

体质性高胆红素血症及其分子诊断

周艳, 揭盛华

■背景资料

目前缺乏对这几
种先天性高胆红
素血症基因特点
方面的总结与概
括, 虽然基因诊
断对这类疾病有
明确的意义, 但
是由于检测方
法的急需改进和
试剂的局限性, 导
致疾病诊断有一
定的困难。

周艳, 揭盛华, 华中科技大学附属协和医院感染科 湖北省武汉市 430022

作者贡献分布: 本文综述由周艳与揭盛华共同完成; 揭盛华审校。
通讯作者: 揭盛华, 主任医师, 430022, 湖北省武汉市解放大道
1277号358信箱, 华中科技大学附属协和医院感染科。

abeycd@126.com

电话: 027-85726135 传真: 027-85729267

收稿日期: 2011-04-27 修回日期: 2011-06-21

接受日期: 2011-06-28 在线出版日期: 2011-08-08

Hereditary hyperbilirubinemia and its molecular diagnosis

Yan Zhou, Sheng-Hua Jie

Yan Zhou, Sheng-Hua Jie, Department of Infectious Diseases, Union Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430022, Hubei Province, China

Correspondence to: Sheng-Hua Jie, Department of Infectious Diseases, Union Hospital, 358 Mailbox, 1277 Jiefang Avenue, Wuhan 430022, Hubei Province, China. abeycd@126.com

Received: 2011-04-27 Revised: 2011-06-21

Accepted: 2011-06-28 Published online: 2011-08-08

Abstract

Hereditary hyperbilirubinemia is caused by genetic defects in the enzymes that control bilirubin metabolism. It includes Gilbert syndrome (GS), Crigler-Najjar syndrome (CNS), Lucey-Driscoll syndrome (LDS), Dubin-Johnson syndrome (DJS), Rotor syndrome (RS) and progressive familial intrahepatic cholestasis (PFIC). This literature review covers the molecular basis of and laboratory detection methods for hereditary hyperbilirubinemia.

Key words: Hereditary hyperbilirubinemia; Molecular basis; Molecular diagnosis

Zhou Y, Jie SH. Hereditary hyperbilirubinemia and its molecular diagnosis. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2011; 19(22): 2346-2352

摘要

体质性高胆红素血症是由常染色体遗传变异引起某些酶代谢缺陷所致的胆红素代谢异常, 包括Gilbert综合征(gilbert syndrome, GS)、Crigler-Najjar综合征(crigler-Najjar

syndrome, CNS)、Lucey-driscoll综合征(lucey-driscoll syndrome, LDS)、Dubin-Johnson综合征(dubin-johnson syndrome, DJS)、Rotor综合征(rotor syndrome, RS)及进行性家族性肝内胆汁淤积症(progressive familial intrahepatic cholestasis, PFIC)等。本文就几种体质性高胆红素血症的分子基础及检测方法作一综述。

关键词: 体质性高胆红素血症; 分子基础; 分子诊断

周艳, 揭盛华. 体质性高胆红素血症及其分子诊断. 世界华人消化杂志 2011; 19(22): 2346-2352

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/19/2346.asp>

0 引言

体质性高胆红素血症(又称体质性黄疸)指由常染色体显性或隐性遗传变异, 引起某些酶代谢缺陷所致的胆红素代谢异常, 多数属于先天性高胆红素血症^[1]。按升高的胆红素类型可分为非结合性和结合性两类。其中, 非结合胆红素(unconjugated bilirubin, UCB)增高型有Gilbert综合征(gilbert syndrome, GS)、Crigler-Najjar综合征(crigler-najjar syndrome, CN)、Lucey-Driscoll综合征(lucey-driscoll syndrome, LDS)^[2]及进行性家族性肝内胆汁淤积症(progressive familial intrahepatic cholestasis, PFIC), 以GS最为常见; 结合性胆红素(conjugated bilirubin, CB)增高型包括Dubin-Johnson综合征(dubin-johnson syndrome, DJS)及Rotor综合征(rotor syndrome, RS)等。

1 几种体质性高胆红素血症

1.1 Gilbert综合征 由Gilbert和Lereboullet在1901年首次报道^[3,4], 又称为体质性肝功能不良性黄疸, 主要表现为肝脏无器质性病变的非溶血性、间歇性UCB增高^[5]。发病年龄以18-30岁多见, 男女之比约为10:1^[6], 人群发病率为3%-10%^[7]。大多数GS患者肝脏胆红素尿苷二磷酸葡萄糖醛酸转移酶(bilirubin UDP-glucuronosyl transferase, B-UGT)活性明显降低, 少数患者血浆核素标记胆红素清除率降低, 提示肝脏对胆红素的摄取

■同行评议者

薛东波, 教授, 哈尔滨医科大学附属第一医院微创胆道外科

或细胞内转运机制有缺陷;而部分患者兼有这两种异常情况. 血浆UCB水平一般低于5倍正常上限值, 饥饿、手术、发热、感染、劳累或饮酒等可加重黄疸的程度^[4].

