

扬州地区高苯丙氨酸血症筛查及致病基因特征研究

陈秋, 张坡, 胡苏玮, 吴新萍, 姜跃彭

(扬州大学医学院附属扬州妇幼保健院 医学遗传中心, 江苏 扬州, 225000)

摘要: 目的 探讨扬州地区新生儿高苯丙氨酸血症(HPA)发生情况,分析本地区 HPA 基因突变特征。方法 采用茚三酮荧光法或者串联质谱检测法对 2013 年 1 月—2022 年 12 月扬州地区出生的 285 549 例新生儿进行 HPA 筛查。筛查阳性者进行尿蝶呤分析、红细胞二氢喋啶还原酶活性测定和基因诊断。结果 确诊 HPA 29 例,其中四氢生物喋呤(BH₄)缺乏症 3 例,苯丙氨酸羟化酶(PAH)缺乏症 26 例。扬州地区 HPA 总体发病率为 1/9 847, PAH 缺乏症发病率为 1/10 983, 略高于全国平均水平,低于江苏省其他地区。其中,经典型苯丙酮尿症(PKU)13 例(44.83%),轻度 PKU 7 例(24.14%),轻度 HPA 6 例(20.69%)。16 例患儿 PAH 基因突变,全部为复合杂合突变,其中 1 例发现 3 位点突变。PAH 基因以错义突变为主,主要集中在外显子 7,其次是外显子 6, E7 c.728G>A(21.21%)突变频率最高。3 例 BH₄ 缺乏症全部检出 PTS 基因,1 例为纯合突变,2 例为复合杂合突变。E5 c.259C>T 是扬州地区 PTS 高频突变基因。结论 扬州地区 HPA 具有一定发病率,且以经典型 PKU 为主。本研究明确了扬州地区 PAH、PTS 基因突变特征,丰富了 HPA 基因数据库。

关键词: 高苯丙氨酸血症; 苯丙酮尿症; 四氢生物喋呤缺乏症; 基因突变; 苯丙氨酸; 新生儿

中图分类号: R 722; R 446; R 394 文献标志码: A 文章编号: 1672-2353(2024)20-124-04 DOI: 10.7619/jcmp.20240528

Screening for hyperphenylalaninemia and pathogenic gene characteristics in Yangzhou area

CHEN Qiu, ZHANG Po, HU Suwei, WU Xinping, JIANG Yuepeng

(Medical Genetics Center, Yangzhou Maternal and Child Health Care Hospital Affiliated to Medical College of Yangzhou University, Yangzhou, Jiangsu, 225000)

Abstract: Objective To investigate the incidence of neonatal hyperphenylalaninemia (HPA) and analyze the characteristics of HPA gene mutations in the Yangzhou area. **Methods** From January 2013 to December 2022, 285,549 newborns in Yangzhou were screened for HPA using either the ninhydrin fluorescence method or tandem mass spectrometry. Urinary pterin analysis, erythrocyte dihydrobiopterin reductase activity measurement and genetic diagnosis were performed to screen positive individuals. **Results** A total of 29 cases were confirmed as HPA, including 3 cases of tetrahydrobiopterin (BH₄) deficiency and 26 cases of phenylalanine hydroxylase (PAH) deficiency. The overall incidence of HPA in Yangzhou was 1/9,847, with the incidence of PAH deficiency being 1/10,983, which were slightly higher than the national average but lower than other regions in Jiangsu Province. Among the cases, 13 (44.83%) were classic phenylketonuria (PKU), 7 (24.14%) were mild PKU, and 6 (20.69%) were mild HPA. Sixteen patients with PAH gene mutations were all compound heterozygotes, with one case exhibiting three-site mutations. PAH gene mutations were predominantly missense mutations, primarily concentrated in exon 7, followed by exon 6, with E7 c.728G>A (21.21%) being the most frequent mutation. Three cases of BH₄ deficiency were detected with PTS gene mutations, including 1 homozygous mutation and 2 compound heterozygous mutations. E5 c.259C>T was the high-frequency PTS mutation gene in Yangzhou. **Conclusion** HPA has a certain incidence in Yangzhou, with classic PKU being the predominant type. This study clarified the characteristics of PAH and PTS gene mutations in Yangzhou, enriching the HPA gene database.

