

doi: 10.7499/j.issn.1008-8830.2014.01.003

论著·临床研究

肠内营养粉剂 AA-PKU2 治疗 1~8 岁苯丙酮尿症患儿的有效性和安全性研究

周雪莲¹ 赵正言¹ 江剑辉² 邹卉³ 顾学范⁴ 顾强⁵ 沈明⁶ 陆健⁷

(1. 浙江大学医学院附属儿童医院, 浙江 杭州 310003; 2. 广州市妇女儿童医疗中心新生儿筛查中心, 广东 广州 510095; 3. 济南市妇幼保健院新生儿疾病筛查中心, 山东 济南 250001; 4. 上海交通大学医学院附属新华医院, 上海 200092; 5. 北京大学第一医院, 北京 100034; 6. 中日友好医院, 北京 100029; 7. 第二军医大学卫生统计学教研室, 上海 200433)

【摘要】 **目的** 评价肠内营养粉剂 AA-PKU2 对 1~8 岁苯丙酮尿症 (PKU) 患儿治疗的有效性和安全性。**方法** 2009 年 7 月至 2011 年 5 月采用前瞻、开放、自身前后对照、多中心临床研究方法, 共入组 1 岁至 7 岁 4 个月 PKU 患儿 121 例, 评估肠内营养粉剂 AA-PKU2 治疗前、治疗 8 周及 32 周后患儿血苯丙氨酸 (PHE) 浓度、智能发育 (1~4 岁 Gesell 法, >4 岁 WPPSI 或 WISR-R 法)、身高、体重、头围、血常规、尿常规、肝肾功能、血脂和蛋白水平等血清营养学指标的变化以及不良事件发生情况。**结果** AA-PKU2 治疗 8 周和 32 周后患儿血 PHE 浓度平均水平分别为 353 ± 253 、 $361 \pm 280 \mu\text{mol/L}$, 与治疗前 ($487 \pm 327 \mu\text{mol/L}$) 相比, 差异有统计学意义 ($P < 0.01$); 治疗 8 周和 32 周后血 PHE 浓度 $\leq 360 \mu\text{mol/L}$ 的控制率分别为 65.5%、66.7%。在 Gesell 法评估的患儿中, AA-PKU2 治疗 8 周和 32 周后总发育商与治疗前比较差异无统计学意义, 但显示了智能改善的趋势; 在 WPPSI 或 WISR-R 法评估的患儿中, AA-PKU2 治疗 8 周和 32 周后总智商比治疗前明显增加 ($P < 0.01$)。AA-PKU2 治疗 8 周和 32 周后患儿的身高、体重、头围与治疗前比较均显著增加 ($P < 0.01$), 与同年龄段正常儿童的指标相当。治疗 8 周和 32 周后患儿血浆总蛋白、白蛋白、前白蛋白、总胆固醇、甘油三酯、低密度脂蛋白、高密度脂蛋白平均水平与治疗前的平均水平基本相当, 均在正常范围内。与 AA-PKU2 治疗相关的不良事件发生率为 2.5% (3 例), 均为轻度腹泻, 未特殊处理而好转。**结论** 肠内营养粉剂 AA-PKU2 能有效控制 1~8 岁患儿的血 PHE 浓度在 $360 \mu\text{mol/L}$ 以内; 通过有效控制患儿血 PHE 浓度, 可改善患儿的智力发育, 满足患儿正常生长发育的需要, 且临床应用安全、耐受性好。**中国当代儿科杂志, 2014, 16 (1): 11-15**

【关键词】 苯丙酮尿症; 肠内营养粉剂; 儿童

Efficacy and safety of a phenylalanine-free amino acid-based enteral formula (AA-PKU2) in 1-8 year-old children with phenylketonuria: a prospective, open, self-controlled and multi-center study in China

