

# 原发性肉碱缺乏症筛查与诊治共识

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 青春期医学专业委员会临床遗传学组 中华医学会儿科分会临床营养学组 《中华医学杂志》编辑委员会

通信作者:杨茹莱,浙江大学医学院附属儿童医院遗传与代谢科,杭州 310000,Email: chsczx@zju.edu.cn

基金项目:国家重点研发计划(2018YFC1002700, 2018YFC1002703, 2017YFC1001700, 2017YFC1001703, 2016YFC0901505, 2016YFC0905100, 2018YFC1002204)

DOI:10.3760/cma.j.issn.0376-2491.2019.02.003

原发性肉碱缺乏症(PCD)又称原发性肉碱吸收障碍(CUD),或肉碱转运障碍(CTD),是由于SLC22A5基因突变引起高亲和力钠依赖性肉碱转运体(OCTN2)蛋白功能缺陷,尿中肉碱排出增加,血液、组织、细胞内肉碱缺乏,从而引起脂肪酸 $\beta$ 氧化缺陷的疾病。PCD患病率具有明显种族差异。美国报道患病率为1/20 000~70 000<sup>[1]</sup>、日本为1/40 000<sup>[2]</sup>、澳大利亚为1/120 000<sup>[3]</sup>,该病在法罗群岛患病率最高,为1/300<sup>[4]</sup>,中国报道的新生儿筛查PCD患病率约为1/20 000~45 000<sup>[5,6]</sup>。我国上海新华医院报道发病率为1/34 571,浙江省新筛中心对近213万新生儿筛查,确诊101例PCD患儿,患病率为1/21 089。由于PCD临床表现具有异质性及非特异性,易误诊或漏诊,部分患者可终生无异常表现。发病的患者未经治疗具潜在致死性。此病药物治疗效果确切,在脏器功能发生不可逆损伤前补充左卡尼汀治疗者预后良好。早期诊断、早期治疗可明显改善预后,故许多国家及地区将其列入新生儿筛查病种<sup>[7]</sup>。

随着我国新生儿遗传代谢病筛查的广泛开展,串联质谱技术应用于新生儿遗传病筛查得到进一步推广,更多的PCD患儿得到检出,但目前尚无统一的本病筛查、诊治以及随访共识。为了规范PCD新生儿筛查的流程及后续的诊断和遗传咨询,由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、青春期医学专业委员会临床遗传学组、中华医学会儿科分会

临床营养学组及《中华医学杂志》编辑委员会组织专家讨论,并达成以下共识。

## 一、病因及发病机制

肉碱是一种类氨基酸物质,化学名为3-羟基-4-氮-三甲氨基丁酸,分为左旋肉碱及D-肉碱,左旋肉碱具有生理活性。体内肉碱约75%来源胃肠道食品摄入(主要是瘦肉食品),约25%来源于体内自身合成<sup>[8]</sup>。PCD是由于SLC22A5基因突变致细胞膜上OCTN2功能缺陷的常染色体隐性遗传病。OCTN2存在于肠黏膜、肝脏、心肌、骨骼肌及肾小管等组织细胞膜上,将肉碱由细胞外转运至细胞内。肠道细胞OCTN2功能缺陷导致肉碱通过胃肠道进入血液受阻,肾脏疾病(肾功能不全)所致的OCTN2功能缺陷可使肾小管重吸收肉碱障碍,尿肉碱排泄增加,这2种因素均可导致血浆肉碱水平降低。各脏器(主要是肝脏、心肌及骨骼肌)OCTN2功能缺陷致组织细胞内肉碱进一步缺乏,引起细胞功能障碍。

肉碱的主要功能是将中、长链脂肪酸从细胞质转运至线粒体内进行脂肪酸 $\beta$ 氧化的必须载体。脂肪酸 $\beta$ 氧化是为肝脏、心肌、骨骼肌提供能量的主要形式,肉碱缺乏致脂肪酸 $\beta$ 氧化受阻,可造成低血糖及酮体减少,组织细胞内能量供应不足,导致细胞损伤,肝酶及肌酸激酶增高。脂肪利用减少,积聚在肝脏、骨骼肌、心肌,导致肝细胞脂肪变性和肌病<sup>[8-9]</sup>。

