

胆汁淤积的定义、病因及分类

汪佩文, 董育玮

(上海交通大学附属第一人民医院消化科, 上海 200085)

关键词: 胆汁淤积; 病因; 胆汁酸

中图分类号: R575 文献标志码: A 文章编号: 1673-6087(2022)01-0015-09

DOI:10.16138/j.1673-6087.2022.01.004

胆汁淤积(cholestasis)是一种慢性肝病,特征是肝脏中胆汁流动阻塞,胆汁酸(bile acid)积聚,并增加体循环中的胆汁酸浓度。因此,在胆汁淤积中胆汁的形成和处理过程受损,胆汁不能正常到达十二指肠而流入血液的病理状态,临床可表现为瘙痒、乏力、尿色加深和黄疸等。患者早期常无症状,仅表现为血清碱性磷酸酶(alkaline phosphatase, AKP)和 γ 谷氨酰转移酶(gamma glutamyl transferase, GGT)水平升高,随着疾病进展,患者可出现高胆红素血症,严重时可导致肝硬化、肝衰竭甚至死亡^[1-3]。各种病因诱发的肝脏病变并以胆汁淤积为主要表现的肝胆疾病统称为胆汁淤积性肝病,胆汁淤积本身也会进一步加重肝脏的损害。

胆汁淤积的定义

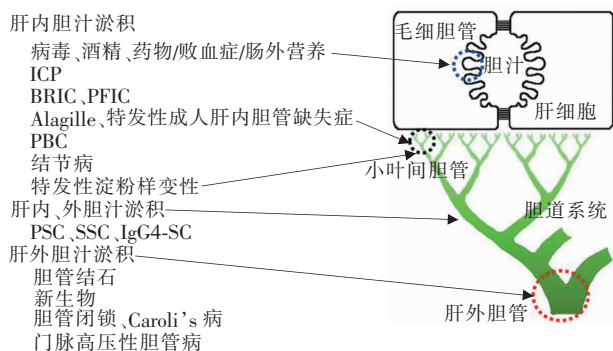
胆汁淤积不是单一的疾病,而是以黄疸、皮肤瘙痒以及肝功能异常为主要表现的一组临床综合征。在 20 世纪 70 年代,美国 Popper 教授和 Schaffner 教授最早提出胆汁淤积这一概念,将其定义为形态学上胆汁在肝小叶肝细胞、毛细胆管、库普弗(Kupffer)细胞内贮积。其认为胆汁淤积是胆汁形成后流动受阻。原因一是肝外的,如结石、肿瘤及胆管狭窄引起的机械性梗阻;二是肝内的,在毛细胆管水平存在机械性或者功能性障碍,而后者是由于肝细胞的胆汁分泌器损伤所致。英国著名肝脏病学家 Sherlock 所著的《肝胆系统疾病》一书 2002 年第 11 版之前都将胆汁淤积定义为“正常胆汁不能到达十二指肠,这可由自肝细胞至法特壶腹的任何一处病变所引起”^[4];在第 12 版中, Sherlock 教授对该定义进行了修改,认为“胆汁淤积是胆汁流动或生成的障碍”。随着对这一组临床综合征发病机制、分子机

制及临床资料的不断累积、完善,国内外学者对胆汁淤积的认识不断深入,其定义也不断修正。2003 年王宝恩教授在第四届全国肝脏疾病学术研讨会上将胆汁淤积定义为:胆汁的生成障碍以及流动停滞或受抑制,临床上以瘙痒、黄疸、血清 AKP 升高等为特征。GGT 常升高但也可不升高,有时血清胆固醇也会升高,原因可能是肝外或肝内^[5]。2008 年《胆汁淤积性肝病诊断治疗专家共识》中对胆汁淤积的定义为肝细胞内胆汁生成障碍、胆管分泌或胆汁流动受损所引起的结果^[6]。2015 年版《胆汁淤积性肝病诊断和治疗共识》中认为胆汁淤积是由于胆汁流的形成和排泌障碍,可由肝细胞或胆管上皮的胆汁形成、分泌障碍或胆汁流的阻断引起^[3]。目前认为胆汁淤积是由于炎症、胆系结石或肿瘤等各种原因引起肝细胞或胆管细胞胆汁生成功能障碍、胆汁分泌受抑或排泄受阻导致胆汁淤积,当胆管内压增高到一定程度后会造成连接毛细胆管及胆管的 Hering 壶腹破裂,使胆汁逆流进入淋巴、血液循环系统而出现的一种病理现象^[7]。从功能角度理解,胆汁淤积被界定为毛细胆管胆汁流减少,存在肝分泌的水和(或)有机阴离子(胆红素、胆酸)减少;从形态角度来看,胆汁淤积被认为是胆汁聚积在肝细胞和胆道内;从临床角度理解,胆汁淤积是由于胆汁中应正常排泄的物质在血中滞留,导致血清胆汁酸增加。胆汁淤积临床突出特征是皮肤瘙痒,并伴有血清 AKP 和 GGT 明显升高。单独血清 GGT 升高对胆汁淤积几乎没有特异性,也可能是由酒精或药物摄入引起的酶诱导所致。孤立的血清 AKP 升高见于胆汁淤积性肝病,包括某些罕见疾病[例如进行性家族性肝内胆汁淤积症(progressive familial intrahepatic cholestasis, PFIC)1 型和 2 型、胆汁酸合成缺陷],但也可能是由于快速骨生长(例如儿童)、骨病(例如佩吉特病引起的疾病)或者妊娠所致^[8]。广义的胆汁淤积包括肝内胆汁淤积和肝外胆汁淤

积两大类。前者是指胆汁合成、分泌、排泄障碍原发于肝内;后者是指由于肝内大胆管或肝外胆管发生器质性或机械性病变所引起。目前临床上采用较多的是狭义的胆汁淤积,即肝内胆汁淤积。

胆汁淤积的分类

肝细胞功能障碍或毛细胆管、细胆管(亦称肝闰管或 Hering 管)、小胆管(亦称终末胆管)及小叶间胆管病变或阻塞所导致的胆汁淤积称之为肝内胆汁淤积^[8-10];间隔胆管、区域胆管、节段胆管、左右肝管、胆总管至壶腹部的病变或阻塞所导致的胆汁淤积称之为肝外胆汁淤积^[2,10]。肝外胆汁淤积产生的条件是胆管堵塞,通常在肝外,但生长在肝内胆管的肝门胆管癌也属此类。肝外胆汁淤积常见原因有胆管结石、胰腺癌、胆道癌、壶腹部癌、良性胆道狭窄。通常这些病因引起急性胆汁淤积^[11]。胆汁淤积病程如持续超过 6 个月,则称之为慢性胆汁淤积^[8]。正确区分肝外和肝内胆汁淤积是第一个关键步骤,然而单纯凭借患者的症状、体征及肝功能异常指标可能无法完全区分,需要通过系统诊断来鉴别。多数胆汁淤积性疾病是肝内胆汁淤积,而原发性硬化性胆管炎(primary sclerosing cholangitis, PSC)患者肝内小胆管、大胆管和(或)肝外胆管均可受累及,因此部分患者可同时存在肝内和肝外部分病变(见图 1)^[12]。



