

# 新生儿期起病的甲基丙二酸血症1例

赵梦阁<sup>1</sup>, 任中杰<sup>1</sup>, 李 静<sup>2\*</sup>

<sup>1</sup>山东第一医科大学(山东省医学科学院)研究生部, 山东 济南

<sup>2</sup>山东第一医科大学第二附属医院新生儿科, 山东 泰安

收稿日期: 2025年12月30日; 录用日期: 2026年1月22日; 发布日期: 2026年2月2日

## 摘要

甲基丙二酸血症(methylmalonic acidemia, MMA)是一种常染色体隐性遗传病, 其病理基础是甲基丙二酰辅酶A变位酶或钴胺素代谢相关基因的缺陷。该疾病可以引起多脏器、多系统的损伤, 而其起病时期可以从新生儿时期到成年期, 表现也有不同, 其中新生儿期常表现为反复呕吐、拒食、喂养困难、高血氨、酸中毒、抽搐及意识障碍等, 预后差, 诊断延误可导致严重后遗症甚至死亡。本文报道1例MMUT基因突变的新生儿期起病的甲基丙二酸患儿, 旨在深入认识甲基丙二酸血症, 丰富对该疾病相关基因型在新生儿期起病的临床表现及病程进展的认知, 强调了新生儿期甲基丙二酸血症早期诊断的紧迫性与重要性, 现报道如下。

## 关键词

甲基丙二酸血症, 新生儿期, MMUT基因, 全外显, 血氨

# A Case Report and Analysis of Neonatal Methylmalonic Acidemia Caused by MMUT Gene Mutation

Mengge Zhao<sup>1</sup>, Zhongjie Ren<sup>1</sup>, Jing Li<sup>2\*</sup>

<sup>1</sup>Graduate School of Shandong First Medical University & Shandong Academy of Medical Sciences, Jinan Shandong

<sup>2</sup>Department of Neonatology, Second Affiliated Hospital of Shandong First Medical University, Tai'an Shandong

Received: December 30, 2025; accepted: January 22, 2026; published: February 2, 2026

\*通讯作者。

## Abstract

Methylmalonic acidemia (MMA) is an autosomal recessive genetic disorder, the pathological basis of which is a defect in methylmalonyl-CoA mutase or genes related to cobalamin metabolism. This disease can cause damage to multiple organs and systems, and the onset can occur from the neonatal period to adulthood, with varying clinical manifestations. In the neonatal period, it commonly presents with recurrent vomiting, feeding difficulties, hyperammonemia, acidosis, convulsions, and consciousness disturbances, with poor prognosis. Delayed diagnosis can lead to severe sequelae or even death. This report presents a case of a neonate with Methylmalonic acidemia caused by a mutation in the MMUT gene, aiming to deepen the understanding of methylmalonic acidemia, enrich knowledge about the clinical manifestations and disease progression of this disorder associated with specific genotypes in the neonatal period, and underscore the urgency and importance of early diagnosis of neonatal methylmalonic acidemia. The case is reported as follows.

