

- healthy Iranian population [J]. *Daru*, 2014, 22: 81. doi: 10.1186/s40199-014-0081-6.
- [20] MICHAUD V, KREUTZ Y, SKAAR T, et al. Efavirenz-mediated induction of omeprazole metabolism is CYP2C19 genotype dependent [J]. *Pharmacogenomics J*, 2014, 14(2): 151-159.
- [21] YAMADA S, SHIOHIRA H, YASUI-FURUKORI N, et al. The (R)-omeprazole hydroxylation index reflects CYP2C19 activity in healthy Japanese volunteers [J]. *Eur J Clin Pharmacol*, 2013, 69(7): 1423-1428.
- [22] KEARNS G L, LEEDER J S, GAEDIGK A. Impact of the CYP2C19 *17 allele on the pharmacokinetics of omeprazole and pantoprazole in children: evidence for a differential effect [J]. *Drug Metab Dispos*, 2010, 38(6): 894-897.
- [23] SOLANA M J, LOPEZ-HERCE J, SANCHEZ A, et al. 0.5 mg/kg versus 1 mg/kg of intravenous omeprazole for the prophylaxis of gastrointestinal bleeding in critically ill children: a randomized study [J]. *J Pediatr*, 2013, 162(4): 776-782, e1.
- [24] HEGAR B, HUTAPEA EI, ADVANI N, et al. A double-blind placebo-controlled randomized trial on probiotics in small bowel bacterial overgrowth in children treated with omeprazole [J]. *J Pediatr (Rio J)*, 2013, 89(4): 381-387.
- [25] FURR M, COHEN N D, AXON J E, et al. Treatment with histamine-type 2 receptor antagonists and omeprazole increase the risk of diarrhoea in neonatal foals treated in intensive care units [J]. *Equine Vet J Suppl*, 2012, 41: 80-86.
- [26] KAKEI N, ICHINOSE M, TSUKADA S, et al. Effects of omeprazole, a proton pump inhibitor, on pepsinogen-producing cells, with special reference to neonatal development [J]. *Adv Exp Med Biol*, 1995, 362: 115-123.
- [27] CADIR F O, BICAKCI U, TANDER B, et al. Protective effects of vitamin E and omeprazole on the hypoxia/reoxygenation induced intestinal injury in newborn rats [J]. *Pediatr Surg Int*, 2008, 24(7): 809-813.
- [28] JACQZ-AIGRAIN E, BELLAICH M, FAURE C, et al. Pharmacokinetics of intravenous omeprazole in children [J]. *Eur J Clin Pharmacol*, 1994, 47(2): 181-185.
- [29] FAURE C, MICHAUD L, SHAGHAGHI E K, et al. Intravenous omeprazole in children: pharmacokinetics and effect on 24-hour intragastric pH [J]. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 2001, 33(2): 144-148.
- [30] QI Q, WANG R, LIU L, et al. Comparative effectiveness and tolerability of esomeprazole and omeprazole in gastro-esophageal reflux disease: a systematic review and meta-analysis [J]. *Int J Clin Pharmacol Ther*, 2015, 53(10): 803-810.
- [31] AKINSEYE O A, ALFISHAWY M, RADPARVAR F, et al. Trazodone and omeprazole interaction causing frequent second-degree Mobitz type 1 atrioventricular (AV) block (Wenckebach phenomenon) and syncope: a case report and literature review [J]. *Am J Case Rep*, 2015, 16: 319-321.
- [32] LLOYD M. Evergreening by whom? A review of secondary patents for omeprazole [J]. *Pharm Pat Anal*, 2013, 2(6): 737-743.
- [33] XIA XM, WANG H. Gastroesophageal Reflux Disease relief in patients treated with rabeprazole 20 mg versus omeprazole 20 mg: a meta-analysis [J]. *Gastroenterol Res Pract*, 2013, 2013: 327571. doi: 10.1155/2013/327571.
- [34] LI W, ZENG S, YU L S, et al. Pharmacokinetic drug interaction profile of omeprazole with adverse consequences and clinical risk management [J]. *Ther Clin Risk Manag*, 2013, 9: 259-271. doi: 10.2147/TCRM.S43151.

