

生理体液氨基酸分析与儿童氨基酸代谢病的诊断

德国阿米诺西斯公司 青岛代表处

本文简单介绍了三种人类氨基酸代谢病。通过分析生理体液中氨基酸含量来判断氨基酸代谢状况，特别是对于儿童，可以早期发现并确诊相关的代谢病。用 A200 自动氨基酸分析仪可以很好地分析人体生理体液中氨基酸，并分析测试了儿童典型病症中相关氨基酸的含量和典型谱图。

1、苯丙酮尿症 Phenylketonuria

苯丙酮尿症(PKU)是由于苯丙氨酸代谢途径中酶缺陷所致，因患儿尿液中排出大量苯丙酮酸等代谢产物而得名。PKU 是氨基酸代谢障碍中较常见的一种，属常染色体隐性遗传。其发病率随种族而异，约为 1 / 6000~1 / 25000，我国发病率约为 1 / 16500。

苯丙氨酸是人体代谢过程中必需的氨基酸之一，正常小儿每日需要的摄入量约为 200—500mg，其中 1 / 3 供蛋白合成，2 / 3 则通过肝细胞中苯丙氨酸—4—羟化酶(PAH)的作用转化为酪氨酸，以供合成甲状腺素、肾上腺素和黑色素等多种用途。在苯丙氨酸羟化过程中除了 PAH 外，还必须有辅酶四氢生物蝶呤(BH4)的参与。若缺乏 PHA 或 BH4，都有可能造成体内苯丙氨酸异常累积。

本病按酶缺陷不同可大致分为典型 (PAH 缺乏) 和 BH4 缺乏型两种：典型 PKU 是由于患儿肝细胞缺乏苯丙氨酸—4—羟化酶 (PAH)，不能将苯丙氨酸转化为酪氨酸，因此，苯丙氨酸在血、脑脊液、各种组织和尿液中的浓度极度增高，同时产生了大量苯丙酮酸、苯乙酸、苯乳酸和对羟基苯乙酸等旁路代谢产物并自尿中排出。高浓度的苯丙氨酸及其旁路代谢物导致脑细胞受损。同时，由于酪氨酸来源减少，致使甲状腺素、肾上腺素和黑色素等合成也不足。BH4 是苯丙氨酸、酪氨酸和色氨酸等芳香氨基酸在羟化过程中所必需的共同的辅酶，缺乏时不仅苯丙氨酸不能氧化成酪氨酸，而且造成多巴胺，5—羟色胺等重要神经递质的合成受阻，加重了神经系统的功能损害，故 BH4 缺乏型 PKU 的临床症状更重、治疗更不易。绝大多数本病患者为典型 PKU 病例，仅 1% 左右为 BH4 缺乏型。

患儿出生时都正常，通常在 3—6 个月时始初现症状。1 岁时症状明显。

神经系统 以智能发育落后为主，可有行为异常、多动甚或有肌痉挛或癫痫小发作，少数呈现肌张力增高和腱反射亢进。BH4 缺乏型 PKU 患儿的神经系统症状出现较早且较严重：常见肌张力减低，嗜睡和惊厥，智能落后明显；如不经治疗，常在幼儿期死亡。

患儿外貌在出生数月后因黑色素合成不足，毛发、皮肤和虹膜色泽变浅。呕吐和皮肤湿疹常见；尿和汗液有鼠尿臭味。

本病为少数可治性遗传代谢病之一，应力求早期诊断与治疗，以避免神经系统的不可逆损伤。由于患儿在早期不出现症状，因此，必须借助实验室检测。

(一) 新生儿期筛查 新生儿喂给奶类 3 日，采集其外周血液，晾干后即送至实验室筛查。其苯丙氨酸浓度可以采用 Guthrie 细菌生长抑制试验半定量测定；亦可在苯丙氨酸脱氢酶作

用下进行比色定量测定，后者的假阴性率较低。当苯丙氨酸含量 $>0.24\text{mmol/L}$ (4mg/dl)，亦即两倍于正常参考值时，应复查或采静脉血定量测定苯丙氨酸和酪氨酸。通常，患儿血浆苯丙氨酸可高达 1.2mmol/L (20mg/dl) 以上。

