

## 云南地区 53 例先天性高胆红素血症临床特征及 UGT1A1 基因多态性分析

李娟<sup>1)</sup>, 邓成俊<sup>1)</sup>, 何舒丽<sup>1)</sup>, 李英<sup>1)</sup>, 王美芬<sup>2)</sup>  
(1)昆明市儿童医院消化内科; 2)感染一科, 云南昆明 650034)

**[摘要]** **目的** 探讨云南地区 53 例 UGT1A1 基因突变所致的先天性高胆红素血症(Gilbert 综合征、Crigler-Najjar 综合征)的临床特征及 UGT1A1 基因突变特点。**方法** 选取 2017 年 1 月至 2022 年 12 月间昆明市儿童医院消化内科 53 例 Gilbert 综合征(GS 组)、Crigler-Najjar II 型综合征(CN-2 组)患儿的临床数据、UGT1A1 基因突变结果, 回顾性分析患儿的临床特征、实验室检查结果和基因多态性。**结果** 少数民族患儿均在 2 组中发病率较高, CN-2 组中女性比例比 GS 高。肝脏系统方面, CN-2 组 TBil、IDB 水平较 GS 组更高, 差异均有统计学意义( $P < 0.05$ ), GS 组肝脏结构正常, CN-2 组有 3 例患者肝胆结构有异常。肝外系统方面, 血液系统、糖代谢无异常, 血脂、甲状腺功能代谢有异常, GS 组有维生素 D 不足, CN-2 组存在维生素 A、D 缺乏及维生素 E 水平下降。2 组患儿均存在心脏结构异常, 但 CN-2 组较 GS 组发病率高。在所有患者中, 突变频率最高的为发生在 5 号外显子上的 c.1456T>G(32 例, 60.37%), 其次为 c.1091C>T(14 例, 26.42%)、1 号外显子 c.211G>A(6 例, 11.32%)和 c.1198A>C(4 例, 7.55%)。c.1456T>G 位点突变在 GS 组和 CN-2 组的频率分别为 69.23% 和 57.5%(9 例和 23 例), 2 组间差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。2 组中, 其次突变频率较高的为 c.1091C>T(4 例和 10 例), 2 组间差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。UGT1A1 基因单倍型 1、3、4 在 GS 组和 CN-2 组间的频率差异均有统计学意义( $P < 0.05$ )。UGT1A1 基因的 4 种主要突变形式, 在性别和不同民族间, 差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。**结论** GS 组和 CN-2 组在肝脏系统、肝外系统的临床表现存在不同, UGT1A1 基因突变频率最高的为发生在 5 号外显子上的 c.1456T>G。

**[关键词]** Gilbert 综合征; Crigler-Najjar 综合征; 血清总胆红素; UGT1A1; 基因型

**[中图分类号]** R72 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 2095-610X(2024)05-0136-08

## Clinical Characteristics and Polymorphism of UGT1A1 Gene in 53 Cases of Congenital Hyperbilirubinemia in Yunnan

LI Juan<sup>1)</sup>, DENG Chengjun<sup>1)</sup>, HE Shuli<sup>1)</sup>, LI Ying<sup>1)</sup>, WANG Meifen<sup>2)</sup>

(1) Dept. of Gastroenterology; 2) Dept. of Infection, Kunming Children's Hospital,  
Kunming Yunnan 650034, China)

**[Abstract]** **Objective** To investigate the clinical characteristics of 53 cases of congenital hyperbilirubinemia (Gilbert syndrome, Crigler-Najjar syndrome) caused by UGT1A1 gene mutation in Yunnan Province and the characteristics of UGT1A1 gene mutation. **Methods** 53 cases were selected from the Department of Gastroenterology of Kunming Children's Hospital from January 2017 to December 2022 and divided into Gilbert syndrome (GS) group and Crigler-Najjar-2 (GN-2) group. The clinical data and genetic test results of children with type II syndrome (CN-2 group) and the clinical manifestations, laboratory test results and gene polymorphisms of the children were retrospectively analyzed. **Results** Children from the ethnic minority had the higher incidence in

