

## 论著 · 临床研究

切值重设定在串联质谱法筛查新生儿高苯丙氨酸血症中的临床价值<sup>\*</sup>吴学威<sup>1</sup>, 李闪闪<sup>2</sup>, 万志丹<sup>1</sup>, 李冬秀<sup>1</sup>, 梁睿<sup>1</sup>, 钟裕恒<sup>1</sup>, 欧锦留<sup>1</sup>, 黄湘<sup>1,2△</sup>

(1. 南方医科大学附属中山博爱医院产期诊断中心, 广东中山 528403;

2. 南方医科大学第二临床医学院, 广东广州 510000)

**摘要:**目的 对中山市 85 323 例新生儿行串联质谱法筛查高苯丙氨酸血症(HPA)的结果进行回顾性分析, 评价重设定苯丙氨酸(Phe)、Phe/酪氨酸(Tyr)切值在新生儿 HPA 筛查中的临床价值。方法 选取 2014 年 2 月至 2018 年 9 月行串联质谱法筛查 HPA 的新生儿为研究对象, 分析切值重设定前后的初筛和确诊情况, 了解切值重设定的临床意义。结果 切值重设定前后新生儿 HPA 的筛查阳性率分别为 4.57% (1 716/37 527)、0.47% (223/47 796), 分别确诊 HPA 2、3 例, 该市新生儿 HPA 发病率约为 1/17 064 (5/85 323)。Phe 与 Phe/Tyr 新切值联用对全部新筛结果、切值设定前后及男女新筛结果进行分析, 筛查阳性率分别为 0.02%、0.01%、0.02%、0.02%、0.02%, 均明显低于分别使用 Phe 原新切值、Phe 与 Phe/Tyr 原切值及 HPA 诊断“金标准”( $120 \mu\text{mol/L}$ )对其进行新筛的阳性率, 进一步验证新切值筛查性能结果显示无漏筛, 且随访未发现假阴性案例, 表明 Phe、Phe/Tyr 新切值联用在保持筛查敏感性的同时, 可提高新生儿 HPA 的筛查特异度; 新生儿性别对 Phe、Phe/Tyr 切值的影响差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。结论 串联质谱法筛查新生儿 HPA 在实验室积累一定样本量情况下, 应重设定本实验室的参考值, 以获得更高的筛查特异性, 指导临床早期确诊和治疗新生儿 HPA。

**关键词:**新生儿疾病筛查; 串联质谱; 高苯丙氨酸血症; 切值重设定**DOI:**10.3969/j.issn.1673-4130.2019.12.009**中图法分类号:**R722.1**文章编号:**1673-4130(2019)12-1444-05**文献标识码:**A**Clinical value of cut-off resetting in screening neonatal hyperphenylalanine by tandem mass spectrometry<sup>\*</sup>**WU Xuewei<sup>1</sup>, LI Shanshan<sup>2</sup>, WAN Zhidan<sup>1</sup>, LI Dongxiu<sup>1</sup>,  
LIANG Rui<sup>1</sup>, ZHONG Yuheng<sup>1</sup>, OU Jinliu<sup>1</sup>, HUANG Xiang<sup>1,2△</sup>

(1. Prenatal Diagnosis Center, Boai Hospital Affiliated to Southern Medical University, Zhongshan, Guangdong 528403, China; 2. the Second School of Clinical Medicine, Southern Medical University, Guangzhou, Guangdong 510000, China)

**Abstract: Objective** To retrospectively analyze the hyperphenylalaninemia (HPA) screening results of 85 323 neonates by tandem mass spectrometry (MS/MS) in Zhongshan to evaluate the clinical value of resetting cut-off of phenylalanine (Phe) and Phe/tyrosin (Phe/Tyr) in neonatal screening for HPA. **Methods** The newborns screened for HPA by tandem mass spectrometry from February 2014 to September 2018 were selected as the research objects. The initial screening and diagnosis before and after the reset of cut-off value were analyzed to understand the clinical significance of the reset of cut-off value. **Results** The positive rate of HPA screening was 4.57% (1 716/37 527) and 0.47% (223/47 796) and 2 cases and 3 cases were diagnosed as HPA before and after the reset of cut-off value respectively. The incidence of HPA in newborns in this city is about 1/17 064 (5/85 323). The new cut-off values of Phe and Phe/Tyr were used to analyze the results of all neonatal disease screening, before and after the cut-off setting and for male and female newborns. The positive screening rates were 0.02%, 0.01%, 0.02%, 0.02%, and 0.02%, respectively, which were significantly lower than the positive screening rate using original and new cut-off value of the Phe, original cut-off value of Phe combined Phe/Tyr, HPA diagnostic gold standard ( $120 \mu\text{mol/L}$ ). Further verification of the new cut-off value screening performance showed no missing screen, and no false negative cases were found during follow-

