

持续性肝细胞分泌衰竭 1 例及文献复习

程丹颖, 纪世博, 李贵, 杨松 (首都医科大学附属北京地坛医院 肝病三科, 北京 100015)

摘要: 持续性肝细胞分泌衰竭 (persistent hepatocellular secretory failure, PHSF) 是指药物毒物、感染、短暂胆道梗阻等因素诱发的急性肝损伤, 去除诱因后仍存在长期严重的肝细胞型胆汁淤积。PHSF 少见且发病机制尚未明确, 常规治疗方法无效, 严重时威胁患者生命。有研究显示, 利福平对 PHSF 有较好的疗效和较高的安全性。本文报道 1 例 UGT1A1 基因突变相关性 PHSF 的诊治, 以期通过对该病例的分析提高临床医生对 PHSF 的认识。

关键词: 胆汁淤积; 基因突变; 利福平

One case of persistent hepatocellular secretory failure and literature review

Cheng Danying, Ji Shibo, Li Ben, Yang Song (Department of Hepatology 3, Beijing Ditan Hospital, Capital Medical University, Beijing 100015, China)

Abstract: Persistent hepatocellular secretory failure (PHSF) was defined as acute liver injury induced by factors including drugs, toxicants, infections and transient biliary obstruction, where long-term severe hepatocellular cholestasis persisted even after the elimination of the inducing factors. PHSF was rare and its pathogenesis remained unclear. Conventional treatments were ineffective, and it could threaten patients' lives in severe cases. Previous studies demonstrated that Rifampicin had favorable therapeutic efficacy and high safety for PHSF. This paper reported the diagnosis and treatment of one case of PHSF associated with UGT1A1 gene mutation, with the expectation that the analysis of this case would improve clinicians' awareness and understanding of PHSF.

Keywords: Cholestasis; Gene mutation; Rifampicin

持续性肝细胞分泌衰竭 (persistent hepatocellular secretory failure, PHSF) 是一种以去除诱因后仍持续存在肝细胞型胆汁淤积为特征的罕见疾病, 其诊断需符合以下标准^[1]: ①血清总胆红素 (total bilirubin, TBil) > 255 μmol/L 且持续 > 1 周; ②排除胆道梗阻; ③无慢性肝病基础; ④常规治疗无效。目前认为其发病与肝细胞转运基因缺陷 (如 UGT1A1、ABCB11 等) 密切相关。PHSF 的治疗缺乏指南共识, 糖皮质激素、人工肝等常规手段疗效有限。尽管利福平可通过激活孕烷 X 受体 (pregnenolone X receptor, PXR) 通路改善胆汁排泄^[1,2], 但其适用人群、剂量疗程及长期安全性仍需大规模验证。基因检测对个体化治疗的选择具有潜在指导价值。本文报道 1 例经基因测序证实的 UGT1A1 突

变型 PHSF (c.211G>A 和 c.1091C>T 杂合突变), 150 mg/d 利福平治疗 6 周实现胆红素水平复常。该病例为基因相关性 PHSF 的诊疗提供了新证据, 并验证了低剂量利福平在此类患者中的有效性。

1 病例资料

1.1 主诉 患者男性, 48 岁, 因“间断腹胀、发热、眼黄、尿黄 1 月余”于 2024 年 11 月 27 日入院。

1.2 现病史 患者入院前 1 个月 (2024 年 10 月 24 日) 自觉腹胀, 服用“胃必治 (复方铝酸铋片)、三九胃泰 (含三叉苦、九里香等)”, 无明显好转, 之后出现发热, 最高 38.7 °C, 伴畏寒、寒战, 自服“美林 (布洛芬混悬液)”, 体温恢复正常。次日出现恶心、呕吐、眼黄、尿黄, 周身皮肤瘙痒, 无腹痛、腹泻, 无咳嗽、咳痰等, 就诊于当地医院。完善相关检查, 血常规: 白细胞计数 $11.8 \times 10^9/L$, 中性粒细胞比例 90.2%; 肝功能: 丙氨酸氨基转移酶 (alanine aminotransferase, ALT) 174 U/L, 天冬氨酸氨基转移酶 (aspartate aminotransferase, AST)

