[DOI]10.3969/j.issn.1001-9057.2021.07.003
http://www.lcnkzz.com/CN/10.3969/j.issn.1001-9057.2021.07.003

·综述与讲座·

遗传性肝内胆汁淤积症的诊治进展

李丽婷　王建设

[摘要]　遗传性肝内胆汁淤积症是儿童期肝病的重要病因。近年来,随着分子医学的发展,不断有新的致病基因被发现,拓展了遗传性肝内胆汁淤积症的疾病谱,基因检测已成为诊断儿童肝病的重要辅助手段。此外,关于遗传性肝内胆汁淤积症的靶向治疗和基因治疗等也曙光乍现。本文对遗传性肝内胆汁淤积症的诊断和治疗进展进行概述。

[关键词]　遗传;　胆汁淤积症;　儿童
[中图分类号]　R725.9　　[文献标识码]　A

从上世纪 90 年代开始,分子克隆和基因测序技术迅速发展,一系列遗传性肝病基因被鉴定,包括家族性肝内胆汁淤积症 1 ~ 3 型、Alagille 综合征、Citrin 缺陷病及各种胆汁酸合成缺陷等,不仅让我们认识到遗传性肝病的重要性,且加深了对其他肝病病理生理过程的了解。近十年来,随着高通量新一代测序技术的应用,一系列更罕见的新的胆汁淤积症致病基因(如 *TJP2*、*NR1H4*、*MYO5B* 等)陆续被鉴定,对其机制的深入研究正在揭开肝细胞胆汁酸稳态调控的面纱。本文对新发现的遗传性肝内胆汁淤积症的致病基因、临床表现及治疗进展进行概述,以便临床医生早期识别。

一、新鉴定的遗传性肝内胆汁淤积症病因

1. 低 γ-谷氨酰转肽酶(γ-GT)胆汁淤积症

γ-GT 分布于胆道系统和肝细胞毛细胆管膜面。在胆道阻塞等情况下,淤积在毛细胆管和胆道中的胆汁酸会将 γ-GT 从毛细胆管膜和胆管细胞膜上洗脱并反流入血液,引起血 γ-GT 水平升高。因此胆汁淤积而 γ-GT 水平不升高通常被认为是存在遗传缺陷。以往已经鉴定的基因缺陷包括 ATP8B1 缺陷病(又称 FIC1 缺陷病,家族性胆汁淤积症 1 型,推测可能影响 γ-GT 在毛细胆管膜定位)、ABCB11 缺陷病(又称 BSEP 缺陷病、家族性胆汁淤积症 2 型,影响胆汁酸转运至毛细胆管)和多种先天性胆汁酸合成障碍(不能合成初级胆汁酸),能够解释约 2/3 的低 γ-GT 胆汁淤积症,但仍有约 1/3 病因未明,通过高通量测序技术,这些不明原因低 γ-GT 胆汁淤积的病因也逐步被阐明。

(1)TJP2 缺陷病:于 2014 年首次被鉴定[1],致病基因是 *TJP2*,其定位于染色体 9q21.11,编码紧密连接蛋白,是参与上皮细胞间和内皮细胞间连接的结构。TJP2 缺陷病又称家族性肝内胆汁淤积症 4 型,呈常染色体隐性遗传,主要表现为黄疸进行性加重,伴瘙痒、儿童生长发育迟缓等。严重者肝组织免疫组化可见 TJP2 蛋白表达缺失,常导致患者死亡或需要肝移植才能长期存活[1]。新近发现该病有明显的基因型表型关系,临床上也可表现为轻重不等的连续表型[2]。

(2)NR1H4 缺陷病:胆汁酸合成、分泌与代谢受到核受体家族蛋白的精细调节,其中法尼醇受体 X(FXR)接收胆汁酸信号激活并进行反馈调节,是维持体内胆汁酸稳态最重要的蛋白。FXR 由 *NR1H4* 基因编码,基因定位于 12q23.1。该缺陷很罕见,其引起的人类疾病直至 2015 年才得以鉴定[3]。该病的鉴定为 FXR 在人类胆汁酸池调控中的极端重要性提供了有力依据。

NR1H4 缺陷病又称家族性肝内胆汁淤积症 5 型,是一种常染色体隐性遗传性病[3]。可表现为严重的新生儿胆汁淤积及早发型非维生素 K 依赖型凝血障碍,迅速发展至终末期肝病。本病 ALT、AST 及甲胎蛋白(AFP)水平升高明显,肝组织病理检查可见肝细胞巨细胞变伴胆汁淤积及胆管增生,免疫组化可见 BSEP 表达完全缺失,需要早期肝移植才能存活。

