

3-甲基巴豆酰辅酶A羧化酶缺乏症6例患儿的 临床特征及遗传学分析

张利明¹ 毋盛楠² 郭亚楠² 杨建伟¹ 孙红启¹ 杨俊梅¹ 陈永兴²

(1. 郑州大学附属儿童医院检验科/郑州市儿童感染与免疫重点实验室, 河南郑州 450018;

2. 郑州大学附属儿童医院内分泌遗传代谢科, 河南郑州 450018)

[摘要] **目的** 探讨3-甲基巴豆酰辅酶A羧化酶缺乏症(3-methylcrotonyl-coenzyme A carboxylase deficiency, MCCD)患儿的临床及遗传学特征。**方法** 回顾性分析2018年1月—2023年10月就诊于郑州大学附属儿童医院的6例MCCD患儿的临床表现及基因检测结果。**结果** 6例MCCD患儿中, 男性4例, 女性2例, 平均就诊年龄为7 d, 平均确诊年龄为45 d。1例小便气味异常, 5例无临床症状。6例患儿血3-羟基异戊酰肉碱、尿3-羟基异戊酸、3-甲基巴豆酰甘氨酸均增高, 5例伴游离肉碱降低。共检出MCCCI基因变异6个: c.1630del(p.R544Dfs*2)、c.269A>G(p.D90G)、c.1609T>A(p.F537I)、c.639+2T>A、c.761+1G>T、c.1331G>A(p.R444H), 以及MCCC2基因变异3个: c.838G>T(p.D280Y)、c.592C>T(p.Q198*, 366)、c.1342G>A(p.G448A), 其中MCCCI基因c.269A>G(p.D90G)、c.1609T>A(p.F537I)未见文献报道。1例为母源性MCCD, 患儿携带来自母亲的一个杂合变异。5例伴游离肉碱降低患儿予补充左卡尼汀, 末次随访时游离肉碱均恢复至正常水平。**结论** MCCCI基因c.269A>G(p.D90G)、c.1609T>A(p.F537I)为新发现的变异, 丰富了MCCCI基因变异谱。血氨基酸及酰基肉碱谱和尿有机酸谱联合基因检测有助于MCCD早期诊断和治疗, 并为遗传咨询提供参考。**[中国当代儿科杂志, 2024, 26 (8): 845-851]**

[关键词] 3-甲基巴豆酰辅酶A羧化酶缺乏症; 3-羟基异戊酰肉碱; 3-羟基异戊酸; 3-甲基巴豆酰甘氨酸; MCCCI基因; MCCC2基因; 儿童

Clinical and genetic features of children with 3-methylcrotonyl-coenzyme A carboxylase deficiency: an analysis of six cases

ZHANG Li-Ming, WU Sheng-Nan, GUO Ya-Nan, YANG Jian-Wei, SUN Hong-Qi, YANG Jun-Mei, CHEN Yong-Xing. Department of Endocrine Genetics and Metabolism, Children's Hospital Affiliated to Zhengzhou University, Zhengzhou 450018, China (Chen Y-X, Email: cyx75@126.com)

Abstract: Objective To investigate the clinical and genetic features of children with 3-methylcrotonyl-coenzyme A carboxylase deficiency (MCCD). **Methods** A retrospective analysis was conducted on the clinical manifestations and genetic testing results of six children with MCCD who attended Children's Hospital Affiliated to Zhengzhou University from January 2018 to October 2023. **Results** Among the six children with MCCD, there were 4 boys and 2 girls, with a mean age of 7 days at the time of attending the hospital and 45 days at the time of confirmed diagnosis. Of all children, one had abnormal urine odor and five had no clinical symptoms. All six children had increases in blood 3-hydroxyisovaleryl carnitine and urinary 3-hydroxyisovaleric acid and 3-methylcrotonoylglycine, and five of them had a reduction in free carnitine. A total of six mutations were identified in the MCCCI gene, i.e., c.1630del(p.R544Dfs*2), c.269A>G(p.D90G), c.1609T>A(p.F537I), c.639+2T>A, c.761+1G>T, and c.1331G>A(p.R444H), and three mutations were identified in the MCCC2 gene, i.e., c.838G>T(p.D280Y), c.592C>T(p.Q198*, 366), and c.1342G>A(p.G448A). Among these mutations, c.269A>G(p.D90G) and c.1609T>A(p.F537I) had not been previously reported in the literature. There was one case of maternal MCCD, and the child carried a heterozygous mutation from her mother. Five children with a reduction in free carnitine were given supplementation of L-carnitine, and free carnitine was restored to the

