

甘肃地区遗传代谢病疾病谱及致病基因分析

张钊¹ 惠玲¹ 周秉博¹ 郑雷¹ 王玉佩¹ 郝胜菊¹
达振强¹ 马莹¹ 郭金仙¹ 曹宗富² 马旭²

(1. 甘肃省妇幼保健院/甘肃省中心医院/甘肃省缺省缺陷与罕见病临床医学研究中心, 甘肃兰州 730050; 2. 国家卫生健康委科学技术研究所/国家人类遗传资源中心, 北京 100081)

[摘要] **目的** 对甘肃地区新生儿遗传代谢病 (inherited metabolic disorder, IMD) 的疾病谱和致病基因变异进行分析。**方法** 回顾性分析2018年1月—2021年12月甘肃省妇幼保健院286 682例新生儿IMD筛查的串联质谱数据, 对串联质谱初筛及复查阳性的患儿进行基因分析。**结果** 286 682例新生儿中共发现28个致病基因导致的23种IMD, IMD总患病率为0.63‰ (1/1 593), 其中苯丙酮尿症患病率最高 (0.32‰, 1/3 083), 其次为甲基丙二酸血症 (0.11‰, 1/8 959) 及四氢生物蝶呤缺乏症 (0.06‰, 1/15 927)。在28个致病基因中共鉴定出166种变异, 其中9个基因中存在13种新变异。根据美国医学遗传学与基因组学学会指南, 5种新变异为致病变异, 7种为可能致病变异, 1种为临床意义未明。**结论** 该研究丰富了IMD相关致病基因变异数据库, 为该地区IMD精准筛查与诊断体系的建立提供基础性数据。

[中国当代儿科杂志, 2024, 26 (1): 67-71]

[关键词] 遗传代谢病; 基因变异; 精准筛查与诊断; 新生儿

Disease spectrum and pathogenic genes of inherited metabolic disorder in Gansu Province of China

ZHANG Chuan, HUI Ling, ZHOU Bing-Bo, ZHENG Lei, WANG Yu-Pei, HAO Sheng-Ju, DA Zhen-Qiang, MA Ying, GUO Jin-Xian, CAO Zong-Fu, MA Xu. National Research Institute for Health and Family Planning/National Human Genetic Resources Center, Beijing 100081, China (Cao Z-F, Email: zongfu_cao@163.com)

Abstract: Objective To investigate the disease spectrum and pathogenic genes of inherited metabolic disorder (IMD) among neonates in Gansu Province of China. **Methods** A retrospective analysis was conducted on the tandem mass spectrometry data of 286 682 neonates who received IMD screening in Gansu Provincial Maternal and Child Health Hospital from January 2018 to December 2021. A genetic analysis was conducted on the neonates with positive results in tandem mass spectrometry during primary screening and reexamination. **Results** A total of 23 types of IMD caused by 28 pathogenic genes were found in the 286 682 neonates, and the overall prevalence rate of IMD was 0.63‰ (1/1 593), among which phenylketonuria showed the highest prevalence rate of 0.32‰ (1/3 083), followed by methylmalonic acidemia (0.11‰, 1/8 959) and tetrahydrobiopterin deficiency (0.06‰, 1/15 927). In this study, 166 variants were identified in the 28 pathogenic genes, with 13 novel variants found in 9 genes. According to American College of Medical Genetics and Genomics guidelines, 5 novel variants were classified as pathogenic variants, 7 were classified as likely pathogenic variants, and 1 was classified as the variant of uncertain significance. **Conclusions** This study enriches the database of pathogenic gene variants for IMD and provides basic data for establishing an accurate screening and diagnosis system for IMD in this region.