编码OCTN2的SLC22A5基因位于5q31.1,含10个外显子,约3.2 kb长。OCTN2是一种跨膜蛋白,由557个氨基酸组成,包含12个跨膜位点及

ATP 结合位点。已报道的致病性突变超过 180 种 (APUP 实验室 SLC22A5 数据库, [http://www.arup.utah.edu/database/OCTN2/OCTN2\\_display.php](http://www.arup.utah.edu/database/OCTN2/OCTN2_display.php)), 约一半致病性突变为错义突变, 其余的为无义突变、剪接突变、小片段插入或缺失。HGMD 数据库 ([www.hgmd.cf.ac.uk](http://www.hgmd.cf.ac.uk)) 还收录了 6 种大片段缺失<sup>[7]</sup>。我国常见突变为 c. 760C>T (p. R254X), 约占 25.6%<sup>[10]</sup>。

## 二、新生儿筛查

依据 PCD 在我国具有较高的患病率, 并且左卡尼汀治疗本病效果显著, 故此病在我国值得进行新生儿筛查, 以便达到早发现、早治疗的目的。

1. PCD 新生儿筛查方法: 目前只有串联质谱 (MS/MS) 能够对血液中游离肉碱 (C0) 及不同种类酰基肉碱进行快速、特异及准确地检测, 故依据我国《新生儿疾病筛查管理办法》及《新生儿疾病筛查技术规范》, 可利用串联质谱对新生儿进行 PCD 筛查。新生儿出生后 48 h 采血, 滴于专用滤纸片上, 晾干, 送检, 新生儿筛查中心及时进行血液 C0 及各种酰基肉碱检测。

2. 游离肉碱检测切值: 新生儿期与非新生儿期干血滤纸片 C0 参考范围略有不同; 样品处理衍生法与非衍生法略有不同; 不同实验室之间略有不同。新生儿及非新生儿 C0 低限均为 10  $\mu\text{mol/L}$ ; 新生儿 C0 上限为 50 ~ 60  $\mu\text{mol/L}$ , 非新生儿 C0 上限为 60 ~ 90  $\mu\text{mol/L}$  (样品处理方法、不同实验室之间有差异)。

3. 阳性者的判断及召回: 新生儿筛查 C0 低于 10  $\mu\text{mol/L}$ , 需要原血片复查, 仍低于 10  $\mu\text{mol/L}$  或 C0 在 10~15  $\mu\text{mol/L}$  之间, 但伴有多种酰基肉碱降低时仍需要召回复查 (注意: 召回采血时, 需要喂奶后 3 h 采血), 同时需要母亲采血检测血 C0。美国医学遗传学与基因组学学会 (ACMG) 推荐血液总肉碱及 C0 水平均降低为筛查阳性, 尤其是 C0、酰基肉碱和总肉碱 (C0 与酰基肉碱总和) 均低于正常对照 10% 者, 患 PCD 可能性大<sup>[9]</sup>。由于正常母体对 PCD 患儿的保护作用, 患儿血液 C0 在生后 3 d 未降至最低值。浙江省新生儿疾病筛查中心从 100 余万例新生儿中筛查并确诊 50 例 PCD 患儿, 血液 C0 平均水平为 (7.70 $\pm$ 2.70)  $\mu\text{mol/L}$  (正常范围 10.28~54.24  $\mu\text{mol/L}$ ), 与携带者组初筛血液 C0 水平比较, 差异并无统计学意义; 但复诊时 PCD 组血液 C0 多降低, 而携带者组多升高或无改变, 两组比较差异有统计学意义<sup>[5]</sup>。美国建立的遗传合作项目 R4S

系统 (Region 4 Stork Collaborative Project) 亦显示血液 C0、酰基肉碱水平在患病人群及正常人群间有重叠, 反应 PCD 筛查的最佳指标为 C0, 其次为十八碳烯酰基肉碱。

4. 召回阳性者的确诊: 召回检测 C0 正常, 则排除 PCD; 若 C0 仍低 (伴或不伴有其他酰基肉碱降低), 且母亲血 C0 值正常, 则提示婴儿患 PCD, 需要基因检测确诊; 若母亲 C0 降低, 且母亲为健康、非素食者, 则提示母亲患 PCD, 建议母亲基因检测确诊, 若同时婴儿 C0 降低, 提示婴儿为母源性肉碱缺乏症<sup>[11-13]</sup>。由于血 C0 值受多种因素的影响, 有一定的假阳性和假阴性, 故虽然经过新生儿串联质谱筛查 C0 正常者, 若在成长过程中出现 PCD 疑似症状, 仍需要进行串联质谱检测, 鉴别是否为 PCD<sup>[14]</sup>。

