

doi: 10.7499/j.issn.1008-8830.2016.10.020

论著 · 临床研究

4 个甲基丙二酸尿症的家系基因突变分析 及其胎儿产前诊断

潘玉纯 刘洋 吴维青 谢建生

(南方医科大学附属深圳市妇幼保健院出生缺陷预防控制重点实验室, 广东 深圳 518000)

[摘要] **目的** 分析 4 个甲基丙二酸尿症 (MMA) 的家系基因突变情况, 阐明开展 MMA 基因突变分析及产前诊断的意义。**方法** 对诊断为 MMA 的先证者或其父母行相关基因的高通量测序, 确定基因突变位点, 并采用聚合酶链反应和直接测序法对家系行一代测序验证。家系 1、3、4 于先证者母亲再次妊娠 11~13 周时超声引导下绒毛活检, 进行早期产前诊断。**结果** 家系 1 先证者父亲检出 MUT 基因 c.656A>T 杂合突变, 先证者母亲检出 c.729-730insTT 杂合突变; 早期产前诊断发现胎儿为 c.656A>T 和 c.729-730insTT 双重杂合突变, 终止妊娠。家系 2 先证者检出 MUT 基因 c.1106G>A 和 c.755-756insA 双重杂合突变, c.1106G>A 来自父亲, c.755-756insA 来自母亲。家系 3 先证者检出 MMACHC 基因 c.217C>T 和 c.609G>A 双重杂合突变, c.217C>T 来自父亲, c.609G>A 来自母亲; 产前诊断提示胎儿携带 c.609G>A 杂合突变, 胎儿出生时脐血检测结果与产前诊断一致。家系 4 先证者检出 MMACHC 基因 c.609G>A 和 c.567dupT 双重杂合突变, c.609G>A 来自父亲, c.567dupT 来自母亲; 产前诊断提示胎儿携带 c.567dupT 杂合突变, 胎儿顺利出生, 脐血检测结果与产前诊断一致。**结论** 明确基因突变有助于 MMA 家系行产前诊断, 避免缺陷患儿出生。

[中国当代儿科杂志, 2016, 18(10): 1013-1018]

[关键词] 甲基丙二酸尿症; 基因突变; 产前诊断; 家系研究

Gene mutation analysis and prenatal diagnosis of four pedigrees with methymalonic aciduria

PAN Yu-Chun, LIU Yang, WU Wei-Qing, XIE Jian-Sheng. Shenzhen Maternal and Child Health Care Hospital, Southern Medical University, Shenzhen, Guangdong 518000, China (Xie J-S, Email: jsxieszmch@aliyun.com)

Abstract: Objective To study gene mutations in four pedigrees with methymalonic aciduria, as well as the feasibility of prenatal diagnosis of methymalonic aciduria. **Methods** High-throughput sequencing was performed for related genes in the peripheral blood of children or parents who were diagnosed with methymalonic aciduria to identify the loci with mutations. Then amplification primers were designed for each locus, and PCR and direct sequencing were performed to validate the sequencing in the first generation in the four pedigrees. Whether the mutations were pathogenic were determined with reference to literature review and medical history. In the pedigrees 1, 3, and 4, ultrasound-guided chorionic villi biopsy was performed at weeks 11-13 of pregnancy to perform early prenatal diagnosis. **Results** In pedigree 1, c.656A>T and c.729-730insTT heterozygous mutations in the MUT gene were detected in the proband's father and mother, respectively. Early prenatal diagnosis showed c.656A>T and c.729-730insTT double heterozygous mutations in the fetus. The couple decided to terminate pregnancy. In pedigree 2, c.1106G>A and c.755-756insA double heterozygous mutations in the MUT gene were detected in the proband. c.1106G>A came from the father and c.755-756insA came from the mother. In pedigree 3, c.217C>T and c.609G>A double heterozygous mutations in the MMACHC gene were detected in the proband. c.217C>T came from the father and c.609G>A came from the mother. Prenatal diagnosis showed c.609G>A heterozygous mutation in the fetus. The baby was successfully delivered, and the result of umbilical cord blood testing was consistent with the prenatal diagnosis. In pedigree 4, c.609G>A and c.567dupT double heterozygous mutations in the MMACHC gene were detected in the proband. c.609G>A came from the father

