

串联质谱技术筛查结合基因突变分析对赣州市 PCD 分布特点的研究

涂相文¹, 曾 辛^{2△}, 陈俊坤¹, 骆福裕¹

1. 江西省赣州市妇幼保健院优生遗传实验科, 江西赣州 341000; 2. 江西省妇幼保健院检验科, 江西南昌 330000

摘 要:目的 分析赣州市经串联质谱(MS/MS)技术筛查发现的原发性肉碱缺乏症(PCD)患者基因突变类型,为 PCD 的早期诊断和治疗提供依据。方法 采用 MS/MS 技术对 2018 年 1 月至 2021 年 12 月赣南地区出生的新生儿进行 PCD 筛查,对筛查阳性的患者进行 SLC22A5 基因检测,收集所有经 MS/MS 技术筛查后确诊的 35 例 PCD 患者作为确诊组,18 例携带基因患者作为携带组。分析确诊患者游离肉碱(FC)水平及基因检测结果。结果 共筛查 235 644 例新生儿,PCD 确诊病例共 35 例,携带单基因突变 18 例,赣州市 PCD 总发病率为 0.01%。确诊组 FC 水平为(5.26±1.99)μmol/L,携带组 FC 水平为(5.71±2.20)μmol/L,两组 FC 水平比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。35 例 PCD 患者均经过基因检测确诊,共检测到 15 种 SLC22A5 变异体,最常见的变异体为 c.51C>G(32.86%),其次为 c.1400C>G(22.86%)和 c.428C>T(11.43%);检测到的变异体聚集在外显子 1 占 45.71%,聚集在外显子 2 占 14.29%,聚集在外显子 8 占 24.29%。不同性别 SLC22A5 基因突变类型分布情况比较,差异无统计学意义($\chi^2=6.436, P>0.05$);不同 FC 水平 SLC22A5 基因突变类型分布情况比较,差异有统计学意义($P<0.05$);确诊病例纯合突变组与杂合突变组 FC 水平比较,差异有统计学意义($P<0.05$);无义突变/错义突变组和错义突变/错义突变组 FC 水平比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。结论 赣州市 PCD 发病率较高,MS/MS 技术筛查对 PCD 早期诊断效果明显,对 PCD 突变基因类型分析可了解该地区 PCD 基因分布情况。PCD 患者 FC 水平与基因突变类型可能相关,纯合突变患儿 FC 水平较杂合突变患儿低。

关键词:原发性肉碱缺乏症; 新生儿疾病筛查; 串联质谱技术; 基因
中图法分类号:R722.1;R446.1 **文献标志码:**A **文章编号:**1672-9455(2023)20-3004-05

Study on the distribution characteristics of PCD in Ganzhou city by tandem mass spectrometry combined with gene mutation analysis

TU Xiangwen¹, ZENG Xin^{2△}, CHEN Junkun¹, LUO Fuyun¹

1. Department of Eugenics Genetics, Ganzhou Maternal and Child Health Hospital of Jiangxi Province, Ganzhou, Jiangxi 341000, China; 2. Department of Clinical Laboratory, Jiangxi Provincial Maternal and Child Health Hospital, Nanchang, Jiangxi 330000, China

