DOI: 10.14188/j.1671-8852.2024.0101
文章编号 1671-8852(2025)06-0799-07

AKR1D1基因复合杂合变异所致先天性胆汁酸合成障碍2型一个家系的临床及遗传学分析

吴 颖 王 梅 洪志丹 李桂桂 张 铭
武汉大学中南医院生殖医学中心 湖北 武汉 430071

摘要 目的：探讨一例AKR1D1基因变异导致的先天性胆汁酸合成障碍2型家系的临床表现及遗传学特征，为家系的遗传咨询和变异携带者的助孕策略提供指导。方法：选择2023年7月因“先天性胆汁酸合成障碍患儿生育史”而就诊于武汉大学中南医院的一个家系，收集其临床资料，对患儿先证者及其父母外周血进行全外显子测序，先证者进行遗传学变异检测，利用Sanger测序对其家系成员验证相关基因变异位点，并对变异位点的氨基酸保守性及变异对蛋白质功能的影响进行生物信息学分析。根据美国医学遗传学与基因组协会基因变异解读标准和指南(ACMG)对变异位点进行致病性评级。结果：全外显子测序结果提示先证者AKR1D1基因存在父源c.580-13T＞A和母源c.78C＞A (p.Tyr26*)复合杂合变异，且c.78C＞A (p.Tyr26*)为未见报道的新变异。生物信息学软件预测两位点变异均为有害变异，且在不同物种中高度保守。根据ACMG指南，AKR1D1 c.78C＞A (p.Tyr26*)和c.580-13T＞A均被评为致病变异(PVS1＋PM2＋PM3＋PP4；PS3＋PM2＋PM3_Strong ＋PP4)，并可为后续的生育方式及生殖遗传阻断提供指导。结论：AKR1D1 c.78C＞A (p.Tyr26*)；c.580-13T＞A新复合杂合致病变异可能是先证者的致病原因。上述发现丰富了CBAS2的变异谱，并为该家系的诊断、遗传咨询和助孕策略提供了指导和帮助。

关键词 胆汁酸合成障碍；基因变异；遗传咨询
中图分类号 R394.1
文献标识码 A
开放科学(资源服务)标识码(OSID)：

Clinical and genetic analysis of a family affected by congenital bile acid synthesis disorder type 2 caused by complex heterozygous variation of AKR1D1 gene

WU Ying, WANG Mei, HONG Zhidan, LI Guigui, ZHANG Ming
Center of Reproductive Medicine, Zhongnan Hospital of Wuhan University, Wuhan 430071, Hubei, China

Abstract

Objectives: To explore the clinical and genetic features of a family affected by congenital bile acid synthesis disorder type 2 caused by AKR1D1 gene variation, and to provide genetic counseling for the family and the assisted reproductive strategy for the mutation carrier. **Methods:** A family was selected from Zhongnan Hospital of Wuhan University in July 2023 due to "fertility history of children with congenital bile acid synthesis disorder". Clinical data were collected, and peripheral blood samples were collected from the patient and his parents. Whole-exome sequencing was used to detect genetic variants in the proband, and Sanger sequencing was used to verify related gene variants in family

作者简介：吴颖，女，1998—，医学硕士，主要从事生殖健康的研究，E-mail: 2021283030193@whu.edu.cn
通信作者：张铭，女，1979—，医学博士，副教授，主任医师，主要从事生殖医学、优生优育的研究，E-mail: whu_mz@163.com

members. The conservation of amino acids and the effects of variations on protein function were analyzed using bioinformatics. The pathogenicity of the variants was evaluated according to the American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG) variant interpretation standards and guidelines. **Results:** Whole-exome sequencing showed that the proband carried compound heterozygous mutations of the AKR1D1 gene, c.580-13T>A from his father and c.78C>A (p.Tyr26*) from his mother, and c.78C>A (p.Tyr26*) was a novel variant. Bioinformatics software to predict both variants for harmful mutations, and highly conserved across different species. According to ACMG guidelines, 78C>A (p. Tyr26*) and c. 580-13T>A of AKR1D1 were both rated as pathogenic variants (PVS1+PM2+PM3+PP4; PS3+PM2+PM3_Strong+PP4), and can guide the subsequent reproductive mode and reproductive genetic block. **Conclusion:** AKR1D1 c.78C>A (p.Tyr26*). A novel compound heterozygous variant c.580-13T>A probably underlay the disease in the proband. These findings enrich the mutation spectrum of CBAS2, and provide guidance and help for the diagnosis, genetic counseling and assisted pregnancy strategy of this family.

