

• 论 著 •

超声心动图指标联合血清 ARG1、G6PD 在 脓毒症患儿预后评估中的价值*

吕兴锬, 侯跃会, 杨云飞, 王梦莹

河北省第七人民医院/河北中医药大学第二附属医院超声科, 河北保定 073000

摘要:目的 探讨超声心动图指标联合血清重组人精氨酸酶 1 (ARG1)、葡萄糖-6-磷酸脱氢酶 (G6PD) 在脓毒症患儿预后评估中的价值。方法 将 2022 年 5 月至 2023 年 6 月该院收治的 116 例脓毒症患儿纳入研究作为脓毒症组。根据脓毒症病情程度, 将其进一步分为一般脓毒症组 (52 例)、严重脓毒症组 (38 例) 和脓毒症休克组 (26 例), 另根据患儿预后情况将脓毒症患儿分为预后良好组 (84 例) 和预后不良组 (32 例)。选取同期于该院行体检的健康儿童 116 例纳入研究作为对照组。采用彩色多普勒超声仪对纳入研究者进行超声检查, 检测受试者左心室射血分数 (LVEF)、左室舒张末内径 (LVEDD)、左室舒张末容积 (LVEDV) 及二尖瓣舒张早期血流峰值速度 (E)。采用酶联免疫吸附法 (ELISA) 检测血清 ARG1、G6PD 水平。比较脓毒症组与对照组、不同病情程度及不同预后脓毒症患儿超声心动图指标及血清 ARG1、G6PD 水平。采用受试者工作特征曲线 (ROC) 分析超声心动图指标联合血清 ARG1、G6PD 对脓毒症患儿预后不良的预测价值。结果 与对照组比较, 脓毒症组患儿 LVEF、E 及 G6PD 水平降低 ($P < 0.05$), 而 LVEDD、LVEDV 及 ARG1 升高 ($P < 0.05$)。随着脓毒症病情程度的加重, 脓毒症患儿 LVEF、E、G6PD 水平逐渐降低 ($P < 0.05$), 而 LVEDD、LVEDV 及 ARG1 水平逐渐升高 ($P < 0.05$)。预后不良组脓毒症患儿 LVEF、E、G6PD 水平低于预后良好组 ($P < 0.05$), LVEDD、LVEDV、ARG1 水平高于预后良好组 ($P < 0.05$)。ROC 曲线分析显示, 超声心动图指标联合血清 ARG1、G6PD 预测脓毒症患儿预后不良的 AUC 为 0.971, 灵敏度和特异度分别为 84.4%、83.2%。结论 脓毒症患儿 LVEF、E、G6PD 水平明显降低, LVEDD、LVEDV、ARG1 水平明显升高。超声心动图指标联合血清 ARG1、G6PD 对脓毒症患儿预后不良具有较高的预测价值。

关键词: 超声心动图; 重组人精氨酸酶 1; 葡萄糖-6-磷酸脱氢酶; 脓毒症; 预后

DOI: 10.3969/j.issn.1673-4130.2024.06.013

中图法分类号: R446.11; R540.4+5

文章编号: 1673-4130(2024)06-0706-05

文献标志码: A

The value of echocardiographic indicators combined with serum ARG1 and G6PD in the prognosis evaluation of children with sepsis*

LYU Xingkun, HOU Yuehui, YANG Yunfei, WANG Mengying

Department of Ultrasound, the Seventh People's Hospital of Hebei Province/the Second
Affiliated Hospital of Hebei University of Traditional Chinese Medicine, Baoding, Hebei 073000, China

Abstract: **Objective** To investigate the prognostic value of echocardiography indicators combined with serum recombinant human arginase 1 (ARG1) and glucose-6-phosphate dehydrogenase (G6PD) in children with sepsis. **Methods** A total of 116 children with sepsis admitted to the hospital from May 2022 to June 2023 were enrolled in the study as the sepsis group. According to the severity of sepsis, the children were further divided into general sepsis group (52 cases), severe sepsis group (38 cases) and septic shock group (26 cases). According to the prognosis of the children, the children with sepsis were divided into good prognosis group (84 cases) and poor prognosis group (32 cases). A total of 116 healthy children who underwent physical examination in the hospital during the same period were enrolled as the control group. The left ventricular ejection fraction (LVEF), left ventricular end-diastolic diameter (LVEDD), left ventricular end-diastolic volume (LVEDV) and early diastolic mitral flow peak velocity (E) were detected by using color Doppler ultrasound. Serum ARG1 and G6PD levels were detected by using enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA). The echo-