UCB在血浆中以白蛋白为载体输送入肝, 在肝内与谷胱甘肽S转移酶结合, 经UGT催化转变为葡萄糖醛酸糖苷, 即水溶性的CB^[8]. 肝脏对血清内UCB的摄取和结合能力低下是本病的主要特征, 其对胆红素清除值平均仅为正常人的1/3左右, 肝组织内B-UGT活力仅为正常人的20%^[9]. 另外, 胆汁内胆红素二葡萄糖醛酸酯比例下降, 而单葡萄糖醛酸酯的比例上升. 此病的发病机制为肝细胞Y、Z两种载体蛋白相对缺乏, 以致肝细胞UGT缺乏, 导致肝细胞处理UCB的能力下降, 使血清UCB升高而致黄疸^[8]. 苯巴比妥可诱导UGT的活性, 增加肝细胞与UCB的结合, 促使CB排泄和增加胆汁流量, 导致血浆胆红素浓度下降, 黄疸减轻或消退, 因此苯巴比妥可作为治疗的措施之一^[10].

DNA分析发现肝细胞编码UGT1的外显子在上游启动子区的TATAA元件异常^[11]. 除对UCB外, 部分患者对磺溴酞钠、吲哚氰绿和熊去氧胆酸等的摄取也有缺陷^[6]. GS的诊断可采用多克隆UGT1A抗体的肝组织免疫组织化学检查, 测定肝内UGT的活性程度, 或者通过分子生物学技术检测相关UGT1A基因启动子区TATAA序列的遗传学多态性^[12,13]. 迄今为止, 有30种人类UGT基因被确认, 并按其序列的相似性被分成UGT1和UGT2亚家族^[14]. 目前已证实UGT基因均可在其编码或非编码区呈现多态性, 如UGT1A1、UGT1A6、UGT1A7、UGT2B4、UGT2B7和UGT2B15等^[15]. UGT基因缺陷有两种形式: (1)基因突变型: UGT1A1基因的多态性可表现在编码区. 最常见为核苷酸211位G→A点突变(G71R), 使相应编码的甘氨酸变成精氨酸. 该位点突变在亚洲人中最常见. 其他错义突变有UGT1A1的Pro229Gln、第4外显子的Arg367Gly和第5外显子的Tyr486Asp突变等^[16-18]. 此外, 位于TATA上游3 kb区域-3483/-3194的gtPBREM可表现出T-3279G突变型, 此突变与基因转录活性下降导致的胆红素水平升高显著相关^[7,19,20]; (2)TATAA盒TA插入型: 表现为二核苷酸(TA)插入到启动子上游约25-35 bp处的TATAA盒中, 形成(TA)₇TAA(UGT1A1*28), 还有部分患者表现为(TA)₅或(TA)₈等多态性, 导致UGT1A1基因表达减少约30%, 从而致使肝内胆红素葡萄糖醛化

的活性度显著下降^[18,21,22]. 人群中有0.5%-19%存有此变异的纯合子, 是导致GS的主要原因. 此种TATAA启动子变异在西方白人中多见, 而亚洲人群则罕见^[17,21,23].

1.2 Crigler-Najjar综合征 由于肝细胞先天性缺乏葡萄糖苷酸转移酶所致, 根据该酶缺乏的程度, 分为I型和II型^[24,25]. CNS I型(CN1)由Crigler-Najjar于1952年报道, 系常染色体隐性遗传, 父母多为近亲婚配. 由于UGT1基因位移突变, 引起羧基端氨基酸缺失致使UGT活性完全丧失, 不能形成CB, 血中UCB明显增高. 过高的脂溶性UCB经尚未发育成熟的血-脑脊液屏障, 扩散入脑脊液及脑实质内, 引发胆红素脑病. 临床表现为显著、持续的重度黄疸, 患儿可在2 wk内出现痉挛、角弓反张等症状, 并在短期内死亡. 此型患者胆汁中无胆红素葡萄糖醛酸化合物, 苯巴比妥等酶诱导剂治疗无效^[26]. CN-II型(CN2)由Arias于1962年发现, 故又称Arias综合征. 一般认为系常染色体显性遗传, 伴不完全外显. 父母罕有近亲婚配. 患儿肝细胞内葡萄糖醛酰转移酶部分缺乏, 致使胆红素结合障碍, 引起UCB增高. 由于可产生少量CB, 故较少发生胆红素脑病. 此型患者胆汁中有部分残留胆红素葡萄糖醛酸化合物, 多见于年轻患者(包括儿童和婴儿), 常有家族史. 临床上多表现为中度黄疸, 除少数可引起核黄疸外, 症状多缺如或轻微, 无需治疗, 预后良好. 苯巴比妥、苯乙哌酮能降低血清中胆红素浓度^[27], 这有助于与I型相鉴别. 肝活检法测定残留胆红素葡萄糖醛酸活性或胆汁成分分析法是可靠的方法, 但都属侵袭性检查.

CNS是因UGT1A1基因在编码区发生突变, 引起该基因指导合成的UGT活性完全(I型)或部分(II型)丧失所致^[8]. 基因突变可发生在UGT1A1基因5个外显子中的任意一个, 引起翻译提前终止或移码突变, 导致氨基酸序列改变或缺失, 酶活性丧失. 目前报道的UGT1A1外显子突变有70余种^[28]. 除了外显子变异导致酶活性丧失之外, 内含子及剪切位点的基因发生变异也可致移码突变, 引起酶活性丧失^[29,30].

