

### 3 例酮体代谢障碍所致代谢危象患儿的诊治研究及文献复习

胡宇慧<sup>a</sup>, 陈黎<sup>a</sup>, 武宇辉<sup>b</sup>, 张蕾<sup>b</sup>, 刘麟<sup>c</sup>, 赵霞<sup>a</sup>, 曾琦<sup>a</sup>, 廖建湘<sup>a</sup>

广东省深圳市儿童医院 a. 神经内科; b. 重症监护室; c. 心血管内科, 广东 深圳 518026

**【摘要】 目的** 探讨酮体代谢障碍的管理策略。**方法** 回顾性分析 3 例酮体代谢障碍患儿的临床表现、生化代谢异常、治疗及随访情况, 其中 2 例患线粒体 3-羟基-3-甲基戊二酰辅酶 A 合成酶缺乏症, 1 例患琥珀酰辅酶 A:3-氧代酸辅酶 A 转移酶缺乏症。检索中国知网、万方及 PubMed 数据库 2025 年 5 月前相关文献。**结果** 3 例患儿起病年龄为 7~9 月龄。2 例 3-羟基-3-甲基戊二酰辅酶 A 合成酶缺乏症患儿表现为重度代谢性酸中毒, 伴低血糖、肝肿大、腹胀、低磷血症, 血乙酰肉碱/游离肉碱升高, 尿二羧酸增高。急性期经机械辅助通气及连续性肾脏替代治疗后好转, 稳定后以避免饥饿、低脂低蛋白饮食及口服左卡尼汀等为主。2 例患儿检出 HMGCS2 基因复合杂合变异, 分别为 c. 1498C>T 和 c. 1502G>A, c. 1465delA 和 c. 520T>C, 均为已知致病变异。两患儿已分别随访 3 年及 1 年余, 未再有急性失代偿发作, 生长发育正常。1 例琥珀酰辅酶 A:3-氧代酸辅酶 A 转移酶缺乏症患儿表现为发作性酮症、重度代谢性酸中毒, 伴或不伴低血糖, 尿 3-羟基丁酸明显升高, 近 2 年共 5 次临床发作, 酸中毒均在 24~48 小时内得以纠正, 生长发育正常。患儿 OXCT1 基因检出 c. 863delC 纯合变异, 未见报道。**结论** 线粒体 3-羟基-3-甲基戊二酰辅酶 A 合成酶缺乏症及琥珀酰辅酶 A:3-氧代酸辅酶 A 转移酶缺乏症导致酮体代谢障碍、重度代谢性酸中毒, 病情危重, 需及早进行代谢及基因分析, 明确病因, 通过代谢干预可有效控制病情。

**【关键词】** 线粒体 3-羟基-3-甲基戊二酰辅酶 A 合成酶缺乏症; 琥珀酰辅酶 A:3-氧代酸辅酶 A 转移酶缺乏症; HMGCS2 基因; OXCT1 基因; 酮体; 代谢性酸中毒

**【中图分类号】** R725

**【文献标志码】** A

**【文章编号】** 1672-6170(2026)01-0025-06

**A study on the diagnosis and treatment of 3 children with metabolic crisis caused by ketone metabolism disorders and a literature review** HU Yu-hui<sup>a</sup>, CHEN Li<sup>a</sup>, WU Yu-hui<sup>b</sup>, ZHANG Lei<sup>b</sup>, LIU Lin<sup>c</sup>, ZHAO Xia<sup>a</sup>, ZENG Qi<sup>a</sup>, LIAO Jian-xiang<sup>a</sup> a. Department of Neurology, b. Department of Intensive Care Unit, c. Department of Pediatric Cardiology, Shenzhen Children's Hospital, Shenzhen 518026, China

**【Corresponding author】** CHEN Li

**【Abstract】 Objective** To explore the management strategies of ketone metabolic disorders. **Methods** Clinical manifestations, biochemical metabolic abnormalities, treatment and follow-up of 3 children with ketone metabolic disorders were retrospectively analyzed. Of the 3 patients, 2 had mitochondrial 3-hydroxy-3-methylglutaryl CoA synthase (HMGCS) deficiency and 1 had succinyl CoA 3-oxoacid CoA: transferase (SCOT) deficiency. Relevant literatures from the CNKI, Wanfang, and PubMed databases before May 2025 were retrieved. **Results** The age of onset of the 3 children was 7 to 9 months old. The 2 children with HMGCS deficiency presented with severe metabolic acidosis accompanied by hypoglycemia, hepatomegaly, abdominal distension, hypophosphatemia, elevated blood acetylcarnitine/free carnitine and increased urinary dicarboxylic acid. Mechanical assisted ventilation and continuous renal replacement therapy were conducted in the acute phase. Their conditions were improved after treatment. After stabilization, the main focus was on avoiding hunger, following a low-fat and low protein diet, and taking oral levocarnitine. Two children were detected with HMGCS2 gene compound heterozygous variants. They were c. 1498C>T and c. 1502G>A, c. 1465delA and c. 520T>C, respectively. All were known pathogenic variants. The two children had been followed up for 3 years and over 1 year, respectively. There were no more acute decompensated episodes. Their growth and development were normal. One child with SCOT deficiency presented with episodic ketosis, severe metabolic acidosis, with or without hypoglycemia and significantly elevated 3-hydroxybutyric acid in urine. In the past two years, the patient experienced five acute episodes. The acidosis was corrected within 24 to 48 hours. The child got normal growth and development. A homozygous variation of c. 863delC in OXCT1 gene of the patient was identified. No reports had been found for the variation. **Conclusions** Mitochondrial HMGCS deficiency and SCOT deficiency lead to severe ketone metabolic disorders and severe metabolic acidosis. The condition is critical. Early metabolic and genetic analysis is necessary to identify the cause of the disease. Metabolic intervention can effectively improve the condition.

