doi：10.7499/j.issn.1008-8830.2509094

论著·临床研究

串联质谱联合人工智能诊断新生儿甲基丙二酸血症的准确率及影响因素分析

闫鹏跃[1]　于洋[1]　姜珊[1]　李红伟[2]　吴红丽[1]

（秦皇岛市妇幼保健院　1.遗传优生实验室；2.超声室，河北秦皇岛　066000）

［摘要］**目的**　探究串联质谱（tandem mass spectrometry, MS/MS）联合人工智能（artificial intelligence, AI）技术对新生儿甲基丙二酸血症（methylmalonic acidemia, MMA）的诊断准确率，并分析影响诊断准确性的因素。**方法**　召回秦皇岛市妇幼保健院2019年1月—2024年12月间MMA初筛结果阳性的新生儿246例进行复查。以基因诊断为金标准，对所有患儿进行MS/MS诊断、AI诊断和联合诊断（MS/MS联合AI），评估不同诊断方法的灵敏度、特异度等诊断效能指标，同时分析其与基因诊断的一致性，并采用多因素logistic回归分析诊断准确性的影响因素。**结果**　联合诊断的灵敏度为92.3%，特异度为97.0%，准确率为96.7%，与基因诊断的一致性高（*Kappa*=0.733）。联合诊断、MS/MS诊断和AI诊断的曲线下面积分别为0.914（95%*CI*：0.867~0.935）、0.759（95%*CI*：0.635~0.816）和0.669（95%*CI*：0.584~0.776），联合诊断的曲线下面积大于MS/MS诊断、AI诊断（*P*<0.05）。甲硫氨酸、苯丙氨酸、鸟氨酸、甘氨酸、血氨、乳酸水平低，以及电生理检查结果异常均是影响诊断准确性的因素（*P*<0.05）。**结论**　MS/MS联合AI诊断对新生儿MMA的诊断准确率较高；甲硫氨酸、苯丙氨酸、鸟氨酸、甘氨酸、血氨、乳酸水平低，以及电生理检查结果异常可影响MMA诊断的准确性。

［中国当代儿科杂志，2026，28（4）：464-469］

［关键词］甲基丙二酸血症；串联质谱；诊断；准确率；新生儿

Diagnostic accuracy of tandem mass spectrometry combined with artificial intelligence for neonatal methylmalonic acidemia and associated factors

YAN Peng-Yue, YU Yang, JIANG Shan, LI Hong-Wei, WU Hong-Li. Genetic and Eugenics Laboratory, Qinhuangdao Maternal and Child Health Hospital, Qinhuangdao, Hebei 066000, China (Wu H-L, Email: 13513366168@163.com)

Abstract: Objective　To evaluate the diagnostic accuracy of tandem mass spectrometry (MS/MS) combined with artificial intelligence (AI) for neonatal methylmalonic acidemia (MMA), and to identify factors associated with diagnostic accuracy. **Methods**　A total of 246 neonates with positive initial MMA screening at Qinhuangdao Maternal and Child Health Hospital from January 2019 to December 2024 were recalled for confirmatory testing. Using genetic diagnosis as the reference standard, all cases underwent MS/MS diagnosis, AI diagnosis, and combined diagnosis (MS/MS plus AI). Sensitivity, specificity, accuracy, and other diagnostic performance indices were calculated; agreement with genetic diagnosis was assessed; and multivariable logistic regression was performed to identify factors associated with diagnostic accuracy. **Results**　The combined diagnosis yielded a sensitivity of 92.3%, a specificity of 97.0%, and an accuracy of 96.7%, with high agreement with genetic diagnosis (*Kappa*=0.733). The areas under the receiver operating characteristic curve for combined, MS/MS, and AI diagnoses were 0.914(95%*CI*: 0.867-0.935), 0.759(95%*CI*: 0.635-0.816), and 0.669(95%*CI*: 0.584-0.776), respectively; the area under the curve for the combined diagnosis was significantly higher than that for either MS/MS or AI alone (*P*<0.05). Lower levels of methionine, phenylalanine, ornithine, glycine, blood ammonia, and lactic acid, as well as abnormal electrophysiological findings, were independently associated with diagnostic accuracy (*P*<0.05). **Conclusions**　MS/MS combined with AI shows high

