

福建泉州地区新生儿戊二酸血症 II 型患者的实验室 筛查和基因诊断分析

林春妹, 彭维林, 林壹明 (泉州市妇幼保健院 / 儿童医院检验科, 福建泉州 362000)

摘要: 目的 了解福建省泉州地区戊二酸血症 II 型 (glutaric acidemia type II, GA-II) 新生儿发病率、生化表现与基因突变特征。方法 2014 年 1 月~2022 年 12 月, 采用串联质谱技术对泉州地区 643 606 例新生儿进行遗传代谢病筛查。对于多种酰基肉碱升高的可疑阳性样本采用 MassARRAY 技术和高通量测序技术诊断。结果 研究期间共有 247 例新生儿表现为多种酰基肉碱升高, 经过基因诊断确诊 19 例 GA-II 患儿。此外, 1 例新生儿表现为异戊酰基肉碱 (isovalerylcarnitine, C5) 升高, 疑似为异戊酸血症, 经过基因诊断证实为 GA-II。该研究最终确诊 20 例 GA-II 患儿, GA-II 在研究人群中的发病率为 1 : 32 180。新生儿筛查结果表明辛酰基肉碱 (C8), 癸酰基肉碱 (C10) 和十二烷酰基肉碱 (C12) 的浓度明显高于参考范围上限, 是筛查 GA-II 的关键指标。在 GA-II 患儿中发现了 10 种不同的电子转移黄素蛋白脱氢酶 (electrontransfer flavoprotein dehydrogenase, ETFDH) 基因突变, 大部分为错义突变。最常见的 ETFDH 基因突变是 c.250G > A (p.A84T), 等位基因突变频率达 47.5%, 其次是 c.524G > A (R175H), c.998A > G (p.Y333C) 和 c.1657T > C (p.Y553H)。结论 新生儿筛查是早期检出 GA-II 患儿的重要途径, 但 GA-II 患儿可能出现非典型性的生化改变, 所有新生儿筛查结果异常的样本应采用高通量测序进行基因诊断。

关键词: 戊二酸血症 II 型; 新生儿筛查; 串联质谱技术; 电子转移黄素蛋白脱氢酶基因

中图分类号: R722.11; Q754 **文献标志码:** A **文章编号:** 1671-7414(2024)06-185-05

doi: 10.3969/j.issn.1671-7414.2024.06.032

Laboratory Screening and Genetic Diagnosis Analysis of Patients with Neonatal Glutaric Acidemia Type II in Quanzhou, Fujian Province

LIN Chunmei, PENG Weilin, LIN Yiming (Department of Clinical Laboratory, Quanzhou Women's and Children's Hospital, Fujian Quanzhou 362000, China)

Abstract: Objective To investigate the incidence, biochemical manifestations and genetic mutation features of glutaric acidemia type II (GA-II) in newborns in Quanzhou, Fujian province. **Methods** From January 2014 to December 2022, a total of 643 606 newborns were screened for inherited metabolic diseases by tandem mass spectrometry in the Quanzhou area. Suspected positive newborns with multiple acylcarnitine elevations were diagnosed by the MassARRAY assay and high-throughput sequencing technology. **Results** A total of 247 newborns showed multiple acylcarnitine elevations during the study period, and 19 newborns were diagnosed with GA-II by genetic diagnosis. In addition, one newborn showed elevated levels of isovalerylcarnitine (C5), and was suspected to be isovaleric acidemia, which was confirmed with GA-II by genetic diagnosis. Twenty newborns were eventually diagnosed with GA-II, and the incidence of GA-II in the study population was 1 : 32 180. Newborn screening results showed the concentrations of octanoylcarnitine (C8), decanoylcarnitine (C10) and dodecanoylcarnitine (C12) were higher than the upper limit of the reference range, which were key indicators for screening GA-II. Ten distinct electrontransfer flavoprotein dehydrogenase ETFDH gene mutations were found in patients with GA-II, most of which were missense mutations. The most common ETFDH mutation was C. 250G > A (p.A84T) with an allele frequency of 47.5%, followed by C.524G > A (R175H), C.998A > G (p.Y333C) and C.1657T > C (p.Y553H). **Conclusion** Newborn screening is an important approach for early detection of GA-II, but patients with GA-II may have atypical biochemical changes, and all newborns with abnormal newborn screening results should be subjected to high-throughput sequencing for genetic diagnosis.

