

peptides reduces postprandial pain associated with chronic pancreatitis[J]. *Pancreatol*, 2003, 3(1):36-40.

- [24] Gaskin KJ. Nutritional care in children with cystic fibrosis: are our patients becoming better? [J]. *Eur J Clin Nutr*, 2013, 67(5): 558-564.

(2022-08-15 收稿)

DOI: 10.19538/j.ek2022100605

糖原累积病的饮食与营养干预

陈永兴¹, 陆相朋², 杨艳玲³, 卫海燕¹

【摘要】 糖原累积病(glycogen storage disease, GSD)是由于先天性酶缺陷所造成的一组糖原代谢异常, 患儿肝脏、肌肉、心肌组织内糖原累积, 导致多种疾病, 大多缺乏特效治疗, 饮食和营养干预可改善部分糖原累积病患者的代谢紊乱, 保证患者的生长发育, 提高生存质量。应重视糖原累积病的长期营养管理。

【关键词】 糖原累积病; 饮食; 营养干预

中图分类号: R 72 文献标志码: A

Dietary and nutritional intervention in glycogen storage disease CHEN Yong-xing*, LU Xiang-peng, YANG Yan-ling, et al. *Department of Endocrinology and Inherited Metabolic, Henan Children's Hospital, Zhengzhou 450000, China

Corresponding author: WEI Hai-yan, E-mail: haiyanwei2009@163.com

Abstract Glycogen storage diseases (GSD) is a group of abnormal glycogen metabolism caused by congenital enzyme defects, and glycogen accumulation in the liver, muscle, myocardial tissue leads to a variety of diseases. Most of them lack specific treatment. Diet and nutritional intervention can improve the metabolic disorders of patients with glycogen storage diseases, ensure the growth and development of patients, and improve the quality of life. Attention should be paid to the long-term nutritional management of glycogen storage diseases.

Keywords glycogen storage disease; diet; nutritional intervention

基金项目: 国家重点研发计划(2019YFC1005100)

作者单位: 1. 河南省儿童医院 内分泌遗传代谢科, 河南 郑州 450000; 2. 河南中医药大学第一附属医院儿科, 河南 郑州 450000; 3. 北京大学第一医院儿科, 北京 100034

通讯作者: 卫海燕, 电子信箱: haiyanwei2009@163.com

糖原累积病(glycogen storage disease, GSD)是一组遗传代谢病由于基因缺陷导致糖原代谢途径中的酶缺乏或活性降低, 使得肝脏、肌肉、心肌等组织内糖原累积, 目前至少有12种类型, 发病率为1/25 000 ~ 1/20 000^[1]。根据受累的器官和临床表现分为肝糖原累积病(I、III、IV、VI、IX、XI、0型)和肌糖原累积病(II、V、VII型), 不同类型临床表现有所差异, 部分类型有特异的生化异常, 基因检测是GSD诊断分型的金标准(表1)。目前除了GSD II型(庞贝病)可采用特异性酶替代治疗(ERT)外, 其余类型均无特效药物治疗, 饮食和营养干预是缓解临床症状、改善生活质量的有效方法^[2-3], 但是各种类型GSD的具体治疗方案不尽相同。现就GSD的饮食和营养干预进行阐述。

1 肝GSD饮食与营养干预

肝GSD临床主要表现为空腹低血糖和肝脏增大, 其他器官也可能累及^[4], 如GSD I型可能表现为肾功能障碍, GSD III型、GSD IV型、GSD IX型可能表现为肌病, GSD XI型伴有近端肾小管功能障碍。肝GSD饮食和营养干预的总目标是维持餐前或空腹3~4 h血糖水平于3.9~5.6 mmol/L, 预防继发代谢紊乱及并发症^[3-4]。

