



电子、语音版

·指南·共识·规范·

## 苯丙氨酸羟化酶缺乏症青少年过渡期管理的专家共识

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  
山东省医学会出生缺陷防控多学科联合委员会

**摘要:**目前经新生儿筛查确诊的苯丙氨酸羟化酶(PAH)缺乏症的患者大部分已从儿童期过渡至青年甚至成人期。青少年过渡期是PAH缺乏症全生命周期管理的重要阶段,该阶段需培养自我管理意识及技能,逐渐从被动管理模式过渡到自我管理模式。过渡期的管理面临诸多困难,目前国内尚无专门针对该阶段管理的专家共识。为更好地使青少年期PAH缺乏症患者向成人期治疗过渡,该共识由我国12个中心的专家根据青少年过渡期管理面临的问题充分讨论,并达成共识。最终就PAH缺乏症青少年过渡期管理的年龄设定、苯丙氨酸浓度设定、饮食管理、监测频率、并发症管理、发育评估及遗传咨询等方面形成11条推荐意见,以期进一步优化苯丙酮尿症患者的生存结局和生活质量。 [国际神经病学神经外科学杂志, 2024, 51(5): 30-35]

**关键词:**苯丙氨酸羟化酶缺乏症;苯丙酮尿症;管理;青少年

中图分类号:R589

DOI:10.16636/j.cnki.jinn.1673-2642.2024.05.004

### Expert consensus on transitional management of adolescents with phenylalanine hydroxylase deficiency

*Subspecialty Group of Newborn Screening, Society of Birth Defects Prevention and Control, Chinese Preventive Medicine Association*

*Multidisciplinary Joint Committee on Birth Defects Prevention and Control of Shandong Medical Association*

*Corresponding author: ZOU Hui, Email: zouhui819@163.com*

**Abstract:** Currently, most patients diagnosed with phenylalanine hydroxylase (PAH) deficiency through neonatal screening have progressed from childhood into young adulthood or even full adulthood. The transition period of adolescence is a critical phase in the comprehensive life-cycle management of PAH deficiency, with an emphasis on the cultivation of self-management awareness and skills and the transition from passive management to self-management. There are many difficulties in the management of this transition period, and there is still a lack of specific expert consensus on this issue. In order to facilitate the transition to adulthood treatment for adolescents with PAH deficiency, the experts from 12 centers across China have fully discussed the issues in the transitional management of adolescents, reached a consensus, and proposed 11 recommendations from the aspects of age range, phenylalanine concentration, dietary management, frequency monitoring, complication management, developmental assessment, and genetic counseling, in order to further optimize the survival outcome and quality of life of patients with phenylketonuria.

[Journal of International Neurology and Neurosurgery, 2024, 51(5): 30-35]

**Keywords:** phenylalanine hydroxylase deficiency; phenylketonuria; management; adolescent

高苯丙氨酸血症(hyperphenylalaninemia, HPA)多数 乏,少数为其辅酶四氢生物蝶呤缺乏所致。我国自1981  
是因苯丙氨酸羟化酶(phenylalanine hydroxylase, PAH)缺 年开始HPA新生儿筛查工作至今已40余年,经筛查确诊

基金项目:国家重点研发计划(2021YFC1005305);济南市临床医学科技创新计划(202225012)。

收稿日期:2024-06-08;修回日期:2024-09-29

通信作者:邹卉(1974—),女,博士,主任医师,山东第一医科大学附属济南妇幼保健院新生儿筛查中心,主要从事儿童内分泌和遗传代谢的研究。Email:zouhui819@163.com。

HPA 发病率达 1/11 000, 其中约 90% 为 PAH 缺乏症<sup>[1]</sup>。根据血苯丙氨酸(phenylalanine, Phe)浓度将 PAH 缺乏症分为经典型苯丙酮尿症(phenylketonuria, PKU) ( $\geq 1\ 200\ \mu\text{mol/L}$ )、轻度 PKU ( $360\sim 1\ 200\ \mu\text{mol/L}$ ) 和轻度 HPA ( $120\sim 360\ \mu\text{mol/L}$ )。经典型 PKU 和轻度 PKU 均需低 Phe 饮食治疗<sup>[2]</sup>。经新生儿筛查发现并早期治疗的患者生存质量显著提高, 目前已有大部分患者从儿童期过渡至青年期甚至成人期, 过渡阶段的管理尤其困难<sup>[3]</sup>。然而, PKU 管理仍以儿童期患者为重点关注人群, 随着年龄增加, 患者心理转变及对饮食管理的依从性下降, 青少年期 PKU 患者监控困难, 部分患者从青春期后失访, 导致青少年期后 PKU 患者血液中 Phe 浓度上升, 发生行为问题、精神障碍、神经认知障碍及各系统疾病的风险增加<sup>[4]</sup>。目前, 国内尚无专门针对该阶段管理的专家共识, 为更好地使青少年期 PKU 患者向成人期治疗过渡, 优化青少年 PKU 患者的生存结局和生活质量, 故开展本共识的撰写。

