

论著·病例分析

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

丰利芳¹ 陈晓红¹ 李东晓² 李溪远² 宋金青² 金颖² 杨艳玲²

(1. 华中科技大学同济医学院附属武汉儿童医院内分泌遗传代谢科, 湖北 武汉 430015;

2. 北京大学第一医院儿科, 北京 100034)

1 病例介绍

患儿,男,6岁3个月,因“咳嗽、发热口服尼美舒利后出现抽搐、呼吸心跳骤停,清醒后智力、运动倒退2个月”就诊于北京大学第一医院儿科。患儿2个月前咳嗽、拒食1d后低热2h,体温37.6℃,家长按说明书给予尼美舒利口服,半小时后抽搐、双眼上翻、双肩抖动、呕吐、意识丧失,经吸痰、吸氧及镇静等对症治疗后抽搐控制,但随之出现呼吸困难、心跳骤停。在当地医院经心肺复苏治疗约10min后心跳恢复,但呼吸不规则,血氧饱和度降低,随后行气管插管,给予呼吸机辅助通气、血液透析治疗及头孢菌素类药物等抗感染治疗,苯巴比妥、咪唑达仑止惊,降颅压、护肝、护心肌、静脉营养等对症支持治疗,5d后撤离呼吸机,仍间断抽搐,反应差,意识模糊。临床疑诊为遗传代谢病,予低蛋白饮食,补充左卡尼汀,病程18d时好转出院。此后患儿智力、运动显著倒退,能认识家人,不会说话,可竖头,精神差,烦躁,可进食半流质食物,无呛咳,咀嚼困难,四肢无力,烦躁或兴奋时阵发性肢体扭转,震颤,不能独坐。病程1个月后接受康复治疗,智力、运动进步缓慢。为进一步诊断及治疗,于病程2个月时转入北京大学第一医院儿科就诊。

既往史、个人史及家族史:患儿6个月时“呕吐、腹泻”1d后昏迷,当地医院检查发现肝功能损害、肝大、脂肪肝,治疗1d后清醒,4d后

好转出院,临床疑诊为“遗传代谢病?肉碱缺乏症?”,之后口服左卡尼汀,各项生化指标逐渐正常,1岁时自行停药。1岁2个月时,再次“发热、腹泻”后昏迷,当地医院疑诊为脑炎,脑脊液及颅脑MRI检查均正常,经抗感染治疗及对症治疗6d后康复出院。患儿为第5胎第2产,足月顺产出生,出生体重3350g,出生后母乳喂养至6个月。平素素食为主,喜欢吃馒头、咸菜。发育里程碑基本正常,本次发病前智力、运动正常。父母非近亲结婚,均身体健康,母亲人工流产3胎。患儿有一哥哥12岁,身体健康。否认遗传病及类似疾病家族史。

体格检查:身高112cm(10~25th),体重20kg(25~50th),头围51.5cm(50th)。精神反应可,能听懂一般口令,不能说话,竖头稳,不能独坐。双肺呼吸音清,心音有力,律齐,腹平软,肝右肋下3cm,质韧,脾左肋下未触及。四肢无力,动作不协调,肌力Ⅲ~Ⅳ级,肌张力增高,双侧膝腱反射活跃,跟腱轻微挛缩,双侧踝阵挛阳性,巴氏征阳性。

辅助检查(2个月前起病时):

(1)一般检查:血气分析pH 7.271,PCO₂ 29.7 mmHg,PO₂ 75.3 mmHg,BE -13.2 mmol/L,提示代谢性酸中毒失代偿状态。血糖1.87 mmol/L(参考值3.9~6.1 mmol/L),血乳酸3.1 mmol/L(参考值0.5~2.2 mmol/L)。谷丙转氨酶545~1585 IU/L(参考值0~40 IU/L),谷草转氨酶983~3250 IU/L(参

