

版权声明

本网受著作权人委托，在此严正声明：披露演讲内容目的在于传递交流学术思想，并不代表本网赞同其观点和对其真实性负责。未经本网授权，禁止任何媒体、网站或个人在未经本网书面授权的情况下违法转载、摘编、翻录或其它形式使用本网公开披露的演讲内容。违反上述声明者，本网将追究其相关法律责任。刊播后如有作品内容、版权和其它问题请联系010-68479567。

母源性PKU遗传咨询及防治

叶 军

上海交通大学医学院附属新华医院

上海市儿科医学研究所

病例

- XXX, 女
- 6岁因智力发育落后、发黄就诊, 家居农村
- 血Phe 960uM, 尿蝶呤谱及DHPR活性正常, 诊断为PKU
- 病史询问有阳性家族史
- 姐姐有类似症状, 智力落后, 未查原因
 - 已结婚生育一男孩, 现年4岁
 - 召回母子, 母血Phe 840uM (未治疗), 子Phe正常
 - 男孩智力落后, 行走步态不稳, 只会叫人
 - 诊断母源性PKU



母源性PKU概念

- PKU遗传方式为常染色体隐性遗传
- PKU女性患者的子代虽携带一个母源PAH基因突变（杂合子），但血Phe正常
- PKU患者孕期未治疗或治疗不当，增高的血苯丙氨酸(Phe)可影响胎儿的重要脏器发育
- 部分经新生儿筛查诊断的PKU患者已逐步进入婚育年龄
- 提供母源性PKU的遗传咨询及预防措施十分必要

常见问题遗传咨询

- 女性PKU能否正常结婚生育？
- PKU母亲所生育的子代风险？
- 母源性PKU的发病机制？对胎儿造成什么危害？
- 如何预防母源性PKU的发生？
- 孕期除饮食治疗外有无其他治疗方法？
- 孕期及育后应如何进行母婴保健？

女性PKU能否结婚生育？

- PKU女性相同与正常人群有选择婚姻，生育子代的权利
- 新生儿HPA筛查35年，早期诊治使大部分PKU具有正常智能发育
- 近10年部分经新生儿筛查诊断的PKU已进入婚育阶段
- 部分患者长期低Phe饮食治疗，血Phe浓度控制理想，智能发育接近正常，能完成正常学业、就业、婚姻生活
- 75%PKU患者（尤其青少年期及成年期）饮食治疗依从性差，血Phe浓度控制不理想，给婚育带来隐患
- 成年期控制不良的PKU仍可出现各种程度智能障碍、认知、神经及精神行为异常（忧郁、压抑、恐惧、自闭等）
- 智能障碍或精神行为异常会严重影响其婚姻及子代质量

PKU母亲子代患病风险?

- PKU女性患者携带2个PAH基因突变
- 配偶的携带PAH基因突变与否决定子代发病风险
 - PAH基因突变筛查提供重要信息
 - 配偶未携带PAH基因突变，子代为杂合子
 - 配偶携带PAH基因突变，子代50%患PKU，产前诊断重要
- PKU母亲孕前及孕期严格饮食治疗，血Phe控制理想，多可生育正常的子代
- PKU母亲孕前及孕期血Phe明显增高，多可导致母源性PKU

母源性PKU的发病机制及危害

- 孕5-8周或更早是胎儿中枢神经系统、心脏、面部发育等关键时期
- PKU孕妇血Phe浓度通过胎盘主动转运
- 导致胎儿血Phe浓度高于母亲血浓度
 - 持续增高的血Phe浓度可竞争抑制对蛋白质及神经递质合成重要的其他中性氨基酸（亮氨酸、异亮氨酸、缬氨酸、酪氨酸、色氨酸）转运体，导致这些必须氨基酸缺乏
 - 高Phe对胎儿各脏器的发育产生毒性及致畸作用，尤其对脑和心脏的严重损害

➤ PKU孕妇未控制饮食，其子代出生后常见异常：

- 92%智力落后、73%小头畸形、12%先心、40%低出生体重
- 面部畸形(鼻梁扁平、长眼裂、人中平坦、鼻孔前倾，耳位低及后旋)，腭裂；脊柱异常、癫痫
- 面部畸形与早孕期血Phe浓度增高有关
- 孕母血Phe浓度与新生儿异常存在一定异质性
- 母孕期血Phe控制不良，其子代可有正常的发育
- 母孕期血Phe控制良好，子代也会出现智力落后
- 异质性可能与母亲PAH基因不同及生后环境因素有关
- 国内关于母源性PKU方面的报道较少
- 通过复习国外一些大样本回顾研究，提高对母源性PKU认识

