

· 病例报告 ·

DOI: 10.12449/JCH260321

妊娠合并罗托综合征1例报告

高立洁¹, 莫艳波², 梁笑楠¹, 张晓岚¹

1 河北医科大学第二医院消化内科, 石家庄 050035

2 华北理工大学附属医院消化内科, 河北 唐山 063000

通信作者: 张晓岚, xiaolanzh@126.com (ORCID: 0009-0001-5091-2812)

摘要: 罗托综合征是一种常染色体隐性胆红素代谢障碍性疾病, 因其极为罕见且临床表现缺乏特异性, 难以诊断和鉴别。近年来, 基因检测技术的发展为不典型患者的早期诊断提供了可能。经检索, 目前仅有19例详尽临床及遗传数据的病例被报道。本文报道了1例妊娠期间以直接胆红素水平升高为主、溶质载体有机阴离子转运蛋白家族成员1B1/1B3双基因纯合突变诊断为罗托综合征并成功分娩的孕妇, 并对相关文献进行回顾性分析, 旨在从遗传机制角度探讨罗托综合征的早期精准诊断与用药策略。

关键词: Rotor综合征; 妊娠; 诊断

Rotor syndrome in pregnancy: A case reportGAO Lijie¹, MO Yanbo², LIANG Xiaonan¹, ZHANG Xiaolan¹

1. Department of Gastroenterology, The Second Hospital of Hebei Medical University, Shijiazhuang 050035, China; 2. Department of Gastroenterology, The Affiliated Hospital of North China University of Science and Technology, Tangshan, Hebei 063000, China

Corresponding author: ZHANG Xiaolan, xiaolanzh@126.com (ORCID: 0009-0001-5091-2812)

Abstract: Rotor syndrome is an autosomal recessive disorder of bilirubin metabolism, and it is difficult to diagnose and differentiate due to its extreme rarity and a lack of specific clinical manifestations. In recent years, the development of genetic testing technology has enabled the early diagnosis of atypical patients. Literature search shows that only 19 cases with detailed clinical and genetic data have been reported. This article reports a case of a pregnant woman with an increase in direct bilirubin during pregnancy who was diagnosed with Rotor syndrome based on a bi-allelic mutation in the *SLCO1B1* and *SLCO1B3* genes and delivered successfully at last, and a retrospective analysis was performed for related articles, in order to facilitate the early accurate diagnosis of patients with Rotor syndrome and guide medications from the perspective of genetic mechanisms.

Key words: Rotor Syndrome; Pregnancy; Diagnosis

1 病例资料

患者女性, 30岁, 于2025年2月24日因“黄疸30年, 脾大1年”在河北医科大学第二医院门诊就诊。患者自出生即出现眼黄、尿黄及皮肤黄, 无皮肤瘙痒; 劳累、饥饿及饮水少时黄疸加重, 妊娠期间胆红素水平较之前升高。患者曾有轻度贫血, 已恢复正常, 目前无不适主诉。发病以来患者共行8次肝功能检查, 最高总胆红素(total bilirubin, TBil)为127.88 $\mu\text{mol/L}$ 、最高直接胆红素(direct

bilirubin, DBil)为69.22 $\mu\text{mol/L}$ 、最高间接胆红素(indirect bilirubin, IBil)为58.65 $\mu\text{mol/L}$ 。其中, 4次以IBil为主, IBil/TBil比值波动于54.47%~57.30%; 4次以DBil升高为主, DBil/TBil比值波动于51.31%~56.93%。既往1年前发现脾大。家族史方面, 母亲、双胞胎哥哥均有胆红素升高病史, 但无贫血。患者末次月经为2024年3月22日, 于2024年12月21日产下1名女性新生儿, 新生儿目前无贫血。

门诊查体: 全身皮肤、巩膜黄染, 浅表淋巴结未触及

肿大;双肺呼吸音清晰,未闻及干湿性啰音。腹平坦、柔软,无腹壁静脉曲张,无压痛、反跳痛及肌紧张,未触及包块。肝脾未触及,墨菲征阴性,肾区无叩击痛,无移动性浊音。肠鸣音正常。

