

· 临床论著 ·

加减归脾汤治疗 cbIC 型甲基丙二酸尿症心脾两虚证
语言发育迟缓患儿随机对照研究李甜馨¹ 郑 宏² 陈永兴³ 卫海燕³ 陆相朋² 冯 斌² 冯 刚² 党伟利²
张 璠² 靳 辉² 张 弛² 李佩倩²

摘要 **目的** 观察加减归脾汤治疗 cbIC 型甲基丙二酸尿症 (MMA) 心脾两虚证语言发育迟缓患儿的疗效。**方法** 将 61 例 cbIC 型 MMA 心脾两虚证语言发育迟缓患儿随机分为试验组 (31 例) 和对照组 (30 例)。两组均在接受西医基础治疗和言语训练的基础上, 试验组给予加减归脾汤颗粒, 对照组给予加减归脾汤模拟剂颗粒, 总疗程为 12 周。基于中医证候疗效积分、S-S 语言发育迟缓检查法比较两组疗效。**结果** 与对照组同期比较, 治疗后试验组的有效率高, 神思涣散、面色少华、神疲乏力、食少纳差、多梦不安、大便不调的中医症状积分降低 ($P<0.05$), 交流态度良好、语言理解能力高阶阶段例数增加 ($P<0.05$)。治疗过程中未发现明显不良反应。**结论** 加减归脾汤可有效改善 cbIC 型 MMA 心脾两虚证患儿的交流态度、语言理解功能及神思涣散、面色少华、神疲乏力、食少纳差、多梦不安、大便不调的临床症状, 并对患儿动作性课题、语言表达功能的提升有一定效果。(研究注册编号: ChiCTR2100044682)

关键词 甲基丙二酸尿症; 儿童; 语言发育迟缓; 归脾汤; 中药复方; 中西医结合

Modified Guipi Decoction in Treatment of Language Development Disorders in cbIC Type Methylmalonic Aciduria Children with Xin-Pi Deficiency Syndrome: A Randomized Controlled Trial

LI Tian-xin¹, ZHENG Hong², CHEN Yong-xing³, WEI Hai-yan³, LU Xiang-peng², FENG Bin², FENG Gang², DANG Wei-li², ZHANG Fan², JIN Hui², ZHANG Chi², and LI Pei-qian²
1 Pediatric Medical College, Henan University of Chinese Medicine, Zhengzhou (450000); 2 Department of Pediatrics, The First Affiliated Hospital of Henan University of Chinese Medicine, Zhengzhou (450000); 3 Department of Endocrinology, Genetics and Metabolism, Children's Hospital Affiliated to Zhengzhou University, Henan Children's Hospital, Zhengzhou Children's Hospital, Zhengzhou (450053)

ABSTRACT Objective To observe the clinical efficacy of modified Guipi Decoction (MGD) in treatment of language development disorders in cbIC type methylmalonic aciduria (MMA) children with Xin-Pi deficiency syndrome. **Methods** Totally 61 language development disorders in cbIC type MMA children with Xin-Pi deficiency were randomly assigned to the experimental group (31 cases) and the control group (30 cases). All children received basic treatment of Western medicine and speech training. Patients in the experimental group took MGD, while those in the control group took MGD simulant granules. After 12 weeks of treatment, the efficacy of 2 groups were compared based on Chinese medicine (CM) syndrome score and S-S language development disorders. **Results** Compared with the control group in the same period, effective rate increased, the scores of CM syndromes of inattention, pale complexion, fatigue, poor appetite, restless dreams, and irregular stool decreased ($P<0.05$), and the number of cases with good communication attitude and in the high stage of

基金项目: 国家自然科学基金青年科学基金项目 (No. 82104929); 国家中医临床研究基地科研专项 (No. 2019JDZX2056); 河南省中医药科学研究专项课题 (No. 20-21ZY2110)

作者单位: 1. 河南中医药大学儿科医学院 (郑州 450000); 2. 河南中医药大学第一附属医院儿科 (郑州 450000); 3. 郑州大学附属儿童医院, 河南省儿童医院, 郑州儿童医院内分泌遗传代谢科 (郑州 450053)

