

- case report[J]. BMC Med Genet, 2018, 19(1): 206.
- [18] QIU S W, YUAN Y Y. One novel pathologic variation in KMT2D cause Kabuki syndrome with hearing loss as the main phenotype and related research on types of deafness [J]. Lin Chuang Er Bi Yan Hou Tou Jing Wai Ke Za Zhi, 2019, 33(9): 820-824.
- [19] WANG Y, LI N, SU Z, et al. The phenotypic spectrum of Kabuki syndrome in patients of Chinese descent: a case series[J]. Am J Med Genet A, 2020, 182(4): 640-651.
- [20] WESSELS M W, BROOKS A S, HOOGEBOOM J, et al. Kabuki syndrome: a review study of three hundred patients[J]. Clin Dysmorphol, 2002, 11(2): 95-102.
- [21] SCHOTT D A, GERVER W J M, STUMPEL C T R M. Growth hormone therapy in children with kabuki syndrome: 1-year treatment results[J]. Horm Res Paediatr, 2017, 88(3/4): 258-264.
- (收稿日期: 2022-10-19 修回日期: 2023-01-26)

• 案例分析 • DOI: 10. 3969/j. issn. 1672-9455. 2023. 11. 040

新生儿钠牛磺胆酸共转运多肽缺陷病 2 例报道及文献回顾

丁海燕^{1,2}, 陈 琪², 张连红^{2△}

1. 武汉科技大学医学院, 湖北武汉 430000; 2 湖北省天门市第一人民医院新生儿科, 湖北天门 431700

关键词: 钠牛磺胆酸共转运多肽缺陷病; 胆汁淤积; 溶质转运蛋白家族 10 成员 1; 新生儿
中图法分类号: R722. 1 **文献标志码:** C **文章编号:** 1672-9455(2023)11-1658-03

钠牛磺胆酸共转运多肽(NTCP)缺陷病是由于溶质转运蛋白家族 10 成员 1(SLC10A1)基因突变引起的一种遗传性胆汁酸代谢病, 为一种常染色体隐性遗传病, NTCP 缺陷病患者体内血浆中结合胆汁盐进入肝细胞的主要转运体的功能受到影响^[1-2]。主要临床表现为高胆汁酸、皮肤瘙痒和脂肪吸收不良, 导致全面生长迟缓和脂溶性维生素缺乏等。目前, 国内外相关文献报道并不多见, 长期预后及临床表现不明确。湖北省天门市第一人民医院收治并确诊为 NTCP 缺陷病患 2 例, 现将其临床资料报道如下, 以提高临床医生对该病的认识。

1 临床资料

1.1 病例 1 患儿, 男, 出生后 1 个半月, 因发现皮肤黄染 40⁺d 到湖北省天门市第一人民医院就诊。患儿出生后第 2 天出现皮肤黄染, 在新生儿科住院治疗, 期间予以蓝光光疗退黄, 好转出院。出院后患儿黄疸反复出现, 间断在门诊予以蓝光治疗, 多次肝功能检查提示胆汁酸呈持续性升高, 丙氨酸氨基转移酶(ALT)正常。见表 1。患儿患病期间精神食欲可, 大、小便正常, 生长、发育正常。患儿系第 2 胎第 1 产, 自然受孕, 胎龄 33⁺3 周在产科顺产出生, 出生体重 2.35 kg, 头围 31 cm, 身长 43 cm, 均位于同孕龄同性别儿胎儿 50% 左右, 生后无窒息史, 否认家族遗传病史及传染疾病史。生后因“早产”在新生儿科住院治疗, 出生后 1 个月时好转出院。就诊时查体: 体重 4 kg, 颜面部及躯干部皮肤轻度黄染, 巩膜未见黄染, 前囟平软, 心脏、肺部、腹部、神经系统查体均未见异常, 四肢活动可。辅助检查: 肝、胆、胰、脾彩色多普勒超声检查未见异常, 甲状腺功能检查未见异常, TORCH 检查提示巨细胞病毒免疫球蛋白 G 阳性, 心脏、头颅彩

色多普勒超声检查均未见异常。因患儿肝功能检查提示胆汁酸呈持续升高状态, 与其家属沟通后于 2022 年 3 月 26 日完善遗传性黄疸单病包基因检测。2022 年 4 月 11 号回报: SLC10A1(NM 003049.4): c. 800 C>T (p. S267F), 纯合突变, 患儿母亲为该变异的杂合携带者, 患儿父亲该位点未检出。后期陆续完善脂溶性维生素及微量元素检测, 结果提示锌及维生素 A 缺乏。患儿于 1 岁时复查胆汁酸恢复正常。