[收稿日期] 2016-05-11; [接受日期] 2016-06-22

[作者简介] 潘玉纯, 女, 硕士研究生。

[通信作者] 谢建生, 男, 教授。

and c.567dupT came from the mother. Prenatal diagnosis showed c.567dupT heterozygous mutation in the fetus. The baby was successfully delivered, and the result of umbilical cord blood testing was consistent with the prenatal diagnosis.

Conclusions Identification of gene mutations helps with prenatal diagnosis in pedigrees with methymalonic aciduria.

[Chin J Contemp Pediatr, 2016, 18(10): 1013-1018]

Key words: Methymalonic aciduria; Gene mutation; Prenatal diagnosis; pedigree study

甲基丙二酸尿症(methymalonic aciduria, MMA)是一种常染色体隐性遗传病,1967年Oberholzer等最先报道^[1]。不同国家或地区的MMA发病率均不相同,意大利为1/115000,德国为1/169000,中国台湾为1/85000,北京为1/26000,浙江为1/64708^[2]。该病主要是由于甲基丙二酰辅酶A变位酶自身缺陷或其辅酶钴胺素代谢缺陷,造成甲基丙二酸、3-羟基丙酸、丙二酸及甲基枸橼酸等代谢物异常蓄积,引起相关临床表现^[3]。MMA可分为单纯性甲基丙二酸尿症和甲基丙二酸尿症结合同型半胱氨酸血症。前者主要由MUT基因突变引起,MUT基因位于6p21.2-p12,含13个外显子,编码750个氨基酸^[4]。后者致病基因最常见为MMACHC,位于1p34.1,含5个外显子,长10736 bp,编码282个氨基酸^[5]。由于该病病情发展迅速、死亡率高、预后较差,因此对曾生育过MMA患儿的家系进行基因突变分析,可明确其致病突变位点,进而提供遗传咨询和产前诊断服务,避免该类缺陷儿的出生。

1 资料与方法

1.1 研究对象

4个甲基丙二酸尿症家系图见图1。家系1的第1胎为足月顺产女婴,生后不吃、不哭、不动,尿液有机酸分析提示乳酸、3-羟基丙酸、酮

体、戊二酸、甲基丙二酸、甲基枸橼酸和4-羟基苯乳酸均超出正常范围,生后第5天夭折;第2胎为足月顺产男婴,症状类似第1胎,生后第6天夭折;第3胎行早期产前诊断。家系2的第1胎,男,目前12岁,体健;第2胎,男,出生无异常,第3天出现嗜睡、黄疸、纳差及全身抽搐,尿液有机酸分析提示乳酸和甲基丙二酸增高,血清同型半胱氨酸正常,第4天夭折。家系3的第1胎,男,生后20余天因黄疸、败血症及肺炎入院,血液酯酰肉碱谱分析提示丙酰肉碱(C3)/乙酰肉碱(C2)比值为2.19(参考范围:0.04~0.25),基因检测亦提示甲基丙二酸尿症,生后100天天折。家系4的第1胎,男,出生史无异常,生后20d因抽搐、呼吸暂停、呼吸道感染等入院,血液酯酰肉碱谱分析提示丙酰肉碱(C3)为9.3 μmol/L(参考范围:0.5~4.0 μmol/L),乙酰肉碱(C2)正常,C3/C2为1.05(参考范围:0.04~0.25);尿液有机酸分析提示甲基丙二酸大量增高,未发现其它异常代谢产物;血同型半胱氨酸>100.00 μmol/L(参考范围:3.83~14.99 μmol/L),诊断为甲基丙二酸尿症,生后4个月夭折。对家系1的先证者父母进行基因检测,对家系2、3、4的先证者及其父母行基因检测,家系1、3、4进行了胎儿产前诊断。以上患儿父母均非近亲结婚,家系基因检测及产前诊断均已获知情同意。

