

苯丙酮尿症_神经内科疾病库 PDF转换可能丢失图片或格式，
建议阅读原文

https://www.100test.com/kao_ti2020/610/2021_2022__E8_8B_AF_E4_B8_99_E9_85_AE_E5_c22_610954.htm

苯丙酮尿症是先天代谢性疾病的一种，由于染色体基因突变导致肝脏中苯丙氨酸羟化酶(pah)缺陷而引起苯丙氨酸(pa)代谢障碍所致，引起中枢神经系统的损伤。【诊断】苯丙酮尿症是最早提出可治疗的遗传代谢性病之一,如果早期诊断,及早治疗,可以使患儿免遭智力损伤,能像正常人一样的生活。患儿的确诊主要依据血苯丙氨酸的测定，患儿血苯丙氨酸多在20mg/dl以上。1

1、guthrie法此法是应用最早,最经济实用的血苯丙氨酸半定量方法。其原理为:枯草杆菌(atcc-6633)的生长需要苯丙氨酸,在含有 2-噻吩丙氨酸(抑制剂)培养基上,枯草杆菌不能生长,当放入血滤纸片标本时,血中的苯丙氨酸与培养基中的抑制剂相拮抗，使血滤纸片周围出现明显的细菌生长环,我们可以根据细菌生长环的大小,测定血滤纸片中苯丙氨酸浓度。2、荧光光度测定法苯丙氨酸定量测定方法。3、氨基酸层析法可用手指或足跟血的一种较简单的苯丙氨酸定量方法。4、氨基酸分析法采用氨基酸分析仪进行血氨基酸自动分析的一种定量方法。可以根据苯丙氨酸、酪氨酸等氨基酸定量以及支链与芳香族氨基酸的比例，对氨基酸代谢病进行鉴别诊断。氨基酸分析法在区分苯丙酮尿症类型及高苯丙氨酸血症鉴别上有很重要意义。5、苯丙氨酸耐量试验口服苯丙氨酸100mg/kg,1-4小时后查血中苯丙氨酸,如含量增高,而酪氨酸含量降低可确诊。典型患儿尿三氯化铁、2，4-二硝基苯胍试验阳性，但尿检易受其他因素影响，稳定性差，假阳性率高，易造成漏诊，

只作为参考。经典的pku应与不同基因突变引起的不同的高苯丙氨酸血症进行鉴别。【治疗措施】低苯丙氨酸饮食疗法是目前治疗经典型pku的惟一方法，治疗的目的是预防脑损伤。饮食疗法的原则是使苯丙氨酸的摄入量能保证生长和代谢的最低需要量。由于患者肝脏苯丙氨酸羟化酶的缺少，使苯丙氨酸不能正常代谢生成酪氨酸而在血液中大量蓄积，造成神经系统损害，且苯丙氨酸又经旁路代谢生成苯丙酮酸、苯乙酸，经尿液大量排出，造成患儿尿液有鼠尿味。苯丙氨酸是必须氨基酸，供应不足也会导致生长发育迟缓，严重会导致死亡。所以，苯丙氨酸既不能摄入太多，也不能摄入太少，由于天然蛋白质中均含有4~6%的苯丙氨酸，所以必须控制天然蛋白质的摄入，而以低或无苯丙氨酸的奶粉、蛋白粉作为pku患儿蛋白质的主要来源。总蛋白质摄入量中80%来自人工蛋白质，20%来自天然蛋白质，还要保证给予足够的热量。治疗中既要严格限制苯丙氨酸的摄入，以防止苯丙氨酸及其代谢产物的异常蓄积，又要满足机体的需要，从而保证患儿的正常发育。对乳儿母乳仍是最好的饮食，给予计算量的母乳，对患儿的发育十分有利，因此切忌停喂母乳。饮食治疗还必须考虑到个体的差异，由于患儿苯丙氨酸羟化酶的活性缺陷程度差别很大，因此饮食治疗要坚持个体化的原则，而且由于各年龄段患儿蛋白质、热量、苯丙氨酸需要量和耐受量的不同，应根据每个患儿的年龄、体重、血phe浓度制定和调整食谱，使血苯丙氨酸浓度控制在适当的水平。一般一岁以下患儿每个月调整一次食谱，一岁以上的可两个月调整一次，学龄儿童可以3~4个月调整一次。制定食谱时，先根据患儿情况计算出每日蛋白质、苯丙氨酸和热量的需要量，

