

# 支链氨基酸代谢病的临床、代谢及遗传学特征

刘洋<sup>1</sup>, 杨艳玲<sup>2</sup>, 方方<sup>1</sup>

1. 国家儿童医学中心, 首都医科大学附属北京儿童医院神经内科, 北京 100045; 2. 北京大学第一医院儿童医学中心, 北京 102600

**【摘要】** 支链氨基酸代谢病是一组罕见病, 由于基因变异引起亮氨酸、异亮氨酸与缬氨酸代谢通路受阻, 导致毒性代谢产物蓄积。已知多种疾病, 如甲基丙二酸血症、枫糖尿症、丙酸血症、线粒体短链烯酰辅酶 A 水合酶 1 缺乏症和 3-羟基异丁酰辅酶 A 水解酶缺乏症等。支链氨基酸代谢病临床表现复杂, 且缺乏特异性, 常导致严重的脑损伤及其他脏器损害, 诊断主要依赖生化代谢检测与基因分析, 长期管理以饮食干预及维生素治疗为基础, 一些疾病可以通过新生儿筛查实现早期诊断与治疗, 可改善预后。本文系统综述支链氨基酸代谢病的致病基因、分子机制、临床表型、代谢特征及治疗进展, 旨在为改进精准防控策略提供参考。

**【关键词】** 支链氨基酸; 遗传代谢病; 诊断; 治疗; 新生儿筛查

**【中图分类号】** R725.8 **【文献标志码】** A **【文章编号】** 1672-6170(2026)01-0011-05

**Clinical, metabolic, and genetic characteristics of branched chain amino acid metabolic disorders** LIU Yang<sup>1</sup>, YANG Yan-ling<sup>2</sup>, FANG Fang<sup>1</sup> 1. Department of Neurology, Beijing Children's Hospital, Capital Medical University, National Center for Children's Health, Beijing 100045, China; 2. Children's Medical Center, Peking University First Hospital, Beijing 102600, China

**【Corresponding author】** FANG Fang

**【Abstract】** Branched-chain amino acid (BCAA) metabolic disorders are a group of rare diseases. The disorders are caused by genetic variants that disrupt the metabolic pathways of leucine, isoleucine and valine, and then lead to the accumulation of toxic metabolites. Several disorders such as methylmalonic acidemia, maple syrup urine disease, propionic acidemia, mitochondrial short-chain enoyl-CoA hydratase 1 deficiency and 3-hydroxyisobutyryl-CoA hydrolase deficiency are known the disorders. The disorders have complex clinical manifestations and lack specificity. It often results in severe brain injury and other organ damages. Their diagnosis primarily relies on biochemical metabolic tests and gene analysis. Long-term management is based on dietary intervention and vitamin therapy. For some disorders, early diagnosis and treatment via newborn screening can improve the outcomes. This article systematically reviews the pathogenic genes, molecular mechanisms, clinical phenotypes, metabolic characteristics, and therapeutic advances in BCAA metabolism disorders to provide the references for improving precision prevention and management strategies.

**【Key words】** Branched-chain amino acid; Inherited metabolic disorders; Diagnosis; Treatment; Newborn screening

遗传代谢病是一大类先天缺陷的总称, 由于基因缺陷引起酶、受体或转运蛋白合成缺陷, 引发毒性代谢产物蓄积或关键代谢物缺乏<sup>[1]</sup>。遗传代谢病多为单基因病, 以常染色体隐性遗传病为主, 可累及各年龄段人群, 儿童尤为高发。根据异常代谢物的分子量特征, 可分为小分子代谢病(如氨基酸、有机酸代谢异常)和大分子代谢病(如溶酶体贮积症)。支链氨基酸(branched-chain amino acids, BCAAs)是人体必需氨基酸, 包括亮氨酸、异亮氨酸和缬氨酸。某些基因变异导致 BCAAs 代谢通路中关键酶活性降低甚至缺失, 会引发支链氨基酸代谢障碍, 发生相关疾病。已知多种支链氨基酸代谢病, 包括甲基丙二酸血症(methylmalonic

acidemia, MMA)、枫糖尿症(maple syrup urine disease, MSUD)、丙酸血症(propionic acidemia, PA)、线粒体短链烯酰辅酶 A 水合酶 1 缺乏症(mitochondrial short-chain enoyl-CoA hydratase-1 deficiency, ECHS1D)和 3-羟基异丁酰辅酶 A 水解酶缺乏症(3-hydroxyisobutyryl-CoA hydrolase deficiency, HIBCHD)等。对上述支链氨基酸代谢病, 本文从致病基因、分子机制、临床表型、代谢特征及治疗进展等多个维度进行综述, 为提升临床管理策略提供参考。

