doi：10.7499/j.issn.1008-8830.2502040

论著·临床研究

甘肃地区1 159例苯丙酮尿症患儿基因型与干预策略分析

张钏[1] 张培[2] 周秉博[1] 王兴[1] 郑雷[1] 李修晶[1]
郭金仙[1] 陈丕亮[1] 惠玲[1] 达振强[1] 闫有圣[1,3]

（1.甘肃省妇幼保健院/甘肃省中心医院/甘肃省出生缺陷与罕见病临床医学研究中心，甘肃兰州 730050；2.兰州大学第二医院医院感染管理科，甘肃兰州 730050；3.首都医科大学附属北京妇产医院产前诊断中心，北京 100026）

［摘要］**目的** 对甘肃地区苯丙酮尿症（phenylketonuria, PKU）患儿进行分子流行病学调查，以期为PKU的干预策略提供基础性数据。**方法** 回顾性收集2012年1月—2024年12月甘肃省妇幼保健院就诊的1 159个PKU患儿家系，通过Sanger测序、多重连接依赖探针扩增技术、全外显子组测序以及深部内含子变异分析对*PAH*基因进行分析。**结果** 1 159例PKU患儿中，患儿的2 318个等位基因中检测到2 295个变异，检出率为99.01%。其中457个经典型PKU患儿家系检出率为100%（914/914），456个轻度PKU患儿家系检出率为99.45%（907/912），246个轻度高苯丙氨酸血症患儿家系检出率为96.34%（474/492）。检测到的2 295个等位基因变异分属于208种变异，其中出现频率最高的是c.728G>A（14.95%，343/2 295），其次为c.611A>G（4.88%，112/2 295），随后为c.721C>T（4.79%，110/2 295）。前23位热点变异的累计频率达70.28%（1 613/2 295）。外显子7上检测到的变异等位最多（29.19%，670/2 295）。**结论** 对*PAH*基因进行深部内含子变异分析，可以进一步提高PKU基因诊断率。针对*PAH*基因热点变异位点与区域设计研发相应检测试剂盒可能有助于PKU的精准筛查与防控。

［中国当代儿科杂志，2025，27（7）：808-814］
［关键词］苯丙酮尿症；基因诊断；基因变异；深部内含子；精准筛查；儿童

Genetic profiling and intervention strategies for phenylketonuria in Gansu, China: an analysis of 1 159 cases

ZHANG Chuan, ZHANG Pei, ZHOU Bing-Bo, WANG Xing, ZHENG Lei, LI Xiu-Jing, GUO Jin-Xian, CHEN Pi-Liang, HUI Ling, DA Zhen-Qiang, YAN You-Sheng. Gansu Provincial Maternity and Child Care Hospital/Gansu Provincial Central Hospital/Gansu Provincial Clinical Research Center for Birth Defects and Rare Diseases, Lanzhou 730050, China (Yan Y-S, Email: yys_521@ccmu.edu.cn)

Abstract: Objective To investigate the molecular epidemiology of children with phenylketonuria (PKU) in Gansu, China, providing foundational data for intervention strategies. **Methods** A retrospective analysis was conducted on 1 159 PKU families who attended Gansu Provincial Maternity and Child Care Hospital from January 2012 to December 2024. Sanger sequencing, multiplex ligation-dependent probe amplification, whole exome sequencing, and deep intronic variant analysis were used to analyze the *PAH* gene. **Results** For the 1 159 children with PKU, 2 295 variants were identified in 2 318 alleles, resulting in a detection rate of 99.01%. The detection rates were 100% (914/914) in 457 classic PKU families, 99.45% (907/912) in 456 mild PKU families, and 96.34% (474/492) in 246 mild hyperphenylalaninemia families. The 2 295 variants detected comprised 208 distinct mutation types, among which

