

· 临床研究 ·

苯丙酮尿症患儿治疗前后脑白质病变的观察

王志新¹, 周忠蜀¹, 喻唯民²

(北京中日友好医院 1. 儿科; 2. 遗传代谢室, 北京 100029)

【摘要】目的 该研究应用 MRI 观察晚治苯丙酮尿症(PKU)患者治疗前后脑白质病变。**方法** 确诊为经典型 PKU 患者 19 例, 进行低苯丙氨酸(PHE)饮食治疗随诊 8~16 月, 治疗前后分别进行了头颅 MRI 及智商检查。头颅 MRI 采用常规矢状面、轴面 T1W 和轴面 T2W 扫描, 对脑白质 T2 高信号病变按 Thompson 6 级分级法进行分级并评分。观察比较治疗前后脑白质病变的改变。**结果** 9 例晚治 PKU 患者头颅 MRI 均存在脑白质病变, 其病变主要表现为侧脑室周围及三角区白质等区域存在孤立性斑片状异常 T2 高信号, 治疗前后的平均 MRI 脑白质 T2 高信号分级分别为 2.59 和 1.76, 治疗前后 MRI 分级按分数计算, 差异有显著性($P < 0.01$), 治疗后 T2 高信号等级改善。19 例均存在不同程度的智力发育落后, 在智商改善与 T2 高信号等级改善可见部分一致关系。血 PHE 浓度与脑白质病变有关。**结论** 晚治 PKU 患者脑白质病变及智力发育落后具高发生率, 低苯丙氨酸饮食治疗降低血苯丙氨酸浓度后脑白质病变及智商均有部分改善, 提示 PKU 患者脑白质病变及智力损害是部分可逆的, PKU 患者脑白质改变可能是导致晚治 PKU 患者智能发育障碍的原因之一。 [中国当代儿科杂志, 2006, 8(1):13-16]

【关键词】 苯丙酮尿症; 磁共振成像; 脑白质; 智商; 儿童

【中图分类号】 R725.8 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1008-8830(2006)01-0013-04

Brain white matter lesions of children with phenylketonuria before and after treatment

WANG Zhi-Xin, ZHOU Zhong-Shu, YU Wei-Min. Department of Pediatrics, China-Japan Friendship Hospital, Beijing 100029, China (Email: jingyi.feng@siemens.com)

Abstract: Objective To observe brain white matter changes in children with late-treated phenylketonuria (PKU) before and after receiving treatment. **Methods** This study included 19 PKU patients (aged 34-410 weeks) who were administered a low-phenylalanine diet ($< 15-50$ mg/kg daily) for 8-16 months. The brain MR imaging with spin-echo T1-weighted and T2-weighted sequences in coronal and axial planes was taken before and after treatment. The white matter abnormalities (T2WI high signal intensity) were graded based on the Thompson grading system. Meanwhile the intelligence quotient (IQ) or developmental quotient (DQ) was tested by the Gesell's Intelligence Scale. **Results** All 19 PKU patients presented with the brain white matter lesions, manifesting abnormally high T2-signal intensity in the periventricular region around anterior and posterior horns of both lateral ventricles. Different extents of mental retardation were also observed in the 19 patients. The low-phenylalanine diet treatment decreased the average grade of abnormal T2-signal intensity from 2.59 to 1.76 ($P < 0.05$). The mean IQ or DQ improved from 44.8 to 61.6 after treatment ($P < 0.05$). There was some correlation between the amelioration of brain white matter lesions and IQ or DQ. **Conclusions** The patients with late-treated PKU have a higher occurrence of the brain white matter lesions and mental retardation. A low-phenylalanine diet treatment can partly improve the abnormalities. Brain white matter lesions may play a part in mental retardation. [Chin J Contemp Pediatr, 2006, 8(1):13-16]

Key words: Phenylketonuria; MR imaging; Brain white matter; Intelligence quotient; Child