Key words: hyperphenylalaninemia; phenylketonuria; tetrahydrobiopterin deficiency; gene mutation; phenylalanine; newborn

高苯丙氨酸血症(HPA)属遗传代谢病,常染色体隐性遗传,是氨基酸代谢障碍中最常见的一类疾病。HPA 因苯丙氨酸羟化酶(PAH)缺陷或其辅酶四氢生物蝶呤(BH₄)缺陷,导致苯丙氨酸(Phe)不能正常代谢,Phe 及其旁路代谢产物蓄积,如不治疗将损伤神经系统,导致智力低下、癫痫等问题^[1]。随着新生儿疾病筛查技术的发展,HPA 已然成为可防可治的疾病。传统茚三酮荧光检测法有一定敏感性,但不能同时检测酪氨酸(Tyr)和 Phe/Tyr 比值情况^[2]。为提升疾病检出率,2017 年 8 月本中心引入串联质谱技术。随着二代测序技术的发展,筛查阳性儿童的早期就可获得准确的分子遗传学诊断,明确基因型。HPA 患儿的临床表型与基因型有一定相关性^[3]。本研究分析扬州地区 2013 年 1 月—2022 年 12 月新生儿疾病筛查数据,旨在明确扬州地区 HPA 各型发生情况以及基因突变特征,有助于该疾病的精准诊疗及遗传咨询,进一步推动本地出生缺陷防控政策的落实,实现优生优育。

1 对象与方法

1.1 研究对象

选取 2013 年 1 月—2022 年 12 月扬州地区出生,在扬州市妇幼保健院医学遗传中心进行新生儿疾病筛查,后续确诊的 HPA 儿童。所有检测项目已获得儿童监护人的同意。本研究经扬州市妇幼保健院伦理委员会审核通过(2022 年伦理批准第 18 号)。

1.2 筛查方法

标本的采集、储存、递送按照 2010 版《新生儿疾病筛查技术规范》执行。新生儿出生 72 h 后,充分哺乳,采集足跟血制成滤纸血片,冷链递送至本中心检测。2013 年 1 月—2017 年 7 月采用传统茚三酮荧光法检测,参考区间: Phe 0 ~ 2 mg/dL。2017 年 8 月开始采用串联质谱法检测,参考区间: Phe 20 ~ 100 μmol/L, Phe/Tyr 比值 0.17 ~ 1.10。

1.3 质量控制

本中心实验采用双标曲线,每板均做高、低值质控品,结果均在允许误差范围内时方可发出本次报告,以及参加每年卫生部临检中心室间质评,成绩均合格。采血、实验、报告审核等工作人员均接受统一培训,考核合格。

1.4 诊断标准

新生儿初筛 Phe 超过上述参考区间上限即召

回复查,血 Phe 水平持续(2 次)高于 2 mg/dL (120 μmol/L),进一步检查尿蝶呤谱分析、红细胞二氢蝶呤还原酶活性测定,必要时开展基因诊断及家系验证,上述检测由上海交通大学医学院附属新华医院、南京市妇幼保健院及本院分别检测完成。所有患儿排除 BH₄ 缺陷,PAH 缺乏症根据治疗前的最高血 Phe 水平判定。血 Phe ≥ 1 200 μmol/L 为典型型苯丙酮尿症(PKU);血 Phe 360 ~ < 1 200 μmol/L 为轻度 PKU;血 Phe 120 ~ < 360 μmol/L 为轻度 HPA。

2 结果

2.1 扬州地区 2013—2022 年新生儿 HPA 筛查情况

扬州地区 2013—2022 年共筛查新生儿 285 549 例,其中男 149 330 例,女 136 219 例。初筛可疑阳性 425 例,召回复查 409 例,最终确诊 HPA 29 例,其中男 13 例,女 16 例。初筛阳性率为 0.149%,召回率为 96.24%,扬州地区 HPA 总体检出率为 1/9 847。29 例 HPA 中,BH₄ 缺乏症 3 例(10.34%),均是 6-丙酮酰四氢蝶呤合成酶(PHPS)缺乏,检出率 1/95 183; PAH 缺乏症 26 例,检出率 1/10 983,其中经典型 PKU 13 例(44.83%),轻度 PKU 7 例(24.14%),轻度 HPA 6 例(20.69%)。

