



国家儿童医学中心  
National Center for Children's Health, China



北京儿童医院  
BEIJING CHILDREN'S HOSPITAL

# 营养与出生缺陷和 遗传代谢病

中国营养保健食品协会

首都医科大学附属北京儿童医院

北京市儿科研究所营养研究室

齐可民

2018年10月30-11月1日

# 生命早期营养决定一生健康

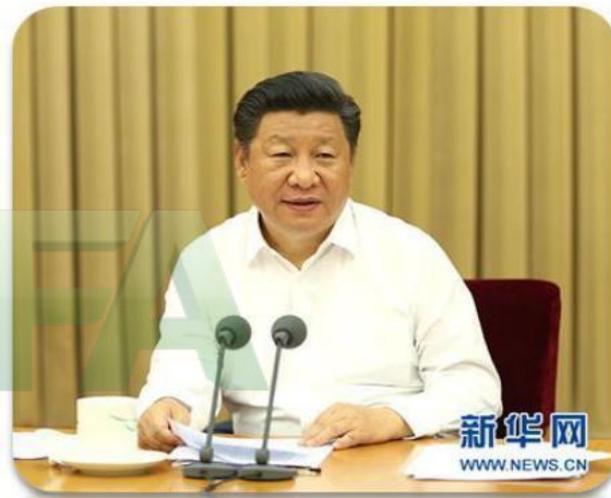
生命早期不良营养等  
环境因素



中国营养保健食品协会

出生缺陷、  
先天代谢  
性疾病。

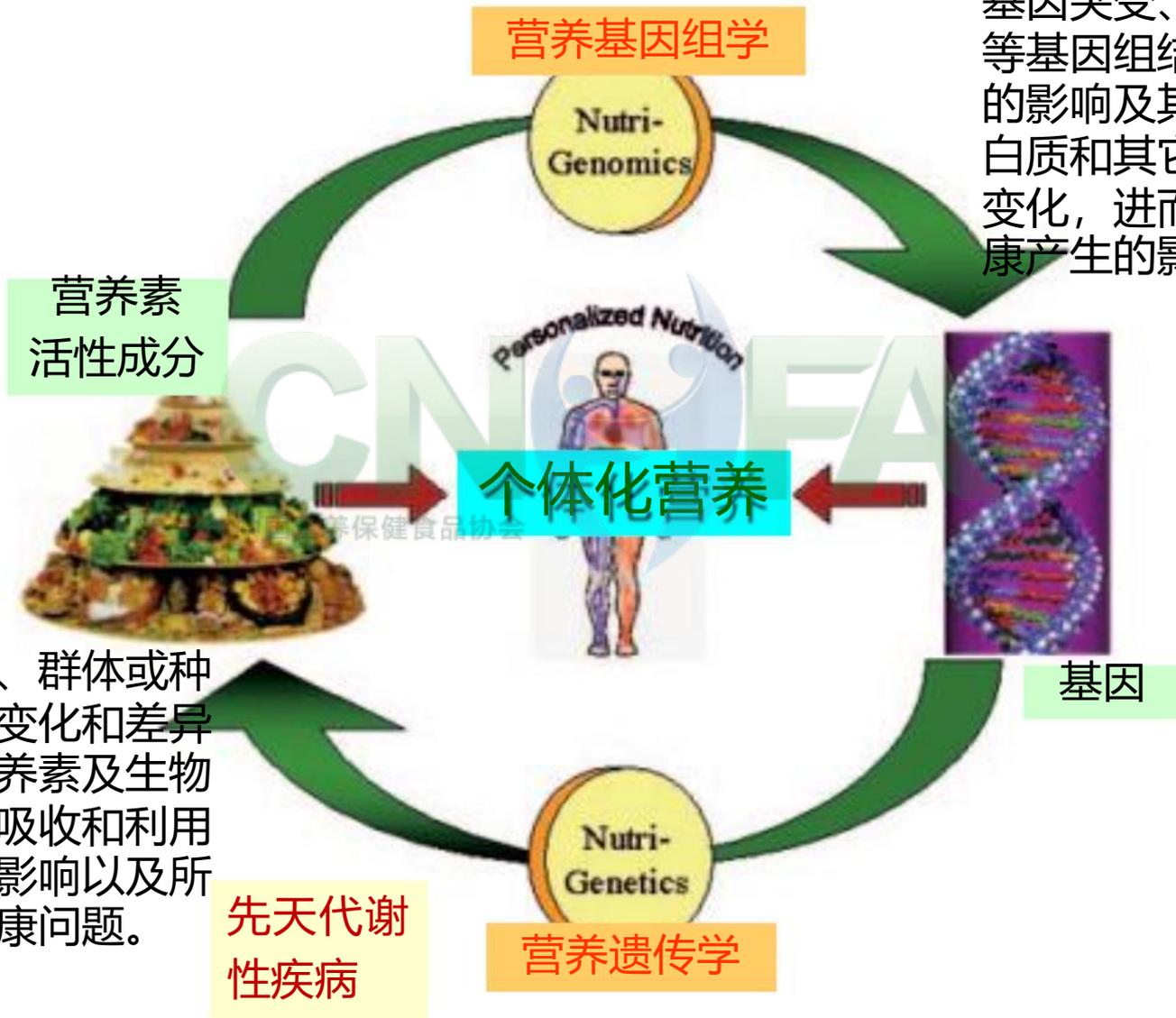
成年期慢性非传  
染性疾病：糖尿  
病、肥胖、心血  
管病、神经退行  
性疾病、慢性阻  
塞性肺病、癌症  
等



2016年8月19日至20日，全国卫生与健康大会，提出“努力全方位、全周期保障人民健康”。健康全生命周期理论首次写入国家战略。

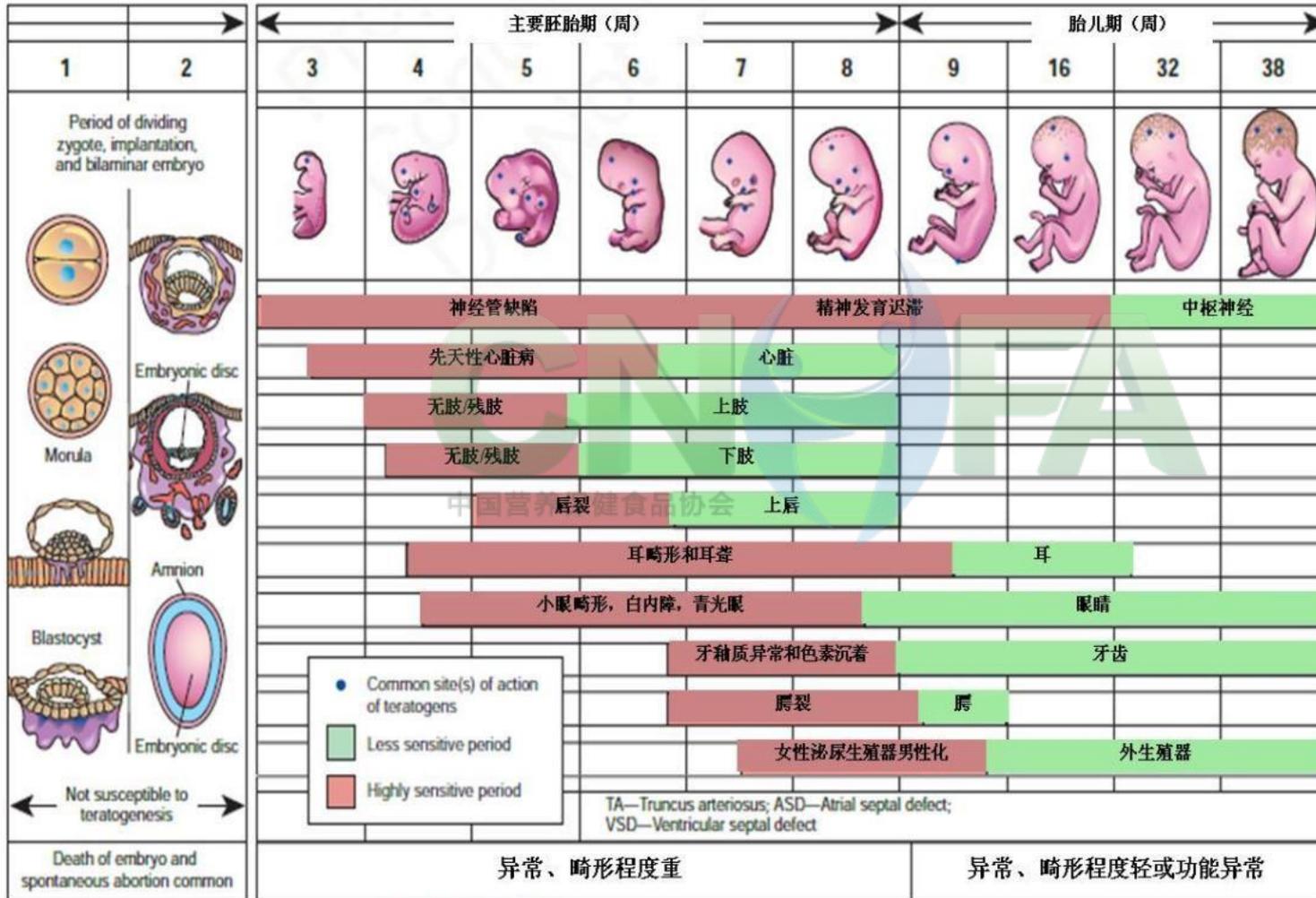
# 分子营养学

研究饮食营养素及生物活性成分对基因表达、基因突变、选择和进化等基因组结构和稳定性的影响及其所引发的蛋白质和其它代谢物质的变化，进而探讨其对健康产生的影响。



研究个体、群体或种族基因的变化和差异对饮食营养素及生物活性成分吸收和利用等方面的影响以及所引发的健康问题。

# 胎儿发育过程中致畸敏感期



全或无

致畸高度敏感期

Nelson textbook

暴露弱

表观遗传修饰改变 - 成年期慢病

暴露强

DNA结构改变、碱基突变 - 出生缺陷、遗传代谢病

# 出生缺陷和遗传代谢病

- **出生缺陷** (Birth defects; Congenital malformations, deformation and chromosomal abnormalities)

指婴儿出生前发生的身体结构、功能或代谢异常，可由染色体畸变、基因突变等遗传因素或环境因素引起，也可由这两种因素交互作用或其他不明原因所致。 **发病率：千至万分之几。**

- **先天性代谢缺陷** (inborn error of metabolism)

又称遗传性代谢病(inherited metabolic diseases) 或先天代谢性疾病(congenital metabolic diseases), 是指由于基因突变引起酶缺陷、细胞膜功能异常或受体缺陷，从而导致机体生化代谢紊乱，造成中间或旁路代谢产物蓄积，或终末代谢产物缺乏，引起一系列临床症状的一组疾病。 **发病率：万至十万分之几。**

# 疾病和相关健康问题的国际统计分类第10版 (ICD-10) - 2018年

## **17. Congenital malformations, deformations and chromosomal abnormalities (Q00-Q99)**

Q00-Q07 Congenital malformations of the nervous system

Q10-Q18 Congenital malformations of eye, ear, face and neck

Q20-Q28 Congenital malformations of the circulatory system

Q30-Q34 Congenital malformations of the respiratory system

Q35-Q37 Cleft lip and cleft palate

Q38-Q45 Other congenital malformations of the digestive system

Q50-Q56 Congenital malformations of genital organs

Q60-Q64 Congenital malformations of the urinary system

Q65-Q79 Congenital malformations and deformations of the  
musculoskeletal system

Q80-Q89 Other congenital malformations

Q90-Q99 Chromosomal abnormalities, not elsewhere classified

# 疾病和相关健康问题的国际统计分类第10版 (ICD-10) - 2018年

## 4. Endocrine, nutritional and **metabolic diseases** (E00-E90)

- E70 Disorders of aromatic amino-acid metabolism
- E71 Disorders of branched-chain amino-acid metabolism and fatty-acid metabolism
- E72 Other disorders of amino-acid metabolism
- E73 Lactose intolerance
- E74 Other disorders of carbohydrate metabolism
- E75 Disorders of sphingolipid metabolism and other lipid storage disorders
- E76 Disorders of glycosaminoglycan metabolism
- E77 Disorders of glycoprotein metabolism
- E78 Disorders of lipoprotein metabolism and other lipidemias
- E79 Disorders of purine and pyrimidine metabolism
- E80 Disorders of porphyrin and bilirubin metabolism
- E83 Disorders of mineral metabolism
- E84 Cystic fibrosis
- E85 Amyloidosis
- E86 Volume depletion
- E87 Other disorders of fluid, electrolyte and acid-base balance
- E88 Other and unspecified metabolic disorders

# 出生缺陷 流行病学

- 低收入国家的出生缺陷发生率为6.42%，中等收入国家为5.57%，高收入国家为4.72%。
- 估计目前我国出生缺陷发生率在5.6%左右,每年新增出生缺陷数约90万例，其中出生时临床明显可见的出生缺陷约有25万例。
- 我国于1986年建立了以医院为基础的出生缺陷监测系统，监测期为孕满28周至出生后7天,重点监测围产儿中23类常见的结构畸形、染色体异常及少部分遗传代谢性疾病。
- 出生缺陷是导致早期流产、死胎、围产儿死亡、婴幼儿死亡和先天残疾的主要原因，不但严重危害儿童生存和生活质量，也会造成巨大的潜在寿命损失和社会经济负担。



# 中国出生缺陷防治报告 (2012)

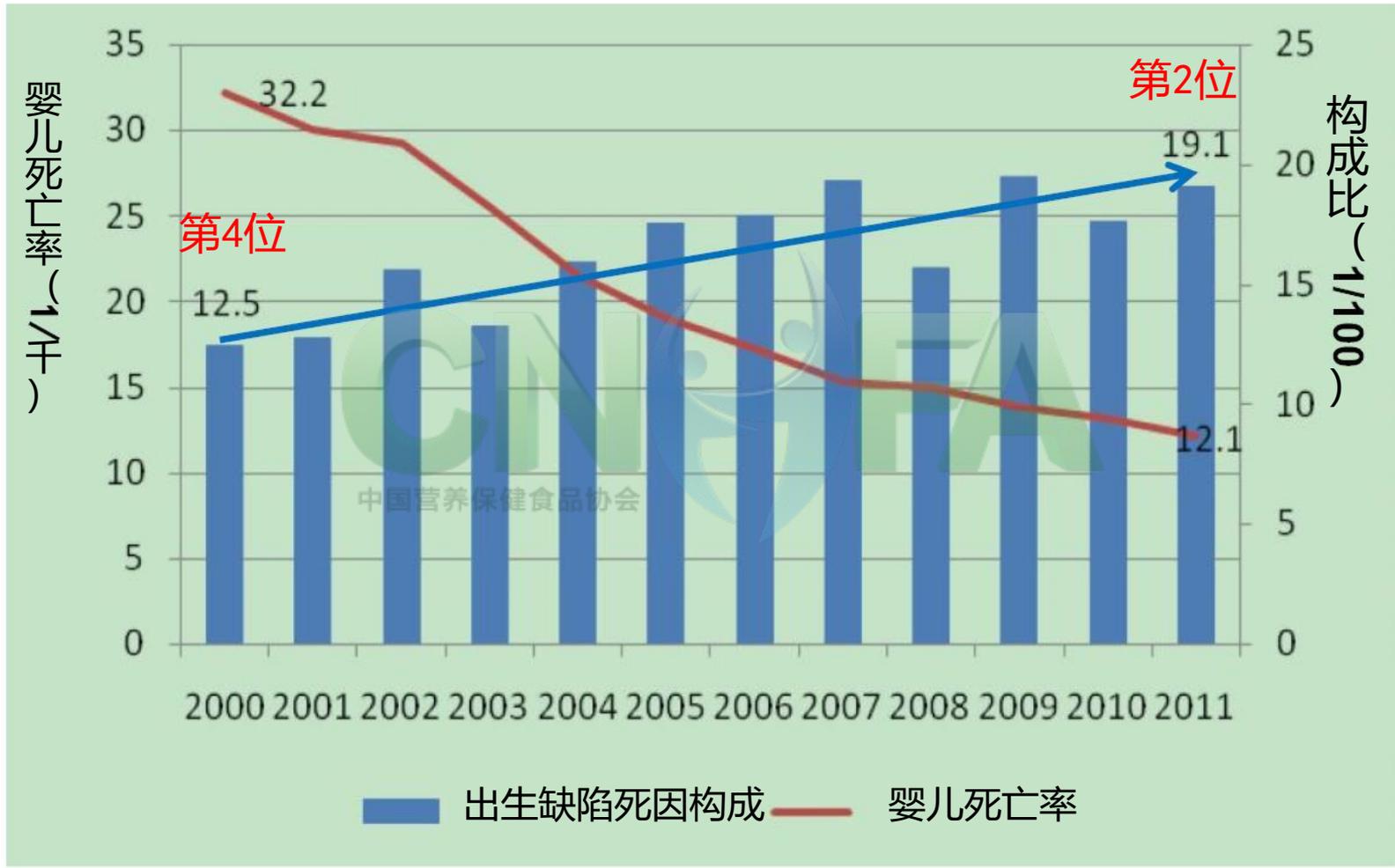
我国围产期出生缺陷总发生率呈上升趋势，由2000年的109.79/万上升到2011年的153.23/万。

表1 围产期出生缺陷发生率顺位 (1/万)

顺位	1996年	2000年	2005年	2010年	2011年
1	总唇裂 (14.50)	总唇裂 (14.07)	先天性心脏病 (23.96)	先天性心脏病 (28.82)	先天性心脏病 (40.95)
2	神经管缺陷 (13.60)	多指(趾) (12.45)	多指(趾) (14.66)	多指(趾) (15.91)	多指(趾) (16.73)
3	多指(趾) (9.20)	神经管缺陷 (11.96)	总唇裂 (13.73)	总唇裂 (13.17)	总唇裂 (11.43)
4	脑积水 (6.50)	先天性心脏病 (11.40)	神经管缺陷 (8.84)	神经管缺陷 (6.48)	脑积水 (5.47)
5	先天性心脏病 (6.20)	脑积水 (7.10)	脑积水 (7.52)	脑积水 (6.00)	马蹄内翻 (5.17)
6	肢体短缩 (5.21)	肢体短缩 (5.79)	肢体短缩 (5.76)	马蹄内翻 (5.08)	尿道下裂 (5.03)
7	马蹄内翻 (4.69)	马蹄内翻 (4.97)	尿道下裂 (5.24)	尿道下裂 (4.87)	并指(趾) (4.88)
8	尿道下裂 (3.08)	尿道下裂 (4.07)	马蹄内翻 (5.06)	并指(趾) (4.81)	神经管缺陷 (4.50)
9	并指(趾) (3.08)	并指(趾) (3.95)	并指(趾) (4.94)	肢体短缩 (4.74)	肢体短缩 (4.09)
10	小耳 (2.86)	直肠肛门闭锁或狭窄 (3.43)	小耳 (3.60)	小耳 (3.09)	小耳 (2.79)