ZHOU Xue-Lian, ZHAO Zheng-Yan, JIANG Jian-Hui, ZOU Hui, GU Xue-Fan, GU Qiang, SHENG Ming, LU Jian. Children's Hospital Affiliated to Medical College, Zhejiang University, Hangzhou 310003, China (Zhao Z-Y, Email: zhaozy@zju.edu.cn)

Abstract: Objective To evaluate the efficacy and safety of a phenylalanine-free amino acid-based enteral formula (AA-PKU2) in the treatment of children with phenylketonuria (PKU) aged 1-8 years. **Methods** A prospective, open, self-controlled, multi-center trial was performed, enrolling 121 PKU children (1-8 years in age) consecutively between July, 2009 and May, 2011. Enteral nutrition therapy was administered for 32 weeks. The data on blood phenylalanine (PHE) levels, mental development, weight, height, head circumference, serum nutritional biomarkers (total protein, pre-albumin, albumin, total cholesterol, total triglyceride, low-density lipoprotein cholesterol, high-density lipoprotein cholesterol), and measurements from routine blood and urine examinations and from renal and hepatic function tests were collected before the therapy and at 8 weeks and 32 weeks after the

[收稿日期] 2013-11-06; [接受日期] 2013-11-25

[作者简介] 周雪莲, 女, 学士, 主任医师。

[通信作者] 赵正言, 男, 教授。

therapy and were comparatively analyzed. **Results** The mean blood PHE level at 8 and 32 weeks of AA-PKU2 treatment was 353 ± 253 and 361 ± 280 $\mu\text{mol/L}$ respectively, significantly lower than that before the treatment (487 ± 327 $\mu\text{mol/L}$; $P<0.01$). The difference in intelligence quotient scores before and after AA-PKU2 treatment was not significant ($P>0.05$) when assessed by the Gesell tests in children aged 1-4 years but significant ($P<0.01$) when assessed by WPPSI or WISR-R tests in children over 4 years. The average height, weight and head circumference at 8 and 32 weeks after treatment were significantly increased as compared to these measurements before treatment ($P<0.01$) with absolute levels similar to those in the control children. In contrast, the mean values of total protein, pre-albumin, albumin, total cholesterol, total triglyceride, low-density lipoprotein cholesterol and high-density lipoprotein cholesterol at both time points were not different either from those prior to the treatment or from those in the control children. Mild diarrhea was the adverse events associated with AA-PKU2 treatment, which occurred in 3 (2.5%) cases. All these 3 patients fully recovered without treatment. **Conclusions** The phenylalanine-free amino acid-based formula, AA-PKU2, is effective and safe in controlling blood PHE levels and improving mental development with adequate nutritional support in PKU. [Chin J Contemp Pediatr, 2014, 16(1): 11-15]

Key words: Phenylketonuria; Enteral formula; Child

苯丙酮尿症 (phenylketonuria, PKU) 是一种先天性遗传代谢性疾病, 由于肝脏内苯丙氨酸羟化酶的缺乏, 导致患儿体内苯丙氨酸 (PHE) 无法转化为酪氨酸引起。如果早期不及时诊断和治疗, 患儿体内 PHE 蓄积而导致其神经系统发生不可逆的损伤^[1], 影响患儿的智能发育, 出现智能落后或痴呆。一旦确诊, 其治疗方针即很明确: 在临床医师或营养师指导下进行低 PHE 饮食治疗, 将血 PHE 浓度控制在一定的范围内, 避免其对中枢神经系统不可逆的损伤^[2]。因此, PKU 治疗的首要目标是维持血浆 PHE 浓度在合适的、理想的范围内, 在英国^[1]和美国^[3]推荐范围为 120~360 $\mu\text{mol/L}$ (英国标准中亦说明对于学龄期的 PKU 患儿, 可接受上限 480 $\mu\text{mol/L}$)。本项临床研究的试验药品肠内营养粉剂 AA-PKU2 是不含 PHE 的氨基酸混合粉剂, 遵照临床医师或营养师的指导剂量服用本品并结合适当的低 PHE 饮食, 可控制血 PHE 浓度水平在治疗目标范围内。