<sup>\*</sup> 基金项目: 中山市科技计划重大项目(2016B1009); 中山市医学科研基金项目(2017J102)。

作者简介: 吴学威, 男, 主管技师, 主要从事临床检验、产前诊断工作及相关研究。 △ 通信作者, E-mail: 340382761@qq.com。

本文引用格式: 吴学威, 李闪闪, 万志丹, 等. 切值重设定在串联质谱法筛查新生儿高苯丙氨酸血症中的临床价值[J]. 国际检验医学杂志, 2019, 40(12): 1444-1447.

up, it was clarified that new cut-off values of Phe combined Phe/Tyr can improve the screening specificity of neonatal HPA while maintaining screening sensitivity. There was no statistical difference in the effect of neonatal gender on cut-off values of Phe and Phe/Tyr ( $P > 0.05$ ). **Conclusion** The cut-off value of neonatal HPA screening by MS/MS should be reset to obtain higher screening specificity after a large number of screening data is accumulated in the laboratory, in order to obtain higher screening specificity and guide clinical early diagnosis and treatment of neonatal HPA.

**Key words:** neonatal disease screening; Tandem Mass Spectrometry; hyperphenylalaninemia; reset cut-off value

高苯丙氨酸血症(HPA)是以血苯丙氨酸升高为特征的一种在新生儿中较为常见的代谢疾病,患儿常在3~6个月开始出现皮肤、毛发、体味改变及神经系统异常,但确诊和防治手段较为简单<sup>[1]</sup>,故国内新生儿筛查实验室均相继开展苯丙氨酸(Phe)及酪氨酸(Tyr)检测,协助临床医师早期发现、确诊并治疗HPA患儿,避免疾病的发展;目前,筛查HPA的检测方法多样,但传统的荧光法耗时费力,故一次实验可筛查多项指标的串联质谱技术应运而生,并迅速应用于临床;南方医科大学附属中山博爱医院新生儿疾病筛查中心自2014年在中山市率先使用串联质谱法进行新生儿代谢病的筛查以来,年筛查量递增,现考虑地域、实验室差异等因素对筛查切值的影响,为提高筛查特异度,遂系统性回顾分析本实验室串联质谱法筛查新生儿HPA的结果,包括2016年11月28日切值重设定前后的85 323例新筛数据,以全面系统地了解Phe、Phe/Tyr切值重设定的意义,明确其对临床诊治HPA患儿的指导价值,并为同行实验室相关参考值的设定提供思路和参考依据,促进新生儿疾病防治及社会健康的发展。

## 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 选取2014年4月12日至2018年9月25日于中山博爱医院行新筛的85 323例0~6个月新生儿为研究对象。其中,男占53.25%(45 433/85 323),女占46.75%(39 890/85 323),包括中山市17个镇区医院筛查标本。各采血机构人员均由中山博爱医院新生儿疾病筛查中心医务人员培训并审核,符合《新生儿疾病筛查技术规范》的新生儿干血斑采集规范。本研究获取中山市博爱医院伦理委员会批准后实行。

**1.2 仪器与试剂** 泵处理器(Waters 1525u),样本处理器(Waters 2777),超高效液相色谱-串联四级杆质谱仪(Acquity),串联四级杆质谱检测器(TQ Detector),数据处理工作站(Waters C20X),数据处理软件(Waters MassLynx V4.1 SCN849),单层孵育振荡器、移液枪(ThermoSCIENTIFIC),打孔器(PerkinElmer),检测试剂盒(PerkinElmer NeoBase<sup>TM</sup> Non-derivatized MS/MS Kit)。

