doi：10.7499/j.issn.1008-8830.2512091

病例报告

卡谷氨酸治疗新生儿有机酸血症危象5例

赵海燕　梁红　李冠雨　李雁彬　刘学敏　杨依慧

（广州医科大学附属妇女儿童医疗中心新生儿科，广东广州　510623）

［摘要］该文报道了5例有机酸血症伴严重高氨血症的新生儿，包括异戊酸血症（isovaleric acidemia, IVA）1例、甲基丙二酸血症（methylmalonic acidemia, MMA）3例、丙酸血症（propionic acidemia, PA）1例。患儿日龄3~19 d，均以吃奶差、精神反应差等非特异性症状起病，部分伴呕吐；所有患儿均存在呼吸困难，1例合并惊厥。所有患儿均经基因检测确诊，1例IVA为*IVD*基因纯合变异，3例MMA均为*MMUT*基因复合杂合变异，1例PA为*PCCA*基因纯合变异。5例患儿在高氨血症急性期均接受卡谷氨酸（N-carbamylglutamate, NCG）治疗，其中2例血氨峰值>1 500.0 μmol/L的重症患儿先行连续性静脉-静脉血液透析治疗，待血氨降至200 μmol/L以下后，予NCG口服；3例直接予以NCG口服治疗。所有患儿血氨水平均显著下降，均顺利恢复喂养并逐步增加蛋白质摄入。慢性期均维持NCG口服治疗。除1例MMA患儿因家属放弃治疗，于生后6 d死亡外，其余4例血氨均保持低于80 μmol/L。经12个月以上的随访，4例患儿各项生长发育指标（包括身长、体重、头围等）均在正常范围，其中2例粗大运动、语言理解能力轻度落后。NCG用于有机酸血症相关高氨血症的急性期救治及长期管理具有较好的安全性和有效性，可为该类疾病的临床治疗提供新的参考策略。

［中国当代儿科杂志，2026，28（5）：607-613］

［关键词］有机酸血症；高氨血症；卡谷氨酸；新生儿

N-carbamylglutamate in the treatment of neonatal organic acidemia crisis: a report of five cases

ZHAO Hai-Yan, LIANG Hong, LI Guan-Yu, LI Yan-Bin, LIU Xue-Min, YANG Yi-Hui. Department of Neonatology, Guangzhou Women and Children's Medical Center, Guangzhou Medical University, Guangzhou 510623, China (Email: zhaohaiyan9-205@163.com)

Abstract: Five neonates with organic acidemia complicated by severe hyperammonemia were reported, including one case of isovaleric acidemia (IVA), three cases of methylmalonic acidemia (MMA), and one case of propionic acidemia (PA). The neonates were 3 to 19 days old. All presented with nonspecific symptoms such as poor feeding and decreased responsiveness, some with vomiting. All had dyspnea, and one had seizures. All cases were genetically confirmed: the IVA case carried a homozygous *IVD* variant, the three MMA cases carried compound heterozygous *MMUT* variants, and the PA case carried a homozygous *PCCA* variant. During the acute hyperammonemic phase, all five received N-carbamylglutamate (NCG). Two critically ill infants with peak ammonia >1 500 μmol/L underwent continuous veno-venous hemodialysis first and were started on oral NCG after ammonia fell below 200 μmol/L; the other three received oral NCG directly. Blood ammonia levels declined markedly in all cases, feeding was resumed successfully, and protein intake was gradually increased. In the chronic phase, all were maintained on oral NCG. One MMA infant died at 6 days of age due to treatment withdrawal by the family; the remaining four maintained ammonia <80 μmol/L. Over more than 12 months of follow-up, all four survivors had growth parameters (length, weight, and head circumference) within normal ranges, with two exhibiting mild delays in gross motor and language comprehension. NCG shows good safety and effectiveness for both acute rescue and long-term management of organic-acidemia-related hyperammonemia, and provides a reference strategy for clinical care.