[收稿日期] 2018-05-15; [接受日期] 2018-09-30

[基金项目] “十二五”国家科技支撑计划项目(2017YFC1001704);儿科遗传性疾病分子诊断与研究北京市重点实验室(Z141107004414036)。

[作者简介] 丰利芳,女,硕士,主治医师。

[通信作者] 陈晓红,女,副主任医师。

考值 0~40 IU/L), 肌酸激酶 7273~46969 IU/L (参考值 24~195 IU/L), 乳酸脱氢酶 1274~4403 IU/L (参考值 109~245 IU/L), 肌酸激酶同工酶 456~1072 IU/L (参考值 0~25 IU/L)。血红蛋白波动在 84~111 g/L (参考值 120~140 g/L), 尿隐血 (-)~(3+), 尿红细胞正常, 尿酮体 (-)~(弱阳性)。CRP 32 mg/L (参考值 0~5 mg/L), 降钙素原 2.22 ng/mL (参考值 0~0.5 ng/mL)。血清乙肝、丙肝、梅毒螺旋体、艾滋病毒抗体、风疹病毒、单纯疱疹病毒、EB 病毒抗体均阴性。脑脊液常规及生化正常。

(2) 心电图: 示窦性心律, ST-T 段改变, I、II、III、aVF、V5、V6 导联 T 波倒置。

(3) 影像学检查: 腹部彩超示肝大、脂肪肝。超声心动图示心肌节段性运动不良, 二、三尖瓣轻度反流, 左室功能减弱, 心脏射血分数 41%。头颅 MRI 显示双侧额、颞、顶枕叶皮质及皮质下区、基底节区可见对称性大片状长 T1 长 T2 信号, FLAIR 像上呈略高信号, DWI 像弥散受限。

(4) 代谢分析: 血液游离肉碱显著降低 (1.03 $\mu\text{mol/L}$, 参考值 20~60 $\mu\text{mol/L}$), 异戊酰肉碱升高 (1.71 $\mu\text{mol/L}$, 参考值 <0.55 $\mu\text{mol/L}$), 十二碳酰肉碱升高 (0.522 $\mu\text{mol/L}$, 参考值 <0.38 $\mu\text{mol/L}$)。尿液异戊酰甘氨酸、3-羟基异戊酸、戊二酸、2-羟基戊二酸、多种双羧酸增高, 提示多种酰基辅酶 A 脱氢酶缺乏症。

2 诊断思维

患儿为学龄儿童, 因“感冒、低热”口服尼美舒利半小时后抽搐、昏迷、呼吸心跳骤停, 脑脊液检查及各项病原学检查不支持中枢神经系统感染, 各种嗜肝病毒抗体检测均为阴性, 可排除感染引起的肝损害。患儿发病后血清肌酸激酶进行性升高, 尿隐血 (4+), 但镜下尿红细胞并无相应增多, 血红蛋白下降相对缓慢, 考虑存在横纹肌溶解, 继发急性肾损害。在及时有效的心肺复苏及支持治疗后患儿生命体征恢复, 但智力、运动倒退, 为脑损害后遗症。患儿起病急骤, 表现为非感染性脑病, 合并多脏器损害 (肝病、脂肪肝, 心肌损害、骨骼肌损害、肾损害等), 遗留神经系统后遗症, 临床经过符合瑞氏综合征导致猝死样发作^[1]。瑞氏综合征病因复杂, 已知遗传

代谢病是一组主要病因, 可在感染、大环内酯类抗生素、水杨酸类解热镇痛药诱发下发病^[2-3]。本文患儿仅单次适量口服尼美舒利, 用药物不良反应解释依据不足^[4], 且患儿既往曾有 2 次轻度感染后发生“急性脑病、肝病”, 发病前并未服用尼美舒利等退热剂。患儿 3 次疾病发作前有发热、腹泻等诱因, 本次发病时检查发现低酮性低血糖、代谢性酸中毒、肝损害及肌损害, 血液酯酰肉碱谱及尿有机酸分析结果显著异常, 故高度怀疑患儿存在潜在的遗传代谢病。

