

· 综述 ·

DOI: 10.12449/JCH250428

进行性家族性肝内胆汁淤积症的基因分型及治疗进展

刘怡静, 周 方

郑州大学附属儿童医院(河南省儿童医院, 郑州儿童医院)消化科, 郑州 450053

通信作者: 周方, zhoufang_78@126.com (ORCID: 0000-0003-0722-4253)

摘要: 进行性家族性肝内胆汁淤积症(PFIC)是一组罕见的常染色体隐性遗传病。近年来,随着分子生物学发展,不断有新的致病基因被发现,根据在线人类孟德尔遗传数据库,基因分型目前分为12型。PFIC主要表现为黄疸、瘙痒、生长发育迟缓及脂溶性维生素吸收不良等,一些变异型迅速进展为肝纤维化、肝硬化、肝衰竭,甚至肝癌。不同类型PFIC临床表现和治疗策略不尽相同,基因检测有助于实现早期识别及诊断。本文就PFIC基因分型、临床特征和治疗进展进行综述。

关键词: 胆汁淤积, 肝内; 基因型; 治疗学

基金项目: 河南省医学科技攻关省部共建重点计划项目(SBGJ202002125); 河南省科技攻关计划项目(232102311124)

Advances in genotyping and treatment of progressive familial intrahepatic cholestasis

LIU Yijing, ZHOU Fang

Department of Digestion, Children's Hospital Affiliated to Zhengzhou University, Henan Children's Hospital, Zhengzhou Children's Hospital, Zhengzhou 450053, China

Corresponding author: ZHOU Fang, zhoufang_78@126.com (ORCID: 0000-0003-0722-4253)

Abstract: Progressive family intrahepatic cholestasis (PFIC) is a rare group of autosomal recessive disorders. In recent years, with the development of molecular biology, new pathogenic genes have been constantly identified, and PFIC is currently categorized into 12 genotypes based on the OMIM database. The main manifestations of PFIC include jaundice, pruritus, growth retardation, and malabsorption of fat-soluble vitamins, and some variants can rapidly progress to liver fibrosis, liver cirrhosis, liver failure, and even liver cancer. Different types of PFIC have different clinical manifestations and treatment strategies, and genetic testing can help to achieve early identification and diagnosis. This article reviews the latest advances in the genotyping, clinical features, and treatment of PFIC.

Key words: Cholestasis, Intrahepatic; Genotype; Therapeutics

Research funding: Key Medical Science and Technology Project of Henan Province (SBGJ202002125); Henan Provincial Science and Technology Plan Project (232102311124)

进行性家族性肝内胆汁淤积症(progressive familial intrahepatic cholestasis, PFIC)是一类罕见的常染色体隐性遗传性疾病,某些基因缺陷导致胆汁合成和运输受损引起肝内胆汁淤积,发病率为1/10万~1/5万,多在新生儿期或1岁以内发病,男女发病率无差异。临床上主要表现为黄疸,伴有瘙痒、脂溶性维生素吸收不良及不同程度的生长发育障碍,可快速进展为肝硬化及肝衰

竭^[1]。若未进行手术或肝移植,仅有50% PFIC患者能存活至10岁^[2],早期诊断及治疗可能改善预后。根据致病基因不同,临床上常见的基因分型为PFIC 1~5型及10型。近年来新的致病基因陆续被鉴定出来,6~9型及11~12型逐渐被发现及报道。本文将从基因分型、临床特征和治疗进展方面对PFIC进行综述,以期对临床早期识别、合理诊疗提供思路。

1 PFIC 基因分型及临床特点

依据在线人类孟德尔遗传数据库,目前PFIC分为1~12型,除常见的ATP8B1、ABCB11、ABCB4、TJP2、NR1H4及MYO5B基因突变导致的PFIC外,由SLC51A、USP53、KIF12、ZFYVE19、SEMA7A及VPS33B基因突变引起的罕见PFIC也纳入本文。PFIC 1~12基因分型及实验室特点见表1。

1.1 PFIC-1 PFIC-1是由位于染色体18q21的ATP8B1基因(602397)突变引起,其编码的肝内胆汁淤积相关蛋白1(familial intrahepatic cholestasis 1, FIC1)表达缺陷。FIC1是一种位于肝细胞毛细胆管膜表面的脂质翻转酶,介导磷脂酰丝氨酸从细胞外膜向内膜转移,维持毛细胆管内膜氨基磷脂浓度,保护肝细胞免受高浓度胆盐的影响^[3]。根据Paulusma等^[4]构建的小鼠模型证明,FIC1活性下降,导致毛细胆管膜丧失磷脂正常的不对称分布状态,对疏水性胆盐的抵抗力降低,从而引起胆汁淤积。PFIC-1患者通常在出生后几个月内出现黄疸,伴明显瘙

痒及进行性的肝内胆汁淤积,血清胆汁酸及胆红素升高,而GGT正常,与严重肝内胆汁淤积表现不一致。由于FIC1在胰胆管细胞、肠上皮细胞和腺泡细胞均有表达,患者在疾病过程中通常会出现复发性胰腺炎、腹泻、感音神经性听力损失、慢性咳嗽、甲状腺功能低下及生长发育迟缓等^[5]。肝脏组织病理表现为肝细胞及胆小管内胆汁淤积、汇管区炎症、纤维化等。

1.2 PFIC-2 位于染色体2q31的ABCB11基因(603201)突变引起PFIC-2。该基因编码的胆盐输出泵(bile salt export pump, BSEP)是肝细胞毛细胆管膜上的胆盐转运蛋白及分泌胆汁酸的运载体,可以逆浓度差转运蛋白,将胆盐从肝细胞中主动转运到胆小管中。BSEP蛋白表达水平下降或功能损害会影响胆盐的分泌和形成,导致胆汁淤积。PFIC-2患者通常于生后数月内出现黄疸、瘙痒,胆汁酸和转氨酶升高,而GGT水平正常,还会表现维生素D及维生素K缺乏或胆石症的早期迹象。与PFIC-1相比,PFIC-2进展更快,胆汁酸、转氨酶和AFP可能更高。与其他类型PFIC不同的是,PFIC-2发生肝细胞癌

表1 PFIC 基因分型及实验室特点

Table 1 Genotype and laboratory profile of the various types of progressive familial intrahepatic cholestasis

