

- cell renal cell carcinoma [J]. Cent European J Urol, 2019, 72 (1): 23-31.
- [14] Castellanos J R, Purvis I J, Labak C M, et al. B7-H3 role in the immune landscape of cancer [J]. Am J Clin Exp Immunol, 2017, 6 (4): 66-75.
- [15] Patel S P, Kurzrock R. PD-L1 Expression as a predictive biomarker in cancer immunotherapy [J]. Mol Cancer Ther, 2015, 14 (4): 847-856.
- [16] Brahmer J, Reckamp K L, Baas P, et al. Nivolumab versus docetaxel in advanced squamous-cell non-small-cell lung cancer [J]. N Engl J Med, 2015, 373 (2): 123-135.

• 临床研究 •

二维斑点追踪技术评价健心颗粒对糖尿病心肌病患者左室功能的影响

福建中医药大学附属第二人民医院心血管内科 (福州 350001) 李 滨 欧阳秋芳 陈美华 王 永 郭进建¹

【摘 要】 目的 采用二维斑点追踪技术评价健心颗粒对糖尿病心肌病 (DCM) 患者心室功能的影响。**方法** 选择 2017 年 1 月至 2019 年 12 月于本院心血管内科新确诊的 80 名 DCM 患者为研究对象, 分为观察组和对照组, 每组 40 例, 两组均给予常规西药治疗方案, 观察组在此基础上给予健心颗粒, 两组疗程为 1 个月。比较两组患者在治疗前后临床症状、收缩压、舒张压、左室收缩期整体长轴峰值应变、整体圆周峰值应变、左室射血分数、NT-proBNP 等指标变化情况。**结果** 观察组临床疗效总有效率 (85.0%) 明显高于对照组 (60.0%)。治疗后, 两组空腹血糖及 NT-proBNP 均显著减低, 但观察组 NT-proBNP、射血分数、左室收缩期整体长轴 (圆周、径向) 峰值应变改善情况明显大于对照组。两组间 LA、LVDd、IVSd、LVPWd、E/A 治疗前后差异无统计学意义 ($P>0.05$)。**结论** 健心颗粒在改善 DCM 左室结构前, 已明显改善其心室功能; 二维斑点追踪技术能够早期准确地对治疗效果进行评价, 值得临床推广及应用。

【关键词】 健心颗粒; 糖尿病心肌病; 斑点追踪技术; 心功能

【中图分类号】 R587.1; R540.4⁺5 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1002-2600(2020)02-0020-05

Effect of jianxin granules on left ventricular function in patients with diabetic cardiomyopathy was evaluated by two-dimensional spot tracking technique LI Bin, OUYANG Qiufang, CHEN Meihua, WANG Yong, GUO Jin-jian. Department of cardiology, the Second People's Hospital Affiliated to Fujian University of Traditional Chinese Medicine, Fuzhou, Fujian 350001, China

【Abstract】 Objective The effect of jianxin granules on ventricular function in patients with diabetic cardiomyopathy (DCM) was evaluated by two-dimensional spot tracking technique. **Methods** A total of 80 newly diagnosed DCM patients from the department of cardiology, the Second People's Hospital Affiliated to Fujian University of Traditional Chinese Medicine from January 2017 to December 2019 were selected as subjects. They were divided into the experimental group and the control group, with 40 participants in each group. Both groups were given the conventional western medicine treatment plan, and the experimental group was given jianxin granules on this basis. The treatment course of the two groups was 1 month. The changes of clinical symptoms, systolic blood pressure, diastolic blood pressure, left ventricular systolic overall long-axis peak strain, overall peripheral peak strain, left ventricular ejection fraction, nt-probnp and other indicators in the two groups before and after treatment were compared. **Results** The total effective rate (85.0%) of the experimental group was significantly higher than that of the control group (60.0%). After treatment, fasting glucose and nt-probnp were significantly reduced in both groups, but the experimental group nt-probnp, ejection fraction, left ventricular systolic overall long axis (circumference, radial) peak strain improvement was significantly greater than the control group. There were no significant differences in LA, LVDd, IVSd, LVPWd and E/A between the two groups before and after treatment. **Conclusion** Before improving the left ventricular structure of DCM, jianxin granules had significantly improved its ventricular function. The two-dimensional spot tracking technology can ac-

基金项目: 第四批全国中医优秀人才项目 (国中医药办人教发 [2017] 24 号); 国家自然科学基金 (81973916); 福建省卫生计生中青年骨干人才培养项目 (2018-ZQN-71); 福建省自然科学基金 (2019J01480)。

第一作者: 李滨, 医学硕士, 中西医结合医师。1 通信作者: 郭进建, 医学博士, 主任医师, Email: eguoji@163.com

curately evaluate the treatment effect in the early stage, which is worthy of clinical promotion and application.

