

· 论著 ·

UGT1A1基因突变与多例延迟晚发特异性黄疸探索研究*

龚伟* 邱里 吴秀

娄底市妇幼保健院/娄底市儿童医院 (湖南 娄底 417000)

【摘要】目的 探索研究UGT1A1基因突变与多例延迟晚发特异性黄疸的关系。方法 选取我院2022年2月1日至2023年3月1日期间临床诊断70例迁延性黄疸新生儿为观察组, 65例无黄疸新生儿为对照组, 采用PCR法检测Gly71Arg位点突变类型, 对比两组间等位基因频率差异。结果 两组新生儿基因型分布存在差异(χ^2 检验, $P<0.05$), 其中突变型观察组占比48.57%(34例)显著高于对照组占比24.62%(16例)(χ^2 检验, $P<0.05$); 等位基因频率比较中观察组Arg基因频率(29.29%)显著高于对照组(13.85%)(χ^2 检验, $P<0.05$); Gilbert综合征发病风险观察组42例(60.00%)显著高于对照组12例(18.46%)(χ^2 检验, $P<0.05$); 72h后观察组总胆红素均值 $396.37 \pm 79.15 \mu\text{mol/L}$ 显著高于对照组总胆红素均值 $305.21 \pm 41.34 \mu\text{mol/L}$ (χ^2 检验, $P<0.05$)。结论 UGT1A1基因Gly71Arg点突变及多态性与新生儿延迟晚发特异性黄疸有极为紧密的关联, 同时由基因突变引发的Gilbert综合征也会增加新生儿迁延性黄疸的发病风险, 故UGT1A1基因多态性研究具有极高的临床价值, 对疾病病因寻找, 早期预防、早期治疗、早期干预显得非常重要。

【关键词】UGT1A1基因突变; Gilbert综合征; 延迟晚发特异性黄疸

【中图分类号】R744

【文献标识码】A

【基金项目】深圳市工程研究中心(工程实验室)组建项目(F-2020-Z99-502615)

DOI:10.3969/j.issn.1009-3257.2023.06.043

An Exploratory Study of UGT1A1 Gene Mutations and Multiple Cases of Delayed onset Specific Jaundice*

GONG Wei*, QIU Li, WU Xiu.

Loudi Health Center for Women and Children, Loudi 417000, Hunan Province, China

Abstract: Objective To explore the relationship between UGT1A1 gene mutations and multiple cases of delayed onset specific jaundice. **Methods** From February 1, 2022 to March 1, 2023, 70 newborns with persistent jaundice clinically diagnosed in our hospital were selected as the observation group, and 65 newborns without jaundice were selected as the control group. Conventional PCR methods were used for gene testing to compare the differences in allele frequencies between the two groups. **Results** There was a difference in gene division between the two groups (χ^2 , $P<0.05$). In the comparison of gene mutation rates, 34 cases in the observation group accounted for 48.57%, while 16 cases in the control group accounted for 24.62% (χ^2 , $P<0.05$); The incidence of alleles (Arg) in the observation group (χ^2 , 29.29%) was significantly higher control group (13.85%) (χ^2 , $P<0.05$); The incidence risk of Gilbert syndrome in 42 patients in the observation group (60.00%) was higher than control group (18.46%) (χ^2 , $P<0.05$); After 72 hours, the mean value of total bilirubin in the observation group was $396.37 \pm 79.15 \mu\text{mol/L}$ is significantly higher than the mean value of total bilirubin in the control group of $305.21 \pm 41.34 \mu\text{mol/L}$ (χ^2 , $P<0.05$). **Conclusion** Mutations and polymorphisms in the Gly71Arg site of the UGT1A1 gene are closely related to delayed onset of specific jaundice in newborns. At the same time, Gilbert syndrome caused by gene mutations can also increase the incidence of delayed jaundice in newborns. Therefore, the study of the polymorphism of the UGT1A1 gene has ten important clinical significance, and it is extremely important to promptly and accurately find the cause of such diseases, and carry out active prevention, early treatment, and early intervention.

