doi：10.7499/j.issn.1008-8830.2506067

论著·临床研究

青岛市新生儿脂肪酸氧化障碍性疾病筛查及基因分析

吕金峰[1,2]　王洪芹[2]　王伟青[2]　陈艳萍[2]

（1.青岛大学青岛医学院，山东青岛　266071；2.青岛大学附属妇女儿童医院新筛实验室，山东青岛　266034）

［摘要］**目的**　调查青岛市新生儿脂肪酸氧化障碍性疾病（fatty acid oxidation disorder, FAOD）的发病率、基因突变特点和预后。**方法**　收集青岛市新生儿疾病筛查中心2014—2023年确诊的FAOD患儿的临床资料，分析FAOD的发病率、基因型和预后。**结果**　在562 225例新生儿中，共确诊42例FAOD患儿（6种亚型），总发病率为1/13 386。其中原发性肉碱缺乏症最常见（20例，48%），随访期间1例出现生长发育迟缓；中链酰基辅酶A脱氢酶缺乏症6例，随访期间患儿均发育良好；短链酰基辅酶A脱氢酶缺乏症5例，随访期间1例出现皮肤红斑、丘疹、鳞屑伴干燥；极长链酰基辅酶A脱氢酶缺乏症5例，随访期间1例死亡，1例反复出现横纹肌溶解；短/支链酰基辅酶A脱氢酶缺乏症4例，随访期间1例语言发育倒退；多种酰基辅酶A脱氢酶缺乏症2例，随访期间1例死亡，1例运动发育迟缓。对42例FAOD患儿中的37例行基因检测，结果显示*SLC22A5*基因c.1400C>G为原发性肉碱缺乏症患儿的热点突变，其余FAOD亚型未检出类似高频热点突变。**结论**　青岛市新生儿FAOD以原发性肉碱缺乏症发病率最高，其热点突变为*SLC22A5*基因c.1400C>G。除极长链酰基辅酶A脱氢酶缺乏症和多种酰基辅酶A脱氢酶缺乏症外，其余亚型患儿大多预后良好。　［中国当代儿科杂志，2026，28（8）：941-946］

［关键词］脂肪酸氧化障碍性疾病；新生儿筛查；基因诊断；新生儿

Screening and genetic variation analysis of fatty acid oxidation disorder in neonates in Qingdao City

LYU Jin-Feng, WANG Hong-Qin, WANG Wei-Qing, CHEN Yan-Ping. Newborn Screening Laboratory, Women and Children's Hospital Affiliated to Qingdao University, Qingdao, Shandong 266034, China (Chen Y-P, Email: chenyanping@qdu.edu.cn)

Abstract: Objective　To investigate the incidence, genetic mutation characteristics, and prognosis of fatty acid oxidation disorder (FAOD) in neonates in Qingdao. **Methods**　Clinical data of neonates diagnosed with FAOD from 2014 to 2023 at the Qingdao Neonatal Disease Screening Center were collected and analyzed to determine the incidence, genotype, and prognosis. **Results**　Among 562 225 neonates screened, 42 were diagnosed with FAOD across six types, yielding an overall incidence of 1/13 386. Primary carnitine deficiency was the most common (20 cases, 48%), with one case showing growth retardation during follow-up. Medium-chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency was identified in 6 cases, all of whom demonstrated normal development during follow-up. Short-chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency was diagnosed in 5 cases, with one case exhibiting skin erythema, papules, scaling, and dryness during follow-up. Very-long-chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency was diagnosed in 5 cases; during follow-up, one patient died and another experienced recurrent rhabdomyolysis. Short/branched-chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency was found in 4 cases, with one case showing language regression during follow-up. Multiple acyl-CoA dehydrogenase deficiency was detected in 2 cases; during follow-up, one patient died and one exhibited delayed motor development. Genetic testing performed on 37 of the 42 patients with FAOD identified a hotspot mutation, c.1400C>G, in the *SLC22A5* gene among those with primary carnitine deficiency, whereas no predominant hotspot mutations were detected in other FAOD subtypes. **Conclusions**　In Qingdao, primary carnitine deficiency is the most prevalent subtypes of FAOD in neonates, characterized by the hotspot mutation c. 1400C>G in the *SLC22A5* gene. Except for very-long-chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency and multiple acyl-CoA dehydrogenase deficiency, most children with other FAOD subtypes have a favorable prognosis.　**[Chinese Journal of Contemporary Pediatrics, 2026, 28(8): 941-946]**