DOI: 10.3969/j.issn.1674-7380.2026.02.012

基金项目: 青海省昆仑英才高端创新创业人才 (领军人才柔性引进 2024); 北京市高层次公共卫生人才建设项目 (学科骨干 -02-30)

通信作者: 杨松 Email: sduyangsong@163.com

62 U/L, TBil 118.4 $\mu\text{mol/L}$, 直接胆红素(direct bilirubin, DBil) 56.5 $\mu\text{mol/L}$, γ -谷氨酰转氨酶(gammaglutamyltransferase, GGT) 253 U/L, 碱性磷酸酶(alkaline phosphatase, ALP) 131 U/L, 白蛋白(albumin, Alb) 45.1 g/L; 凝血功能正常; 肝炎病毒(甲型、乙型、丙型、丁型、戊型)标志物均阴性; 自身抗体、免疫球蛋白G(immunoglobulin G, IgG) 4 ($< 0.076 \text{ g/L}$)、铜蓝蛋白、肿瘤标志物等均正常。腹部彩色超声提示肝实质回声略粗糙, 脾大。超声内镜提示肝外胆管纤细(未见占位)。磁共振胆胰管成像(magnetic resonance cholangiopancreatography, MRCP)提示胆囊饱满、胆囊结石可能性大, 肝内外胆管未见明显扩张。腹部增强计算机体层成像(computed tomography, CT)提示胆囊饱满, 可疑泥沙样结石。胃镜提示浅表性胃炎伴糜烂。给予抗感染、补液治疗, 异甘草酸镁、还原型谷胱甘肽、多烯磷脂酰胆碱等保肝治疗, 复查血常规提示白细胞计数、中性粒细胞比例下降, 但TBil进行性升高, 大便逐渐转为陶土色。2024年11月11日行肝组织穿刺, 病理提示肝细胞胆汁淤积明显, 汇管区大小正常, 可见胆管炎及中性粒细胞浸润, 符合药物性肝损伤改变(胆汁淤积性肝炎)。2024年11月15日起加用甲泼尼龙40 mg, 1次/d, 静脉输液5 d, 复查TBil降低不明显(从242.8 $\mu\text{mol/L}$ 降至205.9 $\mu\text{mol/L}$), 停用甲泼尼龙。因治疗效果不佳于首都医科大学附属北京地坛医院进一步诊治, 门诊以“肝功能异常、黄疸原因待查、胆汁淤积性肝炎、药物性肝炎?”收住入院。患者自发病以来体质量减少10 kg。

1.3 既往史 患者既往体健, 否认“糖尿病、冠心病、高血压”史, 否认手术及外伤史, 否认输血史。近半年间断饮用蒲公英、决明子水。有青霉素过敏史, 吸烟史3年, 每日2支, 饮酒史20年, 平均每日1~2瓶啤酒。否认家族中有遗传病史。

1.4 体格检查 患者神志清, 精神萎靡, 皮肤、巩膜重度黄染, 肝掌(-), 蜘蛛痣(-), 心肺听诊未及异常, 腹平软, 无压痛、反跳痛, 肝脾肋下未及, 墨菲征(-), 移动性浊音(-), 双下肢无水肿, 神经系统(-)。

1.5 辅助检查 血常规: 白细胞计数 $6.08 \times 10^9/\text{L}$, 中性粒细胞比例74.6%, 红细胞计数 $3.81 \times 10^{12}/\text{L}$, 血红蛋白117 g/L, 血小板计数 $248 \times 10^9/\text{L}$; 尿常规: 胆红素3+; 肝功能: ALT 125.6 U/L, AST 74.5 U/L, TBil 347 $\mu\text{mol/L}$, DBil 268.8 $\mu\text{mol/L}$, Alb 35.1 g/L, GGT 20.9 U/L, ALP 132 U/L, 胆碱

