

急性缺血性脑卒中特殊患者人群的静脉溶栓治疗

梁爱琴 秦冬冬 卢祖能

【中图分类号】 R743.3 【文献标识码】 A 【文章编号】 1007-0478(2023)02-0206-04
【DOI】 10.3969/j.issn.1007-0478.2023.02.017

组织型纤溶酶原激活剂(Tissue plasminogen activator, tPA)静脉溶栓是急性缺血性脑卒中(Acute ischemic stroke, AIS)患者目前最有效的治疗方法之一。本研究旨在综述近年来 tPA 静脉溶栓在 AIS 特殊患者人群的研究进展以及影响溶栓治疗的各种因素。

1 概 述

急性缺血性脑卒中(Acute ischemic stroke, AIS)是脑卒中最常见的一种类型,目前有效的再灌注治疗方法包括静脉溶栓(Intravenous thrombolysis, IVT)治疗及血管内治疗。NINDS 和 ECASS-III 试验研究奠定了一定时间窗内 IVT 治疗 AIS 的地位。IVT 通过恢复受累脑区的血流,明显提高 AIS 患者的功能预后;因为有明确循证医学证据,IVT 是目前公认的、治疗 AIS 的有效手段之一,各国指南均是 I 类推荐^[1-3]。尽管血管内介入治疗目前也取得了巨大进展,但最新指南仍推荐 IVT 是血管再通的首选方法^[1-3]。

纤溶酶原在纤溶酶原激活剂(Plasminogen activator, PA)的作用下转化为纤溶酶;纤溶酶将血凝块上不溶性纤维蛋白降解为可溶性产物,从而溶解血栓。了解溶栓药的 3 个主要特性,有助于医生在临床实践中的选择。一是纤维蛋白的特异性是决定溶栓治疗的药理学特性中最重要的一种;特异性越高,全身出血风险就越低;二是半衰期,半衰期越长出血的风险就会增加,过短就需要多次给药、甚至不间断地给药。合理的半衰期在保证疗效的同时,使用起来也更加方便;三是对 I 型 PA 抑制剂(PA inhibitor type 1, PAI-1)的抗性;PAI-1 是一种主要的纤溶系统生理抑制剂,能与 tPA 特异性结合使之迅速失活,从而起到抗纤溶的功能;溶栓药对 PAI-1 抗性低溶栓效果下降。

在目前的临床实践和临床试验中溶栓药物中最常用是组织型纤溶酶原激活剂(Tissue plasminogen activator, tPA),主要是阿替普酶(Ateplase)和替奈普酶(Tenaplastase, TNK),前者为重组 tPA(Recombinant tPA, rtPA);后者为重组人 TNK-tPA(Recombinant human TNK tPA, rhTNK-tPA)。

然而,在 AIS 治疗中 IVT 也面临诸多的问题,除了药物本身所致的、可能发生的过敏反应、全身出血以及症状性脑

内出血(Symptomatic intracerebral hemorrhage, sICH)、出血性转换(Hemorrhagic transformation, HT)和其他不良反应之外,还存在治疗时间窗窄、各种因素引起的治疗延迟和使用率偏低以及指南推荐的适应证和绝对/相对禁忌证,限制了许多特殊 AIS 患者群体从 tPA 治疗中获益。