Abstract:Objective To analyze the gene mutations types of patients with primary carnitine deficiency (PCD) screened by tandem mass spectrometry (MS/MS) in Ganzhou city, so as to provide the basis for early diagnosis and treatment of PCD. **Methods** MS/MS technology was used to screen PCD in newborns born in southern Jiangxi from January 2018 to December 2021, and SLC22A5 gene was detected in screened positive patients. The data of all PCD patients diagnosed by MS/MS screening were collected. A total of 35 PCD cases were selected as the confirmed group, and 18 cases with single gene mutation were selected as the carrier group. The free carnitine (FC) level and gene detection results of confirmed patients were analyzed. **Results** A total of 235 644 newborns were screened for PCD, among which 35 cases were diagnosed with PCD and 18 cases carried single gene mutation. The overall incidence of PCD in Ganzhou city was 0.01%. The FC level of PCD cases in the confirmed group was (5.26±1.99)μmol/L, and the FC level in the carrier group was (5.71±2.20)μmol/L. There was no significant difference in FC level between the two groups ($P>0.05$). A total of 15 SLC22A5 variants were detected. The most common variant was c.51C>G (32.86%), followed by c.1400C>G (22.86%) and c.428C>T (11.43%). The detected variants clustered in exon 1 (45.71%), exon 2 (14.29%), and exon 8 (24.29%). There was no significant difference in the distribution of SLC22A5 gene mutations between males and females ($\chi^2=6.436, P>0.05$). There was a significant difference in the distribution of SLC22A5 gene mutation types between different FC levels ($P<0.05$). There was a significant difference in FC level between homozygous mutation group and heterozygous mutation group of confirmed ca-

ses ($P < 0.05$). There was no significant difference in FC level between the nonsense mutation/missense mutation group and the missense mutation/missense mutation group ($P > 0.05$). **Conclusion** The incidence of PCD is high in Ganzhou city. MS/MS screening is effective for early diagnosis of PCD. The level of FC in PCD patients may be related to the type of gene mutation, and the level of FC in homozygous mutation children is lower than that in heterozygous mutation children.

Key words: primary carnitine deficiency; newborn disease screening; tandem mass spectrometry; genes

原发性肉碱缺乏症(PCD)是一种由于 SLC22A5 基因突变引起肉碱转运体(OCTN2)蛋白功能缺陷的常染色体隐性遗传病。PCD 临床表现差异很大,且有猝死的风险,因此,对于 PCD 患者无论其表现严重程度如何,均建议终生补充肉碱,及时治疗长期预后良好^[1]。因此,PCD 的早期诊断十分重要。新生儿遗传代谢病筛查是一种有效的疾病预防措施,可用于 PCD 的早期诊断^[2]。PCD 新生儿筛查采用串联质谱(MS/MS)技术检测干血斑中游离肉碱(FC)及多种酰基肉碱水平,并通过 SLC22A5 基因的遗传分析明确诊断^[3-4],编码 OCTN2 的 SLC22A5 基因位于 5q31.1,含 10 个外显子^[5]。由于基因诊断 PCD 一些致病变体可能逃避检测^[6],仍需结合生化指标 FC 水平。目前,赣南地区 PCD 发病率及遗传特征尚少有相关报道,PCD 的基因与生化表现相关性尚不明确。本研究采用 MS/MS 技术检测新生儿肉碱水平对 PCD 进行筛查,MS/MS 技术筛查阳性新生儿采用第 2 代测序及 Sanger 一代测序等技术对 SLC22A5 基因突变类型进行分析,收集确诊病例研究赣州市新生儿 PCD 的发病率,为 PCD 的临床诊断和治疗提供依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2018 年 1 月至 2021 年 12 月江西省赣州市出生并送检赣州市新生儿疾病筛查中心的新生儿足底干血斑进行 MS/MS 技术筛查,以 MS/MS 技术筛查发现的所有 PCD 确诊病例作为研究对象,接受筛查的 235 644 例新生儿中,男 122 126 例(51.83%),女 113 518 例(48.17%);其中足月儿(≥ 37 周)223 997 例(95.06%),早产儿(< 37 周)11 647 例(4.94%)。所有研究对象家长或监护人均知情同意并签署知情同意书。本研究经赣州市妇幼保健院伦理委员会审核通过。

1.2 MS/MS 技术筛查 采集出生 72 h 后充分哺乳的新生儿足跟血滴于专用滤纸片,至少 3 个血斑,每个血斑直径大于 8 mm,血滴自然渗透,滤纸正反面血斑一致,血斑无污染、无渗血环。滤纸血片采血后平放在阴凉清洁处自然晾干,避免阳光及紫外线照射,干燥后 4~8℃ 冰箱保存待检,在采集后 5 个工作日内递送,3 d 内送至筛查中心进行检测。在试剂盒中提供的 V 型底的微孔板中,用直径为 3.2 mm 的打孔仪进行干血斑打孔,每个孔中只放 1 个血斑,使用移

