

· 综述 ·

成人苯丙酮尿症

杨 君 吴昭英 张丽丽 王玉忠 冯勋刚*

济宁医学院附属医院神经内科(山东 济宁 272029)

【摘要】苯丙酮尿症是一种氨基酸代谢异常的常染色体隐性遗传代谢病,由于基因突变使苯丙氨酸羟化酶缺乏或四氢生物喋呤酶缺乏引起,多见于儿童患者,苯丙氨酸在血液中浓度增高,引起中枢神经系统损伤,导致智力发育落后,新生儿筛查可早期诊断,低苯丙氨酸饮食有效。成人PKU临床特征不典型,易被忽视,报道较少,近年来随着质谱技术、核磁共振及基因检测等的发展,神经内科医生对PKU的认识不断提高,本文复习文献就目前PKU尤其成人PKU的有关问题做一综述。

【关键词】苯丙酮尿症;成年人;质谱;磁共振成像;基因

【中图分类号】R589

【文献标识码】A

DOI:10.3969/j.issn.1009-3257.2023.08.001

Adult Phenylketonuria

YANG Jun, WU Zhao-ying, ZHANG Li-li, WANG Yu-zhong, FENG Xun-gang*.

Department of Neurology, The Affiliated Hospital of Jining Medical University, Jining 272029, Shandong Province, China

Abstract: Phenylketonuria is an autosomal recessive inherited metabolic disease with disorders of amino acid metabolism, which is caused by gene mutations, phenylalanine hydroxylase or tetrahydrobiopterin deficiency, more common in children. Blood phenylalanine concentrations are increased, resulting in damage to the central nervous system. This brain dysfunction causes intellectual retardation. Early diagnosis is based on newborn screening. Phe-restricted diet has been effective. Clinical characteristics with adult PKU are atypical, easy to be ignored, less reported. It is constantly improving that understanding of PKU among neurologists in recent years with the developments of mass spectrometry, nuclear magnetic resonance and genetic testing. In this article, we review the literatures and summarize current knowledge of PKU, especially adult PKU.

Keywords: Phenylketonuria; Adult; Mass Spectrometry; MRI; Gene

苯丙酮尿症(phenylketonuria, PKU)^[1]是一种氨基酸代谢异常的常染色体隐性遗传代谢病,基因突变导致苯丙氨酸羟化酶缺乏(phenylalanine hydroxylase, PAH)或辅酶四氢生物喋呤缺乏(tetrahydrobiopterin, BH4),苯丙氨酸(phenylalanine, Phe)不能正常羟化转为酪氨酸(tyrosine, Tyr),激活旁路代谢途径,血中苯丙氨酸、苯丙酮酸等浓度增高,损害中枢神经系统,引起患儿智力发育落后,同时体内Tyr等浓度降低。常见症状为尿液鼠臭味,智力低下,毛发黄,癫痫发作等,儿童患者多见。成人PKU是明确诊断或未被诊断的儿童生长到成人后的患者,报道较少,临床表现不典型,容易误诊,本文复习文献就PKU尤其成人PKU的有关问题做一综述,以提高神经内科医生对成人PKU的认识。

1 病因及病理生理

Phe是一种必需氨基酸,小儿每日需要量200~500mg,1/3用于合成蛋白,2/3在PAH及辅酶BH4作用下加氧转化为Tyr,用于合成甲状腺素、肾上腺素和黑色素等。临床上将血Phe>120umol/L的患者称为高苯丙氨酸血症(HPA),HPA按病因分为两类:PAH缺乏症(典型PKU)和BH4缺乏症(异型PKU)。

1.1 典型PKU 是由于位于12染色体长臂上12q22→24.1^[2-4]的PAH编码基因突变,导致肝脏缺乏PAH,PAH缺乏时Phe不能转化为Tyr,Phe及其代谢产物苯丙酮酸、苯乙酸等在血液、脑脊液、各种组织和尿液中浓度增高并从尿中大量排出,同时体内Tyr及其代谢产物浓度降低,导致多巴胺、肾上腺素和5-羟色胺等中枢递质减少,从而影响患儿神经系统发育。

