

· 综述 ·

胆红素尿苷二磷酸葡萄糖醛酸转移酶多态性与新生儿黄疸

沙彬 综述 周文浩 审校

(复旦大学附属儿科医院,上海 200032)

[中图分类号] R722 [文献标识码] A [文章编号] 1008-8830(2007)05-0510-04

尿苷二磷酸葡萄糖醛酸转移酶(UDP-glucuronosyltransferase, UGT)是一大类能催化葡萄糖醛酸与亲核底物结合的酶家族,主要存在于肝脏,与微粒体膜相结合,催化肝脏生物转化作用第二相反应中葡萄糖醛酸结合反应。UGT 家族包括 30 多个成员,按其序列的相似性,可将 UGT 分为两大亚家族,即 UGT1 与 UGT2^[1]。UGT1 成员包括催化胆红素、酚等结合反应的同工酶,UGT2 成员包括催化类固醇等结合反应的同工酶^[2,3]。UGT1 基因第 1 外显子的 UGT1A1 产物主要参与未结合胆红素成为结合胆红素,称为胆红素尿苷二磷酸葡萄糖醛酸转移酶(bilirubin UDP- glucur onosyltransferase, B-UGT)。此酶的缺陷使胆红素不能与葡萄糖醛酸结合形成结合胆红素,使未结合胆红素在体内堆积,导致黄疸。UGT1A1 基因突变是先天性非溶血性黄疸的重要原因,近年研究还显示,UGT1A1 基因突变也与新生儿高胆红素血症发生有关^[4,5]。

1 UGT1 基因的结构和功能

人类 UGT1 基因定位于 2q37^[2,6],人肝脏 UGT1 基因的 cDNA (HUG-Br1 及 HUG-Br2) 全长 1 469 bp, UGT1 第 1 外显子区域 5'端由 13 个可替换的第 1 外显子 (UGT1A) 组成^[3],即 UGT1A1-UGT1A13,不同 UGT1 具有不同的第 1 外显子。在 UGT1 基因的 3'端,有 4 个共同外显子,即第 2~5 外显子,集中分布在 6 kb 的区域内。UGT1 基因可表示为:5'-UGT1A13-UGT1A12UGT1A2-UGT1A1-CE2-CE3- CE4- CE5-3'。在 UGT1A1 转录起始点 ATG 上游 -23~-38 bp 之间,为启动子的 TATA 盒序列,即-ATATATATATATATAA-,简称为 A (TA) 6TAA。包括启动子在内的调控区被特异性内、外源性物质诱

导后,转录因子与启动子结合从而启动转录。在剪接形成 mRNA 时,每一种第 1 外显子可与第 2~5 共同外显子总体分别相连接,形成多种特异的 mRNA,翻译合成多种 UGT1 同工酶。第 1 外显子编码 UGT1 氨基端功能区的 286 个氨基酸,决定了 UGT1 所催化的底物特异性,而第 2~5 共同外显子为保守区,编码 UGT1 羧基端 246 个氨基酸^[3],是不同的同工酶与葡萄糖醛酸结合的共同位点。在第 1 外显子中,UGT1A1 编码以胆红素为底物的 B-UGT, UGT1A2-UGT1A5 编码以胆红素样物质为底物的 UGT1,而 UGT1A6-UGT1A9 编码以酚类物质为底物的 UGT1^[2]。研究分析发现 UGT1A1 的多态性还与药物毒性和癌症的遗传因素有关^[7]。目前被认识的能引起黄疸的 UGT1A1 基因缺陷有两种类型,即 TATA 盒 TA 插入型与基因突变型。

(1) TATA 盒 TA 插入型 在第 1 外显子的 UGT1A1 启动子 TATA 盒可见 TA 重复序列变化^[6,8],如有两个碱基 TA 的插入,使 A (TA) 6TAA 成为 A (TA) 7TAA。正常野生型纯合子为 A (TA) 6TAAA (TA) 6TAA,简称为 66;突变纯合子为 A (TA) 7TAAA (TA) 7TAA,简称为 77;杂合子则为 A (TA) 6TAAA (TA) 7TAA,简称为 67^[2]。这一类型为常染色体隐性遗传^[2,9],TATA 盒中由于有 TA 插入,使 TATA 盒序列延长,使其与转录因子的结合能力下降,使 UGT1 合成减少而导致疾病的发生^[13]。Bosma 从 77 或 66 基因型的人淋巴细胞中提取基因组 DNA,PCR 扩增含有 TATA 盒的序列后,与带有荧光发光酶基因的无启动子质粒 pXP1 连接,再转染入肝癌细胞株内,48 h 培养后,长 TATA 序列的荧光发光酶活性是短 TATA 序列的酶活性的 18%~33%,说明 A (TA) 7TAA 序列可使 UGT1 表达减少^[9]。

