

论著 · 临床研究

Citrin 缺陷导致的新生儿肝内胆汁淤积症 SLC25A13 基因分析

温鹏强¹ 王国兵¹ 陈占玲² 崔冬¹ 袁泉³ 宋萍³ 陈淑丽³ 廖建湘⁴ 李成荣¹

(1. 深圳市儿童医院儿科研究所, 广东 深圳 518026; 2. 东莞市人民医院内分泌科, 广东 东莞 523018;
3. 深圳市儿童医院遗传代谢病专科, 广东 深圳 518026; 4. 深圳市儿童医院神经内科, 广东 深圳 518026)

[摘要] **目的** Citrin 缺陷导致的新生儿肝内胆汁淤积症 (NICCD) 是一种由 *SLC25A13* 基因突变引起的常染色体隐性遗传病, 临床可表现为肝内胆汁淤积性黄疸、低出生体重、生长迟缓和低蛋白血症等。本研究通过 DNA 测序技术探讨中国 NICCD 患儿 *SLC25A13* 基因突变类型。**方法** 针对 *SLC25A13* 基因的 18 个外显子及其侧翼区碱基序列设计引物, 应用 PCR 技术扩增目的片段。PCR 扩增、纯化后直接测序, 确定其突变类型。IVS16ins3kb 突变则采用巢式 PCR 和 RT-PCR 进行检测。**结果** 发现 7 种 *SLC25A13* 基因突变类型, 包括 851del4、1638ins23、IVS16ins3kb、IVS6 + 5G > A、c. 775C > T (p. Q259X)、c. 1505C > T (p. P502L) 和 c. 1311C > T (p. C437C); 并确认一种复合突变类型 [1638ins23 + IVS16ins3kb]。其中 c. 775C > T (p. Q259X)、c. 1505C > T (p. P502L) 和 c. 1311C > T (p. C437C) 为新发现的基因突变类型。在 20 例 NICCD 患儿中, 6 例为 851del4 纯合突变, 7 例为杂合突变, 另有 7 例为单一突变类型的杂合子。突变类型以 851del4 为主, 占有所有突变类型的 64%; 其次为 1638ins23、IVS16ins3kb 和 IVS6 + 5G > A (分别占 15%、12% 和 6%)。**结论** 851del4 突变在 NICCD 患儿中最为常见。

[中国当代儿科杂志, 2011, 13(4):303-308]

[关键词] Citrin 缺陷病; 新生儿肝内胆汁淤积症; *SLC25A13* 基因; 黄疸; 新生儿
[中图分类号] R722.11 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1008-8830(2011)04-0303-06

SLC25A13 gene analysis in neonates with intrahepatic cholestasis caused by citrin deficiency

WEN Peng-Qiang, WANG Guo-Bing, CHEN Zhan-Ling, CUI Dong, YUAN Quan, SONG Ping, CHEN Shu-Li, LIAO Jian-Xiang, LI Cheng-Rong. Institute of Pediatrics, Shenzhen Children's Hospital, Shenzhen, Guangdong 518026, China (Li C-R, Email: rogasan@gmail.com)

Abstract: Objective Neonatal intrahepatic cholestasis caused by citrin deficiency (NICCD) which resulted from mutation in *SLC25A13* gene can present transient intrahepatic cholestasis, low birth weight, growth retardation, hypoproteinemia and so on. This study aimed to identify the mutation type of NICCD patients by DNA sequencing. **Methods** Twenty children diagnosed as NICCD were consented to enroll in this study. PCR assays were performed to amplify the eighteen exons and its flanking sequences of *SLC25A13* gene, which were defined as the upstream and downstream 50 bp from starting and ending site of the exons. Then the PCR products were purified and followed by automated DNA sequencing. The IVS16ins3kb mutation was detected by nested PCR and RT-PCR. **Results** Seven genetic variations of *SLC25A13*, termed as 851del4, 1638ins23, IVS16ins3kb, IVS6 + 5G > A, c. 775C > T (p. Q259X), c. 1505C > T (p. P502L) and c. 1311C > T (p. C437C), were identified in the subjects, of which c. 775C > T (p. Q259X), c. 1505C > T (p. P502L) and c. 1311C > T (p. C437C) were reported for the first time in NICCD patients. And a compound mutation of [1638ins23 + IVS16ins3kb] was also identified. In 20 patients with NICCD, 6 patients were 851del4 homozygotes, 7 patients were compound heterozygotes, and 7 patients were heterozygotes of single mutation. 851del4 was the major mutation type (64%), followed by 1638ins23 (15%), IVS16ins3kb (12%) and IVS6 + 5G > A (6%). **Conclusions** 851del4 is the major mutation type in Chinese patients with NICCD.

