

儿 科 学

DOI: 10.13406/j.cnki.cyx.002337

气相色谱-质谱技术检测 3 377 例疑似遗传代谢病
患儿的结果分析

刘 浩,苗静琨,余朝文,万科星,张 娟,袁召建,杨 静,王冬娟,邹 琳

(重庆医科大学附属儿童医院临床分子医学中心、儿童发育疾病研究教育部重点实验室、国家儿童健康与疾病临床医学研究中心、儿童发育重大疾病国家国际科技合作基地、儿科学重庆市重点实验室,重庆 400014)

【摘要】目的:应用气相色谱质谱技术(gas chromatography-mass spectrometry, GC-MS)对疑似遗传代谢病(inherited metabolic disorders, IMDs)患儿进行检测分析,初步探讨遗传代谢病在重庆地区的发病情况。**方法:**采用 GC-MS 对重庆医科大学附属儿童医院 2016 年 5 月至 2018 年 5 月间的 3 377 例疑似 IMDs 患儿进行尿有机酸分析,通过尿有机酸检测结果,并结合患儿临床表现、串联质谱及基因结果进行疾病诊断;通过查阅既往病史或电话访问患儿家属获得患儿的发病年龄并进行统计。**结果:**检出并确诊阳性患儿 69 例,共 20 种 IMDs,阳性检出率 2.04%。其中,氨基酸代谢病 30 例,以新生儿肝内胆汁淤积症(neonatal intrahepatic cholestasis caused by citrin deficiency, NICCD)最常见(17, 56.7%),其次为鸟氨酸氨甲酰基转移酶缺乏症(ornithine transcarbamylase deficiency, OTCD)(9, 30%);有机酸代谢病 26 例,以甲基丙二酸血症(methylmalonic acidemia, MMA)最常见(13, 46.4%),其次为戊二酸血症 I 型(glutaric acidemia type I, GA-I)(4, 14.3%)及丙酸血症(propionic acidemia, PA)(3, 10.7%);脂肪酸代谢病 11 例,以多种酰基辅酶 A 缺乏症(multiple acyl-CoA dehydrogenase deficiency, MADD)最常见(4, 36.4%)。在 6 种常见 IMDs 中,除 7 例 MMA 及 1 例 NICCD、1 例 GA-I、1 例 PA 患儿的发病年龄在出生后 1 个月内,其余 40 例患儿的发病年龄均超过 1 个月。**结论:**IMDs 并不少见, NICCD、OTCD、MMA、GA-I、PA 及 MADD 是重庆地区最常见的遗传代谢病,以新生儿期后起病的患者更多见。

【关键词】遗传代谢病;气相色谱-质谱;尿有机酸;儿童**【中图分类号】**R.72**【文献标志码】**A**【收稿日期】**2019-06-30Gas chromatography-mass spectrometry for detecting 3 377 patients with
suspected inherited metabolic disordersLiu Hao, Miao Jingkun, Yu Chaowen, Wan Kexing, Zhang Juan, Yuan Zhaojian, Yang Jing,
Wang Dongjuan, Zou Lin

(Center for Clinical Molecular Medicine, Children's Hospital of Chongqing Medical University; Ministry of Education Key Laboratory of Child Development and Disorders; National Clinical Research Center for Child Health and Disorders, China International Science and Technology Cooperation Base of Child Development and Critical Disorders; Chongqing Key Laboratory of Pediatrics)

【Abstract】Objective: To detect the inherited metabolic disorders (IMDs) by gas chromatography-mass spectrometry (GC-MS) and to preliminarily investigate the prevalence of IMDs in Chongqing. **Methods:** A total of 3 377 patients with suspected IMDs in our hospital from May 2016 to May 2018 were underwent the urine organic acid analysis via GC-MS. According to the detecting results and combining with patients' clinical manifestation, liquid chromatography tandem mass spectrometry (LC-MS/MS) and gene analysis to diagnose the disease; patients' onset age was obtained by looking through medical history or telephoning their parents. **Results:** There were 69 patients diagnosed as positive and 20 kinds of IMDs, with a positive detection rate of 2.04%. Among all disorders, there

were 30 patients with aminoacidopathy, with the most common one of neonatal intrahepatic cholestasis caused by citrin deficiency (NICCD) (17, 56.7%) and followed by ornithine transcarbamylase deficiency (OTCD) (9, 30%). There were 26 patients with organic acidemias, with the most common one of

