

71A promotes lung cancer cell proliferation, migration and invasion via MAPK/ERK pathway[J]. J Cancer, 2019, 10(10):2261-2275.

[34] WU L, ZHENG J, CHEN P, et al. Small nucleolar RNA ACA11 promotes proliferation, migration and invasion in hepatocellular carcinoma by targeting the PI3K/AKT signaling pathway[J]. Biomed Pharmacother, 2017, 90: 705-712.

[35] FANG X, YANG D, LUO H, et al. SNORD126 promotes HCC and CRC cell growth by activating the PI3K-AKT pathway through FGFR2[J]. J Mol Cell Biol, 2017, 9(3): 243-255.

[36] WANG H, MA P, LIU P, et al. Small nucleolar RNA U2-19 promotes hepatocellular carcinoma progression by regulating Wnt/beta-catenin signaling[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2018, 500(2):351-356.

[37] SHUWEN H, XI Y, QUAN Q, et al. Can small nucleolar RNA be a novel molecular target for hepatocellular carcinoma? [J]. Gene, 2020, 733:144384.

[38] LI G, HE Y, LIU X, et al. Small nucleolar RNA 47 promotes tumorigenesis by regulating EMT markers in hepatocellular carcinoma[J]. Minerva Med, 2017, 108(5): 396-404.

[39] LI H, BAI R, ZHAO Z, et al. Application of droplet digital PCR to detect the pathogens of infectious diseases[J]. Biosci Rep, 2018, 38(6):275-284.

[40] FERNANDEZ-MARMIESSE A, GOUVEIA S, COUCE M L. NGS technologies as a turning point in rare disease research, diagnosis and treatment[J]. Curr Med Chem, 2018, 25(3):404-432.

(收稿日期:2020-11-22 修回日期:2021-03-07)

• 综 述 •

希特林蛋白缺乏所致Ⅱ型瓜氨酸血症研究进展*

武星宇¹, 张春燕²综述, 田亚平^{2△} 审核
1. 南开大学医学院, 天津 300071; 2. 中国人民解放军总医院医学创新研究部
出生缺陷防控技术研究中心, 北京 100853

摘 要: Ⅱ型瓜氨酸血症(CTLN2)是由 SLC25A13 基因突变引起希特林蛋白缺乏或异常的一种遗传代谢病, 患者表现为高氨血症、瓜氨酸血症及反复发作的神经、精神症状, 预后往往不良。CTLN2 的明确诊断依赖于对 SLC25A13 基因的突变分析。目前 CTLN2 的治疗手段主要是饮食干预和药物治疗, 一些基因疗法也正在 进行临床前研究, 显示出良好的应用前景。

关键词: Ⅱ型瓜氨酸血症; 希特林蛋白缺乏症; 高氨血症
DOI: 10.3969/j.issn.1673-4130.2021.12.025 **中图法分类号:** R466
文章编号: 1673-4130(2021)12-1517-05 **文献标志码:** A

Research progress of type Ⅱ citrullinemia caused by Citrin deficiency*

WU Xingyu¹, ZHANG Chunyan², TIAN Yaping^{2△}
1. School of Medicine, Nankai University, Tianjin 300071, China; 2. Birth Defect Prevention and Control Technology Research Center, Department of Medical Innovation Research, Chinese People's Liberation Army General Hospital, Beijing 100853, China

Abstract: Ⅱ type citrullinemia (CTLN2) is a genetic metabolic disease caused by SLC25A13 gene mutation, which causes deficiency or abnormality of Citrin protein. Patients present with hyperaminoemia, citrullinemia and recurrent neurological and psychiatric symptoms, often with a poor prognosis. The definitive diagnosis of CTLN2 depends on the mutation analysis of SLC25A13 gene. At present, the treatment of CTLN2 is mainly dietary intervention and drug therapy, and some gene therapies are also undergoing preclinical studies, showing good application prospects.

Key words: Ⅱ type citrullinemia; Citrin deficiency; hyperaminoemia

成年后发病的Ⅱ型瓜氨酸血症(CTLN2)是希特林蛋白缺乏症(CD)的一种临床表型^[1]。CD是由肝 脏内希特林蛋白缺乏或异常导致各种代谢紊乱的一种常染色体隐性遗传代谢病,其致病基因 SLC25A13

* 基金项目:国家重点研究计划(2017YFC1001700);北京市科技新星计划(Z181100006218038)。
△ 通信作者, E-mail: Tianyp@301hospital.com.cn。
本文引用格式:武星宇,张春燕,田亚平. 希特林蛋白缺乏所致Ⅱ型瓜氨酸血症研究进展[J]. 国际检验医学杂志, 2021, 42(12):1517-1521.