1.2 BH4缺乏型 也是常染色体隐性遗传代谢病,比典型PKU更少见,BH4缺乏时影响Phe转变为Tyr,导致Phe异常累积,同时合成多巴胺及5-羟色胺受阻,神经递质缺乏加重神经系统损害,故BH4缺乏型PKU比典型PKU临床症状更重,治疗更复杂。

本病绝大多数为典型PKU,约10~15%为BH4缺乏型,国内BH4缺乏型总患病率为3.8/10万^[5]。

2 临床表现

PKU发病率与种族、地区等有关,欧洲各国间发病率差别很大^[6],意大利病人与出生生活婴比约为1:2700,芬兰1:112000,我国为1:11144^[7]。

2.1 小儿PKU

2.1.1 小儿典型PKU 起病隐匿,临床表现多样,出生时多表现正常,少部分患儿存在非特异性症状:如喂养困难、呕吐、易激惹等,进奶3~4个月后,未经治疗的患儿逐渐出现智力、发育及运动落后,全身和尿液有特殊鼠尿味,常有湿疹,头发由黑变黄,皮肤发白,1岁时症状明显,可有小头畸形,肌张力增高,腱反射亢进,严重者脑性瘫痪。

根据临床表现、血Phe浓度及治疗反应等将PKU分为三种类型:(1)经典型:血Phe>1200umol/L;(2)中度型:血Phe360~1200umol/L;(3)轻型:血Phe120~360umol/L。

2.1.2 BH4缺乏症 BH4缺乏症有经典疹、鼠尿味等,突出表现为肌张力降低和难以控制的抽搐。新生儿筛查的HPA患儿经正规的低Phe饮食治疗后,仍进行性加重,应高度警惕BH4缺乏症,并采取相应的实验室检查。

2.2 成人PKU 成人PKU症状不典型,若在儿童期被筛查出来或已被确诊,并经相应的饮食治疗,不难理解,其临床表现则是儿童患者的症状延续,这种情况国外有少量文献报道,Jalulent等^[8]报告三个医疗中心的8例成人患者,均在新生儿期或小儿期确诊,饮食治疗好转,停止治疗后到成年时症状复发,表现为小脑性共济失调、震颤、反射亢进,视力丧失(4/8),并认为视力丧失与脑磁共振上的白质病变有关。国内有些零星报道的首次确诊成年患者,汪燕等^[9]报道1例18岁男性患者,表现为发作性左上肢抖动半年,每次持续约10分钟,休息后可缓解,就诊前1月出现左上肢麻木,查体除发现左上肢痛觉减退外无其他神经系统体征。王小木等^[10]报告1例21岁男性患者,间断行走不稳9年,上下台阶容易摔倒,双手抖动,智力较同龄人差,查体反射亢进和出现病

【第一作者】杨 君,女,副主任医师,主要研究方向:脑血管病及疑难病。E-mail: yangjun6169@163.com

【通讯作者】冯勋刚,男,主任医师,主要研究方向:脑血管病及疑难病。E-mail: jyfyfxg@163.com

理反射。李妮妮等^[11]报告1例21岁妊娠患者,表现为反复出现的双下肢无力,并且双下肢无力加重与缓解伴随进食豆奶制品的增加与减少而发生,住院期间抽搐一次,表现为双眼球上串,肢体强直震颤,意识不清,持续约5分钟左右缓解,幼年时智力较同龄人差,走路跑步易摔倒,查体发现头围小,皮肤发白,双侧巴氏征阳性。汪燕和王小木报道的病入均有肢体或手抖动,提示脑内递质平衡失调可能,Pilotto等^[12]也证实患者脑脊液中苯丙氨酸增加的同时胺类物质减少。显然,汪燕等报道的成人患者未经新生儿期高苯丙氨酸筛查,儿童期未确诊,未进行低苯丙氨酸饮食治疗,从报道的病例数量来看,成人首次确诊的PKU是相当罕见的,病史也较长,反映出神经科医师对此病的认识有待提高。

有人^[13-14]认为PKU患者的临床表型及严重程度受基因型主导,当存在基因双重突变时,疾病严重程度取决于相对较轻的基因突变。

通过低苯丙氨酸饮食控制,一些成年患者智力水平可以接近正常,但饮食控制存在品种和胃口单一问题,导致患者依从性差,产生厌烦、逆反及自卑等社会心理问题,即使智力正常的患者也常有焦虑、抑郁及注意力缺陷等心理疾病,这种心理障碍可能与神经递质平衡失调及营养缺乏有关^[15]。

