

# Citrin缺陷导致的新生儿肝内胆汁淤积症1例并文献复习

郑宇阳<sup>1</sup>, 陈七林<sup>1</sup>, 熊诗雨<sup>1</sup>, 云嘉璐<sup>1</sup>, 彭 威<sup>2\*</sup>

<sup>1</sup>赣南医科大学第一临床医学院, 江西 赣州

<sup>2</sup>赣南医科大学第一附属医院小儿外科, 江西 赣州

收稿日期: 2025年5月5日; 录用日期: 2025年5月27日; 发布日期: 2025年6月6日

## 摘 要

目的: 总结Citrin缺陷导致的新生儿肝内胆汁淤积症(NICCD)的治疗过程, 提高临床诊治水平。方法: 报告1例2月龄男性NICCD患儿病例, 分析其临床资料(黄疸、肝功能异常、遗传代谢病筛查及基因检测结果), 并复习相关文献。结果: 患儿, 男, 2月, 因“全身皮肤黄染2月余”起病, 实验室检查显示高瓜氨酸血症、甲硫氨酸升高及肝酶异常, 基因检测确诊为SLC25A13基因杂合突变(c.852\_855del及c.1751-5\_175)。经无乳糖配方奶喂养、护肝及脂溶性维生素补充治疗后, 患儿生长发育良好, 随访指标趋于正常。NICCD早期通过饮食调整及对症治疗预后一般良好, 但部分患者可能进展为肝功能衰竭或成年期瓜氨酸血症II型(CTLN2), 需长期随访。结论: NICCD临床表现缺乏特异性, 结合遗传代谢病筛查与基因检测可早期确诊。及时饮食干预及对症治疗, 多数患儿预后良好, 但需警惕远期并发症, 应进行长期随访。

## 关键词

Citrin缺陷, 肝内胆汁淤积, SLC25A13

# Neonatal Intrahepatic Cholestasis Caused by Citrin Deficiency: A Case Report and Literature Review

Yuyang Zheng<sup>1</sup>, Qilin Chen<sup>1</sup>, Shiyu Xiong<sup>1</sup>, Jialu Yun<sup>1</sup>, Wei Peng<sup>2\*</sup>

<sup>1</sup>First Clinical School of Gannan Medical University, Ganzhou Jiangxi

<sup>2</sup>Department of Pediatric Surgery, First Affiliated Hospital of Gannan Medical University, Ganzhou Jiangxi

Received: May 5<sup>th</sup>, 2025; accepted: May 27<sup>th</sup>, 2025; published: Jun. 6<sup>th</sup>, 2025

\*通讯作者。

文章引用: 郑宇阳, 陈七林, 熊诗雨, 云嘉璐, 彭威. Citrin 缺陷导致的新生儿肝内胆汁淤积症 1 例并文献复习[J]. 临床个性化医学, 2025, 4(3): 437-440. DOI: 10.12677/jcpm.2025.43364

## Abstract

**Objective:** To summarize the treatment process of neonatal intrahepatic cholestasis caused by citrin deficiency (NICCD) and improve clinical diagnosis and management. **Methods:** A case of a 2-month-old male infant with NICCD was reported. Clinical data (jaundice, abnormal liver function, genetic metabolic screening, and gene test results) were analyzed, and relevant literature was reviewed. **Results:** The infant presented with “generalized jaundice for over 2 months.” Laboratory tests revealed hyper-citrullinemia, elevated methionine, and abnormal liver enzymes. Genetic testing confirmed a heterozygous mutation in the SLC25A13 gene (c.852\_855del and c.1751-5\_175). After treatment with lactose-free formula feeding, liver protection, and fat-soluble vitamin supplementation, the infant showed favorable growth and development, with follow-up indicators gradually normalizing. Early dietary modification and symptomatic treatment generally lead to a good prognosis in NICCD; however, some patients may progress to liver failure or adulthood-onset citrullinemia type II (CTLN2), necessitating long-term follow-up. **Conclusion:** NICCD lacks specific clinical manifestations. Early diagnosis can be achieved through genetic metabolic screening and gene testing. Timely dietary intervention and symptomatic treatment often result in favorable outcomes, but long-term complications require vigilance, emphasizing the importance of prolonged follow-up.