## 1 本共识制定的方法

本共识专家小组由我国 12 个中心从事 PKU 筛查及全生命周期管理的专家组成, 总结临床实践及文献中 PKU 患者青少年过渡期管理面临的问题, 针对每个问题进行充分讨论, 并提出建议, 最终根据共同讨论的结果制定本共识。

## 2 青少年过渡期 PKU 管理

### 2.1 青少年过渡期年龄设定

青少年过渡期是从儿童期到成人期转变的过程, 也是 PKU 全生命周期管理中的重要过程。该年龄段的主要治疗目的是培养患者自我管理意识和技能, 逐渐从被动管理模式过渡到自我管理模式。PKU 青少年过渡期管理涉及患者饮食治疗、心理行为转变及并发症处理等各个方面, 患者面临对疾病认识不清、饮食控制不当及自我管理不足等情况。该过渡期对于 PKU 患者来说至关重要, 患者对疾病控制、饮食指导、社交和心理教育等方面存在迫切需求, 需要早期进行针对性教育和指导。青春期是生长增速、性发育快速进展的时期, 尽管儿童期过渡到成人期的年龄为 16~18 岁, 但 PKU 过渡期管理应在此之前, 目前我国尚未对 PKU 患者进行明确的年龄分段。欧洲关于 PKU 的指南建议 PKU 患者在 12 岁时应开始过渡进程, 为患者能够更好地进行自我管理提供充分的学习和实践机会<sup>[5]</sup>。此外, 不仅需要青少年患者进行饮食教育, 还需要进行心理教育和患者转诊咨询。

**推荐意见:** 青少年过渡期是 PKU 管理全生命周期中的一个重要过程, 需培养自我管理意识及技能, 建议将 PKU 青少年过渡期的年龄设置为 12~18 岁。

### 2.2 青少年过渡期 Phe 浓度设定

血 Phe 浓度是反映 PKU 患者疾病控制的重要指标, 监测血 Phe 浓度应贯穿 PKU 患者的全生命周期。研究显

示, 青少年智商及认知能力与历史血 Phe 浓度呈负相关<sup>[6]</sup>。虽然早期 Phe 控制良好的患者认知功能与健康对照组相当, 但更高级别的执行能力(如计划和解决问题的能力)仍然受青春期和成年期血液中 Phe 浓度影响<sup>[7]</sup>。有研究发现, 血 Phe 浓度每升高  $100\ \mu\text{mol/L}$ , 智商会下降 6 分<sup>[5]</sup>。但不同个体对血 Phe 浓度的敏感性不同, 其个体差异可能与 Phe 血脑转运的个体差异有关<sup>[7]</sup>。基因型相同的 PKU 患者尽管外周血 Phe 水平相近, 但脑中 Phe 浓度不同, 患者的智力损伤程度和脑白质异常仍有差异, 这与脑 Phe 浓度相关<sup>[8]</sup>。故较难预测血 Phe 浓度对于患者认知功能的影响程度。随着年龄增加, PKU 患者血 Phe 浓度控制难度也增加, 一方面, 天然饮食的诱惑和食量增加导致 Phe 摄入量增加, 另一方面, PKU 患者同伴交往、社会活动增加、疾病认知不足、自我管理能力和治疗依从性较差, 导致 Phe 控制不理想。美国 PKU 患者治疗指南建议, 所有年龄的患者的血液 Phe 浓度保持在  $120\sim 360\ \mu\text{mol/L}$ 。欧洲相关指南则建议, 12 岁及以上的患者的血液 Phe 浓度应低于  $600\ \mu\text{mol/L}$ <sup>[5]</sup>。目前, 我国对 12 岁以上 PKU 患者血 Phe 浓度控制的理想范围是  $120\sim 600\ \mu\text{mol/L}$ <sup>[9]</sup>。越来越多的证据认可美国提出的更严格的建议, 相关研究发现, 血液中 Phe 水平超过  $240\sim 360\ \mu\text{mol/L}$  的青少年和年轻成人的社会认知和执行能力较差, 心理健康问题也更严重<sup>[6, 10]</sup>。同时, 血 Phe 浓度过高的患者常合并内分泌、血液、眼科及骨骼等各系统并发症。为避免过度限制导致脑发育和功能损害, 同时为减轻患者心理负担, 建议青少年期 PKU 患者血 Phe 浓度控制在  $120\sim 360\ \mu\text{mol/L}$ , 至少应低于  $600\ \mu\text{mol/L}$ 。

