

原发性肉碱缺乏症一家系的 SLC22A5 基因突变检测与产前诊断

苏艳华 刘洋 谢建生 徐志勇 吴维青 耿茜 罗福薇

【摘要】 目的 对 1 例原发性肉碱缺乏症患儿及其家系进行 SLC22A5 基因突变检测,确定其突变位点,为家系提供遗传咨询和产前诊断。**方法** 收集该家系成员的外周血标本及先证者母亲的羊水标本,提取基因组 DNA,运用 Sanger 法对家系中各成员进行 SLC22A5 基因 10 个外显子的直接测序,并对羊水标本行常规染色体核型分析及应用多重连接依赖探针扩增技术(multiplex ligation-dependent probe amplifying, MLPA)检测常见染色体微缺失综合征。**结果** Sanger 法 DNA 测序检测出该家系中先证者携带 SLC22A5 基因 c. 760C>T(p. R254X)纯合突变,先证者父亲、母亲和姐姐均携带 SLC22A5 基因 c. 760C>T(p. R254X)杂合突变。先证者母亲羊水标本也检测出 SLC22A5 基因 c. 760C>T(p. R254X)杂合突变,羊水染色体核型分析及 MLPA 检测均无异常发现。**结论** SLC22A5 基因 c. 760C>T 突变可能是本家系中先证者患原发性肉碱缺乏症的致病突变,Sanger 测序等技术可为原发性肉碱缺乏症家系提供遗传咨询和产前诊断服务。

【关键词】 SLC22A5 基因; 突变; 原发性肉碱缺乏症; 新型有机阳离子转运体 2

Genetic and prenatal diagnosis for a Chinese family with primary carnitine deficiency* Su Yanhua^{1,2}, Liu Yang^{2,3}, Xie Jiansheng², Xu Zhiyong², Wu Weiqing², Geng Qian², Luo Fuwei². ¹(Grade 2012 Master Program for Obstetrics and Gynecology, Guangdong Medical University, Guangzhou, Guangdong 518028, P. R. China); ²(Birth Defects Prevention and Control Laboratory, Guangzhou Medical University Affiliated Shenzhen Maternity and Child Healthcare Hospital, Shenzhen, Guangdong 518028, P. R. China); ³(Grade 2013 Master Program for Clinical Laboratory Diagnostics, Southern Medical University, Guangzhou, Guangdong 518010, P. R. China)

Corresponding author: Xie Jiansheng, Email: jianshengxie2000@aliyun.com

【Abstract】 Objective To identify potential mutation of SLC22A5 gene in a 5-month-old boy affected with primary carnitine deficiency and provide genetic counseling and prenatal diagnosis for the members of his family. **Methods** DNA was extracted from peripheral blood samples derived from the proband, his parents and elder sister, as well as amniotic fluid from his pregnant mother. All of the 10 exons of the SLC22A5 gene were amplified by PCR and subjected to Sanger sequencing. The amniotic fluid sample was also subjected to G-banded karyotyping and multiplex ligation-dependent probe amplification (MLPA). **Results** A homozygous mutation c. 760C>T (p. R254X) of the SLC22A5 gene was detected in the proband. Heterozygous mutation c. 760C>T (p. R254X) was also found in other family members including the fetus. The karyotyping and chromosomal microdeletion testing for the amniotic fluid sample were both normal. **Conclusion** The newly identified homozygous nonsense c. 760C>T (p. R254X) mutation of the SLC22A5 gene probably underlies the primary carnitine deficiency of the proband. Genetic counseling and prenatal diagnosis have been provided for this family.

【Key words】 SLC22A5 gene; Mutation; Primary carnitine deficiency; Novel organic cation transporter-2

* Supported by a Knowledge Innovation Program from the Science and Technology R&D Fund of Shenzhen City (JCYJ20130402093618001)

DOI:10.3760/cma.j.issn.1003-9406.2015.04.008

基金项目:2013 年度深圳市科技研发基金知识创新计划项目(JCYJ20130402093618001)

作者单位:518028 广州医科大学 2012 级妇产科学硕士研究生(苏艳华);深圳市妇幼保健院深圳出生缺陷预防控制重点实验室(苏艳华、刘洋、谢建生、徐志勇、吴维青、耿茜、罗福薇);南方医科大学 2013 级临床检验诊断学硕士研究生(刘洋)