辅助检查:乙型肝炎五项:乙型肝炎病毒表面抗体为229.0 mIU/mL,余四项阴性;丙型肝炎病毒抗体、自身免疫性肝病抗体阴性,血常规、凝血常规、甲状腺功能及转氨酶正常,丙氨酸氨基转移酶为7.5 U/L,天冬氨酸氨基转移酶为13.7 U/L,碱性磷酸酶为133.9 U/L, γ -谷氨酰转氨酶为6.7 U/L,总胆汁酸为1.6 μ mol/L。患者历次胆红素数据见表1。2024年7月体检发现胆囊息肉,脾稍厚。2024年12月18日腹部超声示脾肋下不大,肋上厚约42.6 mm,长径约139.2 mm,脾内回声均匀,脾门静脉直径约6.9 mm。提示:(1)胆囊前壁强回声(胆固醇息肉或附壁结石),胆囊内少许淤积物;(2)脾大;(3)肝及双肾未见占位性病变。对本例患者产下的足月新生儿每日行经皮胆红素监测(表2),结果均在正常范围。委托天津恩吉思医学检验实验室对患者进行二代测序,通过遗传性肝病基因筛查,发现4个与患者相关的致病变异或可疑变异(表3);并进行一代桑格测序验证,发现染色体chr12:21375289溶质载体有机阴离子转运蛋白家族成员(solute carrier organic anion transporter family member, SLCO)1B1基因(SLCO1B1)上出现c.1738C>T纯合突变(图1);对SLCO1B3基因突变进行聚合酶链反应产物琼脂糖凝胶电泳验证,SLCO1B3基因5号内含子区域存在大片段插入突变LINE-1(图2)。

根据患者的临床表现、辅助检查及家族史,综合分析后诊断为罗托综合征。患者自幼出现皮肤、巩膜黄染,无瘙痒,前期以IBil升高为主,妊娠期间胆红素水平有所升高,并转以DBil升高为主;转氨酶、自身免疫性肝病抗体、肝炎检查未见异常,血常规未见异常,无胆道梗阻,可与肝损伤相关的其他肝病相鉴别。基因检测发现

SLCO1B1和SLCO1B3双基因纯合突变,进一步支持罗托综合征的诊断结果。此外,患者存在尿苷二磷酸葡萄糖醛酸转移酶1A1基因c.211G>A杂合突变,前期出现以IBil升高为主的混合型高胆红素血症,IBil/TBil比值曾波动于54.47%~57.30%,不符合经典罗托综合征表现,高度怀疑患者部分非胆红素升高由c.211G>A导致酶活性下降引起。患者劳累、饥饿及饮水少时黄疸加重,因吉尔伯特综合征较罗托综合征受应激因素影响波动明显,并且患者伴有单个杂合突变,考虑为吉尔伯特综合征携带者,但暂不考虑诊断可能。尼曼-匹克病C型细胞内胆固醇转运蛋白2基因突变可引起胆固醇和其他脂质在肝脏积累,造成肝细胞损伤、胆汁淤积,间接引起胆红素升高及肝脏肿大。但患者脾稍大、胆囊内少量淤积物仅为近1年出现,且此患者为杂合突变,故暂不考虑尼曼-匹克病。尼曼-匹克病发病较早且伴有神经精神症状,后续应注意监测患者神经精神变化。

2 讨论

罗托综合征是一种极为罕见的遗传性疾病^[1],其发病机制是位于12号染色体的双等位基因SLCO1B1、SLCO1B3同时突变,导致位于肝细胞窦膜上的有机阴离子转运多肽(organic anion transporter, OATP)1B1和OATP1B3功能缺陷^[2],进而引起肝脏摄取和储存缺陷^[3]。因此,罗托综合征以粪卟啉尿症和肝脏对多种诊断化合物的摄取显著减少为特征。

罗托综合征的发病机制可以解释其诊断特征^[4]:(1)阴离子诊断染料(如溴磺酞钠)血浆清除率降低,临床上表现为溴磺酞排泄试验肝摄取染料延迟,45 min滞留率可高达50%~60%,且在90 min后未出现双相峰^[1]。但由于此项检查特异性低且可能产生严重副作用,已不再用于临床试验。(2)阴离子胆汁闪烁显像放射性示踪剂(如^{99m}Tc-HIDA)对肝脏的可视化减少,表现为肝脏、

表1 患者历次胆红素数据
Table 1 Patient's historical bilirubin data

次数	妊娠	日期	TBil(μ mol/L)	DBil(μ mol/L)	IBil(μ mol/L)	DBil/TBil(%)
1	无	2021/09/10	95.01	41.10	53.91	43.26
2	无	2021/12/02	101.90	46.40	55.50	45.53
3	无	2022/07/11	74.70	31.90	42.80	42.70
4	无	2023/07/15	90.40	40.30	50.10	44.58
5	孕30周+5天	2024/10/23	120.13	61.64	58.49	51.31
6	孕38周+5天	2024/12/18	127.88	69.23	58.65	54.14
7	产后0周+4天	2024/12/25	119.25	67.36	51.89	56.93
8	产后6周+4天	2025/02/06	125.67	65.53	60.14	52.14

