

中国人低磷酸酶血症的基因突变特点及常见就诊原因

李丽丽 陈 斌 闫福华

摘 要 **目的** 本研究旨在分析中国低磷酸酶血症患者的基因突变特点和常见就诊原因,提醒相关医生加以注意,以提高诊断效率。**方法** 通过中国知网、维普中文科技期刊数据库、万方数据库、PubMed、Ovid、Web of Science 和 Embase,检索截止到 2015 年 12 月 31 日的可能包含低磷酸酶血症的病例的文献。根据纳入与排除标准进行筛选和评价,然后提取所纳入文献中的就诊信息,进行归纳和统计分析。**结果** 最终筛选出 25 篇包含中国低磷酸酶血症患者就诊信息的文献,共包含 34 位患者。笔者发现 ALPL 基因突变主要分布在 5、10 号外显子,其中 75.0% 为错义突变。34 位患者中 16 位(47%)因乳牙早失就诊,12 位(35%)因骨骼异常就诊。**结论** 中国 HP 患者 ALPL 基因突变在外显子上的分布不同于其他种族,乳牙早失和骨骼异常是常见就诊原因。

关键词 低磷酸酶血症 组织非特异性碱性磷酸酶 基因突变 就诊原因

中图分类号 R442.9

文献标识码 A

DOI 10.11969/j.issn.1673-548X.2016.08.020

Characteristics of Gene Mutation and Chief Complaint of Chinese Patient with Hypophosphatasia. Li Lili, Chen Bin, Yan Fuhua. Nanjing Stomatological Hospital, Medical School of Nanjing University, Jiangsu 210008, China

Abstract **Objective** To analyse the characteristics of ALPL gene mutation in Chinese patients with hypophosphatasia (HP), as well as the main complainment in clinical practice, so that more patients with HP can be diagnosed timely. **Methods** We systematically searched the databases CNKI, VIP, Wanfang, PubMed, Ovid, Web of Science and Embase for the literatures which may contain the report of HP up to December 31, 2015. The literatures were screened and evaluated according to the inclusion and exclusion criteria. Then we collected and analyzed information from the included literature. **Results** A total of 34 samples from 25 independent studies were enrolled in the present analysis. We found that the ALPL gene mutations of Chinese patients were mainly in exon 5 and exon 10. 75.0% of the mutations were missense mutation. Sixteen (47%) of the 34 patients came to the doctor for early exfoliation of deciduous teeth. Twelve (35%) of them for bone dysplasia. **Conclusion** Distribution of ALPL gene mutation in exon may different in Chinese patient from those in the other races. Early exfoliation of deciduous teeth and bone dysplasia are common causes in clinical practice.

Key words Hypophosphatasia; Tissue non-specific alkaline phosphatase; Gene mutation; Chief complaint

低磷酸酶血症(hypophosphatasia, HP, OMIM 146300)是一种罕见的遗传性疾病,临床表现变异较大,重型可致胎儿死亡,而轻型可仅表现为牙齿异常。重型 HP 多为常染色体隐性遗传,轻型有些表现为常染色体显性遗传,有些为常染色体隐性遗传^[1]。该病的特征表现为骨骼和牙齿矿化不全,骨组织及血清中碱性磷酸酶活性降低。HP 发病的根本原因是组织非特异性碱性磷酸酶(alkaline phosphatase liver/bone/kidney, ALPL)基因突变。Mornet 等收集 HP 患者的基因突变数据([http://www.sesep.uvsq.fr/03_hy-](http://www.sesep.uvsq.fr/03_hy-po_mutations.php)

[po_mutations.php](http://www.sesep.uvsq.fr/03_hy-po_mutations.php)),截至 2015 年 12 月 17 日,已报道的 ALPL 基因致病突变有 302 种,不断有新突变得报道和收录。根据发病年龄和严重程度,HP 可分为 6 型:“围生期型致死型”、“围生期良性型”、“婴儿型”、“儿童型”、“成年型”和“牙型”^[2]。

