

# 足月新生儿氨基酸、酯酰肉碱谱筛查指标异常与儿童心理行为发育的关系

曹会茜<sup>1</sup>, 王欲琦<sup>1</sup>, 顾芳<sup>1</sup>, 陈晨<sup>1</sup>, 杨红丽<sup>1</sup>, 严培蕾<sup>1</sup>, 凌占齐<sup>1</sup>, 费智红<sup>1</sup>, 徐曼<sup>1</sup>, 孙程浩<sup>1</sup>, 杨艳玲<sup>2</sup>, 张涛<sup>3</sup>

**【摘要】** 目的 探讨多种遗传代谢病新生儿筛查初筛可疑阳性的足月儿转归及远期心理行为发育的关系。方法 选择2020-12至2021-11出生完成血氨基酸、酯酰肉碱谱筛查的足月新生儿180例,均在保定市妇幼保健院儿童保健门诊系统随访,在6月龄和12~18月龄完成Gesell神经心理评估,追踪其出生时血液氨基酸、酯酰肉碱谱检测的结果,分为初筛可疑阳性组和对照组。结果 完成Gesell评估的新生儿中初筛可疑阳性62例,阴性118例,可疑阳性病种4大类16种,合计74例次。与初筛对照组比较,初筛可疑阳性组新生儿6月龄时大运动发育商、适应性发育商方面均明显落后,差异有统计学意义( $P < 0.05$ );两组大运动发育、适应性发育和个人社会发育评价结果比较,差异均有统计学意义( $P < 0.05$ )。两组足月新生儿在12~18月龄时Gesell评估发育,在五大能区发育商和发育年龄方面相同,差异无统计学意义( $P > 0.05$ ),两组精细运动发育评价结果比较,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。结论 新生儿40种代谢病初筛可疑阳性者,6月龄和12~18月龄心理行为发育在大运动、精细运动、适应性和个人社会发育方面落后。儿童保健管理需要关注血氨基酸、酯酰肉碱谱初筛可疑阳性儿童心理行为发育。

**【关键词】** 新生儿;筛查;血氨基酸;酯酰肉碱谱;儿童心理行为发育

**【中国图书分类号】** R715.8

## Relationship between abnormal screening indexes of amino acid and acylcarnitine spectrum in full-term newborns and their psychological and behavioral development

CAO Huiqian<sup>1</sup>, WANG Yuqi<sup>1</sup>, GU Fang<sup>1</sup>, CHEN Chen<sup>1</sup>, YANG Hongli<sup>1</sup>, YAN Peilei<sup>1</sup>, LING Zhanqi<sup>1</sup>, FEI Zhihong<sup>1</sup>, XU Man<sup>1</sup>, SUN Chenghao<sup>1</sup>, YANG Yanling<sup>2</sup>, and ZHANG Tao<sup>3</sup>. 1. Department of Child Health Care, Baoding Hospital of Maternal and Child Health, Baoding 071000, China; 2. Department of Pediatrics, the First Hospital of Peking University, Beijing 1000340, China; 3. Department of Information, the First Hospital of Baoding, Baoding 071000, China

**【Abstract】 Objective** To study the outcome and long-term psychological and behavioral development of full-term newborns with suspicious positive results in neonatal screening for various genetic metabolic diseases. **Methods** A total of 180 full-term neonates who completed blood amino acid and carnitine spectrum screening during from December 2020 to November 2021 were followed up in the Department of Child Health Care of Baoding Hospital of Maternal and Child Health, and 180 children who completed Gesell neuropsychological assessment at 6 months of age and from 12 months to 18 months of age. The results of blood amino acid and carnitine spectrum at birth were tracked and divided into preliminary screening suspicious positive group and control group. **Results** There were 62 suspicious positive cases, 118 negative cases and 16 types of suspicious positive diseases (74 cases in total) in the newborns who completed Gesell assessment. Compared with the preliminary screening control group, the gross motor development quotient and adaptive development quotient of neonates in the preliminary screening suspicious positive group were significantly backward at 6 months of age, and the difference was statistically significant ( $P < 0.05$ ). There were significant differences in the evaluation results of motor development, adaptive development and personal social development between the two groups, and the differences between the two groups were statistically significant ( $P < 0.05$ ). The Gesell assessment development of full-term newborns in the two groups at 12 to 18 months of age was the same in the five energy zone development quotient and development age, with no statistically significant difference ( $P > 0.05$ ). There were statistically significant differences in the fine motor development evaluation results between the two groups ( $P < 0.05$ ). **Conclusions** The mental and behavioral development of 40 kinds of metabolic diseases in infants aged 6 months and from 12 to 18 months lagged behind in the aspects of gross motor, fine motor, adaptability and personal social development. Children's health care management should pay attention to the psychological and behavioral development of children with suspicious positive blood amino acid and carnitine spectra.

