

2024 年国际 SSADHD 共识小组《琥珀酸半醛脱氢酶缺陷病的诊断和管理共识指南》解读



扫码阅读电子版

康贝贝¹ 徐磊² 余强¹ 范艳萍³ 祝莉洁¹ 郑雪媚¹ 曹建国⁴ 王家勤⁵

¹深圳市福田区妇幼保健院儿童保健科,深圳 518038;²深圳市妇幼保健院儿童神经康复科,深圳 518038;³深圳市大鹏新区妇幼保健院儿童康复科,深圳 518116;⁴深圳市儿童医院康复科,深圳 518038;⁵新乡医学院第三附属医院儿童康复科,新乡 453003

通信作者:曹建国,Email:caojgsz@126.com;王家勤,Email:wangjiaqin2005@sina.com

【摘要】 琥珀酸半醛脱氢酶缺陷病(SSADHD)是一种罕见的常染色体隐性遗传的神经代谢性疾病。*ALDH5A1*基因致病性变异导致琥珀酸半醛脱氢酶的结构、活性及功能异常而引起一系列神经系统损害。由于SSADHD的罕见性及其临床表现的巨大差异性,往往导致误诊或诊断滞后,本病尚无特效药物或治疗方法,治疗以对症为主。2024年3月,来自11个国家和地区的19个机构的SSADHD研究人员组成共识小组发布了《琥珀酸半醛脱氢酶缺陷病的诊断和管理共识指南》,对SSADHD的定义、流行病学、临床表现、诊断、治疗等方面进行了阐述,旨在规范、统一SSADHD的诊断和管理。现就该指南的重点内容进行解读,以期为我国SSADHD的早期筛查、诊断、治疗提供指导。

【关键词】 琥珀酸半醛脱氢酶缺陷病;4-羟基丁酸;γ-氨基丁酸;*ALDH5A1*基因

基金项目:广东省高水平医院建设经费深圳市儿童医院临床研究专项(LCYJ2022084);广东省高水平医院建设财政资金(YNKT2021-ZZ036)

DOI:10.3760/cma.j.cn101070-20240321-00171

Interpretation of consensus guidelines for the diagnosis and management of succinic semialdehyde dehydrogenase deficiency formulated by the international SSADHD consensus group in 2024

Kang Beibei¹, Xu Lei², Yu Qiang¹, Fan Yanping³, Zhu Lijie¹, Zheng Xuemei¹, Cao Jianguo⁴, Wang Jiaqin⁵

¹Department of Child Health Care, Futian District Maternal and Child Health Hospital, Shenzhen 518038, China; ²Department of Child Neurological Rehabilitation, Shenzhen Maternal and Child Health Hospital, Shenzhen 518038, China; ³Department of Child Rehabilitation, Maternal and Child Health Hospital, Dapeng New Area, Shenzhen 518116, China; ⁴Department of Rehabilitation, Shenzhen Children's Hospital, Shenzhen 518038, China; ⁵Department of Child Rehabilitation, Third Affiliated Hospital of Xinxiang Medical University, Xinxiang 453003, China

Corresponding author: Cao Jianguo, Email:caojgsz@126.com; Wang Jiaqin, Email:wangjiaqin2005@sina.com

【Abstract】 Succinic semialdehyde dehydrogenase deficiency (SSADHD) is a rare autosomal recessive neurometabolic disease. Pathogenic mutations in *ALDH5A1* genes lead to abnormalities in the structure, activity and function of succinic semialdehyde dehydrogenase, resulting in a series of neurological damage. Due to the rarity of SSADHD and the huge differences in its clinical manifestations, it often leads to misdiagnosis or delayed diagnosis, and the treatment is mainly symptomatic. There is no specific drug or treatment. In March 2024, the SSADHD consensus group, composed of SSADHD researchers from 19 institutions in 11 countries and regions, released the "Consensus Guidelines for the Diagnosis and Management of Succinic Semialdehyde Dehydrogenase Deficiency", which elaborates on the definition, epidemiology, clinical manifestations, diagnosis, and treatment of SSADHD, aiming to standardize and unify the diagnosis and management of SSADHD. This article interprets the key contents of the guidelines, in order to provide guidance for the early screening, diagnosis and treatment of SSADHD in China.