【Key words】 jianxin granules; diabetic cardiomyopathy; spot tracking technology; cardiac function

糖尿病心肌病 (DCM) 是由于长期糖尿病引起的心肌微血管以及间质性病变, 属于糖尿病患者较为常见的临床并发症之一^[1]。心室重塑是其最主要的病理特点, 贯穿整个疾病发展过程, 是影响患者预后转归最重要的因素^[2-3]。目前针对 DCM 的发病机制, 临床多采用单纯西医治疗, 但是效果比较局限。而超声斑点追踪显像技术 (STI) 能够在早期精准的评估心脏左心室的收缩以及舒张功能。基于此, 本研究探讨 STI 评价健心颗粒联合糖尿病常规治疗对 DCM 患者左心室功能的影响, 以助于临床早期准确地评估联合治疗的疗效。现报告如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料: 选择 2017 年 1 月至 2019 年 12 月于本院心血管内科确诊的 80 例 DCM 患者为研究对象。根据随机数字表将上述研究对象进行随机分组, 分为观察组以及对照组, 每组各为 40 例。观察组中, 女性 18 例 (占 45.0%), 男性 22 例 (占 55.0%); 年龄 (57.6 ± 7.2) 岁; 糖尿病病程 (8.45 ± 3.94) 年。对照组中, 女性 19 例 (占 47.5%), 男性 21 例 (52.5%); 年龄 (58.2 ± 6.7) 岁; 糖尿病病程 (8.62 ± 3.54) 年。观察组与对照组患者在年龄、性别、糖尿病病程方面相比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 两组之间具有可比性。

1.2 病例纳入及排除标准:

1.2.1 西医诊断标准: 依据患者糖尿病病史、临床表现以及血糖、超声心动图结果作出临床诊断。西医诊断标准可参考: 1) 患者既往有明确的糖尿病病史, 特别是 1 型糖尿病病史; 2) 患者有心力衰竭的相关临床表现; 3) 心脏彩超提示心脏扩大伴心脏收缩功能受损, 或者心脏无扩大而有心脏舒张功能障碍; 4) 患者伴有糖尿病引起的其他靶器官、靶血管病变等。

1.2.2 中医诊断标准: 中医诊断标准应符合《中药新药治疗慢性心力衰竭临床研究技术指导原则》中的阳气亏虚兼瘀血阻络证, 主症表现为乏力、气短或喘息、心悸; 次症包括怕冷和/或喜暖; 肢体、胃脘、腹、腰的冰冷感; 出冷汗; 面色和口唇紫暗。舌象: 舌质紫暗和/或舌下脉络迂曲青紫, 舌体胖大, 和/或边有齿痕。脉象: 脉沉、迟或无力。其中具备上述主症两项, 次症两项, 结合相关舌脉即可标准。

1.2.3 纳入标准: 1) 同时符合 DCM 的中西医诊断标准; 2) 年龄 40~75 岁; 3) 自愿接受本研究的临床观察及随访并签署相关知情同意书。

1.2.4 排除标准: 1) 冠心病、高血压性心脏病、酒精中毒性心肌病、原发性扩张型心肌病、妊娠期心肌病、内分泌疾病等其他原因引起的心脏病; 2) 半月内合并严重感染; 3) 合并有严重的肝肾功能障碍、恶性肿瘤、糖尿病相关的急性并发症、精神疾病、血液系统相关疾病; 4) 药物过敏者; 5) 未能按既定方案服药者。

