

论著·临床研究

微绒毛包涵体病一家系临床特点和 MYO5B 基因突变分析

程映¹ 梁红² 蔡娜莉³ 郭丽¹ 黄宇戈³ 宋元宗¹

(1. 暨南大学附属第一医院儿科, 广东 广州 510630;

2. 广州市妇女儿童医疗中心新生儿科, 广东 广州 510623;

3. 广东医科大学附属第一医院儿童医学中心, 广东 湛江 524001)

[摘要] 微绒毛包涵体病(MVID)是MYO5B或STX3基因突变导致的一种常染色体隐性遗传病,以难治性腹泻和营养吸收障碍为主要临床表现。本文探讨1例MVID患儿的临床特征及MYO5B基因突变特点。患儿为21d女婴,因“解稀便20d”收住院。体查发现患儿体重和身长落后,皮肤巩膜黄染;双肺呼吸音清,心音有力;腹部膨隆,腹壁静脉显露,肝脾肋下未触及。血生化结果发现总胆汁酸、胆红素、转氨酶、谷氨酰转肽酶等指标均升高,而血钠、氯、磷和镁水平均降低。血气分析提示代谢性酸中毒。初步诊断先天性腹泻,给予肠外营养及对症支持治疗。患儿腹泻顽固,代谢性酸中毒和电解质紊乱难以纠正,且转氨酶、谷氨酰转肽酶、总胆汁酸、胆红素等胆汁淤积指标持续高于正常。住院1月余自动出院,出院后失访。遗传学分析在患儿MYO5B基因检测到c.1966C>T(p.R656C)和c.310+2Tdup两个突变,分别来源于其母亲和父亲;其中c.310+2Tdup为新的剪接位点突变,最终患儿确诊为MVID。 **[中国当代儿科杂志, 2017, 19(9): 968-974]**

[关键词] 微绒毛包涵体病; MYO5B 基因; 腹泻; 剪接位点突变; 新生儿

Clinical features and MYO5B mutations of a family affected by microvillus inclusion disease

CHENG Ying, LIANG Hong, CAI Na-Li, GUO Li, HUANG Yu-Ge, SONG Yuan-Zong. Department of Pediatrics, First Affiliated Hospital, Jinan University, Guangzhou 510630, China (Song Y-Z, Email: songyuanzong@vip.tom.com)

Abstract: Microvillus inclusion disease (MVID) is an autosomal recessive disorder caused by biallelic mutations in the MYO5B or STX3 gene. Refractory diarrhea and malabsorption are the main clinical manifestations. The aim of this study was to investigate the clinical features and MYO5B gene mutations of an infant with MVID. A 21-day-old female infant was referred to the hospital with the complaint of diarrhea for 20 days. On physical examination, growth retardation of the body weight and length was found along with moderately jaundiced skin and sclera. Breath sounds were clear in the two lungs and the heart sounds were normal. The abdomen was distended and the veins in the abdominal wall were observed. The liver and spleen were not palpable. Biochemical analysis revealed raised serum total bile acids, bilirubin, transaminases and γ -glutamyl transpeptidase while decreased levels of serum sodium, chloride, phosphate and magnesium. Blood gas analysis indicated metabolic acidosis. The preliminary diagnosis was congenital diarrhea, and thus parenteral nutrition was given along with other symptomatic and supportive measures. However, diarrhea, metabolic acidosis and electrolyte disturbance were intractable, and the cholestatic indices, including transaminases, γ -glutamyl transpeptidase, bilirubin and total bile acids, remained at increased levels. One month later, the patient was discharged and then lost contact. On genetic analysis, the infant was proved to be a compound heterozygote of the c.310+2Tdup and c.1966C>T(p.R656C) variants of the gene MYO5B, with c.310+2Tdup being a novel splice-site mutation. MVID was thus definitely diagnosed. **[Chin J Contemp Pediatr, 2017, 19(9): 968-974]**

Key words: Microvillus inclusion disease; MYO5B gene; Diarrhea; Splice-site mutation; Newborn infant

