

LEE'S PHARM.

李氏大藥廠

Department of medicine and information

医学及信息部

# 医学信息速递

Medical Information Express



传递最有价值的医学信息

# 《原发性肉碱缺乏症筛查与诊治共识》解读

医学及信息部—信息事务组

2019-07-04



传递最有价值的医学信息

# 目录

01

专家共识简介

---

02

专家共识重点内容摘录与解读

---

03

左卡尼汀相关指南与共识汇总



# 第一部分

## 专家共识相关概述



# 原发性肉碱缺乏症筛查与诊治共识

## 【专家组成员】

- 中华预防医学会出生缺陷预防与控制专业委员会新生儿遗传代谢筛查学组
- 中华医学会儿科分会出生缺陷预防与控制专业委员会
- 中国医师协会医学遗传医师分会临床生化遗传专业委员会
- 青春期医学专业委员会临床遗传学组
- 中华医学会儿科分会临床营养学组
- 《中华医学杂志》编辑委员会

## 【出版时间】

- 2019年

## 【来源】

- 中华医学杂志

中华医学杂志 2019年1月8日第94卷第1期 Nat Med (China), January 8, 2019, Vol. 94, No. 1

·标准与规范·

### 原发性肉碱缺乏症筛查与诊治共识

中华预防医学会出生缺陷预防与控制专业委员会新生儿遗传代谢筛查学组 中华医学会儿科分会出生缺陷预防与控制专业委员会 中国医师协会医学遗传医师分会临床生化遗传专业委员会 青春期医学专业委员会临床遗传学组 中华医学会儿科分会临床营养学组 《中华医学杂志》编辑委员会  
通信作者: 杨淑青, 浙江大学医学院附属儿童医院遗传与代谢科, 杭州 310000, E-mail: chensh@zjhu.edu.cn

基金项目: 国家重点研发计划 (2018YFC1002700, 2018YFC1002701, 2017YFC1001700, 2017YFC1001701, 2016YFC1000300, 2016YFC1000310, 2015YFC1402304)  
DOI: 10.3760/j.issn.0254-2491.2018.02.005

原发性肉碱缺乏症(PCD)又称原发性肉碱酰辅酶A(CoA),或肉碱转运障碍(CTD),是由于SLC22A5基因突变引起高亲和力肉碱依赖性肉碱转运体(OCTN2)蛋白功能缺陷,原肉碱摄入增加,血液、组织、细胞内肉碱缺乏,从而引起脂肪酰基氧化缺陷的疾病。PCD患病率具有明显种族差异,美国报道患病率为1/20 000-70 000<sup>[1]</sup>,日本为1/40 000<sup>[2]</sup>,意大利为1/120 000<sup>[3]</sup>,我国在汉族新生儿患病率最高,为1/300<sup>[4]</sup>,中国报道的先天性肉碱缺乏症患病率约为1/30 000-45 000<sup>[5]</sup>。我国上海新华医院报道患病率为1/54 573,浙江省新生儿中心对近211例新生儿筛查,确诊16例PCD患儿,患病率为1/21 049。由于PCD临床表现具有异质性及难辨性,误诊或漏诊,部分患者可终生无异常表现。发病的患儿未经治疗具有致死性。此病的确诊治疗效果确切,在确诊后即可发生不可逆损伤前补充左卡尼汀治疗者预后良好。早期诊断、早期治疗可明显改善预后,故许多国家及地区将其列入新生儿筛查病种<sup>[6]</sup>。

随着我国新生儿遗传代谢病筛查的广泛开展,筛查技术应用于新生儿遗传代谢病筛查得到进一步推广,更多的PCD患儿得到确诊,但目前尚无一例本病筛查、诊治以及随访共识。为了规范PCD新生儿的确诊途径及后续的诊断和遗传咨询,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遗传代谢筛查学组、中华医学会儿科分会临床生化遗传医师分会临床生化遗传专业委员会、青春期医学专业委员会临床遗传学组、中华医学会儿科分会