[Chin J Contemp Pediatr, 2011, 13(4):303-308]

Key words: Citrin deficiency; Neonatal intrahepatic cholestasis; *SLC25A13* gene; Jaundice; Neonate

[收稿日期]2010-08-21; [修回日期]2010-12-15
[基金项目] 深圳市医学重点学科专项建设基金。
[作者简介] 温鹏强, 男, 硕士, 助理研究员。
[通信作者] 李成荣, 主任医师。

Citrin 缺陷导致的新生儿肝内胆汁淤积症 (neonatal intrahepatic cholestasis caused by citrin deficiency, NICCD) 是一种常染色体单基因隐性遗传代谢病,系由编码 citrin 蛋白的 *SLC25A13* 基因突变所致,临床症状主要表现为肝内胆汁淤积性黄疸、肝功能异常等。流行病学调查显示中国长江以南地区人群具有很高的 *SLC25A13* 基因突变携带率,尤以湖南、广东两地为甚,提示华南地区可能具有较高的 NICCD 发病率^[1]。本研究拟对我院收治的 NICCD 患儿 *SLC25A13* 基因进行 DNA 序列分析,确定中国 NICCD 患儿基因突变类型。

1 资料与方法

1.1 研究对象

2008 年 6 月至 2010 年 7 月我院收治的 20 例 NICCD 患儿,年龄为 25 d 至 6 个月,其中男 12 例,女 8 例。在留取患儿血标本的同时,采集其父母血 DNA 标本,以确定患儿 *SLC25A13* 基因突变的来源。本研究经医院学术伦理委员会讨论通过并获得家长书面知情同意。另外,选取 50 名健康体检儿童为对照组。NICCD 临床诊断参照文献^[2]:① 新生儿或婴儿期起病,持续黄疸不退,肝酶异常;② 血清总胆红素、直接胆红素和血 AFP 含量增高;③ 低蛋白血症;④ 凝血功能障碍;⑤ 尿气相色谱质谱分析发现半乳糖和/或酪氨酸代谢异常;⑥ 血串联质谱发现瓜氨酸、甲硫氨酸等氨基酸含量增高;⑦ *SLC25A13* 基因热点突变分析异常。另综合国内外研究报道^[3-4],如临床症状符合上述标准,而仅具有 *SLC25A13* 基因单一突变的杂合表型,也可确诊为 NICCD。

1.2 材料

DNA 抽提试剂盒 (Gentra), DNA Marker (TaKaRa 公司), Ex Taq 酶 (TaKaRa 公司), DNA 纯化试剂盒 (TaKaRa 公司), DNA 胶回收试剂盒 (QIAGEN 公司), 红细胞裂解液 (TIANGEN 公司), RNA 抽提试剂盒 (Ambion 公司), 1st Strand cDNA 合成试剂盒 (TaKaRa 公司)。根据 *SLC25A13* 基因 (Genbank ID: NC_000007) 18 个外显子及其侧翼区碱基序列,采用 Primer Premier 5.0 软件设计相应引物 (表 1),部分引物参照文献^[1, 5-6],引物由上海英骏生物技术有限公司合成。

1.3 外显子及其侧翼区碱基突变检测

抽取 EDTA 抗凝外周血 1 mL,用 DNA 抽提试剂盒 (Gentra) 提取 DNA。PCR 反应体系 (总体积 30 μ L): 灭菌双蒸水 21.3 μ L, Buffer 3 μ L, 10 nmol/L