Key Words Impairment of Bile Acid Synthesis; Genetic Variation; Genetic Counseling

先天性胆汁酸合成障碍是一种酶遗传缺陷引起胆汁酸合成过程异常的罕见性疾病[1],占所有胆汁淤积性疾病的2.1%,占婴儿胆汁淤积性疾病的1%～2%[2]。根据合成胆汁酸母核修饰酶缺陷可分为3种类型,其中,先天性胆汁酸合成障碍2型(congenital bile acid synthesis defect type 2,CBAS2)是一种由AKR1D1基因变异引起Δ^4-3-氧代类固醇5β-还原酶缺陷的常染色体隐性遗传病[3]。该疾病多表现为严重的新生儿胆汁淤积或肝功能衰竭,并迅速进展为肝硬化和死亡[4]。AKR1D1基因定位于7号染色体q32-33区,含有9个外显子,全长42 kb,在肝脏中高度表达[5],其编码含有326个氨基酸的Δ^4-3-氧代类固醇5β-还原酶,参与胆汁酸合成和多种CYP家族酶的调控[6]。本研究对一个CBAS2家系相关成员进行家系遗传学分析,发现AKR1D1基因复合杂合变异新位点,旨在明确该家系中先天性胆汁酸合成障碍2型的致病原因,为遗传咨询和生育指导提供依据。

1 对象与方法

1.1 对象 选择2023年7月因"生育CBAS2患儿2年余,再生育咨询"于武汉大学中南医院就诊拟行辅助生殖助孕的1个CBAS2家系作为研究对象(图1)。先证者自出生后3 d开始出现皮肤黄染,以"高胆红素血症"于新生儿科给予抗感染、护肝等对症支持治疗后黄疸好转。2月龄、3月龄均因"皮肤黄染进行性加重"再次入院,查体发现皮肤、巩膜重度黄染,发育、精神差,血生化结果提示转氨酶和总胆红素异常升高。予以护肝、利胆、抗感染、调节肠道菌群等对症治疗后效果欠佳。其后加用鹅去氧胆酸治疗1个月,黄疸症状缓解,精神、饮食及大小便恢复正常后出院。但患儿于6月龄时再次出现黄疸症状,并伴发肝脏Glisson鞘水肿、胆总管扩张、肝功能衰竭及心肌损害等并发症,经治疗无效夭折。其临床症状中"新生儿黄疸、重度肝内胆汁淤积和肝功能衰竭"与AKR1D1基因突变相关的"先天性胆汁酸合成障碍2型"的表型特征相符合。家系否认近亲婚配史,其他成员表型均正常,均无类似病史。本研究遵循的程序经武汉大学中南医院伦理委员会批准(临研伦[2023068K]),并与上述研究对象的家系成员签署了书面知情同意书。

1.2 方法 (1)全外显子组测序(whole exome sequencing,WES):采集先证者外周血,提取基因组

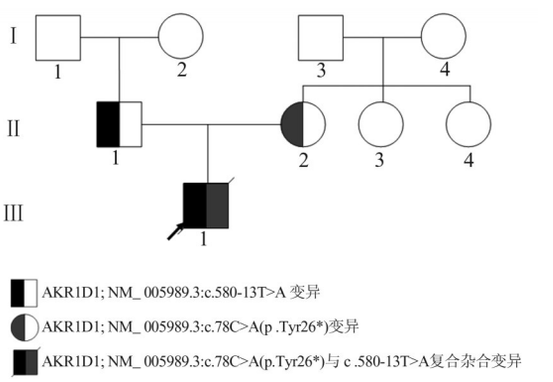


图1 患儿的系谱图

Ⅲ-1:先证者;Ⅱ-1:先证者父亲;Ⅱ-2:先证者母亲;Ⅰ-1:先证者祖父;Ⅰ-2:先证者祖母;Ⅰ-3:先证者外祖父;Ⅰ-4:先证者外祖母。箭头所示为先证者

DNA进行全外显子组测序。

利用 Agilent SureSelect 人外显子组 V6 捕获试剂盒构建文库，使用 Illumina Nova 6000 测序平台进行 2×150 bp 双端测序。测序数据经质量控制、冗余数据过滤、基因组参考序列比对等，得到患儿及家系全外显子组的 SNV 及 Indel 等变异。