分型	基因座/基因/蛋白	GGT	DBil	TBA	AFP	ALT/AST	病理特点
PFIC-1	18q21/ATP8B1/FIC1	正常	高	高	正常	轻度升高	肝细胞及胆小管胆汁淤积,汇管区炎症,门静脉和小叶周围纤维化,小结节性肝硬化
PFIC-2	2q31/ABCB11/BSEP	正常	高	极高	高	中度升高	毛细胆管内胆汁淤积及小叶/门静脉纤维化,巨细胞炎症,严重的肝细胞坏死
PFIC-3	7q21/ABCB4/MDR3	升高	高	高	正常	轻度升高	门静脉炎症及门静脉纤维化,胆汁淤积,胆管增生
PFIC-4	9q21/TJP2/ZO-2	正常	高	高	正常或并发HCC时升高	高	胆汁淤积及小叶/门静脉纤维化,巨细胞炎症,肝细胞坏死和肝硬化
PFIC-5	12q23/NR1H4/FXR	正常	高	高	高	中度升高	胆汁淤积及小叶/门静脉纤维化,巨细胞炎症,胆管增生和肝硬化
PFIC-6	3q29/SLC51A/OST α	升高	高	正常	未报道	中度升高	小叶结构变形,早期肝硬化伴门静脉和门静脉周围纤维化,胆汁淤积及胆管增生
PFIC-7	4q26/USP53/USP53	正常	高	高	未报道	高	肝小叶紊乱及小叶内胆汁淤积,巨细胞炎症,汇管区纤维化
PFIC-8	9q32/KIF12/KIF12	升高	高	高	高	高	胆汁淤积及胆管增生,肝纤维化及肝硬化
PFIC-9	15q15/ZFYVE19/ZFYVE19	升高	高	高	未报道	高	小结节性肝硬化、胆汁淤积伴胆管板畸形,门静脉增宽伴纤维化,胆管增生及胆管纤维化性闭塞
PFIC-10	18q21/MYO5B/Myosin Vb	正常	高	高	正常	轻或中度升高	胆汁淤积、小叶/门静脉纤维化、胆管增生伴局灶性巨细胞炎症
PFIC-11	15q24/SEMA7A/SEMA7A	正常	正常	高	未报道	高	未见报道
PFIC-12	15q26/VPS33B/VPS33B	正常	高	轻度升高	正常	高	肝细胞及小胆管胆汁淤积,巨细胞炎症

(hepatocellular carcinoma, HCC)的风险较高^[3,6]。肝脏组织学表现为毛细胆管内胆汁淤积、严重肝细胞坏死、巨细胞性肝炎、小叶炎症和纤维化等^[7]。

van Wessel等^[8]研究纳入264例ABCB11纯合或复合杂合突变患者,根据基因计算机模拟分析和编码蛋白体外功能分析,按基因型严重程度分为BSEP1(至少具有c.1445A>G; p.D482G或c.890A>G; p.E297G其中之一变异)、BSEP2(至少1个错义突变,除外p.D482G及p.E297G)和BSEP3(突变导致编码蛋白功能完全丧失)3组,结果发现,患者的肝脏长期存活时间随着基因型严重程度的增加而降低,中位年龄从BSEP1的20.4岁降低到BSEP2的7岁和BSEP3的3.5岁;HCC的发病率随着基因型严重程度的增加而增加,从BSEP1的4%增加到BSEP2的7%和BSEP3的34%。因此,明确BSEP蛋白功能异常程度的具体基因型,可以预测患者肝脏长期存活时间及发展成HCC的风险,为临床治疗措施的早期选择及预后判断提供重要依据。

1.3 PFIC-3 PFIC-3由位于染色体7q21的ABCB4基因(171060)纯合或复合杂合突变引起,发病机制与ABCB4编码的多药耐药蛋白(multidrug resistance protein, MDR)3功能缺失相关。MDR3是肝细胞毛细胆管膜的磷脂输出泵,将磷脂从肝细胞转运到胆管,是磷脂分泌的限速步骤^[9]。正常情况下,肝细胞合成的磷脂通过MDR3转运到胆汁中,与胆盐共同形成微粒,使胆盐亲水性增加,减轻胆盐的去垢作用,保护胆管细胞免受胆盐的毒性损伤。ABCB4基因突变导致MDR3功能降低或缺乏时,胆汁中磷脂减少或缺乏,游离胆盐损伤胆管细胞,出现胆汁淤积。与PFIC-2不同的是,PFIC-3进程较缓,甚至可延续至成人发病,黄疸程度通常不重,可伴发胆石症、肝肿大、生长迟缓和白陶土样便;血清GGT水平显著升高,胆汁酸升高。肝脏组织学显示:汇管区纤维化和小胆管增生,可进展为肝小叶紊乱、胆汁淤积及胆汁性肝硬化^[9];免疫组化常可发现肝细胞毛细胆管膜上MDR3表达减少或缺失。

1.4 PFIC-4 TJP2基因(607709)位于染色体9q21,编码紧密连接蛋白(zona occludens-2, ZO-2),其突变可引起PFIC-4。ZO-2可通过连接跨膜紧密连接蛋白(claudins)与肌动蛋白骨架,参与维持细胞间黏附作用。Claudins包括claudin-1(CLDN1)和claudin-2(CLDN2)两种类型,均定位于胆管膜^[10]。在TJP2突变中,CLDN1无法定位到胆管膜,导致胆管膜完整性降低,有毒胆汁酸通过细胞旁间隙回流到肝细胞,导致肝细胞损伤和胆汁淤

积^[11]。PFIC-4患者通常发病较早,肝内胆汁淤积严重,GGT水平正常。因ZO-2还参与听觉毛细胞的存活和听力功能的维持,因此患者还可出现耳聋的临床表现^[12]。与PFIC-1相似,PFIC-4在儿童早期发生HCC风险较高,应密切监测病情变化并进行早期肝移植^[13]。肝脏组织学检查显示肝细胞内胆汁淤积和少量巨细胞,免疫组化可见TJP2表达缺失,电镜可见紧密连接异常^[14]。

1.5 PFIC-5 PFIC-5在2016年首次报道,由位于染色体12q23上编码法尼醇受体(farnesoid X receptor, FXR)的NR1H4基因(603826)突变引起。FXR是维持体内胆汁酸稳态最重要的核受体蛋白,可以激活反馈抑制胆汁酸从头合成的限速酶,促进胆汁酸向小肠分泌。在药物损伤、炎症及肝脏脂肪变性等疾病状态下,FXR激活并在转录、翻译水平调控BSEP、MDR3及MDR2的表达以减轻肝脏损害^[15]。FXR还可通过诱导小肠成纤维细胞生长因子19表达,抑制胆汁酸在肝脏的合成^[16]。PFIC-5表现为严重的新生儿期胆汁淤积,其特征包括转氨酶及AFP升高、GGT正常和不依赖维生素K的凝血功能障碍^[17]。肝脏病理表现为肝细胞巨细胞改变、小叶内胆汁淤积及胆管增生,可进展至肝纤维化及肝硬化等组织学表现;免疫组化可见BSEP及FXR表达缺失。由于PFIC-5进展迅速,若不进行肝移植,可致肝衰竭,甚至死亡。

1.6 PFIC-6 位于染色体3q29编码有机溶质转运体 α (organic solute transporter alpha-alpha, OST α)的SLC51A基因(612084)突变引起PFIC-6,2020年由Gao等^[18]首次报道。OST α 定位于肝细胞、胆管细胞、肠上皮细胞及肾小管上皮细胞的基底膜,与亚单位OST β 形成异源二聚体转运蛋白OST α/β ,在胆汁酸跨上皮细胞基底膜转运中起着关键作用,是胆汁酸肠肝循环中的重要转运体,其表达缺陷导致胆汁淤积^[18-19]。临床特征表现为淤胆性黄疸、肝纤维化及先天性腹泻,血清转氨酶和GGT升高,而胆汁酸正常。肝活检显示小叶结构变形、早期肝硬化伴门静脉和门静脉周围纤维化、肝细胞淤胆,门静脉区显示轻微的淋巴细胞炎症及胆管增生。