苯丙酮尿症(phenylketonuria, PKU)是由于苯丙氨酸羟化为酪氨酸过程受阻引起的代谢性疾病, 主要临床表现为智力发育落后和癫痫发作及情感行为异常; 从上世纪 70 年代起西方国家普遍开展新生儿代谢性疾病的筛查, PKU 患儿从生后 2 周开始低苯丙氨酸饮食治疗, 神经损伤症状明显减少, 我国一些

地区尚未开展该筛查, 仍有相当比例的晚治 PKU 患者, 伴有严重的神经损伤症状存在, 其脑神经损伤的发生机制尚不明确。本文旨在通过 MRI 研究治疗前后 PKU 患者脑白质病变的改变, 探讨其与智商及血苯丙氨酸(PHE)浓度间的关系, 为判断 PKU 患者的治疗效果及评估预后提供客观的依据, 并对 PKU

[收稿日期] 2005-09-20; [修回日期] 2005-11-17

[作者简介] 王志新, 女, 硕士, 副主任医师。主攻方向: 小儿神经代谢。

患儿智力发育障碍发生机制进行探讨。

1 对象与方法

1.1 一般资料

2002~2004年我院 PKU 专科门诊晚治经典型 PKU 患者 19 例,确诊年龄 34~410 周,平均为 176 周,男 10 例,女 9 例,全部病例均有程度不等的智力发育落后,4 例合并癫痫。根据 PKU 患者未治疗年龄超过 3 个月,约 96%~99% 病例出现智力发育障碍,确定首治年龄在 3 个月以上的 PKU 患者为晚治病例,测定血 PHE 浓度 $>1.2 \text{ mmol/L}$ (20 mg/dL),并经尿液喋呤谱分析及血纸片二氢喋啶还原酶的测定除外四氢生物喋呤缺乏症,确诊为经典型 PKU 患者^[1]。随诊时间为 8~16 个月。

1.2 方法

治疗前后对患者进行头颅 MRI 检测,使用美国 GE 公司制造的 0.5T 超导型磁共振装置,常规矢状面、轴面 T1W 和轴面 T2W 扫描,SE 序列 T1WI,TR 500 ms,TE 15 ms,激发次数 (NE) 2 次,FSE 序列 T2WI,TR 40 000 ms,TE 80 ms,NE 2 次,层厚 5 mm,层间距 7.5 mm,成像矩阵 256192。0~3 岁患者治疗前后测定小儿发育商 (DQ), >3 岁患者治疗前后测定小儿智商指数 (IQ),检查采用 Gesell 发育智能量表进行测试 (由我院心理门诊测定)。治疗 8~16 个月复查脑 MRI 及智商。

1.3 脑白质病变评估

PKU 患者 MRI 脑白质主要表现为异常 T2 高信号,其病变程度分级采用 Thompson 的 6 级分级方法进行评估,并根据 Cleary 法评分,Cleary 评分法是在 Thompson 分级法基础上进一步以分数表示,0 级为 60 分,1 级为 50 分,以后每升高 1 级分数降低 10 分。

1.4 治疗方法

PKU 患者确诊后即进行低苯丙氨酸饮食治疗,本组全例服用森永无苯丙氨酸营养粉,及无苯丙氨酸蛋白粉及淀粉,限制 PHE 摄入量,同时要保证供给足够的蛋白质以满足患者生长发育的需要。首次来诊时抽全血采用 HPLC 法定量测定血 PHE 浓度,以后随诊每 2~4 周监测血 PHE 浓度 1 次,不能来院就诊邮寄血片用 Guthrie 法进行半定量测定,控制在 $0.12 \sim 0.48 \text{ mmol/L}$ ($2 \sim 8 \text{ mg/dL}$) 之间。根据年龄不同按每日 PHE 量低于 $15 \sim 50 \text{ mg/kg}$ 不等,每日蛋白摄入量不低于 $2 \sim 3 \text{ g/kg}$,由于 PHE 耐受性因人而异,因此治疗开始需每日检查血 PHE 浓度,根据血 PHE 浓度决定 PHE 摄入量,制定个体化

食谱。合併癫痫患者用丙戊酸钠等抗癫痫药物控制抽搐发作。

1.5 统计学方法

本研究中所有数据均利用计算机 SPSS10.0 for Windows 软件进行统计学分析,计数资料采用 χ^2 检验,计量资料数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用配对 t 检验进行统计学处理; $P < 0.05$ 时,表示差异有显著性。

