

Citrin 缺陷导致的生长发育落后和血脂异常:一种新的临床表现型

宋元宗¹,郭丽¹,杨艳玲²,韩连书³,小林圭子⁴,佐伯武赖⁵

(1. 暨南大学附属第一医院儿科,广东 广州 510630; 2. 北京大学第一医院儿科,北京 100034; 3. 上海交通大学医学院附属新华医院,上海市儿科医学研究所内分泌遗传代谢病研究室,上海 200092; 4. 鹿儿岛大学大学院医学部综合研究科分子病态生化学教研室,日本 鹿儿岛 890-8544; 5. 德岛文理大学健康科学研究所,日本 德岛 770-8514)

[摘要] Citrin 缺陷病 (citrin deficiency, CD) 已报道两种临床表现型,一种是成人发病瓜氨酸血症Ⅱ型 (CTLN2),另一种是 citrin 缺陷导致的新生儿肝内胆汁淤积症 (NICCD)。该文报道 1 例以生长发育落后和血脂异常为主要临床表现的男性 CD 幼儿。患儿 1 岁 6 月时体重和身长均低于相应 WHO 体格测量百分位表上的第 3 百分位数,同时生生化分析发现甘油三酯和总胆固醇水平显著增高,伴高密度脂蛋白胆固醇降低。病史询问发现患儿 1 岁后有难以纠正的厌食米饭而嗜食鱼肉的饮食习惯。偏食倾向 2 岁后更明显,血氨基酸分析显示瓜氨酸和苏氨酸轻度增高,于是该患儿在 2 岁 5 月时被怀疑为 CD。按患儿饮食嗜好自然喂养之后,其生长发育落后逐渐改善,体重在 3 岁时恢复到第 3 百分位数以上,血脂逐渐恢复正常。SLC25A13 突变分析表明患儿是 851del4 的纯合子。据此,患儿被确诊为 CD。4 岁 7 月时的饮食调查表明患儿有典型的低碳水化合物和高蛋白饮食倾向——厌食米饭,而嗜好海鲜、肉类、蛋类和奶类。该患儿主要临床表现为生长发育落后和血脂异常,为一种不同于 NICCD 和 CTLN2 的新的 CD 表现型。

[中国当代儿科杂志,2009,11(5):328-332]

[关键词] Citrin 缺陷;血脂异常;生长发育落后;儿童
[中图分类号] R589;R596 [文献标识码] A [文章编号] 1008-8830(2009)05-0328-05

Failure to thrive and dyslipidemia caused by citrin deficiency: a novel clinical phenotype

SONG Yuan-Zong, GUO Li, YANG Yan-Ling, HAN Lian-Shu, KOBAYASHI Keiko, SAHEKI Takeyori. Department of Pediatrics, First Affiliated Hospital, Jinan University, Guangzhou 510630, China (Email: songyuanzong@tom.com)

Abstract: Two clinical phenotypes for citrin deficiency (CD) have been reported. One is adult-onset citrullinemia type II (CTLN2) and another is neonatal intrahepatic cholestasis caused by citrin deficiency (NICCD). A child with CD and who had failure to thrive (FTT) and dyslipidemia as main clinical manifestations is reported here. Both the weight- and length-for-age at 18 months dropped below the 3rd percentile in the corresponding WHO anthropometry percentile charts, while blood biochemical analysis revealed dramatically increased triglyceride and total cholesterol, together with reduced HDL-cholesterol. Inquiries revealed his aversion to rice and fondness for fish since the age of one year, a peculiar habit which could not be corrected. Since the age of two years, the peculiar diet became more obvious, and slightly increased citrulline and threonine levels were detected on blood amino acid analysis. At the age of two years and five months he was suspected to have CD. Since then, he has been fed in accordance with his own food preferences, and FTT improved gradually, with weight-for-age, in particular, recovering beyond the 3rd percentile at three years of age, and dyslipidemia was also ameliorated gradually. SLC25A13 gene analysis revealed a homozygote of 851del4, and CD was thus confirmed. Diet survey at four years and seven months revealed a fondness for high-protein and low-carbohydrate foods, such as seafood, meat, eggs and milk. This child presented with FTT and dyslipidemia as main clinical manifestations and this was a novel CD phenotype different from NICCD and CTLN2.

