

让罕见病“不罕见”

DOI: 10.13406/j.cnki.cyx.002992

碳酸酐酶 VA 缺乏症的诊治进展

吴 静¹, 陈哲晖¹, 宋金青¹, 金 颖¹, 李梦秋¹, 张 尧¹, 张 静², 杨艳玲¹

(1. 北京大学第一医院儿科, 北京 10034; 2. 郑州大学第一附属医院儿科, 郑州 450052)

【摘要】线粒体碳酸酐酶 VA 缺乏症是一种罕见的遗传代谢病, 为常染色体隐性遗传病, 已报道的患儿在生后第 1 天至儿童早期(最迟 4 岁)发病, 导致高氨血症脑病, 并干扰多种线粒体酶活性, 导致糖异生及有氧化障碍、支链氨基酸分解与尿素循环障碍。编码人类线粒体碳酸酐酶 VA 的基因 CA5A 于 1993 年被克隆, 定位于 16q24.3 区域, 但直至 2014 年 van Karnebeek 等才报道了首例由碳酸酐酶 VA 缺陷导致的人类疾病。迄今报道不足 30 例, 在南亚地区报道较多, 全球发病率不详。

【关键词】碳酸酐酶 VA; 高氨血症; 尿素循环障碍

【中图分类号】R72

【文献标志码】A

【收稿日期】2021-10-21

Advances in the diagnosis and treatment of carbonic anhydrase VA deficiency

Wu Jing¹, Chen Zhehui¹, Song Jinqing¹, Jin Ying¹, Li Mengqiu¹, Zhang Yao¹, Zhang Jing², Yang Yanling¹

(1. Department of Pediatrics, Peking University First Hospital; 2. Department of Pediatrics, First Affiliated Hospital of Zhengzhou University)

【Abstract】Mitochondrial carbonic anhydrase VA deficiency is a rare autosomal recessive disease that can lead to hyperammoniacal encephalopathy. The reported cases had the onset of hyperammoniacal encephalopathy from newborn period (the first day of life) to early childhood (up to the age of 4 years). It would interfere with the activities of a variety of mitochondrial enzymes and result in gluconeogenesis and aerobic oxidation disorders, branched chain amino acids catabolism and urea cycle disorders. Human mitochondrial carbonic anhydrase VA gene CA5A was originally cloned and located in 16q24.3 region in 1993, but the first case of disease caused by carbonic anhydrase VA deficiency was reported in 2014 by van Karnebeek et al. So far, only less than 30 cases have been reported world-wide, among which mostly described patients came from the South Asia, and the global incidence is unknown.

【Key words】carbonic anhydrase VA; hyperammonia; urea cycle disorders

线粒体碳酸酐酶 VA 缺乏症(OMIM 615751)是近年来发现的一种极其罕见、可治疗的遗传代谢病^[1]。患儿在生命早期表现为高氨血症危象, 往往伴有呼吸性碱中毒合并代谢性酸中毒、乳酸性酸中毒、低血糖症和持续酮尿, 一般不会遗留严重神经系统后遗症^[2]。由于缺乏特异性的生化标志物, 容易被误诊和漏诊, 近年来陆续有死亡病例的报道^[3-4]。全面认识、早期诊断并实现全生命周期的规范化管理, 是提高碳酸酐酶 VA 缺乏症患儿及其家庭生存质量的关键。

