

新生儿苯丙酮尿症的筛查与防治概况

卢建强 综述,熊继红 审校(中山大学附属中山人民医院检验科,广东中山 528403)

【关键词】 苯丙酮尿症; 苯丙氨酸; 新生儿; 疾病筛查

DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2013.07.048 文献标志码:A 文章编号:1672-9455(2013)07-0856-03

苯丙酮尿症(Phenylketonuria, PKU)是一种遗传代谢病,是由于体内苯丙氨酸羟化酶(phenylalanine hydroxylase, PAH)活性降低或其辅酶四氢生物蝶呤(tetrahydrobiopterin, BH4)缺乏,导致苯丙氨酸向酪氨酸代谢受阻,血液和组织中苯丙氨酸浓度增高,致使尿中苯丙酮酸、苯乙酸和苯乳酸亦显著增加。高浓度的苯丙氨酸和低浓度的酪氨酸可损害神经系统,影响脑部发育,最终导致患儿智力低下和体格生长发育迟缓。本病发病率具有种族和地域差异,我国 PKU 的患病率约为 1:11 144^[1]。

1 PKU 发病机制

PKU 是由于苯丙氨酸代谢异常引起,苯丙氨酸是人体生长和代谢所必需的氨基酸之一,正常情况下小儿每天摄入量为 200~500 mg。摄入人体的苯丙氨酸约 1/3 用于蛋白质的合成,2/3 在 PAH 作用转变为酪氨酸,再经过酪氨酸代谢途径合成黑色素、肾上腺素和甲状腺素等物质,从而发挥生理作用。由于患儿肝细胞内缺乏 PAH,不能将苯丙氨酸转化为酪氨酸,导致苯丙氨酸及其代谢产物苯丙酮酸、苯乙酸及苯乳酸等堆积于血液和组织内,并从尿中排出。高浓度的苯丙氨酸及其旁路代谢产物在脑、血和各种组织中大量蓄积,并可导致脑细胞损害。BH4 缺乏型是由于鸟苷三磷酸环化水合酶、6-丙酮酰四氢蝶呤合成酶或二氢生物蝶呤还原酶缺乏所致。BH4 不仅是苯丙氨酸羟化酶的辅助因子,也是酪氨酸和色氨酸羟化酶的辅助因子,其障碍可导致脑内神经递质 L-多巴和 5-羟色胺的生成减少,加重神经系统损害^[2]。绝大多数患儿为典型 PKU,仅 1%左右为 BH4 缺乏型。

2 PKU 临床表现

患儿出生时一般表现正常,随着进奶后血中苯丙氨酸及其代谢产物的逐渐升高,到 3~5 个月开始表现症状,到 1 岁时症状表现明显。患儿生长发育缓慢,皮肤苍白干燥,常有湿疹和皮肤划痕症,由于黑色素合成减少,患儿头发逐渐由黑色变黄色,色淡而呈棕黄色。由于代谢障碍,苯丙氨酸与从旁路产生的苯乳酸和苯乙酸一起从汗液及尿液排出而有特殊的鼠臭味^[3]。

PKU 患者不仅躯干生长发育迟缓,其神经系统亦发育迟缓,智力低下,智商普遍低于同龄健康婴儿。未及时治疗的 PKU 患儿随着年龄的增长其智力低下越来越明显,约 60% 有严重的智能障碍。BH4 缺乏型神经系统症状出现早且较严重,常见肌张力低下,嗜睡,难以控制的惊厥,智能明显落后,如不经治疗,常在幼儿期死亡。

3 PKU 分型

经尿蝶呤分析和红细胞二氢蝶呤还原酶活性测定分为 BH4 代谢正常和异常 2 大类^[4]。

3.1 BH4 代谢正常的 PKU 有如下 4 种类型 (1) 经典型 PKU: 苯丙氨酸浓度大于 1 200 mmol/L, 对 BH4 治疗无效。

(2) 轻度高苯丙氨酸血症: 血苯丙氨酸浓度在 120~360 mmol/L。(3) 中度高苯丙氨酸血症: 血苯丙氨酸浓度 360~1 200 mmol/L。(4) BH4 反应性 PKU: 对 BH4 治疗有效的 PKU。

