

论著·临床研究

中链酰基辅酶 A 脱氢酶缺乏症 新生儿筛查及随访研究

童凡¹ 蒋萍萍^{1,2} 杨茹莱¹ 黄晓磊¹ 周雪莲¹ 洪芳¹ 钱古桢¹ 赵正言¹ 舒强¹

(1. 浙江大学医学院附属儿童医院遗传代谢科, 浙江 杭州 310052;
2. 浙江大学医学院遗传学研究所, 浙江 杭州 310058)

[摘要] **目的** 探讨中链酰基辅酶 A 脱氢酶缺乏症(MCADD)中国人群流行病学特征、表型、基因型及预后。**方法** 回顾性分析 2009 年 1 月至 2018 年 6 月期间经高效液相色谱串联质谱(HPLC-MS/MS)筛查并结合基因检测诊断为 MCADD 的新生儿资料。**结果** 2674835 例接受筛查的新生儿中诊断 MCADD 的 12 例(1/222902)。其中 10 例接受基因检测,发现 ACADM 基因 16 个突变位点的 13 种突变类型:7 种为已报道突变(p.T150Rfs*4、p.M1V、p.R206C、p.R294T、p.G310R、p.M328V、p.G362E);5 种新突变(p.N194D、p.A324P、p.N366S、c.118+3A>G、c.387+1del G)和 1 例 11 号外显子缺失,以 p.T150Rfs*4 最常见(4/16)。ACADM 基因突变位点检出率 80%。未见表型-基因型相关性。确诊后给予饮食指导及对症治疗,随访 4-82 个月期间未见急性代谢失衡发作,除 1 例合并脑发育不良外均预后良好。**结论** MCADD 在中国南方人群相对罕见;p.T150Rfs*4 为中国人群热点突变;筛查阳性的病例建议联合辛酰基肉碱检测及基因判断。 [中国当代儿科杂志, 2019, 21(1): 52-57]

[关键词] 中链酰基辅酶 A 脱氢酶;患病率;基因型;新生儿

Medium-chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency: neonatal screening and follow-up

TONG Fan, JIANG Ping-Ping, YANG Ru-Lai, HUANG Xiao-Lei, ZHOU Xue-Lian, HONG Fang, QIAN Gu-Ling, ZHAO Zheng-Yan, SHU Qiang. Department of Genetics and Metabolism, Children's Hospital, Zhejiang University School of Medicine, Hangzhou 310052, China (Shu Q, Email: shuqiang@zju.edu.cn)

Abstract: Objective To investigate the epidemiological characteristics, phenotype, genotype, and prognosis of medium-chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency (MCADD) in the Chinese population. **Methods** A retrospective analysis was performed for the clinical data of the neonates who underwent screening with high-performance liquid chromatography-tandem mass spectrometry from January 2009 to June 2018 and were diagnosed with MCADD by gene detection. **Results** A total of 2674835 neonates underwent neonatal screening, among whom 12 were diagnosed with MCADD. Gene detection was performed for 10 neonates with MCADD and found 13 mutation types at 16 mutation sites of the ACADM gene, among which there were 7 reported mutations (p.T150Rfs*4, p.M1V, p.R206C, p.R294T, p.G310R, p.M328V, and p.G362E), 5 novel mutations (p.N194D, p.A324P, p.N366S, c.118+3A>G, and c.387+1del G), and 1 exon 11 deletion; p.T150Rfs*4 was the most common mutation (4/16). The detection rate of mutation sites in the ACADM gene was 80%. No phenotype-genotype correlation was observed. Dietary guidance and symptomatic treatment were given after confirmed diagnosis. No acute metabolic imbalance was observed within 4-82 months of follow-up. All neonates had good prognosis except one who had brain dysplasia. **Conclusions** MCADD is relatively rare in southern China, and p.T150Rfs*4 is a common mutation in the Chinese population. Cases with positive screening results should be evaluated by octanoylcarnitine C8 value and gene detection. [Chin J Contemp Pediatr, 2019, 21(1): 52-57]

