

# 多种酰基辅酶 A 脱氢酶缺乏症的 筛查与诊治共识

中国妇幼保健协会儿童疾病与保健分会遗传代谢病学组

执笔:陈晓红 孙云 杨艳玲 韩连书 黄新文

通信作者:黄新文,Email:6305022@zju.edu.cn

**【摘要】** 多种酰基辅酶 A 脱氢酶缺乏症(multiple acyl-CoA dehydrogenase deficiency, MADD)又称戊二酸血症 II 型,是一种较为常见的脂肪酸氧化代谢紊乱,临床表现高度异质,从新生儿期至成年期均可发病。新生儿期发病者症状重,有致死性。迟发型者常有脂质沉积性肌病以及呕吐、肝病、脑病等表现。采用串联质谱技术进行血液酰基肉碱谱分析可进行新生儿筛查及高危筛查,迟发型 MADD 维生素 B<sub>2</sub> 治疗效果较好。本共识旨在规范 MADD 的筛查、诊断与治疗,以改善患者预后,减少死亡和残疾。

**【关键词】** 多种酰基辅酶 A 脱氢酶缺乏症; 戊二酸血症 II 型; 新生儿筛查; 串联质谱

**基金项目:**国家重点研发计划(2018YFC1002200,2017YFC1001700,2016YFC0901505)

DOI: 10.3760/cma.j.cn511374-20200829-00630

**Consensus on screening, diagnosis and treatment of multiple acyl-CoA dehydrogenase deficiency** *Division of Genetics and Metabolomics, Child Diseases and Health Care Branch, Chinese Association for Maternal and Child Health*

*Chen Xiaohong, Sun Yun, Yang Yanling, Han Lianshu, Huang Xinwen*

*Corresponding author: Huang Xinwen, Email:6305022@zju.edu.cn*

**【Abstract】** Multiple acyl-CoA dehydrogenase deficiency (MADD), also known as glutaricacidemia type II, is a relatively common disorder of fatty acid oxidation metabolism. The clinical manifestations are highly heterogeneous, symptoms can develop from newborn to adulthood. Neonatal onset type is more serious with high mortality. The symptoms of late onset patients include lipid deposition myopathy and vomiting, liver disease, and encephalopathy. Analysis of blood acyl carnitine spectrum by tandem mass spectrometry can be used for the screening. Late onset patients have relatively good prognosis with vitamin B<sub>2</sub> treatment. The purpose of this consensus is to standardize the diagnosis, treatment and management of MADD, so as to improve the prognosis of patients and reduce death and disability.

**【Key words】** Multiple acyl-CoA dehydrogenase deficiency; Glutaricacidemia type II; Neonatal screening; Tandem mass spectrometry

**Fund program:** National Key Research and Development Program (2018YFC1002200, 2017YFC1001700,2016YFC0901505)

DOI: 10.3760/cma.j.cn511374-20200829-00630

多种酰基辅酶 A 脱氢酶缺乏症(multiple acyl-CoA dehydrogenase deficiency, MADD) (OMIM 231680)又称戊二酸血症 II 型,属于常染色体隐性遗传病,是由于电子转移黄素蛋白(electron transfer flavoprotein, ETF)或电子转移黄素蛋白脱氢酶(electron transfer flavoprotein dehydrogenase, ETFDH)缺陷,引起线粒体呼吸链多种脱氢酶功能受阻,导致脂肪酸、支链氨基酸、维生素 B 及能量代谢障碍,最终引起骨骼肌、心肌、肝脏等多器官功能受损<sup>[1-2]</sup>。MADD 在亚洲地区发病率较高<sup>[3]</sup>,但由于该病新生儿筛查指标敏感性不够,存在漏筛,浙江省新生儿筛查 186 万例仅确诊 4 例<sup>[4]</sup>,占脂肪酸氧化代谢紊乱的 3.3%。随着串联质谱技术在临床应用,检出了