HP 的诊断依据包括临床表现、影像学检查发现管状骨发育异常、未成熟乳恒牙的早失,血清 ALP 活性持续性低于正常范围,尿液中磷酸乙醇胺、磷酸吡哆醛、无机焦磷酸升高。最终有必要对 ALPL 基因进行突变筛查,以明确诊断。HP 的患病情况存在种族差异,不同种族中有所不同,中国 HP 患者 ALPL 基因突变的特点可能不同于其他种族,这一问题尚待研究^[3, 4]。中国人中 HP 屡见报道,实际上中国人 HP 的发生率必然比文献反映的更加严重。就目前的情况分析,很大一部分患者可能未得到确诊。据笔者调查,极少数医院能够进行 ALPL 代谢底物检测及 AL-

基金项目:江苏省临床科技专项基金资助项目(BL2013002);江苏省双创计划基金资助项目(苏人才办[2014]27号)

作者单位:210008 南京大学医学院附属口腔医院、南京市口腔医院

通讯作者:闫福华,电子信箱:fhyan2005@126.com

PL 基因测序,这增加了确诊的难度,因此临床医生需更加警惕这一疾病,才能指导患者进行有针对性的检查,以明确诊断。

本研究通过收集既往中国人 HP 病例报告并提取患者就诊信息,分析中国 HP 患者 ALPL 的基因突变特点及常见就诊原因,提醒相关医生注意,以提高诊断效率。

资料与方法

1. 检索策略:计算机检索中国知网、维普中文科技期刊数据库、万方数据库、PubMed、Ovid、Web of Science、Embase,收集所有可能包含中国 HP 患者的文章,检索时间均从建库起截止到 2015 年 12 月 31 日。

中文数据库检索策略为:在全文中检索 (Rathbun 综合征)OR(磷酸酶过少症)OR(低磷酸酶血症)OR(低碱性磷酸酶血症)OR(低碱性磷酸酯酶症)OR(低磷酸酯酶症)。英文数据库检索策略为:在全文中检索 hypophosphatasia,限制条件为 humans。同时在相关文献的参考文献中查找可能的病例报告,并与相关文献的通讯作者和本领域的专家联系,以获取以上检索未发现的相关信息,提高查全率。

2. 文献筛选和资料提取:删除重复的文献,然后阅读题目、摘要或全文,根据纳入与排除标准,选出可用于统计和分析的文献资料。然后从原文提取患者的就诊信息,记录第 1 作者、发表时间、患者一般信

息、就诊原因、临床表现、测序结果等信息。(1)纳入标准:研究对象为中国人,HP 诊断依据充分,至少应包括血清 ALP 活性持续性低于正常范围或明确 ALPL 基因突变。(2)排除标准:未提供就诊信息的文献;诊断依据不充分的病例;重复报道的病例。

3. 文献质量评价:对纳入的研究进行质量评价,标准包括提供患者一般信息及各项检查的完整性、诊断依据的可靠性及突变分析的可信性。

4. 统计学方法:收集各个患者临床表现后进行分类,最终以“有”或“无”的形式列入统计表。对于分析突变在外显子上的分布,首先在 NCBI 数据库中查得 ALPL 基因外显子信息,确定各文献涉及的突变所在的外显子编号,然后加以统计。

结 果

1. 文献检索结果:在中国知网、维普中文科技期刊数据库、万方数据库中检索到 582 篇文献。通过 PubMed、Ovid、Web of Science、Embase 检索到 3551 篇文献。剔除重复的文献后获得 1666 篇文献供筛选。然后通过阅读题目、摘要或全文,根据纳入标准筛选出 33 篇文献。但其中 1 篇会议文献未能获得详细的患者信息,有 5 篇文献诊断证据不足,另外,伍金林等的 2 篇文献包含同一位患者,轩昆等的 2 篇文献包含同一位患者,故最终筛选出 25 篇文献(图 1),提取全文中的患者信息,并进行统计分析(表 1)。

