨酸、C3、C3/C2、尿甲基丙二酸水平比较差异有统计学意义 ($P<0.05$)。见表 3。

表 3 三组患儿治疗前实验室检测结果比较

组别	例数	血尿酸根/ (mmol/L)	Hb/(g/L)	MCV/fL	血氨/ (μmol/L)	ALT/ (U/L)	Vit B ₁₂ / (pg/mL)	叶酸/ (ng/mL)	血总同型 半胱氨酸/ (μmol/L)	C3/ (μmol/L)	C3/C2	尿甲基丙二酸/ (mmol/mol 肌酐)
Vit B ₁₂ 缺乏组	10	23.3(21.7~25.6)	99.5(91.5~96.5)	99.9(98.1~102.3)	18.9(13.5~22.7)	26(15~34)	169(130~177)	18.9(10.5~22.6)	14.6(10.9~17.8)	1.80(1.62~3.10)	0.20(0.17~0.22)	4.4(1.2~4.7)
S-MMA 治疗前	11	24.0(22.0~27.0)	102.0(100.0~108.0)	100.4(98.8~101.4)	21.0(17.3~25.6)	25(21~35)	165(70~171)	21.5(9.7~23.1)	39.8(22.0~99.4)	1.75(1.69~2.14)	0.21(0.15~0.33)	19.0(9.4~35.2)
C-MMA 治疗前	33	23.2(20.6~25.0)	99.0(86.0~111.5)	89.0(84.1~90.1)	42.0(29.6~54.1)	33(19~50)	1500(735~1500)	23.1(20.6~23.6)	111.9(78.3~160.4)	6.70(4.58~8.30)	0.61(0.43~1.07)	107.7(66.3~158.7)
Z ₁		1.234	0.917	0.387	0.704	0.493	0.845	0.599	3.205	0	1.168	3.873
P ₁		>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	<0.05	>0.05	>0.05	<0.05
Z ₂		1.478	0.515	4.924	3.375	0.800	4.990	1.819	2.916	4.405	4.078	4.091
P ₂		>0.05	>0.05	<0.05	<0.05	>0.05	<0.05	>0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05

注: Z₁, P₁ 为 Vit B₁₂ 缺乏组与 S-MMA 组比较; Z₂, P₂ 为 S-MMA 组与 C-MMA 组比较

2.5 Vit B₁₂ 水平与 S-MMA 发生的相关性

Vit B₁₂ 缺乏组与 S-MMA 组共 21 例患儿, 相关性分析结果提示 Vit B₁₂ 缺乏程度与 S-MMA 发生无相关性 ($\chi^2 = 1.032, P>0.05$)。

2.6 S-MMA 患儿母亲情况

S-MMA 组所有患儿生后均为纯母乳喂养, 3 例母亲患慢性胃肠疾病, 6 例孕早期、中期及产后 1 个月进食差, 2 例长期进食素食, 1 例因减肥进食少; 所有母亲血清 Vit B₁₂ 水平低于正常值, 1 例血清叶酸水平处于正常值下限, 6 例血总同型半胱氨酸水平增高, 5 例存在贫血。对照组 50 例患儿母亲 Vit B₁₂、同型半胱氨酸水平均正常。其中 21 例为纯母乳喂养, 身体健康无特殊疾病, 孕期及产后饮食正常, 29 例为混合喂养, 16 例身体健康无特殊疾病, 10 例孕早期进食差, 3 例患慢性胃炎。见表 4。

表 4 S-MMA 患儿母亲健康、孕期饮食及生化指标情况

序号	慢性 疾病	Hb/ (g/L)	Vit B ₁₂ / (pg/mL)	叶酸/ (ng/mL)	血总同型 半胱氨酸/ (μmol/L)
1	十二指肠溃疡	130	67	23.7	45.0
2	慢性胃炎	132	100	19.5	49.4
3	慢性胃炎	137	97	3.6	27.9
4	无	114	189	4.0	5.8
5	无	102	144	6.6	8.0
6	无	127	148	4.5	11.1
7	无	112	150	20.3	29.0
8	无	106	83	17.3	16.4
9	无	129	172	22.9	4.5
10	无	97	75	15.0	38.7
11	无	105	34	3.1	25.5