通信作者:谢建生, Email: jianshengxie2000@aliyun.com

原发性肉碱缺乏症(primary carnitine deficiency, PCD)是一种由于肉碱转运障碍而导致的常染色体隐性遗传病^[1],Karpati 等^[2]于 1975 年首次对该疾病进行了报道,1988 年 Treem 等^[3]研究证实细胞膜肉碱转运障碍会导致 PCD 的发生。1999 年首次在 PCD 患者体内检测到编码新型有机阳离子转运体-2 (novel organic cation transporter-2, OCTN2) 的基因 SLC22A5 发生突变^[1, 4]。原发性肉碱缺乏症患者主要表现为代谢紊乱相关症状,如低酮性低血糖、转氨酶升高、血氨升高、肝肿大等或(和)心脏异常如心脏扩大、左心室射血分数降低、心肌病等^[5],可以表现为慢性进行性损害,也可以表现为急性能量代谢障碍危象,甚至猝死。该病可以通过补充左旋肉碱治疗而达到临床痊愈。因此,基因检测对于早期发现、早期诊断、早期治疗肉碱缺乏症有着重要意义。

SLC22A5 基因定位于 5q31 区,包含 10 个外显子^[6]。SLC22A5 基因编码蛋白 OCTN2 是一个含有 557 个氨基酸的有机阳离子转运体。OCTN2 的主要功能是以一种 Na^+ 依赖模式将肉碱(L- β 羟- γ 三甲氨基丁酸)由细胞外转运至细胞内。而 SLC22A5 基因突变会导致细胞膜上的肉碱转运装置 OCTN2 缺乏或功能丧失,使肉碱无法正常转运入细胞内。当细胞内肉碱缺乏时,将会导致长链脂肪酸无法由细胞质转运入线粒体内进行 β -氧化反应^[7]。长链脂肪酸氧化代谢功能障碍导致组织能量供应不足,特别是一些高度依赖脂肪酸氧化供能的组织,如心肌等^[8],无法转运入细胞内的肉碱随尿大量流失,造成血液中肉碱浓度下降^[5, 7]。

我们对一个 PCD 家系进行了 SLC22A5 基因突变分析和产前诊断。

1 对象与方法

1.1 对象 先证者(II_2),男,江西省吉安籍,出生后 5 个月因突发呕吐伴精神差入院治疗。查体:嗜睡、面色苍白、反应差伴呻吟、肝脏右肋下 6 cm,质硬。辅助检查:心脏彩超示左心增大,收缩功能正常低限。超声显示肝脏弥漫性增大。心肌酶谱示乳酸脱氢酶 1783 U/L(正常参考值:100~240 U/L)、肌酸激酶 865 U/L(正常参考值:24~194 U/L)、天冬氨酸氨基转移酶 354 U/L(正常参考值:0~40 U/L)、肌酸激酶同工酶 42.9 ng/mL(正常参考值:0.1~4.94 ng/mL)。血糖 4.2 mmol/L(正常参考值:3.89~6.11 mmol/L)、血氨 126.10 $\mu\text{mol/L}$ (正常参考值:11~35 $\mu\text{mol/mL}$)、谷丙转氨酶 118 U/L(正常参考值:0~40 U/L)。住院期间患儿突发心室扑动、心室颤动、呼吸衰竭,经抢救无效于住院 21h 后死亡。患儿死亡后第 2 日,其生前

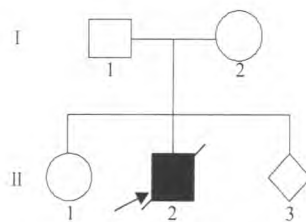


图 1 原发性肉碱缺乏症家系图

血清串联质谱分析结果提示肉碱缺乏(游离肉碱 0.918 $\mu\text{mol/L}$,正常参考范围为 10~50 $\mu\text{mol/L}$)。死亡诊断为:原发性肉碱缺乏症、致死性室性心律失常(室扑、室颤)、心源性休克、急性呼吸衰竭。先证者母亲再次妊娠后来我院行遗传咨询与产前诊断。先证者父母双亲(I_1 、 I_2)非近亲婚配,无 PCD 家族史(图 1)。在先证者父母知情同意的原则下完成病例资料采集,接收 II_2 生前保存的外周血 DNA 标本,并采集 I_1 、 I_2 及 II_1 的外周血 5 mL(EDTA 抗凝),签署了羊水穿刺术及产前诊断知情同意书后,抽取 I_2 中孕期胎儿羊水 20 mL 备用。

