

• 论 著 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2024.08.010

珠海地区 20 364 例新生儿遗传代谢病筛查结果分析*

周心怡,林 萃,吕晓萍,谭功军,汪国庆[△]

广东省珠海市妇幼保健院医学遗传与产前诊断科,广东珠海 519000

摘要:目的 初步了解并探讨珠海地区新生儿遗传代谢病筛查情况及发病率,为地区性防治出生缺陷提供有效依据。**方法** 选取 2021 年 1 月至 2022 年 12 月在珠海地区出生的 20 364 例新生儿作为研究对象,进行多种遗传代谢病筛查,对初筛阳性者召回复查,复查仍阳性者进行尿质谱分析和基因检测等明确诊断,统计分析初筛阳性率、总发病率等。**结果** 20 364 例接受串联质谱筛查的新生儿中,初筛阳性人数 687 例,初筛阳性率为 3.37%;初筛阳性召回人数 621 例,初筛阳性召回率为 90.39%。经召回复查发现 70 例可疑阳性,筛查阳性率为 0.34%,召回阳性率为 11.27%,最终确诊 7 例,总发病率为 1/2 909。其中,氨基酸代谢病 2 例(希特林蛋白缺乏症和高甲硫氨酸血症各 1 例)、脂肪酸代谢障碍 4 例(原发性肉碱缺乏症 2 例、中链酰基辅酶 A 脱氢酶缺乏症和极长链酰基辅酶 A 脱氢酶缺乏症各 1 例)、有机酸代谢病(甲基丙二酸血症)1 例。7 例确诊患儿中有 6 例进行了基因突变检测,并对其主要标志物及相关指标进行分析,其中氨基酸基因确诊 2 例,脂肪酸基因确诊 3 例,有机酸基因确诊 1 例。**结论** 珠海地区新生儿遗传代谢病总发病率为 1/2 909,略低于该地区先天性甲状腺功能减低症的发病率(1/1 884),但明显高于该地区苯丙酮尿症的发病率(1/33 403)。遗传代谢病的早期筛查及少见类型遗传代谢病的检出可为临床尽早诊断和治疗提供更好的时机。

关键词:新生儿; 遗传代谢病; 串联质谱法; 阳性率; 早期筛查

中图法分类号:R394

文献标志码:A

文章编号:1672-9455(2024)08-1069-05

Analysis of 20 364 newborn screening results of inherited metabolic diseases in Zhuhai area*

ZHOU Xinyi, LIN Cui, LYU Xiaoping, TAN Gongjun, WANG Guoqing[△]

Department of Medical Genetics and Prenatal Diagnosis, Zhuhai Maternal and Child Health Hospital, Zhuhai, Guangdong 519000, China

Abstract: Objective To preliminarily understand and explore the screening status and incidence of neonatal inherited metabolic diseases and its incidence in Zhuhai area and to provide effective bases for regional prevention and treatment of birth defects. **Methods** A total of 20 364 newborns born in Zhuhai from January 2021 to December 2022 were selected as the research subjects, and a variety of inherited metabolic diseases were screened. Those with positive initial screening results were recalled for re-examination, and those with positive re-examination results were further diagnosed by urine mass spectrometry and genetic testing. The positive rate of initial screening and total incidence were statistically analyzed. **Results** Among 20 364 newborns who underwent tandem mass spectrometry screening, 687 were positive in the initial screening, with a positive rate of 3.37%. The number of positive recall was 621, and the positive recall rate was 90.39%, and 70 suspected positive cases were detected by recall retesting, the screening positive rate was 0.34%, the recall positive rate was 11.27%, and 7 cases were finally diagnosed, the total incidence rate was 1/2 909. There were 2 cases of amino acid metabolism disorders (citrin protein deficiency and hypermethioninemia in 1 case each), 4 cases of fatty acid metabolism disorders (primary carnitine deficiency in 2 cases, medium-chain acyl-coa dehydrogenase deficiency in 1 case, and very long-chain acyl-coa dehydrogenase deficiency in 1 case), and 1 case of organic acid metabolism disorders (methylmalonic acidemia). Gene mutation detection was performed in 6 of the 7 confirmed children, and the main markers and related indicators were analyzed, and 2 cases were confirmed by amino acid gene, 3 cases by fatty acid gene and 1 case by organic acid gene. **Conclusion** The total incidence rate of inborn errors of metabolism in Zhuhai was 1/2 909, which was slightly lower than that of con-