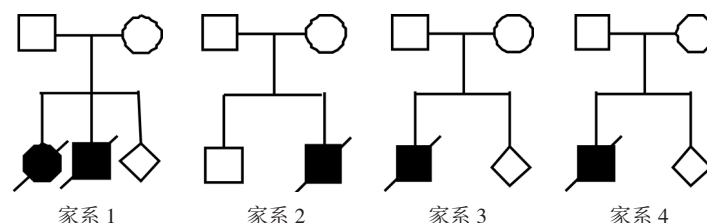


图1 4个甲基丙二酸尿症家系图 (□为正常男性,○为正常女性,■为死于此病的男性,●为死于此病的女性)

1.2 外周血基因组DNA提取

取先证者及父母外周血2~3 mL, EDTA抗凝,采用Gentra Puregene Blood Kit(Qiagen公司生产)

试剂盒提取基因组DNA,操作按照说明书进行。检测DNA纯度和浓度(Nanodrop 2000蛋白核酸分析仪),要求DNA纯度在1.8~2.0之间。

1.3 绒毛基因组 DNA 提取

家系 1、3、4 先证者的母亲于再次妊娠的 11~13 周在 B 超引导下经腹绒毛活检术抽取绒毛，显微镜（Nikon SMZ800）下分离绒毛，DNA 提取参考外周血 DNA 提取方法。

1.4 引物设计

NCBI 查询 MUT 基因序列（NG_007100）和 MMACHC 基因序列（NG_013378），根据各家系突变位点，采用 Primer Premier 6.0 设计引物并由上海生工公司合成，引物序列见表 1。

表 1 MUT、MMACHC 基因各突变位点扩增引物

引物	序列 (5' → 3')	退火温度 (°C)
MUT-656/729F	GCTATGATTGACACAACCCTC	50.0
MUT-656/729R	TTCCTGCAAGTAACGACA	
MUT-1106F	ATAAGAGGCACTAAACAC	54.5
MUT-1106R	AAGCAGCATCATAAACATCA	
MUT-755F	TAGGTACAGTCCTGATGATG	58.0
MUT-755R	TACTCCAATCCATCTGCTAA	
MMACHC-217F	TGCATCACATAGCGTCAG	54.0
MMACHC-217R	GGCTTTAGGGTATCATTTC	
MMACHC-609/567F	GATGGCAGTTGACTTGCT	56.0
MMACHC-609/567R	GGGTGTGCTAAAGGGAAG	

1.5 PCR 扩增

应用 Thermo Scientific 试剂（立陶宛），反应体系：ddH₂O 15.5 μL，buffer、Mg²⁺、dNTP 各 3 μL，正反引物各 1 μL，Taq DNA 酶 1.5 μL，DNA 2 μL，总体系为 30 μL。扩增条件：96℃ 预变性 3 min；94℃ 变性 1 min，退火 1 min，72℃ 延伸

1 min，35 个循环；72℃ 延伸 3 min。取扩增产物 5 μL，加入赛百盛公司的 GV-II 核酸染料 1 μL，混匀，2% 琼脂糖（Biowest Agarose）凝胶电泳以验证产物特异性。

1.6 基因测序

取 PCR 扩增产物 25 μL，用 PCR 引物作为测序引物，测序由上海生工公司完成。此外，行产前诊断的在胎儿出生时留取 2 mL 脐带血，行相关基因突变位点的序列测定，以验证产前诊断的准确性。

