

# 遗传代谢病筛查在婴儿肝炎综合征病因诊断中的意义

刘艳, 黄志华, 徐三清, 黄永建, 周华

刘艳, 黄志华, 徐三清, 黄永建, 周华, 华中科技大学同济医学院附属同济医院儿科 湖北省武汉市 430030

刘艳, 副主任医师, 主要从事儿科消化系统疾病的研究.

卫生部临床重点专科建设基金资助项目(小儿消化专科), No. 鄂卫通[2012]112

作者贡献分布: 刘艳对此文作主要贡献; 此课题由刘艳与黄志华设计; 研究过程由刘艳与黄志华完成; 研究所用临床资料由黄志华、徐三清、黄永建及周华提供; 数据分析由刘艳完成; 本论文写作由刘艳完成.

通讯作者: 黄志华, 教授, 主任医师, 430030, 湖北省武汉市解放大道1095号, 华中科技大学同济医学院附属同济医院儿科. zhhuang@tjh.tjmu.edu.cn

电话: 027-83663528

收稿日期: 2014-10-11 修回日期: 2014-11-06

接受日期: 2014-11-18 在线出版日期: 2015-01-18

## Inherited metabolic disease screening in etiological diagnosis of infantile hepatitis syndrome

Yan Liu, Zhi-Hua Huang, San-Qing Xu, Yong-Jian Huang, Hua Zhou

Yan Liu, Zhi-Hua Huang, San-Qing Xu, Yong-Jian Huang, Hua Zhou, Department of Pediatrics, Tongji Hospital, Tongji Medical College Affiliated to Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430030, Hubei Province, China

Supported by: the Ministry of Health Clinical Key Discipline Construction Foundation (Pediatric Digestion Discipline), No. [2012]112

Correspondence to: Zhi-Hua Huang, Professor, Chief Physician, Department of Pediatrics, Tongji Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, 1095 Jiefang Avenue, Wuhan 430030, Hubei Province, China. zhhuang@tjh.tjmu.edu.cn

Received: 2014-10-11 Revised: 2014-11-06

Accepted: 2014-11-18 Published online: 2015-01-18

## Abstract

**AIM:** To assess the significance of screening for inherited metabolic diseases in the etiological diagnosis of infantile hepatitis syndrome.

**METHODS:** A retrospective analysis was performed of patients with infantile hepatitis syndrome who received hereditary metabolic disease screening from October 2003 to March 2010.

**RESULTS:** Among 802 patients with infantile hepatitis syndrome, 35 were identified to have

hereditary metabolic hepatopathy. The main causes were tyrosinemia ( $n = 9$ ), citrullinemia ( $n = 4$ ), neonatal intrahepatic cholestasis caused by citrin deficiency ( $n = 4$ ), hyperlactacidemia ( $n = 3$ ), Niemann-Pick disease ( $n = 5$ ), glycogenic thesaurismosis ( $n = 2$ ), dicarboxylic aciduria ( $n = 2$ ), alagille syndrome ( $n = 3$ ), and progressive familial intrahepatic cholestasis ( $n = 3$ ).

**CONCLUSION:** The causes of infantile hepatitis syndrome are diverse. It is necessary to conduct routine screening of inherited metabolic diseases in infantile hepatitis syndrome, which will be helpful to early diagnosis and correct treatment.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

**Key Words:** Infant; Hepatitis; Jaundice; Inherited metabolic diseases

Liu Y, Huang ZH, Xu SQ, Huang YJ, Zhou H. Inherited metabolic disease screening in etiological diagnosis of infantile hepatitis syndrome. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2015; 23(2): 261-266 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/261.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i2.261>