Keywords: UGT1A1 Gene Mutation; Gilbert Syndrome; Delayed onset Specific Jaundice

新生儿延迟晚发性黄疸在临床中儿科常见疾病之一, 近年来医学认为尿苷二磷酸葡萄糖醛酸转移酶1A1(uridine diphosphate glucuronosyl transferase 1A1, UGT1A1)基因突变与新生儿延迟晚发性黄疸高发生有关。UGA1A1是人体唯一一种催化胆红素进行结合发生反应的酶, UGA1A1特异性底物为胆红素, UGA1A1在胆红素代谢过程中起到极为重要的作用, UGA1A1基因编码区多态性会引起基因表达或者酶活性变化, 与新生儿晚发特异性黄疸高发生率存在密切联系^[1]。同时, UGA1A1基因突变会引发Gilbert综合征(先天性非结合型高胆红素血症), 此类疾病的发生会增加新生儿期迁延性黄疸的发病风险^[2]。本研究旨在探讨UGT1A1基因突变与多例延迟晚发特异性黄疸的关系, 现报告如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 实验研究选取我院2022年2月1日至2023年3月1日期间临床诊断70例迁延性新生儿黄疸为观察组, 65例无黄疸新生儿为对照组, 所选新生儿均足月出生, 出生后均接受母乳喂养。观察组新生儿胎龄 >37 周, 平均胎龄(275.21 ± 7.62)d; 出生时体重 >2.5 kg, 平均体重(3.07 ± 0.62)kg; 对照组新生儿为同期住院患儿, 胎龄 >37 周, 平均胎龄(276.34 ± 7.21)d; 出生时体重 >2.5

kg, 平均体重(3.11 ± 0.59)kg。两组新生儿在性别、胎龄、体重等项目上差异无统计学意义(t检验, $P>0.05$)。

观察组纳入标准: 年龄在14d~28d; 黄疸发生在新生儿时期; 黄疸病症持续 ≥ 14 d且迁延不退; 签署研究知情同意书。排除标准: 出生后14天内临床诊断治疗有明确病因导致黄疸迁延不退者; 肝细胞性黄疸患儿; 阻塞性黄疸患儿; 感染性黄疸患儿; 母乳性黄疸患儿。

对照组纳入标准: 年龄在14d~28d; 无病理性黄疸; 因新生儿脐炎、肺炎等除黄疸外病因住院; 正常新生儿。排除标准: 血常规、胸片、C反应蛋白、网织红细胞、肝功能等项目检查有异常; 未签署研究知情同意书。

1.2 基因检测方法 通过伦理委员会审核及监护人知情同意情况下, 对符合条件的新生儿进行UGT1A1基因Gly71Arg位点进行检测, 方法如下: (1)基因组DNA提取: 使用EDTA抗凝管采集新生儿外周血2mL, 使用试剂盒(fastPure blood DNA Isolation mini kit V2, vazyme)提取DNA, 基因组DNA 4℃保存。(2)靶向引物设计: 以UGT1A1基因的侧翼序列和第一外显子设计引物。(3)PCR: 反应体积为20 μL , 采用TaKaRa rTaq聚合酶进行扩增, 预变性95℃、5 min, 变性94℃、30 s, 退火60℃、40 s, 延伸

【第一作者】龚伟, 男, 副主任医师, 主要研究方向: 儿科疾病诊断与治疗。E-mail:102501252@qq.com

【通讯作者】龚伟

72℃、1min，循环35次，最后延伸72℃、10min。将PCR产物置于1.5%琼脂糖凝胶进行电泳并溴乙锭染色，通过透射式紫外灯对产物片段大小进行观察。

1.3 统计方法 本研究所有数据均纳入SPSS 22.0进行统计分析，计数资料以[n,(%)]表示行 χ^2 检验，计量资料行t检验，以($\bar{x} \pm s$)表示平均数 $\pm$ 标准差，以 $\alpha=0.05$ 为标准，若 $P<0.05$ 为有统计学意义。

