

论著·临床研究

先天性胆汁酸合成障碍2型一家系临床和遗传学分析： 两个 AKR1D1 新突变的识别

程映 郭丽 邓梅 宋元宗

(暨南大学附属第一医院儿科, 广东 广州 510630)

[摘要] 先天性胆汁酸合成障碍2型(CBAS2)是编码 Δ 4-3-氧固醇5 β -还原酶的AKR1D1基因突变导致的常染色体隐性遗传病,以胆汁淤积性黄疸为主要临床表现,伴脂肪和脂溶性维生素吸收障碍。本文报道了1例CBAS2患儿的临床特点及AKR1D1基因突变分析结果。患儿为8个月男婴,因发现全身皮肤、巩膜黄染7月余就诊。体查发现患儿发育、营养差;皮肤、巩膜轻度黄染;肝右肋下8cm,质地中等,脾脏不大。血生化结果发现转氨酶和总胆红素升高,以结合胆红素升高为主,但 γ -谷氨酰转肽酶和总胆汁酸水平基本正常。肝脏组织学检查见胆管排列紊乱,多核巨细胞易见,肝细胞内明显淤胆,伴间质纤维组织增生及淋巴细胞浸润。代谢性肝病组套二代测序及Sanger测序验证结果证实患儿AKR1D1基因型为c.579+2delT/c.853C>T(p.Q285X),两个突变均为新突变,且分别来源于其母亲和父亲。患儿最终确诊为CBAS2,给予鹅去氧胆酸治疗后,肝功能明显好转,肝肿大逐渐改善。3个月后随访,肝脏右肋下2.5cm可及,质软,肝功能各项指标已恢复正常。

[中国当代儿科杂志, 2017, 19(7): 734-740]

[关键词] 先天性胆汁酸合成障碍2型; AKR1D1基因; 基因突变; 儿童

Clinical feature and genetic analysis of a family affected by congenital bile acid synthesis defect type 2: identification of 2 novel mutations in AKR1D1 gene

CHENG Ying, GUO Li, DENG Mei, SONG Yuan-Zong. Department of Pediatrics, First Affiliated Hospital, Jinan University, Guangzhou 510630, China (Song Y-Z, Email: Songyuanzong@vip.tom.com)

Abstract: Congenital bile acid synthesis defect type 2 (CBAS2) is an autosomal recessive disorder caused by biallelic mutations of AKR1D1 gene, which encodes the Δ 4-3-oxo-steroid 5 β -reductase. Cholestatic jaundice is the main clinical manifestation, accompanied by malabsorption of fat and fat-soluble vitamins. This paper reported the clinical and genetic features of a CBAS2 patient definitely diagnosed by AKR1D1 genetic analysis. An 8-month-old male infant was referred to the hospital with the complaint of jaundiced skin and sclera over 7 months. On physical examination, growth retardation and malnutrition were discovered besides mild jaundice of the skin and sclera. The liver was palpable 8 cm below the right subcostal margin with medium texture, and the spleen was not enlarged. On liver function test, elevated levels of bilirubin (predominantly conjugated bilirubin) and transaminases were detected, but serum total bile acids and γ -glutamyl transpeptidase levels were within the normal ranges. Liver histopathologic analysis showed disorganized bile ducts, obvious multinucleated giant cells, significant cholestasis in hepatocytes, together with portal and interstitial fibrosis and lymphocytic infiltration. Via next generation sequencing analysis and Sanger sequencing confirmation, the infant proved to be a compound heterozygote of the AKR1D1 variants c.579+2delT and c.853C>T(p.Q285X), two novel mutations originated from his mother and father, respectively. CBAS2 was thus definitely diagnosed, and chenodeoxycholic acid was given orally. As a result, the abnormal liver function and hepatomegaly were improved gradually. On a follow-up 3 months later, a soft liver was palpable 2.5 cm below the right subcostal margin, and all liver function indices recovered to normal ranges.

[Chin J Contemp Pediatr, 2017, 19(7): 734-740]

Key words: Congenital bile acid synthesis defect type 2; AKR1D1 gene; Mutation; Child

[收稿日期] 2017-04-11; [接受日期] 2017-05-12

[基金项目] 国家自然科学基金(81570793)。

[作者简介] 程映,女,硕士研究生。

[通信作者] 宋元宗,男,教授,主任医师。

先天性胆汁酸合成障碍2型 (congenital bile acid synthesis defect type 2, CBAS2), 又称为原发性 Δ 4-3- 氧固醇5 β - 还原酶缺陷病, 是一种由 AKR1D1 基因突变引起的常染色体隐性遗传病^[1]。其主要的临床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, 但血清总胆汁酸和 γ - 谷氨酰转肽酶正常^[1]。AKR1D1 基因位于染色体7q32-33, 全长42 kb, 包含9个外显子, 编码2.7 kb的 mRNA 分子, 其蛋白质产物为含326个氨基酸的 Δ 4-3- 氧固醇5 β - 还原酶^[2-3]。该酶主要表达在肝细胞, 作为一种NADPH 依赖性酶, 催化所有含3- 氧-4 烯结构的类固醇激素和胆汁酸前体的还原反应^[2-4]。

