

·指南·共识·建议·

新生儿筛查遗传代谢病诊治规范专家共识

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

通信作者:赵正言,浙江大学医学院附属儿童医院遗传与代谢科,国家儿童健康与疾病临床医学研究中心,杭州 310052, Email: zhaozy@zju.edu.cn; 顾学范,上海交通大学医学院附属新华医院儿童内分泌遗传科,上海 200092, Email: guxuefan@xinhumed.com.cn

【摘要】 新生儿疾病筛查已由最初的苯丙酮尿症和先天性甲状腺功能减退症扩展到目前的 40 余种疾病,增加了先天性肾上腺皮质增生症、葡萄糖-6-磷酸脱氢酶缺乏症,以及串联质谱筛查的氨基酸、有机酸、脂肪酸氧化代谢病。为了规范筛查阳性者的诊断、鉴别诊断及确诊患儿的治疗,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组织专家,对新生儿筛查疾病的诊断、治疗、随访原则,以及常见 20 种疾病的筛查阳性召回标准、诊断标准及治疗规范进行讨论,达成成本共识,以助于指导全国新生儿疾病筛查中心对筛查疾病的诊断及治疗。

【关键词】 新生儿疾病筛查; 诊断; 治疗; 规范; 共识

基金项目: 国家重点研发计划(2022YFC2703401); 上海市卫生健康委员会科研项目(202140346)

Consensus on diagnosis and treatment of inherited metabolic diseases by newborn screening

Screening Group of Neonatal Genetic Metabolic Disease, Special Committee of Birth Defects Prevention and Control, Chinese Preventive Medical Association

Corresponding author: Zhao Zhengyan, Department of Genetics and Metabolism, Children's Hospital, Zhejiang University School of Medicine, National Clinical Research Center for Child Health, Hangzhou 310052, China, Email: zhaozy@zju.edu.cn; Gu Xuefan, Department of Pediatric Endocrine Genetic Metabolism, Xinhua Hospital Affiliated to Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai 200092, China, Email: guxuefan@xinhumed.com.cn

遗传代谢病种类繁多,大部分遗传代谢病在新生儿早期无特异临床表现。新生儿遗传代谢病筛查(以下简称新生儿筛查)是指在新生儿生后数天内采集干血斑,利用实验室技术筛查遗传代谢病,以期在临床症状出现前给予及时诊治,避免患儿机体各器官受到不可逆的损害。随着我国经济发展及检测技术的进步,尤其是近 10 余年串联质谱技术在新生儿筛查中的应用,筛查病种已由原来的 2 种疾病扩大到 40 余种,对临床医生诊治水平的要求也有所提高。为规范新生儿筛查中遗传代谢病的诊治,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组织专家,以《新生儿疾病筛查技术规范》(2010 版,卫妇社发〔2010〕96 号)为基础,参考国内外最新文献,尤其是相关疾病的诊治专家共识,制定《新生儿筛查遗传代谢病诊治规范专家共识》,以达到新生儿遗传代谢病早诊断、早治疗以及改善患儿预后的目的。

一、新生儿筛查疾病诊断、治疗及随访原则

(一)新生儿筛查疾病诊断原则

1. 在新生儿筛查的疾病中,部分疾病在出生后即可发病,甚至病情较危重,需要尽快进行确诊和

DOI: 10.3760/cma.j.issn.2096-2932.2023.07.001

收稿日期 2023-04-19 本文编辑 刘卫华

引用本文: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, 2023, 38(7): 385-394. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2096-2932.2023.07.001.



治疗。在召回时若发现新生儿已经处于发病状态,或筛查指标显著异常,需要在复查同时直接进入确诊程序,进行相关实验室检测,同时开始治疗,以免延误病情。对于未发病的新生儿,筛查指标轻度增高者,可只采血复查,若复查结果仍异常,再进入确诊及治疗程序。

2. 新生儿筛查阳性者,根据不同疾病选择相关的生化检测,包括血常规、尿常规、甲状腺功能、电解质、血气分析、肾上腺皮质激素、睾酮、促肾上腺皮质激素、肝肾功能、血糖、血脂、血氨、乳酸、肌酸激酶、血氨基酸、血游离肉碱(free carnitine, CO)、血酰基肉碱、尿有机酸、同型半胱氨酸(homocysteine, HCY)、甲胎蛋白等。

3. 筛查阳性者经上述检测提示相应遗传代谢病,建议进行鉴别诊断和基因诊断,明确相关基因的致病性变异位点。

4. 特异性生化指标显著异常者,即使没有基因检测结果,或基因检测未明确致病性变异位点,仍可诊断。

(二)新生儿筛查疾病治疗原则

1. 筛查阳性新生儿一旦确诊,需要尽快治疗,治疗越早,疗效越好。

2. 治疗原则为降低体内与疾病相关代谢途径的前体物质及其旁路代谢产物、补充缺乏的产物,减轻这些病理生理改变对机体造成的损害。

3. 治疗方法依据疾病不同和疾病严重程度而不同,包括饮食治疗、药物治疗、透析治疗、器官及细胞移植治疗、康复治疗等。

4. 新生儿筛查疾病特异性指标显著异常新生儿,如先天性肾上腺皮质增生症(congenital adrenal hyperplasia, CAH)、原发性肉碱缺乏症(primary carnitine deficiency, PCD)、枫糖尿病、甲基丙二酸血症(methylmalonic acidemia, MMA)、丙酸血症(propionic acidemia, PA)、异戊酸血症(isovaleric acidemia, IVA)、极长链酰基辅酶A脱氢酶缺乏症(very long chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency, VLCADD)等疾病,病情发展往往较快,在进行相关实验室检测的同时,应立即进行治疗。

5. 需要饮食治疗的代谢病,治疗过程中要根据疾病特点定期监测血氨基酸浓度、肉碱浓度,避免这些物质含量过低或过高对机体造成危害。

6. 新生儿筛查确诊的遗传代谢病大部分需要终生治疗,治疗过程中需要定期随访,监测体格、智力发育水平和代谢状况。

(三)新生儿筛查疾病随访原则

1. 筛查确诊患儿需要坚持长期随访、规范随访,以保障疾病的良好控制,最大程度改善预后。

2. 随访频次根据疾病和病情需要确定。参考已经发表各筛查疾病的共识或指南,建议0~3月龄每个月随访一次,4~12月龄每3个月随访一次,1岁以后每3~6个月随访一次。

(四)本共识介绍疾病选择原则

目前新生儿筛查的疾病包含数十种,本共识选择我国患儿中患病率较高的20种疾病进行介绍。

二、高苯丙氨酸血症

高苯丙氨酸血症(hyperphenylalaninemia, HPA)是由于苯丙氨酸羟化酶(phenylalanine hydroxylase, PAH)或其辅酶四氢生物蝶呤(tetrahydrobiopterin, BH4)缺乏,导致血苯丙氨酸(phenylalanine, Phe)、尿苯乙酸、苯乳酸及苯丙酮酸增高的一组常见的氨基酸代谢病。发病患儿可表现为智力发育落后, BH4缺乏症患儿伴有肌力降低表现。

