

doi: 10.7499/j.issn.1008-8830.2018.04.005

论著·临床研究

一例钠牛磺胆酸共转运多肽缺陷病 患儿临床和遗传学分析

李华 邱建武 林桂枝 邓梅 林伟霞 程映 宋元宗

(暨南大学附属第一医院儿科, 广东 广州 510630)

[摘要] 钠牛磺胆酸共转运多肽 (NTCP) 缺陷病是 SLC10A1 基因变异引起的遗传性胆汁酸代谢病。本研究报道一例 NTCP 缺陷病患儿的临床及遗传学特征。患儿, 男, 因皮肤巩膜黄染 3 月余就诊。查体皮肤及巩膜中度黄染, 肝脏肿大; 转氨酶、总胆汁酸及胆红素升高, 以结合胆红素升高为主, 伴 25-OH-VitD 水平降低; 肝组织病理示肝细胞气球样变, 部分肝细胞内淤胆, 肝小叶结构破坏, 汇管区炎性细胞浸润。予醋酸泼尼松抗炎, 以及护肝和补充脂溶性维生素等治疗, 转氨酶和胆红素等逐渐恢复正常, 但胆汁酸水平仍高。17.2 月龄时行 SLC10A1 基因分析, 发现患儿为 c.800C>T (p.Ser267Phe) 突变的纯合子, 其父母均为该变异携带者, 确诊 NTCP 缺陷病。现已随访至 34.3 月龄, 患儿体格及神经行为发育正常, 黄疸消退, 肝脏大小、质地和肝功能均恢复正常, 但胆汁酸仍高。 [中国当代儿科杂志, 2018, 20(4): 279-284]

[关键词] NTCP 缺陷病; SLC10A1 基因; 高胆汁酸血症; 胆汁淤积; 婴儿

Clinical and genetic analysis of a pediatric patient with sodium taurocholate cotransporting polypeptide deficiency

LI Hua, QIU Jian-Wu, LIN Gui-Zhi, DENG Mei, LIN Wei-Xia, CHENG Ying, SONG Yuan-Zong. Department of Pediatrics, The First Affiliated Hospital, Jinan University, Guangzhou 510630, China (Song Y-Z, Email: songyuanzong@vip.tom.com)

Abstract: Sodium taurocholate cotransporting polypeptide (NTCP) deficiency is an inborn error of bile acid metabolism caused by mutations of SLC10A1 gene. This paper reports the clinical and genetic features of a patient with this disease. A 3.3-month-old male infant was referred to the hospital with the complaint of jaundiced skin and sclera over 3 months. Physical examination revealed moderate jaundice of the skin and sclera. The liver was palpable 3.5 cm below the right subcostal margin with a medium texture. Serum biochemistry analysis revealed markedly elevated bilirubin (predominantly direct bilirubin) and total bile acids (TBA), as well as decreased 25-OH-VitD level. On pathological analysis of the biopsied liver tissue, hepatocyte ballooning and cholestatic multinucleate giant cells were noted. The lobular architecture was distorted. Infiltration of inflammatory cells, predominantly lymphocytes, was seen in the portal tracts. In response to the anti-inflammatory and liver protective drugs as well as fat-soluble vitamins over 2 months, the bilirubin and transaminases levels were improved markedly while the TBA kept elevated. Because of persisting hypercholanemia on the follow-up, SLC10A1 gene analysis was performed at his age of 17.2 months. The child proved to be a homozygote of the reportedly pathogenic variant c.800C>T (p. Ser267Phe), while the parents were both carriers. NTCP deficiency was thus diagnosed. The infant was followed up until 34.3 months old. He developed well in terms of the anthropometric indices and neurobehavioral milestones. The jaundice disappeared completely. The liver size, texture and function indices all recovered. However, the hypercholanemia persisted, and the long-term outcome needs to be observed. [Chin J Contemp Pediatr, 2018, 20(4): 279-284]

