

doi: 10.7499/j.issn.1008-8830.2404036

论著 · 临床研究

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

李映雪¹ 王冬娟² 周茂彬¹ 孙浩轩¹ 洪思琦¹ 蒋莉¹ 郭艺¹

(1. 重庆医科大学附属儿童医院神经内科/国家儿童健康与疾病临床医学研究中心/重庆市重点实验室/儿童发育疾病研究教育部重点实验室, 重庆 400014; 2. 重庆医科大学附属儿童医院分子中心, 重庆 400014)

[摘要] **目的** 探索 m.8993T>G 变异致 Leigh 综合征的早期诊断生物学标志。**方法** 回顾性分析 2014 年 1 月—2024 年 1 月在重庆医科大学附属儿童医院确诊的 4 例 m.8993T>G 相关 Leigh 综合征患儿的临床资料并文献复习。**结果** 4 例患儿血氨基酸和酰基肉碱谱分析发现瓜氨酸降低, 其中 1 例最早于新生儿遗传代谢病筛查发现。目前已报道的 m.8993T>G 变异合并低瓜氨酸血症的线粒体病患儿 (含该研究 4 例) 共 26 例, 其中 12 例临床表型为 Leigh 综合征或 Leigh 样综合征, 18 例最早于新生儿遗传代谢病筛查发现存在瓜氨酸降低和/或 3-羟基异戊酰肉碱 (C5-OH) 升高。**结论** 低瓜氨酸血症可能是 m.8993T>G 相关 Leigh 综合征早期诊断的血清生物学标志物, 最早可在新生儿遗传代谢病筛查中发现。

[中国当代儿科杂志, 2024, 26 (9): 940-945]

[关键词] Leigh 综合征; m.8993T>G; *MT-ATP6* 基因; 低瓜氨酸血症; 儿童

Leigh syndrome caused by the mitochondrial m. 8993T>G mutation with hypocitrullinemia: a report of four cases and literature review

LI Ying-Xue, WANG Dong-Juan, ZHOU Mao-Bin, SUN Hao-Xuan, HONG Si-Qi, JIANG Li, GUO Yi. Department of Neurology, Children's Hospital of Chongqing Medical University/National Clinical Research Center for Child Health and Disorders/Chongqing Key Laboratory of Pediatrics/Ministry of Education Key Laboratory of Child Development and Disorders, Chongqing 400014, China (Guo Y, Email: yiguo_cq@hotmail.com)

Abstract: Objective To explore early diagnostic biological markers for Leigh syndrome caused by the m.8993T>G mutation. **Methods** A retrospective analysis was performed on the clinical data of four children diagnosed with m.8993T>G mutation-related mitochondrial disease at the Children's Hospital of Chongqing Medical University from January 2014 to January 2024. Additionally, a literature review was conducted. **Results** All four children had plasma amino acid and acylcarnitine analyses that revealed decreased citrulline levels, and one child was initially identified through neonatal genetic metabolic disease screening. According to the literature review, there were 26 children with mitochondrial disease and hypocitrullinemia caused by the m.8993T>G mutation (including the four children in this study). Among these, 12 children exhibited clinical phenotypes of Leigh syndrome or Leigh-like syndrome, while 18 children were identified with hypocitrullinemia and/or elevated levels of 3-hydroxyisovaleryl carnitine (C5-OH) during neonatal genetic metabolic disease screening. **Conclusions** Hypocitrullinemia may serve as a potential biomarker for the early diagnosis of m.8993T>G mutation-associated Leigh syndrome, detectable as early as during neonatal genetic metabolic disease screening.