## 1 MMA

MMA 是先天性有机酸代谢病中最常见的疾病, 为常染色体隐性遗传病, 于 1967 年 Oberholzer 等首次报道<sup>[2]</sup>。据统计, 全球 MMA 的总体发病率约为 1/48000~1/250000<sup>[3]</sup>; 我国 782 万新生儿筛查显示发病率为 1/15213, 山东、河南等地区发病率显著升高<sup>[4]</sup>。MMA 的致病机制为编码甲基丙二酰辅酶 A 变位酶(methylmalonyl-CoA mutase, MCM)或其辅酶钴胺素代谢通路的相关基因变异, 导致异亮氨酸、缬氨酸、苏氨酸、蛋氨酸及奇数链脂肪酸的代谢通路受阻, 毒性代谢产物堆积, 引发 MMA, 还导致继发

**【基金项目】** 国家自然科学基金资助项目(编号: 82271493); 北京市教育委员会科技/社科计划项目(编号: KZ202210025033); 首都医学科学创新中心科研培育项目(编号: CX24PY27)

**【通讯作者简介】** 方方, 女, 博士, 主任医师, 教授, 博士研究生导师。中华医学会儿科分会第十八届神经学组副组长, 中国医师协会线粒体检验学会副组长, 北京医师协会儿童神经专业副主任委员, 北京医学会儿科学分会小儿神经病学组副组长, 北京医学会罕见病学会常务委等。主要研究方向: 小儿神经系统疾病的诊断与治疗。

性线粒体功能损伤。

MMA 根据基因变异的类型可分为 MCM 缺陷型 (mut 型) 和维生素 B12 代谢障碍型 (cbl) 两大类<sup>[5]</sup>, cbl 代谢缺陷又进一步分为 cblA、cblB、cblC、cblD、cblF、cblH、cblX 等亚型。其中 mut 型、cblA、cblB 和 cblH 仅表现为单纯型 MMA; 而 cblC、cblD 和 cblF 型不仅表现为 MMA, 还合并同型半胱氨酸血症。正常情况下, 支链氨基酸等代谢底物代谢为甲基丙二酰辅酶 A 后, 可在 MCM 或 cbl 的作用下进一步转化为琥珀酰辅酶 A, 参与三羧酸循环。MMA 患者体内甲基丙二酸、丙酸、3-羟基丙酸、甲基枸橼酸等有机酸异常堆积, 引起神经、肝、肾、骨髓等器官损害。MMA 合并同型半胱氨酸血症患者血中同型半胱氨酸水平异常升高。我国大多数患者为合并型<sup>[6]</sup>。

MMA 的临床表现复杂多样且缺乏特异性, 发病年龄跨度大, 可从新生儿期至老年<sup>[7]</sup>。新生儿期起病者常表现为喂养困难、反复呕吐、代谢性酸中毒、高氨血症及抽搐等急性症状, 严重者可迅速进展为意识障碍或昏迷, 若未能及时诊治可能致死或造成永久性脑损伤。存活患儿多遗留精神运动发育迟缓、肌张力异常、癫痫、运动障碍、视力损害等神经系统后遗症, 亦可伴发贫血、心肌病、肺动脉高压及慢性肾功能不全等多系统损害。