[Chin J Contemp Pediatr, 2009, 11 (5):328-332]

Key words: Citrin deficiency; Dyslipidemia; Failure to thrive; Child

Citrin 缺陷病 (citrin deficiency, CD) 是由于位于肝细胞线粒体内膜的谷氨酸/天冬氨酸载体蛋白 citrin 功能缺陷而形成的一种遗传代谢病,病因是 SLC25A13 基因突变^[1]。CD 有两个截然不同的临床表现型:成人发病瓜氨酸血症Ⅱ型 (adult-onset citrullinemia type II, CTLN2, OMIM 603471) 和 citrin 缺陷

[收稿日期]2008-11-04;[修回日期]2009-02-06
[基金项目]广东省医学科研基金(No. A2008358), 中国国家重点基础研究发展计划(No. 2007CB511901), 日本学术振兴会亚非科学平台项目(AASPP)及日本学术振兴会科研助成金(B: No. 16390100 & No. 19390096)
[作者简介]宋元宗,男,博士,副教授,副主任医师。主攻方向:小儿遗传病的诊断治疗。

导致的新生儿肝内胆汁淤积症 (neonatal intrahepatic cholestasis caused by citrin deficiency, NICCD, OMIM 605814)。前者多发生在成人或 11 岁以上儿童,临床以震颤、定向力障碍、行为异常和昏迷等脑病表现为主,而后者则发生于新生儿或婴儿,临床主要为黄疸、肝大及肝功能异常等肝病表现^[2~4]。国内 CTLN2 患者由杨艳玲等^[5]在 2003 年首先报道,而宋元宗等^[6]在 2006 年报道了经基因分析确诊的 NICCD 患儿。目前 CD 基因型与表现型之间的关系仍不明确,日本研究发现 NICCD 的发生率(1/17 000 ~ 34 000)远高于 CTLN2 的发生率(1/100 000 ~ 230 000)^[7,8],因此推测本病很可能存在着 NICCD 与 CTLN2 之外的其他临床表现型。本文报道一例经 *SLC25A13* 突变分析确诊、以生长发育落后及血脂异常为首发临床表现而没有 NICCD 或 CTLN2 症状体征的 CD 幼儿,并回顾性分析其饮食治疗前后患者血生化指标和体格测量学指标的动态变化。

1 病例报告

患儿,男,1 岁 8 个月,因发现生长发育落后和肝功能异常 2 月、高脂血症半月就诊。两个月前患儿在当地医院常规体检时发现体重仅 8.2 kg,较 1 岁时体重下降 0.3 kg。肝功能检查发现 AST、ALT、GGT 及 ALP 轻度增高。血氨 134 $\mu\text{mol/L}$ (正常 <60 $\mu\text{mol/L}$)。超声显示肝脏大小及回声正常。半月前在另一家医院血生化分析显示甘油三酯(TG)及总胆固醇(T-Chol)显著增高、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-Chol)降低(表 1),但病因不明。患儿系 G4P2,足月顺产,父母非近亲结婚,母孕期无特殊。1 岁前未发现异常,1 岁后有厌食大米而喜食鱼肉的饮食习惯。其兄 9 个月时因消化道大出血夭折,死亡前数月发现黄疸、肝大和腹水,血清甲胎蛋白明显升高(具体数值不详),曾在当地医院被诊断“肝癌”。之后其母又经历不良妊娠两次,一次在孕 5 周时自发流产,另一次孕 8 周时死胎。其祖父在 66 岁时亦因“肝癌”去世。家族中无其他黄疸或生长发育落后的患者。

体格检查:神志清醒,头颅五官无畸形,皮肤巩膜无黄染。双肺呼吸音清,心音有力,各瓣膜区未闻及杂音。腹平软,肝脏右肋下 2 cm,质中,脾脏未触及。四肢活动自如。血生化 AST、ALT、GGT、ALP 及 TBA 轻度增高,TG 及 T-Chol 增高,高密(HDL-Chol)降低。血乳酸 2.6 mmol/L (正常值:0.5 ~ 2.0 mmol/L),血氨正常。肝脏超声显示肝脏体积稍