1 病因及发病机制

碳酸酐酶是一类锌金属酶, 分布于不同组织及亚细胞定位, 将二氧化碳可逆性水合为 HCO_3^- 。 HCO_3^- 一方面维持机体

的酸碱平衡, 另一方面为 4 种肝线粒体酶包括氨基甲酰磷酸合成酶 1、3-甲基巴豆酰辅酶 A 羧化酶、丙酰辅酶 A 羧化酶和丙酮酸羧化酶提供底物。 HCO_3^- 本身不能自由穿梭线粒体膜。已知 15 种碳酸酐酶同工酶, 多位于细胞质、细胞膜或分泌型蛋白, 碳酸酐酶 V 是唯一在线粒体表达的同工酶, 包含 VA 和 VB 两种亚型^[5-7]。二者在基因定位、保守性及不同物种组织分布等方面均存在较大差异^[5, 8]。编码碳酸酐酶 VB 的 CA5B 基因定位于 Xp22.1 区域^[9], 在人的心脏、骨骼肌、胰腺、肾脏、唾液腺和脊髓广泛表达, 在人的肝脏组织中没有表达, 在小鼠脑、心脏、肺、肝脏、肾脏、脾、肠、睾丸及肌肉均有表达, 其功能目前尚不清楚。编码碳酸酐酶 VA 的 CA5A 基因定位于 16q24.3^[6, 9-10], 在人类仅在肝脏表达, 小鼠肝脏、骨骼肌和肾脏均有表达。碳酸酐酶 VA 为肝线粒体提供 HCO_3^- ^[11], 使糖异生、支链氨基酸分解代谢和尿素循环等多种重要的生理过程顺利进行^[11-12]。虽然目前尚无人类碳酸酐酶 VB 缺乏症的病例报道, 碳酸酐酶 VA 和 VB 双基因敲除小鼠会出现更严重的高氨血症、低血糖症, 生长受限、生育能力受损, 存活时间短, 表明二者协同作用参与尿素生成和血糖的调节过程^[13]。

作者介绍: 吴 静, Email: fccwj@zhu.edu.cn,

研究方向: 儿童内分泌遗传代谢。

通信作者: 杨艳玲, Email: organic.acid@vip.126.com。

基金项目: 国家重点研发计划资助项目(编号: 2019YFC1005100)。

优先出版: <https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1046.R.20220330.1300.026.html>
(2022-04-01)

CA5A 全长 50 kb, 包含 7 个外显子和 6 个内含子, 编码碳酸酐酶 VA 305 个氨基酸^[4,14]。目前报道了 11 种致病变异, 单个碱基变异占 45%, 缺失变异占 55%。大多数变异集中在外显子 6 区域, 其中 c.721G>A (p.Glu241Lys) 和 c.619-3420_c.774+502del4078bp (p.Asp207_Gln258del) 2 种变异最常见, 多集中于南亚人群^[4,14]。碳酸酐酶 VA 包含 4 个已知结构域(线粒体转位信号肽、锌结合位点、催化结构域和底物结合结构域)。锌离子与碳酸酐酶 VA 的结合对于维系其催化活性不可或缺。研究表明, CA5A 外显子 4 包含锌结合位点 p.His155 和催化结构域, 而底物结合结构域位于外显子 6^[4,14]。2 个外显子区域的框内缺失突变通过消除酶活性的关键残基, 导致碳酸酐酶 VA 产量及活性明显下降, 热稳定性降低^[4], 这与发热时引发代谢危象密切相关。p.Ser233 残基位于底物结合区域, 在不同物种间和已知碳酸酐酶同工酶中高度保守。p.Asn45Lys 和 p.Asn46Lys 是 2 个最为常见的多态性变异, 位于酶的 N 端区域, 远离活性位点, 对酶活性和热稳定性均无影响^[4]。碳酸酐酶 VA 存在假基因 CA5AP1, 映射到 16 号染色体的不同区域, 位于 16p11.2-p12^[9]。真假基因之间内含子序列比对存在高度同源性(95%)。CA5AP1 含有 CA5A 外显子 3~7 和内含子 3~6 的同源序列^[9], CA5AP1 的每个外显子区域均存在几个碱基的替换, 外显子 4 存在 2 bp 碱基缺失^[6,9-10]。