* 基金项目: 河北省医学科学研究课题计划项目 (20200622)。

作者简介: 吕兴锬, 女, 副主任医师, 主要从事临床超声检查的相关研究。

cardiographic indexes and serum ARG1 and G6PD levels were compared between the sepsis group and the control group, and among sepsis children with different disease severity and different prognosis. The receiver operating characteristic (ROC) curve was used to analyze the predictive value of echocardiographic indexes combined with serum ARG1 and G6PD for poor prognosis in children with sepsis. **Results** Compared with the control group, the sepsis group had significant reductions in LVEF, E, and G6PD ($P < 0.05$) and significant increases in LVEDD, LVEDV, and ARG1 ($P < 0.05$). With the aggravation of sepsis, the levels of LVEF, E, and G6PD in children with sepsis gradually decreased ($P < 0.05$), while the levels of LVEDD, LVEDV, and ARG1 gradually increased ($P < 0.05$). Compared with the good prognosis group, the poor prognosis group had significantly lower levels of LVEF, E, and G6PD ($P < 0.05$) and significantly higher levels of LVEDD, LVEDV, and ARG1 ($P < 0.05$). ROC curve analysis showed that the AUC of echocardiographic indexes combined with serum ARG1 and G6PD in predicting poor prognosis of children with sepsis was 0.971, and the sensitivity and specificity were 84.4% and 83.2%, respectively. **Conclusion** The levels of LVEF, E, and G6PD in children with sepsis significantly decreases, and the levels of LVEDD, LVEDV, and ARG1 significantly increases. Echocardiographic parameters combined with serum ARG1 and G6PD have high predictive value for poor prognosis in children with sepsis.

Key words: echocardiography; recombinant human arginase 1; glucose-6-phosphate dehydrogenase; sepsis; prognosis

脓毒症是由感染引起的全身炎症反应及多器官功能障碍综合征,多发于严重烧伤、创伤、严重手术后^[1]。儿童由于机体免疫功能低下,抵抗力差,为脓毒症的高发群体,而且发生脓毒症后,患儿病情进展迅速,短期内易造成心、肺等其他脏器功能障碍,存在较高的致残率和致死率,其中合并心功能障碍的患者病死率可达 70%^[2-3]。心肌损伤加重可导致心功能不全,甚至引起脓毒症休克^[4],因此及早对脓毒症患儿心肌损伤情况进行有效评估和治疗对提高患儿生存率具有重要意义。超声心动图能够很好地对心功能进行评价,有着无创、操作便利等优点,在脓毒症患儿心功能评估中具有较高的价值^[5]。重组人精氨酸酶 1 (ARG1)是器官损伤后参与免疫应答的炎症标志物,主要表达于外周血免疫细胞,在脓毒症休克患者中呈高表达^[6]。葡萄糖-6-磷酸脱氢酶(G6PD)与人溶血功能密切相关,当 G6PD 缺乏时红细胞容易出现溶血状态,机体免疫功能下降,易发生感染^[7]。既往研究表明,ARG1、G6PD 表达均与脑卒中的发生、发展密切相关^[8-9]。基于此,本研究旨在探究超声心动图指标联合血清 ARG1、G6PD 在脓毒症预后评估中的价值,为脓毒症患儿的临床诊治提供参考。

1 资料与方法

1.1 一般资料 将 2022 年 5 月至 2023 年 6 月本院收治的 116 例脓毒症患儿纳入研究作为脓毒症组,其中男 63 例、女 53 例,年龄 1~8 岁、平均(4.25±0.85)岁。根据脓毒症病情^[10]将患儿进一步分为一般脓毒症组(52 例)、严重脓毒症组(38 例)和脓毒症休克组(26 例)。纳入标准:(1)符合脓毒症相关诊断标