作者介绍:刘 浩, Email: 1320904@qq.com,

研究方向:遗传代谢病。

通信作者:邹 琳, Email: Zoulin74@126.com。

优先出版: <http://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1046.r.20191029.0848.002.html>

(2019-10-29)

methylmalonic acidemia (MMA) (13, 46.4%), followed by glutaric acidemia type I (GA-I) (4, 14.3%) and propionic acidemia (PA) (3, 10.7%). There were 11 patients with fatty acid metabolic disease, with the most common one of multiple acyl-CoA dehydrogenase deficiency (MADD) (4, 36.4%). Among the six common disorders, 40 patients' onset age was more than one month, except seven patients with MMA, one patient with NICCD, one patient with GA-I and patient with PA. **Conclusion:** IMDs are not rare, and NICCD, OTCD, MMA, GA-I, PA and MADD are the common disorders in Chongqing, which occurs more frequently in the late neonatal period.

[Key words] inherited metabolic disorders; gas chromatography-mass spectrometry; urine organic acid; infant

遗传代谢病 (inherited metabolic disorders, IMDs) 是由于参与体内代谢的酶、载体或受体的编码基因发生突变, 导致蛋白功能受损, 机体发生代谢紊乱, 底物或中间代谢产物在细胞、组织或器官蓄积而引起一系列临床症状的一大类疾病^[1]。该类疾病多为常染色体隐性遗传病, 包括氨基酸、有机酸、脂肪酸等多种物质代谢障碍。虽然单种疾病的发病率很低, 但总体发病率较高^[2]。IMDs 危害大, 严重影响婴幼儿的生长发育与神经认知发育, 其临床表现大多缺乏特异性, 病因诊断往往需要借助实验室检查才能得出^[3]。目前, 气相色谱-质谱法 (gas chromatography-mass spectrometry, GC-MS) 可通过一次进样检测尿液中 100 余种代谢物, 诊断 40 多种 IMDs, 是 IMDs 最重要的检测方法^[4]。本文以 2016 年 6 月至 2018 年 5 月重庆医科大学附属儿童医院就诊的患者为研究对象, 应用 GC-MS 对 3 377 例疑似 IMDs 患者进行尿有机酸分析, 对重庆地区的遗传代谢病发病情况进行研究, 初步研究结果如下。

1 资料与方法

1.1 样本来源

2016 年 5 月至 2018 年 5 月, 重庆医科大学附属儿童医院疑似 IMDs 患儿 3 377 例, 疑似患儿的临床症状主要包括喂养困难、反复呕吐、黄疸、肝肿大、嗜睡、肌张力低下、智力运动发育迟缓或倒退、高血氨、代谢性酸中毒、低血糖等, 分别来自内分泌科、神经内科、消化科、感染科、重症医学科及新生儿科等科室, 年龄 1 d 至 14 岁。护士采集患儿新鲜尿液, 立即送至实验室, 保存在 -20 ℃, 7 d 之内完成 GC-MS 检测。

1.2 仪器与试剂

1.2.1 主要仪器 气相色谱-质谱联用仪 GC-MS QP2010 Ultra (日本岛津公司)、毛细管色谱柱 DB-5 30 m × 0.25 mm × 1.0 μm (安捷伦公司), 载气为高纯氮气。

