

海口市新生儿遗传代谢病筛查结果 及基因突变特点分析

韩燕媚¹, 付彬彬¹, 王慧静¹, 周俏苗²

1. 海口市妇幼保健院医学遗传科, 海南 海口 570203;

2. 海南省妇女儿童医学中心医学遗传与产前诊断科

摘要: **目的** 分析海南省海口市新生儿遗传代谢病筛查结果及基因突变特点。**方法** 回顾性分析 2017 年 3 月—2021 年 3 月在海口市妇幼保健院出生并予以相应的遗传代谢病筛查的 185 660 例新生儿临床一般资料。所有新生儿均于出生后 7 d 内采用串联质谱技术对遗传代谢病筛查, 随后对新生儿的遗传代谢病筛查具体的阳性率予以统计, 分析遗传代谢病具体的发病类型基因突变特点。**结果** 185 660 例新生儿最终确诊遗传代谢病 88 例, 总患病率为 1/2 110 (47.40/10 万)。88 例新生儿遗传代谢病中, 有机酸血症、氨基酸代谢病、脂肪酸氧化障碍患病率分别 1/3 640、1/10 921、1/9 283, 其中甲基丙二酸血症、中链酰基辅酶 A 脱氢酶缺乏症、希特林蛋白缺乏症患病率占前三位。基因检测显示, 42 例甲基丙二酸血症共检出 *MUT*、*MMAHC* 突变基因, *MMAHC* 突变基因中被检出的突变位点以 c.609G>A 最常见, 占 37.97%。15 例中链酰基辅酶 A 脱氢酶缺乏症检出的 *ACADM* 突变基因以 c.387+1delG (25.00%)、c.449_452 delCTGA (16.67%)、c.1076C>T (16.67%) 突变位点为主; 8 例希特林蛋白缺乏症检出的 *SLC25A13* 突变基因以 c.154C>T (37.50%)、c.1638_1660dup (25.00%) 突变位点为主; 其他遗传代谢病检出的突变基因多为 2 种或 1 种突变位点。治疗随访中, 49 例患儿正常, 占 55.68%; 36 例患儿发育迟缓, 占 40.90%; 3 例患儿死亡, 占 3.41%。**结论** 海南省海口市存在一定的新生儿遗传代谢病患病率, 同时中链酰基辅酶 A 脱氢酶缺乏症、甲基丙二酸血症、希特林蛋白缺乏症患病率最高, 并且其在突变位点上有自己的特点。

关键词: 海南海口; 遗传代谢病; 新生儿; 串联质谱法; 基因突变

中图分类号: R722.1 文献标志码: A 文章编号: 1003-8507(2024)11-1982-06

DOI: 10.20043/j.cnki.MPM.202312171

Screening results of neonatal genetic metabolic diseases and analysis of gene mutation in Haikou

HAN Yan-mei*, FU Bin-bin, WANG Hui-jing, ZHOU Qiao-miao

*Department of Medical Genetics, Haikou Maternal and Child Health Hospital, Haikou, Hainan 570203, China

Abstract: Objective To analyze the results of genetic metabolic disease screening and gene mutation characteristics in newborns in Haikou, Hainan. **Methods** A retrospective analysis was conducted on 185 660 newborns born at the Haikou Maternal and Child Health Hospital from March 2017 to March 2021 who underwent genetic metabolic disease screening. All newborns underwent tandem mass spectrometry screening for genetic metabolic diseases within 7 days after birth. The positivity rate of genetic metabolic disease screening in newborns was statistically analyzed, and the specific gene mutation characteristics of the metabolic diseases were investigated. **Results** Among 185 660 newborns in Haikou, 88 were diagnosed with genetic metabolic diseases, with a total prevalence rate of 1 in 2 110 (47.40 per 100 000). Among the 88 cases, the prevalence rates of organic acidemia, amino acid metabolism disorders, and fatty acid oxidation disorders were 1/3 640, 1/10 921, and 1/9 283, respectively, with methylmalonic acidemia, medium-chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency, and citrin deficiency ranking the top three. Genetic testing revealed that in 42 cases of methylmalonic acidemia, *MUT* and *MMAHC* mutation genes were detected, with the c.609G>A mutation in the *MMAHC* gene being the most common (37.97%). The *ACADM* mutation genes in 15 cases of medium-chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency were mainly detected at c.387+1delG (25.00%), c.449_452delCTGA (16.67%), and c.1076C>T (16.67%). The *SLC25A13* mutations in 8 cases of citrin deficiency were mainly detected at c.154C>T (37.50%) and c.1638_1660dup (25.00%). Other detected mutation genes in genetic

