

遗传代谢病的饮食与药物治疗

杨艳玲 （北京大学第一医院儿科，北京 100034）

中图分类号: R725.8 文献标识码: B

摘 要： 随着对遗传代谢病认识的深入及筛查、诊断、治疗技术的不断发展,越来越多的疾病从不治之症成为可治疗性疾病,治疗的效果也越来越好。本文主要从饮食与药物等多方面,对遗传代谢病的治疗做一阐述。

关键词： 饮食；药物；遗传代谢病

迄今已经命名的人类遗传性疾病达 2 万余种, 1.8 万多种疾病为常染色体遗传性疾病, 绝大多数为隐性遗传, 其中, 遗传代谢病多达 600 种以上。近几十年来, 随着生物化学和分子生物学的发展, 各类疾患的病因、发病机制、遗传方式逐步明确, 筛查、诊断与治疗技术迅速发展, 越来越多的疾病从不治之症成为可治疗性疾病, 患者的生活质量不断提高^[1-3]。

近十余年来, 气相色谱质谱尿液有机酸分析、液相串联质谱血液氨基酸及酯酰肉碱谱分析已经成为我国遗传代谢病筛查与诊断的主要技术, 并积累了关于氨基酸、有机酸、脂肪酸代谢病的治疗经验。随着高危筛查的普及, 临床医师对于酪氨酸血症、枫糖尿症、同型半胱氨酸血症、尿素循环障碍等氨基酸代谢病的认识逐步提高, 越来越多的患者被早期诊断^[3]。而液相串联质谱的应用促进了线粒体脂肪酸代谢病的筛查、诊断与治疗学研究, 一些原发性肉碱缺乏症、中链脂肪酸、多种脂肪酸代谢病患者在正确诊断的基础上得以正确治疗, 通过药物与饮食治疗, 很多患者疗效良好^[4]。

遗传代谢病总的治疗原则为针对疾病所造成的代谢异常进行调整, 补其所缺、排其所余、禁其所忌, 根据不同的病种选择相应的方法, 通过饮食、药物、酶补充、器官移植、基因进行治疗^[1, 5]。

1 饮食治疗

1953 年德国 Bickel 医生通过低苯丙氨酸饮食治疗有效地降低了一位苯丙酮尿症 (phenylketonuria, PKU) 女婴血液中苯丙氨酸浓度, 患儿临床症状随之改善, 从而创立了遗传代谢病的饮食疗法。此后, PKU 的饮食治疗原理逐步应用于其他疾病, 成为氨基酸、有机酸、脂肪酸、碳水化合物等多种代谢性疾病治疗方法的核心^[6-7]。

饮食治疗的目的是限制相关前驱物质的摄入, 减少毒性代谢物蓄积。通过特殊饮食治疗, 不仅要

防止体内异常代谢物的蓄积, 同时要保证患儿热量、蛋白质、脂肪、维生素、矿物质等各种营养素的供给。即使是相同疾病的患者, 由于酶缺陷程度的不同, 患者临床表现可不一, 对于各种食物的耐受能力及营养素的需求也不同, 因此, 个体化饮食指导至关重要。以 PKU 为例, 治疗中既要限制天然蛋白质, 使苯丙氨酸控制在生理需要量, 同时, 尚需添加低或无苯丙氨酸奶粉, 保证患儿生长发育^[7]。随着新生儿筛查的普及、多种遗传代谢病治疗用特殊食品的开发和治疗经验的积累, 患者生活质量已明显提高。目前, 国内外已经有很多患者健康成长, 和普通入一样上学就业。遗传代谢病的饮食治疗方法如下:

疾病名称	方法
苯丙酮尿症	低苯丙氨酸饮食
枫糖尿症	低亮氨酸饮食
高氨血症	低蛋白、高热量饮食
半乳糖血症	免乳糖、免半乳糖饮食
家族性高胆固醇血症	低胆固醇饮食
肝豆状核变性	低铜饮食
尿素循环障碍	低蛋白饮食
有机酸血症	低蛋白、高热量饮食
脂肪酸代谢病	低脂肪、高碳水化合物饮食
糖原累积症	生玉米淀粉