1.2 病例 2 患儿, 女, 出生后 1 个月, 因胆汁酸异常到湖北省天门市第一人民医院就诊进行肝功能复查, 患儿出生后因羊水Ⅲ度污染在新生儿科住院治疗, 因住院期间肝功能检查提示胆汁酸偏高, 故嘱患儿出院后复查, 患儿出生后 1 个月时复查肝功能提示胆汁酸呈持续性升高, TBIL、IBIL、ALT、AST 均正常。见表 2。患儿未出现特殊不适。患儿系第 1 胎第 1 产, 为自然受孕, 胎龄 39⁺6 周在产科顺产娩出, 出生体重 3.65 kg; 否认家族遗传疾病史, 否认传染病史, 父母非近亲婚姻。生产时羊水呈Ⅲ度粪染, 出生后患儿因呻吟、吐沫伴呼吸困难 10 min 收入新生儿科治疗。患儿入院后予以呼吸支持、抗感染及蓝光治疗等对症治疗, 住院 9 d 好转出院。患儿出院后定期在门诊复查肝功能提示胆汁酸呈持续升高状态, 与其家属沟通后于 2022 年 6 月 24 日完善遗传性黄疸单病包基因检测。2022 年 7 月 15 号回报: SLC10A1(NM 003049.4): c. 800 C>T (p. S267F), 杂合突变, 患儿父亲为该变异的杂合携带者; SLC10A1(NM 003049.4): c. 263T>C (p. I88T), 杂合突变, 患儿母亲为该变异的杂合携带者。本例患儿生长、发育正常, 后期陆续完善脂溶性维生素及微量元素检测, 结果均未见异常。

△ 通信作者, E-mail: zlh13807222766@126. com。

表 1 病例 1 患儿肝功能结果

时间	TBIL (Umol/L)	直接胆红素 (Umol/L)	IBIL (Umol/L)	ALT (U/L)	AST (U/L)	谷胱转移酶 (U/L)	胆汁酸 (Umol/L)
参考范围	≤23	0.4~6.8	0.2~21	8~71	21~80	9~150	0~10
2022 年 2 月 7 日	145.8	14.6	131.2	8	41	180	26.6
2022 年 2 月 12 日	232.9	24.5	208.4	5	20	125	36.5
2022 年 2 月 25 日	214.7	21.1	193.6	9	24	144	61.6
2022 年 3 月 3 日	122.3	23.1	99.2	8	22	186	94.2
2022 年 3 月 23 日	26.1	11.4	14.7	16	23	203	89.0
2022 年 5 月 6 日	10.6	4.5	6.1	47	62	108	304.1
2022 年 6 月 6 日	7.9	3.0	4.9	38	47	52	312.0

注:TBIL 为总胆红素,IBIL 为间接胆红素,AST 为天门冬氨酸氨基转移酶。

表 2 病例 2 患儿肝功能结果

时间	TBIL (Umol/L)	直接胆红素 (Umol/L)	IBIL (Umol/L)	ALT (U/L)	AST (U/L)	谷胱转移酶 (U/L)	胆汁酸 (Umol/L)
参考范围	≤23	0.4~6.8	0.2~21	8~71	21~80	9~150	0~10
2022 年 5 月 5 日	40.2	19.1	21.1	8	36	197	3.7
2022 年 5 月 12 日	133.5	14.7	118.8	7	19	122	47.7
2022 年 6 月 6 日	45.0	26.2	18.8	16	27	83	304.5
2022 年 6 月 17 日	19.4	13.0	6.4	17	36	46	397.8
2022 年 7 月 18 日	8.3	4.5	3.8	16	35	17	24.4

2 讨 论

新生儿 NTCP 缺陷病是一种常染色体隐性遗传病,NTCP 是由位于人类 14 号染色体的 SLC10A1 基因编码,定位于肝细胞的基底外侧膜,肝脏对胆盐的摄取是由钠依赖和非钠依赖性转运蛋白介导的^[3];NTCP 是一种钠依赖性转运体,主要负责正常生理条件下胆汁酸的转运,以维持胆汁盐不间断的肠肝循环,其缺乏会导致循环胆汁酸水平升高^[1,4-5]。在已报道的 NTCP 缺陷病患者中 SLC10A1 基因变异 c.8000>T(p. Ser267Phe)最为常见,SLC10A1 变异在东亚人群中普遍存在,我国发生此病的患者中的等位基因频率达 95.5%左右^[1,6]。

