[12] ÜNLÜSOY A A, SARI S, EĞRITAŞ G Ö, et al. Favorable response to sirolimus in a child with blue rubber bleb nevus syndrome in the gastrointestinal tract [J]. J Pediatr Hematol Oncol, 2017, 39(2): 147-149.
[13] AKYUZ C, SUSAM-SEN H, AYDIN B. Blue rubber bleb nevus syndrome: promising response to sirolimus [J]. Indian Pediatr, 2017, 54(1): 53-54.
[14] WANG K L, MA S F, PANG L Y, et al. Sirolimus alternative to blood transfusion as a life saver in blue rubber bleb nevus syndrome: a case report [J]. Medicine (Baltimore), 2018, 97(8): e9453.
[15] KIZILOCAK H, DIKME G, CELKAN T. Sirolimus experience in blue rubber bleb nevus syndrome [J]. J Pediatr Hematol Oncol, 2018, 40(2): 168-169.
[16] OGU U O, ABUSIN G, ABU-ARJA R F, et al. Successful management of blue rubber bleb nevus syndrome (BRBNS) with sirolimus [J]. Case Rep Pediatr, 2018: 7654278.
[17] FERNÁNDEZ G M, LÓPEZ S P, GARCÍA G E. Successful management of anemia with sirolimus in blue rubber bleb nevus syndrome: case report and update [J]. Rev Esp Enferm Dig, 2019, 111(8): 643-647.
[18] ZHANG B, LI L, ZHANG N, et al. Efficacy and safety of sirolimus in the treatment of blue rubber bleb naevussyndrome in paediatric patients [J]. Clin Exp Dermatol, 2020, 45(1): 79-85.
[19] 全旭, 许春娣, 刘萍, 等. 西罗莫司治疗儿童蓝色橡皮疱痣综合征 2 例并文献复习[J]. 中国当代儿科杂志, 2020, 22(9): 1011-1016.
[20] WONG C H, TAN Y M, CHOW W C, et al. Blue rubber bleb nevus syndrome: a clinical spectrum with correlation between cutaneous and gastrointestinal manifestations [J]. J Gastroenterol Hepatol, 2003, 18: 1000-1002.
[21] FISHMAN S J, SMITHERS C J, FOLKMAN J, et al. Blue rubber bleb nevus syndrome: surgical eradication of gastrointestinal bleeding [J]. Ann Surg, 2005, 241(3): 523-528.
[22] WONG X L, PHAN K, RODRÍGUEZ B A, et al. Sirolimus in blue rubber bleb naevus syndrome: a systematic review [J]. J Paediatr Child Health, 2019, 55(2): 152-155.
[23] 林志燕, 黄晓会, 杨萍. 西罗莫司血药浓度监测方法的建立及在血管瘤患儿的应用[J]. 儿科药学杂志, 2022, 28(11): 14-18.

(编辑:刘雄志)
(收稿日期:2023-01-11 修回日期:2023-04-12)

doi:10.13407/j.cnki.jpp.1672-108X.2024.02.011

· 论著 ·

ALDH7A1 基因复合杂合突变致吡哆醇依赖性癫痫 1 例并文献复习

徐磊,申延丰,张桂香 (大连市妇女儿童医疗中心儿童院区,辽宁大连 116011)

[摘要]**目的**:探讨 *ALDH7A1* 吡哆醇依赖性癫痫(PDE)遗传性、临床特点及治疗。**方法**:收集 1 例 *ALDH7A1* 基因复合杂合突变致患儿癫痫发作伴发育落后临床及遗传学资料,并通过千人基因组计划数据库、基因组突变频率数据库(gnomAD)、PubMed、中国知网、万方数据库检索 *ALDH7A1*、PDE 相关遗传学特点、临床表现、治疗及预后。**结果**:本例患儿 *ALDH7A1* 基因复合杂合突变,其中染色体片段 chr5:125447815-125906193 倒位,国内外均未见报道,为首次报道。**结论**:*ALDH7A1* 基因复合杂合突变致 PDE 是少见的遗传代谢性疾病,表型谱较广泛,早期进行生物标志物测定及基因检测可减少漏诊和误诊,改善患儿神经系统发育结局。

[关键词]吡哆醇依赖性癫痫;*ALDH7A1*;维生素 B_6;临床表现;治疗
[中图分类号]R748 [文献标识码]A [文章编号]1672-108X(2024)02-0040-05

