

• 论 著 •

桂林地区新生儿先天性甲状腺功能减退症静脉血片 筛查实验 hTSH 切值建立

邓俊耀, 蒙娟, 胡卫, 巫玉峰

(桂林市妇女儿童医院新生儿疾病筛查中心, 广西桂林 541001)

摘要:目的 了解该地区新生儿先天性甲状腺功能减退症(CH)静脉血片筛查中的人促甲状腺素(hTSH)分布水平,探讨 hTSH 切值建立。方法 2011 年 1 月至 2013 年 12 月选择该地户籍的新生儿 101 817 例,采集静脉血制成滤纸干血片,然后,检测血片中 hTSH 水平进行 CH 筛查,依据筛查结果,用百分位数法计算全部健康新生儿、不同季度出生的健康新生儿的 hTSH 的 P_{50} 、 P_{99} 值。结果 101 817 例新生儿经筛查健康者 101 746 例,异常者 71 例(其中 CH 47 例、高促甲状腺素血症 24 例)。健康新生儿的 hTSH 水平呈偏态分布, P_{50} 、 P_{99} 值分别为 2.45 $\mu\text{U/mL}$ 、9.86 $\mu\text{U/mL}$ 。不同季度出生的新生儿的 hTSH 水平随季度变化而变化,春季 P_{50} 、 P_{99} 值分别为 2.15 $\mu\text{U/mL}$ 、9.20 $\mu\text{U/mL}$;夏季 P_{50} 、 P_{99} 值分别为 1.97 $\mu\text{U/mL}$ 、8.38 $\mu\text{U/mL}$;秋季 P_{50} 、 P_{99} 值分别为 2.67 $\mu\text{U/mL}$ 、10.43 $\mu\text{U/mL}$;冬季 P_{50} 、 P_{99} 值分别为 2.90 $\mu\text{U/mL}$ 、11.15 $\mu\text{U/mL}$ 。通过分析,认为该中心的末梢血片筛查 hTSH 切值虽然适用于静脉血片筛查,但不是理想切值。最终确定灵敏度为 100.00%,特异度为 36.80%,诊断符合率为 38.96%,无漏诊现象的春季 hTSH P_{99} 值 9.20 $\mu\text{U/mL}$ 作为静脉血片常规筛查实验切值。为优化服务,进一步将 hTSH 值 9.20~20.00 $\mu\text{U/mL}$ 定为边界区,大于 20.00 $\mu\text{U/mL}$ 定为高危区。结论 为利用静脉血片进行新生儿 CH 筛查提供客观的参考依据,有必要建立合理的静脉血片筛查实验 hTSH 切值,根据设定的边界区和高危区,选择不同的召回方式,能有效地促进了新筛工作地发展。

关键词:先天性甲状腺功能低下减低症; 新生儿疾病筛查; 静脉干血片; 切值; 促甲状腺素

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2015.15.029

文献标识码:A

文章编号:1673-4130(2015)15-2193-04

Establishment the cut-off value of hTSH in dried venous blood spots of neonatal screening for CH in Guilin

Deng Junyao, Meng Juan, Hu Wei, Wu Yufeng

(Neonatal Screening Center, Guilin Women's and Children's Hospital, Guilin, Guangxi 541001, China)