Key words: NTCP deficiency; SLC10A1 gene; Hypercholanemia; Cholestasis; Infant

[收稿日期] 2018-01-19; [接受日期] 2018-02-23

[基金项目] 国家自然科学基金 (81741080)。

[作者简介] 李华, 女, 硕士, 住院医师。

[通信作者] 宋元宗, 男, 主任医师, 教授。

钠牛磺胆酸共转运多肽 (sodium taurocholate cotransporting polypeptide, NTCP) 缺陷病是位于染色体 14q24.2 的 SLC10A1 基因变异引起的遗传性胆汁酸代谢病。SLC10A1 基因于 1994 年由 Hagenbuch 等克隆, 其编码的 NTCP 蛋白的功能也得以深入研究^[1-2]。SLC10A1 基因包含 5 个外显子, 基因全长 23 kb^[3]。NTCP 由 349 个氨基酸组成, 分子量为 38 kD, 是一种表达于肝细胞基侧膜的转运蛋白, 是参与胆汁酸肠肝循环的重要载体, 可将血浆中的结合胆汁酸盐摄入肝细胞^[1,4-5]。

虽然 SLC10A1 基因被克隆多年, NTCP 的功能也被广泛研究, 但有关 NTCP 缺陷病的报道非常有限, 目前查到国外文献 5 篇^[6-10], 涉及 14 例患者; 国内文献 1 篇, 报道 2 例患者^[11]。这些 NTCP 缺陷病患者均以持续性高胆汁酸血症为突出特点。然而, 本病的遗传方式、流行病学特点尚不明确, 对临床表现的认识仍有待观察和积累, 治疗也缺乏确切的方案。本文报道暨南大学附属第一医院确诊的一例 NTCP 缺陷病患者, 为该病的诊治提供参考。

1 资料与方法

1.1 病例介绍

患者, 男, 3.3 个月, 因发现皮肤及巩膜黄染

3 月余入院。患者生后第 4 天开始出现皮肤及巩膜黄染, 曾在当地医院予蓝光照射, 皮肤黄染减轻出院。出院后黄疸逐渐加重, 2 月龄查血生化 (见表 1) 示转氨酶、胆汁酸及胆红素升高, 以结合胆红素升高为主; 腹部超声示胆囊偏小, 肝脾未见异常; 红细胞葡萄糖-6-磷酸脱氢酶活性正常; 液相串联质谱法血液氨基酸和酰基肉碱谱检测未发现异常; 磁共振水成像肝内外胆管未见明显异常; 上腹部磁共振示肝大、轻度脂肪肝。2.5 月龄时行腹腔镜探查 + 胆道造影 + 肝脏活检术, 发现: 腹腔内少量黄绿色腹水, 双侧鞘状突未闭, 肝脏暗红色、无明显增大、未见肝硬化改变, 可见胆汁淤积, 胆总管存在、胆囊腔及管腔内可见少量墨绿色胆汁; 胆道造影胆总管及肝内胆管显影清晰, 可见副肝管存在, 肝内胆管显示清晰; 肝活检示肝细胞气球样变, 细胞内胆汁淤积, 间质淋巴细胞浸润, 肝内胆管增生不明显。予护肝、茵栀黄等治疗, 黄染减轻出院。出院后黄疸再次加重, 为明确病因至我科就诊。患儿自起病以来, 精神、食纳一般, 睡眠可, 人工喂养, 大小便正常, 体重增长正常。

患儿系第 3 胎第 2 产, 出生胎龄 35 周, 自然分娩出生, 出生体重 2.55 kg (适于胎龄儿), 身长 48 cm, 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。