Keywords: glutaric acidemia type II; neonatal screening; tandem mass spectrometry; electrontransfer flavoprotein dehydrogenase gene

戊二酸血症 II 型 (glutaric acidemia type II, GA-II) 是一种影响脂肪酸、氨基酸和胆碱代谢的常染色体隐性遗传病, 也是中国人最

常见的脂质沉积性肌病^[1-2]。GA-II 是由于电子转移黄素蛋白 (electron transfer flavoprotein, ETF) 或电子转移黄素蛋白脱氢酶 (electrontransfer flavoprotein dehydrogenase,

基金项目: 华侨大学附属妇女儿童医院联合创新项目 (2021YX003)。

作者简介: 林春妹 (1988-), 女, 本科, 主管护师, 研究方向: 儿科护理学, E-mail: 847830765@qq.com。

通讯作者: 林壹明 (1987-), 男, 硕士, 主管技师, 研究方向: 医学分子诊断学, E-mail: linyiming0819@sina.com。

ETFDH) 缺陷, 引起线粒体呼吸链多种脱氢酶功能受阻, 导致脂肪酸、支链氨基酸、维生素 B 及能量代谢障碍, 最终引起骨骼肌、心肌、肝脏等多器官功能受损^[3]。该病缺乏特异性的临床症状与体征, 临床表现具有高度异质性, 可自新生儿期至成年发病, 且隐匿起病, 早期诊断尤为困难, 容易被误诊或者漏诊^[4-6]。

GA-II 的早诊断、早治疗可以改善临床结果并明显提升患者的生活质量、减轻家庭和社会负担。新生儿筛查是目前 GA-II 患儿可以在出现症状前得到早期诊断的重要途径, 及时采取必要的诊疗措施, 可以避免患儿发病并有效改善预后。近年来, 随着串联质谱技术在我国广泛应用, 越来越多的晚发型 GA-II 患儿得以通过新生儿筛查检出^[7]。然而, 目前国内关于 GA-II 新生儿筛查的大规模系统研究尚较少。泉州新生儿疾病筛查分中心自从开展基于串联质谱技术的新生儿疾病筛查以来, 已完成近 70 万例样本检测^[8]。本研究报道泉州地区 GA-II 的新生儿筛查经验, 旨在阐明该病的发病率、生化表现和基因突变等特征。

1 材料与方法

1.1 研究对象 2014 年 1 月~2022 年 12 月, 福建省泉州市新生儿疾病筛查分中心共筛查新生儿 643 606 例。GA-II 疑似样本的入选标准: 多种酰基肉碱升高并排除其他遗传代谢病可能的干血斑样本, 酰基肉碱指标主要包括: 己酰基肉碱(hexanoylcarnitine, C6)、辛酰基肉碱(octanoylcarnitine, C8)、癸酰基肉碱(decanoylcarnitine, C10)、十二烷酰基肉碱(dodecanoylcarnitine, C12)和十四烷酰基肉碱(tetradecanoylcarnitine, C14)。本研究经泉州市儿童医院学术伦理委员会批准通过(伦理批件编号: 2021-IRB-062), 所有参与遗传代谢病筛查的新生儿的父母或监护人均签署知情同意书。

1.2 试剂和仪器 萃取液、流动相和非衍生化多种氨基酸、肉碱和琥珀酰丙酮测定试剂盒(串联质谱法, NeoBase™ Non-derivatized MSMS Kit) 购自芬兰 Perkin Elmer 公司; 新生儿遗传代谢病串联质谱筛查系统由串联质谱仪(AQCUTY TQD)、高效液相色谱(Waters 1525 μ)和自动进样系统(Waters 2777C)组成, 购自美国 Waters 公司。

1.3 方法

1.3.1 样本采集及新生儿疾病筛查: 按照卫健委新生儿疾病筛查样本采集技术规范, 采集新生儿足底末梢血 4 滴, 滴于 Scheicher and Schuell 903# 滤纸片上, 室温下自然晾干, -20°C 冰箱保存, 在 3 个工作日内采用冷链运输的方式将滤纸干血片送至筛查中心。采用非衍生化法进行样本的前处理, 将直