迄今研究结果显示, 碳酸酐酶 VA 缺乏限制线粒体 HCO_3^- 的产生影响上述 4 种 HCO_3^- 依赖性线粒体酶的酶促反应速度, 但其临床进程相对良好。有学者推测, 线粒体中 CO_2 的非酶促水合能够提供足够的 HCO_3^- , 降低死亡的发生。4 种酶中任何一种缺乏, 临床表型均较重, 通常在新生儿期发病, 致死、致残率极高^[13]。碳酸酐酶 VA 缺乏时高氨血症较为突出, 推测由于 HCO_3^- 供给不足致氨甲酰磷酸合成酶 1 无法将氨转化为氨甲酰磷酸, 尿素循环受阻, 瓜氨酸、鸟氨酸和精氨酸水平往往不受影响, 谷氨酰胺可升高。而其他 3 种羧化酶的酶促反应降低会导致草酰乙酸及琥珀酸生成不足, 干扰糖异生、糖有氧化、三羧酸循环等过程, 同时导致亮氨酸等支链氨基酸分解代谢受阻, 乳酸、 β -羟基丁酸、丙酮酸、丙酰甘氨酸、3-羟基丁酸和乙酰乙酸等非特异性酸性代谢产物产生增加^[14]。

2 临床表现

碳酸酐酶 VA 缺乏症发病率不详, 迄今仅报道了 21 例^[1]。患者临床表现不同, 缺乏特异性, 出生时正常, 多在新生儿期 (<5 d, 15/21) 和婴幼儿期 (5~20 个月, 5/21) 出现高氨血症性脑病, 表现为烦躁、嗜睡、喂养困难、呼吸急促、黄疸、心动过速^[14-15], 少数患儿合并难治性癫痫发作和收缩期高血压, 伴低血糖和高乳酸血症, 严重者死亡^[15-17]。少数在儿童早期 (4 岁, 1/21) 发病^[14]。大多数存活者预后良好^[1-2,15], 发作间期发育正常, 部分患儿表现为发作性呕吐、轻度学习困难、语言发育延迟、运动协调障碍、多动、自我导向行为障碍等^[2,16-17]。但是, 患者生化异常与临床结局不一致^[3]。通常情况下, 具有 CA5A 双

等位基因致病变异者会发病, 同一家族中患病个体临床异质度较大, 亦有报道青春期后仍无临床症状者^[14]。

65% 的碳酸酐酶 VA 缺乏症患儿仅出现 1 次代谢危象, 之后即使相关治疗药物逐渐减量, 病情保持稳定。35% 的患儿反复代谢紊乱, 多因以下 2 个因素触发^[4]: 饥饿、疲劳、发热等应激状态诱发机体蛋白质分解代谢, 增加对 HCO_3^- 的需求量; 发热进一步降低碳酸酐酶 VA 突变体的热稳定性, 降低残存酶活性的同时, 还导致碳酸酐酶 VA 在肝线粒体中半衰期缩短。多数患儿代谢失代偿发作频率随年龄增长而减少。有学者认为, 新生小鼠碳酸酐酶 VB 表达不充分或功能不成熟。随年龄增长, 蛋白功能逐渐稳定, 一定程度上弥补了碳酸酐酶 VA 的功能缺陷。然而, 碳酸酐酶 VB 不在人的肝脏组织中表达。因此, 更为合理的解释是即使在没有碳酸酐酶 VA 的情况下, HCO_3^- 可通过非酶促反应产生并满足底物需求, 能确保稳定时期 4 种线粒体酶正常发挥作用。这一点似乎在 1 例存在 CA5A 外显子 6 区域 4 kb 纯合缺失的患者中得到证实。该患儿肝脏完全检测不到碳酸酐酶的表达, 但其临床表型并不比另外 2 个具有剪接位点突变和错义突变等残留部分碳酸酐酶活性的患儿更严重^[14]。需要警惕的是, 少数患儿出现反复多次的代谢危象发作, 最终死亡。