Abstract: **Objective** To investigate the distribution of human thyroid stimulation hormone(hTSH) in dried venous blood spots of neonatal screening for congenital hypothyroidism in Guilin, and establish the hTSH cut-off value for neonatal screening. **Methods** We selected 101 817 cases of neonatals with the local household registration from January 2011 to December 2013, and collected their venous blood to be made into dried venous blood spots on filter paper, then the hTSH levels in dried blood spots were determined for congenital hypothyroidism. According to screening results, using the percentile method to calculate the hTSH P_{50} 、 P_{99} of all the normal neonatals and neonatals that born in different quarters. **Results** Among 101 817 neonatals who were screened, 101 746 cases of normal neonatals, 71 cases of patients (including 47 cases of patients with CH, 24 cases of patients with high hTSH hyperlipidemia), the hTSH levels of normal neonatals showing a skewed distribution, P_{50} 、 P_{99} were 2.45 $\mu\text{U/mL}$ 、9.86 $\mu\text{U/mL}$. the hTSH levels of the neonatal who were born in different quarters was changed with the change in the quarter, P_{50} 、 P_{99} were 2.15 $\mu\text{U/mL}$ 、9.20 $\mu\text{U/mL}$ in The Spring; P_{50} 、 P_{99} were 1.97 $\mu\text{U/mL}$ 、8.38 $\mu\text{U/mL}$ in the summer; P_{50} 、 P_{99} were 2.67 $\mu\text{U/mL}$ 、10.43 $\mu\text{U/mL}$ in the autumn; P_{50} 、 P_{99} were 2.90 $\mu\text{U/mL}$ 、11.15 $\mu\text{U/mL}$ in the winter. Through the analysis, although the hTSH cut-off of capillary blood spots that was used in the local center could be applied to dried venous blood spots, but not ideal cut-off value. Eventually, the hTSH P_{99} 9.20 $\mu\text{U/mL}$ in the spring was identified as cut-off value of dried venous blood spots for routine screening laboratory, which had a sensitivity of 100.00%, a specificity of 36.80%, the diagnosis rate of 38.96%, and no missed phenomena. For the better service, the hTSH value in the range of 9.20~20.00 $\mu\text{U/mL}$ was defined as the boundary region, and it was the danger region when the hTSH value was higher than 20.00 $\mu\text{U/mL}$. **Conclusion** It is necessary to establish a reasonable hTSH cut-off value to provide objective evidence for the use of dried venous blood spots of neonatal screening for congenital hypothyroidism, according to the boundary region and the danger region, the recall chosen a different way, the development of neonatal screening can be effectively promoted.

Key words: congenital hypothyroidism; neonatal screening; dried venous blood spots; cut-off value; human thyroid stimulating hormone

新生儿先天性甲状腺功能减退症(CH)是导致儿童生长发育障碍和智能落后的常见病之一,是我国《新生儿疾病筛查管理办法》(卫生部令第 64 号)规定的筛查病种,该病种的筛查指

标为人促甲状腺素(hTSH),由于实验方法的差异及地域、人群等因素影响导致各地的实验 hTSH 切值存在较大差异^[1-2],为此各地方纷纷按卫生部《新生儿疾病筛查技术规范》相关要

求采集足跟末稍血制成滤纸血片建立本地的新生儿 CH 筛查指标 hTSH 实验切值,并有很多相关的报道。据了解国内包括桂林地区在内的许多地方用静脉血制成滤纸血片进行新生儿 CH 筛查已事实存在,但有关采集静脉血片进行新生儿 CH 筛查的 hTSH 实验切值建立却鲜见报道,鉴于此,为采集静脉血片进行新生儿 CH 筛查提供客观的参考依据,笔者 2011 年 1 月至 2013 年 12 月以本地区 101 817 例新生儿为研究对象,采集静脉血制成滤纸血片,对血片中的 hTSH 水平变化进行了检测,并探讨了筛查实验 hTSH 切值的建立等,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 2011 年 1 月至 2013 年 12 月选择本地区户籍出生的活产新生儿共 101 817 例,以其静脉血滤纸血片中的 hTSH 检测的数据作为研究对象。

1.2 标本采集 所有新生儿在出生 72 h 后,由助产单位采用手背静脉穿刺法取静脉血滴于滤纸片(Whatman,903 号滤纸片)上,共采 3 个血斑,将血片悬空平置自然晾干(避免受潮、污染、烘烤、阳光及紫外线晒射)呈深褐色后,放于干净的牛皮纸信封内,置防潮的塑料盒中,保存于 2~8 ℃ 冰箱,5 个工作日内快递至新生儿疾病筛查中心实验室。

1.3 仪器与试剂 VICTOR2D1420 型时间分辨荧光免疫分析仪(芬兰 WALLAC 公司提供);ARCHITECT plus i2000SR 化学发光免疫分析仪(美国 Abbott 公司提供);DELFA Neo-natal hTSH 试剂盒(芬兰 Perkin Elmer 公司提供);血清 hTSH 及游离甲状腺素化学发光免疫法试剂盒(美国 Abbott 公司提供)。

