

[19] 中华人民共和国国家知识产权局



[12] 发明专利申请公布说明书

[21] 申请号 200810125128.5

[51] Int. Cl.

A61K 31/20 (2006.01)

A61K 31/23 (2006.01)

A61P 3/00 (2006.01)

A23L 1/30 (2006.01)

[43] 公开日 2009 年 11 月 11 日

[11] 公开号 CN 101574335A

[22] 申请日 2000.2.3

[21] 申请号 200810125128.5

分案原申请号 00805769.9

[30] 优先权

[32] 1999. 2. 5 [33] US [31] 60/119038

[71] 申请人 贝勒研究院

地址 美国德克萨斯州

[72] 发明人 C·R·雷

[74] 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司
代理人 林 森

权利要求书 1 页 说明书 24 页 附图 54 页

[54] 发明名称

含七碳脂肪酸甘油三酯的营养补充剂或药物
制剂

[57] 摘要

本发明涉及含七碳脂肪酸甘油三酯的营养补充剂或药物制剂。具体是提供了一种适宜于人类或人类婴儿的肠或非肠道使用的组合物，其特征在于所述组合物含有七碳原子脂肪酸，所述七碳原子脂肪酸的剂量为适用对象每日卡路里所需的约 15% 至 40% 的卡路里。

1. 适宜于人类或人类婴儿的肠或非肠道使用的组合物，其含有七碳原子脂肪酸，所述七碳原子脂肪酸的剂量为适用对象每日卡路里所需的约15%至40%的卡路里。

2. 根据权利要求1的组合物，其中所述剂量为适用对象每日卡路里所需的约20%至35%的卡路里。

3. 根据权利要求1或2的组合物，还含有以口或管服用的营养饮料。

4. 根据权利要求1或2的组合物，还含有非肠道服用的饮料。

5. 权利要求1或2的组合物，其中所述七碳原子脂肪酸是正庚酸。

6. 权利要求1或2的组合物，其中所述七碳原子脂肪酸的形式是含正庚酸的甘油三酯。

7. 权利要求1或2的组合物，其中所述七碳原子脂肪酸的形式是庚酸甘油三酯。

8. 权利要求1或2的组合物，其中所述七碳原子脂肪酸选自4-甲基己酸酯、4-甲基己烯酸酯、3-羟基-4-甲基己酸酯、5-甲基己酸酯、5-甲基己烯酸酯和3-羟基-5-甲基己酸酯。

含七碳脂肪酸甘油三酯的营养补充剂或药物制剂

本申请是申请日为 2000 年 2 月 3 日、申请号为 PCT/US00/03022 (国家申请号为 00805769.0)、发明名称为“含七碳脂肪酸甘油三酯的营养补充剂或药物制剂”的申请的分案申请。

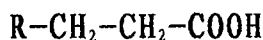
技术领域

本发明涉及营养或饮食组合物或补充剂。

背景技术

脂肪酸氧化在能量的产生中起重要作用,而且在禁食期间是必需的。脂肪酸代谢中的严重紊乱可能引起骨骼和/或心肌无力,至代谢性窒息发作以至于死亡(类似于突发性婴儿死亡综合征)等问题。这些紊乱表现为严重的心肌疾病、低血糖症、肌病、在受影响器官中产生微囊状脂肪沉积和/或暴发性肝衰竭等。先天遗传性脂肪酸代谢疾病患者常常濒于死亡,或者由于不能通过脂肪酸代谢产生能量而发生反复性严重衰弱。早产婴儿需要维持高水平血糖,其日常饮食常常不能提供足量的碳水化合物能量来源,而其出生时脂肪代谢酶又不足。由于饮食的减少和代谢的不足,老年患者在血糖水平的调节中也面临困难。

饱和脂肪酸由如下结构表示:



其中 R 表示烷基。得自高等植物和动物脂类的天然脂肪酸同时包括饱和和不饱和偶数碳原子链。最丰富的天然饱和脂肪酸为棕榈酸(16 碳; C_{16})和硬脂酸(18 碳; C_{18})。天然来源的短链脂肪酸(12-14 碳; C_{12} 至 C_{14})和长链脂肪酸(最多 28 碳; C_{28})的量很小。少于 10 个碳原子的脂肪酸在动物脂类中几乎不存在,例外的是乳脂含约 32%油酸(不饱和 C_{18})、约 15%棕榈酸(C_{16})、约 20%肉桂酸(C_{14})、15%硬脂酸(C_{18})、约 6%月桂酸(C_{12})、和约 10%的 4-10 碳(C_4 - C_{10})的脂肪酸。

脂肪酸一般按照连接羧基的碳链的长度分类:短链 4 至 6 碳(C_4 - C_6)、中链 8 至 14 碳(C_8 - C_{14})、长链 16 至 18 碳(C_{16} - C_{18})和极长链 20 至 28 碳(C_{20} - C_{28})。

脂肪酸代谢的方法包括在细胞线粒体中的线粒体 β -氧化。如附图 1

所示,长链脂肪酸如棕榈酸的脂肪酸氧化反应开始于由质膜肉碱转运蛋白通过质膜转运脂肪酸。当脂肪酸通过线粒体外膜时,在辅酶A (CoASH)和脂酰辅酶A合成酶的存在下,脂肪酸转变为辅酶A(脂酰基辅酶A)的脂酰酯,这要消耗ATP。在肉碱和肉碱棕榈酰基转移酶I (CPT I)的存在下,脂酰基辅酶A转变为脂酰基肉碱。然后,此脂酰基肉碱通过线粒体的内膜,此步骤由肉碱/酰基肉碱移位酶催化。一旦进入线粒体,在肉碱棕榈酰基转移酶II (CPT II)的存在下,此脂酰基肉碱再转变回脂酰基辅酶A。在线粒体内的氧化循环中,借助链特异性酰基辅酶A脱氢酶,通过除去 α 和 β 碳原子上的一对氢原子,将此脂酰基辅酶A脱氢,得到 α,β -不饱和的酰基辅酶A,或者2-反式-烯酰基-CoA。适当的酰基辅酶A脱氢酶取决于脂酰基辅酶A的碳链长度,即长链酰基辅酶A脱氢酶(LCAD; C_{12} 至 C_{18})、中链酰基辅酶A脱氢酶(MCAD; C_4 至 C_{12})、短链酰基辅酶A脱氢酶(SCAD; C_4 至 C_{20})或者极长链酰基辅酶A脱氢酶(VLCAD; C_{14} 至 C_{20})。然后,此 α,β -不饱和酰基辅酶A借助2-烯酰基-辅酶A水合酶进行酶促水合作用、形成L-3-羟基酰基-CoA,其接着在NAD-连接的反应中被链特异性L-3-羟基酰基-CoA脱氢酶催化脱氢形成 β -酮基酰基-CoA。适当的L-3-羟基酰基-CoA脱氢酶取决于L-3-羟基酰基-CoA的碳链长度,即长链L-3-羟基酰基-CoA脱氢酶(LCHAD; C_{12} 至 C_{18})或短链L-3-羟基酰基-CoA脱氢酶(SCHAD; C_4 至 C_{16} ,随链长的增加活性降低)。在 β -酮基酰基-CoA硫解酶的存在下,通过攻击CoA的第二个分子的巯基,将此 β -酮基酰基-CoA酯进行酶裂解,形成得自原脂肪酸链的 α 羧基和 β 碳原子的脂酰基-CoA和乙酰-CoA。其它产物,比起始脂肪酸少两个碳原子的长链饱和脂酰基-CoA,现在变成了另一个反应循环的底物,该反应起始于第一个脱氢反应步骤,直到第二个两个碳原子的片断以乙酰辅酶A的形式移出。在通过此螺旋式方法的每个步骤时,脂肪酸链以乙酰辅酶A的形式失去两个碳原子的片断和针对特异性受体的两对氢原子。

脂肪酸氧化反应的每个步骤由具有交错碳链长度特异性的酶催化。已发现脂肪酸氧化反应的遗传性紊乱与这些酶催化作用的丧失有关。其中包括质膜肉碱转运蛋白CPT I和II;肉碱/酰基肉碱移位酶;极长链、中链和短链酰基-CoA脱氢酶(分别是VLCAD、MCAD和SCAD);2,4-二烯酰基-CoA还原酶;长链3-羟基酰基-CoA脱氢酶酰基-

CoA (LCHAD) 的缺陷; 以及线粒体三官能蛋白 (MTP) 缺乏。目前, 已发现了中链脱氢酶 (MCAD) 缺乏的治疗方法。但是, 其它缺陷对患者来说在其生命的第一年内通常是致命的, 且至今没有已知的有效治疗方法。具体地讲, 严重肉碱/酰基肉碱移位酶缺乏的患者一般会死亡, 还没有幸存者, 并且还没有发现已知的治疗方法。

治疗这些紊乱的尝试集中在提供食物来源, 以其克服有缺陷的酶催化作用的损伤。例如, 有缺陷肉碱/酰基肉碱移位酶引起的长链脂肪酸代谢缺陷 (下文中称为“移位酶缺陷”) 常常在新生儿期导致死亡。给该移位酶缺陷患者提供肉碱、高碳水化合物饮食和中链甘油三酯无法克服此脂肪酸代谢缺陷。据信中链脂肪酸的代谢不需要肉碱/酰基肉碱移位酶, 因为预计中链脂肪酸能自由地进入线粒体。因此, 开发了婴儿配方奶粉, 其中含有偶数碳原子的中链脂肪酸甘油三酯 (MCT) (例如 84% C_8 、8% C_6 和 8% C_{10}), 预计其能绕过此移位酶缺陷。尽管用这些配方尝试治疗, 还是不断发生死亡。

除了壬酸 (9 个碳原子的饱和脂肪酸; C_9) 外, 奇数碳原子脂肪酸在高等植物和动物脂类中非常少。已经试验了某些合成的奇数碳原子甘油三酯, 将其用作食品中可能的脂肪酸来源并用于制备食品。在体外分离的猪仔肝细胞中已测定了 C_7 至 C_9 奇数链脂肪酸甘油三酯的氧化速度 (Odle 等, 1991, “新生猪仔对中链甘油三酯的利用: 偶数和奇数碳原子脂肪酸的链长和表面消化/吸收及肝脏代谢”, J Nutr 121: 605-614; Lin, X 等, 1996, “乙酸酯代表由新生猪仔分离的肝细胞中庚酸和辛酸 β 氧化的主要产物”, Biochem J 318: 235-240; 及 Odle, J. 1997, “新生儿对中链甘油三酯利用的新观察: 对猪仔模型的观察”, J Nutr 127: 1061-1067)。以禁食大鼠评价肝细胞中奇数碳原子链脂肪酸丙酸酯 (C_3)、戊酸酯 (C_5) 和壬酸酯 (C_9) 作为糖异生作用前体的重要性 (Sugden 等, 1984, “奇数脂肪酸在禁食大鼠肝细胞中的代谢”, Biochem Int'l 8: 61-67)。在大鼠肝脏切片中检查了放射标记的十七酸酯 (C_{17}) 的氧化作用 (Boyer 等, 1970, “1- ^{14}C 辛酸和 1- ^{14}C 十七酸的肝脏代谢”, Lipids 4: 615-617)。

在体内研究中, C_3 、 C_5 、 C_7 、 C_9 、 C_{11} 和 C_{17} 也已用于豚鼠、兔和大鼠的体内。在新生猪仔中检测了系统性输注的 C_7 至 C_9 中链脂肪酸甘油三酯和 C_7/C_9 甘油三酯混合物的体内氧化速度 (Odle 等, 1992, “用 连

续输液放射性示踪剂动力学方法评价新生仔猪的 $[1-^{14}\text{C}]$ 中链脂肪酸氧化反应”, J Nutr 122: 2183-2189; 和 Odle 等, 1989, “新生仔猪对中链甘油三酯的利用: II. 在出生后头 2 天内偶数和奇数碳原子链甘油三酯消耗对血液代谢物和尿氮排泄的作用”, J Anima Sci 67: 3340-3351)。观察到食用十一酸甘油三酯(triundecanoin)(饱和 C_{11})的大鼠在延长的禁食期内维持非禁食血糖水平(Anderson 等, 1975, “猪油、红花油和壬酸甘油三酯(trinonanoïn)在禁食大鼠中的糖异生和酮生成能力”, J Nutr 105: 185-189)。壬酸甘油三酯(C_9)和长链甘油三酯的乳液作为长期全部非肠道营养物输注到兔体内以进行评价(Linseisen 等, 1993, “存在于全部非肠道营养物中的奇数碳原子中链甘油三酯(trinonanoïn): 对兔体内脂肪代谢参数的影响”, J Parenteral and Enteral Nutr 17: 522-528)。已报导含饱和 7-碳脂肪正庚酸(C_7)的甘油三酯庚酸甘油三酯在欧洲用于农业饲料, 在黄油制造中作为示踪剂分子并在巧克力制造及其它糖果业中用作释放剂。但是, 迄今还没有迹象表明人消耗七碳原子脂肪酸是安全的或者对人具有任何特别的营养益处。

现在发现获得性代谢紊乱和遗传性代谢紊乱, 特别是脂肪酸代谢缺陷, 可以用含七碳原子脂肪酸(C_7), 如正庚酸的营养组合物来克服。脂肪酸代谢能力降低或有缺陷的患者可以用含七碳原子脂肪酸, 如正庚酸和/或其三甘油酯(庚酸甘油三酯)作为非常有效的能量来源。需要快速产生能量的患者也可以得益于七碳原子脂肪酸或其甘油三酯的使用。

发明内容

一方面, 本发明是有关含有七碳原子饱和脂肪酸的营养补充剂。用于本发明的七碳原子脂肪酸是正庚酸。此七碳原子脂肪酸可以以甘油三酯形式提供, 优选含正庚酸。以足以提供有益作用的浓度提供此甘油三庚酸酯, 就本发明这一方面而言是最有利的。优选此七碳原子脂肪酸以至少约占饮食总卡路里 25% 的浓度提供。

另一方面, 本发明是含七碳原子脂肪酸的药物制剂。用于本发明的七碳原子脂肪酸是正庚酸。此七碳原子脂肪酸可以以甘油三酯形式, 提供优选含正庚酸。以足以提供有益作用的浓度提供此甘油三庚酸酯, 就本发明的这一方面而言是最有利的。该药物制剂可以口服或非肠道

给药。

第三方面，本发明是以适于给药的单位剂型形式提供药物制剂，以便给患有至少一种代谢紊乱的患者提供治疗作用，其中该药物制剂中含七碳原子脂肪酸。代谢紊乱可以产生自脂肪酸代谢缺陷，例如，肉碱棕榈酰基转移酶 I、肉碱棕榈酰基转移酶 II、肉碱/酰基肉碱移位酶、极长链酰基-CoA 脱氢酶的心脏形式、极长链酰基-CoA 脱氢酶的低血糖形式、极长链酰基-CoA 脱氢酶的肌肉形式、线粒体三官能蛋白质、长链 L-3-羟基-酰基-CoA 脱氢酶和短链酰基-CoA 脱氢酶等缺陷。用于本发明的七碳原子脂肪酸是正庚酸。此七碳原子脂肪酸可以以甘油三酯形式提供，优选含正庚酸。以足以提供有益作用的浓度提供此甘油三庚酸酯，就发明的这一方面而言是最有利的。该药物制剂可以口服或非肠道给药。

第四方面，本发明是含有七碳原子脂肪酸和药用载体的药物单位剂型，其中此剂型为患有至少一种代谢性紊乱的患者提供提高脂肪酸代谢有效量的活性物。代谢紊乱可以产生自脂肪酸代谢缺陷，例如，肉碱棕榈酰基转移酶 I、肉碱棕榈酰基转移酶 II、肉碱/酰基肉碱移位酶、极长链酰基-CoA 脱氢酶的心脏形式、极长链酰基-CoA 脱氢酶的低血糖形式、极长链酰基-CoA 脱氢酶的肌肉形式、线粒体三官能蛋白质、长链 L-3-羟基-酰基-CoA 脱氢酶和短链酰基-CoA 脱氢酶等缺陷。用于本发明的七碳原子脂肪酸是正庚酸。此七碳原子脂肪酸可以以甘油三酯形式提供，优选含正庚酸。以足以提供有益作用的浓度提供此甘油三庚酸酯，在本发明的此方面是最有利的。该药物制剂可以口服或非肠道给药。

第五方面，本发明是含七碳原子的营养添加剂在提高人脂肪酸代谢方面的用途。用于本发明的七碳原子脂肪酸是正庚酸。此七碳原子脂肪酸可以以甘油三酯形式提供，优选含正庚酸。以足以提供有益作用的浓度提供此甘油三庚酸酯，就本发明这一方面而言是最有利的。优选此七碳原子脂肪酸以至少约占补充剂总卡路里 25% 的浓度提供。

第六方面，本发明是含七碳原子脂肪酸的营养补充剂作为葡萄糖营养来源的用途。用于本发明的七碳原子脂肪酸是正庚酸。此七碳原子脂肪酸可以以甘油三酯形式提供，优选含正庚酸。以足以提供有益作用的浓度提供此甘油三庚酸酯，就本发明这一方面而言是最有

利的。优选此七碳原子脂肪酸以至少约占此补充剂总卡路里 25% 的浓度提供。

第七方面，本发明是单位剂型的药物制剂为患有至少一种代谢紊乱的病人提供治疗作用的用途，其中此药物制剂中含有七碳原子脂肪酸。代谢紊乱可以产生自脂肪酸代谢缺陷，例如，肉碱棕榈酰基转移酶 I、肉碱棕榈酰基转移酶 II、肉碱/酰基肉碱移位酶、极长链酰基-CoA 脱氢酶的心脏形式、极长链酰基-CoA 脱氢酶的低血糖形式、极长链酰基-CoA 脱氢酶的肌肉形式、线粒体三官能蛋白质、长链 L-3-羟基-酰基-CoA 脱氢酶和短链酰基-CoA 脱氢酶等缺陷。用于本发明的七碳原子脂肪酸是正庚酸。此七碳原子脂肪酸可以以甘油三酯形式提供，优选含正庚酸。以足以提供有益作用的浓度提供此甘油三庚酸酯，就在本发明这一方面而言是最有利的。优选此七碳原子脂肪酸以至少约占此补充剂总卡路里 25% 的浓度提供。

第八方面，本发明提供提高每克食物能量的方法，其中包括向食物中加入七碳原子脂肪酸。用于本发明的七碳原子脂肪酸是正庚酸。此七碳原子脂肪酸可以以甘油三酯形式提供，优选含正庚酸。以足以提供有益作用的浓度提供此甘油三庚酸酯，就本发明这一方面而言是最有利的。优选此食物口服或非肠道使用。

第九方面，本发明是用含七碳原子脂肪酸的营养补充剂治疗患有至少一种代谢性紊乱的患者的方法。代谢紊乱可以产生自脂肪酸代谢缺陷，例如，肉碱棕榈酰基转移酶 I、肉碱棕榈酰基转移酶 II、肉碱/酰基肉碱移位酶、极长链酰基-CoA 脱氢酶的心脏形式、极长链酰基-CoA 脱氢酶的低血糖形式、极长链酰基-CoA 脱氢酶的肌肉形式、线粒体三官能蛋白质、长链 L-3-羟基-酰基-CoA 脱氢酶和短链酰基-CoA 脱氢酶等缺陷。用于本发明的七碳原子脂肪酸是正庚酸。此七碳原子脂肪酸可以以甘油三酯形式提供，优选含正庚酸。以足以提供有益作用的浓度提供此甘油三庚酸酯，就本发明这一方面而言是最有利的。优选此七碳原子脂肪酸以至少提供约占食物总卡路里 25% 的浓度加入。

第十方面，本发明是通过给患者使用含七碳原子脂肪酸的营养补充剂增加脂肪酸代谢效率的方法。用于本发明的七碳原子脂肪酸是正庚酸。此七碳原子脂肪酸可以以甘油三酯形式提供，优选含正庚酸。以足以提供有益作用的浓度提供此甘油三庚酸酯，就本发明这一

方面而言是最有利的。优选此七碳原子脂肪酸以提供至少约占饮食总卡路里 25% 的浓度加入。

本发明提供的技术方案可以归纳如下：

七碳原子脂肪酸在制备治疗因遗传性或获得性参与脂肪酸代谢的至少一种酶缺乏而致病的人类患者所用的合适药物方面的应用。

其它各种技术方案还包括：

其中所述患者缺乏肉碱棕榈酰基转移酶 I。

其中所述患者缺乏肉碱棕榈酰基转移酶 II。

其中所述患者缺乏肉碱/酰基肉碱移位酶。

其中所述患者缺乏极长链酰基 - CoA 脱氢酶的肝脏型。

其中所述患者缺乏极长链酰基 - CoA 脱氢酶的低血糖型。

其中所述患者缺乏极长链酰基 - CoA 脱氢酶的肌肉型。

其中所述患者缺乏线粒体三官能蛋白。

其中所述患者缺乏长链 L-3-羟基酰基 - CoA 脱氢酶。

其中所述患者缺乏短链酰基 - CoA 脱氢酶。

本发明还提供了以下技术方案：

七碳原子脂肪酸在制备治疗以及预防人类患者的低血糖症的适于人类使用的药物方面的应用。

七碳原子脂肪酸在制备给人类心脏组织提供葡萄糖异生燃料的适于人类使用的药物方面的应用。

七碳原子脂肪酸在制备促进早产婴儿生长速度的适于人类使用的药物方面的应用。

七碳原子脂肪酸在制备给人类提供快速能源的适于人类使用的药物方面的应用。

对于上述应用，本发明还提供了以下技术方案：

其中所述化合物是正庚酸或其衍生物。

其中所述化合物是含正庚酸的甘油三酯或其衍生物。

其中所述甘油三酯是甘油三庚酸酯或其衍生物。

本发明还提供了一种新组合物，也即：

适宜于人类或人类婴儿的肠或非肠道使用的组合物，其含有七碳原子脂肪酸，所述七碳原子脂肪酸的剂量为适用对象每日卡路里所需的约 15% 至 40% 的卡路里。

其它具体技术方案可以是：

其中所述剂量为适用对象每日卡路里所需的约 20%至 35%的卡路里。

组合物还含有以口、管服用的营养饮料。

组合物还含有非肠道服用的营养饮料。

组合物中所述七碳原子脂肪酸是正庚酸。

组合物中所述七碳原子脂肪酸的形式是含正庚酸的甘油三酯。

组合物中所述七碳原子脂肪酸的形式是庚酸甘油三酯。

组合物中所述七碳原子脂肪酸选自 4-甲基己酸酯、4-甲基己烯酸酯、3-羟基-4-甲基己酸酯、5-甲基己酸酯、5-甲基己烯酸酯和 3-羟基-5-甲基己酸酯。

附图简述

图 1、描述长链脂肪酸的线粒体 β -氧化途径，其中需要的转运蛋白和酶用斜体字表示，而三个指定的膜用双线表示。

图 2、描述正庚酸的线粒体 β -氧化途径，其中需要的转运蛋白和酶用斜体字表示，而指定的内线粒体膜用双线表示。

图 3A、描述用 D3-C16 ($16\text{-}^2\text{H}_3$ -棕榈酸酯)处理的成纤维细胞的串联质谱图。成纤维细胞得自患有严重移位酶缺陷的死亡儿童。实验参数为：99FB 的母体(快原子轰击)和 MCA 探测。

图 3B、描述用 D3-C7 ($7\text{-}^2\text{H}_3$ -庚酸酯)处理的成纤维细胞的串联质谱图。成纤维细胞得自图 3A 报告的患有严重移位酶缺陷的死亡儿童。实验参数为：99FB 的母体(快原子轰击)和 MCA 探测。

图 4A、描述用 D3-C16 ($^{16}\text{H}_3$ -棕榈酸酯-C₁₆)处理的羊膜细胞的串联质谱图。羊膜细胞得自诊断患有严重移位酶缺陷的胎儿，其兄弟姐妹是图 3A 和 3B 报告的死亡婴儿。实验参数为：99FB 的母体(快原子轰击)和 MCA 探测。

图 4B、描述用 D3-C7 ($7\text{-}^2\text{H}_3$ -庚酸酯)处理的羊膜细胞的串联质谱图。羊膜细胞得自图 4A 诊断患有严重移位酶缺陷的胎儿，其兄弟姐妹是图 3A 和 3B 报告的死亡婴儿。实验参数为：99FB 的母体(快原子轰击)和 MCA 探测。

图 5A、描述用 D3-C7 ($7\text{-}^2\text{H}_3$ -庚酸酯)处理的正常成纤维细胞的串联质谱图。实验参数为：99FB 的母体(快原子轰击)和 MCA 探测。图 5A-

5C 中质谱图的内标在 m/z 420.3 ($^2H_6$ -棕榈酸酯-C16)、 m/z 308.2 ($^2H_6$ -辛酸酯-C8)、 m/z 269.1 ($^2H_5$ -异戊酸酯-C5) 和 m/z 237.0 ($^2H_5$ -丙酸酯-C3), 其中 m/z 是质荷比。在 m/z 291 处的峰表示 D3-C7 ($7-^2H_3$ -庚酸酯)。在 m/z 235 处的峰表示 D3-C3 ($3-^2H_3$ -丙酸酯), 奇数碳原子降解的终点。

图 5B、描述用 D3-C7 ($7-^2H_3$ -庚酸酯) 处理的成纤维细胞的串联质谱图。成纤维细胞得自患有肉碱棕榈酰基转移酶 I (CPT I) 缺陷的儿童。实验参数为: 99FB 的母体 (快原子轰击) 和 MCA 处。在 m/z 291 处的峰表示 D3-C7 ($7-^2H_3$ -庚酸酯)。在 m/z 235.0 处的峰表示 D3-

C3(3-²H₃-丙酸酯), 奇数碳原子降解的终点。

图 5C、描述用 D3-C7(7-²H₃-庚酸酯)处理的成纤维细胞的串联质谱图。成纤维细胞得自患有移位酶缺陷的儿童。实验参数为: 99FB 的母体(快原子轰击)和 MCA 探测。在 m/z 291 处的峰表示 D3-C7(7-²H₃-庚酸酯)。在 m/z 235 处的峰表示 D3-C3(3-²H₃-丙酸酯), 奇数碳原子降解的终点。

图 5D、描述用 D3-C7(7-²H₃-庚酸酯)处理的成纤维细胞的串联质谱图。成纤维细胞得自患有肉碱棕榈酰基转移酶 II (CPT II) 缺陷的儿童。实验参数为: 99FB 的母体(快原子轰击)和 MCA 探测。图 5D-5F 中质谱图的内标在 m/z 420.4(²H₆-棕榈酸酯-C16)、m/z 308.3(²H₆-辛酸酯-C8)、m/z 269.2(²H₉-异戊酸酯-C5)和 m/z 237.1(²H₅-丙酸酯-C3)。在 m/z 291.1 处的峰表示 D3-C7(7-²H₃-庚酸酯)。在 m/z 235 处的峰表示 D3-C3(3-²H₃-丙酸酯), 奇数碳原子降解的终点。

图 5E、描述用 D3-C7(7-²H₃-庚酸酯)处理的成纤维细胞的串联质谱图。成纤维细胞得自患有极长链酰基-CoA 脱氢酶的“心脏”形式 (VLCAD-C) 缺陷的儿童。实验参数为: 99FB 的母体(快原子轰击)和 MCA 探测。在 m/z 291 处的峰表示 D3-C7(7-²H₃-庚酸酯)。在 m/z 235.1 的峰表示 D3-C3(3-²H₃-丙酸酯), 奇数碳原子降解的终点。

图 5F、描述用 D3-C7(7-²H₃-庚酸酯)处理的成纤维细胞的串联质谱图。成纤维细胞得自患有极长链酰基-CoA 脱氢酶的“低血糖”形式 (VLCAD-H) 缺陷的儿童。实验参数为: 99FB 的母体(快原子轰击)和 MCA 探测。在 m/z 291.4 处的峰表示 D3-C7(7-²H₃-庚酸酯)。在 m/z 235.1 处的峰表示 D3-C3(3-²H₃-丙酸酯), 奇数碳原子降解的终点。

图 5G、描述用 D3-C7(7-²H₃-庚酸酯)处理的成纤维细胞的串联质谱图。成纤维细胞得自患有线粒体三官能蛋白 (TRIFUNCTIONAL) 缺陷的儿童。实验参数为: 99FB 的母体(快原子轰击)和 MCA 探测。图 5G-5I 中质谱图的内标在 m/z 420.3(²H₆-棕榈酸酯-C16)、m/z 308.1(²H₆-辛酸酯-C8)、m/z 269.0(²H₉-异戊酸酯-C5)和 m/z 237.2(²H₅-丙酸酯-C3)。在 m/z 291 处的峰表示 D3-C7(7-²H₃-庚酸酯)。在 m/z 235.1 处的峰表示 D3-C3(3-²H₃-丙酸酯), 奇数碳原子降解的终点。

图 5H、描述用 D3-C7(7-²H₃-庚酸酯)处理的成纤维细胞的串联质谱图。成纤维细胞得自患有长链 L-3-羟基-酰基-CoA 脱氢酶 (LCHAD)

缺陷的儿童。实验参数为：99FB 的母体(快原子轰击)和 MCA 探测。在 m/z 291.1 处的峰表示 D3-C7($7\text{-}^2\text{H}_3$ -庚酸酯)。在 m/z 235.1 处的峰表示 D3-C3($3\text{-}^2\text{H}_3$ -丙酸酯)，奇数碳原子降解的终点。

图 5I、描述用 D3-C7($7\text{-}^2\text{H}_3$ -庚酸酯)处理的成纤维细胞的串联质谱图。成纤维细胞得自患有中链酰基-CoA 脱氢酶(MCAD)缺陷的儿童。实验参数为：99FB 的母体(快原子轰击)和 MCA 探测。在 m/z 291.2 的峰表示 D3-C7($7\text{-}^2\text{H}_3$ -庚酸酯)。在 m/z 235 的峰表示 D3-C3($3\text{-}^2\text{H}_3$ -丙酸酯)，奇数碳原子降解的终点。

图 5J、描述用 D3-C7($7\text{-}^2\text{H}_3$ -庚酸酯)处理的成纤维细胞的串联质谱图。成纤维细胞得自患有短链酰基-CoA 脱氢酶(SCAD)缺陷的儿童。实验参数为：99FB 的母体(快原子轰击)和 MCA 探测。图 5J-5L 中质谱图的内标在 m/z 420.4($^2\text{H}_6$ -棕榈酸酯-C16)、 m/z 308.0($^2\text{H}_6$ -辛酸酯-C8)、 m/z 269.2($^2\text{H}_9$ -异戊酸酯-C5)和 m/z 237($^2\text{H}_5$ -丙酸酯-C3)。在 m/z 291.1 的峰表示 D3-C7($7\text{-}^2\text{H}_3$ -庚酸酯)。在 m/z 235.1 的峰表示 D3-C3($3\text{-}^2\text{H}_3$ -丙酸酯)，奇数碳原子降解的终点。

图 5K、描述用 D3-C7($7\text{-}^2\text{H}_3$ -庚酸酯)处理的成纤维细胞的串联质谱图。成纤维细胞得自患有电子转移黄素蛋白 Q0 脱氢酶轻度(ETF-DH 轻度)缺陷的儿童。实验参数为：99FB 的母体(快原子轰击)和 MCA 采集。在 m/z 291.3 的峰表示 D3-C7($7\text{-}^2\text{H}_3$ -庚酸酯)。

图 5L、描述用 D3-C7($7\text{-}^2\text{H}_3$ -庚酸酯)处理的成纤维细胞的串联质谱图。成纤维细胞得自患有电子转移黄素蛋白 Q0 脱氢酶严重(EFT-DH 严重)缺陷的儿童。实验参数为：99FB 的母体(快原子轰击)和 MCA 探测。在 m/z 291.3 的峰表示 D3-C7($7\text{-}^2\text{H}_3$ -庚酸酯)。

图 6A、描述用 D3-C8($8\text{-}^2\text{H}_3$ -辛酸酯)处理的正常成纤维细胞的串联质谱图。实验参数为：99FB 的母体(快原子轰击)和 MCA 探测。图 6A-6C 中质谱图的内标在 m/z 420.4($^2\text{H}_6$ -棕榈酸酯-C16)、 m/z 308.3($^2\text{H}_6$ -辛酸酯-C8)、 m/z 269.2($^2\text{H}_9$ -异戊酸酯-C5)和 m/z 237.1($^2\text{H}_5$ -丙酸酯-C3)。在 m/z 305.3 的峰表示 D3-C8($8\text{-}^2\text{H}_3$ -辛酸酯)。

图 6B、描述用 D3-C8($8\text{-}^2\text{H}_3$ -辛酸酯)处理的成纤维细胞的串联质谱图。成纤维细胞得自患有肉碱棕榈酰基转移酶 I(CPT I)缺陷的儿童。实验参数为：99FB 的母体(快原子轰击)和 MCA 探测。在 m/z 305.0

的峰表示 D3-C8(8-²H₃-辛酸酯)。

图 6C、描述用 D3-C8(8-²H₃-辛酸酯)处理的成纤维细胞的串联质谱图。成纤维细胞得自患有移位酶缺陷的儿童。实验参数为：99FB 的母体(快原子轰击)和 MCA 探测。在 m/z 305.3 的峰表示 D3-C8(8-²H₃-辛酸酯)。

图 6D、描述用 D3-C8(8-²H₃-辛酸酯)处理的成纤维细胞的串联质谱图。成纤维细胞得自患有肉碱棕榈酰基转移酶 II(CPT II)缺陷的儿童。实验参数为：99FB 的母体(快原子轰击)和 MCA 探测。图 6D-6F 中质谱图的内标在 m/z 420.3(²H₆-棕榈酸酯-C16)、m/z 308.3(²H₆-辛酸酯-C8)、m/z 269.2(²H₉-异戊酸酯-C5)和 m/z 237.2(²H₅-丙酸酯-C3)。在 m/z 305.3 的峰表示 D3-C8(8-²H₃-辛酸酯)。