**推荐意见:** 建议青少年过渡期 PKU 患者血液中的 Phe 浓度范围应维持在  $120\sim 360\ \mu\text{mol/L}$ , 至少应低于  $600\ \mu\text{mol/L}$ , 以减少并发症。

### 2.3 青少年过渡期饮食管理

低苯丙氨酸饮食是治疗 PKU 的主要方法。Phe 作为人体一种必需氨基酸, 在生长发育、组织代谢中起到不可替代的作用, 故 PKU 患者 Phe 应达到最低摄入量, 保证体内 Phe 浓度维持在适宜的水平。

**2.3.1 青少年期 PKU 饮食治疗方法** 低 Phe 饮食的策略主要包括应用低 Phe 食物和补充特殊医学用途配方食品, 需要严格限制肉、蛋、奶、豆制品、谷类制品等高蛋白食物, 还需回避人造甜味剂阿斯巴甜(含 50% 的 Phe)。每  $100\ \text{g}$  食物所含 Phe 低于  $50\ \text{mg}$  的食物为低 Phe 食物, 包括大部分的水果和蔬菜(不包括豆类)、糖、脂肪及由低蛋白米、面制成的主食等。目前可用的特殊医学用途配方食品包括全营养补充和单一营养补充的特殊医学用途配方食品。全面营养补充的特殊医学用途配方食品主要是以 L-氨基酸为基础的无 Phe 配方粉, 可提供足够的蛋白质、脂肪、碳水化合物、维生素和矿物质等营养素。单

一营养补充的特殊医学用途配方粉主要指以L-氨基酸为基础的无Phe的蛋白粉,未添加碳水化合物、维生素等营养素,但不能作为唯一营养来源。此外PKU的治疗还有糖巨肽、大分子中性氨基酸、苯丙氨酸解氨酶等<sup>[11]</sup>。糖巨肽是从乳清蛋白中提取出的一种天然的低Phe蛋白,口感较好,但提纯困难;大分子中性氨基酸仅能降低脑中Phe浓度,建议应用于12岁以上不能严格饮食控制的患者,孕期和婴幼儿不推荐使用<sup>[5]</sup>;苯丙氨酸解氨酶可用于血Phe浓度难以控制的成人患者。故全营养补充的特殊医学用途配方食品仍是PKU治疗的首选方法,青少年PKU患者需要选用适于该年龄的产品。

PKU患者饮食管理应该按照年龄和体重个体化设定每日蛋白含量,避免治疗不足及过度治疗<sup>[12]</sup>。推荐4岁至成年PKU患者的每日蛋白质摄入量超过同年龄段推荐摄入量的20%~40%。因为低Phe配方粉中的L-氨基酸比天然蛋白质的吸收和氧化速率快,体内生物利用率较低,这一增量主要用于补充低Phe配方粉中吸收和利用减少的氨基酸量<sup>[5]</sup>。需要注意的是,过高的蛋白质摄入可能损害肾脏功能<sup>[13]</sup>。一项研究显示,那些饮食中蛋白质和L-氨基酸摄入超量的PKU患者在较长一段时间内肾小球滤过率下降,但维持在生理范围内<sup>[14]</sup>。因此,调整青少年期PKU患者每日蛋白质摄入量时,仍需关注肾脏功能的变化,在肾脏功能正常的情况下,每日蛋白质摄入量可增至1.0~1.5 g/(kg·d)。与天然蛋白质相比,氨基酸医疗食品存在口感差、部分营养物质缺乏、饱腹感差等缺点,故在Phe耐受量内应尽可能多地添加天然蛋白质<sup>[15]</sup>。

