

引用本文:李园,刘英,杨威,等.CPT1A 基因单亲二倍体纯合突变致肉碱棕榈酰转移酶 1A 缺乏症 1 例临床特征及遗传学分析[J].安徽医药,2026,30(5):948-951.DOI:10.3969/j.issn.1009-6469.2026.05.020.

◇临床医学◇



CPT1A 基因单亲二倍体纯合突变致肉碱棕榈酰转移酶 1A 缺乏症 1 例临床特征及遗传学分析

李园,刘英,杨威,杨海花,陈永兴

作者单位:郑州大学附属儿童医院、河南省儿童医院、郑州儿童医院内分泌遗传代谢科,
河南 郑州 450053

通信作者:陈永兴,男,主任医师,硕士生导师,研究方向为儿童内分泌及遗传代谢类疾病,Email:cyx75@126.com

基金项目:河南省科技发展计划(232102311109)

摘要 目的 探讨由 CPT1A 基因单亲二倍体(UPD)纯合突变致肉碱棕榈酰转移酶 1A 缺乏症(CPT1AD) 病儿的临床特征及遗传学分析。**方法** 收集 1 例在河南省儿童医院诊断为 CPT1AD 病儿的临床资料、实验室检查及基因检测结果。**结果** 患儿临床表现为感染诱发的低酮性低血糖、抽搐发作,辅助检查提示存在肝肾功能异常、甘油三酯升高、激酶升高、肝脏肿大等,血液酰基肉碱谱提示 C0、C0/(C16+C18) 明显升高。基因测序结果显示 CPT1A 基因存在 2 个纯合突变, c.727C>T (p.Arg243*) 为致病性变异, c.1165G>A (p.Val389Ile) 为临床意义未明。纯合性区域(ROH)及 Sanger 测序分析提示为母源片段性单亲二倍体(UPD), 国内外均未见报道。**结论** CPT1AD 由 CPT1A 基因变异所致, 是一种罕见的常染色隐性遗传性疾病, 在临床上易误诊及漏诊, 血液酰基肉碱谱及基因检测有助于早期诊断及治疗, 显著改善预后。

关键词 肉碱棕榈酰转移酶 1A 缺乏症; CPT1A 基因; 单亲二倍体; 常染色隐性遗传性疾病; 血液酰基肉碱谱; 基因检测

A case of carnitine palmitoyl transferase 1A deficiency caused by a homozygous mutation with uniparental disomy of the CPT1A gene: clinical features and genetic analysis

Li Yuan, Liu Ying, Yang Wei, Yang Haihua, Chen Yongxing

Author Affiliation: Department of Endocrinology and Inborn Error of Metabolism, Children's Hospital Affiliated to Zhengzhou University, He'nan Children's Hospital, Zhengzhou Children's Hospital, Zhengzhou, He'nan 450053, China

Abstract Objective To investigate the clinical features and perform genetic analysis of a child with carnitine palmitoyl transferase 1A deficiency (CPT1AD) caused by a homozygous mutation with uniparental disomy (UPD) of the CPT1A gene. **Methods** The clinical data, laboratory tests and genetic results of a child diagnosed with CPT1AD in He'nan Children's Hospital were collected for the study. **Results** The clinical manifestations of the child were infection-induced hypoketotic hypoglycemia and convulsive seizures. Laboratory tests suggested abnormal liver and kidney functions, elevated triglycerides and kinases, hepatomegaly, etc. The blood acylcarnitine profiling showed that C0 and C0/(C16 + C18) were significantly increased. Gene sequencing results indicated that CPT1A gene had two homozygous variations, c.727C>T (p.Arg243*) as a pathogenic variant, and c.1165G>A (p.Val389Ile) as an uncertain variant. Regions of homozygosity (ROH) and Sanger sequencing analysis suggested a maternal segmental UPD, which has not been reported domestically and internationally. **Conclusions** CPT1AD is a rare autosomal recessive genetic disorder caused by CPT1A gene variation, which is prone to misdiagnosis and missed diagnosis in clinical practice. Blood acylcarnitine profiling and genetic detection are helpful for early diagnosis and treatment, and significantly improve the prognosis.