3 辅助检查

3.1 实验室检查

3.1.1 新生儿期筛查及血苯丙氨酸测定 我国1981年开始筛查新生儿HPA,并逐步成为新生儿筛查常规,常用Phe血浓度筛查方法有细菌抑制法(半定量)、荧光法、酶比色及酶电极法等,使PKU患儿在尚未出现临床症状之前得以早期诊断和治疗,避免智能落后的发生,早期治疗预后良好,成人后能胜任普通工作,这也部分说明为何首次确诊的成人患者已很少见。

3.1.2 尿液有机酸分析(气相色谱技术联合质谱技术) 此技术可以发现尿液中苯丙氨酸、苯丙酮酸、苯乳酸及临羟苯乙酸等增高,为本病在生化方面提供诊断依据,同时,也可鉴别其他的与有机酸代谢相关的遗传病。

气相色谱技术(gas chromatography, GC)联合质谱技术(mass spectrometry, MS)能对待测物质进行精准定性定量,应用广泛,也可检测Phe血浓度。GC-MS检测技术具有高特异性、高灵敏度、高准确性、高通量、快速、方便、自动化等优点^[16]。近年来该技术发展很快,帮助很多遗传代谢病得以早期确诊和治疗,临床医生对遗传代谢病也越来越重视,报道也逐渐增多。为此,中国妇幼保健协会遗传代谢病和维生素代谢专业委员会,制定了《气相色谱-质谱联用技术尿液多种有机酸监测专家共识》,这必将有力地推动有机酸遗传代谢病的诊治。

3.1.3 其他实验室检查 尿三氯化铁试验,苯丙氨酸负荷试验,尿蝶呤图谱分析和口服四氢生物蝶呤负荷试验,高效液相色谱法检测尿中新喋呤、生物喋呤与尿肌酐含量比值^[17],酶学检查等用于诊断和鉴别各型PKU。

3.2 基因检测 近年来广泛用于PKU的诊断以及杂合子检出的产前诊断和优生优育。目前我国PKU患儿的80%基因突变已明确,但是基因型与临床表型相关性复杂,不能完全由基因型预测临床表型^[18],研究表明^[19],患者临床症状的轻重并不完全与血Phe浓度成正比,脑白质异常和智力受损与脑内Phe水平相关,提示Phe的血脑转运存在个体差异。

3.3 智力测定 可以评估智能发育程度。

3.4 脑电图 约80%患儿有脑电图异常,以癫痫样放电为主,表现为棘慢波。

3.5 影像学检查

3.5.1 CT、X线检查 可见小头畸形,CT可发现弥漫性脑萎缩等非特异性改变。

3.5.2 颅脑磁共振成像 PKU脑磁共振成像(MRI)表现为^[20-21]双侧大脑半球对称性、非占位性白质异常信号影,范围及分布个体差异大,最常见于双侧侧脑室周围、顶枕叶白质,尤其是三角区,灰质累及较少,病变严重者累及额颞叶,也可见于基底节、脑干和

小脑。靳瑞娟等^[22]认为,弥散成像(DWI)序列对鉴别儿童遗传代谢性脑病有重要价值。成人PKU影像报道极少,汪燕等^[9]报告一例颅脑MRI平扫显示双侧侧脑室周围对称性条片状T₂WI、DWI高信号改变,无强化,磁共振血管成像(MRA)及波谱分析(MRS)无异常。李妮妮等^[11]报告患者MRI平扫显示双侧脑白质对称性长T₁长T₂信号影,未见强化,MRS显示脑室后角病变NAA未见异常,Ch、Cr、L1略升高。

4 诊断与鉴别诊断

4.1 小儿PKU 由于疾病早期患儿不出现症状,必需借助实验室检测进行诊断,新生儿筛查Phe及Phe/Tyr非常重要,必需重视产前及出现症状前的诊断。对于HPA患者,应注意鉴别BH4缺乏症,通过血Phe测定、尿蝶呤谱分析、基因分析进行鉴别诊断。

