

论著 · 临床研究

1 个 Alagille 综合征家系中 JAG1 基因新突变的识别

程映¹ 赵书涛¹ 郭丽¹ 邓梅¹ 周清² 宋元宗¹

(暨南大学附属第一医院 1. 儿科; 2. 眼科, 广东 广州 510630)

[摘要] Alagille 综合征 (ALGS) 是一种主要由 JAG1 基因突变导致的常染色体显性遗传病, 可累及肝脏、心脏、骨骼、眼和面部等多器官。本文报道 1 例 ALGS 患儿的临床和遗传学特征。患儿, 男, 2 岁 9 个月, 因发现肝功能异常及心脏杂音 2 年余就诊。查体: 发育营养稍差, 皮肤巩膜无黄染。前额突起, 左眼内斜视, 鼻梁低平, 小下颌。双肺呼吸音清, 胸骨左缘 2~3 肋间可闻及 2/6 级收缩期杂音, 肝脾不大。血生化发现胆汁酸、胆红素、转氨酶等均升高。心脏彩超提示房间隔缺损 (静脉窦型) 和左肺动脉狭窄; 脊柱正位片发现第 6、8 胸椎蝴蝶椎畸形。患儿明显左眼内斜, 眼科诊断眼球后退综合征。因此, 该患儿符合 ALGS 在肝脏、心脏、脊柱和面部的特殊表现, 且 DNA 直接测序发现 JAG1 基因存在一个新突变 c.2419delG (p.Glu807AsnfsX819), ALGS 诊断明确。确诊后予以对症支持治疗。目前已随访至 4 岁 2 个月, 病情平稳, 但面部畸形、左眼内斜视、心脏杂音和肝功能异常持续存在, 其远期预后有待观察。

[中国当代儿科杂志, 2016, 18(11): 1130-1135]

[关键词] Alagille 综合征; JAG1 基因; 突变; 眼球后退综合征; 儿童

Identification of a novel JAG1 mutation in a family affected by Alagille syndrome

CHENG Ying, ZHAO Shu-Tao, GUO Li, DENG Mei, ZHOU Qing, SONG Yuan-Zong. Department of Pediatrics, First Affiliated Hospital, Jinan University, Guangzhou 510630, China (Song Y-Z, Email: songyuanzong@vip.tom.com)

Abstract: Alagille syndrome (ALGS) is an autosomal dominant disorder which is mainly caused by JAG1 gene mutation and can affect multiple systems including the liver, heart, eyes, skeleton and face. This paper reports the clinical and genetic features of an ALGS patient. A 2-year-and-9-month-old boy was referred to the hospital with the complaint of abnormal liver function and heart murmur discovered over two years. Jaundice of the skin and sclera was not observed. The child had a prominent forehead, left esotropia, depressed nasal bridge and micromandible. The two lungs were clear on auscultation, but a systolic cardiac murmur of grade 2/6 could be heard between the 2nd and 3rd intercostal space at the left sternal border. Neither abdominal distension nor enlarged liver or spleen was discovered. X-ray radiography uncovered butterfly malformation of the 6th and 8th thoracic vertebrae. Serum biochemistry analysis revealed elevation of total bile acids, bilirubin and transaminases. Based on the clinical characteristics and the consultation opinion of the ophthalmologist, the child was diagnosed to have ALGS with Duane retraction syndrome. DNA direct sequencing detected a novel JAG1 mutation c.2419delG(p.Glu807AsnfsX819) in the child. Symptomatic and supportive therapy was performed thereafter and clinical follow-up was conducted until he was 4 years and 2 months. In the follow-up visits, his general condition remained stable, but the facial malformations, left esotropia, cardiac murmur and abnormal liver function persistend. The long-term outcome needed to be observed.

