doi：10.7499/j.issn.1008-8830.2507095

系列述评——生长障碍疾病诊疗

甲基丙二酸血症儿童生长发育异常的发生状况及治疗策略

卫海燕　李东晓

（河南省儿童医院/郑州大学附属儿童医院内分泌代谢科，河南郑州　450052）

［摘要］甲基丙二酸血症（methylmalonic acidemia, MMA）患儿的生长发育异常已成为影响预后的核心挑战。作为一种相对常见的有机酸代谢障碍，MMA病因复杂，临床表现高度异质。其中，神经发育迟缓与体格发育障碍尤为突出，是导致患儿长期预后不佳的关键因素。因此，对这些生长发育问题的早期识别、精细化评估及个体化干预，是当前MMA临床管理的重点。该文聚焦MMA生长发育异常的发生现状、潜在机制及干预策略，旨在为优化患儿管理、改善长期结局提供参考。［中国当代儿科杂志，2026，28（5）：536-542］

［关键词］甲基丙二酸血症；发育异常；发病机制；生长激素；儿童

Occurrence status and treatment strategies of abnormal growth and development in children with methylmalonic acidemia

WEI Hai-Yan, LI Dong-Xiao. Department of Endocrinology and Metabolism, Henan Provincial Children's Hospital/Affiliated Children's Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou 450052, China (Email: Haiyanwei2009@163.com)

Abstract: Abnormalities in growth and development in children with methylmalonic acidemia (MMA) have become a central challenge affecting prognosis. As a relatively common disorder of organic acid metabolism, MMA has a complex etiology and exhibits highly heterogeneous clinical manifestations. Among these, neurodevelopmental delay and impaired somatic growth are particularly prominent and are key determinants of poor long-term outcomes. Accordingly, early identification, refined assessment, and individualized intervention for these growth and developmental problems are focal points of current MMA clinical management. This review focuses on the occurrence status, potential mechanisms, and intervention strategies for growth and developmental abnormalities in MMA, aiming to provide a reference for optimizing patient management and improving long-term outcomes.

[Chinese Journal of Contemporary Pediatrics, 2026, 28(5): 536-542]

Key words: Methylmalonic acidemia; Developmental abnormality; Pathogenesis; Growth hormone; Child

甲基丙二酸血症（methylmalonic acidemia, MMA）是由甲基丙二酰辅酶A变位酶（methylmalonyl coenzyme A mutase, MCM）或其辅酶钴胺素（cobalamin, cbl）代谢缺陷导致有机酸代谢障碍的一类遗传性代谢疾病，多为常染色体隐性遗传，是我国最常见的有机酸代谢病[1-2]。根据酶缺陷类型不同，MMA可分为MCM缺陷型（mut型）和cbl代谢障碍型（cbl型），其中MCM缺陷包括MCM完全缺陷（mut0）和部分缺乏（mut-）2种类型，cbl代谢障碍包括cblA、cblB、cblC、cblD、cblF、cblH等类型[3]。mut0、mut-、cblA、cblB、cblH型仅表现为MMA，称为单纯型MMA；cblC、cblD、cblF型表现为MMA伴同型半胱氨酸血症，简称为合并型MMA（图1）[3-5]。我国合并型MMA占60%~80%，其中cblC型占主导地位（95%）[1, 3]。MMA临床表现无特异性，患儿可在任何年龄出现急性或慢性症状，损害全身多系统器官组织，包括神经、消化、血液、心血管、肾脏、听力系统和皮肤等。生长发育异常较为多见，如累及神经系统造成的发育迟缓（学习障碍、智力障碍）、

［收稿日期］2025-07-07；［接受日期］2026-02-22

［作者简介］卫海燕，女，硕士，主任医师。Email：Haiyanwei2009@163.com。

运动障碍/肌张力障碍，以及累及消化系统引起的体格发育异常等[6-7]。进一步深入探索MMA生长发育异常的具体发病机制有助于寻找潜在的治疗方法，为MMA的治疗提供新思路。