［收稿日期］2025-09-18；［接受日期］2026-03-10
［基金项目］秦皇岛市科学技术研究与发展计划项目（202401A026）。
［作者简介］闫鹏跃，女，本科，主管检验师。
［通信作者］吴红丽，女，主任技师。Email：13513366168@163.com。

diagnostic accuracy for neonatal MMA. Lower levels of methionine, phenylalanine, ornithine, glycine, blood ammonia, and lactic acid and abnormal electrophysiological findings may affect the diagnostic accuracy of MMA.

[Chinese Journal of Contemporary Pediatrics, 2026, 28(4): 464-469]

Key words: Methylmalonic acidemia; Tandem mass spectrometry; Diagnosis; Accuracy; Neonate

甲基丙二酸血症（methylmalonic acidemia, MMA）是一种因基因变异导致的先天性代谢异常疾病[1-2]，随着高危筛查的普及，我国儿童的发病率已高达 1/26 000[3]。MMA 主要是由甲基丙二酰辅酶 A 变位酶（methylmalonyl-coA mutase, MCM）缺陷或维生素 B_{12}（cobalamin, cbl）代谢缺陷导致[4-5]，进而引起多种代谢产物如甲基丙二酸、3-羟基丙酸、甲基枸橼酸等异常蓄积，最终导致神经、泌尿、血液等多系统损伤，临床表现为发育迟缓、呕吐、代谢性酸中毒和三系减少等症状[6-7]。MMA 的临床表现、诊断和治疗较为复杂，临床诊断中极易出现误诊、漏诊，且一般年龄越小的患儿临床症状越严重，因此是否得到及时治疗与患儿预后密切相关[8-10]。目前常见的诊断方法包括新生儿筛查、实验室检查、尿有机酸分析、同型半胱氨酸测定、维生素 B_{12} 负荷试验、酶学检查和基因检测等[11]。串联质谱（tandem mass spectrometry, MS/MS）技术可以在一次分析过程中对多种目标进行检测，大大提高了筛查效率，尤其适用于多种遗传代谢性疾病的诊断[12-13]。但 MS/MS 检测结果解读复杂，需要高度专业的知识和经验，对临床操作人员提出了较高要求，限制了该技术的普及。近年来，人工智能（artificial intelligence, AI）得到了飞速发展，该技术可以实现智能化、标准化解读，有效提高临床诊断的效率和准确率[14-16]。鉴于目前未见 MS/MS 与 AI 联合诊断在 MMA 中的应用报道，本研究计划探究 MS/MS 联合 AI 技术诊断新生儿 MMA 的准确率，并分析诊断准确性的影响因素，以便提高临床诊断准确率，最终构建“筛查-智能诊断-精准治疗”的完整闭环，有助于实现早期干预和提高预后水平。

1 资料与方法

1.1 研究对象

召回我院 2019 年 1 月—2024 年 12 月间 MMA 初筛结果阳性的新生儿 246 例进行复查，其中男性 132 例（53.7%），女性 114 例（46.3%）；胎龄 37~41 周，平均（38.3±1.2）周；平均年龄（3.6±1.3）d；出生体重 2.5~4.2 kg，平均（3.4±0.4）kg。纳入标准：（1）新生儿体重>2.5 kg，出生 72 h 以后，哺乳 6 次以上；（2）初筛结果阳性的新生儿[17]；（3）均接受 MS/MS 和基因检测的新生儿。排除标准：（1）伴随心肺功能先天功能障碍（如先天性心脏病、支气管肺发育不良等）；（2）合并严重感染者（需满足以下至少 2 项：体温>38.5℃或<36℃；白细胞计数>15×10^9/L 或<4×10^9/L；C 反应蛋白>20 mg/L）。本研究已获得我院伦理委员会批准（伦理批号：QHDFY-2024061101），所有参与研究的儿童家长均签署了知情同意书。