* 基金项目:珠海市社会发展领域科技计划医疗卫生项目(ZH22036201210167PWC)。

作者简介:周心怡,女,主管技师,主要从事遗传代谢病筛查方面的研究。 [△] 通信作者, E-mail: wangguolv@126.com。

genital hypothyroidism (1/1 884), but significantly higher than that of phenylketonuria (1/33 403). Early screening of inborn errors of metabolism and detection of rare types of inborn errors of metabolism will provide a better opportunity for early clinical diagnosis and treatment.

Key words: newborn; inherited metabolic disease; tandem mass spectrometry; positive rate; early screening

遗传代谢病(IEM)是生化代谢标志物异常的一类疾病,属于单基因遗传病的一部分,绝大多数为常染色体隐性遗传,少数为常染色体显性遗传、X 连锁伴性遗传或线粒体遗传^[1]。近年来,随着人民生活水平的提高和医学科学技术的发展,许多非遗传因素导致的疾病得到了控制,但遗传因素在疾病构成比例中日益突出。MILLINGTON 等^[2]首次将串联质谱技术应用于新生儿遗传病筛查以来,经过 30 多年的发展,串联质谱技术已成为 IEM 筛查诊断中理想的技术。利用高灵敏度、高特异度和快速检测的串联质谱技术能在 2 min 内同时测定同一生物样品中多种目标代谢物,实现 1 次实验即可检测出包括因氨基酸、有机酸代谢紊乱、脂肪酸氧化缺陷而导致的数 10 种 IEM^[3]。因此,将串联质谱技术应用于 IEM 的筛查,有助于 IEM 的早期诊断、及时精准干预、节约医疗资源,同时也能提高临床对新生儿 IEM 筛查及高危筛查、诊疗、防控的能力^[4]。本研究分析了珠海市 2021 年 1 月至 2022 年 12 月新生儿 IEM 串联质谱筛查情况,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2021 年 1 月至 2022 年 12 月在珠海地区出生的 20 364 例新生儿作为研究对象,其中男 10 784 例,女 9 580 例;足月新生儿(孕周:37~42 周) 19 141 例,早产儿(孕周:<37 周) 1 223 例;低体质量儿(<2 500 g) 1 060 例。所有研究对象监护人均知情同意并签署知情同意书,且本研究通过本院医学伦理委员会审核批准(2020112501)。

1.2 方法

1.2.1 标本采集 依据《新生儿疾病筛查技术规范》^[5]相关要求,在新生儿出生后 72 h,于脚跟内、外侧分别采血,滴于 S&S903 新生儿筛查专用滤纸待其自然晾干,置于 2~8 ℃ 冰箱中保存,1 周内送检。

1.2.2 仪器与试剂 仪器采用美国 AB SCIEX API3200MD 串联质谱仪、PerkinElmer Puncher 9 全自动打孔仪、杭州奥盛 MB100-2A 恒温孵育振荡器,试剂采用 PerkinElmer 公司生产的非生化多种氨基酸、肉碱和琥珀酰丙酮测定试剂盒,S&S903 新生儿筛查专用滤纸由杭州杰毅麦特公司生产(浙杭械备 20210259)。

1.2.3 检测方法 所有操作均严格按照 PerkinElmer

非生化多种氨基酸、肉碱和琥珀酰丙酮测定试剂盒说明书进行。从干血滤纸中打孔 3 mm 的圆形血片,置于 96 孔聚丙烯板孔内,加入萃取液与内标液的混合液共 100 μL,650 r/min 混匀,45 ℃ 孵育 45 min 后,将 75 μL 混合液转移至无包被洁净微孔板,上机检测。检测指标包括 11 种氨基酸与 31 种肉碱。