［收稿日期］2025-02-12；［接受日期］2025-05-30
［基金项目］北京市自然科学基金（7232062）；甘肃省卫生健康行业科技创新重大科研项目（GSWSQNPY2025-19）；甘肃省科技计划资助项目（22YF7FA094）；医院科研基金项目资助项目（GMCCH2024-2-2、GMCCH2025-2-3-08）；甘肃省卫生行业计划项目（GSWSKY2022-33）；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（1606RJZA151）。
［作者简介］张钏，男，博士，副主任检验师。
［通信作者］闫有圣，男，主任医师。Email：yys_521@ccmu.edu.cn。

c.728G>A (14.95%, 343/2 295) had the highest frequency, followed by c.611A>G (4.88%, 112/2 295) and c.721C>T (4.79%, 110/2 295). The cumulative frequency of the top 23 hotspot variants reached 70.28% (1 613/2 295), and most variant alleles were detected in exon 7 (29.19%, 670/2 295). **Conclusions** Deep intronic variant analysis of the *PAH* gene can improve the genetic diagnostic rate of PKU. The development of targeted detection kits for *PAH* hotspot variants may enable precision screening programs and enhance preventive strategies for PKU.

[Chinese Journal of Contemporary Pediatrics, 2025, 27(7): 808-814]

Key words: Phenylketonuria; Genetic diagnosis; Gene variant; Deep intronic variant analysis; Precision screening; Child

苯丙酮尿症（phenylketonuria, PKU）是最常见的先天性常染色体隐性遗传的代谢疾病，由苯丙氨酸羟化酶（phenylalanine hydroxylase, *PAH*）基因纯合或复合杂合突变引起[1]。PKU的患病率在世界各地的种族和地理区域之间存在显著差异。美国PKU患病率约为1/10 000[2]。欧洲芬兰的PKU患病率相对较低，为1/112 000[3]；而俄罗斯部分地区新生儿的患病率高达1/850~1/332[4]。在亚洲，日本和泰国的PKU发病率相对较低[5-6]；中国PKU的平均发病率为1/15 924[7]，其中甘肃省的发病率最高，为1/3 083[8]。2025年2月，BIOPKU数据库（http://www.biopku.org/home/pah.asp）已经收录了*PAH* 3 370种致病变异，变异位点覆盖了*PAH*基因的5'UTR、外显子、内含子、3'UTR以及深部内含子区域。既往研究主要对*PAH*基因外显子及其测序序列的变异位点进行检测，对深部内含子变异的检测较少，对PKU的诊断率也未达到令人满意的效果[1-4]。本研究对甘肃地区PKU患儿*PAH*基因所有变异类型进行了全面的分析，为PKU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。

1 资料与方法

1.1 研究对象

回顾性收集2012年1月—2024年12月甘肃省妇幼保健院就诊的1 159个PKU患儿家系资料。本研究在取得患儿家属知情同意并签署知情同意书的前提下进行基因检测，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提取及检测流程

采集患儿及其父母外周静脉血2~3 mL，乙二胺四乙酸抗凝。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，检测策略见图1。

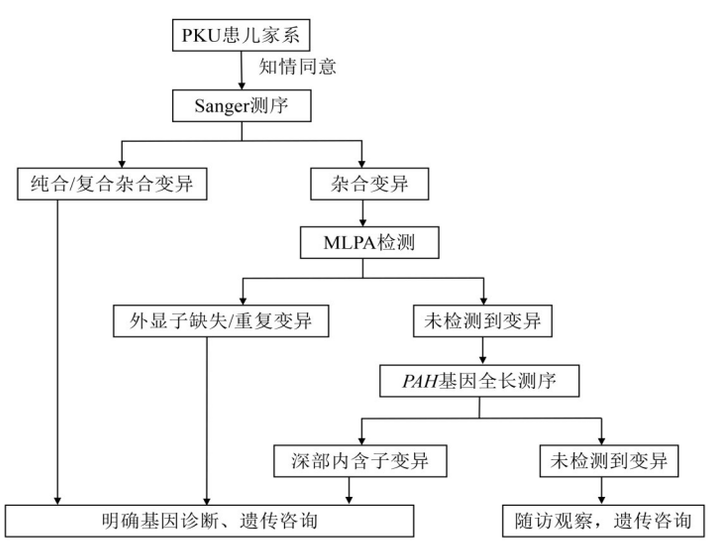


图1 *PAH*基因检测策略图 ［PKU］苯丙酮尿症；［MLPA］多重连接依赖探针扩增技术。

1.3 Sanger测序

利用Primer Premier 5.0软件（Premier Biosoft International, Palo Alto, CA, US）设计了13对聚合酶链反应（polymerase chain reaction, PCR）引物，分别针对*PAH*基因的外显子和侧翼序列[9]。PCR扩增产物经琼脂电泳鉴定后，对目的条带单一的产