2.2 PAH 缺乏症基因突变特点

获得患儿监护人同意后,对其中 16 例患儿进行家系基因诊断,结果见表 1。16 例患儿共检出 33 个基因突变位点,共 17 种基因变异,均来自患儿父母。无纯合突变,均为复合杂合突变。17 种基因变异涉及 5 种变异类型,包括错义突变 9 种,无义突变 3 种,剪接变异 2 种,移码变异 2 种,整码变异 1 种;16 种位于外显子,1 种位于内含子。外显子突变主要集中于 E7 (4/17, 23.53%)、E6 (3/17, 17.65%)、E11 (2/17, 11.76%)、E12 (2/17, 1.76%)。

PAH 缺乏症常见突变基因依次为 E7 c.728G > A (7/33, 21.21%)、E7 c.721C > T (4/33, 12.12%)、E11 c.1197A > T (3/33, 9.09%)、E7 c.722delG (3/33, 9.09%)。E3 c.208_210del 和 E9 c.940C > A 仅在轻度 HPA 检出,其余突变在经典型 PKU 和(或)轻度 PKU 检出。结果见表 2。

序号 1 是 1 例特殊病例,确诊经典型 PKU,检出 3 个突变位点 E2 c.158G > A、E7 c.722G > A、E7 c.728G > A,均为错义突变。家系验证发现

E2 c. 158G > A、E7 c. 722G > A 来自母亲同一条染色体, E7 c. 728G > A 来自父亲。

2.3 BH₄ 缺乏症基因突变特点

3 例 BH₄ 缺乏症全部检出 *PTS* 基因。其中, 1 例纯合突变, E5 c. 259C > T/c, 259C > T, 最高

Phe 水平为 387.00 μmol/L, 进行父母位点验证, 双亲携带致病突变。另外 2 例来自同一家庭, 均为 E5 c. 259C > T/E2 c. 155A > G, 复合杂合突变, 最高 Phe 水平分别为 1 116.00、791.22 μmol/L, 未进行父母位点验证。

表 1 扬州地区 16 例 PAH 缺乏症患儿临床表型和基因检测结果

序号	最高苯丙氨酸水平/(μmol/L)	临床诊断	基因检测结果				
			突变位置	核苷酸改变	氨基酸改变	家系来源	突变性质
1	1 240.08	经典型 PKU	Exon2	c. 158G > A	p. R53H	母亲	错义
			Exon7	c. 722G > A	p. R241H	母亲	错义
			Exon7	c. 728G > A	p. R243Q	父亲	错义
2	1 806.43	经典型 PKU	Exon6	c. 598dup	p. T200Nfs * 6	母亲	移码
			Exon7	c. 728G > A	p. R243Q	父亲	错义
3	1 411.08	经典型 PKU	Exon11	c. 1197A > T	—	母亲	剪接
4	1 646.64	经典型 PKU	Exon7	c. 728G > A	p. R243Q	父亲	错义
			Exon6	c. 526C > T	p. R176X	母亲	错义
5	1 237.38	经典型 PKU	Exon3	c. 331C > T	p. R111X	父亲	无义
			Exon7	c. 728G > A	p. R243Q	母亲	错义
6	1 320.30	经典型 PKU	Exon6	c. 611A > G	p. Y204C	母亲	错义
			Exon7	c. 722delG	p. R241PfsX100	父亲	移码
7	602.16	轻度 PKU	Exon7	c. 728G > A	p. R243Q	母亲	错义
			Exon12	c. 1223G > A	p. R408Q	父亲	错义
8	754.20	轻度 PKU	Exon11	c. 1068G > A	p. Y356X	母亲	无义
			Exon11	c. 1197A > T	—	父亲	剪接
9	754.08	轻度 PKU	Exon8	c. 910C > A	p. Q340K	母亲	错义
			Exon11	c. 1197A > T	—	父亲	剪接
10	550.18	轻度 PKU	Intron4 (3'端)	c. 442-1G > A	—	母亲	剪接
			Exon7	c. 721C > T	p. R241C	父亲	错义
11	781.32	轻度 PKU	Exon7	c. 721C > T	p. R241C	母亲	错义
			Exon7	c. 728G > A	p. R243Q	父亲	错义
12	899.24	轻度 PKU	Exon12	c. 1301C > A	p. A434D	母亲	错义
			Exon12	c. 1223G > A	p. R408Q	父亲	错义
13	291.56	轻度 HPA	Exon7	c. 722delG	p. R241PfsX100	母亲	移码
			Exon9	c. 940C > A	p. P314T	父亲	错义
14	287.32	轻度 HPA	Exon7	c. 721C > T	p. R241C	母亲	错义
			Exon3	c. 208_210del	p. S70del	父亲	整码
15	224.56	轻度 HPA	Exon2	c. 158G > A	p. R53H	母亲	错义
			Exon7	c. 721C > T	p. R241C	父亲	错义
16	204.06	轻度 HPA	Exon7	c. 722delG	p. R241fsx100	母亲	移码
			Exon11	c. 1068G > A	p. Y356X	父亲	无义