酯酶(cholinesterase, CHE) 3 205 U/L, 总胆汁酸(total bile acids, TBA) 215.1 $\mu\text{mol/L}$, 总胆固醇(total cholesterol, TC) 5.02 mmol/L, 甘油三酯(triglyceride, TG) 6.28 mmol/L; 肾功能: 尿素氮5.07 mmol/L, 血清肌酐75.9 $\mu\text{mol/L}$, 估算肾小球滤过率(estimated glomerular filtration rate, eGFR) 104.5 ml/(min $\cdot$ 1.73 m²); 病原学: 肝炎病毒(甲型、乙型、丙型、丁型、戊型)标志物及EB病毒、巨细胞病毒均阴性; 凝血功能: 凝血酶原时间(prothrombin time, PT) 10.7 s, 凝血酶原活动度(prothrombin activity, PTA) 102%, 国际标准化比值(international normalized ratio, INR) 0.99; 甲胎蛋白1.3 $\mu\text{g/L}$; 自身免疫性肝病、自身免疫性肝病谱、ENA谱均阴性, 特种蛋白: IgG 11.00 g/L, IgA 2.54 g/L, IgM 0.26 g/L; 铜蓝蛋白0.46 g/L; 降钙素原0.12 $\mu\text{g/L}$; 腹部彩色超声提示肝弥漫性病变, 胆囊壁毛糙, 胆囊结石(泥沙型), 胆汁淤积, 门静脉血流未见明显异常, 肝动脉、肝静脉、下腔静脉未见明显异常。

1.6 入院后诊疗经过 患者入院的初步诊断为肝损伤原因待查、胆汁淤积性肝炎、药物性肝损伤不排除、高脂血症。治疗上予保肝、退黄(水飞蓟宾、双环醇、熊去氧胆酸口服, 异甘草酸镁、丁二磺酸腺苷蛋氨酸静脉滴注)及对症、支持治疗, 2024年11月29日起予激素(甲泼尼龙80 mg/d)冲击治疗5 d, 胆红素仍无下降。2024年12月6日、13日分别给予人工肝-双重血浆分子吸附系统(double plasma molecular adsorption system, DP-MARS)治疗2次, 人工肝治疗后胆红素可短暂下降但随后迅速反弹。请本院病理科阅片, 考虑胆汁淤积性肝病伴胆管炎改变, 不排除合并药物性肝损伤(图1)。征得患者同意后完善基因检测(图2、图3), 全外显子测序检出UGT1A1基因存在2个杂合突变:c.211G>A(p.Gly71Arg)、c.1091C>T(p.Pro364Leu)。结合患者病例特点、辅助检查, 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PHSF。参考相关治疗经验, 给予利福平150 mg/d口服, 门诊随访, 胆红素、血脂逐渐下降。治疗6周复查胆红素下降至接近正常, 停用利福平。1个月后复查肝功能: ALT 7.7 U/L, AST 19 U/L, TBil 26.5 $\mu\text{mol/L}$, DBil 11.9 $\mu\text{mol/L}$, Alb 49.6 g/L, GGT 19 U/L, ALP 107 U/L, CHE 6 524 U/L, TBA 8.2 $\mu\text{mol/L}$, TC 5.22 mmol/L, TG 1.17 mmol/L, 肝功能稳定, 血脂下降至接近正常水平, 患者TBil变化见图4。

