

研究论著

DOI: 10.3969/j.issn.0253-9802.2022.11.011

GCDH 基因新变异致戊二酸血症 I 型的遗传学分析及产前诊断

欢迎扫码观看
文章视频简介

董兴盛 王德刚 李志明 熊怡 满婷婷

【摘要】 目的 寻找戊二酸血症 I 型 (GAI) 致病基因, 为相关疾病的产前诊断提供依据。方法 对 1 例疑似 GAI 家系先证者的 DNA 进行全外显子组测序, 并对先证者及其父母进行 DNA Sanger 测序验证, 确定变异位点, 分析变异的致病性; 随后对先证者孕 18 周母亲进行羊膜腔穿刺, 获取胎儿羊水 DNA 进行戊二酰辅酶 A 脱氢酶 (GCDH) 基因测序分析。以“戊二酸血症 I 型 / Glutarate disease type I”“GCDH”以及“产前诊断 / Prenatal diagnosis”为检索词, 检索 PubMed、CNKI、万方数据知识服务平台、维普中文科技期刊数据库, 收集并分析 GAI 产前诊断的文献资料。结果 先证者外周血 DNA 中检测到 GCDH 基因 (NM_000159.3) 的 2 个变异: 父源性 c.206_207delAC (p.Thr70Leufs*117) 和母源性 c.892G>A (p.Ala298Thr)。父源的 c.206_207delAC 变异为未见报道的新变异, 母源的 c.892G>A 变异为已知突变, 致病性分析均判定为致病变异。先证者母亲羊水的基因检测提示 GCDH 基因复合杂合变异: c.206_207delAC 和 c.892G>A。先证者父母选择终止妊娠。文献共检索到 GCDH 基因测序分析产前诊断 GAI 的 9 例家系, 其中 4 例家系中 5 例胎儿的产前诊断为 GAI, 4 例胎儿家属选择终止妊娠, 仅有 1 例胎儿家属要求继续妊娠并足月分娩。结论 在 GAI 家系中发现了 GCDH 基因一个新的变异 c.206_207delAC, 明确了 GAI 家系先证者的 GCDH 基因致病变异位点。

【关键词】 戊二酸血症 I 型; GCDH 基因; 新变异; 产前诊断

Genetic analysis and prenatal diagnosis of novel GCDH variant responsible for glutaric aciduria type I Dong Xingsheng[△], Wang Degang, Li Zhiming, Xiong Yi, Man Tingting. [△]Prenatal Diagnosis Center (Medical Genetics Center), Boai Hospital of Zhongshan, Zhongshan 528403, China

Corresponding author, Man Tingting, E-mail: mtt1628@163.com

【Abstract】 Objective To identify pathogenic gene variants of glutaric aciduria type I (GAI) and provide reference for prenatal diagnosis of this disease. **Methods** Genomic DNA was extracted from the family members of a suspected case of GAI. Whole exome sequencing was performed on the proband, and DNA Sanger sequencing was performed on the parents to verify the variants and analyze their pathogenicity. Amniotic fluid fetal cells were extracted by amniocentesis at 18 weeks of gestation to detect GCDH gene. Literature review was conducted from PubMed, CNKI, Wanfang Data and Chongqing VIP databases using the keywords of “glutaric aciduria type I”, “GCDH” and prenatal diagnosis in both Chinese and English. **Results** Two variants of GCDH gene were detected in the proband: c.206_207delAC (p.Thr70Leufs*117) and c.892G>A (p.Ala298Thr), from the father and mother, respectively. The paternal variant was a novel variant, and the maternal variant was a known variant. And two variants were both pathogenic. GCDH gene variant analysis of amniotic fluid fetal cells showed compound heterozygous c.206_207delAC and c.892G>A variants. The couple decided to terminate the pregnancy thereafter. A total of 9 families with prenatal diagnosis of GAI were retrieved by GCDH gene sequencing analysis. Among them, 5 fetuses from 4 families had prenatal diagnosis of GAI. Four families decided to terminate the pregnancy, and only 1 family insisted on continuing pregnancy until full-term delivery. **Conclusions** The novel variant of GCDH gene (c.206_207delAC) is detected in this family of GAI. The pathogenic variant sites of GCDH gene are identified in the proband of this GAI family.

