

doi: 10.7499/j.issn.1008-8830.2015.11.014

论著·临床研究

青海地区苯丙酮尿症患者苯丙氨酸羟化酶基因突变分析

何江¹ 王惠珍² 徐发亮² 杨曦¹ 王瑞¹ 邹红云¹ 余伍忠¹

(1. 兰州军区乌鲁木齐总医院临床医学研究所, 新疆 乌鲁木齐 830000;
2. 青海省妇幼保健院, 青海 西宁 810007)

[摘要] **目的** 明确青海地区苯丙酮尿症患者苯丙氨酸羟化酶(PAH)基因的突变特征,为该地区苯丙酮尿症(PKU)的产前诊断和遗传咨询提供理论依据。**方法** 选取2006年1月至2012年12月经新生儿疾病筛查及门诊遗传咨询发现并确诊的49例青海地区PKU患儿为研究对象,应用PCR产物直接测序法对49例PKU患儿及其父母的PAH基因启动子、第1~13外显子及其旁侧内含子区域进行基因突变分析。**结果** 在98个PAH等位基因中检测出30种、共计80个不同的突变基因,总检出率为82%(80/98),主要包括19种错义突变(63%)、5种无义突变(17%)、3种剪切位点突变(10%)和3种缺失突变(10%),大部分突变集中在第3、6、7、11外显子及第4内含子区域,常见的4种突变是p.R243Q(19%)、IVS4-1G>A(9%)、p.Y356X(7%)和p.EX6-96A>G(5%);p.N93fsX5(c.279-282delCATC)、p.G171E(c.512G>A)突变是国际上未见报道的新的PAH基因突变,p.H64fsX9(c.190delC)突变为国内第2次报道。青海地区PAH基因的突变构成有一部分与北方各省份相似,与中国南方部分省区及日本、欧洲等国家差异显著。**结论** 青海地区表现出多民族聚居地区PAH基因突变特有的多样性和复杂性。 [中国当代儿科杂志, 2015, 17(11): 1221-1227]

[关键词] 苯丙酮尿症; 苯丙氨酸羟化酶; 突变

Mutation analysis of the PAH gene in children with phenylketonuria from the Qinghai area of China

HE Jiang, WANG Hui-Zhen, XU Fa-Liang, YANG Xi, WANG Rui, ZOU Hong-Yun, YU Wu-Zhong. Institute of Clinical Medicine, Urumqi General Hospital of Lanzhou Military Region, Urumqi 830000, China (Yu W-Z, Email: yuwz2013@126.com)

Abstract: Objective To study the mutation characteristics of the phenylalanine hydroxylase (PAH) gene in children with phenylketonuria (PKU) from the Qinghai area of China, in order to provide basic information for genetic counseling and prenatal diagnosis. **Methods** Mutations of the PAH gene were detected in the promoter and exons 1-13 and their flanking intronic sequences of PAH gene by PCR and DNA sequencing in 49 children with PKU and their parents from the Qinghai area of China. **Results** A total of 30 different mutations were detected in 80 out of 98 mutant alleles (82%), including 19 missense (63%), 5 nonsense (17%), 3 splice-site (10%) and 3 deletions (10%). Most mutations were detected in exons 3, 6, 7, 11 and intron 4 of PAH gene. The most frequent mutations were p.R243Q (19%), IVS4-1G>A (9%), p.Y356X (7%) and p.EX6-96A>G(5%). Two novel mutations p.N93fsX5 (c.279-282delCATC) and p.G171E (c.512G>A) were found. p.H64fsX9(c.190delC) was documented for the second time in Chinese PAH gene. The mutation spectrum of the gene PAH in the Qinghai population was similar to that in other populations in North China while significantly different from that in the populations from some provinces in southern China, Japan and Europe. **Conclusions** The mutations of PAH gene in the Qinghai area of China demonstrate a unique diversity, complexity and specificity. [Chin J Contemp Pediatr, 2015, 17(11): 1221-1227]