Key words: Medium-chain acyl-CoA dehydrogenase; Prevalence rate; Genotype; Neonate

[收稿日期] 2018-08-20; [接受日期] 2018-11-14

[基金项目] 国家重点研发计划(2017YFC1001704, 2017YFC1001702); 国家自然科学基金(81741090)。

[作者简介] 童凡, 女, 硕士研究生, 主任医师。

[通信作者] 舒强, 男, 主任医师, 教授。Email: shuqiang@zju.edu.cn。

中链酰基辅酶A脱氢酶缺乏症 (medium chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency, MCADD; OMIM 201450) 是由于 ACADM (OMIM 607008) 基因异常导致中链酰基辅酶A脱氢酶 (medium chain acyl-CoA dehydrogenase, MCAD) 功能缺陷, 因此能量生成减少和毒性代谢产物蓄积, 属于常染色体隐性遗传病, 1982年由 Kølvrå 首次报道^[1]。该病起病隐匿, 首次发病的病死率及神经系统后遗症发生率高, 其患病率、基因型存在明显种族差异^[2]。目前国内尚无 MCADD 流行病学、基因型及远期预后的报道。本研究基于浙江省新生儿疾病筛查中心 2009年1月至2018年6月的高效液相色谱串联质谱 (high-performance liquid chromatography tandem mass spectrometry, HPLC-MS/MS) 筛查资料库, 分析中国新生儿 MCADD 患病率, 探讨其表型、基因型特征及预后, 为 MCADD 防控提供循证依据。

1 资料与方法

1.1 研究对象

2009年1月至2018年6月2674835例新生儿接受 HPLC-MS/MS 筛查。样本的采集和检测均在监护人签署知情同意书的情况下完成。

1.2 HPLC-MS/MS 检测酰基肉碱和尿有机酸

生后 72~120 h 足底采血, 滴于 Schleicher & Schuell 903 滤纸, 阴干。干血滤纸片经多种氨基酸、肉碱测定试剂盒 (串联质谱法, PerKin Elmer) 处理, 经串联质谱仪检测酰基肉碱。

对于干血滤纸酰基肉碱筛查的疑诊新生儿取新鲜尿样进行尿有机酸检测, 予以尿素酶、盐酸羟胺、氢氧化钠和盐酸处理, 加入内标 17 烷酸, 乙酸乙酯萃取 2 次, 经甲基硅烷化衍生后上机 (岛津 GC/MS-QP2010) 检测。

1.3 基因突变分析

对于干血滤纸酰基肉碱筛查疑诊 MCADD 的病例, 经家长知情同意, 取患儿及父母外周血标本进行二代高通量测序 (靶向测序包, 包括 ACADVL、ACADM、ACADS、SLC22A5、SLC25A20、CPT1A、CPT2、HADH、HADHA、HADHB、ETFA、ETFB、ETFDH、ETHE1、ACAD8、ACADSB、OXCT1、SUCLA2、SUCLG1、SUCLG2、TMEM70 等基因)。检测 ACADM 基因

突变并进行 Sanger 测序验证, 检测到 ACADM 单个变异位点者加用 q-PCR 方法检测。

1.4 MCADD 诊断及筛查可疑的判断依据

筛查可疑的判断参照文献^[2-3], 以辛酰基肉碱 (C8) 高于正常 2 倍, 或 C8 合并 C8/C10 (辛酰基肉碱/癸酰基肉碱) 增高者作为 MCADD 可疑病例。MCADD 诊断根据基因检测发现 ACADM 基因突变或根据 C8 持续增高确诊^[2]。

2 结果

2.1 筛查结果

共筛查 2674835 例新生儿, 可疑阳性 161 例, 其中 12 例持续 3 次以上增高, 其余恢复正常, 12 例中 10 例进行基因检测 (2 例拒绝基因检测)。结合 C8 和基因检测结果, 最终 12 例足月新生儿确诊为 MCADD, 患病率 1/222902。除外不合格血片及筛查阳性患者, C8、C8/C10 正常范围分别为 0.02~0.17 $\mu\text{mol/L}$ 和 0.44~2.00。

