

· 个案分析 ·

婴儿进行性家族性肝内胆胆汁淤积症 5 型 1 例报告

汪 洋, 张 未, 刘 洋

(湖北省妇幼保健院, 湖北武汉 430070)

关键词: 进行性家族性肝内胆胆汁淤积症; NR1H4 基因; 突变**DOI:** 10.3969/j.issn.1673-4130.2019.18.033**中图法分类号:** R722.11; R446.9**文章编号:** 1673-4130(2019)18-2302-03**文献标识码:** C

进行性家族性肝内胆胆汁淤积症(PFIC)是一组常染色体隐性遗传性疾病,最初于 1969 年被报道。该病以严重的肝内胆胆汁淤积为表现并伴有肝功能损害。病因为基因突变导致胆汁酸的合成、分泌及排泄等代谢调节机制紊乱,逐渐进展为肝硬化及肝功能衰竭等终末期肝病并导致死亡^[1]。根据突变基因的不同,可分为 6 种类型,既往国内外文献报道以 PFIC1~3 型较多多,但 PFIC5 型国内报道病例极少,国内仅广西医科大学 CHEN 等^[2]于 2012 年报道了从 78 例胆汁淤积性肝病患儿中检测出 1 例 NR1H4 基因突变导致的 PFIC5 型病例。现对一例在湖北省妇幼保健院就诊,经医学外显子检测发现 NR1H4 两处杂合突变并诊断为 PFIC5 型的患儿临床资料进行总结,现报道如下。

1 病例资料

1.1 一般资料 患儿,男,初次本院就诊年龄为 2 月 5 天,为抱养儿,养母诉为第一胎第一产,足月妊娠,顺产,人工喂养,家族遗传代谢病史不详。因皮肤黄染 50 余天来本院诊治,入院前已在武汉儿童医院住院并予更昔洛韦等抗感染及利胆治疗 17 d,出院后口服肌昔片、熊去氧胆酸等治疗 1 周。复查肝功能无改善,ALT、AST 增高,胆红素增高且以结合胆红素为主,胆汁酸明显增高,但谷氨酰转氨酶(GGT)不高。病程无发热,无白色大便,无抽搐及惊厥、无腹胀及便秘;无皮肤黏膜出血情况,但随访至患儿 4 月龄出现大便带血。体格检查:初次就诊无特殊面容,皮肤轻-中度黄染,肝右侧肋下 1.5 cm,质软。4 月龄时前额较为突出,皮肤巩膜仍有轻-中度黄染,肝右侧肋下 2.5 cm,质地中等,家属诉患儿喜毛巾揉擦皮肤,可能与患儿胆汁淤积致瘙痒有关。

1.2 肝功能及凝血功能、病原学等检查 该患儿多次复查肝功能,均提示 ALT、AST 增高,胆红素增高且以结合胆红素为主,胆汁酸及碱性磷酸酶明显增高,但 GGT 正常。凝血明显异常,PT、APTT、TT 延

长, FIB 下降,且经补充维生素 K₁ 无好转。血培养阴性,EB 病毒血清学检查阴性,血清肺炎支原体抗体阴性。武汉儿童医院查尿液巨细胞病毒 DNA 阳性,2 次检查巨细胞病毒抗体 IgG 及 IgM 阳性,但入院后查 TORCH 全套仅巨细胞病毒 IgG 抗体阳性,其余阴性。输血前检查及甲、乙、丙、戊肝标志物阴性。血氨基酸串联质谱未见异常,尿有机酸代谢筛查示:3-羟基丙酸增高,提示酮尿;辛酸、己二酸、辛二酸增高。双耳脑干听觉诱发电位正常。甲状腺功能未见异常,血氨正常,铜蓝蛋白检测阴性。甲胎蛋白(AFP)明显增高,不同时间的检测结果分别为 160 710 IU/mL(年龄 1 月 21 天,武汉儿童医院检查结果)、54 000 ng/mL(2 月 6 天)、>54 000 ng/mL(4 月龄,检验科标注稀释到最上限)。血气分析、电解质、乳酸及肾功能、血脂基本正常。血氨增高,为 76.2 μmmol/L(参考值 10~47 μmmol/L)。大小便常规初次就诊检查时无异常。4 月龄时出现便血,查大便隐血阳性,白细胞阴性。