Key words: Fatty acid oxidation disorder; Newborn screening; Genetic diagnosis; Neonate

［收稿日期］2025-06-13；［接受日期］2026-04-02

［作者简介］吕金峰，女，本科，主管技师。

［通信作者］陈艳萍，女，主任技师。Email：chenyanping@qdu.edu.cn。

脂肪酸是长时间禁食、运动或其他分解代谢状态下的主要能量来源，线粒体脂肪酸β-氧化是脂肪酸降解的主要途径，对维持人体能量稳态至关重要[1]。脂肪酸氧化障碍性疾病（fatty acid oxidation disorder, FAOD）是由编码参与脂肪酸转运和线粒体β-氧化的蛋白质或酶的基因发生突变引起的一组疾病，多为常染色体隐性遗传病[2]。常见的临床表现为代谢性酸中毒、低血糖、肝功能异常、心肌病、肌无力、发育迟缓甚至猝死[3]。本研究对青岛市新生儿疾病筛查中心10年间通过筛查确诊的42例FAOD患儿的临床资料进行回顾性分析，完善了青岛地区FAOD的疾病谱和基因谱，为FAOD患儿的筛查、诊治及遗传咨询提供了理论依据。

1 资料与方法

1.1 研究对象

数据来源于青岛市新生儿疾病筛查中心2014年1月1日—2023年12月31日出生且进行串联质谱筛查的562 225例新生儿的筛查资料。纳入标准：（1）新生儿生后经充分哺乳，于2~7 d内采集足底血滴于S&S903专用滤纸血片（早产儿、低出生体重儿不晚于生后20 d采血）；（2）依据临床表现或者基因检测确诊为FAOD的患儿。数据收集内容包括新生儿姓名、性别、出生日期、历次游离肉碱和酰基肉碱数值、全外显子组测序报告，以及在青岛大学附属妇女儿童医院就诊的病历资料。本研究获得了该院伦理委员会的批准（批准文号：QFELL-YJ-2025-83）。所有样本的采集和检测均已取得患儿监护人的知情同意。

1.2 筛查和确诊方法

使用非衍生化串联质谱法进行肉碱和酰基肉碱水平的检测。游离肉碱降低或者其他特异性酰基肉碱升高者为筛查阳性。1个月内召回重新采血复查，如指标仍异常则进入确诊流程。疾病特异性指标及确诊依据参照相关疾病的指南/共识[4-7]。基因分析采用全外显子组测序，对目标基因的外显子及邻近内含子区域（上下游各10 bp）进行高通量测序。测序所得的DNA序列与人类基因组hg19参考序列进行比对，对变异进行生物信息学分析和致病性分析。对于复合杂合突变者使用Sanger测序进行父母验证。

1.3 治疗和随访

FAOD患儿总体治疗原则是避免禁食和长时间高强度运动，以防止低血糖的发生；如继发性肉碱缺乏，可补充左卡尼汀。如有感染、手术等应激状态，应补充能量以预防疾病发作。原发性肉碱缺乏症（primary carnitine deficiency, PCD）患儿终身服用左卡尼汀。极长链酰基辅酶A脱氢酶缺乏症（very-long-chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency, VLCADD）患儿补充中链甘油三酯，限制长链脂肪酸摄入，采用低脂高热量饮食。多种酰基辅酶A脱氢酶缺乏症（multiple acyl-CoA dehydrogenase deficiency, MADD）患儿采用低脂高热量饮食，补充维生素B_2和辅酶Q_{10}，核黄素无反应型可使用苯扎贝特。

FAOD患儿病情稳定后3~6个月监测血游离肉碱和酰基肉碱水平、血糖、肝功能、心肌酶谱和超声心动图等，并进行体格检查。随访至18月龄，初步判断预后。每年或出现临床疑似发育落后的情况时进行发育评估。30月龄以内采用贝利婴幼儿发展量表进行评估，若量表的发育商小于85，提示相应领域发育迟缓[8]。30月龄至6岁采用格塞尔发育量表进行评估，若能区发育商小于实际年龄的75%，提示该能区发育迟缓[9]。6岁以上使用韦氏儿童智力量表评估，若总智商≤69分，提示智力障碍；若分测验量表分≤6分或言语智商与操作智商差异≥15分，提示特定认知领域异常[10]。