(数据来源：全国出生缺陷监测系统)

# 2000-2011年全国婴儿死亡率趋势及出生缺陷死因构成变化



# 出生缺陷病因

出生缺陷 **50%-60%**病因不清楚；高危因素：

- **遗传因素**：种族携带致病基因(东欧犹太人、芬兰人)。
- **生物、健康因素**：  
病原微生物感染(TORCH、性病)；  
碘、叶酸、胆碱等营养素缺乏，肥胖、糖尿病等疾病；  
怀孕年龄过小或过大。
- **环境(物理、化学)因素**：  
药物，农药与杀虫剂，有机溶剂，重金属，射线；  
高温，严寒；  
吸烟，酒精，毒品。
- **经济社会**：90%以上的严重出生缺陷发生在中-低收入家庭。

# 出生缺陷的遗传因素

神经节苷脂GM2累积症 (TSD) 是常染色体隐性基因遗传病。氨基己糖酯酶A (简称Hex-A) 基因突变导致, 细胞内氨基己糖酯酶A 缺乏, 无法分解其底物 (神经节苷脂GM2) 从而导致该物质在细胞内的积累而发病。表现为发育迟缓、失明、癫痫, 情况持续恶化, 通常4岁之前死亡。

TSD在犹太人群中高发, 特别是东欧犹太人 (Ashkenazi Jewish), 发病率比非犹太人群高出90多倍。

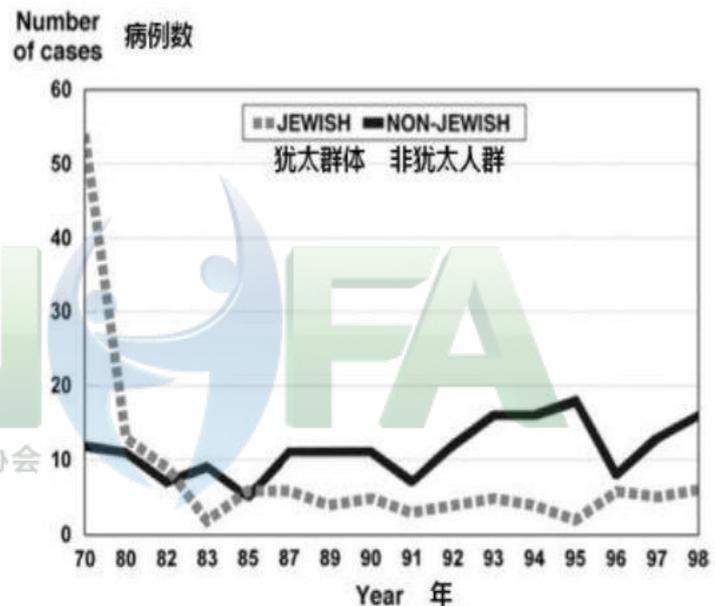
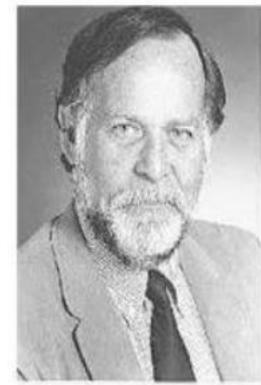


Figure 20.1. Incidence of Tay-Sachs disease, United States and Canada, 1970-1998.  
1970-1998年, 美国和加拿大地区, TSD的发病情况  
左图摘自: Kaback MM. Adv Genet. 2001;44:253-65. Screening and prevention in Tay-Sachs disease: origins, update, and impact.



Michael Kaback 教授

# 药物对胎儿的影响

美国FDA按照药物对胎儿的危害性将其分为5级：

- **A级**：在设对照组的药物研究中，在妊娠首3个月的妇女未见到药物对胎儿产生危害的迹象（并且也没有在其后6个月具有危害性的证据），该类药物对胎儿的影响甚微。
- **B级**：在动物繁殖研究中（并未进行孕妇的对照研究），未见到药物对胎儿不良影响。或在动物繁殖性研究中发现药物有副作用，但这些副作用并未在设对照的、妊娠首3个月的妇女中得到证实（也没有在其后6个月具有危害性的证据）。

如一些抗生素（如青霉素族、头孢类）等；相对安全

- **C级**：动物研究证明药物对胎儿有危害性（致畸或胚胎死亡等），或尚无设对照的妊娠妇女研究，或尚未对妊娠妇女及动物进行研究。本类药物只有在权衡对孕妇的益处大于对胎儿的危害之后，方可使用。
- **D级**：有明确证据显示，药物对人类胎儿有危害性，但尽管如此，孕妇用药后绝对有益（例如用该药物来挽救孕妇的生命，或治疗用其他较安全的药物无效的严重疾病）。

如一些抗生素、激素类药物等；权衡利弊

- **X级**：对动物和人类的药物研究或人类用药的经验表明，药物对胎儿有危害，而且孕妇应用这类药物无益，因此禁用于妊娠或可能怀孕的患者。

如抗癌药物，性激素（雌激素、合成孕激素）等；禁止使用

# 美国国家出生缺陷预防研究 (NBDPS) 报告

1997-2011年，30,000例出生缺陷婴儿和10,000例正常婴儿及其母亲

- **抗菌素**：青霉素类、红霉素类、头孢类与出生缺陷关系不明显，磺胺类和氯霉素可引发出生缺陷；
- **抗抑郁药物**：与无脑儿、颅缝早闭、脐膨出有关；
- **止痛药物**：与室间隔缺损、房间隔缺损、左心发育不良、脊柱裂、腹裂有关；
- **甲状腺疾病与治疗**：与颅缝早闭有关；
- **均衡的营养可以减少神经管缺陷、唇腭裂的发生风险。**

# 神经管缺陷和唇腭裂与膳食分数和质量分数的关系

## Mediterranean Diet Score (MDS) and Diet Quality Index (DQI).

Adjusted odds ratio (95 percent confidence interval)

MDS	无脑儿 (n= 291)	脊柱裂 (n=645)	唇裂 (n=1622)	腭裂 (n=853)
Quartile 1 (2–10)	Reference	Reference	Reference	Reference
Quartile 2 (11–12)	0.69 (0.48,1.00)	0.96 (0.75,1.23)	0.75 (0.64,0.89)	0.82 (0.66,1.01)
Quartile 3 (13–15)	0.83 (0.60,1.15)	1.05 (0.83,1.32)	0.89 (0.76,1.03)	1.06 (0.87,1.29)
Quartile 4 (16–25)	0.64 (0.45,0.92)	0.88 (0.68,1.13)	0.76 (0.64,0.90)	0.83 (0.67,1.04)
Continuous (90 <sup>th</sup> vs. 10 <sup>th</sup> percentile)	0.70 (0.49,0.99)	0.93 (0.73,1.18)	0.79 (0.67,0.93)	0.92 (0.75,1.14)
中国营养保健食品协会				
DQI				
Quartile 1 (0–8)	Reference	Reference	Reference	Reference
Quartile 2 (9–12)	0.71 (0.51,0.99)	0.94 (0.75,1.18)	0.90 (0.77,1.04)	0.97 (0.80,1.19)
Quartile 3 (13–16)	0.68 (0.48,0.95)	0.89 (0.70,1.14)	0.79 (0.67,0.93)	1.01 (0.82,1.24)
Quartile 4 (17–24)	0.49 (0.31,0.75)	0.80 (0.60,1.08)	0.66 (0.54,0.81)	0.74 (0.56,0.96)
Continuous (90 <sup>th</sup> vs. 10 <sup>th</sup> percentile)	0.45 (0.30,0.68)	0.72 (0.54,0.95)	0.64 (0.53,0.77)	0.77 (0.60,0.99)

# 维持孕母健康和胎儿生长发育的矿物质需求

元素	食物来源	功能	孕期的特殊作用	孕期缺乏后果
钙	乳制品	构成骨骼的重要组成部分；调节多种生化途径的第二信使	细胞间粘附；受精卵着床；胎盘形成	妊娠期高血压综合征；先兆子痫；子痫；早产
氯	肉类，乳制品，盐	细胞外液中主要阴离子；生产胃酸所必须；维持粘液上皮细胞的水合状态	在血液蛋白被消耗时维持血液渗透压	全身稳态失衡；胎儿或胚胎死亡
铬	肉类，蔬菜	增强胰岛素敏感性	葡萄糖转运；高摄入量会产生毒性	促进胰岛素抵抗的发生
钴	肉类	维生素B12组成部分	参与一碳单位代谢；高摄入量会产生毒性	贫血；神经系统疾病
铜	肉类	是线粒体电子传递系统的组成成分；是胞质内铜/锌超氧化物歧化酶的辅酶；调节铁和钼在小肠的吸收	线粒体产生ATP；高摄入量会产生毒性；引发缺铁性贫血和锌的吸收障碍	乏力，疲劳，影响胎儿生长发育
氟	肉类，骨	牙齿的组成成分	增强牙齿坚固性；高摄入量会产生毒性	生育能力下降
碘	海洋蔬菜，海产品，碘盐	参与甲状腺素合成	胎儿中枢神经系统发育的关键营养因子	碘缺乏疾病，包括呆小症
铁	肉，豆类，铁强化食品	参与氧的结合、运输、存储；ATP的生成的代谢	在孕期适当补充以满足孕妇血容量增加；高摄入量会产生毒性	会导致孕妇缺铁性贫血进而增加产妇出血风险；母亲死亡；早产；胎儿宫内发育迟缓
镁	肉类	参与葡萄糖和蛋白质代谢	红细胞ATP产生；某些ATP依赖性酶的辅酶	先兆子痫和早产
锰	肉类	锰依赖性酶的成分（精氨酸酶、锰超氧化物歧化酶）	参与氨在肝脏的解毒反应（抗氧化反应）	神经损伤，氧化应激，死亡
钼	肉、蔬菜	钼喋呤、亚硫酸盐氧化酶和黄嘌呤氧化还原酶的组成成分；调节铜和铁的吸收	高摄入量有毒；促进缺铁性贫血的发生；预防铜中毒	增加铜中毒的风险；嘌呤代谢障碍

# 维持孕母健康和胎儿生长发育的矿物质需求

元素	食物来源	功能	孕期的特殊作用	孕期缺乏后果
镍	肉类、蔬菜	微生物酶的辅酶（如脲酶，乙二醛酶和镍超氧化物歧化酶）；肠道微生物代谢所必须	维持肠道微生物活性；高摄入量有毒	维持肠道微生态平衡
磷	肉，乳制品	ATP产生；细胞信号；骨的组成成分	胚胎存活；胎儿的生长发育；能量代谢	乏力；疲劳；胚胎和胎儿死亡；胎儿宫内发育迟缓
钾	肉类、乳制品、蔬菜	是细胞内液中含量最高的阳离子	维持细胞内渗透压；影响神经和肌肉功能；胎儿的成长与发展	心脏骤停；乏力；疲劳；胎儿宫内发育迟缓
硒	肉类、蔬菜	抗氧化酶的辅助因子	抗氧化作用；高摄入量有毒	心功能不全；氧化应激
硅	肉类、蔬菜	介导细胞和大分子之间的关联（例如骨粘连蛋白）；参与软骨钙化	参与结缔组织和骨生长；高摄入量有毒	关节结构异常；骨软症
钠	肉、乳制品、盐	细胞外液中主要阳离子；钠泵；营养素运输	维持细胞外渗透压；影响神经和肌肉功能；胎儿的生长发育	营养不良；多器官功能障碍；
硫	肉类、牛奶、蛋类	参与肠道细菌含硫氨基酸代谢	无机硫不能用于母亲或胎儿；高摄入量有毒	胎儿宫内发育迟缓
钒	肉类、蔬菜	与过氧化氢反应形成过钒酸盐刺激受体蛋白的磷酸化；增强胰岛素敏感性	细胞信号；葡萄糖转运	促进胰岛素抵抗的发生
锌	肉类、豆类	调节基因表达；是胞质锌/铜超氧化物歧化酶的辅酶；免疫的功能；细胞信号	胎儿的生长发育；调节食欲；影响铜的吸收	营养不良；影响对免疫功能；胎儿宫内发育迟缓

影响铜的吸收

儿宫内发育迟缓

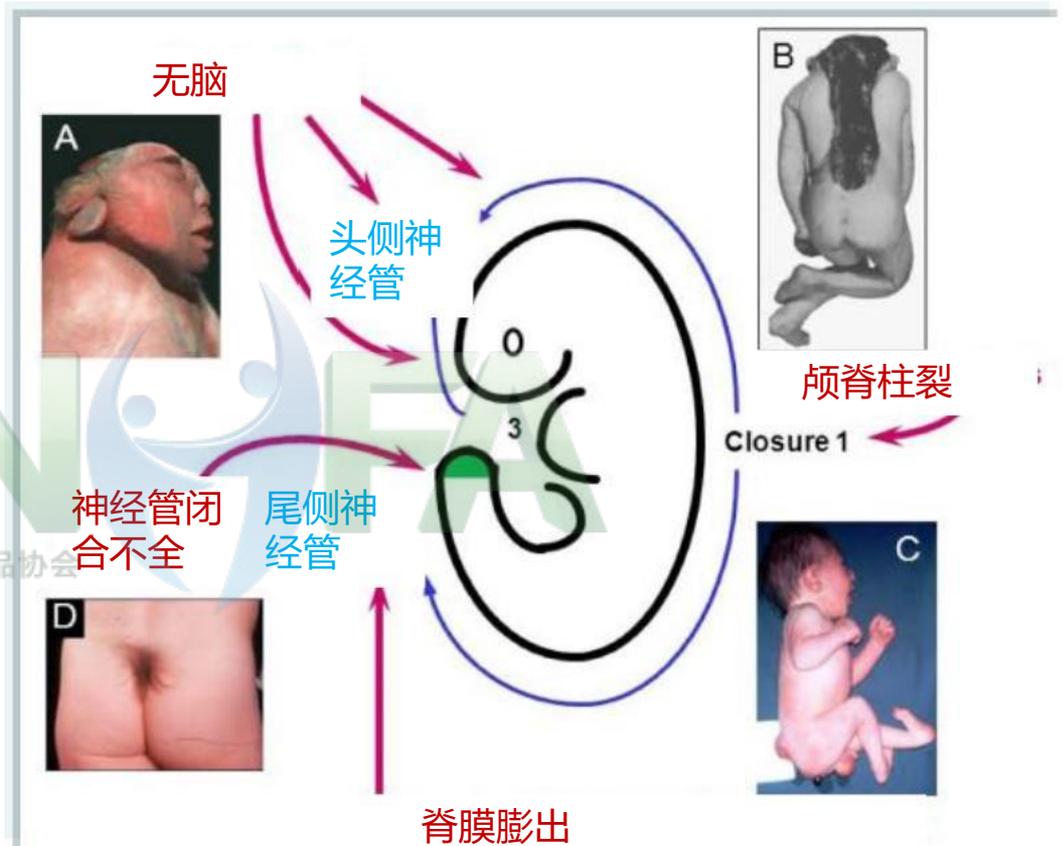
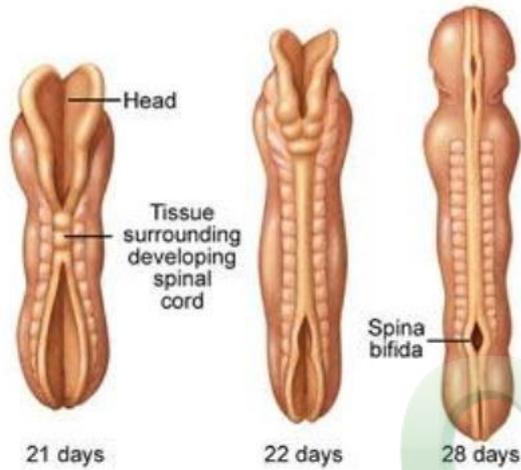
# 维持孕母健康和胎儿生长发育的**维生素需求**

	食物来源	功能	孕期的特殊作用	孕期缺乏后果
生物素 (维生素H)	肉类、新鲜蔬菜	ATP依赖性羧化酶的辅酶A	胚胎的生长发育;生鸡蛋的摄入增加会导致生物素缺乏	厌食, 抑郁症, 皮炎, 肌肉疼痛
叶酸	绿叶蔬菜, 豆类食品, 叶酸强化食品	一碳单位代谢和DNA合成所必须; 去除同型半胱氨酸	神经管的形成; 红血细胞生成	神经管畸形 (脊柱裂和无脑畸形)
维生素A (视黄醇和类胡萝卜素)	全脂牛奶, 动物肝脏, 蛋类, 深色的水果和蔬菜	视网膜中视色素的组成部分; 调节基因表达; 影响免疫系统的发育和功能; 上皮细胞的功能	胚胎和胎儿存活;调节造血;胎儿生长发育;大量摄入有在潜在的致畸作用	引发产妇眼睛疾病 (例如夜盲); 对产妇和胎儿的免疫功能具有潜在的不利影响; 增加产妇贫血发生的风险
维生素B1 (硫胺素)	肉, 未细加工的谷类食品	是葡萄糖和氨基酸降解过程中脱羧酶复合物的辅酶	参与脑中葡萄糖生产ATP; 胎儿的生长发育; 孕产妇健康	厌食, 产妇体重下降, 神经症状, 肌肉退化, 胎儿宫内发育迟缓
维生素B2 (核黄素)	肉类、谷物、豆制品	是FAD和FMN的组成部分, 而FAD和FMN是氧化还原酶, 氨基酸氧化酶, 和其他黄素酶的辅酶	营养代谢;胎儿生长发育; 孕产妇健康	产妇的皮肤损伤, 皮炎, 神经退变, 胎儿宫内发育迟缓
维生素B3 (烟酸)	肉类、新鲜蔬菜	是NAD 和NADP的组成部分, 而NAD 和NADP是氧化还原酶, 多种蛋白质通过聚翻译后修饰 (ADP-核糖) 聚合酶的辅酶	营养代谢;胚胎和胎儿生存;胎儿生长发育;孕产妇健康	4-D综合征: 皮炎, 腹泻, 痴呆和死亡; 胎儿宫内发育迟缓