1.3 肝胆 B 超及影像学检查资料 1 月 21 天时心脏彩超提示卵圆孔未闭或房间隔缺损。2 月 5 天时腹部 B 超示肝脏右肋下 2.4 cm,脾脏左肋下 1.5 cm。4 月龄复查肝胆 B 超肝脏右肋下 2.5 cm,脾脏左肋下 1.5 cm。肝胆平扫加 MRCP 未见异常。胸腹部平片未见异常。

1.4 基因检测结果 因患儿是抱养儿,其具有遗传关系的母亲拒绝提供血样,其具有遗传关系的父亲无法明确,因此基因检测只抽取了该患儿的血样,无法进行遗传关系的家系验证。基因检测由武汉康圣达医学检验公司完成。通过安捷伦外显子芯片捕获+高通量测序对医学外显子 5 000 种疾病进行筛查,发现该样本 12 号染色体 chr12-100926349 位置(位点 1)及 chr12-100934587 位置(位点 2)在 PFIC5 型相关基因 NR1H4 发现两处杂合突变(见图 1、2)。位点 1:胸腺嘧啶变为鸟嘌呤(c. 589T>G),导致氨基酸改变,

半胱氨酸变为甘氨酸(p. Cys197Gly);位点 2:胞嘧啶变为鸟嘌呤(c. 1099C>G),导致氨基酸改变精氨酸变为甘氨酸(p. Arg367Gly)。遗传学分析认为若两处杂合突变分别来自其父母,则为复合杂合突变,则可能为患者疾病发生的致病突变;若两处杂合突变均来自父亲或母亲一方,则不构成发病条件。

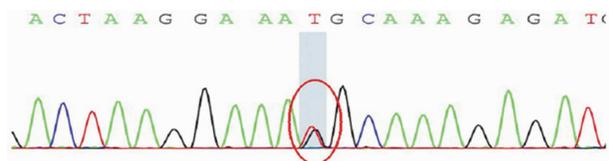


图 1 验证位点 1 存在 c. 589T>G 的杂合突变

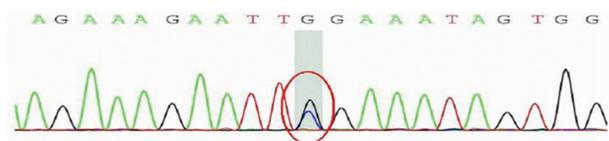


图 2 验证位点 2 存在 c. 1099C>G 的杂合突变

1.5 治疗情况 该患儿入院后予口服熊去氧胆酸、联苯双酯,补充脂溶性维生素 A、D、E、K,静滴思美泰及还原型谷胱甘肽护肝治疗,同时予益生菌口服调节肠道菌群,住院 1 周完善检查后出院继续口服上述护肝及利胆退黄药物,并换用强化中链脂肪酸的葛儿舒奶粉喂养,门诊随访发现胆汁淤积及肝功能好转不明显,胆红素及胆汁酸水平无明显下降,波动较大甚至出现继续增高。ALT 及 AST 的短暂下降可能来自联苯双酯显著的降酶作用,不代表肝细胞损害的修复及好转。而且患儿凝血功能持续异常,经补充维生素 K₁ 不能改善,后期出便血症状可能与其凝血功能异常相关。

2 讨论

由 NR1H4 基因突变引起的 PFIC5 型的临床资料目前极少,2016 年斯坦福大学医学中心的露西尔·帕卡德儿童医院描述了 2 个独立家庭的 4 位因 NR1H4 基因突变诊断为 PFIC5 型患儿的临床特征^[1]:新生儿期即出现的严重的持续性的胆汁淤积,肝功能损害,出现腹水和胸水,迅速进展为终末期肝病。非维生素 K₁ 缺乏所致的凝血功能异常、水平正常或降低的 GGT、水平异常增高的血清 AFP 和胆汁酸及胆盐输出泵(BSEP)基因(ABCB11)的表达缺失、凝血因子 V 和 VII 的明显下降。肝脏病理检查提示弥漫性巨细胞增生、肝细胞气球样变及毛细胆管胆汁淤积。国内广西医科大学附属第一医院 CHEN 等^[2]描述了 1 例 NR1H4 终止密码突变(R176X,CGA-TGA)所致的胆汁淤积性肝病婴儿的资料:在药物治疗效果不佳后进行了胆道冲洗,复查肝功能示 ALT 及 AST、胆红素及胆汁酸水平立即有明显下降,