1.7 PFIC-7 PFIC-7是由染色体4q26上USP53基因(617431)突变引起的常染色体隐性遗传病。近年来研究发现,USP53与TJP2共定位并相互作用,USP53缺陷相关临床症状、组织学以及超微结构特征与TJP2缺陷高度相似^[20-21],因此USP53突变可能通过影响细胞间的紧密连接结构而引起肝脏和听力损伤。与PFIC-4一样,PFIC-7有胆汁淤积及耳聋的表现,GGT正常。肝脏病理表现为光镜下肝小叶紊乱及小叶内胆汁淤积,肝细胞巨

细胞改变,汇管区纤维化;电镜下肝细胞间紧密连接结构变深变长;免疫组化可见TJP2和CLDN1定位异常,表达减少^[21]。在我国的一项研究中,7例USP53基因突变患儿临床症状相对较轻,2例患儿出现了听力障碍,转氨酶升高、黄疸及瘙痒症状通过口服熊去氧胆酸和消胆胺等药物得到有效缓解和控制,目前尚无1例患儿需要肝移植^[21]。鉴于TJP2突变发生HCC的高风险性,故应关注PFIC-7患儿肝组织癌变倾向。

1.8 PFIC-8 位于9q32染色体的KIF12基因(611278)突变导致其编码的驱动蛋白家族成员12(kinesin family member 12, KIF12)功能受损引起PFIC-8。KIF12是微管相关驱动蛋白超家族一员,在细胞内转运和细胞分裂中起重要作用,KIF12突变导致肝细胞极性改变而引起胆汁淤积^[22]。PFIC-8目前仅有9个家系13例患者报道^[22-24],临床特征为在婴儿期出现胆汁淤积和高GGT,可进展为肝纤维化、肝硬化、硬化性胆管炎及门静脉高压等。肝脏病理表现为胆汁淤积及胆管增生、肝纤维化及肝硬化。Stalke等^[22]报告了来自4组家庭的6例PFIC-8患儿,最小发病年龄4周,5例出现了进行性肝硬化,1例出现了脑出血,2例存在胰腺脂肪浸润,2例进行肝移植。

1.9 PFIC-9 PFIC-9于2021年首次报道,由位于染色体15q15的ZFYVE19基因(619635)突变引起^[25]。ZFYVE19缺陷是一种“条件性”纤毛病,“条件性”是指具有遗传基础但需要外部条件才会致病的一类疾病。纤毛与细胞膜结合并突出于细胞表面,有重要的运动和感知功能。在肝脏中,纤毛表达于胆管细胞,起机械、化学和渗透传感器的作用,并对胆汁流量或成分的变化作出反应,触发信号通路,刺激胆管细胞分泌或吸收液体。ZFYVE19基因突变影响纤毛形成,导致门静脉的发育不全及门静脉纤维化,但此基因突变增加胆管细胞对损伤的易感性的机制目前尚不清楚^[25]。PFIC-9临床特征为在婴儿或儿童早期出现高GGT胆汁淤积症、先天性肝纤维化、硬化性胆管炎、肝脾肿大及门静脉高压等^[25-26]。有学者认为,虽然目前PFIC-9患者中未见有肝外表现,但随着疾病进展及研究深入,表型将扩展到肝胆以外的器官和系统。此外,鉴于体外研究发现ZFYVE19敲除后发生异常的染色体分离和DNA损伤,考虑突变可能增加恶性肿瘤风险^[27]。肝活检显示小结节性肝硬化、胆管板畸形、胆汁淤积、门静脉增宽伴纤维化、胆管增生及胆管纤维化性闭塞等。

1.10 PFIC-10 PFIC-10由位于染色体18q21的MYO5B基因(606540)突变引起。MYO5B基因编码的肌球蛋白

Vb(Myosin Vb)主要由Motor、IQ、Coiled Coil及Globular tail四个功能结构域组成,在肝细胞、肠上皮细胞及呼吸道上皮细胞中广泛表达,与RAB家族蛋白相互作用,参与质膜回收、胞吞作用和上皮细胞极化^[26,28]。在肝细胞中,MYO5B和RAB11A相互作用可促进ABC转运蛋白(包括BSEP)正常转运胆汁酸至小管膜,其功能缺陷使肝细胞毛细胆管面失去正常的结构,影响BSEP正确定位,进而导致胆汁淤积。既往曾认为MYO5B是一种严重致死性的先天性腹泻——微绒毛包涵体病(microvillus inclusion disease, MVID)的致病基因,2017年首次报道MYO5B缺陷引起低GGT胆汁淤积症^[29]。PFIC-10患者常在2岁以内出现黄疸、瘙痒、肝肿大,血清胆红素、胆汁酸及转氨酶升高,GGT正常,其中很少有患者出现腹泻症状,即使表现出微绒毛包涵病的内镜特征,MVID往往也是暂时性的。肝脏病理表现为肝细胞及毛细胆管胆汁淤积,轻度纤维化和肝细胞巨细胞样变,电镜下可见毛细胆管微绒毛消失;免疫组化显示BSEP表达减少或定位异常^[30]。

MVID和PFIC-10虽均为MYO5B基因突变引起,经更深入的基因型-表型关系分析发现:(1)双等位无功能变异(包括无义、框移及经典剪切突变)仅见于MVID,患者以顽固性水泻为主要表现,无胆汁淤积相关记录;(2)PFIC-10患者至少携带一个预测保留Rab11A结合能力的突变;(3)MYO5B缺陷患者肠道症状严重程度与其携带的无功能变异个数呈正相关,PFIC-10患者胆汁淤积严重程度与无功能变异也具有相关性,携带无功能变异患者更倾向于表现为持续性胆汁淤积;(4)携带错义/非框移变异定位于MYO5B蛋白非Motor区,尤其是位于IQ区的患者更可能表现为单纯低GGT胆汁淤积^[31]。有关基因型及表型关系的研究对于预测患者临床表现以及指导MYO5B蛋白各结构域的功能研究具有重要意义。

1.11 PFIC-11 PFIC-11于2021年首次报道^[32],由位于15q24的SEMA7A基因(607961)纯合突变引起。信号蛋白7A(semaphorin 7A, SEMA7A)是目前唯一的糖基磷脂酰肌醇锚定信号蛋白,在肝、肠、肺、骨和脑多种组织中表达,对轴突生长、免疫细胞活化、肺纤维化、癌转移及其他生物学进程至关重要。SEMA7A突变可通过减少BSEP和MDR2的表达来干扰胆汁酸运输,导致PFIC的发生^[32]。临床表现为高胆汁酸血症伴肝损伤,TBA、ALT及AST升高,而GGT、ALP及胆红素均处于正常水平。还有研究显示,SEMA7A突变与人类骨密度降低和卡尔

