

中国白质消融性白质脑病患儿 *EIF2B1-5* 基因型特点

张海华 吴晔 陈娜 代丽芳 臧丽丽 冷雪荣 杜丽 王静敏 姜玉武 张锋 吴希如

【摘要】 目的 对临床确诊为白质消融性白质脑病(VWM)的33例患儿进行遗传学分析,探讨中国VWM患儿基因型特点并为中国VWM患儿提供基因诊断策略。**方法** 以2006年9月至2013年7月临床诊断为VWM的33例患儿为研究对象,对其*EIF2B1-5*基因外显子及外显子与内含子交界区进行基因测序及拷贝数异常检测;采用等位基因特异性聚合酶链反应(PCR)方法验证患者中的常见突变*EIF2B3* c. 1037T>C (p. Ile346Thr)是否为创始者突变。**结果** 1. 本组33例患儿基因突变阳性29例,阳性率与国外报道一致(88%比90%)。2. 共发现*EIF2B1-5*突变32种,其中23种为国外未报道的新突变,以错义突变为主。3. 患者突变谱与国外报道不同:29例基因突变阳性患儿中*EIF2B5*突变占38%(11/29例),*EIF2B3*突变占31%(9/29例),*EIF2B4*突变占17%(5/29例),*EIF2B2*突变占10%(3/29例),*EIF2B1*突变占3%(1/29例),其中*EIF2B3*突变患者所占比率明显高于国外报道(4%)。4. 等位基因特异性PCR显示包含*EIF2B3*基因c. 1037T>C突变位点的单倍体上下游各2 200 bp范围内有相同的单核苷酸多态性(SNPs)。**结论** *EIF2B3*突变的患儿在中国VWM患儿中所占比例明显高于白种人群(31%比4%),提示中国患儿有自己独特的突变构成谱。*EIF2B3*的c. 1037T>C为中国患者的创始者突变。

【关键词】 白质消融性白质脑病;基因型;创始者突变

Genotypic features of *EIF2B1-5* in Chinese patients with vanishing white matter disease Zhang Haihua*, Wu Ye, Chen Na, Dai Lifang, Zang Lili, Leng Xuerong, Du Li, Wang Jingmin, Jiang Yuwu, Zhang Feng, Wu Xiru. * Department of Pediatrics, Peking University First Hospital, Beijing 100034, China

Corresponding author: Wu Ye, Email: dryewu@263.com

【Abstract】 Objective To analyze the genotype of Chinese patients clinically diagnosed with vanishing white matter disease(VWM) clinically and to provide the genetic diagnostic strategy for children with VWM. **Methods** Thirty-three Chinese patients were sequenced in the coding regions and splice sites of *EIF2B1-5*. Copy number variations (CNVs) were tested in mutation negative patients. Among the 9 patients who carried mutations in *eIF2B γ* , 7 cases (78%, 7/9 cases) harbored at least one copy of the c. 1037T>C (p. Ile346Thr). The nature of founder mutation was suspected and determined by allele-specific PCR. **Results** 1. Mutations in *EIF2B1-5* were identified in 29 cases (88%, 29/33 cases), which was compared with the data from Caucasian patients (88% vs 90%). 2. Thirty-two different mutations were identified, consisting of 23 novel and 9 previously reported mutations. 3. The constituent ratio of patients was different from caucasian patients. In 29 mutation-positive children, *EIF2B5* accounted for 38% (11/29 cases), *EIF2B3* 31% (9/29 cases), *EIF2B4* 17% (5/29 cases), *EIF2B2* 10% (3/29 cases), and *EIF2B1* accounted for 3% (1/29 cases). Patients with *EIF2B3* mutations were more common in Chinese patients. 4. The SNPs on the mutant allele amplified by allele specific PCR were compared among all the patients who harbored the *EIF2B3*-c. 1037T>C mutation. Within 2 200 bp up and down stream surrounding the c. 1037, all the mutant alleles shared the same SNPs. **Conclusions** The percentage of Chinese patients with *EIF2B3* mutation is much higher than that of Caucasian population (31% vs 4%), indicating that Chinese children with VWM have unique spectrum of mutations. *EIF2B3*-c. 1037T>C is the founder mutations in Chinese patients.

