

· 临床病理(例)讨论 ·

智力下降 发作性肢体抖动 1 年 排尿困难 行走费力 1 月余

程燕飞 卢强 彭斌 崔丽英

【关键词】 甲基丙二酸；高同种半胱氨酸血症；维生素 B12；病例报告

【Key words】 Methylmalonic acid; Hyperhomocysteinemia; Vitamin B12; Case reports

Mental decline and paroxysmal limb jitter for one year, dysuria and difficulty in walking for more than one monthCHENG Yan-fei¹, LU Qiang¹, PENG Bin¹, CUI Li-ying^{1,2}¹Department of Neurology, Peking Union Medical College Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences and Peking Union Medical College, Beijing 100730, China²Neurosciences Center, Chinese Academy of Medical Sciences, Beijing 100730, China

Corresponding authors: CUI Li-ying (Email: pumhcui@sina.com); PENG Bin (Email: pengbin3@hotmail.com)

This study was supported by Education and Teaching Quality Innovation Project of Peking Union Medical College in 2016 (No. 2016zlgc0118) and Young Teacher Training Project of Peking Union Medical College (No. 2014zlgc0728).

Conflicts of interest: none declared

病历摘要

患者 女性, 17 岁。因智力下降、发作性肢体抖动 1 年, 排尿困难、行走费力 1 月余, 于 2018 年 1 月 16 日入院。患者 1 年前(2016 年 11 月)与同学争吵后出现情绪波动, 偶有“胡言乱语”, 自述“被人跟踪”, 近记忆力明显减退, 如洗头后不能回忆洗头时间、忘记银行卡密码、不认识路等, 发病期间常伴有恐惧、情绪激动、不自主发笑等精神行为异常。遂至当地医院精神科就诊, 询问病史缺乏自主表达, 需家人帮助, 外院临床诊断不详, 予帕利哌酮、阿立哌唑、喹硫平(具体剂量不详)口服; 之后反复出现发作性四肢不自主抖动, 持续约数秒, 发作 2~3 次/d, 偶有筷子抖掉、双膝跪地等现象, 伴恶心、呕吐等胃肠道症状, 考虑药物不良反应, 加用苯海索(具体剂量不详)症状未见改善。2 个月后(2017 年 1 月)在上述症状基础上同时反复出现发作性双眼上翻、头向后仰, 每次持续 1~2 min, 1~2 次/月, 无意识障碍、四肢抽搐、牙关紧闭、口吐白沫、大小便失禁等, 发作间期生活不能自理、言语模糊, 当

地医院诊断与治疗过程不详。9 个月后(2017 年 10 月)患者症状加重, 发作频率由 1~2 次/月增至 2~3 次/d, 发作持续时间由 1~2 min 延长至 5~20 min。根据当地医院实验室检查结果, 血常规、肝肾功能试验、凝血功能、甲状腺功能、TORCH[弓形虫(TOX)、风疹病毒(RV)、巨细胞病毒(CMV)、I 型和 II 型单纯疱疹病毒(HSV-1 和 HSV-2)]、肿瘤标志物等项指标均于正常值范围; 头部 MRI 提示脑萎缩(图 1, 2); 脑电图呈背景为 4~7 Hz 的 θ 波, 偶见左侧导联棘慢复合波; 胸部、腹部和盆腔 CT 显示, 肝实质密度不均匀降低, 余未见异常。为求进一步诊断与治疗, 至我院就诊, 经实验室检测血清抗 N-甲基-D-天冬氨酸受体(NMDAR)、接触蛋白相关蛋白-2(Caspr2)、 α -氨基-3-羟基-5-甲基-4-异噁唑丙酸受体(AMPA1R 和 AMPA2R)、富亮氨酸胶质瘤失活基因 1(LG11)、 γ -氨基丁酸 B 型受体(GABA_BR)、调节亚单位二肽基肽酶样蛋白(DPPX)抗体等脑炎相关抗体检测均呈阴性, 门诊以“认知功能障碍, 发作性症状”于 2017 年 11 月 29 日首次收入院。入院后体格检查: 构音障碍, 反应迟缓, 人物、地点、时间定向力减退, 简易智能状态检查量表(MMSE)和蒙特利尔认知评价量表(MoCA), 以及部分脑神经(第 II、III、VII 对)、四肢肌力和肌张力检查均不配合。实验室检查: 血常规、肝肾功能试验、甲状腺功能、凝血功能、感染四项[乙型肝炎病毒(HBV)、丙型肝炎病毒(HCV)、梅毒螺旋体(TP)抗体、人类免疫缺陷病毒(HIV)]、血清肌酶谱和各项免疫学指标均于正常值范围, 血清尿酸(UA)为 349 $\mu\text{mol/L}$ (150~357 $\mu\text{mol/L}$), 低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)1.59 mmol/L(0~3.37 mmol/L), 维生素 B₁₂ 463 pmol/L(133~674 pmol/L), 叶酸 6.20 nmol/L(> 6 nmol/L), 同型半胱氨酸(Hcy)247.20 $\mu\text{mol/L}$ (< 15 $\mu\text{mol/L}$),

