

综述

新生儿高胆红素血症与基因多态性研究进展

何翠红 综述 屈艺 审校

(四川大学华西第二医院儿科 / 出生缺陷与相关妇儿疾病教育部重点实验室, 四川 成都 610041)

[摘要] 高胆红素血症是一种新生儿普遍存在的疾病,也是新生儿生后第1周住院的主要原因,该病主要由胆红素产生与消除的不平衡所致。尿苷二磷酸葡萄糖醛酸转移酶1、有机阴离子转运载体2、血红素氧合酶1及胆绿素还原酶A在胆红素代谢过程中扮演至关重要的角色。这些酶的编码基因突变与高胆红素血症的关系越来越多地被认识。该文就常见胆红素代谢酶的基因多态性与高胆红素血症的相关研究进展进行总结。

[中国当代儿科杂志, 2020, 22(3): 280-284]

[关键词] 新生儿高胆红素血症; 胆红素代谢酶; 基因多态性

Research advances in neonatal hyperbilirubinemia and gene polymorphisms

HE Cui-Hong, QU Yi. Department of Pediatrics, West China Second University Hospital/Key Laboratory of Birth Defects and Related Diseases of Women and Children (Sichuan University), Ministry of Education, Chengdu 610041, China (Email: quyi712002@163.com)

Abstract: Hyperbilirubinemia is a prevalent disease in neonates and is also a main reason for hospitalization within the first week after birth, and this disease is mainly caused by the imbalance between production and elimination of bilirubin. Uridine diphosphate glucuronosyltransferase 1A1 (UGT1A1), organic anion transporter polypeptide 2 (OATP2), heme oxygenase 1 (HO-1), and biliverdin reductase A (BLVRA) play crucial roles in the metabolism of bilirubin. More and more studies have revealed the association between the variation of the encoding genes for these enzymes and hyperbilirubinemia. This article reviews the research advances in the association between the gene polymorphisms of bilirubin metabolic enzymes and hyperbilirubinemia.

[Chin J Contemp Pediatr, 2020, 22(3): 280-284]

Key words: Neonatal hyperbilirubinemia; Bilirubin metabolic enzyme; Gene polymorphism

高胆红素血症是早产儿和足月儿出生后2周内最常见的问题之一,主要是因为体内胆红素产生与消除不平衡所致^[1]。据报道,大约60%的足月儿和80%的早产儿在生后第1周出现黄疸^[2]。其最初主要表现为皮肤黏膜及巩膜黄染,在无早产、败血症或溶血性疾病等情况下,通常在1周内消退。低浓度的胆红素不仅无害,而且还具有一定的抗氧化^[3-4]及免疫调节作用^[5],但高浓度胆红素可能造成胆红素脑病,幸存者可能遗留中枢神经系统后遗症。据报道,澳大利亚每10万名活产新生儿中有0.4~2.7例发生新生儿胆红素脑病^[6]。在2016年,每10万名活产新生儿就有1309人死

于新生儿高胆红素血症,在全球新生儿出生第1周死亡的所有原因中排名第七^[7],是一种病死率较高的新生儿疾病。

胆红素是血红蛋白分解过程中的最终产物,约80%来自红细胞,20%由其他含血红素的蛋白转换而来。衰老红细胞被网状内皮系统破坏后,释放出血红蛋白,随后被分解为血红素和球蛋白,血红素氧合酶1(heme oxygenase 1, HO-1)将血红素转化为胆绿素,胆绿素再被胆绿素还原酶A(biliverdin reductase A, BLVRA)还原为胆红素。胆红素进入血液循环,与白蛋白结合,运送到肝脏,与肝脏表面的有机阴离子转运蛋白家