1.3 Lucey-Driscoll综合征 又称暂时性新生儿家族性高胆红素血症或哺乳性黄疸, 是一种罕见的先天性非溶血性黄疸^[31]. 婴儿多在出生后48 h内出现黄疸, 血中UCB可达340 μmol/L以上. 目前认为黄疸发生的机制与患儿母亲在妊娠末3 wk血浆中出现抑制葡萄糖醛酸转移酶的物质有关, 可能是一种促孕性激素, 引起肝细胞摄取和

■相关报道

目前已证实UGT基因均可在其编码或非编码区呈现多态性, 如UGT1A1、UGT1A6、UGT1A7、UGT2B4、UGT2B7和UGT2B15等.

■应用要点

本文主要就几种常见的体质性高胆红素血症作简单介绍并探讨其基因学特点及分子诊断,较全面的总结了此类疾病的特点及诊断,为更好的早期诊断及治疗此类疾病奠定了一定的基础,为研究者提供了一些最新思路。

CB障碍。他通过胎盘进入胎儿体内,分娩后不久即从母亲和患儿血清中迅速消失。母亲血中均能检测到此种抑制物质,其浓度比正常母亲血中水平高3-5倍,但抑制物浓度与黄疸深浅未见明确关系^[8]。该病进展凶险,患儿常在短期内死于核黄疸。经换血治疗的幸存者血清胆红素常在1 mo内恢复正常。本病需和哺乳性黄疸鉴别,后者系由于母乳中含有孕烷-3-20-二醇,能干扰或抑制葡萄糖苷酸转移酶而使UCB潴留血中;也有人认为母乳中含某些未饱和脂肪酸和过量的脂蛋白脂酶,具有类似的抑制转移酶作用。若停止母乳哺育,黄疸即可消退^[32]。

1.4 Dubin-Johnson综合征 又称慢性特发性黄疸、先天性非溶血性黄疸CB增高I型,是一种轻型慢性间歇性高胆红素血症,属于常染色体隐性遗传^[33]。主要表现为CB增高,但肝功能其他指标正常;尿中粪卟啉I增高,而粪卟啉III比例减少;小叶中心肝细胞黑色素沉积以及碘溴酞钠滞留时间延长。发病原理为肝细胞中依赖ATP提供能量并借助膜上特异性载体转运的主动排泄过程受阻,引起先天性胆红素排泄障碍,对非水溶性有机阴离子的排泄也有缺陷,但对胆盐的排泄正常^[34]。基因分析表明编码毛细胆管输送阴离子上皮细胞的多特异性cDNA1066密码子发生了点突变^[35,36]。一家中可有多人患病。本病虽在患者出生后即已存在,但常在青少年检查其他疾病时被发现,或长期被误诊为肝病或胆囊疾病。男性发病较多。患者虽有高胆红素血症,但多无症状,或仅有轻度乏力、恶心或食欲减退,有时可出现右上腹痛。一般情况良好。肝脏可轻度肿大,或伴有压痛,脾不肿大。血清胆红素轻度升高,其中CB占50%以上^[37]。肝功能检查可见胆红素、BSP潴留试验、吲哚菁绿(ICG)排泄试验和二碘曙红等排出障碍,但胆酸盐排出正常。由于血中胆酸盐不高,故无皮肤瘙痒。BSP潴留试验45 min时轻度潴留,但120 min时呈第2次上升现象。口服或静脉碘造影胆管或胆道常不显影或显影甚淡^[38]。腹腔镜检查可见肝脏外观呈黑褐色^[39]。肝活组织检查发现肝细胞内有特殊的色素颗粒沉着,被认为是脂褐质或黑色素。患者尿中粪卟啉排泄总量正常(正常24 h排泄总量为200 mg),但异构体测定显示异构体I型占80%,III型占20%,与正常人刚好相反^[40]。

从分子生物学角度看,DJS是由复合耐药相关蛋白2(MRP2)/ABCC2突变所致^[41]。ABCC2位

于10q24.2编码MRP2,含有17个跨膜螺旋构成的3个跨膜区域,为微管-多特异组织阴离子转运体。ABCC2主要在肝细胞的胆管侧和近端小肠上皮细胞以及近端肾小管细胞膜顶端表达,介导多种有机阴离子从肝细胞分泌进入胆汁,包括CB、胆酸硫酸盐等二价胆盐。除了阴离子化合物外,MRP2也介导转运肿瘤化疗药物、利尿剂、抗生素、白三烯、谷胱甘肽、毒素及重金属等,参与调节许多药物的药代动力学。ABCC2突变时肝细胞膜上MRP2蛋白缺失,二葡萄糖苷酸胆红素转运异常,从而导致DSJ^[42-45]。

1.5 Rotor综合征 又名先天性非溶血性黄疸CB增高II型,于1948年由Rotor首先报告。起初认为是DJS的亚型,但通过有机阴离子清除试验和尿中粪卟啉异构体分析,证实其为一种独立的疾病^[1]。RS是由于肝细胞摄取UCB和排泄CB先天性缺陷所致,亦属于常染色体隐性遗传^[35]。在临床上,多于20岁以下发病,男女无差别,其表现与DJS相似,但较少见。主要表现为黄疸,一般无其他征象,偶有疲倦感、食欲欠佳及腹痛等。肝脏大小正常或轻度增大。血清胆红素平均102.6(68.4-342) $\mu\text{mol/L}$,其中CB占50%以上,可有胆红素尿,但尿胆原排出正常,其他肝功能均正常,口服胆囊造影多无异常。RS偶有皮肤瘙痒现象,可因感染、怀孕、口服避孕药、喝酒(酒精)等而诱发黄疸^[46]。有报道发现RS患者肝谷胱甘肽S转移酶水平降低,并推测HGSTA1-1基因突变可能与其发病有关^[47]。带有隐性致病基因的父母结合后,其胎儿约有25%的几率从父母双方各自获得致病基因而患病,另有50%的几率仅携带隐性致病基因,只有25%的机会完全正常^[48]。