【Key words】 Vanishing white matter disease; Genotype; Founder mutation

白质消融性白质脑病(VWM)是一种多于儿童期的常染色体隐性遗传性白质脑病,是第一个已知由于真核细胞蛋白质翻译启动异常所致的人类遗传病,致病基因为真核细胞翻译启动因子2B(eIF2B)5个亚单

位 α - ϵ 的相应编码基因*EIF2B1-5*,任一基因突变导致发病^[1]。主要临床特点为进行性的运动智力倒退,以运动为主,可表现为小脑共济失调,肢体痉挛等,可伴视神经萎缩及癫痫发作^[2]。本病临床表型差异很大,起病年龄可早至胎儿期或晚至成年期,根据起病年龄及病程特点可分为先天型、婴儿型、早期儿童型、青少年型及成年型^[2]。其中以早期儿童型最为常见。2006年本课题组确诊了第1例中国患者^[3],目前共临床诊断33例,初步发现了中国VWM患者的基因型特点。

DOI:10.3760/cma.j.issn.2095-428X.2014.01.015

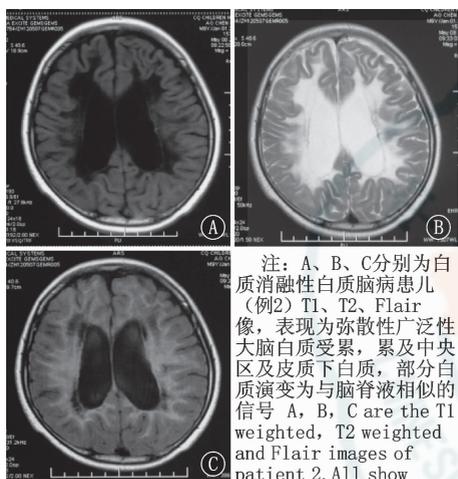
基金项目:国家自然科学基金(81171065)

作者单位:100034 北京大学第一医院儿科[张海华(研究生)、吴晔、陈娜(研究生)、代丽芳(研究生)、臧丽丽(研究生)、冷雪荣(研究生)、杜丽(研究生)、王静敏、姜玉武、吴希如];复旦大学生命科学院(张锋)

通信作者:吴晔, Email: dryewu@263.net

1 资料与方法

1.1 病例收集 病例收集参照 Vander 等^[4]推荐的 VWM 临床诊断标准:早期认知运动发育基本正常或轻度落后;神经系统症状主要包括小脑共济失调,肢体痉挛等;儿童早期出现进行性加重的神经系统功能倒退,发热或轻微头部外伤常引起病情加重;头颅磁共振(MRI)表现为广泛对称性大脑白质病变,白质异常在 T1、T2、Flair 像上逐渐演变为与脑脊液相同的信号,见图 1。本研究以北京大学第一医院儿科于 2006 年 9 月至 2013 年 7 月收集的符合上述临床诊断标准的 33 例患儿为研究对象。本研究方案经北京大学第一医院临床研究伦理委员会审批,患儿家属均签署知情同意书。



注: A、B、C 分别为白质消融性白质脑病患儿(例 2) T1、T2、Flair 像,表现为弥漫性广泛性大脑白质受累,累及中央区及皮质下白质,部分白质演变为与脑脊液相似的信号 A、B、C are the T1 weighted, T2 weighted and Flair images of patient 2. All show diffuse and symmetrical signal in cerebral white matter that looks similar to cerebrospinal fluid
图 1 白质消融性白质脑病患儿头颅磁共振表现
Figure 1 The magnetic resonance imaging characteristics of vanishing white matter disease

1.2 EIF2B1-5 基因检测分析

1.2.1 测序 提取患儿及其父母外周血 DNA,聚合酶链反应(PCR)扩增 EIF2B1-5 基因外显子及外显子与内含子交界区,扩增产物应用 ABI PRISM3100 型 XL DNA 序列分析仪测序,序列结果应用 DNASTAR 软件分析仪进行分析。据序列分析结果查阅基因突变数据库,若为尚未报道过的新突变,通过分析氨基酸变化、保守性,已知基因多态性数据库检索及与 50 例健康成人序列对照,以确定所发现的突变为致病突变,排除基因多态性。若为已知致病突变或新突变已排除了基因多态性,则进一步对其父母进行基因扩增测序,确定突变来源。

