

- urinary elimination [J/OL]. PLoS One, 2014, 9(1): e85258. <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0085258>.DOI: 10.1371/journal.pone.0085258.
- [38] Lecarpentier E, Zsengeller ZK, Salahuddin S, et al. Total versus free placental growth factor levels in the pathogenesis of pre-eclampsia[J]. Hypertension, 2020, 76(3): 875-883.
- [39] Rolnik DL, Wright D, Poon LC, et al. Aspirin versus placebo in pregnancies at high risk for preterm preeclampsia [J]. N Engl J Med, 2017, 377(7): 613-622.
- [40] 赫英东, 陈倩. 阿司匹林预防子痫前期的局限性和临床应用选择[J]. 中国实用妇科与产科杂志, 2021, 37(5): 519-522.
- [41] Bartsch E, Medcalf KE, Park AL, et al. Clinical risk factors for pre-eclampsia determined in early pregnancy: systematic review and meta-analysis of large cohort studies [J]. BMJ, 2016, 353: i1753.DOI: 10.1136/bmj.i1753.
- [42] 乔宠, 杨小梅, 林其德. 子痫前期的流行病学研究进展[J]. 中国计划生育和妇产科, 2013, 5(6): 5-8.

(收稿日期:2024-03-05,修回日期:2024-04-28)

引用本文:沈嘉琳,俞敏,朱诗瑞,等.肉碱-酰基肉碱转位酶缺乏症1例并文献复习[J].安徽医药,2026,30(5): 1029-1032.DOI:10.3969/j.issn.1009-6469.2026.05.036.

◇临床医学◇



肉碱-酰基肉碱转位酶缺乏症1例并文献复习

沈嘉琳,俞敏,朱诗瑞,薛梅

作者单位:南京医科大学附属泰州人民医院新生儿科,江苏 泰州 225300

通信作者:薛梅,女,主任医师,硕士生导师,研究方向为早产儿脑损伤,Email:xuemei@njmu.edu.cn

基金项目:江苏省妇幼保健科研项目(F202331)

摘要 目的 探讨肉碱-酰基肉碱转位酶缺乏症(CACTD)的临床特征、生化标志及基因突变谱系,重点分析亚洲人群高频致病突变c.199-10T>G的分子机制、临床特征及治疗进展。**方法** 回顾性分析南京医科大学附属泰州人民医院新生儿科2024年11月18日收治的1例经全外显子测序确诊的CACTD患儿临床资料。**结果** (1)患儿为36周双胎之小,男婴,生后63h突发呼吸暂停、抽搐伴严重高氨血症(2066.6 μmol/L),特征性心肌损害(QT间期延长、室内传导阻滞)。串联质谱显示长链酰基肉碱谱显著升高[十六碳酰基肉碱(C16)18.810 μmol/L,十八碳酰基肉碱(C18:1)5.39 μmol/L]伴游离肉碱(C0)6.29 μmol/L降低。采用多模式干预策略:连续性肾脏替代治疗清除毒性代谢物、精氨酸联合左卡尼汀代谢调控、中链甘油三酯配方奶营养支持,患儿21日龄临床症状缓解出院。(2)基因检测发现SLC25A20基因内含子区c.199-10T>G纯合突变,父母均为携带者。该突变导致mRNA剪接异常,系东亚地区报道的最高频致病突变。**结论** 该研究系统报道c.199-10T>G突变与急性代谢危象及心肌损害的时序关联性,揭示该突变表型严重性及不良预后特征。对于不明原因的新生儿早期出现呼吸暂停、抽搐,伴心肌损伤者或猝死病例,需高度警惕CACTD或其他脂肪酸氧化障碍类疾病。推荐SLC25A20基因c.199-10T>G作为东亚人群CACTD首要筛查位点。

关键词 肉碱-酰基肉碱转位酶缺乏症; SLC25A20基因c.199-10T>G; 长链酰基肉碱谱; 新生儿代谢危象; 心肌损害

Carnitine-acylcarnitine translocase deficiency: a case report and literature review

Shen Jialin, Yu Min, Zhu Shirui, Xue Mei

Author Affiliation: Department of Neonatology, The Affiliated Taizhou People's Hospital of Nanjing Medical University, Taizhou, Jiangsu 225300, China