**【Key words】** Mitochondrial 3-hydroxy-3-methylglutaryl CoA synthase deficiency; Succinyl-CoA3-Oxoacid CoA: transferase deficiency; HMGCS2 gene; OXCT1 gene; Ketone; Metabolic acidosis

[34] Husebye ES, Pearce SH, Krone NP, et al. Adrenal insufficiency [J]. Lancet, 2021, 397(10274): 613-629.

[35] Woodcock T, Barker P, Daniel S, et al. Guidelines for the management of glucocorticoids during the peri-operative period for patients with adrenal insufficiency: guidelines from the association of

anaesthetists, the royal college of physicians and the society for endocrinology UK [J]. Anaesthesia, 2020, 75(5): 654-663.

酮体是人体在禁食、饥饿及血糖较低时的脂肪酸代谢中间产物,为饥饿时高能消耗的器官提供能量,对大脑尤其重要。酮体代谢包含酮体合成、转运和分解三大步骤<sup>[1]</sup>。饥饿时脂肪酸经 $\beta$ -氧化生成乙酰辅酶 A,乙酰辅酶 A 在肝脏线粒体中转变为乙酰乙酰辅酶 A,通过线粒体 3-羟基-3-甲基戊二酰辅酶 A 合成酶和 3-羟基-3-甲基戊二酰辅酶 A 裂解酶生成酮体,酮体被转运至肝外组织线粒体中,在琥珀酰辅酶 A:3-氧代酸辅酶 A 转移酶和线粒体乙酰乙酰辅酶 A 硫解酶作用下分解为乙酰辅酶 A,进入三羧酸循环合成 ATP,为机体提供能量。线粒体 3-羟基-3-甲基戊二酰辅酶 A 合成酶(3-hydroxy-3-methylglutaryl CoA synthase, HMGCS)和琥珀酰辅酶 A:3-氧代酸辅酶 A 转移酶(succinyl-CoA:3-oxoacid CoA transferase, SCOT)分别为酮体合成和分解过程中限速酶,两种酶活性缺乏时分别导致 HMGCS 缺乏症及 SCOT 缺乏症,两种疾病均为罕见病,为常染色体隐性遗传病,常在饥饿、发热或应激状态下发生代谢危象,致残或致死,诊断困难,发病率不详<sup>[2]</sup>。本文报道 2022 年 1 月至 2025 年 5 月我院救治的 2 例 HMGCS2 缺乏症和 1 例 SCOT 缺乏症患儿的临床经过及随访,总结酮体代谢障碍的临床特点,复习文献,以期提高对该类罕见病的识别与诊治能力。

## 1 病例资料

病例 1,男,7 月龄时因“呕吐伴精神差半天”于 2022 年 1 月来院。患儿晨起无诱因呕吐 2 次,厌食,6 小时后精神萎靡、气促、呻吟,血气 pH 6.92,氧分压 62 mmHg,  $\text{HCO}_3^-$  5.5 mmol/L, BE -27 mmol/L, 乳酸 1.0 mmol/L, 血糖 2.4 mmol/L, 存在重度代谢性酸中毒伴低血糖。患儿系 G1P1,在胎 38<sup>+</sup>4 周顺产,出生体重 3.2 kg,既往史、出生史、个人史均无异常。父母为非近亲婚配。父亲的一个哥哥于新生儿期不明原因死亡。

查体:T 36.4 °C, WT 8.8 kg, BP 80/42 mmHg, 面罩吸氧下  $\text{SPO}_2$  100%, 呻吟,前囟平软,呼吸急促深大,可见三凹征,44 次/分,双肺未及啰音,心率

