

文章编号 1006-8147(2022)05-0572-05

综述

儿童极长链酰基辅酶 A 脱氢酶缺乏症诊疗新进展

李冰 综述, 王晓敏 审校

(天津大学儿童医院重症医学科, 天津 300134)

摘要 极长链酰基辅酶 A 脱氢酶缺乏症 (VLCADD) 是线粒体脂肪酸 β 氧化初始阶段酶的缺陷所致脂肪酸代谢障碍疾病。发生在从出生到青春期的任意阶段, 临床表型存在异质性, 其严重程度和时间具有显著特征。常见的确诊方法是血浆酰基肉碱谱和 ACADVL 基因分子检测, 亦可通过酶学检测、脂肪酸氧化流量分析、二代测序 (NGS)、体外探针测定、免疫印迹法等辅助诊断。治疗应避免长时间禁食, 补充中链三酰甘油 (MCT)、低长链脂肪酸、高碳水化合物饮食, 应用提高残余酶活性药物、补充三羧酸循环中间代谢产物等方式改善代谢异常。因此通过早期积极筛查及诊断, 指导临床医生对疾病认识并早期干预治疗, 可极大地降低患儿的病死率。

关键词 极长链酰基辅酶 A 脱氢酶缺乏症; ACADVL 基因; 儿童; 诊断; 治疗

中图分类号 R725.8

文献标志码 A

极长链酰基辅酶 A 脱氢酶缺乏症 (very long chain acyl-CoA dehydrogenase disease, VLCADD) 是由 ACADVL 基因编码的酶致病性突变引起线粒体脂肪酸氧化障碍的常染色体隐性遗传性疾病, 在能量分解代谢过程中代谢产物堆积及能量产生不足而出现不同严重程度的多脏器功能受累、脏器功能衰竭^[1]。欧洲和美国新生儿发病率在 1:100 000 到 1:30 000 之间, 亚洲发病率范围为 1/1 400 000~1/380 000^[2]。而在中国苏州人口中, VLCADD 的发病率为 1/70 424, 高于许多亚洲国家, 成为第二常见的脂肪酸氧化异常疾病^[3]。但因发病率极低, 中国将此疾病列为“罕见病”。疾病严重程度不等, 起因、临床特点、诊断及治疗策略等具有显著特征。

1 VLCADD 代谢及基因

1.1 极长链酰基辅酶 A 脱氢酶 (VLCAD) 与氧化供能 线粒体 VLCAD 是脂肪酸 β 氧化初始阶段的关键酶, 在肝细胞、心肌细胞、骨骼肌细胞、皮肤成纤维细胞多种组织中均检测到酶表达。VLCAD 经肉碱作用于长链脂肪酸酰辅酶 A, 首先通过肉碱棕榈酰转移酶 I (carnitine palmitoyltransferase-1, CPT1) 与肉碱结合, 再通过肉碱酰基转位酶 (carnitine-acyl-carnitine translocase, CACT) 穿过线粒体内膜, 在肉碱棕榈酰转移酶 2 (carnitine palmitoyltransferase-2, CPT2) 的作用下释放到线粒体基质中, 此过程每次生成一个乙酰辅酶 A 和减少 2 个碳原子的脂酰辅酶 A, 并将游离肉碱转运回细胞质^[4]。乙酰辅酶 A 不能参与三羧酸循环进行氧化磷酸化而出现氧化供

