

doi: 10.7499/j.issn.1008-8830.2015.09.016

论著·临床研究

甲基丙二酸尿症合并同型半胱氨酸血症心血管系统受累 10 例临床分析及随访

齐艳华 齐建光 刘玉鹏 闫辉 刘雪芹 张欣 肖慧捷 杨艳玲 杜军保

(北京大学第一医院儿科, 北京 100034)

[摘要] **目的** 探讨甲基丙二酸尿症合并同型半胱氨酸血症(简称合并型 MMA)患儿存在心血管系统受累的临床特点及预后。**方法** 回顾性分析 10 例合并型 MMA 存在心血管系统受累患儿的临床资料,并对其转归进行随访。**结果** 10 例患儿中,4 例以气促、呼吸困难等心血管系统症状首发,3 例以水肿、血尿、蛋白尿等泌尿系统症状首发,3 例以发育落后、抽搐等神经系统症状首发。10 例患儿存在不同类型、不同程度的心血管系统损害。经过 3 个月至 8 年的治疗和随访,2 例先天性心脏病缺损自然闭合;1 例心律失常患儿无明显变化;5 例高血压患儿中,1 例失访,3 例血压已正常;5 例肺动脉高压患儿中,2 例死亡,2 例肺动脉压力恢复正常,1 例肺动脉压力仍轻度升高。7 例进行了 MMACHC 基因检测,5 例存在 c.80A>G 突变。**结论** 对于以气促、呼吸困难起病的不明原因肺动脉高压和高血压患儿应注意代谢性疾病的可能。心血管系统受累的严重程度可能是影响合并型 MMA 预后的重要原因。患儿心血管系统受累可能主要与 MMACHC 基因 c.80A>G 突变相关。

[中国当代儿科杂志, 2015, 17(9): 965-970]

[关键词] 甲基丙二酸尿症;同型半胱氨酸血症;心血管系统;高血压;肺动脉高压;儿童

Clinical analysis and follow-up study of cardiovascular system involvement in 10 children with methylmalonic aciduria combined with hyperhomocysteinemia

QI Yan-Hua, QI Jian-Guang, LIU Yu-Peng, YAN Hui, LIU Xue-Qin, ZHANG Xin, XIAO Hui-Jie, YANG Yan-Ling, DU Jun-Bao. Department of Pediatrics, First Hospital of Peking University, Beijing 100034, China (Qi J-G, Email: qijianguang@sohu.com)

Abstract: Objective To study the clinical features and treatment outcomes of cardiovascular system involvement in children with methylmalonic aciduria combined with hyperhomocysteinemia (MMACHC). **Methods** The clinical data of 10 children with methylmalonic aciduria combined with hyperhomocysteinemia and who had cardiovascular system involvement were retrospectively analyzed and the treatment outcomes were followed up. **Results** In the 10 patients, there were 4 cases with initial presentations of cardiovascular system symptoms such as shortness of breath and dyspnea, 3 cases with urinary tract symptoms such as edema, hematuria and proteinuria, and 3 cases with nervous system symptoms such as developmental retardation and convulsions. The 10 patients had different types and severity of cardiovascular injuries. After 3 months to 8 years of follow-up, the congenital heart defects resolved naturally in 2 cases, and the patient with arrhythmia had no obvious changes. In 5 cases of hypertension, blood pressures recovered to normal in 3 cases, and 1 case was lost to follow-up. In 5 patients with pulmonary hypertension, 2 died, 2 recovered, and 1 case had mildly elevated pulmonary artery pressure. Seven patients underwent MMACHC gene testing, and 5 showed c.80A>G mutations. **Conclusions** Metabolic disease should be taken into account for the children with unexplained pulmonary hypertension and hypertension with the onset of the shortness of breath and dyspnea. The severity of cardiovascular system involvement might be one of the most important factors affecting the prognosis of children with MMACHC. Cardiovascular system involvement of the patients may be related to MMACHC c.80A>G mutations.

