

doi: 10.7499/j.issn.1008-8830.2016.01.014

论著·案例分析

幼儿发育落后 间断抽搐 8 个月

丁圆¹ 李溪远¹ 刘玉鹏¹ 李东晓¹ 宋金青¹
李梦秋² 秦亚萍² 吴桐菲³ 杨艳玲¹

(1. 北京大学第一医院儿科, 北京 100034;
2. 北京福佑龙惠遗传病专科门诊部, 北京 100703;
3. 首都医科大学右安门临床检验中心, 北京 100069)

1 病例介绍

(1) 病史: 患儿男, 1岁8个月时因发育落后, 间断抽搐8个月就诊。患儿于1岁时发热40℃, 出现惊厥发作, 表现为双上肢抖动, 耸肩, 持续数秒缓解。数日后出现频繁无热惊厥, 严重时每日数次发作, 时间不定, 睡眠中及清醒期均有发作, 未服用抗癫痫药物。患儿智力运动发育落后, 表情呆滞, 9个月会坐, 1岁8个月来院就诊时仍不会走, 可扶站, 自言自语叫父母, 不认识家人, 烦躁, 易激惹。

(2) 出生史及家族史: 患儿为其父母第1胎, 母亲孕期顺利, 足月自然分娩, 出生体重1800 g, 生后1分钟、5分钟Apgar评分10分, 生后3d接受新生儿筛查, 血苯丙氨酸浓度正常。父亲43岁, 体格及智力发育正常。母亲29岁, 自幼智力运动落后, 6岁会走, 7岁说话, 生活可自理, 学习困难, 初中后辍学。既往曾多处就医, 一般化验、甲状腺功能、染色体、脑磁共振扫描未见异常, 病因不明, 26岁结婚。患儿父母婚前常规检查正常。来院后检查体格发育正常, 毛发稀黄, 无明显体臭, 家人述其尿有特殊臭味。

(3) 体格检查: 神志清楚, 体重9 kg, 身长65 cm, 头围44 cm (-3 SD), 肤色正常, 全身未见皮疹及色素异常。心脏、双肺及腹部未见异常, 四肢肌力正常, 肌张力增高, 跟腱及膝腱反射增高, 病理征均阴性。

(4) 实验室检查: 血液及尿液常规化验未见异常, 血糖、总蛋白、球蛋白、尿素、肌酐正常, 肝功能、肾功能正常。血液苯丙氨酸等氨基酸及酯酰肉碱谱正常, 尿有机酸分析未见异常。超声心动图未见异常。

脑MRI平扫: 头围小, 白质发育不良, 双侧侧脑室大, 枕骨大孔狭窄。4h视频脑电图: 未见痫样放电, 正常幼儿脑电图。

Gesell法发育商评估: 适应性59.0, 大运动38.3, 精细运动42.1, 语言37.5, 个人社交38.9, 平均43.2, 为重度智力障碍。

外周血染色体核型分析: 46, XY, 为正常男性核型。癫痫及智力障碍相关基因筛查(新一代基因测序技术)未检出癫痫致病突变。

2 诊断思维

患儿来院时1岁8个月, 智力运动发育落后, 重度智力障碍。1岁时高热, 首次抽搐, 此后频繁无热惊厥, 体格检查发现小头畸形, 双下肢痉挛性瘫痪。既往曾进行脑电图及影像学检查、染色体、尿有机酸及血液氨基酸酯酰肉碱谱分析, 病因不明。患儿母亲自幼智力运动发育落后, 学习困难, 原因不明, 很可能患有遗传性疾病或营养代谢障碍, 导致其胎儿脑损害。其母亲既往曾多处就医, 一般化验、甲状腺功能、染色体、脑磁共振扫描未见异常, 夫妻婚前常规检查正常。来院后体格