[Chinese Journal of Contemporary Pediatrics, 2026, 28(5): 607-613]

Key words: Organic acidemia; Hyperammonemia; N-carbamylglutamate; Neonate

［收稿日期］2025-12-16；［接受日期］2026-04-09

［作者简介］赵海燕，女，硕士，主治医师。Email：zhaohaiyan9-205@163.com。

病例 1：患儿女，日龄 9 d，因吃奶和精神反应差 3 d，呕吐 1 d 入院。患儿系第 2 胎第 2 产，胎龄 39^{+1} 周剖宫产，出生体重 3.28 kg，生后 6 d 起奶量减少，生后 8 d 出现呕吐。入院体重 2.8 kg，精神反应差，吸吮差，呼吸费力，四肢活动减少，有特殊体味。辅助检查：血气分析示 pH 7.26（参考值：7.35~7.45），碱剩余 −9.7 mmol/L（参考值：−3~+3）；血常规示三系减少；血氨最高值 195.7 μmol/L（参考值：18~70 μmol/L）；尿气相色谱质谱法（gas chromatography mass spectrometry, GC-MS）示大量异戊酰甘氨酸；血浆氨基酸分析示甘氨酸、苏氨酸升高；血酰基肉碱分析示 C0~C4 极低、C5 显著升高；全外显子组检测示 *IVD* 基因存在纯合变异 c.1199A>G（p.Tyr400Cys），受检者父母均杂合携带该变异，该变异收录于人类基因突变数据库（Human Gene Mutation Database, HGMD），为已报道致病变异[1]。该患儿诊断为异戊酸血症（isovaleric acidemia, IVA）。予无创通气、纠正酸中毒、限制蛋白、高能量全胃肠外营养（total parenteral nutrition, TPN）、左卡尼汀等治疗。入院第 4 天予口服卡谷氨酸（N-carbamylglutamate, NCG）200 mg q12h，24 h 后血氨降至 37.0 μmol/L，后监测血氨均<60 μmol/L。治疗 48 h 后恢复肠内营养，采用特殊医学用途配方奶（代谢病专用）：普通配方奶 1∶1 喂养，患儿耐受良好。出院后维持 NCG 50 mg q12h 口服，随访至 15 月龄，身长、体重、头围等体格发育及神经系统发育基本正常。

病例 2：患儿女，日龄 3 d，因吃奶及精神反应差 3 d，加重 1 d 入院。患儿系第 1 胎第 1 产，胎龄 39^{+1} 周剖宫产，出生体重 2.8 kg，生后即吃奶差、精神差。外院查血气分析示 pH 7.23；血氨 365.1 μmol/L。入院体重 2.5 kg，吸吮差，精神反应差，呼吸不规则，间断有双手抖动，原始反射引出不完全。血氨最高值 515.5 μmol/L；尿 GC-MS 示大量甲基丙二酸，中量甲基柠檬酸；血氨基酸分析示甘氨酸升高；血酰基肉碱分析示 C3 显著升高、C5-OH 偏高；全外显子组检测示 *MMUT* 基因存在复合杂合致病性变异 c.914T>C（p.Leu305Ser，母源）及 c.454C>T（p.Arg152*，父源）。c.914T>C 在 HGMD 数据库中报道为致病变异，该变异以复合杂合形式或纯合形式在多例甲基丙二酸血症（methylmalonic acidemia, MMA）患者中检出[2]。c.454C>T 在 HGMD 数据库中报道为致病变异，该无义变异导致一个提前终止密码子，可能引起蛋白截短或激活无义介导的 mRNA 降解，从而影响该基因编码蛋白的功能[3]。该患儿诊断为 MMA。予无创通气、禁食、纠正酸中毒、左卡尼汀、精氨酸等治疗，血氨下降不明显。加用 NCG 200 mg q12h 口服，24 h 后血氨为 187.9 μmol/L，48 h 后为 100 μmol/L。家属因预后不良放弃治疗，患儿于入院第 3 天出院，出院当日死亡，死亡时日龄 6 d。

病例 3：患儿男，日龄 9 d，因呼吸困难伴反应差 6 d 入院。患儿系第 4 胎第 2 产，胎龄 41^{+1} 周剖宫产，出生体重 3.5 kg，生后 3 d 外院诊断代谢性酸中毒（pH 7.23，标准碱剩余 −10.6 mmol/L），血氨 394.4 μmol/L，予无创通气等治疗后转入我院。入院体重 3.05 kg，神志清楚，反应差，双侧瞳孔对光反射迟钝，呼吸费力，四肢活动少，四肢肌张力减弱。尿 GC-MS 示大量甲基丙二酸，中量甲基柠檬酸；血氨基酸分析示甘氨酸升高；血酰基肉碱分析示 C3 显著升高，伴 C4、C5、C6、C8 等多种中短链酰基肉碱增高；全外显子组检测示 *MMUT* 基因存在复合杂合变异 c.765del（p.Lys255Asnfs*27）及 c.323G>A（p.Arg108His）。c.765del 为新发移码变异，目前 HGMD 数据库未见收录，该变异位于 *MMUT* 基因第 4 外显子，可造成阅读框移位并引入提前终止密码，理论上会导致编码蛋白截短或触发无义介导的 mRNA 降解，最终造成基因功能丧失[4]。根据美国医学遗传学与基因组学学会（American College of Medical Genetics and Genomics, ACMG）指南[5]，该变异判定为可能致病。c.323G>A 为 HGMD 收录的已报道致病变异，已在多例 MMA 患者中以纯合或复合杂合状态检出[6]，与 MMA 相关。该患儿诊断为 MMA。予无创通气、纠酸、NCG 200 mg q12h 口服，以及补充左卡尼汀、维生素 B_{12} 等治疗。入院第 2 天恢复肠内营养，第 3 天予代谢病专用配方奶：普通配方奶 1∶1 喂养。NCG 治疗 24 h 后血氨 54.1 μmol/L，48 h 后为 12.1 μmol/L，症状缓解。出院后自行停用 NCG，患儿于 6 月龄因代谢性酸中毒再入院，予 NCG 100 mg q12h 口服后好转。随访至 11 月龄，患儿生长发育指标正常，粗大运动及语言理解轻度落后。