【Key words】 Glutaric aciduria type I; GCDH gene; Novel variant; Prenatal diagnosis

戊二酸血症 I 型 (GAI) 是一种常染色体隐性遗传的代谢性疾病, 由于戊二酰辅酶 A 脱氢酶

基金项目: 中山市社会公益与基础研究项目 (2020B1057)

作者单位: 528403 中山, 中山市博爱医院产前诊断中心 (医学遗传中心) (董兴盛, 王德刚, 李志明, 熊怡, 满婷婷); 510280 广州, 南方医科大学第二临床医学院 (王德刚, 熊怡)

通信作者, 满婷婷, E-mail: mtt1628@163.com

(GCDH) 基因缺陷使 GCDH 活性降低甚至缺失, 导致戊二酸、3- 羟基戊二酸在体内蓄积, 引起纹状体等神经核团损害, 导致神经退行性病变^[1]。本研究对 GAI 家系中的先证者进行全外显子组测序及核心成员突变位点 Sanger 测序验证, 经分析确定变异为致病性, 通过产前羊水 DNA 的 GCDH 基因分析及遗传咨询, 提供优生优育指导, 现报道如下。

对象与方法

一、一个 GAI 家系先证者的临床资料收集

收集一个 GAI 家系先证者的病史和体格检查资料。本研究经中山市博爱医院医学伦理委员会审核批准 (KY-2019-010-37), 先证者父母已签署知情同意书。

二、基因测序分析

1. 先证者外周血基因检测

采用血液 DNA 纯化试剂盒 (QIAgen, 德国) 提取先证者及家系核心成员的外周血, 具体操作按试剂盒说明书进行。利用 Covaris LE220 超声波仪 (Massachusetts, 美国) 将待测基因组 DNA 打断成小片段 DNA, 进行 DNA 文库构建。利用定制的基因片段捕获探针 (Roche NimbleGen, Madison, 美国) 进行外显子组捕获, 再由高通量测序仪 BGISEQ-500 (华大基因, 中国) 完成测序。人类基因组参考序列版本选择 GRCh37。变异位点 Sanger 测序验证: 采用 Primer5 软件设计 2 对引物, 扩增 GCDH 基因的 2 个位点。引物序列: GCDH-F1 为 5'-GGCTAAGTGTAAGGACCTCTGG-3', GCDH-R1 为 5'-CACCTTCGTTGCGATTGG-3'; GCDH-F2 为 5'-TGACCGTCTCGCTCATCCC-3', GCDH-R2 为 5'-CCGTTGACTCAGCCCACA-3'。使用 PTC-200PCR 仪 (Bio-Rad, 美国) 进行 PCR, 反应条件为 96 °C 预变性 5 min, 96 °C 变性 20 s, 59.8/58.4 °C 退火 30 s, 72 °C 延伸 30 s, 38 个循环; 最终 72 °C 延伸 5 min, 4 °C 保存。PCR 扩增产物通过 ABI3730 全自动测序仪 (美国, ABI 公司) 进行正反双向测序。根据美国医学遗传学与基因组学学会 (ACMG) 发布的遗传变异分类标准与指南对筛选出来的变异进行遗传致病性分析^[2]。

2. 产前诊断

对先证者孕 18 周母亲行羊膜穿刺术抽取羊水,

用前述方法提取胎儿羊水 DNA, 并使用 Sanger 测序方法对胎儿行 GCDH 基因测序分析。排除母体污染标准: 胎儿各位点等位基因荧光峰分别来自父母, 胎儿各位点无来自母亲的第 2 个荧光检测峰。

