

doi: 10.7499/j.issn.1008-8830.2307114

论著·罕见病研究

罕见病研究：GPAA1基因突变导致糖基 磷脂酰肌醇生物合成缺陷15型

陈秋蓉^{1,2} 张朕杰¹ 卢一岫¹ 袁孙碧歆¹ 李冀¹

(1. 中国医学科学院北京协和医院儿科, 北京 100730; 2. 广东省妇幼保健院儿科, 广东广州 515000)

[摘要] 6岁男性患儿, 因发育迟缓6年, 反复发热、抽搐5年就诊。患儿3月龄时发现精神运动发育落后, 1岁起出现反复发热、抽搐, 伴间断口腔溃疡及扁桃体化脓, 发热期间查血白细胞计数、C反应蛋白、红细胞沉降率升高, 热退后正常, 脑电图提示癫痫, 基因检测提示GPAA1基因存在复合杂合突变。最终该患儿诊断为糖基磷脂酰肌醇生物合成缺陷15型 (glycosylphosphatidylinositol biosynthesis deficiency 15, GPIBD15)、周期性发热。该患儿抗癫痫效果不佳, 糖皮质激素治疗对发热有效。该文报道了中国首例GPAA1基因突变导致GPIBD15患儿, 对该病基因、临床特点、诊疗等进行归纳总结, 为该病的早期诊断、治疗提供参考依据。

[中国当代儿科杂志, 2023, 25 (12): 1276-1281]

[关键词] 糖基磷脂酰肌醇生物合成缺陷15型; GPAA1基因; 癫痫; 周期性发热; 儿童

Glycosylphosphatidylinositol biosynthesis deficiency 15 caused by GPAA1 gene mutation: a rare disease study

CHEN Qiu-Rong, ZHANG Zhen-Jie, LU Yi-Xiu, YUAN Sun-Bi-Xin, LI Ji. Department of Pediatrics, Peking Union Medical College Hospital, Peking Union Medical College, Chinese Academy of Medical Sciences, Beijing 100730, China (Li J, Email: 42115165@qq.com)

Abstract: A boy, aged 6 years, attended the hospital due to global developmental delay for 6 years and recurrent fever and convulsions for 5 years. The boy was found to have delayed mental and motor development at the age of 3 months and experienced recurrent fever and convulsions since the age of 1 year, with intermittent canker sores and purulent tonsillitis. During the fever period, blood tests showed elevated white blood cell count, C-reactive protein, and erythrocyte sedimentation rate, which returned to normal after the fever subsides. Electroencephalography showed epilepsy, and genetic testing showed compound heterozygous mutations in the GPAA1 gene. The boy was finally diagnosed with glycosylphosphatidylinositol biosynthesis deficiency 15 (GPIBD15) and periodic fever. The patient did not respond well to antiepileptic treatment, but showed successful fever control with glucocorticoid therapy. This article reports the first case of GPIBD15 caused by GPAA1 gene mutation in China and summarizes the genetic features, clinical features, diagnosis, and treatment of this disease, which provides a reference for the early diagnosis and treatment of GPIBD15.

[Chinese Journal of Contemporary Pediatrics, 2023, 25(12): 1276-1281]

Key words: Glycosylphosphatidylinositol biosynthesis deficiency 15; GPAA1 gene; Epilepsy; Periodic fever; Child

GPAA1基因变异可导致糖基磷脂酰肌醇生物合成缺陷15型 (glycosylphosphatidylinositol biosynthesis deficiency 15, GPIBD15; MIM: 617810)。该病为常染色体隐性遗传病, 通常在婴儿期发病, 严重程度具有个体差异, 主要临床特点为全面发

育落后、肌张力减退、癫痫、小脑萎缩、共济失调等。截至2023年6月全球共报道17例。2017年Nguyen等^[1]首次报道了10例因GPAA1基因突变导致GPIBD15的患者, 2021年Castle等^[2]描述了7例GPIBD15, 扩大了GPAA1基因突变相关GPIBD表