[收稿日期]2007-01-30;[修回日期]2007-02-26
[作者简介]沙彬,女,硕士研究生。主攻方向:新生儿疾病。
[通讯作者]周文浩,副教授,复旦大学附属儿科医院,邮编:200032。

不同人种的等位基因频率及类型均不同。Biondi 报道^[10],在 98 位 2 ~ 30 岁的意大利人中,16.3% 的人为 77 基因型,等位基因频率为 0.36;39.8% 为 67 基因型,43.9% 为 66 基因型。在 77 基因型的 16 人中,有 7 人有间歇性黄疸,16 人平均血清总胆红素(STB)为 25.1 $\mu\text{mol/L}$,而 67 基因型,66 基因型的 STB 分别是 9.6 及 7.7 $\mu\text{mol/L}$ 。UGT1A1 的 77 基因型在白种人中多见。在苏格兰及加拿大所调查的人群中分别为 7% ~ 10%、17% ~ 19%,而 67 基因型占这些人群的 45% ~ 51%^[3]。在非洲黑人中,除有 A(TA)6TAA、A(TA)7TAA 序列外,尚有 A(TA)5TAA、A(TA)8TAA 序列,即为 65、75、68、88、78 基因型,这种基因型在白种人及东方人中极少。东方黄种人如中国、日本人中,77 或 67 基因型少于白种人,约占人群的 3% ~ 5%,等位基因频率为 0.10 ~ 0.15,低于白种人的 0.33 ~ 0.40^[5]。

(2)基因突变型:①错义突变 如在 UGT1A1 中第 211 位核苷酸 G $\rightarrow$ A(Gly71Arg),在第 2 外显子中第 872 位核苷酸 C $\rightarrow$ T(Ala291Val);在第 3 外显子中第 1070 位 A $\rightarrow$ G(Gln357Arg)等^[2,3]。②无义突变为突变后形成终止密码子而中止 UGT1 的合成,产生无功能的蛋白质。如在 UGT1A1 中第 840 位核苷酸 C $\rightarrow$ A(Cys280X)等;在第 2 外显子中第 991 位 C $\rightarrow$ T(Gln331X)等^[2,3]。③移码突变 如在第 2 外显子中第 879 位核苷酸缺失 13 bp、在第 4 外显子中第 1223 位核苷酸插入 G^[2,3]等均可造成移码突变。④影响剪接位点突变 Gantla 报道^[11],有 UGT1A1 基因非编码的内含子区域突变,剪接位点的突变使 mRNA 加工中剪接错误,只能利用隐性剪接部位合成缺失片段的 mRNA。如在第 1 与第 2 外显子之间的内含子剪接供体(splice-donor)位点 G $\rightarrow$ C 突变,在第 3 内含子的剪接受体(splice-acceptor)位点 A $\rightarrow$ G 突变。

2 UGT1A1 基因与先天性非溶血性黄疸相关综合征

2.1 Gilbert 综合征(Gilbert syndrome,GS)

Gilbert 综合征属于先天性非溶血性黄疸,为未结合胆红素增高型,1901 年由 Gilbert 首先报道。该病是由于 UGT1 活性降低所致,其活性可降低至正常的 30% 左右,男性多见,发病年龄从新生儿到青春期,特点为轻度、慢性、间歇性黄疸,血清未结合胆红素 17 $\mu\text{mol/L}$ ~ 50 $\mu\text{mol/L}$,并有家族性,为常染色体遗传,发病率 3% ~ 7%^[12]。