图 6E、描述用 D3-C8(8-²H₃-辛酸酯)处理的成纤维细胞的串联质谱图。成纤维细胞得自患有极长链酰基-CoA 脱氢酶的“心脏”形式(VLCAD-C)缺陷的儿童。实验参数为：99FB 的母体(快原子轰击)和 MCA 探测。在 m/z 305.3 的峰表示 D3-C8(8-²H₃-辛酸酯)。

图 6F、描述用 D3-C8(8-²H₃-辛酸酯)处理的成纤维细胞的串联质谱图。成纤维细胞得自患有极长链酰基-CoA 脱氢酶的“低血糖”形式(VLCAD-H)缺陷的儿童。实验参数为：99FB 的母体(快原子轰击)和 MCA 探测。在 m/z 305.3 的峰表示 D3-C8(8-²H₃-辛酸酯)。

图 6G、描述用 D3-C8(8-²H₃-辛酸酯)处理的成纤维细胞的串联质谱图。成纤维细胞得自患有线粒体三官能蛋白(TRIFUNCTIONAL)缺陷的儿童。实验参数为：99FB 的母体(快原子轰击)和 MCA 探测。图 6G-6I 中质谱图的内标在 m/z 420.5(²H₆-棕榈酸酯-C16)、m/z 308.3(²H₆-辛酸酯-C8)、m/z 269.2(²H₉-异戊酸酯-C5)和 m/z 237.2(²H₅-丙酸酯-C3)。在 m/z 305.3 的峰表示 D3-C8(8-²H₃-辛酸酯)。

图 6H、描述用 D3-C8(8-²H₃-辛酸酯)处理的成纤维细胞的串联质谱图。成纤维细胞得自患有长链 L-3-羟基-酰基-CoA 脱氢酶(LCHAD)缺陷的儿童。实验参数为：99FB 的母体(快原子轰击)和 MCA 探测。在 m/z 305 的峰表示 D3-C8(8-²H₃-辛酸酯)。

图 6I、描述用 D3-C8(8-²H₃-辛酸酯)处理的成纤维细胞的串联质谱图。成纤维细胞得自患有中链酰基-CoA 脱氢酶(MCAD)缺陷的儿童。实验参数为：99FB 的母体(快原子轰击)和 MCA 探测。在 m/z 305.2

的峰表示 D3-C8(8-²H₃-辛酸酯)。

图 6J、描述用 D3-C8(8-²H₃-辛酸酯)处理的成纤维细胞的串联质谱图。成纤维细胞得自患有短链酰基-CoA 脱氢酶(SCAD)缺陷的儿童。实验参数为：99FB 的母体(快原子轰击)和 MCA 探测。图 6J-6L 中质谱图的内标在 m/z 420.4(²H₆-棕榈酸酯-C16)、 m/z 308.1(²H₆-辛酸酯-C8)、 m/z 269.2(²H₉-异戊酸酯-C5)和 m/z 237(²H₅-丙酸酯-C3)。在 m/z 305.0 的峰表示 D3-C8(8-²H₃-辛酸酯)。

图 6K、描述用 D3-C8(8-²H₃-辛酸酯)处理的成纤维细胞的串联质谱图。成纤维细胞得自患有电子转移黄素蛋白 Q0 脱氢酶轻度(EFT-DH 轻度)缺陷的儿童。实验参数为：99FB 的母体(快原子轰击)和 MCA 探测。在 m/z 305.2 的峰表示 D3-C8(8-²H₃-辛酸酯)。

图 6L、描述用 D3-C8(8-²H₃-辛酸酯)处理的成纤维细胞的串联质谱图。成纤维细胞得自患有电子转移黄素蛋白 Q0 脱氢酶严重(EFT-DH 严重)缺陷的儿童。实验参数为：99FB 的母体(快原子轰击)和 MCA 探测。在 m/z 305.3 的峰表示 D3-C8(8-²H₃-辛酸酯)。

图 7A、描述用 D3-C9(9-²H₃-壬酸酯)处理的正常成纤维细胞的串联质谱图。实验参数为：99FB 的母体(快原子轰击)和 MCA 探测。图 7A-7C 中质谱图的内标在 m/z 420.4(²H₆-棕榈酸酯-C16)、 m/z 308.2(²H₆-辛酸酯-C8)、 m/z 269.2(²H₉-异戊酸酯-C5)和 m/z 237.3(²H₅-丙酸酯-C3)。在 m/z 319.3 的峰表示 D3-C9(9-²H₃-壬酸酯)。

图 7B、描述用 D3-C9(9-²H₃-壬酸酯)处理的成纤维细胞的串联质谱图。成纤维细胞得自患有肉碱棕榈酰基转移酶 I(CPT I)缺陷的儿童。实验参数为：99FB 的母体(快原子轰击)和 MCA 探测。在 m/z 319.3 的峰表示 D3-C9(9-²H₃-壬酸酯)。

图 7C、描述用 D3-C9(9-²H₃-壬酸酯)处理的成纤维细胞的串联质谱图。成纤维细胞得自患有移位酶缺陷的儿童。实验参数为：99FB 的母体(快原子轰击)和 MCA 探测。在 m/z 319.3 的峰表示 D3-C9(9-²H₃-壬酸酯)。

图 7D、描述用 D3-C9(9-²H₃-壬酸酯)处理的成纤维细胞的串联质谱图。成纤维细胞得自患有肉碱棕榈酰基转移酶 II(CPT II)缺陷的儿童。实验参数为：99FB 的母体(快原子轰击)和 MCA 探测。图 7D-7F

中质谱图的内标在 m/z 420.5 ($^2\text{H}_6$ -棕榈酸酯-C16)、 m/z 308.3 ($^2\text{H}_6$ -辛酸酯-C8)、 m/z 269.3 ($^2\text{H}_9$ -异戊酸酯-C5)和 m/z 237.1 ($^2\text{H}_5$ -丙酸酯-C3)。在 m/z 319.3 的峰表示 D3-C9 ($9\text{-}^2\text{H}_3$ -壬酸酯)。

图 7E、描述用 D3-C9 ($9\text{-}^2\text{H}_3$ -壬酸酯)处理的成纤维细胞的串联质谱图。成纤维细胞得自患有极长链酰基-CoA 脱氢酶的“心脏”形式 (VLCAD-C) 缺陷的儿童。实验参数为：99FB 的母体 (快原子轰击) 和 MCA 探测。在 m/z 319.3 的峰表示 D3-C9 ($9\text{-}^2\text{H}_3$ -壬酸酯)。

图 7F、描述用 D3-C9 ($9\text{-}^2\text{H}_3$ -壬酸酯)处理的成纤维细胞的串联质谱图。成纤维细胞得自患有极长链酰基-CoA 脱氢酶的“低血糖”形式 (VLCAD-H) 缺陷的儿童。实验参数为：99FB 的母体 (快原子轰击) 和 MCA 探测。在 m/z 319.3 的峰表示 D3-C9 ($9\text{-}^2\text{H}_3$ -壬酸酯)。

图 7G、描述用 D3-C9 ($9\text{-}^2\text{H}_3$ -壬酸酯)处理的成纤维细胞的串联质谱图。成纤维细胞得自患有线粒体三官能蛋白 (TRIFUNCTIONAL) 缺陷的儿童。实验参数为：99FB 的母体 (快原子轰击) 和 MCA 探测。图 7G-7I 中质谱图的内标在 m/z 420.5 ($^2\text{H}_6$ -棕榈酸酯-C16)、 m/z 308.2 ($^2\text{H}_6$ -辛酸酯-C8)、 m/z 269.3 ($^2\text{H}_9$ -异戊酸酯-C5)和 m/z 237.2 ($^2\text{H}_5$ -丙酸酯-C3)。在 m/z 319.3 的峰表示 D3-C9 ($9\text{-}^2\text{H}_3$ -壬酸酯)。

图 7H、描述用 D3-C9 ($9\text{-}^2\text{H}_3$ -壬酸酯)处理的成纤维细胞的串联质谱图。成纤维细胞得自患有长链 L-3-羟基-酰基-CoA 脱氢酶 (LCHAD) 缺陷的儿童。实验参数为：99FB 的母体 (快原子轰击) 和 MCA 探测。在 m/z 319.2 的峰表示 D3-C9 ($9\text{-}^2\text{H}_3$ -壬酸酯)。

图 7I、描述用 D3-C9 ($9\text{-}^2\text{H}_3$ -壬酸酯)处理的成纤维细胞的串联质谱图。成纤维细胞得自患有中链酰基-CoA 脱氢酶 (MCAD) 缺陷的儿童。实验参数为：99FB 的母体 (快原子轰击) 和 MCA 探测。在 m/z 319.0 的峰表示 D3-C9 ($9\text{-}^2\text{H}_3$ -壬酸酯)。

图 7J、描述用 D3-C9 ($9\text{-}^2\text{H}_3$ -壬酸酯)处理的成纤维细胞的串联质谱图。成纤维细胞得自患有短链酰基-CoA 脱氢酶 (SCAD) 缺陷的儿童。实验参数为：99FB 的母体 (快原子轰击) 和 MCA 探测。图 7J-7L 中质谱图的内标在 m/z 420.4 ($^2\text{H}_6$ -棕榈酸酯-C16)、 m/z 308.2 ($^2\text{H}_6$ -辛酸酯-C8)、 m/z 269.3 ($^2\text{H}_9$ -异戊酸酯-C5)和 m/z 237.0 ($^2\text{H}_5$ -丙酸酯-C3)。在 m/z 319.3 的峰表示 D3-C9 ($9\text{-}^2\text{H}_3$ -壬酸酯)。

图 7K、描述用 D3-C9 ($9\text{-}^2\text{H}_3$ -壬酸酯)处理的成纤维细胞的串联质

谱图。成纤维细胞得自患有电子转移黄素蛋白 QO 脱氢酶轻度 (EFT-DH 轻度) 缺陷的儿童。实验参数为：99FB 的母体 (快原子轰击) 和 MCA 探测。在 m/z 319.3 的峰表示 D3-C9 ($9\text{-}^2\text{H}_3$ -壬酸酯)。

图 7L、描述用 D3-C9 ($9\text{-}^2\text{H}_3$ -壬酸酯) 处理的成纤维细胞的串联质谱图。成纤维细胞得自患有电子转移黄素蛋白 QO 脱氢酶严重 (EFT-DH 严重) 缺陷的儿童。实验参数为：99FB 的母体 (快原子轰击) 和 MCA 探测。在 m/z 319.3 的峰表示 D3-C9 ($9\text{-}^2\text{H}_3$ -壬酸酯)。

图 8A、描述用 D3-C12 ($12\text{-}^2\text{H}_3$ -十二烷酸酯) 处理的正常成纤维细胞的串联质谱图。实验参数为：99FB 的母体 (快原子轰击) 和 MCA 探测。图 8A-8C 中质谱图的内标在 m/z 420.4 ($^2\text{H}_6$ -棕榈酸酯-C16)、 m/z 308.1 ($^2\text{H}_6$ -辛酸酯-C8)、 m/z 269.2 ($^2\text{H}_9$ -异戊酸酯-C5) 和 m/z 237.0 ($^2\text{H}_5$ -丙酸酯-C3)。在 m/z 361.3 的峰表示 D3-C12 ($12\text{-}^2\text{H}_3$ -十二烷酸酯)。

图 8B、描述用 D3-C12 ($12\text{-}^2\text{H}_3$ -十二烷酸酯) 处理的成纤维细胞的串联质谱图。成纤维细胞得自患有肉碱棕榈酰基转移酶 I (CPT I) 缺陷的儿童。实验参数为：99FB 的母体 (快原子轰击) 和 MCA 探测。在 m/z 361.3 的峰表示 D3-C12 ($12\text{-}^2\text{H}_3$ -十二烷酸酯)。

图 8C、描述用 D3-C12 ($12\text{-}^2\text{H}_3$ -十二烷酸酯) 处理的成纤维细胞的串联质谱图。成纤维细胞得自患有移位酶缺陷的儿童。实验参数为：99FB 的母体 (快原子轰击) 和 MCA 探测。在 m/z 361.3 的峰表示 D3-C12 ($12\text{-}^2\text{H}_3$ -十二烷酸酯)。

图 8D、描述用 D3-C12 ($12\text{-}^2\text{H}_3$ -十二烷酸酯) 处理的成纤维细胞的串联质谱图。成纤维细胞得自患有肉碱棕榈酰基转移酶 II (CPT II) 缺陷的儿童。实验参数为：99FB 的母体 (快原子轰击) 和 MCA 探测。图 8D-8F 中质谱图的内标在 m/z 420.5 ($^2\text{H}_6$ -棕榈酸酯-C16)、 m/z 308.3 ($^2\text{H}_6$ -辛酸酯-C8)、 m/z 269.2 ($^2\text{H}_9$ -异戊酸酯-C5) 和 m/z 237.0 ($^2\text{H}_5$ -丙酸酯-C3)。在 m/z 361.3 的峰表示 D3-C12 ($12\text{-}^2\text{H}_3$ -十二烷酸酯)。

图 8E、描述用 D3-C12 ($12\text{-}^2\text{H}_3$ -十二烷酸酯) 处理的成纤维细胞的串联质谱图。成纤维细胞得自患有极长链酰基-CoA 脱氢酶的“心脏”形式 (VLCAD-C) 缺陷的儿童。实验参数为：99FB 的母体 (快原子轰击) 和 MCA 探测。在 m/z 361.2 的峰表示 D3-C12 ($12\text{-}^2\text{H}_3$ -十二烷酸酯)。

图 8F、描述用 D3-C12(12-²H₃-十二烷酸酯)处理的成纤维细胞的串联质谱图。成纤维细胞得自患有极长链酰基-CoA 脱氢酶的“低血糖”形式(VLCAD-H)缺陷的儿童。实验参数为：99FB 的母体(快原子轰击)和 MCA 探测。在 m/z361.3 的峰表示 D3-C12(12-²H₃-十二烷酸酯)。

图 8G、描述了用 D3-C12(12-²H₃-十二烷酸酯)处理的成纤维细胞的串联质谱图。成纤维细胞得自患有线粒体三官能蛋白(TRIFUNCTIONAL)缺陷的儿童。实验参数为：99FB 的母体(快原子轰击)和 MCA 探测。图 8G-8I 中质谱图的内标在 m/z 420.5(²H₆-棕榈酸酯-C16)、m/z 308.3(²H₆-辛酸酯-C8)、m/z 269.2(²H₉-异戊酸酯-C5)和 m/z 237.1(²H₅-丙酸酯-C3)。在 m/z361.1 的峰表示 D3-C12(12-²H₃-十二烷酸酯)。

图 8H、描述用 D3-C12(12-²H₃-十二烷酸酯)处理的成纤维细胞的串联质谱图。成纤维细胞得自患有长链 L-3-羟基-酰基-CoA 脱氢酶(LCHAD)缺陷的儿童。实验参数为：99FB 的母体(快原子轰击)和 MCA 探测。在 m/z361.4 的峰表示 D3-C12(12-²H₃-十二烷酸酯)。

图 8I、描述用 D3-C12(12-²H₃-十二烷酸酯)处理的成纤维细胞的串联质谱图。成纤维细胞得自患有中链酰基-CoA 脱氢酶(MCAD)缺陷的儿童。实验参数为：99FB 的母体(快原子轰击)和 MCA 探测。在 m/z361.4 的峰表示 D3-C12(12-²H₃-十二烷酸酯)。

图 8J、描述用 D3-C12(12-²H₃-十二烷酸酯)处理的成纤维细胞的串联质谱图。成纤维细胞得自患有短链酰基-CoA 脱氢酶(SCAD)缺陷的儿童。实验参数为：99FB 的母体(快原子轰击)和 MCA 探测。图 8J-8L 中质谱图的内标在 m/z 420.2(²H₆-棕榈酸酯-C16)、m/z 308.2(²H₆-辛酸酯-C8)、m/z 269.2(²H₉-异戊酸酯-C5)和 m/z 237(²H₅-丙酸酯-C3)。在 m/z361.4 的峰表示 D3-C12(12-²H₃-十二烷酸酯)。

图 8K、描述用 D3-C12(12-²H₃-十二烷酸酯)处理的成纤维细胞的串联质谱图。成纤维细胞得自患有电子转移黄素蛋白 QO 脱氢酶轻度(EFT-DH 轻度)缺陷的儿童。实验参数为：99FB 的母体(快原子轰击)和 MCA 探测。在 m/z361.4 的峰表示 D3-C12(12-²H₃-十二烷酸酯)。

图 8L、描述用 D3-C12(12-²H₃-十二烷酸酯)处理的成纤维细胞的串联质谱图。成纤维细胞得自患有电子转移黄素蛋白 QO 脱氢酶严重(EFT-DH 严重)缺陷的儿童。实验参数为：99FB 的母体(快原子轰击)

和 MCA 探测。在 m/z 361.3 的峰表示 D3-C12 ($12\text{-}^2\text{H}_3$ -十二烷酸酯)。

图 9A、描述用 D3-C16 ($16\text{-}^2\text{H}_3$ -棕榈酸酯) 处理的正常成纤维细胞的串联质谱图。实验参数为：99FB 的母体 (快原子轰击) 和 MCA 探测。图 9A-9C 中质谱图的内标在 m/z 420.4 ($^2\text{H}_6$ -棕榈酸酯-C16)、 m/z 308.2 ($^2\text{H}_6$ -辛酸酯-C8)、 m/z 269.2 ($^2\text{H}_9$ -异戊酸酯-C5) 和 m/z 237.1 ($^2\text{H}_5$ -丙酸酯-C3)。在 m/z 417.0 的峰表示 D3-C16 ($16\text{-}^2\text{H}_3$ -棕榈酸酯)。

图 9B、描述用 D3-C16 ($16\text{-}^2\text{H}_3$ -棕榈酸酯) 处理的成纤维细胞的串联质谱图。成纤维细胞得自患有肉碱棕榈酰基转移酶 I (CPT I) 缺陷的儿童。实验参数为：99FB 的母体 (快原子轰击) 和 MCA 探测。在 m/z 417.6 的峰表示 D3-C16 ($16\text{-}^2\text{H}_3$ -棕榈酸酯)。

图 9C、描述用 D3-C16 ($16\text{-}^2\text{H}_3$ -棕榈酸酯) 处理的成纤维细胞的串联质谱图。成纤维细胞得自患有移位酶缺陷的儿童。实验参数为：99FB 的母体 (快原子轰击) 和 MCA 探测。在 m/z 417.4 的峰表示 D3-C16 ($16\text{-}^2\text{H}_3$ -棕榈酸酯)。

图 9D、描述用 D3-C16 ($16\text{-}^2\text{H}_3$ -棕榈酸酯) 处理的成纤维细胞的串联质谱图。成纤维细胞得自患有肉碱棕榈酰基转移酶 II (CPT II) 缺陷的儿童。实验参数为：99FB 的母体 (快原子轰击) 和 MCA 探测。图 9D-9F 中质谱图的内标在 m/z 420.4 ($^2\text{H}_6$ -棕榈酸酯-C16)、 m/z 308.2 ($^2\text{H}_6$ -辛酸酯-C8)、 m/z 269.2 ($^2\text{H}_9$ -异戊酸酯-C5) 和 m/z 237.2 ($^2\text{H}_5$ -丙酸酯-C3)。在 m/z 417.4 的峰表示 D3-C16 ($16\text{-}^2\text{H}_3$ -棕榈酸酯)。

图 9E、描述用 D3-C16 ($16\text{-}^2\text{H}_3$ -棕榈酸酯) 处理的成纤维细胞的串联质谱图。成纤维细胞得自患有极长链酰基-CoA 脱氢酶的“心脏”形式 (VLCAD-C) 缺陷的儿童。实验参数为：99FB 的母体 (快原子轰击) 和 MCA 探测。在 m/z 417.5 的峰表示 D3-C16 ($16\text{-}^2\text{H}_3$ -棕榈酸酯)。

图 9F、描述用 D3-C16 ($16\text{-}^2\text{H}_3$ -棕榈酸酯) 处理的成纤维细胞的串联质谱图。成纤维细胞得自患有极长链酰基-CoA 脱氢酶的“低血糖”形式 (VLCAD-H) 缺陷的儿童。实验参数为：99FB 的母体 (快原子轰击) 和 MCA 探测。在 m/z 417.5 的峰表示 D3-C16 ($16\text{-}^2\text{H}_3$ -棕榈酸酯)。

图 9G、描述用 D3-C16 ($16\text{-}^2\text{H}_3$ -棕榈酸酯) 处理的成纤维细胞的串联质谱图。成纤维细胞得自患有线粒体三官能蛋白 (TRIFUNCTIONAL)

缺陷的儿童。实验参数为：99FB 的母体(快原子轰击)和 MCA 探测。

图 9G-9I 中质谱图的内标在 m/z 420.5 ($^2H_6$ -棕榈酸酯-C16)、 m/z 308.3 ($^2H_6$ -辛酸酯-C8)、 m/z 269.2 ($^2H_9$ -异戊酸酯-C5) 和 m/z 237.0 ($^2H_5$ -丙酸酯-C3)。在 m/z 417.4 的峰表示 D3-C16($16-^2H_3$ -棕榈酸酯)。

图 9H、描述用 D3-C16($16-^2H_3$ -棕榈酸酯)处理的成纤维细胞的串联质谱图。成纤维细胞得自患有长链 L-3-羟基-酰基-CoA 脱氢酶(LCHAD)缺陷的儿童。实验参数为：99FB 的母体(快原子轰击)和 MCA 探测。在 m/z 417.4 的峰表示 D3-C16($16-^2H_3$ -棕榈酸酯)。

图 9I、描述了用 D3-C16($16-^2H_3$ -棕榈酸酯)处理的成纤维细胞的串联质谱图。成纤维细胞得自患有中链酰基-CoA 脱氢酶(MCAD)缺陷的儿童。实验参数为：99FB 的母体(快原子轰击)和 MCA 探测。在 m/z 417 的峰表示 D3-C16($16-^2H_3$ -棕榈酸酯)。

图 9J、描述用 D3-C16($16-^2H_3$ -棕榈酸酯)处理的成纤维细胞的串联质谱图。成纤维细胞得自患有短链酰基-CoA 脱氢酶(SCAD)缺陷的儿童。实验参数为：99FB 的母体(快原子轰击)和 MCA 探测。图 9J-9L 中质谱图的内标在 m/z 420.4 ($^2H_6$ -棕榈酸酯-C16)、 m/z 308. ($^2H_6$ -辛酸酯-C8)、 m/z 269.1 ($^2H_9$ -异戊酸酯-C5) 和 m/z 237 ($^2H_5$ -丙酸酯-C3)。在 m/z 417 的峰表示 D3-C16($16-^2H_3$ -棕榈酸酯)。

图 9K、描述用 D3-C16($16-^2H_3$ -棕榈酸酯)处理的成纤维细胞的串联质谱图。成纤维细胞得自患有电子转移黄素蛋白 Q0 脱氢酶轻度(EFT-DH 轻度)缺陷的儿童。实验参数为：99FB 的母体(快原子轰击)和 MCA 探测。在 m/z 417.3 的峰表示 D3-C16($16-^2H_3$ -棕榈酸酯)。

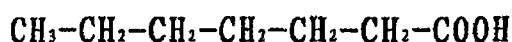
图 9L、描述用 D3-C16($16-^2H_3$ -棕榈酸酯)处理的成纤维细胞的串联质谱图。成纤维细胞得自患有电子转移黄素蛋白 Q0 脱氢酶严重(EFT-DH 严重)缺陷的儿童。实验参数为：99FB 的母体(快原子轰击)和 MCA 探测。在 m/z 417.3 的峰表示 D3-C16($16-^2H_3$ -棕榈酸酯)。

具体实施方式

现已确定具有七个碳原子(C_7)的脂肪酸或其甘油三酯不需要使用转运长链脂肪酸进入线粒体以产生能量所需的酶, 即肉碱/酰基肉碱移位酶、肉碱棕榈酰基转移酶("CPT")I 和 CPT II。因此, 七碳原子脂肪酸组成的甘油三酯可用于克服需要这些酶的脂肪酸代谢缺

陷。含七碳原子脂肪酸的营养补充剂或药物制剂可用于治疗遗传性代谢紊乱和获得性代谢紊乱。

优选的七碳原子脂肪酸是正庚酸。正庚酸是饱和直链七碳原子脂肪酸，其结构如下：



庚酸甘油三酯是通过三个庚酸分子和甘油酯化制备的甘油三酯。就治疗而言，术语庚酸、庚酸酯和庚酸甘油三酯用于如下的描述中可以互换。另外，本领域技术人员应理解庚酸、庚酸酯和庚酸甘油三酯作为本发明的七碳原子脂肪酸来源的实例，用于整个下列说明中，旨在举例说明本发明，而不是以任何方式限制本发明。取代的、不饱和的或支链的庚酸酯及其它经修饰的七碳原子脂肪酸可以在不背离本发明范围的情况下使用。

庚酸甘油三酯先裂解为三个分子的庚酸和甘油。如附图 2 所示，在第一个循环中，庚酸再通过正常的 β -氧化步骤裂解为正戊酰基-CoA (C_5) 和乙酰-CoA (C_2)。在第二循环中，正戊酰基-CoA 裂解为丙酰基-CoA (C_3) 和乙酰基-CoA (C_2)，这两个都是 Krebs 氏循环和能量产生中燃料的重要前体。此外，丙酰基-CoA 是葡萄糖产生的直接前体。于是，庚酸甘油三酯可以用作易患低血糖病患者，特别是早产婴儿和老年人的饮食补充剂。庚酸甘油三酯还可以用作早产婴儿的生长速度刺激剂，能缩短住院时间并因此降低这些婴儿的医疗费用。此外，由于脂肪酸是心脏组织的主要燃料，且因为其具有糖异生作用的性质，庚酸甘油三酯可以用于心脏或其它风险性高的手术恢复期的成人心脏组织的直接能量补充。

庚酸以适当的量存在于多种杂醇油中，并可以通过本领域任何已知方式提取。也可以通过用高锰酸钾在稀硫酸中氧化庚醛来合成庚酸 (Ruhoff, Org Syn Coll. vol II, 315 (1943)) 也可以从 Sigma Chemical Co. (St. Louis, MO) 商购。

庚酸甘油三酯可以通过任何本领域已知的方式将庚酸和甘油酯化得到。庚酸甘油三酯也可以从 Condea Chemie Co. (Witten, Germany) 以 Special Oil 107 商品名商购。

不饱和庚酸酯也可以用作营养补充剂口服来克服脂肪酸代谢缺陷。此外，不借助特殊的转移酶可容易进入线粒体中的、取代的、不饱和和/或支链七碳原子脂肪酸也可以用于本发明。例如，4-甲基己酸酯、4-甲基己烯酸酯和3-羟基-4-甲基己酸酯通过正常的 β -氧化反应裂解为2-甲基丁酸，其通过异亮氨酸路径完成最终的降解。同样，5-甲基己酸酯、5-甲基己烯酸酯和3-羟基-5-甲基己酸酯通过正常的 β -氧化反应裂解为异戊酸酯，其通过亮氨酸路径完成最终降解。

本发明的七碳原子甘油三酯可以通过口服或非肠道施用。优选可以通过含七碳原子脂肪酸来源，如庚酸甘油三酯的食物摄入，以达到治疗有效浓度。或者，其可以作为胶囊，或包封在脂质体中、在溶液或悬浮液中，单独或与其它营养物质、其它甜味剂和/或矫味剂联合使用。胶囊和片剂可以用糖、虫胶及其它已知肠溶剂包衣。

使用的方法由患者的年龄和脂肪酸代谢缺陷的程度确定。对于脂肪酸代谢缺陷，特别是移位酶缺陷的婴儿的治疗，优选庚酸甘油三酯作为营养补充剂加入到含低脂肪和/或低长链脂肪酸的婴儿食用配制物中。与庚酸甘油三酯一起使用的商购婴儿配制物的实例包括Tolerex(Novartis Nutritional, Minneapolis, MN)、Vivonex(Ross Laboratories, Columbus, OH)和Portagen and Pregestamil(Mead Johnson, Evansville, IN)。庚酸甘油三酯以达到治疗作用的有效浓度加入到配制物中。对于需要营养补充的儿童和成人，如手术或进行化疗的肿瘤患者，庚酸甘油三酯优选以营养饮料或作为非肠道总营养的一部分供给。

对于由于代谢的先天缺陷而造成脂肪酸代谢路径彻底破坏的患者，庚酸甘油三酯以占每24小时总卡路里的约15%至40%，优选20%至35%，并首选约25%的浓度使用。

对于脂肪酸代谢路径中功能不足的患者(如早产婴儿、老年人、心脏病患者)，庚酸甘油三酯以占每24小时总卡路里的约15%至40%，优选20%至35%并首选约25%的浓度使用。

由于丙酰基-CoA 是庚酸甘油三酯氧化反应的代谢副产物，可能导致血液中丙酸的浓度升高。此外，丙酰基-CoA 可以进入到其它酶反应中，这些反应产生影响Kreb氏循环和尿循环的毒性化合物。因

此,七碳原子脂肪酸,如正庚酸和/或庚酸甘油三酯补充剂的使用,特别是对表现出血清丙酸升高的患者,可能需要使用肉碱补充剂和/或生物素和维生素 B12 合剂。在过量的 L-肉碱和线粒体酶肉碱乙酰基转移酶的存在下,丙酰基-CoA 转变为丙酰基肉碱,其是无毒物质,在尿中排泄出。生物素是丙酰基-CoA 羧化酶需要的维生素辅因子,该酶催化丙酰基-CoA 转变为甲基丙二酸单酰辅酶 A。氰钴胺是维生素 B12 的一种形式,其作为甲基丙二酸单酰辅酶 A 变位酶的辅因子,该酶催化甲基丙二酸单酰辅酶 A 转变为琥珀酰基-CoA。琥珀酰基-CoA 容易进入 Krebs 氏循环。因此,患者血液中过量的丙酰基-CoA 通过转变为琥珀酰基-CoA 除去。

实施例 1:在细胞系中补充

向得自致命型移位酶缺陷患者的培养细胞系(成纤维细胞)中加入正庚酸,显示了成功的氧化反应。

由于其同胞在出生 4 天时死于严重的移位酶缺陷,获取该胎儿的羊膜细胞,检测其在脂肪酸代谢中的存活条件。这些实验揭示了该胎儿也患有严重的移位酶缺陷。

用如以前报告的串联质谱检测方法,评价得自死亡的同胞的成纤维细胞和得自该胎儿的羊膜细胞的正庚酸(C_7)脂肪酸代谢(Yang 等, 1998, “在肉碱棕榈酰基转移酶 II (CPT II) 缺陷患者中鉴定四种新的突变体”, Mol Genet Metab 64: 229-236)。此质谱结果给出如下:在附图 3A 中为棕榈酸酯而在附图 3B 为庚酸甘油三酯,其中成纤维细胞得自死亡的同胞,而在附图 4A 中为棕榈酸酯,在附图 4B 中为庚酸甘油三酯,其中羊膜细胞得自胎儿。此研究的结果表明正庚酸(图 3B 和 4B)不依赖于肉碱/酰基肉碱移位酶,并容易地氧化为丙酰基-CoA,尽管在这两个细胞系中都存在移位酶缺陷。基于这两个细胞系对正庚酸的成功代谢,对得自正常患者和有下列脂肪氧化遗传缺陷的患者(在合作实验室通过直接酶检测证实)的成纤维细胞系进行串联质谱检测:肉碱棕榈酰基转移酶 I (CPT I);严重的肉碱/酰基肉碱移位酶 (TRANSLOCASE);肉碱棕榈酰基转移酶 II (CPT II);极长链酰基-CoA 脱氢酶的“心脏”形式 (VLCAD-C);极长链酰基-CoA 脱氢酶的“低血糖”形式 (VLCAD-H);线粒体三官能蛋白质 (TRIFUNCTIONAL);长链 L-3-羟基-酰基-CoA 脱氢酶 (LCHAD);中链酰基-CoA 脱氢酶 (MCAD);短链

酰基-CoA 脱氢酶 (SCAD); 电子转移黄素蛋白 Q0 脱氢酶-轻度 (ETF-DH 轻度); 及电子转移黄素蛋白 Q0 脱氢酶-严重 (ETF-DH 严重)。每个细胞系分别用下列物质培养: $7\text{-}^2\text{H}_3$ -庚酸酯 (D3-C7)、 $8\text{-}^2\text{H}_3$ -辛酸酯 (D3-C8)、 $9\text{-}^2\text{H}_3$ -壬酸酯 (D3-C9)、 $12\text{-}^2\text{H}_3$ -十二烷酸酯 (D3-C12) 和 $16\text{-}^2\text{H}_3$ -棕榈酸酯 (D3-C16)。在如下附图中给出了串联质谱结果: 附图 5A-L 为 D3-C7; 附图 6A-L 为 D3-C8; 附图 7A-L 为 D3-C9; 附图 8A-L 为 D3-C12; 而附图 9A-L 为 D3-C16。

以三个组分析正常细胞系和十一个异常细胞系。为了定量分析目的, 标记的内标物包括在每个分析中, 并在每组的第一个图中称为“IS”。这些标准物的质量数为: m/z 420 ($^2\text{H}_6$ -棕榈酸酯-C16)、 m/z 308 ($^2\text{H}_6$ -辛酸酯-C8)、 m/z 269 ($^2\text{H}_9$ -异戊酸酯-C5) 和 m/z 237 ($^2\text{H}_5$ -丙酸酯-C3), 其中 m/z 是质量:电荷的比例。

如附图 9A 所示, 当正常细胞与 D3-C16 一起孵育时, 可以看到标记的酰基肉碱中间体从 C16 至 C4 (包括 C4) 的图。这些 $^2\text{H}_3$ -标记的酰基肉碱的质量数据, 作为甲酯, 为 m/z 417 (C16)、 m/z 389 (C14)、 m/z 361 (C12)、 m/z 333 (C10)、 m/z 305 (C8)、 m/z 277 (C6) 和 m/z 249 (C4)。

