



## 苯丙氨酸羟化酶基因突变检测对苯丙酮尿症的诊断意义

韩宗兰, 王兰英, 王海楠

引用本文:

韩宗兰, 王兰英, 王海楠. 苯丙氨酸羟化酶基因突变检测对苯丙酮尿症的诊断意义[J]. 蚌埠医学院学报, 2021, 46(10): 1415-1419.

在线阅读 View online: <https://doi.org/10.13898/j.cnki.issn.1000-2200.2021.10.023>

---

## 您可能感兴趣的其他文章

Articles you may be interested in

### 肺腺癌表皮生长因子受体基因突变与组织病理学的相关性研究

Study on the correlation between the epidermal growth factor receptor gene mutation and histopathological characteristics in lung adenocarcinoma

蚌埠医学院学报. 2020, 45(12): 1642-1645 <https://doi.org/10.13898/j.cnki.issn.1000-2200.2020.12.013>

### 肺癌病人EGFR基因突变与相关病理和临床特征分析

Analysis of the relationship between EGFR gene mutation, and related pathological and clinical features in lung cancer patients

蚌埠医学院学报. 2020, 45(1): 26-30,34 <https://doi.org/10.13898/j.cnki.issn.1000-2200.2020.01.007>

### BRCA1/2基因突变与上皮性卵巢癌病人临床病理特征的关系

Analysis of the relationship between BRCA1/2 gene mutation and clinicopathological characteristics of epithelial ovarian cancer

蚌埠医学院学报. 2021, 46(10): 1400-1403,1407 <https://doi.org/10.13898/j.cnki.issn.1000-2200.2021.10.019>

### KRAS基因状态对晚期结直肠癌一线化疗联合贝伐珠单抗疗效的预测价值

Predictive value of KRAS gene status on the effects of the first-line chemotherapy combined with bevacizumab treating metastatic colorectal cancer

蚌埠医学院学报. 2019, 44(5): 593-596 <https://doi.org/10.13898/j.cnki.issn.1000-2200.2019.05.008>

### SCN1A基因突变特点及相关癫痫的临床特征

Study on the characteristics of SCN1A gene mutations, and clinical characteristics of related epilepsy

蚌埠医学院学报. 2020, 45(1): 51-56 <https://doi.org/10.13898/j.cnki.issn.1000-2200.2020.01.013>

# 苯丙氨酸羟化酶基因突变检测对苯丙酮尿症的诊断意义

韩宗兰, 王兰英, 王海楠

**[摘要]** **目的:**探讨苯丙氨酸(PA)羟化酶(PAH)基因突变检测对苯丙酮尿症(PKU)的诊断意义及其对 PKU 患儿的影响。**方法:**选取 PKU 患儿 135 例进行临床实验,所有受试者 PAH 基因突变情况均采用聚合酶链式反应技术进行扩增,采用 Sanger 测序方法检测其突变点,PAH 基因是否存在大片缺失重复采用多重连接探针扩增技术(MLPA)检测,最后将各项检测数据纳入 SPSS 21.0 软件处理,分析 PAH 突变情况及比较其 PAH 突变对 KPU 患儿智商的影响。**结果:**135 例 PKU 患儿(270 对 PAH 等位基因)中,共 12 例患儿有 PAH 基因突变,占比 8.89%,突变位点共 12 个,其中 R243Q、Y204C、R241C、IVS4-1、R413P、R111X、R261Q、W326X 及 Y356X 等均有突变频率,各占总 PAH 等位基因的 5.19%、5.19%、3.70%、2.96%、2.22%、1.48% 和 1.48%、0.74%、0.74%,而 E56D、F161S、A345T 等的突变频率则不明显。经 SNaPShot、Sanger 及 MLPA 检测 12 例 PKU 患儿的 PAH 基因突变情况发现,纯合突变占比 16.67%,复合、杂合突变占比 83.33%。12 例 PKU 患儿干预后的 PA 低于干预前,全智商评分高于干预前,差异均具有统计学意义( $P < 0.05$ ),而言语智商、操作智商干预前后差异均无统计学意义( $P > 0.05$ )。经 Pearson 分析发现 12 例 PAH 基因突变的 PKU 患儿治疗期的 PHE 平均控制浓度与 1 周岁时的 IQ 检测值呈负相关( $r = -0.924, P < 0.01$ )。**结论:**在 PKU 患儿的临床治疗过程中科学、合理地进行 PAH 基因突变检测并严格控制患儿的 PHE 血浓度有较好的临床应用与推广价值,也是改善患儿智商的关键因素之一。