3 实验室检查

碳酸酐酶 VA 缺乏症患儿血液生化检测无特异性表现, 血氨升高, 国外报道患儿急性发作期高达 238~1150 $\mu\text{mol/L}$ ^[14], 合并代谢性酸中毒、呼吸性碱中毒、高乳酸血症、电解质紊乱(高钠血症)^[3]、低血糖发作, 肝功能可正常, 亦可出现血清谷丙转氨酶和谷草转氨酶升高, 罕见暴发性肝衰竭。尿酮可升高或阴性; 血糖也可以正常; 血游离脂肪酸及酰基肉碱谱多数情况下正常^[16]; 推测与细胞质中乙酰辅酶 A 羧化酶 2 同工酶活性不受线粒体 HCO_3^- 生成减少的影响有关。个别患者血液游离肉碱和总肉碱水平低于正常, 静脉短期补充左卡尼汀后, 多次复查均提示酰基肉碱谱升高^[15]。气相色谱质谱分析法测定尿有机酸显示乳酸、 β -羟基丁酸、丙酮酸、丙酰甘氨酸、3-羟基丁酸、乙酰乙酸及羧化酶底物和相关代谢物非特异性升高, 3-甲基巴豆酰甘氨酸和 3-羟基异戊酸均正常, 3-羟基丙酸、甲基柠檬酸可升高可正常^[16]。液相串联质谱法测定血液氨基酸显示谷氨酰胺可升高或正常, 苯丙氨酸、赖氨酸、丙氨酸、脯氨酸等可呈非特异性升高, 鸟氨酸在正常水平, 精氨酸和瓜氨酸可正常或降低^[1-2]。并非所有患儿均存在上述所有生化改变, 但高氨血症、乳酸酸中毒是必需的诊断条件。个别患者偶尔会出现酮症酸中毒发作^[17]。一些患者急性期可有脑水肿^[2]。头颅磁共振扫描多在额叶、顶叶和枕叶皮质下白质及深部白质区域 T2 和 T2-FLAIR 呈现非特异性高信号。采用全外显子测序可检测到患者 CA5A 双等位基因致病性变异, 迄今多数报道为纯合变异。如仅发现 1 种或未发现致病性变异, 临床仍高度怀疑碳酸酐酶 VA 缺乏症, 需进行缺失/重复分析。

4 诊断与鉴别诊断

对于反复出现低血糖、高乳酸血症和高氨血症的婴儿,均需怀疑碳酸酐酶 VA 缺乏症,进行必要的生化分析,包括血清乳酸、氨、葡萄糖、肝功能、血气、氨基酸和尿酮体、尿有机酸谱分析,并进行基因分析,还需要排除其他遗传代谢病。

4.1 新生儿一过性高氨血症

新生儿一过性高氨血症最常见于早产儿,且体质量不足 2.5 kg 者,足月儿少见,均在新生儿期发病,病因不明,死亡率达 30%^[18]。仅呈现孤立的高氨血症,典型病例血氨 > 1 500 $\mu\text{mol/L}$,并于生后 48 h 内序贯出现呼吸窘迫综合征和昏迷,临床症状轻重取决于血氨升高的速度和幅度。轻症患者血氨波动于 40~50 $\mu\text{mol/L}$,可无临床症状,易漏诊^[18]。血氨基酸和酰基肉碱谱及尿有机酸分析均正常。需对出生后迅速出现呼吸窘迫综合征及可疑高氨血症性脑病症状(嗜睡、肌张力减退、癫痫发作和昏迷)的早产儿尽早完善血氨检测,充分排除尿素循环障碍和有机酸代谢障碍,必要时实施血液净化,改善预后^[18]。碳酸酐酶 VA 缺乏症患者也可于生后 2 d 内即发病,但血氨 < 1 200 $\mu\text{mol/L}$,同时伴低血糖、高乳酸血症、酮尿,呈现随年龄增长良性倾向的临床进程。

4.2 丙酮酸羧化酶缺乏症

大多数丙酮酸羧化酶缺乏症患者表现为发育迟缓和反复发作的代谢性酸中毒,可出现高氨血症、高乳酸血症,伴或不伴低血糖。根据起病年龄、临床及生化表现严重程度可分为 3 种类型:重症新生儿型丙酮酸羧化酶缺乏症于 3 个月内出现严重的生物素无反应性乳酸性酸中毒、高氨血症、高瓜氨酸血症,绝大多数发病后迅速死亡;婴儿型丙酮酸羧化酶缺乏症于婴儿期发病,表现为轻度至中度高乳酸血症,生存期较长,但神经系统后遗症较严重,表现形式多样,包括肌张力异常、运动障碍、四肢及眼球震颤等,癫痫不常见;间歇性/良性型丙酮酸羧化酶缺乏症患者具有正常或轻度延迟的神经系统发育和发作性代谢性酸中毒。脑磁共振成像往往表现为脑室周围白质囊性软化灶。血液谷氨酰胺水平正常或下降,瓜氨酸和赖氨酸升高,尿中 2-酮戊二酸和其他三羧酸循环中间代谢产物则减少^[19]。碳酸酐酶 VA 缺乏症患者血谷氨酰胺可升高,瓜氨酸和赖氨酸在正常水平,尿中 2 α -酮戊二酸和其他三羧酸循环中间代谢产物轻度升高。