1.2 MS/MS 检测

乙酰肉碱（acetylcarnitine, C2）、丙酰肉碱（propionycarnitine, C3）、甲硫氨酸（methionine, MET）、苯丙氨酸（phenylalanine, PHE）、鸟氨酸（ornithine, ORN）、甘氨酸（glycine, GLY）、乳酸（lactic acid, LAC）和血氨等 MS/MS（非衍生化法）检测试剂盒购于山东英盛生物技术有限公司。

所有新生儿取足底血样本滴于采血滤纸片（贵州里定医疗网络科技股份公司），待室温晾干后制作成干血滤纸片，于 4℃冷藏保存。检测时用打孔器取 1 张 3.2 mm 干滤纸片置于微型板孔内，使用移液器向每孔精确加入 90 μL 工作液，铝箔密封。在 30℃、700 r/min 条件下振荡 45 min，取上清液 85 μL 置于另一微型板孔内，封膜后置于超高效液相色谱-MS/MS 仪（美国 Waters 公司；色谱柱：1.7 μm，2.1 mm×50 mm，C18）进行检测。上机后取 35 μL 上清液进样，检测 C2、C3、C3/C2、MET、PHE、ORN、GLY、LAC 和血氨水平。

MMA 诊断标准[18]：C3>3.5 μmol/L 或 C3/C2>0.25，伴或不伴 MET<8 μmol/L。

1.3 基因检测

基因检测是目前诊断 MMA 的金标准。采用全外显子组测序，MMA 对应的编码基因为 *MUT*、*MMAA*、*MMAB*、*MMACHC*、*MMADHC* 和 *LMBRD1*，通过对上述基因的检测可以对 MMA 进行精确诊断。抽取患儿及其父母外周血 2 mL，EDTA 抗凝，采用 DNA 提取试剂盒（德国 QIAGEN 公司）提取基因组 DNA，采用分光光度计（美国 Thermo Fisher Scientific 公司）测定 DNA 浓度，将

样本稀释至10~20 ng/μL，并确保$OD_{260\ nm/280\ nm}$在1.8~2.0之间。由北京全谱医学检验实验室完成基因测序。测序后参考2015年美国医学遗传学和基因组学学会遗传变异分类标准[19]，将基因变异分为致病性、可疑致病性、临床意义不明和良性变异。本研究将致病性变异、可疑致病性变异认定为MMA。

1.4 AI诊断

收集我院既往1 566例新生儿的初筛资料，纳入标准和排除标准同1.1章节，按9∶1的比例随机分配至训练集和验证集，其中训练集1 409例（MMA 652例，对照757例），验证集157例（MMA 69例，对照88例）。导出训练集新生儿的质谱数据文件（CSV格式）至Anaconda Jupyter（ver. 6.5.2）软件中，使用python程序进行缺失值补充和数据归一化。使用python程序调用支持向量机的AI算法进行模型训练和优化，最终得到基于MS/MS数据的AI诊断方法。

联合诊断采用序列试验，MS/MS初筛阳性者，进一步经AI模型判读，两者均阳性判定为联合诊断阳性，否则为阴性。经基因诊断确诊MMA患儿13例，根据MS/MS联合AI诊断是否准确将其分为诊断正确组（n=12）和诊断错误组（n=1）。

1.5 电生理检查

所有入组新生儿均进行脑电图检查，采用深圳市博英医疗仪器科技有限公司MB8000型8导动态脑电图仪和PcmclA闪光卡记录盒做24 h脑电实时记录。按国际10-20系统放置头皮电极，地线置于额极中点。记录患儿监测过程中清醒、活跃、困倦、安静睡眠及活动睡眠等不同状态下的脑电活动。出现棘波、尖波、棘慢波、尖慢波综合波或其他阵发性节律波则视为异常。