2.2 特殊生化结果

确诊为 MCADD 的病例初筛时 C8 为 0.58~11.39 $\mu\text{mol/L}$, C8/C10 为 0.91~21.08; 随访中 C8、C8/C10 波动明显, 除 1 例 C8/C10 有 1 次正常, 其余均高于正常范围; 12 例新生儿均检测了尿有机酸, 仅 1 例合并戊二酸及辛二酸增高。见表 1。

2.3 基因检测结果

10 例进行基因检测的患儿均检测到 ACADM 基因突变, 共发现 13 种突变类型 (未发现其它可致 C8 增高的相关基因变异): 包括 7 种已报道的突变: p.T150Rfs*4、p.M1V、p.R206C、p.R294T、p.G310R、p.M328V、p.G362E 和 5 种新突变: p.N194D、p.A324P、p.N366S、c.118+3A>G、c.387+1del G, 其中 p.T150Rfs*4 为框移突变, c.118+3A>G、c.387+1del G 为剪接突变, 其余均为错义突变, 所有突变均遗传自父亲或者母亲; 1 例 11 号外显子缺失 (发现单个突变位点者加做 q-PCR) 为父源性, 其母亲为 11 号外显子重复 (HPLC-MS/MS 检测未见异常)。见表 2 及图 1~2。以 p.T150Rfs*4 的发生率最高, 占 25%, 其余均为散发。3 种新的错义突变用 PolyPhen-2 (<http://genetics.bwh.harvard.edu/pph2/>)、SIFT (<http://sift.jcvi.org/>)、MutationTaster (<http://www.mutationtaster.org/>)、

FATHMM (<http://fathmm.biocompute.org.uk/>) 等进行功能预测提示有害, 见表3。另2种新剪接突变对蛋白功能影响大, 据ACMG评判标准归为致病

性。患儿基因突变位点分散, 未能发现生化表型与基因型的相关性。

表1 MCADD 患儿临床特征汇总

病例号	性别	出生胎龄 (周)	出生体重 (kg)	初筛 C8 (μmol/L)	初筛 C8/C10	C8 波动范围 (μmol/L)	随访时间 (月)	其它异常
1	女	40	3.3	2.53	21.08	2.53~3.47	82	C0 10.0 μmol/L, SGPT 114 U/L
2	男	40	3.6	5.14	11.96	1.83~5.14	64	C0 6.52 μmol/L
3	男	38	3.0	5.95	4.19	0.27~5.95	57	3 羟基戊二酸、辛二酸增高
4	男	39	3.6	1.77	3.34	0.3~1.77	26	C0 9.43 μmol/L
5	男	38	2.9	0.76	3.62	0.57~1.16	23	脑白质发育不良
6	男	37	4.6	11.32	17.15	1.31~11.32	19	C0 9.8 μmol/L
7	男	39	3.5	1.52	12.67	1.03~6.17	16	C0 7.67 μmol/L, SGPT 114 U/L
8	女	39	3.0	5.93	9.72	0.76~0.93	11	卵圆孔未闭
9	女	40	3.2	10.35	15.68	2.29~10.35	10	
10	男	37	2.6	8.00	13.11	1.01~8.00	8	房间隔缺损
11	男	38	3.5	11.17	15.73	4.20~11.73	5	
12	女	39	3.2	11.39	14.24	2.67~11.39	4	

注: C0 正常范围: 10.28~54.24 μmol/L; SGPT 正常范围: 0~40 U/L。

表2 MCADD 患儿变异位点汇总 (NM_000016.4)

