

髋股关节疼痛综合征的疗效观察[J]. 中国社区医师,2020,36(2):12-13,15.

[16] 张光宇,刘开全. 本体感觉训练在髌骨骨折微创术后膝关节功能康复治疗中的效果观察[J]. 中国综合临床,2019,35(2):101-106.

[17] 吴永胜. 舒筋通络汤结合康复训练对髌骨骨折术后功能恢复疗效观察[J]. 光明中医,2019,34(5):680-682.

[18] 李 男,檀志宗. 髋股关节疼痛综合征康复治疗的研究进展[J]. 中国康复医学杂志,2015,30(2):189-193.

[收稿日期 2021-02-07][本文编辑 余 军 吕文娟]

本文引用格式
李卫星,张庆威. 强化髋关节周围肌肉力量训练对髋股关节疼痛综合征的疗效观察[J]. 中国临床新医学,2021,14(8):792-795.

论著

自贡市新生儿短链酰基辅酶 A 脱氢酶
缺乏症筛查及确诊结果分析

胡 勤, 何 艺, 叶 强, 金 朝

基金项目: 自贡市科技局重点课题项目(编号:2019YLSF35)

作者单位: 643000 四川,自贡市妇幼保健院检验科
作者简介: 胡 勤(1992-),女,医学硕士,检验师,研究方向:产前诊断的分子遗传学研究及新生儿遗传代谢性疾病的诊断。E-mail: huqin3721@163.com

[摘要] **目的** 分析自贡市新生儿短链酰基辅酶 A 脱氢酶缺乏症(SCADD)的患病率,总结患儿的临床特征及基因突变特点。**方法** 选取2018年5月至2021年2月于自贡市妇幼保健院自愿接受遗传代谢病筛查的自贡市新生儿24 384名。应用串联质谱技术对新生儿的酰基肉碱水平进行筛查检测,初筛及复查阳性者通过尿有机酸分析及遗传代谢病目标捕获测序明确诊断。**结果** 24 384名新生儿中初筛阳性249例,复查阳性15例,确诊SCADD 1例,患病率为1/24 384。SCADD患儿临床表现无明显异常,串联质谱检测显示血丁酰基肉碱(C4)、C4与乙酰基肉碱(C2)比值、C4与丙酰基肉碱(C3)比值均增高。尿有机酸检测显示乙基丙二酸增高。家系代谢病基因测序发现患儿存在两种SCAD基因突变,一种为已知突变c. 1031A>G(来源于母亲);另一种为未报道的突变c. 293A>G(来源于父亲),同时发生了SLC22A5基因c. 428C>T突变(来源于父亲)。确诊后患儿每日服用左卡尼汀和维生素B₂,予饮食指导,随访期间均未出现临床症状,体格及智力发育正常。**结论** 自贡市SCADD患病率高于我国其他地区,早期确诊、早期治疗可有效改善患儿预后。

[关键词] 短链酰基辅酶 A 脱氢酶缺乏症; 新生儿; 自贡市; 基因突变
[中图分类号] R 722.11 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1674-3806(2021)08-0795-04
doi:10.3969/j.issn.1674-3806.2021.08.13

Analysis of screening and diagnosis results of newborns with short-chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency in Zigong City HU Qin, HE Yi, YE Qiang, et al. Department of Clinical Laboratory, Zigong City Maternal and Child Health Hospital, Sichuan 643000, China

[Abstract] **Objective** To analyze the prevalence rate of short-chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency (SCADD) in newborns in Zigong City, and to summarize the clinical characteristics and gene mutation characteristics of the newborns with SCADD. **Methods** A total of 24 384 newborns from Zigong City who volunteered for screening of inherited metabolic diseases in Zigong City Maternal and Child Health Hospital during May 2018 and February 2021 were selected. Tandem mass spectrometry technology was used to screen and detect the acylcarnitine levels of the newborns, and those who were positive in the initial screening and reexamination were confirmedly diagnosed by urinary organic acid analysis and genetic metabolic disease gene sequencing. **Results** Of the 24 384 newborns, 249 were positive at the initial screening, and 15 were positive at the reexamination, and 1 was confirmedly diagnosed with