Keywords Carnitine palmitoyl transferase 1A deficiency; CPT1A gene; Uniparental disomy; Autosomal recessive genetic disorder; Blood acylcarnitine profiling; Genetic detection

肉碱棕榈酰转移酶 1A 缺乏症(carnitine palmitoyl transferase 1A deficiency, CPT1AD, OMIM 255120) 是肉碱棕榈酰转移酶 1A(carnitine palmitoyl transferase 1A, CPT1A) 活性缺乏或降低导致的长链脂肪酸

氧化障碍性疾病, 为罕见的常染色体隐性遗传性疾病, 由 CPT1A 基因变异所致。CPT1AD 临床罕见, 据新生儿大样本筛查统计, 美国、德国、澳大利亚的新生儿患病率低于 1:200 万 ~ 1:75 万^[1], 我国患病率

情况未见报道。国际上在1981年由Bougnères等^[2]首次报道,国内仅报道2例^[3-4]。该病临床表现多样、轻重程度各异,重者多起病急骤,出现代谢危象、肝性脑病,甚至猝死等,早期诊断困难,确诊依赖于血液酰基肉碱谱及基因检测。本研究报道1例由CPT1A基因单亲二倍体(uniparental disomy, UPD)纯合突变所致的CPT1AD,分析其临床及遗传学特征,以提高临床医师对CPT1AD的认识,避免误诊及漏诊。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取河南省儿童医院内分泌遗传代谢科诊断的1例CPT1AD病儿为研究对象。病儿父母均签署知情同意书。本研究符合世界医学学会《赫尔辛基宣言》相关要求。

1.2 方法

1.2.1 临床资料收集 回顾性收集1例CPT1AD病儿的临床资料,包括病史与家族遗传史、入院体格检查及辅助检查结果。

1.2.2 血液氨基酸、酰基肉碱谱及尿液有机酸分析

使用干血滤纸片液相串联质谱(tandem mass spectrometry, MS-MS)方法分析血液氨基酸及酰基肉碱含量,使用尿液气相色谱-质谱(gas chromatography-mass spectrometry, GC-MS)方法分析尿液有机酸含量。

1.2.3 全外显子组测序 经病儿监护人知情同意后,用EDTA抗凝管抽取病儿及其父母外周静脉血样各2 mL,由北京迈基诺医学检验所进行全外显子组测序,参考GRCh37/hg19基因组,对变异进行比对分析,筛选出疾病相关变异。对可疑致病变异行Sanger测序验证。根据美国医学遗传学与基因组学学会(American College of Medical Genetics and Genomics, ACMG)《遗传变异分类标准与指南》^[5],对变异进行致病性判定。最终根据临床表型符合程度、遗传方式、变异致病性等筛选出阳性变异。

1.2.4 纯合性片段(run of homozygosity, ROH)分析 采用UPD基因数据处理软件(AutoMap、UPUio),根据全外显子组测序数据对单核苷酸变异检测结果判断先证者基因组中的纯合性序列,结合全外显子组测序数据对拷贝数变异CNV检测结果排除纯合性序列中的缺失变异和杂合性丢失变异,得到单亲同二体区间。

2 结果

2.1 临床资料 病儿为2岁8个月男童,以“发热5 d,嗜睡1 d,反复抽搐11 h”为代主诉入院。入院5 d前无明显诱因出现发热,热峰38.8℃,口服布洛芬后可降至正常但易反复,伴呕吐3次,呕吐物为内容