AKR1D1 基因分析是CBAS2 确诊的可靠依据。迄今为止, 国外文献已报道12种 AKR1D1 基因突变, 包括2种移码突变, 2种无义突变和8种错义突变^[5-10]。2010年, Zhao 等^[10]首次在2位中国大陆患者中检测出 AKR1D1 基因突变, 说明我国也存在CBAS2 患者; 但目前国内涉及本病的文献仅有3篇综述^[11-13], CBAS2 的临床诊断和治疗经验尚需要进一步积累。本文报道1例CBAS2 患儿的临床和 AKR1D1 基因突变特征, 希望作为引玉之砖, 为本病确诊提供分子依据, 并为后续诊治研究提供参考。

1 资料与方法

1.1 病例介绍

患儿, 男, 8个月4d, 因“全身皮肤、巩膜黄染7月余”入院。患儿生后约半个月开始出现皮肤、巩膜黄染, 伴尿黄、陶土样大便, 家属未予重视。生后1个月8d时到当地医院就诊, 查肝功能: 总胆红素228.5 μ mol/L, 结合胆红素97.7 μ mol/L, 非结合胆红素130.8 μ mol/L, 丙氨酸氨基转移酶119 U/L, 门冬氨酸氨基转移酶190 U/L, γ - 谷氨酰转肽酶45 U/L。后复查肝功能仍异常, 但病因不明(表1)。3个月10d时在另一医院行“腹腔镜探查+胆道探查+胆道造影+胆道冲洗+肝活检术”, 肝脏病理活检示: 肝细胞明显增大, 可见大量多核巨肝细胞和明显淤胆, 肝窦稍扩张充血, 门管区小胆管和纤维组织轻度增生, 呈胆汁淤积性肝炎病理改变(图1)。诊断为“胆汁淤积性肝病”, 并给予百佳力(无乳糖中链甘油三酯配方奶粉)喂养及口服“联苯双酯”等药物, 黄疸逐渐减轻, 但肝功能异常持续(表1)。为进一步诊治而至我院儿科就诊。患儿自起病以来, 精神、睡眠尚可, 胃纳差, 米糊或奶粉每日约600 mL, 大便为黄色, 小便正常, 体重增长缓慢。

表1 患儿历次生化检查结果

| 生化指标 (参考范围) | 月龄 (月) | | | | | | | | | | |
|---------------------------|--------|-------|------|-------|------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|
| | 1.3 | 1.9 | 3.3 | 4.8 | 5.1 | 5.2 | 6.1 | 8.1 | 8.6 | 9.6 | 11 |
| ALT(9~50 U/L) | 119 | 135.9 | 169 | 106 | 142 | 150.3 | 25 | 29.7 | 51.9 | 53.7 | 88.7 |
| AST(15~40 U/L) | 190 | 216.5 | 272 | 138 | 143 | 151.8 | 150 | 156.6 | 256 | 128.4 | 68.5 |
| GGT(10~60 U/L) | 45 | - | 32 | 23 | 24 | 21.8 | 20.4 | 35.6 | 326.5 | 68 | 17.6 |
| ALP(40~500 U/L) | 660 | 642 | 460 | 343 | 425 | 568.4 | 473.9 | 284.8 | 295.9 | 282.3 | 299.1 |
| TP(65~85 g/L) | - | 46.7 | 60.9 | 66 | 67.2 | 64.8 | 65.2 | 69.4 | 70.5 | 63.9 | 67.1 |
| ALB(40~55 g/L) | - | 31.6 | 39.6 | 41 | 40.9 | 41.2 | 46.7 | 49.2 | 48.1 | 45.5 | 46.2 |
| GLB(20~40 g/L) | - | 15.1 | 21.3 | 24.9 | 26.3 | 23.6 | 18.5 | 20.2 | 22.4 | 18.4 | 20.9 |
| Tbil(5.1~23 μ mol/L) | 228.5 | 290.7 | 91.5 | 100.8 | 76.1 | 84.8 | 82.3 | 54.9 | 40.6 | 9.4 | 4.3 |
| Dbil(0.6~6.8 μ mol/L) | 97.7 | 189.5 | 45 | 28.5 | 42.4 | 39.4 | 42.5 | 26.2 | 18.4 | 3.2 | 0.9 |
| Ibil(1.7~17 μ mol/L) | 130.8 | 101.2 | 46.5 | 36.4 | 33.7 | 45.4 | 39.8 | 28.7 | 22.2 | 6.2 | 3.4 |
| TBA(0~10 μ mol/L) | - | - | 31.7 | - | 9.5 | 7.1 | 1.9 | 5.2 | 43.1 | 15.4 | 10.3 |