189 次/分,未及杂音,腹胀明显,肝右肋下平脐,质韧,巴氏征阴性,四肢凉,毛细血管充盈时间>4s。

辅助检查:血 WBC  $16.12 \times 10^9/\text{L}$ , Hgb 82 g/L; 尿酮体微量;血清 ALT 72U/L;尿酸 664.8  $\mu\text{mol}/\text{L}$  (正常值 94~377  $\mu\text{mol}/\text{L}$ );血氨 117.5  $\mu\text{mol}/\text{L}$  (正常值 21~50  $\mu\text{mol}/\text{L}$ );血磷 1.73 mmol/L (正常值 1.48~2.2 mmol/L),第二日复查磷 0.62 mmol/L 明显降低,钙 1.85 mmol/L (正常值 2.10~2.80 mmol/L);血清肌酶、同型半胱氨酸、乳酸、丙酮酸正常。血脂及血酮体未测。腹部超声检查显示肝脏弥漫性增大,平脐,胆囊壁水肿样征象。腹部 X 射线片显示低位不完全肠梗阻。心脏超声、头颅 CT 未见异常。脑电图示较多量慢波活动发放,睡眠背景欠佳。血酰基肉碱谱分析提示乙酰肉碱/游离肉碱(acetylcarnitine/free carnitine, C2/C0)升高,尿有机酸谱分析提示 3-羟基丁酸明显升高,检出二羧酸,具体总结于表 1。家系全外显子检测出 HMGCS2 基因外显子 9 复合杂合变异, c. 1498C>T (p. A500C), 根据 ACMG 评级为可能致病 (PM5+PM3\_P+PS3\_P+PM2\_P+PP3), c. 1502G>A (p. A501Q) ACMG 评级可能致病 (PM3+PM5+PM2\_P+PP3), 分别来源于父母,均已见报道<sup>[3,4,5]</sup>。结合临床表现、辅助检查及基因变异,患儿诊断为 HMGCS2 缺乏症。

治疗与转归:静脉输注碳酸氢钠、糖、电解质溶液半天后患儿血糖升至正常,代谢性酸中毒仍难以纠正,予以气管插管呼吸机辅助通气、连续性肾脏替代治疗 (continuous renal replacement therapy, CRRT) 10 天。CRRT 治疗第二日患儿代谢性酸中毒纠正,仍持续腹胀,肠鸣音明显减弱,考虑动力性肠梗阻,予禁食、胃肠减压、间断开塞露通便共 12 天,腹胀消退。入院第 3 天患儿出现全身非凹陷性水肿、口鼻腔间断渗血及发热,血清肝酶、肌酶逐渐升高,伴有黄疸,总胆红素 107.6  $\mu\text{mol}/\text{L}$  (正常值 0.9~17.1  $\mu\text{mol}/\text{L}$ ), 直接胆红素 74.4  $\mu\text{mol}/\text{L}$  (正常值 0~6.08  $\mu\text{mol}/\text{L}$ ), 血 Hgb 降至 58 g/L, PLT 低至  $25 \times 10^9/\text{L}$ , B 超提示腹腔大量积液、肺水肿、胸腔积液、心包积液,临床诊断毛细血管渗漏综合征、肝功能衰竭及弥散性血管内凝血,予限制液体、补充白蛋白、利尿、反复输注冰冻血浆、红细胞及血小板、小剂量甲强龙及抗生素等治疗,临床缓解,共住院 23 天。出院时患儿肝酶、肝代谢、心肌酶谱等生化指标恢复正常,肝脏质地较前稍变软,右肋下仍平脐。出院后予避免饥饿、低脂低蛋白高碳水化合物饮食,夜间喂养一顿生玉米淀粉 1.5 g/kg,长期口服左卡尼汀、复合维生素 B、辅酶 Q10,定期检测血常规、肝肾功能、心肌酶谱、血脂、血氨,均正常,出院 3 个

【基金项目】深圳市“医疗卫生三名工程”项目资助(编号:SZSM202311028), 深圳市科技计划资助(编号:SGDX20211123142200001), 深圳市罕见病临床医学研究中心项目资助(编号:LCYSSQ20220823091402005), 深圳市科技计划资助(编号:JCYJ20250604180102003)

【通讯作者简介】陈黎,女,硕士,主任医师,硕士生导师。中华医学会广东分会神经学会委员,广东省抗癫痫协会常务理事,广东省脑发育及脑病防治学会儿童神经病学专业委员会委员,深圳市医学遗传专业委员会委员。主要研究方向:儿童神经遗传类罕见病诊治。

月后复诊时肝脏大小已恢复正常,目前患儿 3 岁 10 月龄,饥饿耐受良好,体重 17 kg,身高 104 cm,体格、语言及运动发育正常,未再急性发作,已停用夜间生玉米淀粉,已入幼儿园。

病例 2,女,9 月龄时因“咳嗽 3 天,精神差伴呼吸困难半天”于 2023 年 11 月来院。患儿偶尔咳嗽,无发热及呕吐,1 天前厌食,半天前精神萎靡、呼吸困难,血气 pH 7.056,  $\text{HCO}_3^-$  3.3 mmol/L, BE -27 mmol/L,乳酸 <1.0 mmol/L,血糖 2.1 mmol/L。患儿 G2P2,母亲孕 38 周时因疤痕子宫剖宫产,出生体重 2.9 kg,既往史、个人史、家族史均无特殊,父母非近亲结婚。