**[收稿日期]** 2023-11-01

**[基金项目]** 昆明市卫生健康委员会卫生科研基金资助项目(2022-06-01-007)

**[作者简介]** 李娟(1987~), 女, 贵州六盘水人, 医学硕士, 主治医师, 主要从事儿童消化系统疾病诊治的临床工作。

**[通信作者]** 王美芬, E-mail: wangMF12004423@126.com

both groups. The proportion of females in CN-2 group was higher than that in GS group. In terms of liver system, the levels of TBil and IDB in CN-2 group were higher than those in GS group, with statistical significance (all  $P$  values  $< 0.05$ ). The liver structure in GS group was normal, while 3 patients in CN-2 group had the abnormal liver and biliary structure. In the extra-hepatic system, there were no abnormalities in blood system and glucose metabolism, abnormal blood lipids and thyroid function metabolism, vitamin D deficiency in GS group, vitamin A and D deficiency and vitamin E decreased in CN-2 group. There were cardiac structural abnormalities in both groups, but the incidence of CN-2 group was higher than that of GS group. Among all the patients, the mutation frequency of c.1456T>G in exon 5 was the highest (32 cases, 60.37%), followed by c.1091C>T (14 cases, 26.60%). Exon 1, C.211g>A (6 cases, 11.32%), and C.1198a >C (4 cases, 7.55%). The frequency of c.1456T>G mutation in GS group and CN-2 group was 69.23% and 57.5%(9 and 23 cases), respectively, and there was no significant difference between the two groups ( $P > 0.05$ ). Among the two groups, the second most frequent mutation was c.1091C>T (4 cases and 10 cases), and there was no statistical significance between the two groups ( $P > 0.05$ ). The frequencies of UGT1A1 haplotypes 1, 3 and 4 were statistically significant between GS group and CN-2 group ( $P < 0.05$ ). There is no significant difference in gender and ethnic groups among the four major mutation forms of UGT1A1 ( $P > 0.05$ ). **Conclusion** The clinical manifestations of the liver system and extrahepatic system are different between GS group and CN-2 group. The highest mutation frequency of UGT 1A1 gene is c.1456T>G in exon 5.

[**Key words**] Gilbert syndrome; Crigler-Najjar syndrome; Serum total bilirubin; Uridine diphosphate glucuronuronic transferase 1A1; Genotype

先天性高胆红素血症是1类基因突变所致的遗传性胆红素代谢障碍性疾病,主要有4种,分别为Gilbert综合征(gilbert syndrome, GS)、Crigler-Najjar综合征(crigler-Najjar syndrome, CNS)、Dubin-Johnson综合征、Rotor综合征。4种疾病均为基因突变引起,其中Gilbert综合征、Crigler-Najjar综合征胆红素尿苷二磷酸葡萄糖醛酸转移酶1A1(UGT1A1)基因突变引起。UGT1A1基因编码的是尿苷二磷酸葡萄糖醛酸基转移酶,在肝脏中,非结合胆红素(IBil)在UGT1A1的催化下与葡萄糖醛酸结合,生成结合胆红素(DBil)。UGT1A1基因突变可导致酶的活性降低或丧失,IBil因无法转化为DBil而在体内蓄积。临床上,根据UGT1A1酶活性水平的不同,可将UGT1A1基因突变引起的先天性高胆红素血症分为3种,即Gilbert syndrome、Crigler-Najar综合征I型(CN-I)和(CN-II)型。3种疾病中GS的发病率最高,甚至高达5%~10%。

有研究认为,血清胆红素水平随基因型从GS到CN-2连续变化,但由于突变和基因多态性的结合,许多患者在2个表型之间表现出中等水平的血清胆红素,临床上很难明确区分这2种表型。本研究通过收集云南省地区53例先天性高胆红素血症患儿,分GS组和CN-2组,对2组患儿的临床特点、UGT1A1基因的常见突变位点进行了总结,探索基因型与临床表现的相关性。