【Key words】 Succinic semialdehyde dehydrogenase deficiency; 4-hydroxybutyrate; γ-aminobutyric acid; *ALDH5A1* gene

Fund program: Guangdong Provincial High-level Hospital Construction Fund Shenzhen Children's Hospital Clinical Research Project (LCYJ2022084); Guangdong Provincial High-level Hospital Construction Financial Fund (YNKT2021-ZZ036)

DOI:10.3760/cma.j.cn101070-20240321-00171

琥珀酸半醛脱氢酶缺陷病(succinic semialdehyde dehydrogenase deficiency, SSADHD)又称4-羟基丁酸尿症,是由于琥珀酸半醛脱氢酶(succinic semialdehyde dehydrogenase, SSADH)缺陷或缺失导致的一种常染色体隐性遗传代谢性疾病。位于染色体6p22上的

*ALDH5A1*基因发生致病性变异,从而引起一系列神经系统损害^[1]。由于SSADHD的罕见性及其临床表现的巨大差异性,往往导致误诊或诊断滞后,本病治疗上尚无特效药物或治疗方法,以维持治疗及对症为主。因此,2019年来自11个国家和地区的19个机构的SSADHD

研究人员成立了 SSADHD 共识小组(包括神经学家、癫痫学家、神经心理学家、神经生理学家、代谢疾病学家、临床和生化遗传学家及家长代表),发起了一项为期 5 年的 SSADHD 研究,通过遵循德尔菲法、系统的文献综述分析、证据强度等级评估和专家意见共识整理出 30 条声明,于 2024 年 3 月发布了《琥珀酸半醛脱氢酶缺陷病的诊断和管理共识指南》^[1],旨在规范、统一 SSADHD 的诊断和管理。现就该指南从定义、流行病学、临床表现、诊断、治疗等方面进行解读。

1 定义

声明 1:SSADHD 是一种常染色体隐性遗传性代谢疾病,由 *ALDH5A1* 的致病性双等位基因变异引起。*ALDH5A1* 基因突变可使 SSADH 活性降低或缺失,导致 γ -氨基丁酸(γ -aminobutyric acid, GABA)分解代谢受损。

大量病例报告及实验室研究证明,SSADH 活性降低或缺失影响 GABA 分解代谢途径^[2-9],导致 GABA 及其相关代谢物的积累,如 γ -羟基丁酸(γ -hydroxybutyrate, GHB)和胍基丁酸等(图 1)。该指南中 SSADHD 定义明确了疾病类型、病因及相关发病机制。由于异常代谢过程中造成大量 4-羟基丁酸堆积,且在尿液中显著增加,故又称为 4-羟基丁酸尿症。SSADH 的缺乏或缺失会导致 GABA 分解代谢受损,而 GABA 是大脑中的主要抑制性神经递质,专家小组认为,GABA 稳态的破坏导致了脑兴奋性和抑制性神经传递间的失衡,是 SSADHD 患者神经发育障碍症状表现的主要根源。

2 流行病学

声明 2:SSADHD 是一种罕见的遗传性代谢疾病,涉及所有种族,患病率为 1/50 万。

Pearl 等^[2]在一篇关于 SSADHD 癫痫发作的文献中提到,截至 2011 年,全球报道 SSADHD 病例已有 450 余例。因 SSADHD 临床表现缺乏特异性,致病基因突变多及检测方法受限,很难估计 SSADHD 准确的发病率。最近一项依托于外显子组和全基因组数据库的研究推测,

全球人群 *ALDH5A1* 致病性基因携带率为 1/340,发达国家 SSADHD 患病率为 1/46 万^[3]。2003 年我国首次报道了 SSADHD 病例^[10],据不完全统计,目前我国报告 SSADHD 病例 37 例^[7-20],确诊年龄为 4 个月至 15 岁,发病年龄为 1 个月至 3 岁,其中 1 例报告患儿父母为近亲结婚。在邓小鹿等^[8]的报告中提到,40% 的 SSADHD 病例存在父母近亲婚配现象。该指南未对 SSADHD 的死亡率、非遗传性关联因素等进行阐述。目前报道的案例中,多数患儿死于癫痫持续状态。

3 临床表现

SSADHD 临床表现缺乏特异性,个体差异大,甚至同胞之间可能出现完全不同的表现。任何年龄均可发病,且严重程度与发病年龄无明显相关性。*ALDH5A1* 突变方式的不同造成 SSADH 在结构和功能上存在显著差异^[21],这可能是导致 SSADHD 临床表现广泛且多变的重要原因。该指南对本病的核心症状、可能症状、发病情况及病情发展作了声明。