2 结果

2.1 治疗前后脑白质病变及智商

全部病例在治疗前头颅 T2WI 上可见脑白质内异常高信号灶,最常见病变为散在的孤立性斑片状 T2 高信号灶,可大可小,范围广泛,主要分布在双侧侧脑室周围及三角区白质,额、颞、顶、枕叶皮层下白质也可见,脑干、小脑、桥脑偶尔可见,相应层面 T1WI 也可显示少部分 T2WI 上明显的病变,为稍低信号灶,另有部分病例 T2WI 上脑白质内存在弥散性高信号,边界模糊、两侧对称性扩展沿胼胝体向前向后延伸,并向双侧放射冠和半卵圆中心区白质对称性扩展;根据 Thompson 标准对 MRI 脑白质异常 T2 高信号病变进行分级评定,治疗后仍存在脑白质病变,但发生程度较未治疗减轻。见图 1,表 1。

本组 19 例患者中,治疗前后均有脑白质病变发生,但发生程度不同,治疗前后的平均 MRI 等级分别为 2.59 和 1.76,治疗前后 MRI 分数间的显著性检验,配对 t 检验 $t = 4.16$, $t_{0.01(16)} = 2.921$, $t > t_{0.05(9)}$, $P < 0.01$,差异有显著性。

根据表 1 数据,本组 19 例患者治疗前后均存在不同程度的智力发育落后,其中治疗前、后平均 IQ (或 DQ) 分别为 44.8, 61.6, 统计学用配对 t 检验 $t = 9.345$, 自由度为 16, $t_{0.01(16)} = 2.921$, $t > t_{0.01(16)}$, $P < 0.01$ 差异有显著性,说明饮食治疗后智力发育落后情况与治疗前差异有显著性,即饮食治疗使智力发育有改善。

治疗后脑白质 T2 高信号分级及 IQ (或 DQ) 均有改善,但脑白质病变与 IQ (或 DQ) 改善间进行统计学处理发现:治疗前、治疗后 IQ (或 DQ) 值分别与治疗前、后脑 MRI 等级分数间进行线性回归处理, $P > 0.05$, 拒绝 IQ (或 DQ) 与 MRI 等级间有线性回归关系。但在本组病例中可以发现除病例 2, 4, 6, 8, 9 外其余 14 例智商改变与脑白质改善程度有正比相关,提示脑白质病变可能是引起晚治 PKU 患儿智能发育障碍的原因之一。

表 1 治疗前后 MRI 脑白质 T2 高信号分级及 DQ/IQ 情况

病例号	治 疗 前					治 疗 后				
	周龄	平均血 PHE 浓度 (mg/dL)	智商	MRI 分级	MRI 分数	周龄	平均血 PHE 浓度 (mg/dL)	智商	MRI 分级	MRI 分数
1	120	18.4	39	3	30	167	5.1	64	1	50
2	86	16.7	34	2	40	122	7.5	48	1	50
3	216	19.3	32	3	30	258	7.5	42	2	40
4	73	16.2	42	2	40	109	6.8	74	1	50
5	137	15.8	55	1	50	179	8.8	68	1	50
6	54	12.7	40	1	50	102	9.1	66	1	50
7	316	19.9	42	3	30	349	10.2	60	2	40
8	154	14.8	44	5	10	202	6.7	50	4	20
9	173	15.9	47	3	30	213	7.1	56	2	40
10	76	14.6	46	2	30	122	5.9	67	2	40
11	68	15.7	34	1	50	105	7.6	51	1	50
12	207	21.1	32	2	40	231	9.4	40	2	40
13	154	14.7	52	4	20	192	3.6	74	3	30
14	62	18.0	49	3	30	106	5.4	61	2	40
15	198	19.4	47	2	40	231	6.4	56	1	50
16	123	15.6	56	3	30	150	4.6	72	2	40
17	219	21.3	41	4	20	257	7.7	61	2	40
18	78	14.8	53	2	40	118	5.1	62	1	50
19	61	18.3	62	3	30	104	6.6	75	2	40