青少年PKU患者的碳水化合物、脂肪和矿物质的摄入和健康人无差异。避免摄入过量脂肪,由于PKU患者饮食中缺乏肉类、鱼虾类、坚果和乳制品等,容易造成长链多不饱和脂肪酸、肉碱、维生素B<sub>12</sub>、维生素B<sub>6</sub>、维生素A、维生素D、叶酸及铁、锌和硒等营养素的不足,需定期进行检查,及时发现营养素缺乏,并予以补充。

**2.3.2 青少年过渡期饮食行为的管理** 青少年社会交往增加,自我意识加强,其饮食行为需要过渡为自我管理模式。该阶段需要不断加强饮食指导和健康教育。内容包括:不同食物中Phe含量和选择;医学配方食品的食用方法;常见食物的制作;适宜的Phe浓度及常见问题的处理;如何进行自我监控和解决实际问题的技能培训(如外出就餐时避免放纵和增加冒险行为);发热等特殊情况下饮食注意事项;鼓励患者学习PKU食品的制作技巧,确保过渡期后能够独立完成。家长需要针对饮食行为中的问题及时与医生沟通,保障过渡期的饮食管理顺利进行。目前尚无数据明确显示,在治疗PKU的过程中,将主要负责人从家长转移到患者本人的最佳时机。这需要照顾者在承担患儿责任与给予信任之间,以及儿童对帮助的实际需求之间,找到一个恰当的平衡点<sup>[11]</sup>。

**推荐意见:**应注重个体差异性,在肾脏功能正常的情况下,为满足生长发育及日常需求,在Phe耐受量范围内尽可能多地添加天然蛋白质。同时加强青少年过渡期PKU患者的自我管理的培训和健康教育。

## 2.4 血Phe监测频率

欧洲一项多中心回顾性研究比较了1921名不同年龄组的PKU患者,随着年龄增加,16岁以后的PKU患者随访率下降近50%,血Phe水平升高超过4倍<sup>[16]</sup>。巴西的回顾性研究发现,1岁内PKU患者的血Phe水平不达标比例平均13%,青春期早期上升到67%<sup>[4]</sup>。血Phe浓度与患者的随访频率显著相关,增加Phe的检测频率能够使患者及时了解自身的疾病状态,提高患者对管理疾病的意识,增加饮食管理的依从性。

**推荐意见:**对于青少年期PKU患者,建议至少每个月1次监测血Phe浓度,对于就诊困难的患者,可在家采血后邮寄样本,以提高患者的依从性,每半年检测1次血氨基酸谱,至少每年1次全面健康检查,包括血常规、铁蛋白、前白蛋白、肝肾功能、微量元素、25-羟维生素D<sub>3</sub>等。

## 2.5 青少年过渡期并发症管理

**2.5.1 超重/肥胖** PKU患者饮食治疗的基本原则是减少天然蛋白质的摄入量、补充特殊医学用途配方粉、维持碳水化合物和脂肪等营养素的摄入量。研究发现,因特殊的饮食结构,致使PKU患者更多地进食含糖饮料、糖果、薯片及饼干等低Phe食品,导致超重和肥胖的发生率增加<sup>[17]</sup>。与正常人群相比,PKU患者的体脂百分比及体重指数较高,与天然蛋白质摄入量较低有关<sup>[18]</sup>。天然蛋白质的摄入量与腰围、肥胖、代谢综合征及胰岛素抵抗的发生率呈负相关<sup>[15,19]</sup>。此外,在长期治疗中,PKU患者容易出现焦虑、恐惧情绪,也对身体成分的变化产生负面影响,超重/肥胖也与Phe水平升高、依从性差和代谢控制不佳有关<sup>[20]</sup>。然而,饮食治疗在PKU患者超重/肥胖和代谢综合征发生中的作用也存在争议。有研究表明,PKU患者的身体成分与对照组无明显差异<sup>[21]</sup>。

**推荐意见:**建议监测青少年过渡期PKU患者的身高、体重、腰围、臀围、体重指数等生长发育指标,对于超重/肥胖的患者至少每6个月监测1次血糖、血脂、胰岛素等内分泌激素指标。

**2.5.2 骨骼异常** 骨密度减低、骨骼脆性增加是PKU患者的长期并发症之一。40%~50%的成人和33%的儿童PKU患者接受特殊医学用途氨基酸配方食品治疗后易发生脆性骨折<sup>[22]</sup>。一项交叉研究发现,摄入氨基酸医疗食品显著增加了肾脏对钙、镁及酸性物质的排泄,可能对PKU患者的骨骼健康产生负面影响<sup>[23]</sup>。尽管男性和女性在尿中排泄镁、硫酸盐及酸性物质方面没有显著差异,但男性比女性排泄更多的钙,来自氨基酸医疗食品的蛋白质摄入量与股骨总Z分数之间存在负相关,导致男性

