

DOI: 10.19538/j.ek2018070601

单纯型甲基丙二酸尿症饮食治疗与营养管理 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
中华医学会儿科学分会出生缺陷预防和控制专业委员会
中国医师协会医学遗传学医师分会临床生化遗传专业委员会
中国医师协会儿科医师分会青春期医学专业委员会临床遗传学组
北京医学会罕见病分会遗传代谢病学组
《中国实用儿科杂志》编辑委员会



扫一扫下载指南原文

执笔: 杨艳玲, 韩连书

制定专家(排名不分先后): 杨艳玲, 张尧, 侯新琳, 王朝霞, 王颖(北京大学第一医院); 顾学范, 韩连书, 叶军(上海交通大学医学院附属新华医院); 罗小平, 梁雁(华中科技大学同济医学院附属同济医院); 巩纯秀, 丁昌红, 刘敏(首都医科大学附属北京儿童医院); 邓欣(首都医科大学附属北京天坛医院); 刘玉鹏, 秦炯(北京大学人民医院); 孔元原(首都医科大学附属北京妇产医院); 李晓雯, 张知新, 沈明(中日友好医院); 朱志军, 孙丽莹(首都医科大学附属北京友谊医院); 邱正庆(北京协和医院); 黄尚志(北京协和医学院); 赵子江(北京福佑龙惠遗传病诊所); 郑荣秀(天津医科大学总医院); 舒剑波, 张玉琴(天津市儿童医院); 孟岩(中国人民解放军总医院); 张万巧, 王艳(中国人民解放军陆军总医院附属八一儿童医院); 何玺玉(中国人民解放军第307医院); 邹卉, 韩炳娟(济南市妇幼保健院); 郑宏(河南中医药大学第一附属医院); 陈永兴(郑州大学附属儿童医院); 罗飞宏(复旦大学附属儿科医院); 刘丽, 黄永兰(广州市妇女儿童医疗中心); 陈洁, 杨茹莱, 黄新文, 傅君芬(浙江大学医学院附属儿童医院); 张会丰, 张亚男(河北医科大学第二医院); 陆妹(厦门市妇幼保健院)

中图分类号: R72 文献标志码: C

【关键词】 遗传代谢病; 甲基丙二酸尿症; 甲基丙二酸血症; 新生儿筛查; 饮食治疗

Keywords inherited metabolic disorders; methylmalonic aciduria; methylmalonic acidemia; neonatal screening; dietary treatment

甲基丙二酸尿症(methylmalonic aciduria, MMA) 又称甲基丙二酸血症, 是我国最常见的有机酸代谢病, 其中约70%合并同型半胱氨酸血症(合并型MMA), 30%为单纯型MMA^[1-3]。甲基丙二酰辅酶A变位酶(methylmalonyl coenzyme A mutase, MCM) 缺陷是单纯型MMA的主要病因。参与腺苷钴胺素转运和合成的cblA、cblB、cblH及甲基丙二酰辅酶A异构酶缺陷的生化表型也为单纯型MMA, 均

为常染色体隐性遗传代谢病。单纯型MMA可自新生儿至成年发病, 其中部分患儿维生素B₁₂治疗有效, 部分患儿维生素B₁₂治疗无效或反应差, 饮食治疗与营养干预是主要治疗措施^[4-6]。随着串联质谱法血液氨基酸及酯酰肉碱谱分析和气相质谱法尿液有机酸分析技术在临床检测及新生儿筛查中的应用, 我国越来越多的单纯型MMA患儿得到早期诊断。为改善患儿的预后, 减少死亡及残障, 临床需要合理的个体化饮食与营养管理^[7-9]。结合国内外经验, 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、中华医学会儿科学分会出生

基金项目: 国家重点研发计划(2017YFC1001700; 2017YFC1001704; 2016YFC0901505; 2016YFC0905100); 科技部中国重大出生缺陷与遗传病调查与生物资源收集(2014FY110700); 北京市科技计划课题(Z151100003915126)

