

苯丙氨酸羟化酶缺乏症饮食治疗与营养管理共识



扫一扫下载指南原文

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

中国医师协会青春期医学专业委员会临床遗传学组

通信作者:顾学范,上海交通大学医学院附属新华医院内分泌/遗传科上海市儿科医学研究所 200092, Email: guxuefan@xinhumed.com.cn; 陈洁,浙江大学医学院附属儿童医院消化科 310006, Email: hzcjie@zju.edu.com

Consensus statement on dietary treatment and nutritional management for phenylalanine hydroxylase deficiency

The Subspecialty Group of Newborn Screening, Society of Birth Defects Prevention and Control, Chinese Preventive Medicine Association; the Subspecialty Group of Clinical Nutrition, the Society of Pediatrics, Chinese Medical Association; the Subspecialty Committee of Clinical Biochemistry and Genetics, the Society of Medical Genetics, Chinese Medical Doctor Association; the Subspecialty Group of Clinical Genetics, The Society of Adolescent Medicine, Chinese Medical Doctor Association

Corresponding author: Gu Xuefan, Department of Pediatric Endocrinology/Genetics, Xinhua Hospital Affiliated to Shanghai Jiaotong University School of Medicine, Shanghai Institute for Pediatric Research, Shanghai 200092, China, Email: guxuefan@xinhumed.com.cn; Chen Jie, Department of Gastroenterology, Children's Hospital of Zhejiang University School of Medicine, Hangzhou 310006, China, Email: hzcjie@zju.edu.com

【摘要】 高苯丙氨酸血症的新生儿筛查在国内已普及,苯丙氨酸羟化酶缺乏症的饮食治疗和营养管理是改善患者预后的关键。本共识根据儿童及孕妇患者的营养需求,提出不同年龄阶段的蛋白质、能量和其他营养素的推荐摄入量、营养干预策略以及各年龄段营养管理要点,旨在进一步改善患者的预后。

基金项目: 国家重点研发计划(2016YFC0905100, 2018YFC1002200, 2018YFC1002703, 2016YFC0901505); 科技部基础性工作专项(2014FY110700)

DOI: 10.3760/cma.j.issn.0578-1310.2019.06.002

高苯丙氨酸血症(hyperphenylalaninemia, HPA)是一组最常见的氨基酸代谢异常,由于苯丙氨酸羟化酶(phenylalanine hydroxylase, PAH)或其辅酶四氢生物蝶呤(tetrahydrobiopterin, BH4)缺乏,引起血苯丙氨酸浓度升高,导致脑损伤^[1-2],其中约90%是由于PAH缺陷所致^[3-4]。自20世纪50年代低苯丙氨酸饮食治疗应用于PAH缺乏症以来,极大改善了患者的预后,仍为PAH缺乏症的首选治疗方法^[5]。

PAH缺乏症是可防可治的遗传代谢病,需终生坚持低苯丙氨酸饮食,其特殊的营养需求随年龄而变化。为进一步规范PAH缺乏症的饮食治疗与营养管理,有效控制患者血苯丙氨酸浓度,提高患者的健康水平和生活质量,依据“苯丙酮尿症和先天性甲状腺功能减低症诊治技术规范”^[4],参考国内外经验、指南和共识^[3,5-9],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和中国医师协会青春期医学专业委员会临床遗传学组就PAH缺乏症的低苯丙氨酸饮食治疗与营养管理的相关问题进行讨论,提出以下共识。

一、饮食治疗前评估

对新生儿筛查或临床高危筛查血苯丙氨酸升高者,血苯丙氨酸持续 $\geq 120 \mu\text{mol/L}$ 或血苯丙氨酸持续 $\geq 120 \mu\text{mol/L}$ 且苯丙氨酸/酪氨酸 ≥ 2.0 可确诊为HPA。进一步根据尿蝶呤谱、红细胞二氢蝶呤还原酶活性、BH4负荷试验及PAH基因检测结果,排除BH4缺乏症和继发性HPA,诊断为PAH缺乏症^[5]。根据血苯丙氨酸浓度将PAH缺乏症分为:轻度HPA($120\sim 360 \mu\text{mol/L}$)、轻度苯丙酮尿症