[Chin J Contemp Pediatr, 2016, 18(11): 1130-1135]

Key words: Alagille syndrome; JAG1 gene; Mutation; Duane retraction syndrome; Child

[收稿日期] 2016-07-29; [接受日期] 2016-09-13

[基金项目] 国家自然科学基金 (编号: 81270957)。

[作者简介] 程映, 女, 硕士研究生。

[通信作者] 宋元宗, 男, 教授, 主任医师。

Alagille 综合征 (Alagille syndrome, ALGS) 是一种常染色体显性遗传病, 主要累及肝脏、心脏、脊柱、眼、颜面和肾脏等多器官^[1-2]。绝大多数 ALGS 由 JAG 1 基因突变所致, 称为 ALGS I 型; 也有小部分是源于 NOTCH 2 突变引起, 称为 ALGS II 型^[3]。JAG 1 基因定位于染色体 20p12, 全长 36 kb, 包含 26 个外显子, 编码细胞膜表面蛋白 JAGGED1^[4]。JAGGED1 是 Notch 信号通路的一个功能性配体, 两者结合后可启动细胞内下游信号转录, 影响细胞的增殖与分化, 从而调节心脏、肝脏、骨骼、眼睛及面部等组织器官的生长发育^[5-6]。

ALGS 于 1969 年由 Alagille 等^[7]首次报道。1997 年 Li 等^[8]发现 JAG 1 基因突变可导致 ALGS。目前已报道 JAG 1 基因编码区突变类型 500 余种, 包括错义突变、无义突变、缺失突变、以及剪接突变等^[9]。ALGS 患者在波兰、澳大利亚、墨西哥、越南、意大利、日本等不同种族中均有发现^[10-15]。国外文献估计 ALGS 发病率超过 1/30000^[16], 但我国人群本病流行病学特点尚不清楚。近来国内课题组积极开展 ALGS 诊治研究, 并在 JAG 1 基因突变的识别方面取得可喜进展^[8,17-19]。但从总体上讲, 本病分子诊断和临床管理经验仍需要进一步积累。本文报道 1 例 ALGS 患儿的临床特征和 JAG 1 基因突变特征, 为本病确诊提供分子依据, 并为后续的诊治研究提供参考。

1 资料与方法

1.1 病例介绍

患儿, 男, 2 岁 9 个月。因发现肝功能异常及心脏杂音 2 年余入院。患儿 2 个月因皮肤巩膜黄染在当地医院就诊, 体检发现皮肤巩膜黄染和心脏杂音, 但肝脾不大; 当时肝功能 (见表 1): 总胆红素 (Tbil) 281.0 $\mu\text{mol/L}$, 结合胆红素 (Dbil) 169.1 $\mu\text{mol/L}$, 非结合胆红素 (Ibil) 111.9 $\mu\text{mol/L}$, ALT 242 U/L, AST 173 U/L, GGT 233 U/L; 以“婴儿肝炎综合征、先天性心脏病”住院, 给予护肝、利胆等治疗 (具体不详) 29 d, 皮肤、巩膜黄染减轻, 但酶学增高未改善。3 月龄时外院心脏彩超发现房间隔缺损 (静脉窦型) 和左肺动脉狭窄, 考虑婴儿肝病综合征合并先心病, 予护肝、降酶、利胆等治疗, 疗效欠佳。1 岁 3 个月在该院行房间隔修补 + 左肺动脉狭窄矫正术, 术前胸片提示第 6、8 胸椎椎体骨质不连续, 呈左右两半, 即“蝴蝶椎”畸形 (图 1); 术后复查肝功能: Dbil 稍高, 而 Tbil 和 Ibil 正常, 但 ALT、AST、GGT 等仍升高。出院后多次复查肝功能 (见表 1): Tbil 稍高 (最高 54.7 $\mu\text{mol/L}$)、ALT 波动于 136~450 $\mu\text{mol/L}$ 、AST 波动于 117~342 $\mu\text{mol/L}$ 、GGT 波动于 760~1710 $\mu\text{mol/L}$, 心脏杂音未消失。为明确病因至我院儿科就诊。患儿自起病以来, 精神食欲可, 大小便无异常。