NTCP 缺陷病患者可表现为持续且顽固的高胆汁酸及脂溶性维生素的缺乏。据文献报道,p. Ser267 基因突变会导致胆汁酸摄取功能几乎完全丧失^[7-9]。本研究病例 1 患儿的临床表现与此一致,而脂溶性维生素的缺乏可能是与肠道中胆盐的供应减少或饮食有关^[10]。脂溶性维生素缺乏可能会影响凝血功能及骨密度下降,故需及时补充所缺乏的脂溶性维生素。还有部分患儿表现为轻微的生长、发育受限。2017 年 VAN HERPE 等^[11]报道的随访患者认知发育正常,生长未受限。同时部分患儿还存在反复发作的荨麻疹样皮疹。因目前样本数较少,暂时对于患儿的长期预后,包括生长及发育、肝功能受损等仍需继续进一步随访。

新生儿 NTCP 缺陷病的长期后果目前尚不清楚,早产儿与足月儿的临床表现也不尽相同。迄今为止,在已被报道的 NTCP 突变的患者中尚未见到严重的 ALT 水平升高^[12]。本研究病例 1 患儿为早产儿,病

例 2 患儿为足月儿,足月儿仅 2 个月左右胆汁酸就逐渐恢复正常,而早产儿 1 岁时胆汁酸才逐渐恢复正常,是否与体内 NTCP 酶的活性不同有关。最近一项使用高效液相色谱分析的研究表明,1 岁前的血清总胆汁盐水平比 1 岁后高 90%^[1,13],故本研究 2 例患儿暂未口服促胆汁酸排出的药物,以定期复查为主。

NTCP 缺陷病患者胆汁酸水平可能不会无法控制地升高,可能会随着年龄的增长而下降,胆汁酸水平升高的具体原因不明,一部分原因可能是生理性胆汁淤积,这会导致正常新生儿和婴儿由于肝功能不成熟而呈现暂时的高胆汁酸水平。新生儿生理性胆汁淤积的可能原因是与 NTCP 的糖基化程度不同有关,出生后 NTCP 在人类肝细胞中完成 NTCP 糖基化大约需要 1 年。本研究 2 例患儿 TBIL、IBIL、ALT、AST 水平均未发现升高,尚未发现严重的肝功能受损。有学者对小鼠 NTCP 进行基因敲除却没有导致胆汁酸代谢紊乱,考虑可能是其他替代途径如 OATPs 和微粒体环氧化物水解酶对胆汁酸摄取的代偿作用^[4]。因此,当 NTCP 功能失调可能引起 OATP1B1 和 OATP1B3 的代偿性重吸收,导致肝细胞胆色素沉积,导致胆红素尤其是直接胆红素的继发性升高,本研究 2 例患儿暂未发现明显的直接胆红素升高。

综上所述,NTCP 缺陷病的长期预后仍有待于进一步研究。33.3%的患儿因黄疸迁延不退而就诊,但因大多数黄疸呈自限性,且未并发其他症状,故仍有部分病例被漏诊或误诊,NTCP 缺乏发生率为 0.64%^[5]。因此,对皮肤反复黄染的患儿还应及时完善胆汁酸检查,必要时完善基因检查,做到不遗漏及不过度治疗。本研究病例 1 早产患儿以反复黄疸就

诊,病例 2 足月儿因常规复查发现该病,2 例患儿目前预后均较好,对 NTCP 缺陷病的长期预后仍需随访更多此类疾病的患儿。

参考文献

[1] SARGIACOMO C,EL-KEHDY H,POURCHER G,et al. Age-dependent glycosylation of the sodium taurocholate co-transporter polypeptide;From fetal to adult human livers[J]. Hepatol Commun,2018,2(6):693-702.

[2] 宋元宗. 钠牛磺胆酸共转运多肽缺陷病的发病机制、临床表现及诊疗进展[J]. 临床肝胆病杂志,2019,35(8):1690-1692.

[3] FUCHS C D,PAUMGARTNER G,WAHLSTRÖM A, et al. Metabolic preconditioning protects BSEP/AB-CB11^{-/-} mice against cholestatic liver injury[J]. J Hepatol,2017,66(1):95-101.

[4] ZHANG Q, HE Z, LIU Z, et al. Integrated plasma and liver gas chromatography mass spectrometry and liquid chromatography mass spectrometry metabolomics to reveal physiological functions of sodium taurocholate co-transporting polypeptide (NTCP) with an Ntcp knockout mouse model[J]. J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci,2021,1165:122531.

[5] ZOU T T,ZHU Y,WAN C M,et al. Clinical features of sodium-taurocholate cotransporting polypeptide deficiency in pediatric patients;case series and literature review[J]. Transl Pediatr,2021,10(4):1045-1054.