2 结果

2.1 两组新生儿一般资料比较 见表1。

2.2 两组UGT1A1基因突变比较 见表2。两组新生儿基因型分布存在差异(卡方检验， $P<0.05$)，突变型(纯合子和杂合子)观察组34(48.57%)明显高于对照组16(24.62%)， $P<0.05$ ；Arg等位基因频率观察组29.29%明显高于对照组13.85%(卡方检验， $P<0.05$)；Gilbert综合征发病风险观察组42(60.00%)明显高于对照组12(18.46%)， $P<0.05$ 。

2.3 两组新生儿血清总胆红素均值比较 见表3。两组新生儿血清总胆红素比较中，由于新生儿出生72h内，在不同时间的总胆红素干预黄疸的数值并非固定不变，因此选择出生72h后，干预黄疸的总胆红素值作为峰值进行比较为准，观察组70例新生儿72h后总胆红素均值 $396.37 \pm 79.15 \mu\text{mol/L}$ 明显高于对照组65例新生儿总胆红素均值 $305.21 \pm 41.34 \mu\text{mol/L}$ (t检验， $P<0.05$)。

表1 两组新生儿一般资料

组别	例数(n)	性别		胎龄(d)	体重(kg)
		男	女		
观察组	70	37	33	275.21 ± 7.62	3.07 ± 0.62
对照组	65	34	31	276.34 ± 7.21	3.11 ± 0.59
t	-	-	-	0.8835	0.3834
P	-	-	-	0.3786	0.7021

注：两组新生儿一般资料对比差异无统计学意义(t检验， $P>0.05$)，具有可比性。

表2 两组UGT1A1基因突变 [n,(%)]

组别	例数(n)	基因型(n)				等位基因频数			Gilbert综合征发病风险
		纯合子(Arg/Arg)	杂合子(Arg/Gly)	野生型(Gly/Gly)	突变率	Arg	Gly	Arg基因发生率	
观察组	70	10(14.29)	24(34.29)	36(51.43)	34(48.57%)	41	99	29.29%	42(60.00%)
对照组	65	2(3.08)	14(21.54)	49(75.38)	16(24.62%)	18	208	13.85%	12(18.46%)
χ^2	-	7.9226	4.0393	12.3605	12.3605	-	-	7.0458	36.1906
P	-	0.0049	0.0445	0.0004	0.0004	-	-	0.0079	0.0000

表3 两组新生儿血清总胆红素均值

组别	例数(n)	72h内血清总胆红素均值($\mu\text{mol/L}$)	72h后血清总胆红素均值($\mu\text{mol/L}$)
观察组	70	371.32 ± 72.36	396.37 ± 79.15
对照组	65	331.02 ± 51.27	305.21 ± 41.34
t	-	3.7079	8.2930
P	-	0.0003	0.0000

3 讨论

新生儿黄疸是新生儿时期常见的高发病症，也是全球范围内儿科医生共同关注的热点和重点问题^[3]。目前临床常规的诊疗方法对新生儿黄疸已经不能获取到较为满意的治疗效果，甚至部分黄疸重症新生儿死于急性期，幸存患儿有七成以上可能并发较为严重的神经系统后遗症，对新生儿生存质量与健康情况造成极为严重的威胁^[4]。近年来有资料显示尿苷二磷酸葡萄糖醛酸转移酶(UGT)基因的变异与多态性是有可能导致新生儿黄疸的遗传高危风险因素。UGT基因存在于部分脊椎动物的肝部微粒体中，是糖基转移酶超家族之一，同时也是生物体内进行Ⅱ相生物转化过程中最重要的酶之一^[5]。其中UGT1A1基因是肝脏中刺激胆红素葡萄糖醛酸化产生反应的活性酶，也是对胆红素清除起到调节作用的关键酶^[6]。也有研究表明新生儿体内会产生较多的胆红素，但由于其胆红素清除效率较低，部分未发生结合反应的胆红素进入肝细胞当中，在UGT1A1的影响下与葡萄糖醛酸产生反应，导致水溶性胆红素生成，后随尿液排出，降低新生儿体内胆红素含量。当UGT1A1基因发生突变，其结构出现变化，原本功能随之缺失，造成胆红素结合能力发生下降，从而引发新生儿黄疸病症^[7-8]。Gilbert综合征属于一种较为常见的遗传性肺结核高胆红素血症，此病症的发生与UGT的活性下降有着密切的关系。临床研究表明控制Gilbert综合征发病的UGT基因在2号染色体2q37上，正常情况下UGT基因编码的蛋白会使葡萄糖醛酸与胆红素相结合，使得非结合胆红素转为结合性胆红素^[9-11]。当UGT1A1基因发生变异后，基因的表达水平下降导致非结合胆红素转化的过程受到影