表 1 患儿历次生化检查结果

生化指标	年龄 (月)											
	2.2	2.8	3.1	3.4	15.6	15.9	16.3	16.4	23.6	33	36.4	47.4
ALT(5~40 U/L)	242	273	422	355	254	212	450	437	136	180	312	243
AST(5~40 U/L)	173	147	272	839	164	211	-	342	117	131	221	195
GGT(8~50 U/L)	233	163	312	399	757	796	1570	1710	760	861	806	784
ALP(20~500 U/L)	455	723	916	793	963	837	562	601	651	684	848	683
TP(60.0~83.0 g/L)	51.6	58.7	65.2	62.5	70.9	71.4	74.0	67.7	72	66.9	75.2	73.1
ALB(35.0~55.0 g/L)	34.8	44.2	47.5	43.6	45.0	44.2	52.7	47.2	47.6	44	48.3	47.2
GLB(20.0~30.0 g/L)	16.8	14.5	17.7	18.9	25.9	27.2	21.3	20.5	24.1	22.9	26.9	25.9
Tbil(2~19 $\mu\text{mol/L}$)	281.0	268.6	231.5	225.5	14.8	16.6	54.7	27.6	13.9	20.1	20.1	25.7
Dbil(0~6 $\mu\text{mol/L}$)	169.1	145.3	124.3	148.7	8.9	9.0	36.1	20.0	7.4	7.8	8.1	9.5
Ibil(2.56~20.9 $\mu\text{mol/L}$)	111.9	123.3	107.2	76.8	5.9	7.6	18.6	7.6	6.5	12.3	12.0	16.2
TBA(0~10 $\mu\text{mol/L}$)	-	-	-	163.4	52.5	99.9	-	-	-	27.7	13.3	71.4

注: [ALT] 丙氨酸氨基转移酶; [AST] 门冬氨酸氨基转移酶; [GGT] γ -谷氨酰转肽酶; [ALP] 碱性磷酸酶; [TP] 总蛋白; [ALB] 白蛋白; [GLB] 球蛋白; [Tbil] 总胆红素; [Dbil] 结合胆红素; [Ibil] 非结合胆红素; [TBA] 总胆汁酸。- 表示未检测。各生化指标后括号内为参考范围。

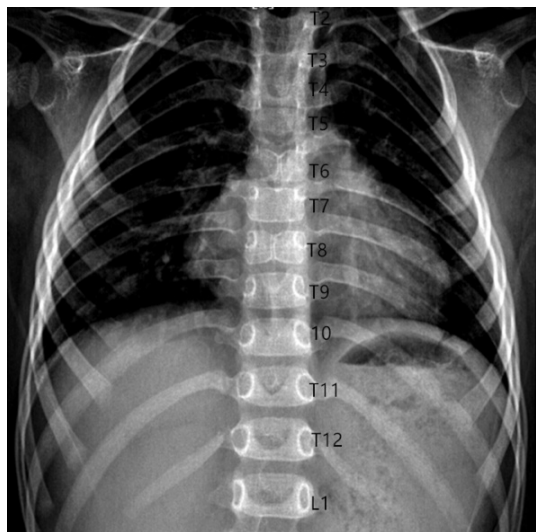


图1 患儿1岁3个月的胸椎正位片 T6、8骨质不连续，呈左右两半，为典型蝴蝶椎畸形。

患儿系第1胎第1产，出生胎龄36周，经阴道分娩出生，出生体重2.2 kg (<-3 SD)，身长47.0 cm (正常)，出生时无窒息史。父母体健，非近亲结婚。否认家族类似病史及传染病史。患儿体格及运动发育落后于同龄儿，1岁10个月方独站，2岁3个月独走。

体格检查：体重11.4 kg (<-3 SD)，身长85.0 cm (<-3 SD)，头围48.0 cm (正常)。皮肤巩膜未见黄染，未见皮肤出血点、肝掌及蜘蛛痣，浅表淋巴结无肿大。前额突出，鼻梁低平，小下颌。双侧瞳孔等大等圆，对光反射灵敏，左眼内斜视。咽无充血。双肺呼吸音清，未闻及干湿啰音。心率98次/min，律齐，心音有力，胸骨左缘2~3肋间可闻及2/6级收缩期杂音。腹平软，肝、脾未触及，肠鸣音可。四肢活动自如，肌张力无异常。腹壁、膝腱和跟腱等生理反射可引出，克氏、布氏和巴氏征均阴性。

辅助检查：血常规基本正常。生化检查发现肝功能显著异常 (见表1)，电解质正常，但血清锌11.3 $\mu\text{mol/L}$ (参考值：11.47~25.5 $\mu\text{mol/L}$)。25-羟维生素D₃ 13.8 ng/mL (参考值：30~100 ng/mL)。血清铁蛋白、甲胎蛋白、粪便及尿常规均未见异常。患儿及其父母的SLC25A13基因高频突变筛查未发现c.851del4，c.1638-1660dup，IVS6+5G>A和IVS16ins3kb等突变类型，结合临床和其它实验室结果，可排除希特林缺陷病。