2 结果

2.1 家系外周血 MUT、MMACHC 基因检测结果

家系 1 先证者父亲检出 MUT 基因 c.656A>T（p.Asn219Ile）杂合突变，该位点的致病性尚未见文献报道；先证者母亲检出 MUT 基因 c.729-730insTT（p.Ala243AlafsX40）杂合突变，为已知致病突变。家系 2 先证者检出 MUT 基因 c.1106G>A（p.Arg369His）和 c.755-756insA（p.His252GlnfsX6）双重杂合突变，c.1106G>A 来自父亲，c.755-756insA 来自母亲，均为已知致病突变。家系 3 先证者检出 MMACHC 基因 c.217C>T（p.Arg73*）和 c.609G>A（p.Trp203*）双重杂合突变，c.217C>T 来自父亲，c.609G>A 来自母亲，均为已知致病突变。家系 4 先证者检出 MMACHC 基因 c.567dupT（p.Ile190fs）和 c.609G>A（p.Trp203*）双重杂合突变，c.609G>A 来自父亲，c.567dupT 来自母亲，均为已知致病突变。见表 2。

表 2 4 个甲基丙二酸血症家系的基因突变分析

家系	基因	外显子	核苷酸改变	蛋白质改变	外显子	核苷酸改变	蛋白质改变
1	MUT	3	c.656A>T	p.Asn219Ile	3	c.729-730insTT	p.Ala243AlafsX40
2	MUT	6	c.1106G>A	p.Arg369His	4	c.755-756insA	p.His252GlnfsX6
3	MMACHC	2	c.217C>T	p.Arg73*	4	c.609G>A	p.Trp203*
4	MMACHC	4	c.609G>A	p.Trp203*	4	c.567dupT	p.Ile190fs

2.2 产前诊断结果

家系 1 产前诊断检出胎儿 MUT 基因 c.656A>T 和 c.729-730insTT 双重杂合突变，终止妊娠。家系 3 检出胎儿 MMACHC 基因 c.609G>A 杂合突变，

