

• 临床研究 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2024.03.030

新生儿型氨甲酰磷酸合成酶 I 缺乏症合并地中海贫血 1 例及文献复习*

柯海燕^{1,2}, 邹甜甜^{1,2}, 雷琳^{2,3}, 费世暖^{2,4}, 江鸿^{1,2}, 李胜^{2△}

1. 湖北理工学院附属妇幼保健院/黄石市妇幼保健院医学检验科, 湖北黄石 435000; 2. 出生缺陷防治黄石市重点实验室, 湖北黄石 435000; 3. 湖北理工学院附属妇幼保健院/黄石市妇幼保健院儿童保健科, 湖北黄石 435000; 4. 湖北理工学院附属妇幼保健院/黄石市妇幼保健院儿科, 湖北黄石 435000

摘要:目的 探讨新生儿型氨甲酰磷酸合成酶 I 缺乏症(CPS I D)的临床特点及实验室分析结果。方法 收集 1 例 CPS I D 患者的临床资料及基因测序结果,并结合相关文献进行分析。结果 患儿出生 2 d 即出现吮奶差,随后出现精神反应差,拒奶,嗜睡,昏迷和高氨血症,1 个月后开始出现贫血;患儿外周血及其父母外周血染色体核型均显示正常,基因测序结果显示患儿为 2 个 CPS I 基因变异,均位于 2 号染色体,分别源于父方和母方,其中 c.2359(exon19)C>T 是致病突变位点,c.3389(exon27)C>A 基因突变位点临床意义不明;地中海贫血血红蛋白电泳检测结果 Bart's 2.9,基因型诊断为 SEA 杂合,血串联质谱氨基酸显著降低。结论 新生儿疾病筛查技术结合基因测序有利于疾病的早发现早诊断,新生儿起病迅速,常规治疗未见明显改善时应高度怀疑遗传代谢性疾病,并进行相应的筛查和精准确诊。

关键词:氨甲酰磷酸合成酶 I; 地中海贫血; 新生儿

中图法分类号:R446.5

文献标志码:A

文章编号:1672-9455(2024)03-0414-03

新生儿型氨甲酰磷酸合成酶 I (CPS I) 缺乏症 (CPS I D) 是尿素循环障碍疾病中比较罕见的一种,属于常染色体隐性遗传病,呈高度遗传异质性,与 CPS I 基因有关,基因变异位于 2 号染色体,在新生儿期发病极为凶险^[1-3]。世界范围内 CPS I D 发病率为 1/10 万~1/80 万,有种族和地区差异,症状特异性不强,临床极易误诊,但我国发病率尚不明确^[4]。我国新生儿筛查中心 7 819 662 名新生儿筛查结果显示,CPS I 缺乏症发病率为 1/1 954 916,其他临床研究均为个例报道^[5-7]。地中海贫血属常染色体隐性遗传,是由于珠蛋白链合成障碍导致的溶血性贫血,也是人类最常见的单基因遗传病之一^[8-10]。地中海贫血属于遗传性溶血性疾病,该部分患者因为血红蛋白肽链基因缺失或者突变,导致体内血红蛋白水平低于正常水平,最终出现贫血症状^[11]。本文分析了 1 例新生儿期 CPS I D 合并地中海贫血的临床特征及基因变异情况以供临床参考。

1 临床资料

1.1 一般资料 患儿,男,出生 7 d,因吮奶差、拒奶、反应低下于 2019 年 7 月 4 日下午转至湖北理工学院附属妇幼保健院。出生体质量 3.2 kg,否认窒息史,混合喂养,出生 2 d 开始出现吮奶差,随后出现精神反应差,拒奶,无发热及抽搐,无呕吐及呛奶,2019 年 7 月 2 日于外院住院,经抗感染、光疗、肝酶诱导剂、护

脑、部分静脉营养对症支持治疗后仍反应低下,医生会诊后以“新生儿反应低下”转入本院。

1.2 入院体格检查 体温 36.2℃,呼吸 46 次/分,脉搏 131 次/分,血压 72/40 mm Hg,体质量 2.88 kg,身长 50 cm,精神反应差,营养发育正常,前卤平软,皮肤黄染(+++),唇周微绀,呼吸欠规则,无吐沫,双肺呼吸音粗,无啰音,心音有力,腹软,下腹部可触及 4 cm×4 cm 包块,质稍硬,肠鸣音正常,脐部无渗血,四肢肌张力增高,未引起病理反射。