文献报道大样本研究

- 新西兰报道88例PKU患者196次妊娠，妊娠并发症调查
- PKU 孕期治疗与未治疗组妊娠并发症的研究
- 126次妊娠未治疗者孕期血Phe浓度中位值979uM,
- 70次妊娠治疗者（30次孕前治疗），孕早中晚期血Phe浓度分别572,310,260uM

Pregnancy complications in untreated compared with treated groups

	Untreated pregnancies	Treated pregnancies	OR (95% CI) ¹	P ²
All pregnancies	126 ³	70 ⁴		
Spontaneous abortion	10	6	1.0 (0.3, 3.3)	0.99
Pregnancy termination	1	0		
Molar pregnancy	0	1		
Intrauterine fetal death	2	2		
Preterm delivery	5	8	0.5 (0.1, 1.9)	0.28

Prick BW, J Inherit Metab Dis (2012) 35:993–999

结论：未治疗与治疗者PKU孕妇比较，其自然流产及早产发生率较低，无显著差异
血Phe增高未增加妊娠并发症的发生率

文献报道大样本研究

➤ 新西兰报道PKU患者196次妊娠，出生新生儿调查

Neonatal sequelae in untreated compared with treated group¹

	Untreated pregnancies (n = 126) ²		Treated pregnancies (n = 70) ³		OR (95% CI) ⁴	P ⁵
	Total n ⁶	n With sequelae	Total n ⁶	n With sequelae		
SGA	99	19	54	4	1.4 (0.3, 6.0)	0.66
Microcephaly	104	48	53	10	3.8 (1.4, 9.8)	0.007
CHD	76	5	45	2	1.4 (0.3, 7.7)	0.69
IDD	81	38	42	11	3.6 (1.4, 9.4)	0.009
FD	28	14	39	6	4.0 (1.0, 16.2)	0.05

¹ CHD, congenital heart disease; FD, facial dysmorphism; IDD, intellectual or developmental disability; SGA, small for gestational age.

² In 53 women and included 2 sets of twins.

³ In 45 women and included one twin pregnancy.

⁴ Untreated compared with treated.

⁵ Analyzed by using generalized estimating equations.

⁶ Number of neonates for untreated and treated pregnancies with known neonatal outcomes.

- 结论：**
- 1. 未治疗者出生的新生儿：小头畸形（46.2%）及智力落后（46.9%）明显高于治疗者
 - 2. SGA发生率（19.2%）、先心(6.6%)及面部畸形（50%）发生率虽高于治疗者，无统计学差异
 - 3. 早、中、晚孕期平均血Phe浓度与宫内发育迟缓、小头畸形、智力落后有显著相关
 - 4. 面部畸形与孕早期血Phe增高有显著相关

治疗的PKU母亲与子代发育评估

- The International Maternal PKU Collaborative Study(MPKUCS) 研究
 - 228例出生接受治疗的PKU母亲或未治疗的轻度HPA母亲
 - 70例对照组儿童，随访至7岁
 - 认知行为功能与孕期母亲代谢控制所需孕周长短成负相关
 - Waisbren SE对已治疗的PKU母亲所生育的子代进行随访1月-26岁
 - 24例PKU母亲怀孕77次：73%活产儿，21%流产，6%终止妊娠
 - 49活产儿纳入研究
- 61%随访年龄6-18岁，12例婴儿，6例学龄前儿童，3例成年19-26岁

➤ 母亲评估

- PKU 类型：67%经典型，25%中度型，8%轻度
- 24例母亲中50%接受饮食治疗，12%BH₄治疗，其他中断饮食或低蛋白
- 血Phe浓度：15%<600uM, 仅1例<360uM
- 平均IQ 96 ± 19 ，25%IQ<85
- 饮食治疗者认知评分较高

➤ 子代评估

- 面部畸形：眼距宽、内眦赘皮、长人中、高腭弓
- 19%小头畸形，未发现先心
- 智能发育：婴儿平均DQ 113 ± 12 ，儿童 96 ± 19 ，成人 81 ± 15
总体23%IQ 70 – 85，12%<70
- 5岁以上子代中25%听力障碍，31%注意力缺陷多动，34%胆小和忧郁
- 子代IQ与母亲代谢控制情况、母IQ及母亲社会经济状况有关
- 子代行为异常与母亲行为问题有关联