径 3.2 mm 干血斑滤纸片置于 96 孔 U 形板中, 每孔加入 100 μl 萃取液和内标混合液, 45°C 密封恒温震荡 45 min, 然后将萃取液转移至 96 孔 V 形板中, 铝箔覆盖, 室温静置 2 h 后上样检测, 分析样本的氨基酸、酰基肉碱浓度和琥珀酰丙酮浓度。

1.3.2 基因诊断: 基因检测外送杭州博圣医学检验实验室, 采用 MassARRAY 技术和二代高通量靶向测序对疑似 GA-II 的新生儿样本进行检测。首先通过检索文献和查询数据库 [ExAC 数据库、ESP6500 数据库、千人基因组 (1000 Genomes) 数据库和基因组突变频率数据库 (gnom AD)], 对 ETFDH 基因变异的收录情况及致病性进行初步分析。然后应用 SIFT, PolyPhen-2 和 Mutationtaster2 等生物信息学软件对新变异进行致病性分析。最后对检测到的相关致病突变进行 Sanger 测序验证, 具体操作流程见文献报道^[9-10]。根据国内外诊疗指南及共识, 若新生儿检出两个 ETFDH 基因突变且等位基因突变分别遗传自双方父母, 则诊断为 GA-II 患儿。

2 结果

2.1 新生儿筛查结果 研究期间共有 247 例新生儿表现为多种酰基肉碱升高, 采用 MassARRAY 技术对其中 185 例疑似 GA-II 的新生儿进行基因突变筛查, 经过二代高通量靶向测序和 Sanger 测序验证, 最终诊断 GA-II 患儿 19 例。此外, 1 例(序号 2) 新生儿表现为异戊酰基肉碱(isovalerylcarnitine, C5) 升高, 疑似为异戊酸血症, 经过基因测序最终诊断为 GA-II。本研究最终确诊 20 例 GA-II 患儿, GA-II 在泉州地区新生儿筛查的发病率为 1:32 180。GA-II 患儿 C6, C8, C10, C12 和 C14 的平均浓度分别为 $0.28 \pm 0.34 \mu\text{mol/L}$, $0.59 \pm 0.63 \mu\text{mol/L}$, $0.92 \pm 0.67 \mu\text{mol/L}$, $1.14 \pm 0.95 \mu\text{mol/L}$ 和 $0.89 \pm 1.12 \mu\text{mol/L}$, 其中 C8, C10 和 C12 三个指标的平均浓度约为参考范围上限的 4 倍。20 例 GA-II 患儿的生化和基因结果见表 1。

2.2 基因检测结果 所有患儿都检出 2 个等位基因突变, 发现了 10 种不同的 ETFDH 基因突变, 其中 8 个错义突变, 1 个框移突变, 1 个剪接突变。最常见的 ETFDH 基因突变是 c.250G>A (p.A84T), 等位基因突变频率达 47.5%, 其次是 c.524G>A (R175H), c.998A>G (p.Y333C) 和 c.1657T>C (p.Y553H)。其他 ETFDH 基因突变相对少见, 具体突变频率信息见表 2。

3 讨论

目前我国报道的 GA-II 病例绝大部分为晚发型 GA-II, 婴幼儿发病主要表现为间歇性低血糖、高

血氨、代谢性酸中毒和发作性脑病等代谢危象，年长儿童、青少年或成年早期发病则主要表现为肌无力、肌肉痛和运动不耐受，早期常被误诊为多发性肌炎、重症肌无力、线粒体肌病和肌营养不良症等；其中部分患者伴纳差、恶心、呕吐等胃肠道症状，

易被误诊为胃肠道疾病^[11]。虽然晚发型 GA-II 临床表现复杂，但几乎所有的患者接受核黄素治疗后均有明显疗效，及时治疗往往预后良好，因此早期明确诊断尤为重要^[12-14]。

