

肠内营养粉剂在1岁以下苯丙酮尿症患儿中的应用效果

陈海燕^{1*}, 曹松山¹, 裴保方¹, 李燕¹, 卫海燕^{2#} (1.郑州市儿童医院药学部, 郑州 450053; 2.郑州市儿童医院内分泌与遗传代谢科, 郑州 450053)

中图分类号 R816.92 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2015)35-4968-03

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2015.35.24

摘要 目的:探究肠内营养粉剂在1岁以下苯丙酮尿症患儿中的应用效果。方法:120例年龄<1岁的苯丙酮尿症患儿持续32周喂养肠内营养粉剂,20 g/kg,qd。比较治疗前、治疗8周、治疗32周时患儿的苯丙氨酸水平、身高、体质量、头围、智商水平、各项营养指标变化和不良反应情况。结果:治疗8、32周时,患儿的苯丙氨酸水平较治疗前逐渐降低,身高、体质量、头围较治疗前逐渐增长,差异有统计学意义($P<0.05$)。患儿的智商水平治疗8周时优于治疗前,治疗32周时优于治疗8周时,差异均具有统计学意义($P<0.05$)。治疗8、32周时,患儿各项营养指标均较治疗前显著改善,且治疗32周时患儿的丙氨酸转氨酶(ALT)、白蛋白(Alb)和血清总蛋白(TP)水平显著优于治疗8周时,差异有统计学意义($P<0.05$)。治疗32周时,患儿的尿素氮(BUN)、总胆红素(TBil)、前白蛋白(Pa)水平与治疗8周时比较差异均无统计学意义($P>0.05$)。有66例患儿在治疗中发生181次不良反应,主要为10次腹泻和126次上呼吸道感染,其中1例患儿出现中度胃肠炎,经对症处理后均恢复正常。结论:给予1岁以下苯丙酮尿症患儿肠内营养粉剂,能够有效控制患儿的苯丙氨酸水平,避免其智商水平的下降,改善其营养状况,进而满足患儿正常发育生长的营养需求,且具有较好的安全性和耐受性。

关键词 肠内营养粉剂;1岁以下;苯丙酮尿症;智商;营养状况;苯丙氨酸

Effects of Enteral Nutrition Powder in Children with Phenylketonuria under One Year

CHEN Hai-yan¹, CAO Song-shan¹, PEI Bao-fang¹, LI Yan¹, WEI Hai-yan² (1.Dept. of Pharmacy, Zhengzhou Children's Hospital, Zhengzhou 450053, China; 2. Dept. of Endocrine and Genetic Metabolism, Zhengzhou Children's Hospital, Zhengzhou 450053, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To explore the effects of enteral nutrition powder in children with phenylketonuria (PKU) under one year. METHODS: 120 PKU children under one year were selected and given enteral nutrition powder (20 g/kg,qd) for consecutive 32 weeks. The level of benzene, height, weight, head circumference, IQ level, nutrition indicators and ADR were compared before treatment, 8 weeks after treatment, 32 weeks after treatment. RESULTS: 8 and 32 weeks after treatment, the level of benzene decreased gradually, and height, weight and head circumference increased gradually, with statistical significance ($P<0.05$). IQ level of children after 8 weeks treatment were better than before, and those of children after 32 weeks treatment were better than after 8 weeks treatment, with statistical significance ($P<0.05$). 8 and 32 weeks after treatment, nutrition indicators were improved significantly, compared with before treatment; ALT, Alb and TP levels 32 weeks after treatment were significantly better than 8 weeks after treatment, with statistical significance ($P<0.05$). There was no statistically significant difference in BUN, TBil and Pa levels between 32 weeks after treatment and 8 weeks after treatment ($P>0.05$). 66 cases suffered from 181 times of ADR, mainly including 10 times diarrhea and 126 times upper respiratory tract infection, among which one children developed moderate gastroenteritis. They were all recovered after symptomatic treatment. CONCLUSIONS: For PKU children under one year, enteral nutrition powder can effectively control the phenylalanine levels, prevent the decrease of IQ and improve the nutritional status so as to meet the normal growth and development of children nutritional requirements, with better safety and tolerance.