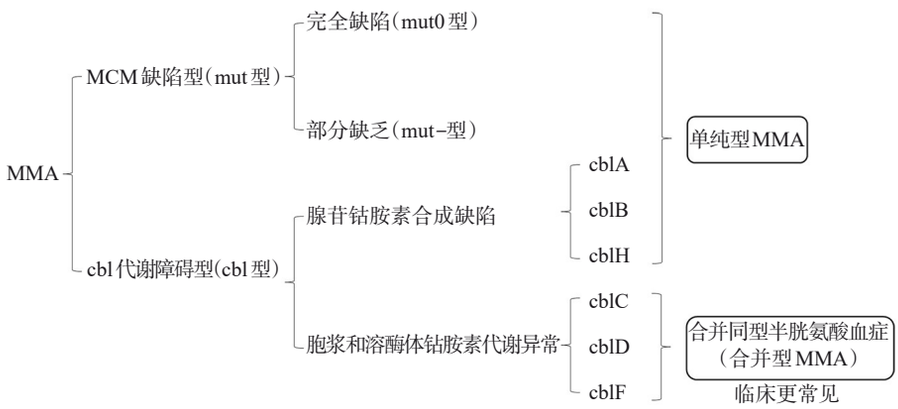


图1　甲基丙二酸血症（MMA）分型

1　MMA生长发育异常的发生状况

MMA患儿的生长发育异常主要表现为精神运动发育迟滞和体格发育异常。精神运动发育迟滞包括智力发育障碍和运动障碍或肌张力障碍。智力发育障碍的发生率为25%~65%，患儿表现为学习能力下降和语言表达异常[6]。运动障碍或肌张力障碍的发生率为30%~45%[6]，伴随运动障碍的患儿其身高标准差评分（standard deviation score, SDS）随着年龄增长显著下降[7]，反映了神经系统功能障碍对全身生长发育的广泛影响。体格发育异常是MMA生长发育异常的另一主要表现，其核心特征包括出生时体重和身长偏低、出生后身高和/或体重增长迟缓以及体脂分布异常。与正常新生儿相比，MMA患儿在出生时即表现出明显的生长不足，出生体重平均降低0.81 SDS，身长降低0.5 SDS。30%的MMA患儿表现为身材矮小，mut0型和cblB型生长迟缓比mut-型和cblA型更明显。由于线性生长受限比体重增长受限更为明显，结果导致超重和肥胖风险增加，体脂率显著升高。体格发育异常还与维生素B_{12}无反应型MMA患儿的智力障碍和病死率增加密切相关[7-8]。

综上，MMA患儿的生长发育异常呈现出复杂的多维度特征，涵盖神经系统发育和体格发育两大方面，早期干预、精准化管理对于改善患儿预后尤其重要，需要深入研究其中的病因及发病机制。

2　MMA生长发育异常的病因及发病机制

由于MCM缺陷及cbl代谢障碍，线粒体内质网丙酰辅酶A代谢通路中甲基丙二酰辅酶A向琥珀酰辅酶A的转化过程被阻断，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，导致体内甲基丙二酸、3-羟基丙酸、甲基枸橼酸等中间代谢产物异常蓄积[7, 9-10]，并可能引起甲钴胺（作为蛋氨酸合成酶的辅酶）合成障碍，致使同型半胱氨酸无法正常合成蛋氨酸，血中同型半胱氨酸水平升高，诱发合并型MMA[11-12]。有机酸代谢紊乱最终导致机体多系统损伤，尤其以神经系统损伤最为显著[13-14]。

2.1　MMA精神运动发育迟滞与神经细胞结构及功能损伤和线粒体功能障碍有关

MMA神经系统损伤的确切发病机制尚未完全阐明。早期研究认为，MMA患儿体内蓄积的中间代谢产物通过多种途径对神经细胞结构和功能造成损伤，包括引起神经元细胞氧化应激损伤、激活神经炎症反应和破坏氧化还原稳态，还可能涉及神经细胞骨架磷酸化改变、髓鞘形成障碍、突触结构及功能异常等病理改变[3, 15-18]。甲基丙二酸水平的频繁波动与神经发育结局密切相关，尤其在维生素B_{12}无反应型患儿中，波动越大，神经损伤和脱髓鞘改变越明显[13]。近年来发现，这些蓄积的中间代谢产物引起的线粒体功能障碍也与MMA神经系统损伤密切相关：其一，甲基丙二酸等有毒代谢物触发线粒体形态结构损伤，抑制呼

吸链复合物活性，有氧呼吸过程被迫中断，线粒体能量代谢障碍，进而影响神经细胞的能量供应；其二，线粒体能量代谢障碍常伴随线粒体内膜电子传递链受损，氧化磷酸化过程受到影响，大量活性氧的产生引发氧化应激反应，而神经元对氧化应激的高度敏感性正是神经系统损伤加重的原因之一[17, 19-22]。此外，在合并型MMA中，同型半胱氨酸水平显著升高，这一代谢异常引发氧化还原失衡并过度激活神经元自噬，加剧神经元损伤[23]。高水平的同型半胱氨酸还可能偏向激活神经元N-甲基-D-天冬氨酸受体（N-methyl-D-aspartate receptor, NMDAR），尤其是GluN2A亚型。与生理条件下短暂、可控的GluN2A-NMDAR激活不同，MMA合并同型半胱氨酸血症导致GluN2A-NMDAR异常持续激活，引起Ca^{2+}持续内流，激活ERK-MAPK信号通路，最终导致线粒体活性氧过量生成和神经元死亡[24]。GluN2A介导的毒性效应与线粒体功能障碍和氧化应激状态相互放大，成为合并型MMA神经损伤加剧的重要分子机制之一。同型半胱氨酸对内皮细胞的毒性反应也可能参与损伤神经系统[25]。