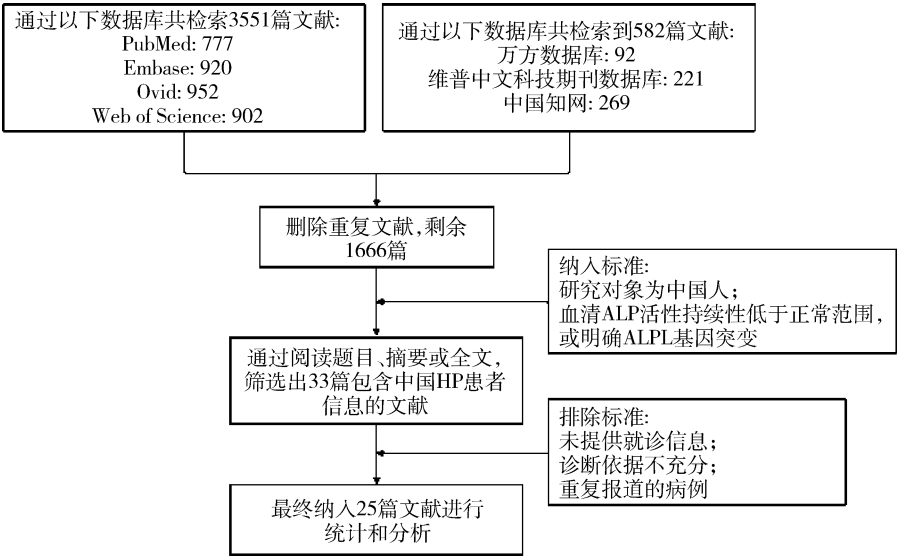


图 1 文献检索与筛选流程图

2. 纳入研究的基本特征和质量评价:纳入的研究均提供了患者的一般信息及完整的临床检查、实验室检查和影像学检查结果,各项检查结果符合 HP 的临床表现,且至少两次血 ALP 检测低于正常范围或 AL-

PL 基因测序发现突变,诊断依据充分。包含 ALPL 突变检测的文献中,分析测序结果时均考虑到排除单核苷酸多态性。

表 1 统计既往文献里中国人 HP 的突变位点

第 1 作者	诊断	主诉	一般信息			HP 相关信息					
			确诊年龄	性别	身高 (cm)	呼吸系统 感染	骨骼形态 异常	不明原因或 反复骨折	牙齿异常	血清 ALP (U/L)	突变位点
邵冲 ^[5]	成人型	下肢疼痛， 无法正常行走	35 岁	男性	131	-	+	+	-	27	p. Y178H(c. 532T>C, exon 6)
邵冲 ^[5]	儿童型	乳牙早失	5 岁	男性	100	-	-	+	+	55	p. D90G(c. 269A>G, exon 4) ; p. E291K(c. 871G>A, exon 9)
梁学军 ^[6]	牙型	乳牙早失	1.2 岁	男性	79	-	-	-	+	11 ~ 13	p. Y371H(c. 1162T>C, exon 10) ; p. L511Pfs * 272(c. 1532insC, exon 12)
赵真 ^[7]	婴儿型	骨骼发育异常	4 个月	男性	58	+	+	N	N	25	p. R272C(c. 814C>T, exon 8) ; p. S368del(c. 1101 – 1103delCTC, exon 10)
冀堃 ^[8]	儿童型	乳牙早失	10 岁	男性	114	-	+	-	+	80	p. R263Q(c. 551G>A, exon 6)
冀堃 ^[8]	儿童型	乳牙早失	15 岁	男性	145	-	+	-	+	12	p. R136H(c. 407G>A, exon 5) ; p. R263Q(c. 551G>A, exon 6)
冀堃 ^[8]	儿童型	乳牙早失	3 岁	女	N	-	+	-	+	25	p. A33V(c. 98C>T, exon 3) ; p. T141N(c. 422C>A, exon 5)
Yang ^[9]	儿童型	胸廓异常	5.5 岁	男性	N	-	+	N	+	27	p. R136L(c. 407G>T, exon 5) ; p. T389N(c. 1166C>A, exon 10)
Yang ^[9]	儿童型	乳牙早失	18 个月	女	N	-	-	N	+	7	p. Y28D(c. 82T>G, exon 3) ; p. Y388H(c. 1162T>C, exon 10)
Yang ^[9]	儿童型	乳牙早失	18 个月	男性	N	-	-	N	+	38	p. M219V(c. 655A>G, exon 7) ; p. A111T(c. 331G>A, exon 5)
法提马 ^[10]	儿童型	生长发育异常	1 岁	男性	N	N	+	N	+	56	c. 1743delA, exon 12
Zhang ^[11]	成人型	恒牙早失	44 岁	男性	148	-	+	+	+	5	p. V424A(c. 1271T>C, exon 11)
Zhang ^[11]	儿童型	双膝疼痛	19 岁	女	137	-	+	+	+	6	c. 298 – 1G>A, intron 4
Chang ^[12] – ENREF_6	围生期致死型	急性呼吸窘迫	12h	男性	45	+	+	N	N	U	p. 217delVinsAK(c. 650delTinsCTAA, exon 7) p. 328delF(c. 984_986delCTT, exon 9)
刘海娟 ^[13]	儿童型	骨骼畸形	2.5 岁	男性	78	-	+	-	+	19	p. V7YfsX18(c. 18delA, exon 2) ; p. R136P(c. 407G>C, exon 5)
段泓宇 ^[14]	婴儿型	反复咳嗽气促	5 个月	男性		+	+	+	N	34	
陈晨 ^[15]	儿童型	下肢畸形	3.5 岁	男性	N	-	+	-	N	95.5	p. C456R(c. 1366G>A, exon 12)

