

· 标准 · 方案 · 指南 ·

高苯丙氨酸血症的诊治共识

中华医学会儿科学分会内分泌遗传代谢学组

中华预防医学会出生缺陷预防与控制专业委员会新生儿筛查学组

高苯丙氨酸血症(hyperphenylalaninemia, HPA)是由于苯丙氨酸羟化酶(phenylalanine hydroxylase, PAH)缺乏或其辅酶四氢生物蝶呤(tetrahydrobiopterin, BH₄)缺乏,导致血苯丙氨酸(phenylalanine, Phe)增高的一组最常见的氨基酸代谢病。随着疾病诊断、鉴别诊断、治疗、新生儿筛查与预防技术的发展,HPA已成为可治疗、可预防的疾病,为遗传代谢病防治史的典范^[1-3]。

我国于1981年开始进行HPA的筛查与治疗研究,33年来,全国筛查率逐步提高^[4,6],多数HPA患儿的诊断从临床症状的诊断正在向新生儿无症状的生化和基因诊断转变,HPA的早期筛查、鉴别诊断及正确治疗逐渐成为临床医生需要面对的新挑战。为此,依据卫生部《苯丙酮尿症和先天性甲状腺功能减低症诊治技术规范》^[7],参考国内外的经验及指南^[8-10],中华医学会儿科学分会内分泌遗传代谢学组与中华预防医学会出生缺陷预防与控制专业委员会新生儿筛查学组就HPA的诊断与治疗进行讨论,提出以下诊治共识。

[概述]

一、HPA的定义

血Phe浓度>120 μmol/L(>2 mg/dl)及血Phe与酪氨酸(Tyrosine, Tyr)比值(Phe/Tyr)>2.0统称为HPA^[8-10]。

二、HPA的病因与分类

HPA的病因分为PAH缺乏症和BH₄缺乏症两大类,均为常染色体隐性遗传病^[1,9,11]。

1. PAH缺乏症:患儿因PAH缺乏导致不同程度的HPA(图1)。通常根据治疗前最高的血Phe浓度或天然蛋白摄入足够情况下血Phe浓度分类。经典型苯丙酮尿症(phenylketonuria, PKU):血Phe≥1 200 μmol/L;轻度PKU:血Phe 360~1 200 μmol/L;轻度HPA:血Phe 120~360 μmol/L^[1,11]。

国外也有根据2~5岁时对饮食Phe耐受性进行分类,经典型PKU、轻度PKU及轻度HPA患儿对Phe耐受量分别为<20 mg/(kg·d)、20~50 mg/(kg·d)及>50 mg/(kg·d)^[1,8],但需要标准化饮食后评估,临床实际应用复杂。

此外,还可根据血Phe浓度对BH₄的治疗反应分为BH₄反应性及BH₄无反应性PAH缺乏症(图1)。

2. BH₄缺乏症: BH₄缺乏症是由于BH₄代谢途径中5种酶中的1种缺乏导致的HPA及神经递质合成障碍。其中6-丙酮酰四氢蝶呤合成酶(6-pyruvoyl tetrahydropterinsynthase, PTPS)缺乏最多见,其次为二氢蝶啶还原酶(dihydropteridine reductase, DHPR)缺乏,鸟苷三磷酸环化水解酶(GTP cyclohydrolase, GTPCH)、墨蝶呤还原酶(sepiapterin reductase, SR)和蝶呤-4α-甲醇氨脱水酶(pterin-4α-carbinolamine dehydratase, PCD)缺乏较少见(图1)^[3,9,12]。我国256例BH₄缺乏症患者中96%为PTPS缺乏, DHPR缺乏占2.4%^[13]。

根据脑脊液神经递质代谢产物或临床神经系统症状, BH₄缺乏症分为严重型与轻型。严重型患儿脑脊液神经递质代谢产物降低,临床出现神经系统症状;轻型者脑脊液神经递质代谢产物正常,无神经系统症状^[12,14-15]。

[HPA发病率及疾病谱]

各个国家与地区HPA的发病率及疾病谱有所不同^[1]。我国1985~2011年3 500万新生儿筛查资料显示,患病率为1:10 397^[16-18]。

国际资料报道,高加索人HPA病因中PAH缺乏症占98%, BH₄缺乏症约2%^[12,14]。2000~2007年我国新生儿筛查资料显示,HPA中12.9%为BH₄缺乏症,以PTPS缺乏最常见^[13,18],并存在显著的地域差异,南部地区BH₄缺乏症发病率较高^[19-21],台湾发病率最高^[22-23]。

[HPA发病机制]

正常状况下,天然食物中的蛋白质分解产生的Phe在肝脏PAH的作用下转化成酪氨酸,PAH缺乏可导致HPA,旁路代谢增强,大量苯丙酮酸、苯乙酸和苯乳酸从尿中排出^[1,3]。BH₄是PAH、酪氨酸及色氨酸羟化酶的辅酶,任何一种BH₄合成或还原酶缺乏可导致HPA,神经递质多巴胺、5-羟色胺的合成障碍;另外,增高的血Phe通过血脑屏障,导致脑内Phe增高、引起脑髓鞘发育不良或脱髓鞘等脑白质异常而导致神经系统损害^[1,3]。

[HPA临床表现]