[收稿日期] 2015-10-28; [接受日期] 2015-11-23

[基金项目] “十二·五”国家科技支撑计划课题(2012BAI09B04); 北京市重点实验室基金和国家自然科学基金(2014年)。

[作者简介] 丁圆, 女, 博士研究生, 医师。

[通信作者] 杨艳玲, 女, 教授。

检查发现其母亲头发稀黄,毛发黄,虽无典型鼠尿样体臭,家人述有时尿臭,需高度重视苯丙酮尿症(phenylketonuria, PKU)。

3 进一步检查

(1) 实验室检查:患儿母亲血液及尿液常规化验结果正常,肝肾功能正常,液相串联质谱法血液氨基酸及酯酰肉碱谱分析结果显示血液苯丙氨酸显著增高,为 $916.54\text{ }\mu\text{mol/L}$ (正常值 $20\sim 120\text{ }\mu\text{mol/L}$),符合高苯丙氨酸血症^[1]。尿蝶呤谱正常,可除外6-丙酮酰四氢生物蝶呤合成酶缺乏症。

(2) 苯丙氨酸羟化酶(PAH)基因分析:在知情同意的前提下用EDTA抗凝管抽取患儿及其父母静脉血各3 mL,采用Miller盐析法提取外周血白细胞基因组DNA,进行PAH基因分析^[2-4]。由NCBI网站下载PAH基因DNA全序列,GenBank ID为5053,采用Primer5软件设计PCR引物进行扩增。胶回收以及纯化后,采用双向测序法进行基因序列分析,后与标准序列进行比对分析。

患儿母亲PAH基因存在纯合c.611A>G(p.Y204C)突变,为已报道的致病突变^[2,5-6],证实为PAH缺乏所致高苯丙氨酸血症。患儿父亲PAH基因未见c.611A>G突变。患儿PAH基因存在杂合c.611A>G突变,为携带者。

4 确诊依据

根据患儿及其母亲疾病经过、血液苯丙氨酸及PAH基因分析结果,确诊为母性PKU患儿,确诊依据包括:(1) 患儿生后智力运动发育落后,癫痫,小头,入院前排除了宫内感染、染色体病、氨基酸代谢病、有机酸代谢病及脂肪酸代谢病,并通过新一代测序法进行癫痫及智力障碍相关基因分析,排除了多数已知的遗传性癫痫及智力障碍;

(2) 患儿母亲血液苯丙氨酸显著增高,经PAH基因分析确诊为PAH缺乏性PKU;(3) 患儿母亲因病因不明,妊娠期间未进行饮食控制或药物干预,因持续高苯丙氨酸血症导致胎儿脑损害。

5 临床经过

根据患儿及其母亲临床表现、血液氨基酸及

基因分析结果,符合母性PKU诊断,导致患儿重度智力运动障碍,脑性瘫痪,继发性癫痫。给予丙戊酸钠抗癫痫治疗,正常喂养,智力运动训练,患儿癫痫获得控制,智力运动无明显进步,目前2岁6个月,仍不会走,可扶站,常自言自语,无意识叫爸妈。

其母亲获诊时已经29岁,确诊后开始限制高蛋白食物,未接受低苯丙氨酸特殊配方治疗。由于持续高苯丙氨酸血症已导致不可逆脑损害,智力未见进步,生活可以自理,可以照顾患儿的饮食起居,不能就业。