增大,右叶厚 8.3 cm,右肋下 1.8 cm,脾脏大小正常。尿有机酸分析未见异常,血浆肉碱分析显示游离肉碱 27.8 $\mu\text{mol/L}$ (正常值:34.6 ~ 56.6 $\mu\text{mol/L}$),酰基肉碱 48.4 $\mu\text{mol/L}$ (正常值:9.6 ~ 23.8 $\mu\text{mol/L}$),总血浆肉碱 76.2 $\mu\text{mol/L}$ (正常值:48.7 ~ 74.9 $\mu\text{mol/L}$)。患儿游离肉碱降低而酰基肉碱增高,总肉碱水平正常,提示游离肉碱缺乏系继发于肉碱与脂肪酸的大量结合,患者遂被怀疑脂肪酸代谢异常,经补充肉碱治疗后血脂异常有所纠正,但生长发育落后情况未见改善。

随访发现 2 岁后患儿的偏食倾向更加明显,其父母诉患儿一餐可进食半只鸡。干燥滤纸血串联质谱分析显示瓜氨酸 35.2 $\mu\text{mol/L}$ (正常值:6 ~ 35 $\mu\text{mol/L}$),苏氨酸 82.82 $\mu\text{mol/L}$ (正常值:12 ~ 70 $\mu\text{mol/L}$),还有几种酰基肉碱(C14、C16 和 C16DC)水平增高。根据食物偏好及血氨基酸异常,患儿在 2 岁 5 月时被怀疑为 CD。该病以饮食治疗为主,于是建议患儿父母不要强行纠正其偏食习惯,而通过提供他喜欢吃的食物而限制他不喜欢摄入的食品来开展饮食治疗。此后,生长发育落后渐渐改善,肝功能和血脂也逐渐恢复。3 岁 10 月时经 *SLC25A13* 基因突变分析确诊为 CD。目前患儿 4 岁 7 月,认知、学习和行为表现正常,但饮食调查发现仍厌食米饭,而嗜食海鲜、肉类、蛋类和奶类,可一餐进食牛肉 350 g,为典型的低碳水化合物和高蛋白饮食倾向。

2 方法

2.1 DNA 抽提和 851del4 突变检测

参照文献方法^[9,10]进行。DNA 抽提后行首次 PCR 扩增以获取含缺失突变的 DNA 片段。DNA 抽提试剂盒、PCR 扩增试剂盒、凝胶抽提试剂盒、LRU 琼脂糖等均为美国进口产品。PCR 参数:94℃ 预变性 5 min 后进入扩增程序,每一循环具体参数为 94℃ 变性 1 min,60℃ 退火 1 min,72℃ 延伸 2 min,进行 35 个循环后 72℃ 复性 10 min,然后 15℃ 保存。含缺失突变的 DNA 片段经二次 PCR 扩增后再用 PE Applied Biosystems 公司生产的毛细管电泳仪 ABI-310 Genetic Analyzer 分离,并以 GeneScan 672 软件分析。二次 PCR 扩增正向引物序列为 5'-GC-CAAACTGAAGGCTATACTG-3',反向引物序列为 5'-TCTTCCAGAGGAGCAATCCG-3',均为日本鹿儿岛大学实验室自行设计,日本基因研究所合成。扩增过程中 dTTP 以荧光标记的 R110- dUTP 替代,内标物

选用 TAMRA-500。

2.2 肝脏功能及血脂指标动态观察

收集患儿从1岁6月就诊时到4岁7月期间的历次血生化和血脂检查结果,以表格形式表示,并观察饮食治疗前后各指标的动态改变。

2.3 体格测量学指标动态观察

参照 WHO 新公布的儿童生长标准 (<http://www.who.int/childgrowth/standards/en/>),分别选取年龄别体重、年龄别身长、年龄别身高和身长别体重百分位表。整理患儿自出生到4岁7月间历次体检的测量结果,分别在百分位表上表示,并观察饮食治疗前后各指标的动态变化。

3 结果

3.1 SLC25A13 基因突变分析

如图1所示,突变851del4 基因扫描表明,患儿突变片段的PCR产物较正常对照减少了4个碱基,为突变851del4 的纯合子,而其父母均为突变851del4 的携带者。据此,患儿被确诊为CD。