(一)新生儿筛查阳性召回标准

1. 串联质谱检测方法:血 Phe 浓度 $>120 \mu\text{mol/L}$ 和血 Phe 与酪氨酸(tyrosine, Tyr)比值(Phe/Tyr) >2.0 。

2. 免疫荧光检测方法:血 Phe 浓度 $>2 \text{ mg/dl}$ 。

(二)诊断

血 Phe 浓度持续 $>120 \mu\text{mol/L}$ (串联质谱检测方法可参考其切值)和血 Phe/Tyr >2.0 称为 HPA。所有 HPA 患儿均应进行尿蝶呤谱分析、血二氢蝶呤还原酶(dihydropteridine reductase, DHPR)活性测定和基因检测,以鉴别 PAH 缺乏症和 BH4 缺乏症。BH4 负荷试验可协助诊断,基因分析可确诊。

1. PAH 缺乏症分型:血 Phe $\geq 1200 \mu\text{mol/L}$ 为典型苯丙酮尿症(phenylketonuria, PKU);血 Phe $360 \sim <1200 \mu\text{mol/L}$ 为轻度 PKU;血 Phe $>120 \sim <360 \mu\text{mol/L}$ 为轻度 HPA。

2. BH4 缺乏症分型:最常见 6-丙酮酰四氢蝶呤合成酶缺乏症(尿新蝶呤增高,生物蝶呤及生物蝶呤比例降低),其次为 DHPR 缺乏症(DHPR 活性明显降低),其他类型少见。

(三)治疗

治疗原则:一旦确诊,立即治疗,越早治疗越好,需终生治疗^[1]。

1. PAH 缺乏症:在正常蛋白质摄入情况下,间隔一周血 Phe 浓度 $>360 \mu\text{mol/L}$ 两次以上者均应给

予低 Phe 饮食治疗,血 Phe 浓度 $\leq 360 \mu\text{mol/L}$ 者暂不需要治疗。治疗与不需要治疗的患儿均需定期随访血 Phe 浓度,要求:(1)血 Phe 浓度监测:低 Phe 饮食治疗者,如血 Phe 浓度异常,每周检测一次;如血 Phe 浓度控制在理想范围内,每月检测 1~2 次。儿童血 Phe 理想范围:0~1 岁 120~240 $\mu\text{mol/L}$,1~12 岁 120~360 $\mu\text{mol/L}$,>12 岁 120~600 $\mu\text{mol/L}$ 。(2)定期进行体格发育评估,在 1 岁、2 岁、3 岁、6 岁时进行智能发育评估。(3)提倡终生治疗。(4)成年 PKU 女性患者应在怀孕前半年起严格控制血 Phe 浓度在 120~360 $\mu\text{mol/L}$,直至分娩^[2-3]。

2. BH4 缺乏症:按不同病因给予 BH4 或低 Phe 饮食治疗、补充神经递质前体(美多巴、5-羟色氨酸)等联合治疗^[4]。

三、先天性甲状腺功能减退症

先天性甲状腺功能减退症(congenital hypothyroidism, CH)是由于甲状腺结构异常,或甲状腺素合成、分泌及利用降低导致的一组疾病。由甲状腺结构及功能异常导致的 CH 为原发性甲状腺功能减退症,由垂体及下丘脑异常导致的 CH 为继发性甲状腺功能减退症,主要表现为身材矮小和智力发育落后。目前国内通过检测干血滤纸干血斑中促甲状腺激素(thyroid-stimulating hormone, TSH)筛查原发性甲状腺功能减退症。

(一)新生儿筛查阳性召回标准

血 TSH 高于筛查实验室的切值。

(二)诊断^[5]

确诊指标为 TSH 和游离甲状腺素(free thyroxine, FT_4)浓度。TSH 增高、 FT_4 降低为 CH;TSH 增高、 FT_4 正常为高 TSH 血症;TSH 正常或降低、 FT_4 降低为中枢性甲状腺功能减退症。

(三)治疗

治疗原则:一旦确诊,立即给予甲状腺素替代治疗,定期随访甲状腺功能,监测生长发育^[6-7]。

1. 甲状腺激素替代治疗:确诊患儿口服左旋甲状腺素(L-T_4),初始剂量为 5~15 $\mu\text{g}/(\text{kg}\cdot\text{d})$,每日一次,使 FT_4 在 2 周内、TSH 在 4 周内达到正常。

2. 高 TSH 血症:TSH 大于 10 mIU/L,给予 L-T_4 治疗。TSH 6~10 mIU/L,建议间隔 1 个月复查甲状腺功能,如长期维持在 6~10 mIU/L 之间,可给予小剂量 L-T_4 替代治疗。

3. 定期复查甲状腺功能:初次治疗后 2 周复查,根据血 FT_4 、TSH 浓度调整治疗剂量,使血 FT_4 维持在平均值至正常上限范围内,TSH 维持在正常范

围内。甲状腺功能 1 岁内每 2~3 个月复查一次,1 岁以上 3~4 个月复查一次,3 岁以上每 6 个月复查一次。

4. 定期体格发育评估,在 1 岁、2 岁、3 岁、6 岁时进行智能发育评估。

5. 甲状腺发育异常或激素合成分泌障碍的 CH 患儿需要终生治疗;随着生长发育需要增加甲状腺激素剂量的 CH 患儿需要终生治疗。其他 CH 患儿可在治疗随访过程中将甲状腺激素逐渐减量,直至停药。停药后,定期随访甲状腺功能正常则为暂时性甲状腺功能减退症。随访时间建议至少至停药后 1 年。

四、CAH

CAH 为常染色体隐性遗传代谢病,由于类固醇激素合成过程中某种酶(如 21-羟化酶、11 β -羟化酶、3 β -羟类固醇脱氢酶等)的先天性缺陷,导致肾上腺皮质功能减退,部分患儿伴有电解质紊乱及性腺发育异常。目前国内通过检测 17-羟孕酮(17-hydroxyprogesterone, 17-OHP)筛查出的 21-羟化酶缺乏症患者约占 CAH 的 95%。

(一)新生儿筛查阳性召回标准

血 17-OHP 大于筛查实验室的切值。由于 17-OHP 筛查切值与新生儿胎龄有关,各筛查实验室需要建立不同胎龄的切值^[8]。

(二)CAH 诊断

诊断指标^[9]:(1)血 17-OHP 浓度持续增高;(2)血雄烯二酮、睾酮增高;(3)血促肾上腺皮质激素增高或正常;(4)失盐型血钠降低,血钾增高;(5)基因检测到变异位点;(6)临床表现包括皮肤色素沉着,女性患儿阴蒂增大。符合(1)、(2)、(3)或(1)和(5)可以诊断。