**[关键词]** 苯丙酮尿症;苯丙氨酸羟化酶;基因突变;智商;苯丙氨酸-4-单加氧酶

**[中图分类号]** R 722.1

**[文献标志码]** A

**DOI:** 10.13898/j.cnki.issn.1000-2200.2021.10.023

## The significance of the phenylalanine hydroxylase gene mutation in the diagnosis of phenylketonuria

HAN Zong-lan, WANG Lan-ying, WANG Hai-nan

(Department of Child Health, Tangshan Maternal and Child Health Hospital, Tangshan Hebei 063000, China)

**[Abstract]** **Objective:** To explore the diagnostic significance of phenylalanine hydroxylase(PAH) gene mutation in phenylketonuria (PKU), and its influence on children with PKU. **Methods:** One hundred and thirty-five children with PKU were investigated. The mutations of PAH gene in all cases were detected using polymerase chain reaction and Sanger sequencing. The large number of deletion and duplication of PAH gene were investigated using multiplex ligation-dependent probe amplification (MLPA), and the data of detection was treated with SPSS 21.0 software to analyze the mutation of PAH and its effects on intelligence quotient of KPU children. **Results:** Among the 135 PKU children(270 pairs of PAH alleles), the PAH gene mutations in 12 children( accounted for 8.89%) were found, and 12 mutation sites were identified, the mutation frequency of R243Q, Y204C, R241C, IVS4-1, R413P, R111X, R261Q, W326X and Y356X were 5.19%, 5.19%, 3.70%, 2.96%, 2.22%, 1.48%, 1.48%, 0.74% and 0.74% of the total PAH alleles, respectively, while the mutation frequency of E56D, F161S and A345T was not obvious. The results of PAH gene mutations detected by SNaPShot, Sanger and MLPA in 12 children with PKU showed that the homozygous mutations accounted for 16.67%, and the compound and heterozygous mutations accounted for 83.33%. The PA and FIQ scores in 12 children with PKU after intervention were lower and higher than those before intervention, respectively ( $P < 0.05$ ), and the differences of the VIQ and PIQ between before and after intervention were not statistically significant ( $P > 0.05$ ). The results of Pearson analysis showed that the mean controlled concentration of PAH in 12 PAH-mutated PKU children during treatment was negatively correlated with the intelligence quotient test value at the first year of life ( $r = -0.924, P < 0.01$ ). **Conclusions:** In the process of clinical treatment of PKU children, the scientific and reasonable detection of PAH gene mutation and strict control of children's PAH blood concentration have better clinical application and promotion value, and it is also one of the key factors to improve children's intelligence quotient.

**[Key words]** phenylketonuria; phenylalanine hydroxylase; gene mutation; intelligence quotient; phenylalanine-4-monooxygenase

苯丙酮尿症(phenylketonuria, PKU)作为儿科临

床诊治过程中的一种罕见疾病之一,其发生与机体苯丙氨酸(PA)代谢途中缺乏苯丙氨酸羟化酶(PAH)而使其不能转变成酪氨酸有关,和酮酸(keto acid, KA)蓄积也息息相关<sup>[1]</sup>,属常见的氨基酸代谢