## Keywords

**Methylmalonic Acidemia, Neonatal Period, MMUT Gene, Whole Exome Sequencing, Hyperammonemia**

Copyright © 2026 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

## 1. 病例资料

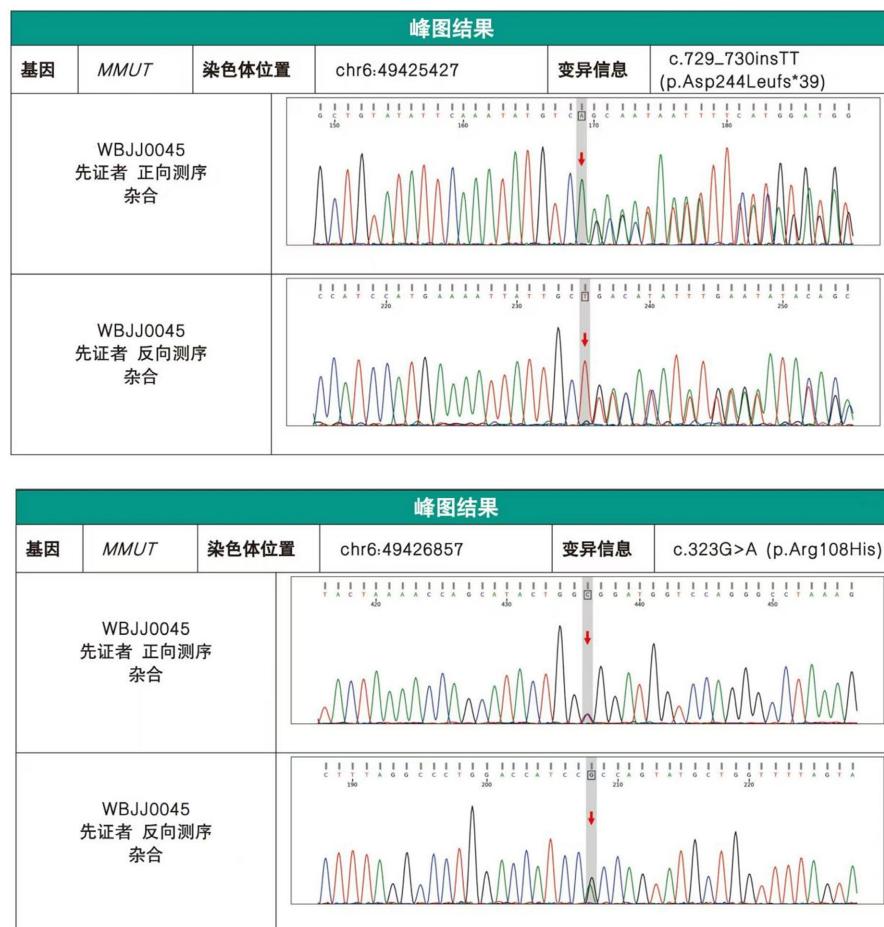
患儿男，2天，因“喂养困难2天、呼之不应半天”收入院。系第1胎第1产，胎龄 $40^{+6}$ 周经阴分娩，出生无窒息，出生体重3.1kg，生后当天排大小便，生后2~3小时开奶。自生后即表现为喂养困难，不吸吮奶瓶，需要用小勺给予喂养，吞咽慢，每天喂奶总量约50ml左右，并且生后即表现为嗜睡，偶有呻吟，拒绝会诊，入院当日下午患儿出现呼之不应，伴拒乳，会诊时发现呼吸困难，急转入新生儿科，家长对患儿病情变化表示不理解，与产科发生冲突。父母非近亲婚配，身体健康，否认家族类似病史。入院查体：体重2.77kg，刺激不哭，反应差，呼吸急促，呼吸困难，三凹征阳性，前囟平软。全身皮肤灰黄色，皮肤干燥、弹性差，手腕脚腕皮肤皲裂伴血痂，双肺呼吸音粗，未闻及啰音，心律齐，心音低钝，未闻及杂音，腹软，肠鸣音正常。上肢肌张力减低，下肢交叉，毛细血管再充盈时间3秒，觅食反射未引出。入院后查血气分析pH 7.24，钙离子0.81 umol/L；微量血糖1.4 mmol/L；血氨180.16 umol/L；同型半胱氨酸12.9 umol/L；血气分析示碳酸氢根8.9 mmol/L，血常规：白细胞 $15.81 \times 10^9/L$ 、中性粒细胞百分比75.7%，淋巴细胞百分比15.1%，超敏C反应蛋白16.37 mg/L；肌钙蛋白、白蛋白等未见明显异常，床旁胸片示：双肺纹理增重；心脏彩超：房间隔中部可见左向右红色分流束，束宽3.1mm，降主动脉至左肺动脉根部可见宽约2.9mm左向右红色血流束，LA13mm，主动脉窦8.0mm；肝胆彩超：未见明显异常；肾脏彩超：双肾集合部分分离，提示双肾少量积水；颅脑彩超未见明显异常。心电图：窦性心率，T波改变。