MMA 的确诊需依赖生化代谢检查与基因检测。血浆总同型半胱氨酸测定、血液氨基酸及酰基肉碱谱分析和尿有机酸分析是核心生化诊断技术<sup>[8]</sup>。通过新生儿足跟血氨基酸及酰基肉碱谱分析可进行新生儿筛查。典型患者血液丙酰肉碱 (C3) 水平增高和 (或) 丙酰肉碱 (C3)/乙酰肉碱 (C2)、丙酰肉碱 (C3)/游离肉碱 (CO) 比值升高, 尿甲基丙二酸、3-羟基丙酸及甲基枸橼酸升高。合并同型半胱氨酸血症的患者血浆总同型半胱氨酸浓度增高。部分合并型 MMA 患者血甲硫氨酸 (Met) 含量降低, C3/Met 比值升高。已知多种基因变异可导致 MMA, MMACHC、MMUT 是常见的致病基因, MMAA、MMAB、MMADHC、LMRD1、ABCD4、MTRR、MTR、HCFC1 基因型较少见。基因检测不仅有助于 MMA 的确诊, 也是指导患者家族遗传咨询与家族风险评估的关键。

MMA 的治疗主要为代谢干预和营养支持<sup>[9]</sup>。急性期患者需及时纠正代谢危象, 以维持机体的代谢平衡。如碳酸氢钠、维生素 B12 (钴胺素 1 mg 肌内注射或静脉注射, 连续使用 3~7 天) 和左卡尼汀 50~500 mg/(kg·d) 改善代谢。对合并高氨血症的单纯型 MMA 患者, 可给予卡谷氨酸 50~250 mg/(kg·d) 或精氨酸 100~500 mg/(kg·d) 降氨治疗, 合并同型半胱氨酸血症者需口服甜菜碱 2~9 g/d 治

疗。单纯型 MMA 长期维持治疗中, 应根据病型制定个体化治疗方案, 对维生素 B12 有效的单纯型 MMA 患者, 每周需 1 次或多次肌注钴胺素, 首选羟钴胺 1~10 mg/次肌内注射, 同时口服左卡尼汀 30~60 mg/(kg·d) 改善代谢。对于维生素 B12 无效的单纯型 MMA 患者, 需要限制天然蛋白质, 尤其是减少膳食支链氨基酸, 补充不含异亮氨酸、缬氨酸、苏氨酸及蛋氨酸的特殊奶粉。而合并型 MMA 可以正常饮食, 无需限制蛋白质, 需甜菜碱、左卡尼汀和维生素 B12 支持治疗, 监测营养代谢动态。此外, 肝移植和基因治疗正在深入研究中, 仍需进一步评估有效性和安全性问题<sup>[10]</sup>。

## 2 MSUD

MSUD (OMIM #248600) 是一种罕见病, 为常染色体隐性遗传病, 由于编码线粒体支链  $\alpha$ -酮酸脱氢酶复合体 (branched-chain  $\alpha$ -keto acid dehydrogenase complex, BCKAD) 的基因变异所致, 属于以亮氨酸代谢异常为主的支链氨基酸代谢病<sup>[11]</sup>。已知致病基因为 BCKDHA、BCKDHB、BCAT2、DLD 及 DBT, 任一编码基因的致病性变异均可导致 BCKAD 酶活性的降低或完全丧失, 造成亮氨酸、异亮氨酸、缬氨酸及其衍生的支链酮酸 (如  $\alpha$ -酮异己酸、 $\alpha$ -酮异戊酸等) 异常蓄积, 间接地抑制  $\alpha$ -羟酸的分解, 导致  $\alpha$ -羟丁酸和  $\alpha$ -羟异戊酸在尿及汗液中大量排泄, 释放出特异性焦糖气味, 因此得名“MSUD”。关于致病机制, 部分学者提出以下假说, 一是异常升高的支链氨基酸在血液或脑脊液中竞争结合氨基酸转运体, 阻碍其他氨基酸的脑摄取, 引发代谢性脑病, 严重时可出现癫痫、昏迷及呼吸衰竭; 二是脑内其他必需氨基酸相对含量降低, 导致神经递质合成减少, 进一步损害大脑功能; 三是毒性物质可能抑制线粒体呼吸链酶活性, 造成线粒体功能障碍<sup>[12]</sup>。