1 资料与方法

1.1 研究对象

2009年7月至2011年5月以浙江大学医学院附属儿童医院为主要研究单位, 联合中日友好医院、北京大学第一医院、山东省济南市妇幼保健院、上海交通大学医学院附属新华医院及广东省广州市妇幼保健院参加, 共入组1岁至7岁4个月 PKU 患儿 121 例, 其中男 70 例, 女 51 例。入选标准包括: 年龄 1~8 岁; 经临床与实验室检查确诊为 PKU (诊断标准参考卫生部颁发的新生儿筛查诊疗常规); 诊断时实验室检查血 PHE 浓度

高于 360 $\mu\text{mol/L}$; 生命体征稳定; 家长或法定监护人签署知情同意书。排除标准包括: 患有其他遗传代谢性疾病 (如四氢生物蝶呤缺乏症); 对研究药物成分过敏; 低出生体重 (小于 2500 g) 与早产儿 (小于 37 周孕期); 患有神经系统性疾病; 患有完全性肠道梗阻; 患有顽固性腹泻等需要进行肠道休息处理; 患有严重腹腔内感染; 患有肿瘤或人类免疫缺陷病毒阳性; 肝功能异常 (SGPT/ALT 或 SGOT/AST 大于正常值上限); 肾功能异常 (血肌酐大于正常值上限); 患有严重的全身性疾病 (如心血管系统、呼吸系统、消化系统、内分泌系统、泌尿生殖系统疾病等) 且病情不稳定; 免疫功能受损 (如淋巴瘤、艾滋病、Wiskott-Aldrich 综合征) 或有恶性疾病史; 本试验前 30 d 内参加了其他的药物临床试验; 研究者判断患儿依从性差, 无法按照要求完成研究。本研究经医院伦理委员会批准, 所有研究对象的家长或法定监护人签署知情同意书。

1.2 方法

前瞻、开放、自身前后对照、多中心设计。筛选合格入组后予患儿 AA-PKU2 (由英国 SHS International Limited 提供), 根据《儿科学》第四版对“儿童各种营养素及能量每日需要量”的建议值^[4], 本试验药物推荐剂量为: 176~192 g/d (1~3 岁患儿), 212~232 g/d (4~6 岁患儿), 具体使用剂量 (包括 7~8 岁年龄段 PKU 患儿的使用剂量) 和浓度由医师或营养师决定。整个治疗周期为 32 周, 分别在治疗 8 周和 32 周后进行有效性评价; 安全性指标血常规、尿常规、肝肾功能分别在治疗前、治疗 8 周、32 周后进行检测, 并在整个研究过程中监测不良事件 (反应) 的发生情况。

1.3 有效性评价

主要疗效指标为血 PHE 浓度；次要有效性指标包括身高、体重、头围、血清营养学指标、智力测定(1~4岁 Gesell法; >4岁 WPPSI或 WISR-R法)。

1.4 安全性评价

实验室检查指标(血常规、尿常规、肝肾功能)的变化情况以及不良事件(反应)发生情况。

1.5 统计学分析

采用 SAS 9.1.3 软件包分析, 正态分布的计量资料用均数 ± 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 非正态分布的计量资料用中位数表示。正态分布且方差齐性资料组内前后比较采用配对 *t* 检验, 非正态分布或方差不齐资料组内前后比较采用 Wilcoxon 符号秩和检验; 计数资料采用频数(构成比)进行描述; *P*<0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般资料

共入组 121 例(男 70 例, 女 51 例), 平均年龄 38 ± 22 月龄, 整个研究过程中脱落 17 例, 脱落率为 14.0%。有效性指标在符合方案集数据库中分析, 安全性指标在全分析集数据库中分析。

2.2 治疗后血 PHE 浓度变化

与治疗前比较, 治疗 8、32 周的血 PHE 浓度均明显下降(分别 *S*=1425.5、1048.5, *P*<0.0001, *P*=0.0005), 分别下降了 101、90 μmol/L(中位数), 见表 1。治疗 8、32 周后血 PHE 浓度控制在目标范围内(<360 μmol/L)的控制率分别为 65.5% 和 66.7%。

