

# 肉碱缺乏所致心肌病的临床特点及治疗随访

傅立军 陈树宝 韩连书 郭颖 赵鹏军 朱敏 李奋 黄美容

**【摘要】 目的** 探讨肉碱缺乏所致心肌病的临床特点以及左旋肉碱对其治疗效果。**方法** 2010 年 1 月到 2011 年 12 月收治的 75 例儿童心肌病患者,采用串联质谱检测干血滤纸片中游离肉碱和酰基肉碱的水平,对于确诊为肉碱缺乏症的患儿加用左旋肉碱治疗,剂量为 150 ~ 250 mg/(kg · d),所有患儿在治疗前和随访过程中进行临床评估,包括临床体检、心电图、胸 X 线片、心脏超声和外周血串联质谱检查。**结果** 75 例心肌病患者中 6 例诊断为肉碱缺乏症,包括男性 1 例,女性 5 例,年龄为 0.75 ~ 6 岁,入院时外周血游离肉碱水平为  $(1.55 \pm 0.61) \mu\text{mol/L}$  (参考值 10 ~ 60  $\mu\text{mol/L}$ ),左室舒张末期直径(LVDd)为  $(5.04 \pm 0.66) \text{cm}$ ,左室射血分数(LVEF)为  $(38.5 \pm 10.5) \%$ 。采用左旋肉碱治疗后早期复查(10 ~ 30 d),游离肉碱升高至  $(30.59 \pm 15.02) \mu\text{mol/L}$  ( $t = 4.79, P < 0.01$ ),LVDd 缩小至  $(4.42 \pm 0.67) \text{cm}$  ( $t = 4.28, P < 0.01$ );LVEF 提高至  $(49.1 \pm 7.6) \%$  ( $t = 6.59, P < 0.01$ )。6 例患儿都进行了 6 个月以上的随访,LVEF 均恢复至正常水平;LVDd 也进一步回缩,其中 3 例完全恢复至正常水平;所有患儿临床症状消失。治疗过程中仅 1 例出现间歇性腹泻,无其他并发症发生。**结论** 在儿童心肌病患者中常规进行串联质谱检查有助于肉碱缺乏症的诊断;对于肉碱缺乏所致心肌病患者采用左旋肉碱治疗可获得良好的效果。

**【关键词】** 心肌病; 肉碱; 串联质谱法

## Clinical presentation and therapeutic outcomes of carnitine deficiency-induced cardiomyopathy

FU Li-jun\*, CHEN Shu-bao, HAN Lian-shu, GUO Ying, ZHAO Peng-jun, ZHU Min, LI Fen, HUANG Mei-rong. \* Department of Cardiology, Shanghai Children's Medical Center, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai 200127, China

Corresponding author: HUANG Mei-rong (Email: huangmeirong128@sina.com)

**【Abstract】 Objective** Carnitine deficiency has been associated with progressive cardiomyopathy due to compromised energy metabolism. The objective of this study was to investigate clinical features of carnitine deficiency-induced cardiomyopathy and the therapeutic efficacy of L-carnitine administration. **Method** Between January 2010 and December 2011, filter-paper blood spots were collected from 75 children with cardiomyopathy. Free carnitine and acylcarnitine profiles were measured for each individual by tandem mass spectrometry (MS/MS). For those in whom carnitine deficiency was demonstrated, treatment was begun with L-carnitine at a dose of 150 - 250 mg/(kg · d). Clinical evaluation, including physical examination, electrocardiography, chest x-ray, echocardiography and tandem mass spectrometry, was performed before therapy and during follow-up. **Result** Of 75 cardiomyopathy patients, the diagnosis of carnitine deficiency was confirmed in 6 patients, which included 1 boy and 5 girls. Their age ranged from 0.75 to 6 years. Free carnitine content was  $(1.55 \pm 0.61) \mu\text{mol/L}$  (reference range 10-60  $\mu\text{mol/L}$ ). Left ventricular end-diastolic diameter (LVDd) was  $(5.04 \pm 0.66) \text{cm}$  and left ventricular ejection fraction (LVEF) was  $(38.5 \pm 10.5) \%$ . After 10-30 d therapy of L-carnitine, free carnitine content rose to  $(30.59 \pm 15.02) \mu\text{mol/L}$  ( $t = 4.79, P < 0.01$ ). LVDd decreased to  $(4.42 \pm 0.67) \text{cm}$  ( $t = 4.28, P < 0.01$ ) and LVEF increased to  $(49.1 \pm 7.6) \%$  ( $t = 6.59, P < 0.01$ ). All patients received follow-up evaluations beyond 6 months of treatment. Clinical improvement was dramatic. LVEF returned to normal completely in all the 6 patients. LVDd decreased further in all the 6 patients and returned to normal levels in 3 patients. No clinical signs or symptoms were present in any of the 6 patients. The only complications of therapy had been intermittent diarrhea in 1 patient. **Conclusion** Tandem mass spectrometry is helpful to diagnose carnitine