注:TBil,总胆红素;DBil,直接胆红素;IBil,间接胆红素。

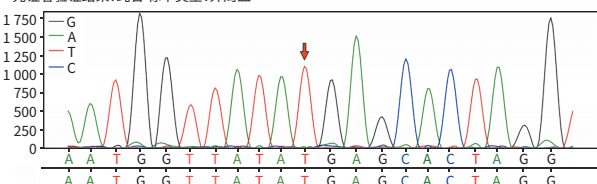
表2 新生儿 TcB 测定结果

Table 2 Results of neonatal transcutaneous bilirubin measurements

时间(h)	TcB(mg/dL)	时间(h)	TcB(mg/dL)
24 × 0+0	1.2	24 × 3+0	12.0
24 × 0+6	5.4	24 × 3+6	11.9
24 × 0+12	6.5	24 × 3+12	12.1
24 × 0+18	6.1	24 × 3+18	12.0
24 × 1+0	8.5	24 × 4+0	11.8
24 × 1+6	9.0	24 × 4+6	11.6
24 × 1+12	10.6	24 × 4+12	11.9
24 × 1+18	9.8	24 × 4+18	12.4
24 × 2+0	9.1	24 × 5+0	11.3
24 × 2+6	10.3	25 × 5+6	11.5
24 × 2+12	11.0	25 × 5+12	11.2
24 × 2+18	10.8	24 × 5+18	—

注:TcB, 经皮胆红素。

先证者验证结果: 纯合 标本类型: 外周血

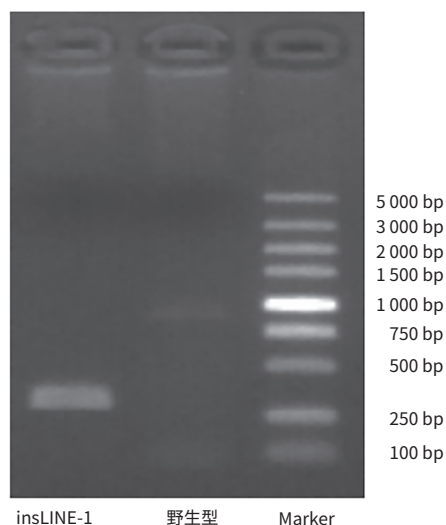


注: 验证位点为 SLC01B1 NM_006446.5: exon13: c.1738C>T: p.R580*, 染色体位置为 chr12: 21375289C>T。红色箭头为突变位点。

图1 桑格测序结果

Figure 1 Sanger sequencing results

先证者验证结果: 纯合 标本类型: 外周血



注: SLC01B3 基因 5 号内含子区域大片插入突变 L1 insertion; 染色体位置 chr12: 21014093-21014094。SLC01B3, 溶质载体有机阴离子转运蛋白家族成员 1B3 基因。

图2 聚合酶链反应产物琼脂糖凝胶电泳结果

Figure 2 Results of agarose gel electrophoresis of PCR products

胆管和胆囊均不显影^[5], 肝脏摄取缓慢, 心脏血池持续可视化, 肾脏排泄突出。(3) 尿粪卟啉(粪卟啉 I 和 III 可能是 OATP1B 的底物) 排泄增加, 24 h 尿粪卟啉水平上升 2~5 倍, 其中 I 型粪卟啉占总数的 65% 以上^[4]。