（2）遗传变异致病筛选：利用 ClinVar、ClinGen、HGMD（The Human Gene Mutation Database）等数据库筛选致病和疑似致病变异。通过 OMIM（Online Mendelian Inheritance in Man）数据库获得疾病的完整表型，分析变异是否符合疾病遗传模式，以查找该受检者表型相关致病变异。

（3）Sanger 测序：根据变异筛选结果，应用 Sanger 测序对家系成员进行变异位点验证。对变异位点前后 500 bp 处，设计 PCR 引物，目的产物扩增后，进行 Sanger 测序，测序由深圳华大医学检验完成。

（4）AKR1D1 基因变异热点图谱：通过 Uniport、ClinVar 和 Large scale studies 数据库，明确蛋白结构域的位点信息，检索 ClinVar 和 dbSNP 数据库，获取 AKR1D1 基因的已知变异，检索截止时间为 2024 年 2 月 1 日，共获取 312 个基因变异。根据 ACMG 指南进行致病性评级，构建变异区域热点图，评估致病变异的热点富集区域。

（5）生物信息学软件预测变异有害性和氨基酸位点保守性：利用 Ensembl 基因组数据库检索候选致病变异和其他物种同源基因序列，进行种系间氨基酸保守性分析。通过基因组聚合数据库明确变异在正常人群中的频率，利用 Mutation Taster 和 SpliceAI 等生物信息学工具对基因变异进行有害性预测。

2　结果

2.1　与疾病相关的辅助检查　先证者 3 月龄时入院，查肝功能提示：丙氨酸氨基转移酶（ALT）194.5 U•L^{-1}，天冬氨酸氨基转移酶（AST）297.5 U•L^{-1}，总胆红素（TBIL）289.6 μmol•L^{-1}，直接胆红素（IBIL）217 μmol•L^{-1}，总胆汁酸 4.3 μmol•L^{-1}，碱性磷酸酶 2 326.0 U•L^{-1}。予以护肝、利胆、抗感染、调节肠道菌群等对症治疗后复查肝功能提示：ALT 247.0 U•L^{-1}，AST 461 U•L^{-1}，TBIL 228.4 μmol•L^{-1}，IBIL 121.7 μmol•L^{-1}，总胆汁酸 79.9 μmol•L^{-1}，碱性磷酸酶 2 077.2 U•L^{-1}。影像学可见，MRCP：肝内胆管未见扩张，胆总管局限性扩张？肝胆 MRI 平扫：肝脏 Glisson 鞘水肿；肝胆脾胰超声、双肾、肾血管、输尿管、膀胱超声及颅脑 MRI 平扫未见明显异常。其他检查，串联质谱遗传代谢病检测：多种氨基酸及酰基肉碱增高，可能继发于肝功能损伤；尿有机酸气相质谱检测：所检测尿有机酸结果未见明显异常。

2.2　先证者基因变异检测结果　抽取先证者外周血进行 WES 测序，结果提示 AKR1D1 复合杂合变异，其中一个变异位点为 c.78C＞A（p.Tyr26*），为未见报道的新变异，另一变异位点位为 c.580-13T＞A。

2.3　Sanger 测序结果　利用 Sanger 测序对先证者及相关家系成员进行变异位点验证。证实先证者存在 AKR1D1 c.78C＞A（p.Tyr26*）；c.580-13T＞A 基因变异，其母亲及外祖父携带 AKR1D1 c.78C＞A（p.Tyr26*）变异，其父亲及祖母携带 AKR1D1 c.580-13T＞A 变异，表明先证者的变异为遗传自父母的复合杂合变异，家系验证 Sanger 测序图见图 2。

