

• 指南与共识 •

希特林蛋白缺乏症诊断、治疗和管理指南(2026 版)

中华医学会医学遗传分会生化与代谢学组

中国妇幼保健协会儿童疾病和保健分会儿童遗传代谢疾病与保健学组

通信作者:黄新文,浙江大学医学院附属儿童医院遗传与代谢科 儿童少年健康与疾病国家临床医学研究中心,杭州 310052,Email: 6305022@zju.edu.cn

【摘要】 希特林蛋白缺乏症是一种累及肝脏、神经等多个脏器,甚至导致死亡的遗传代谢性疾病。为加深对该病的认识,提高我国相关领域的医师对该病的诊疗和规范化管理水平,特制订“希特林蛋白缺乏症诊断、治疗和管理指南”,主要基于当前可获得的临床证据,对希特林蛋白缺乏症的诊断、治疗和管理相关的 8 个临床问题提供了相应的参考意见。

【关键词】 希特林蛋白缺乏症;指南;遗传代谢性疾病

基金项目: 浙江省“尖兵领雁+X”研发攻关计划(2024C03152)

国际实践指南注册平台注册号: PREPARE-2025CN1152

DOI: 10.3760/cma.j.cn511374-20251121-00678

Guidelines for the diagnosis, treatment, and management of Citrin deficiency (2026 Edition)

Division of Biochemistry and Metabolism, Medical Genetics Branch, Chinese Medical Association;

Division of Genetics and Metabolism, Child Diseases and Health Care Branch, Chinese Association for Maternal and Child Health Care

Corresponding author: Huang Xinwen, Department of Genetics and Metabolism, Children's Hospital of Zhejiang University School of Medicine, National Clinical Research Center for Children and Adolescents' Health and Diseases, Hangzhou, Zhejiang 310052, China. Email: 6305022@zju.edu.cn

【Abstract】 Citrin deficiency is an inherited metabolic disease that primarily affects the liver, growth and development, and can even lead to death. To deepen the understanding of this disease and improve the diagnostic and therapeutic levels as well as the standardized management of doctors in the relevant fields in China, this "Guidelines for the diagnosis, treatment, and management of Citrin deficiency" have been formulated. This guideline can provide opinions over eight clinical issues related to the diagnosis, treatment, and management of Citrin deficiency based on the currently available clinical evidence.

【Key words】 Citrin deficiency; Guideline; Inherited metabolic disease

Fund program: "Jianbing Lingyan" Research and Development Program of Zhejiang Province (2024C03152)

Practice Guide Registration for TransPAREncy: PREPARE-2025CN1152

DOI: 10.3760/cma.j.cn511374-20251121-00678

希特林蛋白缺乏症(citrin deficiency)(OMIM # 603859)是由 *SLC25A13* 基因变异所导致的常染色体隐性遗传病,可引起氨基酸、糖及脂肪等多种代谢途径和能量代谢异常^[1-3](图 1)。希特林蛋白缺乏症为罕见病,但在东亚相对常见,尤其是在日本和中国,亚洲患病率约为 1/17 000^[4]。本病患者在不同的年龄阶段具有不同的临床表现,包括宫内生长受限、出生体重/身长偏低、希特林缺陷导致的新生儿胆汁淤积症(neonatal intrahepatic cholestasis caused by citrin deficiency, NICCD)(OMIM # 605814)、希特林缺陷导致的生长迟缓和血脂异常(failure to thrive and

dyslipidemia caused by citrin deficiency, FTTDCD)、青少年及成人希特林蛋白缺乏症(adolescent and adult citrin deficiency, AACD)(OMIM # 603471)等^[1-2,5]。

希特林蛋白缺乏症因疾病的严重程度和治疗差异,可能发展为慢性肝病、肝硬化、肝功能衰竭和高氨血症,部分患者需进行肝移植,甚至可能导致死亡^[5-6]。尽早诊断、规范化地治疗和管理对于改善患者的预后具有重要的意义^[7-8]。鉴于近 5 年国内外有 130 余篇临床研究、系统评价等具有重要参考价值的新临床证据发表,结合当前国内对该病规范诊疗的迫切需求,