[收稿日期] 2019-12-09 [修回日期] 2020-10-12

[作者单位] 河北省唐山市妇幼保健院 儿童保健科, 063000

[作者简介] 韩宗兰(1979-),女,主治医师。

病之一。国家卫生健康委员会等 5 部门已于 2018 年 5 月 11 日将其收入《第一批罕见病目录》<sup>[2]</sup> 中。PKU 的临床表现不均一,病人常表现为智力低下、精神神经异常及湿疹、皮肤抓痕征等。这不仅严重影响了病人的生命安全和生活质量,也增加了社会负担。据统计<sup>[3]</sup>,中国的 PKU 发病率约 0.01%,北方患病率显著高于南方,可见该病有显著的地域性特征。相关研究<sup>[4]</sup>证实,多数 PKU 病人是由于苯丙氨酸羟化酶基因突变而导致机体细胞内的 PAH 缺乏或功能下降,继而迫使 PA 在血液中呈高表达,而在其代谢途中损害脑及神经细胞。既往研究<sup>[5]</sup>表明 PAH 突变检测对增强 PKU 筛选水平有重要意义,借此,本文将选取 135 例 PKU 患儿进行临床实验,探讨 PAH 突变检测在 PKU 诊断中的价值和影响 PKU 患儿的影响。现作报道。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

按中华人民共和国卫生部制定的《苯丙酮尿症和先天性甲状腺功能减低症诊治技术规范[卫妇社发(96)号]》<sup>[6]</sup>本院 2013 年 1 月至 2019 年 1 月收治的 PKU 患儿 135 例进行回顾性实验,纳入标准:(1)符合上述纳入标准者;(2)临床检测时血清 PAH 浓度  $\geq 360 \mu\text{mol/L}$  者;(3)年龄  $\leq 12$  岁者;(4)除 PKU 外无其他疾病者;(5)家属签署《知情同意书》和自愿参与本次实验及临床资料完整者。排除标准:(1)治疗期间死亡,放弃治疗及失访者;(2)合并患先天性、神经性、器质性疾病者。

### 1.2 方法

#### 1.2.1 PKU 筛查、诊断及分型

(1)全血 DNA 提取:所有受试者入院后均经本院检验科专业人员抽取 PKU 患儿的适量肘静脉血并提取(血卡快速酚/三氯甲烷抽提法)其全血 DNA(N P-968 型核酸自动提取仪,生产单位:西安天隆科技有限公司),具体的全血 DNA 操作步骤均严格按照 Ex-DNA 全血二代 DNA 提取试剂盒(西安天隆科技有限公司提供)相关步骤执行。(2)诊断<sup>[7]</sup>:轻度 PKU:  $360 \mu\text{mol/L} < \text{血 PAH 浓度} < 1\ 200 \mu\text{mol/L}$ ,经典型 PKU:  $\text{血 PAH 浓度} \geq 1\ 200 \mu\text{mol/L}$ 。(3)基因分型:本次实验中的 PAH 基因分型均采用 SNaPSHOT 基因分型技术(南京医科大学附属苏州医院生殖与遗传中心实验室建立)进行分型检测,具体操作步骤均、反应条件均按文献<sup>[8]</sup>报道执行。具体操作:一是获取基因后按实验操作进行聚合酶链式反应(polymerase chain reaction,PCR)技术处理并采用多重连接探针

扩增技术(multiplex ligation-dependent probe amplification,MLPA)扩增与提纯;二是对扩增后的标本进行 SNaPSHOT 延伸标志反应处理后再次提纯,最后对标本实施毛细管电泳处理。而对 SNaPSHOT 分型处理不能准确获取的 PAH 基因(患儿及其父亲、母亲)则再次采用其他(NGS 技术)技术进行处理。(4)Sanger 测序验证:将上述步骤操作,尤其是 SNaPSHOT 和 NGS 分型处理后的 PAH 基因分型纳入 Sanger 测序验证。

#### 1.2.2 治疗与随访

(1)治疗:本次所纳入的受试者均结合其 PAH 浓度科学、合理的补助低 PHE 特殊食品低苯丙氨酸(2 个月以内需  $50 \sim 70 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ ,3~6 个月约  $40 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ ,2 岁为  $25 \sim 30 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ ,4 岁以上  $10 \sim 30 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ ,能维持血中苯丙氨酸浓度在  $0.12 \sim 0.6 \text{ mmol/L}$  ( $2 \sim 10 \text{ mg/dL}$ )为宜,持续干预 1 年食品喂养的基础上,辅以母乳和牛奶干预。所有受试者诊断时间均为新生儿喂奶 3 d 后或入院后采集其足跟末梢血进行检测,确诊之日起开始进行饮食或药物干预,干预时间。(2)随访:随访 1 年,1 年后由儿童保健科的 3 名医生负责,并做好各项数据记录、整理、分析与存档。

