

进行性家族性肝内胆胆汁淤积症2例 临床特点分析及文献复习

郭静, 谢双宇, 杨玲蓉, 朱书瑶, 张繁锦, 蒯钰, 唐笠, 叶飘, 熊复 (四川省妇幼保健院 儿科, 四川 成都 610045)

摘要: 婴儿胆汁淤积症是指1岁以内由各种原因引起的肝细胞和(或)毛细胆管分泌功能障碍, 或胆管病变导致胆汁进入十二指肠内减少, 在肝细胞和胆管内胆汁淤积引起的肝脏疾病。进行性家族性肝内胆胆汁淤积症(progressive familial intrahepatic cholestasis, PFIC)是一组常染色体隐性遗传病, 以严重肝内胆胆汁淤积为特点, 部分患者病情进展迅速, 可在儿童期或青春期进展成肝硬化或肝衰竭。本文共报道2例PFIC患儿, 患儿均表现为婴儿早期出现的低 γ -谷氨酰转移酶(γ -glutamyl transferase, GGT)胆汁淤积, 肝功能均提示转氨酶、胆汁酸及胆红素升高, 但PFIC 2型患儿的转氨酶、甲胎蛋白升高更显著。对2例患儿进行随访, PFIC 1型患儿病情进展缓慢, 而PFIC 2型病情进展更快, 早期即出现肝衰竭, 积极予以血浆置换等治疗仍无明显好转, 予肝移植后并发严重感染、多脏器功能衰竭, 最终死亡。

关键词: 胆汁淤积; 基因突变; 儿童

Clinical characteristics of 2 cases of progressive familial intrahepatic cholestasis and literature review

Guo Jing, Xie Shuangyu, Yang Lingrong, Zhu Shuyao, Zhang Fanjin, Kuai Yu, Tang Li, Ye Piao, Xiong Fu (Department of Pediatrics, Sichuan Provincial Maternity and Child Health Care Hospital, Chengdu 610045, Sichuan Province, China)

Abstract: Infantile cholestasis refers to the dysfunction of secretion of hepatocytes and (or) bile canaliculi caused by various reasons, or the reduction of bile into the duodenum caused by bile duct lesions, and the cholestasis in hepatocytes and bile ducts within 1 year of age. Progressive familial intrahepatic cholestasis (PFIC) is a group of autosomal recessive diseases characterized by severe intrahepatic cholestasis, which progresses rapidly in part of patients. Cirrhosis or liver failure may progress in childhood or adolescence. Two cases of PFIC children were reported, both children showed low γ -glutamyl transferase (GGT) cholestasis in early infancy, and were with elevated aminotransferase, bile acid and bilirubin, the elevated aminotransferase and α -fetoprotein were more significant in PFIC type 2 children. After follow-up of two children, child with type 1 PFIC progressed slowly, while type 2 PFIC progressed faster and with liver failure in the early stage, after active plasma exchange and other treatment, the child had no significant improvement. After liver transplantation, the child developed severe infection, multiple organ failure, and eventually died.

Key words: Cholestasis; Genetic mutation; Children

进行性家族性肝内胆胆汁淤积症(progressive familial intrahepatic cholestasis, PFIC)是一组常染色体隐性遗传疾病, 其发病率为1/50 000~1/100 000, 占胆汁淤

积的12%~13%、儿童肝移植的10%~15%^[1,2]。目前研究认为, 低 γ -谷氨酰转移酶(γ -glutamyl transferase, GGT)胆汁淤积多为遗传性疾病^[3,4], 且多提示预后不良^[5]。PFIC除3型外, 均为低GGT胆汁淤积, 分别由ATP8B1、ABCB11、ABCB4、TJP2、NRIH4、MYO5B及USP53^[4,6,7]基因突变、直

接或间接导致肝细胞毛细胆管转运体异常所致。不同类型PFIC的临床表现可能不同，本文报道我科收治的2例PFIC患儿，对比其临床特点并进行文献复习。

1 病例资料

1.1 病例1

1.1.1 主诉 患儿男性，5月龄，因“发现皮肤黄染2月余”于2020年9月4日入院。

1.1.2 现病史 患儿于3月龄出现皮肤及巩膜黄染，大便黄色，无陶土样大便，无茶色尿，无发热、皮疹，无呕吐、腹胀，无体质量减轻。入院前1周检查肝功能：天门冬氨酸氨基转移酶（aspartate aminotransferase, AST）：76.00 U/L，丙氨酸氨基转移酶（alanine transaminase, ALT）：83.00 U/L，总胆红素（total bilirubin, TBil）：90.50 μmol/L，直接胆红素（direct bilirubin, DBil）：78.00 μmol/L，GGT：25.00 U/L，碱性磷酸酶（alkaline phosphatase, ALP）：475.00 U/L，为求进一步诊治现收住入院。

