

【DOI】 10.3969 / j.issn.1671-6450.2026.01.018

罕见病例

## 儿童进行性家族性肝内胆汁淤积症 3 型 1 例并文献复习

李睿, 齐继, 初玉芹, 王烨, 张平平

作者单位: 300000 天津市第一中心医院儿科

通信作者: 张平平, E-mail: maxinlei0620@163.com



【摘要】 报道 1 例进行性家族性肝内胆汁淤积症 3 型 (PFIC3) 患儿的临床及遗传特征, 并进行文献复习。

【关键词】 进行性家族性肝内胆汁淤积症 3 型; ABCB4 基因; 肝移植; 诊断; 治疗

【中图分类号】 R596.2; R725.7

【文献标识码】 B

Progressive familial intrahepatic cholestasis type 3: A case report and literature review Li Rui, Qi Ji, Chu Yuqin,

Wang Ye, Zhang Pingping, Tianjin First Central Hospital Pediatric Department, Tianjin 300000, China

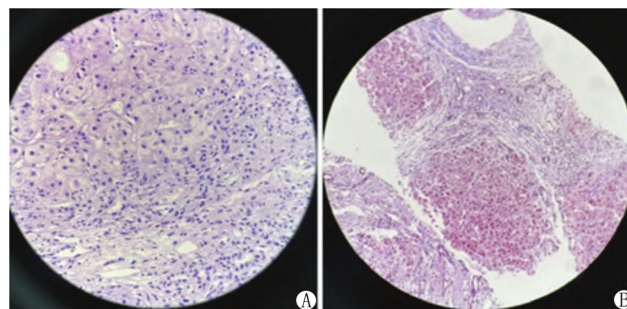
Corresponding author: Zhang Pingping, E-mail: maxinlei0620@163.com

【Abstract】 To report the clinical and genetic characteristics of a child with progressive familial intrahepatic cholestasis type 3 (PFIC3), and review the literature.

【Key words】 Progressive familial intrahepatic cholestasis type 3; ABCB4 gene; Liver transplantation; Diagnosis; Treatment

患儿,男,6岁。因“发现肝功能异常4年余,腹胀3年余,皮肤、巩膜发黄3个月”于2022年4月22日入院。患儿于4年前检查发现肝功能异常,3年前自觉腹胀,当地医院查腹部超声示肝脾肿大。近3个月患儿腹胀加重,出现皮肤、巩膜黄染,尿色深黄,间断陶土样便,皮肤瘙痒,查腹部CT示肝脾肿大,肝功能示肝酶及胆红素升高,予保肝降酶、退黄治疗,无好转。入院前20d患儿症状加重,查肝功能示肝酶及胆红素进行性升高,给予抗感染、保肝降酶、退黄治疗后仍未见好转。入院查体:T 37.2℃,P 95次/min,R 25次/min,BP 116/56 mmHg。全身皮肤、巩膜黄染,见肝掌、蜘蛛痣。心、肺查体无异常。腹膨隆,腹壁静脉曲张,肝右肋下5cm,剑突下5cm可触及,肝上界位于右锁骨中线第5肋间,质韧、边缘钝,脾肋下12cm。实验室检查:WBC  $3.74 \times 10^9/L$ ,Hb 102 g/L,PLT  $129 \times 10^9/L$ ,中性粒细胞比例 30.10%,淋巴细胞比例 57.80%;CRP 24.43 mg/L;ALT 78.8 U/L,AST 414.4 U/L,谷氨酰转肽酶 (GGT) 314 U/L,TBil 63.6  $\mu\text{mol/L}$ ,DBil 53.13  $\mu\text{mol/L}$ ,总胆汁酸 297.5  $\mu\text{mol/L}$ ;尿胆原 4.00 mg/dL,尿胆红素阳性;便潜血阳性;PT 18.90 s,APTT 35.8 s,凝血酶原百分活度 46%,INR 1.68,D-二聚体 554.55  $\mu\text{g/L}$ ;血氨 55  $\mu\text{mol/L}$ ;ESR 20 mm/h;乳酸 2.23  $\mu\text{mol/L}$ ;甲胎蛋白 13.5  $\mu\text{g/L}$ ;糖类抗原 199 50.00 U/ml,角蛋白 19 片段 8.17  $\mu\text{g/L}$ ;余检查未见异常。腹部B超及增强CT提示肝脾大。肝脏穿刺活检病理显示假小叶形成,汇管区中等量淋巴细胞、中性粒细胞为主的炎性细胞浸润,可见轻度界板性炎,肝细胞水肿,可见嗜酸性小体,灶性肝细胞淤胆。Masson染色可见淋巴细胞增生,纤维隔形成,见图1。为明确诊断,对患儿及其父母进行全外显子(含线粒体)基因检测,发现患儿携带ABCB4基因上的2个杂合变异M1: c.2211G>A及M2: c.609 dup(图2)。M1遗传自父亲,M2遗传自母亲。遂诊断为进行性家族性肝内胆汁淤积症3型。