3.2 BH4 代谢异常的 PKU 有如下 3 种类型 (1) 6-丙酮酰四氢蝶呤合成酶缺乏型: 尿新蝶呤浓度升高, 生物蝶呤浓度下降, 血苯丙氨酸升高, 对 BH4 治疗有效。(2) 二氢蝶呤还原酶缺乏型: 血红细胞二氢蝶呤还原酶活性下降, 血苯丙氨酸升高或正常, 升高者对 BH4 治疗有效, 血红细胞二氢蝶呤还原酶活性下降。(3) 鸟苷三磷酸环化水解酶 I 缺乏型: 尿新蝶呤浓度及生物蝶呤浓度均下降, 血苯丙氨酸升高或正常, 升高者对 BH4 治疗有效^[5]。

4 PKU 的筛查及确诊

新生儿疾病筛查是指医疗保健机构在新生儿群体中, 用快速、简便、敏感的检验方法, 对一些危及儿童生命、危害儿童生长发育、导致儿童智能障碍的一些先天性疾病、遗传性疾病进行群体筛查, 从而使患儿在临床上未有临床症状, 而其体内生化、激素水平已有明显变化时作出早期诊断, 结合有效治疗。避免患儿重要脏器出现不可逆性的损害, 保障儿童正常的体格发育和智能发育的系统服务。目前我国的新生儿疾病筛查是在国家卫生部和各省市卫生厅局主导和推动, 集筛查、诊治、随访、管理为一体, 是最佳的新生儿疾病筛查模式^[6]。

PKU 的筛查方法有多种, 从经典的细菌抑制法到目前较常用的时间分辨免疫荧光分析法, 以及较先进的串联质谱法等, 其都以测定血中升高的苯丙氨酸为目的。新生儿出生 72 h 后, 哺乳 6 次以上(在未哺乳即无蛋白质负荷情况下可出现 PKU 筛查假阴性), 采其足跟内或外侧血滴于美国 S&S 903 专用滤纸上, 要求至少取 3 个血斑, 且每个血斑直径应大于 8 mm, 放阴凉处晾干后送筛查中心检测^[7]。苯丙氨酸浓度阳性切值根据实验室及试剂盒而定, 一般大于 20 mg/L 为筛查阳性。新生儿血苯丙氨酸浓度持续大于 1 200 mmol/L 为高苯丙氨酸血症。所有高苯丙氨酸血症者均应当进行尿蝶呤谱分析、血二氢蝶呤还原酶(DHPR)活性测定, 以鉴别 PAH 缺乏症和 BH4 缺乏症。BH4 负荷试验可协助诊断^[8]。

5 治疗与预防

5.1 治疗越早, 预后效果越好

5.1.1 BH4 正常型(典型 PKU) 由于 PKU 多为苯丙氨酸羟化酶本身异常导致, 故只能通过减少食物中摄取苯丙氨酸的办法, 使体内苯丙氨酸浓度控制在合适的水平。经典型 PKU 采用低苯丙氨酸饮食治疗, 给予低或无苯丙氨酸奶方。不同年龄特殊奶量根据每公斤体重质量需要的蛋白质约为婴儿期 2 g · kg⁻¹ · d⁻¹, 幼儿期 1.5~1.8 g · kg⁻¹ · d⁻¹, 学龄期 1.0~1.2 g · kg⁻¹ · d⁻¹。热卡及苯丙氨酸摄入量约为 0~3 个月 2~4 mg · kg⁻¹ · d⁻¹, >4~6 个月 40~60 mg · kg⁻¹ · d⁻¹, 7~12 个月 30~50 mg · kg⁻¹ · d⁻¹, <1~2 岁 20~40 mg · kg⁻¹ ·