(phenylketonuria, PKU) (360~1 200 μmol/L)、经典型 PKU(≥1 200 μmol/L)。轻度 PKU 和经典型 PKU 均需低苯丙氨酸饮食治疗。

二、饮食治疗与营养管理

低苯丙氨酸饮食是 PAH 缺乏症治疗和营养管理的核心。通过限制天然蛋白的摄入,控制血苯丙氨酸浓度在推荐范围,同时保证营养全面以满足患者生长发育的需要。

(一)适应证

正常蛋白质摄入情况下,对于12岁及以下血苯丙氨酸 ≥360 μmol/L,以及12岁以上血苯丙氨酸 ≥600 μmol/L 的 PAH 缺乏症患者均应饮食治疗^[4-7]

(二)开始治疗时间

建议早诊断早治疗,以减少早期的神经系统损伤。血苯丙氨酸 ≥360 μmol/L 的患者,在进行鉴别诊断的同时即可开始治疗。研究发现,开始治疗时间延迟会导致患儿发育商/智商下降^[10]。强调终生治疗,延迟诊断的患者无论何时开始治疗均有助于改善其神经系统症状。

(三)营养需求

PAH 缺乏症患者的营养需求除苯丙氨酸、酪氨酸和蛋白质需要量有特殊需求外,能量、脂肪、维生素和矿物质的需求与正常人群基本无差异^[3]。

1. 苯丙氨酸、酪氨酸和蛋白质的推荐摄入量:通过限制苯丙氨酸的摄入量将血苯丙氨酸控制在推荐范围,同时苯丙氨酸是一种必需氨基酸,在组织更新修复、生长发育中必不可少,故苯丙氨酸应满足最低摄入量要求^[11]。由于 PAH 缺乏症患者无法将苯丙氨酸羟化为酪氨酸,故建议监测酪氨酸浓度。PAH 缺乏症患者不同年龄阶段苯丙氨酸、酪氨酸及蛋白质的推荐摄入量见表1。PAH 缺乏症患者总蛋白质的推荐摄入量应高于相应年龄段正常人的推荐摄入量^[12],原因在于低苯丙氨酸饮食中 50%~85% 的蛋白质来源于无苯丙氨酸特殊医学用途配方食品中的 L-氨基酸,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^[13],故需额外补充 20%~40% 的蛋白量,以弥补由于氧化吸收率快等因素带来的损失^[3,6-9]。另外蛋白质摄入不足会限速蛋白质的合成,导致内源性蛋白质分解,从而造成血苯丙氨酸浓度增高。建议参照表1中所推荐的蛋白质摄入量来计算和安排患者的每日食谱。

2. 能量和其他营养素的推荐摄入量:PAH 缺乏症患儿的能量需求与正常儿童接近,但能量不足可能引起生长缓慢^[14],同时还需要动员内源性蛋白质

表1 苯丙氨酸羟化酶缺乏症患者苯丙氨酸、酪氨酸和蛋白质 RNI(范围)

年龄或阶段	苯丙氨酸 (mg/d)	酪氨酸 (mg/d)	蛋白质 [g/(kg·d)]
0~<3月龄	130~430	1 100~1 300	2.5~3.0
3~<6月龄	135~400	1 400~2 100	2.0~3.0
6~<9月龄	145~370	2 500~3 000	2.0~2.5
9~<12月龄	135~330	2 500~3 000	2.0~2.5
1~<4岁	200~320	2 800~3 500	1.5~2.1
4岁~成人	200~1 100	4 000~6 000	同年齡 RNI 的 120%~140%
孕早期	265~770	6 000~7 600	≥70*
孕中期	400~1 650	6 000~7 600	≥70*
孕晚期	700~2 275	6 000~7 600	≥70*
哺乳期	700~2 275	6 000~7 600	≥70*