3 进一步检查

患儿发病后 2 个月复查肝肾功能、心肌酶谱基本正常, 血液游离肉碱仍降低 (12.47 $\mu\text{mol/L}$, 参考值 20~60 $\mu\text{mol/L}$), 丁酰肉碱、异戊酰肉碱、中链至极长链酯酰肉碱明显升高, 尿液戊二酸、2-羟基戊二酸、3-羟基戊二酸、乙基丙二酸、异丁酰甘氨酸、异戊酰甘氨酸、己二酸、庚二酸、辛二酸等增高, 符合多种酰基辅酶 A 脱氢酶缺乏症的代谢特征。

在知情同意的前提下, 抽取患儿及其父母静脉血, 提取基因组 DNA, 采用高通量测序检测患儿基因, 进一步通过 Sanger 测序验证。患儿 EFTDH 基因检出复合杂合突变, 3 号外显子 c.341G>A (p.R114H) 突变为已报道的致病突变^[5], 来自母亲; 10 号外显子 c.1484C>G 突变 (p.P495R) 为未报道的新突变, 来自父亲, 在正常对照及千人基因组计划资料库 (www.1000genomes.org) 中未检出, 经 SIFT 和 Polyphen-2 软件进行致病性预测, 均提示新突变为有害, 多物种同源性分析显示 c.1484C>G 突变位点在多物种间高度保守, 故十分可能致病。

4 临床经过

给予口服维生素 B₂ (100 mg/d)、苯扎贝特 (200 mg×2 次/d)、左卡尼汀 (1 g/d), 正常饮食, 为缓解肌紧张给予巴氯芬 (10 mg×2 次/d) 口服。患儿病情逐步好转, 体力改善, 智力运动显著进步。病程 3 个月时复查脑 MRI, 双侧基底节区、双侧脑室周围白质、双额顶叶白质区内见多发等长 T1

长 T2 信号灶, FLAIR 呈高信号, 部分液化, DWI 弥散未受限, 符合代谢性脑病后遗症改变。病程 5 个月时复查肝肾功能及心肌酶谱正常, 血液酯酰肉碱谱及尿有机酸分析正常。病程 9 个月时患儿智力、语言基本恢复, 肌力正常, 仍不能独站, 兴奋时肢体紧张、扭曲, 在家进行肢体功能训练, 维持上述药物治疗。目前随访 4 年, 未再出现代谢紊乱发作, 智力语言基本正常, 上肢活动自如, 下肢仍遗留痉挛性瘫痪。

5 确诊依据

(1) 多种酰基辅酶 A 脱氢酶缺乏症 (又称戊二酸尿症 2 型) 迟发型: ① 患儿自婴儿期起间歇发病 3 次, 有发热、呕吐、腹泻、饥饿等诱因, 发作时表现为代谢紊乱、脑病、肝病、肌病, 符合多种酰基辅酶 A 脱氢酶缺乏症迟发型发病的临床特征。② 血液及尿液代谢分析: 血液多种短链、中链、长链酯酰肉碱升高, 伴游离肉碱显著降低, 尿液戊二酸、2-羟基戊二酸、3-羟基戊二酸、异戊酰甘氨酸、乙基丙二酸等显著增高。③ 急性期脑 MRI 提示双侧额、颞、顶枕叶皮质及皮质下、基底节区可见对称性大片状异常信号, 符合线粒体能量代谢障碍性疾病的影像特点。④ ETFDH 基因 c.341G>A 和 c.1484C>G 复合杂合突变, 验证了疾病诊断^[5-6]。

(2) 脑病后遗症: 患儿 6 岁 3 个月, 本次发病前智力、运动发育正常, 颅脑 MRI 正常, 发病后严重智力、语言、运动倒退, 恢复期颅脑 MRI 提示双侧基底节区及多处脑白质存在液化灶, 现智力、语言已经基本恢复, 但运动障碍恢复缓慢。

6 讨论

1963 年 Reye 等^[1]首次报道了瑞氏综合征, 描述为非炎症性脑病和内脏脂肪变性, 其病理特点是急性非炎症性脑水肿和肝、肾、胰及心肌等多器官的脂肪变性。瑞氏综合征是一种临床病理综合征, 其发病机制尚不完全明确, 一般认为与线粒体功能障碍有关, 病因复杂, 可能与病毒感染、水杨酸类药物、毒素、遗传代谢缺陷等有关, 致死、致残率高^[2-3]。在 20 世纪 70 年代瑞氏综合征曾有