液器向每孔中加入 100 μL 含氨基酸和肉碱的内标工作液,用黏性封膜封套覆盖微孔板;将微孔板放入振荡孵育器内,(45 ± 5)℃ 孵育振荡(45 ± 10)min,转速 750 r/min;孵育完成后取下微孔板,室温静置,采用移液器吸取 75 μL 上清液,转移至 V 型底耐热板中;采用铝箔膜封盖整个微孔板,压划铝箔膜使其紧密包被,减少液体挥发,再进行上样检测;将微孔板平稳放置于 2777C 自动进样器的载样槽进行检测。

1.3 诊断流程及标准 采用 MS/MS 技术对新生儿进行疾病筛查检测干血斑 FC 及酰基肉碱水平,初次筛查新生儿 FC 小于 10 $\mu\text{mol/L}$ 或多种肉碱降低则为阳性,阳性同时召回新生儿及其母亲复查,召回复查 FC 小于 10 $\mu\text{mol/L}$ 或多种肉碱降低通过基因检测明确诊断^[7]。具体诊断流程见图 1。

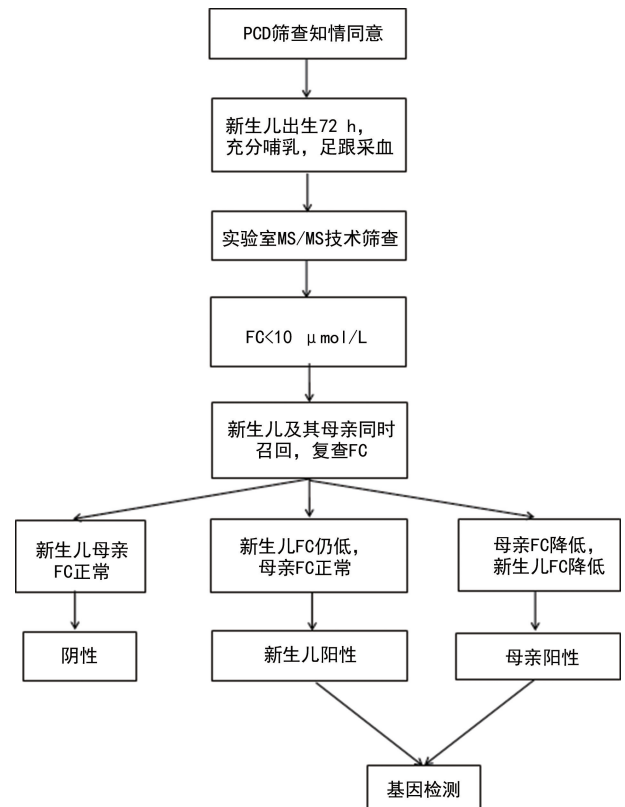


图 1 诊断流程

1.4 统计学处理 采用 SPSS25.0 统计软件进行数据分析处理。不符合正态分布的计量资料以 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示,两组间比较用非参数检验;符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组间比较采用 t 检验。计数资料以例数或百分率表示,组间比较采用 χ^2 检

验。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 筛查确诊情况 2018 年 1 月至 2021 年 12 月共 235 644 例新生儿接受 MS/MS 技术筛查,初筛 PCD 阳性 1 567 例,复查阳性 135 例,最终确诊 35 例(确诊组),携带单基因突变 18 例(携带组),确诊病例均检测到 2 个等位基因突变。确诊组 FC 水平为 $(5.26\pm 1.99)\mu\text{mol/L}$,携带组 FC 水平为 $(5.71\pm 2.20)\mu\text{mol/L}$,两组 FC 水平比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。