## 1 资料与方法

### 1.1 研究对象

收集2017年1月至2022年12月就诊于昆明市儿童医院消化内科的53例先天性高胆红素血症患儿,属云南籍贯不同的民族。

### 1.2 观察指标

所有患者均进行UGT1A1基因检查,收集血常规中的白细胞、网织红细胞、肝功能等实验室检测结果数据,再对患者行腹部B超及心脏彩超并记录相应检查结果。(1)对比2组临床资料,比较2组疾病在肝脏系统、肝脏外系统的区别;(2)收集2组患儿的UGT1A1基因突变位点的检测结果,同时收集其等位基因频率分布情况;(3)对UGT1A1基因的4种主要变异间进行LD单倍型分析比较;(4)进行UGT1A1基因突变与先天性高胆红素血症的相关性分析;(5)分析UGT1A1基因变异谱分布与患儿性别、民族的关系。

### 1.3 检测方法

血常规、肝功能、凝血功能等生化检测参数均采用本院检验科标准。基因检测流程:采集先证者的外周血4 mL及其父母的外周血各2 mL;(1)首先提取DNA样本,方法:采用Qiagen FlexiGene DNA Kit方法;(2)其次构建文库,采用DNA片段化分析仪将DNA片段化;(3)在构建的文库中经过PCR扩增、筛选出成功片段,再通过

杂交捕获,从而取得本次所需测序的目的片段;(4)然后再次使用PCR扩增筛选目的片段,筛选结束后对所筛选片段行纯化和质检;(5)接着对目的片段进行测序,采用的仪器为NextSeq500测序仪(Illumina公司),以此获得下机的原始数据,将数据通过CASAVA(1.8.2)软件转化为可识别的碱基序列,再经生物信息分析系统进行分析注释,从而获得突变位点,再对突变位点进行分析,最终筛选出符合患者临床的位点;(6)变异来源确定,利用Sanger测序法对突变位点进行验证。

本研究方案通过昆明市儿童医院伦理委员会审批,审批号(2002-03-181-K01)。家属均知情同意,家属均签署基因检测送检同意书,送至北京康旭医学检验所有限公司完成基因测序。

#### 1.4 统计学处理

使用SPSS 26.0软件对数据进行统计分析。属于正态分布的计量资料以均值 $\pm$ 标准差( $\bar{x}\pm s$ )表示,2组比较采用 $t$ 检验;为非正态分布的计量资料采用 $P_{50}$ ( $P_{25}$ ,  $P_{75}$ )表示,2组比较采用秩和检验。计数资料采用例数( $n$ )、百分比(%)描述,2个或多个率的比较采用 $\chi^2$ 检验或Fisher确切概率法检验。 $P<0.05$ 为差异具有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 临床信息

本研究共收录53例符合纳入条件的患儿,籍贯均为云南省。其中13例患儿被诊断为Gilbert综合征,40例为Crigler-Najjar II型(CN-II)综合

征患儿。GS组中,男女比例为9:4,汉族6例,少数民族7例,发病年龄2~28d,有4例为早产儿,平均体质量较CN-2组低。CN-2组中,男女比例19:21,发病年龄1~8d,其中汉族19例,少数民族21例。其中有3例为早产儿。2组患儿少数民族发病率较高(GS组53.8%,CN-2组为52.5%),CN-2女性比例比GS高(GS组30.8%,CN-2组为52.5%),见表1。

### 2.2 患者肝脏及肝外系统情况

入组患者进行血常规、肝功能、凝血功能等生化检测,见表2,将GS组和CN-2组患儿检测结果进行对比分析。CN-2组TBil、IDB水平较GS组更高,差异均有统计学意义( $P<0.05$ ),GS组腹部B超示肝脏均正常,CN-2组有2例患儿肝脏肿大、1例胆总管扩张。肝外系统方面:(1)血液系统方面:2组患儿血常规中的白细胞、血红蛋白、网织红细胞和凝血功能正常;(2)代谢方面:GS组有2例甘油三酯升高,CN-2组有3例甘油三酯升高,2组总胆固醇、血糖、血氨、甲胎蛋白等代谢指标均正常;(3)甲状腺功能:GS组有3例TSH升高,CN-2组有5例T3下降、3例TSH升高;(4)脂溶性维生素:GS组无维生素A、维生素E缺乏,有4例(30.7%)维生素D水平异常(2例不足、2例轻度缺乏);CN-2组有2例维生素A水平异常(1例边缘型缺乏、1例缺乏),13例(32.5%)维生素D水平异常(7例不足、5例轻度缺乏),1例维生素E水平下降;(5)心血管系统:GS组有3例(23%)心脏结构异常(1例房间隔缺损、1例室间隔缺损、1例卵圆孔未闭)。CN-