病例号	突变 1 (母源)	属性	突变 2 (父源)	属性
1	p.R294T, c.881G>C	致病 / 可能致病	p.A324P, c.970G>C	新位点
2	p.N194D, c.580A>G	新位点	del exon 11	
3	c.387+1 delG, splicing	新位点	p.M328V, c.982A>G	致病
5	p.G310R, c.928G>A	致病	c.118+3A>G, splicing	新位点
6	p.N366S, c.1097A>G	新位点		
7	c.449_452 del CTGA, p.T150Rfs*4	致病		
8	p.M1V, c.1A>G	可能致病	p.R206C, c.616C>T	致病
9	c.449-452 del CTGA, p.T150Rfs*4	致病	c.449-452del CTGA, p.T150Rfs*4	致病
10	c.449-452 del CTGA, p.T150Rfs*4	致病		
11			p.G362E, c.1085G>A	致病

注: ACADM 基因变异分类评估通过检索 ExAC、GnomAD、1000 Genomes、ClinVar、PubMed 等数据库综合评估。

表3 3种新的错义突变的致病性预测

	Amino acid change	Func.ref	SIFT	Polyphen2	MutationTaster	FATHMM	PROVEAN	MetaLR	M-CAP
exon7	c.580A>G p.N194D	nonsynonymous	D	D	D	D	D	D	D
exon11	c.970 G>C p.A324P	nonsynonymous	D	D	D	D	D	D	D
exon11	c.1097A>G p.N366T	nonsynonymous	T	D	D	D	D	D	D