ICP: 妊娠肝内胆汁淤积 (intrahepatic cholestasis of pregnancy);
BRIC: 良性复发性肝内胆汁淤积 (benign recurrent intrahepatic cholestasis); PBC: 原发性胆汁性肝硬化 (primary biliary cirrhosis);
SSC: 继发性硬化性胆管炎 (secondary sclerosing cholangitis)。

图 1 胆汁淤积性肝病与胆道系统发生部位^[12]

根据细胞学损害部位,肝内胆汁淤积可分为肝细胞性胆汁淤积、胆管细胞性胆汁淤积和混合性胆汁淤积 3 种类型。

从原发疾病性质区分,可将肝内胆汁淤积分为

良性肝内胆汁淤积和恶性肝内胆汁淤积,临床上多为良性肝内胆汁淤积。

胆汁淤积的病因

胆汁主要由肝细胞和胆管细胞分泌产生,形成机制十分复杂。胆汁淤积的发生与胆汁流量或形成障碍^[3]相关。诱发胆汁淤积的常见病因有细菌、病毒、寄生虫感染,药物和(或)毒物引起的肝脏损伤,自身免疫、酒精、结石、肿瘤及遗传代谢等。任何能引起肝细胞和胆管细胞损伤及胆道系统梗阻的因素都可导致胆汁淤积的发生^[3]。

一、肝外胆汁淤积

因胆总管或肝内大胆管机械性阻塞可导致肝外胆汁淤积的发生,其常见的病因主要包括胆管结石、肿瘤、胆总管囊肿、胰腺囊肿、慢性胰腺炎、胆道寄生虫病、先天性肝外胆管闭锁、胆总管狭窄、Oddi 括约肌狭窄等。一旦梗阻解除,胆汁淤积亦可缓解。

二、肝内胆汁淤积

肝内胆汁淤积在胆管影像学上没有主要胆管堵塞的征象。根据细胞学损害部位可分为肝细胞性胆汁淤积、胆管细胞性胆汁淤积及混合性胆汁淤积。

1. 肝细胞性胆汁淤积:肝硬化(任何原因)、血管性疾病(如静脉闭塞性疾病、Budd-Chiari 综合征等)、先天性管壁发育异常(先天性肝纤维化)、良性浸润性疾病(淀粉样变性、肉芽肿性肝炎、其他肉芽肿病、糖原累积病等)、恶性浸润性疾病(如血液病、转移性肿瘤等)、副瘤综合征(如霍奇金病、肾癌)、红细胞生成性原卟啉症等均可导致肝细胞性胆汁淤积的发生。主要病因有以下几种。

(1)病毒性肝炎:各型病毒性肝炎常可引起胆汁淤积的组织学表现。在甲型肝炎、乙型肝炎、丙型肝炎和巨细胞病毒(cytomegalovirus, CMV)感染造成的肝脏损害中常伴有持续性胆汁淤积。在这类急性胆汁淤积性损伤中,Fas 信号转导及其他改变可能导致严重的线粒体功能障碍和腺苷三磷酸(adenosine triphosphate, ATP)耗竭。快速的 ATP 水平下降会阻断下游半胱氨酸蛋白酶的激活,同时也会刺激坏死细胞死亡。因此,死亡受体介导的细胞死亡是凋亡和坏死混合性的^[13]。病毒性肝炎引起胆汁淤积的发病机制可能包括细胞和体液免疫反应增强以及肝小管胆盐转运蛋白的前胆固醇多态性^[14],以及与包括白介素(interleukin, IL)-6、IL-8、IL-18、IL-22、CXC 趋化因子配体(CXCL)9 和 CXCL10

在内的细胞因子、趋化因子血清水平升高^[15]或 IL-1、肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α) 的释放有关^[16]。

(2) 感染性疾病: 脓毒症引起的胆汁淤积是感染的并发症, 在非胆源性脓症患者中胆汁淤积的发生率为 1%~34%, 常见的感染包括肺炎、心内膜炎和腹腔感染等。法尼醇 X 受体 (farnesoid X receptor, FXR) 对核苷酸结合寡聚化结构域样受体蛋白 3 (nucleotide-binding oligomerization domain-like receptor protein 3, NLRP3) 炎症小体的调节是胆汁淤积相关脓毒症的基础, 胆汁酸通过促进钙离子流入同时激活感染性巨噬细胞中 NLRP3 炎症小体的信号 1 和 2 通路, FXR 对 NLRP3 活化具有负向调节作用^[17]。胆红素转运的限速步骤由多药耐药相关蛋白 2 (multidrug resistance-associated protein 2, MRP2) 介导, 包括 IL-6 在内的数种促炎症细胞因子可下调 MRP2 的表达。同时炎症诱导的氧化应激也会改变蛋白激酶 A、蛋白激酶 C 的活性, 导致 MRP2 从小管膜回缩到胞质溶胶, 从而进一步降低肝细胞转运胆红素的能力^[18]。

(3) 酒精或非酒精性脂肪性肝炎: 脂肪性肝病以肝细胞内脂肪过度贮积及脂肪变性为主要特征。Sorrentino 等^[19]研究表明非酒精性脂肪性肝病 (non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD) 患者胆汁淤积的存在与胆管上皮损伤相关。NAFLD 患者发生胆汁淤积, 提示疾病进展预后较差。多年持续大量饮酒可导致进行性肝纤维化, 最终导致肝硬化、门脉高压症及其并发症, 且增加患肝癌的风险。肝内胆管压迫、胆管通透性的增加以及乙醛结合后导致微管功能的损害可能介导酒精诱导的胆汁淤积发生; 炎症介质在调节酒精性肝炎胆汁淤积症患者肝胆转运蛋白的表达中发挥作用, 关键胆汁酸转运蛋白如 Na⁺-牛磺胆酸盐共转运多肽 [sodium-taurocholate co-transporting polypeptide, NTCP)、溶质载体 (solute carrier, SLC) 10A1]、有机阴离子转运多肽 1B1 [organic anion transporting polypeptide 1B1, OATP1B1]、SLCO1B1 和胆盐输出泵 (bile salt export pump, BSEP) [ATP 结合盒 (ABC) 转运蛋白 B11] 的显著下调亦参与了酒精性脂肪性肝炎胆汁淤积的发病^[20]。

(4) 药物性肝损伤 (drug-induced liver injury, DILI): 在发达国家, DILI 的发病率为 1/10 万~20/10 万或更低^[21], 我国近年来呈逐渐上升趋势。其发生机制复杂, 体外研究报道揭示可能与以下作用机制相