DOI:10.3760/cma.j.issn.0578-1310.2012.12.013

作者单位:200127 上海交通大学医学院附属上海儿童医学中心心内科(傅立军、陈树宝、郭颖、赵鹏军、朱敏、李奋、黄美容);上海交通大学医学院附属新华医院 上海市儿科医学研究所小儿内分泌遗传代谢病研究室(韩连书)

通信作者:黄美容(Email: huangmeirong128@sina.com)

deficiency and should be performed in all children with cardiomyopathy. L-carnitine has a good therapeutic effect on carnitine deficiency-induced cardiomyopathy.

**【Key words】** Cardiomyopathy; Carnitine; Tandem mass spectrometry

心肌病是以心肌病变为主要表现的一组异质性疾病,是引起儿童心功能不全和心源性猝死的常见原因之一。儿童心肌病的病因繁多,临床表现各异,不同病因的患者预后差异很大。近年来心肌病的病因诊断受到了高度的重视<sup>[1]</sup>,病因诊断对于心肌病预后的判断以及治疗方案的选择具有重要的指导意义,有些心肌病患者在明确病因后针对其病因进行治疗可以明显改善心功能状态,甚至完全逆转心肌病变,肉碱缺乏所致心肌病就是一种通过病因诊断和治疗后可获得良好效果的心肌病之一<sup>[2]</sup>。我们对上海儿童医学中心最近诊治的 6 例肉碱缺乏所致心肌病的病例进行回顾性分析和总结,以引起儿科临床工作者对该病的关注和重视。

## 对象和方法

### 一、对象

2010 年 1 月至 2011 年 12 月收治的 75 例心肌病患者,其中男性 41 例,女性 34 例;年龄 1 个月~1 岁 36 例,~10 岁 29 例,~14 岁 10 例。

### 二、方法

1. 临床评估:详细地询问病史及体格检查,并进行相关的实验室检查,其中包括 12 导联心电图、胸部 X 线片、心脏超声以及外周血串联质谱检测。在心脏超声检查中,对 M 型超声测量的左室腔的大小和左室壁的厚度根据体表面积计算其 Z 值<sup>[3]</sup>,当左室腔大小或室壁厚度超过其均数两个标准差以上时(Z 值 > 2)判定为心腔扩大或室壁肥厚。

2. 外周血游离肉碱和酰基肉碱水平测定<sup>[4]</sup>:采用干血滤纸片串联质谱检测,仪器采用美国生物应用系统公司串联质谱仪(API 2000 型),高效液相仪采用美国安捷仑公司(Agilent 1100)产品。检测工作由上海市儿科医学研究所完成。

3. 治疗:对于确诊为肉碱缺乏者,在强心、利尿的基础上加用左旋肉碱治疗,剂量为 150~250 mg/(kg·d)。部分病例在住院期间采用左旋肉碱注射液经静脉给药,5~7 d 改为左旋肉碱口服液(东维力,东北制药集团沈阳第一制药厂)口服给药;其余病例直接采用左旋肉碱口服给药。所有患儿出院后长期维持左旋肉碱口服给药,在心功能恢复正常后停用强心、利尿药物。

4. 随访:上述肉碱缺乏症的患儿在用药后 10~30 d 进行早期复查,6 个月时进行中期随访。复查和随访的内容包括临床体检、心电图、胸部 X 线片、心脏超声以及外周血串联质谱等。

5. 肉碱缺乏所致心肌病与其他心肌病患者入院时情况的比较:将肉碱缺乏症患者与其他心肌病患者入院时的临床表现、心脏大小、心功能状况以及心电图表现进行比较。

### 三、统计学分析

实验数据以均数±标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示,统计学分析采用 *t* 检验, $P < 0.05$  为差异有统计学意义,统计由 SPSS16.0 软件完成。