续表 1

第 1 作者	诊断	主诉	一般信息			HP 相关信息					
			确诊年龄	性别	身高 (cm)	呼吸系统 感染	骨骼形态 异常	不明原因或 反复骨折	牙齿异常	血清 ALP (U/L)	突变位点
Liu ^{〔16〕}	儿童型	乳牙早失	5 ~ 6 岁	N	N	-	+	-	+		997 + 1G > T, intron 9 ; p. Y388H (c. 1162T > C, exon 10)
Liu ^{〔16〕}	牙型	乳牙早失	5 ~ 6 岁	N	N	-	-	-	+		472 + 1G > A, intron 5 ; p. Y371H (1120G > A, exon10)
Liu ^{〔16〕}	牙型	乳牙早失	5 ~ 6 岁	N	N	-	-	-	+		p. G221V (c. 668G > A, exon 7) ; p. Y371H (1120G > A, exon10)
郑雯洁 ^{〔17〕}	婴儿型	体重增长缓慢	4 个月	男性	59	-	+	-	-	20	
轩昆 ^{〔18〕}	牙型	乳牙早失	5 岁	男性		-	-	-	+	28	p. P446G (c. 1581C > G, exon 12)
伍金林 ^{〔19〕}	围产期致死型	气促发绀	30min	女性		+	+	N	N	7	
麻宏伟 ^{〔20〕}	婴儿型	肺炎反复	20 个月	男性	70	+	+	-	-	6.8 ~ 8.2	
轩昆	儿童型	乳牙早失	6 岁	男性		-	+	-	+	28	p. R136H (c. 407G > A, exon 5)
轩昆	牙型	乳牙早失	5 岁	男性		-	-	-	+	32	
许雪静	牙型	乳牙早失	3.8 岁	男性	96	-	-	-	+	16	
李启艳	牙型	乳牙早失	6 岁	男性	98	-	-	-	+	9	
兰海霞	婴儿型	生长发育迟缓、 肌张力低下	5 个月	男性	54	-	+	-	N	13 ~ 26	
Chou	婴儿型	佝偻病	4 个月	女性	54	+	+	N	N	12 ~ 26	
Chou	成人型	反复骨折	27 岁	女性	N	-	-	+	+	6	
张碧丽	婴儿型	间断呕吐， 发育迟缓	7 个月	女性	57	-	+	N	N	26 ~ 32	
程庆民	婴儿型	频繁呕吐	4.5 个月	女性	N	+	+	N	N	18 ~ 31	
陈九锡	儿童型	乳牙早失	2.3 岁	女性	85	-	+	-	+	U	

+ : 有上述症状; - : 无上述症状; N : 未提及; U : 因低于检测阈值而未能检测到

3. 中国 HP 患者 ALPL 基因突变特点: 纳入的 25 篇文献中共包含 34 位患者, 其中 21 例进行了 ALPL 基因测序, 共 28 种不同的突变 (表 1)。其中 5 个突变发生在 5 号外显子 (17.9%), 4 个突变发生在 10 号外显子 (14.3%) (图 2)。同时笔者注意到, 4 位患者 (19%) 存在 c. 407 位点的不同突变。另一方面, 有关突变的类型, 其中 21 个 (75%) 错义突变, 3 个 (10.8%) 剪接突变, 2 个移码突变 (7.1%), 2 个 (7.1%) 小片段缺失 (表 2)。