2.2 MMA体格发育异常与营养状况和生长激素缺乏有关

MMA引起体格发育异常的机制是多方面的，涉及营养状况和生长激素缺乏的相互作用。营养状况对MMA患儿体格发育的影响不可忽视，维生素B_{12}无反应型MMA患儿因代谢紊乱需要严格限制天然蛋白质以及4种甲基丙二酸前体物质氨基酸（异亮氨酸、缬氨酸、蛋氨酸和苏氨酸）的摄入，因此需要通过特殊配方奶粉或特殊医学食品补充维持正常生长发育所需的总蛋白质[10]。此类医学食品中甲基丙二酸前体物质氨基酸含量微乎其微，但亮氨酸含量高，过量摄入会引起亮氨酸负荷，导致机体支链氨基酸失衡[26]，尤其是亮氨酸/缬氨酸摄入比显著升高，与MMA患儿的身高、体重和骨矿物质密度Z评分呈负相关[27]。另外，MMA患儿因喂养困难可能出现继发性营养不良，或者因代谢失代偿而频繁住院，这都将影响正常饮食和营养吸收[7]，从而加剧体格发育异常的问题。

生长激素缺乏是导致MMA患儿体格发育异常的另一重要因素。MMA急性期的脑损伤可能影响与生长激素调节相关的神经通路，导致生长激素分泌不足，而且长期的代谢失调和营养不良也会抑制内源性生长激素的分泌[28-29]。由此可见，营养状况与生长激素缺乏互相交织，共同导致MMA体格发育异常的发生。

3 MMA生长发育异常的治疗方案

MMA治疗旨在维持代谢平衡，防止失代偿的发生，力争实现正常生长发育。对于临床疑似MMA的患儿，应尽快完善相关检查，确诊前即可开始试验性代谢治疗，以争取治疗时机[30]。针对MMA患儿的精神运动发育迟滞和体格发育异常，治疗策略应包括生长激素治疗、营养支持、基因疗法、康复治疗、随访监测等多方面措施。

3.1 MMA精神运动发育迟滞的治疗策略

3.1.1 生长激素改善MMA相关神经系统损伤有待进一步研究探索

生长激素作为一种多向性激素，参与调节多种脑功能，具有显著的神经营养、神经保护和神经再生作用，并与积极的行为和认知效应相关。一方面，生长激素通过激活大脑皮质神经元、丘脑和下丘脑神经元、小脑浦肯野细胞和视网膜神经节细胞上的生长激素受体，直接作用于大脑。动物研究和体外研究已证实，生长激素可直接促进受损神经元的存活和增殖，上调脑源性神经营养因子表达，发挥神经保护和细胞再生作用[31-33]。另一方面，生长激素也可以通过提高胰岛素样生长因子-1（insulin-like growth factor-1, IGF-1）的表达间接发挥作用[34]。IGF-1是一种多肽类神经营养因子，具有促进神经元和神经胶质细胞分化、增殖以及促进脑组织生长、发育等作用，生长激素可通过GH/IGF-1轴调节IGF-1的合成与释放，进而影响IGF-1在脑组织中的表达[35]。

越来越多的临床证据支持生长激素对神经发育、认知功能的积极影响。例如，76例小于胎龄儿（small for gestational age, SGA）的患儿经生长激素治疗后智商评分、问题行为均得到显著改善，智力发育至正常水平[36]；罹患Prader-Willi综合征的婴幼儿经生长激素治疗52周后，智力发育和运动能力均得到改善，且早期干预（<9月龄）对患儿智力发育的改善更为明显[37]。基于生长激素对神经发育改善的基础研究，以及在Prader-Willi综合征和SGA婴幼儿中的用药经验，国内学者尝试探索早期应用聚乙二醇重组人生长激素对代谢稳定的MMA患儿近期、远期预后的影响，尤其是对神经发育及认知功能的改善[38]。该研究结果尚未发表，其相关发现有望为未来MMA神经系统损伤

治疗方案的改进提供科学参考。

3.1.2 多学科联合的康复治疗与管理 MMA 合并精神运动发育迟滞患儿的康复需求应以多学科、个体化、早期和持续干预为核心，涵盖运动、认知、语言及日常生活能力管理，最大限度提升其行动独立性和生活质量。多学科团队应由医学专家、理疗师、职业治疗师和发育儿科医生共同组建。量化功能障碍程度是第一步，针对具体情况制定详细的康复计划：（1）可选择神经肌肉电刺激、肌兴奋等物理疗法；（2）日常进行更衣、如厕等作业训练；（3）进行吞咽障碍康复训练及基于词汇、语句、段落层面的语言训练；（4）进行注意力、记忆力等认知训练；（5）进行牵张、减重支持等运动训练[25, 30]。但在康复过程中，患儿常出现反复感染、食欲缺乏、精神不振等，多数患儿效果不佳。