1.1.3 既往史及家族史 患儿系G1P1，足月，孕期无特殊病史，剖宫产，出生体质量3.00 kg，出生无窒息病史。出生后纯母乳喂养。否认家族肝病史。否认服用药物或保健品病史。

1.1.4 体格检查：体温37.0℃，脉率126次/min，呼吸频率32次/min，血氧饱和度98%，体质量6.3 kg（-3SD~-2SD），无特殊容貌，全身皮肤中度黄染，巩膜黄染，无皮肤瘀斑、瘀点，头部、面部可见数条抓痕；心肺无异常；腹软，肝脏肋下4 cm，剑突下2 cm，质软，边缘锐，脾肋下未扪及；四肢肌力、肌张力正常，神经系统正常。

1.1.5 辅助检查 血常规：白细胞 $16.56 \times 10^9/L$ ，中性粒细胞百分比19.70%，淋巴细胞百分比69.20%，红细胞 $3.67 \times 10^{12}/L$ ，血小板 $398.00 \times 10^9/L$ ，血红蛋白106.00 g/L；肝功能指标见表1；25-羟维生素D 11.90 nmol/L（参考范围37.00~200.00 nmol/L）；

凝血功能：凝血酶原时间（prothrombin time, PT）11.90 s（参考范围10.00 s~13.00 s），国际标准化比值（international normalized ratio, INR）0.98（参考范围0.90~1.20）；静脉血气分析：酸碱度（pH）7.43，碱剩余（base excess, BE）-4.80 mmol/L，乳酸2.20 mmol/L；甲胎蛋白（alpha-fetoprotein, AFP）22.60 IU/ml（参考范围0~5.80 IU/ml）；血浆氨72.10 μmol/L；甘油三酯（triglyceride, TG）1.44 mmol/L，总胆固醇（total cholesterol, TC）3.00 mmol/L；肾功能、电解质、心肌酶谱正常，甲状腺功能正常；弓形虫、风疹病毒、巨细胞病毒、人类免疫缺陷病毒、梅毒、肝炎病毒（甲型、乙型、丙型、戊型）及EB病毒阴性，大小便常规正常；腹部超声示肝实质回声欠均匀；X线胸片未见异常，胸椎摄片未见蝶形椎骨；心脏超声示三尖瓣轻度反流，卵圆孔未闭；血串联质谱分析示游离肉碱72.96 μmol/L，建议排除肉碱棕榈酰转移酶 I 缺乏症，复查游离肉碱73.88 μmol/L，尿有机酸分析未见明显异常。

1.1.6 诊疗经过 监测血糖正常，予中链甘油三酯（medium-chain triglycerides, MCT）配方奶喂养、还原型谷胱甘肽、丁二磺酸腺苷蛋氨酸静脉滴注、熊去氧胆酸20 mg/（kg·d）口服、补充维生素A、D、E、K等治疗。住院期间患儿偶有头面部皮肤瘙痒，大便每日1次，呈黄色，无陶土样大便，尿色黄。征得家属同意后完善基因检测（图1）发现ATP8B1基因存在2个杂合突变。经家系验证分析，c.1587_1589delCTT（p.F529del）突变来源于其母亲，c.1660G>A（p.D554N）突变来源于其父亲。考虑该基因变异与临床表型高度相关，致病性证据充分，故诊断进行性家族性肝内胆汁淤积症1型，测序图见图1。

1.2 病例2

1.2.1 主诉 患儿女性，4月龄，因“发现皮肤黄染

表1 例1患儿生物化学检验结果

项目	参考范围	5月龄（住院）	7月龄	8月龄	9月龄	10月龄
ALT（U/L）	7.00~40.00	83.00	91.00	69.00	101.00	50.00
AST（U/L）	13.00~35.00	76.00	82.00	91.00	100.00	61.00
GGT（U/L）	7.00~45.00	25.00	15.00	19.00	16.00	16.00
ALP（U/L）	35.00~100.00	475.00	468.00	474.00	490.00	413.00
TBA（μmol/L）	0~10.00	177.70	189.40	211.10	201.10	66.40
ALB（g/L）	35.00~55.00	38.20	37.10	35.50	35.80	37.40
TBil（μmol/L）	2.00~21.00	90.50	80.70	148.30	127.30	56.90
DBil（μmol/L）	1.70~6.80	78.00	60.60	110.00	92.50	41.70
AFP（IU/ml）	0~5.80	22.60	16.23	-	-	-
PT（s）	10.00~13.00	11.90	23.60	-	-	-
INR	0.90~1.20	0.98	1.07	-	-	-
25-羟维生素D（nmol/L）	37.00~200.00	-	11.90	-	-	-