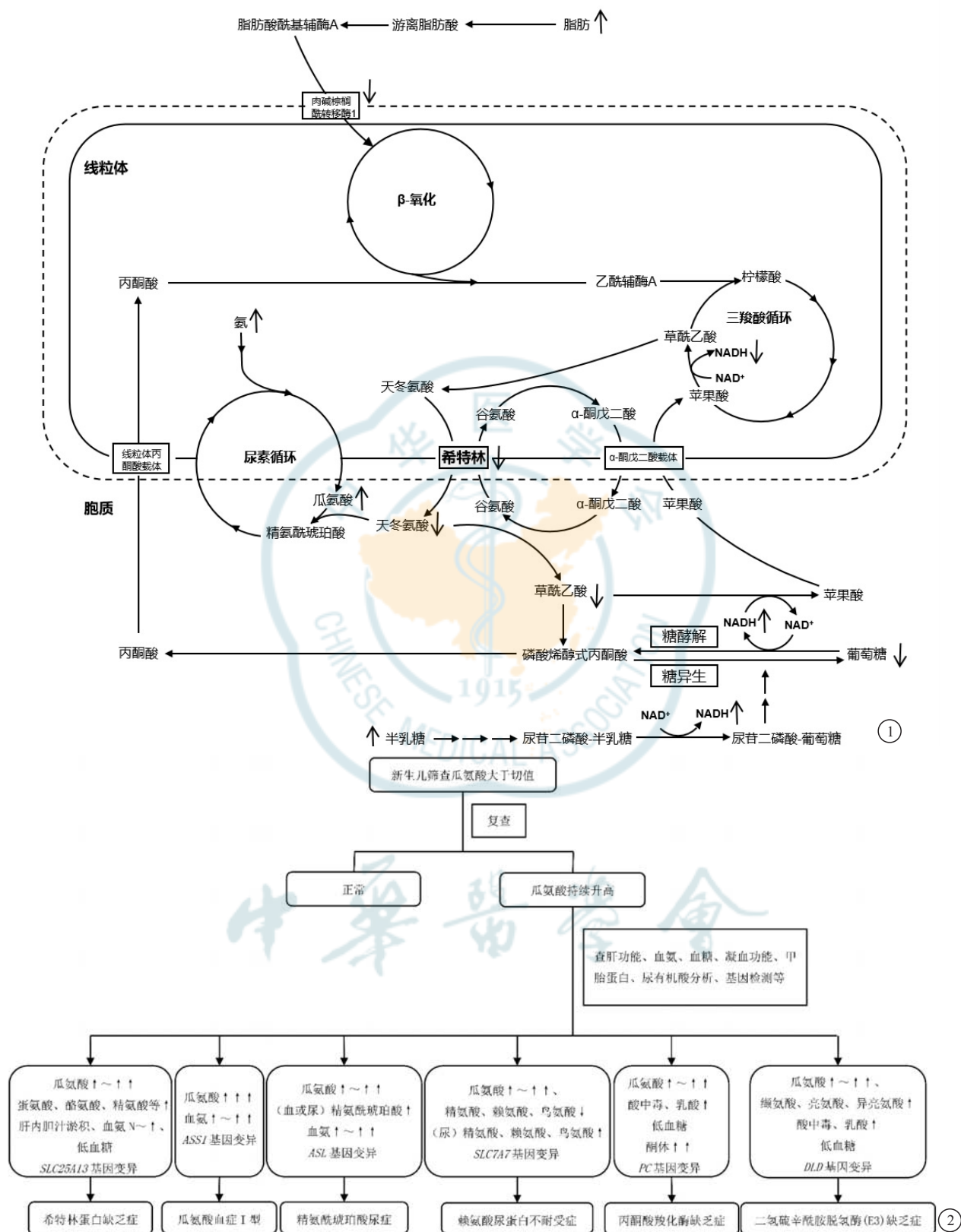


图 1 希特林蛋白缺乏症相关的代谢通路^[1,3]希特林蛋白定位于线粒体内膜，是谷氨酸/天冬氨酸穿梭的关键载体，在苹果酸/天冬氨酸穿梭和苹果酸/柠檬酸穿梭中发挥作用。希特林蛋白缺陷时，天冬氨酸向胞质的转运下降，造成尿素循环受阻，导致高氨血症。细胞质中草酰乙酸合成减少，抑制糖异生，导致低血糖；胞质中烟酰胺腺嘌呤二核苷酸(NADH)堆积，NADH/NAD⁺升高，抑制半乳糖代谢及糖酵解，导致半乳糖血症及能量生成不足。胞质中丙酮酸合成减少，导致线粒体中柠檬酸合成降低；苹果酸向线粒体递送减少，线粒体中 NADH 生成减少，共同引起三羧酸循环受阻。在线粒体 NADH 生成减少的同时，也影响线粒体呼吸链氧化磷酸化，导致能量生成障碍。能量缺乏会下调过氧化物酶体增殖物激活受体 α ，使肉碱棕榈酰转移酶 1 等多个脂肪酸 β -氧化相关酶的活性降低，抑制脂肪酸 β -氧化，导致脂肪在肝内堆积，并加重能量合成障碍

图 2 新生儿疾病筛查瓜氨酸升高者的鉴别诊断^[36,40]

我们组织了 30 位相关领域的专家共同制定《希特林蛋白缺乏症诊断、治疗和管理指南》，以期为提高对该病的识别和规范化管理提供参考。

1 指南的制定方法

本指南的撰写严格遵循“世界卫生组织指南制订手册”以及“中国制订/修订临床诊疗指南的指导原则(2022 版)”^[9-10]，并在国际实践指南注册平台进行了注册(PREPARE-2025CN1152)。

(1)指南制订工作组的组建与利益冲突管理:本指南的制定由中华医学会医学遗传分会生化代谢学组、中国妇幼保健协会儿童疾病和保健分会遗传代谢病与保健学组共同发起，成立了包括遗传代谢科、儿科、神经内科、消化内科、肝病科、移植科等多个学科的专家在内的指南制订工作组，下设 4 个小组:(1)指导委员会:负责审议和批准指南计划书，监督指南制订全过程，控制指南质量，并对指南制订过程中存在争议的问题进行裁决;(2)编写组:负责明确指南范围、提出临床问题、形成推荐意见，并起草和修订指南全文;(3)方法学组:为指南制订过程中的证据检索、评价与分级提供方法学支持;(4)指南秘书组:负责临床问题的汇总、证据的收集与整合，以及指南制订过程的协调与记录。指南制定工作组成员均报告了个人潜在的利益冲突(包括经济和学术方面相关的利益冲突)。

(2)资金来源及作用:本指南的制定除浙江省“尖兵领雁+X”研发攻关计划外，由中国罕见病联盟提供资金支持，用于承担制订过程中的科研费、材料费及项目组织实施等费用。

(3)指南使用者与目标人群:本指南供遗传代谢科、儿科、重症医学科、神经内科、消化内科、移植科、遗传咨询科、营养科、感染科等专业人员使用，推荐意见的目标人群为希特林蛋白缺乏症患者。

(4)临床问题的遴选和确定:通过问卷调查及专家讨论法，最终遴选出本指南拟解决的 8 个临床问题。

(5)基于临床问题的推荐意见拟定方法:

基于证据的推荐意见拟定:主要检索 PubMed、EMBASE、CNKI 和万方等数据库，纳入系统评价、随机对照试验和观察性研究等类型的证据，相关临床证据检索的截止日期为 2025 年 6 月 2 日。使用 Cochrane 偏倚风险评价工具、诊断准确性研究的质量评价工具等对相应类型的原始研究进行质量评价^[11-12]，使用“推荐分级的评估、制定与评价(Recommendations assessment, development and evaluation working group, GRADE)”方法对证据质量等级和推荐强度进行评级^[13](表 1)。

(6)推荐意见的形成:工作组基于提供的证据汇总表拟定的推荐意见，经过 2 轮 Delphi 调查，名义群体法和 1 轮面对面专家小组会，对相关意见进行充分讨论和修订。对于 8 个临床问题，最终形成了 10 条推荐意见。

(7)指南的审阅:本指南文稿经过国内希特林蛋白缺乏症领域的专家的同行评审。

(8)指南的报道:本指南的制作主要参考指南研究与评价标准，并遵循卫生保健实践指南报告规范。

(9)指南的更新计划:本指南工作组将持续关注希特林蛋白缺乏症领域的研究进展，将根据证据的更新情况，适时启动指南的更新工作。

(10)指南实施与传播:(1)在相关学术会议中介绍和传播;(2)通过医学教育活动在全国范围进行推广;(3)了解指南的应用与传播情况，评价本指南实施后对实际临床决策的影响。

2 希特林蛋白缺乏症的诊断

【临床问题 1】如何早期识别希特林蛋白缺乏症?