近年来, 基因检测技术的发展可为罗托综合征早期诊断提供依据, 早期行基因检测可与其他肝胆疾病进行有效区分, 以明确诊断, 从而帮助患者减轻焦虑, 避免不必要的检查及治疗。研究显示, 只有 SLC01B1 和 SLC01B3 两个等位基因完全缺乏才会导致罗托综合征, 概率仅为 1/10^[6], 单个基因缺乏不会引起黄疸。检索 2000 年 1 月—2025 年 1 月发表的中英文文献, 明确诊断为罗托综合征并行基因检测者共 19 例^[7-16], 其中男性 12 例, 发病年龄为出生后 3 天~13 岁。对患者病例资料进行回顾性分析, 发现患者均有皮肤、巩膜黄染 (19/19), 其中 2 例患者合并慢性乙型肝炎病毒感染。此外, 肝功能显示 84.2% (16/19) 的患者 DBil/TBil 为 53.1%~93.0%, 3 例患者 DBil/TBil 低于 50%, 分别为 48.4%、47.9% 和 19.3%。84.2% (16/19) 的患者提及曾行腹部超声检查, 其中 68.8% (11/16) 的患者腹部超声未见异常, 另 5 例分别表现为胆囊壁稍毛糙、胆囊壁毛糙胆囊结石、脂肪肝伴胆囊隆起样病变、肝脏回声轻度增加和左肾肾盂分离。21.1% (4/19) 的患者行肝脏活组织检查, 其中 2 例合并慢性乙型肝炎, 10.5% (2/19) 的患者行肝胆核素扫描均表现为肝脏、胆管和胆囊均不显影; 2 例患者行尿粪卟啉检测, 1 例表现为尿粪卟啉 I、III 升高, 1 例表现为尿粪总卟啉水平正常, 异构体 I 占总数的 86%, 为主导地位, 无患者行溴磺酞排泄试验。既往病例报道中, 患者基因检测的数据包括: 63.2% (12/19) 的患者如本例出现 SLC01B1 中 c.1738C>T 和 SLC01B3 中 5 号内含子区域大片插入^[7-12], 1 例出现 SLC01B1 中 c.1738C>T 和 SLC01B3 中外显子 4 缺失^[13], 1 例 SLC01B1 外显子和 SLC01B3 外显子纯合缺失^[14], 1 例 SLC01B1 中的 c.757C>T 与 SLC01B3 中的 c.1747+1G>A 相连, SLC01B1 中的 c.1738C>T 和 SLC01B3 中的 LINE-1 插入相连^[7], 1 例 SLC01B1 中的 c.757C>T、c.1622A>C 杂合突变, SLC01B3 中 c.1747+1G>A、LINE-1 插入杂合突变^[12], 1 例 SLC01B1 中的 c.757C>T 和 SLC01B3 中的 c.1747+1G>A 相连^[7], 1 例 SLC01B1 中的 c.1738C>T、c.1622A>C 纯合突变^[15], 仅有 1 例患者二代测序未检测到涉及罗托综合征的 SLC01B1 和 SLC01B3 基因序列, 最终通过肝胆核素扫描结果诊断罗托综合征^[16]。综合上述分析, 本病例患者与罗托综合征患者高度一致, 可诊断为罗托综合征。此患

表3 与受检者临床信息相关的致病变异或可疑变异

Table 3 Pathogenic or suspected variants associated with clinical information about the subject

基因(组)	染色体位置hg19	变异命名	人群频率	合子状态	ACMG分类	关联疾病
SLCO1B3	chr12:21014093-21014094	NM_019844 intron5 insLINE-1	—	纯合	致病	罗托型高胆红素血症(237450, DR)
SLCO1B1	chr12:21375289 C>T	NM_006446.5 exon13 c.1738C>T p.R580*	0.004 241 67	纯合	致病	罗托型高胆红素血症(237450, DR)
UGT1A1	chr2:234669144 G>A	NM_000463.3 exon1 c.211G>A p.G71R	0.153 8	杂合	疾病相关多态位点	家族性暂时新生儿高胆红素血症(237900, AD, AR)、克里格勒-纳贾尔综合征 I 型(218800, AR)、克里格勒-纳贾尔综合征 II 型(606785, AR)、吉尔伯特综合征(143500, AR)
NPC2	chr14:74947448 T>C	NM_006432.5 exon4 c.398A>G p.D133G	—	杂合	意义不明确	尼曼-匹克病 C2 型(607625, AR)

注:ACMG,美国医学遗传学与基因组学学会;SLCO1B3,溶质载体有机阴离子转运蛋白家族成员 1B3 基因;SLCO1B1,溶质载体有机阴离子转运蛋白家族成员 1B1 基因;UGT1A1,尿苷二磷酸葡萄糖醛酸转移酶 1A1 基因;NPC2,尼曼-匹克病 C 型细胞内胆固醇转运蛋白 2 基因;DR,双基因隐性遗传;AD,常染色体显性遗传;AR,常染色体隐性遗传。

者基因检测存在 c.211G>A 杂合突变,有研究证明, p. G71R 突变通常以纯合状态才能引起吉尔伯特综合征^[17];但也有研究报道,我国吉尔伯特综合征患者中其发生率接近 30%,且以杂合为主^[18],杂合的 p.Gly71Arg 变体可以将尿苷二磷酸葡萄糖醛酸转移酶活性降低至 30%~60%^[19],可以解释患者早期以 IBil 水平升高为主。由于吉尔伯特综合征和罗托综合征均为良性疾病,怀疑遗传性黄疸并不是肝脏活组织检查的指征,对强烈怀疑杜宾-约翰逊综合征/罗托综合征的患者,通常不需要进一步的诊断性评估^[4]。该患者罗托综合征诊断已明确,为避免对患者造成不必要的创伤,未再进一步行经皮肝脏活组织检查以排除吉尔伯特综合征。