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，在ABI 3500型测序仪（ABI，美国）上进行双向测序，使用SeqMan软件与标准序列对测序结果进行比对分析。

1.4 多重连接依赖探针扩增技术分析

对于仅检测到*PAH*基因一个变异的患儿，进行多重连接依赖探针扩增技术（multiplex ligation-dependent probe amplification, MLPA）检测，分析患儿是否存在*PAH*基因外显子水平的缺失或重复。MLPA试剂盒P055探针购自荷兰MRC-Holland公司，按照本实验室建立的方法进行MLPA检测[9]。MLPA反应产物在ABI 3500DX测序仪上进行毛细管电泳。电泳结果采用MLPA数据分析专用软件Coffalyser进行分析，判断是否存在外显子缺失。

1.5 全外显子组测序分析

采用全外显子组测序技术进行检测，目标区域20×以上，覆盖率达95%。检测区域包括外显子区和剪接区、部分内含子区；可检测的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。

高通量测序得到的结果与参考基因组（GRCh37/hg19）进行比对，得到所有变异的SNP_INDEL文件，研究者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 Medicaland Genomics, ACMG）指南[10]判读新变异的致病性。

1.6 *PAH*基因深部内含子变异分析

通过13对引物，将*PAH*基因进行全长扩增[11]，使用1%的琼脂糖凝胶电泳对PCR的扩增片段进行检测，扩增成功合格后将产物1~13混匀后送北京诺禾致源科技股份有限公司进行靶向测序，测序范围覆盖整个*PAH*基因，测序深度10 000×，测序数据在pgenomics平台（https://pgenomics.cn）上进行分析，数据分析同1.5。

2 结果

2.1 *PAH*基因变异检测结果

1 159例患儿中，轻度高苯丙氨酸血症（mild hyperphenylalaninemia, MHP）患儿为246例（21.23%），轻度苯丙酮尿症（mild phenylketonuria, mPKU）456例（39.34%），经典型苯丙酮尿症（classical phenylketonuria, cPKU）457例（39.43%）。经过Sanger测序、MLPA检测、全外显子组测序及深部内含子变异检测，1 136例（98.02%）患儿得到明确的基因诊断，MHP、mPKU、cPKU的基因诊断率分别为92.68%（228/246）、98.90%（451/456）、100%（457/457）。

2.2 *PAH*基因变异及分布特点

1 159例PKU患儿中，2 318个*PAH*基因（NM_000277.3）等位基因共检测到2 295个变异，检出率为99.01%。其中457个cPKU患儿家系检出率为100%（914/914），456个mPKU患儿家系检出率为99.45%（907/912），246个MHP患儿家系检出率为96.34%（474/492）。

1 136例PKU患儿检测到两个等位基因变异，其中复合杂合变异1 058例（93.13%），纯合变异78例（6.87%），检测到的变异均进行了父母来源验证；23例仅检测到一个杂合变异。1 135例的变异符合家系共分离，另1例是由一个母源致病变异与一个自发变异引起。

检测到的2 295个等位基因变异分属于208种变异，其中出现频率最高的是c.728G>A（14.95%，343/2 295），其次为c. 611A>G（4.88%，112/2 295），随后为c. 721C>T（4.79%，110/2 295）、c. 158G>A（4.40%，101/2 295）、c. 442-1G>A（4.31%，99/2 295）等。前23位热点变异的累计频率达70.28%（1 613/2 295）（表1）。PKU的3种类型cPKU、mPKU及MHP中，热变变异位点不同，见表2。

检测到的208种变异中，从变异类型来看，错义变异最多（133种，63.94%），其次为剪接变异（26种，12.50%）与无义变异（21种，10.10%）。从外显子和内含子水平来看，外显子7上检测到的变异种类最多（31种，14.90%），随后为外显子11（21种，10.10%）与6（19种，9.13%）。检测到的2 295个等位基因变异中，外显子7上的变异等位最多（670个，29.19%），其次为外显子11（301个，13.12%）。虽然内含子4上仅检测到3种变异，但等位基因数却高达107个。见表3。当采用Sanger测序技术检测*PAH*基因变异时，对外显子3、6、7、11、12及其侧翼序列进行扩增测序即可检测到74.95%（1 720/2 295）的变异位点。见表4。