临床遗传学组及《中华医学杂志》编辑委员会组织专家讨论,并达成以下共识。

#### 一、病因及发病机制

肉碱是一种类氨基酸物质,化学名为3-羟基-4-羧-三甲氨基丁酸,分为左旋肉碱及D-肉碱。左旋肉碱具有生理活性。体内肉碱约75%来源于肠道食物摄入(主要是瘦肉食品),约25%来源于体内自身合成<sup>[7]</sup>。PCD是由于SLC22A5基因突变致细胞膜上OCTN2功能缺陷的常染色体隐性遗传病。OCTN2存在于肠黏膜、肝脏、心脏、骨骼肌及肾上腺等组织的细胞膜上,将肉碱由细胞外转运至细胞内。肠道细胞OCTN2功能缺陷导致肉碱通过肠黏膜进入血液受阻,骨髓造血(肝功能不全)所致的OCTN2功能缺陷可使骨髓小管重吸收肉碱障碍,原肉碱排泄增加,这两种因素均可导致血浆肉碱水平降低。骨髓(主要是肝脏、心脏及骨骼肌)OCTN2功能缺陷致组织细胞内肉碱进一步缺乏,引起细胞功能障碍。

肉碱的主要功能是将中、长链脂肪酸从细胞质转运至线粒体内进行脂肪β氧化的必要载体。脂肪酸β氧化是产热、心肌、骨骼肌供能的重要途径。肉碱缺乏致脂肪酸β氧化受阻,可导致低血糖及酮体减少,组织细胞内能量供给不足,导致细胞变性、肝酶及肌酸酐酶增高、脂肪肝和实质性肝硬变、肌酸酐、肌酸、心脏、导致肝细胞脂肪变性坏死<sup>[8]</sup>。

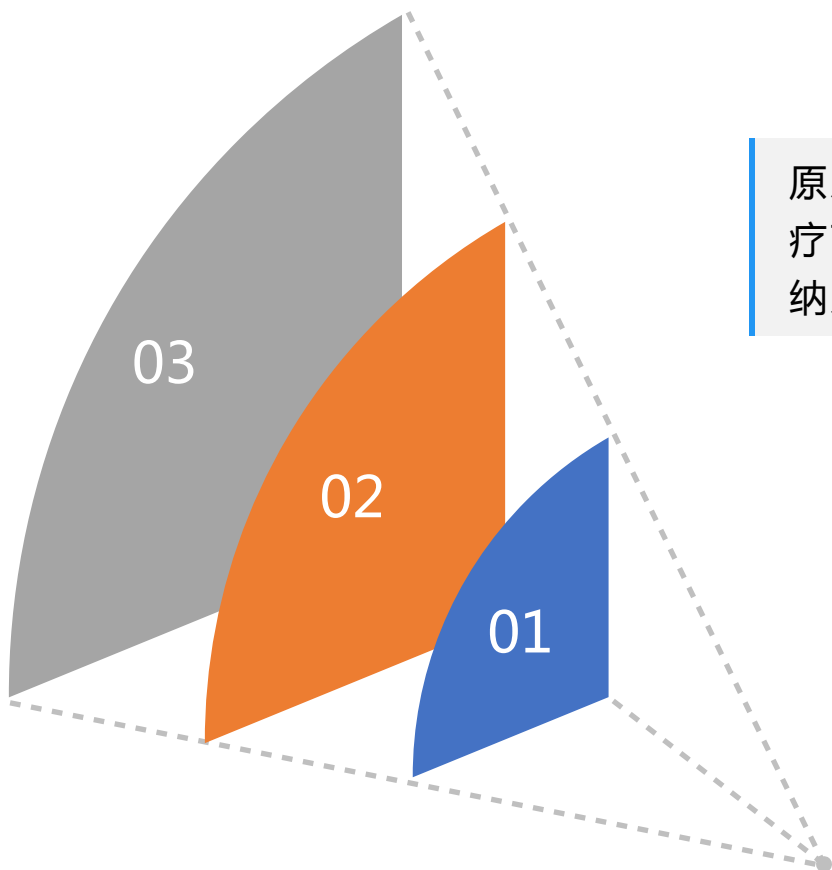
编码OCTN2的SLC22A5基因位于5q31.1,含10个外显子,约3.2 kb长。OCTN2是一种跨膜蛋白,由557个氨基酸组成,包含12个跨膜位点及