[Chinese Journal of Contemporary Pediatrics, 2024, 26(1): 67-71]

Key words: Inherited metabolic disorder; Genetic variation; Accurate screening and diagnosis; Neonate

[收稿日期] 2023-08-25; [接受日期] 2023-12-04

[基金项目] 甘肃省科技计划资助项目 (22YF7FA094); 兰州市科技计划项目 (2021-1-182); 甘肃省卫生行业计划项目 (GSWSKY 2022-33); 甘肃省科技厅创新基地及人才计划 (21JR7RA680); 甘肃省自然科学基金 (23JRR1378); 国家科技资源共享服务平台 (2005DKA21300)。

[作者简介] 张钊, 男, 博士, 主管检验师。

[通信作者] 曹宗富, 男, 副研究员。Email: zongfu_cao@163.com。

遗传代谢病 (inherited metabolic disorder, IMD) 作为出生缺陷重要组成部分, 是由于编码物质代谢所必需的酶或辅酶基因变异引起相应功能蛋白活性降低或丧失, 导致机体代谢紊乱的一组疾病^[1-2], 目前已报道的IMD有1 450多种^[3]。新生儿IMD筛查可及时对IMD患儿进行早期诊断和及时干预, 对改善预后十分重要^[4], 具有重大社会效益^[5-6]。

对IMD患儿进行基因分型意义重大, 明确基因分型后可以精准地指导后续治疗、遗传咨询及婚育问题。IMD的疾病谱及患病率存在地域性差异^[7]。甘肃地处我国西北地区, 医务人员整体对遗传病尤其是IMD的认识非常有限, 许多IMD的患病率没有数据, 以及治疗规范没有建立。临床上经常出现IMD患儿因不能及时得到诊断造成干预治疗不及时的严重后果。截至目前, 尚未见甘肃地区IMD疾病谱及患病率的相关研究报道。

本研究进行了甘肃地区IMD疾病谱及致病基因研究, 以期实现对本地区IMD患儿的早期诊断和及时干预, 改善预后, 为本地区建立精准的IMD筛查、诊断、预防体系提供基础性数据与策略。

1 资料与方法

1.1 研究对象

回顾性收集2018年1月—2021年12月甘肃省妇幼保健院286 682例新生儿IMD筛查的串联质谱数据, 受检者按人口基数比例来自甘肃省的12个地级市、2个自治州的23个县, 占2018—2021甘肃省出生人口的26.42% (108.5万)。

本研究获得家属知情同意并签署知情同意书, 并通过甘肃省妇幼保健院伦理委员会审查 [(2021) GSFY伦审65号]。

1.2 基因组DNA提取

采集患儿及其父母外周静脉血2~3 mL, EDTA抗凝。应用北京天根生化科技有限公司生产的血液基因组DNA提取试剂盒 (货号: DP348) 提取基因组DNA。

1.3 高通量测序分析

采用全外显子组测序技术 (北京智因东方转化医学研究中心) 进行检测, 目标区域20×以上, 覆盖度达95%。检测区域包括外显子区和剪接区、

部分内含子区; 可检测变异类型包括非重复区域的单碱基变异、小片段插入/缺失 (≤20 bp), 以及部分外显子缺失/重复和拷贝数变异。

1.4 数据分析

高通量测序结果与参考基因组 (GRCh37/hg19) 比对得到所有变异的SNP_INDEL文件, 对检测到的碱基改变进行筛选, 最后依据美国医学遗传学与基因组学学会 (American College of Medical Genetics and Genomics, ACMG) 指南^[8]判读新变异的致病性。

1.5 Sanger测序验证

基因外显子扩增引物由上海生工生物工程股份有限公司完成。PCR扩增体系为25 μL: 2×Taq PCR Mastermix (北京天根生化科技有限公司) 12.5 μL, 基因组DNA模板1.5 μL (浓度20~50 ng/μL), 上下游引物 (10 μmol/L) 各0.5 μL, ddH₂O 10 μL。PCR扩增产物经琼脂糖凝胶电泳鉴定, 对单一目的条带的产物采用PCR产物纯化试剂盒 (北京天根生化科技有限公司) 纯化后, 由ABI 3500型 (ABI, 美国) 测序仪进行测序, 使用SeqMan软件与标准序列对测序结果进行比对分析。

1.6 IMD诊断

根据《新生儿疾病串联质谱筛查技术专家共识》^[9], 基于本实验室建立的特定疾病的关键生物标志物的检测值及临界值, 根据串联质谱检测结果, 结合基因分型及患儿临床表现综合确定IMD种类。IMD种类的确定由实验室数据分析人员与临床医生共同决定。