(二)尿三氯化铁试验和 2,4-二硝基苯肼试验 两者都是检测尿中苯丙酮酸的化学呈色法。由于其特异性欠佳，有假阳性和假阴性的可能，一般用作对较大儿童的初筛。

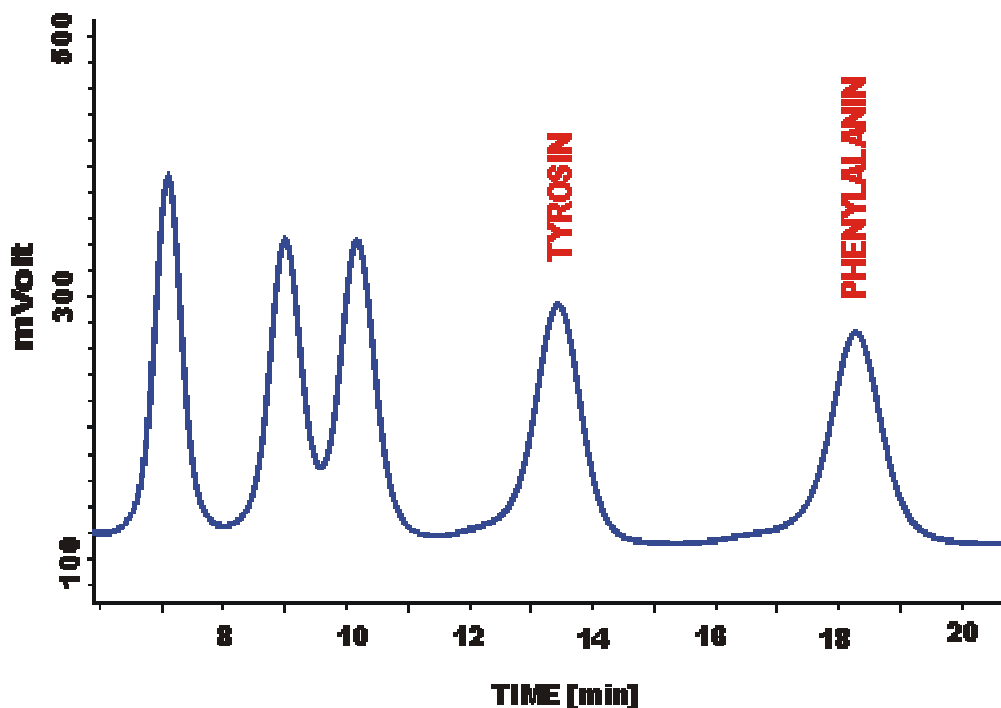
(三) **血浆游离氨基酸分析和尿液有机酸分析** 血浆和尿液的氨基酸、有机酸分析不仅为本病提供生化诊断依据，同时也可鉴别其他可能的氨基酸、有机酸代谢缺陷。