通讯作者: 杨艳玲, 电子信箱: organic.acid@126.com

缺陷预防和控制专业委员会、中国医师协会医学遗传学医师分会临床生化遗传专业委员会、中国医师协会儿科医师分会青春期医学专业委员会临床遗传学组、北京医学会罕见病分会遗传代谢病学组和《中国实用儿科杂志》编辑委员会共同对不同时期单纯型MMA的饮食治疗与营养管理问题形成共识,供同行们参考。

1 单纯型MMA病因、分类与发病机制

已知5种基因的突变可导致单纯型MMA。其中MUT基因突变最常见,导致MCM功能完全缺乏(mut^0 型)或部分缺乏(mut^- 型);MMAA基因突变导致氧化型游离钴胺素还原酶缺乏($cbIA$ 型);MMAB基因突变导致三磷酸腺苷(ATP):钴胺素腺苷转移酶缺乏($cbIB$ 型);MMADHC基因突变导致腺苷钴胺素转移酶缺乏($cbIH$ 型),腺苷钴胺素转运或合成障碍。另外,MCEE基因突变导致甲基丙二酰辅酶A异构酶缺陷^[1,10-11]。患儿线粒体内质网丙酰辅酶A代谢通路中甲基丙二酰辅酶A至琥珀酰辅酶A降解障碍,导致4种氨基酸(缬氨酸、异亮氨酸、苏氨酸、蛋氨酸)、胆固醇、奇数碳脂肪酸的代谢路径受阻,体内甲基丙二酸、甲基枸橼酸等毒性代谢产物蓄积。机体在排泄甲基丙二酸的过程中游离肉碱消耗增加,导致继发性肉碱缺乏症,线粒体能量代谢障碍。一系列代谢紊乱引起脑、心、肝、肾、骨髓等多器官损伤。由于酶缺陷程度不同,单纯型MMA患儿病情轻重不同, mut^0 型病情严重,常于新生儿早期发病,在新生儿期、婴儿期病死率很高。 mut^- 型、 $cbIA$ 型、 $cbIB$ 型和 $cbIH$ 型患儿病情较轻,可自新生儿至成年期发病,常因感染等应激因素诱发代谢紊乱^[11-13]。

2 临床表现

单纯型MMA患儿临床表现复杂多样,缺乏特异性,可呈急性、间歇性、慢性进行性病程,根据发病时间分为早发型和晚发型。1岁之内发病的早发型患儿中1/3于新生儿期发病,主要表现为呕吐、喂养困难、意识障碍、体格发育落后、智力运动落后、肌张力减低、癫痫等,严重时出现呼吸困难、代谢性酸中毒、高氨血症、贫血、血细胞减少、昏迷等,病死率很高。晚发型可在幼儿至成年发病,首次代谢危象的诱因常为感染、饥饿、疲劳、疫苗注射等应激因素刺激或高蛋白饮食和药物,如果不

及时诊治,可导致脑损伤、多器官衰竭,存活者常遗留不同程度的神经系统异常,如智力和运动障碍、癫痫、脑性瘫痪。一些患儿合并其他器官损伤,如肾功能不全、肾小管酸中毒、复发性胰腺炎、视力损伤、心肌病、骨髓抑制等^[5,14-15]。

随着新生儿筛查的普及,在无症状时期得到诊断的MMA患儿逐渐增多。

3 诊断

MMA患儿缺乏特异性症状与体征,临床诊断困难,需要通过生化代谢及基因分析才能确诊。目前,我国MMA患儿中部分为新生儿筛查发现,在无症状时期得以诊断,但是,一些重症患儿在新生儿筛查采血前或等待结果时已经发病,部分MMA患儿为发病后临床诊断,轻重缓急程度不同,诊断年龄跨度较大,从新生儿至成人,涉及多个临床专业科室^[1,7-8]。

3.1 一般实验室检查 血液及尿液常规化验、血气分析、血氨、肝肾功能、血糖、电解质、血脂、白蛋白等检查有助于发现MMA,评估病情,指导治疗。急性期患儿常见贫血、中性粒细胞减少、血小板减少、全血细胞减少、酮症、酸中毒、高氨血症、高或低血糖、低钙血症、肝功能异常、蛋白尿等^[10-12]。