准^[11];(2)临床资料完整;(3)入院时间<24 h。排除标准:(1)合并其他部位感染;(2)存在先天性心脏病及免疫缺陷;(3)合并恶性肿瘤;(4)存在血液系统疾病;(5)近期接受过免疫治疗。另选取同期于本院进行健康体检的 116 例健康者作为对照组,其中男 59 例、女 57 例,年龄 1~9 岁、平均(4.35±0.78)岁。脓毒症组和对照组性别构成、年龄等一般资料比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。纳入研究患儿监护人均对本研究知情同意并签署知情同意书。本研究经本院医学伦理委员会批准。

1.2 方法

1.2.1 超声心动图检查 使用 Philips EPIQ 7C 型彩色多普勒超声仪对纳入研究者进行超声检查。受试者取仰卧位,对心脏部位进行扫描检查,测定受试者左心室射血分数(LVEF)、左室舒张末内径(LVEDD)、左室舒张末容积(LVEDV)及二尖瓣舒张早期血流峰值速度(E),以上参数重复测量 3 次以减少误差。超声检查均由同一位具有多年工作经验的超声医师进行。

1.2.2 血清 ARG1、G6PD 水平检测 抽取脓毒症患儿入院次日清晨及对照组儿童体检当天空腹肘静脉血 5 mL,以 3 000 r/min 离心 15 min 并分离血清。采用酶联免疫吸附法(ELISA)检测血清 ARG1、G6PD 水平。检测试剂盒购自武汉华美生物工程有限公司。

1.2.3 预后评估 根据脓毒症患儿住院治疗 28 d 的预后情况进行分组。预后良好主要包括病情有所改善,生命体征稳定;器官功能恢复;感染症状缓解甚至

消失;血流动力学稳定且组织灌注正常。将出现以上情况的患儿作为预后良好组(84 例)。预后不良主要有治疗后病情加重,生命体征不稳定;多器官功能衰竭;感染症状加重;血流动力学不稳定,组织灌注不足;死亡。将出现以上情况的患儿作为预后不良组(32 例)。

1.3 统计学处理 采用 SPSS25.0 统计软件进行数据分析。符合正态分布且方差齐的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组比较采用独立样本 t 检验,多组间比较进行单因素方差分析,进一步两两比较采用 SNK- q 检验。采用受试者工作特征(ROC)曲线分析超声心动图指标联合血清 ARG1、G6PD 对脓毒症患儿预后不良的预测价值,曲线下面积(AUC)的比较采用 Z 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 脓毒症组与对照组超声心动图指标及血清 ARG1、G6PD 水平比较 与对照组比较,脓毒症组 LVEF、E、G6PD 降低, LVEDD、LVEDV、ARG1 升

高,差异均有统计学意义($P < 0.05$),见表 1。

2.2 不同病情程度脓毒症患儿超声心动图指标及血清 ARG1、G6PD 水平比较 不同病情程度脓毒症患儿超声心动图指标(LVEF、LVEDD、LVEDV、E)及血清 ARG1、G6PD 水平比较,差异均有统计学意义($P < 0.05$),而且随着病情程度的增加,LVEF、E、G6PD 水平逐渐降低($P < 0.05$),LVEDD、LVEDV、ARG1 水平逐渐升高($P < 0.05$),见表 2。

表 1 两组超声心动图指标及血清 ARG1、G6PD 水平比较($\bar{x} \pm s$)

指标	对照组 ($n=116$)	脓毒症组 ($n=116$)	t	P
LVEF(%)	66.05±5.12	55.73±4.58	16.204	<0.001
LVEDD(mm)	44.79±5.07	54.16±5.22	13.868	<0.001
LVEDV(mL)	109.14±22.19	148.57±23.43	13.160	<0.001
E(cm/s)	8.83±1.26	6.91±1.05	12.608	<0.001
ARG1(ng/mL)	78.53±9.11	110.27±14.68	19.786	<0.001
G6PD(U/g)	20.12±5.33	10.53±2.67	17.326	<0.001