1.1 生玉米淀粉 各型肝GSD以生玉米淀粉治疗为主^[3-4]。因为生玉米淀粉能在肠道中缓慢释放葡萄糖, 使血糖在较长时间内保持稳定。一般每次1.0~2.5 g/kg^[5-10], 以1:2比例与凉开水混合。每日4~6次, 在两餐之间、睡前及夜间服用, 需配合食物及血糖值来决定生玉米淀粉的次数和剂量。使用生玉米淀粉需注意, (1)6个月内婴儿不建议服用: 因为此期缺乏胰淀粉酶, 尚不能消化玉米淀粉, 故推荐在6~12月龄后再开始玉米淀粉治疗, 从小剂量开始, 逐渐增加; (2)GSD 0型为糖原合成酶缺乏, 一般只在夜间服用即可^[10]; (3)生玉米淀粉不可加热, 也不可用热水冲泡; 不能与柠檬汁或维生素C一起食用, 否则生玉米淀粉中的葡萄糖会很快释放出来, 造成血糖较大波动; (4)生玉米淀粉副反应主要为腹胀和(或)腹泻, 可减量服用, 必要时服用胰酶治疗。改良的玉米淀粉(Glycosade)较普通的玉米淀粉能更长时间(8~10 h)维持血糖稳定, 在美国和欧洲已获批应用于2岁以上的儿童及成人患者过夜治疗, 起始剂量为每次2 g/kg, 于睡前1次口服以维持夜间血糖稳定^[11-12]。

1.2 不同年龄段的饮食管理

1.2.1 婴儿期GSD I型 患儿单糖和双糖利用障

碍,建议换用不含蔗糖、乳糖和果糖的特殊医用配方或大豆(黄豆)奶粉。如果患儿出现持续高甘油三酯血症,可以选择富含中链甘油三酯的不含蔗糖、乳糖和果糖的特殊医用配方奶粉^[5-6]。GSDXI型半乳糖利用障碍,需用免乳糖配方或大豆(黄豆)奶粉^[9]。

建议少量多次喂养,防止低血糖,6月龄以下小婴儿一般2~3h喂养1次,如果单次睡眠时间过长时,需及时唤醒小婴儿,监测血糖并提供喂养。随着月龄增加,可3~4h喂养1次。如果家长不能坚持夜间每3~4h喂养患儿,可以选择夜间鼻胃管或胃造口给予持续配方奶或葡萄糖喂养^[3,13]。

1.2.2 幼儿、儿童及青少年期 不仅要防止儿童低血糖发生,还应注意营养均衡。GSD患者注意避免食用过多碳水化合物,以免加重肝脏中糖原的沉积及肥胖^[3,5,13]。由于食用的食物品种受限,可能导致维生素及矿物质缺乏,需补充多种维生素及矿物质。

1.3 不同类型GSD的营养结构

1.3.1 GSD I型 糖原仅能分解到葡萄糖-6-磷酸,糖异生途径也受阻,因此患者膳食结构方面,碳水化合物需占总能量的60%~70%,乳糖、果糖、蔗糖等应该严格限制,每餐总量不超过2.5g^[5-6]。

热量来源10%~15%为蛋白质,以优质蛋白为主,其余为脂肪,2岁以上患者的脂肪供能比不超过30%,脂肪最好以亚油酸等不饱和脂肪酸为主。给予低嘌呤饮食以减轻高尿酸血症。

1.3.2 GSD III型 对于GSD IIIa型患者,饮食推荐高蛋白、低复合碳水化合物饮食^[7],能量分布为45%的碳水化合物、25%的蛋白质和30%的脂肪。改良的阿特金斯饮食:高脂(65%)、高蛋白(25%)和低碳水化合物(10%)可以改善GSD IIIa型患者的心肌病^[14],但必须长期密切监测潜在并发症,以便早期发现生长迟缓、肝损害和肝细胞癌^[15]。GSD IIIb型患者可能只需要生玉米淀粉治疗,但高蛋白饮食可作为葡萄糖的替代来源,进而减少糖原在肝脏中的累积,对患者可能有益^[7]。

1.3.3 GSD IV型 传统上,GSD IV型儿童的预后很差,许多患者在诊断时需考虑肝移植。但予以类似GSD IIIa型患者的高蛋白、低复合碳水化合物饮食后,不仅延缓或避免了肝移植,而且还改善了生长和空腹耐受性,血清氨基酸转移酶也恢复正常^[16]。