Abstract Objective To investigate the clinical characteristics, biochemical markers, and genetic mutation spectrum of carnitine-acylcarnitine translocase deficiency (CACTD), with a focus on the molecular mechanisms, clinical features and therapeutic advances of the Asian-prevalent pathogenic variant c.199-10T>G. **Methods** A retrospective analysis was conducted on the clinical data of a CACTD-confirmed neonate diagnosed via whole-exome sequencing at the Department of Neonatology, The Affiliated Taizhou People's Hospital of Nanjing Medical University in November 18, 2024. **Results** (1) The male infant was the smaller twin born at 36 weeks' gestation, who developed sudden-onset apnea and convulsions at 63 hours of life accompanied by life-threatening hyperammonemia (2066.6 μmol/L) and characteristic myocardial injury manifesting as prolonged QT interval and intraventricular block. Tandem mass spectrometry revealed significantly elevated long-chain acylcarnitines [Hexadecanoylcarnitine(C16)18.810 μmol/L; Octadecenoylcarnitine(C18:1)5.39 μmol/L] with decreased free carnitine (C0=6.29 μmol/L). A multidisciplinary therapeutic strategy was implemented, comprising continuous renal replacement therapy (CRRT) for toxic metabolite clearance, combined metabolic modulation with L-argi-

nine and levocarnitine, and nutritional support using medium-chain triglyceride-enriched formula. The infant was discharged at 21 days of age after clinical symptoms improved. (2) Genetic testing identified a homozygous splice-site mutation in SLC25A20 (c.199-10T>G), with heterozygous carrier parents. This intronic variant induces aberrant mRNA splicing and represents the most frequently reported pathogenic mutation in East Asian CACTD cohorts. **Conclusions** This study systematically establishes the temporal association of the c.199-10T>G mutation with acute metabolic crises and myocardial injury, revealing its phenotypic severity and poor prognostic characteristics. Unexplained neonatal apnea, convulsions with myocardial injury, or sudden death should raise high suspicion for CACTD or other fatty acid oxidation disorders. In East Asian populations, SLC25A20 c.199-10T>G is prioritized for CACTD screening.

Keywords Carnitine-acylcarnitine translocase deficiency; SLC25A20 c.199-10T>G; Long-chain acylcarnitine profile; Neonatal metabolic crisis; Myocardial injury

肉碱-酰基肉碱转位酶缺乏症(carnitine-acylcarnitine translocase deficiency, CACTD; OMIM: 212138)是由SLC25A20基因突变引起的常染色体隐性遗传病,其病理核心为线粒体膜肉碱转运障碍,导致长链脂肪酸 β 氧化受阻^[1]。自1992年首例报道以来,全球病例不足百例,新生儿期起病者病死率高。典型表现为高氨血症、心肌损伤、代谢危象及神经系统异常改变,血浆酰基肉碱谱可见C16~C18显著升高伴游离肉碱降低,基因检测可明确诊断,其中c.199-10T>G突变在亚洲人群中高频分布^[2]。现报道2024年收治的1例新生儿病例,入院时监测血糖4.1 mmol/L,但生后63 h出现反复呼吸暂停伴抽搐、室性心律失常,串联质谱提示长链酰基肉碱谱显著升高伴游离肉碱降低。基因检测显示SLC25A20基因c.199-10T>G纯合突变。文献复习表明,CACTD需通过新生儿串联质谱筛查实现早期识别,并优先筛查亚洲人群高频突变。尽管积极干预可延缓进展,但重症病儿预后极差,根治策略仍需探索。本研究强调:对新生儿不明原因呼吸暂停、抽搐,伴心肌损伤者,需立即行血氨、串联质谱及基因检测,以提高临床管理。