1.2.2 拷贝数变异(CNV)检测 若测序未发现突变,则采用 Affymetrix SNP 5.0 芯片技术分析其是否存在 CNV,若发现阳性 CNV,采用高密度寡核苷酸为基础的比较基因组杂交芯片(aCGH)技术进一步验证。

1.3 等位基因特异性 PCR 检测创始者突变 EIF2B3 基因突变的 9 例患儿中,有 7 例(78%)至少 1 个位点为 EIF2B3 c. 1037T > C。围绕 c. 1037 位上下

游各 2 200 bp 包括 59 个单核苷酸多态性(SNPs)位点的基因序列进行分析,其中有 4 个有信息的位点(rs185522、rs188710918、rs184361839 和 rs55893665)。上游引物以 T 或 C 结尾(rs185522),下游引物为通用引物,等位基因特异性 PCR 扩增片段包括 rs188710918、rs184361839、rs55893665 以及 c. 1037。扩增出野生型或突变型的单倍体,将突变型单倍体基因序列的 SNPs 位点进行对比,以判断该位点是否为创始者突变。

2 结果

2.1 基因型分析

2.1.1 基因型总体情况 33 例患儿中 29 例(88%)检测到 EIF2B1-5 基因突变,阳性率与国外报道(90%)一致。29 例中除 2 例仅在一个等位基因上发现突变外,其余 27 例均为复合杂合或纯合突变。共发现 EIF2B1-5 的 32 种突变,包括错义突变 28 种、无义突变 1 种、缺失突变 3 种(其中移码突变 2 种)。共发现 23 种国外未报道的新突变。在仅发现一个等位基因突变的患者中未检测到 CNV。结果见表 1。

2.1.2 患者中 EIF2B1-5 突变分布(不同基因突变患者的构成比) 29 例基因突变阳性的患者中 11 例为 EIF2B5 突变(38%, 11/29 例),9 例为 EIF2B3 突变(31%, 9/29 例),5 例为 EIF2B4 突变(17%, 5/29 例),3 例为 EIF2B2 突变(10%, 3/29 例),1 例为 EIF2B1 突变(3%, 1/29 例),见表 2。

2.1.3 EIF2B1-5 基因突变构成比 发现的 32 种突变中,其中 EIF2B5 突变 14 种(44%, 14/32 种),EIF2B4 突变 7 种(22%, 7/32 种),EIF2B3 突变 6 种(19%, 6/32 种),EIF2B2 突变 4 种(13%, 4/32 种),EIF2B1 突变 1 种(3%, 1/32 种),见表 2。

2.1.4 创始者突变 9 例 EIF2B3 突变患者中 7 例(78%, 7/9 例)携带 c. 1037T > C(p. Ile346Thr)突变,通过等位基因特异性 PCR 方法,9 例患者的突变型单倍体在上下游 2 200 bp 范围内有相同的 SNPs 位点,从而证实该位点为中国患者的创始者突变。

3 讨论

VWM 是儿童期起病较常见的遗传性白质脑病,确切患病率尚不清楚。头颅 MRI 表现为广泛对称性大脑白质受累^[1],白质异常在 T1、T2、Flair 像上逐渐演变为与脑脊液相同的信号,这是临床诊断 VWM 最具特征性的依据。临床表型不同,病程进展差异也很大。婴儿型运动与认知功能障碍进展相对较快,数年内死亡,而儿童型病程进展差异较大,多数几年内死亡,也可长达数 10 年,少年型及成年型临床症状一般较轻,病程进展相对缓慢^[5-7],但也有严重临床症状的病例报

表 1 基因阳性白质消融性白质脑病患儿 29 例 *EIF2B1-5* 基因突变结果
Table 1 *EIF2B1-5* mutations in 29 patients with vanishing white matter disease

