

· 综述 ·

三功能蛋白缺乏症的新生儿筛查及诊治进展

Newborn Screening and Recent Advances in the Management of Trifunctional Protein Deficiency

杨 婉 孔元原*

首都医科大学附属北京妇产医院/北京妇幼保健院 新生儿疾病筛查科(北京 100000)

【关键词】线粒体三功能蛋白缺乏症; 新生儿筛查; 中链甘油三酯; 苯扎贝特; 心脏移植

【中图分类号】R272.1

【文献标识码】A

DOI:10.3969/j.issn.1009-3257.2026.6.070

线粒体三功能蛋白缺乏症为常染色体隐性遗传病, 由HADHA或HADHB基因突变致三功能蛋白复合体(MTP)功能障碍, 引起长链脂肪酸氧化受阻, 累及肝脏、心脏、骨骼肌、视网膜等多系统。未纳入新生儿筛查(new born screening, NBS)前, 儿科队列中LCHADD/MTPD患儿的死亡率高达40%~90%^[1]。纳入NBS体系后, 早期诊断率、生存率和预后显著改善^[2]。然而诊断延迟、表型误判及多学科协作不足等问题仍然存在。为提高对本病的认识及早期识别, 本文系统综述本病的分子遗传机制、临床表型谱系、筛查技术创新及多学科诊疗模式, 并探讨未来研究方向。

1 疾病概述与发病机制

生理状态下葡萄糖是主要供能物质, 而在高脂摄入或糖代谢受限时, 长链脂肪酸(long-chain fatty acids, LCFAs)将通过线粒体 β -氧化成为能量替代来源。线粒体三功能蛋白(mitochondrial trifunctional protein, MTP)由4个 α (HADHA基因编码)和4个 β (HADHB基因编码)亚基组成, 形成以下功能区域: (1) α 亚基N端域: 具有长链烯酰辅酶A水合酶(long-chain enoyl-CoA hydratase, LCEH)活性, 催化脂肪酸 β -氧化的第二步; (2) α 亚基C端域: 赋予长链3-羟酰辅酶A脱氢酶(LCHAD)活性, 催化第三步脱氢反应; (3) β 亚基: 含长链3-酮酰辅酶A硫酯酶(long-chain 3-ketoacyl-CoA thiolase, LCKAT)活性, 介导第四步硫解反应。HADHA基因突变导致泛发性MTP缺乏(MTPD)或孤立性LCHADD。而HADHB变异体多引起孤立性LCKAT缺乏。酶活性缺陷引起毒性代谢产物蓄积、氧化应激、乳酸酸中毒及低酮性低血糖, 进而引发能量代谢危象, 危及生命^[3]。

2 临床分型与表型谱

基于发病年龄、临床表现及器官受累程度分以下三类: ①重型(新生儿致死型): 多于新生儿期(72h内)发病, 心肌细胞能量代谢高度依赖脂肪酸 β -氧化(生理状态下约占ATP生成的50~70%), MTP缺陷导致心肌脂毒性损伤, 引起扩张性/肥厚性心肌病、心力衰竭, 病死率高。②中间型(婴儿发病型): 婴幼儿期隐匿起病, 以肝功能障碍为主(肝大、肝脏脂肪浸润及凝血功能障碍), 类似Reye综合征。③轻型(成人肌病型): 儿童至成年期间歇性发作, 临床出现运动及感染后肌痛、肌红蛋白尿、周围神经病变及

色素视网膜病。

关于本病目前基因型-表型相关性尚未明确, 但普遍认为MTPD的临床严重程度显著高于孤立性LCKATD。(1)泛发性MTP缺乏(MTPD): 由HADHA或HADHB截短突变(无义/移码/剪切变异)导致MTP结构破坏, 三种酶活性完全丧失(<5%正常酶活性), 是最严重的线粒体长链脂肪酸氧化障碍性疾病, 常表现为新生儿致死型或婴儿型, 以心肌损伤、肝性脑病、神经病变为核心表现, 病死率约70%^[4]。有研究认为这可能因为胎儿在母体中主要依赖胎盘提供的葡萄糖供能, 出生后转变为以脂肪含量高的母乳供能为主, MTP表达急剧增加, 故MTP缺陷患儿出生后会很快发生代谢危象。相比其他脂肪酸氧化障碍, 周围神经病变在MTPD中尤为突出, 80%的TFPD患者长期随访中出现不可逆性周围神经损伤, 以下肢腱反射消失、行走困难起病, 逐渐进展为下肢振动感觉丧失、步态异常, 考虑与长链羟酰基肉碱穿透血脑屏障, 抑制谷氨酸转运体, 诱发兴奋性神经毒性有关^[5]。