6 讨论

PKU(MIM 261600)是遗传代谢病中最常见的氨基酸代谢病,为常染色体隐性遗传,由于PAH缺乏或其辅酶四氢生物蝶呤(tetrahydrobiopterin, BH4)缺乏导致高苯丙氨酸血症,引起轻重不同的神经精神损害。我国于1981年开始进行PKU的筛查与治疗研究,33年来,全国筛查率逐步提高,2013年全国筛查覆盖率达到80%,多数患儿可在新生儿时期无症状时确诊并开始治疗,获得健康发育^[7-9]。但是,由于筛查尚未覆盖全部新生儿,依然有部分患者为发病后临床诊断。由于缺乏特异性症状与体征,临床诊断困难,很多患者的疾病诊断停止于表观症状诊断,如智力障碍、癫痫、脑性瘫痪^[10-12]。一些轻型成人患者,在病因不明的状态下结婚生育,子代患先天畸形、智力障碍的发生率很高。患有PKU的母亲,即使与正常男性结婚,胎儿不患PKU,但由于高苯丙氨酸血症对胚胎的毒性损害,亦可导致流产、胎儿脑发育不良、先天性心脏病等合并症,即子代为母性PKU患儿^[13-15]。本文通过1例幼儿因智力障碍、癫痫就诊、经病因调查发现母亲为PKU的家系的诊疗过程,对母性PKU患儿进行研究,以提高临床对智力障碍母亲的病因学分析的关注。

天然蛋白质中含有4%~6%的苯丙氨酸,经食物摄取后,部分为机体蛋白合成所利用,其余部分经肝脏PAH的作用转化为酪氨酸,进一步转化为多巴、去甲肾上腺素、肾上腺素、黑色素等重要的生理活性物质。经典型PKU患者肝脏PAH的水平仅有正常人的1%或更低,因此苯丙氨酸不能转化为酪氨酸,而在体内异常蓄积,引起

神经系统损害^[16-18]。正常人血液苯丙氨酸浓度为20~120 $\mu\text{mol/L}$ ，血液苯丙氨酸浓度 $>1\,200\ \mu\text{mol/L}$ 时称为经典型PKU，血液苯丙氨酸浓度介于600和1200 $\mu\text{mol/L}$ 之间，为轻度PKU，血液苯丙氨酸浓度120~600 $\mu\text{mol/L}$ ，为高苯丙氨酸血症^[10-12]。本例患儿之母血液苯丙氨酸为916.54 $\mu\text{mol/L}$ ，符合轻度PKU。

不同的国家与地区PKU的发生率及疾病谱有所不同，白人的发生率是1/10000，其他一些地区的发生率可能更高，北爱尔兰为1/4500，土耳其为1/2600^[19-20]。根据1986年左启华教授的报告，我国为1/16500^[8]，从近年来各地新生儿筛查统计来看，发病率为1/61366~1/5521不等，地区分布上北方明显高于南方^[7,9,11]。PKU患儿的预后取决于治疗开始的早晚和饮食控制的合理性，治疗不充分、延误或者完全没有治疗，将导致不可逆的智力损害及精神行为异常^[9-11]。

本例患儿的母亲1985年出生时尚处于我国新生儿筛查的初期，未能接受新生儿筛查，自幼发育落后，生活可以自理，但是学习困难，为PKU导致的脑损害。患者体格及表观发育正常，皮肤毛发发黄，曾接受脑磁共振扫描、脑电图、染色体、一般化验等多种检查，未进行血液氨基酸等代谢分析，病因不明。夫妻婚前常规检查无异常发现，孕期正常进食，足月正常分娩，其子生后智力运动落后，1岁出现癫痫。患儿1岁8个月来院就诊时头围44 cm，为正常同龄儿头围-3 SD，发育商显著低下，双下肢肌张力增高，膝腱反射亢进，符合小头畸形、痉挛性脑性瘫痪、重度智力障碍的诊断。

通过新生儿筛查早期诊断早期治疗的PKU患儿，绝大多数可获得健康发育^[11-12]。美国、欧洲于1963年开始新生儿筛查研究，经过低苯丙氨酸饮食治疗后绝大多数患者健康发育^[20]。关于低苯丙氨酸饮食治疗的时间，最初曾认为6岁神经系统发育基本稳定，可放宽饮食。但是终止低苯丙氨酸饮食治疗后，一些PKU患儿出现智力运动倒退、烦躁、癫痫、脑白质损害等神经系统异常^[16-19]。进一步观察证实，即使是成年后的PKU患者，如果低苯丙氨酸饮食治疗不充分，血液苯丙氨酸持续增高，也可导致抑郁、焦虑、癫痫等神经精神行为异常^[13,21-22]。为此，国内外共识均建议PKU

