doi：10.7499/j.issn.1008-8830.2505143

罕见病研究

血浆瓜氨酸浓度降低是*MT-ATP6*基因相关线粒体病新生儿疾病筛查生化标志：2例病例报道并文献复习

鄢慧明[1,2]　全颖[4]　周莹[1,2]　蒋罗[3]　张靓玉[1]　万正卿[1,2]　席惠[1,2]

（1.湖南省妇幼保健院医学遗传中心，湖南长沙　410008；2.湖南省妇幼保健院国家卫生健康委员会出生缺陷研究与预防重点实验室，湖南长沙　410008；3.湖南省妇幼保健院儿科，湖南长沙　410008；4.永州市妇幼保健院儿科，湖南永州　425000）

［摘要］该文报道血浆瓜氨酸（plasma citrulline, pCit）浓度降低对于*MT-ATP6*基因相关线粒体病早期识别的价值。病例1，3月龄急性起病，迅速进展为代谢危象、多器官功能衰竭及中枢性呼吸衰竭而夭折。病例2，6月龄发病，逐步出现发育落后，影像学显示双侧基底节对称性病变，诊断为Leigh综合征，在补充瓜氨酸及综合干预后，智能发育和代谢指标均得到改善。2例患儿均存在*MT-ATP6*基因m.8993T>G（p.L156R）变异，确诊为*MT-ATP6*基因相关线粒体病。该病例系列提示，新生儿疾病筛查pCit浓度降低应警惕线粒体*MT-ATP6*基因相关线粒体病可能，早期诊断和代谢干预有利于改善预后。　［中国当代儿科杂志，2026，28（2）：250-256］

［关键词］线粒体病；*MT-ATP6*；m.8993T>G；低瓜氨酸血症；新生儿疾病筛查

Decreased plasma citrulline is a biochemical marker in newborn screening for *MT-ATP6*-associated mitochondrial disease: two case reports and a literature review

YAN Hui-Ming, QUAN Ying, ZHOU Ying, JIANG Luo, ZHANG Liang-Yu, WAN Zheng-Qing, XI Hui. Genetic Medicine Center of Hunan Provincial Maternal and Child Health Care Hospital, Changsha 410008, China (Email: hmyan26@126.com)

Abstract: This report describes the potential diagnostic value of decreased plasma citrulline (pCit) levels for the early recognition of *MT-ATP6*-related mitochondrial disease. Two cases were reported, and relevant literature was reviewed. Case 1: Onset occurred at 3 months of age with an acute presentation that rapidly progressed to metabolic crisis, multiorgan failure, and central respiratory failure, resulting in death in early infancy. Case 2: Onset occurred at 6 months of age with progressive developmental delay. Brain magnetic resonance imaging revealed bilateral symmetric basal ganglia lesions, and Leigh syndrome was diagnosed. Following citrulline supplementation and comprehensive intervention, improvements were observed in intellectual development and metabolic indices. Both patients carried the *MT-ATP6* variant m. 8993T>G (p. L156R), confirming *MT-ATP6*-associated mitochondrial disease. This case series indicates that decreased pCit on newborn screening is an early biochemical marker of *MT-ATP6*-associated mitochondrial disease. Early diagnosis and metabolic intervention are beneficial for prognosis.

[Chinese Journal of Contemporary Pediatrics, 2026, 28(2): 250-256]

Key words: Mitochondrial disease; *MT-ATP6*; m.8993T>G; Hypocitrullinemia; Newborn screening

1　病例资料

病例1，男，87 d，第3胎第2产，足月正常出生体重儿。新生儿疾病筛查血浆瓜氨酸（plasma citrulline, pCit）3.4~4.07 μmol/L（参考值：5.16~23.5 μmol/L），血氨、尿有机酸正常。生后第23天

［收稿日期］2025-05-28；［接受日期］2025-12-22
［基金项目］湖南省临床医疗技术创新引导项目（2021SK50604）。
［作者简介］鄢慧明，女，硕士，副主任医师。Email：hmyan26@126.com。