doi: 10.3969/j.issn.1672-6731.2019.04.014

基金项目: 北京协和医学院 2016 年度教育教学改革立项项目(项目编号: 2016zlgc0118); 北京协和医学院青年教师培养项目(项目编号: 2014zlgc0728)

作者单位: 100730 中国医学科学院 北京协和医学院 北京协和医院神经科(程燕飞, 卢强, 彭斌, 崔丽英); 100730 北京, 中国医学科学院神经科学中心(崔丽英)

通讯作者: 崔丽英, Email: pumhcui@sina.com; 彭斌, Email: pengbin3@hotmail.com

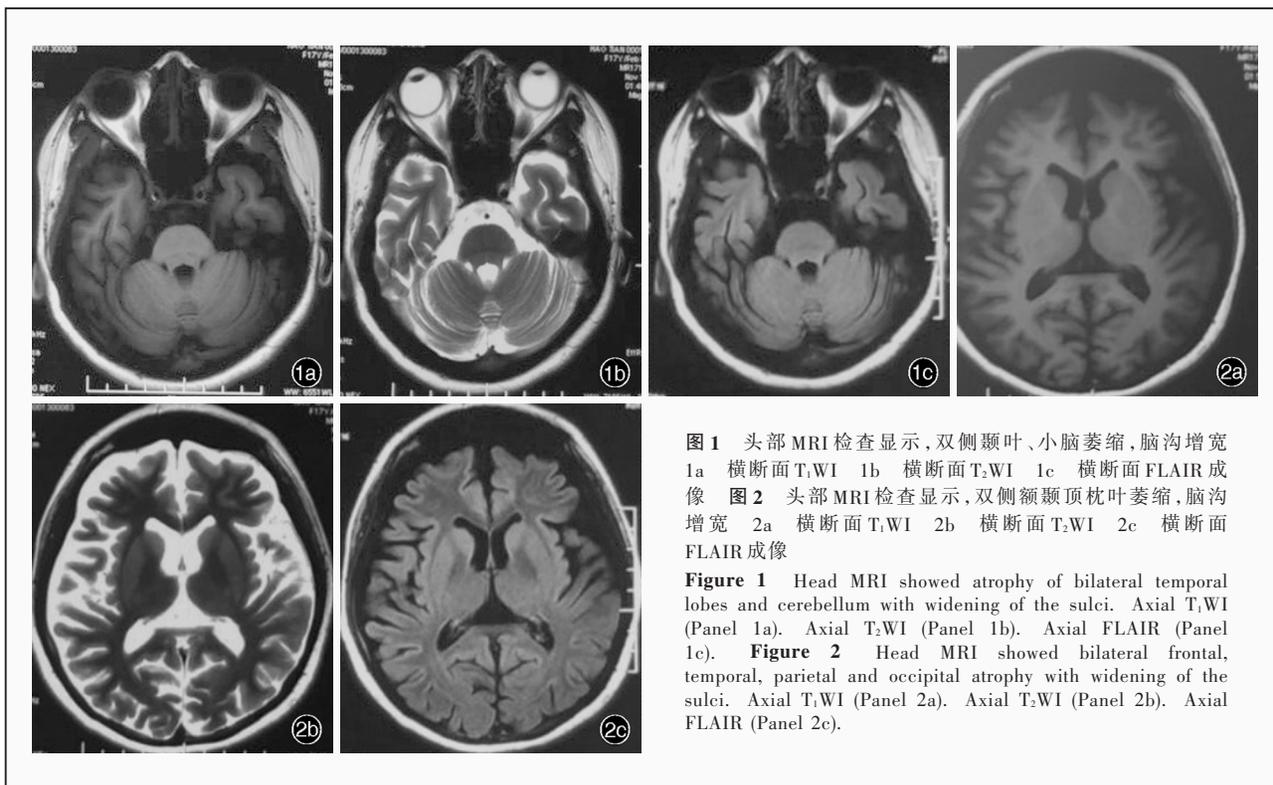


图 1 头部 MRI 检查显示, 双侧颞叶、小脑萎缩, 脑沟增宽 1a 横断面 T₁WI 1b 横断面 T₂WI 1c 横断面 FLAIR 成像 图 2 头部 MRI 检查显示, 双侧额颞顶枕叶萎缩, 脑沟增宽 2a 横断面 T₁WI 2b 横断面 T₂WI 2c 横断面 FLAIR 成像