新生儿期多无临床症状。出生3~4个月后逐渐表现典型PKU的临床特点:头发由黑变黄,皮肤颜色浅淡,尿液、汗液鼠臭味,随着年龄增长,智能发育落后明显、小头畸形、癫痫发作(多表现为痉挛发作),也可出现行为、性格、神经认知等异常,如多动、自残、攻击、自闭症、自卑、忧郁等^[1,24-25]。由于症状缺乏特异性,临床诊断困难,易被误诊为脑性瘫痪、癫痫等神经系统疾病,需要依靠生化分析进行病因诊

DOI:10.3760/ema.j.issn.0578-1310.2014.06.005

基金项目:“十二五”国家科技支撑计划课题(2012BAI09B04)

通信作者:杨艳玲,100034,北京大学第一医院儿科(E-mail: organic_acid@126.com);叶军,200092,上海交通大学医学院附属新华医院儿科(E-mail: yejun2314@163.com)

断^[19,24-25]。

BH₄ 缺乏患儿除表现 PKU 症状外,主要表现为躯干肌张力低下,四肢肌张力增高或低下,如吞咽困难、口水增多、松软、角弓反张等^[13,15,21]。

[HPA 诊断与鉴别诊断]

一、诊断

1. 新生儿筛查:采集出生 72 h(哺乳 6~8 次以上)的新生儿足跟血,制成专用干血滤纸片,采用荧光法或串联质谱法(MS/MS)测定血 Phe 浓度进行 HPA 筛查。早产儿因肝功能不成熟可导致暂时性 HPA,发热、感染、肠道外营养或输血等也可导致血 Phe 浓度增高,蛋白摄入不足可导致假阴性,有上述情况时判断需谨慎,有必要进行复查。筛查原标本血 Phe 浓度 >120 μmol/L,或同时伴有 Phe/Tyr >2.0 为阳性,需召回复查,复查仍阳性则需进行以下鉴别诊断(图

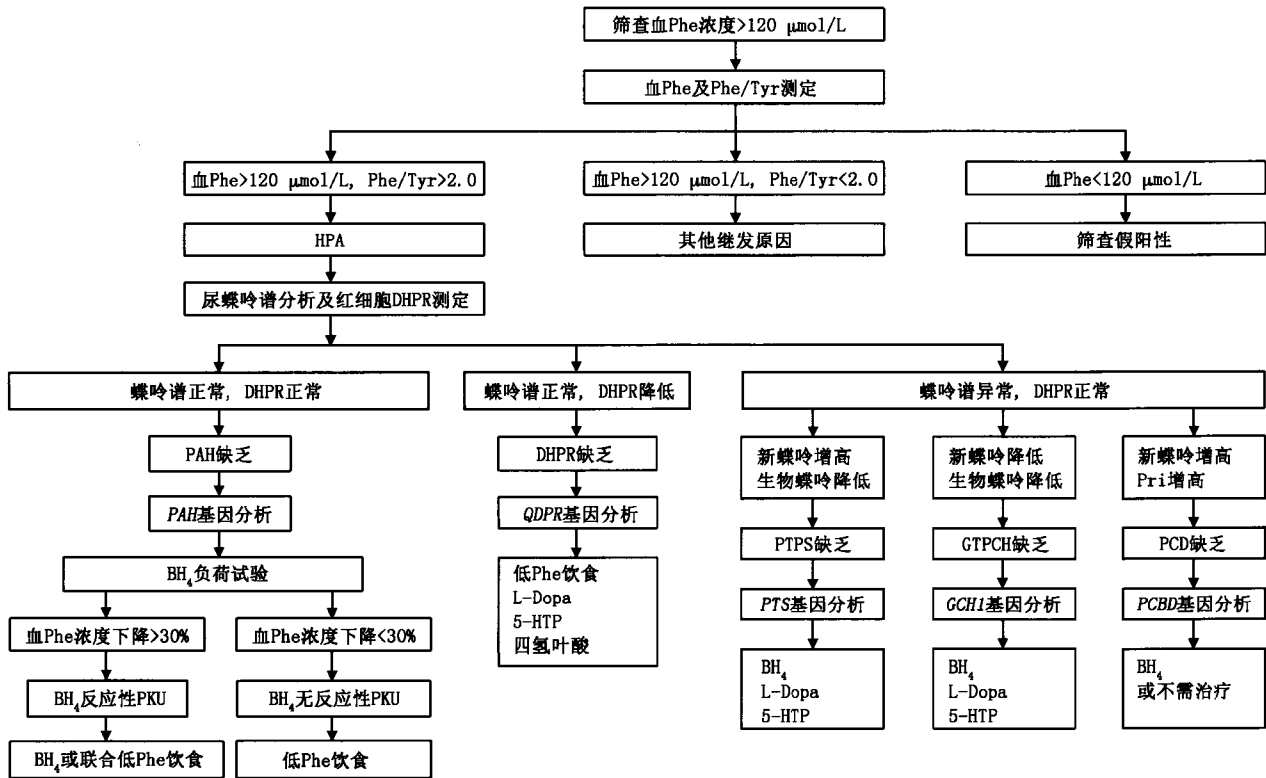
1)^[3,7]。

2. HPA 诊断:对新生儿筛查或临床高危筛查血 Phe 增高者,建议采用定量法(荧光法或串联质谱法)测定其血 Phe、Tyr 浓度,计算 Phe/Tyr,排除其他原因所致的继发性血 Phe 增高,如酪氨酸血症、希特林蛋白缺乏症等(血 Phe >120 μmol/L, Phe/Tyr <2.0)。血 Phe 浓度 >120 μmol/L 及 Phe/Tyr >2.0 确诊为 HPA(图 1)^[1,3,7]。