[收稿日期] 2019-10-18; [接受日期] 2020-02-09

[基金项目] 国家自然科学基金(81771634; 81971428); 国家临床重点专科基金(1311200003303)。

[作者简介] 何翠红,女,硕士,住院医师。Email: quyi712002@163.com。

族成员2 (organic anion transporter polypeptide 2, OATP2) 结合, 进入肝脏。进入肝细胞后, 尿苷二磷酸葡萄糖醛酸转移酶 1A1 (uridine diphosphate glucuronosyltransferase 1A1, UGT1A1) 将结合胆红素转化为单葡萄糖和二葡萄糖醛酸化胆红素, 随胆汁排入肠道。虽然黄疸的确切病因仍不清楚, 但国内外研究越来越支持遗传因素参与黄疸的发生发展。本文总结了常见胆红素代谢酶 UGT1A1、OATP2、HO-1、BLVRA 基因在新生儿高胆红素血症中的研究进展。

1 UGT1A1

UGT1A1 是胆红素偶联的关键酶。其编码基因定位于人 2 号常染色体长臂 37 区 8 带 (2q37), 是由第 1 外显子和 4 个共同外显子 (2~5) 组成的复合体。UGT1A1 基因多态性主要发生在编码区外显子、启动子, 此外突变还可以发生在远端加强序列、内含子及剪接位点等。UGT1A1 基因突变导致酶结构或功能缺陷, 引起葡萄糖醛酸化减少或缺失, 进而引发高胆红素血症。UGT1A1 基因是目前黄疸研究最多的基因。迄今为止已发现 150 多个突变位点。其中 UGT1A1 基因编码区第 1 外显子 G211A、启动子 TATA 盒及远端加强序列的苯巴比妥反应增强元件 (phenobarbital responsive enhancer module, PBREM) 突变引起人们广泛关注。

UGT1A1 基因编码区的第 1 外显子 G211A 是亚洲地区主要突变类型, 即基因 211 位点处的碱基 G 突变成 A, 导致 71 位氨基酸由非极性甘氨酸转化为极性精氨酸 (G71R/Gly71Arg)。与野生型相比, 该基因突变导致 UGT1A1 酶活性降低约 70%。UGT1A1 基因多态性在多国人群中得到了广泛的研究, 不同种族间的研究结论也不尽相同。国内外大量研究发现 G211A 突变是发生新生儿高胆红素血症的危险因素, 且与黄疸严重程度密切相关^[8-17]。但也有个别研究不支持^[18-19]。Yu 等^[20]的荟萃分析发现, G211A 突变显著增加新生儿高胆红素血症的风险, 但未行种族亚组分析。而 Mehrad-Majid 等^[21]的荟萃分析纳入了 31 篇原始研究, 涉及 32 个人群, 发现 G211A 突变是白种人和亚洲人新生儿高胆红素血症的危险因素。但由于仅有 5 篇研究对象是白种人, 对白种人的研究需

要更大样本的流行病学研究来更准确地调查这种基因多态性在白种人新生儿高胆红素血症发展中的作用。此外, 环境因素被认为共同参与高胆红素血症的发生发展。Yang 等^[9]发现 G211A 突变与母乳喂养之间存在显著的基因-环境相互作用。Maruo 等^[22]以日本早产儿为研究对象, 表明母乳性黄疸患儿中, G211A 纯合突变是重要的致病因素, 且可能是其潜在的发病机制。另 1 项研究发现 G211A 突变仅是喂养不足的婴儿发生黄疸的危险因素^[23]。国内外大多数研究支持 G211A 突变与黄疸发生、黄疸严重程度有关, G211A 突变检测有望成为新生儿高胆红素血症的早期诊断方法, 也有可能成为预测黄疸程度的标志物。