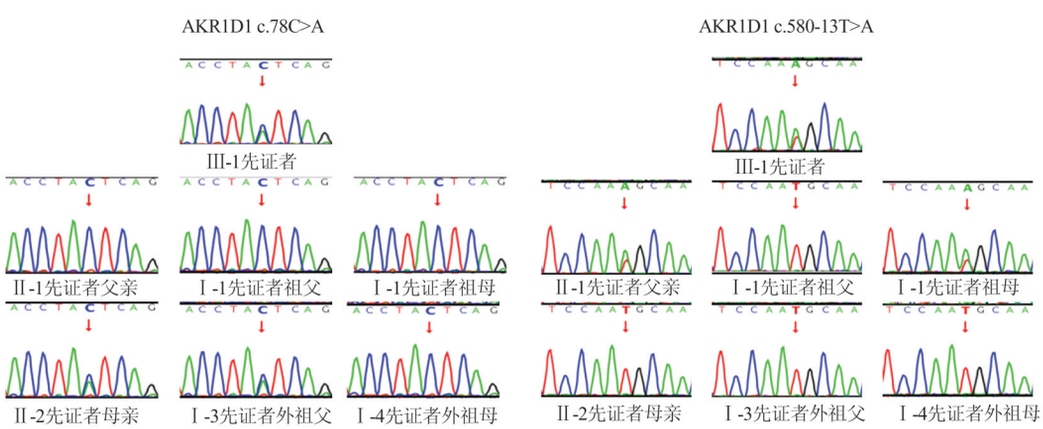


图 2　先证者及其家系 AKR1D1 基因 Sanger 测序验证结果

箭头所示为变异位点

2.4 AKR1D1基因变异热点图谱及氨基酸保守性分析 根据检索策略,截止到2024年2月1日,ClinVar和dbSNP数据库报道AKR1D1基因变异312个。根据经典结构域位点,将全长326个氨基酸的AKR1D1蛋白包含1个经典结构域,如图3所示,区域中有25个疑似致病或致病变异,致病变异在蛋白结构域各区域分布均匀,无热点富集区域。第26个氨基酸位点在不同物种间高度保守(图4),提示该位点在维持蛋白功能中的重要性。

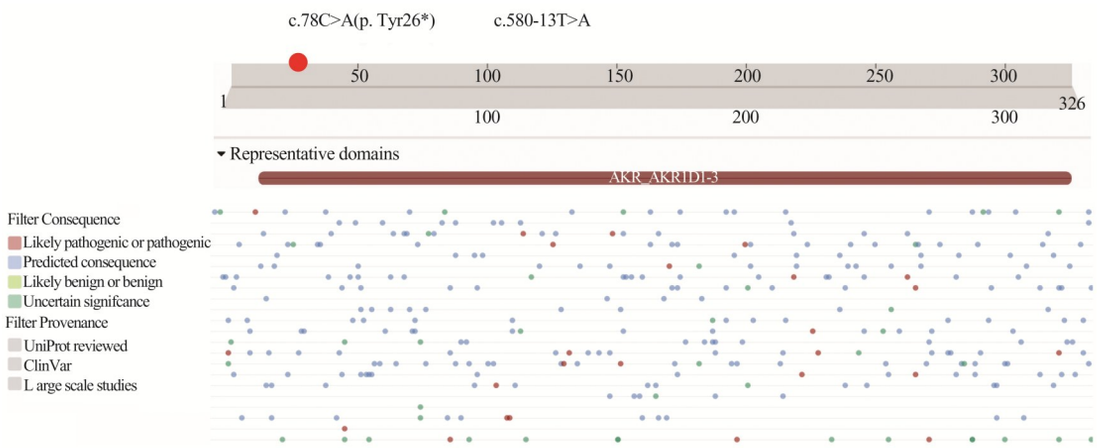


图3 AKR1D1基因变异和区域热点图

AKR1D1蛋白有1个经典蛋白结构域,圆点为ClinVar/dbSNP数据库中的312个AKR1D1基因变异,红色圆点表示评级为疑似致病和致病的变异位点,其他彩色圆点表示评级为非疑似致病和致病的变异位点。基因变异热点显示,AKR1D1已知致病变异在各区域平均分布,无特异性聚集区