注: [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; [TP] 总蛋白; [ALB] 白蛋白; [GLB] 球蛋白; [Tbil] 总胆红素; [Dbil] 结合胆红素; [Ibil] 非结合胆红素; [TBA] 总胆汁酸。- 表示未检测。

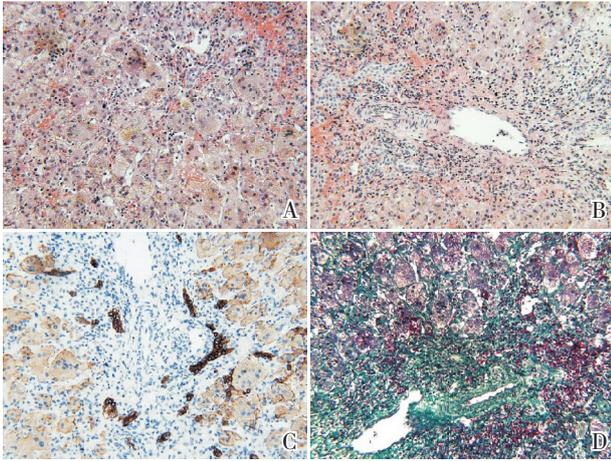


图 1 患儿肝脏组织学检查结果 (A~B: 苏木精-伊红染色, C: 免疫组化, D: Masson 染色, $\times 200$) 可见肝小叶结构紊乱, 肝细胞胞质呈细颗粒样或“毛玻璃”状, 可见多核巨细胞, 肝细胞淤胆 (A), 同时细胞间质 (A) 和汇管区 (B) 有大量淋巴细胞浸润; CK8 蛋白免疫组化染色显示汇管区边缘小胆管轻度增生 (C); 而 Masson 染色显示汇管区和细胞间质纤维组织增生 (D)。以上改变, 符合胆汁淤积性肝炎病理特征。

患儿系第 2 胎第 2 产, 出生胎龄 40 周, 经阴道分娩出生, 出生体重 2.85 kg, 身高 47.0 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。

体格检查: 体重 6.85 kg (< -2 SD), 身高 65 cm (< -3 SD), 头围 42 cm (< -2 SD)。神志清楚, 精神可, 发育、营养差。全身皮肤、巩膜轻度黄染, 无皮疹及皮下出血点, 浅表淋巴结未触及肿大。前囟平软, 大小约 1 cm \times 1 cm。唇红, 咽无充血, 未见脓性分泌物。颈软, 无抵抗, 气管居中, 胸廓对称, 无明显畸形, 三凹征 (-), 双肺呼吸音清, 未闻及干、湿性罗音。心律齐, 心音有力, 未闻及病理性杂音。腹稍饱满, 肝右肋下 8 cm, 质地中等, 脾肋下未及, 移动性浊音 (-), 肠鸣音正常。脊柱、四肢无畸形, 肛门及外生殖器无异常。腹壁、膝腱和跟腱等生理反射可引出, 克氏、布氏和巴氏征均阴性。

辅助检查: 入院后查血常规大致正常。生化检查发现肝功能异常 (表 1)。血清锌 4.9 $\mu\text{mol/L}$ (参考值 11.47~25.5 $\mu\text{mol/L}$), 25-(OH)D 5.89 ng/mL (参考值 30~100 ng/mL)。

1.2 代谢性肝病组套二代测序

用 EDTA 抗凝管收集患儿静脉血 2 mL, 并用 Blood DNA Mini kit 试剂盒 (杭州新景生物试剂开发有限公司) 提取患儿基因组 DNA 5 μg 。Covaris S2 超声仪将基因组 DNA 打断至约 150 bp 片段长度, 随后片段化 DNA 经末端补平修复, 两端加 A, 连接 adaptor, 扩增和纯化后, 与探针混于杂交体系中, 建立含有与代谢性肝病相关基因 (JAG1、NOTCH2、ATP8B1、ABCB11 等 249 个基因) 的全基因组文库。用液相捕获试剂盒 (北京迈基诺基因科技股份有限公司) 捕获上述目标基因文库, 然后利用新一代测序仪 HiSeq2500 (Illumina 公司, 美国) 进行高通量测序, 得出数据后进行基因序列的生物信息学分析, 找出致病基因并判断其突变性质。