表 1　PKU 患儿 *PAH* 基因变异频数≥10 的位点分布　（*n*=2 295）

序号	碱基改变	氨基酸改变	位置	变异类型	频数	频率 (%)	累计频率 (%)
1	c.728G>A	R243Q	外显子 7	错义变异	343	14.95	14.95
2	c.611A>G	EX6-96A>G	外显子 6	剪接变异	112	4.88	19.83
3	c.721C>T	R241C	外显子 7	错义变异	110	4.79	24.62
4	c.158G>A	R53H	外显子 2	错义变异	101	4.40	29.02
5	c.442-1G>A	IVS4-1G>A	内含子 4	剪接变异	99	4.31	33.33
6	c.1068C>A	Y356*	外显子 11	无义变异	96	4.18	37.52
7	c.1238G>C	R413P	外显子 12	错义变异	92	4.01	41.53
8	c.1197A>T	V399V	外显子 11	错义变异	84	3.66	45.19
9	c.331C>T	R111*	外显子 3	无义变异	79	3.44	48.63
10	c.842+2T>A	IVS7+2T>A	内含子 7	剪接变异	66	2.88	51.50
11	外显子 1 上游到外显子 1 缺失	/	/	大片段缺失	50	2.18	53.68
12	c.208_210delTCT	S70del	外显子 3	移码变异	47	2.05	55.73
13	c.782G>A	R261Q	外显子 7	错义变异	41	1.79	57.52
14	c.194T>C	I65T	外显子 3	错义变异	38	1.66	59.17
15	c.1199G>A	R400K	外显子 11	错义变异	37	1.61	60.78
16	c.764T>C	L255S	外显子 7	错义变异	33	1.44	62.22
17	c.1301C>A	A434D	外显子 12	错义变异	31	1.35	63.57
18	c.740G>T	G247V	外显子 7	错义变异	29	1.26	64.84
19	c.1315+6T>A	IVS12+6T>A	内含子 12	剪接变异	29	1.26	66.10
20	c.694C>T	Q232*	外显子 6	无义变异	26	1.13	67.23
21	c.1256A>G	Q419R	外显子 12	错义变异	25	1.09	68.32
22	c.1252A>C	T418P	外显子 12	错义变异	23	1.00	69.32
23	c.526C>T	R176*	外显子 6	无义变异	22	0.96	70.28
24	c.688G>A	V230I	外显子 6	错义变异	22	0.96	71.24
25	c.1199+502A>T	IVS11+502A>T	外显子 11	深部内含子	20	0.87	72.11
26	c.482T>C	F161S	外显子 5	错义变异	17	0.74	72.85
27	c.168+5G>C	IVS2+5G>C	内含子 2	剪接变异	17	0.74	73.59
28	c.320A>G	H107R	外显子 3	错义变异	16	0.70	74.29
29	c.781C>T	R261*	外显子 7	无义变异	15	0.65	74.95
30	c.498C>G	Y166*	外显子 5	无义变异	15	0.65	75.60
31	c.971T>A	I324N	外显子 10	错义变异	14	0.61	76.21
32	c.1174T>A	F392I	外显子 11	错义变异	14	0.61	76.82
33	c.1222C>T	R408W	外显子 12	错义变异	13	0.57	77.39
34	c.838G>A	E280K	外显子 7	错义变异	12	0.52	77.91
35	c.739G>C	G247R	外显子 7	错义变异	12	0.52	78.43
36	c.722delG	R241fs*5	外显子 7	移码变异	12	0.52	78.95
37	外显子 1 缺失	/	/	大片段缺失	11	0.48	79.43
38	c.977G>A	W326*	外显子 10	无义变异	11	0.48	79.91
39	c.940C>A	P314T	外显子 9	错义变异	11	0.48	80.39
40	c.842C>T	P281L	外显子 7	错义变异	11	0.48	80.87
41	c.671T>C	I224T	外显子 6	错义变异	11	0.48	81.35
42	c.473G>A	R158Q	外显子 5	错义变异	11	0.48	81.83
43	c.472C>T	R158W	外显子 5	错义变异	11	0.48	82.31
44	c.1223G>A	R408Q	外显子 12	错义变异	10	0.44	82.75