(编辑:杨丹)

(收稿日期:2015-04-04 修回日期:2015-05-20)

doi:10.13407/j.cnki.jpp.1672-108X.2016.12.022

• 综述 •

希特林蛋白缺陷病的诊断及治疗进展

林渝 综述,詹学 审校 (重庆医科大学附属儿童医院,重庆 400014)

[中图分类号]R725.9

[文献标识码]A

[文章编号]1672-108X(2016)12-0062-04

Treatment and Diagnosis of Citrin Deficiency

Lin Yu, Zhan Xue (*Children's Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 400014, China*)

希特林蛋白缺陷病(Citrin deficiency, CD)是一种因位于染色体7q21.3上的SLC25A13基因突变,引起肝细胞线粒体内的希特林蛋白功能不足,机体代谢紊乱,最终导致复杂多样临床表现的常染色体隐性疾病。根据起病年龄及临床表现,目前主要分为两大类,分别是

Citrin缺乏所致新生儿肝内胆汁淤积症(neonatal intrahepatic cholestasis caused by Citrin deficiency, NICCD)和成年发作Ⅱ型瓜氨酸血症(adult onset type Ⅱ citrullinemia, CTLN2)。希特林蛋白是由SLC25A13基因编码的主要表达在肝细胞线粒体的钙结合性载体蛋

白,其功能主要是把胞质中谷氨酸转运到线粒体参与糖类、脂类、氨基酸等物质代谢,在能量物质代谢中具有重要作用;同时将天门冬氨酸转运到胞质,参与蛋白、尿素、核酸等物质合成,这一过程与糖酵解、糖异生、蛋白质合成、尿素循环、苹果酸穿梭、柠檬酸穿梭等过程紧密相连^[1]。希特林蛋白缺乏将通过影响苹果酸-天门冬氨酸穿梭,引起 ATP 生成减少, NADH 与 NAD⁺ 比例增加^[2],从而引起糖代谢异常和半乳糖蓄积,进而导致白内障;同时促进脂肪合成,抑制酮体合成,引起短链酰基肉碱和长链酰基肉碱的增多^[3]。食用碳水化合物则会产生更多 NADH,导致 NADH 的堆积,加重代谢紊乱^[2]。

CD 在世界各地广泛存在^[4],近年来研究表明 SLC25A13 基因突变类型有 36 种,且人群中存在明显的种族差异^[5]。其基因突变携带者中国以长江流域为界南方地区明显多于北方地区,提示其地区差异明显^[1]。本文根据近年来发表的关于 CD 的相关文献对其诊断及治疗进展作一综述。

1 诊断进展

1.1 NICCD

NICCD 发病率约为 1/19 000,在遗传代谢病高危患者中,仅比甲基丙二酸血症稍低,位居第二^[6]。发病年龄多小于 1 岁,尤以小于 4 个月龄的患儿居多,男女比例差异不明显,临床表现不同,可有严重的肝内胆汁淤积、半乳糖血症、低白蛋白血症、低血糖反应、抽搐、高氨基酸血症、凝血障碍等^[7],近年来也有因生长发育迟缓及营养不良等非特异性表现而就诊的 NICCD 患儿。部分患儿有明显的不易改变的厌食米饭和喜食肉类的饮食习惯。

因患儿临床表现各异,且大多数患儿临床症状可在 1 岁以前消失,所以诊断相对困难。早期明确诊断 NICCD 可减少检查费用和患儿痛苦,对合理管理患儿、评估及改善患儿预后和对生育了 NICCD 患儿夫妻的下一胎生育具有指导作用,故尽早诊断 NICCD 相当重要。通过以下方法可做到尽早诊断 NICCD:(1)对新生儿进行筛查;(2)对有家族史的高危患儿进行胎内诊断;(3)胆汁淤积性肝病的患儿早期应考虑 NICCD 的可能,尽早完善遗传代谢疾病的相关检查(血糖、血氨、血乳酸、串联质谱、基因筛查等)^[6]。若对 NICCD 不了解,临床中极易误诊为嗜肝病毒感染或胆道闭锁等。