# 维持孕母健康和胎儿生长发育的**维生素需求**

	食物来源	功能	孕期的特殊作用	孕期缺乏后果
维生素B5 (泛酸)	肉类, 全麦谷物, 豆类, 新鲜蔬菜	多数关键酶(包括脱氢酶)的辅酶A的组成部分; 脂肪酸合成酶复合物中酰基载体蛋白的辅基	营养代谢; 胚胎和胎儿生存; 胎儿生长发育; 孕产妇健康	食欲不振, 皮肤损伤, 抑郁症, 乏力, 疲劳, 胎儿宫内发育迟缓
维生素B6 (磷酸吡哆醛)	肉类, 奶制品, 坚果, 新鲜蔬菜	氨基酸转氨酶和脱羧酶, 以及苏氨酸醛缩酶的辅酶; 共价结合到肌糖原磷酸化酶	参与氨基酸代谢, 氨清除, 肌肉功能	贫血, 皮肤损伤, 抑郁症, 癫痫, 恶心, 呕吐
维生素B12 (钴胺素)	肉类	参与一碳单位的代谢和转换的同型半胱氨酸为甲硫氨酸	神经系统的发育和功能; 红血细胞的形成	贫血, 同型半胱氨酸血症, 心血管功能失调, 神经系统紊乱, 氧化应激
维生素C	新鲜蔬菜, 水果	脯氨酸和赖氨酸结合蛋白的羟化; 抗氧化; 促进铁的吸收	结缔组织生长和发育; 保护母亲和胎儿免受氧化应激	皮下出血; 胶原蛋白结构缺陷
维生素D	暴露于阳光下时人体自身可以合成; 富含脂肪酸的鱼类; 钙强化牛奶	类固醇激素前体; 影响免疫功能; 刺激破骨细胞的生长; 促进钙磷吸收。	促进胎儿生长发育; 大量摄入有潜在毒性	骨骼生长发育受损; 胎儿宫内发育迟缓; 佝偻病
维生素E	植物油; 动物脂肪; 肉类; 新鲜蔬菜	抗氧化剂; 稳定细胞膜	影响胚胎和胎儿红血细胞寿命	产妇和胎儿贫血; 肌无力
维生素K	蔬菜; 动物产品; 肠道细菌合成	生成具有生物活性的凝血因子	止血	增加产妇出血风险

# 叶酸和神经管发育



可降低无脑畸形、脊柱裂和脑膨出等神经管缺陷或其他畸形发生的风险

最佳补充时间是怀孕前三个月开始到怀孕后的头三个月

人体不能合成，主要从叶酸强化食品和含叶酸的维生素中摄取

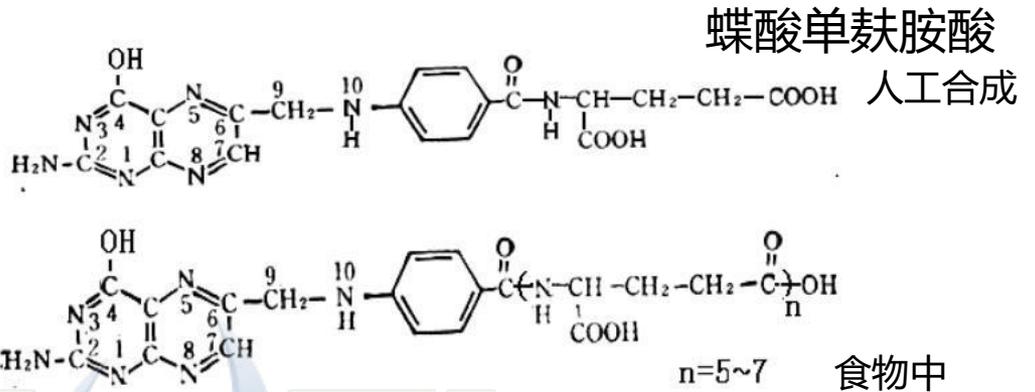
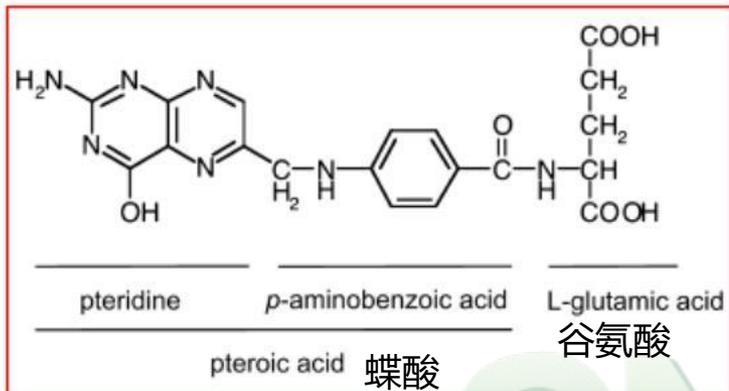
**叶酸**

水溶性B族维生素

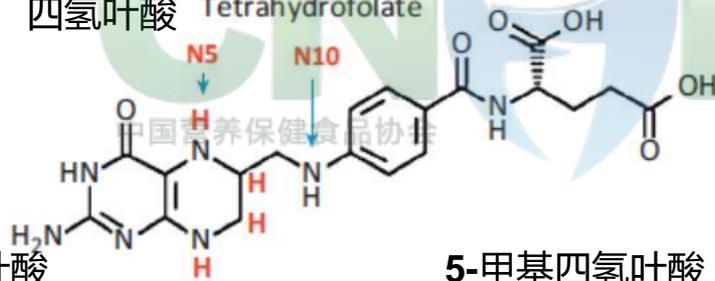
其他营养素的均衡摄入（B族维生素、维生素C、E、A，烟酸、铁等）也可降低神经管缺陷的发生风险。

[Lancet Neurol 2013; 12\(8\): 799](#)  
[www.personal.psu.edu](http://www.personal.psu.edu)  
 Birth Defects Res A Clin Mol Teratol.  
 2012; 94: 864–874.

# 叶酸的结构

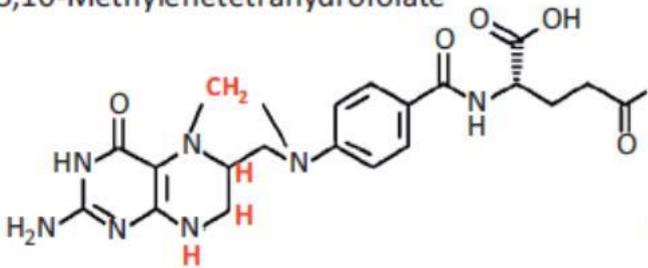


四氢叶酸 Tetrahydrofolate



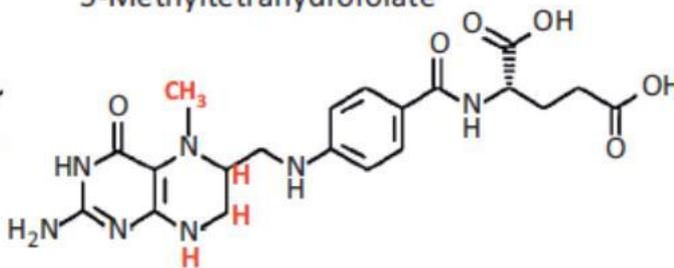
5,10-甲基四氢叶酸

5,10-Methylenetetrahydrofolate



5-甲基四氢叶酸

5-Methyltetrahydrofolate



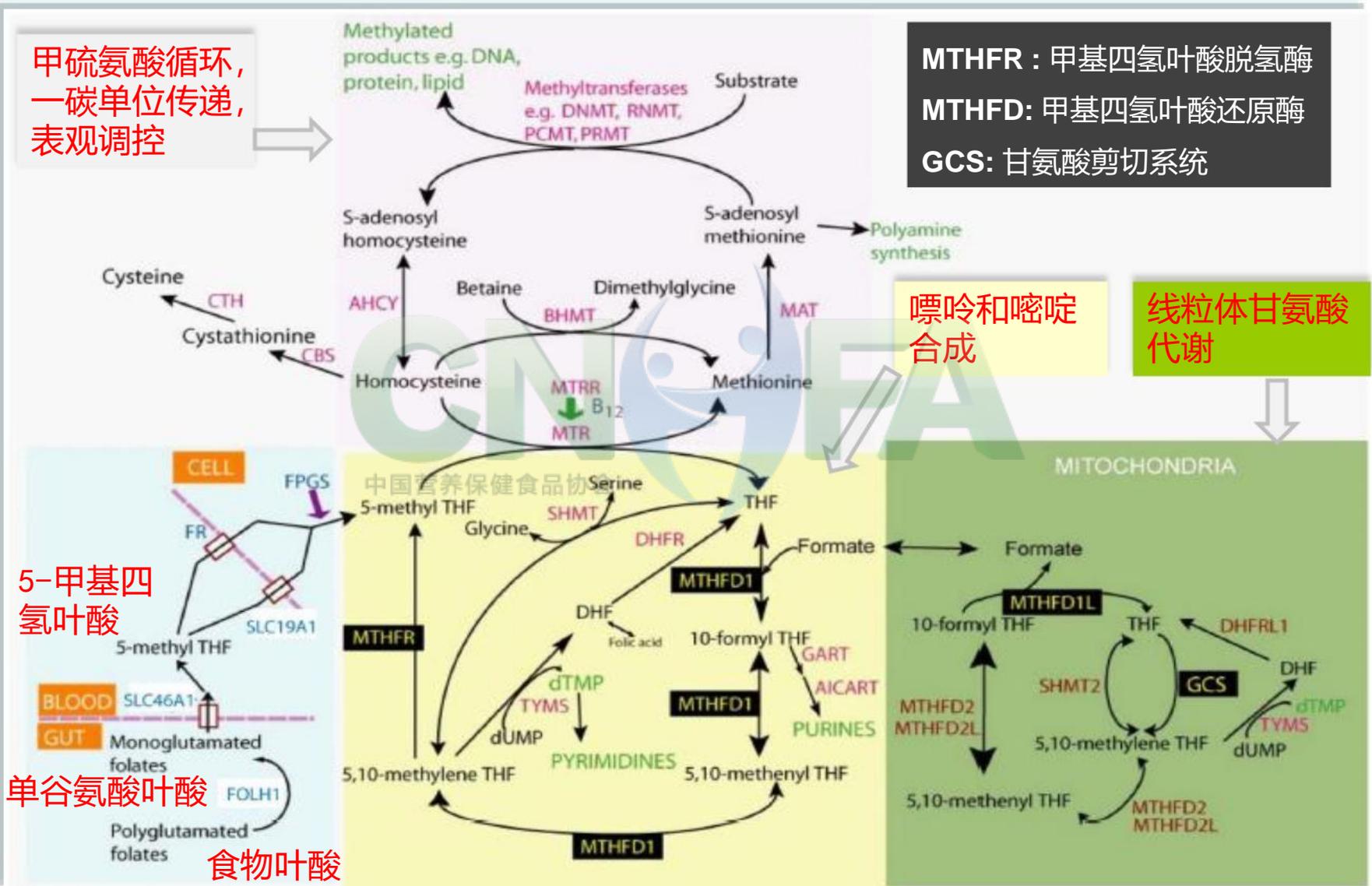
# 叶酸的代谢

甲硫氨酸循环，  
一碳单位传递，  
表观调控

**MTHFR** : 甲基四氢叶酸脱氢酶  
**MTHFD**: 甲基四氢叶酸还原酶  
**GCS**: 甘氨酸剪切系统

嘌呤和嘧啶  
合成

线粒体甘氨酸  
代谢



5-甲基四氢叶酸

单谷氨酸叶酸  
食物叶酸

# 叶酸代谢相关酶基因SNPs与疾病发生

Disorder/outcome	Polymorphisms (+ve = increased risk; -ve = decreased risk)
Acute lymphoblastic leukaemia	G80A-RFC (modifies methotrexate level and worsens prognosis); C677T-MTHFR -ve; A1298C-MTHFR -ve; C1520T-SHMT -ve; 2R/3R-TS -ve; combinatory -ve risk
Age-related/sudden hearing loss	C677T-MTHFR (modulates depending on folate status); A2756G-MS +ve
Autism	19 bp deletion DHFR +ve; C677T-MTHFR +ve; G472A-COMT +ve; G80A-RFC +ve; A66G-MSR -ve
Bipolar disorder	A1298C-MTHFR +ve (women only)
Breast cancer	19 bp deletion DHFR +ve (in association with multivitamin use); modulation of effect from R134K MTHFD1, intronic ALDH1L1/FTHFD1 and other SNPs
Cleft palate	C677T-MTHFR +ve
Colorectal adenoma	C677T-MTHFR +ve (interacting with low/high folate and smoking); 3R/3R-TS -ve (in association with high folate); 2R/2R-TS +ve (in association with high folate)
Colorectal cancer	C677T-MTHFR -ve (particularly in association with high folate, B <sub>12</sub> and B <sub>6</sub> intakes); A1298C-MTHFR +ve (in association with low folate and methionine intake and high alcohol use)
Depression	C677T-MTHFR +ve; A1298C-MTHFR +ve
Downs syndrome	C677T-MTHFR +ve; A66G-MSR +ve
Fertility	A1298C-MTHFR +ve (IVF success)
Genetic selection of embryo based on folate level at conception	C677T-MTHFR +ve
Hypertension	C677T-MTHFR +ve
Low-birth weight	19 bp deletion DHFR +ve (in association with low folate); A1298C-MTHFR -ve; C677T-MTHFR +ve (for foetal growth restriction)
Migraine	C677T-MTHFR +ve; A1298C-MTHFR +ve
Multiple myeloma	A2756G-MS -ve
Neural tube defects	19 bp deletion DHFR +ve (mothers); in anencephalic mothers: C677T-MTHFR -ve, G80A-RFC +ve, C1561T-GCPII -ve; A66G-MSR -ve (offspring with NTD and mothers); C677T-MTHFR +ve (offspring with NTD), combinatory -ve risk (offspring and mothers); G80A-RFC (in association with low folate); R653Q MTHFD1 +ve
Placental abruption	C677T-MTHFR +ve
Placental vasculopathy	C677T-MTHFR +ve
Preterm delivery	19 bp deletion DHFR +ve
Recurrent early pregnancy loss	C677T-MTHFR +ve
Schizophrenia	C677T-MTHFR +ve (in association with G324A-COMT or elevated homocysteine)
Vascular disease	C677T-MTHFR +ve (for venous thrombosis and CHD in association with low folate)

白血病  
癌症  
高血压  
早产  
唇腭裂  
神经管缺陷

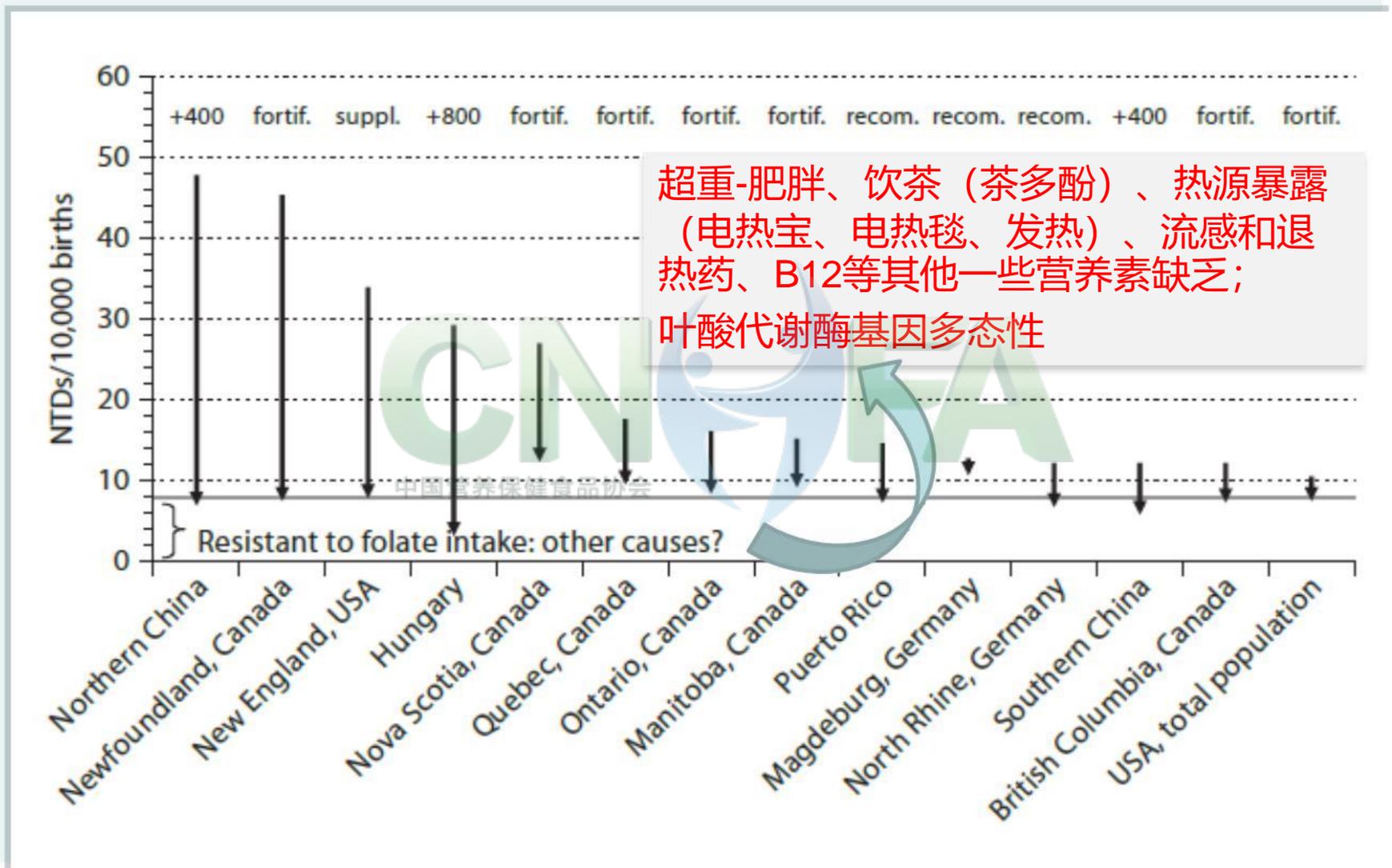
.....

中国营养保健食品协会

NTD, neural tube defect; SNPs, single nucleotide polymorphisms.