1.3.4 GSD VI型和GSD IX型 推荐类似GSD IIIa型患者的高蛋白、低复合碳水化合物饮食。碳水化合物占总能量的40%~45%,减少单糖和二糖的

表1 各型糖原累积病的酶缺陷、基因缺陷与主要特征

分型	缺陷酶	基因	遗传方式	主要受累组织	主要临床表现
肝GSD		<i>GYS2</i>	AR	肝	
I a	葡萄糖-6-磷酸酶	<i>G6PC</i>	AR	肝,肾,小肠	生长迟缓、肝大、低血糖,血乳酸、尿酸、甘油三脂、胆固醇升高
I b	葡萄糖-6-磷酸酶转运体	<i>SLC37A4</i>	AR	肝,肾,小肠,中性粒细胞	与I a型相同,伴中性粒细胞减少和反复感染
III	糖原脱支酶	<i>AGL</i>	AR	III a型:肝,骨骼肌,心肌; III b:肝	肝大、生长迟缓、肌无力、心肌病,低血糖,肝脏症状随年龄增加好转
IV	糖原分支酶	<i>GBE1</i>	AR	肝,骨骼肌	肝大、脾大,进行性肝硬化,生长迟缓,肌张力低下
VI	肝糖原磷酸化酶	<i>PYGL</i>	AR	肝	肝大、生长迟缓,轻度低血糖
IXa	磷酸化酶激酶	<i>PHKA2</i>	XL	肝	肝大、生长迟缓,轻度低血糖
IXb		<i>PHKB</i>	AR	肝	与IXa型相同
IXc		<i>PHKG2</i>	AR	肝	与IXa型相同,少数合并肝硬化
IXd		<i>PHKA1</i>	XL	骨骼肌	肌痛、易疲劳、运动不耐受,肌红蛋白尿
XI	葡萄糖转运体2	<i>SLC2A2</i>	AR	肝,肾小管	生长迟缓、佝偻病、肝肾增大,低血糖,近端肾小管功能障碍
0	糖原合成酶	<i>GYS2</i>	AR	肝	低血糖
肌GSD					
II	酸性α-葡萄糖苷酶	<i>GAA</i>	AR	心肌,骨骼肌	肌无力、肌张力低下、心脏扩大、心肌肥厚
V	肌糖原磷酸化酶	<i>PYGM</i>	AR	骨骼肌	肌痛、易疲劳、运动不耐受,肌红蛋白尿
VII	磷酸果糖激酶	<i>PFKM</i>	AR	骨骼肌	与V型相同,可合并溶血性贫血、心肌病

摄入,避免血糖剧烈波动,减少糖原在肝脏的沉积,蛋白质占20%~25%,脂肪供能比30%^[8]。

1.3.5 GSD XI型 又称Fanconi-Bickel综合征,近端肾小管功能障碍、葡萄糖和半乳糖利用障碍、肝肾糖原累积。所有患者需要补充足量的维生素D、钙和磷酸盐[20~50 mg/(kg·d),分成4次,以维持血浆磷酸盐浓度在1.2 mmol/L左右]、左旋肉碱[50 mg/(kg·d)]治疗;限制果糖和半乳糖,以避免乳酸生产过多;借鉴糖尿病的饮食原则,少量多餐,能量分布为碳水化合物占55%~60%、蛋白质占10%~15%、脂肪30%^[9]。

1.3.6 GSD 0型 肝糖原合成障碍可引起餐后高血糖、高乳酸血症和高脂血症,在空腹状态下由于血糖生成减少,可引起脂肪酸 β 氧化增强,血酮明显增高^[10]。本病患者应选择高蛋白及复合性低升糖指数碳水化合物饮食^[3-4]。

1.4 血糖监测 对于监测病情、指导治疗至关重要,应根据患者的年龄、运动、进食和代谢控制情况个体化监测血糖。连续动态血糖监测系统是一种安全而较可靠的方法,可以监测24 h血糖动态,显著减少患者测量血糖频次,缓解患者及家属的低血糖焦虑,还可以检出无症状的低血糖,优化患者的长期治疗管理^[17]。

2 肌GSD饮食与营养干预

肌GSD可分为两种:第1种特征为进行性肌无力、肌萎缩和(或)心肌病,以溶酶体糖原降解酶 α -糖苷酶缺陷(GSD II型)为代表;第2种表现为运动不耐受、运动相关的肌痛、肌痉挛、反复发作运动诱发的急性肌红蛋白尿和(或)横纹肌溶解,常见类型有GSD V型、GSD VII型。通过饮食与营养干预可以改善肌GSD患者身体成分、肌肉功能,减轻运动不耐受症状^[2,18-19]。

2.1 GSD II型 近年来GSD II型的诊断和药物治疗取得了重大进展,以重组人类酸性 α -葡萄糖苷酶(rhGAA)治疗为核心的酶替代治疗显著提高了患者的存活率^[20]。但消化系统并发症及营养问题是影响患者预后及生活质量的主要因素,仍需进一步解决。目前,针对患者的营养建议包括补充高蛋白(占总热量25%~30%)、低碳水化合物饮食。合并运动障碍的患者活动能力不足,能量消耗低,体脂偏高,而肌肉量偏低,出现少肌性肥胖。必须减少总能量摄入以避免肥胖,但仍需要保证