## 摘要

**目的:** 对临床诊断为婴儿肝炎综合征的患儿进行遗传代谢病的筛查, 从而探讨遗传代谢病筛查在婴儿肝炎综合征病因诊断中的意义.

**方法:** 对2003-10/2010-03在华中科技大学同济医学院附属同济医院儿科临床诊断为婴儿肝炎综合征的患儿中筛查出的遗传代谢肝病进行回顾性分析.

**结果:** 在儿科病房住院的802例婴儿肝炎综合征中筛查出遗传代谢肝病35例, 主要为酪氨酸血症9例、瓜氨酸血症4例、新生儿肝内胆汁淤积症(neonatal intrahepatic cholestasis caused by citrin deficiency, NICCD)4例、高乳酸血症3例、尼曼-匹克5例、糖原累积病2例、二羧酸尿症2例、Alagille综合征3例、进行性家族性肝内胆汁淤积(progressive familial intrahepatic

## ■背景资料

婴儿肝炎综合征是儿科常见病, 其病因复杂, 预后情况悬殊, 很多遗传代谢缺陷病在婴儿期即可引起肝脏损害. 对临床诊断为婴儿肝炎综合征患儿进行遗传代谢病的筛查、有利于正确治疗和预防, 从而改善预后.

## ■同行评议者

肖文华, 主任医师, 中国人民解放军总医院第一附属医院肿瘤科

## ■ 研发前沿

遗传代谢缺陷病是引起婴儿肝炎综合征的一个重要原因,大部分预后不良。在疾病早期由于其临床表现与其他原因所致的婴儿肝炎综合征相似,往往不被临床医生所认识。因此,早期筛查极为重要。

cholestasis, PFIC)3例。

**结论:** 婴儿肝炎综合征病因复杂,在查找病因时应常规进行遗传代谢病筛查,有利于早期诊断及正确治疗。

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有。

**关键词:** 婴儿; 肝炎; 黄疸; 遗传代谢病

**核心提示:** 遗传代谢缺陷病是婴儿肝炎综合征的重要原因之一。婴儿早期即发生肝功能衰竭、胆汁淤积明显而 $\gamma$ -谷氨酰转移酶( $\gamma$ -glutamyl transferase)正常、有异常代谢指标如低血糖、高血氨等或胆汁淤积伴有先天性心脏病及特殊容貌者等,要进行遗传代谢病的筛查。

刘艳, 黄志华, 徐三清, 黄永建, 周华. 遗传代谢病筛查在婴儿肝炎综合征病因诊断中的意义. 世界华人消化杂志 2015; 23(2): 261-266 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/261>. asp DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v23.i2.261>

## 0 引言

婴儿肝炎综合征是儿科常见病,其病因复杂,预后情况悬殊,故早期诊断和治疗极为重要。肝脏是遗传代谢缺陷病最早累及和损害最为严重的脏器之一,很多遗传代谢缺陷病在婴儿期即可引起肝脏损害。若对临床诊断为婴儿肝炎综合征患儿进行遗传代谢病的筛查、及早诊断,有利于正确治疗和预防,从而改善预后。现将华中科技大学同济医学院附属同济医院儿科2003-10/2010-03临床诊断为婴儿肝炎综合征而后确诊为遗传代谢性肝病的35例患儿进行回顾性分析。

## 1 材料和方法

**1.1 材料** 选择华中科技大学同济医学院附属同济医院儿科2003-10/2010-03在802例婴儿肝炎综合征中筛查出的遗传代谢肝病35例作为研究对象。其中男25例,女10例,起病年龄4-240 d(中位年龄90 d)。所有患儿均表现为婴儿期发病,肝功能异常、肝脏病理征(肝脏肿大或质地异常),不同程度的黄疸。

### 1.2 方法

**1.2.1 辅助检查:** 所有患儿入院后第2天晨空腹采血查血生化包括肝功能、电解质、血气分析、血糖、乳酸、血氨、甲胎蛋白等。留小便送尿巨细胞病毒培养。对于有明显胆汁淤积、大便

颜色变浅者做肝胆超声和/或核磁共振。对于常规检查不能确诊而凝血功能基本正常的患儿在家长签署同意后行经皮肝穿刺活组织检查术,部分患儿做骨髓穿刺检查。

**1.2.2 血浆氨基酸分析和尿气相色谱质谱分析:** 采集患儿全血标本,送华中科技大学同济医学院附属同济医院儿科遗传代谢内分泌实验室。采用美国Aglient公司API2000质谱联用仪,液相色谱法进行分析。收集患儿新鲜尿液,采用美国Aglient公司6890N+5973N气相色谱/质谱联用仪,分析患儿尿有机酸。