1 病例资料

1.1 临床资料 病儿男性(图1, III-2), 双胞胎小子, 5 min, 因“气促、口吐泡沫”于2024年11月18日住入南京医科大学附属泰州人民医院新生儿科。病儿为第3胎第2产, 胎龄36周, 在南京医科大学附属泰州人民医院产科经阴道分娩出生。出生时Apgar评分7~8分/1~5 min, 出生体质量2 180 g。该病儿生后即因“新生儿肺炎”收入新生儿重症监护病房(NICU)。病儿祖父母、外祖父母、父母均为江苏泰州人, 否认近亲婚配, 否认家族性遗传代谢病史。病儿祖父母(图1, I-1、I-2)、外祖父母(图1, I-3、I-4)、父亲(图1, II-1)身体健康。母亲(图1, II-2)妊娠合并先兆子痫, 2018年、2019年因异位妊娠流产2次, 此次妊娠系胚胎移植, 双胞胎妊娠(双绒双羊), 孕期正规产前检查, 未见异常。病儿有一姐姐(图1, III-1), 生后因“新生儿肺炎”治疗9 d后好转

出院, 出院后随访生长发育正常。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。

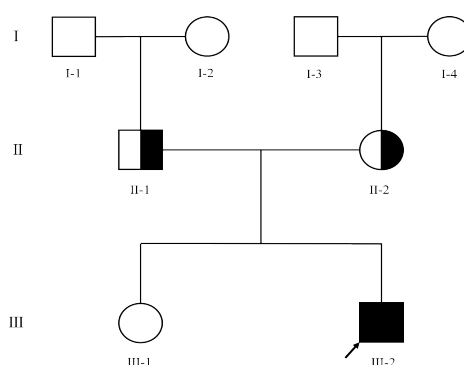


图1 肉碱-酰基肉碱转位酶缺乏症1例病儿(男性, III-2)家系系谱图

1.2 实验室检查 (1)入院生化检查:丙氨酸氨基转移酶(ALT)17 U/L, 天冬氨酸氨基转移酶(AST)82 U/L, 乳酸脱氢酶(LDH)407 U/L, 肌酸激酶(CK)216 U/L。病情变化时检查:血氨2 066.6 $\mu\text{mol/L}$, AST 92.2 U/L, ALT 22.2 U/L, LDH 793 U/L, CK 1656 U/L, CK同工酶135 U/L。(2)入院急性炎症因子降钙素原:0.076 $\mu\text{g/L}$, 白细胞介素(IL)-6:332.5 ng/L。(3)心电图提示:QT间期延长、室内传导阻滞。(4)心脏彩超显示左室收缩功能重度减退[左室射血分数(LVEF)25%];房间隔继发孔缺损;动脉导管未闭;二尖瓣轻度反流。(5)脑脊液检查未见明显异常。(6)头颅核磁共振(MRI)显示双侧脑室旁多发点线状T1高信号影, 考虑脑白质损伤;后颅窝少量硬膜下出血, 蛛网膜下腔出血。(7)病情变化后完善串联质谱:长链酰基肉碱谱显著升高[十六碳烯酰肉碱(C16)18.810 $\mu\text{mol/L}$, 十八碳烯酰肉碱(C18:1)5.39 $\mu\text{mol/L}$]伴游离肉碱(C0)6.29 $\mu\text{mol/L}$ 降低, 肉碱-酰基肉碱转位酶缺乏症可能。(8)基因检测:病儿SLC25A20基因c.199-10T>G纯合突变, 导致氨基酸发生剪接突变。根据ACMG指南, 该变异初步判定为致病性变异(Pathogenic) PVS1+PM3_VeryStrong+PP4。其父母均为c.199-10T>G杂合突变。(9)出院前复查心电图:窦性心律。(10)出院前复查串联质

谱: C16=10.73 $\mu\text{mol/L}$; C18: 1=3.35 $\mu\text{mol/L}$, 游离肉碱 C0=20.47 $\mu\text{mol/L}$ 。

1.3 治疗经过 采用多系统协同干预策略,按器官系统分层管理。

1.3.1 呼吸支持 生后即刻持续气道正压(CPAP)辅助通气[呼气末正压通气(PEEP) 5 cmH_2O (1 cmH_2O =0.098 kPa),吸入氧浓度(FiO_2)30%];生后 63 h:出现反复呼吸暂停伴心率下降(72次/分)、血氧饱和度(SpO_2)降低<85%,立即行气管插管机械通气(A/C模式),治疗 3 d后逐步撤离氧气。