表1 GS组与CN-2临床资料对比 [ $n(\%)/(\bar{x}\pm s)$ ,  $n=53$ ]

Tab. 1 Comparison of clinical data between GS group and CN-2 group [ $n(\%)/(\bar{x}\pm s)$ ,  $n=53$ ]

资料	GS组( $n=13$ )	CN-2组( $n=40$ )	$t/\chi^2$	$P$
发病年龄(d)	3.00(5.00)	3.00(1.00)	-0.240	0.811
胎龄(周)	37.33 $\pm$ 3.39	39.20 $\pm$ 1.37	-1.941	0.074
出生体重(kg)	2.85 $\pm$ 0.68	3.19 $\pm$ 0.28	-1.760	0.101
性别				
男	9(69.2)	19(47.5)		
女	4(30.8)	21(52.5)	1.859	0.173
喂养方式				
母乳喂养	7(50.0)	21(50.0)		
代乳品	3(25.0)	4(10.0)	1.780	0.411
混合喂养	3(25.0)	15(40.0)		
民族				
汉族	6(46.2)	19(47.5)		
少数民族	7(53.8)	21(52.5)	0.467	0.495

表2 GS组与CNS-2生化检测结果及对比 [ $(\bar{x} \pm s)/n(\%)$ ,  $n=53$ ]Tab. 2 Results of biochemical detection and comparison between GS group and CNS-2 [ $(\bar{x} \pm s)/n(\%)$ ,  $n=53$ ]

资料	GS组( $n=13$ )	CN-2组( $n=40$ )	$t/z$	$P$
血红蛋白(g/L)	119.42±18.57	120.53±19.64	-0.173	0.863
WBC( $\times 10^9/L$ )	8.03±2.69	8.37±2.64	-0.408	0.685
C反应蛋白(mg/L)	0.50(0)	0.50(0.05)	-0.958	0.338
网织红细胞绝对值( $\times 10^9/L$ )	0.037(0.049)	0.045(0.042)	-1.319	0.187
ALT(U/L)	25.50(69.50)	19.00(27.00)	-0.796	0.426
TBil( $\mu\text{mol/L}$ )	61.85±22.09	231.44±88.20	-10.621	<0.001*
IDB( $\mu\text{mol/L}$ )	50.20(46.40)	198.65(124.90)	-5.292	<0.001*
DB( $\mu\text{mol/L}$ )	8.3(7.5)	9.30(6.3)	-0.145	0.885
AKP( $\mu\text{mol/L}$ )	336.00(173.5)	294.50(173.3)	-1.044	0.296
TBA(g/L)	11.50(49.2)	10.95(20.6)	-0.538	0.591
ALB(g/L)	41.42±3.95	40.54±4.15	0.678	0.501
APTT(S)	41.33±5.79	37.59±8.13	1.352	0.184
PT(S)	13.83±2.42	13.26±2.74	0.588	0.560
FIB(g/L)	2.23±0.61	2.25±0.42	-0.107	0.915
总胆固醇(mmol/L)	3.57±0.94	3.28±0.82	0.880	0.385
甘油三酯(mmol/L)	1.04(1.05)	0.63(0.78)	-1.666	0.096
血糖(mmol/L)	4.54±0.58	4.82±0.78	-1.131	0.264
血氨( $\mu\text{mol/L}$ )	29.83±9.40	34.96±17.01	-0.944	0.351
甲胎蛋白(ng/mL)	190.02(463.11)	52.24(740.80)	-0.643	0.520
T3(nmol/L)	2.50(0.75)	2.26(0.40)	-1.757	0.079
游离T4(pmol/L)	17.54±3.44	20.45±11.32	-0.871	0.388
TSH(mIU/L)	3.82±2.17	3.91±2.42	-0.124	0.902
维生素A( $\mu\text{mol/L}$ )	2.05(5.87)	1.78(1.15)	-0.415	0.678
维生素D(nmol/L)	121.16±49.45	90.66±41.53	1.896	0.066
维生素E( $\mu\text{mol/L}$ )	30.40±11.75	29.40±7.47	0.245	0.808
心脏彩超				
正常	9(69.2)	21(30.8)		
异常	4(30.8)	19(47.5)	1.118	0.29
肝脏B超				
正常	13(100)	37(90.0)		
异常	0(0)	3(10.0)	-	0.567

