

- 2013, 14(Suppl 1): S37-S42.
- [41] CHENG R, HACHAMOVITCH R, KITTLESOM M, et al. Complications of extracorporeal membrane oxygenation for treatment of cardiogenic shock and cardiac arrest: a meta-analysis of 1,866 adult patients [J]. Ann Thorac Surg, 2014, 97(2): 610-616.
- [42] MEHTA A, IBSEN L M. Neurologic complications and neurodevelopmental outcome with extracorporeal life support [J]. World J Crit Care Med, 2013, 2(4): 40-47.
- [43] XIONG J, ZHANG L, BAO L. Complications and mortality of venovenous extracorporeal membrane oxygenation in the treatment of neonatal respiratory failure: a systematic review and meta-analysis [J]. BMC Pulm Med, 2020, 20(1): 124.
- [44] BOYLE K, FELLING R, YIU A, et al. Neurologic outcomes after extracorporeal membrane oxygenation: a systematic review [J]. Pediatr Crit Care Med, 2018, 19(8): 760-766.
- [45] HANEKE F, SCHILDHAUER T A, SCHLEBES A D, et al. Infections and extracorporeal membrane oxygenation: incidence, therapy, and outcome [J]. ASAIO J, 2016, 62(1): 80-86.
- (编辑:邓境)
(收稿日期:2022-05-08 修回日期:2022-05-30)

doi:10.13407/j.cnki.jpj.1672-108X.2023.04.015

• 综述 •

儿童横纹肌溶解症病因及药物治疗研究进展

何雨蓉,洪思琦(重庆医科大学附属儿童医院,国家儿童健康与疾病临床医学研究中心,儿童发育疾病研究教育部重点实验室,儿科学重庆市重点实验室,重庆 400014)

[中图分类号]R748

[文献标识码]A

[文章编号]1672-108X(2023)04-0055-04

Progress on Etiology and Treatment of Rhabdomyolysis Among Pediatric Population

He Yurong, Hong Siqi (Children's Hospital of Chongqing Medical University, National Clinical Research Center for Child Health and Disorders, Ministry of Education Key Laboratory of Child Development and Disorders, Chongqing Key Laboratory of Pediatrics, Chongqing 400014, China)

横纹肌溶解症(rhabdomyolysis, RM)主要指由物理、化学或生物等原因所导致的横纹肌细胞结构改变,细胞内的蛋白、酶、离子等释放入血液循环系统,引起机体代谢紊乱和多器官功能障碍临床综合征^[1]。关于横纹肌溶解的报道成人较多,美国每年确诊病例数>25 000,儿童 RM 发病率仅为 0.26%,男女比例 2:1~4:1^[2-3],国内尚缺少相关流行病学统计资料。感染及代谢异常作为儿童 RM 的常见病因和复发因素^[4-5],近年来引发了国外学者的深入研究,而我国对于 RM 的相关报道较少。现就儿童感染及遗传代谢因素相关 RM 的研究进展作一综述。

1 病因

相对于成人以创伤、运动、药物为主的病因,儿童 RM 主要由感染诱发,遗传因素多参与复发病程,药物、毒物、外伤引起的儿童 RM 较少^[1-2,6-8]。成人 RM 研究发现,男性、非洲人群、肥胖、离心肌肉收缩为发生 RM 的高危因素^[9],目前暂无儿童发生 RM 高危因素的报道。有研究^[10]发现,儿童 RM 的病因随年龄差异有所不同:感染、遗传性疾病、免疫性疾病及过度运动所诱发的 RM 分别在婴幼儿、学龄前、学龄期及青春期儿童中多见。