三、文献检索

选择“戊二酸血症 I 型 / Glutarate disease type I”“GCDH”及“产前诊断 / Prenatal diagnosis”为检索词, 对以下数据库截至 2022 年 6 月收录的论文进行检索: PubMed、CNKI、万方数据知识服务平台、维普中文科技期刊数据库, 收集并分析检索到的 GAI 产前诊断文献资料。

结 果

一、一个 GAI 家系先证者的临床资料

本研究家系来自中国福建省。2021 年 3 月, 先证者母亲孕 17 周, 携先证者来本院产前诊断中心就诊咨询, 其孕期常规产检结果均正常, 寻求遗传学咨询以避免再次生育患病后代。患儿 (先证者) 女, 1 岁 7 个月。6 月龄时, 不能抬头, 可以翻身, 可以抓物。7 月龄时, 运动发育倒退, 不能翻身, 不能抓物。8 月龄时, 尿有机酸分析提示戊二酸升高 (66.8 $\mu\text{mol/L}$, 参考值范围 0.5~5.9 $\mu\text{mol/L}$); 血酰基肉碱谱检测提示戊二酰肉碱升高 (0.75 $\mu\text{mol/L}$, 参考值范围 0.05~0.40 $\mu\text{mol/L}$), 游离肉碱降低 (5.65 $\mu\text{mol/L}$, 参考值范围 10.00~58.00 $\mu\text{mol/L}$); 头颅 MRI 发现双侧额颞叶脑白质低髓鞘化, 双侧豆状核 (苍白球为主) 对称性异常增高信号。现先证者 19 月龄, 不会叫“爸、妈”, 抬头不稳, 不能翻身, 不能独坐, 不能爬行, 不能站立, 不能抓物。先证者双亲均体健, 否认近亲结婚, 否认遗传病家族史。先证者体格检查: 体质量 9.5 kg, 身高 77 cm, 头围 47 cm。颈软无抵抗, 竖头不稳。心、肺听诊无异常, 腹平软, 肝、脾不大, 四肢肌张力稍低。

二、先证者的全外显子组测序结果

家系中的先证者通过全外显子组测序, 检测到 GCDH (NM_000159.3) 基因位于 4 号外显子的杂合变异 c.206_207delAC (p.Thr70Leufs*117) 和位于 9 号外显子的杂合变异 c.892G>A (p.Ala298Thr)。见表 1。

表1 先证者全外显子组测序结果

基因	参考序列	染色体位置	核苷酸变化	氨基酸变化	基因亚区	杂合性
GCDH	NM_000159.3	chr19: 13002723_4	c.206_207delAC	p.Thr70Leufs*117	外显子4	杂合
GCDH	NM_000159.3	chr19: 13007763	c.892G>A	p.Ala298Thr	外显子9	杂合

三、家系核心成员 Sanger 测序验证结果

先证者基因 Sanger 测序结果和全外显子组测序结果一致。先证者父亲检出 GCDH: c.206_207delAC (p.Thr70Leufs*117) 杂合变异；先证者母亲检出 GCDH: c.892G>A (p.Ala298Thr) 杂合变异。见图 1。

四、致病性分析

先证者检出 GCDH 基因的 2 个复合杂合变异 (分别遗传自父亲、母亲): ① GCDH 基因 (NM_000159.3) c.206_207delAC, 第 4 号外显子区的第 206~207 位碱基 GA 缺失, 导致其蛋白质第 70 位的苏氨酸变成亮氨酸, 并产生移码突变, 翻译 117 个氨基酸后终止 (p.Thr70Leufs*117)。该变异在 gnomAD、ExAC 及 1000G 数据库中未见收录。该移码预测可引起转录子降解, 可使用 PSV1 证据。根据 2015 年 ACMG 发布的序列变异解读指南, 变异证据包括 PM2、PSV1、PP4, 该变异判读为致病变异。② GCDH 基因 (NM_000159.3) c.892G>A, 位于第 9 号外显子的错义变异, 导致蛋白质翻译在