UGT1A1 基因启动子区的 TATA 盒是精确调节转录起始的 DNA 序列, 即 A (TA)_nTAA。TA 重复序列与 UGT1A1 活性相关。TA 重复序列越多, UGT1A1 的转录活性越低。在白种人中, 最常见的基因突变是在 UGT1A1 基因的 TATA 盒序列中插入 TA, 形成 1 个 A (TA)₇TAA 而不是正常的 A (TA)₆TAA 序列, 也是目前报道最多的突变, 其他少见突变也包括 A (TA)₅TAA、A (TA)₈TAA, 主要见于非洲人群。(TA)₇TAA 也叫 UGT1A1*28, 其等位基因的频率因种族而异, 非洲裔和欧洲裔等位基因频率最高, 亚洲裔等位基因频率最低^[24]。通过对罗马尼亚人群的研究, 发现在临床怀疑 Gilbert 综合征的患者中, UGT1A1*28 多态性与高胆红素血症有很强的相关性^[24]。Mazur-Kominek 等^[25]研究也发现, UGT1A1*28 多态性与胆红素升高存在显著关系, UGT1A1*28 和男性新生儿似乎更容易发生黄疸。Halis 等^[16]研究结果显示, UGT1A1*28 是土耳其新生儿重度高胆红素血症的危险因素。但也有国内外研究发现, UGT1A1*28 与新生儿黄疸并无相关性^[8,11,26-27]。Yu 等^[20]纳入 19 项原始研究的荟萃分析表明, UGT1A1*28 多态性显著增加新生儿高胆红素血症的风险。而 Li 等^[28]在近期的一项荟萃分析中通过纳入 4 项原始研究表明, UGT1A1*28 基因多态性与新生儿黄疸无相关性。两篇荟萃分析结论不一致可能系纳入原始研究不同, 且 Li 等^[28]的研究异质性较大。近年甚至有研究表明 UGT1A1*28 多态性可降低新生儿发生黄疸的风险, 是新生儿黄疸的保护因素^[9,12], 可能是因为当存在

不确定的遗传和环境压力时, UGT1A1*28 多态性可作为一种稳定调节剂使血胆红素处于最佳范围内^[29]。当然还需要进一步的研究来证实这一假设。

PBREM 位于 UGT1A1 基因转录起始位点上游约 3.2 kb 处, 由组成型雄甾烷受体、孕烷 X 受体和糖皮质激素受体构成^[30]。PBREM 与转录因子结合, 可以增强 UGT1A1 基因的转录。在 PBREM 中发现了一种常见的基因多态性 -3279T>G(T-3279G), 与 UGT1A1 基因转录降低有关。D'Silva 等^[31]发现 UGT1A1 基因的 T-3279G 突变是新生儿高胆红素血症的危险因素, 并且多个基因变异共存会增加胆红素水平和光疗需求。Tomerak 等^[32]的研究结果表明, 病例组 -3279T>G 发生频率高于对照组, 并且纯合子使黄疸的发病风险增加 17.7 倍。但也有研究发现, T-3279G 突变与新生儿黄疸发生率及严重程度均无相关^[25,33]。目前 T-3279G 与黄疸的研究较少, 未来仍有待进一步研究。

2 OATP2

OATP2 是一类在肝细胞基底外侧膜上高度表达的运输蛋白, 介导肝脏从血液中摄取结合或非结合胆红素、未结合的胆盐等多种有机阴离子进入肝脏。OATP2 由 SLC01B1 基因编码, 该基因定位于染色体 12p12, 由 15 个外显子及 14 个内含子构成。SLC01B1 基因突变可致 OATP2 转运活性受损, 影响胆红素摄取, 导致新生儿黄疸。近年来 SLC01B1 基因多态性与黄疸之间的关系逐渐成为研究热点, 其中研究较多的位点包括 rs2306283(388G>A)、rs4149056(521T>C) 突变。