(四) 尿蝶呤分析

(五) 酶学诊断。因 PAH 仅存在于肝细胞中，因而它的活性检测比较困难。

(六) DNA 分析

A200 自动氨基酸分析仪分析 PKU 症典型谱图：



2、高胱氨酸尿症 Homocystinuria

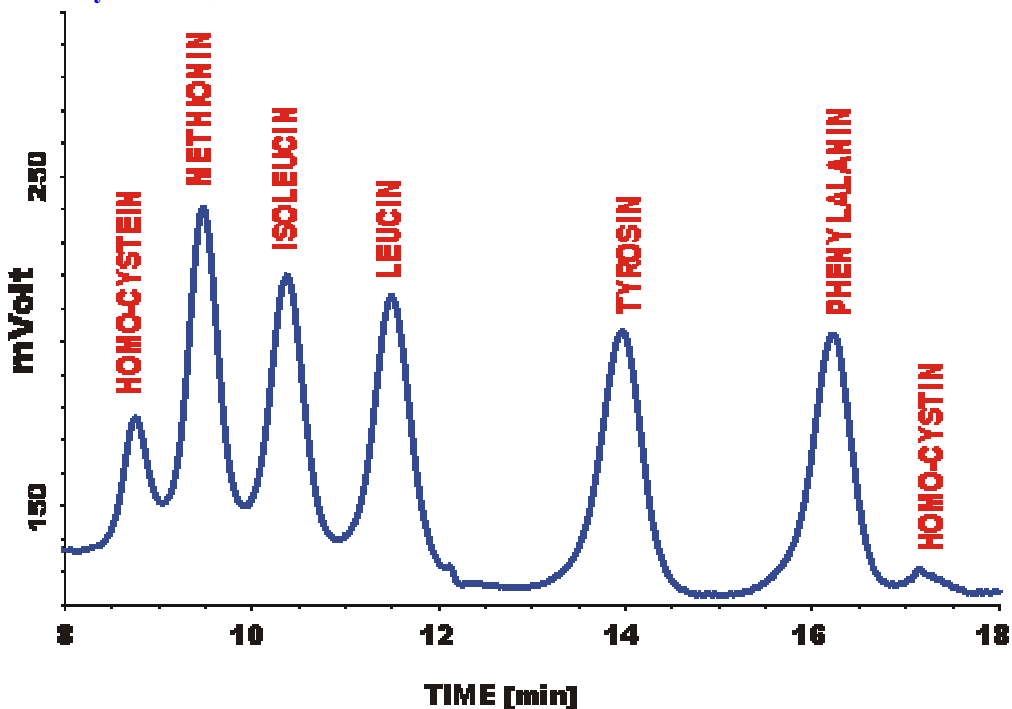
这是在蛋氨酸的代谢过程中缺乏胱硫醚合成酶而产生的一种遗传病。伴有智力障碍、发育障碍、水晶体位置异常、四肢强直、头发稀疏、心血管系统异常等症状，个体往往由于形成血栓而死亡。高胱氨酸是蛋氨酸的中间代谢产物，它与丝氨酸一起在胱硫醚酶催化下可经胱硫醚而形成胱氨酸。

同时研究发现，高半胱氨酸的含量与心脑血管疾病有密切的关系，其水平升高作为一种与营养和遗传有关的致动脉粥样硬化性血管病的危险因素倍受重视。所以检测血浆中高半胱氨酸的含量对提前预防和预报这些方面的病变有重大意义。

A200 自动氨基酸分析仪分析高胱氨酸尿症典型谱图：

Homocystein:高半胱氨酸（有称为“同型半胱氨酸”）

Homocystine:高胱氨酸



3、枫叶糖浆尿症 Maple Syrup Urine Disease

枫糖浆尿症(Maple Syrup Urine Disease,MSUD) 是一种氨基酸代谢异常的疾病，人体内有三种支链氨基酸亮氨酸、异亮氨酸与缬氨酸在代谢过程中需要支链酮酸去氢酶的催化以产生化学反应，如果身体缺乏这种酶或酶功能不佳，就无法正常代谢，当这三种氨基酸过度累积后，就会变成其它代谢物出现，导致病患者尿液闻起来有加拿大特产--枫叶糖浆微甜的味道。

枫糖浆尿症(MSUD)的致病机理主要是由于粒腺体中**支链酮酸去氢酶**(Branched chain α -keto acid dehydrogenase; BCKD)的功能发生障碍，而导致亮氨酸(Leu)、异亮氨酸(Ile)及缬氨酸(Val)等氨基酸的堆积。病患血中亮氨酸浓度会增加 20-40 倍，异亮氨酸及缬氨酸浓度约增加 5-10 倍。也由于患者体内存有异亮氨酸的酮酸衍生物，尿中有枫叶糖浆的味道，因而命名为枫叶糖浆尿症。欧洲白人发生率约为十二万分之一，美国为二十五万分之一。

症状：

一般症状：慵懒、进食减少、体重增加迟缓、肌张力增加或减少、呕吐、哭声频率高、抽搐、含枫糖浆味的尿。

临床上可分为以下四型：

1. 典型 (Classic)：此型最为常见。酶活性为正常的 0-2%；大约在出生后 3-7 天即出现异常症状，如食欲降低及烦躁不安等；若未能及时治疗，则会开始呕吐、全身肌肉紧张或肌无力、代谢性酸中毒、昏迷、抽搐而致死亡；病人需严格限制饮食。
2. 中间型 (Intermediate)：酶活性为正常的 3-8%；在生病或禁食的时候很容易表现典型的症状；治疗如同典型。
3. 间歇型 (Intermittent)：酶活性约为正常的 8-15%；通常一直到 1-2 岁时才有第一次的发