[Chinese Journal of Contemporary Pediatrics, 2024, 26(9): 940-945]

Key words: Leigh syndrome; m.8993T>G; *MT-ATP6* gene; Hypocitrullinemia; Child

Leigh 综合征 (Leigh syndrome, LS) 又称为亚急性坏死性脑脊髓病, 是一组由遗传因素导致的线粒体功能障碍引发的神经退行性疾病, 也是儿

童期最常见的线粒体脑肌病。LS 由英国神经病理学家 Denis Leigh 于 1951 年首次报道^[1], 多于婴幼儿期起病, 临床常有发育迟缓/倒退、惊厥发作等

[收稿日期] 2024-04-03; [接受日期] 2024-08-05

[作者简介] 李映雪, 女, 硕士研究生, 住院医师。

[通信作者] 郭艺, 女, 主任医师。Email: yiguo_cq@hotmail.com。

表现，血和脑脊液示乳酸升高，影像学检查可见双侧对称性脑干和/或基底节区病变。自1991年首个LS致病基因被鉴定以来，已有超过100个基因被报道为LS的致病基因，常见的致病基因包括 *MT-ATP6*、*MT-ND3*、*MT-ND5*、*MT-ND6*、*SURF1*、*PDHA1*、*SLC19A3*、*SUCLA2*、*ECHS1* 等^[2]。其中，*MT-ATP6*基因编码线粒体复合物V（ATP合酶）的 α 亚基，m.8993T>G变异则是*MT-ATP6*基因最常见的致病变异类型^[3]，该变异引起的线粒体病大多表现为LS。LS的早期诊断具有难度，但早期诊断、早期干预可能改善临床结局^[4]。本研究总结4例m.8993T>G变异相关LS合并低瓜氨酸血症患儿的临床资料，并结合国内外文献分析总结，发现低瓜氨酸血症可能是m.8993T>G相关LS早期诊断的血清学生物标志物。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 研究对象

回顾性分析2014年1月—2024年1月重庆医科大学附属儿童医院确诊的4例m.8993T>G相关LS患儿的临床资料。本研究经重庆医科大学附属儿童医院伦理委员会批准（2024-185），并获得患儿监护人知情同意。

1.2 资料收集

通过检索门诊及住院病历系统、电话随访收集患儿的临床资料，包括：发病年龄、性别、家族史、临床表现、体格检查、实验室检查、血氨基酸及酰基肉碱谱分析、尿有机酸分析、基因报告、影像学资料等辅助检查，治疗及后续随访情况。

1.3 文献复习

以“线粒体病”“瓜氨酸”“Leigh综合征”“m.8993”“citrulline”“*MT-ATP6*”“Leigh syndrome”为关键词，检索中国知网、万方数据知识服务平台和PubMed数据库，检索时间为建库至2024年1月，共检索到符合条件的中文文献0篇，英文文献8篇，并对相关文献临床资料进行总结分析。

2 结果

2.1 一般资料及临床表现

4例m.8993T>G相关LS合并低瓜氨酸血症患儿

起病年龄7~12月龄，主要临床表现为发育倒退或发育迟缓（3/4）、惊厥发作（3/4）、代谢危象（3/4）、肌张力障碍（2/4），此外还可见眼睑下垂、构音障碍、吞咽障碍。所有患儿均有血乳酸升高，血瓜氨酸降低，双侧基底节区和/或脑干对称性异常信号，病程中无高氨血症，尿有机酸中乳清酸、尿嘧啶正常，基因检测均发现外周血存在*MT-ATP6*基因m.8993T>G高异质性变异。患儿1新生儿遗传代谢病筛查时发现瓜氨酸降低，新生儿期2次复查亦降低，其余3例患儿未完善新生儿遗传代谢病筛查。见表1。

2.2 治疗及随访

患儿1，新生儿遗传代谢病筛查即发现瓜氨酸降低，生后1月余完善基因检测发现m.8993T>G高异质性变异，10月龄前神经系统发育及头颅磁共振成像正常，未给予特异性治疗；10月龄时因饥饿诱发代谢危象后出现发育倒退、眼睑下垂、吞咽功能障碍，并出现脑干及基底节区对称性病变，确诊为LS，予以线粒体“鸡尾酒”疗法（大剂量辅酶Q₁₀、维生素E、复合维生素B₅₀、 α -硫辛酸等）治疗半年后复查瓜氨酸水平为正常低值。余3例患儿均于我院就诊时即已出现LS临床症状及影像学异常，经基因检测发现m.8993T>G高异质性变异，给予线粒体“鸡尾酒”疗法，但缺乏瓜氨酸随访资料。