3.2 MMA 体格发育异常的治疗策略探讨

MMA 患儿的体格发育异常与营养不良和生长激素缺乏密切相关，因此，对因干预主要包括饮食管理和生长激素治疗。部分患儿在代谢稳定、伴有严重生长迟缓或生长激素缺乏的情况下可考虑应用生长激素治疗。然而，生长激素仅为辅助手段，不能替代饮食管理以及维生素 B_{12}、肉碱补充等基础治疗。对于多数患儿，营养管理及代谢控制仍应作为核心干预措施。

3.2.1 生长激素治疗 MMA 体格发育异常 2014 年欧洲 MMA 与丙酸血症诊治指南明确指出，生长激素的合成代谢效应有助于改善 MMA 患儿的临床表现和生化指标，仅推荐用于生长激素激发试验反应异常或严重生长迟缓的 MMA 患儿[6]。因此，临床实践中应严格把握生长激素的适应证。生长激素治疗 MMA 患儿早有文献报道。最早的病例报告由 Bain 等[28]提供。该文分析了 1 例确诊为 mut0 型 MMA 的青春期前女孩的生长激素治疗效果。该患儿胰高血糖素激发试验显示生长激素反应异常，血清 IGF-1 水平低于正常范围，结合患儿身高 SDS 随着年龄增长持续降低和骨龄落后，考虑生长激素不足，起始予以生长激素每周 14 U/m^2 治疗，6 个月后增加到每周 21 U/m^2，10 个月后增加到每周 28 U/m^2，累计治疗持续 22 个月。治疗期间患儿身高增长速度提高至 9 cm/年，体重减轻速度最高可达 3.2 kg/年，未见骨龄提前，青春期发育保持在 Tanner 1 期。同时，尿甲基丙二酸排泄量在生长激素每周 14~21 U/m^{2}治疗剂量期间持续下降，表明生长激素发挥了促蛋白质合成效应，支链氨基酸分解代谢减少，且该效应具有剂量依赖性。然而，当剂量增加至每周 28 U/m^{2}时，尿甲基丙二酸排泄恢复至治疗前水平。在维持该高剂量 5 个月后，患儿首次出现代谢失代偿，需要住院并接受每小时一次的经鼻饲管补液治疗。随后 Al-Owain 等[29]的病例报告同样分析了 1 例经胰高血糖素激发试验证实生长激素缺乏的 mut0 型 MMA 4 岁男孩（身高 102.7 cm，体重 21.1 kg）的生长激素治疗效果。虽然患儿的生长参数有所改善，但未能降低血清甲基丙二酸水平，且剂量从 3 mg/周（每周 11.6 U/m^2）增加至 6 mg/周（每周 23.1 U/m^2），血清甲基丙二酸水平波动上升，该结果未能重复 Bain 等[28]观察到的生长激素促蛋白质合成的剂量依赖性效应。两者结论差异可能与剂量范围、患儿年龄、营养状态以及急慢性代谢波动等个体差异有关。现有研究异质性大，且样本量有限，尚无法得出普遍性结论，有待相关研究进一步探讨剂量与代谢效应的关系。

生长激素治疗在 MMA 新生儿中的应用也得到了初步探索[39]。该研究纳入 4 例 mut0 型 MMA 新生儿。患儿 1 在常规治疗下伴有喂养不良、生长不良和难治性皮肤糜烂，入院 1 个月后给予生长激素治疗（每周 0.6 IU/kg，皮下注射），第 2 个月体重增加 834 g，第 3 个月体重增加 970 g，皮肤糜烂逐渐改善。患儿 2、3、4 在入院第 1 天给予相同剂量生长激素（每周 0.6 IU/kg，皮下注射）治疗，第 1 个月体重分别增加 817 g、701 g 和 752 g。需要指出的是，该研究并未对患儿进行生长激素激发试验，仅从单一的出生体重数据无法明确是否存在严重的生长迟缓，只能从经验性用药结果中得知生长激素对 MMA 新生儿的体格发育存在潜在获益。

值得注意的是，生长激素在改善生长的同时，也可能带来代谢方面的风险。正如上述病例报告[28-29]所示，当生长激素剂量较高时，甲基丙二酸水平出现“反弹”升高，且该人群本身代谢储备不足，更易在外源性刺激下出现代谢失代偿；同时，其合成代谢效应会显著提高患儿的能量和氮需求，一旦营养摄入不足，极易导致营养失衡，进一步触发代谢危机[6]。此外，长期或较高剂量的生长激素治疗可能抑制甲状腺轴功能，引起外周甲状腺激素水平下降[40]，这对于本身代谢储备有限的 MMA 患儿而言，无疑增加了失代偿风险。