表 2 扬州地区 PAH 缺乏症基因突变情况分析 [n (%)]

序号	核苷酸改变	n	经典型 PKU	轻度 PKU	轻度 HPA
1	c. 728G > A	7	5(71.43)	2(28.57)	0
2	c. 721C > T	4	0	2(50.00)	2(50.00)
3	c. 1197A > T	3	1(33.33)	2(66.67)	0
4	c. 722delG	3	1(33.33)	0	2(66.67)
5	c. 1068G > A	2	0	1(50.00)	1(50.00)
6	c. 1223G > A	2	0	2(100.00)	0
7	c. 158G > A	2	1(50.00)	0	1(50.00)
8	c. 1301C > A	1	0	1(100.00)	0
9	c. 208_210del	1	0	0	1(100.00)
10	c. 331C > T	1	1(100.00)	0	0
11	c. 442-1G > A	1	0	1(100.00)	0
12	c. 526C > T	1	1(100.00)	0	0
13	c. 598dup	1	1(100.00)	0	0
14	c. 611A > G	1	1(100.00)	0	0
15	c. 722G > A	1	1(100.00)	0	0
16	c. 910C > A	1	0	1(100.00)	0
17	c. 940C > A	1	0	0	1(100.00)

2.4 治疗和随访

经典型和轻度 PKU 儿童给予低苯丙氨酸饮食治疗, BH_4 缺乏症儿童给予 BH_4 、神经递质前体等治疗, 轻度 HPA 暂不予任何治疗。所有患儿均定期检测血 Phe 水平, 根据血 Phe 浓度调整治疗方案。轻度 HPA 儿童进行长期随访结果显示, 未出现血 Phe 水平超过 $360 \mu\text{mol/L}$ 儿童。

3 讨论

中国于 1981 年开始逐步推广新生儿疾病筛查, HPA 是最早开展的项目之一。近年来, 随着新生儿疾病筛查技术普及与革新, HPA 已成为中国遗传代谢病防治的典型。随着科技进步, 串联质谱技术凭借其高灵敏度、高特异性及高通量的特点, 正逐渐替代传统的荧光检测方法^[2]。研究^[4]表明串联质谱法与荧光检测法测定的 Phe 水平无显著差异, 两者灵敏度均达到 100%。串联质谱法通过分析 Phe/Tyr 比值, 能够排除部分假阳性结果, 从而在特异性方面优于荧光检测法。