KEYWORDS Enteral nutrition powder; Under 1 year; Phenylketonuria; IQ; Nutritional status; Phenylalanine

儿童肝脏内缺乏苯丙氨酸羟化酶会导致其体内的血苯丙氨酸不能转化为酪氨酸而造成苯丙酮尿症。苯丙酮尿症是先天性遗传代谢疾病,若患儿体内的血苯丙氨酸不断积累,可能会对其神经系统造成损伤,并对其智力发育造成影响^[1]。临床上对苯丙酮尿症患儿进行治疗的方案为通过饮食治疗将患儿的血苯丙氨酸水平控制在理想范围^[2]。肠内营养粉剂是一种不含有血苯丙氨酸的氨基酸混合粉剂,适当服用能够较好地

控制患儿体内的血苯丙氨酸^[3]。本研究对肠内营养粉剂在1岁以下苯丙酮尿症患儿中的应用效果进行了观察,以为临床提供借鉴。

1 资料与方法

1.1 研究对象

选择2010年1月—2015年1月我院收治的120例年龄<1岁的苯丙酮尿症患儿为研究对象。其中,男性71例,女性49例;年龄1~12个月,平均年龄(6.4±2.2)个月。本研究方案经医院医学伦理委员会审核通过,患儿监护人均知情同意并签署知情同意书。

1.2 纳入与排除标准

* 副主任药师。研究方向:药事管理、临床药学。电话:0371-63610200。E-mail:hychen006@sina.com

通信作者:主任医师,硕士。研究方向:内分泌疾病。电话:0371-85515837。E-mail:haiyanwei2009@163.com

纳入标准:(1)经临床诊断为苯丙酮尿症且年龄<1岁者^[4];(2)初诊年龄为0~3个月;(3)生命体征稳定;(4)血苯丙氨酸水平 $\geq 360 \mu\text{mol/L}$ 。

排除标准:(1)出生时体质量<2 500 g或孕期<37周的患儿;(2)合并多种免疫系统疾病或代谢疾病者;(3)合并完全性肠梗阻者;(4)对肠内营养粉剂内的药物成分有过敏反应或其他不良反应者。

1.3 治疗方法

患儿服用肠内营养粉剂(AA-PA)(英国SHS International Limited,注册证号:H20150394,批号:TP9015A/TP9046,规格:400 g/听)20 g/kg,qd,连续服用32周。

1.4 观察指标与疗效判断标准

对比治疗前与治疗8、32周时患儿的苯丙氨酸水平、身高、体质量、头围、智商水平、各项营养指标变化和和不良反应情况。其中,患儿的智商水平为主要疗效指标,苯丙氨酸水平、各项营养指标变化、身高、体质量、头围、不良反应为次要疗效指标。采用盖泽尔量表对患儿的智商水平进行判定,总分为100分,发育商 ≥ 85 分为正常,76分 \leq 发育商 ≤ 84 分为边缘,

55分 \leq 发育商 ≤ 75 分为轻度低下,40分 \leq 发育商 ≤ 54 分为中度低下,26分 \leq 发育商 ≤ 39 分为重度低下,发育商 ≤ 25 分为极重度低下。

1.5 统计学方法

采用SPSS 18.0软件对数据进行统计学分析。计数资料比较采用 χ^2 检验;计量资料多组间的比较采用单因素方差分析+多重比较。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 治疗前后苯丙酮尿症患儿的苯丙氨酸水平、身高、体质量、头围比较

治疗8、32周时,患儿的苯丙氨酸水平较治疗前逐渐降低,身高、体质量、头围较治疗前逐渐增长,符合患儿的正常生长发育,差异具有统计学意义($P < 0.05$)。治疗前后苯丙酮尿症患儿的苯丙氨酸水平、身高、体质量、头围比较见表1。