SCADD. The prevalence rate was 1/24 384. There were no obvious abnormalities in the clinical manifestations of the newborns with SCADD. The results of tandem mass spectrometry showed that blood butyryl-carnitine(C4), ratio of C4 to acetyl-carnitine(C2), ratio of C4 to propionyl-carnitine(C3) were increased. The results of urine organic acid test showed that the level of ethylmalonic acid was increased. Gene sequencing of family metabolic diseases revealed that the newborns had two SCAD gene mutations in which one was a known mutation c. 1031A > G(from the mother), and the other was an unreported mutation c. 293A > G(from the father). At the same time, the c. 428C > T mutation of SLC22A5 gene(from the father) occurred. After the newborns were diagnosed with SCADD, they took L-carnitine and vitamin B₂ daily and were given dietary guidance. During the follow-up period, no clinical symptoms appeared in the SCADD newborns, and their physical and intellectual developments were normal. **Conclusion** The prevalence rate of SCADD in newborns in Zigong City is higher than that in other regions of China. Early diagnosis and early treatment can effectively improve the prognosis of the SCADD newborns.

[**Key words**] Short-chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency(SCADD); Newborns; Zigong City; Gene mutation

短链酰基辅酶 A 脱氢酶缺乏症(short-chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency, SCADD)是由于短链酰基辅酶 A 脱氢酶(short-chain acyl-CoA dehydrogenase, SCAD)基因缺陷,导致所编码翻译的酶活性受损,造成血中丁酰基肉碱(butyryl-carnitine, C4)和尿中乙基丙二酸累积的一种脂肪酸氧化代谢障碍疾病^[1]。大多数 SCADD 新生儿患者无明显临床表现,因此,SCADD 也被视为一种生物化学表型,而不是疾病。但其一旦发病可致患儿出现喂养困难、肌肉张力减退、癫痫、发育迟缓和精神发育迟滞等症状^[2]。在代谢评估中发现的一系列发育迟缓的患病个体中,20%存在进食困难,22%有癫痫发作,30%出现肌张力低下但无癫痫发作^[3]。SCADD 的发病率有种族和地区差异,美国、德国、澳大利亚等国家的新生儿疾病筛查显示,SCADD 的患病率约为 1/95 000^[4]。目前我国许多地区对本病的发病率尚无明确统计,鉴此,本研究针对自贡市新生儿 SCADD 的患病率进行调查分析,并总结其临床特征及基因型特点,现报告如下。

1 对象与方法

1.1 调查对象 选取 2018 年 5 月至 2021 年 2 月于我院自愿接受遗传代谢病筛查的自贡市新生儿 24 384 名,其中男性 12 713 名,女性 11 671 名。所有的新生儿出生 72 h 并充分哺乳 8 次都可进行筛查,早产或者体重不达 2.5 kg 的待达标后再进行筛查。筛查检测获得所有新生儿监护人的知情同意。

1.2 检查与诊断^[5]

1.2.1 初次筛查 采足跟血 2 滴制备干血滤纸片。应用 API3200 MD 串联质谱仪(美国)及非衍生化多种氨基酸、肉碱测定试剂盒(PerkinElmer 公司)检测氨基酸及肉碱浓度。

1.2.2 复查 对于初次筛查阳性的新生儿立即通知再次采集血斑进行复查,包括再次应用串联质谱仪检测氨基酸和肉碱浓度,以及血气、血氨、血糖、尿酮体、尿气相色谱-质谱分析(岛津-API3200MD)等,并结合临床表现综合评价。

1.2.3 确诊 对于复查指标阳性或者临床表现异常(包括发育迟缓、低血糖、癫痫和行为异常等)严重指向遗传代谢病者进行遗传代谢病目标捕获测序(博奥半导体二代测序平台),以基因检测法确诊 SCADD。