4.2 成人PKU 成人PKU要与多种导致脑白质损害的脑部疾病鉴别,成人一旦出现肢体无力、麻木、疼痛、震颤及抽搐等神经科症状,不难理解医生会给予颅脑磁共振检查,但PKU的MRI表现缺乏特异性,若有脱髓鞘改变,尤其诊断不明时,应该常规行尿有机酸测定,必要时行基因检测。

5 治疗

5.1 小儿PKU的治疗 PKU作为7000多种罕见病中少数可治性遗传代谢病之一^[6],出现症状前诊断与治疗可以避免神经系统的不可逆损害,目前治疗PKU的最重要方法是低苯丙氨酸饮食疗法,BH4缺乏的患者,除饮食控制外,需补充BH4或联合补充BH4、L-多巴和5-羟色胺。

5.2 成人PKU的治疗 主要依据血Phe浓度对PKU患者进行治疗和管理^[23],还应考虑病人年龄、临床症状、依从性、低苯丙氨酸饮食疗效和副作用、妊娠等。一般认为当血Phe浓度>360umol/L时给予治疗,《高苯丙氨酸血症的诊治共识》指出^[24]:当PKU患者血Phe浓度>360umol/L时应进行鉴别诊断和治疗,建议早期治疗和终生治疗,但对于血Phe浓度在120~360umol/L之间的患者,是否需要治疗尚有争议,美国PKU管理指南指出^[25],血Phe浓度>360umol/L的患者需终生治疗,并维持血Phe浓度在120~360umol/L之间,而2017年欧洲PKU管理指南指出^[26],血Phe浓度在360~600umol/L之间的患者应治疗至12岁,血Phe浓度>600umol/L者需终生治疗,孕妇应维持血Phe浓度在120~360umol/L之间,而大于12岁患者应维持血Phe浓度在120~600umol/L之间。

多数专家建议,小儿期确诊为PKU的患者,成人后终生遵循苯丙氨酸限制饮食,但很少有成年医生致力于维护这一群体^[27]。由于长期饮食限制依从性差,家庭负担重,基因治疗^[28,29]及药物治疗^[30]等新疗法也在探索中。

5.3 孕产期妇女治疗 研究表明^[31],将母体血液Phe维持在100-250umol/L的目标范围内,可以预防PKU女性后代的发育迟缓,但母体PKU的防治不仅要严格限制苯丙氨酸摄入,还要控制其他因素,如总蛋白、能量摄入不足、妊娠呕吐、低酪氨酸等问题。事实上,妊娠16-22周开始,胎盘和胎儿的生长非常迅速,蛋白质需求非常高,苯丙氨酸的需要量相应增加,也应防止胎儿生长发育过程中面临低苯丙氨酸血症的风险^[32]。

综上所述,苯丙酮尿症是一种氨基酸代谢异常的常染色体隐性遗传代谢病,多见于儿童患者,成人PKU临床特征不典型,易误诊,随着质谱技术^[33-34]、核磁共振及基因检测等的发展,神经内科医生对PKU的认识不断提高,临床上也需要神经内科医生指导成人PKU包括孕产妇PKU的诊治。

参考文献

- [1] Woolf LI, Adams J. The early history of PKU[J]. Int J Neonatal Screen, 2020, 6(3): 1-4.
- [2] 陆清, 刘艳秋, 杨必成, 等. 苯丙酮尿症患者苯丙氨酸羟化酶基因的变异研究[J]. 中华医学遗传学杂志, 2019, 36(11): 1057-1061.

(下转第10页)

发病部位为脑膜,与骨质邻近,随肿瘤体积增加,会压迫周围血运,造成骨质营养来源缺失,因此会影响邻近骨质状态,出现骨质破坏情况^[9]。但若为中枢神经系统血管外皮细胞瘤,其在邻近骨组织中,临近骨组织会受肿瘤细胞浸润引发的炎症反应状态下,出现骨质破坏情况。因此在对上述两种疾病诊断中,在病灶囊变坏死、周围组织水肿、脑膜尾征、骨质破坏检出率比较中,并未见显著统计学意义。