[Chin J Contemp Pediatr, 2015, 17(9): 965-970]

Key words: Methylmalonic aciduria; Hyperhomocysteinemia; Cardiovascular system; Hypertension; Pulmonary hypertension; Child

[收稿日期] 2015-05-15; [接受日期] 2015-07-31

[作者简介] 齐艳华,女,硕士研究生。

[通信作者] 齐建光,女,副教授,主任医师。

遗传性甲基丙二酸尿症(methylmalonic aciduria, MMA)是先天性有机酸代谢异常中最常见的类型,为常染色体隐性遗传病,是由于甲基丙二酰辅酶A变位酶缺陷及其辅酶钴胺素(即维生素B₁₂)代谢障碍引起。目前该疾病共分为7个亚型,其中的cblC型、cblD型及cblF型为先天性维生素B₁₂代谢缺陷,除可导致腺苷钴胺素缺乏引起甲基丙二酸在体内蓄积以外,还可影响同型半胱氨酸向蛋氨酸转化中的辅酶甲基钴胺素的合成,引起同型半胱氨酸在体内的蓄积,称为MMA合并同型半胱氨酸血症^[1](以下简称合并型MMA)。合并型MMA患儿的临床表现多样,可累及神经、血液、肾脏、皮肤等全身各个系统^[2-3]。心血管系统的受累虽不是最常见的临床表现,但严重心血管系统的受累会影响疾病的预后^[4-8]。至今尚缺乏对于合并型MMA患儿心血管系统损害的临床特征、治疗效果与预后的系统研究资料。为此,本研究对10例合并型MMA存在心血管系统受累患儿的临床资料进行了回顾性研究及随访,以期进一步深化对本病的认识。

1 资料与方法

1.1 研究对象

2005年1月至2014年3月在我院儿科住院确诊为合并型MMA的患儿共70例,其中16例有完整的心血管检查资料,存在心血管系统受累的患儿有10例,其中男性6例,女性4例。患儿入院时年龄为生后第1天至11岁不等,其中心血管系统受累患儿入院年龄为生后第2天至9岁(中位数为2岁)。

1.2 诊断方法

符合下列诊断标准1~4者诊断为合并型MMA。7例患儿进行了基因检测,进一步明确了诊断。

(1)采用气相色谱质谱联用(GC-MS, Shimadzu QP-2010)^[9]的方法测定患儿尿液中的甲基丙二酸及其代谢产物浓度,尿液中甲基丙二酸浓度高于正常100倍。

(2)采用液相色谱串联质谱技术(LC-MS/MS)^[10]进行血液氨基酸、酯酰肉碱谱的分析:血丙酰肉碱高于5 μmol/L,丙酰肉碱/乙酰肉碱高于

0.5。

(3)采用荧光偏振免疫测定法测定血清和尿液中总同型半胱氨酸浓度:血清中总同型半胱氨酸浓度高于15 μmol/L和(或)尿液中总同型半胱氨酸浓度高于20 μmol/L。

(4)测定血浆叶酸及维生素B₁₂水平:浓度正常。排除维生素B₁₂缺乏的继发病因。

1.3 研究方法

(1)回顾性总结患儿住院期间的临床资料:发病年龄、病程、各系统受累表现,尤其心血管受累表现等,以及血尿代谢、生化指标、基因检测结果、治疗情况等。

(2)病例随访:对这10例心血管系统受累的患儿进行3个月至8年不等的随访,随访治疗后心血管受累变化情况,以及长期预后等。

1.4 统计学分析

采用SPSS 14.0统计软件进行统计学分析。对存活且随诊到的患儿治疗前后的血清同型半胱氨酸水平进行配对 t 检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 入院时的临床资料