万方数据



传递最有价值的医学信息

## 专家共识发布背景



原发性肉碱缺乏症（PCD）早期诊断、早期治疗可明显改善预后，许多国家和地区已将PCD纳入新生儿筛查病种。

随着我国新生儿遗传代谢病筛查的广泛开展，串联质谱技术应用与新生儿遗传病筛查得到进一步推广，更多PCD患儿得到检出。

但PCD目前尚无统一的筛查诊治及随访共识，为规范此病的新生儿筛查流程及及后续的诊断和遗传咨询，故组织专家讨论，达成共识。



# 第二部分

## 专家共识重点内容摘录与解读



# - 内容 -

1

## 原发性肉碱缺乏症 (PCD)

定义、发病率、病因  
机制、临床表现

2

## PCD筛查及诊断

新生儿筛查、实验室及辅助检测、诊断、鉴别诊断

3

## PCD治疗

4

## 左卡尼汀用法 用量

5

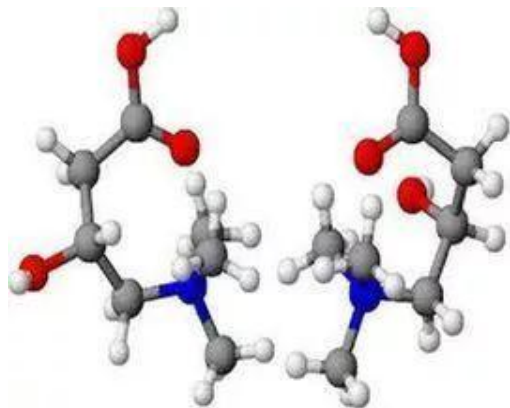
## 预后及遗传情况

预后随访、遗传情况





## 原发性肉碱缺乏症——定义



原发性肉碱缺乏症  
(PCD)



✓ 又称原发性肉碱吸收障碍 ( CUD ) ,或肉碱转运障碍 ( CTD ) ,是由于**SLC22A5基因突变**引起高亲和力钠依赖性肉碱运转体 ( OCTN2 ) 蛋白功能缺陷 ,尿中肉碱排除增加 ,血液、组织、细胞内肉碱缺乏 ,从而引起**脂肪酸 $\beta$ 氧化缺陷的疾病。**



# 原发性肉碱缺乏症——患病率

PCD患病率具有明显的种族差异，不同国家及地区发病率如下：

国家	美国	日本	澳大利亚	法罗群岛	中国 <sup>1)</sup>
患病率	1/20000-1/70000	1/40000	1/120000	1/300	1/20000-1/45000

1) 其中，中国上海新华医院报道的发病率为：1/34571；  
浙江省新筛中心报道的为：1/21089。



# 原发性肉碱缺乏症——病因及发病机制

SCL22A5  
基因突变

转运肉碱的  
OCTN2功能缺陷

肉碱进入血液受阻,  
肾小管重吸收障碍

肉碱水平降低,  
肉碱缺乏

脂肪酸 $\beta$ 氧化受阻,  
细胞能量供应不足

细胞损伤, 肝细胞  
脂肪变性和肌病



# 原发性肉碱缺乏症——临床表现



## 1 发作性急性代谢紊乱

- ✓ **发病**：多在3个月-2岁发病；
- ✓ **表现**：喂养困难、呕吐、意识障碍、肝肿大等。



## 2 肌无力或肌张力减弱

2

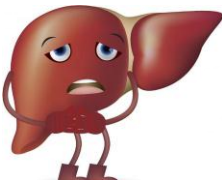
- ✓ **发病**：可发生在任何年龄；
- ✓ **表现**：可伴随其他症状尤其是心脏症状。