*Curr Opin Clin Nutr Metab Care. 2009 ;12(6):555-64.*

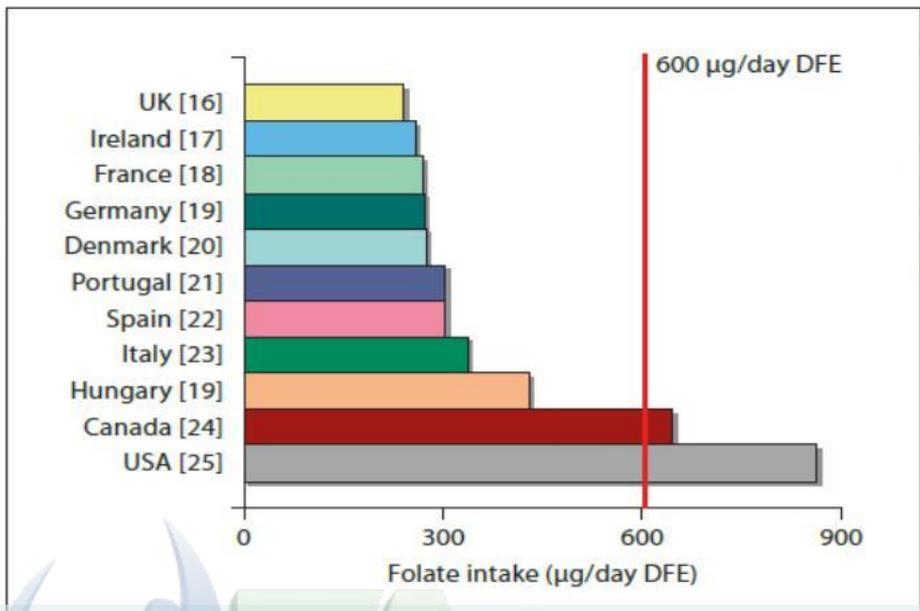
# 围孕期叶酸干预对神经管缺陷发生的影响



超重-肥胖、饮茶（茶多酚）、热源暴露（电热宝、电热毯、发热）、流感和退热药、B12等其他一些营养素缺乏；  
叶酸代谢酶基因多态性

# 围孕期叶酸摄入量 及膳食推荐量

Ann Nutr Metab 2011;59:32-37



## 不同国家和地区叶酸的膳食推荐量

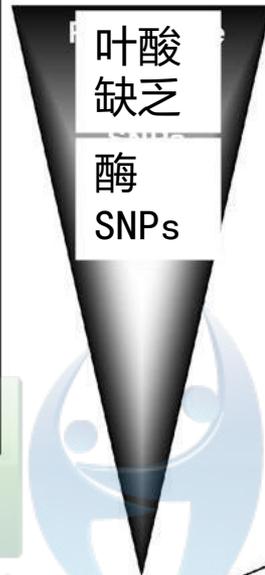
Country	Pregnancy	Lactation	Infants (0-4 months)	Infants (4-11 months)
Germany/Austria/Switzerland [6]	600 µg DFE	600 µg DFE	60 µg DFE	80 µg DFE
The Netherlands [7]	400 µg DFE	400 µg DFE	50 µg DFE <sup>a</sup>	60 µg DFE <sup>b</sup>
UK [8]	300 µg folate	260 µg folate	50 µg folate	50 µg folate
Ireland [9]	500 µg folate	400 µg folate	50 µg folate	50 µg folate
Nordic European countries [10]	500 µg folate	500 µg folate	50 µg folate	50 µg folate
USA and Canada [11]	600 µg DFE	500 µg DFE	65 µg DFE <sup>c</sup>	80 µg DFE <sup>d</sup>
Australia/New Zealand [12]	600 µg DFE	500 µg DFE	65 µg DFE <sup>c</sup>	80 µg DFE <sup>d</sup>
FAO/WHO [13]	600 µg DFE	500 µg DFE	80 µg DFE	80 µg DFE

<sup>a</sup> Age group 0-5 months. <sup>b</sup> Age group 6-11 months. <sup>c</sup> Age group 0-6 months. <sup>d</sup> Age group 7-11 months.

红细胞水平>350 nmol/L(150 ug/L); 血浆浓度>10 nmol/L(4.4 ug/L); 血浆同型半胱氨酸<12 nmol/L

# 叶酸补充可能存在的潜在问题

摄入过量可在体内积聚；  
理论上可以和自然叶酸竞争酶和受体；  
代谢需要二氢叶酸还原酶 (DHFR) (在人体内活性低)；  
是否会在甲硫氨酸循环和DNA合成关键环节产生不良影响？



参与甲硫氨酸循环，为DNA和神经递质提供甲基；  
降低同型半胱氨酸(心血管、胚胎、神经毒性)水平；  
代谢产生四氢叶酸，参与核酸合成。

极其稳定



人工合成叶酸

Synthetic folic acid  
(pteroylmonoglutamic acid)

蝶酸单麸胺酸

*Metabolic conversion saturated at levels of intake of 400µg leading to presence of synthetic folate in blood*

发育异常、疾病

极不稳定，易被氧化



自然叶酸

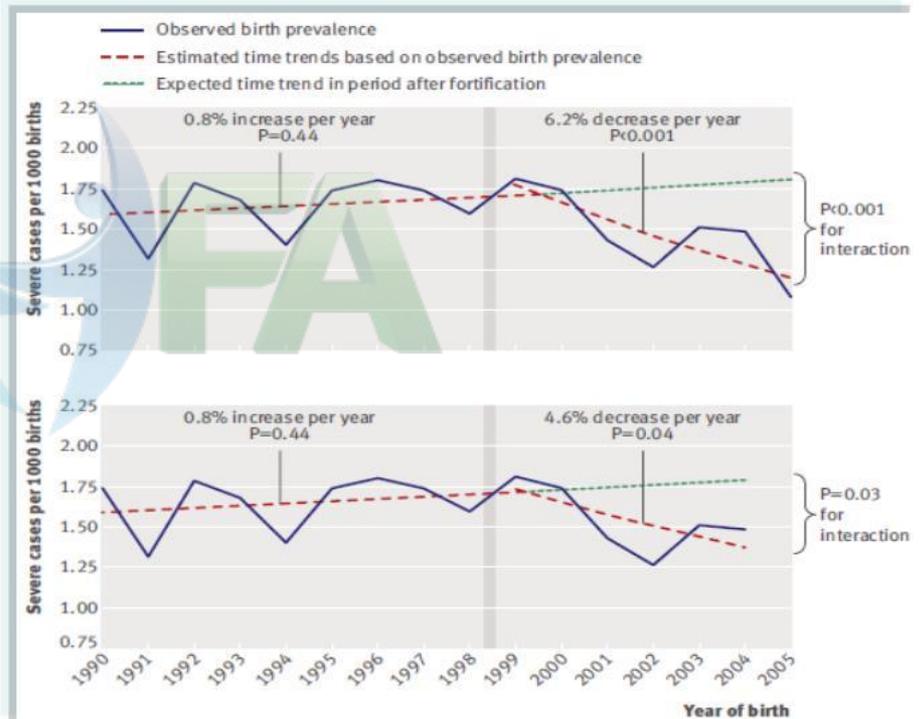
Natural folic acid  
(5-methyltetrahydrofolic acid)

5-甲基四氢叶酸

# 先天性心脏病高危因素

- PKU
- 糖尿病
- 发热性疾病
- 流感
- 风疹
- 癫痫、惊厥
- 药物：非甾体抗炎药，磺胺，沙利度胺(Thalidomide)(反应停)等
- 毒品
- 化学药品：有机溶剂
- **营养素：维生素A缺乏或过量，维生素E过量，叶酸缺乏等**

谷物类食物叶酸强化降低先心病的发生 加拿大



# 机体叶酸水平升高与先心病发生有关

**Table 3** Biomarkers of methylation and vitamins in blood of children with congenital heart defect (CHD), after stratification into CHD subgroups and controls

	CHD; <i>n</i> = 143	Isolated CHD; <i>n</i> = 119	Complex CHD; <i>n</i> = 24	Controls; <i>n</i> = 186
SAM (nmol L <sup>-1</sup> )	107.5 (53.5–224.8)*	106.1 (53.5–221.8)	130.0 (99.8–224.8) <sup>†</sup>	104.4 (50.8–164.0)
SAH (nmol L <sup>-1</sup> )	16.8 (7.6–51.8)	16.3 (7.6–51.8)	20.9 (10.6–39.6)*	15.9 (8.9–76.4)
SAM:SAH	6.5 (1.0–13.5)	6.6 (1.0–13.5)	6.4 (3.2–9.9)	6.5 (0.7–13.0)
tHcy (μmol L <sup>-1</sup> )	6.2 (3.9–12.3)	6.2 (4.0–12.3)	6.3 (3.9–8.7)	6.2 (3.7–12.1)
Folate, serum (nmol L <sup>-1</sup> )	<u>32.0 (11.3–113.7)*</u>	30.6 (11.3–113.7)	<u>37.5 (15.1–100.3)*</u>	<u>28.5 (8.4–99.6)</u>
Folate, RBC (nmol L <sup>-1</sup> )	<u>1032 (397–2353)*</u>	1031 (397–2353)	<u>1097 (561–2351)<sup>†</sup></u>	<u>916 (342–2460)</u>
Vitamin B 12 (pmol L <sup>-1</sup> )	511 (149–1147)	508 (149–1147)	521 (201–1104)	481 (135–1232)

Data are median (range).

\**P* < 0.05 vs. controls, <sup>†</sup>*P* < 0.001 vs. controls, <sup>‡</sup>*P* < 0.1 vs. controls; Multivariable logistic regression analysis with outcome (CHD/control) as dependent variable was used to denote statistical significance for differences in biomarker concentrations between groups adjusted for age, CHD family history, medication and vitamin use at the study moment.

## 唇腭裂高危因素

- 抽烟
- 糖尿病
- 药物：  
抗惊厥药物



- 膳食营养素：  
维生素A、B族维生素、  
胆碱缺乏；咖啡摄入等

CNFA  
中国营养保健食品协会

## 先天性膈疝高危因素

- 肥胖、糖尿病
- 药物：抗癫痫药物、抗真菌药物、选择性5-羟色胺摄取抑制剂等
- 抽烟、酒精
- 膳食营养素：  
叶酸及其他B族维生素缺乏，维生素A缺乏等



腹裂、尿道下裂

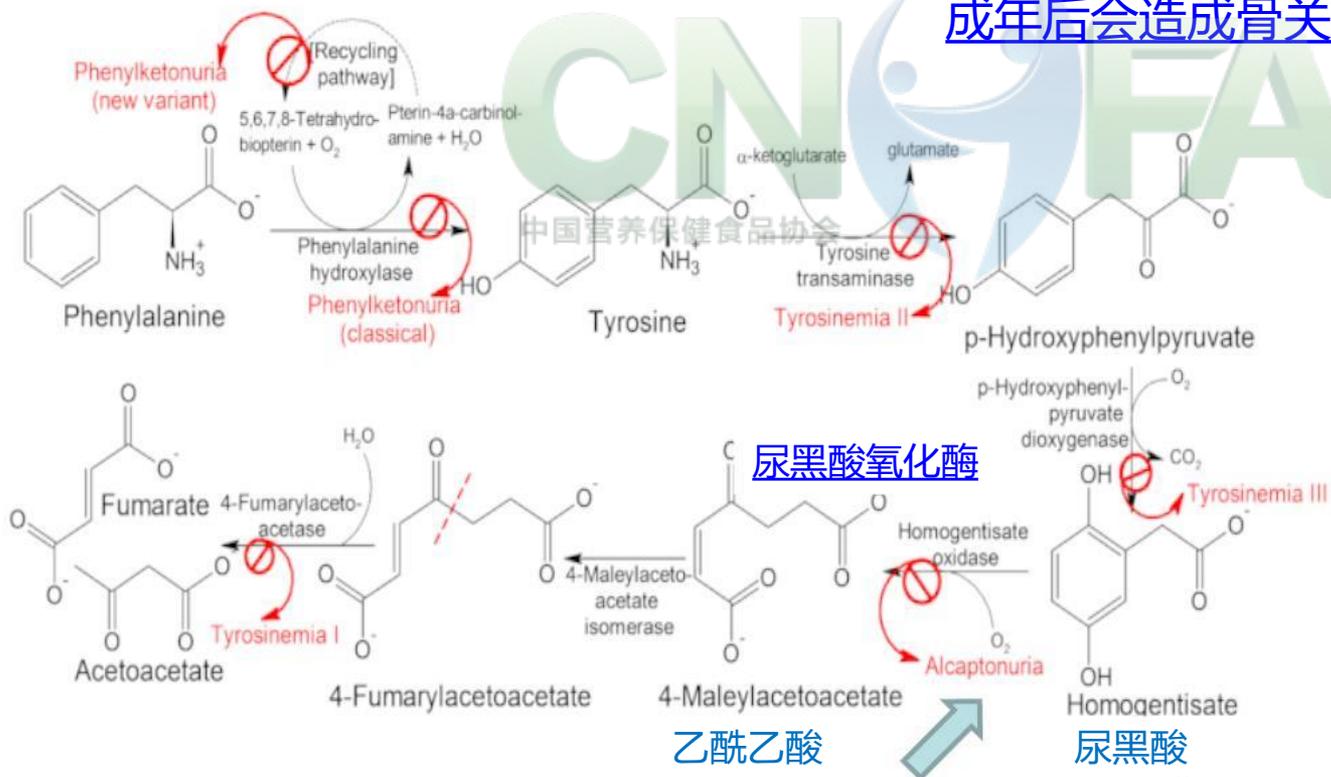
*Am J Epidemiol* 2009;169:1216–1222

*International Journal of Epidemiology* 2012;41:1141–1152

# 先天性代谢缺陷

英国医生 Archibald Garrod (1857–1936) 于1908年提出概念 “inborn error of metabolism”; 基于黑尿酸病 (Alcaptonuria), 提出 “one gene-one enzyme” hypothesis.

早期除了尿色、皮肤发黑, 多无表现, 成年后会造成骨关节及脏器的损害。





# 遗传代谢病的分类

7,000+种

## 氨基酸代谢异常

苯丙酮尿症、枫糖尿症、甲基丙二酸血症、戊二酸尿症、黑尿酸尿症等

## 糖代谢异常

半乳糖血症、糖原累积症

## 脂肪酸代谢异常

线粒体脂肪酸氧化异常：胞膜肉碱转运缺陷，肉碱棕榈酰转移酶I和II缺陷，长-中-短链酰基辅酶A脱氢酶等缺陷

## 核酸代谢异常

黄嘌呤尿症、尿嘧啶胸腺嘧啶尿症

## 溶酶体病：

高雪氏病、 Tay-sachs病、粘多糖病

## 线粒体病：

线粒体肌病

线粒体脑肌病

## 过氧化酶体病：

Refsum病

肾上腺脑白质营养不良

## 尿素循环异常：

氨基甲酰磷酸合成酶缺乏

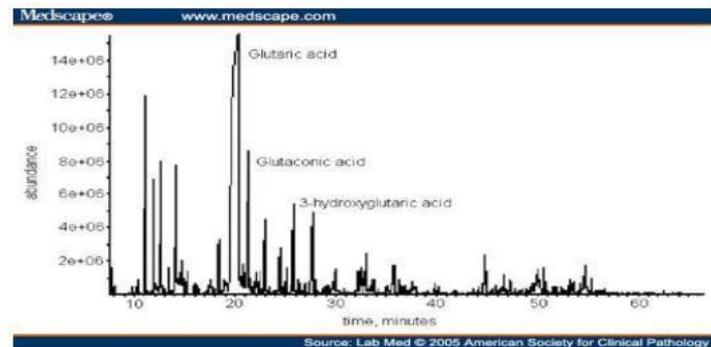
鸟氨酸氨基甲酰转移酶缺乏

## 有机酸血症：

甲基丙二酸血症、戊二酸尿症、枫糖尿症等

# 遗传代谢病的表现和诊断

- 乏力、不活泼：线粒体、能量代谢异常
  - 呕吐、腹泻：低血糖，糖原累积症、乳糖不耐受
  - 昏迷、意识障碍：高氨血症
  - 抽搐、痉挛：代酸、有机酸增多
  - 异常面孔/畸形：溶酶体病
  - 色素异常：白化病、PKU
  - 特殊异味：枫糖尿症、PKU
  - 黄疸：胆汁酸异常
  - 小头、发育异常：核酸代谢异常
  - 临床表现  
特殊的症状、体征，家族史
  - 代谢产物  
代谢组学、代谢谱、单成分分析
  - 蛋白质（酶）分析  
蛋白质组学、结构及功能活性分析
  - 基因分析  
染色体、基因组学、单基因分析
- 尿筛查：气相/质谱连用(GS/MS)  
血筛查：液相串联质谱(GS/MS/MS)



# 美国遗传代谢病筛查 1

## CORE PANEL

### 9 OA

Isovaleric Acidemia (VA)  
Glutaric Acidemia I (GA 1)  
Hydroxymethylglutaric Aciduria (HMG)  
Multiple Carboxylase Def. (MCD)  
Methylmalonic Acidemia Mutase Def. (MUT)\*  
3-Methylcrotonyl-CoA Carboxylase Def. (3MCC)\*  
Methylmalonic Acidemia (Cbl A, B)\*  
Propionic Acidemia (PROP)  
 $\beta$ -ketothiolase Def. (BKT)

### 5 FAO

Medium-chain acyl-Coa Dehydrogenase Def. (MCAD)  
Very long-chain acyl-CoA Dehydrogenase Def. (VLCAD)  
Long-chain L-3-OH acyl-CoA Dehydrogenase Def. (LCHAD)  
Trifunctional Protein Def. (TFP)  
Carnitine Uptake Defect (CUD)

## SECONDARY TARGETS

### 6 OA

Methylmalonic Acidemia (Cbl C, D)\* 中国营养保健食品协会  
Malonic Acidemia (MAL)  
Isobutyryl-CoA-Dehydrogenase Def. (IBG)  
2-Methyl 3-hydroxy Butyric Aciduria (2M3HBA)  
2-Methylbutyryl-CoA-Dehydrogenase Def. (2MBG)  
3-Methylglutaconic Aciduria (3 MGA)

### 8 FAO

Short-chain acyl-CoA Dehydrogenase Def. (SCAD)  
Glutaric Acidemia Type II (GA2)  
Med/Short-chain L-3-OH acyl-CoA Dehydrogenase Def. (M/SCHAD)  
Med.-chain Ketoacyl-CoA Thiolase Def. (MCKAT)  
Carnitine Palmitoyltransferase II Def. (CPT II)  
Carnitine Acylcarnitine Translocase Def. (CACT)  
Carnitine Palmitoyltransferase I Def. (CPT IA)  
Dienoyl-CoA Reductase Def. (DE RED)

NOTE: Codes are as follows: OA, disorders of organic acid metabolism; FAO, disorders of fatty acid metabolism

\*Identifies conditions for which specific discussions of unique issues are found in the main report  
<http://www.mchb.hrsa.gov/screening/summary.htm>. Accessed 6/14/06

# 美国遗传代谢病筛查 2

## CORE PANEL

### 6 AA

Phenylketonuria (PKU)  
Maple Syrup Urine Disease (MSUD)  
Homocystinuria (HCY)\*  
Citrullinemia (CIT)  
Amino succinic Acidemia (ASA)  
Tyrosinemia Type I (TYR 1)\*

### 3 Hb Pathies

Sickle Cell Anemia (Hb SS)\*  
Hb S/ $\beta$ -thalassemia (Hb-S $\beta$ Th)\*  
Hb S/C Disease (Hb S/C)\*

### 6 Others

Congenital Hypothyroidism (CH)  
Biotinidase Def. (BIOT)  
Congenital Adrenal Hyperplasia (CAH)\*  
Classical Galactosemia (GALT)  
Hearing screening (HEAR)  
Cystic Fibrosis (CF)

## SECONDARY TARGETS

Benign Hyperphenylalaninemia (HYPER-PHE)  
Tyrosinemia Type II (TYR II)  
Defects of Biotin Cofactor Biosynthesis (BIOPT (BS))  
Argininemia (ARG)  
Tyrosinemia Type III (TYR III)  
Defects of Biotin Cofactor Regeneration (BIOPT (REG))  
Hypermethioninemia (MET)  
Citrullinemia Type II (CIT II)

### 1 Hb Pathies

Variant Hb-pathies (Var Hb)\*

### 2 Others

Galactokinase Def. (GALK)  
Galactose Epimerase Def. (GALE)

NOTE: AA, disorders of amino acid metabolism; Hb Pathies, hemoglobinopathies.