病例 4：患儿男，日龄 4 d，因反应差、吃奶差 4 d，血氨升高 1 d 入院。患儿系第 4 胎第 2 产，胎龄 38^{+6} 周顺产，出生体重 2.5 kg，1 min、5 min Apgar 评分均为 10 分，生后吃奶差、吐奶，精神

差，伴有惊厥发作。外院查血气分析示pH 7.3，标准碱剩余−14.4 mmol/L，乳酸7.4 mmol/L（参考值：0.5~2.0 mmol/L），血氨最高值1 183.0 μmol/L。入院体重2.37 kg，神志不清，反应差，双侧瞳孔对光反射迟钝。呼吸不规则。双上肢抽动，四肢肌张力低下，原始反射未引出。尿GC-MS示极大量甲基丙二酸；血氨基酸分析示甘氨酸升高；血酰基肉碱分析示C3及C5-OH显著升高；全外显子组检测示*MMUT*基因存在复合杂合致病性变异c.1677-1G>A（父源）及外显子5缺失（母源）。c.1677-1G>A在HGMD数据库报道为已知致病变异，该变异在多例甲基丙二酸血症患者中以复合杂合形式检出[7]。外显子5缺失因缺失碱基数非3的整倍数，导致移码及提前终止，该变异在HGMD数据库中未见报道，其在先证者中以复合杂合形式检出，反式等位基因为已知致病变异，参照ACMG指南，该变异判定为致病变异[3, 8]。该患儿诊断为MMA。入院后予无创呼吸支持、纠正酸中毒、限制蛋白、高能量TPN，以及精氨酸、左卡尼汀、羟钴胺素等治疗，复查血氨1 502.0 μmol/L。入院2 h后启动连续性静脉−静脉血液透析（continuous veno-venous hemodialysis, CVVHD），运行20 h后血氨降至200 μmol/L以下。予口服NCG 200 mg q12h，代谢病专用配方奶：普通配方奶1∶1喂养，血氨维持<60 μmol/L。出院时NCG减至50 mg q12h，出院1周后停用，停药后监测血氨持续<80 μmol/L。患儿4.5月龄营养发育稍落后，1岁2个月生长发育指标基本正常，可扶站，会叫爸爸、妈妈。

病例5：患儿男，日龄19 d，因吃奶差、少动2周，加重伴反应差3 d入院。患儿系第5胎第3产，胎龄37^{+1}周顺产，出生体重2.7 kg，Apgar评分均为10分，生后5 d起吃奶差，入院前3 d拒乳。外院检查提示血氨升高、血小板降低，予精氨酸、左卡尼汀及换血等治疗后，患儿血氨反复升高，遂转至我院。入院体重2.4 kg，精神反应差，嗜睡，弹足底无哭声。脱水貌，呼吸不规则，面色苍白，四肢肌张力低下，原始反射未引出。辅助检查：血气分析示pH 7.21，标准碱剩余−14.4 mmol/L；血常规示三系减少；血氨最高值1 500.0 μmol/L；尿GC-MS示大量3-羟基丙酸；血氨基酸分析示甘氨酸显著升高，丙氨酸等氨基酸偏低；血酰基肉碱分析示C3显著升高；全基因组检测示*PCCA*基因存在纯合变异c.1834_1835del（p.Arg612Aspfs*44）。在HGMD数据库中收录，为已知致病变异，属于移码变异，导致阅读框移位及提前终止密码子，*PCCA*基因功能丧失变异是丙酸血症（propionic acidemia, PA）的明确致病机制[9]。该患儿诊断为PA。予气管插管后有创通气、补液、纠正酸中毒、限制蛋白、高能量TPN，以及精氨酸、左卡尼汀等治疗。先行换血（血氨短暂下降后明显反弹），后启动CVVHD，运行30 h停用。予口服NCG 200 mg q12h，血氨控制后精神好转。出院后维持NCG 50 mg q12h，血氨维持约50 μmol/L。8月龄贝利婴幼儿发育量表评估示认知、语言表达、精细运动落后，粗大运动轻度落后。11月龄能扶站、认人，不会喊爸爸妈妈。15月龄生长发育指标基本正常，精神运动发育轻度落后，会叫人。