能不足, 中间代谢产物累积导致多脏器功能损害。

1.2 VLCADD 的基因 VLCADD 的致病基因 ACADVL 基因 (OMIM 609575) 位于线粒体内膜染色体 17p13.1, 长约 5.4 kb, 含 20 个外显子, 编码 655 个氨基酸前体蛋白, 构成 70kD 的多肽同型二聚体。已发现 400 多个 ACADVL 基因突变位点^[5], 其变异有一定的地域特征。Pena 等^[6]报道美国新生儿 46 例患者中有 21 例为 c.848T>C 纯合子或杂合子, 而 Hesse 等^[7]对德国、加拿大、意大利和奥地利的 403 名新生儿筛查中结论相同; 沙特阿拉伯等中东国家发现 c.65C>A (p.Ser22) 为最常见的变异^[8]。童凡等^[9]报道的中国浙江 9 例新生儿所携带的 9 种不同基因型, 其中 89% 为复合杂合变异。亚洲及中国人群中 c.1345G>A 为潜在热点变异^[10], 而中国河南省新生儿疾病筛查中心共检出 11 种变异^[11], 仅在 2 例患者检出 c.65C>A, 未发现热点变异。已检测到 ACADVL 基因变异有错义变异、无义变异、移码、截短、剪切变异、框移变异, 这些变异导致 VLCAD 部分或完全失去酶活性, 目前报道相同变异基因, 而表型不同, 由于累及心肌细胞, 患儿死亡率增加是与心肌病的病死率高有关^[12]。Watanabe 等^[13]研究同胞之间有相同基因型, 但发病时间和症状各不相同, 表明基因变异位点分散而很难准确预测临床病程和结局, 因此与表型相关性并不明确, 存在局限性。

2 儿童 VLCADD 临床表现

VLCADD 临床表型存在异质性, 其严重程度和时间具有显著特征, 与亚洲国家报道的病例相比, 欧洲、美国和澳大利亚报道的病例一般为轻度表型, 亚洲报道的病例具有高死亡率且表型严重, 表明疾病表现有种族差异^[14]。根据起病年龄及器官系统受

作者简介 李冰 (1983-), 女, 主治医师, 硕士, 研究方向: 罕见病及遗传代谢病, E-mail: duaiong@sina.cn.

累的不同, VLCADD 分为 3 型: (1) 心肌病型: 又称新生儿型, 新生儿筛查 (newborn screening, NBS) 中最常见的类型, 此型虽发病率低^[6], 但起病急重, 死亡率高, 多婴幼儿早期发病, 常表现为低酮症性低血糖、心肌酶升高、伴有肥厚或扩张型心肌病以及心律失常 (如室性心动过速、室颤和房室传导阻滞)、肌张力过低等多器官功能障碍和衰竭。 (2) 肝型: 又称婴儿型, 此型婴幼儿期起病, 多见婴儿晚期, 以低血糖为主, 可伴有肝脏肿大、肝酶异常升高, 与其他两型相比临床症状较轻, 无心肌病。 (3) 肌病型: 又称晚发型, 一般青少年起病, 也有在 1 岁以后甚至新生儿期表现出肌酶水平升高, 主要特征为肌病, 多表现为运动相关的肌痛、运动不耐受、间歇性横纹肌溶解、肌红蛋白尿, 少数可累及心肌和呼吸肌, 通常不出现低血糖症。

Rovelli 等^[4]对新生儿筛查确诊的 24 例 VLCADD 进行随访, 85% 患儿出现临床症状, 其中出生后大约 50% 的患儿出现发育不良、呕吐、喂养不良和或胃食管反流; 10 例 (41.7%) 患儿出现心脏异常; 5 例 (20%) 患儿在运动或不运动的情况下出现肌肉疼痛; 11.44% 的患儿因合并感染或能量摄入不足, 到急诊室就诊或至少入院治疗一次。事实上儿童期的发病并无时空的明确界限, 甚至在不同类型中可相互转换, 出生时可出现体温过低、低血糖、运动减少/嗜睡、进食不良和或呼吸窘迫 (单独或同时出现)。生命后期, 最常见发育迟缓、呕吐和或胃食管反流, 可出现肌肉疼痛 (有或没有运动) 和肌酶升高, 部分患儿临床症状随着年龄的增长而改善。

3 儿童 VLCADD 实验室检查

3.1 常规检测 常见的生化异常: 低酮血症性低血糖、高阴离子间隙代谢性酸中毒, 肌酶及心肌酶增高, 肝功能升高, 高氨血症。首次出现肌酶升高的年龄范围为 0.3~12.7 岁 (平均数 3.2 岁, 中位数 2.6 岁)^[6]。肌病型患儿可有肌红蛋白尿, 尿常规异常或伴肾功能异常。