注：“-”为未进行相关检查。

1个月”于2020年4月27日入院。

1.2.2 现病史 入院前1个月患儿全身皮肤黄染，无发热、皮疹，无腹胀，无陶土色大便，无茶色尿及进行性苍白。入院前3 d，门诊检查肝功能：AST 1000.00 U/L，ALT 1067.00 U/L，TBil 197.60 $\mu\text{mol/L}$ ，DBil 132.10 $\mu\text{mol/L}$ ，GGT 36.00 U/L，ALP 1892.00 U/L，为求进一步诊治现收住入院。

1.2.3 既往史及家族史 患儿系G1P1，孕32⁺⁴周，因“妊娠期高血压”剖宫产娩出，出生体质量1.60 kg，出生后轻度窒息，因“早产儿、新生儿呼吸窘迫综合征、新生儿肺炎、新生儿窒息（轻度）、低蛋白血症”于院外住院治疗14 d好转出院（肝功能情况不详）。人工喂养，未添加辅食，孕期无特殊病史。否认家族肝病史。否认服用药物或保健品病史。

1.2.4 体格检查 体温36.6 $^{\circ}\text{C}$ ，呼吸频率52次/min，脉率150次/min，血氧饱和度98%，矫正胎龄为2月

龄，体质量5.20 kg（-1SD~+1SD）；颜面部及颈部可见散在针尖样红色皮疹，压之不褪色，全身皮肤中度黄染，巩膜黄染；呼吸动度大，可见吸气性三凹征，双肺呼吸音粗糙，未闻及干湿啰音，心音有力、心律齐，未闻及杂音；腹软，脐部见3.00 cm \times 4.00 cm包块，可回纳，肝脏肋下4.00 cm，剑突下2.00 cm，质软、缘锐，脾肋下1.50 cm，质软，肠鸣音正常；四肢肌力、肌张力正常，神经系统查体正常。

1.2.5 辅助检查 血常规：白细胞 $16.61 \times 10^9/\text{L}$ ，中性粒细胞百分比22.40%，淋巴细胞百分比67.00%，红细胞 $4.35 \times 10^{12}/\text{L}$ ，血小板 $383.00 \times 10^9/\text{L}$ ，血红蛋白110.00 g/L；肝功能指标见表2；25-羟维生素D < 10.00 nmol/L；凝血功能：PT 23.60 s，INR 2.00；动脉血气：pH 7.32，氧分压67.00 mmHg（1 mmHg = 0.133 kPa），CO₂分压38.00 mmHg，BE -6.00 mmol/L，SO₂ 92.00%，乳酸2.60 mmol/L；AFP 61 590.00 IU/ml；血浆氨63.20 $\mu\text{mol/L}$ ；TG 1.96 mmol/L，TC 4.05 mmol/L；肾功能、心肌酶谱、电解质、血糖正常；弓形虫、风疹病毒、巨细胞病毒、人类免疫缺陷病毒、梅毒、肝炎病毒（甲型、乙型、丙型、戊型）、EB病毒正常；铜蓝蛋白正常；自身免疫性肝病抗体阴性；甲状腺功能：四碘甲状腺原氨酸203.10 nmol/L（参考范围62.00~164.00 nmol/L），游离四碘甲状腺原氨酸22.20 pmol/L（参考范围12.00~22.00 pmol/L）；X线胸片肺部未见明显异常，X线摄片椎骨未见蝶形椎骨，四肢长骨摄X片符合佝偻病表现；腹部超声：肝大、脾大；心脏超声：房间隔缺损；头颅磁共振未见明显异常；尿有机酸分析：2-羟基戊二酸及3-羟基戊二酸增高，3-羟基丙酸、丙酮酸及3-羟基异丁酸增高，提示酮尿，己二酸、辛二酸、癸二酸增高可能与脂肪酸氧化代谢增强有关，4-羟基苯乳酸及4-羟基苯酮酸增高可能继发肝损伤，后复查尿液有机酸未见明显异常，血串联质谱未见明显异常。