1.4 筛查与诊断实验方法 (1)筛查实验方法:采用 DELFIA Neonatal hTSH 试剂盒过夜法检测滤纸干血斑中促甲状腺素(TSH)浓度,即剪下血片样(直径 3 mm)放入相对应的反应孔,加抗-hTSH-铈示踪剂洗脱血样后,置冰箱孵育过夜,至第 2 天上午,置室温振荡孵育 1 h,洗板,加增强液振荡混匀后检测。以本中心足跟末稍血的 hTSH 切值 8.50 $\mu\text{U/mL}$ 为切值。低于此切值者,为初筛查阴性;高于此切值者,再复查原标本一次,低于此切值者,仍定为初筛查阴性,仍高于此切值者,确定为初筛阳性,立即通过电话或短信通知监护人,召回初筛阳性儿复查 hTSH,结果低于切值者为召回复查阴性,仍高于切值者为召回复查阳性,需进一步诊断;(2)诊断实验方法:召回复查仍为阳性者,采集静脉血分离出血清,用化学发光免疫法试剂盒检测其血清 hTSH、FT4。hTSH 浓度和 FT4 浓度均正常者,为阴性;hTSH 浓度增高,FT4 浓度降低,诊断为 CH;hTSH 浓度增高,FT4 浓度正常,诊断为高促甲状腺素血症^[3]。

1.5 筛查质控 (1)样品质量:至少 3 个血斑,且每个血斑直径大于 8 mm;血滴自然渗透,滤纸正反面血斑一致,无渗透不良,重复滴血,渗血环、溶血、污染、血量过饱和,血凝块等现象;血斑滤纸厚薄均匀;早产儿、低体质量儿及正在疾病治疗期应延期至 7~20 d 内采血;(2)室内质控:每次样本检测必须带 hTSH 标准品、hTSH 质控品,且 hTSH 质控须在控;(3)室间质评:筛查中心实验室每年接受国家卫生部临床检验中心新生儿疾病筛查实验室室间 hTSH 质量评价 3 次,且每次质评 hTSH 定量和定性成绩合格;(4)跟踪随访:无论初筛阴性者、还是召回复查阴性者,均定期跟踪随访至婴儿出生后 6 个月,以防止漏筛。

1.6 统计学处理 使用 SPSS17.0 统计软件对数据进行分析

统计,采用百分位数法来确立新生儿 CH 筛查实验 hTSH 切值。

2 结 果

2.1 检测结果分布情况 101 817 例新生儿 CH 初筛阳性者 1 935 例,召回复查阴性 1 839 例,后经随访至婴儿出生后 6 个月无一例异常,仍阳性 96 例。进一步确诊,阴性 25 例、阳性 71 例,其中 CH 47 例、高促甲状腺素血症 24 例,患儿检测 hTSH 水平在 9.76~564.00 $\mu\text{U/mL}$,确诊率基本上是随着 hTSH 水平的增高而增高,其分布情况,见表 1。初筛阴性者 100 385 例,后经随访无一例异常,累计前述阴性例数,健康新生儿共计为 101 746 例,hTSH 浓度在 0.00~139.00 $\mu\text{U/L}$,其中 78%hTSH 水平分布在 0.00~4.00 $\mu\text{U/mL}$,即健康新生儿 hTSH 水平分布呈偏态分布,其分布情况,见表 2。

表 1 各 hTSH 组段确诊患儿及健康儿例数分布情况

hTSH 组段 ($\mu\text{U/mL}$)	患儿例数 (<i>n</i>)	构成比 (%)	健康儿 例数(<i>n</i>)	确诊率 (%)
8.5~<9	0	0.00	505	0.00
9~<10	1	1.41	460	0.22
10~<20	26	36.62	863	2.92
20~<30	7	9.86	24	22.58
30~<40	4	5.63	3	57.14
40~<50	6	8.45	3	66.67
50~<60	5	7.04	1	83.33
60~<70	2	2.82	1	66.67
70~<80	1	1.41	2	33.33
80~<90	1	1.41	0	100.00
90~<100	1	1.41	0	100.00
≥100	17	23.94	2	89.47