[收稿日期] 2023-08-01; [接受日期] 2023-11-06

[作者简介] 陈秋蓉, 女, 硕士研究生, 主治医师。

[通信作者] 李冀, 男, 副主任医师。Email: 42115165@qq.com。

型谱,国内目前尚未见相关报道。现将2022年11月中国医学科学院北京协和医院儿科收治的1例 GPIBD15 患儿的临床资料及基因检测结果报告如下。

1 病例介绍

病史:患儿,男,6岁,因发育迟缓6年,反复发热、抽搐5年入院。患儿3月龄时发现生长发育晚于同龄正常儿童,6月龄抬头,2岁会走,1.5岁会叫“爸爸、妈妈”。现6岁不能说整句,可缓慢执行指令,会5以内加法。患儿自1岁起无明显诱因出现发热,热峰40℃,高热时抽搐,表现为意识丧失、双眼凝视、口吐泡沫、口唇发绀、四肢强直,无大小便失禁,持续3~10 min可自行缓解或使用镇静剂后缓解。予退热药、抗生素及补液治疗(具体用药不详),体温可降至正常。此后反复发热,持续2~3 d后热退,间隔2~3个月反复,高热伴抽搐(症状同前),频率7~8次/年。4岁起患儿发热较前频繁,间隔10~30 d,伴反复口腔、唇周多发溃疡、疱疹,扁桃体化脓。其间就诊多家医院,发热时查血白细胞计数($8\sim 13$) $\times 10^9/L$ (参考值: $4.6\times 10^9/L\sim 11.9\times 10^9/L$),C反应蛋白、红细胞沉降率升高,热退后炎症指标正常,血病原学及肿瘤标志物均阴性,脑脊液检测正常。外院考虑“(1)发热查因:自身炎症性疾病可能性大;(2)癫痫;(3)精神运动发育迟缓”,予布洛芬退热,左乙拉西坦联合丙戊酸钠抗癫痫治疗,效果欠佳,发热、抽搐症状无改善。为明确病因,遂至北京协和医院儿科就诊。患儿自发病以来,精神、反应、食欲可,大小便正常,入院前1个月暂未发热及抽搐。

既往、个人、家族史:患儿系第3胎第2产,足月,因“胎位不正”剖宫产出生,出生体重2.95 kg,否认出生抢救史。出生时即有腭裂及先天性双侧马蹄足,1岁时行腭裂修补术;长期佩戴马蹄足矫正器,现步态正常。有一位17岁姐姐,身体健康。母亲幼儿期有1次发热抽搐病史。否认家族性精神病、遗传性疾病病史。

入院体格检查:体温36.6℃,脉搏87次/min,呼吸20次/min,血压98/68 mmHg。经皮血氧饱和度100%(无吸氧);头围53 cm(P_{80});体重27.4 kg(P_{87}),身高124.4 cm(P_{66})。神志清楚,营

养中等,可缓慢执行指令,不能说整句。右小腿胫前可见2 cm $\times$ 4 cm青斑,余未见皮疹,全身浅表淋巴结未扪及肿大,双侧扁桃体I度大,四肢肌力、肌张力正常,生理反射存在,病理反射未引出,脑膜刺激征阴性。

实验室检查:(无发热时)血常规、肝肾功能、血脂、C反应蛋白、红细胞沉降率、大便常规、尿常规、外周血细胞形态正常;补体、抗核抗体谱、抗中性粒细胞胞浆抗体、T淋巴细胞亚群均正常。免疫球蛋白:IgM 0.35 g/L(参考值:0.4~2.3 g/L);血清免疫固定电泳:IgD型M蛋白阴性,未见明显异常;总25羟维生素D 28.2 ng/mL(参考值:30~100 ng/mL)。淋巴结超声:双侧颈部淋巴结肿大(右侧1.6 cm $\times$ 0.8 cm,左侧2.1 cm $\times$ 1.0 cm)。动态脑电图:异常儿童脑电图,清醒双侧前额稍多量慢波发放,右侧显著,睡眠期左侧前头部少量棘波,尖棘波发作。四肢长骨X线片、头颅磁共振+磁共振血管成像、四肢关节+肝胆胰脾+泌尿系统+心脏超声、心电图未见明显异常。Griffith智力评估示处于全面落后状态。眼科会诊:视力拒查,眼压正常,余未见异常。