曼综合征相关^[33]。因此,在随访过程中应该注意骨密度、性腺功能和嗅觉的定期复查。

1.12 PFIC-12 染色体15q26上VPS33B基因(608552)突变引起PFIC-12。VPS33B基因编码的VPS33B蛋白与可溶性N-乙基马来酰亚胺敏感因子附着蛋白受体复合物结合,介导囊泡与细胞器膜及细胞膜之间的锚定、融合等过程,参与囊泡的转运,在细胞内蛋白的运输中起着重要作用^[34]。VPS33B基因缺陷时,肝细胞膜上的蛋白质随机分布于细胞内小囊泡中,基底外侧膜极性丧失,导致胆汁酸、结合胆红素、胆固醇和其他物质流入血液而不是胆管,从而出现胆汁淤积^[35]。临床特点为新生儿期起病的黄疸、高结合胆红素血症,并伴有严重的瘙痒及转氨酶轻度升高,但GGT正常。肝组织病理特征为肝细胞及小胆管胆汁淤积和巨细胞形成^[36]。另外,VPS33B基因突变还与关节挛缩、肾功能不全和胆汁淤积综合征发病相关。因此,对于目前仅存在孤立性胆汁淤积的PFIC-12患者,在随访过程中应密切关注关节和肾脏变化。

2 PFIC治疗进展

PFIC的治疗具有挑战性,目前尚无针对PFIC特异性药物,降低这类患者的血清胆汁酸浓度,减轻他们的瘙痒症状,预防肝病的进展,并提高生活质量是目前主要的治疗策略。PFIC基因分型不同,其治疗及预后也有所差异。PFIC-1~12型临床特点、治疗及预后见表2。

2.1 营养支持治疗 支持性治疗的重点是改善营养缺乏和管理终末期肝病的并发症,患者应接受热量、脂肪和维生素补充等治疗措施。由于脂溶性维生素吸收障碍,PFIC患者会出现骨质疏松、凝血障碍等,因此需补充维生素A、D、E、K等。脂肪吸收障碍会导致热量摄入不足及生长发育迟缓,中链甘油三酯的吸收不依赖于胆盐,不需要重新酯化,可经门静脉直接吸收,推荐选用含中链甘油三酯30%~50%的配方供能来促进能量平衡。

2.2 药物治疗

2.2.1 UDCA UDCA是一种无毒的亲水胆酸,能竞争性地抑制毒性内源性胆酸在回肠的吸收,减少毒性物质的重吸收,且可以诱导BSEP和MDR3的表达,缓解胆汁淤积对肝脏的损伤,目前推荐剂量为 $10\sim 30\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$ ^[37-39]。研究报道,UDCA治疗可使三分之一的PFIC-2儿童瘙痒症完全缓解^[40],可以逆转MDR3缺乏引起的肝纤维化^[41]。

2.2.2 考来烯胺 考来烯胺即消胆胺,是一种阴离子交换树脂,在肠道内与胆汁酸结合形成不溶性化合物阻止其重吸收,可减低胆汁酸肠肝循环,促进胆汁清除,从而降低血清胆汁酸水平,减轻瘙痒。常规治疗剂量为 $0.25\sim 0.50\text{ g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$,最大剂量为 16 g/d ,推荐至少餐前1h或餐后4~6h服用^[42]。不良反应表现为恶心、呕吐、便秘、腹泻、酸中毒及脂溶性维生素吸收不良等,给药时应注意脂溶性维生素的补充。与其他药物联合使用时(如UDCA等),因会影响其他药物的吸收,需间隔至少4h服用^[9]。

2.2.3 利福平 作为孕烷X受体激动剂,利福平在转录水平降低人肝源性细胞系中自分泌运动因子(autotaxin, ATX)表达,抑制瘙痒神经元激活剂溶血磷脂酸合成,达到强烈止痒作用^[43];同时,利福平作为肝肠解毒关键酶和MDR2的强效诱导剂,促进胆汁酸排泄,用于利胆退黄及缓解瘙痒的二线治疗。治疗初始剂量为 $5\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$,根据临床反应,可分次增加剂量,最大剂量 600 mg/d 。利福平应用后患者尿色变红,还可出现中毒性肾损害、肝毒性,偶有溶血发生,用药期间必须密切监测肝肾生化指标^[42,44]。

2.2.4 纳曲酮 内源性阿片肽被广泛认为可介导胆汁淤积性瘙痒,纳曲酮是阿片类受体拮抗剂,是目前治疗胆汁淤积性瘙痒的三线用药。建议从小剂量($0.25\sim 5\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$)开始使用,每3~7d增加1次,最大剂量 50 mg/d ,以免引起类似麻醉药的戒断作用,少数患者可有恶心、呕吐、轻度疼痛等副作用^[39,44]。

2.2.5 舍曲林 舍曲林是一种选择性5-羟色胺再摄取抑制剂,可改变与5-羟色胺有关的瘙痒通路。推荐剂量为成人 $75\sim 100\text{ mg/d}$,儿童 $2.2\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$,一般认为舍曲林的不良反应均可耐受,包括头晕、失眠、恶心和胃肠道症状^[9]。

2.2.6 4-PBA 4-PBA是一种分子伴侣,可稳定由错义突变导致的蛋白质异常折叠,促进某些错义突变在体外细胞蛋白表达。Hasegawa等^[45]研究发现,4-PBA可明显改善PFIC-1型患儿的瘙痒症状。对于PFIC-2患儿,4-PBA可改善其肝功能指标及瘙痒症状,肝组织病理也有一定恢复^[46-47]。4-PBA推荐剂量 $500\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$,有颗粒制剂,尤其适用于不能吞咽药片的婴幼儿,但该药口感差,年长患儿可能难以长期坚持服用^[9,48]。4-PBA和利福平联用时可导致肝毒性,故需监测肝功能变化。

2.2.7 其他药物 FXR激动剂OCA可减少胆汁酸合成,调节胆汁酸动态平衡及减少胆汁酸肠肝循环,同时可促进

表2 各型PFIC临床特征、治疗及预后

Table 2 Clinical characteristics, treatment and outcome of the various types of progressive familial intrahepatic cholestasis