(2)孤立性LCHADD: 由HADHA变异选择性抑制LCHAD活性(残存酶活性<10%)。欧洲以c.1528G>C为高频突变, 亚洲相对罕见^[6]。70%的LCHADD患者出现特异性、进行性的黄斑脉络膜病变, 疾病早期视力正常, 后出现色素减退、夜盲及中心视力丧失, 这在其他脂肪酸氧化障碍中很少见^[7], 有研究指出视网膜色素上皮(RPE)依赖LCFA氧化功能, 代谢障碍导致有毒代谢产物蓄积, 光感受器凋亡^[8]。60%的LCHADD胎儿/母亲妊娠期合并HELLP综合征或急性脂肪肝(AFLP)^[9], 发病机制尚不清楚, 需要进一步研究。

(3)孤立性LCKAT缺乏(LCKATD): 多由HADHB变异体(错义突变常见)致 β 亚基构象异常, LCKAT活性丧失。表型较轻, 感染、运动、禁食时间长是发病的常见诱因, 主要表现为间歇性无力、肌红蛋白尿及周围神经病变, 严重者可因反复的横纹肌溶解致肾衰竭。近期有研究发现HADHB部分基因突变, 如c.357+5del G、c.212+1G>C的同型突变可以同时损害LCHAD活性, 以坏死性小肠结肠炎(NEC)、呼吸窘迫综合征(IRDS)起病, 导致新生儿死亡^[10]。5%~10%病例出现甲状旁腺功能减退症, 机制可能与鳃弓发育异常或长链脂肪酸累积的毒性直接损伤了甲状旁腺细胞有关。轻微的神经营变以及无力发作可能是这种代谢性疾病的唯一表现。HADHB的杂合突变(如p.Arg229Leu)会导致查尔科-玛丽-图特病(CMT), 无MTP的典型症状, 故早发性轴索型CMT建议纳

【第一作者】杨 婉, 女, 医师, 主要研究方向: 内分泌遗传代谢。E-mail: yangwan1989@mail.ccmu.edu.cn

【通讯作者】孔元原, 女, 主任医师, 主要研究方向: 内分泌遗传代谢。E-mail: kongyuanyuan1971@mail.ccmu.edu.cn

入HADHB基因筛查。

3 新生儿筛查

早期筛查与干预虽然不能完全避免横纹肌溶解症、神经病变等并发症,但可更好的保留肝脏及心脏功能,减少低血糖发作,延缓视网膜病变,显著改善预后^[11-12]。

基于串联质谱(MS/MS)技术的新生儿筛查是症状前诊断的最佳手段,通过足跟血采集制备干血斑样本,采用非衍生法测定干血斑中酰基肉碱谱,目前大多数国家和地区以3-羟基棕榈酰肉碱(C16-OH)、3-羟基十八酰基肉碱(C18-OH)、3-羟基油酰肉碱(C18:1-OH)为主要标志物,3-羟基十四酰基肉碱(C14-OH)、肉豆蔻烯酰肉碱(C14:1)、C16-OH/C14、C16-OH/C16、C18-OH/C18为次要标志物,初筛阳性需要进一步召回复查,对于复筛仍然阳性者需进行尿有机酸气相色谱-质谱(GC-MS)检测及靶向基因检测确诊。

目前全球筛查阳性切值不统一,这与筛查体系的完善程度及检测技术密切相关,且血浆酰基肉碱谱受进食、运动等生理状态影响^[13],部分轻型患者稳定期可呈假阴性,症状发作期进行代谢筛查可提高阳性率,缩短确诊时间。此外,早产儿基础酰基肉碱水平偏低,重症监护专业治疗也可能掩盖一些特征性标志物,虽然有报告指出早产儿和足月儿可以应用相同的截止值,但是欧洲大多数筛查计划推荐<32周早产儿应常规进行二次筛查,即使特征性标志物轻度升高也应进行确认实验以降低漏诊^[14-16]。

4 实验室检查

4.1 常规实验室检查 患者常表现为低酮性低血糖、肌酸激酶(CK)显著升高(通常>1000U/L)、肝功能异常、乳酸酸中毒及高氨血症(血氨>200μmol/L)。但是指标缺乏特异性,且部分患者疾病稳定期指标可完全正常。