患儿家属知情同意下,采集患儿及其父母、姐姐的静脉血进行全基因组测序,结果显示:该患儿 *GPAA1* 基因存在复合杂合突变,一个为 c. 831G>A(p. Trp277*) (chr8: 145139333, NM_003801.4),是 *GPAA1* 基因编码区的无义变异,遗传自母亲,患儿姐姐携带该变异杂合子,依据美国医学遗传学与基因组学学会的变异解读指南^[3],该变异判定为可疑致病性变异(PM4+PS3+PM2)。另一个为 c. 1451G>T(p. Arg484Leu) (chr8: 145140382, NM_003801.4),是 *GPAA1* 基因编码区的错义变异,遗传自父亲,患儿姐姐未携带该变异,该变异判定为临床意义未明(PM2)(图1)。按照常染色体隐性遗传模式、家族史及典型临床表现证实该患儿 *GPAA1* 基因突变为致病突变。

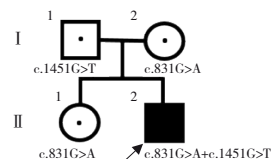


图1 本例患儿 *GPAA1* 基因突变的家系谱 □男性携带者; ○女性携带者; ■先证者。该患儿 *GPAA1* 基因存在复合杂合突变,其中 c.831G>A 来自母亲,姐姐携带该变异杂合子; c.1451G>T 来自父亲; 患儿父母及姐姐均为杂合携带。

2 临床经过

入院后予对症支持治疗。发热初期予口服泼尼松 1 mg/(kg·d)，热退后停用，沙利度胺每晚 37.5 mg，左乙拉西坦继续口服，辅以维生素 D₃、补钙及康复治疗，住院期间患儿无发热及抽搐，无新发口腔溃疡，病情好转予出院。随访至患儿 7 岁，口腔溃疡愈合，偶低热，热峰 37.5℃，抽搐频率延长至 40 余天/次，抽搐症状同前，持续 3~7 min 使用镇静药后缓解。智力运动发育无明显改善。

3 鉴别诊断

学龄前男性患儿，3 月龄时发现精神、运动发育迟缓，1 岁起出现反复发热、抽搐。总结患儿临床特点：(1) 婴儿期发病，发病年龄小，慢性病程；(2) 精神运动发育全面落后；(3) 反复发热，伴口腔溃疡、扁桃体化脓，抗生素无效，糖皮质激素有效；(4) 反复抽搐，初为热性惊厥，后发展为癫痫发作，抗癫痫控制不佳；(5) 先天畸形：出生时腭裂、双侧马蹄足。根据以上临床特点，从癫痫伴发育迟缓及周期性发热两个方向考虑。

第一，癫痫伴发育迟缓：患儿反复抽搐，脑电图见尖棘波，诊断癫痫明确。癫痫的病因分为结构性、感染性、免疫性、遗传性、代谢性和未知病因 6 类。本例患儿慢性病程，脑脊液、血病原体检测及头颅影像学均正常，除外神经系统感染、中枢神经系统自身免疫性疾病、颅脑结构及脑血管畸形，考虑遗传代谢性病变可能性大，如神经节苷脂贮积症、肾上腺脑白质营养不良、Leigh 综合征及其他遗传代谢病。(1) 神经节苷脂贮积症：系 *GLB1* 基因或 *HEX* 基因突变导致神经节苷脂 G1 或 G2 在溶酶体中贮积。临床主要表现为肌张力低下、精神运动发育迟缓、癫痫等，但该病外周血淋巴细胞有空泡形成，眼底樱桃红斑，与本例患儿临床表现不符，进一步确诊需培养成纤维细胞行细胞酶活性检测并结合基因检测。(2) 肾上腺脑白质营养不良：是一种罕见的遗传代谢病，为过氧化物酶体病的常见类型，主要表现为智力运动功能倒退、视力障碍、癫痫，伴肾上腺皮质功能不全，头颅影像学具有特征性脑白质对称性病变。本例患儿肾上腺皮质功能及头颅影像学正常，与本病不符。(3) Leigh 综合征：是儿童最常见的以进行性神经退行性病变为表现的线粒体脑肌病，