## Keywords

Citrin Deficiency, Intrahepatic Cholestasis, SLC25A13

Copyright © 2025 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

## 1. 引言

希特林蛋白(Citrin)缺乏症是 SLC25A13 基因突变导致的一种常染色体隐性遗传病,目前临床上将其分为三种临床表型:希特林蛋白缺乏致新生儿肝内胆汁淤积症(NICCD),希特林蛋白缺乏致生长迟缓和血脂异常(FTTDCD)及成年发作瓜氨酸血症 II 型(CTLN2)。NICCD 可表现为黄疸、肝功能异常并伴有高瓜氨酸血症、低蛋白血症等,NICCD 早期治疗后预后一般良好,但因生后症状往往不明显,早期诊断较困难,常与其他原因所致的婴儿黄疸表现相重叠,延误治疗时间,影响预后。现回顾我院 2024 年 11 月收治的 1 例 NICCD 患者的临床资料,以加强认识,提高早期临床识别。现将我院收治的 1 例报告如下。

## 2. 病例资料

本研究获赣南医科大学第一附属医院医学伦理委员会批准(批准文号:22SC-2024-097),获得患儿监护人知情同意。

患者男,2月10天,因发现全身皮肤黄染2月余入院,患者于2月余前开始出现全身皮肤黄染。期间口服益生菌数天,疗效不佳,未予其他治疗,仍有皮肤黄染,患儿系第2胎第2产,孕足月,剖宫产,出生体重2.85 kg。父母均体健,非近亲结婚,否认家族中有特殊病史及遗传病史。

入院查体:皮肤、巩膜轻度黄染,腹部平坦、软,未见胃肠型及蠕动波,未触及腹部包块,全腹无压痛,无反跳痛,移动性浊音阴性。外院检验:肝功能:丙氨酸氨基转氨酶:65.150 U/L,天门冬氨酸氨基转氨酶:133.86 U/L,总胆红素:166.23  $\mu\text{mol/L}$ ,直接胆红素:106.35  $\mu\text{mol/L}$ ,间接胆红素:59.88  $\mu\text{mol/L}$ ,

总蛋白: 62 g/L, 白蛋白: 26.28 g/L。入院后予以补充白蛋白, 复方甘草酸苷、谷胱氨肽护肝, 阿托品解痉等对症支持治疗。

入院后辅助检查: 血分析: 白细胞计数:  $9.48 \times 10^9/L$ , 红细胞:  $3.40 \times 10^{12}/L$ , 血红蛋白: 97 g/L; 肝功能: 丙氨酸氨基转移酶: 55 U/L, 天门冬氨酸氨基转移酶: 111 U/L, 总胆红素: 171.5  $\mu\text{mol/L}$ , 直接胆红素: 107.4  $\mu\text{mol/L}$ , 间接胆红素: 64.1  $\mu\text{mol/L}$ , 总蛋白: 34.9 g/L, 白蛋白: 27.9 g/L; 凝血系列: 凝血酶原时间: 16.60 s, 纤维蛋白原: 0.74 g/L, 活化部分凝血活酶时间: 66 s, 铜蓝蛋白: 45.2 mg/L, 血氨: 36  $\mu\text{mol/L}$ , 甲胎蛋白: 226118 ng/ml, 血遗传代谢性疾病筛查: 甲硫氨酸、瓜氨酸、丙酰肉碱升高, 尿遗传代谢性疾病筛查: 4-羟基苯乳酸-2、4-羟基苯丙酮酸-OX-2 增高, 提示 Citrin 缺陷病可疑。随即更换为无乳糖配方奶喂养, 继续予保肝、利胆、补充脂溶性维生素等对症支持治疗 10d 出院, 在获得患儿家属知情同意后, 对患儿及父母进行 SLC25A13 基因检测, 出院前基因结果未回报。出院前复查, 肝功能: 丙氨酸氨基转移酶: 36 U/L, 天冬氨酸氨基转移酶: 63 U/L, 总胆红素: 99.8  $\mu\text{mol/L}$ , 直接胆红素: 66.9  $\mu\text{mol/L}$ , 间接胆红素: 32.9  $\mu\text{mol/L}$ , 总蛋白: 47.8 g/L, 白蛋白: 40.7 g/L。出院后基因结果回报显示该患者 SLC25A13 基因的杂合突变, 确诊 NICCD。