## 三、临床表现

PCD 患者临床表现多无特异性, 起病年龄、受累脏器及严重程度有明显的异质性。婴幼儿期急性代谢紊乱、肌病是比较常见的临床表现<sup>[7]</sup>。

1. 发作性急性代谢紊乱: 患儿多在 3 个月 ~ 2 岁发病, 因应激状态 (如上呼吸道感染、胃肠炎等引起的饥饿、高代谢状态) 诱发, 表现为喂养困难、呕吐、意识障碍、肝肿大、低酮症性低血糖、肝酶增高、高氨血症等。如果急性发作期间没有接受静脉注射葡萄糖及左卡尼汀, 患儿可出现昏迷、死亡, 易被误诊为瑞氏综合征, 或线粒体病<sup>[8,9]</sup>。

2. 心肌病表现: 多发生在儿童期, 平均发病年龄 2 ~ 4 岁, 是儿童期最常见的临床表现, 青少年及成人较少发生, 包括扩张型心肌病和肥厚型心肌病, 以扩张型心肌病更多见。患儿一般出生情况良好, 婴幼儿期无异常症状体征, 之后逐步出现心肌病和心功能障碍。正性肌力药和利尿剂疗效不明显。心律失常尽管少见, 也是儿童 PCD 疾病特征之一, 可见室颤、房颤、心动过缓、长 Q-T 综合征、短 Q-T 综合征等<sup>[15]</sup>。室颤可能是患儿就诊的单一主诉<sup>[8]</sup>。在明确诊断前可发生心力衰竭、死亡, 这表明 PCD 如果不治疗可以是致死性疾病。

3. 肌无力或肌张力减弱: 可发生在任何年龄, 可伴随其他症状尤其是心脏症状, 肌无力可从近侧肢体肌肉进行性进展。肌肉活检可见脂质沉积。

4. 肝脏表现: 肝肿大大多发生在婴幼儿及儿童期, 可达平脐, 肝脏 B 超显示肝肿大, 脂肪变性, 青少年及成人较少发生。

5. 其他表现: 妊娠期脂肪肝、耐力下降或心源性心律失常发作<sup>[11-12]</sup>。成人期易疲劳或无症状。

成年患者多数无症状,或症状轻微,表现为耐力下降,易于疲劳。心律失常较心肌病更常见。成年患者即使没有异常症状,仍有发生心源性猝死的风险。多见于母源性肉碱缺乏的新生儿的母亲<sup>[11-13]</sup>,也有成年无症状的病例报道<sup>[16]</sup>。新生儿筛查诊断患者,治疗情况下多无症状<sup>[5,8]</sup>,部分患者不治疗也无异常表现。另外还有一些不典型临床表现包括:反复恶心、腹痛、贫血、近端肌无力和发育迟缓、呼吸窘迫。智力运动落后、精神行为异常、易感染。而携带者多无症状<sup>[17-20]</sup>。

#### 四、实验室及辅助检测

1. 新生儿筛查:检测滤纸血片中的血游离肉碱及其他酰基肉碱谱。

2. 常规实验室检测:患者往往有低酮性低血糖、肌酸激酶升高、高血氨、代谢性酸中毒、转氨酶升高;尿酮体正常等。

3. 尿有机酸检测:尿酮体正常,显示非特异性双羧酸尿,在许多脂肪酸代谢异常疾病均可见;尿有机酸分析有助于鉴别有机酸代谢障碍或其他疾病所导致的继发性游离肉碱缺乏。

4. 基因检测:(1)单基因检测:对 SLC22A5 基因序列进行分析,若未发现或仅发现 1 个位点基因突变,加做基因缺失/重复分析;(2)高通量测序法(NGS):遗传代谢病靶向性多基因 Panel(包含 SLC22A5 基因),适用于血液肉碱谱异常不典型的疑似遗传代谢病患者,需通过基因检测鉴别或排外其他遗传性脂肪酸代谢异常、有机酸代谢异常等疾病;应用高通量测序法大约能发现 70% 左右 PCD 患者突变位点<sup>[13]</sup>。