结合近年来发表文献,如果患儿有下述情况则有助于该病的诊断^[8]:(1)小婴儿起病,多小于 4 月龄,无明显感染病史及感染指标。(2)一般病程迁延不愈,黄疸出现时间早,不易消退,皮肤呈暗黄色^[9],病程中没有白陶土样大便^[10],且常用的保肝退黄药物治疗效果不好。龙晓玲等^[11]对 10 例 NICCD 患儿进行临床观察,发现 NICCD 患儿黄疸出现较早且迁延不退。(3)肝内胆汁淤积表现明显,多数患儿有明显肝功能异常,凝血障碍,酶学指标升高等^[12]。舒赛男等^[13]通过核素肝胆显像研究发现,NICCD 患儿的肝脏摄取和排泄功能障碍与胆汁

淤积严重程度一致。Wang J S 等^[12]研究发现,NICCD 患儿天门冬氨酸氨基转移酶(AST)/丙氨酸氨基转移酶(ALT)水平比胆道闭锁和特发性新生儿胆汁淤积患儿高。(4)体格检查发现肝脏肿大明显,质地较硬,影像学检查等未见肝组织内占位。(5)甲胎蛋白(AFP)显著增加^[14]。张交生等^[15]对 30 例 NICCD 患儿研究发现,所有患儿的 AFP 明显升高。(6)高脂血症、高乳酸血症、低血糖、低蛋白血症^[16]及精神运动发育障碍等。姜涛等^[17]对 43 例 NICCD 患儿研究发现,69.77% 合并有发育迟缓。(7)血串联质谱(MS-MS)提示高氨基酸血症^[18]。付海燕等^[19]通过比较 NICCD 患儿与胆道闭锁和不明原因肝内胆汁淤积患儿的相关研究中发现,瓜氨酸和丙氨酸的比值意义更大,因此,对高度怀疑 NICCD 的患儿行血串联质谱检查意义重大,利用血串联质谱可提高希特林蛋白诊断的敏感性^[20]。多数患儿血游离脂肪酸增加,以短链及长链酰基肉碱增加明显,其中 C14 和 C16 增加最常见^[18]。(8)尿 GC-MS 分析提示半乳糖血症^[21]。程静等^[22]通过研究发现,NICCD 患儿尿半乳糖醇水平显著高于对照组儿童,因此,尿 GC-MS 分析对于 NICCD 的筛查也有较大意义。(9)出现原因不明的乳糜腹(表现为腹胀,腹腔穿刺可抽出乳糜样液体,腹水常规常提示乳白色、浑浊腹水且乳糜试验阳性)^[23]或抽搐。(10)扫描电镜下红细胞发生棘形红细胞改变。SONG Y Z 等^[24]对 51 例 NICCD 患儿进行研究发现,13.73% 发生棘形红细胞改变。(11)肝组织病理活检提示有肝细胞内胆汁淤积、胆栓形成或肝组织脂肪变性^[25]。Kimura A 等^[26]分析了 30 例 NICCD 患儿的肝组织活检病理结果发现,全部患儿均有肝细胞脂肪沉积。(12)外周血淋巴细胞中发现希特林蛋白^[27]。(13)目前世界公认的 NICCD 确诊证据仍然是 SLC25A13 基因突变分析^[28],但基因突变分析也有其局限性,并不能找出全部的 SLC25A13 基因突变^[29]。PCR 扩增产物的凝胶电泳是基因诊断的最常用的方法之一^[35],高分辨熔解曲线分析(high-resolution melting, HRM)也可用作 NICCD 基因分析,是一种快捷有效的方法^[10]。