编码希特林蛋白,基因突变导致 CD 的发生^[2]。除 CTLN2 之外,目前还报道了另外两种与年龄相关的 CD 临床表型,即新生儿由希特林蛋白缺乏引起的肝内胆淤积症(NICCD)^[3],以及发病年龄介于 NICDD 和 CTLN2 之间,主要是年龄较大的儿童由于希特林蛋白缺乏引起的发育迟缓和血脂异常(FTTD-CD)^[4-5]。本文主要介绍了 CTLN2 的发病机制、临床表现及目前的诊断和治疗进展。

1 CTLN2 的发病机制

CTLN2 是由 SLC25A13 基因突变所致的肝脏希特林蛋白缺乏引起的。SLC25A13 基因位于染色体 7q21.3 上,由 18 个外显子和 17 个内含子组成,其编码的蛋白产物是肝型线粒体天冬氨酸/谷氨酸载体亚型 2(AGC2),也称为希特林蛋白^[2]。

希特林蛋白主要存在于肝细胞线粒体内膜,作为苹果酸-天冬氨酸穿梭系统的一员,其可将线粒体内的天冬氨酸转运至细胞质,参与尿素、蛋白质和核酸的合成,其还可以从细胞质转运谷氨酸和还原型烟酰胺腺嘌呤二核苷酸(NADH)至线粒体内,维持着 NADH 和烟酰胺腺嘌呤二核苷酸(NAD⁺)的平衡,在能量、氨基酸、糖和脂肪代谢中发挥重要作用^[6]。

当 SLC25A13 基因发生突变时,会造成肝脏内希特林蛋白的缺失或异常,导致肝脏内 NADH 穿梭和天冬氨酸运输受阻,NADH 不能被氧化成 NAD⁺并大量堆积,细胞质中 NADH/NAD⁺ 比值上升且天冬氨酸水平下降,尿素循环受阻,瓜氨酸蓄积,血氨升高,并且造成一系列复杂多样的代谢紊乱^[7]。目前已经确定了 100 多种不同类型的 SLC25A13 基因突变^[8]。有文献报道,我国 93% 的 CTLN2 患者可检测出 c.851del4 或 c.615+5G>A 突变^[9]。

CTLN2 在日本多发,但目前已经被认为是一种泛种族疾病,在中国也不断有 CTLN2 病例被报道。流行病学调查显示,CTLN2 在日本的发病率为 1/230 000~1/100 000^[10]。目前还没有关于我国 CTLN2 发病率的统计报道,但是基因突变携带率统计显示,长江以北地区人群 SLC25A13 基因突变携带率为 1/940,长江以南地区为 1/48^[11]。总体来说,我国 SLC25A13 基因突变携带率与日本的 1/65~1/42 相差不大^[12-13],高于泰国的 1/90 和韩国的 1/112^[3,14]。

2 CTLN2 的临床表现

CTLN2 患者的发病年龄范围较宽(11~79 岁),但多在 20~50 岁突然发病,一般是由于乙醇和糖的摄入过多或者手术引起^[15]。CTLN2 的主要特点是反复出现高氨血症、瓜氨酸血症,以及与肝性脑病或尿素循环障碍的临床表现非常相似的神经、精神症状,其他临床表现主要包括夜间精神错乱、行为异常(攻击性、易怒和多动)、妄想、昏迷、躁动、嗜睡、抽搐发作和记忆力丧失等。因此,临床上 40% 的 CTLN2 患者

最初可被误诊为神经、精神类疾病,比如癫痫、精神分裂症和抑郁症等^[16]。CTLN2 的男女患病率比例大约为 2.4:1,女性的发病年龄要晚于男性,提示可能男性相较于女性对 CTLN2 的易感性更高,并且推测女性可能存在一些能阻止 CTLN2 发生的因素^[15]。