二、病因鉴别诊断

对所有确诊 HPA 患儿,在治疗前必须进行以下试验以鉴别病因。对血 Phe 浓度 >360 μmol/L 者,可在完成鉴别诊断试验后酌情给予低 Phe 饮食治疗,再根据鉴别诊断结果调整治疗方案(表 1,图 1)^[1,3,7]。

1. 尿蝶呤谱分析:是目前国内诊断 BH₄ 合成酶(PTPS、GTPCH)缺乏症的重要方法。收集新鲜尿液后,立即加入晶



Phe: 苯丙氨酸; Tyr: 酪氨酸; HPA: 高苯丙氨酸血症; DHPR: 二氢蝶啶还原酶; PAH: 苯丙氨酸羟化酶; Pri: 7-生物蝶呤; PTPS: 6-丙酮酰四氢蝶呤合成酶; GTPCH: 鸟苷三磷酸环化水解酶; PCD: 蝶呤-4α-甲醇氨脱水酶; BH₄: 四氢生物蝶呤; L-Dopa: 左旋多巴; 5-HTP: 5-羟色氨酸

图 1 高苯丙氨酸血症诊治流程

表 1 不同病因导致的 HPA 生化特点

检测项目	血 Phe	尿新蝶呤 (N)	尿生物蝶呤 (B)	N/B 比值	B%	血 DHPR 活性
PAH 缺乏症	↑	正常 ~ ↑	正常 ~ ↑	正常	正常	正常
PTPS 缺乏症	↑	↑	↓	↑	↓	正常
DHPR 缺乏症	↑	正常	正常 ~ ↑	正常 ~ ↓	正常 ~ ↑	↓
GTPCH 缺乏症	↑	↓	↓	正常	正常	正常
PCD 缺乏症 ^a	↑	↑	正常 ~ ↓	↑	↓	正常

注: ↑: 增高 ↓: 减少; ^a: 尿中出现 7-生物蝶呤

体抗坏血酸(每 1 ml 尿液加 10~20 mg 抗坏血酸),避光下混匀后置 -20℃ 保存,或将经抗坏血酸处理后的尿液渗透干滤纸片(5 cm×5 cm),避光自然干燥后密封保存,快递至实验室^[3]。采用高效液相色谱分析法,测定新蝶呤(neopterin, N)、生物蝶呤(biopterin, B),计算生物蝶呤比例 B% $[B/(B+N) \times 100\%]$ 。各种酶缺乏患儿呈现不同的尿蝶呤谱(表 1)^[3,9,12]。

2. 红细胞 DHPR 活性测定:是 DHPR 缺乏症的确诊方法。需采用双光束分光光度计测定干滤纸血片中红细胞 DHPR 活性。DHPR 缺乏症患儿 DHPR 活性显著降低(表 1, 图 1)^[3,12,14]。

3. BH₄ 负荷试验:为 BH₄ 缺乏症的辅助诊断及 BH₄ 反应性 PKU/HPA 的判断方法,需在留取尿蝶呤标本后进行(图 1)。对于轻度 HPA 或已用特殊饮食治疗后血 Phe 浓度已降低者,可先做尿蝶呤分析及 DHPR 活性测定,对诊断不确定者再进行 BH₄ 负荷试验^[3,9,21]。试验前及试验过程中正常饮食。具体方法及判断如下:

(1) 24 小时 BH₄ 负荷试验:临床实践提示, BH₄ 负荷试验是 BH₄ 缺乏症较可行的辅助诊断方法。当新生儿基础血 Phe >400 μmol/L,可在喂奶前 30 min 口服 BH₄ 片(20 mg/kg)(BH₄ 片溶于水),服 BH₄ 前,服后 2、4、6、8、24 h 分别采血测定 Phe 浓度,服后 4~8 h 可留尿重复尿蝶呤谱分析。对 Phe 轻度增高者,建议正常蛋白质饮食 3 d,血 Phe 增高后再做 BH₄ 负荷试验,不推荐做 Phe + BH₄ 联合负荷试验。对基础血 Phe 浓度正常者不做 Phe + BH₄ 联合负荷试验,易导致假阳性。PTPS 缺乏症患儿血 Phe 浓度在服 BH₄ 后 2~6 h 下降至正常, DHPR 缺乏症血 Phe 下降缓慢^[12,14,21]。

(2) 2 d 或更长时间的 BH₄ 负荷试验:对于尿蝶呤及 DHPR 活性正常患儿,此试验有助于鉴别 BH₄ 反应性 PKU/HPA。Blau 等^[9,12]建议 2 d 的 BH₄ 负荷试验:口服 BH₄ (20 mg/kg) 后 8、16、24 h 测定血 Phe,连续 2 d,口服 BH₄ 后 8~24 h 血 Phe 均下降 30% 以上,则判断为 BH₄ 反应性 PKU/HPA;无反应者可延长 1~2 周试验仍无反应,判断为 BH₄ 无反应性 PKU/HPA。

4. 基因诊断:是 HPA 病因的确诊方法,建议常规进行,尤其对经上述鉴别诊断试验仍不能明确诊断者更需及早进行基因诊断。

(1) PAH 基因:PAH 基因定位于染色体 12q22-24.1,全长约 90 kb,含 13 个外显子,编码 451 个氨基酸^[1,13]。至今国际上已报道近 800 种 PAH 基因突变类型(<http://www.pahdb.mcgill.ca/>及 www.biopku.org),具有高度遗传异质性,存在显著的地区和人种差异^[11,26-27]。我国各地患儿 PAH 基因突变的分布不同^[27-29]。