表 2 不同病情程度脓毒症患儿超声心动图指标及血清 ARG1、G6PD 水平比较($\bar{x} \pm s$)

指标	一般脓毒症组($n=52$)	严重脓毒症组($n=38$)	脓毒症休克组($n=26$)	F	P
LVEF(%)	60.27±4.83	54.61±4.44 ^a	48.29±4.29 ^{ab}	60.760	<0.001
LVEDD(mm)	50.27±5.13	55.19±5.28 ^a	60.34±5.32 ^{ab}	33.376	<0.001
LVEDV(mL)	117.31±23.15	157.37±23.59 ^a	198.24±23.77 ^{ab}	107.360	<0.001
E(cm/s)	7.63±1.11	6.73±1.01 ^a	5.74±0.98 ^{ab}	28.923	<0.001
ARG1(ng/mL)	96.12±14.13	112.24±14.98 ^a	135.68±15.36 ^{ab}	63.365	<0.001
G6PD(U/g)	14.15±3.61	9.07±2.17 ^a	5.43±1.53 ^{ab}	90.581	<0.001

注:与一般脓毒症组比较,^a $P < 0.05$,与严重脓毒症组比较,^b $P < 0.05$ 。

2.3 不同预后脓毒症患儿超声心动图指标及血清 ARG1、G6PD 水平比较 与预后良好组比较,预后不良组脓毒症患儿 LVEF、E、G6PD 水平均降低($P < 0.05$), LVEDD、LVEDV、ARG1 水平均升高($P < 0.05$),见表 3。

表 3 不同预后脓毒症患儿超声心动图指标及血清 ARG1、G6PD 水平比较($\bar{x} \pm s$)

指标	预后良好组 ($n=84$)	预后不良组 ($n=32$)	t	P
LVEF(%)	57.07±4.75	52.22±4.13	5.087	<0.001
LVEDD(mm)	52.86±5.18	57.57±5.34	4.340	<0.001
LVEDV(mL)	141.41±23.12	167.37±24.24	5.334	<0.001
E(cm/s)	7.14±1.09	6.32±0.94	3.755	<0.001
ARG1(ng/mL)	105.79±14.59	122.03±14.93	7.252	<0.001
G6PD(U/g)	11.32±3.01	8.47±1.79	5.020	<0.001

2.4 超声心动图指标联合血清 ARG1、G6PD 对脓毒

症患儿预后不良的预测价值 ROC 曲线分析显示,超声心动图指标及血清 ARG1、G6PD 水平检测对脓毒症患儿预后不良均具有一定预测价值,超声心动图指标联合血清 ARG1、G6PD 预测脓毒症患儿预后不良的灵敏度为 84.4%,特异度为 83.2%。见表 4 和图 1。

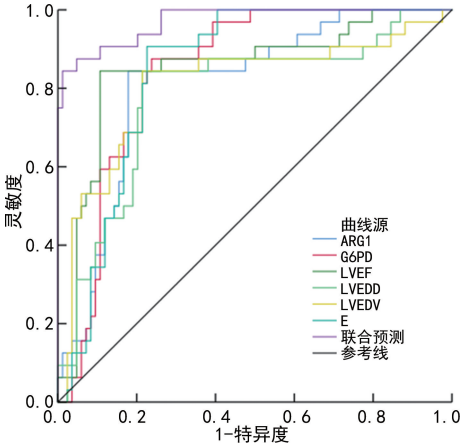


图 1 超声心动图指标联合血清 ARG1、G6PD 水平预测脓毒症患儿预后不良的 ROC 曲线

表 4 超声心动图指标联合血清 ARG1、G6PD 对脓毒症患儿预后不良的预测价值

指标	截断值	灵敏度 (%)	特异度 (%)	AUC	95%CI
LVEF	54.20%	84.4	73.7	0.850	0.725~0.896
LVEDD	54.76 mm	84.4	63.0	0.784	0.770~0.913
LVEDV	151.86 mL	84.4	63.0	0.807	0.764~0.936
E	6.79 cm/s	90.6	68.0	0.843	0.685~0.883
ARG1	112.28 ng/mL	84.4	66.5	0.811	0.706~0.908
G6PD	10.51 U/g	87.5	63.7	0.842	0.773~0.912
联合检测	—	84.4	83.2	0.971	0.943~0.999