注:RNI 为推荐营养摄入量;*单位为 g/d

(如肌肉)分解供能,从而导致血苯丙氨酸浓度升高。因此保证充足的碳水化合物和脂肪及其供能比,可避免内源性蛋白质分解,有利于患者的正常生长发育和血苯丙氨酸浓度的控制。PAH 缺乏症患儿的必需脂肪酸、维生素和矿物质的推荐摄入量与正常儿童无差异^[6,8],但由于低苯丙氨酸饮食限制了富含二十二碳六烯酸、二十碳四烯酸等长链多不饱和脂肪酸和部分富含维生素和矿物质的食物,因此膳食中需要注意补充^[15]。

3. 营养补充剂:由于食物的限制,低苯丙氨酸饮食患者存在多种营养素摄入不足的风险,需要定期评估患者的膳食摄入量并进行生化检查,及时添加营养补充剂^[7]。由于 PKU 患者饮食中缺乏畜禽肉类、鱼虾类、坚果和乳制品等,故长链多不饱和脂肪酸、左卡尼汀、维生素 B₁₂、维生素 B₆、维生素 A、维生素 D、叶酸及铁、锌和硒等微量元素的摄入量容易不足^[7-8,15-17]。维生素 B₁₂ 和 B₆ 缺乏会出现巨幼细胞性贫血。维生素 B₁₂ 或叶酸缺乏可导致患者尿甲基丙二酸伴血同型半胱氨酸升高,引起神经精神损害^[17]。PKU 患者的 25 羟维生素 D₃ 降低和骨密度减少的发生率比一般人群略高^[18]。

(四)营养干预策略

PAH 缺乏症饮食治疗需根据患者苯丙氨酸耐受量来限制天然蛋白摄入量,同时补充无苯丙氨酸特殊医学用途配方食品和低苯丙氨酸食物^[5]。

1. 苯丙氨酸耐受量:苯丙氨酸耐受量指血苯丙氨酸浓度维持在推荐范围时,PAH 缺乏症患者每日膳食中苯丙氨酸的总摄入量^[6]。苯丙氨酸耐受量在快速生长期或生活方式改变时会变化,随年龄增长有增加,通常在 2~5 岁时达到稳定,通过监测膳食中

苯丙氨酸摄入量和血苯丙氨酸浓度进行评估^[19]。

2. 限制天然蛋白质:低苯丙氨酸饮食治疗需严格限制天然蛋白质,但仍需提供一定量的来自天然食物的苯丙氨酸。需要严格限制肉、蛋、奶、海鲜、豆制品等高蛋白食物,部分限制坚果、谷类制品以及一些特殊蔬菜,如扁豆、毛豆、菌菇等中等蛋白含量的食物,需回避人造甜味剂阿斯巴甜(含50%的苯丙氨酸)。常见食物(100 g)中的蛋白质和苯丙氨酸含量见表2。

表2 常见食物(100 g)中的蛋白质、苯丙氨酸含量

食物	蛋白质(g)	苯丙氨酸(mg)	食物	蛋白质(g)	苯丙氨酸(mg)
猪肉(里脊)	20.2	748	小麦粉	10.3	528
猪肉(硬肋肉)	10.8	430	粳米(大米)	7.2	383
鸡肉	19.3	728	小米	9.0	494
黄鱼	17.7	671	马铃薯	2.0	67
海虾	16.8	685	大白菜	1.4	39
鸡蛋黄	15.2	588	西红柿	0.9	20
鹌鹑蛋	12.8	583	南瓜	0.7	17
牛奶	3.0	117	香蕉	1.4	46
母乳	1.3	36	苹果	0.2	11

3. 推荐特殊医学用途配方食品:(1)全面营养补充的特殊医学用途配方食品。以L-氨基酸为基础的无苯丙氨酸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,通常添加了充足的酪氨酸和长链多不饱和脂肪酸,摄入量足够的情况下患者不容易出现酪氨酸和必需脂肪酸的缺乏^[6-8],但注意需要根据年龄段选择适宜的类型。(2)单一营养补充的特殊医学用途配方食品。主要指以L-氨基酸为基础的无苯丙氨酸的蛋白粉,未添加脂肪、碳水化合物、维生素和矿物质等营养素,不能作为唯一营养来源,但可用于大龄患者的部分蛋白质来源。