1.3 治疗方法: 对照组采用常规治疗方案, 根据患者血糖水平给予常规降糖治疗方案及心衰规范化治疗, 例如, 利尿剂: 螺内酯片 20 mg, 每日 1 次; 呋塞米片 20 mg, 每日 1 次; ACEI: 培哚普利叔丁胺片 (雅施达) 2~8 mg, 每日 1 次 (已达最大靶剂量), 若出现难以忍受的干咳症状, 则改为缬沙坦胶囊 (代文) 80~160 mg, 每日 1 次 (已达最大靶剂量); β 受体阻滞剂: 富马酸比索洛尔片 (康忻) 1.25~5 mg, 每日 1 次 (已达最大靶剂量); 降糖药: 二甲双胍缓释片 (格华止) 500~1000 mg, 每日 2 次, 如果血糖仍未达标, 则加用磷酸西格列汀片 (捷诺维) 100 mg, 每日 1 次; 他汀类: 阿托伐他汀钙片 (立普妥) 20 mg, 每日 1 次。观察组在常规治疗的基础上, 加用福建中医药大学附属第二人民医院院内制剂健心颗粒 (闽药制字 Z20100010, 专利号 ZL201310116303.5) 每次 1 包 (10 g), 每日 2 次, 温开水冲服。治疗周期为 1 个月。

1.4 观察指标:

1.4.1 临床症状指标: 包括气喘、乏力、胸闷、心悸等症状; 血压、心率、肺部干湿性啰音、颈静脉充盈、全身水肿、肝肿大程度; NYHA 心功能分级情况等。

1.4.2 实验室检测指标: 患者治疗前后检测空腹血糖 (FPG)、N 端脑钠肽前体 (NT-proBNP)、总胆固醇 (TC)、三酰甘油 (TG)、低密度脂蛋白 (LDL-C)、高密度脂蛋白 (HDL-C)、体质量指数 (BMI) 等指标。

1.4.3 超声心动图及二维斑点追踪技术检查: 所有患者均由同一位超声医师进行检查, 采用 PHILIPS EPIQ7C, 配备 QLAB 工作站的超声诊断仪检测, 探头频率为 1.0~5.0 MHz。参照周晓君

等^[4]进行超声心动图及二维斑点追踪检查。M 超声测量心脏收缩末期左房内径 (LA)、左心室舒张末期内径 (LVDd)、室间隔舒张末期厚度 (IVSd)、左心室后壁舒张末期厚度 (LVPWd): 相关指标; 频谱多普勒测量心脏舒张期二尖瓣口 E 峰及 A 峰峰值流速; 组织多普勒测量心脏二尖瓣环室间隔、侧壁点舒张早期运动峰值速度 $e'(s)$ 、 $e'(i)$, 并计算其平均值 e' 、E/A 和 E/e' 。最后, 利用 QLB 软件分析左心室收缩期整体长轴峰值应变 (GLS)、整体径向峰值应变 (GRS)、整体圆周峰值应变 (GCS) 等指标。

1.4.4 疗效评估标准: 参照 2002 年郑筱萸主编的《中药新药临床研究指导原则》^[5], 其中 NYHA 心功能分级标准: 1) 治愈是指治疗后心功能恢复至 I 级、体征以及临床症状基本消失, 各项辅助检查结果基本正常; 2) 显效指治疗后心功能进步 2 级以上, 但未达到 I 级心功能, 体征、临床症状以及各项辅助检查结果较前明显改善; 3) 有效指治疗后心功能进步 1 级, 但未达到 I 级, 体征、临床症

状以及各项辅助检查结果较前均有所改善; 4) 无效指心功能较前未发生明显变化, 甚至出现加重或者死亡。

1.5 统计学方法: 采用 SPSS 22.0 软件进行统计学分析。其中计量资料采用 $(\bar{x} \pm s)$ 表示, 观察组与对照组组间比较选用独立样本 t 检验, 组内比较采用配对 t 检验, 计数资料采用 χ^2 检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 治疗前后一般指标对比: 治疗前, 观察组与对照组在心率、收缩压、舒张压、BMI、TG、TC、LDL-C、HDL-C 及 NT-proBNP 指标比较, 差异均无统计学意义 ($P > 0.05$)。治疗后, 两组在心率、收缩压、舒张压、BMI、TG、TC、LDL-C 及 HDL-C 指标与治疗前相对比, 均存在不同程度的改善, 但差异仍无统计学意义 ($P > 0.05$)。两组治疗后, 空腹血糖及 NT-proBNP 指标均较前显著降低, 其中 NT-proBNP 指标在观察组降低更显著 (表 1)。