3.2 串联质谱 (tandem mass spectrometry, MS/MS) 检测及代谢指纹预测 通过串联质谱检测初筛, 可以发现多种长链酰基肉碱水平增高, 如 C14:1、C14、C14:2、C16、C18、C14:1/C10 等, 其中以 C14:1 升高最为明显, 真阳性的预测值 94%、54%、23% 分别为 C14:1 $\geq 2.0 \mu\text{mol/L}$ 、 $\geq 1.0 \mu\text{mol/L}$ 和 $\geq 0.7 \mu\text{mol/L}$ ^[15], C14:1 水平与疾病严重程度无关, 在稳定状态下血清 C14:1 水平可以正常, NBS 中母乳喂养不足也可以出现 C14:1 假阳性的报道^[16]。Wang 等^[9]对扩大 NBS 的回顾性研究中, 认为血清 C14:1/C16-OH 或

C14:1/C16 是 VLCADD 诊断的主要辅助指标。Knottnerus 等^[17]对 15 例 NBS 确诊的新生儿行代谢指纹检测, 提出血 C18:2-肉碱和 C20:0-肉碱、13,14-二氢视黄醇和脱氧胞苷一磷酸的浓度可区分患儿的轻重表型。

3.3 基因检测及二代测序 (NGS) VLCADD 确诊的金标准为基因检测。目前基因筛查中出现临床不明的新突变, 使得 VLCADD 的诊断变得复杂, 扩大的 NBS 使 VLCADD 患儿阳性数量增加, 随访中部分患儿未发病或仅有轻度脂肪肝等, 因此 VLCADD 基因杂合型及变异可无致病性^[18]。Lampret 等^[19]通过 NBS 筛查并引入 NGS 进行验证性测试, 在严重临床表型出现前明确诊断。李晓乐等^[11]对中国河南省 867 103 例新生儿研究通过 NGS 从基因水平证实临床诊断 6 例患儿。

3.4 淋巴细胞酶学及活性检测 酶学检测可用于成纤维细胞和淋巴细胞。成纤维细胞中棕榈酰辅酶 A 氧化率反映 VLCAD 残余酶活性, 是一种有价值 and 快速的检测方法, 用于 NBS 中阳性患儿的 VLCADD 诊断。新生儿及婴幼儿采取成纤维细胞需有创皮肤活检, 而且细胞培养后需进行检测的细胞数量会延迟出现, 故在淋巴细胞中使用酶测定法更快速方便。VLCAD 淋巴细胞酶学及活性检测利于早期发现疾病及判断症状的严重程度并可行风险评估^[20], 酶活性 20%~30% 能够区分阳性、假阳性及无症状携带, 酶活性越低者临床表现越重^[7]。

3.5 长链脂肪酸 β 氧化 (long-chain fatty acid β -oxidation, LC-FAO) 测量无症状患儿长链脂肪酸 β 氧化流量是辅助诊断方法, 尤其能预测患儿在代谢应激情况下是否出现症状。长链脂肪酸 β 氧化量与心肌病相关 ($P < 0.01$), 中位数为对照值的 6% (范围 5.6%~6.8%); 与肌病相关 ($P < 0.05$), 中位数为对照值的 32.4% (范围 5.6%~50.5%), 因此尽管 LC-FAO 不能确定哪种酶缺陷, 但可确定是否存在 β 氧化障碍, 与 VLCAD 酶活性相比, 预测疾病严重程度更强^[21]。Bleeker^[22]研究发现, LC-FAO 通量中位数为 41% (95% CI: 40.8~68.0; $P < 0.05$), NBS 死亡患儿的 LC-FAO 通量中位数显著降低为 5.5% (95% CI: -0.9~11.9; $P < 0.02$); 研究中实行严格的饮食控制并不能防止重型患儿的不良临床结局, 但 LC-FAO 流量能较好预测 VLCADD 患儿临床结局。