**1.3 方法** (1)采集出生0~6个月经充分哺乳的婴

儿足跟血滴至滤纸卡片并于阴凉处晾干;(2)使用全自动打孔器取直径3.2 mm的圆形质控品和待测样本干血斑片,置入96孔V型截底透明微孔板中;(3)内标准品与萃取液按1:110的比例配成工作液,每孔加入工作液100  $\mu$ L后封膜,并确保密封性良好;(4)将微孔板放入45  $^{\circ}$ C、700 r/min的恒温孵育振荡器震荡45 min,取出微孔板去封膜;(5)每孔吸取75  $\mu$ L内容物转入96孔V型底、耐热微孔板的对应孔中,使用铝箔封套覆盖微孔板;(6)将微孔板静置至少2 h后装载到自动进样器中,启动检测;(7)使用数据处理工作站及软件进行数据分析和结果传输;(8)结果判读:对检测结果按照2016年11月28日切值改变前Phe:22.8~85.8  $\mu$ mol/L、Phe/Tyr:0.1~1.1,切值改变后Phe:28.8~106.7  $\mu$ mol/L、Phe/Tyr:0.19~1.54判定筛查结果;(9)召回筛查阳性病例,使用串联质谱、全自动荧光免疫分析仪(GSP)复查,结果均为阳性者,推荐至上级医院进行确诊分型及PAH基因检测,以鉴别PAH缺乏症和BH4缺乏症,明确PAH基因突变类型以指导生育<sup>[2-3]</sup>;(10)随访:新生儿出院15 d进行电话及短信随访,出生42 d,3、6、8、12、18、24、30、36个月返院进行常规检查。

**1.4 统计学处理** 使用SPSS22.0软件进行数据分析,计数资料以例( $n$ )表示,阳性率使用百分率(%),K-S法检验数据是否为正态性分布,偏度系数、峰度系数分析偏态类型,计数资料的组间差异性比较采用 $\chi^2$ 检验,检验水准: $\alpha=0.05$ ,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结 果

**2.1 整体资料** 2016年11月28日本实验室对积累的37 527例新生儿HPA筛查指标,即Phe、Phe/Tyr,采用99%百分位数法进行切值重设定,将Phe、Phe/Tyr的切值分别由原来的22.8~85.8  $\mu$ mol/L、0.1~1.1重设定为28.8~106.7  $\mu$ mol/L、0.19~1.54。切值重设定后积累47 796例筛查结果;切值改变前后筛查阳性例数分别为:1 716、223例,筛查阳性率分别为4.57%、0.47%,确诊HPA分别为2、3例,且确诊的5例HPA均为苯丙酮尿症(KPU),本市新生儿HPA发病率约为1/17 064(5/85 323),切值设定后筛查假阳性率降低了89.92%。对积累的85 323

例 Phe、Phe/Tyr 筛查结果用 K-S 检验分析,  $Z$  统计量分别为 20.215、110.778, 提示 Phe、Phe/Tyr 均为非正态分布 ( $P=0.00$ ), 对其进行偏度系数 ( $S$ )、峰度系数 ( $K$ ) 分析, 发现 Phe、Phe/Tyr 筛查数据呈正偏态分布 ( $K, S$  均大于 0); 分析近 4 年多全部积累数据, 以 99% 参考值范围 (CI) 表示为: Phe: 29.93~106.53  $\mu\text{mol/L}$ , Phe/Tyr: 0.19~1.42, 与现用新切值无明显差异。另外, 用新切值对 5 例确诊的病例进行验证, 发现并无漏筛。见表 1。

**2.2 切值设定前后的数据分析** 对切值改变前后的新生儿 Phe、Tyr 筛查结果分别用原、新 Phe 切值, 原 Phe+Phe/Tyr 切值、新 Phe+Phe/Tyr 切值、HPA 诊断“金标准”(120  $\mu\text{mol/L}$ ) 的筛查阳性率进行分析, 统计其 99% 参考区间并与全部新筛数据对比, 结果显

示新 Phe、Phe/Tyr 切值较原 Phe、Phe/Tyr 切值对新筛 HPA 有更低的筛查阳性率; 新 Phe、Phe/Tyr 切值与 HPA 诊断“金标准”120  $\mu\text{mol/L}$  的筛查情况比较时, 发现 Phe、Phe/Tyr 联用较 Phe 更有助于提高 HPA 的筛查特异度, 见表 2。