1.3 Sanger 测序验证

根据二代测序检测结果, 对患儿及其父母 DNA 标本 AKR1D1 突变基因进行 Sanger 测序验证。所用引物 (表 2) 根据 AKR1D1 基因的 DNA 序列使用 Primer Premier 5.0 软件设计, 由北京迈基诺基因科技股份有限公司合成。聚合酶链反应体系为: 2 \times Goldstar Buffer Mix 10 μL (北京康为世纪生物科技有限公司), 上、下游引物各 1 μL , DNA 1 μL , 最后灭菌双蒸水 7 μL 至总体积为 20 μL 。反应条件为: 95 $^{\circ}\text{C}$ 预变性 10 min; 随后分为 4 步, 即第 1 步 94 $^{\circ}\text{C}$ 变性 30 s, 64 $^{\circ}\text{C}$ 退火 30 s, 72 $^{\circ}\text{C}$ 延伸 45 s, 共 3 个循环; 第 2 步 94 $^{\circ}\text{C}$ 变性 30 s, 62 $^{\circ}\text{C}$ 退火 30 s, 72 $^{\circ}\text{C}$ 延伸 45 s, 共 5 个循环; 第 3 步 94 $^{\circ}\text{C}$ 变性 30 s, 60 $^{\circ}\text{C}$ 退火 30 s, 72 $^{\circ}\text{C}$ 延伸 45 s, 共 10 个循环; 第 4 步 94 $^{\circ}\text{C}$ 变性 30 s, 58 $^{\circ}\text{C}$ 退火 30 s, 72 $^{\circ}\text{C}$ 延伸 45 s, 共 17 个循环; 最后再 72 $^{\circ}\text{C}$ 延伸 5 min。

表 2 AKR1D1 基因突变位点的 Sanger 测序引物

| 突变名称 | 序列 (5' \rightarrow 3') | 退火温度 ($^{\circ}\text{C}$) | 片段长度 (bp) |
|-------------|-------------------------------|-----------------------------|-----------|
| c.579+2delT | 正向: TTCGCAAGATGCTTATTAACATACC | 60.7 | 323 |
| | 反向: CAGCTGAGGCTTCTTTGTGTC | 60.2 | |
| c.853C>T | 正向: ACTGGGTGAATGGGAAGACAG | 61.3 | 403 |
| | 反向: TATGGGCTACATGGGCTCAAGG | 62.0 | |

聚合酶链反应产物经琼脂糖凝胶电泳切胶纯化，由北京迈基诺基因科技股份有限公司测序。应用 Chromas 软件对测序结果进行分析，并应用 DNAMAN 软件与 AKR1D1 基因组参考序列进行比对 (Ensemble Genome Browser: ENST00000122787)。突变的命名根据相关文献^[14-15]。

1.4 生物信息学分析

采用 Human Splicing Finder (HSF, URL: <http://www.umd.be/HSF3/>) 预测基因变异是否影响剪接，同时应用 SWISS-MODEL 软件 (<http://swissmodel.expasy.org/>) 分析变异前后 AKR1D1 蛋白质三级结构变化，推测基因变异影响蛋白质功能的可能机制。

本研究经暨南大学附属第一医院医学伦理委员会批准，并获得患儿父母签署书面知情同意书。

2 结果

2.1 遗传学分析结果

代谢性肝病组套分析结果显示：患儿 AKR1D1 基因检测到 2 个突变，其中 c.579+2delT 为第 5 内含子的 5' 端经典剪接位点的缺失突变，而 c.853C>T(p.Q285X) 为外显子 7 的无义突变 (图 2)。Sanger 测序验证证实，患儿为上述突变的复合杂合子，而其母亲和父亲分别为相应突变携带者 (图 3)。