微小的基因变异可能导致药物毒性的易感性增加,通过基因检测明确发病机制,可避免相关药物引起不良反应。结合本例患者的情况,根据其突变位点及生理机制,对妊娠/哺乳期女性用药和患者日常用药的注意事项及需警惕的具体药物剂量调整原则进行相应的总结,以期临床治疗提供相应依据。(1)明确 OATP1B1/OATP1B3 抑制剂及底物的分类。OATP1B1 和 OATP1B3 底物具有高度重叠性,参与大量药物代谢过程,可增加大剂量环孢菌素 A、阿利泊韦、抗癌剂、甲氨蝶呤等抗病毒药物以及他汀类药物^[20]的血浆和组织浓度,同时 SLCO1B1 变体是羟基甲基戊二酸酰辅酶 A 还原酶抑制剂不良反应(如肌病或横纹肌溶解症)的危险因素,特别 SLCO1B1 5219 T>C 基因变异是辛伐他汀相关肌病风险最重要的预测因子^[21]。此外,SLCO1B3 基因内含子

LINE-1 插入可导致个体肝脏对吡啶菁绿的摄取严重受损^[22],引起抗癌药物的耐药性。多种常用药物可作为其抑制剂或底物, OATP1B 底物包括普伐他汀、阿托伐他汀、辛伐他汀、瑞舒伐他汀、氟伐他汀、缬沙坦、利福平、格列本脲、依折麦布、甲氨蝶呤、紫杉醇、伊马替尼、地高辛和多西他赛,伊立替康代谢产物 SN-38,顺铂;抑制剂包括利福平、环孢素、克拉霉素、利托那韦、吉非罗齐和熊去氧胆酸^[23],因此,明确 OATP1B1/OATP1B3 抑制剂及底物的分类对临床用药具有重要意义。(2)避免使用导致胆红素从白蛋白中置换的药物,例如异丙酚、磺胺类药物、头孢曲松、氨苄西林、水杨酸盐和呋塞米,或被认为具有肝毒性的药物^[24]。(3)罗托综合征患者应用部分 OATP1B 抑制剂及底物时可根据患者情况考虑更低的药物剂量,特别是关注治疗指数窄可能会导致显著的临床结局的高风险药物,如利福平联合依折麦布给药会导致体内 OATP1B1 的额外抑制。Bouchghoul 等^[25]研究发现,在接受格列本脲治疗的妊娠糖尿病患者中, OATP1B3 遗传变异的女性与较高的低血糖风险和较低的格列本脲剂量相关。然而,部分药物仅增加结合胆红素的血浆浓度,而未见有其他肝损伤证据。因此,在应用此类药物时可据实际情况综合适时调整剂量。(4)肾功能受损患者的药物非肾清除率进一步降低,药物用量需更为慎重。Sun 等^[26]研究发现,尿毒症毒素的积累可以抑制有机阴离子转运蛋白;此外,在慢性肾功能衰竭大鼠的肝脏中,观察到 OATP1B 蛋白表达降低了 35%^[27]。目前暂无文献对 OATP1B 抑制剂及底物的具

体用量作出明确的指导,在多药方案中应考虑抑制剂/底物的重叠作用,情况也更为复杂,已有监管指导文件建议评估药物对OATP1B的抑制潜力。共轭卟啉Ⅰ被确立为OATP1B介导相互作用的一级生物标志物,其他内源性底物如共轭卟啉Ⅲ等具有相似性^[28]。未来可通过数据建模明确罗托综合征患者与抑制剂及底物的低、中、强相关性,从而精准预测用药剂量^[29]。

罗托综合征患者预后良好,当出现并发症、口服避孕药和怀孕时,可能会引发黄疸,但对母体或胎儿的预后无影响^[4],一般无需给予特殊治疗。本例新生儿出生后,每日行经皮胆红素监测,结果均在正常范围。目前未检索到罗托综合征患者妊娠相关的文献,可暂时参照遗传性高胆红素血症克里格勒-纳贾尔综合征患者的妊娠管理建议^[30],并对此进行相应调整,建议患者:(1)怀孕前讨论潜在问题和遗传咨询;(2)避免使用肝毒性药物,对于OATP1B1/3抑制剂及底物相关药物的用量可根据患者情况适量降低;(3)监测新生儿胆红素值;(4)产后避孕咨询时,需考虑激素避孕药经肝脏的代谢消除,会引起高胆红素血症恶化的风险。