注: [D] Deleterious or Damaging; [T] Tolerated

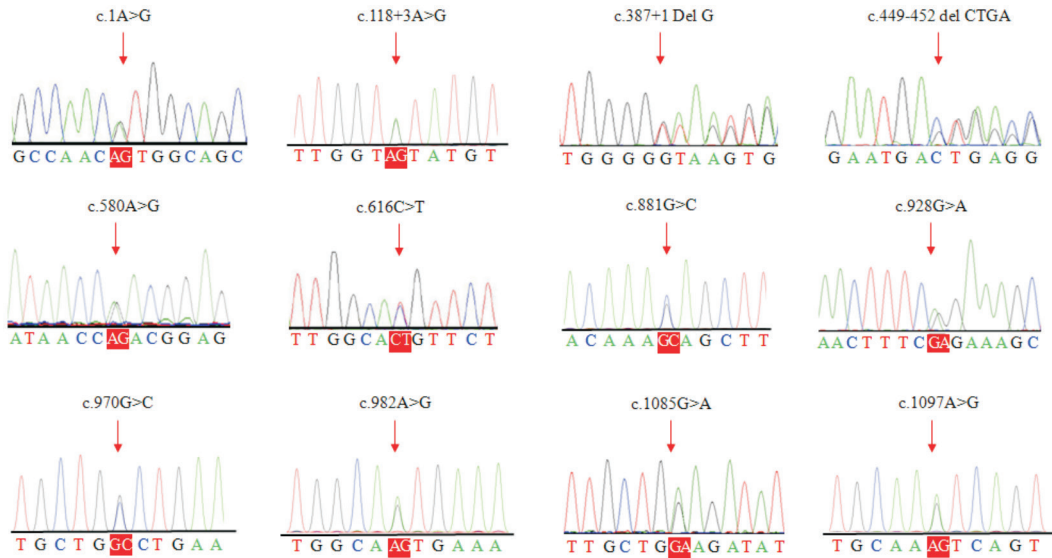


图1 13种突变的Sanger测序图

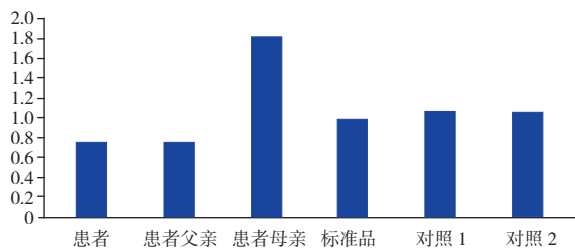


图2 病例2 ACADM 基因 11 号外显子改变 及其父亲的 11 号外显子缺失。

2.4 临床表型及治疗结局

诊断后均给予饮食指导及健康教育。随访至4~82月龄，随访中未见急性代谢失衡发作，5例患儿无症状状态下各出现1次C0降低，发生在5月龄至4岁，经左卡尼汀(每日50~100 mg/kg)口服，1个月后C0均恢复正常，停药后未发现C0改变；随访中除1例C8/C10有1次正常，其余C8、C8/C10检测均高于正常。出生时合并肝功能损害的2例，经复方甘草酸苷、肌苷治疗3个月后恢复正常；血糖、肝肾功能、肌酸激酶、心肌酶随访均正常。心脏超声检查提示合并房间隔缺损、卵圆孔未闭各1例，6个月时自行恢复；所有患儿心电图未见异常，心超未见心肌病表现或心功能异常。合并脑发育不良1例(MRI提示脑白质髓鞘发育落后)。除合并脑发育不良的1例，所有患儿随访体格发育正常，Bayley发育量表检测均正常。

3 讨论

MCADD患病率存在明显种族差异，新生儿患病率以德国较高，为1:4900~1:8500；美国1:13000~1:19000；亚洲人群患病率相对较低，日本新生儿患病率为1:51000；中国台湾地区1:263500^[2,4]。本研究总结10年新生儿串联质谱筛查数据，获得中国南方人群MCADD患病率为1:222902，与我国台湾地区接近。

MCAD是酰基辅酶A脱氢酶家族成员之一，位于线粒体基质，特异性催化中链脂肪酸β氧化的第一步。MCAD功能缺陷时己酰基肉碱(C6)以及C8、C10增高，C8升高更明显，是其特征性变化，因此将C8作为MCADD新生儿筛查指标。但继发肉碱缺乏时，C0低，C6~C10升高不明显，结合C8/C10比值可提高敏感性及准确性^[2,5-6]。本研究基于260余万新生儿HPLC-MS/MS筛查数据，得出C8、C8/C10正常范围为0.02~0.17 μmol/L和0.44~2.00，为MCADD新生儿筛查切值的确立及诊断提供了一定的循证依据，但中国MCADD新生儿C8、C8/C10筛查切值的建立有待不同地区更多样本数据的积累及综合分析软件的研发。本研究所有病例初筛时C8、C8/C10均高于正常范围2倍以上，随访中除1例C8/C10有1次检测正常，其余均高于正常范围。但需注意以C8筛查新生儿群

体 MCADD, 在无代谢压力如发热、饥饿、手术、预防接种等诱发分解代谢的情况下, 可出现假阴性; C8 在其他遗传代谢病、接受丙戊酸钠治疗或喂食富含中链甘油三酯饮食的新生儿也会升高^[2]。国外不同筛查中心以酰基肉碱分析筛查 MCADD 的阳性预测值差异显著, 约 8%~78%^[7]。诊断后分析工具 R4S (<https://www.nbstrn.org/research-tools/lab-performance-database>) 及 CLIR (<https://www.clir-r4s.org/>) 可以对被认为异常的酰基肉碱结果进行综合分析和鉴别以提高筛查、诊断效率^[8]。

MCADD 患者的尿二羧酸(己二酸、辛二酸、癸二酸等)可增高, 但病情稳定时正常。因此尿有机酸分析适用于 MCADD 急性发作的诊断, 不适用于新生儿筛查^[2]。本研究仅 1 例合并尿戊二酸及辛二酸增高。文献^[9]报道急性发作期 5-羟己酸、己基甘氨酸、苯丙基甘氨酸、环庚甘氨酸特别是亚乙基甘氨酸是 MCADD 的额外生化标志, 可作为诊断的首选检测。

ACADM 基因是目前发现的 MCADD 唯一致病基因, 位于染色体 1p31.1, 包含 12 个外显子, 迄今已至少报道 160 余种突变位点, 以错义突变为 主 (<http://www.hgmd.cf.ac.uk/ac/index.php>)^[2]。MCADD 在欧裔尤其是北欧人群很常见, 最常见的突变是位于 11 号外显子的 c.985A>G (p.K304E), 第二常见突变是 c.199T>C (p.Y42H)^[2], 本研究均未发现这些突变。阿拉伯人的奠基者突变可能是 c.362C>T^[10]。日本、韩国人群有 449-452del4 (p.T150Rfs*4) 突变位点报道^[11-12]。本研究 10 例患儿共发现 13 种变异, 以错义突变为 主, 其中 p.T150Rfs*4 为热点突变, 占 25%, 提示该突变可能为亚洲人群的热点突变。