(2) BH₄ 相关基因:至今已报道多种 BH₄ 缺乏症相关基因突变(www.biopku.org)。编码 PTPS 酶的基因 PTPS 位于 11q22.3-q23.3,包含 6 个外显子,东亚地区已发现 43 种 PTPS 基因突变类型^[30]。中国 PTPS 基因热点突变为 c.155A>G、c.259C>T、c.286G>A 和 c.IVS1-291A>G(占 76.9%),

c.155A>G、c.259C>T、c.286G>A 导致严重型 PTPS 缺乏症, c.166G>A 及 c.IVS1-291A>G 可能与轻型 PTPS 缺乏症有关。DHPR 基因 QDPR 位于 4p15.3,含 7 个外显子,已报道 35 种基因突变类型^[13,22-23]。

三、其他辅助检查

头颅影像学检查有助于评价患儿脑损伤的程度。MRI 对脑白质病变程度评估优于 CT。未经治疗或疗效不良的患儿可有脑萎缩及脑白质的异常,髓鞘发育不良和(或)脱髓鞘病变,脑白质空泡变性及血管性水肿^[3,31-32]。磁共振波谱(1H-MRS)分析是用于检测 PKU 患儿脑内 Phe 浓度高低的无损性技术,但技术难度较高,普及应用有一定难度^[33]。未经早期治疗的患者常伴有脑电图异常,对合并癫痫患者应进行脑电图检查。

[HPA 治疗]

PKU 及 BH₄ 缺乏症均为可治疗的遗传代谢病,需要多学科的综合管理,包括遗传代谢病专科医师、营养师、心理及神经科专家、社会工作者及政府资助等。

一、PAH 缺乏症

1. 治疗指征:正常蛋白质摄入下血 Phe 浓度 >360 μmol/L 的 PKU 患者均应在完成鉴别诊断试验后立即治疗,越早治疗越好,提倡终生治疗;轻度 HPA 可暂不治疗,但需定期检测血 Phe 浓度,如血 Phe 浓度持续 2 次 >360 μmol/L 应给予治疗^[7-8,10]。

2. 饮食治疗:低苯丙氨酸饮食治疗仍是目前 PAH 缺乏症的主要治疗方法。PKU 患者 PAH 酶活性不同,导致对 Phe 耐受量的个体差异,需个体化治疗^[8,10]。根据相应年龄段儿童每日蛋白质需要量、血 Phe 浓度、Phe 的耐受量、饮食嗜好等调整治疗方法^[8,10]。

(1) 新生儿及婴儿期:喂养以乳类饮食为主,对治疗依从性较好。经典型 PKU 患儿可暂停母乳或普通婴儿奶粉,给予无 Phe 特殊奶粉,治疗 3~7 d 后血 Phe 浓度下降接近正常后,逐步添加少量天然乳品,首选母乳(Phe 含量为牛乳的 1/3),或普通婴儿奶粉或低 Phe 辅食^[3,8,10]。轻度 PKU 根据血 Phe 浓度按 3:1 或 2:1 配制无 Phe 特殊奶粉与普通奶粉,根据血 Phe 浓度调节饮食配伍。

(2) 幼儿及儿童期:由于天然饮食的诱惑,治疗依从性下降,特殊奶粉需求量减少,饮食治疗面临挑战。为满足蛋白质需要及血 Phe 浓度控制,可选用无 Phe 蛋白粉和(或)奶粉,减少天然蛋白质。根据个体 Phe 耐受量,参考“中国食物成分表”,可选择不同 Phe 含量的天然食物^[3,8,10]。日常饮食中应避免 Phe 含量较高食物(如肉、乳酪、鱼、蛋、面粉、坚果、豆制品);可适当食用 Phe 含量中等的食物(包括大米、牛奶、早餐麦、土豆、奶油)或 Phe 含量较低的淀粉类食物、水果、蔬菜等^[3,8,34]。

(3) 青少年及成年期:约 75% 青少年及成年 PKU 患者治疗依从性较差,中断治疗或血 Phe 控制不理想者,仍会导致一系列精神、行为等异常^[1,35-36],需要坚持治疗。尤其是女性患者孕期血 Phe 浓度增高,可导致胎儿脑发育障碍及各

种畸形发生,即母源性 PKU 综合征^[1,37-38]。因此,对 PKU 女性患者需进行产前遗传咨询,在孕前 6 个月至整个孕期需要饮食治疗,控制血 Phe 在 120~360 $\mu\text{mol/L}$ ^[1,37-38]。

3. BH_4 治疗:对 BH_4 反应型 PKU 患儿,尤其是饮食治疗依从性差者,国外报道口服 BH_4 5~20 $\text{mg}/(\text{kg} \cdot \text{d})$,分 2 次,或联合低 Phe 饮食,可提高患儿对 Phe 的耐受量,适当增加天然蛋白质摄入,改善生活质量及营养状况^[39-41]。通过 BH_4 负荷试验诊断及 PAH 基因分析,我国同行对 BH_4 反应性 PKU 进行了研究^[42-44],但是,应用治疗有限。