2 药物治疗

部分遗传代谢病可通过维生素、辅酶等药物进行治疗, 促进有害蓄积物的排泄, 补充缺乏的生理活性物质。

2.1 祛除有害物质 针对高氨血症, 苯甲酸钠可与内源性甘氨酸结合成马尿酸, 苯乙酸钠可与谷氨酰胺结合成苯乙酰谷氨酰胺, 苯丁酸钠可在肝脏中氧化成为苯乙酸, 促进氨的排泄, 降低血氨浓度。针对酪氨酸血症, 近年应用 2-(2-硝基-4-三氟苯甲酰)-1, 3 环己二醇取得了良好的治疗效果^[1-2]。左旋肉碱是脂肪酸 β 氧化循环的关键物质, 并且, 可与线粒体内异常蓄积的各种酯酰辅酶 A 衍生物结合, 以使之转化为水溶性的酯酰肉碱从尿中排出, 是有机酸、脂肪酸代谢性疾病治疗的重要药物, 不仅有助于急性酸中毒发作的控制, 也可有效地改善远期预后^[1, 4]

D-青酶胺可与铜结合,促进脏器内铜的排泄,对多数肝豆状核变性患者有效。硫酸锌、醋酸锌等锌剂可阻止肠道铜的吸收,减少铜的蓄积,可减少 D-青酶胺剂量,提高肝豆状核变性治疗效果^[1]。遗传代谢病的药物治疗如下:

疾病	药物
酪氨酸血症 I 型	2-(2-硝基-4-三氟苯甲酰)-1,3 环己二醇 四氢生物蝶呤、5 羟色氨酸、左旋多巴、卡比多巴
异型苯丙酮尿症	多巴、卡比多巴
同型半胱氨酸血症	甜菜碱、维生素 B ₆
高乳酸血症	维生素 B ₁ 、辅酶 Q ₁₀
甲基丙二酸血症(维生素 B ₁₂ 反应型)	维生素 B ₁₂
同型半胱氨酸尿症(维生素 B ₆ 反应型)	维生素 B ₆
戊二酸血症 2 型	维生素 B ₂
黑酸尿症	维生素 C
生物素酶缺乏症	生物素、左旋肉碱
多种羧化酶缺乏症	生物素、左旋肉碱
氧合脯氨酸血症	维生素 E
异戊酸血症	甘氨酸
肉碱缺乏症	左旋肉碱
甘油尿症	氢化可的松
尿素循环障碍	苯甲酸钠、苯乙酸钠、苯丁酸钠
鸟氨酸氨甲酰基转移酶缺乏症	瓜氨酸
瓜氨酸血症	精氨酸
肝豆状核变性	D-青酶胺、锌剂
Menkes 病	组氨酸铜、硫酸铜

2.2 维生素疗法 很多维生素作为辅酶参与物质代谢,除了先天性酶缺陷以外,某些疾病为辅酶代谢障碍所致。某些维生素对于遗传代谢病患者有戏剧般治疗效果,例如:生物素对于生物素酶缺乏症和多种羧化酶缺乏症、维生素 B₁₂对维生素 B₁₂反应型甲基丙二酸尿症、维生素 B₆对维生素 B₆ 依赖型同型胱氨酸尿症有显著疗效、维生素 B₂对于戊二酸血症 2 型见上表,疗效良好^[8-9]。

2.3 补充缺乏的生理活性物质 由于吸收障碍、生成不足、消耗增多,某些代谢病患者体内常缺乏一些生理活性物质。例如:四氢生物蝶呤缺乏症患者血液苯丙氨酸浓度不同程度增高,脑内左旋多巴、血清素缺乏,低苯丙氨酸饮食无效,需要长期补充四氢生物蝶呤、5 羟色氨酸、左旋多巴等神经递质^[10-11]。Menkes 病患者经肠道铜吸收障碍,体内铜缺乏,需要注射组氨酸铜或硫酸铜。在尿素循环障碍的治疗中,鸟氨酸氨甲酰基转移酶缺乏症和氨甲酰磷酸合成酶缺乏症患者体内瓜氨酸缺乏,需要长期补充瓜氨酸,而瓜氨酸血症患者则需要精氨酸补充治疗^[1]。

3 酶补充治疗

3.1 血浆、血球 细胞生物化学研究证实,溶酶体酶可从淋巴细胞转移到成纤维细胞中,粘多糖病、神经鞘脂病、糖原累积症 II 型可通过输注正常人血浆

暂时改善患者病情。静脉滴注红细胞悬液可改善重症精氨酸酶缺乏症患者生化代谢,缓解症状^[1]。

3.2 纯化酶补充治疗 随着分子生物学技术的发展,酶补充治疗在遗传代谢病治疗方面取得了巨大成功。例如:高雪氏病 I 型、Fabry 病、粘多糖病 I 型、粘多糖病 II 型,通过定期静脉注射补充相应的酶,病情得到了有效控制^[1, 12]。