1.6 统计学分析

采用SPSS 26.0统计学软件进行数据处理。计数资料以例数和百分率（%）表示，组间比较采用χ^2检验或Fisher确切概率法。采用*Kappa*一致性检验评估多种诊断方法诊断结果的一致性，*Kappa*值0.81~1.00为几乎完全一致，0.61~0.80为一致性高，0.41~0.60为一致性中等，0.21~0.40为一致性一般，≤0.20为一致性差。采用受试者操作特征曲线（receiver operating characteristic curve, ROC曲线）分析各诊断方法对新生儿MMA的诊断效能。曲线下面积比较采用Delong检验。采用多因素logistic回归分析诊断准确性的影响因素。P<0.05为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 不同诊断方法对新生儿MMA的诊断结果比较

AI诊断新生儿MMA的阳性率最高（14.6%，36/246），MS/MS诊断次之（11.0%，27/246），联合诊断最低（7.7%，19/246）。联合诊断的MMA阳性率与基因诊断比较，差异无统计学意义（P>0.05），而MS/MS诊断、AI诊断的阳性率均高于基因诊断（P<0.05）。见表1。

表1 不同诊断方法对新生儿MMA的诊断结果比较

［例（%）］

诊断方法	例数	阳性	阴性	χ^2值*	P值*
基因诊断	246	13(5.3)	233(94.7)		
MS/MS诊断	246	27(11.0)	219(89.0)	5.334	0.021
AI诊断	246	36(14.6)	210(85.4)	11.990	0.001
联合诊断	246	19(7.7)	227(92.3)	1.203	0.273

注：［MS/MS］串联质谱；［AI］人工智能。*示以基因诊断为金标准，其他诊断结果与基因诊断结果进行统计学比较。

2.2 不同诊断方法的灵敏度、特异度、准确率、一致性比较

基因诊断的13例新生儿MMA中，10例MS/MS诊断为阳性，9例AI诊断为阳性，12例联合诊断为阳性。与基因诊断相比，联合诊断的灵敏度为92.3%，特异度为97.0%，准确率为96.7%，一致性高（*Kappa*=0.733）；MS/MS诊断的灵敏度为76.9%，特异度为92.7%，准确率为91.9%，一致性中等（*Kappa*=0.462）；AI诊断的灵敏度为69.2%，特异度为88.4%，准确率为87.4%，一致性一般（*Kappa*=0.314）。见表2。

表2　不同诊断方法的灵敏度、特异度、准确率、一致性比较

项目	基因诊断 (例)		合计	灵敏度 (%)	特异度 (%)	阳性预测值 (%)	阴性预测值 (%)	准确率 (%)	*Kappa* 值
	阳性	阴性							
MS/MS 诊断									
阳性	10	17	27	76.9	92.7	37.0	98.6	91.9	0.462
阴性	3	216	219						
合计	13	233	246						
AI 诊断									
阳性	9	27	36	69.2	88.4	25.0	98.1	87.4	0.314
阴性	4	206	210						
合计	13	233	246						
联合诊断									
阳性	12	7	19	92.3	97.0	63.2	99.6	96.7	0.733
阴性	1	226	227						
合计	13	233	246						

注：［MS/MS］串联质谱；［AI］人工智能。灵敏度=真阳性/（真阳性+假阴性）；特异度=真阴性/（真阴性+假阳性）；阳性预测值=真阳性/（真阳性+假阳性）；阴性预测值=真阴性/（真阴性+假阴性）；准确率=（真阳性+真阴性）/总例数。

2.3　不同诊断方法对新生儿 MMA 的效能分析

以基因诊断为金标准，评估联合诊断、MS/MS 诊断和 AI 诊断对 MMA 的诊断效能，结果显示，ROC 曲线下面积分别为 0.914（95%*CI*：0.867~0.935，*P*<0.001）、0.759（95%*CI*：0.635~0.816，*P*<0.001）和 0.669（95%*CI*：0.584~0.776，*P*<0.001）。对不同诊断方法的 ROC 曲线下面积进行比较，结果显示，联合诊断的曲线下面积大于 MS/MS 诊断（*Z*=4.569，*P*<0.001）、AI 诊断（*Z*=5.359，*P*<0.001），MS/MS 诊断优于 AI 诊断（*Z*=2.715，*P*<0.001）。