3.1 核心症状

声明 3:SSADHD 的临床表现是非特异性的,主要包括:智力障碍、语言障碍、肌张力减退、运动功能缺陷、运动失调、癫痫发作、破坏性行为、孤独症行为(如社会交流交往和刻板行为问题)、焦虑、注意力问题、强迫症症状和睡眠障碍。

本病的突出特点为神经系统症状,特别是智力运动发育落后^[16]。多数患儿(约 3/4)有不同程度的精神运动、语言发育障碍伴张力减低;约 50% 的患儿存在癫痫表现,最常见为强直阵挛发作,亦可出现失神发作、肌阵挛发作等多种发作形式;45% 的患儿存在睡眠紊乱,约 30% 的患儿存在共济失调;10% 的患儿有退行性改变和锥体外系功能障碍^[6,10]。国内报道的病例临床表现与指南中所列出的临床体征和症状一致。

3.2 可能症状

声明 4:幻觉、妄想和牵连观念可能是 SSADHD 临床

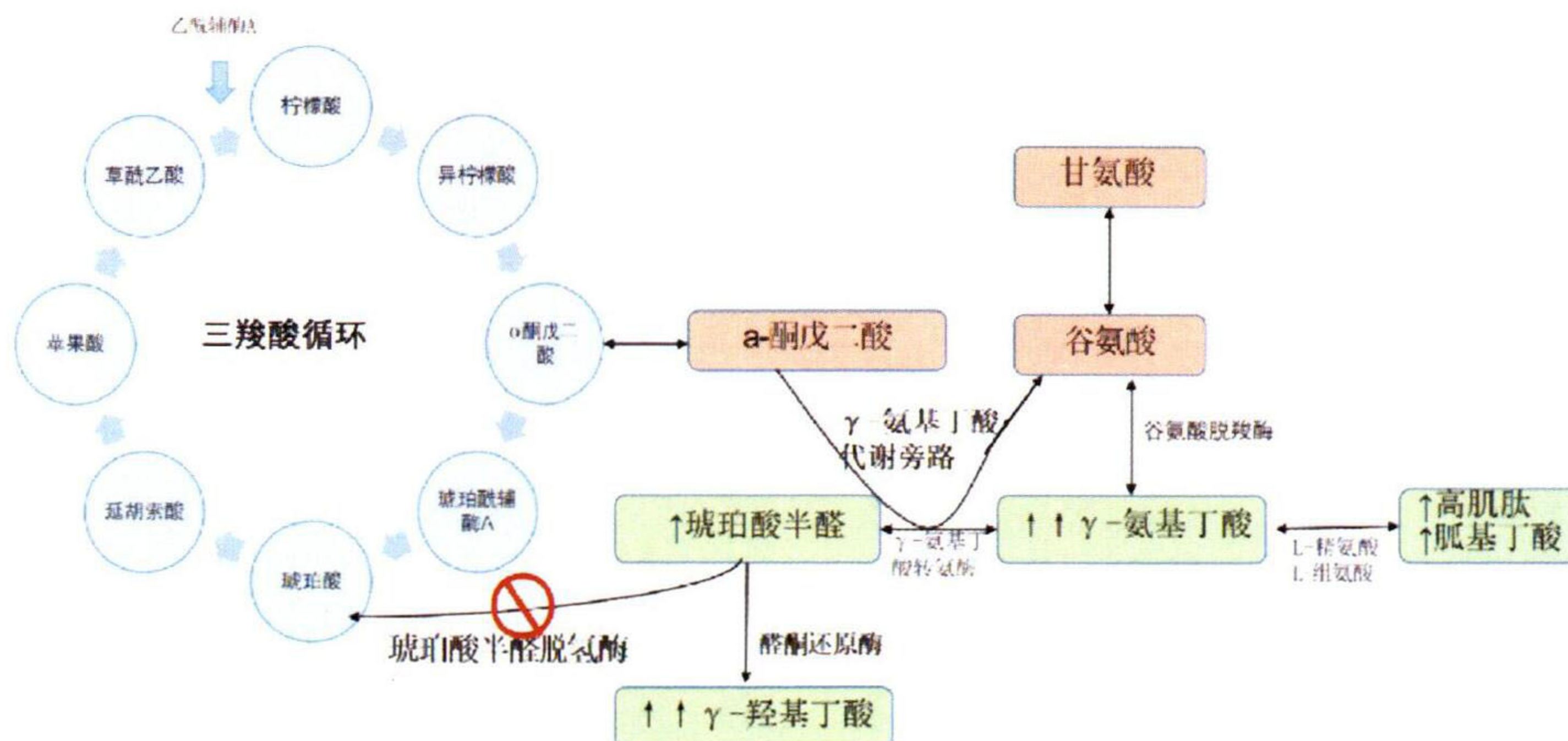


图 1 琥珀酸半醛脱氢酶缺陷病代谢途径损伤机制

Figure 1 The metabolic pathway impairment in succinic semialdehyde dehydrogenase deficiency