Figure 1 Head MRI showed atrophy of bilateral temporal lobes and cerebellum with widening of the sulci. Axial T₁WI (Panel 1a). Axial T₂WI (Panel 1b). Axial FLAIR (Panel 1c). Figure 2 Head MRI showed bilateral frontal, temporal, parietal and occipital atrophy with widening of the sulci. Axial T₁WI (Panel 2a). Axial T₂WI (Panel 2b). Axial FLAIR (Panel 2c).

血氨为 42.20 $\mu\text{mol/L}$ (11 ~ 32 $\mu\text{mol/L}$), 乳酸(LA) 1.17 mmol/L (0.40 ~ 2.00 mmol/L)。腰椎穿刺脑脊液外观清亮、透明, 压力 190 mm H₂O (1 mm H₂O = 9.81×10^{-3} kPa, 80 ~ 180 mm H₂O), 常规、生化、细胞学均于正常值范围; 细菌、真菌和奴卡菌涂片及培养, 抗酸染色, 墨汁染色阴性; TORCH、快速血浆反应素试验(RPR)、梅毒螺旋体明胶凝集试验(TPPA)均呈阴性; 抗 Hu、Yo、Ri 抗体, 抗 CV2/CRMP5 抗体, 抗 Ma2/Ta 抗体, 抗 Amphiphysin 抗体, 以及抗 NMDAR、Caspr2、AMPA1R 和 AMPA2R、LGII、GABA_BR、DPPX 抗体均呈阴性反应。血尿有机酸测定: 血液 C3/C0、C3/C2、C5DC/C16 比值升高, C0 降低, 尿液甲基丙二酸和甲基枸橼酸升高, 肌酸和胍基乙酸降低, 提示甲基丙二酸血症继发肉碱缺乏, 考虑肌酸和胍基乙酸降低为继发性改变。腹部超声检查肝实质回声稍增强; 子宫双侧附件超声显示, 右侧附件区囊肿, 不排除黄体可能, 盆腔积液(1.10 cm)。脑电图呈中度异常, 表现为背景活动弥漫性慢波异常, 可见散在三相波。基因检测显示, *MMACHC* 基因存在 2 个已知致病突变, 即 c.482G > A (p.Arg161Gln) 和 c.609G > A (p.Trp203Ter)。明确诊断为甲基丙二酸血症。予左卡尼汀 1 g/次(3 次/d)口服 3 d、叶酸 5 mg/次(3 次/d)口服 9 d、甲钴胺 1 mg/d 肌肉注射 9 d、维生素 B₆ 10 mg/次(3 次/d)口服 9 d、左乙拉西坦 500 mg/次(2 次/d)口服 14 d、甜菜碱 1.50 g/次(2 次/d)口服 3 d。出院前再次检测血清同型半胱氨酸水平, 降至 76.30 $\mu\text{mol/L}$, 于 2017 年 12 月 12 日出院。出院后继续规律服用上述药物, 未再出现发作性四肢不自主抖动、头向后仰、恶心呕吐等症状与体征, 记忆力较前好转。此后间断出现难以控制的情绪激动、恶食、失眠等症状, 遂至当

地医院检测血清同型半胱氨酸为 49.90 $\mu\text{mol/L}$, 就诊过程中突然出现意识障碍、面色苍白、口唇紫绀, 无出汗、四肢抽搐、舌咬伤、口角流涎等症状与体征, 疑诊为“低血糖”(具体血糖水平不详), 予以葡萄糖溶液静脉滴注 5 h 后转醒, 但不能回忆发作过程; 后因尿失禁、尿潴留, 于 2017 年 12 月 21 日再次急诊入院, 急诊导尿量 1 L, 3 d 后拔除导尿管。出院后多次出现小便急迫、不能等待, 虽然患者发作性四肢不自主抖动、头向后仰、恶心呕吐、记忆力减退等症状改善, 但是可疑症状累及范围扩大, 理解力等高级智力减退, 需在他人搀扶下方短距离(500 m)行走、上下楼梯(2 层)困难, 遂于 2018 年 1 月 16 日再次入院。患者自发病以来, 精神亢奋、言语增多但词不达意, 睡眠、饮食尚可, 排便困难, 需借助“泻药”排便 1 次/5 ~ 6 d。