孕母Phe浓度与子代智力发育关系

- 孕母Phe浓度增高，子代智力障碍 $>90\%$ ，认知功能与母血Phe浓度成负相关
- 母孕10周前血Phe浓度控制合适，小头畸形发生率 $5-18\%$
- 母孕30周内血Phe浓度控制不当，小头畸形发生率 67%
- 孕母20周内血Phe浓度控制不当，智力 $<-2SD$ 发生率 47%
- 孕前开始控制血Phe浓度，子代智商接近正常

母源性PKU与先天性心脏病

- 未治疗PKU孕妇其子代先心的发生率较普通人群高15倍
- 曾报道先心类型：20%主动脉缩窄，17%法洛四联症，12%动脉导管未闭，11%室缺，11%左心室发育不
- 母孕早期，血Phe浓度控制>600uM，先天性心脏病发生率8-12%
- 412例PKU孕母所生新生儿分无先心（94.2%）与先心（6.8%）组
 - 收集孕期前三个月的资料
 - 每周血Phe浓度，每月蛋白质及Phe摄入量、血氨基酸中位水平

Variable	Number	No CHD (n=388)			CHD (n=28)		Wilcoxon P value	Adjusted* P value
		Median	(IQR)	n	Median	(IQR)		
Blood Phe weeks 4–8	387	556.27	(326.92–967.07)	28	1227.3	(987.60–1502.05)	<0.0001	n/a
Protein Intake (g)**	206	67.92	(55.70–77.24)	12	38.6	(29.43–56.47)	0.0004	0.0003
Phe Intake (mg)	206	543	(399–804)	11	802	(597.18–1204)	0.0434	0.0916
Plasma amino acid (uM)								
Proline	197	140.02	(110.05–176.98)	11	100.76	(87.03–124.99)	0.0028	0.0118
Valine	211	196.31	(165.27–230.89)	11	152.28	(134.71–181.30)	0.0023	0.0537
Methionine	211	20.98	(16.42–26.51)	11	16.76	(14.48–19.97)	0.0183	0.0093
Isoleucine	215	52	(43.00–63.01)	11	40.03	(37.97–52.00)	0.0178	0.0185
Leucine	215	99.03	(84.01–119.50)	11	78.49	(69.03–84.01)	0.003	0.0144
Phenylalanine	218	486.03	(300.52–790.56)	12	825.3	(513.53–1071.00)	0.0285	0.3208
Lysine	210	149.45	(127.20–180.22)	11	113.68	(97.13–151.21)	0.0053	0.0075
Arginine	93	59.01	(46.49–76.00)	7	38	(23.99–52.49)	0.0226	0.0665
RBC folate (ng/ml)	149	420	(281–605)	9	271	(257–391)	0.0363	0.0437

IQR interquartile range, CHD not including patent ductus arteriosus

*Association with CHD, adjusted for blood Phe, by multiple logistic regression

**Protein Intake includes protein from natural food and medical food.

母源性PKU与先天性心脏病

- 患先心组孕母血Phe中位浓度为无先心组血浓度3倍多
- 患先心组与无先心组比较，孕母蛋白摄入量低，Phe摄入高
- 患先心组孕母血其他7种氨基酸浓度明显低于无先心组（竞争大分子中性氨基酸转运体）
 - ✓ 多种氨基酸浓度降低导致蛋白质减少
 - ✓ 母亲低叶酸水平可导致低甲流氨酸浓度
 - ✓ 低甲流氨酸（甲基化供体）浓度，导致整体DNA甲基化障碍，影响胚胎发育（如先心）
 - ✓ 低精氨酸（内皮细胞一氧化氮合成酶的底物）浓度导致胚胎一氧化氮合成减少

PKU母亲Phe摄入与IUGR

- 2012年Teissier报道86例PKU孕妇115次妊娠
 - 88%PKU孕妇怀孕前开始饮食治疗，45%子代为IUGR
 - PKU孕母高Phe不是导致IUGR的唯一因素
- PKU孕母孕期营养及热卡不足
 - 在孕期摄入较低苯丙氨酸，血Phe<120uM或更低
 - 导致IUGR、流产、增加胎儿畸形的发生率
 - 子代IUGR也会增加成年期2型糖尿病、心血管病及高血压危险率
 - 微量元素缺乏及胎盘缺氧导致孕妇并发症（贫血、高血压、心脏病）出现