(3)MYO5B 缺陷病:2017 年,本课题组和法国学者分别独立鉴定了一种新的家族性胆汁淤积症,该病的致病基因是 *MYO5B*,定位于染色体 18q21.1,编码 MYO5B 蛋白[4-5]。MYO5B 隶属于 5 型肌球蛋白家族,参与细胞内物质运输及细胞膜-细胞器膜的囊泡循环,其与 Rab 家族蛋白的相互作用在小肠上皮细胞微绒毛面形成、肝细胞毛细胆管面形成过程中至关重要。

作者单位:201102 上海,复旦大学附属儿科医院感染传染科
通讯作者:王建设,E-mail:jshwang@shmu.edu.cn

MYO5B 缺陷病又称家族性肝内胆汁淤积症 6 型，呈常染色体隐性遗传[4-5]。主要表现包括复发性及进行性胆汁淤积，伴瘙痒、儿童生长发育迟缓等。肝组织病理检查表现为肝细胞巨细胞样变、肝细胞内及毛细胆管内胆汁淤积，免疫组化示 BSEP 表达减少或定位异常。进一步机制研究结果提示 MYO5B 对 BSEP 正确定位发挥重要作用，其缺陷通过一种特殊毒性负性作用导致 BSEP 不能正确定位而致病[6]。

（4）USP53 缺陷病：该病由本课题组和沙特、英国学者分别独立鉴定[7-9]，致病基因是 *USP53*，定位于染色体 4q26，编码泛素特异性肽酶 53（USP53）。USP53 缺陷病也是一种常染色体隐性遗传病。临床表现为胆汁淤积症，伴瘙痒、转氨酶水平升高等[7-8]。此外，该病患儿可伴有听力障碍，严重者会双耳失聪。肝组织病理检查可见肝小叶紊乱、巨细胞样变、胆汁淤积、肝纤维化、肝硬化；免疫组化可见肝组织中其他紧密连接蛋白复合体组分 TJP2 和 CLDN1 定位异常，蛋白表达量减少；电镜下观察到肝细胞间的紧密连接结构延长[8]。该病与 TJP2 缺陷病的鉴定显示紧密连接及其相关结构在维持肝细胞极性方面的重要性。

随着 TJP2 缺陷病、NR1H4 缺陷病、MYO5B 缺陷病及 USP53 缺陷病相关胆汁淤积症被鉴定出来，加上之前已鉴定的 ATP8B1 缺陷病、ABCB11 缺陷病及先天性胆汁酸合成障碍，约 4/5 的低 γ-GT 胆汁淤积症已可明确病因，尚有约 1/5 的病例病因未明，可能有新的基因将来会继续得到鉴定。由于这些遗传缺陷引起的胆汁淤积症在临床上有许多共同点，确诊一般需行基因检测。

2. 高 γ-GT 胆汁淤积症

与低 γ-GT 胆汁淤积基本均由基因缺陷引起不同，高 γ-GT 胆汁淤积症的病因更复杂，包括肝内外梗阻、内分泌异常等。基因缺陷也是这类病的重要病因，大家较为熟知的包括 ABCB4 缺陷病（又称 MDR3 缺陷病、家族性胆汁淤积症 3 型）、阿拉杰里综合征（AGS，由 JAG1 或 NOTCH2 基因突变引起）、希特林缺陷引起的新生儿肝内胆汁淤积症（NICCD，由 SLC25A13 基因突变引起）等，近年来又有多种新的致病基因被鉴定。

（1）DCDC2 缺陷引起的新生儿硬化性胆管炎：于 2016 年被鉴定，致病基因是 *DCDC2*，定位于染色体 6p22.3，呈常染色体隐性遗传[10-12]。临床表现为高γ-GT 胆汁淤积，可出现陶土样大便、门静脉高压、高胆固醇血症。此外，该病还可累及肾脏及神经系统[10-12]。胆道造影或磁共振胰胆管造影（MRCP）显示肝内和（或）肝外胆管多灶性不规则狭窄或扩张。肝脏病理检查提示胆管板形成障碍、小叶间胆管缺乏、铜结合蛋白沉积、纤维化及肝硬化等。该病的鉴定说明原发性纤毛病可主要以硬化性胆管炎起病，无明显肝外症状，也显示了原纤毛在胆管病理生理过程中的重要性。