[收稿日期] 2017-06-15; **[接受日期]** 2017-07-26

[基金项目] 国家自然科学基金(81570793)。

[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。

微绒毛包涵体病 (microvillus inclusion disease, MVID, OMIM #251850), 又称为先天性微绒毛萎缩, 是一种常染色体隐性遗传病, 常表现为难治性水样腹泻、营养吸收障碍和生长发育迟缓^[1-3]。MVID可分为早发型和迟发型, 分别表现为出生后第1天和生后3~4月出现症状^[4-5]。Davidson等^[3]在1978年首次报道MVID, 随后由Cutz等^[1]命名。近年研究表明, 90%的MVID由编码Vb型肌球蛋白的MYO5B基因突变导致, 其余由编码突触融合蛋白的STX3基因突变导致^[6]。目前国内外尚无关于本病的流行病学数据。我国学者虽有MYO5B基因突变与胆汁淤积或精神分裂有关的研究发现^[7-8], 但迄今国内文献中仅有1篇关于该基因突变导致MVID的论著^[9]。本研究报道1例经遗传学分析确诊MVID患儿的诊治经过, 为本病确诊提供遗传学依据, 并为后续诊治研究提供参考。

1 资料与方法

1.1 病例介绍

患儿, 女, 21 d, 因“解稀便20 d”入院。患

儿生后2 d开始解稀便, 7~10次/d, 量少, 伴腹胀; 生后7 d仍有腹胀腹泻, 并出现气促、精神反应差, 遂至当地医院住院治疗。胃肠超声示: 右侧腹部局部肠管稍扩张, 腹腔肠管蠕动较快; 血气分析示: 代谢性酸中毒(表1)、电解质紊乱(表2); 生化检查示: 总胆红素、直接胆红素和胆汁酸等指标升高, 提示胆汁淤积性黄疸(表3); 尿常规示: 尿蛋白+、白细胞+、亚硝酸盐+、葡萄糖2+、酮体+、尿胆红素2+、潜血+、尿酸碱度6.0、尿比重1.020; 血遗传代谢病筛查结果示: 多种氨基酸增高。期间给予蒙脱石散止泻, 枯草杆菌二联活菌和布拉氏酵母菌调节肠道功能, 熊去氧胆酸利胆, 更换无乳糖强化中链脂肪酸奶粉喂养, 调节电解质平衡及静脉营养等治疗, 共住院20 d, 肝功能和酸中毒均未见明显改善。为明确病因遂至我科就诊。

患儿系第3胎第2产, 出生胎龄39周, 经阴道分娩出生, 出生时羊水Ⅲ°混浊, 无缺氧窒息史, 1 min、5 min、10 min Apgar评分均为10分, 脐带胎盘、胎膜无异常。出生体重2.85 kg。父母体健, 非近亲结婚, 否认家族类似病史及传染病史。

表1 患儿血气指标的动态改变

血气指标 (参考范围)	日龄 (d)											
	7	8	9	10	11	14	21	22	30	34	41	47
pH (7.35~7.45)	6.96	7.25	7.45	7.44	7.28	7.26	7.61	7.55	7.38	7.33	7.45	7.36
PCO ₂ (35~45 mm Hg)	10.9	13.0	29.2	37.5	28.7	21.1	38.6	33.4	33.8	23.7	26.3	36.6
PO ₂ (80~100 mm Hg)	140	161	51	93	98	77	72	51	66	73	75	63.3
BE (-3~3 mmol/L)	-27.6	-20.9	-3.6	1.6	-12.5	-16.8	14.9	6.2	-0.5	-13.7	-6.2	-4.5
HCO ₃ ⁻ (22~27 mmol/L)	2.3	5.5	19.8	25.3	12.9	9.0	38.9	28.6	19.9	12.2	17.8	21.1

注: [pH] 酸碱度; [PCO₂] 二氧化碳分压; [PO₂] 氧分压; [BE] 剩余碱; [HCO₃⁻] 碳酸氢根。

表2 患儿历次电解质检查结果

电解质指标 (参考范围)	日龄 (d)											
	7	8	9	10	11	14	21	24	30	34	41	47
钾 (3.5~5.3 mmol/L)	3.50	3.54	3.67	2.64	4.86	4.10	3.66	4.34	4.49	5.18	4.36	4.51
钠 (137~147 mmol/L)	146	151	151	152	150	137	130	139	131	129	126	141
氯 (99~110 mmol/L)	116	120	108	111	118	111	85	101	105	102	95	103
磷 (1.45~2.10 μmol/L)	-	-	-	-	-	-	0.73	0.61	-	-	-	-
镁 (0.7~1.1 μmol/L)	2.11	-	-	-	-	-	0.35	0.54	-	-	-	-
钙 (2.0~2.8 mmol/L)	1.50	1.37	1.11	1.14	1.29	1.23	2.55	2.26	1.35	1.27	1.06	1.37