**1.2.3 基因分析:** 对于临床表现为胆汁淤积性黄疸、低蛋白血症、低血糖症、凝血功能异常及甲胎蛋白显著升高者,临床疑诊为新生儿肝内胆汁淤积症(neonatal intrahepatic cholestasis caused by citrin deficiency, NICCD)。对于临床表现为胆汁淤积性黄疸、伴有先天性心脏病、血清 $\gamma$ -谷氨酰转移酶( $\gamma$ -glutamyl transferase,  $\gamma$ -GT)和胆汁酸明显升高者,疑诊为Alagille综合征。对于婴儿早期起病的胆汁淤积性黄疸、血清 $\gamma$ -GT正常或降低而胆汁酸明显升高、伴有皮肤瘙痒者,临床疑诊为进行性家族性肝内胆汁淤积(progressive familial intrahepatic cholestasis, PFIC)1型或2型。取得患儿家属同意后,采以上三类患儿血标本送华中科技大学同济医学院附属同济医院基因诊断中心做相应的基因分析。

**1.2.4 基因分析检测内容:** NICCD的检测内容为 $SLC25A13$ 基因热点突变所在区域第6、7、9、11、13、16、17号外显子及其邻近序列。Alagille综合征的检测内容为 $JAG1$ 基因热点突变所在区域第2、4、6、9、17、23、24号外显子及其邻近序列,  $NOTCH2$ 基因第8、33号外显子及其邻近序列。PFIC的检测内容为 $ATP8B1$ 基因热点突变所在区域第2、3、4、7、10、12、13、15、16、17、18、19、22、23、25号外显子及其邻近序列(PFIC1)、 $ABCB11$ 基因突变所在区域第2、4、6-15、19、21-28号外显子及其邻近序列(PFIC2)。采用美国OMIGA公司DNA whole blood Kit试剂盒,从全血中抽提检测对象的基因组DNA。从美国国立生物技术信息中心(NCBI)获得相应基因组序列,使用Primer premier5.0软件设计PCR扩增引物,由北京奥科生物技术有限公司合成。测序仪采用美国3130XL Genetic Analyzer,运用Chromas Lite

表 1 35例遗传代谢性肝病患儿病因分布及诊断依据

病因	n	构成比(%)	诊断依据
酪氨酸血症	9	25.7	血氨基酸分析提示血中酪氨酸浓度异常升高
瓜氨酸血症	4	11.4	血氨基酸分析提示血中瓜氨酸浓度异常升高
NICCD	4	11.4	<i>SLC25A13</i> 基因存在第9号外显子851del4突变
二羧酸尿症	2	5.7	尿有机酸分析诊断
糖原累积病	2	5.7	肝穿刺病理学检查诊断
尼曼-匹克	5	14.3	骨髓穿刺见片尾大量尼曼-匹克细胞
Alagille综合征	3	8.6	<i>JAG1</i> 基因存在杂合突变
PFIC	3	8.6	<i>ABCB11</i> 基因、 <i>ATP8B1</i> 基因突变
高乳酸血症	3	8.6	血乳酸及尿有机酸诊断