表现的一部分。

声明 5:脑血管意外、神经阻滞剂恶性综合征、甲状腺功能减退和斜视虽在 SSADHD 患者中被报道,但与该疾病没有已知的关联。

除核心症状外,国内外病例还报告了幻觉、妄想、牵连观念等精神病相关症状,但缺乏与 SSADHD 相关性的循证依据,有待进一步探索研究。此外,还有脑血管意外、神经阻滞剂恶性综合征、甲状腺功能减退、斜视、大头畸形、破碎样红纤维肌病、视网膜炎、结膜毛细血管扩张等症状^[9,17-20],共识小组专家认为不能确定这些症状与 SSADHD 直接相关,可能恰好发生在案例中。

3.3 发病情况

声明 6:SSADHD 在任何年龄都可能发病且严重程度各异,多数在 1 岁内起病。

Pearl 等^[2]总结出 SSADHD 平均发病年龄 11 个月(0~44 个月),平均诊断年龄 6.6 岁(0~25 岁)。目前我国报告的 SSADHD 病例有 37 例,发病年龄为 1 个月至 3 岁,诊断年龄为 4 个月至 15 岁。部分患儿随年龄增长,运动、语言等功能有所改善,仅根据临床症状无法在疾病早期准确诊断,导致近 80% 的患者 5 岁时才得到诊断,极少数在成人才诊断^[18]。

3.4 病情发展

声明 7:随着年龄的增加,SSADHD 癫痫的严重程度、行为异常和精神症状可能会恶化,但沟通和适应能力可能会改善。

声明 8:SSADHD 患者可能会发展为运动功能障碍,伴有姿势异常或偏瘫,通常发生在青春期晚期或成年早期。

本病进展相对缓慢或表现为静止性脑病特点,大部分患儿病情稳定,随年龄增长,运动、语言、认知等功能水平有所改善,但 10% 的患儿会出现严重锥体外系表现,如舞蹈手足徐动、肌阵挛等,有极少数患儿表现为急性起病、进行性加重,在婴儿期即死亡^[19]。成年患者往往存在突出的语言和精神问题,如焦虑、妄想、幻觉、牵连观念等^[16,20,22]。其中癫痫、孤独症症状和精神症状随年龄增长有加重趋势,但进展较缓慢^[6,23-24],而沟通和适应能力随年龄的增长而提高^[21]。

4 诊断

声明 9:只要出现与该疾病相关的临床表现,任何年龄均应考虑 SSADHD 诊断。

SSADHD 临床表现复杂且缺乏特异性,为提高人们对 SSADHD 及其潜在发病风险的意识,任何年龄只要存在无法解释的临床症状时,都应进行 SSADHD 诊断筛查。

4.1 生化学检查

声明 10:SSADHD 生化学实验筛查的阳性标准是尿

液有机酸检测显示 GHB 增加。假阳性结果可能源于通过导尿管收集尿液或接受了外源性 GHB,如滥用镇静剂或非法药物。

尿液中 GHB 的检测是诊断 SSADHD 主要且最容易获得的生化学检查方法^[25]。目前国内常用的尿有机酸检测方法为气相色谱-质谱法(gas chromatography-mass spectrometry, GC-MS)检测。值得注意的是,GHB 可能出现假阳性,也可能出现假阴性。GHB 是极不稳定的化合物,通常检测有机酸的方法可能出现假阴性结果,因此应进行多次尿液 GC-MS 分析或加用选择性离子监测气相色谱质谱,才能提高诊断率。

4.2 基因学检查

声明 11:如果临床表现提示 SSADHD,基因测序显示 *ALDH5A1* 的 2 种致病性变异可确诊。如果有 1 个或 2 个意义不明的 *ALDH5A1* 变异,可通过与临床表现和持续性 GHB 检测来诊断。