5例患儿的临床特征、遗传特征及实验室检查结果见表1。治疗后血氨变化见图1。随访期间血氨及体重变化见图2。

表1　5例患儿临床特征、遗传特征及实验室检查结果

项目	1	2	3	4	5
诊断	IVA	MMA	MMA	MMA	PA
性别	女	女	男	男	男
胎龄 (周)	39^{+1}	39^{+1}	41^{+1}	38^{+6}	37^{+1}
出生体重 (g)	3 280	2 800	3 500	2 500	2 700
起病日龄 (d)	6	出生后	3	出生后	5
吃奶差/呕吐	有	有	有	有	有
反应差/嗜睡	有	有	有	有	有
惊厥	无	无	无	有	无
呼吸困难	有	有	有	有	有
代谢性酸中毒	有	有	有	有	有
血常规三系减少	有	无	有	有	有
血氨最高值 (μmol/L)	195.7	515.5	394.4	1 502.0	1 550.0
CVVHD	无	无	无	有	有

表 1（续）

项目	1	2	3	4	5
变异基因	*IVD*	*MMUT*	*MMUT*	*MMUT*	*PCCA*
变异类型	纯合	复合杂合	复合杂合	复合杂合	纯合
变异位点及致病性	c.1199A>G, P	c.914T>C, P; c.454C>T, P	c.765del#, LP; c.323G>A, P	c.1677−1G>A, P; 外显子 5 缺失#, P	c.1834_1835del, P
血氨基酸分析 (μmol/L)					
甘氨酸	345.9 ↑	456.7 ↑	527.3 ↑	498.5 ↑	792.7 ↑
亮氨酸	128.6	89.3	125.7	174.6	79.4
丙氨酸	177.8 ↓	159.9 ↓	349.0	159.0 ↓	116.1 ↓
苏氨酸	275.9 ↑	91.0	218.8 ↑	231.3 ↑	58.3 ↓
血酰基肉碱分析 (μmol/L)					
CO	2.02 ↓	1.35 ↓	2.27 ↓	1 152.00 ↑ (补充肉碱)	418.85 ↑ (补充肉碱)
C3	0.05 ↓	8.86 ↑	14.79 ↑	92.23 ↑	196.10 ↑
C5	9.04 ↑	0.13	0.15	0.72 ↑	0.20
C5-OH	0.07	0.25 ↑	0.37 ↑	0.43 ↑	0.44 ↑
尿 GC-MS	极大量异戊酰甘氨酸，少量 3-羟基异戊酸	大量甲基丙二酸，中量甲基柠檬酸	大量甲基丙二酸，中量甲基柠檬酸，少量 3-羟基丙酸	极大量甲基丙二酸，中量甲基柠檬酸	大量 3-羟基丙酸，中量甲基柠檬酸，少量丙酰甘氨酸

注：［IVA］异戊酸血症；［MMA］甲基丙二酸血症；［PA］丙酸血症；［P］致病变异；［LP］可能致病变异；［GC-MS］气相色谱质谱法；［CVVHD］连续性静脉–静脉血液透析。↑示升高；↓示下降；#示 HGMD 数据库中未见收录。血氨参考值：18~70 μmol/L；氨基酸参考值（μmol/L）：甘氨酸 119~314、亮氨酸 4~197、丙氨酸 210~545、苏氨酸 40~211。