当观察与 $16\text{-}^2\text{H}_3$ -棕榈酸酯 D3-C16 (附图 9A-L) 一起孵育的不同细胞系时, 在 CPTI 缺陷细胞中基本上没有氧化反应发生 (附图 9B), 而由 D3-C16 (m/z 417 (C16)) 按所预期的观察到最小量的棕榈酰基肉碱, 这是由于棕榈酸酯不容易转变为棕榈酰基肉碱以转运到线粒体中。在 TRANSLOCASE (附图 9C) 和 CPT II (附图 9D) 缺陷细胞系中, 没有发生氧化反应, 而有得自 D3-C16 (m/z 417 (C16)) 的大量标记的棕榈酰基肉碱蓄积, 如存在 CPTI 缺陷的结果一样。在 VLCAD-C (附图 9E)、VLCAD-H (附图 9F)、TRIFUNCTIONAL (附图 9G)、LCHAD (附图 9H)、ETF-DH-轻度 (附图 9K) 和 ETF-DH-严重 (附图 9L) 细胞系中, 标记的肉碱异常图反映了与缺失酶活性的碳链长度特异性相应的蓄积现象。在 MCAD (附图 9I) 中, 氧化反应清楚地进行到 C8 水平 (m/z 305.3), 在此点存在显著的蓄积, 反映了缺失的 MCAD 酶的底物特异性。类似地, 在 SCAD (附图 9J) 中, 氧化反应停止在 m/z 249 ($^2\text{H}_3$ -丁基肉碱-C4)。这些结果表明 CPT I、移位酶、CPT II、VLCAD、三官能的、LCHAD、SCAD 和 ETF-DH 都是棕榈酸酯的彻底氧化反应所需要的。D3-C12 图 (图

(图 8A-L)类似于 D3-C16 图。

对于 D3-C8(图 6A-L)的情况, m/z 305($^2\text{H}_3$ -辛酸酯-C8)的相对蓄积表明移位酶(附图 6C)和 MCAD(附图 6I)对于彻底氧化反应都是明显需要的。虽然商购中链甘油三酯(MCT)其主要组分是辛酸酯, 被认为独立于 CPT I、移位酶和 CPT II, 此 $^2\text{H}_3$ -辛酸酯-C8 的数据表明, MCT 不是严重移位酶缺陷的有效治疗法。此外, 此数据表明 MCT 不会是 MCAD 缺陷的适当治疗法。

对于用奇数碳原子底物 D3-C7(附图 5A-L)和 D3-C9(附图 7A-L)治疗的细胞系, 有益的作用基于: (1) 不存在某种程度上由培养基中未标记的内源性脂类产生氧化作用的诊断特性; 及 (2) m/z 235($^2\text{H}_3$ -丙酸酯-C3)作为奇数碳原子降解的标记终产物的相对量, 与正常对照细胞中所见的该物质比较(附图 5A 是 D3-C7, 或者附图 7A 是 D3-C9)。此 m/z 235($^2\text{H}_3$ -丙酸酯-C3)的相对量与 m/z 269($^2\text{H}_9$ -异戊酸酯-C5)和 m/z 237($^2\text{H}_5$ -丙酸酯-C3)内标物的水平比较。对于 D3-C9, 在 TRANSLOCASE、CPT II 和 LCHAD 细胞系中, 在 m/z 319($9\text{-}^2\text{H}_3$ -壬酸酯)处观察到增加。这些结果表明移位酶、CPT II 和 LCHAD 都是壬酸酯的彻底氧化反应所需要的。

对于 D3-C7, 为正常细胞和 CPT I、移位酶、CPT II、VLCAD、三官能的、LCHAD 和 SCAD 异常细胞系(附图 5A-H 和 J)产生的 $^2\text{H}_3$ -丙酸酯-C3 (m/z 235)的相对量差不多, 或者多于正常细胞中的量, 这表明发生了前体的有利氧化反应。所观察到的一个例外是 MCAD 缺陷(附图 5I), 其预计 D3-C7 需要 MCAD 以进行氧化反应, 而在其不存在时, m/z 291($^2\text{H}_3$ -庚酰基肉碱-C7)显著增加。对于 ETF-DH, 没有观察到 $7\text{-}^2\text{H}_3$ -庚酸酯的氧化反应。这些结果表明, 除了 MCAD 和 ETF 脱氢酶, 补充正庚酸的组合物可以用于治疗下列脂肪酸缺陷: 移位酶缺陷; 肉碱棕榈酰基转移酶 I 和 II 缺陷; L-3-羟基酰基-CoA 脱氢酶(LCHAD)缺陷; 极长链酰基-CoA 脱氢酶(VLCAD)缺陷和短链酰基-CoA 脱氢酶(SCAD)缺陷。

实施例 2: 严重移位酶缺陷患者对庚酸甘油三酯补充的体内利用

用补充庚酸甘油三酯的低脂配制物治疗实施例 1 中确定的患有严重新生儿移位酶缺陷的婴儿获得成功。此外, 庚酸甘油三酯治疗的临床反应与婴儿羊膜细胞的体外质谱分析之间的关系相互得到了支

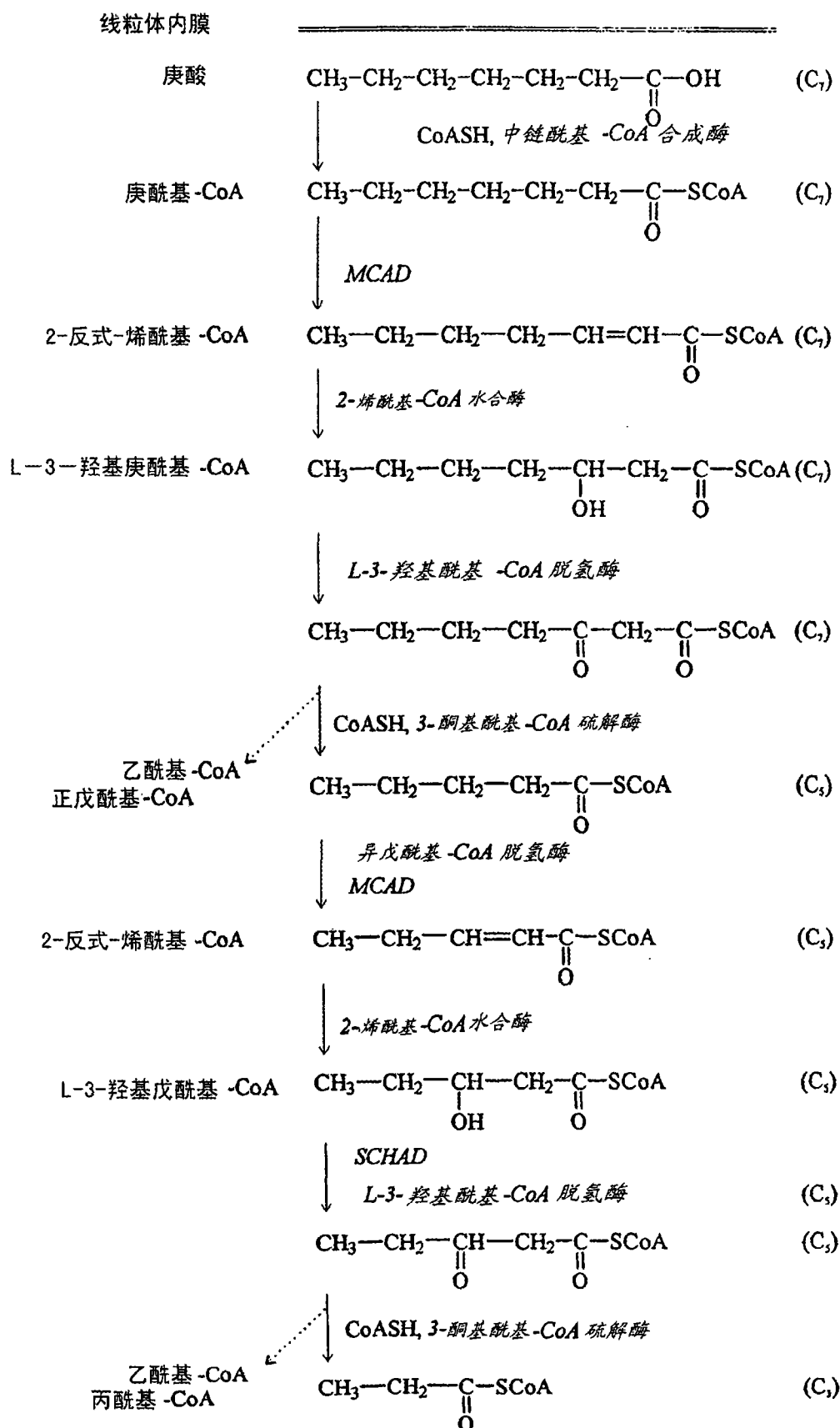
持。

在怀孕 38 周时，实施例 1 所述的羊膜细胞严重移位酶缺陷检测阳性的婴儿分娩。通过串联质谱分析脐血总的和游离肉碱水平，以及个体酰基肉碱的水平 (Yang 等, 1998, “肉碱棕榈酰基转移酶 II (CPT II) 缺陷患者中四种新的突变体的鉴定”, Mol Genet Metab 64: 229-236)。分娩时也检测母血的这些物质的水平。结果证实该婴儿患有严重的移位酶缺陷。

分娩后头 12 小时，通过鼻胃管给该婴儿喂补充了庚酸甘油三酯的低脂配制物。接着以与任何足月婴儿相同的频率喂补充了庚酸甘油三酯的配制物。不需要补充肉碱、生物素和氰钴胺。

按照标准的新生儿特护方法监控动脉血内气体 (ABG's)、电解质、血清尿氮 (BUN)、肌酸酐、氨、葡萄糖、血清肌酸磷酸激酶 (CPK)、ALT、AST、血红蛋白 (Hgb) 和血细胞比容 (Hct)。通过串联质谱每天两次检查酰基肉碱。还进行定量尿有机酸分析以监控尿中存在的二元羧酸的量。

在抑制移位酶缺陷的影响中，补充了庚酸甘油三酯的配制物总的来说获得了成功。在婴儿住院期间，上述多种生理参数数据报告在正常范围内。在出生后 7-8 周，婴儿出院，这表明了用补充了庚酸甘油三酯的配制物进行日常饮食治疗的成功。在继续维持补充庚酸甘油三酯的配制物期间，该婴儿保持每天平均增重 35 克，与一般的配方奶粉喂养婴儿每天平均增重 20-25 克相不多。出生后四个半月时，此婴儿依靠补充庚酸甘油三酯的配方奶粉继续茁壮成长，而不需要肉碱、生物素或维生素 B12 补充剂。