物,非喷射性,偶有咳嗽,无腹痛、腹泻,无皮疹、抽搐及呼吸困难等,先后至当地诊所及妇幼保健院给予口服“小儿热速清颗粒、小儿鸡内金咀嚼片”等治疗,仍反复发热。1 d前出现嗜睡,伴烦躁,转至上医院,考虑“脑炎?”予美罗培南抗感染,甘露醇降颅压等对症治疗,住院期间测末梢血糖<1.1 mmol/L,同期测血酮体0.4 mmol/L,立即予静脉输注葡萄糖对症治疗。11 h前突然出现抽搐,表现为双眼上翻、四肢挛缩抖动,持续约50 s后自行缓解,间隔4~6 min再次出现抽搐,表现同前,反复抽搐共3次,测随机血糖1.2 mmol/L,同期血酮体0.7 mmol/L,立即给予补充含糖液并转入当地医院ICU治疗,因反复低血糖、抽搐原因不明由急诊120转入河南省儿童医院儿科重症监护室(PICU)。既往体质一般,传染病史、过敏史、手术外伤史、输血史、预防接种史无特殊。病儿系G2P2,足月剖宫产,出生体质量3.5 kg。生后无抢救窒息史。生后人工喂养至今,6个月添加辅食,大运动发育正常。病儿父母均体健,否认家族性遗传疾病史。

入院查体:体温37.4℃,脉搏167次/分,呼吸48次/分,血压78/44 mmHg(1 mmHg=0.133 kPa),双腔鼻导管吸氧下经皮氧饱和度(saturation of peripheral oxygen, SPO₂)92%,身长90 cm,体质量12 kg,意识模糊,反应差,全身皮肤无黄染、皮疹及出血点,头颅无畸形,面色苍白,结膜苍白,双侧瞳孔等大等圆,直径2 mm,对光反射迟钝,口唇黏膜苍白,鼻氧管吸氧下口唇无发绀,颈抵抗,双肺呼吸音粗,可闻及少量细湿啰音,心音有力,律齐,心前区未闻及明显病理性杂音。腹软,肝右肋下3 cm,质硬,脾未触及肿大,未触及包块,肠鸣音正常。四肢肌张力正常,膝腱反射存在,布氏征阴性,双侧巴氏征阳性,双侧克氏征阴性,四肢末梢温,毛细血管再充盈时间(capillary refill time, CRT)3 s。

入院辅助检查:血气分析提示存在轻度代谢性酸中毒,复查后大致正常;血乳酸正常;凝血功能:凝血酶原时间16.10 s,凝血酶原活动度66.5%,部分活化凝血酶原时间46.20 s,纤维蛋白原浓度1.44 g/L,余指标正常;凝血因子全套活性测定、APTT纠正试验未见异常。血常规:血红蛋白68 g/L,余指标大致正常;贫血五项、红细胞渗透脆性试验、溶血试验、直接抗人球蛋白实验、骨髓穿刺结果均未见异常。尿、粪常规,电解质大致正常;降钙素原10.680 μg/L,白细胞介素(IL)-6为27.17 ng/L;红细胞沉降率、免疫功能、感染三项、乙肝五项无明显异常;胰岛素<0.2 mU/L, C肽0.882 μg/L,同期静脉血糖6.6 mmol/L,糖化血红蛋白4.01%;入院后监测末梢血糖

正常,酮体正常;血氨、肝肾功能、肌酸激酶、甘油三酯等指标升高明显。腹部彩超提示肝大,肋下 34.7 mm;肝脏 CT 提示肝脏密度普遍减低;胸片提示两肺纹理粗多;心电图及心脏彩超未见明显异常;头颅磁共振检查提示双侧大脑半球灰白质分界不清,磁共振成像液体衰减反转恢复序列 (FLAIR) 及弥散信号异常,考虑脑实质肿胀。

2.2 血液氨基酸、酰基肉碱谱及尿液有机酸分析结果 血液氨基酸及尿液有机酸浓度正常,血液酰基肉碱检测提示游离肉碱 (free carnitine, C0) 307.56 $\mu\text{mol/L}$ 、C0/(C16+C18) 2 196.86,均显著增高。十六碳烯酰肉碱 (C16) 0.09 $\mu\text{mol/L}$ 、十八碳酰肉碱 (octadecanoylcarnitine, C18) 0.05 $\mu\text{mol/L}$ 、十八碳烯酰肉碱 (octadecenoylcarnitine, C18: 1) 0.05 $\mu\text{mol/L}$ 、十八碳二烯酰肉碱 (octadecadienylcarnitine, C18: 2) 0.02 $\mu\text{mol/L}$ 均明显降低。