入院后立即给予机械支持通气，碳酸氢钠纠酸、静脉补钙、纠正低血糖及补液，抗感染等对症治疗，并给予左卡尼丁，经积极与家长沟通，于住院第2天完善血尿遗传代谢检测及遗传病全外显子组检测，血遗传代谢结果回示：丙酰肉碱(C3)明显增高，丙酰肉碱/乙酰肉碱(C3/C2)明显增高；尿遗传代谢结果回示：甲基丙二酸及甲基枸橼酸增高，提示甲基丙二酸血症，此后患儿病情迅速出现变化(表1)。住院第3

天出现惊厥，尿量减少，后复查血氨 2276.02 umol/L，明显升高，住院第 4 天呈昏迷状态，出现血尿，家长考虑预后不佳放弃治疗，出院后患儿死亡。

**Table 1.** Time of disease course and treatment**表 1. 病程与治疗时间线**

时间	临床表现与生命体征	关键实验室检查结果	治疗
第 1 天	呼吸节律不规整，出现双上肢抽动、强直	pH 7.41, Lac 1.7 mmol/L, HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup> 11.40 mmol/L, AG 33.69 mmol/L, 血氨 154.08 umol/L	无创辅助通气，苯巴比妥镇静，给予维生素 B12
第 2 天	出现发热，昏迷状态，无创辅助通气下出现氧合下降	pH 7.22, Lac 4.7 mmol/L, HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup> 14.30 mmol/L	气管插管有创机械通气；左卡尼丁
第 3 天	昏迷状态，无明显自主呼吸，尿量减少	pH 7.19, Lac 1.4 mmol/L, AG 27.44 mmol/L, HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup> 15.70 mmol/L, 血氨 2276.02 umol/L, 肾功：尿素 8.24 mmol/L, 肌酐 163.2 umol/L	继续巩固治疗，全方位生命支持
第 4 天	昏迷状态，无自主呼吸，出现血尿，查体前凶紧张，四肢松软		家长放弃治疗，患儿出院后死亡

**Figure 1.** Whole exome sequencing results of the patient**图 1. 患儿全外显子检测结果**

全外显子检测结果回报(图 1): 患儿存在两处基因变异, 受检者所携 c.729\_730insTT (p.D244Lfs\*39) 变异为 MMUT 基因编码区的移码变异, 根据 Sanger 验证结果显示该变异遗传自送检者母亲(杂合状态); 根据现有证据, 分析具有致病性, 该变异被定义为致病变异; 受检者所携 c.323G > A (p.R108H) 变异为 MMUT 基因编码区的错义变异, 根据 Sanger 验证结果显示该变异遗传自送检者父亲(杂合状态); 根据现有证据, 分析具有致病性, 该变异被定义为致病变异。

## 2. 讨论

甲基丙二酸血症(MMA)是一种罕见但严重的遗传代谢疾病, 属于一种有机酸代谢障碍疾病, 该疾病主要包括两种表型, 一种是单独的甲基丙二酸血症, 另一种则是合并的甲基二酸血症和同型半胱氨酸血症[1]。其特征是由于甲基丙二酰辅酶 A 变位酶(MUT)或丙酰辅酶 A 羧化酶(PCC)缺乏, 导致丙酸和/或甲基丙二酸积累[2]。