一个明显的发病高峰, 上世纪 80 年代初开始水杨酸类解热药应用于病毒感染患儿, 诱发瑞氏综合征, 引起广泛关注^[2-3], 1986 年后阿司匹林在儿童退热治疗中受到限制, 此后瑞氏综合征发病明显减少^[7-8]。随着流行病学研究的深入, 发现遗传代谢是瑞氏综合征的一组主要病因, 特别是在一些症状不典型的病例中^[3,9-10]。近年来, 随着遗传代谢病诊疗技术的发展, 大量患者得以确诊, 瑞氏综合征的病因诊断率显著提高^[9]。一般认为有阳性家族史、反复发作、猝死发作等表现者, 更应注意潜在的遗传疾病^[9-10], 本例患儿有反复发作史和猝死样表现, 必须进行病因调查。

尼美舒利是新型的非甾体类抗炎解热镇痛药, 选择性环氧化酶-2 抑制剂, 曾用于儿童上呼吸道感染引起发热的退热治疗。但是, 自尼美舒利上市以后备受争议, 国内外不良反应屡有报道, 主要为肝、肾损害, 严重者死亡^[11-15]。韩松瑛等^[13]曾报道 1 例 9 岁女童因发热服用尼美舒利 3 d 发现异常, 5 d 后死亡, 尸检发现严重肝损伤。程丹颖等^[14]曾报道 1 例 51 岁男性患者, 服用尼美舒利 2 d 后出现急性肝肾衰竭。江周虹等^[15]对尼美舒利致儿童不良反应进行了文献分析, 结果发现其不良反应以 12 岁以下儿童为主, 占 87.5%。国内曾于 2011 年对其说明书进行修改, 限制用于 12 岁以内的患儿。国外对该药不良反应进行病因调查的资料较多^[11-12], 有学者认为与剂量、疗程有一定的关系^[4,16], 但涉及到遗传代谢病等基础病因的报道很少。通过中国维普科技期刊数据库和万方数据库检索国内近 15 年来文献, 对于使用尼美舒利后出现肝、肾损害及脑病的病例均未进行潜在遗传代谢病的病因追踪。本文首次报道了 1 例女童因上呼吸道感染口服尼美舒利后诱发瑞氏综合征, 证实其潜在的病因为多种酰基辅酶 A 脱氢酶缺乏症。

多种酰基辅酶 A 脱氢酶缺乏症 (MIM 231680), 1976 年由 Przyrembel 等^[17]首次报道, 为常染色体隐性遗传病, 由于线粒体电子转运黄素蛋白 (electron transfer flavoprotein, ETF) 或电子转运黄素蛋白脱氢酶 (electron transfer flavoprotein dehydrogenase, ETFDH) 功能缺陷引发多种酰基辅酶 A 脱氢酶功能障碍, 导致线粒体脂肪酸氧化障碍及部分氨基酸分解代谢障碍, ATP 合成下降^[5,18]。因此, 影响到线粒体功能的药物有诱发或加重本

病的可能。尼美舒利可能加剧肝细胞氧化应激，破坏钙离子依赖的线粒体膜的稳态，影响线粒体能量代谢，导致细胞损伤^[19-21]。Ong等^[22]发现尼美舒利导致肝损害的机制与个体线粒体遗传缺陷有关。有潜在线粒体能量代谢缺陷的个体在使用尼美舒利后出现不良反应的风险会增加。

根据临床特点，多种酰基辅酶A脱氢酶缺乏症分为三型：Ⅰ型为伴有先天畸形的新生儿型；Ⅱ型为不伴有先天畸形的新生儿型；Ⅲ型为迟发型或称轻症型。新生儿起病者通常较重，表现为严重的代谢紊乱，脑病、心肌病等^[5, 23]，常在新生儿期死亡。但是，迟发型在起病年龄和临床表现上都具有显著的异质性。患者可自婴幼儿期至成年发病，多隐匿起病，骨骼肌受累时主要表现为间歇性无力、肌痛，主要累及躯干及四肢近端骨骼肌，心肌受累时可有心脏增大、心肌病^[24-25]。肝脏受累主要表现为肝大、肝损害、脂肪肝等^[26]。部分迟发型患者在应激状态下急性发病，表现为嗜睡、呕吐、低血糖、代谢性酸中毒等^[27-28]，也有以突发呼吸衰竭、心跳骤停、猝死为首发症状的报道^[29]，危及生命。

