临床研究

DOI:10.13406/j.cnki.cyxb.000856

重庆地区足月新生儿高未结合胆红素血症与 UGT1A1 基因多态性研究

王小琴，王永明，华子瑜

（重庆医科大学附属儿童医院新生儿诊治中心，重庆 400014）

【摘 要】**目的**：探讨重庆地区足月新生儿高未结合胆红素血症与 UGT1A1 基因多态性的关系。**方法**：采用回顾性研究，纳入 330 例高未结合胆红素血症足月新生儿，根据病因明确及换血与否分别分组为病因明确组，病因不明组；换血组、非换血组。提取患儿血 DNA，PCR 扩增包括 UGT1A1 启动子区域、编码区第 1 外显子及部分内含子区域并测序，运用二分类变量单因素 logistic 回归分析基因多态性与新生儿高未结合胆红素血症的关系。**结果**：病因明确 210 例，病因不明 120 例；换血组 213 例，非换血组 117 例。211G>A 总突变率、纯合突变率、杂合突变率在病因明确组分别为 38.6%、6.2%、32.4%；病因不明组分别为 49.2%、11.7%、37.5%，基因突变率明显高于病因明确组（$P<0.001$），logistic 回归分析示 UGT1A1 基因 211G>A 突变对病因不明足月新生儿高未结合胆红素血症及换血组高未结合胆红素血症发生的 *OR* 值（95%*CI*）分别为 1.54（3.083~8.108）和 2.64（1.278~4.508）。**结论**：重庆地区足月新生儿病因不明高未结合胆红素症可能与 UGT1A1 基因 211G>A 突变相关。

【关键词】足月新生儿；高未结合胆红素血症；UGT1A1 基因多态性

【中图分类号】R722.17 【文献标志码】A 【收稿日期】2015-03-02

UGT1A1 gene polymorphism among unconjugated hyperbilirubinemia full-term neonates in Chongqing area

Wang Xiaoqin, Wang Yongming, Hua Ziyu

(*Center of Diagnosis and Treatment of Newborn, the Children's Hospital, Chongqing Medical University*)

【Abstract】***Objective***: To explore the UGT1A1 gene polymorphism among unconjugated hyperbilirubinemia full-term neonates in Chongqing area. ***Methods***: The study was a reviewing trial including 330 unconjugated hyperbilirubinemia neonates. According to the jaundice etiology, the unconjugated hyperbilirubinemia babies were divided to two groups: 210 with clear causes of jaundice and 120 without. Meanwhile, the severe jaundice cases were divided into two groups: 213 cases undergoing exchange transfusion and 117 cases without transfusion. The UGT1A1 polymorphisms were compared between the groups. Logistic regression models were employed to analyze the effects of UGT1A1 polymorphisms on full-term neonatal unconjugated hyperbilirubinemia. ***Results***: For the group of unclear-cause jaundice, the total mutation incidence, homozygous mutation rate and heterozygous mutation rate of 211G>A were 49.2%, 11.7% and 37.5%, respectively, significantly higher than those of 38.6%, 6.2% and 32.4% in clear-cause group ($P<0.001$). Logistic regression indicated, the *OR* and 95% *CI* values of 211G>A mutation associated with the development of unconjugated hyperbilirubinemia and severe jaundice in full-term neonates were 1.54 (3.083-8.108) and 2.64 (1.278-4.508), respectively. ***Conclusion***: 211G>A mutation of UGT1A1 maybe involved in the development of etiology unclear full-term neonatal unconjugated hyperbilirubinemia in Chongqing area.

【Key words】full-term neonate; unconjugated hyperbilirubinemia; polymorphism of UGT1A1 gene

作者介绍：王小琴，Email：xq-w@foxmail.com，

研究方向：新生儿疾病诊治。

通信作者：华子瑜，Email：h_ziyu163.com。

基金项目：重庆市卫生局面上资助项目（编号：2012-2-101）。

优先出版：http://www.cnki.net/kcms/detail/50.1046.r.20160118.1530.009.html

（2016-01-18）

新生儿高未结合胆红素血症(简称新生儿高胆)是新生儿期常见临床征象,是由多种病因及危险因素所致胆红素在体内聚集引起的皮肤及其他器官黄染,发生率高,足月儿为60%,早产儿为80%。重症高胆指生后14 d内,血清胆红素峰值达342 μmol/L以上,未结合胆红素升高为主,占血清总胆红素的80%以上者[1]。严重高胆可并发胆红素脑损伤,急性期表现为惊厥、角弓反张等,远期可遗留神经系统后遗症,如听力、运动学习能力障碍,影响患儿生活质量,给家庭、社会造成沉重负担。