CTLN2 患者大多偏爱富含蛋白质或脂肪的食物,如豆类和花生等,而不喜欢富含碳水化合物的食物,如大米、糖果等^[17]。这是由于 NADH 穿梭障碍,患者肝脏不能有效代谢碳水化合物,但是蛋白质(氨基酸)和脂肪(脂肪酸)却可以独立于 NADH 穿梭产生能量。考虑肝脏可能存在某种代谢感知功能,来自肝脏的代谢信息通过该功能影响大脑,从而使患者产生食物偏好。这种对食物的偏好也很有可能是一种为了弥补希特林蛋白缺乏所造成的肝脏能量不足的代偿行为。1 项针对日本人群的研究发现,虽然 CTLN2 患者喜好高蛋白、高脂肪的食物,但是大多数患者体型瘦弱,在 110 例 CTLN2 患者中,超过 90% 的患者 BMI 低于 20 kg/m²,约 40% 的患者 BMI 低于 17 kg/m²,而健康日本人群的 BMI 范围为男性 20~24 kg/m²、女性 19~23 kg/m²^[14,18]。

有研究发现,肝癌和 CTLN2 之间具有明显的流行病学联系^[19]。研究发现,12% 的非病毒性肝癌患者 SLC25A13 基因突变率高于健康人群^[20]。CTLN2 患者发生肝癌的可能分子机制如下:部分癌前病变可能是由杂合性缺失等因素引起的基因表达改变导致,基因表达改变会使抑癌基因失活或癌基因活化,部分患者甚至在诊断出 CTLN2 之前就可能存在肝癌;由于 CTLN2 患者极其偏好富含蛋白质和脂肪的食物,容易导致高脂血症和脂肪肝,而脂肪肝可能发展为肝硬化,甚至肝癌^[21]。

3 CTLN2 的诊断

3.1 实验室检查 进行血液检查时,出现血脂、血氨和瓜氨酸水平升高,苏氨酸/丝氨酸比值升高,以及血清胰蛋白酶分泌抑制剂水平升高,应怀疑 CTLN2^[22]。

3.2 临床特征 当患者出现典型的高氨血症引起的神经、精神症状(如意识丧失和行为异常等),或者出现非酒精性脂肪肝及高脂血症等常见于 CTLN2 的并发症时,应该考虑是否为 CTLN2^[23]。此外,如果患者表现出明显的饮食偏好,比如喜欢高蛋白和高脂肪的食物,厌恶乙醇和碳水化合物时,也要及时考虑 CTLN2^[1]。

3.3 影像学 and 病理学检查 超声检查、肝脏活检等可以帮助确诊脂肪肝,头部影像学检查(计算机断层扫描、磁共振成像)可以帮助鉴别诊断神经、精神症状产生的原因^[24]。

3.4 NICCD 或 FTTDCD 病史 部分 NICCD 或 FTTDCD 患者后期可能会发展为 CTLN2。有研究显示,NICCD 患者中约有 1/5 在成年后发展为 CTLN2^[25]。1 项病例报道显示,1 例 CTLN2 患者在

婴幼儿期就有一过性的低蛋白血症和黄疸,并且很有可能是因为 NICDD 导致了长期的肝脏和大脑严重能量缺乏,加上脂质代谢异常,从而发展为 CTLN2^[26]。所以当患者既往有 NICDD 或 FTTDCD 病史,现又存在 CTLN2 典型临床表现时,应该高度怀疑 CTLN2。并且对于 NICDD 或 FTTDCD 患儿,应密切关注其生长情况和体内代谢物水平,以避免 CTLN2 的发生。

3.5 基因突变分析 CTLN2 的病理生理机制复杂,虽然与特定的基因缺陷有关,但相同基因缺陷的患者可能呈现出不同的临床表型^[27];且患者临床表型复杂多样,既往也有血氨水平不升高的 CTLN2 病例报道^[28]。所以,目前对 CTLN2 的诊断主要依赖于 SLC25A13 基因突变分析,主要应用的遗传分析方法为双脱氧链终止法,该方法主要对 SLC25A13 基因外显子及其侧翼序列进行测序,可以有效检测出点突变、小片段插入或缺失等^[29-30],但是其对于一些新型大片段缺失/插入突变、启动子区或非编码区突变等无法有效识别,而这些无法识别的突变类型约占 SLC25A13 基因突变的 10%~15%^[31]。具有上述突变类型的患者,其早期诊断需要耗时、耗力且价格昂贵的实验技术,因此如何及时诊断该类患者仍然是当前研究关注的热点。有研究指出,在传统 SLC25A13 基因突变分析方法的基础上,通过对外周血淋巴细胞中 SLC25A13 基因的 cDNA 进行克隆,或是从淋巴细胞中提取线粒体蛋白进行蛋白质免疫印迹分析等,可望提高 CTLN2 的诊断效率,并且可以有效鉴别出大片段缺失/插入突变^[32-33]。