再安排具体饮食。饮食治疗的时限，过去认为治疗到大脑发育成熟以后（即8岁）即可停止。但是，近年的治疗实践证明，如过早地停止治疗患儿会出现智力倒退，成人患者也可能出现不同程度的各种精神行为异常，特别是女性患者如妊娠期血苯丙氨酸过高，会造成胎儿脑损害。因此目前国际上主张至少应治疗到患儿青春期发育成熟，最好是终生治疗，成年后可以适当放宽饮食限制。现在我国已经有低或无苯丙氨酸的制剂，各地选用最多的是由政府批准用于苯丙酮尿症的特殊营养饮食--维思多系列低或无苯丙氨酸的奶粉、蛋白粉、淀粉以及饮料等。国内也有其他厂家试制的同类产品。制剂的质量对疗效影响非常大，选用时应予注意。为保证疗效，应定期监测血苯丙氨酸浓度（见表4），正常人血苯丙氨酸浓度为1~2mg/dl,未经治疗的典型pku一般苯丙氨酸血浓度gt.50mg/dl少见。在饮食治疗后血phe浓度监测第一个月应每周复查1~2次，以后每月一次。pku患儿血苯丙氨酸浓度控制如何，蛋白质、热量等供给是否充足是饮食治疗的关键。如果蛋白质、热量供给不足，会造成营养缺乏，使体内蛋白质分解，同样会造成血phe升高。还应定期复查血色素、白蛋白、脑电图、体格和智力发育情况等，必要时应进行血氨基酸分析，测定酪氨酸水平，支链氨基酸和芳香氨基酸的比值等。对于非典型苯丙酮尿症的治疗除了饮食治疗以外，还应补充多种神经介质，如bh4、多种神经介质，如bh4、多巴、5-羟色胺、叶酸等。对于有其他合并症的患儿应予以对症治疗。例如合并有癫痫发作的患儿，应及早开始进行正规的抗癫痫药物治疗。患有湿疹的患儿在血phe浓度控制满意后，可自愈，如湿疹严重，可给予外用药对症治疗。脑损伤引起

的智力落后是不可逆的，但如果经过智力康复，也会有不同程度的提高，有的甚至可能有显著进步。对于条件许可的家庭，可以考虑对患儿进行智力康复的训练，对于智力重度落后的患儿，训练目的是培养基本生活自理能力，而对于轻中度落后的患儿在培养其生活能力的基础上，还应进行相应的生存技能的训练。pku患儿早期发现、早期治疗疗效最佳。有的可以完全达到正常人的智力水平，但也不要放弃任何一个可以治疗的患儿。过去教科书中曾记载6个月以上的患儿没有必要进行治疗，我们的经验说明任何年龄的患儿经过治疗后，智力都有不同程度进步，可以生活自理。门诊有可疑患儿，同样应进行筛查、确诊，并给予治疗，以减少智力残疾人群。

【病因学】苯丙酮尿症（phenylketonuria，简称pku）是先天代谢性疾病的一种，于1934年由挪威的folling医生首次报告。本症是由于染色体基因突变导致肝脏中苯丙氨酸羟化酶(pah)缺陷而引起苯丙氨酸(pa)代谢障碍所致。苯丙氨酸是人体必须的氨基酸之一，经食物摄取后，部分被机体蛋白质合成所利用，其余部分经肝脏苯丙氨酸羟化酶的作用转变为酪氨酸，进一步转化为多巴、肾上腺素、黑色素等重要的生理活性物质。由于该症患者肝脏中苯丙氨酸羟化酶的缺乏，导致苯丙氨酸不能转化为酪氨酸，而蓄积在体内，引起中枢神经系统的损伤，同时导致酪氨酸、多巴、肾上腺素、黑色素等生理活性物质的合成障碍，引起一系列的病理改变。

【病理改变】脑部有进行性、弥漫性病变，灰、白质均受累。一是脑的成熟障碍，大脑皮层分化不全，灰质异位，树突分支和突触棘的数量减少。二是髓鞘生成障碍，伴胶质细胞增生，海绵样变性。此外黑质和蓝斑的色素减少。【流行病