因发热、黄疸住院，发现一过性血氨增高，血氨107 μmol/L（参考值：20~80 μnmol/L）。此次因呼吸道感染、食欲减退1 d，突然出现反应差、昏迷、抽搐急诊入院。患儿母亲第1胎早孕期自然流产，第2胎生后3月龄因发热、精神差1 d，加重伴意识障碍半天就诊，因脓毒症休克、多器官功能损害、中枢性呼吸衰竭夭折。父母体健，非近亲婚配。入院时体格检查：体温36.8℃，脉搏153次/min，呼吸30次/min，血压56/24 mmHg，体重4.5 kg，深昏迷，前囟张力不高，双瞳孔等大等圆，对光反射灵敏，口唇苍白，三凹征明显，双肺呼吸音粗，未闻及明显干湿啰音，心律齐，心音尚有力，腹软，肝脾未及，四肢末梢凉，足背动脉搏动稍弱，巴氏征、布氏征均阴性。辅助检查：血常规、尿常规、肝肾功能正常，肌酸激酶288 U/L（参考值：50~310 U/L），肌酸激酶同工酶53 U/L（参考值：0~24 U/L），乳酸脱氢酶533 U/L（参考值：120~250 U/L），α羟丁酸脱氢酶227 U/L（参考值：70~180 U/L），血氨89 μmol/L，pH值6.943~7.088（参考值：7.35~7.45）；血乳酸9.0~12.4 mmol/L（参考值：<2.1 mmol/L），脑脊液分析、串联质谱血氨基酸酰基肉碱谱分析、尿有机酸分析、颅脑磁共振成像查未完成。临床诊断：中枢性呼吸衰竭、多器官功能损害、代谢性酸中毒、乳酸中毒、遗传代谢病？线粒体病？予以呼吸、循环支持，补液纠酸，抗感染等对症支持治疗。患儿持续昏迷，面色苍白、心音低钝、肢端发冷。患儿家长放弃治疗，于入院后2 d因中枢性呼吸衰竭、循环衰竭夭折。

病例2，男，18月龄，第1胎第1产，试管婴儿，足月正常体重儿，剖宫产，出生情况良好。新生儿疾病筛查pCit 3.12~3.59 μmol/L，尿有机酸无异常。3月龄竖头，6月龄独坐片刻，12月龄不能叫妈妈，扶站不稳，外院诊断线粒体病，给予艾地苯醌、维生素B_1、维生素B_2、维生素B_3、辅酶Q_{10}、左卡尼汀，病情改善不明显。为求全面评估18月龄时我科就诊。生后混合喂养，6月龄添加辅食，无咀嚼、吞咽障碍和喂养困难，二便、睡眠可。母孕史、家族史：无特殊。体格检查：身长82 cm（P_{25}~P_{50}），体重11 kg（P_{25}~P_{50}），头围48 cm，神清，独坐欠稳，可扶走，无异常姿势，无意识叫“mama”“baba”，皮肤光滑，未见多毛，背部可见一块咖啡牛奶斑约1 cm×3 cm，头型正常，前囟0.1 cm×0.1 cm，无特殊面容，心肺腹体格检查无特殊，四肢肌张力稍低，膝腱反射活跃，踝阵挛阳性。辅助检查：血乳酸3.27 mmol/L，乳酸脱氢酶3 728 U/L，肌酸激酶28.8 IU/L，肝肾功能、甲状腺功能、血糖、血酮、血氨正常，pCit 5.75 μmol/L，尿有机酸分析、心脏彩超、心电图、脑电图未见明显异常；颅脑磁共振平扫+弥散加权成像双侧基底节区对称性异常信号；格塞尔发展量表总发育商51分。眼底检查未见视网膜病变。临床诊断为全面发育迟缓、线粒体脑肌病（Leigh综合征）。治疗：在原治疗方案上补充瓜氨酸（citrulline, Cit）［250 mg/（kg·d）］，联合康复训练。随访至3岁6月龄，独走稳，无异常步态，奔跑尚可，扶栏杆上下楼梯，能用勺吃饭，可仿说，可叫爸爸妈妈，双下肢肌张力稍低，血乳酸2.01 mmol/L，pCit 5.75 μmol/L，3-羟基异戊酰肉碱0.34 μmol/L，丙酰基肉碱2.14 μmol/L。尿有机酸分析、颅脑磁共振平扫+弥散加权成像未见明显异常，格塞尔发展量表总发育商69分。

2 测序结果及致病性分析

2.1 测序结果

2例患儿外周血均存在*MT-ATP6*基因m.8993T>G（p.L156R）变异，病例1异质比97%，母亲外周血该变异异质比42.25%；病例2变异异质比90.9%，母亲外周血未检出该变异。因线粒体病多为母亲遗传，且父亲无临床表型未采样检测。见图1。

2.2 致病性分析

*MT-ATP6*基因m.8993T>G（p.L156R）变异被人类基因突变数据库专业版数据库收录，ClinVar数据库评级为致病性。该变异导致ATP6合成酶a亚基第156号氨基酸由亮氨酸变为精氨酸，酶活性受损（PS3_P）；在患者中频率高于对照群体（PS4）；与致病变异m.8993T>C（p.L156P）在同一位置有不同的氨基酸改变（PM5），病例1中该变异在家系中存在共分离（PP1_M），病例2为新发变异；信息方法预测该变异会对基因或基因产物造成有害的影响（PP3）。根据美国医学遗传学与基因组学学会指南[1]对本研究2个病例检出的变异判断为致病变（PS3_P+PS4+PM5+PM6_S+PP1_M+PP3）。