有研究表明[2],新生儿高胆主要病因为溶血299(27.11%)、不明原因220(19.95%)、感染性疾病158(14.32%),我院2001年至2011年614例重症高胆换血新生儿的研究显示,前3位病因是ABO溶血(59.9%)、病因不明(16.8%),合并2种及以上明确病因(10.1%);所以病因不明的新生儿高胆不容忽视。既往国内外研究表明,不明原因的高胆很可能与编码胆红素代谢过程中某些重要酶的基因缺陷、突变等有关。其中,尿苷二磷酸葡萄糖醛酸转移酶(Uridine diphosphate glucuronosyltransferase enzyme, UDPGT)是胆红素代谢中的关键酶,其基因(UGT1A1)缺陷使该酶活性降低或失活,体内未结合胆红素升高,导致高胆发生[3-4];若同时合并有其他致高胆的病因,如溶血、感染等,则重症高胆的发生率及严重程度可增加。本研究探讨重庆地区足月新生儿高胆与UGT1A1基因启动子区域TATA盒、第1外显子及部分内含子基因多态性之间的关系。

1 资料与方法

1.1 研究对象

纳入2012年2月至2014年11月入住我院新生儿科的足月(孕周≥37周)新生儿高胆330例,入院时龄1~744 h,男:女1.13:1;参考新生儿黄疸干预推荐方案[5]。根据病因明确与否分为高胆病因明确组(210例)和不明组(120例);病因明确包括新生儿溶血病、G6PD缺陷症、败血症、头颅出血、肝功损害等。根据换血与否分为换血组(213例)和非换血组(117例),换血标准参照中华医学会新生儿分会新生儿病理性黄疸推荐方案的换血标准[6]及美国儿科学会最新新生儿黄疸诊疗指南[7]。组间性别、孕周、母乳喂养率、分娩方式、产重等差异无统计学意义($P>0.05$)。

1.2 方法

抽取静脉血1 ml(EDTA抗凝),用DNA提取试剂盒(TAKARA公司)提取DNA,扩增UGT1A1基因启动子区域TATA盒、第1外显子及部分内含子在内的片段(1 135 bp),琼脂糖凝胶电泳检测目的片段。PCR总反应体系为25 μl:ddH_2O 14.3 μl,10xBuffer(不含Mg^{2+})2.5 μl,Mg^{2+}(1.5 mmol/L)2 μl,dNTP(2.5 mmol/L)2 μl,模板(浓度15~30 nmol/L)3 μl,正反向引物(10 μmol/L)各0.5 μl,ExTaq酶(5 U/L)0.2 μl。PCR反应程序:94 ℃预变性5 min,然后94 ℃变性30 s,54 ℃退火30 s,72 ℃延伸1 min,反应35个循环,最后72 ℃延伸10 min,4 ℃延时。PCR扩增产物送上海立菲生物技术公司纯化并测序。运用分子模拟操作软件Vector NTI Advance 11及测序软件Chromas对测序结果进行分析和统计(表1)。

表1 UGT1A1基因扩增引物及测序引物

Tab.1 Amplification and sequencing primers for UGT1A1 gene

引物	引物序列	Tm(℃)	GC(%)
扩增引物	F:GACAGCTTTTTATAGTCACGTG	53	41
	R:CAGACTCAAACCTAGGAGTC	55	53
测序引物	SeqF:AGCCTGGAATTTGAGGCTAC	56	50
	SeqR:CCACGTCGCAGAAAGT	52	56

1.3 统计分析

运用SSPS 17.0统计软件进行数据分析,基因型频率、等位基因频率采用卡方检验。运用二分类变量单因素logistic回归分析基因突变对不明原因足月新生儿高胆影响的优势比(odds ratio,*OR*)和95%可信区间(confidence interval,*CI*),检验水准$\alpha=0.05$。