查体:T 37.5°C,WT 8.5 kg, BP 126/92 mmHg,  $\text{SPO}_2$  99%,嗜睡,前囟平软,呼吸深大,48 次/分,可见三凹征,双肺未及啰音,心音有力,心率 190 次/分,未见杂音,腹胀,肝右肋下平脐,质韧,皮肤可见花斑纹。

辅助检查:血 WBC  $19.39 \times 10^9/\text{L}$ , Hgb 111 g/L; 尿酮体 1+; 血尿酸 858  $\mu\text{mol/L}$ ; 血氨 98  $\mu\text{mol/L}$ , 血磷 0.49  $\mu\text{mol/L}$ ; 肝酶、肌酶、同型半胱氨酸、乳酸、丙酮酸正常。偏肺病毒 DNA 测定阳性。腹部超声显示肝脏弥漫性增大,平脐,胆囊壁水肿样征象。心脏超声未见异常。头颅 CT 显示大脑半球灰白质界限不清,予甘露醇治疗 2 天后检查头颅 MRI 未见明显异常。脑电图显示双侧枕后颞为主弥漫性高幅不规则  $\delta$  波,睡眠周期勉强分辨。血 C2/C0 及 3 羟基丁酰肉碱升高,尿 3-羟基丁酸轻微升高,检出二羧酸(见表 1)。家系全外显子检测出 HMGCS2 基因复合杂合变异,外显子 9 c.1465delA (p. T500LFs \* 55), ACMG 评级意义未明(PVS1\_M+PM3+PM2\_P),外显子 2 c.520T>C (p. F174L), ACMG 评级可能致病(PM3\_S+PS3\_P+PM2\_P+PP3),分别来源于父母,均为已报道的变异<sup>[4,6,7]</sup>。结合临床表现、辅助检查及基因结果,患儿诊断为 HMGCS2 缺乏症。

治疗与转归:静脉输注碳酸氢钠、葡萄糖溶液、电解质溶液第二日患儿血糖已维持正常,代谢性酸中毒仍难以纠正,气管插管呼吸机辅助通气 4 天、CRRT 治疗 2 天后临床症状缓解,共住院 11 天,期间因腹胀、肠鸣音减弱予持续胃肠减压 4 天。出院后予避免饥饿、低脂低蛋白高碳水化合物饮食,口服左卡尼汀、复合维生素 B、辅酶 Q10,出院后 1 个月复查血常规、肝肾功能、心肌酶谱、血氨正常,此后未再发作。现在 2 岁 3 月龄,随访 1 年余,生长发育正常。

病例 3,女,7 月龄时因“发热 2 天,气促 1 天”于

2023 年 5 月来院。患儿接种流脑疫苗后低热、厌食,第二天出现气促、精神差,血气 pH 6.98,  $\text{HCO}_3^- < 5.0 \text{ mmol/L}$ , BE -28.1 mmol/L,乳酸 2.1 mmol/L,血糖 9.7 mmol/L,存在重度代谢性酸中毒。患儿为 G2P2,在胎 39<sup>+2</sup> 周顺产,出生体重 3.1 kg,既往史、出生史、个人史、家族史无特殊,父母非近亲结婚。

查体:T 37.1°C,WT 7.9 kg, BP 95/56 mmHg,面罩吸氧下  $\text{SPO}_2$  99%,嗜睡,呼吸急促 65 次/分,鼻翼煽动,三凹征阳性,双肺未及啰音,心音有力,心率 183 次/分,肝脾肋下未及,皮肤可见花斑纹,毛细血管充盈时间 5s。

辅助检查:尿酮体 3+; 血  $\beta$ -羟丁酸 8.95 mmol/L (正常值 0.02~0.27 mmol/L); 血尿酸 765  $\mu\text{mol/L}$ , 尿素 7.0 mmol/L (正常值 1.1~5.9 mmol/L), 肌酐 40  $\mu\text{mol/L}$  (正常值 13~33  $\mu\text{mol/L}$ ); 血氨 96  $\mu\text{mol/L}$ ; 磷 1.40  $\mu\text{mol/L}$ ; 血常规、肝酶、肌酶、同型半胱氨酸、丙酮酸、血脂正常。新冠病毒核酸阳性。肝脾、心脏超声未见异常。因意识状态恢复迅速,未检查头颅影像学及脑电图。血 3 羟基丁酰肉碱升高,乙酰肉碱/游离肉碱比值正常,尿 3-羟基丁酸明显升高(见表 1)。家系全外显子检测出 OXCT1 基因外显子 9 纯合变异 c.863delC (p. G288EFs \* 14) (见图 1), ACMG 评级为致病性变异(PVS1+PM3\_P+PM2\_P),父母均为携带者,尚未见报道。结合临床表现、辅助检查及基因结果患儿诊断为 SCOT 缺乏症。