关。① 药物抑制肝转运蛋白表达: DILI 中小管外排转运体 MRP2 (ABCC2)、基底外排转运体如 MRP3 和 MRP4 (ABCB3 和 ABCB4)、BSEP 以及多药耐药蛋白 3 (multiple drug resistance 3, MDR3, ABCB4) 的表达被下调。② 核受体 (nuclear receptors, NR) 和基因阻遏: 二甲双胍和氟氯西林等小分子可能与维持胆汁酸稳态的 NR 如 FXR、肝 X 受体和组成型雄甾烷受体相互作用, 产生胆汁淤积信号和 (或) 增加胆汁淤积风险; 曲格列酮、苯溴马隆等药物可能导致 BSEP 基因抑制, 从而加速药物诱导的胆汁淤积; Takeda G 蛋白耦联受体 5 (Takeda G protein-coupled receptor 5, TGR5) 作为与肝损伤有关的胆汁酸敏感 NR, 存在于肝细胞、库普弗细胞和胆管细胞中。已证明 TGR5 基因敲除小鼠会发生严重的肝损伤。③ 药物与胆汁酸酰胺化相互作用对胆小管动力学的影响: 胆汁淤积药物可降低肝细胞中未结合胆汁酸的酰胺化, 导致未结合胆汁酸的积累; 环孢素 A 等药物对胆小管运动干扰导致胆汁流动的干扰, 进而导致胆汁分泌失败^[22]。

R 值为发病时丙氨酸转氨酶 (alanine aminotransferase, ALT)/参考范围上限 (upper limit of normal, ULN)/(发病时 ALP/ULN), 根据 R 值可将 DILI 分为肝细胞损伤型 ($R \geq 5$)、胆汁淤积型 ($R \leq 2$) 和混合型 ($2 < R < 5$) 3 种临床分型^[23]。国外研究显示肝细胞损伤型 DILI 占 54%, 胆汁淤积型与混合型 DILI 各占 23%, 肝细胞损伤型 DILI 出现肝移植或死亡病例的比例更高, 胆汁淤积型 DILI 更易慢性化, 而混合型 DILI 相对预后较好^[24]。胆汁淤积型 DILI 的组织学表现为胆汁淤积和胆管缺失, 且病程较肝细胞损伤型长。混合型 DILI 的组织学表现类似于胆汁淤积型 DILI。

根据病程, DILI 可分为急性 DILI 和慢性 DILI。目前国际上将肝功能持续异常超过 1 年定义为慢性 DILI, 以胆汁淤积型与混合型 DILI 病例居多^[25]。

根据发病机制, DILI 可分为固有型 DILI、特异质型 DILI 及间接损伤型 DILI 3 种。固有型 DILI 由对肝脏存在直接毒性的药物所致, 常见药物有乙酰氨基酚、阿司匹林、烟酸、胺碘酮、他汀类药物、类固醇类药物等。发病具有时间依赖性、剂量依赖性且可在动物模型中复制。临床上可出现急性肝坏死、肝结节性再生性增生、肝窦阻塞综合征、脂肪肝等^[26]。特异质型 DILI 具有不可预测性, 为 DILI 常见类型, 常见的致病药物包括抗菌药物及中草药。研究显示与药物代谢相关的 *GSTT 1* 基因型缺失、谷

胱甘肽硫转移酶 (glutathione S-transferase M1, *GSTM1*) 基因型缺失和 *PXR*、N-乙酰基转移酶 2 (N-acetyltransferase, *NAT2*)、*SLCO1B1*、尿苷二磷酸葡萄糖醛酸转移酶 1A1 (uridine diphosphate-glucuronosyltransferase 1A1, *UGT1A1*)、细胞色素 P (cytochrome P, *CYP*) *2E1*、*CYP2D6*、人类白细胞抗原 (human leucocyte antigen, *HLA*) 基因多态性参与特异质型 DILI 发生^[26]。该型 DILI 多表现为肝细胞损伤型, 一些患者具有超敏性, 临床表现为发热、皮疹、嗜酸性粒细胞增多等, 严重者可发生伴嗜酸性粒细胞增多和系统症状的药物反应综合征 (drug reaction with eosinophilia and systemic symptom, DRESS)。也有一些特异质型 DILI 出现药物诱发的自身免疫型肝炎样损伤, 体内可出现多种自身抗体, 发生相对较慢。对于停药后亦无法缓解的患者可尝试应用糖皮质激素, 达到缓解即停止免疫抑制和密切监测可有助于鉴别 DILI 与自身免疫性肝炎。间接型 DILI 由药物作用引起, 通常表现为诱发或加重肝病。该型 DILI 是对一类药物产生的共同反应, 而不是对某一特定药产生的罕见特异质反应。免疫检查点抑制剂引起的间接型 DILI 目前在临床上越来越常见^[27]。此外还有与性激素相关的特殊类型 DILI。长期服用雌激素、孕激素或雄激素可能和肝脏肿瘤相关, 目前仍无法判断其肝损伤类型。

(5) ICP: 主要发生于妊娠晚期, 其标志是血清胆汁酸升高。作为妊娠期特发性肝脏疾病, 可引起早产和死胎, 导致围产儿死亡率远高于正常妊娠者。ICP 主要特点为妊娠期出现伴或不伴有黄疸的瘙痒, 妊娠终止后胆汁淤积缓解, 具有明显的复发性。我国少见, 欧洲多发。引起胆汁淤积的病因迄今仍未明, 可能与妊娠后母胎免疫失调有关。ICP 患者由于存在 *BSEP*、*MDR3*、*MRP2* 基因突变以及 *CYP450* 酶活性下降的情况, 导致 *MRP2* 蛋白转运活性下降, 造成胆汁酸盐非依赖性胆汁流减少。

遗传因素也参与了 ICP 的发生, 研究显示 *ABCB4* 基因的遗传变异与 ICP 的发生有关^[28]。*ABCB4* 基因 (*MDR3*) 编码的 *ABCB4* 蛋白是一种参与胆汁磷脂酰胆碱排泄的磷酸化磷脂酶, 主要表达于肝脏, 通过催化磷脂酰胆碱转运蛋白活性, 促使胆汁中胆盐、磷脂、胆固醇等成分乳化形成混合微粒体, 保护胆管上皮细胞免受胆盐的损伤, 故而在胆汁及脂类物质转运过程中发挥重要作用^[28-29]。*NR1H4* 基因变异亦可导致 ICP 的发生^[30]。*FXR* 属于 NR 超家族成员, 由 *NR1H4* 基因编码产生。活化的