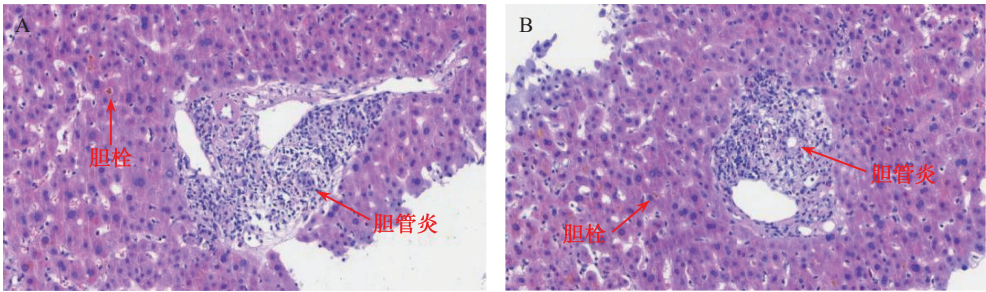


图 1 患者肝组织病理图（HE 染色，×20）

注：患者Ⅲ区肝内胆汁淤积和毛细胆管胆栓形成，汇管区小叶间胆管有损伤，混合炎细胞浸润。

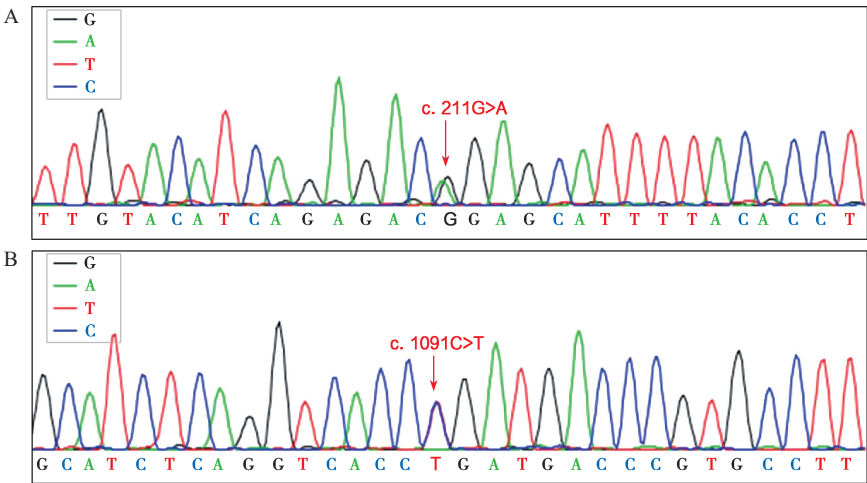


图 2 患者一代基因测序验证图

注：该患者 UGT1A1 基因存在 2 个杂合突变，A 为 c.211G>A(p.Gly71Arg)、B 为 c.1091C>T (p.Pro364Leu)。

CNV全基因组图片
TKQX240101687-1A (先证者)