(三)CAH 治疗

一旦确诊为经典型 21-羟化酶缺乏症,立即开始肾上腺皮质激素替代治疗^[10-11]。

1. 氢化可的松:开始剂量可偏大,25~50 $\text{mg}/(\text{m}^2\cdot\text{d})$,以尽快控制代谢紊乱。临床症状好转、电解质正常后则尽快将药物减少至维持量,婴儿期 8~12 $\text{mg}/(\text{m}^2\cdot\text{d})$,分 3 次,每 8 h 口服一次,以后根据临床及检测指标调整剂量。

2. 盐皮质激素:经典型(失盐型及单纯男性化型)患儿,尤其在新生儿期及婴儿早期,均需同时给予盐皮质激素,以改善失盐状态。9 α -氟氢可的松 0.1~0.2 mg/d ,分 2 次口服,通常治疗数日后电解质水平趋于正常,维持量为 0.05~0.1 mg/d 。失盐型患



儿每日补充氯化钠 1~2 g。

3. 应激状态处理: 在发热超过 38.5℃、腹泻伴脱水、全麻手术和危象发生, 或危重情况下, 可增加氢化可的松剂量至 50~100 mg/(m²·d)。

4. 外生殖器矫形治疗: 对阴蒂肥大及阴唇融合的女性患儿, 在代谢紊乱控制后, 应在出生后 3~12 个月尽早实施整形手术。

5. 随访: 治疗初期需密切随访, 每 2 周至 1 个月随访一次。代谢稳定后, ≤2 岁每 3 个月一次; >2 岁每 3~6 个月一次。每 3~6 个月测量身长/身高, 每年评估骨龄。氢化可的松剂量调节的重要指标为 17-OHP、雄烯二酮、睾酮及生长速度。

五、葡萄糖-6-磷酸脱氢酶缺乏症

葡萄糖-6-磷酸脱氢酶 (glucose-6-phosphate dehydrogenase, G6PD) 缺乏症是由于红细胞膜 G6PD 缺陷, 导致红细胞抗氧化损伤功能下降, 致红细胞破坏并溶血的一种遗传病。患儿常因食用蚕豆而发病, 俗称“蚕豆病”, 部分重型患儿可发生新生儿重度高胆红素血症, 或在诱发因素作用下引起溶血。

(一) 新生儿筛查阳性召回标准

血 G6PD 活性或 G6PD/6-磷酸葡萄糖脱氢酶 (6-phosphogluconate dehydrogenase, 6PGD) 比值低于筛查实验室切值^[12]。

(二) 诊断^[13]

1. 血 G6PD 活性或 G6PD/6PGD 比值降低。

2. G6PD 基因检测到变异位点^[14]。

(三) 治疗及预防

1. 治疗: 无症状时无需治疗。若出现溶血症状, 根据胆红素及贫血程度, 给予降胆红素治疗, 贫血严重者输入 G6PD 活性正常的血液治疗^[15]。

2. 预防: 避免食用蚕豆及其制品, 避免接触樟脑丸等日常用品, 避免使用氧化型药物, 包括磺胺甲氧嘧啶、磺胺吡啶、磺胺异恶唑、呋喃唑酮、安痛定、阿司匹林等药物。

六、希特林蛋白缺乏症

希特林蛋白缺乏症是由于编码天冬氨酸/谷氨酸载体蛋白 (希特林蛋白) 基因缺陷所致的尿素循环障碍疾病, 属于常染色体隐性遗传病。临床主要表现为圆脸、黄疸、低蛋白血症、肝损害、凝血功能障碍等。串联质谱筛查指标为瓜氨酸 (citrulline, Cit), 部分患儿新生儿筛查时血 Cit 正常, 提示串联质谱筛查可出现假阴性。

(一) 新生儿筛查阳性召回标准

血 Cit 增高, 伴或不伴有甲硫氨酸 (methionine,

Met)、Phe、Tyr 及精氨酸 (argine, Arg) 增高。

(二) 诊断

1. 血 Cit 增高, 伴或不伴有 Met、Arg、Tyr 及 Phe 增高, 部分患儿伴有多种酰基肉碱增高^[16]。

2. 尿 4-羟基苯乳酸及 4-羟基苯丙酮酸增高。

3. 其他生化检测: 甲胎蛋白显著增高, 直接胆红素、总胆汁酸和肝酶升高; 血糖降低、白蛋白降低及凝血功能障碍。

4. SLC25A13 基因检测到变异位点。

(三) 治疗

给予无乳糖富含中链甘油三酯配方营养粉, 补充脂溶性维生素, 多数症状可在 1 岁内缓解^[17]。

七、枫糖尿病

枫糖尿病是由于支链酮酸脱氢酶复合体缺陷导致血亮氨酸 (leucine, Leu)、异亮氨酸、缬氨酸 (valine, Val) 和别异亮氨酸代谢受阻、支链 α-酮酸在体内蓄积引起的氨基酸代谢病, 属于常染色体隐性遗传病。临床上主要表现为嗜睡、昏迷、惊厥、肌张力增高、酮症酸中毒、低血糖、尿液或汗液有枫糖浆味等。

(一) 新生儿筛查阳性召回标准

血 Leu、Val、Leu/Phe 及 Val/Phe 增高。仅血 Leu 及 Leu/Phe 增高也需要召回。

(二) 诊断

1. 血 Leu、Val、Leu/Phe 及 Val/Phe 增高。

2. 尿 2-羟基异戊酸、2-酮异戊酸、2-酮-3-甲基戊酸、2-酮异己酸增高。

3. BCKDHA、BCKDHB、DB 或 DLD 基因检测到变异位点。

(三) 治疗

1. 急性期治疗: 限制蛋白质摄入, 给予不含 Leu、异亮氨酸及 Val 的特殊营养粉治疗, 静脉滴注左卡尼汀、葡萄糖及脂肪乳剂供能。试用维生素 B₁ 100~300 mg/d, 有效者 Leu 可下降 50% 以上^[18]。

2. 稳定期治疗: (1) 限制蛋白质摄入, 给予不含 Leu、异亮氨酸及 Val 的特殊营养粉, 保证足够热量和营养, 定期检测支链氨基酸浓度及体格和智力发育^[19]; (2) 药物治疗: 左卡尼汀及维生素 B₁ (有效患儿)。

3. 肝移植: 病情严重、反复发作者可考虑肝移植, 但不能逆转慢性脑损伤。

八、同型半胱氨酸血症

同型半胱氨酸血症是 Met 代谢过程中酶缺乏导致血 HCY 浓度增高的一种氨基酸代谢病。同型



半胱氨酸血症分为 3 型,分别由于胱硫醚 β 合成酶(CBS 基因编码)缺乏(I 型)、甲硫氨酸合成酶(MTR 基因编码)缺乏(II 型)及亚甲基四氢叶酸还原酶(MTHFR 基因编码)缺乏(III 型)所致,属于常染色体隐性遗传病。临床主要表现为晶体脱位、血管病变、骨骼异常和智力发育障碍。