10例患儿入院时的临床资料见表1。

(1)起病年龄:10例患儿起病年龄为生后第2天至4岁6个月,其中早发型(1岁前起病)和晚发型(1岁后起病)患儿各5例。

(2)病程:10例患儿入院前病程15 d至6年(中位数2.5个月)。8例患儿在病程3个月内确诊,1例于病程7个月时确诊,1例于病程6年后确诊。

(3)首发临床表现:4例患儿以心血管系统临床表现首发,表现为气促、呼吸困难;3例患儿以泌尿系统临床表现首发,表现为水肿、血尿、蛋白尿;3例患儿以神经系统临床表现首发,表现为发育落后、抽搐。

(4)心血管系统受累情况:10例患儿存在不同类型、不同严重程度的心血管系统损害。其中先天性心脏病2例(房间隔缺损1例,室间隔缺损1例),高血压5例(其中1例左心扩大,1例左心扩大合并左心功能不全),肺动脉高压5例,心律失常(室上性早搏合并阵发性室上性心动过

速) 1例。上述中1例为室间隔缺损合并肺动脉高压和高血压, 1例为肺动脉高压合并高血压。

例1~9起病时即发现心血管系统受累, 表现为或以心血管系统表现起病, 或以其他系统起病、常规检查发现合并心血管受累。但也存在病程中出现合并心血管系统受累, 如例10, 既往6年前已发现蛋白尿, 但未确诊合并型MMA, 因此未给予病因治疗, 当时无肺动脉高压和高血压。但6年后因肾脏疾病加重再入院检查确诊此病, 发现合并高血压和肺动脉高压。

以心血管系统临床表现起病的患儿心血管系统受累均比较重, 3例为重度肺动脉高压, 1例为重度高血压。而以神经系统和泌尿系统临床表现起病的患儿, 心血管系统受累相对要轻。

(5) 其他系统受累情况: 10例患儿中, 6例累及神经系统, 表现为癫痫、发育落后、脑积水等; 6例患儿累及泌尿系统, 表现为血尿、蛋白尿及肾功能不全; 8例患儿累及血液系统, 表现为不同程度的贫血, 其中半数为大细胞性贫血。

表1 10例患儿的临床资料

病例	性别	年龄	起病年龄	病程	首发症状	神经系统	泌尿系统	血液系统	心血管系统	治疗情况	随访及预后
1	男	2岁4个月	2岁1个月	3个月	水肿、血尿、蛋白尿	无	血尿、蛋白尿、肾功能不全	正细胞性贫血	高血压、左心增大	常规治疗+降压治疗2周	出院时血压已正常, 随访3个月时心脏彩超正常。现已随访8年, 仅有蛋白尿。
2	男	1岁2个月	1岁	2个月	咳嗽、呼吸困难	脑发育不良、外部性脑积水	无	大细胞性贫血	重度肺动脉高压	常规治疗	出院后死亡
3	男	3岁8个月	3岁5个月	3个月	气促、嗜睡	无	轻度肾功能不全	小细胞性贫血	重症高血压、左心扩大、左室收缩减低	常规治疗+降压治疗2年	出院时血压已正常, 随访2年后心脏彩超正常, 停用降压药物。现已随访3年, 控制良好。
4	女	2个月	2d	2个月	精神反应差, 抽搐	癫痫	无	正细胞性贫血	高血压	常规治疗+降压治疗	失访
5	男	6个月	3个月	3个月	运动发育落后	运动发育落后	无	大细胞性贫血	室间隔缺损; 中度肺动脉高压; 高血压	常规治疗+西地那非治疗2个月	随访3个月时, 心脏彩超示正常。现已随访2年, 控制良好。
6	女	4岁4个月	4岁3个月	40d	血尿、蛋白尿	智力运动发育轻度落后	肾小球肾炎, 血栓性微血管病	大细胞性贫血	室上性早搏、阵发性室上性心动过速	常规治疗+抗心律失常治疗	随访2年, 仍在应用药物治疗室上性早搏。
7	男	2个月	1.5个月	15d	喂养困难、发育落后	智力运动发育落后、脑积水、癫痫	无	正细胞性贫血	房间隔缺损	常规治疗	随访8个月时, 心脏彩超示房缺愈合。现已随访1年半, 仍存在运动发育落后。
8	女	4岁8个月	4岁6个月	2个月	呼吸困难	曾因上肢抓握无力、活动少怀疑“脑瘫”	蛋白尿, 肾功能不全	无	重度肺动脉高压、右心功能不全	常规治疗+降压治疗	院内死亡
9	女	1岁6个月	11个月	7个月	气促、呼吸困难	无	蛋白尿, 血尿	无	重度肺动脉高压	常规治疗	随访6个月时, 心脏彩超正常。现已随访2年半, 控制良好。
10	男	9岁	3岁	6年	水肿、血尿、蛋白尿	无	慢性肾小球肾炎, 血栓性微血管病	大细胞性贫血	轻度肺动脉高压、高血压	常规治疗+降压治疗	随访3个月, 现肾脏病变仍严重, 血压仍有波动, 仍有轻度肺动脉高压