## 结 果

### 一、入院时的临床资料

1. 外周血游离肉碱和酰基肉碱水平:本组中有 6 例患儿的游离肉碱显著低于参考值,短链至长链酰基肉碱水平也有不同程度的降低(表 1,图 1)。

2. 临床特点(表 2):6 例肉碱缺乏症患者中,男性 1 例,女性 5 例,年龄 0.75~6 岁。①临床症状:所有患儿均以扩张性心肌病收治入院,除了心脏方面的表现外,3 例有肌无力现象,1 例有低血糖发作史。②心脏超声检查:所有患儿均有左室腔明显扩大及左室收缩功能明显降低,左室舒张末期直径(LVDd)的 Z 值为 4.8~8.3,左室射血分数(LVEF)为 23.7%~49.4%;6 例患儿中有 1 例左室壁明显肥厚,左室后壁舒张末期厚度(LVPWd)的 Z 值为 4.4,另有 3 例左室壁轻度肥厚,LVPWd 的 Z 值为 2.1~2.9,其余 2 例左室壁未见肥厚。③心电图检查:除了左房大、左室大等常见表现外,所有患儿均有 QT 间期缩短,表现为 ST 段缩短或消失,校正 QT 间期(QTc)为 334~376 ms;6 例中有 5 例同时合并 T 波高尖。④既往史:1 例在外院误诊为二尖瓣病变并曾行二尖瓣整形术,术后予强心、利尿等治疗,病情进行性加重;1 例在外院诊断为心内膜弹力纤维增生症,予强心、利尿等治疗后病情无明显好转;3 例在外院诊断为扩张性心肌病,予强心、利尿等治疗后病情无明显改善。⑤家族史:1 例患儿的 2 位同胞在婴儿期出现猝死,具体病因不明。

### 二、治疗后随访情况

表 1 6 例肉碱缺乏症及 69 例非肉碱缺乏症心肌病患者串联质谱检测结果(μmol/L)

| 例号                             | C0            | C2            | C4          | C6          | C8          | C10         | C12         | C14         | C14:1       | C16         | C18         | C18:1       |
|--------------------------------|---------------|---------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|
| 1                              | 2.64          | 2.01          | 0.04        | 0.03        | 0.01        | 0.01        | 0.01        | 0.01        | 0.01        | 0.08        | 0.04        | 0.07        |
| 2                              | 1.68          | 1.41          | 0.01        | 0.01        | 0.01        | 0.01        | 0.01        | 0.01        | 0.01        | 0.05        | 0.04        | 0.02        |
| 3                              | 1.36          | 1.73          | 0.02        | 0.01        | 0.01        | 0.02        | 0.01        | 0.01        | 0.01        | 0.04        | 0.04        | 0.03        |
| 4                              | 1.58          | 1.53          | 0.02        | 0.01        | 0.01        | 0.01        | 0.00        | 0.01        | 0.00        | 0.05        | 0.03        | 0.05        |
| 5                              | 1.09          | 2.94          | 0.01        | 0.03        | 0.03        | 0.02        | 0.00        | 0.02        | 0.01        | 0.08        | 0.04        | 0.03        |
| 6                              | 0.93          | 1.93          | 0.03        | 0.01        | 0.02        | 0.01        | 0.00        | 0.01        | 0.01        | 0.07        | 0.03        | 0.03        |
| 其他心肌病患者<br>( $\bar{x} \pm s$ ) | 40.31 ± 17.25 | 27.91 ± 15.24 | 0.26 ± 0.20 | 0.07 ± 0.04 | 0.10 ± 0.08 | 0.11 ± 0.08 | 0.07 ± 0.04 | 0.16 ± 0.08 | 0.07 ± 0.04 | 1.31 ± 0.65 | 0.62 ± 0.32 | 1.20 ± 0.54 |
| 参考值                            | 10.00 ~ 60.00 | 6.00 ~ 30.00  | 0.06 ~ 0.50 | 0.01 ~ 0.15 | 0.01 ~ 0.30 | 0.02 ~ 0.50 | 0.02 ~ 0.20 | 0.02 ~ 0.25 | 0.01 ~ 0.30 | 0.30 ~ 2.00 | 0.20 ~ 1.20 | 0.30 ~ 1.80 |

注:C0:游离肉碱,C2:乙酰肉碱,C4:丁酰肉碱,C6:己酰肉碱,C8:辛酰肉碱,C10:癸酰肉碱,C12:月桂酰肉碱,C14:肉豆蔻酰肉碱,C14:1:肉豆蔻烯酰肉碱,C16:棕榈酰肉碱,C18:十八碳酰肉碱,C18:1:十八碳烯酰肉碱