注: - 表示未检测。

表3 患儿历次生化检查结果

生化指标 (参考范围)	日龄 (d)							
	7	11	21	22	30	34	41	47
ALT (5~40 U/L)	23	—	153	131	138	252	125	141
AST (5~40 U/L)	60	—	145	112	115	171	111	120
GGT (8~50 U/L)	95	—	105	120	154	265	218	412
ALP (20~500 U/L)	629	—	231	165	—	—	323	146
TP (65.0~85.0 g/L)	66.2	—	50.5	47.6	49.5	49.2	56.6	69.2
ALB (35.0~55.0 g/L)	57.0	—	34.1	32.3	31.7	32.3	31.3	36.6
GLB (20.0~30.0 g/L)	9.5	—	16.4	15.3	17.8	16.9	25.3	32.6
Tbil (2~19 μmol/L)	225.6	210.3	144.6	141.3	94.9	75.2	53.7	48.8
Dbil (0~6 μmol/L)	78.6	93.6	112.2	114.4	78.8	64.2	41.0	38.1
Ibil (2.6~20.9 μmol/L)	147.0	116.7	32.4	26.9	16.1	11.0	12.7	10.7
TBA (0~10 μmol/L)	15.2	39.6	68.6	66.2	45.2	34.9	15.1	34.7

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。

体格检查: 体重 2.2 kg (< -3 SD), 身长 45 cm (< -2 SD), 头围 33 cm。神志清醒, 反应差, 营养不良貌。皮肤、巩膜黄染, 皮下脂肪 2 mm, 无皮疹及皮下出血点。前囟平软, 大小约 0.5 cm × 0.5 cm。颈软, 双锁骨触诊连续, 双肺呼吸音清, 未闻及干、湿性罗音。心律齐, 心音有力, 未闻及病理性杂音。腹软, 脐部干洁, 腹部膨隆, 腹部静脉显露, 最大腹围为 33 cm, 经脐腹围 31 cm, 腹部无包块。肝脾肋下未触及。移动性浊音 (—), 肠鸣音正常。脊柱、四肢无畸形, 肛门及外生殖器无异常。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: 入院后查血常规大致正常。生化检查发现电解质紊乱 (表 2), 同时胆汁酸、胆红素、转氨酶、谷氨酰转肽酶等胆汁淤积指标均升高 (表 3)。血清锌 5.70 μmol/L (参考值 11.47~25.50 μmol/L)。

1.2 二代测序技术

采集患儿及其父母的 EDTA 抗凝外周血 2 mL, 按照 Blood DNA Mini kit 试剂盒 (杭州新景生物试剂开发有限公司) 说明书提取基因组 DNA。将基因组 DNA 打断, 建立含有与消化系统相关基因 (NEUROG3、SLC26A3、EPCAM、CTLA4、MYO9B、BSND、APC 和 MYO5B 等共 54 个基因) 的全基因组文库, 并对文库样本进行定量, 保证文库样本总量在 3 μg 以上。上述目标基因均用液相捕获试剂盒 (北京迈基诺基

因科技股份有限公司) 捕获, 利用新一代测序仪 IlluminaHiSeq2000 (美国 Illumina 公司) 进行高通量测序。测序平均深度不小于 200 (乘数), 获得原始数据, 进行详细的基因序列生物信息学分析, 找出相关基因的所有突变信息, 同时判断是否具有致病性。