PKU母亲Phe摄入与IUGR

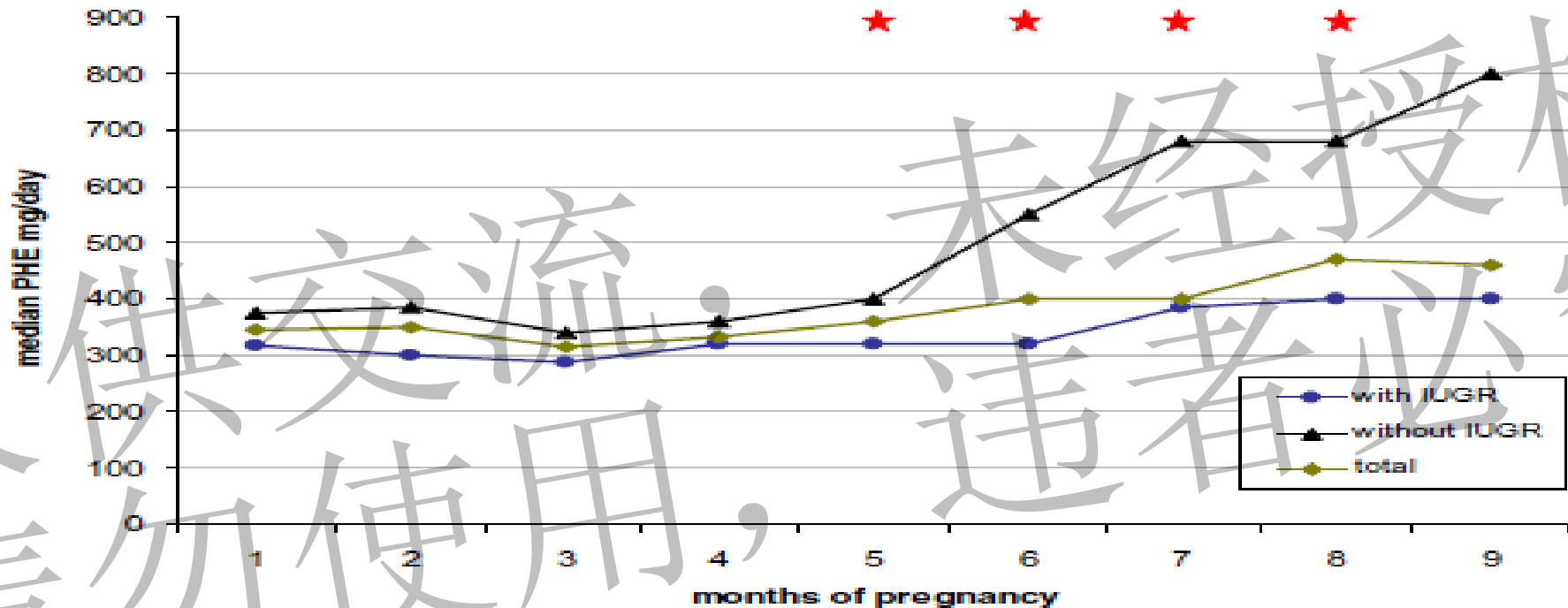


Fig. 2 Median PHE intakes (mg/day) during pregnancy in the total group (◆), group with IUGR (●) and group without IUGR (▲). Stars indicate when median Phe intakes are significantly different between pregnancies with IUGR and pregnancies without IUGR

结论：IUGR子代其母亲孕5-8月每日Phe摄入量较无IUGR母亲摄入量明显降低

母源性PKU的预防

- PKU 患者计划怀孕，需咨询遗传代谢专科医生
- 告知遗传方式、PAH基因携带率（1/60）、生育选择、母源性PKU问题及孕期治疗方案
- 孕前6月至分娩需服用Phe 奶粉或蛋白粉等特殊饮食，控制天然Phe摄入，维持血Phe 浓度120-360uM, 孕中后期不能持续<100uM
- 2014年美国PAHD诊治指南PKU孕妇不同阶段Phe、Tyr及蛋白质摄入
- 根据个体PAH活性、HPA程度，体重、孕周等调节