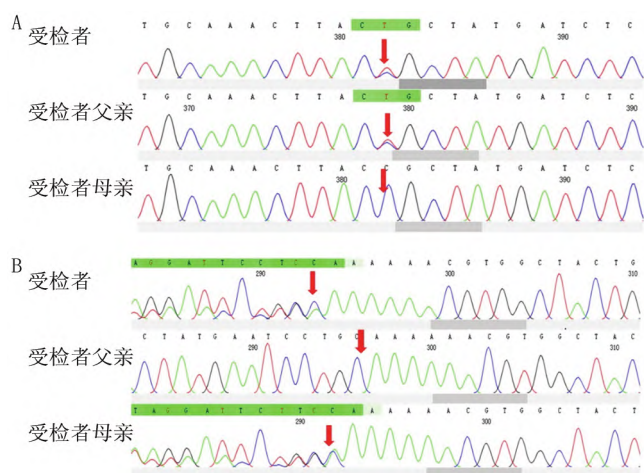
入院后给予复方甘草酸苷保肝,注射用丁二磺酸腺苷蛋氨酸(思美泰)及熊去氧胆酸(UDCA)利胆治疗,该患儿临床症状持续加重,动态检测TBil、DBil、GGT进行性升高。6月5日患儿上消化道大量出血,予禁食、抗酸、止血、补液等对症治疗后出血控制。患儿病情持续加重,符合肝移植指征,遂于7月20日行亲体肝移植手术(母亲供肝),术后随访2年,动态监测肝功能示肝移植术后TBil、DBil逐渐降低至正常,ALT及GGT术后1个月升高,后维持较高水平。



注: A. HE 染色( $\times 200$ ), 汇管区中等量淋巴细胞、中性粒细胞为主的炎性细胞浸润,可见轻度界板性炎,肝细胞水肿,可见嗜酸性小体; B. Masson 染色( $\times 100$ ),可见淋巴细胞增生,纤维隔形成。

图1 患儿肝脏穿刺活检病理表现

讨论 进行性家族性肝内胆汁淤积症 (progressive familial intrahepatic cholestasis, PFIC) 是一组常染色体隐性遗传病,与胆汁分泌或排泄障碍相关的基因突变有关,发病率低,以婴儿期或儿童期发病多见,预后差,PFIC根据基因突变的不同可分为6型<sup>[1-3]</sup>。进行性家族性肝内胆汁淤积症3型 (PFIC3) 是由编码多药耐药蛋白3 (MDR3) 的ABCB4 (ATP binding cas-



注: A.患儿 ABCB4 基因第 17 外显子的第 2211 位碱基由 G 变为 A, 杂合突变, 突变来自父亲; B.患儿 ABCB4 基因第 7 外显子, 第 609 位碱基重复, 杂合突变, 突变来自母亲。

图 2 患儿及父母全外显子(含线粒体)基因检测结果

sette sub family B, member 4) 基因突变引起, 主要表现为皮肤瘙痒、黄疸、白陶土样便、肝脾肿大等, 常在成年前进展为肝硬化和肝衰竭, 诊断主要依据基因检测<sup>[4]</sup>。ABCB4 基因位于染色体 7q21.1 上, 其编码的 MDR3 主要位于肝脏毛细胆管膜<sup>[5]</sup>。MDR3 缺乏导致磷脂无法转运至胆汁中, 胆盐与磷脂无法结合, 游离胆盐导致毛细胆管膜发生毒性去垢作用, 致使胆管细胞损伤, 最终进展为门管区纤维化、肝硬化<sup>[6]</sup>。MDR3 缺失并不影响胆盐的分泌和排泄功能, 而会使更多的可溶性 GGT 反流入血, 导致血清 GGT 水平升高, 与其他 PFIC 类型不同<sup>[7]</sup>。

本例患儿持续胆汁淤积性黄疸, TBil、DBil 及 GGT 进行性升高, 肝脏穿刺活检示胆汁淤积、炎症反应浸润及肝纤维化表现, 进一步完善基因检测证实患儿为 ABCB4 基因复合杂合变异 c.2211G>A 及 c.609 dup 分别来自父亲及母亲。c.2211G>A 变异位点位于 ABCB4 基因第 17 外显子, 该变异可能影响 mRNA 剪接, 阻碍 MDR3 蛋白的正常合成, 该突变为罕见变异, 在公共数据库中未收录 (PM2)。c.609 dup 变异位点位于 ABCB4 基因第 7 外显子, 导致第 204 位密码子编码的丙氨酸变为半胱氨酸, 移码提前产生终止密码子, 该变异为移码变异, 可能导致蛋白质功能缺失, 已有文献报道在低磷脂相关性胆石症综合征患者中检出该变异为致病变异 (PS4)<sup>[8]</sup>。结合该病例临床表现、实验室检查、肝脏穿刺活检病理结果及生物信息检测结果, 高度提示上述突变均可能为致病性突变, 构成复合杂合变异, 可诊断为 PFIC3, 且 c.2211G>A 变异为新发现变异。c.609 dup 变异第一次在 PFIC3 中报道。经文献检索, 目前收集到已报道的 PFIC3 患儿共 95 例, 中位发病年龄 18 个月, 其中 85.3% 的患儿出现肝肿大, 67.4% 有瘙痒症状, 52.6% 伴有脾肿大, 48.4% 出现黄疸, 34.7% 存在门静脉高压症。所有检测患儿血清 GGT 水平均升高。ALT、AST、TBil 和 DBil 升高的比例分别为 91.9%、98.4%、45.5% 和 45.3%。在 95 例患儿中总共检测到 96 种 ABCB4 变异, 携带双等位基因无效变异的 PFIC3 患儿发病年龄更早, UDCA 治疗有效率更低, 预后更差。