1.2 CTLN2

CTLN2 发病率约为 1/100 000,男女比例约为 2:1。发病年龄较 NICCD 晚,以 20~50 岁多见,可以由饮酒、药物、炎症等多种因素诱发,大多数以神经精神症状多见,如昏迷、突发意识障碍、精神错乱等临床表现,故常常被误诊为精神科疾病^[30]。CTLN2 患者常伴身体消瘦,也有厌食碳水化合物和喜食高蛋白质及高脂类食物的饮食习惯^[1]。实验室检查提示高氨基酸血症^[21],夜间高氨基酸血症更明显^[31],酶学检查发现肝内精氨酸琥珀酸合成酶(argininosuccinate synthetase, ASS)活性下降,严重者致肝性脑病,预后不良,最终需要肝脏移植治疗。CTLN2 患者有胰分泌性胰蛋白酶抑制因子(pancreatic secretory trypsin inhibitor, PSTI)分泌及表达增加,常大于 29 ng/mg。肝脏组织病理活检可有肝细胞

脂肪变,约 89% 可有肝硬化。

CTLN2 已有较成熟的诊断标准,如果患有下述情况则可诊断为 CTLN2:(1)较大儿童或成年人起病(11~79 岁);(2)神经精神症状(如昏迷、突发意识障碍、精神错乱等)为主要表现及反复发作的高氨血症;(3)高氨血症,以高瓜氨酸血症及高精氨酸血症最多见,血清 PSTI 分泌表达增加及肝脏特异性 ASS 活性下降等^[9]。

2 治疗进展

目前 CD 的治疗有饮食控制、对症治疗和肝脏移植治疗等几种治疗途径。

2.1 饮食控制

NICCD 的治疗以饮食控制为主,患儿因胆汁淤积致脂溶性维生素和脂肪酸吸收不良,而中链脂肪酸(MCT)胃排空速度快,不需要胆汁、胰脂酶等消化,比长链脂肪酸(LCT)更容易吸收,能够快速提供能量。因此,NICCD 患儿应增加食物中 MCT 含量,减少 LCT 含量。NICCD 患儿早期诊断后立即停止母乳喂养,长期使用无乳糖和强化 MCT 的治疗奶粉喂养治疗,大多数预后良好。限制乳糖和强化 MCT 饮食可改善肝功能、血脂异常及生长发育迟缓,而碳水化合物则会增加 NADH,破坏胞浆中氧化/还原状态稳定,加重肝脏负担,所以应该尽可能减少摄入。同时不宜纠正患儿厌食碳水化合物及喜食高脂、高蛋白食物的饮食习惯,因为高蛋白质和高脂的食物可缓解患儿临床症状^[9],预防高氨血症,改善生长发育情况^[32]。Ricciuto A 等^[33]报道了 1 例 NICCD 患儿经过无乳糖、低碳水化合物及高脂高蛋白饮食 4 个月后黄疸消退,肝功能恢复正常。Saheki T 等^[34]通过对 SLC25A13 基因敲除模型小鼠的研究发现,饮食控制,如增加蛋白摄入,并予精氨酸、丙酮酸钠及富含 MCT 的治疗奶粉等可以增加其对碳水化合物的耐受,增加食物的吸收及小鼠体重。王建设等^[35]通过临床观察也证实限制糖类摄入及富含 MCT 奶粉喂养的患儿肝功能改善明显。同时,NICCD 患儿需要监测半乳糖水平,避免发生白内障^[36]。NICCD 患儿常不能耐受空腹,为了防止发生低血糖,所以应增加喂养次数^[21]。

因<1 岁的患儿年龄较小,食物种类简单,故予无乳糖饮食最重要。NICCD 患儿因希特林蛋白缺乏致肝脏无法代谢母乳中的半乳糖和脂肪等物质,使用母乳喂养或与母乳成分相似的普通配方奶粉都会加重肝细胞损害,因此,应停止母乳及普通配方奶粉喂养,而改用无乳糖、富含 MCT 的治疗奶粉。张交生等^[15]对 30 例 NICCD 患儿分析中发现,给予无乳糖且富含 MCT 的奶粉后所有患儿黄疸明显消退,血总胆红素降低 50% 以上,证明这种治疗性奶粉对 NICCD 患儿疗效明显。