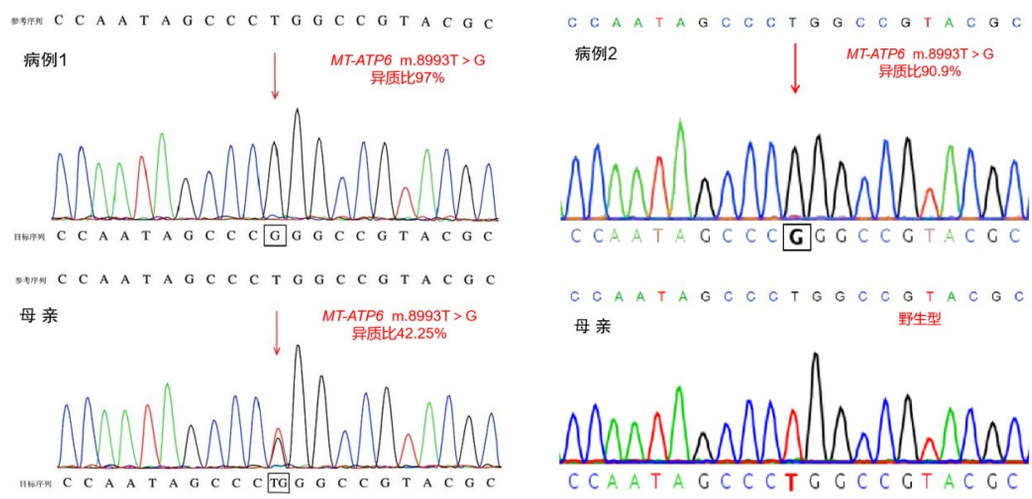


图1　2例患儿及母亲外周血*MT-ATP6*基因m.8993T>G变异测序峰图

3　文献复习

分别以“线粒体病”“低瓜氨酸血症”“MT-ATP6”“新生儿疾病筛查”“Mitochondrial disease”“hypocitrullinemia”“newborn screening”为关键词在中华医学期刊网、中国知网、万方数据知识服务平台和PubMed数据库中检索文献，设定检索时间跨度为建库至2025年4月。共检索到相关文献23篇，剔除临床数据不全2篇、重复文献1篇后，pCit浓度降低的线粒体病临床研究或病例报告共20篇，其中13篇为*MT-ATP6*基因相关且均系m.8993T>G变异[2-14]纳入分析，其余4篇为线粒体脑病，乳酸酸中毒和脑卒中样发作（mitochondrial encephalomyopathy, lactic acidosis, and stroke-like episodes, MELAS）[15-18]，3篇为Δ^1-吡咯啉-5-羧酸（pyrroline-5-carboxylate, P5C）合成酶缺陷[19-21]均不纳入。总计32个家系40例*MT-ATP6*基因m.8993T>G变异伴pCit浓度病例（含本研究）。其中，男28例，女12例，Leigh综合征28例，神经病变–共济失调–色素性视网膜炎（neuropathy, ataxia, and retinitis pigmentosa, NARP）综合征3例；22例新生儿至发病前无症状，5例新生儿期存在异常；所有案例均见pCit浓度降低，尿有机酸分析正常或乳酸、三羧酸循环中间产物堆积。

根据是否早期补充Cit将40例病例分为非Cit干预组（未接受新生儿疾病筛查，发病后诊断，未补充Cit）和Cit干预组（接受新生儿疾病筛查，早期诊断并补充Cit）。非Cit干预组32例，首次发病时间生后至36月龄不等，4~12月龄高发（12/22），其次为≤3月龄（7/22）、14~36月龄（3/23）发病；首发症状包括肌张力低下（14/22）、癫痫发作（11/22）、代谢危象（9/22）、发育迟缓（8/22）和共济失调（2/22）。影像学改变以颅内基底节、脑干受累为主，1例B超报告肥厚型心肌病，2例在新生儿期和4例在3~14月龄因呼吸循环衰竭、癫痫持续状态、多器官功能损害夭折，该7例始终存在明显的发育落后、肌张力降低、视网膜色素变性等异常。Cit干预组8例，其中新生儿期喂养不耐受1例，肌张力降低1例，无症状6例；6例于生后3月龄内症状出现前补充Cit，除1例停止治疗夭折外，其余5例发育正常或轻度发育迟缓；2例出现发育迟缓后17~18月龄开始补充Cit，发育进步。分析干预时间对临床结局的影响，发现≤3月龄、症状出现前开始并维持Cit治疗对预防死亡、重度发育落后的有效性保持稳定（5/5例结局良好，无严重后遗症）。