罗托综合征是罕见的胆红素代谢障碍性疾病,随着基因检测技术的飞速发展,通过基因检测明确罗托综合征患者基因层面的变异,可以进一步明确其发病机制,及早发现并干预,帮助患者进行产前预防和给予用药指导。本例报告提示临床医生应加深对基因检测等新式手段的认识,对疑似罗托综合征患者尽早行基因检测以明确诊断,同时重视为患者提供个体化治疗方案,达到精准医疗的目标。

伦理学声明:本例报告已获得患者知情同意。

利益冲突声明:本文不存在任何利益冲突。

作者贡献声明:高立洁负责课题设计,资料收集和分析,撰写及修改论文;莫艳波负责资料收集和修改论文;梁笑楠负责修改论文;张晓岚负责拟定写作思路,指导撰写文章并最后定稿。

参考文献:

- [1] BAI J, ZHENG SJ, DUAN ZP. Clinical features and diagnosis of four common types of congenital hyperbilirubinemia[J]. J Clin Hepatol, 2019, 35(8): 1680-1683. DOI: 10.3969/j.issn.1001-5256.2019.08.005. 白洁, 郑素军, 段钟平. 4种常见先天性高胆红素血症的临床特征及诊断思路[J]. 临床肝胆病杂志, 2019, 35(8): 1680-1683. DOI: 10.3969/j.issn.1001-5256.2019.08.005.
- [2] LI W. Research progress in diagnosis of hereditary hyperbilirubinemia by gene sequencing[J]. J Med Inf, 2021, 34(16): 64-67. DOI: 10.3969/j.issn.1006-1959.2021.16.018. 李伟. 基因测序诊断遗传性高胆红素血症的研究进展[J]. 医学信息, 2021, 34(16): 64-67. DOI: 10.3969/j.issn.1006-1959.2021.16.018.
- [3] MEMON N, WEINBERGER BI, HEGYI T, et al. Inherited disorders of bilirubin clearance[J]. Pediatr Res, 2016, 79(3): 378-386. DOI: 10.1038/pr.2015.247.
- [4] MORAIS MB, MACHADO MV. Benign inheritable disorders of bilirubin metabolism manifested by conjugated hyperbilirubinemia-A narrative review[J]. United European Gastroenterol J, 2022, 10(7): 745-753. DOI: 10.1002/ueg2.12279.
- [5] LU J, LI W, LIU Y. Research advances in congenital non-hemolytic jaundice[J]. J Clin Hepatol, 2021, 37(1): 216-220. DOI: 10.3969/j.issn.1001-5256.2021.01.048. 鲁杰, 李武, 刘叶. 先天性非溶血性黄疸的研究进展[J]. 临床肝胆病杂志, 2021, 37(1): 216-220. DOI: 10.3969/j.issn.1001-5256.2021.01.048.
- [6] van de STEEG E, STRÁNECKÝ V, HARTMANNOVÁ H, et al. Complete OATP1B1 and OATP1B3 deficiency causes human Rotor syndrome by interrupting conjugated bilirubin reuptake into the liver[J]. J Clin Invest, 2012, 122(2): 519-528. DOI: 10.1172/JCI59526.
- [7] CHENG YY, CHANG KC, CHEN PL, et al. SLCO1B1 and SLCO1B3 genetic mutations in Taiwanese patients with Rotor syndrome[J]. J Formos Med Assoc, 2023, 122(7): 648-652. DOI: 10.1016/j.jfma.2023.03.003.