MCADD 可通过基因检测发现 ACADM 等位基因致病性突变确诊, 或通过 MCAD 酶活性检测确诊, 目前多通过基因检测诊断^[2]。本研究 10 例患儿均检测到 ACADM 基因突变, 共发现 13 种突变包括新突变和已报道突变, 因检测到等位基因的 16 个突变位点, 突变位点检出率 80%, 低于国外文献报道^[2]。由于某些突变位点位于内含子剪接部位、调控区或存在片段缺失, 通过常用高通量测序不能发现, 故一部分常染色体隐性遗传代谢病患者仅能检测到 1 个突变位点甚至不能检测到突变位点, 这部分患者除了通过全基因测序、q-PCR

寻找突变位点, 还可依据其特殊生化表型进行鉴别诊断。如本组患儿中 4 例经高通量测序仅检测到单个变异位点, 其中 1 例经 q-PCR 发现父源性 ACADM 11 号外显子缺失得以确诊; 另外 3 例的家长拒绝进一步遗传学检测, 随访至 5~19 月龄, 在无任何应激、疾病情况下 C8 及 C8/C10 比值持续增高, 且高通量测序未发现其他致 C8 增高的遗传代谢病基因(如 ETFA、ETFB、ETFDH 基因)变异, 最终诊断为 MCADD。Janzen 等^[13]报道 1 种快速酶检测方法诊断 30 例 MCADD。但 MCAD 酶活性检测方法较复杂, 皮肤、肝脏等组织标本获取困难, 临床难以推广。因此, 对于筛查阳性病例建议联合 C8 及基因检测进行确诊。

MCADD 典型临床表现是在饥饿、疾病或应激状态下的低血糖、呕吐、昏睡、癫痫发作, 多在 3~24 月龄起病, 也可在成年期起病, 间歇期往往正常或终身无症状; MCADD 患者死亡率高, 发病的患者中约 25% 死亡, 成人期急性起病的患者死亡率可达 50%。约 1/3 的患者于急性发病后出现后遗症。轻症、成人型患者仍有猝死风险^[2]。因此对 MCADD 的早期诊治是改善预后的关键。MCADD 患者应注意避免禁食、保证热量供应, 避免高脂饮食及富含中链脂肪酸奶粉^[14]。Derks 等^[15]研究了 MCADD 无症状患儿禁食耐受时间, 6~12 个月婴儿的最长禁食时间应小于 8 小时; 1~2 岁幼儿小于 10 小时; >2 岁者小于 12 小时。急性期患者最重要的治疗是通过口服碳水化合物逆转分解代谢, 促进持续的合成代谢。如果患者无法通过口服维持正常代谢, 应立即静脉注射葡萄糖: 25% 葡萄糖 2 mL/kg 稀释后静脉推注或 10% 葡萄糖以每分钟 10~12 mg/kg 的速度输注以维持高于 5 mmol/L 的血糖水平^[2]。本组病例诊断后均给予饮食指导及健康教育, 随访至 4~82 月龄未见急性代谢失衡发作, 随访中 5 例出现 C0 减低, 经护肝、口服左卡尼汀等对症治疗, 预后良好。

MCADD 基因型与临床表型的关系尚不明确, 由于影响因素较复杂, 目前研究表明通过基因型不能准确预测患者的临床表型或疾病严重程度^[2]。同一家族 MCADD 患者具有不同临床表型很常见; 轻症生化表型的个体仍有可能出现危及生命的症状^[16]。本研究发现同一患儿在无急性代谢失衡状态下 C8 及其比值波动明显, 亦提示其表型-基因

型无明确相关性。

综上所述, MCADD 在中国南方人群相对罕见, ACADM 突变以错义突变为主, 多数散发, p.T150Rfs*4 为中国人热点突变, 筛查阳性的病例建议联合 C8 及基因检测进行诊断。