1.3 Sanger 测序验证

根据二代测序技术检测结果, 对患儿及其父母基因组 DNA 进行 Sanger 测序, 验证 MYO5B 基因突变。根据 MYO5B 基因序列 (Ensemble Genome Browser: ENSG00000167306), 运用 Primer Premier 5.0 软件设计引物 (表 4), 由北京迈基诺基因科技股份有限公司合成。聚合酶链反应体系包含 2 × Goldstar Buffer Mix (北京康为世纪生物科技有限公司) 10 μL, 上下游引物 (10 μM) 各 1 μL, DNA 1 μL, 加灭菌双蒸水 7 μL 至反应体系为 20 μL。扩增条件为: 95 °C 预变性 10 min; 随后分为 4 步, 即第 1 步 94 °C 变性 30 s, 64 °C 退火 30 s, 72 °C 延伸 45 s, 共反应 3 个循环; 第 2 步 94 °C 变性 30 s, 62 °C 退火 30 s, 72 °C 延伸 45 s, 共反应 5 个循环; 第 3 步 94 °C 变性 30 s, 60 °C 退火 30 s, 72 °C 延伸 45 s, 共反应 10 个循环; 第 4 步 94 °C 变性 30 s, 58 °C 退火 30 s, 72 °C 延伸 45 s, 共反应 17 个循环; 最后再 72 °C 延伸 5 min。聚合酶链反应产物纯化后, 由北京迈基诺基因科技股份有限公司进行 Sanger 测序。

表 4 MYO5B 基因突变位点的 Sanger 测序引物

突变	引物序列 (5' → 3')	退火温度	片段长度
c.1966C>T	正向: AAGACCTCCTGGACAGCAGAC	60.8℃	392 bp
	反向: GTAACAATAACTACCGCCACCC	59.7℃	
c.310+2Tdup	正向: ACCTTTCAAGGGTCTCAGTGG	60.5℃	394 bp
	反向: TGATTCCAGCTAAGAAGACAGGAC	61.1℃	

1.4 生物信息学分析

应用 Chromas 和 DNAMAN 软件对测序结果进行分析, 并采用 Human Splicing Finder (<http://www.umd.be/HSF3/>)、MaxEntScan (http://genes.mit.edu/burgelab/maxent/Xmaxentscan_scoreseq.html)、NNSplice (http://www.fruitfly.org/seq_tools/splice.html) 和 NetGene2 (<http://www.cbs.dtu.dk/services/NetGene2>) 等在线软件工具, 预测剪接位点变异是否影响前体 mRNA 剪接。

本研究经暨南大学附属第一医院医学伦理委员会批准, 并请患儿父母签署书面知情同意书。

2 结果

2.1 遗传学分析结果

二代测序技术分析消化系统相关的 54 个基因, 在患儿 MYO5B 基因上检测到两个突变 c.1966C>T (p.R656C) 和 c.310+2Tdup (图 1~2)。Sanger 测序结果证实, 患儿为上述突变的复合杂合子, 而父

母分别为以上突变的携带者 (图 3)。前一个突变引起 MYO5B 蛋白 (Vb 型肌球蛋白) 第 656 位氨基酸残基由精氨酸变为半胱氨酸, 是国外文献已报道的致病性突变^[10]。经检索中国知网、万方、维普和 Pubmed 等文献数据库, 以及人类基因突变数据库 (human gene mutation database, HGMD) 和千人基因组计划人群数据库, 证实 c.310+2Tdup 为未报道过的新突变。生物信息学预测结果提示, 该突变对野生型供体位点具有强破坏性, 同时产生了新的剪接供体位点 (野生型 CV 值为 33.94, 突变型 CV 值为 76.01, Δ CV 值为 +123.95%), 从而影响前体 mRNA 剪接, 阻碍 MYO5B 蛋白的正常合成。另外, MaxEntScan、NNSplice 和 NetGene2 软件预测野生型剪接位点得分分别为 10.65、1.00 和 0.99; 而突变型剪接位点得分分别为 -0.66、0.93 和 0.55; 均提示该突变可能影响前体 mRNA 剪接。