Gilbert 综合征 UGT1A1 基因的多态性可表现在编码区或启动子区域。Farheen 等^[13]通过对 95 例 GS 病人和 95 例正常人的对照研究发现,在印度的 GS 病人中 80% 为 TA 插入的纯合子,并发现了新的插入类型,包括在一小部分(10%)的 GS 病人中启动子三核苷酸(CAT)的插入。在 UGT1 基因编码区的错义突变杂合子,为常染色体显性遗传^[2],可伴有不完全外显率^[9]。近年研究发现 GS 病人中也存在错义突变纯合子,而且多种突变间存在着一定的相关性。在日本人、韩国人及中国人中最常见核苷酸的 211 位 G $\rightarrow$ A 点突变,使相应编码的 Gly 变成 Arg,^[4,14,15]。葡萄牙病人中可见 674 位 T $\rightarrow$ G 点突变,923 位 G $\rightarrow$ A 点突变及 488-491 的重复 ACCT 突变^[16]。另常见 UGT1A1 的 Pro229Gln、Pro364Leu、第 4 外显子的 Arg367Gly、Arg209Trp 第 5 外显子的纯合子 Tyr486Asp 突变^[5,15,17,18]。日本 Maruo 等^[19]研究了 11 个白种人和 12 个日本 GS 病人 A(TA)7TAA 突变与 T3279G 突变之间的相关性,认为这两种突变同时一起引起的转录错误在 Gilbert 综合征中有重要作用。

2.2 Crigler-Najjar 综合征(CN)

Crigler-Najjar 综合征属于先天性非溶血性黄疸,为伴核黄疸的未结合胆红素增高型,分为 I 型与 II 型,即 CN I 与 CN II。CN I 为常染色体隐性遗传,UGT1 活性消失,血清未结合胆红素 > 340 $\mu\text{mol/L}$,苯巴比妥治疗无效^[3]。CN II 呈常染色体显性遗传,在新生儿可发生核黄疸,患儿 UGT1 活性减少但不消失,血清未结合胆红素为 60 $\mu\text{mol/L}$ ~ 340 $\mu\text{mol/L}$,苯巴比妥治疗有效^[2]。

CN I 的基因突变可累及第 1 外显子(UGT1A1),也可累及第 2-5 外显子。基因突变可有以下类型:①错义突变:占 CN I 病人的 48%。目前报道,UGT1A1 中第 529 位核苷酸 T $\rightarrow$ C(Cys177Arg)、第 826 位 G $\rightarrow$ C(Gly276Arg)突变^[2,3];第 2 外显子中第 872 位核苷酸 C $\rightarrow$ T(Ala291Val)、第 923 位 G $\rightarrow$ A(Gly308Glu)突变;第 3 外显子中第 1070 位 A $\rightarrow$ G(Gln357Arg);第 4 外显子中第 1102 位 G $\rightarrow$ A(Ala368Thr)、第 1124 位 C $\rightarrow$ T(Ser375Phe)、;第 1143 位 C $\rightarrow$ G(Ser381Arg)、第 1201 位 G $\rightarrow$ C(Ala401Pro)、第 1282 位 A $\rightarrow$ G(Lys426Glu)等突变^[2,3]。②无义突变:报道有 UGT1A1 中第 840 位核苷酸 C $\rightarrow$ A(Cys280X)、第 2 外显子中第 991 位 C $\rightarrow$ T(Gln331X)、第 3 外显子中第 1005 位 G $\rightarrow$ A(Trp335X)、第 1021 位 C $\rightarrow$ T(Arg341X)、第 1069 位 C $\rightarrow$ T(Gln357X)等突变^[20];

第5外显子中第1309位A→T(Lys437X)^[2,3]。③移码突变:UGT1A1中第80位氨基酸密码子中插入4bp、第508位核苷酸缺失13bp等^[2,3]、第470位氨基酸密码子中插入T、第2外显子中第879位核苷酸缺失13bp^[2,3]、整个第2外显子缺失^[3]、第4外显子中第1223位核苷酸插入G^[2,3]等均可造成移码突变。④影响剪接位点突变。

CNⅡ的基因突变可累及UGT1的第1、2、4、5外显子。基因突变类型有:①错义突变在UGT1A1中Leu15Arg、Leu157Gln、Arg209Trp、Gly71Arg、Pro229Gln、Val160Glu、Met204Val,第2外显子中第992位A→G(Gln331Arg)、Arg336Trp,第4外显子中Arg367Gly,第5外显子中第1456位核苷酸T→G(Tyr486Asp)等^[2,3,21]。其中一些突变如Pro229Gln、Gly71Arg及Tyr486Asp也见于GS病人。一般认为,这些突变的杂合子引起GS,纯合子则引起CNⅡ^[9]。②无义突变如第2外显子的Gln331X突变^[3]。