响，最终导致Gilbert综合征的发生，同时Gilbert综合征也是促使新生儿发生迁延性黄疸病症发病风险的重要因素^[12-13]。

UGT1A1基因编码序列变异会导致UGT结构发生异常，出现酶结合功能方面的丧失与缺陷，而在启动子区域的核苷酸多态性会导致基因表达能力明显下降，致使酶的活性降低，使得非结合胆红素在人体体内蓄积，最终成为引发新生儿黄疸的高危因素。在临床实验中已明确UGT1A1的基因突变有两种类型，TATA插入型和编码区突变型，后者又分为Gly71Arg、Arg367Gly等不同基因型，本次研究表明新生儿黄疸与UGT1A1基因Gly71Arg的突变存在密切关系，且该突变对延迟晚发特异性黄疸的发生有一定的影响作用。本次实验研究结果表明，在参与实验的两组新生儿中，在迁延性黄疸患儿突变型(纯合和杂合)34例(48.57%)相明显高于对照组无黄疸病症新生儿16例(24.62%)，同时等位基因(Arg)的频率观察组(29.29%)也明显要高于对照组(13.85%)，这表明UGT1A1基因的Gly71Arg点突变与迁延性黄疸的发生有着较强的关联性。参与实验的两组患儿中，Gilbert综合征潜在发病风险观察组42(60.00%)较对照组12(18.46%)明显更高，这也表明Gilbert综合征会影响新生儿迁延性黄疸的发病风险，带有Arg等位基因突变的新生儿出现迁延性黄疸的风险会呈正比增加。本次研究对象当中，发生UGT1A1基因Gly71Arg点突变的患儿血清总胆红素水平明显要高于无迁延性黄疸患儿，说明Gly71Arg突变会导致新生儿体内血胆红素提高，这种升高可能是葡萄糖醛酸中转移酶活性被影响而造成的。在本次研究中未包括不足月新生儿，主要因其特殊的生理特点，若患有黄疸一类病症则表现较为

严重，耐受性差，而且极易引发机体神经系统损伤。

通过本次研究结果可以看出，UGT1A1基因的突变与新生儿延迟晚发性黄疸有着极为紧密的联系，其引发的Gilbert综合征也会导致新生儿延迟晚发性黄疸发病风险上升，UGT1A1基因多态性研究具有十分重要的临床意义，其所发生的基因突变现象与多种疾病相关，也会影响多种药物代谢过程。虽然新生儿黄疸是新生儿期较为常见的病理现象，但若发展成高胆红素血症，会严重威胁患儿的生命安全并造成严重或永久性的精神系统损伤而产生后遗症，所以及时准确的寻找病因，对此类疾病进行积极预防，早期治疗和干预显得极为重要。