孕期	苯丙氨酸摄入 (mg/d)	酪氨酸摄入 (mg/d)	蛋白质摄入 (g/d)
孕早期 (<12周)	265-770	6000-7600	» 70
孕中期 (12-28周)	400-1650	6000-7600	» 70
孕晚期 (28-40周)	700-2275	6000-7600	» 70
哺乳期	700-2275	6000-7600	» 70

Vockley J et al. PAH缺乏症的诊治指南.2014,Genetic in Medicine ACMG Prac tice Guidelines

母源性PKU的预防

- 孕期摄入足够的能量 (35 cal/kg/day)、蛋白质 (Phe-free)、脂肪、碳水化合物 (淀粉类食物)、叶酸及微量元素, 保证母胎适当的营养, 满足胎儿生长发育
- 孕期虽饮食控制, 但血Phe仍增高, 可能与蛋白质及热卡不足有关
- **PKU孕母饮食治疗面临挑战**
 - 特殊奶粉或蛋白粉口味不佳, 孕早期的妊娠反应, 依从性较差
 - 低Phe辅食的费用较贵, 缺乏经济资助等
 - 有报道64%在孕8周前血Phe浓度控制不良
 - >50%年龄45岁以下、>75%年龄24-45岁患者失访
- 探索其他降低血Phe浓度治疗方法前景远大
- 四氢生物蝶呤 (BH4) 治疗已广泛用于临床, 是否能用于PKU孕母?

BH4治疗BH4反应性PKU前景

- PAH基因约600余种，约50%PKU患者对BH4治疗有反应，尤其轻度PKU及轻度HPA
- 多见突变Y414C(西方)、R241C(亚洲)、A403V、R261Q,导致PAH残存酶活性20—30%
- **BH4治疗**
 - 可增加PAH蛋白的稳定性、基因的表达及酶活性，血Phe浓度下降
 - 通过BH4负荷试验鉴别（Nenad B:PKU and BH4 deficiency 2010版）
 - BH4药物（科望，Kuvan）
 - 人工合成6R-BH4药物，规格100mg/片
 - 国内已2011年8月上市，适应症：BH4缺乏症



PKU孕母BH4治疗

- 2005年Koch等报道BH4成功用于BH4反应性PKU孕妇治疗
- 欧美、日本已将BH4用于BH4反应性PKU孕妇治疗
- BH4剂量: 孕早期 100mg/d, 孕中期 200mg/d, 孕后期 300mg/d
- 多个报道孕期服用BH4有助于降低血Phe浓度, 增加了Phe摄入量
- 孕期服用BH4耐受性好, 剂量500-600mg/d未出现不良反应
- 兔动物实验BH4>400mg/kg.d或600mg/d (远超过人类推荐治疗剂量20mg/kg.d) 有致畸作用
- 2012年NIH PKU会议专家提出虽文献报道BH4治疗成功案例, 但仍无足够证据推荐孕妇使用
- 临床缺乏大数据的应用研究
- 对于孕期单靠饮食治疗仍不能理想控制血Phe浓度, 可考虑BH4作为治疗的辅助选择, 长期随访得出结论
- 我国尚无BH4用于BH4反应性PKU适应症, BH4用于孕妇治疗报道极少

Grange DK, et al. Mol Genet Metab, 2014, 112: 9-16; Grange DK, et al. Mol Genet Metab 2014, 112 (2014) 9 - 16

Koch R, et al. Mol Genet Metab, 2008, 136: 7-13; Fellet F, et al. J Inher Metab Dis, 2014 Sep; 37(5): 753-62

孕期及育后应如何进行母婴保健？

➤ 孕期监测

- 每周1次血Phe测定
- 每月1次进行氨基酸分析，蛋白质测定，注意补充酪氨酸
- 每3月检测微量元素，钙磷代谢、同型半胱氨酸、维生素B12、叶酸
- 胎儿B超及心超等评估以监测胎儿畸形

➤ 育后喂养

- PKU母亲乳汁内Phe浓度可增高，但母乳喂养的新生儿其血Phe正常
- PKU母亲分娩后在排除胎儿PAH缺乏情况下，母乳喂养安全

Regier DS. Phenylalanine Hydroxylase Deficiency. GeneReviews® [Internet] updated 2016;