5. 肝肾 B 超:可显示肝肿大,肾脏病变。

6. 心电图和超声检查:可有左室高电压、心律失常和 Q-T 延长、T 波增高等心电图异常的表现;心脏 B 超可有心脏扩张、心室肥厚、射血分数降低、心肌收缩力减弱、继发性二尖瓣关闭不全等心脏功能及结构的异常表现。

7. 核磁共振(MRI):当患儿伴有智力障碍时可进行头颅 MRI 检查,常显示大脑发育不良,或脑白质变形。

8. 肌肉活检:由于脂肪沉积于肌细胞内,因此活检可见大量含有脂滴的纤维,以 I 型为主,II 型肌纤维可能出现萎缩。

9. 皮肤活检:纤维母细胞培养证实肉碱转运功能明显减低。

#### 五、诊断

1. 新生儿筛查患者的诊断标准:(1)新生儿筛查召回检测血 C0 低于  $10 \mu\text{mol/L}$ (或低于实验室自定低限),同时排除母源性肉碱缺乏。(2)SLC22A5 基因检测到 2 个突变即可明确诊断;若只检测到一个突变或未检测到突变,则需要喂足奶的情况下再次检测 C0,若 C0 连续 3 次检测  $<10 \mu\text{mol/L}$ ,排除继发性肉碱缺乏,可诊断为 PCD。(3)PCD 患者的同胞推荐检测血浆肉碱浓度。如果肉碱水平低于正常者建议进一步做基因或酶活性检测<sup>[12]</sup>。

2. 临床疑似患者诊断标准:(1)临床出现下列情况需鉴别 PCD,进一步应用串联质谱检测血肉碱水平:①婴儿发作性低酮症性低血糖,伴或不伴肝大、转氨酶增高、高氨血症;②儿童智力运动落后,无力,肌病,伴或不伴肌酸激酶(CK)增高;③儿童心肌病、脂肪肝;④成人不明原因的易疲劳、肌痛、耐力下降;⑤其他原因不明的发育落后、反复腹痛、肝肿大、肾脏疾病等。(2)血 C0 低于  $10 \mu\text{mol/L}$ (或低于实验室自定低限)或 C0 在  $10\sim 15 \mu\text{mol/L}$  之间,但伴有多种酰基肉碱降低。(3)SLC22A5 基因检测到 2 个突变;若只检测到一个突变或未检测到突变,则需要排除继发性肉碱缺乏,可诊断为 PCD。

#### 六、鉴别诊断

由于多种因素可致体内肉碱缺乏,故 PCD 需要排除如下因素所致的肉碱缺乏。

1. 母源性肉碱缺乏症:是由于各种因素导致母亲肉碱缺乏,母亲通过脐带血供应给胎儿肉碱不足,胎儿出生后若为母乳喂养,母乳中肉碱较低,导致婴儿血游离肉碱降低,可通过检测母亲血肉碱水平鉴别。

2. 遗传性有机酸血症或其他脂肪酸代谢异常:如丙酸血症、甲基丙二酸血症、戊二酸血症 I 型、肉碱-酰基肉碱移位酶缺乏症、肉碱棕榈酰基转移酶 II 缺乏症、极长链酰基辅酶 A 脱氢酶缺乏症、中链酰基辅酶 A 脱氢酶缺乏症、短链酰基辅酶 A 脱氢酶缺乏症等。这些疾病消耗肉碱,导致血 C0 降低,若其他酰基肉碱增高,容易鉴别,但需要注意这些疾病的部分患者,对应相关酰基肉碱可能正常,需要分析酰基肉碱之间的比值或通过基因检测进行鉴别<sup>[14]</sup>。

3. 某些药物应用者:如红霉素、丙戊酸钠、环孢素 A、匹氨西林等药物消耗肉碱,导致 C0 降低,需要询问用药史,可通过停药后检测 C0 水平,或基因检测鉴别。

4. 其他营养性疾病:如营养性肉碱缺乏、素食

者或患消化道畸形、胃肠炎等疾病进食困难又未及时补充左旋肉碱者,导致 CO 降低,在原发病得到治疗后,血 CO 恢复正常,或基因检测可鉴别。

5. 血液透析和肾小管功能障碍患者:肉碱丢失增加,如范可尼(Fanconi)综合征,可通过病史,或基因检测鉴别。

6. 早产儿:由于胎盘肉碱转运减少及肾小管功能不成熟,易合并肉碱轻度降低<sup>[13,21]</sup>,需要随访反复检测血 CO,或基因检测鉴别。

### 七、治疗

由于 PCD 多由饥饿、禁食、长时间剧烈运动、感染及手术等应激状态诱发,致使脂肪酸代谢障碍,从而引起能量代谢障碍及低血糖,故本病的治疗原则为:避免饥饿及长时间剧烈运动,在禁食、感染及手术史等应急状态时,需要注意补充葡萄糖及能量,预防疾病发作。