Key words: Phenylketonuria; Phenylalanine hydroxylase; Mutation

[收稿日期] 2015-02-16; [接受日期] 2015-04-10

[作者简介] 何江, 男, 硕士, 副研究员。

[通信作者] 余伍忠, 男, 副主任技师。

苯丙酮尿症 (phenylketonuria, PKU) 是由于苯丙氨酸羟化酶 (phenylalanine hydroxylase, PAH) 基因突变导致苯丙氨酸羟化酶活性降低或丧失, 苯丙氨酸 (phenylalanine, Phe) 在体内异常蓄积, 引起严重智力低下及神经行为异常的一种常染色体隐性遗传病^[1]。PKU 的分子基础是 PAH 基因的异常突变, 这类突变包括所有外显子以及内含子、5'-UTR 和 3'-UTR 等区域。突变形式也涵盖错义突变、小缺失、剪切位点突变、沉默突变、无义突变、小插入及大片段插入等^[2]。迄今为止, 世界范围内报道的 PAH 基因突变已达 859 种, 这为全面阐述 PKU 发病的分子机制奠定了基础。青海地区作为古今“丝绸之路”上的重要区域, 伴随几千年来经贸往来、文化交流和民族间通婚, 也造就本地区不同民族间遗传基因的彼此交叉和融合, 对青海地区的遗传流行病学和人类迁徙学产生了广泛的影响。对青海地区 PKU 患者进行 PAH 基因的突变谱研究, 对于指导本地区产前诊断、携带者筛查及了解 PAH 基因的进化、漂移非常重要。现对青海地区确诊的 49 例 PKU 患儿及其父母进行 PAH 基因突变分析, 以探究青海地区 PAH 基因的突变规律及特点, 现报告如下。

1 资料与方法

1.1 研究对象及诊断标准

选取 2006 年 1 月至 2012 年 12 月在青海省妇幼保健院经新生儿疾病筛查 (该院承担全省新生儿筛查工作) 及门诊遗传咨询发现并确诊的 49 例 PKU 患儿为研究对象, 其中男 26 例, 女 23 例; 汉族 32 例, 回族 13 例, 藏族 3 例, 土族 1 例, 年龄范围从 2 个月至 11 岁, 平均年龄 2.6 ± 0.7 岁。初诊血清 Phe 浓度在 273~2540 $\mu\text{mol/L}$ 之间 (正常参考值 $<120 \mu\text{mol/L}$)。确诊标准: 对 Phe 浓度 $>120 \mu\text{mol/L}$ 患儿进行复查, 复查 Phe 浓度仍然 $>120 \mu\text{mol/L}$ 且血 Phe 与酪氨酸比值 >2.0 , 首先确诊为高苯丙氨酸血症, 再采集患儿血样及尿液标本进行血二氢蝶呤还原酶测定、四氢生物蝶呤 (BH4) 负荷试验 ($>600 \mu\text{mol/L}$) 或者 Phe 和 BH4 联合负荷试验 ($\leq 600 \mu\text{mol/L}$) 及尿蝶呤谱分析, 排除四氢生物蝶呤缺乏症、一过性高 Phe 血症和酪氨酸血症等。对 Phe $>600 \mu\text{mol/L}$ 患儿行低

Phe 饮食控制治疗。所有受试患儿家长均签署知情同意书。

1.2 标本采集及 DNA 提取

抽取患儿及父母外周静脉血 1 mL, 滴于滤纸上呈 3~5 个滤纸斑, 阴凉干燥避光处晾干, 1~2 h 后装入无菌干净密封袋内备用。采用血片快速酚/氯仿抽提法, 将带有血样的卡片沿血滴四周剪下, 用 $1 \times \text{TE}$ (Tris-EDTA 缓冲液) 500 μL 和 250 mmol/L NaCl 800 μL 洗涤 1 次, 然后加入 200 μL 消化缓冲液 (pH 值为 8.0 的 100 mmol/L 三羟甲基氨基甲烷、20 mmol/L 乙二醇四乙酸、150 mmol/L NaCl、2% 十二烷基硫酸钠) 和 5 μL 蛋白酶 K, 65 $^{\circ}\text{C}$ 水浴 1 h。不除去血片直接在消化液中加 200 μL 饱和酚-氯仿-己戊醇 (25:24:1), 以提取基因组 DNA。