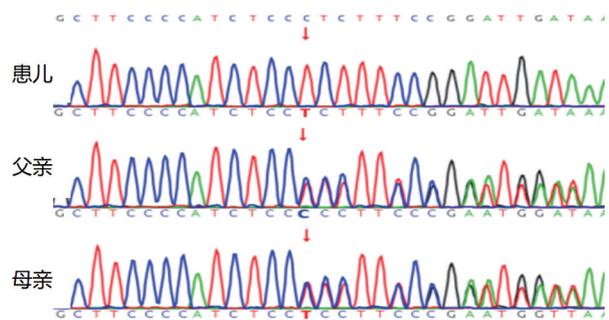


图 1 例 3 及父母 OXCT1 基因 Sanger 测序结果示 c.863delC 变异

治疗与转归:静脉输注碳酸氢钠、糖、电解质溶液 48 小时后酸中毒纠正、精神及饮食恢复如常,共住院 5 天。例 3 出院后因口服左卡尼汀后腹泻,自行停药,家长考虑患儿每次代谢性酸中毒发作均与发热等感染有关,发热间期正常,未严格控制饮食,亦未服用生玉米淀粉,随访 2 年期间患儿共发生 5 次严重代谢性酸中毒,均为感染诱发,伴低血糖,不伴肝功能异常及腹胀,需入院治疗,给予碳酸氢钠及葡萄糖输注 24~48 小时缓解。其中 1 次感染呼

吸道合胞病毒,发生严重代谢性酸中毒,外院呼吸机辅助通气 2 天。发作间期检测一次尿常规酮体阴

性。2 岁 6 月龄时体重 14 kg,身高 93 cm,语言运动同正常同龄儿童。

表 1 3 例患儿血氨基酸、酰基肉碱及尿有机酸检测结果

病例	血氨基酸、酰基肉碱				尿有机酸		
	C0(mol/L)	C2(mol/L)	C2/C0	其他指标(μmol/L)	3-羟基丁酸	二羧酸	4-羟基苯乳酸
例 1	15.64	44.24	2.38	精氨酸、瓜氨酸稍升高	216.8	升高	升高
例 2	17.15	46.85	2.73	C4-OH 0.77	23.5	升高	升高
例 3	15.90	19.61	1.2	C4-OH 0.85	923.8	正常	正常

注:C0=游离肉碱,参考值 10~100 mol/L;C2=乙酰肉碱,参考值 4.5~65 mol/L;C4-OH=3-羟基丁酰肉碱,参考值 0.03~0.75 mol/L;3-羟基丁酸;参考值 0.0~9.0。

## 2 文献复习

以“线粒体 3-羟基-3-甲基戊二酰辅酶 A 合成酶”、“HMGCS”、“3-hydroxy-3-methylglutaryl-CoA synthase deficiency”为关键词,检索中国知网、万方数据库及 PubMed 数据库至 2025 年 5 月。共纳入 31 篇有临床资料文献,其中中文文献 9 篇,共 88 例患者,26 例为中国籍患者。73 例患者有性别描述,男女比 34:39。起病年龄 10 天至 6 岁,51 例患者 1 岁内起病(51/68),7 例死亡,8 例经家系基因检测确诊,无临床发作。

以“琥珀酰辅酶 A:3-氧代酸辅酶 A 转移酶”、“SCOT”、“OXCT1”、“succinyl-CoA:3-oxoacid CoA transferase”为关键词,检索中国知网、万方数据库及 PubMed 数据库至 2025 年 5 月。共纳入 36 篇有临床资料文献,其中 4 篇中文文献,共 67 例患者,18 例为 OXCT1 基因 p. R468C 纯合变异。50 例患者有性别描述,男女比为 25:25。起病年龄 36 小时~4 岁余,4 例死亡,2 例经家系基因检测确诊,分别随访至 8 岁和 19 岁无临床发作。

## 3 讨论

酮体代谢障碍为一类可治疗的罕见病,急性发作时临床表现危重,主要特征为严重的代谢性酸中毒,常伴低血糖、高氨血症、多脏器损害,如果救治不及时,可能致残、致死。3-羟基-3-甲基戊二酰辅酶 A 裂解酶缺乏症和线粒体乙酰乙酰辅酶 A 硫解酶缺乏症患者血酰基肉碱和尿有机酸有特异性的异常指标,且 3-羟基-3-甲基戊二酰辅酶 A 裂解酶缺乏症起病年龄常在生后 1 月内,易与 HMGCS 缺乏症和 SCOT 缺乏症相鉴别<sup>[8,9]</sup>。3-羟基-3-甲基戊二酰辅酶 A 合成酶主要分布于肝脏线粒体中,而肝脏是琥珀酰辅酶 A:3-氧代酸辅酶 A 转移酶唯一不合成的脏器,分布于肝外组织线粒体中。两者活性异常,分别导致 HMGCS 缺乏症和 SCOT 缺乏症两种疾病<sup>[1]</sup>。两种疾病既有相似的临床表型,亦有其独特的临床特点。