1.2 方法

1.2.1 SLC22A5 基因突变检测 (1)基因组 DNA 提取:采用 Gentra Puregene Blood Kit(德国 Qiagen 公司生产)提取外周血基因组 DNA。羊膜腔穿刺抽取先证者母亲羊水 2 管(美国 BD 15 mL 离心管),共 20 mL,取其中一管 10 mL 采用 Gentra Puregene Cell Kit(德国 Qiagen 公司生产)提取羊水细胞基因组 DNA。(2)PCR 反应:采用 Primer5.0 对待扩增的 SLC22A5 基因的 10 个外显子进行引物序列设计。采用 S1000 Thermal Cycler 对目的基因进行扩增。PCR 产物经 1.5% 琼脂糖凝胶电泳鉴定。采用 G:Box 凝胶成像系统对电泳结果进行分析。(3)回收及纯化 PCR 产物:采用 E. Z. N. A Gel Extraction Kit 回收纯化琼脂糖凝胶中的扩增产物。(4)Sanger 测序:运用 CEQ8000 Genetic Analysis System 对扩增产物进行直接测序分析。(5)确定突变位点:将测序结果与 GeneBank 中的 SLC22A5 基因参考序列(NM_003060)进行比对,进而确定突变位点。

1.2.2 羊水染色体核型分析 取另一管羊水 10 mL,经培养后常规制备染色体,经瑞氏-吉姆萨染色后油镜下分析 30 个核型。

1.2.3 羊水染色体微缺失检测 应用多重连接依赖探针扩增技术(multiplex ligation-dependent probe amplifying, MLPA)P036、P070、P245 三类不同种类混合探针(MRC-Holland 公司生产)检测羊水染色体微缺失综合征(包括了 Prader-Willi/Angelman 综合征、DiGeorge 综合征、Williams 综合征、Cri du Chat 综合征)。