2.3 全外显子组测序及 Sanger 验证结果 基因检测结果显示 11 号染色体上 CPT1A 基因 (NM_001876.4) 第 7 外显子 c.727C>T (p.Arg243*) 纯合突变,使 727 号核苷酸由胞嘧啶变为胸腺嘧啶 (c.727C>T),导致第 243 号氨基酸由精氨酸变为终止子 (p.Arg243*),根据 ACMG 指南,该变异初步判定为致病性变异 (PVS1+PM2_supporting+PM3_strong+PP4)。CPT1A 基因另一纯合突变位于第 11 外显子 c.1165G>A (p.Val389Ile),使 1165 号核苷酸由鸟嘌呤变为腺嘌呤 (c.1165G>A),导致第 389 号氨基酸由缬氨酸变为异亮氨酸 (p.Val389Ile),根据 ACMG 指南,该变异初步判定为临床意义未明 (PM2_supporting+PP4),Sanger 测序结果显示,父亲在两个位点均为野生型,母亲在两个位点为杂合变异。ROH 分析提示包括 CPT1A 基因 c.727 和 c.1165 位点在外的 11q13.1-q22.1 存在单亲同二体,结合 Sanger 测序结果提示为母源性片段性单亲同二体。

2.4 治疗及随访 入 PICU 后予鼻导管吸氧、心电监护监测生命体征、监测血糖、抗感染、甘露醇降颅压、双环醇片保肝、补充高糖液体 (糖浓度 12%)、雾化、维持内环境平衡等对症治疗,病情稳定转至内分泌遗传代谢科继续治疗,予低脂高碳水饮食指导,病情稳定后出院并遵医嘱坚持低脂高碳水饮食、睡前生玉米淀粉喂养,避免饥饿、感染。出院 2 周后至门诊复诊,复查凝血功能较前好转,血红蛋白较前升至正常范围,肝功能、血脂、肾功能较前降至正常范围,未再出现低血糖及抽搐症状发作。6 个月后复查头颅磁共振提示原弥散受限基本恢复,复查肝脏彩超正常。

3 讨论

肉碱棕榈酰转移酶 I (carnitine palmitoyl transferase 1, CPT1) 定位于线粒体外膜的内侧,催化长链脂酰 CoA 与肉碱合成脂酰肉碱,使脂肪酸进入线粒体基质,是脂肪酸 β 氧化反应的第一个限速酶^[6]。CPT1 根据组织特异性分为肝脏型 (CPT1A)、肌肉型 (CPT1B)、脑型 (CPT1C),其中 CPT1A 广泛表达于肝脏、肾脏、胰腺、脂肪组织、淋巴细胞和成纤维细胞中,是人类致病的主要类型,由 CPT1A 基因变异所致^[7]。CPT1A 基因位于染色体 11q13.1-13.5,包含 20 个外显子,共编码 773 个氨基酸,迄今已检测出 30 余种变异,多为单个碱基置换^[8-9]。CPT1A 基因相关的变异存在一定的种族特异性,据报道 Gly710Glu 多见于阿拉斯加和美国哈特派族^[10],Pro479Leu 在加拿大北部、丹麦格陵兰岛、哥伦比亚的奴比特人、美国阿拉斯加本土人群中较常见^[11-12]。中国报道的 2 例病儿均为复合杂合变异,两者存在共同的变异位点 c.2201T>C (p.F734S),余变异位点 c.1846G>A (p.Val616Met)、c.1787T>C (p.Leu596Pro) 为首次报道^[3-4]。本病儿测序结果显示 CPT1A 基因为母源性片断性单亲同二体所致的 c.727C>T (p.Arg243*) 和 c.1165G>A (p.Val389Ile) 纯合突变,其中 p.Arg243* 为功能缺失型变异,是致病的主要原因,而 p.Val389Ile 经蛋白功能预测软件 REVEL 预测为可能良性,致病评级为临床意义未明,可能是次要致病原因。UPD 是指染色体核型中两条同源染色体或部分染色体片段均遗传自一个亲本的现象,导致基因纯合突变引起的常染色体隐性遗传病,在活产儿中的发生率约为 1/3 500,且母源性 UPD 发生率约为父源性 UPD 的 3 倍^[13]。本例病儿为母源片断性 UPD 所致纯合突变导致的 CPT1AD,该种变异类型国内外尚未见报道,丰富了 CPT1A 基因变异谱。