4.2 酰基肉碱检测 MS/MS检测可见特征性长链3-羟酰基肉碱谱异常:C16-OH、C18:1-OH、C18-OH升高,伴C16-OH/C14等比值升高及游离肉碱降低。值得注意的是对于携带c.1528G>C突变的LCHADD患者上述标志物水平显著更高^[17]。部分LCKATD患者仅C14:1-OH轻度升高。

4.3 尿有机酸谱检测 新鲜尿液经过尿素酶预处理及甲基硅烷化衍生后,采用CG-MS检测。LCHADD患者尿3-羟基癸二酸(3-OH-C10:0)及3-羟基十二烷二酸(3-OH-C12:0)显著升高。泛发性MTPD表现类似,但3-羟基二羧酸升高的幅度较低,以中链二羧酸:辛二酸(C8:0-DC)、己二酸(C6:0-DC)升高更明显。LCKATD通常无特异性尿有机酸异常,少数病例C8:0-DC、C6:0-DC轻度升高,需结合其他生化指标鉴别。

4.4 酶活性测定 通过皮肤活检获取成纤维细胞,可检测到相应的酶活性水平的下降(LCHAD<20%, LCKAT<15%)。但有关研究指出突变使酶分子热力学稳定性降低,在37℃时酶活性仅轻度受损,当温度升高到40℃时,发生错误的折叠、聚集及展开,酶活性及脂肪酸氧化通量均显著降低^[18],这也解释了发热易诱发代谢危象的机制。该检查有创、检测周期长(≥4周)、存在漏诊风险,现已基本被二代测序取代。

4.5 二代测序(NGS) 全外显子组测序(WES)结合CNV分析是确诊遗传代谢病的“金标准”,目前报告周期约2~4周。内含子区变异需辅以RNA测序或长读长测序,极少数存在嵌合现象的患者需采用超深测序。

4.6 脂肪酸负荷试验 空腹8~12h后摄入特定量的脂肪,采集0/4/8

小时血样检测酰基肉碱谱,评估脂代谢能力。LCHADD患者C16-OH峰值较基线升高>3倍,同时结合血酰基肉碱动态变化提高诊断准确性。但是空腹试验可能诱发横纹肌溶解,需谨慎选择。

4.7 氘标记脂肪酸加载的外周血单核细胞(PBMCs) 通过追踪PBMCs中氘标记的棕榈酸的代谢过程,以氘-C2(d-C2)与氘-十六烷酸(d-C16)比值评估β-氧化能力。理论上分子d-C16产生八个d-C2,TFP缺乏者d-C2/d-C16<2.0, d-C16-OH/d-C16>1.5,这种测量方法简单、快速、无创,未来可能成为酶活性检测的替代方案,但是目前临床研究数据较少,需要多中心验证诊断界值^[19]。

4.8 影像学特征 关于MTPD的中枢神经系统影像学表现目前报道较少,有文献报道指出线粒体脑肌病MRI呈不按血管分布的皮层及皮层下白质病变,并强调多模态MRI(DWI、MRS乳酸峰)的诊断价值,因MTPD脑损伤本质与线粒体能量代谢障碍病相关,故建议MTPD患者行头颅MRI平扫,并酌情增加DWI及MRS序列^[20-21]。

5 治疗策略

本病目前尚无根治手段,治疗目标主要在于预防代谢危象、延缓并发症、优化运动耐受性。代谢危象的主要诱因包括感染(51.7%)、喂养中断(39.1%)和高强度运动(14.6%)。

5.1 急性期管理 能量支持:限制长链脂肪酸摄入,予高热量饮食或静脉输注葡萄糖(维持血糖>5mmol/L),避免脂肪动员。

清除毒性代谢物:游离肉碱降低时予左卡尼汀(100~300mg/kg/d)促进长链脂肪酸生成长链酰基肉碱,转运出线粒体^[22],但是左卡尼汀的使用仍存在争议,有学者认为过多生成的长链酰基肉碱增加了心律失常的风险^[23],同时增加了治疗成本,故建议仅在肉碱缺乏时补充并定期监测肉碱水平。