1.2 JAG1 基因突变分析和测序

用DNA Mini kit试剂盒 (杭州新景生物试剂开发有限公司) 提取患儿及其父母基因组DNA，并用PCR试剂盒 (Finnzymes Oy公司，芬兰) 扩增患儿及其父母JAG1基因的所有外显子及其侧翼序列。引物 (表2) 根据JAG1基因的DNA序列使用Primer 5.0软件设计，由英潍捷基贸易有限公司合成。

PCR扩增条件为94℃预变性5 min，然后94℃变性30 s，50~55℃退火40 s，72℃延伸50 s，35个循环，最后再72℃延伸10 min。聚合酶链反应产物经1.5%琼脂凝胶电泳纯化，目标条带送英潍捷基 (上海) 有限公司进行DNA测序。应用Chromas软件对测序结果进行分析，并应用DNAMAN软件与JAG1基因组参考序列 (Ensemble genome browser: ENST00000254958) 进行比对，根据人类基因组变异协会 (<http://www.ensembl.org>) 进行突变命名。突变结果均进行DNA双向测序和独立重复试验证实。

本研究获医院医学伦理委员会批准及患儿家长知情同意。

2 结果

2.1 遗传学分析

Sanger测序发现 (图2)，患儿JAG1基因外显子20存在一个突变c.2419delG (p.Glu807AsnfsX819)，其母亲和父亲JAG1基因均未检测到该突变。该突变为JAG1基因2419位鸟嘌呤缺失而造成移码，致使第807位氨基酸由谷氨酸变为天冬酰胺，并在第819位形成终止密码，理论上产生一个截短蛋白p.Glu807AsnfsX819。该突变在千人基因组计划中频率为0.02% (http://www.ncbi.nlm.nih.gov/SNP/snp_ref.cgi?searchType=adhoc_search&type=rs&rs=rs564566567)。检索中国知网、万方、维普和美国Pubmed等国内外文献数据库，未发现关于该突变的正式文献报道。以Mutation Taster (<http://www.mutationtaster.org/>) 和PolyPhen-2 (<http://genetics.bwh.harvard.edu/pph2/>) 软件预测该突变的致病性，概率值分别为1和0.930，说明该突变具有致病性。

表 2 JAG1 基因 26 个外显子扩增引物

外显子	上游引物序列 (5' → 3')	下游引物序列 (5' → 3')	产物长度 (bp)
1	TCCAATCGGCGGAGTATATTAGAG	AGAGGACGGCTGGGAGGGA	251
2A	GCGCTGACCTACCTCCTTCCCT	CACGATGCGGTTGCGGTC	313
2B	GCTTCGGCTCAGGGTCCA	CCAGGCGCGGCTGTGAG	162
3	AAGGAAGGGGAGTTGCTTTG	GTCCACAGGAGCGATACT	100
4A	CATGATTACCACTTTGT	GCATAGTGTCCAAAAGAAG	219
4B	CTGTAATAAGTTCTGCCG	TCCCACCCACCTGAGATA	215
5	GTGTTTATAGAGGCTGGACGAAG	GAAGAGGAGAGAGACGCAAAGAAAC	160
6	AAGGCTAACCTGGAGGTGTGCTGC	TCCCACCTGGGTCTCATCC	198
7	GTCTCTTAGTACTCCA	GCTTATAGAATGTTGGGA	270
8	CATCCCTCTCTGACTGCCATCC	ACCTCTCCCCAACGTGGTATCTT	217
9	TCCCACCTGTCTCTGCTGT	TCAAGGAATCCCACGACT	190
10	GCCTGGTGGCTTTTCTGCTGTT	CCAGCAAGTCGGCTACCCAAG	195
11	CACCCAGCGTAATAACCTT	CTAGTGTGCGACAAATCT	175
12	TGAAGCCCTGTGTTTGTGGAATAC	GAAAAGTAAAGGGAAGCGGAGGAG	318
13	ACATTGGCAGTCCCTACA	GGCAGTGCTAGTAACTGGG	260
14	GAATGCCGCATCTGTGGGTG	AGGCTGGGGAGCACTGGTC	166
15	AGGAGGGAGCCATGAAAACCTGC	CAACATGACCCATACATCCCAGAG	251
16	GGCATTCAAAGTAACCCA	CAGAAGACAGAGGGAAGG	190
17	GACCTTCCCTCTGTCTTC	AGACACGACCACCTCCCT	200
18	CCTCCAGACTGTTTCTGGAATA	GCAAGTCCCCAAGGCTGTCA	250
19	TGAGAAAGTCGCCAATAAGAT	GTGGATGAGTGCTGGCTT	105
20	CCAGGCATCAGTATTCTTT	ATGGAATGAAGCGGTAAG	130
21	AACTCAGGATGGTGGTGGTCT	CCCTTTCCCTTGTAGTCCCAC	196
22	CAGCAAAGGCAGGAAGTA	CATCCCTGATTCCAGAACA	160
23	ATGGCTGCCGCACTTCA	CAAGCAGACATCCACCAT	350
24-25	CATCTCAGCCTTTTGTCTTCTC	GCTCCTACAGGCTCTTTGACTTC	230
26A	TCTTGGAGAGTTAATTGGTTTTGTGC	CCTTGATGGGGACCGTGTTC	250
26B	GCTGAACCAGATCAAAAACCCCA	TTGTCCAGTTTGGGTGTTTTGTCCG	239
26C	GCGTATACGCTGCTAGACAGAGAAGA	GACAGTTTAAAGAACTACAAGCCCTCAGA	196