[6] DENG L J,OUYANG W X,LIU R,et al. Clinical characterization of NTCP deficiency in paediatric patients: a case-control study based on SLC10A1 genotyping analysis

[J]. Liver Int,2021,41(11):2720-2728.

[7] TAN H J,DENG M,QIU J W,et al. Monozygotic twins suffering from sodium taurocholate cotransporting polypeptide deficiency;a case report[J]. Front Pediatr,2018,6:354.

[8] DENG M,MAO M,GUO L,et al. Clinical and molecular study of a pediatric patient with sodium taurocholate co-transporting polypeptide deficiency[J]. Exp Ther Med,2016,12(5):3294-3300.

[9] YAN H,PENG B,LIU Y,et al. Viral entry of hepatitis B and D viruses and bile salts transportation share common molecular determinants on sodium taurocholate cotransporting polypeptide[J]. J Virol,2014,88(6):3273-3284.

[10] VAZ F M,PAULUSMA C C,HUIDEKOPER H,et al. Sodium taurocholate cotransporting polypeptide (SLC10A1) deficiency: conjugated hypercholanemia without a clear clinical phenotype[J]. Hepatology,2015,61(1):260-267.

[11] VAN HERPE F,WATERHAM H R,ADAMS C J,et al. NTCP deficiency and persistently raised bile salts;an adult case[J]. J Inherit Metab Dis,2017,40(3):313-315.

[12] MAO F,LIU T,HOU X,et al. Increased sulfation of bile acids in mice and human subjects with sodium taurocholate cotransporting polypeptide deficiency[J]. J Biol Chem,2019,294(31):11853-11862.

[13] KULKARNI S R,SOROKA C J,HAGEY L R,et al. Sir-tuin 1 activation alleviates cholestatic liver injury in a cholic acid-fed mouse model of cholestasis[J]. Hepatology,2016,64(6):2151-2164.

(收稿日期:2022-10-21 修回日期:2023-01-21)

• 案例分析 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2023.11.041

布-加综合征合并子宫浸润性腺癌 1 例临床诊治及分析

张楠¹,周道银²,唐丽红³,杜士卜¹,陈燕^{2△}

1. 河北省中医院检验科,河北石家庄 050000;2. 第二军医大学附属长海医院实验诊断科,上海 200433;

3. 新疆维吾尔自治区乌鲁木齐市友谊医院检验科,新疆乌鲁木齐 830000

关键词:布-加综合征; 腹水; 细胞形态; 恶性肿瘤

中图法分类号:R657.3+4 文献标志码:C 文章编号:1672-9455(2023)11-1660-03

布-加综合征(BCS)是一种以门静脉高压为主的综合征,由于肝静脉主干和(或)下腔静脉肝段的阻塞或狭窄最终发展而成^[1]。BCS 患者临床表现复杂,急性期通常会出现肝功能损伤,腹水、腹痛等^[2-3],易与其他引起肝损伤、腹水的疾病相混淆,出现腹水的患者可送检腹水常规细胞形态学检查,能快速、准确鉴别腹水的性质,避免漏诊及误诊。

1 临床资料

患者,女,61 岁,2018 年 9 月 3 日 15:00 因无明显诱因突然出现腹胀且逐渐加重伴下肢肿胀、平卧困难而就诊。患者就诊时明显腹痛、腹胀,伴双下肢肿胀,胸闷,不能平卧,无发热、咳嗽、咳痰、恶心、呕吐等。患者既往无就诊史,家属自诉平素健康,既往史:无特殊。就诊时查体:体温正常,呼吸频率 19 次/分,血压 125/79 mm Hg,双肺呼吸音粗,未闻及干湿啰音,心率 96 次/分,心律齐,未闻及杂音,腹部外形隆起,触诊腹壁紧张,全腹部压痛,腹水征阳性,双下肢水肿。神经系统查体无明显异常。腹部 CT 检查提示

显诱因突然出现腹胀且逐渐加重伴下肢肿胀、平卧困难而就诊。患者就诊时明显腹痛、腹胀,伴双下肢肿胀,胸闷,不能平卧,无发热、咳嗽、咳痰、恶心、呕吐等。患者既往无就诊史,家属自诉平素健康,既往史:无特殊。就诊时查体:体温正常,呼吸频率 19 次/分,血压 125/79 mm Hg,双肺呼吸音粗,未闻及干湿啰音,心率 96 次/分,心律齐,未闻及杂音,腹部外形隆起,触诊腹壁紧张,全腹部压痛,腹水征阳性,双下肢水肿。神经系统查体无明显异常。腹部 CT 检查提示

△ 通信作者,E-mail:chenyan770628@163.com。