[收稿日期] 2024-04-03; **[接受日期]** 2024-07-01

[作者简介] 张利明, 男, 硕士, 副主任技师。

[通信作者] 陈永兴, 男, 主任医师。Email: cyx75@126.com。

normal level at the last follow-up visit. **Conclusions** This study identifies two new mutations, c.269A>G(p.D90G) and c.1609T>A(p.F537I), thereby expanding the mutation spectrum of the *MCCCI* gene. A combination of blood amino acid and acylcarnitine profiles, urine organic acid analysis, and genetic testing can facilitate early diagnosis and treatment of MCCD, and provide essential data for genetic counseling.

[Chinese Journal of Contemporary Pediatrics, 2024, 26(8): 845-851]

Key words: 3-Methylcrotonoyl-coenzyme A carboxylase deficiency; 3-Hydroxyisovaleryl carnitine; 3-Hydroxyisovalerate; 3-Methylcrotonyl-glycine; *MCCCI* gene; *MCCC2* gene; Child

3-甲基巴豆酰辅酶A羧化酶缺乏症(3-methylcrotonyl-coenzyme A carboxylase deficiency, MCCD)是一种亮氨酸代谢障碍所致的常染色体隐性遗传病,1970年由Eldjarn等^[1]首次报道。该病由基因*MCCCI*和*MCCC2*变异所致,3-甲基巴豆酰辅酶A羧化酶(3-methylcrotonyl-coenzyme A carboxylase, MCC)是亮氨酸分解代谢第4步的限速酶,*MCCCI*和*MCCC2*基因变异会阻碍MCC的正常合成,导致3-甲基巴豆酰辅酶A不能转化成3-甲基戊烯二酰辅酶A,使血3-羟基异戊酰肉碱(3-hydroxyisovaleryl carnitine, C5-OH)增高、尿3-甲基巴豆酰甘氨酸(3-methylcrotonyl-glycine, 3-MCG)和/或3-羟基异戊酸(3-hydroxyisovalerate, 3-HIVA)代谢产物增多及继发性肉碱缺乏^[2]。患儿可因感染、高蛋白饮食及其他生理应激进展为威胁生命的低血糖及酮症酸中毒等急性代谢危象,导致智力障碍、发育迟缓、肝衰竭、代谢紊乱甚至死亡^[3-4]。因此,MCCD的早期诊断和治疗至关重要。国外应用串联质谱开展新生儿筛查较早,而国内研究相对滞后,多为个例报道。本研究6例患儿中,*MCCCI*、*MCCC2*基因变异各3例,共检出9个变异位点,包括错义变异5个,剪接变异2个,无义变异1个,移码变异1个;7个已报道,2个为新变异。现对我院收治的6例MCCD患儿的临床资料和遗传学特征进行分析,旨在提高临床医师对该病的认识,为该病的临床诊疗和遗传咨询提供参考。现将研究结果报道如下。

1 资料与方法

1.1 研究对象

回顾性选取2018年1月—2023年10月于郑州大学附属儿童医院就诊并经基因检测明确诊断为MCCD的6例患儿为研究对象,其中男性4例,女性2例。6例患儿均为新生儿血遗传代谢筛查异常,经复检及基因检测确诊。每3个月对6例患儿进行随访,评估临床症状、生长及智力发育情况等,复查血氨基酸及酰基肉碱、尿有机酸谱,监测患