1.2.4 结果分析 采用 ChemoView 专用定量分析软件,根据待测标本中各种氨基酸、肉碱及其内标的离子峰强度,利用已知浓度的内标计算待测标本中氨基酸、肉碱水平及其之间的比值。

1.2.5 可疑阳性病例的召回和确诊 初次筛查为阳性的血片通过原血片进行复查,2 次结果均为阳性则召回复查。复查仍阳性者进行气相质谱检测和(或)基因检测等以明确诊断。确诊患儿给予特殊饮食或药物治疗,并纳入系统管理。

1.3 统计学处理 采用 Excel2003 统计软件进行数据分析处理。计数资料以例数或百分率表示。

2 结 果

2.1 筛查及确诊情况 20 364 例接受串联质谱筛查的新生儿中,初筛阳性人数 687 例,初筛阳性率为 3.37%(687/20 364);初筛阳性召回人数为 621 例,初筛阳性召回率为 90.39%(621/687)。经召回复查发现 70 例可疑阳性,筛查阳性率为 0.34%(70/20 364),召回阳性率为 11.27%(70/621),最终确诊 7 例,总发病率为 1/2 909。见表 1。其中氨基酸代谢病 2 例(希特林蛋白缺乏症和高甲硫氨酸血症各 1 例)、脂肪酸代谢障碍 4 例(原发性肉碱缺乏症 2 例、中链酰基辅酶 A 脱氢酶缺乏症和极长链酰基辅酶 A 脱氢酶缺乏症各 1 例)、有机酸代谢病(甲基丙二酸血症)1 例。

表 1 筛查及确诊情况[n(%)]			
筛查情况	n	男性	女性
筛查人数	20 364	10 784(52.96)	9 580(47.04)
初筛阳性人数	687	332(48.33)	355(51.67)
初筛阳性召回人数	621	301(48.47)	320(51.53)
召回仍阳性	70	39(55.71)	31(44.29)
确诊人数	7	3(42.86)	4(57.14)

2.2 IEM 患儿串联质谱筛查指标及基因检测结果 7 例确诊患儿中有 6 例进行了基因突变检测,并对其主要标志物及相关指标进行分析,其中氨基酸基因确

诊 2 例,脂肪酸基因确诊 3 例,有机酸基因确诊 1 例。 见表 2。

表 2 IEM 患儿串联质谱筛查指标及基因检测结果

疾病名称	主要标志物或相关比值	第 1 次筛查结果	第 2 次筛查结果	基因检测结果
		($\mu\text{mol/L}$)	($\mu\text{mol/L}$)	
希特林蛋白缺乏症	CIT	CIT 39.443 ↑	CIT 62.608 ↑	SLC25A13
	CIT/PHE	CIT/PHE 0.703 ↑	CIT/PHE 2.08 ↑	c.852_855del;c.1638_1660dup
高甲硫氨酸血症	MET	MET 48.86 ↑	MET 88.72 ↑	MAT1A
	MET/PHE	MET/PHE0.97 ↑	MET/PHE1.54 ↑	c.769G>A(p. Gly257Arg)
原发性肉碱缺乏症①	C0	C0 6.75 ↓	C0 9.358	SLC22A5A
	C3	C3 0.271 ↓	C3 0.394 ↓	c.51C>G(p. Phe17Leu), c. C>G (p. Pro281Ala)
	C16	C16 0.468 ↓	C16 0.3 ↓	/
原发性肉碱缺乏症②	C0	C0 5.632 ↓	C0 4.6 ↓	/
	C3	C3 0.514	C3 0.248 ↓	/
	C16	C16 0.322 ↓	C16 0.19 ↓	/
中链酰基辅酶 A 脱氢酶缺乏症	C6	C6 0.301 ↑	C6 0.331 ↑	ACADM
	C8	C8 0.335 ↑	C8 0.441 ↑	c.50G>C(P. Arg17Pro),
	C10	C10 0.123	C10 0.215	c.838dup(P. Thr280Asnfs)
	C10:1	C10:1 0.093	C10:1 0.159 ↑	/
极长链酰基辅酶 A 脱氢酶缺乏症	C12	C12 0.606 ↑	C12 0.208	ACADVL
	C14	C14 1.413 ↑	C14 0.271	c.1246G>A:P. A416T
	C14:1	C14:1 5.124 ↑	C14:1 1.094 ↑	c.1427G>A;p. G476D
	C3	C3 1.581 ↑	/	MMUT
甲基丙二酸血症	C3/C2	C3/C2 0.64 ↑	/	c.323G>A(p. Arg108His)
	C3/CO	C3/CO 0.822 ↑	/	c.729_730insTT (p. Asp244Leufs * 39)