由此,本研究将对近年来应用 tPA-IVT 的临床研究进行回顾,主要针对特殊患者人群/状况或特殊时间的 tPA 溶栓治疗以及影响 IVT 治疗的各种因素。

2 特殊患者人群溶栓

2.1 既往脑卒中史和血糖水平

荟萃分析表明,IVT 可改善有脑出血既往史的 AIS 患者的预后,而不会增加 sICH 或全因死亡率;这可能有助于 AIS 患者 IVT 管理的决策过程^[4]。Ehrlich 等的研究,在缺血性脑卒中既往史合并糖尿病的 AIS 患者,3~4.5 h 内 tPA-IVT 治疗并不增加 sICH 或死亡风险^[5]。一般而言,对于本次脑卒中前各种原因(包括既往脑卒中史)导致残疾较重的 AIS 患者,通常不进行 tPA-IVT 治疗。为验证 IVT 与既往残疾患者良好临床结局的相关性,一项基于连续脑卒中中登记的观察性研究(覆盖 1080 万居民)提示,仅以脑卒中前有残疾为由而不进行 IVT,可能是不合理的^[6]。但是,在脑卒中前残疾的 AIS 患者 IVT 与脑实质出血或 sICH 的风险增加无关^[7]。

关于溶栓后早期神经功能恶化(Early neurological deterioration, END)的危险因素以及 END 与 3 个月不良功能结局之间的关系,有研究发现初始血糖水平可能是 END 的独立危险因素,END 可能预测 3 个月预后不良^[8]。

2.2 血压水平

在 AIS 患者中收缩压超过 180 mmHg 是 IVT 治疗的禁忌证,但尚不确定控制收缩压是否能达到理想的效果。ENCHANTED 研究协作组的一项多中心试验比较了阿替普酶治疗的 AIS 患者接受强化降压与指南推荐降压,结果表明强化降压虽然安全,且由此带来的 ICH 发生率减少(vs 指南降压),但这一结果并未促使临床转归的改善。轻中度 AIS 患者在接受阿替普酶治疗过程中强化降压对其预后影响不大^[9]。因此,早期强化降压利弊的潜在机制尚不清楚,需要进一步的研究。

2.3 醒后脑卒中或时间不明

根据目前的指南,IVT 仅适用于能够确定症状出现的时间 < 4.5 h 的 AIS 患者。醒后脑卒中(Wake-up stroke,

WUS)患者通常不进行 IVT 治疗,考虑到发病时间不明。许多 AIS 患者的症状出现时间不明;此种情况下醒后 MRI 检查可指导治疗决策。对于发病时间未知、弥散加权成像(Diffusion weighted imaging,DWI)-液体抑制反转恢复(Fluid attenuated inversion recovery,FLAIR)或灌注不匹配的 AIS 患者,静脉注射阿替普酶 90 d 后比安慰剂或标准护理产生更好的功能结局。尽管 sICH 的风险增加,但观察到所有功能结局是净效益的。虽然阿替普酶治疗组的死亡人数比安慰剂组多,但是严重残疾或死亡的病例较少^[10]。Furlanis 等的研究显示,日常临床实践中通过计算机断层扫描(Computed tomography,CT)测量缺血性病变体积,采用美国国立卫生研究院卒中量表(National institute of health stroke scale,NIHSS)和改良 Rankin 量表(Modified Rankin Scale,mRS)评分对患者的神经功能进行评估,与不治疗的 WUS 患者比较,探讨 rtPA 对 WUS 患者的作用,结果显示通过 CT 和/或 CT 灌注扫描(CT perfusion,CTP)指导 rtPA-IVT 的 WUS 患者治疗后缺血性梗死体积减小、功能改善,且未升高 sICH 和院内病死率^[11]。多模态 MRI 或 CTP 可能有助于延长 WUS 的时间窗口,使大量 WUS 有更好的结局^[12]。德国学者针对 DWI 阴性、AIS 患者的 IVT 进行了病例对照研究,比较有或无 DWI 病灶的 AIS 患者 IVT 的安全性和有效性,结果表明对于出现急性神经症状、时间不明、DWI 未显示病灶、却很可能是 AIS 的患者可考虑进行 IVT 治疗^[13]。