根据临床特点及遗传学分析结果, 患儿最终确诊为 MYO5B 基因突变所致的 MVID。

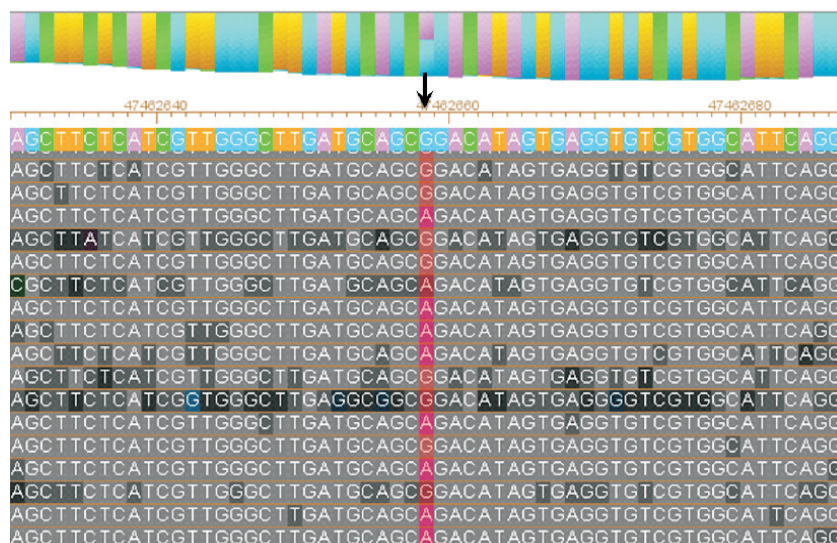


图 1 MYO5B 基因 c.1966C>T 突变的二代测序技术分析结果 箭头所指为 MYO5B 基因模板链第 1966 位点野生型鸟嘌呤 G 部分突变为腺嘌呤 A (c.1966C>T)。

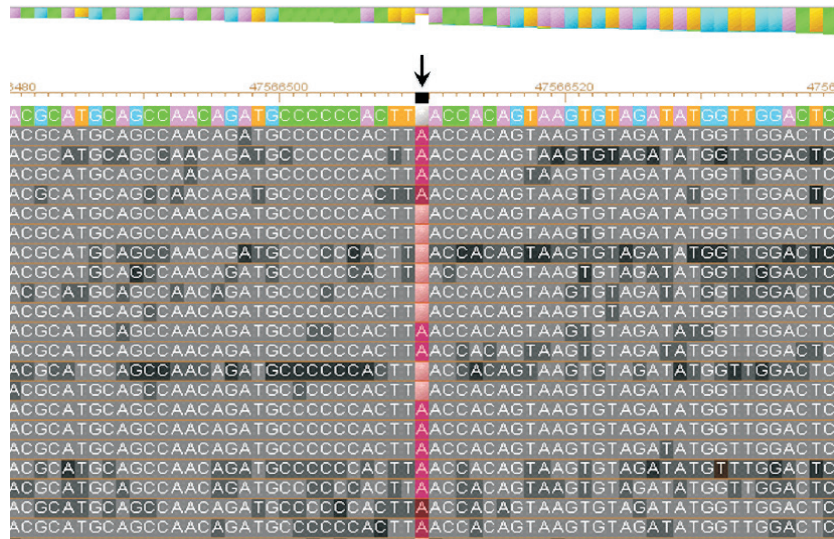


图2 MYO5B 基因 c.310+2Tdup 突变的二代测序分析结果 箭头所指为 MYO5B 基因模板链第 310+2 野生型腺嘌呤 A 部分重复 (c.310+2Tdup)。