分型	临床特征	肝外特征	治疗	预后
PFIC-1	起病早,黄疸/瘙痒,肝脾肿大、生长迟缓,可导致肝硬化和终末期肝病	复发性胰腺炎、腹泻、感觉神经性听力损失、慢性咳嗽、甲状腺功能低下	药物:UDCA、利福平、消胆胺、IBAT抑制剂; 手术:BD、肝移植	胆汁分流术对约80%的患者有效;肝移植后的患者肝外症状可持续(或恶化)
PFIC-2	起病早,黄疸/瘙痒、门静脉高压、生长迟缓,快速进展为肝硬化,并发肝癌及胆管癌风险	胆石症	药物:UDCA、利福平、消胆胺、4-PBA、IBAT抑制剂; 手术:BD、肝移植	肝移植后部分患者会产生BSEP自身抗体,导致疾病复发,可能需二次肝移植
PFIC-3	婴儿晚期至青春早期均可发病,慢性胆汁淤积,瘙痒较轻,生长迟缓,并发肝癌及胆管癌风险	胆石症	药物:UDCA、利福平、消胆胺、IBAT抑制剂; 手术:BD、肝移植;VTX-803	预后差异大,保留MDR3表达的患者对药物治疗反应好;症状严重者,肝移植可治愈
PFIC-4	早期严重的胆汁淤积/瘙痒;进展迅速,并发肝癌风险	听力障碍、神经和呼吸系统疾病	药物:UDCA、利福平、消胆胺、IBAT抑制剂; 手术:BD、肝移植	肝移植比例高,移植后暂未见复发报道
PFIC-5	新生儿期起病胆汁淤积,不依赖维生素K的凝血功能障碍,快速进展为终末期肝病		药物:UDCA、利福平、消胆胺、IBAT抑制剂、OCA; 手术:肝移植	预后差,肝移植术后可出现肝脂肪变性
PFIC-6	起病早,胆汁淤积,生长迟缓、出血,早期肝纤维化和肝硬化	慢性吸收不良性腹泻及皮肤瘀斑	药物:UDCA、消胆胺、IBAT抑制剂	2020年本病首次报道,经治疗凝血功能及生长恢复正常,转氨酶、DBil和GGT仍高
PFIC7	黄疸并顽固性瘙痒,低钙血症	听力障碍	药物:利福平、UDCA、IBAT抑制剂; 手术:肝移植	药物治疗反应好,1例患者难治性瘙痒,行肝移植
PFIC-8	婴儿期出现胆汁淤积,快速进展为肝纤维化和门静脉高压,进行性硬化性胆管炎	胰腺脂肪浸润	药物:UDCA、IBAT抑制剂; 手术:肝移植	目前报道13例患者,11例出现肝硬化,4例进行肝移植,1例等待移植
PFIC-9	婴儿或儿童早期黄疸/瘙痒、门静脉高压、肝脾肿大	部分患儿伴有腹泻	药物:UDCA、利福平、IBAT抑制剂; 手术:肝移植	目前报道10例患儿,4例进行肝移植
PFIC-10	黄疸/瘙痒,短暂、进行性或复发性的胆汁淤积,病情进展慢	暂时性腹泻	药物:UDCA、利福平、消胆胺、IBAT抑制剂; 手术:BD、肝移植	预后差异大,药物及胆汁分流术均对部分患者有效,症状严重者仍需肝移植
PFIC-11	高胆汁酸血症伴有明显肝功能损害		药物:UDCA、IBAT抑制剂和谷胱甘肽	2021首次报道,仅1例患者,目前药物治疗有效,有待继续随访
PFIC-12	起病早,黄疸/瘙痒,肝脾肿大,持续或复发性胆汁淤积		药物:UDCA、消胆胺、IBAT抑制剂; 手术:BD、肝移植	2019首次报道,瘙痒药物治疗效果欠佳

注:UDCA,熊去氧胆酸;IBAT,回肠胆汁酸转运体;BD,胆汁分流术;4-PBA,4-苯基丁酸;OCA,奥贝胆酸。

BSEP的转录,改善胆汁淤积和逆转肝纤维化,因此可用于PFIC患者^[49];紫外线B光疗可以改善瘙痒症状^[50]。

2.3 手术治疗

2.3.1 BD BD包括部分胆汁外分流术(partial external biliary diversion, PEBD)、部分胆汁内分流术(partial internal biliary diversion, PIBD)和回肠旁路手术(ileal exclusion, IE),减少胆汁酸的肠肝循环,降低胆汁酸浓度、改善瘙痒及肝脏组织学结构,甚至逆转肝纤维化,是内科治疗效果不佳的PFIC患者的选择,并为患者肝移植争取时间^[9,51]。一项纳入424例接受胆汁分流术的PFIC患者的Meta分析报道,59.5%的患者在术后瘙痒消失,但仍

有27%最终需要肝移植,对手术的不同反应可能受PFIC基因型影响,如:PFIC-2比PFIC-1或PFIC-3患者更有可能发生严重的肝损伤或HCC,胆汁分流术后肝移植率较高^[52]。

2.3.2 肝移植 肝移植适用于终末期肝病、难治性瘙痒或发展为肝癌的PFIC患者。PFIC是肝移植最常见的适应证之一,占儿童肝移植总数的13.4%^[53]。PFIC具有不同的基因分型,肝移植在各型中存在不同的并发症和难题。一项纳入79篇研究包含507例PFIC-1~4型患者的Meta分析报道,肝移植中位年龄50月龄,5年生存率为98.5%;50% PFIC-1患者肝移植后会伴有腹泻和肝脏脂

肪变性;16.3% PFIC-2 患者肝移植后出现 BSEP 自身抗体,导致疾病复发,可能需要再次肝移植^[54]。

2.4 靶向药物治疗 IBAT 也被称为顶端-钠依赖性胆汁酸转运体,是胆汁酸肠肝循环的关键调节因子,吸收远端小肠内的胆汁酸,通过门静脉循环返回肝脏。Odevixibat 是一种高效、选择性及可逆的 IBAT 抑制剂,具有特定的分子靶向性,能减少回肠末端胆汁酸的再吸收,增加胆汁酸通过结肠的清除率,降低血清中胆汁酸的浓度,其药理作用机制与胆道分流手术原理基本相同^[55-57]。同时,IBAT 主要位于回肠细胞刷状缘顶端,故 Odevixibat 在较小的剂量下就能产生抑制 IBAT 的作用。美国食品药品监督管理局(Food and Drug Administration, FDA)和欧洲药品管理局(European Medicines Agency, EMA)分别批准 Odevixibat 用于3个月及以上和6个月及以上 PFIC 所有亚型患者,推荐剂量为 $40 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$,1次/d,早上随餐服用,如果瘙痒在治疗3个月没有改善,剂量可按照每次 $40 \mu\text{g}/\text{kg}$ 增加,最高可达 $120 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$,每日最大剂量 FDA 推荐为 $7\,200 \mu\text{g}$,EMA 推荐为 $6\,000 \mu\text{g}$ ^[55,58]。PFIC 患者对 Odevixibat 耐受性普遍良好,最常见的不良反应是腹泻、腹痛、呕吐等,其他不良反应包括转氨酶异常和脂溶性维生素缺乏^[55]。Maralixibat 是另一种 IBAT 抑制剂,于2021年9月经 FDA 批准上市,用于治疗1岁及以上的 Alagille 综合征患者的胆汁淤积性瘙痒,治疗 PFIC 的临床试验仍在积极进行^[51]。