3.6 体外探针 (IVP) 测定 IVP 分析可以间接评估线粒体脂肪酸的 β -氧化能力和缺陷部位, 使用未标记棕榈酸酯 (碳数为 16, C16) 培养的成纤维细胞和 MS/MS 进行酰基肉碱结果分析, 在 VLCAD 缺乏下

长链酰基肉碱(long chain acyl carnitines, LC-ACs)升高(C10至C16)^[23]。VLCAD缺陷细胞的乙酰肉碱(碳数为2, C2)的数量显著减少, Li等^[24]用IVP测定正常儿童和VLCAD缺陷的成纤维细胞中发现, 苯扎贝特治疗后VLCAD缺陷成纤维细胞中C2显著高于对照组($P < 0.01$), 通过IVP测定VLCAD缺陷细胞中LC-ACs的水平来判断VLCADD严重程度, 成为辅助疾病诊断、评判药物疗效的简单有意义的方法。

3.7 免疫印迹法 王彦云等^[25]对疑似VLCADD的4例患儿及父母, 采集外周血进行基因分析并通过Western印迹均能检测到ACADVL蛋白的表达, 但患儿的目标蛋白表达量均明显低于其父母, 与外周血标本保存时间长有关, 在外周血保存时间基本一致患儿中, 与非VLCADD家系比较, 家系患儿内参肌动蛋白表达量下降更为明显, 因此通过Western印迹法完善ACADVL蛋白检测, 基因检测到的位点均为临床意义不明, 或仅检测到1个突变位点时, 协助分析基因突变位点的致病性, 可与基因检测结果互为补充。

4 儿童VLCADD治疗

VLCADD没有针对性有效的治疗, 减少应激因素(如饥饿、感染等)所致急性发作, 特别是降低代谢危象引起致命性不可逆功能受损, 因此对于患有严重表型且能量摄入不足的患儿, 放置鼻胃管或胃造口管用于预防禁食后的能量不足。目前认为限制长链脂肪酸(long chain fatty acid, LCF)的摄入, 予富含MCT的特殊配方奶粉喂养可以明显改善临床症状, 如重型VLCADD患儿, LCF限制为总能量的10%~15%, MCT补充为总能量的10%~45%^[26]。营养管理指南中^[27]通过对NBS诊断为VLCADD的婴儿研究得出, 是否使用MCT配方奶喂养, 与婴儿的表型以及婴儿出生后第1年是否出现临床症状有关, 有临床症状应停止母乳或常规婴儿配方奶粉喂养, 选择低LCF、MCT补充的医疗配方奶粉; 仅实验室检测婴儿存在严重或中度表型, 但婴儿临床无症状, 可母乳喂养和使用补充MCT的配方奶粉; 轻度表型, 但无症状的婴儿, 可不补充MCT且暂时母乳喂养。必要时补充玉米淀粉^[6]及必需脂肪酸可改善临床症状(如暂时性低血糖及肝功损害)。患儿喂养间隔时间应在建议范围的低限, 耐受程度因患儿疾病严重程度而异。婴儿0~4个月每间隔3~4 h喂养1次, 4~6个月每间隔4~6 h, 6~9个月每间隔6~8 h, 9~12个月每间隔8~10 h, >12个月间隔10~12 h。除了疾病严重程度外, 对进食数量和生长的需要等

综合各种因素个体化喂养^[27]。

研究显示, 患有VLCADD的兄妹补充左旋肉碱期间出现复发性横纹肌溶解症^[13]; 另有研究补充左旋肉碱后使游离辅酶A增加, 从而提供了能量代谢的原料, 并不会蓄积LC-ACs^[28], 综上所述目前是否补充左旋肉碱治疗VLCADD仍需要进一步研究。而给VLCAD-/-小鼠补充三庚酸甘油酯, 可增加柠檬酸循环中间体底物, 促进VLCADD小鼠产生ATP, 改善运动后小鼠的心肌代谢^[29]。非诺贝特通过激活过氧化物酶体增殖物激活受体提高VLCAD残余酶活性, 可减少运动相关肌病发作次数^[30]。