表 1 治疗前后一般指标对比 ($n=40$, $\bar{x} \pm s$)

组别	收缩压/mm Hg	舒张压/mm Hg	心率/bpm	BMI/ (kg/m ²)	TG/ (mmol/L)
对照组					
治疗前	133.20±14.12	70.81±9.62	77.45±9.12	23.56±2.82	2.41±0.62
治疗后	119.75±10.61	69.30±8.85	70.31±6.56	22.13±1.9	1.90±0.49
观察组					
治疗前	135.55±16.41	71.31±9.52	78.37±9.51	23.80±2.5	2.35±0.43
治疗后	117.42±13.76	67.38±7.65	71.32±9.56	21.51±2.1	1.87±0.44
组别	TC/ (mmol/L)	LDL-C/ (mmol/L)	HDL-C/ (mmol/L)	空腹血糖/ (mmol/L)	NT-proBNP/ (ng/L)
对照组					
治疗前	4.38±0.73	1.45±0.32	2.61±0.41	8.78±2.96	964.57±85.19
治疗后	4.26±0.53	1.33±0.31	2.75±0.28	6.94±0.41*	451.14±49.62*
观察组					
治疗前	4.51±0.92	1.42±0.35	2.57±0.56	8.93±3.72	993.12±80.45*
治疗后	4.49±0.78	1.29±0.30	2.62±0.49	6.91±0.38*	364.37±50.34*#

注: 各组治疗前后相对比, * $P < 0.05$; 观察组与对照组治疗后相对比, # $P < 0.05$; 1 mm Hg=0.133 kPa。

2.2 两组患者临床疗效比较: 观察组、对照组的总有效率分别为 85.0% 以及 60.0%; 其中两组组间临床疗效相比较, 经过秩和检验, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$) (表 2)。

表 2 两组临床疗效比较 [$n=40$, 例 (%)]

组别	显效	有效	无效	总有效率
观察组	24 (60.0)	10 (25.0)	6 (15.0)	34 (85.0)*
对照组	11 (29.5)	13 (32.5)	16 (40.0)	24 (62.0)

注: 观察组与对照组比较, * $P < 0.05$ 。

2.3 两组治疗后超声心动图及二维斑点追踪指标比较: 治疗前, 对照组及观察组的 LA、LVDd、IVSd、LVPWd、E/A、 E/e' 、EF、GLS、GRS 及 GCS 指标差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。经常规治疗后, 对照组及观察组的 EF、GLS、GRS 及 GCS 指标均增高, 且 E/e' 指标降低, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 但观察组的 EF、GLS、GRS 及 GCS 指标改善情况明显优于对照组。对照组及观察组 LA、LVDd、IVSd、LVPWd、E/A 指标治疗前后差异无统计学意义 ($P > 0.05$) (表 3), 健

心颗粒联合常规治疗方案能更显著地改善 DCM 患者左室功能 (图 1, 见封三)。

表 3 两组治疗前后超声心动图及二维斑点追踪指标比较 ($n=40, \bar{x} \pm s$)

组别	LA/mm	LVDd/mm	IVSd/mm	LVPWd/mm	E/A
对照组					
治疗前	36.54±3.72	45.53±4.73	10.15±0.74	8.51±1.04	1.28±0.10
治疗后	35.18±4.51	43.31±4.80	9.72±0.92	8.32±0.93	0.78±0.06
观察组					
治疗前	36.90±4.23	46.96±3.85	9.66±1.05	9.11±1.16	1.15±0.12
治疗后	33.92±5.01	42.32±5.61	9.13±1.12	9.28±0.81	0.71±0.11
组别	E/e'	EF (%)	GLS (%)	GRS (%)	GCS (%)
对照组					
治疗前	8.41±1.42	45.41±4.32	-14.22±3.41	39.70±5.03	-16.72±6.02
治疗后	8.10±0.93*	54.53±7.10*	-18.75±2.82*	43.22±6.53*	-18.24±3.41*
观察组					
治疗前	9.20±1.18	45.53±6.20	-13.81±2.49	38.93±3.72	-16.56±2.12
治疗后	8.49±0.78*	60.39±2.65*#	-21.43±4.31*#	47.12±6.55*#	-20.01±7.12*#