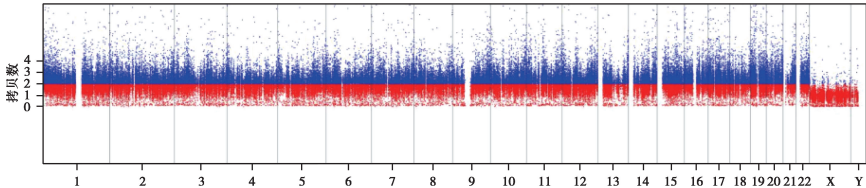


图 3 患者全基因组图片

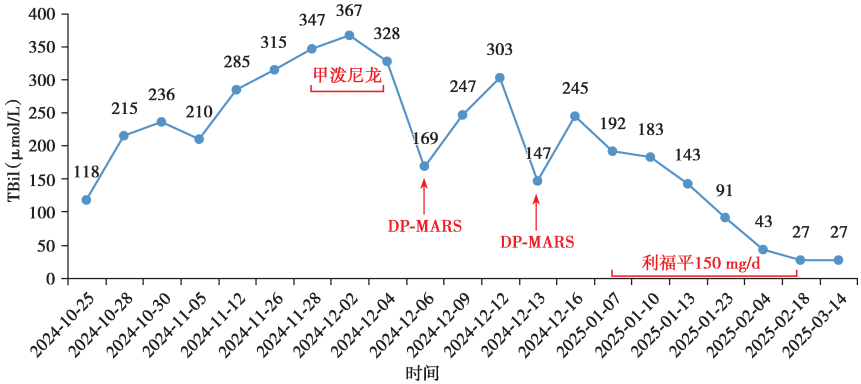


图 4 患者治疗前后 TBil 变化曲线图

2 讨论

PHSF 是一种以肝细胞分泌功能长期受损为核心的病理状态。2015 年 van Dijk 等^[1]首次提出 PHSF 概念,并提出其诊断标准包括以下几点:①血清 TBil > 255 $\mu\text{mol/L}$;②去除诱因后血清胆红素水平持续升高(> 1 周);③影像学检查排除梗阻性胆汁淤积;④发病前无慢性肝病的证据。van Dijk 等纳入 13 例符合该诊断标准的 PHSF 患者,治疗前患者血清胆红素 264~755 $\mu\text{mol/L}$,病因包括药物/毒素(9 例)和短暂胆道阻塞(4 例)。所有患者接受利福平(300 mg/d)治疗 1~10 周后血清胆红素降至 33 $\mu\text{mol/L}$ 以下,未观察到利福平相关肝毒性或不良反应。该研究对 6 例 GGT 正常的患者进行编码胆盐输出泵(bile salt export pump, BSEP)相关基因测序,发现 3 例患者存在基因突变,1 例为 ATP8B1 纯合突变(与良性复发性肝内胆淤积 1 型相关^[3,4]),2 例为 ABCB11 杂合突变(可能参与药物性肝损伤的发病^[5,6])。van Dijk 等^[1]通过体外实验对利福平治疗 PHSF 的分子机制进行了解析,其推测利福平可通过 PXR 依赖途径上调细胞色素 P450(cytochrome P450, CYP450)3A4、尿苷二磷酸葡萄糖醛酸转移酶(uridine diphosphate glucuronosyl transferase, UGT)1A1、多药耐药蛋白(multidrug resistance protein, MRP)2 和有机溶质转运蛋白 β 亚基(organic solute transporter β , OST β)等基因的表达从而降低血清胆红素。此外,利福平与法尼醇 X 受体(farnesoid X receptor, FXR)激动剂联合应用可进一步增强 OST β 的表达,加速胆汁酸清除。Shi 等^[2]对 16 例 PHSF 患者进行遗传代谢性肝病基因检测,发现 11 例患者存在 BSEP 相关基因突变,7 例存在 UGT1A1 基因杂合突变,4 例存在 ATP8B1 或 ABCB11 基因杂合突变。88% 患者经利福平(150~300 mg/d)治疗 6~12 周后胆红素水平恢复正常。2 例利福平治疗无效者经鼻胆管引流后恢复。病程中除 1 例患者出现短暂转氨酶升高外,未观察到其他严重不良事件。此项研究结果显示 PHSF 患者大多存在 UGT1A1 基因突变,利福平可改善大多数此类患者的胆汁淤积。王芃等^[7]也报道了 1 例应用利福平成功治疗 ABCB11 基因突变相关 PHSF 的病例。

本例患者为中青年男性,存在基因突变(UGT1A1 杂合突变),发病前半年内间断饮用的蒲公英、决明子均含潜在肝毒性成分(如绿原酸、蒽醌类)^[8-11],在胆道感染应用药物(诱因)后出现胆红素进行性升高,以直接胆红素升高为主,GGT 水平与胆汁

淤积严重程度不成正比,影像学(彩超/MRCP)排除胆道梗阻,肝组织病理学提示胆汁淤积明显,常规药物及激素冲击治疗无效,利福平治疗有效,与文献报道的 PHSF 相符。本例患者除 UGT1A1 外还存在 SLC10A1 基因杂合突变。SLC10A1 编码的钠牛磺胆酸共转运多肽(sodium taurocholate cotransporting polypeptide, NTCP)蛋白负责肝细胞摄取胆汁酸,SLC10A1 双等位基因突变可导致 NTCP 缺乏症。NTCP 缺乏症以儿童期显著而持续性的高胆汁酸血症为主要临床特征,但无瘙痒等胆汁淤积性肝病表现,部分患者在婴儿期尤其是新生儿期表现为胆汁淤积性黄疸,成人期除了轻微高胆汁酸血症,可能缺乏其他临床表现^[12-18]。本例患者未提供儿童期高胆汁酸血症病史,此次发病后胆汁酸明显升高,但经利福平治疗后胆红素和胆汁酸水平同时下降,胆汁酸恢复正常。本例患者同时携带 UGT1A1 和 SLC10A1 基因杂合突变,其临床表型可能由两基因的协同作用导致。一方面,UGT1A1 突变(c.211G>A 和 c.1091C>T)导致胆红素葡萄糖醛酸化障碍,UGT1A1 缺陷时,胆红素代谢主要依赖 SLC10A1 介导的胆汁酸转运排泄,而 SLC10A1 杂合突变可能降低胆汁酸摄取效率,导致肝细胞内胆淤积池减少,间接影响 UGT1A1 酶活性,形成恶性循环,加重胆汁淤积。另一方面,SLC10A1 杂合突变可能通过降低酶活性阈值参与表型修饰从而影响疾病严重程度。需家系验证明确 SLC10A1 突变的独立贡献度,遗憾的是患者直系亲属未进行相关基因检测,无法进行家系验证分析。