【推荐意见 1. 1】新生儿筛查发现瓜氨酸升高，或新生儿期至婴儿期出现迁延性、迟发性黄疸，并伴有大便颜色浅淡等胆汁淤积的症状，应考虑 NICCD(1B)。

希特林蛋白缺乏症患儿新生儿筛查可出现瓜氨酸

表 1 推荐分级的评估、制定与评价证据质量与推荐强度分级

分级	具体描述
证据质量	
高(A)	非常有把握;观察值接近真实值
中(B)	对观察值有中等把握;观察值有可能接近真实值,但也有可能差别很大
低(C)	对观察值把握有限;观察值可能与真实值有较大差别
极低(D)	几乎没有把握;观察值可能与真实值有极大差别
推荐强度	
强(1)	明确提示干预措施利大于弊或弊大于利
弱(2)	不足以明确干预措施的利弊,或提示利弊相当

升高,新生儿期和婴儿期多表现为迁延性或迟发性黄疸,伴大便颜色浅淡、肝功能损害等胆汁淤积的表现^[14]。部分患者存在宫内生长受限或出生体重/身长低于同胎龄儿^[15]。患者多呈圆胖脸,部分伴有体重增加缓慢、肝肿大、脂肪肝及低血糖性惊厥等^[14,16]。可因肝功能损害继发凝血功能障碍、低白蛋白血症以及脂溶性维生素缺乏,进而引起出血、腹水及维生素 D 缺乏性佝偻病等。少数患者可因继发性半乳糖血症导致白内障^[14]。

NICCD 通常不严重,通过适当治疗后临床症状常在 1 岁内消退,少数可能发生肝功能衰竭^[2,7]。可能直接发展为 FTTDCD,或在 10 年之后发展为 AACD^[14,17]。

【推荐意见 1.2】儿童期出现血脂异常、身体发育迟缓,或伴有偏好高蛋白和低碳水化合物饮食习惯,应考虑 FTTDCD(1A)。

NICCD 患儿延迟治疗或饮食治疗不当是 1 岁之后发生 FTTDCD 的风险因素^[18],表现为高脂血症、生长迟缓、脂肪肝、反复低血糖等症状,其中 32% ~ 45% 的 FTTDCD 将出现生长发育迟缓,可表现出喜食高蛋白、厌恶高碳水化合物食物的饮食偏好^[2,19-22]。部分患者可出现肝肿大和慢性肝损害^[19,23]。也有患者仅有易疲劳、食欲欠佳、腹痛、胃肠功能障碍等轻微的非特异性症状^[19,21,24]。少数病例可发生低血糖惊厥、胰腺炎和肝脏肿瘤^[25]。多年后,FTTDCD 可能进展为青少年与成人型希特林蛋白缺乏症(adolescent and adult citrin deficiency, AACD)^[2,17]。

【推荐意见 1.3】青春期至成人出现肝脂肪变性和急性脑病,同时伴有血氨及瓜氨酸水平升高,应考虑 AACD(1C)。

AACD 可在进入青春期后任何年龄发病,主要集中于 20 ~ 50 岁^[2]。以瓜氨酸血症及严重高氨血症导致的神经精神异常和肝脂肪变性为主要特点^[26-27]。神经精神症状包括定向障碍、谵妄、精神错乱、攻击性行为、扑翼性震颤、多动、易怒、记忆丧失、癫痫发作及意识障碍等,严重者可出现脑水肿甚至脑疝而危及生命,可伴有严重的肝肿大、转氨酶升高、高脂血症、消瘦等症状^[2]。AACD 患者可在无神经精神症状的情况下出现脂肪性肝病,尤其是非肥胖型的脂肪肝、复发性胰腺炎或肝脏肿瘤等^[2,27-30]。AACD 患者可无 NICCD 或 FTTDCD 的病史^[2]。

AACD 急性发作的诱因包括高碳水化合物饮食、饮酒、服用解热镇痛药(对乙酰氨基酚等)或质子泵抑制剂(雷贝拉唑等)、输注甘油或高糖溶液、手术和感染等^[2,31]。

【临床问题 2】诊断希特林蛋白缺乏症需要做哪些检查?

【推荐意见 2】对于新生儿至婴儿期出现胆汁淤积症状,儿童期出现血脂异常、体格发育迟缓或伴有喜食高蛋白和低碳水化合物饮食偏好,以及在青春之后出现肝脂肪变性和急性脑病,血氨及瓜氨酸升高等临床表现者,需要完善肝功能、血脂、血糖、血氨、血氨基酸、酰基肉碱谱、尿有机酸分析和 SLC25A13 基因检测(1B)。

NICCD 可见总胆红素/直接胆红素、转氨酶、半乳糖升高,总胆汁酸、甲胎蛋白显著升高,凝血功能障碍和贫血,少数患者可出现血氨升高和低血糖^[3,32]。血氨基酸、酰基肉碱谱中瓜氨酸升高,伴蛋氨酸、精氨酸、酪氨酸等多种氨基酸升高,游离肉碱伴多种酰基肉碱升高。尿有机酸分析可见 4-羟基苯乳酸、4-羟基苯丙酮酸及半乳糖醇升高^[33]。严重肝衰竭时血氨基酸、酰基肉碱谱表现可不典型^[2]。

FTTDCD 可见血脂异常,表现为高密度脂蛋白、甘油三酯、总胆固醇和低密度脂蛋白升高。部分患者可出现低血糖。感染时可出现乳酸/丙酮酸升高^[3,34]。

AACD 可见血氨升高,血氨基酸谱中瓜氨酸可合并精氨酸等多种氨基酸升高,肝功能异常,部分患者胰淀粉酶升高^[3,27]。

SLC25A13 基因检测是确诊希特林蛋白缺乏症的重要依据,也是遗传咨询和产前诊断的关键内容^[8,35]。对于临床及生化检查高度疑似的病例,即使高通量测序技术未检测出致病变异,亦无法轻易排除诊断,需结合生物信息学算法以及长片段 PCR 等排除复杂结构变异或潜在的致病位点。不同地区的热点变异存在差异。我国常见的变异类型包括 c. 852_855delTATG(携带者频率 0.72%)和 c. 615+5G>A(携带者频率 0.12%)等^[8]。

希特林蛋白缺乏症患者的肝脏影像学检查(超声/磁共振成像)可见肝肿大、脂肪肝、肝纤维化、肝硬化等^[2,36]。头颅磁共振成像有助于评估患者的脑损伤情况,包括脑水肿、基底节损伤、脱髓鞘病变和脑萎缩等^[37]。

【临床问题 3】希特林蛋白缺乏症需要同哪些疾病进行鉴别诊断?