表 1 治疗前后血 PHE 浓度的比较 ($\bar{x} \pm s$, μmol/L)

时间	例数	PHE 浓度
治疗前	113	487 ± 327
治疗 8 周	113	353 ± 253 ^a
治疗 32 周	105	361 ± 280 ^a

a: 与治疗前比较, *P*<0.01。

2.3 治疗后身高、体重、头围的变化

与治疗前比较, AA-PKU2 治疗 8 周后患儿身高、体重和头围均显著增加(分别 *S*=2831.0、1768.0、1027.5, 均 *P*<0.0001), 身高、体重和头围分别增加了 1.8 cm、0.6 kg、0.3 cm(中位数);

AA-PKU2 治疗 32 周后患儿身高、体重和头围亦均显著增加(分别 *S*=2525.0、2514.5、2117.0, 均 *P*<0.0001), 身高、体重和头围分别增加了 5.6 cm、2.0 kg、1.0 cm(中位数)。见表 2。

表 2 治疗前后身高、体重、头围的比较 ($\bar{x} \pm s$)

时间	例数	身高(cm)	体重(kg)	头围(cm)
治疗前	121	93 ± 16	15 ± 6	47.6 ± 3.4
治疗 8 周	111	95 ± 16 ^a	16 ± 7 ^a	48.2 ± 2.4 ^a
治疗 32 周	104	98 ± 16 ^a	17 ± 5 ^a	48.9 ± 2.2 ^a

a: 与治疗前比较, *P*<0.01。

2.4 治疗后智力发育水平的变化

应用 Gesell 法评估的患儿中, 治疗 8 周和 32 周后总智商与治疗前相比, 差异无统计学意义(分别 *t*=1.76、1.89, *P*=0.0836、0.0641), 但分别增加了 0.5、1.9, 显示了改善的趋势; 应用 WPPSI 或 WISR-R 法评估的患儿中, 治疗 8 周与 32 周后总智商较治疗前明显提高(分别 *t*=5.63、5.59, 均 *P*<0.0001), 总智商分别增加了 11、14(中位数)。见表 3。

表 3 治疗前后总智商的比较 ($\bar{x} \pm s$)

时间	Gesell 法		WPPSI 或 WISR-R 法	
	例数	总智商	例数	总智商
治疗前	75	73 ± 28	31	80 ± 21
治疗 8 周	64	74 ± 29	24	93 ± 19 ^a
治疗 32 周	60	75 ± 31	25	95 ± 20 ^a

a: 与治疗前比较, *P*<0.01。

2.5 治疗后血清营养学指标的变化

治疗 8 周和 32 周后血清总蛋白、白蛋白、前白蛋白、总胆固醇、甘油三酯、低密度脂蛋白、高密度脂蛋白与治疗前基本相当, 均在正常范围内。

2.6 安全性评价

在整个临床研究过程中, 不良事件发生例次 181 次, 发生例数 66 例, 多为上呼吸道感染与腹泻(上呼吸道感染发生例次 126 次, 腹泻发生例次 10 次); 严重不良事件 1 例, 患儿因纳呆, 便秘伴发热咳嗽住院治疗, 出院诊断为“胃肠炎”, 研究者判断与试验药物可能无关。与研究药物相关的不良事件即不良反应发生 3 例(2.5%, 3 例次), 均为轻度腹泻, 对症处理或无需处理均完全恢复并适应 AA-PKU2 饮食治疗。