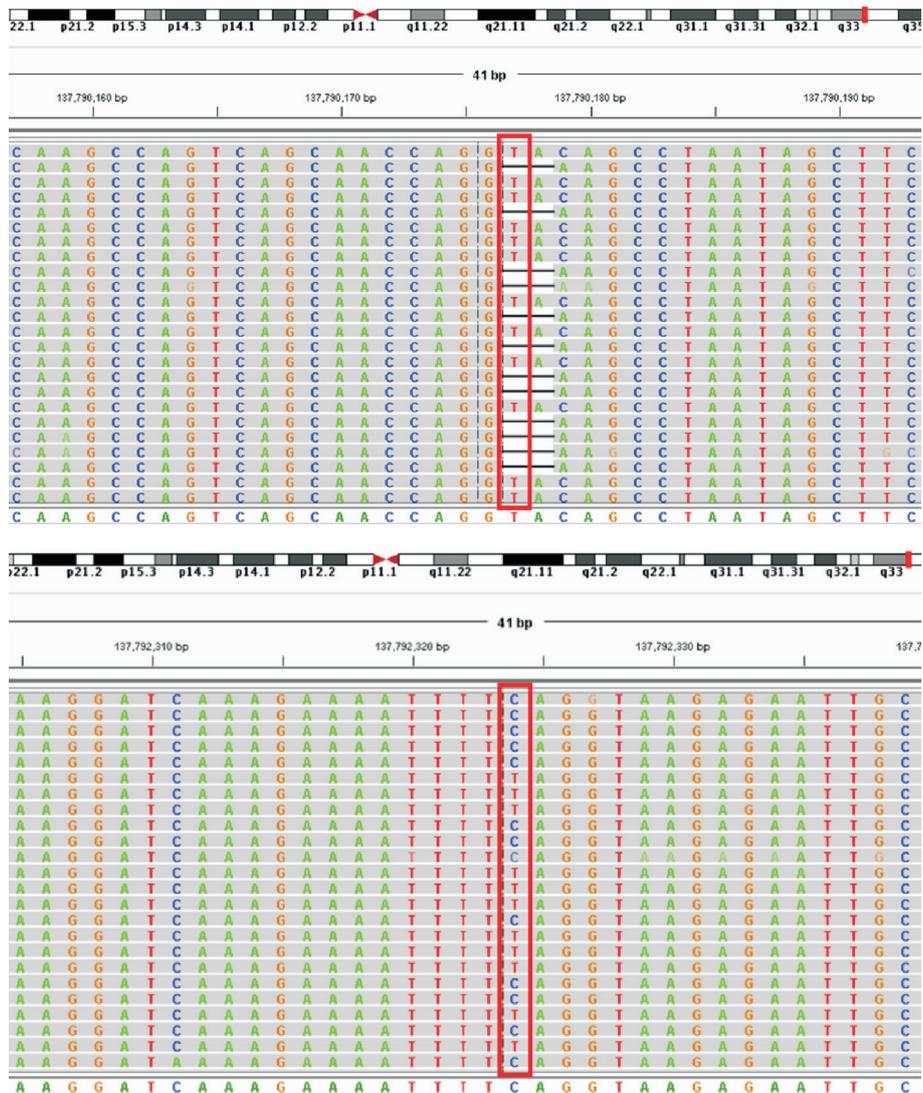


图 2 患儿 AKR1D1 基因代谢性肝病组套分析结果 上图为 c.579+2delT 突变，红框内可见 AKR1D1 基因的编码区第 579+2 位的野生型胸腺嘧啶 T 部分缺失；下图为 c.853C>T(p.Q285X) 突变，红框内可见 AKR1D1 基因的编码区第 853 位的野生型胞嘧啶 C 部分突变为胸腺嘧啶 T。

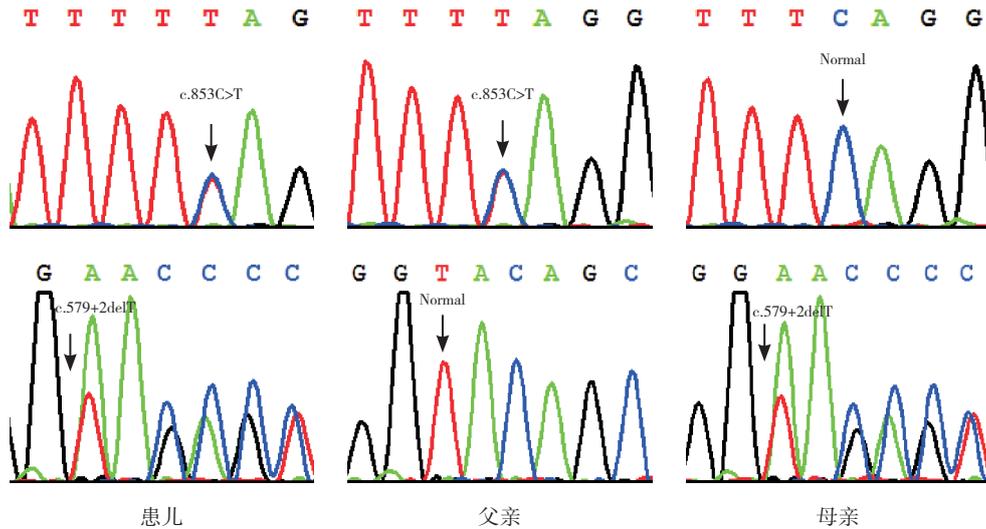


图3 患儿及其父母 AKR1D1 基因 Sanger 测序验证结果 患儿为 c.579+2delT 突变和 c.853C>T(p.Q285X) 突变的复合杂合子；父亲为 c.853C>T(p.Q285X) 突变携带者；母亲为 c.579+2delT(Splicing) 突变携带者。