Obstet Gynecol, 2015, 125:1548-1550

结 语

- 新生儿筛查诊断的PKU得到早期治疗，仍需要持久控制血Phe浓度
- PKU成年期饮食控制困难，面临孕期代谢控制挑战
- 临床遗传代谢专科医生因尽早提供育龄PKU患者的遗传咨询
- 加强对母源性PKU的认识和重视
- 孕前及孕期饮食控制血Phe在推荐的合理范围120-360 $\mu\text{mol/L}$
- 孕期补充足够营养及热卡，避免Phe控制过低
- 积累随访资料，探索BH4作为辅助治疗BH4反应性PKU孕妇的利弊及风险
- 国内外对于BH4缺乏症孕妇治疗报道极少，有待探讨

谢谢聆听



秋词韵味

空山新雨后，天气晚来秋。明月松间照，清泉石上流。
《山居秋暝》

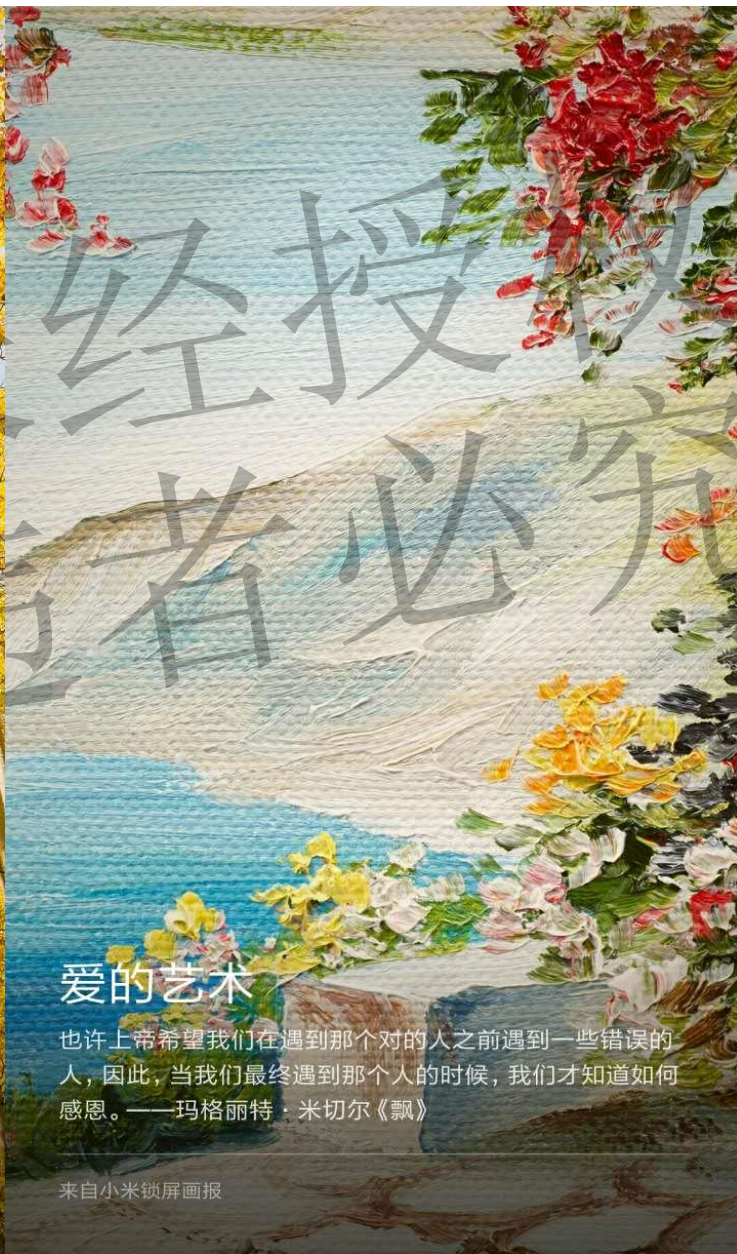
来自小米锁屏画报



科罗拉多金色白杨

科罗拉多州的王冠峰小镇是观赏白杨树的首选之地，蓝天白云下大片金色的白杨林与草地牧场构成一幅美丽的画卷。©视觉中国

来自小米锁屏画报



爱的艺术

也许上帝希望我们在遇到那个对的人之前遇到一些错误的人，因此，当我们最终遇到那个人时，我们才知道如何感恩。——玛格丽特·米切尔《飘》

来自小米锁屏画报