2 结果

2.1 FAOD病例的确诊情况

2014—2023年青岛市分娩新生儿1 008 257例，其中562 225例进行了游离肉碱和酰基肉碱筛查，筛查率为55.76%。FAOD初筛阳性3 428例，召回3 381例，召回率为98.63%。确诊FAOD 42例（男26例，女16例），发病率为1/13 386。疾病类型有6种，其中PCD 20例，中链酰基辅酶A脱氢酶缺乏症（medium-chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency, MCADD）6例，短链酰基辅酶A脱氢酶缺乏症（short-chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency, SCADD）5例，VLCADD 5例，短/支链酰基辅酶A脱氢酶缺乏症（short/branched-chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency, SBCADD）4例，MADD 2例。

2.2 基因检测结果

20例PCD患儿中15例行基因检测，检测到29个*SLC22A5*突变等位基因，以错义突变为主（25/29）。其中4例为c.1400C>G纯合突变，1例为c.1433C>T纯合突变，9例为复合杂合突变，1例为杂合突变。c.1400C>G携带频率为52%（15/29），为本研究队列

中的热点突变。c.1433C>T携带频率为10%（3/29），c.428C>T携带频率为7%（2/29）。6例MCADD患儿行*ACADM*基因检测，其中1例为c.1040G>T纯合突变，5例为复合杂合突变；变异类型主要为错义突变（75%，9/12）。5例SCADD患儿均为*ACADS*复合杂合突变，变异类型均为错义突变，c.1031A>G携带频率最高（30%，3/10）。5例VLCADD患儿均为*ACADVL*复合杂合突变，错义突变占40%（4/10），移码突变占30%（3/10），无义突变占20%（2/10），剪接突变占10%（1/10）。4例SBCADD患儿中，1例为*ACADSB*基因c.655G>A纯合突变，其他3例为复合杂合突变，变异类型均为错义突变。2例MADD患儿均为*ETFDH*复合杂合突变，变异类型均为错义突变。37例FAOD患儿的基因检测情况见表1。