NICCD: 肝内胆汁淤积症; PFIC: 进行性家族性肝内胆汁淤积。

2.01软件查看测序结果. 运用Danman 6.0.40软件进行多重序列比对。

## 2 结果

2.1 遗传代谢性肝病的病因分析 综合临床表现及实验室检查结果, 筛查出35例遗传代谢性肝病, 其具体病因、例数及诊断依据如表1. 其中9例酪氨酸血症的血氨基酸分析结果均提示血中酪氨酸浓度异常升高, 具体浓度为144.3-168.6  $\mu\text{mol/L}$  (正常值为41-64  $\mu\text{mol/L}$ ), 此外甲硫氨酸、组氨酸浓度也升高, 同时尿有机酸检测可见大量4羟基苯乳酸、4羟基苯丙酮酸、4羟基苯乙酸、琥珀酰丙酮. 4例瓜氨酸血症的血氨基酸分析提示血中瓜氨酸浓度异常升高, 范围为783.2-847.2  $\mu\text{mol/L}$  (正常值为14-44  $\mu\text{mol/L}$ ), 甲硫氨酸、组氨酸浓度也升高, 同时血氨升高(120.0-176.2  $\mu\text{mol/L}$ ). 4例NICCD患儿, 2例*SLC25A13*基因存在第9号外显子851del4突变合并第6号内含子IVS6+5 G>A突变, 2例*SLC25A13*基因存在第9号外显子851del4突变合并第11号内含子IVS11+1 G>A突变. 3例Alagille综合征中2例为*JAG1*基因第6号内含子存在IVS6+1 G>A杂合突变, 1例为*JAG1*基因第4号外显子Thr169Met杂合突变. 3例PFIC患儿2例为*ATP8B1*基因第18号外显子存在Met674Thr突变, 1例为*ABCB11*基因第13号外显子均存在1331T>C杂合突变。

### 2.2 遗传代谢性肝病的临床特征与合并症

#### 2.2.1 临床特征: 35例患儿中, 酪氨酸血症、

NICCD、Alagille综合征和PFIC的患儿均表现为显著的胆汁淤积和肝脏肿大、质地改变、肝功能明显异常. 2例糖原累积病以肝脏增大为主, 总胆红素(total bilirubin, TB)及直接胆红素(direct bilirubin, DB)仅轻度升高. 5例尼曼-匹克病的患儿均有明显的肝脾肿大, 部分肝脏达髂窝, 黄疸不显著. 二羧酸尿症患者中, 1例无明显临床表现, 体检时发现肝脏肿大, 肝功能异常, 轻度黄疸, 另外1例患儿除了这些临床特征外还有运动发育迟缓, 8 mo还竖头不稳. 4例瓜氨酸血症和3例高乳酸血症患儿均有胆汁淤积, 皮肤黄疸, 但肝脏大小及肝功能异常轻重不等(肝脏为右肋下3.0-7.0 cm, 谷丙转氨酶为74-269 U/L).

2.2.2 合并症: 35例遗传代谢性肝病患儿中有20例合并巨细胞病毒(cytomegalovirus, CMV)感染, 均为尿CMV培养阳性. 8例合并有脐疝. 5例合并先天性心脏病(主要为房间隔缺损和室间隔缺损, 1例为主动脉瓣口狭窄). 3例合并急性支气管炎. 2例合并中度贫血(血红蛋白分别为64 g/L及70 g/L). 1例合并慢性腹泻. 1例合并有脑发育迟缓. 1例合并胆道闭锁(手术探查及组织病理活检定实)。

## 3 讨论

婴儿肝炎综合征(infantile hepatitis syndrome, IHS)是具有婴儿期发病、肝细胞性黄疸、肝大且质地硬及肝酶增高等特点的一种综合征, 为多种病因引起以上临床特点的一组疾病<sup>[1]</sup>. 遗

### ■相关报道

近数十年遗传代谢病学研究结果显示, 能引起婴儿肝炎综合征的遗传代谢病种类很多, 发病机制复杂, 在临床上此类肝病不易与其他获得性肝损害相鉴别, 易造成误诊、误治. 早期诊断, 早期干预是改善预后的有效措施。



### ■创新盘点

本研究回顾性分析华中科技大学同济医学院附属同济医院儿科病房确诊的1岁以内的遗传代谢性肝病,分析其临床特征、病因分布、确诊手段及合并症,为今后临床工作提供了一定的思路。

代谢性肝病是IHS的重要组成部分。虽然遗传代谢性病因在IHS的所有发病原因中所占比例较少<sup>[2]</sup>,但种类繁多,发病机制复杂,检测手段有限,确诊困难,而临床特征又与其他原因所引起的IHS比较常无特异性,因此易造成误诊、漏诊。