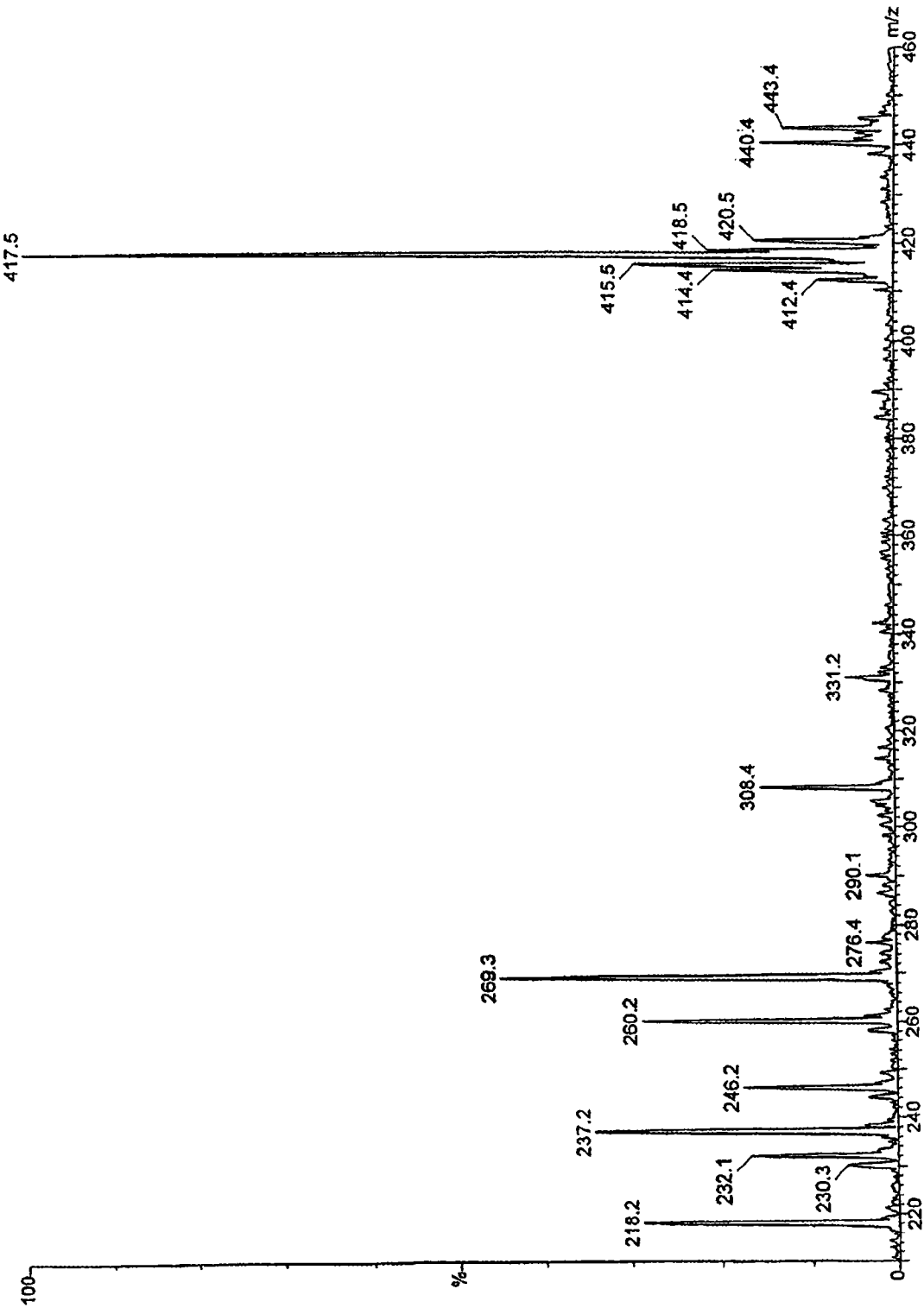


图 3A

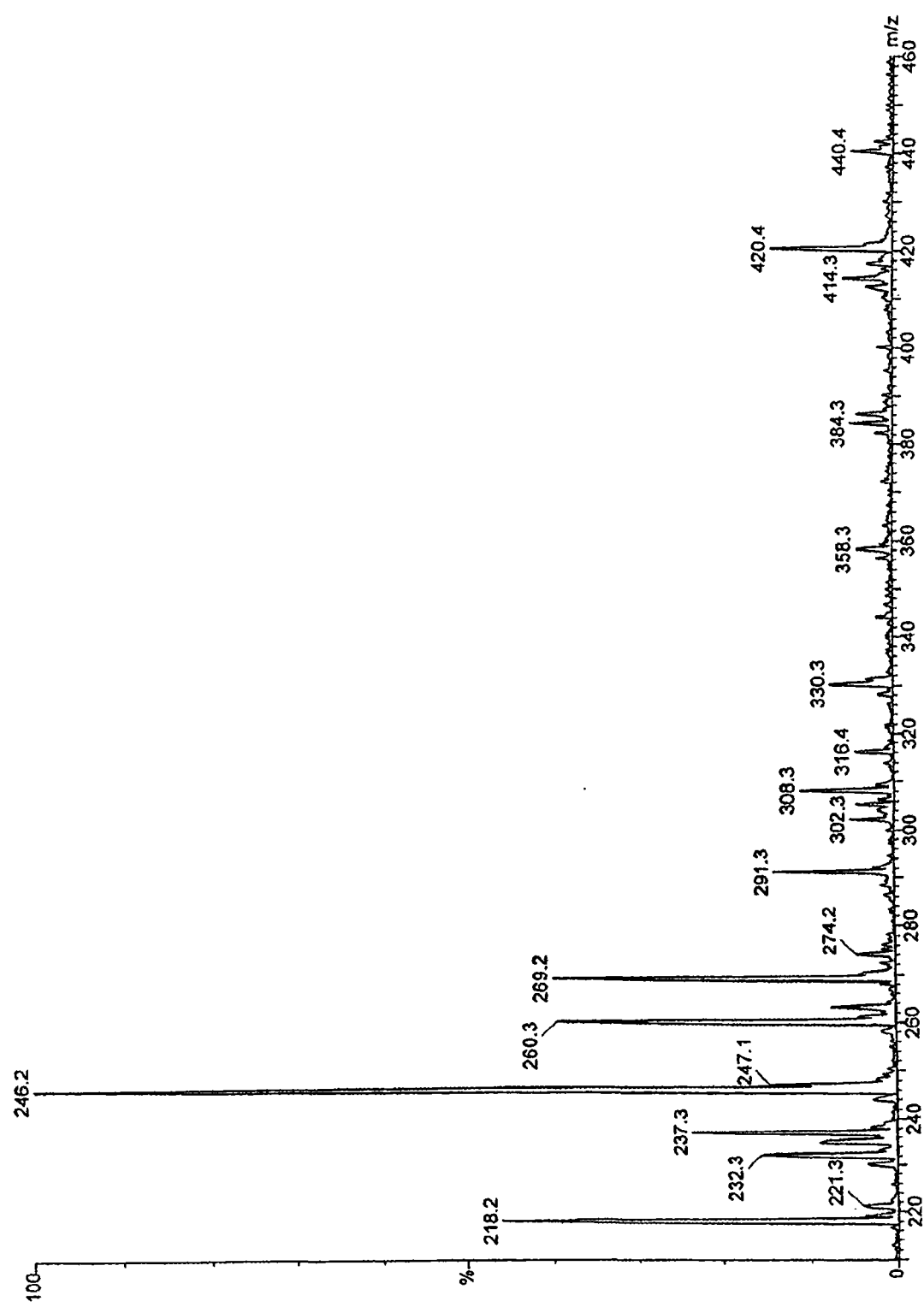


图 3B

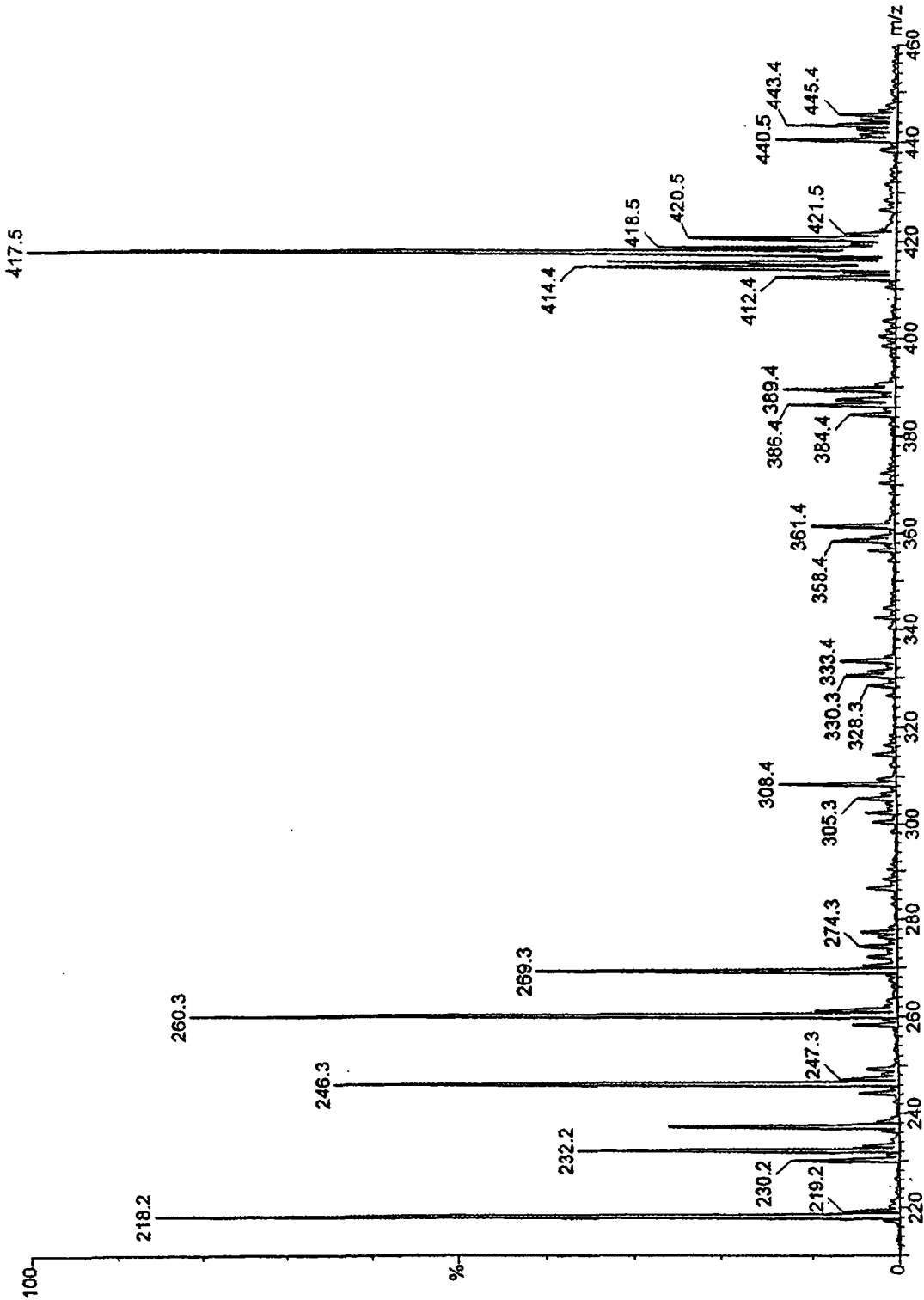


图 4A

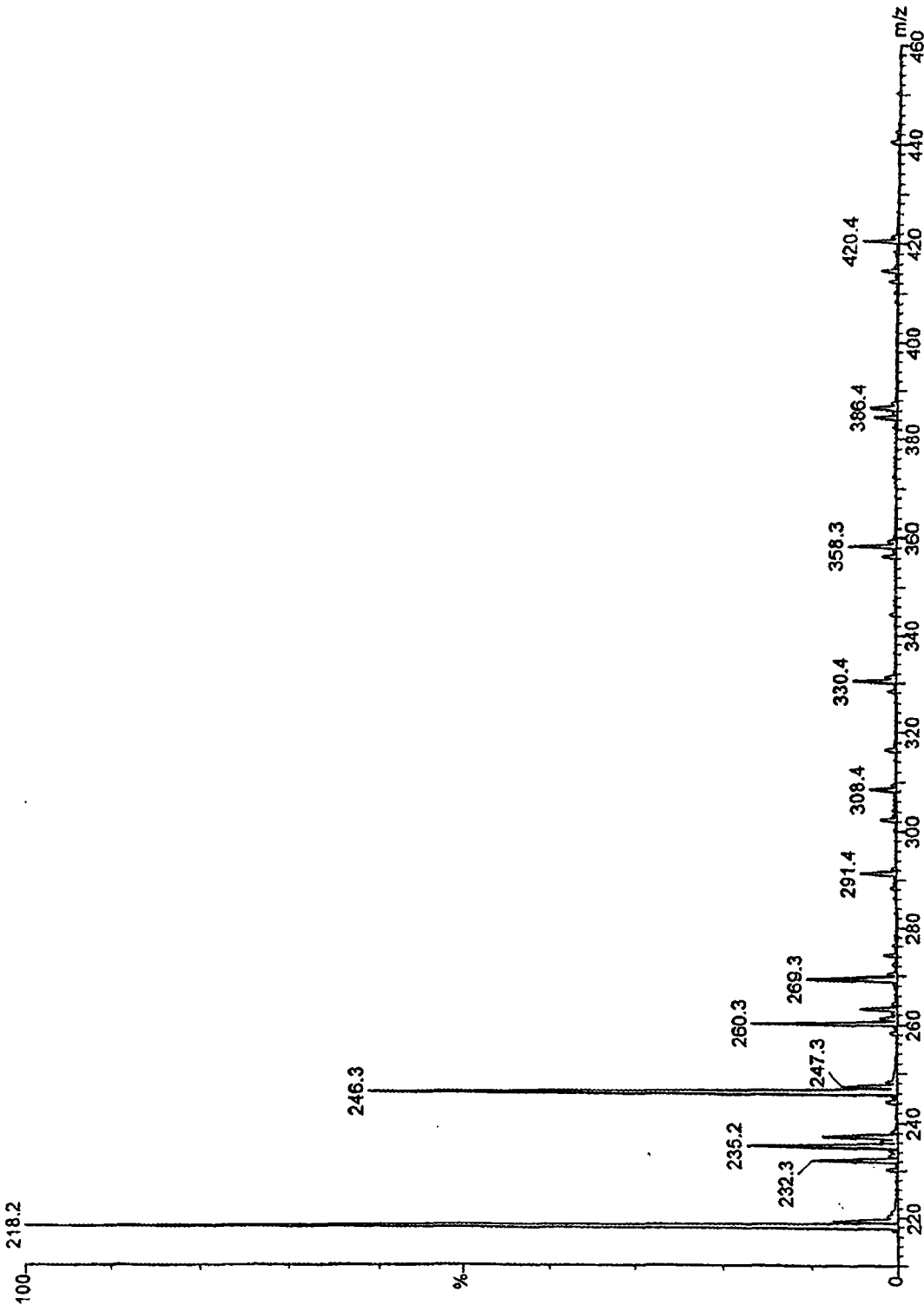


图 4B

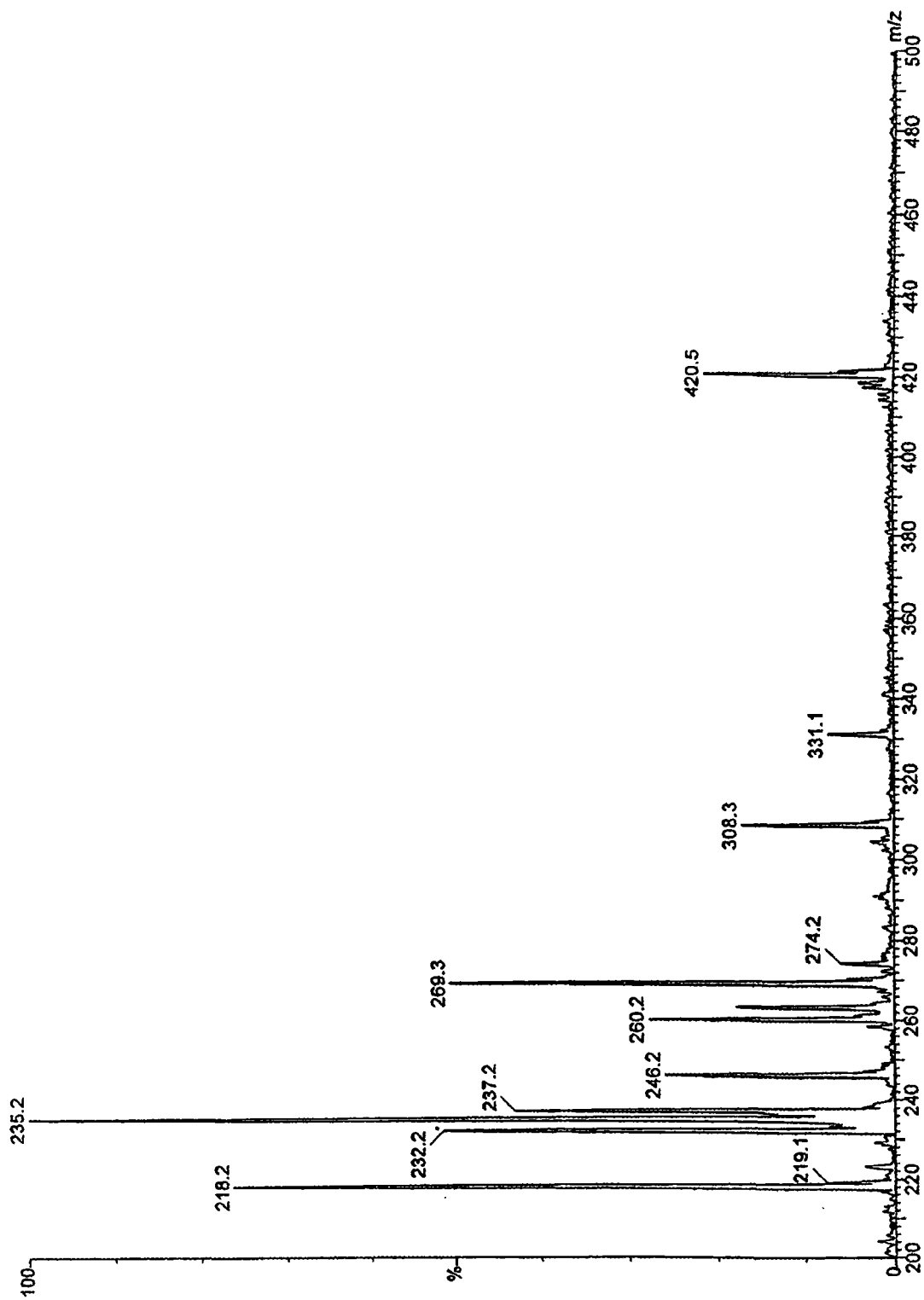


图 5A

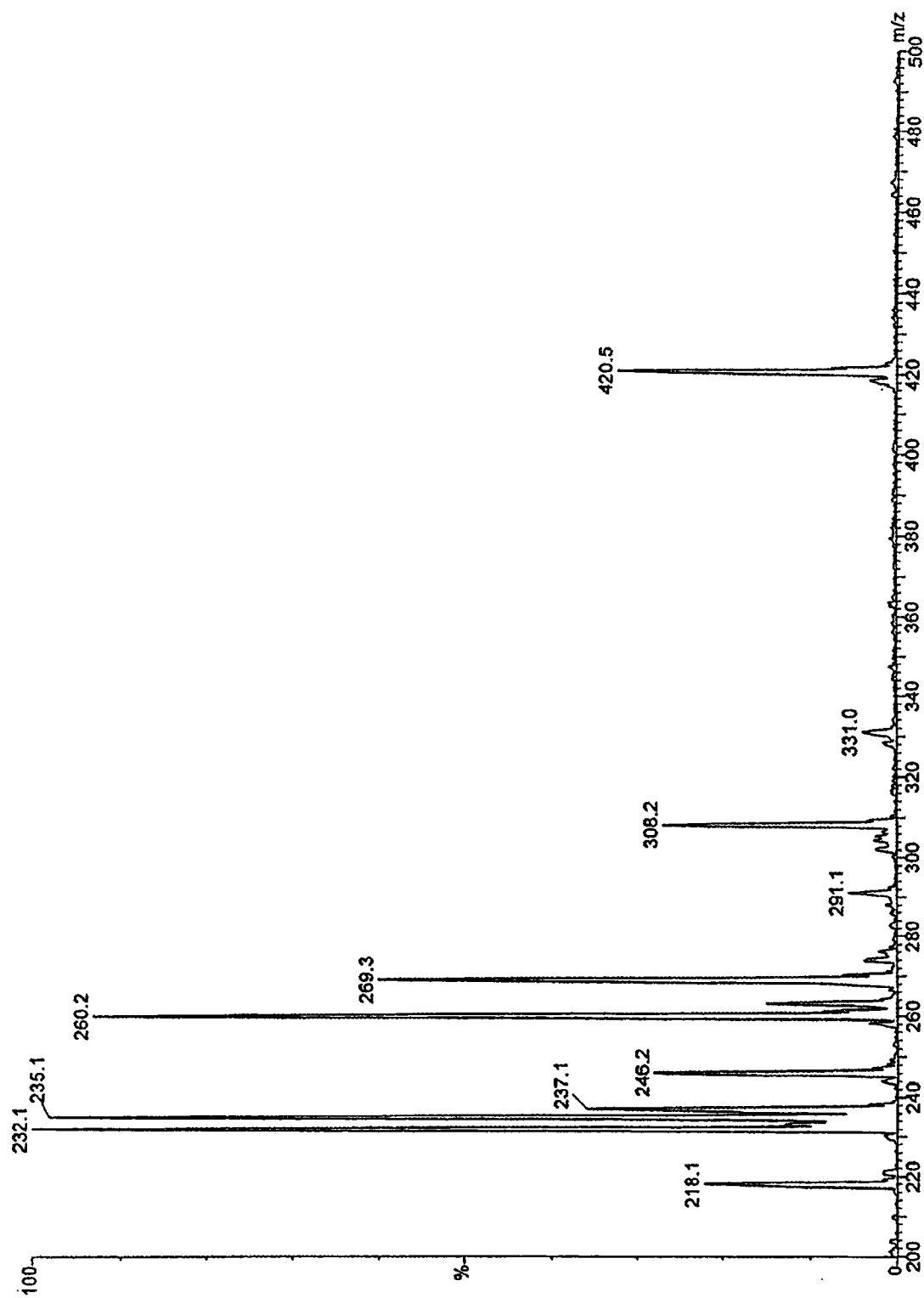


图 5B

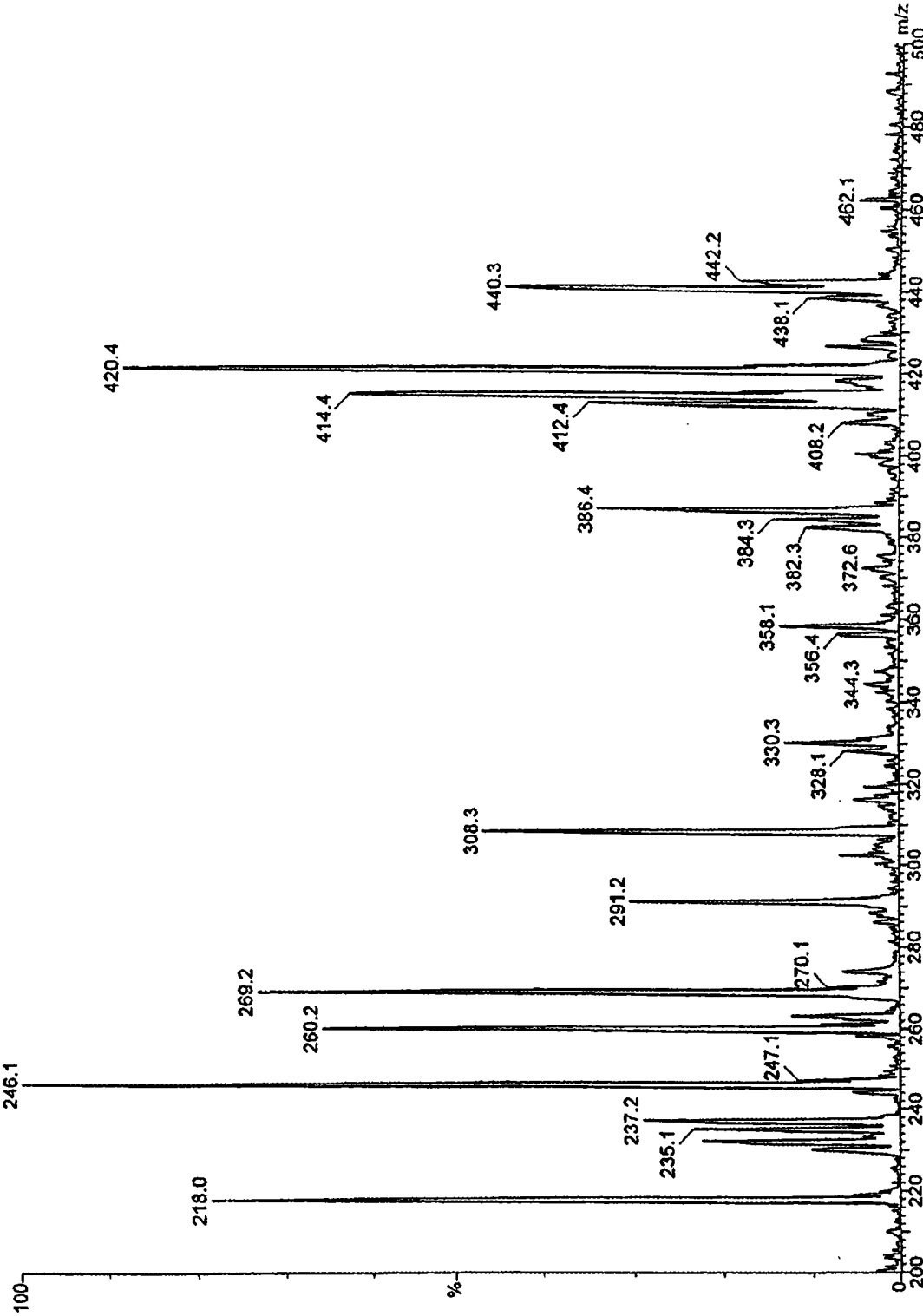


图 5C

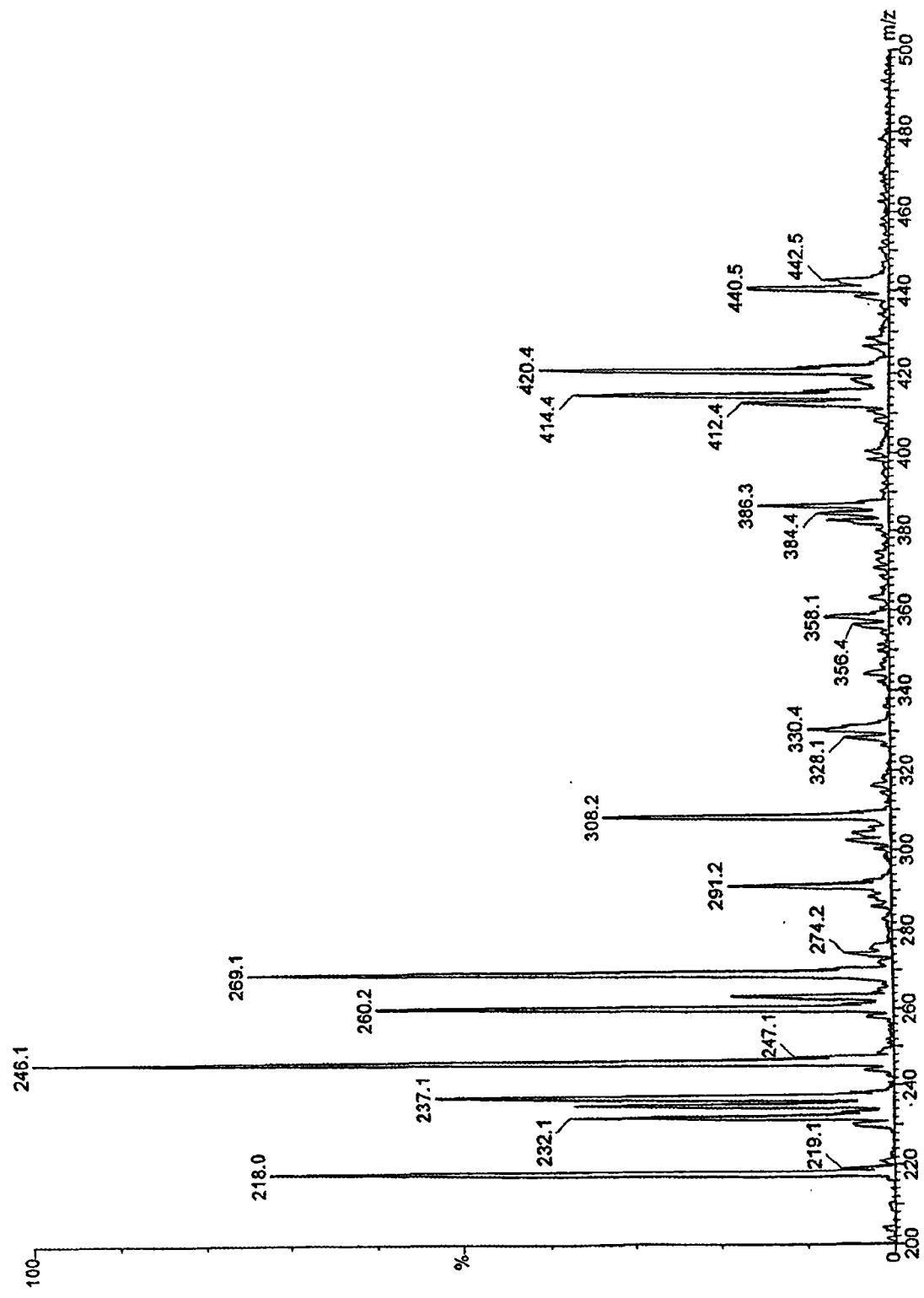


图 5D

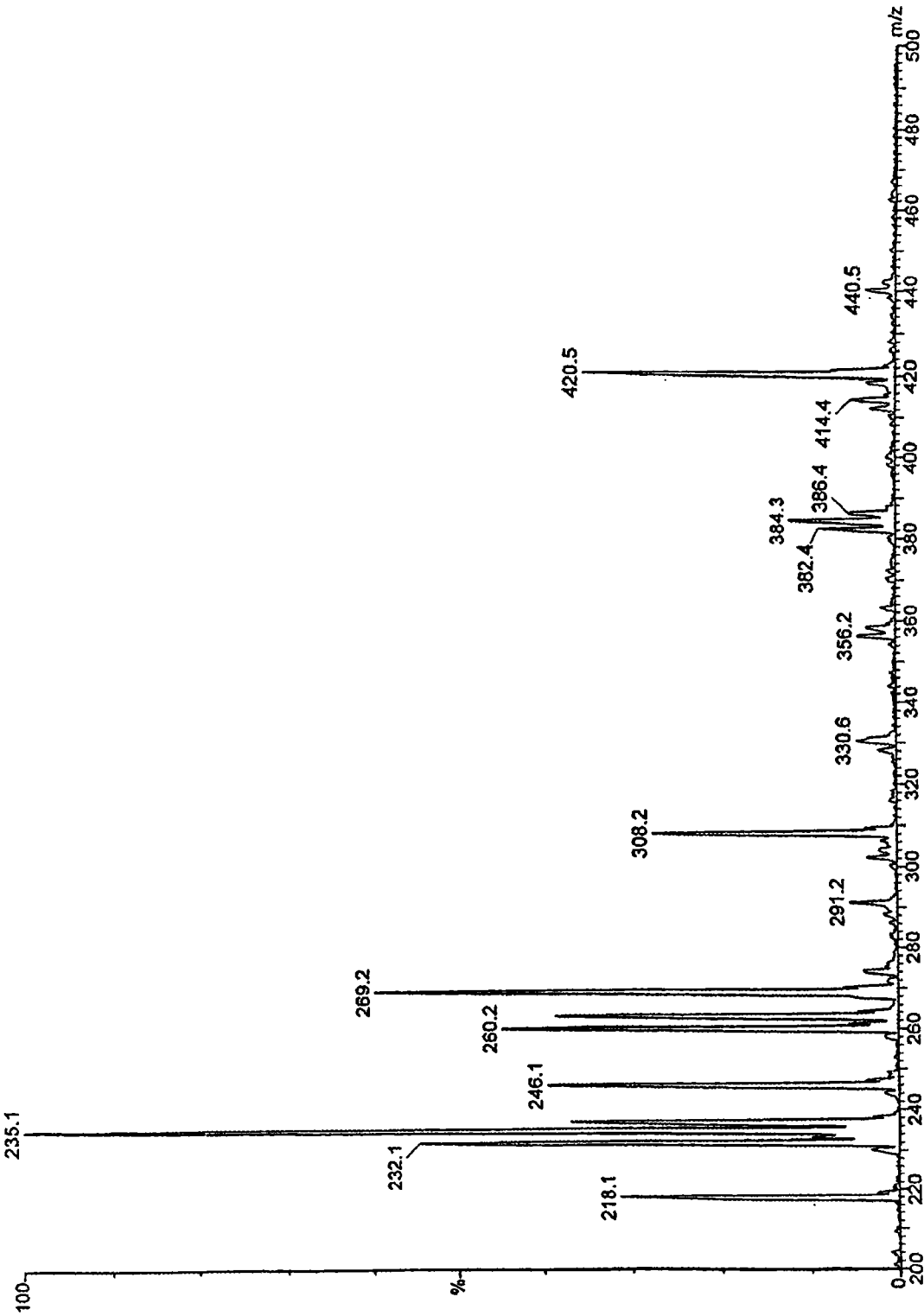


图 5E

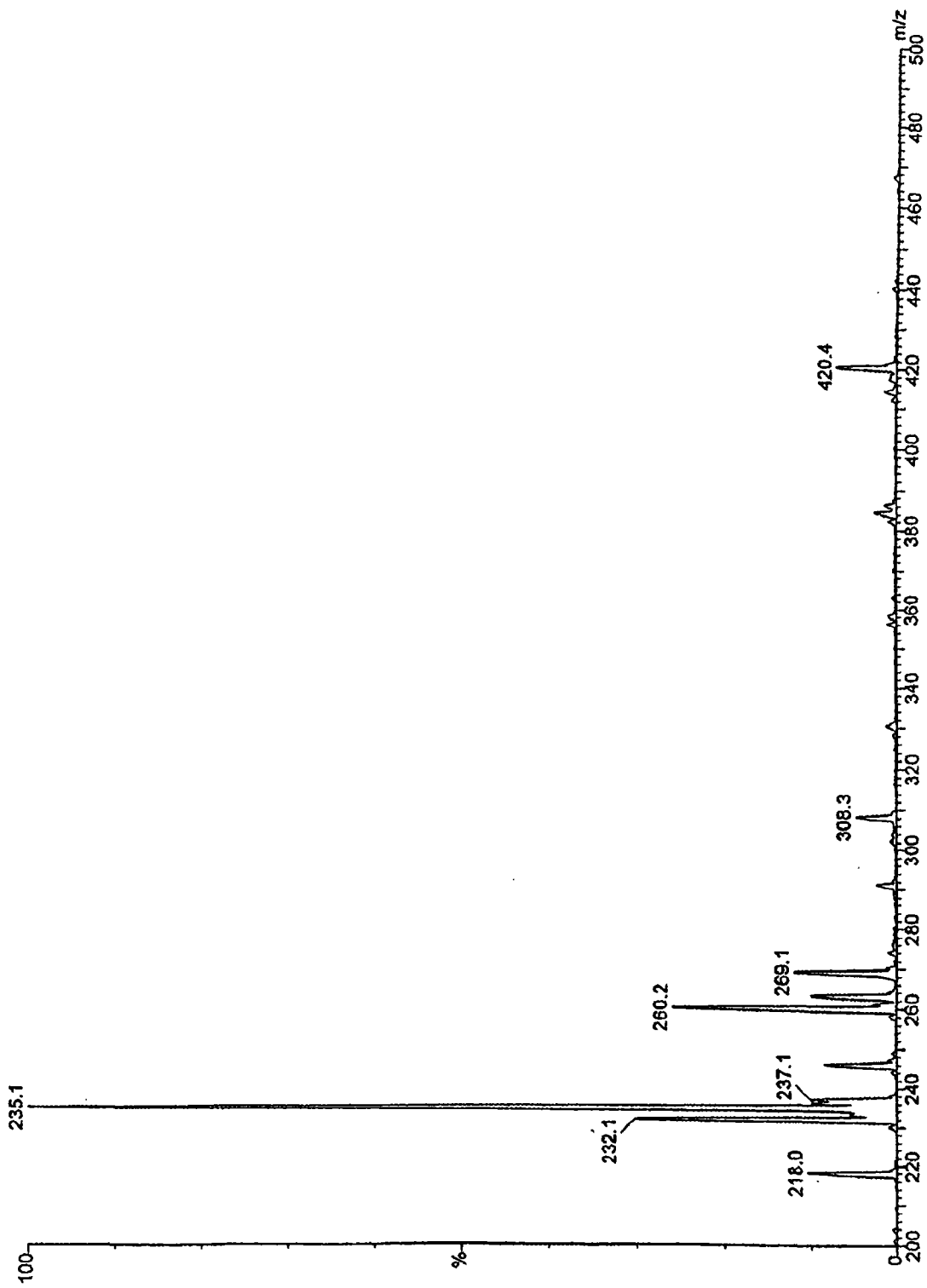


图 5F