4 CTLN2 的鉴别诊断

4.1 I 型瓜氨酸血症(CTLN1) CTLN1 是由精氨酸代琥珀酸合成酶(ASS)1 基因突变引起 ASS 缺陷的一种尿素循环障碍疾病,ASS 催化瓜氨酸和天冬氨酸的连接反应,生成精氨酸琥珀酸^[34]。所以 CTLN1 患者会产生与 CTLN2 患者一样的瓜氨酸血症、高氨血症及严重的脑病和肝病,在临床诊断时容易混淆。有研究认为,ASS 水平降低与 CTLN2 患者中瓜氨酸血症和高氨血症的发生有关,但具体机制未知^[7,29]。在 CTLN1 患者的肝组织与肾组织中,ASS 水平降低,而在 CTLN2 患者中,ASS 仅在肝组织中缺乏^[35]。一般来说,CTLN1 患者的瓜氨酸水平要高于 CTLN2 患者,但也有病例报道发现轻度 CTLN1 患者瓜氨酸水平并不会明显增高,与 CTLN2 患者瓜氨酸水平相差不大^[36],这为临床上鉴别两种疾病带来了困难,且两种疾病治疗手段完全不同,如果发生误诊,会造成严重的后果。

4.2 肝性脑病 一些肝脏原发病(肝硬化、重症肝炎和肝癌等)患者可出现性格改变、行为异常和意识障碍等神经、精神症状,称之为肝性脑病。肝性脑病的症状与 CTLN2 患者的症状十分相似,临床上经常有误诊病例发生^[15]。在临床治疗时,常常让肝性脑病患

者进行低蛋白饮食^[37],但这样的饮食会加重 CTLN2 患者的肝细胞代谢功能障碍。所以临床诊断时一定要注意对肝性脑病与 CTLN2 进行鉴别,当患者有明显的饮食偏好,或者出现明显的瓜氨酸血症和高氨血症时,应重点怀疑 CTLN2,避免误诊。

4.3 其他疾病 除了 CTLN1 和肝性脑病外,CTLN2 也可能会因为神经、精神症状,高氨血症以及并发症被误诊为其他疾病,如常见的神经、精神疾病,癫痫、抑郁症或精神分裂症等^[38];一些尿素循环障碍性疾病,如氨基甲酰磷酸转移酶或鸟氨酸转氨酰胺酶缺乏症^[39];一些代谢性疾病,如威尔逊病等^[23];有时在 CTLN2 患者中肝脏脂肪变性会比神经、精神异常出现的更早,因此 CTLN2 还可能被误诊为非酒精性脂肪性肝病^[40]。

5 CTLN2 的治疗

CTLN2 患者病情大多较严重,这主要与患者反复出现的严重高氨血症危象和相关脑病有关,且患者通常伴有其他晚期肝病,如肝硬化和肝功能衰竭等,目前尚缺乏快速有效的治疗方法^[41]。限制性饮食和定期服用精氨酸、丙酮酸钠和中链三酰甘油(MCT)可以改善 CTLN2 患者的症状^[42]。精氨酸可以有效降低血氨水平,丙酮酸钠和 MCT 可以为肝细胞提供能量并降低 NADH/NAD⁺ 比值。上述饮食干预和药物治疗方法可以缓解因 NADH 穿梭障碍造成的代谢紊乱,但仍有部分患者会发生不可逆转的脑损伤,甚至死亡^[43]。此外,CTLN2 患者必须严禁使用甘油和果糖进行治疗,以免发生严重的脑水肿,且大量甘油和果糖的降解会在肝细胞浆中产生 NADH,这可能会加重肝功能损伤^[44]。

目前,CTLN2 最有效的治疗方法是肝移植,肝移植可以防止高氨血症危象,纠正代谢紊乱,并抑制患者对富含蛋白质食物的偏好^[45]。但并不是所有 CTLN2 患者都能接受肝移植治疗,所以探索新的治疗方法是非常必要的。近年来,酶疗法和基因疗法在治疗遗传代谢性疾病方面取得了较好的效果,比如酶替代治疗溶酶体储存病能够取得非常好的效果;病毒载体在细胞内的基因替代治疗也显示出很好的前景^[46]。有研究利用脂质纳米粒传递的 mRNA 疗法治疗 CD(小鼠模型)取得了不错的效果,并且其相较于传统的基因疗法具有更多的优点,值得继续探索^[42]。

