·临床研究与分析·

# 孤独症儿童代谢障碍的比例及类型分析

贾美香[1], 彭旦媛[1], 贾萌[2]

1 北京大学精神卫生研究所, 北京 100191; 2 北京正在关怀科技有限公司, 北京 100102

**摘 要:** **目的** 探讨孤独症儿童中存在代谢障碍的比例及其类型, 以揭示孤独症儿童与代谢病之间的关系。**方法** 选取精神疾病诊断与统计手册(Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, DSM-Ⅳ)诊断标准作为依据, 以从 2007 年至 2011 年在北大六院儿科门诊确诊为孤独症的 1 253 名患儿作为研究对象, 通过敏路思代谢检查分析孤独症儿童代谢障碍是否存在异常。**结果** 在此五年间确诊为孤独症儿童的 1 253 例病例中, 存在代谢障碍者共 204 例, 占总人数的 16.3%。在存在代谢障碍的患儿中, 出现了 35 种代谢病, 其中患有酮性双羧酸尿或轻度酮性双羧酸尿者(19.12%)、轻度酮尿症的儿童(17.15%)、乳糖或半乳糖高(12.74%)、轻度非酮性双羧酸尿(9.8%)四类代谢障碍者人数最多, 总比例占总人数的 58.81%。**结论** 孤独症与代谢障碍之间是正相关的, 其中最敏感的有 10 种: 酮性双羧酸尿或轻度酮性双羧酸尿、轻度酮尿症、乳糖及半乳糖高、轻度非酮性双羧酸尿、赖氨酸高、半胱氨酸高、甲基丙二酸高及甲基丙二酸血症、四羟基苯乳酸高、三羟基丙酸高、四羟基苯丙酮酸。对于一些可用药改善的代谢障碍疾病, 如果能够在康复训练的同时进行代谢疾病的治疗, 双管齐下, 可能有助于提高孤独症儿童的康复效果。

**关键词:** 孤独症儿童; 代谢障碍; 敏感度

**中图分类号:** R749.94 **文献标识码:** A **文章编号:** 1008-6579(2015)05-0500-03 doi: 10.11852/zgetbjzz2015-23-05-18

**Analysis of proportion and type of metabolic disorders of autistic children.** *JIA Mei-xiang*[1], *PENG Dan-yuan*[1], *Jia Meng*[2]. (1 ***Peking University Institute of Mental Health, Beijing*** 100191, ***China***; 2 ***Beijing Ingcare Technology Co. Ltd, Beijing*** 100102, ***China***)

Abstract: **Objective** To explore the proportion and type of metabolic disorders in children with autism. **Method** Based on the Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-Ⅳ) diagnostic criteria, 1 253 autistic children who had been diagnosed by Min Lusi metabolic analysis were chosen as research subjects from 2007 to 2011. **Results** In the 1 253 cases diagnosed as autistic children from 2007 to 2011, there were 204 cases of metabolic disorders, 16.3% of the total. In the 204 cases, there were 35 kinds of metabolic diseases. **Conclusions** The relationship between autism and metabolic disorders is positive. The most ten sensitive metabolic disorders are: double carboxylic acid urine ketone sex, mild ketone double carboxylic acid urine, mild ketonuria urine, high lactose and galactose, mild non-ketogenic dicarboxylic acid in urine, high lysine, high cysteine, high methylmalonic acid and methylmalonic acidemia, high tetrathydroxy phenyllactic acid, high tris hydroxyacid, and tetrahydroxy phenylpyruric acid. For some treatable metabolic disorders, the rehabilitation efficacy may be improved to the children with autism by metabolic diseases treatment at the same time of rehabilitation training.

Key words: autistic children; metabolic disorders; sensitivity

近年来, 孤独症的患病率正逐年上升[1]。孤独症又称自闭症, 是一种起始于婴幼儿时期的由脑功能障碍引起的长期发展性障碍综合症。由于在孤独症患者中, 75%的孤独症儿童智力低下, 成年后依然有 50%～70%的患者无法适应社会甚至生活不能自理, 从而给患者本人、患者家庭及社会均产生了很大的危害[2]。因此, 亟待相关领域的研究者从该病的起因以及康复两个方面展开研究, 其根本目的在于通过分析该病的起因进行早期预防, 通过研究该病的康复方法有针对性地进行治疗。已有研究表明: 孤独症与父母亲的知识水平、经济水平、教养方式无直接关系, 而与生物学因素(诸如遗传基因、代谢异常、、病毒感染、中枢神经、神经传导等)及环境因素紧密相关[3]。单从代谢而论, 研究一探讨了孤独症患儿血清中鞘脂类代谢产物水平及其与临床诊断量表的相关性, 并评价其对孤独症的潜在诊断价值[4]。研究二通过对孤独症儿童尿液进行小样本的单一代谢组学分析表明: 孤独症儿童尿液中谷氨酸呈现较高水平, 尿牛磺酸处于较低水平, 孤独症儿童存在尿代谢异常[5]。研究三通过检测和对比分析孤独症儿童与正常儿童尿液代谢成分, 该工作表明孤独症儿童尿液特异性代谢产物浓度与孤独症行为量表(Autism Behavior Checklist, ABC)具有相关性[6], 其中 2PY(N-methyl-2-pyridone-5-carboxamide)、NMND(N-methyl nicotinamid)与 ABC 量表分值呈正相关, 马尿酸与 ABC 量表呈负相关。亦从此