本组资料35例遗传代谢性肝病中以氨基酸代谢异常为主,酪氨酸血症9例,瓜氨酸血症4例, NICCD 4例,三者共占48.5%。酪氨酸血症I型最常见,是一种常染色体隐性遗传病,总患病率约为1:100000-1:120000。急性型多于生后6 mo内发病,出生后即可出现呕吐、腹泻、体质量不增、肝大、黄疸和腹水,可迅速进展为肝衰竭<sup>[3]</sup>。酪氨酸血症I型的治疗除了支持治疗及肝移植外,还要饮食控制,应给予低苯丙氨酸、低酪氨酸膳食(大豆蛋白配方奶或母乳喂养)。本组资料通过血氨基酸和尿有机酸诊断的9例酪氨酸血症患儿均为急性型,其中2例在生后10 d左右起病,黄疸持续不退,病情进展迅速,生后1 mo时出现肝衰竭。另1例在3 mo时也出现肝衰竭。

Citrin缺陷导致的新生儿NICCD是*SLC25A13*基因突变导致的位于线粒体内膜上的载体蛋白Citrin的异常引起的先天性代谢性疾病,在新生儿或婴儿期发病,以肝大、黄疸、肝功能异常和低血糖为主要临床表现<sup>[4]</sup>。该病最早由日本学者Ohura等<sup>[5]</sup>报道,近几年我国报道的病例逐渐增多。分子流行病学调查显示我国人群*SLC25A13*突变携带率为1/63,其中江南地区高达1/48<sup>[6]</sup>。中国人常见的基因变异类型有851-851del4、1638-1660 dup、1638 ins23、IVS6+5G>A、IVS16 ins3kb等<sup>[7-9]</sup>,851del4是最常见的突变类型。本组4例NICCD患儿不仅存在第9号外显子851del4突变,还合并第6号内含子IVS6+5 G>A突变(2例)和第11号内含子IVS11+1 G>A突变(2例)。临床予以饮食指导,给予无乳糖、添加中链三酰甘油的配方奶喂养,大多数患儿预后良好。临床症状和体征多在1岁左右缓解<sup>[10]</sup>。瓜氨酸血症是先天性尿素循环障碍的一种,属常染色体隐性遗传,根据酶水平的异常分为3型,经典型即新生儿或婴儿型分为I型和III型。II型即成人型几乎都在成年期发病,由于肝脏内精氨酸琥珀酸合成酶水平低下所致<sup>[11]</sup>。本病的临床表现主要与高氨血症导致的神经功能障碍有关,如嗜睡、惊厥

和昏迷等。国内报道的瓜氨酸血症在新生儿期起病,症状主要为喂养困难、嗜睡、抽搐、昏迷<sup>[12,13]</sup>。本组资料4例瓜氨酸血症起病最早为生后4 d,最晚为生后2 mo,均以黄疸就诊,1例合并中度贫血,1例合并先天性心脏病。4例患儿均无明显神经系统症状,可能与血氨升高不显著,还不足以引起神经功能障碍有关。此外,这4例病例均为华中科技大学同济医学院附属同济医院开展基因检测前的病例,血氨基酸分析提示有血中瓜氨酸浓度异常升高,此外还有甲硫氨酸、组氨酸浓度高于正常,不能排除NICCD的可能。

糖代谢和脂肪代谢障碍引起的代谢性肝病并不少见,但在婴儿期起病并能确诊的并不多。本组资料有2例糖原累积病和5例尼曼-匹克病。这7例患儿共同的特点是以肝脏增大为主,而黄疸不显著,血中TB、DB仅轻度升高,而谷丙转氨酶、谷草转氨酶升高显著。2例糖原累积病患者临床无低血糖症状,空腹血糖亦正常,因其他原因就医时发现肝脏肿大。因当时不能开展酶学诊断,因此2例患儿是依据肝穿刺肝组织病理学诊断。5例尼曼-匹克病患者1例伴有慢性腹泻,其他4例均因腹胀就诊,无明显发育落后或神经系统症状,最终依据骨髓穿刺见大量尼曼匹克细胞确诊。