参考文献

- [1] TANG L, CHEN L, WANG H, et al. Case report: an adult-onset type II deficiency patient in the emergency department[J]. Exp Ther Med, 2016, 12(1): 410-414.
- [2] KOBAYASHI K, SINASAC D S, IJIMA M, et al. The gene mutated in adult-onset type II citrullinemia encodes a putative mitochondrial carrier protein[J]. Nat Genet, 1999, 22(2): 159-163.

- [3] LIN Y, LIU Y, ZHU L, et al. Combining newborn metabolic and genetic screening for neonatal intrahepatic cholestasis caused by deficiency [J]. *J Inher Metab Dis*, 2020, 43(3):467-477.
- [4] MORIYAMA M, FUJIMOTO Y, RIKIMARU S, et al. Mechanism for increased hepatic glycerol synthesis in the mitochondrial glycerol-3-phosphate dehydrogenase double-knockout mouse: urine glycerol and glycerol 3-phosphate as potential diagnostic markers of human deficiency [J]. *Biochim Biophys Acta*, 2015, 1852(9):1787-1795.
- [5] HE J, ZHANG J, LI X, et al. A case report: can deficiency lead to hepatocellular carcinoma in children [J]. *Front Pediatr*, 2019, 7:371.
- [6] KAKIUCHI T, NAKAYAMA A, AKIYAMA T, et al. Chronic pancreatitis and pancreatic pseudocyst with adult-onset type II citrullinemia [J]. *Clin J Gastroenterol*, 2020, 13(1):97-101.
- [7] HAYASAKA K, NUMAKURA C. Adult-onset type II citrullinemia: current insights and therapy [J]. *Appl Clin Genet*, 2018, 11:163-170.
- [8] WANG H, SHU S, CHEN C, et al. Novel mutations in the SLC25A13 gene in a patient with NICCD and severe manifestations [J]. *J Pediatr Endocrinol Metab*, 2015, 28(3/4):471-475.
- [9] LU Y B, KOBAYASHI K, USHIKAI M, et al. Frequency and distribution in East Asia of 12 mutations identified in the SLC25A13 gene of Japanese patients with deficiency [J]. *J Hum Genet*, 2005, 50(7):338-346.
- [10] KOBAYASHI K, BANG LU Y, XIAN LI M, et al. Screening of nine SLC25A13 mutations: their frequency in patients with deficiency and high carrier rates in Asian populations [J]. *Mol Genet Metab*, 2003, 80(3):356-359.
- [11] HAN L, HAN F, YE J, et al. Spectrum analysis of common inherited metabolic diseases in Chinese patients screened and diagnosed by tandem mass spectrometry [J]. *J Clin Lab Anal*, 2015, 29(2):162-168.
- [12] FU C, HU Y, SONG Y. Idiopathic eruptive macular pigmentation in a child with deficiency [J]. *Pediatr Int*, 2016, 58(9):902-905.
- [13] BYLSTRA Y, KUAN J L, LIM W K, et al. Population genomics in South East Asia captures unexpectedly high carrier frequency for treatable inherited disorders [J]. *Genet Med*, 2019, 21(1):207-212.
- [14] OH S H, LEE B H, KIM G H, et al. Biochemical and molecular characteristics of deficiency in Korean children [J]. *J Hum Genet*, 2017, 62(2):305-307.
- [15] YAZAKI M, KINOSHITA M, OGAWA S, et al. A 73-year-old patient with adult-onset type II citrullinemia successfully treated by sodium pyruvate and arginine [J]. *Clin Neurol Neurosurg*, 2013, 115(8):1542-1545.
- [16] 雷传芬, 黎源, 李琴, 等. 肝移植治疗成人期发病瓜氨酸血症 II 型 1 例临床特点并文献复习 [J]. *疑难病杂志*, 2018, 17(6):610-613.
- [17] NAKAMURA M, YAZAKI M, KOBAYASHI Y, et al. The characteristics of food intake in patients with type II citrullinemia [J]. *J Nutr Sci Vitaminol (Tokyo)*, 2011, 57(3):239-245.
- [18] NUMAKURA C, TAMIYA G, UEKI M, et al. Growth impairment in individuals with deficiency [J]. *J Inher Metab Dis*, 2019, 42(3):501-508.
- [19] RABINOVICH S, SILBERMAN A, ADLER L, et al. The mitochondrial carrier plays a role in regulating cellular energy during carcinogenesis [J]. *Oncogene*, 2020, 39(1):164-175.
- [20] CHANG K, CHEN H, CHIEN Y, et al. SLC25A13 gene mutations in Taiwanese patients with non-viral hepatocellular carcinoma [J]. *Mol Genet Metab*, 2011, 103(3):293-296.
- [21] OKANO Y, OHURA T, SAKAMOTO O, et al. Current treatment for deficiency during NICCD and adaptation/compensation stages: strategy to prevent [J]. *Mol Genet Metab*, 2019, 127(3):175-183.
- [22] YANG C, CHEN C, CHOU Y, et al. Bile acid profiles in neonatal intrahepatic cholestasis caused by deficiency [J]. *Clin Chim Acta*, 2017, 475:28-35.
- [23] 尤桦菁, 吴超, 李洵桦. 成人 II 型瓜氨酸血症一例临床特征、治疗及随访分析 [J]. *中华神经科杂志*, 2018, 51(7):533-539.
- [24] UNITA S, HIRASHIMA N, SHIMADA M, et al. Successful treatment of adult-onset type II citrullinemia with a low-carbohydrate diet and L-arginine after DNA analysis produced a definitive diagnosis [J]. *Clin J Gastroenterol*, 2020, 13(5):823-833.
- [25] NAGASAKA H, KOMATSU H, INUI A, et al. Circulating tricarboxylic acid cycle metabolite levels in deficient children with metabolic adaptation, with and without sodium pyruvate treatment [J]. *Mol Genet Metab*, 2017, 120(3):207-212.
- [26] KASAHARA M, OHWADA S, TAKEICHI T, et al. Living-related liver transplantation for type II citrullinemia using a graft from heterozygote donor [J]. *Transplantation*, 2001, 71(1):157-159.
- [27] ZHANG L, LI Y, SHI W, et al. Identification of a novel splicing mutation in the SLC25A13 gene from a patient with NICCD: a case report [J]. *BMC Pediatrics*, 2019, 19(1):348.
- [28] TAKAHASHI Y, KOYAMA S, TANAKA H, et al. An elderly Japanese patient with adult-onset type II citrullinemia with a novel D493G mutation in the SLC25A13 gene [J]. *Intern Med*, 2012, 51(16):2131-2134.
- [29] 林壹明, 余科, 李鹿丰, 等. 六例瓜氨酸血症患儿的 ASS1、ASL 和 SLC25A13 基因突变分析 [J]. *中华医学遗传学杂志*, 2017, 34(5):676-679.
- [30] WANG N, LU Y, ZHANG P, et al. A specially designed multi-gene panel facilitates genetic diagnosis in children with intrahepatic cholestasis: simultaneous test of known large insertions/deletions [J]. *PLoS One*, 2016, 11(10):e164058.