但 3 周后肝功能指标反弹,后期肝胆 B 超检查提示腹水及肝硬化,肝脏病理提示肝细胞及毛细胆管广泛性胆汁淤积、间质纤维化。

国内王中林等^[3]将胆汁淤积性肝病分为低 GGT 型及高 GGT 型,一般认为低 GGT 型包括先天性胆汁酸合成缺陷,如 PFIC1~2 型,PFIC5 型临床特点型尚缺乏大样本的病例资料。该患儿以低 GGT 型胆汁淤积伴肝功能损害为特征,其他特征包括极高的 AFP、胆汁酸增高、持续的凝血功能异常、低纤维蛋白原血症(补充维生素 K₁ 无改善)、皮肤瘙痒,国外文献报道持续异常的凝血功能异常可能是 PFIC5 型与其他原因导致的胆汁淤积性肝病的主要鉴别依据^[4]。该患儿凝血功能持续异常,考虑肝穿刺可能导致出血的风险,而且家属不同意肝穿刺检查,因此未能行肝脏病理检查。其基因检测提示 12 号染色体 NR1H4 基因两处杂合突变,遗传学分析认为复合杂合突变才能构成发病条件,因与患儿有遗传学关系的父母无法提供血样进行家系验证,但患儿的上述临床特点与国外 GOMEZ-OSPINA 等^[1]描述的 NR1H4 基因突变所致的 PFIC5 型的特征一致,故考虑该患儿 NR1H4 基因的复合杂合突变。该患儿至 4 月龄时体质量 7.5 kg,体格生长发育暂无明显落后,但经药物治疗后临床症状及肝功能生化指标无改善,并出现消化道出血。考虑药物保守治疗效果不佳,推荐至华中科技大学同济医院儿外科就诊,随访患儿诊治情况,家属表示同济医院认为手术意义不大,建议至上海金山医院诊治。再次随访,家属表示当前仍以口服护肝及利胆退黄药物治疗,复查肝功能,ALT、AST 及总胆红素、胆汁酸水平均较以前增高。

NR1H4 基因位置为 12q23.1,由其编码的法尼酯 X 受体(FXR)是胆汁酸盐代谢的关键调节因子,也是核受体蛋白家族成员之一^[5]。PFIC5 型是由于 NR1H4 基因突变导致 FXR 功能丧失,使胆汁酸盐的合成失去抑制,胆汁酸排出障碍,肝细胞损害所致。在体内,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核受体蛋白。当胆汁酸分泌增多时,FXR 激活并反馈抑制胆汁酸的从头合成途径,并促进胆汁酸向小肠的分泌。在药物损伤、炎症、脂肪肝等条件下,FXR 激活并在转录、蛋白水平调控胆汁组分转运体 ABCB11/BSEP、ABCB4 基因的表达以减轻肝损害^[6]。NR1H4 基因突变引起 FXR 调节功能丧失导致胆汁酸盐的代谢调节紊乱,影响 BSEP 及多种耐药蛋白 3(MDR3)基因的表达已经被证实与遗传性的肝内胆汁淤积相关^[7]。此外,有文献报道 FXR 诱导纤维蛋白原及激肽原的合成,并且与血液凝固途径的多个步骤相关^[8-9]。这种早期即出现

的非维生素 K₁ 缺乏的凝血功能障碍在其他类型 PFIC 中并不常见^[10]。此外,研究发现 FXR 能抑制肿瘤坏死因子介导的肝细胞炎性反应,在肝细胞的保护中其重要的调节作用^[11]。目前发现 FXR 还与炎症性肠病、胆结石及妊娠期肝内胆汁淤积相关^[12-13]。