2.4 痫性发作起病

以痫性发作起病(Seizure at onset,SAO)的 AIS 患者被认为是 IVT 的相对禁忌证。基于此,脑卒中患者静脉溶栓协作组(Thrombolysis in stroke patients,TRISP)探讨了以 SAO 的疑为 AIS 患者接受 IVT 治疗的预后意义,结果表明无论确诊是缺血性脑卒中,还是类脑卒中,结果都是一致的。因此,SAO 不能作为预后不良的独立预测因子;对以 SAO 为首发症状的 AIS 患者应予以 IVT 治疗^[14]。

2.5 脑微出血

在 AIS 患者中脑微出血(Cerebral microbleeds,CMB)很常见,且与 IVT 后的 ICH 风险增加相关。随机对照唤醒试验没有发现阿替普酶对 ≥ 1 个 CMB 的 AIS 患者治疗效果降低的证据。需要更多的研究来确定其疗效及其对大量 CMB 患者的利弊比^[15]。

2.6 口服抗凝

Shahjouei 等对直接口服抗凝剂(Direct oral anticoagulants,DOAC)即新型口服抗凝剂(例如达比加群、利伐沙班)治疗的 AIS 患者进行了一项系统回顾和荟萃分析,纳入 6 项研究,52823 例 AIS 患者,结果显示之前使用过 DOAC 的 AIS 患者进行 IVT 治疗,可能不增加 sICH 的风险^[16]。考虑到 DOAC 合并 AIS 患者 IVT 的复杂性和潜在风险,因此在决定 IVT 治疗时应咨询熟悉本主题的脑卒中专家,推荐一种量身定制的方法,并仅在必要时使用特定的逆转剂^[17]。

2.7 腔隙性脑梗死

腔隙性脑梗死(Lacunar cerebral infarcts,LCD)属于微血管阻塞,可能对药物再灌注治疗不敏感,因此在 LCI 患者

IVT 的合理性尚存争议。WAKE-UP 研究团队探讨了 LCI 患者 IVT 的有效性和安全性,虽然尚不足以证明亚组患者的疗效,但结果表明影像学诊断明确的 LCI 患者阿替普酶 IVT 与功能预后的相关性,与其他脑卒中亚型患者相比无明显差异;LCI 患者接受阿替普酶治疗可明显获益^[18]。有研究已证实,IVT 对 LCI 患者是有效和安全的。如果没有绝对禁忌证,IVT 是适用于 LCI 患者的^[19]。

2.8 青壮年脑卒中

青壮年 AIS 患者 tPA-IVT 的研究目前不多。英国的 Papavasileiou 与美国的 Goldstein 从“跟着指南走”脑卒中登记数据库 1983 家医院 1320965 例患者中选取 30448 例 18~40 岁的 AIS 患者进行研究,结果表明 AIS 的年轻人比老年人更容易接受 tPA-IVT,尽管在治疗时间上 2 组没有明显差异,但是与老年人比较,年轻人可能获得更好的预后^[20]。

2.9 内囊预警综合征

内囊预警综合征(Capsular warning syndrome,CWS)是以短时间内反复发作感觉或运动障碍为主要表现的一种少见的临床综合征。国内学者探讨 CWS 患者接受与不接受非 rtPA 治疗的疗效,结果显示 IVT 对 CWS 患者是安全的;尽管 CWS 患者的梗死频率较高,但 80% 以上的患者都有良好的功能预后^[21]。

2.10 大脑中动脉高密度征

据报道,大脑中动脉高密度征(Hyperdense middle cerebral artery sign,HMCAS)对溶栓后预后不良有一定预测价值;一项纳入 11 项前瞻性和回顾性研究接受 IVT 治疗的 11818 例 AIS 患者的荟萃分析表明治疗前 CT 显示 HMCAS 可预测 IVT 后 3 个月预后不良,且与 sICH 发生率无相关性。鉴于此,对 HMCAS 患者应考虑更积极的治疗^[22]。