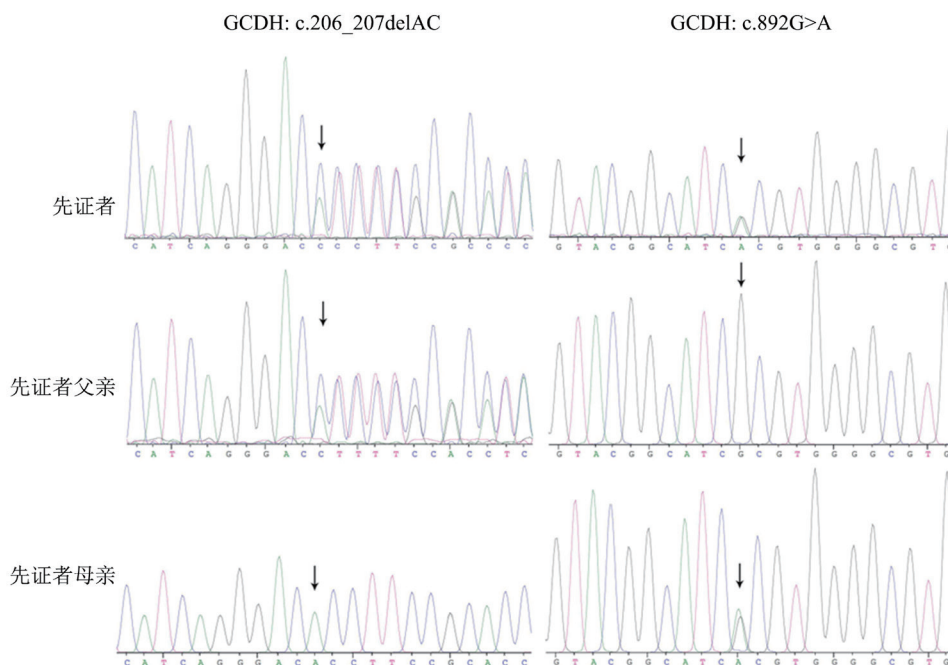
第 298 位的丙氨酸变成苏氨酸。该变异在 gnomAD 数据库中东亚人群中中等位基因频率为 0.0001, 属于隐性遗传病中极低频位点。根据 2015 年 ACMG 发布的序列变异解读指南, 变异证据包括 PM1、PM2、PM3-strong 及 PP4-moderate, 该变异判读为致病变异。见表 2。

五、产前诊断结果

针对 GCDH 基因的 2 个位点进行 Sanger 测序, 胎儿羊水 DNA 未测出母体细胞污染, 产前诊断为胎儿的 GCDH 基因变异的复合杂合变异 c.206_207delAC 和 c.892G>A, 见图 2。经遗传咨询, 胎儿父母要求终止妊娠。

六、文献检索结果

文献检索收集到 GCDH 基因测序分析产前诊断 GAI 的文献 5 篇, 包括 9 例 GAI 家系。其中 4 例家系中 5 例胎儿通过 GCDH 基因测序分析诊断为 GAI, 4 例 GAI 胎儿家属选择终止妊娠, 仅有 1 例胎儿家属要求继续妊娠并足月分娩。见表 3。



注: GCDH: c.206_207 位点的测序结果中, 先证者及其父亲为 delAC 杂合变异, 其母亲为野生型; GCDH: c.892 位点的测序结果中, 先证者及其母亲为 G>C 杂合变异型, 其父亲为野生型。

图1 先证者及其父母的 GCDH 基因测序结果

表2 GCDH 基因 c.206_207delAC 及 c.892G>A 变异致病性分析

GCDH 基因变异位点	依据	致病证据	致病性
c.206_207delAC	gnomAD、ExAC 及 1000G 数据库的正常人群中未见收录 移码突变预测可引起转录子降解 患者的表型高度符合 GAI	PM2 PSV1 PP4	致病
c.892G>A	位于基因变异热点区域 隐性遗传病中极低频位点 反式位置上检测到可能致病变异, 文献发现纯合变异 患者的表型高度符合 GAI, 酶活性降低	PM1 PM2 PM3-strong PP4-moderate	致病