【推荐意见 3】NICCD 需与引起胆汁淤积症或瓜氨酸升高相关的疾病进行鉴别 FTTDCD 需与血脂异常或/和生长迟缓相关的疾病相鉴别。AACD 需与导致高氨血症合并肝功能损伤的其他遗传代谢病相鉴别(1C)。

对发生胆汁淤积症的患儿,需注意与胆道闭锁、胆

总管囊肿等肝外胆汁淤积性肝病、胆汁粘稠综合征、先天性胆汁酸合成缺陷等肝内胆汁淤积性肝病,以及半乳糖血症、酪氨酸血症 I 型等遗传代谢病相鉴别^[33,36,38]。对于婴儿期发现瓜氨酸升高者,需注意与其他瓜氨酸升高的遗传代谢病相鉴别(图 2)^[36,39-40]。

对在儿童期出现体格生长迟缓合并血脂代谢异常者,需注意与多种垂体激素缺乏症、甲状腺功能减低症等内分泌疾病,以及遗传性高脂血症、糖原累积症等遗传代谢病相鉴别^[2]。

对在青春期及成年后出现高氨血症脑病合并肝功能损伤者,需与其他尿素循环障碍性疾病、有机酸血症、脂肪酸氧化障碍疾病、丙酮酸羧化酶缺乏症、线粒体脑病等遗传代谢病相鉴别^[2,41]。

可根据希特林蛋白缺乏症在不同年龄阶段的临床特点,结合肝功能、血脂、血糖、血氨、乳酸、丙酮酸、血氨基酸和酰基肉碱谱、尿有机酸分析及基因检测结果等进行鉴别诊断^[2,40]。

【临床问题 4】如何进行新生儿疾病筛查?

【推荐意见 4】串联质谱法是希特林蛋白缺乏症新生儿疾病筛查的主要手段,筛查阳性者应完善相关的检查明确诊断,可通过优化筛查指标模型或联合基因筛查减少漏筛(1A)。

尽早诊断和治疗有助于改善希特林蛋白缺乏症患者的预后^[7,42]。希特林蛋白缺乏症新生儿疾病筛查主要基于串联质谱法对血中的氨基酸进行分析^[43]。瓜氨酸高于切值者应召回复查,对于瓜氨酸仍然增高并伴有相关比值升高者,应直接进行疾病的诊断和鉴别诊断(图 2)^[36,40]。通过瓜氨酸筛查敏感性较低,容易漏筛,而采用多指标联合评分模型^[44-45],如瓜氨酸、苯丙氨酸、甘氨酸、鸟氨酸和辛酰肉碱的指标组合;精氨酸、瓜氨酸、亮氨酸+异亮氨酸、酪氨酸和游离肉碱/戊二酰肉碱的联合阈值赋分能够在一定程度上提高筛查效率。联合基因筛查可以减少希特林蛋白缺乏症的漏筛^[46-47]。

3 希特林蛋白缺乏症的治疗

【临床问题 5】如何进行希特林蛋白缺乏症的饮食管理?

【推荐意见 5】NICCD 应以无乳糖且富含中链脂肪酸(medium chain triglycerides, MCT)的特殊配方奶粉喂养;FTTDCD 和 AACD 需补充 MCT 油或粉;AACD 需限制天然蛋白的摄入(1C)。

希特林蛋白缺乏症患者原则上应长期坚持高蛋白、低碳水化合物饮食,过多的碳水化合物摄入可能导致肝细胞胞质内 NADH 的堆积,抑制糖酵解,影响腺

嘌呤核苷三磷酸(ATP)的产生,继而导致肝能量供应障碍和脂肪肝^[2,18]。

NICCD 一旦确诊,则需要使用不含乳糖而富含 MCT 的配方粉喂养^[2,14,48],或者每 100 mL 无乳糖配方奶中添加 2 mL MCT 油或 1.9 g MCT 粉(MCT 占总能量的 20%)^[31,49]。限制乳糖可避免肝细胞胞质中 NADH/NAD⁺持续增加和半乳糖毒性代谢产物的蓄积,减轻 NICCD 肝功能损害和继发性半乳糖血症^[1,50]。MCT 的吸收不依赖胆汁酸,可在无肉碱的参与下直接进入线粒体经 β 氧化产生 ATP,纠正 NICCD 患儿肝细胞能量缺乏的状态,迅速纠正代谢紊乱,缓解胆汁淤积,改善肝功能、血脂异常及半乳糖血症^[49-52]。婴儿辅食添加不能按照传统以高碳水化合物类的米面类辅食为主,4 月龄后可逐渐添加鸡蛋,6 月龄后可添加肉和豆腐等高蛋白辅食^[2,18]。多数患儿在 6 ~ 12 月龄病情会有所改善,症状通常在 1 岁前消退。当肝功能恢复正常和胆汁淤积症状消退后,可停止使用无乳糖配方粉,也无需再限制乳糖的摄入^[2,31]。为降低中枢神经系统髓鞘化受损风险,富含 MCT 的配方粉可持续使用至 3 岁^[1]。

FTTDCD 容易发生低血糖,服用 MCT 油或粉(10 mL/d 或 9.5 g/d,分两次)可以减少低血糖的发作,改善病情,提高患儿的生活质量,预防 AACD 的发生^[31,53]。

AACD 需限制天然蛋白质的摄入^[54-55],蛋白质、脂肪和碳水供能比例应为 10% ~ 15%、35% ~ 50% 和 40% ~ 45%^[1,49]。

【临床问题 6】如何进行希特林蛋白缺乏症的药物治疗?

【推荐意见 6】NICCD 补充脂溶性维生素, AACD 可使用精氨酸等降氨药物控制高氨血症(1C)。

NICCD 无需药物治疗。胆汁淤积可导致脂溶性维生素缺乏,需及时补充(维生素 A、D、E、K 等)^[56-57]。

丙酮酸钠在乳酸脱氢酶催化下被还原为乳酸,将肝细胞胞质 NADH 氧化为 NAD⁺,促进糖酵解,并作为三羧酸循环的底物参与供能,有助于 FTTDCD 改善生长发育及血脂异常,剂量为 0.1 ~ 0.3 g/kg/d^[31]。

L-精氨酸(5 ~ 10 g/d)可用于 AACD 降低血氨^[58-59]。丙酮酸钠(4 ~ 9 g/d)与门冬氨酸鸟氨酸(5 ~ 10 g/d)均可促进尿素循环,并可能降低血氨。其机制在于丙酮酸钠可在丙酮酸羧化酶催化下转化为草酰乙酸,进而生成天冬氨酸,为尿素循环提供重要的底物^[2,18,37]。必要时可加用氮清除剂[苯甲酸钠(100 ~ 250 mg/kg/d)、苯丁酸钠(100 ~ 250 mg/kg/d)、苯丁酸甘油酯(4.5 ~ 11.2 mL/m²/d)]降

氨^[37,60-61]。当患者出现脑水肿时,应使用甘露醇而非甘油果糖降低颅压,避免导致病情加重,甚至死亡^[62]。低血糖时可输注 5% 葡萄糖,避免高血糖的发生^[31]。若出现急性肝衰竭,可给予新鲜冰冻血浆、渗透性利尿剂、及血液净化等支持对症措施^[36]。

【临床问题 7】哪些情况下可以进行肝移植治疗?