注：/示未知。

表2　cPKU、mPKU及MHP中热变变异位点分布（前10种）

序号	cPKU (*n*=914)			mPKU (*n*=907)			MHP (*n*=474)		
	变异位点	频数	频率 (%)	变异位点	频数	频率 (%)	变异位点	频数	频率 (%)
1	c.728G>A	166	18.16	c.728G>A	140	15.44	c.158G>A	97	20.46
2	c.1068C>A	58	6.35	c.721C>T	76	8.38	c.728G>A	35	7.38
3	c.611A>G	57	6.24	c.611A>G	39	4.30	c.721C>T	21	4.43
4	c.442-1G>A	51	5.58	c.1197A>T	36	3.97	c.1256A>G	17	3.59
5	c.331C>T	47	5.14	c.1238G>C	33	3.64	c.688G>A	17	3.59
6	c.1238G>C	44	4.81	c.442-1G>A	32	3.53	c.611A>G	16	3.38
7	c.1197A>T	41	4.49	c.842+2T>A	32	3.53	c.1238G>C	15	3.16
8	c.842+2T>A	24	2.63	c.208_210delTCT	25	2.76	c.442-1G>A	15	3.16
9	c.764T>C	22	2.41	c.1301C>A	25	2.76	c.1068C>A	14	2.95
10	c.194T>C	20	2.19	EXUp_1del	25	2.76	c.1174T>A	13	2.74

注：［cPKU］经典型苯丙酮尿症；［mPKU］轻度苯丙酮尿症；［MHP］轻度高苯丙氨酸血症。

表3　*PAH*基因变异分布

位置	变异位点分布 (*n*=208)		等位基因变异分布 (*n*=2 295)	
	频数	频率 (%)	频数	频率 (%)
外显子1	3	1.44	3	0.13
内含子1	0	0	0	0
外显子2	3	1.44	112	4.88
内含子2	8	3.85	22	0.96
外显子3	17	8.17	210	9.15
内含子3	0	0	0	0
外显子4	5	2.40	7	0.31
内含子4	3	1.44	107	4.66
外显子5	15	7.21	88	3.83
内含子5	0	0	0	0
外显子6	19	9.13	217	9.46
内含子6	4	1.92	7	0.31
外显子7	31	14.90	670	29.19
内含子7	6	2.88	71	3.09
外显子8	9	4.33	27	1.18
内含子8	2	0.96	2	0.09
外显子9	8	3.85	25	1.09
内含子9	1	0.48	1	0.04
外显子10	11	5.29	51	2.22
内含子10	2	0.96	9	0.39
外显子11	21	10.10	301	13.12
内含子11	3	1.44	7	0.31
外显子12	17	8.17	218	9.50
内含子12	5	2.40	44	1.92
外显子13	2	0.96	2	0.09
大片段缺失	10	4.81	91	3.97
大片段重复	2	0.96	2	0.09
5'UTR	1	0.48	1	0.04
合计	208	1	2 295	1

注：［5'UTR］5'非翻译区。

表4　*PAH*基因外显子及其侧翼序列的覆盖等位基因数

（*n*=2 295）

扩增位置	外显子长度 (bp)	等位基因数	频率 (%)	累计频率 (%)
外显子7	137	741	32.29	32.29
外显子11	134	288	12.55	44.84
外显子12	116	262	11.42	56.25
外显子6	197	219	9.54	65.80
外显子3	184	210	9.15	74.95
外显子2	108	134	5.84	80.78
外显子4	89	114	4.97	85.75
大片段缺失	/	93	4.05	89.80
外显子5	68	88	3.83	93.64
外显子10	96	57	2.48	96.12
外显子8	70	29	1.26	97.39
深部内含子	/	28	1.22	98.61
外显子9	57	26	1.13	99.74
外显子1	60	3	0.13	99.87
外显子13	44	2	0.09	99.96
5'UTR	/	1	0.04	100