学】pku是苯丙氨酸羟化酶相关基因突变所致的常染色体隐性遗传病，男女发病率接近1：1，患者双亲均为表型正常的杂合子。依照孟德尔遗传规律，所生子女中正常儿和纯合子患儿各占25%，杂合子占50%，我国一般人群中杂合子的比例约为1/60-1/30。苯丙氨酸羟化酶相关基因位于第12号染色体长臂（12q22-24），由13个外显子组成，全长约90kb，目前世界范围内已报告了近400种基因突变，同时研究还发现其基因突变类型与种族、民族、临床特点均由一定的关系。本症的发病率各国和地区有所不同，据国际筛查学会的统计，白种人发病率较高，北爱尔兰为1/4,404，德国1/6,971，美国1/10,059，日本发病率较低为1/73,000。根据1983年左启华教授德报告，我国pku发病率为1/16,500，随着近年来全国各地新生儿筛查工作的逐渐展开，各地的发病率为1/61,366-1/5,521不等，而且北方地区发病率明显高于南方，但南方及沿海地区四氢生物喋呤缺乏症（bh4缺乏）较多。【临床表现】pku最主要的危害是神经系统损害。未经治疗的患儿初生时正常，在生后数月内可能早期出现呕吐、烦躁、易激惹及程度不同的发育落后，生后4-9个月开始有明显的智力发育迟缓，语言发育障碍尤甚，近半数合并有癫痫发作，其中约1/3为婴儿痉挛症，多在生后18个月以前出现。约80%有脑电图异常，可表现为高峰节律紊乱、灶性棘波等，癫痫发作可随年龄增长而变换发作形式，绝大多数患儿有抑郁、多动、孤独症倾向等精神行为异常，如不进行及时合理的治疗最终将造成中度至极重度的智力低下。神经系统异常体征不多见，可有脑小畸形，肌张力增高，步态异常，腱反射亢进，手部细微震颤，肢体重复动作等。由于黑色素缺乏，患儿常表现为头发黄、皮肤和虹

膜色浅。血液中蓄积的苯丙氨酸经旁路代谢后转化为苯丙酮酸、苯乙酸，自尿中大量排出，因此，患儿尿液中常有令人不快的鼠尿味。同时，患儿易合并有湿疹、呕吐、腹泻等。

【鉴别诊断】1、高苯丙氨酸血症又称持续性或轻型高苯丙氨酸血症，该类患者体内苯丙氨酸羟化酶的活性较经典型的pku高，血phe浓度多在2 - 16mg/dl之间，临床表现轻重不一，轻者接近正常，重者与经典型相似。诊断时应以临床表现和血phe浓度相结合加以判断，血phe浓度在10mg/dl以上者应采用与经典型pku相同的治疗方案，血phe浓度在10mg/dl以下者，可采用低蛋白正常饮食治疗。此型预后较好。2、四氢生物喋呤（bh4）缺乏引起的高苯丙氨酸血症bh4是苯丙氨酸、酪氨酸以及色氨酸羟化酶的辅助代谢因子，它的缺乏将损害这三种氨基酸的羟化反应及相应神经介质前体的合成，从而导致高苯丙氨酸血症，同时还影响髓鞘蛋白合成，并引起5-羟色胺、多巴胺等神经介质生成减少。该类患儿出生时正常，但不久即出现吞咽困难、抽搐、肌强直或肌张力低下等严重的神经系统症状。血phe增高但波动大，即使采用严格低苯丙氨酸饮食将血phe控制在理想范围，但仍有进行性的神经系统症状和生长发育迟缓。该病强调早期诊断，需进行尿喋呤谱分析、二氢喋呤还原酶测定以及bh4负荷试验对导致bh4缺乏的酶加以鉴别（并以此将bh4缺乏引起的高苯丙氨酸血症分为dhpr、ptps、gtpchi、pcd缺乏四种）。【预防】避免近亲结婚，杂合子之间不应婚配，开展新生儿筛查以早期发现pku患儿，早期开始治疗，以防止发生智力低下。对于已有pku患儿的家庭再次生育时可进行产前诊断，即在怀孕早期或中期抽取胎儿绒毛或羊水，通过基因诊断，诊断胎儿是正常儿、携

带者还是患儿，据此做出继续妊娠或终止妊娠的决定。目前，我国pku患儿中约80%基因突变已明确，还有约20%的基因突变机制未明。每个pku家庭存在两个突变基因，因此基因诊断可有三种结果：1、两个突变基因均能诊断清楚2、一个突变基因诊断清楚、另一个突变基因诊断不清3、两个突变基因均不能诊断清楚前两种结果可提供产前诊断，第三种结果在鉴别非经典型pku的前提下，通过连锁分析可以做间接基因诊断时也可进行产前诊断。由于pku是遗传性疾病，进行基因诊断时需要患儿和父母同时留取血样，同时因突变基因的种类繁多，分析复杂，因此基因诊断应提前在再次怀孕前半年到一年的时间进行，这样才能在妊娠时依据基因诊断结果进行有针对性的产前诊断。 100Test 下载频道开通，各类考试题目直接下载。详细请访问 www.100test.com