3 讨论

由于PKU是先天遗传代谢性疾病,目前尚无根治方法,治疗方法虽然不复杂,但治疗周期长(提倡终身饮食控制或至少12岁前严格饮食控制),故对PKU患儿及其抚养人对本病治疗的长期依从性是一个考验,尤其是PKU幼儿的维持治疗。2002年的一项大规模的多中心研究报道认为,由于依从性问题,PKU患者的血PHE浓度实际上并不能如标准要求的那样被严格控制,小于10岁的患儿中,有30%超过规定浓度,而对于15岁及更大的儿童,这一比例达到80%,说明饮食控制在实施上仍存在一定困难,尤其对于较大的儿童^[5]。

本项临床研究的试验药品肠内营养粉剂AA-PKU2是不含PHE的肠内营养粉剂,含有其他必需和非必需氨基酸、碳水化合物、维生素、矿物质和微量元素。其中蛋白当量为25%,碳水化合物51%,所有的成份均为人体日常所需的营养物质,既能补充氨基酸又能补充碳水化合物、维生素、矿物质和微量元素等多种营养成份,同时限制PHE的摄入,可有效控制PHE浓度,预防智能发育障碍,满足正常发育生长。

本研究所有入组患儿遵照临床医师或营养师的指导剂量服用AA-PKU2 32周并结合低PHE饮食,在治疗8周和32周后血PHE控制在360 μmol/L内的控制率分别为65.5%与66.7%。一项在欧洲的调查显示^[6]:患者血PHE水平达到当地或者国家目标值的平均比例为1岁以下88%,1~10岁为74%。本研究的入组患儿年龄为1~8岁,患者血PHE水平达到当地或者国家目标值的平均比例与文献报道相似^[5-6]。其他未控制在360 μmol/L以内的患儿考虑与患儿未严格按照规定剂量服药或未严格控制其他辅食的摄入有关。

智能方面,本研究在采用Gesell法评估的1~4岁的患儿中,AA-PKU2治疗8、32周后总智商与治疗前相比差异虽无统计学意义,但有改善趋势;在采用韦氏法评估的4岁以上患儿中,治疗8周和32周后的总智商较治疗前有明显提高,说明AA-PKU2治疗对1~8岁的PKU患儿智能发育有益,此结果与国内外的相关文献报道一致。Clarke等^[7]的盲、对照研究结果显示,未严格进行饮食限制的青少年PKU患者存在神经

精神缺陷,且与整体智能障碍不成比例,但这种缺陷可通过饮食限制部分逆转和改善;国内王志新等^[8]也报道低PHE饮食治疗可降低PKU患儿血PHE浓度,其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。Seashore等^[9]报道,如果PKU幼儿不限制饮食,智能水平可衰退,且与不限制饮食的程度和时间相关,但如果饮食限制,PHE浓度控制在理想范围内,其智能水平将有所改善。段建华等^[10]的研究结果显示,饮食治疗部分配合组PKU患儿各能区智能发育评分均值均低于完全配合治疗组,而不配合治疗组智力发育水平则明显落后于完全配合治疗组,而这3组患儿的疾病基础情况是相同的。说明不配合饮食治疗患儿的智能水平会大大落后于配合治疗的患儿。徐发亮等^[11]对19例PKU患儿进行了观察,其中8例患儿进行了低PHE饮食治疗,另外11例患儿未进行治疗,给予普通饮食,监测2组患儿智能发育情况。结果显示,治疗前2组患儿发育商无显著性差别,治疗后低PHE饮食治疗组智能水平明显高于未进行饮食治疗组。进一步说明了应用不含PHE或低PHE的产品控制血PHE浓度水平在一定的目标范围内对避免中枢神经系统的损伤、维持PKU患儿正常的智能发育有重要意义。

本研究结果还显示,肠内营养粉剂AA-PKU2能满足患儿正常生长发育的需要。AA-PKU2治疗8周和32周后患儿的身高、体重、头围较治疗前明显增长,与同年龄段的正常儿童发育水平相当^[12]。李晓雯等^[13]进行了一项低PHE饮食治疗PKU的临床研究,也证明了应用不含PHE的治疗产品对PKU患儿进行饮食治疗可满足患儿的正常生长发育。