HPA 发生情况在种族和地域间有差异, 欧洲不同国家 HPA 的发病率为 $1/3\ 000 \sim 1/30\ 000$ ^[5]。中国平均发病率为 $1/11\ 144$ ^[6], 南方地区发病率在 $1/81\ 976 \sim 1/10\ 567$, 北方地区在 $1/5\ 452 \sim 1/3\ 495$, 南、北方地区有所不同^[7-8]。本研究显示, 扬州地区近 10 年 HPA 总体发病率为 $1/9\ 847$; PAH 缺乏症发病率 $1/10\ 983$, 稍高于全国平均水平, 低于江苏省南京^[9] ($1/8\ 800$)、苏州^[10] ($1/7\ 469$)、盐城^[11] ($1/7\ 578$)、南通^[12] ($1/6\ 492$)、徐州^[13] ($1/3\ 916$) 等地区。据不完全统计, 中国 HPA 中 BH_4 缺乏症发病率为 $10\% \sim 15\%$ ^[1]。本研究 29 例患儿中经典型 PKU 占 44.83%, 轻度 PKU 占 24.14%, 轻度 HPA 占 20.69%, BH_4 缺乏症占 10.34%, 各分型占比情况与叶军等^[14]、王秀丽等^[15]、孙云等^[9]、范歆等^[16] 报道类似。

PAH 基因位于染色体 12q22 ~ 24.1, 全长 90 kb, 包含 13 个外显子和 12 个内含子^[1]。目前 PAHvdB 基因库共收录 1 158 种 PAH 基因变异, 这些变异影响其蛋白氨基酸序列、蛋白结构或稳定性水平, 进而影响 PAH 残留活性, 导致不同的生化结果和临床表型^[17]。扬州地区 PAH 缺乏症基因突变以错义突变为主, 主要集中于外显子 7、6, 频率最高为 E7 c. 728G > A (21.21%), 其次为 E7 c. 721C > T (12.12%), 这与相关研究^[18] 结果一致。既往研究^[3] 显示, E7 c. 728G > A 变异对酶活性影响较大, 残留酶活性仅为正常的

14%, 其在经典型 PKU 和轻度 PKU 中检出率较高, 与本研究结果相一致。此外, E3 c. 208_210del 和 E9 c. 940C > A 仅在轻度 HPA 检出。研究^[17] 显示 2 个变异位点中, 如较温和的变异位点 (剩余酶活性高) 占主导地位, 即表现为温和临床表型。本研究推测检测到上述 2 种变异的 HPA 患儿可能为轻度 HPA。国内外众多学者致力于研究基因型-表型预测系统, 即根据基因型以及已知变异位点的 PAH 体外残留酶活性, 预测患者的临床表型, 这种方法对纯合子或半合子的患者临床表型预测准确率可达 90% 以上, 但对复合杂合突变预测的准确率仅有 77.9%^[19]。也有学者^[17] 报道 2 个纯合突变的基因型一致, 但临床表型不同。可见基因型、酶活性和临床表型有一定关联, 但并非 2 个位点体外残留酶活性的简单加减, 还需进一步研究其他影响因素。

BH_4 缺乏症由 *PTS*、*QDPR*、*GCHI*、*PCBD1* 和 *SPR* 基因调控。中国 BH_4 缺乏症患者主要为 *PTPS* 型, 约占 96%, 且大多为复合杂合型^[20]。本研究共检出 3 例 BH_4 缺陷, 均为 *PTPS* 型, 1 例纯合型突变, 2 例复合杂合突变, 3 例均检出突变基因 E5 c. 259C > T, 可见 E5 c. 259C > T 是扬州地区 *PTS* 高频突变基因。

综上所述, 基因信息与表型数据相结合有助于临床医师早期精准诊疗, 制定个性化诊疗方案, 避免过度治疗及资源浪费, 也为先证者家庭遗传咨询、产前诊断提供帮助。本研究通过对扬州地区近 10 年 285 549 例新生儿疾病筛查数据进行分析, 明确了扬州地区 HPA 各型发生情况及 *PAH* 基因、*PTS* 基因突变特征, 丰富了 HPA 基因数据库。但本研究存在一定局限性, 29 例患儿中仅 19 例进行基因检测, 所得基因数据可能存在一定偏颇。但是, 基于 28 万新生儿筛查的数据分析表明, 所得结果对于推动扬州地区出生缺陷防控政策的实施, 以及进一步优化人口健康状况, 具有不可替代的作用。

参考文献

- [1] 中华医学会儿科学分会内分泌遗传代谢学组, 中华预防医学会中华预防医学会出生缺陷预防与控制专业. 高苯丙氨酸血症的诊治共识[J]. 中华儿科杂志, 2014, 52(6): 420-425.
- [2] 林飞, 周林, 罗静思, 等. 比较两种方法在新生儿苯丙酮尿症筛查中的应用[J]. 中国优生与遗传杂志, 2013, 21(11): 69-70, 68.