RS与DJS的主要不同在于:前者口服胆囊造影显影良好,而后者常不显影或显影甚淡^[49];前者肝活检无异常,没有色素沉着肝细胞中,而后者肝细胞内有明显的色素颗粒沉着;前者BSP潴留试验45 min时多明显升高,常达20%-40%,但无第2次上升现象^[50],而后者BSP潴留试验45 min时轻度潴留,且于120 min时呈现第2次上升^[51];前者24 h尿粪卟啉总排泄量升高,但粪卟啉异构体的比例与正常人基本相同^[52]。该病为良性病变,可通过肝活检及^{99m}Tc-HIDA胆道显像确诊,预后良好^[48,53]。

1.6 PFIC PFIC是一种常染色体隐性遗传病,主要是由于特异性肝细胞转运体基因突变而造成肝细胞与胆管上皮细胞膜上各功能蛋白的生成、修饰、调控缺陷,导致肝细胞性胆汁淤积^[52]。临床

上表现为反复发作性的高结合胆红素血症, 伴皮肤瘙痒, 白陶土样便, 肝脾肿大及胃肠道出血等, 常在成年前进展为肝硬化和肝衰竭, 部分与幼儿肝细胞癌发生相关. 现已发现4种亚型: PFIC-1、PFIC-2、PFIC-3与PFIC-4型^[53]. PFIC-1 又称Byler病, 为常染色体18q21-22上ATP8B1基因突变导致家族性肝内胆胆汁淤积相关蛋白-1(FIC1)缺陷, 而出现胆汁在肝脏内的淤积^[54]. 研究表明PFIC-1 ATP8B1基因突变多属无义突变和缺失突变, 严重影响了FIC1蛋白的功能, 并间接干扰胆管胆汁酸分泌, 致使胆管胆汁酸浓度降低. PFIC-2型是由ABCB11基因突变所致, 该基因定位于染色体2q24, 编码肝细胞毛细胆管膜胆盐转运相关的BSEP蛋白^[55]. PFIC-3型是由位于染色体7q21上的ABCB4基因发生突变所致, 该突变通过影响多耐药糖蛋白3(multidrug resistance glycoprotein 3, MDR3), 进而导致毛细胆管转运缺陷^[56-58], PFIC-4可能与遗传性胆汁酸盐合成途径缺陷致使胆酸合成障碍有关^[59-61].

2 体质性高胆红素血症的分子诊断

2.1 变性梯度凝胶电泳 当DNA双链末端解链时, 其在凝胶中的电泳速度将会急剧下降. 如果某一区域首先解链, 而与其仅有一个碱基之差的另一条链就会有不同的解链温度. 因此, 将样品加入含有变性剂梯度的凝胶进行电泳就可将二者分开. 最终, 如果一双链在其低温解链区碱基错配(异源双链), 而与另一等同的双链相比差别仅在于此, 那么含有错配碱基的双链将在低得多的变性剂浓度下解链. 事实上, 样品通常含有突变、正常的同源双链以及配对的异源双链, 后者是在PCR扩增时产生的. 而含有错配的双链通常可以远远地与两个同源双链分开, 这种分离效果使该方法灵敏度很高^[62]. 利用双变性梯度凝胶电泳检测GS患者的血样, 不仅可以快速检测出TA插入异常, 并且还可以区分(TA)₆/(TA)₇杂合子和(TA)₇/(TA)₇纯合子^[63].

2.2 单链构象多态性分析 是一种分析突变基因的方法. 单链构象多态性分析的原理是: 单链DNA在中性条件下会形成二级结构, 这种二级结构依赖于其碱基组成, 即使是1个碱基的不同, 也会形成不同的二级结构并引起在非变性电泳条件下不同的电泳迁移率, 因此可以用来检测微小到1个基因突变的差异^[64].

2.3 变性高效液相色谱 是一项在单链构象多态性分析和变性梯度凝胶电泳基础上发展起来的

新的杂合双链突变检测技术, 其原理与变性梯度凝胶电泳类似, 即通过变性高效液相色谱在部分变性的条件下可将发生错配的异源杂合双链DNA和完全匹配的同源双链DNA分离开来. 与传统的杂合双链分析技术相比, 该技术耗时短, 分析一个样品一般仅需几分钟, 不使用放射性同位素, 自动化程度高, 但需要置备一台变性高效液相色谱仪^[65]. 目前该技术主要用来检测200-300 bp的DNA片段, 已经应用于UGT1A1基因异常的检测^[66].

2.4 基因测序 将受检者的DNA从其血细胞样品中提取出来, 应用PCR技术将待检测的基因片段定位, 并大量复制, 然后进行基因测序, 对相应疾病进行诊断. 测序的方法有很多种, 如Maxam-Gilbert化学降解法、Sanger双脱氧链终止法和焦磷酸化测序等, 目前最常用的是自动化测序. 该技术稳定、简便, 自动化程度高, 现已逐步成为分子遗传病诊断的常规方法. GS患者直接测序可检测到UGT1A1*28基因型^[67,68].