4　讨论

在新生儿疾病筛查中，pCit浓度降低多提示N-乙酰谷氨酸合成酶缺乏症、鸟氨酸氨甲酰转移酶缺乏症或氨甲酰磷酸合成酶缺乏症等尿素循环障碍（urea cycle disorder, UCD）风险，这一点为儿科医师，尤其新生儿疾病筛查专科医师所熟知[22]。但pCit降低还可见于*MT-ATP6*基因相关线粒体病似乎较少被临床关注[23]。本研究报道2例新生儿疾病筛查pCit浓度降低，*MT-ATP6*基因m.8993T>G变异Leigh综合征，回顾已报道的pCit浓度降低*MT-ATP6*基因相关线粒体病40例并总结其表型特征和早期干预的效果，提醒儿科医师关注新生儿疾病筛查pCit水平浓度降低蕴藏的更丰富的临床意义，实现疾病早识别和营养代谢早干预，改善

预后。

*MT-ATP6*基因相关线粒体病的核心病理生理机制是*MT-ATP6*基因突变导致的线粒体ATP合成酶功能障碍。线粒体ATP合成酶又称复合物Ⅴ，位于氧化磷酸化终端，是线粒体呼吸链利用质子电化学梯度催化ATP合成的关键酶。该酶由18个亚基组成，其中，*MT-ATP6*基因编码的a亚基是镶嵌在线粒体内膜上的质子通道，是形成膜两侧电化学梯度，驱动与a亚基相邻的c环旋转，推动ADP与无机磷酸合成ATP的关键结构。m.8993T>G是*MT-ATP6*基因最常见变异，导致a亚基第156位亮氨酸被精氨酸取代，其结构稳定性和质子转运能力均受损，直接引起ATP合成速率显著下降[24]。*MT-ATP6*基因相关线粒体病的临床表型取决于异质比：<70%者无或轻微症状；70%~90%多为NARP综合征，>90%者多为Leigh综合征[25]。本研究的2例病例m.8993T>G变异异质比均>90%，临床表型分别为中枢性呼吸衰竭、代谢危象和发育落后，颅脑磁共振成像见双侧基底节区异常高信号，未见共济失调、眼底视网膜病变，符合Leigh综合征表型。病例1母亲异质比42.25%，病例2母亲野生型，均无临床异常，血氨基酸、酰基肉碱谱正常，符合异质比<70%表型。

*MT-ATP6*基因相关线粒体病存在pCit浓度降低的现象最早分别于1998年和1999年在NARP综合征和Leigh综合征中被观察到[2-3]，后续临床病例被陆续散在报告。2017年Balasubramaniam等[13]团队首次在新生儿疾病筛查案例中注意到这个问题，目前仅见3篇文献报告的8例案例。显示临床医生对本病早期生化改变关注仍不足。

pCit浓度降低的机制被认为主要与肠肾间谷氨酰胺-Cit-精氨酸代谢轴功能抑制有关。该代谢轴是机体pCit及内源性精氨酸的主要来源。在小肠上皮细胞内，P5C合成酶与氨基甲酰磷酸合成酶1是此代谢通路中的关键限速酶，其催化活性与ATP/ADP比率呈正相关。氧化磷酸化障碍时细胞内ATP/ADP比率下降导致上述两种酶活性显著抑制，进而使肠上皮细胞中Cit合成减少，最终表现为pCit浓度的进行性降低[26]。此外，脯氨酸在肠上皮细胞内可被脯氨酸氧化酶转化为P5C后再经P5C脱氢酶转化为Cit[27]。高浓度乳酸对脯氨酸氧化酶活性具有明显的抑制作用，导致Cit合成减少，这也是线粒体病伴高乳酸血症时出现pCit降低的生化基础之一[28]。理论上，作为氧化磷酸化障碍的生化标志，pCit浓度降低应在线粒体病，尤其高乳酸血症的病例中普遍存在。但回顾文献发现pCit浓度降低更多地见于*MT-ATP6*基因m.8993T>G变异病例，其次为MELAS[18]。P5C脱氢酶缺陷仅见少量病例报告[21]，暂未检索到其他基因变异线粒体病合并pCit浓度降低。本研究团队前期报告的3例联合氧化磷酸化缺陷23型病例也未见pCit浓度降低[29]。这可能与m.8993T>G变异对氧化磷酸化效率和ATP合成速率的抑制作用较其他线粒体基因组或核基因组变异更强有关[30]。因此，新生儿疾病筛查发现pCit浓度降低，除考虑UCD风险外，还应注意*MT-ATP6*基因相关线粒体病可能。值得一提的是，早产、低体重、多种肠道疾病（短肠综合征、乳糜泻、热带性肠病）肠上皮细胞不成熟或受损时也存在pCit浓度降低且与疾病严重程度呈负相关[31-33]。因此，当新生儿疾病筛查发现pCit浓度降低时，还需要与这些病因进行鉴别，具体鉴别诊断路径见图2。