儿的临床转归情况。本研究已通过郑州大学附属儿童医院伦理委员会审查(2024-K-016),患儿监护人均签署临床研究知情同意书。

1.2 资料收集

收集患儿的临床资料,包括一般资料、临床症状、辅助检查及基因检测结果、治疗及随访情况等。

1.3 全外显子组基因检测及Sanger变异验证

采集患儿及其父母的外周血各2 mL,EDTA抗凝,由北京迈基诺基因科技有限责任公司医学检验所进行全外显子组基因检测。提取送检样本的基因组DNA,经片段化、连接接头、扩增纯化后,使用杂交捕获方法制备DNA文库,然后采用高通量测序平台对人类全外显子组中20 099个基因的外显子区域及旁侧内含子区域(20 bp)进行测序,经过专业数据库(1000Genomes、ExAC、HGMD、ClinVar、dbSNP等)和生物信息学预测软件(SIFT、Polyphen2、MutationTaster、CADD、REVEL等)进一步注释和筛选。参照美国医学遗传学和基因组学学会(American College of Medical Genetics and Genomics, ACMG)遗传变异分类标准与指南^[5]进行变异致病性分析。采用xhmm和clamms算法对探针覆盖区域进行拷贝数变异分析,拷贝数变异分析解读规则参考2019版ACMG及ClinGen联合发布的拷贝数变异解读和报告指南^[6]。采用Sanger测序法对筛选出的变异位点进行家系验证分析。

2 结果

2.1 临床资料及辅助检查

6例患儿平均就诊年龄为7 d,范围3~12 d;平均确诊年龄为45 d,范围37~53 d;均为新生儿血遗传代谢筛查异常就诊。平均随访时间为31个月,范围10~47个月。6例患儿辅助检查包括血常规、肝肾功能、电解质、心肌酶、血糖、血气分析、乳酸、甲状腺功能等结果无异常;1例小便气味异常,5例无临床症状。所有患儿父母均否认近亲结

婚，且无家族遗传或先天性疾病史。6 例患儿血氨基酸及酰基肉碱谱检测提示 C5-OH 增高，5 例伴游离肉碱降低；尿有机酸谱检测提示 3-HIVA、3-MCG 浓度增高。见表 1。

表 1 6 例 MCCD 患儿的基本资料及临床特点

病例	性别	就诊年龄 (d)	确诊年龄 (d)	胎龄 (周)	出生体重 (kg)	就诊原因	临床表现	血氨 (μmol/L)	血氨基酸及酰基肉碱谱						尿有机酸谱			
									诊断时 C5-OH	末次 C5- OH	诊断时 C0	末次 C0	诊断时 C5- OH/C8	末次 C5-OH/ C8	诊断时 3- MCG	末次 3- MCG	诊断时 3- HIVA	末次 3- HIVA
1	男	4	51	38 ⁺⁶	2.95	新生儿血遗传代谢筛查异常	小便气味异常	32.0	49.75	24.50	9.96	44.93	381.30	276.78	224.0	123.7	806.0	86.30
2	男	8	38	39 ⁺¹	3.10	新生儿血遗传代谢筛查异常	无	88.3	17.47	12.84	4.09	32.96	873.50	174.56	132.6	10.5	231.1	85.90
3	男	12	37	39 ⁺²	3.60	新生儿血遗传代谢筛查异常	无	98.6	12.15	1.83	6.62	18.58	419.00	139.20	131.0	52.5	14.2	7.81
4	女	5	47	40 ⁺¹	3.40	新生儿血遗传代谢筛查异常	无	17.2	3.28	0.10	14.05	33.92	157.86	183.40	148.6	0	252.4	0.40
5	女	7	42	39 ⁺⁵	3.25	新生儿血遗传代谢筛查异常	无	73.5	14.03	0.28	3.35	25.15	701.50	211.00	47.2	0.2	41.7	0.15
6	男	3	53	38 ⁺⁴	2.80	新生儿血遗传代谢筛查异常	无	43.6	8.24	0.22	8.83	28.75	412.00	194.50	76.8	0	57.1	0

注：血氨正常参考值为 9~33 μmol/L。[C5-OH] 3-羟基异戊酰肉碱，正常参考值为<0.6 μmol/L；[3-MCG] 3-甲基巴豆酰甘氨酸，正常参考值为<0.5 μmol/L；[3-HIVA] 3-羟基异戊酸，正常参考值为<4.0 μmol/L；[C0] 游离肉碱，正常参考值为 10~60 μmol/L；[C5-OH/C8] 3-羟基异戊酰肉碱/辛酰肉碱，正常参考值为 0.62~9.50。