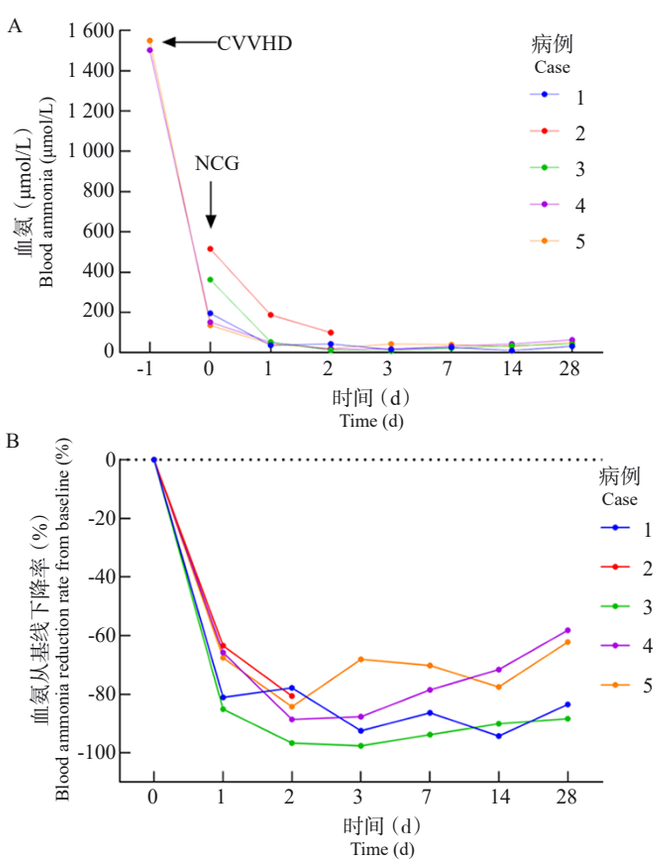


图 1　NCG 治疗新生儿有机酸血症相关高氨血症的血氨变化　图 A 为治疗前后血氨水平的变化；图 B 为口服 NCG 后血氨较基线下降率。–1 d 为基线，0 d 为 NCG 起始治疗时间点，病例 4 和病例 5 先接受 CVVHD 治疗。NCG 治疗后血氨水平快速下降并维持稳定。［NCG］卡谷氨酸；［CVVHD］连续性静脉–静脉血液透析。