出院后继续予无乳糖配方奶喂养, 口服熊去氧胆酸利胆, 补充脂溶性维生素治疗, 门诊随访至今, 患儿生长发育良好, 复查肝酶、胆红素、白蛋白等指标基本正常, 甲胎蛋白较入院时明显下降, 但仍高于正常值。

### 3. 讨论

NICCD 是由位于染色体 7q21.3 上的 SLC25A13 基因突变导致其编码的 Citrin 蛋白功能缺陷的常染色体隐性遗传病[1]。NICCD 最早于 2001 年由日本学者 Ohura 等发现[2]。国内首例 NICCD 的确诊见于 2006 年[3]。目前在我国新生儿遗传代谢病筛查中 NICCD 患病率居第 6 位[4]。NICCD 主要在 2 月龄内发病, 临床表现缺乏特异性, 目前认为 Citrin 蛋白缺乏时引起肝细胞能量不足导致低白蛋白血症、脂肪肝及肝内胆汁淤积表现, 如肝大、黄疸、凝血障碍和直接胆红素、胆汁酸及酶学指标(如 ALT、AST、ALP、GGT 等)升高肝内胆汁淤积表现[5], 且部分患者伴有高乳酸血症、甲胎蛋白明显升高; 此外有研究提示大量碳水化合物饮食会引起尿素循环障碍导致血瓜氨酸及血氨升高[6] [7]; 尿气相 - 色谱分析中提示 4-羟基苯丙氨酸、4-羟基苯丙酮酸升高; 基因检测发现 SLC25A13 突变时可确诊 NICCD。但有报道部分患者存在上述临床表现但基因检测无 SLC25A13 突变, 而在调整饮食及对症治疗, 肝功能恢复正常[8]。

本文为 2 个月的患儿, 表现为巩膜、皮肤黄染消退延迟, 入院后考虑胆道闭锁, 与巨细胞病毒感染、肝豆状核变性相鉴别, 并查了消化道 B 超、MR 胰胆管水成像、头颅 MRI、血气分析、血氨、铜蓝蛋白、甲胎蛋白、遗传代谢性疾病筛查(血、尿)等检查。患儿的血遗传代谢性疾病筛查提示瓜氨酸、甲硫氨酸显著增高, 伴多种氨基酸增高, 且尿遗传代谢性疾病筛查中 4-羟基苯丙氨酸、4-羟基苯丙酮酸升高。最后完善了基因检测, 确定改变的核苷酸为 c.852\_855del 及 c.1751-5\_175。

多数 NICCD 早期治疗后预后一般良好, 少数患者可能因治疗过晚引起肝功能衰竭甚至死亡[9]。NICCD 的治疗依靠饮食调整和对症处理, 大多数 NICCD 给予无乳糖及富含中链甘油三酯饮食后症状明显减退, 为减少高氨血症和生长迟缓风险, 应增加蛋白质和脂肪的摄入及减少碳水化合物食物。NICCD 由于胆汁淤积可能导致脂溶性维生素(如维生素 A、D、E、K)吸收不良, 需定期补充脂溶性维生素, 熊去氧胆酸可用于缓解胆汁淤积症状。维生素 K 可用于预防和治疗凝血功能障碍[10]。部分患者经过治疗仍进展为肝功能衰竭, 最终行肝移植治疗[11]。部分患者 NICCD 患者在病情缓解后仍可进展为 FTTDCD 或 CTLN2, [12], 因此应对 NICCD 患者进行长期随访。