2.7 基因检测结果

S-MMA 组及 C-MMA 组所有患儿接受了基因分析并获得了基因诊断。其中 11 例 S-MMA 患儿基因检测

结果无异常, C-MMA 组 33 例均为 *MMACHC* (chr1/NM-015506) 基因突变, 其中 c.566_567insT, intron3 c.430-2A>C 两种突变类型未见报道, 见图 1。

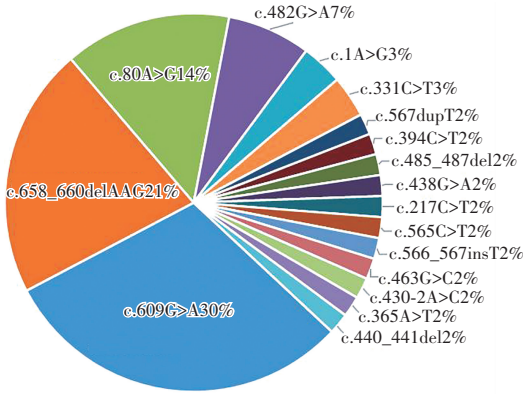


图 1 cbIC 甲基丙二酸血症基因突变类型

2.8 随访

患儿经治疗后随访, S-MMA 组 11 例患儿中, 例 2 遗留轻度智力低下和运动落后, 目前年龄 1 岁 6 个月, 不会独走, 语言发育落后, 与人交流少; 余 10 例恢复良好, 目前已停用 Vit B₁₂ 治疗。Vit B₁₂ 缺乏组 10 例预后良好, 无后遗症发生。C-MMA 组患儿中, 新生儿筛查发现的 5 例患儿发育良好。28 例有临床症状表现的患儿治疗转归不一; 经治疗后 21 例智力、运动发育良好; 7 例遗留轻-中度智力低下和/或运动落后, 无遗留重度智力低下。这可能与发病月龄大小、开始规范治疗时间有关。

3 讨论

钴胺素根据分子连接基团不同, 有氰钴胺、羟钴胺、甲钴胺和腺苷钴胺 4 种形式^[16]。其中, 甲钴胺和腺苷钴胺是钴胺素在体内的活化形式, 需要与钴胺素转运蛋白 II 结合进入细胞后, 经一系列蛋白的修饰加工形成二价钴胺素, 再分化到细胞质形成甲钴胺或在线粒体中形成腺苷钴胺, 发挥相应的活性作用^[17]。C-MMA 的突变基

因位于 1 号染色体上 p34 编码区的 *MMACHC* 基因,该基因编码的蛋白在胞浆内催化还原脱羧反应及合成腺苷钴胺素反应^[18],当 *MMACHC* 基因突变时,辅酶钴胺素发生代谢障碍,引起甲基丙二酸异常蓄积、血总同型半胱氨酸水平增高等代谢改变,最终导致多脏器功能受损,属于遗传性缺陷,即 C-MMA。而研究表明,慢性胃肠及肝胆疾病、长期进食素食、特殊药物治疗等可导致 Vit B₁₂ 缺乏,引起甲基丙二酸血症,属于非遗传性缺陷,即 S-MMA^[19]。

自然界中的钴胺素由微生物合成,高等动植物自身无法合成钴胺素,因此,人体需通过动物性食物来摄取,饮食来源包括牛奶、鸡蛋、鱼和肉。既往研究^[20]表明哺乳期素食母亲乳汁中 Vit B₁₂ 浓度低于非素食母亲,可见哺乳期母亲 Vit B₁₂ 缺乏,可导致母乳中 Vit B₁₂ 不足,婴儿可因母亲 Vit B₁₂ 缺乏导致自身 Vit B₁₂ 不足而引起 S-MMA,影响造血功能及神经系统发育,可能导致不可逆的脑损伤发生^[21-22]。本研究中,婴儿血清 Vit B₁₂ 水平受母亲血清 Vit B₁₂ 水平影响,对照组患儿母亲中有患慢性胃肠疾病者,胎儿分娩后混合喂养无 Vit B₁₂ 缺乏发生。11 例 S-MMA 患儿母亲因长期进食素食、进食差、慢性胃肠疾病等原因导致孕期 Vit B₁₂ 不同程度的缺乏,部分出现贫血及同型半胱氨酸血症,分娩后因纯母乳喂养致婴儿 Vit B₁₂ 持续缺乏引起 S-MMA、同型半胱氨酸血症、贫血等,严重者治疗后仍遗留轻度智力低下和运动落后。