### 1.3 评价标准

所有患儿的智商(intelligence quotient,IQ)均采用中文版的《学龄前期智力量表》<sup>[9]</sup>对 PKU 患儿的言语智商(verbal intelligence quotient,VIQ)、操作智商(performance intelligence quotient,PIQ)及全智商(full intelligence quotient,FIQ)进行评定,即将 Z 的 0 分增值至 100 分, $Z = 15$ (每个 Z 的增值),其中离差智商 =  $100 + 15Z$ ,上述三项指标中每项满分 100 分,得分越高智商越好。PA、IQ 检测时间包括入院确诊后和持续干预 1 年后两个时间点。

### 1.4 统计学方法

采用配对 *t* 检验和 Pearson 相关分析。

## 2 结果

### 2.1 SNaPSHOT 基因分型检测及 Sanger 测序验证与检测效果

经检测发现,本文所纳入的 135 例 PKU 患儿(270 对 PAH 等位基因)中,男 70 例,女 65 例,年龄 0~10 岁,治疗时长 0.5~1.0 年,所有患儿基线资料与基础治疗方案无明显差异( $P > 0.05$ ),其中共有 12 例患儿有 PAH 基因突变,占比 8.89%,突变位点共 12 个,其中 R243Q、Y204C、R241C、IVS4-1、R413P、R111X、R261Q、W326X 及 Y356X 等均有

突变频率,各占总 PAH 等位基因的 5.19%、5.19%、3.70%、2.96%、2.22%、1.48% 和 1.48%、0.74%、0.74%,而 E56D、F161S、A345T 等则不发生突变(见表 1)。

表 1 SNaPShot 检测及 Sanger 测序对 12 例 PAH 基因突变的 PKU 患儿在国内常见 12 个突变位点基因型分布检测结果

PAH 基因 突变名称	突变 区域	突变 性质	突变等位 基因个数	突变频率		
				n	构成比%	总对数比%
R243Q	Exon7	错义突变	7	14	58.33(14/24)	5.19(14/270)
Y204C	Exon6	剪接突变	7	14	58.33(14/24)	5.19(14/270)
R241C	Exon7	错义突变	5	10	41.67(10/24)	3.70(10/270)
IVS4-1	Exon5	错义突变	4	8	33.33(8/24)	2.96(8/270)
R413P	Exon12	剪接突变	3	6	25.00(6/24)	2.22(6/270)
R111X	Exon3	错义突变	2	4	16.67(4/24)	1.48(4/270)
R261Q	Exon7	错义突变	2	4	16.67(4/24)	1.48(4/270)
W326X	Exon10	剪接突变	1	2	8.33(2/24)	0.74(2/270)
Y356X	Exon11	错义突变	1	2	8.33(2/24)	0.74(2/270)
E56D	Exon2	错义突变	0	0	0	0
F161S	Exon5	错义突变	0	0	0	0
A345T	Exon10	错义突变	0	0	0	0

注:目前国内的 PAH 基因突变的常见突变位点共 12 个

2.2 12 例 PAH 基因突变患儿的家庭的系基因诊断结果 经 SNaPShot、Sanger 及 MLPA 检测 12 例 PKU 患儿的 PAH 基因突变情况来看,纯合突变 2 例,占比 16.67%(2/12),而复合、杂合突变 10 例,占比 83.33%(10/12)(见表 2)。