表 2 101 746 例健康新生儿干血片 hTSH 水平分布情况

TSH 水平 ($\mu\text{U/mL}$)	频数 (<i>n</i>)	频率 (%)	累计频数 (<i>n</i>)	累计频率 (%)
0~<2	42 504	41.77	42 504	41.78
2~<4	36 860	36.23	79 364	78.00
4~<6	14 597	14.35	93 961	92.35
6~<8	5 294	5.20	99 255	97.55
8~<10	1 583	1.56	100 838	99.11
10~<12	485	0.48	101 323	99.58
12~<14	227	0.22	101 550	99.81
14~<16	93	0.09	101 643	99.90
16~<18	46	0.05	101 689	99.94
18~<20	17	0.02	101 706	99.96
≥20	40	0.04	101 746	100.00

2.2 百分位数法计算 P_{50} 、 P_{99} 值 对于呈偏态分布的总体,一般用 P_{50} 值来反映其平均水平,用 P_{99} 值来反映临界水平,并以此确立理论切值,101 746 例健康新生儿的 hTSH 水平呈偏态分布,经统计其 P_{50} 、 P_{99} 值分别为 2.45 $\mu\text{U/mL}$ 、9.86 $\mu\text{U/mL}$ 。

由于不同季度出生的新生儿 hTSH 水平随季度变化而有波动^[4],为选择合理切值,应考季度变化,因此,按不同季度出生的新生儿的 hTSH 浓度值统计了 P₅₀、P₉₉ 值,结果 P₅₀、P₉₉ 值夏季均相对偏低,冬季均相对偏高,从低至高依次为夏季、春季、秋季、冬季。见表 3。

2.3 不同的 hTSH 切值的相关指标评价 以全部健康新生儿和不同季度出生健康新生儿的 hTSH 理论切值 P₉₉ 值,以及本中心足跟末稍血的 hTSH 切值进行回顾性评价,其中以全部健康新生儿的 hTSH P₉₉ 值 9.86 μU/mL、秋季 hTSH P₉₉ 值 10.43 μU/mL、冬季 hTSH P₉₉ 值 11.15 μU/mL 作为切值,虽然特异度、符合率高些,但均有一定假阴性率,分别为 1.41%、2.82%、8.45%,而以春季 hTSH P₉₉ 值 9.20 μU/mL、夏季 hT-

SH P₉₉ 值 8.38 μU/mL 及本中心足跟末稍血 hTSH 切值 8.50 μU/mL 作为切值,其假阴性率均为 0.00%,为避免甲状腺功能减退症漏诊,这 3 个值比较适合选作切值,见表 4。

表 3 健康新生儿各季度 hTSH P₅₀、P₉₉ 值

组别	健康儿例数(n)	hTSH P ₅₀ 值(μU/mL)	hTSH P ₉₉ 值(μU/mL)
春季	21 866	2.15	9.20
夏季	25 684	1.97	8.38
秋季	31 111	2.67	10.43
冬季	23 085	2.90	11.15

表 4 不同 hTSH 切值相关指标评价表

hTSH (μU/mL)	患儿例数 (n)	健康儿例数 (n)	灵敏度 (%)	特异度 (%)	阳性预测值 (%)	阴性预测值 (%)	假阳性率 (%)	假阴性率 (%)	符合率 (%)
≥8.38	71	2 000	100.00	0.00	3.43	100.00	100.00	0.00	3.43
≥8.50	71	1 864	100.00	6.80	3.69	100.00	93.20	0.00	10.00
≥9.20	71	1 264	100.00	36.80	5.32	100.00	63.20	0.00	38.96
≥9.86	70	995	98.59	50.25	6.67	99.90	49.75	1.41	51.91
≥10.43	69	782	97.18	60.90	8.10	99.83	39.10	2.82	62.14
≥11.15	65	585	91.55	70.75	10.00	99.58	29.25	8.45	71.46