基金项目: 海南省自然科学基金项目资助(821MS0847)

作者简介: 韩燕媚(1980—), 女, 本科, 副主任医师, 研究方向: 医学遗传

通信作者: 韩燕媚, E-mail: hanyanmei669@163.com

metabolic diseases mostly had 2 or 1 mutation sites. During treatment and follow-up, 49 children were normal (55.68%), 36 children experienced developmental delays (40.90%), and 3 children died (3.41%). **Conclusion** Haikou, Hainan has a certain incidence of genetic metabolic diseases in newborns, with medium-chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency, methylmalonic acidemia, and citrin deficiency having the highest prevalence. These diseases exhibit specific characteristics in mutation sites.

Keywords: Haikou, Hainan; Genetic metabolic disease; Newborn; Tandem mass spectrometry; Gene mutation

作为一类由基因发生突变造成蛋白功能出现异常而诱发的一系列代谢改变的遗传病,遗传代谢病的病种较多,其中新生儿遗传代谢病主要有有机酸血症、氨基酸代谢方面的疾病以及脂肪酸氧化障碍方面的疾病^[1-2],有研究显示,遗传代谢病发病后不仅导致机体代谢紊乱,同时可诱发不可逆神经系统损伤,对儿童生长和智力发育可产生严重的影响^[3-4]。而早期用快速、简便方法对新生儿遗传性疾病筛查,对保障儿童正常体格及智力发育至关重要^[5]。作为新生儿群体筛查遗传代谢病中具有广泛应用的手段,串联质谱技术能够为更多罕见遗传代谢病早期诊断以及治疗提供了决定性时机,同时也使较多患儿预后得到了有效的改善^[6],虽既往已有关于各地区筛查新生儿的遗传代谢疾病以及相应的基因特点分析报告^[7-8],但环境、医疗、样本量等因素导致不同地区新生儿遗传代谢患病率、类型以及突变基因类型具有一定差异性,而遗传代谢疾病预后与疾病类型、诊断时间、治疗有关,早期发现并及时干预效果良好,预后较佳。因此,为了了解海南省海口市新生儿的遗传代谢疾病状况,并治疗提供相应的依据,本研究对本地区 185 660 例新生儿的遗传代谢病筛查相关结果及相应的基因突变特点予以分析,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 回顾性分析 2017 年 3 月—2021 年 3 月在海口市妇幼保健院出生并进行遗传代谢病筛查的 185 660 例新生儿临床一般资料,其中男性 101 140 例,女性 84 520 例;早产儿 25 410 例,足月儿 160 250 例;出生体质量 < 2 500 g 者 78 500 例,≥ 2 500 g 者 107 160 例。纳入标准:(1)均获得患儿家属知情同意;(2)均接受串联质谱技术检查;(3)均为活产新生儿者。排除标准:(1)伴有先天性疾病者;(2)临床方面的资料不全者。此次试验已获我院医学伦理委员会批准(审批号:[2023]03003)。

1.2 遗传代谢病筛查及基因检测方法 根据我国《新生儿疾病筛查技术规范》要求^[9],采用串联质谱仪(API-3200MD 型,美国生物应用系统公司)进行遗传代谢病筛查检测,非衍生化多种氨基酸(由美国的 PE 公司提供)、琥珀酰丙酮和肉碱测定试剂盒对新生儿有机酸代谢异常、氨基酸代谢异常、脂肪酸代谢异常予以检测。样本采集:出生 7 d 内采集足跟血,并制作