综上，尽管已有部分个案报道了生长激素对

MMA 患儿体格发育异常的治疗效果，但相关临床经验和研究数据有限，尚未充分证明生长激素在该人群中的广泛疗效和长期安全性。且研究多集中于 mut0 型，病例数少、异质性大，研究结果亦存在明显不一致。由于缺乏大规模随机对照试验支持，剂量–效应关系仍不明确。因此，未来研究需扩大样本量，充分探讨不同分型 MMA 对治疗反应的差异，以期系统验证生长激素治疗 MMA 体格发育异常的有效性、安全性和最佳使用策略。

3.2.2 饮食管理要求精准平衡天然蛋白质与合成蛋白的摄入量　饮食管理是改善 MMA 患儿体格发育异常的关键环节。我国《单纯型甲基丙二酸尿症饮食治疗与营养管理专家共识》[10] 提出，在 MMA 急性期，为减少甲基丙二酸及氨的产生，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。而在长期治疗中，天然蛋白质限量与医用食品配方可基于维生素 B_{12} 应答性做个体化调整：对于维生素 B_{12} 无反应型 MMA（主要是 mut0 型），蛋白质限制较为严格。欧洲医疗中心大多将天然蛋白质摄入量控制在 2007 年世界卫生组织/粮农组织/联合国大学推荐的同龄人安全水平以下，多依赖配方蛋白补充能量和必需氨基酸 [41]。我国则明确提出严格限制天然蛋白质摄取量在 0.8~1.5 g/（kg·d）之间，新生儿和婴幼儿的天然蛋白质来源首选母乳，如没有母乳，可食用普通婴儿配方奶粉搭配特殊配方奶粉（不含异亮氨酸、蛋氨酸、苏氨酸、缬氨酸），补充蛋白质 0.2~1.0 g/（kg·d），使每日总蛋白质摄入量维持为 1.0~2.5 g/（kg·d）[10]。相反，维生素 B_{12} 反应型 MMA（cblA、cblB 型及部分 mut−型）患儿对饮食管理的依赖性较低，蛋白质限制相对宽松，天然蛋白质摄入量通常接近或达到 2007 年世界卫生组织/粮农组织/联合国大学推荐的同龄人安全水平，特殊配方蛋白使用也较少 [41]。

从共识可以知晓，特殊配方奶粉或特殊医学食品仅用于弥补所需总蛋白质摄取量的不足，而不应替代天然蛋白质的充足供应 [10]。Molema 等 [42] 的队列研究证实，MMA 患儿的身高 Z 评分与天然蛋白质/能量处方比值呈正相关，与配方蛋白处方量呈负相关。另有学者认为，当天然蛋白质与配方蛋白占总蛋白处方的比例为 60%/40%~70%/30% 时，通常不会导致与不良生长结局相关的医源性氨基酸缺乏 [30]。因此，必须确保 MMA 患儿的天然蛋白质摄入量处于合理范围内，避免过度依赖特殊医学配方食品，通常的做法是定期监测血浆氨基酸水平，并根据检测结果调整饮食方案 [7, 30]。

器官移植也可能有益于生长发育。MMA 患儿接受肝/肾移植术后发育/认知评分显著升高 [43]，神经系统并发症保持稳定，甚至有所改善 [44]，身高 Z 评分总体改善明显 [45]，但也有部分病例出现持续生长延迟或生长速度下降 [7]。因此，器官移植后影响生长发育效果的因素仍有待确定，建议在出现严重神经损伤之前、代谢条件稳定的理想情况下进行器官移植 [6-7]。此外，基因组编辑和全身 mRNA 治疗等前沿治疗策略均已进入Ⅰ/Ⅱ期临床试验，作为肝移植的潜在替代方案，其对长期神经和生长发育结局的临床疗效尚需进一步验证 [30]。

4　MMA 生长发育异常的监测

MMA 患儿生长发育异常的随访监测是疾病全程管理的一环，通常需终身进行全方位的综合监测。相应的监测内容应涵盖每次就诊时的神经系统检查和发育里程碑评估、运动障碍的表现和严重程度，以及对药物干预的反应，使用适合年龄的标准化评估量表进行神经心理测试；关注患儿体重、身高、头围的变化，以及白蛋白、骨骼钙磷等反映营养状况的生化指标 [6-7, 30]。门诊就诊的间隔时间不做强制要求，视年龄、生长状况、疾病严重程度、代谢稳定性以及饮食和治疗的依从性等情况而定 [6]。

综上所述，MMA 患儿的生长发育异常呈现出复杂、多层次的特征，对患儿的社会适应能力和生活质量造成深远的影响。患儿精神运动发育迟滞可能与神经细胞结构及功能损伤和线粒体功能障碍有关，体格发育异常则与营养不良和生长激素缺乏紧密相关。这些发现不仅为当前治疗方案提供了理论依据，也为未来的临床干预指明了方向。精神运动发育迟滞在采用支持性康复干预措施的同时，生长激素有望成为新选择。同时，除了继续加强对营养支持和生长激素治疗改善患儿体格发育异常的效果评估外，可能还需要探索更多个性化治疗方案，以应对不同患儿的特异性需求。

作者贡献声明：卫海燕负责文章构思、设计与修改；李东晓负责论文初稿的撰写。

利益冲突声明：所有作者声明无利益冲突。

［参 考 文 献］

[1] Hao L, Ling S, Ding S, et al. Long-term follow-up of Chinese patients with methylmalonic acidemia of the cblC and mut subtypes [J]. Pediatr Res, 2025, 97(6): 2010-2019. PMID: 39306609. PMCID: PMC12122358. DOI: 10.1038/s41390-024-03581-x.