## 3 肝脏表现

3

- 发病**：多发生在婴儿及儿童期；
- 表现**：可达平脐，肝脏B超显示肝肿大，脂肪变性。

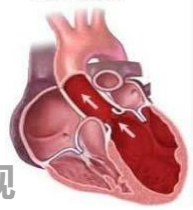


## 临床表现

4

## 4 心肌病表现

- ✓ **发病**：多在儿童期，平均发病年龄2-4岁；
- ✓ **表现**：扩张型和肥厚型心肌病。



5

## 5 其他表现

- ✓ **表现**：妊娠期脂肪肝、耐力下降、心源性心率失常发作。
- ✓ **不典型临床表现**：反复恶心、腹痛、贫血、近端肌无力和发育迟缓等



# - 内容 -

1

## 原发性肉碱缺乏症 (PCD)

简介、发病率、病因  
机制、临床表现

2

## PCD筛查及诊断

新生儿筛查、实验室及辅助检测、诊断、鉴别诊断

3

## PCD治疗

4

## 左卡尼汀用法 用量

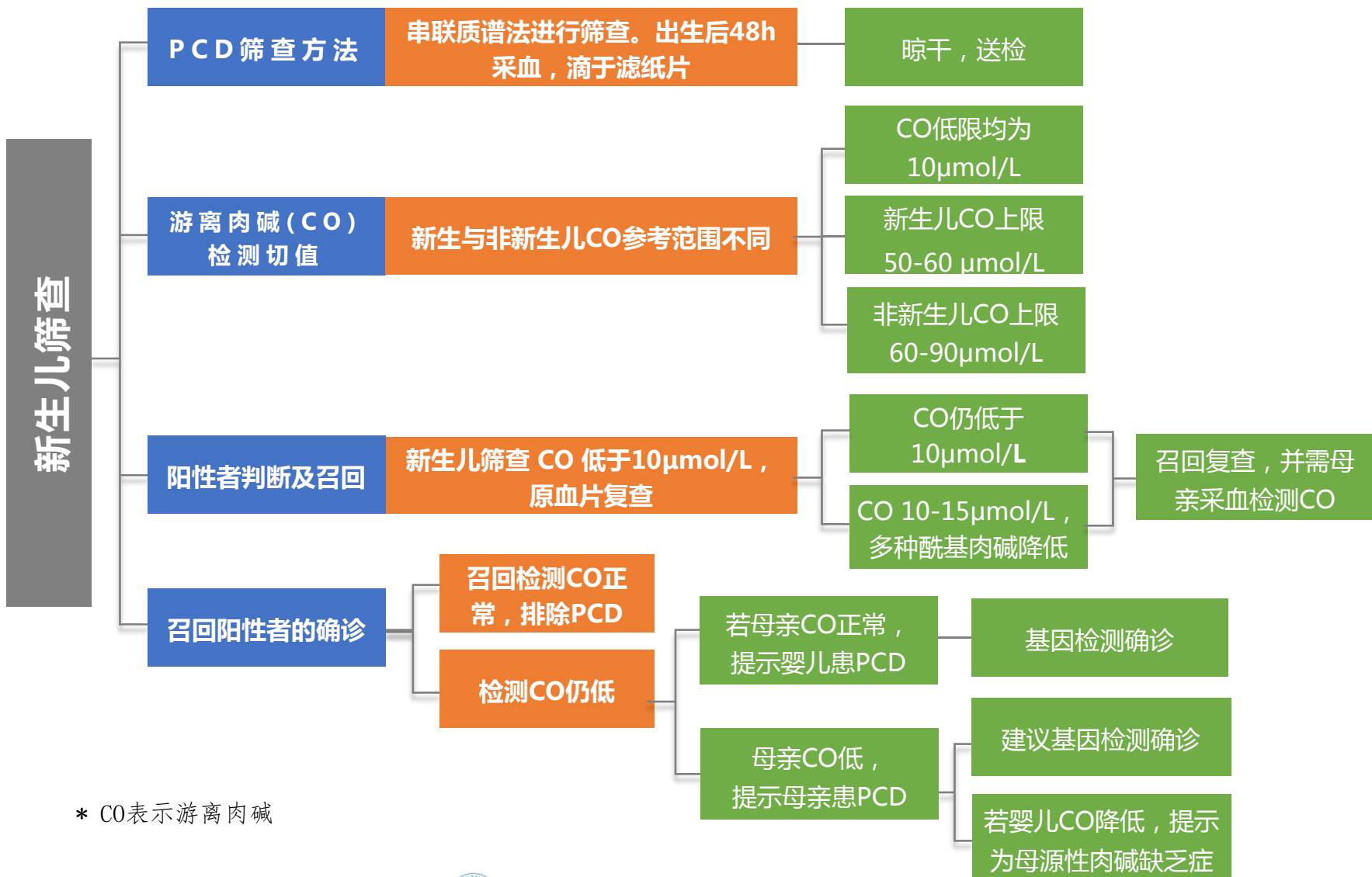
5

## 预后及遗传情况

预后随访、遗传情况



# 筛查及诊断——新生儿筛查



\* CO表示游离肉碱



# 筛查及诊断——实验室及辅助检测



新生儿筛查

常规实验室检测

尿有机酸检测

基因检测

肝肾B超

心电图和超声检查

核磁共振(MRI)