3.2 血液氨基酸、酰肉碱谱分析及总同型半胱氨酸测定 MMA患儿血液丙酰肉碱(propionyl carnitine, C3)增高或正常($>5 \mu\text{mol/L}$),游离肉碱(free carnitine, C0)正常或降低,C3/C0比值增高(>0.25),C3/乙酰肉碱(acetyl carnitine, C2)比值增高(>0.25)。多数患儿氨基酸谱无特征性异常,部分合并型MMA患儿血蛋氨酸降低,C3/蛋氨酸比值增高(>0.25)。单纯型MMA患儿血液总同型半胱氨酸浓度正常($<15 \mu\text{mol/L}$),而合并型MMA患儿血液总同型半胱氨酸浓度常显著增高^[11,16-17]。

3.3 尿有机酸分析 甲基丙二酸、甲基枸橼酸显著增高,严重者尿乳酸、丙酮酸、3-羟丙酸、3-羟基丁酸增高^[18-20]。

3.4 头颅磁共振成像(MRI) 以双侧基底神经节区受损、皮质萎缩或发育不良、脑白质异常等常见^[2,5,11]。

3.5 维生素B₁₂负荷试验 维生素B₁₂负荷试验是鉴别疾病类型、指导治疗的重要手段,对于生命体征稳定、一般情况较好、无代谢危象的患儿,每天肌内注射钴胺素(首选羟钴胺,属维生素B₁₂中

的1种)1 mg,连续1~2周。根据维生素B₁₂治疗效果分为维生素B₁₂有效型和B₁₂无效型。临床症状好转,血液C3/C2比值及尿甲基丙二酸下降50%以上,判断为维生素B₁₂有效型。一些患儿维生素B₁₂部分有效,血液C3/C2及尿液甲基丙二酸有所降低(<50%)。对于危重症患儿,应在控制代谢紊乱、病情平稳后再择期进行维生素B₁₂试验^[16-18]。

3.6 基因分析 MUT基因定位于6p12.3, MMAA基因定位于4q31.1-q31.2, MMAB基因定位于12q24.11, MMADHC基因定位于2q23.2, MCEE基因定位于2p13.3,不同种族的患儿基因突变类型存在一定差异。可采用Sanger测序或高通量测序进行患儿及其父母DNA分析,检出2个等位基因致病突变具有确诊价值^[16,21]。

4 治疗

根据不同时期、不同类型及合并症情况,对单纯型MMA患儿进行药物、饮食及肝移植治疗。

4.1 急性期治疗 急性期治疗的目的是生命支持、纠正代谢紊乱、稳定内环境、保护器官。以液体支持疗法为主,静脉滴注左卡尼汀、碳酸氢钠、葡萄糖,必要时给予脂肪乳、必需氨基酸及胰岛素,治疗中需严密监测生命体征、血糖、血氨、血气分析及电解质^[21-23]。

4.1.1 饮食控制 为减少甲基丙二酸及氨的产生,急性期应回避含天然蛋白质膳食,经口或鼻饲给予无异亮氨酸、蛋氨酸、缬氨酸、苏氨酸的特殊配方营养粉。在急性失代偿期,甲基丙二酸血症患儿的血氨水平与预后明显相关。若血氨>300 μmol/L,不仅须限制天然蛋白,也应停用无缬氨酸、异亮氨酸、蛋氨酸、苏氨酸的特殊配方营养粉,仅经口给予葡萄糖[5~10 g/(kg·d)]、麦芽糊精[10~20 g/(kg·d)]、中链脂肪酸[2~3 g/(kg·d)],以补充能量^[21-23]。