3 UGT1A1 基因与原因不明的新生儿高胆红素血症

B-UGT活性低下是新生儿黄疸的原因之一,部分新生儿黄疸有家族性,提示除生理因素外,可能存在遗传因素。1980年,Odell提出在新生儿黄疸中可能存在与引起GS相似的病因,它可能是引起新生儿原因不明的高胆红素血症黄疸迁延不愈原因之一。Bancroft等^[22]通过对151例健康新生儿经皮胆红素监测发现,纯合子7突变者生后最初两天TCB值显著高于杂合子突变及正常者,进一步提示此种多态性变化与新生儿黄疸发生之间的关联。

UGT1A1基因多态性是有种族差异性的,与白人相比较,亚洲人群中罕见启动序列多态性变化。Babaoglu^[23]分析了106例土耳其病人的6/6、6/7、7/7基因频率,未发现TA重复序列的变化与迁延性或原因不明的黄疸有明显相关。Maruo^[4]研究了25例日本新生儿不明原因的高胆红素血症(>257μmol/L),以50例正常新生儿作为对照组,两组的77、67基因型均少,与新生儿黄疸发生无关。同时结果显示,在黄疸组中Gly71Arg突变的杂合子44%、纯合子12%,对照组此突变杂合子28%,纯合子2%,黄疸组Gly71Arg突变的等位基因频率为0.34,显著高于对照组的0.16。此外,研究还发现,对照组中Gly71Arg突变的新生儿TCB高于无此突变的新生儿^[6]。提示,Gly71Arg突变与新生儿高胆红素血症发生有关。中国台湾Huang等^[5]分析123

例原因不明的新生儿高胆红素血症,采用PCR方法扩增UGT1A1基因启动序列、外显子1-5编码序列,测序结果显示,核苷酸211位点G→A突变发生率高,与对照组相比差异有显著性,罕见(TA)7、686C→A、1092C→T突变,提示核苷酸211G→A突变是导致中国台湾新生儿高胆红素血症的高危因素。钟丹妮等^[24]提取了25例病因不明的迁延性黄疸新生儿及60例正常健康儿DNA分析,认为广西迁延性黄疸患儿与UGT1A1基因Gly71Arg突变密切相关。其他作者也有类似报道,说明Gly71Arg突变是日本、韩国、中国新生儿黄疸的原因之一。但也有报道^[25]认为,在亚洲的东南部人群中Gly71Arg突可能与新生儿黄疸的发生不相关。

4 UGT1A1 基因与葡萄糖-6-磷酸脱氢酶(G6PD)缺乏症

G6PD缺乏是一种伴性X染色体不完全显性遗传病。此酶缺乏使NADPH生成受阻,谷胱甘肽还原酶不能有效的还原GSSG为GSH,红细胞易受外源和内源氧化剂的损害而发生溶血。在新生儿期核黄疸发生率高。在G6PD缺陷的人,高胆红素血症多由于溶血所致,但黄疸程度并不与溶血程度相一致,提示有其他因素参与黄疸的发生^[20,26]。Kaplan^[20]研究了131名G6PD缺陷的新生儿与240名G6PD正常的新生儿,在G6PD缺陷组22.7%的人有高胆红素血症(>257μmol/L),而正常组为9.2%,在G6PD缺陷组66、67、77基因型高胆红素血症发生率分别为9.7%、31.6%和50%,在正常组中66、67、77基因型高胆红素血症发生率分别为9.9%、6.7%和14.7%,两组间67、77基因型高胆红素血症发生率有显著差异。由此可见,当G6PD缺陷者为正常的66基因型时,仅有G6PD缺陷并不增加高胆红素血症的发生率;当同时存在G6PD缺陷及67或77基因型时才使高胆红素血症增多,67、77基因型促进了黄疸的发生^[20]。Sampietro^[27]对G6PD缺陷的年长儿的UGT1A1启动子基因的研究也证实这一结论。中国台湾Huang等^[28]有报道,其UGT1A1基因缺陷表现在编码区核苷酸211G→A点突变,其G211A纯合子突变促进了G6PD缺陷台湾男婴的黄疸发生。