患者需终生低苯丙氨酸饮食治疗^[16-17,22]。

美国、欧洲较早关注到母性PKU的问题，成年的PKU女性，与不携带PAH基因致病突变的正常男性结婚，如果孕前及孕期饮食治疗不当，血液苯丙氨酸持续高于360 $\mu\text{mol/L}$ ，胎儿流产、死产、畸形、宫内发育不全等发生率很高^[23-24]。虽然其子代自身不患有PKU，生后也多有智力低下、小头畸形、先天性心脏病等合并症^[23-24]。本例患儿为典型的母性PKU患儿，由于其母亲PKU未能获得诊断，妊娠前及妊娠期未控制饮食，持续高苯丙氨酸血症导致胎儿脑损害，引起智力障碍、癫痫，未合并先天性心脏病。患儿诊疗过程曲折，曾进行脑磁共振扫描、宫内感染相关疾病筛查、尿有机酸分析、血液氨基酸及酯酰肉碱谱分析，即使采用新一代测序技术进行癫痫相关基因分析亦未检出致病突变，通过对其母亲的血液氨基酸分析才明确病因。

严格的低苯丙氨酸饮食是国内外治疗经典型PKU的有效方法，将食物来源的苯丙氨酸控制在生理需要量，补充不含苯丙氨酸的特殊配方奶粉或氨基酸粉，以保证蛋白质需求^[1-3]。为了避免母性PKU，对于准备生育的女性PKU患者，须在怀孕之前半年开始严格的饮食控制，直至分娩，以免持续的高苯丙氨酸血症造成胎儿损害^[25-27]。国外研究证实，母亲血苯丙氨酸浓度与胎儿出生缺陷严重性之间有明确的相关性，母性PKU的轻重取决于胚胎暴露于高苯丙氨酸的程度与时间长短，妊娠最初的3个月胎儿可耐受的母体血液苯丙氨酸浓度为120~360 $\mu\text{mol/L}$ ，胎儿的大脑发育持续整个孕期，因此，如果不进行饮食治疗，PKU母亲所生婴儿将出现先天性心脏病或小头畸形^[26-28]。孕期不进行饮食治疗的PKU母亲所生婴儿1岁时严重发育落后，发育商 ≤ 50 ^[28]。

限制高苯丙氨酸食物与营养支持是保护PKU母亲及其胎儿的关键，天然饮食以低蛋白食物为主，需要补充无或低苯丙氨酸医疗食品，将血液苯丙氨酸浓度控制在120~360 $\mu\text{mol/L}$ ^[29]。四氢生物蝶呤是PAH的辅酶，国内外研究发现约30%的PKU患者服用四氢生物蝶呤后血液苯丙氨酸浓度下降^[30-31]。因此，一些PKU母亲在妊娠期间单独服用盐酸沙丙蝶呤或联合低苯丙氨酸饮食治疗，血液苯丙氨酸浓度得到了有效控制，有利于胎儿

发育^[30-32]。母性 PKU 国际研究建议血苯丙氨酸浓度维持在 120~360 $\mu\text{mol/L}$, 应在妊娠之前开始治疗。大部分的欧洲国家建议妊娠期间血苯丙氨酸浓度保持在 60~240 $\mu\text{mol/L}$ ^[32-33]。

1984 年美国国家研究所儿童健康与发展中心启动了一个 18 年的研究计划, 对 PKU 女性进行干预与追踪^[30-32]。研究发现没有经饮食治疗的 PKU 母亲的后代 24% 小头畸形, 7% 患先天性心脏病。妊娠期间母亲血液苯丙氨酸浓度保持在 120~360 $\mu\text{mol/L}$ 之间的患者, 其后代健康^[31]。为此, 对于女性 PKU 患者, 应早期进行生殖健康教育, 使患者及其家属理解饮食治疗的重要性, 避免胎儿损伤。