1.2.6 诊疗经过 入院后监测血糖，予高MCT配方奶喂养，丁二磺酸腺苷蛋氨酸、还原型谷胱甘肽、复方甘草酸苷、熊去氧胆酸等保肝、利胆，补充维生素A、D、E、K，并于住院第3天、第5天、第7天共进行3次血浆置换。征得家属同意后行基因检测。全外显子测序检出ABCB11基因存在2个复合杂合突变（图2），经家系验证分析，c.3580C>T（p.Q1194X）突变来源于其母亲，c.912T>G（p.Y304X）突变来源于其父亲。确诊为进行性家族性肝内胆汁淤积症2型。患儿出院后2个月于外院行非亲体肝移植治疗，移植术后并发严重感染、多脏器功能衰竭，家属放弃治疗，最终死亡。

A



B

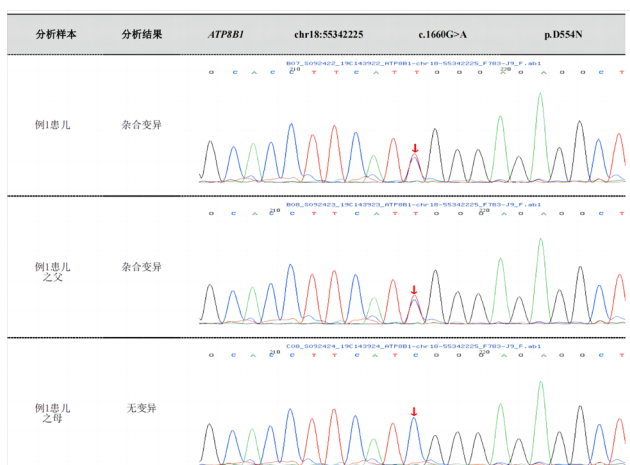


图1 例1患儿及父母的全外显基因测序图

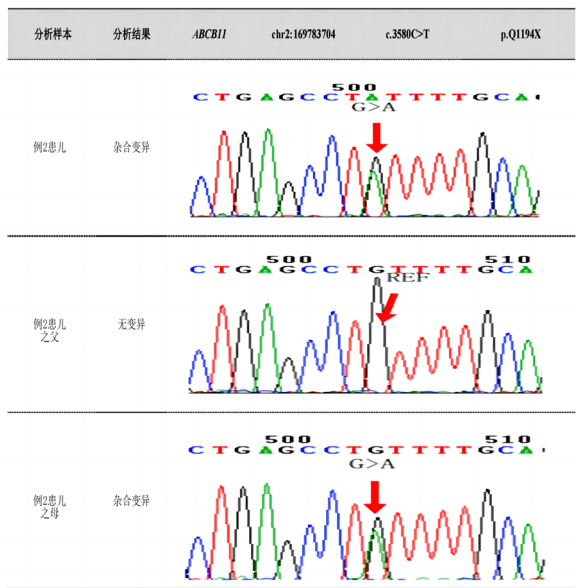
注：A图示例1患儿杂合突变位点c.1587_1589delCTT（p.F529del）突变来源于其母亲，B图示例1患儿杂合突变位点c.1660G>A（p.D554N）突变来源于其父亲。

表2 例2患儿入院后生物化学检验结果

项目	参考范围	1 d	7 d	10 d	13 d	16 d	21 d	28 d	32 d
ALT (U/L)	7~40	1067	254	1011	1103	744	656	549	368
AST (U/L)	13~35	1000	211	737	796	477	612	675	558
GGT (U/L)	7~45	36	20	32	21	27	30	26	33
ALP (U/L)	35~100	1892	196	704	981	1061	1489	1349	1236
TBA (umol/L)	0~10	108.4	37.6	67.1	77.1	84.1	104.9	136.3	137.8
ALB (g/L)	35~55	44	32.9	32.3	32.2	31.9	38.1	43.5	39
TBil (μmol/L)	2~21	197.6	65.2	165.7	170.9	156.8	176.0	169.8	143.8
DBil (μmol/L)	1.7~6.8	132.1	41.6	132.3	133.7	126.1	128.6	135.3	119.5
AFP (IU/ml)	0~5.80	31700	-	-	-	-	61590	-	-
PT (s)	10.00~13.00	23.6	-	-	13.9	-	-	-	-
INR	0.90~1.20	2.0	-	-	1.14	-	-	-	-
25-羟维生素D (nmol/L)	37.00~200.00	<10.00	-	-	-	-	-	-	-