随着对UGT1A1基因研究的不断深入,许多不明原因的新生儿黄疸的遗传背景因素会愈来愈明确,这对于新生儿高胆红素血症的诊断和治疗有着非常重要的临床价值。此外,UGT1A1基因的研究

对新生儿期临床用药也有非常重要的指导意义,众所周知,历史上发生过的新生儿灰婴综合征,正是因为缺乏对 UGT 活性会受个体发育影响的了解,造成新生儿期氯霉素代谢缺陷所致,在新生儿的临床工作中,应充分考虑因 UGT 活性低可能导致的药物累积的危险性,UGT1A1 基因的研究为新生儿个体化用药提供了基础。

[参 考 文 献]

[1] Mackenzie PI, Miners JO, McKinnon RA. Polymorphisms in UDP glucuronosyltransferase genes; functional consequences and clinical relevance [J]. Clin Chem Lab Med, 2000, 38(9):889-892.

[2] Iyanagi T, Emi Y, Ikushiro S. Biochemical and molecular aspects of genetic disorders of bilirubin metabolism [J]. Biochim Biophys Acta, 1998, 1407(3):173-184.

[3] Clarke DJ, Cassidy AJ, See CG, Povey S, Burchell B. Cloning of the human UGT1 gene complex in yeast artificial chromosomes: novel aspects of gene structure and subchromosomal mapping to 2q37 [J]. Clin Chim Acta, 1997, 266(1):63-74.

[4] Maruo Y, Nishizawa K, Sato H, Doida Y, Shimada M. Association of neonatal hyperbilirubinemia with bilirubin UDP-glucuronosyltransferase polymorphism [J]. Pediatrics, 1999, 103(6):1224-1227.

[5] Huang CS, Chang PF, Huang MJ, Chen ES, Hung KL, Tsou KI. Relationship between bilirubin UDP-glucuronosyl transferase 1A1 gene and neonatal hyperbilirubinemia [J]. Pediatr Res, 2002, 52(4):601-605.

[6] Bock KW. Vertebrate UDP-glucuronosyltransferases: functional and evolutionary aspects [J]. Biochem Pharmacol, 2003, 66(5):691-696.

[7] Lankisch TO, Moebius U, Wehmeier M, Behrens G, Manns MP, Schmidt RE, et al. Gilbert's disease and atazanavir: From phenotype to UDP-glucuronosyltransferase haplotype [J]. Hepatology, 2006, 44(5):1324-1332.

[8] Miners JO, McKinnon RA, Mackenzie PI. Genetic polymorphisms of UDP-glucuronosyl transferases and their functional significance [J]. Toxicology, 2002, 181:453-456.

[9] Monaghan G, Ryan M, Seddon R, Hume R, Burchell B. Genetic variation in bilirubin UDP-glucuronosyltransferase gene promoter and Gilbert's syndrome [J]. Lancet, 1996, 347(9001):557-558.

[10] Biondi ML, Turri O, Dilillo D, Stival G, Guagnellini E. Contribution of the TATA-box genotype (Gilbert syndrome) to serum bilirubin concentrations in the Italian population [J]. Clin Chem, 1999, 45(6):897-898.

[11] Gantla S, Bakker CT, Deocharan B, Thummala NR, Zweiner J, Sinaasappel M, et al. Splice-site mutations: a novel genetic mechanism of Crigler-Najjar syndrome type 1 [J]. Am J Hum Genet, 1998, 62(3):585-592.

[12] Clarke DJ, Moghrabi N, Monaghan G, Cassidy A, Boxer M, Hume R, et al. Genetic defects of the UDP glucuronosyltransferase-1 (UGT1) gene that cause familial nonhaemolytic unconjugated hyperbilirubinemia [J]. Clin Chim Acta, 1997, 266(1):63-74.

[13] Farheen S, Sengupta S, Santra A, Pal S, Dhali G, Chakravorty M, et al. Gilbert's syndrome: High frequency of the (TA)(7) TAA allele in India and its interaction with a novel CAT insertion in promoter of the gene for bilirubin UDP-glucuronosyltransferase 1 gene [J]. World J Gastroenterol, 2006, 12(14):2269-2275.