临床表现为智力运动发育落后或倒退，可伴癫痫，头颅影像学见双侧对称性基底节区和/或脑干病灶，血乳酸或脑脊液乳酸升高，本例患儿虽无典型头颅影像学表现，但存在发育迟缓和癫痫，血乳酸轻度升高，与该病部分符合，确诊需完善线粒体病基因检测或线粒体呼吸链酶学检测。(4) 其他遗传代谢性疾病。上述疾病均需基因检测以明确诊断。

第二，周期性发热：患儿反复发热，每次热程 2~3 d，间隔 1~4 个月不等，发热时炎症指标高，热退后正常，抗感染无效，糖皮质激素有效，诊断周期性发热明确，考虑病因如下：(1) 周期性发热、阿弗他口炎、咽炎及淋巴结炎综合征 (periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis and adenitis syndrome, PFAPA)：是一种反复或周期性发热综合征，主要特征包括周期性发热、阿弗他溃疡、咽炎（有时伴扁桃体渗出）及颈部淋巴结肿大。依据 2020 年 PFAPA 诊断标准^[4]，该患儿临床表现与本病相符，但需除外其他已知的周期性发热综合征、免疫缺陷或自身免疫性疾病。(2) 周期性中性粒细胞减少症：是以周期发作性的中性粒细胞减少伴反复发热、感染、口腔溃疡等为特征的罕见染色体显性遗传病^[5]，*ELANE* 及 *HAX-1* 基因突变可导致此病；本例患儿无家族史，无中性粒细胞减少，与本病不符。(3) 自身炎症性疾病 (autoinflammatory diseases, AIDs)：是由基因突变引起相应编码蛋白发生改变，造成固有免疫系统失调而引起全身炎症反应的一组疾病；其特点是反复或持续的炎症反应（急性时相炎症蛋白升高），缺乏适应性免疫系统的参与（缺乏自身反应性 T 淋巴细胞和自身抗体）^[6]；本例患儿反复发热，发热时炎症蛋白升高，自身免疫抗体均阴性，与本病相符，需完善基因以明确 AIDs 类型。

该患儿基因检测结果示 *GPAA1* 基因突变导致 GPIBD15，该病主要临床特点为精神运动发育迟缓、癫痫、小脑萎缩等^[1-2]；该患儿基因及临床表现相符，诊断 GPIBD15 明确。但文献报道的 17 例 GPIBD15 中无周期性发热的表型，能否用一元论解释，GPIBD15 与周期性发热的关系仍有待进一步讨论。

4 诊断及确诊依据

诊断及确诊依据：(1) GPIBD15，依据：①婴

儿期起病，慢性病程；②精神运动发育迟缓，早期癫痫样发作，抗癫痫治疗欠佳；③出生时腭裂、双侧马蹄足；④*GPAA1*基因存在致病性杂合突变。(2)周期性发热：AIDs可能性大，依据：①周期性发热，间断口腔溃疡、扁桃体化脓，抗生素无效，糖皮质激素治疗有效；②急性时相炎症蛋白升高，病原体、肿瘤筛查及自身免疫抗体均阴性。

5 讨论

参与糖基磷脂酰肌醇锚定蛋白(glycosylphosphatidylinositol anchored proteins, GPI-APs)生物合成的基因突变可导致广泛的病理改变称为糖基磷脂酰肌醇生物合成缺陷(glycosylphosphatidylinositol biosynthesis defects, GPIBDs)，迄今为止，约22个基因被报道与GPIBDs有关^[7]。GPI-APs的生物合成途径分为3个部分：(1)糖基磷脂酰肌醇锚点(glycosylphosphatidylinositol anchor, GPI-A)的生物合成；(2)GPI-A与特定蛋白的附着，形成GPI-APs，此过程由GPI转酶复合物介导，该复合物由5个亚基(*PIGK*、*PIGS*、*PIGT*、*GPAA1*和*PIGU*)组成；(3)GPI-APs修饰重塑。*GPAA1*基因编码GPI转酶复合物的*GPAA1*亚基，该亚基被认为是GPI-APs合成第二步完成转氨化的催化剂，协调GPI-A附着在内质网前体蛋白c端^[8]。*GPAA1*基因突变影响GPI转氨酶活性，导致GPI-APs合成障碍。自2006年以来，*GPAA1*基因突变已被证实有致癌基因的作用^[9-11]。2017年Nguyen等^[1]首次报道了*GPAA1*基因突变导致神经发育障碍的表型，该疾病被命名为GPIBD15。