参考文献

- [1] 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 (05): 335-348.
- [2] 成军, 李莉. Gilbert综合征的分子遗传学基础[J]. 中华肝脏病杂志, 2002 (05): 76-78.
- [3] 傅雯萍, 吴彬彬, 王恒. UGT1A1 G71R基因多态性对母乳性黄疸程度的影响[J]. 临床儿科杂志, 2010, 28 (03): 255-257.
- [4] 刘玲, 芮丹云, 蒋榆辉等. UGT1A1基因多态性与昆明地区重症新生儿黄疸的遗传关联性研究[J]. 昆明医科大学学报, 2012, 33 (12): 52-54+71.
- [5] 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 (07): 15-17+27.
- [6] 傅雯萍, 王维亚, 张凤梅. UGT1A1 G71R基因突变对母乳性黄疸发病的影响[J]. 武警医学, 2011, 22 (04): 323-325.
- [7] 林舜娜, 吴衍文, 曾兰玉等. 广东地区汉族新生儿迁延性黄疸与UGT1A1基因Gly71Arg突变的关系[J]. 广东医学, 2014, 35 (13): 2016-2018.
- [8] 袁康燕, 王红云. UGT1A1基因突变与新生儿黄疸的研究进展[J]. 内蒙古医学杂志, 2010, 42 (S6): 51-54.
- [9] 张梦. UGT1A1基因检测在Gilbert综合征中的诊断价值分析[D]. 华中科技大学, 2019.
- [10] 占彩霞, 李贵南, 周勇等. 迁延性黄疸与UGT1A1基因突变的研究分析[J]. 医疗装备, 2015, 28 (18): 26-27.
- [11] 潘国宏. 血浆D-二聚体检测在诊断下肢深静脉血栓中的应用价值[J]. 当代医药论丛, 2017, 15 (20): 2.
- [12] 陈佳伟. 分析静脉滴注白蛋白治疗新生儿黄疸的临床效果[J]. 医药前沿, 2016 (20): 2.
- [13] 吕小波, 李泽东, 刘芳黎, 等. 检测新生儿黄疸UGT1A1基因型和GST基因缺失型的引物, 探针及荧光PCR试剂盒: CN112553326A[P]. 2021.

(收稿日期: 2023-01-25)

(校对编辑: 孙晓晴)

(上接第103页)

此外随访过程中不仅要为父母讲解早期干预价值、重要性，还需指导父母如何进行早期干预，指导其在生活中保持积极、乐观的状态，避免影响早产儿身心状态；家庭训练实施中需要专业科学指导，若未定期随访父母无法掌握训练实施方法、注意事项，亦无法促进早产儿运动及神经发育，会增加康复师介入率。出院后按时随访以门诊为主，微信为辅，在提高其对疾病相关知识掌握度的同时，改善医患关系^[18-19]。

措施优化：部分患者家属因工作问题、生活经济条件、认知不足等导致其在出院后无法坚持携带患者入院进行随访，亦无法指导其进行规律训练，在后期临床医师需加强对此类因素的干预，从多个方面入手提高家属对随访、康复训练认知程度，在生活中尽量规避各种因素对随访、训练的影响，还需对家属进行健康教育，使其对随访、训练重要性有系统认知，从而积极配合医务人员各项工作^[20-23]。

综上所述，出院后按时随访及家庭训练对提高早产儿早期干预效果有重要作用，亦可促进其生长发育，避免康复师介入治疗增加治疗费用，值得借鉴，但基于本研究设计相对简单，与国外研究相比存在纳入人员少、研究范围窄等问题，且未对家属状态进行对比分析，鉴于此后期需对临床研究方案进行优化，旨在为临床诊治早产儿提供更丰富参考。

参考文献

- [1] 张迪, 马金红, 李梦娇, 等. 以家庭为中心的个性化延续护理在早产儿中的应用及效果[J]. 河北医药, 2020, 42 (24): 3821-3824.
- [2] 李新, 李彤. 晚期早产儿脑白质损伤后神经系统发育障碍影响因素分析[J]. 中国中西医结合儿科学, 2020, 12 (06): 511-515.
- [3] 经乐, 徐培娟, 王晶, 等. 脑钠肽联合超声心动图对早产儿肺动脉高压疗效评价及预测预后价值分析[J]. 中国循证心血管医学杂志, 2020, 12 (12): 1487-1490.
- [4] 应文跃, 徐慧松. 抗生素暴露对早产儿肠道菌群及2岁时过敏性疾病的影响[J]. 中国微生态学杂志, 2020, 32 (12): 1386-1390+1396.
- [5] 杨松, 朱灵娇. “家属共同参与”模式促进极低出生体质量早产儿恢复的应用效果[J]. 中国妇幼保健, 2020, 35 (22): 4279-4281.
- [6] 张媛媛, 张屹, 沈敏, 等. 基于智能“云随访”APP的延续护理对早产儿神经行为和生长发育的影响[J]. 现代临床护理, 2020, 19 (11): 31-37.
- [7] 胡琴燕, 秦雪兰, 曹萍, 等. 喂养延续护理对营养风险早产儿生长发育的影响[J]. 护理学杂志, 2020, 35 (21): 101-104.