S-MMA 与 C-MMA 患儿临床表现、实验室检查特点类似,临床鉴别困难。若不及时诊治,后期可能遗留神经精神问题,影响患儿生活质量;但若治疗过度,会给患儿及其监护人带来额外痛苦以及经济和心理压力。本研究中,10 例 Vit B₁₂ 缺乏组患儿多以贫血、呕吐就诊,1 例以运动落后就诊,但经治疗后无后遗症发生,预后良好。11 例患儿 S-MMA 基因检测无异常,无明显代谢性酸中毒及高氨血症,6 例表现为贫血,5 例表现为轻微智力低下和/或运动落后,4 例表现为呕吐,2 例肝功能异常,MRI 主要表现为髓鞘化落后和蛛网膜下腔增宽,经治疗后,1 例遗留轻度智力低下和运动落后;33 例 C-MMA 患儿临床症状以嗜睡、智力运动发育落后为主,同时合并贫血、听力异常、抽搐、喂养困难、呕吐、视力异常、肌张力异常、营养不良等,MRI 表现以髓鞘化落后为主,后期经积极治疗后有 7 例遗留轻-中度智力低下和/或运动落后。由此可见,两组患儿临床表现有类似之处,但 C-MMA 组患儿临床症状更严重。但是,选取 C-MMA 患儿作为对照组,同时也存在不同基因突变类型造成临床表现严重程度偏移^[23]。

本研究中 11 例 S-MMA 患儿母亲因长期进食素食、进食差、慢性胃肠疾病等原因导致妊娠期 Vit B₁₂ 不同程度的缺乏,部分出现贫血及同型半胱氨酸血症,并持续至分娩后。胎儿出生后由于纯母乳喂养、未及时添加辅食等,造成 Vit B₁₂ 持续缺乏,进而引起贫血、同型半胱氨酸血症、S-MMA 等。S-MMA 组患儿治疗后,Vit B₁₂ 水平明显上升,血总同型半胱氨酸、C3/C2、尿甲基丙二酸水平明显下降,说明 S-MMA 对 Vit B₁₂ 治疗反应良好,与既

往报道相符^[4-5,9-11]。治疗前 S-MMA 组与 C-MMA 组,血清 Vit B₁₂、MCV、血氨、血总同型半胱氨酸、C3、C3/C2、尿甲基丙二酸水平比较差异有统计学意义;C-MMA 血氨、血总同型半胱氨酸、C3、C3/C2、尿甲基丙二酸水平大多高于 Vit B₁₂ 缺乏 MMA 患儿。由此可见,C-MMA 患儿生化指标较 S-MMA 组患儿更高。C-MMA 患儿治疗前血清 Vit B₁₂ 水平大多高于正常范围,但机制不明确,需要进一步研究。部分 S-MMA 患儿血总同型半胱氨酸和尿甲基丙二酸水平相对偏高,治疗后,遗留神经系统损伤也较严重。这可能与疾病发现早晚及开始治疗时间有关,提示早期诊断、早期治疗至关重要。

S-MMA 患儿预后与发现早晚、开始治疗时间以及患者治疗的依从性密切相关。临床发病的患儿,积极治疗后,大多预后良好,但少数延误诊断、治疗过晚的患儿遗留轻度智力低下和运动落后。S-MMA 患儿母亲大多存在慢性营养障碍,提示母亲妊娠期应注意营养摄入,及时补充 Vit B₁₂。虽 Vit B₁₂ 水平与 S-MMA 发生相关性分析提示两者无明显相关性,当生化诊断 MMA 患儿,仍需警惕继发性可能,详细的病史询问及早期进行 Vit B₁₂ 检测有助于识别 S-MMA,避免过度治疗。本研究可提高临床医师对 S-MMA 的认识、不同类型的鉴别,指导早期规范诊疗,改善患者预后,有效提高生活质量。

参考文献:

- [1] REYNOLDS E. Vitamin B₁₂, folic acid, and the nervous system [J]. *Lancet Neurol*, 2006, 5(11): 949-960.
- [2] ROSENBLATT D S, WHITEHEAD V M. Cobalamin and folate deficiency: acquired and hereditary disorders in children [J]. *Semin Hematol*, 1999, 36(1): 19-34.
- [3] MICHAEL M, SARA C, NASHAT K, et al. Neonatal vitamin B₁₂ deficiency secondary to maternal subclinical pernicious anemia: identification by expanded newborn screening [J]. *J Pediatr*, 2008, 152(5): 731-733.
- [4] SPECKER B L, MILLER D, NORMAN E J. Increased urinary methylmalonic acid excretion in breast-fed infants of vegetarian mothers and identification of an acceptable dietary source of vitamin B₁₂ [J]. *Am J Clin Nutr*, 1988, 47(1): 89-92.
- [5] CAMPBELL C D, GANESH J, FICICIOGLU C, et al. Two newborns with nutritional vitamin B₁₂ deficiency: challenges in newborn screening for vitamin B₁₂ deficiency [J]. *Haematologica*, 2005, 90(12 Suppl): ECR45.
- [6] SMOLKA V, BEKÁREK V, HLÍDKOVÁ E, et al. Metabolic complications and neurologic manifestations of vitamin B₁₂ deficiency in children of vegetarian mothers [J]. *Cas Lek Cesk*, 2001, 140(23): 732-735.
- [7] FINKELSTEIN J L, FOTHERGILL A, KRISHER J T, et al. Maternal vitamin B₁₂ deficiency and perinatal outcomes in southern India [J]. *PLoS One*, 2021, 16(4): e0248145.
- [8] PAJARES S, ARRANZ J A, ORMAZABAL A, et al. Implementation of second-tier tests in newborn screening for the detection of vitamin B₁₂ related acquired and genetic disorders: results on 258,637 newborns [J]. *Orphanet J Rare Dis*, 2021, 16(1): 195.

- [9] 韩笑, 韩炳娟, 朱薇薇. 甲基丙二酸血症诊治及预后研究进展[J]. 中国实用儿科杂志, 2021, 36(6): 463-468.
- [10] 钱宁, 侯新琳, 杨艳玲, 等. 母亲维生素 B₁₂ 缺乏导致婴儿继发性甲基丙二酸尿症的诊断与治疗分析[J]. 中华围产医学志, 2005, 8(3): 179-282.
- [11] 吴桐菲, 丁圆, 溪远, 等. 母亲维生素 B₁₂ 缺乏与婴儿继发性甲基丙二酸尿症[J/OL]. 中华妇幼临床医学杂志(电子版), 2017, 13(1): 39-45.
- [12] 王治静, 徐艳梅, 汪东. 维生素 B₁₂ 缺乏导致继发性甲基丙二酸尿症 9 例临床分析[J]. 中国儿童保健杂志, 2008, 16(4): 469-471.
- [13] GUTIÉRREZ-AGUILAR G, ABENIA-USÓN P, GARCÍA-CAZORLA A, et al. Encephalopathy with methylmalonic aciduria and homocystinuria secondary to a deficient exogenous supply of vitamin B₁₂ [J]. Rev Neurol, 2005, 40(10): 605-608.
- [14] DEVALIA V, HAMILTON M S, MOLLOY A M. Guidelines for the diagnosis and treatment of cobalamin and folate disorders [J]. Brit J Haematol, 2014, 166(4): 496-513.
- [15] 王斐, 韩连书. 甲基丙二酸血症诊治研究进展[J]. 临床儿科杂志, 2008, 26(8): 724-727.
- [16] 冯晓婷. 维生素 B₁₂ 缺乏与相关疾病的关系[J]. 中国实用神经疾病杂志, 2014, 7(1): 96-97.
- [17] ANDRÈS E, LOUKILI N H, NOEL E, et al. Vitamin B₁₂ (cobalamin) deficiency in elderly patients [J]. CMAJ, 2004, 171(3): 251-259.
- [18] ZHANG X, CHEN Q, SONG Y, et al. Epimutation of *MMACHC* compound to a genetic mutation in cblC cases [J]. Mol Genet Genomic Med, 2021, 9(6): e1625.
- [19] MEERTENS L, DFAZ N, SOLANO L, et al. Serum homocysteine, folate and vitamin B₁₂ in venezuelan elderly [J]. Arch Latinoam Nutr, 2007, 57(1): 26-32.
- [20] PECKER B L, MILLER D, NORMAN E J, et al. Increased urinary methylmalonic acid excretion in breast-fed infants of vegetarian mothers and identification of an acceptable dietary source of vitamin B₁₂ [J]. Am J Clin Nutr, 1988, 47(1): 89-92.
- [21] WENCKE W F, CHRISTOPH H, HELMUT R, et al. Intact recovery from early 'acquired methylmalonic aciduria' secondary to maternal atrophic gastritis [J]. Acta Paediatr, 2011, 100(9): e138-e140.
- [22] AZAD C, AT K R, KAUR J, et al. Vitamin B₁₂ status and neurodevelopmental delay in Indian infants: a hospital-based cross-sectional study [J]. Paediatr Int Child Health, 2020, 40: 78-84.
- [23] 于玥, 凌诗颖, 帅瑞雪, 等. 720 例甲基丙二酸血症 *MMACHC* 基因 c. 609G>A 突变患者临床特征及随访分析[J]. 浙江大学学报(医学版), 2021, 50(4): 436-443.