胎儿顺利出生。家系 4 检出胎儿 MMACHC 基因 c.567dupT 杂合突变，胎儿顺利出生。产前诊断测序结果见图 2。

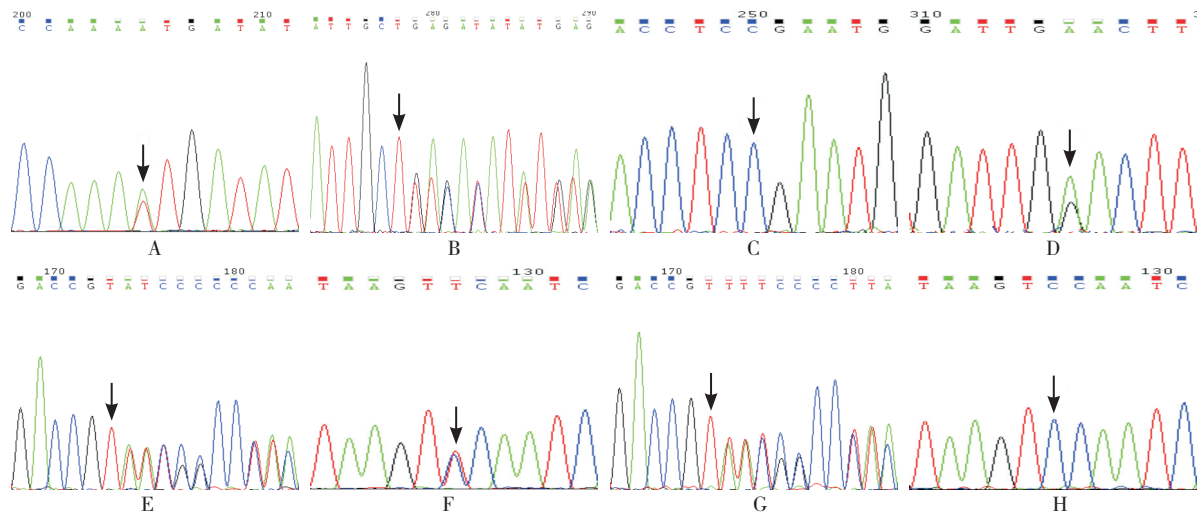


图 2 产前诊断测序结果 A、B 分别为家系 1 的胎儿 MUT 基因 c.656A>T 和 c.729-730insTT 突变测序结果，胎儿为双重杂合突变；C、D 分别为家系 3 的胎儿 MMACHC 基因 c.217C>T 和 c.609G>A 位点测序结果，胎儿为 c.609G>A 突变携带者；E、G 分别为家系 4 的先证者和胎儿 MMACHC 基因 c.567dupT 位点测序结果，F、H 分别为家系 4 的先证者和胎儿 MMACHC 基因 c.609G>A 位点反向测序结果，胎儿为 c.567dupT 突变携带者。箭头所指为突变点所在。

2.3 随访

家系 3、家系 4 的胎儿娩出时取脐血，行相关基因突变位点检测，结果与产前诊断一致。均随访至 3 岁，精神运动发育良好，血液生化未见明显异常。

2.4 新发突变蛋白功能预测

用 SIFT 和 Polyphen2 软件对 MUT 基因 c.656A>T (p.N219I) 进行蛋白质功能预测，均提示有害。SIFT 软件预测分数越小，对蛋白功能影响越大；Polyphen2 软件预测分数越接近 1.0，损害可能性越大，分数越接近 0，损害可能性越小。见图 3。

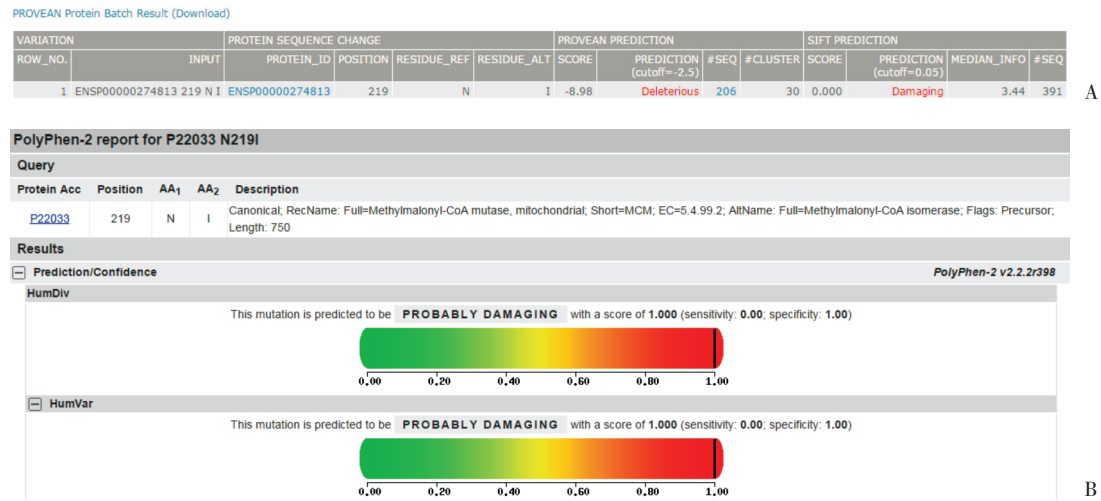


图 3 MUT 基因 c.656A>T 蛋白功能预测 A 为 SIFT 软件预测结果，红色字体表示的预测结果为有害；B 为 Polyphen2 软件预测结果，HumVar 彩色条图从左往右依次表示 benign（良好），possibly damaging（有可能致病），probably damaging（很可能致病）。