注: 各组治疗前后相对比, * $P<0.01$; 与对照组同期相比较, # $P<0.05$ 。

3 讨论

中医关于 DCM 的论述及治疗源远流长, DCM 归属中医“消瘕病”、“消渴心病”、“胸痹心痛病”、“心衰病”等范畴。《诸病源候论》指出“厥阴之病, 消渴重, 心中疼……”, 说明隋朝巢元方已经认识到消渴进一步发展可影响心, 消渴重症可导致胸痹心痛病。消渴之病, 常因先天禀赋不足, 后天饮食不节、情绪不畅、劳逸失调等原因所致。其主要病机为肺、脾、肾阴虚燥热, 伤阴耗气, 损伤及心, 进而导致心气阴津耗损, 则出现心气、心阳、心血、心阴亏损不足, 进而导致气滞、痰浊、血瘀等痹阻心脉而发为此病^[6]。消渴日久, 阴损至阳, 阴阳皆虚, 脾肾衰败, 水饮停滞, 上凌于心, 最终发为此病。故此, 目前对于 DCM 中医治以标本兼治为原则, 以益气养阴, 温阳活血利水为治疗大法。

基于此, 本课题组选用健心颗粒治疗 DCM, 该中成药是根据全国名老中医陈美华主任、林求诚研究员的经验方制剂而成, 该方由生黄芪、桂枝、丹参、红参、猪苓、生蒲黄、葶苈子、白术相互配伍而组成。方中生黄芪有益气固表、升阳固脱及利水消肿等功效, 其能补气利水以退肿散结, 临床常用于治疗气虚导致的浮肿、尿少; 红参乃人参的根茎经干燥、蒸制而成, 其有大补元气, 固脱复脉等功效, 既为虚劳内伤之第一要药, 亦为固脱救逆之佳品; 生黄芪与红参共奏益气温阳之效, 故为君药; 丹参具有活血调经、清心安神等功效, 其既善活血化瘀又能散结止痛, 且能凉血、清心、除烦、

安神; 生蒲黄具有止血通脉、化瘀止痛之功效, 此二者合用能活血化瘀, 通利血脉, 故为臣药; 桂枝在此作用为温阳化气以行水; 猪苓具有解热祛湿, 通窍利水之功效; 白术补气健脾、燥湿利水, 此三者合用能温阳化饮利水, 故为佐药; 葶苈子能宣肺利水, 为使药。全方诸药配伍巧妙, 起到相辅相成作用, 进而共奏益气活血、温阳利水之效。

STI 是近年来迅猛发展的超声新技术也是研究的新热点, 它能够通过追踪心肌内回声斑点的空间运动, 并与上一帧图像中的相应位置进行相互参照, 检测其运动轨迹, 从而分析出心肌的应变、应变率等相关指标。左心室心肌收缩时, 在长轴方向可产生纵向运动, 短轴方向可产生径向运动以及相应的圆周运动。DCM 患者心肌纤维变性、结构改变、胶原纤维增多, 从而表现为收缩和舒张期的功能异常^[7]。本研究中发现 DCM 患者经健心颗粒联合常规治疗方案短时间的治疗, 在左心室的结构改善之前, 已能明显改善 DCM 患者左室功能。

综上所述, 健心颗粒可以改善 DCM 患者的左室功能; 由超声 STI 技术所得的左室整体 GLS、GRS 及 GCS 能够更早地对治疗效果进行评价, 为临床早期治疗提供信息, 有利于防止 DCM 病情的进一步发展。但目前超声 STI 技术仍然存在着一定的临床局限性: 首先, 该项技术要求超声必须具有清晰的二维灰阶图像, 因为图像的质量将直接影响其追踪测量的准确性; 其次, 由于本研究中样本量有限, 故还需要扩大相关样本量进行深入研究。