CPT1AD 首次发病年龄范围 0~2 岁,显著特点为起病急、复发频率高、病死率高^[14]。在疾病未诊断前或缓解期时多无临床症状,但在饥饿、感染等应激情况下会出现急性发作,重者起病急骤,出现代谢危象及肝性脑病,甚至危及生命,易被误诊为 Reye 综合征或癫痫、脑炎等中枢神经系统疾病^[15]。典型临床表现为低酮性低血糖或肝性脑病所致的呕吐、意识改变、惊厥、昏迷、肝大伴转氨酶、凝血功能异常,以及血脂增高甚至猝死等,可伴有酸中毒、碱性尿、磷酸盐排出增多及肾小管性酸中毒^[12,16]。脑部远期损害主要取决于低血糖、肝性脑病的严重程度^[17]。CPT1AD 临床表现上与其他脂肪酸氧化障碍性疾病相似,但通常无心肌、骨骼肌损害表现,血液 C0、C0/(C16+C18) 升高有助于区分 CPT1AD 与其

他脂肪酸氧化缺陷^[18-19]。本患儿具有CPT1AD典型临床表现,在幼儿期发病,既往无低血糖及抽搐表现,生长发育同同龄儿,此次有发热,病程中有呕吐,存在感染、能量不足诱因,临床表现为频繁低酮性低血糖,并伴随嗜睡、反复抽搐等神经系统表现,早期诊断不明,入院后相关检查结果提示存在低血糖、转氨酶升高、高甘油三酯、肌酸激酶升高、高血氨等表现。血液酰基肉碱分析示C0、C0/(C16+C18)显著增高,多种长链酰基肉碱C16、C18、C18:1、C18:2降低,提示CPT1AD,基因检测回示后支持该诊断。

目前尚无针对CPT1AD的特异性药物,其基本治疗原则为避免饥饿、感染等诱因,饮食控制是主要的治疗方法。低脂高碳水化合物饮食可以减少脂肪动员并增加糖原储备,避免低血糖发作。对于小年龄儿童,尤其是3个月以下的婴儿,推荐多餐制。当急性低血糖发作时,应迅速静脉输注10%葡萄糖并在血糖纠正后持续应用以促进肝糖原合成。本例患儿在急性代谢紊乱期给予高糖液体输注、抗感染及保肝、维持内环境稳定等对症支持治疗,待急性代谢紊乱状态纠正后予低脂高碳水化合物饮食、睡前应用生玉米淀粉维持血糖,出院2周后至门诊随访,血氨、转氨酶、肌酸激酶等相关异常指标均降至正常范围,监测血糖正常。6月后复查头颅磁共振提示原弥散受限基本恢复,复查肝脏彩超正常。

综上所述,CPT1AD是一种罕见的脂肪酸氧化障碍性疾病,由CPT1A基因变异所致,临床表现各异,及时筛查和早期诊断尤为重要。新生儿血液酰基肉碱分析可用于该疾病筛查,基因检测可进一步确诊并用于产前诊断,使患者在无症状时期或疾病早期即开始治疗,避免脏器损害,显著改善预后。

参考文献

- [1] Lindner M, Hoffmann GF, Matern D. Newborn screening for disorders of fatty-acid oxidation: experience and recommendations from an expert meeting [J]. *J Inher Metab Dis*, 2010, 33(5): 521-526.
- [2] Bougnères PF, Saudubray JM, Marsac C, et al. Fasting hypoglycemia resulting from hepatic carnitine palmitoyl transferase deficiency [J]. *J Pediatr*, 1981, 98(5): 742-746.
- [3] 崔冬,胡宇慧,沈丹,等.一例肉碱棕榈酰转移酶1A缺乏症患儿的临床特点及基因突变分析[J]. *中华医学遗传学杂志*, 2017, 34(2): 228-231.
- [4] 周珍,杨理明,廖红梅,等.一例肉碱棕榈酰转移酶1A缺乏症患儿的临床及CPT1A基因变异研究 [J]. *中华医学遗传学杂志*, 2021, 38(2): 184-187.
- [5] 王秋菊,沈亦平,陈少科,等.遗传变异分类标准与指南[J]. *中*

国科学:生命科学, 2017, 47(6): 668-688.