**【Key words】** newborn; screening; blood amino acid; acylcarnitine spectrum; psychological and behavioral development of children

**基金项目:**国家重点研发计划(2022YFC2703400);保定市科技局科技课题(2041ZF275)

**作者简介:**曹会茜,硕士研究生,主治医师。

**作者单位:**1. 071000,保定市妇幼保健院儿童保健科;2. 100034,北京大学第一医院儿科;3. 07100,保定市第一医院信息处

**通讯作者:**王欲琦, E-mail: wang.yuqi@126.com

血氨基酸、酯酰肉碱谱分析在新生儿遗传代谢病筛查中作用显著。随着筛查覆盖率增高,检出的典型遗传代谢患儿增加。初筛结果可疑阳性的新生儿,有些虽然最终未确诊遗传代谢病,但远期心理行为发育方面也可能存在问题。本研究随访保定市新生儿初筛结果可疑阳性且未确诊遗传代谢病的婴幼儿,在 6 个月龄和 12~18 月龄进行盖塞尔(Gesell)法神经心理评估,了解其心理行为发育情况,旨在分析新生儿代谢异常对心理行为发育的影响,为儿童健康管理及干预政策提供可靠的依据。

## 1 对象与方法

**1.1 对象** 2020-12 至 2021-11 出生的足月新生儿,出生后完成血氨基酸、酯酰肉碱谱筛查 180 例,其中本院出生 126 例,外院出生 54 例,均在保定市妇幼保健院儿童保健门诊系统随访,根据出生时血液氨基酸、酯酰肉碱谱检测结果,分为初筛可疑阳性组和对照组(初筛阴性组)。血氨基酸、酯酰肉碱谱初筛可疑阳性者是指出生 72 h 后初次采集的血氨基酸、酯酰肉碱谱有异常,通过规范随访或者基因检测基本排除 40 种遗传代谢病<sup>[1]</sup>。排除标准:(1)新生儿初筛可疑阳性最终确诊遗传代谢病;(2)初筛阴性,后期经其他检查诊断明确患有其他影响智力和运动的疾病。

### 1.2 方法

**1.2.1 一般资料采集** 通过调查问卷收集相关信息,包括婴幼儿和母亲基本情况、母亲妊娠期情况、辅食添加情况、早期发展促进情况、患病情况等。由专业人员给予早期干预及康复训练,观察生长发育情况。

**1.2.2 发育评估** 采用 Gesell 发育诊断量表中文修订版(北京版),按照发育年龄进行发育评估,包括大运动发育、精细运动发育、适应性发育、言语发育和个人社会性发育 5 个能区,对神经发育做出全面的分析,早期发现神经系统异常,每个能区测试结果以发育商(DQ)表示,>85 为发育正常,76~85 为边缘状态,≤75 为发育异常,55~75 为轻度发育迟缓,40~54 为中度发育迟缓,25~39 为重度发育迟缓,<25 为极重度发育迟缓。