≥1 岁的患儿食物种类逐渐增加,单纯给予奶粉喂养并不能满足患儿的生长发育需求,但在饮食上应尽量予低碳水化合物和高脂高蛋白饮食,尽量食用肉类、鱼类、鸡蛋、家禽等高蛋白食物,海产品等如鲱鱼、海参、墨

鱼、鲍鱼、章鱼等富含精氨酸,有利于患儿改善高氨血症及生长发育^[37]。

而对于 CTLN2 患者,应长期坚持低碳水化合物、高蛋白及高热量的饮食,减轻高氨血症对神经系统损害。高碳水化合物饮食也会加重肝功能损害,主食应尽量避免食用大米及面粉制品。CTLN2 患者使用甘油及果糖制剂都可能加重肝细胞损害,严重者还可以导致脑水肿,所以 CTLN2 患者应慎用甘油及果糖制剂^[38],必要时可使用甘露醇降颅压。

2.2 对症治疗

NICCD 患儿还可通过使用茵栀黄退黄、还原型谷胱甘肽保肝降酶、苯巴比妥诱导肝酶活性、补充脂溶性维生素及人血白蛋白纠正低蛋白血症等对症支持治疗。有出血倾向的患儿还可予静脉滴注维生素 K₁ 等对症处理^[30]。临床研究证明,NICCD 患儿通过食用无乳糖和富含 MCT 的治疗奶粉,同时补充脂溶性维生素、加用熊去氧胆酸促进排胆汁等对症治疗,患儿临床症状消失,生长发育及预后良好^[11]。

精氨酸通过改善尿素循环酶的活性,从而降低血浆氨基酸水平。因此,CTLN2 患者伴有高氨血症使用精氨酸疗效显著。血氨升高明显时还可采用腹膜或血液透析治疗^[39]。天冬酰胺因可以向肝细胞提供天冬氨酸,增加尿素的合成,也可用于 CTLN2 患者。实验证明,丙酮酸钠能够增加尿素合成,并且呈剂量依赖性增加,伴血氨下降,所以也可使用丙酮酸钠治疗 CTLN2 伴高氨血症者^[40]。研究证实,CTLN2 患者使用柠檬酸钠、乙酸苯酯、安息香酸钠也有一定疗效^[40]。

2.3 肝脏移植

肝脏移植仍是目前 NICCD 及 CTLN2 患者经饮食控制及对症治疗效果不佳时的一种根治方法。经肝脏移植治疗后,患者的饮食习惯可发生变化,肝脏功能和临床症状也可恢复正常^[6]。Saheki T 等^[40]研究发现已有 5 例 NICCD 和 50 多例 CTLN2 肝脏移植后临床症状消失,代谢恢复正常,但因为供体稀少、免疫反应和经济负担重等受到严重限制。

总之,CD 是近期全世界范围内研究较多的一种遗传代谢性疾病,其病因和治疗都不断有新的研究发现,认识该病有利于临床医师早期明确诊断,合理管理患者和及时治疗,并且通过尽早控制饮食,可有效改善患者预后。

参考文献:

- [1] 宋元宗,牛饲美晴,盛建胜,等. Citrin 缺陷所致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.
- [2] 曾军,刘丽,彭敏芝,等. Citrin 缺陷病所致新生儿肝内胆汁淤积症酰基肉碱谱分析[J]. 临床儿科杂志, 2012, 30(9): 801-804.
- [3] 张慧芳,潘家华. Citrin 缺陷病所致新生儿肝内胆汁淤积症研究进展[J]. 安徽医学, 2013, 34(1): 103-105.