其他:若机体出现严重的不能纠正的代谢性酸中毒(PH<7.2)或高氨血症(血氨>500μmol/L),可以行静脉-静脉血液滤过(CVH)联合高通量透析。

5.2 维持期治疗

5.2.1 饮食疗法 睡前予未煮熟的玉米淀粉(0.75~1.0g/kg)延缓葡萄糖释放,减少夜间脂肪动员;限制长链脂肪酸摄入低于总热量的10%,以中链甘油三酯(MCT:1.5~2.0g/kg/d)替代供能,MCT可以绕过长链脂肪酸代谢缺陷,经门静脉迅速被肝细胞吸收氧化供能,或数小时后被肌肉氧化利用,MCT可以降低80%急性代谢危象发生率^[24]。三庚酸(C7)作为奇链甘油三酯,近年来被证明在降低低血糖发作、横纹肌溶解及改善心功能方面优于偶数碳链MCT油^[25],不仅能够直接供能,还可以补充琥珀酰辅酶A(CAC中间体),逆转柠檬酸循环阻滞。补充脂溶性维生素及抗氧化剂可能有益。

5.2.2 苯扎贝特 苯扎贝特能够上调HADHA/HADHB表达,增强残余酶活性。一些临床试验已经证明了苯扎贝特对其他脂肪酸氧化障碍(FAODs)的有效性,在CPT2患者中,800mg/d苯扎贝特能够改善患者的肌病症状,提高运动耐力^[26]。日本的一项队列研究显示苯扎贝特联合饮食治疗能够减轻患者的肌痛频率,提高生活质量^[27]。但是不同基因型治疗反应不同,苯扎贝特治疗效果是否存在基因型依赖性以及长期治疗的安全性需要更多临床验证。

5.2.3 线粒体靶向肽SS-31(elamipretide) TFP缺陷小鼠模型中不同组织的成纤维细胞中均有不同程度的心磷脂(CL)降低^[28]。CL对维持线粒体结构和功能至关重要,SS-31能特异性的结合CL,稳定线粒体膜结构,促进ATP产生,同时增强线粒体的抗氧化能力,减少活性氧的产生^[29]。SS-31治疗Barth综合征的II期试

验显示初步安全性,但是SS-31的生产工艺复杂,成本高,针对MTPD患者尚未启动试验证明其有效性及安全性。

5.2.4 外源性酮体 在禁食状态下,肝脏氧化生酮是能量替代的主要来源。外源性酮体可直接进入三羧酸循环供能,这一建议为治疗脂肪酸氧化障碍提供替代策略。健康运动员摄入酮体后表现改善的观察结果也证实了外源性酮体的潜在作用。但最新的病例研究显示急性代谢失代偿期的成人MTPD患者补充酮盐(KS)后出现代谢性碱中毒,停药后迅速缓解,这种碱中毒机制的发生尚不清楚,分析可能是盐负荷的碱化效应所致,因此无盐负荷的 β -羟基丁酸酯(β HB)的替代形式酮酯(KES)有望成为能量替代的底物^[30]。目前KES治疗FAODs的II期临床试验正在进行,但现有的KES为食品级(纯度<95%),需开发GMP级医药产品。

5.2.5 基因治疗 目前临床治疗多侧重于对症治疗,基因靶向治疗仍在探索中。Scott等人实现了非受体介导的模式下TAT-MTS融合肽的跨膜递送,并且在小鼠动物模型中证实这种复合体可以通过胎盘屏障,使胎鼠心肌LCAHD活性恢复至正常45%,降低母鼠HELLP综合征的发生率^[31]。TAT肽免疫原性弱,能够很大程度降低机体免疫反应,保持良好的安全性和耐受性^[32]。但是线粒体靶向递送效率、长期/高剂量载体的使用等挑战仍需进一步研究和探索。

5.2.6 心脏移植 澳大利亚的病例研究显示心脏移植治疗MTPD严重心肌病5年生存率100%,且无需严格代谢管理即可维持稳定的代谢及心脏功能^[33]。但是心脏供体稀缺,且移植后抗排异药物的长期使用的相关风险仍需要更长时间的随访观察。

6 结 语

综上所述,NBS早期诊断及干预能够显著改善患者预后。目前以饮食干预为核心的治疗方法仍存在局限性,新兴疗法如苯扎贝特、SS-31线粒体肽、外源性酮体及TAT-MTS介导的基因递送等提供了新方向。目前我国尚缺乏TFPD流行病学数据,需要扩大TFPD新生儿筛查,建立遗传代谢科、心外科、神经科、眼科及营养科等多学科协作模式,进一步优化筛查诊疗路径,缩短确诊时间,构建中国患者队列,分析基因型-表型-治疗反应-预后的关联。