干血滤纸片(血片里面的血斑直径超过 8 mm),随后密封后送检,需在 1 周内进行检测。串联质谱筛查:使用全自动打孔仪取圆形血片并放入微孔板中,随后再加入内标工作液,震荡孵育后转移至无包被洁净微孔中,最后封板检测。检测结果由专业医生分析,对初筛可疑阳性标本立即召回采血复查,复查后结果继续升高或未降低者应做尿液气相色谱分析,最终确诊疾病;筛查阳性主要通过百分位数法构建淄博串联质谱检测切值的上下限,加入检测指标在此次试验切值范围之外,则评估为可疑阳性。基因检测:应召回新生儿及其父母分别抽取静脉血,通过高通量测序结合高精度 DNA 质谱仪来检测基因变异,同时采用芯片、MLPA 等其他技术对单基因内拷贝数异常变异进行验证。通常采用遗传代谢病相关的测序包或全外显子进行基因诊断。含 86 个或 277 个基因的测序包常见基因为:ACADM、MMAHC、MMUT、SLC25A13 等。新生儿希特林蛋白缺乏症(NICCD)二阶筛查采用包含 SLC25A13 基因 16 个位点的 MassArray 检测技术。

1.3 随访 所有确诊为遗传代谢病新生儿给予对症治疗,并定期进行跟踪随访,随访时间为 5~30 个月,末次随访截至 2023 年 8 月 31 日或发生随访终止事件,随访终止事件为发育迟缓^[10]、死亡。随访过程中,氨基酸代谢病给予无苯丙氨酸奶粉及低苯丙氨酸饮食,定期复查苯丙氨酸浓度调整治疗方案;脂肪酸氧化障碍患儿口服左卡尼汀替代疗法,饮食注意多食瘦肉;有机酸血症患儿给予左卡尼汀、维生素 B12、亚叶酸钙、甜菜碱或特殊奶粉等及时治疗。

1.4 统计学分析 采用 SPSS 24.0 软件或 Excel 电子表格进行统计分析,计数资料以率(%)表示。双侧检验水准 $\alpha=0.05$ 。

2 结果

2.1 新生儿遗传代谢病筛查结果 本研究 185 660 例新生儿经过初筛后的阳性患者为 7 640 例,初筛阳性率为 4.12%;召回复查 6 840 例,召回复查率为 12.89%;复查阳性 882 例,复查阳性率为 0.48%;最终确诊 88 例,总患病率为 1/2 110(47.40/10 万)。88 例新生儿遗传代谢病中,有机酸血症 51 例,氨基酸代谢病 17 例,脂肪酸氧化障碍 20 例,患病率分别是 1/3 640、1/10 921、1/9 283。其中有机酸血症主要是甲基

丙二酸血症,42 例(1/4 420,22.62/10 万);脂肪酸氧化方面的障碍主要是中链酰基辅酶 A 脱氢酶缺乏症,15 例(1/12 377, 8.08/10 万);氨基酸代谢病最为常见

的是希特林蛋白缺乏症,8 例(1/23 208,4.31/10 万)。见表 1。

表 1 海口市新生儿遗传代谢病筛查结果

Table 1 Results of neonatal genetic metabolic disease screening in Haikou

疾病分类	疾病名称	确诊例数	发生率(/10 万)
氨基酸代谢病	高蛋氨酸血症	3	1.62
	高精氨酸血症	3	1.62
	希特林蛋白缺乏症	8	4.31
	酪氨酸血症	1	0.54
	枫糖尿症	1	0.54
	同型半胱氨酸血症	1	0.54
	原发性肉碱缺乏症	3	1.62
脂肪酸氧化障碍	短链酰基辅酶 A 脱氢酶缺乏症	2	1.08
	中链酰基辅酶 A 脱氢酶缺乏症	15	8.08
	甲基丙二酸血症	42	22.62
有机酸血症	丙酸血症	2	1.08
	异戊酸血症	2	1.08
	戊二酸血症 I 型	3	1.62
	3- 甲基巴豆酰辅酶 A 羧化酶缺乏症	1	0.54
	2- 甲基丁酰辅酶 A 脱氢酶缺乏症	1	0.54
	总计	88	47.40