**1.3 统计学处理** 采用 SPSS20.0 软件进行统计分析,计量资料采用  $\bar{x} \pm s$  进行描述,计数资料采用频数和百分率进行描述,初筛可疑阳性组和对照组 Gesell 评估结果,均数比较采用 *t* 检验,率比较采用  $\chi^2$  检验,以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 一般情况** 180 例足月新生儿在 6 月龄和 12~18 月龄完成 Gesell 神经心理评估,出生时血氨基酸、酯酰肉碱谱初筛可疑阳性 62 例(34.4%),其中男婴 37 例(59.7%),女婴 25 例(40.3%);初筛阴性 118 例(65.6%),其中男婴 54 例(45.8%),女婴 64 例(54.2%),两组性别体重、胎龄比较无统计学差异( $P > 0.05$ )。

**2.2 多种遗传代谢病初筛可疑阳性结果** 可疑阳性 62 例,病种 4 大类 16 种(表 1)。

表 1 62 例足月新生儿多种遗传代谢病初筛可疑阳性结果统计

分组	例次	百分比/%
疑似氨基酸代谢异常	27	36.5
缬氨酸、亮氨酸升高	12	16.2
精氨酸升高	7	9.5
苯丙氨酸升高	4	5.4
瓜氨酸升高	1	1.4
蛋氨酸升高	1	1.4
脯氨酸升高	1	1.4
酪氨酸升高	1	1.4
疑似脂肪酸代谢异常	40	54.0
短、中长链酯酰肉碱升高	17	23.0
游离肉碱升高	8	10.8
游离肉碱降低	6	8.1
异戊酰肉碱升高	5	6.8
十八碳酰肉碱降低	3	4.1
多种酰基肉碱降低	1	1.4
疑似有机酸代谢异常	5	6.8
丙酰肉碱升高	3	4.1
丁酰肉碱升高	2	2.7
疑似线粒体病	2	2.7
丙氨酸升高	2	2.7
合计	74	100

**2.3 新生儿 6 月龄时发育评估** 采用 Gesell 评估,初筛可疑阳性 31 例,初筛正常的 116 例中的 53 例作为对照组,结果表明初筛可疑阳性组大运动发育商、适应性发育商方面均明显落后,差异有统计学意义(表 2)。两组大运动发育、适应性发育和个人社会发育评价结果比较,初筛可疑阳性组较对照组落后程度较重,差异均有统计学意义(表 3)。

**表2 多种遗传代谢病初筛可疑阳性与对照组足月新生儿 6个月龄发育评估结果** ( $\bar{x}\pm s$ )

发育评估项目	对照组		初筛可疑阳性		<i>t</i>	<i>P</i>
	<i>n</i> (n=53)		<i>n</i> (n=31)			
大运动发育商	95.0±10.0		91.7±17.0		2.247	0.025
精细发育商	91.0±10.0		92.0±20.0		0.553	0.580
适应性发育商	94.0±10.0		91.0±16.0		3.032	0.002
语言发育商	95.0±9.0		93.0±11.0		1.286	0.198
个人社会发育商	95.0±9.0		93.0±16.0		1.830	0.067

**表3 多种遗传代谢病初筛可疑阳性与对照组足月新生儿 6月龄发育分级评估**

发育评估项目	对照组		初筛可疑阳性		$\chi^2$	<i>P</i>
	(n=53)		(n=31)			
	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%		
大运动发育商					2.199	0.028
正常	44	83.0	21	67.7		
边缘状态	7	13.2	4	12.9		
轻度缺陷	2	3.8	6	19.4		
中度缺陷	0	0.0	0	0.0		
重度缺陷	0	0.0	0	0.0		
精细运动发育商					1.556	0.120
正常	43	81.1	21	67.7		
边缘状态	7	13.2	4	12.9		
轻度缺陷	3	5.7	6	19.4		
中度缺陷	0	0.0	0	0.0		
重度缺陷	0	0.0	0	0.0		
适应性发育商					2.578	0.010
正常	47	88.7	20	64.5		
边缘状态	3	5.7	7	22.6		
轻度缺陷	3	5.7	3	9.7		
中度缺陷	0	0.0	1	3.2		
重度缺陷	0	0.0	0	0.0		
语言发育商				16.1	1.153	0.249
正常	46	86.8	24	77.4		
边缘状态	6	11.3	5			
轻度缺陷	1	1.9	2	6.5		
中度缺陷	0	0.0	0	0.0		
重度缺陷	0	0.0	0	0.0		
个人社会发育商					2.599	0.009
正常	46	86.8	20	64.5		
边缘状态	7	13.2	6	19.4		
轻度缺陷	0	0.0	4	12.9		
中度缺陷	0	0.0	1	3.2		
重度缺陷	0	0.0	0	0.0		