表1　37例FAOD患儿的基因检测情况

病例序号	疾病名称	致病基因	等位基因1			等位基因2		
			核苷酸改变	氨基酸改变	ACMG分级	核苷酸改变	氨基酸改变	ACMG分级
1	PCD	*SLC22A5*	c.1400C>G	p.S467C	致病	c.1400C>G	p.S467C	致病
2	PCD	*SLC22A5*	c.393+1G>A	–	疑似致病	c.1400C>G	p.S467C	致病
3	PCD	*SLC22A5*	c.1400C>G	p.S467C	致病	c.1433C>T	p.P478L	致病
4	PCD	*SLC22A5*	c.760C>T	p.R254X	致病	c.1400C>G	p.S467C	致病
5	PCD	*SLC22A5*	c.428C>T	p.P143L	疑似致病	c.1400C>G	p.S467C	致病
6	PCD	*SLC22A5*	c.760C>T	p.R254X	致病	–	–	无需分级
7	PCD	*SLC22A5*	c.955C>T	p.Q319*	疑似致病	c.1400C>G	p.S467C	致病
8	PCD	*SLC22A5*	c.51C>G	p.F17L	致病	c.428C>T	p.P143L	致病
9	PCD	*SLC22A5*	c.1400C>G	p.S467C	致病	c.1400C>G	p.S467C	致病
10	PCD	*SLC22A5*	c.1433C>T	p.P478L	致病	c.1433C>T	p.P478L	致病
11	PCD	*SLC22A5*	c.1400C>G	p.S467C	致病	c.1400C>G	p.S467C	致病
12	PCD	*SLC22A5*	c.1400C>G	p.S467C	致病	c.370-372delinsAA	p.Y124Nfs*6	致病
13	PCD	*SLC22A5*	c.1400C>G	p.S467C	致病	c.1400C>G	p.S467C	致病
14	PCD	*SLC22A5*	c.701G>C	p.G234A	意义未明	c.1307A>G	p.K436R	意义未明
15	PCD	*SLC22A5*	c.1400C>G	p.S467C	致病	c.384dup	p.V129Cfs*9	致病
16	MCADD	*ACADM*	c.387+1delG	–	致病	c.587G>A	p.G196E	疑似致病
17	MCADD	*ACADM*	c.157C>T	p.R53C	致病	c.709-1G>A	–	疑似致病
18	MCADD	*ACADM*	c.1085G>A	p.G362E	致病	c.461T>G	p.L154W	疑似致病
19	MCADD	*ACADM*	c.1040G>T	p.G347V	意义未明	c.1040G>T	p.G347V	意义未明
20	MCADD	*ACADM*	c.928G>A	p.G310R	疑似致病	c.1045C>T	p.R349*	致病
21	MCADD	*ACADM*	c.978G>A	p.M326I	致病	c.1126C>G	p.L376V	意义未明
22	SCADD	*ACADS*	c.322G>A	p.G108S	致病	c.1031A>G	p.E344G	疑似致病
23	SCADD	*ACADS*	c.989G>A	p.R330H	致病	c.1031A>G	p.E344G	致病
24	SCADD	*ACADS*	c.1186G>A	p.E396K	疑似致病	c.1195C>T	p.R399W	疑似致病
25	SCADD	*ACADS*	c.445A>T	p.I149F	意义未明	c.1031A>G	p.E344G	致病
26	SCADD	*ACADS*	c.1130C>T	p.P377L	疑似致病	c.1157G>A	p.R386H	疑似致病
27	VLCADD	*ACADVL*	c.1349G>A	p.R450H	致病	c.1696_1704del	p.Q566_L568del	意义未明
28	VLCADD	*ACADVL*	c.151A>T	p.K51*	疑似致病	c.1194C>G	p.Y398*	疑似致病
29	VLCADD	*ACADVL*	c.226_227insGAAT	p.F78Nfs*26	致病	c.621-622del	p.E209Dfs*42	致病
30	VLCADD	*ACADVL*	c.520G>A	p.V174M	疑似致病	c.1077+6T>A	–	意义未明
31	VLCADD	*ACADVL*	c.1349G>A	p.R450H	致病	c.1366C>T	p.R456C	疑似致病
32	SBCADD	*ACADSB*	c.653T>C	p.L218P	疑似致病	c.848A>G	p.Y283C	疑似致病
33	SBCADD	*ACADSB*	c.923G>A	p.C308Y	致病	c.443C>T	p.T148I	意义未明
34	SBCADD	*ACADSB*	c.923G>A	p.C308Y	致病	c.443C>T	p.T148I	意义未明
35	SBCADD	*ACADSB*	c.655G>A	p.V219M	致病	c.655G>A	p.V219M	致病
36	MADD	*ETFDH*	c.797G>A	p.C266Y	疑似致病	c.814G>A	p.G272R	疑似致病
37	MADD	*ETFDH*	c.872T>G	p.V291G	意义未明	c.1084G>A	p.G362R	疑似致病

注：［FAOD］脂肪酸氧化障碍性疾病；［PCD］原发性肉碱缺乏症；［MCADD］中链酰基辅酶A脱氢酶缺乏症；［SCADD］短链酰基辅酶A脱氢酶缺乏症；［VLCADD］极长链酰基辅酶A脱氢酶缺乏症；［SBCADD］短/支链酰基辅酶A脱氢酶缺乏症；［MADD］多种酰基辅酶A脱氢酶缺乏症；［ACMG］美国医学遗传学与基因组学学会。–表示该区域无改变。

2.3 随访结果

对42例确诊患儿进行定期随访，随访时间2个月至9年4个月。14例在随访过程中失访，2例死亡。回顾病例发现，随访至18个月时，6例出现症状。病例1存在宫内发育迟缓，4月龄时出现运动发育迟缓，2岁时发现室性早搏，2岁6月龄时出现运动协调能力欠佳，整体肌张力降低，开始口服左卡尼汀规范治疗。4岁9月龄时发现矮身材，骨龄偏小，使用生长激素治疗后，身高、生长发育良好。该患儿为*SLC22A5*基因c.1400C>G纯合突变，初筛时游离肉碱水平正常，通过基因诊断确诊。本研究中其他3例*SLC22A5*基因c.1400C>G纯合突变患儿发育正常。病例22未进行治疗，随访至3月龄时出现红斑、丘疹、鳞屑伴干燥。病例29随访至4月龄时因长时间不吃奶而死亡。病例31筛查时指标异常，未引起重视，导致失访。该患儿1岁2月龄时因感染性发热后肝功能异常和心肌酶谱异常，1岁10月龄时因其姐姐发病确诊VLCADD而在青岛大学附属妇女儿童医院通过基因诊断而确诊，并进行规范治疗。后多次复查肝功能和心肌酶仍异常。多次无明显诱因发热而住院治疗。运动后出现双下肢疼痛、乏力。随访至4岁，特异性指标较之前下降，症状较之前缓解。病例35未进行治疗，随访至1岁3月龄时出现发热后抽搐，视频脑电图显示痫样放电，语言发育倒退。病例36规范治疗随访至2岁1月龄时出现急性代谢紊乱，表现为嗜睡、反应差、代谢性酸中毒、低血糖、心肌损伤、肝功能损伤，经抢救无效后死亡。病例37规范治疗后随访至5月龄时，出现肌张力减退，无自发动作，头部控制能力差，10月龄时不能独坐，后失访。其余FAOD患儿在随访期间体格和智力发育均无异常。