3 讨论

甲基丙二酸尿症是新生儿常见的有机酸血

症，属于常染色体隐性遗传病。根据缺陷特点分为 MCM 缺陷和辅酶钴胺素代谢障碍两种类型。前者编码基因为 MUT，根据酶活性程度分为有残

余活性 (mut^- 型) 和完全无活性 (mut^0 型), 后者包括 cblA 、 cblB 、 cblC 、 cblD 、 cblF 和 cblH , cblC 对应编码基因为 MMACHC 。 mut^0 、 mut^- 、 cblA 、 cblB 、 cblH 仅表现为甲基丙二酸尿症, cblC 、 cblD 、 cblF 表现为甲基丙二酸尿症合并同型半胱氨酸血症。在中国, 近 80% 患者为 MMACHC 基因突变, c.609G>A 为热点突变; 欧洲人以 c.271dupA 多见, 约占 40%^[6], 为早发突变类型; c.394C>T 纯合突变主要见于印第安人和中欧患者。本研究中家系 3、家系 4 均出现 c.609G>A 突变。同样, MUT 基因也存在种族差异, c.2150G>T 、 c.1867G>A 和 c.281G>T 主要见于黑人, c.1280G>A 、 $\text{c.1630.1631delGGinsTA}$ 主要见于亚洲人, c.655A>T 主要见于白种人, c.349G>T 主要见于日本人^[7]。

甲基丙二酸尿症的临床表现复杂多样, 由于异常代谢产物积聚, 可表现为多脏器损伤, 主要为神经系统的异常, 常表现为嗜睡、癫痫、肌张力低下、智力发育迟缓等^[8], 也可出现呼吸窘迫、肾功能衰竭、肝脏损伤、心肌损害等。大部分患儿为早发型, 1 岁以内发病, 常常预后差、早年夭折^[9]。迟发型较罕见, 常于 1 岁后发病, 临床表现缺乏特异性, 症状较轻, 预后较好。据报道, MMACHC 基因 c.482G>A 、 c.1A>G 、 c.394C>T 等突变常常表现为迟发型^[10]。 Mut 型中, mut^- 型较 mut^0 型症状轻。已有报道 mut^0 型预后最差, 60% 患儿死亡^[11]。 MMA 的临床表现具有异质性, Morel 等^[12] 研究 cblC 型甲基丙二酸尿症基因型与表型的联系, 曾提到 c.271dupA 和 c.394C>T 双重杂合突变患儿家系中, 姐妹分别表现为早发型和迟发型。同一核苷酸的不同突变亦可引起不同表型; c.440G>A 和 c.271dupA 双重杂合突变表现为早发型, 而 c.440G>C 和 c.271dupA 则为迟发型。本研究 4 个家系的患儿均为早发型, 发病迅速, 病情重而后夭折。

MCM 由 $(\alpha/\beta)_8$ barrel、钴胺素结合区两个主要功能域组成^[13], 大部分突变发生于上述区域。据报道发生于 $(\alpha/\beta)_8$ barrel 区域的突变, 常表现为 mut^0 型。本研究中, MUT 基因 c.656A>T 、 c.729-730insTT 、 c.1106G>A 、 c.755-756insA 均位于 $(\alpha/\beta)_8$ barrel 内, 患儿病情严重, 在出生后 1 周内夭折。 c.729-730insTT 、 c.1106G>A 、 c.755-756insA 均为文献报道过的致病突变。 c.656A>T 未曾报道,

该突变导致第 219 位氨基酸由天冬酰胺变为异亮氨酸 (p.N219I), 在千人基因组计划数据库 (www.1000genomes.org) 中检出频率为 0; 在深圳华大基因收集的大于 200 例本地正常人测序样本中的发生频率为 A (发生频率 0~0.01 为 A; 0.01~0.05 为 B; 0.05~1 为 C); 在 MutationTaster 上检索, 提示该突变致病概率为 0.99; 在 $\text{UCSC Genome Browser}$ 上进行同源氨基酸序列分析, 提示该突变在多物种间高度保守。经 SIFT 和 Polyphen2 软件对其进行蛋白质功能预测, 结果均为有害。有文献^[14] 曾报道 MUT 基因 c.655A>T (p.N219Y) 为已知致病突变, 而本文结果为 p.N219I , 故提示 MUT 基因第 219 位氨基酸改变十分可能致病。本研究中, MMACHC 基因 c.217C>T 、 c.609G>A 和 c.567dupT 均为已知致病突变, c.217C>T (p.Arg73*) 突变使翻译提前终止在钴胺素结合区前, c.609G>A (p.Trp203*) 和 c.567dupT (p.Ile190fs) 突变位于 MMACHC 基因的 C-末端结构中^[15]。 Chang 等^[16] 曾报道过 1 例台湾患儿 c.609G>A 和 c.567dupT 突变。