2.4 新生儿12~18月龄时发育评估 采用 Gesell 评估,初筛可疑阳性33例,对照组63例,两组在五大能区发育商方面比较,差异无统计学意义(表4)。

两组精细运动发育评价比较,初筛可疑阳性组较对照组落后程度较重,差异有统计学意义( $P<0.05$ ,表5)。

**表4 多种遗传代谢病初筛可疑阳性与对照组足月新生儿 12~18月龄发育分级评估** ( $\bar{x}\pm s$ )

发育评估项目	对照组		初筛可疑阳性		<i>t</i>	<i>P</i>
	<i>n</i> (n=63)		<i>n</i> (n=33)			
大运动发育商	94.0±13.0		91.0±14.0		1.487	0.137
精细发育商	93.0±8.0		92.0±9.0		0.645	0.519
适应性发育商	92.0±6.0		93.0±10.0		0.746	0.456
语言发育商	87.0±14.0		87.0±10.0		0.641	0.522
个人社会发育商	90.0±11.0		90.0±12.0		0.170	0.865

**表5 多种遗传代谢病初筛可疑阳性与对照组足月新生儿 12~18月龄发育评估组间比较**

发育评估项目	对照组		初筛可疑阳性		$\chi^2$	<i>P</i>
	(n=63)		(n=33)			
	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%		
大运动发育商					1.026	0.305
正常	52	82.5	24	72.7		
边缘状态	8	12.7	8	24.2		
轻度缺陷	3	4.8	1	3.1		
中度缺陷	0	0.0	0	0.0		
重度缺陷	0	0.0	0	0.0		
精细运动发育商					2.085	0.037
正常	60	95.2	27	81.8		
边缘状态	2	3.2	6	18.2		
轻度缺陷	1	1.6	0	0.0		
中度缺陷	0	0.0	0	0.0		
重度缺陷	0	0.0	0	0.0		
适应性发育商					0.050	0.960
正常	54	85.7	28	84.8		
边缘状态	7	11.1	5	15.1		
轻度缺陷	2	3.2	0	0.0		
中度缺陷	0	0.0	0	0.0		
重度缺陷	0	0.0	0	0.0		
语言发育商					0.559	0.576
正常	35	55.6	20	60.6		
边缘状态	20	31.7	10	30.3		
轻度缺陷	7	11.1	3	9.1		
中度缺陷	1	1.6	0	0.0		
重度缺陷	0	0.0	0	0.0		
个人社会发育商					0.825	0.409
正常	47	74.6	27	81.8		
边缘状态	15	23.8	6	18.2		
轻度缺陷	1	1.6	0	0.0		
中度缺陷	0	0.0	0	0.0		
重度缺陷	0	0.0	0	0.0		

### 3 讨 论

根据 100 万新生儿代谢病 MS/MS 筛查结果分析,初筛阳性率为 1.41%<sup>[2-7]</sup>,不同年份初筛阳性率不同,波动于 0.63%~2.4%<sup>[8]</sup>,保定市妇幼保健院为保定市新生儿疾病筛查中心,初筛阳性率为 2.3%,与石家庄地区初筛阳性率 2.75%接近<sup>[9]</sup>,新生儿代谢病初筛阳性受体重、喂奶次数、肝功暂时性发育不成熟等因素的影响<sup>[3]</sup>。足月儿与早产儿不同胎龄和体重检测多种氨基酸和酰基肉碱浓度存在显著的不同,与器官成熟程度和机体发育状况有关<sup>[10-13]</sup>。