血液氨基酸、酰基肉碱谱分析及尿有机酸分析是筛查、诊断氨基酸、有机酸及脂肪酸代谢病的重要手段^[30-31]。典型的多种酰基辅酶A脱氢酶缺乏症患者血液短链、中链和长链酰基肉碱升高，常伴有游离肉碱降低，尿戊二酸、异戊酰甘氨酸、乙基丙二酸、己二酸、辛二酸及癸二酸等多种有机酸升高^[6, 18]，肌肉及肝脏等组织主要病理改变为脂质沉积^[25-26]。由于患者临床症状呈高度异质性，特别是迟发型症状不典型，体内代谢产物呈波动性，间歇期可能检测正常，极易漏诊、误诊。ETFA、ETFB和ETFDH基因突变检测有助于确诊，并指导遗传咨询及患者家族下一胎同胞的产前诊断^[5, 24, 32]。Grunert^[6]对2014年以前世界范围内报道的350例迟发型多种酰基辅酶A脱氢酶缺乏症患者进行总结，平均获诊时间为3.9年，最长可达19年之久。本例患儿自6月龄开始发病3次，最初曾疑诊为遗传代谢病，症状相对轻，缓解快，未引起重视，家长未接受进一步检查，口服左卡尼汀后好转，便自行停药，直至本次出现严重不良事件才得以确诊，历时5.5年。因此，即使同一患者，在不同代谢状态、不同诱因下发病，临床

表现亦差异显著。一些迟发型患者的临床症状呈“间歇性”，对于反复脑病、肝病、肌病的患者需高度重视，及早进行血液氨基酸、酰基肉碱谱分析及尿有机酸分析。

患儿初次发病时疑诊“肉碱缺乏症”，因急性代谢紊乱期血液游离肉碱极度下降导致其他酰基肉碱绝对值均下降，影响结果的判读^[33]。一些药物如特戊酸类抗生素、西维来司钠等，可造成体内特戊酰肉碱升高，导致假阳性^[34-35]，患儿病初存在严重的肉碱缺乏症，无明显的戊二酰肉碱及其他中长链酰基肉碱的升高，补充左卡尼汀、维生素B₂等治疗后病情好转，血液及尿液均呈现了典型的多种酰基辅酶A脱氢酶缺乏症代谢改变。故对于临床疑似遗传代谢病，暂时不能确诊的患者，应注意随访复查，争取基因检测，进一步诊断。

多种酰基辅酶A脱氢酶缺乏症急性期的治疗以能量支持为主，限制高脂肪食物，以高碳水化合物饮食、静脉输注葡萄糖为主，以保证热量，减少酸性代谢产物的生成，同时静脉点滴或口服左卡尼汀，促进毒性有机酸类代谢毒物的排泄。缓解期维持低脂、高碳水化合物饮食，给予维生素B₂、左卡尼汀、苯扎贝特、辅酶Q₁₀等治疗^[6, 36-37]。多种酰基辅酶A脱氢酶缺乏症的预后取决于是否对维生素B₂治疗有反应，晚发型患者绝大多数为ETFDH基因突变所致，多属于维生素B₂反应型，如能早期干预，大多数预后良好^[37-38]。

7 结语

本文就1例因呼吸道感染服用尼美舒利后出现瑞氏综合征、猝死样发作的患儿进行了详细的病因分析，明确为迟发型多种酰基辅酶A脱氢酶缺乏症所致多脏器损害，经过维生素B₂、左卡尼汀等治疗后逐渐好转。瑞氏综合征病因复杂，病死率、致残率很高，遗传代谢病是导致瑞氏综合征及猝死的一组主要病因，在正确的病因诊断基础上进行饮食和药物干预，可显著改善预后。若临床考虑到先天遗传代谢病时，应在一般检查的同时及早进行代谢分析，注重鉴别诊断。如果血液或尿液代谢分析无特异性发现，或结果与临床症状不符，不能轻易地肯定或否定诊断，要考虑在不同代谢状态下复查并随访。对于不典型病例，