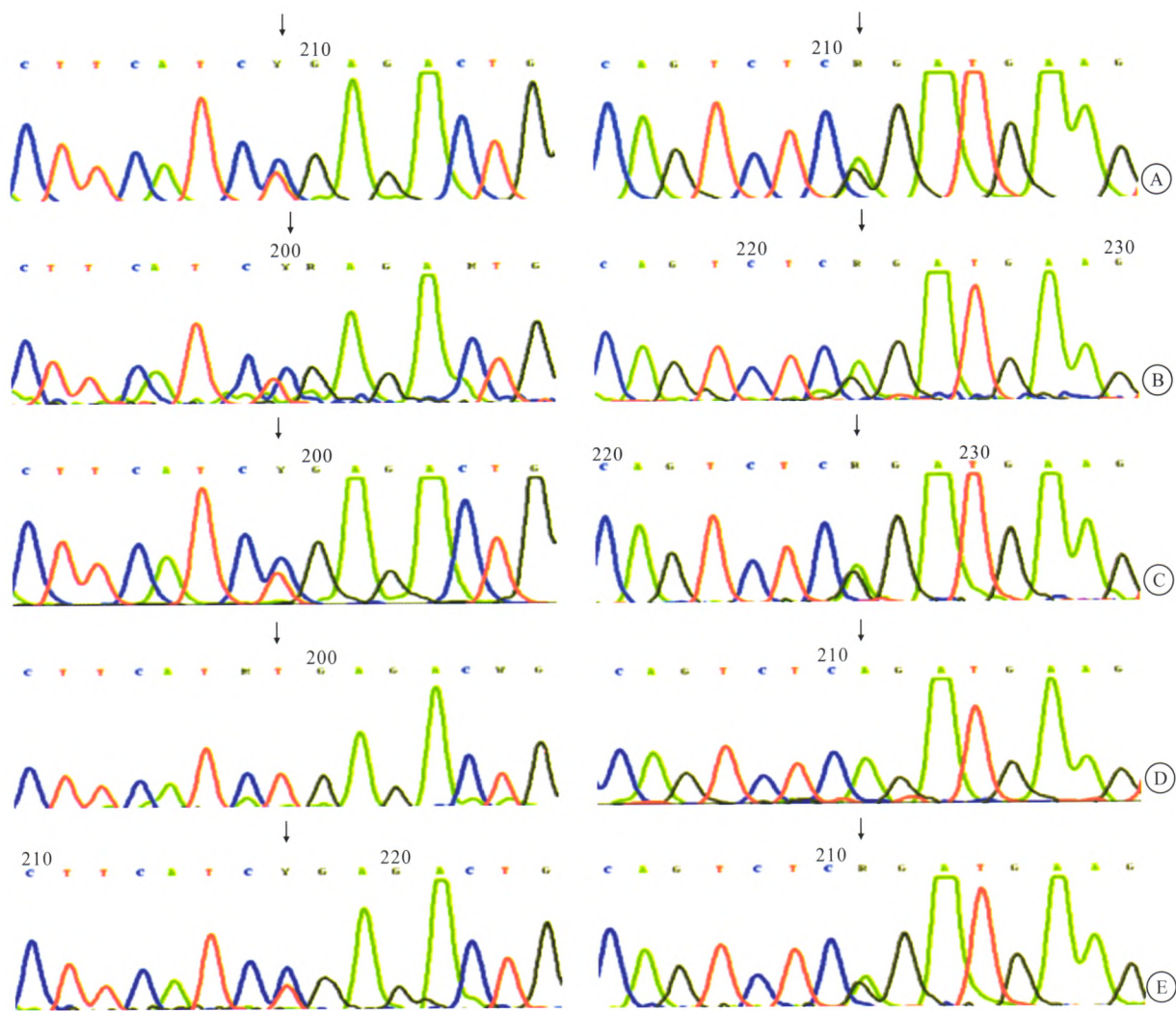


图 2 原发性肉碱缺乏症家系 SLC22A5 基因第 4 外显子 c.760 位点正向(左)和反向(右)测序峰图 A: I₁; B: I₂; C: II₁; D: II₂; E: II₃;正常序列为:F-CTTCATCCGAGACTG/R-CAGTCTCGGATGAAG;箭头所指为 SLC22A5 基因 c.760C>T(p. R254X)突变位点;II₂(先证者),为 c.760C>T 突变纯合子,I₁、I₂、II₁、II₃ 峰图均显示为 c.760C>T 突变杂合子

2 结果

2.1 Sanger 法测序及结果分析 先证者 SLC22A5 基因第 4 外显子存在 c.760C>T 纯合突变,其父母、姐姐及先证者母亲腹中胎儿均为 c.760C>T 杂合突变(图 2)。

2.2 羊水细胞染色体 G 显带核型分析结果 染色体 G 显带核型为 46,XN。

2.3 MLPA 羊水染色体微缺失检测结果 P036、P070、P245 探针均无异常发现。

2.4 随访 先证者母亲(I₂)孕期定期产检,孕程顺利,中孕期及晚孕期胎儿Ⅲ级超声检查结果未见明显异常,于 2014 年 8 月足月顺产一名男婴,产程顺利,产后母婴健康;婴儿满月时于儿童保健科常规体检及串联质谱检测结果未见明显异常(游离肉碱 20.412 μmol/L,正常参考值为 10~50 μmol/L)。将继续对该男婴的健康情况进行跟踪随访 2~3 年。

3 讨论

原发性肉碱缺乏症临床表现因发病年龄及受累器官不同而有差异。婴幼儿期发病主要表现为低酮性低血糖,肝脏肿大,谷丙转氨酶和天冬氨基转移酶升高;儿童期发病主要表现为骨骼肌病变、肌酸激酶升高以及心肌病;成年期发病主要特征为心肌病、心律失常及易疲劳。婴幼儿和儿童期临床表现较典型,成人患者大多病情轻微或无明显症状^[7]。Shibbani 等^[9]对 61 例文献报道的 PCD 患者进行分析发现,心脏功能异常发生率最高,约 62.3%,但同时发生心脏功能异常和代谢紊乱的概率较低。原发性肉碱缺乏症发病率在日本为 1/40 000,澳大利亚为 1/37 000~1/100 000^[10]。Lee 等^[11]的研究发现,在中国台湾地区,PCD 的发病率在新生儿中约为 1/67 000,在母亲中约为 1/33 000。在中国大陆地区,针对 PCD 的流行病学调查数据尚未见确切报道。PCD 患者血浆游离肉碱浓度通常小于 5