表 1 20 例确诊 GA-II 患儿的生化与基因检测结果

序号	性别	新生儿筛查结果	基 因 型	
1	女	C6=0.06,C8=0.16,C10=0.31,C12=0.38,C14=0.42	c.250G > A (p.A84T)	c.1657T > C (p.Y553H)
2	男	C5=0.44	c.250G > A (p.A84T)	c.770A > G (p.Y257C)
3	女	C6=1.46,C8=2.72,C10=2.76,C12=3.95,C14=5.07	c.1691-3C > G	c.929A > G (p.Y310C)
4	男	C6=0.13,C8=0.32,C10=0.6,C12=0.53,C14=0.41	c.998A > G (p.Y333C)	c.998A > G (p.Y333C)
5	男	C6=0.15,C8=0.33,C10=0.55,C12=0.55,C14=0.39	c.250G > A (p.A84T)	c.524G > A (R175H)
6	女	C6=0.17,C8=0.5,C10=0.8,C12=0.48,C14=0.31	c.250G > A (p.A84T)	c.1845_1846insCAAT (p.G616fs*8)
7	女	C6=0.19,C8=0.42,C10=0.9,C12=1.41,C14=0.89	c.250G > A (p.A84T)	c.250G > A (p.A84T)
8	男	C6=0.21,C8=0.38,C10=0.72,C12=0.9,C14=0.52	c.250G > A (p.A84T)	c.250G > A (p.A84T)
9	男	C6=0.15,C8=0.5,C10=0.85,C12=0.75,C14=0.49	c.250G > A (p.A84T)	c.1845_1846insCAAT (p.G616fs*8)
10	男	C6=0.08,C8=0.25,C10=0.42,C12=0.26,C14=0.25	c.250G > A (p.A84T)	c.1657T > C (p.Y553H)
11	女	C6=0.96,C8=1.95,C10=2.27,C12=2.41,C14=2.11	c.524G > A (R175H)	c.524G > A (R175H)
12	女	C6=0.11,C8=0.22,C10=0.35,C12=0.55,C14=0.44	c.250G > A (p.A84T)	c.380T > A (p.127H)
13	男	C6=0.24,C8=0.46,C10=0.89,C12=1,C14=0.47	c.250G > A (p.A84T)	c.524G > A (R175H)
14	女	C6=0.13,C8=0.29,C10=0.58,C12=0.84,C14=0.42	c.998A > G (p.Y333C)	c.998A > G (p.Y333C)
15	男	C6=0.3,C8=0.39,C10=0.69,C12=1.35,C14=1.17	c.250G > A (p.A84T)	c.524G > A (R175H)
16	女	C6=0.1,C8=0.25,C10=0.42,C12=0.95,C14=0.71	c.250G > A (p.A84T)	c.250G > A (p.A84T)
17	女	C6=0.15,C8=0.27,C10=0.53,C12=0.77,C14=0.56	c.250G > A (p.A84T)	c.250G > A (p.A84T)
18	男	C6=0.33,C8=0.62,C10=1.36,C12=3.05,C14=1.98	c.250G > A (p.A84T)	c.998A > G (p.Y333C)
19	女	C6=0.25,C8=0.76,C10=1.4,C12=1.05,C14=0.38	c.380T > A (p.127H)	c.1657T > C (p.Y553H)
20	女	C6=0.4,C8=0.99,C10=1.8,C12=1.5,C14=0.76	c.250G > A (p.A84T)	c.1399G > C (p.G467R)

注：参考范围，C6：0.01~0.09 μmol/L，C8：0.01~0.15 μmol/L，C10：0.02~0.2 μmol/L，C12：0.01~0.24 μmol/L，C14：0.02~0.37 μmol/L。

表 2 GA-II 患儿的基因检测结果

序号	ETFDH 基因突变	等位基因	突变频率 (%)
1	c.250G > A (p.A84T)	19	47.50
2	c.524G > A (R175H)	5	12.50
3	c.998A > G (p.Y333C)	5	12.50
4	c.1657T > C (p.Y553H)	3	7.50
5	c.380T > A (p.127H)	2	5.00
6	c.1845_1846insCAAT (p.G616fs*8)	2	5.00
7	c.770A > G (p.Y257C)	1	2.50
8	c.1691-3C > G	1	2.50
9	c.929A > G (p.Y310C)	1	2.50
10	c.1399G > C (p.G467R)	1	2.50