我国一般人群中 PAH 基因突变携带率高达 1/50~1/60^[2-3,34], 虽然新生儿筛查覆盖率逐年递增, 仍有不少新生儿未能接受筛查。由于症状的非特异性, 未能筛查发现的 PKU 患者很可能以智力障

碍、脑性瘫痪、癫痫等多种形式就诊^[12-14], 需要临床医师提高警惕, 通过血液氨基酸及酯酰肉碱谱分析及早明确病因。

7 结语

母性 PKU 是国内外高度关注的问题, 但是, 我国尚缺乏研究, 本文首次报道了我国 1 例母性 PKU 患儿, 值得临床借鉴。患儿因不明原因智力障碍及癫痫就诊, 染色体、代谢等多种检查结果正常, 家系调查发现母亲智力障碍, 经血液氨基酸分析及基因分析确诊母亲为 PKU 患者, 由于妊娠前病因不明, 妊娠期间未能控制饮食, 因持续高苯丙氨酸血症导致其胎儿脑损害。随着新生儿筛查和治疗经验的积累, 我国已经有很多筛查发现的 PKU 患者进入婚育期, 需要加强对母性 PKU 的关注, 预防出生缺陷, 提高后代质量。

[摘要] 该文报道 1 例因发育落后及癫痫而诊断为母性苯丙酮尿症 (phenylketonuria, PKU) 的患儿。患儿男, 1 岁 8 个月时就诊, 发育落后, 1 岁出现癫痫, 毛发黑, 头围小, 发育商为 43, 脑 MRI 扫描显示白质髓鞘化发育落后, 双侧侧脑室增宽, 枕骨大孔狭窄。染色体核型正常, 血液氨基酸、酯酰肉碱谱及尿液有机酸正常。家族史调查发现患儿母亲自幼智力落后, 学习困难, 毛发色泽发黄, 26 岁结婚, 婚前常规检查未见异常。患儿母亲于 28 岁来院检查, 血液氨基酸分析发现血液苯丙氨酸显著增高 (916.54 $\mu\text{mol/L}$, 正常值 20~120 $\mu\text{mol/L}$), 苯丙氨酸羟化酶 (PAH) 基因 c.611A>G (p.Y204C) 纯合突变, 为 PAH 缺陷导致的 PKU 患者。患儿为 c.611A>G 杂合突变携带者, 血液苯丙氨酸正常。患儿父亲健康, PAH 基因未检出突变。建议对于不明原因智力障碍的患儿需进行详细的家族史调查, 对智力障碍的父母更需进行详细的临床及代谢分析, 以发现亲代疾病导致的儿童脑损害, 如母性 PKU。

[中国当代儿科杂志, 2016, 18 (1): 67-71]

[关键词] 母性苯丙酮尿症; 高苯丙氨酸血症; 苯丙氨酸羟化酶; 智力障碍; 儿童

Psychomotor retardation and intermitent convulsions for 8 months in an infant

DING Yuan, LI Xi-Yuan, LIU Yu-Peng, LI Dong-Xiao, SONG Jin-Qing, LI Meng-Qiu, QIN Ya-Ping, WU Tong-Fei, YANG Yan-Ling. Department of Pediatrics, Peking University First Hospital, Beijing 100034, China (Yang Y-L, Email: organic.acid@126.com)