1.3 PCR 扩增及序列测定

PAH 基因启动子及第 1~13 外显子的引物序列参照文献^[3], 由上海生工设计合成 (表 1)。在美国 ABI 9700 型扩增仪上进行 PCR 反应。PCR 总体积 20 μL , 包括 DNA 模板 2 μL , 25 $\mu\text{mol/L}$ 引物 0.5 μL , 2.5 mmol/L dNTP 4 μL , 3 U/mL Taq DNA 聚合酶 1 μL , $4 \times \text{PCR buffer}$ 5 μL , dd H₂O 7.5 μL 。各成分混匀后先 95 $^{\circ}\text{C}$ 预变性 15 min; 然后进入 95 $^{\circ}\text{C}$ 变性 45 s, 62 $^{\circ}\text{C}$ 退火 45 s, 72 $^{\circ}\text{C}$ 延伸 60 s, 循环 11 次; 再 95 $^{\circ}\text{C}$ 变性 45 s, 57 $^{\circ}\text{C}$ 复性 45 s, 72 $^{\circ}\text{C}$ 延伸 60 s, 循环 24 次; 最后 72 $^{\circ}\text{C}$ 7 min 后降温至 4 $^{\circ}\text{C}$ 备用。PCR 产物用 2% 琼脂糖凝胶电泳检测。采用 PCR 产物直接测序法, 样品纯化及序列分析应用美国 ABI 3130 XL 型序列分析仪完成。每个测序样品进行两次 PCR, 分别测定正、反方向的基因序列, 所有序列变异位点均针对该位点, 检测患者父母的 DNA 序列, 以确定序列变异来源。

1.4 突变命名和验证

已知突变的命名结合测序结果参照 <http://pahab.mcgill.ca> 提供的突变名称命名。新序列变异通过查阅 PAH 相关数据库 (<http://www.biobase-international.com/product/hgmd>、<http://pahab.mcgill.ca>、<http://www.biopku.org/pah> 和 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>) 来确定, 所有新变异均通过 100 名健康无关个体相应外显子测序排除为多态性位点后被认定为新突变。新突变的命名参照 <http://www.hgvs.org/mutnomen> 提供的命名法来命名。

表1 PAH 基因启动子及各外显子引物序列

名称	引物序列 (5' → 3')	扩增产物长度 (bp)
启动子	F: ATTTGAAGACCACTGGCCAAA R: GACTCCCGGAAGTGCCTAAAC	656
外显子 1	F: CCTCCTGCCTCAGGACAAC R: TTCGTTGGAAGCTGATGAGAA	340
外显子 2	F: TTGCTTTGTCCATGGAGGTT R: ACAGGATCTGGAACAGGCAGA	251
外显子 3	F: TGTGAACTAAGTCCCCACCT R: TTGCTGTTATTTTGC CGAAGC	495
外显子 4	F: GGGATCCCACTTCTGATCTC R: AACAACTCTGCCAACTGCAGG	505
外显子 5	F: CCCCATTCAAAGCATTTCATA R: CATTCAAAGATTTCAGGCCAGC	543
外显子 6	F: CCCTTTCATGTGGAAATCAA R: GTGCTTGTAGGAATGCATGCA	481
外显子 7	F: ATGTCCCTGGGCAGTTATGTG R: TGAGAACAGGAACAAGTGGCA	521
外显子 8	F: GGGAGCATGTCCACAGGAATA R: TATGATCCCACCTGAAATGGG	470
外显子 9	F: GGCCACCCATCACCTTTTAT R: GTAGCCCTTGAAAACCCCTTGG	387
外显子 10	F: TCCCTTCATCCAGTCAAGGTG R: ATTCCAAGGCTGACCTATGCA	397
外显子 11	F: CAGCATTGGGCTGTGATGTA R: CCTTCTCTGTGGAAGCTTGG	400
外显子 12	F: ACCCTGCTCTAGGAGGTGTC R: CCTCTCCATCCCTTCTACGCT	502
外显子 13	F: AGCCCACTTATCCCTAGTGC R: ATTTGGGACCTGCTTCATTCA	413

注: F: 正向引物; R: 反向引物。

1.5 统计学分析

应用 SPSS 10.0 统计软件对数据进行统计学分析,计数资料以率(%)表示,组间比较采用 χ^2 检验, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 青海地区 PKU 患儿 PAH 基因突变图谱

49 例患儿均检测到突变位点,其中 30 例患儿(61%)检测出 2 个突变等位基因,18 例只检测出 1 个突变等位基因,还有 1 例患儿检出 3 个突变等位基因。在 PAH 基因的 13 个外显子中,患儿突变等位基因分布在第 2~3、5~7、10~12 外显子