μmol/L(正常参考值:10~60 μmol/L),该指标是诊断 PCD 的重要依据。随着串联质谱分析技术在新生儿筛查中的应用,越来越多的 PCD 患儿及母亲得以诊断^[12]。为了进一步确诊,可对患者进行皮肤成纤维细胞肉碱转运能力进行测定(PCD 患者皮肤成纤维细胞肉碱转运能力低于正常人水平的 10%)或对 SLC22A5 基因突变进行检测^[1, 7, 13]。

SLC22A5 基因编码的蛋白质 OCTN2 由 557 个氨基酸组成,定植于细胞膜上,含 12 个跨膜结构域。查阅 ARUP 实验室的 SLC22A5 数据(http://www.arup.utah.edu/database/OCTN2/OCTN2_display.php)发现,目前已经报道了 184 种 SLC22A5 基因突变。其中错义突变占 54%,无义突变占 8%。约 81% 的突变为致病性突变。大部分错义突变影响 OCTN2 的跨膜区域或者细胞内区域,但有两种错义突变(P46S 和 R83L)比较特殊,其主要是影响 OCTN2 的糖基化和成熟^[14]。Rose 等^[15]调查发现,在女性 PCD 患者中,有临床症状的患者无义突变的发生频率明显高于无症状患者。目前大多数研究表明,PCD 患者基因型与临床表型之间无明显的联系,特别是在有临床表现的患者中^[16-17]。不同患者临床症状的不同可能是由环境因素导致,如感染、药物(如三甲基乙酸)、长期禁食、肉碱摄入量等^[18-19]。

我们报告的家系携带的突变 c. 760C>T(p. R254X)位于 SLC22A5 基因第 4 外显子,为无义突变。该突变导致对应的 mRNA 密码子 CGA 变为 UGA(终止密码子),mRNA 在翻译过程中提前终止于第 254 位氨基酸,产生了只含有 5 个跨膜结构域的截短蛋白,失去了 OCTN2 的正常功能。该种突变由 Tang 等^[20]于 2002 从两例分别为中国台湾籍和中国澳门籍的 PCD 患者身上发现。Tang 等对 250 名中国香港居民进行 R254X 突变筛查,发现该种突变的中国香港人群携带率为 1/125,由此估计 R254X 纯合突变导致 PCD 的概率为 1/62 500。SLC22A5 基因突变谱存在着显著的种族地区差异,在中国台湾地区,c. 760C>T(p. R254X)突变最为常见,约 50% 的 PCD 患者是由该类突变引起的^[11]。Lee 等^[11]研究发现,在中国台湾地区,p. S467C 是母亲患者中最常见的 PCD 突变类型,而 p. R254X 则在婴幼儿和儿童患者中最常见。在中国大陆地区尚未见文献确切报道 c. 760C>T(p. R254X)突变。

持续规律地补充肉碱是 PCD 的主要治疗方法,该法能够改善 PCD 患者代谢紊乱相关表现及骨骼肌、心肌功能异常等一系列症状。PCD 具有潜在致死性,特别是在婴幼儿期发病时,若未及时诊断,很可能会导致

死亡。研究表明,在无明显临床表现的 PCD 患者中,其发生心脏突发事件的概率明显高于正常人。早期诊断及治疗可以避免患者受累器官出现不可逆损伤及突发死亡事件的发生。对患者及其家系进行 SLC22A5 基因检测,确定其突变位点,不仅能够确诊 PCD 及检出家属中无明显临床表现的患者,而且能够预测其后代患该病的概率,因此遗传咨询对 PCD 患者及其家系成员意义重大。

我们通过对一个 PCD 家系进行分子遗传学检测,揭示了该家系致病基因 SLC22A5 的突变位点,并在此基础上,为先证者母亲进行了产前诊断。本次研究是在先证者死亡后进行,所以未能对先证者进行皮肤成纤维细胞肉碱转运能力测定。由于目前国内此种病例报道数目偏少,且大部分报道病例未进行 SLC22A5 基因突变检测,从而导致调查 PCD 在中国大陆地区的流行情况和基因突变谱受到很大限制。相信随着串联质谱技术普及和分子生物学检测技术的成熟,中国大陆地区 PCD 的发病情况和基因突变情况将会得到进一步的阐明。

参 考 文 献

[1] Nezu J, Tamai I, Oku A, et al. Primary systemic carnitine deficiency is caused by mutations in a gene encoding sodium ion-dependent carnitine transporter [J]. Nat Genet, 1999, 21(1): 91-94.