3 结论

随着对体质性高胆红素血症的深入认识, 使得该类疾病的诊断水平较前有了很大的提高. 尤其是分子检测手段的进步, 让体质性高胆红素血症已经不再高深莫测. 然而, 由于这类疾病基因异常的复杂性以及检测试剂与方法的相对滞后, 离临床常规应用还存在一定的距离. 在今后, 更加深入地研究可以进一步阐明其分子致病机制, 并且可能为临床应用开发出一系列简单、易行的分子检测方法, 从而为该类疾病的临床常规化检测奠定基础.

4 参考文献

- 1 Strassburg CP. Hyperbilirubinemia syndromes (Gilbert-Meulengracht, Crigler-Najjar, Dubin-Johnson, and Rotor syndrome). *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2010; 24: 555-571
- 2 Kadakol A, Ghosh SS, Sappal BS, Sharma G, Chowdhury JR, Chowdhury NR. Genetic lesions of bilirubin uridine-diphosphoglucuronate glucuronosyltransferase (UGT1A1) causing Crigler-Najjar and Gilbert syndromes: correlation of genotype to phenotype. *Hum Mutat* 2000; 16: 297-306
- 3 Gilbert A, Lereboullet P. La cholemie simple familiale. *Sem Med* 1901; 21: 241-243
- 4 朱骏乐, 施斌. Gilbert综合征的研究现状. *临床肝胆病杂志* 2011; 27: 110-112
- 5 沈健, 吴建新, 李定国. 1例中国Gilbert综合征家系UGT1A1基因遗传分析. *胃肠病学* 2007; 12: 392-396
- 6 郑金国, 陈翠英, 宁更献. Gilbert综合征. *临床荟萃* 2005; 20: 113-114
- 7 Matsui K, Maruo Y, Sato H, Takeuchi Y. Combined

■同行评价

本文综合整理了大量文献, 将体质性高胆红素血症这一少见疾病系统、全面的介绍给读者, 对消化病医师的临床诊断具有一定的借鉴意义.