2.2 新生儿遗传代谢病确诊病例的基因突变情况
42 例甲基丙二酸血症患儿检出 *MUT*、*MMACHC* 突变基因, 而 *MMACHC* 突变基因被检测出共 14 种突变位点,79 个数量突变位点,最常见的是 c.609G>A, 占 37.97%, 其余的分别是 c.658_660del (12.66%)、c.482G>A (17.72%)、c.80A>G (10.12%);*MUT* 突变基因被检出共 6 种突变位点,6 个数量突变位点。15 例中链酰基辅酶 A 脱氢酶缺乏症患儿检出 *ACADM* 突变基因,包括 9 种突变位点,突变位点数量 12 个,以 c.387+1delG (25.00%)、c.449_452 delCTGA (16.67%)、

c.1076C>T (16.67%) 为主。8 例希特林缺乏症患儿检出 *SLC25A13* 突变基因,包括 5 种突变位点,突变位点数量 8 个,以 c.154C>T (37.50%)、c.1638_1660dup (25.00%) 为主。原发性肉碱缺乏症、高精氨酸血症、戊二酸血症 I 型突变基因中各检出 3 种突变位点;高蛋氨酸血症、短链酰基辅酶 A 脱氢酶缺乏症、同型半胱氨酸血症、丙酸血症、异戊酸血症突变基因中各检出 2 种突变位点;2- 甲基丁酰辅酶 A 脱氢酶缺乏症和 3- 甲基巴豆酰辅酶 A 羧化酶缺乏症突变基因中各检出 1 种突变位点。见表 2、3、4。

表 2 海口市新生儿氨基酸代谢病的基因突变情况

Table 2 Genetic mutations of amino acid metabolic diseases in newborns in Haikou

疾病名称	例数	突变基因	位点数量(个)	突变位点	占比(%)
高蛋氨酸血症	3	<i>MAT1A</i>	2	c.895C>T	1(50.00)
				c.1177C>T	1(50.00)
高精氨酸血症	3	<i>ARG1</i>	3	c.212G>C	1(33.33)
				c.828G>A	1(33.33)
				c.636G>A	1(33.33)
				c.615+5G>A	2(25.00)
希特林缺乏症	8	<i>SLC25A13</i>	8	c.847G>T	1(12.50)
				IVS16ins3kb	1(12.50)
				c.852_855del	1(12.50)
				c.1638_1660dup	3(37.50)
				c.615+5G>A	2(25.00)
同型半胱氨酸血症	1	<i>MTHFR</i>	2	c.154C>T	1(50.00)
				c.1011G>T	1(50.00)

2.3 海口市遗传代谢病新生儿随访 遗传代谢病新生儿随访 5~30 个月。88 例患儿在治疗随访中,49

例患儿正常, 占 55.68%;36 例患儿发育迟缓, 占 40.90%;3 例患儿死亡, 占 3.41%。其中发育迟缓发生

表 3 海口市新生儿脂肪酸氧化障碍的基因突变情况

Table 3 Genetic mutations of fatty acid oxidation disorder in newborns in Haikou

疾病名称	例数	突变基因	位点数量(个)	突变位点	占比(%)
原发性肉碱缺乏症	3	SLC22A5	3	c.1400C>G	1(25.00)
				c.760C>T	1(25.00)
				c.119T>G	1(25.00)
短链酰基辅酶 A 脱氢酶缺乏症	2	ACADS	2	c.989G>A	1(50.00)
				c.1148G>A	1(50.00)
中链酰基辅酶 A 脱氢酶缺乏症	15	ACADM	12	c.387+1delG	3(25.00)
				c.449_452 delCTGA	2(16.67)
				c.388-19T>A	1(8.33)
				c.1076C>T	2(16.67)
				c.1189T>A	1(8.33)
				c.1085G>A	1(8.33)
				c.467G>A	1(8.33)
c.(_76226805)_(_76229363_) del	1(8.33)				