[2] Karpati G, Carpenter S, Engel AG, et al. The syndrome of systemic carnitine deficiency. Clinical, morphologic, biochemical, and pathophysiologic features [J]. Neurology, 1975, 25(1): 16-24.

[3] Treem WR, Stanley CA, Finegold DN, et al. Primary carnitine deficiency due to a failure of carnitine transport in kidney, muscle, and fibroblasts[J]. N Engl J Med, 1988, 319(20): 1331-1336.

[4] Wang Y, Ye J, Ganapathy V, et al. Mutations in the organic cation/carnitine transporter OCTN2 in primary carnitine deficiency [J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 1999, 96(5): 2356-2360.

[5] Longo N, Amat di San Filippo C, Pasquali M. Disorders of carnitine transport and the carnitine cycle [J]. Am J Med Genet C Semin Med Genet, 2006, 142C(2): 77-85.

[6] Yamak A, Bitar F, Karam P, et al. Exclusive cardiac dysfunction in familial primary carnitine deficiency cases: a genotype-phenotype correlation [J]. Clin Genet, 2007, 72(1): 59-62.

[7] Magoulas PL, El-Hattab AW. Systemic primary carnitine deficiency: an overview of clinical manifestations, diagnosis, and management [J]. Orphanet J Rare Dis, 2012, 7:68.

[8] Scolletta S, Biagioli B. Energetic myocardial metabolism and oxidative stress: let's make them our friends in the fight against

- heart failure [J]. Biomed Pharmacother, 2010, 64(3): 203-207.
- [9] Shibbani K, Fahed AC, Al-Shaar L, et al. Primary carnitine deficiency: novel mutations and insights into the cardiac phenotype [J]. Clin Genet, 2014, 85(2):127-137.
- [10] Wilcken B, Wiley V, Sim KG, et al. Carnitine transporter defect diagnosed by newborn screening with electrospray tandem mass spectrometry [J]. J Pediatr, 2001, 138(4): 581-584.
- [11] 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.
- [12] Lehotay DC, Hall P, Lepage J, et al. LC-MS/MS progress in newborn screening [J]. Clin Biochem, 2011, 44(1): 21-31.
- [13] El-Hattab AW, Li FY, Shen J, et al. Maternal systemic primary carnitine deficiency uncovered by newborn screening: clinical, biochemical, and molecular aspects [J]. Genet Med, 2010, 12(1): 19-24.
- [14] Filippo CA, Ardon O, Longo N. Glycosylation of the OCTN2 carnitine transporter: study of natural mutations identified in patients with primary carnitine deficiency[J]. Biochim Biophys Acta, 2011, 1812(3): 312-320.
- [15] Rose EC, di San Filippo CA, Ndukwe Erlingsson UC, et al. Genotype-phenotype correlation in primary carnitine deficiency [J]. Hum Mutat, 2012, 33(1): 118-123.
- [16] Li FY, El-Hattab AW, Bawle EV, et al. Molecular spectrum of *SLC22A5* (*OCTN2*) gene mutations detected in 143 subjects evaluated for systemic carnitine deficiency [J]. Hum Mutat, 2010, 31(8): E1632-E1651.
- [17] Lamhonwah AM, Olpin SE, Pollitt RJ, et al. Novel *OCTN2* mutations: no genotype-phenotype correlations: early carnitine therapy prevents cardiomyopathy [J]. Am J Med Genet, 2002, 111(3): 271-284.
- [18] Rasmussen J, Nielsen OW, Lund AM, et al. Primary carnitine deficiency and pivalic acid exposure causing encephalopathy and fatal cardiac events [J]. J Inherit Metab Dis, 2013, 36(1): 35-41.
- [19] Wang Y, Korman SH, Ye J, et al. Phenotype and genotype variation in primary carnitine deficiency [J]. Genet Med, 2001, 3(6): 387-392.
- [20] Tang NL, Hwu WL, Chan RT, et al. A founder mutation (R254X) of *SLC22A5* (*OCTN2*) in Chinese primary carnitine deficiency patients [J]. Hum Mutat, 2002, 20(3): 232-246.
- (收稿日期:2014-06-08)
- (本文编辑 刘华)