通讯作者: 郑 宏, Tel: 0371-66211093, E-mail: drzhenghs@126.com

DOI: 10.7661/j.cjim.20231017.214

language comprehension increased after treatment in the experimental group ($P<0.05$). No serious adverse events occurred during the treatment course. **Conclusion** MGD could effectively improve the communication attitude, language understanding function and clinical symptoms of cbIC type MMA children with Xi-Pi deficiency including laxity of mind, pale complexion, fatigue, poor appetite, restless dreams, and irregular stool, and have a certain effect on children's movement problems and language expression function. (Trial Registration: No.ChiCTR210044682)

KEYWORDS methylmalonic aciduria; children; language development disorders; Guipi Decoction; Chinese herbal compound; integrative medicine

甲基丙二酸尿症 (methylmalonic aciduria, MMA) 又名甲基丙二酸血症, 是我国最常见的有机酸疾病, 国内外发病率为 1:35 000~1:10 400, 河南省发病率为 1:4 673~1:4 714, 该病分型较多, 主要类型是 MMACHC 基因变异导致的 cbIC 型^[1, 2]。MMA 临床表现复杂, 以神经系统损害为主, 本课题组前期研究发现 6 个月龄以上患儿较为突出的神经系统损害表现为语言、适应性、个人—社交缺陷^[3]。其中语言发育问题发病率高, 临床常被误诊为智力落后等疾病, 从而未能得到有效的干预, 且尚无针对性药物治疗, 严重影响患儿生存质量^[4]。MMA 患儿语言功能出现异常时, 常表现为语言发育迟缓 (language development disorders, LDD), 即患儿语言发育落后于正常同龄儿童^[5]。MMA 患儿中医证型以心脾两虚证为主, LDD 属中医学“五迟”中“语迟”的范畴^[6]。本研究采用随机双盲安慰剂对照的方法, 探讨加减归脾汤治疗 cbIC 型 MMA 心脾两虚证 LDD 患儿的语言功能的有效性。

资料与方法

1 诊断标准

1.1 西医诊断标准 参照文献[7]: (1) 符合 MMA 诊断标准的临床表现; (2) 经尿气相色谱/质谱技术检测提示, 尿液中甲基丙二酸、甲基枸橼酸增高; 经血串联质谱技术检测提示, 血中丙酰肉碱与乙酰肉碱的比值同时增高并排除维生素 B12 缺乏等继发因素; 血清同型半胱氨酸升高; (3) 基因检测: 取患儿及其父母外周静脉血, 进行甲基丙二酸尿症相关基因检测, 发现 MMACHC 基因突变位点。

1.2 中医辨证分型标准 参考《中医儿科学》^[8]及课题组前期中医证候规律研究^[6]: 主症为语迟, 神思涣散; 兼症为发稀萎黄, 面色少华, 食少纳差, 神疲体倦, 多梦易醒, 口角流涎, 大便不调; 具备 2 个主症, 或 1 个主症 2 个次症即可诊断为心脾两虚证。

2 纳入标准 (1) 符合心脾两虚证 cbIC 型

MMA 诊断; (2) S-S 语言发育迟缓检查法评估判定患儿存在 LDD; (3) 年龄 3~9 岁龄; (4) 患儿法定监护人签署知情同意书, 并愿意接受中药治疗和临床资料收集。

3 排除标准 (1) 存在合并严重的视力障碍、听力障碍者; (2) 合并严重影响儿童语言发育的其他疾病, 如脑积水者; (3) 合并肝肾功能异常、重症感染及代谢紊乱者。

4 剔除和脱落标准 剔除标准: (1) 入选后未按既定治疗方案进行者; (2) 因各种原因导致资料收集不完整或疗效判断受影响者; (3) 连续中断治疗超过 10 天者。脱落标准: (1) 受试者要求退出试验; (2) 未说明原因的失访。

5 一般资料 病例均为 2020 年 11 月—2021 年 12 月在河南中医药大学第一附属医院就诊的门诊及住院患儿。采用随机、双盲、安慰剂对照的临床研究设计, 依纳入先后顺序将病例编号, 由专人查随机数字表将其分成两组, 单数代表 A 组, 双数代表 B 组。本次研究为双盲研究, 在试验研究中试验药和安慰剂均用相同包装, 受试者、研究参与人员及数据和统计分析人员均在不知道具体用药的情况下进行研究及分析。全部数据统计分析后进行揭盲, 明确组别归属。研究期间筛选病例 72 例, 纳入 66 例, 其中试验组 32 例, 对照组 34 例。其中试验组完成 31 例, 对照组完成 30 例, 共完成 61 例。两组一般资料比较 (表 1), 差异无统计学意义 ($P>0.05$)。干预前两组所使用的西医治疗均为肌肉注射维生素 B12 注射液, 以及口服左卡尼汀、甜菜碱。研究通过河南中医药大学第一附属医院医学伦理委员会审核批准 (No.2021HL-039); 研究在中国临床试验注册中心注册 (No.ChiCTR2100044682)。