\*Identifies conditions for which specific discussions of unique issues are found in the main report  
<http://www.mchb.hrsa.gov/screening/summary.htm>. Accessed 6/14/06

筛选标准：在临床表现出现之前，敏感性和特异性好，早期干预治疗效果好

序号	系统	中文疾病名称	英文疾病名称	诊断方法	主要治疗原则
1	内分泌与代谢疾病	精氨酸酶缺乏症	Arginase deficiency	生化/基因等	药物/饮食干预/移植等
2	肾脏疾病	非典型溶血性尿毒症	Atypical hemolytic uremic syndrome	生化/基因等	药物等
3	内分泌与代谢疾病	$\beta$ -酮硫解酶缺乏症	Beta-ketothiolase deficiency	生化/基因等	饮食干预等
4	内分泌与代谢疾病	生物素酶缺乏症	Biotinidase deficiency	生化/基因等	药物等
5	免疫疾病	Chediak-Higashi 综合征	Chediak-Higashi syndrome	基因等	移植等
6	免疫疾病	原发性慢性肉芽肿病	Chronic primary granulomatous disease	免疫/基因等	药物/移植等
7	内分泌与代谢疾病	瓜氨酸血症	Citrullinemia	生化/基因等	药物/饮食干预/移植等
8	内分泌与代谢疾病	先天性肾上腺皮质增生症	Congenital adrenal hyperplasia	生化/基因等	药物等
9	内分泌与代谢疾病	先天性肾上腺发育不良	Congenital adrenal hypoplasia	生化/基因等	药物等
10	内分泌与代谢疾病	先天性高胰岛素性低血糖血症	Congenital hyperinsulinemic hypoglycemia	生化/基因等	药物/手术等
11	血液疾病	先天性纯红细胞再生障碍性贫血	Diamond-Blackfan anemia	骨髓/基因等	药物/移植等
12	血液疾病	先天性角化不良	Dyskeratosis congenita	基因等	移植等
13	内分泌与代谢疾病	法布雷病	Fabry disease	生化/基因等	药物等
14	血液疾病	家族性噬血细胞性淋巴组织细胞增生症	Familial hemophagocytic lymphohistiocytosis	血液/基因等	移植等
15	血液疾病	范可尼贫血	Fanconi anemia	血液/基因等	移植等
16	内分泌与代谢疾病	半乳糖血症	Galactosemia	生化/基因等	饮食干预等
17	内分泌与代谢疾病	戈谢病	Gaucher's disease	生化/基因等	药物/移植等
18	内分泌与代谢疾病	戊二酸血症 I 型	Glutaric acidemia I	生化/基因等	饮食干预等
19	内分泌与代谢疾病	糖原累积病	Glycogen storage diseases	生化/基因等	药物等
20	血液疾病	血友病	Hemophilia	凝血/基因等	输血/药物等
21	消化疾病	肝豆状核变性	Hepatolenticular degeneration	生化/基因等	药物/饮食干预等
22	皮肤疾病	遗传性大疱性表皮松解症	Hereditary epidermolysis bullosa	病理等	药物等
23	内分泌与代谢疾病	全羧化酶合成酶缺乏症	Holocarboxylase synthetase deficiency	生化/基因等	药物等
24	骨骼疾病	低碱性磷酸脂酶血症	Hypophosphatasia	生化/基因等	药物等
25	骨骼疾病	低磷性佝偻病	Hypophosphatemic rickets	生化/基因等	药物等
26	心血管疾病	特发性肺动脉高压症	Idiopathic pulmonary arterial hypertension	影像等	药物等
27	内分泌与代谢疾病	异戊酸血症	Isovaleric acidemia	生化/基因等	饮食干预等
28	内分泌与代谢疾病	莱伦氏综合征	Laron syndrome	生化/基因等	药物等
29		3- A	Long chain 3-hydroxyacyl-CoA dehydrogenase	/	

56种

《上海市主要罕见病名录(2016年版)》

中国营养保健食品网

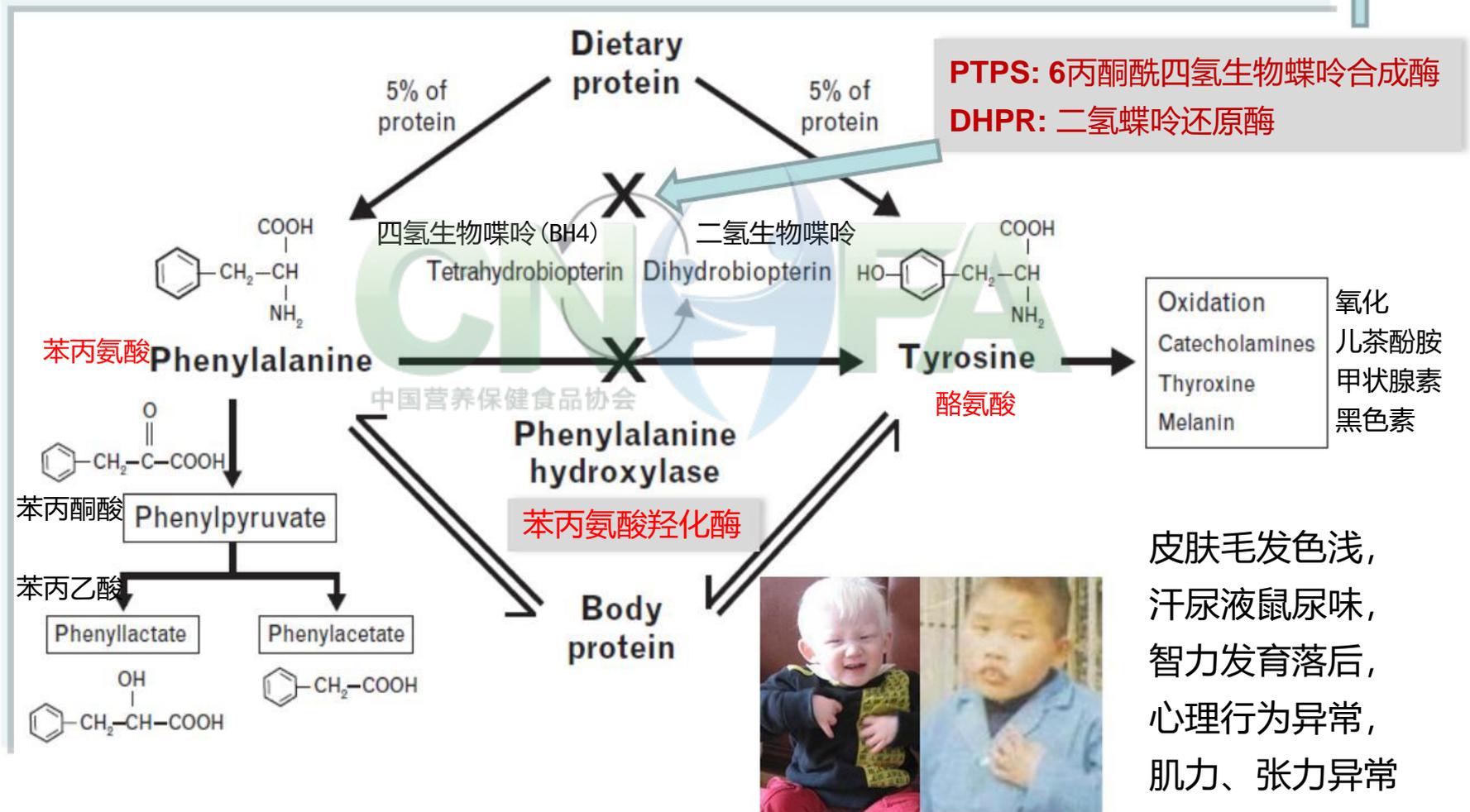


国家罕见病中心

# 苯丙酮尿症

BH4缺乏者12.9%，  
南方多见。

2009-2011年全国苯丙酮尿症发生率分别为0.73/万、0.76/万和0.72/万



皮肤毛发色浅，  
汗尿液鼠尿味，  
智力发育落后，  
心理行为异常，  
肌力、张力异常  
癫痫。

# 苯丙氨酸羟化酶 (PAH) 基因突变图谱

revised January 8<sup>th</sup>, 2007 by:  
Manyphong Phommarih and Dr. Charles Scriver

531 突变位点

528 mutations identified to date

- Missense mutation
- Nonsense mutation
- Silent mutation
- △ Deletion of codon
- ▽ Splice junction mutation
- fs Frame shift (See database for nucleotide numbers; eg. F81fs is the result of c.266\_267insC)
- + CpG site
- △ de novo mutation
- del Deletion
- ins Insertion
- [H] Haplotype
- + New RE site
- # Unclassified haplotype
- MIV etc. Met. to Val. substitution in codon 1

Note: the exons represented as lines (13 exons in total) separating the numbered introns.

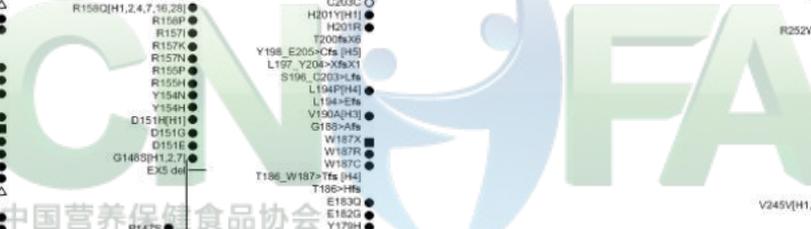
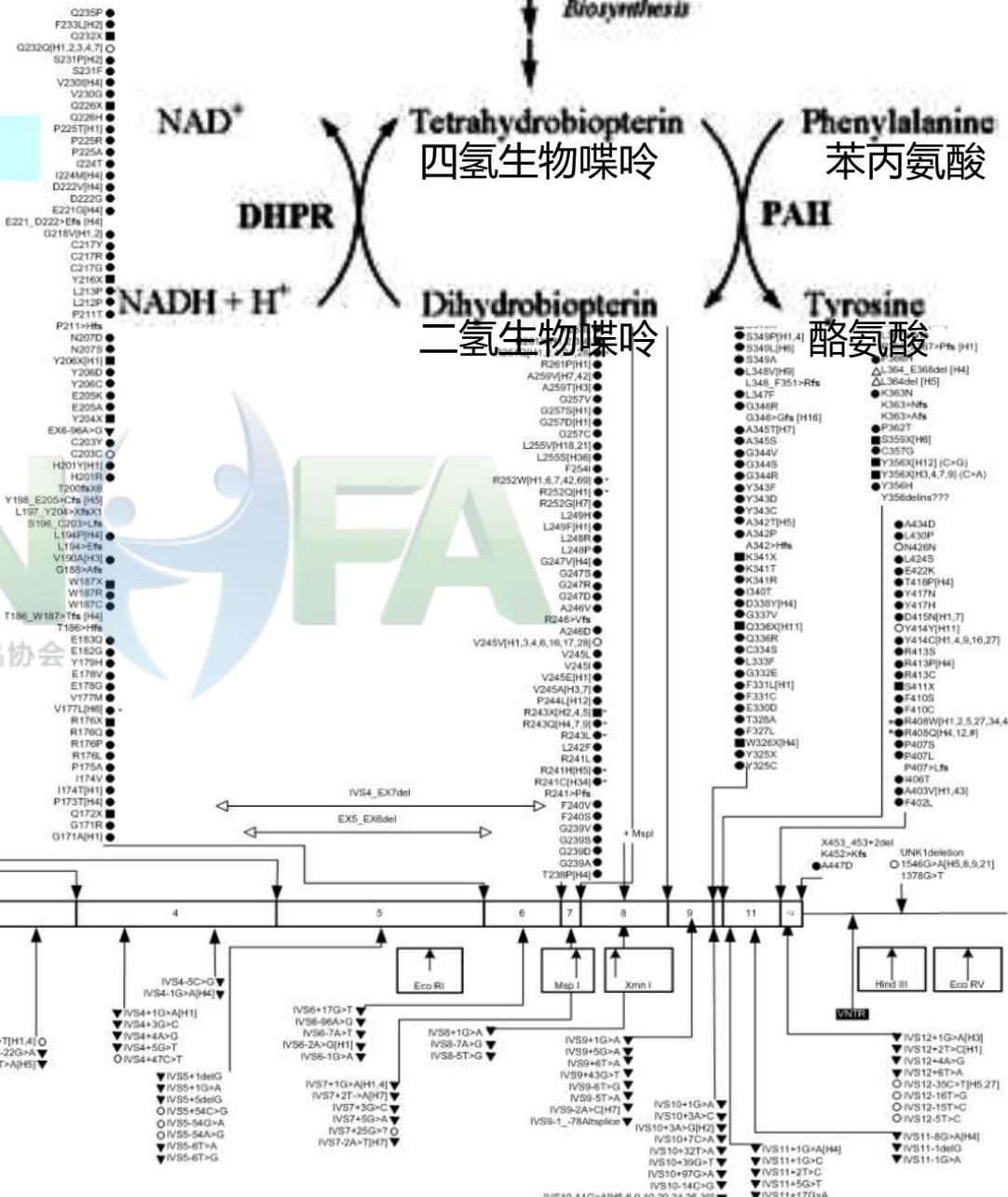
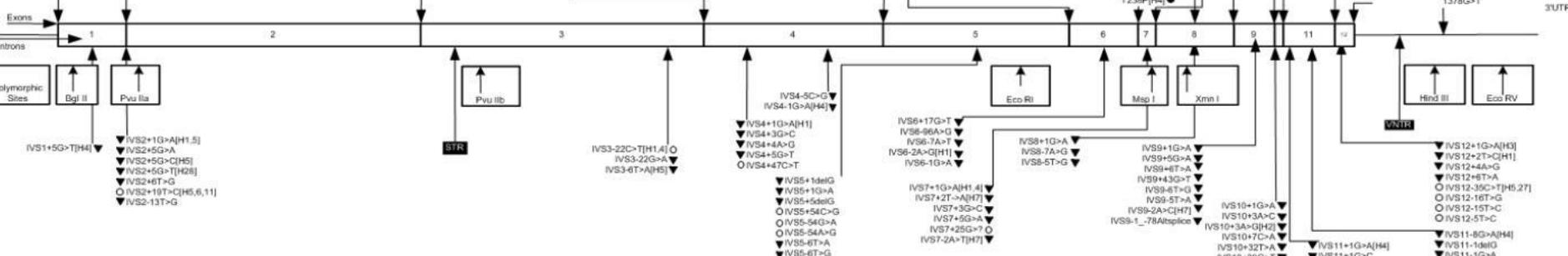
The prefix p. is omitted in the mutation names due to data congestion.