FXR 能够上调小异二聚体表达, 小异二聚体通过抑制胆汁酸经典合成途径的限速酶胆固醇 7-羟化酶 (cholesterol 7- α hydroxylase, *CYP7A1*) 及共转运多肽的表达^[31]。*FXR* 作为胆汁酸主要受体介导胆汁酸反馈抑制胆汁酸合成, 并维持肝细胞中非常低的胆汁酸水平, 以防止肝损伤和胆汁淤积。此外, *FXR* 还参与诱导 *BSEP* 及 *MDR3* 基因的表达, 促进胆酸盐分泌至胆小管, 保护肝细胞免受胆汁酸的毒性作用。

ICP 的发生还与孕妇体内激素水平的变化有关^[32]。高水平的雌激素可在肝细胞中堆积, 通过降低 Na^+ - K^+ -ATP 酶活性, 改变细胞膜磷脂成分, 使细胞膜的液态流动性发生变化, 从而导致肝细胞对胆盐的摄入、转运及排泄过程发生障碍。研究显示 17 β -雌二醇 (estradiol, E_2) 通过雌激素受体 α (estrogen receptor α , *ER α*) 直接与 *FXR* 相互作用, 在体外和体内对 *BSEP* 进行反式抑制^[33]。肝脏的磷酸化能力在妊娠及口服雌激素时下降, 而磷酸化是雌激素重要的代谢途径, 也可促使胆酸失活, 因此磷酸化能力的下降将导致胆酸在肝内积聚^[16]。孕激素可在雌激素作用基础上进一步加重孕妇胆汁淤积的程度。动物研究表明, 几种孕酮代谢物, 包括硫酸化 PM4 (PM4-S), 诱导了 *BSEP* 介导的胆汁酸流出的显著非竞争性反式抑制, 引起胆汁淤积。

ICP 的发病呈明显的地域及种族差异, 在某些地区 (斯堪的纳维亚和智利) 和某些族群 (智利的阿劳卡尼亚印第安人)、瑞典及我国长江流域等地该病发病率较高^[34]。孕妇血清硒水平与 ICP 发病呈负相关。血清硒含量低, 使硒依赖性酶谷胱甘肽过氧化物酶活性降低, 导致孕妇体内自由基生成增多, 引起肝细胞膜破坏, 从而降低胆汁的排泄能力^[35]。

(6) 全胃肠外营养 (total parenteral nutrition, TPN): TPN 导致胆汁淤积的机制目前尚未完全阐明, 可能与以下因素有关。①静脉补充高浓度葡萄糖溶液和氨基酸可减少胆汁流量; ②患者处于禁食状态, 胆汁酸排泄量减少; ③需要 TPN 的患者原发疾病可伴随肠道细菌过度生长、脓毒症和药物毒性等并发症^[16]; ④脂质乳剂的脂肪酸衍生物对全身炎症和氧化应激产生影响, 从而引起肝损伤^[36]。

(7) 遗传性疾病: 如 PFIC、BRIC、citrin 蛋白 (即肝型线粒体内膜天冬氨酸/谷氨酸载体) 缺陷引起的新生儿肝内胆汁淤积症 (neonatal intrahepatic cholestasis caused by citrin deficiency, NICCD)、Alagille 综合征、关节挛缩、肾功能不全和胆汁淤积

(arthrogryposis-renal dysfunction-cholestasis, ARC) 综合征、线粒体肝病、先天性胆汁酸合成障碍等。

①PFIC 是一组罕见病,由编码主要在肝细胞顶膜表达蛋白质的基因发生常染色体隐性突变所致,在新生儿及 1 岁以内婴儿中的发病率为 1/10 万~1/5 万。目前已发现 5 种形式的 PFIC。1 型 PFIC——致死性肝内胆汁淤积综合征又称为 Byler 综合征,由 18q21-22 染色体上 *ATP8B1* 基因突变引起,该基因编码 FIC1 蛋白。由于 FIC1 蛋白缺陷,使小管膜磷脂不对称性丢失,对疏水性胆汁酸盐的抵制作用减弱,患者同时还可能存在胆汁酸盐转运障碍。1 型 PFIC 患者病情相对较轻,主要表现为黄疸及转氨酶轻度升高;2 型 PFIC 是由于 *ABCB11* 基因变异导致功能性 *BSEP/ABCB11* 的表达下调或者确实突变所致,病情较 1 型 PFIC 严重,其转氨酶及甲胎蛋白水平均较高,患儿出生数周即可出现持续性黄疸,甚至导致肝衰竭;3 型 PFIC 与定位在染色体 7q21 的 *ABCB4* 基因突变导致编码毛细胆管磷脂输出泵的 MDR3 类糖蛋白表达降低有关,磷脂输出障碍是其发生的重要机制。PFIC-3 型症状出现较晚,但较重,易导致肝功能损伤^[37]。紧密连接蛋白 2 功能丧失导致 4 型 PFIC 的发生。5 型 PFIC 是由于编码 FXR(胆汁形成的重要转录因子)的 *NR1H4* 基因突变所致。最近有报道提出了一种新的 PFIC 类型,其发病与 *MYO5B* 基因突变有关,*MYO5B* 对于 BSEP 的运输和肝细胞膜极化很重要^[38]。②BRIC 是一种非常罕见的常染色体隐性遗传疾病,缺损基因位于第 18 号染色体的长臂 18q21-22 上。BRIC 是 PFIC 的良性表现形式,虽然具有相同的致病基因缺陷,但 BRIC 的发病率低于 PFIC。BRIC 临床特征是青少年起病,反复发作、自限性的严重瘙痒和黄疸,可持续数周至数月,一半以上的患者有家族史,2 次发作期间多无临床症状^[39]。③NICCD 为 citrin 蛋白缺乏所致,系常染色体隐性遗传疾病。citrin 蛋白是由 *SLC25A13* 基因所编码,其功能是将线粒体内的天冬氨酸转运至胞质,同时将胞质中的谷氨酸和还原型烟酰胺腺嘌呤二核苷酸 (reduced nicotinamide adenine dinucleotide, NADH) 质子转运至线粒体内,参与尿素循环、蛋白质合成、糖酵解、糖异生等多个代谢途径。当 citrin 缺乏时可导致复杂多样的生化代谢紊乱,并形成与年龄相关的不同临床表现^[40]。NICCD 患儿常于新生儿晚期起病,表现为黄疸消退延迟、肝大、肝功能异常,常伴生长发育落后、低血糖、凝血功能低下等表现^[41-42]。多数患儿预