越来越多的临床病例,特别是在一些不明原因肝病和肌病患者中发现了不少的 MADD 患者<sup>[5-8]</sup>,Han 等<sup>[9]</sup>通过对近 2 万例临床高危检测共确诊 79 例 MADD,占脂肪酸氧化代谢紊乱的 53.7% (79/141)。MADD 为可治性疾病,晚发型患者维生素 B<sub>2</sub> 治疗效果非常好。为规范 MADD 的诊断与治疗,改善患者的预后,减少死亡及残疾,参考国内外的经验及指南,中国妇幼保健协会儿童疾病与保健分会遗传代谢病学组就 MADD 的筛查与诊治的相关问题进行了讨论,制订了以下共识。

## 1 病因及发病机制

脂肪酸是机体重要的能量来源,在禁食、饥饿以及

应激的情况下,脂肪酸进入线粒体进行 $\beta$ 氧化,在极长链、中链、短链酰基 CoA 脱氢酶作用下,生成乙酰辅酶 A 进入三羧酸循环。在此过程中产生的电子由经黄素腺嘌呤二核苷酸(flavinadenine dinucleotide, FAD)传递给 ETF,再转运至 ETFDH,由 ETFDH 结合的泛醌传递给呼吸链复合体 III,进行氧化磷酸化产生 ATP,为机体供能<sup>[10]</sup>。支链氨基酸脱氢酶、戊二酰辅酶 A 脱氢酶以及胆碱脱氢酶也需要 ETF 进行电子传递。因此, MADD 不仅影响脂肪酸的代谢,还影响氨基酸及胆碱的代谢<sup>[11-12]</sup>。位于线粒体基质内的 ETF 是由 ETFA 和 ETFB 这两个亚基组成的异源二聚体,并结合 FAD 和单磷酸腺苷(adenosine monophosphate, AMP)组成;位于线粒体内膜的 ETFDH 由 FAD 结合结构域、铁-硫簇结构域及辅酶 Q10 结合结构域组成<sup>[13-14]</sup>。当 ETF/ETFDH 功能缺陷使线粒体氧化呼吸链脱氢酶脱氢产生的电子不能传递,导致脂肪酸、氨基酸及胆碱代谢障碍,能量生成受阻而导致疾病。

## 2 遗传学

MADD 的病因为 *ETFA*(OMIM 608053)、*ETFB*(OMIM 130410)和 *ETFDH*(OMIM 231675)基因致病变异。*ETFA*、*ETFB* 分别编码电子传递链中电子转运黄素蛋白 ETF 二聚体中的 $\alpha$ 、 $\beta$ 亚基,*ETFDH* 编码电子转运黄素蛋白脱氢酶,均参与线粒体呼吸链中的电子转移<sup>[15]</sup>。*ETFA* 定位于 15q24.2-q24.3 区,共包含 12 个外显子;*ETFB* 定位于 19q13.41 区,共包含 6 个外显子;*ETFDH* 定位于染色体 4q32.1,包含 13 个外显子,编码 617 个氨基酸,*ETFDH* 基因变异多位于 FAD 结合结构域。3 个基因之一出现纯合或复合杂合变异,均可导致 MADD<sup>[16-17]</sup>。其中 *ETFDH* 基因变异多见,*ETFA*、*ETFB* 基因变异则较少见。我国的研究发现,南方 MADD 患者中以 *ETFDH* c.250G>A 变异最为常见,而北方患者以 c.389A>T 最为常见,c.770A>G 及 c.1227A>C 在南北方患者中发生率相当<sup>[18-22]</sup>。

临床表型与基因变异类型有一定的相关性<sup>[23-24]</sup>。无义变异、框移变异及剪切变异会导致 mRNA 降解通路激活及 ETF/ETFDH 酶复合体完全缺陷,临床表型较重,而错义变异及小片段缺失和插入变异有残余 ETF/ETFDH 酶活性,与轻型相关。基因变异后酶残余活性不仅与基因变异的类型和位置相关,同时也受到温度和分子伴侣等因素影响<sup>[25]</sup>。