1. 避免饥饿以及长时间高强度运动:防止低血糖发生。新生儿期建议喂养间隔时间不超过 2~3 h;婴儿不超过 4~6 h;儿童不超过 8 h。发生低血糖等急性代谢紊乱时,需静脉注射葡萄糖(10%葡萄糖 10 mg·kg<sup>-1</sup>·min<sup>-1</sup>起始,半小时监测血糖,根据血糖浓度调节补糖速度),并补充左卡尼汀,尽快使血糖恢复正常。

2. 补充左卡尼汀:为 PCD 主要的治疗方法,且需要终身治疗,急性重症患者初始剂量为 100~400 mg·kg<sup>-1</sup>·d<sup>-1</sup>,分 3 次口服或静脉点滴,根据血浆 CO 水平调整剂量,目标维持血浆 CO 浓度在正常范围,改善生存质量。对于严重疾病状态下不能耐受口服药物或禁食患者需静脉补充左卡尼汀<sup>[22-23]</sup>。左卡尼汀不良反应相对较少,大剂量给药可致肠道不适、腹泻或鱼腥样异味。可减少左卡尼汀单次剂量或增加服药次数(分 4 次服用)和加用甲硝唑片(10 mg·kg<sup>-1</sup>·d<sup>-1</sup>连续 1 周)口服改善<sup>[9]</sup>。对左卡尼汀 400 mg·kg<sup>-1</sup>·d<sup>-1</sup>补充 1 个月后血液 CO 仍不能恢复正常或不能耐受大剂量左卡尼汀者,或伴有乙酰肉碱降低者,建议加用乙酰肉碱。

3. 某些特殊情况的治疗:(1)母源性肉碱缺乏婴儿处理原则:①若婴儿继续母乳喂养,母亲需要左卡尼汀治疗,在母亲左卡尼汀治疗的情况下,监测婴儿血 CO 仍低,婴儿也需要左卡尼汀治疗,可通过口服卡尼汀,血液 CO 在几天或几周内恢复正常<sup>[11-12]</sup>;②若婴儿为非母乳喂养,由于牛奶或奶粉里有足够的左旋肉碱,监测婴儿血 CO 正常,可不需补充左卡尼汀。(2)PCD 女性患者治疗原则:孕期可

出现耐力减低、心律失常、脂肪肝。因此,所有 PCD 女性(包括无症状者)需要密切监测血肉碱谱,补充左卡尼汀来维持正常的血肉碱水平<sup>[11-12]</sup>。(3)无症状临床患者治疗原则:此类人群有潜在的健康风险,如脂肪肝、心肌病、猝死。需告知患者,综合考虑是否用药,随访并监测血液肉碱谱及健康状况。

4. 合并心肌病及肝酶增高的患者:需要给予保护心肌及肝脏的药物,或同时到心脏或肝病专科治疗、随访管理。

### 八、预后与随访

1. 预后:PCD 是可治性遗传病,需要终生治疗及随访,新生儿筛查确诊无症状者,终生治疗一般不会发病,预后良好;临床患者在脏器发生不可逆损伤之前治疗,预后较好;本病具有潜在致死性,不治疗可发生猝死。反复发作的低血糖、能量代谢障碍或严重心律失常是导致死亡的主要原因;极少数患者因为低血糖或能量代谢障碍可损伤大脑,导致智力落后。

2. 随访:(1)新生儿筛查确诊患者随访:①婴儿期 CO 浓度监测每 1~3 个月 1 次,儿童期每年 2~3 次;成人期每年 1 次;②生化检测(肌酸激酶、电解质、肝肾功能)每年 1 次;③肝脾肾 B 超、心脏彩超每年 1 次;④患者急性期需监测血糖、CK 及肝酶浓度。(2)临床确诊患者随访:①婴儿期 CO 浓度监测每 2 周~2 个月 1 次,儿童期每 3~6 个月 1 次;②婴儿期生化检测(肌酸激酶、电解质、肝肾功能)每 1~3 个月 1 次,儿童期每年 2~3 次;成人期每年 1 次;③肝脾肾 B 超、心脏彩超每年 1~3 次;④患者急性期需监测血糖、CK 及肝酶浓度。