2 结果

2.1 新生儿IMD分布

286 682例新生儿经基因检测明确诊断IMD 180例, 包含28个致病基因导致的23种IMD, 总患病率为0.63‰ (1/1 593)。苯丙酮尿症 (phenylketonuria, PKU) 患病率最高, 为0.32‰ (1/3 083); 其次是甲基丙二酸血症 (methylmalonic acidemia, MMA) (0.11‰, 1/8 959)、四氢生物蝶呤缺乏症 (tetrahydrobiopterin deficiency, BH4D) (0.06‰, 1/15 927)、希特林蛋白缺乏症 (0.02‰, 1/47 780)。本地区前11种IMD (患儿数≥2) 的累计患病率达93.3%。见表1。

表 1 甘肃地区 286 682 例新生儿 IMD 疾病谱

序号	疾病名称	致病基因	频数	患病率	频率* (%)	累计频率* (%)	遗传方式
1	PKU	<i>PAH</i>	93	1/3 083	51.7	51.7	AR
		<i>MMUT</i>	12				AR
2	MMA	<i>MMACHC</i>	17	1/8 959	17.8	69.4	AR
		<i>MMAA</i>	2				AR
		<i>MCEE</i>	1				AR
3	BH4D	<i>PTS</i>	16	1/15 927	10.0	79.4	AR
		<i>QDPR</i>	2				AR
4	希特林蛋白缺乏症	<i>SLC25A13</i>	6	1/47 780	3.3	82.8	AR
		<i>MCCC1</i>	2				AR
5	3-甲基巴豆酰辅酶 A 羧化酶缺乏症	<i>MCCC2</i>	3	1/57 336	2.8	85.6	AR
6	鸟氨酸氨基甲酰转移酶缺乏症	<i>OTC</i>	3	1/95 561	1.7	87.2	XLR
7	枫糖尿病	<i>BCKDHB</i>	3	1/95 561	1.7	88.9	AR
8	极长链酰基辅酶 A 脱氢酶缺乏症	<i>ACADVL</i>	2	1/143 341	1.1	90.0	AR
9	瓜氨酸血症 1 型	<i>ASS1</i>	2	1/143 341	1.1	91.1	AR
10	黏脂贮积症	<i>GNPTAB</i>	2	1/143 341	1.1	92.2	AR
11	肉碱酰基转移酶缺乏症	<i>SLC25A20</i>	2	1/143 341	1.1	93.3	AR
12	短链酰基辅酶 A 脱氢酶缺乏症	<i>ACADS</i>	1	1/286 682	0.6	93.9	AR
13	非酮症性高甘氨酸血症/甘氨酸脑病	<i>AMT</i>	1	1/286 682	0.6	94.4	AR
14	3-甲基戊烯二酸尿症伴耳聋、脑病及 leigh 样综合征	<i>SERAC1</i>	1	1/286 682	0.6	95.0	AR
15	3-甲基戊烯二酸尿症伴白内障、神经病及中性粒细胞减少症	<i>CLPB</i>	1	1/286 682	0.6	95.6	AR
16	肉碱软脂酰转移酶 2 缺乏症	<i>CPT2</i>	1	1/286 682	0.6	96.1	AD
17	酪氨酸血症 1 型	<i>FAH</i>	1	1/286 682	0.6	96.7	AR
18	半乳糖表异构酶缺乏症	<i>GALE</i>	1	1/286 682	0.6	97.2	AR
19	半乳糖血症 I 型	<i>GALT</i>	1	1/286 682	0.6	97.8	AR
20	戊二酸血症 I 型	<i>GCDH</i>	1	1/286 682	0.6	98.3	AR
21	线粒体戊二酰辅酶 A 合酶缺乏症	<i>HMGS2</i>	1	1/286 682	0.6	98.9	AR
22	丙酸血症	<i>PCCB</i>	1	1/286 682	0.6	99.4	AR
23	原发性肉碱缺乏症	<i>SLC22A5</i>	1	1/286 682	0.6	100	AR
合计			180	1/1 593			AR

注：[PKU] 苯丙酮尿症；[MMA] 甲基丙二酸血症；[BH4D] 四氢生物蝶呤缺乏症；[AR] 常染色体隐性遗传；[XLR] X 连锁隐性遗传；[AD] 常染色体显性遗传。*示在 180 例 IMD 患儿中所占比例。