d^{-1} , $<2\sim 3$ 岁 $20\sim 35\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$, >3 岁 $15\sim 35\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$ 。开始治疗后 $3\sim 7$ d 测定血苯丙氨酸浓度,直至血苯丙氨酸浓度降至允许范围。并尽可能的添加天然饮食,其中首选母乳,患儿应坚持母乳喂养,根据患儿血苯丙氨酸浓度确定母乳喂养次数与治疗奶粉配合使用(母乳中苯丙氨酸含量仅为牛奶的 $1/3$),无母乳者可添加少量牛奶。每次更换食谱 $3\sim 7$ d 后复查血苯丙氨酸浓度,根据其血浓度进行食谱调整,使血苯丙氨酸维持在允许范围,同时注意热量、维生素等营养素的供给,注意防止贫血及低蛋白血症^[9]。

5.1.2 BH4 异常型(BH4 缺乏型 PKU) BH4 缺乏引起的血苯丙氨酸浓度的增高,多数小于 160 mg/L ,低苯丙氨酸饮食治疗虽能使血苯丙氨酸很快下降,但仍会出现进行性神经系统的损伤,如抽搐发作、智力落后等,故单纯饮食治疗无效,需服用左旋多巴、5-羟色胺和 BH4 等药物治疗。

治疗期间,应定期测定血苯丙氨酸浓度。血浓度超过或者低于允许范围者,给予饮食调整,并于调整后 $3\sim 7$ d 复查;控制理想者可每 2 周至 1 个月复查一次,同时给予饮食指导。每 6 个月至 1 年监测体格发育,每年评价一次智能发育情况。由于个体差异,每个患儿对苯丙氨酸的耐受量不同,在饮食治疗中应根据患儿具体情况调整食谱,即制订个体化食谱。低苯丙氨酸饮食治疗至少到 12 岁,最好终生治疗^[10]。

5.2 早筛查、早确诊、早治疗是预防 PKU 患儿发病的有效途径 由于体内苯丙酮酸、苯乙酸和苯乳酸积蓄到损伤大脑所需的浓度需要一定的时间,所以即使是 PKU 患儿,在新生儿出生后 $1\sim 2$ 个月内往往仅是这些异常代谢产物浓度有所增加,还不至于引起不可逆的损伤,若在这一阶段及时诊断和有效治疗即可避免神经系统受到损伤。在婴儿出生后 1 个月之内,还未发病之前对婴儿进行新生儿疾病筛查,检测血中苯丙氨酸浓度。若苯丙氨酸增高,需要进一步确诊检查,确诊后进行有效治疗,使血中苯丙氨酸及其异常代谢产物降至正常,可达到预防发病的目的^[11]。

要预防 PKU 患儿的出生必须在患儿出生前胎儿时期进行诊断,先检测出患儿及患儿父母血细胞中的致病基因突变位点,然后在母亲再次怀孕 $16\sim 20$ 周时抽取羊水,检测羊水中胎儿的细胞中是否带有 2 个致病基因突变位点,若带有 2 个致病基因突变位点即是 PKU 患儿。若只带有 1 个致病基因突变位点,即是致病基因携带者。通过这种产前诊断,由父母决定胎儿的去留,预防苯丙酮尿症患儿出生^[12]。

对已达生育年龄的 PKU 女性,要告知控制血苯丙氨酸浓度的重要性。若计划妊娠,需在妊娠前半年开始严格控制血苯丙氨酸浓度在 60 mg/L 以下,直至分娩,以免影响胎儿神经系统的发育。

6 PKU 患儿的日常护理

主要是对患儿日常生活、饮食、皮肤和心理护理进行无微不至的护理和关怀并结合运动功能训练、物理学疗法、饮食调整等综合治疗和护理。PKU 患儿由于脑功能受损,可引起情绪行为障碍,表现为任性、好哭、固执、孤僻易于激动、情绪不稳定等^[13]。家长作为日常护理的主体,要了解患儿的心理,耐心、细致地给予正确引导,鼓励其建立康复的信心。PKU 康复护理是由医患双方共同完成的,医护人员应以平等的态度与患者及其家属商讨治疗方案,并给予中肯的建议。在家长和医护人员共同综合治疗和精心护理下,绝大部分患儿可有效纠正发育落后的情况,使患儿的各项生存功能得到最大限度的恢复^[14]。