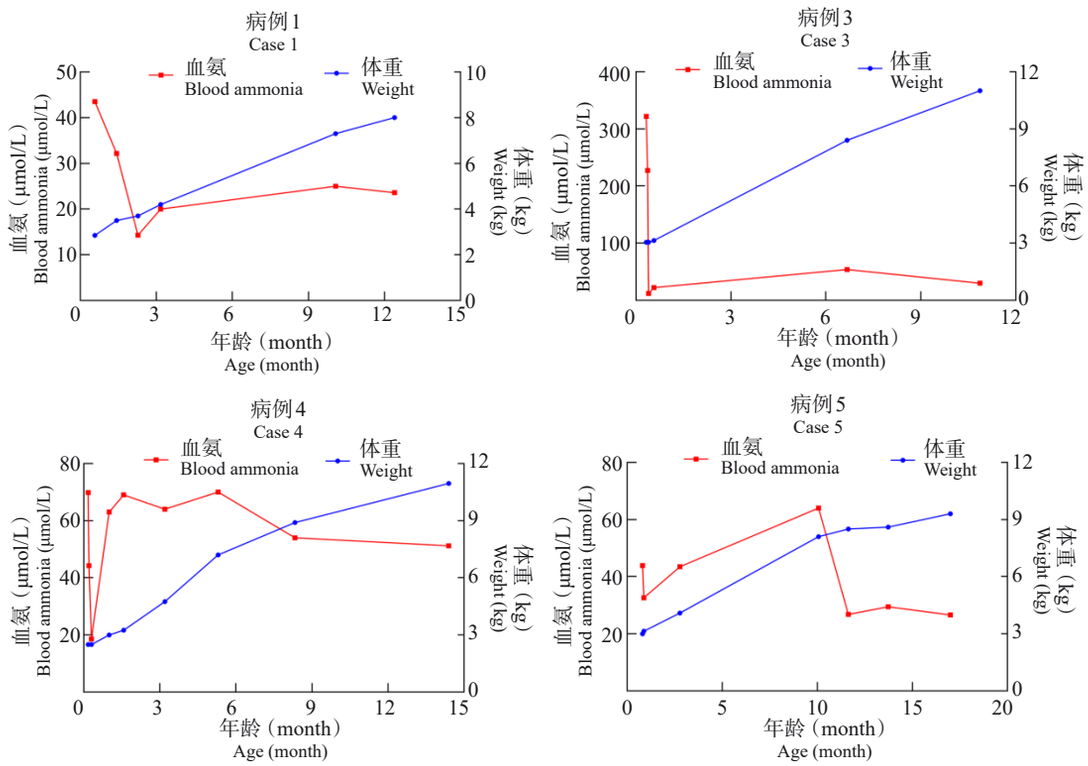


图2　NCG治疗的患儿添加蛋白质后血氨与体重的变化　随访期间存活的4例患儿血氨水平稳定，体重持续增长，提示NCG治疗可安全耐受蛋白质摄入，支持患儿正常生长发育。

讨论：经典有机酸血症（organic aciduria, OA）包括MMA、PA和IVA。这类疾病因机体特定代谢酶缺陷，导致毒性有机酸在体内蓄积，进而引起内源性N-乙酰谷氨酸（N-acetylglutamate, NAG）合成减少，尿素循环受抑，最终引发血氨升高并诱发高氨血症危象。新生儿期起病的高氨血症患儿，其生存率显著低于其他年龄段发病者，预后更差。多中心回顾性研究发现，25.4%的患儿在新生儿期或新生儿期后短期内死亡，总体病死率为30.2%，存活患儿在生命的前1.5年内常反复发生高氨血症事件[10]。

高氨血症是OA中最危急的并发症。患儿可快速由食欲减退、呕吐、呼吸异常、嗜睡、肌张力改变、低体温、心动过速进展为呼吸衰竭、昏迷甚至死亡；幸存者亦常遗留严重神经缺陷[11]。本研究中5例新生儿均于生后1周内起病，临床病程高度相似且具有重要警示意义：疾病早期仅表现为喂养困难并呈进行性加重，发病24~48 h内迅速出现嗜睡、肌张力低下、活动减少等神经系统抑制症状；严重代谢性酸中毒触发代偿性呼吸急促、窘迫，其中3例因呼吸衰竭接受气管插管机械通气治疗，且多数患儿合并血常规三系减少。一系列临床表现与新生儿败血症极为相似，极易误诊。因此，氨基酸谱分析成为早期鉴别诊断的关键切入点。本研究5例均检出相应特征性代谢产物；甘氨酸显著升高是这一类患者的突出特点，再叠加酰基肉碱特征峰值（C3或C5-OH），可为明确诊断方向提供确定性证据。本中心内分泌实验室于患儿入院后12~24 h内完成尿GC-MS检测并出具报告，为临床精准治疗明确了方向，为抢救患儿争取了宝贵时间。基因测序是确诊OA的金标准，同时相关研究表明，疾病严重程度与部分关键基因变异位点存在一定相关性[12]。本研究发现了MMA的2个新变异位点，病例3的c.765del和病例4的外显子5缺失尚未在HGMD数据库中收录，进一步丰富了OA的基因变异谱。

CVVHD虽为快速清除血氨的首选方法，但作为四级医疗技术，其操作复杂，医疗技术要求高且成本昂贵，在新生儿阶段使用受到限制[13-14]。2023年NCG在国内获批上市，为OA相关高氨血症开辟了新路径。回顾性研究已证实，其在急性代谢危象及长期维持阶段均能显著降低血氨水平，且患者耐受性良好[11, 15]；然而，该药在新生儿OA患者中的实际应用数据仍十分有限。NCG是NAG的结构类似物，通过模拟内源性NAG的结构和功能，直接激活尿素循环的限速酶氨甲酰磷酸合成

酶-1，从而重启因NAG缺乏而停滞的尿素循环，促进氨的解毒与排泄。因NCG无需经体内生物转化，口服后吸收快，起效迅速。本研究有2例患儿因入院时血氨>1 500 μmol/L，伴有严重神经系统症状，先行CVVHD治疗，运行时间为20~30 h，当血氨<200 μmol/L后予口服NCG，另外3例患儿直接口服NCG，未行CVVHD治疗，治疗效果与王彩君等[16]研究接近。本研究5例患儿服药前血氨水平为（272±163）μmol/L，服药24 h后血氨为（75±63）μmol/L，48 h后血氨为（39±36）μmol/L，全部降至正常水平。本研究5例患儿NCG使用剂量差异较大，指南推荐在高氨血症的急性期，NCG剂量为100~250 mg/（kg·d）[15]，因NCG为片剂（200 mg/片），新生儿分药时难以根据体重精确调整剂量，故本研究中患儿首次口服剂量均为200 mg/次，与Yap等[17]和Valayannopoulos等[15]的研究相比使用剂量偏于保守，可能与初期临床应用经验不足、用药相对谨慎有关。NCG血浆半衰期约为100 h，稳定期推荐剂量为10~100 mg/（kg·d）[18-19]。在长期管理中应用NCG，有助于在保障蛋白质摄入与控制血氨水平之间实现代谢平衡。本研究5例患儿在血氨控制后逐步开始蛋白质摄入，采用特殊医学用途配方奶粉与普通配方奶粉按1∶1配比，耐受良好，逐渐将蛋白质摄入量提升约2 g/（kg·d）。病例2因未接受积极治疗，于生后6日龄死亡。余4例患儿经干预后血氨水平迅速恢复正常，精神反应及临床症状随之显著改善。出院后维持住院期间制定的喂养方案，存活患儿均能长期维持血氨<80 μmol/L，随访期间所有患儿均未再发生急性代谢危象，体重呈稳步增长趋势，身长、体重、头围等各项生长发育指标均处于正常参考范围；精神运动发育正常范围或轻度落后。