2.2 治疗前后苯丙酮尿症患儿的智商水平比较

患儿的智商水平治疗8周时优于治疗前,治疗32周时优于治疗8周时,差异均有具有统计学意义($P < 0.05$)。治疗前后苯丙酮尿症患儿的智商水平比较见表2。

表1 治疗前后苯丙酮尿症患儿的苯丙氨酸水平、身高、体质量、头围比较($\bar{x} \pm s$)

项目	n	血苯丙氨酸, $\mu\text{mol/L}$	身高, cm	体质量, kg	头围, cm
A: 治疗前	120	649.5 \pm 479.8	59.20 \pm 4.60	6.00 \pm 1.50	38.88 \pm 2.37
B: 治疗8周	120	196.0 \pm 198.2	64.60 \pm 4.30	7.60 \pm 1.40	41.34 \pm 2.07
C: 治疗32周	120	191.1 \pm 149.2	73.20 \pm 4.10	10.10 \pm 1.40	45.15 \pm 1.77
整体分析 F, P		2.021, 0.043	2.225, 0.038	2.079, 0.042	2.208, 0.040
精细比较 LSD- t, P	A vs. B	4.763, 0.003	2.288, 0.028	4.137, 0.005	2.013, 0.047
	A vs. C	2.275, 0.033	2.420, 0.015	2.279, 0.030	2.035, 0.044
	B vs. C	2.365, 0.021	3.929, 0.007	2.429, 0.015	3.827, 0.009

表2 治疗前后苯丙酮尿症患儿的智商水平比较[例(%)]

项目	n	正常	边缘	轻度低下	中度低下	重度低下	极重度低下
A: 治疗前	120	77(64.17)	13(10.83)	24(20.00)	0(0.00)	0(0.00)	6(5.00)
B: 治疗8周	120	67(55.83)	23(19.17)	24(20.00)	3(2.50)	0(0.00)	3(2.50)
C: 治疗32周	120	84(70.01)	27(22.50)	7(5.83)	0(0.00)	0(0.00)	2(1.66)
整体分析 χ^2, P	-	8.676, 0.005	8.036, 0.011	8.427, 0.007	7.921, 0.012	8.353, 0.008	8.231, 0.009
分割卡方检验 χ^2, P	A vs B	5.629, 0.034	6.536, 0.025	4.856, 0.041	4.476, 0.045	4.538, 0.044	5.182, 0.039
	A vs C	7.435, 0.016	6.389, 0.027	5.237, 0.038	7.276, 0.018	4.997, 0.040	6.458, 0.026
	B vs C	6.883, 0.022	6.921, 0.021	5.785, 0.033	7.627, 0.014	2.994, 0.084	5.785, 0.033

2.3 治疗前后苯丙酮尿症患儿的各项营养指标比较

治疗8、32周时,患儿各项营养指标均得到显著改善。患儿的丙氨酸转氨酶(ALT)、血清总蛋白(TP)和白蛋白(Alb)水平治疗后优于治疗前,治疗32周时优于治疗8周时,差异均有统计学

意义($P < 0.05$);但患儿的尿素氮(BUN)、总胆红素(TBil)、前白蛋白(Pa)水平,治疗前后比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。治疗前后苯丙酮尿症患儿的各项营养指标比较见表3。

2.4 不良反应

表3 治疗前后苯丙酮尿症患儿的各项营养指标比较($\bar{x} \pm s$)