Alagille综合征是婴儿期少见的常染色体显性遗传病,显性率达98%左右,但个体的表现度可有很大差别,主要表现为慢性胆汁淤积性肝病、心脏杂音、蝶形椎骨、角膜后胚胎环和特殊面容等多器官受累<sup>[14]</sup>。患儿在新生儿期或婴儿早期即可出现高结合胆红素血症,瘙痒明显,肝脾逐渐增大。肝活检示小叶间胆管减少或缺乏。现已证实,大多数Alagille患者有位于染色体20p12的*Jagged1*基因突变<sup>[15]</sup>,少部分源于*Notch*受体突变<sup>[16]</sup>。本组3例患儿均有明显胆汁淤积、肝脏肿大,有2例有明显皮肤瘙痒,2例有心脏杂音,均无蝶形椎骨。其中1例行肝穿刺病理学检查:七八个汇管区内未见胆管,其余汇管区有小胆管和胆管上皮变性;汇管区轻-中度纤维化散在慢性炎性细胞浸润。基因分析结果为*JAG1*基因第6号内含子存在IVS6+1 G>A杂合突变。另1例最初疑诊为胆道闭锁,转小儿外科行剖腹探查,术中见胆囊色白、体积萎缩呈条索状,切开肝门部纤维块,未见胆汁样液体流出。肝脏病理提示为胆管增生,管腔内

胆汁淤积. 基因分析为*JAG1*基因第4号外显子 Thr169Met杂合突变, 考虑Alagille综合征合并有胆道闭锁.

进行性家族性PFIC是常染色体隐性遗传性疾病, 是由于各种基因突变造成肝细胞和胆管上皮细胞上各功能蛋白的生成、修饰及调控缺陷导致肝细胞性胆汁淤积<sup>[17]</sup>. 该病分为3型: (1)PFIC1, 又称Byler病, 由*ATP8B1*基因突变引起, 突变基因*ATP8B1*位于常染色18q21-q22; (2)PFIC2源于编码胆盐排泄泵(bile salt export pump, BSEP)蛋白的基因*ABCB11*突变, *BSEP*基因位于常染色体2q24; (3)PFIC3为编码多药耐药糖蛋白的*ABCB4*基因的突变<sup>[17]</sup>. PFIC1和PFIC2出生后数月就有胆汁淤积的症状, 血清 $\gamma$ -GT降低或正常是此二型的标志性特征. PFIC3患儿起病的年龄从1 mo-20岁后不等, 平均为3岁半内, 较前二型晚, 瘙痒较轻微, 而血清 $\gamma$ -GT显著升高<sup>[18]</sup>. 本组3例患儿临床均表现为胆汁淤积, 肝脏肿大, 血清 $\gamma$ -GT正常或轻度升高(35-85 U/L, 正常值为10-71 U/L), 最终通过基因检测诊断, 2例为*ATP8B1*基因第18号外显子存在Met674Thr突变, 1例为*ABCB11*基因第13号外显子均存在1331T>C杂合突变.

值得一提的是35例遗传代谢性肝病患者有20例合并有CMV感染. 由于CMV感染是婴儿肝炎综合征最常见的原因, 因此对婴儿肝炎综合征常规检查尿CMV培养并发现为阳性时, 作为一名临床医师不能单单满足于此诊断, 还要进一步考虑有无合并其他病因, 尤其是遗传代谢性疾病.

遗传代谢性肝病种类繁多, 仅依靠临床、普通生化和辅助检查诊断很困难, 必须还依靠特殊的生化检查. 很多遗传代谢性肝病的诊断还有赖于肝穿刺活检, 而这些有创性检查往往难以被患儿家长接受. 因此为进一步明确诊断或进行疾病分型, 酶学分析和基因检测则具有一定优势. 若在患儿首次发作时既能进行遗传代谢病的筛查, 得到早期诊断, 以利正确治疗和预防, 则可大大降低致残率和病死率.