声明 12:如果家庭成员有携带 *ALDH5A1* 的致病性变异,则应考虑计划生育、产前诊断和植入前遗传学诊断。

目前 *ALDH5A1* 是唯一已知的与 SSADHD 相关的致病基因^[9]。目前已发现的基因突变约 70 种,包括错义突变、无义突变、插入突变、碱基缺失和剪切错误,尚未发现热点突变^[9,20]。目前国内报道的 37 例 SSADHD 中,有 29 例报道了基因突变情况,共报道了 34 种突变类型。范文轩等^[17]对 9 例患儿及其父母进行了 *ALDH5A1* 基因突变分析,其中 5 例存在位点 c. 1568C>T 突变(3 例纯合突变、2 例复合杂合突变),推测此位点为中国患儿的热点突变。由于 SSADHD 是一种常染色体隐性遗传病,计划生育前建议对 SSADHD 患儿父母、兄弟姐妹和其他患有 SSADHD 的家庭成员进行基因筛查。

4.3 其他辅助检查

声明 13:不需要采用腰椎穿刺收集脑脊液的方法来诊断 SSADHD。

声明 14:脑电图适用于伴有癫痫发作或疑似癫痫发作的 SSADHD。

声明 15:颅脑磁共振成像可用来排除其他导致类似临床表现的情况,但不用于 SSADHD 的确定诊断。

脑电图在没有癫痫发作的 SSADHD 患者中也可能出现异常。因此,除非临床怀疑有癫痫,否则无需做脑电图。SSADHD 的典型神经影像学表现包括苍白球、丘脑底核和小脑齿状核的磁共振成像 T2 高信号,双侧皮质下白质、小脑齿状核和脑干也可累及^[26],无特异性,因此神经影像学不是专门用于诊断 SSADHD 的,除非有神经体征需要神经影像学评估。

在临床工作中对不明原因运动、认知发育落后或癫痫发作等应尽早进行多次尿 GC-MS 及基因检测,避免

漏诊和误诊。

5 治疗

5.1 患者管理

声明 16:SSADHD 患者的管理团队应为一个多学科团队,包括遗传代谢疾病和神经病学专家。

声明 17:诊断时应为 SSADHD 患者进行神经心理或心理教育评估,并定期监测,以决定是否需要进行适当的治疗干预。

声明 18:根据 SSADHD 患者运动功能障碍严重程度进行相应的物理和作业治疗评估。

有证据表明,绝大多数 SSADHD 受试者伴有智力和适应功能水平,并可能随着年龄的增长而相对下降。此外,孤独症谱系障碍在 SSADHD 中的发生率约为 50%,且症状可能出现得较晚。7 岁后出现孤独症症状的可能性更高,且严重程度也可能更重^[24]。因此,指南建议 SSADHD 患者应进行神经心理或心理教育评估并定期追踪他们的进展,提供个体化干预措施,完善诊断资料。

声明 19:在学校需要为 SSADHD 患者提供特殊的教育服务和个性化的教育计划。

声明 20:SSADHD 患者需进行言语治疗并加强社会交流能力干预。

声明 21:对于被诊断为孤独症谱系障碍的 SSADHD 患者,应尽早开始进行行为治疗。

绝大多数 SSADHD 患者都有认知、运动、行为、社会适应、学习和心理困难。应向他们提供特殊的教育服务。服务提供者应与家庭、当地学校密切合作,以将适当、个性化的特殊服务建议纳入教育方案,包括运动、作业、言语和行为治疗,心理支持和社会技能治疗等。应对 SSADHD 患者进行全面的语言评估,并进行认知、社会交流训练,如肢体语言训练、图片交流、手势语、电子辅助设备等。尽早开始干预,定期进行功能评估调整治疗目标和治疗策略。

5.2 癫痫的治疗

声明 22:SSADHD 患者的癫痫发作大多是广泛性的,但在刚发病时可能是局灶性的。应根据癫痫病学和脑电图标准使用抗癫痫药物进行治疗。

声明 23:抗癫痫药物氨己烯酸和噻加宾可导致 GABA 水平进一步升高,在 SSADHD 中疗效不佳,一般不推荐。

声明 24:对于 SSADHD 患者,丙戊酸可能会抑制残留的酶活性或损害线粒体功能,这是相对禁忌的。

目前最适合 SSADHD 患者的抗癫痫药物仍不确定,氨己烯酸、噻加宾和丙戊酸均有其使用局限性。有文献报道氨己烯酸对约 1/3 的患者有效,相反部分患儿服用后却诱发抽搐并出现脑电图异常,甚至可能出现不可逆的视野损伤^[10],临床应用时注意剂量不宜太大。国内

报道的病例中,较有效的抗癫痫药物有拉莫三嗪、左乙拉西坦、卡马西平、奥卡西平,单一治疗或联合使用^[8-9,11-12,17,20]。尽管丙戊酸不推荐作为 SSADHD 的一线选择,但对于难治性的广泛尖波,当其他抗癫痫药物无效时,可以考虑应用。