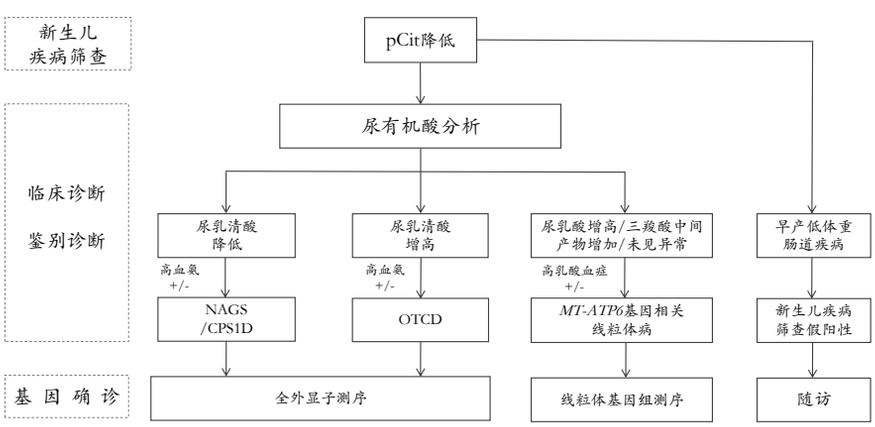


图2　新生儿疾病筛查pCit浓度降低的诊断和鉴别诊断路径　［NAGS］N-乙酰谷氨酸合酶缺乏症；［CPS1D］氨基甲酰磷酸合成酶Ⅰ缺乏症；［OTCD］鸟氨酸氨基甲酰转移酶缺乏症。

线粒体病治疗强调多学科和个体化。急性期尽快呼吸、循环、营养支持，纠正代谢紊乱，避免葡萄糖过度负荷，重度高乳酸血症予碳酸氢钠低速率静脉输注，避免采用丙戊酸钠、苯巴比妥止痉及氨基糖苷类抗生素抗感染[34]。症状前诊断，尽早干预，积极补充Cit和线粒体辅因子，长期随访可降低*MT-ATP6*基因相关线粒体病失代偿发生风险并改善长期预后[35]。我们观察到，32例未补充Cit的非Cit干预组患儿结局不理想，Cit干预组的8例患儿中，5例于3月龄内症状出现前补充Cit，随访发育正常或轻度发育迟缓，1例则于停止Cit治疗1个月后夭折；2例在发育迟缓后17~18月龄开始补充Cit，随访发育进步。近年研究认为，Cit与体内一氧化氮（nitric oxide, NO）合成有关，补充Cit和精氨酸有利于纠正线粒体病NO缺乏，且已在MELAS综合征的治疗中显示了良好的效果[36]。但这种益处似乎不限于MELAS综合征。Al Jasmi等[37]对线粒体DNA耗竭综合征、线粒体肌病等不同线粒体病患儿补充精氨酸和Cit后，其周围动脉平均反应性充血指数分别增加15%和19%，证实精氨酸和Cit对改善外周血管内皮功能障碍的积极作用。El-Hattab等[38]研究则发现相同剂量的Cit补充将带来更多精氨酸和NO合成增加，提出补充Cit将比补充精氨酸更有利于改善NO缺乏，但这项结论还需要更多的研究证据来验证。此外，针对*MT-ATP6*基因相关线粒体病的基因治疗也在探索中，为改善疾病预后带来了新的曙光[39]。