• 读者 • 作者 • 编者 •

中华医学会系列杂志论文作者署名规范

为尊重作者的署名权,弘扬科学道德和学术诚信精神,中华医学会系列杂志论文作者署名应遵守以下规范。

1 作者署名

中华医学会系列杂志论文作者姓名在题名下按序排列,排序应在投稿前由全体作者共同讨论确定,投稿后不应再作改动,确需改动时必须出示单位证明以及所有作者亲笔签名的署名无异议书面证明。

作者应同时具备以下四项条件:(1)参与论文选题和设计,或参与资料分析与解释;(2)起草或修改论文中关键性理论或其他主要内容;(3)能按编辑部的修改意见进行核修,对学术问题进行解答,并最终同意论文发表;(4)除了负责本人的研究贡献外,同意对研究工作各方面的诚信问题负责。仅参与获得资金或收集资料者不能列为作者,仅对科研小组进行一般管理者也不宜列为作者。

2 通信作者

每篇论文均需确定一位能对该论文全面负责的通信作者。通信作者应在投稿时确定,如在来稿中未特殊标明,则视第一作者为通信作者。集体署名的论文应将对该文负责的关键人物列为通信作者。规范的多中心或多学科临床随机对照研究,如主要责任者确实超过一位的,可酌情增加通信作者。无论包含几位作者,均需标注通信作者,并注明其 Email 地址。

3 同等贡献作者

不建议著录同等贡献作者,需确定论文的主要责任者。

确需著录同等贡献作者时,可在脚注作者项后另起一行著录“前 X 位作者对本文有同等贡献”,英文为“×× and ×× contributed equally to the article”。英文摘要中如同等贡献者为第一作者且属不同单位,均需注录其单位,以*、#、△、※等顺序标注。

同一单位同一科室作者不宜著录同等贡献。作者申请著录同等贡献时需提供全部作者的贡献声明,期刊编辑委员会进行核查,必要时可将作者贡献声明刊登在论文结尾处。

4 志谢

对给予实质性帮助但不符合作者条件的单位或个人可在文后给予志谢,但必须征得志谢人的书面同意。被志谢者包括:(1)对研究提供资助的单位和个人、合作单位;(2)协助完成研究工作和提供便利条件的组织和个人;(3)协助诊断和提出重要建议的人;(4)给予转载和引用权的资料、图片、文献、研究思想和设想的所有者;(5)做出贡献又不能成为作者的人,如提供技术帮助和给予财力、物力支持的人,此时应阐明其支援的性质;(6)其他。不宜将应被志谢人放在作者的位置上,混淆作者和被志谢者的权利和义务。

作者：苏艳华，刘洋，谢建生，徐志勇，吴维青，耿茜，罗福薇，Su Yanhua，Liu Yang，Xie Jiansheng，Xu Zhiyong，Wu Weiqing，Geng Qian，Luo Fuwei

作者单位：苏艳华,Su Yanhua(518028 广州医科大学;深圳市妇幼保健院深圳出生缺陷预防控制重点实验室)，刘洋,Liu Yang(深圳市妇幼保健院深圳出生缺陷预防控制重点实验室;南方医科大学)，谢建生,徐志勇,吴维青,耿茜,罗福薇,Xie Jiansheng,Xu Zhiyong,Wu Weiqing,Geng Qian,Luo Fuwei(深圳市妇幼保健院深圳出生缺陷预防控制重点实验室)

刊名：中华医学遗传学杂志 **ISTIC PKU**

英文刊名：Chinese Journal of Medical Genetics

年，卷(期)：2015, 32(4)

参考文献(20条)

1. [Nezu J, Tamai I, Oku A, et al. Primary systemic carnitine deficiency is caused by mutations in a gene encoding sodium iondependent carnitine transporter\[J\]. Nat Genet, 1999, 21\(1\):91-94. 1999](#)

2. [Karpati G, Carpenter S, Engel AG, et al. The syndrome of systemic carnitine deficiency. Clinical, morphologic, biochemical, and pathophysiologic features\[J\]. Neurology, 1975, 25\(1\):16-24. 1975](#)

3. [Treem WR, Stanley CA, Finegold DN, et al. Primary carnitine deficiency due to a failure of carnitine transport in kidney, muscle, and fibroblasts\[J\]. N Engl J Med, 1988, 319\(20\):1331-1336. 1988](#)

4. [Wang Y, Ye J, Ganapathy V, et al. Mutations in the organic cation/earnitine transporter OCTN2 in primary carnitine deficiency\[J\]. Proc Natl Acad Sci U S A, 1999, 96\(5\):2356-2360. 1999](#)