上、下游引物各 1.5 μ L, dNTP 0.5 μ L, Ex Taq 酶 0.2 μ L, DNA 模板 2 μ L。PCR 条件: 94 $^{\circ}$ C 预变性 3 min, 然后 94 $^{\circ}$ C 变性 15 s, 60 $^{\circ}$ C 退火 20 s, 72 $^{\circ}$ C 延伸 20 s, 35 个循环, 最后 72 $^{\circ}$ C 延伸 5 min。PCR 扩增产物经 2% 琼脂糖凝胶中电泳 30 min 后, 溴化乙锭染色, 于凝胶成像系统中观察 PCR 产物特异性。扩增产物经 DNA 纯合试剂盒纯化后, 由上海英骏生物技术有限公司 (AB3730-XL 自动测序仪) 进行 DNA 测序。

表 1 *SLC25A13* 基因外显子及其侧翼区 PCR 扩增所用引物

外显子	引物名称	引物序列 (5'→3')	产物大小 (bp)
1	1 F	TGTCCCTGTCCAGCCACT	396
	1 R	ACCAACCCAGACACGTGAG	
2	2 F	TTTAGAAGCTGCATAAGGAGTC	490
	2 R	GGTACTTTTCAGTAAAGATGGG	
3	3 F	TTGAAGCTGTGGGAGATAATGG	378
	3 R	TGACTTCCTGGTCATTAGAGCA	
4	4 F	CTTCATGGTCAATGCTGTCAT	500
	4 R	GAAGATGTTTGAAGCTGGAGCT	
5	5 F	GCCATTCAATAACAGATTTTAT-CA	252
	5 R	GGCCATACCCCTTTTAACTTTTT	
6	6 F	TGAGGGCTTGTTAGATCAAGAT	467
	6 R	TTACCCAGACAACAAATTAACCT	
7	7 F	CATGATTAGTTGCAGTTGCTTC	406
	7 R	CTAGTTGCCCTTCTTCACCTAA	
8	8 F	TGTGATGTTCACTCATTCCAGT	677
	8 R	GAGCAAATGCCAAATACCTGTT	
9	9 F	AAAGGAGGTTAGGAGGAGGGC	321
	9 R	GGCAACTGCAAGTGAACAGG	
10	10 F	TTCTGTCACCTGTTTTCTGTC	220
	10 R	TTGTCCTTTAACATTTCAAGAT-GG	
11	11 F	TTGGGCTGTAGCAATGTGCC	557
	11 R	CTAGATGCCTCCAGCCTACT	
12	12 F	GGAATGTACTTGGGACTGATG	502
	12 R	TTAGCTGCTACTGCTGTGATG	
13	13 F	GTGTCCTCCCTTCTTAAGCTAT	466
	13 R	TAAACAGAAGCCTTAGTCCAC	
14	14 F	TCATACTTGTAATCCCTAACCG	415
	14 R	CTTCTCCAGGTGTAGAAATGC	
15	15 F	GAATAAATGAGAACTGCCCTCC	492
	15 R	TACCTGTCAAGAACTATCAGC	
16/17	16 F ^b	GGAGCAGACATCTTGCACAC	702
	16 R	GGAGTTGATACATTCTCATCA	
18	18 F	TGCTGCTAATGCTCTGTTGTC	492
	18 R	CCAGGAGGGATGTTCTTTACT	
IVS16ins3kb	Ex14 F ^a	TCAGTGCTCTGTCTGTCGTG	641
	MGC2331 R ^{a,b}	CTTCCCTCACTGCTGATTCTT	
	IVS16ins3kb-F2 ^c	GCAGTTCAAAGCACAGTTAT	
IVS16ins3kb-R2 ^c		GGATTGGAAGCATGGCTCT	471