## 3 临床表现

根据发病年龄,MADD 可分为 3 型,I 型和 II 型均于新生儿期发病,I 型伴多囊肾、面中部发育不全等先天畸形;III 型亦称迟发型,于婴儿期至成人期发

病<sup>[23,26-27]</sup>。新生儿期发病者多表现为肝肿大、非酮症性低血糖、高氨血症、呼吸窘迫、肌张力低下,部分有心肌病、脑病,多数治疗无效在新生儿期死亡,存活的患儿常由于肥厚性心肌病或瑞氏综合征样代谢失调于婴儿期死亡。迟发型患者临床表现相对较轻,主要表现为肌无力、运动不耐受、肌痛及横纹肌溶解症。多以躯干肌和颈伸肌群受累,咀嚼肌、呼吸肌也可受累,出现咀嚼无力、气短等症状,严重者可致急性呼吸衰竭;部分伴心脏增大、心肌病、肝大、肝损害和脂肪肝等器官损伤<sup>[16,22,26,28]</sup>。迟发型患者在发热、饥饿、疲劳、使用特殊药物或怀孕等应激情况下,肌无力会加重,可发生急性代谢紊乱,表现为呕吐、嗜睡、低血糖、代谢性酸中毒、肝衰竭或 Reyes 综合征样发作,一旦出现呼吸衰竭,需要辅助通气,严重者可猝死<sup>[29-30]</sup>。大部分患者对大剂量维生素 B<sub>2</sub> 反应良好,可以逆转症状。

MADD I 型多为 *ETF/ETFDH* 基因纯合无义变异;II 型 *ETF/ETFDH* 基因变异影响有重要功能的氨基酸或剪切位点,有少量的残余酶活性;III 型通常为 *ETFDH* 基因复合杂合变异,携带至少一个错义变异,且变异位置多不在酶的活性中心,对于 mRNA 剪接和稳定性影响较小,残余酶活性水平相对较高<sup>[31]</sup>。

## 4 实验室及其他检查

**4.1 生化检测** 稳定期可无异常,失代偿期可见低酮性低血糖、肝功能损害、肌酸激酶升高、血氨升高、高脂血症及高尿酸血症等。

**4.2 血液氨基酸、游离肉碱及酰基肉碱谱分析** 典型患者血短链、中链和长链酰基肉碱(C4~C18)均有不同程度增高;迟发轻型患者可仅显示中长链酰基肉碱(C6~C18)或者仅长链(C12~18)增高。部分患者血液游离肉碱降低,酰基肉碱谱可正常,补充左卡尼汀后才出现多个酰基肉碱的增高。

**4.3 尿有机酸分析** 主要是戊二酸和乳酸增高,也可有乙基丙二酸、2-羟基戊二酸、己二酸、辛二酸、癸二酸和十二烷二酸等二羧酸升高;迟发轻型患者可能仅乙基丙二酸、己二酸增高;无症状型患者尿有机酸可以正常<sup>[10,13,32]</sup>。

**4.4 影像检查** 超声或 CT 可见肝肿大或脂肪肝,部分患者见心脏扩大、肾囊肿。磁共振扫描可见肌肉脂质沉积,部分患者可见脑白质病变<sup>[33]</sup>。心电图以肌源性损害为主。

**4.5 肌肉活检** 显示肌纤维内大量脂滴沉积。电镜观察发现脂滴常出现在线粒体周围<sup>[34]</sup>,呈脂质沉积性肌病表现。

**4.6 酶活性检测** 皮肤成纤维细胞的脂肪酸流量分析显示 *ETF/ETFQO* 酶活性降低。

**4.7 基因检测** 为确诊 MADD 的重要依据。可采用



高通量测序技术对 *ETFA*、*ETFB*、*ETFDH* 基因进行检测,能够检出绝大部分的基因变异。最常见的变异基因为 *ETFDH*,占 90% 以上,多为迟发型;*ETFA*、*ETFB* 少见,多在新生儿起病。

## 5 新生儿筛查

典型的酰基肉碱谱改变为 C4~C18 增高,判断为初筛阳性,召回后复测相关指标仍增高者则需要进入诊断流程。

值得注意的是,新生儿筛查血液酰基肉碱谱改变有时不典型,一些患儿仅有长链酰基肉碱和/或中长链酰基肉碱增高,易与其他脂肪酸氧化代谢紊乱相混淆。有研究认为,新生儿筛查酰基肉碱谱 C4~C18 中有两个或两个以上增高,同时 $[C4 \times C5 \times C8 \times C14] / [C0 \times C3]$  值大于 0.005,应视为 MADD 高风险,须尽快进行尿有机酸分析和基因检测<sup>[35]</sup>,并注意与其他导致两种或多种酰基肉碱升高的疾病相鉴别。部分患者血酰基肉碱谱在新生儿期或儿童期未发病时可正常,在应激因素刺激下才会增高,建议优化串联质谱筛查 MADD 指标或者联合基因检测进行新生儿疾病筛查,以减少漏筛。