2.4　不同临床特征对诊断准确性的影响因素分析

单因素分析显示，MET、PHE、ORN、GLY、血氨、LAC 水平及电生理检查结果均与诊断准确性相关（*P*<0.05），见表 3。

将表 3 中差异有统计学意义的指标纳入多因素 logistic 回归分析，结果显示，MET、PHE、ORN、GLY、血氨、LAC 水平低，以及电生理检查结果异常均是影响诊断准确性的因素（*P*<0.05），见表 4。

表3　不同临床特征对诊断准确性的单因素分析

临床特征	例数	准确 [例(%)]	*P* 值
电生理检查结果			
正常	111	11(9.9)	0.004
异常	135	2(1.5)	
MET			
≥32 μmol/L	133	12(9.0)	0.005
<32 μmol/L	113	1(0.9)	
PHE			
≥100 μmol/L	140	11(7.9)	0.043
<100 μmol/L	106	2(1.9)	
ORN			
≥240 μmol/L	111	10(9.0)	0.020
<240 μmol/L	135	3(2.2)	
GLY			
≥280 μmol/L	130	12(9.2)	0.004
<280 μmol/L	116	1(0.9)	
血氨			
≥200 μmol/L	121	10(8.3)	0.047
<200 μmol/L	125	3(2.4)	
LAC			
≥450 μmol/L	103	9(8.7)	0.044
<450 μmol/L	143	4(2.8)	

注：［MET］甲硫氨酸；［PHE］苯丙氨酸；［ORN］鸟氨酸；［GLY］甘氨酸；［LAC］乳酸。

表4　诊断准确性的多因素 logistic 回归分析

变量	赋值	*β*	*SE*	Waldχ^2	*OR*(95%*CI*)	*P*
电生理检查	正常=0, 异常=1	0.631	0.335	3.551	1.88(1.14~2.54)	0.042
MET	≥32 μmol/L=0, <32 μmol/L=1	0.548	0.251	4.769	1.73(1.10~2.68)	0.028
PHE	≥100 μmol/L=0, <100 μmol/L=1	0.747	0.254	8.642	2.11(1.20~2.96)	<0.001
ORN	≥240 μmol/L=0, <240 μmol/L=1	0.971	0.341	8.105	2.64(1.54~3.25)	<0.001
GLY	≥280 μmol/L=0, <280 μmol/L=1	0.631	0.300	4.428	1.88(1.11~2.58)	0.032
血氨	≥200 μmol/L=0, <200 μmol/L=1	0.621	0.214	8.409	1.86(1.08~3.20)	<0.001
LAC	≥450 μmol/L=0, <450 μmol/L=1	0.806	0.347	5.402	2.24(1.24~3.50)	0.014

注：［MET］甲硫氨酸；［PHE］苯丙氨酸；［ORN］鸟氨酸；［GLY］甘氨酸；［LAC］乳酸。

3 讨论

MMA 传统诊断策略容易导致误诊[20]。随着医学技术的发展，生化指标检测、MS/MS 和气相色谱–质谱等技术已广泛应用于 MMA 的临床诊断[21-22]。临床上可通过检测血液酰基肉碱谱、甲基丙二酸和有机酸浓度，辅助判断新生儿是否罹患 MMA[23]。AI 同样可以对疾病的发生进行判断，通过 MS/MS 参数与 AI 模型相结合的方式对疾病做出诊断[24]。本研究将 MS/MS 检测与基于 MS/MS 参数的 AI 技术相结合，为 MMA 诊断提供新的思路。