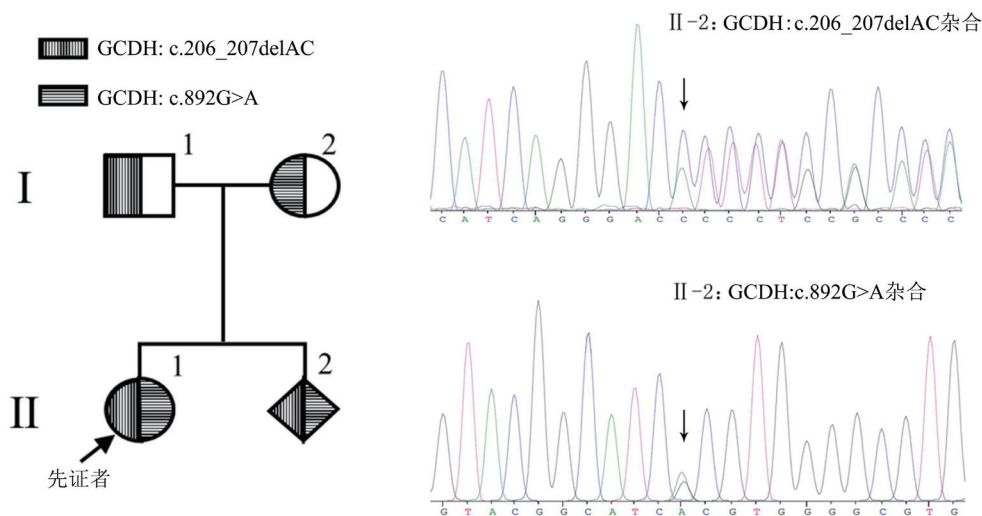


图2 家系图及胎儿 GCDH 基因测序结果

表3 GAI 产前诊断的文献资料总结

作者 (发表年份)	家系数	胎龄 / 周	诊断样本	诊断方法	产前诊断结果	妊娠结局
Busquets 等 (2000年) [3]	3	11~16	绒毛和 羊水	GCDH 基因 测序分析	家系 1, 胎儿 1 为 GCDH 基因复合杂合变异 Y155H 和 R227P, 胎儿 2 携带 Y155H 变异; 家系 2, 胎儿 携带 GCDH 基因杂合变异 R161W; 家系 3, 2 例双胞 胎胎儿为 GCDH 基因复合杂 合变异 S199L 和 A195T, 1 例胎儿携带 A195T 变异	家系 1, 胎儿 1 终止妊娠, 胎儿 2 继续妊娠, 足月分娩; 家系 2, 携带者胎儿继续妊 娠, 足月分娩; 家系 3, 2 例双胞胎胎儿家属选择终 止妊娠, 1 例携带变异胎儿母 亲继续妊娠, 足月分娩
Lin 等 (2002年) [4]	1	11	绒毛	GCDH 基因 测序分析	胎儿 GCDH 基因 IV S10- 2A>C 的纯合变异	家属要求继续妊娠, 足月分 娩, 胎儿出生后的 MRI 检查 提示, 大头畸形、额颞叶萎 缩, 随后接受谷氨酸特殊配 方奶粉治疗
姚佳梦等 (2016年) [5]	3	18~26	羊水	GCDH 基因 测序分析	家系 1, 胎儿携带 GCDH 基 因杂合变异 c.1169G>C, 家 系 2 和家系 3, 胎儿 GCDH 基因正常	3 个家系均继续妊娠, 胎儿 足月分娩
Peng 等 (2018) [6]	1	16	羊水	GCDH 基因 测序分析	胎儿 GCDH 基因复合杂合变 异, IVS 3+1G>A 和 c.1240 G>A	孕妇及家属要求终止妊娠, 于妊娠 19 周引产
陆璐等 (2020) [7]	1	18	羊水	GCDH 基因 测序分析	胎儿 GCDH 基因正常	胎儿母亲足月分娩