查阅知网、万方、维普、美国 Pubmed 和人类基因突变数据库 (human gene mutation database, HGMD), 均未见 AKR1D1 基因 c.579+2delT 和 c.853C>T(p.Q285X) 突变的报道。HSF 预测结果提示, c.579+2delT 突变对野生型供体位点具有强破坏性, 将产生新的剪接受体位点 (野生型 CV 值为 20.94, 突变型 CV 值为 71.9, ΔCV 值为 +243.36%), 从而影响前体 mRNA 剪接, 阻碍 AKR1D1 蛋白 ($\Delta 4$ -3- 氧固醇 5 β - 还原酶) 的正常合成。SWISS-MODEL 预测并构建野生型和突变型 AKR1D1 蛋白的三维结构, 结果显示, 突变 c.853C>T 导致 AKR1D1 蛋白翻译提前终止, 致使突变型 AKR1D1 蛋白的三维结构缺失 1 个 α -螺旋 (图 4)。

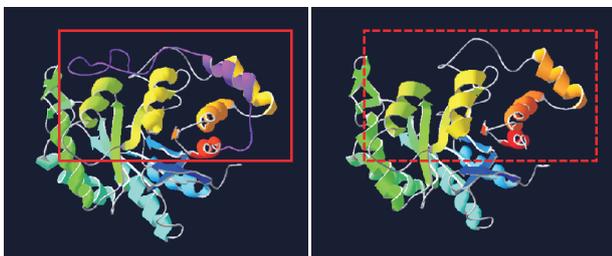


图4 AKR1D1 蛋白质三维结构模型 A: 显示野生型 $\Delta 4$ -3- 氧固醇 5 β - 还原酶, B: 显示 c.853C>T(p.Q285X) 突变发生后的 $\Delta 4$ -3- 氧固醇 5 β - 还原酶。与野生型 $\Delta 4$ -3- 氧固醇 5 β - 还原酶 (A) 相比, 突变型 (B) C 端缺失了一个 α -螺旋 (红框中紫色部分)。

2.2 治疗与结局

因病程中总胆汁酸水平基本正常, 患儿以“1. 先天性胆汁酸合成障碍? 2. 维生素 D 缺乏症; 3. 锌缺乏症”收住儿科。根据患儿临床特点及基因分析结果, 患儿胆汁淤积病因确定为 CBAS2, 予口服鹅脱氧胆酸, 同时给予康普力星补锌, 并补充罗盖全、维生素 AD 和 E 等脂溶性维生素治疗半个月, 患儿肝肿大和肝功能逐渐改善后出院。出院后继续以上治疗, 3 个月门诊复查, 体重 7.8 kg (< -2SD), 身高 69.5 cm (< -2SD), 头围 44.5 cm (> -2SD), 黄疸完全消退, 肝脏右肋下 2.5 cm 可及, 质地软, 且肝功能指标基本恢复正常。

3 讨论

1988 年 Setchell 等^[16]首次报道了 2 例 $\Delta 4$ -3- 氧固醇 5 β - 还原酶缺陷病患儿。2003 年, Lemonde 等^[5]提出 AKR1D1 基因突变为 $\Delta 4$ -3- 氧固醇 5 β - 还原酶缺陷病的病因, 并将此病命名为 CBAS2。研究发现酪氨酸血症 1 型^[17]、新生儿血色沉着病^[7,18-19]和乙型肝炎^[5]等疾病可继发 $\Delta 4$ -3- 氧固醇 5 β - 还原酶缺陷, 与 CBAS2 鉴别困难。目前认为基因检测可用于确诊 CBAS2, 亦是鉴别 CBAS2 与继发性 $\Delta 4$ -3- 氧固醇 5 β - 还原酶缺陷病的唯一方法^[7,20]。

本例患儿其主要临床表现为胆汁淤积性黄疸,伴有生长发育迟缓。多次生化检查发现血清转氨酶升高,总胆红素升高,且以结合胆红素为主,但 γ -谷氨酰转肽酶和总胆汁酸基本正常。肝脏组织学检查示,肝小叶结构紊乱,肝细胞胞质呈细颗粒样或“毛玻璃”状,可见多核巨细胞,肝细胞内明显淤胆,间质和汇管区有大量淋巴细胞浸润,纤维组织和小胆管轻度增生。上述表现为典型CBAS2临床特点^[1],但仅根据临床特点仍无法明确具体病因。本研究行代谢性肝病组套分析结合Sanger测序验证后,发现患儿为AKR1D1基因突变的c.579+2delT及c.853C>T(p.Q285X)复合杂合子,前者为来自母亲的剪接位点突变,后者为父源性无义突变,为CBAS2确诊提供了实验依据。