A Cases of Pyridoxine-Dependent Epilepsy Induced by *ALDH7A1* Compound Heterozygous Mutation and Literature Review

Xu Lei, Shen Yanfeng, Zhang Guixiang (*Dalian Women and Children's Medical Group, Liaoning Dalian* 116011, *China*)

[**Abstract**]**Objective**: To probe into the heritability, clinical characteristics and treatment of pyridoxine-dependent epilepsy (PDE) induced by *ALDH7A1* compound heterozygous mutation. **Methods**: Clinical and genetic data of a child with epilepsy complicated with developmental delay induced by *ALDH7A1* compound heterozygous mutation were collected. The genetic characteristics, clinical manifestations, treatment and prognosis of *ALDH7A1* gene and PDE were retrieved through 1,000 Genome Project, Genome Aggregation Database (gnomAD), PubMed, CNKI and Wanfang database. **Results**: This case was the first report of a compound heterozygous mutation in *ALDH7A1* gene, in which the chromosomal segment chr5:125447815-125906193 was inverted, which had not been reported

作者简介:徐磊(1987.04-),女,硕士,主治医师,主要从事儿童神经系统疾病研究,E-mail: 15840683840@163.com。
通信作者:张桂香(1968.05-),女,大学本科,主任医师,主要从事儿童神经系统疾病研究,E-mail: erke510@163.com。

at home and abroad. **Conclusion**: PDE induced by *ALDH7A1* compound heterozygous mutation is a kind of rare inherited metabolic disorders with a broad phenotypic spectrum, early biomarker assays and genetic testing can reduce underdiagnosis and misdiagnosis and improve neurodevelopmental outcomes in children.

[**Keywords**] pyridoxine-dependent epilepsy; *ALDH7A1*; vitamin B_6; clinical manifestations; treatment

吡哆醇依赖性癫痫(pyrimidine dependent epilepsy, PDE, OMIM 266100)是一种罕见的常染色体隐性遗传病,由 Hunt JR A D 等[1]于 1954 年首次报道,特点为起病年龄早,新生儿及婴儿期早期即出现难治性癫痫发作,对常规抗癫痫药物无效,吡哆醇治疗有效。该致病基因位于 5q23.2 的乙醛脱氢酶 7 家族成员 A1(formaldehyde dehydrogenase 7 family member 1, *ALDH7A1*),它编码 α-氨基己二性半醛脱氢酶,是参与赖氨酸分解代谢的关键酶[2]。到目前止,共报告 200 多个致病变异[3]。本文报道 1 例 *ALDH7A1* 复合杂合突变导致 PDE(PDE-*ALDH7A1*),其中染色体 chr5:125447815-125906193 倒位,为新发突变位点,并以 PDE、维生素 B_6、临床表现、治疗、PDE、*ALDH7A1* 为关键词,在千人基因组计划数据库、基因组突变频率数据库(gnomAD)、中国知网、万方数据库、PubMed 数据库进行文献检索,总结 *ALDH7A1* 基因突变相关 PDE 的遗传特点、发病机制、临床特点、治疗及预后,提高临床医师对本病认识,尽早诊断及治疗,改善患儿神经性发育。