既往史、个人史及家族史 既往有肺炎、脂溢性皮炎病史, 否认高血压、冠心病、糖尿病等病史, 否认肝炎、结核病、疟疾等传染性疾病病史, 否认重大手术史、外伤史和输血史, 否认药物、食物过敏史。患者为足月、剖宫产, 出生时体重 2.50 kg, 母乳喂养, 生长发育正常; 小学 2 年级以前性格活泼, 自 3 年级开始因学习成绩下降而不愿与同学交流, 独来独往, 性格内向, 但可正常生活和学习。父母非近亲婚配, 身体健康。家族中无类似疾病史。

入院后体格检查 患者体温 36 $^{\circ}\text{C}$, 脉搏 100 次/min, 呼吸 18 次/min, 血压 115/78 mm Hg (1 mm Hg = 0.133 kPa), 脉搏血氧饱和度(SpO₂) 0.98 (0.90 ~ 1.00), 手足多汗; 神志清楚, 语言流利, 对答部分切题, 时间定向力减退, 记忆力、计算力下降, MMSE 评分 19 分; 左眼向外斜视, 各向眼动正常, 无复

视;余脑神经无异常;肌力 5 级,肌张力正常,一字步不能完成,足跟足尖行走不能;共济运动和感觉系统未见明显异常,四肢腱反射对称活跃,右侧 Hoffmann 征可疑阳性、左侧阴性;脑膜刺激征阴性。

辅助检查 实验室检查:血常规、肝肾功能、凝血功能、感染四项、血清尿酸、低密度脂蛋白胆固醇、维生素 B₁₂、乳酸、尿常规和尿沉渣、24 h 尿蛋白定量均于正常值范围;血清叶酸 36.90 nmol/L,同型半胱氨酸为 72.70 μmol/L,血氨为 33.60 μmol/L。血尿有机酸测定,血液 C0、C2、C4、C6、C8、C10、C12、C16、C10/C1、C10/C2、C12/C1、C8/C3 比值升高,C3 略升高,尿液甲基丙二酸和甲基枸橼酸、肌酸和胍基乙酸均恢复正常。脑电图呈中度异常,额颞区慢波异常、局灶性痫样放电较首次入院时有所好转。

诊断与治疗经过 临床诊断为有机酸代谢异常;甲基丙二酸血症合并高同型半胱氨酸血症。结合基因检测结果,最终明确诊断为 *MMACHC* 基因相关 cblC 型甲基丙二酸血症合并高同型半胱氨酸血症,呈常染色体隐性遗传。予左卡尼汀 1 g/次(3 次/d)、叶酸 5 mg/次(3 次/d)、维生素 B₁₂ 0.50 mg/次(3 次/d)、维生素 B₆ 10 mg/次(3 次/d)、左乙拉西坦 500 mg/次(2 次/d)、甜菜碱 1.50 g/次(2 次/d)口服 8 d。共住院 8 d,患者出院后遵医嘱继续服用上述药物进行治疗,目前仍在密切随访中。

临床讨论

神经内科主治医师 患者为青少年女性,隐匿发病,呈进行性加重,病程 1 年余,近 1 年出现精神行为异常,存在外界情绪刺激等诱因,逐渐出现认知功能障碍,以及发作性症状,如肌阵挛样抖动、双眼上翻、头向后仰,发作时意识清楚,呈非典型癫痫发作,近 1 个月症状明显;外院 MRI 显示广泛性脑萎缩,脑电图呈弥漫性背景活动减慢;体格检查尚可交流,查体部分合作,高级智力明显减退,左眼向外斜视,但各向眼动正常、无复视,手足多汗;生长发育基本正常,自小学 3 年级(约 10 岁)学习成绩下降、性情改变。定位诊断:以认知功能障碍为主,结合 MRI 显示广泛性脑萎缩,考虑弥漫性大脑皮质损害。定性诊断:青少年女性,隐匿发病,进行性加重,小学 3 年级(约 10 岁)学习成绩下降、性情改变,病程可能更长,出生时智力正常,随着年龄的增长其智力进行性下降,并继发癫痫发作,腹部 CT 显示肝密度不均匀,结合血尿有机酸测定,提示甲基丙二酸血症合并高同型半胱氨酸血症,最终经基因检测明确诊断为 cblC 型甲基丙二酸血症合并高同型半胱氨酸血症。鉴别诊断:(1)先天性遗传代谢性疾病。造成脑萎缩性痴呆的遗传代谢性疾病较多,无明显特异性,结合伴发作性肌阵挛样抖动、近 1 个月加重,考虑进行性肌阵挛性脑病、线粒体脑肌病(ME)等。此类疾病多表现为智力下降、共济失调等,尤以肌阵挛样表现为主,该例患者肌阵挛样表现不明显,共济运动尚正常,为不支持点,进一步完善血清肌酶谱肌酸激酶同工酶(CK-MB)、心肌肌钙蛋白(cTn)、氨