1.3.2 代谢调控 生后 63 h血氨急升至 2 066.6 $\mu\text{mol/L}$,紧急启动连续性肾脏替代治疗(CRRT),联合 L-精氨酸静脉输注;14 h后血氨降至 93 $\mu\text{mol/L}$ (降幅 95.5%),停 CRRT;串联质谱回报结果:游离肉碱 6.29 $\mu\text{mol/L}$,启动左卡尼汀联合精氨酸代谢支持。

1.3.3 循环维护 心电图示 QT 间期延长及室内传导阻滞,予正性肌力支持:多巴胺联合多巴酚丁胺,同时予磷酸肌酸钠营养心肌治疗。

1.3.4 营养管理 分阶段肠内营养:生后 2 d鼻饲喂养;后因喂养不耐受改为全肠外营养;生后 7 d早期引入中链甘油三酯(MCT)配方奶(明治 MCT),逐步过渡至全量喂养。

1.3.5 抗感染策略 阶梯式抗生素治疗,生后即刻使用青霉素联合头孢他啶;病情变化后抗生素升级为美罗培南。

1.4 随访 生后 28 d门诊第 1 次随访:血氨 54.5 $\mu\text{mol/L}$;新生儿神经行为评分(NBNA):37分(行为能力扣 2 分,主动肌张力扣 1 分);全身运动(GMs)质量评估报告:单调性全身运动(PR)单调性。后病儿家长拒绝后续随访。

2 讨论

CACTD 作为一种罕见却致命的遗传代谢病,近年来在分子诊断与临床管理领域取得显著进展,但地域特异性基因变异与表型异质性仍构成重大挑战^[3]。

本病例作为完整记录 SLC25A20 基因 c.199-10T>G 纯合突变伴急性代谢危象及神经系统损害、心肌损伤的新生儿病例,不仅有效完善了该突变在东亚人群中的临床表型数据,更为深入理解基因型-表型关联提供了关键线索^[4-5]。该病儿于生后 63 h 出现呼吸暂停、抽搐伴暴发性高氨血症(峰值达 2 066.6 $\mu\text{mol/L}$)与 QT 间期显著延长(505 ms),病情进展速度呈现指数级恶化:血氨水平在生后 63 h 较正常值升高 11 倍,心肌损伤标志物肌酸激酶同工酶、肌酸激酶随后也攀升。这一疾病轨迹与传统理论“基因

突变的严重程度决定疾病的发病时间”不符^[6],提示可能与环境因素与基因互作在疾病表型表达中的调控机制相关^[7]。基于近期分子动力学模拟研究,c.199-10T>G 突变导致的异常 mRNA 剪切可能引发线粒体内膜脂质微环境紊乱,通过增强活性氧(ROS)生成加剧细胞器膜通透性转换,这一机制可部分解释本例中观察到的多器官衰竭的快速进展模式^[8]。值得关注的是,治疗过程中 CRRT 的早期介入与 MCT 配方奶的阶梯式引入展现出协同效应:在启动 CRRT 后 14 h 内,血氨水平从 2 066.6 $\mu\text{mol/L}$ 骤降至 93 $\mu\text{mol/L}$,降幅达 95.5%。QT 间期在出院前恢复正常,提示毒性代谢物的清除不仅改善代谢稳态,还可能逆转心肌电生理异常^[9]。动态监测数据显示,MCT 全量喂养 2 d 后,长链酰基肉碱 C16 浓度从 18.81 $\mu\text{mol/L}$ 降至 10.73 $\mu\text{mol/L}$,游离肉碱 C0 从 6.29 $\mu\text{mol/L}$ 升至 20.47 $\mu\text{mol/L}$,这一变化速率显著优于传统长链脂肪酸限制饮食方案,证实 CRRT 联合 MCT 代谢重构策略的有效性^[10]。

全球流行病学数据显示 CACTD 发病率有明显地区差异:中国香港地区发病率为 1/60 000,浙江省为 1/1 017 593,湖南省为 1/76 894,广州市至少为 1/100 000^[3],而高加索人群发病率仅 1/750 000~1/2 000 000。目前 HGMD 数据库已收录 42 种 SLC25A20 基因致病性变异,包括错义突变(20 例)、剪切突变(5 例)及结构变异等^[11],其中亚洲人群高频突变 c.199-10T>G(占 37.5%)可引发外显子 3~4 跳跃,导致膜结构域破坏及蛋白质功能丧失^[12]。该突变与严重表型相关,包括心肌病、呼吸衰竭、代谢紊乱及喂养困难^[1],其致病机制可能与突变位点位于内含子 2 保守套索分支区,影响 mRNA 剪接过程有关。这种基因型分布差异显示地域特异性筛查的必要性。