Seminotti等^[31]在无VLCAD的成纤维细胞内, 评估线粒体生物能和氧化还原平衡能力, 线粒体内自由基清除剂JP4-039和XJB-5-131能改善呼吸链功能, 并降低活性氧簇的产生。由于NBS的不断扩大出现部分问题, 如漏诊、过度诊断(包括良性/无症状型的检测), 对于筛查中患儿的脂肪酸氧化通量评分较高的良性(大于正常值90%)/无症状型者, 严格的饮食管理和限制运动是不必要的^[18]。体外膜肺氧合(ECMO)可能对改善心脏症状有效, 但目前罕有报告VLCADD患儿应用ECMO的病例, 与心肌病型高死亡率有关, 所以有待临床印证。

5 儿童VLCADD预后

NBS中无症状患儿的预后良好, 轻-中度表型患儿予以早期积极干预大多结局良好, 而报道有严重室性心律失常患儿, 尤其新生儿期发病的患儿, 尽管经NBS早期诊断VLCADD明确的患儿, 虽然积极予饮食控制及补充MCT, 但由于酶缺陷导致脂肪酸 β 氧化功能障碍, 仍未能避免猝死^[32]。因此, 严重表型患儿的预后与发现及干预的早晚无关, 也无有效预防性药物, 但对肝病型和肌病型患儿, 早期干预与饮食指导及限制性运动可以延缓脏器功能损害。

6 总结与展望

随着扩大的NBS, 越来越多的VLCADD患儿被发现, 结合多种新的检测方法准确印证并明确诊断, 伴随新突变位点的出现, 对VLCADD的诊断、治疗尚需进一步的随访和研究, 为临床诊治提供更多理论依据; 对于临床疑诊患儿应尽早行血浆酰基肉碱谱检测, 不同表型患儿的预后迥然不同, 需联合基因及酶学、LC-FAO、IVP及Western印迹等辅助方法, 并为VLCADD患儿家庭提供遗传咨询, 提高生存质量。早期积极筛查及明确诊断, 以便临床医生认识疾病并早期干预治疗, 可极大地降低患儿的病死率, 改善愈后。

参考文献:

- [1] STRAUSS A W, POWELL C K, HALE D E, et al. Molecular basis of human mitochondrial very-long-chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency causing cardiomyopathy and sudden death in childhood[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1995, 92(23): 10496-10500.
- [2] SHIBATA N, HASEGAWA Y, YAMADA K, et al. Diversity in the incidence and spectrum of organic acidemias, fatty acid oxidation disorders, and amino acid disorders in Asian countries: selective screening vs. Expanded newborn screening[J]. *Mol Genet Metab Rep*, 2018, 16: 5-10.
- [3] LINDNER M, HOFFMANN G F, MATERN D. Newborn screening for disorders of fatty-acid oxidation: experience and recommendations from an expert meeting[J]. *J Inher Metab Dis*, 2010, 33(5): 521-526.
- [4] EL-GHARBAWY A, VOCKLEY J. Inborn errors of metabolism with myopathy: defects of fatty acid oxidation and the carnitine shuttle system[J]. *Pediatr Clin North Am*, 2018, 65(2): 317-335.
- [5] WANG B, ZHANG Q, GAO A, et al. New ratios for performance improvement for identifying acyl-CoA dehydrogenase deficiencies in expanded newborn screening: a retrospective study[J]. *Front Genet*, 2019, 18(10): 811.
- [6] PENA L D, VAN CALCAR S C, HANSEN J, et al. Outcomes and genotype-phenotype correlations in 52 individuals with VLCAD deficiency diagnosed by NBS and enrolled in the IBEM-IS database[J]. *Mol Genet Metab*, 2016, 118(4): 272-281.
- [7] HESSE J, BRAUN C, BEHRINGER S, et al. The diagnostic challenge in very-long chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency (VLCADD) [J]. *J Inher Metab Dis*, 2018, 41(6): 1169-1178.
- [8] ALFARES A, ALFADHEL M, MUJAMAMMI A, et al. Proteomic and molecular assessment of the common Saudi variant in ACADVL Gene through mesenchymal stem cells[J]. *Front Cell Dev Biol*, 2020, 10(7): 365.
- [9] 童凡, 陈挺, 蒋萍萍, 等. 极长链酰基辅酶A脱氢酶缺乏症新生儿的ACADVL基因变异分析[J]. *中华医学遗传学杂志*, 2019, 36(4): 310-313.
- [10] LI X, MA R, LIU Y, et al. One potential hotspot ACADVL mutation in Chinese patients with very-long-chain acyl-coenzyme A dehydrogenase deficiency[J]. *Clin Chim Acta*, 2020, 503: 218-222.
- [11] 李晓乐, 吕书博, 张琳琳, 等. 极长链酰基辅酶A脱氢酶缺乏症的筛查、基因变异分析及随访研究[J]. *中华实用儿科临床杂志*, 2021, 36(23): 1815-1819.
- [12] ALHASHEM A, MOHAMED S, ABDELRAHEEM M, et al. Molecular and clinical characteristics of very-long-chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency: a single-center experience in Saudi Arabia[J]. *Saudi Med J*, 2020, 41(6): 590-596.
- [13] WATANABE K, YAMADA K, SAMESHIMA K, et al. Two siblings with very long-chain acyl-CoA dehydrogenase (VLCAD) deficiency suffered from rhabdomyolysis after L-carnitine supplementation[J]. *Mol Genet Metab Rep*, 2018, 15: 121-123.
- [14] ROVELLI V, MANZONI F, VIAU K, et al. Clinical and biochemical outcome of patients with very long-chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency[J]. *Mol Genet Metab*, 2019, 127: 64-73.
- [15] MERRITT J L 2ND, VEDAL S, ABDENUR J E, et al. Infants suspected to have very-long chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency from newborn screening[J]. *Mol Genet Metab*, 2014, 111(4): 484-492.