2.2 治疗及随访

(1) 治疗情况: 所有患儿均在确诊后给予针对合并型 MMA 的常规治疗, 治疗初期给予大剂量维生素 B₁₂ (1 mg/d) 肌肉内注射 3~7 d, 之后每周 1~2 次肌肉内注射维生素 B₁₂ 1 mg、叶酸 2.5~5 mg/d、左卡尼丁 250~1000 mg/d、甜菜碱 500~2000 mg/d。饮食上鼓励天然食品为主, 不限制蛋白质摄入。此外, 5 例合并高血压的患儿均给予了不同疗程的降压药物治疗, 1 例室上性早搏合并阵发性室上性心动过速患儿给予了倍他乐克抗心律失常治疗。1 例肺动脉高压患儿给予了 2 个月肺动脉高压靶向药物西地那非治疗。

(2) 随访及预后: 2 例患儿死亡, 对其他 8 例患儿进行了 3 个月到 8 年的随访。其中 2 例先天性心脏病患儿缺损自愈。1 例心律失常患儿随诊 2 年仍未得到控制。

5 例高血压患儿中, 例 4 失访; 例 1 合并左心扩大, 很快血压控制, 2 周后停降压药物, 随诊 3 个月心脏大小恢复正常; 例 3 发病时严重高血压合并左心扩大和左心收缩功能降低, 治疗后很快血压控制, 2 年后复查心脏彩超后停用降压药物。例 5 没有用过降压药物, 经原发病治疗后高血压得到控制; 例 10 确诊前病程长, 加用降压药物后随诊 3 个月血压仍有波动。

5 例肺动脉高压患儿中, 例 2 和例 8 死亡, 这两例均以肺动脉高压、心血管系统临床表现起病; 例 5 经原发病治疗以及 2 个月西地那非针对肺动脉高压的靶向治疗, 随诊 3 个月时肺动脉压力正常。例 9 单纯给予针对原发病的治疗, 随诊 6 个月时肺动脉压力也恢复正常; 例 10 确诊前病程长, 肺动脉高压为后来在随诊中发现, 程度轻微, 随诊 3 个月仍轻度升高。

在 4 例以气促、呼吸困难等心血管系统临床表现起病的患儿中, 其心血管系统受累较重, 表现为 3 例重度肺动脉高压, 1 例重度高血压。在这 4 例患儿中, 2 例重度肺动脉高压患儿死亡。其余存在轻度心血管系统受累表现的患儿, 其预后相对较好。

(3) 治疗前后患儿尿中甲基丙二酸和血中同型半胱氨酸水平的变化情况: 存活且未失访的 7 例患儿, 经过 3~6 个月的治疗后, 尿中甲基丙二酸浓度降至正常, 血中同型半胱氨酸含量明