本次研究结果显示,脑膜瘤患者分叶征、不均匀强化检出率较中枢神经系统血管外皮细胞瘤低,宽基底、骨质增生检出率较中枢神经系统血管外皮细胞瘤高,分析原因为,分叶征指肿块在各个方向生长速度不一,或受周围结构阻挡,出现多个弧形凸起,多见于恶性肿瘤,尽管脑膜瘤属于良性肿瘤,但在本次研究中14例患者同样检出分叶征,考虑原因为,脑膜瘤临床亚型较多,以2000年WHO分型标准中,Ⅱ级属于中间型,包括非典型性型、透明细胞型、脊索瘤型,具生长速度相对较快,有复发倾向,而Ⅲ级包括乳头型、横纹肌样型、间变型,均属于恶性,在检查期间同样可见分叶征,但因脑膜瘤患者中恶性发生率相对较低,因此分叶征检出率相对较低^[10-11]。不均匀强化,以恶性肿瘤较为常见,发生原因与肿瘤细胞增殖凋亡速度较快有关,且因肿瘤细胞内部缺血影响,会出现部分细胞缺血性损伤,出现肿瘤内部细胞排列均匀性改变,因此在扫描过程中,会出现回声不均匀情况。中枢神经系统血管外皮细胞瘤恶性程度高,在生长过程中基底部相对较窄,呈现“蘑菇”状生长,且临近骨组织以骨质破坏为主要表现,但脑膜瘤多沿脑膜组织生长,因此基底部较宽,且邻近骨质在缺血性损伤影响下,更易发生骨质增生,因此上述指征会出现显著差异^[12-13]。

本次研究结果显示,脑膜瘤患者RCBF、RCBV、RrCBF水平较中枢神经系统血管外皮细胞瘤低,差异有统计学意义;脑膜瘤患者RMMT、RTTP、RrCBF水平与中枢神经系统血管外皮细胞瘤患者相近,说明两种疾病在两种影像学方案中,均会表现出局部脑血流量异常变化,表现为中枢神经系统血管外皮细胞瘤内部血流灌注量增加情况,分析原因与中枢神经系统血管外皮细胞瘤组织恶性程度高有关,即恶性肿瘤组织生长速度较快,在肿瘤细胞增殖过程中,需大量血运支持,因此会出现肿瘤内部大量新生血管情况,肿瘤内部血流信号丰富;而脑膜瘤临床以良性较常见,肿

瘤内部结构均匀,对血运需求较稳定,新生血管数量较少,因此CBF、RrCBF水平相对较低。张涛^[14]在对上述两种疾病诊断中,应用CT、MRI检查,发现两种疾病在血流信号、脑膜尾征、骨质增生比较中存在显著差异,与本次研究结果一致。但本次研究不足之处为,患者数量相对较少,可能会使结果存在一定局限性。

综上所述,中枢神经系统血管外皮细胞瘤与脑膜瘤在影像学征象、血流灌注情况中较相似,但两者在分叶征、不均匀强化、骨质增生、局部血流灌注情况比较中仍存在差异,可用于鉴别诊断。