基末端 B 型利尿肽前体(NT-proBNP)、肌红蛋白(Mb)和血清乳酸检测,均于正常值范围,为不支持点。(2)继发性病因方面。首先应与自身免疫性脑病相鉴别,如抗 N-甲基-D-天冬氨酸(NMDA)受体脑炎、边缘性脑炎(LE)、副肿瘤性自身免疫性脑炎等,呈急性或亚急性发病,急性期表现为记忆障碍、癫痫发作、精神行为异常等,其中抗 NMDA 受体脑炎好发于青年女性且多合并卵巢畸胎瘤,故需排除此类疾病;但无法解释快速进展的广泛性脑萎缩,而且子宫双侧附件超声检查未见畸胎瘤,脑脊液免疫学指标均呈阴性,病程 > 1 年,均为不支持点。其次为亚急性硬化性全脑炎,该病好发于儿童,多为麻疹后损害,病情进展迅速,该例患者无麻疹相关病史,可以排除诊断。最后,还应注意与感染性脑病相鉴别,如细菌或病毒感染、Creutzfeldt-Jakob 病(CJD)。病毒感染一般进展迅速、症状严重,以癫痫发作、精神行为异常为主要临床表现,但该例患者脑脊液检查外观清亮、透明,压力、常规、生化、细胞学、病原学均正常,不支持诊断;Creutzfeldt-Jakob 病好发于年龄偏大的患者,扩散加权成像(DWI)呈“花边”样损害,脑电图可见周期性痫样放电,临床主要以快速进展性痴呆为主,同时合并肌阵挛、共济失调等体征,该例患者并非以痴呆为主要表现,故可排除诊断。(3)系统性免疫性疾病:无其他口干、眼干等免疫性疾病表现,亦无内脏系统受累症状,血清免疫学指标均呈阴性,为不支持点。临床表现主要以神经系统异常为主,记忆力、理解力等认知功能减退,精神行为异常,癫痫发作,血清同型半胱氨酸水平升高,血尿有机酸测定提示甲基丙二酸血症合并高同型半胱氨酸血症,最终经基因检测明确诊断为 cblC 型甲基丙二酸血症合并高同型半胱氨酸血症。治疗方面以调节饮食结构和改善代谢为主,包括低蛋白饮食,以及左卡尼汀、叶酸、维生素 B₁₂(肌肉注射后序贯口服)、维生素 B₆、甜菜碱、左乙拉西坦等药物治疗。

神经内科教授 患者为青少年女性,临床表现为精神行为异常,认知功能减退,伴反复癫痫发作、呕吐、智力下降,头部 MRI 显示广泛性脑实质萎缩,综合临床表现、实验室和影像学检查结果,首先考虑有机酸代谢疾病,进一步行血尿有机酸测定提示甲基丙二酸血症合并高同型半胱氨酸血症,最终经基因检测明确诊断为 cblC 型甲基丙二酸血症合并高同型半胱氨酸血症。此类疾病好发于新生儿、婴儿,亦可见晚发型病例;临床除表现为神经系统受累外,还可出现多系统异常症状或体征,如肾脏、消化道等,神经系统表现多样,晚发型甲基丙二酸血症表现为精神行为症状、性情改变、癫痫发作等,该例患者临床表现、实验室和影像学检查、基因检测均符合诊断。但应注意与其他遗传代谢性疾病的鉴别诊断,如线粒体脑肌病也可以表现为癫痫发作、高乳酸血症,头部 MRI 可见典型的层状坏死,该例患者的影像学表现不支持诊断,血尿有机酸测定亦不支持诊断。