2013 年, Liu 等^[34] 在一项纳入 10 个原始研究的荟萃分析中发现, 在中国, SLC01B1 388G>A 及 521T>C 突变对新生儿黄疸的发生分别具有促进和保护作用, 但与白种人、泰国人、巴西人或马来西亚人的黄疸无相关性。Yang 等^[9] 发现广东地区 388G>A 与黄疸发生有一定关系, 且与其他基因共存可显著增加高胆红素血症的风险。2019 年一项以中国汉族人为研究对象的结果显示, SLC01B1 521T>C 突变与新生儿高胆红素血症发生风险相关^[35]。此外, Jiang 等^[13] 研究进一步说明 388G>A 有助于预测黄疸的严重程度。但是也有许多研究表明高胆红素血症与 SLC01B1 基因突变无明显相

关性。国外一项以非裔美国新生儿为对象的研究发现, SLC01B1 基因突变在该人群中很常见, 但对高胆红素血症的发生没有显著影响^[36]。而印度尼西亚的一项研究发现 388G>A 与胆红素的严重程度无相关性^[37]。在我国台北地区, Weng 等^[38] 未发现 388G>A 与黄疸发生相关, 这与福建省的一项研究结果一致^[14], 可能是由于福建和中国台北在地理上相近的缘故。由于基因多态性具有种族、民族和地域差异, 国内外不同地区对 SLC01B1 基因多态性与黄疸发生关系的研究存在较大差异。所以未来可深入研究某地特定人群 SLC01B1 基因多态性与黄疸发生关系。

3 HO-1

人 HO-1 是一种速率调节酶, 在血红素分解代谢过程中起着关键作用, 可在缺氧、氧化应激和自身底物血红素等外源性刺激下上调。此外也是一种具有强效抗炎、抗氧化和抗增殖作用的新型保护因子^[39]。目前已鉴定出 HO-1 基因启动子的 3 个多态性, 分别是启动子 (GT)_n 二核苷酸长度多态性和两个单核苷酸多态性: G-1135A 和 T-413A。在新生儿黄疸基因多态性研究方面, 研究最多的是 HO-1 启动子区域 GT 重复序列多态性。目前国内研究主要集中在 HO-1 基因多态性与黄疸发病风险方面, 在黄疸预后方面暂未有相关研究。

HO-1 启动子 GT 重复数目对转录活性的速率有调控作用。Yamada 等^[40] 构建荧光素酶/HO-1 启动子融合基因转染到不同的细胞系, 证明 HO-1 启动子短 GT 重复数可增加转录活性。目前国内外许多研究表明携带短 GT 重复数目的新生儿发生黄疸的风险更高^[38,41]。Zhou 等^[42] 的一篇荟萃分析也表明, HO-1 启动子 GT 重复序列多态性与新生儿高胆红素血症易感性之间存在显著的相关性, GT 重复数 <25 的突变体具有更高的黄疸发病风险。但也有相关研究不支持^[12,43]。Yang 等^[9] 甚至尝试用不同的临界值来定义 GT 重复序列的“短”和“长”等位基因, 都未发现 GT 重复序列多态性与高胆红素血症之间存在相关性。这些研究结果不一致可能是因为 HO-1 基因多态性存在种族、地域差异, 也有可能是胆红素水平很容易受到不同遗传背景和其他致黄疸条件的影响。虽然国内外研究对启

动子基因多态性与黄疸发生的关系结论不一致，但倾向于认为短GT重复数目与黄疸发生有关。短等位基因的定义可影响新生儿高胆红素血症的风险，但目前不同研究对于短GT重复数目定义不同，所以未来准确定义短GT重复数目至关重要。

4 BLVRA

BLVRA可与HO-1蛋白结合调节HO-1酶活性，也可以氧化应激诱导HO-1和激活转录因子2的表达，其编码基因位于染色体7p14上。近些年BLVRA基因多态性与胆红素关系逐渐引起人们关注，但在新生儿方面至今尚未得到广泛的研究。Li等^[35]以中国汉族新生儿为研究对象，发现BLVRA rs699512位点携带G碱基的个体高胆红素血症的患病率显著降低。此外，也发现BLVRA rs699512和G6PD 1388G>A的联合突变显著增加了新生儿黄疸的风险。但rs699512位点突变改变BLVRA功能的确切机制尚不清楚。而Yang等^[9]研究尚未发现BLVRA基因多态性与新生儿黄疸发病风险有关。迄今，阐述BLVRA基因多态性与新生儿黄疸关系的文献较少，未来仍需进一步研究探讨。