2.2 MCCC1、MCCC2 基因变异分析及 Sanger 验证结果

6 例 MCCD 患儿 *MCCC1*、*MCCC2* 基因变异各 3 例；复合杂合变异 3 例，纯合变异 2 例，杂合变异 1 例。共检出 9 个变异位点，包括错义变异 5 个，剪接变异 2 个，无义变异 1 个，移码变异 1 个，其中 7 个已报道，2 个为新变异。*MCCC1* 基因 6 个变异位点分别为 c.1630del(p.R544Dfs*2)、c.269A>G(p.D90G)、c.1609T>A(p.F537I)、c.639+2T>A、c.761+1G>T、c.1331G>A(p.R444H)；*MCCC2* 基因 3 个变异位点分别为 c.838G>T(p.D280Y)、c.592C>T(p.Q198*, 366)、c.1342G>A(p.G448A)。*MCCC1* 基因 c.269A>G(p.D90G)、c.1609T>A(p.F537I) 未见文献报道。其中例 4 母亲血 C5-OH 20.42 μmol/L，C0

2.44 μmol/L，3-羟基异戊酰肉碱/辛酰肉碱 (C5-OH/C8) 2 650.8，尿 3-MCG 239.8 μmol/L，3-HIVA 320.9 μmol/L，排除其他 C5-OH 增高相关的有机酸代谢病，结合临床无症状，母亲诊断为良性 MCCD。该母亲 *MCCC2* 基因携带 c.838G>T(p.D280Y) 和 c.175C>T(p.R59*, 505) 复合杂合变异，患儿携带来自母亲的一个杂合变异 c.838G>T(p.D280Y)，诊断为母源性 MCCD。例 5 为 *MCCC2* 基因 c.1342G>A(p.G448A) 纯合错义变异，其母亲为 c.1342G>A(p.G448A) 杂合变异携带者，父亲未检测到该变异，不排除患儿存在单亲二倍体或父源杂合性缺失的可能性。6 例 MCCD 患儿基因变异分析见表 2。

表 2 6 例 MCCD 患儿 *MCCC1*、*MCCC2* 基因变异分析

病例	变异基因	转录本/外显子	核苷酸改变	氨基酸改变	变异类型	变异来源	致病性	是否报道
1	<i>MCCC1</i>	NM_020166.3/exon14	c.1630del	p.R544Dfs*2	移码变异	母亲	致病	是 ^[6]
		NM_020166/exon3	c.269A>G	p.D90G	错义变异	父亲	意义未明	否
2	<i>MCCC2</i>	NM_022132/exon6	c.592C>T	p.Q198*, 366	无义变异	父母	致病	是 ^[21]
3	<i>MCCC1</i>	NM_020166/exon7	c.761+1G>T	—	剪接变异	母亲	致病	是 ^[7]
		NM_020166/exon12	c.1331G>A	p.R444H	错义变异	父亲	意义未明	是 ^[8]
4	<i>MCCC2</i>	NM_022132/exon9	c.838G>T	p.D280Y	错义变异	母亲	可能致病	是 ^[9]
5	<i>MCCC2</i>	NM_022132.4/exon14	c.1342G>A	p.G448A	错义变异	母亲	可能致病	是 ^[1]
6	<i>MCCC1</i>	NM_020166.5/exon14	c.1609T>A	p.F537I	错义变异	母亲	可能致病	否
		NM_020166.5/exon6	c.639+2T>A	—	剪接变异	父亲	致病	是 ^[10]

例 1 的 *MCCC1* 基因存在 c.269A>G(p.D90G) 杂合变异，遗传自表型正常的父亲，患儿母亲、姐姐未检出该变异（图 1），根据 ACMG 指南进行变异致病性分析，该变异为错义变异，编码区第 269 位碱基由 A 变异为 G，导致编码蛋白质的第 90 位氨基酸由精氨酸变异为天冬氨酸。在隐性遗传病中，反式位置上检测到致病性变异（PM3）；该变异位在 ClinVar、HGMD、1000Genomes 及 ExAC 等数据库中均未见报道（PM2_Supporting），生物信息分析软件预测结果不一致（MutationTaster 预测可能有害，PolyPhen 2 和 SIFT 预测良性）；患儿临床表现符合 MCCD（PP4）。因此，该变异评级为临床意义未明（PM3+PM2_Supporting+PP4）。对例 1 进行拷贝数变异分析，未发现与患儿临床症状相关的明确致病性的大片段缺失/重复变异。

例 6 的 *MCCC1* 基因存在 c.1609T>A(p.F537I) 杂合变异，遗传自表型正常的母亲，患儿父亲未检出该变异（图 2），根据 ACMG 指南进行变异致病性分析，该变异为错义变异，编码区第 1 609 位碱基由 T 变异为 A，导致第 537 位密码子由编码苯丙氨酸变为编码异亮氨酸。在隐性遗传病中，反式位置上检测到致病性变异（PM3）；该变异为罕见