2.11 肿瘤患者

如前所述,IVT 用于特殊人群的 AIS 越来越多,无论是否存在癌症也是如此。然而,尽管根据合并症进行调整后 ICH 发生率或病死率没有明显差异,但合并癌症患者的溶栓治疗率似乎较低^[23]。Inohara 等的观察性队列研究表明,消化道恶性肿瘤或近期消化道出血的 AIS 患者接受 rtPA 治疗后未见住院病死率和出血风险增高^[24]。

3 机械取栓中的静脉溶栓

关于 IVT 后血管内介入也就是桥接治疗的问题,目前有较多的研究。总体而言,直接取栓的疗效不及桥接治疗,且再灌注率低。有研究表明,符合 IVT 条件的患者中机械取栓前应进行阿替普酶 IVT^[25]。在确定血管内治疗和手术准备工作进行之前 IVT 可能更有益于再灌注。血管内治疗之前 IVT 可消除刺激性血栓,缩短脑再灌注时间,同时减少再灌注损伤。对于血管曲张或其他因素导致机械取栓困难者,IVT 可能是唯一一种的再灌注疗法。此外,对于机械取栓来说,残留的血栓距离太远,甚至是不可见的微血栓,都可能通过系统性溶栓来再通^[26]。与桥接治疗比较,直接取栓并未显示其优势^[27],因此目前的指南仍推荐桥接治疗作为标准治疗方案^[1-3]。

4 替奈普酶的应用

阿替普酶对纤维蛋白的溶解作用有限,且受到一定的限制。一些近期的研究表明,替奈普酶即 TNK 可作为 AIS 患者溶栓治疗一种很有前景的替代品^[28]。TNK 是一种经过改良的新型 tPA,是经过基因修饰后的药物。与阿替普酶比较,TNK 优势在于纤维蛋白特异性更高、半衰期也更长,可能增加血管再灌注的发生率^[29]。

在提前一项终止的研究中与阿替普酶比较,剂量为 0.4 mg/kg 的 TNK 其安全性和功能性结局更差。因此,对于中度和重度 AIS 患者,0.4 mg/kg 的 TNK 不如阿替普酶。未来的脑卒中试验应评估中重度脑卒中患者较低剂量 TNK 的运用^[30]。

最新的一项研究显示,对于所有达到 IVT 标准的 AIS 患者,0.25 mg/kg 的 TNK 是阿替普酶的合理替代方案^[31]。一项非随机研究的证据表明,TNK 与阿替普酶一样安全,并可能改善功能结局^[20]。在 AIS 患者中与阿替普酶比较,TNK-IVT 与 3 个月更好的临床结局相关,sICH 风险未增加^[32]。

目前,对于心肌梗死不能立即经皮冠状动脉介入治疗的患者,TNK 已成为标准溶栓药物。然而,对于 AIS 患者现有的临床研究尚未很好地证实 TNK 能取得比阿替普酶 IVT 有更好的疗效或者说尽管 TNK 不能完全取代阿替普酶用于 AIS 治疗,但对于轻型脑卒中准备行血管内治疗的患者有其优势。

5 结束语

现阶段 AIS 患者治疗中溶栓治疗仍是最有效、且相对安全的临床方法之一。鉴于目前指南推荐的 IVT 包含的相对禁忌证,甚至标准为“绝对禁忌证”患者以及特殊的 AIS 患者群,IVT 在临床应用过程中受到较大限制,而这些特殊的情况是值得进一步研究;在多模影像学指导下 IVT 治疗的时间窗有望被延长;在 ALS 治疗中 TNK 是很有前景的新一代 tPA,也期待更多的溶栓新药物的开发。