讨 论

GAI 是一种因 GCDH 基因变异导致的罕见常染色体隐性遗传的代谢性疾病。该病在全球发病率约为 1 : 110 000^[89]。GCDH 基因定位于染色体 19p13.2, 约 7 kb, 包含 11 个外显子, 编码 438 个氨基酸组成的前体蛋白, 其中 N 端 44 个氨基酸是线粒体定位信号, 在进入线粒体后被切除^[5]。4 个单体构成的同源四聚体即 GCDH, 是一种同源四聚体黄素蛋白, 属于酰基 CoA 脱氢酶家族, 负责催化戊二酰 CoA 脱氢和脱羧成为巴豆酰辅酶 A 和 CO₂^[10]。GCDH 单体的二级结构分成 3 个结构域: N 端 α-螺旋 (R 45 ~ Q 167)、C 端 α-螺旋 (S 282 ~ K 438) 及中间的 β-片层 (L168 ~ S 281), C 端 α-螺旋结构域是主要的催化活性中心^[7]。GCDH 基因发生变异时, 酶的正常结构受到影响, 导致戊二酸和 3-羟基戊二酸在体内蓄积。戊二酸和 3-羟基戊二酸与兴奋性神经递质谷氨酸结构相似, 导致谷氨酸受体过度激活, 抑制 γ-氨基丁酸 (GABA) 的合成, 使抑制性神经递质减少, 从而对神经元造成损伤^[11]。目前人类基因组突变数据库 (HGMD) 已报道人类 GCDH 基因致病变异 290 种, 其中错义突变是最常见的类型。不同的种族群体存在不同的 GCDH 基因变异热点, c.1244-2A>C 是中国人人群中较为常见的热点变异, c.1296C>T 在美国人群较为常见, c.1204C > T 在欧洲人群中最为常见, c.914C>T 在日本人群中的携带率高达 12.1%^[12-17]。

本例家系患者检出了 GCDH 基因的 c.206_207delAC (p.Thr70Leufs*117) 及 c.892G>A (p.Ala298Thr) 变异。其中 c.206_207delAC 变异为首次报道, 在 GCDH 基因 c.206_207 位置的缺失导致移码, GCDH 蛋白第 70 位的苏氨酸变成亮氨酸, 之后翻译 117 个氨基酸即终止 (p.Thr70Leufs*117)。该移码突变导致编码肽链减少 251 个氨基酸残基, 形成截断蛋白。有研究显示, GCDH 基因的移码突变可导致基因功能丧失, GCDH 活性完全缺失的 GAI 患者出现更严重的表型^[18]。c.892G>A 变异是已有文献报道的已知变异, 在多例 GAI 患者中观察到了这种变异^[19-21]。该位点在不同物种中高度保守, 位于 GCDH 蛋白单体的 C 端 α-螺旋结构域。该结构域是 GCDH 主要的催化活性中心, 变异会影响该酶的催化活性。Christensen 等^[20]发现 c.892G>A 变异纯合子的 GAI 患者的成纤维细胞中

GCDH 活性明显降低, 仅为正常活性的 5%~10%。

GAI 的临床表现多样, 患儿常于 6~18 月龄时发病, 主要的临床特征为大头畸形、肌张力异常、进行性运动障碍等, 这是由于 GCDH 活性降低或缺失导致戊二酸、3-羟基戊二酸、戊烯二酸及戊二酰肉碱等有机酸在体内升高^[23]。由于患者的表型谱变异度大, 即使具有相同基因型的家系患者之间的表型可能有很大差异。大头畸形是 GAI 的一个主要临床特征, 也是 70%GAI 患儿在新生儿期出现的第一个体征, 所以对于大头畸形的新生儿应注意排除 GAI^[24]。本例先证者新生儿期头围正常, 故未行 GAI 相关的筛查和基因诊断。根据 ACMG 指南, GAI 的诊断必须基于 GCDH 活性降低和 (或) 检测出 2 个 GCDH 等位基因的致病变异^[9]。先证者的 GCDH 基因结果符合诊断, 临床表现与 GAI 一致, 如肌张力减退、运动发育迟缓、体液中戊二酸和戊二酰肉碱浓度升高、头颅 MRI 提示脑白质和苍白球的改变。结合 GCDH 基因的结果和临床表现, 先证者确诊 GAI。