变异，在 ClinVar、HGMD、1000Genomes 及 ExAC 等数据库中均未见报道（PM2_Supporting），多种生物信息分析软件预测该变异对基因或基因产物造成有害影响（REVEL 预测值为 0.802，PP3_Moderate）；患儿临床表型符合 MCCD（PP4）。因此，该变异评级为可能致病性变异（PM3+PM2_Supporting+PP3_Moderate+PP4）。对例 6 进行拷贝数变异分析，未发现与患儿临床症状高度相关的拷贝数变异。

2.3 治疗与随访

6 例 MCCD 患儿未予特殊治疗，5 例伴 C0 降低患儿补充左卡尼汀。6 例患儿末次随访年龄最小 11 个月，最大 4 岁，见表 3。例 4、5、6 末次随访复查血 C5-OH、尿 3-MCG、3-HIVA 降至正常，其中例 4 为母源性 MCCD，停止母乳喂养后逐渐恢复正常。例 1、2、3 末次随访复查时血 C5-OH（1.83~24.5 μmol/L）、尿 3-MCG（10.5~123.7 μmol/L）、3-HIVA（7.81~86.3 μmol/L）仍偏高（表 3），分别调整左卡尼汀用量定期复诊。所有患儿末次随访均无临床症状，肝肾功能、心肌酶、乳酸等生化指标均正常，生长发育、智力发育正常。

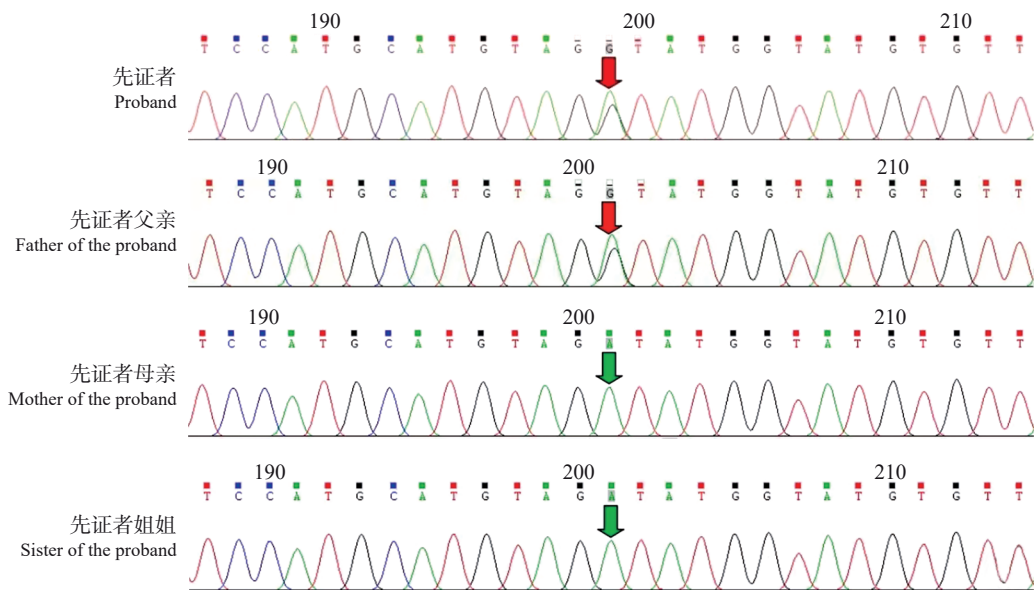


图 1 例 1 患儿家系 Sanger 测序图 例 1 患儿 *MCCCI* 基因存在 c.269A>G(p.D90G) 错义变异，遗传自父亲，母亲、姐姐未检测到该变异。箭头所指为突变位点。