PKU患者骨密度显著低于女性,比女性更容易发生骨质疏松<sup>[24]</sup>。同时,青春期生长发育加快,钙、维生素D的摄入量需求增加,易发生骨质疏松。遗传代谢营养指南建议定期监测PKU患者的骨密度<sup>[25]</sup>。

**推荐意见:**PKU患者长期接受氨基酸医疗食品治疗后易发生脆性骨折,建议每年都要监测骨密度,以降低骨折发生的风险。

## 2.6 青少年过渡期神经发育评估

未经治疗或控制不良的PKU患者常出现脑萎缩及脑白质改变,其病理表现为髓鞘发育不良和(或)脱髓鞘性病变、脑白质空泡变性及血管性水肿。一些早期治疗的成年PKU患者也会出现广泛的大脑结构异常,主要为脑白质改变,脑白质损害程度与血Phe平均水平有关,在少数恢复或开始低Phe饮食的患者中,脑白质改变可以部分或完全恢复正常。因此,建议PKU患者定期进行颅脑磁共振成像等神经影像检查<sup>[26]</sup>。

**推荐意见:**PKU患者可出现脑损害,建议每年进行1次颅脑磁共振成像检查,评估大脑发育及脑白质病变情况。

## 2.7 青少年期认知功能、情绪和行为障碍及其评估

**2.7.1 认知障碍** 认知障碍是指记忆、语言、推理、计算、情感、注意力、定向力、执行能力等异常,患者可同时出现性格、情绪改变,以及行为异常等表现,影响生活和社会生存质量。新生儿筛查确诊并早期治疗可以预防多数患者的认知障碍<sup>[7]</sup>。但是,一些PKU患者即使在生命早期接受治疗,在不同时期亦存在某些缺陷,尤其在执行能力方面<sup>[27]</sup>。PKU患者在记忆力、注意力和冲动控制等执行能力方面存在损害,但受损的程度差异较大,可能与评估工具的选择有关。虽然青少年期的认知功能低下可能与儿童时期疾病控制不良有关,但生命早期血Phe浓度控制良好的患者,在青春期也容易出现认知功能下降,可能与青春期血Phe浓度的控制不良有关。

**推荐意见:**即使对于儿童期控制良好的患者,在青少年期也需要定期监测血Phe浓度,评估患者的执行功能。对于已出现明显认知功能下降的青少年患者,需要尽量改善诱发血Phe升高的社会和环境因素,避免加重患者心理负担。

**2.7.2 情绪和行为障碍** PKU患者存在不同程度情绪和行为障碍,可能受成长环境和疾病长期控制的综合影响,即使血Phe浓度控制良好的患者,其注意力缺陷、多动障碍和学习障碍的发生率仍高于健康同龄人<sup>[27]</sup>。对于青少年患者,虽然经过早期治疗,保持后续指标正常仍具有挑战性,这增加了情绪、行为障碍的风险,如自卑、自主性及社交能力下降、抑郁及焦虑等<sup>[7]</sup>。不管何种形式的情绪和行为障碍,都会降低患者生存质量。焦虑和抑郁是最常见的精神障碍,通常在青春期出现<sup>[28]</sup>,可能与疾病控

制不良、血液Phe浓度升高干扰大脑神经递质有关<sup>[29]</sup>。此外,血Phe浓度升高影响髓鞘形成,导致脑白质损害,从而导致行为异常<sup>[30]</sup>。青春期对压力等外部因素特别敏感,可能会影响大脑发育,增加精神障碍的发生风险,需定期评估情绪和行为<sup>[31]</sup>。维持理想的血Phe浓度可改善患者的行为能力、注意力,减轻焦虑、抑郁症状<sup>[32]</sup>,脑白质异常部分可逆<sup>[33]</sup>。