2.3 文献复习

已报道的m.8993T>G变异伴持续性低瓜氨酸血症的线粒体病患者共26例（包括本研究4例）^[5-12]，其中12例临床表现为LS或Leigh样综合征^[5-6, 8-12]，18例于新生儿遗传代谢病筛查中发现^[6-9]。26例患儿最初均因低瓜氨酸血症疑诊为近端尿素循环障碍，但基因检测仅检出外周血高异质性m.8993T>G变异，未发现尿素循环障碍相关基因变异，且血氨、血氨基酸、尿有机酸无明显异常，故均排除了尿素循环障碍诊断。

值得关注的是，18例新生儿遗传代谢病筛查发现瓜氨酸降低和/或C5-OH升高的患儿，虽并无临床表现，但在基因检测发现外周血m.8993T>G高异质性变异后均给予线粒体治疗性营养素（辅酶Q₁₀、维生素B₅₀等）治疗，部分给予瓜氨酸补充，最大随访至47月龄，14例无严重神经系统功能障碍，亦未发现头颅影像学有LS表现^[5-6]。见表2。

表 1 4 例 m.8993T>G 变异相关 LS 患儿的临床资料

项目	患儿 1	患儿 2	患儿 3	患儿 4	参考范围
起病年龄 (月)	10	7	12	12	
性别	女	女	男	男	
临床表现	智力及运动发育倒退, 代谢危象, 肌张力低下, 眼睑下垂, 语音减低, 吞咽障碍	全面发育迟缓, 惊厥发作	惊厥发作, 代谢危象	全面发育迟缓, 惊厥发作, 代谢危象, 肌张力低下	
血乳酸 (mmol/L)	6.65	3.73	2.80	2.75	0.7~2.1
血氨 ($\mu\text{mol/L}$)	50.6	32.3	59.9	23.5	9.0~33.0
瓜氨酸 ($\mu\text{mol/L}$)	3.534	6.159	3.755	5.086	6.5~40.0
鸟氨酸 ($\mu\text{mol/L}$)	38.880	46.003	36.951	47.377	40~350
精氨酸 ($\mu\text{mol/L}$)	24.829	13.977	4.953	19.196	1~45
乳清酸-3 ($\mu\text{mol/L}$)	0.3	0	0	0	0~1.5
尿嘧啶-2 ($\mu\text{mol/L}$)	0	0	0	0	0~7
C3 ($\mu\text{mol/L}$)	3.394	3.966	3.192	3.248	0.3~4.0
变异基因	<i>MT-ATP6</i>	<i>MT-ATP6</i>	<i>MT-ATP6</i>	<i>MT-ATP6</i>	
核苷酸改变	m.8993T>G	m.8993T>G	m.8993T>G	m.8993T>G	
变异异质性 (%)	93.6	97.5	96.0	不详	
头颅磁共振成像	双侧尾状核、豆状核及中脑导水管周围异常信号	双侧基底节区、中脑大脑脚、中脑导水管周围对称性异常信号, MRS 示双侧壳核乳酸峰升高	双侧基底节区、中脑异常信号	双侧基底节区对称性异常信号, 累及双侧中脑大脑脚及中脑导水管周围	
新生儿遗传代谢病筛查	低瓜氨酸血症	-	-	-	

注: [MRS] 磁共振波谱成像。- 示未查。异质性是指由于 mtDNA 突变率极高, 使得一个细胞内同时存在突变型和野生型 mtDNA, 本组患儿外周血 m.8993T>G 异质性 90% 以上, 故称为高异质性。