采用高通量测序技术进行基因检测,可以提高遗传代谢病诊断效率。对于疑似或已经确诊为遗传代谢病的患者,应尽量避免使用可能影响线粒体

能量代谢的药物,以免诱发瑞氏综合征等出现严重脏器损害。

【摘要】 患儿,男,6岁3个月,2个月前因上呼吸道感染、发热,父母参照说明书予以尼美舒利口服,半小时后抽搐,呼吸心跳骤停,急诊检查发现低酮性低血糖,代谢性酸中毒,血清转氨酶及肌酶显著升高,肾功能受损。经积极复苏治疗后患儿意识及生命体征恢复,但是智力、运动严重倒退。患儿血液游离肉碱降低,中长链酯酰肉碱增高,尿液戊二酸、3-羟基戊二酸、异戊酰甘氨酸、乙基丙二酸等增高,提示多种酯酰辅酶A脱氢酶缺乏症。经维生素B₂、左卡尼汀、苯扎贝特等治疗后患儿病情逐渐好转,3个月后复查生化指标恢复正常。患儿ETFDH基因存在复合杂合突变,c.341G>A(p.R114H)为已知突变(来自母亲),c.1484C>G(p.P495R)为未报道的新突变(来自父亲)。患儿最终确诊为多种酯基辅酶A脱氢酶缺乏症,因发热服用尼美舒利诱发急性代谢危象,导致瑞氏综合征、猝死样发作。遗传代谢病是导致瑞氏综合征、猝死的一组主要病因,生化及基因分析是识别潜在疾病的关键。

【中国当代儿科杂志,2018,20(11):944-949】

【关键词】 瑞氏综合征;遗传代谢病;多种酯基辅酶A脱氢酶缺乏症;尼美舒利;儿童

Reye syndrome and sudden death symptoms after oral administration of nimesulide due to upper respiratory tract infection in a boy

FENG Li-Fang, CHEN Xiao-Hong, LI Dong-Xiao, LI Xi-Yuan, SONG Jin-Qing, JIN Ying, YANG Yan-Ling. Department of Endocrinology and Metabolism, Tongji Medical College, Wuhan Children's Hospital, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430015, China (Chen X-H, Email: cxhdaifu@163.com)

Abstract: A boy aged 6 years and 3 months developed upper respiratory tract infection and pyrexia 2 months ago and was given oral administration of nimesulide by his parents according to directions. Half an hour later, the boy experienced convulsions and cardiopulmonary arrest, and emergency examination found hypoketotic hypoglycemia, metabolic acidosis, significant increases in serum aminotransferases and creatine kinase, and renal damage. Recovery of consciousness and vital signs was achieved after cardiopulmonary resuscitation, but severe mental and movement regression was observed. The boy had a significant reduction in free carnitine in blood and significant increases in medium- and long-chain fatty acyl carnitine, urinary glutaric acid, 3-hydroxy glutaric acid, isovalerylglycine, and ethylmalonic acid, suggesting the possibility of multiple acyl-CoA dehydrogenase deficiency. After the treatment with vitamin B₂, L-carnitine, and bezafibrate, the boy gradually improved, and reexamination after 3 months showed normal biochemical parameters. The boy had compound heterozygous mutations in the ETFDH gene, i.e., a known mutation, c.341G>A (p.R114H), from his mother and a novel mutation, c.1484C>G (p.P495R), from his father. Finally, he was diagnosed with multiple acyl-CoA dehydrogenase deficiency. Reye syndrome and sudden death symptoms were caused by nimesulide-induced acute metabolic crisis. It is concluded that inherited metabolic diseases may be main causes of Reye syndrome and sudden death, and biochemical and genetic analyses are the key to identifying underlying diseases.