注：—表示该项无数据。

3 讨 论

脓毒症是儿科常见的危急重症之一,是创伤、手术后感染的常见并发症,患儿多表现为持续发热、心动过速、食欲差、低血压、精神状态差等^[12],而且随着病情的持续进展将发展为脓毒症休克,多器官功能衰竭,严重影响患儿生命健康^[13]。近年来,随着医学技术的迅速发展及对脓毒症的深入探究,针对脓毒症引起的多器官功能损害的支持治疗取得良好进展,但该病仍具有较高的病死率^[14]。由于脓毒症无特异的临床症状,作为诊断“金标准”的血培养存在周期长、假阴性率高等缺点^[15],探寻新的灵敏度高、特异性强的诊断方法,对脓毒症的早期诊断及预后判断至关重要。

心脏是脓毒症发生时最易受损的靶器官之一。心肌抑制已被证明与脓毒症疾病进展密切相关,因此对脓毒症患儿心功能进行评估对于患儿的病情判断具有重要意义。既往研究发现,心肌损伤及心功能障碍是患儿死亡的危险因素^[16]。LVEF 是评估左心室收缩功能常用指标,LVEDD、LVEDV、E 均是评价左室舒张功能的灵敏指标,因此应用超声心动图指标对脓毒症患儿心功能进行评估可在一定程度上预测患儿预后,指导临床治疗^[17]。本研究结果显示,脓毒症患儿 LVEF、E 水平明显低于对照组,LVEDD、LV-EDV 水平明显高于对照组,提示脓毒症患儿存在心肌功能受损。进一步分析显示,随着脓毒症病情的进展,LVEF、E 水平逐渐降低,LVEDD、LVEDV 水平逐渐升高,这可能是由于随着患儿病情的进展,炎症因子水平升高,使心脏负荷在一定程度上增加,进而使心肌损伤进一步加重,从而对患儿心脏收缩及舒张功能产生影响。因此,当脓毒症患儿出现心功能障碍时,提示病情加重,临床医师应及时采取相应手段进行干预或治疗。此外,与预后良好组相比,预后不良组患儿 LVEF、E 水平降低,LVEDD、LVEDV 水平升高,提示心功能与脓毒症患儿预后有关。然而新生儿心率快,在进行超声检查时对操作者要求较高,检查

结果的报告具有一定主观性,因此用超声心动图指标预测患儿预后的特异性较差,可联合生物学指标进行预后评估。

ARG1 为 M2 型巨噬细胞释放的一种稳定性亲水蛋白,具有抗炎和促进组织修复等功能,ARG1 合成的鸟氨酸可以分解为多胺进而介导细胞增殖、创伤和愈合^[18]。既往研究显示,ARG1 在炎症过程中保持非常高的活性,而且对免疫具有很强的抑制作用,进而使脓毒症患者出现预后不良^[19]。本研究结果显示,脓毒症患儿血清 ARG1 水平明显高于对照组,而且随着脓毒症患儿病情的进展,ARG1 水平逐渐升高,提示 ARG1 参与脓毒症的发生、发展。可能是由于随着病情的进展,脓毒症患儿体内炎症反应加剧,免疫系统释放了更多的 ARG1 来发挥抗炎和促进组织修复的作用。