治疗前后 MRI 的等级分数间 *t* 检验, *P* < 0.01; 治疗前后智商指数间 *t* 检验, *P* < 0.01

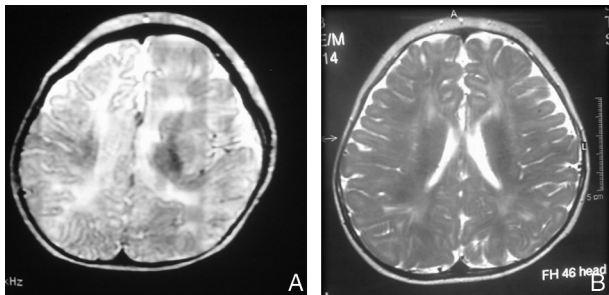


图 1 病例 11 治疗前后头颅 MRI。A: 治疗前(68 周)的头颅 MRI 的 T2WI 示脑室旁白质及顶叶枕叶白质内散在斑片状高信号; B: 经治疗后(105 周)头颅 MRI 的示脑室旁白质及顶叶枕叶内散在斑片状高信号较治疗前减小。

2.2 血 PHE 浓度与脑白质病变

将 19 例患儿根据血 PHE 控制情况分别为 A、B 两组, A 组为 PHE 浓度控制在 2 ~ 8 mg/dL 病例, B 组为 PHE 浓度未控制在 2 ~ 8 mg/dL 的病例。

根据表 2 可以看到血 PHE 控制良好的 A 组病例, MRI 等级分数改善值均优于血 PHE 控制欠佳的 B 组病例, 差异有显著性, *P* < 0.01。提示脑白质 T2 异常高信号的改善程度与血 PHE 浓度有关。说明有效控制血 PHE 浓度对脑白质改善有积极的影响, 且本组病例中确诊年龄较早病例的脑白质相对于较晚病例损伤较轻, 说明较长时间的高血 PHE 浓度会对脑白质造成较严重的损害。

表 2 血 PHE 浓度与脑白质病变改善间的比较

分组	MRI 分数改善值 ($\bar{x} \pm s$)
A 组	12.5 ± 4.53
B 组	5.56 ± 5.27

两组 MRI 分数改善值比较 *P* < 0.01

3 讨论

迄今为止 PKU 患者的神经损害的发生机制尚未完全明了, 近 10 年由于磁共振成像技术的出现, 首先在有神经损害的 PKU 患者的 MRI 中发现了脑白质异常改变, 之后在无明显神经损害症状的 PKU 患者的 MRI 中也发现了脑白质的异常改变^[1], 因此提出 PKU 患者的脑损伤主要表现为脑白质病变^[2]。Cleary 等^[3]在对比了 PKU 患者的影像学及病理学资料后认为其脑白质病变主要与脱髓鞘改变、髓鞘发育不良性改变及空泡变性、血管性水肿有关。Thompson 等^[4]根据 PKU 患者 MRI 的脑白质病变的范围及程度划分了 MRI 的脑白质病变分级, Cleary 等^[3]根据 Thompson 评级标准进一步评分。

本研究发现 19 例晚治 PKU 患者的头颅 MRI 中均可见程度不等的脑白质异常 T2 高信号, 最常见病变为散在的孤立性斑片状 T2 高信号灶, 主要分布在双侧侧脑室周围及三角区白质, 额、颞、顶、枕叶皮层

下白质也可见,另有部分病例 T2WI 上脑白质内存在弥散性高信号,边界模糊、两侧对称性扩展,本研究中依据 Thompson 的 MRI 分级方法分级,发现治疗前以 2,3 级为主,治疗后以 1,2 级为主,与王武等^[5]报道的 PKU 患者脑白质病变基本符合。在本组研究中根据髓鞘发育是由中心向外缘部分发育的规律及髓鞘的 MRI 信号^[6]推测 PKU 患者双侧侧脑室三角区周围这种中心部分异常 T2 高信号可能与脱髓鞘病变有关,散在的孤立性斑片状 T2 高信号灶可能与髓鞘发育不良及空泡变性、血管性水肿有关。