- [4] DIMMOCK D, MARANDA B, DIONISI-VICI C, et al. Citrin deficiency, a perplexing global disorder [J]. *Mol Genet Metab*, 2009, 96(1): 44-49.
- [5] KOBAYASHI K, USHIKAI M, YUAN-ZONG S, et al. Overview of citrin deficiency: SLC25A13 mutations and the frequency [J]. *J Appl Clin Pediatr*, 2008, 23(20): 1553-1557.
- [6] 闰秀梅, 黄开宇, 蔡爱东, 等. Citrin 缺陷引起的新生儿肝内胆汁淤积症两例临床特点及家系基因分析[J]. *中国全科医学*, 2013, 169(10B): 3483-3485.
- [7] 周兆群, 江涛, 蔡爱东, 等. Citrin 缺陷导致新生儿肝内胆汁淤积症 3 例临床特征分析[N]. *东南大学学报*, 2009, 28(6): 530-531.
- [8] 宋元宗, 郝虎, 牛饲关晴, 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(6): 125-128.
- [9] 鲁耀邦, 彭菲, 李孟贤, 等. 希特林蛋白缺乏症的研究进展及展望[J]. *中华医学遗传学杂志*, 2006, 23(6): 655-658.
- [10] CHEN S T, SU Y N, NI Y H, et al. Diagnosis of neonatal intrahepatic cholestasis caused by citrin deficiency using high-resolution melting analysis and a clinical scoring system [J]. *J Pediatr*, 2012, 161(4): 626-631.
- [11] 龙晓玲, 钟瑜明, 谢广清, 等. Citrin 蛋白缺陷导致的肝内胆汁淤积症 10 例临床观察[J]. *中国当代医药*, 2013, 8(20): 53-57.
- [12] WANG J S, WANG X H, ZHENG Y J, et al. Biochemical characteristics of neonatal cholestasis induced by citrin deficiency [J]. *World J Gastroenterol*, 2012, 18(39): 5601-5607.
- [13] 舒赛男, 董琛, 赵明, 等. ^{99m}Tc-EHIDA 肝胆显像评估 citrin 缺陷致新生儿肝内胆汁淤积症肝脏摄取和排泄功能[J]. *临床儿科杂志*, 2013, 31(10): 910-913.
- [14] 袁泉, 陈淑丽, 温鹏强. AFP 值监测在 Citrin 缺陷症诊断中的意义与价值[J]. *四川医学*, 2013, 34(1): 108-109.
- [15] 张交生, 邓继岩, 郑跃杰, 等. Citrin 缺陷导致的新生儿肝内胆汁淤积症 30 例[J]. *实用儿科临床杂志*, 2011, 26(7): 502-504.
- [16] 张文, 刘丽, 盛慧英, 等. Citrin 缺陷导致的新生儿肝内胆汁淤积症内分泌代谢特征分析[J]. *中国实用儿科杂志*, 2013, 28(1): 15-17.
- [17] 姜涛, 姚蔚, 欧阳文献, 等. Citrin 缺陷致婴儿肝内胆汁淤积症 43 例分析[J]. *临床肝胆病杂志*, 2014, 30(11): 1123-1126.
- [18] 伍秋频, 王琳琳, 陈秀奇, 等. Citrin 缺陷致肝内胆汁淤积症患儿的血串联质谱及尿气相色谱分析[J]. *山东医药*, 2013, 53(15): 13-15.
- [19] 付海燕, 王晓红, 陆怡, 等. Citrin 缺陷导致婴儿肝内胆汁淤积症的血浆氨基酸谱特点[J]. *中华肝病杂志*, 2013, 21(12): 934-939.
- [20] WANG L Y, CHEN N I, CHEN P W, et al. Newborn screening for citrin deficiency and carnitine uptake defect using second-tier molecular tests [J]. *BMC Med Genet*, 2013, 14: 24.
- [21] 丁娟, 温鹏强, 尹莉芳, 等. 27 例 Citrin 缺陷导致的新生儿肝内胆汁淤积症尿筛查分析[J]. *中国医药导报*, 2012, 9(16): 174-176.
- [22] 程静, 刘丽, 李秀珍. NICCD 患儿尿半乳糖醇水平 GC/MS 分析的比较[J]. *中国妇幼保健*, 2008, 34(23): 4851-4853.
- [23] 陈智能, 苏维, 宋新志, 等. Citrin 缺陷导致的以腹胀? 乳糜腹为突出表现的新生儿肝内胆汁淤积症[N]. *湘南学院学报*, 2008, 10(2): 54-56.
- [24] SONG Y Z, DENG M, CHEN F P, et al. Genotypic and phenotypic features of citrin deficiency: Five-year experience in a Chinese pediatric center [J]. *Int J Mol Med*, 2011, 28(1): 33-40.