- [15] DALL'ASTA A, SHAH H, MASINI G, *et al.* Evaluation of tramline sign for prenatal diagnosis of abnormally invasive placenta using three-dimensional ultrasound and Crystal Vue rendering technology[J]. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 2018, 52(3): 403-404.
- [16] WINDRIM R, KINGDOM J, JANG H J, *et al.* Contrast enhanced ultrasound (CEUS) in the prenatal evaluation of suspected invasive placenta percreta[J]. *J D'obstetrique Gynecol Du Can*, 2016, 38(10): 975-978.
- [17] 熊雯, 罗红, 陈琴, 等. 超声造影在胎盘残留诊断中的临床应用价值[J]. *中华医学超声杂志: 电子版*, 2016, 13(8): 593-597.
- [18] 张洁莹, 万辉, 谌海娟, 等. 超声在诊治胎盘植入中的应用现状与进展[J]. *影像科学与光化学*, 2022, 40(2): 220-224.
- [19] 吴令, 李庆. 超微血流成像技术联合常规超声检查在胎盘植入产前诊断中的应用价值[J]. *临床超声医学杂志*, 2019, 21(6): 426-429.
- [20] 张斯棋, 卢漫. 超微血流成像技术临床应用及展望[J]. *实用医院临床杂志*, 2022, 19(1): 204-207.
- [21] 唐紫露, 董晓静. 超声弹性成像在妇产领域中的应用进展[J]. *临床超声医学杂志*, 2023, 25(3): 213-216.
- [22] 高瑾, 胡兵. 剪切波弹性成像评价胎盘功能研究进展[J]. *中国医学影像技术*, 2020, 36(5): 780-783.
- [23] CIM N, TOLUNAY H E, BOZA B, *et al.* Use of ARFI elastography in the prediction of placental invasion anomaly via a new Virtual Touch Quantification Technique [J]. *J Obstet Gynaecol*, 2018, 38(7): 911-915.
- [24] ARTHUIS C, MILLISCHER A E, BUSSIÈRES L, *et al.* MRI based morphological examination of the placenta[J]. *Placenta*, 2021, 115: 20-26.
- [25] D'ANTONIO F, BHIIDE A. Ultrasound in placental disorders[J]. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*, 2014, 28(3): 429-442.
- [26] 赵扬玉, 种轶文. 超声检查对胎盘植入类型与凶险程度的预测作用[J]. *中华妇产科杂志*, 2018, 53(8): 573-576.
- [27] 刘玮玮, 王红, 姚建, 等. MRI 与超声检查在粘连性胎盘植入诊断价值中的对比研究[J]. *医学影像学杂志*, 2023, 33(8): 1510-1513.
- [28] 程晖, 陆小燕, 陈慧, 等. MRI 在胎盘植入产前诊断及病理分型鉴别中的应用价值[J]. *现代医用影像学*, 2024, 33(1): 117-120.
- [29] AL-SEREHI A, MHOYAN A, BROWN M, *et al.* Placenta accreta: an association with fibroids and Asherman syndrome[J]. *J Ultrasound Med*, 2008, 27(11): 1623-1628.
- [30] ESH-BRODER E, ARIEL I, ABAS-BASHIR N, *et al.* Placenta accreta is associated with IVF pregnancies: a retrospective chart review[J]. *BJOG*, 2011, 118(9): 1084-1089.
- [31] 种轶文, 张爱青, 王妍, 等. 超声评分系统预测胎盘植入凶险程度的价值[J]. *中华围产医学杂志*, 2016, 19(9): 705-709.
- [32] 付吉鹤, 邹大中, 李晓琴. 改良胎盘超声评分量表对胎盘植入诊断价值的研究[J]. *医学影像学杂志*, 2021, 31(1): 90-94.