表 2 6 例肉碱缺乏症患儿的临床资料

| 例号 | 性别 | 年龄(岁) | LVDd(cm) | LVDd Z 值 | LVPWd(cm) | LVPWd Z 值 | LVEF (%) | 临床表现 |     |       | 既往治疗情况                  |
|----|----|-------|----------|----------|-----------|-----------|----------|------|-----|-------|-------------------------|
|    |    |       |          |          |           |           |          | 心脏   | 肌肉  | 其他    |                         |
| 1  | 女  | 5.20  | 5.54     | 8.3      | 0.55      | 2.6       | 39.0     | +    | -   | -     | 强心、利尿 10 个月             |
| 2  | 女  | 6.20  | 5.37     | 8.0      | 0.78      | 4.4       | 23.7     | +    | 肌无力 | -     | 强心、利尿 2 年余,二尖瓣整形术后 8 个月 |
| 3  | 女  | 3.00  | 5.44     | 8.1      | 0.34      | 0.1       | 28.8     | +    | 肌无力 | -     | 强心、利尿 1 个月余             |
| 4  | 女  | 0.90  | 5.40     | 8.0      | 0.47      | 1.8       | 40.9     | +    | -   | -     | 强心、利尿 2 个月              |
| 5  | 男  | 0.75  | 3.90     | 4.8      | 0.59      | 2.9       | 49.0     | +    | -   | 低血糖发作 | 无                       |
| 6  | 女  | 3.50  | 4.58     | 6.4      | 0.50      | 2.1       | 49.4     | +    | 肌无力 | -     | 强心、利尿 6 个月余             |

注:LVDd:左室舒张末期直径,LVPWd:左室后壁舒张末期厚度,LVEF:左室射血分数

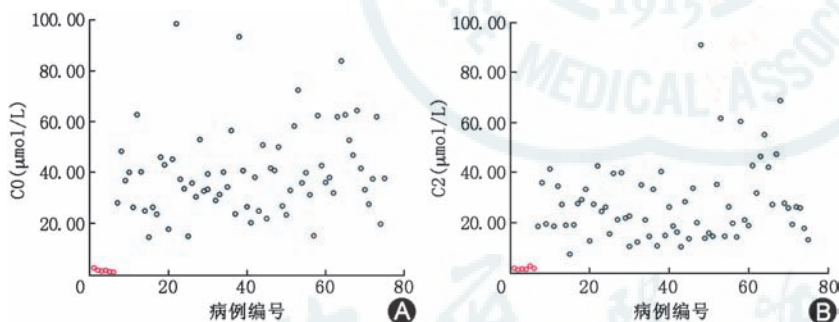


图 1 75 例心肌病患者外周血游离肉碱(C0)(图 1A)和乙酰肉碱(C2)(图 1B)水平

1. 短期疗效:6 例在用药后 10 ~ 30 d 进行了早期复查,治疗前后变化见表 3。游离肉碱水平由用药前的(1.55 ± 0.61) μmol/L 升高至(30.59 ± 15.02) μmol/L ( $t = 4.79, P < 0.01$ ),心脏超声提示左心室明显缩小,LVDd 由用药前的(5.04 ± 0.66) cm 缩小至(4.42 ± 0.67) cm ( $t = 4.28, P < 0.01$ );左室收缩功能明显改善,LVEF 由用药前的(38.5 ± 10.5)% 提高至(49.1 ± 7.6)% ( $t = 6.59, P < 0.01$ )。心电图检查发现,QT 间期缩短和 T 波高尖等表现明显改善(图 2)。

2. 中期疗效:6 例均进行了 6 个月以上的中期随访,心脏超声检查提示所有患儿 LVEF 完全恢复至正常水平,LVDd 也进一步回缩,其中 3 例完全恢复至正常水平,另外 3 例尚未完全恢复正常(表 3)。在心电图方面,QT 间期均恢复至正常水平,QTc 由用药前的(359 ± 14) ms 延长至(403 ± 16) ms ( $t = 6.73, P < 0.01$ ),无 T 波高尖等表现。所有患儿临床症状消失,无心功能不全和肌无力的表现,也无相关的神经系

统症状和阳性体征。

3. 不良反应:除 1 例用药过程中出现间歇性腹泻表现外,其他患儿未见明显不良反应。

三、肉碱缺乏所致心肌病与其他心肌病患者入院时情况的比较

在临床表现方面,除了 3 例有肌无力的表现和 1 例曾有低血糖发作史外,6 例肉碱缺乏所致心肌病患者在临床症状和体征上与其他心肌病患者并无明显差别。在心脏超声方面,6 例均有 LVDd 增大,与同年龄段的 23 例扩张性心肌病患者相比差异无统