1.1 感染

22.3%~60.5% 儿童 RM 由感染导致^[2-3,11],<9 岁 RM 患儿中高达 90.5% 由感染引起^[3]。病毒为主要病原,主要包括流感病毒(A 型 H1N1、H3N2, B 型)、副流感病毒 I 型、诺如病毒 G II 4 亚型、鼻病毒、EB 病毒、轮状病毒、疱疹病毒 6 型、合胞病毒 B 亚型、柯萨奇病毒(A 组 4 型、10 型、16 型及 B 组 5 型)、人免疫缺陷病毒、登革病毒、微小病毒 B19、人偏肺病毒、2019-nCoV。自新冠肺炎(COVID-19)流行以来,研究发现约 0.2% 的感染者可并发 RM^[12]。儿童 COVID-19 感染率为 1%~5%^[13-14],并发 RM 仅见于 4 例青春期患儿,其中 3 例有肥胖基础。细菌所致 RM 较少,主要包括肺炎链球菌、金黄色葡萄球菌、伤寒沙门菌、牛链球菌、艰难梭菌、大肠埃希菌、肺炎军团菌、假单胞菌。其他病原包括肺炎支原体、间日疟原虫、寄生虫。真菌所致 RM 在儿童中暂无报道。

1.2 遗传代谢异常

关于遗传代谢异常引起的 RM 多为病例报道,约占儿童 RM 的 10%~15%^[15],此类疾病主要分为脂代谢异常、糖代谢异常及线粒体氧化异常,在欧美和日本人群中多见^[16],国内报道较少^[17-19],多为常染色体隐性遗传,少数为 X 染色体隐性遗传^[20]。该类病因导致的 RM 常

作者简介:何雨蓉(1995.06-),女,硕士,住院医师,主要从事儿童神经系统疾病研究,E-mail:1028250175@qq.com。

通讯作者:洪思琦(1975.02-),女(满族),博士,副教授,主要从事儿童神经系统疾病研究,E-mail:siqihong@hotmail.com。

在 6 岁内发生,发病多有饥饿、感染、运动等诱发因素参与,且有复发倾向^[21]。其中,可引起 RM 的脂代谢异常包括脂肪酸氧化异常(MCAD、LCAD、VLCAD、SCAD)、肉碱棕榈酰转移酶 II(CPT II)缺乏、戊二酸血症(I、II 型);糖代谢异常包括糖原贮积病(III、V、VII 型)、醛缩酶缺乏;线粒体病包括线粒体三功能蛋白缺乏、辅酶 Q₄ 缺乏、琥珀酸辅酶 Q 还原酶缺乏、Melas 综合征;其他基因病如先天性肌营养不良、Gitelman 综合征、Sturge-Weber 综合征、11-羟化酶缺乏症、Sotos 综合征、葡萄糖-6-磷酸脱氢酶(G-6-PD)缺乏,以及基因突变如 *Lipin-1* 基因突变、*AMPD* 突变、*TANGO* 突变、*GMPPB* 突变、*TNNT1* 突变、*CFTD* 突变、*A3243G* 突变、*CACNA1c* 突变、*COL4A1* 突变等导致的 RM 也有报道。

1.3 药物/毒物

药物包括阿托伐他汀、利培酮、苯海拉明、奥氮平、巴氯芬、西布曲明、舍曲林、巴氯芬、苄星青霉素、琥珀胆碱、阿立哌唑、两性霉素 B、克拉霉素、硼替佐米、异烟肼、七氟醚、吡哆醇、秋水仙碱、异维 A 酸等。毒物包括大麻素、卡西酮、摇头丸、甲基苯丙胺、对苯二胺等。

1.4 其他

其他因素包括内分泌异常、外伤、运动、电解质紊乱、自身免疫性疾病、有毒生物咬伤、触电、Haff 病等。近年来儿童免疫相关 RM 的报道不断增加,有学者发现学龄期儿童中 40% 的 RM 由免疫性疾病引起,其中以自身免疫性脑炎患儿多见,自身免疫性脑炎并发 RM 多在免疫治疗及应用多巴胺受体阻滞剂后发生,具体机制尚不明确^[22]。此外,其他免疫异常如系统性红斑狼疮、甲状腺功能亢进并发 RM 的病例也有报道。运动所致 RM 在青春期儿童中多见,其发生与 CK-MB/ACE 基因多态性的关系尚存在争议。