本研究按 Thompson 法对 19 例 PKU 患者治疗前后头颅 MRI 白质 T2 高信号病变进行分级发现,治疗前、后平均等级数分别为 2.59 及 1.76,有下降趋势,并且对 MRI 分级分数进行 *t* 检验差异有显著性($P < 0.01$),说明本实验中 PKU 患者随着血 PHE 浓度下降,脑白质异常程度有好转趋势。

本组研究从形态学可以明显看到 PKU 患者治疗后脑白质 T2 异常高信号在一定程度上有改善,但在治疗后的脑 MRI 中也仍可见到脑白质的病变,即使是血浓度控制良好的病例,也存在 T2W 高信号,故提示低 PHE 饮食治疗只能使脑白质异常在一定程度上部分改善,而不能完全恢复正常。

未治 PKU 患者的智能发育障碍是其主要临床表现之一,且呈进行性加重。

在本组晚治 PKU 病例中不论治疗前还是治疗后均有轻重不等的智力损伤,治疗前、后 IQ(或 DQ)分别平均为 44.8,61.6,治疗前后 IQ(或 DQ)进行统计学处理 $P < 0.01$,差异有显著性,说明治疗对 PKU 智力障碍有改善作用。国外早治 PKU 患者没有明显智能发育障碍的表现,因此国外学者提出 PKU 脑白质病变与基本正常智商间无明显相关性^[7]。而我国存在许多治疗延迟 PKU 患者,约 96% 以上存在智能发育障碍,同时有 90% 以上病例

存在脑白质病变^[8],两者间是否存在某种关联,成为人们的关注点。在本组研究中发现经治疗后 PKU 患者脑白质病变在一定程度上有所改善,同时智力发育障碍也在一定程度上有所改善,但其中 4 例脑白质病变改善明显,而智商指数提高不明显,另有 2 例智商指数有较明显提高,而脑白质病变改善不明显,其余病例在治疗前后智商改善百分率与脑白质病变改善百分率的间存在部分平行关系,提示脑白质病变与智力发育落后间存在某些关联,PKU 患者脑白质改变可能是导致晚治 PKU 患者智能发育障碍的原因之一。

[参 考 文 献]

- [1] Ludolph AC, Ullrich K, Nedjat S, Masur H, Bick U. Neurological outcome in 22 treated adolescents with hyperphenylalaninaemia. A clinical and electrophysiological study [J]. *Acta Neurol Scand*, 1992, 85(5): 243-248.
- [2] Phillips MD, McGraw P, Lowe MJ, Mathews VP, Hainline BE. Diffusion-weighted imaging of white matter abnormalities in patients with phenylketonuria [J]. *AJNR Am J Neuroradiol*, 2001, 22(8): 1583-1586.
- [3] Cleary MA, Walter JH, Wraith JE, Jenkins JP, Alani SM, Tyler K, et al. Magnetic resonance imaging of the brain in phenylketonuria [J]. *Lancet*, 1994, 344(8915): 87-90.
- [4] Thompson AJ, Tillotson S, Smith I. Brain MRI changes in phenylketonuria: Associations with dietary status [J]. *Brain*, 1993, 116(Pt 4): 811-821.
- [5] 王武, 张雪哲, 卢延. 苯丙酮尿症的颅脑 MRI 研究 [J]. *中华放射学杂志*, 2000, 34(2): 367-369.
- [6] Forsting M. MR imaging of the brain: metabolic and toxic white matter diseases [J]. *Eur Radiol*, 1999, 9(6): 1061-1065.
- [7] Channon S, German E, Cassina C, Lee P. Executive functioning, memory, and learning in phenylketonuria [J]. *Neuropsychology*, 2004, 18(4): 613-620.
- [8] 喻唯民, 徐力, 李晓雯, 贺春, 沈明, 张知新, 等. 苯丙酮尿症十八年研究 [J]. *中国医学科学院院报*, 2003, 25(2): 218-222.

(本文编辑: 吉耕中)