- effect of regulatory polymorphisms on transcription of UGT1A1 as a cause of Gilbert syndrome. *BMC Gastroenterol* 2010; 10: 57
- 8 栾翔凌, 辛绍杰. 先天性非结合性高胆红素血症的分子诊断、治疗进展. *生物技术通讯* 2008; 19: 440-443
 - 9 Peters WH, te Morsche RH, Roelofs HM. Combined polymorphisms in UDP-glucuronosyltransferases 1A1 and 1A6: implications for patients with Gilbert's syndrome. *J Hepatol* 2003; 38: 3-8
 - 10 Gwee KA, Koay ES, Kang JY. The prevalence of isolated unconjugated hyperbilirubinaemia (Gilbert's syndrome) in subjects attending a health screening programme in Singapore. *Singapore Med J* 1992; 33: 588-589
 - 11 Marinković N, Pasalić D, Grsković B, Ferencak G, Honović L, Rukavina AS. Genotype frequencies of UDP-glucuronosyltransferase 1A1 promoter gene polymorphism in the population of healthy Croatian pre-scholars. *Coll Antropol* 2008; 32: 725-729
 - 12 Borlak J, Thum T, Landt O, Erb K, Hermann R. Molecular diagnosis of a familial nonhemolytic hyperbilirubinemia (Gilbert's syndrome) in healthy subjects. *Hepatology* 2000; 32: 792-795
 - 13 Urawa N, Kobayashi Y, Araki J, Sugimoto R, Iwasa M, Kaito M, Adachi Y. Linkage disequilibrium of UGT1A1 *6 and UGT1A1 *28 in relation to UGT1A6 and UGT1A7 polymorphisms. *Oncol Rep* 2006; 16: 801-806
 - 14 Owens IS, Basu NK, Banerjee R. UDP-glucuronosyltransferases: gene structures of UGT1 and UGT2 families. *Methods Enzymol* 2005; 400: 1-22
 - 15 陈光榆, 无建新, 李定国, 陆汉明. 尿苷二磷酸葡萄糖醛酸基转移酶基因突变的研究现状. *临床儿科杂志* 2007; 25: 411-414
 - 16 余利红, 高静, 王春丽, 王静, 高艳, 袁巧玲, 孙志贤, 王航雁, 张成岗. 一个中国Gilbert综合征家系的遗传学分析. *遗传* 2006; 28: 11-16
 - 17 Yusoff S, Van Rostenberghe H, Yusoff NM, Talib NA, Ramli N, Ismail NZ, Ismail WP, Matsuo M, Nishio H. Frequencies of A(TA)7TAA, G71R, and G493R mutations of the UGT1A1 gene in the Malaysian population. *Biol Neonate* 2006; 89: 171-176
 - 18 Takeuchi K, Kobayashi Y, Tamaki S, Ishihara T, Maruo Y, Araki J, Mifuji R, Itani T, Kuroda M, Sato H, Kaito M, Adachi Y. Genetic polymorphisms of bilirubin uridine diphosphate-glucuronosyltransferase gene in Japanese patients with Crigler-Najjar syndrome or Gilbert's syndrome as well as in healthy Japanese subjects. *J Gastroenterol Hepatol* 2004; 19: 1023-1028
 - 19 Maruo Y, D'Addario C, Mori A, Iwai M, Takahashi H, Sato H, Takeuchi Y. Two linked polymorphic mutations (A(TA)7TAA and T-3279G) of UGT1A1 as the principal cause of Gilbert syndrome. *Hum Genet* 2004; 115: 525-526
 - 20 Ferraris A, D'Amato G, Nobili V, Torres B, Marcelini M, Dallapiccola B. Combined test for UGT1A1 -3279T->G and A(TA)nTAA polymorphisms best predicts Gilbert's syndrome in Italian pediatric patients. *Genet Test* 2006; 10: 121-125
 - 21 Kitagawa C, Ando M, Ando Y, Sekido Y, Wakai K, Imaizumi K, Shimokata K, Hasegawa Y. Genetic polymorphism in the phenobarbital-responsive enhancer module of the UDP-glucuronosyltransferase 1A1 gene and irinotecan toxicity. *Pharmacogenet Genomics* 2005; 15: 35-41
 - 22 Bernabeu I, Marazuela M, Lucas T, Loidi L, Alvarez-Escolá C, Luque-Ramírez M, Fernandez-Rodriguez E, Paniagua AE, Quinteiro C, Casanueva FF. Pegvisomant-induced liver injury is related to the UGT1A1*28 polymorphism of Gilbert's syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95: 2147-2154
 - 23 Nong SH, Xie YM, Chan KW, Cheung PT. Severe hyperbilirubinaemia in a Chinese girl with type I Crigler-Najjar syndrome: first case ever reported in Mainland China. *J Paediatr Child Health* 2005; 41: 300-302
 - 24 张久聪, 聂青和. 胆红素尿苷二磷酸葡萄糖醛酸基转移酶分子生物学研究进展. *肝脏* 2008; 13: 164-165
 - 25 Ciotti M, Werlin SL, Owens IS. Delayed response to phenobarbital treatment of a Crigler-Najjar type II patient with partially inactivating missense mutations in the bilirubin UDP-glucuronosyltransferase gene. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1999; 28: 210-213
 - 26 Yamamoto K, Soeda Y, Kamisako T, Hosaka H, Fukano M, Sato H, Fujiyama Y, Adachi Y, Satoh Y, Bamba T. Analysis of bilirubin uridine 5'-diphosphate (UDP)-glucuronosyltransferase gene mutations in seven patients with Crigler-Najjar syndrome type II. *J Hum Genet* 1998; 43: 111-114
 - 27 Passuello V, Puhl AG, Wirth S, Steiner E, Skala C, Koelbl H, Kohlschmidt N. Pregnancy outcome in maternal Crigler-Najjar syndrome type II: a case report and systematic review of the literature. *Fetal Diagn Ther* 2009; 26: 121-126
 - 28 Udomuksorn W, Elliot DJ, Lewis BC, Mackenzie PI, Yoovathaworn K, Miners JO. Influence of mutations associated with Gilbert and Crigler-Najjar type II syndromes on the glucuronidation kinetics of bilirubin and other UDP-glucuronosyltransferase 1A substrates. *Pharmacogenet Genomics* 2007; 17: 1017-1029
 - 29 Aloulou H, Ben Thabet A, Khanfir S, Ben Mansour L, Chabchoub I, Labrune P, Kammoun T, Hachicha M. [Type I Crigler Najjar syndrome in Tunisia: a study of 30 cases]. *Tunis Med* 2010; 88: 707-709
 - 30 Seo YS, Keum B, Park S, Kim du R, Kwon YD, Kim YS, Jeon YT, Chun HJ, Um SH, Kim CD, Ryu HS. Gilbert's syndrome phenotypically expressed as Crigler-Najjar syndrome type II. *Scand J Gastroenterol* 2007; 42: 540-541
 - 31 Imai T, Isobe K. [Lucey-Driscoll syndrome]. *Ryōikibetsu Shokogun Shirizu* 1995: 440-441
 - 32 Dennerly PA, Seidman DS, Stevenson DK. Neonatal hyperbilirubinemia. *N Engl J Med* 2001; 344: 581-590
 - 33 Nisa AU, Ahmad Z. Dubin-Johnson syndrome. *J Coll Physicians Surg Pak* 2008; 18: 188-189
 - 34 Toh S, Wada M, Uchiumi T, Inokuchi A, Makino Y, Horie Y, Adachi Y, Sakisaka S, Kuwano M. Genomic structure of the canalicular multispecific organic anion-transporter gene (MRP2/cMOAT) and mutations in the ATP-binding-cassette region in Dubin-Johnson syndrome. *Am J Hum Genet* 1999; 64: 739-746
 - 35 孙艳玲, 赵景民, 辛绍杰, 李文淑, 周光德, 潘登, 刘树红. 几种主要的先天性胆红素代谢障碍性肝病的临床及病理研究. *传染病信息* 2008; 21: 287-290
 - 36 Cebecauerova D, Jirasek T, Budisova L, Mandys V, Volf V, Novotna Z, Subhanova I, Hrebicek M, Elleder M, Jirsa M. Dual hereditary jaundice: simultaneous occurrence of mutations causing Gilbert's and Dubin-Johnson syndrome. *Gastroenterology* 2005; 129: 315-320
 - 37 Rastogi A, Krishnani N, Pandey R. Dubin-Johnson