G6PD 是磷酸戊糖限速酶,严重缺乏 G6PD 将引发粒细胞功能障碍和继发感染,而且缺乏 G6PD 的重度创伤患者发生严重炎症反应的风险增加^[20]。本研究中发现同样的趋势,在脓毒症患儿中,G6PD 水平明显降低,而且随着脓毒症患儿病情的进展,G6PD 水平逐渐降低,提示 G6PD 参与脓毒症的发生、发展,血清 G6PD 水平越低,患儿体内炎症反应越强,进而促进病情进展。与预后良好组相比,预后不良组患儿血清 ARG1 水平明显升高,G6PD 水平明显降低,提示血清 ARG1、G6PD 与脓毒症患儿预后有关。ROC 曲线分析显示,超声心动图指标联合血清 ARG1、G6PD 预测脓毒症患儿预后不良具有较高的灵敏度和特异度,提示超声心动图指标联合血清 ARG1、G6PD 对脓毒症患儿预后不良具有较高的预测价值。

综上所述,脓毒症患儿 LVEF、E、G6PD 水平明显降低,LVEDD、LVEDV、ARG1 水平明显升高,而且超声心动图指标联合血清 ARG1、G6PD 对脓毒症患儿预后不良具有较高的预测价值。然而本研究纳入的样本量有限且为单中心实验,具有一定的局限性,未来仍需扩大样本量,进行多中心、前瞻性的研究来证实本研究的结论。

参考文献

[1] LIU D,HUANG S Y,SUN J H,et al. Sepsis-induced immunosuppression: mechanisms, diagnosis and current treatment options[J]. Mil Med Res,2022,9(1):56-74.

[2] 吴小丽,钟斐.血清 N 末端 B 型利钠肽前体、高迁移率族蛋白 B1 检测联合急性生理与慢性健康评分Ⅱ对严重脓毒症患儿的早期预后评估[J]. 中国临床医生杂志,2023,51(4):486-489.

[3] 楼天正,陈苗妙,张宁,等. TLR-4 联合 cTn-I、超声心动图对脓毒症心肌抑制的预测价值[J]. 世界最新医学信息文摘,2018,18(75):34-35.

[4] 杨宁,马金霞,刘淑媛. 超声心动图检查联合 hs-cTnI NT-

proBNP 测定评价新生儿脓毒症心功能及预后的早期价值[J]. 中国临床新医学, 2020, 13(10): 1035-1039.

[5] 陈春燕,程伟,钟仕利,等. 超声心动图参数联合血清学指标预测脓毒症患者心肌损伤的临床价值[J]. 临床超声医学杂志, 2022, 24(9): 672-676.

[6] CHU X, DI C, CHANG P, et al. Lactylated histone H3K18 as a potential biomarker for the diagnosis and predicting the severity of septic shock[J]. Front Immunol, 2022, 12: 786666.

[7] 陈明娟,冯琳. 血清 AT-Ⅲ、G6PD 检测对新生儿败血症早期诊断及预后评估的价值分析[J]. 蚌埠医学院学报, 2023, 48(2): 174-177.

[8] 付春丽,王俊海. 急性缺血性脑卒中病人血清 ARG1、IT-GAM 表达水平与病情及预后的关系[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2022, 20(7): 1319-1322.

[9] LI J, CHEN Y, OU Z, et al. Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency and intracranial atherosclerotic stenosis in stroke patients[J]. Eur J Neurol, 2022, 29(9): 2683-2689.

[10] 郑印,郭小丹,张正阳. 血小板参数与老年脓毒症病情严重程度及对短期预后的预测作用[J]. 临床急诊杂志, 2020, 21(4): 271-276.

[11] 曹钰,柴艳芬,邓颖,等. 中国脓毒症/脓毒性休克急诊治疗指南(2018)[J]. 感染、炎症、修复, 2018, 34(9): 741-756.

[12] XIE J, WANG H, KANG Y, et al. The epidemiology of sepsis in Chinese ICUs: a national cross-sectional survey[J]. Crit Care Med, 2020, 48(3): e209-e218.

[13] WEISS S L, PETERS M J, ALHAZZANI W, et al. Surviving sepsis campaign international guidelines for the management of septic shock and sepsis-associated organ dysfunction in children[J]. Pediatr Crit Care Med, 2020, 21(2): e52-e106.

[14] 黄文辉,何轶群,李娟,等. sTREM-1、Presepsin 对儿童脓毒症诊断和预后评估的价值[J]. 中国现代医学杂志, 2021, 31(19): 7-13.