肌肉活检

皮肤活检



# 筛查及诊断——诊断

## 新生儿筛查患者的诊断标准

- 1) 新生儿筛查召回检测血CO低于 $10\mu\text{mol/L}$ ，同时排除母源性肉碱缺乏；
- 2) SLC22A5基因检测到2个突变即可明确诊断；若只检测到一个或未检测到，需在喂足奶的情况下再次检测CO，连续三次检测 $<10\mu\text{mol/L}$ ，诊断PCD；
- 3) PCD患者的同胞推荐检测血浆肉碱浓度，低于正常者建议进一步做基因或酶活性检测。

## 临床疑似患者诊断标准

- 1) 出现下列情况需进一步串联质谱检测血肉碱水平：
  - ① 婴儿发作性低酮症性低血糖；
  - ② 儿童智力运动落后；
  - ③ 儿童心肌病、脂肪肝；
  - ④ 成人不明原因的易疲劳、肌痛、耐力下降；
  - ⑤ 原因不明的发育落后、反复腹痛、肝肿大、肾脏疾病等；
- 2) 血CO低于 $10\mu\text{mol/L}$ 或在 $10-15\mu\text{mol/L}$ 之间，但伴有多种酰基肉碱降低；

\* CO表示游离肉碱





# 筛查及诊断——鉴别诊断

➤ 由于多种因素可导致体内肉碱缺乏，故PCD需要排除如下因素所致的肉碱缺乏：



## 母源性肉碱缺乏

是由于各种因素导致的母亲肉碱缺乏。



## 遗传性有机酸血症

或其它脂肪酸代谢异常，这些疾病消耗肉碱，导致血CO降低。



## 某些药物应用者

如红霉素、丙戊酸钠等药物消耗肉碱，导致CO降低。



## 其他营养性疾病

如营养性肉碱缺乏、素食者或胃肠炎等疾病，不能及时补充左旋肉碱，导致CO降低。



## 血透和肾小管障碍

肉碱丢失增加，如范可尼综合征。



## 早产儿

胎盘肉碱转运减少及肾小管功能不成熟，易合并肉碱轻度减低。



# - 内容 -

1

## 原发性肉碱缺乏症 ( PCD )

简介、发病率、病因  
机制、临床表现

2

## PCD筛查及诊断

新生儿筛查、实验室及辅助检测、诊断、鉴别诊断

3

## PCD治疗

4

## 左卡尼汀用法 用量

5

## 预后及遗传情况

预后随访、遗传情况



# 原发性肉碱缺乏症的治疗

## 治疗原则

避免饥饿及长时间剧烈运动，在禁食、感染及手术史等应急状态时，注意补充葡萄糖及能量，预防疾病发作。

### 1、避免饥饿及长时间高强度运动

发生低血糖等急性代谢紊乱时，需静脉注射葡萄糖，并补充左卡尼汀。

### 2、补充左卡尼汀

补充左卡尼汀是PCD主要治疗方法，且需终身治疗。

### 3、某些特殊情况的治疗

#### 1) 母源性肉碱缺乏：

- ① 母乳喂养，母亲、患儿均需补充左卡尼汀；
- ② 非母乳喂养：因奶粉中含有左卡尼汀，可不另外补充。

#### 2) PCD女性：需补充左卡尼汀。

#### 3) 无症状者：综合考虑是否用药。

### 4、合并心肌病及肌酐增高的患者

需给予保护心肌及肝脏的药物，或同时到心脏或肝病专科治疗、随访管理。



# - 内容 -

1

## 原发性肉碱缺乏症 (PCD)

简介、发病率、病因  
机制、临床表现

2

## PCD筛查及诊断

新生儿筛查、实验室及辅助检测、诊断、鉴别诊断

3

## PCD治疗

4

## 左卡尼汀用法 用量

5

## 预后及遗传情况

预后随访、遗传情况



# 左卡尼汀用法用量



## 1、急性重症患者：

左卡尼汀初始剂量为 $100-400\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$ ，分3次口服或静脉点滴；根据血浆CO水平调整剂量，目标维持血浆CO浓度在正常范围，改善生存质量；