表 3 6 例肉碱缺乏症患儿左旋肉碱治疗前后随访结果比较

| 例号              | 治疗前                           |                 |                 | 早期复查                    |                               |                   | 中期随访             |                         |                       | 症状                   |             |
|-----------------|-------------------------------|-----------------|-----------------|-------------------------|-------------------------------|-------------------|------------------|-------------------------|-----------------------|----------------------|-------------|
|                 | 游离肉碱<br>( $\mu\text{mol/L}$ ) | LVDd<br>(cm)    | LVEF<br>(%)     | 时间点 <sup>a</sup><br>(d) | 游离肉碱<br>( $\mu\text{mol/L}$ ) | LVDd<br>(cm)      | LVEF<br>(%)      | 时间点 <sup>a</sup><br>(月) | LVDd<br>(cm)          |                      | LVEF<br>(%) |
| 1               | 2.64                          | 5.54            | 39.0            | 11                      | 30.12                         | 5.30              | 45.2             | 15                      | 4.15                  | 60.6                 | 无           |
| 2               | 1.68                          | 5.37            | 23.7            | 13                      | 26.12                         | 4.90              | 40.5             | 11                      | 4.17                  | 66.3                 | 无           |
| 3               | 1.36                          | 5.44            | 28.8            | 13                      | 43.21                         | 4.20              | 42.6             | 8                       | 3.30                  | 71.5                 | 无           |
| 4               | 1.58                          | 5.40            | 40.9            | 10                      | 47.81                         | 4.59              | 50.0             | 6                       | 3.18                  | 70.8                 | 无           |
| 5               | 1.09                          | 3.90            | 49.0            | 30                      | 31.20                         | 3.39              | 57.2             | 7                       | 3.30                  | 67.4                 | 无           |
| 6               | 0.93                          | 4.58            | 49.4            | 30                      | 5.06                          | 4.13              | 58.8             | 6                       | 4.00                  | 61.0                 | 无           |
| $\bar{x} \pm s$ | $1.55 \pm 0.61$               | $5.04 \pm 0.66$ | $38.5 \pm 10.5$ |                         | $30.59 \pm 15.02^b$           | $4.42 \pm 0.67^b$ | $49.1 \pm 7.6^b$ |                         | $3.68 \pm 0.47^{b,c}$ | $66.3 \pm 4.7^{b,d}$ |             |

注:LVDd:左室舒张末期直径,LVEF:左室射血分数;<sup>a</sup>为用药后时间;与治疗前比较,<sup>b</sup> $P < 0.01$ ;与早期复查比较,<sup>c</sup> $P < 0.05$ ,<sup>d</sup> $P < 0.01$

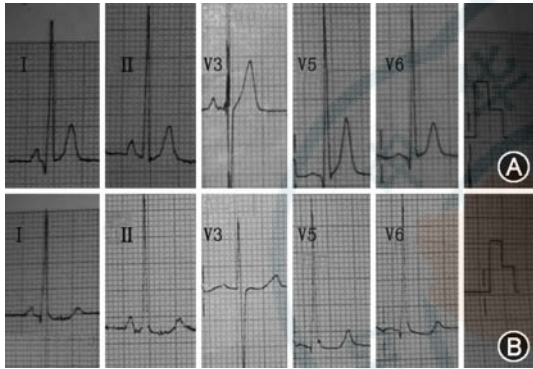


图 2A:治疗前 T 波高尖、QT 间期缩短;图 2B:左旋肉碱治疗 2 周后,T 波高尖消失,QT 间期恢复正常

图 2 1 例肉碱缺乏症患儿左旋肉碱治疗前后体表心电图的 T 波和 QT 间期变化

致肉碱重吸收减少、肉碱丢失过多等。肉碱是长链脂肪酸通过线粒体膜的载体,能促进脂肪酸进入线粒体进行氧化分解,在脂肪酸的氧化过程中起枢纽性作用。当细胞内肉碱缺乏时,长链脂肪酸难以进入线粒体进行  $\beta$  氧化,从而造成能量代谢障碍以及细胞内脂质蓄积,继而出现一系列生化异常及脏器损害<sup>[5]</sup>。