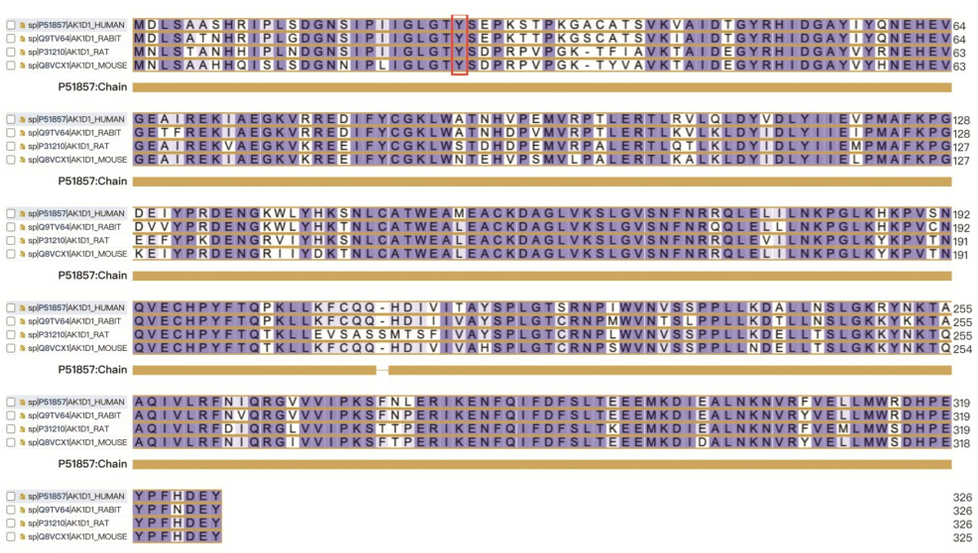


图4 多物种间的AKR1D1 c.78C>A蛋白多种物种间氨基酸保守性分析

红色方框表示不同物种间该氨基酸位点具有保守性

2.5 候选基因变异的致病性分析 依据ACMG指南,AKR1D1 c.580-13T>A变异被评级为致病变异,PS3+PM2+PP4。证据项如下,PS3:体内、体外功能实验已明确会导致基因功能受损的变异;PM2:ESP数据库、千人数据库、EXAC数据库中正常对照人群中未发现的变异(或隐性遗传病中极低频位点。PP4:变异携带者的表型或家族史高度符合某种单基因遗传疾病,已有该变异致病性的相关报道[7]。AKR1D1 c.78C>A(p.Tyr26*)变异被评级为致病变异,PVS1+PM2。证据项如下,PVS1:当一个疾病的致病机制为功能丧失(LOF)时,检出变异为无功能变异(无义突变、移码突变、经典±1或2的剪接突变、起始密码子变异、单个或多个外显子缺失);PM2:ESP数据库、千人数据库、EXAC数

据库中正常对照人群中未发现的变异（或隐性遗传病中极低频位点）。检索 HGMD、PubMed 及 ClinVar 数据库，均未见该变异的相关报道，属于 AKR1D1 基因新变异。

2.6　生育指导及遗传阻断策略　先证者因 AKR1D1 基因复合杂合变异引起先天性胆汁酸代谢障碍 2 型并最终死亡。基因测序提示，其致病性变异位点分别来源于其父母。针对该家系的 AKR1D1 基因变异情况，若自然受孕理论上子代有 25% 患病风险及 50% 携带风险。携带者夫妇可选择自然受孕，但孕中期（孕 16～20 周）需进行羊膜腔穿刺及羊水细胞的分子遗传学检查，确定胎儿 AKR1D1 基因型，产前诊断是否为 CBAS2 患儿。另外，携带者夫妇亦可选择针对单基因遗传病的胚胎植入前遗传学检测技术（preimplantation genetic testing for monogenic disorders，PGT-M）助孕。PGT-M 是采用人类辅助生殖技术，在胚胎移植前对形态学可用的胚胎进行分子遗传学分析，选择不携带致病基因或不会发病的胚胎移植入母体子宫内获得妊娠，从而为 CBAS2 家系提供优生优育、阻断遗传病发生的机会。本例携带者夫妇在充分知情后选择采用 PGT-M 技术助孕。

3　讨论

胆汁酸是一类胆烷酸的总称，作为人体胆汁中的重要组成部分[8]，其基本生理功能是刺激肝脏胆汁分泌及形成胆流，在肠道对脂肪及脂溶性维生素的吸收起着至关重要的作用，是脂质和葡萄糖代谢以及免疫稳态的关键调节剂[9]。胆汁酸的生物合成过程步骤繁多，需要多种酶的参与，包括氧固醇 7α-羟化酶、胆固醇 7α-羟化酶、Δ^4-3-氧固醇 5β-还原酶、3β-羟基-Δ^5-C(27)-类固醇脱氢酶、固醇 12α-羟化酶、固醇 27-羟化酶、7-脱氢胆固醇还原酶及 A-甲酰基辅酶 A 消旋酶等[10]。人体内的胆汁酸在运转的过程中出现了代谢障碍可导致胆汁淤积甚至肝硬化。