参考文献

- [1] Tyni T, Palotie A, Viinikka L, et al. Long-chain 3-hydroxyacyl-coenzyme A dehydrogenase deficiency with the G1528C mutation: clinical presentation of thirteen patients[J]. *J Pediatr*, 1997, 130(7): 67-76.
- [2] Schwantje M, Fuchs SA, de Boer L, et al. Genetic, biochemical, and clinical spectrum of patients with mitochondrial trifunctional protein deficiency identified after the introduction of newborn screening in the Netherlands[J]. *J Inher Metab Dis*, 2022, 45(4): 804-818.
- [3] Tonin AM, Grings M, Busanello EN, et al. Long-chain 3-hydroxyfatty acids accumulating in LCHAD and MTP deficiencies induce oxidative stress in rat brain. *Neurochem Int* [J]. 2010, 56(8): 930-936.
- [4] Sykut-Cegielska J, Gradowska W, Piekutowska-Abramczuk D, et al. Urgent metabolic service improves survival in long-chain 3-hydroxyacyl-CoA dehydrogenase (LCHAD) deficiency detected by symptomatic identification and pilot newborn screening[J]. *J Inher Metab Dis*, 2011, 34(1): 185-195.
- [5] Spiekeroetter U. Mitochondrial fatty acid oxidation disorders: clinical presentation of long-chain fatty acid oxidation defects before and after newborn screening[J]. *J Inher Metab Dis*, 2010, 33(5): 527-532.
- [6] Wang R, Yang Z, Zhu JM, et al. Screening for G1528C mutation in mitochondrial trifunctional protein gene in pregnant women with severe preeclampsia and newborn infant[J]. *Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi*, 2006, 41(10): 672-675.
- [7] Fahnehjelm KT, Liu Y, Olsson D, et al. Most patients with long-chain 3-hydroxyacyl-CoA dehydrogenase deficiency develop pathological or subnormal retinal function[J]. *Acta Paediatr*, 2016, 105(12): 1451-1460.
- [8] Tyni T, Johnson M, Eaton S, et al. Mitochondrial fatty acid beta-oxidation in the retinal pigment epithelium[J]. *Pediatr Res*, 2002, 52(4): 595-600.
- [9] Sims HF, Brackett JC, Powell CK, et al. The molecular basis of pediatric long-chain 3-hydroxyacyl-CoA dehydrogenase deficiency associated with maternal acute fatty liver of pregnancy[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 1995, 92(3): 841-845.
- [10] Diekman EF, Boelen CC, Prinsen BH, et al. Necrotizing enterocolitis and respiratory distress syndrome as first clinical presentation of mitochondrial trifunctional protein deficiency[J]. *JIMD Rep*, 2013; 7: 1-6.
- [11] Mütze U, Ottenberger A, Gleich F, et al. Neurological outcome in long-chain hydroxy fatty acid oxidation disorders[J]. *Ann Clin Transl Neurol*, 2024, 11(4): 883-898.
- [12] Lim CC, Vockley J, Ujah O, et al. Outcomes and genotype correlations in patients with mitochondrial trifunctional protein or isolated long-chain 3-hydroxyacyl-CoA dehydrogenase deficiency enrolled in the IBEM-IS database[J]. *Mol Genet Metab Rep*, 2022, 32: 100884.
- [13] Elizondo G, Matern D, Vockley J, et al. Effects of fasting, feeding and exercise on plasma acylcarnitines among subjects with CPT2D, VLCADD and LCHADD/TFPD[J]. *Mol Genet Metab*, 2020, 131(1-2): 90-97.
- [14] Gucciardi A, Zaramella P, Costa I, et al. Analysis and interpretation of acylcarnitine profiles in dried blood spots and plasma of preterm and full-term newborns[J]. *Pediatr Res*, 2015, 77(1): 36-47.
- [15] Mandour I, El Gayar D, Amin M, et al. Amino acid and acylcarnitine profiles in premature neonates: a pilot study[J]. *Indian J Pediatr*, 2013, 80(9): 736-744.
- [16] Sahai I, Bailey JC, Eaton RB, et al. A near-miss: very long-chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency with normal primary markers in the initial well-timed newborn screening specimen[J]. *J Pediatr*, 2011, 158(1): 172.