4. 宣传及心理指导:对于新诊断的 PKU 患儿家长需进行 PKU 基础知识的宣教(包括遗传方式、诊治及随访原则等),提高治疗依从性,达到良好的疗效。入学后需要告知学校老师,配合饮食及教育指导,做好患儿的心理辅导工作^[1,3]。

5. 其他探索性治疗:由于 PKU 长期饮食治疗依从性下降,无 Phe 食物口味欠佳,特殊饮食易导致营养缺乏等问题,饮食治疗常面临挑战,其他治疗方法的研发有大分子中性氨基酸(LNAA)、奶酪乳清提取的无 Phe 的天然蛋白质糖巨肽(GMP)^[45-47]。苯丙氨酸脱氢酶口服制剂、酶替代疗法、基因治疗等处于试验阶段^[48-49]。

二、 BH_4 缺乏症

经新生儿筛查诊断的患儿多无临床症状,难以判断严重型与轻型。诊断明确后可按不同病因给予 BH_4 或无 Phe 特殊饮食及神经递质前体治疗,提倡终生治疗^[12,14-15]。

1. BH_4 或特殊饮食治疗:目的是降低血 Phe 浓度。PTPS 缺乏症、GTPCH 缺乏症及 PCD 缺乏症患者在正常饮食下,补充 BH_4 [1~5 $\text{mg}/(\text{kg} \cdot \text{d})$],分 2 次口服,使血 Phe 控制到正常水平^[12,14-15]。DHPR 缺乏症及 BH_4 治疗困难的患儿采用低 Phe 特殊奶粉或饮食治疗(同 PKU 治疗),使血 Phe 浓度控制到接近正常水平(120~240 $\mu\text{mol/L}$)^[12,14-15]。

2. 神经递质前体等治疗:绝大多数 PTPS 缺乏症及 DHPR 缺乏症都需要神经递质前体多巴(左旋多巴)及 5-羟色氨酸联合治疗。轻型 PTPS 缺乏症可不服用神经递质前体^[12,14-15]。左旋多巴、5-羟色氨酸宜从 1 $\text{mg}/(\text{kg} \cdot \text{d})$ 开始,每周递增 1 $\text{mg}/(\text{kg} \cdot \text{d})$ (表 2);有条件时可根据脑脊液神经递质代谢产物水平或临床表现调节药物治疗剂量。血清泌乳素可作为多巴剂量调节的参考指标,多巴剂量不足也可导致泌乳素浓度增高^[12,14-15]。此外, DHPR 缺乏症患儿易合并继发性脑叶酸缺乏症,需补充四氢叶酸(亚叶酸钙) 5~20 mg/d ^[12,14,50]。

表 2 各年龄段患儿神经递质前体治疗剂量 [$\text{mg}/(\text{kg} \cdot \text{d})$]

药物	新生儿期	<1~2 岁	>1~2 岁
左旋多巴	1~3	4~7	8~15
5-羟色氨酸	1~2	3~5	6~9

[HPA 随访及监测]

1. 血 Phe 浓度:建议在喂奶 2~3 h(婴儿期)或空腹(婴儿期后)后采血测定 Phe 浓度。PKU 患儿特殊奶粉治疗开

始后每 3 天测定血 Phe 浓度,根据血 Phe 浓度水平及时调整饮食,添加天然食物;代谢控制稳定后,Phe 测定时间可适当调整:<1 岁每周 1 次,1~12 岁每 2 周~每月 1 次,12 岁以上每 1~3 个月测定 1 次。如有感染等应急情况下血 Phe 浓度升高,或血 Phe 波动,或每次添加、更换食谱后 3 d,需密切监测血 Phe 浓度。各年龄段血 Phe 浓度控制的理想范围:1 岁以下 120~240 $\mu\text{mol/L}$,1~12 岁 120~360 $\mu\text{mol/L}$,12 岁以上患儿控制在 120~600 $\mu\text{mol/L}$ 为宜^[8,10-11]。

2. 预防 Phe 缺乏症:Phe 是一种必需氨基酸,治疗过度或未定期检测血 Phe 浓度,易导致 Phe 缺乏症,表现严重皮肤损害、嗜睡、厌食、营养不良、腹泻、贫血、低蛋白血症等,甚至死亡^[51]。因此,需严格监测血 Phe 浓度,Phe 浓度过低时应及时添加天然食物。

3. 营养、体格发育、智能发育评估:治疗后每 3~6 个月测量身高、体重及营养评价等,预防发育迟缓及营养不良。1 岁、2 岁、3 岁、6 岁时进行智能发育评估,学龄儿童参照学习成绩等^[7-8,10]。

4. 药物不良反应:有些患者服用左旋多巴及 5-羟色氨酸后出现胃肠道反应或药物不耐受,如多巴不良反应包括运动障碍、不自主或抽动症样动作、兴奋失眠等,尤其是儿童患者初始治疗时易发生,减少多巴剂量或总量分多次服用可改善上述症状;5-羟色氨酸不良反应主要为腹泻,减量或暂停药后可改善; BH_4 无明显不良反应,少数头痛、咽痛、腹泻^[12,14]。

[HPA 预后]

HPA 的预后与疾病轻重、胎儿期脑发育、治疗早晚、血 Phe 浓度、营养状况、治疗依从性等多种因素有关^[44,52-53]。经新生儿筛查诊断、在新生儿期即开始治疗的多数患者,智力及体格发育可以达到或接近正常水平,很多患者能正常就学、就业、结婚、生育。合理的个体化饮食治疗是改善患儿的远期预后的关键^[28,44-54]。但是,少数患者即使早期筛查诊断、早期治疗,智能发育仍落后于正常儿童^[28,52-53],成年期存在认知、精神异常或社交能力落后等问题^[55-57]。