注:MET 表示甲硫氨酸;↑表示相应指标升高;↓表示相应指标降低;/表示相应指标未知;①表示第 1 例;②表示第 2 例。

3 讨 论

IEM 的发生多为机体所必需的某种酶、运载蛋白或受体所编码的基因发生突变造成蛋白质、糖、氨基酸、脂类等代谢异常,进而累积至多脏器、多系统而出现一系列病理和临床症状的一类疾病。临床表现为嗜睡、呕吐、喂养困难、短期代谢性酸中毒等^[6]。

本研究结果显示,20 364 例接受串联质谱筛查的新生儿中,初筛阳性人数 687 例,初筛阳性率为 3.37%,初筛阳性召回人数 621 例,初筛阳性召回率为 90.39%。复查检测发现 70 例可疑阳性,筛查阳性率为 0.34%,召回阳性率为 11.27%,最终确诊 7 例,总发病率为 1/2 909,略低于本地区先天性甲状腺功能减低症的发病率(1/1 884),但明显高于该地区苯丙酮尿症的发病率(1/33 403)^[7]。虽然串联质谱法本身灵敏度高,但也受患者早产、低体质量、胎龄、黄疸、母源性缺乏和季节变化、滤纸质量等影响而导致假阳性率较高。

IEM 的临床表现复杂且多样,因此,及时进行准确的相关致病基因检测尤为重要。本研究中希特林蛋白缺乏症就是因 SLC25A13 基因参与编码的蛋白缺乏造成干细胞中系列糖酵解产物的表达受到抑制而引起的低蛋白血症。检测发现,其为 SLC25A13 基因 c.852_855del 复合 c.1638_1660dup 突变的希特林蛋白缺乏症,但其串联质谱检测结果和临床肝功能均未出现明显异常。查阅文献发现,患儿易在新生儿期出现肝内胆汁淤积症、黄疸、肝功能异常、氨基酸血症、半乳糖血症等,虽然 SLC25A13 基因突变类型有明显的种族及地域差异,但其临床表现、异常生化指标无明显差异^[8]。同时,也有学者指出婴儿单纯希特林蛋白缺乏症患儿预后良好^[9]。

本次研究亦发现 1 例高甲硫氨酸血症,患儿会因甲硫氨酸腺苷转移酶(MAT)发生缺陷致使甲硫氨酸代谢异常,进而发生高甲硫氨酸血症。MAT 由

MAT1A 基因编码,国内目前已有报道的突变位点分别为 c. 791G > A、c. 769G > A、c. 1070C > T、c. 874C > T^[10],而本研究中所出现的 c. 769G > A 基因突变位点位于 7 号外显子,为单个核苷酸的变异,患儿首次检测 MET 水平为 48.86 $\mu\text{mol/L}$,召回重采足底血复查 MET 水平高达 88.72 $\mu\text{mol/L}$ (参考范围 8.00~40.00 $\mu\text{mol/L}$)。据文献报道,甲硫氨酸血症患者临床表现均有不同^[11],因此,临床对于不同的病例应进行个性化分析,判断其预后情况并持续随访。