## 6 诊断

根据临床表现、血液酰基肉碱谱改变和基因分析结果可诊断。大多数患者在代谢失代偿期血液酰基肉碱和尿有机酸改变比较明显,但是在代谢稳定期,血液酰基肉碱和尿有机酸改变可能并不典型,因此单次的串联质谱法血液酰基肉碱谱检测不能排除 MADD。对于有肌病症状和组织学上经证实的脂质累积性肌病,但代谢改变不明显的患者,建议尽快进行基因分析,可为 MADD 患者的早期诊断及治疗提供帮助。

## 7 鉴别诊断

**7.1 血液短中长链酰基肉碱增高的疾病** 肉碱棕榈酰转移酶 II 缺乏症和肉碱酰基肉碱转位酶缺乏症主要为长链酰基肉碱(C12~C18:1 增高,其中 C16 和 C18:1 增高显著伴 C0 及 C0/C16+C18 下降);极长链酰基辅酶 A 脱氢酶缺乏症,也表现为长链酰基肉碱增高(C12~C18:1 增高,其中 C14:1 及其相关比值增高显著);中链酰基辅酶 A 脱氢酶缺乏,主要为 C8、C8/C10 增高,C10 正常或稍高。MADD 患者 C8、C10 均增高,C8/C10 正常,基因检测均可鉴别<sup>[36]</sup>。

**7.2 多发性肌炎** 表现为亚急性、进展性和对称性四肢近端无力,不伴皮疹,与迟发型 MADD 的患者表现类似,肌肉活检有明显炎性细胞浸润,血液酰基肉碱谱无特殊改变<sup>[37]</sup>。而 MADD 患者肌肉活检表现为脂质沉积,血液酰基肉碱谱检测可有典型改变。

**7.3 其他原因引起的肝病和心肌病** 血酰基肉碱谱和基因检测有助于鉴别诊断。

## 8 治疗

治疗原则:避免低血糖及能量代谢障碍的发生,避免劳累及饥饿。低脂高热量饮食,维生素 B<sub>2</sub> 治疗有效的患者应采用大剂量终生治疗。

**8.1 饮食及生活方式** MADD 患者应当低脂、高碳水化合物、中等量蛋白质饮食,避免剧烈运动,避免长时间空腹。婴儿需频繁喂养,每 2~3 小时喂奶一次,最长喂养间隔不宜超过 4 小时。

### 8.2 药物

**8.2.1 维生素 B<sub>2</sub>** 维生素 B<sub>2</sub> 是 FAD 前体,ETF 及 ETFDH 均由 FAD 作为辅因子,补充维生素 B<sub>2</sub> 可提高 FAD 的浓度,促使 FAD 与 ETF 结合,对 ETFDH 的催化活性及其折叠、组装和稳定性都有重要作用。绝大多数迟发型 100~300 mg/d 可改善临床症状和异常的酰基肉碱<sup>[9,16,23]</sup>,I 型和 II 型效果不佳<sup>[38]</sup>。

**8.2.2 左卡尼汀** MADD 患者常合并继发性肉碱缺乏,补充左卡尼汀(50~100 mg/kg/d),分 3 次口服,可维持正常血液游离肉碱浓度,辅助脂肪酸代谢,并促进毒性有机酸类代谢物排出<sup>[33,37]</sup>。

**8.2.3 辅酶 Q10** 辅酶 Q10 是 ETF/ETFDH 复合物的电子受体,同时有抗氧化作用<sup>[39]</sup>。MADD 患者多合并继发性辅酶 Q10 缺乏,影响细胞内线粒体呼吸链功能,补充辅酶 Q10 60~240 mg/d,分 2 次,可改善线粒体能量代谢<sup>[37]</sup>。