需要注意的是,完全限制蛋白质的时间不应超过48 h,24 h后需逐渐开始补充含蛋白质的食物,自蛋白质0.5 g/(kg·d)起同时补充天然食物及特殊配方营养粉。长时间完全限制外源性蛋白,会造成必需氨基酸缺乏,导致内源性蛋白分解,反而进一步促进有机酸及氨的产生^[21-23]。MMA患儿常常喂养困难,急性期患儿吞咽困难,容易呛咳,推荐胃管喂养,便于补充特殊配方营养粉、食物匀浆及药物,有助于改善营养,维持代谢稳定。

4.1.2 液体治疗 在急性失代偿期,患者可能不耐受肠内饮食,需静脉滴注含葡萄糖和电解质的溶液,维持水、电解质、酸碱平衡及能量支持。外周静脉滴注时,葡萄糖浓度不宜超过12.5%。若采用中心静脉输液,葡萄糖浓度不宜超过25%。葡萄糖输注速度建议在4~10 mg/(kg·min)。为保持血糖正常并促进合成代谢,可同时使用静脉泵滴注胰岛素0.01~0.02 U/(kg·h)。为保证能量需求,可静脉滴注脂肪乳,起始量1~2 g/(kg·d),同时监测血三酰甘油水平,以免引起胰腺炎。静脉输液时需注意患儿心肾功能,控制液体量及速度。为减少患者自身蛋白分解代谢,促进合成代谢,能量摄入应超过正常生理需要量的20%~25%。MMA患儿急性失代偿期血液碳酸氢根降低,应给予碳酸氢钠纠正。为防止碳酸氢钠应用过多、过快引起高钠血症、脑水肿,甚至脑出血,建议在48 h内纠正碳酸氢根水平。若患者血碳酸氢根<15 mmol/L,首剂按照5%碳酸氢钠3~5 mL/kg,稀释成1.4%碳酸氢钠,半小时静脉输入。第1个24 h目标是将碳酸氢根补充至18~20 mmol/L以上,根据血气结果调整碳酸氢钠用量,24 h均匀泵入。第2个24 h可改口服碳酸氢钠或联合静脉点滴,将血液碳酸氢根维持在正常水平。在纠正酸中毒时,患儿很容易出现低血钾和低血钙,应注意监测。只要患儿有尿,应及时补钾,以免发生低血钾^[21-23]。

4.1.3 药物治疗 MMA患儿常合并继发性肉碱缺乏,左卡尼汀可与有机酸结合,形成水溶性代谢物,从尿液排出体外,促进有机酸的排泄。急性期需静脉滴注左卡尼汀(每天2~4次,每次50~300 mg/kg)。症状缓解后改用分次口服左卡尼汀[50~200 mg/(kg·d)]^[21-23]。

血氨高于100 μmol/L的患儿,需使用降血氨药物,如卡谷氨酸、苯丁酸钠、精氨酸[100~500 mg/(kg·d)]或精氨酸谷氨酸[100~500 mg/(kg·d)]^[21-23]。

4.1.4 透析治疗 如果患儿血氨>500 μmol/L,且限制蛋白、静脉滴注左卡尼汀及降血氨药物治疗3~4 h后血氨无下降,或有严重的电解质紊乱、昏迷、脑水肿表现,应考虑血液透析或血液过滤^[21-23]。

4.2 长期治疗

4.2.1 维生素B₁₂反应型 MMA cblA型及部分mut型MMA患儿对维生素B₁₂反应较好,每周2次至每2周1次肌肉注射维生素B₁₂ 1 mg,可以控制良

好。一些 mut⁻型、cblA 型、少数 cblB 型、cblH 型 MMA 患儿维生素 B₁₂ 部分有效,需隔日 1 次至每周 1 次肌肉注射维生素 B₁₂ 1 mg,口服左卡尼汀[50~100 mg/(kg·d)],适当限制天然蛋白质,补充特殊配方营养粉及营养素,维持患儿代谢稳定及生长发育^[11,16,21]。一些维生素 B₁₂ 反应良好的 MMA 患儿可口服羟钴胺(2~8 mg/d),监测病情及血液酯酰肉碱和尿液有机酸动态,及时调整治疗。