本研究发现的 2 例原发性肉碱缺乏症中,其中 1 例因拒做基因检测而缺少基因诊断结果,另 1 例为 SLC22A5A 基因复合杂合突变。由于编码有机阳离子转运体的 SLC22A5A 基因突变导致肉碱转移至细胞内障碍,造成游离肉碱在组织细胞内水平降低^[12]。脂肪利用减少后积聚在骨骼肌或心肌、肝脏,可引起进一步病变,具有潜在危害^[13]。有文献报道 SLC22A5A 基因突变有 180 多种,最为常见的为 c. 760C > T 突变,而本研究出现病例所携带的为 c. 51C > G 突变,c. 51C > G 在湖南、广西等地携带率较高^[12]。目前对于细胞程序性死亡的治疗首选左旋肉碱稳定口服给药,且需终身补充左旋肉碱,效果明显。

中链酰基辅酶 A 脱氢酶缺乏症的致病基因为 ACADM 基因。基因突变导致相应酶合成减少或完全缺乏,使得中链脂肪酸发生代谢障碍^[14]。ACADM 基因最常见致病突变位点为 c. 985A > G,白种人群中最多占比 94.00%,有特异的种族起源性。而本文中出现的基因突变类型为 c. 50G > C 合并 c. 838dup,数据库中尚未见此报道^[15]。中链酰基辅酶 A 脱氢酶缺乏症发病多有诱发因素,长时间饥饿最为常见,且其临床表现多样,无特异性,首发症状为嗜睡和呕吐,部分以黄疸表现,可能为肝功能受损所致。该病治疗原则为避免饥饿,保证热量供应,且应积极对症,提前预防。

极长链酰基辅酶 A 脱氢酶缺乏症的致病基因为 ACADVL 基因,为常染色体隐性遗传病^[16]。本研究中该患者检出 c. 1246G > A 和 c. 1427G > A 复合杂合变异,突变基因分别来源于父亲与母亲。2022 年在美国报道的 c. 1246G > A 突变位点意义不明,但 c. 1427G > A 位点突变导致终止密码子提前,氨基酸构象发生改变,从而致病。患儿 C14:1 水平为 5.124 $\mu\text{mol/L}$ (正常参考范围 0.00~0.30 $\mu\text{mol/L}$),MILLER 等^[17]指出一旦 C14:1 水平 > 1.00 $\mu\text{mol/L}$ 则强烈提示极长链酰基辅酶 A 脱氢酶缺乏,但其水平高低并不用来判断疾病的严重程度。有国外研究表明,三庚酸甘油酯及过氧化物酶体增值激活受体的激动剂苯扎贝特在改善生活质量方面具有一定意义,有望用

于脂肪酸氧化障碍的治疗^[18]。

本文中仅出现 1 例有机酸代谢病,为甲基丙二酸血症,其致病基因主要为 MMUT 基因。此例有机酸血症全外显子测序结果为 c. 323G > A(p. Arg108His)复合 c. 729_730insTT(p. Asp244Leufs * 39),均为致病变异,与国内学者王斐等^[19]关于 MUT 基因突变频率统计的报道结果一致。甲基丙二酸血症患者发作时最常见的症状包括嗜睡、生长迟缓、反复呕吐、脱水等。因此,甲基丙二酸血症的临床表现多样,易误诊,应尽早进行基因测序分型诊断^[20]。目前,临床主要以减少及加速甲基戊二酸的代谢产物生成作为其治疗的主要方案。

综上所述,作者通过分析珠海地区新生儿 IEM 的筛查结果,初步了解新生儿氨基酸代谢病、有机酸和脂肪酸代谢病的发病率,并对其致病基因进行相关探讨。IEM 的早期筛查及诊断可为临床诊断及治疗提供更好的时机,同时,也为本地地区的出生缺陷防治提供有效依据。