2 结果

2.1 筛查结果 24 384 名新生儿初筛阳性 249 例,复查阳性 15 例,确诊 SCADD 1 例,患病率为 1/24 384。

2.2 初筛经过 SCADD 患儿在出生后 3 d 采血,初筛结果:C4 1.5 $\mu\text{mol/L}$ (正常参考值 0.00 ~ 0.45 $\mu\text{mol/L}$), C4 与乙酰基肉碱(acetyl-carnitine, C2)比值 0.1(正常参考值 0.00 ~ 0.04), C4 与丙酰基肉碱(propionyl-carnitine, C3)比值 0.71(正常参考值 0.00 ~ 0.45), 3 项指标均高于正常参考值,怀疑 SCADD。

2.3 复查经过 SCADD 患儿初筛阳性后随即通知采血复查,于出生后 23 d 行第二次检测,复查结果:C4 1.54 $\mu\text{mol/L}$, C4/C2 0.12, C4/C3 0.66,与初筛检查结果一致;同时进行尿酮体、血糖、血氨、血气分析、生化检测等,无明显异常;采集患儿尿液进行尿气相色谱检测,乙基丙二酸 25.6 mg/g 肌酐(正常参考值 0.0 ~ 7.0 mg/g 肌酐),提示 SCADD。

2.4 确诊经过 SCADD 患儿于出生 32 d 采集患儿及其父母外周血进行高通量测序,发现患儿发生两种 SCAD 基因突变,一种为已知突变 c. 1031A > G,另一种为未报道的突变 c. 293A > G,同时发生了 SLC22A5 基因 c. 428C > T 突变。SCAD 基因 c. 293A > G

与 SLC22A5 基因 c. 428C > T 突变来源于其父亲, SCAD 基因 c. 1031A > G 突变来源于其母亲,两种已知突变均为致病突变。串联质谱主要标志物、尿气相色谱-质谱检查以及基因检测结果见表 1。

表 1 SCADD 患儿相关检测结果

检查方法	结果				
血串联质谱	第 1 次筛查结果:C4 = 1. 5 μmol/L;第 2 次筛查结果:C4 = 1. 54 μmol/L。正常参考值:0 ~ 0. 45 μmol/L				
尿气相色谱-质谱	尿主要代谢标志物:乙基丙二酸 25. 6 mg/g 肌酐				
遗传代谢病目标捕获测序	突变基因	核苷酸	氨基酸	变异类型	变异状态
	SCAD	c. 1031A > G	p. E334G	致病突变	杂合突变
	SCAD	c. 293A > G	p. Y98C	临床意义未明突变	杂合突变
	SLC22A5	c. 428C > T	p. P143L	致病突变	杂合突变

2.5 临床特征 SCADD 患儿性别男,母乳喂养困难,出生时体重 3 kg,32 d 进行儿童生长发育评估时身高 49. 2 cm,体重 3. 2 kg,体格发育属五等级分类下等。评估婴儿大动作、精细动作、适应能力、语言、社交能力均无异常,智力发育情况尚可。

2.6 治疗 SCADD 患儿予对症干预以改善临床症状:低脂饮食,每日补充左卡尼汀和维生素 B₂,避免长时间禁食。

3 讨论

3.1 SCADD 是一种常染色体隐性遗传病,病因为 SCAD 缺乏造成短链脂肪的代谢障碍。致病基因 SCAD 位于染色体 12q24. 31,长约 13 kb,含 10 个外显子,编码 412 个氨基酸。随着 SCAD 基因 cDNA 的明确,基因诊断得以应用于 SCADD 患者的诊断,迄今国际上已经报道 70 余种 SCAD 基因突变类型,大部分为错义突变^[6-7]。临床上 SCADD 根据发病时间可分为两种类型:(1)新生儿型,临床表现为发育迟滞、生长缓慢、痫性发作、肌张力低下、肌无力和急性代谢性酸中毒,SCAD 广泛缺乏,测定成纤维细胞 SCAD 活性明显降低。(2)中年型,表现为慢性脂质沉积性肌病伴眼外肌麻痹,SCAD 缺乏局限于骨骼肌。SCADD 的特征是血浆 C4 以及尿液中乙基丙二酸浓度增加。SCADD 患者一旦发病可能表现出相对严重的症状,而通过串联质谱法对新生儿进行筛查可对无症状者进行确诊,预防疾病发作。SCADD 相关的临床症状多样,包括无症状、发育迟缓、低血糖,甚至严重的代谢或神经肌肉残疾^[8-9]。