参 考 文 献

- [1] 中华医学会神经病学分会. 中华医学会神经病学分会脑血管病学组. 中国急性缺血性脑卒中诊治指南 2018[J]. 中华神经科杂志, 2018, 51(9): 666-681.
- [2] Powers WJ, Rabinstein AA, Ackerson T, et al. Guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke; 2019 update to the 2018 guidelines for the early management of acute ischemic stroke; a guideline for healthcare professionals from the american heart association/american stroke association[J]. Stroke, 2019, 50(12): e344-e418.
- [3] Berge E, Whiteley W, Audebert H, et al. European Stroke Organisation (ESO) guidelines on intravenous thrombolysis for acute ischaemic stroke[J]. Eur Stroke J, 2021, 6(1): I-LXII.
- [4] Gajurel BP, Nepal G, Kharel S, et al. Safety and efficacy of intravenous thrombolysis in acute ischemic stroke patients with a history of intracranial hemorrhage; a systematic review and

- meta-analysis[Z], 2022; 107205.
- [5] Ehrlich ME, Liang L, Xu H, et al. Intravenous tissue-type plasminogen activator in acute ischemic stroke patients with history of stroke plus diabetes mellitus[J]. Stroke, 2019, 50(6): 1497-1503.
- [6] Gumbinger C, Ringleb P, Ippen F, et al. Outcomes of patients with stroke treated with thrombolysis according to prestroke Rankin Scale scores[J]. Neurology, 2019, 93(20): e1834-e1843.
- [7] Cooray C, Karlinski M, Kobayashi A, et al. Safety and early outcomes after intravenous thrombolysis in acute ischemic stroke patients with prestroke disability[J]. Int J Stroke, 2021, 16(6): 710-718.
- [8] Che FL, Wang AX, Ju Y, et al. Early neurological deterioration in acute ischemic stroke patients after intravenous thrombolysis with alteplase predicts poor 3-month functional prognosis-data from the Thrombolysis Implementation and Monitor of Acute Ischemic Stroke in China (TIMS-China)[J]. BMC Neurol, 2022, 22(1): 212.
- [9] Anderson CS, Huang Y, Lindley RI, et al. Intensive blood pressure reduction with intravenous thrombolysis therapy for acute ischaemic stroke (ENCHANTED): an international, randomised, open-label, blinded-endpoint, phase 3 trial[J]. Lancet, 2019, 393(10174): 877-888.
- [10] Thomalla G, Boutitie F, Ma H, et al. Intravenous alteplase for stroke with unknown time of onset guided by advanced imaging: systematic review and meta-analysis of individual patient data[J]. Lancet, 2020, 396(10262): 1574-1584.
- [11] Furlanis G, Ajčević M, Buoite SA, et al. Wake-up stroke: thrombolysis reduces ischemic lesion volume and neurological deficit[J]. J Neurol, 2020, 267(3): 666-673.
- [12] Zhang YL, Zhang JF, Wang XX, et al. Wake-up stroke: imaging-based diagnosis and recanalization therapy[J]. J Neurol, 2021, 268(11): 4002-4012.
- [13] Seyhan M, Mackenrodt D, Gunreben I, et al. Should IV thrombolysis be given in patients with suspected ischemic stroke but unknown symptom onset and without diffusion-weighted imaging lesion? -results of a case-control study[J]. J Stroke Cerebrovasc Dis, 2020, 29(2): 104515.
- [14] Polymeris AA, Curtze S, Erdur H, et al. Intravenous thrombolysis for suspected ischemic stroke with seizure at onset[J]. Ann Neurol, 2019, 86(5): 770-779.
- [15] Schlemm L, Braemswig TB, Boutitie F, et al. Cerebral microbleeds and treatment effect of intravenous thrombolysis in acute stroke: an analysis of the WAKE-UP randomized clinical trial[J]. Neurology, 2022, 98(3): e302-e314.
- [16] Shahjouei S, Tsvigoulis G, Goyal N, et al. Safety of intravenous thrombolysis among patients taking direct oral anticoagulants; a systematic review and meta-analysis[J]. Stroke, 2020, 51(2): 533-541.
- [17] Seiffge DJ, Wilson D, Wu T. Administering thrombolysis for acute ischemic stroke in patients taking direct oral anticoagulants; to treat or how to treat[J]. JAMA Neurol, 2021, 78(5): 515-516.
- [18] Barow E, Boutitie F, Cheng B, et al. Functional outcome of intravenous thrombolysis in patients with lacunar infarcts in the