研究表明，长期使用NCG可使高氨血症患儿的代谢失代偿发作风险降低41%[11]，急诊就诊需求减少51%，平均住院日缩短[20]，并可提高20%~50%天然蛋白质摄入，体重增加0~6.5 kg，同时可改善患儿注意力、运动耐力、食欲和肌力等临床状态[21]。既往文献报道，NCG最常见的不良事件包括感染、呕吐、腹痛、发热、扁桃体炎、贫血、耳部感染、腹泻、鼻咽炎和头痛[22-23]。本研究期间，患儿对NCG耐受良好，未出现严重不良事件，后续将开展更长时间的随访监测以进一步评估其长期安全性。

综上所述，新生儿OA的预后很大程度上取决于首次高氨血症失代偿的严重程度与持续时间，早期识别并迅速干预是降低患儿死亡风险、改善长期预后的关键环节。NCG在急性期可快速降低血氨水平，长期应用则有助于维持代谢稳定，其给药方式简便，为高氨血症患儿提供了新的治疗选择与希望。

作者贡献声明：赵海燕负责数据分析及论文撰写；梁红负责文章构思、设计及审核；李冠雨、李雁彬、刘学敏、杨依慧负责病历资料收集、整理。

利益冲突声明：所有作者均声明无利益冲突。

［参　考　文　献］

[1] Vatanavicharn N, Liammongkolkul S, Sakamoto O, et al. Phenotypic and mutation spectrums of Thai patients with isovaleric acidemia[J]. Pediatr Int, 2011, 53(6): 990-994. PMID: 22004070. DOI: 10.1111/j.1442-200X.2011.03488.x.

[2] 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. PMID: 22727635. DOI: 10.1016/j.ymgme.2012.05.014.

[3] Worgan LC, Niles K, Tirone JC, et al. Spectrum of mutations in mut methylmalonic acidemia and identification of a common Hispanic mutation and haplotype[J]. Hum Mutat, 2006, 27(1): 31-43. PMID: 16281286. DOI: 10.1002/humu.20258.

[4] Forny P, Bonilla X, Lamparter D, et al. Integrated multi-omics reveals anaplerotic rewiring in methylmalonyl-CoA mutase deficiency[J]. Nat Metab, 2023, 5(1): 80-95. PMID: 36717752. PMCID: PMC9886552. DOI: 10.1038/s42255-022-00720-8.

[5] Richards S, Aziz N, Bale S, et al. Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology[J]. Genet Med, 2015, 17(5): 405-424. PMID: 25741868. PMCID: PMC4544753. DOI: 10.1038/gim.2015.30.

[6] 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. PMID: 17113806. DOI: 10.1016/j.ymgme.2006.10.002.

[7] 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. PMID: 23430940. PMCID: PMC3565679. DOI: 10.1007/8904_2011_117.

[8] Han LS, Huang Z, Han F, et al. Clinical features and *MUT* gene

mutation spectrum in Chinese patients with isolated methylmalonic acidemia: identification of ten novel allelic variants[J]. World J Pediatr, 2015, 11(4): 358-365. PMID: 26454439. DOI: 10.1007/s12519-015-0043-1.

[9] Chen X, Cheng Q, Zhang GF. Elevated propionate and its association with neurological dysfunctions in propionic acidemia [J]. Front Mol Neurosci, 2025, 18: 1499376. PMID: 40177291. PMCID: PMC11962025. DOI: 10.3389/fnmol.2025.1499376.

[10] Unsinn C, Das A, Valayannopoulos V, et al. Clinical course of 63 patients with neonatal onset urea cycle disorders in the years 2001-2013[J]. Orphanet J Rare Dis, 2016, 11(1): 116. PMID: 27538463. PMCID: PMC4991093.
DOI: 10.1186/s13023-016-0493-0.