HMGCS 缺乏症于 1997 年首次被报告,至今报道 80 余例患者,起病年龄 3 月至 6 岁,中位年龄 6 月至 1 岁<sup>[4,10]</sup>。临床主要表现为急性症状性低酮性低血糖、代谢性酸中毒、肝肿大伴有游离脂肪酸增高。1972 年 SCOT 缺乏症首次被描述,至今报道病例约 60 例,国内仅有个例报道,起病年龄 36 小时至 3 岁,中位年龄 7 个月,临床以发作性酮症及代谢性酸中毒为主要表现<sup>[10-14]</sup>。本研究 3 例患儿 7 到 9 月龄起病,因重度代谢性酸中毒急诊入院,发病前生长发育均正常。Wu 等报道 10 例 HMGCS 缺乏症患者,其中 8 名因严重代谢性酸中毒引起的呼吸衰竭接受机械通气,4 名接受 CRRT<sup>[4]</sup>。Grunert 等总结了 44 例 SCOT 缺乏症,17 例接受过重症监护治疗,包括呼吸机辅助通气,3 例接受血液滤过或腹膜透析<sup>[12]</sup>。本研究中例 1 和例 2 代谢性酸中毒难以纠正,需进行 CRRT 及机械辅助通气治疗,例 3 酸中毒严重程度同例 1、例 2,48 小时内输注碳酸氢钠及葡萄糖纠正,且随访中有 5 次严重代谢性酸中毒发作,均 24~48 小时内纠正。结合文献推测 HMGCS 缺乏症患者接受机械辅助通气和 CRRT 比例高于 SCOT 缺乏症,急性期 SCOT 缺乏症酸中毒较 HMGCS 缺乏症容易纠正。

本文 2 例 HMGCS 缺乏症患儿均有低血糖,尽管低酮性低血糖是 HMGCS 缺乏症的重要特征,但仍有急性发作期无低血糖发作病例报道。1 例 SCOT 缺乏症患儿首次发作时血糖升高,随后的 5 次发作却均伴低血糖,初次就诊时血糖升高考虑为应激性升高,血糖水平不能用于区别 HMGCS 和 SCOT 缺乏症<sup>[4,12]</sup>。3 例患儿急性期血氨均轻度升高,Wu 等报道 10 例 HMGCS 缺乏症中 6 例检测了血氨,5 例明显升高,考虑与该两种疾病均影响线粒体尿素循环功能有关,脂肪利用障碍时氨基酸代谢增强<sup>[4]</sup>。Rojnueangnit 等报道 2 例泰国 HMGCS 缺乏症患儿表现出低磷性脑病,血磷明显降低,肾小管磷重吸收明显降低,补充磷后意识状态明显好

转<sup>[15]</sup>。例 1 入院时即有意识障碍,血磷基本正常,治疗第二天血磷明显降低,例 2 血磷明显降低,例 3 血磷接近正常。例 1 和例 2 脑电图均提示弥漫性慢波发放,提示存在代谢性脑病,例 1 在血磷正常时已有意识障碍,并且两例患儿均合并重度代谢性酸中毒,不能肯定与低磷相关,需更多病例观察。应用碳酸氢钠可使磷离子由细胞外转入细胞内导致低磷血症,代谢性酸中毒同样严重程度的例 3 血磷接近正常,提示 HMGCS 缺乏症合并低磷血症,需考虑其他因素。2 例 HMGCS 缺乏症患儿均有重度肝肿大,SCOT 缺乏症患儿肝脏正常,与两种疾病相对应酶表达部位一致<sup>[1]</sup>。例 1 有呕吐、肠鸣音减弱、腹胀,结合腹部平片考虑存在低位性动力性肠梗阻,例 2 治疗期间因腹胀、肠鸣音减弱需持续胃肠减压,既往文献未有 HMGCS 缺乏症明确的动力性肠功能障碍报道,HMGCS 除在肝细胞表达外,还在肠上皮细胞表达,考虑可能与之有关,我们报道了 HMGCS 缺乏症动力性肠功能障碍这一新表型。

血氨基酸及酰基肉碱和尿有机酸检测在遗传代谢病诊断中具有重要作用,但 HMGCS 缺乏症和 SCOT 缺乏症通常缺乏特异性指标。已有较多病例报道 HMGCS 缺乏症患者血中 C2/C0 比值升高,认为 C2/C0 比值可作为潜在的生物标志物<sup>[3,4]</sup>。本文 2 例 HMGCS 缺乏症患儿 C2/C0 比值均升高,1 例 SCOT 缺乏症比值正常,未见其他文献报道 SCOT 缺乏症 C2/C0 异常情况,提示 C2/C0 比值在 HMGCS 缺乏症诊断中相对特异,考虑与 HMGCS 缺乏导致上游乙酰辅酶 A 蓄积,消耗游离肉碱导致 C2/C0 比值升高有关。尿 4-羟基-6-甲基-2-吡喃酮被认为是 HMGCS 缺乏症的潜在生物学标志物,但不在常规尿有机酸谱检测范围,本文 3 例患儿均未检测该项<sup>[16]</sup>。尽管 HMGCS 缺乏症表现为低酮性代谢性酸中毒,SCOT 缺乏症表现为高酮性代谢性酸中毒,但本文 3 例患儿尿中均检测到 3-羟基丁酸升高,虽然例 3 升高较例 1 和例 2 更明显,尿酮体并不是鉴别两者的特异性指标。例 1 和例 2 二羧酸明显升高,例 3 二羧酸正常,尽管二羧酸尿症常见于脂肪代谢障碍,不是 HMGCS 缺乏症特异性指标,但结合血氨基酸及酰基肉碱结果怀疑酮体代谢障碍时可将 HMGCS 和 SCOT 缺乏症鉴别。

