

## 2010 ~ 2018 内蒙古自治区新生儿 PKU 和 CH 筛查情况分析

侯东霞,董 弘,朱 博,康文光,张美玲,王 艳,王晓华\*

(内蒙古自治区妇幼保健院 遗传优生科,内蒙古 呼和浩特 010020)

**摘要:**目的:总结2010~2018内蒙古自治区新生儿遗传代谢病筛查以来苯丙酮尿症(PKU)和先天性甲状腺功能减低症(CH)的筛查情况,与全国多地的筛查情况对比,探讨内蒙古地区新生儿遗传代谢病筛查存在的问题及未来发展对策。方法:由内蒙古自治区新生儿疾病筛查中心获得PKU和CH的筛查数据。所有筛查对象在出生后72h针刺足跟采血。PKU采用时间分辨免疫荧光法测定血液苯丙氨酸浓度,CH筛查采用时间分辨免疫荧光分析法测定促甲状腺素浓度。结果:2010~2018共对内蒙古自治区834868例新生儿进行了PKU和CH筛查,平均筛查率为42.77%,PKU和CH初筛阳性召回率为84.02%和85.02%,共检出患儿106例(确诊率为1/7876),检出CH患儿207例(确诊率为1/4033)。与国内多地比较,内蒙古地区筛查覆盖率和召回率相对较低,PKU发生率发病率相对较高,CH发生率发病率相对较低。结论:内蒙古自治区新生儿疾病筛查有效预防了PKU和CH导致的出生缺陷,目前筛查覆盖度和召回复查率与国内大部分地区相比较低,应加强管理和宣传,通过多种途径提高新生儿疾病筛查率和复查率。

**关键词:**新生儿疾病筛查;苯丙酮尿症;先天性肾上腺皮质增生症

中图分类号:R72

文献标识码:A

文章编号:2095-512X(2020)06-0581-06

## ANALYSIS ON THE PKU AND CH SCREENING IN NEWBORNS FROM 2010 TO 2018 IN INNER MONGOLIA

HOU Dong-xia, DONG Hong, ZHU Bo, et al.

(*Department of Genetic eugenics, Inner Mongolia Maternal and Child Care Hospital, Hohhot 010020 China*)

**Abstract: Objective:** To summarize the newborn screening on phenylketonuria (PKU) and congenital hypothyroidism (CH) in Inner Mongolia from 2010 to 2018 and Compare to screening in different areas across the country, in order to explore the problems and future countermeasures of newborn screening. **Methods:** The screening data of PKU and CH were obtained from the neonatal disease screening center of Inner Mongolia autonomous region. All screening subjects were pricked at 72h after birth to collect blood from the heel. The concentration of phenylalanine in blood was determined by time-resolved immunofluorescence in PKU test, and the concentration of thyrotrophin in CH screening was determined by time-resolved immunofluorescence analysis. **Results:** A total of 834,868 newborns were screened for PKU and CH from 2010 to 2018, with an average screening rate of 42.77%. The positive recall rate of primary screening for PKU and CH was 84.02% and 85.02%, with a total of 106 cases (diagnosis rate of 1/7876) and 207 cases (diagnosis rate of 1/4033), respectively. Compared with other regions in China, the screening coverage and recall rate in Inner Mongolia are relatively lower, the incidence of PKU is higher and the incidence of CH is lower than most provinces. **Conclusion:** Newborn screening in Inner Mongolia has effectively prevented birth defects caused by PKU and CH. Currently, the screening coverage and recall rate are relatively lower compared with most regions in China. Therefore, management and publicity should be strengthened to improve the newborn screening rate and recall rate through various channels.

**Key words:** neonatal diseases screening; phenylketonuria; congenital adrenal cortical hyperplasia

收稿日期:2020-06-21;修回日期:2020-10-11

基金项目:国家自然科学基金(81860168)