胆汁淤积性肝病是由肝内外各种原因造成的胆汁形成、分泌或排泄障碍,胆汁流不能正常流入十二指肠而进入血液的病理状态^[19,20]。胆汁淤积的病因复杂,近年来随着对胆汁淤积认识的提高和技术领域的高速发展,特别是二代测序技术的临床应用,遗传相关胆汁淤积性肝病的诊断取得了较大进步^[21,22]。PXR 是参与机体解毒的重要核受体,能调节多种肝脏转运蛋白和代谢酶的表达^[23]。利福平是一种强效的 PXR 激动剂,对肝内胆淤积、部分遗传性高胆红素血症等有一定疗效^[24],被指南推荐为减轻胆汁淤积性瘙痒症状的二线治疗药物^[19,25-27]。本例患者对利福平治疗的显著应答(治疗 6 周后胆红素完全复常)可能与其基因背景相关:①利福平作为 PXR 天然配体通过激活 PXR 通路可显著上调 UGT1A1 表达,促进胆红素代谢;②SLC10A1 杂合突变状态下,利福平可能通过抑制泛素化降解途径延长 NTCP 蛋白半衰期,增强胆汁酸转运功能。

利福平治疗可能通过双重机制协同改善胆汁淤积,这一基因-药物相互作用机制为个体化治疗提供了新思路。

PXR 激活不仅诱导经典代谢/转运基因(CYP3A4、UGT1A1、MRP2、OST β 等),还调控基底侧胆汁酸外排通路(OST β),为胆红素和胆汁酸代谢的研究提供了新视角,并为胆汁淤积的治疗提供了新靶点。利福平可通过激活核受体 PXR 降低血清胆红素并促进胆汁排泄,显著改善胆汁淤积,短期治疗 PHSF 安全有效,其长期疗效与安全性有待进一步观察。遗传易感性可能是导致 PHSF 的重要因素,基因检测可识别易感人群,指导个体化用药。目前已有的报道样本量较小,未来需开展大规模随机对照试验进一步验证利福平治疗 PHSF 的疗效,并关注遗传因素对 PHSF 易感性的影响。