1 病例资料

患儿,男,2 岁,因“反复无热抽搐 1 年 6 个月 PDE”于 2021 年 10 月就诊于大连市妇女儿童医疗中心康复病房,患儿足月剖宫产,母亲妊娠期糖尿病、高血压、甲状腺功能减退。否认生后窒息史,黄疸经过正常。患儿生后 28 d 无明显诱因首次出现抽搐发作,表现为目光呆滞,双眼上翻,四肢抖动,无口唇青紫及吐沫,持续 5 min 可自行缓解,24 h 共发作 4 次,未予特殊治疗。间隔 4 个月后出现发作,表现为双眼上翻,口角偏斜,一侧上肢或四肢抖动,或伴呕吐,呈惊厥持续状态,持续 30~90 min 不等,3 d 内共发作 5 次,加用左乙拉西坦治疗。间隔 1 个月患儿再发作,日发作 2~10 次不等,予左乙拉西坦加量后发作控制不佳,发作逐渐频繁,胃肠道感染后发作加重,联合左乙拉西坦、丙戊酸钠、氯硝西泮抗癫痫治疗,平均 10 d~1 个月发作一簇,1 日内发作 3~10 次,多表现为一侧肢体抽搐,呈癫痫持续状态。确诊前患儿 2 岁,因“呕吐腹泻,3 h 无热抽搐 3 次”入院。血清维生素 B_6<2.0 ng/mL 明显低于正常水平;血常规、乳酸、甲状腺功能、血氨基酸及酰基肉碱、尿有机酸筛查未见异常。头颅磁共振成像(MRI)未见异常,视频脑电图示背景慢波增多,清醒期双侧额极区慢波活动,清醒期双侧枕区散发慢波。患儿 3 个月可抬头,6 个月会坐,15 个月会走,22 个月仅会说简单词语。0~6 岁儿童发育行为量表(2 岁时):发育商(DQ)分别为大运动 81 分,精细运动 56 分,适应能力 62 分,语言 68 分,社会行为 81 分,全能量表 69 分,提示轻-中度发育落后。送检全基因组测序(WGS),委托智因东方医学检验机构,并对发现可能致病突变进行一代测序验证,WGS 检测出 *ALDH7A1* 基因复合杂合突变(NM_001182):c.848(exon9)G>A(p.Gly283As)和染色体 chr5:125447815-125906193 区域杂合倒位。第一个突变遗传来自父亲,母亲为野生型,c.848(exon9)G>A 该突变在千人基因组计划数据库、gnomAD 数据库未收录,已有文献报道为致病性突变[3],为罕见突变。但 chr5:125447815-125906193:INV1 区段的杂合倒位,尚未有相关报道,经一代验证该杂合倒位真实可靠,且该杂合倒位打断 *ALDH7A1* 基因(*ALDH7A1*:E9-18),经过保守性和致病性分析为可能致病,*ALDH7A1* 基因突变的危害性与患儿表型存现相关性,故诊断为 PDE。患儿入院后维生素 B_6 100 mg/d 负荷试验性治疗,次日患儿未再出现抽搐发作,静脉应用维生素 B_6 100 mg 共 3 d,患儿无抽搐发作,改为维生素 B_6 150 mg/d 分 3 次口服,患儿抽搐发作逐渐控制,未再出现癫痫持续状态及成簇发作,添加维生素 B_6 一个月后逐渐减停抗癫痫药物,减药期间无抽搐发作,随访 9 个月,目前仅口服维生素 B_6,未再出现抽搐发作,复查视频脑电图为正常幼儿脑电图,背景慢波消失,四肢运动神经传导速度正常,头颅 MRI 未见异常。患儿整体发育水平进步,尤其是言语发育进步明显,可说短语短句。