根据酶缺陷的类型分为甲基丙二酰辅酶 A 变位酶(methylmalonyl-CoA mutase. MCM)缺陷和辅酶钴胺素(cobalamin. cbl)代谢障碍两大类。MCM 缺陷者为 MUT 型, 根据酶活性完全和部分缺乏分为 mut0 和 mut-型[3]。这些代谢途径的异常, 不仅会影响机体的能量代谢, 还会对多个脏器造成损害, 从而出现相应的临床症状。甲基丙二酸血症的临床表现与基因型之间存在紧密联系[4]。mut 型是因为甲基丙二酰辅酶 A 变位酶本身的缺陷所致, 其中 mut0 型酶的活性完全丧失, 所以该基因型的病情通常更为严重, 多在新生儿期就起病, 常表现为呼吸急促、喂养困难、顽固性酸中毒的症状, 有着极高的病死率[5]。本例患儿基因外显子结果回报提示为 MMUT 基因突变 mut (0)型, 其中 c.729\_730insTT (p.D244Lfs\*39) 变异为 MMUT 基因编码区的移码变异, 根据 Sanger 验证结果显示该变异遗传自送检者母亲(杂合状态); 该变异预计会导致所编码的蛋白质发生截短或引起无义介导的 mRNA 降解从而丧失其正常功能; 受检者所携 c.323G > A (p.R108H) 变异为 MMUT 基因编码区的错义变异, 根据 Sanger 验证结果显示该变异遗传自送检者父亲(杂合状态); 该变异影响蛋白质结构或者功能的可能性较大。该基因型患儿在预后方面通常较差, 如本例患儿虽早期诊断并积极进行治疗, 仍预后较差, 主要是由于 mut0 型所致甲基丙二酸血症常规治疗效果欠佳, 容易发生多器官功能衰竭等严重并发症, 严重影响患儿生存质量及生存率。

有研究指出, 新生儿起病的 MMA 具有独特的临床特征[6]。MMA 新生儿发病时间集中于生后 1 d~6 d (70.00%), MMA 主要临床表现为反复惊厥(56.67%)、喂养困难(55.00%)、原始反射减弱(48.33%)、反应低下(56.67%)等[7], 不易与其他新生儿疾病鉴别, 增加了诊断甲基丙二酸血症的难度。在甲基丙二酸血症的诊断方面, 血尿遗传代谢是重要的诊断手段, 基因分型及突变分析则是其金标准[8]。本例患儿为男婴, 生后不久即出现喂养困难, 住院期间合并新生儿呼吸窘迫综合征、新生儿高血氨症、新生儿惊厥, 并出现新生儿肾功能衰竭等, 符合新生儿期甲基丙二酸血症表现, 完善相关血尿代谢遗传及基因检测后, Sanger 测序亦证实这一诊断。

甲基丙二酸血症主要的治疗手段包括药物治疗和手术治疗, 主要药物治疗包括钴胺素、左卡尼汀、甜菜碱, 手术治疗方面有相关研究提出 MMA 的肝移植或肝肾移植术可根除高氨血症的发作, 提高长期生存率, 并神经认知稳定发育[9]。此外, 已构建小鼠模型通过基因治疗修正 MMUT 基因变异治疗 MMA, 如运用腺病毒载体及基因编辑等方式进行基因治疗, 均取得不错的疗效, 但对该疾病的治疗还处于动物实验阶段[3]。[3]与此同时, 一项 mut 基因突变的回顾性研究发现, 在对维生素 B12 有反应的患者以 c.1663G > A、c.2080C > T、c.1880A > G 和 c.1208G > A 突变多见, 对维生素 B12 有反应的患者只要能得到及时诊断和治疗, 通常预后较好; 在对维生素 B12 部分反应的患者中主要发现了 c.1741C > T、c.1630\_1631GG > TA 和 c.599T > C 突变; 而对维生素 B12 无反应的患者主要发现了 c.729\_730insTT、c.1106G > A、c.323G > A、c.1677-1G > A 和 c.914T > C 等突变类型[10]。本患儿杂合的突变基因为

c.729\_730insTT、c.323G > A，均属于对维生素B12无反映型，提示预后极差，符合mut0型患儿的预后表现。因此，怀疑可能为甲基丙二酸的患者应尽早完善基因型检测，有助于评估患者的预后情况，若突变类型为对维生素B12无反应，往往提示预后不佳。

值得注意的是，在新生儿期起病的甲基丙二酸血症中，血氨的水平是评估疾病严重程度及预后的重要指标。本例患儿生后2天进行首次血氨检测，结果显示为180.16 umol/L；生后1周复查血氨则显著升高至2276.02 umol/L。当血氨水平持续上升时，需要高度警惕神经系统相关损伤[11]，而血氨水平的异常升高是多种影响因素的共同作用，本例患儿的两个基因突变均可导致MCM酶功能严重受损，c.729\_730insTT突变可以通过影响钴胺素的结合从而引起蛋白质构象改变，本患儿血氨水平远超正常范围可能与c.323G > A突变的叠加效应有关，c.323G > A突变为错义突变，可导致丙酰辅酶A亲和力下降，进一步导致血氨水平升高[12]。因此，本案例观察到c.729\_730insTT与c.323G > A复合时，提示可能存在更严重的血氨水平的升高，目前机制尚不明确，有待进一步研究。