2 结 果

2.1 UGT1A1基因211G>A突变分析

高胆换血组与非换血组UGT1A1基因211G>A基因突变分布均无统计学差异($P>0.05$);高胆病因明确组与病因不明组UGT1A1基211G>A突变分布有明显差异($\chi^2=45.407$, $P<0.001$),211G>A基因突变对不明原因足月新生儿高胆发生的*OR*值为1.54(95%*CI*=3.083~8.108,$P<0.001$),提示UGT1A1基因211G>A突变是不明原因足月新生儿高胆发生的危险因素。换血组不明原因高胆与病因明确高胆UGT1A1基因211G>A突变分布有统计学差异($\chi^2=7.978$, $P=0.019$),211G>A基因突变对不明原因重症足月新生儿高胆发生的*OR*值2.64(95%*CI*=1.278~4.508,$P=0.006$),提示UGT1A1基因211G>A突变也是不明原因重症足月新生儿高胆发生的危险因素。而非换血组不明原因高胆与病因明确高胆该位点基因分布差异无统计学意义。各分组中纯合突变与杂合突变差异虽无统计学差异($P>0.05$),但纯合突变率均较高,提示纯合突变可能对不明原因足月新生儿高胆影响较大(表2)。

表 2 各组 UGT1A1 基因 211G > A 突变分析[n(%)]

Tab.1 211G > A mutation analysis of UGT1A1 gene[n(%)]

组别		例数	基因频率			等位基因		基因型	
			GG	GA	AA	G	A	野生型	突变型
总体	换血组	213	121(56.8)	72(33.8)	20(9.4)	314(73.7)	112(26.3)	121(56.8)	92(43.2)
	非换血组	117	69(59.0)	41(35.0)	7(6.0)	179(76.5)	55(23.5)	69(59.0)	48(41.0)
χ^2值				1.271			0.446	/	
P值				0.53			0.495	0.16	
OR值(95%CI)				/			/	0.91(0.538~1.349)	
总体	C	210	129(61.4)	68(32.4)	13(6.2)	326(77.6)	94(22.4)	129(61.4)	81(38.6)
	U	120	61(50.8)	45(37.5)	14(11.7)	167(69.6)	73(30.4)	61(50.8)	59(49.2)
χ^2值				45.407			45.371	/	
P值				<0.001			<0.001	<0.001	
OR值(95%CI)				/			/	1.54(3.083~8.108)	
换血组	C	159	99(62.3)	48(30.2)	12(7.5)	246(77.4)	72(22.6)	99(62.3)	60(37.7)
	U	54	22(40.7)	24(44.4)	8(14.8)	68(63.0)	40(37)	22(40.7)	32(59.3)
χ^2值				7.978			7.611	/	
P值				0.019			0.006	0.006	
OR值(95%CI)				/			/	2.64(1.278~4.508)	
非换血组	C	51	30(60.4)	20(39.2.2)	1(2.0)	80(78.4)	22(21.6)	30(58.8)	21(41.2)
	U	66	39(59.1)	21(31.8)	6(9.1)	99(75.0)	33(25.0)	39(59.1)	27(40.9)
χ^2值				2.894			0.001	/	
P值				0.235			0.977	0.977	
OR值(95%CI)				/		/		0.99(0.481~2.125)	

2.2 其余发现突变位点

见表 3。

表 3 UGT1A1 基因第 1 外显子、部分内含子其余突变位点及 TATA 盒突变

Tab.3 Mutations of exon 1 and part of introns as well as TATA box of mutation for UGT1A1 gene

突变位点及类型	突变例数	是否溶血	换血次数
TATA盒纯合突变	1	否	1
TATA盒纯合突变合并 686 C>A 杂合突变	1	否	2
145 C>T 杂合突变	1	ABO溶血	1
178 C>T 杂合突变	1	Rh溶血	1
187 G>C 杂合突变	1	ABO溶血	1
187 G>C 杂合突变	1	ABO溶血	1
187 G>C 杂合突变	1	Rh溶血	1
189 C>T 纯合突变	1	ABO溶血	1
189 C>T 纯合突变	1	ABO溶血	1
359 C>T 杂合突变合并 211 G>A 杂合突变	3	ABO溶血	1
359 C>T 杂合突变	1	否	1
378 C>T 杂合突变	1	Rh溶血	1
420 G>A 杂合突变	1	ABO溶血	1
686 C>A 杂合突变合并 TA(TA)7A 突变	1	否	1
内含子 45 C>T 杂合突变	1	ABO溶血	1
G6PD 突变合并 211 G>A 杂合突变	1	G6PDD	1
420 G>A 杂合突变合并 211 G>A 纯合突变	1	否	0
686 C>A 杂合突变	1	ABO溶血	0