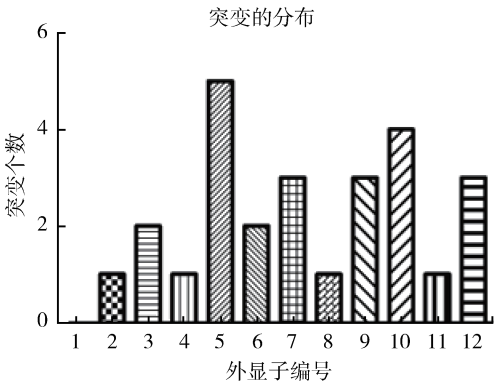


图 2 既往文献报道的 ALPL 基因突在外显子上的分布情况

表 2 既往报道的 ALPL 基因突变的类型

突变类型	个数	比例 (%)
错义突变	21	75.0
剪接突变	3	10.8
移码突变	2	7.1
小片段缺失	2	7.1
合计	28	100.0

4. 中国 HP 患者的常见就诊原因: 纳入的 34 例患者中, 2 例围生期致死型患者, 8 例婴儿型患者, 14 例儿童型患者, 3 例成人型患者和 7 例牙型患者 (表 3)。其中 22 例为男性, 占已知性别患者的 70.9%。2 例围生期致死型均因出生后呼吸窘迫就诊, 都有严重的骨骼发育异常, 分别在出生后 4 天和 28 天因呼吸衰竭死亡。8 例婴儿型患者分别因骨骼异常、生长缓慢、反复肺炎、频繁呕吐就诊, 各有 2 例。其中 5 例伴呼吸道疾病, 8 例患者都有维生素 D 缺乏症样骨骼异常。14 例儿童型患者中, 有 9 例患者因乳牙早失就诊, 5 例患者因骨骼发育异常就诊, 11 例有骨质疏松、鸡胸、四肢骨骼异常等维生素 D 缺乏症样改变或骨骼发育异常。2 例成人型患者均因下肢关节疼痛就诊, 1 例因反复骨折就诊, 提示下肢关节疼痛或骨折等骨骼异常可能是中国人成人型 HP 患者常见的就

诊原因。7 例牙型患儿均因乳牙早失就诊。

表 3 不同类型 HP 患者的就诊原因

患者类型	n	就诊原因		
		反复肺炎或呕吐	乳牙早失	骨骼异常
围生期致死型	2	2	-	2
婴儿型	8	4	-	2
儿童型	14	0	9	5
成人型	3	0	0	3
牙型	7	0	7	0

总之, 就诊的患者以婴儿型、儿童型和牙型居多, 大部分 (70.9%) 为男性。婴儿型患者都有维生素 D 缺乏症样骨骼异常。儿童型患者大部分 (64.3%) 因乳牙早失就诊, 其他因骨骼异常就诊。牙型患者全部因乳牙早失就诊。

讨 论

Mornet 建立的 ALPL 基因突变数据库中收录的患者大多来自欧洲、北美洲、澳洲和日本, 由于种族差异, 中国人的情况可能有所不同。为了更好地了解中国 HP 患者的 ALPL 基因突变及其特点, 本研究对已报道中国 HP 患者 ALPL 突变进行了汇总和分析, 分析结果显示, 中国 HP 患者 ALPL 基因突变主要分布在 5、10 号外显子, 而 Mornet 等的统计结果中 9 号外显子居多, 可能是种族差异的原因, 当然也不能排除本组数据样本量小造成的偏差, 这一问题尚需大家共同努力解决。突变的类型与 Mornet 等的统计有相同的趋势, 绝大部分为错义突变, 其次为剪接突变和小片段缺失和插入。

在临床上, 围生期致死型后果严重, 可导致胎儿死亡, 或出生后数日因肺发育不良、癫痫、广泛的矿化不良、骨骼畸形或钙磷代谢异常而死亡。通常超声检查可发现骨骼发育异常, 因此产前检查和遗传咨询很重要, 产科医生需加以注意。