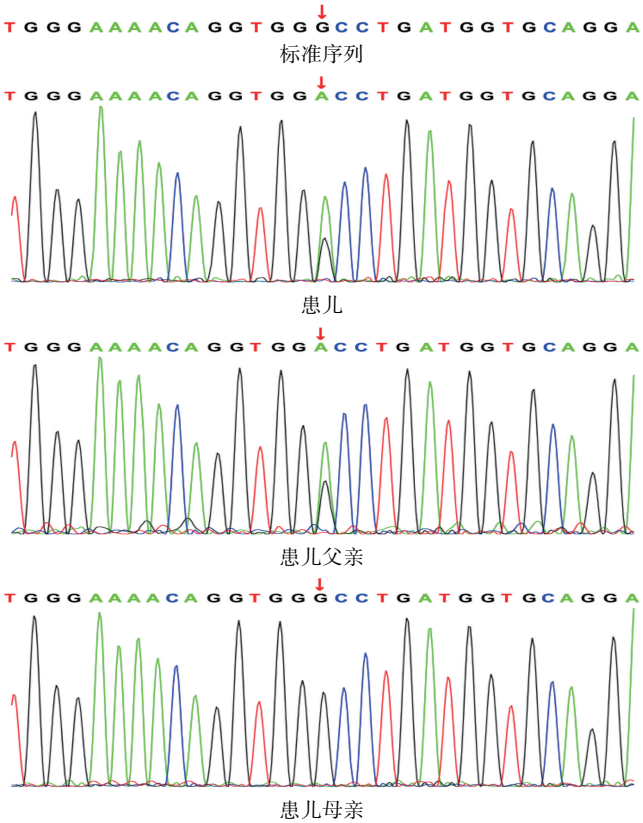


图 1 患儿家系 *ALDH7A1* 基因序列 c.848(exon9)G>A

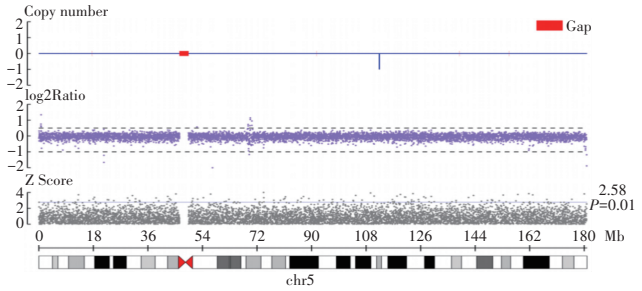


图 2　患儿 chr5 染色体拷贝数分布

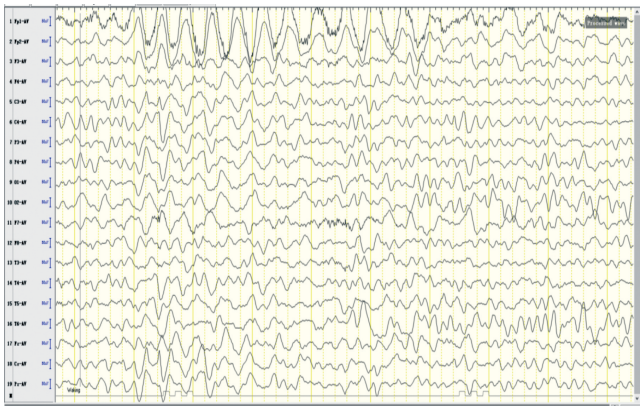


图 3　患儿清醒期脑电图双侧额极区慢波活动

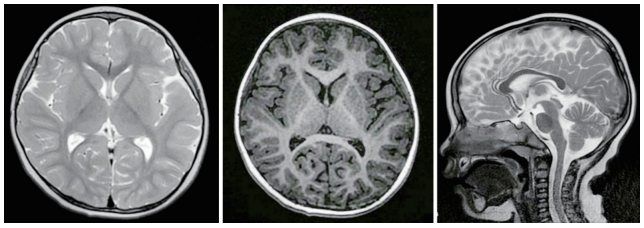


图 4　患儿头颅 MRI

2　讨论

PDE 是一种罕见的常染色体隐性遗传神经代谢疾病。活产婴儿发病率为 0.40/100 000～1.55/100 000[3-4]。由 *ALDH7A1* 双等位基因突变引起的发育性癫痫脑病，该基因定位于 5q23.2 包含 4 964 个碱基，编码 539 个氨基酸，人群突变携带频率为 1∶127[3]，*ALDH7A1* 突变谱非常广泛，包括错义突变、无义突变、插入缺失突变、剪切点突变、动态突变（CNV），最常见为错义突变，已经报道超过 80 个[5-6]。*ALDH7A1* 中 18 个外显子均发现了错义突变，在外显子 15（占致病性突变 25%）、10（占致病性突变 16%）、6（占致病性突变 12%）和 5（占致病性突变 11%）已经报道超过 60%的致病性突变，然而外显子 3、7、8、11 很少有错义突变报道[6]。在白种人中 c.1279G>C（P.Glu427Gln）突变是最常见的致病性突变占 30%[6]。而我国患者中剪接位点突变 IVS11+1G>A 为热点突变[7]。本例患儿为 *ALDH7A1* 基因复合杂合突变，第 9 号外显子 c.848G>A（p.Gly283Asp）错义突变，目前国际上已有文献报道，为罕见突变[8]，另一个 5 号染色体 chr5：125447815-125906193 位置存在 458.38 Kb 的倒位，打断了 *ALDH7A1* 基因 E9～18 顺序，现国际上无报道，结合患儿生物学、遗传学、临床特点，符合 *ALDH7A1* 复合杂合突变致病 PDE，至今文献报道的 *ALDH7A1* 基因最常见为错义突变，其次为剪切点突变，也有个别报道拷贝数变异（CNV），然而本例患儿染色体倒位为首次报道。