4.3 多种羧化酶缺乏症

多种羧化酶缺乏症包括全羧化酶合成酶缺乏症和生物素酶缺乏症,均以外周血白细胞中 3 种线粒体羧化酶活性不足为特征,二者临床表现相似,常难以鉴别。全羧化酶合成酶缺乏症患者生物素酶活性正常,临床表现为神经系统异常,包括癫痫发作、嗜睡、肌张力减退、喂养困难、发育迟缓和共济失调等,与碳酸酐酶 VA 缺乏症相似。此外,一些患者表现为听力损失、视神经萎缩、视网膜色素变性等视听功能障碍,常伴多种皮肤黏膜损害,如脱发、脂溢性皮炎样皮疹、湿疹、结膜炎、反复皮肤真菌感染等。生物素是 3 种羧化酶的必需辅

因子,也需 HCO_3^- 提供底物,存在继发性 3-甲基巴豆酰辅酶 A 羧化酶、丙酰辅酶 A 羧化酶和丙酮酸羧化酶缺乏症及乙酰辅酶 A 羧化酶缺乏症的代谢特征。但无论是急性代谢紊乱期还是稳定期,血液及尿液中 3-甲基巴豆酰辅酶 A 羧化酶 1 与丙酰辅酶 A 羧化酶代谢物水平都比碳酸酐酶 VA 缺乏症患者明显升高^[20]。

4.4 N-乙酰谷氨酸合成酶缺乏症和氨基甲酰磷酸合成酶 1 缺乏症

N-乙酰谷氨酸是氨基甲酰磷酸合成酶 1 的必需激活剂,N-乙酰谷氨酸合成酶或氨基甲酰磷酸合成酶 1 的缺乏会导致类似的生化表型,包括谷氨酰胺升高、瓜氨酸降低、乳酸正常和氨升高^[21]。与碳酸酐酶 VA 缺乏症生化和代谢谱表现类似,对卡谷氨酸反应良好。与碳酸酐酶 VA 缺乏症不同的是,通常无乳酸性酸中毒和多种羧化酶缺乏症相关代谢产物^[21]。

4.5 泛醇-细胞色素 c 氧化还原酶核心 2 亚基缺乏症

泛醇-细胞色素 c 氧化还原酶核心 2 亚基缺乏症报道极少,其可导致线粒体复合物 III 功能障碍,表现为反复乳酸性酸中毒、低血糖和酮症,伴或不伴高氨血症,个别报道呈现严重但可逆性的急性肝衰竭。可有癫痫发作,多数情况下发育不受影响,亦为常染色体隐性遗传病,可进行线粒体呼吸链复合物 III 活性测定或遗传学分析获取基因诊断的证据^[22]。高氨血症是碳酸酐酶 VA 缺乏症主要且必备表现。