作者简介:侯东霞(1987-),女,蒙古族,内蒙古自治区妇幼保健院遗传优生科主管技师。

通讯作者:王晓华,主任医师,E-mail:houdx1121@126.com 内蒙古自治区妇幼保健院,010020

新生儿疾病筛查是指在新生儿群体中,对一些危害严重的先天性疾病或遗传性疾病进行筛检,通过简便、灵敏、快速的检测方法,在临床症状尚未表现之前发现患儿体内异常的生化指标或器官功能的异常,进行早期诊断和早期治疗,避免患儿生长及智能发育遭受不可逆损害<sup>[1]</sup>。新生儿疾病筛查作为提高出生人口素质和降低出生缺陷的重要预防措施之一,其开展具有重要的社会意义和经济效应<sup>[2]</sup>。苯丙酮尿症(phenylketonuria, PKU)和先天性甲状腺功能减低症(congenital hypothyroidism, CH)是新生儿疾病筛查的两种主要遗传代谢病。本文分析了2010~2018年内蒙古自治区的PKU和CH筛查数据,并与国内多地的筛查情况对比,旨在总结近年内蒙古地区新生儿遗传代谢病筛查情况,探讨存在的问题及未来发展方向,为内蒙古地区的新生儿遗传代谢病筛查工作的进一步完善提供参考。

## 1 资料与方法

### 1.1 资料

本研究资料来自内蒙古自治区新生儿疾病筛查中心,包含全自治区的筛查数据。筛查对象为2010-01~2018-12期间在各新生儿疾病筛查中心辖区出生的活产新生儿。

### 1.2 方法

**1.2.1 标本的采集和运送** 新生儿出生72h以上并充分哺乳后,在监护人知情同意的基础上,由出生医院采集新生儿足跟血,接受PKU和CH筛查。早产儿、低体重儿、未满72h出院等的新生儿,则延长至20天内采集。采血时,对新生儿足跟进行局部消毒,用一次性采血针刺入足跟内侧或外侧,让血液自然流出。用棉签拭去第一滴血,将采血滤纸靠近出血处,使血液自然滴到滤纸上,均匀渗透滤纸正反面,血斑直径不得小于8mm。同时将新生儿信息填写于血片信息卡上。采血后,血片平放室内自然风干。之后,由采血单位送往或寄往新生儿筛查实验室,储于4℃的冰箱中保存,待统一检测。

**1.2.2 实验室检测** 采用化学荧光法检测干血片中的苯丙氨酸(phenylalanine, Phhee)浓度筛查PKU。采用时间分辨荧光免疫分析法检测干血片中的促甲状腺激素(thyroid stimulating hormone, TSH)浓度筛查CH。

**1.2.3 诊断标准** PKU筛查Phe > 2.0mg/dL(120μmol/L)者为阳性,对原标本重复检测仍是阳性者召回,

取血复查,结果仍为阳性者诊断为高苯丙氨酸血症(HPA)。通过尿蝶呤谱分析和基因检测对高苯丙氨酸血症患者均进一步进行PKU和四氢生物蝶呤缺乏症(BH4D)的鉴别诊断。苯丙氨酸羟化酶缺乏者为经典型PKU, BH4缺乏者为BH4D。排除BH4D后,血Phe浓度 > 360μmol/L者为PKU, Phe浓度 ≤ 360μmol/L者为HPA。

CH筛查TSH > 9.0μU/mL者为阳性,对原标本重复检测TSH浓度仍 > 9.0μU/mL者召回,同时检测血清游离甲状腺素(FT4)值,对疑似患儿进行甲状腺扫描和静脉血测定甲状腺功能等检查以确诊。血FT4降低, TSH增高者诊断为CH;血FT4正常, TSH增高者诊断为高TSH血症。

**1.2.4 统计时间** 年度的统计按照国家卫生计生委规定的统计时限,即从上一年度的10月1日到本年度的9月30日为1个年度。

## 2 结果

### 2.1 2010~2018年内蒙古自治区新生儿PKU和CH筛查覆盖情况

根据资料统计,2010~2018年内蒙古自治区活产新生儿数为1951901,筛查834868例,总体筛查率为42.77%。筛查覆盖率逐年上升,从2010年的17.50%增长至2018年的88.54%。2010~2015年全自治区共5家筛查机构,2016年增加为11家,因此从2016年开始筛查率大幅度上升,至2018年筛查机构增加至12家,筛查率再度大幅度提高,达到88.54%(见表1)。

表1 2010~2018年内蒙古自治区新生儿PKU和CH筛查覆盖情况  
Tab.1 Screening coverage of PKU and CH among newborns from 2010 to 2018 in Inner Mongolia