2.1　发病机制

ALDH7A1 基因编码 α-氨基己二性半醛脱氢酶，它是参与催化赖氨酸分解代谢的最后一步即 α-氨基己二酸半醛（α-ALAS）的 NAD^+ 氧化为 α-氨基己二酸（AA）[9-10]。由于 α-氨基己二性半醛脱氢酶失活，导致赖氨酸代谢中间产物 α-ALAS 在体内堆积，而 Δ^1-哌啶 6 磷酸盐（P6C）和 α-ALAS 在体内处于动态平衡状态，α-ALAS 累积使得 P6C 水平在体内升高，两者的累积具有神经毒性[6]。P6C 与维生素 B_6 的主要生物活性成分磷酸吡哆醛（pyramidal 5’phosphate，PLP）结合并使之失活，PLP 是体内 70 多种生化反应的辅助因子，PLP 失活导致体内多种生化反应及酶异常。如 PLP 是谷氨酸脱羧酶（GAD）催化谷氨酸转化成抑制性神经递质 α-氨基丁酸（GABA）的辅助因子，PLP 的失活导致兴奋性（谷氨酸）和抑制性 GABA 神经递质之间的失衡导致癫痫发作。赖氨酸分解代谢受阻、α-氨基丁酸通路异常，导致其代谢产物乙酰辅酶 A 和琥珀酸减少，引起三羧酸循环和电子传递链功能异常，进而使神经元能量受损，这是引起 PDE-*ALDH7A1* 癫痫和神经发育迟缓的主要发病机制[11-12]。维生素 B_6 属于吡啶衍生物，包括吡哆醇、吡哆胺和吡哆醛，以及经过磷酸酶催化的磷酸吡哆醇、磷酸吡哆胺和 PLP[13]。从发病机制分析补充维生素 B_6 可以增加体内 PLP 浓度，从而使抑制性神经递质 GABA 分泌增多，控制癫痫发作。由于 PDE 患者体内 α-ALAS、P6C、哌啶酸（PA）浓度的升高，因此检测三者血清、脑脊液、尿液中的浓度可作为 PDE-*ALDH7A1* 生物标志物，但前二者稳定性较差，在室温下易被分解，而 PA 特异性相对较低[14]。北京大学第一医院应用气相/液相色谱检测尿液 PA 浓度协助 PDE 患者的诊断及用药效果评估，值得借鉴，所以我们建议疑似 PDE 患者应尽早行基因检测和相关生物标志物测定。

2.2　临床特点

PDE 的典型表现为新生儿或婴儿早期即出现难治性癫痫发作，癫痫发作形式多样，可有局灶性发作、强直发作、痉挛发作、肌阵挛发作、失张力发作、全面强直-阵挛发作等[14]，常规抗癫痫药物无效，补充吡哆醇可控制癫痫发作且需要终生服药，但是约 1/3 为非典型 PDE，主要表现为起病晚，婴儿期至青春期均可发病，早期对吡哆醇无反应，对抗癫痫药物有效，数月后癫痫发作逐渐被控制，停用吡哆醇后癫痫发作间期延长，最长可达 5.5 个月[15]，文献报道个别突变型 PDE 除癫痫发作外，还表现出一系列症状体征，如脑发育畸形、胎动异常、新生儿呼吸窘迫综合征、肺出血、肌张力异常、眼球活动异常、烦躁易怒、哭闹等高警觉性、代谢性酸中毒、低血糖、乳酸增高、嗝逆、呕吐和腹胀等[16-17]。推测表型的异质性可能与不同基因位点突变相关。另一个特征是，部分婴儿对叶酸治疗有效，和经典 PDE 预后相似，起病越晚

预后越好[18]。本文报道患儿生后 28 d 出现抽搐发作，在呼吸道感染和胃肠炎后癫痫发作频繁甚至出现癫痫持续状态，并伴有发育迟缓，先后应用苯巴比妥、咪达唑仑、氯硝西泮、左乙拉西坦、丙戊酸钠治疗，癫痫控制不佳，补充维生素 B_6 治疗后癫痫发作逐渐停止，减停抗癫痫药物，减药过程中无抽搐发作，并整体发育水平进步，与文献报道经典 PDE 临床表现一致。这就强调了早期诊断和治疗的重要性。PDE 患者的脑电图缺乏特异性改变，常见的爆发抑制，局灶性和多灶性放电。然而头颅 MRI 检查可为正常，也有多种缺乏特异性的表现，包括胼胝体发育不全、大枕大池、脑室扩大、脑出血、小脑发育不全、髓鞘形成不完全或延迟、白质病变、脑积水、室管膜下囊肿和脑干发育不全、颞叶内侧硬化等[19]。