3 讨 论

目前,进行新生儿遗传代谢病筛查,全国各地都能严格按照卫生部《新生儿疾病筛查技术规范》的相关要求采集足跟末稍血制成滤纸血片进行筛查,但遇到如下情况:(1)新生儿足跟血采集很困难;(2)采血人员采足跟血技术不熟练;(3)多项检测同时采血时等,包括桂林地区在内的许多地方往往采集静脉血制成滤纸血片进行筛查,也就说采集静脉血进行新生儿 CH 筛查事实存在。可能是都认为末稍血片筛查切值适用于静脉血片筛查,故一直没有相应的静脉血片切值研究报道,然而在筛查实践工作中发现采集足跟末稍血容易因受环境温度、采血部位、外力挤压等的影响,易致血片中的 hTSH 的水平不稳定,而静脉血因不受上述因素影响,血片中的 hTSH 的水平相对稳定,二者有一定的区别。因此,为利用静脉血片进行新生儿 CH 筛查提供客观的参考依据,认为有必要针对静脉血片中 hTSH 水平进行检测,并建立合理的筛查实验切值。

本研究结果显示,阳性患儿与健康新生儿 hTSH 的检测数据有交集现象,且基本上是随着 hTSH 的增高确诊率也增高。健康新生儿 hTSH 的水平分布呈偏态分布,其 P₅₀、P₉₉ 值分别为 2.45 μU/mL、9.86 μU/mL。春季至冬季出生的健康新生儿 hTSH 的 P₅₀、P₉₉ 值差异较大,春季 P₅₀、P₉₉ 值分别为 2.15 μU/mL、9.20 μU/mL;夏季 P₅₀、P₉₉ 值分别为 1.97 μU/mL、8.38 μU/mL;秋季 P₅₀、P₉₉ 值分别为 2.67 μU/mL、10.43 μU/mL;冬季 P₅₀、P₉₉ 值分别为 2.90 μU/mL、11.15 μU/mL,可以直观看出不同季度出生的健康新生儿 hTSH 水平分布随季节变化而变化,可能受如下因素影响:(1)不同季节血片递送温度不同。春、夏季温度相对较高,尤其夏天高温,血片在递送过程中因受高温影响而凝结度增加难于洗脱^[5],受其影响 hTSH 检测结果偏低,秋、冬季温度温度相对较低,血片递送过程中不

受温度影响而易于洗脱,hTSH 检测不受这方面影响。(2)婴儿应激反应。婴儿出生 30 min 后,由于宫外温度较宫内低,受冷刺激,hTSH 明显升高^[6],随着对宫外环境的逐渐适应,hTSH 于出生后 2~3 d 逐步下降^[7],可能是由于婴儿应激反应与宫外与宫内温差大小有关系,当宫外与宫内温差少时,婴儿适应宫外环境快,应激反应时间也相应缩短,婴儿 hTSH 恢复出生时的水平时间快,当宫外与宫内温差大,婴儿宫外适应环境慢,应激反应时间长,婴儿 hTSH 恢复出生时的水平时间慢,出生 72 h 后采血,由于不同季度温度不一样,宫外与宫内温差也不一样,故不同季度出生的婴儿的 hTSH 水平不同,其中夏季温度最高,P₅₀、P₉₉ 值最低,也就是说夏季 hTSH 水平最低;冬季温度最低,P₅₀、P₉₉ 值最高,也就是说冬季 hTSH 水平最高,这些有待进一步研究证实。