表 4 海口市新生儿有机酸血症的基因突变情况

Table 4 Genetic mutations of newborn organic acidemia in Haikou

疾病名称	例数	突变基因	位点数量(个)	突变位点	占比(%)
甲基丙二酸血症	42	MMA3HC	79	c.609G>A	30(37.97)
				c.567dupT	3(3.80)
				c.271dupA	3(3.80)
				c.615C>A	2(2.53)
				c.541G>T	1(1.27)
				c.388T>C	1(1.27)
				c.599G>A	1(1.27)
				c.567dup	1(1.27)
				c.277-3_303del	1(1.27)
				c.81+1G>A	2(2.53)
				c.683C>T	2(2.53)
				c.658_660del	10(12.66)
				c.80A>G	8(10.12)
				c.482G>A	14(17.72)
				MUT	6
				c.1663G>A	1(20.00)
c.1159A>C	1(20.00)				
c.1106G>A	1(20.00)				
c.6133G>A	1(20.00)				
c.1741C>T	1(20.00)				
c.1106G>A	1(20.00)				
丙酸血症	2	PCCA	2	c.2002G>A	1(50.00)
				c.1426C>T	1(50.00)
异戊酸血症	2	IVD	2	c.467G>C	1(50.00)
				c.751T>C	1(50.00)
戊二酸血症 I 型	3	GCDH	3	c.932C>T	1(33.33)
				c.91G>T	1(33.33)
				IVS10-2A>C	1(33.33)
3- 甲基巴豆酰辅酶 A 羧化酶缺乏症	1	MCCC	1	c.1679dupA	1(100.00)
2- 甲基丁酰辅酶 A 脱氢酶缺乏症	1	ACADSB	1	c.848A>G	1(100.00)

于丙酸血症 29 例、希特林蛋白缺乏症以及甲基丙二酸血症各有 2 例；死亡的患儿是酪氨酸血症 1 例、甲基丙二酸血症 2 例。见表 5。

3 讨论

遗传代谢方面的疾病作为比较复杂的单基因病，以新生儿期和小婴儿期发病率最高。既往有研究调

表 5 海口市遗传代谢病新生儿的随访状况

Table 5 Follow-up results of neonates with inherited metabolic diseases in Haikou

疾病名称	确诊例数	发育迟缓(%)	正常(%)	死亡(%)
高蛋氨酸血症	3	0(0)	3(100.00)	0(0)
高精氨酸血症	3	0(0)	3(100.00)	0(0)
希特林蛋白缺乏症	8	2(25.00)	6(75.00)	0(0)
酪氨酸血症	1	0(0)	0(0)	1(100.00)
枫糖尿症	1	0(0)	1(100.00)	0(0)
同型半胱氨酸血症	1	0(0)	1(100.00)	0(0)
短链酰基辅酶 A 脱氢酶缺乏症	2	0(0)	2(100.00)	0(0)
原发性肉碱缺乏症	3	0(0)	3(100.00)	0(0)
中链酰基辅酶 A 脱氢酶缺乏症	15	3(20.00)	12(80.00)	0(0)
甲基丙二酸血症	42	29(69.05)	12(28.57)	2(4.76)
丙酸血症	2	2(100.00)	0(0)	0(0)
戊二酸血症 I 型	3	0(0)	3(100.00)	0(0)
异戊酸血症	2	0(0)	2(100.00)	0(0)
2- 甲基丁酰辅酶 A 脱氢酶缺乏症	1	0(0)	1(100.00)	0(0)
3- 甲基巴豆酰辅酶 A 羧化酶缺乏症	1	0(0)	1(100.00)	0(0)

查显示,新生儿遗传代谢病患病率在 0.5%以上^[11],但早期无症状,容易造成漏诊、误诊。因此,早期筛查并明确相关疾病谱对控制新生儿遗传代谢病患病率至关重要。因此,为了解海南省海口市新生儿遗传代谢病患病状况,提高出生人口素质,降低发病率、病残率及死亡率,为本地区加强新生儿遗传代谢病的筛查、诊断、治疗工作提供参考,本研究对 185 660 例新生儿遗传代谢病筛查结果及基因突变特点进行分析。