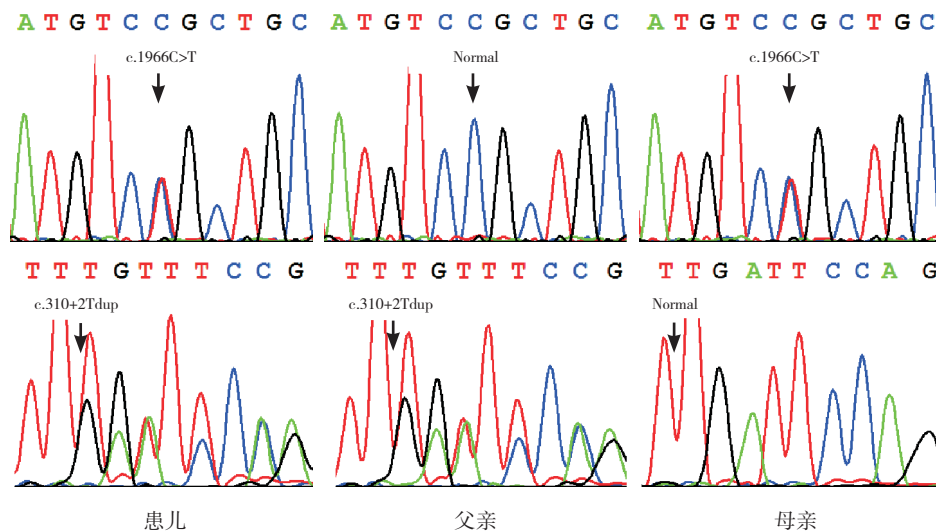


图3 患儿及其父母 MYO5B 基因突变的 Sanger 测序验证结果 患儿为突变 c.1966C>T 和 c.310+2Tdup 的复合杂合子；父亲为 c.310+2Tdup 突变携带者；母亲为 c.1966C>T 突变携带者。

2.2 治疗与结局

患儿以先天性腹泻、电解质紊乱、新生儿高胆红素血症、营养不良收住院。给予无乳糖强化中链脂肪酸奶粉喂养，以及胃肠减压、静脉营养等对症治疗，但疗效欠佳。患儿腹泻顽固，代谢性酸中毒（表1）和电解质紊乱（表2）难以纠正，且转氨酶、GGT、TBA、胆红素等胆汁淤积指标持续高于正常范围（表3）。住院1月余自动出院，出院后失访。

3 讨论

靶向 Panel 高通量测序作为二代测序技术的一种，能够针对性地检测出来源于同一通路结构的多种基因相关疾病，并对临床表现相同的遗传性疾病进行鉴别诊断；是一种低成本、有效、快速的分子诊断方法^[10]。靶向 Panel 高通量测序与 Sanger 测序相结合，100% 覆盖该 Panel 所含基因^[11]。本研究患儿进行多次多项辅助检查均未找到病因，

考虑为遗传性疾病；且仅靠临床特点难以确定致病基因，行二代测序技术分析消化系统疾病相关基因结合 Sanger 测序验证后，发现患儿为 MYO5B 基因突变 c.310+2Tdup 和 c.1966C>T (p.R656C) 的复合杂合子，其父母分别为以上突变的携带者，最终确诊 MVID。

MYO5B 基因位于染色体 18q21.1，含有 40 个外显子和 39 个内含子，基因组全长 372 kb，编码由 1848 个氨基酸组成的 Vb 型肌球蛋白^[4]。Vb 型肌球蛋白可调节肠上皮细胞的膜运输和再循环^[2]；此外，MYO5B 蛋白与 Rab8a、Rab11a 可形成 Rab GTP 酶-MYO5B 复合物，不仅可以转运微绒毛的关键组成部分，促进微绒毛的生长，而且对顶端三磷酸腺苷结合盒转运蛋白（如 BESP 和 MDR3）的转运功能和维持细胞极化有重要作用^[12-16]。MYO5B 基因突变所致的 MVID 中出现的难治性腹泻可能与肠上皮细胞顶端转运蛋白，如 Rab8a、Rab11a 和顶端转运钠氢交换体 3 的错位分布，致使肠上皮细胞的极化和刷状缘完整性受损有关^[12,17]。此外，MYO5B 蛋白在肺、胃、肠和肾等多个组织的上皮细胞均表达^[2]；故 MVID 患者中常有肠外表现，如血尿、肾 Fanconi 综合征、低血磷性佝偻病、糖尿病、精神异常，以及心脏、肺和肝功能异常等^[4]。本例患儿表现为严重而难治性的腹泻、胆汁淤积症、电解质紊乱、代谢性酸中毒，伴尿常规明显异常，符合 MVID 的临床表现。