- [8] LIN LZ, WU QY, ZHANG JH, et al. A pedigree analysis of Rotor hyperbilirubinemia combined with hepatitis B virus infection in a SLCO1B1 and SLCO1B3 gene mutations patient[J]. Heliyon, 2024, 10(13): e33864. DOI: 10.1016/j.heliyon.2024.e33864.
- [9] WANG J. Analysis of 9 families with congenital nonhemolytic jaundice abstract[D]. Tianjin: Tianjin Medical University, 2021. DOI: 10.27366/d.cnki.gtyku.2021.001428. 王婧. 先天性非溶血性黄疸9例家系分析[D]. 天津: 天津医科大学, 2021. DOI: 10.27366/d.cnki.gtyku.2021.001428.
- [10] YE JW, TAN LM, YANG FX, et al. Analysis of clinical feature and SLCO1B1 and SLCO1B3 gene mutations in children with Rotor syndrome[J]. Guangzhou Med J, 2021, 52(6): 1-5. DOI: 10.3969/j.issn.1000-8535.2021.06.001. 叶家卫, 谭丽梅, 杨峰霞, 等. 儿童Rotor综合征临床特点及SLCO1B1和SLCO1B3基因突变分析[J]. 广州医药, 2021, 52(6): 1-5. DOI: 10.3969/j.issn.1000-8535.2021.06.001.
- [11] WANG DY, LI XB, LAI PJ, et al. Analysis of genetic variants in a case with Rotor syndrome[J]. Chin J Med Genet, 2021, 38(4): 359-362. DOI: 10.3760/cma.j.cn511374-20200131-00051. 王大燕, 李小兵, 赖盼建, 等. 一例Rotor综合征患儿的基因变异分析[J]. 中华医学遗传学杂志, 2021, 38(4): 359-362. DOI: 10.3760/cma.j.cn511374-20200131-00051.
- [12] TAN YF, OUYANG WX, JIANG T, et al. Clinical characteristics and genetic analysis of four children with Rotor syndrome[J]. Chin J Med Genet, 2024, 41(6): 715-719. DOI: 10.3760/cma.j.cn511374-20220520-00342. 谭艳芳, 欧阳文献, 姜涛, 等. Rotor综合征患儿4例的临床特征及遗传学分析[J]. 中华医学遗传学杂志, 2024, 41(6): 715-719. DOI: 10.3760/cma.j.cn511374-20220520-00342.
- [13] ZHANG ZH, ZHENG BX, LI M, et al. SLCO1B1 and SLCO1B3 gene mutations in a Chinese boy with Rotor syndrome: A case report[J]. Chin Hepatol, 2016, 21(7): 542-544, 605. DOI: 10.14000/j.cnki.issn.1008-1704.2016.07.006. 张志华, 郑必霞, 李玫, 等. 一例Rotor综合征SLCO1B1和SLCO1B3基因突变分析[J]. 肝脏, 2016, 21(7): 542-544, 605. DOI: 10.14000/j.cnki.issn.1008-1704.2016.07.006.
- [14] MORAIS M, COUVERT P, JÉRŮ I, et al. Rotor syndrome presenting as dubin-Johnson syndrome[J]. Case Rep Gastroenterol, 2022, 16(2): 452-455. DOI: 10.1159/000525517.
- [15] ZENG XY, ZHANG T, SUN KW, et al. Rotor syndrome combined with HBSAg carriers: One case report[J]. Chin J Gastroenterol Hepatol, 2016, 25(4): 446-447. DOI: 10.3969/j.issn.1006-5709.2016.04.024.