和第 4 和 11 内含子中,但大部分突变及常见突变主要分布在第 3、6、7、11 外显子和第 4 内含子区域,第 7 外显子检测到 26 个突变等位基因(27%),第 11 外显子及剪切区检测到 14 个突变等位基因(14%),第 5 外显子及剪切区检测到 12 个突变等位基因(12%),第 6 外显子检测到 11 个突变等位基因(11%),第 3 外显子检测到 11 个突变等位基因(11%),第 12 外显子检测到 3 个突变等位基因(3%),第 2 外显子检测到 2 个突变等位基因(2%),第 10 外显子仅检测到 1 个突变等位基因(1%);最常见的基因突变是 p.R243Q(19%)、IVS4-1G>A(9%)、p.Y356X(7%)、p.EX6-96A>G(5%),较常见的突变为 p.I65T(3%)、p.R111X(3%)、p.P281L(3%)和 p.Q232X(3%),这 8 种突变占总突变的 65%,16 种突变只检测到 1 个等位基因,每种突变的发生率仅为 1%。见表 2。

2.2 青海地区 PAH 基因突变类型和特点

在 98 个 PAH 等位基因中共检出 30 种致病基因突变,总检出率为 82%(80/98),主要包括错义突变 19 种(63%)、无义突变 5 种(17%)、缺失突变 3 种(10%)、剪接位点突变 3 种(10%)(表 2);经检索国内外文献及 PAH 相关国际数据库,证实检测出的 p.N93fsX5(c.279-282delCATC)、p.G171E(c.512G>A)是国际上未见报道的新的 PAH 基因突变,并已提交国际 PAH 突变基因数据库(<http://pahab.mcgill.ca>),p.H64fsX9(c.190delC)突变为国内第 2 次报道。基因测序图如图 1~3 所示。

2.3 青海与国内其他省份 PAH 基因常见突变频率的比较

p.R243Q 是青海、陕西、新疆、山西、甘肃、天津、北京及中国北方地区 PAH 基因最常见的突变类型,既不同于台湾地区 PAH 基因突变检出率最高为 p.R241C(32%),也不同于江苏地区 PAH 基因检出率最高突变为 p.EX6-96A>G(15%),亦不同于浙江 PAH 基因检出率最高突变为 IVS4-1G>A 和 p.R111X(均为 10%);p.Y356X 和 p.IVS4-1G>A 突变在青海的检出率均显著高于江苏,且 p.IVS4-1G>A 突变在青海的检出率还高于新疆、天津、北京及中国北方地区($P<0.05$);p.EX6-96A>G 突变的检出率显著低于江苏,p.R111X 突变检出率低于天津($P<0.05$),而 p.R413P 突变的检出率显著低于天津及中国北

方地区 ($P < 0.05$), 见表3。

2.4 青海与其他国家 PAH 基因常见突变频率的比较

p.R243Q 突变在青海地区的检出率显著高于在日本的检出率 ($P < 0.05$), p.I65T 突变在青海地

区的检出率显著低于在欧洲的检出率 ($P < 0.05$), 青海地区最常见突变为 p.R243Q (19%), 不同于日本、欧洲 PAH 基因最常见突变分别为 p.R413P (31%) 和 p.R408W (55%)。见表4。

表2 青海地区 PKU 患者 PAH 基因突变检测结果 (n=49)