6 治疗方法 所有受试者在进入临床观察期间, 均基于西医基础治疗、言语训练基础上, 给予加减归脾汤颗粒或模拟剂颗粒。西医 (基础) 治疗包括: 肌肉注射维生素 B12 1 mg, 隔日 1 次; 口服

表 1 两组患儿一般资料比较

项目	试验组 (31 例)	对照组 (30 例)	χ^2/t	P 值
年龄 (月, $\bar{x} \pm s$)	70.77 $\pm$ 16.69	66.77 $\pm$ 15.30	0.977	0.333
性别 [例 (%)]			1.394	0.238
男	23 (74.19)	18 (60.00)		
女	8 (25.81)	12 (40.00)		
身高 (cm, $\bar{x} \pm s$)	114.55 $\pm$ 11.75	112.28 $\pm$ 9.89	0.814	0.419
体重 (kg, $\bar{x} \pm s$)	19.98 $\pm$ 4.31	19.18 $\pm$ 3.78	0.771	0.444
规范西药治疗时间 (月, $\bar{x} \pm s$)	66.48 $\pm$ 16.06	64.00 $\pm$ 14.92	0.625	0.534
家庭居住地 (例)			0.000	1.000
城镇	26	26		
乡村	5	4		

左卡尼汀 50~200 mg/(kg·d); 口服甜菜碱 100~500 mg/(kg·d)。加减归脾汤颗粒 (江阴天江药业有限公司), 组成: 人参 6 g 黄芪 9 g 炒白术 6 g 当归 3 g 茯神 6 g 制远志 3 g 炒酸枣仁 6 g 生龙骨 6 g 益智仁 3 g 石菖蒲 3 g 醋郁金 3 g 炒麦芽 6 g 炙甘草 3 g 等, 7.9 克/袋, 生产批号: 2107316; 加减归脾汤模拟剂颗粒 (江阴天江药业有限公司), 组成: 原药的 1/20 加用食用色素和香精、苦味剂等调成与中药配方颗粒口感一致的颗粒剂, 7.9 克/袋, 生产批号: 2107316。两组用法用量均为体重 ≤ 16 kg, 每日 1 剂; >16 kg 且 ≤ 22 kg, 每日 3/2 剂; >22 kg, 每日 2 剂, 水冲服。两组用药疗程均为 12 周。在本次观察期间, 患儿除服用研究药物之外, 不得服用任何剂型的中药汤剂或中成药, 并且详细记录患儿同时使用的基础治疗药物。

7 观察指标及方法

7.1 语言功能分析 采用 S-S 语言发育迟缓检查法, 包括 3 个方面^[9]: (1) 符号形式—指示内容: 根据患儿语法、语序等语言能力的高低分为 5 个阶段, 每阶段皆包括理解与表达两方面, 理解即对语言符号形式的理解和处理语言规则的能力, 表达则为语言形成后输出, 即说出口的能力; (2) 动作性课题: 分为正常与异常, 体现对事物的注意、观察, 听觉、视觉的记忆、辨别、再现等基本的学习能力, 临床用于通过行为治疗帮助建立语言基础; (3) 交流态度: 分为良好与不良, 临床用于帮助发现、纠正患儿不良的沟通行为模式。通过对治疗前后两组间患儿语言理解能力、语言表达能力、交流态度、动作性课题 4 个方面进行比较, 以评定患儿语言改善情况。

7.2 中医证候评分 中医证候评分参考《中医儿科学》“五迟”“心脾两虚证”的诊断标准^[8], 结合课题组前期证候证素分析结果^[6], 拟定中医证候量

表。主要症状 (语迟、深思涣散) 根据无、轻、中、重分别给予 0、2、4、6 计分, 次要症状 (发稀萎黄、面色少华、神疲乏力、食少纳差、食后腹胀、口角流涎、多梦不安、大便不调) 根据无、轻、中、重分别给予 0、1、2、3 计分。