1.3 实验室检查 2019 年 7 月 4 日实验室检查结果显示,白细胞计数 $22.52 \times 10^9/L \uparrow$,中性粒细胞百分比 52.6%,淋巴细胞百分比 35.8%,单核细胞百分比 10.4% $\uparrow$,红细胞计数 $6.99 \times 10^{12}/L \uparrow$,红细胞比容 57.9% $\uparrow$,血红蛋白水平 193 g/L $\uparrow$,血小板计数 $438 \times 10^9/L \uparrow$,C 反应蛋白及网织红细胞计数均正常;血氨 543 $\mu\text{g}/\text{dL} \uparrow$ 。隔天查血浆氨 $>1\,000 \mu\text{g}/\text{dL} \uparrow$;血气分析 pH 值 7.58 $\uparrow$,二氧化碳分压 14 mm Hg $\downarrow$,氧分压 87 mm Hg,实际碳酸氢根 13.1 mmol/L $\downarrow$,标准碳酸氢根 21.6 mmol/L $\downarrow$,剩余碱 -4.4 mmol/L $\downarrow$,红细胞外液剩余碱 -8.8 mmol/L $\downarrow$,二氧化碳总量 13.5 mmol/L $\downarrow$,氧饱和度 92 mmol/L,总血红蛋白 17.5 g/dL,红细胞比容 53% $\uparrow$,钾 3 mmol/L $\downarrow$,钠 129 mmol/L $\downarrow$,离子钙 0.92 mmol/L $\downarrow$,乳酸 6.5 mmol/L $\uparrow$,葡萄糖 4.2 mmol/L。地中

* 基金项目:2022 年度湖北省自然科学基金创新发展联合基金项目(2022CFD070);湖北省卫生健康委员会联合基金项目(WJ2019439);湖北理工学院校级科研项目(21xjz08Y);黄石市妇幼保健院 2022-2023 年度院级科研项目青年项目(HSMCHH2022003)。

△ 通信作者, E-mail:601208989@qq.com。

网络首发 [https://link.cnki.net/urlid/50.1167.R.20240111.1658.006\(2024-01-12\)](https://link.cnki.net/urlid/50.1167.R.20240111.1658.006(2024-01-12))

海贫血血红蛋白毛细管电泳结果和外显子测序法验证地中海贫血基因型为 SEA 杂合。

1.4 影像学检查 磁共振成像检查未见明显异常。

1.5 其他检查 由于患儿血氨短期内急剧升高,高度怀疑为遗传代谢疾病,进一步行血串联质谱分析,

瓜氨酸为 1.5 $\mu\text{mol/L}$ ↓。患儿外显子测序结果显示为 2 个 CPS I 基因变异,见表 1。串联质谱检测结果均是鸟氨酸轻度降低,3-羟基异戊酰基肉碱轻度升高,其余正常;血氨均轻度升高。

表 1 先证者(患儿)及其家属的致病基因位点列表

基因	序号	染色体位置	变异位点	氨基酸改变 (变体号)	RS 号	MAF	ACMG 致病等级	先证者 (男)	父 (正常)	母 (正常)	疾病相关 (OMIM 号), 遗传方式
CPS I	1	Chr2: 211473251	C. 2359 (ex- on19)C>T	P. R787X, 714 (p. Arg787Stop,714)	RS1219 12596	未收录	致病	杂合	杂合	野生型	尿素循环障碍/ 氨甲酰磷酸合成酶 I 缺乏病 (OMIM: 237300),AR
	2	Chr2: 211513249	C. 3389 (ex- on27)C>A	P. P1130H (p. Prol1130His)	无	未收录	不确定	杂合	野生型	杂合	—

注:—表示无对应疾病。

2 讨 论

CPS I 催化 CO₂ 和 NH₃ 合成氨甲酰磷酸,是尿素循环的第一个步骤,酶缺乏使氨在体内水平增加产生高氨血症,临床表现多变,发病年纪与酶缺陷程度有关,新生儿期发病多见,病死率极高^[12-14]。CPS I D 根据发病年龄、酶活性降低和临床表现分为 2 个独立表型:新生儿型和迟发性,由于该病发病罕见,症状呈现非特异性,临床容易误诊^[15]。本研究患儿出生后 2 d 出现吮吸差,随后进展为精神反应差,拒奶,嗜睡,昏迷,早期出现黄疸并合并肺炎,发病早期白细胞升高易误诊为炎症,多次血气检查提示呼吸性碱中毒,可能是血氨升高刺激中枢系统导致过度通气所致,血氨由 543 $\mu\text{g/dL}$ 急剧升至大于 1 000 $\mu\text{g/dL}$,串联质谱提示瓜氨酸水平显著降低,考虑为尿素循环障碍。