2 临床表现

RM 典型临床表现为肌肉疼痛(45.0%~83.8%)^[3,11]、肌力下降(41.4%~74.0%)^[2-3]、尿色加深(5.4%~17.9%)^[2-3],三者同时出现的情况不足 10%。急性肾功能衰竭(ARF)为儿童 RM 常见并发症,临床表现为少尿、无尿、电解质紊乱、氮质血症等。肌酸激酶(CK)>5 000 IU/L 是出现 ARF 的高危因素,但合并 ARF 和未合并 ARF 患儿的 CK 比较差异无统计学意义^[23-25]。不同文献报道 RM 儿童的 ARF 发生率不同,范围为 5.0%~33.8%^[3,11,23]。筋膜间隔室综合征(acute compartment syndrome, ACS)也是儿童 RM 常见并发症,儿童病例多发生于外伤后,感染后 ACS 多在 RM 发生 1 周后出现,临床表现为局部剧痛、肿胀、皮肤感觉障碍、远端肢体缺血。目前感染相关 ACS 仅见于 5 例病例报道,其中 3 例由流感病毒引起,2 例由副流感病毒引起^[26-27]。有遗传代谢疾病的患者可表现为不同类型的运动不耐受,其中糖代谢缺陷常在短时间高强度运动后引起 RM,而脂肪酸氧化缺陷和线粒体肌病引发的 RM 多在长时间低强度运动后出现。禁

食,发烧或冷暴露引起的阵发性 RM 通常表明脂肪酸代谢异常,持续性激酶升高及肌力下降多表明遗传性肌病存在。此外,根据发病年龄不同,某些代谢异常可表现为心肌病、低酮性低血糖、肝功能异常、黄疸、脑白质营养不良、智力低下等,极少数还可有自闭症、交替性偏瘫等。

3 诊断

目前尚无关于儿童 RM 的公认诊断依据,临床诊断大多参考成人标准:(1)有引起横纹肌溶解的病因,如感染、运动、外伤等;(2)有相应临床表现如肌无力、肌痛、茶色尿,结合血清肌酸激酶显著升高(CK>1 000 U/L),且以肌酸激酶同工酶(CK-MB)升高为主即可确诊;(3)血、尿肌红蛋白增高,尿潜血试验阳性、红细胞阴性可进一步支持诊断。

4 治疗

4.1 对因药物治疗

4.1.1 感染与免疫 鉴于感染是儿童 RM 的常见病因,特定的抗细菌、病毒及寄生虫药物是阻止进一步横纹肌损伤的关键。免疫治疗不作为 RM 的常规治疗手段,对于严重感染所致 RM 的疗效仍不明确。Ertugrul S 等^[28]曾报道泼尼松和免疫球蛋白对病毒性 RM 无效。但 Meijer I A 等^[29]发现, *LIPIN1* 基因突变的复发性儿童 RM 患者,经地塞米松治疗后,CK 峰值降低,且成肌细胞中脂质滴数量减少。

4.1.2 遗传代谢基础疾病 对于存在遗传代谢基础疾病的 RM 患儿,稳定基础疾病可有效减少 RM 的发生。目前多数遗传代谢性疾病尚缺少有效的对因治疗,其治疗策略多集中在调整饮食以绕过存在缺陷的代谢途径,或补充缺乏的底物或酶以改善代谢过程。