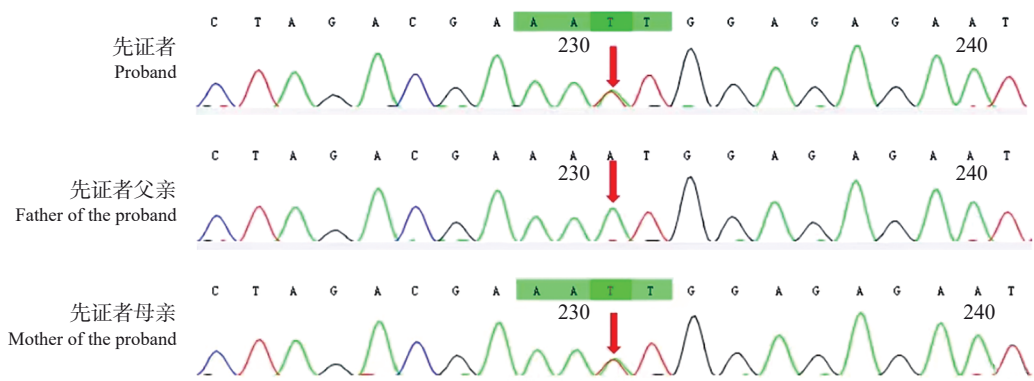


图 2 例 6 患儿家系 Sanger 测序图 例 6 患儿 *MCCCI* 基因存在 c.1609T>A(p.F537I) 错义变异，遗传自母亲，父亲未检测到该变异。箭头所指为突变位点。

表 3 6 例 MCCD 患儿治疗与随访

病例	治疗	饮食管理	末次随访年龄	随访结果
1	左卡尼汀 5 mL, qd	正常饮食	2 岁 9 个月	C5-OH、3-MCG、3-HIVA 仍增高
2	左卡尼汀 10 mL, qd	正常饮食	11 个月	C5-OH、3-MCG、3-HIVA 仍增高
3	左卡尼汀 5 mL, qd	正常饮食	3 岁 1 个月	C5-OH、3-MCG、3-HIVA 仍增高
4	无	正常饮食	2 岁 7 个月	正常
5	左卡尼汀 5 mL, qd	正常饮食	4 岁	正常
6	左卡尼汀 2 mL, qd	正常饮食	2 岁 11 个月	正常

注：[C5-OH] 3-羟基异戊酰肉碱；[3-MCG] 3-甲基巴豆酰甘氨酸；[3-HIVA] 3-羟基异戊酸。

3 讨论

MCCD 发病率因民族和地区不同而差异，国外报道新生儿发病率为 1/36 000，多为无症状型^[7]，

我国初步统计患病率为 1/68 333^[8]，2022 年顾学范等^[9]在《中国新生儿遗传代谢病筛查现状及展望》中报道我国新生儿 MCCD 患病率为 1/62 557，河南省发病率为 1.18/10 万^[10]。临床上 MCCD 分为有症

状、无症状和母源性3种类型。有症状者可表现为神经系统症状（精神运动发育迟缓、嗜睡、昏迷、脑水肿、抽搐、肌张力增高或低下等）、消化系统症状（喂养困难、阵发性呕吐、腹泻）、生长发育迟缓、“雄猫尿”气味、脱发、顽固性皮肤损害，其他还可有上呼吸道感染、心肌病、Reye综合征样表现等^[3]；母源性MCCD是由于患有MCCD的母亲将C5-OH通过母乳或胎盘传输给新生儿，导致新生儿筛查时血C5-OH升高，患儿携带来源于母亲的一个杂合变异，随访一段时间可恢复正常^[11]。本研究6例患儿中5例（例2、3、4、5、6）无临床症状，例1临床表现为小便气味异常；其中例4属于母源性MCCD。

MCCD临床表现差异较大，缺乏特异性的生化指标，诊断主要依靠血串联质谱和尿气相色谱质谱分析及基因检测^[12]，典型患者血C5-OH增高，伴有尿3-MCG、3-HIVA增高。还需与其他导致血C5-OH增高的有机酸代谢病鉴别，如多种羧化酶缺乏症、3-羟-3-甲基戊二酰辅酶A裂解酶缺乏症、3-甲基戊二酰辅酶A水解酶缺乏症和 β -酮硫解酶缺乏症。本研究结果显示6例患儿血C5-OH均有不同程度的增高，5例伴C0降低；尿中3-HIVA、3-MCG浓度均增高。基因检测是MCCD诊断的金标准，*MCCCI*和*MCCC2*基因是MCCD的致病基因。*MCCCI*基因位于染色体3q25-q27，含19个外显子，编码725个氨基酸，长度为2 580 bp，包含共价连接生物素的辅基及碳酸氢盐和三磷酸腺苷的结合位点，是生物素的载体。*MCCC2*基因位于染色体5q12-q13.1，含17个外显子，编码563个氨基酸，长度为2 304 bp，包含甲基巴豆酰辅酶A的结合位点，催化生物素的羧化。目前世界范围内已报道*MCCCI*和*MCCC2*基因突变各60余种，包括错义变异、无义变异、移码变异和剪切位点变异等。大多数MCCD患者由错义变异引起。研究显示基因型和表型间无确切相关性^[13]。贾倩芳等^[14]报道国内首例单亲二倍体导致MCCD患儿。宫丽霏等^[15]在国内首次报道了5例母源性MCCD。*MCCCI*基因c.1155A>C(p.R385S)为较常见的热点变异^[16]，韩国报道c.838G>T(p.D280Y)为*MCCC2*基因热点变异^[17]，叶军等^[18]报道c.ins1680A为中国患者的*MCCCI*基因热点变异。本研究6例患儿中*MCCCI*、*MCCC2*基因变异各3例，共检出9个变异位点，未见明显的热点变异，其中2个*MCCCI*基因变异位点c.269A>G(p.D90G)和c.1609T>A(p.F537I)为新变