年份(年)	筛查机构(家)	新生儿数(人)	筛查数(人)	筛查率(%)
2010	5	214260	37506	17.50%
2011	5	208796	41993	20.11%
2012	5	232774	51616	22.17%
2013	5	226348	61978	27.38%
2014	5	238474	87481	36.68%
2015	5	200051	84052	42.02%
2016	11	210906	131340	62.27%
2017	12	228080	168727	73.98%
2018	12	192212	170175	88.54%
合计	-	1951901	834868	42.77%

### 2.2 2010~2018 内蒙古自治区 PKU 和 CH 筛查初筛阳性病例的召回情况

2010~2018 PKU 与 CH 筛查初筛阳性平均召回率分别为 84.02% 和 85.02%。2010 年和 2011 年初筛阳性病例数较少, PKU 与 CH 筛查召回率均在 93% 以上。2012 年和 2013 年初筛阳性数增多, 召回

率下降为 60%~70% 之间。随后三年, PKU 和 CH 筛查召回率上升并维持在 90% 左右。最近两年, CH 筛查初筛阳性数增长近两倍, 召回率为 88% 左右; PKU 筛查初筛阳性数随机变化无规律, 召回率在 80% 左右(见表 2)。

表 2 2010~2018 初筛阳性病例召回情况

Tab.2 Recall of early screening positive cases from 2010 to 2018

年份 (年)	筛查数	PKU 筛查			CH 筛查		
		初筛阳性数	召回数	召回率(%)	初筛阳性数	召回数	召回率(%)
2010	37506	34	33	97.06	62	58	93.55
2011	41993	51	50	98.04	43	42	97.67
2012	51616	124	86	69.35	458	276	60.26
2013	61978	514	359	69.84	657	431	65.60
2014	87481	523	501	95.79	620	588	94.84
2015	84052	414	394	95.17	513	491	95.71
2016	131340	221	194	87.78	603	564	93.53
2017	168727	437	332	75.97	1022	892	87.28
2018	170175	373	312	83.65	1276	1125	88.17
合计	834868	2691	2261	84.02	5254	4467	85.02

### 2.3 PKU 和 CH 的发病率及发病趋势

根据 834868 例新生儿资料统计, 2010~2018 内蒙古自治区通过新生儿疾病筛查共确诊 PKU 患儿 106 例, 总体发病率为 1:7876。各年 PKU 发病率(确诊病例数/新生儿筛查人数)均有变化, 但随着新生儿筛查人数的增加, 近三年发病率基本稳定(见表 3、图 1)。

在 834868 例新生儿中, 共确诊 CH 患儿 207 例, 总体发病率为 1:4033。CH 发病率在 2014 年前后变化较大, 2014 年前发病率相对较低, 2014 年后发病率基本稳定(见表 3、图 1)。

表 3 2010~2018 PKU 和 CH 确诊情况

Tab.3 The diagnosis of PKU and CH

年份 (年)	筛查数	PKU		CH	
		确诊人数	确诊率	确诊人数	确诊率
2010	37506	5	1:7501	10	1:3751
2011	41993	4	1:10498	4	1:10498
2012	51616	11	1:4692	8	1:6452
2013	61978	6	1:10330	9	1:6886
2014	87481	8	1:10935	26	1:3365
2015	84052	16	1:5253	28	1:3002
2016	131340	16	1:8209	31	1:4237
2017	168727	18	1:9374	45	1:3749
2018	170175	22	1:7735	46	1:3699
合计	834868	106	1:7876	207	1:4033

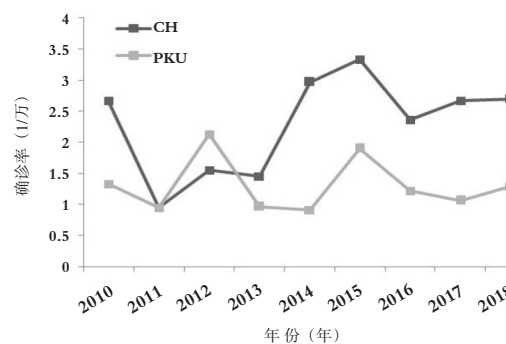


图 1 2010~2018 内蒙古自治区 PKU 和 CH 确诊率趋势  
Fig.1 The diagnostic trend of PKU and CH in Inner Mongolia during 2010~2018