讨 论

甲基丙二酸血症(MMA)是一种先天性代谢缺陷导致的

有机酸代谢疾病,呈常染色体隐性遗传。临床表现无特异性,可累及神经系统、消化系统和皮肤组织等,其中神经损害严重,病残率较高^[1]。患者多于出生后 1 岁内即出现症状,部分晚发型患者可至 4~14 岁才出现症状^[2-4]。1 岁内患者主要表现为喂养困难、体重不增、反复呕吐、精神运动迟滞等,易出现急性代谢性酸中毒等;晚发型患者发病隐匿,临床症状不典型,可表现为精神行为异常、性情改变、癫痫发作、运动障碍、智力进行性下降等。常规实验室和影像学检查不易识别,病情进展与基因型显著相关,因此明确诊断需结合临床症状、血尿有机酸测定、基因检测等。该例患者发病年龄为 16 岁,临床以精神行为异常发病,伴智力进行性下降、癫痫发作,符合晚发型甲基丙二酸血症,且未出现明显的急性失代偿状态。

临床诊断甲基丙二酸血症需以实验室检查、影像学检查、脑电图、血尿有机酸测定和基因检测等为依据。影像学可见双侧基底节区损害、大脑皮质萎缩或发育不良、脑白质异常等^[1,5];脑电图异常,表现为周期性痫样放电。因此,对于表现为非特异性神经系统受累的儿童或青少年病例,若同时合并精神行为异常、运动障碍以及发育异常等情况时,应警惕此类遗传代谢性疾病。该例患者实验室检查血清同型半胱氨酸升高,血氨稍升高,维生素 B₁₂和乳酸正常,经排除继发性营养不良等因素后,血尿有机酸测定血液 C3/C0、C3/C2、C5DC/C16 比值升高,尿液甲基丙二酸和甲基枸橼酸水平均升高,提示甲基丙二酸血症合并高同型半胱氨酸血症;进一步行基因检测明确突变类型为 cb1C 型。

迄今发现的甲基丙二酸血症存在多种亚型,主要包括 cb1C 型、cb1D 型、cb1F 型、cb1G 型、cb1H 型、mut⁰ 型、mut⁻ 型、cb1A 型、cb1B 型。cb1C 型、cb1D 型、cb1F 型、cb1G 型和 cb1H 型,均系维生素 B₁₂代谢障碍所致,其中 cb1C 型、cb1D 型和 cb1F 型是因腺苷钴胺素和甲基钴胺素活性同时降低或缺乏,使蛋氨酸合成障碍,临床表现为甲基丙二酸血症合并高同型半胱氨酸血症,称为合并型甲基丙二酸血症;mut⁰ 型、mut⁻ 型、cb1A 型和 cb1B 型系甲基丙二酰辅酶 A 变位酶缺陷所致,由于不影响甲基钴胺素活性,临床仅表现为甲基丙二酸血症,而血清同型半胱氨酸水平通常正常,称为单纯型甲基丙二酸血症^[6]。目前,甲基丙二酸血症合并高同型半胱氨酸血症是我国较为常见的亚型,尤以 cb1C 型多见,该亚型的突变基因为 *MMACHC* 基因,存在多个突变位点,如 c.271dupA、c.609G > A、c.658_660delAAG、c.394C > T、c.482G > A、delEXON1、c.540del8 等,其中欧美国家和地区最常见 c.271dupA 位点突变(占 40%~55%)^[7],该位点纯合突变的患者平均发病年龄较早;而我国则以 c.609G > A 位点突变频率最高(48%~67%),其次是 c.658_660delAAG(7.1%~13.9%)^[8-9]。有文献报道,存在 c.609G > A 纯合突变的患者发病年龄较早^[10];而携带 c.482G > A 突变的患者发病年龄较晚^[11],且在我国晚发型甲基丙二酸血症患者中的频率较高。该位点突变导致 cb1C 蛋白第 161 位氨基酸由精氨酸突变为谷氨酰胺,推测该

位点可能对蛋白质功能的影响较小。该例患者基因检测显示,*MMACHC* 基因 c.482G > A 和 c.609G > A 双杂合突变,发病年龄为 16 岁,推测 c.482G > A 突变可能是晚发型甲基丙二酸血症的分子标记^[11]。

治疗方面分为急性期治疗和非急性期治疗。急性期主要以纠正酸中毒和补液为主,非急性期在限制蛋白摄入的情况下,予以左卡尼汀、叶酸、维生素 B₁₂(肌肉注射后序贯口服)、维生素 B₆、甜菜碱等药物以改善代谢功能。