综上所述，本研究回顾性分析了40例pCit浓度降低*MT-ATP6*基因相关线粒体病表型特征和Cit早期干预的效果，认为pCit浓度降低可作为*MT-ATP6*基因相关线粒体病筛查风险指标。新生儿疾病筛查pCit降低要警惕*MT-ATP6*基因相关线粒体病可能，症状前补充Cit有利于改善预后。但本研究尚存如下局限性：（1）研究中40例病例样本的异质性大，主要由于诊断时间（新生儿期至36月龄）、干预时机（症状前vs症状后补充Cit）和随访时间（临床随访时间6个月至10年不等）差异所致。考虑到该病的罕见性和现有文献的局限性，我们在分析中进行了亚组划分，将病例分为非Cit干预组和Cit干预组，亚组分析结果仍支持早期补充Cit对改善预后的潜在价值，这与本研究核心结论一致。（2）本研究强调pCit浓度降低作为*MT-ATP6*基因相关线粒体病新生儿疾病筛查的警示指标，但pCit浓度降低还可见于UCD及早产儿、低体重、肠道功能障碍等，需进一步结合临床表型、尿有机酸分析等进行综合判断，最终确诊有赖于基因分析。（3）Cit干预组病例仅8例，需要累积更多病例、延长随访观察时间，以及开展更多机制研究进一步证实早期补充Cit对*MT-ATP6*基因相关线粒体病预后改善的价值。

作者贡献声明：鄢慧明负责研究设计、临床诊治、资料整理和论文撰写；全颖、周莹参与新生儿筛查资料收集；蒋罗、张靓玉参与临床诊治和资料收集，万正卿、席惠在遗传学数据分析方面提供了协助。

利益冲突声明：所有作者均声明不存在利益冲突。

［参 考 文 献］

[1] Richards S, Aziz N, Bale S, et al. Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology[J]. Genet Med, 2015, 17(5): 405-424. PMID: 25741868. PMCID: PMC4544753. DOI: 10.1038/gim.2015.30.

[2] Rabier D, Diry C, Rotig A, et al. Persistent hypocitrullinaemia as a marker for mtDNA *NARP* T 8993 G mutation? [J]. J Inherit Metab Dis, 1998, 21(3): 216-219. PMID: 9686360. DOI: 10.1023/a:1005391300203.

[3] Parfait B, de Lonlay P, von Kleist-Retzow JC, et al. The neurogenic weakness, ataxia and retinitis pigmentosa (NARP) syndrome mtDNA mutation (T8993G) triggers muscle ATPase deficiency and hypocitrullinaemia[J]. Eur J Pediatr, 1999, 158 (1): 55-58. PMID: 9950309. DOI: 10.1007/s004310051009.

[4] Enns GM, Bai RK, Beck AE, et al. Molecular-clinical correlations in a family with variable tissue mitochondrial DNA T8993G mutant load[J]. Mol Genet Metab, 2006, 88(4): 364-371. PMID: 16546428. DOI: 10.1016/j.ymgme.2006.02.001.

[5] Debray FG, Lambert M, Allard P, et al. Low citrulline in Leigh disease: still a biomarker of maternally inherited Leigh syndrome [J]. J Child Neurol, 2010, 25(8): 1000-1002. PMID: 20472868. DOI: 10.1177/0883073809351983.

[6] Lopes T, Coelho M, Bordalo D, et al. Leigh syndrome: a case report with a mitochondrial DNA mutation[J]. Rev Paul Pediatr, 2018, 36(4): 519-523. PMID: 30379275. PMCID: PMC6322804. DOI: 10.1590/1984-0462/2018;36;4;00003.

[7] Tise CG, Verscaj CP, Mendelsohn BA, et al. *MT-ATP6* mitochondrial disease identified by newborn screening reveals a distinct biochemical phenotype[J]. Am J Med Genet A, 2023, 191 (6): 1492-1501. PMID: 36883293. DOI: 10.1002/ajmg.a.63159.

[8] Wongkittichote P, Ganetzky RD, Demczko MM, et al. Low

plasma citrulline guiding the diagnosis of a mitochondrial disorder[J]. Clin Chem, 2023, 69(6): 661-664. PMID: 37258485. DOI: 10.1093/clinchem/hvad039.

[9] 李映雪, 王冬娟, 周茂彬, 等. m.8993T>G 相关 Leigh 综合征合并低瓜氨酸血症患儿 4 例并文献复习[J]. 中国当代儿科杂志, 2024, 26(9): 940-945. PMID: 39267509. PMCID: PMC11404460. DOI: 10.7499/j.issn.1008-8830.2404036.

[10] Akar HT, Sayar E, Sarıtaş Nakip Ö, et al. Leigh syndrome due to *MT-ATP6* variants: a case presentation and the review of the literature[J]. Mol Syndromol, 2024, 15(4): 333-338. PMID: 39119452. PMCID: PMC11305691. DOI: 10.1159/000536676.

[11] Treitel R, McLaughlin J, Frigeni M. Case report: unusual neurological features of Leigh syndrome due to m. 8993T>G pathogenic variant in the *MT-ATP6* gene[J]. Am J Med Genet A, 2025, 197(9): e64112. PMID: 40344499. DOI: 10.1002/ajmg.a.64112.