3.2 2017 年 Kılıç 等^[8]报道了 1 例 4 岁女童 SCADD 病例,其表现为宫内发育迟缓、腭裂、小头畸形、发育迟缓、癫痫和反复下呼吸道感染,通过代谢评估和分子分析得到确诊。提示对于神经系统疾病病因不明的患者可进行遗传代谢病筛查,明确诊断。本研究发现的这例 SCADD 患儿于出生后第 3 天进行串联

质谱遗传代谢病筛查。结果显示 C4、C4/C2、C4/C3 均高于正常参考值,复查结果相同,随访期间发现患儿喂养困难、身长偏短、体重偏轻;尿气相色谱分析结果显示乙基丙二酸升高;家系遗传代谢病目标捕获测序结果发现 SCAD 基因 c. 1031A > G 和 c. 293A > G 突变,同时 SLC22A5 基因 c. 428C > T 突变。其中 SCAD 基因 c. 293A > G 与 SLC22A5 基因 c. 428C > T 突变来源于患儿父亲,SCAD 基因 c. 1031A > G 突变来源于其母亲,两种已知突变均为致病突变,遂确诊 SCADD。通过每日服用左卡尼汀和维生素 B₂,以及饮食指导对患儿进行干预治疗,后期随访患儿未出现临床症状,体格及智力发育正常。由此可见,早筛查、早确诊、早干预对预防 SCADD 患儿发生严重的神经功能障碍具有重要的临床意义。

3.3 目前,已发现的 SCADD 基因突变类型已达 70 余种。Adhikari 等^[10]研究发现在欧美国家和犹太人中,SCADD 患者以 c. 625G > A (G209S) 和 c. 511C > T (R147W) 突变为主。而国内的研究显示,c. 511C > T 和 c. 625G > A 是 SCADD 患者的主要突变类型^[11-12]。体外研究表明,常见的变异体以及绝大多数罕见的变异体都是错义突变,可导致所编码蛋白质或代谢产物的毒性积累,并引发过多的活性氧 (reactive oxygen species,ROS) 产生和慢性氧化应激^[13-14]。在针对 62 例斯洛伐克 SCADD 患者的分子遗传学研究发现了两个高发变异体:c. 310_312delGAG 缺失和 c. 1138C > T 突变,其等位基因频率分别为 64% 和 31%,其中 86% 患儿属于罗马族群^[15]。以上研究结果提示,SCADD 高发的基因变异类型与种族差异具有关联。

3.4 此外,SCADD 的患病率也与种族和地区有关,研究表明,美国、德国、澳大利亚等国家新生儿的 SCADD 患病率约为 1/95 000^[4];我国浙江地区的 SCADD 患病率约为 1/84 117,且多数患儿无临床表现^[4],而青岛地区的 SCADD 患病率约为 1/70 776^[2]。本研究针对

自贡地区的筛查结果显示 SCADD 患病率为 1/24 384, 高于已有的研究数据。

3.5 在实际工作中,医师们除了需要关注患儿的情况外,还需要缓解家长的焦虑情绪。Sadat 等^[16]的研究显示,无症状 SCADD 患儿除了新生儿低血糖的发生率较正常儿童略高外,其他临床结局与健康儿童相比并无显著差异,均无明显的长期后遗症。患儿父母出现的焦虑应受到关注,所有接受随访的父母都报告了在诊断期间的极度焦虑以及当前对孩子未来的不确定感,对此临床医师应予以积极的引导。