截至2023年6月，全球共计报道GPIBD15共18例(包含本例)，*GPAA1*基因突变主要为双等位移码、内含子剪接和错义突变等(表1)。主要临床表现为发育迟缓或智力障碍、肌张力低下、小脑萎缩、眼球震颤和癫痫发作。总结文献(包含本例)显示：确诊年龄最小22月龄，平均年龄10.2岁，男9例(50%)；所有患者均有不同程度的发育迟缓或智力障碍和早发癫痫样发作；16例(89%)存在肌张力低下；13例(72%)存在特殊面容或先天畸形，大部分表现为双颞狭窄、鼻根略宽、双眼距略宽；10例有骨密度数据，其中9例有骨量减少；15例(83%)存在神经功能障碍，主要为共济失调、构音障碍、辨距不良、阵挛及眼

球震颤；16例(89%)血浆碱性磷酸酶正常，仅1例稍偏低。Murakami等^[12]研究发现*PIGV*、*PIGO*、*PGAP2*、*PGAP3*和*PIGW*基因突变会影响GPI-APs的晚期合成，导致血浆碱性磷酸酶升高，而其他类型的GPIBDs不会影响血浆碱性磷酸酶水平，推测可能是因为剩余的酶活性足以维持正常的血浆碱性磷酸酶水平。

本例患儿有周期性发热的新表型，且全基因组测序未发现导致周期性发热的相关基因，如*ELANE*、*NLRP3*、*NLRP1*、*MEFV*基因等。GPIBD15与周期性发热或AIDs是否有关。2021年Castle等^[2]描述了1例以“早发性炎症性肠病”起病的GPIBD15患儿，基因检测意外发现*GPAA1*基因突变，与同期研究的6例患者相比，该患儿神经系统症状更轻；该报道表明*GPAA1*基因、GPIBD15和AIDs可能存在联系，但机制未明。2019年Höchsmann等^[13]通过分析*PIGT*基因突变导致阵发性夜间血红蛋白尿合并自身炎症性疾病，发现游离GPI能增加白细胞介素-1 β 分泌，激活补体凝集素途径和生成C5b-9复合物，推测游离GPI是自身炎症因子。与*GPAA1*基因致病机制一致，*PIGT*基因也负责编码GPI转酶复合物的*PIGT*亚基，其突变引起GPI-APs合成障碍，导致GPIBDs，且产生游离GPI。故我们推测*GPAA1*基因突变使GPI-APs合成障碍，产生游离GPI，游离GPI作为自身炎症因子，诱发自身炎症性疾病，临床表现为周期性发热。后续可对此推测做进一步验证研究。

GPIBDs治疗方式有限，目前主要是对症支持治疗。癫痫是此类疾病的共同表现，但尚无有效的抗癫痫药物。根据一些病例报道，因为血浆碱性磷酸酶参与维生素B₆的合成，补充维生素B₆(20~30 mg/kg)可改善脑电图或减少癫痫发作频率；生酮饮食对*PIGA*基因突变的儿童可能有效^[7]。2021年，Sabitha等^[14]报道了利用锌指核酸酶技术培养出*PIGA*基因突变的人诱导多能干细胞(human induced pluripotent stem cell, hiPSC)细胞系模型，将来hiPSC可能可以用于挽救中枢神经系统组织，但仍存在局限性和风险性，并不是所有的改变都可以用这种方法逆转，并且hiPSC的培养也有克隆间变异的风险，创建等基因培养可能会导致不想要的突变^[15]。针对GPIBD15的治疗，目前未见相关文献报道，仍以对症支持治疗为主。