3 讨论

新生儿FAOD的发病率和疾病谱在不同国家和地区具有差异性[11]。新加坡的发病率为1/6 565[12]，意大利的发病率为1/4 316[13]，中国地域广阔，各地区间的发病率不尽相同。本研究中FAOD的发病率为1/13 386，与浙江省[14]、山东济宁[15]的发病率差别不大。长沙[16]、重庆[17]、广州[18]及泉州[19]的发病率约为1/7 000，广西中北部地区的发病率为1/3 497[20]。由此可见，FAOD的发病率在我国具有地域性，大致呈现南高北低的特点。本研究中FAOD的病种类型为6种，以PCD为主，与国内多地区报道[14-24]相符，提示该病为我国FAOD的主要类型。未确诊肉碱-酰基肉碱移位酶缺乏症和肉碱棕榈酰转移酶Ⅰ/Ⅱ缺乏症，提示这3种疾病在青岛地区罕见。

PCD是由编码钠依赖性肉碱转运体蛋白的*SLC22A5*基因突变而引起，确诊时需要排除母源性肉碱缺乏症，以及饮食、疾病等导致的继发性肉碱缺乏，基因检测可明确诊断。本地区*SLC22A5*基因c.1400C>G变异最常见（52%），为热点突变，与河南省[23]、合肥市[25]、北京市[26]、浙江省[22]、济宁市[21]、重庆[17]等地区报道相同。而武汉[24]、广西[27]的最常见突变为c.51C>G，台湾省[28]和福建泉州[19]的最常见突变为c.760C>T，提示我国*SLC22A5*基因热点突变有地域性差异[29]。

SCADD患儿大多预后良好。本研究随访过程中1例SCADD患儿出现红斑、丘疹、鳞屑伴干燥，未见其他文献报道类似症状，需要更多的证据来验证该症状是否与本病相关。本研究中其致病基因*ACADS*突变频率最高的位点为c.1031A>G（30%），与文献报道[30]一致。

MCADD是澳大利亚、欧洲和美国最常见的FAOD[31]，其临床表现具有很大的异质性。本研究中6例MCADD患儿在随访期间无急性代谢失衡发作，其致病基因*ACADM*无热点突变。

MADD是由*ETF*或*ETFDH*基因突变而引起。这两种基因所编码的蛋白是脂肪酸β-氧化电子转移过程中的关键转运蛋白，其功能缺陷不仅影响脂肪酸β-氧化过程中的电子传递，还影响氨基酸和胆碱的代谢。新生儿期发病者病死率高，迟发型患儿多数预后良好。本研究中2例MADD均由*ETFDH*基因突变导致，无热点突变，未见文献报道的中国人群中广泛存在的c.250G>A、c.770A>G和c.1227A>C突变[19]，可能与该病较为罕见、病例样本数过少有关。该病的病死率较高，通过新生儿疾病筛查可以早期确诊并干预，有利于提高患儿的生存质量。

VLCADD根据临床表现分为：（1）心肌病型，多于新生儿期起病，发病凶险，病死率高；（2）肝型，多于婴儿或幼儿期发病；（3）肌病型，多于青少年期起病。本研究中，病例29因禁食时间长导致死亡，提示饮食控制对该病具有重要作用。病例31筛查后未及时诊治导致发病，而其他3例患儿在随访期间通过饮食控制和补充中链甘油三酯未出现症状，提示通过新生儿疾病筛查早期诊