氨基酸改变	碱基改变	突变位置	突变性质	等位基因数	相对频率 (%)
p.R53H	c.158G>A	E2	错义突变	2	2
p.H64fsX9	c.190delC	E3	缺失突变	1	1
p.I65T	c.194T>C	E3	错义突变	3	3
p.I65S	c.194T>G	E3	错义突变	1	1
p.S70del	c.208-210delTCT	E3	缺失突变	1	1
p.N93fsX5	c.279-282delCATC	E3	缺失突变	2	2
p.R111X	c.331C>T	E3	无义突变	3	3
IVS4-1G>A	c.442-1G>A	I4	剪接位点突变	9	9
p.A156P	c.466G>C	E5	错义突变	1	1
p.R158Q	c.473G>A	E5	错义突变	1	1
p.H170Q	c.510T>A	E5	错义突变	1	1
p.G171E	c.512G>A	E6	错义突变	1	1
p.R176X	c.526C>T	E6	无义突变	1	1
p.EX6-96A>G	c.611A>G	E6	剪接位点突变	5	5
p.V230I	c.688G>A	E6	错义突变	1	1
p.Q232X	c.694C>T	E6	无义突变	3	3
p.R241H	c.722G>A	E7	错义突变	1	1
p.R243Q	c.728G>A	E7	错义突变	19	19
p.R252Q	c.755G>A	E7	错义突变	1	1
p.L255S	c.764T>C	E7	错义突变	2	2
p.P281L	c.842C>T	E7	错义突变	3	3
p.W326X	c.977G>A	E10	无义突变	1	1
p.Y356X	c.1068C>A	E11	无义突变	7	7
p.V388M	c.1162G>A	E11	错义突变	2	2
p.R400T	c.1199G>C	E11	错义突变	2	2
p.R400K	c.1199G>A	E11	错义突变	2	2
IVS11+1G>A	c.1199+1G>A	I11	剪接位点突变	1	1
p.R408Q	c.1223G>A	E12	错义突变	1	1
p.R408W	c.1222C>T	E12	错义突变	1	1
p.R413P	c.1238G>C	E12	错义突变	1	1

注: E: 外显子; I: 内含子。

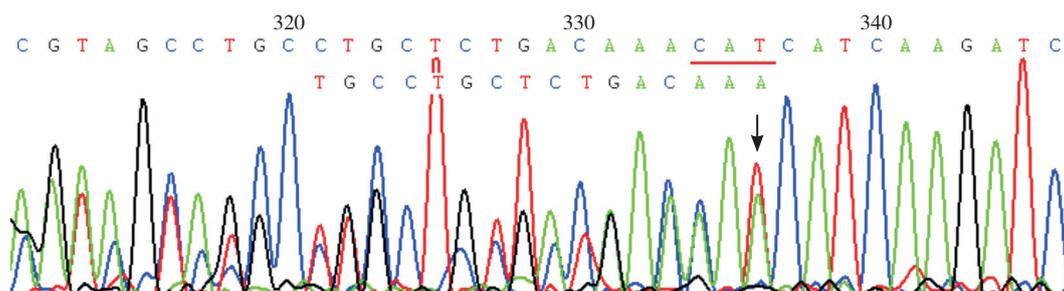


图1 PAH 基因外显子3中 p.N93fsX5(c.279-282delCATC) 杂合子缺失突变 箭头所示为基因具体突变位点。

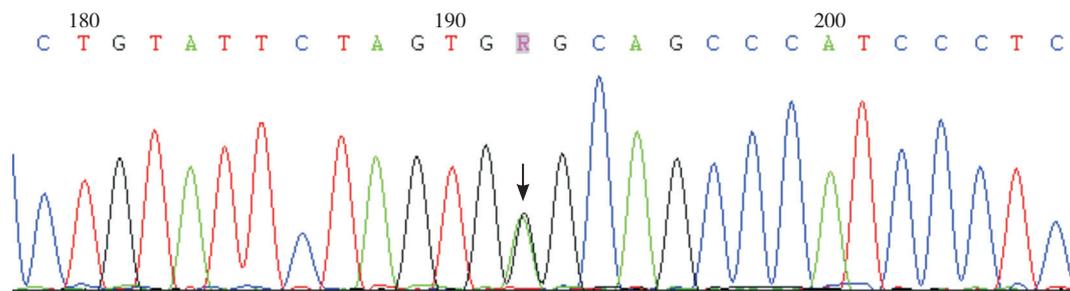


图2 PAH基因外显子6中p.G171E(c.512G>A)杂合子错义突变 箭头所示为基因具体突变位点。

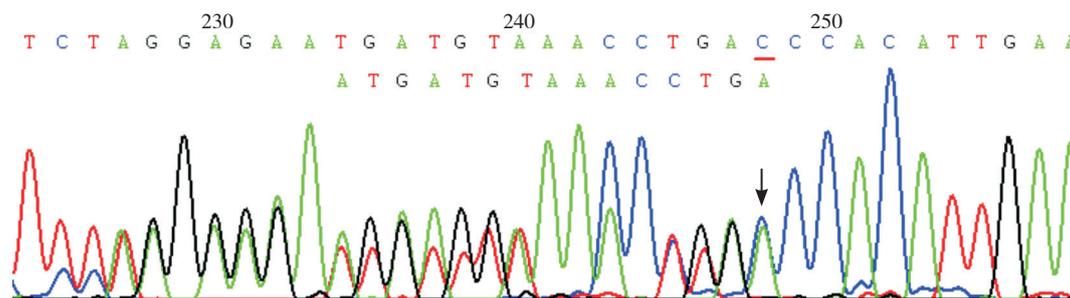


图3 PAH基因外显子3中p.H64fsX9(c.190delC)杂合子缺失突变 箭头所示为基因具体突变位点。

表3 青海与国内其他省份PAH基因常见突变频率的比较 (%)