- syndrome--a clinicopathologic study of twenty cases. *Indian J Pathol Microbiol* 2006; 49: 500-504
- 38 Bosia JD, D'Ascenzo MV, Borzi S, Cozzi S, Defelitto JR, Curciarello JO. [The Dubin-Johnson syndrome: case report and review of literature]. *Acta Gastroenterol Latinoam* 2008; 38: 194-198
- 39 郭长吉, 林三仁, 李益农, 段晓文, 段丽萍. 腹腔镜和肝活检对Dubin-Johnson综合征诊断的价值. *北京医科大学学报* 2002; 34: 129
- 40 Lee JH, Chen HL, Chen HL, Ni YH, Hsu HY, Chang MH. Neonatal Dubin-Johnson syndrome: long-term follow-up and MRP2 mutations study. *Pediatr Res* 2006; 59: 584-589
- 41 Toh S. [Genomic structure of the canalicular multispecific organic anion-transporter gene (MRP2/cMOAT) and mutations in the ATP-binding-cassette region in Dubin-Johnson syndrome]. *Fukuoka Igaku Zasshi* 2000; 91: 246-250
- 42 Kanda D, Takagi H, Kawahara Y, Yata Y, Takakusagi T, Hatanaka T, Yoshinaga T, Iesaki K, Kashiwabara K, Higuchi T, Mori M, Hirota T, Higuchi S, Ieiri I. Novel large-scale deletion (whole exon 7) in the ABCC2 gene in a patient with the Dubin-Johnson syndrome. *Drug Metab Pharmacokinet* 2009; 24: 464-468
- 43 Corpechot C, Ping C, Wendum D, Matsuda F, Barbu V, Poupon R. Identification of a novel 974C->G; G nonsense mutation of the MRP2/ABCC2 gene in a patient with Dubin-Johnson syndrome and analysis of the effects of rifampicin and ursodeoxycholic acid on serum bilirubin and bile acids. *Am J Gastroenterol* 2006; 101: 2427-2432
- 44 Shoda J, Suzuki H, Suzuki H, Sugiyama Y, Hirouchi M, Utsunomiya H, Oda K, Kawamoto T, Matsuzaki Y, Tanaka N. Novel mutations identified in the human multidrug resistance-associated protein 2 (MRP2/ABCC2) gene in a Japanese patient with Dubin-Johnson syndrome. *Hepatol Res* 2003; 27: 323-326
- 45 Materna V, Lage H. Homozygous mutation Arg768Trp in the ABC-transporter encoding gene MRP2/cMOAT/ABCC2 causes Dubin-Johnson syndrome in a Caucasian patient. *J Hum Genet* 2003; 48: 484-486
- 46 张广, 欧晓娟, 崔焱. Rotor综合征1例. *北京中医药大学学报(中医临床版)* 2009; 16: 38
- 47 Fretzayas A, Koukoutsakis P, Moustaki M, Stavrinadis C, Karpathios T. Coinheritance of Rotor syndrome, G-6-PD deficiency, and heterozygous beta thalassemia: a possible genetic interaction. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2001; 33: 211-213
- 48 Wolkoff AW, Wolpert E, Pascasio FN, Arias IM. Rotor's syndrome. A distinct inheritable pathophysiologic entity. *Am J Med* 1976; 60: 173-179
- 49 Chen YW, Lee IH, Chuang YW, Chang TT, Liu GC. Tc-99m di-isopropyl-iminodiacetic acid cholescintigraphic findings in Rotor's syndrome. *Kaohsiung J Med Sci* 2002; 18: 529-532
- 50 杨丽, 马应杰, 冯素萍. Rotor综合征合并慢性肾衰1例家系调查并文献复习. *中国误诊学杂志* 2006; 6: 1840-1842
- 51 蒯宝林, 谢君, 赵红艳. Dubin-Johnson综合征4例临床病理分析. *诊断病理学杂志* 2002; 9: 149-150
- 52 聂青和. 胆红素代谢障碍相关疾病. *肝脏* 2006; 11: 189-192
- 53 厉有名, 项尊. 遗传代谢性肝病. *中华肝病杂志* 2005; 13: 72-73
- 54 Morotti RA, Suchy FJ, Magid MS. Progressive familial intrahepatic cholestasis (PFIC) type 1, 2, and 3: a review of the liver pathology findings. *Semin Liver Dis* 2011; 31: 3-10
- 55 Suchy FJ, Ananthanarayanan M. Bile salt excretory pump: biology and pathobiology. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2006; 43 Suppl 1: S10-S16
- 56 Oude Elferink RP, Paulusma CC, Groen AK. Hepatocanalicular transport defects: pathophysiologic mechanisms of rare diseases. *Gastroenterology* 2006; 130: 908-925
- 57 Hayashi H, Sugiyama Y. 4-phenylbutyrate enhances the cell surface expression and the transport capacity of wild-type and mutated bile salt export pumps. *Hepatology* 2007; 45: 1506-1516
- 58 Morita SY, Kobayashi A, Takanezawa Y, Kioka N, Handa T, Arai H, Matsuo M, Ueda K. Bile salt-dependent efflux of cellular phospholipids mediated by ATP binding cassette protein B4. *Hepatology* 2007; 46: 188-199
- 59 田辉. 进行性家族性肝内胆汁淤积症的最新研究进展. *实用肝脏杂志* 2009; 12: 477-480
- 60 Kubitz R, Bode J, Erhardt A, Graf D, Kircheis G, Müller-Stöver I, Reinehr R, Reuter S, Richter J, Sagir A, Schmitt M, Donner M. Cholestatic liver diseases from child to adult: the diversity of MDR3 disease. *Z Gastroenterol* 2011; 49: 728-736
- 61 Strautnieks SS, Byrne JA, Pawlikowska L, Cebecauerová D, Rayner A, Dutton L, Meier Y, Antoniou A, Stieger B, Arnell H, Ozçay F, Al-Hussaini HF, Bassas AF, Verkade HJ, Fischler B, Németh A, Kotalová R, Shneider BL, Cielecka-Kuszyk J, McClean P, Whittington PF, Sokal E, Jirsa M, Wali SH, Jankowska I, Pawłowska J, Mieli-Vergani G, Knisely AS, Bull LN, Thompson RJ. Severe bile salt export pump deficiency: 82 different ABCB11 mutations in 109 families. *Gastroenterology* 2008; 134: 1203-1214
- 62 Kagawa T, Watanabe N, Mochizuki K, Numari A, Ikeno Y, Itoh J, Tanaka H, Arias IM, Mine T. Phenotypic differences in PFIC2 and BRIC2 correlate with protein stability of mutant Bsep and impaired taurocholate secretion in MDCK II cells. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2008; 294: G58-G67
- 63 Wendum D. [Liver disease associated with hereditary defects of hepatobiliary transporters]. *Ann Pathol* 2010; 30: 426-431
- 64 Brüggemann J, Stephen JR, Chang YJ, Macnaughton SJ, Kowalchuk GA, Kline E, White DC. Competitive PCR-DGGE analysis of bacterial mixtures: an internal standard and an appraisal of template enumeration accuracy. *J Microbiol Methods* 2000; 40: 111-123
- 65 Gürtler V, Parkin JD, Mayall BC. Use of double gradient denaturing gradient gel electrophoresis to detect (AT)n polymorphisms in the UDP-glucuronosyltransferase 1 gene promoter associated with Gilbert's syndrome. *Electrophoresis* 1999; 20: 2841-2843
- 66 Kent JW. Analysis of multiple phenotypes. *Genet Epidemiol* 2009; 33 Suppl 1: S33-S39
- 67 Shapiro R, Anikster Y, Yardeni T, Korem S, Hartman K, Shamir R, Broide E, Levine A, Bujanover Y, Bercovich D. DHPLC screening for mutations in progressive familial intrahepatic cholestasis patients. *J Hum Genet* 2010; 55: 308-313
- 68 Harraway JR, George PM. Use of fully denaturing HPLC for UGT1A1 genotyping in Gilbert syndrome. *Clin Chem* 2005; 51: 2183-2185