显降低 [(52 ± 33) μmol/L vs (151 ± 51) μmol/L, $t=9.38$, $P<0.01$], 但均未降至正常。

2.3 基因检测结果

对 7 例患儿进行了 MMACHC 基因检测, 均发现了合并型 MMA c1bC 类型的基因突变, 其中最常见类型是 c.80A>G (5 例), 见表 2。

表 2 患儿基因检测结果

病例	基因突变类型
1	c.609G>A/c.80A>G
3	c.482G>A/c.558-660delAAG
4	c.445-446delTG/c.599G>A
5	c.80A>G/c.658-660delAAG
6	c.658-660delAAG/c.80A>G
9	c.80A>G/c.331G>T
10	c.80A>G/c.609G>A

3 讨论

本研究对过去 10 年间在我院住院治疗的合并型 MMA 患儿的临床资料进行了回顾, 发现 10 例患儿存在不同类型、不同严重程度的心血管系统损害, 包括先天性心脏病、心律失常、高血压和肺动脉高压, 并且部分患儿同时存在两种及以上心血管系统受累。2009 年 Profitlich 等^[4]通过回顾 10 例合并型 MMA 患儿的超声心动图资料, 结果发现 5 例合并结构性心脏病: 左室致密化不全、房间隔缺损和室间隔缺损。由于此研究仅回顾了超声心动图结果, 并且其超声心动图的结果大多是在出生后 3 个月时候的资料, 也无相关转归结果, 对于是否存在高血压和心律失常等其他心血管系统受累尚不能明确, 也不能代表真实的心血管受累情况。此外, 其他关于合并型 MMA 心血管系统受累的文献均为个例报道, 合并先天性心脏病、心肌病、肺动脉高压、肺心病等^[5-8]。总之, 对比既往文献, 本研究发现合并型 MMA 可在病程的不同时期中合并多种类型的心血管系统受累表现, 尤其以高血压和肺动脉高压发病更为突出。

关于合并型 MMA 合并心血管系统受累发生率的问题, Profitlich 等^[4]的研究中虽然仅为超声心动图的检查, 但有一半的病例合并结构性心脏病。在本研究中, 70 例住院治疗的患儿中, 只有 16 例心血管方面检查完善, 其中 10 例合并心血管系统

受累,心血管系统受累的发生率也不低。但是我们也要看到,由于检查时间不同,心血管受累的发生情况可能也不同,本组病例中2例先天性心脏病患儿随诊3个月时均提示缺损自然关闭。因此如果想全面了解心血管系统受累发生情况,动态全面的评估非常重要。此外,由于本组病例仅来源于住院患儿,且资料不全,许多患儿没有进行完整的心血管方面检查,并不能代表真正的发病情况。未来尚需要此方面大样本研究资料。

本研究显示,心血管系统受累可以发生在合并型MMA患儿的各个阶段,既可以心血管系统症状为首表现,临床上表现为呼吸困难、气促等,亦可以在疾病的诊治过程中发现无症状的心血管系统受累。与非心血管系统症状起病的患儿相比,以心血管系统临床表现起病的患儿,心血管受累重,表现为重症肺动脉高压或重症高血压。本研究随诊中发现死亡的2例患儿,均为以心血管症状起病的肺动脉高压患儿。以上提示当临床上发现气促、呼吸困难起病的年龄小、病情重的患儿,经检查确定为不明原因的肺动脉高压或高血压,即使不合并神经系统损害的表现,也需要重视代谢性疾病的可能。

在以往文献报道中,合并高血压的合并型MMA患儿往往是同时有肾脏受累,比如溶血性尿毒综合征等,因此认为高血压是肾脏病变的合并问题^[11-12]。但本研究发现了几种现象,部分患儿(如例3)以重症高血压起病,肾脏损害轻微,而部分患儿(如例4和例8)合并高血压,但无肾脏损害,说明合并型MMA患儿高血压的发生不能单纯以肾脏受累来解释。目前公认同型半胱氨酸浓度增高是心血管疾病的独立危险因素,高血压等疾病的发生都与血浆中同型半胱氨酸浓度的升高有关。因此疾病本身,尤其是同型半胱氨酸对于血管结构和功能的影响,可能是本病发生高血压的重要原因。当然肾脏损害的存在也会加重高血压的发生。