2.5 基因治疗 VTX-803 是一种基因疗法,借助腺相关病毒载体携带密码子优化过的 ABCB4 基因,在肝脏表达 MDR3 蛋白,用于治疗 PFIC-3。目前该疗法正在进行临床前研究,在动物模型中已经展现出疗效,可恢复胆道中磷脂排泄,减轻肝损伤,减少肝细胞增殖及进一步防治肝纤维化^[59]。2020年6月,该药被 FDA 和欧盟委员会授予治疗 PFIC-3 孤儿药资格。

3 小结与展望

综上所述,PFIC 是一组不断发展的异质性的常染色体隐性遗传疾病家族,起病早、进展快且预后差,SLC51A、USP53、KIF12、ZFYE19、SEMA7A 及 VPS33B 的发现丰富了 PFIC 的致病基因谱。本研究综述了目前报道的所有引起 PFIC 的基因类型,及其不同发病机制、临床表现和治疗方法等,为 PFIC 诊治提供了新的思路。生物信息技术和基因测序技术的发展将有助于进一步探索新的致病基因及基因型-表型相关性。PFIC 治疗仍是目前难点,分子靶向治疗、基因治疗及个体化治疗正逐渐显露出广阔前景。

利益冲突声明: 本文不存在任何利益冲突。

作者贡献声明: 刘怡静负责课题设计,论文构思及撰写;周方负责拟定写作思路,指导撰写文章并最后定稿。

参考文献:

- [1] GUNAYDIN M, BOZKURTER CIL AT. Progressive familial intrahepatic cholestasis: Diagnosis, management, and treatment[J]. Hepat Med, 2018, 10: 95-104. DOI: 10.2147/HMER.S137209.
- [2] JONES-HUGHES T, CAMPBELL J, CRATHORNE L. Epidemiology and burden of progressive familial intrahepatic cholestasis: A systematic review[J]. Orphanet J Rare Dis, 2021, 16(1): 255. DOI: 10.1186/s13023-021-01884-4.
- [3] VITALE G, GITTO S, VUKOTIC R, et al. Familial intrahepatic cholestasis: New and wide perspectives[J]. Dig Liver Dis, 2019, 51(7): 922-933. DOI: 10.1016/j.dld.2019.04.013.
- [4] PAULUSMA CC, GROEN A, KUNNE C, et al. Atp8b1 deficiency in mice reduces resistance of the canalicular membrane to hydrophobic bile salts and impairs bile salt transport[J]. Hepatology, 2006, 44(1): 195-204. DOI: 10.1002/hep.21212.
- [5] BAI J, ZHENG SJ, DUAN ZP. Clinical features, diagnosis, and treatment strategies of progressive familial intrahepatic cholestasis[J]. Chin J Hepatol, 2021, 29(11): 1128-1131. DOI: 10.3760/cma.j.cn501113-20200306-00091.
白洁, 郑素军, 段钟平. 进行性家族性肝内胆汁淤积症的临床特征及诊疗思路[J]. 中华肝脏病杂志, 2021, 29(11): 1128-1131. DOI: 10.3760/cma.j.cn501113-20200306-00091.
- [6] AL-HUSSAINI A, LONE K, BASHIR MS, et al. ATP8B1 ABCB11 and ABCB4 genes defects: Novel mutations associated with cholestasis with different phenotypes and outcomes[J]. J Pediatr, 2021, 236: 113-123. e2. DOI: 10.1016/j.jpeds.2021.04.040.
- [7] BAKER A, KERKAR N, TODOROVA L, et al. Systematic review of progressive familial intrahepatic cholestasis[J]. Clin Res Hepatol Gastroenterol, 2019, 43(1): 20-36. DOI: 10.1016/j.clinre.2018.07.010.
- [8] van WESSEL DBE, THOMPSON RJ, GONZALES E, et al. Genotype correlates with the natural history of severe bile salt export pump deficiency[J]. J Hepatol, 2020, 73(1): 84-93. DOI: 10.1016/j.jhep.2020.02.007.
- [9] ALAM S, LAL BB. Recent updates on progressive familial intrahepatic cholestasis types 1, 2 and 3: Outcome and therapeutic strategies[J]. World J Hepatol, 2022, 14(1): 98-118. DOI: 10.4254/wjh.v14.i1.98.
- [10] FURUSE M, FUJITA K, HIIRAGI T, et al. Claudin-1 and -2: Novel integral membrane proteins localizing at tight junctions with no sequence similarity to occludin[J]. J Cell Biol, 1998, 141(7): 1539-1550. DOI: 10.1083/jcb.141.7.1539.
- [11] SAMBROTTA M, THOMPSON RJ. Mutations in TJP2, encoding zona occludens 2, and liver disease[J]. Tissue Barriers, 2015, 3(3): e1026537. DOI: 10.1080/21688370.2015.1026537.
- [12] ZHANG J, GUO S, MEI TL, et al. Novel mutation of the TJP2 gene in a Chinese child with progressive cholestatic liver disease coexistent with hearing impairment[J]. Hepatobiliary Pancreat Dis Int, 2021, 20(2): 198-200. DOI: 10.1016/j.hbpd.2020.10.004.
- [13] SAMBROTTA M, STRAUTNIEKS S, PAPOULI E, et al. Mutations in TJP2 cause progressive cholestatic liver disease[J]. Nat Genet, 2014, 46(4): 326-328. DOI: 10.1038/ng.2918.
- [14] CARIELLO M, PICCININ E, GARCIA-IRIGOYEN O, et al. Nuclear receptor FXR, bile acids and liver damage: Introducing the progressive familial intrahepatic cholestasis with FXR mutations[J]. Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis, 2018, 1864(4 Pt B): 1308-1318. DOI: 10.1016/j.bbadis.2017.09.019.
- [15] VINAYAGAMOORTHY V, SRIVASTAVA A, SARMA MS. Newer vari-