声明 25:生酮饮食尚未被证明对治疗 SSADHD 有益。

声明 26:无临床证据显示牛磺酸治疗可以改善 SSADHD 患者的症状及预后。

生酮饮食和牛磺酸治疗在 SSADHD 的小鼠模型中有良好的治疗作用^[27],但均缺乏临床试验。研究表明,生酮饮食可改善 SSADHD 小鼠脑电图异常和运动功能^[2,27]。虽然缺乏对人类有效证据,但不是禁忌,如果患者能耐受,是可以尝试的。

5.3 心理行为问题干预

声明 27:对行为干预无效的类似违抗或攻击性行为问题,可以使用苯二氮草类药物或非典型抗精神病药物,如利培酮和阿立哌唑。

声明 28:对行为干预无效的焦虑、情绪波动和强迫症状,可尝试选择性 5-羟色胺再摄取抑制剂,如氟西汀和艾司西酞普兰。据报道,普拉克索对强迫性运动障碍有效。

声明 29:对治疗注意力问题或注意缺陷多动障碍,可尝试使用兴奋剂(如哌甲酯或安非他明混合盐)或非兴奋剂药物(如托莫西汀)。

行为疗法通常是治疗 SSADHD 患者行为问题的首选治疗方法,在我国 SSADHD 病例中,行为干预大多是有效的,但对于一些大龄儿童尤其 7 岁以上儿童,单纯行为干预很难控制其精神心理问题,需要辅以药物治疗。但要注意药物不良反应,用药期间需要定期复查肝肾功能、血常规以及脑电图等,以监测和预防药物不良反应。

5.4 替代疗法

声明 30:目前临床前研究测试中,酶、mRNA 和基因替代疗法是 SSADHD 的合理靶向方法。

目前这些替代疗法仍处于动物研究阶段。在进行临床前验证研究表明,酶替代疗法或肝定向病毒基因转移可增加生存率,并改善 SSADHD 小鼠相关症状^[28]。基于腺相关病毒的全脑基因替代疗法可挽救小鼠模型中的分子逆转,改善 SSADHD 症状。

6 小结

SSADHD 是一种罕见的常染色体隐性遗传神经代谢性疾病,本病以神经系统损害为主要表现,但缺乏特异性,多次尿有机酸检查及基因检测可确诊。本病无特效治疗,通过控制癫痫、康复及对症治疗可以改善相关症状,但可能死于癫痫持续状态。酶、mRNA 和基因替