项目	n	BUN, mmol/L	ALT, U/L	TBil, $\mu\text{mol/L}$	TP, g/L	Alb, g/L	Pa, mg/L
A: 治疗前	120	4.28 \pm 1.39	11.05 \pm 5.16	11.56 \pm 7.46	64.73 \pm 4.54	38.15 \pm 2.57	215.4 \pm 36.73
B: 治疗8周	120	4.75 \pm 1.25	44.56 \pm 20.64	16.67 \pm 4.56	57.04 \pm 4.46	33.65 \pm 1.96	240.7 \pm 40.42
C: 治疗32周	120	4.56 \pm 1.09	21.07 \pm 10.16	11.15 \pm 5.64	65.61 \pm 6.52	39.21 \pm 2.73	239.5 \pm 40.30
整体分析 F, P		1.583, 0.091	1.997, 0.049	1.602, 0.087	2.175, 0.041	2.263, 0.039	1.618, 0.085
精细比较 LSD- t, P	A vs. B	1.957, 0.052	2.281, 0.029	1.843, 0.063	2.435, 0.013	2.293, 0.027	1.896, 0.057
	A vs. C	1.875, 0.061	2.383, 0.019	1.783, 0.071	2.276, 0.031	2.421, 0.017	1.819, 0.067
	B vs. C	1.792, 0.069	2.274, 0.035	1.952, 0.053	2.419, 0.018	2.319, 0.025	1.765, 0.074

120例患儿共有66例、181次不良反应发生,主要为10次腹泻和126次上呼吸道感染,其中1例患儿出现中度胃肠炎。所有患儿在其监护人的陪护下均具有较高的治疗依从性,经对症处理后均恢复正常。若患儿出现神经系统症状,给予患儿生物蝶呤治疗,补充神经递质前体左旋多巴和5-羟色氨酸。所有患儿均无死亡。

3 讨论

临床上目前没有发现根治苯丙酮尿症的有效方案,主要治疗措施为尽量减少患儿对血苯丙氨酸的摄入,但因血苯丙氨酸是人体必须氨基酸之一,因而不能完全杜绝,而是要将其控制在满足机体正常生理代谢所需要的水平上^[5-6]。同时,还需要为患儿补充足够的营养品,如奶制品和其他食物等,以预防苯丙酮尿症患儿发生智能发育障碍^[7-9]。肠内营养粉剂是一种不含有血苯丙氨酸的氨基酸混合粉剂,能够为机体提供高生物效价的蛋白质,从而维持肠道黏膜功能,减少肠黏膜萎缩^[10-12],并能满足苯丙酮尿症患儿的生长发育要求。

本研究结果显示,治疗8、32周时患儿的血苯丙氨酸水平较治疗前逐渐降低,身高、体质量、头围较治疗前逐渐增长,符合患儿的正常生长发育规律,差异具有统计学意义($P < 0.05$)。治疗8、32周时患儿的各项营养指标均显著改善,说明苯丙酮尿症患儿服用肠内营养粉剂后其生长所需要的营养物质能够得到满足,这与其他研究^[13]结果相似。同时,患儿在治疗过程中并未发生严重的不良反应,这说明肠内营养粉剂具有较佳的耐受性和安全性。考虑少数患儿产生不良反应的原因可能为肠内营养粉剂虽然能够以单糖作为糖分来源,不需要进行消化即可吸收,但其具有较高的渗透压,因而可能会发生不良胃肠道反应,且由于1岁以下患儿自主控制呼吸的能力较弱,若喂食过程中患儿哭闹等可能会导致肠内营养粉剂进入呼吸道,造成上呼吸道感染^[14-16]。患儿治疗8周时的智商水平优于治疗前,治疗32周的智商水平优于治疗8周时,差异均具有统计学意义($P < 0.05$),说明苯丙酮尿症患儿在服用肠内营养粉剂后能够通过控制血苯丙氨酸的水平避免患儿发生神经中枢损伤,维持患儿的正常神经发育。但是,由于研究对象过少,可能会对研究结果产生影响,今后应当扩大研究样本,进一步对该结论进行分析和验证。

综上所述,予1岁以下苯丙酮尿症患儿肠内营养粉剂,能够有效控制患儿的血苯丙氨酸水平,避免患儿智商水平的下降,改善患儿的营养状况,进而满足患儿正常生长发育的营养需求,具有较好的安全性和耐受性。

参考文献

[1] Eijgelshoven I, Demirdas S, Smith TA, et al. The time consuming nature of phenylketonuria: a cross-sectional study investigating time burden and costs of phenylketonuria in the Netherlands[J]. *Mol Genet Metab*, 2013, 109(3): 237.