- [16] BO R, AWANO H, NISHIDA K, et al. False positive cases of elevated tetradecenoyl carnitine in newborn mass screening showed significant loss of body weight[J]. *Mol Genet Metab Rep*, 2020, 4(24): 100634.
- [17] KNOTTNERUS SJG, PRAS-RAVES M L, VAN DER HAM M, et al. Prediction of VLCAD deficiency phenotype by a metabolic fingerprint in newborn screening bloodspots[J]. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis*, 2020, 1866(6): 165725.
- [18] MAGUOLO A, RODELLA G, DIANIN A, et al. Diagnosis, genetic characterization and clinical follow up of mitochondrial fatty acid oxidation disorders in the new era of expanded newborn screening: a single centre experience[J]. *Mol Genet Metab Rep*, 2020, 5(24): 100632.
- [19] LAMPRET B R, REMEC Ž I, TORKAR A D, et al. Expanded newborn screening program in Slovenia using tandem mass spectrometry and confirmatory next generation sequencing genetic testing[J]. *Zdr Varst*, 2020, 59(4): 256-263.
- [20] KNOTTNERUS SJG, BLEEKER J C, FERDINANDUSSE S, et al. Subclinical effects of long-chain fatty acid β -oxidation deficiency on the adult heart: a case-control magnetic resonance study[J]. *J Inher Metab Dis*, 2020, 43(5): 969-980.
- [21] DIEKMAN E F, FERDINANDUSSE S, VAN DER POL L, et al. Fatty acid oxidation flux predicts the clinical severity of VLCAD deficiency[J]. *Genet Med*, 2015, 17(12): 989-994.
- [22] BLEEKER J C, KOK I L, FERDINANDUSSE S, et al. Proposal for an individualized dietary strategy in patients with very long-chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency[J]. *J Inher Metab Dis*, 2019, 42(1): 159-168.
- [23] ENDO M, HASEGAWA Y, FUKUDA S, et al. *In vitro* probe acylcarnitine profiling assay using cultured fibroblasts and electrospray ionization tandem mass spectrometry predicts severity of patients with glutaric aciduria type 2[J]. *J Chromatogr B Anal Technol Biomed Life Sci*, 2010, 878(20): 1673-1676.
- [24] LI H, FUKUDA S, HASEGAWA Y, et al. Effect of heat stress and bezafibrate on mitochondrial β -oxidation: comparison between cultured cells from normal and mitochondrial fatty acid oxidation disorder children using *in vitro* probe acylcarnitine profiling assay[J]. *Brain Dev*, 2010, 32(5): 362-370.
- [25] 王彦云, 孙云, 蒋涛. 基因分析联合蛋白质免疫印迹法鉴定极长链酰基辅酶A脱氢酶缺乏症ACADVL基因新发突变位点的致病性[J]. *中华诊断学电子杂志*, 2021, 9(03): 176-180.
- [26] VAN CALCAR SC, SOWA M, ROHR F, et al. Nutrition management guideline for very-long chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency (VLCAD): an evidence- and consensus-based approach [J]. *Mol Genet Metab*, 2020, 131(1/2): 23-37.
- [27] VANS M, ANDRESEN BS, NATION J, et al. VLCAD deficiency: follow-up and outcome of patients diagnosed through newborn screening in Victoria[J]. *Mol Genet Metab*, 2016, 118(4): 282-287.
- [28] ROE C R, BRUNENGRABER H. Anaplerotic treatment of long-chain fat oxidation disorders with triheptanoin: review of 15 years experience[J]. *Mol Genet Metab*, 2015, 116(4): 260-268.
- [29] GASTON G, GANGOITI J A, WINN S, et al. Cardiac tissue citric