2.2 IMD 遗传方式分布

23 种 IMD 中，21 种（91%）为常染色体隐性遗传，肉碱软脂酰转移酶 2 缺乏症为常染色体显性遗传，鸟氨酸氨基甲酰转移酶缺乏症为 X 连锁隐性遗传，见表 1。180 例患儿中，177 例（98.3%）致病变异均来自父母；1 例致病变异来自母亲和自发变异；2 例为自发变异（X 连锁隐性遗传和常染色体显性遗传患儿）。

2.3 新变异及其致病性分析

28 个致病基因中，共发现 166 种变异，其中 9 个基因的 13 种变异为 ClinVar (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/clinvar/>) 和 HGMD (<https://www.hgmd.cf.ac.uk/ac/index.php>) 数据库未报道的新变异。根据 ACMG 指南，5 种新变异为致病变异，7 种为可能致病变异，1 种为临床意义未明。见表 2。

表 2 甘肃地区 IMD 致病基因新变异位点及致病性分析

基因名称	转录本	碱基改变	氨基酸改变	变异类型	致病性	ACMG 证据
GNPTAB	NM_024312	c.2531G>A	S844N	错义变异	LP	PM2+PM3+PP3+PP4
		c.3654_c.3655insG	L1219Vfs*12	移码变异	P	PVS1+PM2+PM3+PP4
		c.46delC	H16Tfs*67	移码变异	P	PVS1+PM2+PM3+PP4
CLPB	NM_030813	c.1016delT	L339Rfs*5	移码变异	LP	PVS1+PM2
		c.1087A>G	R363G	错义变异	LP	PM2+PM3+PP3+PP4
MCCC2	NM_022132	c.1060dupA	T354Nfs*25	移码变异	P	PVS1+PM2+PM3+PP4
		c.470A>G	Q157R	错义变异	LP	PM2+PM3+PP3+PP5
ACADVL	NM_000018	c.1733dupT	M578Ifs*14	移码变异	P	PVS1+PM2+PM3
FAH	NM_000137	c.943T>C	C315R	错义变异	LP	PM2+PM3+PP3+PP4
GALE	NM_000403	c.576delT	H192fs*32	移码变异	P	PVS1+PM2+PM3
GALT	NM_000155	c.829T>C	S277P	错义变异	LP	PM2+PM3+PP3+PP4
PCCB	NM_000532	c.224A>C	D75A	错义变异	VUS	PM2+PP3+PP4
SLC25A20	NM_000387	c.49G>C	G17R	错义变异	LP	PM2+PM3+PP3+PP4

注：[P] 致病；[LP] 可能致病；[VUS] 临床意义未明；[ACMG] 美国医学遗传学与基因组学学会。

3 讨论

新生儿 IMD 筛查目标是预防或降低 IMD 病死率，对社会和儿童个人都是有益的^[9-10]。新生儿 IMD 筛查并不具有诊断性，结果异常时应进行基因诊断，对新生儿进行精准评估，有利于早期干预治疗，可有效降低包括脂肪酸氧化缺陷、尿素循环障碍等在内疾病的患病率和病死率^[5, 10-13]。

IMD 疾病谱及患病率在全国存在地域性差异。河南地区 IMD 总患病率为 0.48‰ (1/2 085)，其中患病率最高的为 MMA，其次为高苯丙氨酸血症 (hyperphenylalaninemia, HPA)、原发性肉碱缺乏症 (primary carnitine deficiency, PCD)、3-甲基巴豆酰辅酶 A 羧化酶缺乏症 (3-methylcrotonyl-coenzyme a carboxylase deficiency, MCCC2)、短链酰基辅酶 A 脱氢酶缺乏症 (short-chain acyl-coenzyme a dehydrogenase deficiency, SCADD)、希特林蛋白缺乏症、戊二酸血症 I 型等^[14]。浙江地区新生儿 IMD 总患病率为 0.22‰ (1/4 535)，患病率最高的为 HPA，其次为 PCD、MMA、SCADD、MCCC2、希特林蛋白缺乏症、高甲硫氨酸血症等^[15]。广州地区 IMD 总患病率为 0.41‰ (1/2 451)，患病率最高的为 PCD，其次为 MMA、PKU、SCADD、希特林蛋白缺乏症^[16]。陕西地区 IMD 总患病率为 0.65‰ (1/1 545)，患病率最高的为 HPA，其次为 MMA、希特林蛋白缺乏症、PCD、中链酰基辅酶 A 脱氢酶缺乏症^[17]。