3 例患儿均检测到双等位基因致病变异。2 例 HMGCS 缺乏症患儿 3 个错义变异和 1 个框移变异均已见报道<sup>[3-7]</sup>。其中 c. 1502G>A 在多名中国患儿检出,且有纯合变异报道,泰国报道 2 例患儿 c. 1502G>C 变异,既往报道也表明 501 位的精氨酸对酶功能至关重要,提示 c. 1502G>A 变异可能为致

病性变异<sup>[15]</sup>。c. 1465delA 和 c. 520T>C 两个变异在国内外均有报道。国内研究认为 c. 1201G>T 可能是中国 HMGCS 缺乏症的热点变异,我们的 2 例患儿中未检测到该变异<sup>[4]</sup>。Grunert 等总结 38 例 SCOT 缺乏症患儿基因变异,71.1%为 OXCT1 纯合变异,本研究的 SCOT 缺乏症患儿亦为纯合变异,提示 OXCT1 基因纯合变异占优势<sup>[12]</sup>。本研究发现的 OXCT1 基因 c. 863delC 尚未见报道,在 gnomAD 人群数据库中未收录,c. 863delC 导致移码变异致使转录提前终止,根据 ACMG 评级为致病性变异。

HMGCS 和 SCOT 缺乏症治疗原则均为避免酮体生成及解酮增强,需避免饥饿、感染和术后等疾病状态下静滴葡萄糖,少量多餐,减少脂肪和蛋白质分解。平素低蛋白低脂肪高碳水化合物饮食、补充左卡尼汀,促进毒性有机酸排出<sup>[4,12]</sup>。例 1 和例 2 均予饮食控制,避免空腹,口服左卡尼汀、复合维生素 B、辅酶 Q10,分别随访 3 年和 1 年余,均未急性失代偿发作,生长发育正常。尽管文献报道 HMGCS 缺乏症多例患儿在急性失代偿期间死亡,1 例遗留有神经系统后遗症,但大多数存活患儿未再失代偿发作,生长发育正常<sup>[6,17,18]</sup>。例 3 每次失代偿发作均有明确感染诱因,输注葡萄糖及碳酸氢钠 48 小时内纠正,因口服左卡尼汀腹泻而停用,家长平素仅避免饥饿,未予严格饮食控制及口服药物,目前 2 岁 6 月生长发育正常。Malak 等报道沙特阿拉伯 17 例 OXCT1 c.1402C>T 纯合变异患者,除 2 例首次发病时死亡,所有存活患者神经发育良好,8 例患者未控制饮食,其中 2 例从未失代偿发作,认为饮食控制与预后无明显相关性,除 1 例孕期发生失代偿发作,其余病例在 13 岁后均无症状<sup>[13]</sup>。Grunert 等分析了 44 例患儿,2 例死亡,3 例遗留惊厥或注意力缺陷,余患儿生长发育正常。亦认为饮食限制没有证据表明明确益处,随着年龄增长,失代偿发作次数减少<sup>[12]</sup>。例 3 未进行严格饮食干预及药物治疗,反复失代偿发作,其中一次还需机械辅助通气,建议该患儿积极饮食和药物干预待进一步临床观察。

综上,我们分析了 2 例 HMGCS 缺乏症和 1 例 SCOT 缺乏症患儿的救治经过,HMGCS 缺乏症和 SCOT 缺乏症多于婴幼儿期急性起病,导致重度可能致命的代谢性酸中毒,可合并低血糖、高血氨、多脏器损害。HMGCS 缺乏症有重度肝肿大,SCOT 缺乏症无肝肿大,HMGCS 缺乏症较 SCOT 缺乏症易出现低血磷、动力性肠功能障碍,SCOT 缺乏症患儿的酸中毒较 HMGCS2 缺乏症容易纠正。尽管 HMGCS

缺乏症和 SCOT 缺乏症患者血、尿中缺乏特异指标,但 HMGCS 缺乏症患者血 C2/C0 明显升高,尿二羧酸增高,SCOT 缺乏症患者血 C2/C0 正常,尿中 3-羟基丁酸更高,二羧酸阴性。HMGCS 缺乏症和 SCOT 缺乏症长期治疗均以饮食及营养管理为主,须低蛋白低脂肪高碳水饮食,避免长时间禁食,补充左卡尼汀,如能早期正确治疗,多数患者预后相对良好,体格生长及神经发育正常,HMGCS 缺乏症经治疗后大多数未再急性失代偿发作,SCOT 缺乏症长期药物治疗和饮食控制效果不明,仍有反复酸中毒发作。本文也报道了一个 OXCT1 基因新致病变异,并报道了动力性肠功能障碍为 HMGCS 缺乏症的新表型。