表 2 SNaPShot、Sanger 及 MLPA 检测对 12 例 PKU 患儿的家系基因诊断情况统计表

家系 编号	家系基因诊断的突变位点			可提供产前诊断 信息的百分比/%
	患儿	父亲	母亲	
1	R243Q/R243Q	R243Q	R243Q	100.00
2	R413P/R413P	R413P	R413P	67.23
3	Y356X/A434D	A434D	Y356X	80.00
4	IVS6-1G > A/R176X	R176X	IVS6-1G > A	78.34
5	R241C/Y204X	Y204X	R241C	100.00
6	R111X/V399V	V399V	R111X	98.61
7	Y204X/W326X	W326X	Y204X	100.00
8	IVS4 + 3G > C/IVS4-1	IVS4-1	IVS4 + 3G > C	86.78
9	R408Q/R241C	R241C	R408Q	91.25
10	Y356X/A434D	A434D	Y356X	100.00
11	Y204X/IVS4-1	IVS4-1	Y204X	100.00
12	R261Q/IVS12 + 4A > G	IVS12 + 4A > G	R261Q	98.67

2.3 12 例 PAH 基因突变的 PKU 患儿临床干预前后的血清 PA 水平及 IQ 测定 12 例 PKU 患儿干预

后的 PA 低于干预前、FIQ 评分高于干预前,差异均有统计学意义( $P < 0.05$ ),而 VIQ、PIQ 干预前后差异均无统计学意义( $P > 0.05$ )(见表 3)。

表 3 12 例 PAH 基因突变的 PKU 患儿临床干预前后的血清 PA 水平及 IQ 测定( $\bar{x} \pm s$ )

时间	m	PA/(mg/dL)	VIQ/分	PIQ/分	FIQ/分
干预前	11	9.23 ± 2.34	82.45 ± 7.31	78.12 ± 11.64	73.27 ± 7.68
干预后	11*	5.34 ± 1.37	84.72 ± 8.76	80.37 ± 10.76	82.34 ± 8.35
t	—	6.02	1.28	1.26	5.26
P	—	<0.05	>0.05	>0.05	<0.05

注:\* 住院治疗期间有 1 例因治疗无效死亡

2.4 12 例 PAH 基因突变的 PKU 患儿的 PHE 平均控制浓度与 1 周岁时的 IQ 检测值 经 Pearson 分析发现,12 例 PAH 基因突变的 PKU 患儿治疗期的 PAH 平均控制浓度与 1 周岁时的 IQ 检测值呈负相关( $r = -0.924, P < 0.01$ )(见表 4)。

表 4 12 例 PAH 基因突变的 PKU 患儿的 PAH 平均控制浓度与 1 周岁时的 IQ 检测值相关性分析

患儿编号	PAH 基因 突变类型	PHE 平均控制 浓度/( $\mu\text{mol/L}$ )	IQ 检测值
1	R243Q/R243Q	10.34	51.05
2	R413P/R413P	7.23	52.34
3	Y356X/A434D	7.08	59.75
4	IVS6-1G > A/R176X	6.54	62.37
5	R241C/Y204X	6.22	68.12
6	R111X/V399V	6.01	73.64
7	Y204X/W326X	5.76	81.30
8	IVS4 + 3G > C/IVS4-1	5.34	88.67
9	R408Q/R241C	4.61	92.34
10	Y356X/A434D	3.42	95.67
11	Y204X/IVS4-1	3.11	95.88
12	R261Q/IVS12 + 4A > G	2.35	105.61

### 3 讨论

PKU 的发病人群较为广泛,成人、儿童乃至婴幼儿都可能患病。既往研究<sup>[10-11]</sup>证实,PKU 预后效果的好坏与饮食干预、治疗依从性、PAH 平均控制浓度等均有极大关系。对于 PKU 患儿而言,其神经系统病变的发生多在其出生后 1 个月左右逐渐出现。正因如此,临床上依旧将早发现、早诊断、早治疗作为预防和治疗该病的基本原则。有学者<sup>[12]</sup>通过新生儿疾病筛查诊断并实施早期治疗的大多数儿科疾病病人中,虽然大部分患儿的体质量指数(BMI)、体格及智力发育与正常儿童均相对接近,但