[参 考 文 献]

- [1] Kølvrå S, Gregersen N, Christensen E, et al. In vitro fibroblast studies in a patient with C6-C10-dicarboxylic aciduria: evidence for a defect in general acyl-CoA dehydrogenase[J]. Clin Chim Acta, 1982, 126(1): 53-67.
- [2] Matern D, Rinaldo P. Medium-chain acyl-coenzyme A dehydrogenase deficiency[M]// GeneReviews: Genetic Disease Online Reviews at GeneTests-GeneClinics. Seattle: University of Washington, 2015.
- [3] Oerton J, Khalid JM, Besley G, et al. Newborn screening for medium chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency in England: prevalence, predictive value and test validity based on 1.5 million screened babies[J]. J Med Screen, 2011, 18(4): 173-181.
- [4] Chien YH, Lee NC, Chao MC, et al. Fatty acid oxidation disorders in a Chinese population in Taiwan[J]. JIMD Rep, 2013, 11: 165-172.
- [5] Matern D. Acylcarnitines[M]//Blau N, Duran M, Gibson KM, et al. Physician's Guide to the Diagnosis, Treatment, and Follow-up of Inherited Metabolic Diseases. Heidelberg: Springer-Verlag, 2014: 775-784.
- [6] Hall PL, Wittenauer A, Hagar A. Newborn screening for medium chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency: performance improvement by monitoring a new ratio[J]. Mol Genet Metab, 2014, 113(4): 274-277.
- [7] Lindner M, Hoffmann GF, Matern D. Newborn screening for disorders of fatty-acid oxidation: experience and recommendations from an expert meeting[J]. J Inherit Metab Dis, 2010, 33(5): 521-526.
- [8] Rinaldo P. Retrospective and prospective data mining to develop continuous, covariate-adjusted reference and disease percentiles for biomarkers of metabolic disease[J]. Clin Chem Lab Med, 2017, 55: 1200-1201.
- [9] Gregersen N, Kølvrå S, Rasmussen K, et al. General (medium-chain) acyl-CoA dehydrogenase deficiency (non-ketotic dicarboxylic aciduria): quantitative urinary excretion pattern of 23 biologically significant organic acids in three cases[J]. Clin Chim Acta, 1983, 132(2): 181-191.
- [10] Al-Hassnan ZN, Imtiaz F, Al-Amoudi M, et al. Medium-chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency in Saudi Arabia: incidence, genotype, and preventive implications[J]. J Inherit Metab Dis, 2010, 33(Suppl 3): S263-S267.
- [11] Shigematsu Y, Hirano S, Hata I, et al. Newborn mass screening and selective screening using electrospray tandem mass spectrometry in Japan[J]. J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci, 2002, 776(1): 39-48.
- [12] Ensenauer R, Winters JL, Parton PA, et al. Genotypic differences of MCAD deficiency in the Asian population: novel genotype and clinical symptoms preceding newborn screening notification[J]. Genet Med, 2005, 7(5): 339-343.
- [13] Janzen N, Hofmann AD, Schmidt G, et al. Non-invasive test using palmitate in patients with suspected fatty acid oxidation defects: disease-specific acylcarnitine patterns can help to establish the diagnosis[J]. Orphanet J Rare Dis, 2017, 12(1): 187.
- [14] Piercy H, Machaczek K, Ali P, et al. Parental experiences of raising a child with medium chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency[J]. Glob Qual Nurs Res, 2017, 4: 2333393617707080.
- [15] Derks TG, Van Spronsen FJ, Rake JP, et al. Safe and unsafe duration of fasting for children with MCAD deficiency[J]. Eur J Pediatr, 2007, 166(1): 5-11.
- [16] Dessein AF, Fontaine M, Andresen BS, et al. A novel mutation of the ACADM gene (c.145C>G) associated with the common c.985A>G mutation on the other ACADM allele causes mild MCAD deficiency: a case report[J]. Orphanet J Rare Dis, 2010, 5: 26.

(本文编辑: 俞燕)