[2] Jeong JS, Kim SK, Park SR, et al. Amino acid analysis of dried blood spots for diagnosis of phenylketonuria using capillary electrophoresis-mass spectrometry equipped with a sheathless electrospray ionization interface amino acid analysis[J]. *Anal Bioanal Chem* NLM, 2013, 405(25):

8 063.

[3] 屈莉红,刘璐,钟惠德,等.添加整蛋白型肠内营养粉剂对肝硬化患者营养状况及肝功能的影响[J]. *肝脏*, 2014, 19(5): 339.

[4] Wang C, Zhu H, Cai Z, et al. Newborn screening of phenylketonuria using direct analysis in real time (DART) mass spectrometry[J]. *Anal Bioanal Chem* NLM, 2013, 405(10): 3 159.

[5] Jahja R, Huijbregts SCJ, Desonneville LMJ, et al. Neurocognitive evidence for revision of treatment targets and guidelines for phenylketonuria[J]. *Eur J Pediatr*, 2014, 164(4): 895.

[6] Greene CL, Longo N. National Institutes of Health (NIH) review of evidence in phenylalanine hydroxylase deficiency (phenylketonuria) and recommendations/guidelines for therapy from the American College of Medical Genetics (ACMG) and Genetics Metabolic Dietitians International (GMDI)[J]. *Mol Gen Genet*, 2014, 112(2): 85.

[7] Camp KM, Parisi MA, Acosta PB, et al. Phenylketonuria scientific review conference: state of the science and future research needs[J]. *Mol Genet Metab*, 2014, 112(2): 87.

[8] Bernstein LE, Helm JR, Rocha JC, et al. Nutrition education tools used in phenylketonuria: clinician, parent and patient perspectives from three international surveys[J]. *J Hum Nutr Diet*, 2014, 27(Suppl 2): 4.

[9] 陈天君,孙忠民,Asmitanand T,等.肠内营养联合吉西他滨+顺铂方案治疗IV期肺腺癌的临床疗效研究[J]. *中国全科医学*, 2013, 16(2): 184.

[10] 李霞,杜迎春,尹梅,等.TP方案联合热疗治疗晚期卵巢癌疗效观察[J]. *中国药房*, 2006, 17(19): 1 493.

[11] 包玉华,沈浩亮,王霆,等.整蛋白型肠内营养液治疗重症急性胰腺炎的疗效[J]. *江苏医药*, 2015, 41(1): 99.

[12] 朱玲,杨建平,董勤,等.97例苯丙酮尿症患儿的治疗效果[J]. *中华围产医学杂志*, 2015, 18(3): 200.

[13] Narayanan D, Barski R, Henderson MJ, et al. Delayed diagnosis of phenylketonuria—a case report of two siblings [J]. *Ann Clin Biochem*, 2014, 51(3): 406.

[14] 梅同华,徐小杰.TP与NP方案治疗晚期非小细胞肺癌的疗效比较[J]. *中国药房*, 2005, 16(2): 127.

[15] 周雪莲,赵正言,江剑辉,等.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[J]. *中国当代儿科杂志*, 2014, 16(1): 11.

[16] 杜毓锋,罗潇,钱力,等.整蛋白型肠内营养剂对老年稳定期慢性阻塞性肺疾病患者营养干预的试验研究[J]. *中国医药*, 2014, 9(10): 1 451.

(收稿日期:2015-07-13 修回日期2015-09-29)

(编辑:胡晓霖)