#### 4 参考文献

- 1 陈洁, 许春娣, 黄志华. 儿童胃肠肝胆胰疾病. 第1版. 北京: 中国医药科技出版社, 2006: 273-276, 335-368
- 2 魏珉, 邱正庆. 以肝脏受损为主的遗传代谢病. 中国实用儿科杂志 2009; 24: 164-168
- 3 Croffie JM, Gupta SK, Chong SK, Fitzgerald JF. Tyrosinemia type 1 should be suspected in

infants with severe coagulopathy even in the absence of other signs of liver failure. *Pediatrics* 1999; 103: 675-678 [PMID: 10049978 DOI: 10.1542/peds.103.3.675]

- 4 Saheki T, Kobayashi K. Mitochondrial aspartate glutamate carrier (citrin) deficiency as the cause of adult-onset type II citrullinemia (CTLN2) and idiopathic neonatal hepatitis (NICCD). *J Hum Genet* 2002; 47: 333-341 [PMID: 12111366 DOI: 10.1007/s100380200046]
- 5 Ohura T, Kobayashi K, Tazawa Y, Nishi I, Abukawa D, Sakamoto O, Iinuma K, Saheki T. Neonatal presentation of adult-onset type II citrullinemia. *Hum Genet* 2001; 108: 87-90 [PMID: 11281457]
- 6 Tabata A, Sheng JS, Ushikai M, Song YZ, Gao HZ, Lu YB, Okumura F, Iijima M, Mutoh K, Kishida S, Saheki T, Kobayashi K. Identification of 13 novel mutations including a retrotransposal insertion in SLC25A13 gene and frequency of 30 mutations found in patients with citrin deficiency. *J Hum Genet* 2008; 53: 534-545 [PMID: 18392553 DOI: 10.1007/s10038-008-0282-2]
- 7 张绍仁, 王晓红, 朱启镛, 刘丽艳, 王建设. 婴儿肝内胆汁淤积症SLC25A13基因突变分析. 中国循证儿科杂志 2008; 3: 190-195
- 8 邢雅智, 邱文娟, 叶军, 韩连书, 许姗姗, 张惠文, 高晓岚, 王瑜, 顾学范. Citrin缺陷导致的新生儿肝内胆汁淤积症临床和SLC25A13基因突变的研究. 中华医学遗传学杂志 2010; 27: 180-185
- 9 宋元宗, 牛饲美晴, 盛建胜, 饭岛干雄, 小林圭子. Citrin缺陷导致的新生儿肝内胆汁淤积症家系SLC25A13基因突变研究. 中华儿科杂志 2007; 45: 408-412
- 10 Ohura T, Kobayashi K, Tazawa Y, Abukawa D, Sakamoto O, Tsuchiya S, Saheki T. Clinical pictures of 75 patients with neonatal intrahepatic cholestasis caused by citrin deficiency (NICCD). *J Inherit Metab Dis* 2007; 30: 139-144 [PMID: 17323144 DOI: 10.1007/s10545-007-0506-1]
- 11 Kim IS, Ki CS, Kim JW, Lee M, Jin DK, Lee SY. Characterization of late-onset citrullinemia 1 in a Korean patient: confirmation by argininosuccinate synthetase gene mutation analysis. *J Biochem Mol Biol* 2006; 39: 400-405 [PMID: 16889683 DOI: 10.5483/BMBRep.2006.39.4.400]
- 12 陈玉林, 余章斌, 韩树萍, 朱春, 邱玉芳, 沙莉, 董小玥, 孙青. 新生儿瓜氨酸血症1例报道并文献复习. 中国循证儿科杂志 2010; 5: 452-457
- 13 尹向云, 薛辛东, 富建华. 先天性尿素循环障碍-新生儿瓜氨酸血症1例. 中国实用儿科杂志 2010; 25: 401-402
- 14 Subramaniam P, Knisely A, Portmann B, Qureshi SA, Aclimandos WA, Karani JB, Baker AJ. Diagnosis of Alagille syndrome-25 years of experience at King's College Hospital. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2011; 52: 84-89 [PMID: 21119543 DOI: 10.1097/MPG.0b013e3181f1572d]
- 15 Warthen DM, Moore EC, Kamath BM, Morrisette JJ, Sanchez-Lara PA, Piccoli DA, Krantz ID, Spinner NB. Jagged1 (JAG1) mutations in Alagille syndrome: increasing the mutation detection rate. *Hum Mutat* 2006; 27: 436-443 [PMID: 16575836 DOI: 10.1002/humu.20310]
- 16 Wang JS, Wang XH, Zhu QR, Wang ZL, Hu XQ, Zheng S. Clinical and pathological characteristics of Alagille syndrome in Chinese children. *World*