注：［5'UTR］5'非翻译区。/示未知。

3　讨论

研究表明，尽管*PAH*基因发生变异，但大量变异仍会不同程度地残留PAH酶活性，这些酶活性的差异与PKU的不同临床表型密切相关[1]。因此，研究PKU致病基因*PAH*基因的变异谱是阐明PKU基因型与临床表型关联性，进行PKU治疗和生育指导、遗传咨询及产前诊断的基础。此外，通过*PAH*基因型来预测PKU的表型在临床上有非常重要的价值，特别是在血苯丙氨酸浓度处于临

界值患儿的治疗或患儿家属的遗传咨询方面[1]。

PKU的3种亚型分布存在地域性差异，cPKU在爱沙尼亚人群中所占比例最高（93.5%），其次为斯洛伐克（72.6%），cPKU在我国PKU中所占比例约62.1%[1]。本研究中，cPKU所占PKU患儿比例为39.43%，明显低于我国平均比例，这可能与甘肃地区独特的遗传背景有关。

本研究的1 159例PKU患儿中共发现208种变异，其中错义变异最多，其次为剪接变异、无义变异。外显子7上检测到的变异等位最多，其次为外显子11、12、6、3及内含子4，提示以上区域为*PAH*基因变异的热点区域。而研究报道，欧洲PKU患儿中*PAH*基因热点变异主要集中在外显子12和内含子12上[12-13]，美国则主要集中在内含子10上[14]，提示*PAH*基因变异位点的分布存在地域性差异。

在本研究检测到的*PAH*基因208种变异中，等位基因频率最高的是c.728G>A（14.95%），其次为c.611A>G（4.88%），随后为c.721C>T（4.79%）、c.158G>A（4.40%）、c.442-1G>A（4.31%）等。在cPKU中排名前3位的变异位点为c.728G>A、c.1068C>A和c.611A>G，mPKU前3位为c.728G>A、c.721C>T和c.611A>G，MHP前3位为c.158G>A、c.728G>A和c.721C>T。Li等[15]对796例PKU患儿基因分型后发现*PAH*等位基因频率较高的位点依次为c.728G>A（17.53%），c.611A>G（7.66%），c.1197A>T（5.84%），c.721C>T（5.40%），c.331C>T（4.77%），c.1068C>A（4.46%），c.1238G>C（4.33%），c.442-1G>A（3.77%）。而Wang等[16]对808例PKU患儿的研究发现，*PAH*等位基因频率较高的有c.728G>A（17.0%）、p.Y204_T236delinsS（7.4%）、c.721C>T（5.4）（7.2%）、p.W356Efs*22（5.4%）、c.331C>T（4.4%）、c.1068C>A（3.9%）、c.1238G>C（3.8%）和c.442-1G>A（3.7%）。本研究发现的热点变异位点与以上2个国内样本研究[15-16]有一定差异，说明在我国的不同地区，*PAH*基因变异位点及频率存在地域性差异。

PKU 3种不同类型患儿中的基因变异检出率及诊断率存在较大差异，mPKU与cPKU的诊断率要明显高于MHP[17-18]。本研究1 159例PKU患儿中，患儿的致病等位基因检出率为99.01%，MHP、mPKU、cPKU的基因诊断率分别为92.68%、98.90%和100%。本研究对PKU患儿的等位基因检出率及3种PKU亚型的基因诊断率相对于以往的研究[13-14, 16-25]来说均较高，这是由于以往对*PAH*基因变异的研究主要集中在外显子及其侧翼序列，而本研究对*PAH*基因深部内含子变异进行了检测，使得基因诊断率进一步提高。

本研究中尚有23例患儿未得到明确基因诊断，其中mPKU 5例，MHP 18例。本研究除了对*PAH*基因外显子及侧翼内含子区域进行了变异分析，还对深部内含子区域变异进行了分析，但仅研究了深部内含子错义变异，未对缺失变异行进一步分析；此外，也未对*PAH*基因的结构重排进行分析，今后需继续对深部内含子区域其他变异、*PAH*基因结构重排、5'UTR及3'UTR区域变异进行分析以进一步对这些患儿进行基因分型。

本研究发现，超过70%的PKU患儿通过筛选前23个*PAH*基因热点变异被检测出来。因此，可以进行大规模的新生儿筛查，以识别超过70%的PKU患儿。对*PAH*基因的3、6、7、11、12及其侧翼序列进行直接测序，可检测到74.95%的变异位点，该方法可用于PKU的初步诊断。