乳牙早失是轻型患者 (儿童型, 成人型, 牙型) 的常见就诊原因, 已报道的 24 位轻型患者有 16 位因乳牙早失就诊, 约占 66.7%。这些患者往往没有明显的牙龈炎症, 可伴牙齿形态异常, 如小球状冠, 颈部缩窄和髓腔扩大。脱落乳牙的病理检查常可发现牙骨质发育异常, 无细胞牙骨质层缺失, 少数患者可见小的斑点状无细胞牙骨质, 口腔科医生应加以重视。

骨骼发育异常也是 HP 患者的常见就诊原因, 14 例儿童型患者中 11 例存在维生素 D 缺乏症样改变, 3 例成人型患者因下肢关节疼痛或反复骨折就诊, 8

例婴儿型患者都有维生素 D 缺乏症样骨骼异常。儿童型患者可出现骨密度减低、骨痛、关节痛、不明原因的骨折,可能由于骨骼发育缺陷导致身材矮小、行走迟缓和步态蹒跚。成人型患者可在中年出现骨软化症、软骨钙质沉着病、骨关节病和应力性骨折,其童年往往有轻度维生素 D 缺乏症病史,许多患者有恒牙缺失。以上两种类型骨科医生应加以注意。

婴儿型 HP 患者多在出生后 6 个月内发病,普遍有颅缝闭合过早从而导致颅内高压,因高钙血症而出现易激惹、食欲减退、呕吐、多饮、多尿症、脱水、便秘、张力减退甚至癫痫发作和肾钙质沉积等,常伴乳牙早失。放射线片可表现为干骺端广泛的脱矿和维生素 D 缺乏症样改变。患儿在出生后 1 年内死亡也比较常见。对于以上情况,儿科医生应考虑 HP 的可能性。

总之,相关医生在临床工作中应提高警惕,尽可能及时明确诊断,根据各项检查结果评估预后,并采取适当的治疗措施。对于已发病者或有家族史者,应及时提供遗传咨询信息。

参考文献

- 1 Silva I, Castela W, Mateus M, *et al.* Childhood hypophosphatasia with myopathy: clinical report with recent update [J]. *Acta Reumatol Port*, 2012, 37(1): 92 - 96
- 2 Mornet E. Hypophosphatasia [J]. *Best Pract Res Clin Rheumatol*, 2008, 22(1): 113 - 127
- 3 Mornet E, Yvard A, Taillandier A, *et al.* A molecular - based estimation of the prevalence of hypophosphatasia in the European population [J]. *Ann Hum Genet*, 2011, 75(3): 439 - 445
- 4 Watanabe A, Karasugi T, Sawai H, *et al.* Prevalence of c.1559delT in ALPL, a common mutation resulting in the perinatal (lethal) form of hypophosphatasia in Japanese and effects of the mutation on heterozygous carriers [J]. *J Hum Genet*, 2011, 56(2): 166 - 168
- 5 邵冲, 郑慧, 傅文贞, 等. 组织非特异性碱性磷酸酶基因突变与低磷酸酶血症:2 个新突变位点[J]. *中华骨质疏松和骨矿盐疾病杂志*, 2014, 7(3): 206 - 212