3 讨 论

人类尿苷二磷酸葡萄糖醛酸转移酶是由 UGT1A1 基因编码翻译形成，是胆红素代谢中的关键酶，主要存在于肝细胞内质网上，其基因突变、缺失或插入等可致编码蛋白部分活性缺失或功能全部丧失，使得胆红素与葡萄糖醛酸基结合不足，体内未结合胆红素升高，导致新生儿高胆发生。国内外研究表明，该基因多位点突变均与新生儿高胆发生有关，主要有启动子区域 TATA 盒(TA)n 插入[8]、苯巴比妥反应增强元件(phenobarbital responsive enhancer module，gtPBREM)突变[9]、编码区及部分内含子突变或丢失[10]等，但以编码区及 TATA 盒突变研究居多。

在 UGT1A1 基因编码区突变研究中，外显子区域 211G>A 突变居多，该突变致使 71 位氨基酸由甘氨酸突变成精氨酸(Gly71Arg)，UDPGT 活性降低；其纯合和杂合突变会使 UDPGT 活性分别下降60.2%和 32.2%[11]。该突变主要发生在亚洲人群，在高加索人群中极少见[12]。本研究中发现，重庆地区足月新生

儿高胆 211G>A 突变率为 0.424，高于广西(0.34)[13]、广西壮族(0.28)[14]、云南(0.32)[15]等地区，略低于深圳(0.47)[16]。该基因总突变率、纯合突变率、杂合突变率在病因明确组分别为 38.6%，6.2%，32.4%；病因不明组分别为 49.2%、11.7%、37.5%，基因突变率明显高于病因明确组(P<0.001)；二分类变量 logistic 回归示 OR=1.54(95%CI=3.083~8.108，P<0.001)，提示 UGT1A1 基因 211G>A 突变可能是重庆地区足月新生儿不明原因高胆的危险因素。换血组中病因不明亚组 211G>A 突变发生率明显高于病因明确组(P=0.019)，二分类变量 logistic 回归分析示 OR=2.64(95%CI=1.278~4.508，P=0.006)；提示 UGT1A1 基因 211G>A 突变可能也是不明原因重症高胆的危险因素。换血组与非换血组中 211G>A 基因分布差异无统计学差异(P>0.05)，提示该基因突变可能与足月新生儿高胆严重程度相关性不大。虽各组中 211G>A 纯合突变差异无统计学差异(P>0.05)，但纯合突变比例均较大，提示纯合突变可能对新生儿高胆影响较大，可能更易导致不明原因高胆发生；这与动物实验证实纯合突变使 UDPGT 活性显著下降相符。至于 G6PD 缺陷伴 211G>A 突变是否有协同作用一直存在争议；马来西亚研究表明[17]两者为新生儿高胆的独立危险因素，2005 年广西傅丽萍和刘义等[18]报道 G6PD 缺陷与 211G>A 突变合并存在时使得新生儿高胆发生率增加，而 2 种突变单独存在时不增加高胆的发生率，提示二者具有协同效应；2002 年 Huang 等[19]研究也证明 UGT1A1 基因 211G>A 纯合突变是 G6PD 缺陷男性患儿的附加危险因素。本研究中仅 3 例确诊 G6PD 缺陷患儿，其中 1 例伴有211G>A 杂合突变，因例数太少，无法分析，需收集更多 G6PD 缺陷患儿进行 UGT1A1 基因多态性研究进步明确二者是否有相关性。

UGT1A1 基因转录起始点 ATG 上游-23~38 bp 之间为启动子的 TATA 盒序列，即-ATATATATAT-ATATAA-(A(TA)6TAA)，(TA)n 重复序列的增加使 TATA 结合蛋白与 TATA 盒的亲合力降低，(TA)n 重复次数越多，其表达产物越少，动物实验突变纯合子和杂合子分别使个体肝组织匀浆中 UDPGT 活性下降 52%和 37%[20]；2002 年 Kaplan 等[21]研究表明，UGT1A1 基因启动子 TA(TA)7A 纯合突变可增加血碳氧血红蛋白(COHbs)值，降低了血清中结合胆红素比例，溶血增加可能导致 TA(TA)7A 突变者胆红素升高，加重新生儿高胆。本研究发现不明原因高胆中仅有 2 例发生了 A(TA)7TAA 突变，并未发现 TA(TA)7A 纯合突变与溶血病合并存在的病例；表明 TATA 盒突变在重庆地区足月新生儿高胆中突变率低，且与重庆地区足月新生儿高胆相关性不大。