【Chin J Contemp Pediatr, 2018, 20(11): 944-949】

Key words: Reye syndrome; Inherited metabolic disease; Multiple acyl-CoA dehydrogenase deficiency; Nimesulide; Child

【参考文献】

- [1] Reye RD, Morgan G, Baral J. Encephalopathy and fatty degeneration of the viscera. A disease entity in childhood[J]. Lancet, 1963, 2(7311): 749-752.
- [2] Newton L, Hall SM. Reye's syndrome in the British Isles: report for 1990/91 and the first decade of surveillance[J]. Commun Dis Rep CDR Rev, 1993, 3(1): R11-R16.
- [3] Hardie RM, Newton LH, Bruce JC, et al. The changing clinical pattern of Reye's syndrome 1982-1990[J]. Arch Dis Child, 1996, 74(5): 400-405.
- [4] Donati M, Conforti A, Lenti MC, et al. Risk of acute and serious liver injury associated to nimesulide and other NSAIDs: data from drug-induced liver injury case-control study in Italy[J]. Br J Clin Pharmacol, 2016, 82(1): 238-248.
- [5] Yotsumoto Y, Hasegawa Y, Fukuda S, et al. Clinical and molecular investigations of Japanese cases of glutaric acidemia type 2[J]. Mol Genet Metab, 2008, 94(1): 61-67.
- [6] Grunert SC. Clinical and genetical heterogeneity of late-onset multiple acyl-coenzyme A dehydrogenase deficiency[J]. Orphanet J Rare Dis, 2014, 9: 117.
- [7] Belay ED, Bressee JS, Holman RC, et al. Reye's syndrome in the United States from 1981 through 1997[J]. N Engl J Med, 1999, 340(18): 1377-1382.