[2] 中国妇幼保健协会出生缺陷防治与分子遗传分会, 中国优生科学协会早产与早产儿管理分会, 中华预防医学会残疾预防与控制专业委员会, 等. 甲基丙二酸血症合并同型半胱氨酸血症 cblC 型所致脑积水诊疗与预防专家共识[J]. 中华新生儿科杂志（中英文）, 2022, 37(6): 481-487. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2096-2932.2022.06.001.

[3] Chen T, Gao Y, Zhang S, et al. Methylmalonic acidemia: neurodevelopment and neuroimaging[J]. Front Neurosci, 2023, 17: 1110942. PMID: 36777632. PMCID: PMC9909197. DOI: 10.3389/fnins.2023.1110942.

[4] Wang C, Liu Y, Zhang X, et al. Phenotypic and genotypic analysis of children with methylmalonic academia: a single-center study in China and a recent literature review[J]. Clin Chim Acta, 2021, 522: 14-22. PMID: 34389282. DOI: 10.1016/j.cca.2021.08.008.

[5] Hörster F, Tuncel AT, Gleich F, et al. Delineating the clinical spectrum of isolated methylmalonic acidurias: cblA and mut[J]. J Inherit Metab Dis, 2021, 44(1): 193-214. PMID: 32754920. DOI: 10.1002/jimd.12297.

[6] Baumgartner MR, Hörster F, Dionisi-Vici C, et al. Proposed guidelines for the diagnosis and management of methylmalonic and propionic acidemia[J]. Orphanet J Rare Dis, 2014, 9: 130. PMID: 25205257. PMCID: PMC4180313. DOI: 10.1186/s13023-014-0130-8.

[7] Forny P, Hörster F, Ballhausen D, et al. Guidelines for the diagnosis and management of methylmalonic acidaemia and propionic acidaemia: first revision[J]. J Inherit Metab Dis, 2021, 44(3): 566-592. PMID: 33595124. PMCID: PMC8252715. DOI: 10.1002/jimd.12370.

[8] Kölker S, Garcia-Cazorla A, Valayannopoulos V, et al. The phenotypic spectrum of organic acidurias and urea cycle disorders. Part 1: the initial presentation[J]. J Inherit Metab Dis, 2015, 38(6): 1041-1057. PMID: 25875215. DOI: 10.1007/s10545-015-9839-3.

[9] Shafer M, Low V, Li Z, et al. The emerging role of dysregulated propionate metabolism and methylmalonic acid in metabolic disease, aging, and cancer[J]. Cell Metab, 2025, 37(2): 316-329. PMID: 39908986. PMCID: PMC11984558. DOI: 10.1016/j.cmet.2025.01.005.

[10] 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, 等. 单纯型甲基丙二酸尿症饮食治疗与营养管理专家共识[J]. 中国实用儿科杂志, 2018, 33(7): 481-486. DOI: 10.19538/j.ek2018070601.

[11] Watkins D, Rosenblatt DS. Inherited defects of cobalamin metabolism[J]. Vitam Horm, 2022, 119: 355-376. PMID: 35337626. DOI: 10.1016/bs.vh.2022.01.010.

[12] Carrillo-Carrasco N, Chandler RJ, Venditti CP. Combined methylmalonic acidemia and homocystinuria, cblC type. I. Clinical presentations, diagnosis and management[J]. J Inherit Metab Dis, 2012, 35(1): 91-102. PMID: 21748409. PMCID: PMC4219318. DOI: 10.1007/s10545-011-9364-y.

[13] Ling IC, Niu DM, Yang CF, et al. Correlation between toxic organic acid fluctuations and neurodevelopment in patients with methylmalonic acidemia[J]. Orphanet J Rare Dis, 2025, 20(1): 179. PMID: 40234872. PMCID: PMC11998238. DOI: 10.1186/s13023-025-03687-3.

[14] Waisbren SE. Review of neuropsychological outcomes in isolated methylmalonic acidemia: recommendations for assessing impact of treatments[J]. Metab Brain Dis, 2022, 37(5): 1317-1335. PMID: 35348993. DOI: 10.1007/s11011-022-00954-1.

[15] de Souza Almeida RR, Bobermin LD, Parmeggiani B, et al. Methylmalonic acid induces inflammatory response and redox homeostasis disruption in C6 astroglial cells: potential glioprotective roles of melatonin and resveratrol[J]. Amino Acids, 2022, 54(11): 1505-1517. PMID: 35927507. DOI: 10.1007/s00726-022-03191-z.