治或能改变其预后。文献报道c.1349G>A为亚洲人群*ACADVL*基因热点突变[32]，本研究在5例患儿中共检测到2例该位点突变。以往研究[32]提示该病的基因型和表型之间具有一定的相关性，携带2个无义突变的患儿通常发病较早且临床症状较重，本研究中死亡的病例29携带了2个无义突变。同样携带2个无义突变的病例28自确诊后即予以清淡饮食、补充中链甘油三酯奶粉和左卡尼汀、限制脂肪摄入，随访至今无症状。病例31携带2个错义突变，其姐姐携带相同的突变位点。其姐姐于3岁2月龄时因无明显诱因发热、嗜睡、精神差就诊，经检查发现有肝功能异常、心肌损害、心律不齐、横纹肌溶解。该病基因型与表型的关系需要积累更多的病例来分析。

SBCADD多无临床症状。本研究中1例*ACADSB*基因c.655G>A纯合突变患儿在随访期间出现癫痫、发育倒退，与文献报道[33]的*ACADSB*基因IVS3+3A>G突变的症状相似，可能与2-甲基丁酰甘氨酸引起脑脂质氧化损伤并降低抗氧化防御有关[34]。由此推测，该病的基因型和表型之间存在一定的相关性，需要更多的病例和长时间的随访来进行验证。

通过新生儿疾病筛查确诊的FAOD患儿大多预后良好，与临床诊断的患儿相比，其结局明显改善。使用串联质谱技术进行的新生儿疾病筛查联合基因检测可以显著地提高疾病的检出率[35]，并缩短确诊周期。FAOD患儿可表现为迟发型，其特征以肌肉症状和体征为主，例如疲劳、肌肉疼痛、运动耐量降低，甚至肝脏疾病。因此需要进行长期随访管理，以便充分了解疾病谱系，建立基因型–表型相关性，有利于进行早期风险分层和个性化随访和治疗。

综上所述，青岛地区新生儿FAOD的疾病谱及基因突变谱与国内其他地区，尤其是南方地区，有所不同。青岛市FAOD患儿的主要病种为PCD、MCADD、VLCADD和SCADD。MADD和VLCADD患儿发病时间早，病死率较高，其余病种大多数患儿预后良好。PCD在本研究队列中具有热点突变，其他类型FAOD具有较大的分子异质性。本研究的发现丰富了新生儿FAOD的基因突变谱，并为患儿家庭进行遗传咨询和再生育提供了参考依据。

作者贡献声明：吕金峰负责文献查阅和论文撰写；王洪芹负责基因数据收集与致病性预测分析；王伟青负责筛查、随访资料的收集与分析；陈艳萍负责文章的构思、设计与修改。

利益冲突声明：所有作者均声明无利益冲突。

［参　考　文　献］

[1] Guerra IMS, Ferreira HB, Melo T, et al. Mitochondrial fatty acid β -oxidation disorders: from disease to lipidomic studies—a critical review[J]. Int J Mol Sci, 2022, 23(22): 13933. PMID: 36430419. PMCID: PMC9696092. DOI: 10.3390/ijms232213933.

[2] Vianey-Saban C, Guffon N, Fouilhoux A, et al. Fifty years of research on mitochondrial fatty acid oxidation disorders: the remaining challenges[J]. J Inherit Metab Dis, 2023, 46(5): 848-873. PMID: 37530674. DOI: 10.1002/jimd.12664.

[3] Adeva-Andany MM, Carneiro-Freire N, Seco-Filgueira M, et al. Mitochondrial β-oxidation of saturated fatty acids in humans[J]. Mitochondrion, 2019, 46: 73-90. PMID: 29551309. DOI: 10.1016/j.mito.2018.02.009.

[4] 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. 新生儿筛查遗传代谢病诊治规范专家共识[J]. 中华新生儿科杂志（中英文）, 2023, 38(7): 385-394. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2096-2932.2023.07.001.

[5] 中国妇幼保健协会儿童疾病与保健分会遗传代谢病学组, 陈晓红, 孙云, 等. 多种酰基辅酶A脱氢酶缺乏症的筛查与诊治共识[J]. 中华医学遗传学杂志, 2021, 38(5): 414-418. PMID: 33974246. DOI: 10.3760/cma.j.cn511374-20200829-00630.