### 2.4 与全国多地近 10 年新生儿疾病筛查情况对比

查阅近十年国内多省市新生儿疾病筛查文献, 总结文献中可获取的筛查数据(见表 4)。北京和大连等发达城市, 筛查覆盖率达 99% 以上, 远高于内蒙古地区; 内蒙古邻近省份山西、陕西、甘肃, 以及贵州省的筛查覆盖率按近年情况均高于内蒙古; 而新疆地区筛查率同期低于内蒙古地区。初筛阳性的召回率内蒙古低于所查阅的大部分地区, 高于贵州省, 与发达地区相差 10% 以上。PKU 在内蒙古地区的确诊率高于甘肃、贵州和四川省, 低于山西、新疆、北京地区和大连, 与陕西省相近; CH 的确诊率低于山西、陕西、贵州、四川和北京地区, 高于新疆南疆和大连市。

表4 国内多地PKU与CH筛查情况与内蒙古对比

Tab.4 The screening situation of PKU and CH in many places in China was compare with that Inner Mongolia

省/市	年份(年)	筛查人数(人)	筛查率(%)	平均筛查率(%)	召回率(%)		确诊率(%)	
					PKU	CH	PKU	CH
内蒙古	2011~2018	834868	17.5~88.54	42.77	84.02	85.02	1/7876	1/4033
山西省 <sup>[3]</sup>	2014~2016	515947	70.43~81.60	76.2	89.08	94.23	1/4885	1/2325
陕西省 <sup>[4]</sup>	2010~2016	2329335	58.0~96.5	84.67	-	-	1/7764	1/2411
甘肃省 <sup>[5]</sup>	2009~2016	827443	-	46.38	-	-	1/24300	-
贵州省 <sup>[6]</sup>	2010~2015	1811085	-	70.03	77.52	-	1/33538	1/3054
四川省 <sup>[7]</sup>	2004~2012	1319046	-	-	-	-	1/16488	1/2339
新疆 <sup>[8]</sup>	2009~2013	500228	0.92~48.35	26.99	76.31	-	1/4719	-
新疆南疆 <sup>[9]</sup>	2009~2013	154548	-	12.96	97.54	94.77	1/2415	1/5520
北京 <sup>[10]</sup>	2014~2017	175090	-	99.3	98	98	1/5306	1/1459
大连市 <sup>[11]</sup>	2014~2017	252588	99.04~99.49	99.2	98.59	99.65	1/4355	1/5051

### 3 讨论

#### 3.1 新生儿疾病筛查是降低出生缺陷的有效措施

出生缺陷防控是提高人口质量的重要措施,是当前全社会关注的热点问题。新生儿疾病筛查作为出生缺陷三级防控的最后一环,使人群发病频率较高的可防可治性疾病在新生儿阶段即可得到诊断和干预,极大降低了该类疾病对儿童体智的不可逆损害。PKU和CH是国内外最常见的新生儿疾病筛查病种,二者均对患儿大脑功能和神经系统的发育有严重损害,造成智力低下等严重残疾。若能在生命的早期阶段得到干预治疗,患儿完全可达到正常人水平。但由于PKU和CH在早期并无明显的表现,及至症状出现时往往已错过了最佳治疗时机,造成患儿不同程度智力和身体残疾。而通过新生儿疾病筛查,则可做到早发现、早诊断、早治疗,最大程度避免残疾发生。经新生儿疾病筛查,2010~2018内蒙古自治区共确诊PKU和CH患儿313人,使这些患儿有机会得到及时治疗,有效防范了内蒙古地区的出生人口缺陷。

#### 3.2 内蒙古自治区新生儿PKU和CH筛查情况、存在问题及未来发展对策

我国的新生儿疾病筛查1981年首先在上海开展,随后逐步覆盖全国各地<sup>[1]</sup>。内蒙古自治区2007年开始开展新生儿疾病筛查,从最初的一家筛查机构,至2017年发展为12家筛查机构,基本覆盖全自治区各盟市。新生儿疾病筛查覆盖率从2010年至2018年一直呈上升趋势,平均为42.77%,最高达到88.54%。但是,与北京等发达城市(>99%)及邻近省份山西(平均76.2%)、陕西(平均84.86%)近