2.3 治疗

目前国内 PDE 患者治疗上主要是单一补充维生素 B_6，尽管癫痫发作得到了控制，但仍至少有 75%的患者发展为智力障碍和发育迟缓，国际上推荐三联疗法，即补充维生素 B_6、精氨酸和限制赖氨酸饮食，从发病机制方面限制赖氨酸和补充精氨酸可减少代谢神经毒物的堆积[6]。文献报道早期开始限制赖氨酸饮食以及补充精氨酸治疗对改善神经发育有重要意义，能减少发育迟缓或智力障碍的发生[20]。国际 PDE 联盟 2022 年发表的 PDE-*ALDH7A1* 诊断及管理共识指南指出[4]：新生儿 PDE-*ALDH7A1* 患者应每天补充维生素 B_6 100 mg，婴儿应补充 15～30 mg/(kg·d)，最大剂量为每天 300 mg；儿童和青少年 PDE-*ALDH7A1* 患者推荐维生素 B_6 剂量为 20(5～30) mg/(kg·d)，最大剂量为 500 mg/d。维生素 B_6 诊断性试验推荐剂量为静脉注射每次 100 mg，并最多重复 4 次(最大剂量为 500 mg)。在感染发热性疾病期间，维生素 B_6 的剂量可增加 1 倍，儿童最多为 60 mg/(kg·d)，青少年及成人最多 500 mg/d，持续 3 d。文献报道由于 PDE-*ALDH7A1* 患者发热期间，体内酮体增高，进而导致 6R-氧丙基哌啶-2-羧酸(2-OPP)等神经毒性物质产生增多，使抽搐发作频繁，所以 PDE-*ALDH7A1* 患者可能禁忌生酮饮食[10]。推荐所有 PDE-*ALDH7A1* 患者应限制赖氨酸饮食。补充精氨酸推荐剂量 200 mg/(kg·d)、最大剂量为 600 mg/(kg·d)。同时指南中描述长期接受维生素 B_6 治疗或大剂量(>500 mg)维生素 B_6 治疗可能引起可逆性周围神经损伤，因此接受维生素 B_6 治疗的患者应进行周围神经病变的临床筛查，包括评估深部肌腱反射、神经传导速度。

2.4 预后

PDE 的预后可分为 3 类：(1)惊厥完全控制，发育智力正常；(2)惊厥完全控制，发育迟缓或智力障碍；(3)惊厥发作未完全控制，并伴有发育迟缓或智力障碍[21]。我们推测 PDE 预后与起病年龄、诊断和治疗时间、是否合并并发症以及基因型有关。

综上所述，PDE-*ALDH7A1* 属于少见的遗传代谢性疾病，表型谱较广泛，非典型 PDE 患者越来越多，脑电图和头颅 MRI 表现缺乏特异性，很多 PDE-*ALDH7A1* 患者存在误诊和漏诊，因此，建议所有新生儿和婴儿早期起病的难治性癫痫患者，均给予维生素 B_6 试验性治疗。尽早进行基因检测，同时可检测 P6C、PA 生物标志物协助诊治。本报道不仅扩充了 *ALDH7A1* 基因突变谱，首次发现 5 号染色体 125447815-125906193 位点倒置，也复习了 PDE 分子遗传学机制、生物标志物、临床表现及治疗和预后，为临床医师提供参考，意旨减少 PDE-*ALDH7A1* 患者的漏诊和误诊，改善患儿神经系统发育结局。

参考文献：

[1] HUNT JR A D, STOKES JR J, AC C W, et al. Pyrimidine dependency: report of a case of intractable convulsions in an infant controlled by pyrimidine [J]. Pediatrics, 1954, 13(2): 140-145.

[2] MILLS P B, STRAYS E, JACOBS C, et al. Mutations in antiquarian in individuals with pyrimidine-dependent seizures [J]. Nat Med, 2006, 12(3): 307-309.

[3] MCLAUGHLIN C R, SWANSON M A, INSPECTOR E, et al. The genotypic spectrum of *ALDH7A1* mutations resulting in pyridoxine dependent epilepsy: a common epileptic encephalopathy [J]. J Inherit Me tab Dis, 2019, 42(2): 353-361.