多个临床研究表明晚发型 GA-II 是我国较常见的遗传代谢病，如 HAN 等^[15]对我国 99 家医院的

18 303 例高危遗传代谢病患者进行检测分析，共确诊遗传代谢病患者 1 135 例，其中脂肪酸氧化代谢障碍疾病 147 例，而晚发型 GA-II 占比就高达 53.7% (79/147)，表明晚发型 GA-II 是我国最常见的脂肪酸氧化代谢障碍疾病。WANG 等^[16]研究表明 ETFDH 基因 c.250G > A 突变在我国南方 GA-II 人群的等位基因频率高达 83.3% (80/96)，在中国汉族人群的携带率高达 1.35%，推算晚发型 GA-II 在中国的发病率至少为 1 : 22 000。2020 年，LUO 等^[17]学者的研究通过应用高通量测序对 1 127 例新生儿的 573 个严重遗传疾病致病基因进行检测，发现 ETFDH 基因的携带率高达 1 : 81。然而，目前 GA-II 在中国新生儿人群的具体发病率尚不清楚，不同地区的发病率差异较大。浙江省新生儿疾病筛查中心对 3 896 789 例新生儿进行遗传代谢病筛查，共检出 13 例 GA-II

患儿, 发病率为 1: 299 753^[7]。上海新华医院对 1 176 073 例新生儿进行遗传代谢病筛查, 共检出 3 例 GA-II 患儿, 发病率为 1: 392 024^[18]。江苏省连云港妇儿医院对 245 194 例新生儿进行遗传代谢病筛查, 共检出 3 例 GA-II 患儿, 发病率为 1: 81 731^[19]。本研究的发病率高于我国其他地区, 这可能是由于 GA-II 在具有闽南背景的南方人群存在基因热点突变。

GA-II 典型的酰基肉碱谱改变为短链、中链和长链酰基肉碱升高, 本研究结果表明大部分 GA-II 患儿都呈现典型的多种酰基肉碱升高, 与之前的研究一致。值得注意的是, 有一例患儿没有多种酰基肉碱升高, 经过高通量测序最终被诊断为 GA-II, 表明部分新生儿筛查结果有时会呈现非典型性的生化改变, 因此新生儿筛查结果异常的样本应采用高通量测序进行基因诊断。与其他遗传代谢病相对单一的判读指标不同, GA-II 的结果判读需要结合多个筛查指标, 因此不同经验的临床医生判读结果差异较大, 容易导致假阳性或者假阴性的发生, 给现有的筛查体系带来较大的挑战。本研究结果表明 C8, C10 和 C12 的浓度明显高于参考范围上限, 是筛查 GA-II 的关键指标, 这三个指标同时升高的新生儿很可能为 GA-II, 应尽快召回复查并进行相应的基因诊断。

GA-II 为常染色体隐性遗传病, 主要是由于 ETFDH 基因突变所致。目前已发现近 200 种 ETFDH 基因突变, 其中很大部分为中国人群的致病性突变。ETFDH 基因突变具有明显的种族和地区差异, 如 c.250G > A (p.A84T) 突变是我国华南地区的高频突变位点, c.770A > G (p.Y257C) 和 c.1227A > C (p.L409F) 是中国大陆汉族人群的热点突变^[20]。c.250G > A 突变频率最高的地区是福建、广州和潮汕地区, 以及台湾和海南岛屿, 这些地区的患者都具有闽南背景, 因此认为该地区人群存在 c.250G > A 突变的奠基者效应^[21-22]。本研究的结果表明 c.250G > A (p.A84T) 突变频率高达 47.5%, 与之前的研究结果一致。不同的是, c.770A > G (p.Y257C) 仅被检测到一次, 而 c.1227A > C (p.L409F) 在该队列患者中未被发现。此外, 我们发现 c.524G > A (R175H) 和 c. 998A > G (p.Y333C) 在该研究人群的突变频率较高, 进一步表明中国不同地区 ETFDH 基因突变谱有明显差异。

综上所述, 本文阐明了中国福建省泉州市 GA-II 新生儿筛查的发病率、生化特征和基因突变谱。GA-II 在研究人群中发病率为 1: 32 180, 是中国南方人群常见的遗传代谢病。c.250G > A (p.A84T) 是最常见的基因突变, 其次为 c.524G > A (R175H)

和 c. 998A > G (p.Y333C)。新生儿筛查是早期检出 GA-II 患儿的重要途径, 但 GA-II 患儿可能出现非典型性的生化改变, 所有新生儿筛查结果异常的样本应采用高通量测序进行基因诊断。

参考文献:

- [1] MISSAGLIA S, TAVIAN D, ANGELINI C. ETF dehydrogenase advances in molecular genetics and impact on treatment[J]. *Critical Reviews in Biochemistry and Molecular Biology*, 2021, 56(4): 360-372.
- [2] VASILJEVSKI E R, SUMMERS M A, LITTLE D G, et al. Lipid storage myopathies: current treatments and future directions[J]. *Progress in Lipid Research*, 2018, 72: 1-17.
- [3] WEN Bing, TANG Shuyao, LÜ Xiaoqing, et al. Clinical, pathological and genetic features and follow-up of 110 patients with late-onset MADD: a single-center retrospective study[J]. *Human Molecular Genetics*, 2022, 31(7): 1115-1129.
- [4] LUPICA A, OTERI R, VOLTA S, et al. Diagnostic challenges in late onset multiple Acyl-CoA dehydrogenase deficiency: clinical, morphological, and genetic aspects[J]. *Frontiers in Neurology*, 2022, 13: 815523.
- [5] TANG Zhenchu, GAO Shan, HE Miao, et al. Clinical presentations and genetic characteristics of late-onset MADD due to ETFDH mutations in five patients: a case series[J]. *Frontiers in Neurology*, 2021, 12: 747360.
- [6] STARETZ-CHACHAM O, AMAR S, ALMASHANU S, et al. Multiple Acyl-CoA dehydrogenase deficiency with variable presentation due to a homozygous mutation in a Bedouin tribe[J]. *Genes(Basel)*, 2021, 12(8): 1140.
- [7] 周朵, 叶梅玲, 胡真真, 等. 浙江省新生儿多酰基辅酶 A 脱氢酶缺乏症筛查及随访分析 [J]. *浙江大学学报 (医学版)*, 2021, 50(4): 454-462.
ZHOU Duo, YE Meiling, HU Zhenzhen, et al. Screening of multiple Acyl-CoA dehydrogenase deficiency in newborns and follow-up of patients[J]. *Journal of Zhejiang University(Medical Sciences)*, 2021, 50(4): 454-462.
- [8] 钟锦平, 彭维林, 傅清流, 等. 福建泉州地区新生儿氨基酸代谢障碍的筛查结果分析 [J]. *现代检验医学杂志*, 2020, 35(4):41-44, 78.
ZHONG jinping, PENG Weilin, FU Qingliu, et al. Retrospective analysis of the neonatal screening results of amino acid disorders in Quanzhou region, Fujian province[J]. *Journal of Modern Laboratory Medicine*, 2020, 35(4):41-44, 78.
- [9] LIN Yiming, ZHANG Weifeng, CHEN Zhixu, et al. Newborn screening and molecular features of patients with multiple Acyl-CoA dehydrogenase deficiency in Quanzhou, China[J]. *Journal of Pediatric Endocrinology & Metabolism*, 2021, 34(5):649-652.
- [10] 郑泉志, 傅清流, 彭维林, 等. 新生儿异戊酸血症串联质谱法与相关基因突变检测的价值研究 [J]. *现代*
(下转第 228 页)