[6] 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, 等. 原发性肉碱缺乏症筛查与诊治共识[J]. 中华医学杂志, 2019, 99(2): 88-92. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0376-2491.2019.02.003.

[7] 卫生部临床检验中心新生儿遗传代谢疾病筛查室间质量评价委员会. 新生儿疾病串联质谱筛查技术专家共识[J]. 中华检验医学杂志, 2019, 42(2): 89-97. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1009-9158.2019.02.004.

[8] Bayley N. Bayley Scales of Infant and Toddler Development [M]. 3rd ed. San Antonio, TX: Harcourt Assessment, 2006.

[9] 张秀玲, 李寄平, 秦明镜, 等. Gesell发展诊断量表3.5~6岁北京修订本的制定[J]. 中国临床心理学杂志, 1994, 2(3): 148-150.

[10] 张厚粲. 韦氏儿童智力量表第四版（WISC-IV）中文版的修订[J]. 心理科学, 2009, 32(5): 1177-1179.

[11] Marsden D, Bedrosian CL, Vockley J. Impact of newborn screening on the reported incidence and clinical outcomes associated with medium- and long-chain fatty acid oxidation disorders[J]. Genet Med, 2021, 23(5): 816-829. PMID: 33495527. PMCID: PMC8105167. DOI: 10.1038/s41436-020-01070-0.

[12] Lim JS, Tan ES, John CM, et al. Inborn error of metabolism

(IEM) screening in Singapore by electrospray ionization-tandem mass spectrometry (ESI/MS/MS): an 8 year journey from pilot to current program[J]. Mol Genet Metab, 2014, 113(1-2): 53-61. PMID: 25102806. DOI: 10.1016/j.ymgme.2014.07.018.

[13] Maguolo A, Rodella G, Dianin A, et al. Diagnosis, genetic characterization and clinical follow up of mitochondrial fatty acid oxidation disorders in the new era of expanded newborn screening: a single centre experience[J]. Mol Genet Metab Rep, 2020, 24: 100632. PMID: 32793418. PMCID: PMC7414009. DOI: 10.1016/j.ymgmr.2020.100632.

[14] 郑静, 张玉, 洪芳, 等. 浙江省新生儿脂肪酸氧化代谢疾病筛查及随访分析[J]. 浙江大学学报（医学版）, 2017, 46(3): 248-255. PMID: 29039165. PMCID: PMC10397024. DOI: 10.3785/j.issn.1008-9292.2017.06.04.

[15] 杨池菊, 史彩虹, 周成, 等. 山东省济宁地区新生儿脂肪酸氧化代谢病筛查及随访分析[J]. 浙江大学学报（医学版）, 2021, 50(4): 472-480. PMID: 34704412. PMCID: PMC8714482. DOI: 10.3724/zdxbyxb-2021-0259.

[16] 李霞, 何玲, 孙玉亭, 等. 长沙地区 352 449 例新生儿多种遗传代谢病的筛查结果分析[J]. 中华医学遗传学杂志, 2023, 40(9): 1075-1085. PMID: 37643952. DOI: 10.3760/cma.j.cn511374-20220629-00441.

[17] 陈敏, 尹一帆, 刘浩, 等. 重庆市新生儿脂肪酸氧化代谢病筛查及确诊患儿随访分析[J]. 浙江大学学报（医学版）, 2022, 51(3): 290-297. PMID: 36207828. PMCID: PMC9511477. DOI: 10.3724/zdxbyxb-2022-0218.

[18] 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. PMID: 34704419. PMCID: PMC8714483. DOI: 10.3724/zdxbyxb-2021-0260.

[19] Lin Y, Lin C, Lin B, et al. Newborn screening for fatty acid oxidation disorders in a southern Chinese population[J]. Heliyon, 2024, 10(1): e23671. PMID: 38187300. PMCID: PMC10770602. DOI: 10.1016/j.heliyon.2023.e23671.

[20] 谭建强, 陈大宇, 黄钧, 等. 广西中北部地区新生儿脂肪酸氧化障碍酰基肉碱谱筛查及基因检测[J]. 中华医学遗传学杂志, 2019, 36(11): 1067-1072. PMID: 31703127. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1003-9406.2019.11.003.