表 1 患儿实验室检查的动态变化

指标 (参考值)	年龄 (月)																				
	2.1	2.2	2.3	2.8	3.1	3.3*	3.4	3.7	3.9	4.2	4.4	4.6	4.9	5.1	5.3	5.5	7.0	9.8	12.7	23.1	34.3
ALT(5~40 U/L)	145	96	99	298	874	843	400	372	451	319	235	248	151	132	136	208	87	41	27	20	15
AST(5~40 U/L)	209	137	136	248	917	1295	646	631	701	898	926	683	417	379	454	394	140	53	50	50	43
GGT(8~50 U/L)	126	-	-	126	61	69	58	61	54	55	61	66	75	82	86	71	45	31	14	15	14
ALP (20~500 U/L)	755	752	835	554	703	1435	1032	940	769	688	557	515	430	424	397	368	497	399	460	301	306
TBA(0~10 μmol/L)	105	-	128	133	212	172	153	162	154	158	242	192	342	254	277	244	194	108	32	165	159
Tbil(5.1~23 μmol/L)	148	-	128	126	203	257	205	216	218	249	224	185	140	127	104	72	13	5	5	3	5
Dbil(0.6~6.8 μmol/L)	113	-	105	100	170	192	159	166	168	183	174	145	111	102	83	59	9	2	3	1	2
Ibil(1.7~17 μmol/L)	34.9	-	33	26.3	33.1	64.9	46	49.7	50.1	66.4	50.4	40.5	29	25.1	20.9	13.5	4.7	3.3	1.9	3.1	3.2
TP(65~85 g/L)	52.4	-	-	64.6	54	64.9	58.8	65	64.1	70.4	63.3	66.7	71.8	74.2	71.2	61.8	61.5	65.9	67.3	62.6	71.5
ALB(40~55 g/L)	41.9	-	-	42.9	39.4	23.3	19.9	22	21.2	22.2	19.7	20.7	23.5	23.8	22.5	42.5	44.3	43.1	47.8	47.2	44.7
GLB(20~40 g/L)	10.5	-	-	21.7	14.6	41.6	38.9	43	42.9	48.2	43.6	46	48.3	50.4	48.7	19.3	17.2	22.8	19.5	15.4	26.8
25-OH-VitD(30~100 ng/mL)	-	-	-	-	-	9.2	4.1	5.1	4	5.1	5.4	6.6	6.5	7	57.4	97.4	773	112	68.5	2.5	52.7

注: * 示我院首诊时年龄。- 表示未检测。[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; [TBA] 总胆汁酸; [Tbil] 总胆红素; [Dbil] 结合胆红素; [Ibil] 非结合胆红素; [TP] 总蛋白; [ALB] 白蛋白; [GLB] 球蛋白; [25-OH-VitD] 25-OH-维生素 D。

体格检查：体重 6.2 kg (-1.2 SD)，身长 60 cm (-1.5 SD)，头围 39 cm (-1.6 SD)。神清，反应可，发育正常，营养中等。全身皮肤及巩膜中度黄染，无皮疹及出血点，浅表淋巴结未触及。头颅五官未见畸形。前囟平软，约 2 cm × 2 cm。双肺呼吸音清，未闻及干湿啰音。心律齐，心音有力，未闻及病理性杂音。腹平软，右上腹壁可见一手术疤痕，肝右肋下 3.5 cm、质地中等，脾肋下未触及。脊柱、四肢无畸形。腹壁、膝腱和跟腱等生理反射可引出，布氏、克氏和巴氏征均阴性。肛门及外生殖器无异常。辅助检查：血、尿、粪常规正常；生化（见表 1）示结合胆红素升高，呈典型胆汁淤积性黄疸改变；血清 25-OH-VitD 降低；肝炎病毒(-)；梅毒、结核、HIV 抗体均阴性。肝脏病理切片会诊（见图 1）：肝细胞气球样变，多核巨细胞易见，部分细胞见淤胆现象，肝小叶结构破坏，见点状坏死，汇管区炎性细胞浸润。SLC25A13 基因高频突变筛查未检测到 c.851_854del4、c.1638_1660dup、IVS6+5G>A 和 IVS16ins3kb 等 4 种希特林缺陷病相关的高频突变^[12-14]。

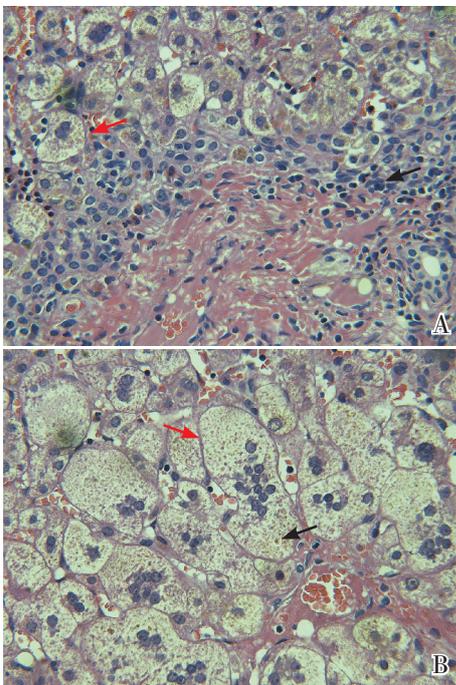


图 1 肝脏组织病理检查（苏木素-伊红染色，放大倍数 ×400） A：门管区周围炎症细胞浸润，以淋巴细胞为主（如黑色箭头所指）。肝细胞胞浆疏松，部分呈气球样变（如红色箭头所指）。B：多核巨细胞易见（如红色箭头所指），其内可见胆色素沉积（如黑色箭头所指）。