心肌病变是全身性肉碱缺乏症患者常见的表现,在临床上可表现为扩张性心肌病、肥厚性心肌病、心内膜弹力纤维增生症,也可表现为心律失常和心源性猝死。本组 6 例均以扩张性心肌病收治入院,心脏超声检查均有 LVDd 明显增大及 LVEF 降低,与同年龄段的扩张性心肌病患者无明显差异;但在这 6 例患儿中,根据体表面积评价左室壁厚度时发现 4 例左室后壁有不同程度的增厚,其中 3 例轻度肥厚的患儿在初次评估时未引起足够重视。上述结果说明,在心肌病患者进行心脏超声检查时,根据体表面积准确评估心室腔的大小和心室壁的厚度是非常重要的,对于同时合并心室腔扩大和心肌肥厚的患儿,要注意代谢性心肌病的筛查,其中包括肉碱缺乏所致心肌病的筛查。在心电图方面,T 波异常高尖是肉碱缺乏所致心肌病较为特征性的表现,Tripp 等<sup>[6]</sup>早期报道在 1 例肉碱缺乏所致心肌病患者中  $V_3$ 、 $V_4$  导联上可见 T 波异常高尖现象,随后 Waber 等<sup>[7]</sup>和 Matsuishi 等<sup>[8]</sup>各自报道 1 例肉碱缺乏所致心肌病患者中存在相同的心电图表现,此后 Tein 等<sup>[9]</sup>报道在 4 例肉碱缺乏所致心肌病患者中有 3 例可见 T 波异常高尖,本组 6 例中有 5 例存在 T 波异常高尖,其中 3 例在  $V_3$ 、 $V_4$  导联,与以往报道相符;此外,本组均有 QT 间期缩短,主要表现为 ST 段缩短或消失,QTc 明显短于同年龄段的扩张性心肌病患者,但 QT 间期缩短是否为肉碱缺乏所致心肌病的特异性心电图表现? QT 间期缩短是否会

计学意义 [ $(5.04 \pm 0.66)$  cm vs.  $(4.47 \pm 0.73)$  cm,  $t = 1.72, P > 0.05$ ];6 例均有 LVEF 明显降低,与同年龄段的 23 例扩张性心肌病患者相比差异无统计学意义 [ $(38.5 \pm 10.5)\%$  vs.  $(41.6 \pm 13.7)\%$ ,  $t = 0.51, P > 0.05$ ];但在 6 例患儿中,有 1 例左室壁明显增厚,另有 3 例左室壁轻度增厚,不同于扩张性心肌病患者。6 例心电图均有左房、左室大等心电图表现,与其他心肌病患者无明显区别;但 6 例均有 QT 间期缩短,QTc 明显短于同年龄段的 23 例扩张性心肌病患者 [ $(359 \pm 14)$  ms vs.  $(418 \pm 35)$  ms,  $t = 4.01, P < 0.01$ ]。

### 讨 论

肉碱缺乏症可分为原发性和继发性,原发性肉碱缺乏症是一种常染色体隐性遗传性疾病,是由于细胞膜上肉碱转运体 OCTN2 缺乏,从而导致肉碱摄取障碍及由尿液中大量流失而引起体内肉碱缺乏。继发性肉碱缺乏症的病因很多,可见于膳食中肉碱供给不足、胃肠道肉碱吸收不良、肾小管功能障碍而

引起室性心律失常并与该病患者的原发性猝死有关? 尚需进一步观察研究。在本组患儿中所观察到的 T 波高尖和 ST 段缩短或消失的现象, 类似于高钾血症的心电图表现, 提示可能与心肌细胞的钾电流异常有关, 但其具体机制尚不清楚。最近有研究表明长链酰基肉碱可调节快速激活的延迟整流钾通道, 可能与原发性肉碱缺乏症患者的动作电位的复极异常及心律失常有关<sup>[10]</sup>。

除心肌病变外, 全身性肉碱缺乏还可引起其他脏器的损害和相关的临床表现, 在骨骼肌方面, 肉碱缺乏可致脂质沉积性肌病, 出现近端肌无力和行走困难等表现; 在中枢神经系统方面, 可导致低血酮、低血糖性脑病。在 Stanley 等<sup>[11]</sup> 总结的 20 例原发性肉碱缺乏症的患儿中, 12 例合并心肌病, 9 例合并低血糖发作, 4 例合并肌无力表现; 本组 6 例均以心肌病变为主要表现, 但通过仔细地询问病史和体格检查发现, 3 例同时合并肌无力现象, 1 例曾有低血糖发作史。由此可见, 对于心肌病患儿, 除了进行心肺功能状态的评价外, 同时应注意与心肌疾病相关的全身性症状和体征, 包括神经肌肉、代谢缺陷及生长发育等方面, 据此进行相关的实验室检查, 有可能为心肌病的病因诊断提供有价值的线索。

肉碱缺乏症患儿临床表现缺乏特异性, 通过常规的实验室检查方法也难以进行诊断。本研究中 1 例在外院误诊为二尖瓣病变并曾行二尖瓣整形术, 病情进行性加重; 1 例在外院诊断为心内膜弹力纤维增生症, 予强心、利尿等治疗后病情无明显好转; 3 例在外院诊断为扩张性心肌病, 予强心、利尿治疗后病情无明显改善。近年来开展的串联质谱技术, 一次实验可测定外周血中游离肉碱和 30 余种酰基肉碱的水平, 可辅助 10 余种脂肪酸氧化代谢病的筛查和诊断, 有助于代谢性心肌病的病因学诊断, 尤其是肉碱缺乏所致心肌病的诊断, 值得在儿童心肌病患者中进行推广应用<sup>[12]</sup>。