[HPA 预防]

PAH 缺乏症及 BH_4 缺乏症均为常染色体隐性遗传病,患者父母为致病基因携带者(杂合子),每生育一胎有 1/4 可能为患者(纯合子)。预防措施有以下几方面^[1,3,9]:

1. 避免近亲结婚。

2. 新生儿筛查:通过对群体新生儿血 Phe 检测进行 HPA 筛检,使患儿得以早期诊断、早期治疗,避免或减少智能落后的发生^[3,7]。

3. 产前诊断:在先证者及其父母致病基因突变明确的前提下,签署知情同意书,通过对胎盘绒毛(孕 10~13 周)或羊水细胞(孕 16~22 周)进行疾病相关基因突变分析,到具有产前诊断资质的机构进行胎儿诊断以及后续的遗传咨询^[1,58-59]。

(杨艳玲 叶军 执笔)

参与本共识制定人员(以姓氏笔画为序) 叶军 杨艳玲 张知新 罗小平 顾学范

参与本共识审定人员(以姓氏笔画为序) 孔元原 于宝生
王华 巩纯秀 朱军 江剑辉 孙巧玲 杜敏联 李堂
杨建平 杨茹莱 邱文娟 何玺玉 邹卉 沈明 宋力
宋昉 张惠文 罗飞宏 赵正言 倪桂臣 梁雁 梁黎
韩连书 熊晖