\* $P < 0.001$ 。

2组有19例(47.5%)心脏结构异常(卵圆孔未闭10例、动脉导管未闭2例、房间隔缺损3例、卵圆孔未闭并动脉导管未闭1例、房间隔缺损并动脉导管未闭1例、房间隔缺损并肺动脉高压2例)。

### 2.3 UGT1A1基因检测结果

**2.3.1 53例患儿均有发生UGT1A1基因的位点突变** 2组患儿突变位点基因型与等位基因频率分布比较情况, 见表3。在所有患者中, 突变频率

最高的为发生在5号外显子上的c.1456T>G(32例, 60.37%), 其次为c.1091C>T(14例, 26.42%)、1号外显子c.211G>A(6例, 11.32%)、c.1198A>C(4例, 7.55%)。c.1456T>G位点突变在GS组和CN-2组的频率分别为69.23%和57.5%(9例和23例), 2组间差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。2组中, 其次突变频率较高的为c.1091C>T(4例和10例), 2组间差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。c.1198A>C位点突变在2组均出现2例。其余突

表 3 2 组 *UGT1A1* 基因突变位点基因型与等位基因频率分布比较 [ $n(\%)$ ]Tab. 3 Comparison of genotype and allele frequency distribution of *UGT1A1* gene mutation sites between the two groups [ $n(\%)$ ]

突变位点	GS组( $n=13$ )	CN-2组( $n=40$ )	$\chi^2$	$P$
c.1456T>G	9(69.23)	23(57.5)	0.18053	0.6709
c.1305-229A>C	1(7.69)	0		
c.1198A>C	2(15.38)	2(5)	0.39326	0.5306
c.1091C>T	4(30.77)	10(25)	0.002287	0.9619
c.686C>A	1(7.69)	0		
c.626G>A	1(7.69)	0		
c.211G>A	1(7.69)	5(12.5)	5.90E-30	1
c.1348C>G	1(7.69)	0		
c.1012C>T	0	1(2.5)		
c.1047delG	0	1(2.5)		
c.1115_1116insC	0	1(2.5)		
c.1211T>A	0	1(2.5)		
c.1352C>T	0	1(2.5)		
c.1447T>G	0	1(2.5)		
c.1454_1459delins TGGTACCAGTCCA	0	1(2.5)		
c.1461-1462del	0	1(2.5)		
c.1462G>A	0	1(2.5)		
c.1470C>T	0	1(2.5)		
c.1471G>A	0	1(2.5)		
c.164A>G	0	1(2.5)		
c.527C>T	0	1(2.5)		
c.610A>G	0	1(2.5)		
c.715C>T	0	1(2.5)		
c.865-157C>A	0	1(2.5)		
c.997-37T>C	0	1(2.5)		

变位点均为单个突变发生。

GS组中有7例属于复合杂合突变,5例纯和突变,1例单杂合突变。CN-2组中有22例纯和突变,13例,5例单杂合突变。突变形式既包含纯合突变又包含杂合突变。

**2.3.2 53例患儿 *UGT1A1* 基因 4种主要突变分析** 使用在线软件 SNPStats 进行连锁不平衡(linkage disequilibrium, LD),  $|D'|$ 和  $r^2$ 均 $>0.8$ ,为强LD;  $|D'|>0.8$ 且  $r^2>0.4$ ,为中度LD。对 *UGT1A1* 基因这4种主要变异间进行LD单倍型分析,结果发现不同变异之间并无强连锁不平衡现象,见表4。在53名患儿中,总频率大于1%的单倍型有6种,它们共同构成了12种双倍型,见表5;其中单倍型1、3、4在GS组和CN-2组间的频率差异均有统计学意义( $P<0.05$ )。经统计分析,