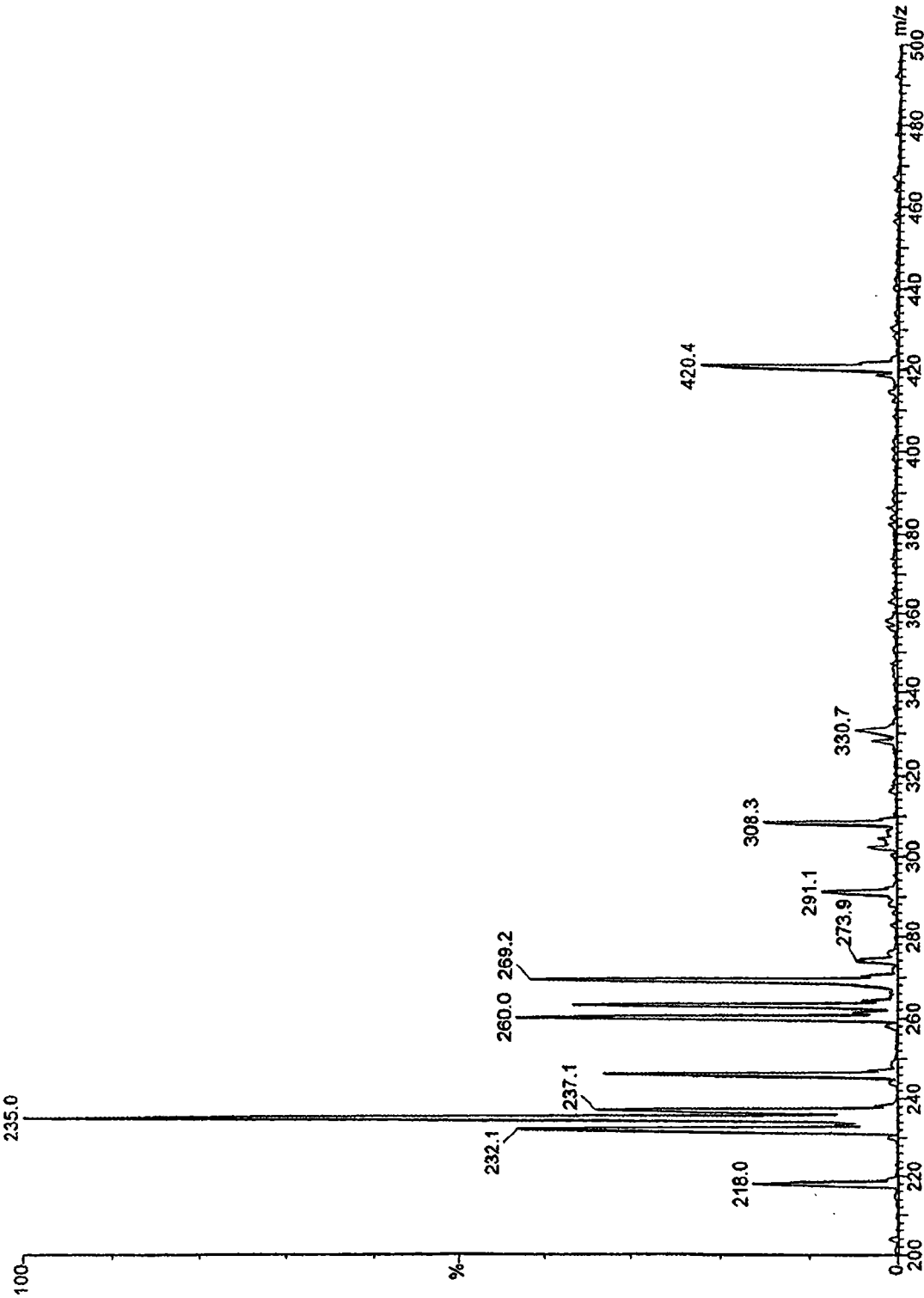


图 5G

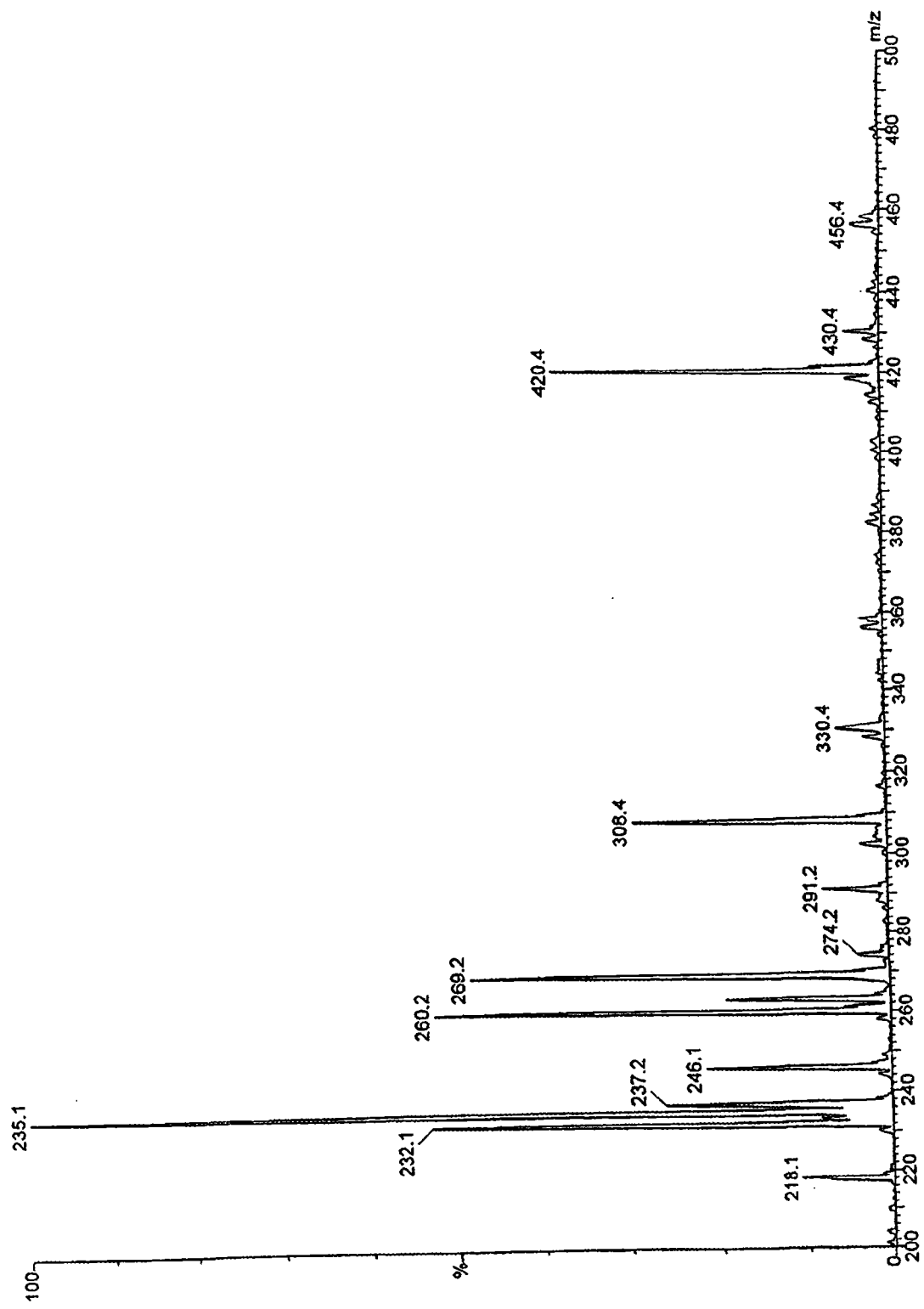


图 5H

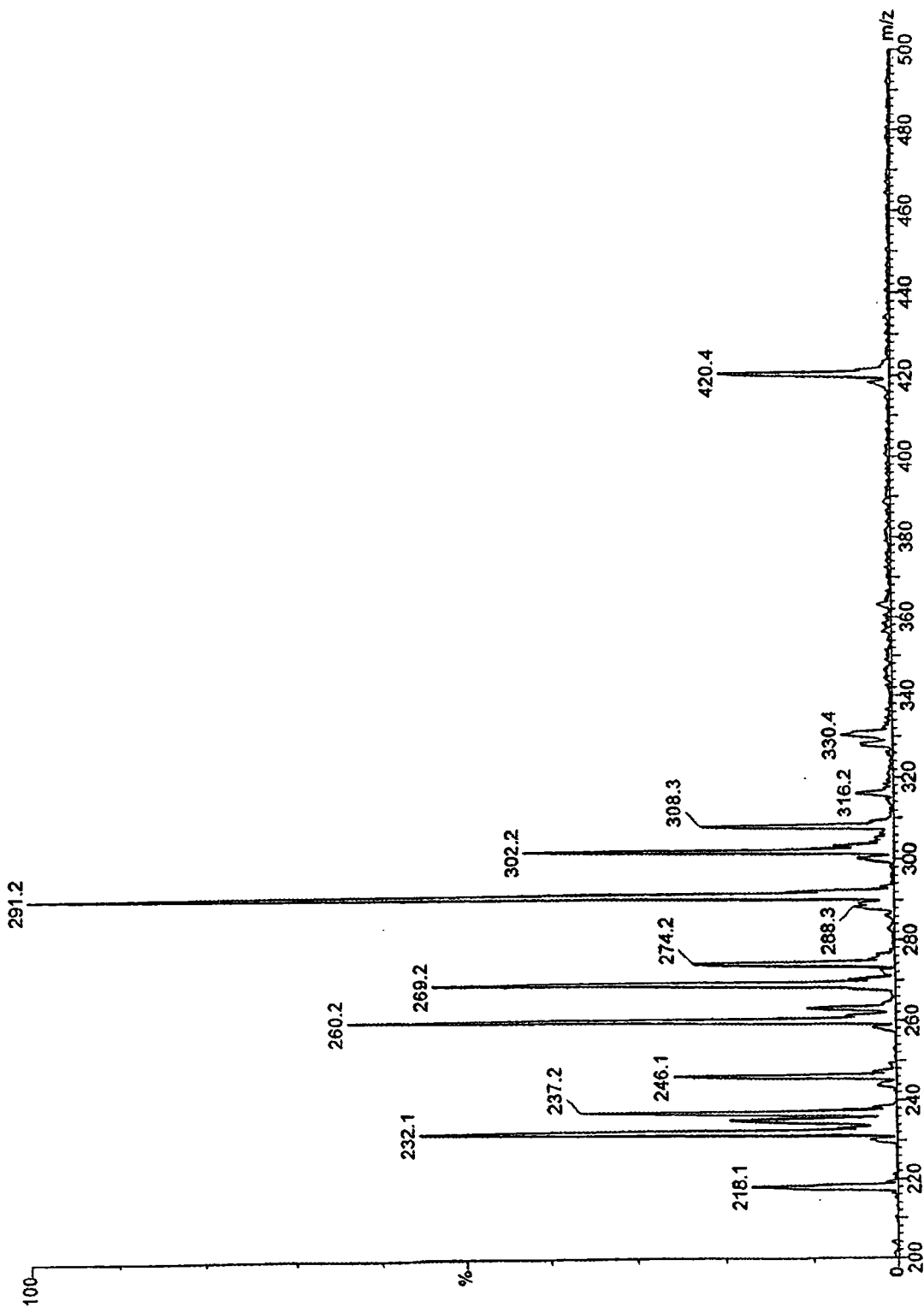


图 51

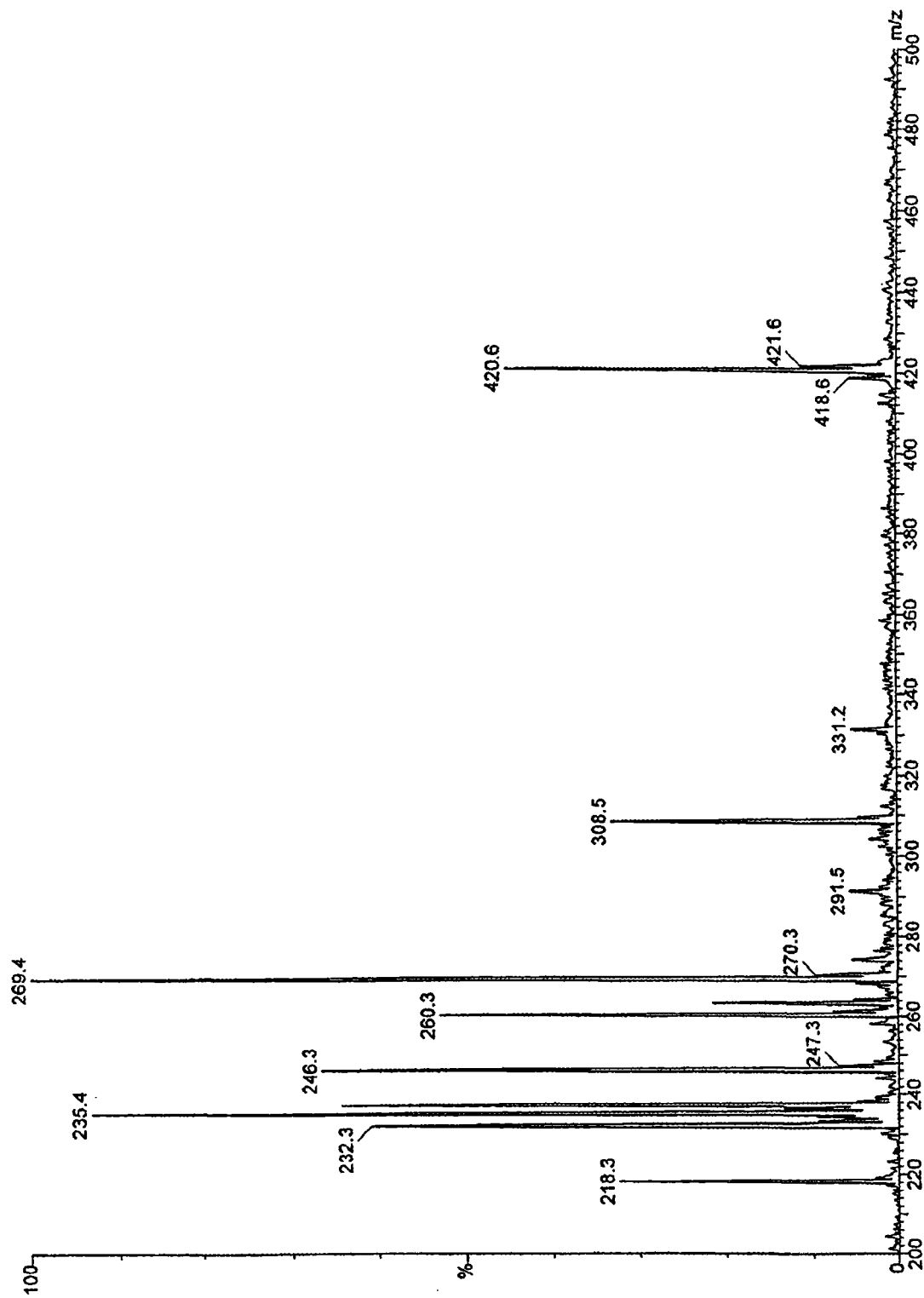


图 5J

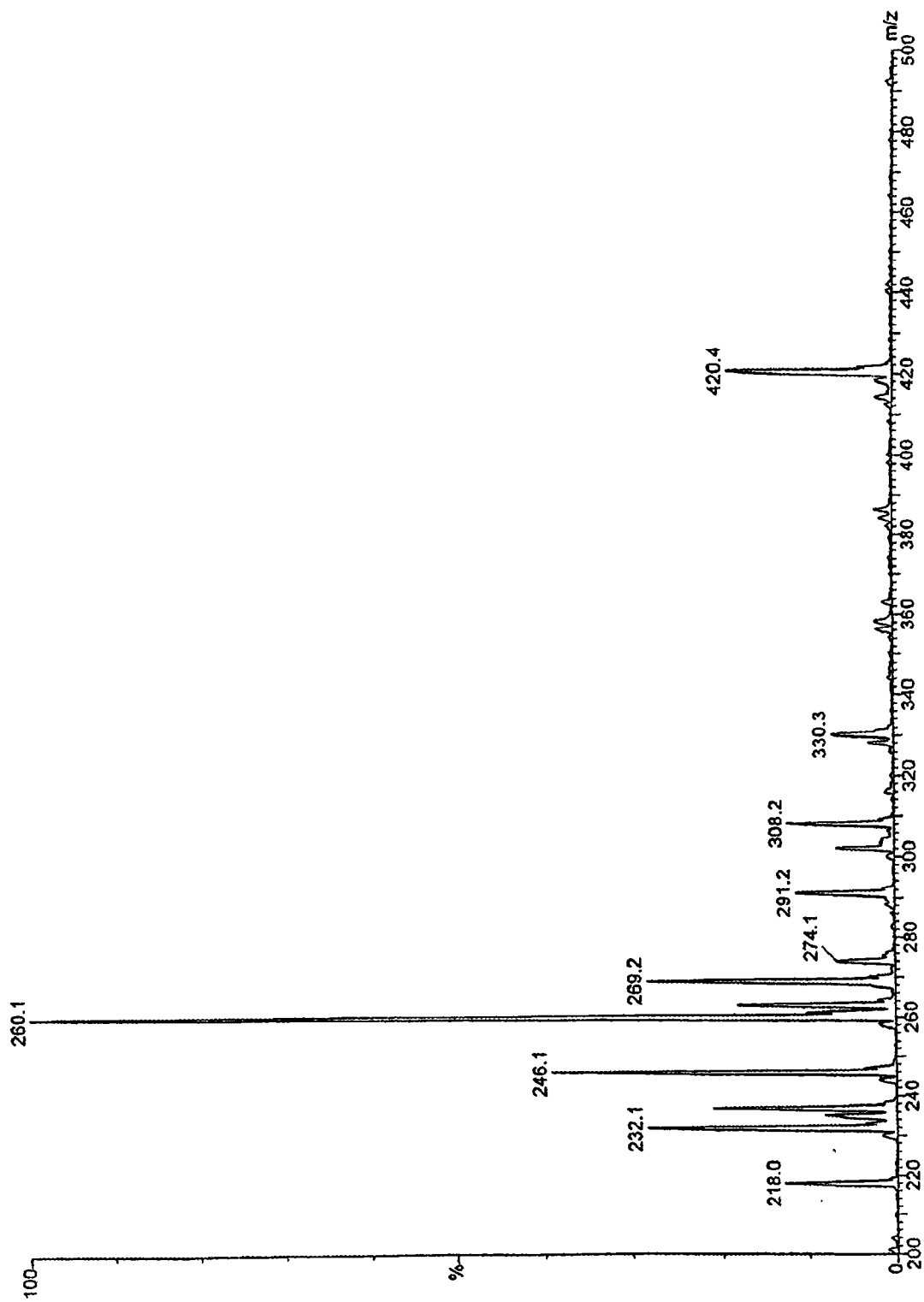


图 5K

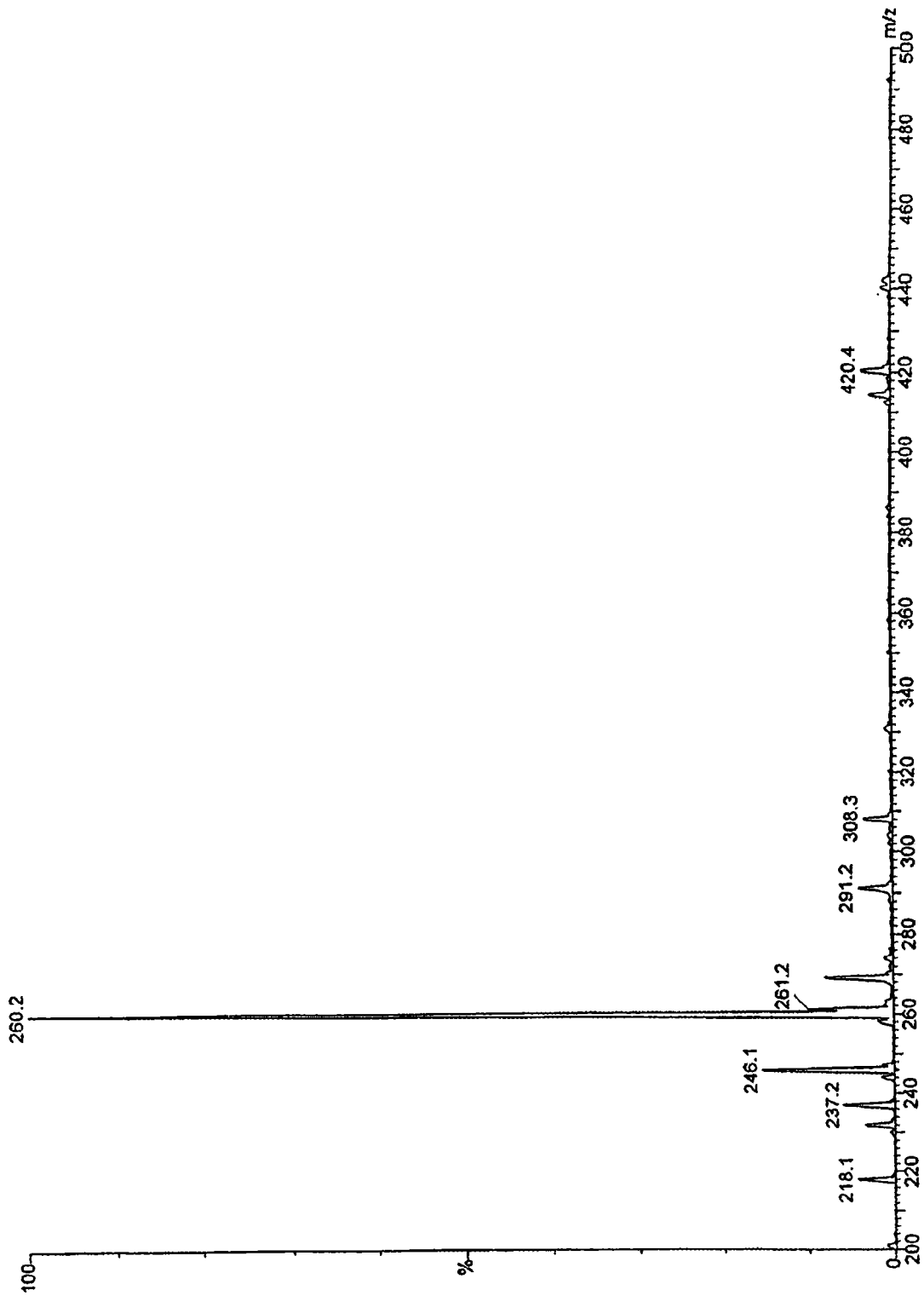


图 5L

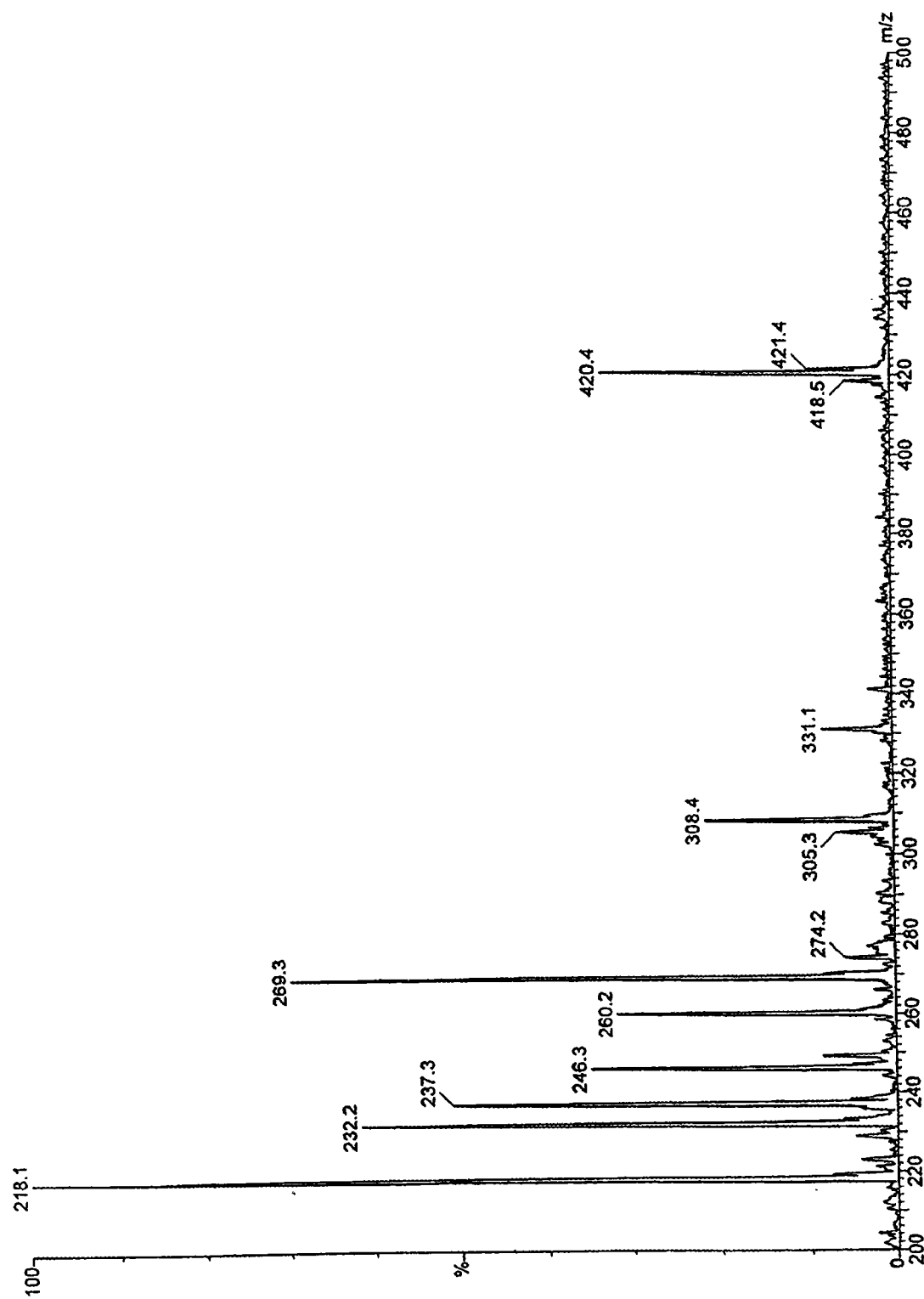


图 6A

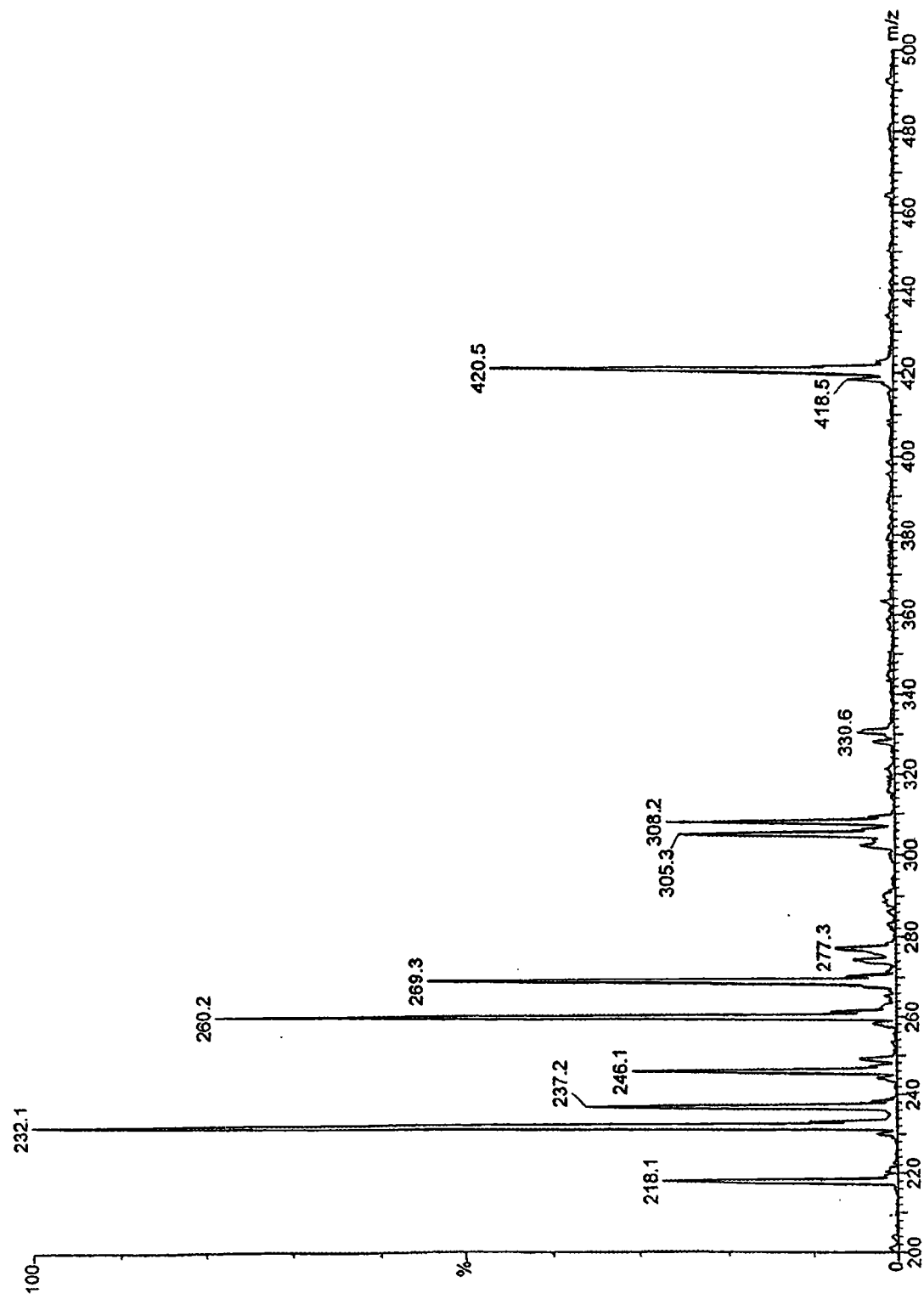


图 6B

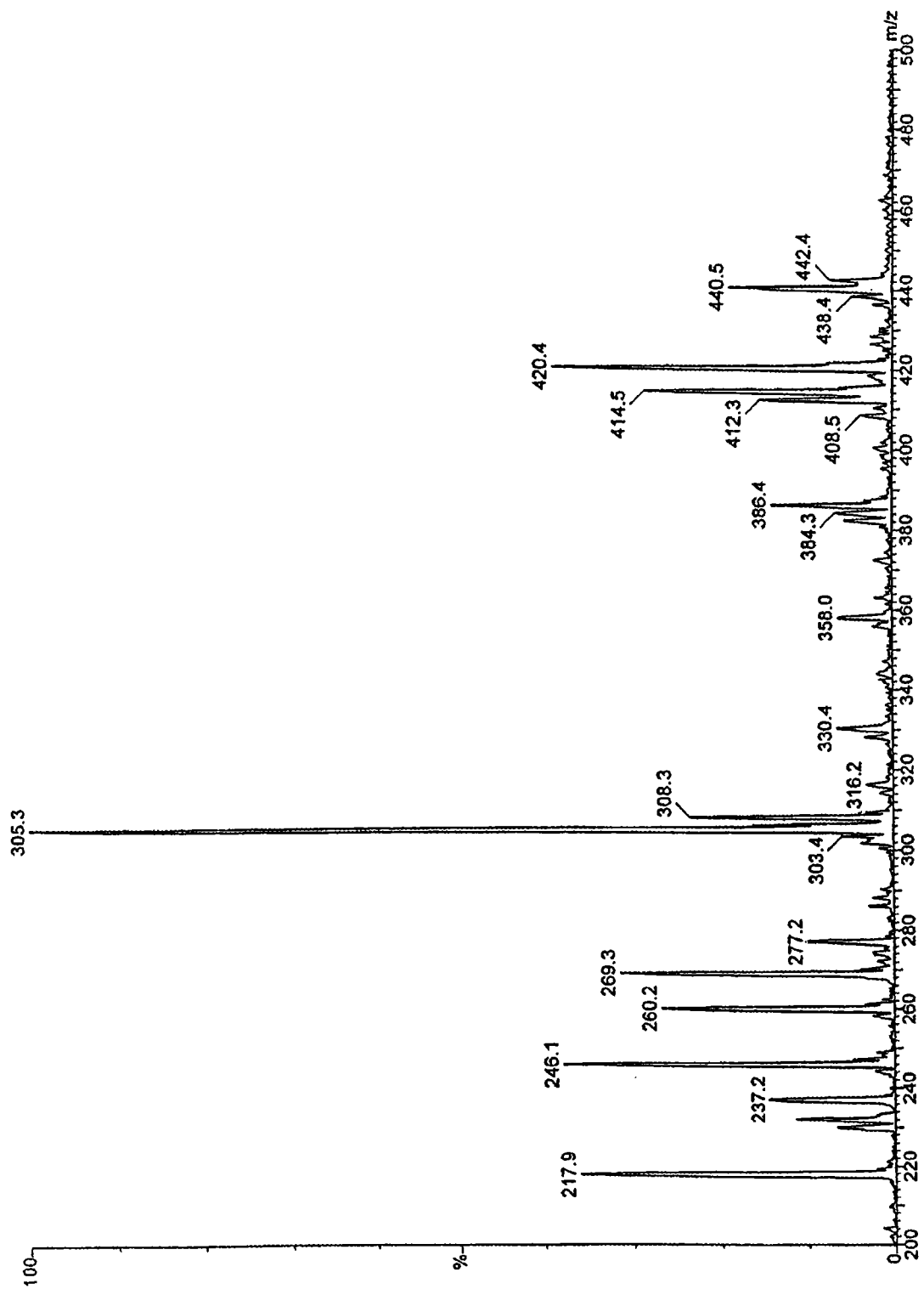


图 6C

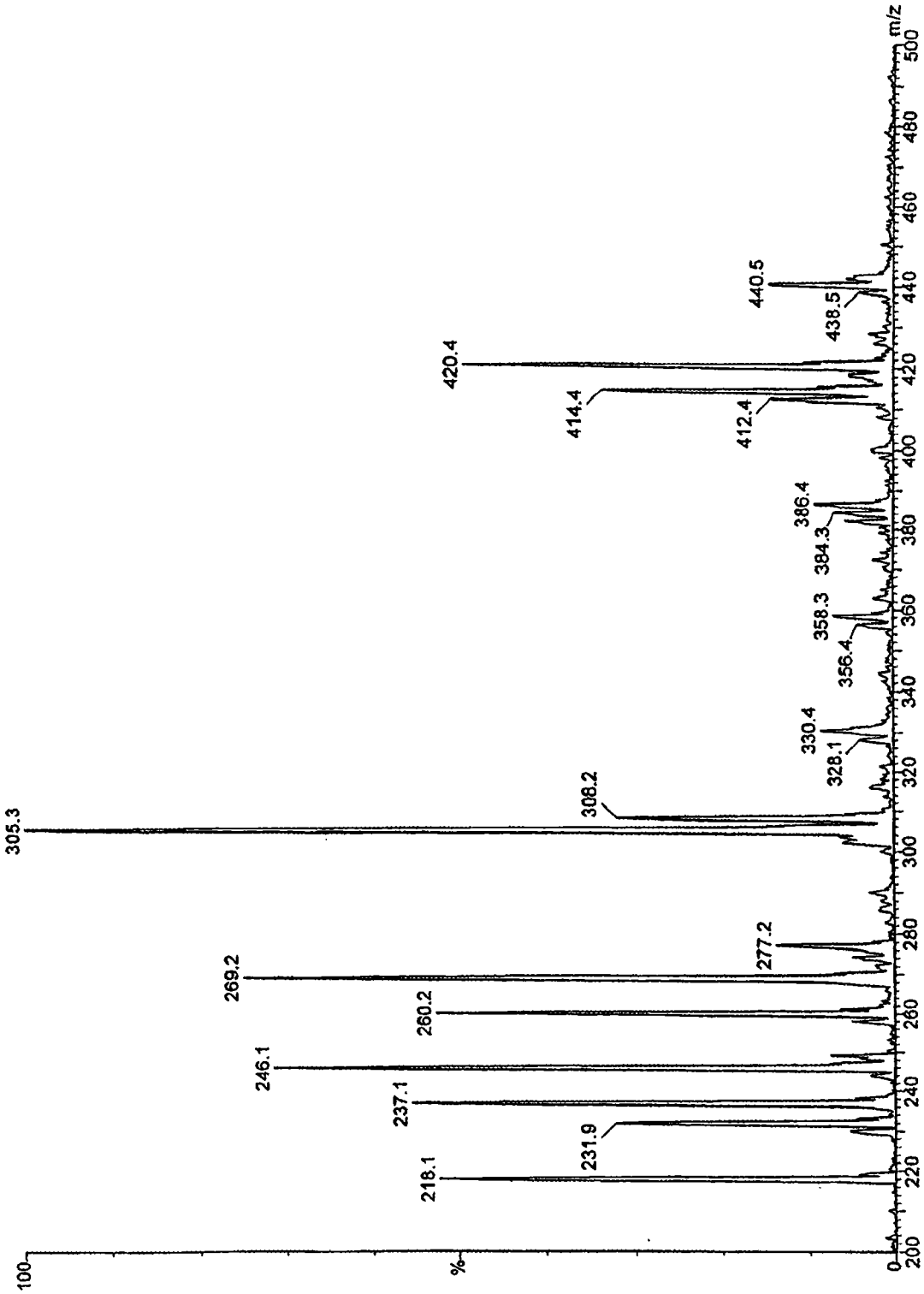


图 6D

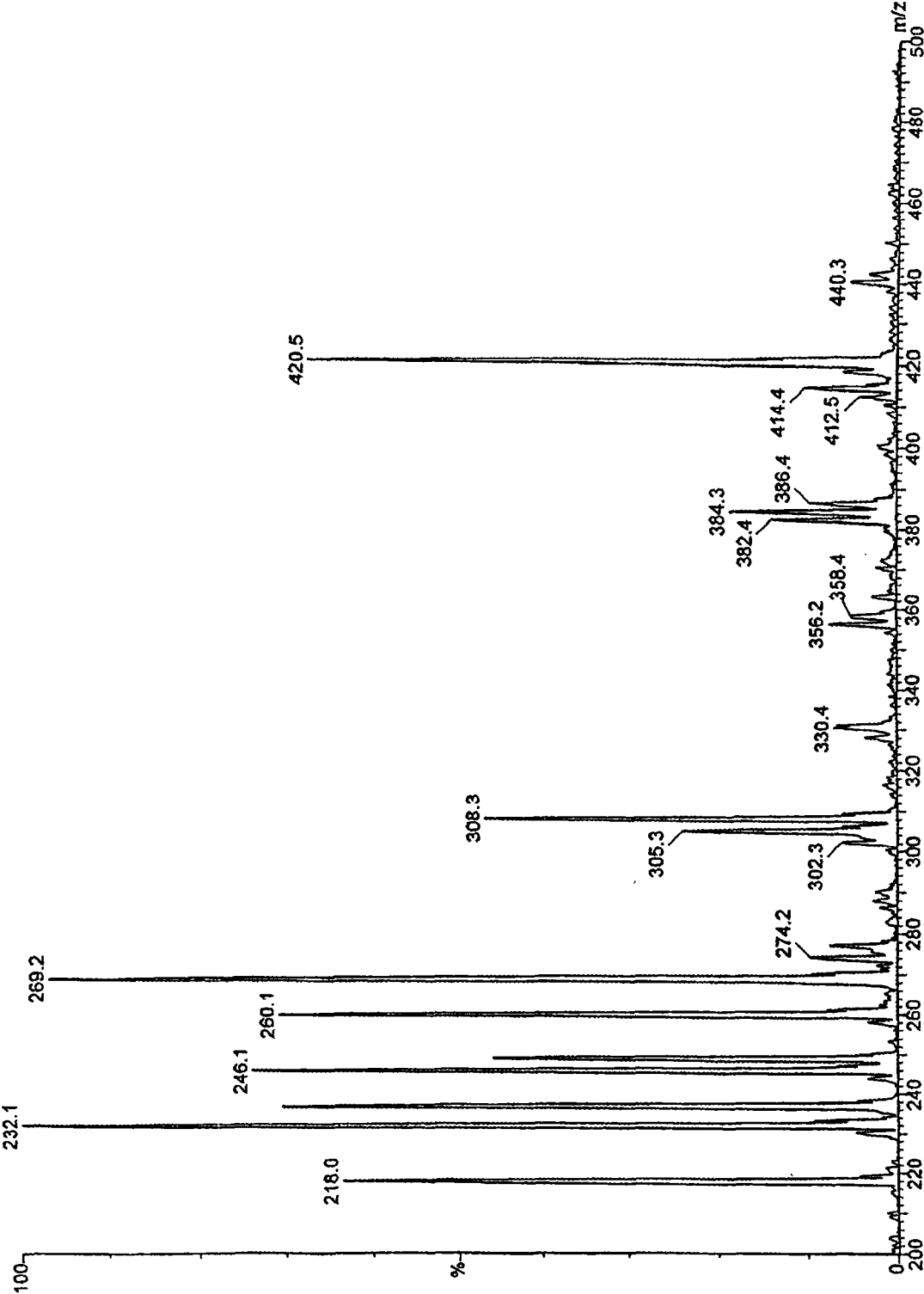