几年的筛查率相比,仍有较大差距。初筛阳性病例的召回率也低于国内多地。

目前内蒙古自治区新生儿疾病筛查工作仍有很多不足,筛查覆盖度和召回复查率还有很大的提升空间。内蒙古地区筛查覆盖率和召回率低可能受到血片不合格、递送不及时、新生儿出院时间早、召回随访不及时等问题的影响,以及与新生儿家庭对新生儿疾病筛查的认识程度不够有关。这些方面需要在今后的工作中予以纠正,在接下里的工作中,还应再加强宣教,使更多的新生儿家庭了解新生儿疾病筛查的重要性和必要性。另一方面,筛查覆盖度低可能与内蒙古地域特点有关。内蒙古地形狭长,与黑龙江、吉林、辽宁、河北、山西、陕西、宁夏、甘肃等多个省份相邻,部分孕妇选择就近的外省医疗机构产检筛查,其新生儿数量计入总数,但筛查数未计入,导致总体筛查率将低。召回率低的另一个原因可能是新生儿家庭住址距离采血单位较远,针对这种情况可采取患者自行采取后邮寄到筛查单位,或者下一步工作中可培训基层社区医务人员,方便患者就近采集。实现新生儿疾病筛查全覆盖,还需各级医疗单位的配合和临床医务人员的继续努力。

#### 3.3 内蒙古自治区是PKU发生率发病率较高,CH发生率发病率较低

2010~2018内蒙古自治区的筛查数据统计显示,PKU的发生率发病率为1/7899,高于全国平均水平1/11144<sup>[1]</sup>。在本文中与国内多省市的比较,内蒙古PKU的发病率高于甘肃、贵州和四川省,低于山西、北京地区和大连近几年的发病率发病率。有研究统计分析了2008~2010我国30省的PKU发生情况,显示在新疆、内蒙古、宁夏、甘肃等地区PKU



呈现高度聚集现象<sup>[12]</sup>。在全国范围内,内蒙古历来属于PKU高发地区。全世界范围内,PKU的总体发病率差异很大,如土耳其新生儿PKU的发病率为1/2600,而日本出生的婴儿中PKU的发病率仅为1/100,000;其他地区报告的PKU发病率,如爱尔兰为1/4500,英国为1/10,000,美国为1/15,000<sup>[13]</sup>。内蒙古2010~2018 CH的平均发生率发病率为1/4033,低于全国平均水平1/3009<sup>[1]</sup>。在本文中的比较中,内蒙古CH的发病率低于国内多数地区,高于新疆南疆和大连市。文献总结显示CH在世界各地的发病率同样因地理位置而异,发病率为1/3000至~1/4000,法国CH在新生儿中的发病率为1/10,000,美国CH的发病率为1/2372,而希腊CH的发病率为1/800<sup>[14]</sup>。近期一项研究显示,马其顿CH的总体发病率为1/1976,其国内不同地区发病率亦不相同,最高1/1970,最低1/4202<sup>[15]</sup>。PKU和CH的发病率在不同地域上的差异最可能与地域性人口基因突变的携带率有关,发病率高可能意味着相关基因致病突变的携带率较高;另一方面,也与新生儿疾病筛查工作的普及情况有关。

2007~2012内蒙古部分地区PKU和CH筛查统计同样显示PKU的发生率发病率(1/2068)高于全国平均水平,CH发生率发病率(1/7241)低于全国平均水平<sup>[13-15]</sup>。但与本次全自治区跨度9年的筛查数据相比,PKU和CH的发生率发病率均发生显著明显变化。本文总结的PKU的发生率发病率较之前降低了,可能是由于本次报告是基于全区新生儿,人口基数大且覆盖地区广;再者,近十几年的PKU筛查和基因诊断,使生育过PKU患儿的夫妻可以得到再次生育指导,避免再生育PKU患儿。CH的发生率发病率较之前升高了,一方面可能同样由于本次总结涵盖全自治区新生儿,另一面也可能是与近年CH采用高灵敏度的时间分辨免疫荧光法大大提高了阳性检出率有关<sup>[14,15]</sup>。

内蒙古自治区PKU和CH的发病率在近三年相对趋于稳定,推测这与近年筛查工作在全区广泛普及及稳定开展有关,接受筛查的新生儿人口基数变化幅度相对较小;同时也与此两种疾病的检测和诊断水平提高有关,检测的检阳性率和假阴性率降低,减少了漏检的几率。这也说明了新生儿疾病筛查工作取得了很大的进步。遗传性疾病的发生率发病率与人群基因突变的携带率最相关,PKU和CH的发生率发病率一定程度反映了本地区人口相关基因突变的携带率,可对指导本地区的可治疗性遗传