- ants of progressive familial intrahepatic cholestasis[J]. World J Hepatol, 2021, 13(12): 2024-2038. DOI: 10.4254/wjh.v13.i12.2024.
- [16] GOMEZ-OSPINA N, POTTER CJ, XIAO R, et al. Mutations in the nuclear bile acid receptor FXR cause progressive familial intrahepatic cholestasis[J]. Nat Commun, 2016, 7: 10713. DOI: 10.1038/ncomms10713.
- [17] KIM KH, CHOI JM, LI F, et al. Xenobiotic nuclear receptor signaling determines molecular pathogenesis of progressive familial intrahepatic cholestasis[J]. Endocrinology, 2018, 159(6): 2435-2446. DOI: 10.1210/en.2018-00110.
- [18] GAO E, CHEEMA H, WAHEED N, et al. Organic solute transporter alpha deficiency: A disorder with cholestasis, liver fibrosis, and congenital diarrhea[J]. Hepatology, 2020, 71(5): 1879-1882. DOI: 10.1002/hep.31087.
- [19] SULTAN M, RAO A, ELPELEG O, et al. Organic solute transporter- β (SLC51B) deficiency in two brothers with congenital diarrhea and features of cholestasis[J]. Hepatology, 2018, 68(2): 590-598. DOI: 10.1002/hep.29516.
- [20] KAZMIERCZAK M, HARRIS SL, KAZMIERCZAK P, et al. Progressive hearing loss in mice carrying a mutation in *Usp53*[J]. J Neurosci, 2015, 35(47): 15582-15598. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.1965-15.2015.
- [21] ZHANG J, YANG Y, GONG JY, et al. Low-GGT intrahepatic cholestasis associated with biallelic *USP53* variants: Clinical, histological and ultrastructural characterization[J]. Liver Int, 2020, 40(5): 1142-1150. DOI: 10.1111/liv.14422.
- [22] STALKE A, SGODDA M, CANTZ T, et al. KIF12 variants and disturbed hepatocyte polarity in children with a phenotypic spectrum of cholestatic liver disease[J]. J Pediatr, 2022, 240: 284-291. e9. DOI: 10.1016/j.jpeds.2021.09.019.
- [23] MADDIREVULA S, ALHEBBI H, ALQAHTANI A, et al. Identification of novel loci for pediatric cholestatic liver disease defined by KIF12, PPM1F, USP53, LSR, and WDR83OS pathogenic variants[J]. Genet Med, 2019, 21(5): 1164-1172. DOI: 10.1038/s41436-018-0288-x.
- [24] AKSU AÜ, DAS SK, NELSON-WILLIAMS C, et al. Recessive mutations in *KIF12* cause high gamma-glutamyltransferase cholestasis [J]. Hepatol Commun, 2019, 3(4): 471-477. DOI: 10.1002/hep.4.1320.
- [25] LUAN WS, HAO CZ, LI JQ, et al. Biallelic loss-of-function *ZFYVE19* mutations are associated with congenital hepatic fibrosis, sclerosing cholangiopathy and high-GGT cholestasis[J]. J Med Genet, 2021, 58(8): 514-525. DOI: 10.1136/jmedgenet-2019-106706.
- [26] BULL LN, THOMPSON RJ. Progressive familial intrahepatic cholestasis[J]. Clin Liver Dis, 2018, 22(4): 657-669. DOI: 10.1016/j.cld.2018.06.003.
- [27] MANDATO C, SIANO MA, NAZZARO L, et al. A *ZFYVE19* gene mutation associated with neonatal cholestasis and *Cilia* dysfunction: Case report with a novel pathogenic variant[J]. Orphanet J Rare Dis, 2021, 16(1): 179. DOI: 10.1186/s13023-021-01775-8.
- [28] WANG L, QIU YL, XU HM, et al. MYO5B-associated diseases: Novel liver-related variants and genotype-phenotype correlation[J]. Liver Int, 2022, 42(2): 402-411. DOI: 10.1111/liv.15104.
- [29] QIU YL, GONG JY, FENG JY, et al. Defects in myosin VB are associated with a spectrum of previously undiagnosed low γ -glutamyltransferase cholestasis[J]. Hepatology, 2017, 65(5): 1655-1669. DOI: 10.1002/hep.29020.
- [30] COCKAR I, FOSKETT P, STRAUTNIEKS S, et al. Mutations in myosin 5B in children with early-onset cholestasis[J]. J Pediatr Gastroenterol Nutr, 2020, 71(2): 184-188. DOI: 10.1097/MPG.0000000000002740.
- [31] ALDRIAN D, VOGEL GF, FREY TK, et al. Congenital diarrhea and cholestatic liver disease: Phenotypic spectrum associated with MYO5B mutations[J]. J Clin Med, 2021, 10(3): 481. DOI: 10.3390/jcm10030481.
- [32] PAN Q, LUO G, QU JQ, et al. A homozygous R148W mutation in Semaphorin 7A causes progressive familial intrahepatic cholestasis [J]. EMBO Mol Med, 2021, 13(11): e14563. DOI: 10.15252/emmm.202114563.
- [33] KOH JM, OH B, LEE JY, et al. Association study of semaphorin 7a (*sema7a*) polymorphisms with bone mineral density and fracture risk in postmenopausal Korean women[J]. J Hum Genet, 2006, 51(2): 112-117. DOI: 10.1007/s10038-005-0331-z.
- [34] JIANG T, LUO HY, OUYANG WX, et al. Clinical features and genetic analysis of two children with arthrogryposis, renal insufficiency, and cholestasis syndrome[J]. J Clin Hepatol, 2022, 38(2): 415-417. DOI: 10.3969/j.issn.1001-5256.2022.02.029.
- 姜涛, 罗海燕, 欧阳文献, 等. 2例关节挛缩-肾功能不全-胆汁淤积综合征患儿的临床特征及遗传学分析[J]. 临床肝胆病杂志, 2022, 38(2): 415-417. DOI: 10.3969/j.issn.1001-5256.2022.02.029.
- [35] FU KL, WANG CH, GAO Y, et al. Metabolomics and lipidomics reveal the effect of hepatic *Vps33b* deficiency on bile acids and lipids metabolism[J]. Front Pharmacol, 2019, 10: 276. DOI: 10.3389/fphar.2019.00276.
- [36] QIU YL, LIU T, ABUDUXIKUER K, et al. Novel missense mutation in VPS33B is associated with isolated low gamma-glutamyltransferase cholestasis: Attenuated, incomplete phenotype of arthrogryposis, renal dysfunction, and cholestasis syndrome[J]. Hum Mutat, 2019, 40(12): 2247-2257. DOI: 10.1002/humu.23770.
- [37] JACQUEMIN E, HERMANS D, MYARA A, et al. Ursodeoxycholic acid therapy in pediatric patients with progressive familial intrahepatic cholestasis[J]. Hepatology, 1997, 25(3): 519-523. DOI: 10.1002/hep.510250303.
- [38] STAPELBROEK JM, van ERPECUM KJ, KLOMP LWJ, et al. Liver disease associated with canalicular transport defects: Current and future therapies[J]. J Hepatol, 2010, 52(2): 258-271. DOI: 10.1016/j.jhep.2009.11.012.
- [39] HENKEL SA, SQUIRES JH, AYERS M, et al. Expanding etiology of progressive familial intrahepatic cholestasis[J]. World J Hepatol, 2019, 11(5): 450-463. DOI: 10.4254/wjh.v11.i5.450.
- [40] AGARWAL S, LAL BB, RAWAT D, et al. Progressive familial intrahepatic cholestasis (PFIC) in Indian children: Clinical spectrum and outcome[J]. J Clin Exp Hepatol, 2016, 6(3): 203-208. DOI: 10.1016/j.jceh.2016.05.003.
- [41] FRIDER B, CASTILLO A, GORDO-GILART R, et al. Reversal of advanced fibrosis after long-term ursodeoxycholic acid therapy in a patient with residual expression of MDR3[J]. Ann Hepatol, 2015, 14(5): 745-751.
- [42] The Subspecialty Group of Infectious Diseases, the Society of Pediatrics, Chinese Medical Association; the Subspecialty Group of Gastroenterology, the Society of Pediatrics, Chinese Medical Association; the Editorial Board, Chinese Journal of Pediatrics. Expert consensus on diagnosis and treatment of infantile cholestasis[J]. Chin J Pediatr, 2022, 60(10): 990-997. DOI: 10.3760/cma.j.cn112140-20220505-00412.
- 中华医学会儿科学分会感染学组, 中华医学会儿科学分会消化学组, 中华儿科学会编辑委员会. 婴儿胆汁淤积症诊断与治疗专家共识[J]. 中华儿科杂志, 2022, 60(10): 990-997. DOI: 10.3760/cma.j.cn112140-20220505-00412.
- [43] MINERS JO, CHAU N, ROWLAND A, et al. Inhibition of human UDP-glucuronosyltransferase enzymes by lapatinib, pazopanib, regorafenib and sorafenib: Implications for hyperbilirubinemia[J]. Biochem Pharmacol, 2017, 129: 85-95. DOI: 10.1016/j.bcp.2017.01.002.
- [44] PATEL SP, VASAVDA C, HO B, et al. Cholestatic pruritus: Emerging mechanisms and therapeutics[J]. J Am Acad Dermatol, 2019, 81(6): 1371-1378. DOI: 10.1016/j.jaad.2019.04.035.
- [45] HASEGAWA Y, HAYASHI H, NAOI S, et al. Intractable itch relieved by 4-phenylbutyrate therapy in patients with progressive familial intrahepatic cholestasis type 1[J]. Orphanet J Rare Dis, 2014, 9: 89. DOI: 10.1186/1750-1172-9-89.
- [46] VARMA S, REVENCU N, STEPHENNE X, et al. Retargeting of bile salt export pump and favorable outcome in children with progressive familial intrahepatic cholestasis type 2[J]. Hepatology, 2015,