4.2.2 维生素 B₁₂ 无反应型 MMA 主要治疗方法为特殊饮食及营养干预,即严格限制天然蛋白质,补充去除异亮氨酸、蛋氨酸、苏氨酸、缬氨酸的特殊配方营养粉,并给予左卡尼汀等药物,保证生长发育^[16,21]。

4.2.2.1 饮食治疗的原则 维生素 B₁₂ 无效型 MMA 与丙酸血症患者饮食管理的基本原则相似,需个体化饮食管理,限制 4 种甲基丙二酸前驱物质氨基酸(异亮氨酸、蛋氨酸、缬氨酸、苏氨酸)的摄取,合理食用特殊配方营养粉(无异亮氨酸、蛋氨酸、缬氨酸、苏氨酸)、母乳等天然食物,保证充足能量摄取,防止蛋白质异化。既要限制天然蛋白质,以减少代谢毒物产生,同时也要确保异亮氨酸、蛋氨酸、缬氨酸、苏氨酸这些丙酸前体氨基酸的基本生理需求^[11,16,21]。

患儿天然蛋白质的摄入量个体差异显著,与性别、年龄、生长发育速度、代谢稳定性和疾病严重程度有关。轻型 MMA 患儿可能耐受天然蛋白质摄入量等于或超过联合国粮农组织和世界卫生组织(2007 年)的安全蛋白质摄入量。新生儿、婴幼儿天然蛋白质来源首选母乳,为精确计算,可将母乳挤出后称量,根据患儿体重给予适量母乳。如果没有母乳,可食用普通婴儿配方奶粉搭配特殊奶粉,以满足婴幼儿成长需要的蛋白质量。婴幼儿辅食的添加仍应依照中国居民膳食指南所建议,给予米粉、藕粉、果泥等,以满足机体对天然蛋白质、热能等营养素的需求。天然蛋白质应在 1 日内分次食入。治疗中需监测血液氨基酸及酯酰肉碱谱,特别是支链氨基酸(亮氨酸、异亮氨酸、缬氨酸)及必需氨基酸(如蛋氨酸、色氨酸、苯丙氨酸),以指导饮食与药物治疗^[11,16,21]。

4.2.2.2 饮食及营养管理的要点

4.2.2.2.1 限制天然蛋白质摄取、补充特殊配方营养粉 患儿病情稳定,开始进食后,根据个体情况,调整天然蛋白质摄入量[0.8~1.5 g/(kg·d)]。

为防止机体必需氨基酸缺乏,需给予最低天然蛋白质量,以保证生长发育需要。针对各年龄所需总蛋白质的不足部分,给予不含异亮氨酸、蛋氨酸、苏氨酸、缬氨酸的特殊配方营养粉,补充蛋白质 0.2~1.0 g/(kg·d),使每日总蛋白质摄入量维持在 1.0~2.5 g/(kg·d)(表 1)。

表 1 维生素 B₁₂ 无效型 MMA 稳定期蛋白质摄入量[g/(kg·d)]

年龄	天然蛋白质	特殊配方粉	总蛋白质
0~12 个月	1.0~1.5	1.0~0.7	1.7~2.5
>1~4 岁	1.0~1.5	1.0~0.5	1.5~2.5
>4~7 岁	1.0~1.5	0.5~0.2	1.2~2.0
>7 岁	0.8~1.2	0.4~0.2	1.0~1.6

4.2.2.2.2 摄取足够能量 为防止体内蛋白质异化,参考中国居民膳食指南所建议的目标量,以特殊配方粉、碳水化合物、脂肪等,提供足够的能量支持,以保证正常生长发育。进食不良时(如发热、感染、腹泻、饥饿状态等),容易发生能量不足,在保证蛋白质摄入量的前提下可以给予果汁、饮品、糖、麦芽糊精[5~20 g/(kg·d)]、中链脂肪酸[1~2 g/(kg·d)]等,补充能量。