### 九、遗传咨询

PCD 为常染色体隐性遗传病。夫妻双方为杂合子时,每次怀孕后代均有 25% 的机会为 PCD 患者;50% 的机会为无症状携带者;25% 的机会为正常。

建议 PCD 患者同胞常规检测血液肉碱谱,以鉴别其同胞是否为 PCD 患者,若确诊为 PCD 患者,也需治疗和随访。

由于 PCD 药物疗效确切,建议 PCD 患者父母再生育时进行产前诊断,但不建议流产。

执笔者:杨茹莱(浙江大学医学院附属儿童医院遗传与代谢科);杨艳玲(北京大学第一医院儿科);韩连书(上海交通大学医学院附属新华医院上海市儿科医学研究所小儿内分泌遗传科)

《原发性肉碱缺乏症筛查与诊治共识》制定专家组成员

(按姓氏汉语拼音排序):陈少科(广西壮族自治区妇幼保健院儿科内分泌遗传代谢专科);范歆(广西壮族自治区妇幼保健院儿科内分泌遗传代谢专科);顾学范(上海交通大学医学院附属新华医院小儿内分泌遗传科);韩连书(上海交通大学医学院附属新华医院小儿内分泌遗传科);黄新文(浙江大学医学院附属儿童医院遗传与代谢科);江剑辉(广东省妇幼保健院儿童遗传代谢与内分泌科);蒋涛(南京市妇幼保健院新生儿疾病筛查中心);刘静(湖南省妇幼保健院医学遗传科);童凡(浙江大学医学院附属儿童医院遗传与代谢科);田国力(上海市儿童医院新生儿疾病筛查中心);王华(湖南省妇幼保健院医学遗传科);王洁(海南省妇幼保健院新生儿疾病筛查中心);王治国(国家卫生健康委员会临床检验中心);萧广仁(台湾财团法人预防医学基金会);虞斌(江苏省常州市妇幼保健院新生儿疾病筛查中心);鄢慧明(湖南省妇幼保健院医学遗传科);杨茹菜(浙江大学医学院附属儿童医院遗传与代谢科);杨艳玲(北京大学第一医院儿科);袁云(北京大学第一医院儿科);邹卉(济南市妇幼保健院新生儿疾病筛查中心);邹琳(重庆医科大学附属儿童医院临床分子医学中心);赵正言(浙江大学医学院附属儿童医院新生儿疾病筛查中心);朱文斌(海南省妇幼保健院新生儿疾病筛查中心)