既往有文献个案报道,合并型MMA会合并肺动脉高压、甚至肺心病的发生^[6-7]。本研究10例病例中有5例合并了肺动脉高压,发生率很高。例9仅对原发病的治疗半年后,重度肺动脉高压肺动脉压力即降至正常。例5虽然加用了治疗肺动脉高压的靶向药物,但从治疗过程来看还是针对原

发病的治疗起到了更为重要的作用。这两例患者均在1岁内确诊,病程也不长,因此治疗效果满意。例10确诊前病程长,针对原发病的治疗延误时间比较长,因此在随诊中后来出现了肺动脉高压。以上说明早诊断早治疗对改善患者的预后非常重要。目前国外已经将本病纳入新生儿筛查项目^[13],许多患儿在生后甚至在生前即已诊断,并给予了及时治疗,这也可能是目前国外报道的心血管系统受累的类型和程度与国内研究报道的有差异的原因。

合并型MMA心血管系统受累的机制可能为:

(1)甲基丙二酸等代谢物异常蓄积:正常情况下,甲基丙二酸在甲基丙二酰辅酶A变位酶及其辅酶维生素B₁₂的作用下转生成琥珀酸,参与三羧酸循环。维生素B₁₂代谢障碍导致甲基丙二酸、甲基枸橼酸等代谢物异常蓄积,琥珀酸脱氢酶活性下降,线粒体能量合成障碍,引起一系列与线粒体功能不良有关的症状或体征,从而发生了心血管结构性和(或)功能性的损伤^[14]。(2)同型半胱氨酸的作用:前面提到,同型半胱氨酸浓度升高是高血压等心血管疾病发生的独立危险因素。本研究也发现,针对原发病治疗后同型半胱氨酸的水平有下降,虽未降至正常,但患儿肺动脉高压、高血压等心血管系统受累情况多数已恢复正常,说明同型半胱氨酸升高可能不是唯一致病因素。血液中蛋氨酸水平降低,影响代谢过程中甲基化等也可能是心血管发生的危险因素^[15]。(3)血栓:既往有报道指出,合并型MMA患者发生肺动脉高压可能与静脉血栓的形成有关^[8]。本研究中有2例肺动脉高压的患者也曾怀疑有肺静脉血栓的发生,但检查未证实。此外,本组病例中有两例患儿曾行肾穿刺活检,结果都提示血栓性微血管病。更有意思的是,与无心血管系统受累的患儿相比,合并心血管系统受累的患儿更容易发现肾脏受累,提示肾脏受累和心血管受累的发病机制可能相似,即血栓的问题^[11]。

合并型MMA患儿最常见的类型是cblC型,存在着MMACHC型基因突变。韩连书等^[16]曾报告了12例合并型MMA患儿的基因分析结果,其中7例为c.609G>A纯合突变,提示了c.609G>A为中国患儿的热点突变。刘玉鹏等^[17]报道31例接受MMACHC基因分析的早发型患儿均为此类型,

其中25例(80.6%)存在c.609G>A突变,提示了该突变是导致早发型的突变类型。但本研究中7例进行了MMACHC基因检测的患儿中,5例存在c.80A>G突变,2例检出c.609G>A突变,提示心血管系统受累可能主要与c.80A>G突变相关。是否存在基因型与表型之间关系的可能,尚需扩大样本量再进行深入研究。

总之,对于以气促、呼吸困难起病的不明原因肺动脉高压和高血压患儿应注意代谢性疾病,尤其是MMA的可能。心血管系统受累可能是影响合并型MMA预后的重要原因。

[参 考 文 献]