2.2 确诊病例 35 例 PCD 患者均经过基因检测,其中男 17 例,女 18 例;纯合突变 6 例,杂合突变 29 例。共检测到 15 种 SLC22A5 变异体,最常见的变异体为 c.51C>G(32.86%),其次为 c.1400C>G(22.86%)和 c.428C>T(11.43%);检测到的变异体大多聚集在外显子 1,占 45.71%,聚集在外显子 2 占 14.29%,聚集在外显子 8 占 24.29%。确诊病例 FC 检测结果见表 1,基因分布见表 2。

表 1 确诊 PCD 病例基因突变结果及 FC 水平($\mu\text{mol/L}$)				
突变类型	核苷酸改变 1/核苷酸改变 2	<i>n</i>	性别	FC
杂合突变	c.51C>G/c.1400C>G	7	男	9.26
			女	5.47
			女	6.77
			男	5.58
			男	2.62
			女	4.87
			女	6.87
	c.1400C>G/c.428C>T	2	女	7.34
			男	6.29
	c.338G>A/c.1400C>G	2	女	3.75
			男	5.19
	c.338G>A/c.428C>T	2	男	4.94
			女	5.18
	c.51C>G/c.760C>T	2	男	5.49
			男	4.49
	c.1064C>T/c.1400C>G	1	男	3.57
	c.1195C>T/c.1400C>G	1	男	7.25
	c.1412G>A/c.415G>A	1	女	9.34
	c.1450+18(IVS8)A>G/c.51C>G	1	男	5.13
	c.415G>A/c.1400C>G	1	男	9.58
	c.428C>T/c.1400C>G	1	女	5.13
	c.51C>G/c.1064C>T	1	男	1.37
	c.51C>G/c.1472C>G	1	女	7.24
	c.51C>G/c.338G>A	1	女	1.38
	c.51C>G/c.428C>T	1	女	4.73
	c.51C>G/c.538C>G	1	女	4.22

续表 1 确诊 PCD 病例基因突变结果及 FC 水平($\mu\text{mol/L}$)				
突变类型	核苷酸改变 1/核苷酸改变 2	<i>n</i>	性别	FC
纯合突变	c.572A>G/c.1229G>A	1	男	4.13
	c.760C>T/c.1400C>G	1	男	4.93
	c.904A>G/c.1195C>T	1	女	9.55
	c.51C>G/c.51C>G	3	男	3.51
			女	1.97
			女	2.76
	c.338G>A/c.338G>A	1	女	1.55
	c.51C>G/c.51C>G	1	男	4.84
	c.428C>T/c.428C>T	1	女	2.96

表 2 PCD 患者 SLC22A5 不同基因突变分布($n=70$)					
序号	核苷酸改变	外显子位置	<i>n</i>	百分比(%)	突变类型
1	c.51C>G	1	23	32.86	错义突变
2	c.1400C>G	8	16	22.86	错义突变
3	c.428C>T	2	8	11.43	错义突变
4	c.338G>A	1	7	10.00	错义突变
5	c.760C>T	4	3	4.29	无义突变
6	c.1064C>T	7	2	2.86	错义突变
7	c.1195C>T	7	2	2.86	错义突变
8	c.415G>A	2	2	2.86	错义突变
9	c.1229G>A	1	1	1.43	错义突变
10	c.1412G>A	8	1	1.43	错义突变
11	c.1450+18(IVS8)A>G	—	1	1.43	内含子
12	c.1472C>G	9	1	1.43	错义突变
13	c.538C>G	3	1	1.43	错义突变
14	c.572A>G	1	1	1.43	错义突变
15	c.904A>G	5	1	1.43	错义突变

注:—表示无数据。

2.3 不同性别、不同 FC 水平 SLC22A5 基因突变类型分布 不同性别 SLC22A5 基因突变类型分布情况比较,差异无统计学意义($\chi^2=6.436, P=0.267$),见表 3。不同 FC 水平 SLC22A5 基因突变类型分布情况比较,差异有统计学意义($\chi^2=11.050, P=0.042$),见表 4。