[11] Yap S, Lamireau D, Feillet F, et al. Real-world experience of carglumic acid for methylmalonic and propionic acidurias: an interim analysis of the multicentre observational PROTECT study[J]. Drugs R D, 2024, 24(1): 69-80. PMID: 38198106. PMCID: PMC11035519. DOI: 10.1007/s40268-023-00449-z.

[12] 穆文娟, 郝丽婷, 董勤, 等. 14 例甲基丙二酸血症患儿临床表型、基因变异分析及治疗效果评价[J]. 中国生育健康杂志, 2022, 33(6): 564-569.
DOI: 10.3969/j.issn.1671-878X.2022.06.012.

[13] Gupta S, Fenves AZ, Hootkins R. The role of RRT in hyperammonemic patients[J]. Clin J Am Soc Nephrol, 2016, 11 (10): 1872-1878. PMID: 27197910. PMCID: PMC5053785. DOI: 10.2215/CJN.01320216.

[14] Raina R, Bedoyan JK, Lichter-Konecki U, et al. Consensus guidelines for management of hyperammonaemia in paediatric patients receiving continuous kidney replacement therapy[J]. Nat Rev Nephrol, 2020, 16(8): 471-482. PMID: 32269302. PMCID: PMC7366888. DOI: 10.1038/s41581-020-0267-8.

[15] Valayannopoulos V, Baruteau J, Delgado MB, et al. Carglumic acid enhances rapid ammonia detoxification in classical organic acidurias with a favourable risk-benefit profile: a retrospective observational study[J]. Orphanet J Rare Dis, 2016, 11(1): 32. PMID: 27030250. PMCID: PMC4815113.
DOI: 10.1186/s13023-016-0406-2.

[16] 王彩君, 曹孟宸, 陈蒙蒙, 等. 卡谷氨酸治疗有机酸血症所致新生儿高氨血症 6 例临床分析[J]. 中华实用儿科临床杂志, 2025, 40(8): 625-629. DOI: 10.3760/cma.j.cn101070-20241002-00633.

[17] Yap S, Leong HY, Abdul Aziz F, et al. N-carbamylglutamate is an effective treatment for acute neonatal hyperammonaemia in a patient with methylmalonic aciduria[J]. Neonatology, 2016, 109 (4): 303-307. PMID: 26907495. DOI: 10.1159/000443630.

[18] Tummolo A, Melpignano L, Carella A, et al. Long-term continuous N-carbamylglutamate treatment in frequently decompensated propionic acidemia: a case report[J]. J Med Case Rep, 2018, 12(1): 103. PMID: 29679984. PMCID: PMC5911373. DOI: 10.1186/s13256-018-1631-1.

[19] Burlina A, Bettocchi I, Biasucci G, et al. Long-term use of carglumic acid in methylmalonic aciduria, propionic aciduria and isovaleric aciduria in Italy: a qualitative survey[J]. Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2022, 26(14): 5136-5143. PMID: 35916811. DOI: 10.26355/eurrev_202207_29302.

[20] Kiykim E, Oguz O, Duman C, et al. Long-term N-carbamylglutamate treatment of hyperammonemia in patients with classic organic acidemias[J]. Mol Genet Metab Rep, 2021, 26: 100715. PMID: 33552909. PMCID: PMC7851327.
DOI: 10.1016/j.ymgmr.2021.100715.

[21] Burlina A, Cazzorla C, Zanonato E, et al. Clinical experience with N-carbamylglutamate in a single-centre cohort of patients with propionic and methylmalonic aciduria[J]. Mol Genet Metab Rep, 2016, 8: 34-40. PMID: 27489777. PMCID: PMC4949587. DOI: 10.1016/j.ymgmr.2016.06.007.

[22] Chakrapani A, Valayannopoulos V, Segarra NG, et al. Effect of carglumic acid with or without ammonia scavengers on hyperammonaemia in acute decompensation episodes of organic acidurias[J]. Orphanet J Rare Dis, 2018, 13(1): 97. PMID: 29925411. PMCID: PMC6011521.
DOI: 10.1186/s13023-018-0840-4.

[23] Alfadhel M, Nashabat M, Saleh M, et al. Long-term effectiveness of carglumic acid in patients with propionic acidemia (PA) and methylmalonic acidemia (MMA): a randomized clinical trial[J]. Orphanet J Rare Dis, 2021, 16(1): 422. PMID: 34635114. PMCID: PMC8507242.
DOI: 10.1186/s13023-021-02032-8.

（本文编辑：王颖）

（©《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）