编号	临床分型	基因	外显子	核苷酸改变	氨基酸改变	突变来源
1	婴儿型	<i>EIF2B5</i>	7,7	c. 943C > T	p. Arg315Cys	母
				c. 943C > T	p. Arg315Cys	父
2	婴儿型	<i>EIF2B5</i>	7,9	c. 1126A > G	p. Asn376Asp	母
				c. 1340C > T	p. Ser447Leu	父
3	早期儿童型	<i>EIF2B5</i>	6,7	c. 805C > T	p. Arg269X	母
				c. 1004G > C	p. Cys335Ser	-
4	青少年型	<i>EIF2B5</i>	1,7	c. 185A > C	p. Asp62Val	父
				c. 1016G > C	p. Arg339Pro	母
5	早期儿童型	<i>EIF2B5</i>	8,13	c. 1157G > T	p. Gly386Val	母
				c. 1827-1838del	p. S610-D613del	-
6	早期儿童型	<i>EIF2B5</i>	6,7	c. 806G > A	p. Arg269Gln	母
				c. 915G > A	p. Met305Ile	-
7	早期儿童型	<i>EIF2B5</i>	3,6	c. 337C > A	p. Arg113Cys	母
				c. 806G > A	p. Arg269Gln	父
8	早期儿童型	<i>EIF2B5</i>	7,7	c. 943 C > T	p. Arg315Cys	父
				c. 943 C > T	p. Arg315Cys	母
9	婴儿型	<i>EIF2B5</i>	1,10	c. 185 A > T	p. Asp62Val	母
				c. 1518delA	p. E506_fsX52	父
10	婴儿型	<i>EIF2B5</i>	9,9	c. 1340C > T	p. Ser447Leu	父
				c. 1340 C > T	p. Ser447Leu	母
11	婴儿型	<i>EIF2B5</i>	6,6	c. 806G > A	p. Arg269Gln	父
				c. 806G > A	p. Arg269Gln	母
12	婴儿型	<i>EIF2B4</i>	10,10	c. 1180C > T	p. Leu394Phe	-
				c. 1180C > T	p. Leu394Phe	-
13	婴儿型	<i>EIF2B4</i>	6,12	c. 691G > A	p. Gly231Ser	父
				c. 1459C > T	p. Arg487Trp	母
14	早期儿童型	<i>EIF2B4</i>	12,13	c. 1382A > G	P. Tyr461 Cys	母
				c. 1565C > T	p. Thr522Met	父
15	青少年型	<i>EIF2B4</i>	12,12	c. 1243T > A	p. Ser415Thr	父
				c. 1334G > A	p. Arg445His	-
16	早期儿童型	<i>EIF2B4</i>	10,10	c. 1180C > T	p. Leu394Phe	父
				c. 1180C > T	p. Leu394Phe	母
17	早期儿童型	<i>EIF2B3</i>	2,9	c. 140G > A	p. Gly47Glu	父
				c. 1037T > C	p. Ile346Thr	母
18	早期儿童型	<i>EIF2B3</i>	9,9	c. 1037T > C	p. Ile346Thr	父
				c. 1037T > C	p. Ile346Thr	-
19	婴儿型	<i>EIF2B3</i>	9, -	c. 1037T > C	p. Ile346Thr	母
				-	-	-
20	早期儿童型	<i>EIF2B3</i>	9,9	c. 1037T > C	p. Ile346Thr	母
				c. 1037T > C	p. Ile346Thr	父
21	早期儿童型	<i>EIF2B3</i>	8,9	c. 935G > A	p. Arg312Gln	母
				c. 1037T > C	p. Ile346Thr	父
22	早期儿童型	<i>EIF2B3</i>	9,10	c. 1037T > C	p. Ile346Thr	父
				c. 1106 - 1113del	p. S369CfsX404	母
23	早期儿童型	<i>EIF2B3</i>	9, -	c. 1037T > C	p. Ile346Thr	母
				-	-	-
24	早期儿童型	<i>EIF2B3</i>	7,7	c. 674G > A	p. Arg225Gln	母
				c. 674G > A	p. Arg225Gln	父
25	婴儿型	<i>EIF2B3</i>	2,2	c. 32G > T	p. Gly11Val	父
				c. 32G > T	P. Gly11Val	母
26	婴儿型	<i>EIF2B2</i>	2,8	c. 254T > A	p. Val85Glu	父
				c. 922G > A	p. Val308Met	母
27	青少年型	<i>EIF2B2</i>	6,8	c. 818A > G	p. Lys273Arg	-
				c. 922 G > A	p. Val308Met	母
28	早期儿童型	<i>EIF2B2</i>	2,8	c. 254T > A	p. Val85Glu	父
				c. 995C > T	p. Ala332Val	母
29	早期儿童型	<i>EIF2B1</i>	4,4	c. 328A > G	p. Lys110Glu	-
				c. 328A > G	p. Lys110Glu	母