【推荐意见 7】对于患有严重且难以控制的肝功能衰竭的希特林蛋白缺乏症患者,应考虑进行肝移植手术(1C)。

极少数 NICCD 患者在发生肝硬化失代偿或进行性肝衰竭时,需考虑进行肝移植治疗^[2,31,63]。延迟诊治、感染、血小板减少、 γ -谷氨酰转肽酶降低、总胆固醇和血瓜氨酸水平降低、以及血氨和酪氨酸水平升高是 NICCD 肝衰竭死亡的风险因素^[64]。AACD 患者在饮食和药物治疗下仍出现反复高氨血症、严重代谢失代偿者应进行肝移植^[65-66]。肝移植应尽量在代谢状态稳定的情况下进行。肝移植后,绝大多数患者的代谢和精神状态均趋于正常,饮食偏嗜也会得到纠正^[37,67]。

【临床问题 8】长期管理中需要关注哪些问题?

【推荐意见 8】希特林蛋白缺乏症的长期随访需定期评估患者的生长发育和营养状况,并定期进行生化、血氨基酸、血常规、甲胎蛋白、凝血功能、血糖和血氨等的检测(1C)。

婴儿期应每 1 ~ 3 个月监测生长发育状况,询问及指导喂养(包括配方奶粉的使用及辅食添加)。根据临床情况定期检查血常规、肝肾功能、血脂、血糖、血氨、甲胎蛋白、凝血功能、脂溶性维生素、血氨基酸和尿有机酸分析等^[2,36,68-69]。

1 岁之后应每 6 ~ 12 个月监测一次上述检查指标,注意适应/代偿阶段的非特异性的轻微症状(慢性肝损伤、肝肿大、疲劳、胃肠道疾病等)或 FTTDCD 症状(体重增加不良、身材矮小、低血糖、高脂血症等)^[2,24]。

青春期后存在 AACD 的风险。在随访过程中应注意观察神经及精神状况,定期监测血氨、肝功能、甲胎蛋白、瓜氨酸或苏氨酸/丝氨酸水平的改变,以及血胰腺淀粉酶、脂肪酶及胰腺分泌性胰蛋白酶抑制因子^[2,37]。

在临床随访的过程中,应每 6 ~ 12 个月通过超声检查评估肝脏的大小和质地、肝损害、肝脏有无占位或肿瘤等情况^[2,68,70]。若出现神经精神系统症状,应进行头颅磁共振成像和脑电图检查^[36,71]。合并胰腺炎的患者应进行胰腺超声及磁共振成像检查^[29]。

代谢稳定正常预防接种^[37]。

4 希特林蛋白缺乏症的多学科管理

希特林蛋白缺乏症的诊疗需进行多学科综合管理^[18],包括遗传代谢病、新生儿、儿科、重症医学、神经、康复、消化、营养、移植、心理等多学科参与,与父母、家庭和社会等多个方面进行有效衔接,确保专业化、个体化的治疗和随访方案的落实。

执笔:孔元原 孙云 黄新文

编写组专家(按姓氏拼音排序):陈晶(厦门市妇幼保健院儿童保健科);陈晓红(华中科技大学同济医学院附属武汉儿童医院遗传代谢内分泌科);陈永兴(河南省儿童医院/郑州儿童医院内分泌遗传代谢科);韩连书(上海交通大学医学院附属新华医院儿童内分泌遗传科儿童罕见病诊治中心);胡海利(安徽省妇女儿童医学中心儿童保健科);胡湛棋(深圳市光明区人民医院儿童神经专科);黄新文(浙江大学医学院附属儿童医院儿童少年健康与疾病国家临床医学研究中心遗传与代谢科);黄永兰(广州市妇女儿童医疗中心遗传与内分泌科);蒋丽红(深圳市光明区人民医院小儿遗传代谢与内分泌专科);金帆(浙江大学医学院附属妇产科医院生殖医学科);孔元原(首都医科大学附属北京妇产医院新生儿疾病筛查科);蓝丹(广西医科大学第一附属医院儿科);李晓东(郑州大学第三附属医院新生儿疾病筛查科);刘华(湖南省长沙市妇幼保健院儿童保健科);牛婷婷(山东省妇幼保健院儿童保健科);欧丽芸(玉林市妇幼保健院儿童保健科);邱文娟(上海交通大学医学院附属新华医院儿童内分泌遗传科);沈玉燕(湖南省怀化市妇幼保健院医学遗传科儿童罕见病专科);史燕军(上海交通大学医学院附属瑞金医院腹部器官移植中心);孙妍(山东省立医院小儿内分泌科);孙云(南京医科大学附属妇产医院遗传医学中心);唐玥(首都医科大学附属北京妇产医院新生儿疾病筛查科);田国力(上海市儿童医院上海交通大学医学院附属儿童医院新生儿筛查中心);王建设(复旦大学附属儿科医院肝病科);卫海燕(河南省儿童医院内分泌遗传代谢科);杨艳玲(北京大学第一医院小儿神经内科);俞丹(四川大学华西第二医院医学遗传科儿童遗传病诊治中心);张杰(云南省第一人民医院医学遗传科);章伟芳(浙江大学医学院附属儿童医院儿童少年健康与疾病国家临床医学研究中心);张文(广州市妇女儿童医疗中心遗传与内分泌科);张志蕾(南京医科大学附属妇产医院遗传医学中心);周朵(浙江大学医学院附属儿童医院儿童少年健康与疾病国家临床医学研究中心遗传与代谢科)

志谢:证据小组成员:浙江大学医学院附属儿童医院(王佩瑶、岑紫妍)

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参 考 文 献

- [1] Hayasaka K. Pathogenesis and management of citrin deficiency [J]. Intern Med, 2024, 63(14): 1977-1986. DOI: 10.2169/internalmedicine.2595-23.
- [2] Song YZ, Oishi K, Saheki T. Citrin deficiency. 2005 Sep 16 [updated 2025 Mar 20]. In: Adam MP, Feldman J, Mirzaz GM, et al. editors. GeneReviews® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2025.
- [3] Tavoulari S, Lacabanne D, Thangaratnarajah C, et al. Pathogenic variants of the mitochondrial aspartate/glutamate carrier causing citrin deficiency [J]. Trends Endocrinol Metab, 2022, 33(8): 539-553. DOI: 10.1016/j.tem.2022.05.002.
- [4] Lu YB, Kobayashi K, Ushikai M, et al. Frequency and