GAI 可通过检测羊水中戊二酸水平或羊膜细胞中戊二酰辅酶 A 脱氢酶的活性进行产前诊断, 但临床存在戊二酸盐排泄正常和有显著残留活性的 GAI 患者, 因此仅依靠生化指标难以得到精确的产前诊断结果^[3]。2000 年 Busquets 等^[3]首次通过 GCDH 基因测序分析在产前诊断 GAI。本研究总结了通过 GCDH 基因测序分析进行 GAI 产前诊断的文献, 5 例胎儿通过 GCDH 基因测序分析产前诊断为 GAI, 其中 4 例胎儿父母选择终止妊娠; 仅有 1 例胎儿家属要求继续妊娠, 该例孕晚期时胎儿超声检查结果显示大头畸形、额颞叶萎缩和大脑外侧裂增宽, 足月剖宫产分娩, 出生后接受谷氨酸特殊配方奶粉治疗, 由儿科内分泌科医师定期监测随访^[4]。本研究的先证者母亲再生育时, 也通过 GCDH 基因测序分析进行产前诊断, 结果明确胎儿为 GCDH 基因的复合杂合变异 (c.206_207delAC 和 c.892G>A), 诊断胎儿罹患 GAI。妊娠 20 周时胎儿超声检查未见明显异常。经遗传咨询, 胎儿父母要求终止妊娠, 妊娠 22 周引产。家属拒绝进行尸检, 故未对引产胎儿进行尸检。

综上所述, 分子遗传学检测是 GAI 的有效确诊方法。本研究报道 1 例 GAI 家系中 GCDH 基因复合杂合变异, 并发现 1 个新的移码突变, 丰富了 HGMD, 有助于更好地了解该疾病的分子病理学,