后良好,少数患儿可因延误诊断和治疗出现肝衰竭^[43]。④ Alagille 综合征是具有表型特征的慢性胆汁淤积最常见原因,是一种累及多系统的显性遗传性疾病。1969 年 Alagille 等学者首次报道了该综合征,并在 1975 年予以进一步阐述^[44]。约 95% 的 Alagille 综合征因位于染色体 20p12 的 *Jagged1* 基因突变引起^[45],少部分可能因 Notch 受体的突变引起。Alagille 综合征涉及的脏器包括肝脏、心脏、骨骼、眼睛和颜面等,国外报道该病的发病率约为 1/7 万。Alagille 综合征患者常表现为不同程度的胆汁淤积,黄疸是其主要表现之一,多在婴儿早期,甚至在新生儿期即可出现高结合胆红素血症,出现阻塞性黄疸。瘙痒为本病的突出表现,达到所有胆汁淤积性肝病中最严重程度,常较黄疸和胆汁淤积表现更为明显,幼儿期后较常见,无黄疸患者亦可有瘙痒症表现。绝大部分 Alagille 综合征患者可有肝脏肿大,70% 左右患者伴有脾肿大。患者可有严重的高脂血症,血中胆固醇升高尤为明显,严重者可见多发性黄瘤。血清总胆红素升高可达 30 倍 ULN 以上,胆汁酸可达百倍以上;血清转氨酶水平也不同程度的升高,常伴凝血功能障碍,多数在注射维生素 K 后可被纠正^[46]。其他主要临床表现及体征包括:心脏杂音、外周肺动脉狭窄或合并法洛四联症、室间隔缺损、房间隔缺损等,脊椎异常(如出现特征性蝶状椎骨、指(趾)骨缩短、远端尺骨和桡骨缩短、毗连椎骨融合、第十二肋骨缺如、椎体中央透亮等),眼部异常(如特征性的角膜后胚胎环、阿克森费尔德异常(青光眼与角膜巩膜发育不全)、Rieger 异常(系中胚层发育不全)、异常的视神经乳头、小角膜等),面部异常(如前额突出、眼球深陷伴眼距中度增宽、尖下颌、鞍形鼻伴前端肥大等)。Alagille 综合征是婴儿期慢性胆汁淤积性肝病的重要原因之一。该综合征早期诊断困难,极易误诊为胆道闭锁,可通过肝穿刺病理检查、眼检查及脊柱摄片等辅助早期识别和诊断。患儿胆汁淤积及其并发症是内外科治疗的重点,可以通过支持疗法、药物治疗缓解胆淤和瘙痒,严重患者需要胆汁分流或者肝移植治疗,而其他系统的管理也需要兼顾。作为一种多系统受累的遗传性疾病,Alagille 综合征患者的管理是长期和个体化的^[47]。⑤ ARC 综合征是一种罕见的、致命的多系统疾病,主要影响肝脏、肾脏、皮肤、中枢神经和肌肉骨骼系统。这种进行性疾病属于染色体隐性遗传疾病,通常由染色体 15q26 上的空泡蛋白分类 33B (vacuolar protein sorting protein

33b, *VPS33B*)基因突变引起。*VPS33B* 基因是 Sec-1/Munc 18 家族的成员,参与在突触传递、囊泡胞吐和一般分泌等过程中细胞室间的囊泡运输。其通过与突触蛋白家族成员的强烈相互作用来调节膜融合事件。这些蛋白质广泛表达于全身^[48]。该综合征也可因 *VIPAR* (也称为 *C14ORF133*)基因突变所引起^[49]。关节弯曲是 ARC 综合征的主要特征,表现为腕桡侧偏斜、关节脱位、垂直距骨、扁平足、病理性骨折、刚性后凸、跟骨足、肌肉萎缩和四肢屈曲挛缩。肾小管功能障碍是 ARC 综合征的另一主要特征。其特点是肾小管酸中毒、肾源性尿崩症、糖尿、氨基酸尿和磷酸尿。超声检查可见肾钙质沉着症。新生儿胆汁淤积性黄疸是 ARC 综合征的另一主要特征。患者常有肝脏肿大、胆汁淤积性黄疸和持续低 GGT^[50]。但也有报道称 *VPS33B* 突变引起的 ARC 综合征 GGT 水平高^[51]。AST 和 ALT 水平可能正常或略有升高。该病的其他临床特征包括鱼鳞病、血小板异常、胼胝体发育不全、先天性心血管异常、耳聋、复发性败血症、甲状腺功能减退和肾源性尿崩症^[50]。目前尚无治疗 ARC 综合征的有效方法,当下的治疗策略是支持性护理,包括输液、抗菌治疗、脂溶性维生素和熊去氧胆酸、谷草酸钙、L-甲状腺素和磷酸盐补充剂。多数患儿在 1 岁内死亡。⑥线粒体肝病为肝脏参与原发性(即遗传性)线粒体疾病,在成人中少见,但在儿童呼吸链疾病中是一个常见特征,尤其在新生儿期。肝脏受累的早期症状往往被其他器官受累所掩盖,但包括发育不良、呕吐和进食困难^[52]。研究显示线粒体肝病的发生与线粒体 DNA 聚合酶 γ 1 (polymerase gamma 1, *POLG1*)、胸苷激酶 (thymidine kinase 2, *TK2*)、脱氧鸟苷激酶 (deoxyguanosine kinase, *DGUOK*) 基因^[52]、*TRMU* 基因突变相关^[53]。线粒体肝病可在没有肝功能障碍病史或患有慢性肝病和中枢神经系统疾病的患儿中急性起病,暴发性或急性肝衰竭是其重要表现之一。另一种临床表现是慢性肝病,表现为转氨酶升高、肝肿大、胆汁淤积、肝硬化,尤其是脂肪性肝炎;这些可能伴有线粒体疾病的其他指标,包括低血糖或乳酸酸中毒。此外,伴有慢性神经肌肉疾病或其他器官系统疾病的肝病可能亦是线粒体疾病的征兆。虽然该病为异质性疾病,可通过血液及尿液检查揭示氧化还原状态异常,提示呼吸链缺陷。对具有独特临床表现的患者也可进行特定实验室检查,并使用组织分析或基因分型来确定病因。当怀疑线粒体肝病时,还应评估其他典型受累的器官系统。患有线