表 2 已报道 26 例 m.8993T>G 变异合并低瓜氨酸血症患儿的临床资料

编号	新生儿遗传代谢病筛查	瓜氨酸	瓜氨酸数值及参考范围 ($\mu\text{mol/L}$)	C5-OH	C3	变异基因	核苷酸改变	变异异质性 (%)	临床表型	参考文献
1	瓜氨酸降低	降低	3.5 RI: 6.5~40.0	-	正常	<i>MT-ATP6</i>	m.8993T>G	93.6	Leigh 综合征	本研究
2	-	降低	6.2 RI: 6.5~40.0	-	正常	<i>MT-ATP6</i>	m.8993T>G	97.5	Leigh 综合征	本研究
3	-	降低	3.8 RI: 6.5~40.0	-	正常	<i>MT-ATP6</i>	m.8993T>G	96.0	Leigh 综合征	本研究
4	-	降低	5.1 RI: 6.5~40.0	-	正常	<i>MT-ATP6</i>	m.8993T>G	-	Leigh 综合征	本研究
5	正常	降低	3.0 RI: 7.0~47.0	-	-	<i>MT-ATP6</i>	m.8993T>G	96	Leigh 综合征	Wongkittichote 等 2023 ^[5]
6~14	瓜氨酸降低	降低	2.0~17.0 RI: ≥ 55.0	升高	升高	<i>MT-ATP6</i>	m.8993T>G	100	-	Tise 等 2023 ^[6]
15	瓜氨酸降低	降低	2.0 RI: ≥ 55.0	升高	升高	<i>MT-ATP6</i>	m.8993T>G	100	Leigh 综合征	Tise 等 2023 ^[6]
16	瓜氨酸降低, C5-OH 升高	降低	4.0 RI: -	正常高值	正常	<i>MT-ATP6</i>	m.8993T>G	100	-	Peretz 等 2021 ^[7]
17	瓜氨酸降低, C5-OH 升高	降低	2.0 RI: -	-	-	<i>MT-ATP6</i>	m.8993T>G	100	-	Peretz 等 2021 ^[7]

续表 2

编号	新生儿遗传代谢病筛查	瓜氨酸	瓜氨酸数值及参考范围 (μmol/L)	C5-OH	C3	变异基因	核苷酸改变	变异异质性 (%)	临床表型	参考文献
18	瓜氨酸降低, C5-OH 升高	降低	6.0 RI: -	升高	升高	<i>MT-ATP6</i>	m.8993T>G	100	-	Peretz 等 2021 ^[7]
19	C5-OH 升高	降低	5.5 RI: -	升高	升高	<i>MT-ATP6</i>	m.8993T>G	100	-	Peretz 等 2021 ^[7]
20	瓜氨酸降低	降低	6.6 RI: -	升高	正常	<i>MT-ATP6</i>	m.8993T>G	88	-	Peretz 等 2021 ^[7]
21	瓜氨酸降低, C5-OH 升高	降低	2.0 RI: 10.0~45.0	升高	升高	<i>MT-ATP6</i>	m.8993T>G	100	Leigh 样综合征	Balasubramaniam 等 2017 ^[8]
22	瓜氨酸降低	降低	3.4 RI: 10.0~45.0	-	-	<i>MT-ATP6</i>	m.8993T>G	100	Leigh 综合征	Mori 等 2014 ^[9]
23	-	降低	未检测到	-	-	<i>MT-ATP6</i>	m.8993T>G	82	Leigh 综合征	Henriques 等 2012 ^[10]
24	-	降低	5.0 RI: 12.0~32.0	-	-	<i>MT-ATP6</i>	m.8993T>G	95	Leigh 综合征	Debray 等 2010 ^[11]
25	-	降低	9.0 RI: 12.0~32.0	-	-	<i>MT-ATP6</i>	m.8993T>G	95	Leigh 综合征	Debray 等 2010 ^[11]
26	-	降低	1.0 RI: 3.0~35.0	-	-	-	m.8993T>G	95	Leigh 综合征	Enns 等 2006 ^[12]

注: [C3] 丙酰肉碱; [C5-OH] 3-羟异戊酰肉碱。-示文献未明确提及; RI 示文献中的参考范围。

3 讨论

大部分 LS 的血和/或尿代谢筛查无特异性, 但仍有部分存在相对特异性表现, 如轻度的甲基丙二酸升高可能提示 *SUCLA2* 和 *SUCLG1* 基因变异^[13], 3-甲基戊烯二酸升高可能与 *CLPB* 和 *SERAC1* 基因变异相关^[14-15], *ECHS1* 和 *HIBCH* 基因变异有 2-甲基-2,3-二羟基丁酸升高^[16-17], *ETHE1* 基因变异则有乙基丙二酸尿^[18] 等。因此对疑诊 LS 患儿行血和/或尿代谢筛查, 除可排除血/或尿代谢筛查范围内的疾病, 也对少部分 LS 的遗传学诊断有提示作用。