异，变异评级分别为临床意义未明、可能致病性变异。其中例4母亲患有MCCD，该母亲*MCCC2*基因复合杂合变异，患儿携带其中一处杂合变异，患儿父亲为野生型，不排除患儿存在单亲二倍体或父源杂合性缺失的可能性，尚需进一步验证。

无症状MCCD患者无需治疗；有症状者需要适当限制蛋白摄入或限制亮氨酸饮食，伴继发性肉碱缺乏者可补充左卡尼汀；急性发作期可给予葡萄糖、纠酸、维持电解质平衡等治疗。本研究6例患儿未予特殊治疗，5例伴C0降低患儿补充左卡尼汀，并定期对患儿进行随访。其中例4末次随访时血C5-OH、尿3-HIVA、3-MCG浓度恢复正常，生长及智能发育正常，与宫丽霏等^[15]研究报道一致；例5随访至4岁、例6随访至2岁11月，复查血C5-OH、尿3-HIVA、3-MCG浓度均正常；例1、2、3末次随访复查血C5-OH、尿3-HIVA、3-MCG浓度仍偏高。所有患儿末次随访肝肾功能、心肌酶、乳酸、血糖等生化指标均正常，生长发育、智力发育正常。嘱其避免感染及饥饿等应激情况，警惕疾病进展为严重代谢紊乱，提高患儿生活质量。

综上所述，新生儿血遗传代谢筛查发现MCCD患儿多无症状，本研究发现2个*MCCCI*基因新变异c.269A>G(p.D90G)和c.1609T>A(p.F537I)，丰富了*MCCCI*基因变异谱。对于新生儿筛查中血C5-OH增高患儿，需对患儿及父母进行尿有机酸分析及基因检测，有助于MCCD早期诊断和治疗，为疾病诊断和遗传咨询提供参考依据。

作者贡献声明：张利明负责数据分析、论文撰写；毋盛楠、郭亚楠负责资料收集；杨建伟、孙红启负责资料整理和分析；杨俊梅、陈永兴负责论文撰写指导和修改。

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] Eldjarn L, Jellum E, Stokke O, et al. Beta-hydroxyisovaleric aciduria and beta-methylcrotonylglycinuria: a new inborn error of metabolism[J]. Lancet, 1970, 2(7671): 521-522. PMID: 4194964. DOI: 10.1016/s0140-6736(70)90140-6.
- [2] 李瑞, 许召杰, 赵鼎, 等. *MCCC2*基因变异致3-甲基巴豆酰辅酶A羧化酶缺乏症患儿的家系分析[J]. 中华医学遗传学杂志, 2021, 38(1): 74-77. PMID: 33423264.