- [31] CHEN R, WANG X, FU H, et al. Different regional distribution of SLC25A13 mutations in Chinese patients with neonatal intrahepatic cholestasis[J]. World J Gastroenterol, 2013, 19(28): 4545-4551.
- [32] ZENG H, LIN W, ZHAO S, et al. SLC25A13 cDNA cloning analysis using peripheral blood lymphocytes facilitates the identification of a large deletion mutation; molecular diagnosis of an infant with neonatal intrahepatic cholestasis caused by deficiency[J]. Mol Med Rep, 2016, 14(6): 5189-5194.
- [33] ZHANG Z, LIN W, ZHENG Q, et al. Molecular diagnosis of deficiency in an infant with intrahepatic cholestasis: identification of a 21.7 kb gross deletion that completely silences the transcriptional and translational expression of the affected SLC25A13 allele [J]. Oncotarget, 2017, 8(50): 87182-87193.
- [34] ZIELONKA M, KÖLKER S, GLEICH F, et al. Early prediction of phenotypic severity in citrullinemia type 1 [J]. Ann Clin Transl Neurol, 2019, 6(9): 1858-1871.
- [35] KÖSE M D, KAGNICI M, ÖZDEMİR T R, et al. Clinical findings in five Turkish patients with deficiency and identification of a novel mutation on SLC25A13[J]. J Pediatr Endocrinol Metab, 2020, 33(1): 157-163.
- [36] HÄBERLE J, PAULI S, SCHMIDT E, et al. Mild citrullinemia in Caucasians is an allelic variant of argininosuccinate synthetase deficiency (citrullinemia type 1)[J]. Mol Genet Metab, 2003, 80(3): 302-306.
- [37] HASAN S, DATTA S, BHATTACHERJEE S, et al. A randomized controlled trial comparing the efficacy of a combination of rifaximin and lactulose with lactulose only in the treatment of overt hepatic encephalopathy[J]. J Assoc Physicians India, 2018, 66(1): 32-36.
- [38] TAKAHASHI H, KAGAWA T, KOBAYASHI K, et al. A case of adult-onset type II citrullinemia—deterioration of clinical course after infusion of hyperosmotic and high sugar solutions[J]. Med Sci Monit, 2006, 12(2): CS13-CS15.
- [39] HAYASAKA K, NUMAKURA C, YAMAKAWA M, et al. Medium-chain triglycerides supplement therapy with a low-carbohydrate formula can supply energy and enhance ammonia detoxification in the hepatocytes of patients with adult-onset type II citrullinemia[J]. J Inherit Metab Dis, 2018, 41(5): 777-784.
- [40] KOMATSU M, YAZAKI M, TANAKA N, et al. Deficiency as a cause of chronic liver disorder mimicking non-alcoholic fatty liver disease[J]. J Hepatol, 2008, 49(5): 810-820.
- [41] WATANABE Y, NUMAKURA C, TAHARA T, et al. Diabetes mellitus exacerbates deficiency via glucose toxicity[J]. Diabetes Res Clin Pract, 2020, 164: 108159.
- [42] KOGURE T, KONDO Y, KAKAZU E, et al. Three cases of adult-onset type II citrullinemia treated with different therapies: efficacy of sodium pyruvate and low-carbohydrate diet[J]. Hepatol Res, 2014, 44(6): 707-712.
- [43] CAO J, AN D, GALDUROZ M, et al. mRNA therapy improves metabolic and behavioral abnormalities in a murine model of deficiency[J]. Mol Ther, 2019, 27(7): 1242-1251.
- [44] SAHEKI T, INOUE K, ONO H, et al. Oral aversion to dietary sugar, ethanol and glycerol correlates with alterations in specific hepatic metabolites in a mouse model of human deficiency[J]. Mol Genet Metab, 2017, 120(4): 306-316.
- [45] HIRAI I, KIMURA W, SUTO K, et al. Living donor liver transplantation for type II citrullinemia from a heterozygous donor[J]. Hepatogastroenterology, 2008, 55(88): 2211-2216.
- [46] PARENTI G, ANDRIA G, BALLABIO A. Lysosomal storage diseases: from pathophysiology to therapy[J]. Annu Rev Med, 2015, 66: 471-486.