**推荐意见:**除了控制血Phe水平,家长及医生还应注意倾听、理解和全力支持PKU青少年/青年患者,对他们的心声和行为给予积极反馈,避免使用惩罚性策略,这样可能会增加患者的孤立感,或使患者对未能遵医嘱而感到内疚和自责。同时,在与患者交流时,应避免使用“脑损伤”“智力低下”或“情绪化”等可能对患者造成伤害的词语。还要为患者提供专业的心理咨询,对于有严重焦虑和抑郁症状的患者,可以给予药物治疗。

**2.7.3 评估工具** 对PKU患者认知、心理和执行能力等方面的评估需要选择有针对性的评估工具。在临床实践中证实,智商测评对于轻中度认知障碍敏感性较差<sup>[34]</sup>。行为情绪量表可用于初步判断在行为和情绪方面,哪些因子可能显示出心理健康问题的症状。焦虑自评量表可用于存在焦虑、紧张、躯体不适、饮食、睡眠等问题的青少年和成人,提供焦虑指数和症状严重程度的量化指标。症状自评量表可从多角度评估是否具有某种心理症状及严重程度,对可能存在心理障碍或心理障碍边缘的人具有良好的区分能力。抑郁自评量表可反映抑郁患者的主观感受及其在治疗中的变化,可用于抑郁患者的粗筛、情绪状态评定。抑郁症筛查量表较抑郁自评量表简单易懂、操作方便,可用于抑郁患者的筛查。儿童行为量表可以用于检测4~18岁儿童社会能力和行为问题,包括运动能力、社会交往情况、学习情况,以及抑郁、不合群、强迫、多动等问题。

**推荐意见:**针对不同年龄及不同神经行为异常的PKU患者,选择有针对性的评估工具,可以发现其认知、情绪和行为异常。

## 2.8 携带者筛查、遗传咨询和教育

PKU是由于PAH基因缺陷所致。不同突变类型所致PAH酶活性缺陷可能不同,干预措施及预后存在异质性<sup>[35]</sup>。基因检测对诊断、鉴别诊断、治疗和预后评估至关重要。不同地域及种族间PAH基因突变类型及频率呈多样性。东欧国家以c.1222C>T最常见,欧洲南部c.782G>A最常见<sup>[36]</sup>,中国以c.721C>T、c.728G>A较为常见<sup>[37-38]</sup>。尽管有一定的遗传学证据,但仍缺乏PKU患者基因型与表型的相关研究。另外,随着我国人口政策的开放,部分患者的父母面临再生育时的再发风险,成人患者存在后代风险等遗传咨询问题。

根据美国医学遗传学与基因组学学会携带者筛查指

南,已将PKU纳入单基因病携带者筛查疾病中<sup>[39]</sup>。我国人口基数大,PAH基因变异携带率高,需加强PAH基因变异携带者筛查。对于青少年PKU患者,应加强遗传学教育,PKU患者配偶PAH基因携带者筛查可明显降低其后代发生PKU的风险。

**推荐意见:**将PKU纳入单基因病及新生儿基因筛查的疾病中。PKU患者、携带者生育及PKU患者父母再生育时均应进行遗传咨询。

### 3 小结

PAH缺乏症青少年过渡期管理需要多学科、患者和患者父母/照护者的共同努力,帮助和支持青少年增强其对疾病的管理能力,使其顺利过渡到成年期。

利益冲突声明:专家组所有成员均声明不存在利益冲突

执笔人:邹卉、韩连书、杨艳玲、杨茹莱

参加本共识制定人员及单位(按人员姓名汉语拼音排序)

顾学范(上海交通大学医学院附属新华医院)、黄永兰(广州市妇女儿童医疗中心)、孔元原(北京妇产医院)、李育霖(山东第一医科大学附属济南妇幼保健院)、毛新梅(宁夏妇幼保健院)、王华(湖南省儿童医院)、王晓华(内蒙古自治区妇幼保健院)、文伟(深圳市妇幼保健院)、鄢慧明(湖南省妇幼保健院)、阎亚琼(山西省妇幼保健院)、赵正言(浙江大学医学院附属儿童医院)