综上所述，UGT1A1 基因 211G>A 突变是重庆地区不明原因足月新生儿高胆的危险因素，且纯合突变影响较大。建议大样本、多中心研究进一步揭示 UGT1A1 基因多态性，筛选出高胆相关的突变位点制作临床检验试剂盒，用于新生儿高胆高危人群的筛查和病因分析[22-23]。

参 考 文 献

[1] 姜 敏，罗 洁，邵 芳，等.新生儿重症高胆红素血症临床危险因素分析[J].中国新生儿科杂志，2009，24(1)：18-21.

[2] 王 瑾.新生儿高胆红素血症的病因调查及相关基因研究[D].上海：复旦大学，2011.

[3] Kaplan M，Hammerman C，Maisels MJ.Bilirubin genetics for the nongeneticist：hereditary defects of neonatal bilirubin conjugation [J].Pediatrics，2003，111(4 Pt 1)：886-893.

[4] Sugatani J.Function，genetic polymorphism，and transcriptional regulation of human UDP-glucuronosyltransferase(UGT) 1A1[J].Drug Metab Pharmacokinet，2013，28(2)：83-92.

[5] 《中华儿科杂志》编辑委员会，华医学会儿科学分会新生儿学组.新生儿高胆红素血症诊断和治疗专家共识[J].中华儿科杂志，2014，52(10)：745-748.

[6] 《中华儿科杂志》编辑委员会，中华医学会儿科学分会新生儿学组.新生儿黄疸诊疗原则的专家共识[J].中华儿科杂志，2010，48(9)：685-686.

[7] 李秋平，封志纯.美国儿科学会最新新生儿黄疸诊疗指南[J].实用儿科临床杂志，2006，21(14)：958-960.

[8] Long J，Zhang S，Fang X，et al.Association of neonatal hyperbilirubinemia with uridine diphosphate-glucuronosyltransferase 1A1 gene polymorphisms：meta-analysis[J].Pediatr Int，2011，53(4)：530-540.

[9] Bernabeu I，Marazuela M，Lucas T，et al.Pegvisomant-induced liver injury is related to the UGT1A1*28 polymorphism of Gilbert's syndrome[J].J Clin Endocrinol Metab，2010，95(5)：2147-2154.

[10] 杨 琳，丁俊杰，周文浩.UGT1A1 基因多态性与新生儿黄疸遗传关联性的 Meta 分析[J].中国循证儿科杂志，2010，5(5)：335-348.

[11] Yamamoto K，Sato H，Fujiyama Y，et al.Contribution of two missense mutations(G71R and Y486D) of the bilirubin UDP glycosyltransferase(UGT1A1) gene to phenotypes of Gilbert's syndrome and Crigler-Najjar syndrome type Ⅱ[J].Biochim Biophys Acta，1998，28(3)：267-273.

[12] Long J，Zhang S，Fang X，et al.Association of neonatal hyperbilirubinemia with uridine diphosphate-glucuronosyltransferase 1A1