## 2、不能耐受口服药物或禁食患者：

需静脉补充左卡尼汀；

## 3、左卡尼汀不良反应：

不良反应相对较少，大剂量可致肠道不适、腹泻等。可减少左卡尼汀单次剂量或增加服药次数（分4次服用）和加用甲硝唑片口服改善。



# - 内容 -

1

## 原发性肉碱缺乏症 (PCD)

简介、发病率、病因  
机制、临床表现

2

## PCD筛查及诊断

新生儿筛查、实验室及辅助检测、诊断、鉴别诊断

3

## PCD治疗

4

## 左卡尼汀用法 用量

5

## 预后及遗传情况

预后随访、遗传情况



# 预后与随访

## 预后——PCD是可治性遗传病，需要终生治疗及随访

- 1) 新生儿筛查确诊无症状者，终生治疗一般不会发病。
- 2) 临床患者在脏器发生不可逆损伤前治疗，预后较好；
- 3) PCD不治疗可发生猝死。
- 4) 极少数因为低血糖或能量代谢障碍损伤大脑，导致智力落后。

## 随访——急性期需检测血糖、CK及肝酶浓度

### 1) 新生儿筛查确诊患者随访：

- ① 婴儿期CO浓度监测每1-3月1次，儿童期每年2-3次，成人每年1次；
- ② 生化检测每年1次；
- ③ 肝脾肾B超，心脏彩超每年1次；

### 2) 临床确诊患者随访：

- ① 婴儿期CO浓度监测每2周-2月1次，儿童期3-6月1次；
- ② 生化检测婴儿1-3月1次，儿童每年2-3次，成人每年1次；
- ③ 肝脾肾B超，心脏彩超每年1-3次；



# 遗传咨询



1

✓ PCD为常染色体隐性遗传病，夫妻双方为杂合子时，后代25%机会为PCD患者；50%机会为无症状携带者，25%的机会为正常。

2

✓ PCD患者同胞若确诊为PCD，也需治疗和随访；  
✓ PCD药物疗效确切，建议PCD患者父母再生育时进行产前诊断，但不建议流产。





# 第三部分

## 左卡尼汀相关指南与共识汇总



# 左卡尼汀相关指南与共识汇总——截至2019年7月

科室/领域	指南名称	发布年限	制定者
儿科 (遗传代谢病)	欧洲EFNS脂肪酸线粒体功能障碍的诊断和治疗指南	2006	欧洲神经科学协会联盟
	戊二酰辅酶A缺乏（I型戊二酸血症）诊断和治疗指南	2007	国外遗传代谢性疾病专家组
	甲基丙二酸血症和丙酸血症的诊断和治疗指南	2014	国外遗传代谢性疾病专家组
	单纯型甲基丙二酸尿症饮食治疗与营养管理专家共识	2018	中华预防医学会出生缺陷预防与控制专业委员会等
	<b>原发性肉碱缺乏症筛查与诊治共识</b>	<b>2019</b>	<b>中华预防医学会出生缺陷预防与控制专业委员会等</b>
儿科 (癫痫)	左卡尼汀在儿童癫痫治疗中的应用专家共识	2018	中华医学会儿科学分会等
儿科 (早产儿)	美国肠外与肠内营养在儿童和成人中应用指南	2002	美国肠外营养学会
生殖男科 (男性不育、少弱精症)	男性不育诊断和治疗指南	2007	中华医学会男科学分会
	男性不育症诊疗指南	2013	中华医学会男科学分会
	左卡尼汀在男性不育中临床应用专家共识	2014	中华医学会男科学分会；中国左卡尼汀临床应用专家共识编写组
	男性不育症中西医结合诊疗指南	2015	中国中西医结合学会男科专业委员会
	左卡尼汀在男性不育中临床应用专家共识	2015	中国左卡尼汀临床应用专家共识编写组；中华医学会男科学分会
	少弱畸形精子症指南	2018	欧洲男科学会
心内科 (心力衰竭)	中国心力衰竭诊断和治疗指南	2014	中华医学会心血管病学分会；中华心血管病杂志编辑委员会
肾内科 (透析)	EBPG血流动力学不稳定指南解读	2007	欧洲肾脏协会-欧洲透析移植协会
内分泌科 (糖尿病)	中国糖尿病医学营养治疗指南	2013	中华医学会糖尿病学分会；中国医师协会营养医师专业委员会
肿瘤科 (化疗药物心脏毒性、恶液质)	蒽环类药物心脏毒性防治指南	2013	中国临床肿瘤学会；中华医学会血液学分会
	肿瘤恶液质营养治疗指南	2015	中国抗癌协会肿瘤营养与支持治疗专业委员会组织编写



**谢谢关注!**  
thanks for your attention.



传递最有价值的医学信息