优质蛋白质(牛奶、乳清、鸡蛋、瘦肉和鱼等)和微量元素、维生素(维生素D、维生素B₁₂等)的摄入^[18]。补充L-精氨酸、L-亮氨酸可能诱导细胞自噬、刺激蛋白质合成,有望成为潜在的辅助治疗方法^[21]。补充一水肌酸、生酮饮食可能对患儿运动能力及肌肉功能改善有益处,但仍需要进一步评估研究^[22]。

2.2 GSD V型 国外多项研究发现适度的有氧运动训练和运动前饮食与营养干预有益于减轻运动不耐受症状。饮食指导包括剧烈运动之前口服蔗糖、富含碳水化合物的饮食、补充低剂量肌酸[60 mg/(kg·d)]等。富含碳水化合物的饮食可以维持肝糖原的储存,提供从肝脏到肌肉的更稳定的葡萄糖供应,因此优于富含蛋白质的饮食,但饮食管理并不会消除所有GSD V型的症状,因此肌肉损伤的风险仍然存在^[19,23]。而最新的研究提示在GSD V型中,低碳水化合物生酮饮食(75%脂肪、15%蛋白质、10%碳水化合物)最有利于改善有氧运动能力和活动耐受性,可作为一种潜在的饮食管理策略^[24]。

2.3 GSD VII型 关于GSD VII型的营养与饮食治疗国内外尚缺乏研究经验。运动前口服或静脉内补充蔗糖或葡萄糖不但没用,反而可能因降低脂肪酸、酮体等替代能量来源的浓度而造成不良后果^[19]。长期的低碳水化合物生酮饮食可能会对GSD VII型患者受益,表现为运动耐力提高、呼吸功能改善、主观肌肉症状减轻^[25],因此,特定患者可在密切的营养及医学监督下采用生酮饮食。

总之,各种GSD病情复杂,大多缺乏特效药物治疗,良好的饮食和营养干预可改善GSD患者的代谢紊乱,保证患者的生长发育,避免或减轻器官损害,提高生存质量。因此在GSD患儿的长期综合管理中,应重视个体化的饮食和营养干预。

参考文献

- [1] Marion RW, Paljevic E. The glycogen storage disorders [J]. *Pediatr Rev*, 2020, 41(1):41-44.
- [2] 中华医学会儿科学分会内分泌遗传代谢学组,中华医学会儿科学分会,中华医学会儿科学分会罕见病学组,等. 儿童糖原累积病II型诊断及治疗中国专家共识[J]. *中华儿科杂志*, 2021, 59(6):439-445.
- [3] Ross KM, Ferrecchia IA, Dahlberg KR, et al. Dietary management of the glycogen storage diseases: evolution of treatment and ongoing controversies [J]. *Adv Nutr (Bethesda, Md.)*, 2020, 11