PKU 患儿的 IQ 与其他儿科疾病患儿的 IQ 相比却相对较低。PKU 发展及预后均有可能影响 PKU 患儿的智力发育,而 PAH 基因突变作为导致 PKU 的主要病因之一,对其进行检测无疑十分必要。

据人类基因突变数据库纳入的相关数据显示,截至 2017 年 4 月,该数据库中收录的 PAH 基因中有突变点的基因就达 610 种,在这些突变基因中相对常见的是错义突变,而占比最大的应属外显子 7 突变,占比约 16.0%。而结合目前国内研究结果表明,我国的 PAH 基因突变类型中,第 6、7、12 号外显子极常见与多发<sup>[13]</sup>。而朱海燕等<sup>[14]</sup>的研究则证实,在这些 PAH 突变基因中,其突变率由高到低的分别是 R243Q、IVS5-96A>G、R111X 等,除此之外,包括外显子 7 在内的基因突变情况也相对集中。由此可见,PAH 基因突变是导致 PKU 的主要致病因素已成为不争的事实。近年来,虽然临床医学在 PAH 基因突变研究方面已取得较好的临床研究成绩,但其突变研究大多集中于 PAH 基因编码序列、内含子或内含子与外显子交界区,而忽视了对 PAH 基因调节区的研究。如 ROSS 等<sup>[15]</sup>指出,肝细胞核因子-1 (hepatic nuclear factor-1, HNF-1) 作为机体中的一种重要的转录因子,其在 PAH 基因表达调控过程中扮演重要角色,值得注意的是, HNF-1 与 PAH 基因的结合位点主要集中于 PAH 基因 5' 侧翼。而有学者<sup>[16]</sup>也在其研究中发现, HNF-1 在 PAH 基因表达中存在时间的长短及所扮演的促进 PAH 基因表达角色的好坏还与肝细胞二聚化因子 (Dimerization cofactor of hepatocyte, DcoH) 密切相关。当然近年来的研究再次证实 PAH 基因 5' 调控区中有 3 700 bp 缺失迹象<sup>[17]</sup>。以上研究均说明, PKU 的发生不仅与 PAH 基因突变有关,也引起 PAH 基因调节区发生突变。

本文中,通过对 135 例 PKU 患儿的研究后发现,发生 PAH 基因突变者共 12 例 (8.89%), 突变位点共 12 个,其中 R243Q、Y204C、R241C、IVS4-1、R413P、R111X、R261Q、W326X 及 Y356X 等 9 个突变点的突变频率各占总 PAH 等位基因的 5.19%、5.19%、3.70%、2.96%、2.22%、1.48%、1.48%、0.74%、0.74%,而 E56D、F161S、A345T 等后三个突变点的突变频率在本文中则不显著,这与王本敬等<sup>[18]</sup>的研究结果相近。而本文中的 SNaPSHOT、Sanger 及 MLPA 检测结果也发现,在 12 例 PKU 患儿的 PAH 基因突变中纯合突变率仅 16.67%,复合、杂合突变则高达 83.33%。而经过家系基因诊