参考文献

- [1]廖天双,陈东,涂国建,等.中枢神经系统孤立性纤维瘤/血管外皮细胞瘤的CT及MRI诊断[J].临床放射学杂志,2020,39(3):430-434.
- [2]万正国.DTI在脑膜瘤,胶质瘤及转移瘤患者诊断及手术指导中的应用研究[J].罕少疾病杂志,2022,29(1):24-26+50.
- [3]胡涛,刘琼,郑晓林,等.CT,MRI对侧脑室肿瘤的诊断及鉴别诊断[J].罕少疾病杂志,2021,28(3):16-18.
- [4]张伟,马明平,包强,等.中枢神经系统孤立性纤维性肿瘤/血管外皮瘤的MRI影像征象与病理分析[J].临床放射学杂志,2020,39(9):1678-1683.
- [5]魏文鑫,任延德,付圣莉,等.MRI对颅内孤立性纤维瘤/血管外皮细胞瘤与血管瘤型脑膜瘤的鉴别诊断价值[J].医学影像学杂志,2022,32(2):190-194.
- [6]张三成,李丹,李伟.神经系统血管外皮细胞瘤的CT与MRI表现特点分析[J].贵州医药,2021,45(8):1305-1306.
- [7]王强,王汉东,潘源,等.中枢神经系统血管外皮细胞瘤的临床特点及治疗研究[J].临床神经外科杂志,2021,18(4):409-413.
- [8]付圣莉,任延德,李向荣,等.磁共振影像学鉴别Ⅱ级孤立性纤维瘤/血管外皮细胞瘤与血管瘤型脑膜瘤的价值[J].磁共振成像,2022,13(1):15-20.
- [9]王宝龙,赵伟,丁爽,等.MRI纹理分析技术在孤立性纤维瘤(SFT)和血管瘤型脑膜瘤(AM)鉴别中的应用价值研究[J].中国CT和MRI杂志,2022,20(3):14-17+2.
- [10]张宗银,黄志敏,徐红,等.MRI与CT检查对颅内肿瘤的鉴别诊断价值[J].中国CT和MRI杂志,2020,18(9):47-49.
- [11]张枢书,陈娇,刘国芳,等.血管瘤型脑膜瘤的CT与MRI诊断价值比较[J].解放军医学院学报,2021,42(8):818-822.
- [12]蒋雨锋,胡跃宣,唐青青,等.MRI图像体视学参数对脑膜瘤良恶性的鉴别诊断[J].西部医学,2020,32(4):598-601.
- [13]郑茜,鲁毅,孙学进,等.常规磁共振成像纹理分析对良、恶性脑膜瘤鉴别诊断价值[J].实用放射学杂志,2020,36(8):1192-1195.
- [14]张涛,彭华,杨彬彬,等.中枢神经系统血管外皮细胞瘤与脑膜瘤CT,MRI鉴别诊断价值研究[J].中国CT和MRI杂志,2022,20(5):13-15.

(收稿日期:2022-11-25)

(校对编辑:孙晓晴)

(上接第2页)