参考文献

- [1] 赵航, 冯景辉, 吴秀萍. 糖尿病心肌病发病机制的研究进展 [J]. 国际心血管病杂志, 2016, 43 (1): 16-18.
- [2] 孙晓慧, 牟艳玲. 糖尿病心肌病血清标志物的研究进展 [J]. 山东医药杂志, 2015, 55 (41): 96-98.
- [3] 顾晓明, 郑文静, 李冠群, 等. 葛芪合剂对糖尿病心肌病患者心室重构的干预研究 [J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2014, 12 (5): 563-565.
- [4] 刘江燕, 芦芳. 斑点追踪显像技术评价糖尿病心肌病患者左心室功能研究进展 [J]. 中华医学超声杂志: 电子版, 2016, 13 (10): 797-800.
- [5] 郑筱萸. 中药新药临床研究指导原则 (试行) [M]. 北京: 中国中医药科技出版社, 2002: 77-85.
- [6] 陶延丽, 戴小华. 中医药防治糖尿病心肌病研究进展 [J]. 中医药临床杂志, 2014, 26 (1): 83-85.
- [7] 马红, 谢明星, 王新房, 等. 超声斑点追踪成像评价 2 型糖尿病患者左心室收缩功能早期改变 [J]. 中华超声影像学杂志, 2009, 18 (2): 96-100.

• 临床研究 •

10 例 Gitelman 综合征患者临床表现特点和基因突变分析

福建省立医院内分泌科 (福州 350001) 路荣梅 李锦新 李连涛 陈 刚 温俊平¹

【摘要】 目的 分析 Gitelman 综合征 (Gitelman syndrome, GS) 患者临床表现特点和基因突变类型。**方法** 在分析 10 例 GS 患者临床表现和实验室相关检查结果的基础上, 对其进行 GS 致病基因——*SLC12A3* 基因突变位点的检测。首先在获得患者知情同意后抽取其外周血提取基因组 DNA, 然后通过聚合酶链式反应 (polymerase chain reaction, PCR) 扩增目的基因的 26 个外显子及其侧翼序列, 最后采用 sanger 测序结合 DNAssist 序列比对软件进行序列分析来确定突变位点。**结果** 本研究共检测出 13 种致病突变, 没有出现明显的热点突变位点, 其中错义突变 8 种 (61.5%), 缺失突变 3 种 (23.1%), 内含子剪接位点突变 2 种 (15.4%)。10 例临床疑似患者中 5 例为复合杂合致病, 占比 50%; 2 例为纯合致病, 占比 20%; 其余 3 例仅检出一处杂合致病突变位点。**结论** 本研究检测到新的突变位点 D62G、C146Y, 其致病性未见相关文献报道, 除此之外, 本研究还发现 GS 临床表现与基因型之间并没有非常明确的关系, 故临床上目前还不能通过基因型来判断患者疾病的严重程度和发展趋势。但是, 基因诊断仍然是该病诊断的金标准, 它除了可以确诊疾病, 还可以实现疾病的早期筛查和产前的优生优育。

【关键词】 Gitelman 综合征; 临床表现; 基因型; 基因诊断

【中图分类号】 R446.1 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1002-2600(2020)02-0024-06

Analysis of the clinical features and gene mutations of ten patients with Gitelman syndrome LU Rongmei, LI Jinxin, LI Liantao, CHEN Gang, WEN Junping. Department of Endocrinology, Fujian Provincial Hospital, Fuzhou, Fujian 350001, China

【Abstract】 Objective To analyze the clinical features and gene mutations of Gitelman syndrome. **Methods** Based on the clinical symptoms and laboratory test results, this study analyzed the mutations of disease-causing gene *SLC12A3* in 10 patients with Gitelman syndrome. After getting the informed consent of patients, the genomic DNA of peripheral blood was extracted. The 26 exons and their flanking sequences of *SLC12A3* were amplified by polymerase chain reaction (PCR). Sanger sequencing was combined with DNAssist sequence alignment software to confirm the mutations. **Results** In this study, we found 13 kinds of pathogenic mutations altogether. There was no hot spot mutation. There were eight kinds of missense mutations (61.5%), three kinds of deletion mutations (23.1%), and two kinds of splice site mutations (15.4%). Among the ten clinical suspected patients, five cases were caused by compound heterozygous mutation, accounting for 50%. Two cases were homozygous mutation, accounting for 20%. Only one heterozygous pathogenic mutation was detected in the rest of patients. **Conclusion** In this study, two new mutation sites, D62G and C146Y, were founded, and their pathogenicity has not been reported. Beyond that, we found the relationship between phenotype and genotype was not clear. So we can't estimate the severity and advancing of the disease according to the genotype. However, genetic diagnosis is also the gold standard for this disease. In addition to diagnose

基金项目: 福建省卫生计生委青年课题 (2017/1/4)

¹ 通信作者, Email: junpingwen@163.com