- [8] 李旭丹, 郝忠慧, 郝彦勇. 枸橼酸咖啡因在早产儿呼吸暂停中的应用及对早产儿预后的影响[J]. 中国妇幼保健, 2020, 35 (21): 4149-4151.
- [9] 宋霞梅, 钟春霞, 何海燕, 等. 陪护家属赋能教育对早产儿脑积水Ommaya囊术后回归家庭的影响[J]. 解放军护理杂志, 2020, 37 (09): 69-72.
- [10] 唐孟言, 刘孝美, 彭文涛, 等. 早产儿12月龄体重追赶生长现状及影响因素分析[J]. 中华护理杂志, 2020, 55 (08): 1159-1163.
- [11] 李雪萍, 李秀婷. 电话随访式与微信随访式延续护理在出院后早产儿中的应用研究[J]. 全科护理, 2020, 18 (22): 2918-2922.
- [12] 文娟玲, 叶妙珍, 黄彩霞, 等. 微信随访与电话随访在基层医院早产儿出院后延续护理及早期干预中的效果比较[J]. 中医临床研究, 2020, 12 (22): 129-131.
- [13] 范爱萍, 范美兰. 肢体功能训练联合家庭干预对粗大运动发育落后早产儿的效果[J]. 中外医学研究, 2020, 18 (10): 160-162.
- [14] 张志杰. 家庭式视觉-运动整合训练对早产儿精细功能发育的影响[J]. 白求恩医学杂志, 2019, 17 (04): 375-376.
- [15] 章旭平. 重症监护室早产儿医院感染发生情况及危险因素分析[J]. 江西医药, 2019, 54 (11): 1414-1416, 1422.
- [16] 张国华, 袁柳芬, 涂琳. 肢体功能训练结合家庭干预对粗大运动发育落后早产儿病情的影响[J]. 中国妇幼保健, 2018, 33 (02): 355-358.
- [17] Chen Y L, Lee TY, Gau ML, et al. The Effectiveness of an Intervention Program for Fathers of Hospitalized Preterm Infants on Paternal Support and Attachment 1 Month After Discharge[J]. The Journal of Perinatal & Neonatal Nursing, 2019, 33 (2): 160-169.
- [18] 罗琼, 杨红, 张峰, 等. 早产儿全身运动质量评估的临床应用价值分析[J]. 江西医药, 2018, 53 (11): 1283-1284+1289.
- [19] 姚晔, 黄新城, 吕良缘, 等. 唐氏筛查和产前诊断与不良妊娠结局的价值分析[J]. 实验与检验医学, 2021, 39 (04): 890-891+896.
- [20] 裴艳莹. 儿童保健干预在婴幼儿早期生长发育中的应用及儿童发育商改善与营养性疾病发生情况分析[J]. 罕少疾病杂志, 2022, 29 (12): 105-106+112.
- [21] 江敏, 杨小红, 谭笛, 等. 共享决策支持下家长参与护理对NICU早产儿母乳喂养率、生长发育的影响[J]. 罕少疾病杂志, 2021, 28 (01): 96-97+106.
- [22] 何成, 尹羽, 刘衡. 儿童脑瘫运动功能障碍的结构MR研究进展[J]. 中国CT和MRI杂志, 2021, 19 (02): 12-16.
- [23] 李二娜, 刘静炎, 王凯, 等. MRI在早产儿缺血缺氧性脑损伤诊断及预后脑发育评估中的应用观察[J]. 中国CT和MRI杂志, 2021, 19 (03): 26-29.

(收稿日期: 2022-10-25)

(校对编辑: 孙晓晴)