1.2 SLC10A1 基因 Sanger 测序

用 Blood DNA Minikit 试剂盒（Simgen 公司，中国）提取患儿及父母基因组 DNA，采用聚合酶链式反应（polymerase chain reaction, PCR）对 SLC10A1 基因的 5 个外显子及其侧翼序列进行扩增。扩增引物根据 SLC10A1 基因序列，运用 Premier 5.0 软件设计（上海立菲生物技术有限公司合成）。PCR 反应体系及温度条件参考文献^[10]。PCR 产物经 2% 琼脂糖凝胶电泳分离，目的条带使用切胶纯化试剂盒（Qiagen）从胶中回收。将纯化的 PCR 产物进行测序（英潍捷基上海贸易有限公司）。应用 Chromas 软件对测序结果进行分析，并应用 DNAMAN 软件与 SLC10A1 基因组参考序列进行比对。

1.3 聚合酶链式反应-限制性片段长度多态性分析

采用聚合酶链式反应-限制性片段长度多态性（polymerase chain reaction restriction fragment length polymorphism, PCR-RFLP）验证 SLC10A1 基因型，其原理参考文献^[8]。PCR 正向和逆向引物（上海立菲生物技术有限公司合成）分别是 5'-CCAGTTCCTCTGAGTGTATGTG-3' 和 5'-GCAGGCTCAGGTCTAATATTGG-3'。扩增反应体系及温度条件参考文献^[10]。酶切反应体系：PCR 扩增产物 10 μL，灭菌双蒸水 18 μL，10 × Buffer B 2 μL，Hph I 酶 1 μL，混合离心后 37 °C 温水浴 2 h。酶切后产物经 3% 琼脂糖凝胶电泳分离，使用凝胶成像仪观察目的条带。

1.4 全基因组测序

为排除 ATP8B1、ABCB11、VPS33B、AMACR、HSD17B4 等其它 50 种影响胆汁酸代谢的基因突变^[8]，进一步采集患儿静脉血，提取 DNA，纯化得到富集的 DNA 文库后进行全基因组测序分析（深圳华大基因科技有限服务公司检测）。对测序产生的原始数据去接头、过滤 50% 的低质量序列，使 Q20 值达 93.33%，以保证质控。最后进行基因序列生物信息学分析，找出致病基因及其变异性质。变异命名采用人类基因组变异协会（<http://www.hgvs.org>, HGVS）命名法，变异意义参考 Ensemble 数据库（<http://www.ensembl.org>）。

1.5 错义变异致病性的生物信息学预测

错义突变的致病性通过 PolyPhen-2 (<http://genetics.bwh.harvard.edu/pph2/>)、MutationTaster (<http://mutationtaster.org/MutationTaster/index.html>) 和 SIFT (<http://sift.jcvi.org/>) 3种软件进行预测。对错义位点的氨基酸行保守性分析。人 SLC10A1 基因编码蛋白的氨基酸序列从 Ensembl 数据库获取, 采用 Ensembl BLAST/BLAT 软件 (<http://asia.ensembl.org/Multi/Tools/Blast?db=core>) 与其他物种的同源氨基酸序列进行比对。

本研究获医院伦理委员会批准及患儿父母知情同意。

2 结果

2.1 遗传学分析结果

SLC10A1 基因 Sanger 测序 (图 2) 发现患儿为 c.800C>T (p.Ser267Phe) 变异的纯合子, 其父母均为该变异的携带者。

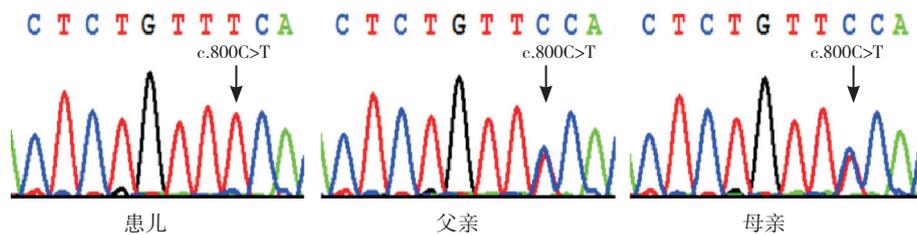


图 2 患儿及其父母 SLC10A1 基因 Sanger 测序图 患儿为 c.800C>T (p.Ser267Phe) 变异的纯合子, 其父母均为该变异的携带者。变异位点如箭头所示。