粒体肝病的儿童需停止或避免使用可能加重肝病或损害线粒体功能或线粒体 DNA 翻译或转录的药物,如丙戊酸钠、四环素和大环内酯类抗生素、逆转录酶抑制剂(尤其是硫唑嘌呤)、氯霉素、喹诺酮类和利奈唑胺。应避免使用乳酸林格氏液;麻醉或镇静过程中应避免使用会干扰线粒体功能的异丙酚。对于存在乳酸酸中毒的患者,应在手术前后监测乳酸水平,以避免过度乳酸酸中毒。⑦先天性胆汁酸合成障碍 (inborn errors of bile acid synthesis, IEBAS): 是由于合成 2 种主要胆汁酸所必需的酶存在遗传缺陷而引起。在胆固醇合成胆汁酸合成过程中需要至少 14 种酶参与,任何一种酶的缺乏都将导致正常胆汁酸生成障碍,进而导致一系列疾病和症状发生。本病为罕见病,系常染色体隐性遗传病。IEBAS 占有胆汁淤积性疾病的 2.1%,占婴儿胆汁淤积性疾病的 1%~2%^[54]。研究显示,本病的发生与 3 β -羟固醇- Δ 5-C27 类固醇脱氢酶/异构酶 (HSD3B7)、 Δ 4-3-氧固醇 5 β -还原酶 (AKR1D1)、氧固醇 7 α -羟化酶缺陷 (CYP7B1)、固醇 27 羟化酶、胆固醇 25 羟化酶、 α -甲酰辅酶 A 消旋酶、胆汁酸-CoA:氨基酸 N-乙酰转移酶、BAAT、胆汁酸-CoA 连接酶的缺陷有关^[55]。该病临床表现包括进行性胆汁淤积性肝病、神经系统病变及脂溶性维生素吸收不良等。其中进行性胆汁淤积性肝病的特点是血清结合胆红素及转氨酶升高、GGT 正常,组织活检显示为巨细胞性肝炎;神经系统病变在儿童晚期或成年后出现,即痉挛性瘫痪。IEBAS 患者可能合并肝内或肝外胆道梗阻,故而胆道造影未见对比剂进入肠道者不能排除诊断。利用串联质谱分析尿胆汁酸是确诊胆汁酸合成障碍最简单的方法,并可通过基因测序进一步明确其缺陷类型。

2. 胆管细胞性胆汁淤积: 自身免疫性肝病 (PBC、PSC 及合并自身免疫性肝炎的重叠综合征)、IgG4 相关性胆管炎、特发性成人肝内胆管缺失症、胆管板畸形 (胆管错构瘤、Caroli 综合征)、药物介导胆管病、囊性纤维化、移植抗宿主病 (graft versus host disease, GVHD) 以及 SSC 如各种形式的胆管结石病、缺血性胆管病 (遗传性出血性毛细血管扩张症、结节性多发性动脉炎及其他类型的脉管炎)、获得性免疫缺陷综合征及其他类型的免疫抑制相关的感染性胆管炎等,都会导致胆管细胞性胆汁淤积。其主要疾病和病因包括以下几种。

(1)PBC: 是一种慢性进行性胆汁淤积性肝病,以免疫介导的肝内中小胆管破坏为特征,多发于中

年女性,迄今病因仍未明,与环境、遗传因素及表观遗传修饰密切相关。大量证据表明,针对小胆管上皮细胞的免疫活性导致临床疾病^[56]。其胆汁淤积形成原因可能与 *BSEP* 和 *MDR3* 基因突变致使 *AE2* 表达减少及功能下调、炎性因子致使转运体表达下降、紧密连接结构破坏使细胞通透性增加、胆汁酸盐分泌渗透梯度降低等相关^[16],最终导致胆汁反流入血。此外 PBC 患者 CD4⁺T 细胞中 CXCR3 启动子显著去甲基化,导致 CXCR3 表达明显升高^[57]。CXCR3 是 CXCL9、CXCL10 及 CXCL11 的趋化因子受体,在调节白细胞运输中起重要作用。CXCR3 启动子的低甲基化可以通过增强 T 辅助 1(T help 1, Th1)细胞的分化和募集来促进疾病进展。

(2)PSC:是一种病因不明的慢性进行性胆汁淤积性肝病,炎症、纤维化、肝内和(或)肝外大胆管狭窄是 PSC 的特征。男性发病率高于女性,病程较长。遗传和环境因素在病因中起重要作用,肠道微生物组越来越多地被认为起致病作用。26%~85%的 PSC 患者外周血核周抗中性粒细胞胞质抗体(perinuclear antineutrophil cytoplasmic antibody,pANCA)阳性。遗传因素与疾病风险、门静脉存在慢性炎症以及其与炎症性肠病的密切联系(约 70%PSC 患者同时患有炎症性肠病)均提示 PSC 是一种免疫介导性疾病,胆管上皮细胞是其关键的靶细胞,发病机制目前被分为免疫性因素(可能是免疫介导的,并由 HLA 限制性 T 细胞触发),导致促纤维化细胞因子(如转化生长因子 β)的释放和非免疫性因素(如门静脉菌血症、病毒感染、接触毒素、缺血性损伤)两大类。研究显示胆管细胞和 T 细胞之间存在交互作用,促进其募集到门管区),几种潜在的 T 细胞相关易感基因[例如白介素(interleukin,IL)2/IL21、IL2RA、HDAC7、SIK2、PTPN2、SH2B3、CTLA4/CD28、IL2/IL21、MMEL1/TNFRSF14、CCL20、CD226、FOXP1、CCDC88B 和 PRKD2]如何在细胞浸润的情况下发挥其致病性尚不清楚。这些易感基因多与 T 细胞亚群的发育、活化和关键效应器功能有关。一些 PSC 易感基因座含有有可能参与胆汁酸稳态的基因(如 2 号染色体上的 *TGR5* 和 12 号染色体上的 *HDAC7*),但目前没有数据支持在 PSC 中涉及导致孟德尔胆汁淤积综合征的基因(如 *ABCB4* 和 *BSEP*)。研究揭示参与 HCO_3^- 产生机制的囊性纤维化(cystic fibrosis,CF)跨膜转运调节蛋白(cystic fibrosis transmembrane regulator,*CFTR*)和 *TGR5* 基因改变会导致抵御胆汁酸毒性的保护能力的下调,

可能与胆汁淤积的发生有关^[58]。还有研究表明 *MDR3* 与 *CFTR* 可能作为修饰基因,与 PSC 临床表型密切相关。*MRP2* 等蛋白表达下调可导致胆汁酸盐和胆红素分泌减少,与胆汁淤积的形成密切相关^[16]。

(3)CF:是高加索人群中最常见的限制生命的遗传性疾病,具有常染色体隐性遗传模式,可见于婴幼儿及青年。常见的 CF 病原体包括金黄色葡萄球菌和铜绿假单胞菌。几乎每个器官都可能发生并发症,并随着年龄的增长而增加,其中包括肝脏。CF 是由编码 *CFTR* 蛋白的 *CFTR* 基因的 2 个拷贝中都存在变异引起。迄今为止,全球已报道超过 2 000 种不同的 *CFTR* 突变,其中以 F508del 最常见^[59]。这种阴离子通道在不同上皮的顶端膜传导氯化物和碳酸氢盐,调节水和离子的转运,维持上皮表面的水合作用。*CFTR* 蛋白的缺失或功能障碍干扰了肝脏上皮细胞中的离子流扰动,引起氯离子和水分泌异常,导致胆汁流动障碍、胆管梗阻,最终诱导纤维化的发生。但 CF 患者出现胆汁淤积很少见,常见的肝脏表现有肝、脾肿大,轻度肝功能异常,胆汁性肝硬化和门脉高压^[16]。