注：“-”为未进行相关检查。

A



B

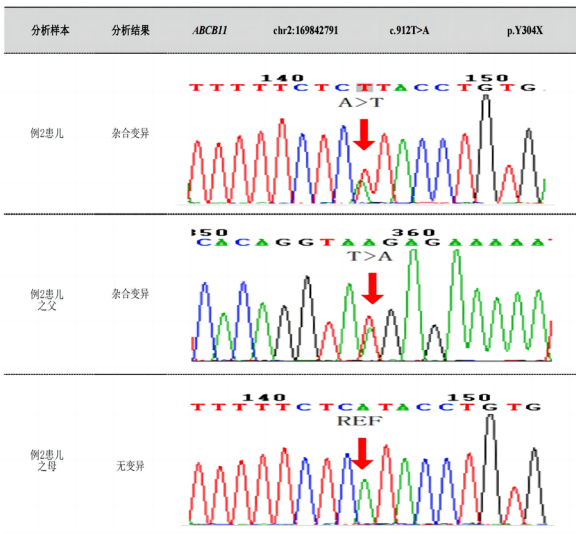


图2 例2患儿及父母的全外显基因测序图

注：A 图示例2患儿 c.3580C > T (p.Q1194X) 受突变来源于其母亲，B 图示 c.912T > G (p.Y304X) 突变来源于其父亲。

2 讨论

PFIC是一类罕见的常染色体隐性遗传病^[8]，该病是基因突变导致胆汁分泌及排泄障碍，临床以肝内胆汁淤积为主要表现，通常于婴儿期起病，极易进展为肝硬化、甚至肝衰竭。PFIC 1型主要由ATP8B1基因突变引起，目前发现ATP8B1基因突变类型已超过180余种，ATP8B1基因编码肝内胆汁淤积相关蛋白-1（intrahepatic cholestasis associated protein-1，FIC1），FIC1蛋白缺失使胆小管膜上磷脂的不对称性分布状态受损，从而导致胆汁淤积。PFIC 2型由ABCB11基因突变引起，至今发现的ABCB11基因突变已有200多种^[8]，ABCB11基因编码胆盐输出泵蛋白（bile salt export pump，BSEP），BSEP蛋白由1321个氨基酸残基组成，分子量约160 kDa^[9]。BSEP是肝脏唯一具有胆盐转运功能的蛋白，其功能异常可严重影响胆盐分泌，引起肝内胆汁淤积。

文献报道PFIC多于1岁前起病，部分患儿于新生儿期起病^[10]，李丽婷等^[11]认为平均发病年龄为3月龄，但有报道提出PFIC患儿可延迟至青春期出现胆汁淤积^[12]。本文两例患儿新生儿期黄疸消退后，均于3月龄再次出现皮肤黄染，起病时间与文献报道一致。PFIC 1型和2型男女发病无明显差异。PFIC患儿多有生长发育迟缓，身材矮小（<15百分位）^[11]，可能与胆汁淤积引起的维生素D和钙吸收降低有关^[13]。陈榕等^[14]报道53例PFIC 1型患儿，其中32例出现生长发育迟缓（32/53，60.4%）。Ines等^[15]报道3例PFIC 2型及1例PFIC 2型患儿，其中3例生长发育迟缓，而PFIC 1型患儿尤其严重，其认为PFIC 1型患儿的生长发育迟缓更显著。本文两例PFIC患儿中，PFIC 1型患儿体质量处于-3 SD~-2 SD、2型患儿体质量处于-1 SD~+1 SD，是否会出现生长发育迟缓还需更长时间随访。

研究表明PFIC 2型患者病情进展较PFIC 1型更快，在婴儿期可出现持续性胆汁淤积，1年内迅速发

生门静脉高压及肝衰竭,可发生肝癌或胆管癌^[1,9]。Ines等^[15]报道1例27 d PFIC 2型患儿,迅速进展为肝硬化、门静脉高压和肝功能衰竭,虽及时进行了肝移植手术,但仍于13月龄因肝衰竭而死亡。金萌等^[16]报道3例PFIC 2型患儿,均为婴儿早期起病,胆汁淤积呈进行性加重,1例患儿于2岁9个月出现肝硬化,1例患儿于2岁1个月因肝衰竭死亡。本文报道的PFIC 1型患儿保守治疗后胆汁淤积进展缓慢,而PFIC 2型患儿在婴儿早期即出现肝衰竭,反复血浆置换等治疗无好转,于6月龄行肝移植治疗,仍因严重感染、多脏器功能衰竭等而死亡。本文两例患儿的病情进展特点同文献报道。