全球新生儿 MSUD 发病率约为 1/185000<sup>[13]</sup>, 在我国活产新生儿发病率约为 1/150000<sup>[14]</sup>, 根据临床表型严重程度、起病年龄、支链酮酸脱氢酶的残余酶活性以及硫胺素反应性, 可分为 5 种类型, 即经典型、中间型、间歇型、硫胺素反应型及 E3 缺陷型。其中, 经典型最常见且表型最严重。患者多在新生儿期发病, 出生后 2~10 天出现酮症酸中毒症状, 伴频繁呕吐、喂养困难、嗜睡、易激惹、肌张力障碍、癫痫发作、昏迷及中枢性呼吸衰竭等, 耳垢及尿液散发特异性焦糖气味, 其 BCKAD 酶活性通常低于正常水平的 2%。间歇型病例症状相对轻微, 多在 10 月龄后起病, 常因创伤、感染诱发, 主要表现为失代偿性酸中毒, BCKAD 残余酶活性高于经典型。中间型的 BCKAD 残余酶活性介于前两者之间, 临

床表现以精神发育迟滞为主,且对维生素 B1 治疗有效。以上三种表型分别由 BCKDHA、BCKDHB 和 DBT 基因变异所致,主要影响 BCKAD 复合物中的支链酮酸脱氢酶异聚体(E1)和二氢硫辛酰胺支链酰基转移酶(E2)元件。第四种硫胺素反应型也为 DBT 基因变异引起,表现为轻度发育迟缓,因对硫胺素治疗有效且 BCKAD 残余酶活性更高而得名。E3 缺陷型极为罕见,为编码 BCKAD 复合体中二氢硫辛酰胺脱氢酶(E3)亚单位的 DLD 基因变异所致,主要表现为先天性乳酸酸中毒及进展性神经系统损害,大剂量维生素 B1 及饮食干预均无效。

目前国内外最常用的筛查 MSUD 的方法为血液氨基酸谱联合尿液有机酸检测,患者血液中以亮氨酸为主的支链氨基酸水平显著升高,尿液支链酮酸代谢物(如  $\alpha$ -酮异己酸和  $\alpha$ -酮- $\beta$ -甲基异戊酸等)水平升高<sup>[15]</sup>。基因诊断对确诊、家族成员遗传咨询至关重要。

MSUD 治疗的核心策略是降低血浆 BCAA 水平,以预防疾病急性发作与慢性后遗症<sup>[16]</sup>。少数患者维生素 B1 有效,需口服或注射维生素 B1 100~500mg/d。在严重急性代谢危象时,血液透析或腹膜透析是最有效的手段,争取快速清除血液及组织中异常的支链氨基酸。稳定期患者需长期坚持饮食治疗,持续食用不含亮氨酸、异亮氨酸及缬氨酸的特殊配方奶,监测体内必需氨基酸的水平,必要时少量补充,以保障正常生长发育需求。严重患者需肝移植。许多国家建立了 MSUD 的新生儿筛查方法,以争取早期诊断、早期规范治疗,显著降低了致残率及死亡率<sup>[17,18]</sup>。

### 3 PA

PA(OMIM #606054)是有机酸血症中较常见的类型,为常染色体隐性遗传病,于 1961 年由 Childs 等首次报道,为基因变异导致线粒体内丙酰辅酶 A 羧化酶(propionyl-CoA carboxylase, PCC)活性降低或缺乏,造成代谢通路受阻<sup>[19]</sup>。PCC 的主要功能是催化支链氨基酸、奇数链脂肪酸等底物代谢生成丙酰辅酶 A,丙酰辅酶 A 与碳酸氢盐发生羧基化反应转化为甲基丙二酰辅酶 A,进一步生成琥珀酰辅酶 A 并进入三羧酸循环,最终产生 ATP 为机体供能。当 PCC 活性缺失时,丙酰辅酶 A 代谢通路无法正常运行,丙酸、丙酰辅酶 A 及其代谢产物丙酰肉碱、甲基枸橼酸以及 3-羟基丙酸等大量蓄积,损害线粒体呼吸链功能,引起一系列生化代谢紊乱,进而导致以脑病为主的多系统损害。已知 PA 的致病基因为 PCCA 和 PCCB,PC-CB 基因变异的发生率高于 PCCA。