[16] Gabbi P, Ribeiro LR, Jessié Martins G, et al. Methylmalonate induces inflammatory and apoptotic potential: a link to glial activation and neurological dysfunction[J]. J Neuropathol Exp Neurol, 2017, 76(3): 160-178. PMID: 28395089. DOI: 10.1093/jnen/nlw121.

[17] Liu Y, Wang S, Zhang X, et al. The regulation and characterization of mitochondrial-derived methylmalonic acid in mitochondrial dysfunction and oxidative stress: from basic research to clinical practice[J]. Oxid Med Cell Longev, 2022, 2022: 7043883. PMID: 35656023. PMCID: PMC9155905. DOI: 10.1155/2022/7043883.

[18] Li Q, Jin H, Liu Y, et al. Determination of cytokines and oxidative stress biomarkers in cognitive impairment induced by methylmalonic acidemia[J]. Neuroimmunomodulation, 2021, 28 (3): 178-186. PMID: 34340239. DOI: 10.1159/000511590.

[19] Luciani A, Denley MCS, Govers LP, et al. Mitochondrial disease, mitophagy, and cellular distress in methylmalonic acidemia[J]. Cell Mol Life Sci, 2021, 78(21/22): 6851-6867. PMID: 34524466. PMCID: PMC8558192. DOI: 10.1007/s00018-021-03934-3.

[20] Costa RT, Santos MB, Alberto-Silva C, et al. Methylmalonic acid impairs cell respiration and glutamate uptake in C6 rat glioma cells: implications for methylmalonic acidemia[J]. Cell Mol Neurobiol, 2023, 43(3): 1163-1180. PMID: 35674974. PMCID: PMC11414442. DOI: 10.1007/s10571-022-01236-1.

[21] 程沛迪, 郑萍, 陈倩. 甲基丙二酸血症线粒体功能障碍研究进展[J]. 中国医学前沿杂志（电子版）, 2024, 16(8): 69-72. DOI: 10.12037/YXQY.2024.08-10.

[22] 张诺楠, 陆相朋, 郑宏, 等. 线粒体功能障碍与甲基丙二酸尿症发病关系的研究进展[J]. 医学综述, 2023, 29(8): 1457-1461. DOI: 10.3969/j.issn.1006-2084.2023.08.001.

[23] Sun S, Jin H, Rong Y, et al. Methylmalonic acid levels in serum, exosomes, and urine and its association with cblC type methylmalonic acidemia-induced cognitive impairment[J]. Front Neurol, 2022, 13: 1090958. PMID: 36582607. PMCID:

PMC9792485. DOI: 10.3389/fneur.2022.1090958.

[24] Deep SN, Seelig S, Paul S, et al. Homocysteine-induced sustained GluN2A NMDA receptor stimulation leads to mitochondrial ROS generation and neurotoxicity[J]. J Biol Chem, 2024, 300(5): 107253. PMID: 38569938. PMCID: PMC11081806. DOI: 10.1016/j.jbc.2024.107253.

[25] 郑宏, 马丙祥, 陆相朋. 甲基丙二酸血症神经发育障碍分析与康复策略[J]. 中国实用儿科杂志, 2024, 39(2): 152-156. DOI: 10.19538/j.ek2024020615.

[26] Myles JG, Manoli I, Venditti CP. Effects of medical food leucine content in the management of methylmalonic and propionic acidemias[J]. Curr Opin Clin Nutr Metab Care, 2018, 21(1): 42-48. PMID: 29035969. PMCID: PMC5815322. DOI: 10.1097/MCO.0000000000000428.

[27] Manoli I, Myles JG, Sloan JL, et al. A critical reappraisal of dietary practices in methylmalonic acidemia raises concerns about the safety of medical foods. Part 1: isolated methylmalonic acidemias[J]. Genet Med, 2016, 18(4): 386-395. PMID: 26270765. PMCID: PMC4752925. DOI: 10.1038/gim.2015.102.

[28] Bain MD, Nussey SS, Jones M, et al. Use of human somatotrophin in the treatment of a patient with methylmalonic aciduria[J]. Eur J Pediatr, 1995, 154(10): 850-852. PMID: 8529687. DOI: 10.1007/BF01959796.

[29] 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. PMID: 15055362. DOI: 10.1515/jpem.2004.17.2.239.

[30] Manoli I, Sloan JL, Venditti CP. Isolated Methylmalonic Acidemia[M]//Adam MP, Bick S, Mirzaa GM, et al. GeneReviews® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle, 2022.

[31] Olivares-Hernández JD, Carranza M, Balderas-Márquez JE, et al. Neuroprotective and regenerative effects of growth hormone (GH) in the embryonic chicken cerebral pallium exposed to hypoxic-ischemic (HI) injury[J]. Int J Mol Sci, 2022, 23(16): 9054. PMID: 36012320. PMCID: PMC9409292. DOI: 10.3390/ijms23169054.