胆汁淤积的皮肤瘙痒是一种仅有皮肤不快感觉而无原发性皮肤损害的症状。目前胆汁淤积引起皮肤瘙痒的机制尚未明确^[6]。因支配搔抓的神经通路尚未发育完全,皮肤瘙痒大多于4~5月龄后出现^[10]。皮肤瘙痒是PFIC患儿最显著的临床特征之一。Panasiti等^[17]报道1例PFIC 2型患儿,于1岁7个月出现全身瘙痒,予熊去氧胆酸等药物治疗后瘙痒明显改善。但也有研究显示,PFIC患儿多表现为顽固性皮肤瘙痒,口服药物治疗难以缓解^[13]。部分PFIC患儿行部分胆道分流术后,瘙痒症状可得到明显改善^[18,19]。陈榕等^[12]报道1例10月龄PFIC 1型患儿予口服熊去氧胆酸治疗后仍有严重瘙痒,行胆囊结肠吻合内分流术后瘙痒感逐渐消失。部分PFIC患儿甚至因顽固性皮肤瘙痒行肝移植^[20,21]。本文PFIC 1型患儿于5月龄初诊发现皮肤抓痕,7月龄有面部及肢体瘙痒,随年龄增长皮肤瘙痒表现逐渐明显,给予熊去氧胆酸、利福平治疗后瘙痒好转。

GGT是胆汁淤积的重要指标,新生儿GGT水平是成人正常上限的5~7倍,以后逐渐下降。不同文献对低GGT值有不同界定,一般认为GGT < 100 U/L为低GGT胆汁淤积^[22]。目前文献报道低GGT胆汁淤积几乎均为遗传代谢性疾病^[6,7]。PFIC 1型和2型均表现为低GGT胆汁淤积,可伴肝脾肿大、脂溶性维生素缺乏等。不同PFIC类型的临床表现不同。较多研究显示PFIC 2型患儿转氨酶及AFP升高较1型显著^[23,26-28]。Davit-Spraul等^[26]报道41例PFIC患儿,其中1型12例,2型29例,2型患儿ALT及AFP显著升高,而1型患儿ALT轻度升高,AFP均正常,其认为ALT大于正常值上限5倍以上、同时有AFP升高,联合该两项指标,对PFIC 1型的阴性预测值为100%,而对PFIC 2型的阳性预测值为92%。陆怡等^[17]报道23例PFIC患儿,其中1型9例,2型7例,PFIC 1型患儿ALT为(53 ± 36) U/L,PFIC 2型患儿为(128 ± 68) U/L,明显高于PFIC 1型,故认为ALT升高有助于PFIC 1型与2型的临床分型和治疗方法的选择。本文PFIC

2型患儿转氨酶及AFP较PFIC 1型升高更为显著,该特点同文献报道一致。

ATP8B1基因编码的FIC1蛋白可在多个器官表达,包括肝脏、胰腺、肾脏和小肠,PFIC 1型常伴有肝外表现,例如胰腺炎、腹泻、感音神经性听力损害、慢性咳嗽或喘息、甲状腺功能低下等。Ines等^[15]报道1例PFIC 1型患儿,于4.5岁出现双侧耳聋、严重营养不良,伴语言及运动障碍,虽进行了肝移植,但术后病情未见好转。目前多数研究认为PFIC 2型无肝外表现,但Pfister等^[2]报道1例PFIC 2型患儿伴多种肝外表现,如病理性骨折、双侧耳聋和生长发育迟缓等。本文PFIC 1型患儿目前无肝外表现,与文献报道不一致,可能与患儿年龄较小有关,但还需进一步观察,PFIC 2型患儿快速进展为肝衰竭,未发现肝外表现。

文献报道PFIC 2型肝癌发生率高达15%^[7]。Knisely等^[27]报道11例PFIC 2型合并肝细胞癌的患儿,其中5例死于肝细胞癌,6例进行肝移植后仍死于并发症。Scheimann等^[28]认为细胞内胆汁酸升高可诱发肝细胞癌,除肝细胞癌,PFIC 2型患儿还可合并胆管癌,Scheimann等^[28]报道2例PFIC 2型患儿死于胆管癌。Lee等^[29]报道1例18岁PFIC 2型患者,进行了胆汁引流手术并口服熊去氧胆酸等治疗,仍顺利分娩了健康婴儿,但该患者于36岁时患胰腺癌,其家族中多人患癌:哥哥于4岁时死于胆汁淤积及肝癌、1个叔叔患胰腺癌、2个叔叔患结肠癌、外祖父患肝癌。作者认为该患者的胰腺癌可能和家族中多人患肿瘤相关,但长期胆汁酸暴露可能也是导致该患者胰腺癌的原因,同时认为BSEP可能是抑癌基因,其活性降低则更易罹患肿瘤。相对于PFIC 2型患儿,PFIC 1型患儿肝癌发生率较低,目前未见PFIC 1型患儿合并肝癌的报道。Pawlikowska等^[25]报道61例PFIC 1型患儿,均未发现合并肝癌者。本文PFIC 2型患儿未发现肝癌,可能与样本量较少及患儿年龄较小有关。