本研究存在一定的局限性，未对患儿的种族因素进行分析，未分析甘肃地区不同民族间PKU发病率、*PAH*基因变异位点及频率是否存在差异，今后尚需通过随访来补充这些信息。

综上，本研究通过对*PAH*基因进行了较为全面的分析，3种类型PKU患儿的等位基因检出率及基因诊断率相对于以往的研究均较高。对*PAH*基因进行深部内含子变异分析，可以进一步提高PKU基因诊断率，有助于PKU患儿家庭的干预治疗、遗传咨询与生育指导。针对*PAH*基因热点变异位点与区域设计研发相应的检测试剂盒，有可能有助于PKU的精准筛查与防控。

作者贡献声明：张钏、张培、闫有圣负责文章设计、实验操作、数据分析、文章构思撰写与修改；周秉博、王兴、郑雷、李修晶、郭金仙、陈丕亮、惠玲、达振强负责数据收集与实验操作。

利益冲突声明：所有作者均声明不存在利益冲突。

［参　考　文　献］

[1] 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. PMCID:

PMC7413859. DOI: 10.1016/j.ajhg.2020.06.006.

[2] Scriver CR. The *PAH* gene, phenylketonuria, and a paradigm shift[J]. Hum Mutat, 2007, 28(9): 831-845. PMID: 17443661. DOI: 10.1002/humu.20526.

[3] Guldberg P, Henriksen KF, Sipilä I, et al. Phenylketonuria in a low incidence population: molecular characterisation of mutations in Finland[J]. J Med Genet, 1995, 32(12): 976-978. PMID: 8825928. PMCID: PMC1051781. DOI: 10.1136/jmg.32.12.976.

[4] Gundorova P, Zinchenko RA, Kuznetsova IA, et al. Molecular-genetic causes for the high frequency of phenylketonuria in the population from the North Caucasus[J]. PLoS One, 2018, 13(8): e0201489. PMID: 30067850. PMCID: PMC6070269. DOI: 10.1371/journal.pone.0201489.

[5] Okano Y, Hase Y, Lee DH, et al. Frequency and distribution of phenylketonuric mutations in Orientals[J]. Hum Mutat, 1992, 1(3): 216-220. PMID: 1301927. DOI: 10.1002/humu.1380010307.

[6] Sutivijit Y, Banpavichit A, Wiwanitkit V. Prevalence of neonatal hypothyroidism and phenylketonuria in Southern Thailand: a 10-year report[J]. Indian J Endocrinol Metab, 2011, 15(2): 115-117. PMID: 21731869. PMCID: PMC3124997. DOI: 10.4103/2230-8210.81941.

[7] Xiang L, Tao J, Deng K, et al. Phenylketonuria incidence in China between 2013 and 2017 based on data from the Chinese newborn screening information system: a descriptive study[J]. BMJ Open, 2019, 9(8): e031474. PMID: 31444193. PMCID: PMC6707664. DOI: 10.1136/bmjopen-2019-031474.

[8] 张钏, 惠玲, 周秉博, 等. 甘肃地区遗传代谢病疾病谱及致病基因分析[J]. 中国当代儿科杂志, 2024, 26(1): 67-71. PMID: 38269462. PMCID: PMC10817745. DOI: 10.7499/j.issn.1008-8830.2308094.

[9] 张钏, 郝胜菊, 王晓黎, 等. 55个苯丙酮尿症家系产前诊断与基因突变分析[J]. 中华围产医学杂志, 2018, 21(11): 764-768. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-9408.2018.11.009.

[10] 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. PMCID: PMC4544753. DOI: 10.1038/gim.2015.30.

[11] Zhang C, Zhang P, Yan Y, et al. The spectrum of phenylalanine hydroxylase variants and genotype-phenotype correlation in phenylketonuria patients in Gansu, China[J]. Hum Genomics, 2023, 17(1): 36. PMID: 37098607. PMCID: PMC10127316. DOI: 10.1186/s40246-023-00475-7.

[12] Zschocke J. Phenylketonuria mutations in Europe[J]. Hum Mutat, 2003, 21(4): 345-356. PMID: 12655544. DOI: 10.1002/humu.10192.