本研究中海口市 185 660 例新生儿经过初筛、召回复筛后最终确诊遗传代谢病 88 例,总患病率为 1/2 110,与朱颖杰等^[12]、赵娜等^[13]研究结论差别不大,但高于贵阳地区的 1/7 553^[14]、浙江省的 1/4 535^[15],说明海口市新生儿遗传代谢病患病率偏高,可能与本研究纳入样本量多有关,同时也可能与不同地区人群的母体遗传代谢基因多态性差异有关,因此在本地区临床工作中应加强对新生儿遗传代谢病相关知识的普及,提高群众自觉利用新筛技术服务预防出生缺陷的认识,以进一步提高筛查率,进而通过早期诊断、合理治疗是避免或减少遗传代谢病危机生命;另外加强实验室质控,优化结果判读方法,根据当地疾病谱等信息选择合适的参考标准,以降低初筛阳性率。同时本研究 88 例新生儿遗传代谢病中,有机酸血症占比 1/3 640,脂肪酸氧化障碍占比 1/9 283,氨基酸代谢病占比 1/10 921,其中有机酸血症患病率最常见,占总阳性病例的 57.79%(51/88),与聊城地区研究结论一致^[16],同时有机酸血症占比高于上海部分地区^[17]和呼和浩特地区^[18]。本研究新生儿遗传代谢病疾病所有类型中以有机酸血症中的甲基丙二酸血症(22.62/10 万)发生率最高,其次为脂肪酸氧化障碍中的中链酰基辅酶 A 脱氢酶缺乏症(8.08/10 万)、氨基酸代谢病中的希特林蛋白缺乏症(4.31/10 万),但既往韩连书

等^[19]研究中以高苯丙氨酸血症发生率最高,可能由于各地区之间的差异导致调查结果存在差别性,另外也提示甲基丙二酸血症是本地区的高发疾病。

88 例遗传代谢病新生儿基因检测显示,42 例甲基丙二酸血症患儿共检出 *MMAHC*、*MUT* 突变基因,而 *MMAHC* 突变基因共检出 14 种突变位点,以 c.609G>A 最常见(37.97%),其次为 c.482G>A(17.72%)、c.658_660del(12.66%)、c.80A>G(10.12%),与杨茹莱等^[20]研究结论一致。另外本研究 88 例遗传代谢病患儿经过治疗随访发现,40.90%(36 例)患儿存在发育迟缓,其中甲基丙二酸血症占 69.05%;3.41%患儿出现死亡(66.67%为甲基丙二酸血症),说明甲基丙二酸血症患儿预后较差,因此临床因重点关注甲基丙二酸血症,并尽早进行确诊与干预。

综上所述,海南省海口市存在一定的新生儿遗传代谢病患病率,同时以甲基丙二酸血症、中链酰基辅酶 A 脱氢酶缺乏症、希特林蛋白缺乏症患病率最高,并且其在突变位点上有自己的特点;另外随访发现发生遗传代谢病的新生儿发育迟缓患病率较高。

利益冲突声明 本研究不存在任何利益冲突

参考文献

- 于爱真,冯雪,王欣. 质谱检测联合下一代测序在新生儿遗传代谢病诊断中的应用[J]. 海南医学,2021,32(2):177-180.
Yu AZ, Feng X, Wang X. Application of mass spectrometry combined with next-generation sequencing in the diagnosis of neonatal genetic and metabolic diseases[J]. Hainan Medical Journal, 2021, 32(2): 177-180.
- 谭举方,朱晓芳,周艳玲,等. 高效液相串联质谱技术在新生儿遗传代谢病早期筛查中的应用价值分析[J]. 中国妇幼保健,2022,37(5):909-912.