神经精神发育评估 Gesell 发育诊断量表<sup>[14]</sup>是针对 16 d~6 岁儿童的较全面的婴幼儿发育诊断量表,结果以发育商(DQ)表示,可定量评估儿童 5 个功能区发育水平,DQ≤75 为发育异常,可定性评价发育特征;不同能区 DQ 体现不同维度发育水平<sup>[15,16]</sup>。

本研究发现,足月新生儿 40 种代谢病初筛可疑阳性和阴性,在性别、出生体重和胎龄方面比较,无差异性。同时,初筛可疑阳性足月新生儿 62 例,涉及代谢病病种 4 大类 16 种,合计 74 例次,其中疑似氨基酸代谢异常占 36.5%,脂肪酸代谢异常占 54.0%,有机酸代谢异常占 6.8%,疑似线粒体脑疾病占 2.7%。前五位可疑阳性异常指标是短、中长链酯酰肉碱升高 23.0%,缬氨酸、亮氨酸升高 16.2%,游离肉碱升高 10.8%,精氨酸升高 9.5%,游离肉碱降低 8.1%,提示足月新生儿代谢病筛查可疑阳性疾病以氨基酸和脂肪酸代谢异常为主。

本研究发现,足月新生儿初筛可疑阳性儿童 6 月龄 Gesell 评估在大运动发育商、适应性发育商方面明显落后。这与田园等<sup>[17]</sup>对 NICU488 例高危儿神经精神发育水平评估结果一致,推测与 NICU 高危儿在生命早期大脑损伤多表现为原始反射异常、肌张力异常等,导致主要表现是运动功能受影响有关。同时,婴儿发育早期,主要是运动发育,并通过视觉、听觉和触觉感知外界事物,早期各种高危因素对发育影响,均可在这些方面体现出来,可能也与足月是精细运动保护因素有关<sup>[18]</sup>。另外,本研究提示,大运动发育落后集中在轻中度缺陷方面,适应性发育落后主要是边缘状态、轻中度缺陷方面,无重度缺陷。由此提示,代谢病初筛可疑阳性儿童早期神经精神发育评估重点是运动和适应性发育,健康促进指导和早期干预也要以此为重点进行。

足月新生儿 40 种代谢病初筛可疑阳性儿童随访,12~18 月龄 Gesell 五大能区评估结果无显著落后。但

是,可疑阳性足月新生儿 12~18 月龄精细运动组间比较发现存在轻微落后,可达到边缘状态程度。本研究结果显示,随着 40 种代谢病初筛可疑阳性儿童年龄增长,神经系统发育逐渐成熟及早期干预逐渐显示出作用,运动功能异常率显著降低,在 12~18 月龄,与初筛阴性儿童在五大能区发育方面无明显差异,仅在精细运动发育异常达到边缘状态,这与文献<sup>[19,20]</sup>研究结果相同,高危新生儿大运动和适应性异常随年龄增长,逐渐减少。

综上,足月新生儿 40 种代谢病初筛可疑阳性基因排除遗传代谢病的儿童,在婴儿早期大运动、适应性发育落后,随着年龄增长,运动功能异常率显著降低。提示在高危儿早期随访管理中,要关注足月新生儿 40 种代谢病初筛可疑阳性儿童人群,对发育偏移的儿童关注其血氨基酸、酯酰肉碱谱情况,做到早发现,早干预,从而降低儿童心理行为发育异常的发生率,切实保障母婴健康。