1.2.2 试剂 主要试剂包括脲酶、十七烷酸、C24 烷、托品酸、盐酸羟胺、氢氧化钠、无水硫酸钠、衍生化试剂 BSTFA (N,O-bis

(trimethylsilyl)trifluoroacetamide) + 1% TMCS (trimethylchlorosilane) 及乙酸乙酯。

1.3 方法

1.3.1 检测方法 取含有 0.2 mg 肌酐的尿量进行实验, 加入尿素酶 30 μL, 旋涡混匀后 37 ℃ 孵育 30 min 除去尿素, 然后加入内标溶液和纯水至 2 mL, 旋涡混匀。混匀后加入 5% 的盐酸羟胺溶液 500 μL, 2.5 mol/L 氢氧化钠溶液 400 μL, 旋涡混匀后室温静置 60 min, 加入 6 mol/L 盐酸溶液 350 μL 混匀, 终止反应。加入乙酸乙酯 6 mL, 旋涡混匀, 3 000 r/min 离心 5 min, 取上层溶液至 50 mL 离心管中, 重复此步骤, 共萃取 2 次。加入无水硫酸钠 5 g 于离心管中, 充分振摇后, 3 000 r/min 离心 5 min。转移萃取液至 10 mL 离心管中, 氮吹仪 60 ℃ 浓缩萃取液至完全干燥。加入 BSTFA + 1% TMCS 100 μL, 放置恒温金属浴 80 ℃ 孵育 30 min 进行衍生化, 完成后, 将反应液转移至 200 μL 内插管内上机检测。

1.3.2 疾病的诊断 疾病的诊断主要基于尿有机酸检测的结果, 同时结合患儿的临床表现、血氨基酸肉碱及基因检测结果。

1.3.3 分组 患儿根据其首次发病年龄分组, 分为新生儿组, 1~6 个月组, 7~12 个月组, 1~3 岁组, 大于 3 岁组, 统计不同年龄组 IMDs 的发病数。患儿的发病年龄通过查阅既往病史资料或电话访问患儿家属获知。

1.4 统计学处理

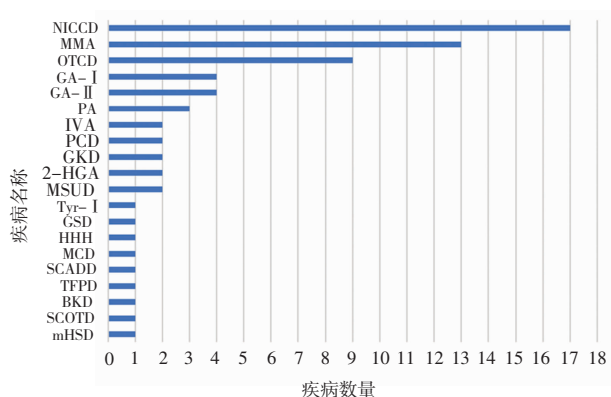
GC-MS 结果分析通过实时分析软件自动记录检测到的色谱图与质谱图形, 根据记录到的色谱图与质谱图, 应用遗传代谢病筛查软件 Newborn Screening TM 进行定性和定量分析。定性分析: 对化合物的出峰时间 (即保留时间) 与其二级碎片离子的特征质谱图进行综合分析, 目标化合物与标准谱库化合物相比较, 其相似度 ≥ 80% 的化合物被纳入进行定量分析。定量分析以十七烷酸为内标, 目标化合物的峰面积除以十七烷酸的峰面积则为目标化合物的相对值。

2 结果

2.1 总体情况

在 3 377 例疑似遗传代谢病患儿中检出阳性患儿 69 例, 20 种不同的遗传代谢病, 阳性率检出率 2.04% (图 1)。在

确诊患儿中,男性患儿 38 例,女性患儿 31 例。其主要临床表现为黄疸、反复呕吐、癫痫、昏迷、精神智力发育落后、肌张力低下、肝脏肿大等。主要实验室检查结果有反复及难以纠正的酸中毒、低血糖、高血氨和高酮体等。在这些疾病中,氨基酸代谢病最常见,检测到 30 例,共 6 种疾病;有机酸代谢病检测到 26 例,共 7 种疾病;脂肪酸氧化障碍检测到 11 例,共 7 种疾病。另外,检测到 2 例甘油激酶缺乏症(glycerol kinase deficiency, GKD)。在 69 例阳性患儿中,64%来自重庆,30%来自四川,4%来自贵州,2%来自陕西(图2)。GC-MS 检测结果如图 3 所示,甲基丙二酸显著增高,甲基枸橼酸轻度增高。