- 曾祥源, 张涛, 孙克伟, 等. Rotor综合征合并HBsAg携带者1例报道[J]. 胃肠病学和肝病杂志, 2016, 25(4): 446-447. DOI: 10.3969/j.issn.1006-5709.2016.04.024.
- [16] DIMOPOULOU D, LYRA V, DIMOPOULOU A, et al. Is hepatobiliary scintigraphy sufficient to diagnose rotor syndrome in a 3-year-old boy? [J]. J Nucl Med Technol, 2021, 49(2): 193-194. DOI: 10.2967/jnmt.120.257618.
- [17] LI J, DENG CJ, HE SL, et al. Clinical characteristics and polymorphism of UGT1A1 gene in 53 cases of congenital hyperbilirubinemia in Yunnan [J]. J Kunming Med Univ, 2024, 45(5): 136-143. DOI: 10.12259/j.issn.2095-610X.S20240521.
- 李娟, 邓成俊, 何舒丽, 等. 云南地区53例先天性高胆红素血症临床特征及UGT1A1基因多态性分析[J]. 昆明医科大学学报, 2024, 45(5): 136-143. DOI: 10.12259/j.issn.2095-610X.S20240521.
- [18] ZHANG M. Diagnostic value of UGT1A1 in Gilbert syndrome [D]. Wuhan: Huazhong University of Science and Technology, 2019. DOI: 10.27157/d.cnki.ghzku.2019.002956.
- 张梦. UGT1A1基因检测在Gilbert综合征中的诊断价值分析[D]. 武汉: 华中科技大学, 2019. DOI: 10.27157/d.cnki.ghzku.2019.002956.
- [19] GEBERHIWOT T, MORO A, DARDIS A, et al. Consensus clinical management guidelines for Niemann-Pick disease type C [J]. Orphanet J Rare Dis, 2018, 13(1): 50. DOI: 10.1186/s13023-018-0785-7.
- [20] ERLINGER S, ARIAS IM, DHUMEAU D. Inherited disorders of bilirubin transport and conjugation: New insights into molecular mechanisms and consequences [J]. Gastroenterology, 2014, 146(7): 1625-1638. DOI: 10.1053/j.gastro.2014.03.047.
- [21] YEE SW, HALDAR T, KVALE M, et al. SLCO1B1 functional variants and statin-induced myopathy in people with recent genealogical ancestors from Africa: A population-based real-world study [J]. medRxiv, 2023. DOI: 10.1101/2023.12.02.23299324. [Preprint]
- [22] KAGAWA T, ADACHI Y, HASHIMOTO N, et al. Loss of organic anion transporting polypeptide 1B3 function causes marked delay in indocyanine green clearance without any clinical symptoms [J]. Hepatology, 2017, 65(3): 1065-1068. DOI: 10.1002/hep.28950.
- [23] KIM YG, SUNG H, SHIN HS, et al. Intronic LINE-1 insertion in SLCO1B3 as a highly prevalent cause of rotor syndrome in East Asian population [J]. J Hum Genet, 2022, 67(2): 71-77. DOI: 10.1038/s10038-021-00967-1.
- [24] CHAUBAL AN, PATEL R, CHOKSI D, et al. Management of pregnancy in Crigler Najjar syndrome type 2 [J]. World J Hepatol, 2016, 8(11): 530-532. DOI: 10.4254/wjh.v8.i11.530.
- [25] BOUCHGHOUL H, BOUYER J, SENAT MV, et al. Hypoglycemia and glycemic control with glyburide in women with gestational diabetes and genetic variants of cytochrome P450 2C9 and/or OATP1B3 [J]. Clin Pharmacol Ther, 2021, 110(1): 141-148. DOI: 10.1002/cpt.2142.
- [26] SUN H, FRASSETTO L, BENET LZ. Effects of renal failure on drug transport and metabolism [J]. Pharmacol Ther, 2006, 109(1-2): 1-11. DOI: 10.1016/j.pharmthera.2005.05.010.
- [27] NAUD J, MICHAUD J, LEBLOND FA, et al. Effects of chronic renal failure on liver drug transporters [J]. Drug Metab Dispos, 2008, 36(1): 124-128. DOI: 10.1124/dmd.107.018192.
- [28] KUNZE A, EDIAGE EN, DILLEN L, et al. Clinical investigation of coproporphyrins as sensitive biomarkers to predict mild to strong OATP1B-mediated drug-drug interactions [J]. Clin Pharmacokinet, 2018, 57(12): 1559-1570. DOI: 10.1007/s40262-018-0648-3.
- [29] UJIHARA Y, TAN SPF, SCOTCHER D, et al. Genotype, ethnicity, and drug-drug interaction modeling as means of verifying transporter biomarker PBPK model: The coproporphyrin-I story [J]. CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol, 2025, 14(5): 941-953. DOI: 10.1002/psp4.70008.
- [30] PAUL WILSON JH, SINAASAPPEL M, LOTGERING FK, et al. Recommendations for pregnancies in patients with crigler-najjar syndrome [J]. JIMD Rep, 2013, 7: 59-62. DOI: 10.1007/8904_2012_142.

收稿日期: 2025-07-02; 录用日期: 2025-08-25

本文编辑: 林姣

引证本文: GAO LJ, MO YB, LIANG XN, et al. Rotor syndrome in pregnancy: A case report [J]. J Clin Hepatol, 2026, 42(3): 655-660.

高立洁, 莫艳波, 梁笑楠, 等. 妊娠合并罗托综合征1例报告 [J]. 临床肝胆病杂志, 2026, 42(3): 655-660.

读者·作者·编者

《临床肝胆病杂志》对形态学图片的质量和制作要求

形态学图片是医学研究论文结果部分的重要内容,是论证研究成果最直观的论据。常见的形态学图片包括:大体标本、显微结构、超微结构、免疫荧光显色、免疫组化观察等。本刊作者投稿所提供的形态学图片须符合以下要求:

- (1) 图像须清晰、完整且具有代表性,颜色无误。必要时可添加相关提示或特指符号(如箭头等)。
- (2) 须配有简洁、直观的图注作形态学描述。显微镜图像应注明染色方法和实际放大倍数。
- (3) 大体标本图片中应有标尺。数码照片的放大率应有比例尺标注。
- (4) 图像文件分辨率应在300 dpi以上,文件格式为tif。