### 【参考文献】

- [1] 中华预防医学会出生缺陷预防与控制专业委员会新生儿遗传代谢病筛查学组,国家卫生健康委员会临床检验中心新生儿遗传代谢病筛查室间质评专业委员会. 新生儿遗传代谢病筛查实验室检测技术规范专家共识[J]. 中华新生儿科杂志(中英文),2023,38(8):449-454.
- [2] 国家卫生健康委员会临床检验中心新生儿遗传代谢病筛查室间质评委员会,欧明才,江剑辉. 新生儿遗传代谢病筛查随访专家共识[J]. 中华医学遗传学杂志,2020,37(4):367-372.
- [3] 中华预防医学会出生缺陷预防与控制专业委员会新生儿遗传代谢病筛查学组. 新生儿筛查遗传代谢病诊治规范专家共识[J]. 中华新生儿科杂志(中英文),2023,38(7):385-394.
- [4] 敖楨楨,王 静,李思涛,等. 串联质谱联合二代测序在 2 万例新生儿遗传病筛查分析中的应用[J]. 中华实用儿科临床杂志,2020,35(24):1881-1885.
- [5] 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.
- [6] 孙 云,王彦云,马定远,等. 南京地区 175767 例串联质谱技术新生儿筛查结果分析[J]. 中华围产医学杂志,2020,23(4):224-231.
- [7] 鄢慧明,贾政军,刘 静,等. 湖南省 565182 例串联质谱新生儿疾病筛查分析[J]. 中华实用儿科杂志,2019,20(34):1541-1545.
- [8] 杨 雪,李林洁,张晓怡,等. 贵阳地区新生儿遗传代谢病串联质谱技术筛查分析[J]. 中国计划生育杂

- 志, 2022, 30(6):1404-1407.
- [ 9 ] 封纪珍, 贾立云, 王 熙, 等. 石家庄地区 128399 例新生儿多种遗传代谢病串联质谱筛查结果分析[J]. 临床检验杂志, 2020, 38(5):344-349.
- [ 10 ] 闫 磊, 杨 尧, 王 艳, 等. 足月和早产新生儿的 LC-MS/MS 氨基酸谱和酰基肉碱谱分析[J]. 中国儿童保健杂志, 2016, 24(8):791-794.
- [ 11 ] 林彩娟, 耿国兴, 彭振仁, 等. 广西地区早产儿氨基酸代谢特点研究[J]. 中国当代儿科杂志, 2022, 24(2):162-168.
- [ 12 ] 易 芳, 王 玲, 王 梅, 等. 胎龄联合出生体重对新生儿遗传代谢病相关代谢产物的影响[J]. 中国当代儿科杂志, 2018, 20(5):352-357.
- [ 13 ] 吴鹰军, 吴时光, 李思涛, 等. 应用串联质谱技术区别早产儿与足月儿血代谢组学生物标志物[J]. 中华实用儿科临床杂志, 2016, 31(17):1325-1328.
- [ 14 ] Dror R, Malinger G, Ben Sira L, *et al.* Developmental outcome of children with enlargement of the cisterna magna identified in utero [J]. JCN, 2009, 24 (12):1486-1492.
- [ 15 ] Hou S G, Yuan L F, Jin P P, *et al.* A clinical study of the effects of lead poisoning on the intelligence and neurobehavioral abilities of children [J]. Theor Biol Med Model, 2013, 10:13.
- [ 16 ] Li T Y, Zhang X, Wei X P, *et al.* Impact of antioxidant vitamins and heavy metal levels at birth on neurodevelopment of children assessed at two years of age [J]. CJP, 2011, 49(6):439-444.
- [ 17 ] 田 园, 章春草, 郑小斐, 等. NICU 出院高危新生儿不同月龄神经精神发育特征分析[J]. 中国妇幼保健, 2019, 3(22):5191-5195.
- [ 18 ] 葛 迎, 陆青云, 邹超易, 等. 高危儿早期神经心理行为发育评估及影响因素分析[J]. 中国妇幼卫生杂志, 2023, 14(1):51-58.
- [ 19 ] 罗庆满, 李 芬, 何 丹. 足月高危儿 36 月龄内发育状况调查分析[J]. 中国妇幼保健, 2020, 35(16):3081-3084.
- [ 20 ] 石 林, 卞广波, 魏 勤, 等. 高危儿 Gesell 发育量表评估情况分析[J]. 宁夏医学杂志, 2018, 40(2):114-116.  
(2024-05-15 收稿 2024-06-07 修回)  
(责任编辑 李云霞)