4. 应用低苯丙氨酸食物:低苯丙氨酸食物是指每100 g食物所含苯丙氨酸低于50 mg的食物,相当于所含蛋白质低于1 g的食物^[8],可提供能量而几乎不影响患者的血苯丙氨酸水平^[20],包括几乎所有水果和大部分蔬菜(不包括豆类)、糖、脂肪以及由低蛋白米、面制成的主食等。

5. 营养处方的制定:根据患者的年龄、性别和体重,评估蛋白质和能量的需要量,同时结合苯丙氨酸耐受量制定营养处方。对于经典型PKU患者,利用表1找到该年龄段总蛋白质推荐摄入量,按特殊医学用途配方食品提供50%~85%蛋白质比

例的原则,计算每日特殊医学用途配方食品摄入量和所提供的热量,即[相应年龄段总蛋白质推荐摄入量×(0.50~0.85)]÷特殊医学用途食品蛋白质含量(蛋白质/g)=特殊医学用途食品克数。患者每日所需剩余的15%~50%的蛋白质及热量,均来自天然食物和低苯丙氨酸食物。为保证血苯丙氨酸浓度平稳,每日所需特殊医学用途食品及苯丙氨酸含量较高的天然食物应至少分3次摄入。

(五)PAH缺乏症各年龄阶段的营养管理要点

1. 0~<12月龄:经典型PKU患儿在确诊后需尽快治疗,可先全部给予无苯丙氨酸特殊医学用途配方粉以快速降低血苯丙氨酸浓度,暂停母乳或普通配方奶粉。治疗3~5 d后随着血苯丙氨酸浓度降至接近正常后重新添加母乳或普通配方奶粉。例如人工喂养的经典型PKU婴儿可按特殊医学用途配方奶粉与普通奶粉的比例为4:1~6:1配制,每日总奶量为800 ml时,按4:1配比,无苯丙氨酸特殊医学用途配方奶粉640 ml,普通奶粉160 ml,并平均分配到各餐中。在调整奶粉喂养比例的过程中,需要定期监测血苯丙氨酸的浓度。建议满6月龄开始添加低苯丙氨酸辅食,如强化铁的低蛋白婴儿米粉及低苯丙氨酸的蔬菜和水果。添加辅食的同时,继续保证特殊医学用途配方奶粉的摄入量。辅食过渡与调味品的喂养等原则与正常婴儿相同。

2. 1~<4岁:儿童对各种营养素需要量仍较高,食物种类和膳食结构接近成人,低蛋白米、面等主食量增加,搭配低苯丙氨酸的水果、蔬菜和少量含优质天然蛋白质食物。注意更换适宜年龄段类型的特殊医学用途配方食品。

3. 4~18岁:4岁以上推荐每日蛋白质的摄入量是同年龄段推荐摄入量的120%~140%。由于天然蛋白食物的限制,可能出现维生素B₁₂、维生素B₆和微量元素缺乏以及骨密度降低,注意监测并及时补充相应的营养素。学龄儿童应积极学习营养知识和自我饮食管理,逐渐认识高、中、低苯丙氨酸含量的食物,同时避免高热量含糖饮料和过多脂肪的摄入。

4. 成人:患者应终生坚持低苯丙氨酸饮食治疗,在补充特殊医学用途配方食品的同时,注意预防部分素食者或仅使用单一营养补充的特殊医学用途配方食品所导致的多种维生素及微量元素等营养素的缺乏。