(C)1994-2019 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net

角度出发，本研究通过总结从 2007－2011 年在北京大学第六医院就诊的孤独症儿童的代谢筛查结果，首先说明孤独症与代谢障碍之间的相关性。再通过对代谢筛查中异常样本的各个检测项进行统计，具体分析各个检测项对诊断结果的敏感程度，进一步揭示孤独症儿童与代谢病之间的关系。

## 1　对象和方法

1.1　**对象**　2007 年 1 月－2011 年 12 月在北京大学第六医院儿科门诊就诊，经北京大学第六医院副主任医师以上专业技术人员根据 DSM-Ⅳ诊断标准确诊为孤独症的患儿，共 1 253 名。患儿年龄区间为 1～14 岁，平均年龄为(4.0±2.1)岁，其中男性患儿 1 062 名，女性患者 191 名。

1.2　**方法**

1.2.1　**一般状况问卷**　所有对象均为经北京大学第六医院副主任医师以上专业技术人员根据 DSM-Ⅳ诊断标准确诊为孤独症的患儿，接诊时询问研究对象的一般状况，具体内容包括姓名、性别、年龄、典型症状、父母怀孕年龄、父母受教育程度、父母工作状况等。

1.2.2　**代谢障碍筛查**　在家长自愿的基础上，由北京市中日友好医院临床科学研究所科兆医学技术公司和日本松本生命科学研究所完成。筛查样本均为患儿晨尿中段尿，通过对尿中人体代谢物的分析，对 103 种代谢病进行筛查和诊断。据已有研究成果，侧重于筛查酮性双羧酸尿、苯丙酮尿症、非酮性双羧酸尿、半胱氨酸、甲基丙二酸、甲基丙二酸血症、乳糖及半乳糖等项目。该筛查方法采用国际通用的气相色谱－质谱分析法进行分析，这种方法具有良好的灵敏度和特异度，筛查结果比较可靠，筛查的代谢病范围较广，其结果可作为诊断的重要依据[7-8]。

1.2.3　**敏思路分析报告**　敏思路分析报告由北京儿童医院敏路思遗传代谢病实验室基于日本敏路思集团(MILS)先进的遗传代谢病诊断分析技术做出，为遗传代谢领域所公认。

## 2　结　果

2.1　**孤独症儿童代谢障碍筛查结果**　根据对孤独症儿童代谢筛查的敏路思分析报告，参照表 1 可得以下几点结果：1)2007 年 1 月－2011 年 12 月，在此五年间确诊为孤独症儿童的 1 253 病例中，存在代谢障碍者共 204 例，占总人数的 16.3%，这就表明孤独症与代谢障碍之间是正相关的，也就是孤独症儿童中存在代谢障碍的比例较高[6]，孤独症是一种广泛性发育障碍，常常伴随智力落后、多动、癫痫等并发症，因此相较正常儿童而言存在代谢障碍的几率更高。2)参照表 1 所列 2007－2011 年的数据，数据表明近年来孤独症发病率总体趋势是上升的(参照图 1 并依据参考文献[1-3])，而本研究的研究对象中代谢障碍者的比例均保持在 11%以上。