2.4 不同突变类型 PCD 患者 FC 水平比较 将 PCD 患者分为无义突变/错义突变组(N/M 组, $n=3$)和错义突变/错义突变组(M/M 组, $n=32$),M/M 组 FC 水平为 $5.13(3.51, 6.87)\mu\text{mol/L}$,N/M 组 FC 水平为 $4.93(4.71, 5.21)\mu\text{mol/L}$,N/M 组和 M/M 组 FC 水平比较,差异无统计学意义($P>0.05$);将 PCD 患者分为纯合突变组($n=6$)和杂合突变组($n=29$),纯合突变组 FC 水平为 $2.86(2.17, 3.37)\mu\text{mol/L}$,杂合突变组 FC 水平为 $5.18(4.55, 7.15)\mu\text{mol/L}$,纯合突变

组和杂合突变组 FC 水平比较,差异有统计学意义 ($P<0.05$)。

表 3 不同性别 SLC22A5 基因突变类型分布比较(n)

性别	c. 51C>G	c. 1400C>G	c. 428C>T	c. 338G>A	c. 760C>T	其他
男	13	9	2	2	3	7
女	10	7	6	5	0	6
合计	23	16	8	7	3	13

表 4 不同 FC 水平 SLC22A5 基因突变类型分布比较(n)

FC 水平	c. 51C>G	c. 1400C>G	c. 428C>T	c. 338G>A	c. 760C>T	其他
0.00~4.99 $\mu\text{mol/L}$	16	5	4	5	2	3
>4.99~9.99 $\mu\text{mol/L}$	7	11	4	2	1	10
合计	23	16	8	7	3	13

3 讨 论

PCD 发病机制是由于 SLC22A5 基因突变引起 OCTN2 蛋白功能缺陷^[8],尿液中肉碱排出增加,血液、组织、细胞内肉碱缺乏,从而导致脂肪酸 β 氧化障碍^[9]。脂肪酸 β 氧化障碍引起机体多器官能量代谢失常^[10],导致 PCD 患者从无临床症状到生命早期急性代谢失调、生命后期进行性肥厚性心肌病,甚至因心律失常而死亡^[11],因此,PCD 是一种潜在的致死性疾病。PCD 主要通过 MS/MS 技术检测干血斑中 FC 水平来诊断^[12],并通过 SLC22A5 基因的遗传分析或检测成纤维细胞中肉碱转运活性明确诊断^[13]。虽然肉碱转运活性的测定是一种可靠的诊断方法,但它需要皮肤活检应用,因而存在局限性。因此,MS/MS 技术筛查结合基因检测是 PCD 诊断的主要手段。本研究通过新生儿 MS/MS 技术筛查发现了 35 例 PCD 患者,推断赣南地区 PCD 发病率为 0.01%。相关文献显示,PCD 发病率具有明显地域差异,澳大利亚为 1:120 000、美国通过新生儿筛查 PCD 的发病率约为 1:85 000^[14]、泰国为 1:29 351^[15],该病在法罗群岛发病率最高,为 1:297^[16]。PCD 在我国已报道的各地发病率有所不同,泉州发病率约为 1:11 189^[17]、上海约为 1:31 200^[18]、浙江省约为 1:30 182^[19]、柳州市新生儿 PCD 发病率为 1:9 332^[20]。迄今为止,已报道的 SLC22A5 致病变异超过 150 种,其中大部分为错义突变,与本研究结果一致。少数种族特异性变异已经在多个种群中被描述,例如海南彝族 c. 51C>G 和 c. 760C>T 基因突变较为常见^[21],C. 95G>A 是法罗群岛的始祖变体^[22],c. 136C>T 在美国常见^[13],c. 51C>G 和 c. 760C>T 为泰国常见变异体^[15]。本研究最常见的变异体为 c. 51C>G (32.86%),其次为 c. 1400C>G(22.86%)和 c. 428C>T(11.43%),然而 c. 1400C>G 在广州市和浙江省的研究中为最常见的变异体^[19],福建泉州最常见的变