[14] Akaba K, Kimura T, Sasaki A, Tanabe S, Ikegami T, Hashimoto M, et al. Neonatal hyperbilirubinemia and mutation of the bilirubin uridine diphosphate-glucuronosyltransferase gene: a common missense mutation among Japanese, Koreans and Chinese [J]. Biochem Mol Biol Int, 1998, 46(1):21-26.

[15] Takeuchi K, Kobayashi Y, Tamaki S, Ishihara T, Maruo Y, Arai J, et al. 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]. J Gastroenterol Hepatol, 2004, 19(9):1023-1028.

[16] Costa E, Vieira E, Martins M, Saraiva J, Cancela E, Costa M, et al. Analysis of the UDP-glucuronosyltransferase gene in Portuguese patients with a clinical diagnosis of Gilbert and Crigler-Najjar syndromes [J]. Blood Cell Mol Dis, 2006, 36(1):91-97.

[17] Hsieh SY, Wu YH, Lin DY, Chu CM, Wu M, Liaw YF. Correlation of mutational analysis to clinical features in Taiwanese patients with Gilbert's syndrome [J]. Am J Gastroenterol, 2001, 96(4):1188-1193.

[18] Maruo Y, Sato H, Yamano T, Doida Y, Shimada M. Gilbert syndrome caused by a homozygous missense mutation (Tyr486Asp) of bilirubin UDP-glucuronosyltransferase gene [J]. J Pediatr, 1998, 132(6):1045-1047.

[19] Maruo Y, D'Addario C, Mori A, Iwai M, Takahashi H, Sato H, et al. Two linked polymorphic mutations (A(TA)7TAA and T-3279G) of UGT1A1 as the principal cause of Gilbert syndrome [J]. Hum Genet, 2004, 115(6):525-526.

[20] Kaplan M, Renbaum P, Levy-Lahad E, Hammerman C, Lahad A, Beutler E. Gilbert syndrome and glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency: a dose-dependent genetic interaction crucial to neonatal hyperbilirubinemia [J]. Proc Nat Acad Sci USA, 1997, 94(22):12128-12132.

[21] Huang CS, Tan N, Yang SS, Sung YC, Huang MJ. Crigler-Najjar syndrome type 2 [J]. J Formosan Med Assoc, 2006, 105(11):950-953.

[22] Bancroft JD, Kreamer B, Gourley GR. Gilbert syndrome accelerates development of neonatal jaundice [J]. J Pediatr, 1998, 132(4):656-660.

[23] Babaoğlu MO, Yigit S, Aynacıoğlu AS, Kerb R, Yurdakok M, Bozkurt A. Neonatal jaundice and bilirubin UDP-Glucuronosyltransferase 1A1 gene polymorphism in Turkish patient [J]. Basic Clin Pharmacol Toxicol, 2006, 98(4):377-380.

[24] 钟丹妮, 刘悠南, 刘义, 林伟雄. 广西新生儿胆红素-尿苷二磷酸葡萄糖醛酸转移酶基因 Gly71Arg 突变的研究 [J]. 中华儿科杂志, 2002, 40(10):579-581.

[25] Sutomo R, Talib NA, Yusoff NM, Van Rostenberghe H, Ssdewa AH, Sofro ASM, et al. Screening for G71R mutation of the UGT1A1 gene in the Javanese- Indonesian and Malay- Malaysian populations [J]. Pediatr Int, 2004, 46(5):565-569.

[26] 傅雯萍, 王维亚, 王恒. 葡萄糖醛酸转移酶 1A1/G71R 突变和葡萄糖-6-磷酸脱氢酶缺陷对新生儿胆红素浓度的影响 [J]. 中国实用儿科杂志, 2006, 21(6):453-454.

[27] Sampietro M, Lupica L, Perrero L, Comino A, Di Montemuros FM, Cappellini MD, et al. The expression of uridine diphosphate glucuronosyltransferase gene is a major determinant of bilirubin level in heterozygous beta-thalassaemia and in glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency [J]. British J Haematol, 1997, 99(2):437-439.

[28] Huang CS, Chang PF, Huang MJ, Chen ES, Chen WC. Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency, the UDP-glucuronosyl transferase 1A1 gene, and neonatal hyperbilirubinemia [J]. Gastroenterology, 2002, 123(1):127-133.

(本文编辑:吉耕中)