7.3 疗效评价指标 根据《中药新药临床研究指导原则 (试行)》^[10], 拟定临床治愈、显效、有效、无效 4 级。疗效指数 = (治疗前积分 - 治疗后积分) / 治疗前积分 $\times 100\%$ 。临床治愈为疗效指数 $\geq 95\%$; 显效为 $70\% \leq$ 疗效指数 $< 95\%$; 有效为 $30\% \leq$ 疗效指数 $< 70\%$; 无效为疗效指数 $< 30\%$ 。总有效率 (%) = (临床治愈 + 显效 + 有效) / 总例数 $\times 100\%$ 。

7.4 安全性评价 所有受试者用药结束后进行血常规、尿常规、肝肾功及尿微量白蛋白检查, 结果均未见明显异常, 且用药期间均未出现严重不良反应。

8 统计学方法 以 SPSS 25.0 统计分析软件对所得数据分析, 定量资料符合正态分布采用 $\bar{x} \pm s$ 表示, 并用 t 检验进行分析, 不符合正态分布以中位数 (四分位数间距) [$M (P_{25}, P_{75})$] 表示, 采用秩和检验。定性资料采用卡方检验分析, 等级资料使用秩和检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1 研究流程 (图 1) 筛选患者 72 例, 纳入 66 例, 试验组 32 例, 对照组 34 例。其中试验组 1 例因失访脱落, 完成 31 例。对照组 2 例因连续中断服药超过 10 天, 2 例因主动要求退出, 剔除、脱落病例 4 例, 完成 30 例。

2 两组有效率比较 (表 2) 试验组总有效率为 83.87%, 对照组为 53.33%, 试验组疗效优于对照组, 差异有统计学意义 ($\chi^2 = 7.409, P = 0.01$)。

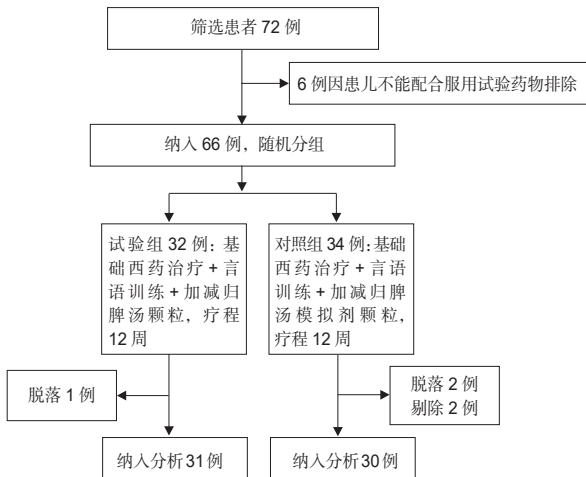


图 1 研究流程图

表 2 两组 cbic 型 MMA 心脾两虚证患儿中医证候疗效比较 [例 (%)]

组别	例数	显效	有效	无效	总有效
试验	31	2 (6.45)	24 (77.42)	5 (16.13)	26 (83.87) *
对照	30	0 (0.00)	16 (53.33)	14 (46.67)	16 (53.33)

注: 与对照组比较, * $P<0.05$

3 两组中医证候量表各症状积分比较 (表 3) 治疗前两组中医证候积分比较, 差异无统计学意义 ($P>0.05$); 治疗后与对照组比较, 试验组神思涣散、面色少华、神疲乏力、食少纳差、多梦不安、大便不调中医证候积分减少 ($P<0.05$)。

4 两组治疗前后交流态度、动作性课题比较

(表 4) 治疗前两组患儿交流态度和动作性课题比较, 差异均无统计学意义 ($P>0.05$), 治疗后两组患儿交流态度比较, 差异有统计学意义 ($\chi^2=16.099$, $P<0.001$), 治疗后两组患儿动作性课题比较差异无统计学意义 ($\chi^2=2.877$, $P=0.09$)。试验组动作性课题正常者, 治疗前 14 例, 治疗后 23 例, 增长率为 64.29%; 对照组动作性课题正常者, 治疗前 13 例, 治疗后 16 例, 增长率为 23.08%; 治疗后试验组正常者增长率 (64.29%) 较对照组 (23.08%) 高。