异为 c. 760C>T^[17],广西 c. 51C>G 为最常见的变异类型^[20],山东东营 c. 1400C>G 为最常见^[23]。由此可见,c. 1400C>G 及 c. 51C>G 在中国地区出现频率较高,比较国际、国内不同地区人群中的最常见突变位点有所不同。目前,新生儿患者基因型与表现型的相关性不明确,本研究对不同性别、FC 水平的基因突变类型进行分析,认为 SLC22A5 基因突变类型与性别无关,不同 FC 水平的基因突变类型分布存在差异。本研究分别研究了 PCD 患者 N/M、M/M 及纯合、杂合突变 2 个分组间的差异,结果发现,仅纯合突变组与杂合突变组存在差异,纯合突变组 FC 水平明显低于杂合突变组,可能是因为 PCD 纯合突变患者体内的 OCTN2 转运肉碱能力严重损坏甚至完全丧失,而杂合突变则保留转运蛋白约 50%的残余功能^[24]。提示在遇到纯合突变 PCD 患者时需更加注意,因为其血浆 FC 水平极低,易出现明显临床表现。

本研究主要对新生儿 PCD 患者 FC 水平及基因突变类型进行分析,在研究中发现的母源性 PCD 未纳入研究。本研究缺少对 PCD 临床症状及治疗资料的统计,样本量存在局限性。因此,作者将继续积累资料,对 PCD 患者进行随访来完善数据。

综上所述,MS/MS 技术是 PCD 诊断的有效手段,赣南地区 PCD 发病率较高,最常见的突变位点是 c. 51C>G。PCD 患者 FC 水平与基因突变类型可能相关,纯合突变患儿 FC 水平较杂合突变患儿低。

参考文献

[1] RASMUSSEN J, DUNO M, LUND A M, et al. Increased risk of sudden death in untreated primary carnitine deficiency[J]. J Inherit Metab Dis, 2020, 43(2): 290-296.

[2] CREFCOEUR L L, MELLES M C, BRUNING T A, et al. Primary carnitine deficiency is a life-long disease[J]. JIMD Rep, 2022, 63(6): 524-528.

[3] LEFEVRE C R, LABARTHE F, DUFOUR D, et al.

Newborn screening of primary carnitine deficiency: an overview of worldwide practices and pitfalls to define an algorithm before expansion of newborn screening in France[J]. *Int J Neonatal Screen*, 2023, 9(1): 6.

[4] 王菊, 周玉侠. 串联质谱与二代测序联用在新生儿遗传代谢病诊断中的应用价值[J]. *中国优生与遗传杂志*, 2021, 29(12): 1739-1741.

[5] JURASZEK B, NALECZ K A. SLC22A5 (OCTN2) carnitine transporter-indispensable for cell metabolism, a jekyll and hyde of human cancer[J]. *Molecules*, 2019, 25(1): 14.

[6] FERDINANDUSSE S, TE B H, RUITER J, et al. A mutation creating an upstream translation initiation codon in SLC22A5 5'UTR is a frequent cause of primary carnitine deficiency[J]. *Hum Mutat*, 2019, 40(10): 1899-1904.

[7] 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, 中华医学会儿科分会出生缺陷预防与控制专业委员会, 中国医师协会医学遗传医师分会临床生化遗传专业委员会, 等. 原发性肉碱缺乏症筛查与诊治共识[J]. *中华医学杂志*, 2019, 99(2): 88-92.

[8] KOLESKE M L, MCINNES G, BROWN J, et al. Functional genomics of OCTN2 variants informs protein-specific variant effect predictor for carnitine transporter deficiency[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2022, 119(46): e2210247119.