(本文编辑: 吕振宇 钱锋; 校对: 梁琥)

(上接第 127 面)

- [3] 陈挺, 赵正言, 蒋萍萍, 等. 高苯丙氨酸血症表型与基因型研究进展[J]. *浙江大学学报: 医学版*, 2018, 47(3): 219-226.
- [4] 刘伟, 马志军, 简永健, 等. 串联质谱法和荧光分析法筛查苯丙酮尿症的对比分析[J]. *中国妇幼保健*, 2018, 33(24): 6020-6022.
- [5] LOEBER J G. Neonatal screening in Europe; the situation in 2004[J]. *J Inheret Metab Dis*, 2007, 30(4): 430-438.
- [6] SHI X T, CAI J, WANG Y Y, *et al.* Newborn screening for inborn errors of metabolism in mainland china: 30 years of experience[J]. *JIMD Rep*, 2012, 6: 79-83.
- [7] 马翠霞, 封露露, 马倩倩, 等. 新生儿高苯丙氨酸血症筛查及 PAH 基因变异和缺失分析[J]. *临床儿科杂志*, 2023, 41(2): 98-102.
- [8] 何瑛, 周裕林, 张应联. 638 171 例新生儿先天性甲状腺功能低下症和苯丙酮尿症筛查结果分析[J]. *实用临床医药杂志*, 2015, 19(5): 81-84.
- [9] 孙云, 蒋涛, 张菁菁, 等. 南京地区新生儿高苯丙氨酸血症筛查 27 年回顾[J]. *中华围产医学杂志*, 2013, 16(6): 357-361.
- [10] 王挺, 王玮, 陈亚平, 等. 苏州地区新生儿苯丙酮尿症筛查及苯丙氨酸羟化酶基因 STR 多态性分析[J]. *苏州大学学报: 医学版*, 2008, 28(5): 864-865.
- [11] 侍学琴. 2008—2014 年江苏省盐城市新生儿苯丙酮尿症筛查结果分析[J]. *中国妇幼保健*, 2015, 30(32): 5607-5608.
- [12] 严庆庆, 汪晓莺, 徐爱萍, 等. 南通地区新生儿高苯丙氨酸血症研究结果分析[J]. *中国优生与遗传杂志*, 2019, 27(04): 474-476.
- [13] 周伟, 李惠中, 杨丽, 等. 徐州地区苯丙酮尿症筛查及致病基因谱特征研究[J]. *中华新生儿科杂志*, 2021, 36(2): 16-21.
- [14] 叶军, 邱文娟, 韩连书, 等. 398 例新生儿各型高苯丙氨酸血症的研究及 26 年诊治经验[J]. *中华围产医学杂志*, 2008, 11(6): 382-387.
- [15] 王秀利, 褚英, 顾茂胜, 等. 2003 年至 2015 年徐州市新生儿高苯丙氨酸血症筛查及治疗效果[J]. *中华围产医学杂志*, 2016, 19(8): 596-602.
- [16] 范歌, 陈少科, 林彩娟, 等. 广西地区高苯丙氨酸血症发病情况分析[J]. *广西医科大学学报*, 2012, 29(4): 579-581.
- [17] 张璋, 张立琴, 杜玮, 等. 苯丙氨酸羟化酶缺乏症患者基因型和表型关系及其临床应用的研究[J]. *临床儿科杂志*, 2020, 38(9): 671-678.
- [18] LI N, JIA H, LIU Z, *et al.* Molecular characterisation of phenylketonuria in a Chinese mainland population using next-generation sequencing [J]. *Sci Rep*, 2015, 5(1): 57-69.
- [19] WETTSTEIN S, UNDERHAUG J, PEREZ B, *et al.* Linking genotypes database with locus-specific database and genotype-phenotype correlation in phenylketonuria [J]. *Eur J Hum Genet*, 2015, 23(3): 302-309.
- [20] 叶军, 邱文娟, 韩连书, 等. 四氢生物蝶呤缺乏症鉴别诊断的进展及发病率调查[J]. *中华预防医学杂志*, 2009, 43(2): 128-131.

(本文编辑: 周娟 钱锋; 校对: 梁琥)