肝移植是较多遗传代谢性肝病的最终选择,对于PFIC 1型及2型患儿进行肝移植需全面评估与慎重选择。因FIC1蛋白可在多个器官表达,如小肠、肾、胰腺等,而肝移植本身无法解决其他器官的基因缺陷问题,较多研究认为肝移植后并不能改善肝外症状,因此PFIC 1型不适合做肝移植^[13,18]。Hori等^[30]报道11例接受肝移植的PFIC 1型患儿,其中3例死亡,8例移植后出现脂肪性肝病,4例移植后出现肝硬化。Pfister等^[2]报道42例PFIC 1型患儿进行了肝移植,术后81%的患儿出现腹泻,40%患儿发生胰腺炎,其认为PFIC 1型患儿不宜过早进行肝移植。而PFIC 2型病情进展快,宜早期进行肝移植,Soubrane等^[31]报道的14例PFIC 2型肝移植患儿中,13例患儿存活,平均随访17个月,生活质量正常。

但也有文献报道,8%的PFIC 2型患儿肝移植后再次出现严重胆汁淤积^[24],甚至需要再次进行肝移植^[21,32,33]。因此在对PFIC患儿进行肝移植时应进行全面评估。本文PFIC 1型患儿经长期随访,暂未出现严重并发症,而PFIC 2型经肝移植后并发严重感染、多脏器功能衰竭,最终死亡。

综上所述,PFIC 2型较1型进展更快,易早期发生肝衰竭,对于低GGT胆汁淤积性肝病应尽早完善相关基因检测,做到早期诊断、早期干预治疗,从而提高患儿的生存质量及改善预后。