[9] KNOTTNERUS S, BLEEKER J C, WUST R, et al. Disorders of mitochondrial long-chain fatty acid oxidation and the carnitine shuttle[J]. *Rev Endocr Metab Disord*, 2018, 19(1): 93-106.

[10] CREFCOEUR L L, VISSER G, FERDINANDUSSE S, et al. Clinical characteristics of primary carnitine deficiency: a structured review using a case-by-case approach[J]. *J Inherit Metab Dis*, 2022, 45(3): 386-405.

[11] LU C C, CHANG C W, WU Y H, et al. Ventricular fibrillation caused by primary carnitine deficiency [J]. *J Emerg Med*, 2020, 59(1): e17-e20.

[12] CREFCOEUR L L, HEINER-FOKKEMA M R, MAASE R E, et al. Assessment of carnitine excretion and its ratio to plasma free carnitine as a biomarker for primary carnitine deficiency in newborns[J]. *JIMD Rep*, 2023, 64(1): 57-64.

[13] FRIGENI M, BALAKRISHNAN B, YIN X, et al. Functional and molecular studies in primary carnitine deficiency[J]. *Hum Mutat*, 2017, 38(12): 1684-1699.

[14] SONTAG M K, YUSUF C, GROSSE S D, et al. Infants with congenital disorders identified through newborn screening-United States, 2015 – 2017[J]. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*, 2020, 69(36): 1265-1268.

[15] LIAMMONGKOLKUL S, BOONYAWAT B, VIJARN-SORN C, et al. Phenotypic and molecular features of thai patients with primary carnitine deficiency[J]. *Pediatr Int*, 2023, 65(1): e15404.

[16] RASMUSSEN J, KOBER L, LUND A M, et al. Primary carnitine deficiency in the faroe islands: health and cardiac status in 76 adult patients diagnosed by screening[J]. *J Inherit Metab Dis*, 2014, 37(2): 223-230.

[17] LIN Y, LIN B, CHEN Y, et al. Biochemical and genetic characteristics of patients with primary carnitine deficiency identified through newborn screening[J]. *Orphanet J Rare Dis*, 2021, 16(1): 503.

[18] CHANG S, YANG Y, XU F, et al. Clinical, biochemical, and molecular genetic characteristics of patients with primary carnitine deficiency identified by newborn screening in Shanghai, China[J]. *Front Genet*, 2022, 13: 1062715.

[19] LIN Y, XU H, ZHOU D, et al. Screening 3. 4 million newborns for primary carnitine deficiency in Zhejiang Province, China[J]. *Clin Chim Acta*, 2020, 507: 199-204.

[20] TAN J, CHEN D, CHANG R, et al. Tandem mass spectrometry screening for inborn errors of metabolism in newborns and high-risk infants in southern China: disease spectrum and genetic characteristics in a Chinese population[J]. *Front Genet*, 2021, 12: 631688.

[21] 温英梅, 赵振东, 王洁. 海南省黎族新生儿原发性肉碱缺乏症筛查及基因情况分析[J]. *中国全科医学*, 2020, 23(18): 2299-2303.

[22] RASMUSSEN J, NIELSEN O W, JANZEN N, et al. Carnitine levels in 26, 462 individuals from the nationwide screening program for primary carnitine deficiency in the Faroe Islands[J]. *J Inherit Metab Dis*, 2014, 37(2): 215-222.

[23] 王长勇, 任玉宝, 耿萌. 东营市 115 720 例新生儿原发性肉碱缺乏症筛查及诊治分析[J]. *中国优生与遗传杂志*, 2021, 29(7): 1007-1010.

[24] MAGOULAS P L, EL-HATTAB A W. Systemic primary carnitine deficiency: an overview of clinical manifestations, diagnosis, and management[J]. *Orphanet J Rare Dis*, 2012, 7: 68.

(收稿日期: 2023-03-11 修回日期: 2023-07-02)