#### ■应用要点

以肝脏受损为主的遗传代谢病临床罕见, 多数医师不甚熟悉其临床特点. 了解婴儿期常见的遗传代谢性肝病的病因、临床特征、合并症及其确诊手段, 对早期诊断, 正确治疗, 降低致残率和病死率, 具有重要的临床意义.

## ■同行评价

本文样本量较大, 所有技术较先进, 有一定的临床指导意义.

17 *J Pediatr* 2008; 4: 283-288 [PMID: 19104892 DOI: 10.1007/s12519-008-0051-5]

Davit-Spraul A, Gonzales E, Baussan C, Jacquemin E. Progressive familial intrahepatic cholestasis.

18 *Orphanet J Rare Dis* 2009; 4: 1 [PMID: 19133130 DOI: 10.1186/1750-1172-4-1]

舒赛男, 骆冉. 进行性家族性肝内胆汁淤积症诊治及研究进展. 中国实用儿科杂志 2013; 4: 300-304

编辑: 郭鹏 电编: 闫晋利



ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有

## • 消息 •

## 《世界华人消化杂志》修回稿须知

本刊讯 为了保证作者来稿及时发表, 同时保护作者与《世界华人消化杂志》的合法权益, 本刊对修回稿要求如下.

## 1 修回稿信件

来稿包括所有作者签名的作者投稿函. 内容包括: (1)保证无重复发表或一稿多投; (2)是否有经济利益或其他关系造成的利益冲突; (3)所有作者均审读过该文并同意发表, 所有作者均符合作者条件, 所有作者均同意该文代表其真实研究成果, 保证文责自负; (4)列出通讯作者的姓名、地址、电话、传真和电子邮件; 通讯作者应负责与其他作者联系, 修改并最终审核核稿; (5)列出作者贡献分布; (6)来稿应附有作者工作单位的推荐信, 保证无泄密, 如果是几个单位合作的论文, 则需要提供所有参与单位的推荐信; (7)愿将印刷版和电子版版权转让给本刊编辑部.

## 2 稿件修改

来稿经同行专家审查后, 认为内容需要修改、补充或删除时, 本刊编辑部将把原稿连同审稿意见、编辑意见发给作者修改, 而作者必须于15天内将单位介绍信、作者复核要点承诺书、版权转让信等书面材料电子版发回编辑部, 同时将修改后的电子稿件上传至在线办公系统; 逾期发回的, 作重新投稿处理.

## 3 版权

本论文发表后作者享有非专有权, 文责由作者自负. 作者可在本单位或本人著作集中汇编出版以及用于宣讲和交流, 但应注明发表于《世界华人消化杂志》××年; 卷(期); 起止页码. 如有国内外其他单位和个人复制、翻译出版等商业活动, 须征得《世界华人消化杂志》编辑部书面同意, 其编辑版权属本刊所有. 编辑部可将文章在《中国学术期刊光盘版》等媒体上长期发布; 作者允许该文章被美国《化学文摘》、《荷兰医学文摘库/医学文摘》、俄罗斯《文摘杂志》、《中国生物学文摘》等国内外相关文摘与检索系统收录.