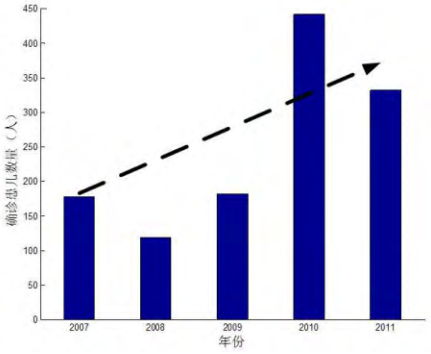


**图 1**　2007－2011 年确诊为孤独症患儿的数量(北大六院)

**Fig. 1**　Quantity of children diagnosed with autism from 2007 to 2011(Peking University Sixth Hospital)

**表 1**　2007 年 1 月－2011 年 12 月孤独症儿童代谢障碍筛查结果(例)

**Tab. 1**　Screening results of metabolic disorders in children with autism from January 2007 to December 2011($n$)

| 年份 | 检测儿童数量 | 性别 | | 代谢障碍筛查结果 | 比例(%) |
|---|---|---|---|---|---|
| | | 男 | 女 | | |
| 2007 | 178 | 149 | 29 | 42 | 23.6 |
| 2008 | 119 | 103 | 16 | 30 | 25.2 |
| 2009 | 182 | 161 | 21 | 42 | 23.1 |
| 2010 | 442 | 372 | 70 | 49 | 11.1 |
| 2011 | 332 | 277 | 55 | 41 | 12.3 |
| 合计 | 1 253 | 1 062 | 191 | 204 | 16.3 |

2.2　**孤独症儿童代谢障碍类型分析**　根据 2007 年 1 月－2011 年 12 月代谢检查敏路思分析报告，进一步对孤独症儿童代谢障碍类型和比例分布做出统计与分析，具体数据见表 2(仅列出敏感程度排名前十位的障碍类型)。值得注意的是，总计代谢障碍为 258 人次，而存在代谢障碍的孤独症儿童仅为 204 人，表明其中部分孤独症儿童兼有多种代谢障碍。

**表 2**　2007 年 1 月－2011 年 12 月孤独症儿童代谢障碍类型及其比例

**Tab. 2**　Proportion and type of metabolic disorders in children with autism from January 2007 to December 2011

| 敏感程度排名 | 代谢障碍类型 | 人数 | 所占比例(%) |
|---|---|---|---|
| 1 | (轻度)酮性双羧酸尿 | 39 | 19.12 |
| 2 | 轻度酮尿症 | 35 | 17.15 |
| 3 | 乳糖及半乳糖高 | 26 | 12.74 |
| 4 | 轻度非酮性双羧酸尿 | 20 | 9.8 |
| 5 | 赖氨酸高 | 11 | 5.4 |
| 6 | 半胱氨酸高 | 11 | 5.4 |
| 7 | 甲基丙二酸高及甲基丙二酸血症 | 11 | 5.4 |
| 8 | 四羟基苯乳酸高 | 10 | 4.9 |
| 9 | 三羟基丙酸高 | 9 | 4.4 |
| 10 | 四羟基苯丙酮酸 | 8 | 3.9 |

此外，检测到较多果糖 7 例(3.4%)；检测到三

(C)1994-2019 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved.　http://www.cnki.net

羟基异戊酸 6 例(2.9%);患有高苯丙氨酸血症者为 5 例(2.45%);Chiro-型肌醇高为 5 例(2.45%);鸟氨酸高为 5 例(2.45%);还有甲基枸橼酸高为 5 例(2.45%);患有乳酸尿者为 5 例(2.45%);乙基丙二酸及戊二酸高为 4 例(1.96%);检测到组氨酸为 4 例(1.96%);尿嘧啶高为 4 例(1.96%);羟基乙酸高为 3 例(1.47%);检测到已二酸明显者 3 例(1.47%);甘氨酸高为 3 例(1.47%);检测到糖尿者 3 例(1.47%);琥珀酸高为 2 例(0.98%);检测到辛二酸明显者 2 例(0.98%);检测到氨基酸较明显者 2 例(0.98%);二羟基异戊酸高为 2 例(0.98%);双羧酸高为 2 例(0.98%);高乳酸血症、阿拉伯醇及甘露醇高、三氨基异丁酸高、谷氨酰胺及马尿酸明显、二酮戊二酸高、二羟基异己酸高等 5 类代谢异常者各 1 例,占总人数的 2.94%。

## 3 讨 论

3.1 孤独症儿童中存在代谢病的比例高 由本次代谢障碍筛查结果可知:孤独症儿童中存在代谢病的儿童占总人数的 16.3%,相对比例较高,与以往研究的结果是一致的。另外,尽管近年来孤独症的发病率总体上在上升[1],而孤独症儿童中存在代谢障碍的儿童的比例并无明显变化规律。其根本原因可能在于,除去代谢异常外,孤独症与生物学因素的其他方面(诸如遗传基因、病毒感染、中枢神经、神经传导等)也紧密相关。换而言之,代谢障碍只是引起孤独症产生的一个小的方面,是研究其病因的一个角度。