参考文献

- [1] 韩连书. 遗传代谢病检测技术及应用选择[J]. 临床儿科杂志, 2023, 41(2): 81-85.
- [2] MILLINGTON D S, KODO N, NORWOOD D L, et al. Tandem mass spectrometry: a new method for acylcarnitine profiling with potential for neonatal screening for in-born errors of metabolism[J]. J Inher Metab Dis, 1990, 13(3): 321-324.
- [3] VOGIATZIS C G, ZACHARIADIS G A. Tandem mass spectrometry in metallomics and the involving role of ICP-MS detection: a review[J]. Anal Chim Acta, 2014, 819: 1-14.
- [4] 李艳艳, 陈哲晖, 康路路, 等. 遗传病患者诊治经济学分析[J]. 中国实用儿科杂志, 2022, 37(2): 140-145.
- [5] 周婷玉, 马嘉骊. 《新生儿疾病筛查技术规范》最新版出台[J]. 健康大视野, 2011, 19(2): 5.
- [6] HEGARTY R, HADZIC N, GISEN P, et al. Inherited metabolic disorders presenting as acute liver failure in newborns and young children: King's College Hospital experience[J]. Eur J Pediatr, 2015, 174(10): 1387-1392.
- [7] 汪国庆, 赵军, 谭功军, 等. 珠海市 2007—2019 年新生儿先天性甲状腺功能减低症与苯丙酮尿症筛查结果分析[J]. 海南医学, 2022, 33(14): 1832-1835.
- [8] 刘文雯, 钟雪梅. 希特林蛋白缺乏症的研究进展[J]. 中国医刊, 2022, 57(9): 957-961.
- [9] 汪小霞, 于飞. 婴儿希特林(Citrin)蛋白缺乏症 4 例临床分析[J]. 中国优生与遗传杂志, 2018, 26(7): 131-132.
- [10] 封纪珍, 贾立云, 王熙, 等. 新生儿高甲硫氨酸血症串联质谱筛查结果及 MAT1A 基因突变分析[J]. 河北医科大学学报, 2021, 42(4): 410-414. (下转第 1078 页)

[5] EREKSON E A,LI F Y,MARTIN D K,et al. Vulvovagi-
nal symptoms prevalence in postmenopausal women and
relationship to other menopausal symptoms and pelvic
floor disorders[J]. Menopause,2016,23(4):368-375.

[6] ZELEKE B M,DAVIS S R,FRADKIN P,et al. Vaso-
motor symptoms and urogenital atrophy in older women:a
systematic review[J]. Climacteric,2015,18(2):112-120.

[7] 杨阳,谢静燕. 围绝经期泌尿生殖综合征的研究进展[J].
中华妇产科杂志,2016,51(5):386-389.

[8] The NAMS 2020 GSM Position Statement Editorial Pan-
el. The 2020 genitourinary syndrome of menopause posi-
tion statement of the North American Menopause Society
[J]. Menopause,2020,27(9):976-992.

[9] 段华,陈蓉,汪沙,等. 绝经生殖泌尿综合征临床诊疗专家
共识[J]. 中华妇产科杂志,2020,55(10):659-666.

[10] 廖秦平. 女性阴道微生态图谱[M]. 北京:人民卫生出版
社,2014:1-7.

[11] SZYMANSKI J K,SIEKIERSKI B P,KAJDY A,et al.
Post-menopausal vulvovaginal atrophy-an overview of the
current treatment options[J]. Ginekol Pol,2018,89(1):
40-47.

[12] CONSTANTINE G D,SIMON J A,PICKAR J H,et al.
The rejoice trial;a phase 3 randomized,controlled trial e-
valuating the safety and efficacy of a novel vaginal estra-
diol soft-gel capsule for symptomatic vulvar and vaginal
atrophy[J]. Menopause,2017,24(4):409-416.

[13] 李婷,黎欢,李金灵,等. 阴道微生态研究进展概述[J]. 中
国妇幼保健,2022,37(3):574-576.