4.2.2.2.3 添加辅食时的食材选择 指导家长掌握天然食物中蛋白质含量的计算方法,根据患儿年龄特点、营养状况及个人喜好添加辅食。辅食开始添加期需称量母乳量,选择薯类、水果、粥等作为辅食,以补充天然蛋白质计量不足。幼儿期应计算主食、主菜、配菜的蛋白质含量,调整饮食结构,以达成每餐的目标量。能量不足时,用油脂类、低蛋白淀粉类或特制的低蛋白质食品进行补充^[11,16,21]。如 1 岁单纯型 MMA 患儿,体重 10 kg,身高 75 cm。每天 3 次饮食,3 次特殊配方营养粉(每次 120 mL),夜间母乳 150 mL。可结合患儿个体喜好,制成食品构成表。主食采用特殊低蛋白食品,增加辅食。每日总蛋白质量 1.5 g/kg,其中天然蛋白质 0.88 g/kg[日常饮食 0.72 g/kg + 母乳 0.16 g/(kg·d)],特殊蛋白质 0.62 g/kg。每日热能摄入 405.5 kJ/kg(97 kcal/kg),其中 280.1 kJ/kg(67 kcal/kg)来自饮食,37.5 kJ/kg(9 kcal/kg)来自母乳,100.3 kJ/kg(24 kcal/kg)来自特殊配方营养粉。

4.2.2.2.4 营养管理 开始辅食喂养后,在使用特殊配方粉的同时,应增加食材种类。在幼儿期增加蔬菜类摄入量,食用带有营养价值标示的市售

加工食品,同时手工制作患儿喜爱的低蛋白饮食,避免挑食。在稳定代谢状态的同时,保证患儿生长发育所需蛋白质、热能、膳食纤维及其他营养素^[11,16,21]。

4.2.2.3 药物治疗

4.2.2.3.1 左卡尼汀 左卡尼汀 30~200 mg/(kg·d),需长期口服,以促进甲基丙二酸代谢,稳定内环境,将血液 C0 水平维持在 50~100 μmol/L 为宜,降低 C3、C3/C2 比值^[11,16,21]。

4.2.2.3.2 微量营养素 由于长期限制天然蛋白质,MMA 患儿容易发生微量营养素和矿物质缺乏,以维生素 B₁₂、维生素 A、维生素 D、叶酸、钙、锌等较为常见,需注意监测患儿营养状况,补充相应的营养素。

4.2.2.3.3 其他支持治疗 一些单纯型 MMA 患儿合并严重营养不良、生长激素缺乏、体格发育落后、牙齿发育不良、骨龄落后,血液生长激素及胰岛素样生长因子(IGF)-1 水平降低需要注意监测,必要时进行干预^[24-25]。

4.2.2.3.4 鼻饲 约半数 MMA 患儿在 3 岁前有喂养问题,常有慢性厌食、吞咽困难,容易呕吐。对于严重喂养困难患儿,可以考虑鼻饲,经胃管补充食物及药物,有助于疾病控制,改善营养代谢状况^[11,16,21]。

4.3 对症治疗 口服枸橼酸钾有助于甲基丙二酸排泄,纠正代谢性酸中毒,保护肾小管功能。对于合并癫痫等疾病的患儿,需给予抗癫痫等对症治疗。对于合并贫血、心肌损伤、肝损伤、肾损伤的患儿,需给予维生素 B₁₂、叶酸、铁剂、果糖、保肝药物等治疗。

4.4 疗效评估、监测与生活管理 治疗中应注意监测患儿营养发育状况,测量身高、体重、头围等体格发育指标,评估精神运动发育情况。病情稳定后,每 1~3 个月检测血液氨基酸、游离肉碱及酯酰肉碱谱和尿液甲基丙二酸,将血液游离肉碱浓度维持在 50~100 μmol/L, C3/C2 比值在 0.5 以下。并应进行血液及尿液常规实验室检查,检测血糖、血脂、白蛋白、肝肾功能、心肌功能,监测血液维生素 D 水平。