注: - :不详 - :unavailable

表 2 国内外 *EIF2B1-5* 不同基因突变蛋白质消融性白质脑病患儿构成比及突变基因构成比的比较 (%)

Table 2 *EIF2B1-5* gene mutation types at home and abroad and the proportion of patients with different genes (%)

基因	不同基因突变的患儿构成比		突变的基因分布构成比	
	国际报道 (260 例)	中国患儿 (29 例)	国际报道 (150 例)	中国患儿 (32 例)
<i>EIF2B1</i>	1	3	4	3
<i>EIF2B2</i>	20	10	15	13
<i>EIF2B3</i>	4	31	7	19
<i>EIF2B4</i>	10	17	17	22
<i>EIF2B5</i>	65	38	57	44

道^[8]。本组 29 例基因阳性患儿,其中婴儿型 10 例,早期儿童型 16 例,青少年型 3 例。目前 VWM 尚无有效治疗。

自 2001 年至 2002 年 VWM 的 5 个致病基因被确定以来^[9],国际已报道 260 余例基因阳性患儿的 150 多种突变^[10-11]。本课题组自 2006 年基因确诊第 1 例 VWM 患儿以来,现已临床诊断 33 例患儿,其中 29 例基因检测结果阳性,与国外报道阳性率一致^[1]。共发现 32 种突变,以错义突变为主,无义突变、缺失突变较少见,与国外报道一致^[1]。本研究中 2 例仅有 1 个等位基因突变的患者中未检测到拷贝数变异,但既往有 CNV 导致本病的文献报道^[12]。本研究发现 32 种突变,其中 23 种(72%,23/32 种)为国外未报道的新突变。33 例临床确诊的患儿中 4 例基因阴性的患儿,考虑其致病突变位点在 *EIF2B1-5* 基因的非翻译区(UTR)区或存在其他目前人们尚未发现的 VWM 致病基因。

本研究发现,中国 VWM 患儿中 *EIF2B1-5* 基因突变患者的构成比与国外报道明显不同。29 例基因突变阳性的患儿中,*EIF2B3* 突变患儿占 31%,远高于国外报道的 4%;*EIF2B5* 患儿占 38%,所占比例远低于国外报道的 65%^[9],*EIF2B1*、*EIF2B2*、*EIF2B4* 的突变率与国外报道无差异,提示中国 VWM 患儿有自己独特的突变构成谱。此发现为中国 VWM 患儿的基因检测提供了策略,即中国 VWM 患儿基因分析应首先进行 *EIF2B5* 和 *EIF2B3* 的检测。

32 种突变中 *EIF2B3* 突变 6 种(19%,6/32 种),高于国外报道(7%);*EIF2B5* 突变 14 种(44%,14/32 种),略低于国外(57%)。*EIF2B4* 突变 7 种(22%,7/32 种),*EIF2B2* 突变 4 种(13%,4/32 种),*EIF2B1* 突变 1 种(3%,1/32 种),与国外报道基本一致^[9]。

创始者突变是一种特殊的基因突变,所有该突变的携带者在数百到数千年前有共同祖先,即第一个携带该突变的人,其被称为创始者,该突变即为创始者突变^[13]。由于来自共同祖先,创始者突变的携带者在该突变上下游具有完全相同的长 DNA 片段。本组 9 例 *EIF2B3* 患儿中,有 7 例(78%,7/9 例)至少 1 个突变