图 6E

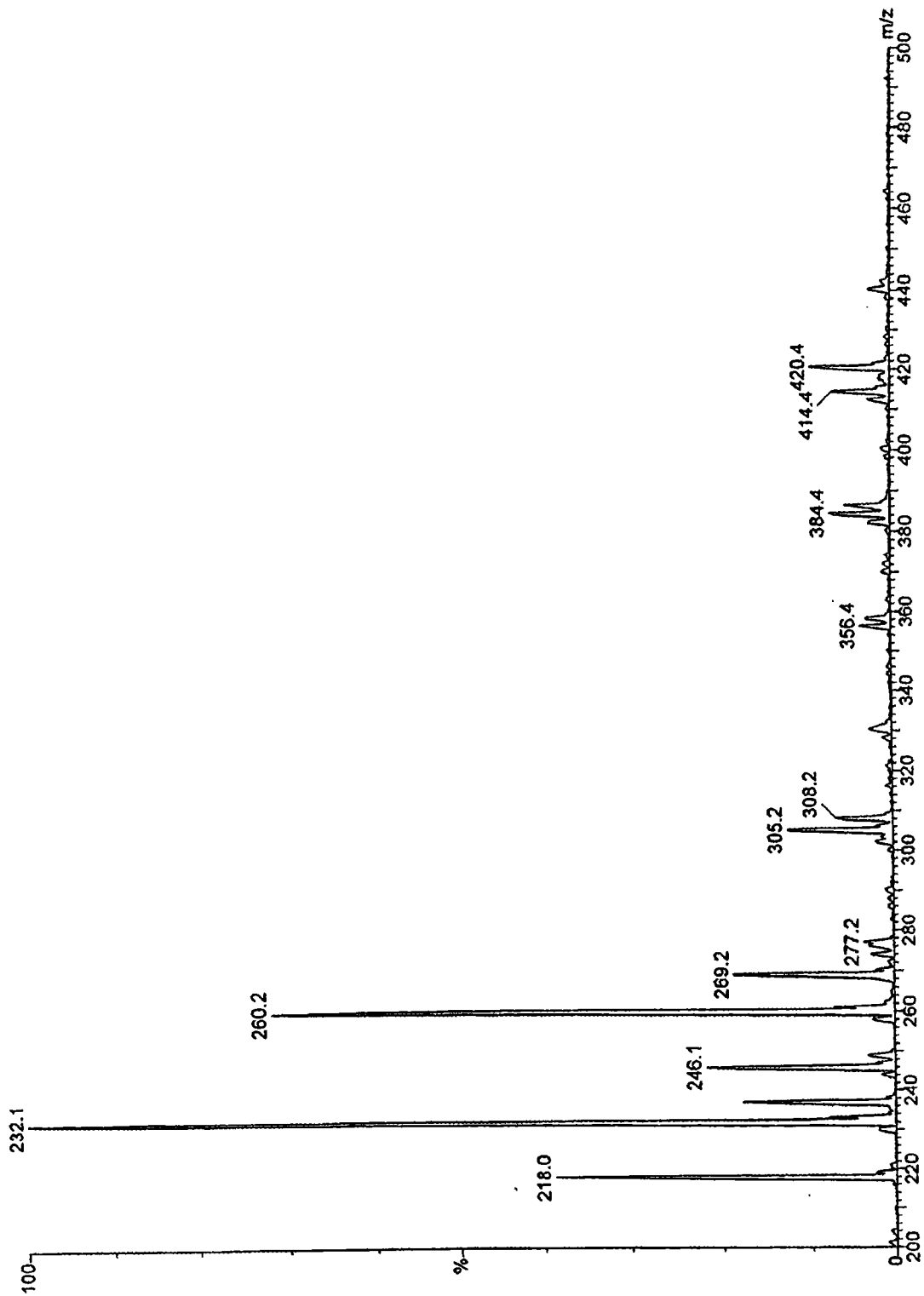


图 6F

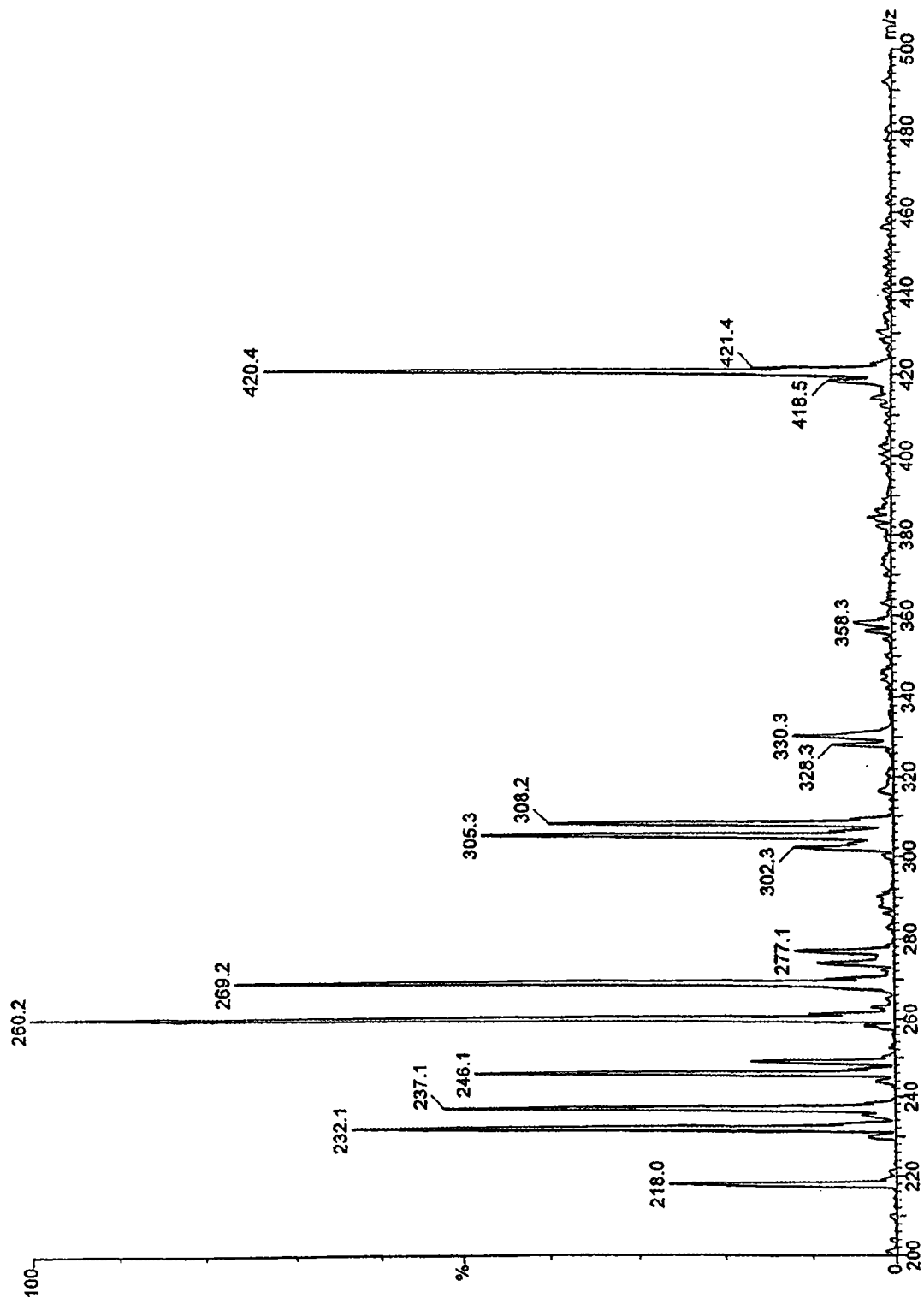


图 6G

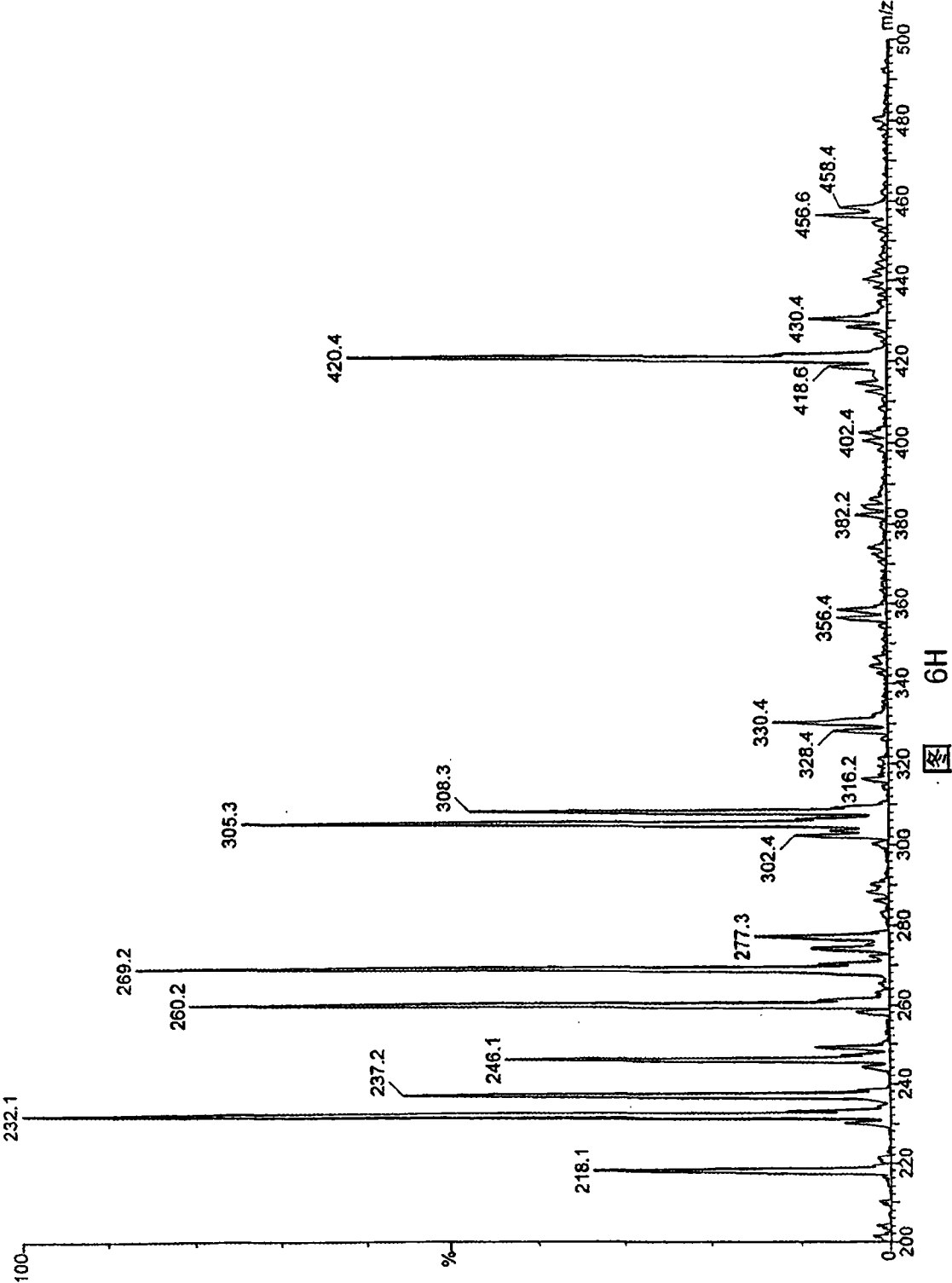


图 6H

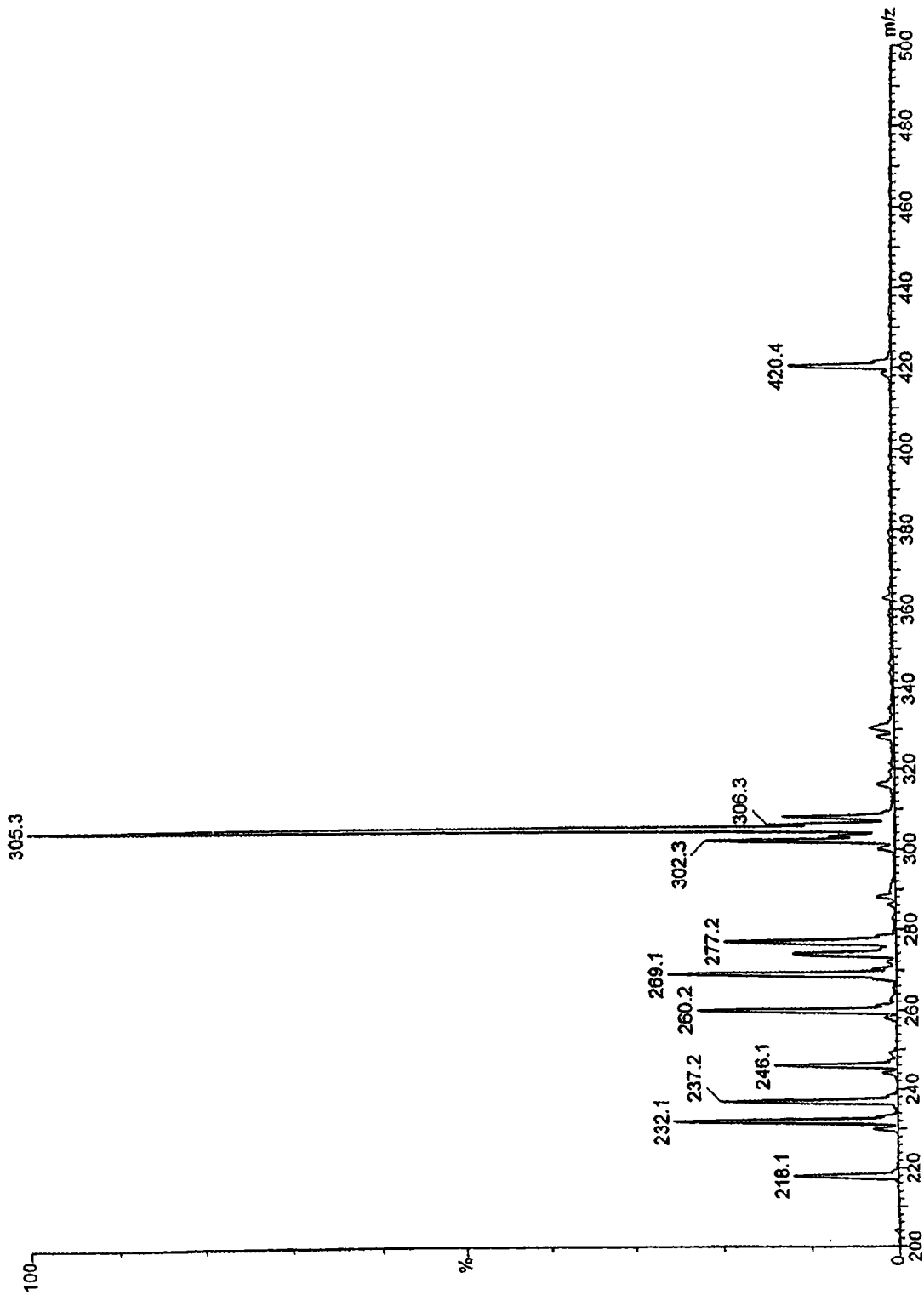


图 61

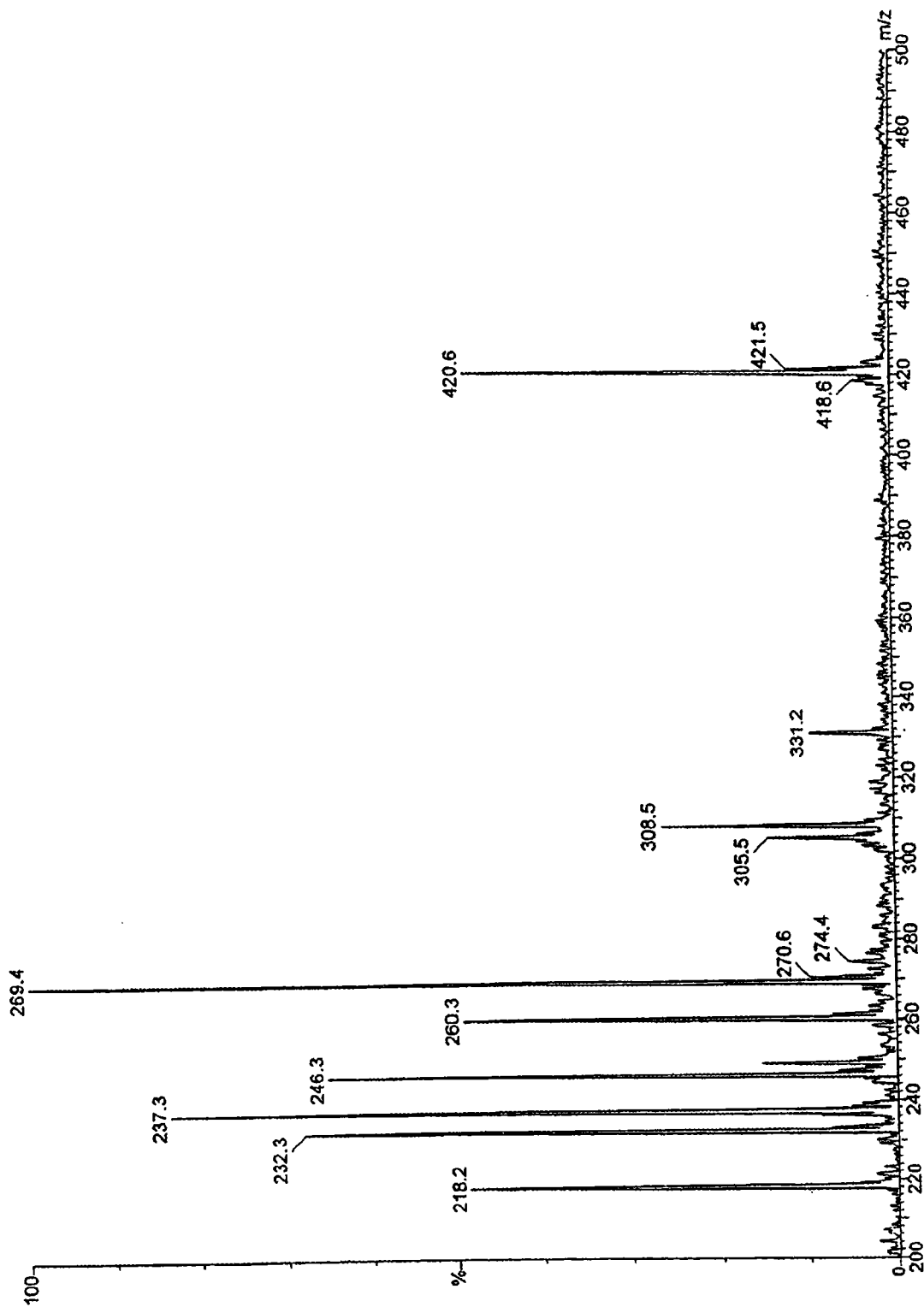


图 6J

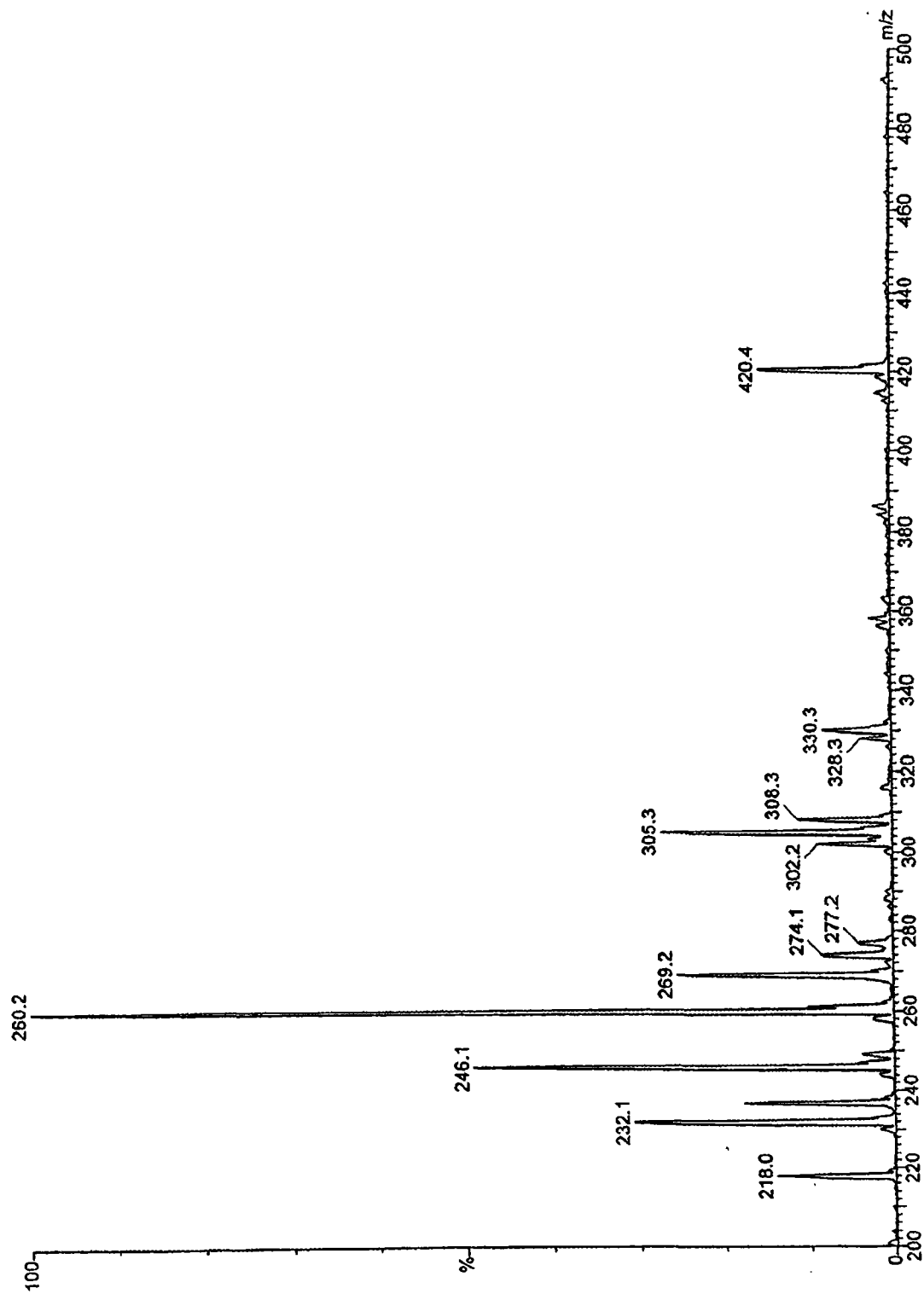


图 6K

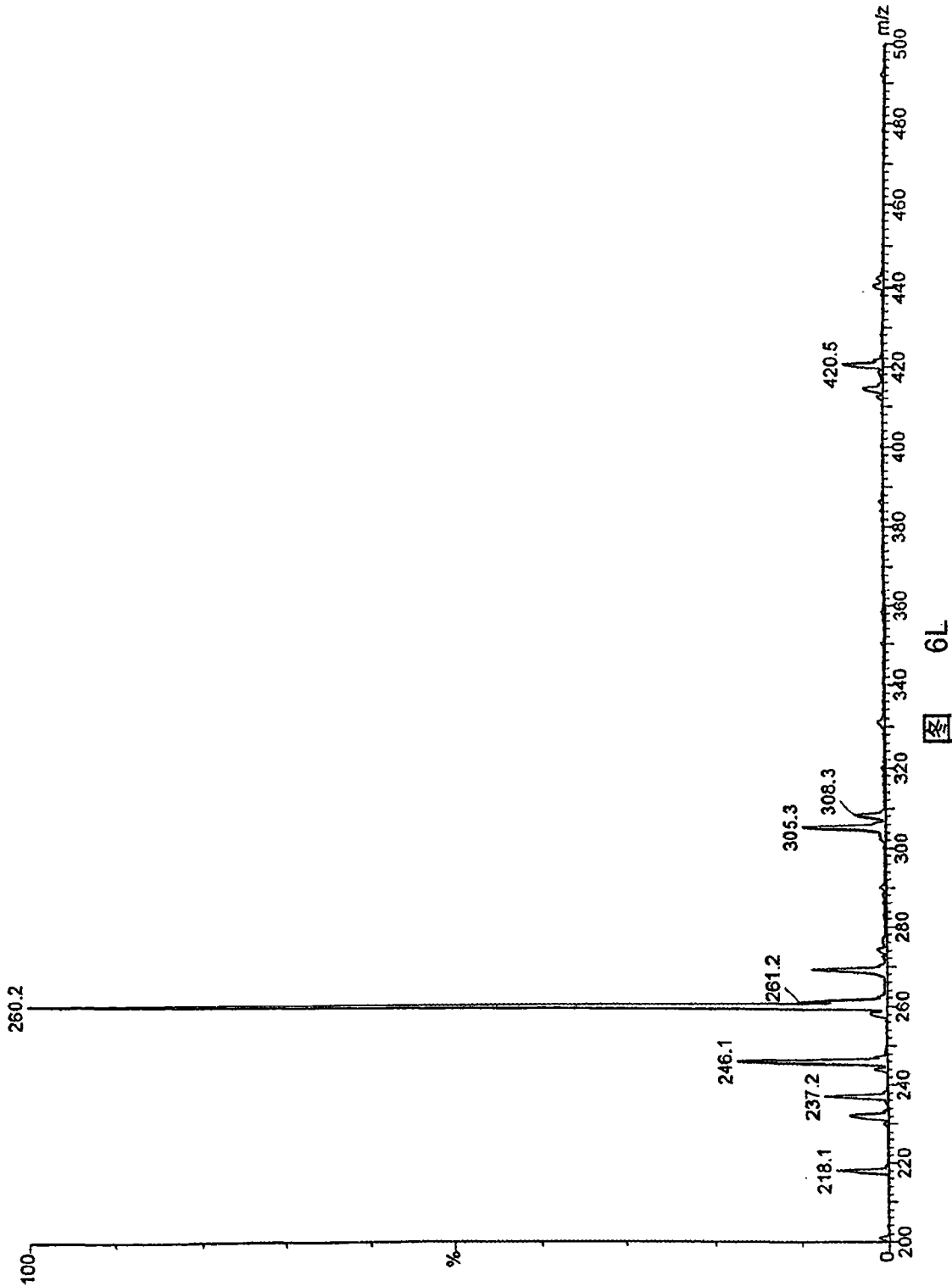


图 6L

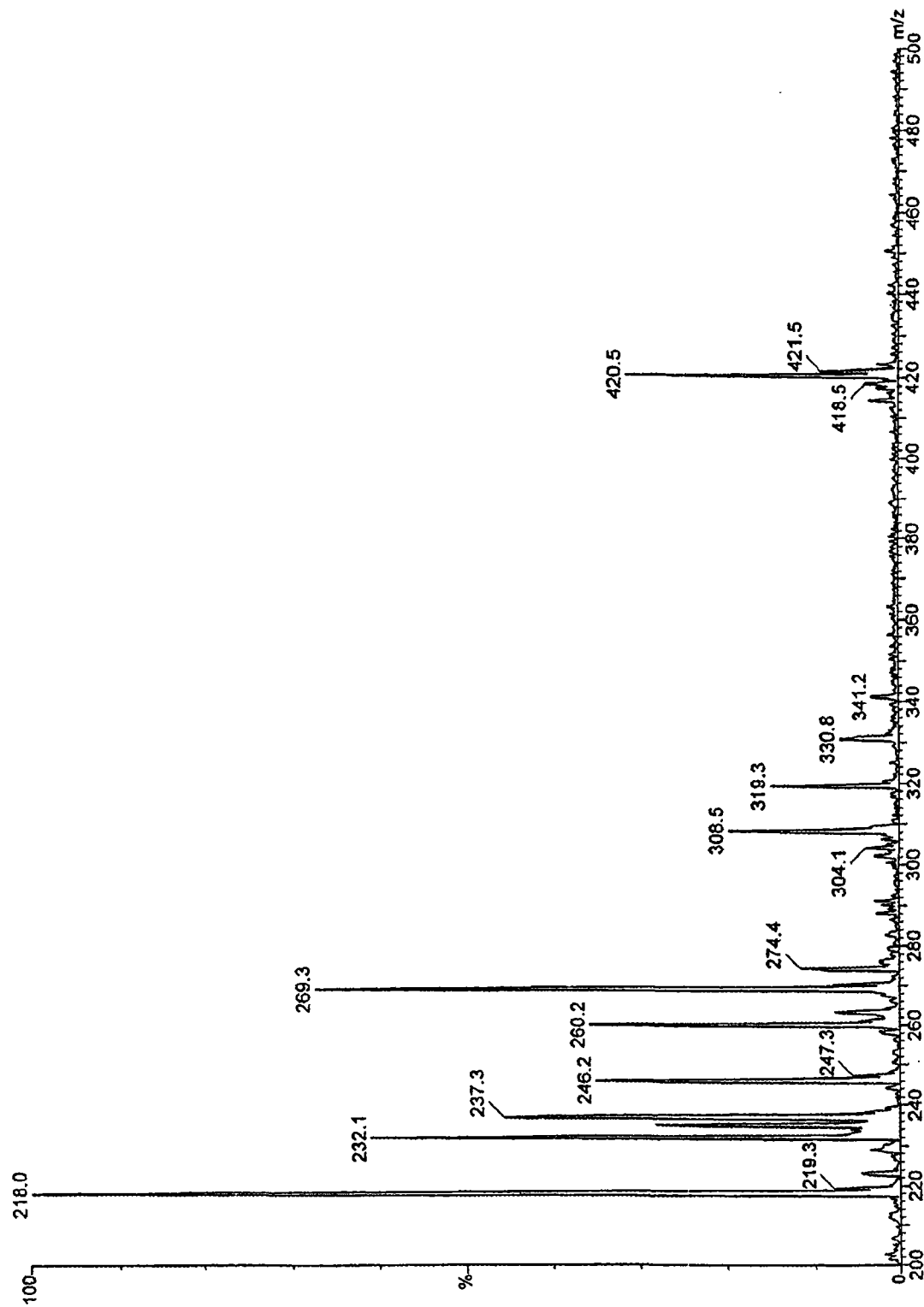


图 7A

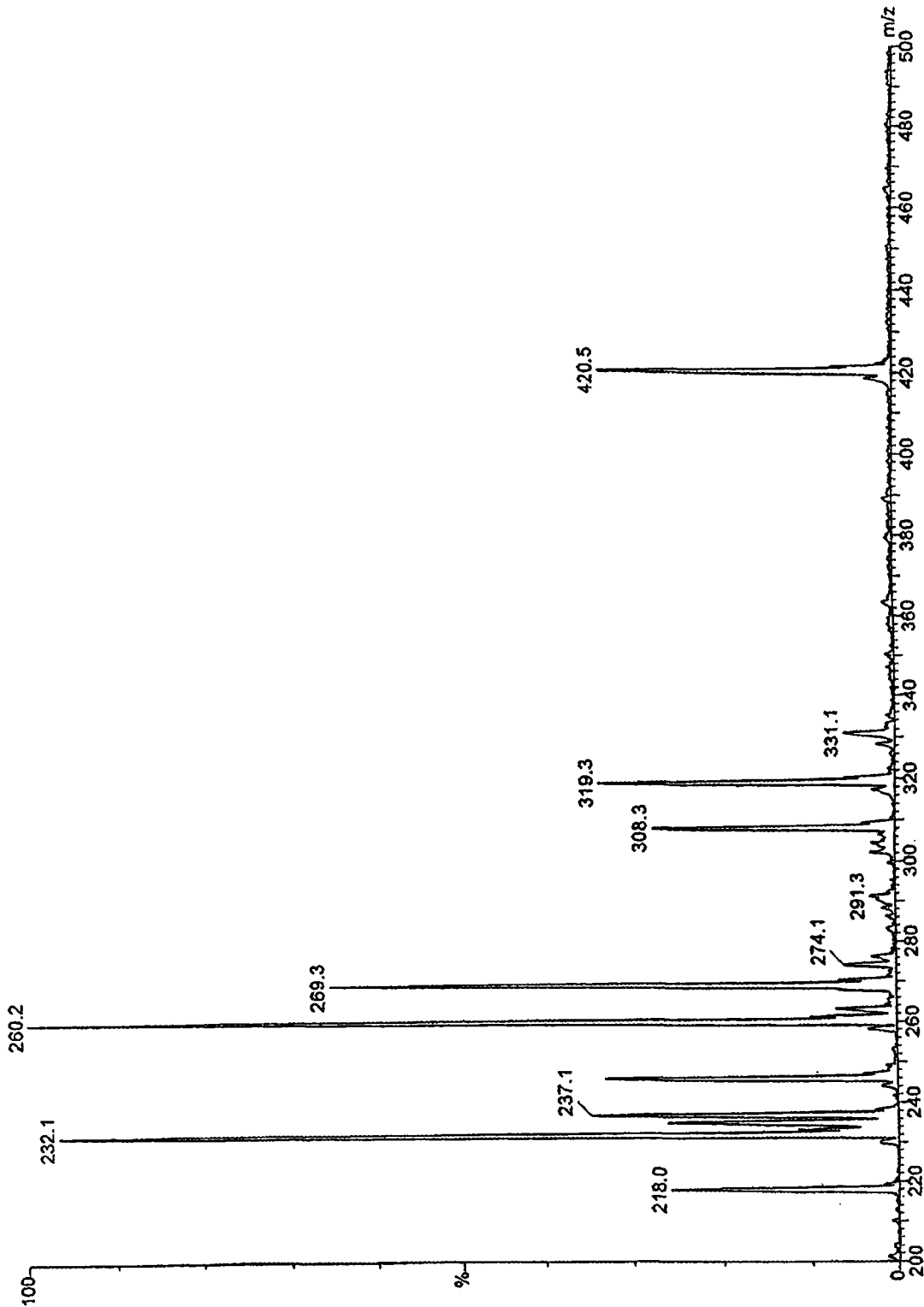


图 7B

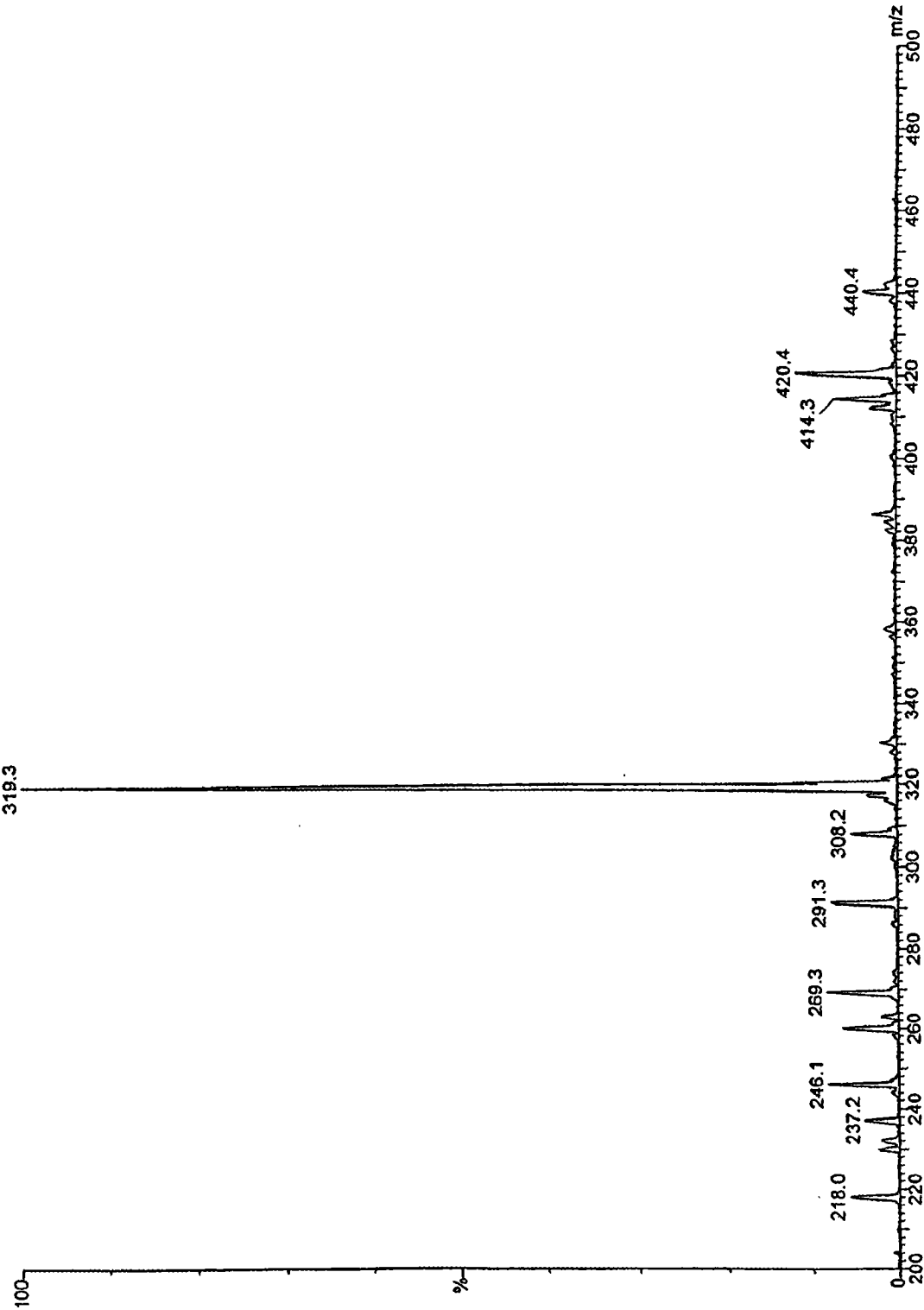