4.1.3 脂肪酸代谢障碍 脂肪酸代谢障碍并发 RM 的治疗主要包括高糖低脂(<30%)饮食和补充中链脂肪酸。有药物研究^[30]显示,UX007(一种合成中链脂肪酸)在“口服>4 次/日,占每日摄入总能量 25%~35%”的情况下的生糖和抗血管生成作用比食源性中链脂肪酸更具优势。左旋肉碱[100~300 mg/(kg·d)]可消除毒性酰基肉碱,对于原发性肉碱缺乏的患者尤其适用^[31]。值得注意的是,补充左旋肉碱存在加重极长链酰基辅酶 A 脱氢酶(VLCAD)缺乏患者横纹肌溶解的风险。Watanabe K 等^[32]发现,在 VLCAD 缺乏的 2 例儿童中,补充左旋肉碱后 RM 发生得更为频繁,结合动物实验证据,其原因可能为左旋肉碱未能有效诱导长链酰基肉碱的分泌,而增加患者肌肉中毒性酰基肉碱的积累,从而加重 RM 的发生。过氧化物酶体增殖物激活受体(PPAR)激动剂苯扎贝特可提高脂肪酸代谢患者体内的残余酶活性,有助于改善生化指标和临床表现^[33],但一项为期 3 个月的随机对照试验并未显示出其对脂肪酸氧化的影响,因此该疗法仍存在争议^[16,34]。戊二酸血症 I 型需限制赖氨酸、色氨酸的摄入,为保证大脑正常发育,6 岁前建议严格饮食干预,6 岁后可适当放宽,但仍

需继续保持低赖氨酸饮食。欧美国家已有专用配方奶粉。建议 2 岁前摄入无赖氨酸及低色氨酸的蛋白质 1.3~1.7 g/(kg·d), 6 岁前使用左卡尼汀 50~100 mg/(kg·d), 6 岁后 30~50 mg/(kg·d) 维持终身治疗。Ⅱ型戊二酸血症的治疗药物主要是核黄素 (30~120 mg/d)、辅酶 Q₁₀ (150~500 mg/d) 和维生素 B₁₂。

4.1.4 糖原贮积病(GSD) GSD 的治疗主要是通过持续供应葡萄糖或严格调整饮食及生玉米淀粉 (1.6~2.5 g/kg, 每 3~6 h 一次) 来纠正代谢紊乱。对于Ⅲ型 GSD 患者的饮食治疗, 单糖使用不受限制, 同时推荐加入蛋白 3~4 g/(kg·d) 以改善生长并逆转肌病, 饮酒会抑制糖异生, 并可能导致严重的低血糖症和癫痫发作, 故应严格避免^[35]。生酮饮食可增加线粒体代谢并减少糖酵解, 从而改善肝脏肿大和肌病, 但该治疗方案尚无最佳的剂量推荐, 且在极少数磷酸甘油酸激酶 (PGK) 缺乏患者中引发溶血, 故需谨慎使用^[36]。酶替代治疗 (ERT) 作为一种特异性治疗方式, 可通过直接补充缺乏的代谢酶, 从而改善肌肉症状并提高生存率, 目前已被用于Ⅱ型 GSD 患者治疗中^[37], 但在 RM 相关的 GSD 中暂无报道。

4.1.5 线粒体肌病 线粒体肌病常由于呼吸链的复合物缺乏而导致有氧呼吸链减少、自由基产生增加及对替代性能量的依赖增加。因此, 大多数患者会接受多种药物组合治疗即线粒体鸡尾酒疗法^[31], 这些药物包括琥珀酸酯、核黄素、辅酶 Q₁₀ [5~15 mg/(kg·d)]、维生素 E [5~15 IU/(kg·d)]、维生素 C、硫辛酸 [5~15 mg/(kg·d)]、一水肌酸 [0.1 g/(kg·d)] 等。

4.2 液体管理

4.2.1 大量补液 一旦诊断 RM 应尽早口服或静脉给予大量晶体液直至 CK<1 000 U/L, 并密切监测生命体征和出入量以及时发现液体过剩。液体治疗中以生理盐水为临床常用, 儿童推荐用量为首剂 20 mL/kg 静脉推注, 继之以 2 倍液体量维持, 保持尿量在 3~4 mL/(kg·h) 为宜。RM 的补液治疗中, 治疗时机较液体选择更为重要, 在肌肉损伤 6 h 内进行液体治疗可有效减少 AKI 的发生^[1]。