- al. Beyond copy number: A new, rapid, and versatile method for sequencing the entire SMN2 gene in SMA patients[J]. *Human Mutation*, 2021, 42(6): 787-795.
- [9] 李烨荣, 张菁菁, 吕娟. 脊髓性肌萎缩症携带者筛查技术研究进展 [J]. *临床检验杂志*, 2022, 40(1): 52-56, 59.
LI Yerong, ZHANG Jingjing, LÜ Juan. Research progress on screening technology for spinal muscular atrophy carriers[J]. *Chinese Journal of Clinical Laboratory Science*, 2022, 40(1): 52-56, 59.
- [10] EIJK-VAN OS P G, SCHOUTEN J P. Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification (MLPA®) for the detection of copy number variation in genomic sequences[J]. *Methods in Molecular Biology*, 2011, 688: 97-126.
- [11] HALLING K C, SCHRIJVER I, PERSONS D L. Test verification and validation for molecular diagnostic assays[J]. *Archives of Pathology & Laboratory Medicine*, 2012, 136(1): 11-13.
- [12] 张瑞, 李金明. 精准医学与临床实验室规范化 [J]. *中华检验医学杂志*, 2017, 40(4): 224-226.
ZHANG Rui, LI Jinming. Precision medicine and standardization of clinical laboratories[J]. *Chinese Journal of Laboratory Medicine*, 2017, 40(4): 224-226.
收稿日期: 2024-06-02
修回日期: 2024-07-22
-
- (上接第 188 页)
- 检验医学杂志, 2022, 37(5): 61-64.
ZHENG Quanzhi, FU Qingliu, PENG Weilin, et al. Study on the value of tandem mass spectrometry and related gene mutation detection in neonates with isovaleric acidemia[J]. *Journal of Modern Laboratory Medicine*, 2022, 37(5):61-64.
- [11] 钟锦平, 傅清流, 林壹明. 福建省泉州地区新生儿有机酸血症的发病率与疾病谱筛查结果分析 [J]. *现代检验医学杂志*, 2019, 34(5):52-55.
ZHONG Jinping, FU Qingliu, LIN Yiming. Systematic analysis of the incidence and disease spectrum of organic academia newborn screening results in Quanzhou, Fujian Province[J]. *Journal of Modern Laboratory Medicine*, 2019, 34(5): 52-55.
- [12] VAN RIJT W J, FERDINANDUSSE S, GIANNOPOULOS P, et al. Prediction of disease severity in multiple Acyl-CoA dehydrogenase deficiency: a retrospective and laboratory cohort study[J]. *Journal of Inherited Metabolic Disease*, 2019, 42(5): 878-889.
- [13] VAN RIJT W J, JAGER E A, ALLERSMA D P, et al. Efficacy and safety of D, L-3-hydroxybutyrate (D,L-3-HB) treatment in multiple Acyl-CoA dehydrogenase deficiency[J]. *Genetics in Medicine*, 2020, 22(5): 908-916.
- [14] VAN RIJT W J, HEINER-FOKKEMA M R, DU MARCHIE SARVAAS G J, et al. Favorable outcome after physiologic dose of sodium-D,L-3-hydroxybutyrate in severe MADD[J]. *Pediatrics*, 2014, 134(4): e1224-e1228.
- [15] HAN Lianshu, HAN Feng, YE Jun, et al. Spectrum analysis of common inherited metabolic diseases in Chinese patients screened and diagnosed by tandem mass spectrometry[J]. *Journal of Clinical Laboratory Analysis*, 2015, 29(2): 162-168.
- [16] WANG Zhiqiang, CHEN Xuejiao, MURONG Shenxing, et al. Molecular analysis of 51 unrelated pedigrees with late-onset multiple Acyl-CoA dehydrogenase deficiency (MADD) in southern China confirmed the most common ETFDH mutation and high carrier frequency of c.250G>A[J]. *Journal of Molecular Medicine (Berlin, Germany)*, 2011, 89(6): 569-576.
- [17] LUO Xiaomei, SUN Yu, XU Feng, et al. A pilot study of expanded newborn screening for 573 genes related to severe inherited disorders in China: results from 1 127 newborns[J]. *Annals of Translational Medicine*, 2020, 8(17): 1058.
- [18] HAO Lili, LIANG Lili, GAO Xiaolan, et al. Screening of 1.17 million newborns for inborn errors of metabolism using tandem mass spectrometry in Shanghai, China: a 19-year report[J]. *Molecular Genetics and Metabolism*, 2024, 141(1): 108098.
- [19] MEN Shuai, LIU Shuang, ZHENG Qin, et al. Incidence and genetic variants of inborn errors of metabolism identified through newborn screening: a 7-year study in eastern coastal areas of China[J]. *Molecular Genetics & Genomic Medicine*, 2023, 11(6): e2152.
- [20] ZHU Min, ZHU Xuan, QI Xueliang, et al. Riboflavin-responsive multiple Acyl-CoA dehydrogenase deficiency in 13 cases, and a literature review in mainland Chinese patients[J]. *Journal of Human Genetics*, 2014, 59(5): 256-261.
- [21] LAN M Y, FU M H, LIU Y F, et al. High frequency of ETFDH c. 250G>A mutation in Taiwanese patients with late-onset lipid storage myopathy[J]. *Clinical Genetics*, 2010, 78(6): 565-569.
- [22] XI Jianying, WEN Bing, LIN Jie, et al. Clinical features and ETFDH mutation spectrum in a cohort of 90 Chinese patients with late-onset multiple Acyl-CoA dehydrogenase deficiency[J]. *Journal of Inherited Metabolic Disease*, 2014, 37(3): 399-404.
收稿日期: 2024-01-17
修回日期: 2024-03-15