(一)新生儿筛查阳性召回标准

血 Met 及 Met/Phe 增高,或 Met 降低。

(二)诊断^[20-21]

1. 血 HCY 增高。

2. 血 Met 及 Met/Phe 增高,或 Met 降低。I 型患儿血 Met 增高,II 型和 III 型患儿血 Met 降低或正常。

3. CBS、MTR 或 MTHFR 基因检测到变异位点。

(三)治疗^[22-23]

1. 限制天然蛋白质摄入量, Met 增高患儿给予无 Met 特殊营养粉饮食。

2. 药物治疗:甜菜碱 100~250 mg/(kg·d)、维生素 B₆ 300~600 mg/d(少数患儿有效)、叶酸 5~10 mg/d 及甲钴胺 1 mg/d。

九、高甲硫氨酸血症

高甲硫氨酸血症主要由于体内甲硫氨酸 S-腺苷转移酶缺乏所致,也可由甘氨酸 N-甲基转移酶缺乏及 S-腺苷同型半胱氨酸水解酶缺乏引起。大部分为常染色体隐性遗传,少数为常染色体显性遗传。患儿通常无症状,少数可有智力、运动发育迟缓等神经系统症状。

(一)新生儿筛查阳性召回标准

血 Met 及 Met/Phe 增高。

(二)诊断^[24]

1. 血 Met 持续增高(>60 μ mol/L)及 Met/Phe 增高。

2. 血 HCY 正常或轻度增高。

3. MAT1A、GNMT、AHCY 或 ADK 基因检测到变异位点。

(三)治疗^[21]

1. 限制 Met 摄入量。

2. 避免过量摄入高蛋白或富含 Met 的婴儿营养品。

3. Met 明显升高的患儿服用低 Met 的特殊营养粉。

十、瓜氨酸血症 I 型

瓜氨酸血症 I 型是因精氨酸琥珀酸合成酶缺陷导致的高瓜氨酸血症及高氨血症,属于常染色体隐性遗传病。临床表现可分为急性新生儿型或经

典型(反应差、喂养困难、呕吐、脑水肿、抽搐、昏迷等)、迟发型、妊娠相关型和无症状型。

(一)新生儿筛查阳性召回标准

血 Cit、Cit/Arg 增高。

(二)诊断

1. 血 Cit、Cit/Arg 增高。

2. 尿乳酸和尿嘧啶增高或正常。

3. ASS1 基因检测到变异位点。

(三)治疗^[25]

1. 急性期治疗:(1)限制蛋白质摄入;(2)降血氨,应用苯甲酸钠、Arg 及左卡尼汀,严重者需要血液透析或者腹膜透析治疗;(3)纠正水电解质紊乱,静脉滴注葡萄糖。

2. 稳定期治疗:(1)低蛋白饮食,保证热量、维生素和微量元素需要量;(2)长期应用 Arg、苯丁酸钠及苯甲酸钠等药物治疗。

十一、精氨酸血症

精氨酸血症是精氨酸酶 I 缺乏导致的常染色体隐性遗传病,严重患儿于新生儿早期发病,生后数天出现惊厥、肝损害,病死率高。婴儿期至学龄期发病的患儿症状复杂,以智力和运动发育障碍、惊厥为主要表现。发病年龄较晚者症状较轻,多由急性疾病诱发,常表现为进行性痉挛性瘫痪、共济失调和发育迟缓等,急性高血氨少见。

(一)新生儿筛查阳性召回标准

血 Arg、Arg/鸟氨酸明显增高。

(二)诊断

1. 血 Arg 水平增高。

2. ARG1 基因检测到变异位点。

(三)治疗

1. 饮食疗法:限制蛋白质摄入和补充必需氨基酸,低 Arg 饮食^[26]。

2. 对于急性高氨血症可应用苯甲酸钠和苯丁酸钠促进氨的排出。

十二、酪氨酸血症 I 型

酪氨酸血症 I 型是由于 Tyr 分解代谢中延胡索酰乙酰胺乙酸水解酶缺乏导致血浆中 Tyr 增高所致,为常染色体隐性遗传病,以肝大及肝功能损害及肾性佝偻病为主要临床特征。

(一)新生儿筛查阳性召回标准

血 Tyr、Tyr/Cit、Tyr/Phe 及琥珀酸丙酮明显增高。

(二)诊断

1. 血 Tyr、Tyr/Cit、Tyr/Phe 及琥珀酸丙酮明显增高。



2. 尿琥珀酸丙酮、4-羟基苯丙酮酸、4-羟基苯乳酸及 4-羟基苯乙酸增高。

3. 其他生化检测: 谷丙转氨酶和谷草转氨酶轻度增高, 血甲胎蛋白常显著增高, 血磷降低。

4. FAH 基因检测到变异位点。

(三) 治疗^[27]

1. 低 Phe 和低 Tyr 饮食。

2. 尼替西农治疗: 推荐初始剂量 1 mg/(kg·d), 分 2~3 次服用。

3. 补磷治疗。

4. 饮食和药物治疗不佳者可行肝移植。

十三、MMA

MMA 主要是由于基因变异导致甲基丙二酰辅酶 A 变位酶缺陷或其辅酶钴胺素代谢缺陷, 体内甲基丙二酰辅酶 A 代谢受阻, 丙酰肉碱 (propionylcarnitine, C3)、甲基丙二酸、3-羟基丙酸及甲基枸橼酸等代谢物异常蓄积引起的最常见的有机酸代谢病, 为常染色体隐性遗传病。临床分为单纯型 MMA (血 HCY 水平正常) 及合并型 MMA (血 HCY 水平增高)。患儿主要表现为呕吐、嗜睡、惊厥、运动障碍、智力及肌张力低下等多系统损害。

(一) 新生儿筛查阳性召回标准

1. 血 C3、C3/乙酰肉碱 (acetylcarnitine, C2) 均增高。

2. 血 C3 正常, C3/C2 或 C3/Met 增高。

3. 仅血 C3 增高, 但 C3/C2 接近正常切值高限。

(二) 诊断^[28-30]

1. 血串联质谱检测: C3 及 C3/C2 增高, 或者仅有 C3/C2 增高。合并型 MMA 常伴有 Met 水平下降, C3/Met 增高。

2. 尿气相色谱质谱检测: 甲基丙二酸增高, 可伴有甲基枸橼酸、3-羟基丙酸及丙酰甘氨酸增高。

3. 其他生化检测: 合并型 MMA 患儿血 HCY 增高。

4. 基因检测: 单纯型 MMA 检测 MMUT、MMAA、MMAB、MCEE、SUCLG1 及 SUCLA2 等基因; 合并型 MMA 检测 MMACHC、MMADHC、LMBRD1、HCFC1 及 ABCD4 等基因。

(三) 治疗

1. 急性期治疗: 限制天然蛋白质摄入或给予不含异亮氨酸、Val、Met 及苏氨酸的特殊营养粉, 补充葡萄糖及脂肪乳供能, 纠正酸中毒及电解质紊乱, 静脉滴注左卡尼汀。依据年龄给予维生素 B₁₂ 1~5 mg 肌肉注射, 每日一次, 连续 5 d, 用药前后进行