#### 【参考文献】

- [1] Puchalska P, Crawford P. A Multi-dimensional Roles of Ketone Bodies in Fuel Metabolism, Signaling, and Therapeutics[J]. *Cell Metab*, 2017, 25(2): 262-284.
- [2] Stanescu S, Bravo-Alonso I, Belanger-Quintana A, et al. Mitochondrial bioenergetic is impaired in Monocarboxylate transporter 1 deficiency: a new clinical case and review of the literature[J]. *Orphanet J Rare Dis*, 2022, 17(1):243.
- [3] Ago Y, Otsuka H, Sasai H, et al. Japanese patients with mitochondrial 3-hydroxy-3-methylglutaryl CoA synthase deficiency: In vitro functional analysis of five novel HMGCS2 mutations[J]. *Exp Ther Med*, 2020, 20(5):39.
- [4] Wu S, Shen L, Chen Q, et al. Clinical, biochemical, molecular, and outcome features of mitochondrial 3-hydroxy-3-methylglutaryl-CoA synthase deficiency in 10 Chinese patients[J]. *Front Genet*, 2022, 12: 816779.
- [5] 马丹, 俞丹. 线粒体 3-羟基-3-甲基戊二酰辅酶 A 合成酶缺乏症 1 例并文献复习[J]. *中国当代儿科杂志*, 2018, 11(20): 930-933.
- [6] Liu H, Miao J, Yu C, et al. Severe clinical manifestation of mitochondrial 3-hydroxy-3-methylglutaryl-CoA synthase deficiency associated with two novel mutations: a case report[J]. *BMC Pediatrics*, 2019, 19(1):344.
- [7] Bouchard L, Robert MF, Vinarov D, et al. Mitochondrial 3-hydroxy-3-methylglutaryl-CoA synthase deficiency: clinical course and description of causal mutations in two patients[J]. *Pediatr Res*, 2001, 49:326-331.
- [8] 胡宇慧, 崔冬, 刘麟, 等. 线粒体乙酰乙酰辅酶 A 硫解酶缺乏症一家系报告并文献复习[J]. *临床儿科杂志*, 2016, 4(34): 282-286.
- [9] 常国营, 凌诗颖, 邱文娟, 等. 3-羟基-3-甲基戊二酰辅酶 A 裂解酶缺乏症临床特点及基因变异分析[J]. *临床儿科杂志*, 2023, 4(41):278-283.
- [10] Thompson GN, Hsu BYL, Pitt JJ, et al. Fasting hypoketotic coma in a child with deficiency of mitochondrial 3-hydroxy-3-methylglutaryl-CoA synthase[J]. *N Engl J Med*, 1997, 337(17):1203-1207.
- [11] Tildon JT, Cornblath MJ. Succinyl-CoA: 3-ketoacid CoA-transferase deficiency. A cause for ketoacidosis in infancy[J]. *Clin Invest*, 1972, 51(3): 493-498.
- [12] Grunert SC, Foster W, Schumann A, et al. Succinyl-CoA:3-oxoacid coenzyme A transferase (SCOT) deficiency: a rare and potentially fatal metabolic disease[J]. *Biochimie*, 2021, 183: 55-62.
- [13] Alghamdi MA, Tohary M, Alzaidan H, et al. Clinical variability and outcome of succinyl-CoA:3-ketoacid CoA transferase deficiency caused by a single OXCT1 mutation: Report of 17 cases[J]. *JIMD Rep*, 2021, 62(1): 91-96.
- [14] 陈琼, 陈永兴, 毋盛楠, 等. 琥珀酰辅酶 A 转硫酶缺乏一例[J]. *中华儿科杂志*, 2017, 7(55):545-547.
- [15] Rojnueangnit K, Maneechai P, Thaweekul P, et al. Expanding phenotypic and mutational spectra of mitochondrial HMG-CoA synthase deficiency[J]. *Eur J Med Genet*, 2020, 63(12): 104086.
- [16] Pitt JJ, Peters H, Boneh A, et al. Mitochondrial 3-hydroxy-3-methylglutaryl-CoA synthase deficiency: urinary organic acid profiles and expanded spectrum of mutations[J]. *J Inher Metab Dis*, 2015, 38(3): 459-466.
- [17] Kılıç M, Dorum S, Topak A, et al. Expanding the clinical spectrum of mitochondrial 3-hydroxy-3-methylglutaryl-CoA synthase deficiency with Turkish cases harboring novel HMGCS2 gene mutations and literature review[J]. *Am J Med Genet*, 2020, 182(7): 1608-1614.
- [18] Conboy E, Vairo F, Schultz M, et al. Mitochondrial 3-hydroxy-3-methylglutaryl-coa synthase deficiency: unique presenting laboratory values and a review of biochemical and clinical features[J]. *JIMD Rep*, 2018, 40: 63-69.

(收稿日期:2025-10-25;修回日期:2025-11-03)

(本文编辑:侯晓林)