- distribution in East Asia of 12 mutations identified in the *SLC25A13* gene of Japanese patients with citrin deficiency[J]. *J Hum Genet*, 2005, 50(7): 338-346. DOI: 10.1007/s10038-005-0262-8.
- [5] Kido J, Sugawara K, Tavoulari S, et al. Deciphering the mutational background in citrin deficiency through a nationwide study in Japan and literature review[J]. *Hum Mutat*, 2025, 2025: 9326326. DOI: 10.1155/humu/9326326.
- [6] Hayasaka K, Numakura C, Watanabe H. Treatment and pathomechanism of citrin deficiency[J]. *Brain Nerve*, 2015, 67(6): 739-747. DOI: 10.11477/mf.1416200211.
- [7] Chen CY, Chang MH, Chen HL, et al. The prognosis of citrin deficiency differs between early-identified newborn and later-onset symptomatic infants[J]. *Pediatr Res*, 2023, 94(3): 1151-1157. DOI: 10.1038/s41390-023-02585-3.
- [8] Kido J, Makris G, Santra S, et al. Clinical landscape of citrin deficiency: A global perspective on a multifaceted condition[J]. *J Inherit Metab Dis*, 2024, 47(6): 1144-1156. DOI: 10.1002/jimd.12722.
- [9] World Health Organization. WHO handbook for guideline development[M/OL]. Switzerland: WHO Press, 2014[2025-11-08]. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/145714>.
- [10] 陈耀龙, 杨克虎, 王小钦, 等. 中国制订/修订临床诊疗指南的指导原则(2022 版)[J]. *中华医学杂志*, 2022, 102(10): 697-703. DOI: 10.3760/cma.j.cn112137-20211228-02911.
- Chen YL, Yang KH, Wang XQ, et al. Guiding principles for the development/revision of clinical diagnosis and treatment guidelines in China (2022 Edition)[J]. *Natl Med J Chin*, 2022, 102(10): 697-703. DOI: 10.3760/cma.j.cn112137-20211228-02911.
- [11] Higgins JPT, Altman DG, Gøtzsche PC, et al. The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias in randomised trials[J]. *BMJ*, 2011, 343: d5928. DOI: 10.1136/bmj.d5928.
- [12] Whiting PF, Rutjes AWS, Westwood ME, et al. QUADAS-2: A revised tool for the quality assessment of diagnostic accuracy studies[J]. *Ann Intern Med*, 2011, 155(8): 529-536. DOI: 10.7326/0003-4819-155-8-201110180-00009.
- [13] Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, et al. GRADE: An emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations[J]. *BMJ*, 2008, 336(7650): 924-926. DOI: 10.1136/bmj.39489.470347.AD.
- [14] Ohura T, Kobayashi K, Tazawa Y, et al. Clinical pictures of 75 patients with neonatal intrahepatic cholestasis caused by citrin deficiency (NICCD)[J]. *J Inherit Metab Dis*, 2007, 30(2): 139-144. DOI: 10.1007/s10545-007-0506-1.
- [15] 张妮思, 张占会, 林伟霞, 等. Citrin 缺陷患儿体格和神经心理发育状况[J]. *中国当代儿科杂志*, 2021, 23(12): 1262-1266. DOI: 10.7499/j.issn.1008-8830.2108115.
- Zhang NS, Zhang ZH, Lin WX, et al. Physical and neuropsychological development of children with Citrin deficiency[J]. *Chin J Contemp Pediatr*, 2021, 23(12): 1262-1266. DOI: 10.7499/j.issn.1008-8830.2108115.
- [16] Chen HW, Chen HL, Ni YH, et al. Chubby face and the biochemical parameters for the early diagnosis of neonatal intrahepatic cholestasis caused by citrin deficiency[J]. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 2008, 47(2): 187-192. DOI: 10.1097/MPG.0b013e318162d96d.
- [17] Kido J, Häberle J, Sugawara K, et al. Clinical manifestation and long-term outcome of citrin deficiency: Report from a nationwide study in Japan[J]. *J Inherit Metab Dis*, 2022, 45(3): 431-444. DOI: 10.1002/jimd.12483.
- [18] 宋元宗, 邓梅, 郭丽, 等. 希特林缺陷病的全周期、多学科和系统化管理[J]. *中华肝病杂志*, 2024, 32(9): 777-782. DOI: 10.3760/cma.j.cn501113-20240712-00323.
- Song YZ, Deng M, Guo L, et al. Full-cycle, multidisciplinary and systematic management of citrin deficiency[J]. *Chin J Hepatol*, 2024, 32(9): 777-782. DOI: 10.3760/cma.j.cn501113-20240712-00323.
- [19] Song YZ, Deng M, Chen FP, et al. Genotypic and phenotypic features of citrin deficiency: Five-year experience in a Chinese pediatric center[J]. *Int J Mol Med*, 2011, 28(1): 33-40. DOI: 10.3892/ijmm.2011.653.
- [20] Numakura C, Tamiya G, Ueki M, et al. Growth impairment in individuals with citrin deficiency[J]. *J Inherit Metab Dis*, 2019, 42(3): 501-508. DOI: 10.1002/jimd.12051.
- [21] Arai-Ichinoi N, Kikuchi A, Wada Y, et al. Hypoglycemic attacks and growth failure are the most common manifestations of citrin deficiency after 1 year of age[J]. *J Inherit Metab Dis*, 2021, 44(4): 838-846. DOI: 10.1002/jimd.12390.
- [22] Okamoto M, Okano Y, Okano M, et al. Food preferences of patients with citrin deficiency[J]. *Nutrients*, 2021, 13(9): 3123. DOI: 10.3390/nu13093123.
- [23] Kachisu M, Oda Y, Goto M, et al. Citrin deficiency presenting with ketotic hypoglycaemia and hepatomegaly in childhood[J]. *Eur J Pediatr*, 2005, 164(2): 109-110. DOI: 10.1007/s00431-004-1549-z.
- [24] Okano Y, Kobayashi K, Ihara K, et al. Fatigue and quality of life in citrin deficiency during adaptation and compensation stage[J]. *Mol Genet Metab*, 2013, 109(1): 9-13. DOI: 10.1016/j.ymgme.2013.01.020.
- [25] Lin H, Jiang H, Chen Q, et al. A rare case report: Multiple intrahepatic masses in a pediatric patient with citrin deficiency[J]. *Discov Oncol*, 2024, 15(1): 200. DOI: 10.1007/s12672-024-01059-0.
- [26] Ikeda S, Yazaki M, Takei Y, et al. Type II (adult onset) citrullinaemia: Clinical pictures and the therapeutic effect of liver transplantation[J]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2001, 71(5): 663-670. DOI: 10.1136/jnnp.71.5.663.
- [27] Komatsu M, Yazaki M, Tanaka N, et al. Citrin deficiency as a cause of chronic liver disorder mimicking non-alcoholic fatty liver disease[J]. *J Hepatol*, 2008, 49(5): 810-820. DOI: 10.1016/j.jhep.2008.05.016.
- [28] Soeda J, Yazaki M, Nakata T, et al. Primary liver carcinoma exhibiting dual hepatocellular-biliary epithelial differentiations associated with citrin deficiency: A case report[J]. *J Clin Gastroenterol*, 2008, 42(7): 855-860. DOI: 10.1097/01.mcg.