参 考 文 献

- [1] Scriver CR, Kaufman S. Hyperphenylalaninemia; phenylalanine hydroxylase deficiency//Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, et al. The Metabolic and Molecular Basis of Inherited Diseases[M]. 8th ed. New York: McGraw Hill, 2002:1667-1724.
- [2] Dhondt JL. Neonatal screening: from the "Guthrie age" to the "genetic age"[J]. J Inher Metab Dis, 2007, 30:418-422.
- [3] 顾学范, 叶军. 新生儿疾病筛查[M]. 上海: 上海科学技术文献出版社, 2003:138-166.
- [4] Chen RG, Qian DL, Guo D. Benefit of neonatal screening for phenylketonuria: a report of the first case treated in China[J]. Chin Med J(Engl), 1986, 99:513-514.
- [5] Liu SR, Zuo QH. Newborn screening for phenylketonuria in eleven districts[J]. Chin Med J(Engl), 1986, 99:113-118.
- [6] 顾学范. 新生儿遗传性代谢病筛查的回顾和展望[J]. 中华儿科杂志, 2005, 43:321-324.
- [7] 中华人民共和国卫生部. 苯丙酮尿症和先天性甲状腺功能减低症诊治技术规范(2010 版)[J]. 中国儿童保健杂志, 2011, 19:190-191.
- [8] Singh RH, Rohr F, Frazier D, et al. Recommendations for the nutrition management of phenylalanine hydroxylase deficiency[J]. Genet Med, 2014, 16:121-131.
- [9] Blau N, Hennermann JB, Langenbeck U, et al. Diagnosis, classification, and genetics of phenylketonuria and tetrahydrobiopterin (BH₄) deficiencies[J]. Mol Genet Metab, 2011, 104:S2-S9.
- [10] Blau N, Bélanger-Quintana A, Demirkol M, et al. European PKU centers. Management of phenylketonuria in Europe: Survey results from 19 countries[J]. Mol Genet Metab, 2010, 99:109-115.
- [11] Mitchell JJ, Trakadis YJ, Scriver CR. Phenylalanine hydroxylase deficiency[J]. Genet Med, 2011, 13:697-707.
- [12] Blau N, Thony B, Cotton RGH. Disorders of tetrahydrobiopterin and related biogenic amines//Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, et al. The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease[M]. 8th ed, New York: McGraw Hill, 2001:1725-1776.
- [13] Ye J, Yang Y, Yu W, et al. Demographics, diagnosis and treatment of 256 patients with tetrahydrobiopterin deficiency in mainland China: results of a retrospective, multicentre study[J]. J Inher Metab Dis, 2013, 36:893-901.
- [14] Shintaku H. Disorders of tetrahydrobiopterin metabolism and their treatment[J]. Curr Drug Metab, 2002, 3:123-131.
- [15] 沈明, 喻唯民, 杨凌, 等. 四氢生物蝶呤缺乏症的临床研究[J]. 中日友好医院学报, 2002, 16:8-10.
- [16] 徐艳华, 秦玉峰, 赵正言. 中国新生儿先天性甲状腺功能低下症与苯丙酮尿症筛查 22 年回顾[J]. 中华儿科杂志, 2009, 47:18-22.
- [17] Zhan JY, Qin YF, Zhao ZY. Neonatal screening for congenital hypothyroidism and phenylketonuria in China[J]. World J Pediatr, 2009, 5:136-139.
- [18] Gu X, Wang Z, Ye J, et al. Newborn screening in China: phenylketonuria, congenital hypothyroidism and expanded screening[J]. Ann Acad Med Singapore, 2008, 37 (12 Suppl): 107-114.
- [19] 喻唯民, 徐丽, 李晓文, 等. 苯丙酮尿症 18 年研究回顾[J]. 中国医学科学院学报, 2003, 25:218-222.
- [20] Ye J, Liu X, Ma X, et al. Screening for tetrahydrobiopterin deficiency among hyperphenylalaninemia patients in Southern China[J]. Chin Med J(Engl), 2002, 115:217-221.
- [21] 叶军, 邱文娟, 韩连书, 等. 四氢生物蝶呤缺乏症鉴别诊断的进展及发病率调查[J]. 中华预防医学杂志, 2009, 43:128-131.
- [22] Liu TT, Chiang SH, Wu SJ, et al. Tetrahydrobiopterin-deficient hyperphenylalaninemia in the Chinese[J]. Clin Chim Acta, 2001, 313:157-169.
- [23] Niu DM. Disorders of BH₄ metabolism and the treatment of patients with 6-pyruvoyl-tetrahydropterin synthase deficiency in Taiwan[J]. Brain Dev, 2011, 33:847-855.
- [24] 杨艳玲, 王丽德. 苯丙酮尿症的误诊原因分析: 111 例临床研究[J]. 中国优生优育, 1999, 10:9-12.
- [25] 叶军, 顾学范, 张雅芬, 等. 769 例高苯丙氨酸血症诊治和基因研究[J]. 中华儿科杂志, 2002, 40:210-213.
- [26] 宋昉, 瞿宇晋, 杨艳玲, 等. 中国北方地区苯丙氨酸羟化酶基因的突变构成[J]. 中华医学遗传学杂志, 2007, 24:241-246.
- [27] 舒剑波, 孟英韬, 党利亨, 等. 苯丙氨酸羟化酶突变基因型与生化表型分析[J]. 中华医学遗传学杂志, 2012, 29:635-641.
- [28] 张玉敏, 秦金莉, 裘蕾, 等. 北京地区 PKU 筛查、诊疗及基因分析[J]. 中华儿童保健, 2003, 11:366-368.
- [29] Zhu T, Qin S, Ye J, et al. Mutational spectrum of Phenylketonuria in the Chinese Han population: A novel insight into the geographic distribution of the common mutations[J]. Pediatr Res, 2010, 67:280-285.
- [30] Chiu YH, Chang YC, Chang YH, et al. Mutation spectrum of and founder effects affecting the PTS gene in East Asian populations[J]. J Hum Genet, 2012, 57:145-152.
- [31] 王志新, 周忠蜀, 喻唯民. 治疗延迟的苯丙酮尿症患者脑髓鞘发育延迟与智力发育的研究[J]. 中国实用儿科杂志, 2005, 20:209-211.
- [32] 张知新, 喻唯民, 王琳, 等. 四氢生物蝶呤缺乏症治疗前后神经系统表现及其脑白质病变分析[J]. 临床儿科杂志, 2005, 23:101-104.
- [33] Sundermann B, Pfeleiderer B, Moller HE, et al. Tackling frontal lobe-related functions in PKU through functional brain imaging: a stroop task in adult patients[J]. J Inher Metab Dis, 2011, 34: 711-721.
- [34] Rohde C, Mutze U, Weigel JFW, et al. Unrestricted consumption of fruits and vegetables in phenylketonuria: no major impact on metabolic control[J]. Eur J Clin Nutr, 2012, 66:633-638.
- [35] Ten Hoedt AE, de Sonnevile LM, Francois B, et al. High phenylalanine levels directly affect mood and sustained attention in adults with phenylketonuria: a randomised, double-blind, placebo-controlled, crossover trial[J]. J Inher Metab Dis, 2011, 34: 165-171.
- [36] Ten Hoedt AE, Hollak CE, Boelen CC, et al. "MY PKU": increasing self-management in patients with phenylketonuria: a randomized controlled trial[J]. Orphanet J Rare Dis, 2011, 6: 48-54.
- [37] Waisbren SE, Doherty LB, Bailey IV, et al. The New England Maternal PKU Project: identification of at-risk women[J]. Am J public health, 1988, 78:789-792.
- [38] Koch R, Trefz F, Waisbren S. Psychosocial issues and outcomes in maternal PKU[J]. Mol Genet Metab, 2010, 99 Suppl:68-74.
- [39] Blau N, Bélanger-Quintana A, Demirkol M, et al. Optimizing the use of sapropterin (BH₄) in the management of phenylketonuria[J]. Mol Genet Metab, 2009, 96:158-163.
- [40] Utz JR, Lorentz CP, Markowitz D, et al. START, a double blind, placebo-controlled pharmacogenetic test of responsiveness to sapropterin dihydrochloride in phenylketonuria patients[J]. Mol Genet Metab, 2012, 105:193-197.
- [41] Cunningham A, Bausell H, Brown M, et al. Recommendations for the use of sapropterin in phenylketonuria[J]. Mol Genet Metab, 2012, 106:269-276.
- [42] 张知新, 叶军, 邱文娟, 等. 四氢生物蝶呤负荷试验诊断四氢