目前 UDCA 是 PFIC3 内科治疗最常用的药物<sup>[5]</sup>。本病例

UDCA 治疗无效, 可能与 ABCB4 复合杂合变异, 导致 MDR3 蛋白功能完全或大部分缺失有关, 且该病例在儿童期快速进展为肝纤维化、肝功能衰竭。肝移植是对药物治疗无效的 PFIC3 患者的最后手段, 也是目前治疗 PFIC3 最有效的方法<sup>[9]</sup>。然而, 肝供体缺乏及昂贵的治疗费用限制了肝移植手术的选择。该患儿行亲体肝移植手术, 术后恢复良好。定期监测肝功能至术后 2 年, 该患儿移植后总胆红素、直接胆红素均在正常范围。但术后 1 个月出现 ALT 及 GGT 升高, 动态监测 ALT 波动于 43.4~131.5 U/L, GGT 波动于 66~220 U/L, ALT 及 GGT 升高原因不明, 结合其母亲为供肝体, 存在 ABCB4 杂合突变, 不能除外供肝存在 ABCB4 基因变异原因, 且是否存在排斥反应不能明确, 故建议完善移植肝脏穿刺活检明确病因。

综上所述, 通过系统分析该病例临床表现、实验室检查、肝组织活检病理、基因检测及肝移植术后随访结果, 确诊该病例为 ABCB4 基因突变导致的 PFIC3 型, 且发现了引起 PFIC3 型 ABCB4 基因 c.2211G>A 及 c.609 dup 的新突变, 扩展了 ABCB4 基因突变谱, 并进一步为患者诊断提供了依据。

#### 参考文献

- [1] Chen R, Yang FX, Tan YF, et al. Clinical and genetic characterization of pediatric patients with progressive familial intrahepatic cholestasis type 3 (PFIC3): Identification of 14 novel ABCB4 variants and review of the literatures [J]. Orphanet J Rare Dis, 2022, 17(1): 445. DOI: 10.1186/s13023-022-02597-y.
- [2] Gonzales E, Gardin A, Almes M, et al. Outcomes of 38 patients with PFIC3: Impact of genotype and of response to ursodeoxycholic acid therapy [J]. JHEP Rep, 2023, 5(10): 100844. DOI: 10.1016/j.jhepr.2023.100844.
- [3] 郭淑仪, 欧榕琼, 周敦华, 等. 儿童进行性家族性肝内胆汁淤积症 3 型一例并文献复习 [J]. 新医学, 2022, 53(7): 503-509. DOI: 10.3969/j.issn.0253-9802.2022.07.008.
- [4] Guerrero L, Carmona-Rodríguez L, Santos FM, et al. Molecular basis of progressive familial intrahepatic cholestasis 3. A proteomics study [J]. Biofactors, 2024, 50(4): 794-809. DOI: 10.1002/biof.2041.
- [5] Martínez-García J, Molina A, González-Aseguinolaza G, et al. Gene therapy for acquired and genetic cholestasis [J]. Biomedicines, 2022, 10(6): 1238. DOI: 10.3390/biomedicines10061238.
- [6] Cheng J, Gong L, Mi X, et al. Case series of progressive familial intrahepatic cholestasis type 3: Characterization of variants in ABCB4 in China [J]. Front Med (Lausanne), 2022, 9: 962408. DOI: 10.3389/fmed.2022.962408.
- [7] Qiao F, Ren F, Lu W, et al. A female of progressive familial intrahepatic cholestasis type 3 caused by heterozygous mutations of ABCB4 gene and her cirrhosis improved after treatment of ursodeoxycholic acid: A case report [J]. BMC Med Genomics, 2023, 16(1): 171. DOI: 10.1186/s12920-023-01602-y.
- [8] Dong C, Condat B, Picon-Coste M, et al. Low-phospholipid-associated cholelithiasis syndrome: Prevalence, clinical features, and comorbidities [J]. JHEP Rep, 2021, 3(2): 100201. DOI: 10.1016/j.jhepr.2020.100201.
- [9] Wang S, Liu Q, Sun X, et al. Identification of novel ABCB4 variants and genotype-phenotype correlation in progressive familial intrahepatic cholestasis type 3 [J]. Sci Rep, 2024, 14(1): 27381. DOI: 10.1038/s41598-024-79123-6.

(收稿日期: 2025-04-22)