[32] Baltazar-Lara R, Zenil JM, Carranza M, et al. Growth hormone (GH) crosses the blood-brain barrier (BBB) and induces neuroprotective effects in the embryonic chicken cerebellum after a hypoxic injury[J]. Int J Mol Sci, 2022, 23(19): 11546. PMID: 36232848. PMCID: PMC9570246. DOI: 10.3390/ijms231911546.

[33] Olivares-Hernández JD, Balderas-Márquez JE, Carranza M, et al. Growth hormone (GH) enhances endogenous mechanisms of neuroprotection and neuroplasticity after oxygen and glucose deprivation injury (OGD) and reoxygenation (OGD/R) in chicken hippocampal cell cultures[J]. Neural Plast, 2021, 2021: 9990166. PMID: 34567109. PMCID: PMC8461227. DOI: 10.1155/2021/9990166.

[34] Blackmore DG, Waters MJ. The multiple roles of GH in neural ageing and injury[J]. Front Neurosci, 2023, 17: 1082449. PMID: 36960169. PMCID: PMC10027725. DOI: 10.3389/fnins.2023.1082449.

[35] Nuñez A, Zegarra-Valdivia J, Fernandez de Sevilla D, et al. The neurobiology of insulin-like growth factor I: from neuroprotection to modulation of brain states[J]. Mol Psychiatry, 2023, 28(8): 3220-3230. PMID: 37353586. DOI: 10.1038/s41380-023-02136-6.

[36] van Pareren YK, Duivenvoorden HJ, Slijper FS, et al. Intelligence and psychosocial functioning during long-term growth hormone therapy in children born small for gestational age[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2004, 89(11): 5295-5302. PMID: 15531473. DOI: 10.1210/jc.2003-031187.

[37] Cheng RQ, Ying YQ, Qiu ZQ, et al. Early recombinant human growth hormone treatment improves mental development and alleviates deterioration of motor function in infants and young children with Prader-Willi syndrome[J]. World J Pediatr, 2023, 19(5): 438-449. PMID: 36564648. PMCID: PMC10149441. DOI: 10.1007/s12519-022-00653-y.

[38] 中国临床试验注册中心. 早期应用PEG-rhGH对合并型甲基丙二酸血症患儿神经发育及认知功能的影响[EB/OL]. (2021-12-21)[2025-12-09]. https://www.chictr.org.cn/showproj.html?proj=144773.

[39] 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. PMID: 19762313. DOI: 10.1016/S1726-4901(09)70408-3.

[40] Kucharska AM, Witkowska-Sędek E, Rumińska M, et al. Thyroid hormone changes related to growth hormone therapy in growth hormone deficient patients[J]. J Clin Med, 2021, 10(22): 5354. PMID: 34830636. PMCID: PMC8618596. DOI: 10.3390/jcm10225354.

[41] Pinto A, Evans S, Daly A, et al. Dietary practices in methylmalonic acidaemia: a European survey[J]. J Pediatr Endocrinol Metab, 2020, 33(1): 147-155. PMID: 31846426. DOI: 10.1515/jpem-2019-0277.

[42] Molema F, Gleich F, Burgard P, et al. Decreased plasma l-arginine levels in organic acidurias (MMA and PA) and decreased plasma branched-chain amino acid levels in urea cycle disorders as a potential cause of growth retardation: options for treatment[J]. Mol Genet Metab, 2019, 126(4): 397-405. PMID: 30827756. DOI: 10.1016/j.ymgme.2019.02.003.

[43] Martinelli D, Catesini G, Greco B, et al. Neurologic outcome following liver transplantation for methylmalonic aciduria[J]. J Inherit Metab Dis, 2023, 46(3): 450-465. PMID: 36861405. DOI: 10.1002/jimd.12599.

[44] Jiang YZ, Zhou GP, Wei L, et al. Long-term clinical outcomes and health-related quality of life in patients with isolated methylmalonic acidemia after liver transplantation: experience from the largest cohort study in China[J]. World J Pediatr, 2024, 20(8): 809-821. PMID: 38190010. PMCID: PMC11402840. DOI: 10.1007/s12519-023-00780-0.

[45] Pillai NR, Stroup BM, Poliner A, et al. Liver transplantation in propionic and methylmalonic acidemia: a single center study with literature review [J]. Mol Genet Metab, 2019, 128(4): 431-443. PMID: 31757659. PMCID: PMC6898966. DOI: 10.1016/j.ymgme.2019.11.001.

（本文编辑：邓芳明）

（©《中国当代儿科杂志》编辑部，开放获取CC BY-NC-ND 4.0协议）
（© Editorial Office of *Chinese Journal of Contemporary Pediatrics*. OA under CC BY-NC-ND 4.0 license）