4.2.2 碱化尿液 尿液碱化可促进肌红蛋白排出以减少管型的形成, 研究发现尿液 pH=8.0 时, 78% 的肌红蛋白可通过尿液排泄, 而酸性尿液对肌红蛋白的排泄率仅 32%^[4]。碱化尿液还可降低高钾血症风险, 但因增强组织中钙和磷酸盐沉积而有加重低钙血症的可能, 目前该治疗方案主要基于成人 RM 的回顾性研究, 对儿童患者的疗效尚缺乏数据支持。

4.2.3 利尿排毒 呋塞米利尿排钾作用强, 血压稳定时可优先使用; 甘露醇在儿童 RM 的治疗中尚存在争议, 一些研究表明, 甘露醇具有渗透性利尿作用, 可改善肾前性缺血、减轻肌肉肿胀从而发挥肾脏保护作用, 而另一些研究表明, 大剂量甘露醇增加可引起肾血管收缩, 且血浆渗透压的增加可能加剧高钾血症^[38]。

4.3 并发症监测

合并严重电解质紊乱、难治性酸中毒、高氮质血症

时, 推荐使用肾脏替代治疗。肌红蛋白为大分子物质 (17 000 Da), 研究发现连续静脉血液滤过可有效地去除较大分子量的物质, 而血浆置换术目前在肌红蛋白尿肾衰竭的治疗中没有作用^[4]。低钙血症无明显症状时一般不早期补钙, 以免恢复期钙超载。怀疑 ACS 者, 需行筋膜内压力监测, 当其>30 mm Hg 即可诊断; 并发 ACS 者应及时行筋膜切开术局部减压, 以防肌肉坏死。

5 预后及预防

儿童 RM 通常具有良性病程, 经积极治疗绝大多数患者可在 2 周内好转, 复发率 5%~8%^[23]。并发肾损害者经及时血液净化治疗极少遗留慢性肾损害, 其恢复时间与无肾脏并发症者没有明显差异^[39]。所有并发 ACS 患儿治疗后均恢复良好, 无严重肌肉坏死、截肢等不良预后^[26-27]。不良预后主要由基础疾病及诱发因素引起, 代谢性肌病患儿早发型可在生化指标正常时发病, 多造成脏器功能严重损害或死亡, 迟发性患儿预后相对较好, 大多数经饮食指导及诱因避免可长期无症状, 但 LIPIN1 突变患者中 10%~20% 出现复发。少数严重感染者可出现昏迷、休克、呼吸/心跳骤停甚至死亡。极少数因 RM 累及呼吸肌存在其他基因异常遗留四肢瘫痪、横贯性脊髓炎等。长期预防主要在于防治诱因和控制基础疾病, 对常见引起 RM 的病毒进行疫苗接种、慎用可引起 RM 的药物有助于减少感染及药物诱发的 RM。对于存在遗传代谢基础疾病的患儿, 控制原发疾病、避免应激状况、寻求运动指导、规律随访等有助于减少 RM 的复发。

参考文献:

- [1] SZUGYE H S. Pediatric rhabdomyolysis [J]. *Pediatr Rev*, 2020, 41(6): 265-275.
- [2] LIM Y S, CHO H, LEE S T, et al. Acute kidney injury in pediatric patients with rhabdomyolysis [J]. *Korean journal of pediatrics*, 2018, 61(3): 95.
- [3] CHEN C, LIN Y, ZHAO L, et al. Clinical spectrum of rhabdomyolysis presented to pediatric emergency department [J]. *BMC pediatrics*, 2013, 13(1): 134.
- [4] ELSAYED E F, REILLY R F. Rhabdomyolysis: a review, with emphasis on the pediatric population [J]. *Pediatric nephrology*, 2010, 25(1): 7-18.
- [5] ALAYGUT D, BAYRAM M T, KASAP B, et al. Rhabdomyolysis with different etiologies in childhood [J]. *World journal of clinical pediatrics*, 2017, 6(4): 161-168.
- [6] KALIL A C, THOMAS P G. Influenza virus-related critical illness: pathophysiology and epidemiology [J]. *Critical care*, 2019, 23(1): 258.
- [7] PARK J, PARK T W. Rhabdomyolysis and neuroleptic malignant syndrome associated with very low-dose antipsychotics in children and adolescent [J]. *Clinical psychopharmacology and neuroscience*, 2019, 17(3): 450-452.
- [8] LEONARDI A, PENTA L, COFINI M, et al. Rhabdomyolysis in a young girl with Van Wyk-Grumbach syndrome due to severe hashimoto thyroiditis [J]. *International journal of environmental*