注: NICCD, 新生儿肝内胆汁淤积症; MMA: 甲基丙二酸血症; OTCD: 鸟氨酸氨甲酰基转移酶缺乏症; GA-I: 戊二酸血症 I 型; GA-II: 戊二酸血症 II 型; PA: 丙酸血症; IVA: 异戊酸血症; PCD: 原发性肉碱缺乏; GKD: 甘油激酶缺乏症; 2-HGA: 2-羟基戊二酸尿症; MSUD: 枫糖尿病; Tyr-I: 酪氨酸血症 I 型; GSD: 谷胱甘肽合成酶缺乏症; HHH: 高鸟氨酸血症-高氨血症-同型瓜氨酸尿症; MCD: 多种羧化酶缺乏症; SCADD: 短链酰基辅酶 A 脱氢酶缺乏症; TFPD: 三功能蛋白缺乏症; BKD: β -酮硫解酶缺乏症; SCOTD: 琥珀酰辅酶 A:3-酮酸辅酶 A 转移酶缺乏症; mHSD: 3-羟基-3-甲基戊二酰辅酶 A 合成酶缺乏症

图 1 重庆地区遗传代谢疾病谱

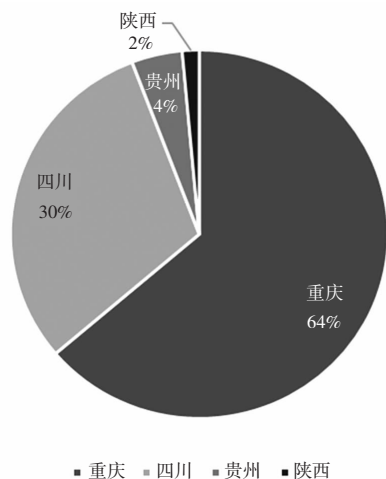


图 2 遗传代谢病患儿地区来源分布

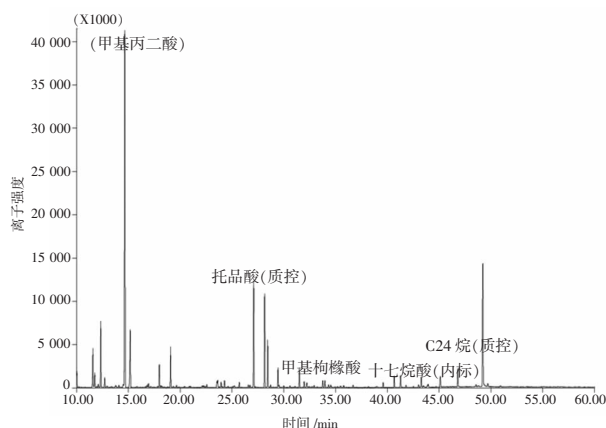


图 3 1 例甲基丙二酸血症患儿 GC-MS 检测尿有机酸的总离子流图

2.2 氨基酸代谢病疾病谱

在氨基酸代谢病中,以希特林蛋白缺乏引起的 NICCD 最常见,共 17 例。其次是 OTCD 9 例、枫糖尿症(maple syrup urine disease, MSUD)2 例、酪氨酸血症 I 型(tyrosinemia type I, Tyr-I)与高鸟氨酸-高血氨-同型瓜氨酸尿症(hyperornithinemia-hyperammonemia-homocitrullinuria, HHH)各 1 例(表 1)。

表 1 氨基酸代谢病疾病谱

氨基酸代谢病	数量	占氨基酸代谢病的百分比 / %	占确诊病例的百分比 / %	占检测病例的百分比 / %
NICCD	17	56.7	24.6	0.50
OTCD	9	30.0	13.0	0.27
MSUD	2	6.7	2.9	0.06
Tyr-I	1	3.3	1.4	0.03
HHH	1	3.3	1.4	0.03
合计	30	100.0	43.5	0.89