a: RT-PCR 检测所用引物; b: 巢式 PCR 外引物; c: 巢式 PCR 内引物

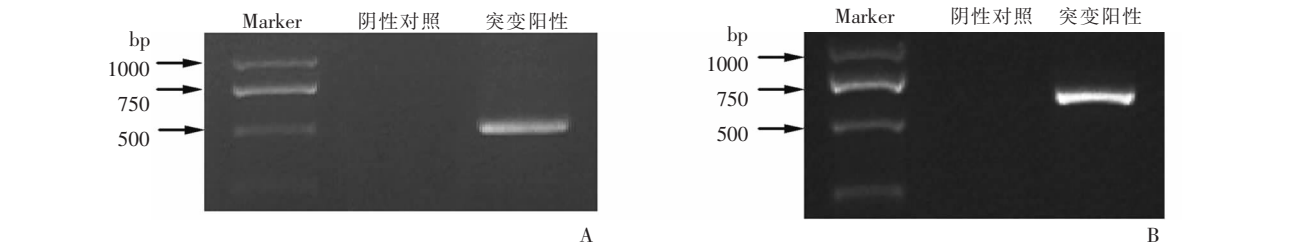


图3 IVS16ins3kb 突变 PCR 检测结果 A:巢式 PCR,产物长度为 471 bp; B:RT-PCR,产物长度为 641 bp。

2.3 籍贯分析

通过对 NICCD 患儿双亲籍贯(表 2)分析,发现 NICCD 患儿籍贯以广东、湖南、四川为主,而且初步观察到广东籍 NICCD 患儿双亲均为梅州或潮汕地区人群(客家语系或潮汕话语系),暂未发现有广州话语系的广东籍患儿。

表 2 NICCD 患儿 SLC25A13 基因突变类型

患儿	突变类型(父源)	突变类型(母源)	籍贯(父/母)
P1	851del4	IVS16ins3kb	湖南/湖南
P8	851del4	851del4	湖南/四川
P9	851del4	?	广东/广东
P21	851del4	?	四川/江西
P33	IVS6 + 5G > A	1638ins23	广东/广东
P36	851del4	IVS16ins3kb	湖南/湖南
P39	IVS6 + 5G > A	1638ins23	广东/广东
P43	851del4	?	四川/河南
P52	IVS16ins3kb	?	河南/河南
P72	851del4	851del4	陕西/广东
P88	851del4	851del4	湖北/广东
P95	851del4	851del4	广东/贵州
P116	?	1638ins23	广东/广东
P119	851del4	851del4	江西/江西
P120	851del4	851del4	重庆/重庆
P140	c. 775C > T*	851del4	四川/四川
P157	?	851del4	广东/广东
P179	?	851del4	广东/广东
P189	[1638ins23 + IVS16ins3kb]	1638ins23	山东/吉林
P197	851del4/c. 1311C > T*	c. 1505C > T*	广东/广东

*:新发突变类型

3 讨论

NICCD 为常染色体单基因隐性遗传病,临床表现为肝内胆汁淤积黄疸,肝功能异常并常伴有高瓜氨酸血症、高乳酸血症、高氨血症、低蛋白血症、半乳糖血症、酪氨酸血症等,该病系编码 citrin 蛋白的 SLC25A13 基因发生突变所致。SLC25A13 基因位于 7q51.3,含 18 个外显子和 17 个内含子,全长约 200 kb,编码含 675 个氨基酸的 citrin 蛋白,最早由日本学者发现并克隆定位^[7-10]。早期报道 NICCD 仅局限于日本流行,后来在亚洲(中国、越南、韩国、以色列等)、欧洲、北美洲相继发现相关病例^[1, 5, 11],

显示在全球地区广泛存在。国外研究表明中国人群 SLC25A13 基因突变携带率以长江为界,呈现“北低南高”的特点,尤以湖南、广东两地区人群 SLC25A13 基因突变携带率最高,提示该地区中国人群可能具有较高的发生率^[1]。本研究发现的 NICCD 患儿大部分来自湖南、广东两地,仅少数患儿为长江以北地方人群,包括陕西、河南、吉林等,其地理分布与文献报道相一致^[1]。此外,籍贯为四川省的 NICCD 患儿有 5 例,占总人数 25%(表 2),表明川籍人群具有较高的 SLC25A13 突变携带率,可能属 NICCD 高危人群。而广东籍 NICCD 患儿父母均为梅州或潮汕地区人群(客家语系或潮汕话语系),暂未发现有广州话语系的广东籍患儿,提示在广东地区尤其是客家人或潮汕人携带 SLC25A13 基因突变的频率会更高。