位点为 c.1037T>C(p.Ile346Thr),用等位基因特异性 PCR 方法证实了该位点为中国患者的创始者突变。7 例患儿籍贯分布全国各地,姓氏各异,其中 5 例来自中国北方各省,2 例来自中国南方,但提示至少数百年前,他们可能有共同的祖先。*EIF2B5* 基因 Thr91Ala 已被证实为荷兰及北美人的创始者突变^[14]。创始者突变是国内外基因构成谱差异的一个重要原因。很可能由于中国患者的此创始者突变,导致了我国患者 *EIF2B3* 的突变率远高于国外。既往来自白种患者的文献报道提示 *EIF2B5* 基因 p.Arg113His 为热点突变,40% 的患者携带该突变^[9],但在本组 29 例阳性患儿中,仅 1 例(例 7)发现该位点突变。因此该位点是否为热点突变值得怀疑,为白种人创始者突变的可能性不能排除。

VWM 的致病基因发现之初,人们认为基因型与表型并无联系。但随着病例数逐渐增多,发现基因型对表型的影响可能存在。携带 p.Arg113His 突变的患者表型相对较轻,而携带 *eIF2B-ε* 亚单位 p.Arg195His 突变的患者相对较重^[14]。*eIF2B-ε* 亚单位 p.Arg113His 与成年型 VWM 有关,多呈现相对缓慢进展病程^[14],但是个体差异性仍然非常大,有携带该突变 4 岁即发病的报道。*eIF2B-ε* 亚单位 p.Arg195His 与婴儿型 VWM 相关^[4],该型多在 1 岁以内发病,2 岁前死亡^[15]。还有其他几种突变与严重型 VWM 相关。随着病例数不断增加,更多更明确的基因型表型关系会逐步建立。

本研究通过对 33 例临床诊断为 VWM 的患儿进行 *EIF2B1-5* 基因检测分析,明确了 29 例患儿的基因型,分析探讨了中国 VWM 患儿的突变构成比,证实了中国 VWM 患儿有自己独特的突变构成谱,为中国 VWM 患儿基因分析提供了检测策略。发现了 23 种国际未报道的突变,大大扩增了 VWM 突变构成谱。经过 7 年的病例收集及基因分析,本课题组已为 29 例基因阳性患儿中的 7 个家庭成功进行了产前诊断,有效减轻了家庭及社会负担。

参考文献

- [1] Bugiani M, Boor I, Powers JM, et al. Leukoencephalopathy with vanishing white matter: a review [J]. J Neuropathol Exp Neurol, 2010, 69(10):987-996.
- [2] Valdik I, van der Knaap MS, Scheper GC, et al. Long-term tremor control with bilateral Vim-DBS in vanishing white matter disease [J]. Parkinsonism Relat Disord, 2012, 18(9):1048-1050.
- [3] 代丽芳, 吴晔, 王静敏, 等. 中国早期儿童型白质消融性白质脑病患儿 17 例自然病程随访及其基因型-表型分析 [J]. 实用儿科临床杂志, 2011, 26(10):773-777.
- [4] Vander KM, Pronk JC, Scheper GC. Vanishing white matter disease [J]. Lancet Neurol, 2006, 5(5):413-423.
- [5] Labauge P, Horzinski L, Aygnac X, et al. Natural history of adult-onset *eIF2B*-related disorders: a multi-centric survey of 16 cases [J]. Brain, 2009, 132(Pt 8):2161-2169.
- [6] Ghezzi L, Scarpini E, Rango M, et al. A 66-year-old patient with vanishing white matter disease due to the p. Ala87Val *EIF2B3* mutation [J]. Neurology, 2012, 79(20):2077-2078.
- [7] Matsukawa T, Wang X, Liu R, et al. Adult-onset leukoencephalopathies

with vanishing white matter with novel missense mutations in EIF2B2, EIF2B3, and EIF2B5 [J]. Neurogenetics, 2011, 12(3): 259-261.

- [8] Agorastos A, Huber CG. Vanishing white-matter disease: a case of severe adult onset with prolonged course under anticonvulsivetherapy [J]. J Neuropsychiatry Clin Neurosci, 2012, 24(4): E24-25.
- [9] Pronk JC, van KB, Scheper GC, et al. Vanishing white matter disease: a review with focus on its genetics [J]. Ment Retard Dev Disabil Res Rev, 2006, 12(2): 123-128.
- [10] Maletkovic J, Schiffmann R, Gorospe JR, et al. Genetic and clinical heterogeneity in eIF2B-related disorder [J]. Child Neurol, 2008, 23(2): 205-215.
- [11] Christopher GP. Vanishing white matter: the next 10 years [J]. Future Neurol, 2012, 7(1): 81-92.
- [12] Shimada S, Miya K, Oda N, et al. An unmasked mutation of EIF2B2

due to submicroscopic deletion of 14q24.3 in a patient with vanishing white matter disease [J]. Am J Med Genet, 2012, 158A(7): 1771-1777.