- [1] 刘玉鹏, 杨艳玲. 甲基丙二酸血症 cblC 型合并同型半胱氨酸血症的临床与实验室研究进展 [J]. 中华儿科杂志, 2013, 51(4): 313-316.
- [2] Wang X, Sun W, Yang Y, et al. A clinical and gene analysis of late-onset combined methylmalonic aciduria and homocystinuria, cblC type, in China[J]. J Neurol Sci, 2012, 318(1-2): 155-159.
- [3] Carrillo-Carrasco N, Chandler RJ, Venditti CP. Combined methylmalonicacidemia and homocystinuria, cblC type. I. Clinical presentations, diagnosis and management[J]. J Inherit Metab Dis, 2012, 35(1): 91-102.
- [4] Profitlich LE, Kirmse B, Wasserstein MP, et al. High prevalence of structural heart disease in children with cblC-type methylmalonic aciduria and homocystinuria[J]. Mol Genet Metab, 2009, 98(4): 344-348.
- [5] Prada CE, Kirk EP, Hopp M, et al. Cardiac disease in methylmalonicacidemia[J]. J Pediatr, 2011, 159(5):862-864.
- [6] Gündüz M1, Ekici F, Ozaydn E, et al. Reversible pulmonary arterial hypertension in cobalamin-dependent cobalamin C disease due to a novel mutation in the MMACHC gene[J]. Eur J Pediatr, 2014, 173(12): 1707-1710.
- [7] Profitlich L, Kirmse B, Wasserstein MP, et al. Resolution of corpulmonale after medical management in a patient with cblC-type methylmalonic aciduria and homocystinuria: a case report[J]. Cases J, 2009, 2: 8603.
- [8] De Bie I, Nizard SD, Mitchell GA. Fetal dilated cardiomyopathy: an unsuspected presentation of methylmalonic aciduria and hyperhomocystinuria, cblC type[J]. Prenat Diagn, 2009, 29(3): 266-270.
- [9] Fu XW, Xu YK, Chan P, et al. Simple, fast, and simultaneous detection of plasma total homocysteine, methylmalonic acid, methionine, and 2-methylcitric acid using liquid chromatography and mass spectrometry (LC/MS/MS)[J]. JIMD Rep, 2013, 10: 69-78.
- [10] 宋金青, 杨艳玲, 孙芳, 等. 气相色谱-质谱联用分析在有机酸血症筛查与诊断中的应用 [J]. 中国医刊, 2006, 41(2): 38-40.
- [11] Cornec-Le GE, Delmas Y, De Parscau L, et al. Adult-onset eculizumab-resistant hemolytic uremic syndrome associated with cobalamin C deficiency[J]. Am J Kidney Dis, 2014, 63(1): 119-123.
- [12] 李建国, 黄建萍, 肖慧捷, 等. 甲基丙二酸血症的肾脏损害五例报告 [J]. 中华儿科杂志, 2005, 43(11): 810-813.
- [13] Tu WJ, Chen H, He J. Methylmalonic aciduria: newborn screening in mainland China[J]. J Pediatr Endocrinol Metab, 2013, 26(3-4): 399-400.
- [14] Richard E, Desviat LR, Ugarte M, et al. Oxidative stress and apoptosis in homocystinuria patients with genetic remethylation defects[J]. J Cell Biochem, 2013, 114(1): 183-191.
- [15] Joseph J, Loscalzo J. Methoxistasis: integrating the roles of homocysteine and folic acid in cardiovascular pathobiology[J]. Nutrients, 2013, 5(8): 3235-3256.
- [16] 韩连书, 王斐, 胡宇, 等. 甲基丙二酸血症伴同型半胱氨酸血症患儿临床及基因突变分析 [J]. 中华内分泌代谢杂志, 2009, 25(4): 405-408.
- [17] 刘玉鹏, 马艳艳, 杨艳玲, 等. 早发型甲基丙二酸血症 160 例新生儿期异常表现 [J]. 中华儿科杂志, 2012, 50(6): 410-414.

(本文编辑: 邓芳明)