总之,目前由 NR1H4 突变导致的 PFIC5 型的临床资料极少,对照本病例及国外文献资料,较早出现并迅速进展的肝功能损害,非维生素 K₁ 缺乏所致的凝血功能异常(低纤维蛋白原血症),极高的 AFP 水平、正常或下降的 GGT 及胆汁酸水平,碱性磷酸酶水平的明显增高且无法检测出 PFIC 其他相关基因突变可能是该病的主要特征。GOMEZ-OSPINA 等^[1]报道该型 PFIC 预后不良,包括熊去氧胆酸等药物治疗及肝移植均未取得满意效果。非移植性外科手术治疗(部分胆汁外分流术、部分胆汁内分流术及完全性胆汁分流术)已应用于其他类型的 PFIC 病例并取得了一定的疗效^[14-15],但该治疗对该患儿及其他 PGIC5 型患儿的治疗效果尚需继续随访观察。

参考文献

[1] GOMEZ-OSPINA N, POTTER C J, XIAO R, et al. Mutations in the nuclear bile acid receptor FXR cause progressive familial intrahepatic cholestasis [J]. *Nat Commun*, 2016, 7(3):10713.

[2] CHEN X Q, WANG L L, SHAN Q W, et al. A novel heterozygous NR1H4 termination codon mutation in idiopathic infantile cholestasis [J]. *World J Pediatr*, 2012, 8(1):67-71.

[3] 王中林,朱启镛,王晓红,等. 黄疸型婴儿肝炎预后与血清谷氨酰转氨酶水平变化的关系 [J]. *肝脏*, 2005, 10(4): 271-274.

[4] EVA S, MILAN J, JOANNA P. New insights in genetic cholestasis: from molecular mechanisms to clinical implications [J]. *Can J Gastroenterol Hepatol*, 2018, 2018: 1-12.

[5] ANANTHANARAYANAN M, BALASUBRAMANIAN N, MAKISHIMA M, et al. Human bile salt export pump promoter is transactivated by the farnesoid X receptor/bile acid receptor [J]. *J Biol Chem*, 2001, 276(31): 28857-28865.

[6] CARIELLO M, PICCININ E, GARCIA-IRIGOYEN O, et al. Nuclear receptor FXR, bile acids and liver damage: introducing the progressive familial intrahepatic cholestasis

with FXR mutations [J]. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis*, 2018, 1864(4): 1308-1318.

[7] SCHUETZ E G, STROM S, YASUDA K, et al. Disrupted bile acid homeostasis reveals an unexpected interaction among nuclear hormone receptors, transporters, and cytochrome P450 [J]. *J Biol Chem*, 2001, 276(42): 39411-39418.

[8] ZHAN L, LIU H X, FANG Y, et al. Genome-wide binding and transcriptome analysis of human farnesoid X receptor in primary human hepatocytes [J]. *PLoS One*, 2014, 9(9): e105930.

[9] ANISFELD A M, KAST-WOELBERN H R, LEE H, et al. Activation of the nuclear receptor FXR induces fibrinogen expression: a new role for bile acid signaling [J]. *J Lipid Res*, 2005, 46(3): 458-468.

[10] 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.

[11] WANG Y D, CHEN W D, WANG M H, et al. Farnesoid X receptor antagonizes nuclear factor kappa B in hepatic inflammatory response [J]. *Hepatology*, 2008, 48(5): 1632-1643.

[12] KOUTSOUNAS I, THEOCHARIS S, DELLADETSI-MA I, et al. Farnesoid x receptor in human metabolism and disease: the interplay between gene polymorphisms, clinical phenotypes and disease susceptibility [J]. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*, 2015, 11(4): 523-532.

[13] MIL S V, MILONA A, DIXON P H, et al. Functional variants of the central bile acid sensor FXR identified in intrahepatic cholestasis of pregnancy [J]. *Gastroenterology*, 2007, 133(2): 507-516.

[14] 李晓峰, 龚敬宇, 王建设. 非移植性外科治疗在进行性家族性肝内胆汁淤积症中的应用 [J]. *中华儿科杂志*, 2018, 56(5): 395-395.

[15] VAN DER WOERD W L, KOKKE F T, VAN DER ZEE D C, et al. Total biliary diversion as a treatment option for patients with progressive familial intrahepatic cholestasis and Alagille syndrome [J]. *J Pediatr Surg*, 2015, 50(11): 1846-1849.