Abstract: This study reports a boy with psychomotor retardation and epilepsy due to maternal phenylketonuria (PKU). The boy was admitted at the age of 20 months because of psychomotor retardation and epilepsy. He had seizures from the age of 1 year. His development quotient was 43. He presented with microcephaly, normal skin and hair color. Brain MRI scan showed mild cerebral white matter demyelination, broadening bilateral lateral ventricle and foramen magnum stricture. Chromosome karyotype, urine organic acids, blood amino acids and acylcarnitines were normal. His mother had mental retardation from her childhood. She presented with learning difficulties and yellow hair. Her premarriage health examinations were normal. She married a healthy man at age of 26 years. When she visited us at 28 years old, PKU was found by markedly elevated blood phenylalanine (916.54 $\mu\text{mol/L}$ vs normal range 20-120 $\mu\text{mol/L}$). On her phenylalanine hydroxylase (PAH) gene, a homozygous mutations c.611A>G (p.Y204C) was identified, which confirmed the diagnosis of PAH-deficient PKU. Her child carries a heterozygous mutation c.611A>G with normal blood phenylalanine. Her husband had no any mutation on PAH. It is concluded that family investigation is very important for the etiological diagnosis of the children with mental retardation and epilepsy. Carefully clinical and metabolic survey should be performed for the parents with mental problems to identify parental diseases-associated child brain damage,

such as maternal PKU.

Key words: Maternal phenylketonuria; Hyperphenylalaninemia; Phenylalanine hydroxylase; Mental retardation; Child

[Chin J Contemp Pediatr, 2016, 18(1): 67-71]

[参 考 文 献]