瓜氨酸是一种非蛋白质 α 氨基酸, 是谷氨酰胺转化为精氨酸的“肠-肾”轴代谢途径中的关键产物。在肠上皮细胞的线粒体中, 鸟氨酸和氨基甲酰磷酸缩合成瓜氨酸, 后释放入门脉系统进入全身血液循环, 最终被肾脏近曲小管摄取转化为精氨酸。这一过程中的关键酶为: Δ1-吡咯-5-羧酸脱氢酶 (Δ1-pyrroline-5-carboxylate synthetase, P5CS)、氨基甲酰磷酸合成酶 1 (carbamoyl phosphate

synthetase 1, CPS1)、N-乙酰谷氨酸合成酶 (N-acetylglutamate synthetase, NAGS) 及鸟氨酸氨甲酰转移酶^[19-20]。其中, CPS1 和 P5CS 为 ATP 依赖性酶, 二者活性与 ATP 浓度正相关, 但受腺苷二磷酸 (adenosine diphosphate, ADP) 浓度的抑制^[21]。瓜氨酸降低最常见于近端尿素循环障碍, 该类疾病出现瓜氨酸降低与遗传因素导致的鸟氨酸氨甲酰转移酶、CPS1 活性降低或缺乏密切相关。见图 1。

m.8993T>G 变异是 *MT-ATP6* 基因最常见的致病性变异, 可导致线粒体复合物 V 的 α 亚基功能障碍, 影响线粒体内膜释放质子梯度形成, 致使 ATP 生成减少, 底物 ADP 堆积。m.8993T>G 相关 LS 患儿血瓜氨酸降低可能因为 m.8993T>G 变异导致小肠上皮细胞线粒体氧化磷酸化功能障碍, ATP 浓度降低, 且由于受累的是线粒体复合物 V, ADP 浓度的升高较其他复合物缺陷更为突出, 从而严重影响了 ATP 依赖性酶 CPS1 和 P5CS 的活性, 导致肠瓜氨酸生物合成途径受损, 血瓜氨酸浓度降低, 见图 1。

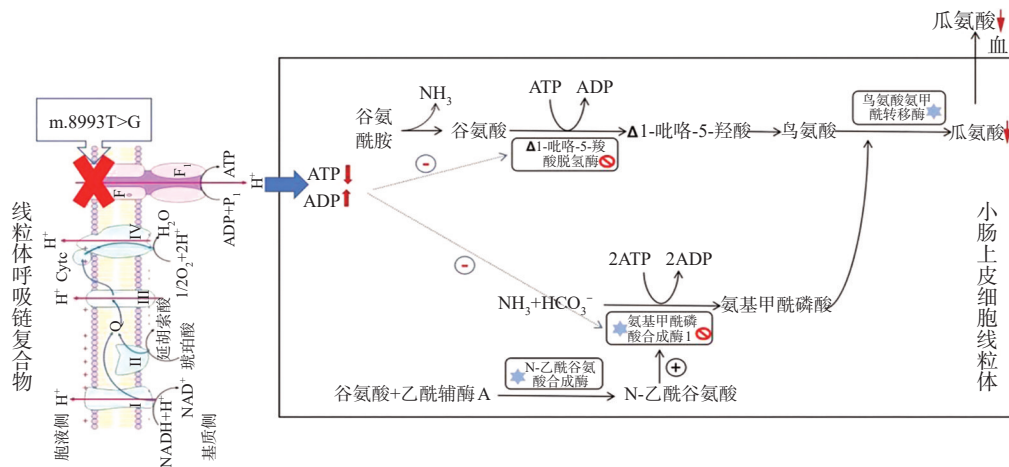


图 1 m.8993T>G 变异导致低瓜氨酸血症的可能机制 ★示尿素循环障碍受累关键酶；⊖示 m.8993T>G 变异受累关键酶。[ATP] 腺苷三磷酸；[ADP] 腺苷二磷酸；[Pi] 游离磷酸；[NADH] 还原型烟酰胺腺嘌呤二核苷酸，还原型辅酶 I；[NAD⁺] 烟酰胺腺嘌呤二核苷酸，辅酶 I；[Cyt c] 细胞色素 C。