我国已有众多学者对甲基丙二酸尿症展开研究, 涉及临床表现、生化诊断、治疗、基因及产前诊断。 王斐 等^[17-18] 学者在 21 例单纯甲基丙二酸尿症中检出 17 种 MUT 基因突变, 包括本文中报道的 MUT 基因 c.729-730insTT 突变; 在 28 例甲基丙二酸尿症合并同型半胱氨酸血症中检出 10 种 MMACHC 基因突变, 包括本文报道的 MMACHC 基因 c.217C>T 、 c.609G>A 和 c.567dupT 突变。在产前诊断方面, 韩凤 等^[19] 学者曾报道, 通过串联质谱及气相色谱质谱技术行羊水丙酰肉碱、甲基丙二酸及甲基枸橼酸检测以达到产前诊断目的。郑州大学第一附属医院学者已成功行 MUT 基因、 MMACHC 基因的产前诊断, 包括 MUT 基因 c.1880A>G (p.H627R), IVS9-1G>A , c.1741C>T (p.R581X), c.729insTT (p.D244fX39), c.616C>T (p.Q206X), c.1280G>A (p.G427D)^[20], 以及 MMACHC 基因 c.658-660delAAG (p.220delK), c.609G>A (p.W203X), c.616C>T (p.R206W)^[21]。家系 1、3、4 已成功地进行早期分子遗传学产前诊断, 包括 MUT 基因 c.656A>T 、 c.729-730insTT 、 c.1106G>A 、 c.755-756insA 和 MMACHC 基因 c.217C>T 、 c.609G>A 、 c.567dupT 。综上所述, 基

因检测是一种有效的产前诊断手段。

近年来,随着新生儿筛查技术的进步,使得MMA检出率进一步提高,而大部分MMA往往发病迅速,死亡率高,因此,做好患病家系的遗传咨询和产前诊断具有深远的意义。MMA为常染色体隐性遗传病,夫妇再生育患儿的风险为1/4,在明确患儿基因突变和夫妇携带情况一致的基础上,可通过分子遗传学方法进行产前诊断,避免患儿出生,提高人口质量。但传统产前诊断的有创性限制了其临床应用,甲基丙二酸尿症的无创产前诊断开展有待思考。

[参 考 文 献]