代疗法可能是今后 SSADHD 的重要治疗方法。目前该病虽无特异治疗,但可为高危家庭提供遗传咨询,通过检测羊水中 4-羟基丁酸水平、绒毛细胞中酶活性测定及基因突变分析进行产前筛查。期待在国内建立 SSADHD 登记网,收集更多病例,以进一步研究认识该疾病。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Tokatly Latzer I, Bertoldi M, Blau N, et al. Consensus guidelines for the diagnosis and management of succinic semialdehyde dehydrogenase deficiency[J]. Mol Genet Metab, 2024, 142(1): 108363. DOI: 10. 1016/j. ymgme. 2024. 108363.
- [2] Pearl PL, Shukla L, Theodore WH, et al. Epilepsy in succinic semialdehyde dehydrogenase deficiency, a disorder of GABA metabolism[J]. Brain Dev, 2011, 33(9): 796-805. DOI: 10. 1016/j. braindev. 2011. 04. 013.
- [3] Martin K, McConnell A, Elsea SH. Assessing prevalence and carrier frequency of succinic semialdehyde dehydrogenase deficiency[J]. J Child Neurol, 2021, 36(13-14): 1218-1222. DOI: 10. 1177/08830738211018902.
- [4] Pop A, Smith DEC, Kirby T, et al. Functional analysis of thirty-four suspected pathogenic missense variants in *ALDH5A1* gene associated with succinic semialdehyde dehydrogenase deficiency[J]. Mol Genet Metab, 2020, 130(3): 172-178. DOI: 10. 1016/j. ymgme. 2020. 04. 004.
- [5] DiBacco ML, Pop A, Salomons GS, et al. Novel *ALDH5A1* variants and genotype:phenotype correlation in SSADH deficiency[J]. Neurology, 2020, 95(19): e2675-e2682. DOI: 10. 1212/WNL. 00000000000010730.
- [6] Lapalme-Remis S, Lewis EC, de Meulemeester C, et al. Natural history of succinic semialdehyde dehydrogenase deficiency through adulthood[J]. Neurology, 2015, 85(10): 861-865. DOI: 10. 1212/WNL. 0000000000001906.
- [7] Wang KY, Barker PB, Lin DD. A case of acute onset succinic semialdehyde dehydrogenase deficiency; neuroimaging findings and literature review[J]. Childs Nerv Syst, 2016, 32(7): 1305-1309. DOI: 10. 1007/s00381-015-2942-9.
- [8] 邓小鹿,尹飞,向秋莲,等. 琥珀酸半醛脱氢酶缺陷病[J]. 中国当代儿科杂志, 2011, 13(9): 740-742.
Deng XL, Yin F, Xiang QL, et al. Succinic semialdehyde dehydrogenase deficiency[J]. Chin J Contemp Pediatr, 2011, 13(9): 740-742.
- [9] 霍洪亮,张何威,曹徐君,等. *ALDH5A1* 基因突变致琥珀酸半醛脱氢酶缺陷症 1 例报告并文献复习[J]. 临床儿科杂志, 2019, 37(9): 688-692. DOI: 10. 3969/j. issn. 1000-3606. 2019. 09. 013.
Huo HL, Zhang HW, Cao XJ, et al. Succinic semialdehyde dehydrogenase deficiency caused by *ALDH5A1* gene mutation: a case report and literature review[J]. J Clin Pediatr, 2019, 37(9): 688-692. DOI: 10. 3969/j. issn. 1000-3606. 2019. 09. 013.
- [10] 赵小朋,柳国胜,宋元宗. 琥珀酸半醛脱氢酶缺陷病一例[J]. 中华儿科杂志, 2003, 41(9): 719. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 0578-1310. 2003. 09. 132.
Zhao XP, Liu GS, Song YZ. A case of succinic semialdehyde dehydrogenase deficiency[J]. Chin J Pediatr, 2003, 41(9): 719. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 0578-1310. 2003. 09. 132.
- [11] 耿丽娟,崔湘君,袁宝强. 4-羟基丁酸尿症 1 例报告[J]. 临床儿科杂志, 2012, 30(8): 781-782. DOI: 10. 3969/j. issn. 1000-3606. 2012. 08. 022.
Geng LJ, Cui XJ, Yuan BQ. 4-hydroxybutyric aciduria: a case report[J]. J Clin Pediatr, 2012, 30(8): 781-782. DOI: 10. 3969/j. issn. 1000-3606. 2012. 08. 022.
- [12] 包新华,王爽,熊晖,等. 4-羟基丁酸尿症 2 例[J]. 实用儿科临床杂志, 2010, 25(8): 616-617. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 2095-428X. 2010. 08. 131.
Bao XH, Wang S, Xiong H, et al. Two cases of 4-hydroxybutyric aciduria[J]. J Appl Clin Pediatr, 2010, 25(8): 616-617. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 2095-428X. 2010. 08. 131.
- [13] Liu N, Kong XD, Kan QC, et al. Mutation analysis and prenatal diagnosis in a Chinese family with succinic semialdehyde dehydrogenase and a systematic review of the literature of reported *ALDH5A1* mutations[J]. J Perinat Med, 2016, 44(4): 441-451. DOI: 10. 1515/jpm-2014-0164.
- [14] 顾学范. 临床遗传代谢病[M]. 2 版. 北京: 人民卫生出版社, 2017: 128.
- [15] Gu XF. Clinical genetic metabolic disease [M]. 2nd ed. Beijing: People's Health Press, 2017: 128.