5 结论与展望

新生儿高胆红素血症的确切发病机制尚未完全清楚，普遍认为遗传和环境因素共同参与高胆红素血症的发生发展。近些年，遗传因素在国内外引起广泛研究，为阐明高胆红素血症的发病机理和治疗提供了新见解。但目前的研究主要集中在基因多态性与黄疸的发生风险方面，与黄疸预后的研究甚少。此外，未来研究还需进一步阐明多胆红素代谢基因位点、其他基因和非遗传因素与新生儿高胆红素血症之间的相互作用。最后，由于基因多态性具有人种和地区差别，加上很多研究样本量少，研究结果间相互矛盾，所以未来还需要开展大样本、多中心研究。

[参 考 文 献]

[1] Kaplan M, Muraca M, Hammerman C, et al. Imbalance between production and conjugation of bilirubin: a fundamental concept in the mechanism of neonatal jaundice[J]. Pediatrics, 2002,

110(4): e47.
[2] Mitra S, Rennie J. Neonatal jaundice: aetiology, diagnosis and treatment[J]. Br J Hosp Med (Lond), 2017, 78(12): 699-704.
[3] Lee SJ, Jee YH, Jung KJ, et al. Bilirubin and stroke risk using a Mendelian randomization design[J]. Stroke, 2017, 48(5): 1154-1160.
[4] Dani C, Poggi C, Pratesi S. Bilirubin and oxidative stress in term and preterm infants[J]. Free Radic Res, 2019, 53(1): 2-7.
[5] Jangi S, Otterbein L, Robson S. The molecular basis for the immunomodulatory activities of unconjugated bilirubin[J]. Int J Biochem Cell Biol, 2013, 45(12): 2843-2851.
[6] McGillivray A, Evans N. Severe neonatal jaundice: is it a rare event in Australia?[J]. J Paediatr Child Health, 2012, 48(9): 801-807.
[7] Olusanya BO, Kaplan M, Hansen TWR. Neonatal hyperbilirubinaemia: a global perspective[J]. Lancet Child Adolesc Health, 2018, 2(8): 610-620.
[8] Wu XJ, Zhong DN, Xie XZZ, et al. UGT1A1 gene mutations and neonatal hyperbilirubinemia in Guangxi Heiyi Zhuang and Han populations[J]. Pediatr Res, 2015, 78(5): 585-588.
[9] Yang H, Wang Q, Zheng L, et al. Multiple genetic modifiers of bilirubin metabolism involvement in significant neonatal hyperbilirubinemia in patients of Chinese descent[J]. PLoS One, 2015, 10(7): e0132034.
[10] Guo XH, Sun YF, Cui M, et al. Analysis of uridine diphosphate glucuronosyl transferase 1A1 gene mutations in neonates with unconjugated hyperbilirubinemia[J]. Genet Mol Res, 2016, 15(2): gmr8373.
[11] Liu W, Chang LW, Xie M, et al. Correlation between UGT1A1 polymorphism and neonatal hyperbilirubinemia of neonates in Wuhan[J]. J Huazhong Univ Sci Technolog Med Sci, 2017, 37(5): 740-743.
[12] Zhou Y, Wang SN, Li H, et al. Association of UGT1A1 variants and hyperbilirubinemia in breast-fed full-term Chinese infants[J]. PLoS One, 2014, 9(8): e104251.
[13] Jiang M, Luo J, Yang C, et al. Gene mutation in neonatal jaundice - mutations in UGT1A1 and OATP2 genes[J]. Indian J Pediatr, 2016, 83(7): 723-725.
[14] Zhou J, Yang C, Zhu W, et al. Identification of genetic risk factors for neonatal hyperbilirubinemia in Fujian province, Southeastern China: a case-control study[J]. Biomed Res Int, 2018, 2018: 7803175.
[15] Yanagi T, Nakahara S, Maruo Y. Bilirubin uridine diphosphate-glucuronosyltransferase polymorphism as a risk factor for prolonged hyperbilirubinemia in Japanese preterm infants[J]. J Pediatr, 2017, 190: 159-162.
[16] Halis H, Ergin H, Kösel A, et al. The role of UGT1A1 promoter polymorphism and exon-1 mutations in neonatal jaundice[J]. J Matern Fetal Neonatal Med, 2017, 30(22): 2658-2664.
[17] Mohammed AE, Behiry EG, El-Sadek AE, et al. Case-controlled study on indirect hyperbilirubinemia in exclusively breast fed neonates and mutations of the bilirubin uridine diphosphate-glucuronyl transferase gene 1A1[J]. Ann Med Surg (Lond), 2016, 13: 6-12.
[18] Amandito R, Putradista R, Jikesya C, et al. UGT1A1 gene