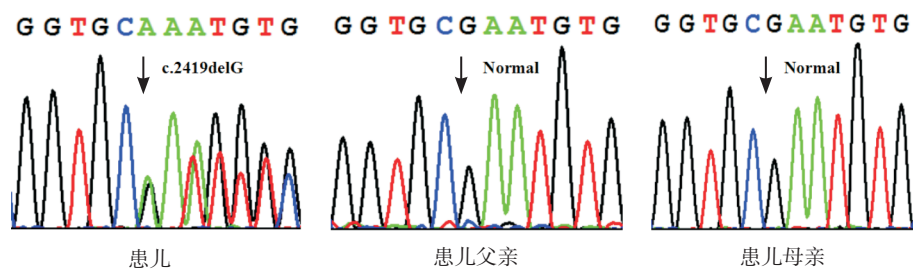


图 2 患儿及其父母 JAG1 基因 Sanger 测序结果 患儿 JAG1 基因检出 c.2419delG 突变（箭头所示），其父亲和母亲相应位置（箭头所示）均为野生型。

2.2 治疗与结局

患儿以肝功能异常和心脏杂音查因收住儿科。眼科会诊发现左眼内斜 15°，双眼球外转明显受限，内转时眼球后退，眼裂缩小；未见角膜后胚胎环，眼内压测定正常，直接眼底镜检查无异常，诊断为眼球后退综合征（Duane retraction syndrome, DRS）。给予还原型谷胱甘肽等护肝，补充维生素 A、

D、E 和锌等对症支持治疗，病情稳定。根据患儿临床特点及基因测序结果，以“Alagille 综合征，眼球后退综合征，锌缺乏症”出院，并定期随访。目前患儿 4 岁 2 个月，体格和智力发育正常，无黄疸、肝大和腹水，以及心脏功能不全等临床表现，但面部畸形、左眼内斜视、心脏杂音和肝功能异常持续存在，其远期预后有待长期随访观察。

3 讨论

ALGS 经典诊断标准为同时满足慢性胆汁淤积、先天性心脏病（肺动脉分支和肺动脉瓣狭窄）、眼部异常（角膜后胚胎环）、脊柱畸形（蝴蝶椎或半椎体）和特殊面容（前额宽阔、眼窝深陷、眼距增宽、尖下巴等）等 5 个主要临床特征^[20]。为避免漏诊和误诊，ALGS 修订诊断标准纳入了肝脏病理、肾脏表现、家族史和基因突变等诊断依据；若未进行肝活检，或肝活检未见小叶间胆管数量减少或缺如，但符合包括肾脏表现在内的 4 个或以上主要特征，亦可诊断为 ALGS；若有家族史或检测到 JAG 1 基因突变，1 个或以上主要临床特征即可确诊^[20-21]。本研究患儿临床表现为慢性胆汁淤积、蝴蝶椎、房间隔缺损（静脉窦型）和左肺动脉狭窄，以及前额突出、鼻梁低平、小下颌等特殊面容，符合 ALGS 肝脏、心脏、脊柱异常和特殊面容的特征，且 JAG 1 基因分析发现突变，ALGS 诊断可以确定。