血 C3、C3/C2、尿有机酸检测, 判断维生素 B₁₂ 是否有效。

2. 稳定期治疗: (1) 单纯型 MMA 可分为维生素 B₁₂ 无效型和维生素 B₁₂ 有效型。维生素 B₁₂ 无效型单纯型 MMA 患儿需要控制天然蛋白质摄入量, 给予不含异亮氨酸、Val、Met 及苏氨酸的特殊营养粉饮食, 因长期单独使用特殊营养粉喂养的患儿可导致必需氨基酸缺乏, 一般不超过 5 d, 之后与天然蛋白质混合喂养^[31]。此外, 还需要给予左卡尼汀 50~200 mg/(kg·d) 治疗。维生素 B₁₂ 有效型单纯型 MMA 患儿需要饮食治疗及左卡尼汀治疗, 同时给予维生素 B₁₂ 治疗。(2) 合并型 MMA 患儿均对维生素 B₁₂ 有效, 且效果较好, 可以不给予饮食治疗, 但在急性期或治疗初期可适当给予饮食治疗, 同时需要维生素 B₁₂ (羟钴胺效果优于其他类型的维生素 B₁₂)、左卡尼汀、甜菜碱、亚叶酸钙或叶酸等药物治疗, Met 降低者给予 Met 治疗, 并给予营养支持^[32]。

十四、PA

PA 是由于丙酰辅酶 A 羧化酶活性缺乏, 导致支链氨基酸和奇数链脂肪酸代谢受阻, 体内 C3、丙酸、3-羟基丙酸、丙酰甘氨酸及甲基枸橼酸等代谢物异常蓄积的一种有机酸血症, 属于常染色体隐性遗传病。患儿多出现拒食、呕吐、嗜睡和惊厥等神经系统表现。

(一) 新生儿筛查阳性召回标准

1. 血 C3 和 C3/C2 均增高。

2. 血 C3 正常, C3/C2 增高。

3. 仅血 C3 增高, 但 C3/C2 接近正常切值高限。

(二) 诊断^[33]

1. 血 C3 及 C3/C2 增高, 或者仅有 C3/C2 增高, 可伴甘氨酸增高。

2. 尿 3-羟基丙酸及甲基枸橼酸增高, 可伴有丙酰甘氨酸或甲基巴豆酰甘氨酸增高。

3. PCCA 或 PCCB 基因检测到变异位点。

(三) 治疗^[34-35]

1. 急性期治疗: 限制蛋白质摄入或补充去除异亮氨酸、Val、Met、苏氨酸的特殊营养粉; 纠正酸中毒, 静脉滴注左卡尼汀, 补充葡萄糖、脂肪乳剂, 补充液量及热卡。

2. 稳定期治疗: 限制天然蛋白质, 补充去除异亮氨酸、Val、Met、苏氨酸的特殊营养粉或蛋白粉; 避免治疗过度导致必需氨基酸缺乏; 给予高热量饮食; 左卡尼汀维持剂量为 50~100 mg/(kg·d)^[36]。

十五、IVA

IVA 是由于 Leu 分解代谢中异戊酰辅酶 A 脱氢酶缺陷导致异戊酰肉碱 (isovalerylcarnitine, C5)、异戊酸、3-羟基异戊酸、异戊酰甘氨酸等代谢物在体内蓄积所致的一种有机酸血症,属于常染色体隐性遗传病。临床主要表现为喂养困难、呕吐、嗜睡和惊厥等,急性发病期间还可出现特殊的汗脚气味,少部分患儿可能无症状。

(一) 新生儿筛查阳性召回标准

血 C5 及 C5/C2、C5/C3 增高。

(二) 诊断^[37]

1. 血 C5 及 C5/C2、C5/C3 增高。
2. 尿异戊酰甘氨酸增高,可伴 3-羟基异戊酸增高。

3. IVD 基因检测到变异位点。

(三) 治疗

1. 急性期治疗:限制蛋白质饮食,给予不含亮氨酸的特殊营养粉,静脉滴注左卡尼汀,纠正水电解质紊乱,静脉滴注葡萄糖以提供热量。

2. 稳定期治疗:限制天然蛋白质饮食,给予不含亮氨酸的特殊营养粉。补充甘氨酸 100~600 mg/(kg·d) 和左卡尼汀 50~200 mg/(kg·d)^[38]。

十六、戊二酸血症 I 型

戊二酸血症 I 型是由于戊二酰辅酶 A 脱氢酶活性降低或缺失导致赖氨酸、羟赖氨酸及色氨酸分解代谢受阻,体内戊二酰肉碱 (glutaryl carnitine, C5DC) 及戊二酸等代谢物在体内异常蓄积的有机酸代谢病,属于常染色体隐性遗传病。患儿主要表现为巨颅及非特异性神经系统损伤等。

(一) 新生儿筛查阳性召回标准

血 C5DC 及 C5DC/辛酰基肉碱 (octanoylcarnitine, C8)、C5DC/C3 增高。

(二) 诊断^[39-40]

1. 血 C5DC 及 C5DC/C8、C5DC/C3 增高。

2. 尿戊二酸显著增高。

3. GCDH 基因检测到变异位点。

(三) 治疗^[41]

1. 饮食治疗:限制天然蛋白质,补充不含赖氨酸、色氨酸的特殊营养粉。

2. 药物治疗:左卡尼汀 50~200 mg/(kg·d); 维生素 B₂ 50~200 mg/d,少数患儿有效。

十七、多种羧化酶缺乏症

多种羧化酶缺乏症主要以神经系统和皮肤损害为特征,属于常染色体隐性遗传病,包括生物素

酶缺乏症 (biotinidase deficiency, BTDD) 及全羧化酶合成酶缺乏症 (holocarboxylase synthetase deficiency, HLCS)。
BTDD 是由于生物素酶活性下降、生物素缺乏造成的代谢障碍。HLCS 是由于全羧化酶合成酶活性下降,不能催化以生物素为辅酶的羧化酶激活反应导致。临床主要表现为顽固性湿疹、肌张力减退、呼吸困难、发育迟缓、痉挛等,大龄儿童或青少年可出现四肢无力、轻度瘫痪等,部分患儿可无明显症状。

(一) 新生儿筛查阳性召回标准

血 3-羟基异戊酰基肉碱 (3-hydroxyisovalerylcarnitine, C5OH)、C5OH/C3、C5OH/C8 及 C3/C2 明显增高,伴或不伴 C3 增高。

(二) 诊断^[42]