表 4 *UGT1A1* 基因不同变异间的 LD 分析Tab. 4 LD analysis between different variants of *UGT1A1* gene

项目	c.1456T>G	c.1198A>C	c.1091C>T	c.211G>A
$ D' $ 值				
c.1456T>G		0.9962	0.9991	0.1845
c.1198A>C			0.988	0.0792
c.1091C>T				0.9954
c.211G>a				
$r^2$				
c.1456T>G		0.0404	0.1980	0.0034
c.1198A>C			0.0073	0.0023
c.1091C>T				0.0197
c.211G>a				

表 5 *UGT1A1* 基因单倍型分布  
Tab. 5 Haplotype of *UGT1A1* gene

单倍型	c.1456T>G	c.1198A>C	c.1091C>T	c.211G>A
1	G	A	C	G
2	T	A	C	G
3	T	A	T	G
4	G	A	C	A
5	T	C	C	G
6	T	A	C	A

本研究队列中的 4 种主要突变形式, 在性别和不同民族间, 差异无统计学意义( $P > 0.05$ ), 见表 6 ~

表 7。

2.3.3 *UGT1A1* 基因双倍型对应的 TBil 水平 53 名患儿中, 12 种双倍体组合及其对应的 TBil 水平 (经  $\log_{10}$  转换), 见图 1。如图 1 所示, 其中双倍体组合 1/1、1/2、1/3、2/2、2/3、2/5、3/3、4/4 对应的 TBil 水平相对更高。

### 3 讨论

遗传性非结合性高胆红素血症中, *UGT1A1* 突变所致的 GS 和 CNS, 是一种常染色体隐性遗传性疾病, 伴不完全外显<sup>[1]</sup>。这 2 类遗传性疾病

表 6 不同性别的 *UGT1A1* 基因变异频谱 [ $n(\%)$ ]

Tab. 6 *UGT1A1* gene variation spectrum of different sex [ $n(\%)$ ]

突变位点	组别	性别		X-squared	P
		男( $n=28$ )	女( $n=25$ )		
c.1456T>G	野生型(TT)	13(0.46)	8(0.32)	2.1548	0.3405
	杂合突变型(TG)	6(0.21)	4(0.16)		
	纯合突变型(GG)	9(0.32)	13(0.52)		
c.1198A>C	野生型(AA)	2(0.85)	25(1.00)	NA	NA
	杂合突变型(AC)	4(0.85)	0(0.00)		
	纯合突变型(CC)	0(0.00)	0(0.00)		
c.1091C>T	野生型(CC)	19(0.67)	20(0.80)	2.4698	0.2909
	杂合突变型(CT)	8(0.28)	3(0.12)		
	纯合突变型(TT)	1(0.03)	2(0.08)		
c.211G>A	野生型(GG)	26(0.92)	21(0.84)	6.3826	0.0411*
	杂合突变型(GA)	2(0.92)	0(0.00)		
	纯合突变型(AA)	0(0.00)	4(0.16)		

表 7 不同民族的 *UGT1A1* 基因变异频谱 [ $n(\%)$ ]

Tab. 7 *UGT1A1* gene variation spectrum of different ethnic groups [ $n(\%)$ ]

基因突变位点	组别	民族		X-squared	P
		汉族( $n=25$ )	少数民族( $n=28$ )		
c.1456T>G	野生型(TT)	14(0.56)	7(0.25)	6.7305	0.0345*
	杂合突变型(TG)	5(0.20)	5(0.17)		
	纯合突变型(GG)	6(0.24)	16(0.57)		
c.1198A>C	野生型(AA)	24(0.96)	25(0.89)	NA	NA
	杂合突变型(AC)	1(0.04)	3(0.10)		
	纯合突变型(CC)	0(0.00)	0(0.00)		
c.1091C>T	野生型(CC)	16(0.64)	23(0.82)	4.1909	0.1230
	杂合突变型(CT)	6(0.24)	5(0.17)		
	纯合突变型(TT)	3(0.12)	0(0.00)		
c.211G>A	野生型(GG)	23(0.92)	24(0.85)	0.8542	0.6524
	杂合突变型(GA)	1(0.04)	1(0.03)		
	纯合突变型(AA)	1(0.04)	3(0.10)		