(上接 938 页)

- [ 5 ] 何泽慧, 温红珠, 林 江. 青黛治疗溃疡性结肠炎的机制研究进展[J]. 中医药学报, 2022, 50(1):101-105.
- [ 6 ] 王 霞, 刘志青, 秦志娟, 等. 紫榆膏对创面愈合大鼠肉芽组织 TGF- $\beta$ /Smad 信号通路的影响 [J/OL]. 中国免疫学杂志, 2024(5):1-13.
- [ 7 ] 李媛媛, 赵富生, 张可心, 等. 硫化氢对糖尿病大鼠皮肤创面自噬和血管形成的影响[J]. 中国病理生理杂志, 2023, 39(12):2223-2233.
- [ 8 ] 胡念芳, 柏雪玲, 龙 艺. 中医药治疗皮肤创面研究进展[J]. 四川中医, 2018, 36(3):217-220.
- [ 9 ] 潘旭月, 邓 品, 王梅青, 等. 复方血竭粉治疗糖尿病足溃疡创面的临床研究[J]. 中国中医骨伤科杂志, 2022, 30(7):32-37.
- [ 10 ] 谭定英, 陈嘉意, 陈平平, 等. 青黛治疗银屑病作用机制的网络药理学分析[J]. 中药新药与临床药理, 2021, 32(6):776-782.
- [ 11 ] 马乃荣. 龙血竭联合康惠尔泡沫敷料治疗糖尿病合并 II、III 期压疮的临床研究[D]. 南京:南京中医药大学, 2012.
- [ 12 ] 王素枝, 牛拥军. 青黛粉联合抗生素治疗糖尿病皮肤感染疗效观察[J]. 中医临床研究, 2014, 6(1):24-25.
- [ 13 ] 郑蒙娜, 涂秋芬, 吕 磊, 等. 富氢水对 2 型糖尿病大鼠皮肤创面的促愈作用[J]. 华西药理学杂志, 2021, 36(4):383-387.
- [ 14 ] 李婉迪. 免疫反应及 TGF- $\beta$ /Smads 信号通路在瘢痕形成中的研究进展[D]. 北京:协和医学院, 2017.
- [ 15 ] 张慧鹏, 崔秀红, 张 丽, 等. 子宫腺肌病患者血清糖类抗原 125、转化生长因子- $\beta_1$  变化及意义[J]. 中国临床医生杂志, 2022, 50(10):1225-1228.
- [ 16 ] 刘青武, 张金超, 陈 佳, 等. 丹酚酸 B 对糖尿病小鼠创面愈合及局部碱性成纤维细胞生长因子、转化生长因子- $\beta_1$  的影响[J]. 中国中西医结合外科杂志, 2021, 27(3):388-393.
- [ 17 ] Brown K A, Pietenpol J A, Moses H L. A tale of two proteins: differential roles and regulation of Smad 2 and Smad 3 in TGF-beta signaling [J]. Cell Biochem, 2007, 101(1):9-33.
- [ 18 ] Xie J L, Qi S H, Pan S, *et al.* Expression of smad protein by normal skin fibroblasts and hypertrophic scar fibroblasts in response to transforming growth factor  $\beta_1$  [J]. Dermatologic Surg, 2010, 34(9):1216-1225.
- [ 19 ] Wang R Q, Mi H M, Li H, *et al.* Modulation of IKK $\beta$ /NF- $\kappa$ B and TGF- $\beta_1$ /Smad via Fuzheng Huayu recipe involves in prevention of nutritional steatohepatitis and fibrosis in mice [J]. Iran J Basic Med Sci, 2015, 18(4):404-411.
- [ 20 ] He D, Gao J, Zheng L, *et al.* TGF  $\beta$  inhibitor RepSox suppresses osteosarcoma via the JNK/Smad3 signaling pathway[J]. Int J Oncol, 2021, 59(5):84.  
(2024-07-26 收稿 2024-09-10 修回)  
(责任编辑 李云霞)