- 69 Ehmer U, Lankisch TO, Erichsen TJ, Kalthoff S, Freiberg N, Wehmeier M, Manns MP, Strassburg CP. Rapid allelic discrimination by TaqMan PCR for the detection of the Gilbert's syndrome marker UGT1A1*28. *J Mol Diagn* 2008; 10: 549-552
- 70 Minucci A, Concolino P, Giardina B, Zuppi C, Capoluongo E. Rapid UGT1A1 (TA)(n) genotyping by high resolution melting curve analysis for Gilbert's syndrome diagnosis. *Clin Chim Acta* 2010; 411: 246-249

编辑 曹丽鸥 电编 何基才

ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) CN 14-1260/R 2011年版权归世界华人消化杂志

• 消息 •

百世登出版集团推出 12 种开放获取生物医学期刊全部被 PubMed 和 PMC 收录

本刊讯 由美国国立医学图书馆(U.S. National Library of Medicine, 简称NLM), 美国国立生物技术信息中心(National Center for Biotechnology Information, 简称NCBI)和美国国立卫生研究院(National Institutes of Health, 简称NIH), 共同于2010-2011年, 收录了百世登出版集团有限公司(Baishideng Publishing Group Co., Limited, 简称BPG)出版的12种开放获取生物医学期刊. 12种期刊被NLM, NCBI和NIH共同主办的PubMed Central和PubMed平台, 公开面向全球发布, 读者免费阅读和下载全文. 12种期刊被收录的名称及网址如下:

- 1 World Journal of Biological Chemistry (世界生物化学杂志)
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/journals/1495/>
- 2 World Journal of Cardiology (世界心脏病学杂志)
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/journals/1320/>
- 3 World Journal of Clinical Oncology (世界临床肿瘤学杂志)
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/journals/1494/>
- 4 World Journal of Diabetes (世界糖尿病杂志)
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/journals/1498/>
- 5 World Journal of Gastrointestinal Endoscopy (世界胃肠内镜杂志)
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/journals/1323/>
- 6 World Journal of Gastrointestinal Oncology (世界胃肠肿瘤学杂志)
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/journals/1324/>
- 7 World Journal of Gastrointestinal Pathophysiology (世界胃肠病理生理学杂志)
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/journals/1496/>
- 8 World Journal of Gastrointestinal Pharmacology and Therapeutics (世界胃肠药理学与治疗杂志)
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/journals/1497/>
- 9 World Journal of Gastrointestinal Surgery (世界胃肠外科杂志)
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/journals/1325/>
- 10 World Journal of Hepatology (世界肝病学杂志)
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/journals/1321/>
- 11 World Journal of Radiology (世界放射学杂志)
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/journals/1322/>
- 12 World Journal of Stem Cells (世界干细胞杂志)
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/journals/1470/>

(总编辑: 马连生2011-05-30)