

苯丙酮尿症

NORD非常感谢医学博士，FACMG，FRCP（英国），FRCP（格拉斯哥），临床和生化遗传学家，Atwal诊所：基因组和个性化医学主任，Paldeep S. Atwal 协助编写了此报告。

苯丙酮尿症的同义词

- 经典苯丙酮尿症
- 高苯丙氨酸血症
- 苯丙氨酸羟化酶缺乏症
- 苯丙氨酸血症
- 北大

一般讨论;一般交流

苯丙酮尿症（PKU）是先天性代谢错误，可在生命的最初几天通过常规新生儿筛查发现。PKU的特征是缺少或缺乏一种称为苯丙氨酸羟化酶（PAH）的酶，该酶负责加工氨基酸苯丙氨酸。氨基酸是蛋白质的化学组成部分，对于正常的生长和发育至关重要。具有正常的PAH活性，苯丙氨酸可转化为另一种氨基酸酪氨酸。但是，当PAH缺失或不足时，苯丙氨酸会累积并对大脑有毒。如果不进行治疗，大多数患有PKU的人会发展为严重的智力障碍。为防止智力障碍，治疗应从生命的头几天或几周开始，严格控制苯丙氨酸饮食。

体征和症状

患有PKU的婴儿通常在出生时表现正常。通过早期筛查和饮食治疗，受影响的个体可能永远不会表现出PKU症状。但是，未经治疗的新生婴儿在出生后的第一天可能会虚弱并且喂养不良。其他症状可能包括呕吐，烦躁和/或有小丘疹的红疹。发育延迟可能在几个月大时就非常明显。未经治疗的儿童的平均智商通常低于50。PKU的智力障碍是大脑中苯丙氨酸水平升高的直接结果，苯丙氨酸水平升高会破坏单个神经纤维的脂肪覆盖（髓磷脂）。它还可以通过降低大脑中的多巴胺和5-羟色胺（神经递质）水平而引起抑郁。

未经治疗的PKU婴儿由于高苯丙氨酸水平会干扰黑色素的产生而导致眼睛，皮肤和头发的颜色异常变浅，黑色素是一种导致色素沉淀的物质。它们还可能有尿液或汗液中的苯基乙酸引起的霉味或“鼠类”体味。

一些未经治疗的PKU患者存在神经系统症状，包括癫痫发作，异常肌肉运动，紧绷的肌肉，反射增加，不自主运动或震颤。

未经治疗的患有PKU的孕妇怀孕后有流产或胎儿生长问题（宫内发育迟缓）的高风险。未经治疗的PKU妇女的孩子可能患有异常的小头（小头畸形），先天性心脏病，发育异常或面部异常。这些症状的严重程度与母亲体内高水平的苯丙氨酸之间存在密切关系。结果，所有已停止治疗的北大腹泻妇女都应在受孕之前恢复治疗，并在整个妊娠期间继续接受该治疗，由代谢遗传学家和营养师进行管理。

原因

PKU以常染色体隐性遗传。当个体从每个父母那里遗传异常基因时，就会发生隐性遗传疾病。如果一个人收到一份正常基因拷贝和一份异常基因拷贝，他们将成为该病的携带者，但没有症

状。两名承运人父母都通过异常基因，因此每次怀孕都会生下一个患病的孩子风险为25%。男性和女性的风险相同。

已经确定了PKU基因中的300多种不同的变化（突变）。由于不同的突变导致PAH酶活性的变化程度不同，因此血液中苯丙氨酸水平的变化程度也不同，因此，必须调整每个孩子的饮食以适应个体的特定苯丙氨酸耐受性。

受影响人口

据报道，新生儿筛查项目中PKU的发生率在美国每13500例中有19000例。北京大学影响着大多数种族背景的人，尽管在非洲裔美国人和阿什肯纳齐血统的犹太人中很少见。

标准疗法

治疗

PKU的治疗目标是使血浆苯丙氨酸水平保持在120-360 $\mu\text{mol/L}$ (2-6 mg/dL) 之内。这通常是通过精心计划和监控饮食来实现的。必须谨慎地限制孩子摄入苯丙氨酸，因为它是必需氨基酸。精心维护的饮食可以预防智力残疾以及神经，行为和皮肤病问题。必须在很小的时候就开始治疗，否则可能会导致某种程度的智力障碍。但是，即使是一些后期治疗的孩子也做得很好。研究已反复证明，在三个月前接受低苯丙氨酸饮食治疗的PKU儿童病情良好，智商在正常范围内。

如果患有PKU的人停止控制饮食中苯丙氨酸的摄入，通常会发生神经学改变。智商可能下降。一旦停止饮食调节，其他可能出现并变得严重的问题包括学习困难，行为问题，情绪变化，视动协调能力差，记忆力差，解决问题的能力差，疲劳，震颤，注意力不集中和抑郁。

经过多年的争论，现在临床医生几乎普遍接受了饮食需要无限期地继续进行的权利，并且在儿童期或以后停止饮食的患有PKU的成年人应恢复饮食。由于降低了血液中的苯丙氨酸水平，许多年轻人重新开始饮食，发现精神清晰度得到改善。

由于苯丙氨酸几乎存在于所有天然蛋白质中，因此仅使用天然食品就不可能充分限制饮食而又不损害健康。因此，特殊的不含苯丙氨酸的食品是有帮助的。饮食中通常不允许食用蛋白质含量高的食物，例如肉，牛奶，鱼和奶酪。天然的低蛋白质食物（例如水果，蔬菜和一些谷物）可以限量食用。

2007年，Kuvan（盐酸沙丙蝶呤）被美国食品和药物管理局（FDA）批准用于治疗PKU。

Kuvan 是PAH酶的天然辅助因子BH4的口服药物制剂，可刺激残留的PAH酶将苯丙氨酸代谢为酪氨酸的活性。Kuvan 将与苯丙氨酸限制饮食一起使用。Kuvan 由BioMarin Pharmaceutical Inc. 制造。

在2018年，Palyngiq（pegvaliase-pqpz）被FDA批准用于PKU成人。Palyngiq 是一种可注射的酶疗法，适用于目前治疗中血液苯丙氨酸浓度无法控制的患者。Palyngiq 由BioMarin Pharmaceutical Inc. 制造。

研究疗法

有关当前临床试验的信息已发布在Internet上，网址为www.clinicaltrials.gov。所有接受美国政府资助的研究，以及一些由私营企业支持的研究，都发布在此政府网站上。

有关在马里兰州贝塞斯达市NIH临床中心进行的临床试验的信息，请联系NIH患者招募办公室：

免费电话：（800）411-1222

TTY：（866）411-1010

电子邮件：prpl@cc.nih.gov

某些最新的临床试验也发布在了NORD网站的下一页上：<https://rarediseases.org/for-patients-and-families/information-resources/news-Patient-recruitment/>

有关由私人来源赞助的临床试验的信息，主要请联系：
www.centerwatch.com

有关在欧洲进行的临床试验的信息，请联系：<https://www.clinicaltrialsregister.eu/>