3.2 肝功能和血脂指标动态变化

如表1所示,患儿1岁8月就诊及之前半个月

血脂异常严重,表现为严重的高甘油三酯血症和高总胆固醇血症,并伴有 HDL-Chol 降低。1岁8月时开始补充左旋肉碱,其后除了高甘油三酯血症外,其他血脂异常得以改善。在2岁5个月用低碳水化合物、高蛋白饮食治疗后,患儿肝功能逐渐恢复正常,高甘油三酯血症也得到进一步改善,停用肉碱后也未出现血脂异常,证明了饮食治疗对该患者的血脂异常有效。

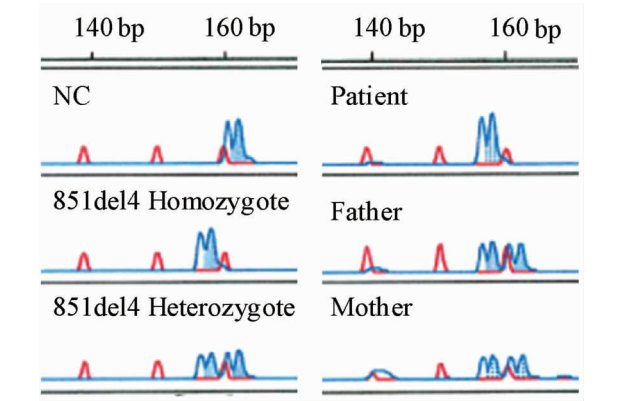


图1 CD 患儿及其父母的 851del4 突变分析结果 首行标尺数字表示检测产物长度(bp),图中红线峰是内标物。图中 NC 表示正常对照,Homozygote 和 Heterozygote 分别表示纯合子对照和杂合子对照。

表1 CD 患儿肝功能和血脂指标的动态变化

生化指标 (正常值)	年 龄											
	1岁6月	1岁7月	15天	1岁8月 ^a	1岁10月	2岁	2岁5月 ^b	2岁8月	3岁5月 ^c	3岁7月	4岁7月	4岁10月
AST (5~40 U/L)	95	129	100	94	88	54	72	36	31	40	37	
ALT (5~40 U/L)	51	86	62	56	48	22	46	45	12	15	20	
GGT (8~50 U/L)	231	320	317	235	219	115	159	32	49	21	24	
ALP (20~220 U/L)	250	259	273	299	298	375	245	261	173	246	352	
TBil (2~19 μmol/L)	6.7	18.9	5.8	4.2	7.2	6.1	6.7	4.5	7.0	5.1	4	
DBil (0~6 μmol/L)	2.1	11.0	5.3	1.5	2.0	2.4	3.8	0.3	2.0	1.3	0.6	
IBil (2.56~20.9 μmol/L)	4.6	7.9	0.5	2.7	5.1	3.7	2.9	4.2	5.0	3.8	3.4	
TBA (0~10 μmol/L)	-	-	17.6	-	-	13.4	-	8.0	-	9.4	9.9	
TP (60~83 g/L)	69	76	70	72	73	72	67	71	70	72	77.8	
ALB (35~55 g/L)	44	46	46	45	47	46	45	46	43	52	50.6	
GLB (20~30 g/L)	25	30	24	27	26	25	22	25	27	20	27.2	
A/G (1.5~2.5)	1.8	1.5	1.9	1.7	1.8	1.8	2.1	1.9	1.6	2.6	1.86	
TG (0.56~1.70 mmol/L)	-	16.35	12.27	2.05	1.93	3.79	2.30	2.66	-	1.15	1.57	
T-Chol (3.10~5.70 mmol/L)	-	16.75	14.61	3.84	4.94	5.17	3.50	4.50	-	3.78	3.91	
HDL-Chol (1.00~1.55 mmol/L)	-	0.47	0.30	1.03	1.38	0.94	1.11	1.27	-	2.24	2.25	
LDL-Chol (0~3.36 mmol/L)	-	-	1.34	1.19	1.10	0.87	0.52	1.56	-	0.98	0.83	

a:表示就诊并开始应用肉碱时年龄;b:表示开始应用低碳水化合物高蛋白饮食的年龄;c:停用肉碱的年龄。-表示未检测。

3.3 体格测量学指标动态变化

如图2A,2B所示,饮食治疗前患儿的年龄别体重和身长均低于相应年龄的第3百分位以下,均达到生长发育落后的标准^[11]。2岁5个月饮食治疗

后,患儿体重和身高呈现生长追赶趋势(图2A、2C),尤其是体重在3岁(图2A)随访时恢复到第3百分位之上。患者身长别体重虽然在饮食治疗前有落后的趋势,但一直不低于第15百分位,也未达到