肉碱和许多生物活性分子一样有两种形式, 左旋肉碱和右旋肉碱, 只有前者才具有生理活性。1985 和 1992 年, 美国食品药品监督管理局相继批准左旋肉碱用于治疗原发性和继发性肉碱缺乏症。左旋肉碱对原发性肉碱缺乏症患者疗效肯定, 可显著改善心功能状态甚至完全逆转心肌病变, 对于某些继发性肉碱缺乏症患者也有一定的疗效。本组 6 例均接受了左旋肉碱治疗, 治疗后 10 ~ 30 d 早期复查, 外周血游离肉碱水平显著提高, 左心室明显缩小, 左室收缩功能明显改善。6 个月以上的中期随访发

现, 6 例患儿的 LVEF 均恢复至正常水平; LVDd 也进一步回缩, 其中 3 例完全恢复至正常水平, 另外 3 例尚未完全恢复正常; 所有患儿临床症状消失, 无心功能不全和肌无力的表现, 也无相关的神经系统症状和阳性体征。

本组 6 例患儿有如下临床特点: ①血浆游离肉碱水平极其低下, 从短链至长链酰基肉碱均有不同程度的降低, 高度提示原发性肉碱缺乏症, 继发性肉碱缺乏症虽然也可有游离肉碱和酰基肉碱水平的降低, 但往往仅为轻度降低; ②未发现引起继发性肉碱缺乏的相关病因(如长期素食, 长期静脉营养而不补充肉碱, 囊性纤维化, 慢性腹泻, 范可尼综合征, 血液透析, 腹膜透析等); ③所有患儿均以心肌病收治, 左心室明显增大, 左室收缩功能明显减退, 其中 5 例入院前按心肌病治疗 1 个月以上病情无改善, 采用左旋肉碱治疗后, 外周血游离肉碱水平显著提高, 短期内心脏明显缩小, 左心收缩功能显著改善; 继发性肉碱缺乏虽然也可引起心肌病, 但病变程度往往较轻, 左旋肉碱对其疗效也没有原发性肉碱缺乏症明显。鉴于上述特点, 考虑本研究中 6 例为原发性肉碱缺乏症的可能性较大, 但完全确诊尚需要进行皮肤成纤维细胞肉碱摄取率检测或通过基因学检测进一步证实<sup>[13]</sup>。

本研究表明, 全身性肉碱缺乏是儿童心肌病和原发性猝死的病因之一, 串联质谱检查外周血中游离肉碱和酰基肉碱水平有助于肉碱缺乏症的诊断。对于肉碱缺乏所致心肌病患儿, 采用左旋肉碱进行治疗可获得良好的治疗效果。但早期诊断和早期治疗是决定该病预后的关键, 可预防原发性猝死的发生和避免不可逆性心肌病变, 因此, 在儿童心肌病患者中常规进行串联质谱检测是很有必要的。

## 参 考 文 献

- [1] 陈树宝, 邱文娟, 杨世伟. 重视儿童心肌病的病因诊断. 中华儿科杂志, 2010, 48: 889-891.
- [2] Pierpont ME, Brenningstall GN, Stanley CA, et al. Familial carnitine transporter defect: A treatable cause of cardiomyopathy in children. Am Heart J, 2000, 139: S96-S106.
- [3] Pettersen MD, Du W, Skeens ME, et al. Regression equations for calculation of z scores of cardiac structures in a large cohort of healthy infants, children, and adolescents: an echocardiographic study. J Am Soc Echocardiogr, 2008, 21: 922-934.
- [4] 韩连书, 叶军, 邱文娟, 等. 串联质谱技术在脂肪酸氧化代谢病诊断中的应用研究. 中华医学遗传学杂志, 2007, 24: 692-695.
- [5] Longo N, Amat di San Filippo C, Pasquali M. Disorders of carnitine transport and the carnitine cycle. Am J Med Genet C Semin Med Genet, 2006, 142C: 77-85.
- [6] Tripp ME, Katcher ML, Peters HA, et al. Systemic carnitine