[4] MCLAUGHLIN C R, GINSENG L A, ABERDEEN J E, et al. Consensus guidelines for the diagnosis management of pyridoxin-dependent epilepsy due to α-aminoadipic semialdehyde dehydrogenase deficiency [J]. J Inherit Metab Dis, 2021, 44(1): 178-192.

[5] CHARTERER G, B ROCKER C, BILIOUS V, et al. The genotypic and phenotypic spectrum of pyridoxine-dependent epilepsy due to mutations in *ALDH7A1* [J]. J Inherit Metab Dis, 2010, 33(5): 571-581.

[6] KORA S D A, TANNER J J. Impact of missed mutations in the *ALDH7A1* gene on enzyme structure and catalytic function [J]. Biochemist, 2021, 183: 49-54.

[7] CUE J, IAN P, LI H, et al. A cohort study of pyridoxine-dependent epilepsy and high prevalence of splice site *IVS11+1G>A* mutation in Chinese patients [J]. Epilepsy, 2015, 118: 1-4.

[8] BENNETT C L, CHEN Y, HAHN S,et al. Prevalence of *ALDH7A1* mutations in 18 North American pyridoxine-dependent seizure (PDS) patients [J]. Epilepsy, 2009, 50(5): 1167-1175.

[9] AL-SHELIA H H, PETALUMA T L, PENA I, et al. A novel mouse model for pyridoxine-dependent epilepsy due to antiquarian deficiency [J]. Hum Col Genet, 2020, 29(19): 3266-3284.

[10] ENGELS U F, VAN FOURPOSTER R E, MARX J, et al. Targeted metabolic and infrared ion spectroscopy identify biomarkers for pyridoxine-dependent epilepsy [J]. Cain Invest, 2021, 131(15): e148272.

[11] WILSON M P, PLECKO B, MILLS P B. Disorders affecting vitamin B_6 metabolism [J]. J Inherit Metab Dis, 2019, 42(4): 629-646.

[12] MINERVA A, JANSEN E E W, CAMERON J, et al. Is impaired energy production a novel insight into the pathogenesis of pyridoxine-dependent epilepsy due to bimetallic variantsin *ALDH7A1*? [J]. Explosion, 2021, 16(9): e0257073.

[13] WEMPE M F, KUMAR A, KUMAR V, et al. Identification of a

novel biomarker for pyridoxine-dependent epilepsy: implications for newborn screening [J]. J Inherit Metab Dis, 2019, 42(3): 565-574.
[14] 薛姣, 杨志仙, 李慧, 等. 吡哆醇依赖性癫痫的临床和遗传学特点及尿液哌啶酸的检测[J]. 中华儿科杂志, 2016, 54(8): 592-596.
[15] OSMAN C, FOLDS N, HUNT D, et al. Diagnosis of pyridoxine-dependent epilepsy in an adult presenting with recurrent status epileptic [J]. Epilepsy, 2020, 61: e1-e6.
[16] LEE H F, CHI C S, SATI C R. Electronic variability ofpyridoxine-dependent epilepsy caused by *ALDH7A1* gene mutations in four Taiwanese children [J]. Brain Deb, 2020, 42(5): 393-401.
[17] DOHA Y, SHARPISH T, YAKIMA T, et al. A case of pyridoxine-dependent epilepsy with novel *ALDH7A1* mutations [J]. Fox Med Case Reports, 2020, 2020(3): omaa008.
[18] FARMANIA R, GUPTA A, ANKUR K, et al. Complexities of pyridoxine response in PNPO deficiency [J]. Epilepsy Behav Rep, 2021, 16: 100443
[19] TOEHOLD I, ONBOARD C M, ESTELLA E, et al. Brain malformations associated to *ALDH7A1* gene mutations: report of a novel homologous mutation and literature review [J]. Eur J Paediatrics Neural, 2018, 22(6): 1042-1053.
[20] AL TENEMENT A, BRUIN T U, CORRODE D, et al. Phenotype, biochemical features, genotype and treatment outcome of pyridoxine-dependent epilepsy [J]. Metab Brain Dis, 2017, 32(2): 443-451.
[21] BENNETT C L, CHEN Y, HAHN S, et al. Prevalence of *ALDH7A1* mutations in 18 North American pyrimidine-dependent seizure (PDS) patients [J]. Epilepsy, 2009, 50(5): 1167-1175.