综上所述,通过新生儿遗传代谢病筛查对 SCADD 进行早期诊断可有效预防发病,改善预后。对于患儿的亲属,临床医师应予以积极的引导,缓解其焦虑情绪。

参考文献

- [1] 王伟青,李文杰,宋东坡,等. 短链酰基辅酶 A 脱氢酶缺乏症患者临床特点及基因变异分析[J]. 临床儿科杂志,2020,38(9): 687-690.
- [2] 孙英梅,于春冬,王彩娟,等. 新生儿短链酰基辅酶 A 脱氢酶缺乏症 4 例临床特征及基因突变分析[J]. 基础医学与临床,2019,39(11):1574-1577.
- [3] 沈玉燕,黎 剑,肖 刚,等. 新生儿短链酰基辅酶 A 脱氢酶缺乏症一例[J]. 中国优生与遗传杂志,2016,24(11):97.
- [4] 黄新文,张 玉,杨建滨,等. 短链酰基辅酶 A 脱氢酶缺乏症新生儿筛查、临床特征及基因突变分析[J]. 中华儿科杂志,2016,54(12):927-930.
- [5] 顾学范. 临床遗传代谢病[M]. 北京:人民卫生出版社,2015:142-144.
- [6] Nochi Z, Olsen RKJ, Gregersen N. Short-chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency: from gene to cell pathology and possible disease mechanisms [J]. J Inherit Metab Dis, 2017,40(5):641-655.
- [7] 鄢 力,杨 凡. 2 例 ACADM 基因复合杂合突变所致的中链酰基辅酶 A 脱氢酶缺乏症[J]. 重庆医科大学学报,2017,42(5): 601-605.
- [8] Kılıç M, Şenel S, Karaer K, et al. Microcephaly and developmental delay caused by short-chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency[J]. Turk J Pediatr, 2017,59(6):708-710.
- [9] Gregersen N, Andresen BS, Pedersen CB, et al. Mitochondrial fatty acid oxidation defects—remaining challenges[J]. J Inherit Metab Dis, 2008,31(5):643-657.
- [10] Adhikari AN, Currier RJ, Tang H, et al. Genomic analysis of historical cases with positive newborn screens for short-chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency shows that a validated second-tier biochemical test can replace future sequencing[J]. Int J Neonatal Screen, 2020, 6(2):41.
- [11] 沈玉燕,黎 剑,肖 刚. 怀化地区 79205 例新生儿短链酰基辅酶 A 脱氢酶缺乏症筛查结果分析[J]. 中国优生与遗传杂志,2018,26(7):79-80,68.
- [12] 谭建强,陈大字,李哲涛,等. 中、短链酰基辅酶 A 脱氢酶缺乏症患者临床特点分析及基因突变研究[J]. 中国当代儿科杂志,2016,18(10):1019-1025.
- [13] Jethva R, Bennett MJ, Vockley J. Short-chain acyl-coenzyme A dehydrogenase deficiency[J]. Mol Genet Metab, 2008,95(4):195-200.
- [14] 陆 妹,杨艳玲. 多种酰基辅酶 A 脱氢酶缺乏症的诊疗进展[J]. 中国实用儿科杂志,2019,34(1):19-22.
- [15] Lisový J, Chandoga J, Jungová P, et al. An unusually high frequency of SCAD deficiency caused by two pathogenic variants in the ACADS gene and its relationship to the ethnic structure in Slovakia [J]. BMC Med Genet, 2018,19(1):64.
- [16] Sadat R, Hall PL, Wittenauer AL, et al. Increased parental anxiety and a benign clinical course: infants identified with short-chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency and isobutyryl-CoA dehydrogenase deficiency through newborn screening in Georgia[J]. Mol Genet Metab, 2020,129(1):20-25.

[收稿日期 2021-03-16][本文编辑 余 军 吕文娟]

本文引用格式

胡 勤,何 艺,叶 强,等. 自贡市新生儿短链酰基辅酶 A 脱氢酶缺乏症筛查及确诊结果分析[J]. 中国临床新医学,2021,14(8):795-798.