突变名称	青海	陕西 ^[4]	新疆 ^[5]	山西 ^[6]	甘肃 ^[7]	天津 ^[8]	北京 ^[9]	中国北方 ^[10]	台湾 ^[11]	浙江 ^[12]	江苏 ^[13]
p.R243Q	19	24	22	13	23	18	20	22	6	8	14
p.EX6-96A>G	5	6	11	10	5	9	11	10	4	6	15 ^a
p.Y356X	7	2	4	6	3	7	9	6	-	2	1 ^a
p.IVS4-1G>A	9	7	2 ^a	-	5	3 ^a	1 ^a	4 ^a	-	10	2 ^a
p.R111X	3	8	5	5	3	10 ^a	5	8	4	10	5
p.V399V	-	-	4	5	12	11	7	4	-	-	2
p.R413P	1	7	3	6	5	8 ^a	5	7 ^a	4	2	3
p.R241C	-	1	-	-	-	2	2	2	32	-	14

注: a 示与青海相比, $P < 0.05$; - 代表未见报道。

表4 青海与日本和欧洲PAH基因常见突变频率的比较 (%)

青海		日本 ^[14]		欧洲 ^[15]	
突变	相对频率	突变	相对频率	突变	相对频率
p.R243Q	19	p.R413P	31	p.R408W	55
IVS4-1G>A	9	IVS4-1G>A	7	IVS12+1G>A	37
p.Y356X	7	p.R241C	7	IVS10-11G>A	13
p.EX6-96A>G	5	p.R243Q	7 ^a	p.I65T	10 ^a
p.R111X	3	p.T278I	7	p.Y414C	10
p.I65T	3	p.EX6-96A>G	6		
p.P281L	3	p.Y356X	5		
p.Q232X	3				

注: a 示与青海相比, $P < 0.05$ 。

3 讨论

PAH基因包含13个外显子,编码451个氨基酸,而13个外显子及部分内含子中任何碱基的突变都可能引发PKU,并且不同国家和地区及不同民族间PAH基因的突变特点和规律都不尽相同,表现出突变的复杂多样性^[16-20]。研究发现青海PAH突变基因检出率为82%,与天津宋力等^[8](94%)、北京瞿宇晋等^[9](95%)和河北卢超霞等^[21](98%)相比,突变基因检出率较低,但显著高于内蒙古张军力等^[22]、山西高伟华等^[6]所报道检出率(均为61%),分析认为一方面可能与所采用方法有关,如联合采用高分辨溶解曲线和多重连接依赖探针扩增技术,可显著提高PAH突变基因的检出率,另一方面,我们推测青海地区某些突变可能存在于被检测区域之外,如内含子、5'非翻译区、3'非翻译区等或者有某些其他的致病机制在发挥作用,比如与基因表达密切相关的顺式作用元件、反式作用因子以及PAH基因启动子或增强子的序列改变等影响了PAH基因表达的效率。

青海地区49例PKU患者共检测到30种PAH致病基因突变,广泛分布在PAH基因第2~3、5~7、10~12外显子及其两侧内含子区域,而常见的突变和大部分新突变比较集中在第3、6、7、11外显子及第4内含子区域,既区别于日本人集中在第6、7、12外显子,也与欧洲人更多集中在第3、10和12外显子明显不同,这充分表明青海人PAH基因突变的高度异质性,提示PAH基因第3、5、6、7和11外显子及其两侧内含子区域是青海地区PKU群体研究的重点区域。另外,研究还发现p.R243Q是青海、陕西、新疆、山西、甘肃、天津、北京及中国北方大多数地区PAH基因最常见的突变,既不同于浙江地区PAH基因最常见突变为IVS4-1G>A和p.R111X(均为10%),也有别于江苏和台湾地区PAH基因最常见突变为p.EX6-96A>G(15%)和p.R241C(32%),证实了中国北方与南方地区的PKU患者在PAH突变基因分布上存在显著差异性。此外,青海地区最常见的基因突变是p.R243Q(19%),明显低于欧洲国家的最常见突变p.R408W(55%~73%),也低于日本的最常见突变p.R413P(31%)。青海地区IVS4-