采用 Hph I 限制性内切酶对 PCR 产物进行酶切, 酶切产物经 3% 琼脂糖凝胶电泳分离并观察目标条带, 该变异产生了 164 bp 和 65 bp 两个新条带,

说明患儿为 c.800C>T (p.Ser267Phe) 变异的纯合子, 其父母均为同一变异的携带者。见图 3。

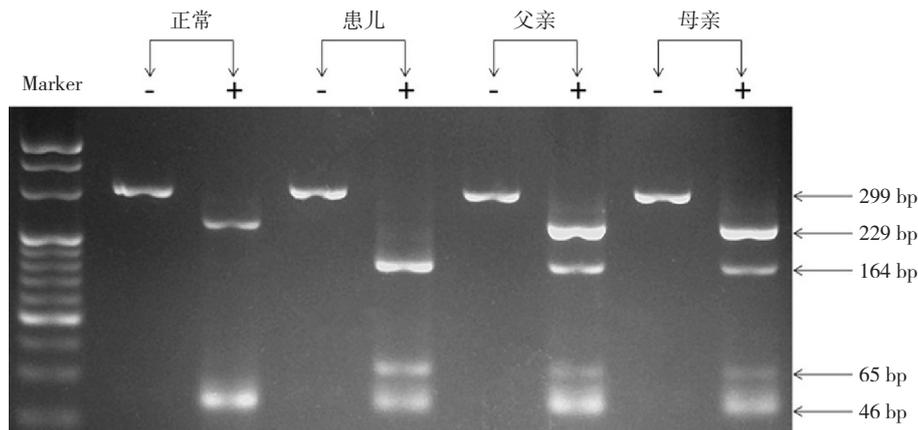


图 3 患儿及其父母 SLC10A1 基因 PCR-RFLP 分析凝胶电泳 患儿为 c.800C>T(p.Ser267Phe) 变异的纯合子, 其父母均为该变异的携带者。

全基因组测序未发现影响胆汁酸稳态的其它 50 种遗传病致病基因的插入、缺失、经典剪接位点变异等致病性变异, 虽然 SLC01B1 基因检出 1 个无义突变, AKR1D1 和 CFTR 基因检出 3 个错

义突变, 然而其相关疾病在临床表型、遗传方式等方面均与本患儿临床和实验室表现不相符, 见表 2。进一步对 3 个错义突变采用 PolyPhen-2、MutationTaster 和 SIFT 软件进行致病性预测, 其中

AKR1D1 基因的 c.797G>A (p.R266Q) 变异虽三个软件的预测结果分别为可能致病、致病和影响蛋白质功能,但其表型为先天性胆汁酸合成障碍 2 型,主要表现为胆汁淤积性黄疸,脂肪、脂溶性维生素吸收障碍,血清转氨酶升高,但血清总胆汁酸

正常甚至降低,而 γ - 谷氨酰转肽酶水平不高,与本患儿的临床和生化表型特征不符;其余 2 个错义变异软件预测结果均无致病性且变异位点的氨基酸不保守。

表 2 全基因组测序发现的胆汁酸代谢相关基因的变异类型

基因	位置	变异类型	变异位点	表型	遗传方式	基因型
AKR1D1	7q33	错义	c. 674 G>A(p.S225N) c.797 G>A(p.R266Q)*	先天性胆汁酸合成障碍 2 型	AR	杂合
CFTR	7q31.2	错义	c.1251C>A(p.N417K)	先天性双侧输精管缺失	AR	杂合
				囊性纤维化	AR	杂合
				汗液高氯化物不伴囊性纤维化	—	杂合
				伴或不伴支气管扩张的汗液高氯化物症	AD	杂合
				新生儿高胰蛋白酶症	—	杂合
				特发性胰腺炎	AD	杂合
SLCO1B1	12p12.1	无义	c.1877T>A(p.L626X)	高胆红素血症	DR	杂合