2.3 有机酸代谢病疾病谱

在有机酸代谢病中,以 MMA 最常见,共 13 例。其次是 GA-I 4 例,PA 3 例,异戊酸血症(isovaleric acidemia, IVA)及 2-羟基戊二酸尿症(2-hydroxyglutaric aciduria, 2-HGA)各 2 例。其他疾病如多种羧化酶缺乏症(multiple carboxylase deficiency, MCD)与谷胱甘肽合成酶缺乏症(glutathione synthetase deficiency, GSD)各 1 例。另外,检测到 GKD 2 例(表 2)。

2.4 脂肪酸代谢病疾病谱

在脂肪酸代谢病中,以 GA-II 最常见,共 4 例。其次是原发性肉碱缺乏(primary carnitine deficiency, PCD) 2 例,其他疾病如三功能蛋白缺乏症(trifunctional protein deficiency, TFPD)、 β -酮硫解酶缺乏症(beta ketothiolase deficiency, BKD)、短链酰基辅酶 A 脱氢酶缺乏症(short-chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency, SCADD)、琥珀酰辅酶 A:3-酮酸辅酶 A 转移酶缺乏症(succinyl-CoA:3-ketoacid CoA transferase deficiency, SCOTD)及线粒体 3-羟基-3-甲基-戊二酰辅酶 A

合成酶缺乏症 (mitochondrial 3-hydroxy-3-methylglutaryl-CoA synthase deficiency, mHSD) 各 1 例(表 3)。

表 2 有机酸代谢病疾病谱

有机酸代谢病	数量	占有机酸代谢	占确诊病例	占检测病例
		病的百分比	的百分比	的百分比
		%	%	%
MMA	13	46.4	18.8	0.38
GA-I	4	14.3	5.8	0.12
PA	3	10.7	4.3	0.09
IVA	2	7.1	2.9	0.06
2-HGA	2	7.1	2.9	0.06
MCD	1	3.6	1.4	0.03
GSD	1	3.6	1.4	0.03
GKD ^a	2	7.1	2.9	0.06
合计	28	100.0	40.6	0.83

注:a,GKD 属于甘油代谢病

表 3 脂肪酸代谢病疾病谱

脂肪酸代谢病	数量	占脂肪酸代谢	占确诊病例	占检测病例
		病的百分比	的百分比	的百分比
		%	%	%
MADD	4	36.4	5.8	0.12
PCD	2	18.2	2.9	0.06
TFPD	1	9.1	1.4	0.03
BKD	1	9.1	1.4	0.03
SCADD	1	9.1	1.4	0.03
SCOTD	1	9.1	1.4	0.03
mHSD	1	9.1	1.4	0.03
合计	11	100.0	15.9	0.33

2.5 常见遗传代谢病发病年龄分布

在 NICCD 患儿中,16 例的发病年龄为 1~6 个月,1 例小于 1 个月;MMA 患儿中,7 例发病年龄小于 1 个月,3 例为 1~6 个月,3 例为 1~3 岁;OTCD 患儿中,1 例的发病年龄为 6 个月,3 例为 1~3 个月,5 例大于 3 岁;GA-I 患儿中,1 例的发病年龄小于 1 个月,2 例在 1~6 个月,1 例在 2 岁 4 个月;MADD 患儿中,1 例的发病年龄在 4 个月,1 例在 1 岁 5 个月,2 例大于 3 岁;PA 患儿中,1 例的发病年龄小于 1 个月,1 例在 4 个月,1 例在 7 个月(表 4)。

3 讨论

遗传代谢病是参与人体正常生命活动的氨基酸、有机酸、脂肪酸、糖类、核酸及激素等先天性代谢缺陷的总称,其由于基因突变造成相关蛋白结构或功能改变,引起酶或辅酶缺陷,从而导致机体生化代谢异常,出现一系列临床表现。