- research and public health, 2018, 15(4): 704.
- [9] FERNANDES P M, DAVENPORT R J. How to do it: investigate exertional rhabdomyolysis (or not) [J]. Practical neurology, 2019, 19(1): 43-48.
- [10] YAO Z, YUAN P, HONG S, et al. Clinical features of acute rhabdomyolysis in 55 pediatric patients [J]. Front Pediatr, 2020, 8: 539.
- [11] MANNIX R, TAN M L, WRIGHT R, et al. Acute pediatric rhabdomyolysis: causes and rates of renal failure [J]. Pediatrics, 2006, 118(5): 2119-2125.
- [12] CHEDID N R, UDIT S, SOLHJOU Z, et al. COVID-19 and rhabdomyolysis [J]. Gen Intern Med, 2020, 35(10): 3087-3090.
- [13] SAMIES N L, PINNINTI S, JAMES S H. Rhabdomyolysis and acute renal failure in an adolescent with coronavirus disease 2019 [J]. Pediatric Infect Dis Soc, 2020, 9(4): 507-509.
- [14] TRAM N, CHIODINI B, MONTESINOS I, et al. Rhabdomyolysis and acute kidney injury as leading COVID-19 presentation in an adolescent [J]. Pediatr Infect Dis, 2020, 39(10): e314-e315.
- [15] HAMEL Y, MAMOUNE A, MAUVAIS F, et al. Acute rhabdomyolysis and inflammation [J]. Journal of inherited metabolic disease, 2015, 38(4): 621-628.
- [16] AVILA-SMIRNOW D, BOUTRON A, BEYTÍA-REYES M, et al. Carnitine palmitoyltransferase type 2 deficiency: novel mutation in a Native South American family with whole-body muscle magnetic resonance imaging findings: two case reports [J]. Med Case Rep, 2018, 12(1): 249.
- [17] YIM S W, CHAN T, BELARAMANI K M, et al. Case report: the first probable Hong Kong Chinese case of LPIN1-related acute recurrent rhabdomyolysis in a boy with two novel variants [J]. F1000Res, 2019, 8: 1566.
- [18] ZHANG R, LI Y, QIU W, et al. Clinical features and mutations in seven Chinese patients with very long chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency [J]. World journal of pediatrics, 2014, 10(2): 119-125.
- [19] 周艳芬, 金润铭, 白燕. 1 例肉碱棕榈酰转移酶 2 缺乏症报道并文献复习 [J]. 儿科药理学杂志, 2020, 26(10): 14-17.
- [20] VIVANTE A, ITYEL H, PODE-SHAKKED B, et al. Exome sequencing in Jewish and Arab patients with rhabdomyolysis reveals single-gene etiology in 43% of cases [J]. Pediatr Nephrol, 2017, 32(12): 2273-2282.
- [21] SEN K, HICKS M, HUQ A H M, et al. Homozygous TANGO2 single nucleotide variants presenting with additional manifestations resembling alternating hemiplegia of childhood--expanding the phenotype of a recently reported condition [J]. Neuropediatrics, 2019, 50(2): 122-125.
- [22] LIM J A, LEE S T, KIM T J, et al. Frequent rhabdomyolysis in anti-NMDA receptor encephalitis [J]. J Neuroimmunol, 2016, 298(9): 178-180.
- [23] WATEMBERG N, LESHNER R L, ARMSTRONG B A, et al. Acute pediatric rhabdomyolysis [J]. Journal of child neurology, 2016, 15(4): 222-227.
- [24] MCKENNA M C, KELLY M, BORAN G, et al. Spectrum of rhabdomyolysis in an acute hospital [J]. Ir J Med Sci, 2019, 188(4): 1423-1426.
- [25] 孟繁英, 刘小荣, 付倩, 等. 26 例儿童横纹肌溶解综合征致急性肾衰竭临床分析 [J]. 中国当代儿科杂志, 2017, 19(2): 193-197.
- [26] SLOBOGAN B L, REILLY C W, ALVAREZ C M. Recurrent viral-induced compartment syndrome [J]. Pediatr Emerg Care, 2011, 27(7): 660-662.
- [27] EBBESON R L, DE KOCK M J, PENNY N, et al. Rhabdomyolysis, acute renal failure, and compartment syndrome in a child with parainfluenza type 1 infection [J]. Pediatr Infect Dis, 2009, 28(9): 850-852.
- [28] ERTUGRUL S, YOLBAS I, AKTAR F, et al. Recurrent rhabdomyolysis in a child. Case presentation [J]. Arch Argent Pediatr, 2016, 114(3): e192-e194.
- [29] MEIJER I A, SASARMAN F, MAFTEI C, et al. LPIN1 deficiency with severe recurrent rhabdomyolysis and persistent elevation of creatine kinase levels due to chromosome 2 maternal isodisomy [J]. Molecular genetics and metabolism reports, 2015, 5: 85-88.
- [30] VOCKLEY J, BURTON B, BERRY G T, 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]. Journal of inherited metabolic disease, 2019, 42(1): 169-177.
- [31] COHEN B H. Mitochondrial and metabolic myopathies [J]. Continuum, 2019, 25(6): 1732-1766.
- [32] WATANABE K, YAMADA K, SAMEISHIMA K, et al. Two siblings with very long-chain acyl-CoA dehydrogenase (VLCAD) deficiency suffered from rhabdomyolysis after L-carnitine supplementation [J]. Molecular genetics and metabolism reports, 2018, 15(3): 121-123.
- [33] BONNEFONT J P, 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.
- [34] ØRNGREEN M C, MADSEN K L, PREISLER N, et al. Bezafibrate in skeletal muscle fatty acid oxidation disorders: a randomized clinical trial [J]. Neurology, 2014, 82(7): 607-613.
- [35] ROSS K M, FERRECCHIA I A, DAHLBERG K R, et al. Dietary management of the glycogen storage diseases: evolution of treatment and ongoing controversies [J]. Advances in nutrition, 2020, 11(2): 439-446.
- [36] BABA S, KOBAYASHI A, YOKOYAMA H, et al. Slowly progressive leukodystrophy in an adolescent male with phosphoglycerate kinase deficiency [J]. Brain and development, 2018, 40(2): 150-154.
- [37] COLELLA P, MINGOZZI F. Gene therapy for pompe disease: the time is now [J]. Human gene therapy, 2019, 30(10): 1245-1262.
- [38] SOMAGUTTA M R, PAGAD S, SRIDHARAN S, et al. Role of bicarbonates and mannitol in rhabdomyolysis: a comprehensive review [J]. Cureus, 2020, 12(8): e9742.
- [39] GELBART B, DEMARCO R, DAVID H A, et al. Rhabdomyolysis in a tertiary PICU: a 10-year study [J]. Pediatric critical care medicine, 2018, 19(1): e51-e57.

(编辑:刘雄志)

(收稿日期:2020-09-21 修回日期:2020-12-03)