相应身长别体重中位数 80% 低限的生长发育落后的 Waterlow 标准 (图 2D), 说明患儿即使存在生长发育落后, 但体型匀称, 而未出现消瘦状态。

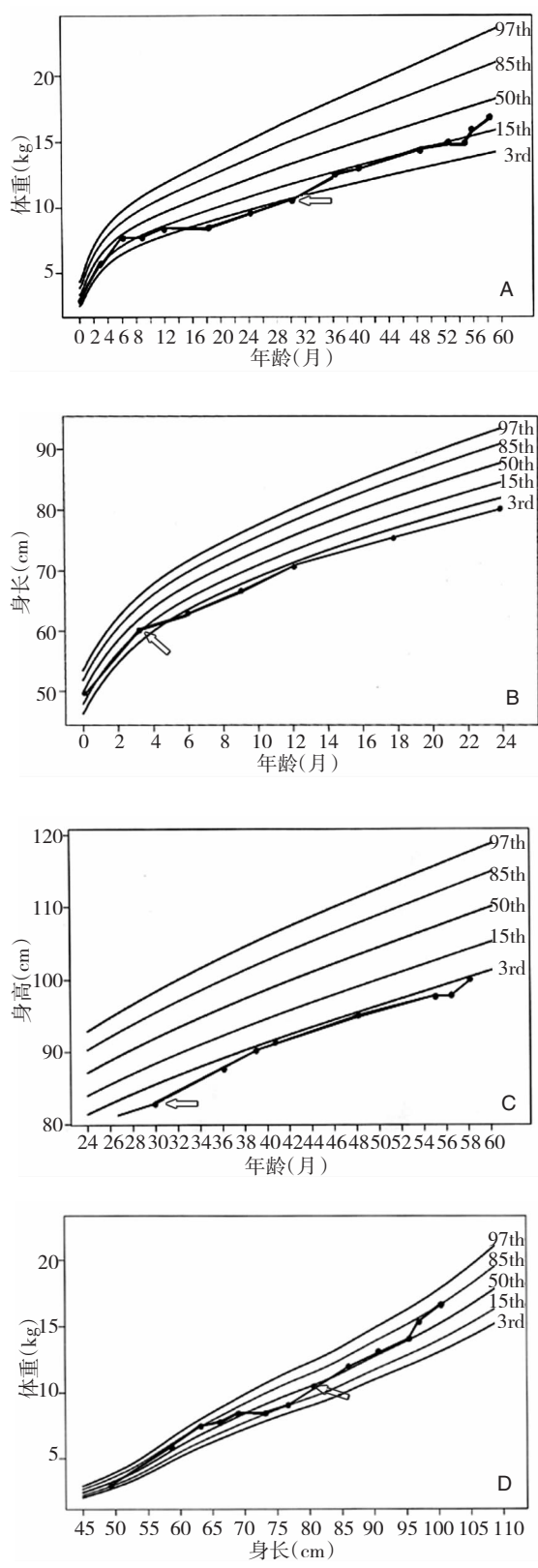


图 2 CD 患儿人体测量学指标的动态变化。⇐指开始应用低碳水化合物高蛋白饮食的时间点

4 讨论

Saheki 等^[12] 2002 年曾提出, 在 NICCD 与 CTLN2 之间有一个 CD 的代偿期或者适应期, 在此期间 NICCD 患者胆汁淤积等临床症状缓解, 表现健康, 而那些失代偿患者将发展成 CTLN2。本研究 CD 幼儿缺乏 NICCD 或 CTLN2 的症状体征, 而生长发育落后及血脂异常严重, 提示患儿处于一种明显失代偿的病理生理状态, 形成了一个不同于 NICCD 和 CTLN2 的临床表现型。该表现型通过低碳水化合物高蛋白饮食治疗获得改善, 提示这种饮食治疗模式对患儿生长发育落后和血脂异常至少部分是有效的。值得注意的是, 类似本研究患儿厌食大米而喜食鱼肉的偏食习惯在 CD 患者中并不少见, 如最近 Saheki 等^[13] 的饮食调查证实, 接受调查的日本 CD 患者也有同样的低碳水化合物、高蛋白饮食嗜好。目前已经明确 CD 发病的关键是碳水化合物不耐受, 过量的碳水化合物摄入将导致胞液中 NADH/NAD⁺ 比值的上升, 最终引起包括高脂血症在内的复杂多样的生化代谢紊乱^[14,15]。CD 患者低碳水化合物、高蛋白的所谓偏食习惯, 不仅可减少碳水化合物摄入, 而且可通过氨基酸和脂肪酸的多种功能机制抑制细胞内葡萄糖代谢, 从而防止胞浆内 NADH/NAD⁺ 比值的增高, 因此该偏食习惯对控制 CD 病情可能是有益的^[13]。