EX1\_EX2del

- [E55E;V52+G>A]
- E56D[H10]
- F56L
- F55>Lfs[H1]
- △ F55del
- L54S
- R53H
- R53C
- L52S
- L48S[H3,4,28]
- A47V
- A47E
- G46S[H5]
- G46>Vfs
- E44\_V45delinsV
- △ E44del
- K42[H4,21]
- L41P
- L41F
- G40L
- F39L[H1]
- △ F39del [H7,21,9]
- 38fsX19

- ▽ 1C>T[H6]
- 71A>C[H7,34]
- 147C>T[H9]
- 224G>A[H9]
- 348T>A[H9]
- 417S\_407del

- G20X
- G20L
- S16P
- S16>XfsX1
- G10C[H1,4]
- M1V[H2]
- M1R
- M1[H7]



# 苯丙酮尿症分型

## Kayaalp et al [1997] 分类法：基于血浆Phe水平

- 苯丙酮尿症(**Phenylketonuria, PKU**)：最严重，血浆Phe  $>1,000 \mu\text{mol/L}$ ，耐受 Phe 摄入量  $< 500 \text{ mg/d}$ ；对脑发育和认知功能危害最大。
- 高苯丙氨酸血症(**hyperphenylalaninemia**)：正常饮食情况下，血浆Phe 在  $120\text{-}1,000 \mu\text{mol/L}$  之间。
- 变异(variant) PKU：不符合上述两种的。

## Guldberg et al [1998] 分类法：基于可耐受Phe摄入量

- 典型(**Classic**) PKU：PAH酶活性全部丧失，耐受 Phe 摄入量  $<250\text{-}350 \text{ mg/d}$ ，使血浆Phe  $<300 \mu\text{mol/L}$  ( $5 \text{ mg/dL}$ )。不治疗，将会发生不可逆脑功能损害。
- 中度(**Moderate**) PKU：耐受 Phe 摄入量  $350\text{-}400 \text{ mg/d}$ 。
- 轻度(**Mild**) PKU：耐受 Phe 摄入量  $400\text{-}600 \text{ mg/d}$ 。
- 轻度高苯丙氨酸血症 (**Mild hyperphenylalaninemia, MHPA**)：正常饮食情况下，血浆Phe  $< 600 \mu\text{mol/L}$ 。

# 苯丙酮尿症分型 - 中国

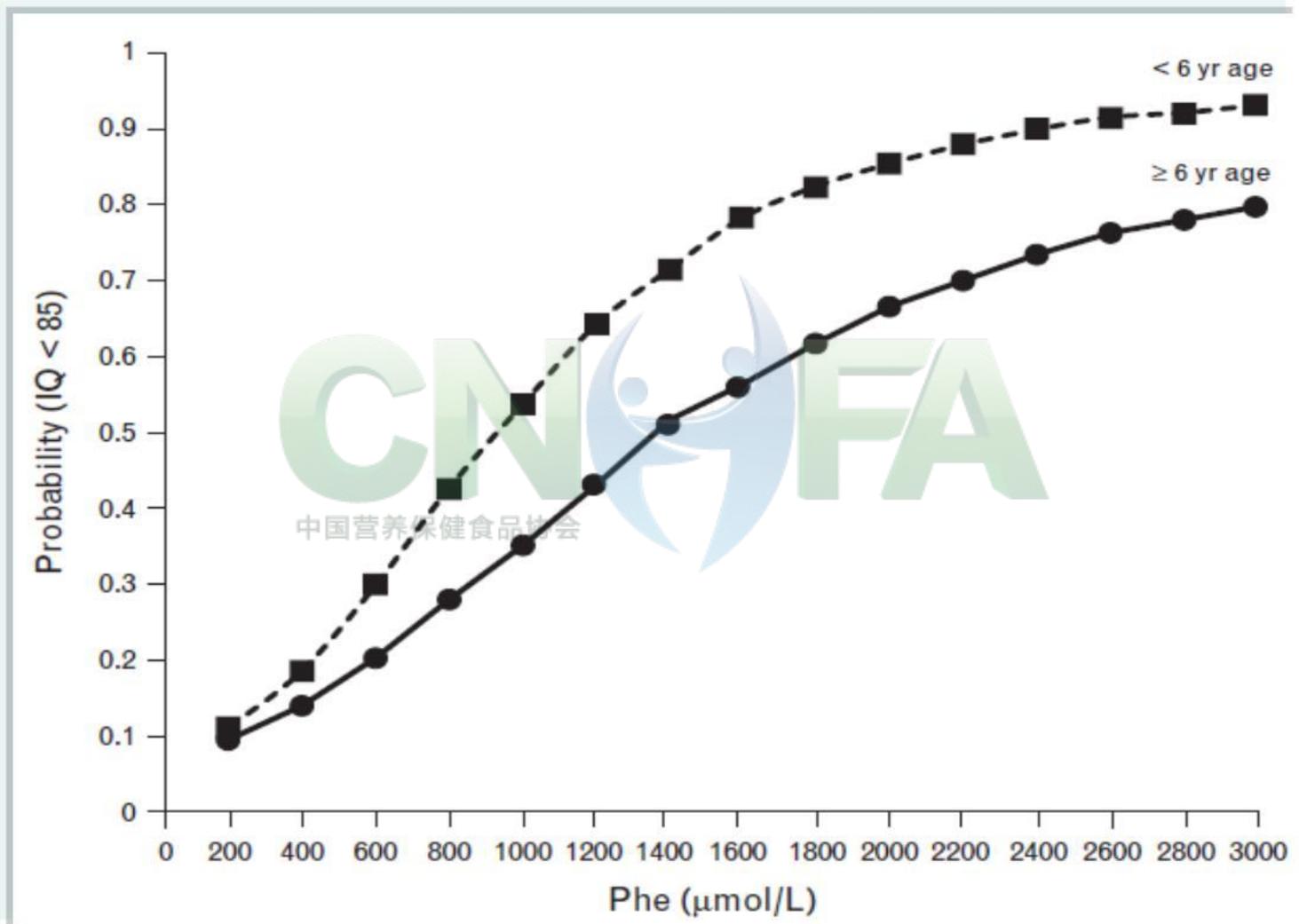
## 根据苯丙氨酸水平分类：

- 典型PKU：血浆Phe  $\geq 1,200$   $\mu\text{mol/L}$ 。
- 轻度PKU：血浆Phe 360-1,200  $\mu\text{mol/L}$ 。
- 轻度高苯丙氨酸血症：血浆Phe 120-360  $\mu\text{mol/L}$ 。

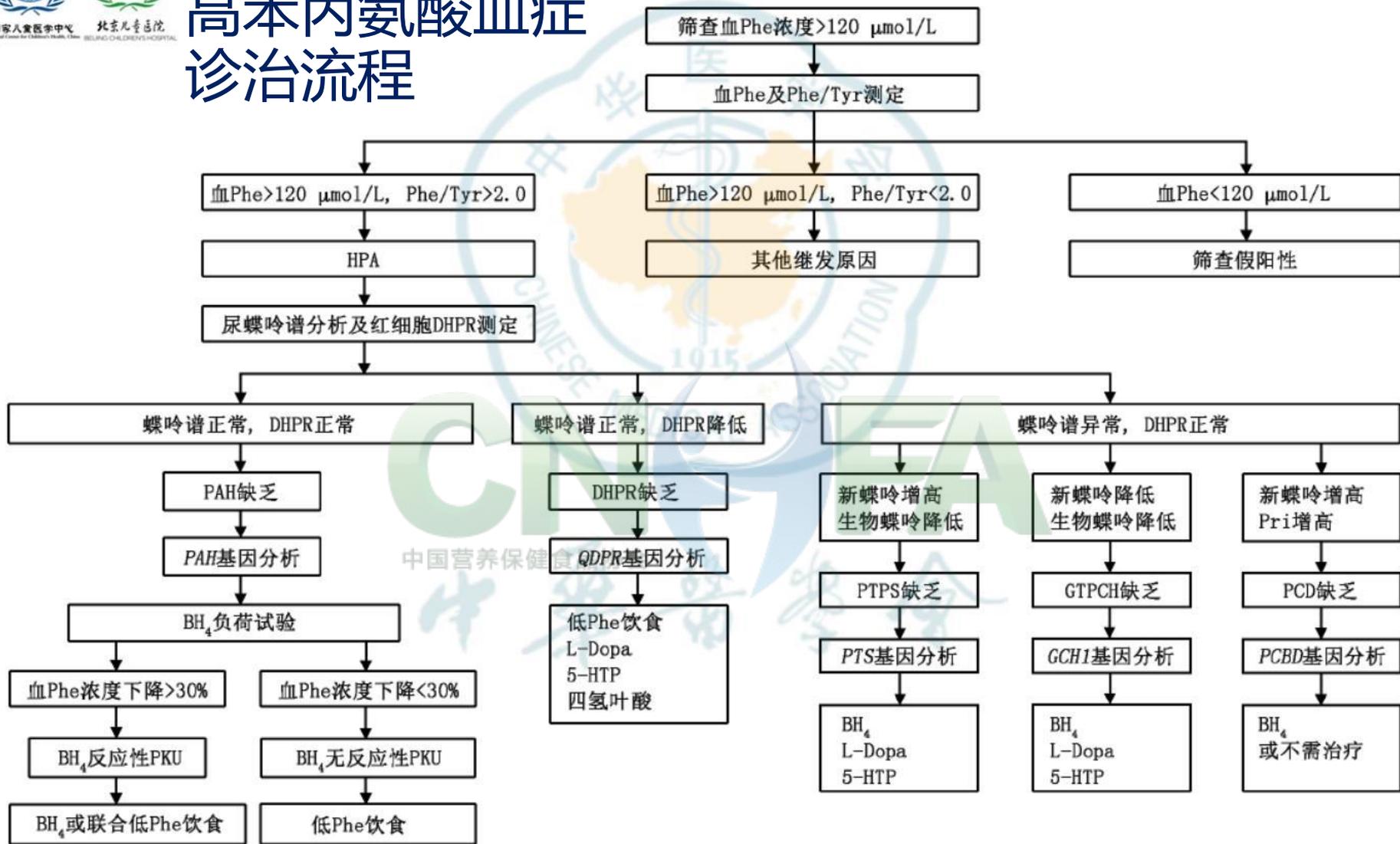
## 根据四氢生物蝶呤水平分类：

- 四氢生物蝶呤 (BH4)反应型：PTPS或DHPR酶活性降低
- 四氢生物蝶呤 (BH4)非反应型：PTPS或DHPR酶活性正常

# 血浆苯丙氨酸水平与低智商之间的正相关



# 高苯丙氨酸血症 诊治流程



Phe: 苯丙氨酸; Tyr: 酪氨酸; HPA: 高苯丙氨酸血症; DHPR: 二氢蝶啶还原酶; PAH: 苯丙氨酸羟化酶; Pri: 7-生物蝶呤; PTPS: 6-丙酮酰四氢蝶呤合成酶; GTPCH: 鸟苷三磷酸环化水解酶; PCD: 蝶呤-4 $\alpha$ -甲醇氨脱水酶; BH<sub>4</sub>: 四氢生物蝶呤; L-Dopa: 左旋多巴; 5-HTP: 5-羟色氨酸

# 苯丙酮尿症的治疗

- **AA配方 (传统PKU配方):** 无或低Phe饮食仍是经典方法。
- **四氢生物蝶呤 (BH4):** 二盐酸沙丙蝶呤 (sapropterin dihydrochloride) 片 (商品名Kuvan), PAH的辅酶, 美国FDA于2007年批准; 可增加对Phe的摄入 (敏感患者服用此药, 可允许多摄入Phe 400–1,000 mg/d) 。用法: 5-20 mg/kg/day; 20-30%患者有效。

BH4敏感试验: 口服20mg/kg/dayX2d或1-3w, 血Phe下降30%。

- **GMP** (glycomacropeptide, 糖巨肽) (缺乏苯丙氨酸、色氨酸、酪氨酸、组氨酸、亮氨酸)配方: 有助于增加骨密度。
- **LNAA** (large Neutral AA, 大量中性氨基酸) (苯丙氨酸、酪氨酸、异亮氨酸、亮氨酸、赖氨酸、蛋氨酸、苏氨酸、色氨酸、缬氨酸): 补充LNAA (250–500 mg/kg) 使血Phe降低25–39%。

有助于减少对传统配方的摄入, 享受一些天然食物蛋白的摄入, 享受一些美食。

表 1 不同年龄儿童 Phe 的理想范围

Table 1 Phe ideal range of different age children

年龄(岁)	Phe 浓度( $\mu\text{mol/L}$ )	理想范围( $\text{mg/L}$ )
0~3	120~240	(2~4)
3~9	120~360	(2~6)
9~12	120~480	(2~8)
12~16	120~600	(2~10)
>16	120~900	(2~15)
前半年~孕期	120~360	(2~6)

苯丙酮尿症患者  
定期随访；  
血Phe水平监测，  
根据结果指导、  
调整饮食。

表 2 不同年龄 PKU 患儿随访时间

Table 2 Following time of different age PKU children

中国营养保健食品协会

年龄	就诊	血 Phe 监测
0~1 月	1~2 次/周	1~2 次/周
1~3 月	每月 2 次	每周
3~6 月	每月 1 次	每周
6~12 月	1 次/2 月	每周
1~3 岁	3~4 次/年	每周
3~8 岁	2 次/年	每周
8~18 岁	1~2 次/年	每月 2 次
>18 岁	1 次/年	每月 1 次

# 苯丙酮尿症的治疗

## Phe的每天摄入量要求

美国

中国

Age	Protein requirement <sup>1</sup> g/kg	Minimum phe requirement mg/kg	Range of phe intake mg/day [10]	年龄	苯丙氨酸需要量 (mg/kg/d)
0-6 months	3-3.5	20-70 [10]	-	0~6 个月	70~20
7-12 months	2.5-3 (1.31)	10-35 [10]	-	7~12 个月	50~15
1-3 years	2-3 (1.02)	NA	200-400	1~4 岁	40~15
4-6 years	2 (0.87)	13-20 [20]	210-450	4~7岁	35~15
7-10 years	2 (0.92)	13-20 [20]	220-500	7~15 岁	30~15
<i>Males</i>					
11-14 years	2 (0.90)	NA	225-900	15~19岁	30~10
15-18 years	2 (0.87)	NA	295-1,100		
≥ 19 years	NA (0.84)	4.6-13.6 [19]	290-1,200		
<i>Females</i>					
11-14 years	2 (0.89)	NA	250-750		
15-18 years	2 (0.84)	NA	230-700		
≥ 19 years	NA (0.84)	4.6-13.6 [19]	220-700		

# 苯丙酮尿症食物选择

- **绿灯食物**：不限制，如蔬菜(15-50 mg/100g)、水果(15-30 mg/100g)；淀粉(30-50 mg/100g)；糖；油；调味品；果汁饮料。
- **黄灯食物**：限制食用，如谷物类(300-500 mg/100g)；薯类(30-80 mg/100g)。
- **红灯食物**：禁止食用，如各种肉类(700-900mg/100g)；鱼类；蛋类(600-800 mg/100g)；普通奶制品(150 mg/100mL)；母乳(50 mg/100mL)；豆类(1000-1800 mg/100g)；坚果类；阿斯巴甜 (L-天冬氨酰-L-苯丙氨酸甲酯) 。

# PKU患儿医疗、认知和心理随访管理流程

Medical, cognitive, and psychological management across the lifespan.

DOMAIN	3月-5岁	6-11岁	12-17岁	18-25岁	26-49岁	50岁以上
医疗	Issue: General health					
	体格检查, 病史		体格检查, 病史, 骨密度			
营养	营养干预治疗					
代谢	血浆Phe水平监测					
神经发育	神经系统检查 (症状、体征)					
认知行为	Issue 1: General cognition					
	Bayley, WPPSI		WPPSI			
	Issue 2: Executive abilities					
	BRIEF	BRIEF	BRIEF	BRIEF		
	Issue 3: Academic achievement					
	评估早期发育	评估发育情况			评估达到的最高教育水平	
行为情感社会	Issue 1: Behavioral, emotional, social					
	BASC-II, CBCL			BSI, BDI-II/BAI		
	Issue 2: Adaptive function					
	ABAS-II	ABAS-II	ABAS-II 怀孕评估	ABAS-II 怀孕评估	ABAS-II 社会发展评估	ABAS-II 社会发展评估

Abbreviations: Bayley-III: Bayley Scales of Infant and Toddler Development – Third Edition [341]; WPPSI-III: Wechsler Preschool and Primary Scale of Intelligence [342]; WAS: Wechsler Abbreviated Scale of Intelligence [343]; BRIEF-P, BRIEF, BRIEF-A: Behavior Rating Inventory of Executive Function; BASC-II: Behavior Assessment System for Children – Second Edition; CBCL: Child Behavior Checklist; BSI: Brief Symptoms Inventory; BDI-II: Beck Depression Inventory – II; BAI: Beck Anxiety Inventory; ABAS-II: Adaptive Behavior Assessment System – Second Edition (see Waisbren and White [50] for detailed descriptions of these instruments).

# 枫糖尿症 (maplesyrup urine disease, MSUD)

- 线粒体基质内**支链 $\alpha$ 酮酸脱氢酶 (BCKD) 多酶复合体** 功能有缺陷。导致主要支链氨基酸有亮氨酸、异亮氨酸和缬氨酸的代谢产物 $\alpha$ -酮异乙酸、 $\alpha$ -酮-1-甲基戊酸和 $\alpha$ -酮异戊酸代谢障碍，在体内堆积；而且使血中3种支链氨基酸浓度升高。

双氢脂酰转环酶 (E2) 亚基  
支链 $\alpha$ 酮酸脱羧酶 (E1)  
特异性激酶 (E3)  
特异性磷酸酶

- 临床特点是婴儿期喂食困难，中枢神经受损临床表现和代谢性酸中毒，如果未及时得到正确的治疗，常在婴儿期即死亡。



# 枫糖尿症的临床分型

类型	发病年龄	临床特征	生化、实验室检查	支链 $\alpha$ 酮酸脱氢酶 BCKAD活性
典型	新生儿	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 枫糖味尿</li> <li>• 喂养困难</li> <li>• 激惹、嗜睡</li> <li>• 角弓反张</li> <li>• 肌张力低下</li> <li>• 身体卷曲状</li> <li>• 昏睡、昏迷</li> <li>• 中枢性呼衰</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 血浆支链氨基酸水平升高</li> <li>• 血浆别异亮氨酸增多</li> <li>• 尿支链羧酸和酮酸增多</li> <li>• 尿DNPH试验阳性</li> <li>• 尿酮体增多</li> <li>• 出生24 h内, 亮+异亮+别异亮氨酸超过<math>340 \mu\text{mol/L}</math> 或别异亮氨酸<math>&gt;5 \mu\text{mol/L}</math></li> </ul>	0%-2%
中间型	不定	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 枫糖味尿</li> <li>• 喂养困难</li> <li>• 生长缓慢</li> <li>• 激惹</li> <li>• 发育落后</li> <li>• 脑病</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 同典型型, 但程度较轻</li> </ul>	3%-30%
间歇型	不定	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 生长发育正常</li> <li>• 发作性的严重代谢危象</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 不发作时正常</li> <li>• 发作时同典型型</li> </ul>	5%-20%
维生素B <sub>1</sub> 反应型	不定	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 类似于中间型</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 可耐受亮氨酸, 维生素B<sub>1</sub>治疗指标改善</li> </ul>	2%-40%

# 枫糖尿症的基因诊断

类型	基因	发生率	检测方法	突变
枫糖尿症 1A型	<i>BCKDHA</i> (支链α酮酸脱羧酶 (E1 α亚基))	45%	序列分析	c.1312T>A
			目的基因突变分析	c.1312T>A
			缺失/重复分析	外显子和整个基因缺失
枫糖尿症 1B型	<i>BCKDHB</i> (支链α酮酸脱羧酶 (E1 β亚基))	35%	序列分析	c.548G>C c.832G>A c.1114G>T
			目的基因突变分析	c.548G>C c.832G>A c.1114G>T
			缺失/重复分析	外显子和整个基因缺失
枫糖尿症 2型	<i>DBT</i> (双氢脂酰转环酶(E2))	20%	序列分析	
			缺失/重复分析	外显子和整个基因缺失