- WAKE-UP trial[J]. *JAMA Neurol*, 2019, 76(6): 641-649.
- [19] Zivanovic Z, Gubi M, Vlahovic D, et al. Patients with acute lacunar infarction have benefit from intravenous thrombolysis[J]. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 2019, 28(2): 435-440.
- [20] Dodds JA, Xian Y, Sheng S, et al. Thrombolysis in young adults with stroke; findings from get with the guidelines-stroke[J]. *Neurology*, 2019, 92(24): e2784-e2792.
- [21] He L, Xu R, Wang J, et al. Capsular warning syndrome: clinical analysis and treatment[J]. *BMC Neurol*, 2019, 19(1): 285.
- [22] Sun H, Liu Y, Gong P, et al. Intravenous thrombolysis for ischemic stroke with hyperdense middle cerebral artery sign; a meta-analysis[J]. *Acta Neurol Scand*, 2020, 141(3): 193-201.
- [23] Owusu-Guha J, Guha A, Miller PE, et al. Contemporary utilization patterns and outcomes of thrombolytic administration for ischemic stroke among patients with cancer[J]. *Int J Stroke*, 2021, 16(2): 150-162.
- [24] Inohara T, Liang L, Kosinski AS, et al. Thrombolytic therapy in older acute ischemic stroke patients with gastrointestinal malignancy or recent bleeding[J]. *Eur Stroke J*, 2020, 5(1): 47-55.
- [25] Fischer U, Kaesmacher J, Strbian D, et al. Thrombectomy alone versus intravenous alteplase plus thrombectomy in patients with stroke: an open-label, blinded-outcome, randomised non-inferiority trial[J]. *Lancet*, 2022, 400(10346): 104-115.
- [26] Khatri P. Intravenous thrombolysis before thrombectomy for acute ischaemic stroke[J]. *Lancet*, 2022, 400(10346): 76-78.
- [27] Mitchell PJ, Yan B, Churilov L, et al. Endovascular thrombectomy versus standard bridging thrombolytic with endovascular thrombectomy within 4·5 h of stroke onset: an open-label, blinded-endpoint, randomised non-inferiority trial[J]. *Lancet*, 2022, 400(10346): 116-125.
- [28] Burgos AM, Saver JL. Evidence that tenecteplase is noninferior to alteplase for acute ischemic stroke; meta-analysis of 5 randomized trials[J]. *Stroke*, 2019, 50(8): 2156-2162.
- [29] Warach SJ, An DL, Milling TJ. Tenecteplase thrombolysis for acute ischemic stroke[J]. *Stroke*, 2020, 51(11): 3440-3451.
- [30] Kvistad CE, Naess H, Helleberg BH, et al. Tenecteplase versus alteplase for the management of acute ischaemic stroke in Norway (NOR-TEST 2, part A): a phase 3, randomised, open-label, blinded endpoint, non-inferiority trial[J]. *Lancet Neurol*, 2022, 21(6): 511-519.
- [31] Menon BK, Buck BH, Singh N, et al. Intravenous tenecteplase compared with alteplase for acute ischaemic stroke in Canada (AcT): a pragmatic, multicentre, open-label, registry-linked, randomised, controlled, non-inferiority trial[J]. *Lancet*, 2022, 400(10347): 161-169.
- [32] Tsivgoulis G, Katsanos AH, Christogiannis C, et al. Intravenous thrombolysis with tenecteplase for the treatment of acute ischemic stroke[J]. *Ann Neurol*, 2022, 92(3): 349-357.