综上，GPIBD15常累及神经和骨骼系统，表现

为全面发育落后、癫痫、肌张力下降及骨质减少等。本例患儿还伴有周期性发热，此表现尚未见相关文献报道，GPIBD15 及周期性发热、AIDs 关

系尚不明确。本例新发现的周期性发热表型，可能扩大了 GPIBD15 临床表现谱。

表 1 文献复习 13 个家族（包含本例）*GPAI1* 基因变异的遗传描述及致病性评分

家族 ^a	基因变异	cDNA 变异	蛋白改变	接合性	遗传来源	致病性评分 CADD ^b
1	chr8: g.145139374	c.872T>C	p.Leu291Pro	复合	父源	28
	chr8: g.145139483_145139495del	c.981_993del	p.Gln327Hisfs*102	杂合	母源	–
2	chr8: g.145138104	c.152C>T	p.Ser51Leu	复合	母源	32
	chr8: g.145139783	c.1164+5C>T	剪切突变	杂合	父源	21.8
3	chr8: g.145139422del	c.920delG	p.Gly307Alafs*11	复合	父源	–
	chr8: g.145139946	c.1165G>C	p.Ala389Pro	杂合	母源	21.8
4	chr8: g.145138854	c.527G>C	p.Trp176Ser	纯合	父母	32
5	chr8: g.145138112_145138113delinsAA	c.160_161delinsAA	p.Ala54Asn	复合	母源	–
	chr8: g.145139371	c.869T>C	p.Leu290Pro	杂合	父源	28
6	chr8: g.145139333	c.831G>A	p.Trp277*	复合	母源	40
	chr8: g.145140382	c.1451G>T	p.Arg484Leu	杂合	父源	28.7
7	chr8: g.145138116	c.164T>C	p.Met55Thr	纯合	父母	24
8	chr8: g.145139663	c.1049T>G	p.Leu350Arg	纯合	父母	27
9	chr8: g.145139419	c.917A>G	p.His306Arg	复合	母源	23.3
	chr8: g.145140583	c.1559T>G	p.Leu520Arg	杂合	父源	27.3
10	chr8: g.145139449	c.947C>T	p.Ala316Val	纯合	父母	28.3
11	chr8: g.145139449	c.947T>C	p.Ala316Val	复合	父源	28.3
	chr8: g.145140014_145140020del	c.1233_1239del	p.Pro412Tyfs*19	杂合	母源	–
12	chr8: g.145140501_145140502del	c.1477_1478del	p.Arg493Glyfs*152	复合	母源	–
	chr8: g.145140993	c.1831T>C	p.Trp611Arg	杂合	父源	32
13	chr8: g.145139039del	c.619delA	p.Met207Cysfs*21	复合	父源	–
	chr8: g.145138101	c.149T>A	p.Met50Lys	杂合	母源	24.6

注：a 示家族 1~5 来自文献 [1]，家族 6 来自本例，家族 7~13 来自文献 [2]；b 示评分来源于 CADD 评分计算器 (<https://cadd.gs.washington.edu/snv>)；– 示不适用。

利益冲突声明：所有作者均声明不存在利益冲突。

[参 考 文 献]

[1] Nguyen TTM, Murakami Y, Sheridan E, et al. Mutations in *GPAI1*, encoding a GPI transamidase complex protein, cause developmental delay, epilepsy, cerebellar atrophy, and osteopenia[J]. Am J Hum Genet, 2017, 101(5): 856-865. PMID: 29100095. PMCID: PMC5673666. DOI: 10.1016/j.ajhg.2017.09.020.

[2] Castle AMR, Salian S, Bassan H, et al. Expanding the phenotypic spectrum of GPI anchoring deficiency due to biallelic variants in *GPAI1*[J]. Neurol Genet, 2021, 7(6): e631. PMID: 34703884. PMCID: PMC8532669. DOI: 10.1212/NXG.0000000000000631.

[3] 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[J]. Genet Med, 2015, 17(5): 405-424. PMID: 25741868. PMCID: PMC4544753. DOI: 10.1038/gim.2015.30.