Δ 4-3-氧固醇5 β -还原酶拥有一个具有催化活性的核心结构域,此结构域中包括NAD(P)(H)结合区、活性区和底物结合位点^[21]。该酶在NADPH的辅助下,在核心结构域进行双键还原反应,负责催化C-4/C-5双键结合在 Δ 4-3-酮类固醇上形成A/B环交接点,使平面类固醇产生A/B cis环,最终使胆汁酸具有兼性亲水亲脂特征,能够发挥其乳化脂肪和胆固醇的生理功能^[4,21-22]。本研究患儿为AKR1D1基因无义突变c.853C>T导致AKR1D1蛋白截短,其三级结构缺失1个 α -螺旋,致使该蛋白核心结构域中的部分NAD(P)(H)结合区受损,最终影响酶蛋白活性;而突变c.579+2delT为新的剪接位点突变,经HSF软件预测,可导致mRNA影响剪接异常,产生异常蛋白,从而阻碍AKR1D1蛋白的正常合成。

CBAS2患者发病的关键病理生理环节是 Δ 4-3-氧固醇5 β -还原酶的上游胆汁酸中间代谢物蓄积,而下游正常胆汁酸产物合成不足。口服初级胆汁酸,包括胆酸和鹅去氧胆酸,不仅可以提供人体必需的初级胆汁酸,而且可通过负反馈作用抑制胆固醇7 α -羟化酶的表达,从而抑制异常胆汁酸的合成,减少肝毒性胆汁酸中间代谢物的产生,故本病采用初级胆汁酸替代治疗,可改善肝功能,避免肝脏进一步损害^[8,23]。肝移植是经药物治疗无法控制病情患儿的唯一选择,目前为止,仅有1例患儿进行了肝移植,术后2年10个月随访,预后良好^[5]。本例患儿口服鹅去氧胆酸后肝肿大和肝功能进行性改善,暂无肝脏移植指征,但其远

期预后有待随访观察。

本文系统性分析了1例CBAS2患儿的临床症状、体征和实验室检查特点,确诊患儿为AKR1D1基因新突变导致的CBAS2,并通过鹅去氧胆酸治疗取得良好效果。本研究扩展了AKR1D1基因突变谱,并为患者分子诊断、家系遗传咨询及产前诊断提供了依据。

[参 考 文 献]

- [1] Clayton PT. Disorders of bile acid synthesis[J]. *J Inher Metab Dis*, 2011, 34(3): 593-604.
- [2] Kondo KH, Kai MH, Setoguchi Y, et al. Cloning and expression of cDNA of human delta 4-3-oxosteroid 5 beta-reductase and substrate specificity of the expressed enzyme[J]. *Eur J Biochem*, 1994, 219(1-2): 357-363.
- [3] Charbonneau A, The VL. Genomic organization of a human 5beta-reductase and its pseudogene and substrate selectivity of the expressed enzyme[J]. *Biochim Biophys Acta*, 2001, 1517(2): 228-235.
- [4] Di Costanzo L, Drury JE, Christianson DW, et al. Structure and catalytic mechanism of human steroid 5beta-reductase (AKR1D1)[J]. *Mol Cell Endocrinol*, 2009, 301(1-2): 191-198.
- [5] Lemonde HA, Custard EJ, Bouquet J, et al. Mutations in SRD5B1 (AKR1D1), the gene encoding delta(4)-3-oxosteroid 5beta-reductase, in hepatitis and liver failure in infancy[J]. *Gut*, 2003, 52(10): 1494-1499.
- [6] Gonzales E, Cresteil D, Baussan C, et al. SRD5B1 (AKR1D1) gene analysis in delta(4)-3-oxosteroid 5beta-reductase deficiency: evidence for primary genetic defect[J]. *J Hepatol*, 2004, 40(4): 716-718.
- [7] Ueki I, Kimura A, Chen HL, et al. SRD5B1 gene analysis needed for the accurate diagnosis of primary 3-oxo-Delta4-steroid 5beta-reductase deficiency[J]. *J Gastroenterol Hepatol*, 2009, 24(5): 776-785.
- [8] Seki Y, Mizuochi T, Kimura A, et al. Two neonatal cholestasis patients with mutations in the SRD5B1 (AKR1D1) gene: diagnosis and bile acid profiles during chenodeoxycholic acid treatment[J]. *J Inher Metab Dis*, 2013, 36(3): 565-573.
- [9] Morgan NV, Hartley JL, Setchell KD, et al. A combination of mutations in AKR1D1 and SKIV2L in a family with severe infantile liver disease[J]. *Orphanet J Rare Dis*, 2013, 8: 74.
- [10] Zhao J, Fang LJ, Setchell KD, et al. Primary Δ 4-3-oxosteroid 5 β -reductase deficiency: two cases in China[J]. *World J Gastroenterol*, 2012, 18(47): 7113-7117.
- [11] 方玲娟,王建设.先天性胆汁酸合成障碍与胆汁淤积性肝病[J].*临床肝胆病杂志*, 2010, 26(6): 585-588.
- [12] 代东伶.先天性胆汁酸合成障碍[J].*临床儿科杂志*, 2015, 33(4): 301-305.
- [13] 胡长霞,黄志华.先天性胆汁酸合成障碍的诊治[J].*中国临床医生*, 2012, 40(11): 13-15.
- [14] den Dunnen JT, Antonarakis SE. Mutation nomenclature extensions and suggestions to describe complex mutations: a