PA 的临床表现缺乏特异性,自新生儿期到成

年均可发病<sup>[20]</sup>,急性期主要表现为代谢性酸中毒及高氨血症,与有机酸代谢产物、酮症及丙酮酸氧化障碍导致的乳酸堆积相关。慢性期患者多表现为精神运动发育迟滞,常因感染、应激诱发,部分病例发生代谢危象,若未及时抢救,可能进展为代谢性脑病、癫痫、昏迷甚至死亡。多系统受累是 PA 重要特征,主要累及脑、心脏(心律失常、心肌病)、消化系统(拒食、呕吐、胰腺炎、肝大、肝功能异常等)、血液系统(三系减低)、眼部(视神经萎缩、色觉障碍、皮质盲)以及骨骼(如骨质疏松)等。颅脑核磁扫描常见表现为基底节区损害、髓鞘化延迟、脑白质萎缩及不同程度的脑萎缩。

PA 的确诊依赖于尿有机酸、血液酰基肉碱谱分析及基因测序。2024 年《丙酸血症筛查及诊治专家共识》明确指出<sup>[21]</sup>,PA 诊断依据为:①存在喂养困难、反复呕吐、抽搐及发育落后等消化及神经系统症状,或心肌病等其他系统表现(新生儿筛查发现的患者可无明显症状);②血液 C3 及 C3/C2 比值升高;③尿 3-羟基丙酸、丙酰甘氨酸及甲基枸橼酸水平增高;④PCCA 或 PCCB 双等位基因变异。诊断需满足以下任意条件:符合上述前三条;或同时满足第二条与第四条;或同时满足第三条与第四条。此外,共识建议在生后 2~7 天内进行新生儿筛查。

PA 患者需终生治疗。与其他有机酸血症类似,急性期以纠正酸中毒、补液为基础,同时联合左卡尼汀、精氨酸、卡谷氨酸等药物治疗。必要时需及时实施血液净化或腹膜透析,快速控制病情。饮食治疗是核心策略,在改善临床症状、预防急性发作方面具有一定作用。饮食治疗期间需密切监测患者营养状况,动态检测血氨基酸、酰基肉碱水平,并根据检测结果酌情调整饮食方案。肝移植是 PA 的有效治疗方式<sup>[22]</sup>,对于维持机体代谢稳定、提升患者生存质量具有显著效果。此外,针对 PA 的基因治疗处于探索阶段,需进一步深入研究<sup>[23]</sup>。为实现疾病的早期诊断,建议推广新生儿期筛查。患者父母再次生育前应进行遗传咨询,分析 PCCA 和 PCCB 变异,可提高产前诊断准确性。若能及时接受饮食、药物或肝移植治疗,部分患者有望回归正常生活。长期预后仍需进一步随访观察。

### 4 ECHS1D 和 HIBCHD

ECHS1D(OMIM #616277)为 ECHS1 基因变异所致的常染色体隐性遗传病,2014 年由 Peters 等学者首次报道<sup>[24]</sup>,迄今,全球共报道 150 余例患者,主要分布在欧洲、大洋洲、东亚和北美州等地区。已报道的病例绝大多数临床表型为 Leigh 综合征<sup>[25]</sup>,

多表现为发育落后、发育倒退、血乳酸升高以及双侧基底节区或脑干对称性异常信号;另有间歇型病例,以发作性肌张力障碍为唯一症状,颅脑影像仅累及双侧苍白球。此外,还有新生儿期起病的围产期早期死亡型病例,伴严重酸中毒,颅脑核磁主要累及脑白质。

据人类基因突变数据库记载,已发现 100 多个 ECHS1 致病性变异,其中绝大多数是错义变异。近年来,国内外陆续报道了携带 ECHS1 基因 c. 489G>A(p. Pro163=) 变异的 ECHS1D 患者,家系分析结果表明,c. 489G>A 纯合变异不致病,只有与另一个致病性变异构成复合杂合变异时才会导致 ECHS1D<sup>[26]</sup>。由于普通人群中 c. 489G>A 的携带频率较高(为 0.001,gnomAD v4.1.0),且在东亚人群中频率更高(为 0.0105),给早期诊断带来了一定困难。目前,相关病例报道主要集中于环太平洋地区,其中我国病例数约占全球总数的 46%,据此推测 ECHS1 基因 c. 489G>A 可能是中国 ECHS1D 患者的热点变异。