并为该家系的遗传咨询及产前诊断提供了遗传学依据,从而有效地避免该家系再次生育缺陷儿。

参 考 文 献

- [1] Lindner M, Kölker S, Schulze A, et al. Neonatal screening for glutaryl-CoA dehydrogenase deficiency. *J Inherit Metab Dis*, 2004, 27 (6): 851-859.
- [2] Richards S, Aziz N, Bale S, et al. Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants; a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology. *Genet Med*, 2015, 17 (5): 405-423.
- [3] Busquets C, Coll M J, Merinero B, et al. Prenatal molecular diagnosis of glutaric aciduria type I by direct mutation analysis. *Prenat Diagn*, 2000, 20 (9): 761-764.
- [4] Lin S K, Hsu S G, Ho E S C, et al. Novel mutation and prenatal sonographic findings of glutaric aciduria (type I) in two Taiwanese families. *Prenat Diagn*, 2002, 22 (8): 725-729.
- [5] 姚佳梦, 孔祥东, 赵振华, 等. 戊二酸血症 I 型家系的 GCDH 基因突变分析及产前诊断. *中华医学杂志*, 2016, 96 (22): 1778-1780.
- [6] Peng H H, Shaw S W, Huang K G. Prenatal diagnosis of fetal glutaric aciduria type I with rare compound heterozygous mutations in GCDH gene. *Taiwan J Obstet Gynecol*, 2018, 57 (1): 137-140.
- [7] 陆璐, 马定远, 成建. 戊二酸血症 I 型患儿家系基因变异检测及产前诊断. *临床儿科杂志*, 2020, 38 (3): 225-228.
- [8] Kölker S, Christensen E, Leonard J V, et al. Diagnosis and management of glutaric aciduria type I: revised recommendations. *J Inherit Metab Dis*, 2011, 34 (3): 677-694.
- [9] Boy N, Mühlhausen C, Maier E M, et al. Proposed recommendations for diagnosing and managing individuals with glutaric aciduria type I: second revision. *J Inherit Metab Dis*, 2017, 40 (1): 75-101.
- [10] Ribeiro J V, Lucas T G, Bross P, et al. Potential complementation effects of two disease-associated mutations in tetrameric glutaryl-CoA dehydrogenase is due to inter subunit stability-activity counterbalance. *Biochim Biophys Acta BBA Proteins Proteom*, 2020, 1868 (1): 140269.
- [11] 谭建强, 陈大宇, 严提珍, 等. 三例戊二酸血症 I 型患儿的临床特点及 GCDH 基因变异分析. *中华医学遗传学杂志*, 2019, 36 (9): 882-885.
- [12] Huishu E, Liang L, Zhang H, et al. Evaluation of the clinical, biochemical, neurological, and genetic presentations of glutaric aciduria type I in patients from China. *Front Genet*, 2021, 12: 702374.
- [13] Hsieh C T, Hwu W L, Huang Y T, et al. Early detection of glutaric aciduria type I by newborn screening in Taiwan. *J Formos Med Assoc*, 2008, 107 (2): 139-144.
- [14] Korman S H, Jakobs C, Darmin P S, et al. Glutaric aciduria type I: clinical, biochemical and molecular findings in patients from Israel. *Eur J Paediatr Neurol*, 2007, 11 (2): 81-89.
- [15] Zschocke J, Quak E, Guldberg P, et al. Mutation analysis in glutaric aciduria type I. *J Med Genet*, 2000, 37 (3): 177-181.
- [16] Gürbüz B B, Yılmaz D Y, Coşkun T, et al. Glutaric aciduria type I: genetic and phenotypic spectrum in 53 patients. *Eur J Med Genet*, 2020, 63 (11): 104032.
- [17] Mushimoto Y, Fukuda S, Hasegawa Y, et al. Clinical and molecular investigation of 19 Japanese cases of glutaric acidemia type I. *Mol Genet Metab*, 2011, 102 (3): 343-348.
- [18] Moseilhy A, Hassan M M, El Abd H S A, et al. Severe neurological manifestations in an Egyptian patient with a novel frameshift mutation in the glutaryl-CoA dehydrogenase gene. *Metab Brain Dis*, 2017, 32 (1): 35-40.
- [19] Tang N L S, Hui J, Law L K, et al. Recurrent and novel mutations of GCDH gene in Chinese glutaric acidemia type I families. *Hum Mutat*, 2000, 16 (5): 446.
- [20] Christensen E, Ribes A, Merinero B, et al. Correlation of genotype and phenotype in glutaryl-CoA dehydrogenase deficiency. *J Inherit Metab Dis*, 2004, 27 (6): 861-868.
- [21] Zhang Y, Li H, Ma R, et al. Clinical and molecular investigation in Chinese patients with glutaric aciduria type I. *Clin Chimica Acta*, 2016, 453: 75-79.
- [22] Abdul Wahab S A, Yakob Y, Abdul Azize N A, et al. Clinical and mutational analysis of the GCDH gene in Malaysian patients with glutaric aciduria type I. *Biomed Res Int*, 2016, 2016: 4074365.
- [23] Kölker S, Garbade S F, Greenberg C R, et al. Natural history, outcome, and treatment efficacy in children and adults with glutaryl-CoA dehydrogenase deficiency. *Pediatr Res*, 2006, 59 (6): 840-847.
- [24] Rayat S, Morovvati S. A novel mutation in the glutaryl-CoA dehydrogenase gene (GCDH) in an Iranian patient affected with glutaric acidemia type I. *Clin Case Rep*, 2021, 9 (9): e04749.

(收稿日期: 2022-10-17)

(本文编辑: 林燕薇)