# 枫糖尿症的治疗 急性期

## 往往由感染、外伤等疾病诱发急性代谢危象

- 对症治疗：抗感染、外伤等原发病治疗；
- 血液透析；
- 营养干预：
  - 能量：平时摄入能量的150%；液体量150 ml/kg/d。严密监测水电解质和酸碱平衡、脑水肿。
  - 静脉营养：无支链氨基酸 (BCAA) 的氨基酸液 2.0-3.0 g/kg/day，糖和脂肪(推荐量)；如亮氨酸水平高，给予异亮和缬氨酸 20-120 mg/kg/day (即使其血浆浓度200-400  $\mu\text{mol/L}$ )，以降低亮氨酸水平；
    - 如亮氨酸水平低，可给予正常氨基酸液，保持亮氨酸正常水平(<5岁 50-200  $\mu\text{mol/L}$ ；>5岁 75-300  $\mu\text{mol/L}$ )。
  - 谷氨酸和丙氨酸150-400 mg/kg/day
  - 酪氨酸 100-400 mg/kg/day

# 枫糖尿症的治疗

稳定期

- **无BCAA奶粉：**配辅母乳与普通配方奶粉；  
10-mg/mL 异亮、缬和亮氨酸溶液+谷氨酸和丙氨酸 (3:2)。
- **蛋白质\氨基酸：**
  - 蛋白质：2-3 g/kg/day。
  - 适量的亮氨酸：对于BCKAD酶活性在0-2%患儿，亮氨酸耐受量：  
65-85 mg/kg/day (新生儿), 20-40 mg/kg/day (儿童), 10-15 mg/kg/day (成人)。
  - 异亮和缬氨酸：使血浆亮氨酸/缬氨酸 $<1:2$ ，亮氨酸/异亮氨酸 $>2:1$ 。
- **维生素B<sub>1</sub>：**50-1000 mg/day (B1与ATP结合成焦磷酸硫胺素)
- **治疗目标：**血浆亮氨酸 $<5$ 岁 50-200  $\mu\text{mol/L}$ ， $>5$ 岁 75-300  $\mu\text{mol/L}$ ；缬氨酸浓度为亮氨酸的2倍；维持矿物质、n-3脂肪酸平衡。
- **肝移植。**

# 枫糖尿症BCAA、能量、蛋白需要量

无症状稳定期

Recommended daily nutrient intakes of BCAA, PRO, energy and fluids for individuals with MSUD when well.<sup>a</sup>

年龄	Nutrient					
	亮氨酸 mg/kg	异亮氨酸 mg/kg	缬氨酸 mg/kg	蛋白 g/kg	能量 kcal/kg	水 mL/kg
0 to 6 months	40-100	30-90	40-95	2.5-3.5	95-145	125-160
7 to 12 months	40-75	30-70	30-80	2.5-3.0	80-135	125-145
1-3 years	40-70	20-70	30-70	1.5-2.5	80-130	115-135
4-8 years	35-65	20-30	30-50	1.3-2.0	50-120	90-115
9-13 years	30-60	20-30	25-40	1.2-1.8	40-90	70-90
14-18 years	15-50	10-30	15-30	1.2-1.8	35-70	40-60
19 years + <sup>b</sup>	15-50	10-30	15-30	1.1-1.7	35-45	40-50

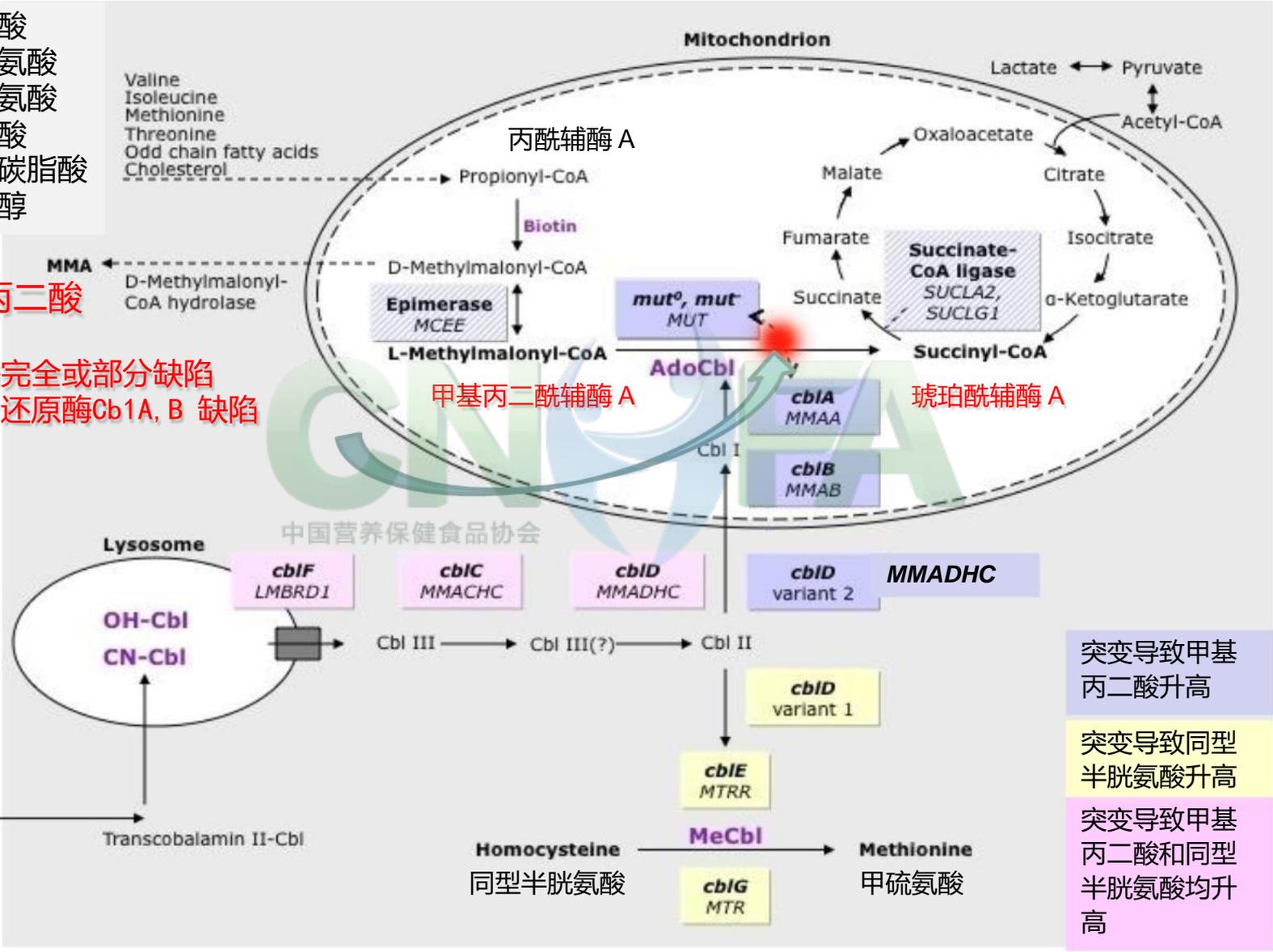
# 甲基丙二酸血症

缬氨酸  
异亮氨酸  
甲硫氨酸  
苏氨酸  
奇数碳脂酸  
胆固醇

Valine  
Isoleucine  
Methionine  
Threonine  
Odd chain fatty acids  
Cholesterol

甲基丙二酸

变位酶完全或部分缺陷  
钴胺素还原酶Cbl1A, B 缺陷



突变导致甲基丙二酸升高  
突变导致同型半胱氨酸升高  
突变导致甲基丙二酸和同型半胱氨酸均升高

B<sub>12</sub>

# 甲基丙二酸血症 筛查诊断

甲基丙二酸 ↑

血糖, 电解质, 血氨,  
血气分析, 乳酸, 血常规,  
尿酮体

尿有机酸  
血浆酰基肉碱  
血浆同型半胱氨酸  
血清B12

甲基丙二酸 ↑↑↑  
同型半胱氨酸 --

甲基丙二酸 ↑  
同型半胱氨酸 --

甲基丙二酸 ↑↑  
同型半胱氨酸 ↑

丙酸 ↑  
同型半胱氨酸 --

甲基丙二酸 ↑--  
同型半胱氨酸 ↑--

MMA  
(*mut*<sup>0</sup>, *mut*<sup>-</sup>  
*cbIA*, *cbIB*,  
*cbID-var2*)

MCEE  
*SUCLG1/A2*<sup>2</sup>  
Benign MMA<sup>3</sup>

*cbIC*  
*cbID*, *cbID-var1*  
*cbIF*  
TC-II, B12 def

丙酸

假阳性  
母亲B12缺乏  
*cbIF*

维生素B12  
体内试验

酶活性、基  
因突变检测

维生素B12  
体内试验

酶活性、基  
因突变检测

甲基丙二酸  
↑↑↑

甲基丙二酸  
↑ --

甲基丙二酸 ↑--  
同型半胱氨酸 ↑ --

甲基丙二酸 --  
同型半胱氨酸 --

*mut*<sup>0</sup>, *mut*<sup>-</sup>  
*cbIB*

*cbIA*, *cbIB*,  
*cbID-var2*,  
*mut*(?)

*cbIC*  
*cbID*, *cbID-var1*  
*cbIF*

TC-II,  
IF,  
Imerslund-Graesbeck

酶活性、[14C]丙酸盐试验、CBI补充试验  
基因突变检测

MMA = methylmalonic acid

PA = propionic acid

Mut = mutase

Cbl = cobalamin

TC-II = transcobalamin II

IF = intrinsic factor

OA = organic acids

AC = acylcarnitinE

CBC = complete blood

count

# 甲基丙二酸血症的临床分型

甲基丙二酸血症/ 突变酶	甲基丙二酸浓度		
	尿	血	脑脊液
婴儿型 (B <sub>12</sub> -无反应) / <i>mut<sup>0</sup></i> , <i>mut<sup>-</sup></i> , <i>cbIB</i>	1,000-10,000 mmol/mol Cr	100-1000 μM	通常高于血浆 水平
B <sub>12</sub> -反应型 / <i>cbIA</i> , <i>cbID- var2</i> , <i>cbIB</i> , <i>mut<sup>-</sup></i> (少见)	100 – 1,000 mmol/mol Cr	5-100 μM	--
轻型 (成年型) 甲基丙二 酸血症	10-100 mmol/mol Cr	100 μM	--
甲基丙二酰辅酶A异构酶 (MCEE) 缺乏	50-1,500 mmol/mol Cr	7 μM	--
正常	< 4 mmol/mol Cr	< 0.27 μM	0.59 μM

# 甲基丙二酸血症的治疗

急性期

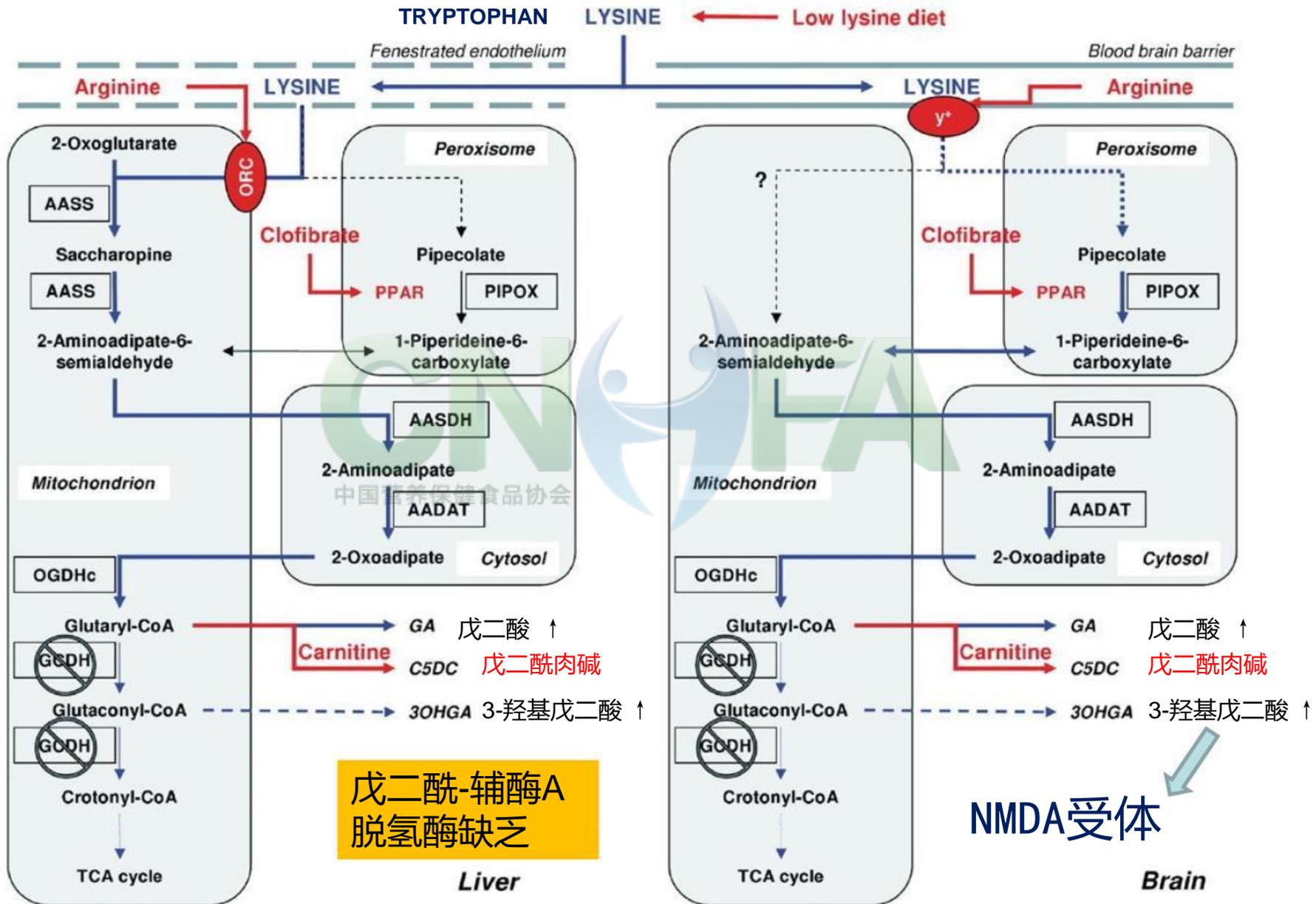
- **纠正水、电解质紊乱，维持血糖稳定和酸碱平衡：**  
脱水时，等渗液补充血容量；静滴10%或12.5%葡萄糖溶液，如果血糖过高，可加用胰岛素；纠正水电解质紊乱与酸碱平衡；
- **维生素：** B<sub>12</sub>依赖型，静脉滴注B<sub>12</sub> 1-2 mg/d, B<sub>1</sub> 100-200 mg/d, B<sub>2</sub> 100-200 mg/d, 生物素 5-20 mg/d；
- **肉碱：** 静脉滴注 200-300 mg/kg/d, 口服肉碱(左卡尼汀) 100-150 mg/kg/d；减少细胞内CoA的聚集。
- **血液透析：** 严重代谢性酸中毒或高氨血症
- **补充氨基酸：** 急性期后补充氨基酸0.5 g/kg/d，逐渐增加到8-1.0 mg/kg/d。

# 甲基丙二酸血症的治疗

稳定期

- 饮食管理：
  - 低蛋白、高能量膳食；
  - 限制缬、苏、蛋、异亮氨酸的摄入，特殊奶粉；
  - 天然蛋白：母乳、奶粉、辅食；
  - 蛋白量：从0.5 g/kg/d开始增加至 2.0 g/kg/d (婴儿), 1.5-1.8 g/kg/d (幼儿), 1.0-1.2 g/kg/d (学龄儿)；
  - 补充矿物质和维生素。
- 维生素B<sub>12</sub>：注射1 mg/d, 5-10d；有效则1mg/次, 1-3次/w。
- 肉碱(左卡尼汀)：口服50-150 mg/kg/day, 减少细胞内CoA的聚集。
- 抗菌素：新霉素、甲硝唑口服, 抑制肠道菌群合成丙酸。
- 抗氧化剂：辅酶Q10、维生素E。
- 肝脏或/和肾脏移植。

# 戊二酸尿症 - I型



# 戊二酸尿症临床表现

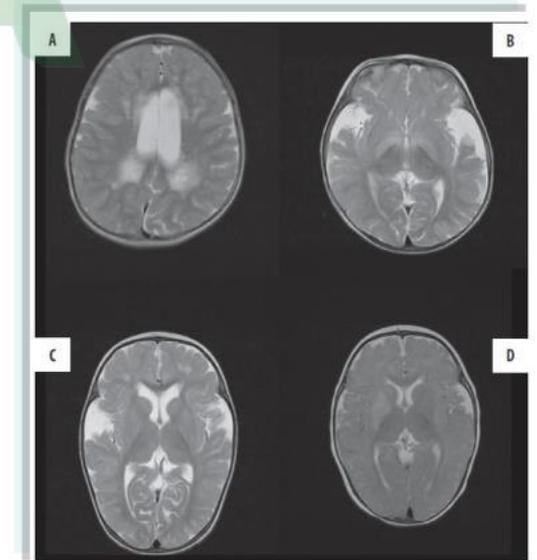
- 患儿体内大量戊二酸和3-羟基戊二酸等毒性代谢中间产物蓄积。

正常参考值：血清C5DC 0.03–0.14  $\mu\text{mol/L}$ ,

尿GA 0–4 mg/g肌苷

尿 3-OH-GA 0 mg/g 肌苷

- 神经系统永久性损害：重症患儿于新生儿期或婴儿早期发病，表现为肌张力低下、肌张力不全、惊厥、角弓反张、肌肉强直、伸舌及表情怪异等，总体病程呈慢性进展性发展，其中运动障碍比智力损害更严重，患儿常在10岁内死于合并症或 Reye样急性发作。
- 实验室检查：代谢性酸中毒、低血糖、酮症酸中毒、酮尿和高氨血症等。



# 戊二酸尿症的治疗

- 长期饮食控制：限制赖氨酸和色氨酸的摄取；  
蛋白质：自然食物--蛋白限制摄入(0.5-1.5 mg/kg/d)；  
无色氨酸和赖氨酸配方--蛋白限制(2-3 mg/kg/d)。
- 补充维生素B<sub>2</sub>：200-300 mg/d，可以促进色氨酸向5-羟色胺转化。
- 补充肉碱50-200 mg/kg/d，加速戊二酸与肉碱的结合加速戊二酸代谢，降低毒性物质的累积。
- 对症处理。