[14] SRITONCHAIA C,MANONAIA J,SOPHONSRITSUK
A. Comparison of the efffects of pueraria mirififica gel
and of placebo gel on the vaginal microenvironment of
postmenopausal women with genitourinary syndrome of
menopause (GSM)[J]. Maturitas,2020,140:49-54.

[15] 罗雪,王茜,洗肖英,等. 中老年女性阴道炎患者阴道微生
态研究[J]. 右江民族医学院学报,2020,42(6):759-761.

[16] 周燕,罗孟军,陈莉农,等. 4 630 例绝经后妇女阴道微生
态状况分析[J]. 中国微生态学杂志,2020,32(7):809-
812.

[17] BROTMAN R M,SHARDELL M D,GAJER P,et al.
Association between the vaginal microbiota, menopause
status,and signs of vulvovaginal atrophy[J]. Menopause,
2014,21(5):450-458.

[18] 杨艳,孔凡雪,游珂,等. 妇科门诊 174 290 例妇女阴道微
生态状况分析[J]. 中国计划生育学杂志,2022,30(10):
2398-2401.

[19] 葛覃,沈健,刘延,等. 萎缩性阴道炎患者的阴道菌群结构
分析[J]. 中华生殖与避孕杂志,2018,38(6):464-471.

[20] 肖冰冰,刘朝晖. 阴道微生态评价在阴道炎中的应用[J].
中国妇产科临床杂志,2016,17(6):483-485.

[21] 中华医学会检验医学分会血液学与体液学学组. 阴道分
泌物自动化检测与报告专家共识[J]. 中华检验医学杂
志,2023,46(5):439-444.

[22] 王雯,程玲慧,陈毛毛,等. 1 151 例绝经后女性阴道微生
态状况评价[J]. 中国临床保健杂志,2020,23(3):408-
411.

(收稿日期:2023-09-20 修回日期:2023-12-28)

(上接第 1702 页)

[11] 马艳艳,李东晓,李溪远,等. 甲硫氨酸腺苷转移酶活性缺
陷致高甲硫氨酸血症 3 例报告[J]. 临床儿科杂志,2018,
36(1):57-60.

[12] YANG X,LI Q,WANG F,et al. Newborn screening and
genetic analysis identif y six novel genetic variants for
primary carnitine deficiency in Ningbo area, China [J].
Front Genet,2021,12:686137.

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

[14] 杨宇奇,王淮燕,周红,等. 中链酰基辅酶 A 脱氢酶缺乏
症的筛查诊断及文献复习[J]. 南京医科大学学报(自然
科学版),2019,39(3):460-464.

[15] MASON E,HINDMARCH C C,DUNHAM-SNARY K J.
Medium-chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency:Patho-
genesis,diagnosis,and treatment[J]. Endocrinol Diabetes
Metab,2023,6(1):e385.

[16] WANG B J,ZHANG Q,GAO A,et al. New ratios for
performance improvement for identifying Acyl-CoA de-
hydrogenase deficiencies in expanded newborn screening:
a retrospective study[J]. Front Genet,2019,10:811.

[17] MILLER M J,BURRAGE L C,GIBSON J B,et al. Re-
current ACADVL molecular findings in individuals with a
positive newborn screen for very long chain acyl-CoA de-
hydrogenase (VLCAD) deficiency in the United States
[J]. Mol Genet Metab,2015,116(3):139-145.

[18] YAMADA K J,TAKETANI T. Management and diagno-
sis of mitochondrial fatty acid oxidation disorders: focus
on very-long-chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency
[J]. J Hum Genet,2019,64(2):73-85.

[19] 王斐,韩连书,叶军,等. 甲基丙二酸血症患儿 MUT 基因
突变分析[J]. 中华医学遗传学杂志,2009,26(5):485-
489.

[20] 王皓月,钟森,赵旻. 新生儿甲基丙二酸血症 2 例临床病
例分析[J]. 中国优生与遗传杂志,2023,31(1):145-147.

(收稿日期:2023-10-16 修回日期:2024-01-18)