[12] Mori M, Mytinger JR, Martin LC, et al. m.8993T>G-associated leigh syndrome with hypocitrullinemia on newborn screening[J]. JIMD Rep, 2014, 17: 47-51. PMID: 25240982. PMCID: PMC4241199. DOI: 10.1007/8904_2014_332.

[13] Balasubramaniam S, Lewis B, Mock DM, et al. Leigh-like syndrome due to homoplasmic m. 8993T>G variant with hypocitrullinemia and unusual biochemical features suggestive of multiple carboxylase deficiency (MCD)[J]. JIMD Rep, 2017, 33: 99-107. PMID: 27450367. PMCID: PMC5413447. DOI: 10.1007/8904_2016_559.

[14] Peretz RH, Ah Mew N, Vernon HJ, et al. Prospective diagnosis of *MT-ATP6*-related mitochondrial disease by newborn screening [J]. Mol Genet Metab, 2021, 134(1/2): 37-42. PMID: 34176718. PMCID: PMC8578202. DOI: 10.1016/j.ymgme.2021.06.007.

[15] Naini A, Kaufmann P, Shanske S, et al. Hypocitrullinemia in patients with MELAS: an insight into the "MELAS paradox"[J]. J Neurol Sci, 2005, 229-230: 187-193. PMID: 15760638. DOI: 10.1016/j.jns.2004.11.026.

[16] El-Hattab AW, Hsu JW, Emrick LT, et al. Restoration of impaired nitric oxide production in MELAS syndrome with citrulline and arginine supplementation[J]. Mol Genet Metab, 2012, 105(4): 607-614. PMID: 22325939. PMCID: PMC4093801. DOI: 10.1016/j.ymgme.2012.01.016.

[17] Garone C, D'Souza AR, Dallabona C, et al. Defective mitochondrial rRNA methyltransferase MRM2 causes MELAS-like clinical syndrome[J]. Hum Mol Genet, 2017, 26(21): 4257-4266. PMID: 28973171. PMCID: PMC5886288. DOI: 10.1093/hmg/ddx314.

[18] Fukuda M, Nagao Y. Dynamic derangement in amino acid profile during and after a stroke-like episode in adult-onset mitochondrial disease: a case report[J]. J Med Case Rep, 2019, 13(1): 313. PMID: 31630688. PMCID: PMC6802332. DOI: 10.1186/s13256-019-2255-9.

[19] Baumgartner MR, Hu CA, Almashanu S, et al. Hyperammonemia with reduced ornithine, citrulline, arginine and proline: a new inborn error caused by a mutation in the gene encoding delta(1)-pyrroline-5-carboxylate synthase[J]. Hum Mol Genet, 2000, 9(19): 2853-2858. PMID: 11092761. DOI: 10.1093/hmg/9.19.2853.

[20] Baumgartner MR, Rabier D, Nassogne MC, et al. Delta1-pyrroline-5-carboxylate synthase deficiency: neurodegeneration, cataracts and connective tissue manifestations combined with hyperammonaemia and reduced ornithine, citrulline, arginine and proline[J]. Eur J Pediatr, 2005, 164(1): 31-36. PMID: 15517380. DOI: 10.1007/s00431-004-1545-3.

[21] Martinelli D, Häberle J, Rubio V, et al. Understanding pyrroline-5-carboxylate synthetase deficiency: clinical, molecular, functional, and expression studies, structure-based analysis, and novel therapy with arginine[J]. J Inherit Metab Dis, 2012, 35(5): 761-776. PMID: 22170564. DOI: 10.1007/s10545-011-9411-8.

[22] 赵正言, 顾学范. 新生儿疾病筛查[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2025: 214-227.

[23] ACMG. ACT sheets and algorithms[EB/OL]. (2022) [2025-05-19]. https://www. acmg. net/ACMG/Medical-Genetics-Practice-Resources/ACT_Sheets_and_Algorithms.aspx.

[24] Su X, Dautant A, Rak M, et al. The pathogenic m.8993 T > G mutation in mitochondrial *ATP6* gene prevents proton release from the subunit c-ring rotor of ATP synthase[J]. Hum Mol Genet, 2021, 30(5): 381-392. PMID: 33600551. PMCID: PMC8098111. DOI: 10.1093/hmg/ddab043.

[25] Tauchmannová K, Pecinová A, Houštěk J, et al. Variability of clinical phenotypes caused by isolated defects of mitochondrial ATP synthase[J]. Physiol Res, 2024, 73(Suppl 1): S243-S278. PMID: 39016153. PMCID: PMC11412354. DOI: 10.33549/physiolres.935407.