本地区 IMD 疾病谱及患病率与国内以上地

区^[14-17]不同。在本研究 286 682 例新生儿中，经基因检测共诊断 IMD 180 例，包含 28 个致病基因导致的 23 种 IMD，患病率最高的是 PKU，其次是 MMA、BH4D、希特林蛋白缺乏症、MCCC2、鸟氨酸氨基甲酰转移酶缺乏症及枫糖尿症 (maple syrup urine disease, MSUD)，总患病率为 0.63‰ (1/1 593)，本地区 IMD 总患病率低于同为西北地区的陕西，但要高于国内其他地区。推测这可能是由于西北地区经济水平欠发达，人口流动性有限，由于当地人群的建立者效应所致，需要扩大样本量进一步研究。

有效的 IMD 治疗随访可降低对患儿的危害，MSUD 为氨基酸代谢病的一种，患儿尿液会出现类似枫糖浆的气味^[18]。该病是一种致死、致残的常染色体隐性遗传疾病，治疗困难，预后不良。本研究 3 例 MSUD 患儿中 2 例来自同一家系，该家系在第 1 胎患儿明确诊断后没有进行产前诊断，导致第 2 胎也为 MSUD，因此，对患儿家庭进行有效的遗传咨询及生育指导十分重要。

携带者筛查技术可以检出携带同一种隐性遗传病致病基因的高风险夫妻，携带同一致病基因的高风险夫妻可通过产前诊断或胚胎植入前诊断来避免患儿的出生。随着测序技术的发展，扩展性携带者筛查病种已经有上百种^[19]。但由于遗传病的疾病谱及患病率存在地域性差异，因此，不同地区应制定不同的筛查疾病种类。本研究结果显示，如果在扩展性携带者筛查的病种中添加 PKU、MMA、BH4D、希特林蛋白缺乏症、MCCC2、

鸟氨酸氨基甲酰转移酶缺乏症、MSUD、极长链酰基辅酶 A 脱氢酶缺乏症、瓜氨酸血症 1 型、黏脂贮积症、肉碱酰基转移酶缺乏症这 11 种 IMD 时，可覆盖甘肃地区 93.3% 的 IMD，可有效降低本地区 IMD 发生率。

综上所述，本研究对甘肃地区 286 682 新生儿的 IMD 疾病谱进行分析，发现 28 种 IMD。PKU、MMA、BH4D 为本地区患病率最高的 IMD。本研究在 9 个基因中发现了 13 个新变异位点，丰富了 IMD 相关致病基因变异数据库，为 IMD 的分子遗传学诊断、干预治疗、生育指导及遗传咨询提供了理论依据与技术支持。

作者贡献声明：张钊负责实验操作、数据分析、论文撰写与修改、经费支持，惠玲、周秉博、郑雷、王玉佩、郝胜菊、达振强、马莹、郭金仙负责实验操作、数据分析、论文撰写与修改，曹宗富、马旭负责指导研究、论文修改、经费支持。

利益冲突声明：所有作者声明无利益冲突。

[参 考 文 献]