- and neonatal hyperbilirubinemia: a preliminary study from Bengkulu, Indonesia[J]. *BMC Res Notes*, 2018, 11(1): 172.
- [19] Wisnumurti DA, Sribudiani Y, Porsch RM, et al. UGT1A1 genetic variations and a haplotype associated with neonatal hyperbilirubinemia in Indonesian population[J]. *Biomed Res Int*, 2018, 2018: 9425843.
- [20] Yu Z, Zhu K, Wang L, et al. Association of neonatal hyperbilirubinemia with UGT1A1 gene polymorphisms: a meta-analysis[J]. *Med Sci Monit*, 2015, 21: 3104-3114.
- [21] Mehrad-Majd H, Haerian MS, Akhtari J, et al. Effects of Gly71Arg mutation in UGT1A1 gene on neonatal hyperbilirubinemia: a systematic review and meta-analysis[J]. *J Matern Fetal Neonatal Med*, 2019, 32(10): 1575-1585.
- [22] Maruo Y, Morioka Y, Fujito H, et al. Bilirubin uridine diphosphate-glucuronosyltransferase variation is a genetic basis of breast milk jaundice[J]. *J Pediatr*, 2014, 165(1): 36-41.
- [23] Sato H, Uchida T, Toyota K, et al. Association of neonatal hyperbilirubinemia in breast-fed infants with UGT1A1 or SLCOs polymorphisms[J]. *J Hum Genet*, 2015, 60(1): 35-40.
- [24] Radoi VE, Ursu RI, Poenaru E, et al. Frequency of the UGT1A1*28 polymorphism in a Romanian cohort of Gilbert syndrome individuals[J]. *J Gastrointest Liver Dis*, 2017, 26(1): 25-28.
- [25] Mazur-Kominek K, Romanowski T, Bielawski K, et al. Association between uridin diphosphate glucuronosyltransferase 1A1 (UGT1A1) gene polymorphism and neonatal hyperbilirubinemia[J]. *Acta Biochim Pol*, 2017, 64(2): 351-356.
- [26] Yang H, Wang Q, Zheng L, et al. Clinical significance of UGT1A1 genetic analysis in Chinese neonates with severe hyperbilirubinemia[J]. *Pediatr Neonatol*, 2016, 57(4): 310-317.
- [27] Travan L, Lega S, Crovella S, et al. Severe neonatal hyperbilirubinemia and UGT1A1 promoter polymorphism[J]. *J Pediatr*, 2014, 165(1): 42-45.
- [28] Li H, Zhang P. UGT1A1*28 gene polymorphism was not associated with the risk of neonatal hyperbilirubinemia: a meta-analysis[J]. *J Matern Fetal Neonatal Med*, 2019: 1-8.
- [29] Beutler E, Gelbart T, Demina A. Racial variability in the UDP-glucuronosyltransferase 1 (UGT1A1) promoter: a balanced polymorphism for regulation of bilirubin metabolism?[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 1998, 95(14): 8170-8174.
- [30] Li Y, Buckley D, Wang S, et al. Genetic polymorphisms in the TATA box and upstream phenobarbital-responsive enhancer module of the UGT1A1 promoter have combined effects on UDP-glucuronosyltransferase 1A1 transcription mediated by constitutive androstane receptor, pregnane X receptor, or glucocorticoid receptor in human liver[J]. *Drug Metab Dispos*, 2009, 37(9): 1978-1986.