- Tan JF, Zhu XF, Zhou YL, et al. Application of high-performance liquid chromatography-tandem mass spectrometry in early screening of neonatal inherited metabolic diseases[J]. *Maternal & Child Health Care of China*, 2022, 37(5): 909-912.
- [3] Guo YC, Jiang JH, Xu ZY. Chinese genetic variation database of in-born errors of metabolism: a systematic review of published variants in 13 genes[J]. *Orphanet Journal of Rare Diseases*, 2023, 18(1): 148.
- [4] Ferreira CR, Rahman S, Keller M, et al. An international classification of inherited metabolic disorders (ICIMD)[J]. *Journal of Inherited Metabolic Disease*, 2021, 44(1): 164-177.
- [5] 杨莹, 苏小梅, 潘淑娟. 2018-2019 年上饶市串联质谱筛查新生儿遗传代谢病情况分析[J]. *检验医学与临床*, 2021, 18(20): 3030-3033.
- Yang Y, Su XM, Pan SJ. Analysis of neonatal inherited metabolic diseases screening by tandem mass spectrometry in Shangrao, 2018-2019 [J]. *Laboratory Medicine and Clinic*, 2021, 18(20): 3030-3033.
- [6] De Moraes MBM, de Souza HMR, de Oliveira MLC, et al. Combined targeted and untargeted high-resolution mass spectrometry analyses to investigate metabolic alterations in pompe disease [J]. *Metabolomics*, 2023, 19(4): 29.
- [7] 唐诚芳, 谭敏沂, 谢婷, 等. 广州地区新生儿遗传代谢病串联质谱法筛查结果及筛查性能评估 [J]. *浙江大学学报: 医学版*, 2021, 50(4): 463-471.
- Tang CF, Tan MY, Xie T, et al. Screening results and evaluation of screening performance of tandem mass spectrometry for neonatal inherited metabolic diseases in Guangzhou area[J]. *Journal of Zhejiang University(Medical Sciences)*, 2021, 50(4): 463-471.
- [8] 石安惠, 龙琴, 杨盛琼, 等. 2019—2021 年宜宾市新生儿遗传代谢病筛查情况分析[J]. *实用预防医学*, 2024, 31(2): 207-210.
- Shi AH, Long Q, Yang SQ, et al. Screening of genetic metabolic diseases among newborns in Yibin City from 2019 to 2021 [J]. *Practical Preventive Medicine*, 2024, 31(2): 207-210.
- [9] 赵正言, 顾学范. 新生儿遗传代谢病筛查[M]. 2 版. 北京: 人民卫生出版社, 2015.
- Zhao ZY, Gu XF. *Newborn genetic metabolic diseases screening*[M]. 2nd ed. Beijing: People's Medical Publishing House, 2015.
- [10] 刘振寰. 运动发育迟缓儿童遗传代谢病的诊断和治疗[EB/OL]. [2024-05-10]. https://kns.cnki.net/kcms2/article/abstract?v=pOm4b-a0sxWB12ehy7V4_ASh4L-JpyI0LkGp5BvhVE_rJTXapSKoMUs0AHcoI7IAWuOunG4KhvXqSvMlfDHailGynf9XSFIE0JXir9yeuFG-Mx1kRQCe3F2jBTORjcodNWm2Q-qA-sA7_0yw1BSS7Q==&uniplatform=NZKPT&language=CHS.
- Liu ZH. Diagnosis and treatment of inherited metabolic diseases in children with motor retardation[EB/OL]. [2024-05-10]. https://kns.cnki.net/kcms2/article/abstract?v=pOm4b-a0sxWB12ehy7V4_ASh4L-JpyI0LkGp5BvhVE_rJTXapSKoMUs0AHcoI7IAWuOunG4KhvXqSvMlfDHailGynf9XSFIE0JXir9yeuFGMx1kRQCe3F2jBTORjcodNWm2Q-qA-sA7_0yw1BSS7Q==&uniplatform=NZKPT&language=CHS.
- [11] 尹峰. 泰安地区新生儿遗传代谢病患病率及基因突变情况分析[J]. *中国妇幼保健*, 2022, 37(23): 4516-4521.
- Yin F. Analysis of the prevalence and gene mutation of neonatal inherited metabolic diseases in Tai'an [J]. *Maternal & Child Health Care of China*, 2022, 37(23): 4516-4521.