(2022-10-19 收稿)

(上接第 205 页)

方面主要依靠临床表现、家族史、质谱分析及基因检测。本病目前尚无治愈方法,早期严格限制饮食可明显改善患者的预后。所以,早发现、早预防是本病最主要的处理措施。若家庭成员中有确定的 PAH 基因致病变异,那其配偶婚前应完善 PAH 基因筛查,若为杂合子,那应进行产前诊断。有研究表明,在未明确诊断时只要血中苯丙氨酸水平 $>360 \mu\text{mol/L}$,即应开始治疗,在明确分型后应尽快选择相应的治疗方案。对于经典型 PKU,主要预防措施为控制食物中苯丙氨酸的摄入,儿童应给予相应的配方奶粉;对于非经典型 PKU,在控制饮食的前提下还可补充 BH4、左旋多巴及 5-羟色胺。大部分患者早期及时干预可以达到正常人水平,但有研究表明在 PKU 基因型相同的兄弟姐妹中即便相同的饮食控制,脑内苯丙氨酸水平也存在个体差异,这些变异与脑白质异常的程度和患者的智力得分显著相关,这考虑与血脑屏障苯丙氨酸个体转运特点不同有关。同时也有部分研究发现,20 岁左右的患者中断治疗后仍出现临床症状,这提示终身饮食治疗在本病治疗过程中的重要性。

本研究中该先证者主要以精神症状为首发症状,同时出现认知功能改变并呈进行性加重,平衡障碍,有肌张力障碍等锥体外系表现;患者皮肤及毛发改变明显;有明确的家族史;头部核磁共振检查显示双侧对称顶枕叶脱髓鞘改变,CT 检查显示双侧苍白球钙化,实验室检查示多项代谢指标水平异常,符合遗传代谢病改变。有文献报道,苯丙酮尿症为常染色体隐性遗传,患病个体为纯合子或复合杂合子。本研究中该患者父亲因早逝无法明确基因型,但先证者存在两处杂合突变,

而其母亲及女儿致病基因与先证者其中之一基因相同,提示先证者两处杂合突变位于不同的两条染色体上,不同的外显子突变形成不同的等位基因,故先证者为复合杂合子;其母亲基因检测为杂合子,考虑为携带者;其姐姐未完善基因检测,但血尿质谱分析提示高苯丙氨酸血症,提示苯丙氨酸代谢异常,故考虑为成人苯丙酮尿症患者;其女儿基因检查为杂合子,但血尿质谱分析未见异常,故为携带者。患者女儿出现智力障碍的原因考虑为母源性 PKU,即胎儿基因型为正常或杂合子,不会因为自身的基因型出现 PKU 表型,但是因为母亲怀孕时宫内高苯丙氨酸环境导致胎儿发育异常,出现智力障碍。本研究中先证者同型半胱氨酸水平较高。有研究表明,同型半胱氨酸水平与患者智力呈负相关,可能的原因为同型半胱氨酸转化为甲硫氨酸的过程中需要甲基化,导致体内活性甲基数量减少;同时与体内非对称性二甲基精氨酸 (Asymmetric dimethylarginine, ADMA) 竞争活性甲基,导致后者甲基化不足无法充分降解,体内蓄积的 ADMA 可以抑制一氧化氮 (Nitric oxide, NO) 的合成,进而引起内皮细胞功能障碍,出现认知功能障碍等相应的临床表现。但也有部分研学者认为 ADMA 水平与 PKU 患者智力水平呈正相关,具体机制仍存在争议。本研究中先证者给予低苯丙氨酸饮食后随访后发现病情未见明显好转,考虑原因主要为患者发病时间较长,影像学已经出现广泛脑白质脱髓鞘改变,神经系统损害已不可逆。

PKU 患者一般出生时多为正常,隐袭起病,逐步出现临床症状,给及时正确诊断及治疗带来了一定难度,这就体现了新生儿筛查及产前诊断的重要性;及时明确诊断,有效的预防及治疗,能使部分患者完全正常,从而减少家庭的负担。

(2022-09-09 收稿)