[15] 刘晖,赵培然,官丽梅,等. 脓毒症患者血清 Presepsin 和炎症因子与预后的相关性分析[J]. 中华医院感染学杂志, 2020, 30(3): 438-442.

[16] 徐涛,李瑶,梁君峰,等. 超声心动图及血清肿瘤坏死因子- α 、白细胞介素-1 β 对脓毒症患儿的诊断及预后评估[J]. 临床超声医学杂志, 2022, 24(6): 440-444.

[17] 冶秀花. TNF- α 、IL-1 β 和 IL-18 在心肌梗死合并急性呼吸衰竭患者血清中的表达及意义[J]. 河北医药, 2019, 41(21): 3305-3308.

[18] BIN S A, JACKIMIEC J, BECHTER M, et al. Epidemiology, methods of diagnosis, and clinical management of patients with arginase 1 deficiency (ARG1-D): a systematic review[J]. Mol Genet Metab, 2022, 137(1/2): 153-163.

[19] ZHANG J X, XU W H, XING X H, et al. ARG1 as a promising biomarker for sepsis diagnosis and prognosis: evidence from WGCNA and PPI network[J]. Hereditas, 2022, 159(1): 27-39.

[20] 金英,罗晓鑫,梁丹丹,等. 伴 G6PD 基因变异狼疮性肾炎患者的临床特点及基因变异分析[J]. 肾脏病与透析肾移植杂志, 2023, 32(3): 207-213.

(收稿日期: 2023-09-23 修回日期: 2023-12-30)

(上接第 705 页)

[11] SU Y, WANG H, REJIAFU N, et al. The molecular epidemiology of hyperphenylalaninemia in uygur population: incidence from newborn screening and mutational spectra[J]. Ann Transl Med, 2019, 7(12): 258.

[12] 何江,高晓康,邹红云. 新疆地区汉族苯丙酮尿症患者苯丙氨酸羟化酶基因突变分析[J]. 临床检验杂志, 2018, 36(2): 94-98.

[13] ZHOU J, ZENG Y, QIU X, et al. Characterization of phenylalanine hydroxylase gene variants and analysis of genotype-phenotype correlation in patients with phenylalanine hydroxylase deficiency from Fujian province, southeastern china[J]. Mol Biol Rep, 2022, 49(11): 10409-10419.

[14] CHEN T, XU W, WU D, et al. Mutational and phenotypic spectrum of phenylalanine hydroxylase deficiency in Zhejiang province, China[J]. Sci Rep, 2018, 8(1): 17137.

[15] WANG X, WANG Y, MA D, et al. Neonatal screening and genotype-phenotype correlation of hyperphenylalaninemia in the Chinese population[J]. Orphanet J Rare Dis, 2021, 16(1): 214.

[16] TAO Y, HAN D, SHEN H, et al. Spectrum of PAH gene mutations and genotype-phenotype correlation in patients with phenylalanine hydroxylase deficiency from Shanxi province[J]. Brain Dev, 2021, 43(2): 220-229.

[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] 张钊. 甘肃地区遗传代谢病的遗传图谱及 pah 基因深部内含子变异致病性研究[D]. 北京: 北京协和医学院, 2022.

[19] 王冬娟,张娟,刘浩,等. 重庆部分地区苯丙氨酸羟化酶缺乏症患者基因突变分析[J]. 第三军医大学学报, 2021, 43(9): 876-882.

[20] CHOI R, LEE J, PARK H D, et al. Reassessing the significance of the pah c. 158g>a (p. Arg53his) variant in patients with hyperphenylalaninemia[J]. J Pediatr Endocrinol Metab, 2017, 30(11): 1211-1218.

[21] 王杰,朱博,张丽春,等. 苯丙氨酸羟化酶基因 c. 158g>a (p. Arg53his) 突变患儿随访及突变位点功能评估[J]. 浙江大学学报(医学版), 2021, 50(4): 444-453.

(收稿日期: 2023-08-12 修回日期: 2023-12-22)