Kobayashi 等^[12]曾报道有 52 种 SLC25A13 基因突变类型,但未在文献中全部明确列出,推测可能有部分数据未公开发表。综合目前国内外的相关研究,报道确认 45 种 SLC5A13 基因致病突变^[5, 11, 13-15],其中中国人群常见的突变类型为 851del4、1638ins23、IVS6 + 5G > A 和 IVS16ins3kb。本研究同时分析了 SLC25A13 基因外显子及其侧翼区碱基突变和 IVS16ins3kb,发现 NICCD 患儿 SLC25A13 基因突变以 851del4 (21/33,64%) 为主,其次为 1638ins23 (5/33, 15%) 和 IVS16ins3kb (4/33,12%),而且 IVS16ins3kb 突变所占比例不少,比 IVS6 + 5G > A 突变(6%,2/33)所占比例还要高。因此在外显子 DNA 测序结果“阴性”的情况下,有必要考虑是否存在 IVS16ins3kb 突变的可能性。文献报道 IVS16ins3kb 突变是 SLC25A13 基因 16 号内含子内插入一段来源于人 6 号染色体的碱基序列(C6orf68),该突变可用 LA-PCR 和 RT-PCR 进行检测,LA-PCR 检测 IVS16ins3kb 突变引起的基因组片段改变,RT-PCR 检测 IVS16ins3kb 突变引起 mRNA 长度改变^[5]。由于 LA-PCR 对 DNA 模板要求高,PCR 条件比较苛刻,本研究改用巢式 PCR 来

代替 LA-PCR。根据插入序列与原序列设计特异性跨片段引物,应用巢式 PCR 扩增 IVS16ins3kb 突变插入位置上游交接区的 DNA 序列,产物经纯化后直接测序。RT-PCR 和测序结果均证实巢式 PCR 可以很好地鉴定 IVS16ins3kb 突变类型。

本研究首次确认了 3 种新发突变类型和一种复合突变,国内外尚未见有相关突变位点的报道。其中 c. 775C > T (p. Q259X) 和 c. 1505C > T (p. P502L) 为点突变, c. 1311C > T (p. C437C) 为同义突变,复合突变为 [1638ins23 + IVS16ins3kb]。c. 775C > T 突变为无义突变,可使 mRNA 翻译时多肽链合成延伸提前终止,由原本 675 个氨基酸缩短为 258 个氨基酸,造成 citrin 蛋白功能地异常和丧失。c. 1505C > T 为错义突变,可导致位于 citrin 蛋白第 4 跨膜结构 (TM4) 中的第 502 号氨基酸残基由脯氨酸转变为亮氨酸。同源蛋白氨基酸序列比较显示,该序列在不同物种 (从低等到高等生物) 中具有高度保守性,推测 c. 1505C > T 突变影响了 citrin 蛋白膜结构的稳定性,进而导致 citrin 蛋白功能异常。c. 1311C > T (p. C437C) 为同义突变,由于该突变并未引起 citrin 蛋白氨基酸序列的改变,因此推测此突变与本病并无关联。携带 c. 775C > T (p. Q259X) 和 [1638ins23 + IVS16ins3kb] 突变的患儿经去乳糖饮食治疗,黄疸明显消退,肝功能等生化指标逐步恢复正常,预后良好。但上述两种突变类型是否对患儿发展成为成人瓜氨酸血症 II 型 (CTLN2) 产生重要影响,有待进一步研究证实。携带 c. 1505C > T (p. P502L) 突变的患儿经去乳糖饮食治疗后,临床症状未得到明显改善,最终死于肝功能衰竭。因此, c. 1505C > T (p. P502L) 可能与其预后密切相关,属致死突变。另有 7 名 NICCD 患儿属 *SLC25A13* 基因单一突变类型的杂合携带者 (表 2),伴有半乳糖和/或酪氨酸代谢异常,血瓜氨酸、丝氨酸、精氨酸、甲硫氨酸等氨基酸含量增高的生化改变。至于这 7 名患儿其相应 *SLC25A13* 等位基因突变类型,由于本研究仅对 *SLC25A13* 基因外显子及其侧翼区碱基和 IVS16ins3kb 突变进行测序分析,不能对位于内含子区域或者是大片段插入或缺失这两种突变类型进行分析,因此推测这 7 名 NICCD 患儿其相应等位基因突变可能为上述两种突变。目前已报道的 *SLC25A13* 基因突变类型中有 3 种大片段插入或缺失,分别为 IVS16ins3kb, Ex16 + 74_IVS17-32del516 和包括外显子 3 在内的 4.5 kb 片段缺失^[5, 16-17]。据此本研究对上述 7 名患儿进行了 Ex16 + 74_IVS17-32del516 和 4.5 kb 片段缺失这两个突变类