除 *MT-ATP6* 基因缺陷外的其他线粒体疾病，如线粒体脑肌病伴高乳酸血症和卒中样发作、线粒体神经胃肠脑肌病和 Pearson 综合征也有个案报道出现低瓜氨酸表现^[8]，但较 *MT-ATP6* 基因缺陷相关线粒体病更为少见。究其原因，可能与 *MT-ATP6* 基因相关的 m.8993T>G 变异使 ADP 大量堆积，对瓜氨酸合成相关酶影响最为突出有关。此外，m.8993T>G 变异导致的 LS 患儿，除存在低瓜氨酸血症外，还有 C5-OH 和/或 C3 升高的相关报道^[6-8]，此异常的机制尚不明确，可能与多种羧化酶缺陷有关。

治疗上，文献报道的 14 例经新生儿遗传代谢病筛查发现瓜氨酸降低且证实携带 m.8993T>G 变异的患儿，给予线粒体病治疗性营养素干预似乎预防或延缓了 LS 的神经系统损害的发生。

本研究有一定的局限性。首先，本研究 3 例患儿缺乏新生儿遗传代谢病筛查及瓜氨酸随访资料；已有报道的 m.8993T>G 变异相关线粒体病最长随访时间仅 47 个月，缺乏早期治疗性营养素补充对临床结局影响的直接证据，有待进一步的扩大样本、前瞻性研究。其次，本中心血串联质谱检查并未独立检测 C5-OH 数值。此外，还需要进行相关实验室研究证实 m.8993T>G 影响氨基酸及酰基肉碱的代谢机制。

综上所述，在新生儿遗传代谢病筛查或血代谢筛查中发现瓜氨酸降低者，除警惕近端尿素循环障碍外，尚需关注 m.8993T>G 变异导致的线粒体病可能。早期干预，包括致病变异的前瞻性诊断，补充线粒体辅助因子和瓜氨酸等治疗有可能

降低该类线粒体病代谢失代偿的风险、延缓神经系统损害的发生并有望改善长期预后。

作者贡献声明：李映雪负责研究设计、资料收集和论文撰写；王冬娟参与数据收集工作；周茂彬和孙皓轩参与资料整理工作；洪思琦、蒋莉在数据分析方面提供了协助；郭艺对研究提供了指导性贡献。

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] Leigh D. Subacute necrotizing encephalomyelopathy in an infant [J]. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 1951, 14(3): 216-221. PMID: 14874135. PMCID: PMC499520. DOI: 10.1136/jnnp.14.3.216.
- [2] 中华医学会儿科学分会神经学组, 福棠儿童医学发展研究中心神经内科专业委员会, 中华儿科杂志编辑委员会. Leigh 综合征诊断与治疗中国专家共识 (2023) [J]. 中华儿科杂志, 2023, 61(12): 1077-1085. PMID: 38018044. DOI: 10.3760/cma.j.cn112140-20230904-00153.
- [3] Stendel C, Neuhofer C, Floride E, et al. Delineating *MT-ATP6*-associated disease: from isolated neuropathy to early onset neurodegeneration[J]. Neurol Genet, 2020, 6(1): e393. PMID: 32042921. PMCID: PMC6975175. DOI: 10.1212/NXG.0000000000000393.
- [4] Baertling F, Rodenburg RJ, Schaper J, et al. A guide to diagnosis and treatment of Leigh syndrome[J]. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2014, 85(3): 257-265. PMID: 23772060. DOI: 10.1136/jnnp-2012-304426.