- DOI: 10.3760/cma.j.cn511374-20200110-00021.
- [3] 顾学范. 临床遗传代谢病[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2015: 116-117.
- [4] 贾立云, 王熙, 马翠霞, 等. 石家庄地区3-甲基巴豆酰辅酶A羧化酶缺乏症患者患病率及*MCCCI*、*MCCC2*基因变异分析[J]. 国际生殖健康/计划生育杂志, 2023, 42(2): 111-114. DOI: 10.12280/gjszjk.20220495.
- [5] 戴尊严, 黄靖宇, 魏赛男, 等. 美国临床遗传学检测报告的标准与规范[J]. 中华医学遗传学杂志, 2019, 36(1): 65-91. PMID: 30722095. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1003-9406.2019.01.011.
- [6] Riggs ER, Andersen EF, Cherry AM, et al. Technical standards for the interpretation and reporting of constitutional copy-number variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG) and the Clinical Genome Resource (ClinGen) [J]. Genet Med, 2020, 22(2): 245-257. PMID: 31690835. PMCID: PMC7313390. DOI: 10.1038/s41436-019-0686-8.
- [7] Frazier DM, Millington DS, McCandless SE, et al. The tandem mass spectrometry newborn screening experience in North Carolina: 1997-2005[J]. J Inherit Metab Dis, 2006, 29(1): 76-85. PMID: 16601872. DOI: 10.1007/s10545-006-0228-9.
- [8] 谢波波, 罗静思, 雷亚琴, 等. 一种新的复合杂合突变导致3-甲基巴豆酰辅酶A羧化酶缺乏症[J]. 中华医学遗传学杂志, 2016, 33(5): 657-661. PMID: 27577216. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1003-9406.2016.05.017.
- [9] 顾学范, 韩连书, 余永国. 中国新生儿遗传代谢病筛查现状及展望[J]. 罕见病研究, 2022, 1(1): 13-19. DOI: 10.12376/j.issn.2097-0501.2022.01.003.
- [10] 马胜举, 赵德华, 马坤, 等. 河南省2013-2019年新生儿遗传代谢病筛查回顾性分析[J]. 检验医学与临床, 2020, 17(14): 1965-1968. DOI: 10.3969/j.issn.1672-9455.2020.14.006.
- [11] Cho KL, Kim YJ, Yang SH, et al. Maternal 3-methylcrotonyl-coenzyme A carboxylase deficiency with elevated 3-hydroxyisovalerylcarnitine in breast milk[J]. Korean J Pediatr, 2016, 59(Suppl 1): S41-S44. PMID: 28018443. PMCID: PMC5177709. DOI: 10.3345/kjp.2016.59.11.S41.
- [12] 孟卫京, 樊军, 卢文亮, 等. 新生儿筛查中疑似3-甲基巴豆酰辅酶A羧化酶缺乏症分析[J]. 实用医技杂志, 2019, 26(10): 1228-1231. DOI: 10.19522/j.cnki.1671-5098.2019.10.002.
- [13] Baumgartner MR, Almashanu S, Suormala T, et al. The molecular basis of human 3-methylcrotonyl-CoA carboxylase deficiency[J]. J Clin Invest, 2001, 107(4): 495-504. PMID: 11181649. PMCID: PMC199271. DOI: 10.1172/JCI11948.
- [14] 贾倩芳, 周福军, 崔清洋. 单亲二倍体致3-甲基巴豆酰辅酶A羧化酶缺乏症1例报告并文献复习[J]. 临床儿科杂志, 2021, 39(11): 836-838. DOI: 10.3969/j.issn.1000-3606.2021.11.010.
- [15] 宫丽霏, 叶军, 韩连书, 等. 母源性3-甲基巴豆酰辅酶A羧化酶缺乏症临床及基因突变分析[J]. 中华医学遗传学杂志, 2013, 30(5): 574-578. PMID: 24078573. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1003-9406.2013.05.014.
- [16] Morscher RJ, Grünert SC, Bürer C, et al. A single mutation in *MCCCI* or *MCCC2* as a potential cause of positive screening for 3-methylcrotonyl-CoA carboxylase deficiency[J]. Mol Genet Metab, 2012, 105(4): 602-606. PMID: 22264772. DOI: 10.1016/j.ymgme.2011.12.018.
- [17] Cho SY, Park HD, Lee YW, et al. Mutational spectrum in eight Korean patients with 3-methylcrotonyl-CoA carboxylase deficiency[J]. Clin Genet, 2012, 81(1): 96-98. PMID: 22150417. DOI: 10.1111/j.1399-0004.2011.01704.x.
- [18] 叶军, 宫丽霏, 韩连书, 等. 新生儿筛查疑似3-甲基巴豆酰辅酶A羧化酶缺乏症患儿的随访及基因分析[J]. 中华儿科杂志, 2014, 52(6): 409-414. PMID: 25190158. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0578-1310.2014.06.003.
- (本文编辑: 王颖)
- (版权所有©2024中国当代儿科杂志)