本文在 1 例患有先天性胆汁酸合成障碍 2 型（CBAS2）的先证者家系中发现先证者 AKR1D1 基因 c. 580-13T＞A 和 c. 78C＞A（p. Tyr26*）复合杂合变异，该先证者因胆汁酸代谢障碍于出生后半年余去世。该疾病在 2018 年被列入国家卫生健康委员会等 5 部门联合制定的《第一批罕见病目录》。AKR1D1 基因（又称为 Δ^4-3-氧固醇 5β-还原酶）是一种由 9 个外显子和 8 个内含子组成的 42 kb 的胞质单体蛋白，具有特异性（α/β）8 磷酸三糖异构酶结构。其活性位点位于 β 链的 c 端，具有长而灵活的环形成配体结合位点，遵循有序的双-双动力学机制[11]。AKR1D1 在人类肝脏中高度表达，是唯一已知的类固醇 5β 还原酶[5]。作为一种 NADPH 依赖性酶，AKR1D1 催化所有含 3-氧-4 烯结构的类固醇激素和胆汁酸前体的还原反应，它产生 A/B 顺环连接，这种顺式构型对胆汁酸生物合成至关重要[12]。与其他胆汁酸生物合成过程中酶缺陷相比，Δ^4-3-氧固醇 5β-还原酶缺乏的婴幼儿胆汁酸淤积症状更严重、病情进展更快[13]。

Δ^4-3-氧固醇 5β-还原酶由 AKR1D1 基因编码，经验证，AKR1D1 基因分析是 CBAS2 确诊的可靠依据[14]。经文献调研统计，AKR1D1 基因常见的突变类型为错义突变、移码突变和无义突变[5]。AKR1D1 在胆固醇合成初级胆汁酸即鹅去氧胆酸（CDCA）和胆酸（CA）的过程中非常重要，其缺陷可导致 CDCA 和 CA 合成受阻[15]，引起胆汁形成、分泌和排泄障碍，最终出现肝内胆汁淤积和肝功能受损。

AKR1D1 变异与先天性胆汁酸合成障碍 2 型相关。1988 年 SETCHELL 等[16]首次报道了 2 例 Δ^4-3-氧固醇 5β-还原酶缺陷病患儿。2003 年，LEMONDE 等[17]将 Δ^4-3-氧固醇 5β-还原酶缺陷病命名为 CBAS2。有文章提出，AKR1D1 662C＞T 位点错义突变的患者仅产生微量的 5β-还原胆汁酸，胆汁酸代谢出现异常[18]。以上证据均表明了 AKR1D1 在胆汁酸代谢中的重要性。通过检索 HGMD 数据库，一共发现 9 例生化诊断不明确或高度疑似的 AKR1D1 缺乏症病例，其分子检测结果为阴性或不确定。出现症状的中位年龄为 5 d（范围为 2 d 至 1 个月），首次转诊的中位年龄为 5 个月（范围为 3～11 个月）。所有患者均出现新生儿胆汁淤积症，并伴有肝肿大或肝脾肿大[19]。有学者在 8 个临床和生化证实 AKR1D1 缺乏的家族中进行基因测序数据的重新分析，发现 AKR1D1 富集在一个致病性存在争议的非典型剪接位点变异（AKR1D1 c. 580-13T>A）[20]，体外 minigene 实验表明，该变异导致部分内含子保留或外显子跳跃，从而导致编码序列移码和无义突变介导的 mRNA 衰减[16]。因此，AKR1D1 c. 580-13T＞A 变异被认为是致病性的，这与本例先证者其中一个变异位点相符。进一步通过 Ensembl 基因组数据库对新发现的变异位点 AKR1D1 c. 78C＞A（p. Tyr26*）所编码的氨基酸序列进行多个物种间的同源比对分析，结果表明该位

点在生物进化中的具有高度保守性。除此之外,根据ACMG指南,该变异评级为致病性变异,因此,推测该变异可能是CBAS2的遗传危险因子。

本研究中的先证者父母均携带有AKR1D1基因上的不同变异位点,且均评定为致病性变异,生育的后代患有CBAS2的风险为25%,另有50%的概率为AKR1D1基因突变携带者。生育方式可选择自然受孕或者辅助生殖技术。若自然妊娠,需在孕中期进行羊膜腔穿刺及产前诊断,若为CBAS2患儿则可能实施引产,这将对患者的身心造成损害,并增加生育力受损甚至不孕症的发生风险。胚胎植入前遗传学检测作为出生缺陷的一级预防措施,可挑选不携带致病基因的胚胎移植入母体子宫,在阻断疾病传递的同时,能够最大化地减少引产风险及对母体的损伤。具有遗传性疾病家族史和单基因疾病携带者均有望从PGT-M中受益[21]。