（2）UNC45A 缺陷相关胆汁淤积症：致病基因是 *UNC45A*，定位于染色体 15q 26.1，编码 unc-45 肌球蛋白伴侣 A，呈常染色体隐性遗传。该病患儿多系统受累，临床表现为胆汁淤积、腹泻、听力障碍及反复骨折[13]。

（3）KIF12 缺陷相关胆汁淤积症：该病致病基因是 *KIF12*，定位于染色体 9q32，编码驱动蛋白家族成员 12，呈常染色体隐性遗传模式。临床表现为高 γ-GT 胆汁淤积、高脂血症及肾脏受累[14]。肝脏病理检查可见胆管缺失、纤维化及肝硬化等。

（4）TTC26 缺陷相关胆汁淤积症：该病致病基因是 *TTC26*，定位于染色体 7q34，编码 Tetratricopeptide Repeat Domain 26。TTC26 缺陷可累及肝脏、肾脏、心脏及中枢神经系统等。累及肝脏可表现为严重的新生儿胆汁淤积症[15]。

（5）ZFYVE19 缺陷病：该病于 2020 年由本课题组首先鉴定，致病基因是 *ZFYVE19*[16]，定位于染色体 15q15.1，该基因编码的蛋白包含一个 FYVE 型锌指结构域和两个 1 型微管互作及运输结构域作用模体（MIMs）——MIM1-A 和 MIM1-B。临床表现为高 γ-GT 胆汁淤积，肝脏合成功能正常，常以门脉高压及其并发症为首发症状和导致肝移植的主要原因。肝脏病理特征为典型的胆管板发育异常/先天性肝纤维化[16]。

对于血清 γ-GT 水平升高的原因不明的胆汁淤积性肝病，首先需除外已知引起胆汁淤积的疾病，如胆道闭锁及其他肝外胆管阻塞、Alagille 综合征、NICCD 等。此外，也需要考虑上述基因缺陷相关的胆汁淤积症。最终需行基因检测来明确诊断。

二、遗传性肝内胆汁淤积症治疗新进展

传统上，遗传性胆汁淤积症的治疗同其他原因肝内胆汁淤积症的治疗并无明显不同。传统药物包括熊去氧胆酸、苯巴比妥、考来烯胺、利福平等，其共同目标是促进胆汁排出，缓解胆汁淤积对肝细胞的损害。其他还有外科治疗手段，包括部分胆汁转流术和全胆汁转流手术，减少胆汁酸等的肠肝循环，对部分肝内胆汁淤积症患者可改善病情。然而这些治疗措施对严重的遗传性胆汁淤积症利胆和改善瘙痒效果欠佳，许多病例最终发展为终末期肝病，需要肝移植，因此急需寻找新的治疗手段。

1. 分子靶向治疗

（1）肠肝循环特异性抑制剂：通过外科手术阻断肠肝循环已证明其对减轻部分遗传性肝内胆汁淤积症

的胆汁淤积有效,但手术具有创伤性,且存在长期复发问题。考来烯胺也属于阻断肠肝循环的药物,但口感差、需要多次服用造成患者依从性差,不良反应较多。已知胆汁酸从胆囊进入肠道后,大部分通过顶膜钠离子依赖性胆汁酸转运体(ASBT)被肠道黏膜细胞吸收,经肠肝循环进入肝脏,因此靶向 ASBT 特异性阻断胆汁酸的肠肝循环是近年的研究热点之一。目前正进行其治疗多种胆汁淤积症的研究,显示出良好的初步结果[17]。

(2)突变特异性治疗:不同类型突变通过不同机制最终影响转运体或蛋白功能而致病,如无义突变常通过无义介导的 mRNA 降解(NMD)而导致功能完全丧失,一些错义突变可通过影响其折叠而影响蛋白的定位和寿命。4-苯基丁酸(4-PB)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[18]。对于进行性家族性肝内胆汁淤积症 1 型和 2 型患儿,均有报道 4-PB 可改善其肝功能指标及瘙痒症状,肝组织学也得到改善[19-20]。对于无义突变,一些小分子物质(如庆大霉素)能够促进读通,从而显示出治疗潜力。随着对不同致病基因的不同突变对蛋白结构或功能影响机制的深入研究,相信将来会有更多突变特异性的靶向性药物用于治疗,依据患者基因型特异性的个体化治疗将成为趋势。