注: [AD] 常染色体显性遗传; [AR] 常染色体隐性遗传; [DR] 双基因隐性遗传; [-] 未知; * 表示已报道。

2.2 诊治经过与结局

根据患儿病史、临床表现及实验室检查,诊断为胆汁淤积症,结合肝脏组织病理,予醋酸泼尼松抗炎及护肝、补充脂溶性维生素等治疗,转氨酶和胆红素等逐渐恢复正常,但 TBA 水平继续维持高水平,考虑 NTCP 缺陷病,于 17.2 月龄时行 SLC10A1 基因分析得以确诊。确诊后未予特殊治疗。目前已经随访至 34.3 月龄,体重 13 kg (-1.3 SD)、头围 48 cm (-1.3 SD)、身长 91 cm (-2 SD),智力发育正常,黄疸消退,肝脏大小、质地和肝功能均恢复正常,胆汁酸仍高(表 1)。

3 讨论

NTCP 缺陷病最突出的特征为血浆总胆汁酸显著并持续性升高,并与其他肝功指标变化不同步、不平行,部分患者在婴儿期尤其是新生儿期表现为胆汁淤积性黄疸。本例患儿主要特点为迁延性黄疸(结合胆红素升高为主)、胆汁酸增高伴肝脏肿大,肝脏病理发现大量多核巨细胞,部分肝细胞内胆色素沉积,因此肝内胆淤积症诊断成立。患儿经腹腔镜探查排除了胆道梗阻;液相串联质谱法血液氨基酸检测和酰基肉碱谱检测未发现异常;肝炎病毒、梅毒、结核、HIV 抗体均阴性,

不支持这些病原体感染引起的胆汁淤积;新生儿期起病的黄疸需要排除遗传性胆汁淤积,但 Sanger 测序对 SLC25A13 基因 4 个高频突变位点进行筛查未发现致病突变,不支持希特林缺陷病;而且患儿缺乏皮肤瘙痒、脂肪泻等其他胆汁淤积的临床表现,高胆汁酸血症与其他肝功能指标的变化趋势不同步,这些特点与 NTCP 缺陷病的特征性表现类似^[6]。SLC10A1 基因变异分析发现患儿为已报道^[7-10]的致病性变异 c.800C>T (p.Ser267Phe) 纯合子,且全基因组测序未检测到其它胆汁酸代谢相关基因存在变异,从而确诊 NTCP 缺陷病。

肝脏摄取胆汁酸主要由位于肝细胞基侧膜的钠依赖和非钠依赖性转运蛋白介导^[15]。非钠依赖的转运蛋白有机阴离子转运多肽(organic anion transporting polypeptides, OATPs)是一个包含多种蛋白质的超级家族,其中 OATP1B1 和 1B3 两个成员以异二聚体形式表达在肝细胞基侧膜,主要负责摄取血浆胆红素,尤其是直接胆红素,同时也具备胆汁酸摄取功能^[16]。钠依赖性转运蛋白即为 SLC10A1 基因编码的 NTCP,主要将结合胆汁酸从血浆转运到肝细胞。由于 SLC10A1 基因突变,NTCP 缺陷病患者肝细胞钠依赖性胆汁酸摄取功能受损,致使血浆胆汁酸明显升高,继而通过 OATP1B1/1B3 以非钠依赖性方式转运入肝细胞,

一方面加重了 OATP1B1/1B3 摄取胆汁酸的负担, 另一方面竞争性抑制其摄取胆红素的功能, 从而导致胆红素尤其是直接胆红素升高^[8,10-11]。

目前已报道的 NTCP 缺陷病患者有 25-OH-VitD 降低的倾向。Vaz 等^[6]报道的首例儿童 NTCP 缺陷病患者存在 25-OH-VitD 降低。Liu 等^[7]报道的 8 例 SLC10A1 基因 p.Ser267Phe 纯合子突变患者均存在 25-OH-VitD 降低, 并且排除了肠道疾病引起的肠吸收不良等原因。本例患儿在婴儿期 25-OH-VitD 也降低。NTCP 缺陷病患者 25-OH-VitD 降低可能与肠道内胆汁酸减少和 / 或活性不足导致膳食脂肪溶解和脂溶性维生素吸收减少有关。