- [1] Oberholzer VG, Levin B, Burgess EA, et al. Methylmalonic aciduria. An inborn error of metabolism leading to chronic metabolic acidosis[J]. Arch Dis Child, 1967, 42(225): 492-504.
- [2] Han B, Cao Z, Tian L, et al. Clinical presentation, gene analysis and outcomes in young patients with early-treated combined methylmalonic acidemia and homocysteinemia (cblC type) in Shandong province, China[J]. Brain Dev, 2016, 38(5): 491-497.
- [3] Vatanavicharn N, Champattanachai V, Liammongkolkul S, et al. Clinical and molecular findings in Thai patients with isolated methylmalonic acidemia[J]. Mol Genet Metab, 2012, 106(4): 424-429.
- [4] Dündar H, Özgül RK, Güzel-Ozantürk A, et al. Microarray based mutational analysis of patients with methylmalonic acidemia: identification of 10 novel mutations[J]. Mol Genet Metab, 2012, 106(4): 419-423.
- [5] Wang J, Li E, Wang L, et al. Genetic analysis of four cases of methylmalonic aciduria and homocystinuria, cblC type[J]. Int J Clin Exp Pathol, 2015, 8(8): 9337-9341.
- [6] Weisfeld-Adams JD, Morrissey MA, Kirmse BM, et al. Newborn screening and early biochemical follow-up in combined methylmalonic aciduria and homocystinuria, cblC type, and utility of methionine as a secondary screening analyte[J]. Mol Genet Metab, 2010, 99(2): 116-123.
- [7] Lempp TJ, Suormala T, Siegenthaler R, et al. Mutation and biochemical analysis of 19 probands with mut0 and 13 with mut- methylmalonic aciduria: identification of seven novel mutations[J]. Mol Genet Metab, 2007, 90(3): 284-290.
- [8] Shi C, Shang D, Sun S, et al. MMACHC gene mutation in familial hypogonadism with neurological symptoms[J]. Gene, 2015, 574(2): 380-384.
- [9] Nogueira C, Aiello C, Cerone R, et al. Spectrum of MMACHC mutations in Italian and Portuguese patients with combined methylmalonic aciduria and homocystinuria, cblC type[J]. Mol Genet Metab, 2008, 93(4): 475-480.
- [10] 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.
- [11] Cosson MA, Benoist JF, Touati G, et al. Long-term outcome in methylmalonic aciduria: a series of 30 French patients[J]. Mol Genet Metab, 2009, 97(3): 172-178.
- [12] Morel CF, Lerner-Ellis JP, Rosenblatt DS. Combined methylmalonic aciduria and homocystinuria (cblC): phenotype-genotype correlations and ethnic-specific observations[J]. Mol Genet Metab, 2006, 88(4): 315-321.
- [13] Ghoraba DA, Mohammed MM, Zaki OK. Mutation analysis of methylmalonyl CoA mutase gene exon 2 in Egyptian families: Identification of 25 novel allelic variants[J]. Meta Gene, 2015, 3: 71-88.
- [14] Acquaviva C, Benoist JF, Callebaut I, et al. N219Y, a new frequent mutation among mut(degree) forms of methylmalonic acidemia in Caucasian patients[J]. Eur J Hum Genet, 2001, 9(8): 577-582.
- [15] Lerner-Ellis JP, Tirone JC, Pawelek PD, et al. Identification of the gene responsible for methylmalonic aciduria and homocystinuria, cblC type[J]. Nat Genet, 2006, 38(1): 93-100.
- [16] Chang JT, Chen YY, Liu TT, et al. Combined methylmalonic aciduria and homocystinuria cblC type of a Taiwanese infant with c.609G>A and C.567dupT mutations in the MMACHC gene[J]. Pediatr Neonatol, 2011, 52(4): 223-226.
- [17] 王斐, 韩连书, 叶军, 等. 甲基丙二酸血症患儿 MUT 基因突变分析 [J]. 中华医学遗传学杂志, 2009, 26(5): 485-489.
- [18] 王斐, 韩连书, 胡宇慧, 等. 甲基丙二酸血症伴同型半胱氨酸血症患儿基因突变分析 [J]. 中华儿科杂志, 2009, 47(3): 189-193.
- [19] 韩凤, 韩连书, 王瑜, 等. 质谱技术检测羊水中代谢物产前诊断甲基丙二酸血症 [J]. 中华围产医学杂志, 2015, 18(3): 182-187.
- [20] 刘宁, 史惠蓉, 孔祥东, 等. MUT 基因突变致单纯性甲基丙二酸血症家系的突变分析及产前诊断 [J]. 中华医学遗传学杂志, 2013, 30(6): 747-749.
- [21] Zong Y, Liu N, Zhao Z, et al. Prenatal diagnosis using genetic sequencing and identification of a novel mutation in MMACHC[J]. BMC Med Genet, 2015, 16: 48.

(本文编辑: 俞燕)