5. [Longo N, Amat di San Filippo C, Pasquali M. Disorders of carnitine transport and the carnitine cycle\[J\]. Am J Med Genet C Semin Med Genet, 2006, 142C\(2\):77-85. 2006](#)

6. [Yamak A, Bitar F, Karam P, et al. Exclusive cardiac dysfunction in familial primary carnitine deficiency cases:a genotype-phenotype correlation\[J\]. Clin Genet, 2007, 72 \(1\):59-62. 2007](#)

7. [Magoulas PL, El-Hattab AW. Systemic primary carnitine deficiency:an overview of clinical manifestations, diagnosis, and management\[J\]. Orphanet J Rare Dis, 2012, 7:68. 2012](#)

8. [Scolletta S, Biagioli B. Energetic myocardial metabolism and oxidative stress:let’s make them our friends in the fight against heart failure\[J\]. Biomed Pharmacother, 2010, 64\(3\):203-207. 2010](#)

9. [Shibbani K, Fahed AC, Al-Shaar L, et al. Primary carnitine deficiency: novel mutations and insights into the cardiac phenotype\[J\]. Clin Genet, 2014, 85\(2\):127-137. 2014](#)

10. [Wilcken B, Wiley V, Sim KG, et al. Carnitine transporter defect diagnosed by newborn screening with electrospray tandem mass spectrometry\[J\]. J Pediatr, 2001, 138\(4\):581-584. 2001](#)

11. [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. 2010](#)

12. [Lehotay DC, Hall P, Lepage J, et al. LC-MS/MS progress in newborn screening\[J\]. Clin Biochem, 2011, 44\(1\):21-31. 2011](#)

13. [El-Hattab AW, Li FY, Shen J, et al. Maternal systemic primary carnitine deficiency uncovered by newborn screening:clinical, biochemical, and molecular aspects 【Jk Genet Med, 2010, 12\(1\):19-24. 2010](#)

14. [Filippo CA, Ardon O, Longo N. Glycosylation of the OCTN2 carnitine transporter:study of natural mutations identified in patients with primary carnitine deficiency\[J\]. Biochim Biophys Acta, 2011, 1812\(3\):312-320. 2011](#)

15. [Rose EC, di San Filippo CA, Ndukwe Erlingsson UC, et al. Genotype-phenotype correlation in primary carnitine deficiency\[J\]. Hum Mutat, 2012, 33\(1\):118-123. 2012](#)

16. [Li FY, El-Hattab AW, Bawle EV, et al. Molecular spectrum of SLC22A5 \(OCTN2\)gene mutations detected in 143 subjects evaluated for systemic carnitine deficiency\[J\]. Hum Mutat, 2010, 31\(8\):E1632-E1651. 2010](#)

17. [Lamhonwah AM, Olpin SE, Pollitt RJ, et al. Novel OCTN2 mutations:no genotype-phenotype correlations:early carnitine therapy prevents cardiomyopathy\[J\]. Am J Med Genet, 2002, 111\(3\):271-284. 2002](#)

18. [Rasmussen J, Nielsen OW, Lund AM, et al. Primary carnitine deficiency and pivalic acid exposure causing encephalopathy and fatal cardiac events\[J\]. J Inherit Metab Dis, 2013, 36\(1\):35-41. 2013](#)

19. [Wang Y, Korman SH, Ye J, et al. Phenotype and genotype variation in primary carnitine deficiency\[J\]. Genet Med, 2001, 3\(6\):387-392. 2001](#)

20. [Tang NL, Hwu WL, Chan RT, et al. A founder mutation \(R254X\) of SLC22A5 \(OCTN2\) in Chinese primary carnitine deficiency patients\[J\]. Hum Mutat, 2002, 20\(3\):232-246. 2002](#)

引用本文格式：[苏艳华](#). [刘洋](#). [谢建生](#). [徐志勇](#). [吴维青](#). [耿茜](#). [罗福薇](#). [Su Yanhua](#). [Liu Yang](#). [Xie Jiansheng](#). [Xu Zhiyong](#). [Wu Weiqing](#). [Geng Qian](#). [Luo Fuwei](#) 原发性肉碱缺乏症一家系的SLC22A5基因突变检测与产前诊断[期刊论文]-[中华医学遗传学杂志](#) 2015 (4)