**8.2.4 苯扎贝特** 对于核黄素无反应型患者有效。建议剂量 10~20 mg/kg/d,分 2~3 次口服<sup>[30,38,40]</sup>。

**8.3 失代偿期处理** 抗感染、纠正低血糖及酸中毒、降氨等对症处理,缩短喂养间隔,可予鼻饲或静脉营养,维持足够热卡及水、电解质平衡,确保尿量 > 3 mL/kg/小时,以防出现急性肾功能衰竭。静脉注射左卡尼汀 50~100 mg/kg/d,分 2~4 次,避免肉碱耗竭,并促进有机酸排泄。

**8.4 随访监测** 所有 MADD 患者均应坚持长期规范的随访,包括体格发育、营养状况、神经精神评估,血生化、血肉碱谱、尿有机酸,肝脏超声、心电图、超声心动图、肌电图和头颅磁共振扫描等。临床症状好转,血糖、氨等生化指标正常,被认为治疗有效,部分患者治疗后酰基肉碱谱不能完全恢复正常,甚至较治疗前没有改变;因此治疗的目标不是控制酰基肉碱谱在正常水平,而是避免发生脑病、肌病、肝病等后遗症,维持正常生长发育。建议适度体育运动,但要避免长时间高负荷运动。

## 9 预后

新生儿期发病者死亡率高,存活者常遗留严重脑

病后遗症;迟发型患者预后较好,但仍有 5% 死于急性代谢紊乱<sup>[37]</sup>。即使成年后才发病的患者也可能发生代谢危象。

## 10 遗传咨询

MADD 为常染色体隐性遗传病,先证者父母多为杂合子,先证者同胞有 25% 概率为 MADD 患者,对同胞需要基因检测,可发现同胞患者,若再生育,则需要进行产前诊断。

总之,本共识为 MADD 筛查诊治提供建议,但仍需在实际操作中不断修改及完善。虽然 MADD 可防可治,但新生儿筛查漏筛率较高,导致部分病例出现不可逆的脑损伤等严重并发症。建议有条件的单位发展更多的新筛查技术,降低 MADD 筛查的假阴性率,提高确诊率,提升 MADD 筛查效率,降低致残以及病死率,改善患者的生活质量。

参加本共识讨论、制定的专家(按姓氏拼音排序):陈晓红(华中科技大学同济医学院附属武汉儿童医院);崔岚巍(哈尔滨医科大学附属第一医院);丰利芳(华中科技大学同济医学院附属武汉儿童医院遗传代谢内分泌科);韩蓓(南京医科大学附属儿童医院);韩连书(上海交通大学医学院附属新华医院);胡海利(安徽省妇幼保健院);黄新文(浙江大学医学院附属儿童医院国家儿童健康与疾病临床医学研究中心);黄小玲(东莞市妇幼保健院);孔元原(首都医科大学附属北京妇产医院);蓝丹(广西医科大学第一附属医院);马鸣(浙江大学医学院附属儿童医院国家儿童健康与疾病临床医学研究中心);牛婷婷(山东省妇幼保健院);孙云(南京医科大学附属妇产医院);王秀敏(上海交通大学医学院附属上海儿童医学中心);王彦云(南京医科大学附属妇产医院);文伟(南方医科大学深圳妇幼保健院);杨莹(贵阳市妇幼保健院);杨艳玲(北京大学第一医院);于飞(华中科技大学同济医学院附属湖北省妇幼保健院);张进(复旦大学基础医学院代谢与分子医学教育部重点实验室);张杰(云南省第一人民医院);张尧(北京大学第一医院);周文智(成都市妇女儿童中心医院)

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

## 参 考 文 献

- [1] Yotsumoto Y, Hasegawa Y, Fukuda S, et al. Clinical and molecular investigations of Japanese cases of glutaricacidemia type 2[J]. Mol Genet Metab, 2008, 94(1): 61-67. DOI: 10.1016/j.ymgme.2008.01.002.
- [2] Yamada K, Kobayashi H, Bo R, et al. Clinical, biochemical and molecular investigation of adult-onset glutaricacidemia type II: Characteristics in comparison with pediatric cases[J]. Brain Dev, 2016, 38(3): 293-301. DOI: 10.1016/j.braindev.2015.08.011.
- [3] 邢雅智,邱文娟. 多种酰基辅酶 A 脱氢酶缺乏症的诊治进展[J]. 国际儿科学杂志, 2010, 37(5): 518-520. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-4408.2010.05.025.
- Xing YZ, Qiu WJ. Progresses of diagnosis and therapy in multiple acyl-CoA dehydrogenase deficiency[J]. Int J Pediatr, 2010, 37(5): 518-520. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-4408.