- 生物蝶呤反应性苯丙氨酸羟化酶缺乏症的临床研究[J]. 中华儿科杂志, 2005, 43:335-339.
- [43] 杨凌, 宋昉, 沈明, 等. 四氢生物蝶呤反应性苯丙氨酸羟化酶缺乏症的临床与基因研究[J]. 临床儿科杂志, 2007, 25:288-291.
- [44] 邹卉, 韩炳娟. 山东省高苯丙氨酸血症分型及治疗效果评价与基因分析[J]. 中国儿童保健杂志, 2012, 20:208-210.
- [45] Yano S, Moseley K, Azen C. Large neutral amino acid supplementation increases melatonin synthesis in phenylketonuria: a new biomarker[J]. J Pediatr, 2013, 162:999-1003.
- [46] MacDonald A, Cochrane B, Wopereis H, et al. Specific prebiotics in a formula for infants with Phenylketonuria[J]. Mol Genet Metab, 2011, 104 Suppl:55-59.
- [47] MacLeod EL, Clayton MK, van Calcar SC, et al. Breakfast with glycomacropeptide compared with amino acids suppresses plasma ghrelin levels in individuals with phenylketonuria[J]. Mol Genet Metab, 2010, 100:303-308.
- [48] Giovannini M, Verduci E, Salvatici E, et al. Phenylketonuria: nutritional advances and challenges[J]. Nutr Metab (Lond), 2012, 9:7.
- [49] Belanger-Quintana A, Burlina A, Harding CO, et al. Up to date knowledge on different treatment strategies for phenylketonuria [J]. Mol Genet Metab, 2011, 104 Suppl:19-25.
- [50] 王娇, 杨艳玲. 脑叶酸缺乏症诊断和治疗的研究进展[J]. 中华儿科杂志, 2012, 50:874-877.
- [51] 叶军, 高晓岚, 顾学范. 苯丙氨酸缺乏症临床分析与防治[J]. 临床儿科杂志, 2003, 21:168-169.
- [52] 刘宇丹, 张强, 张玥娇, 等. 苯丙酮尿症患儿特殊奶粉免费补助效果初步分析[J]. 中国妇幼保健, 2012, 27:1158-1160.
- [53] 段建华, 张玉敏, 秦金莉, 等. 早期筛查诊断治疗的 57 例苯丙酮尿症患儿智力发育分析[J]. 中国儿童保健杂志, 2006, 4:368-369.
- [54] 满晓玮, 张知新, 顾学范, 等. 新生儿疾病筛查工作的成本-效益分析[J]. 中国卫生经济, 2011, 5:91-93.
- [55] Trefz F, Maillot F, Motzfeldt K, et al. Adult phenylketonuria outcome and management [J]. Mol Genet Metab, 2011, 104 Suppl:26-30.
- [56] Brumm VL, Grant ML. The role of intelligence in phenylketonuria: a review of research and management[J]. Mol Genet Metab, 2010, 99:Suppl:18-21.
- [57] Bone A, Kuehl AK, Angelino AF. A neuropsychiatric perspective of phenylketonuria I: overview of phenylketonuria and its neuropsychiatric sequelae[J]. Psychosomatics, 2012, 53:517-523.
- [58] 杨艳玲, 戚豫, 时春艳, 等. 6 丙酮酰四氢蝶呤合成酶缺乏致四氢生物蝶呤缺乏症的诊断、治疗与产前诊断研究[J]. 中华围产医学杂志, 2004, 7:349-352.
- [59] 郭红军, 赵振华, 江森, 等. 河南地区苯丙酮尿症患者苯丙氨酸羟化酶基因突变研究[J]. 中华医学遗传学杂志, 2011, 28:142-144.

(收稿日期:2014-02-27)

(本文编辑:江澜)

· 会议 · 征文 · 消息 ·

第 14 届中华医学会儿科学分会内分泌遗传代谢学组学术会议征文通知

经中华医学会核准,中华医学会儿科学分会内分泌遗传代谢学组和《中华儿科杂志》编辑委员会拟于 2014 年 10 月中旬在成都市举办第 14 届中华医学会儿科学分会内分泌遗传代谢学组学术会议[国家级继续医学教育项目,编号 2014-06-01-127(国)]。会议将邀请欧美、亚太及国内专家进行遗传代谢内分泌领域诊疗新进展专题报告,欢迎广大儿科内分泌遗传代谢病专业同道踊跃投稿。

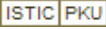
稿件内容:儿科内分泌疾病、遗传代谢病的临床和基础研究进展。

稿件要求:(1)来稿必须是未在国内外公开发表的学术论文。(2)请提供大中文摘要 1 份,800~1000 字,内容包括

目的、方法、结果、结论四部分。(3)稿件上须写清文题,在文题下注明作者姓名和工作单位、邮政编码,以方便邮寄会议通知。(4)投稿方式:本次会议只接受网上投稿,不接收纸质和 Email 投稿。请登录网站:<http://www.cmaped.org.cn/index/index.html>,点击页面中部的“会议·征文·消息”栏目的会议名称进入投稿网站注册并进行投稿。(5)截稿日期:2014 年 7 月 31 日。(6)本次会议征文不收取审稿费。

联系人:江澜,电话 010-85158218。地址:北京东四西大街 42 号,中华医学会《中华儿科杂志》编辑部,邮编 100710。Email:zhonghuaerke@163.com (此邮箱不接受投稿)。

高苯丙氨酸血症的诊治共识

作者: [中华医学会儿科学分会内分泌遗传代谢学组](#), [中华预防医学会中华预防医学会出生缺陷预防与控制专业](#)
作者单位:
刊名: [中华儿科杂志](#) 
英文刊名: [Chinese Journal of Pediatrics](#)
年, 卷(期): 2014, 52 (6)

本文链接: http://d.g.wanfangdata.com.cn/Periodical_zhek201406005.aspx