气相色谱质谱联用技术可以通过分析尿液中的 100 多种代谢物辅助诊断 40 多种遗传代谢病^[4]。本研究在 3 377 例疑似遗传代谢病患儿中检出并确诊了 69 例,共 20 种遗传代谢病。其中,氨基酸代谢病 30 例(5 种)、有机酸代谢病 28 例(8 种,包含 2 例 GKD)、脂肪酸代谢病 11 例(7 种),总体阳性检出率 2.07%,与国内外报道一致^[5-6]。在 69 例遗传代谢病患儿中,氨基酸代谢病的阳性检出率最高,为 0.89%,以 NICCD (0.5%) 最常见,其次为 OTCD (0.27%);有机酸代谢病的阳性检出率为 0.83%,略低于氨基酸代谢病,以 MMA (0.38%) 最常见,其次为 GA-I (0.12%) 与 PA (0.09%);脂肪酸代谢病相对少见,阳性检出率为 0.33%,以 MADD (0.12%) 最常见。可见,NICCD、MMA、OTC、GA-I、MADD 和 PA 是重庆及周边地区较常见的几种遗传代谢病,与我国常见的遗传代谢病疾病谱基本一致^[7]。除了常见的 6 种 IMDs,也发现了其他相对少见的 IMDs,如 MSUD、Tyr -I、HHH、IVA、2 -HGA、GSD、PCD、TFPD 及 BKD 症等 14 种 IMDs。虽然这些 IMDs 的阳性检出率相对较低,但疾病种类繁多,总体数量并不低,仍不可忽视。

对常见 IMDs 患儿的发病年龄进行分析发现,不同疾病的发病年龄有所不同。在 17 例 NICCD 患儿中,16 例患儿在新生儿期以后出现进行性黄疸儿就医,主要集中在 1~6 个月,仅 1 例患儿在新生儿期被发现。同样,Han L 等^[7]报道在 121 例希特林蛋白缺陷症中,仅有 10% 的患儿在新生儿期被发现,

表 4 常见遗传代谢病患儿发病年龄分布

疾病	性别		年龄				
	男	女	小于 1 个月	1~6 个月	6 个月~1 岁	1~3 岁	大于 3 岁
NICCD	9	8	1	16	0	0	0
MMA	10	3	7	3	0	3	0
OTCD	6	3	0	0	1	3	5
GA-I	0	4	1	2	1		0
MADD	2	2	0	1	0	1	2
PA	0	3	1	1	1	0	0
合计	27	23	10	23	3	7	7

而 71% 的患儿是在出生后 1~6 个月就诊时发现。虽然目前串联质谱被广泛应用于新生儿筛查,但筛查出的 NICCD 患者却较预计的少。浙江省新生儿疾病筛查中心从 1 861 262 名新生儿中筛查出了 29 名 NICCD 患者,发病率 1/64 138,明显低于理论的发病率 1:19 000^[8-10]。这可能与多数 NICCD 患者新生儿期以后起病有关。OTCD 是最常见的尿素循环障碍,本研究检出的 9 名患儿均属于晚发型,发病年龄跨度大,各个年龄段均有发病,最早的为 1 名 6 个月男性患儿,因进食后出现呕吐与惊厥;最迟的为 1 名 10 岁男性患儿,同样因进食后出现腹痛、呕吐,后因出现高血氨、意识障碍,最终死亡,而在此之前患儿未曾有过急性发作。OTCD 是伴 X 连锁不完全显性遗传病,男性患儿病情往往较重,本研究中的 6 名男性迟发型患儿中,4 名男性患儿因病情严重而死亡。可见,晚发型 OTCD 虽然可以很长时间不发病,可一旦急性发作仍会因为病情过重、诊治不及时而死亡。

在 13 例 MMA 患儿中,7 例在新生儿起病,表现为少吃、少哭、少动,或伴有惊厥,发病最早的 1 例在出生后即出现吃奶差、反应差的表现;6 例为晚发型,表现为精神运动发育落后或有贫血、尿隐血及尿蛋白等。新生儿起病型患者往往病情较重,3 例患儿病情较重,因出现多脏器功能衰竭而死亡;晚发型患儿多有发育落后的表现,急性发作后经适当治疗好转。在 4 例 GA-I 患儿中,1 例在新生儿期即出现肌张力低下;其余 3 例均在 1 岁内发病,或逐渐出现不能竖颈、翻身等发育落后的表现,或因急性脑病发作后出现发育倒退。在 3 例 PA 患儿中,1 例为新生儿起病型,该名患儿出生 2 d 后即出现少吃、少哭、少动;2 例为晚发型,在婴儿期因呼吸道感染诱发严重代谢性酸中毒而入院治疗。新生儿起病型患儿病情重,后逐渐发展为意识障碍,最终死亡;2 例迟发型患儿均发育落后,急性发作时出现严重代谢性酸中毒,治疗后很快得以纠正。