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

### 参 考 文 献

- [1] Magoulas PL, El-Hattab AW. Systemic primary carnitine deficiency: an overview of clinical manifestations, diagnosis, and management[J]. *Orphanet J Rare Dis*, 2012, 18(7): 68. DOI: 10.1186/1750-1172-7-68.
- [2] Koizumi A, Nozaki J, Ohura T, et al. Genetic epidemiology of the carnitine transporter OCTN2 gene in a Japanese population and phenotypic characterization in Japanese pedigrees with primary systemic carnitine deficiency[J]. *Hum Mol Genet*, 1999, 8(12): 2247-2254. DOI: 10.1093/hmg/8.12.2247.
- [3] Wilcken B, Wiley V, Hammond J, et al. Screening newborns for inborn errors of metabolism by tandem mass spectrometry[J]. *N Engl J Med*, 2003, 348(23): 2304-2312. DOI: 10.1056/NEJMoa025225.
- [4] Rasmussen J, Nielsen OW, 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. DOI: 10.1007/s10545-013-9606-2.
- [5] 马平悦. 50例新生儿原发性肉碱缺乏症的基因谱及临床特征分析[D]. 浙江: 浙江大学, 2015.
- [6] 韩连书, 叶军, 邱文娟, 等. 原发性肉碱缺乏症 17例诊治与随访[J]. *中华儿科杂志*, 2012, 50(6): 405-409. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0578-1310.2012.06.002.
- [7] El-Hattab AW. Systemic Primary Carnitine Deficiency[EB/OL]. (2016-11-03) [2018-02-01]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK84551>.
- [8] El-Hattab AW, Scaglia F. Disorders of carnitine biosynthesis and transport[J]. *Mol Genet Metab*, 2015, 116(3): 107-112. DOI: 10.1016/j.ymgme.2015.09.004.
- [9] Longo N, Amat di San Filippo C, Pasquali M. Disorders of carnitine transport and the carnitine cycle[J]. *Am J Med Genet C Semin Med Genet*, 2006, 142C(2): 77-85. DOI: 10.1002/ajmg.c.30087.
- [10] Han L, Wang F, Wang Y, et al. Analysis of genetic mutations in Chinese patients with systemic primary carnitine deficiency[J]. *Eur J Med Genet*, 2014, 57(10): 571-575. DOI: 10.1016/j.ejmg.2014.08.001.
- [11] Schimmenti LA, Crombez EA, Schwahn BC, et al. Expanded newborn screening identifies maternal primary carnitine deficiency[J]. *Mol Genet Metab*, 2007, 90(4): 441-445. DOI: 10.1016/j.ymgme.2006.10.003.
- [12] El-Hattab AW, Li FY, Shen J, et al. Maternal systemic primary carnitine deficiency uncovered by newborn screening: clinical, biochemical, and molecular aspects[J]. *Genet Med*, 2010, 12(1): 19-24. DOI: 10.1097/GIM.0b013e3181c5e6f7.
- [13] Lee NC, Tang NL, Chien YH, et al. Diagnoses of newborns and mothers with carnitine uptake defects through newborn screening[J]. *Mol Genet Metab*, 2010, 100(1): 46-50. DOI: 10.1016/j.ymgme.2009.12.015.
- [14] Gallant NM, Beydiker K, Wilnai Y, et al. Biochemical characteristics of newborns with carnitine transporter defect identified by newborn screening in California[J]. *Molecular Genetics and Metabolism*, 2017, 122(3): 76-84. DOI: 10.1016/j.ymgme.2017.06.015.
- [15] Roussel J, Labarthe F, Thireau J, et al. Carnitine deficiency induces a short QT syndrome[J]. *Heart Rhythm*, 2016, 13(1): 165-174. DOI: 10.1016/j.hrthm.2015.07.027.
- [16] Spickerkoetter U, Huener G, Baykal T, et al. Silent and symptomatic primary carnitine deficiency within the same family due to identical mutations in the organic cation/carnitine transporter OCTN2[J]. *J Inherit Metab Dis*, 2003, 26(6): 613-615. DOI: 10.1023/A:102596850.
- [17] Cano A, Ovaert C, Vianey-Saban C, et al. Carnitine membrane transporter deficiency: a rare treatable cause of cardiomyopathy and anemia[J]. *Pediatr Cardiol*, 2008, 29(1): 163-165. DOI: 10.1007/s00246-007-9051-9.
- [18] Wang Y, Korman SH, Ye J, et al. Phenotype and genotype variation in primary carnitine deficiency[J]. *Genet Med*, 2001, 3(6): 387-392. DOI: 10.1097/00125817-200111000-00002.
- [19] Erguven M, Yilmaz O, Koc S, et al. A case of early diagnosed carnitine deficiency presenting with respiratory symptoms[J]. *Ann Nutr Metab*, 2007, 51(4): 331-334. DOI: 10.1159/000107675.
- [20] Amat di San Filippo C, Taylor MR, Mestroni L, et al. Cardiomyopathy and carnitine deficiency[J]. *Mol Genet Metab*, 2008, 94(2): 162-166. DOI: 10.1016/j.ymgme.2008.02.002.
- [21] Clark RH, Kelleher AS, Chace DH, et al. Gestational age and age at sampling influence metabolic profiles in premature infants[J]. *Pediatrics*, 2014, 134(1): e37-46. DOI: 10.1542/peds.2014-0329.
- [22] 马艳艳, 杨艳玲. 原发性肉碱缺乏症与心脏病[J]. *中国实用儿科杂志*, 2014, 29(10): 738-741. DOI: 10.7504/ek2014100605.
- [23] 郑宏, 卢婷婷, 李东晓, 等. 反复肺炎为主要表现的原发性肉碱缺乏症的临床特点[J]. *中华妇幼临床医学杂志*, 2016, 12(5): 553-557. DOI: 10.3877/j.issn.1673-5250.2016.05.012.

(收稿日期: 2018-08-26)

(本文编辑: 张媛)