新生儿期起病的甲基丙二酸血症的早期诊断至关重要，对新生儿期生后表现正常，但是很快出现喂养困难等表现的新生儿，应考虑到遗传代谢方面的疾病，在积极对症支持治疗的同时，尽早完善血氨、血气分析、血酰基肉碱谱及尿有机酸分析等关键代谢筛查，一旦筛查结果提示MMA，要积极完善基因分型，基因分型对评估患儿预后有指导意义，此外，治疗过程中需要密切检测血氨等临床指标的变化，及时调整治疗方案，目前甲基丙二酸血症在新生儿期的研究仍存在诸多空白，加强对新生儿期起病的甲基丙二酸血症的病程及预后因素的研究，同时进一步明确不同基因突变型在新生儿期的临床表现特点及治疗方案有效性有待进一步突破。

## 声 明

本研究已获得山东第一医科大学伦理委员会批准及患儿监护人的知情同意。

## 参 考 文 献

- [1] Zhou, X., Cui, Y. and Han, J. (2018) Methylmalonic Acidemia: Current Status and Research Priorities. *Intractable & Rare Diseases Research*, 7, 73-78. <https://doi.org/10.5582/irdr.2018.01026>
- [2] Baumgartner, M.R., Hörster, F., Dionisi-Vici, C., Haliloglu, G., Karall, D., Chapman, K.A., et al. (2014) Proposed Guidelines for the Diagnosis and Management of Methylmalonic and Propionic Acidemia. *Orphanet Journal of Rare Diseases*, 9, Article No. 130. <https://doi.org/10.1186/s13023-014-0130-8>
- [3] 丁一, 于玥, 韩连书. MUT型甲基丙二酸血症基因治疗研究进展[J]. 临床儿科杂志, 2024, 42(12): 1051-1055.
- [4] 赵婉晴, 张亚男, 魏晨曦, 等. 甲基丙二酸血症的临床表型及基因特征分析[J]. 临床荟萃, 2022, 37(2): 145-149.
- [5] 王新宝, 崔红. 以阵发性青紫为主要表现的新生儿甲基丙二酸血症1例[J]. 医学综述, 2017, 23(9): 1870-1872.
- [6] 韩涛, 李磊, 王自珍, 等. 新生儿甲基丙二酸血症52例临床分析[J]. 中国医刊, 2022, 57(1): 60-63.
- [7] 弓雪茹, 李文静, 王丹. 60例新生儿甲基丙二酸血症的临床表现分析[J]. 临床研究, 2020, 28(12): 94-95.
- [8] 焦逢春. 新生儿甲基丙二酸血症临床分析[J]. 罕少疾病杂志, 2022, 29(1): 99-100.
- [9] Niemi, A.K., Kim, I.K., Krueger, M.A., et al. (2015) Treatment of Methylmalonic Acidemia by Liver or Combined Liver-Kidney Transplantation. *The Journal of Pediatrics*, 166, 1455-1461.e1. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2015.01.051>
- [10] Yu, Y., Zhang, Y., Han, L., et al. (2021) 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. *Molecular Genetics & Genomic Medicine*, 9, e1822. <https://doi.org/10.1002/mgg3.1822>
- [11] 杜志方, 暴丽莎, 吕少广, 等. 新生儿高氨血症247例临床分析[J]. 发育医学电子杂志, 2023, 11(4): 256-261.
- [12] 邓冬立, 肖非凡, 吴冰冰, 等. 婴儿期起病的甲基丙二酸血症41例病例系列报告[J]. 中国循证儿科杂志, 2020, 15(6): 459-462.