型进行验证实验,以了解其是否存在上述两种突变的可能,但是最终实验结果均未发现异常。因此,上述 7 名 NICCD 患儿 *SLC25A13* 基因突变类型仍有待进一步深入研究。

由于国内对 NICCD 的了解认识相对较晚,中国人群 *SLC25A13* 基因突变类型绝大部分为日本学者或中国学者在日本实验室发现报道。现在国内少数的几个实验室开展 *SLC25A13* 基因的突变分析工作^[13-14, 18-19],发现不少的 NICCD 患者,但新发现的突变类型不多。中国人口基数庞大,民族构成复杂,人口分布不均衡等众多因素决定了在国内将会发现更多的 *SLC25A13* 基因突变类型,尤其是新的突变。

[参 考 文 献]

[1]

Lu YB, Kobayashi K, Ushikai M, Tabata A, Iijima M, Li MX, et al. Frequency and distribution in East Asia of 12 mutations identified in the *SLC25A13* gene of Japanese patients with citrin deficiency[J]. J Hum Genet, 2005, 50(7): 338-346.

[2]

宋元宗,郝虎,牛饲美晴,柳国胜,肖昕,佐伯武顿,等. 疑难病研究—citrin 缺陷导致的新生儿肝内胆汁淤积症[J]. 中国当代儿科杂志,2006,8(2): 125-128.

[3]

Yasuda T, Yamaguchi N, Kobayashi K, Nishi I, Horinouchi H, Jalil MA, et al. Identification of two novel mutations in the *SLC25A13* gene and detection of seven mutations in 102 patients with adult-onset type II citrullinemia[J]. Hum Genet, 2000, 107(6): 537-545.

[4]

Ohura T, Kobayashi K, Tazawa Y, Abukawa D, Sakamoto O, Tsuchiya S, et al. Clinical pictures of 75 patients with neonatal intrahepatic cholestasis caused by citrin deficiency (NICCD)[J]. J Inherit Metab Dis, 2007, 30(2): 139-144.

[5]

Tabata A, Sheng JS, Ushikai M, Song YZ, Gao HZ, Lu YB, et al. Identification of 13 novel mutations including a retrotransposal insertion in *SLC25A13* gene and frequency of 30 mutations found in patients with citrin deficiency[J]. J Hum Genet, 2008, 53(6): 534-545.

[6]

Sinasac DS, Crackower MA, Lee JR, Kobayashi K, Saheki T, Scherer SW, et al. Genomic structure of the adult-onset type II citrullinemia gene, *SLC25A13*, and cloning and expression of its mouse homologue[J]. Genomics, 1999, 62(2): 289-292.

[7]

Kobayashi K, Sinasac DS, Iijima M, Boright AP, Begum L, Lee JR, et al. The gene mutated in adult-onset type II citrullinaemia encodes a putative mitochondrial carrier protein[J]. Nat Genet, 1999, 22(2): 159-163.

[8]

Ohura T, Kobayashi K, Tazawa Y, Nishi I, Abukawa D, Sakamoto O, et al. Neonatal presentation of adult-onset type II citrullinemia[J]. Hum Genet, 2001, 108(2): 87-90.

[9]

Tazawa Y, Kobayashi K, Ohura T, Abukawa D, Nishinomiya F, Hosoda Y, et al. Infantile cholestatic jaundice associated with adult-onset type II citrullinemia[J]. J Pediatr, 2001, 138(5): 735-740.