血浆酰基肉碱谱分析是 CACTD 诊断的核心依据。本例病儿长链酰基肉碱 C16 浓度达 18.81 $\mu\text{mol/L}$,符合典型 CACTD 特征。动态监测显示,MCT 全量喂养 2 d 后,C16 浓度从 18.81 $\mu\text{mol/L}$ 降至 10.73 $\mu\text{mol/L}$,C0 从 6.29 $\mu\text{mol/L}$ 升至 20.47 $\mu\text{mol/L}$,证实代谢重构策略的有效性。然而,基层医疗机构的串联质谱覆盖率不足,导致漏诊风险。此外,高氨血症易被误诊为尿素循环障碍^[13],但其机制不同:CACTD 中氨升高源于长链酰基肉碱抑制氨甲酰磷酸合成酶 I(CPS1)活性^[14],本病例中,血氨水平与心肌损伤标志物均升高,提示氨毒性可能协同加重器官损伤。

本例采用分层治疗策略:急性期以 CRRT 快速清除毒性代谢物、限制长链脂肪酸摄入、补充左卡

尼汀重建肉碱池。病儿出院前复查心电图恢复正常,提示毒性代谢物清除可直接逆转心肌电生理异常。动物实验表明,C16酰基肉碱在10 $\mu\text{mol/L}$ 浓度下可能通过加速ROS的产生和增加线粒体通透性来损害大鼠脑室肌细胞的线粒体功能^[12],而CRRT通过降低C16浓度缓解上述效应。

左卡尼汀作为脂肪酸 β 氧化过程中的关键载体分子,在CACTD的治疗中具有双重作用机制。本例串联质谱回报显示游离肉碱浓度仅为6.29 $\mu\text{mol/L}$,提示严重肉碱耗竭,遂启动左卡尼汀联合精氨酸代谢支持。一方面,外源性左卡尼汀可通过结合蓄积的长链酰基肉碱形成水溶性复合物,经肾脏排泄以减轻脂毒性^[15];另一方面,其通过残余转运蛋白活性促进中链脂肪酸氧化,部分代偿能量供应,缓解能量危机^[16]。值得注意的是,精氨酸的联用不仅通过促进尿素循环降低血氨,还可通过调节一氧化氮合成改善线粒体膜通透性^[17]。此外,脑组织能量供应中断及神经酰胺蓄积可能是其惊厥与意识障碍的重要诱因,这为未来针对神经系统保护的联合治疗策略提供了理论依据^[18]。

综上所述,本研究通过1例携带SLC25A20基因c.199-10T>G纯合突变的CACTD新生儿病例,系统揭示了该突变致病的分子机制、临床特征及治疗进展。c.199-10T>G在东亚人群中的高频分布与暴发性表型,提示地域特异性筛查与精准干预的必要性。尽管多模态治疗策略改善了急性期预后,但神经发育后遗症仍是重大难题。未来研究应致力于整合基因组编辑技术、精准药理学干预及跨学科协同创新体系,以系统攻克疾病诊疗中的分子机制障碍与临床转化瓶颈。