7 PKU 筛查与防治存在的问题和展望

7.1 治疗的依从性不强 世界卫生组织研究估计,在发展中国家只有 50% 的 PKU 患者能遵从治疗规范^[15]。其依从性标准为:根据要求定期进行检查和治疗,血苯丙氨酸浓度控制在要求范围内,特殊奶粉使用合理,能按照医生治疗方案进行治疗,食谱能按要求执行等。依从性差与家庭收入、父母对疾病认知程度、家庭因素、患儿心理因素等有关^[16]。有研究人员对 200 例 PKU 患者接受免费特殊奶粉补助治疗期间的随访中,发现血苯丙氨酸浓度控制在 40 mg/L 以内的次数能占总检测次数 80% 的人数仅占 37.50%,不依从患儿中大部分来自低收入家庭^[17]。PKU 的治疗时间长,治疗费用高,因此呼吁更多的企业、社会团体、慈善机构参与 PKU 治疗基金的建立,为患儿家长减轻经济负担,让 PKU 患儿积极治疗,提高治愈率。

7.2 PKU 筛查覆盖率不高及信息化水平低 我国于 20 世纪 80 年代引入新生儿疾病筛查技术,目前已经在全国普遍推广。由于我国人口众多,一些地区人口分散大,在取得进展的同时也存在制度不完善、地区差异显著、中央和地方之间信息交流不畅、各机构工作不协调等问题^[18]。各地区应制订制定新生儿筛查的实验检测标准和数据标准,建立现代化的信息化管理平台,实现从采血、传递、检测、报告、查询、治疗、随访的全过程信息化管理,以提高筛查率和治疗率^[19]。

7.3 治疗方法的改进 食疗是一种治标不治本的方法,其针对的是经典型的 PKU,治疗有临床局限性,且有长期坚持的困难性和较重的经济负担。BH4 替代治疗是近年报道较多的一种方法,有研究者发现给予 PAH 缺陷导致的经典型 PKU 患者生理剂量的 BH4,可以降低血液中苯丙氨酸的浓度。一些高苯丙氨酸血症患者口服 BH4 后,血液苯丙氨酸浓度明显下降,苯丙氨酸耐量也增高,甚至有些患者可以摆脱饮食上的限制。但是 BH4 替代治疗并非适用于所有患者,对 BH4 替代疗法的研究还在不断深入,它能否取代食疗,解除饮食对 PKU 患者的禁锢,将成为未来 PKU 治疗的发展方向。也有实验证实静脉内推注进行基因治疗的可行性,为临床基因疗法治疗苯丙氨酸患者铺平了道路^[20]。

PKU 是一种可防、可治的遗传代谢病,可以对新生儿进行相关的疾病筛查,做到发病前诊断,及时治疗,预防发病。我国新生儿疾病筛查中心全面和有效的建设大大提高了疾病的防治水平,减少了人口的出生缺陷,提高了人口素质。

参考文献

- [1] 顾学范,王治国. 中国 580 万新生儿苯丙酮尿症和先天性甲状腺功能减低症的筛查[J]. 中华预防医学杂志, 2004, 38(2): 99-102.
- [2] 顾学范,叶军. 新生儿疾病筛查[M]. 上海: 上海科技文献出版社, 2003: 20.
- [3] Webster D. Quality performance of newborn screening systems: strategies for improvement[J]. J Inherit Metab Dis, 2007, 30(4): 576-584.
- [4] 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(4): 210-213.
- [5] 理宇晋,宋日方. 四氢生物蝶呤反应性的苯丙酮尿症研究进展[J]. 国外医学:遗传学分册, 2005, 28(4): 63-67.
- [6] 赵正言. 国际新生儿疾病筛查进展[J]. 中国儿童保健杂志, 2012, 20(3): 193-195.
- [7] 龙晓芳,熊若媚,胡晏铭. 强化管理努力做好新生儿疾病