生活中应注意避免疲劳和交叉感染,少食多餐,规律进食,避免长时间饥饿及高蛋白饮食。发热、腹泻、饥饿时要保证充足能量供应,注意监测尿酮体、血酮体、血气、血氨、氨基酸、游离肉碱及酯酰肉碱谱,及时静脉滴注含葡萄糖的电解质溶

液及左卡尼汀,以防代谢危象发生。

5 治疗时期

对于新生儿筛查或临床发现 MMA 的患儿,应在确诊后立即开始治疗,以免发病后造成脑损伤,降低病死率及致残率^[1,16,26]。MMA 需要终生治疗,因此,疾病教育十分重要。需要进行疾病知识宣教,让患儿及其监护人了解和掌握饮食、营养及相关护理知识,在医务人员指导下自我管理和监护。成年后患者依然需要坚持药物及饮食管理,监测器官功能、血液氨基酸及酯酰肉碱谱、尿有机酸及营养状况。即使肝移植后,仍需根据病情给予维生素 B₁₂、左卡尼汀及饮食干预,以避免代谢紊乱^[27-28]。育龄期女性患者在妊娠前、妊娠期及产褥期、哺乳期需要严密监测,给予合理药物及饮食管理,将代谢及营养状况控制在良好状态,以保证母亲及胎儿健康。

参考文献

- [1] 刘怡,刘玉鹏,张尧,等. 中国 1 003 例甲基丙二酸血症的复杂临床表型、基因型及防治情况分析[J]. 中华儿科杂志, 2018,56(6):414-420.
- [2] 刘玉鹏,马艳艳,吴桐菲,等. 早发型甲基丙二酸尿症 160 例新生儿期异常表现[J]. 中华儿科杂志, 2012,50(6):410-414.
- [3] 黄倬,韩连书,叶军,等. 甲基丙二酸血症患者 143 例资料分析[J]. 中华内分泌代谢杂志, 2014,30(6):490-494.
- [4] Liu MY, Liu TT, Yang YL, et al. Mutation profile of the MUT gene in Chinese methylmalonic aciduria patients[J]. JIMD Rep, 2012, (6):55-64.
- [5] 刘玉鹏,丁圆,李溪远,等. 单纯型甲基丙二酸尿症 126 例的临床表型与基因型研究[J]. 中华实用儿科临床杂志, 2015,30(20):1538-1541.
- [6] 韩连书,毋盛楠,叶军,等. 单纯型甲基丙二酸血症患者诊治分析[J]. 中华医学遗传学杂志, 2013,30(5):589-593.
- [7] 洪芳,黄新文,张玉,等. 浙江省新生儿有机酸尿症筛查及随访分析[J]. 浙江大学学报(医学版), 2017,46(3):240-247.
- [8] 赵德华,朱昕赞,李晓乐,等. 河南省 349858 例新生儿甲基丙二酸血症(MMA)的筛查结果分析[J]. 中国优生与遗传杂志, 2016,24(8):86-87.
- [9] 罗小平,吴薇. 重视和加强新生儿遗传代谢病的筛查[J]. 中华围产医学杂志, 2015,18(3):168-171.
- [10] Yi Q, Lv J, Tian F, et al. Clinical characteristics and gene mutation analysis of methylmalonic aciduria[J]. J Huazhong Univ Sci Technol Med Sci, 2011,31(3):384-389.
- [11] Fenton WA, Gravel RA, Rosenblatt DS. Disorders of propionate and methylmalonate metabolism [M]//Scriver CR, Beau-

det AL, Sly WS, et al. The metabolic and molecular basis of inherited diseases. 8th ed. New York: McGraw-Hill, 2001: 2165-2193.

[12] Deodato F, Boenzi S, Santorelli FM, et al. Methylmalonic and propionic aciduria[J]. Am J Med Genet C Semin Med Genet, 2006, 142(20): 104-112.

[13] 刘玉鹏, 吴桐菲, 王海军, 等. 因预防接种诱发急性脑病的甲基丙二酸血症 cblA 型一例[J]. 中华儿科杂志, 2015, 53(1): 62-65.