- [31] D'Silva S, Colah RB, Ghosh K, et al. Combined effects of the UGT1A1 and OATP2 gene polymorphisms as major risk factor for unconjugated hyperbilirubinemia in Indian neonates[J]. *Gene*, 2014, 547(1): 18-22.
- [32] Tomerak RH, Helal NF, Shaker OG, et al. Association between the specific UGT1A1 promoter sequence variant (c-3279T>G) and unconjugated neonatal hyperbilirubinemia[J]. *J Trop Pediatr*, 2016, 62(6): 457-463.
- [33] Zubaida B, Cheema HA, Hashmi MA, et al. Spectrum of UGT1A1 variants in Pakistani children affected with inherited unconjugated hyperbilirubinemia[J]. *Clin Biochem*, 2019, 69: 30-35.
- [34] Liu J, Long J, Zhang S, et al. The impact of SLCO1B1 genetic polymorphisms on neonatal hyperbilirubinemia: a systematic review with meta-analysis[J]. *J Pediatr (Rio J)*, 2013, 89(5): 434-443.
- [35] Li Y, Wu T, Chen L, et al. Associations between G6PD, OATP1B1 and BLVRA variants and susceptibility to neonatal hyperbilirubinemia in a Chinese Han population[J]. *J Paediatr Child Health*, 2019, 55(9): 1077-1083.
- [36] Schutzman DL, Baudhuin LM, Gatien E, et al. Effect of genetic variants of bilirubin metabolism on the degree of hyperbilirubinemia in African-American newborns[J]. *J Perinatol*, 2017, 37(4): 432-435.
- [37] Amandito R, Rohsiswatmo R, Halim M, et al. SLCO1B1 c.388A > G variant incidence and the severity of hyperbilirubinemia in Indonesian neonates[J]. *BMC Pediatr*, 2019, 19(1): 212.
- [38] Weng YH, Chiu YW, Cheng SW, et al. Risk assessment of gene variants for neonatal hyperbilirubinemia in Taiwan[J]. *BMC Pediatr*, 2016, 16(1): 144.
- [39] Exner M, Minar E, Wagner O, et al. The role of heme oxygenase-1 promoter polymorphisms in human disease[J]. *Free Radic Biol Med*, 2004, 37(8): 1097-1104.
- [40] Yamada N, Yamaya M, Okinaga S, et al. Microsatellite polymorphism in the heme oxygenase-1 gene promoter is associated with susceptibility to emphysema[J]. *Am J Hum Genet*, 2000, 66(1): 187-195.
- [41] Katayama Y, Yokota T, Zhao H, et al. Association of HMOX1 gene promoter polymorphisms with hyperbilirubinemia in the early neonatal period[J]. *Pediatr Int*, 2015, 57(4): 645-649.
- [42] Zhou JF, Luo JY, Zhu WB, et al. Association between genetic polymorphism of heme oxygenase-1 promoter and neonatal hyperbilirubinemia: a meta-analysis[J]. *J Matern Fetal Neonatal Med*, 2019, 30: 1-12.
- [43] Kaplan M, Renbaum P, Hammerman C, et al. Heme oxygenase-1 promoter polymorphisms and neonatal jaundice[J]. *Neonatology*, 2014, 106(4): 323-329.

(本文编辑: 万静)