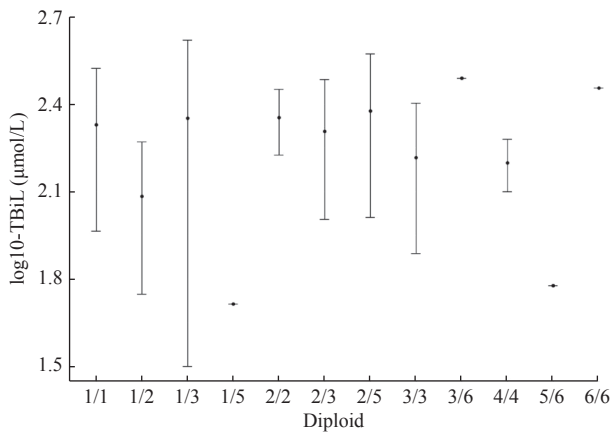


图 1 *UGT1A1* 基因双倍型对应的 TBil 水平

Fig. 1 TBil level corresponding to *UGT1A1* gene diplotype

的发生, 主要是因为尿苷二磷酸葡萄糖酸转移酶 1A1 (uridine diphosphate glucuronultransferase 1A1, *UGT1A1*) 变异可致 UGT 活性完全丧失或者部分缺失, 导致机体中不断蓄积非结合性胆红素, 继而诱发非结合性高胆红素血症<sup>[2-5]</sup>。*UGT1A1* 基因的位置为 2 号染色体长臂 37 区 (2q37), 由 1 个苯巴比妥反应增强子模块 (gtPBREM)、5 个外显子、1 个 TATA 盒组成, *UGT1A1* 基因突变后, 转录及翻译水平会下降, 其产物会减少, 故导致 UGT 的活性降低或丧失, 使胆红素代谢出现程度不一的障碍<sup>[6-7]</sup>。在人类基因突变数据库可知, 此基因突变位点已发现了 100 多种。在不同人种中, 存在不同的高频突变位点<sup>[8]</sup>。云南省是多民族地区, 通过对 GS 和 NCS 综合症患者进行基因检测, 能够了解患者 *UGT1A1* 基因的突变频谱, 为非结合型胆红素血症患者的诊断、治疗和遗传咨询提供重要参考。

本研究收集云南地区 53 例非结合型胆红素血症患儿, 分析 GS 组与 CN-2 组临床特点、*UGT1A1* 基因突变位点的差异。发现 2 组患儿中, 少数民族发病率较高, CN-2 女性比例比 GS 高。肝脏系统方面, CN-2 组 TBil、IDB 水平较 GS 组更高, 差异均有统计学意义 ( $P < 0.05$ ), GS 组肝脏结构正常, CN-2 组有肝胆结构异常。肝外系统方面, 血液系统、糖代谢正常, 血脂、甲状腺功能代谢异常, GS 组无维生素 A、维生素 E 缺乏, 有维生素 D 不足, CN-2 组存在维生素 A、D 缺乏及维生素 E 水平下降。2 组患儿均存在心脏结构异常, 但 CN-2 组较 GS 组发病率高。

以往研究普遍认为, *UGT1A1* 基因 1 号和 5 号外显子可能是亚洲人群的热点突变区域, p.G71R 和 p.Y486D 是导致日本、韩国和中国人

高胆红素血症的 2 种最常见的变异位点<sup>[1, 8-9]</sup>。在本研究中, *UGT1A1* 基因突变频率最高的为发生在 5 号外显子上的 c.1456T>G (32 例, 60.37%), 其次为 c.1091C>T (14 例, 26.42%)、c.1198A>C (4 例, 7.55%)。*UGT1A1* 基因的第 5 号外显子发生 1456 位 T>G 杂合突变, 使酪氨酸 (Tyr) 变为了天门冬氨酸 (Asp) 等, 均可使 B-UGT 活性出现降低或缺陷, 使非结合胆红素在体内不断增加, 故最终引起 GS、CNS 的发生<sup>[10-11]</sup>。c.211G>A (6 例, 11.32%) 在 1 号外显子核苷酸序列第 211 位点碱基突变 (c.211G>A) 引起 p.G71R 突变, 其通常以纯合状态才能引起 Gilbert 综合征<sup>[12]</sup>。也有报道发现, c.211G>A 突变多发生于足月新生儿的不明原因非结合性高胆红素血症<sup>[13]</sup>。