[14] 赵英, 张月华, 杨艳玲, 等. 甲基丙二酸血症合并癫痫 27 例临床特点及预后分析[J]. 中国实用儿科杂志, 2011, 26(1): 37-40.

[15] 张月华, 杨艳玲, 王爽, 等. 晚发型甲基丙二酸尿症的临床和实验室研究[J]. 中国医刊, 2005, 40(3): 34-37.

[16] Baumgartner MR, Hörster F, Dionisi-Vici C, et al. Proposed guidelines for the diagnosis and management of methylmalonic and propionic acidemia[J]. Orphanet Journal of Rare Diseases, 2014, 9(1): 130.

[17] 顾学范, 韩连书, 高晓岚, 等. 串联质谱技术在遗传性代谢病高危儿童筛查中的初步应用[J]. 中华儿科杂志, 2004, 42(6): 401-404.

[18] Kimura M, Yamamoto T, Yamaguchi S. Automated metabolic profiling and interpretation of GC/MS data for organic acidemia screening: a personal computer-based system [J]. Tohoku J Exp Med, 1999, 188(4): 317-334.

[19] 罗小平, 王慕逖, 魏虹, 等. 尿滤纸片法气相色谱-质谱分析技术在遗传性代谢病高危筛查诊断中的应用[J]. 中华儿科杂志, 2003, 41(4): 245-248.

[20] 宋金青, 杨艳玲, 孙芳, 等. 气相色谱-质谱联用分析在有机酸尿症筛查与诊断中的应用[J]. 中国医刊, 2006, 41(2): 38-40.

[21] Fraser JL, Venditti CP. Methylmalonic and propionic acidemias: clinical management update[J]. Curr Opin Pediatr, 2016, 28(6): 682-693.

[22] Aldubayan SH, Rodan LH, Berry GT, et al. Acute illness protocol for organic acidemias: Methylmalonic acidemia and propionic acidemia [J]. Pediatr Emerg Care, 2017, 33(2): 142-146.

[23] Zwickler T, Haege G, Riderer A, et al. Metabolic decompensation in methylmalonic aciduria: which biochemical parameters are discriminative? [J]. J Inher Metab Dis, 2012, 35(5): 797-806.

[24] Kao CH, Liu MY, Liu TT, et al. Growth hormone therapy in neonatal patients with methylmalonic acidemia [J]. J Chin Med Assoc, 2009, 72(9): 462-467.

[25] Al-Owain M, Freehauf C, Bernstein L, et al. Growth hormone deficiency associated with methylmalonic acidemia [J]. J Pediatr Endocrinol Metab, 2004, 17(2): 239-243.

[26] Schulze A, Lindner M, Kohlmüller D, et al. Expanded newborn screening for inborn errors of metabolism by electrospray ionization-tandem mass spectrometry: results, outcome, and implications [J]. Pediatrics, 2003, 111(6 Pt 1): 1399-1406.

[27] 孙丽莹, 朱志军, 魏林, 等. 肝移植治疗儿童遗传代谢性疾病 42 例[J]. 中华器官移植杂志, 2017, 38(6): 337-342.

[28] Sakamoto R, Nakamura K, Kido J, et al. Improvement in the prognosis and development of patients with methylmalonic acidemia after living donor liver transplant [J]. Pediatr Transplant, 2016, 20(8): 1081-1086.

(2018-06-20 收稿)

读者 · 作者 · 编者

《中国实用儿科杂志》2018 年第 8 期重点内容介绍

重点选题：儿童重症康复

左卡尼汀在儿童癫痫治疗中的应用专家共识(2018 年制定)

重视儿童重症康复与评定

儿童重症康复技术

新生儿重症脑康复的内容及模式

儿童呼吸系统疾病重症康复

儿童心血管系统疾病重症康复

儿童神经系统疾病重症康复

儿童脑积水及脑外伤术后康复

儿童意外伤害与急性中毒的康复

儿童脊柱疾病术后康复

儿童多发伤的康复

儿童多器官功能障碍综合征的营养支持治疗