用百分位数法以 hTSH 水平 99%可信限为标准来确定切值,它比较直观地反映了测定标本的真实水平,也是国际上常用确定切值的标准方法之一^[8]。本次 101 746 例健康新生儿 hTSH 的 P₉₉ 值为 9.86 μU/mL,若以 9.86 μU/mL 作为静脉血片常规筛查实验切值,有 1.41%的假阴性率。由于不同季度健康新生儿的 hTSH 的水平随季节变化而变化,其理论切值 P₉₉ 值也随季节变化而变化,春季、夏季、秋季、冬季 hTSH P₉₉ 值分别为 9.20 μU/mL;、8.38 μU/mL、10.43 μU/mL、11.15 μU/mL。若以冬季或秋季的 hTSH P₉₉ 值作为静脉血片常规筛查实验切值,虽然特异度、诊断符合率等相对高些,但假阴性率也相对增高,分别为 2.82%、8.45%,假阴性增多,易导致漏诊,会带来医疗安全隐患。王枫等^[9]建议,初筛时应以防漏诊为主,应选敏感度高、特异度稍低,而且假阴性率为 0.00% 的 hTSH 临界值作为实验切值,比较符合这些条件的是春季、夏季 hTSH P₉₉ 值,以及足跟末稍血 hTSH 切值。

作为用来辅助诊断先天性甲状腺功能低下症的方法,对于血片中 hTSH 测定是在使用切值的基础上进行的,此方法可以区分甲状腺功能正常和先天性甲状腺功能低下症^[10]。因此,筛查切值的确定是否适合,将直接影响筛查工作质量^[11-12],在上述比较符合静脉血片常规筛查实验切值的 3 个切值中,若以夏季 hTSH P₉₉ 值 8.38 μU/mL 作为切值,虽然无漏筛现象,但其假阳性率高达 100.00%,诊断符合率太低,仅为 3.14%,假阳性增多,诊断符合率低,不仅会增加新筛中心的成本费用和工作人员工作量,而且会给婴儿家庭带来较大的经济和精神负担。因此,该切值在实际筛查工作中否宜选用。若用本中心足跟末梢血 hTSH 切值 8.50 μU/mL 进行静脉血片筛查,由于其值低于春季 hTSH P₉₉ 值 9.20 μU/mL,虽然其灵敏度为 100.00%,假阴性率为 0.00%,但其相对于春季 hT-SHP₉₉ 值假阳性率增加 30%,且其特异度和诊断符率也相对低了许多,因此,认为本中心的末梢血片筛查切值虽然适用于静脉血片常规筛查实验切值,但不是理想切值。经权衡,本中心选择了灵敏度为 100.00%,特异度为 36.80%,诊断符合率为 38.96%,无漏筛现象的受环境因素影响较少的春季 hTSH P₉₉ 值 9.20 μU/mL,作为静脉血片常规筛查实验切值,采用此切值,经实践证明,能有效地避免漏筛,增加的假阳性数可以接受。

为优化服务流程,依据初筛阳性结果 hTSH 浓度 9~10 μU/mL 组段,10~20 μU/mL 组段,诊断率很低只有 0.22%,2.92%,当至 20~30 μU/mL 组段时,其诊断率明显升高,达 22.85%,随后的各组段诊断率更高的分布特点,进一步将 hT-SH 浓度 9.20~20 μU/mL 设定为边界区,大于 20 μU/mL 设定为高危区,根据边界区和高危区,选择不同的召回方式,若 hTSH 检测结果在边界区,就通知家属带小孩到就近新生儿筛查采血医院采血,然后递送至新筛中心复查,若 hTSH 检测结果在 高危区,直接召回可疑阳性儿至新筛中心抽静脉血进行实验诊断,这样给就医者提供方便、快捷、人性化的医疗服务,极大地提高了本筛查中心初筛阳性召回率,并有效地促进了本市

新筛工作地发展。

参考文献

[1] 马妍丽,秦良谊,唐玉娣,等. 新生儿筛查 TSH 切值的应用研究[J]. 中国妇儿保健,2006,21(15):2099-2100.

[2] 钟堃,王治国,王薇,等. 全国 2009 年新生儿遗传代谢病筛查项目切值分析[J]. 中国儿童保健杂志,2010,189(12):982-984.

[3] 中华医学会儿科分会内分泌遗传代谢学组,中华预防医学会儿童保健分会新生儿疾病筛查学组. 先天性甲状腺功能减低症诊疗共识[J]. 中华儿科杂志,2011,49(6):421-424.

[4] 黄志华,王枫,徐小兰,等. 江西地区季节变化对干血片促甲状腺素切值制定的影响[J]. 实验与检验医学,2012,30(3):299-300.