- 2010.05.025.
- [4] 郑静,张玉,洪芳,等. 浙江省新生儿脂肪酸氧化代谢疾病筛查及随访分析[J]. 浙江大学学报(医学版), 2017, 46(3): 248-255. DOI:10.3785/j.issn.1008-9292.2017.06.04.
- Zheng J, Zhang Y, Hong F, et al. Screening for fatty acid oxidation disorders of newborns in Zhejiang province: prevalence, outcome and follow-up[J]. J Zhejiang Univ(Med Sci), 2017, 46(3): 248-255. DOI:10.3785/j.issn.1008-9292.2017.06.04.
- [5] 韩连书. 重视脂肪酸氧化代谢病的筛查与诊治[J]. 中国实用儿科杂志, 2019, 34(1): 6-10. DOI:10.19538/j.ek2019010604.
- Han LS. Paying attention to screening, diagnosis and treatment of fatty acid oxidation disorders[J]. Chin J Pract Pediatr, 2019, 34(1): 6-10. DOI:10.19538/j.ek2019010604.
- [6] 黄新文,张玉. 脂肪酸氧化代谢病新生儿筛查[J]. 中国实用儿科杂志, 2019, 34(1): 11-14. DOI:10.19538/j.ek2019010605.
- Huang XW, Zhang Y. Newborn screening for fatty acid oxidation disorders[J]. Chin J Pract Pediatr, 2019, 34(1): 11-14. DOI: 10.19538/j.ek2019010605.
- [7] Fan X, Xie B, Zou J, et al. Novel *ETFDH* mutations in four cases of riboflavin responsive multiple acyl-CoA dehydrogenase deficiency[J]. Mol Genet Metab Rep, 2018, 16: 15-19. DOI: 10.1016/j.ymgmr.2018.05.007.
- [8] Chen W, Zhang Y, Ni Y, et al. Late-onset riboflavin-responsive multiple acyl-CoA dehydrogenase deficiency (MADD): case reports and epidemiology of *ETFDH* gene mutations[J]. BMC Neurol, 2019, 19(1): 330. DOI: 10.1186/s12883-019-1562-5.
- [9] Han L, Han F, Ye J, et al. Spectrum analysis of common inherited metabolic diseases in Chinese patients screened and diagnosed by tandem mass spectrometry[J]. J Clin Lab Anal, 2015, 29(2): 162-168. DOI: 10.1002/jcla.21745.
- [10] Janeiro P, Jotta R, Ramos R, et al. Follow-up of fatty acid  $\beta$ -oxidation disorders in expanded newborn screening era[J]. Eur J Pediatr, 2019, 178(3): 387-394. DOI: 10.1007/s00431-018-03315-2.
- [11] Olsen RK, Kořna rikova E, Giancaspero TA, et al. Riboflavin-responsive and -non-responsive mutations in FAD synthase cause multiple acyl-CoA dehydrogenase and combined respiratory-chain deficiency[J]. Am J Hum Genet, 2016, 98(6): 1130-1145. DOI: 10.1016/j.ajhg.2016.04.006.
- [12] Barile M, Giancaspero TA, Leone P, et al. Riboflavin transport and metabolism in humans[J]. J Inherit Metab Dis, 2016, 39(4): 545-557. DOI: 10.1007/s10545-016-9950-0.
- [13] Yıldız Y, Talim B, Haliloglu G, et al. Determinants of riboflavin responsiveness in multiple acyl-CoA dehydrogenase deficiency[J]. Pediatr Neurol, 2019, 99: 69-75. DOI: 10.1016/j.pediatrneurol.2019.06.015.
- [14] Angelini C. Spectrum of metabolic myopathies[J]. Biochim Biophys Acta, 2015, 1852(4): 615-621. DOI: 10.1016/j.bbdis.2014.06.031.
- [15] Husen P, Nielsen C, Martino CF, et al. Molecular oxygen binding in the mitochondrial electron transfer flavoprotein[J]. J Chem Inform Model, 2019, 59(11): 4868-4879. DOI: 10.1021/acs.jcim.9b00702.
- [16] Whitaker CH, Felice KJ, Silvers D, et al. Fulminant lipid storage myopathy due to multiple acyl-coenzyme a dehydrogenase deficiency[J]. Muscle Nerve, 2015, 52(2): 289-293. DOI: 10.1002/mus.24552.
- [17] Chokchawong S, Kuo YT, Hsu SP, et al. ETF-QO mutants