- 62(1): 198-206. DOI: 10.1002/hep.27834.
- [47] HAYASHI H, NAOI S, HIROSE Y, et al. Successful treatment with 4-phenylbutyrate in a patient with benign recurrent intrahepatic cholestasis type 2 refractory to biliary drainage and bilirubin absorption [J]. Hepatol Res, 2016, 46(2): 192-200. DOI: 10.1111/hepr.12561.
- [48] ALMES M, JOBERT A, LAPALUS M, et al. Glycerol phenylbutyrate therapy in progressive familial intrahepatic cholestasis type 2[J]. J Pediatr Gastroenterol Nutr, 2020, 70(6): e139-e140. DOI: 10.1097/MPG.0000000000002713.
- [49] TRAUNER M, NEVENS F, SHIFFMAN ML, et al. Long-term efficacy and safety of obeticholic acid for patients with primary biliary cholangitis: 3-year results of an international open-label extension study [J]. Lancet Gastroenterol Hepatol, 2019, 4(6): 445-453. DOI: 10.1016/S2468-1253(19)30094-9.
- [50] CHEN HL, WU SH, HSU SH, et al. Jaundice revisited: Recent advances in the diagnosis and treatment of inherited cholestatic liver diseases[J]. J Biomed Sci, 2018, 25(1): 75. DOI: 10.1186/s12929-018-0475-8.
- [51] MCKIERNAN P, BERNABEU JQ, GIRARD M, et al. Opinion paper on the diagnosis and treatment of progressive familial intrahepatic cholestasis[J]. JHEP Rep, 2023, 6(1): 100949. DOI: 10.1016/j.jhepr.2023.100949.
- [52] BOLIA RS, GOEL AD, SHARMA V, et al. Biliary diversion in progressive familial intrahepatic cholestasis: A systematic review and meta-analysis[J]. Expert Rev Gastroenterol Hepatol, 2022, 16(2): 163-172. DOI: 10.1080/17474124.2022.2032660.
- [53] NIKEGHBALIAN S, MALEKHOSSEINI SA, KAZEMI K, et al. The largest single center report on pediatric liver transplantation: Experiences and lessons learned[J]. Ann Surg, 2021, 273(2): e70-e72. DOI: 10.1097/SLA.0000000000004047.
- [54] KAVALLAR AM, MAYERHOFER C, ALDRIAN D, et al. Management and outcomes after liver transplantation for progressive familial intrahepatic cholestasis: A systematic review and meta-analysis[J]. Hepatol Commun, 2023, 7(10): e0286. DOI: 10.1097/HCG.000000000000286.
- [55] DEEKS ED. Odevixibat: First approval[J]. Drugs, 2021, 81(15): 1781-1786. DOI: 10.1007/s40265-021-01594-y.
- [56] GWALTNEY C, IVANESCU C, KARLSSON L, et al. Validation of the PRUCISION instruments in pediatric patients with progressive familial intrahepatic cholestasis[J]. Adv Ther, 2022, 39(11): 5105-5125. DOI: 10.1007/s12325-022-02262-7.
- [57] PORWAL M, KUMAR A, RASTOGI V, et al. Odevixibat: A review of a bio-active compound for the treatment of pruritus approved by the FDA[J]. Curr Drug Res Rev, 2023. DOI: 10.2174/2589977515666230308125238.
- [58] THOMPSON RJ, ARNELL H, ARTAN R, et al. Odevixibat treatment in progressive familial intrahepatic cholestasis: A randomised, placebo-controlled, phase 3 trial[J]. Lancet Gastroenterol Hepatol, 2022, 7(9): 830-842. DOI: 10.1016/S2468-1253(22)00093-0.
- [59] ARONSON SJ, BAKKER RS, SHI XX, et al. Liver-directed gene therapy results in long-term correction of progressive familial intrahepatic cholestasis type 3 in mice[J]. J Hepatol, 2019, 71(1): 153-162. DOI: 10.1016/j.jhep.2019.03.021.

收稿日期: 2024-07-01; 录用日期: 2024-07-30

本文编辑: 林姣

引证本文: LIU YJ, ZHOU F. Advances in genotyping and treatment of progressive familial intrahepatic cholestasis[J]. J Clin Hepatol, 2025, 41(4): 784-792.
刘怡静, 周方. 进行性家族性肝内胆汁淤积症的基因分型及治疗进展[J]. 临床肝胆病杂志, 2025, 41(4): 784-792.

读者·作者·编者

《临床肝胆病杂志》关于开放研究者与贡献者身份识别码(ORCID)的要求

开放研究者与贡献者身份识别码(open researcher and contributor identifier, ORCID)是由汤森路透和自然出版集团等单位于2009年共同发起创建的针对全球个体研究者的唯一身份标识符,其意义与科学文献领域的数字对象标识符(DOI)类似:DOI为科技文献的身份证,一文一证;ORCID为科研人员的学术身份证,一人一证,以促进研究者的准确识别和研究成果的清晰归属。ORCID可通过<https://orcid.org/>免费注册获取,永久有效。

为进一步接轨国际出版规范,推动学术开放,增加作者可见度,本刊要求作者投稿时在英文摘要中提供通信作者的ORCID 16位数字编码,具体格式如下:

Corresponding author: ZUO Zhe, Email address(ORCID:*****-*****-*****-*****)