临床研究

DOI:10.13406/j.cnki.cyxb.000835

微创荷包钳法 Ivor-Lewis 术与 McKeown 术治疗中下段食管癌的近期疗效分析

梅闪闪，刘继先，吴　昊，乌　达，谢远财，牟志民
（安徽医科大学北大深圳医院临床学院胸外科、北京大学深圳医院胸外科，深圳　518036）

【摘　要】目的：对比分析微创荷包钳法 Ivor-Lewis（minimally invasive Ivor-Lewis esophagectomy，MIILE）术与微创 McKeown（minimally invasive McKeown esophagectomy，MIME）术治疗中下段食管癌近期疗效。**方法**：对 2012 年 1 月至 2015 年 9 月我院胸外科连续 106 例胸腹腔镜中、下段食管癌根治术患者的临床资料进行回顾性分析，根据手术方法不同将 106 例患者分为荷包钳法 MIILE 术组及 MIME 术组，其中荷包钳法 MIILE 术 41 例，MIME 术 65 例。评价指标包括：手术时间、术中出血量、清扫淋巴结数目、术后住院时间、术后放管时间、住院费用，以及术后并发症如切口感染、吻合口狭窄、管胃或吻合口瘘、乳糜胸、肺部感染、喉返神经损伤等。**结果**：荷包钳法 MIILE 术组手术时间、术后住院时间、术后放管时间少于 MIME 术组（$P<0.05$）；而 2 组间术中出血量、清扫淋巴结数目、手术费用差异无统计学意义（$P>0.05$）。荷包钳法 MIILE 术组吻合口瘘、喉返神经损伤和肺部感染发生率均低于 MIME 术组（$P<0.05$）；2 组之间术后切口感染、吻合口狭窄、乳糜胸发生差异无统计学意义（$P>0.05$）。**结论**：在微创中下段食管癌治疗方面，荷包钳法 MIILE 术具有和 MIME 术一样的安全性，但术后并发症明显少于 MIME 术组。

【关键词】食管癌；Ivor-Lewis 术；McKeown 术；微创
【中图分类号】R655.4　　**【文献标志码】**A　　**【收稿日期】**2015-08-26

作者介绍：梅闪闪，Email：mayshem@163.com，
研究方向：胸外科疾病的微创治疗。
通信作者：刘继先，Email：252110465@qq.com。
基金项目：深圳市科技创新委员会资助项目（编号：JCYJ20150403091443290、JCYJ20150403091443310）。
优先出版：http://www.cnki.net/kcms/detail/50.1046.r.20160109.1736.014.html（2016-01-19）

gene polymorphisms：meta-analysis[J].Pediatr Int，2011，53(4)：530-540.
[13] 钟丹妮，刘悠南，刘　义，等.广西新生儿胆红素-尿苷二磷酸葡萄糖醛酸转移酶基因 Gly71Arg 突变的研究[J].中华儿科杂志，2002，40(10)：579-581.
[14] 吴晓静，钟丹妮，叶德志，等.广西黑衣壮族高胆红素血症新生儿 UGT1A1 基因突变分析[J].中国当代儿科杂志，2014，16(5)：483-488.
[15] 蒋榆辉，胡　敏，刘　玲，等.云南省迁延性新生儿黄疸与 UGT1A1 基因多态性的遗传关联性研究[J].昆明医科大学学报，2012，33(7)：15-17.
[16] 孙玲玲，陈运生，余珍珠，等.新生儿高未结合胆红素血症遗传因素的研究[J].中国当代儿科杂志，2012，14(4)：256-259.
[17] Boo NY，Wong FL，Wang MK，et al.Homozygous variant of UGT1A1 gene mutation and severe neonatal hyperbilirubinemia[J].Pediatr Int，2009，51(4)：488-493.
[18] 傅雯萍，刘　义.遗传因素在广西新生儿高胆红素血症中的作用[J].中华儿科杂志，2005，43(10)：743-747.
[19] Huang MJ，Yang YC，Yang SS，et al.Coinheritance of variant UDP-glucuronosyl transferase 1A1 gene and glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency in adults with hyperbilirubinemia[J].Pharmacogenetics，2002，12(8)：663-666.
[20] Farheen S，Sengupta S，Santra A，et al.Gilbert's syndrome：High frequency of the(TA)7 TAA allele in India and its interaction with a novel CAT insertion in promoter of the gene for bilirubin UDP-glucuronosyltransferase 1 gene[J].World J Gastroenterol，2006，12(14)：2269-2275.
[21] Kaplan M，Hammerman C，Rubaltelli FF，et al.Hemolysis and bilirubin conjugation in association with UDP-glucuronosyltransferase 1A1 promoter polymorphism[J].Hepatology，2002，35(4)：905-911.
[22] Skierka JM，Kotzer KE，Lagerstedt SA，et al.UGT1A1 genetic analysis as a diagnostic aid for individuals with unconjugated hyperbilirubinemia[J].J Pediatr，2013，162(6)：1146-1152.
[23] Hsieh TY，Shiu TY，Chu NF，et al.Rapid molecular diagnosis of the Gilbert's syndrome-associated exon 1 mutation within the UGT1A1 gene[J].Genet Mol Res，2014，13(1)：670-679.

（责任编辑：冉明会）