- [5] 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](https://doi.org/10.1093/clinchem/hvad039).
- [6] 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](https://doi.org/10.1002/ajmg.a.63159).
- [7] 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. PMID: PMC8578202. DOI: [10.1016/j.ymgme.2021.06.007](https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2021.06.007).
- [8] 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. PMID: PMC5413447. DOI: [10.1007/8904_2016_559](https://doi.org/10.1007/8904_2016_559).
- [9] 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. PMID: PMC4241199. DOI: [10.1007/8904_2014_332](https://doi.org/10.1007/8904_2014_332).
- [10] Henriques M, Diogo L, Garcia P, et al. Mitochondrial DNA 8993T>G mutation in a child with ornithine transcarbamylase deficiency and Leigh syndrome: an unexpected association[J]. *J Child Neurol*, 2012, 27(8): 1059-1061. PMID: 22241703. DOI: [10.1177/0883073811431015](https://doi.org/10.1177/0883073811431015).
- [11] 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](https://doi.org/10.1177/0883073809351983).
- [12] 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](https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2006.02.001).
- [13] Carozzo R, Verrigni D, Rasmussen M, et al. Succinate-CoA ligase deficiency due to mutations in *SUCLA2* and *SUCLG1*: phenotype and genotype correlations in 71 patients[J]. *J Inher Metab Dis*, 2016, 39(2): 243-252. PMID: 26475597. DOI: [10.1007/s10545-015-9894-9](https://doi.org/10.1007/s10545-015-9894-9).
- [14] Saunders C, Smith L, Wibrand F, et al. *CLPB* variants associated with autosomal-recessive mitochondrial disorder with cataract, neutropenia, epilepsy, and methylglutaconic aciduria[J]. *Am J Hum Genet*, 2015, 96(2): 258-265. PMID: 25597511. PMID: PMC4320254. DOI: [10.1016/j.ajhg.2014.12.020](https://doi.org/10.1016/j.ajhg.2014.12.020).
- [15] Maas RR, Iwanicka-Pronicka K, Kalkan Ucar S, et al. Progressive deafness-dystonia due to *SERAC1* mutations: a study of 67 cases[J]. *Ann Neurol*, 2017, 82(6): 1004-1015. PMID: 29205472. PMID: PMC5847115. DOI: [10.1002/ana.25110](https://doi.org/10.1002/ana.25110).
- [16] Yang H, Yu D. Clinical, biochemical and metabolic characterization of patients with short-chain enoyl-CoA hydratase (ECHS1) deficiency: two case reports and the review of the literature[J]. *BMC Pediatr*, 2020, 20(1): 50. PMID: 32013919. PMID: PMC6996175. DOI: [10.1186/s12887-020-1947-z](https://doi.org/10.1186/s12887-020-1947-z).
- [17] Wang J, Liu Z, Xu M, et al. Clinical, metabolic, and genetic analysis and follow-up of eight patients with *HIBCH* mutations presenting with leigh/leigh-like syndrome[J]. *Front Pharmacol*, 2021, 12: 605803. PMID: 33762937. PMID: PMC7982470. DOI: [10.3389/fphar.2021.605803](https://doi.org/10.3389/fphar.2021.605803).
- [18] Boyer M, Sowa M, Di Meo I, et al. Response to medical and a novel dietary treatment in newborn screen identified patients with ethylmalonic encephalopathy[J]. *Mol Genet Metab*, 2018, 124(1): 57-63. PMID: 29526615. DOI: [10.1016/j.ymgme.2018.02.008](https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2018.02.008).
- [19] Rabier D, Kamoun P. Metabolism of citrulline in man[J]. *Amino Acids*, 1995, 9(4): 299-316. PMID: 24178879. DOI: [10.1007/BF00807268](https://doi.org/10.1007/BF00807268).
- [20] 庞韦, 田锐, 王瑞兰. 血浆瓜氨酸在肠功能损伤中的临床应用进展[J]. *临床急诊杂志*, 2018, 19(4): 274-278. DOI: [10.13201/j.issn.1009-5918.2018.04.017](https://doi.org/10.13201/j.issn.1009-5918.2018.04.017).
- [21] Elliott KR, Tipton KF. Product inhibition studies on bovine liver carbamoyl phosphate synthetase[J]. *Biochem J*, 1974, 141(3): 817-824. PMID: 4377108. PMID: PMC1168187. DOI: [10.1042/bj1410817](https://doi.org/10.1042/bj1410817).

(本文编辑: 王颖)

(版权所有©2024中国当代儿科杂志)