- [6] Houten SM, Violante S, Ventura FV, et al. The biochemistry and physiology of mitochondrial fatty acid β -oxidation and its genetic disorders [J]. *Annu Rev Physiol*, 2016, 78: 23-44.
- [7] Bonnefont JP, Djouadi F, Prip-Buus C, et al. Carnitine palmitoyl-transferases 1 and 2: biochemical, molecular and medical aspects [J]. *Mol Aspects Med*, 2004, 25(5/6): 495-520.
- [8] Britton CH, Mackey DW, Esser V, et al. Fine chromosome mapping of the genes for human liver and muscle carnitine palmitoyl-transferase I (CPT1A and CPT1B) [J]. *Genomics*, 1997, 40(1): 209-211.
- [9] McGarry JD, Leatherman GF, Foster DW. Carnitine palmitoyl-transferase I. The site of inhibition of hepatic fatty acid oxidation by malonyl-CoA [J]. *Journal of Biological Chemistry*, 1978, 253(12): 4128-4136.
- [10] Prasad C, Johnson JP, Bonnefont JP, et al. Hepatic carnitine palmitoyl transferase 1 (CPT1 A) deficiency in North American Hutterites (Canadian and American): evidence for a founder effect and results of a pilot study on a DNA-based newborn screening program [J]. *Mol Genet Metab*, 2001, 73(1): 55-63.
- [11] Rajakumar C, Ban MR, Cao H, et al. Carnitine palmitoyltransferase IA polymorphism P479L is common in Greenland Inuit and is associated with elevated plasma apolipoprotein A-I [J]. *J Lipid Res*, 2009, 50(6): 1223-1228.
- [12] Collins SA, Sinclair G, McIntosh S, et al. Carnitine palmitoyl-transferase 1A (CPT1A) P479L prevalence in live newborns in Yukon, Northwest Territories, and Nunavut [J]. *Mol Genet Metab*, 2010, 101(2/3): 200-204.
- [13] Yamazawa K, Ogata T, Ferguson-Smith AC. Uniparental disomy and human disease: an overview [J]. *Am J Med Genet C Semin Med Genet*, 2010, 154C(3): 329-334.
- [14] Bellusci M, Quijada-Fraile P, Barrio-Carreras D, et al. Carnitine palmitoyltransferase 1A deficiency: abnormal muscle biopsy findings in a child presenting with Reye's syndrome [J]. *J Inher Metab Dis*, 2017, 40(5): 751-752.
- [15] Dykema DM. Carnitine palmitoyltransferase-1A deficiency: a look at classic and arctic variants [J]. *Adv Neonatal Care*, 2012, 12(1): 23-27.
- [16] Liang K. Mitochondrial CPT1A: insights into structure, function, and basis for drug development [J]. *Front Pharmacol*, 2023, 14: 1160440. DOI: 10.3389/fphar.2023.1160440.
- [17] Balci MC, Karaca M, Selamioglu A, et al. A different perspective into clinical symptoms in CPT I deficiency [J]. *Mol Genet Metab Rep*, 2024, 38: 101032. DOI: 10.1016/j.ymgmr.2023.101032.
- [18] Fingerhut R, Röschinger W, Muntau AC, et al. Hepatic carnitine palmitoyltransferase I deficiency: acylcarnitine profiles in blood spots are highly specific [J]. *Clin Chem*, 2001, 47(10): 1763-1768.
- [19] Sim KG, Wiley V, Carpenter K, et al. Carnitine palmitoyltransferase I deficiency in neonate identified by dried blood spot free carnitine and acylcarnitine profile [J]. *J Inher Metab Dis*, 2001, 24(1): 51-59.

(收稿日期:2025-07-23,修回日期:2025-09-10)