断来看,这 12 例 PAH 基因突变患儿的上述基因突变基本上均来自父母亲双方,而单纯来源于父亲或母亲的概率则极低。文献<sup>[19]</sup>研究发现,在 SNaPSHOT 检测中的上述 12 种 PAH 基因突变类型,无论是纯合突变,还是其他(复合、杂合)突变都是导致 PKU 的主要致病因素。这再次证实 PAH 基因突变是导致 PKU 的主要因素。那么 PAH 基因突变与 PKU 患儿的智力发育是否有关呢?许静等<sup>[20]</sup>研究发现,PAH 水平在干预后与 PKU 患儿的 VIQ、PIQ、FIQ 均无显著相关性,但 PAH 的波动情况与患儿的 FIQ 则呈负相关 ( $r = -0.78, P < 0.05$ ),而本文中的 Pearson 分析发现,随着 PAH 平均控制浓度的逐渐降低, IQ 检测值则逐渐递增, PKU 患儿治疗期的 PHE 平均控制浓度与 1 周岁时的 IQ 呈负相关 ( $P < 0.05$ )。本文与上述研究均有相似之处,当然也有不同之处,这在于许静等未对 PKU 患儿的预后情况进行跟踪随访,而本文则对 12 例 PAH 基因突变患儿进行了为期 1 年的随访。同时在本文中还发现,12 例 PKU 患儿干预后的 PA 低于干预前、FIQ 评分高于干预前 ( $P < 0.05$ ),而 VIQ、PIQ 干预前后均无显著差异 ( $P > 0.05$ )。可见结合 PKU 患儿 PAH 基因突变情况科学、合理、严格的控制 PAH 血浓度对提升 PKU 患儿的 IQ 有一定的促进效能。而吴志君<sup>[21]</sup>研究 15 例 PKU 患儿后发现,在对血 PAH 平均浓度行科学、合理的控制后,80.0% (12/15) PKU 患儿的 IQ 均有所改善,且有 33.3% (5/15) 的 PKU 患儿的 IQ 改善与健康儿童相比无差异。而在该研究中,当将血 PHE 平均浓度控制在  $(3.26 \pm 1.64)$  mg/dL 时, PKU 患儿整体的 IQ 值  $\geq 90$ 。综上,在准确掌握 PAH 基因突变的前提下,科学、合理地控制 PAH 水平对改善 PKU 患儿的 IQ 有一定的帮助。PAH 基因突变与 IQ 的相互作用主要体现在以下几个方面:一是 PA 在转化为酪氨酸的过程中除了需要 PAH 外,还必须要辅酶四氢生物蝶呤 (Tetrahydrobiopterin, BH<sub>4</sub>) 的参与,而当 PAH 发生基因突变时,则会导致包括 BH<sub>4</sub> 在内的相关酶的活性缺陷,最终导致 PA 无法正常转化成酪氨酸而致使血液、脑脊液及相关组织中堆积 PA;二是 PA 代谢为酪氨酸的通路受阻,相关的旁路代谢则会增强<sup>[21]</sup>,而当 PA 经肝脏代谢时会产生大量的有害代谢物,继而导致脑损伤。三是 PKU 的典型症状是生长发育和精神发育迟缓。临床实验<sup>[22]</sup>表明,随着辅食剂量的不断添加,对 PKU 患儿的智力发育越不利,而智力发育落后又会随着大脑的逐渐成熟而日

趋稳定,其根源可能与父母双方是致病基因变异的携带者有关。但更深层的研究仍有待更多的研究数据佐证。

综上所述,在 PKU 病人的临床治疗过程中科学、合理地进行 PAH 基因突变检测并严格控制患儿的 PAH 血浓度有较好的临床应用与推广价值,也是改善患儿 IQ 的关键因素之一,家长、医学界和社会各界应高度重视。但就本研究情况来看,虽然在探析 PAH 基因突变的类型方面做了对照分析,对 PAH 基因突变与 PKU 患儿 IQ 的关系进行了比较研究,而证实了 PAH 基因突变对患儿的 IQ 水平指标也存在一定的影响,但对其他水平的影响还待进一步研究,故期待在未来的日子里有机会予以弥补。