本研究发现，AI 诊断新生儿 MMA 的阳性率最高，联合诊断阳性率最低。联合诊断的灵敏度为 92.3%，特异度为 97.0%，与金标准一致性高；MS/MS 诊断的灵敏度为 76.9%，特异度为 92.7%，与金标准一致性中等；AI 诊断的灵敏度为 69.2%，特异度为 88.5%，与金标准一致性一般。与既往研究[25]比较，本研究中 MS/MS 诊断的灵敏度较低，推测原因包括：（1）生物标志物截断值选择较为保守，未能平衡灵敏度和特异度，从而导致灵敏度偏低；（2）MS/MS 诊断的准确性高度依赖前期处理、仪器校准和数据分析等环节，高通量新生儿筛查中可能存在操作偏差，导致灵敏度偏低。MS/MS 诊断与 AI 诊断在一定程度上均可诊断 MMA，但联合诊断明显优于二者单独使用，二者联合的灵敏度和特异度均达到较高水平，可以在临床推广使用。

本研究多因素 logistic 回归分析显示，MET、PHE、ORN、GLY、血氨、LAC 水平及电生理检查结果均是影响诊断准确性的因素。电生理检查结果对新生儿诊断准确性影响较大，可能是因为电生理检查的特异性较差，部分患儿可能因临床症状的不同而表现出不同的生理学参数，因此需要纳入更多样本作为训练集以完善 AI 辅助诊断。PHE 是异亮氨酸、胆固醇及奇数链脂肪酸代谢过程中甲基丙二酰辅酶 A 的代谢产物，正常情况下会在 MCM 及维生素 B_{12} 的作用下转化，并进行后续的代谢过程[26-27]。当 MCM 发生缺陷或维生素 B_{12} 代谢异常时，会导致 PHE、MET、ORN 和 GLY 的异常堆积，进而引发多种系统的损伤[28]。PHE、MET、ORN 和 GLY 水平反映 MMA 患儿的病情，PHE、MET、ORN 和 GLY 水平较低时病情较轻、症状不明显，因此对诊断准确率影响较大[29]。本研究 ROC 曲线分析显示，联合诊断、MS/MS 诊断和 AI 诊断曲线下面积分别为 0.914、0.759 和 0.669；联合诊断的曲线下面积大于 MS/MS 诊断、AI 诊断，MS/MS 诊断大于 AI 诊断，联合诊断的诊断效能最佳。提示临床中可将 MS/MS 联合 AI 诊断模型作为 MMA 精准诊断的优选方案，而 MS/MS 诊断更侧重于需精确量化分析的专科场景，AI 诊断则适用于大规模筛查或动态监测场景。

综上，MS/MS 联合 AI 诊断对新生儿 MMA 的诊断准确率较高，MET、PHE、ORN、GLY、血氨、LAC 水平低，以及电生理检查结果异常可影响 MMA 的诊断准确性。但本研究存在不足：（1）受限于样本量较小和单中心回顾性设计，可能存在一定偏倚，未来研究将扩大样本规模并采用多中心前瞻性设计，提升结果的准确性和普适性；（2）未纳入临床表现，未来将协调多中心收集患儿临床表现信息，并对 AI 进行训练和完善，以期为 MMA 患儿提供更加优质、高效的医疗服务。

作者贡献声明：闫鹏跃负责数据分析、论文撰写；于洋、姜珊、李红伟负责数据收集和分析；闫鹏跃、吴红丽负责文章的构思、设计与修改。

利益冲突声明：所有作者均声明无利益冲突。

［参 考 文 献］

[1] Yamashita F, Akamine S, Chong PF, et al. Methylmalonic acidemia with recurrent hemophagocytic lymphohistiocytosis: a case report and review of the literature[J]. BMC Pediatr, 2025, 25 (1): 259. PMID: 40165196. PMCID: PMC11956439. DOI: 10.1186/s12887-025-05613-9.