表 4 两组治疗前后交流态度、动作性课题比较 (例)

组别	例数	时间	交流态度		动作性课题	
			良好	不良	正常	异常
试验	31	治疗前	10	21	14	17
		治疗后	26	5	23	8
对照	30	治疗前	8	22	13	17
		治疗后	10	20	16	14

5 两组治疗前后语言理解、表达功能比较 (表 5、6) 治疗前两组患儿语言理解功能 ($Z=-0.213$, $P=0.831$)、语言表达功能 ($Z=-0.711$, $P=0.477$) 比较, 差异均无统计学意义。治疗后两组患儿语言理解、表达功能分布均较前趋向于高功能阶段, 治疗后两组患儿语言理解功能比较差异有统计学意义 ($Z=-1.989$, $P=0.047$), 治疗后两组患儿语言表达功能比较, 差异无统计学意义 ($Z=-0.693$, $P=0.488$)。

6 安全性评价 两组患儿均于用药结束后检查

表 3 两组治疗前后中医证候量表中各症状积分比较 [分, $M(P_{25}, P_{75})$]

组别	例数	时间	语迟	神思涣散	发稀萎黄	面色少华	神疲乏力
试验	31	治疗前	4.00 (2.00, 4.00)	4.00 (2.00, 4.00)	1.00 (1.00, 2.00)	2.00 (2.00, 2.00)	2.00 (2.00, 2.00)
		治疗后	2.00 (2.00, 2.00)	2.00 (2.00, 2.00) *	1.00 (1.00, 2.00)	1.00 (1.00, 1.00) *	1.00 (1.00, 1.00) *
对照	30	治疗前	4.00 (2.00, 4.00)	4.00 (2.00, 4.50)	1.00 (1.00, 2.00)	2.00 (2.00, 2.00)	2.00 (2.00, 2.00)
		治疗后	2.00 (2.00, 4.00)	2.00 (2.00, 4.00)	1.00 (1.00, 1.25)	1.00 (1.00, 1.00)	1.00 (1.00, 1.00)
组别	例数	时间	食少纳差	食后腹胀	口角流涎	多梦不安	大便不调
试验	31	治疗前	2.00 (2.00, 2.00)	2.00 (1.00, 2.00)	1.00 (0.00, 1.00)	2.00 (1.00, 2.00)	2.00 (2.00, 3.00)
		治疗后	1.00 (0.00, 1.00) *	1.00 (0.00, 1.00)	0.00 (0.00, 1.00)	1.00 (1.00, 1.00) *	1.00 (0.00, 1.00) *
对照	30	治疗前	2.00 (2.00, 2.00)	2.00 (1.00, 2.00)	1.00 (0.00, 1.00)	2.00 (1.75, 2.00)	2.00 (2.00, 3.00)
		治疗后	1.00 (1.00, 1.00)	1.00 (0.75, 1.00)	0.50 (0.00, 1.00)	1.00 (1.00, 2.00)	1.00 (1.00, 2.00)

注: 与对照组比较, * $P<0.05$

表 5 治疗前后两组语言理解功能发育阶段比较 (例)

组别	例数	时间	第一阶段	第二阶段			第三阶段		第四阶段		第五阶段	
				2-1	2-2	2-3	3-1	3-2	4-1	4-2	5-1	5-2
试验	31	治疗前	2	2	0	2	3	7	6	5	3	1
		治疗后	0	0	1	2	1	2	3	13	5	4
对照	30	治疗前	3	0	1	1	1	10	4	7	2	1
		治疗后	0	2	1	1	2	8	2	9	4	1

表 6 治疗前后两组语言表达功能发育阶段比较 (例)

组别	例数	时间	第一阶段	第二阶段			第三阶段		第四阶段		第五阶段	
				2-1	2-2	2-3	3-1	3-2	4-1	4-2	5-1	5-2
试验	31	治疗前	2	2	0	2	6	6	7	3	3	0
		治疗后	0	0	1	2	2	4	8	10	3	1
对照	30	治疗前	3	0	1	1	2	10	4	6	3	0
		治疗后	0	2	1	1	2	9	2	8	5	0