4 器官移植

同种器官移植不仅可以提高患者体内酶的活性,并且可以导入正常的遗传信息,有时可以修正患者器官功能。骨髓移植在遗传代谢病的治疗中也广泛应用,例如:粘多糖病、过氧化物酶体病、腺苷脱氨酶缺乏症等疾病,早期输注正常人骨髓,可显著提高患者淋巴细胞等血液细胞的酶活性,预后良好。全部肝移植或活体部分肝脏移植是糖原累积症 I 型、尿素循环障碍、家族性高胆固醇血症、肝豆状核变性、酪氨酸血症治疗的重要手段,国内外已经有很多成功的经验。近年来,干细胞培养技术也开始应用于一些遗传代谢病的治疗,可望使更多的患者受益^[1]。

5 基因治疗

从理论上讲,基因治疗是各种遗传代谢病最理想、最根本的治疗方法,在实验室和临床研究水平,腺苷脱氨酶缺乏症、镰状红细胞病等疾病采用基因治疗均取得了成功。但是,基因治疗需要病毒作为载体,受多种物理、化学、伦理因素的影响,面临很多困难,与骨髓移植相比难度更大^[1]。骨髓移植与基因治疗比较如下:

项目	骨髓移植	基因治疗
适应症	骨髓细胞酶缺乏相关的疾病	所有遗传代谢病
细胞来源	同种,组织相容性配型合适	自身
缺陷基因	无需克隆	需克隆
技术要求	相对容易	高
尚未解决的问题	少	多

6 急性期治疗

部分有机酸、脂肪酸、尿素循环障碍患者以急性形式起病,合并酮症、代谢性酸中毒、低血糖、高氨血症等严重代谢紊乱及多脏器损害,严重时猝死。根据不同的病种应给予静脉补液、药物与饮食治疗,必要时可进行腹膜透析或血液透析。一些患者可因“发热、腹泻、呕吐、饥饿、疲劳、暴饮暴食”诱发急性发作,既往无异常病史,容易引发医疗纠纷。如果患儿在病因不明的情况下死亡,无法对家族进行正确的遗传咨询,可能再次出现类似灾难。如能留取尿液、血液或细胞样本,则有助于进一步病因分析^[1]。

7 治疗时期

7.1 出生前治疗 随着新生儿筛查的普及和治疗方法成熟,各国已经有很多女性(下转第 113 页)

胎龄是影响早产儿屈光发育的重要因素,胎龄越小发生屈光不正的风险越大,而且这种影响在出生早期并不明显,随着月龄的增长越发明显。S Varughese 等^[8]报道了早产儿出生时的屈光不正和胎龄的关系,发现胎龄较小的早产儿多表现为近视,而胎龄越大的早产儿则近视程度低。A Cook 等^[9]通过比较早产儿与正常足月儿眼部形态的各项指标如眼轴、前房深度、角膜曲率、晶状体厚度等,发现不伴有早产儿视网膜病变的早产儿和正常足月儿相比较,早产儿眼球形态表现为眼轴长度较短,前房深度较浅,而角膜曲率值较高,本研究结果与上述两研究结果相似,均表明胎龄是影响早产儿屈光不正发生的重要因素。因此,降低儿童屈光不正和弱视的发生率不仅仅要早期随访监测,还应该从优生优育做起,做好婚前和产前保健,减少早产儿的出生率。

[参 考 文 献]

[1] 中华医学会儿科学会新生儿学组. 中国城市早产儿流行病学初步调查报告[J]. 中国当代儿科杂志, 2005, 7(1): 25-28.
[2] 黄立红, 顾芳. 摄影验光法在学龄前儿童弱视普查中的意义

[J]. 中国斜视与小儿眼科杂志, 2001, 9(4): 177-179.
[3] 曾容斌. 儿童屈光不正与弱视关系的观察[J]. 现代医药卫生, 2008, 24(1): 98-99.
[4] 童梅玲, 魏宁, 吴广强. Suresight 手持式自动验光仪在学龄前儿童弱视筛查中应用的探讨[J]. 中国儿童保健杂志, 2008, 16(6): 658-659, 662.
[5] 童梅玲, 张桂英, 吴兴香, 等. Suresighe 手持式自动验光仪检测婴幼儿屈光状态对早期弱视筛查价值的探讨[J]. 中国儿童保健杂志, 2007, 15(5): 474-475.
[6] 陈璐, 苏明, 张保利, 等. 无视网膜病变早产儿生后早期的屈光状态研究[J]. 中华眼科杂志, 2009, 45(7): 607-611.
[7] Snir M, Friling R, Weibenger D, *et al.* Refraction and keratometry in 40 ~ weeks old premature (corrected age) and term infants[J]. *Br J Ophthalmol*, 2004, 88: 900-904.
[8] Vanughese S, Varghese RM, Guptan N, *et al.* Refractive error at birth and its relation to gestational age [J]. *Curr Eye Res*, 2005, 30(6): 423-428.
[9] Cook A, White S, Batterbury M, *et al.* Ocular growth and refractive error development in premature infants without retinopathy of prematurity [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2003, 44: 953-960.