本研究于2022年11月29日经四川省妇幼保健院医学伦理委员会批准(20221129-218),并获得患儿父母知情同意。所有作者均声明不存在利益冲突。

参考文献

- 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.
- PFISTER E D, DRÖGE C, LIEBE R, et al. Extrahepatic manifestations of progressive familial intrahepatic cholestasis syndromes: presentation of a case series and literature review[J]. Liver Int, 2022, 42(5): 1084-1096.
- 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.
- 李丽婷, 王建设. 遗传性肝内胆汁淤积症的诊治进展[J]. 临床内科杂志, 2021, 38(7): 442-444.
- 王中林. 婴儿进行性肝内胆汁淤积症及BSEP基因突变研究[D]. 上海: 复旦大学, 2007.
- 陆伦根, 蔡晓波, 王建设, 等. 胆汁淤积性肝病管理指南(2021)[J]. 临床肝胆病杂志, 2022, 38(1): 62-69.
- HENKEL S A, SQUIRES J H, AYERS M, et al. Expanding etiology of progressive familial intrahepatic cholestasis[J]. World J Hepatol, 2019, 11(5): 450-463.
- 李东丹, 张晶, 王国丽, 等. 儿童进行性家族性肝内胆汁淤积症4例临床分析[J]. 中国实用儿科杂志, 2021, 36(4): 295-298.
- 林桂枝, 邱建武, 程映, 等. 1例进行性家族性肝内胆汁淤积症2型婴儿的临床和遗传学分析[J]. 中国当代儿科杂志, 2018, 20(9): 758-764.
- 李雪松, 舒赛男, 黄志华. 进行性家族性肝内胆汁淤积症诊治进展[J]. 中国实用儿科杂志, 2020, 35(4): 319-323.
- 李丽婷, 王建设. 进行性家族性肝内胆汁淤积症研究进展[J]. 传染病信息, 2019, 32(2): 162-165.
- 何佳倩, 孙长宇, 乔芳芳, 等. 进行性家族性肝内胆汁淤积症2例临床及遗传学分析[J]. 临床儿科杂志, 2021, 39(7): 491-494.
- 傅小霜, 李磊. 胆汁淤积性肝病与脂溶性维生素相互作用研究进展[J]. 内科理论与实践, 2022, 17(1): 84-87.
- 陈榕. 进行性家族性肝内胆汁淤积症1型(PFIC1)病例报告2例及文献复习[D]. 广州: 暨南大学, 2020.
- SELM I, BROLY F, OUARTA H, et al. Neonatal-onset progressive familial intrahepatic cholestasis (PFIC): first molecular study in Tunisian patients[J]. Tunis Med, 2021, 99(2): 215-220.
- 金萌, 马昕, 朱丹, 等. 进行性家族性肝内胆汁淤积症2型3例临床及遗传学分析[J]. 中国实用儿科杂志, 2019, 34(7): 587-590.
- PANASITI I, BRIUGLIA S, COSTA S, et al. Comorbidity between progressive familial intrahepatic cholestasis and atopic dermatitis in a 19-month-old child[J]. BMJ Case Rep, 2019, 12(10): e230152.
- 陆怡, 刘丽艳, 王晓红, 等. 低血清谷氨酰转肽酶进行性家族性肝内胆汁淤积症23例临床分析[J]. 中国循证儿科杂志, 2012, 7(3): 172-177.
- 李倩青. 胆囊结肠吻合术治疗进行性家族性肝内胆汁淤积症的中远期疗效及影响预后相关因素分析[D]. 北京: 北京大学医学部, 2021.
- BULL L N, THOMPSON R J. Progressive familial intrahepatic cholestasis[J]. Clin Liver Dis, 2018, 22(4): 657-669.
- VAN DER WOERD W L, HOUWEN R H, VAN DE GRAAF S F. Current and future therapies for inherited cholestatic liver diseases[J]. World J Gastroenterol, 2017, 23(5): 763-775.
- GONZALES E, TAYLOR S A, DAVIT-SPRAUL A, et al. MYO5B mutations cause cholestasis with normal serum gamma-glutamyl transferase activity in children without microvillous inclusion disease[J]. Hepatology, 2017, 65(1): 164-173.
- 丘燕燕, 熊小丽, 汤建桥, 等. ABCB11基因多位点突变致进行性家族性肝内胆汁淤积症2型1例病例报告[J]. 中国循证儿科杂志, 2020, 15(6): 467-468.
- 周霄颖. 进行性家族性肝内胆汁淤积症的诊治进展[J]. 国际儿科学杂志, 2019, 46(7): 486-490.
- PAWLIKOWSKA L, STRAUTNIEKS S, JANKOWSKA I, et al. Differences in presentation and progression between severe FIC1 and BSEP deficiencies[J]. J Hepatol, 2010, 53(1): 170-178.
- DAVIT-SPRAUL A, FABRE M, BRANCHEREAU S, et al. ATP8B1 and ABCB11 analysis in 62 children with normal gamma-glutamyl transferase progressive familial intrahepatic cholestasis (PFIC): phenotypic differences between PFIC1 and PFIC2 and natural history[J]. Hepatology, 2010, 51(5): 1645-1655.
- KNISELY A S, STRAUTNIEKS S S, MEIER Y, et al. Hepatocellular carcinoma in ten children under five years of age with bile salt export pump deficiency[J]. Hepatology, 2006, 44(2): 478-486.
- SCHEIMANN A O, STRAUTNIEKS S S, KNISELY A S, et al. Mutations in bile salt export pump (ABCB11) in two children with progressive familial intrahepatic cholestasis and cholangiocarcinoma[J]. J Pediatr, 2007, 150(5): 556-559.
- BASS L M, PATIL D, RAO M S, et al. Pancreatic adenocarcinoma in type 2 progressive familial intrahepatic cholestasis[J]. BMC Gastroenterol, 2010, 10: 30.
- NAMGOONG J M, HWANG S, KIM D Y, et al. Living donor liver transplantation in an infant patient with progressive familial intrahepatic cholestasis along with hepatocellular carcinoma: a case report[J]. Korean J Transplant, 2022, 36(1): 73-78.
- SOUBRANE O, GAUTHIER F, DEVICTOR D, et al. Orthotopic liver transplantation for Byler disease[J]. Transplantation, 1990, 50(5): 804-806.
- STICOVA E, JIRSA M, PAWLOWSKA J. New Insights in genetic cholestasis: from molecular mechanisms to clinical implications[J]. Can J Gastroenterol Hepatol, 2018, 2018: 2313675.
- 任新蕊, 曾丹, 胡语航. 进行性家族性肝内胆汁淤积症2型一例[J]. 中国小儿急救医学, 2022, 29(7): 560-562.

收稿日期: 2023-03-29

郭静, 谢双宇, 杨玲蓉, 等. 进行性家族性肝内胆汁淤积症2例临床特点分析及文献复习[J/CD]. 中国肝脏病杂志(电子版), 2024, 16(1): 67-72.