# 糖原贮积症 (glycogen storage disease, GSD)

- 一组常染色体隐性遗传病，肝脏、肌肉、脑相关酶缺陷，患者不能正常代谢糖原，因此糖原大量积聚，对肝脏、肌肉、脑产生损害。
- 共分13型。
- 最严重的糖原贮积症是糖原贮积症II型(庞珀病)，通常在1岁内发病，预后差。
- 临床常见I和III型。



# 糖原累积症的遗传学

疾病分型	酶缺陷	遗传方式
<b>GSD 0 (Aglycogenosis)</b>	Glycogen synthase (12p12.2)	AR
<b>GSD I (von Gierke disease)</b>		
<b>GSD 1a</b>	Glucose-6-phosphatase translocase/transporter (17q21)	AR
<b>GSD 1b</b>	Glucose-6-phosphatase translocase/transporter(11q23)	AR
<b>GSD 1c</b>	Phosphatase translocase/transporter(11q23-24.2)	AR
<b>GSD II (Pompe disease)</b>	Alpha-1-4-glucosidase (acid maltase) (17q25.2-25.3)	AR
<b>GSD III (Cori disease, Forbes disease, 限制性糖原贮积, 去支链酶缺乏)</b>	Amylo-1-6-glucosidase (1p21)	AR
<b>GSD III a and b</b>	Phosphorylase limit dextrin accumulation	
<b>GSD III c</b>	Glucosidase Activity Loss	
<b>GSD III d</b>	Transferase activity loss	
<b>GSD IV (Andersen disease, 支链酶缺乏, 支链淀粉病)</b>	Amylo-1,4 to 1,6-transglucosidase (3p12)	AR
<b>GSD V (McArdle disease)</b>	Glycogen phosphorylase (11q13) (myophosphorylase)	AR
急性: 新生儿期死亡 轻型伴肌病 典型慢性伴肌痛和深色尿		
<b>GSD VI (Hers disease)</b>	Liver glycogen phosphorylase E (14q21-q22)	AR
<b>GSD VII (Tarui disease)</b>	Phosphofructokinase enzyme (12q13)	AR
肌肉型 (12q12) 肝脏型 (21q23) 血小板和纤维细胞型 (10p15.2-p15.3)		
<b>GSD with phosphorylase activation system defects (VIII, IX) (磷酸化激酶系统缺陷)</b>	X-linked	
<b>X连锁肝脏磷酸化激酶缺陷 (α subunit, Xp22.2-22.1)</b>		AR
<b>常染色体肝脏和肌肉磷酸化激酶缺陷 (beta subunit, 16q12-q13)</b>		AR
<b>常染色体肝脏磷酸化激酶缺陷 (gamma subunit, 16p12.1)</b>		AR
<b>GSD X</b>	Cyclic 3',5' AMP-dependent kinase (17q23-24)	AR
<b>GSD XI (Fanconi-Bickel syndrome, GLUT2 deficiency)</b>	Glucose transporter 2 (3q26.1-q26.3)	AR
<b>GSD XII (aldolase A deficiency)</b>		

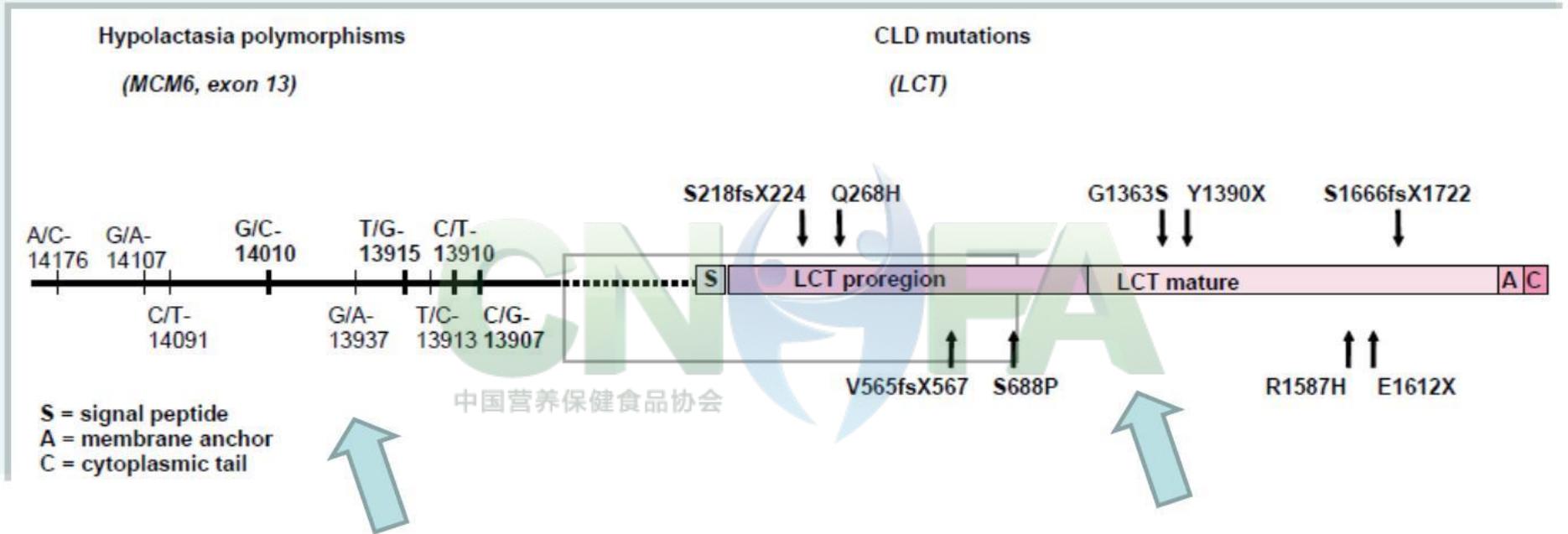
# 糖原累积症的治疗

- **I和III型**：维持正常的血糖水平，纠正酸中毒，降血脂。
  - 夜间鼻饲要素配方，供给葡萄糖；白天持续喂养高碳水化合物，玉米淀粉 (<2岁:1.6g/kg/4h; >2岁:1.6-2.5 g/kg/6h)。限制果糖、乳糖、蔗糖摄入；增加蛋白质摄入。
    - 小婴儿，无乳糖配方奶、麦芽糊精、持续鼻饲葡萄糖，9-12月龄后使用玉米淀粉。
- **其它型**：高蛋白、低碳水化合物膳食；避免剧烈运动，减少肌肉活动。V和VII型可同时供给支链氨基酸和维生素B<sub>6</sub>。
- **对证治疗**：血尿酸高的患儿不适宜吃高嘌呤的食物，如动物内脏、海产品；减少脂肪摄入量。
- **肝脏移植，基因治疗。**

# 乳糖不耐受

## 成人乳糖不耐受

## 婴儿乳糖不耐受：先天性乳糖酶缺乏

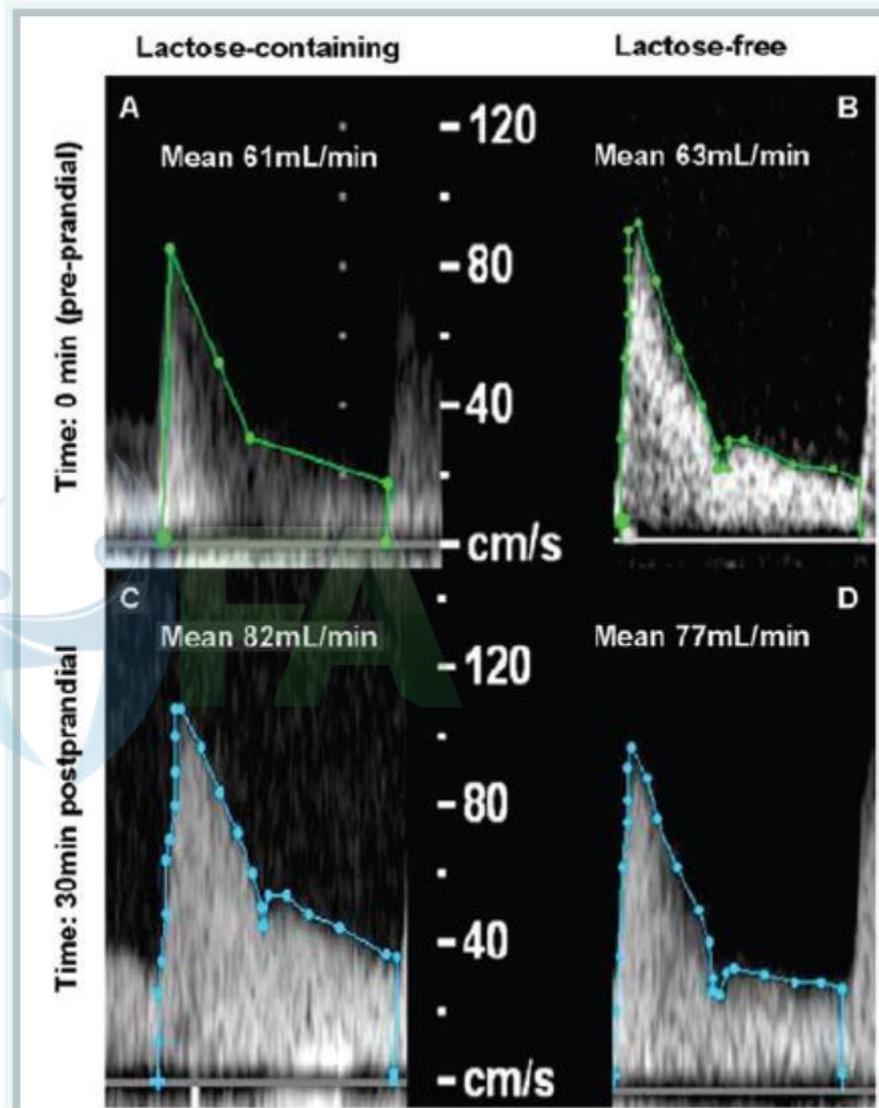


婴儿期乳糖酶活性正常，  
5岁左右乳糖酶活性下降。

婴儿出生时即有乳糖酶缺乏，  
持续终身。

# 乳糖不耐受的治疗

- 无乳糖奶粉
- 禁止奶及相关制品的食用
- 副作用
  - 抑制钙的吸收
  - 减少肠道组织血流，增加NEC的风险



肠系膜多普勒超声

# 维生素和辅因子治疗遗传代谢病

维生素或辅因子	适应症	剂型	用量
生物素	羧化酶辅因子； 生物素缺乏症； 生物素反应基底节病变； 多种羧化酶缺乏症。	10和50 mg片剂； 1 mg胶囊； 静脉注射（可作为多种维生素复合物的一部分）。	生物素酶缺乏症，辅因子羧化酶和多种羧化酶缺乏症： 5–20 mg/day； 生物素反应基底节病变：5–10 mg/kg/day。
叶酸	长期补充以弥补在甲基化代谢缺陷中的甲基缺乏	1和5 mg片剂。	多变 5–30 mg/day。
亚叶酸 (5-甲基四氢叶酸)	二氢蝶啶还原酶缺乏症； UMP合成酶缺乏症（遗传性乳清尿症）； 亚甲基合成酶缺乏症； 蛋氨酸合成酶缺乏症； 遗传性叶酸吸收不良； 脑叶酸转运体亚叶酸反应性癫痫； 再甲基化缺陷。	5, 10, 15和25 mg片剂； 10 mg/ml注射溶液； 50, 100, 200和350 mg粉剂（注射）。	遗传性叶酸吸收不良：口服，成人 150–200 mg/day； 婴儿和儿童：50 mg 或10–15 mg/kg/d；肌肉注射，1.5–7.5 mg/d。 其他适应症：5–15 mg/day 口服，或静脉注射每天两次。
羟钴胺素 (维生素B12)	钴胺素代谢紊乱。	1 mg/ml的溶液用于注射； 10 mg片剂。	肌肉注射：1 mg /d； 口服：10 mg 每天1-2次。
吡哆醇	吡哆醇反应； 胱硫醚β合成酶缺乏症； 吡哆醇依赖性癫痫； 吡哆醇反应鸟氨酸氨基转移酶缺乏症； 原发性高草酸盐1型。	25, 40, 50, 100, 250和500 mg片剂； 口服液200 mg/5ml。	胱硫醚β合成酶缺乏症：200 mg/day； 吡哆醇依赖性癫痫：100 mg 静脉注射，口服计量为30 mg/kg/day，长期治疗：有没有明确的推荐剂量，一般婴儿15–30 mg/kg/day，新生儿最大可用200 mg/day，成人500 mg/day； 吡哆醇反应鸟氨酸氨基转移酶缺乏症：300–600 mg/day； 原发性高草酸盐1型：5–10 mg/kg/day。

# 维生素和辅因子治疗遗传代谢病

维生素或辅因子	适应症	剂型	用量
磷酸吡哆醛 (PLP)	磷酸吡哆醛依赖性癫痫发作	50 mg片剂	30 mg/kg/day, 分3-4次经肠使用3-5天; 30-50 mg/kg/day, 分4-6次使用
核黄素	戊二酸尿症; 多酰基辅酶A脱氢酶缺乏症; 线粒体复合体1缺陷。	25, 50和100 mg片剂; 400 mg胶囊。	戊二酸尿症: 100-150 mg/day, 分2-3次服用; 多酰基辅酶A脱氢酶缺乏症: 100-400 mg/day, 分2-3次服用; 短链酰基辅酶A脱氢酶缺乏症: 10 mg/kg/day, 分3次服用, 最大计量 150 mg/day; 线粒体复合体1缺陷: 3-20 mg/kg/day, 分3次服用。
沙丙蝶呤二盐酸盐 (Kuvan)	苯丙酮尿症中由于四氢生物蝶呤反应形成的高苯丙氨酸血症	100 mg片剂。	BH4负荷试验: 20 mg/kg/d, 共2d; 其他: 10-20 mg/kg/day, 监测苯丙氨酸水平, 并以此调整剂量。
四氢生物蝶呤	BH4负荷试验异常; BH4合成障碍; BH4反应苯丙酮尿症。	50 mg片剂。	BH4负荷试验: 20 mg/kg/d, 共2d; 其他: 5-20 mg/kg/day, 监测苯丙氨酸水平, 并以此调整剂量。
硫胺素	硫胺素反应性枫糖尿症; 硫胺素反应性丙酮酸脱氢酶缺乏症和复杂的I型缺陷。	50, 100, 250和500 mg片剂; 100 mg/ml针剂。	剂量多变: 100 mg/day, 10 mg/kg/day; 范围从10 到1000 mg/day。
泛醌 (辅酶Q10)	重要的辅酶Q10不足。	50, 100和200 mg软胶囊。	剂量多变, 成人: 200-600 mg QID, 儿童: 2-15 mg/kg/day BID; 其他: 30 mg/kg/day, 最高计量2000 mg/day。
维生素C	谷胱甘肽合成酶缺乏症; Hawkinsinuria; 酪氨酸血症第III型。	100 mg片剂; 100 mg/ml的针剂; 1 泡腾片。	谷胱甘肽合成酶缺乏症: 100 mg/kg/day; 其他: 200-1000 mg/day。
维生素E	谷胱甘肽合成酶缺乏症。	150 U/ml 针剂; 100 mg胶囊。	谷胱甘肽合成酶缺乏症: 10 mg/kg/day。



# 中华人民共和国国家标准

GB 25596-2010

## 食品安全国家标准

### 特殊医学用途婴儿配方食品通则

2010-12-21 发布

2012-01-01 实施

中华人民共和国卫生部 发布



# 中华人民共和国国家标准

GB 29922-2013

## 食品安全国家标准

### 特殊医学用途配方食品通则

2013-12-26 发布

2014-07-01 实施

中华人民共和国 发布  
国家卫生和计划生育委员会

《特殊医学用途配方食品注册管理办法》  
(国家食品药品监督管理总局令第24号)

特殊医学用途配方食品临床试验质量管理  
规范(试行)的公告(2016年第162号)

表 A.1 常见特殊医学用途婴儿配方食品

产品类别	适用的特殊医学状况	配方主要技术要求
无乳糖配方或低乳糖配方	乳糖不耐受婴儿	1. 配方中以及其他碳水化合物完全或部分代替乳糖; 2. 配方中蛋白质由乳蛋白提供。
乳蛋白部分水解配方	乳蛋白过敏高风险婴儿	1. 乳蛋白经加工分解成小分子乳蛋白、肽段和氨基酸; 2. 配方中可用其他碳水化合物完全或部分代替乳糖。
乳蛋白深度水解配方或氨基酸配方	食物蛋白过敏婴儿	1. 配方中不含食物蛋白; 2. 所使用的氨基酸来源应符合 GB14880 或本标准附录 B 的规定; 3. 可适当调整某些矿物质和维生素的含量。
早产/低出生体重婴儿配方	早产/低出生体重儿	1. 能量、蛋白质及某些矿物质和维生素的含量应高于 4.4 的规定; 2. 早产/低体重婴儿配方应采用容易消化吸收的中链脂肪作为脂肪的部分来源,但中链脂肪不应超过总脂肪的 40%。
母乳营养补充剂	早产/低出生体重儿	可选择性地添加 4.4 及 4.5 中的必需成分和可选择性成分,其含量可依据早产/低出生体重儿的营养需求及公认的母乳数据进行适当调整,与母乳配合使用可满足早产/低出生体重儿的生长发育需求。
氨基酸代谢障碍配方	氨基酸代谢障碍婴儿	1. 不含或仅含有少量与代谢障碍有关的氨基酸,其他的氨基酸组成和含量可根据氨基酸代谢障碍做适当调整; 2. 所使用的氨基酸来源应符合 GB14880 或本标准附录 B 的规定; 3. 可适当调整某些矿物质和维生素的含量。

常见特定全营养配方食品

- A.1 糖尿病全营养配方食品。
- A.2 呼吸系统疾病全营养配方食品。
- A.3 肾病全营养配方食品。
- A.4 肿瘤全营养配方食品。
- A.5 肝病全营养配方食品。
- A.6 肌肉衰减综合症全营养配方食品。
- A.7 创伤、感染、手术及其他应激状态全营养配方食品。
- A.8 炎性肠病全营养配方食品。
- A.9 食物蛋白过敏全营养配方食品。
- A.10 难治性癫痫全营养配方食品。
- A.11 胃肠道吸收障碍、胰腺炎全营养配方食品。
- A.12 脂肪酸代谢异常全营养配方食品。
- A.13 肥胖、减脂手术全营养配方食品。

谢谢!