- uncoupled fatty acid  $\beta$ -oxidation and mitochondrial bioenergetics leading to lipid pathology[J]. *Cells*, 2019, 8(2):1-19. DOI: 10.3390/cells8020106.
- [18] Zhu M, Zhu X, Qi XL, et al. Riboflavin-responsive multiple acyl-CoA dehydrogenation deficiency in 13 cases: and a literature review in mainland Chinese patients[J]. *J Hum Genet*, 2014, 59(5):256-261. DOI:10.1038/jhg.2014.10.
- [19] Wang Z, Chen X, Murong S, et al. Molecular analysis of 51 unrelated pedigrees with late-onset multiple acyl-CoA dehydrogenation deficiency(MADD) in southern China confirmed the most common *ETFDH* mutation and high carrier frequency of c.250G>A[J]. *J Mol Med*, 2011, 89(6):569-576. DOI: 10.1007/s00109-011-0725-7.
- [20] Wen B, Dai T, Li W, et al. Riboflavin-responsive lipid-storage myopathycaused by *ETFDH* gene mutation [J]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2010, 81(2):231-236. DOI: 10.1136/jnnp.2009.176404.
- [21] Wang Y, Zhao D, Hong D, et al. Hot spot mutations in electron transfer flavoprotein dehydrogenase gene of fiboflavin responsive lipid storage myopathy in 20 Chinese families[J]. *Chin J Neurol*, 2011, 44: 309-313, 27. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1006-7876.2011.05.005.
- [22] Xi J, Lu J, Zhao C, et al. Clinical features and electron transfer flavoprotein dehydrogenase gene mutation analysis in 35 Chinese patients with lipid storage myopathy[J]. *Chin J Neurol*, 2011, 44:314-321. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1006-7876.2011.05.006.
- [23] Van Rijt WJ, Ferdinandusse S, Giannopoulos P, et al. Prediction of disease severity in multiple acyl-CoA dehydrogenase deficiency: A retrospective and laboratory cohort study[J]. *J Inherit Metab Dis*, 2019, 42(5): 878-889. DOI: 10.1002/jimd.12147.
- [24] Touw CM, Derks TG, Bakker BM, et al. From genome to phenome-Simple inborn errors of metabolism as complex traits [J]. *Biochim Biophys Acta*, 2014, 1842(10):2021-2029. DOI: 10.1016/j.bbdis.2014.05.032.
- [25] Olsen RK, Andresen BS, Chfistensen E, et al. Clear relationship between ETF/ETFDH genotype and phenotype in patients with multiple acyl-CoA dehydrogenation deficiency[J]. *Hum Mutat*, 2003, 22(1):12-23. DOI: 10.1002/humu.10226.
- [26] Dernoncourt A, Bouchereau J, Acquaviva-Bourdain C, et al. Myogenic disease and metabolic acidosis: consider multiple acyl-coenzyme A dehydrogenase deficiency[J]. *Case Rep Crit Care*, 2019, 2019:1598213. DOI: 10.1155/2019/1598213.
- [27] Rabenstein M, Weis J, Abicht A, et al. Multiple acyl-CoA-dehydrogenase-mangel/glutaraziduria type II: schwierige diagnose, einfache therapie [J]. *Nervenarzt*, 2020, 91(4):349-352. DOI: 10.1007/s00115-020-00886-0.
- [28] 代东伶, 文飞球, 周少明, 等. 合并重度脂肪肝的迟发型多种酰基辅酶 A 脱氢酶缺乏症的临床表现及基因分析[J]. *中华医学遗传学杂志*, 2016, 33(2):191-194. DOI:10.3760/cma.j.issn.1003-9406.2016.02.014.