- (2):439-446.
- [4] Hicks J, Wartchow E, Mierau G. Glycogen storage diseases: a brief review and update on clinical features, genetic abnormalities, pathologic features, and treatment [J]. *Ultrastruct Pathol*, 2011, 35(5):183-196.
- [5] Kishnani PS, Austin SL, Abdenur JE, et al. Diagnosis and management of glycogen storage disease type I: a practice guideline of the American College of Medical Genetics and Genomics[J]. *Genet Med*, 2014, 16(11):e1.
- [6] 中国妇幼保健协会出生缺陷防治与分子遗传分会, 中国妇幼保健协会儿童早期发展专业委员会, 中国妇幼保健协会儿童疾病和保健分会遗传代谢学组, 等. 糖原累积并 I a 型的诊断治疗和预防专家共识[J]. *中国实用儿科杂志*, 2022, 37(9): 641-649.
- [7] Kishnani PS, Austin SL, Arn P, et al. Glycogen storage disease type III diagnosis and management guidelines [J]. *Genet Med*, 2010, 12(7):446-463.
- [8] Kishnani PS, Goldstein J, Austin SL, et al. Diagnosis and management of glycogen storage diseases type VI and IX: a clinical practice resource of the American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG) [J]. *Genet Med*, 2019, 21(4): 772-789.
- [9] Pennisi A, Maranda B, Benoist JF, et al. Nocturnal enteral nutrition is therapeutic for growth failure in Fanconi-Bickel syndrome[J]. *J Inherit Metab Dis*, 2020, 43(3):540-548.
- [10] Weinstein DA, Correia CE, Saunders AC, et al. Hepatic glycogen synthase deficiency: an infrequently recognized cause of ketotic hypoglycemia[J]. *Mol Genet Metab*, 2006, 87(4):284-288.
- [11] Hijazi G, Pai N, Nagy LL, et al. Use of waxy maize heat modified starch in the treatment of children between 2 and 5 years with glycogen storage disease type I: A retrospective study [J]. *Mol Genet Metab Rep*, 2019, 21:100536.
- [12] Bhattacharya K, Orton RC, Qi X, et al. A novel starch for the treatment of glycogen storage diseases [J]. *J Inherit Metab Dis*, 2007, 30(3):350-357.
- [13] 杜彩琪, 梁雁. 肝糖原贮积症的营养管理[J]. *中华实用儿科临床杂志*, 2020, 35(20):1546-1548.
- [14] Olgac A, İnci A, Okur İ, et al. Beneficial Effects of modified atkins diet in glycogen storage disease type IIIa [J]. *Ann Nutr Metab*, 2020, 76(4):233-241.
- [15] Rossi A, Hoogveen IJ, Bastek VB, et al. Dietary lipids in glycogen storage disease type III: A systematic literature study, case studies, and future recommendations [J]. *J Inherit Metab Dis*, 2020, 43(4):770-777.
- [16] Derks TGJ, Peeks F, de Boer F, et al. The potential of dietary treatment in patients with glycogen storage disease type IV [J]. *J Inherit Metab Dis*, 2021, 44(3):693-704.
- [17] Peeks F, Hoogveen IJ, Feldbrugge RL, et al. A retrospective in-depth analysis of continuous glucose monitoring datasets for patients with hepatic glycogen storage disease: Recommended outcome parameters for glucose management [J]. *J Inherit Metab Dis*, 2021, 44(5):1136-1150.
- [18] Tarnopolsky MA, Nilsson MI. Nutrition and exercise in Pompe disease [J]. *Ann Transl Med*, 2019, 7(13):282.
- [19] Lucia A, Martinuzzi A, Nogales - Gadea G, et al. Clinical practice guidelines for glycogen storage disease V & VII (McArdle disease and Tarui disease) from an international study group [J]. *Neuromuscul Disord*, 2021, 31(12):1296-1310.
- [20] Bay LB, Denzler I, Durand C, et al. Infantile-onset Pompe disease: Diagnosis and management [J]. *Arch Argent Pediatr*, 2019, 117(4):271-278.
- [21] Shemesh A, Wang Y, Yang Y, et al. Suppression of mTORC1 activation in acid- α -glucosidase-deficient cells and mice is ameliorated by leucine supplementation [J]. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*, 2014, 307(10):R1251-1259.
- [22] Tarnopolsky M, Katzberg H, Petrof BJ, et al. Pompe disease: diagnosis and management. evidence-based guidelines from a Canadian expert panel [J]. *Can J Neurol Sci*, 2016, 43(4):472-485.
- [23] Andersen ST, Haller RG, Vissing J. Effect of oral sucrose shortly before exercise on work capacity in McArdle disease [J]. *Arch Neurol*, 2008, 65(6):786-789.
- [24] Reason SL, Godfrey RJ. The potential of a ketogenic diet to minimize effects of the metabolic fault in glycogen storage disease V and VII [J]. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*, 2020, 27(5):283-290.
- [25] Similä ME, Auranen M, Piirilä PL. Beneficial effects of ketogenic diet on phosphofructokinase deficiency (glycogen storage disease type VII) [J]. *Front Neurol*, 2020, 11:57.
- (2022-08-20 收稿)

DOI: 10.19538/j.ek2022100606

线粒体脂肪酸氧化代谢病的 饮食与营养干预

陆 妹¹, 刘登礼²

【摘要】 线粒体脂肪酸氧化代谢病是一组罕见的常染色体隐性遗传病, 如果不能及时有效地干预, 会造成脑、肝、心、骨骼肌等多系统损害, 甚至猝死。维生素支持及饮食

基金项目: 厦门市医疗卫生指导性项目(3502Z20199078)

作者单位: 1. 厦门大学附属妇女儿童医院 厦门市妇幼保健院 儿内科, 福建 厦门 361003; 2. 厦门大学附属第一医院儿科, 福建 厦门 361003

通讯作者: 陆妹, 电子信箱: 460873092@qq.com