ECHS1 基因负责编码线粒体短链烯酰辅酶 A 水合酶 1(short-chain enoyl-CoA hydratase1, SCEH),该酶主要参与支链氨基酸(尤其是缬氨酸)的代谢和脂肪酸的  $\beta$  氧化,在缬氨酸代谢的第 4 步中,SCEH 可催化甲基丙烯酰辅酶 A 转化为 3-羟基异丁酰辅酶 A,同时催化丙烯酰辅酶 A 生成 3-羟基丙酰辅酶 A。当 SCEH 酶活性缺乏时,会导致上述代谢通路受阻,造成甲基丙烯酰辅酶 A 和丙烯酰辅酶 A 的堆积,这些堆积的中间代谢毒物可引起继发性氧化磷酸化缺陷<sup>[27]</sup>,造成线粒体功能损伤。此外,甲基丙烯酰辅酶 A 和丙烯酰辅酶 A 作为高活性中间产物,可与半胱氨酸和半胱胺等含巯基分子发生反应,生成 2,3-二羟基-2-甲基丁酸、S-(2-羧丙基)半胱胺、S-(2-羧丙基)半胱氨酸、S-(2-羧乙基)半胱胺和 S-(2-羧乙基)半胱氨酸等一系列尿有机酸代谢产物<sup>[28]</sup>,尿中排泄量显著升高。尽管上述尿代谢物在 ECHS1D 首次报道时即被发现,且推测可能成为疾病诊断的重要生物标志物,但目前尚无针对其敏感性、特异性等诊断效能的系统性研究,国内尚未将这些尿代谢物纳入常规代谢筛查项目。因此,ECHS1D 的确诊仍需依赖基因检测。

HIBCHD(OMIM #610690)是由于 HIBCH 基因变异所致的常染色体隐性遗传病,于 1982 年首次报道,临床表型均为 Leigh 综合征,神经系统症状更为突出,部分病例有眼震、视力异常等。虽然患者与 ECHS1D 临床表现相似,但似乎生存期更长,同时死亡率也相对较低<sup>[29]</sup>。HIBCH 基因编码的 3-羟基异

丁酰辅酶 A 水解酶位于 SCEH 的下游,主要参与缬氨酸代谢的第 5 步,负责将 3-羟基异丁酰辅酶 A 水解成 3-羟基异丁酸,同时可催化丙烯酰辅酶 A 生成 3-羟基丙酰辅酶 A。当 HIBCH 酶活性缺乏时,会导致其上、下游通路同时受阻,一方面会引起上述五种尿代谢产物的排出量增加;另一方面,堆积的 3-羟基异丁酰辅酶 A 和 3-羟基丙酰辅酶 A 可与体内游离肉碱偶联,生成 3-羟基异丁基肉碱(C4OH),导致血中 C4-OH 水平显著升高,这一特征性生化改变,也是鉴别 ECHS1D 和 HIBCHD 的重要指标。然而,与 ECHS1D 相似,上述代谢物的生化诊断价值仍需进一步验证。因此,HIBCHD 的确诊同样有赖于基因检测。

ECHS1D 和 HIBCHD 的治疗原则与其他遗传代谢病相似。基于两者的代谢机制,N-乙酰半胱氨酸补充治疗与限制缬氨酸饮食是两种值得关注的干预策略。N-乙酰半胱氨酸最早于 2010 年被提出可减轻缬氨酸代谢障碍引发的中间代谢产物蓄积,后续临床个案报道显示,其与饮食治疗联用可改善部分患者症状<sup>[30,31]</sup>。2020 年 Abdenur 等<sup>[32]</sup>进一步通过动态监测尿代谢物证实,饮食治疗可同步改善患者的生化指标与临床症状,并建议 ECHS1D 患者的缬氨酸摄入量应介于 MSUD 与 PA、MMA 之间。然而,目前这两种疗法均面临诸多挑战,相关证据多源于个案报道,患者普遍存在治疗启动偏晚、随访时间短等问题;适宜的缬氨酸摄入范围尚未明确,且国内外均缺乏不含缬氨酸的特殊配方奶,叠加家长治疗依从性等因素,限制了饮食疗法的规范实施。此外,尽管 N-乙酰半胱氨酸在联合治疗中展现出一定潜力,但在预防 Leigh 综合征进展方面并未表现出一致疗效<sup>[33]</sup>。因此,未来仍需通过更严谨的临床研究,进一步验证 N-乙酰半胱氨酸与限制缬氨酸饮食的有效性、安全性及适用人群。