- [3]Lidsky AS, Law ML, Morse HG, et al. Regional mapping of the phenylalanine hydroxylase gene and the phenylketonuria locus in the human genome[J]. Proc Natl Acad Sci USA, 1985, 82(18): 6221-6225.
- [4]周伟,李惠中,杨丽,等.徐州地区苯丙酮尿症筛查及致病基因谱特征研究[J].中华新生儿科杂志(中英文),2021,36(2):16-21.
- [5]Yuan X, Zhu J, Liu H, et al. Birth prevalence of tetrahydro biopterin deficiency in China: data from the national newborn screening program, 2013-2019[J]. J Pediatr Endocrinol Metab, 2021, 34(7): 835-841.
- [6]van Spronsen FJ, Blau N, Harding C, et al. Phenylketonuria[J]. Nat Rev Dis Primers, 2021, 7(1): 1-19.
- [7]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.
- [8]Jaulent P, Charriere S, Feillet F, et al. Neurological manifestations in adult with phenylketonuria: new cases and review of the literature[J]. Neurol, 2020, 267(2): 531-542.
- [9]汪燕,刘晨,张国荣,等.以发作性运动障碍和感觉障碍为主要表现的成人苯丙酮尿症1例报告[J].中风与神经疾病杂志,2021,38(1):68-69.
- [10]王小木,姜翌,万群,等.成人苯丙酮尿症一例[J].脑与神经疾病杂志,2018,26(5):292-295.
- [11]李妮妮,韩雪梅,刘松岩,等.成人苯丙酮尿症1例并文献复习[J].中国实验诊断学,2015,19(2):319-321.
- [12]Pilotto A, Blau N, Leks E, et al. Cerebrospinal fluid biogenic amines depletion and brain atrophy in adult patients with phenylketonuria[J]. Inherit Metab Dis, 2019, 42(3): 398-406.
- [13]Li N, He C, Li J, et al. Analysis of the genotype-phenotype correlation in patients with phenylketonuria in mainland China[J]. Sci Rep, 2018, 8(1): 1-7.
- [14]Lichter-Koncki U, Vockky J. Phenylketonuria: Current treatments and future developments[J]. Drugs, 2019, 79(5): 495-500.
- [15]Jahja R, van Spronsen FJ, de Sonnevill LMJ, et al. long-term follow up of cognition and mental health in adult phenylketonuria: a PKU-COBESO study[J]. Behav Genet, 2017, 47: 486-497.
- [16]Deng C, Shang C, Hu Y, et al. Rapid diagnosis of phenylketonuria and other aminoacidemias by quantitative analysis of amino acids in neonatal blood spots by gas chromatography-mass spectrometry[J]. J Chromatogr B Anal Technol Biomed Life Sci, 2002, 775(1): 115-120.
- [17]陈雪静,韩婷,马艳茹,等.小儿尿液中的新喋呤及生物喋呤检测方法优化[J].罕少疾病杂志,2023,30(2):95-97.
- [18]Hillert A, Anikster Y, Belanger-Quintana A, et al. The genetic landscape and epidemiology of phenylketonuria[J]. Am J Hum Genet, 2020, 107(2): 234-250.
- [19]Weglage J, Wiedermann D, Denecke J, et al. Individual blood-brain barrier phenylalanine transport determines clinical outcome in phenylketonuria[J]. Ann Neurol, 2001, 50(4): 463-467.
- [20]Shaw DW, Maravilla KR, Weinberger E, et al. MR imaging of phenylketonuria[J]. AJNR Am J Neuroradiol, 1991, 12(3): 403-406.
- [21]Anderson PJ, Leuzzi V. White matter pathology in phenylketonuria[J]. Mol Genet Metab, 2010, 99: 3-9.
- [22]靳瑞娟,黄锦钊,汪建华,等.儿童遗传代谢性脑病DWI序列的影像特征[J].罕少疾病杂志,2021,28(2):18-21.
- [23]Moats RA, Koch R, Moseley K, et al. Brain phenylalanine concentration in the management of adults with phenylketonuria[J]. J Inherit Metab Dis, 2000, 23(1): 7-14.
- [24]中华医学会儿科学分会内分泌遗传代谢学组,中华医学会缺陷与控制专业委员会新生儿筛查学组.高苯丙氨酸血症的诊治共识[J].中华儿科学杂志,2014,52(6):420-425.
- [25]Singh RH, Cunningham AC, Mofidi S, et al. Updated web-based nutrition management guideline for PKU: An evidence and consensus based approach[J]. Mol Genet Metab, 2016, 118(2): 72-83.
- [26]van Spronsen FJ, van Wegberg AM, Ahning K, et al. Key European guideline for the diagnosis and management of patients with phenylketonuria[J]. Lancet Diabetes Endocrinol, 2017, 5(9): 743-756.
- [27]Burlina A, Leuzzi V, Spada M, et al. The management of phenylketonuria in adult patients in Italy: a survey of six specialist metabolic centers[J]. Curr Med Res Opin, 2021, 37(3): 411-421.
- [28]Wiedemann A, Oussalah A, Jeannesson E, et al. Phenylketonuria from diet to gene therapy[J]. Med Sci (Paris), 2020, 36(8-9): 725-734.
- [29]Grisch-C han HM, Schwank G, Harding C, et al. State-of-the-art 2019 on gene therapy for phenylketonuria[J]. Hum Gene Ther, 2019, 30(10): 1274-1283.
- [30]Burton BK, Longo N, Vockley J, et al. Pegvaliase for the treatment of phenylketonuria: results of the phase 2 does-fiding studies with long-term follow-up[J]. Mol Genet Metab, 2020, 130(4): 239-246.
- [31]Maillet F, Lilburn M, Baudin J, et al. Factors influencing outcomes in the offspring of mothers with phenylketonuria during pregnancy: the importance of variation in maternal blood phenylalanine[J]. Am J Clin Nutr, 2008, 88(3): 700-705.
- [32]Teissier R, Nowak E, Assoun M, et al. Maternal phenylketonuria: low phenylalaninemia might increase the risk of intra uterine growth retardation[J]. J Inherit Metab Dis, 2012, 35(6): 993-999.
- [33]焦逢春.新生儿甲基丙二酸血症临床分析[J].罕少疾病杂志,2022,29(1):99-100.
- [34]杨江涛,曹伟宏,田国力,等.气相色谱-质谱联用技术尿液多种有机酸监测专家共识[J].罕少疾病杂志,2022,29(8):1-5.

(收稿日期:2022-11-25)

(校对编辑:孙晓晴)