- deficiency presenting as familial endocardial fibroelastosis. *N Engl J Med*, 1981, 305: 385-390.
- [7] Waber LJ, Valle D, Neill C, et al. Carnitine deficiency presenting as familial cardiomyopathy: A treatable defect in carnitine transport. *J Pediatr*, 1982, 101: 700-705.
- [8] Matsuishi T, Hirata K, Terasawa K, et al. Successful carnitine treatment in two siblings having lipid storage myopathy with hypertrophic cardiomyopathy. *Neuropediatrics*, 1985, 16: 6-12.
- [9] Tein I, De Vivo DC, Bierman F, et al. Impaired skin fibroblast carnitine uptake in primary systemic carnitine deficiency manifested by childhood carnitine-responsive cardiomyopathy. *Pediatr Res*, 1990, 28: 247-255.
- [10] Ferro F, Ouillé A, Tran TA, et al. Long-chain acylcarnitines regulate the HERG channel. *PLoS One*, 2012, 7: e41686.
- [11] Stanley CA, DeLeeuw S, Coates PM, et al. Chronic cardiomyopathy and weakness or acute coma in children with a defect in carnitine uptake. *Ann Neurol*, 1991, 30: 709-716.
- [12] Fingerhut R, Ensenauer R, Röschinger W, et al. Stability of acylcarnitines and free carnitine in dried blood samples: implications for retrospective diagnosis of inborn errors of metabolism and neonatal screening for carnitine transporter deficiency. *Anal Chem*, 2009, 81: 3571-3575.
- [13] Angelini C, Vergani L, Martinuzzi A. Clinical and biochemical aspects of carnitine deficiency and insufficiency: transport defects and inborn errors of beta-oxidation. *Crit Rev Clin Lab Sci*, 1992, 29: 217-242.

(收稿日期:2012-03-05)

(本文编辑:付晓霞)

## · 作者须知 ·

## 《中华儿科杂志》栏目变更通知

《中华儿科杂志》2009 年起栏目已作如下变更:

1. 增设“指南解读”栏目:“指南解读”的英文名称定为“Intensive Reading of Guidelines”,是对已经刊出的指南进行解读,目的是帮助读者深入理解指南、执行指南。“指南解读”栏目应密切围绕指南,深入解析指南,而不是发表个人观点;“指南解读”可以引出文献,但其不同于讲座,也不是综述;内容可包括:指南的制定背景、制定指南依据的循证医学证据的可靠性强度、指南制定过程中不同意见介绍以及难点理解等。该栏目以编辑部约稿为主。

2. 增设“期刊文摘”栏目:主要针对在其他期刊(尤其是国外期刊)发表的、获得国家基金支持的重大研究项目的论文,作者可对其内容进行摘要刊出。目的是为广大读者提供相关的信息,每篇字数限制在 1000 字以内,仅刊出中文,刊登时需注明原文刊出的期刊名称、年、卷、期、页码等。该栏目以作者自由来稿为主。

3. 增设“历史·记忆·名家”栏目:主要介绍推动儿科学发展的重大历史事件和人物,例如:第一个建立我国儿科学专业、创办《中华儿科杂志》的陈翠贞教授的介绍;将呼吸

机、蓝光治疗等用于临床的历史事件等。该栏目欢迎自由来稿,请《中华儿科杂志》全体编委给予支持。

4. 原“临床经验交流”栏目变更为“临床研究与实践”栏目:原“临床经验交流”栏目改为“临床研究与实践”栏目后,将增加简短的中、英文摘要,原则上全文字数少于 6000 字,篇幅短于“论著”栏目。该栏目变更旨在鼓励临床研究,扩大杂志的临床研究信息量。该栏目变更从 2009 年第 7 期开始执行。

5. 取消“论著摘要”栏目:“论著摘要”栏目开始于 20 世纪 80 年代,内容局限于基础研究,字数在 1500 字以内,删去图表,以“论著摘要”形式刊出后,全文可在其他杂志发表,不属于一稿两投。但由于严格控制字数难以将研究内容表述完整,以往刊出的“论著摘要”多为 2~3 面,甚至包括图表,背离了当初设立“论著摘要”栏目的初衷。鉴于已有中华医学会系列杂志取消了该栏目,本刊决定将原“论著摘要”栏目中选题创新、设计严谨、结论客观的论文提升为“论著”栏目刊出,达不到要求的基础研究不予刊出。

## 关于本刊网上投稿按照双盲审稿要求上传稿件的通知

本刊从 2008 编辑年度(2007 年 11 月 1 日)起开通网上投稿、审稿系统。作者通过《中华儿科杂志》稿件远程处理系统为我刊投稿。请注意:我刊为双盲审稿,网上投稿上传的 Word 稿件以及中、英文摘要均应删去所有作者姓名、单位

信息。正文以“某医院”、“##医院”的方式进行表述。请以 Word 格式投稿。不符合双盲审稿要求的投稿无法进入后期审稿流程,编辑部收稿后将退回作者整理格式后重新投稿。