1. 血 C5OH 显著增高,C3 增高或正常。

2. 尿 3-羟基丙酸、3-羟基异戊酸、丙酮酸、乳酸、丙酰甘氨酸 3-甲基巴豆酰甘氨酸、甲基巴豆酰甘氨酸及甲基枸橼酸等不同程度增高。

3. 酶活性及生物素测定:BTDD 生物素酶活性明显降低,HLCS 生物素酶活性正常。

4. HLCS 或 BTDD 基因检测到变异位点。

(三) 治疗

1. 终生生物素治疗,推荐剂量为 5~20 mg/d,少数患儿需 100~200 mg/d^[43]。

2. 对症支持治疗:所有 BTDD 患儿和大多数生物素反应性 HLCS 患儿一般不需要限制饮食,但对于合并代谢性酸中毒或高氨血症,或对生物素仅部分反应的 HLCS 患儿在急性期需限制蛋白质摄入、静脉滴注左卡尼汀、补充葡萄糖等能量,纠正代谢危象。

十八、3-甲基巴豆酰辅酶 A 羧化酶缺乏症

3-甲基巴豆酰辅酶 A 羧化酶缺乏症是由于 MCCC1 或 MCCC2 基因变异导致 Leu 降解代谢障碍的第 17 常染色体隐性遗传病。多数患儿无明显临床症状,极少数可有低血糖或 Reye 综合征样症状。

(一) 新生儿筛查阳性召回标准

血 C5OH、C5OH/C2、C5OH/C3、C5OH/C8 明显增高。

(二) 诊断

1. 血 C5OH、C5OH/C2、C5OH/C3、C5OH/C8 升高。

2. 尿 3-羟基异戊酸、3-甲基巴豆酰甘氨酸升高。

3. MCCC1 或 MCCC2 基因检测到变异位点。

(三) 治疗

1. 大部分属于良性患儿,不需要治疗。C0 降低者补充左卡尼汀。

2.有症状者可限制Leu饮食,适量补充必需氨基酸。

十九、PCD

PCD又称肉碱转运障碍或肉碱摄取障碍,是由于细胞膜上高亲和力的肉碱转运体肉碱转运蛋白(SLC22A5)基因变异所致的一种脂肪酸 β 氧化代谢病,为常染色体隐性遗传病,主要表现为心脏、骨骼肌和肝脏等多系统损害症状。

(一)新生儿筛查阳性召回标准^[44]

- 1.血C0下降。
- 2.血C0正常,但接近正常值下限,其他酰基肉碱降低。
- 3.由于母源性肉碱缺乏较常见,建议召回新生儿同时采集母亲血进行串联质谱检测,以除外母源性肉碱缺乏。

(二)诊断^[44]

- 1.血C0下降,伴其他酰基肉碱降低,排除母源性肉碱缺乏。
- 2.SLC22A5基因检测到变异位点。

(三)治疗^[45]

- 1.避免过度饥饿和疲劳,防止低血糖发生。
- 2.补充左卡尼汀50~200 mg/(kg·d)。
- 3.母源性肉碱缺乏:婴儿及母乳喂养的母亲均应口服左卡尼汀,婴儿血C0恢复正常后即可停药,母亲继续服用左卡尼汀。

- 4.多食富含左卡尼汀的食品,如牛肉及羊肉。

二十、中链酰基辅酶A脱氢酶缺乏症

中链酰基辅酶A脱氢酶缺乏症是由于中链酰基辅酶A脱氢酶缺陷导致中链脂肪酸 β 氧化障碍的疾病,属于常染色体隐性遗传病。临床表现为多器官受损,包括肌肉、肝脏、神经系统和心血管系统等。急性发作时,患儿可有低酮性低血糖、呕吐、抽搐、高氨血症、嗜睡、昏迷等表现,严重者可猝死。

(一)新生儿筛查阳性召回标准

血C8、C8/癸酰基肉碱(decanoylcarnitine, C10)增高,伴或不伴己酰基肉碱及癸烯酰基肉碱增高。

(二)诊断^[46-47]

- 1.血C8升高显著,C8/C10比值增高。
- 2.ACADM基因检测到变异位点。

(三)治疗

治疗原则为避免低血糖、饥饿及劳累,急性发作期对症处理。继发性肉碱缺乏可适当补充左卡尼汀。

二十一、VLCADD

VLCADD是由于极长链酰基辅酶A脱氢酶功能缺陷所致的脂肪酸氧化代谢病,属于常染色体隐性遗传病。临床上分为心肌病型、肝病型和肌病型。其中心肌病型发病最早,预后最差,病死率较高。早期治疗干预可显著改善患儿预后。

(一)新生儿筛查阳性召回标准

血肉豆蔻烯酰基肉碱(myristoleylcarnitine, C14:1)、C14:1/辛烯酰基肉碱(octenoylcarnitine, C8:1)及C14:1/棕榈酰基肉碱(palmitoylcarnitine, C16)增高,伴或不伴其他酰基肉碱增高。

(二)诊断^[48]

- 1.血C14:1、C14:1/C8:1、C14:1/C16增高,伴或不伴其他酰基肉碱增高。
- 2.尿己二酸、辛二酸、癸二酸、十二烷二酸等水平升高,轻症可无二羧酸尿症。
- 3.ACADVL基因检测到变异位点。

(三)治疗

治疗原则是避免饥饿、长时间剧烈运动及劳累;高碳水化合物和低脂饮食,尤其是限制长链脂肪酸的摄入,补充中链甘油三酯。无症状无需饮食干预。肉碱降低者可适当补充左卡尼汀^[49-50]。

目前新生儿遗传代谢病筛查的疾病有数十种,经相关专业的专家讨论,对我国常见的20种新生儿筛查疾病的阳性召回标准、诊断标准及治疗原则形成本共识,以助于规范全国新生儿疾病筛查中心对筛查疾病的诊断及治疗,提高国内遗传代谢病的筛查及诊治水平。

(韩连书 杨茹菜 黄新文 杨艳玲 孔元原 邹卉 黄永兰 执笔)

参加本共识制定人员(按单位及姓氏汉语拼音排序):北京大学第一医院(杨艳玲);重庆市妇幼保健院(苗静琨);佛山市妇幼保健院(苏晞);福建省妇幼保健院(徐两蒲);复旦大学附属儿科医院(陆炜、周文浩);广东省妇幼保健院(江剑辉);广西壮族自治区妇幼保健院(罗静思);广州市妇女儿童医疗中心(黄永兰);国家卫生健康委临床检验中心、北京医院(王治国);湖北省妇幼保健院(王维鹏);湖南省妇幼保健院(鄢慧明);华中科技大学同济医学院附属同济医院(梁雁、罗小平);内蒙古自治区妇幼保健院(王晓华);三亚市妇幼保健院/三亚市妇女儿童医院(王洁);山东第一医科大学附属济南妇幼保健院(邹卉);上海交通大学医学院附属儿童医院(田国力、邹琳);上海交通大学医学院附属新华医院(顾学范、韩连书);深圳市妇幼保健院(文伟);首都医科大学附属北京妇产医院(孔元原);四川大学华西第二医院(黄倬、俞丹);四川省妇幼保健院(欧明才);西北妇女儿童