2. 基因治疗

随着 CRISPR-CAS9 技术和载体改造技术的日益发展,基因治疗正一步步走向成熟,开始真正的临床应用阶段。虽然现在遗传性肝病领域还无药物被最终批准应用于临床,但有多个药物处于不同的临床试验阶段。对于遗传性胆汁淤积症,去年也有多项利用非整合的 AAV 载体对进行性家族性肝内胆汁淤积症 3 型动物模型进行基因矫正的论文发表,显示基因治疗是有效可行的[21-22]。

总之,近年来有越来越多新的遗传性胆汁淤积症得到鉴定,拓展了遗传性胆汁淤积症的疾病谱,同时对相应疾病基因型和表型关系有了新的认识。传统的药物和胆汁转流术可在一定程度上缓解部分遗传性胆汁淤积症患者的病情进展,但整体疗效不能令人满意,许多遗传性胆汁淤积症患者,如进行性家族性肝内胆汁淤积症的多数患者最终需要进行肝移植。分子靶向治疗和基因治疗正逐渐显露出美好前景,可望在未来用于遗传性胆汁淤积症,避免发展为终末期肝病。

参　考　文　献

[1] Sambrotta M, Strautnieks S, Papouli E, et al. Mutations in TJP2 cause progressive cholestatic liver disease[J]. Nat Genet, 2014, 46(4): 326-328.

[2] Zhang J, Liu LL, Gong JY, et al. TJP2 hepatobiliary disorders: novel variants and clinical diversity[J]. Hum Mutat, 2020, 41(2): 502-511.

[3] 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.

[4] Gonzales E, Taylor SA, 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.

[5] Qiu YL, Gong JY, Feng JY, et al. Defects in myosin VB are associated with a spectrum of previously undiagnosed low gamma-glutamyltransferase cholestasis[J]. Hepatology, 2017, 65(5): 1655-1669.

[6] Overeem AW, Li Q, Qiu YL, et al. A molecular mechanism underlying genotype-specific intrahepatic cholestasis resulting from MYO5B mutations[J]. Hepatology, 2020, 72(1): 213-229.

[7] 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.

[8] 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.

[9] Bull LN, Ellmers R, Foskett P, et al. Cholestasis due to USP53 deficiency [J]. J Pediatr Gastroenterol Nutr, 2021, 72(5): 667-673.

[10] Schueler M, Braun DA, Chandrasekar G, et al. DCDC2 mutations cause a renal-hepatic ciliopathy by disrupting Wnt signaling[J]. Am J Hum Genet, 2015, 96(1): 81-92.

[11] Girard M, Bizet AA, Lachaux A, et al. DCDC2 mutations cause neonatal sclerosing cholangitis[J]. Hum Mutat, 2016, 37(10): 1025-1029.

[12] Grammatikopoulos T, Sambrotta M, Strautnieks S, et al. Mutations in DCDC2(doublecortin domain containing protein 2) in neonatal sclerosing cholangitis[J]. J Hepatol, 2016, 65(6): 1179-1187.

[13] Esteve C, Francescatto L, Tan PL, et al. Loss-of-function mutations in UNC45A cause a syndrome associating cholestasis, diarrhea, impaired hearing, and bone fragility[J]. Am J Hum Genet, 2018, 102(3): 364-374.

[14] Unlusoy Aksu A, Das SK, Nelson-Williams C, et al. Recessive mutations in KIF12 cause high gamma-glutamyltransferase cholestasis[J]. Hepatol Commun, 2019, 3(4): 471-477.

[15] Shaheen R, Alsahli S, Ewida N, et al. Biallelic mutations in tetratricopeptide repeat domain 26 (intraflagellar transport 56) cause severe biliary ciliopathy in humans[J]. Hepatology, 2020, 71(6): 2067-2079.

[16] Luan W, 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, 2020. [Epub ahead of print]

[17] Shneider BL, Spino C, Kamath BM, et al. Placebo-controlled randomized trial of an intestinal bile salt transport inhibitor for pruritus in Alagille syndrome[J]. Hepatol Commun, 2018, 2(10): 1184-1198.

[18] Hayashi H, Sugiyama Y. 4-phenylbutyrate enhances the cell surface expression and the transport capacity of wild-type and mutated bile salt export pumps[J]. Hepatology, 2007, 45(6): 1506-1516.

[19] 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.

[20] 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.

[21] Aronson SJ, Bakker RS, Shi X, 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.

[22] Weber ND, Odriozola L, Martinez-Garcia J, et al. Gene therapy for progressive familial intrahepatic cholestasis type 3 in a clinically relevant mouse model[J]. Nat Commun, 2019, 10(1): 5694.

(收稿日期:2021-05-26)

(本文编辑:周三凤)