**2.3 男女新生儿筛查结果** 按性别对 85 323 例新生儿的 Phe 及 Tyr 筛查结果分组, 对男女两组数据统计分析用 Phe 原、新切值, Phe 联合 Phe/Tyr 原、现切值, HPA 诊断“金标准”(120  $\mu\text{mol/L}$ ) 的筛查阳性率及 99% 参考值范围, 并与全部新筛数据对比, 发现无论采用何种切值分析男女新生儿的 Phe、Phe/Tyr 数据, 其筛查阳性率差异均无统计学意义 ( $P>0.05$ ), 表明新生儿性别差异对 Phe、Phe/Tyr 切值的影响差异无统计学意义 ( $P>0.05$ )。见表 3。

表 1 切值重设定前后具体情况

项目	筛查总数 ( $n$ )	Phe ( $\mu\text{mol/L}$ )	Phe/Tyr	HPA 筛查阳性率 [% ( $n$ )]	确诊病例数 ( $n$ )
切值改变前	37 527	22.80~85.80	0.10~1.10	4.57(1 716)	2
切值改变后	47 796	28.80~106.70	0.19~1.54	0.47(223)	3
全部标本	85 323	29.93~106.53	0.19~1.42	—	5

注: — 表示无数据

表 2 切值改变前后筛查结果分析

项目	全部新筛数据	切值改变前数据	切值改变后数据
总例数 ( $n$ )	85 323	37 527	47 796
用 Phe 原切值筛查阳性率 [% ( $n$ )]	3.85(3 283)	4.57(1 716)	3.29(1 567)
用 Phe 新切值筛查阳性率 [% ( $n$ )]	0.48(412)	0.50(189)	0.47(223)
用原 Phe+Phe/Tyr 切值筛查阳性率 [% ( $n$ )]	0.23(192)	0.21(78)	0.24(114)
用新 Phe+Phe/Tyr 切值筛查阳性率 [% ( $n$ )]	0.02(15)	0.01(4)	0.02(11)
用 Phe 切值为 120 $\mu\text{mol/L}$ 的筛查阳性率 [% ( $n$ )]	0.15(130)	0.13(47)	0.17(83)
Phe(99% 参考值范围, $\mu\text{mol/L}$ )	31.72~106.52	28.81~106.73	31.87~105.93

表 3 男女新生儿筛查结果分析

项目	全部新筛数据	全部男性新筛数据	全部女性新筛数据
总例数 ( $n$ )	85 323	45 433	39 890
用 Phe 原切值筛查阳性率 [% ( $n$ )]	3.85(3 283)	3.75(1 702)	3.96(1 581)
用 Phe 新切值筛查阳性率 [% ( $n$ )]	0.48(412)	0.49(224)	0.47(188)
用原 Phe+Phe/Tyr 切值筛查阳性率 [% ( $n$ )]	0.23(192)	0.24(109)	0.21(83)
用新 Phe+Phe/Tyr 切值筛查阳性率 [% ( $n$ )]	0.02(15)	0.02(9)	0.02(6)
用 Phe 切值为 120 $\mu\text{mol/L}$ 的筛查阳性率 [% ( $n$ )]	0.15(130)	0.17(77)	0.13(53)
Phe(99% 参考值范围, $\mu\text{mol/L}$ )	29.93~106.51	29.50~106.59	30.56~106.29

### 3 讨 论

新生儿进行 HPA 筛查是非常有必要的。大规模数据分析曾报道我国 HPA 发病率为 1/6 984<sup>[4]</sup>, 但由于人口基数大, 我国新生儿发病人数较多, 患儿可有智力落后等严重症状, 依赖血 Phe 水平、Phe/Tyr 比值,

结合临床医师的诊疗经验, 能早期发现并确诊新生儿 HPA, 积极采取低苯丙氨酸饮食进行预防和治疗, 即可避免 HPA 患儿智力发育障碍<sup>[1]</sup>。本研究分析发现本市新生儿 HPA 发病率约为 1/17 064, 对比国内既往文献报道, 本市新生儿 HPA 发病率低于全国平均