- Dai DL, Wen FQ, Zhou SM, et al. Clinical features and gene mutations in a patient with multiple acyl-CoA dehydrogenase deficiency with severe fatty liver[J]. *Chin J Med Genet*, 2016, 33(2):191-194. DOI:10.3760/cma.j.issn.1003-9406.2016.02.014.
- [29] 丰利芳, 陈晓红, 李东晓, 等. 上呼吸道感染患儿口服尼美舒利后发生瑞氏综合征及猝死样症状[J]. *中国当代儿科杂志*, 2018, 20(11):70-75. DOI: 10.7499/j.issn.1008-8830.2018.11.013.
- Feng LF, Chen XH, Li DX, et al. Reye syndrome and sudden death symptoms after oral administration of nimesulide due to upper respiratory tract infection in a boy[J]. *Chin J Contemp Pediatr*, 2018, 20(11):70-75. DOI: 10.7499/j.issn.1008-8830.2018.11.013.
- [30] 陆妹, 杨艳玲. 线粒体脂肪酸氧化代谢病与猝死[J]. *中国实用儿科杂志*, 2019, 34(7): 551-555. DOI: 10.19538/j.ek2019070606.
- Lu M, Yang YL. Mitochondrial fatty acid  $\beta$ -oxidation disorders and sudden death[J]. *Chin J Pract Pediatr*, 2019, 34(7):551-555. DOI:10.19538/j.ek2019070606.
- [31] Gregersen N, Andresen BS, Pedersen CB, et al. Mitochondrial fatty acid oxidation defects—remaining challenges[J]. *J Inherit Metab Dis*, 2008, 31(5): 643-657. DOI: 10.1007/s10545-008-0990-y.
- [32] Yang H, Zhao C, Tang MC, et al. Inborn errors of mitochondrial acyl-coenzyme a metabolism: acyl-CoA biology meets the clinic[J]. *Mol Genet Metab*, 2019, 128:30-44. DOI: 10.1016/j.ymgme.2019.05.002.
- [33] Angelini C, Pennisi E, Missaglia S, et al. Metabolic lipid muscle disorders: biomarkers and treatment. [J]. *Ther Adv Neurol Disord*, 2019, 12:1-15. DOI: 10.1177/1756286419843359.
- [34] Sharp LJ, Haller RG. Metabolic and mitochondrial myopathies [J]. *Neurol Clin*, 2014, 32(3):777-799, ix. DOI: 10.1016/j.ncl.2014.05.001.
- [35] Sahai I, Garganta CL, Bailey J, et al. Newborn screening for Glutaric Aciduria- II : The New England Experience[J]. *JIMD Rep*, 2014, 13:1-14. DOI: 10.1007/8904\_2013\_262.
- [36] 顾学范 主编. 临床遗传代谢病[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2015:155-158.
- Gu XF. eds. *Clinical Genetic Metabolic Diseases*[M]. Beijing: People's Medical Publishing House, 2015:155-158.
- [37] Vasiljevski ER, Summers MA, Little DG, et al. Lipid storage myopathies: current treatments and future directions[J]. *Prog Lipid Res*, 2018, 72:1-17. DOI: 10.1016/j.plipres.2018.08.001.
- [38] Yamaguchi S, Li H, Purevsuren J, et al. Bezafibrate can be a new treatment option for mitochondrial fatty acid oxidation disorders: evaluation by *in vitro* probe acylcarnitineassay[J]. *Mol Genet Metab*, 2012, 107(1-2): 87-91. DOI: 10.1016/j.ymgme.2012.07.004.
- [39] Cornelius N, Byron C, Hargreaves I, et al. Secondary coenzyme Q10 deficiency and oxidative stress in cultured fibroblasts from patients with riboflavin responsive multiple Acyl-CoA dehydrogenation deficiency[J]. *Hum Mol Genet*, 2013, 22(19): 3819-3827. DOI: 10.1093/hmg/ddt232.
- [40] Yamada K, Kobayashi H, Bo R, et al. Efficacy of bezafibrate on fibroblasts of glutaricacidemia type II patients evaluated using an *in vitro* probe acylcarnitineassay[J]. *Brain Dev*, 2017, 39(1): 48-57. DOI: 10.1016/j.braindev.2016.08.004.

(收稿日期:2020-08-29)

(本文编辑 张谦)