[21] Yang C, Zhou C, Xu P, et al. Newborn screening and diagnosis of inborn errors of metabolism: a 5-year study in an eastern Chinese population[J]. Clin Chim Acta, 2020, 502: 133-138. PMID: 31893530. DOI: 10.1016/j.cca.2019.12.022.

[22] 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. DOI: 10.19485/j.cnki.issn2096-5087.2022.08.002.

[23] 李晓乐, 朱昕赟, 贾晨路, 等. 河南省原发性肉碱缺乏症的新生儿筛查及基因突变分析[J]. 中华医学遗传学杂志, 2019, 36(12): 1167-1170. PMID: 31813139. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1003-9406.2019.12.004.

[24] Wang X, Fang H. Clinical and gene analysis of fatty acid oxidation disorders found in neonatal tandem mass spectrometry screening[J]. Pharmgenomics Pers Med, 2023, 16: 577-587. PMID: 37305019. PMCID: PMC10254624. DOI: 10.2147/PGPM.S402760.

[25] 胡海利, 李卫东, 王燕, 等. 合肥市原发性肉碱缺乏症新生儿筛查及基因变异分析[J]. 临床儿科杂志, 2023, 41(10): 680-684. DOI: 10.12372/jcp.2023.22e1344.

[26] 宫丽霏, 赵金琦, 刘伟, 等. 北京市原发性肉碱缺乏症的新生儿筛查及基因突变分析[J]. 中国实用儿科杂志, 2025, 40(3): 244-249. DOI: 10.19538/j.ek2025030610.

[27] 耿国兴, 阳奇, 范歆, 等. 广西地区原发性肉碱缺乏症新生儿筛查代谢谱及基因变异分析[J]. 中华医学遗传学杂志, 2021, 38(11): 1051-1054. PMID: 34729741. DOI: 10.3760/cma.j.cn511374-20200805-00586.

[28] 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. PMID: 20074989. DOI: 10.1016/j.ymgme.2009.12.015.

[29] Zhou J, Li G, Zeng Y, et al. Screening primary carnitine deficiency in 10 million Chinese newborns: a systematic review and meta-analysis[J]. Orphanet J Rare Dis, 2024, 19(1): 248. PMID: 38961493. PMCID: PMC11220949. DOI: 10.1186/s13023-024-03267-x.

[30] Wang B, Zhang Q, Gao A, et al. New ratios for performance improvement for identifying acyl-CoA dehydrogenase deficiencies in expanded newborn screening: a retrospective study[J]. Front Genet, 2019, 10: 811. PMID: 31620161. PMCID: PMC6759686. DOI: 10.3389/fgene.2019.00811.

[31] Tucci S, Wagner C, Grünert SC, et al. Genotype and residual enzyme activity in medium-chain acyl-CoA dehydrogenase (MCAD) deficiency: are predictions possible? [J]. J Inherit Metab Dis, 2021, 44(4): 916-925. PMID: 33580884. DOI: 10.1002/jimd.12368.

[32] 曹金俊, 邱文娟, 章瑞南, 等. 极长链酰基辅酶A脱氢酶缺乏症 11 例的临床和*ACADVL* 基因突变谱分析[J]. 中华儿科杂志, 2015, 53(4): 262-267. PMID: 26182500. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0578-1310.2015.04.007.

[33] Madsen PP, Kibaek M, Roca X, et al. Short/branched-chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency due to an IVS3+3A>G mutation that causes exon skipping[J]. Hum Genet, 2006, 118(6): 680-690. PMID: 16317551. DOI: 10.1007/s00439-005-0070-4.

[34] Knebel LA, Zanatta Â, Tonin AM, et al. 2-Methylbutyrylglycine induces lipid oxidative damage and decreases the antioxidant defenses in rat brain[J]. Brain Res, 2012, 1478: 74-82. PMID: 22967964. DOI: 10.1016/j.brainres.2012.08.039.

[35] 蒋丽红, 吴本清, 赵正言. 二代测序在新生儿疾病早期筛查中的临床应用[J]. 中国当代儿科杂志, 2025, 27(4): 432-437. PMID: 40241361. PMCID: PMC12011000. DOI: 10.7499/j.issn.1008-8830.2409107.

（本文编辑：邓芳明）

（©《中国当代儿科杂志》编辑部，开放获取CC BY-NC-ND 4.0协议）
（© Editorial Office of *Chinese Journal of Contemporary Pediatrics*. OA under CC BY-NC-ND 4.0 license）