(4)原发性成人胆管消失综合征(vanishing bile duct syndrome,VBDS):是泛指与肝内胆管的进行性破坏和消失以及最终的胆汁淤积相关的一组获得性疾病。自身免疫性疾病、药物、遗传异常、传染病和肿瘤性疾病等均可导致 VBDS 的发生。原发性 VBDS 属罕见病,目前只有少数病例报告,多为男性,病因不明,病理特点为小叶间和 50%以上门管区胆管消失^[16]。

(5)GVHD:本病可发生于骨髓、胚胎、脾脏、胸腺、小肠、肝、肾移植后等多个脏器。肝 GVHD 由 3 个过程组成。GVHD 早期发生的黄疸与 IL-6 等细胞因子引起的胆汁淤积有关;第二个过程的特点是胆红素、AKP 和 GGT 增加,肝活检显示小胆管淋巴细胞浸润,伴有核多形性、上皮细胞脱落和肝腺泡 3 区胆汁淤积,持续存在的肝 GVHD、黄疸进行性加重与胆管减少有关;第三个过程 GVHD 表现为急性肝炎,血清 ALT 明显升高^[60]。本病诊断需依赖皮肤活检或行 HLA 配型等。

3. 混合性胆汁淤积:为肝细胞和胆管细胞都有损伤的胆汁淤积。

引起胆汁淤积的原因众多,发生机制复杂,随着对这一综合征认识的不断深入,对其致病的分子机制以及病理生理机制的研究必然会得以进一步揭示和阐明,未来我们期待探寻出更多新型的分子

治疗靶点,为改善患者症状、控制疾病发展添加有力的武器。

[参考文献]

- [1] Kuntz K, Kuntz HD. Hepatology: principles and practice [M]. 2nd ed. Heidelberg: Springer Medizin Verlag, 2006: 227-242.
- [2] Wu H, Chen C, Ziani S, et al. Fibrotic events in the progression of cholestatic liver disease[J]. Cells, 2021,10(5): 1107.
- [3] 中华医学会肝病学分会, 中华医学会消化病学分会, 中华医学会感染病学分会. 胆汁淤积性肝病诊断和治疗共识(2015)[J]. 中华肝脏病杂志, 2015: 23(12): 924-933.
- [4] Sherlock S, Dooley J. Cholestasis//Sherlock S, Dooley J ed. Disease of the liver and biliary system[M]. 11th ed. United Kingdom: Blackwell Publishing, 2002: 219-240.
- [5] 王宝恩, 尹姗姗. 胆汁淤积及胆汁淤积性疾病[C]. 全国肝脏疾病学术研讨会, 2003: 6-16.
- [6] 胆汁淤积性肝病诊断治疗专家委员会. 胆汁淤积性肝病诊断治疗专家共识[J]. 中华肝脏病杂志, 2009: 1(2): 34-35.
- [7] 陈小青, 王迎春. 肝内胆汁淤积性肝病的病因与治疗[J]. 实用肝脏病杂志, 2018, 21(2): 163-165.
- [8] European Association for the Study of the Liver. EASL clinical practice guidelines: management of cholestatic liver diseases[J]. J Hepatol, 2009, 51(2): 237-267.
- [9] Burt A, Portmann B, Ferrell L. MacSween's pathology of the liver[M]. 6th ed. Elsevier, 2012: 503-562.
- [10] Lefkowitz JH. Scheuer's liver biopsy interpretation[M]. 9th ed. Elsevier, 2016: 53.
- [11] Hilscher MB, Kamath PS, Eaton JE. Cholestatic liver diseases[J]. Mayo Clin Proc, 2020, 95(10): 2263-2279.
- [12] 中华医学会肝病学分会. 胆汁淤积性肝病管理指南(2021)[J]. 中华内科杂志, 2021, 60(12): 1075-1087.
- [13] Wang K. Molecular mechanisms of liver injury: apoptosis or necrosis[J]. Exp Toxicol Pathol, 2014, 66(8): 351-356.
- [14] Jayappa M, Kumar P, Goyal JP. Prolonged cholestasis after acute viral hepatitis: successfully treated with oral steroid[J]. BMJ Case Rep, 2020, 13(5): e234430.
- [15] Shin EC, Jeong SH. Natural history, clinical manifestations, and pathogenesis of hepatitis A[J]. Cold Spring Harb Perspect Med, 2018, 8(9): a031708.
- [16] 沈斐斐, 陆伦根. 胆汁淤积性肝病的病因[J]. 实用肝脏病杂志, 2016, 19(6): 644-646.
- [17] Hao H, Cao L, Jiang C, et al. Farnesoid X receptor regulation of the NLRP3 inflammasome underlies cholestasis-associated sepsis[J]. Cell Metab, 2017, 25(4): 856-867.
- [18] Bhogal HK, Sanyal AJ. The molecular pathogenesis of cholestasis in sepsis[J]. Front Biosci (Elite Ed), 2013, E5(1): 87-96.
- [19] Sorrentino P, Tarantino G, Perrella A, et al. A clinical-morphological study on cholestatic presentation of nonalcoholic fatty liver disease[J]. Dig Dis Sci, 2005, 50(6): 1130-1135.
- [20] Jüngst C, Berg T, Cheng J, et al. Intrahepatic cholestasis in common chronic liver diseases[J]. Eur J Clin Invest, 2013, 43(10): 1069-1083.
- [21] 中华医学会肝病学分会药物性肝病学组. 药物性肝损伤诊治指南[J]. 中华肝脏病杂志, 2015, 23(11): 810-820.
- [22] Chatterjee S, Annaert P. Drug-induced cholestasis: mechanisms, models, and markers[J]. Curr Drug Metab, 2018, 19(10): 808-818.
- [23] Chalasani NP, Hayashi PH, Bonkovsky HL, et al. ACG clinical guideline: the diagnosis and management of idiosyncratic drug-induced liver injury[J]. Am J Gastroenterol, 2014, 109(7): 950-966.
- [24] Chalasani N, Bonkovsky HL, Fontana R, et al. Features and outcomes of 899 patients with drug-induced liver injury[J]. Gastroenterology, 2015, 148(7): 1340-1352.
- [25] Aithal PG, Day CP. The natural history of histologically proved drug induced liver disease[J]. Gut, 1999, 44(5): 731-735.
- [26] 杨婉娜, 谢雯. 药物性肝损伤的临床表现和分型[J]. 临床肝胆病杂志, 2021, 37(11): 2525-2529.
- [27] Peeraphatdit TB, Wang J, Odenwald MA, et al. Hepatotoxicity from immune checkpoint inhibitors[J]. Hepatology, 2020, 72(1): 315-329.
- [28] Schatz SB, Jüngst C, Keitel-Anselmo V, et al. Phenotypic spectrum and diagnostic pitfalls of ABCB4 deficiency depending on age of onset[J]. Hepatol Commun, 2018, 2(5): 504-514.
- [29] Delaunay JL, Durand-Schneider AM, Delautier D, et al. A missense mutation in ABCB4 gene involved in progressive familial intrahepatic cholestasis type 3 leads to a folding defect that can be rescued by low temperature[J]. Hepatology, 2009, 49(4): 1218-1227.
- [30] Cabrerizo R, Castaño GO, Burgueño AL, et al. Promoter DNA methylation of farnesoid X receptor and pregnane X receptor modulates the intrahepatic cholestasis of pregnancy phenotype[J]. PLoS One, 2014, 9(1): e87697.
- [31] Massafra V, Pellicciari R, Gioiello A, et al. Progress and challenges of selective Farnesoid X Receptor modulation[J]. Pharmacol Ther, 2018, 191: 162-177.
- [32] Song Z, Shi Q. The interaction of PPAR α and CYP7B1