- [17] Gillingham MB, Matern D, Harding CO. Effect of feeding, exercise and genotype on plasma 3-hydroxyacylcarnitines in children with LCHAD deficiency[J]. *Top Clin Nutr*, 2009, 24(4): 359-365.
- [18] Fernández-Eulate G. Thermosensibilité et déficits en protéine trifonctionnelle mitochondriale [Thermosensitivity and mitochondrial trifunctional protein deficiencies] (French) [J]. *Med Sci (Paris)*, 2022, 38 (Hors série n° 1): 42-43.
- [19] Yuasa M, Hata I, Sugihara K, et al. Evaluation of metabolic defects in fatty acid oxidation using peripheral blood mononuclear cells loaded with deuterium-labeled fatty acids[J]. *Dis Markers*, 2019, 2019: 2984747.
- [20] 王嫚, 沈中原, 阚宏, 等. 探讨多模态MRI检查对成人MELAS型线粒体脑肌病的诊断价值[J]. *中国CT和MRI杂志*, 2024, 22(2): 22-24.
- [21] 董松中, 李百信, 王佳薇. 线粒体脑肌病的MRI表现及诊断价值[J]. *中国CT和MRI杂志*, 2012, 10(2): 24-26.
- [22] Yamada K, Taketani T. Management and diagnosis of mitochondrial fatty acid oxidation disorders: focus on very-long-chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency[J]. *J Hum Genet*, 2019, 64(2): 73-85.
- [23] Spiekeroetter U, Lindner M, Santer R, et al. Treatment recommendations in long-chain fatty acid oxidation defects: consensus from a workshop[J]. *J Inher Metab Dis*, 2009, 32(4): 498-505.
- [24] Gillingham MB, Connor WE, Matern D, et al. Optimal dietary therapy of long-chain 3-hydroxyacyl-CoA dehydrogenase deficiency[J]. *Mol Genet Metab*, 2003, 79(2): 114-123.
- [25] Vockley J, Burton B, Berry GT, et al. Results from a 78-week, single-arm, open-label phase 2 study to evaluate UX007 in pediatric and adult patients with severe long-chain fatty acid oxidation disorders (LC-FAOD) [J]. *J Inher Metab Dis*, 2019, 42(2): 169-177.
- [26] Bonnefont JP, Bastin J, Laforet P, et al. Long-term follow-up of bezafibrate treatment in patients with the myopathic form of carnitine palmitoyltransferase 2 deficiency[J]. *Clin Pharmacol Ther*, 2010, 88(1): 101-108.
- [27] Shiraishi H, Yamada K, Oki E, et al. Open-label clinical trial of bezafibrate treatment in patients with fatty acid oxidation disorders in Japan: 2nd report QOL survey[J]. *Mol Genet Metab Rep*, 2019, 20: 100496.
- [28] Vieira Neto E, Wang M, Szuminsky AJ, et al. Mitochondrial bioenergetics and cardiolipin remodeling abnormalities in mitochondrial trifunctional protein deficiency[J]. *JCI Insight*, 2024, 9(17): e176887.
- [29] Thompson WR. A phase 2/3 randomized clinical trial followed by an open-label extension to evaluate the effectiveness of elamipretide in Barth syndrome, a genetic disorder of mitochondrial cardiolipin metabolism[J]. *Genet Med*, 2021, 23(3): 471-478.
- [30] Stolwijk NN, Langeveld M, Jacobs BAW, et al. Recurrent metabolic alkalosis following ketone body treatment of adult mitochondrial trifunctional protein deficiency: a case report[J]. *JIMD Rep*, 2022, 63(5): 407-413.
- [31] Rector RS, Payne RM, Ibdah JA. Mitochondrial trifunctional protein defects: clinical implications and therapeutic approaches[J]. *Adv Drug Deliv Rev*, 2008, 60(13-14): 1488-1496.
- [32] Del Gaizo Moore V, Payne RM. Transactivator of transcription fusion protein transduction causes membrane inversion[J]. *J Biol Chem*, 2004, 279(30): 32541-32544.
- [33] Bursle C, Weintraub R, Ward C, et al. Mitochondrial trifunctional protein deficiency: Severe cardiomyopathy and cardiac transplantation[J]. *JIMD Rep*, 2018, 40: 91-95.

(收稿日期: 2025-04-22)

(校对编辑: 李清芸)

(排版编辑: 刘淮嘉)