- 0000225683, 29841, 9c.
- [29] 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. DOI: 10.1007/s12328-019-01011-8.
- [30] Lai Y, Pan J, Peng K, et al. Rare cause of recurrent acute pancreatitis in teenage man[J]. *eGastroenterology*, 2024, 2(3): e100105. DOI: 10.1136/egastro-2024-100105.
- [31] Okano Y, Ohura T, Sakamoto O, et al. Current treatment for citrin deficiency during NICCD and adaptation/compensation stages: Strategy to prevent CTLN2 [J]. *Mol Genet Metab*, 2019, 127(3): 175-183. DOI: 10.1016/j.ymgme.2019.06.004.
- [32] Tazawa Y, Kobayashi K, Abukawa D, et al. Clinical heterogeneity of neonatal intrahepatic cholestasis caused by citrin deficiency: Case reports from 16 patients[J]. *Mol Genet Metab*, 2004, 83(3): 213-219. DOI: 10.1016/j.ymgme.2004.06.018.
- [33] Wang P, Chen P, Yang X, et al. Metabolic signatures and a diagnostic model for citrin deficiency based on urinary organic acids[J]. *Clin Transl Med*, 2025, 15(9): e70467. DOI: 10.1002/ctm2.70467.
- [34] Nagasaka H, Komatsu H, Inui A, et al. Circulating tricarboxylic acid cycle metabolite levels in citrin-deficient children with metabolic adaptation, with and without sodium pyruvate treatment[J]. *Mol Genet Metab*, 2017, 120(3): 207-212. DOI: 10.1016/j.ymgme.2016.12.011.
- [35] Lin WX, Zeng HS, Zhang ZH, et al. Molecular diagnosis of pediatric patients with citrin deficiency in China: *SLC25A13* mutation spectrum and the geographic distribution[J]. *Sci Rep*, 2016, 6: 29732. DOI: 10.1038/srep29732.
- [36] 日本先天代謝異常学会. 新生児マススクリーニング対象疾患等診療ガイドライン[J]. 東京: 診断と治療社, 2019, 57-66.
- [37] 中国医师协会医学遗传医师分会临床生化专业委员会, 中华医学会儿科学分会内分泌遗传代谢学组, 中国妇幼保健协会儿童疾病和保健分会遗传代谢学组, 等. 中国尿素循环障碍诊治指南[J]. *中华儿科杂志*, 2022, 60(11): 1118-1126. DOI: 10.3760/cma.j.cn112140-20220412-00319.
- Committee of Clinical Biochemical Genetics, Branch of Medical Genetic Physician, Chinese Medical Doctor Association; the Subspecialty Group of Endocrinologic, Hereditary and Metabolic Diseases, the Society of Pediatrics, Chinese Medical Association; Division of Genetics and Metabolomics Child Diseases and Health Care Branch, Chinese Association for Maternal and Child Health; et al. Guidelines for diagnosis, treatment and management of urea cycle disorders in China[J]. *Chin J Pediatr*, 2022, 60(11): 1118-1126. DOI: 10.3760/cma.j.cn112140-20220412-00319.
- [38] Hahn JW, Lee H, Shin M, et al. Diagnostic algorithm for neonatal intrahepatic cholestasis integrating single-gene testing and next-generation sequencing in East Asia[J]. *J Gastroenterol Hepatol*, 2024, 39(5): 964-974. DOI: 10.1111/jgh.16505.
- [39] Narasimhan M, Cao J, Jones PM. Markedly elevated citrulline in a neonate: Citrin deficiency due to a previously unreported
- solute carrier family 25 member 13 variant[J]. *Clin Chim Acta*, 2025, 568: 120109. DOI: 10.1016/j.cca.2024.120109.
- [40] Häberle J, Burlina A, Chakrapani A, et al. Suggested guidelines for the diagnosis and management of urea cycle disorders: First revision[J]. *J Inher Metab Dis*, 2019, 42(6): 1192-1230. DOI: 10.1002/jimd.12100.
- [41] Norioka R, Tobisawa S, Nishigori R, et al. Saccharopinuria accompanied by hyperammonemia and hypercitrullinemia presented with elderly-onset epilepsy, progressive cognitive decline, and gait ataxia[J]. *Intractable Rare Dis Res*, 2021, 10(2): 126-130. DOI: 10.5582/irdr.2021.01003.
- [42] Inui A, Ko JS, Chongsrisawat V, et al. Update on the diagnosis and management of neonatal intrahepatic cholestasis caused by citrin deficiency: Expert review on behalf of the Asian Pan-Pacific Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition[J]. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 2024, 78(2): 178-187. DOI: 10.1002/jpn3.12042.
- [43] 唐诚芳, 刘思迟, 冯毅, 等. 希特林蛋白缺乏症新生儿早期血氨基酸谱特征及新生儿筛查评估[J]. *中华儿科杂志*, 2019, 57(10): 797-801. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0578-1310.2019.10.014.
- Tang CF, Liu SC, Feng Y, et al. Newborn screening program and blood amino acid profiling in early neonates with citrin deficiency[J]. *Chin J Pediatr*, 2019, 57(10): 797-801. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0578-1310.2019.10.014.
- [44] Wang P, Hu L, Chen Y, et al. Enhancing newborn screening sensitivity and specificity for missed NICCD using selected amino acids and acylcarnitines[J]. *Orphanet J Rare Dis*, 2025, 20(1): 17. DOI: 10.1186/s13023-025-03532-7.
- [45] Kido J, Häberle J, Tanaka T, et al. Improved sensitivity and specificity for citrin deficiency using selected amino acids and acylcarnitines in the newborn screening[J]. *J Inher Metab Dis*, 2024, 47(6): 1134-1143. DOI: 10.1002/jimd.12673.
- [46] Wang X, Wang YY, Hong DY, et al. Combined genetic screening and traditional biochemical screening to optimize newborn screening systems[J]. *Clin Chim Acta*, 2022, 528: 44-51. DOI: 10.1016/j.cca.2022.01.015.
- [47] Chen HA, Hsu RH, Chen YH, et al. Improved diagnosis of citrin deficiency by newborn screening using a molecular second-tier test[J]. *Mol Genet Metab*, 2022, 136(4): 330-336. DOI: 10.1016/j.ymgme.2022.06.007.
- [48] Zou Y, Dai Y, Liu L, et al. Neonatal intrahepatic cholestasis caused by citrin deficiency: Clinical features, genetic characteristics, and treatment outcomes [J]. *BMC Gastroenterol*, 2025, 25(1): 519. DOI: 10.1186/s12876-025-04008f-5.
- [49] Hayasaka K. Metabolic basis and treatment of citrin deficiency [J]. *J Inher Metab Dis*, 2021, 44(1): 110-117. DOI: 10.1002/jimd.12294.
- [50] 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. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-428X.2018.19.002.