医院(强荣);厦门大学附属妇女儿童医院(周裕林);云南省第一人民医院(章印红、朱宝生);浙江大学医学院附属儿童医院(黄新文、杨茹菜、赵正言)

利益冲突 所有作者声明无利益冲突

参 考 文 献

- [1] 中华医学会儿科学分会内分泌遗传代谢学组, 中华预防医学会出生缺陷预防与控制专业委员会新生儿筛查学组. 高苯丙氨酸血症的诊治共识[J]. 中华儿科杂志, 2014, 52(6): 420-425. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0578-1310.2014.06.005.
- [2] 中华预防医学会出生缺陷预防与控制专业委员会新生儿筛查学组, 中华医学会儿科学分会临床营养学组, 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. 苯丙氨酸羟化酶缺乏症饮食治疗与营养管理共识[J]. 中华儿科杂志, 2019, 57(6): 405-409. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0578-1310.2019.06.002.
- [3] van Wegberg A, MacDonald A, Ahring K, et al. The complete European guidelines on phenylketonuria: diagnosis and treatment[J]. Orphanet J Rare Dis, 2017, 12(1):162. DOI: 10.1186/s13023-017-0685-2.
- [4] Opladen T, López-Laso E, Cortès-Saladelafont E, et al. Consensus guideline for the diagnosis and treatment of tetrahydrobiopterin (BH(4)) deficiencies[J]. Orphanet J Rare Dis, 2020, 15(1):126. DOI: 10.1186/s13023-020-01379-8.
- [5] Wassner AJ. Pediatric hypothyroidism: diagnosis and treatment[J]. Paediatr Drugs, 2017, 19(4): 291-301. DOI: 10.1007/s40272-017-0238-0.
- [6] van Trotsenburg P, Stoupa A, Léger J, et al. Congenital hypothyroidism: a 2020-2021 consensus guidelines update-an ENDO-European reference network initiative endorsed by the European Society for Pediatric Endocrinology and the European Society for Endocrinology[J]. Thyroid, 2021, 31(3): 387-419. DOI: 10.1089/thy.2020.0333.
- [7] 中华医学会儿科学分会内分泌遗传代谢学组, 中华预防医学会儿童保健分会新生儿疾病筛查学组. 先天性甲状腺功能减低症诊疗共识[J]. 中华儿科杂志, 2011, 49(6): 421-424. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0578-1310.2011.06.006.
- [8] 中华预防医学会出生缺陷预防与控制专业委员会新生儿筛, 中国医师协会青春期医学专业委员会临床遗传学组, 中华医学会儿科学分会内分泌遗传代谢学组. 先天性肾上腺皮质增生症新生儿筛查共识[J]. 中华儿科杂志, 2016, 54(6): 404-409. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0578-1310.2016.06.003.
- [9] 中华医学会儿科学分会内分泌遗传代谢病学组. 先天性肾上腺皮质增生症 21-羟化酶缺陷诊治共识[J]. 中华儿科杂志, 2016, 54(8): 569-576. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0578-1310.2016.08.003.
- [10] Ishii T, Kashimada K, Amano N, et al. Clinical guidelines for the diagnosis and treatment of 21-hydroxylase deficiency (2021 revision)[J]. Clin Pediatr Endocrinol, 2022, 31(3): 116-143. DOI: 10.1297/cpe.2022-0009.
- [11] Speiser PW, Arlt W, Auchus RJ, et al. Congenital adrenal hyperplasia due to steroid 21-hydroxylase deficiency: an endocrine society clinical practice guideline[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2018, 103(11): 4043-4088. DOI: 10.1210/je.2018-01865.
- [12] 国家卫生健康委临床检验中心新生儿疾病筛查室间质评专家委员会. 新生儿葡萄糖-6-磷酸脱氢酶缺乏症筛查与诊断实验室检测技术专家共识[J]. 中华检验医学杂志, 2019, 42(3): 181-185. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1009-9158.2019.03.007.
- [13] Belfield KD, Tichy EM. Review and drug therapy implications of glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency[J]. Am J Health Syst Pharm, 2018, 75(3): 97-104. DOI: 10.2146/ajhp160961.
- [14] 中华预防医学会出生缺陷预防与控制专业委员会新生儿筛查学组, 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, 中国医师协会青春期医学专业委员会临床遗传学组. 葡萄糖-6-磷酸脱氢酶缺乏症新生儿筛查、诊断和治疗专家共识[J]. 中华儿科杂志, 2017, 55(6): 411-414. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0578-1310.2017.06.003.
- [15] Garcia AA, Koperniku A, Ferreira J, et al. Treatment strategies for glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency: past and future perspectives[J]. Trends Pharmacol Sci, 2021, 42(10): 829-844. DOI: 10.1016/j.tips.2021.07.002.
- [16] 唐诚芳, 刘思迟, 冯毅, 等. 希特林蛋白缺乏症新生儿早期血氨基酸谱特征及新生儿筛查评估[J]. 中华儿科杂志, 2019, 57(10): 797-801. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0578-1310.2019.10.014.
- [17] 宋元宗, 小林圭子. Citrin 缺陷导致的新生儿肝内胆汁淤积症[J]. 实用儿科临床杂志, 2010, 25(20): 1606-1608. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-428X.2010.20.126.
- [18] Blackburn PR, Gass JM, Vairo F, et al. Maple syrup urine disease: mechanisms and management[J]. Appl Clin Genet, 2017, 10: 57-66. DOI: 10.2147/TACG.S125962.
- [19] Frazier DM, Allgeier C, Homer C, et al. Nutrition management guideline for maple syrup urine disease: an evidence- and consensus-based approach[J]. Mol Genet Metab, 2014, 112(3): 210-217. DOI: 10.1016/j.ymgme.2014.05.006.
- [20] Morris AA, Kožich V, Santra S, et al. Guidelines for the diagnosis and management of cystathionine beta-synthase deficiency[J]. J Inherit Metab Dis, 2017, 40(1): 49-74. DOI: 10.1007/s10545-016-9979-0.
- [21] Huemer M, Kožich V, Rinaldo P, et al. Newborn screening for homocystinurias and methylation disorders: systematic review and proposed guidelines[J]. J Inherit Metab Dis, 2015, 38(6): 1007-1019. DOI: 10.1007/s10545-015-9830-z.
- [22] 李东晓, 张尧, 张宏武, 等. 高同型半胱氨酸血症的诊断、治疗与预防专家共识[J]. 罕见疾病杂志, 2022, 29(6): 1-4. DOI: 10.3969/j.issn.1009-3257.2022.06.001.
- [23] Barić I, Staufner C, Augoustides-Savvopoulou P, et al. Consensus recommendations for the diagnosis, treatment and follow-up of inherited methylation disorders[J]. J Inherit Metab Dis, 2017, 40(1): 5-20. DOI: 10.1007/s10545-016-9972-7.
- [24] 王倩倩. 高甲硫氨酸血症的研究现状[J]. 国际儿科学杂志, 2018, 45(11): 855-859. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-4408.2018.11.010.
- [25] Häberle J, Burlina A, Chakrapani A, et al. Suggested guidelines for the diagnosis and management of urea cycle disorders: First revision[J]. J Inherit Metab Dis, 2019, 42(6): 1192-1230. DOI: 10.1002/jimd.12100.
- [26] Sin YY, Baron G, Schulze A, et al. Arginase-1 deficiency[J]. J Mol Med (Berl), 2015, 93(12): 1287-1296. DOI: 10.1007/s00109-015-1354-3.
- [27] Chinsky JM, Singh R, Ficioglu C, et al. Diagnosis and treatment of tyrosinemia type I: a US and Canadian