- 6 梁学军, 巩纯秀, 刘敏. 牙型低碱性磷酸酶血症 1 例基因突变分析[J]. *中华实用儿科临床杂志*, 2014, 29(20): 1595 - 1597
- 7 赵真, 夏维波, 邢小平, 等. 婴儿型低磷酸酶血症组织非特异性碱性磷酸酶基因突变检测[J]. *中华内科杂志*, 2013, 52(10): 824 - 828
- 8 冀堃. ALPL 基因突变影响 ADRB2 基因调控 BMMSCs 成骨分化的实验研究[D]. 西安:第四军医大学, 2013.
- 9 Yang H, Wang L, Geng J, *et al.* Characterization of six missense mutations in the tissue - nonspecific alkaline phosphatase (ALPL) gene in Chinese children with hypophosphatasia [J]. *Cell Physiol Biochem*, 2013, 32(3): 635 - 644
- 10 法提马. 组织非特异性碱性磷酸酶在低磷酸酯酶血症的新突变[D]. 长春:吉林大学, 2012
- 11 Zhang H, Ke Y, Wang C, *et al.* Identification of the Mutations in the Tissue - nonspecific Alkaline Phosphatase Gene in Two Chinese Families with Hypophosphatasia [J]. *Arch Med Res*, 2012, 43(1): 21 - 30
- 12 Chang KC, Lin PH, Su YN, *et al.* Novel heterozygous tissue - nonspecific alkaline phosphatase (TNAP) gene mutations causing lethal perinatal hypophosphatasia [J]. *J Bone Miner Metab*, 2012, 30(1): 109 - 113
- 13 刘海娟, 李梅, 邢小平, 等. 低磷酸酶血症一家系组织非特异性碱性磷酸酶 (ALPL) 基因突变分析[J]. *基础医学与临床*, 2011, 31(3): 263 - 267
- 14 段泓宇. 婴儿型碱性磷酸酶过少症 1 例报告[J]. *临床儿科杂志*, 2010, 28(12): 1112
- 15 陈晨, 王丽波, 曹丽华, 等. 一个低磷酸酶血症家系的基因突变分析[J]. *中国医科大学学报*, 2010, 39(10): 850 - 852
- 16 Liu H, Li J, Lei H, *et al.* Genetic etiology and dental pulp cell deficiency of hypophosphatasia [J]. *J Dent Res*, 2010, 89(12): 1373 - 1377
- 17 郑雯洁. 婴儿型低磷酸酶血症 1 例报告及文献复习[J]. *临床儿科杂志*, 2009, 27(2): 163 - 164
- 18 轩昆, 金钊, 金岩, 等. 牙型低碱性磷酸酯酶症患儿 ALPL 基因的新突变[J]. *口腔医学*, 2008, 28(6): 284 - 286
- 19 伍金林, 陈娟, 丘力, 等. 新生儿型低磷酸酯酶症一例[J]. *中华医学遗传学杂志*, 2008, 25(1): 44
- 20 麻宏伟. 婴儿型低碱性磷酸酶血症 1 例[J]. *中国循证儿科杂志*, 2008, 3(4): 318 - 319

(收稿日期:2016 - 01 - 06)

(修回日期:2016 - 01 - 23)

(上接第 84 页)

- 4 Duan H, Gamper E, Becherer A, *et al.* Quality of life aspects in the management of thyroid cancer[J]. *Oral Oncol*, 2015, 51(6): S1 - S5
- 5 陈万青, 郑荣寿, 曾红梅. 中国恶性肿瘤发病趋势分析和预测[J]. *中华预防医学杂志*, 2012, 46(7): 581 - 586
- 6 Pellegriti G, Frasca F, Regalbuto C, *et al.* World wide increasing incidence of thyroid cancer: update on epidemiology and risk factors[J]. *J Cancer Epidemiol*, 2013, 128: 212 - 215
- 7 Carles Z, Manel PD, Josefina B, *et al.* A descriptive study of the characteristics of differentiated thyroid cancer in Catalonia during the period 1998 - 2012[J]. *Endocrinol Nutr*, 2015, 62(6): 264 - 269
- 8 Stanojevic B, Dzodic R, Saenko V, *et al.* Mutational and clinico - pathological analysis of papillary thyroid carcinoma in Serbia[J]. *Endocr J*, 2011, 58(5): 381 - 393

- 9 黄雅元, 包凌云, 韩志江. 各种超声征象在不同大小甲状腺乳头状癌诊断价值中的比较[J]. *中国临床医学影像杂志*, 2015, 26(8): 558 - 565
- 10 Mohammadi A, Hajizadeh T. Evaluation of diagnostic efficacy of ultrasound scoring system to select thyroid nodules requiring fine needle aspiration biopsy[J]. *Int J Clin Exp Med*, 2013, 6(8): 641 - 648
- 11 Gu W, Zhao L, Zhu XX, *et al.* Retrospective analysis of sonographic features in 2453 thyroid nodules [J]. *Chinese J Endocrinol Metab*, 2013, 29(7): 548 - 552
- 12 Gupta S, Ajise O, Duhz L, *et al.* Follicular variant of papillary thyroid cancer: encapsulated, nonencapsulated, and diffuse: distinct biologic and clinical entities[J]. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*, 2012, 138(3): 227 - 233

(收稿日期:2015 - 01 - 11)

(修回日期:2016 - 01 - 13)