2008 年，Müller 等^[12]首次报道 MYO5B 基因突变与 MVID 有关。迄今为止，已发现 40 余种突变类型，包括错义、无义、缺失、插入、剪接位点突变等^[3,4,7-9,12,18-20]。根据突变对 Vb 型肌球蛋白结构和功能的影响，可将其分为 5 种类型，包括与肌动蛋白相互作用的错义突变区、核苷酸结合的错义突变区、动力变构重排的错义突变区、蛋白错误折叠的突变区和蛋白质提前终止区^[4]。本研究患儿的 MYO5B 基因突变 c.1966C>T (p.R656C) 位于动力变构重排的错义突变区，会影响 Vb 型肌球蛋白的变构运动重排，致使其动力功能受损^[4,12]。此外，经多个软件预测，剪接位点突变 c.310+2Tdup 可导致前体 mRNA 剪接异常，影响 Vb 型肌球蛋白的正常合成。两个突变共同作用，致使本研究患儿出现 MVID 的一系列临床表现。

大部分 MVID 患者常表现为以正常或低水平

的血清 GGT 为特点的肝内胆汁淤积症，其发生机制可能与肝细胞的 MYO5B/Rab11a 顶端回收内体通路受损，毛细胆管膜上 BSEP 表达改变，以及回肠吸收胆汁酸和肝摄取胆汁酸增多有关^[14]。此外，MVID 患者因长期腹泻，吸收障碍常需要进行肠外营养，而肠外营养可引起胆汁淤积，表现为血清结合胆红素、碱性磷酸酶、转氨酶和 GGT 升高^[21]；故亦有小部分 MVID 患者中血清 GGT 呈高水平。本研究患者已进行肠外营养，且多次进行生化检查，发现刚开始 GGT 水平为轻度增高，后呈上升趋势。GGT 水平的这种改变，考虑为上述因素的混合作用所致。而本研究患者肝内胆汁淤积进行性加重，其原因可能为：MVID 患者的回肠胆汁酸吸收能力呈不同程度的受损^[14]；肠内胆汁酸浓度减低和毛细胆管膜分泌胆汁酸减少，可上调顶端钠依赖性胆汁酸转运蛋白，致使胆汁酸的肠重吸收增加，胆汁酸肝细胞毒性随之增加，加速肝脏疾病进展^[21]。

MVID 预后较差，目前尚无有效的药物治疗，常需行肠外营养和肠移植^[4]。Ruemmele 等^[22]提出早期小肠移植结合结肠移植可明显改善 MVID 患者的预后，提高其生活质量。随后 van Hove 等^[23]提出肠移植之前，进行不完全的小肠切除可改善水和电解质紊乱，从而提高生存率。另外，对于 MYO5B 基因突变造成胆汁淤积者，可给予熊去氧胆酸和部分胆汁分流术治疗，以改善症状^[16]。本研究患儿给予无乳糖并强化中链脂肪酸奶粉喂养，以及胃肠减压、静脉营养和熊去氧胆酸治疗，疗效欠佳，且因患儿出院后失访，其远期预后无法随访观察。

综上所述，本研究报道了 1 例 MVID 患儿的临床表现和实验室检查特点。通过二代测序技术及 Sanger 测序验证，发现其为 MYO5B 基因突变 c.310+2Tdup 和 c.1966C>T 的复合杂合子，其中 c.310+2Tdup 为新的剪接位点突变，从而明确其病因诊断为 MVID。本研究扩展了 MYO5B 基因突变谱，同时为患者分子诊断、临床管理及产前诊断提供了依据。

[参 考 文 献]

- [1] Cutz E, Rhoads JM, Drumm B, et al. Microvillus inclusion disease: an inherited defect of brush-border assembly and