## 5 小结

支链氨基酸代谢障碍相关疾病属于一组罕见病,为严重的遗传代谢病。本文针对其中较为常见的疾病进行了总结。这些疾病的临床表现相似且缺乏特异性,因此,需借助血液氨基酸及酰基肉碱、尿有机酸和其他特殊代谢产物的代谢组学检测,并通过基因测序确诊。在患者症状出现前或处于非急性期时,限制支链氨基酸的饮食疗法是维持患者代谢平衡的关键措施。新生儿筛查对该类疾病的防控具有重要意义,如能早期筛查,可实现疾病的早发现与早干预,可有效阻断疾病进展,减轻临床症状,改善长期预后。

## 【参考文献】

- [1] Martins AM. Inborn errors of metabolism: a clinical overview[J]. Sao Paulo Med J, 1999, 117(6): 251-265.
- [2] 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.
- [3] 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.
- [4] 马雪, 陈哲晖, 张会婷, 等. 55 例青少年起病的甲基丙二酸血症患儿临床特点及随访[J]. 中华儿科杂志, 2024, 62(6): 520-525.
- [5] 杨艳玲, 莫若, 陈哲晖. 甲基丙二酸血症的多学科综合治疗与防控[J]. 中华实用儿科临床杂志, 2020, 35(9): 647-652.
- [6] 管晓娇, 陈玉娇, 闫有圣. 甲基丙二酸血症基因诊断策略与治疗进展[J]. 中国优生与遗传杂志, 2024, 32(12): 2683-2687.
- [7] 刘怡, 刘玉鹏, 张尧, 等. 中国 1003 例甲基丙二酸血症的复杂临床表型、基因型及防治情况分析[J]. 中华儿科杂志, 2018, 56(6): 414-420.
- [8] 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.
- [9] 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.
- [10] Dara Kar HD, Aydin HI, Özçay F, et al. Short and long-term outcomes of liver transplantation in pediatric patients with inborn errors of metabolism: a single-center study[J]. Pediatr Transplant, 2025, 29(3): e70067.
- [11] 李溪远, 丁圆, 刘玉鹏, 等. 枫糖尿症患儿 13 例临床、生化及基因研究[J]. 中华实用儿科临床杂志, 2016, 31(8): 569-572.
- [12] Girardi J, Faverzani JL, Lopes FF, et al. Neuroprotective, antioxidant and anti-inflammatory effect of carnitine in patients with MSUD: branched-chain amino acids and branched-chain keto acids levels[J]. Metab Brain Dis. 2025, 40(8): 314.
- [13] Edelman L, Wasserstein MP, Kornreich R, et al. Maple syrup urine disease: identification and carrier-frequency determination of a novel founder mutation in the Ashkenazi Jewish population[J]. Am J Hum Genet, 2001, 69(4): 863-868.
- [14] 魏家凯, 赵玉娟, 黄文娣, 等. 新生儿枫糖尿症 5 例临床特征和基因分析[J]. 中华新生儿科杂志, 2024, 39(7): 423-427.
- [15] Alotaibi AZ, AlMalki RH, Sebaa R, et al. Insights from metabolomics profiling of MSUD in pediatrics toward disease progression[J]. Metabolites, 2025, 15(10): 658.
- [16] Rostampour N, Dalili S, Moravej H, et al. Comprehensive Iranian guidelines for the diagnosis and management of maple syrup urine disease: an evidence- and consensus- based approach[J]. Orphanet J Rare Dis, 2025, 20(1): 8.
- [17] Fortis SP, Grier AL, Reisz JA, et al. Advancing the biochemical understanding of maple syrup urine disease and the impact of liver transplantation: a pilot study[J]. J Proteome Res, 2025, 24(6): 3088-3104.
- [18] Mishra N, Pathak KK, Prasad S, et al. Acute encephalopathy in a neonate: a diagnostic odyssey leading to maple syrup urine disease (MSUD)[J]. BMJ Case Rep, 2025, 18(3): e263603.