1G>A突变检出率(9%)也明显高于江苏、新疆、天津、北京及中国北方地区,p.V399V、p.R241C突变基因频率分别在甘肃和台湾地区最高,这些都充分说明在不同地区和种族人群之间PAH基因突变位点及其分布具有巨大差异,这对制订不同国家及地区的PKU基因诊断方案及PAH基因突变起源研究具有重要参考价值。

本研究还发现2种PAH基因新突变p.N93fsX5(c.279-282delCATC)和p.G171E,经检索国际PAH基因突变数据库(截至到2014年10月),确认为中国人群中存在的国际上首次发现的PAH基因新突变。苯丙氨酸羟化酶通常以具有催化活性的四聚体形式存在,四聚体是由两个二聚体组成。苯丙氨酸羟化酶的单体由N端调节区(1-142aa)、催化区(143-410aa)及C端的四聚体区(411-452aa)三部分组成^[23-24]。PAH基因突变对酶活性的影响依赖于突变的形式和位置。p.N93fsX5(c.279-282delCATC)突变位于苯丙氨酸羟化酶的调节区域,由于在279-282核苷酸之间发生了胞嘧啶、腺嘌呤、胸腺嘧啶和胞嘧啶(CATC)4个碱基的缺失,导致由此往后排列编码第5位氨基酸的密码子变为终止密码子,也使得合成的肽链缩短,从而影响了苯丙氨酸羟化酶蛋白的活性。p.G171E突变是因为PAH基因cDNA第512位的鸟嘌呤(G)被腺嘌呤(A)取代后,使得171位编码甘氨酸的密码子(GGG)变成了编码谷氨酸的密码子(GAG),改变了苯丙氨酸羟化酶的结构并影响了酶活性功能。p.H64fsX9突变是由于PAH基因cDNA第190位核苷酸发生了胞嘧啶(C)的缺失突变,造成由此往后排列编码第9位氨基酸的密码子变为终止密码子,使合成的肽链缩短,从而严重影响苯丙氨酸羟化酶蛋白的活性而导致。山西高伟华等^[6]在山西省59例经典型PKU患者中发现p.H64>TfsX9突变,经仔细核对,其与p.H64fsX9(c.190delC)应属于同一突变,因此,本研究发现的p.H64fsX9(c.190delC)应该为国内第2次发现。

青海地区检出的PAH突变基因的特点比较复杂多样,既包含我国北方地区常见的突变类型,也与我国南方部分省区PAH突变基因的分布特征有所差异,同时与日本、欧洲等国家及地区的PAH基因突变分布特点大不相同。本研究明确了

青海地区 PAH 基因的突变类型、频率及特点,为青海地区 PKU 的研究提供了重要补充资料,对本地区有效降低 PKU 发病率,减少 PKU 患儿的发生,提高人口素质具有重要意义。

[参 考 文 献]