## 作者贡献声明

郑宇阳负责论文撰写；陈七林、熊诗雨、云嘉璐负责论文设计；彭威负责论文指导。

## 利益冲突声明

所有作者均声明无利益冲突。

## 基金项目

江西省卫生健康委科技项目(202310845)。

## 参考文献

- [1] Saheki, T. and Kobayashi, K. (2002) Mitochondrial Aspartate Glutamate Carrier (Citrin) Deficiency as the Cause of Adult-Onset Type II Citrullinemia (CTLN2) and Idiopathic Neonatal Hepatitis (NICCD). *Journal of Human Genetics*, **47**, 333-341. <https://doi.org/10.1007/s100380200046>
- [2] Ohura, T., Kobayashi, K., Tazawa, Y., Nishi, I., Abukawa, D., Sakamoto, O., *et al.* (2001) Neonatal Presentation of Adult-Onset Type II Citrullinemia. *Human Genetics*, **108**, 87-90. <https://doi.org/10.1007/s004390000448>
- [3] 宋元宗, 郝虎, 牛饲美晴, 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(2): 125-128.
- [4] 顾学范, 韩连书, 余永国. 中国新生儿遗传代谢病筛查现状及展望[J]. 罕见病研究, 2022, 1(1): 13-19.
- [5] 宋元宗. Citrin 缺陷导致的新生儿肝内胆汁淤积症发病机制和治疗策略: 聚焦胆小管膜载体蛋白[J]. 中华实用儿科临床杂志, 2018, 33(19): 1447-1450.
- [6] Saheki, T., Inoue, K., Ono, H., Fujimoto, Y., Furuie, S., Yamamura, K., *et al.* (2017) Oral Aversion to Dietary Sugar, Ethanol and Glycerol Correlates with Alterations in Specific Hepatic Metabolites in a Mouse Model of Human Citrin Deficiency. *Molecular Genetics and Metabolism*, **120**, 306-316. <https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2017.02.004>
- [7] Saheki, T., Inoue, K., Ono, H., Tushima, A., Katsura, N., Yokogawa, M., *et al.* (2011) Metabolomic Analysis Reveals Hepatic Metabolite Perturbations in Citrin/Mitochondrial Glycerol-3-Phosphate Dehydrogenase Double-Knockout Mice, a Model of Human Citrin Deficiency. *Molecular Genetics and Metabolism*, **104**, 492-500. <https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2011.08.015>
- [8] 汪小霞, 于飞. 婴儿希特林(Citrin)蛋白缺乏症 4 例临床分析[J]. 中国优生与遗传杂志, 2018, 26(7): 131-132, 138.
- [9] Abuduxikuer, K., Chen, R., Wang, Z.L. and Wang, J.S. (2019) Risk Factors Associated with Mortality in Neonatal Intrahepatic Cholestasis Caused by Citrin Deficiency (NICCD) and Clinical Implications. *BMC Pediatrics*, **19**, Article No. 18.
- [10] 刘文雯, 钟雪梅. 希特林蛋白缺乏症的研究进展[J]. 中国医刊, 2022, 57(9): 957-961.
- [11] Shigeta, T., Kasahara, M., Kimura, T., Fukuda, A., Sasaki, K., Arai, K., Nakagawa, A., Nakagawa, S., Kobayashi, K., Soneda, S. and Kitagawa, H. (2010) Liver Transplantation for an Infant with Neonatal Intrahepatic Cholestasis Caused by Citrin Deficiency Using Heterozygote Living Donor. *Pediatric Transplantation*, **14**, E86-E88.
- [12] Nagasaka, H., Komatsu, H., Inui, A., Nakacho, M., Morioka, I., Tsukahara, H., *et al.* (2017) Circulating Tricarboxylic Acid Cycle Metabolite Levels in Citrin-Deficient Children with Metabolic Adaptation, with and without Sodium Pyruvate Treatment. *Molecular Genetics and Metabolism*, **120**, 207-212. <https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2016.12.011>