- Song YZ. Pathophysiologic and therapeutic insights into neonatal intrahepatic cholestasis caused by Citrin deficiency: Focusing on the canalicular transporters[J]. Chin J Pract Clin Pediatr, 2018, 33(19): 1447-1450. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-428X.2018.19.002.
- [51] Saheki T, Moriyama M, Funahashi A, et al. AGC2 (Citrin) deficiency - From recognition of the disease till construction of therapeutic procedures[J]. Biomolecules, 2020, 10(8): 1100. DOI: 10.3390/biom10081100.
- [52] Hayasaka K, Numakura C, Toyota K, et al. Treatment with lactose (galactose)-restricted and medium-chain triglyceride-supplemented formula for neonatal intrahepatic cholestasis caused by citrin deficiency[J]. JIMD Rep, 2012, 2: 37-44. DOI: 10.1007/8904_2011_42.
- [53] Osuka H, Sasai H, Abdelkreem E, et al. Effectiveness of medium-chain triglyceride oil therapy in two Japanese citrin-deficient siblings: Evaluation using oral glucose tolerance tests [J]. Tohoku J Exp Med, 2016, 240(4): 323-328. DOI: 10.1620/tjem.240.323.
- [54] Hayasaka K, Numakura C, Toyota K, et al. Medium-chain triglyceride supplementation under a low-carbohydrate formula is a promising therapy for adult-onset type II citrullinemia[J]. Mol Genet Metab Rep, 2014, 1: 42-50. DOI: 10.1016/j.ymgmr.2013.12.002.
- [55] 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. DOI: 10.1007/s10545-018-0176-1.
- [56] Tazawa Y, Kobayashi K, Ohura T, et al. Infantile cholestatic jaundice associated with adult-onset type II citrullinemia[J]. J Pediatr, 2001, 138(5): 735-740. DOI: 10.1067/mpd.2001.113264.
- [57] 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. DOI: 10.3969/j.issn.1008-8830.2006.02.012.
- Song YZ, Hao H, Ushikai M, et al. A difficult and complicated case study: Neonatal intrahepatic cholestasis caused by citrin deficiency[J]. Chin J Contemp Pediatr, 2006, 8(2): 125-128. DOI: 10.3969/j.issn.1008-8830.2006.02.012.
- [58] Imamura Y, Kobayashi K, Shibata T, et al. Effectiveness of carbohydrate-restricted diet and arginine granules therapy for adult-onset type II citrullinemia: A case report of siblings showing homozygous *SLC25A13* mutation with and without the disease[J]. Hepatol Res, 2003, 26(1): 68-72. DOI: 10.1016/s1386-6346(02)00331-5.
- [59] Mutoh K, Kurokawa K, Kobayashi K, et al. Treatment of a citrin-deficient patient at the early stage of adult-onset type II citrullinaemia with arginine and sodium pyruvate[J]. J Inherit Metab Dis, 2008, 31 Suppl 2: S343-347. DOI: 10.1007/s10545-008-0914-x.
- [60] Thomas J, George A, Mittika S, et al. A case of hyperammonemia not attributable to liver disease and treated with IV ammonia scavengers [J]. Cureus, 2024, 16(11): e74028. DOI: 10.7759/cureus.74028.
- [61] Vukovic T, Kuek LE, Yu B, et al. The therapeutic landscape of citrin deficiency[J]. J Inherit Metab Dis, 2024, 47(6): 1157-1174. DOI: 10.1002/jimd.12768.
- [62] Yazaki M, Takei Y, Kobayashi K, et al. Risk of worsened encephalopathy after intravenous glycerol therapy in patients with adult-onset type II citrullinemia (CTLN2)[J]. Intern Med, 2005, 44(3): 188-195. DOI: 10.2169/internalmedicine.44.188.
- [63] Tamamori A, Okano Y, Ozaki H, et al. Neonatal intrahepatic cholestasis caused by citrin deficiency: Severe hepatic dysfunction in an infant requiring liver transplantation[J]. Eur J Pediatr, 2002, 161(11): 609-613. DOI: 10.1007/s00431-002-1045-2.
- [64] Abuduxikuer K, Chen R, Wang ZL, et al. Risk factors associated with mortality in neonatal intrahepatic cholestasis caused by citrin deficiency (NICCD) and clinical implications[J]. BMC Pediatr, 2019, 19(1): 18. DOI: 10.1186/s12887-018-1383-5.
- [65] Kido J, Häberle J, Sugawara K, et al. The status of adult patients with citrin deficiency in Japan: A report from the nationwide study[J]. Mol Genet Metab, 2025, 146(1-2): 109221. DOI: 10.1016/j.ymgme.2025.109221.
- [66] Chen P, Gao X, Chen B, et al. Adult-onset citrullinaemia type II with liver cirrhosis: A rare cause of hyperammonaemia[J]. Open Med (Wars), 2021, 16(1): 455-458. DOI: 10.1515/med-2021-0235.
- [67] 鲁耀邦, 彭菲, 李孟贤, 等. 希特林蛋白缺乏症的研究进展及展望[J]. 中华医学遗传学杂志, 2006, 23(6): 655-658. DOI: 10.3760/j.issn:1003-9406.2006.06.013.
- Lu YB, Peng F, Li MX, et al. Progresses and perspectives in the study on citrin deficiency[J]. Chin J Med Genet, 2006, 23(6): 655-658. DOI: 10.3760/j.issn:1003-9406.2006.06.013.
- [68] Yeo M, Goh JLK, Koh AL, et al. Deep phenotyping of patients with citrin deficiency in Singapore - Single centre experience[J]. Mol Genet Metab, 2025, 146(1-2): 109215. DOI: 10.1016/j.ymgme.2025.109215.
- [69] Li J, Duan J, He S, et al. Biochemical characteristics, genetic variants and treatment outcomes of 55 Chinese cases with neonatal intrahepatic cholestasis caused by citrin deficiency[J]. Front Pediatr, 2025, 12: 1293356. DOI: 10.3389/fped.2024.1293356.
- [70] He J, Zhang J, Li X, et al. A case report: Can citrin deficiency lead to hepatocellular carcinoma in children? [J]. Front Pediatr, 2019, 7: 371. DOI: 10.3389/fped.2019.00371.
- [71] Tsai MM, Chang JC, Lu HY, et al. Long-term follow-up of neurocognitive function in patients with citrin deficiency and cholestasis[J]. Clin Exp Pediatr, 2025, 68(3): 257-265. DOI: 10.3345/cep.2024.01102.

(收稿日期: 2025-11-21)

(本文编辑 李岭)