### [参 考 文 献]

- [1] 植瑞东,何夏怡,赵思婷. 经典型苯丙酮尿症患者的致病基因突变分析[J]. 国际医药卫生导报,2018,24(10):1502.
- [2] 国家卫生健康委.《第一批罕见病目录》(一)[J]. 疑难病杂志,2018,12(7):13.
- [3] THALHAMMER O, HAVELEC L, KNOLL E, *et al.* Intellectual level (IQ) in heterozygotes for phenylketonuria (PKU). Is the PKU gene also acting by means other than phenylalanine-blood level elevation? [J]. *Human Genetics*,2015,38(3):2311.
- [4] 严庆庆,汪晓莺,徐爱萍. 南通地区新生儿高苯丙氨酸血症研究结果分析[J]. 中国优生与遗传杂志,2019,21(4):3211.
- [5] 李卓影,王伟. 新生儿疾病筛查 42 例苯丙酮尿症患儿治疗依从性与智力发育情况分析[J]. 中国妇幼卫生杂志,2016,21(4):205.
- [6] 中华人民共和国卫生部. 苯丙酮尿症和先天性甲状腺功能减低症诊治技术规范[卫妇社发(96)号][J]. 中国儿童保健杂志,2011,22(2):2541.
- [7] JAHJA R, HUIJBREGTS SC, DE SONNEVILLE LM, *et al.* Neurocognitive evidence for revision of treatment targets and guidelines for phenylketonuria [J]. *J Pediatr*, 2014, 164(4):895.
- [8] WANG B, LIU M, YAN W, *et al.* Association of SNP s in genes involved in folate metabolism with the risk of congenital heart disease[J]. *Matern Fetal Neonatal Med*,2013,26(18):1768.
- [9] 王昌敏,唐承波,王慧琴,等. 新疆南疆地区苯丙酮尿症患儿

- 苯丙氨酸羟化酶基因第 7,11,12 外显子突变研究[J]. 中华妇幼临床医学杂志,2015,11(3):301.
- [10] 张学红,杨莉,陆彪,等. 苯丙酮尿症患儿苯丙氨酸羟化酶基因突变的研究[J]. 临床儿科杂志,2016,34(8):596.
- [11] ZAMANFAR D, JALALI H, MAHDAVI MR, *et al.* Investigation of five common mutations on phenylalanine hydroxylase gene of phenylketonuria patients from two provinces in north of iran[J]. *Int J Prevent Med*,2017,8(1):2133.
- [12] 余伍忠,仇东辉,何江. 苯丙酮尿症患儿四种苯丙氨酸羟化酶基因新突变分析[J]. 中华检验医学杂志,2011,34(6):538.
- [13] VAN SPRONSEN FJ, VANWEGBERGAM, AHRING K, *et al.* Key European guidelines for the diagnosis and management of patients with phenylketonuria [J]. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2017,5(9):743.
- [14] 朱海燕,季春燕,张海荣. 苯丙酮尿症一家系的基因诊断及产前诊断研究[J]. 中华检验医学杂志,2018,41(4):312.
- [15] ROSS LF, PAUL DB. 50 years ago in the Journal of Pediatrics: variability in the manifestations of phenylketonuria/transient hyperphenylalaninemia[J]. *J Pediatr*,2018,21(21):1195.
- [16] LI H, LI Y, ZHANG L. Characteristics of phenylalanine hydroxylase gene mutations among patients with phenylketonuria from Linyi region of Shandong Province[J]. *Zhonghua Yi Xue Yi Chuan Xue Za Zhi*,2017,34(3):361.
- [17] 庞永红,褚英,刘雪楠. 淮海地区汉族苯丙酮尿症患儿苯丙氨酸羟化酶基因突变分析[J]. 中华实用儿科临床杂志,2018,33(20):1545
- [18] 王本敬,程洪波,戴建荣. 江苏省苏州市苯丙酮尿症患儿苯丙氨酸羟化酶基因突变特点[J/CD]. 中华妇幼临床医学杂志:电子版,2015,11(6):61.
- [19] JAHJA R, HUIJBREGTS SCJ, DE SONNEVILLE LMJ, *et al.* Cognitive profile and mental health in adult phenylketonuria: A PKU-COBESO study[J]. *Neuropsychology*,2017,31(4):3237.
- [20] 许静,赵丽娟,徐发亮. 血清苯丙氨酸水平对苯丙酮尿症患儿智商的影响[J]. 解放军预防医学杂志,2019,23(5):3321.
- [21] 吴志君. PKU 患儿治疗期间血 Phe 控制浓度与智商关系的研究[J]. 中国优生与遗传杂志,2016,19(4):104.
- [22] 张延娜,梁思颖,陆薇冰. 青岛地区 29 万例新生儿苯丙酮尿症筛查结果及患者 PAH 基因突变研究分析[J]. 中国优生与遗传杂志,2019,21(6):125.

(本文编辑 刘璐)