- differentiation[J]. *N Engl J Med*, 1989, 320(10): 646-651.
- [2] Ruemmele FM, Schmitz J, Goulet O. Microvillous inclusion disease (microvillous atrophy)[J]. *Orphanet J Rare Dis*, 2006, 1: 22.
- [3] Davidson GP, Cutz E, Hamilton JR, et al. Familial enteropathy: a syndrome of protracted diarrhea from birth, failure to thrive, and hypoplastic villus atrophy[J]. *Gastroenterology*, 1978, 75(5): 783-790.
- [4] van der Velde KJ, Dhekne HS, Swertz MA, et al. An overview and online registry of microvillus inclusion disease patients and their MYO5B mutations[J]. *Hum Mutat*, 2013, 34(12): 1597-1605.
- [5] Phillips AD, Schmitz J. Familial microvillous atrophy: a clinicopathological survey of 23 cases[J]. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 1992, 14(4): 380-396.
- [6] Michaux G, Massey-Harroche D, Nicolle O, et al. The localisation of the apical Par/Cdc42 polarity module is specifically affected in microvillus inclusion disease[J]. *Biol Cell*, 2016, 108(1): 19-28.
- [7] Qiu YL, Gong JY, Feng JY, et al. Defects in myosin VB are associated with a spectrum of previously undiagnosed low γ -glutamyltransferase cholestasis[J]. *Hepatology*, 2017, 65(5): 1655-1669.
- [8] Chen Y, Tian L, Zhang F, et al. Myosin Vb gene is associated with schizophrenia in Chinese Han population[J]. *Psychiatry Res*, 2013, 207(1-2): 13-18.
- [9] 毛曼, 郭丽, 张占会, 等. 微绒毛包涵体病一家系的表型及遗传学分析[J]. *中华医学遗传学杂志*, 2016, 33(6): 792-796.
- [10] Xue Y, Ankala A, Wilcox WR, et al. Solving the molecular diagnostic testing conundrum for Mendelian disorders in the era of next-generation sequencing: single-gene, gene panel, or exome/genome sequencing[J]. *Genet Med*, 2015, 17(6): 444-451.
- [11] Sun Y, Ruivenkamp CA, Hoffer MJ, et al. Next-generation diagnostics: gene panel, exome, or whole genome?[J]. *Hum Mutat*, 2015, 36(6): 648-655.
- [12] Müller T, Hess MW, Schiefermeier N, et al. MYO5B mutations cause microvillus inclusion disease and disrupt epithelial cell polarity[J]. *Nat Genet*, 2008, 40(10): 1163-1165.
- [13] Engevik AC, Goldenring JR. Trafficking ion transporters to the apical membrane of polarized intestinal enterocytes[J]. *Cold Spring Harb Perspect Biol*, 2017. [Epub ahead of print]
- [14] Girard M, Lacaille F, Verkarre V, et al. MYO5B and bile salt export pump contribute to cholestatic liver disorder in microvillous inclusion disease[J]. *Hepatology*, 2014, 60(1): 301-310.
- [15] Siahianidou T, Koutsounaki E, Skiathitou AV, et al. Extraintestinal manifestations in an infant with microvillus inclusion disease: complications or features of the disease?[J]. *Eur J Pediatr*, 2013, 172(9): 1271-1275.
- [16] Gonzales E, Taylor SA, Davit-Spraul A, et al. MYO5B mutations cause cholestasis with normal serum gamma-glutamyl transferase activity in children without microvillous inclusion disease[J]. *Hepatology*, 2017, 65(1): 164-173.
- [17] Vogel GF, Janecke AR, Krainer IM, et al. Abnormal Rab11-Rab8-vesicles cluster in enterocytes of patients with microvillus inclusion disease[J]. *Traffic*, 2017, 18(7): 453-464.
- [18] Erickson RP, Larson-Thomé K, Valenzuela RK, et al. Navajo microvillous inclusion disease is due to a mutation in MYO5B[J]. *Am J Med Genet A*, 2008, 146A(24): 3117-3119.
- [19] Szperl AM, Golachowska MR, Bruinenberg M, et al. Functional characterization of mutations in the myosin Vb gene associated with microvillus inclusion disease[J]. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 2011, 52(3): 307-313.
- [20] Ruemmele FM, Müller T, Schiefermeier N, et al. Loss-of-function of MYO5B is the main cause of microvillus inclusion disease: 15 novel mutations and a CaCo-2 RNAi cell model[J]. *Hum Mutat*, 2010, 31(5): 544-551.
- [21] Kelly DA. Preventing parenteral nutrition liver disease[J]. *Early Hum Dev*, 2010, 86(11): 683-687.
- [22] Ruemmele FM, Jan D, Lacaille F, et al. New perspectives for children with microvillous inclusion disease: early small bowel transplantation[J]. *Transplantation*, 2004, 77(7): 1024-1028.
- [23] van Hoeve K, Hoffman I, Fusaro F, et al. Microvillus inclusion disease: a subtotal enterectomy as a bridge to transplantation[J]. *Acta Chir Belg*, 2016, 116(6): 333-339.

(本文编辑: 万静)