病的预防和控制有重要意义。

新生儿疾病筛查是PKU和CH早期诊断的有效措施,各部门协调配合是提高筛查管理质量和提升筛查实施效果的有效途径。在以后的工作中,应加强管理和宣传,纠正工作中的不足,提高公众对新生儿疾病筛查的认识,进而促进内蒙古自治区新生儿疾病筛查工作的全面开展,在现有基础上提高PKU和CH的覆盖度和召回复查率。目前,除常规PKU和CH筛查,我区还开展甲状腺功能减低症及串联质谱遗传代谢病筛查,未来还应不断向国内外先进地区学习,积极引进新思想、新技术,使我区新生儿疾病的筛查在再上新台阶。

## 参考文献

- [1] 顾学范,王治国. 中国580万新生儿苯丙酮尿症和先天性甲状腺功能减低症的筛查[J]. 中华预防医学杂志, 2004;38(2):99
- [2] 顾菀茜,张春华,曾凡倩,等. 云南省新生儿疾病筛查成本-效益分析[J]. 中国妇幼保健, 2016;31(24):5249-50
- [3] 张红梅,杨建平. 515947例新生儿疾病筛查结果分析[J]. 中国妇幼保健, 2018;33(17):3966-68
- [4] 刘鸿丽,李凤侠. 2010-2016年陕西省新生儿疾病筛查治疗及随访结果分析[J]. 中国儿童保健杂志, 2018;26(11):1121-23
- [5] 黄奎奎,郝胜菊,王兴,等. 甘肃省2009年-2016年苯丙酮尿症筛查现况与发病趋势分析[J]. 中国优生与遗传杂志, 2017;25(2):95-96
- [6] 吴莹钰,张玉琼,张爱华,等. 贵州省2010-2015年新生儿主要遗传代谢病筛查结果分析[J]. 中国实用儿科杂志, 2016;31(12):946-48
- [7] 胡琦,欧明才,张钰,等. 四川省新生儿筛查中心新生儿先天性甲状腺功能低下症与苯丙酮尿症筛查结果分析[J]. 四川医学, 2013;34(11):1745-47
- [8] 李之光,薛淑媛,王小莉,等. 新疆地区500228例新生儿苯丙酮尿症筛查回顾性分析[J]. 中国优生与遗传杂志, 2015;23(1):70-71
- [9] 王昌敏,王慧琴,张慧. 新疆南疆地区2009-2013年新生儿疾病筛查结果分析[J]. 实用预防医学, 2015;22(1):72-74
- [10] 高素红,周钰,袁全莲,等. 海淀区176340例新生儿疾病筛查结果分析[J]. 中国生育健康杂志, 2019;30(6):516-19
- [11] 路遥. 大连地区2014年-2017年新生儿疾病筛查结果回顾分析[J]. 中国优生与遗传杂志, 2018;26(9):62-63
- [12] 王静超,李小洪,邓奎,等. 中国大陆地区苯丙酮尿症发生率的空间聚集性分析[J]. 中国优生与遗传杂志, 2014;22(9):1-4

(下转第594页)

战跃福<sup>[7]</sup>研究结果提示 ADC 值不能区分 S1 与 S2 期、S2 与 S3 期,国内范国华<sup>[8]</sup>研究结果也提示 ADC 值不能区分 S2 与 S3 期;有学者指出原因可能由于存在部分病例病理分期上的重叠;综上所述 ADC 值在评估肝纤维化精度上确实存在较多的影响因素,仍有待进一步研究。本研究结果显示 S1 期与 S2、S3 期间肝脏 ADC 值及 MMP-1 mRNA 表达均具有统计学意义,虽然轻-中度组间仍有一部分病理分期存在重叠,但较战跃福<sup>[7]</sup>、范国华<sup>[8]</sup>等研究在分组上更具有临床探讨价值。

### 3.4 研究不足及展望

第一本研究结果提示轻-中度肝纤维化大鼠肝脏 ADC 值与 MMP-1 表达呈正相关,但关于两者是否具有相关性,需要下一步通过反义抑制 MMP-1 表达,再深入探讨两者之间的关系。第二难以精准实现影像上感兴趣区选择与组织病理学标本的完美对照,下一步拟引进计算机信息学图像分割方法予以解决。