收稿日期: 2010-09-19

(上接第 103 页) 很多女性 PKU 患儿长大成人并结婚生育。经过治疗智力发育正常并同正常男性结婚的女 PKU 患者, 如果妊娠期间不合理地控制饮食, 流产、死产、宫内发育不全等发生率很高, 生后多有智力低下、小头畸形、先天性心脏病等合并症。因此, 对生育期女性 PKU 患者应有计划地进行饮食指导, 最好在妊娠前半年开始治疗直至分娩, 使血苯丙氨酸浓度控制在 2~6 mg/dL, 保护胎儿^[1, 13]。

7.2 症前治疗 很多疾患一旦造成异常代谢物蓄积, 将造成难以逆转的脑损害等脏器功能损害, 治疗越早, 疗效越好。因此, 对于少数治疗方法简单、筛查技术成熟的疾病, 应进行新生儿遗传代谢病筛查, 争取在症状出现前确诊并治疗, 以保证患儿健康成长。例如: 苯丙酮尿症通过新生儿筛查, 在患者发病前开始治疗, 则可预防神经精神损害的发生^[13-15]。

[参 考 文 献]

[1] 杨艳玲. 遗传代谢病的诊断与治疗[J]. 国外医学·内分泌学分册, 2005, 25(4): 238-240.
[2] 杨艳玲, 秦炯, 吴希如. 猝死与遗传代谢病[J]. 中国医刊, 2006, 41(3): 15-18.
[3] 杨艳玲, 宋金青, 秦炯, 等. 气相色谱-质谱联用分析在有机酸尿症筛查与诊断中的应用[J]. 中国医刊, 2006, 41(2): 38-40.
[4] 钱宁, 侯新琳, 杨艳玲. 肉碱缺乏症与儿童疾病[J]. 中国当代儿科杂志, 2004, 6(4): 349-352.

[5] 顾学范. 新生儿遗传性代谢病筛查的回顾和展望[J]. 中华儿科杂志, 2005, 43(5): 321-324.
[6] 王琳, 喻唯民, 李晓雯, 等. 中国北方人群四氢生物蝶呤缺乏症的研究[J]. 中华医学遗传学杂志, 2006, 23(3): 275-279.
[7] 张知新, 叶军, 邱文娟, 等. 四氢生物蝶呤负荷试验诊断四氢生物蝶呤反应性苯丙氨酸羟化酶缺乏症的临床研究[J]. 中华儿科杂志, 2005, 43(5): 335-339.
[8] 杨艳玲. 生物素与生物素酶缺乏症[J]. 临床儿科杂志, 2006, 24(12): 941-943.
[9] 张尧, 宋金青, 刘平, 等. 甲基丙二酸尿症合并同型半胱氨酸血症 57 例临床分析[J]. 中华儿科杂志, 2007, 45(7): 513-517.
[10] 杨艳玲, 戚豫, 时春艳, 等. 6 丙酮酰四氢蝶呤合成酶缺乏致四氢生物蝶呤缺乏症的诊断、治疗与产前诊断研究[J]. 中华围产医学杂志, 2004, 7(6): 349-352.
[11] 杨凌, 宋昉, 沈明, 等. 四氢生物蝶呤反应性苯丙氨酸羟化酶缺乏症的临床与基因研究[J]. 临床儿科杂志, 2007, 25(4): 288-291.
[12] 段彦龙, 张永红, 臧晏, 等. 酶替代治疗 戈谢病 72 例[J]. 中华儿科杂志, 2006, 44(9): 653-656.
[13] 顾学范, 叶军. 新生儿疾病筛查[M]. 上海: 上海科学技术文献出版社, 2003: 138-166.
[14] 吕军, 杨青, 张德英, 等. 我国新生儿疾病筛查开展及管理现状[J]. 中华医院管理杂志, 2004, 20(8): 720-722.
[15] 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.

收稿日期: 2011-01-05