### 参 考 文 献

- [1] YUAN XL, ZHU J, LIU HM, et al. Birth prevalence of tetrahydrobiopterin deficiency in China: data from the national newborn screening program, 2013-2019[J]. *J Pediatr Endocrinol Metab*, 2021, 34(7): 835-841.
- [2] 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. 高苯丙氨酸血症的诊治共识[J]. *中华儿科杂志*, 2014, 52(6): 420-425.
- [3] BIASUCCI G, BRODOSI L, BETTOCCHI I, et al. The management of transitional care of patients affected by phenylketonuria in Italy: review and expert opinion[J]. *Mol Genet Metab*, 2022, 136(2): 94-100.
- [4] GARCÍA MI, ARAYA G, COO S, et al. Treatment adherence during childhood in individuals with phenylketonuria: Early signs of treatment discontinuation[J]. *Mol Genet Metab Rep*, 2017, 11: 54-58.
- [5] VAN WEGBERG AMJ, MACDONALD A, AHRING K, et al. The complete European guidelines on phenylketonuria: diagnosis and treatment[J]. *Orphanet J Rare Dis*, 2017, 12(1): 162.
- [6] JAHJA R, VAN SPRONSEN FJ, DE SONNEVILLE LMJ, et al. Social - cognitive functioning and social skills in patients with early treated phenylketonuria: a PKU - COBESO study[J]. *J Inherit Metab Dis*, 2016, 39(3): 355-362.
- [7] AITKENHEAD L, KRISHNA G, ELLERTON C, et al. Long - term cognitive and psychosocial outcomes in adults with phenylketonuria[J]. *J Inherit Metab Dis*, 2021, 44(6): 1353-1368.
- [8] WEGLAGE J, WIEDERMANN D, DENECKE J, et al. Individual blood - brain barrier phenylalanine transport in siblings with classical phenylketonuria[J]. *J Inherit Metab Dis*, 2002, 25(6): 431-436.
- [9] 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,中华医学会儿科学分会临床营养学组,中国医师协会医学遗传医师分会临床生化遗传专业委员会,等. 苯丙氨酸羟化酶缺乏症饮食治疗与营养管理共识[J]. *中华儿科杂志*, 2019, 57(6): 405-409.
- [10] PILOTTO A, ZIPSER CM, LEKS E, et al. Phenylalanine effects on brain function in adult phenylketonuria[J]. *Neurology*, 2021, 96(3): e399-e411.
- [11] BLAU N, VAN SPRONSEN FJ, LEVY HL. Phenylketonuria[J]. *Lancet*, 2010, 376(9750): 1417-1427.
- [12] LEUZZI V, CHIAROTTI F, NARDECCHIA F, et al. Predictability and inconsistencies of cognitive outcome in patients with phenylketonuria and personalised therapy: the challenge for the future guidelines[J]. *J Med Genet*, 2020, 57(3): 145-150.
- [13] DEVRIES MC, SITHAMPARAPILLAI A, BRIMBLE KS, et al. Changes in kidney function do not differ between healthy adults consuming higher - compared with lower - or normal - protein diets: a systematic review and meta - analysis[J]. *J Nutr*, 2018, 148(11): 1760-1775.
- [14] HENNERMANN JB, ROLOFF S, GELLERMANN J, et al. Chronic kidney disease in adolescent and adult patients with phenylketonuria[J]. *J Inherit Metab Dis*, 2013, 36(5): 747-756.
- [15] MCWHORTER N, NDUUGA - KABUYE MK, PUURUNEN M, et al. Complications of the low phenylalanine diet for patients with phenylketonuria and the benefits of increased natural protein[J]. *Nutrients*, 2022, 14(23): 4960.
- [16] AHRING K, BÉLANGER - QUINTANA A, DOKOUPIL K, et al. Blood phenylalanine control in phenylketonuria: a survey of 10 European centres[J]. *Eur J Clin Nutr*, 2011, 65(2): 275-278.
- [17] ROCHA JC, VAN RIJN M, VAN DAM E, et al. Weight management in phenylketonuria: what should be monitored[J]. *Ann Nutr Metab*, 2016, 68(1): 60-65.
- [18] EVANS M, TRUBY H, BONEH A. The relationship between dietary intake, growth and body composition in Phenylketonuria [J]. *Mol Genet Metab*, 2017, 122(1/2): 36-42.
- [19] COUCE ML, SÁNCHEZ - PINTOS P, VITORIA I, et al. Carbohydrate status in patients with phenylketonuria[J]. *Orphanet J Rare Dis*, 2018, 13(1): 103.
- [20] SILVEIRA AM, LIMA PL, ALVES MRA, et al. Overweight/obesity in adolescents with phenylketonuria: protective and