值得注意的是，该患儿虽然没有角膜后胚胎环等 ALGS 常见眼科体征，但存在明显左眼内斜，经眼科专家会诊，诊断为 DRS。DRS 病因不详，主要临床特点为眼球运动受限，内转时眼球后退，同时向上或向下偏斜，眼裂变小，少数伴有听力缺陷、耳畸形、宽眼距及脊柱和骨骼畸形等其他系统的先天性发育异常^[22]。ALGS 可累及眼部，且眼部表现具有高度变异性，如角膜后胚胎环、虹膜发育不良、视杯异常、脉络膜视网膜皱褶、视网膜色素异常，以及角膜病变等^[23]；但未见 ALGS 合并 DRS 的文献报道。本文患者 DRS 是 ALGS 的眼科表现，还是与 ALGS 偶合出现，有待进一步研究总结。

JAGGED 1 蛋白的胞外部分含有 4 个模体（motif）结构，在 NOTCH 信号通路的配体-受体相互作用中发挥重要作用。这 4 个模体结构包括 1 个 N 端信号肽、一个高度保守的 DSL 结构域、1 个含 16 个表皮生长因子（epidermal growth factor receptor, EGF）样结构的重复序列，以及 1 个富含半胱氨酸区域。重复序列中每个 EGF 样结构包含 6 个半胱氨酸残基，残基间通过二硫键维持 JAGGED 1 蛋白的稳定性^[4]。本研究患儿 JAG 1 突变 c.2419delG 产生截短蛋白 p.Glu807AsnfsX819，

将改变重复序列区第 15 个 EGF 样结构的氨基酸序列，并造成第 16 个 EGF 样结构以及其后富含半胱氨酸区域的完全缺失，致使 JAGGED 1 蛋白胞外部分结构完整性受损，严重影响 NOTCH 信号通路的配体-受体相互作用，最终出现 ALGS 的一系列临床表现。Crosnier 等^[24]认为由 JAG 1 基因突变所致的 ALGS 中，偶发突变为其主要病因；Li 等^[8]也提出 ALGS 患儿的偶发突变率可达 87.3%。本例患儿父母未检测到 JAG 1 基因新突变 c.2419delG，也没有 ALGS 相应的临床表现，提示该患儿该突变可能为偶发突变；此外，本患儿父母一方为生殖细胞嵌合体的可能性也不能完全排除^[9]。

总之，本研究系统分析了 1 例 ALGS 患儿的临床特征和遗传学特点，发现患儿 JAG 1 基因存在一个新突变 c.2419delG，从而为 ALGS 确诊提供了分子依据，同时首次在 ALGS 患儿中发现 DRS 表现。本研究扩展了 ALGS 基因突变谱，丰富了其临床表现，对于本病患儿的诊断和治疗具有一定的参考价值。

[参 考 文 献]