图 7C

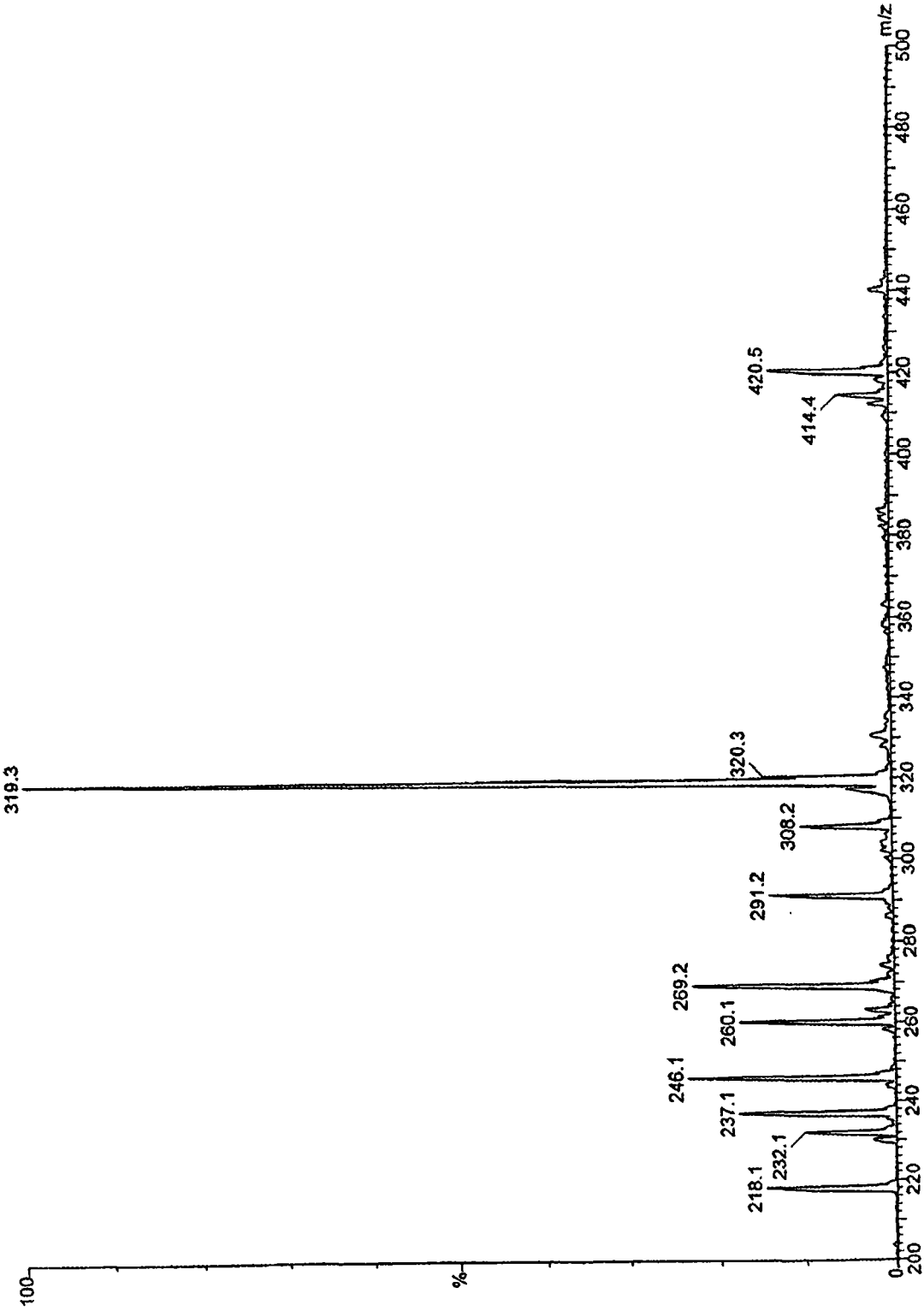


图 7D

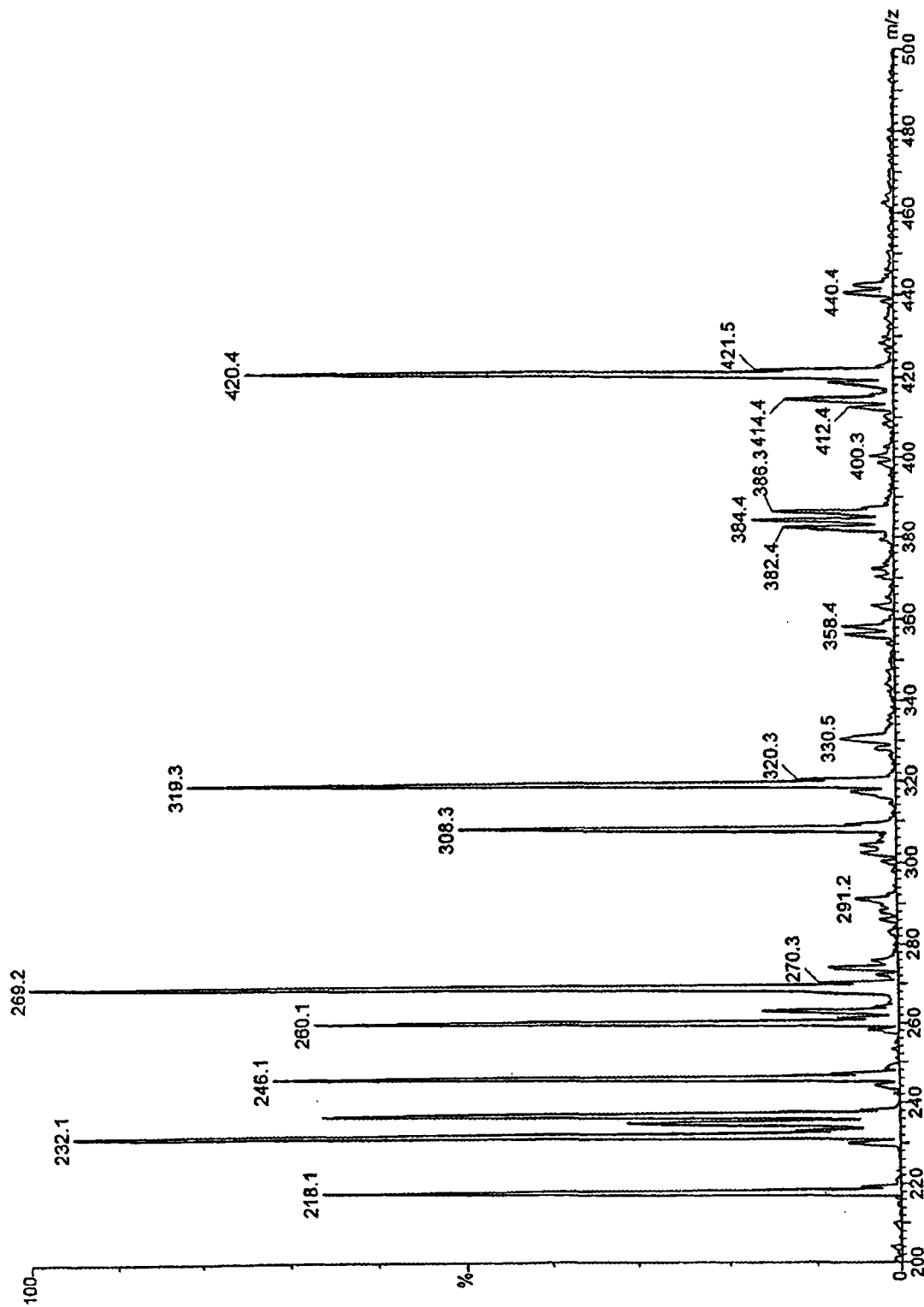


图 7E

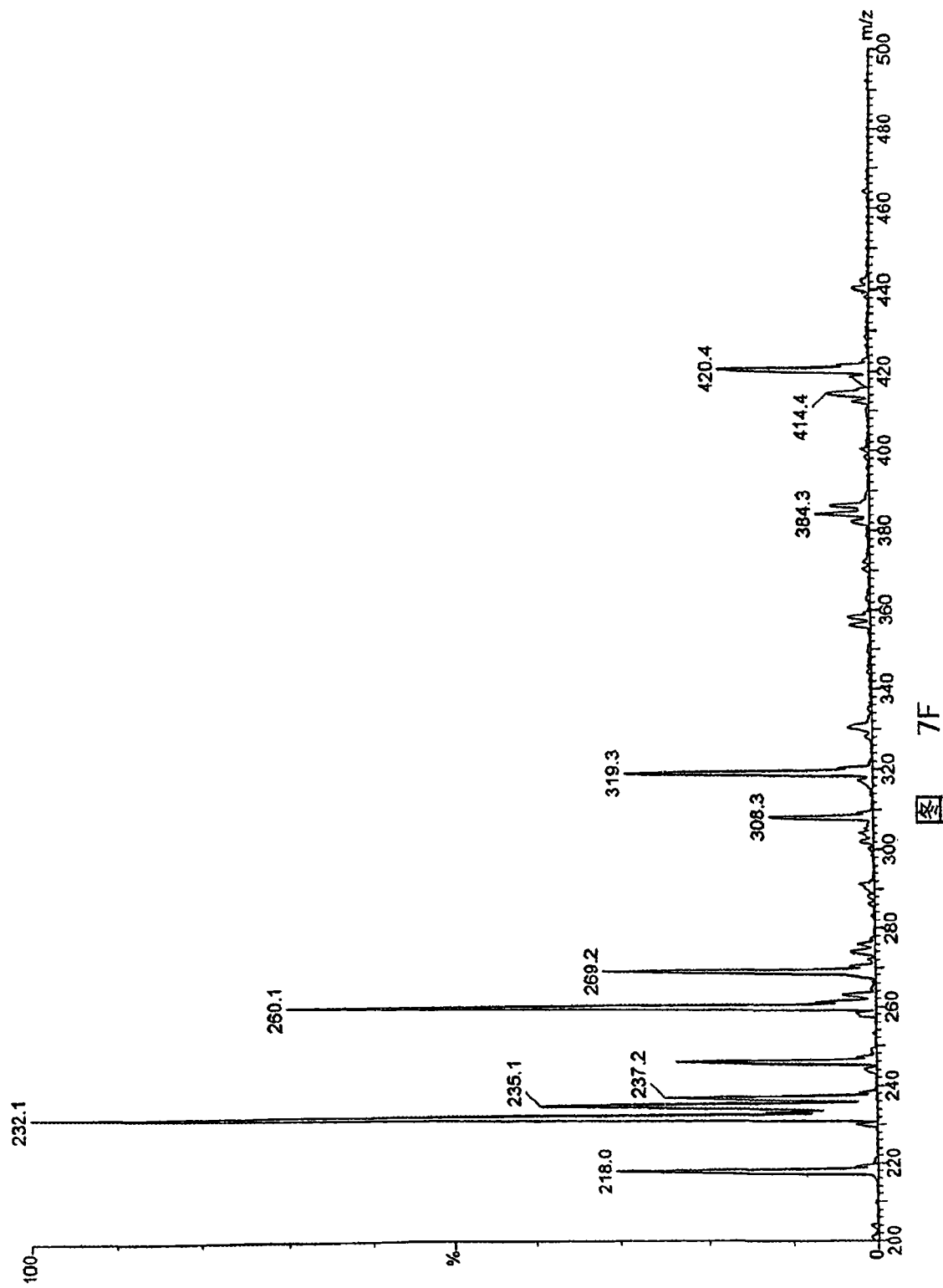


图 7F

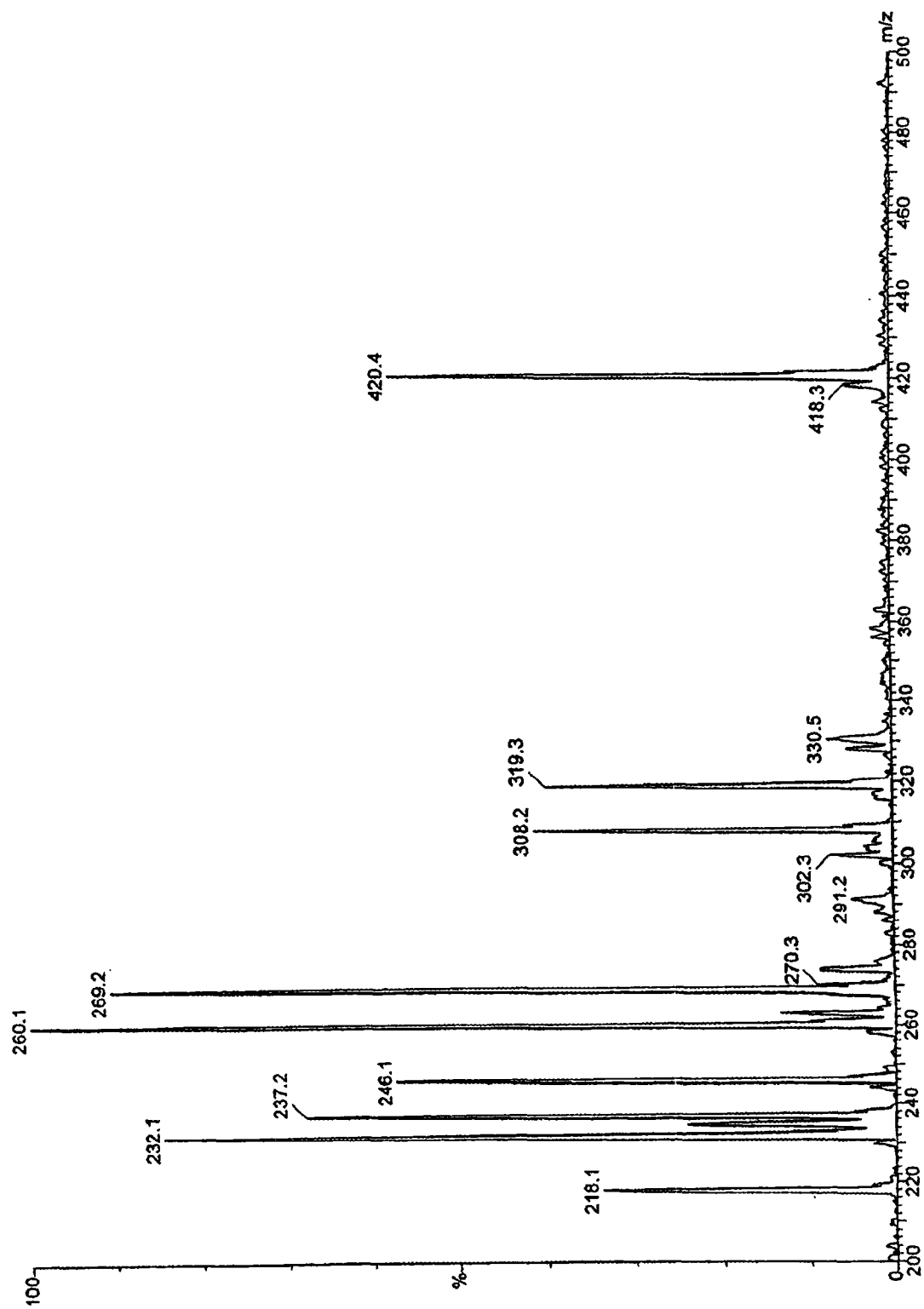


图 7G

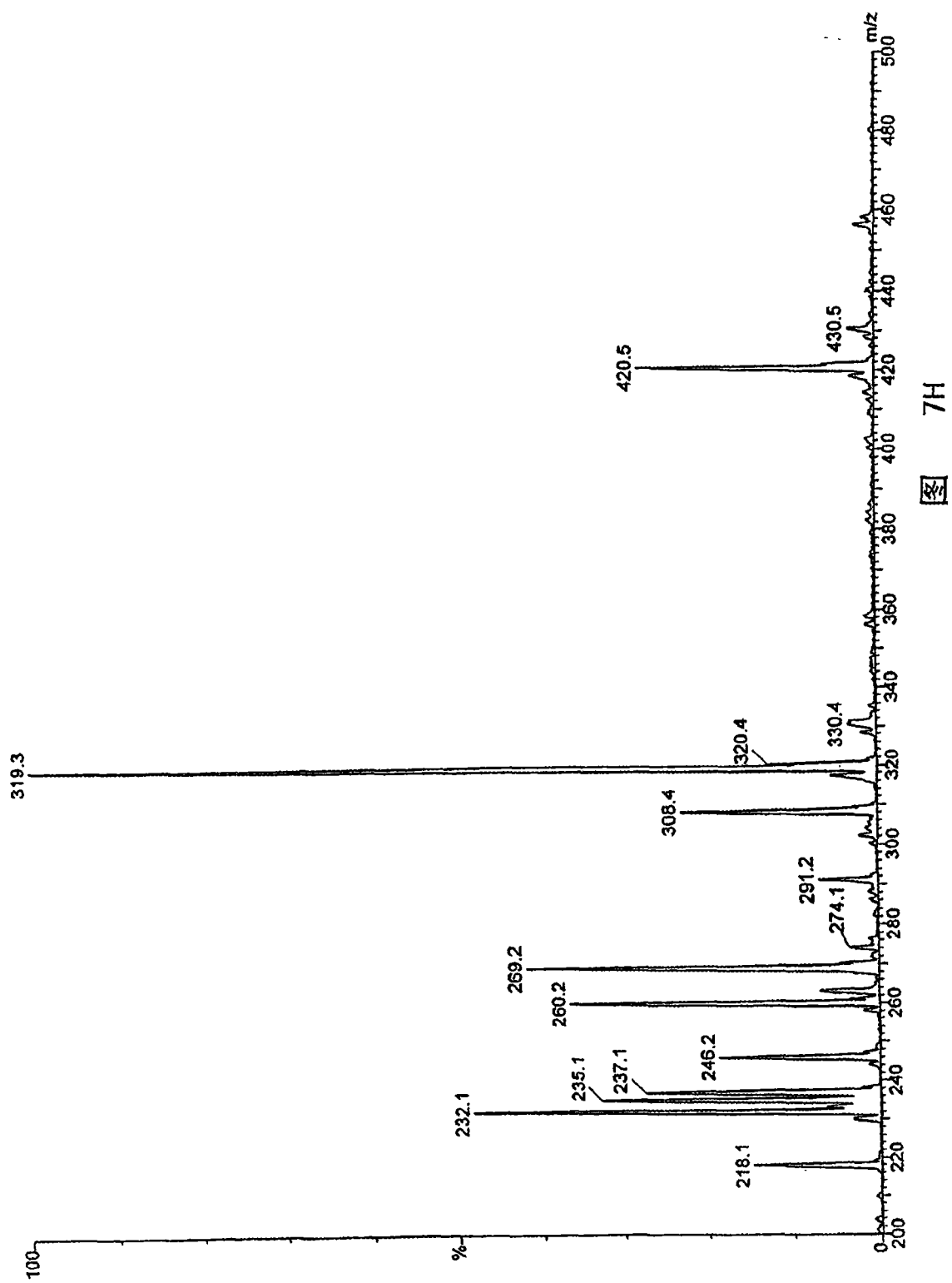


图 7H

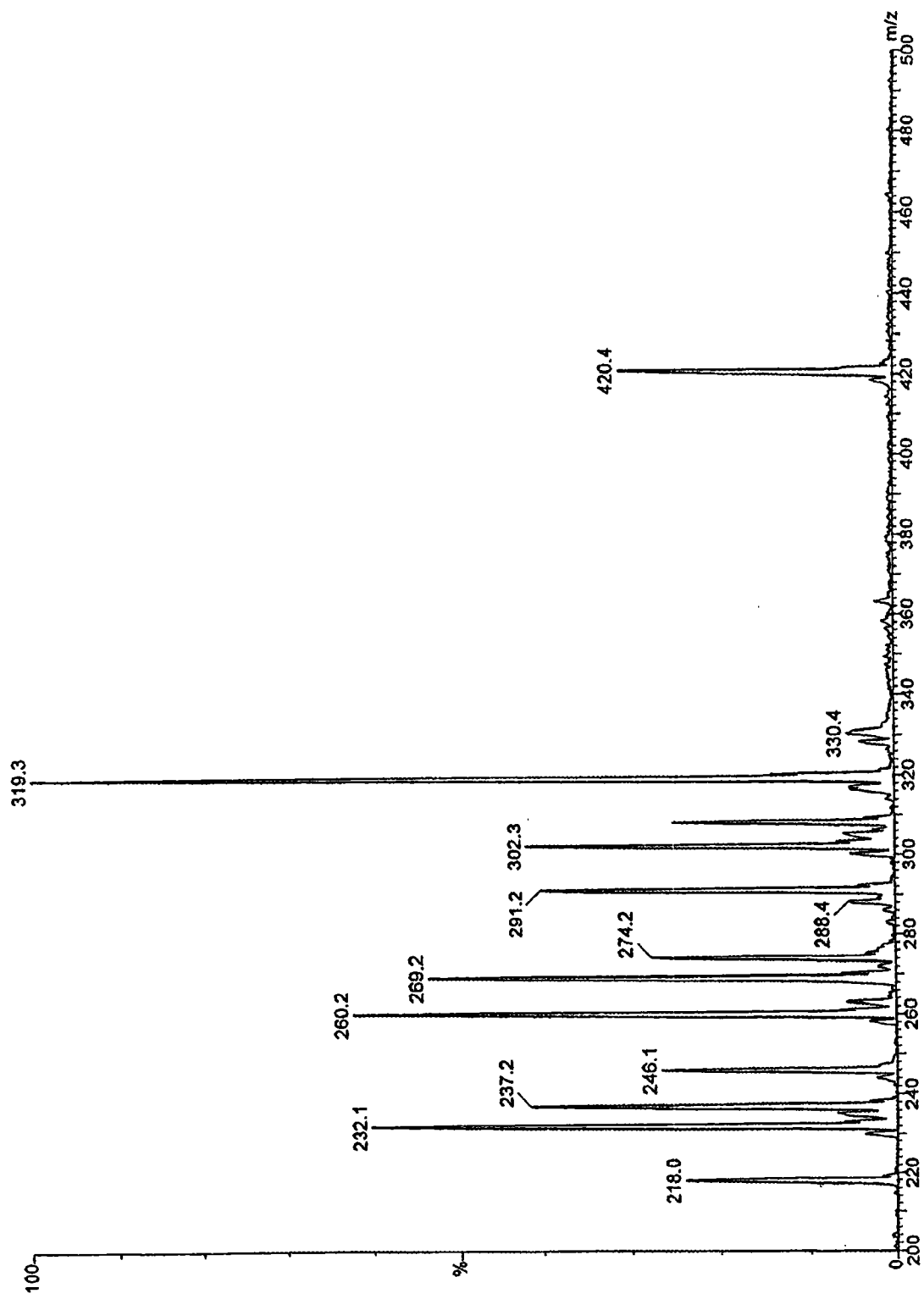


图 71

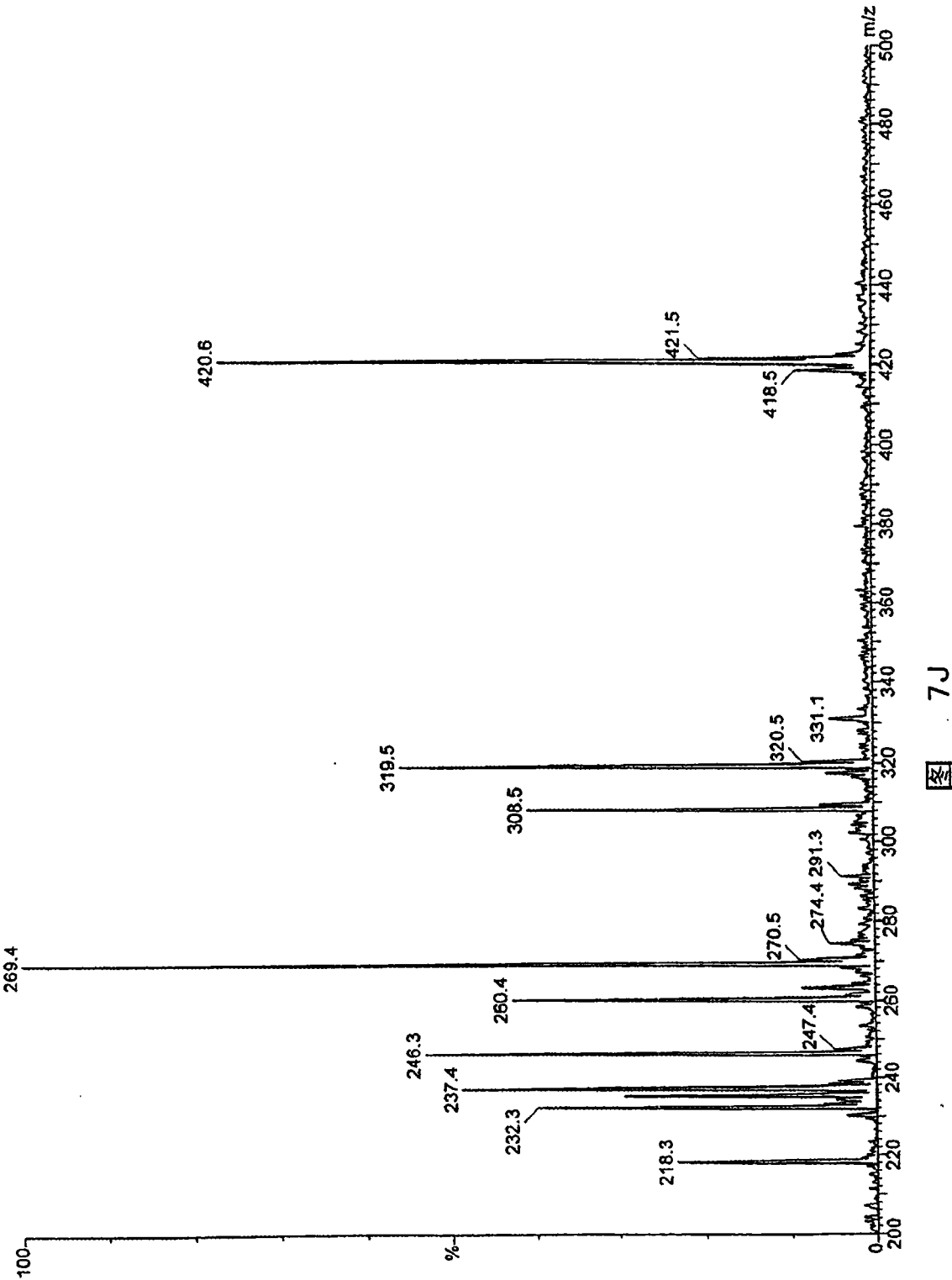


图 7J

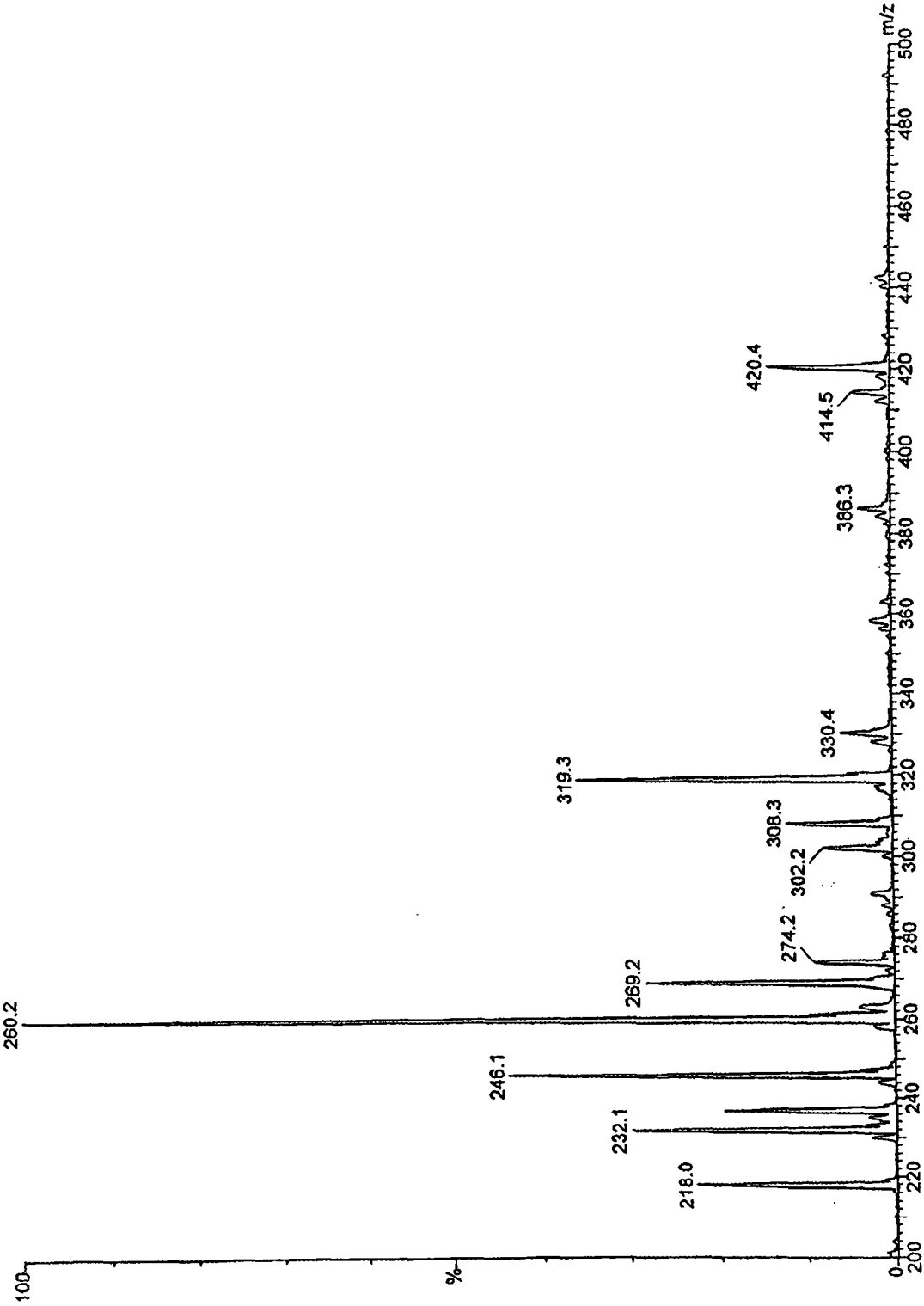


图 7K

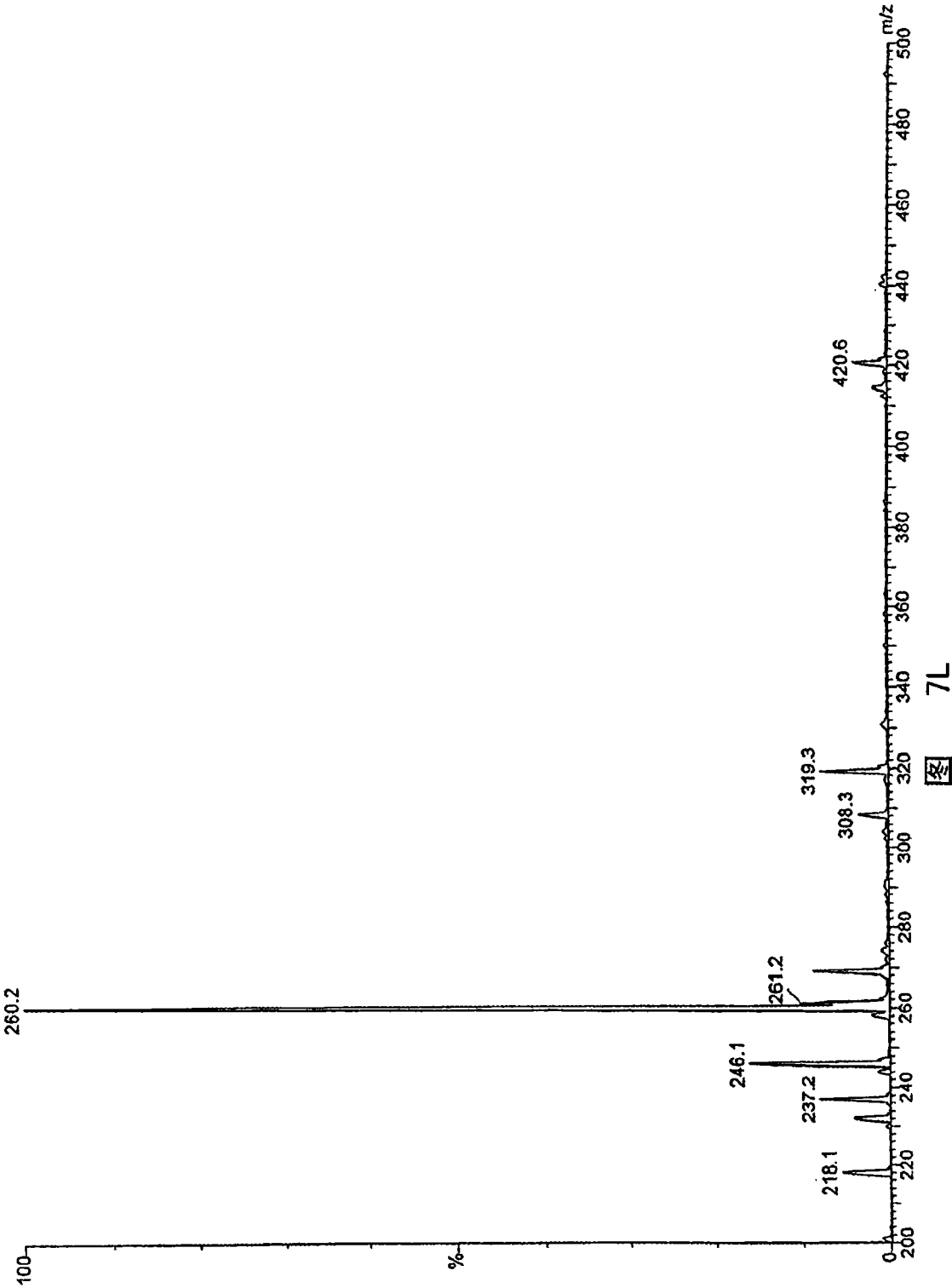


图 7L

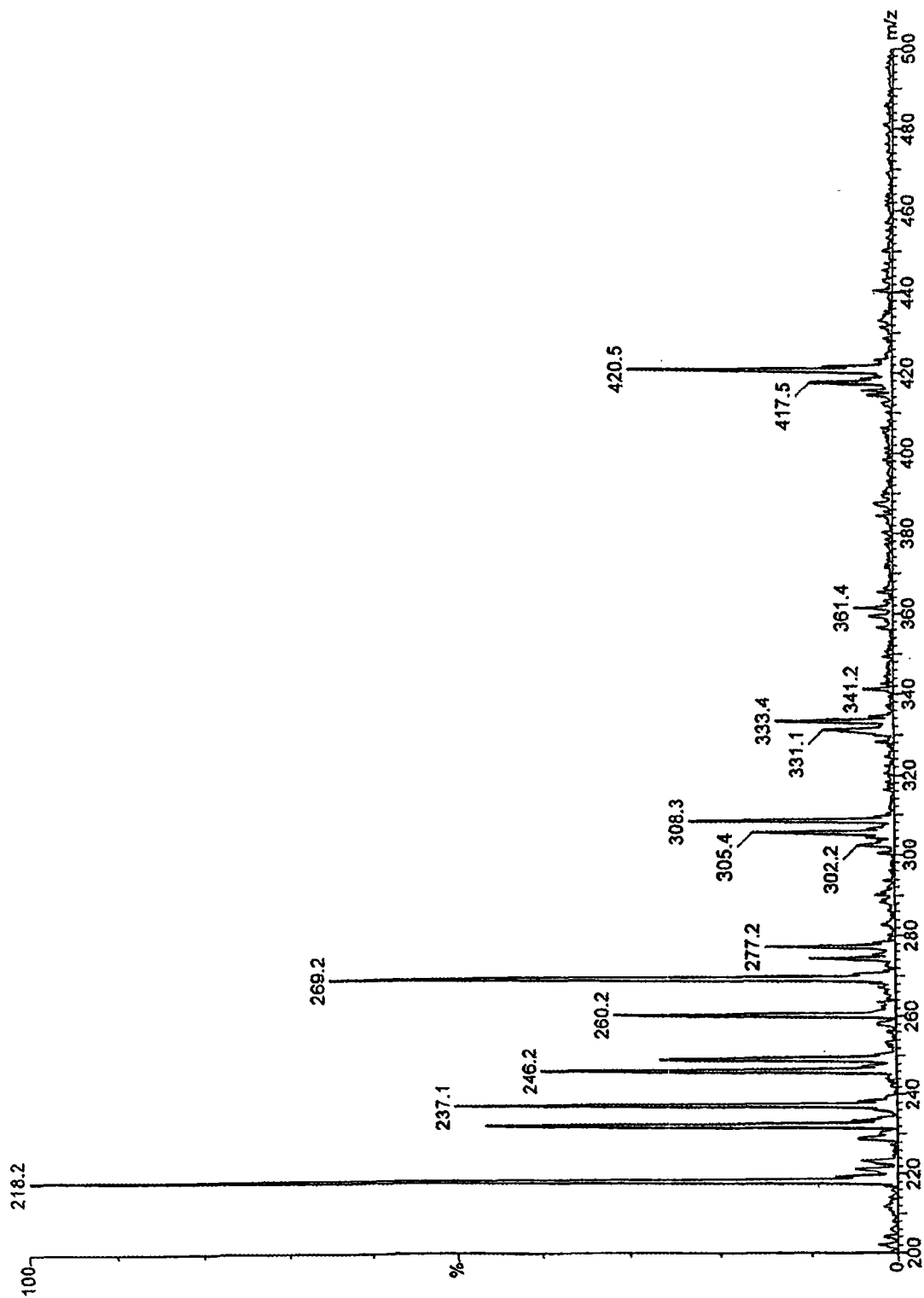