- 筛查工作[J]. 中国妇幼保健, 2010, 25(4): 450-451.
- [8] 江剑辉. 重视新生儿疾病筛查能力建设, 努力提高筛查服务水平[J]. 广东医学, 2009, 30(9): 1213-1214.
- [9] 卫生部办公厅. 卫妇社发[2010]96号. 新生儿疾病筛查技术规范[S]. 2010-11-10.
- [10] 广东省卫生厅. 粤卫[2008]228号. 广东省新生儿疾病筛查管理办法[S]. 2008-01-16.
- [11] 殷惠芳, 杨宏莉. 保定地区 19 例苯丙酮尿症患者调查结果分析[J]. 中国优生与遗传杂志, 2008, 16(10): 122.
- [12] van Spronsen FJ. Mild hyperphenylalaninemia: to treat or not to treat[J]. J Inherit Metab Dis, 2011, 34(3): 651-656.
- [13] 王慕逖. 儿科学[M]. 5 版. 北京: 人民卫生出版社, 2000: 156-157.
- [14] 吴跃伟, 李晓霞, 和东阳. 36 例苯丙酮尿症患儿护理体会[J]. 中国医疗前沿, 2012, 7(4): 82.
- [15] Cleary MA, Feillet F, White FJ, et al. Randomised controlled trial of essential fatty acid supplementation in phenylketonuria[J]. Eur J Clin Nutr, 2006, 60(7): 915-920.
- [16] 马书军, 封纪珍, 高峡, 等. 影响苯丙酮尿症患儿治疗的因素探讨[J]. 中国妇幼健康研究, 2010, 21(4): 506.
- [17] 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(10): 1158-1160.
- [18] 姜迪刚, 郑晓丽, 江剑辉, 等. 计算机信息技术在新生儿筛查中的应用[J]. 广东医学, 2008, 29(3): 349-350.
- [19] 王山杉, 刘清明, 汪国庆, 等. 新生儿疾病筛查网络平台在新生儿疾病筛查中的应用[J]. 检验医学与临床, 2012, 9(4): 404-406.
- [20] 侯岚, 高媛, 宋利. 苯丙酮尿症的研究进展[J]. 中国实用医药, 2007, 2(24): 116-118.

(收稿日期: 2012-09-07 修回日期: 2012-11-28)

胱抑素 C 在临床各种肾病中的应用价值

农世泽 综述, 班副植 审校(广西壮族自治区百色市人民医院检验科 533000)

【关键词】 胱抑素 C; 糖尿病肾病; 狼疮肾病; 慢性支气管炎

DOI: 10.3969/j.issn.1672-9455.2013.07.049 文献标志码: A 文章编号: 1672-9455(2013)07-0858-02

胱抑素 C(Cys C)是一种低分子量蛋白质,是半胱氨酸蛋白酶抑制物超家族的成员之一,可由机体所有有核细胞产生,产生率恒定。循环中的胱抑素 C 仅经肾小球滤过而被清除,是一种反映肾小球滤过率变化的理想的内源性标志物。血清胱抑素 C 浓度在作为肾功能试验时优于血清肌酐浓度^[1-4]。为了解 Cys C 在临床各种肾病中的应用情况,本文对近几年来有关 Cys C 的参考文献进行分析,现将其综述如下。