- [1] Turnpenny PD, Ellard S. Alagille syndrome: pathogenesis, diagnosis and management[J]. *Eur J Hum Genet*, 2012, 20(3): 251-257.
- [2] McElhinney DB, Krantz ID, Bason L, et al. Analysis of cardiovascular phenotype and genotype-phenotype correlation in individuals with a JAG1 mutation and/or Alagille syndrome[J]. *Circulation*, 2002, 106(20): 2567-2574.
- [3] Leonard LD, Chao G, Baker A, et al. Clinical utility gene card for: Alagille syndrome (ALGS)[J]. *Eur J Hum Genet*, 2014, 22(3): e1-e4.
- [4] Grochowski CM, Loomes KM, Spinner NB. Jagged1 (JAG1): Structure, expression, and disease associations[J]. *Gene*, 2016, 576(1 Pt 3): 381-384.
- [5] Jones EA, Clement-Jones M, Wilson DI. JAGGED1 expression in human embryos: correlation with the Alagille syndrome phenotype[J]. *J Med Genet*, 2000, 37(9): 658-662.
- [6] Vanorny DA, Prasasya RD, Chalpe AJ, et al. Notch signaling regulates ovarian follicle formation and coordinates follicular growth[J]. *Mol Endocrinol*, 2014, 28(4): 499-511.
- [7] Alagille D, Odièvre M, Gautier M, et al. Hepatic ductular hypoplasia associated with characteristic facies, vertebral malformations, retarded physical, mental, and sexual development, and cardiac murmur[J]. *J Pediatr*, 1975, 86(1): 63-71.
- [8] Li L, Krantz ID, Deng Y, et al. Alagille syndrome is caused by mutations in human Jagged1 which encodes a ligand for Notch1[J]. *Nat Genet*, 1997, 16(3): 243-251.

- [9] Li L, Dong J, Wang X, et al. JAG1 mutation spectrum and origin Chinese children with clinical features of Alagille syndrome[J]. PLoS One, 2015, 10(6): e0130355.
- [10] Jurkiewicz D, Gliwicz D, Clara E, et al. Spectrum of JAG1 gene mutations in Polish patients with Alagille syndrome[J]. J Appl Genet, 2014, 55(3): 329-336.
- [11] Heritage ML, MacMillan JC, Colliton RP, et al. Jagged1 (JAG1) mutation detection in an Australian Alagille syndrome population[J]. Hum Mutat, 2000, 16(5): 408-416.
- [12] Vázquez-Martínez ER, Varela-Fascinetto G, García-Delgado C, et al. Polymorphism analysis and new JAG1 gene mutations of Alagille syndrome in Mexican population[J]. Meta Gene, 2013, 2: 32-40.
- [13] Lin HC, Le Hoang P, Hutchinson A, et al. Alagille syndrome in a Vietnamese cohort: mutation analysis and assessment of facial features[J]. Am J Med Genet A, 2012, 158A(5): 1005-1013.
- [14] Pilia G, Uda M, Macis D, et al. Jagged-1 mutation analysis in Italian Alagille syndrome patients[J]. Hum Mutat, 1999, 14(5): 394-400.
- [15] Onouchi Y, Kurahashi H, Tajiri H, et al. Genetic alterations in the JAG1 gene in Japanese patients with Alagille syndrome[J]. J Hum Genet, 1999, 44(4): 235-239.
- [16] Kamath BM, Yin W, Miller H, et al. Outcomes of liver transplantation for patients with Alagille syndrome: the studies of pediatric liver transplantation experience[J]. Liver Transpl, 2012, 18(8): 940-948.
- [17] Wang JS, Wang XH, Zhu QR, et al. Clinical and pathological characteristics of Alagille syndrome in Chinese children[J]. World J Pediatr, 2008, 4(4): 283-288.
- [18] 王建设, 王晓红, 王中林, 等. Alagille 综合征五例临床和病理特点[J]. 中华儿科杂志, 2007, 45(4): 308-309.
- [19] Wang H, Wang X, Li Q, et al. Analysis of JAG1 gene variant in Chinese patients with Alagille syndrome[J]. Gene, 2012, 499(1): 191-193.
- [20] 马艳立, 宋元宗. Alagille 综合征诊断治疗进展[J]. 中国当代儿科杂志, 2014, 16(11): 1188-1192.
- [21] Guru Murthy GS, Rana BS, Das A, et al. Alagille syndrome: a rare disease in an adolescent[J]. Dig Dis Sci, 2012, 57(11): 3035-3057.
- [22] Alexandrakis G, Saunders RA. Duane retraction syndrome[J]. Ophthalmol Clin North Am, 2001, 14(3): 407-417.
- [23] Kim BJ, Fulton AB. The genetic and ocular findings of Alagille syndrome[J]. Semin Ophthalmol, 2007, 22(4): 205-210.
- [24] Crosnier C, Driancourt C, Raynaud N, et al. Mutations in JAGGED1 gene are predominantly sporadic in Alagille syndrome[J]. Gastroenterology, 1999, 116(5): 1141-1148.

(本文编辑: 俞燕)