[2] Keller SA, Luciani A. Mitochondrial distress in methylmalonic acidemia: novel pathogenic insights and therapeutic perspectives [J]. Cells, 2022, 11(19): 3179. PMID: 36231140. PMCID: PMC9563610. DOI: 10.3390/cells11193179.

[3] 李育霖, 孙萌, 李盼盼, 等. 新生儿甲基丙二酸血症生化筛查与基因筛查结果分析[J]. 中华实用儿科临床杂志, 2023, 38(1): 54-59. DOI: 10.3760/cma.j.cn101070-20221102-01249.

[4] 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.

[5] Head PE, Meier JL, Venditti CP. New insights into the pathophysiology of methylmalonic acidemia[J]. J Inherit Metab Dis, 2023, 46(3): 436-449. PMID: 37078237. PMCID: PMC10715492. DOI: 10.1002/jimd.12617.

[6] Liang L, Shuai R, Yu Y, et al. A rare mutation c.1663G > A (p.A555T) in the *MMUT* gene associated with mild clinical and biochemical phenotypes of methylmalonic acidemia in 30 Chinese patients[J]. Orphanet J Rare Dis, 2021, 16(1): 22.

PMID: 33413471. PMCID: PMC7792044.
DOI: 10.1186/s13023-020-01632-0.

[7] Baek R, Coughlan K, Jiang L, et al. Characterizing the mechanism of action for mRNA therapeutics for the treatment of propionic acidemia, methylmalonic acidemia, and phenylketonuria[J]. Nat Commun, 2024, 15(1): 3804. PMID: 38714648. PMCID: PMC11076592.
DOI: 10.1038/s41467-024-47460-9.

[8] 陈重芬, 张耀东, 葛丽丽, 等. 甲基丙二酸血症伴同型半胱氨酸血症患儿65例的临床及*MMACHC*基因变异分析[J]. 中华医学遗传学杂志, 2023, 40(9): 1086-1092. PMID: 37643953.
DOI: 10.3760/cma.j.cn511374-20220621-00417.

[9] 王文婷, 陈莲. 甲基丙二酸血症临床病理学分析[J]. 诊断病理学杂志, 2023, 30(3): 267-269.
DOI: 10.3969/j.issn.1007-8096.2023.03.015.

[10] Reischl-Hajiabadi AT, Schnabel E, Gleich F, et al. Outcomes after newborn screening for propionic and methylmalonic acidemia and homocystinurias[J]. J Inherit Metab Dis, 2024, 47 (4): 674-689. PMID: 38563533. DOI: 10.1002/jimd.12731.

[11] Manoli I, Gebremariam A, McCoy S, et al. Biomarkers to predict disease progression and therapeutic response in isolated methylmalonic acidemia[J]. J Inherit Metab Dis, 2023, 46(4): 554-572. PMID: 37243446. PMCID: PMC10330948.
DOI: 10.1002/jimd.12636.

[12] Men S, Liu S, Zheng Q, et al. Incidence and genetic variants of inborn errors of metabolism identified through newborn screening: a 7-year study in eastern coastal areas of China[J]. Mol Genet Genomic Med, 2023, 11(6): e2152. PMID: 36787440. PMCID: PMC10265071. DOI: 10.1002/mgg3.2152.

[13] Cafaro A, Pigliasco F, Barco S, et al. A novel LC-MS/MS-based method for the diagnosis of ADA2 deficiency from dried plasma spot[J]. Molecules, 2021, 26(18): 5707. PMID: 34577178. PMCID: PMC8469151. DOI: 10.3390/molecules26185707.

[14] Mitsala A, Tsalikidis C, Pitiakoudis M, et al. Artificial intelligence in colorectal cancer screening, diagnosis and treatment. A new era[J]. Curr Oncol, 2021, 28(3): 1581-1607. PMID: 33922402. PMCID: PMC8161764.
DOI: 10.3390/curroncol28030149.