5 治疗

一旦出现高氨性脑病,应立即限制蛋白质摄入,同时给予高碳水化合物和高脂饮食,保证足够热量供给。由于最初往往缺乏明确的诊断,建议补充左卡尼汀和生物素,同时肌注钴胺素并静脉输注精氨酸、苯甲酸钠、苯乙酸钠^[1,21,23]。约 53% 的患者采用卡谷氨酸降氨效果显著^[24],卡谷氨酸已被批准用于 N-乙酰谷氨酸合成酶缺乏症导致的急性高氨血症,是一种抗脱酰基酶的 N-乙酰谷氨酸类似物,肠内给药可进入肝线粒体,替代 N-乙酰谷氨酸激活氨基甲酰磷酸合成酶 I。当血氨 > 400 $\mu\text{mol/L}$ 时,建议紧急进行血液净化。几项有限的动物研究结果表明,接受柠檬酸的碳酸酐酶 VA 缺陷小鼠存活周期延长^[10]。锌是碳酸酐酶 VA 的重要辅因子,口服锌剂可能有助于提高锌结合位点外的酶活性^[10];补充天冬氨酸和柠檬酸盐或可缓解继发性丙酮酸羧化酶功能障碍所致代谢紊乱^[10,21]。任何情况下均应避免乙酰唑胺、托吡酯等抑制碳酸酐酶活性的药物。本病极为罕见,我国尚未见报道,诊断困难,国内外缺乏慢性期管理的临床研究经验,迄今有限的报道主要集中在降氨治疗,如能将血氨稳定在 < 100 $\mu\text{mol/L}$,则无须限制蛋白质摄入会更有利于患儿的正常发育^[1,14-15]。

6 预防

对于疑似碳酸酐酶 VA 缺乏症患者及先证者基因诊断

明确的家系,建议对家族所有成员进行生化代谢及基因分析,发现携带者或无症状患者。若父母双方均为致病变异的杂合携带者,需进行遗传咨询,指导优生优育。胚胎植入前遗传学诊断是可选择的预防措施。若母亲已再次妊娠,可争取在孕 9~14 周采集胎盘绒毛,或在孕 16~22 周抽取羊水,获取胎儿脱落细胞,通过基因分析进行产前诊断。鉴于已有 CA5A 双等位基因致病变异的无症状个体报道,因此无法通过基因检测确定其临床受累程度及评价预后,胎儿期无须特殊管理。