进一步检查全外显子基因测序提示 CPS I 基因变异的致病性和不确定变异位点,分别来自父亲的 C. 2359(exon19)C>T 的无义变异(序号 1)和母亲的 C. 3389(exon27)C>A 错义变异(序号 2)。根据《遗传变异分类标准与指南》^[16]相关原则,序号 1 变异有 PVS1、PS1、PM2、PP3 等阳性特性,生物学致病等级判断为致病;序号 2 变异有 PM2、PM3、PP3 等阳性特性,生物学致病等级判断为不确定。序号 1 的 MAF(dbSNP 数据库)为 0.000 016,即该变异的杂合形式在人群的分布率为 0.001 6%,说明该变异属于罕见的致病变异;序号 2 变异 MAF(dbSNP 数据库)未收录,且这 2 个变异在千人基因组、EXAC 数据库等均未收录。

CPS I D 患儿在新生儿期出现喂养困难、嗜睡、呕吐、惊厥、昏迷等症状易误判为感染、缺血缺氧性脑病,但患儿多在尚未确诊前已死亡,是疾病诊断的难点。故临床需与以下疾病鉴别诊断:(1)大量氨基酸

输液者;(2)婴儿期暂时性的高氨血症;(3)乙酰谷氨酸合成酶缺乏者;(4)鸟氨酸甲酰转移酶缺乏症;(5)Rey 综合征;(6)有机酸血症,必要时需肝活检特异性、酶活性以确诊。CPS I D 引起的高氨血症严重危及患者的生命安全和认知能力,原则上可通过降低血氨水平进行治疗,包括限制蛋白质摄入,补充一定瓜氨酸、精氨酸,血氨显著升高时可进行血液或腹膜透析,肝脏移植是治疗的重要手段,且移植术后能获得长期生存^[17]。

该患儿出生后多次因病住院,临床特征:易怒,智力障碍,癫痫发作,共济失调,昏睡,昏迷,全面性发育迟缓,卒中,生长不良,呼吸性碱中毒,发作性氨中毒,高氨血症,呕吐。治疗以支持治疗为主,移除氨及代谢产物,消除分解代谢,后期需透析治疗,伴有感染、呼吸衰竭等情况,予以抗感染、呼吸支持及对症处理,预后极差,存活率低,提示尿素循环障碍/CPS I D,系尿素循环障碍及高氨血症,属基因代谢性疾病。

2020 年 2 月 21 日患儿再次入院时仍在抽搐,伴有呻吟,血氧饱和度 50%,血压测不出,立即气管插管机械通气,予以镇静止惊、脱水降低颅内压、纠酸、强心、扩容、改善循环、抗炎及对症支持治疗,并辅以灌肠通便。告知家属病情后,家属要求放弃呼吸支持、输液及相关抢救措施,最终患儿宣告临床死亡。

本例 CPS I D 患儿同时合并轻型地中海贫血,起病急进展快,临床表现复杂,出生不久便出现持续性轻中度贫血,但血小板持续升高原因未明,值得进一步探讨研究。总之,常规的新生儿疾病筛查技术结合精准的基因测序可为疾病的早发现早诊断提供重要支持。

参考文献

[1] 杨素艳,孙夫强,刘芳. 氨甲酰磷酸合成酶 I 缺乏症 1 例

临床及基因分析[J]. 临床儿科杂志, 2019, 37(12): 902-904.

[2] DEMIRKAN A, HENNEMAN P, VERHOEVEN A, et al. Insight in genome-wide association of metabolite quantitative traits by exome sequence analyses[J]. PLoS Genet, 2015, 11(1): e1004835.

[3] HÄBERLE J, SHCHELOCHKOV O A, WANG J, et al. Molecular defects in human carbamoyl phosphate synthetase I: mutational spectrum, diagnostic and protein structure considerations[J]. Hum Mutat, 2011, 32(6): 579-589.

[4] CHEN X, YUAN L, SUN M, et al. Two novel CPS I mutations in a case of carbamoyl phosphate synthetase I deficiency causing hyperammonemia and leukodystrophy[J]. J Clin Lab Anal, 2018, 32(5): e22375.

[5] 北京医学会罕见病分会, 中国妇幼保健协会儿童疾病和保健分会遗传代谢学组, 中国医师协会青春期医学专业委员会临床遗传学组及生化学组, 等. 尿素循环障碍的三级防控专共识[J]. 中国实用儿科杂志, 2021, 36(10): 725-730.

[6] 顾学范, 韩连书, 余永国. 中国新生儿遗传代谢病筛查现状及展望[J]. 罕见病研究, 2022, 1(1): 13-19.