[5] 蒋翔,江剑辉,李蓓,等. 出生季节对新生儿筛查促甲状腺素水平及先天性甲状腺功能低下发病率的影响[J]. 广州医学,2013,34(5):772-773.

[6] 陈志红,李堂. 早产儿甲状腺功能检测及分析[J]. 中国实用儿科学杂志,2005,20(7):413-414.

[7] 周素芽,陈清. 早产儿甲状腺功能检测及临床意义[J]. 中国现代医生,2011,49(33):140-141.

[8] 陈卫中,倪宗瓚,潘晓平,等. 用 ROC 曲线确定最佳临界点和可疑值范围[J]. 现代预防医学,2005,32(7):729-731.

[9] 王枫,刘淮,杨莉莉,等. 新生儿先天性甲低筛查中 TSH 召回参考值制定方法的比较[J]. 中国优生与遗传杂志,2005,13(8):78-80.

[10] American Academy of Pediatrics. Newborn screening for congenital hypothyroidism; Recommended guideline[J]. Pediatrics,1993,91(6):1203-1209.

[11] 薛淑媛,唐静,刘宁,等. 新生儿先天性甲状腺功能低下症 TSH 切值的研究[J]. 中国优生与遗传杂志,2012,20(3):75-76.

[12] 范歆,陈少科,林彩娟,等. 广西先天性甲状腺功能减退症新生儿筛查分析及切值的探讨[J]. 中国儿童保健杂志,2012,20(3):248-250.

(收稿日期:2015-05-11)

(上接第 2192 页)

[2] Sachita K, Yu HJ, Yun JW, et al. YM155 induces apoptosis through downregulation of specificity protein 1 and myeloid cell leukemia-1 in human oral cancer cell lines[J]. J Oral Pathol Med, 2014,20(1):12299-13019.

[3] Gold P, Freedman SO. Specific carcinoembryonic antigens of the human digestive system[J]. J Exp Med,1965,122(3):467.

[4] Yang X, Wang J, Liu S, et al. HSF1 and Sp1 regulate FUT4 gene expression and cell proliferation in breast cancer cell[J]. J Cell Biochem,2014,115(1):168-178.

[5] Luo J, Wang X, Xia Z, et al. Transcriptional factor specificity protein 1(SP1) promotes the proliferation of glioma cells by upregulating midkine(MDK)[J]. Mol Biol Cell,2014,22(1):1443.

[6] Lee RH, Shin JC, Kim KH, et al. Apoptotic effects of 7,8-dihydroxyflavone in human oral squamous cancer cells through suppression of Sp1[J]. Oncol Rep,2015,33(2):631-638.

[7] Sachita K, Yu HJ, Yun JW, et al. YM155 induces apoptosis through downregulation of specificity protein 1 and myeloid cell leukemia-1 in human oral cancer cell lines[J]. J Oral Pathol Med, 2014,20(1):12299.

[8] Choi ES, Nam JS, Jung JY, et al. Modulation of specificity protein 1 by mithramycin A as a novel therapeutic strategy for cervical cancer[J]. Sci Rep,2014,24(4):7162.

[9] Zhou C, Ji J, Cai Q, et al. MTA2 promotes gastric cancer cells invasion and is transcriptionally regulated by Sp[J]. Molecular Cancer,2013,12(1):102.

[10] Zannetti A, Del Vecchio S, Romanelli A, et al. Inhibition of Sp1 activity by a decoy PNA-DNA chimera prevents urokinase receptor expression and migration of breast cancer cells[J]. Biochem Pharmacol,2005,70(9):1277-1287.

[11] Maor S, Mayer D, Yarden RI, et al. Estrogen receptor regulates insulin-like growth factor-I receptor gene expression in breast tumor cells; involvement of transcription factor Sp1[J]. J Endocrinol,2006,91(3):605-612.

[12] Vukobrat-Bijedic Z, Husic-Selimovic A, Sofic A, et al. Cancer antigens(CEA and CA 19-9) as markers of advanced stage of colorectal carcinoma[J]. Med Arch,2013,67(6):397-401.

(收稿日期:2015-03-23)