5. 特殊人群的营养管理:(1)PAH缺乏症女性的妊娠期饮食治疗。建议PAH缺乏症的女性在妊娠前半年至整个妊娠期需严格执行低苯丙氨酸饮

食,血苯丙氨酸浓度应保持在120~360 μmol/L^[7]。孕期血苯丙氨酸控制不佳可导致胎儿脑发育不良、先天性心脏病等先天畸形^[21]。建议孕期PAH缺乏症女性每日补充复合维生素和DHA 200~300 mg,产后继续低苯丙氨酸饮食,并鼓励母乳喂养^[3]。(2)患病期间饮食治疗。PAH缺乏症患者在发热、感染、炎症、创伤等应激状态下,可诱发内源性蛋白质的分解导致血苯丙氨酸浓度升高,常需要更严格地限制天然蛋白质食物,并额外补充热量,如碳水化合物、脂肪、无苯丙氨酸特殊医学用途配方食品或葡萄糖溶液等。对于不能耐受口服者,可补充肠外营养液来满足电解质和必需氨基酸的需求^[3,6]。

三、随访与评估

(一)生化检查

PAH缺乏症患者需要定期评估膳食摄入、生化指标及临床表现。妊娠期为预防孕妇血苯丙氨酸浓度升高对胎儿的不良影响,需增加监测频率。监测项目与频率见表3。

1. 血苯丙氨酸浓度:各年龄段血苯丙氨酸浓度控制的理想范围^[5]:1岁以下120~240 μmol/L;1~12岁120~360 μmol/L;12岁以上120~600 μmol/L;孕妇120~360 μmol/L。宜在早晨空腹或餐后2~3 h一天中的固定时间采血监测血苯丙氨酸浓度。

2. 其他生化检查:监测血前白蛋白、白蛋白、全血细胞计数、铁蛋白和25羟维生素D₃水平,必要时监测酪氨酸、维生素B₁₂、维生素B₆、叶酸、维生素A、微量元素等水平^[3]。由于患者饮食中天然含钙的乳制品摄入量低,建议定期监测骨密度^[3,6-8]。

(二)生长发育的随访和评估

1. 体格发育评估:每3~6个月进行生长发育评估,预防生长发育迟缓、营养不良和肥胖^[5]。评估项目包括体重、身长或身高、头围(3岁以内)、身长别

体重(2岁以下)、体质指数(2岁以上),可参考2006世界卫生组织的生长曲线图作为评估标准^[22]。

2. 神经发育和认知能力评估:PAH缺乏症患者血苯丙氨酸控制水平与认知水平呈负相关^[23]。对发育商/智商的评估不仅有助于监测认知发育情况,也有助于评估患儿治疗的效果。建议1、2、3、6岁时进行智力发育评估,学龄儿童可参照学习成绩^[5]。

四、其他治疗

30%~50%的PAH缺乏症患者口服BH4后血苯丙氨酸浓度可降低超过30%以上,为BH4反应性PAH缺乏症^[24],尤其在血苯丙氨酸介于360~1 200 μmol/L的患者中比例更高。BH4可提高这些患者苯丙氨酸的耐受量,改善其生活质量。

此外,PAH缺乏症的治疗还包括大分子中性氨基酸、糖巨肽、苯丙氨酸解氨酶等,这些治疗方法临床使用经验有限。补充大分子中性氨基酸建议应用于不能严格饮食控制的12岁以上患者,孕期和婴幼儿不推荐使用^[8];糖巨肽是从乳清蛋白中提取出的一种天然的低苯丙氨酸蛋白质,与传统的低苯丙氨酸饮食比较,其口感和饱腹感更好,可提高患儿治疗的依从性;美国上市批准的苯丙氨酸解氨酶可用于血苯丙氨酸难于控制的成人患者。

五、健康教育与社会支持

随着年龄增长,部分PAH缺乏症患者治疗依从性下降,管理过程中需注意加强健康教育,对象包括PAH缺乏症患者、家长及护理人员等,内容包括发病机制、饮食治疗的原则、目标、方法、食品选择和特殊食品制作、饮食中苯丙氨酸和蛋白质的计算、特殊情况下的注意事项等相关知识。