- with ER α , β impacted the occurrence and development of intrahepatic cholestasis in pregnant rats[J]. *Reprod Sci*, 2017, 24(4): 627-634.
- [33] Song X, Vasilenko A, Chen Y, et al. Transcriptional dynamics of bile salt export pump during pregnancy: mechanisms and implications in intrahepatic cholestasis of pregnancy[J]. *Hepatology*, 2014, 60(6): 1993-2007.
- [34] Wei W, Hu YY. Expression of hypoxia-regulated genes and glycometabolic genes in placenta from patients with intrahepatic cholestasis of pregnancy[J]. *Placenta*, 2014, 35(9): 732-736.
- [35] Reyes H, Báez ME, González MC, et al. Selenium, zinc and copper plasma levels in intrahepatic cholestasis of pregnancy, in normal pregnancies and in healthy individuals, in Chile[J]. *J Hepatol*, 2000, 32(4): 542-549.
- [36] Mitra A, Ahn J. Liver disease in patients on total parenteral nutrition[J]. *Clin Liver Dis*, 2017, 21(4): 687-695.
- [37] Krebs-Schmitt D, Briem-Richter A, Brinkert F, et al. Alloimmunity and cholestasis after liver transplantation in children with progressive familial intrahepatic cholestasis[J]. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 2019, 68(2): 169-174.
- [38] Amirmeni S, Haep N, Gad MA, et al. Molecular overview of progressive familial intrahepatic cholestasis[J]. *World J Gastroenterol*, 2020, 26(47): 7470-7484.
- [39] 董育玮, 李郑红, 汪佩文, 等. 良性复发性肝内胆汁淤积伴先天性黄疸一例报道[J]. *诊断学理论与实践*, 2017, 16(4): 434-436.
- [40] 唐诚芳, 冯毅, 徐伟, 等. 广州市 Citrin 缺乏症新生儿筛查及 SLC25A13 基因变异分子流行病学特征[J]. *中华实用儿科临床杂志*, 2020, 35(11): 838-841.
- [41] 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: 聚焦胆总管膜载体蛋白[J]. *中华实用儿科临床杂志*, 2018, 33(19): 1447-1450.
- [42] 卢致琨, 刘丽, 李端, 等. Citrin 蛋白缺陷所致新生儿肝内胆汁淤积症患者 SLC25A13 基因突变分析[J]. *中华实用儿科临床杂志*, 2018, 33(8): 615-617.
- [43] 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.
- [44] Alagille D, Odievre M, Gautier M, et al. Hepatic ductular hypoplasia associated with characteristic facies, vertebral malformations, retarded physical, mental, and sexual development, and cardiac murmur[J]. *J Pediatr*, 1975, 86(1): 63-71.
- [45] Warthen DM, Moore EC, Kamath BM, et al. Jagged1 (JAG1) mutations in Alagille syndrome: increasing the mutation detection rate[J]. *Hum Mutat*, 2006, 27(5): 436-443.
- [46] 王建设. Alagille 综合征[J]. *中国实用儿科杂志*, 2008, 23(1): 3-6.
- [47] 郭丽, 宋元宗. Alagille 综合征患儿临床治疗管理[J]. *实用肝脏病杂志*, 2021, 24(2): 160-163.
- [48] Mutlu M, Aslan Y, Aktürk-Acar F, et al. ARC syndrome[J]. *Turk J Pediatr*, 2017, 59(4): 487-490.
- [49] Cullinane AR, Straatman-Iwanowska A, Zaucker A, et al. Mutations in VIPAR cause an arthrogryposis, renal dysfunction and cholestasis syndrome phenotype with defects in epithelial polarization[J]. *Nat Genet*, 2010, 42(4): 303-312.
- [50] Zhou Y, Zhang J. Arthrogryposis-renal dysfunction-cholestasis (ARC) syndrome: from molecular genetics to clinical features[J]. *Ital J Pediatr*, 2014, 40: 77.
- [51] Wang JS, Zhao J, Li LT. ARC syndrome with high GGT cholestasis caused by VPS33B mutations[J]. *World J Gastroenterol*, 2014, 20(16): 4830-4834.
- [52] Chinnery PF, DiMauro S. Mitochondrial hepatopathies[J]. *J Hepatol*, 2005, 43(2): 207-209.
- [53] 张志华, 马雪萍, 郭红梅. TRMU 基因突变致线粒体肝病一例[J]. *中华儿科杂志*, 2020, 58(7): 602-604.
- [54] 中华人民共和国国家卫生健康委员会. 先天性胆汁酸合成障碍诊治指南[J]. *中国实用乡村医生杂志*, 2019, 26(9): 12-13.
- [55] 代东伶. 先天性胆汁酸合成障碍[J]. *临床儿科杂志*, 2015, 33(4): 301-305.
- [56] Tanaka A, Leung PSC, Gershwin ME. Evolution of our understanding of PBC[J]. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*, 2018, 34-35: 3-9.
- [57] Chuang YH, Lian ZX, Cheng CM, et al. Increased levels of chemokine receptor CXCR3 and chemokines IP-10 and MIG in patients with primary biliary cirrhosis and their first degree relatives[J]. *J Autoimmun*, 2005, 25(2): 126-132.
- [58] Karlsen TH, Folseraas T, Thorburn D, et al. Primary sclerosing cholangitis—a comprehensive review[J]. *J Hepatol*, 2017, 67(6): 1298-1323.
- [59] De Boeck K. Cystic fibrosis in the year 2020: A disease with a new face[J]. *Acta Paediatr*, 2020, 109(5): 893-899.
- [60] McDonald GB. Hepatobiliary complications of hematopoietic cell transplantation, 40 years on[J]. *Hepatology*, 2010, 51(4): 1450-1460.

(收稿日期: 2021-11-25)

(本文编辑: 王朝晖)