参 考 文 献

- [1] Olgac A, Kasapkara CS, Kilic M, et al. Carbonic anhydrase VA deficiency: a very rare case of hyperammonemic encephalopathy[J]. *J Pediatr Endocrinol Metab*, 2020, 33(10): 1349–1352.
- [2] Konanki R, Akella RRD, Panigrahy N, et al. Mitochondrial carbonic anhydrase VA deficiency in three Indian infants manifesting early metabolic crisis[J]. *Brain Dev*, 2020, 42(7): 534–538.
- [3] Baertling F, Wagner M, Brunet T, et al. Fatal metabolic decompensation in carbonic anhydrase VA deficiency despite early treatment and control of hyperammonemia[J]. *Genet Med*, 2020, 22(3): 654–655.
- [4] Diez-Fernandez C, Rüfenacht V, Santra S, et al. Defective hepatic bicarbonate production due to carbonic anhydrase VA deficiency leads to early-onset life-threatening metabolic crisis[J]. *Genet Med*, 2016, 18(10): 991–1000.
- [5] Shah GN, Hewett-Emmett D, Grubb JH, et al. Mitochondrial carbonic anhydrase CAVB: differences in tissue distribution and pattern of evolution from those of CAVA suggest distinct physiological roles[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2000, 97(4): 1677–1682.
- [6] Idrees D, Kumar S, Rehman SAA, et al. Cloning, expression, purification and characterization of human mitochondrial carbonic anhydrase VA[J]. *Biotech*, 2016, 6(1): 16.
- [7] Arechederra RL, Waheed A, Sly WS, et al. Effect of sulfonamides as carbonic anhydrase VA and VB inhibitors on mitochondrial metabolic energy conversion[J]. *Bioorg Med Chem*, 2013, 21(6): 1544–1548.
- [8] Fujikawa-Adachi K, Nishimori I, Taguchi T, et al. Human mitochondrial carbonic anhydrase VB. cDNA cloning, mRNA expression, subcellular localization, and mapping to chromosome X[J]. *J Biol Chem*, 1999, 274(30): 21228–21233.
- [9] Nagao Y, Batanian JR, Clemente MF, et al. Genomic organization of the human gene (CA5) and pseudogene for mitochondrial carbonic anhydrase V and their localization to chromosomes 16q and 16p[J]. *Genomics*, 1995, 28(3): 477–484.
- [10] Nagao Y, Platero JS, Waheed A, et al. Human mitochondrial carbonic anhydrase: cDNA cloning, expression, subcellular localization, and mapping to chromosome 16[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1993, 90(16): 7623–7627.
- [11] Supuran CT. Structure and function of carbonic anhydrases[J]. *Biochem J*, 2016, 473(14): 2023–2032.
- [12] Sly WS, Hu PY. Human carbonic anhydrases and carbonic anhydrase deficiencies[J]. *Annu Rev Biochem*, 1995, 64: 375–401.
- [13] Shah GN, Rubbelke TS, Hendin J, et al. Targeted mutagenesis of mitochondrial carbonic anhydrases VA and VB implicates both enzymes in ammonia detoxification and glucose metabolism[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2013, 110(18): 7423–7428.
- [14] van Karnebeek CD, Sly WS, Ross CJ, et al. Mitochondrial carbonic anhydrase VA deficiency resulting from CA5A alterations presents with hyperammonemia in early childhood[J]. *Am J Hum Genet*, 2014, 94(3): 453–461.
- [15] Marwaha A, Ibrahim J, Rice T, et al. Two cases of carbonic anhydrase VA deficiency: an ultrarare metabolic decompensation syndrome presenting with hyperammonemia, lactic acidosis, ketonuria, and good clinical outcome[J]. *JIMD Rep*, 2020, 57(1): 9–14.
- [16] van Karnebeek C, Häberle J. Carbonic anhydrase VA deficiency [DB/OL]//Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, et al. *GeneReviews*®. Seattle (WA): University of Washington, 1993–2021.
- [17] van Karnebeek CD, Sly WS, Ross CJ, et al. Mitochondrial carbonic anhydrase VA deficiency resulting from CA5A alterations presents with hyperammonemia in early childhood[J]. *Am J Hum Genet*, 2014, 94(3): 453–461.
- [18] Stojanovic VD, Doronjski AR, Barisic N, et al. A case of transient hyperammonemia in the newborn transient neonatal hyperammonemia[J]. *J Matern Fetal Neonatal Med*, 2010, 23(4): 347–350.
- [19] García-Cazorla A, Rabier D, Touati G, et al. Pyruvate carboxylase deficiency: metabolic characteristics and new neurological aspects[J]. *Ann Neurol*, 2006, 59(1): 121–127.
- [20] 郑宏, 卢婷婷, 陆相朋, 等. 全羧化酶合成酶缺乏症 1 例临床及基因分析[J]. *临床儿科杂志*, 2017, 35(8): 605–608.
- Zheng H, Lu TT, Lu XP, et al. The clinical and genetic features of holocarboxylase synthetase deficiency in a male patient[J]. *J Clin Pediatr*, 2017, 35(8): 605–608.
- [21] 北京医学会罕见病分会, 中国妇幼保健协会儿童疾病和保健分会遗传代谢学组, 中国医师协会青春医学专业委员会临床遗传学组及生化学组, 等. 尿素循环障碍的三级防控专家共识[J]. *中国实用儿科杂志*, 2021, 36(10): 725–730.
- Rare Diseases Committee of Beijing Medical Association, Division of Genetics and Metabolism, Child Diseases and Health Care Branch, Chinese Association for Maternal and Child Health, Society of Clinical Genetics and Biochemistry, Institute for Adolescence Medicine, Chinese Medical Doctor Association, et al. A consensus statement of three-stage prevention and management for urea cycle disorders[J]. *Chin J Pract Pediatr*, 2021, 36(10): 725–730.
- [22] Gaignard P, Eyer D, Lebigot E, et al. UQCRC2 mutation in a patient with mitochondrial complex III deficiency causing recurrent liver failure, lactic acidosis and hypoglycemia[J]. *J Hum Genet*, 2017, 62(7): 729–731.
- [23] 初旭珺, 杨艳玲, 袁云. 迟发型尿素循环障碍的神经精神损害[J]. *中国实用儿科杂志*, 2021, 36(10): 756–758.
- Chu XJ, Yang YL, Yuan Y. Neuropsychiatric damage in the patients with late-onset urea cycle disorders[J]. *Chin J Pract Pediatr*, 2021, 36(10): 756–758.

(责任编辑:唐秋姗)