综上所述,甲基丙二酸血症是常染色体隐性遗传性疾病,可同时累及多个系统,尤以神经系统症状最为突出,且病残率较高,明确诊断和分型需依靠基因检测,因此,早期诊断、及时治疗对患者预后至关重要。维生素 B₁₂治疗无效的患者通常预后较差,也可行肝脏移植治疗,在部分病例中证实有效^[12]。

利益冲突 无

参 考 文 献

- [1] Fenton WA, Gravel RA, Rosenblatt DS. Disorders of propionate and methylmalonate metabolism [M]//Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D. The metabolic and molecular basis of inherited disease. 8th ed. New York: McGraw Hill, 2000: 2165-2194.
- [2] Zhang HY, Cao SX, Zhao XF. Mental disorder caused by methylmalonic aciduria[J]. J Neurosci Mental Health, 2017, 17: 6.
- [3] Yu YF, Li F, Ma HW. Relationship of genotypes with clinical phenotypes and outcomes in children with cobalamin C type combined methylmalonic aciduria and homocystinuria [J]. Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi, 2015, 17:769-774. [字亚芬, 黎芳, 麻宏伟. cb1C 型甲基丙二酸血症基因型与临床表型及疗效的关系[J]. 中国当代儿科杂志, 2015, 17:769-774.]
- [4] Huemer M, Scholl-bürgi S, Hadaya K, Kern I, Beer R, Seppi K, Fowler B, Baumgartner MR, Karall D. Three new cases of late-onset cb1C defect and review of the literature illustrating when to consider inborn errors of metabolism beyond infancy [J]. Orphanet J Rare Dis, 2014, 9:161.
- [5] Radmanesh A, Zaman T, Ghanaatj H, Molaei S, Robertson RL, Zamani AA. Methylmalonic acidemia: brain imaging findings in 52 children and a review of the literature [J]. Pediatr Radiol, 2008, 38:1054-1061.
- [6] Weisfeld-Adams JD, Bender HA, Miley-Åkerstedt A, Frempong T, Schragr NL, Patel K, Naidich TP, Stein V, Spat J, Towns S, Wasserstein MP, Peter I, Frank Y, Diaz GA. Neurologic and neurodevelopmental phenotypes in young children with early-treated combined methylmalonic acidemia and homocystinuria, cobalamin C type[J]. Mol Genet Metab, 2013, 110:241-247.
- [7] Fischer S, Huemer M, Baumgartner M, Deodato F, Ballhausen D, Boneh A, Burlina AB, Cerone R, Garcia P, Gökçay G, Grünwald S, Häberle J, Jaeken J, Ketteridge D, Lindner M, Mandel H, Martinelli D, Martins EG, Schwab KO, Gruenert SC, Schwahn BC, Sztriha L, Tomaske M, Trefz F, Vilarinho L, Rosenblatt DS, Fowler B, Dionisi-Vici C. Clinical presentation and outcome in a series of 88 patients with the cb1C defect[J]. J Inher Metab Dis, 2014, 37:831-840.
- [8] Liu MY, Yang YL, Chang YC, Chiang SH, Lin SP, Han LS, Qi Y, Hsiao KJ, Liu TT. Mutation spectrum of *MACHC* in Chinese patients with combined methylmalonic aciduria and

- homocystinuria[J]. J Hum Genet, 2010, 55:621-626.
- [9] Liu YP, Ma YY, Wu TF, Wang Q, Li XY, Ding Y, Song JQ, Huang Y, Yang YL. Abnormal findings during newborn period of 160 patients with early-onset methylmalonic aciduria [J]. Zhonghua Er Ke Za Zhi, 2012, 50:410-414. [刘玉鹏, 马艳艳, 吴桐菲, 王峤, 李溪远, 丁圆, 宋金青, 黄昱, 杨艳玲. 早发型甲基丙二酸血症 160 例新生儿期异常表现[J]. 中华儿科杂志, 2012, 50:410-414.]
- [10] Wang F, Han L, Yang Y, Gu X, Ye J, Qiu W, Zhang H, Zhang Y, Gao X, Wang Y. Clinical, biochemical, and molecular analysis of combined methylmalonic acidemia and hyperhomocysteinemia (cbLC type) in China [J]. J Inherit Metab Dis, 2010, 33 Suppl 3:435-442.
- [11] Zhao PW, Cai XN, Wu GF, Le X, Hu JS, Liu ZS, He XL. Methylmalonic acidemia: 3 cases report and literature review [J]. Lin Chuang Er Ke Za Zhi, 2016, 34:894-897. [赵培伟, 蔡晓楠, 吴革菲, 乐鑫, 胡家胜, 刘智胜, 何学莲. 甲基丙二酸血症 3 例报告并文献复习[J]. 临床儿科杂志, 2016, 34:894-897.]
- [12] Wang F, Han LS. Progresses of diagnosis and therapy in methylmalonic acidemia [J]. Lin Chuang Er Ke Za Zhi, 2008, 26:724-727. [王斐, 韩连书. 甲基丙二酸血症诊治研究进展[J]. 临床儿科杂志, 2008, 26:724-727.]
- (收稿日期:2019-03-18)