- [8] Yoshida I, Yamashita F. The changing age distribution of Reye's syndrome in the United States and a critique of the CDC criteria[J]. *Acta Paediatr Jpn*, 1990, 32(4): 378-380.
- [9] Orlowski JP. Whatever happened to Reye's syndrome? Did it ever really exist?[J]. *Crit Care Med*, 1999, 27(8): 1582-1587.
- [10] Green A, Hall SM. Investigation of metabolic disorders resembling Reye's syndrome[J]. *Arch Dis Child*, 1992, 67(10): 1313-1317.
- [11] Hernández N, Bessone F, Sánchez A, et al. Profile of idiosyncratic drug induced liver injury in Latin America: an analysis of published reports[J]. *Ann Hepatol*, 2014, 13(2): 231-239.
- [12] Kshirsagar NA, Bachhav SS. Nimesulide controversy: a comparison of EU and Indian scenario[J]. *Int J Risk Saf Med*, 2013, 25(4): 239-246.
- [13] 韩松瑛, 刘树森, 玄延花, 等. 尼美舒利引起严重肝损伤致死尸检1例[J]. *临床与实验病理学杂志*, 2008, 24(4): 508-509.
- [14] 程丹颖, 王笑梅, 欧蔚妮, 等. 尼美舒利致急性肝肾衰竭1例并文献复习[J]. *北京医学*, 2015, 37(6): 555-557.
- [15] 江周虹, 李春梅. 尼美舒利致儿童不良反应文献分析[J]. *儿科药理学杂志*, 2011, 17(3): 47-48.
- [16] Russmann S, Kullak-Ublick GA, Grattagliano I. Current concepts of mechanisms in drug-induced hepatotoxicity[J]. *Curr Med Chem*, 2009, 16(23): 3041-3053.
- [17] Przyrembel H, Wendel U, Becker K, et al. Glutaric aciduria type II: report on a previously undescribed metabolic disorder[J]. *Clin Chim Acta*, 1976, 66(2): 227-239.
- [18] Goodman SI, Frerman FE. Glutaric acidemia type II (multiple acyl-CoA dehydrogenation deficiency)[J]. *J Inher Metab Dis*, 1984, 7 Suppl 1: 33-37.
- [19] Singh BK, Tripathi M, Pandey PK, et al. Nimesulide aggravates redox imbalance and calcium dependent mitochondrial permeability transition leading to dysfunction in vitro[J]. *Toxicology*, 2010, 275(1-3): 1-9.
- [20] Licata A, Calvaruso V, Cappello M, et al. Clinical course and outcomes of drug-induced liver injury: nimesulide as the first implicated medication[J]. *Dig Liver Dis*, 2010, 42(2): 143-148.
- [21] Mingatto FE, dos Santos AC, Rodrigues T, et al. Effects of nimesulide and its reduced metabolite on mitochondria[J]. *Br J Pharmacol*, 2000, 131(6): 1154-1160.
- [22] Ong MM, Wang AS, Leow KY, et al. Nimesulide-induced hepatic mitochondrial injury in heterozygous Sod2(+/-) mice[J]. *Free Radic Biol Med*, 2006, 40(3): 420-429.
- [23] 陈俊操, 陈平洋. 新生儿多种酰基辅酶A脱氢酶缺乏症1例[J]. *中国当代儿科杂志*, 2013, 15(12): 1098-1099.
- [24] 程衍杨, 唐越, 刘奥杰, 等. 两例晚发型戊二酸尿症II型患者的临床及其ETFDH基因研究[J]. *中国当代儿科杂志*, 2017, 19(9): 975-978.
- [25] 方润桃, 刘洁玉, 杨艳玲, 等. 小儿脂质沉积性肌病的临床、病理及分子遗传学分析[J]. *中华实用儿科临床杂志*, 2014, 29(14): 1095-1099.
- [26] 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.
- [27] 章瑞南, 邱文娟, 叶军, 等. 多种酰基辅酶A脱氢酶缺乏症儿童与成人患者临床特点比较[J]. *临床儿科杂志*, 2012, 30(5): 446-449.
- [28] 刘兆娥, 韩波, 孙正芸, 等. 伴代谢象的有机酸血症患儿53例临床分析[J]. *中国小儿急救医学*, 2015, 22(12): 857-860.
- [29] Ersoy EO, Rama D, Ünal Ö, et al. Glutaric aciduria type 2 presenting with acute respiratory failure in an adult[J]. *Respir Med Case Rep*, 2015, 15: 92-94.
- [30] 罗小平, 王慕逖, 魏虹, 等. 尿滤纸片法气相色谱-质谱分析技术在遗传性代谢病高危筛查诊断中的应用[J]. *中华儿科杂志*, 2003, 41(4): 245-248.
- [31] 宋金青, 杨艳玲, 孙芳, 等. 气相色谱-质谱联用分析在有机酸尿症筛查与诊断中的应用[J]. *中国医刊*, 2006, 41(2): 38-40.
- [32] 王志强, 王柠, 吴志英. 中国南方晚发型多种酰基辅酶A脱氢酶缺陷的电子转移黄素蛋白脱氢酶基因存在高频热点突变c.250G>A[J]. *中华神经科杂志*, 2011, 44(5): 368.
- [33] Csiky B, Bene J, Wittmann I, et al. Effect of hemodialysis session on the dynamics of carnitine ester profile changes in L-carnitine pretreated end-stage renal disease patients[J]. *Int Urol Nephrol*, 2013, 45(3): 847-855.
- [34] Yahyaoui R, Rueda I, Dayaldasani A, et al. C5-carnitine false positive results in newborn screening: what is the cause?[J]. *Med Clin (Barc)*, 2015, 144(4): 181-182.
- [35] Yamada K, Kobayashi H, Bo R, et al. Elevation of pivaloylcarnitine by sivelestat sodium in two children[J]. *Mol Genet Metab*, 2015, 116(3): 192-194.
- [36] 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 acylcarnitine assay[J]. *Mol Genet Metab*, 2012, 107(1-2): 87-91.
- [37] Zhu M, Zhu X, Qi X, 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.
- [38] Henriques BJ, Rodrigues JV, Olsen RK, et al. Role of flavinylation in a mild variant of multiple acyl-CoA dehydrogenation deficiency: a molecular rationale for the effects of riboflavin supplementation[J]. *J Biol Chem*, 2009, 284(7): 4222-4229.

(本文编辑: 万静)