acid cycle intermediates in exercised very long-chain acyl-CoA dehydrogenase-deficient mice fed triheptanoin or medium-chain triglyceride[J]. *J Inher Metab Dis*, 2020, 43(6): 1232–1242.

- [30] SHIRAISHI H, YAMADA K, EGAWA K, et al. Efficacy of bezafibrate for preventing myopathic attacks in patients with very long-chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency[J]. *Brain Dev*, 2021, 43(2): 214–219.
- [31] SEMINOTTI B, LEIPNITZ G, KARUNANIDHI A, et al. Mitochondrial

energetics is impaired in very long-chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency and can be rescued by treatment with mitochondrial-targeted electron scavengers[J]. *Hum Mol Genet*, 2019, 28(6): 928–941.

- [32] JANEIRO P, JOTTA R, RAMOS R, et al. Follow-up of fatty acid β -oxidation disorders in expanded newborn screening era[J]. *Eur J Pediatr*, 2019, 178(3): 387–394.

(2021-12-14 收稿)

(上接第 562 页)

- [8] DOMAZETOVIC V, MARCUCCI G, IANTOMASI T, et al. Oxidative stress in bone remodeling: role of antioxidants[J]. *Clin Cases Miner Bone Metab*, 2017, 14(2): 209–216.
- [9] SCHRDER K. NADPH oxidases in bone homeostasis and osteoporosis[J]. *Free Radic Biol Med*, 2019, 132: 67–72.
- [10] SHIN H J, PARK H, SHIN N, et al. p66shc siRNA Nanoparticles ameliorate chondrocytic mitochondrial dysfunction in osteoarthritis[J]. *Int J Nanomedicine*, 2020, 15: 2379–2390.
- [11] MONIQUE O, LILIAN C S, MARIA M N, et al. A long-term estrogen deficiency in ovariectomized mice is associated with disturbances in fatty acid oxidation and oxidative stress[J]. *Rev Bras Ginecol Obstet*, 2018, 40(5): 251–259.
- [12] WANG C, XIAO F, QU X, et al. Sitagliptin, an anti-diabetic drug, suppresses estrogen deficiency-induced osteoporosis in vivo and inhibits rankl-induced osteoclast formation and bone resorption in vitro[J]. *Front Pharmacol*, 2017, 8: 407.
- [13] CALLAWAY D A, JIANG J X. Reactive oxygen species and oxidative stress in osteoclastogenesis, skeletal aging and bone diseases[J]. *J Bone Miner Metab*, 2015, 33(4): 359–370.
- [14] CRONIN B E, ALLSOPP P J, SLEVIN M M, et al. The effect of weight change over a 2-year period on inflammatory status in post-menopausal women[J]. *Eur J Clin Nutr*, 2018, 72(3): 388–393.
- [15] ZHANG J, WANG H, YANG S, et al. Comparison of lipid profiles and inflammation in pre- and post-menopausal women with cerebral infarction and the role of atorvastatin in such populations[J]. *Lipids Health Dis*, 2018, 17(1): 20.
- [16] UEHARA I A, SOLDI L R, SILVA M. Current perspectives of osteoclastogenesis through estrogen modulated immune cell cytokines[J]. *Life Sci*, 2020, 256: 117921.
- [17] PIETSCHMANN P, MECHTCHERIAKOVA D, MESHCHERYAKOVA A, et al. Immunology of osteoporosis: a mini-review[J]. *Gerontology*, 2016, 62(2): 128–137.
- [18] D'AMELIO P, GRIMALDI A, BELLA S D, et al. Estrogen deficiency increases osteoclastogenesis up-regulating T cells activity: a key

mechanism in osteoporosis[J]. *Bone*, 2008, 43(1): 92–100.

- [19] WALSH M C, CHOI Y. Biology of the RANKL-RANK-OPG system in immunity, bone, and beyond[J]. *Front Immunol*, 2014, 5: 511.
- [20] RYAN M R, SHEPHERD R, LEAVEY J K, et al. An IL-7-dependent rebound in thymic T cell output contributes to the bone loss induced by estrogen deficiency[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2005, 102(46): 16735–16740.
- [21] ZHAO B. TNF and bone remodeling[J]. *Curr Osteoporos Rep*, 2017, 15(3): 126–134.
- [22] WEITZMANN M N. Bone and the immune system[J]. *Toxicol Pathol*, 2017, 45(7): 911–924.
- [23] TAKAYANAGI H, OGASAWARA K, HIDA S, et al. T-cell-mediated regulation of osteoclastogenesis by signalling cross-talk between RANKL and IFN- γ [J]. *Nature*, 2000, 408(6812): 600–605.
- [24] PONZETTI M, RUCCI N. Updates on osteoimmunology: what's new on the cross-talk between bone and immune system[J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2019, 10: 236.
- [25] KIM J H, SIM J H, LEE S, et al. Interleukin-7 induces osteoclast formation via STAT5, independent of receptor activator of NF- κ B ligand[J]. *Front Immunol*, 2017, 8: 1376.
- [26] XIAO L, XIAO Y. The autophagy in osteoimmunology: self-eating, maintenance, and beyond[J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2019, 10: 490.
- [27] LI C, LI G, LIU M, et al. Paracrine effect of inflammatory cytokine-activated bone marrow mesenchymal stem cells and its role in osteoblast function[J]. *J Biosci Bioeng*, 2016, 121(2): 213–219.
- [28] HORWOOD N J. Macrophage polarization and bone formation: a review[J]. *Clin Rev Allergy Immunol*, 2016, 51(1): 79–86.
- [29] SCHLUNDT C, KHASSAWNA T E, SERRA A, et al. Macrophages in bone fracture healing: their essential role in endochondral ossification[J]. *Bone*, 2018, 106: 78–89.
- [30] ADAMOPOULOS I E. Inflammation in bone physiology and pathology[J]. *Curr Opin Rheumatol*, 2018, 30(1): 59–64.

(2022-03-09 收稿)