由于PAH缺乏症的饮食治疗持续时间长、营养管理复杂,社会支持如患者夏令营、托幼儿园所及特殊饮食制作等支持项目可帮助患者提高终生治

表3 苯丙氨酸羟化酶缺乏症患者各年龄阶段的随访与评估项目

年龄或阶段	膳食摄入	生长发育评估		检查项目		
		体格发育	神经发育和认知能力(岁)	血苯丙氨酸	前白蛋白、白蛋白、全血细胞计数、铁蛋白、25羟维生素D ₃	骨密度(双能X光测定)
<1岁	每周至每月	每周至每月	-	每周	每6~12个月*	-
1~<5岁	每1~6个月	每1~6个月	1、2、3	每1~4周	每6~12个月*	-
5~18岁	每6~12个月	每6~12个月	6	每1~4周	每6~12个月*	可在青春期后期进行,如有骨折或维生素D降低,可在8岁后进行
成人	每6~12个月	-	-	每月	每6~12个月*	-
妊娠期	每1~3个月	-	-	每周	每3个月*	-
产后哺乳期	产后第6周,之后每6个月	-	-	每1~4周	-	-

注:-为无数值;*为有指征时监测酪氨酸、维生素B₁₂、维生素B₆、叶酸、维生素A、微量元素、必需脂肪酸

疗的依从性。

终生良好的低苯丙氨酸饮食管理有助于 PAH 缺乏症患者获得理想的治疗效果。推荐的营养管理策略,来源于我国 HPA 治疗的临床实践和借鉴国内外的临床指南和共识,未来还需要更多的循证研究证据的支持。

(孔元原 邱文娟 王晓纯 李晓雯 执笔)

参加本共识制定单位及人员(按单位及姓名拼音为序):北京大学第一医院(杨艳玲);北京市妇幼保健院(孔元原);北京新世纪儿童医院(王晓纯);广州市妇女儿童医疗中心(黄永兰);济南市妇幼保健院(邹卉);南京市妇幼保健院(孙云);宁夏回族自治区妇幼保健院(毛新梅);上海交通大学医学院附属新华医院(顾学范、邱文娟);西北妇女儿童医院(李凤侠);浙江大学医学院附属儿童医院(陈洁、杨茹莱);中日友好医院(李晓雯、沈明)