- [1] 顾学范, 韩连书, 高晓岚, 等. 串联质谱技术在遗传性代谢病高危儿童筛查中的初步应用[J]. 中华儿科杂志, 2004, 42(6): 401-404.
- [2] 宋昉, 瞿宇晋, 杨艳玲, 等. 中国北方地区苯丙氨酸羟化酶基因的突变构成[J]. 中华医学遗传学杂志, 2007, 24(3): 241-246.
- [3] Zhu T, Qin S, Ye J, et al. Mutational spectrum of phenylketonuria in the Chinese Han population: a novel insight into the geographic distribution of the common mutations[J]. *Pediatr Res*, 2010, 67(3): 280-285.
- [4] Blau N, Hennermann JB, Langenbeck U, et al. Diagnosis, classification, and genetics of phenylketonuria and tetrahydrobiopterin (BH4) deficiencies[J]. *Mol Genet Metab*, 2011, 104 (Suppl): S2-S9.
- [5] Donlon J, Levy H, Scriver CR. Hyperphenylalaninemia: Phenylalanine hydroxylase deficiency[M]//Valle D, Beaudet AL, Vogelstein B, et al. *The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease*. 8. Vol. 77. New York: McGraw-Hill, 2001: 1-150.
- [6] DiLella AG, Kwok SC, Ledley FD, et al. Molecular structure and polymorphic map of the human phenylalanine hydroxylase gene[J]. *Biochemistry*, 1986, 25 (4): 743-749.
- [7] 徐艳华, 秦玉峰, 赵正言. 中国新生儿先天性甲状腺功能低下症与苯丙酮尿症筛查 22 年回顾[J]. 中华儿科杂志, 2009, 47(1): 18-22.
- [8] Liu SR, Zuo QH. Newborn screening for phenylketonuria in eleven districts[J]. *Chin Med J (Engl)*, 1986, 99(2): 113-118.
- [9] 喻唯民, 徐丽, 李晓文, 等. 苯丙酮尿症研究十八年[J]. 中国医学科学院学报, 2003, 25(2): 218-222.
- [10] 杨艳玲, 王丽德. 苯丙酮尿症的误诊原因分析: 111 例临床研究[J]. 中国优生优育, 1999, 10(1): 9-12.
- [11] 叶军, 顾学范, 张雅芬, 等. 769 例高苯丙氨酸血症诊治和基因研究[J]. 中华儿科杂志, 2002, 40(4): 210-213.
- [12] 满晓玮, 张知新, 顾学范, 等. 新生儿疾病筛查工作的成本-效益分析[J]. 中国卫生经济, 2011, 30(5): 91-93.
- [13] Trefz F, Mailliot F, Motzfeldt K, et al. Adult phenylketonuria outcome and management[J]. *Mol Genet Metab*, 2011, 104 (Suppl): S26-S30.
- [14] Waisbren SE, Doherty LB, Bailey IV, et al. The New England Maternal PKU Project: identification of at-risk women[J]. *Am J Public Health*, 1988, 78(7): 789-792.
- [15] Koch R, Trefz F, Waisbren S. Psychosocial issues and outcomes in maternal PKU[J]. *Mol Genet Metab*, 2010, 99 (Suppl 1): S68-S74.
- [16] 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.
- [17] 叶军, 顾学范. “高苯丙氨酸血症的诊治共识”解读[J]. 中华儿科杂志, 2014, 52(6): 430-432.
- [18] 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 (2010 版)[J]. 中国儿童保健杂志, 2011, 19(2): 190-191.
- [19] Wendel U, Ozalp I, Langenbeck U, et al. Phenylketonuria in Turkey: experience with an enzymatic colorimetric test for measurement of serum phenylalanine[J]. *Inher Metab Dis*, 1990, 13(3): 295-297.
- [20] Blau N, Bélanger-Quintana A, Demirkol M, et al. Management of phenylketonuria in Europe: survey results from 19 countries[J]. *Mol Genet Metab*, 2010, 99(2): 109-115.
- [21] Hanley WB. Adult phenylketonuria[J]. *Am J Med*, 2004, 117(8): 590-595.
- [22] ten Hoedt AE, de Sonnevile LM, Francois B, et al. High phenylalanine levels directly affect mood and sustained attention in adults with phenylketonuria: a randomised, double-blind, placebo-controlled, crossover trial[J]. *J Inher Metab Dis*, 2011, 34(1): 165-171.
- [23] Lenke RR, Levy HL. Maternal phenylketonuria and hyperphenylalaninemia. An international survey of the outcome of untreated and treated pregnancies[J]. *N Engl J Med*, 1980, 303(21): 1202-1208.
- [24] Rouse B, Matalon R, Koch R, et al. Maternal phenylketonuria syndrome: congenital heart defects, microcephaly, and developmental outcomes[J]. *J Pediatr*, 2000, 136(1): 57-61.
- [25] Koch R, Hanley W, Levy H, et al. Maternal phenylketonuria: an international study[J]. *Mol Genet Metab*, 2000, 71(1-2): 233-239.
- [26] Mailliot F, Cook P, Lilburn M, et al. A practical approach to maternal phenylketonuria management[J]. *J Inher Metab Dis*, 2007, 30(2): 198-201.
- [27] Levy HL. Historical background for the maternal PKU syndrome[J]. *Pediatrics*, 2003, 112(6 Pt 2): 1516-1518.
- [28] Waisbren SE, Chang P, Levy HL, et al. Neonatal neurological assessment of offspring in maternal phenylketonuria[J]. *J Inher Metab Dis*, 1998, 21(1): 39-48.
- [29] 张玉敏, 秦金莉, 裘蕾, 等. 北京地区 PKU 筛查、诊疗及基因分析[J]. 中国儿童保健杂志, 2003, 11 (6): 366-368.
- [30] Koch R, Moseley K, Guttler F. Tetrahydrobiopterin and maternal PKU[J]. *Mol Genet Metab*, 2005, 86(Suppl 1): S139-S141.
- [31] Feillet F, Muntau AC, Debray FG, et al. Use of sapropterin dihydrochloride in maternal phenylketonuria. A European experience of eight cases[J]. *J Inher Metab Dis*, 2014, 37(5): 753-762.
- [32] American Academy of Pediatrics Committee on Genetics. Maternal phenylketonuria[J]. *Pediatrics*, 1991, 88(6): 1284-1285.
- [33] Hanley WB. Finding the fertile woman with phenylketonuria[J]. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 2008, 137 (2): 131-135.
- [34] 张誌, 何蕴韶, 彭书新, 等. 苯丙氨酸羟化酶基因的六种新型突变[J]. 中华医学遗传学杂志, 2004, 21(4): 305-308.

(本文编辑: 邓芳明)