- [1] Woo SL, Lidsky AS, Guttler F, et al. Clone human phenylalanine hydroxylase gene allows prenatal diagnosis and carrier detection of classical phenylketonuria[J]. *Nature*, 1983, 306(5939): 151-155.
- [2] 张志,何蕴韶. 苯丙酮尿症分子遗传学研究进展[J]. *遗传*, 2004, 26(5): 729-734.
- [3] Guldberg P, Romano V, Ceratt NP, et al. Mutational spectrum of phenylalanine hydroxylase deficiency in Sicily: implications for diagnosis of hyperphenylalaninemia in Southern Europe[J]. *Hum Mol Genet*, 1993, 2(10): 1703-1707.
- [4] 强荣,余伍忠,蔡娜,等. 陕西地区苯丙酮尿症患者苯丙氨酸羟化酶基因突变研究[J]. *中华医学遗传学杂志*, 2014, 31(1): 74-77.
- [5] 余伍忠,仇东辉,宋昉,等. 新疆地区苯丙氨酸羟化酶基因的突变研究[J]. *中华医学遗传学杂志*, 2009, 26(1): 26-30.
- [6] 高伟华,张全斌,刘建平,等. 山西省经典型苯丙酮尿症患者苯丙氨酸羟化酶基因突变研究[J]. *中华医学遗传学杂志*, 2011, 28(4): 393-396.
- [7] 闫有圣,王铮,郝胜菊,等. 甘肃地区苯丙酮尿症患者苯丙氨酸羟化酶基因突变分析[J]. *中华医学遗传学杂志*, 2009, 26(4): 419-422.
- [8] 宋力,党利亨,孟英韬,等. 天津及周边地区苯丙氨酸羟化酶基因突变谱和新突变分析[J]. *中华医学遗传学杂志*, 2010, 27(1): 7-12.
- [9] 瞿宇晋,宋昉,金煜炜,等. 北京地区苯丙酮尿症基因突变构成及基因型与表型相关分析[J]. *中华儿科杂志*, 2008, 46(2): 115-119.
- [10] 宋昉,瞿宇晋,杨艳玲,等. 中国北方地区苯丙氨酸羟化酶基因的突变构成[J]. *中华医学遗传学杂志*, 2007, 24(3): 241-246.
- [11] Chien YH, Chiang SC, Huang A, et al. Mutation spectrum in Taiwanese patients with phenylalanine hydroxylase deficiency and a founder effect for the R241C mutation[J]. *Hum Mutat*, 2004, 23(2): 206.
- [12] Shen DY, Wu W, Zhao ZY. Mutations in patients with hyperphenylalaninemia in zhejiang, China[J]. *Genes Genom*, 2009, 31(1): 85-88.
- [13] 张菁菁,孙云,孙亦骏,等. 江苏地区高苯丙氨酸血症患儿苯丙氨酸羟化酶基因突变谱和新突变研究[J]. *中华医学遗传学杂志*, 2013, 30(5): 513-517.
- [14] Okano Y, Asada M, Kang Y, et al. Molecular characterization of phenylketonuria in Japanese patients[J]. *Hum Genet*, 1998, 103(5): 613-618.
- [15] Johannes Z. Phenylketonuria mutations in Europe[J]. *Hum Mutat*, 2003, 21(4): 345-356.
- [16] Yu WZ, Qiu DH, Song F, et al. Mutation characteristics of the PAH gene in four Nationality groups in Xinjiang of China[J]. *J Genet*, 2008, 87(3): 293-297.
- [17] Zhu TW, Qin SY, Ye J, et al. Mutational spectrum of phenylketonuria in the Chinese Han population: a novel insight into the geographic distribution of the common mutations[J]. *Pediatr Res*, 2010, 67(3): 280-285.
- [18] Couce ML, Boveda MD, Fernandez-Marmiesse A, et al. Molecular epidemiology and BH4-responsiveness in patients with phenylalanine hydroxylase deficiency from Galicia region of Spain[J]. *Gene*, 2013, 521(1): 100-104.
- [19] Hamzehloei T, Hosseini SA, Vakili R, et al. Mutation spectrum of the PAH gene in the PKU patients from Khorasan Razavi province of Iran[J]. *Gene*, 2012, 506(1): 230-232.
- [20] Daniele A, Scala I, Cardillo G, et al. Functional and structural characterization of novel mutations and genotype-phenotype correlation in 51 phenylalanine hydroxylase deficient families from Southern Italy[J]. *FEBS J*, 2009, 276(7): 2048-2059.
- [21] 卢超霞,高峡,王金玮,等. 河北地区 55 例苯丙酮尿症患者苯丙氨酸羟化酶基因突变的检测与分析[J]. *中华医学杂志*, 2011, 91(42): 2971-2976.
- [22] 张军力,孟峻,翟晓萍,等. 经典型苯丙酮尿症苯丙氨酸羟化酶基因的新突变鉴定[J]. *中华医学遗传学杂志*, 2005, 22(2): 134-137.
- [23] Kobe B, Jennings IG, House CM, et al. Structural basis of autoregulation of phenylalanine hydroxylase[J]. *Nat Struct Biol*, 1999, 6(5): 442-448.
- [24] Erlandsen H, Patch MG, Gamez A, et al. Structural studies on phenylalanine hydroxylase and implications toward understanding and treating phenylketonuria[J]. *Pediatrics*, 2003, 112(6 Pt 2): 1557-1565.

(本文编辑: 万静)