血常规、尿常规、肝功能、肾功能、尿微量白蛋白, 结果未见明显异常, 用药期间均未出现明显不良反应。

讨 论

cbIC 型 MMA 是我国 MMA 患者的主要类型^[11]。本病是由于 MMA CHC 基因突变导致辅酶钴胺素代谢缺陷, 引起体内甲基丙二酸、甲基枸橼酸、3-羟基丙酸等中间产物过度蓄积而发病^[7, 12]。甲基丙二酸及其代谢产物的蓄积, 导致大脑神经元细胞损伤甚至凋亡, 是 MMA 导致神经系统损害的重要原因, 但具体机制尚未完全明确^[13]。虽然经过常规西医药物治疗如维生素 B12、左卡尼汀、甜菜碱等, cbIC 型 MMA 患儿仍多遗留不同程度的神经系统损害, 严重影响生存质量^[14]。

MMA 属于先天性疾病, 患儿先天禀赋不足, 胎元虚损, 脏腑虚弱, 精血不足, 加之后天养护失宜, 气血生化乏源, 致心神失养, 脑髓失充而发为本病。

《医学心悟》^[15]云:“不语之症, 有心病不能上通者, 有脾病不能运动舌本者, 有肾病不能上交于心者, 虽致病之因不同, 而受病之处, 总不出此三经耳。”言为心声,《素问·阴阳应象大论》:“心主舌”, 心“在窍为舌”。《灵枢·邪客》记载:“心者, 五脏六腑之大主也, 精神之所舍也。”心的功能正常, 则语言流利。脾为气血生化之源, 上输水谷精微于心肺化为气血, 传输全身, 营养四肢百骸。脾失健运, 气血乏源, 不能化髓生精上充于脑, 脑髓失养而思维迟钝。脾不升清, 不能上荣于心, 心神失养, 患儿出现寡言少语、语难理解。心气不足则气血亏虚, 久则痰瘀内生, 致心不能任物、语不能达意致语迟。《医宗必读》^[16]曰:“气血者, 人之所赖以生者也。”气血充足则神明、口舌灵活, 气血不足则心神失养, 言语不利。若先天精血不足、后天气血两虚, 则口软乏力, 则气低声微等发声异常, 亦是 MMA 患儿语迟的主要原因。

目前对 MMA 患儿伴语迟, 除言语训练外尚无特效药物。笔者认为先天不足, 脏腑虚损, 心脾两虚是其发生的内在病因, 气血不足, 心神失养为其核心病

机, 故选用归脾汤加减作为治疗药物。方中人参、黄芪健脾养心、补气益智, 共为君药。炒酸枣仁、茯神、生龙骨养心安神, 共为臣药。炒白术、炒麦芽补脾益气, 脾气健运助水谷精微化生气血, 使气旺而血生; 当归养血活血, 使瘀血行, 新血生; 益智仁温脾暖肾以助阳, 使中焦得下元温煦而痰饮蒸化、清阳上升、气机调畅; 石菖蒲、远志、郁金交通心肾, 化痰祛瘀, 开窍醒神, 共为佐助药。炙甘草健脾补气, 调和诸药, 为使药。全方共奏健脾养心, 化痰开窍之功, 使气血相和, 心神得养, 思维敏捷, 智慧乃生^[17]。

本研究结果显示治疗前, 两组患儿动作性课题、交流态度、语言理解与表达进行统计, 差异无统计学意义, 提示两组患儿语言发育具有可比性。两组患儿均为男童多于女童, 与国内外研究结果相同, 即女童的语言发育优于男童^[18]。两组患儿均多居住于城镇, 与我国报道乡村患儿语言发育落后程度更重的情况不符^[19], 考虑与乡村留守儿童更多, 患儿多为年迈的祖父母看管, 而这一群体对患儿 LDD 未能及时发现并给予重视, 从而未能及时就诊等原因有关。患儿语言功能异常往往伴随执行能力的问题^[20], 本研究治疗前两组患儿均超过半数有动作性课题的异常, 支持此观点, 且治疗后试验组动作性课题正常者增长率 (64.29%) 明显高于对照组 (23.08%), 治疗后试验组的交流态度、理解功能改善 ($P<0.05$) 均提示加减归脾汤对改善患儿语言功能有一定效果。就中医证候疗效而言, 加减归脾汤能改善心脾两虚患儿神思涣散、面色少华、神疲乏力、食少纳差、多梦不安、大便不调的症状。