本文系统性分析了1例CBAS2患儿的临床症状、实验室检查特点,通过AKR1D1基因分析明确了CBAS2家系的临床和遗传特征。本研究扩展了AKR1D1基因变异谱,并为患者分子诊断、家系遗传咨询及产前诊断提供了依据。目前,CBAS2的诊断需通过基因检测进行分子诊断,若早期进行基因诊断可为临床及时干预和遗传咨询提供依据。应用PGT-M技术可以有效为AKR1D1基因变异导致的CBAS2家系提供优生选择,获得健康新生儿,以最大化保障母体安全、无创的前提下阻断出生缺陷的发生。

参考文献

[1] MIZUOCHI T, TAKEI H, NITTONO H, et al. Inborn errors of bile acid metabolism in Japan[J]. Pediatr Int, 2023, 65(1): e15490.

[2] SUNDARAM S S, BOVE K E, LOVELL M A, et al. Mechanisms of disease: Inborn errors of bile acid synthesis[J]. Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol, 2008, 5(8): 456-468.

[3] CHENG Y, GUO L, DENG M, et al. Clinical feature and genetic analysis of a family affected by congenital bile acid synthesis defect type 2: Identification of 2 novel mutations in AKR1D1 gene[J]. Chin Jour Conte Pediatrics, 2017, 19(7): 734-740.

[4] JANKOWSKA I, SOCHA P. Progressive familial intrahepatic cholestasis and inborn errors of bile acid synthesis[J]. Clin Res Hepatol Gastroenterol, 2012, 36(3): 271-274.

[5] CHEN M, PENNING T M. 5beta-Reduced steroids and human Delta(4)-3-ketosteroid 5beta-reductase (AKR1D1)[J]. Steroids, 2014, 83: 17-26.

[6] DRURY J E, MINDNICH R, PENNING T M. Characterization of disease-related 5beta-reductase (AKR1D1) mutations reveals their potential to cause bile acid deficiency[J]. J Biol Chem, 2010, 285(32): 24529-24537.

[7] RICHARDS S, AZIZ N, BALE S, et al. Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: A joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology[J]. Genet Med, 2015, 17(5): 405-424.

[8] DAUGHERTY C C, SETCHELL K D, HEUBI J E, et al. Resolution of liver biopsy alterations in three siblings with bile acid treatment of an inborn error of bile acid metabolism (delta 4-3-oxosteroid 5 beta-reductase deficiency)[J]. Hepatology, 1993, 18(5): 1096-1101.

[9] JIA W, LI Y, CHEUNG K, et al. Bile acid signaling in the regulation of whole body metabolic and immunological homeostasis[J]. Sci China Life Sci, 2024, 67(5): 865-878.

[10] SUNDARAM S S, BOVE K E, LOVELL M A, et al. Mechanisms of disease: Inborn errors of bile acid synthesis[J]. Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol, 2008, 5(8): 456-468.

[11] CHEN M, JIN Y, PENNING T M. The rate-determining steps of aldo-keto reductases (AKRs), a study on human steroid 5beta-reductase (AKR1D1)[J]. Chem Biol Interact, 2015, 234: 360-365.

[12] CHEN M, JIN Y, PENNING T M. In-depth dissection of the P133R mutation in steroid 5beta-reductase (AKR1D1): A molecular basis of bile acid deficiency[J]. Biochemistry, 2015, 54(41): 6343-6351.

[13] HEUBI J E, SETCHELL K, BOVE K E. Inborn errors of bile acid metabolism[J]. Clin Liver Dis, 2018, 22(4): 671-687.

[14] PHAM A N, THI K B, THI M N, et al. Clinical and genetic features of congenital bile acid synthesis defect with a novel mutation in AKR1D1 gene sequencing: Case reports[J]. Medicine (Baltimore), 2022, 101(25): e29476.

[15] JIN Y, CHEN M, PENNING T M. Rate of steroid double-bond reduction catalysed by the human steroid 5beta-reductase (AKR1D1) is sensitive to steroid structure: Implications for steroid metabolism and bile acid synthesis[J], Biochem J, 2014, 462(1): 163-171.

[16] SETCHELL K D, SUCHY F J, WELSH M B, et al. Delta 4-3-oxosteroid 5 beta-reductase deficiency described in identical twins with neonatal hepatitis. A new inborn error in bile acid synthesis[J]. J Clin Invest, 1988, 82(6): 2148-2157.