水平,且我国南方地区发病率普遍低于北方,分析可能为南北差异和地域因素导致<sup>[5-11]</sup>;本实验室在开展新生儿疾病筛查项目以来,重视新生儿 HPA 的筛查,本着为临床服务的原则不断改进,现系统分析积累的新生儿 Phe、Phe/Tyr 筛查数据,以更好地总结本市新筛特点和优势,更好地服务于临床,提高人口素质。

根据本地区筛查数据进行切值重设定可获得更高的筛查特异度。2016 年 11 月 28 日设定本实验室参考值前,本实验室使用厂家提供切值进行串联质谱法筛查新生儿 HPA;但临床实践发现,Phe 采用 85.8  $\mu\text{mol/L}$  的切值上限在中山地区有较高的筛查阳性率(4.57%),明显高于全国既往报道的发病率,且临床召回后发现筛查假阳性率较高;故在积累本实验室 37 527 例筛查结果的基础上,对数据进行重新分析,发现采用 99% 百分位数法重设定切值时,即 Phe:28.8~106.7  $\mu\text{mol/L}$ 、Phe/Tyr:0.19~1.54,筛查灵敏度、特异度均较高,此后本实验室采用新切值进行新生儿 HPA 的筛查;对本实验室目前已积累 85 323 例数据进行系统分析,发现筛查假阳性率降低了 89.92%,结合新切值无漏筛确诊病例及在定期随访和返院常规检查中未发现假阴性案例,表明新切值明显提高了筛查特异性;同时,对切值重设定后的筛查数据用原切值分析发现筛查阳性率为 3.28%,明显高于切值重设定后的筛查阳性率 0.47%,这反映了新切值在降低假阳性率、减轻临床工作量、减少家庭和社会负担方面有重要的价值。

确定召回筛查阳性病例标准及进行阴性随访的必要性。实验室对筛查阳性的判定标准为:Phe 和(或)Phe/Tyr 高于切值上限,但临床对筛查阳性进行召回的标准往往以  $\text{Phe} > 120 \mu\text{mol/L}$  为主,兼顾 Phe/Tyr 比值及临床表现等,这就导致临床和实验室、各医院甚至同一医院不同医生对筛查阳性召回标准不同;考虑既往 HPA 的诊断标准为持续性 Phe 高于 120  $\mu\text{mol/L}$ ,本研究对各分组数据进行 Phe 为 120  $\mu\text{mol/L}$  切值的分析,发现仅以 Phe 初筛为 120  $\mu\text{mol/L}$  进行召回较 Phe 联合 Phe/Tyr 有较高的筛查阳性率( $P=0.00$ ),且筛查阳性率明显高于报道发病率,目前国内有文献及共识建议以血 Phe 浓度 $>120 \mu\text{mol/L}(>2 \text{ mg/dL})$  及血 Phe 与 Tyr 比值( $\text{Phe}/\text{Tyr} > 2.0$ )诊断 HPA<sup>[12,16]</sup>,结合本研究中发现 Phe 联合 Phe/Tyr 进行筛查能提高筛查特异度,呼吁临床在进行病例召回时重视 Phe/Tyr 因素,召回后使用另一种检测方法进行验证,尊重经验丰富的临床医生的诊断意见,提高新生儿 HPA 的确诊和防治水平。另外,本回顾性分析中严格按照儿童管理规范要求对 0~36 个月参加新生儿筛查的婴幼儿进行定期电话随访及返院检查,暂未发现假阴性案例,表明本实验室切值重设定确实提高了筛查特异度,但因 3 个月后婴

幼儿返院检查依从性较低,存在随访丢失、阴性随访率低及随访时间较短的问题,故如何进行高效率的阴性病例随访仍是一个亟待解决的问题。

男女性别对 Phe、Phe/Tyr 切值无明显影响。根据目前资料分析,不排除新生儿性别、出生孕周、体质量对新生儿血 Phe、Tyr 水平存在影响,但各实验室针对新生儿男女性别、出生孕周、体质量等对 HPA 筛查的影响方面缺乏研究;本研究现对男女新生儿 Phe、Phe/Tyr 筛查数据进行多种水平的切值探讨、分析,发现男女新生儿的相关筛查阳性率差异均无统计学意义( $P>0.05$ ),表明了性别因素对新生儿 HPA 筛查不存在明显影响,在新生儿 HPA 筛查时无须按照性别差异对 Phe、Phe/Tyr 进行切值设定;但本实验室未整理新生儿出生孕周、体质量的相关数据,现缺乏相关分析和结论,值得进一步总结探讨。