[15] Huang X, Wang H, She C, et al. Artificial intelligence promotes the diagnosis and screening of diabetic retinopathy[J]. Front Endocrinol (Lausanne), 2022, 13: 946915. PMID: 36246896. PMCID: PMC9559815. DOI: 10.3389/fendo.2022.946915.

[16] Yu KH, Healey E, Leong TY, et al. Medical artificial intelligence and human values[J]. N Engl J Med, 2024, 390(20): 1895-1904. PMID: 38810186. PMCID: PMC12425466.
DOI: 10.1056/NEJMra2214183.

[17] 黄国英, 王天有. 儿科学[M]. 2版. 北京: 人民卫生出版社, 2022: 997.

[18] 张潇分, 王燕敏, 周卓, 等. 串联质谱法和高效液相色谱-串联质谱法及气相色谱质谱法联合诊断甲基丙二酸血症的价值[J]. 中华实用诊断与治疗杂志, 2024, 38(11): 1154-1158.
DOI: 10.13507/j.issn.1674-3474.2024.11.014.

[19] 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.

[20] 汪治华, 刘超, 李玛丽. 甲基丙二酸血症的诊治现状与展望[J]. 中国实用儿科杂志, 2024, 39(12): 911-915.
DOI: 10.19538/j.ek2024120606.

[21] Jin L, Han X, He F, et al. Prevalence of methylmalonic acidemia among newborns and the clinical-suspected population: a meta-analyse[J]. J Matern Fetal Neonatal Med, 2022, 35(25): 8952-8967. PMID: 34847798. DOI: 10.1080/14767058.2021.2008351.

[22] Martín-Rivada Á, Palomino Pérez L, Ruiz-Sala P, et al. Diagnosis of inborn errors of metabolism within the expanded newborn screening in the Madrid region[J]. JIMD Rep, 2022, 63 (2): 146-161. PMID: 35281663. PMCID: PMC8898721.
DOI: 10.1002/jmd2.12265.

[23] 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.

[24] 赵玲玉, 陈振贺, 王也, 等. 探针电喷雾离子化质谱法结合人工智能建立肺腺癌术中良恶性快速诊断模型[J]. 中日友好医院学报, 2024, 38(4): 209-212.
DOI: 10.3969/j.issn.1001-0025.2024.04.004.

[25] Yin Z, Zhang C, Dong R, et al. Improving methylmalonic acidemia (MMA) screening and MMA genotype prediction using random forest classifier in two Chinese populations[J]. Eur J Med Res, 2024, 29(1): 540. PMID: 39523381. PMCID: PMC11552112. DOI: 10.1186/s40001-024-02115-9.

[26] Arhip L, Brox-Torrecilla N, Romero I, et al. Late-onset methylmalonic acidemia and homocysteinemia (cblC disease): systematic review[J]. Orphanet J Rare Dis, 2024, 19(1): 20. PMID: 38245797. PMCID: PMC10799514.
DOI: 10.1186/s13023-024-03021-3.

[27] Haijes HA, Jans JJM, van der Ham M, et al. Understanding acute metabolic decompensation in propionic and methylmalonic acidemias: a deep metabolic phenotyping approach[J]. Orphanet J Rare Dis, 2020, 15(1): 68. PMID: 32143654. PMCID: PMC7060614. DOI: 10.1186/s13023-020-1347-3.

[28] Yu Y, Shuai R, Liang L, et al. Different mutations in the *MMUT* gene are associated with the effect of vitamin B12 in a cohort of 266 Chinese patients with mut-type methylmalonic acidemia: a retrospective study[J]. Mol Genet Genomic Med, 2021, 9(11): e1822. PMID: 34668645. PMCID: PMC8606212.
DOI: 10.1002/mgg3.1822.

[29] Head PE, Myung S, Chen Y, et al. Aberrant methylmalonylation underlies methylmalonic acidemia and is attenuated by an engineered sirtuin[J]. Sci Transl Med, 2022, 14(646): eabn4772. PMID: 35613279. PMCID: PMC10468269.
DOI: 10.1126/scitranslmed.abn4772.

（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）