[13] Aulehla-Scholz C, Heilbronner H. Mutational spectrum in German patients with phenylalanine hydroxylase deficiency[J]. Hum Mutat, 2003, 21(4): 399-400. PMID: 12655553. DOI: 10.1002/humu.9116.

[14] Kostandyan N, Britschgi C, Matevosyan A, et al. The spectrum of phenylketonuria genotypes in the Armenian population: identification of three novel mutant *PAH* alleles[J]. Mol Genet Metab, 2011, 104 Suppl: S93-S96. PMID: 21890392. DOI: 10.1016/j.ymgme.2011.08.006.

[15] Li N, Jia H, Liu Z, et al. Molecular characterisation of phenylketonuria in a Chinese mainland population using next-generation sequencing[J]. Sci Rep, 2015, 5: 15769. PMID: 26503515. PMCID: PMC4621502. DOI: 10.1038/srep15769.

[16] Wang R, Shen N, Ye J, et al. Mutation spectrum of hyperphenylalaninemia candidate genes and the genotype-phenotype correlation in the Chinese population[J]. Clin Chim Acta, 2018, 481: 132-138. PMID: 29499199. DOI: 10.1016/j.cca.2018.02.035.

[17] Martínez-Pizarro A, Dembic M, Pérez B, et al. Intronic *PAH* gene mutations cause a splicing defect by a novel mechanism involving U1snRNP binding downstream of the 5' splice site[J]. PLoS Genet, 2018, 14(4): e1007360. PMID: 29684050. PMCID: PMC5933811. DOI: 10.1371/journal.pgen.1007360.

[18] Bercovich D, Elimelech A, Zlotogora J, et al. Genotype-phenotype correlations analysis of mutations in the phenylalanine hydroxylase (*PAH*) gene[J]. J Hum Genet, 2008, 53(5): 407-418. PMID: 18299955. DOI: 10.1007/s10038-008-0264-4.

[19] 赵德华, 李晓乐, 贾晨路, 等. 河南地区苯丙氨酸羟化酶缺乏症基因突变型与表型的关系研究[J]. 中华医学遗传学杂志, 2016, 33(3): 300-305. PMID: 27264808. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1003-9406.2016.03.005.

[20] Bashyam MD, Chaudhary AK, Kiran M, et al. Splice, insertion-deletion and nonsense mutations that perturb the phenylalanine hydroxylase transcript cause phenylketonuria in India[J]. J Cell Biochem, 2014, 115(3): 566-574. PMID: 24130151. DOI: 10.1002/jcb.24692.

[21] Lee YW, Lee DH, Kim ND, et al. Mutation analysis of *PAH* gene and characterization of a recurrent deletion mutation in Korean patients with phenylketonuria[J]. Exp Mol Med, 2008, 40(5): 533-540. PMID: 18985011. PMCID: PMC2679362. DOI: 10.3858/emm.2008.40.5.533.

[22] Okano Y, Kudo S, Nishi Y, et al. Molecular characterization of phenylketonuria and tetrahydrobiopterin-responsive phenylalanine hydroxylase deficiency in Japan[J]. J Hum Genet, 2011, 56(4): 306-312. PMID: 21307867. DOI: 10.1038/jhg.2011.10.

[23] Xiao Y, Gu Q, Wu HR, et al. Molecular diagnosis of phenylketonuria in 157 Chinese families and the results of prenatal diagnosis in these families[J]. Chin Med J (Engl), 2021, 134(13): 1626-1628. PMID: 34039861. PMCID: PMC8280003. DOI: 10.1097/CM9.0000000000001469.

[24] 陈晨, 赵振华, 任依琳, 等. 河南地区113例苯丙酮尿症患者*PAH*基因的变异特点[J]. 中华医学遗传学杂志, 2018, 35(6): 791-795. PMID: 30512147. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1003-9406.2018.06.003.

[25] 陆清, 刘艳秋, 杨必成, 等. 苯丙酮尿症患者苯丙氨酸羟化酶基因的变异研究[J]. 中华医学遗传学杂志, 2019, 36(11): 1057-1061. PMID: 31703125. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1003-9406.2019.11.001.

（本文编辑：王颖）

（版权所有©2025 中国当代儿科杂志）