1 Cys C 的生物学特性

Cys C 是一种低分子量、碱性非糖化蛋白质,相对分子质量为 13×10^3 ,由 120 个氨基酸残基组成,是一种分泌性蛋白质。细胞先合成一个带信号肽的前体蛋白,编码 Cys C 的基因位于人类第 20 号染色体,大约为 4.3 kb,包含 3 个外显子,基因上游 45~50 核苷酸处为“tATA 盒样”序列(aTAAAA)。胱抑素 C 基因 5'-侧翼区 gC 含量较高,转录起始位点上游 400 bp 序列的 $g+C > 70\%$,富含 gC 的“岛”也包括外显子 1 及内含子 1,5'侧的一部分,整个富含 gC“岛”约 900 bp, $g+C$ 含量为 73%。此区域 cpG/GpC 比值接近于 1,因此此区 cpG 是非甲基化的。在 Cys C 基因 5'侧翼 1 kb 序列中发现了 2 个“gC 盒”(gGGCGG),此区也发现了增强子核心样序列(gTG-GAAGG)。由此可见,Cys C 基因 5'侧翼序列与“看家基因”的启动子区具有相同的特性,即缺乏典型的“cAAT 盒”、富含 gC、有与转录因子 spl 结合的“gC 盒”。故可将 Cys C 基因看作是看家基因,即此基因在所有组织恒定持续地转录及表达。northernx 印迹也发现 Cys C 基因在所有的被观察组织均表达,包括肾、肝、胰、肠、胃、肺及胎盘^[1-7]。

研究发现,Cys C 是目前发现的对组织蛋白酶 B 抑制作用最强的抑制物,对木瓜蛋白酶、无花果蛋白酶、组织蛋白酶 H 及 L 也有抑制作用,故 Cys C 的一个生理学功能可能是调节半胱氨酸蛋白酶的活性^[6-7]。Cys C 基因突变可导致遗传性 Cys

C 淀粉样血管病(hCCAA),可发生脑动脉血管破裂,这是目前发现的直接与 Cys C 相关的临床疾病。

2 Cys C 在糖尿病肾病中的临床应用

Cys C 是近年来发现的反映肾功能受损的良好标志物,它可以自由通过肾小球滤过膜,其代谢物可以彻底地被肾小管细胞吸收,在体内以恒定速度产生。赵林双等^[1]发现糖尿病肾病患者 β_1 和 AT1 受体自身抗体阳性率明显高于 2 型糖尿病患者,糖尿病肾病患者中 Cys C 异常者 β_1 和 AT1 受体抗体阳性率明显高于 Cys C 正常者。有研究认为,血清 Cys C 是一种非糖基碱性蛋白质,由 120 个氨基酸组成,是一种特异性很高、准确度好的评价肾小球滤过率功能的新指标,他们研究证实 Cys C 升高越快肾功能损伤越严重^[2-4]。李军等^[5]通过观察 74 例糖尿病患者及 30 例健康对照组的 Cys C、Fg、C 反应蛋白(CRP)等生化指标检测。结果发现 Cys C 在糖尿病组均有明显升高,并且随着病情的加重,血清 Cys C、Fg、CRP 水平逐渐升高,与对照组的 Cys C、Fg、CRP 差异均有统计学意义($P < 0.05$);正常蛋白尿组血 Cys C、Fg、CRP 水平与对照组相比差异有统计学意义($P < 0.05$);微量蛋白尿组和大量蛋白尿组血 Cys C、Fg、CRP 水平明显高于对照组和正常蛋白尿组,且以大量蛋白尿组更为显著($P < 0.05$)。研究结果认为,肾脏是清除循环中 Cys C 的惟一器官,排除也比较恒定,不受年龄、性别、肿瘤、免疫性等因素影响,同时 Cys C 探测早期糖尿病肾病具有较高的灵敏度。

3 Cys C 在狼疮肾病及肾病综合征等疾病中的临床应用

狼疮肾炎(LN)主要由自身抗体复合物沉积在肾小球和肾小管间质所致,属免疫复合物性肾小球肾炎。抗原抗体复合物沉积或抗体结合于肾小球滤过膜导致了肾小球病变,并常可累及或伴随肾小管间质的损害。而肾小管间质病变通过管球反馈机制能进一步加重肾小球的损伤,从而引起肾小球及肾小管