[4] Amariljo G, Rothman D, Manthiram K, et al. Consensus treatment plans for periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis and adenitis syndrome (PFAPA): a framework to evaluate treatment responses from the childhood arthritis and rheumatology research alliance (CARRA) PFAPA work group[J]. Pediatr Rheumatol Online J, 2020, 18(1): 31. PMID: 32293478. PMCID: PMC7157990. DOI: 10.1186/s12969-020-00424-x.

[5] Rydzynska Z, Pawlik B, Krzyzanowski D, et al. Neutrophil elastase defects in congenital neutropenia[J]. Front Immunol, 2021, 12: 653932. PMID: 33968054. PMCID: PMC8100030. DOI: 10.3389/fimmu.2021.653932.

[6] Ben-Chetrit E, Gattorno M, Gul A, et al. Consensus proposal for

- taxonomy and definition of the autoinflammatory diseases (AIDs): a Delphi study[J]. *Ann Rheum Dis*, 2018, 77(11): 1558-1565. PMID: 30100561. DOI: 10.1136/annrheumdis-2017-212515.
- [7] Bayat A, Knaus A, Pendziwiat M, et al. Lessons learned from 40 novel PIGA patients and a review of the literature[J]. *Epilepsia*, 2020, 61(6): 1142-1155. PMID: 32452540. DOI: 10.1111/epi.16545.
- [8] Eisenhaber B, Eisenhaber S, Kwang TY, et al. Transamidase subunit *GAAI/GPAI* is a M28 family metallo-peptide-synthetase that catalyzes the peptide bond formation between the substrate protein's omega-site and the GPI lipid anchor's phosphoethanolamine[J]. *Cell Cycle*, 2014, 13(12): 1912-1917. PMID: 24743167. PMCID: PMC4111754. DOI: 10.4161/cc.28761.
- [9] Zhang XX, Ni B, Li Q, et al. *GPAI* promotes gastric cancer progression via upregulation of GPI-anchored protein and enhancement of ERBB signalling pathway[J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2019, 38(1): 214. PMID: 31118109. PMCID: PMC6532258. DOI: 10.1186/s13046-019-1218-8.
- [10] Zhang JX, Wang JH, Sun XG, et al. *GPAI* promotes progression of childhood acute lymphoblastic leukemia through regulating c-myc[J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2020, 24(9): 4931-4939. PMID: 32432756. DOI: 10.26355/eurev_202005_21182.
- [11] Xu Y, Jin Y, Gao S, et al. Prognostic signature and therapeutic value based on membrane lipid biosynthesis-related genes in breast cancer[J]. *J Oncol*, 2022, 2022: 7204415. PMID: 36059802. PMCID: PMC9436593. DOI: 10.1155/2022/7204415.
- [12] Murakami Y, Kanzawa N, Saito K, et al. Mechanism for release of alkaline phosphatase caused by glycosylphosphatidylinositol deficiency in patients with hyperphosphatasia mental retardation syndrome[J]. *J Biol Chem*, 2012, 287(9): 6318-6325. PMID: 22228761. PMCID: PMC3307314. DOI: 10.1074/jbc.M111.331090.
- [13] Höchsmann B, Murakami Y, Osato M, et al. Complement and inflammasome overactivation mediates paroxysmal nocturnal hemoglobinuria with autoinflammation[J]. *J Clin Invest*, 2019, 129(12): 5123-5136. PMID: 31430258. PMCID: PMC6877298. DOI: 10.1172/JCI123501.
- [14] Sabitha KR, Shetty AK, Upadhy D. Patient-derived iPSC modeling of rare neurodevelopmental disorders: molecular pathophysiology and prospective therapies[J]. *Neurosci Biobehav Rev*, 2021, 121: 201-219. PMID: 33370574. PMCID: PMC7962756. DOI: 10.1016/j.neubiorev.2020.12.025.
- [15] Yuan X, Li Z, Baines AC, et al. A hypomorphic *PIGA* gene mutation causes severe defects in neuron development and susceptibility to complement-mediated toxicity in a human iPSC model[J]. *PLoS One*, 2017, 12(4): e0174074. PMID: 28441409. PMCID: PMC5404867. DOI: 10.1371/journal.pone.0174074.
- (本文编辑: 王颖)
- (版权所有©2023 中国当代儿科杂志)