NTCP 缺陷病目前尚缺乏确切的治疗手段, 长期高胆汁酸血症的远期影响尚不清楚。但 NTCP 缺陷病以结合胆汁酸升高为主, 而血浆中结合胆汁酸的有害性远低于游离胆汁酸^[17]。因此, 本病的高胆汁酸血症是否需积极处理, 尚需进一步研究。

总之, 本研究首次提供了 NTCP 缺陷病患者存在胆汁淤积症的病理学依据。本文患儿以持续性高胆汁酸血症为突出表现, 在婴儿早期具有较典型胆汁淤积症的临床、生化和病理学特点, SLC10A1 基因型为高频变异 p.Ser267Phe 的纯合子。本研究进一步丰富了对 NTCP 缺陷病患者表型特征的认识, 对于该病的诊断和治疗具有一定的参考价值。

[参 考 文 献]

[1] Hagenbuch B, Meier PJ. Molecular cloning, chromosomal localization, and functional characterization of a human liver Na⁺/bile acid cotransporter[J]. *J Clin Invest*, 1994, 93(3): 1326-1331.

[2] Hallén S, Mareninova O, Branden M, et al. Organization of the membrane domain of the human liver sodium/bile acid cotransporter[J]. *Biochemistry*, 2002, 41(23): 7253-7266.

[3] Shiao T, Iwahashi M, Fortune J, et al. Structural and functional characterization of liver cell-specific activity of the human sodium/taurocholate cotransporter[J]. *Genomics*, 2000, 69(2): 203-213.

[4] Hagenbuch B, Dawson P. The sodium bile salt cotransport

family slc10[J]. *Pflugers Arch*, 2004, 447(5): 566-570.

[5] Anwer MS, Stieger B. Sodium-dependent bile salt transporters of the SLC10A1 transporter family: more than solute transporters[J]. *Pflugers Arch*, 2014, 466(1): 77-89.

[6] Vaz FM, Paulusma CC, Huidekoper H, et al. Sodium taurocholate cotransporting polypeptide (SLC10A1) deficiency: conjugated hypercholanemia without a clear clinical phenotype[J]. *Hepatology*, 2015, 61(1): 260-267.

[7] Liu R, Chen C, Xia X, et al. Homozygous p.Ser267phe in SLC10A1 is associated with a new type of hypercholanemia and implications for personalized medicine[J]. *Sci Rep*, 2017, 7(1): 9214.

[8] Deng M, Mao M, Guo L, et al. Clinical and molecular study of a pediatric patient with sodium taurocholate cotransporting polypeptide deficiency[J]. *Exp Ther Med*, 2016, 12(5): 3294-3300.

[9] Van Herpe F, Waterham HR, Adams CJ, et al. NTCP deficiency and persistently raised bile salts: an adult case[J]. *J Inher Metab Dis*, 2017, 40(3): 313-315.

[10] Qiu JW, Deng M, Cheng Y, et al. Sodium taurocholate cotransporting polypeptide (ntcp) deficiency: Identification of a novel SLC10A1 mutation in two unrelated infants presenting with neonatal indirect hyperbilirubinemia and remarkable hypercholanemia[J]. *Oncotarget*, 2017, 8(63): 106598-106607.

[11] 宋元宗, 邓梅. 疑难病研究—牦牛磺胆酸共转运多肽缺陷病表现为婴儿早期胆汁淤积性黄疸 [J]. *中国当代儿科杂志*, 2017, 19(3): 350-354.

[12] 宋元宗, 牛饲美晴, 盛建胜, 等. 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 [J]. *中华儿科杂志*, 2007, 45(6): 408-412.

[13] Lu YB, Kobayashi K, Ushikai M, 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.

[14] Tabata A, Sheng JS, Ushikai M, 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.

[15] Van Dyke RW, Stephens JE, Scharschmidt BF. Bile acid transport in cultured rat hepatocytes[J]. *Am J Physiol*, 1982, 243(6): G484-G492.

[16] Hagenbuch B, Meier PJ. The superfamily of organic anion transporting polypeptides[J]. *Biochim Biophys Acta*, 2003, 1609(1): 1-18.

[17] Ferdinandusse S, Denis S, Dacremont G, et al. Toxicity of peroxisomal c27-bile acid intermediates[J]. *Mol Genet Metab*, 2009, 96(3): 121-128.

(本文编辑: 俞燕)