本研究切值设定方法的局限性。统计学认为采用 ROC 曲线法设定切值更合理,且本实验室积累 Phe、Phe/Tyr 浓度数据不服从正态分布,提示使用百分位数法进行切值重设定存在一定的不合理性;但本实验室确诊病例较少,不足以进行 ROC 曲线分析法设定切值;考虑到实验室积累的总筛查数量较大,采用 99% 百分位数进行切值重设定,明显降低了本实验室的筛查假阳性率,但筛查阳性率仍明显高于本市 HPA 约 1/17 064 的发病率及大规模数据分析报道 HPA 的 1/6 984 发病率,表明本实验室可能存在筛查假阳性率较高的问题,但考虑需保证筛查的灵敏度,未进一步设定更高水平的切值上限。同时,进行 Phe 切值对比发现,本实验室新切值与陕西宝鸡市相近<sup>[13]</sup>,但与以 120  $\mu\text{mol/L}$  为参考切值上限的实验室切值有较大差异<sup>[14-15]</sup>,故本实验室有必要在积累足够的阳性病例后对 HPA 筛查数据采用 ROC 曲线法进行 Phe 及 Phe/Tyr 切值的重设定,并合理地进行阴性随访,以进一步提高筛查特异度,促进医疗事业的发展。

## 4 结 论

切值重设定在串联质谱法行新生儿 HPA 筛查中具有较高的临床价值和社会、经济效益,能显著提高筛查特异度,降低假阳性率,协助临床早期确诊 HPA 患儿,及早采取饮食控制及个性化治疗手段进行干预,可避免患儿的神经系统损害,减少家庭压力及社会负担<sup>[3,16-17]</sup>。

## 参考文献

- BLAU N, VAN SPRONSEN F J, LEVY H L, et al. Phenylketonuria[J]. Lancet, 2010, 376(9750): 1417-1427.
- BLAU N, HENNERMANN J B, LANGENBECK U, et al. Diagnosis, classification, and genetics of phenylketonuria and tetrahydrobiopterin (BH4) deficiencies [J]. Mol Genet Metab, 2011, 104(Suppl): S2-9. (下转第 1452 页)

- (102):158-160.
- [9] 宋江勤,徐湖波,乔文龙.肠结核患者的临床表现与T细胞斑点试验的相关性分析[J].国际检验医学杂志,2018,39(6):755-757.
- [10] LEE L N, CHOU C H, WANG J Y, et al. Enzyme-linked immunospot assay for interferon-gamma in the diagnosis of tuberculous pleurisy[J]. Clin Microbiol Infect, 2009, 15 (2):173-179.
- [11] LAI C C, TAN C K, LIU W L, et al. Diagnostic performance of an enzyme-linked immunospot assay for interferon- $\gamma$  in skeletal tuberculosis[J]. Eur J Clin Microbiol Infect Dis, 2011, 30(6):767-771.
- [12] BOGGIANO C, EICHELBERG K, RAMACHANDRA L, et al. The impact of *Mycobacterium tuberculosis* immune evasion on protective immunity: implications for TB vaccine design-meeting report[J]. Vaccine, 2017, 35 (27):3433-3440.
- [13] LIANG Y, WANG Y, LI H, et al. Evaluation of a whole-blood chemiluminescent immunoassay of IFN- $\gamma$ , IP-10, and MCP-1 for diagnosis of active pulmonary tuberculosis and tuberculous pleurisy patients[J]. APMIS, 2016, 124 (10):856-864.
- [14] KIM Y J, KANG J Y, KIM S I, et al. Predictors for false-negative QuantiFERON-TB Gold assay results in patients with extrapulmonary tuberculosis[J]. BMC Infect Dis.
- 2018, 18(1):457.
- [15] KOBASHI Y, MOURI K, YAGI S, et al. Clinical utility of the QuantiFERON TB-2G test for elderly patients with active tuberculosis[J]. Chest, 2008, 133(7):1196-1202.
- [16] LIAO C H, LAI C C, TAN C K, et al. False-negative results by enzyme-linked immunospot assay for Interferon-gamma among patients with culture-confirmed tuberculosis[J]. J Infect, 2009, 59(2):421-423.
- [17] PAN L, JIA H, LIU F, et al. Risk factors for false-negative T-SPOT. TB assay results in patients with pulmonary and extra-pulmonary TB[J]. J Infect, 2015, 70(4):367-380.
- [18] 薛芳芳,徐金莲.胸腔积液和外周血T细胞斑点试验对结核性胸膜炎的诊断价值及影响因素分析[J].现代中西结合杂志,2017,26(7):780-782.
- [19] 张宏其,高琪乐,郭超峰,等.单核细胞趋化蛋白-1基因多态性对脊柱结核易感性的影响[J].中国矫形外科杂志,2012,20(9):843-846.
- [20] CHO O H, PARK K H, KIM S M, et al. Diagnostic performance of T-SPOT. TB for extrapulmonary tuberculosis according to the site of infection[J]. J Infect, 2011, 63 (5):362-369.