- [25] 曹水良, 宋元宗, 王自能, 等. 一例 Citrin 缺陷患儿棘形红细胞的扫描电镜观察[N]. *电子显微学报*, 2011, 30(3): 250-252.
- [26] KIMURA A, KAGE M, NAGATA I, et al. Histological findings in the livers of patients with neonatal intrahepatic cholestasis caused by citrin deficiency [J]. *Hepatol Res*, 2010, 40(4): 295-303.
- [27] TOKUHARA D, IJIMA M, TAMAMORI A, et al. Novel diagnostic approach to citrin deficiency: analysis of citrin protein in lymphocytes [J]. *Molecular genetics and metabolism*, 2007, 90(1): 30-36.
- [28] KOMATSU M, YAZAKI M, TANAKA N, et al. Citrin deficiency as a cause of chronic liver disorder mimicking non-alcoholic fatty liver disease [J]. *Journal of hepatology*, 2008, 49(5): 810-820.
- [29] ZHANG Z H, LIN W X, DENG M, et al. Molecular analysis of SLC25A13 gene in human peripheral blood lymphocytes: Marked transcript diversity, and the feasibility of cDNA cloning as a diagnostic tool for citrin deficiency [J]. *Gene*, 2012, 511(2): 227-234.
- [30] 高育健. Citrin 缺陷导致新生儿肝内胆汁淤积症四例临床分析[J]. *海南医学*, 2012, 23(3): 97-98.
- [31] 邱文娟, 叶军, 韩连书, 等. Citrin 缺陷导致的新生儿肝内胆汁淤积症 12 例临床和实验室研究[J]. *临床儿科杂志*, 2007, 25(12): 983-987.
- [32] 宋元宗, 小林圭子. Citrin 缺陷病[J]. *实用儿科临床杂志*, 2008, 23(6): 1564-1565.
- [33] RICCIUTO A, BUHAS D. A novel citrin deficiency mutation in a cholestatic infant [J]. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 2014, 59(6): e52.
- [34] SAHEKI T, INOUE K, ONO H, et al. Effects of supplementation on food intake, body weight and hepatic metabolites in the citrin/mitochondrial glycerol-3-phosphate dehydrogenase double-knockout mouse model of human citrin deficiency [J]. *Mol Genet Metab*, 2012, 107(3): 322-329.
- [35] 王建设, 朱启镛. Citrin 缺陷病的诊治[J]. *临床肝胆病杂志*, 2011, 27(7): 700-702.
- [36] HAYASAKA K, NUMAKURA C, TOYOTA K, et al. Treatment with lactose (galactose)-restricted and medium-chain triglyceride-supplemented formula for neonatal intrahepatic cholestasis caused by citrin deficiency [J]. *Research report*, 2011, 42: 37-44.
- [37] 蒙建英. 2 例希特林(Citrin)蛋白缺乏患儿的饮食护理[J]. *当代护士*, 2013, 8(8): 146-147.
- [38] 宋元宗, 小林圭子. Citrin 缺陷导致新生儿肝内胆汁淤积症[J]. *实用儿科临床杂志*, 2010, 25(20): 1606-1609.
- [39] 堵向楠, 丁岩, 王向波. 希特林蛋白缺乏症的研究进展[J]. *疑难病杂志*, 2014, 13(9): 980-983.
- [40] SAHEKI T, INOUE K, TUSHIMA A, et al. Citrin deficiency and current treatment concepts [J]. *Mol Genet Metab*, 2010, 100(Suppl 1): S59-64.

(编辑:王乐乐)

(收稿日期:2015-04-13 修回日期:2015-05-14)