[10]

Tomomasa T, Kobayashi K, Kaneko H, Shimura H, Fukusato T, Tabata M, et al. Possible clinical and histologic manifestations of adult-onset type II citrullinemia in early infancy[J]. J Pediatr, 2001, 138(5): 741-743.

[11]

Dimmock D, Maranda B, Dionisi-Vici C, Wang J, Kleppe S, Fi-

• 307 •

ermonte G, et al. Citrin deficiency, a perplexing global disorder [J]. Mol Genet Metab, 2009, 96(1): 44-49.

[12] Kobayashi K, Ushikai M, Song YZ. Overview of citrin deficiency; *SLC25A13* mutations and the frequency[J]. 实用儿科临床杂志, 2008, 23(20): 1553-1557.

[13] 宋元宗, 盛建胜, 牛飼美晴, 胡務亮, 张春花, 小林圭子. Citrin 缺陷导致的新生儿肝内胆汁淤积症 *SLC25A13* 基因三个新突变的识别及诊断[J]. 中华儿科杂志, 2008, 46 (64): 411-415.

[14] 刑雅智, 邱文娟, 叶军, 韩连书, 许姗姗, 张惠文, 等. 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[J]. 中华医学遗传学杂志, 2010, 27(2): 180-185.

[15] Song YZ, Li BX, Chen FP, Liu SR, Sheng JS, Ushikai M, et al. Neonatal intrahepatic cholestasis caused by citrin deficiency: clinical and laboratory investigation of 13 subjects in mainland of China [J]. Dig Liver Dis, 2009, 41(9): 683-689.

[16] Ben-Shalom E, Kobayashi K, Shaag A, Yasuda T, Gao HZ, Saheki T, et al. Infantile citrullinemia caused by citrin deficiency with increased dibasic amino acids[J]. Mol Genet Metab, 2002, 77(3): 202-208.

[17] Wong LJ, Dimmock D, Geraghty MT, Quan R, Lichter-Konecki U, Wang J, et al. Utility of oligonucleotide array-based comparative genomic hybridization for detection of target gene deletions [J]. Clin Chem, 2008, 54(7): 1141-1148.

[18] 张绍仁, 王晓红, 朱启镨, 刘丽艳, 王建设. 婴儿肝内胆汁淤积症 *SLC25A13* 基因突变分析[J]. 中国循证儿科杂志, 2008, 3(3): 190-195.

[19] 卢致琨, 刘丽, 李秀珍, 程静, 梅慧芬. 疑似新生儿肝内胆汁淤积症 *SLC25A13* 基因突变检测分析[J]. 中国实用儿科杂志, 2008, 23(9): 675-678.

(本文编辑: 王霞)

· 消息 ·

全国胎儿、婴幼儿发育新进展与早期干预学习班报名通知

为适应儿童保健发展的新趋势——由既往的预防接种、合理营养的"保"健型, 进展到强体健身益智的全面型而举办该学习班。中南大学湘雅二医院儿科学研究所是湖南省重点学科、博士点, 并利用大型综合医院多学科之优势, 集胎儿、婴幼儿保健, 心理卫生, 高危儿监测及早期干预于一体, 具有系统性; 且注重理论联系实际、可操作性与实用性, 安排了婴儿 52 项神经运动检查、婴幼儿智测、婴儿神经发育疗法等操作示范、见习、实习及综合医院儿童保健康复运作模式探讨等。授 I 类学分和《智测证》。该学习班将于 2011 年 7 月 13 ~ 18 日在长沙市举办, 面向全国从事儿科、儿童保健、妇幼保健工作的中高级医护人员。并于 2011 年 7 月 19 ~ 21 日举办新生儿行为神经测定 (NBNA) 学习班, 发两证。通信地址: 湖南省长沙市人民中路 86 号, 湘雅二医院 15 号信箱, 邮编 410011, 联系人: 刘继红、李介民。电子邮箱: min127910@sina.com; 联系电话: 0731 - 85295026(办); 手机 13875991997; 13974877513。

中南大学湘雅二医院儿科学研究所