· 读者·作者·编者·

《中国现代神经疾病杂志》编辑部关于稿件统计分析方法的要求

《中国现代神经疾病杂志》编辑部对来稿中的统计分析方法一律要求明确研究设计方法,以及详细描述资料性质和结果,具体要求如下:

1. 研究设计方法 要求交代研究设计的名称和主要方法。如调查设计应写明是前瞻性、回顾性还是横断面调查研究;实验设计应写明具体设计类型,如自身配对设计、成组设计、交叉设计、析因设计或正交叉设计等;临床试验设计应写明属于第几期临床试验,采用何种盲法措施等。应围绕“重复、随机、对照、均衡”四项基本原则进行概要说明,尤其要说明如何控制重要的非试验因素的干扰和影响。

2. 资料及结果的表达与描述 采用均数 \pm 标准差($\bar{x}\pm s$)表示近似服从正态分布的定量资料,采用中位数和四分位数[$M(P_{25}, P_{75})$]表示呈偏态分布的定量资料;采用相对数构成比(%)或率(%)表示计数资料,用相对数构成比时分母不能小于20。应写明所用统计分析方法的具体名称、统计量具体值,应尽可能给出确切的 P 值;当涉及总体参数时,在给出显著性检验结果的同时,给出95%CI。

《中国现代神经疾病杂志》编辑部关于稿件图表格式的要求

《中国现代神经疾病杂志》编辑部对来稿中的图表一律以其在正文中出现的先后次序连续编码。每幅图表应冠以图(表)题,并配以英文图(表)题目。图中内容采用中英文对照形式。说明性资料应以中英文对照格式置于图(表)下方注释中。

1. 表格 采用三横线表(顶线、表头线、底线)格式,如遇有合计和统计学处理内容(如 t 值、 P 值等),则在此行上面加一条分界横线;应使表中每一列数据的单位相同,有效位数一致。

2. 图片 (1)以计算机制图者应提供单张的原始图片(无箭头、无图号),以图形文件格式(.jpg)Email至编辑部(xdsjbbzz@263.net.cn)。(2)照片图要求有良好的清晰度和对比度,提供单张的原始图片(无箭头、无图号),以图形文件格式(.jpg)Email至编辑部。图中需标注的符号(包括箭头)请另纸标明,并注明图号及图的上下方向。(3)大体标本照片务必在图内有尺度标记。(4)病理图请提供单张的原始图片(无箭头、无图号),大小8 cm \times 6 cm,分辨率300 dpi,以图形文件格式(.tif)Email至编辑部,并请另纸注明染色方法和放大倍数。

《中国现代神经疾病杂志》编辑部关于投稿的要求

《中国现代神经疾病杂志》编辑部对来稿要求具有科学性、先进性、实用性,资料可靠、数据准确、论点明确、层次清楚,文字简练,书写工整、规范,必要时应做统计学处理。

1. 本刊为具有创新性的科研成果或重要论文开辟“快速通道”。作者如果希望论文进入“快速通道”,请附关于创新性的书面说明,并提供省级及以上图书馆或医学信息所等单位出具的“查新报告”或有关证据。经审核同意后一般在收到稿件4个月内予以发表。

2. 本刊仅接受网络投稿,请登录官方网站www.xdjb.org在线注册并投稿。来稿须经作者单位审核,需邮寄单位推荐信。推荐信应注明对稿件的审评意见以及无一稿两投、不涉及保密、署名无争议等项。需提供作者的通讯地址、联系电话及Email等联系方式备用。对不予采用的稿件一般不寄回,但原始照片一律退还作者。特殊文种、需排斜体、上下角标等应予以注明。