- [12] 朱颖杰, 张雯艳, 宋萍, 等. 105437 例新生儿遗传代谢病串联质谱筛查结果分析[J]. *中国妇幼保健*, 2020, 35(20): 3837-3839.
- Zhu YJ, Zhang WY, Song P, et al. Analysis of screening results of 105437 neonates with inherited metabolic diseases by tandem mass spectrometry [J]. *Maternal & Child Health Care of China*, 2020, 35(20): 3837-3839.
- [13] 赵娜, 王金玮, 李雪燕. 廊坊地区 41062 例新生儿遗传代谢病串联质谱筛查结果分析 [J]. *中国优生与遗传杂志*, 2022, 30(3): 504-508.
- Zhao N, Wang JW, Li XY. Analysis of 41062 cases of neonatal inherited metabolic diseases screened by tandem mass spectrometry in Langfang Region [J]. *Chinese Journal of Birth Health & Heredity*, 2022, 30(3): 504-508.
- [14] 杨雪, 李林洁, 张晓怡, 等. 贵阳地区新生儿遗传代谢病串联质谱技术筛查分析[J]. *中国计划生育学杂志*, 2022, 30(6): 1404-1407.
- Yang X, Li LJ, Zhang XY, et al. Screening and analysis of neonatal genetic metabolic diseases by tandem mass spectrometry in Guiyang [J]. *Chinese Journal of Family Planning*, 2022, 30(6): 1404-1407.
- [15] 陈迟, 徐益红, 吴瑾璐, 等. 2009—2021 年浙江省新生儿遗传代谢病串联质谱法筛查工作质量评价[J]. *预防医学*, 2022, 34(8): 765-770.
- Chen C, Xu YH, Wu CL, et al. Quality evaluation of genetic metabolic tandem mass spectrometry screening in 2021 newborns from 2009 to 2021[J]. *Preventive Medicine*, 2022, 34(8): 765-770.
- [16] 张静, 郭云霄, 于秀杰, 等. 串联质谱技术联合高通量测序技术在聊城地区 22457 例新生儿遗传代谢病筛查中的应用价值 [J]. *中国妇幼保健*, 2024, 39(7): 1328-1332.
- Zhang J, Guo YX, Yu XJ, et al. Application value of tandem mass spectrometry combined with high-throughput sequencing technology in screening of 22457 neonatal genetic metabolic diseases in Liaocheng [J]. *Maternal & Child Health Care of China*, 2024, 39(7): 1328-1332.
- [17] 纪伟, 田国力, 王燕敏, 等. 上海部分地区新生儿遗传代谢病筛查和随访分析[J]. *中华新生儿科杂志*, 2021, 36(2): 10-15.
- Ji W, Tian GL, Wang YM, et al. Screening and follow-up analysis of neonatal inherited metabolic diseases in some areas of Shanghai[J]. *Chinese Journal of Neonatology*, 2021, 36(2): 10-15.
- [18] 朱博, 侯东霞, 张美玲, 等. 呼和浩特地区新生儿遗传代谢病串联质谱检测结果分析[J]. *国际检验医学杂志*, 2020, 41(S2): 190-192.
- Zhu B, Hou DX, Zhang ML, et al. Analysis of tandem mass spectrometry results of neonatal inherited metabolic diseases in Hohhot region[J]. *International Journal of Laboratory Medicine*, 2020, 41(S2): 190-192.
- [19] 应艳琴, 罗小平. 新生儿遗传代谢病筛查与基因诊断的现状与展望[J]. *中华围产医学杂志*, 2021, 24(2): 85-88.
- Ying YQ, Luo XP. Current status and prospect of screening and gene diagnosis of inherited metabolic diseases in neonates [J]. *Chinese Journal of Perinatal Medicine*, 2021, 24(2): 85-88.
- [20] 杨茹莱, 沈亚平, 陈迟, 等. 2009—2021 年浙江省新生儿遗传代谢病基因型分析[J]. *预防医学*, 2022, 34(8): 760-764.
- Yang RL, Shen YP, Chen C, et al. Genotypes of neonatal inherited metabolic diseases in Zhejiang Province from 2009 to 2021[J]. *Journal of Preventive Medicine*, 2022, 34(8): 760-764.