此外, 近来美国 Dimmock 等^[16,17] 的研究也证实通过低碳水化合物、高蛋白饮食治疗, CD 患儿生长发育落后获得改善, 而日本曾有 CTLN2 患者按照高氨血症传统治疗方案接受高碳水化合物、低蛋白治疗后病情迅速恶化甚至死亡的教训^[18,19]。以上正反两方面的事实都提示, 低碳水化合物、高蛋白饮食的偏食习惯可能是 CD 患者对自身代谢异常的自然调节反应, 不宜强行纠正。

本研究中 CD 患儿的临床经过还有几点值得关注。首先, 该患儿 1 岁前并未出现黄疸、肝大及肝功能异常等 NICCD 临床表现, 这表明在某些 CD 病例中, NICCD 并非是不可逾越的发展阶段, 而该患儿将来是否会发展为 CTLN2 则有待追踪随访。其次, 患儿在左旋肉碱治疗前血脂异常显著, 伴有血浆游离肉碱降低而酰基肉碱增高, 左旋肉碱补充治疗后血脂异常逐步改善, 提示游离肉碱的继发性缺乏可能参与了此患儿血脂异常的发生发展, 但具体机制尚需今后深入探讨。再次, 我们最近的研究发现 NICCD 患儿出生身高、体重及 Ponderal 指数均落后于正常对照^[20], 而本研究的患儿母亲自然流产和死

胎的不良妊娠经历也提示 CD 胎儿可能出现生长发育障碍。最后,已有报道提示肝癌与 CD 的发生发展有一定的相关性^[21,22],而本研究中患儿家族有两名成员分别在婴儿和成年期死于肝癌,支持肝癌发生与 CD 相关的推测。肝癌在我国江南地区并不罕见,而江南地区也正是 CD 的高发区^[23]。本研究 CD 患儿经 *SLC25A13* 基因分析确诊为突变 851del4 的纯合子,其生长发育落后和血脂异常的临床表现构成了一种不同于 NICCD 和 CTLN2 的新的 CD 表现型,说明 NICCD 并非 CD 必不可少的发展阶段;而饮食治疗前后患儿实验室生化改变和体格测量学指标的回顾性分析结果提示,低碳水化合物、高蛋白饮食治疗可改善 CD 患者生长发育落后和血脂异常。

致谢:感谢患儿及其父母的合作,以及为患儿诊治和随访做出贡献的所有医务人员。

[参 考 文 献]