参考文献

- [1] Li Xiaoli, Shen Jian. One potential hotspot SLC25A20 gene variants in Chinese patients with carnitine-acylcarnitine translocase deficiency[J]. *Front Pediatr*, 2022, 10: 1029004. DOI: 10.3389/fped.2022.1029004.
- [2] Zhou Duo, Cheng Yi, Yin Xiaoshan, et al. Newborn screening for mitochondrial carnitine-acylcarnitine cycle disorders in Zhejiang province, China [J]. *Front Genet*, 2022, 13: 823687. DOI: 10.3389/fgene.2022.823687.
- [3] Ryder B, Inbar-feigenberg M, Glamuzina E, et al. New insights into carnitine-acylcarnitine translocase deficiency from 23 cases: management challenges and potential therapeutic approaches[J]. *J Inherit Metab Dis*, 2021, 44(4): 903-915.
- [4] Gan Zhongzhi, Wei Xiaofeng, Zheng Yingchun, et al. Loss-of-function SLC25A20 variant causes carnitine-acylcarnitine translocase deficiency by reducing SLC25A20 protein stability [J]. *Gene*, 2025, 940: 149201. DOI: 10.1016/j.gene.2024.149201.
- [5] 范馨,张改秀,朱彤,等. 戊二酸血症I型病儿5例临床及基因突变分析[J]. *安徽医药*, 2024, 28(8): 1629-1632.
- [6] Gracia B, Montes P, Gutierrez AM, et al. Protein-folding chaperones predict structure-function relationships and cancer risk in BRCA1 mutation carriers [J]. *Cell Rep*, 2024, 43(2): 113803. DOI: 10.1016/j.celrep.2024.113803.
- [7] Kwon D, Paul KC, Kusters C, et al. Interaction between traffic-related air pollution and Parkinson disease polygenic risk score [J/OL]. *JAMA Netw Open*, 2025, 8(3): e250854. <https://jamanetwork.com/journals/jamanetworkopen/fullarticle/2831648>. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2025.0854.
- [8] Aitken-Buck HM, Krause J, Zeller T, et al. Long-chain acylcarnitines and cardiac excitation-contraction coupling: links to arrhythmias [J]. *Front Physiol*, 2020, 11: 577856. DOI: 10.3389/fphys.2020.577856.
- [9] Chen Chunxia, Ma Jingjing, Duan Shujie, et al. Mitigation of ischemia/reperfusion injury via selenium nanoparticles: suppression of STAT1 to inhibit cardiomyocyte oxidative stress and inflammation [J]. *Biomaterials*, 2025, 318: 123119. DOI: 10.1016/j.biomaterials.2025.123119.
- [10] Koves TR, Zhang Guofang, Davidson MT, et al. Pyruvate-supported flux through medium-chain ketothiolase promotes mitochondrial lipid tolerance in cardiac and skeletal muscles [J/OL]. *Cell Metab*, 2023, 35(6): 1038-1056.e8. <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC10330230/>. DOI: 10.1016/j.cmet.2023.03.016.
- [11] Carmona SMG, Abacan MAR, Alcausin MMLB. Carnitine-acylcarnitine translocase deficiency with c.199-10T>G mutation in two filipino neonates detected through parental carrier testing [J]. *Int J Neonatal Screen*, 2023, 9(1): 4.
- [12] Xiang Feng, Zhang Zhimin, Xie Jingchen, et al. Comprehensive review of the expanding roles of the carnitine pool in metabolic physiology: beyond fatty acid oxidation [J]. *J Transl Med*, 2025, 23(1): 324.
- [13] 孙承凯,邱文娟. 尿素循环障碍急性期表现和管理[J]. *中国实用儿科杂志*, 2024, 39(11): 862-867.
- [14] Dambrova M, Makrecka-kuka M, Kuka J, et al. Acylcarnitines: nomenclature, biomarkers, therapeutic potential, drug targets, and clinical trials [J]. *Pharmacol Rev*, 2022, 74(3): 506-551.
- [15] Takashima H, Maruyama T, Abe M. Significance of levocarnitine treatment in dialysis patients [J]. *Nutrients*, 2021, 13(4): 1219.
- [16] Virmani MA, Cirulli M. The role of L-carnitine in mitochondria, prevention of metabolic inflexibility and disease initiation [J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(5): 2717.
- [17] Liu Shuai, Li Ning, Ji Jiajia n, et al. Double-edged sword of L-arginine in diabetes: exploring anti-inflammatory and antioxidant strategies [J]. *World J Diabetes*, 2025, 16(4): 104007. DOI: 10.4239/wjdv16i4.104007.
- [18] Cardoso LHD, Cecatto C, Ozola M, et al. Fatty acid β -oxidation in brain mitochondria: insights from high-resolution respirometry in mouse, rat and drosophila brain, ischemia and aging models [J]. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis*, 2025, 1871(1): 167544. DOI: 10.1016/j.bbdis.2024.167544.

(收稿日期:2025-05-09,修回日期:2025-06-23)