- [1] 邵肖梅, 叶鸿瑁, 丘小汕. 实用新生儿学[M]. 4 版. 北京: 人民卫生出版社, 2011: 816-840.
- [2] Barić I, Fumić K, Hoffmann GF. Inborn errors of metabolism at the turn of the millennium[J]. *Croat Med J*, 2001, 42(4): 379-383. PMID: 11471189.
- [3] Ferreira CR, Rahman S, Keller M, et al. An international classification of inherited metabolic disorders (ICIMD) [J]. *J Inherit Metab Dis*, 2021, 44(1): 164-177. PMID: 33340416. PMID: PMC9021760. DOI: 10.1002/jimd.12348.
- [4] El-Hattab AW, Almanna M, Sutton VR. Newborn screening: history, current status, and future directions[J]. *Pediatr Clin North Am*, 2018, 65(2): 389-405. PMID: 29502920. DOI: 10.1016/j.pcl.2017.11.013.
- [5] Almanna M, Marom R, Sutton VR. Newborn screening: a review of history, recent advancements, and future perspectives in the era of next generation sequencing[J]. *Curr Opin Pediatr*, 2016, 28(6): 694-699. PMID: 2752071. DOI: 10.1097/MOP.0000000000000414.
- [6] Grosse SD. Does newborn screening save money? The difference between cost-effective and cost-saving interventions[J]. *J Pediatr*, 2005, 146(2): 168-170. PMID: 15689900. DOI: 10.1016/j.jpeds.2004.10.015.
- [7] Hillert A, Anikster Y, Belanger-Quintana A, et al. The genetic landscape and epidemiology of phenylketonuria[J]. *Am J Hum Genet*, 2020, 107(2): 234-250. PMID: 32668217. PMID: PMC7413859. DOI: 10.1016/j.ajhg.2020.06.006.
- [8] Richards S, Aziz N, Bale S, et al. Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology[J]. *Genet Med*, 2015, 17(5): 405-424. PMID: 25741868. PMID: PMC4544753. DOI: 10.1038/gim.2015.30.
- [9] 卫生部临床检验中心新生儿遗传代谢疾病筛查室间质量评价委员会. 新生儿疾病串联质谱筛查技术专家共识[J]. *中华检验医学杂志*, 2019, 42(2): 89-97. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1009-9158.2019.02.004.
- [10] Berry SA. Newborn screening[J]. *Clin Perinatol*, 2015, 42(2): 441-453, x. PMID: 26042913. DOI: 10.1016/j.clp.2015.03.002.
- [11] American College of Medical Genetics Newborn Screening Expert Group. Newborn screening: toward a uniform screening panel and system—executive summary[J]. *Pediatrics*, 2006, 117(5 Pt 2): S296-S307. PMID: 16735256. DOI: 10.1542/peds.2005-2633I.
- [12] Pena LD, van Calcar SC, Hansen J, et al. Outcomes and genotype-phenotype correlations in 52 individuals with VLCAD deficiency diagnosed by NBS and enrolled in the IBEM-IS database[J]. *Mol Genet Metab*, 2016, 118(4): 272-281. PMID: 27209629. PMID: PMC4970910. DOI: 10.1016/j.ymgme.2016.05.007.
- [13] Posset R, Garcia-Cazorla A, Valayannopoulos V, et al. Age at disease onset and peak ammonium level rather than interventional variables predict the neurological outcome in urea cycle disorders[J]. *J Inherit Metab Dis*, 2016, 39(5): 661-672. PMID: 27106216. DOI: 10.1007/s10545-016-9938-9.
- [14] 马胜举, 赵德华, 马坤, 等. 河南省 2013-2019 年新生儿遗传代谢病筛查回顾性分析[J]. *检验医学与临床*, 2020, 17(14): 1965-1968. DOI: 10.3969/j.issn.1672-9455.2020.14.006.
- [15] 杨茹杰, 沈亚平, 陈迟, 等. 2009-2021 年浙江省新生儿遗传代谢病基因型分析[J]. *预防医学*, 2022, 34(8): 760-764. DOI: 10.19485/j.cnki.issn2096-5087.2022.08.002.
- [16] 唐诚芳, 谭敏沂, 谢婷, 等. 广州地区新生儿遗传代谢病串联质谱法筛查结果及筛查性能评估[J]. *浙江大学学报(医学版)*, 2021, 50(4): 463-471. PMID: 34704419. PMID: PMC8714483. DOI: 10.3724/zdxbyxb-2021-0260.
- [17] 张瑞雪, 宋成荣, 张言, 等. 串联质谱联合二代测序技术在陕西地区遗传代谢病诊断中的应用[J]. *国际遗传学杂志*, 2020, 43(6): 317-323. DOI: 10.3760/cma.j.cn231536-20200622-00051.
- [18] Carleton SM, Peck DS, Grasela J, et al. DNA carrier testing and newborn screening for maple syrup urine disease in Old Order Mennonite communities[J]. *Genet Test Mol Biomarkers*, 2010, 14(2): 205-208. PMID: 20136525. PMID: PMC5586154. DOI: 10.1089/gtmb.2009.0107.
- [19] Bell CJ, Dinwiddie DL, Miller NA, et al. Carrier testing for severe childhood recessive diseases by next-generation sequencing[J]. *Sci Transl Med*, 2011, 3(65): 65ra4. PMID: 21228398. PMID: PMC3740116. DOI: 10.1126/scitranslmed.3001756.

(本文编辑：王颖)

(版权所有©2023 中国当代儿科杂志)