- [19] 刘怡, 杨艳玲. 丙酸血症的筛查、诊断与治疗[J]. 中华实用儿科临床杂志, 2019, 34(20): 1531-1534.
- [20] 马雪, 刘怡, 陈哲晖, 等. 78 例丙酸血症患者的基因型和表型分析[J]. 中华预防医学杂志, 2022, 56(9): 1263-1271.
- [21] 韩连书, 杨艳玲, 杨茹莱, 等. 丙酸血症筛查及诊治专家共识[J]. 中国实用儿科杂志, 2024, 39(4): 241-248.
- [22] Nakao T, Sakamoto S, Shimizu S, et al. The impact of early indication of living donor liver transplantation on the outcomes of patients with PA: a single-center experience[J]. Pediatr Transplant, 2024, 28(8): e14886.
- [23] García-Tenorio EM, Álvarez M, Gallego-Bonhomme M, et al. Novel CRISPR-Cas9 iPSC knockouts for PCCA and PCCB genes: advancing propionic acidemia research[J]. Hum Cell, 2025, 38(3): 64.
- [24] Liu Y, Shen D, Song T, et al. Clinical, metabolic, and genetic characteristics of 42 children with mitochondrial short-chain enoyl-CoA hydratase 1 deficiency in China[J]. Mol Genet Metab, 2025, 145(4): 109158.
- [25] 中华医学会儿科学分会神经学组, 福棠儿童医学发展研究中心神经内科专业委员会, 中华儿科杂志编辑委员会. Leigh 综合征诊断与治疗中国专家共识(2023)[J]. 中华儿科杂志, 2023, 61(12): 1077-1085.
- [26] Simon MT, Eftekharian SS, Ferdinandusse S, et al. ECHS1 disease in two unrelated families of Samoan descent: Common variant - rare disorder[J]. Am J Med Genet A, 2021, 185(1): 157-167.
- [27] Fu Q, Qiu R, Li S, et al. ECHS1: pathogenic mechanisms, experimental models, and emerging therapeutic strategies[J]. Orphanet J Rare Dis, 2025, 20(1): 430.
- [28] Kuwajima M, Kojima K, Osaka H, et al. Valine metabolites analysis in ECHS1 deficiency[J]. Mol Genet Metab Rep, 2021, 29: 100809.
- [29] Marti-Sanchez L, Baide-Mairena H, Marcé-Grau A, et al. Delineating the neurological phenotype in children with defects in the ECHS1 or HIBCH gene[J]. J Inher Metab Dis, 2021, 44(2): 401-414.
- [30] Kerr DS. Treatment of mitochondrial electron transport chain disorders: a review of clinical trials over the past decade[J]. Mol Genet Metab, 2010, 99(3): 246-255.
- [31] Shayota BJ, Soler-Alfonso C, Bekheirnia MR, et al. Case report and novel treatment of an autosomal recessive Leigh syndrome caused by ECHS1 deficiency[J]. Am J Med Genet A, 2019, 179(5): 803-807.
- [32] Abdenur JE, Sowa M, Simon M, et al. Medical nutrition therapy in patients with HIBCH and ECHS1 defects: Clinical and biochemical response to low valine diet[J]. Mol Genet Metab Rep, 2020, 24: 100617.
- [33] Sato-Shirai I, Ogawa E, Arisaka A, et al. Valine-restricted diet for patients with ECHS1 deficiency: Divergent clinical outcomes in two Japanese siblings[J]. Brain Dev, 2021, 43(2): 308-313.

(收稿日期:2025-10-20;修回日期:2025-10-26)

(本文编辑:侯晓林)