综上所述, 建立在常规西药治疗、言语训练等康复治疗的基础上, 加减归脾汤可明显改善 cbIC 型 MMA 心脾两虚证 LDD 患儿的临床症状, 提高患儿的生活质量, 值得进一步深入研究。

利益冲突: 本研究不存在利益冲突。

参 考 文 献

- [1] 王丽雯, 倪敏, 贾晨路, 等. 应用串联质谱技术进行

- 河南省新生儿甲基丙二酸血症的筛查结果分析[J]. 中国优生与遗传杂志, 2019, 27(7): 846-848.
- [2] 马胜举, 赵德华, 马坤, 等. 河南省 2013-2019 年新生儿遗传代谢病筛查回顾性分析[J]. 检验医学与临床, 2020, 17(14): 1965-1968.
- [3] 陆相朋, 郑宏, 梁瑞星, 等. 甲基丙二酸血症 86 例患儿的神经发育特征[J]. 中华实用儿科临床杂志, 2020, 35(3): 221-226.
- [4] 李慧. 言语和语言障碍的行为遗传学研究[J]. 中国临床心理学杂志, 2012, 20(6): 789-793.
- [5] 葛娟, 乔凌燕, 李堂. 甲基丙二酸血症发病和诊治及预后的研究进展[J]. 中国儿童保健杂志, 2017, 25(3): 258-260, 264.
- [6] 郑宏, 陆相朋, 冯斌, 等. 甲基丙二酸尿症脑损伤患儿中医证候规律研究[J]. 中医学报, 2019, 34(9): 1953-1957.
- [7] 韩连书. 甲基丙二酸尿症生化基因诊断及产前诊断[J]. 中国实用儿科杂志, 2018, 33(7): 498-501.
- [8] 汪受传, 虞坚尔主编. 中医儿科学[M]. 第九版. 北京: 中国中医药出版社, 2012: 212-215.
- [9] 张庆苏. 基于 S-S 法的儿童语言治疗实践[J]. 中国听力语言康复科学杂志, 2020, 18(3): 229-232.
- [10] 郑筱萸主编. 中药新药临床研究指导原则(试行)[M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2022: 99-105.
- [11] 李璐, 张改秀. 甲基丙二酸血症的诊断及治疗研究进展[J]. 山东医药, 2020, 60(15): 99-103.
- [12] 刘怡, 刘玉鹏, 张尧, 等. 中国 1 003 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.
- [13] 郑宏, 陆相朋. 甲基丙二酸尿症的脑损伤及诊疗对策[J]. 中国实用儿科杂志, 2018, 32(7): 516-520.
- [14] Han BJ, Nie WY, Sun M, et al. Clinical presentation, molecular analysis and follow-up of patients with mut methylmalonic acidemia in Shandong province, China[J]. Pediatr Neonatol, 2020, 61(2): 148-154.
- [15] 清·程国彭著. 医学心悟[M]. 沈阳: 辽宁科学技术出版社, 1997: 84.
- [16] 明·李中梓著. 成莉校注. 医宗必读[M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2011: 4.
- [17] 张楚洁, 刘慧萍, 杨璐瑜, 等. 归脾汤有效成分与现代药理学的关联性[J]. 中成药, 2020, 42(6): 1553-1558.
- [18] 马扬, 沈瑞云, 张雨垚, 等. 语言发育迟缓儿童的发育水平和临床特征分析[J]. 北京医学, 2021, 43(5): 400-402.
- [19] Ma Y, Jonsson L, Feng T, et al. Variations in the home language environment and early language development in rural China[J]. Int J Environ Res Public Health, 2021, 18(5): 2671.
- [20] 林媛媛, 章依文. 学龄前语言障碍患儿执行功能的研究进展[J]. 中华儿科杂志, 2021, 59(3): 238-241.
- (收稿: 2022-06-08 在线: 2023-11-08)
- 责任编辑: 白霞

中国中西医结合杂志社微信公众号已开通

中国中西医结合杂志社已经开通微信公众号, 可通过扫描右方二维码或者搜索微信订阅号“中国中西医结合杂志社”加关注。本杂志社将通过微信不定期发送《中国中西医结合杂志》及 *Chinese Journal of Integrative Medicine* 的热点文章信息, 同时可查看两本期刊的全文信息, 欢迎广大读者订阅。