(编辑:杨丹)

(收稿日期:2022-11-09 修回日期:2023-01-17)

doi:10.13407/j.cnki.jpp.1672-108X.2024.01.010

• 论著 •

1 例儿童 1 型 Dent 病伴 Bartter 综合征病例分析并文献复习

杨鸿源, 吴雅莹 (泉州市妇幼保健院·儿童医院, 福建泉州 362000)

[摘要]目的:分析 1 例 1 型 Dent 病伴 Bartter 综合征样患儿的临床症状及诊疗过程,以提高临床对该疾病的认识。方法:采用回顾性分析方法,收集我院经临床特征和基因检测确诊的 1 例 1 型 Dent 病伴 Bartter 综合征患儿的临床资料,分析其临床特征及诊疗过程并复习文献。结果:本例患儿以 Bartter 综合征样表现(顽固性低钾血症,血浆肾素、醛固酮水平升高,血压正常)为初始表现,并有尿蛋白定量明显升高,以低分子量蛋白(LMWP)尿为主,α₁、β₂ 微球蛋白(MG)水平明显升高,基因分析提示 *CLCN5* 基因 c. 1265-c. 1266 insA(半合子突变)。但本例患儿初始肾功能正常,泌尿系统超声检查结果未见异常。初期采用饮食调控(如低草酸盐、低钠、低钙等),口服补钾及盐酸贝那普利 0.25 mg/(kg·d)治疗 1 个月后,发生急性肾损伤,给予甲泼尼龙及血液净化治疗后肾功能好转。结论:Dent 病临床表型复杂,需及时完善基因检测协助诊断,具有 Bartter 综合征临床症状的 Dent 病患者易发展为肾功能衰竭,应及时评估肾功能及长期规律随访。

[关键词]1 型 Dent 病; Bartter 综合征; *CLCN5* 基因突变; 肾功能衰竭; 基因检测

[中图分类号]R726.9

[文献标识码]A

[文章编号]1672-108X(2024)01-0037-05

A Case of Type 1 Dent Disease in Children with Bartter Syndrome and Literature Review

Yang Hongyuan, Wu Yaying (Quanzhou Maternal and Child Health Hospital · Children's Hospital, Fujian Quanzhou 362000, China)

[Abstract]Objective: To analyze the clinical symptoms and treatment process of a cases of type 1 Dent disease in children with Bartter syndrome, so as to enhance clinical awareness of the disease. Methods: Retrospective analysis was conducted by collecting clinical data from a patient diagnosed with type 1 Dent disease complicated with Bartter syndrome through clinical characteristics and genetic testing.

作者简介:杨鸿源(1992.01-),男,大学本科,住院医师,主要从事儿科临床工作,E-mail: 2275570071@qq.com。

通信作者:吴雅莹(1990.06-),女,大学本科,主治医师,主要从事儿科临床工作,E-mail: 381265541@qq.com。