(收稿日期:2018-12-01 修回日期:2019-02-25)

(上接第1447页)

- [3] OPLADEN T, HOFFMANN GF, BLAU N. An international survey of patients with tetrahydrobiopterin deficiencies presenting with hyperphenylalaninaemia[J]. J Inher Metab Dis, 2012, 35(6):963-973.
- [4] 韦洪伟.212万新生儿高苯丙氨酸血症筛查与治疗情况分析[J].中国优生与遗传杂志,2016,24(7):71-72.
- [5] 曾伟宏,欧阳辉,邓惠英,等.顺德地区新生儿先天性甲状腺功能减退症和高苯丙氨酸血症调查[J].检验医学与临床,2013,10(11):1354-1355.
- [6] 李丽欣,王亚凡,封纪珍,等.石家庄市新生儿高苯丙氨酸血症筛查及治疗情况分析[J].河北医科大学学报,2014,35(9):1078-1080.
- [7] 宣兆宇.长春地区356 697例新生儿高苯丙氨酸血症的筛查状况分析[J].中国妇幼保健,2015,30(9):1434-1435.
- [8] 邹卉.新生儿遗传代谢病筛查诊治模式建立及筛查疾病基因研究[D].山东大学,2016.
- [9] 徐小兰,杨蓉,王枫,等.江西省新生儿高苯丙氨酸血症筛查结果分析[J].中国儿童保健杂志,2008,16(5):599-601.
- [10] 范歆,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.
- [11] 江剑辉,李蓓,刘孜孜,等.广东省新生儿筛查检出持续性

高苯丙氨酸血症的鉴别诊断及管理模式[J].广东医学,2008,45(11):1815-1816.

- [12] SINGH R H, ROHR F, FRAZIER D, et al. Recommendations for the nutrition management of phenylalanine hydroxylase deficiency[J]. Genet Med, 2014, 16(4):121-131.
- [13] 屈萍,武雅俐,成艳,等.宝鸡地区2007-2013年新生儿筛查高苯丙氨酸血症结果分析[J].中国优生与遗传杂志,2014,22(7):101-102.
- [14] 张晓刚,杨建平,郁梁,等.山西省新生儿苯丙酮尿症筛查苯丙氨酸切值初探[J].中国优生与遗传杂志,2015,23 (2):76.
- [15] 朱文斌,陈涵强,王旌,等.福建省新生儿苯丙酮尿症苯丙氨酸筛查切值的研究[J].中国优生与遗传杂志,2004 (4):94-96.
- [16] 中华医学会儿科分会内分泌遗传代谢组,中华预防医学会出生缺陷预防与控制专业委员会新生儿筛查组学.高苯丙氨酸血症的诊疗共识[J].中华儿科杂志,2014,52 (6):420-425.
- [17] 顾学范.加强高苯丙氨酸血症的诊治规范及预后研究[J].中华儿科杂志,2014,24(6):401-402.

(收稿日期:2018-12-20 修回日期:2019-03-12)