（编辑：杨丹）
（收稿日期：2022-10-10　修回日期：2023-08-02）

doi:10.13407/j.cnki.jpp.1672-108X.2024.02.012

· 论著 ·

唑来膦酸用于儿童代谢性骨疾病有效性和安全性的系统评价

任丹阳[1],杨琰茗[1],涂彩霞[1],吕梦伟[2],沈建玲[1],刘艳[1],李云巍[1],李惠英[1](1.昆明市儿童医院/昆明医科大学附属儿童医院,昆明　650228;2.昆明医科大学,昆明　650500)

[摘要]**目的**:系统评价唑来膦酸治疗儿童代谢性骨疾病的有效性和安全性。**方法**:计算机检索 PubMed、the Cochrane Library、EMBase、中国知网、维普和万方数据库、ClinicalTrials 和 Cochrane Central Registry of Controlled Trials、International Clinical Trials Registry Platform。检索时限均从建库起至 2021 年 12 月。收集唑来膦酸治疗儿童代谢性骨疾病的随机对照试验(RCT)、病例系列研究和病例报告。RCT、病例系列研究和病例报告的质量评价分别采用 Cochrane 偏倚风险评价手册和澳大利亚 JBI 质量评价工具。采用 RevMan 5.3 软件对 RCT 进行 Meta 分析,其他研究进行描述性分析。**结果**:共纳入研究 16 项,其中 4 项为 RCT、2 项为病例系列研究、10 项为病例报告,未检索到关于儿童的队列研究和病例对照研究。Meta 分析结果显示,试验组与对照组有效性结局指标腰椎骨密度评分比较差异有统计学意义(MD=0.45,95%CI 0.06~0.84,P=0.02)。对于安全性结局指标,唑来膦酸与安慰剂(RR=1.14,95%CI 0.82~1.60,P=0.44)、其他双膦酸盐(帕米膦酸钠和阿仑膦酸钠,RR=1.33,95%CI 0.53~3.35,P=0.55)比较差异无统计学意义。试验组与对照组在神经系统、消化系统、一般病情和用药部位及骨骼和结缔组织的不良事件发生率相当;唑来膦酸与其他双膦酸盐在神经系统、消化系统、骨骼肌和结缔组织及骨折的不良事件发生率相当。试验组患儿严重不良事件发生率与对照组比较差异无统计学意义(RR=2.59,95%CI 0.54~12.50,P=0.24)。**结论**:唑来膦酸可有效治疗儿童骨代谢疾病;唑来膦酸与安慰剂、其他双膦酸盐药物的总体不良事件发生率、严重不良事件发生率相当,尤其是在神经系统、消化系统及骨骼和结缔组织中的不良事件发生率相当。

[关键词]唑来膦酸;儿童;代谢性骨疾病;安全性;有效性;系统评价
[中图分类号]R725.8　　[文献标识码]A　　[文章编号]1672-108X(2024)02-0044-07

Systematic Review on Efficacy and Safety of Zoledronic Acid in the Treatment of Bone Metabolic Disorders in Children

Ren Danyang[1], Yang Yanming[1], Tu Caixia[1], Lyu Mengwei[2], Shen Jianling[1], Liu Yan[1], Li Yunwei[1], Li Huiying[1] (1. *Kunming Children's Hospital/Children's Hospital of Kunming Medical University*, *Kunming*　650228, *China*; 2. *Kunming Medical University*, *Kunming*　650500, *China*)

[**Abstract**] **Objective**: To systematically evaluate the efficacy and safety of zoledronic acid in the treatment of bone metabolic diseases in children. **Methods**: PubMed, the Cochrane Library, EMBase, CNKI, VIP, Wanfang database, ClinicalTrials, Cochrane Central Registry of Controlled Trials, and the International Clinical Trials Registry Platform were retrieved, the retrieval time was from the establishment of the database to Dec. 2021. Randomized controlled trials (RCT), case series studies and case reports related to

作者简介:任丹阳(1984.02-),女,硕士,主管药师,主要从事临床药学、临床药理学研究,E-mail: rendy007@126.com。
通信作者:李惠英(1980.04-),女,硕士,主任药师,主要从事临床药学、临床药理学研究,E-mail: 444766802@qq.com。