本研究不足之处, 云南为多民族地区, 有多种少数民族分布, 具有地域性特点, 文中统一将非汉族患儿归为少数民族, 尚未阐明各个少数民族具体的 *UGT1A1* 基因突变谱分析比较, 且本研究的病例数较少, 不能准确说明 *UGT1A1* 不同基因型与民族的相关性, 后续需多中心、大样本量进行深入的探究。

## [参考文献]

- [1] Sun L, Li M, Zhang L, et al. Differences in *UGT1A1* gene mutations and pathological liver changes between Chinese patients with Gilbert syndrome and Crigler-Najjar syndrome type II [J]. *Medicine (Baltimore)*, 2017, 96(45): e8620.
- [2] Canu G, Minucci A, Zuppi C, et al. Gilbert and Crigler Najjar syndromes: An update of the UDP-glucuronosyltransferase 1A1 (*UGT1A1*) gene mutation database [J]. *Blood Cells Mol Dis*, 2013, 50(4): 273-280.
- [3] Li L, Deng G, Tang Y, et al. Spectrum of *UGT1A1* variations in Chinese patients with Crigler-Najjar syndrome type II [J]. *PLoS One*, 2015, 10(5): e0126263.
- [4] Chen H L, Wu S H, Hsu S H, et al. Recent advances in the diagnosis and treatment of inherited cholestatic liver diseases [J]. *J Biomed Sci*, 2018, 25(1): 75.
- [5] Ivanov A, Semenova E. Bilirubin level and *UGT1A1* 28 genotype in men of north-west region of Russia [J]. *J Clin Exp Hepatol*, 2021, 11(6): 691-699.

- [6] Trabelsi N, Chaouch L, Haddad F, et al. Novel mutations in Uridyl-diphosphate-glucuronosyl-transferase 1A1 (UGT1A1) gene in Tunisian patients with unconjugated hyperbilirubinemia[J]. *Eur J Med Genet*, 2021, 64(2): 104–139.
- [7] Shiu T Y, Huang H H, Lin H H, et al. Restriction fragment length polymorphism effectively identifies exon 1 mutation of UGT1A1 gene in patients with Gilbert's Syndrome[J]. *Liver Int*, 2015, 35(8): 2050–2056.
- [8] Maruo Y, Nakahara S, Yanagi T, et al. Genotype of UGT1A1 and phenotype correlation between Crigler-Najjar syndrome type II and Gilbert syndrome[J]. *J Gastroenterol Hepatol*, 2016, 31(2): 403–408.
- [9] Li Y, Qu Y J, Zhong X M, et al. Two novel mutations and a patient with loss of heterozygosity of UGT1A1 gene[J]. *J Zhejiang Univ Sci B*, 2014, 15(5): 474–481.
- [10] Xiong Q F, Zhong Y D, Feng X N, et al. Study on spectrum of UGT1A1 mutations in connection with inherited non-hemolytic unconjugated hyperbilirubinemia[J]. *Zhonghua Gan Zang Bing Za Zhi*, 2018, 26(12): 898–902.
- [11] Abuduxikuer K, Fang L J, Li L T, et al. UGT1A1 genotypes and unconjugated hyperbilirubinemia phenotypes in post-neonatal Chinese children[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2018, 97(49): e13576.
- [12] Sampietro M, Lolascon A. Molecular pathology of Crigler-Najjar type I and II and Gilbert's syndromes[J]. *Haematologica*, 1999, 84(2): 150–157.
- [13] 陈伟, 林美丽, 王玉, 等. UGT1A1 基因多态性与新生儿不明原因非结合性高胆红素血症相关性研究 [J]. *中华新生儿科杂志*, 2019, 34(2): 81–86.