- [1] 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.
- [2] Saheki T, Kobayashi K. Mitochondrial aspartate glutamate carrier (citrin) deficiency as the cause of adult-onset type II citrullinemia (CTLN2) and idiopathic neonatal hepatitis (NICCD) [J]. *J Hum Genet*, 2002, 47(7):333-341.
- [3] 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.
- [4] Yazaki M, Takei Y, Kobayashi K, Saheki T, Ikeda S. Risk of worsened encephalopathy after intravenous glycerol therapy in patients with adult-onset type II citrullinemia (CTLN2) [J]. *Intern Med*, 2005, 44(3):188-195.
- [5] 杨艳玲,田上泰子,佐伯武赖,小林圭子,李孟贤,花井润师,等. 成人瓜氨酸血症 II 型一家系分析[J]. *中华医学遗传学杂志*, 2003, 20(5):380.
- [6] 宋元宗,郝虎,牛飼美晴,柳国胜,肖昕,佐伯武赖,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.
- [7] Kobayashi K, Shaheen N, Kumashiro R, Tanikawa K, O'Brien WE, Beaudet AL, et al. A search for the primary abnormality in adult-onset type II citrullinemia[J]. *Am J Hum Genet*, 1993, 53(5):1024-1030.
- [8] Shigematsu Y, Hirano S, Hata I, Tanaka Y, Sudo M, Sakura N, et al. Newborn mass screening and selective screening using electrospray tandem mass spectrometry in Japan[J]. *J Chromatogr B*, 2002, 776(1):39-48.
- [9] Yamaguchi N, Kobayashi K, Yasuda T, Nishi I, Iijima M, Nakagawa M, et al. Screening of *SLC25A13* mutations in early and late onset patients with citrin deficiency and in the Japanese population: Identification of two novel mutations and establishment of multiple DNA diagnosis methods for nine mutations[J]. *Hum Mutat*, 2002, 19(2):122-130.
- [10] 宋元宗,牛飼美晴,盛建胜,飯島幹雄,小林圭子. 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.
- [11] Olsen EM, Petersen J, Skovgaard AM, Weile B, Jørgensen T, Wright CM. Failure to thrive: the prevalence and concurrence of anthropometric criteria in a general infant population[J]. *Arch Dis Child*, 2007, 92(2):109-114.
- [12] Saheki T, Kobayashi K, Iijima M, Nishi I, Yasuda T, Yamaguchi N, et al. Pathogenesis and pathophysiology of citrin (a mitochondrial aspartate glutamate carrier) deficiency[J]. *Metab Brain Dis*, 2002, 17(4):335-346.
- [13] Saheki T, Kobayashi K, Terashi M, Ohura T, Yanagawa Y, Okano Y, et al. Reduced carbohydrate intake in citrin-deficient subjects[J]. *J Inherit Metab Dis*, 2008, 31(3):386-394.
- [14] Saheki T, Kobayashi K, Iijima M, Moriyama M, Yazaki M, Takei Y, et al. Metabolic derangements in deficiency of citrin, a liver-type mitochondrial aspartate-glutamate carrier[J]. *Hepatol Res*, 2005, 33(2):181-184.
- [15] Saheki T, Kobayashi K, Iijima M, Horiuchi M, Begum L, Jalil MA, et al. Adult-onset type II citrullinemia and idiopathic neonatal hepatitis caused by citrin deficiency: involvement of the aspartate glutamate carrier for urea synthesis and maintenance of the urea cycle[J]. *Mol Genet Metab*, 2004, 81(Suppl 1):S20-S26.
- [16] Dimmock D, Kobayashi K, Iijima M, Tabata A, Wong LJ, Saheki T, et al. Citrin deficiency: a novel cause of failure to thrive that responds to a high-protein, low-carbohydrate diet[J]. *Pediatrics*, 2007, 119(3):e773-777.
- [17] Dimmock D, Maranda B, Dionisi-Vici C, Wang J, Kleppe S, Fiermonte G, et al. Citrin deficiency, a perplexing global disorder [J]. *Mol Genet Metab*, 2009, 96(1):44-49.
- [18] Takahashi H, Kagawa T, Kobayashi K, Hirabayashi H, Yui M, Begum L, et al. A case of adult-onset type II citrullinemia-deterioration of clinical course after infusion of hyperosmotic and high sugar solutions[J]. *Med Sci Monit*, 2006, 12(2):CS13-15.
- [19] Yazaki M, Takei Y, Kobayashi K, Saheki T, Ikeda S. Risk of worsened encephalopathy after intravenous glycerol therapy in patients with adult-onset type II citrullinemia (CTLN2) [J]. *Intern Med*, 2005, 44(3):188-195.
- [20] 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, Epub ahead of print.
- [21] Tsai CW, Yang CC, Chen HL, Hwu WL, Wu MZ, Liu KL, et al. Homozygous *SLC25A13* mutation in a Taiwanese patient with adult-onset citrullinemia complicated with steatosis and hepatocellular carcinoma[J]. *J Formos Med Assoc*, 2006, 105(10):852-856.
- [22] Soeda J, Yazaki M, Nakata T, Miwa S, Ikeda S, Hosoda W, et al. Primary liver carcinoma exhibiting dual hepatocellular-biliary epithelial differentiations associated with citrin deficiency: a case report[J]. *J Clin Gastroenterol*, 2008, 42(7):855-860.
- [23] 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.

(本文编辑:吉耕中)