- discussion[J]. Hum Mutat, 2000, 15(1): 7-12.
- [15] den Dunnen JT, Antonarakis SE. Nomenclature for the description of human sequence variations[J]. Hum Genet, 2001, 109(1): 121-124.
- [16] Setchell KD, Suchy FJ, Welsh MB, et al. Delta 4-3-oxosteroid 5 beta-reductase deficiency described in identical twins with neonatal hepatitis. A new inborn error in bile acid synthesis[J]. J Clin Invest, 1988, 82(6): 2148-2157.
- [17] Clayton PT, Patel E, Lawson AM, et al. 3-oxo-delta 4 bile acids in liver disease[J]. Lancet, 1988, 1(8597): 1283-1284.
- [18] Shneider BL, Setchell KD, Whittington PF, et al. Delta 4-3-oxosteroid 5 beta-reductase deficiency causing neonatal liver failure and hemochromatosis[J]. J Pediatr, 1994, 124(2): 234-238.
- [19] Siafakas CG, Jonas MM, Perez-Atayde AR. Abnormal bile acid metabolism and neonatal hemochromatosis: a subset with poor prognosis[J]. J Pediatr Gastroenterol Nutr, 1997, 25(3): 321-326.
- [20] Yanagi T, Mizuochi T, Homma K, et al. Distinguishing primary from secondary $\Delta(4)$ -3-oxosteroid 5 β -reductase (SRD5B1, AKR1D1) deficiency by urinary steroid analysis[J]. Clin Endocrinol (Oxf), 2015, 82(3): 346-351.
- [21] Russell DW, Setchell KD. Bile acid biosynthesis[J]. Biochemistry, 1992, 31(20): 4737-4749.
- [22] Rižner TL, Penning TM. Role of aldo-keto reductase family 1 (AKR1) enzymes in human steroid metabolism[J]. Steroids, 2014, 79: 49-63.
- [23] Gonzales E, Gerhardt MF, Fabre M, et al. Oral cholic acid for hereditary defects of primary bile acid synthesis: a safe and effective long-term therapy[J]. Gastroenterology, 2009, 137(4): 1310-1320.e1-3.
- (本文编辑: 万静)

· 消息 ·

2017 年《中国当代儿科杂志》征稿征订启事

《中国当代儿科杂志》是由中华人民共和国教育部主管，中南大学主办的国家级儿科专业学术期刊。本刊为国家科学技术部中国科技论文统计源期刊（中国科技核心期刊），中国科学引文数据库（CSCD）来源期刊，北京大学图书馆中文核心期刊和国际权威检索机构美国 MEDLINE、美国《化学文摘》（CA）、荷兰《医学文摘》（EM）及世界卫生组织西太平洋地区医学索引（WPRIM）收录期刊，同时被中国学术期刊（光盘版）、中国科学院文献情报中心、中国社会科学院文献信息中心评定为《中国学术期刊综合评价数据库》来源期刊，并获评 2016 中国国际影响力优秀学术期刊。

本刊内容以儿科临床与基础研究并重，反映我国当代儿科领域的最新进展与最新动态。辟有国内外儿科研究及动态、论著（临床研究、疑难病研究、病例分析、儿童保健、流行病学调查和实验研究）、临床经验、病例报告、专家讲座、综述等栏目。读者对象主要为从事儿科及相关学科的临床、教学和科研工作者。

本刊为月刊，每月 15 日出版，向国内外公开发行人。欢迎全国各高等医学院校，各省、市、自治区、县医院和基层医疗单位，各级图书馆（室）、科技情报研究所及广大医务人员和医学科技人员订阅。每期定价 20 元，全年 240 元。邮发代号：国内 42-188；国外 3856（BM）。可通过全国各地邮局订阅或直接来函与本刊编辑部联系订阅。

向本刊投稿一律通过网上稿件处理系统，免审稿费，审稿周期 2~4 周。欲浏览本刊或投稿，请登录本刊网站。网站提供免费全文下载。

联系地址：湖南省长沙市湘雅路 87 号《中国当代儿科杂志》编辑部，邮编 410008

电话：0731-84327402；传真：0731-84327922；Email：ddek7402@163.com；网址：http://www.cjcp.org。

《中国当代儿科杂志》编辑部