### 参考文献

- [1] Berg G, Barchuk M, Miksztoiwicz V. Behavior of Metalloproteinases in Adipose Tissue, Liver and Arterial Wall: An Update of Extracellular Matrix Remodeling[J]. Cells. 2019; 8(2): pii: E158. PMID:30769840
- [2] Duarte S, Baber J, Fujii T, et al. Matrix metalloproteinases in liver injury, repair and fibrosis[J]. Matrix Biol. 2015; 44(46): 147-56
- [3] Liu T, Wang P, Cong M, et al. Matrix metalloproteinase-1 induction by diethylthiocarbamate is regulated via Akt and ERK/miR222/ETS-1 pathways in hepatic stellate cells[J]. Biosci Rep. 2016; 36(4): 15-17
- [4] Roderfeld M, Hemmann S, Roeb E. Mechanisms of fibrinolysis in chronic liver injury (with special emphasis on MMPs and TIMPs) [J]. Z Gastroenterol, 2007; 45(1): 25-33
- [5] Ghany MG, Strader DB, Thomas DL, et al. Diagnosis, management, and treatment of hepatitis C: an update[J]. Hepatology. 2009; 49(4):1335-74
- [6] Ronot M, Asselah T, Paradis V, et al. liver fibrosis in chronic hepatitis C virus infection: differentiating minimal from intermediate fibrosis with perfusion CT[J]. Radiology. 2010; 256(1):135-42
- [7] 战跃福, 梁贤文, 韩向君, 等. 大鼠肝纤维化基质金属蛋白酶抑制剂-1 mRNA 表达与弥散加权成像表观扩散系数的相关性[J]. 中南大学学报(医学版), 2017; 42(2): 161-167
- [8] 范国华, 龚建平, 沈钧, 等. MR 扩散加权成像在大鼠肝纤维化诊断中的价值, 中华放射学杂志. 2013; 47(2):172-177
- [9] Yang L, Rao S, Wang W, et al. Staging liver fibrosis with DWI: is there an added value for diffusion kurtosis imaging? Eur Radiol. 2018; 28(7):3041-3049
- [10] Verloh N, Utpatel K, Haimerl M, et al. DWI - histology: a possible means of determining degree of liver fibrosis? Oncotarget. 2018; 9(28):20112-20118
- [11] 中华医学会肝病学会, 中华医学会消化病学分会, 中华医学会感染病学分会. 肝纤维化诊断及治疗共识(2019年), 实用肝脏病杂志, 2019; 22(6): 793-803
- [12] Okamoto K, Mimura K, Murawaki Y, et al. Association of functional gene polymorphisms of matrix metalloproteinase (MMP)-1, MMP-3 and MMP-9 with the progression of chronic liver disease. J Gastroenterol Hepatol. 2005; 20(7):1102-1108
- [13] Wasser S, Ho JM, Ang HK, et al. Salvia miltiorrhiza reduces experimentally-induced hepatic fibrosis in rats. J Hepatol. 1998; 29(5):760-71
- [14] 王宝恩, 王志富, 殷蔚黄, 等. 实验性免疫性肝纤维化模型的研究. 中华医学杂志. 1989; 69(9):503-505
- [15] 路洪剑, 战跃福, 李群, 等. 3.0 T MRI 表观扩散系数诊断中度肝纤维化价值的实验研究, 中国现代医学杂志, 2017; 27(19): 17-21
- [13] Ania C, Muntau, Marcel du Moulin, Francois Feillet. Diagnostic and therapeutic recommendations for the treatment of hyperphenylalaninemia in patients 0-4 years of age[J]. Orphanet J Rare Dis, 2018; 13: 173
- [14] Rastogi MV, LaFranchi SH. Congenital hypothyroidism[J]. Orphanet J Rare Dis, 2010; 5: 17
- [15] Zdraveska N, Anastasovska V, Kocova M. Frequency of thyroid status monitoring in the first year of life and predictors for more frequent monitoring in infants with congenital hypothyroidism [J]. J Pediatr Endocrinol Metab, 2016; 29(7): 795-800

(上接第 585 页)