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参 考 文 献

- [1] 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.
- [2] Ye J, Yang Y, Yu W, et al. Demographics, diagnosis and treatment of 256 patients with tetrahydrobiopterin deficiency in mainland China: results of a retrospective, multicentre study [J]. *J Inherit Metab Dis*, 2013, 36(5): 893-901. DOI: 10.1007/s10545-012-9550-6.
- [3] Singh RH, Rohr F, Frazier D, et al. Recommendations for the nutrition management of phenylalanine hydroxylase deficiency [J]. *Genet Med*, 2014, 16(2): 121-131. DOI: 10.1038/gim.2013.179.
- [4] 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[卫社发(96)号][J]. *中国儿童保健杂志*, 2011, 19(2): 190-191.
- [5] 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]. *中华儿科杂志*, 2014, 52(6): 420-425. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0578-1310.2014.06.005.
- [6] Vockley J, Andersson HC, Antshel KM, et al. Phenylalanine hydroxylase deficiency: diagnosis and management guideline [J]. *Genet Med*, 2014, 16(2): 188-200. DOI: 10.1038/gim.2013.157.
- [7] 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. DOI: 10.1016/j.ymgme.2016.04.008.
- [8] 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. DOI: 10.1186/s13023-017-0685-2.
- [9] van Spronsen FJ, van Wegberg AM, Ahring K, et al. Key European guidelines for the diagnosis and management of patients with phenylketonuria [J]. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2017, 5(9): 743-756. DOI: 10.1016/S2213-8587(16)30320-5.
- [10] Smith I, Beasley MG, Ades AE. Intelligence and quality of dietary treatment in phenylketonuria [J]. *Arch Dis Child*, 1990, 65(5): 472-478. DOI: 10.1136/adc.65.5.472.
- [11] Kindt E, Halvorsen S. The need of essential amino acids in children. An evaluation based on the intake of phenylalanine, tyrosine, leucine, isoleucine, and valine in children with phenylketonuria, tyrosine amino transferase defect, and maple syrup urine disease [J]. *Am J Clin Nutr*, 1980, 33(2): 279-286. DOI: 10.1093/ajcn/33.2.279.
- [12] 中国营养学会. 中国居民膳食营养素参考摄入量(2013 版) [M]. 北京: 科学出版社, 2014.
- [13] Dangin M, Boirie Y, Garcia-Rodenas C, et al. The digestion rate of protein is an independent regulating factor of postprandial protein retention [J]. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2001, 280(2): E340-348. DOI: 10.1152/ajpendo.2001.280.2.E340.
- [14] Rocha JC, van Spronsen FJ, Almeida MF, et al. Dietary treatment in phenylketonuria does not lead to increased risk of obesity or metabolic syndrome [J]. *Mol Genet Metab*, 2012, 107(4): 659-663. DOI: 10.1016/j.ymgme.2012.10.006.
- [15] Koletzko B, Sauerwald T, Demmelmair H, et al. Dietary long-chain polyunsaturated fatty acid supplementation in infants with phenylketonuria: a randomized controlled trial [J]. *J Inherit Metab Dis*, 2007, 30(3): 326-332. DOI: 10.1007/s10545-007-0491-4.
- [16] Acosta PB, Yannicelli S, Singh RH, et al. Iron status of children with phenylketonuria undergoing nutrition therapy assessed by transferrin receptors [J]. *Genet Med*, 2004, 6(2): 96-101. DOI: 10.109701.GIM.0000117335.50541.F3.
- [17] Hvas AM, Nexø E, Nielsen JB. Vitamin B12 and vitamin B6 supplementation is needed among adults with phenylketonuria (PKU) [J]. *J Inherit Metab Dis*, 2006, 29(1): 47-53. DOI: 10.1007/s10545-006-0108-3.
- [18] Nagasaka H, Tsukahara H, Takatani T, et al. Cross-sectional study of bone metabolism with nutrition in adult classical phenylketonuric patients diagnosed by neonatal screening [J]. *J Bone Miner Metab*, 2011, 29(6): 737-743. DOI: 10.1007/s00774-011-0276-6.
- [19] van Spronsen FJ, van Rijn M, Dorgelo B, et al. Phenylalanine tolerance can already reliably be assessed at the age of 2 years in patients with PKU [J]. *J Inherit Metab Dis*, 2009, 32(1): 27-31. DOI: 10.1007/s10545-008-0937-3.
- [20] Rohde C, Mütze U, Weigel JF, et al. Unrestricted consumption of fruits and vegetables in phenylketonuria: no major impact on metabolic control [J]. *Eur J Clin Nutr*, 2012, 66(5): 633-638. DOI: 10.1038/ejcn.2011.205.
- [21] Güttler F, Azen C, Guldberg P, et al. Relationship among genotype, biochemical phenotype, and cognitive performance in females with phenylalanine hydroxylase deficiency: report from the Maternal Phenylketonuria Collaborative Study [J]. *Pediatrics*, 1999, 104(2 Pt 1): 258-262.
- [22] WHO Multicentre Growth Reference Study Group. WHO Child Growth Standards: Length / height-for-age, weight-for-age, weight-for-length, weight-for-height and body mass index-for-age: Methods and development. [R/OL]. Geneva: World Health Organization, 2006. https://www.who.int/childgrowth/standards/Technical_report.pdf?ua=1.
- [23] Pietz J, Dunckelmann R, Rupp A, et al. Neurological outcome in adult patients with early-treated phenylketonuria [J]. *Eur J Pediatr*, 1998, 157(10): 824-830.
- [24] 叶军,邱文娟,韩连书,等. 398 例新生儿各型高苯丙氨酸血症的研究及 26 年诊治经验 [J]. *中华围产医学杂志*, 2008, 11(6): 382-387. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-9408.2008.06.006.

(收稿日期:2018-12-21)

(本文编辑:刘瑾)