[17] LEMONDE H A, CUSTARD E J, BOUQUET J, et al. Mutations in SRD5B1 (AKR1D1), the gene encoding delta(4)-3-oxosteroid 5beta-reductase, in hepatitis and liver failure in infancy[J]. Gut, 2003, 52(10): 1494-1499.

[18] PALERMO M, MARAZZI M G, HUGHES B A, et al. Human Delta4-3-oxosteroid 5beta-reductase (AKR1D1) deficiency and steroid metabolism[J]. Steroids, 2008, 73(4): 417-423.

[19] GARDIN A, RUIZ M, BEIME J, et al. △(4)-3-oxo-5beta-reductase deficiency: Favorable outcome in 16 patients treated with cholic acid[J]. Orphanet J Rare Dis, 2023, 18(1): 383.

[20] ZHAO J, QIU Y L, WANG L, et al. Recurrent AKR1D1 c. 580-13T＞A variant: A cause of Delta(4)-3-Oxosteroid-5beta-reductase deficiency[J]. J Mol Diagn, 2023, 25(4): 227-233.

[21] PARIKH F, ATHALYE A, MADON P, et al. Genetic counseling for pre-implantation genetic testing of monogenic disorders (PGT-M) [J]. Front Reprod Health, 2023, 5: 1213546.

（2024-02-11 收稿）
编辑　孙孝云

（上接第 748 页）

[18] 赖晓英，欧阳平，朱宏，等. 甲状腺结节检出情况及影响因素:10年309 576例体检人群分析[J]. 南方医科大学学报，2020，40(2): 268-273.
LAI X Y, OUYANG P, ZHU H, et al. Detection rate of thyroid nodules in routine health check-up and its influencing factors: A 10-year survey of 309 576 cases[J]. J South Med Univ, 2020, 40(2): 268-273.

[19] O'NEILL R J, ABD ELWAHAB S, KERIN M J, et al. Association of BMI with clinicopathological features of papillary thyroid cancer: A systematic review and meta-analysis[J]. World J Surg, 2021, 45(9): 2805-2815.

[20] FRANCHINI F, PALATUCCI G, COLAO A, et al. Obesity and thyroid cancer risk: An update[J]. Int J Environ Res Public Health, 2022, 19(3): 1116.

[21] 李雅迪，陈彦. 肥胖与甲状腺癌的相关性及作用机制的研究进展[J]. 江苏大学学报(医学版)，2022，32(6): 471-476.
LI Y D, CHEN Y. Research progress on the correlation between obesity and thyroid cancer and its mechanism[J]. J Jiangsu Univ Med Ed, 2022, 32(6): 471-476.

[22] AMIN M N, HUSSAIN M S, SARWAR M S, et al. How the association between obesity and inflammation may lead to insulin resistance and cancer[J]. Diabetes Metab Syndr, 2019, 13(2): 1213-1224.

[23] HIGASHI Y, GAUTAM S, DELAFONTAINE P, et al. IGF-1 and cardiovascular disease[J]. Growth Horm IGF Res, 2019, 45: 6-16.

[24] 何庆远，闫慧明. 代谢综合征与分化型甲状腺癌的发生及严重程度的相关性[J]. 现代肿瘤医学，2023，31(13): 2443-2447.
HE Q Y, YAN H M. Corralation between metabolic symdrome and the occurrence and severity of differentiated thyroid carcinoma[J]. J Mod Oncol, 2023, 31(13): 2443-2447.

[25] 周悦，闫爽. 肥胖与甲状腺癌的关系[J]. 医学综述，2017，23(8): 1520-1523.
ZHOU Y, YAN S. Correlation between obesity and thyroid cancer[J]. Med Recapitul, 2017, 23(8): 1520-1523.

[26] CAO J R, YEE D. Disrupting insulin and IGF receptor function in cancer[J]. Int J Mol Sci, 2021, 22(2): 555.

[27] LIU Y J, QIANG W, SHI J, et al. Expression and significance of IGF-1 and IGF-1R in thyroid nodules[J]. Endocrine, 2013, 44(1): 158-164.

[28] XU L, PORT M, LANDI S, et al. Obesity and the risk of papillary thyroid cancer: A pooled analysis of three case-control studies[J]. Thyroid, 2014, 24(6): 966-974.

（2024-01-29 收稿）
编辑　沈建国