3.2 孤独症对各类代谢障碍的敏感程度 本次统计结果也表明:将所有代谢障碍类型按照其出现人次排名,排名越靠前则表明该类型代谢障碍与孤独症的敏感程度越高,越应该引起相关人员(患者、患者家属、医生)的重视。其中排名前十名的是:酮性双羧酸尿或轻度酮性双羧酸尿、轻度酮尿症、乳糖及半乳糖高、轻度非酮性双羧酸尿、赖氨酸高、半胱氨酸高、甲基丙二酸高及甲基丙二酸血症、四羟基苯乳酸高、三羟基丙酸高、四羟基苯丙酮酸。基于表 2 数据,一方面,已有研究中所提到常见于孤独症儿童中的四种代谢病(酮尿症、甲基丙二酸血症、苯丙酮尿症、二氢嘧啶脱氰酶缺乏症)有两种存在于本次研究对象中,分别为排名第二的酮尿症(17.15%)和排名第七的甲基丙二酸血症(5.4%),充分表明本研究与国内外同行的研究具有相当程度的一致性,证明本研究所采用的研究方法是科学有效的。另一方面,尚有两种常见代谢病(苯丙酮尿症、二氢嘧啶脱氰酶缺乏症)未出现于本次障碍病筛查中,原因可能在于样本数量不够、代谢病患病率低、代谢检测手段有待提高等因素的影响,尚需要在下一阶段进一步研究。

3.3 孤独症康复训练与代谢病的治疗要双管齐下 值得注意的是,半胱氨酸高这种代谢病常伴有严重的脑部损害和智力减退、生长发育阻滞。另外,甲基丙二酸血症是先天有机酸代谢异常中最常见的病种,患者临床表现常无特异性,常见喂养困难、呕吐、呼吸急促、惊厥、肌张力异常、嗜睡、智力、运动落后或倒退,急性期可见昏迷、呼吸暂停、代谢性酸中毒、酮症、低血糖、高乳酸血症、高氨血症、高甘氨酸血症、肝损害、肾损害,严重时脑水肿、脑出血,而且多数患儿都伴有发育迟缓。这两种代谢障碍对患者具有较大危害,而且在本研究的所有中发病率较高(分别排名第六和第七),需要引起重视。对于一些可用药改善的代谢障碍疾病,如果能够在康复训练的同时进行治疗,双管齐下,可能有助于提高孤独症儿童的康复效果。

由此,在孤独症儿童康复训练的同时,要及时对各类代谢病进行治疗,一方面可以提高康复训练的效率和效果,另一方面可以避免由代谢障碍引起的其它疾病。

## 参考文献


[1] Miano S, Ferri R. Epidemiology and management of insomnia in children with autistic spectrum disorders[J]. *Paediatr Drugs*, 2010, 12(2): 75-84.

[2] Jaccarino J. Treating the special needs patient with a developmental disability: cerebral palsy, autism and down syndrome[J]. *Dent Assist*, 2009, 78(6): 7-8.

[3] Tamiji T, Crawford DA. The neurobiology of lipid metabolism in autism spectrum disorders[J]. *Neurosignals*, 2010, 18(2): 98-112.

[4] 尹晓娜,林丽丽,王涵,等. 孤独症儿童血清鞘脂类代谢产物水平的对照研究[J]. 中国儿童保健杂志, 2014, 22(2): 135-137.

[5] Yap IK, Angley M, Veselkov KA, *et al*. Urinary metabolic phenotyping differentiates children with autism from their unaffected siblings and age-matched controls[J]. *J Proteome Res*, 2010, 9(6): 2996-3004.

[6] 魏薇. 孤独症儿童尿液代谢组学筛查指标的初步建立[D]. 合肥:安徽医科大学第一附属医院硕士学位论文, 2011.

[7] 刘志峰,郭红梅,练敏,等. 应用尿液气相色谱-质谱分析法筛查儿童遗传代谢性肝病的临床意义[J]. 实用儿科临床杂志, 2010, 25(8): 575-576.

[8] Lo SF, Young V, Rhead WJ. Identification of urine organic acids for the detection of inborn errors of metabolism using urease and gas chromatography-mass spectrometry (GC-MS)[J]. *Methods Mol Biol*, 2010, 603: 433-443.


作者简介:贾美香(1955-),女,山东人,主任医师,主要研究方向为儿童青少年精神障碍、儿童孤独症的诊断和治疗。

数字出版网址:http://www.cnki.net/kcms/detail/61.1346.R.20150409.1324.013.html

收稿日期:2014-08-05

本刊网址:www.cjchc.net

(C)1994-2019 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net