[7] 董慧, 杨艳玲. 氨甲酰磷酸合成酶 1 缺乏症的诊断与治疗研究进展[J]. 中国实用儿科杂志, 2022, 37(10): 766-770.

[8] KATTAMIS A, KWIATKOWSKI J L, AYDINOK Y. Thalassaemia[J]. Lancet, 2022, 399(10343): 2310-2324.

[9] TAHER A T, WEATHERALL D J, CAPPELLINI M D. Thalassaemia[J]. Lancet, 2018, 391(10116): 155-167.

[10] 龙尧水, 白文学. 基于神经网络模型和血常规指标的孕妇地中海贫血预测研究[J]. 国际检验医学杂志, 2023, 44(20): 2447-2452.

[11] 黄桂珍, 黄华锋. 缺铁性贫血及地中海贫血血液检验鉴别诊断的观察[J]. 中国医药指南, 2023, 21(34): 45-47.

[12] HÄBERLE J, BODDAERT N, BURLINA A, et al. Suggested guidelines for the diagnosis and management of urea cycle disorders[J]. Orphanet J Rare Dis, 2012, 7: 32.

[13] DíEZ-FERNÁNDEZ C, GALLEGÓ J, HÄBERLE J, et al. The study of carbamoylphosphate synthetase 1 deficiency sheds light on the mechanism for switching on/off the urea cycle[J]. J Genet Genomics, 2015, 42(5): 249-260.

[14] SUMMAR M L, KOELKER S, FREEDENBERG D, et al. The incidence of urea cycle disorders[J]. Mol Genet Metab, 2013, 110(1/2): 179-180.

[15] 叶文虎, 赵寿元, 李璞. 现代临床遗传学[M]. 合肥: 安徽科学技术出版社, 1996: 114-120.

[16] 王秋菊, 沈亦平, 邬玲仟, 等. 遗传变异分类标准与指南[J]. 中国科学: 生命科学, 2017, 47(06): 668-688.

[17] 雷海虹, 杨晓燕, 石晶, 等. 新生儿型氨甲酰磷酸合成酶 I 缺乏症 1 例报告及文献回顾[J]. 临床儿科杂志, 2016, 34(12): 903-906.

(收稿日期: 2023-06-22 修回日期: 2023-10-22)

• 临床研究 • DOI: 10.3969/j.issn.1672-9455.2024.03.031

耳穴压豆联合中药足浴对 CHF 患者睡眠质量及心功能的影响*

刘英华, 邓露双[△], 邓 莉

江西中医药大学附属医院护理部, 江西南昌 330006

摘要:目的 探讨耳穴压豆联合中药足浴对慢性心力衰竭(CHF)患者睡眠质量及心功能的影响。方法 选取 2021 年 3 月至 2022 年 11 月该院收治的 80 例 CHF 患者作为研究对象, 并按照随机数字表法将其分为对照组和观察组, 每组 40 例。对照组采取常规护理, 观察组在常规护理的基础上采取耳穴压豆联合中药足浴进行干预。比较两组心功能[采用 6 分钟步行试验(6MWT)进行评估]水平、心理状况[采用抑郁自评量表(SDS)和焦虑自评量表(SAS)评估抑郁、焦虑状态]和睡眠质量[采用匹兹堡睡眠质量指数(PSQI)进行评估]。结果 两组护理 2 个月后 6MWT 水平均高于护理前, 且观察组高于对照组, 差异均有统计学意义($P < 0.05$)。两组护理 2 个月后 SAS、SDS、PSQI 评分均低于护理前, 且观察组低于对照组, 差异均有统计学意义($P < 0.05$)。结论 耳穴压豆联合中药足浴可改善 CHF 患者的心功能及心理状况, 提高其睡眠质量。

关键词:慢性心力衰竭; 耳穴压豆; 中药足浴; 心功能; 睡眠质量

中图分类号:R541.6+1 **文献标志码:**A **文章编号:**1672-9455(2024)03-0416-04

慢性心力衰竭(CHF)的发生与压力负荷过重、心肌细胞损伤、严重心律失常等因素有关, 是多种心血管疾病的终末期表现^[1]。CHF 病程较长, 疾病进展缓慢, 患者常会出现乏力、咳嗽、呼吸困难等症状, 如

不尽早治疗会导致患者并发多器官功能障碍, 威胁患者生命安全^[2]。但 CHF 患者在长期药物治疗过程中极易出现悲观、焦虑情绪, 这些负面情绪会使患者消

* 基金项目: 江西省卫生健康委员会科技计划项目(202210739)。
[△] 通信作者, E-mail: denglushuang150@163.com。