- [13] Drayna DA. Founder mutations [J]. Sci Am, 2005, 293(4): 78-85.
- [14] Van der Lei HD, van Berkel CG, van Wieringen WN, et al. Genotype-phenotype correlation in vanishing white matter disease [J]. Neurology, 2010, 75(17): 1555-1559.
- [15] Harder S, Gourgaris A, Frangou E, et al. Clinical and neuroimaging findings of Cree leukodystrophy: a retrospective case series [J]. AJNR Am J Neuroradiol, 2010, 31(8): 1418-1423.

(收稿日期: 2013-10-26)

(本文编辑: 李常艳)

· 作者须知 ·

2014 年本刊可直接用缩写的常用词汇

白细胞(WBC)	静脉用免疫球蛋白(IVIG)	天冬氨酸转氨酶(AST)
白细胞介素(IL)	结合胆红素(DBil)	糖皮质激素(GC)
变异系数(CV)	肌酐(Cr)	未结合胆红素(IBil)
病毒性心肌炎(VMC)	肌酸激酶(CK)	胃肠外营养(PN)
丙氨酸氨基转移酶(ALT)	肌酸激酶同工酶(CK-MB)	系统性红斑狼疮(SLE)
丙型肝炎病毒(HCV)	肌钙蛋白 I(cTnI)	纤维蛋白降解产物(FDP)
促皮质素(ACTH)	计算机 X 线断层照像术(CT)	纤维蛋白原(Fb)
川崎病(KD)	聚合酶链反应(PCR)	新生儿重症监护病房(NICU)
超低出生体质量儿(ELBWI)	巨细胞病毒(CMV)	新生儿缺氧缺血性脑病(HIE)
磁共振成像(MRI)	磷酸盐缓冲液(PBS)	心电图(ECG)
蛋白质印迹(Western blot)	酶联免疫吸附测定(ELISA)	血管性血友病因子(vWF)
低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)	脑电图(EEG)	血红蛋白(Hb)
动脉导管未闭(PDA)	尿素氮(BUN)	先天性心脏病(CHD)
动脉血二氧化碳分压[$p_a(\text{CO}_2)$]	凝血酶时间(TT)	血小板减少性紫癜(ITP)
动脉血氧分压[$p_a(\text{O}_2)$]	凝血酶原时间(PT)	婴儿痉挛(IS)
房间隔缺损(ASD)	人类免疫缺陷病毒(HIV)	一氧化氮(NO)
反转录-聚合酶链反应(RT-PCR)	乳酸盐脱氢酶(LDH)	乙型肝炎病毒(HBV)
肺表面活性物质(PS)	三酰甘油(TG)	乙型肝炎病毒 e 抗体(抗-HBe)
辅助性 T 淋巴细胞(Th)	肾小球滤过率(GFR)	乙型肝炎病毒 e 抗原(HBeAg)
高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)	肾病综合征(NS)	乙型肝炎病毒表面抗体(抗-HBs)
红细胞(RBC)	室间隔缺损(VSD)	乙型肝炎病毒表面抗原(HBsAg)
红细胞沉降率(ESR)	食品与药品管理局(FDA)	乙型肝炎病毒核心抗体(抗-HBc)
呼吸窘迫综合征(RDS)	世界卫生组织(WHO)	肿瘤坏死因子(TNF)
核糖核酸(RNA)	生酮饮食(KD)	重症监护病房(ICU)
获得性免疫缺陷综合征(AIDS)	C 反应蛋白(CRP)	自然杀伤细胞(NK 细胞)
急性白血病(AL)	随机对照试验(RCT)	总胆固醇(TC)
急性淋巴细胞性白血病(ALL)	胎牛血清(FBS)	总胆红素(TBil)
甲型肝炎病毒(HAV)	脱氧核糖核酸(DNA)	中心静脉压(CVP)
碱性磷酸酶(ALP)	体质量指数(BMI)	