本研究不仅对AA-PKU2治疗的有效性进行了研究,对其安全性也进行了观察。在整个临床研究过程中,与研究药物相关的不良事件即不良反应发生3例(共3例次,2.5%),均为轻度腹泻,经对症处理或无需处理均完全恢复并适应AA-PKU2饮食治疗,说明AA-PKU2治疗的安全性、耐受性良好。

总之,通过对肠内营养粉剂AA-PKU2的有效性与安全性临床研究结果的分析,证明AA-PKU2能有效控制1~8岁患儿的血PHE浓度在360 μmol/L

以内, 满足1~8岁患儿正常生长发育的需要, 并且通过有效控制患儿血PHE浓度, 可改善患儿的智力发育, 且安全性良好。

[参 考 文 献]

[1] Dobson JC, Williamson ML, Azen C, et al. Intellectual assessment of 111 four-year-old children with phenylketonuria[J]. Pediatrics, 1977, 60(6): 822-827.
[2] Recommendations on the dietary management of phenylketonuria. Report of Medical Research Council Working Party on Phenylketonuria[J]. Arch Dis Child, 1993, 68(3): 426-427.
[3] National Institutes of Health Consensus Development Panel. National Institutes of Health Consensus Development Conference Statement: phenylketonuria: screening and management[J]. Pediatrics, 2001, 108(4): 972-982.
[4] 王慕逖. 儿科学[M]. 第4版. 北京: 人民卫生出版社, 1996: 53.
[5] Walter JH, White FJ, Hall SK, et al. How practical are recommendations for dietary control in phenylketonuria?[J]. Lancet, 2002, 360(9326): 55-57.
[6] MacDonald A, Gokmen-Ozel H, van Rijn M, et al. The reality of

dietary compliance in the management of phenylketonuria[J]. J Inherit Metab Dis, 2010, 33(6): 665-670.
[7] Clarke JT, Gates RD, Hogan SE, et al. Neuropsychological studies on adolescents with phenylketonuria returned to phenylalanine-restricted diets[J]. Am J Ment Retard, 1987, 92(3): 255-262.
[8] 王志新, 周忠蜀, 喻唯民. 苯丙酮尿症患者治疗前后脑白质病变的观察[J]. 中国当代儿科杂志, 2006, 8(1): 13-16.
[9] Seashore MR, Friedman E, Novelly RA, et al. Loss of intellectual function in children with phenylketonuria after relaxation of dietary phenylalanine restriction[J]. Pediatrics, 1985, 75(2): 226-232.
[10] 段建华, 秦金莉, 张玉敏. 苯丙酮尿症(经典型)患儿智力发育与治疗依从性关系初探[J]. 中国妇幼保健杂志, 2004, 8(1): 27-28.
[11] 徐发亮, 黄素霞. 饮食治疗对苯丙酮尿症患儿的影响[J]. 青海医药杂志, 2008, 38(1): 24-26.
[12] 九市儿童体格发育调查协作组, 首都儿科研究所. 中国七岁以下儿童体重、身高/身高和头围生长标准值及标准化生长曲线[J]. 中华儿科杂志, 2009, 47(3): 173-178.
[13] 李晓雯, 喻唯民, 王琳, 等. 低苯丙氨酸饮食治疗苯丙酮尿症的临床研究[J]. 中国优生与遗传杂志, 2006, 14(2): 112-113.

(本文编辑: 邓芳明)

· 消息 ·

《中国当代儿科杂志》2014年起改为彩版通知

《中国当代儿科杂志》从2014年(16卷)第1期起全文由黑白印刷改为彩色印刷。改版后的版面将有利于日益增多的彩图排版, 使读者更加赏心悦目。随之对封面也进行了改版。封面画《一家子》是本刊主编杨于嘉教授之孙, Tony Yang, 10岁时所画。此画曾获加拿大安省中国美术馆儿童画展银奖。《中国当代儿科杂志》愿与广大读者和作者一起呵护着我们的小鹰。

中国当代儿科杂志编辑部
2014年1月7日