(收稿日期: 2020-11-01 修回日期: 2021-02-22)

• 综 述 •

金黄色葡萄球菌中毒性休克毒素-1 的研究进展*

褚敏君 综述, 麻明彪, 杜廷义[△] 审校

昆明医科大学附属儿童医院检验科, 云南昆明 650228

摘 要: 中毒性休克毒素-1(TSST-1)是噬菌体Ⅰ群金黄色葡萄球菌产生的外毒素,属于致热原性超抗原家族,其感染机体后可引起发热、脱屑型皮疹及休克,造成多器官功能紊乱,甚至引起中毒性休克综合征,对患者的健康构成严重威胁。TSST-1的研究在金黄色葡萄球菌感染的临床诊断、治疗及预后判断方面都具有重要价值。该文概述了TSST-1的表达调控、致病机制以及与临床疾病的相关性,并对未来靶向TSST-1的抗毒力治疗进行了展望。

* 基金项目: 云南省教育厅科学研究基金项目(NO. 2020J0229、NO. 2020J0224);昆明市卫生科技人才培养项目暨“十百千”工程培养计划(NO. 2016-sw-20、NO. 2020-SW(后备)-109)。

[△] 通信作者, E-mail: dutingyi@etyy. cn.

本文引用格式: 褚敏君, 麻明彪, 杜廷义. 金黄色葡萄球菌中毒性休克毒素-1 的研究进展[J]. 国际检验医学杂志, 2021, 42(12): 1521-1524.