利益冲突 所有作者声明不存在利益冲突

人工智能使用声明 本文未使用任何人工智能相关工具对文字及图片进行处理

参考文献

- [1] van DIJK R, KREMER A E, SMIT W, et al. Characterization and treatment of persistent hepatocellular secretory failure[J]. *Liver Int*,2015,35(4):1478-1488.
- [2] SHI M, SHENG L, LIAN M, et al. Efficacy and safety of Rifampicin in patients with persistent hepatocellular secretory failure[J]. *J Gastroenterol Hepatol*,2021,36(11):3233-3238.
- [3] MIURA R, KAWAOKA T, IMAMURA M, et al. Benign recurrent intrahepatic cholestasis type 1 with novel nonsense mutations in the ATP8B1 gene[J]. *Case Rep Gastroenterol*,2022,16(1):110-115.
- [4] SUZUKI H, ARINAGA-HINO T, SANO T, et al. Case report: a rare case of benign recurrent intrahepatic cholestasis-type 1 with a novel heterozygous pathogenic variant of ATP8B1[J]. *Front Med (Lausanne)*,2022,9:891659.
- [5] 叶立红,郑欢伟,黄肖雨,等. 3种跨膜转运蛋白在胆管细胞损伤型药物性肝损伤患者肝组织中的表达特点及意义[J]. *临床肝胆病杂志*,2020,36(7):1562-1566.
- [6] VITALE G, MATTIACCIO A, CONTI A, et al. Molecular and clinical links between drug-induced cholestasis and familial intrahepatic cholestasis[J]. *Int J Mol Sci*,2023,24(6):5823.
- [7] 王芑,刘文迪,胡和平,等. ABCB11 基因突变相关性持续性肝细胞分泌衰竭 1 例[J]. *中华消化杂志*,2024,44(8):556-559.
- [8] 黄艳,蒋佳洛,王文林,等. 几种药食同源植物来源中肝药毒性机制研究进展[J]. *中国药理学与毒理学杂志*,2022,36(2):149-154.
- [9] 栾小艺,王晖,解斐. 1例蒲公英致化疗患者药物性肝损伤的药学监护实践与分析[J]. *药学研究*,2022,41(3):206-208.
- [10] 刘金春,佟瑞,盛香玲,等. 药食同源蒲公英致肝损伤临床病例分析[J]. *药物不良反应杂志*,2024,26(11):665-671.
- [11] 赵娇,肖丽. 170例药物性肝损伤患者临床特征分析[J]. *肝脏*,2022,27(6):683-687,702.
- [12] 杨峰霞,曾凡森,谭丽梅,等. 钠牛磺胆酸共转运多肽缺陷病临床特征及 SLC10A1 基因突变分析[J]. *临床肝胆病杂志*,2022,38(3):613-616.
- [13] 邓梅,刘睿,邓黎静,等. 血清胆汁酸谱分析协助钠离子-牛磺胆酸共转运多肽缺陷病诊断和鉴别诊断[J]. *中华肝脏病杂志*,2023,31(9):928-935.
- [14] DENG L J, OUYANG W X, LIU R, et al. Clinical characterization of NTCP deficiency in paediatric patients: a case-control study based on SLC10A1 genotyping analysis[J]. *Liver Int*,2021,41(11):2720-2728.
- [15] ZOU T T, ZHU Y, WAN C M, et al. Clinical features of sodium-taurocholate cotransporting polypeptide deficiency in pediatric patients: case series and literature review[J]. *Transl Pediatr*,2021,10(4):1045-1054.
- [16] LIU HY, LI M, LI Q. De novo mutation loci and clinical analysis in a child with sodium taurocholate cotransport polypeptide deficiency: a case report[J]. *World J Clin Cases*,2021,9(36):11487-11494.
- [17] SCHNEIDER A L, KÖHLER H, RÖTHLISBERGER B, et al. Sodium taurocholate co-transporting polypeptide deficiency[J]. *Clin Res Hepatol Gastroenterol*,2022,46(3):101824.
- [18] LI H, CHEN R, LIN G Z, et al. Molecular epidemiology of Na⁺-taurocholate cotransporting polypeptide deficiency in Guangdong province, China: a pilot study by screening for four prevalent variants of the causative gene SLC10A1[J]. *Front Genet*,2022,13:874379.
- [19] 中华医学会肝病学分会. 胆汁淤积性肝病管理指南(2021年)[J]. *临床肝胆病杂志*,2022,38(1):62-69.
- [20] 李晓玲,孙凤霞. 细胞黏附分子-1与胆汁淤积关系研究进展[J/CD]. *中国肝脏病杂志(电子版)*,2021,13(1):22-26.
- [21] European Association for the Study of the Liver. EASL clinical practice guidelines on genetic cholestatic liver diseases[J]. *J Hepatol*,2024,81(2):303-325.
- [22] PINON M, KAMATH B M. What's new in pediatric genetic cholestatic liver disease: advances in etiology, diagnostics and therapeutic approaches[J]. *Curr Opin Pediatr*,2024,36(5):524-536.
- [23] ROGERS R S, PARKER A, VAINER P D, et al. The interface between cell signaling pathways and pregnane X receptor[J]. *Cells*,2021,10(11):3262.
- [24] Huang Y, Luo EP, Li M, et al. Two novel ATP8B1 mutations involved in progressive familial intrahepatic cholestasis type 1 that is ameliorated by Rifampicin: a case report[J]. *J Dig Dis*,2022,23(2):124-129.
- [25] BEUERS U, WOLTERS F, OUDE ELFERINK R P J. Mechanisms of pruritus in cholestasis: understanding and treating the itch[J]. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*,2023,20(1):26-36.
- [26] LANGEDIJK J A G M, BEUERS U H, OUDE ELFERINK R P J. Cholestasis-associated pruritus and its pruritogens[J]. *Front Med (Lausanne)*,2021,8:639674.
- [27] 戴成德,焦洪波,孙福荣,等. 利福平有效治疗索拉非尼所致胆汁淤积性瘙痒 1 例报道[J]. *胃肠病学和肝病杂志*,2022,31(11):1304-1306.

收稿日期: 2025-04-14

程丹颖,纪世博,李贵,等. 持续性肝细胞分泌衰竭 1 例及文献复习[J/CD]. *中国肝脏病杂志(电子版)*,2026,18(2):107-112.