MADD 是最常见的脂肪酸代谢病,其发病年龄各异,患儿可以在新生儿期发病,有的出生后 1 d 即可发病;晚发型患儿可以在出生后几个月甚至几岁后才出现呕吐、低血糖、肝功能异常等异常表现^[11-12]。本研究检出的 4 例患儿均为晚发型,1 例患儿在 4 个月时,因发热出现少吃及精神差入院,同时伴有发育落后的表现,后因病情恶化出现电解质紊乱、呼吸衰竭与心力衰竭而死亡;其余 3 例患儿的发病

年龄均大于 1 岁,最晚的为 1 名 6 岁患儿,这 3 例患者治疗后病情均好转。

综上所述,IMDs 在重庆及周边地区并不少见,NICCD、MMA、OTCD、GA-I、MADD 及 PA 是较常见的 6 种 IMDs,以新生儿期后起病的患者更多见。除此之外,西部地区人口多,更罕见的 IMDs 也时有发现,如 HHH、GSD 及 mHSD 等。了解 IMDs 的疾病谱与发病特点有助于提高对 IMDs 的认识,并为 IMDs 的筛查、诊治及临床研究提供参考。

参 考 文 献

- [1] 罗小平,梁 雁. 我国儿童遗传代谢病诊疗现状与思考[J]. 中国实用儿科杂志,2014,29(8):561-564.
- [2] 肖 昕,郝 虎. 质谱技术在小儿遗传代谢性疾病筛查中的应用[J]. 中国新生儿杂志,2013,28(1):3-6.
- [3] Sandlers Y. The future perspective: metabolomics in laboratory medicine for inborn errors of metabolism[J]. Transl Res,2017,189:65-75.
- [4] 彭 薇,张万桥,封志纯. 气相色谱-质谱法检测遗传代谢性疾病高危患儿[J]. 临床儿科杂志,2014,32(9):888-891.
- [5] Jiang M, Liu L, Mei H, et al. Detection of inborn errors of metabolism using GC-MS: over 3 years of experience in southern China [J]. J Pediatr Endocrinol Metab,2015,28(3-4):375-380.
- [6] Hampe MH, Panaskar SN, Yadav AA, et al. Gas chromatography/mass spectrometry-based urine metabolome study in children for inborn errors of metabolism: an Indian experience[J]. Clin Biochem,2017,50(3):121-126.
- [7] Han L, Han F, Ye J, et al. Spectrum analysis of common inherited metabolic diseases in Chinese patients screened and diagnosed by tandem mass spectrometry[J]. J Clin Lab Anal,2015,29(2):162-168.
- [8] 黄新文,张 玉,洪 芳,等. 浙江省新生儿氨基酸代谢疾病筛查及随访分析[J]. 浙江大学学报(医学版),2017,46(3):233-239.
- [9] Kobayashi K, Lu YB, Li MX, et al. Screening of nine SLC25A13 mutations: their frequency in patients with citrin deficiency and high carrier rates in Asian populations[J]. Mol Genet Metab,2003,80(3):356-359.
- [10] Lu YB, Kobayashi K, Ushikai M, et al. Frequency and distribution in East Asia of 12 mutations identified in the SLC25A13 gene of Japanese patients with citrin deficiency[J]. J Hum Genet,2005,50(7):338-346.
- [11] Mantagos S, Genel M, Tanaka K. Ethylmalonic-adipic aciduria: *in vivo* and *in vitro* studies indicating deficiency of activities of multiple acyl-CoA dehydrogenase[J]. J Clin Invest,1979,64(6):1580-1589.
- [12] Dusheiko G, Kew MC, Joffe BI, et al. Recurrent hypoglycemia associated with glutaric aciduria type II in an adult[J]. N Engl J Med,1979,301(26):1405-1409.

(责任编辑:张辉洁)