[26] Wanders RJ, Van Woerkom GM, Nooteboom RF, et al. Relationship between the rate of citrulline synthesis and bulk changes in the intramitochondrial ATP/ADP ratio in rat-liver mitochondria[J]. Eur J Biochem, 1981, 113(2): 295-302. PMID: 7202412. DOI: 10.1111/j.1432-1033.1981.tb05066.x.

[27] Mitsubuchi H, Nakamura K, Matsumoto S, et al. Inborn errors of proline metabolism[J]. J Nutr, 2008, 138(10): 2016S-2020S. PMID: 18806117. DOI: 10.1093/jn/138.10.2016S.

[28] Dillon EL, Knabe DA, Wu G. Lactate inhibits citrulline and arginine synthesis from proline in pig enterocytes[J]. Am J Physiol, 1999, 276(5): G1079-G1086. PMID: 10329997. DOI: 10.1152/ajpgi.1999.276.5.G1079.

[29] Yan HM, Liu ZM, Cao B, et al. Novel mutations in the *GTPBP3* gene for mitochondrial disease and characteristics of related phenotypic spectrum: the first three cases from China[J]. Front Genet, 2021, 12: 611226. PMID: 34276756. PMCID: PMC8281222. DOI: 10.3389/fgene.2021.611226.

[30] Robinson BH. MtDNA and nuclear mutations affecting oxidative phosphorylation: correlating severity of clinical defect with extent of bioenergetic compromise[J]. J Bioenerg Biomembr, 1994, 26(3): 311-316. PMID: 8077184. DOI: 10.1007/BF00763102.

[31] Pesu H, Mbabazi J, Mutumba R, et al. Correlates of plasma citrulline, a potential marker of enterocyte mass, among children with stunting: a cross-sectional study in Uganda[J]. J Nutr, 2024,

154(2): 765-776. PMID: 38135004.
DOI: 10.1016/j.tjnut.2023.12.027.

[32] Fragkos KC, Forbes A. Citrulline as a marker of intestinal function and absorption in clinical settings: a systematic review and meta-analysis[J]. United European Gastroenterol J, 2018, 6 (2): 181-191. PMID: 29511548. PMCID: PMC5833233.
DOI: 10.1177/2050640617737632.

[33] Yang L, Zhang Y, Yang J, et al. Effects of birth weight on profiles of dried blood amino-acids and acylcarnitines[J]. Ann Clin Biochem, 2018, 55(1): 92-99. PMID: 29064274.
DOI: 10.1177/0004563216688038.

[34] Paiva Coelho M, Martins E, Vilarinho L. Diagnosis, management, and follow-up of mitochondrial disorders in childhood: a personalized medicine in the new era of genome sequence[J]. Eur J Pediatr, 2019, 178(1): 21-32. PMID: 30535772. DOI: 10.1007/s00431-018-3292-x.

[35] Parikh S, Goldstein A, Koenig MK, et al. Diagnosis and management of mitochondrial disease: a consensus statement from the Mitochondrial Medicine Society[J]. Genet Med, 2015, 17(9): 689-701. PMID: 25503498. PMCID: PMC5000852.
DOI: 10.1038/gim.2014.177.

[36] Almannai M, El-Hattab AW. Nitric oxide deficiency in mitochondrial disorders: the utility of arginine and citrulline[J]. Front Mol Neurosci, 2021, 14: 682780. PMID: 34421535. PMCID: PMC8374159. DOI: 10.3389/fnmol.2021.682780.

[37] Al Jasmi F, Al Zaabi N, Al-Thihli K, et al. Endothelial dysfunction and the effect of arginine and citrulline supplementation in children and adolescents with mitochondrial diseases[J]. J Cent Nerv Syst Dis, 2020, 12: 1179573520909377. PMID: 32165851. PMCID: PMC7050027.
DOI: 10.1177/1179573520909377.

[38] El-Hattab AW, Emrick LT, Craigen WJ, et al. Citrulline and arginine utility in treating nitric oxide deficiency in mitochondrial disorders[J]. Mol Genet Metab, 2012, 107(3): 247-252. PMID: 22819233. DOI: 10.1016/j.ymgme.2012.06.018.

[39] Kucharczyk R, Zick M, Bietenhader M, et al. Mitochondrial ATP synthase disorders: molecular mechanisms and the quest for curative therapeutic approaches[J]. Biochim Biophys Acta, 2009, 1793(1): 186-199. PMID: 18620007.
DOI: 10.1016/j.bbamcr.2008.06.012.

（本文编辑：张辉）

（©《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）