- consensus group review and recommendations[J]. *Genet Med*, 2017,19(12):DOI: 10.1038/gim.2017.101.
- [28] Forny P, Hörster F, Ballhausen D, et al. Guidelines for the diagnosis and management of methylmalonic acidemia and propionic acidemia: First revision[J]. *J Inher Metab Dis*, 2021,44(3):566-592. DOI: 10.1002/jimd.12370.
- [29] 韩连书. 甲基丙二酸血症生化基因诊断及产前诊断[J]. *中国实用儿科杂志*, 2018,33(7):498-501. DOI: 10.19538/j.ek2018070604.
- [30] Huemer M, Diodato D, Schwahn B, et al. Guidelines for diagnosis and management of the cobalamin-related remethylation disorders cblC, cblD, cblE, cblF, cblG, cblJ and MTHFR deficiency[J]. *J Inher Metab Dis*, 2017,40(1):21-48. DOI: 10.1007/s10545-016-9991-4.
- [31] 中华预防医学会出生缺陷预防与控制专业委员会新生儿筛查学组, 中华医学会儿科学分会临床营养学组, 中华医学会儿科学分会内分泌遗传代谢学组, 等. 单纯型甲基丙二酸血症饮食治疗与营养管理专家共识[J]. *中国实用儿科杂志*, 2018,33(7):481-486. DOI: 10.19538/j.ek2018070601.
- [32] 杨艳玲, 莫若, 陈哲晖. 甲基丙二酸血症的多学科综合治疗与防控[J]. *中华实用儿科临床杂志*, 2020,35(9):647-652. DOI: 10.3760/cma.j.cn101070-20200324-00493.
- [33] 刘怡, 杨艳玲. 丙酸血症的筛查、诊断与治疗[J]. *中华实用儿科临床杂志*, 2019, 34(20): 1531-1534. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-428X.2019.20.003.
- [34] Haijes HA, van Hasselt PM, Jans J, et al. Pathophysiology of propionic and methylmalonic acidemias. Part 2: Treatment strategies[J]. *J Inher Metab Dis*, 2019,42(5):745-761. DOI: 10.1002/jimd.12128.
- [35] Baumgartner MR, Hörster F, Dionisi-Vici C, et al. Proposed guidelines for the diagnosis and management of methylmalonic and propionic acidemia[J]. *Orphanet J Rare Dis*, 2014,9:130. DOI: 10.1186/s13023-014-0130-8.
- [36] Jurecki E, Ueda K, Frazier D, et al. Nutrition management guideline for propionic acidemia: an evidence- and consensus-based approach[J]. *Mol Genet Metab*, 2019, 126(4):341-354. DOI: 10.1016/j.ymgme.2019.02.007.
- [37] 赵云飞, 祝莎莎, 黄新文. 异戊酸血症的研究进展[J]. *中华医学遗传学杂志*, 2022,39(1):99-102. DOI: 10.3760/cma.j.cn511374-20200616-00443.
- [38] 孙萌, 李育霖, 邹卉. 异戊酸血症的筛查与诊治现状[J]. *发育医学电子杂志*, 2021,9(4):310-312,320. DOI: 10.3969/j.issn.2095-5340.2021.04.014.
- [39] 中国医师协会儿科分会内分泌遗传代谢学组, 中华预防医学会出生缺陷预防与控制专业委员会新生儿筛查学组, 中华医学会儿科学分会出生缺陷预防和控制专业委员会, 等. 戊二酸血症 1 型诊治专家共识[J]. *中华医学遗传学杂志*, 2021,38(1):1-6. DOI: 10.3760/cma.j.cn511374-20200705-00495.
- [40] Boy N, Mühlhausen C, Maier EM, et al. Proposed recommendations for diagnosing and managing individuals with glutaric aciduria type I: second revision[J]. *J Inher Metab Dis*, 2017,40(1):75-101. DOI: 10.1007/s10545-016-9999-9.
- [41] Kölker S, Christensen E, Leonard JV, et al. Diagnosis and management of glutaric aciduria type I--revised recommendations[J]. *J Inher Metab Dis*, 2011, 34(3):677-694. DOI: 10.1007/s10545-011-9289-5.
- [42] 中华医学会医学遗传学分会生化与代谢学组, 中国妇幼保健协会儿童疾病与保健分会遗传代谢学组, 北京医学会罕见病分会遗传代谢病学组. 多羧化酶缺乏症筛查专家共识[J]. *浙江大学学报(医学版)*, 2022,51(1):129-135. DOI: 10.3724/zdxbyxb-2022-0164.
- [43] Wolf B. *Biotinidase Deficiency*[M]. Seattle (WA): University of Washington, 1993: 1997-2023.
- [44] 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.
- [45] 杨茹莱, 童凡, 郑静. 原发性肉碱缺乏症筛查诊断及治疗[J]. *中国实用儿科杂志*, 2019, 34(1): 14-18. DOI:10.19538/j.ek2019010606.
- [46] Mason E, Hindmarch C, Dunham-Snary KJ. Medium-chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency: pathogenesis, diagnosis, and treatment[J]. *Endocrinol Diabetes Metab*, 2023,6(1):e385. DOI: 10.1002/edm2.385.
- [47] Leonard JV, Dezateux C. Newborn screening for medium chain acyl CoA dehydrogenase deficiency[J]. *Arch Dis Child*, 2009,94(3):235-238. DOI: 10.1136/adc.2007.134957.
- [48] 中华医学会医学遗传学分会生化与代谢学组, 中国妇幼保健协会儿童疾病与保健分会遗传代谢学组. 极长链酰基辅酶 A 脱氢酶缺乏症筛查专家共识[J]. *浙江大学学报(医学版)*, 2022,51(1):122-128. DOI: 10.3724/zdxbyxb-2022-0107.
- [49] Van Calcar SC, Sowa M, Rohr F, et al. Nutrition management guideline for very-long chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency (VLCAD): an evidence- and consensus-based approach[J]. *Mol Genet Metab*, 2020, 131(1-2):23-37. DOI: 10.1016/j.ymgme.2020.10.001.
- [50] Baker JJ, Burton BK. Diagnosis and clinical management of long-chain fatty-acid oxidation disorders: a review[J]. *touchREV Endocrinol*, 2021, 17(2): 108-111. DOI: 10.17925/EE.2021.17.2.108.