- predisposing factors[J]. *J Pediatr (Rio J)*, 2022, 98(1): 104-110.
- [21] HUEMER M, HUEMER C, MÖSLINGER D, et al. Growth and body composition in children with classical phenylketonuria: results in 34 patients and review of the literature[J]. *J Inherit Metab Dis*, 2007, 30(5): 694-699.
- [22] CHOUKAIR D, KNEPPO C, FENEBERG R, et al. Analysis of the functional muscle-bone unit of the forearm in patients with phenylketonuria by peripheral quantitative computed tomography[J]. *J Inherit Metab Dis*, 2017, 40(2): 219-226.
- [23] STROUP BM, SAWIN EA, MURALI SG, et al. Amino acid medical foods provide a high dietary acid load and increase urinary excretion of renal net acid, calcium, and magnesium compared with glycomacropeptide medical foods in phenylketonuria[J]. *J Nutr Metab*, 2017, 2017: 1909101.
- [24] STROUP BM, HANSEN KE, KRUEGER D, et al. Sex differences in body composition and bone mineral density in phenylketonuria: A cross-sectional study[J]. *Mol Genet Metab Rep*, 2018, 15: 30-35.
- [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] BURLINA A, BIASUCCI G, CARBONE MT, et al. Italian national consensus statement on management and pharmacological treatment of phenylketonuria[J]. *Orphanet J Rare Dis*, 2021, 16(1): 476.
- [27] ARNOLD GL, VLADUTIU CJ, ORLOWSKI CC, et al. Prevalence of stimulant use for attentional dysfunction in children with phenylketonuria[J]. *J Inherit Metab Dis*, 2004, 27(2): 137-143.
- [28] BURTON BK, HERMIDA Á, BÉLANGER-QUINTANA A, et al. Management of early treated adolescents and young adults with phenylketonuria: development of international consensus recommendations using a modified Delphi approach[J]. *Mol Genet Metab*, 2022, 137(1/2): 114-126.
- [29] ASHE K, KELSO W, FARRAND S, et al. Psychiatric and cognitive aspects of phenylketonuria: the limitations of diet and promise of new treatments[J]. *Front Psychiatry*, 2019, 10: 561.
- [30] HOOD A, RUTLIN J, SHIMONY JS, et al. Brain white matter integrity mediates the relationship between phenylalanine control and executive abilities in children with phenylketonuria[J]. *JIMD Rep*, 2017, 33: 41-47.
- [31] GUR RE, MOORE TM, ROSEN AFG, et al. Burden of environmental adversity associated with psychopathology, maturation, and brain behavior parameters in youths[J]. *JAMA Psychiatry*, 2019, 76(9): 966-975.
- [32] THOMAS J, LEVY H, AMATO S, et al. Pegvaliase for the treatment of phenylketonuria: results of a long-term phase 3 clinical trial program (PRISM)[J]. *Mol Genet Metab*, 2018, 124(1): 27-38.
- [33] WHITE DA, ANTENOR-DORSEY JAV, GRANGE DK, et al. White matter integrity and executive abilities following treatment with tetrahydrobiopterin (BH4) in individuals with phenylketonuria[J]. *Mol Genet Metab*, 2013, 110(3): 213-217.
- [34] COURTNEY-MARTIN G, BALL RO, PENCHARZ PB, et al. Protein requirements during aging[J]. *Nutrients*, 2016, 8(8): 492.
- [35] ZURFLÜH MR, ZSCHOCKE J, LINDNER M, et al. Molecular genetics of tetrahydrobiopterin-responsive phenylalanine hydroxylase deficiency[J]. *Hum Mutat*, 2008, 29(1): 167-175.
- [36] BLAU N. Genetics of phenylketonuria: then and now[J]. *Hum Mutat*, 2016, 37(6): 508-515.
- [37] LI NN, HE CH, LI J, et al. Analysis of the genotype-phenotype correlation in patients with phenylketonuria in the mainland of China[J]. *Sci Rep*, 2018, 8(1): 11251.
- [38] ZHANG Z, GAO JJ, FENG Y, et al. Mutational spectrum of the phenylalanine hydroxylase gene in patients with phenylketonuria in the central region of China[J]. *Scand J Clin Lab Invest*, 2018, 78(3): 211-218.
- [39] GREGG AR, AARABI M, KLUGMAN S, et al. Screening for autosomal recessive and X-linked conditions during pregnancy and preconception: a practice resource of the American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG) [J]. *Genet Med*, 2021, 23(10): 1793-1806.

责任编辑: 龚学民