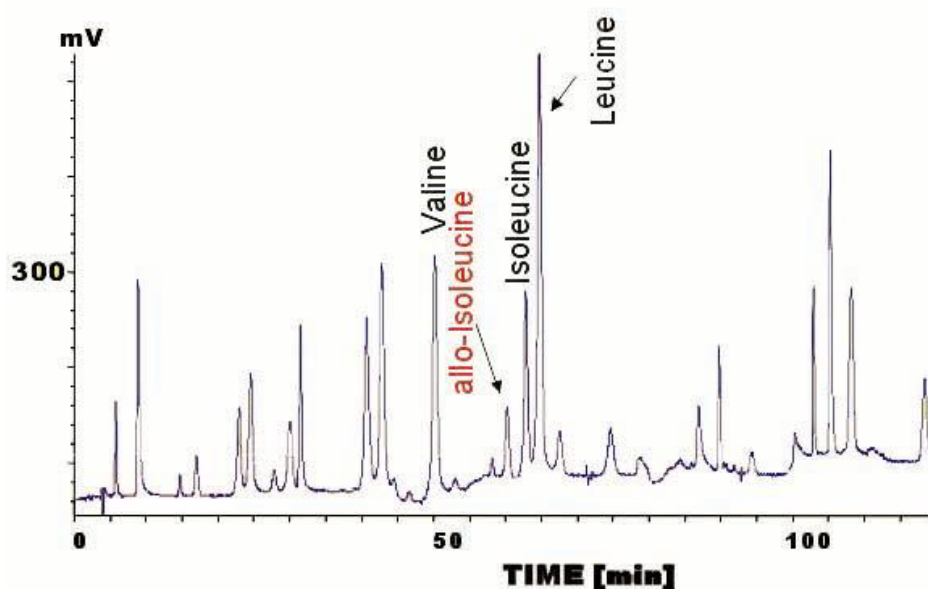
病。往往起因于长时间禁食或大量蛋白质摄取时，才有症状出现；尿中枫糖浆尿的味道会变明显。病程严重时亦会有代谢性酸中毒、昏迷等症状。

4. 反映型 (Thiamine): 有部份病患对服用维生素 B1(VitB1 thiamine)有反应，在服用维他命 B1 后，血中亮氨酸、异亮氨酸及缬氨酸浓度会降低，此种病患的症状也较典型为轻，发病较晚；若未治疗会因为反复神经伤害而运动失调，造成神经运动性迟缓的现象；中度限制蛋白质即可。

确认及诊断:

新生儿筛检方法是测定滤纸血片中亮氨酸的含量,当浓度高于 2mg/dL 时应进一步复查,亮氨酸浓度若超过 4mg/dL, 即应紧急进行确认诊断,但目前国内不作此项新生儿筛检。实验室的确认方法为分析血液中相关氨基酸的含量及尿液中相关氨基酸衍生的异常有机酸含量,或直接测定表皮细胞或白血球中支链酮酸去氢酶(BCKD)的活性。

A200 自动氨基酸分析仪测定枫叶糖浆尿症典型谱图: **allo-isoleucine---别异亮氨酸**



参考文献:

1. aminosys AG 公司内部资料
2. McCully KS, et al. Vascular pathology of homocysteine: implications for the pathogenesis of arteriosclerosis. *Am J Pathology*, 1969;56:111
3. McCully KS, et al. Production of arteriosclerosis by homocysteinemia. *Am J Pathology*, 1970;61:1
4. McCully KS, et al. Homocysteine theory of arteriosclerosis: development and current status. *Atherosclerosis Reviews*, 1983;11:157
5. 中华放射线医学杂志(台) 2003 28 3 181-184
6. 同型半胱氨酸血症于冠心病研究进展, 许海燕, 陈在嘉, 现代诊断与治疗, 1999 年 第 10 卷 第 3 期
7. 网站资料
<http://www.39.net/baby/etyy/jbxf/ycx/24097.html>

http://ftp.haie.edu.cn/RESOURCE/CZ/CZSW/SWTS/SWXCD2/11098_SR.HTM

<http://www.cureba.com/yxkp/xesjxt/05z0202.htm>

<http://health.yam.com/index.asp>

<http://www.aiiku.or.jp/rpi/nakamura/topics.htm>

<http://999.lycos.com.cn/>

http://health99.doh.gov.tw/rare_dis/map.html