图 8A

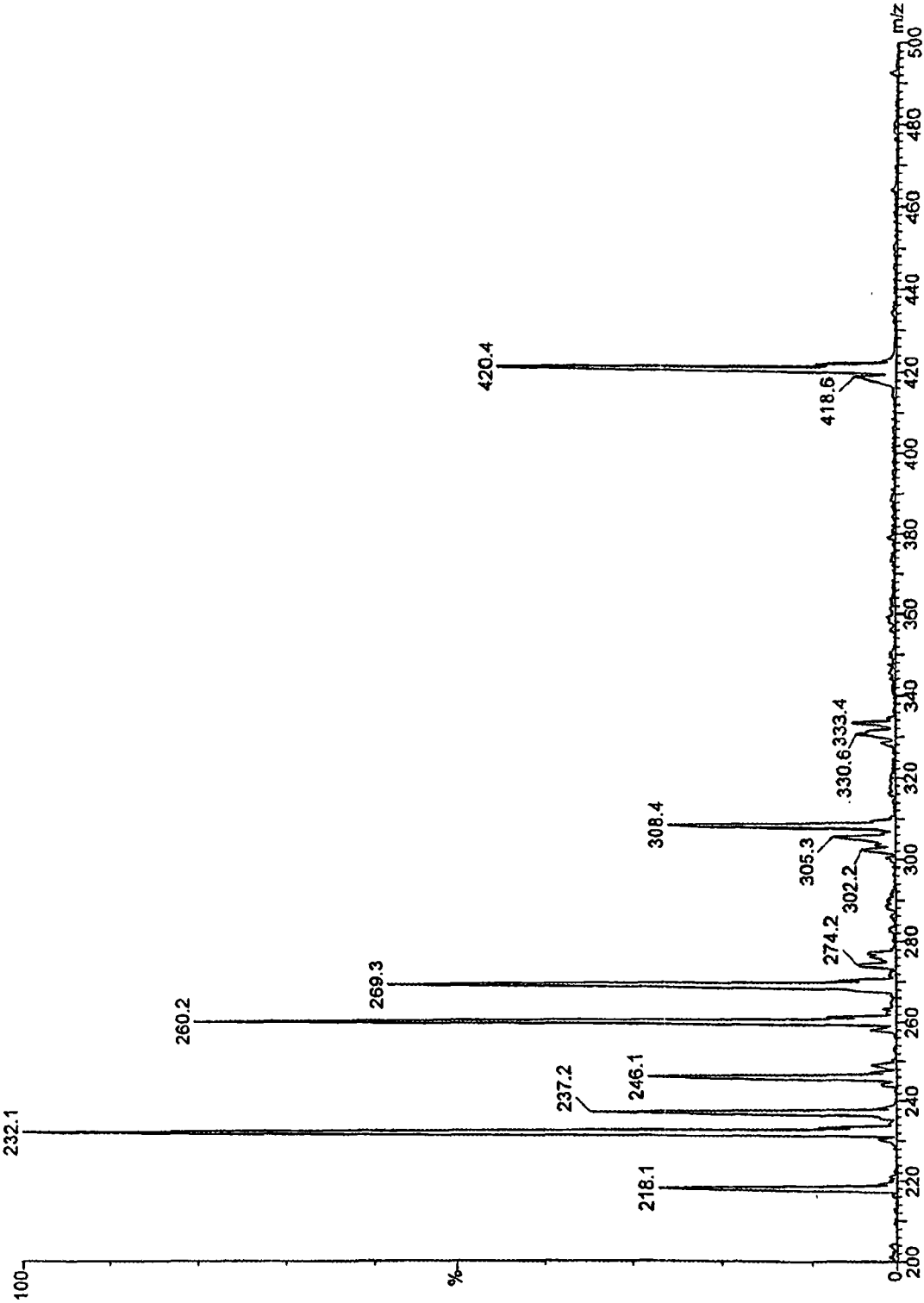


图 8B

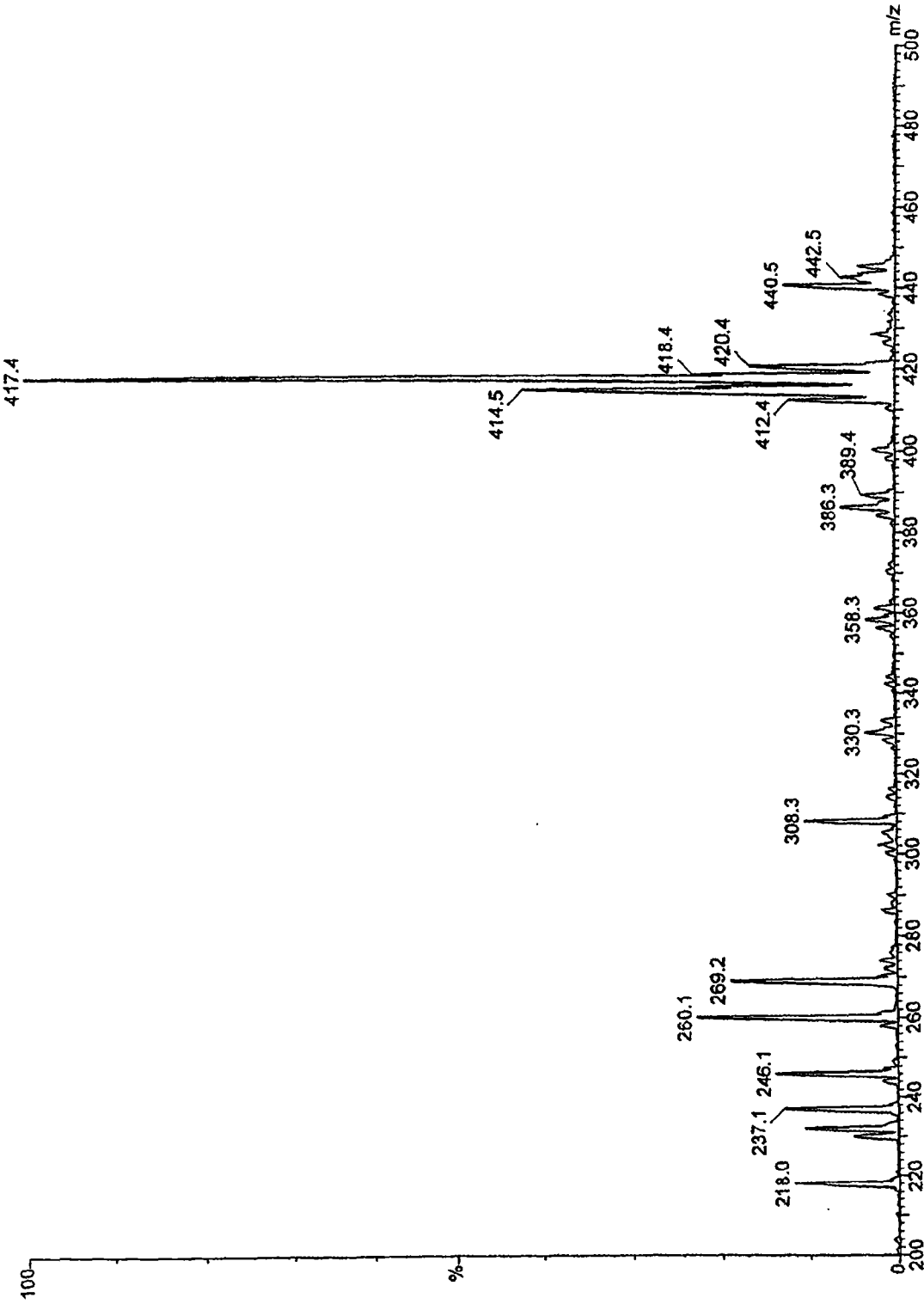


图 8C

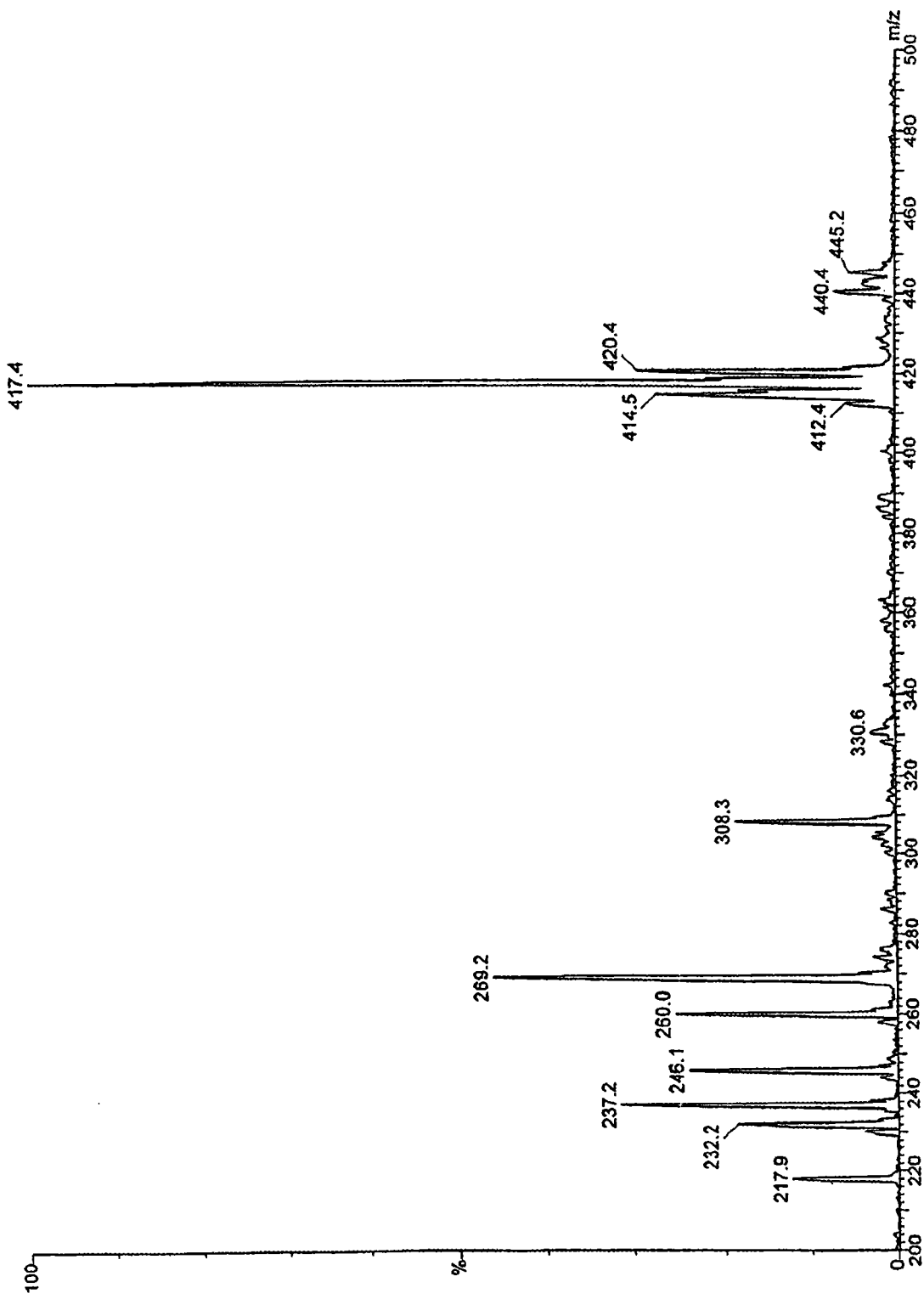


图 8D



图 8E

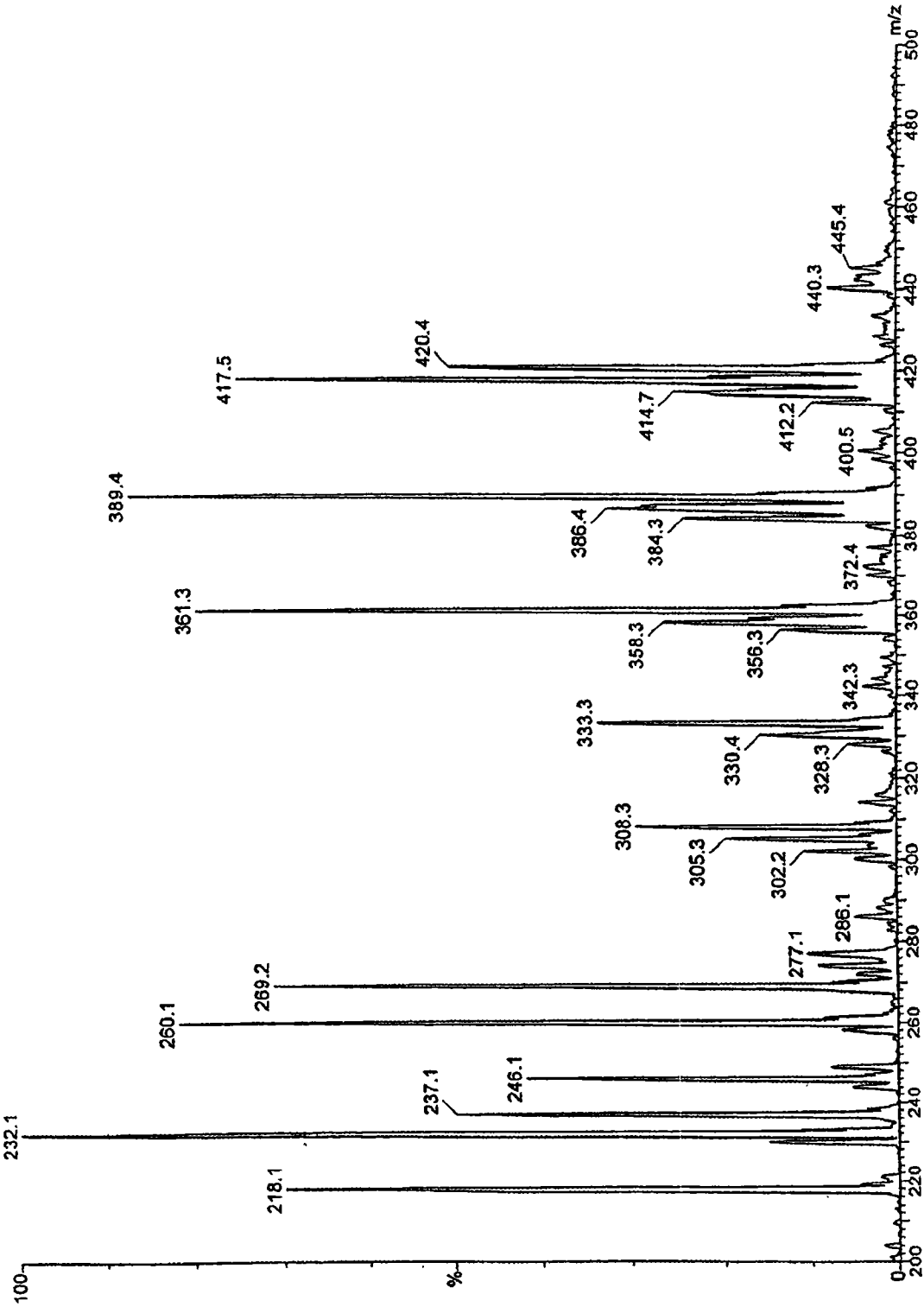


图 8F

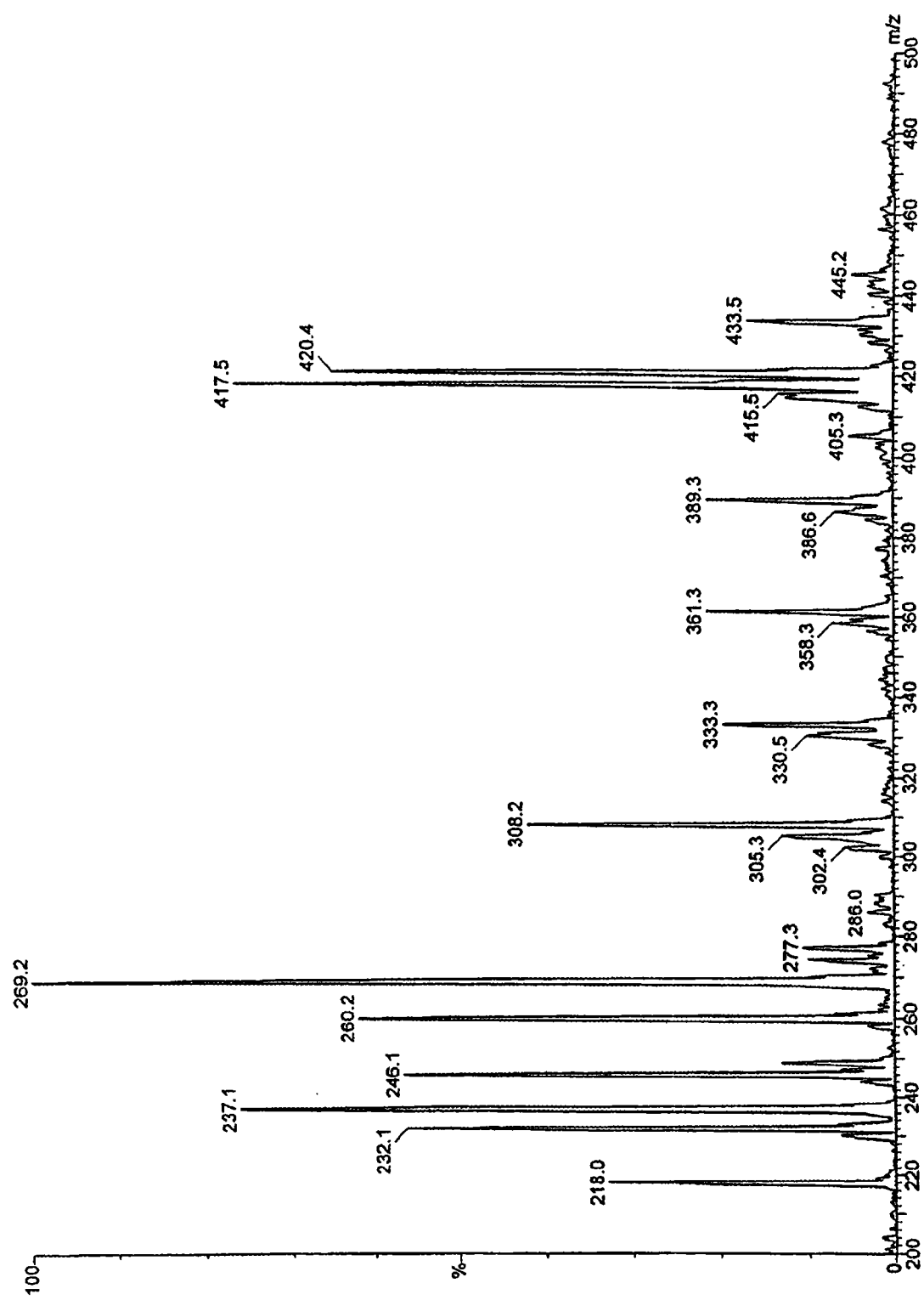


图 8G

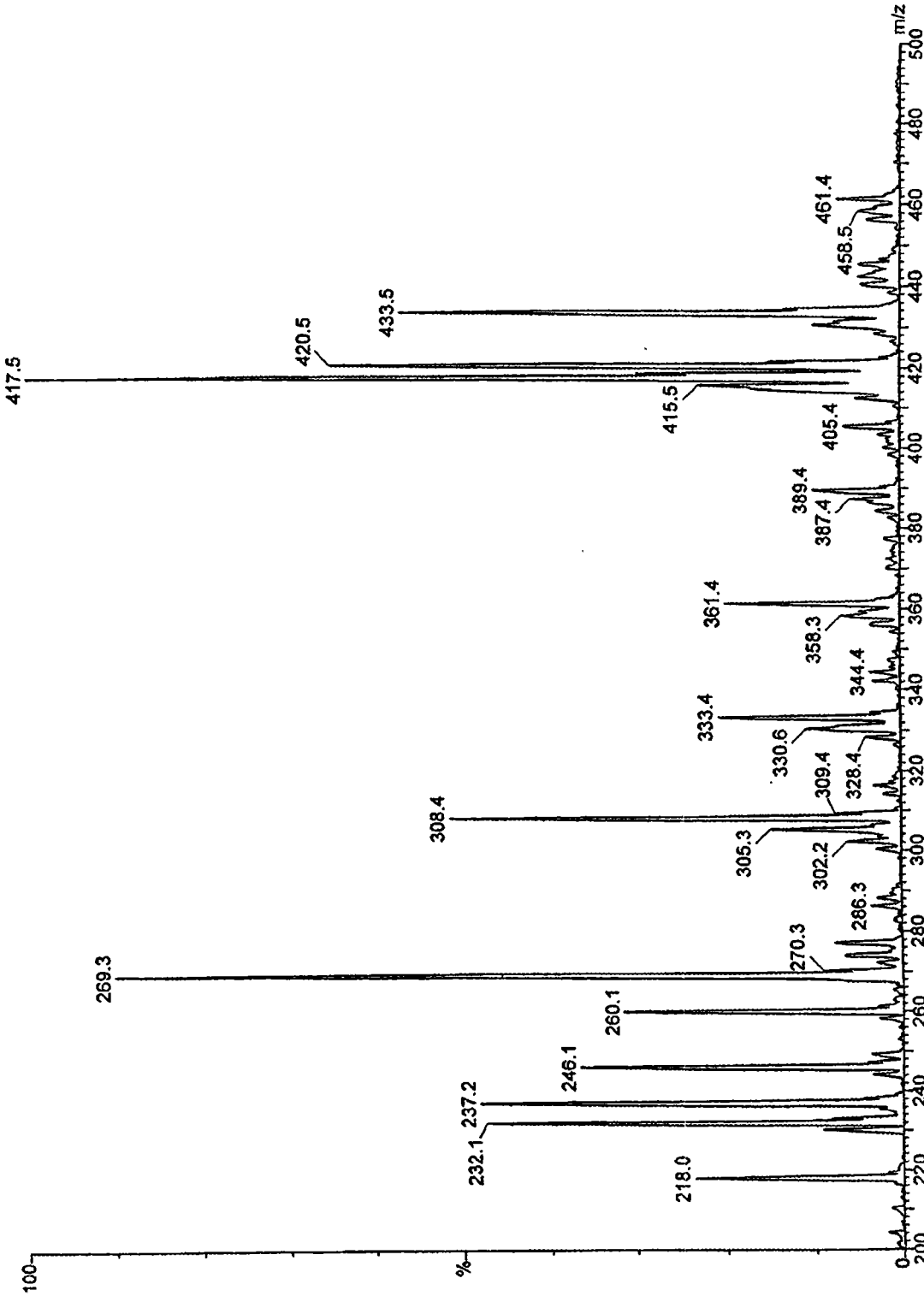


图 8H

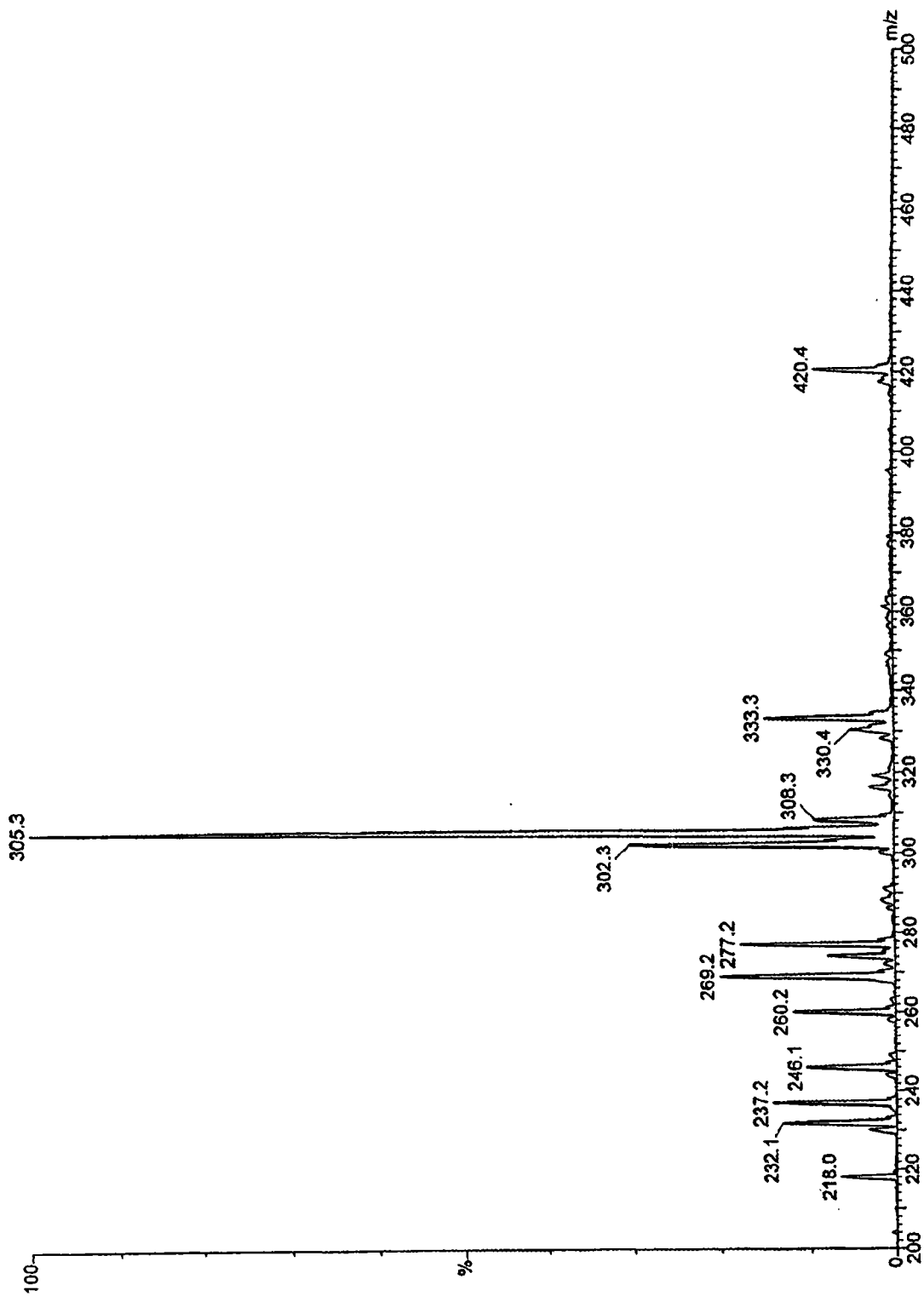


图 81

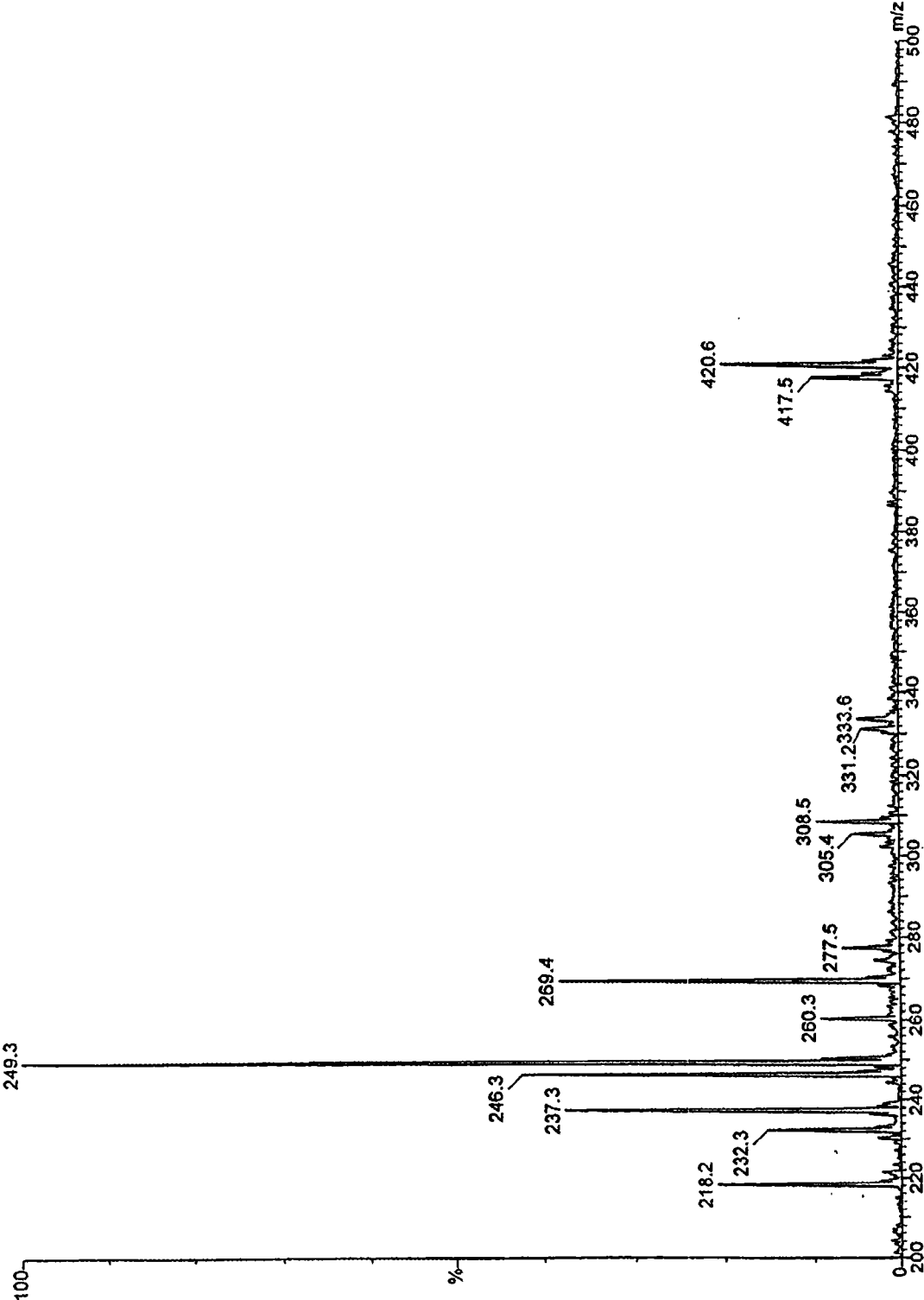


图 8J

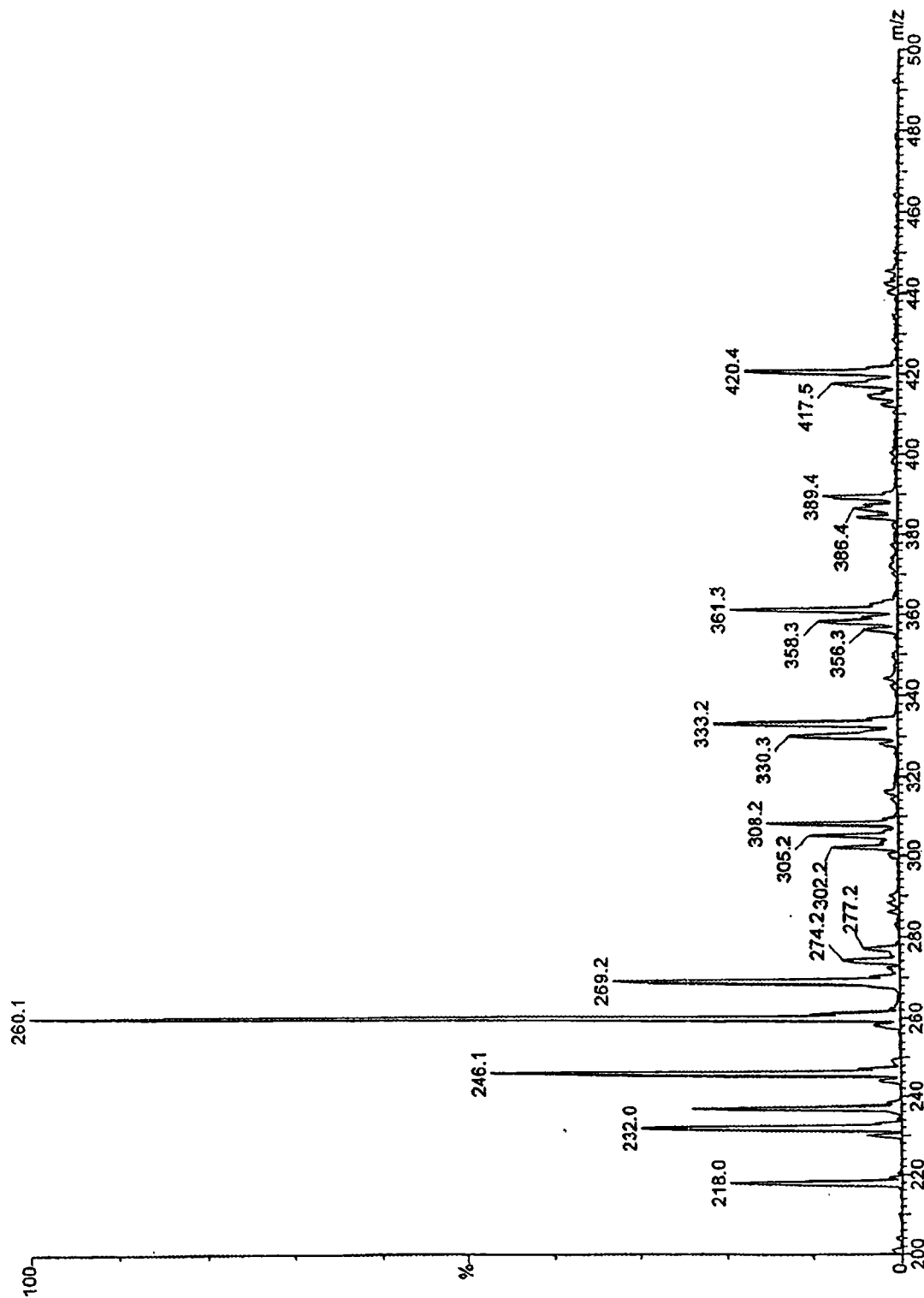


图 8K

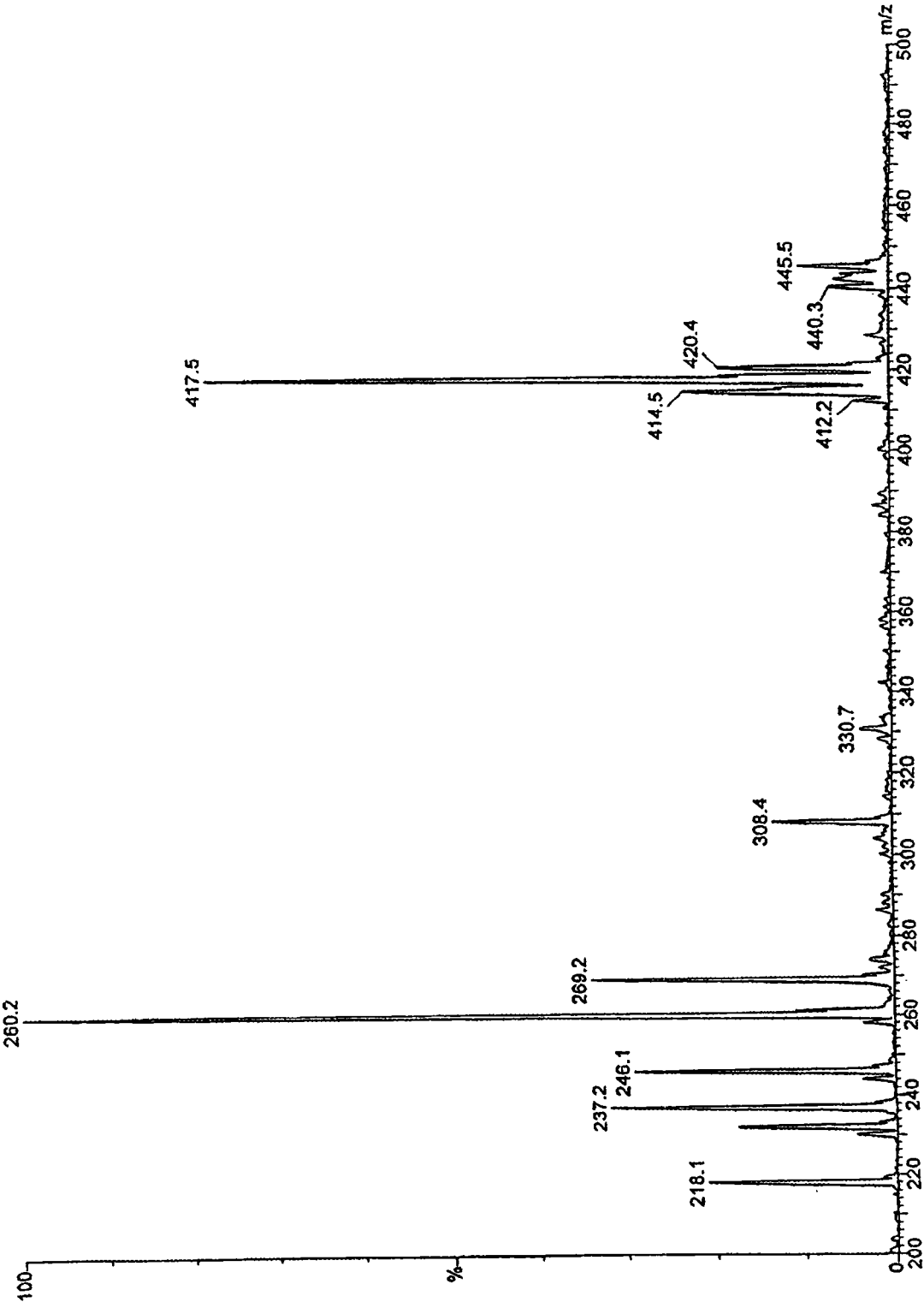


图 8L