- [15] 董昭樱,张新杰,支秀芳,等. 高分辨率熔解曲线技术在筛查琥珀酸半醛脱氢酶缺陷症致病基因突变中的应用[J]. 生物医学工程与临床, 2022, 26(1): 81-85. DOI: 10. 13339/j. cnki. sgcl. 20211217. 013.
Dong ZY, Zhang XJ, Zhi XF, et al. Application of high resolution melting curve in screening succinate semialdehyde dehydrogenase deficiency disease-causing gene mutations[J]. Biomed Eng Clin Med, 2022, 26(1): 81-85. DOI: 10. 13339/j. cnki. sgcl. 20211217. 013.
- [16] Wang P, Cai FY, Cao LR, et al. Clinical diagnosis and mutation analysis of four Chinese families with succinic semialdehyde dehydrogenase deficiency[J]. BMC Med Genet, 2019, 20(1): 88. DOI: 10. 1186/s12881-019-0821-z.
- [17] 范文轩,舒剑波,王洪,等. 4-羟基丁酸尿症 9 例诊断及长期随访[J]. 中华实用儿科临床杂志, 2019, 34(20): 1560-1564. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 2095-428X. 2019. 20. 010.
Fan WX, Shu JB, Wang H, et al. Diagnosis and long-term follow-up of 4-hydroxy butyrate aciduria in 9 cases[J]. Chin J Appl Clin Pediatr, 2019, 34(20): 1560-1564. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 2095-428X. 2019. 20. 010.
- [18] 闫单单,徐晓薇,王学韬,等. 一例琥珀酸半醛脱氢酶缺陷症患儿的基因变异分析[J]. 中华医学遗传学杂志, 2022, 39(2): 216-221. DOI: 10. 3760/cma. j. cn511374-20201120-00818.
Yan DD, Xu XW, Wang XT, et al. Analysis of gene variant in an infant with succinic semialdehyde dehydrogenase deficiency [J]. Chin J Med Genet, 2022, 39(2): 216-221. DOI: 10. 3760/cma. j. cn511374-20201120-00818.
- [19] Li XY, Ding Y, Liu YP, et al. Succinic semialdehyde dehydrogenase deficiency of four Chinese patients and prenatal diagnosis for three fetuses[J]. Gene, 2015, 574(1): 41-47. DOI: 10. 1016/j. gene. 2015. 07. 078.
- [20] 肖秋艳,何苗,张韦,等. 琥珀酸半醛脱氢酶缺陷症 1 例[J/CD]. 中国临床案例成果数据库, 2022, 4(1): e01452. DOI: 10. 3760/cma. j. cmcr. 2022. e01452.
Xiao QY, He M, Zhang W, et al. A case of succinic semialdehyde dehydrogenase deficiency[J/CD]. China Clinical Case Outcome Database, 2022, 4(1): e01452. DOI: 10. 3760/cma. j. cmcr. 2022. e01452.
- [21] Tokatly Latzer I, Rouillet JB, Gibson KM, et al. Establishment and validation of a clinical severity scoring system for succinic semialdehyde dehydrogenase deficiency[J]. J Inher Metab Dis, 2023, 46(5): 992-1003. DOI: 10. 1002/jimd. 12635.
- [22] Pearl PL, DiBacco ML, Papadelis C, et al. Succinic semialdehyde dehydrogenase deficiency: review of the natural history study[J]. J Child Neurol, 2021, 36(13-14): 1153-1161. DOI: 10. 1177/0883073820981262.
- [23] Tokatly Latzer I, Bertoldi M, DiBacco ML, et al. The presence and severity of epilepsy coincide with reduced γ -aminobutyrate and cortical excitatory markers in succinic semialdehyde dehydrogenase deficiency[J]. Epilepsia, 2023, 64(6): 1516-1526. DOI: 10. 1111/epi. 17592.
- [24] Tokatly Latzer I, Hanson E, Bertoldi M, et al. Autism spectrum disorder and GABA levels in children with succinic semialdehyde dehydrogenase deficiency[J]. Dev Med Child Neurol, 2023, 65(12): 1596-1606. DOI: 10. 1111/dmcn. 15659.
- [25] Pearl PL, DiBacco ML, Papadelis C, et al. Succinic semialdehyde dehydrogenase deficiency: review of the natural history study[J]. J Child Neurol, 2021, 36(13-14): 1153-1161. DOI: 10. 1177/0883073820981262.
- [26] Tokatly Latzer I, Rouillet JB, Cesaro S, et al. Phenotypic correlates of structural and functional protein impairments resultant from *ALDH5A1* variants[J]. Hum Genet, 2023, 142(12): 1755-1776. DOI: 10. 1007/s00439-023-02613-6.
- [27] Gavrilovici C, Rho JM. Metabolic epilepsies amenable to ketogenic therapies: indications, contraindications, and underlying mechanisms[J]. J Inher Metab Dis, 2021, 44(1): 42-53. DOI: 10. 1002/jimd. 12283.
- [28] Lee HHC, Pearl PL, Rotenberg A. Enzyme replacement therapy for succinic semialdehyde dehydrogenase deficiency: relevance in γ -aminobutyric acid plasticity[J]. J Child Neurol, 2021, 36(13-14): 1200-1209. DOI: 10. 1177/0883073821993000.

(收稿日期: 2024-03-21)

(本文编辑: 申玉美)