

- 11 Lee H, Zhang Y, Lee FY, et al. FXR regulates organic solute transporters alpha and beta in the adrenal gland, kidney, and intestine. *J Lipid Res*, 2006,47:201-214.
 - 12 Dawson PA. Role of the Intestinal Bile Acid Transporters in Bile Acid and Drug Disposition. *Handb Exp Pharmacol*, 2011: 169-203.
 - 13 Dawson PA, Lan T, Rao A. Bile acid transporters. *J Lipid Res*, 2009,50:2340-2357.
 - 14 Frankenberg T, Rao A, Chen F, et al. Regulation of the mouse organic solute transporter $\alpha\beta$, Ost α -Ost β , by bile acids. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*, 2006,290:G912-G922.
 - 15 Boyer JL, Trauner M, Mennone A, et al. Upregulation of a basolateral FXR-dependent bile acid efflux transporter OSTalpha-OSTbeta in cholestasis in humans and rodents. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*, 2006, 290:G1124-G1130.
 - 16 Landrier JF, Eloranta JJ, Vavricka SR, et al. The nuclear receptor for bile acids, FXR, transactivates human organic solute transporter-alpha and -beta genes. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*, 2006, 290:G476-G485.
 - 17 Ballatori N, Fang F, Christian WV, et al. Ostalpha-Ostbeta is required for bile acid and conjugated steroid disposition in the intestine, kidney, and liver. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*, 2008,295:G179-G186.
 - 18 Lan T, Haywood J, Rao A, et al. Molecular mechanisms of altered bile acid homeostasis in organic solute transporter-alpha knockout mice. *Dig Dis*, 2011,29:18-22.
 - 19 Soroka CJ, Ballatori N, Boyer JL. Organic solute transporter, OSTalpha-OSTbeta: its role in bile acid transport and cholestasis. *Semin Liver Dis*, 2010,30:178-185.
 - 20 Soroka CJ, Mennone A, Hagey L, et al. Mouse organic solute transporter a deficiency enhances renal excretion of bile acids and attenuates cholestasis. *Hepatology*, 2010,51:181-190.
- (收稿日期:2012-03-20)
(本文编辑:石永党)

ATP8B1 缺陷病

李丽婷 王建设

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, 以肝内胆汁淤积为主要表现, 通常在婴儿或儿童期起病, 最终进展至肝功能衰竭。根据致病基因不同, PFIC 主要分为 3 型, 即 PFIC1、PFIC2、PFIC3。其中 PFIC1 由 ATP8B1 基因突变引起, 以持续性肝内胆汁淤积、黄疸伴瘙痒为特征, 通常在 1 岁之前发病, 随着病情的进展, 最终发展为肝纤维化、肝硬化和肝功能衰竭。此外, ATP8B1 基因突变还可导致良性再发型肝内胆汁淤积症 (benign recurrent intrahepatic cholestasis, BRIC) 1 型和妊娠期肝内胆汁淤积 1 型 (intrahepatic cholestasis of pregnancy, ICP) 1 型。因此, PFIC1、BRIC1 及 ICP1 共同构成了 ATP8B1 缺陷病的临床疾病谱。

一、流行病学

约 10~15% 的儿童胆汁淤积症由 PFIC 引起。在 PFIC 病例中, PFIC1 和 PFIC2 各占 1/3, PFIC3 占 1/3^[1]。目前, PFIC 确切发病率尚无报道, 估计为 1/50 000 至 1/100 000。男女发病率无差异。

ATP8B1 基因突变呈世界性分布, 不同种族、甚至不同患者之间其突变类型也不相同, 目前已报道的突变类型超过 70 余种^[2-5]。在我国大陆地区低 GGT 进行性胆汁淤积患者中也已检测到 ATP8B1 基因突变, 突变类型大多与西方人群不同,

其中 P209T/IVS6+5G>T 连锁突变是我国 PFIC1 患者中的热点突变类型^[6]。

二、病因及发病机制

ATP8B1 缺陷病由 ATP8B1 基因突变引起, ATP8B1 基因位于染色体 18q21-22 区域, 编码 FIC1 蛋白。FIC1 (ATP8B1) 是 P 型 ATP 酶 4 型亚家族 (the type of subfamily of P-type ATPases, P4 ATPases) 成员。P4 ATPases 是多重跨膜蛋白, 表达于上皮细胞的顶膜, 包括肝细胞的毛细胆管膜。参与磷脂由细胞外向细胞内的转移^[7-8]。绝大多数真核细胞中, 磷脂酰胆碱和乙醇胺脂集中分布在细胞膜外表面, 而氨基磷脂、磷脂酰丝氨酸和磷脂酰乙醇胺主要分布在细胞膜的胞质侧^[9]。这种细胞质组分的不对称分布由外翻转酶和内翻转酶维持^[10-11]。已有多项研究证实 ATP8B1 是一种内翻转酶, 介导氨基磷脂和磷脂酰丝氨酸由细胞外膜向内膜的转位, 但其引起胆汁淤积的机制尚不完全清楚^[12-14]。

目前存在一种假说, 即 ATP8B1 发挥降低细胞外磷脂酰丝氨酸水平的作用以维持细胞膜的韧性和流动性, 从而抵抗胆盐的去垢作用。细胞膜中的胆固醇是胆盐转运泵 BSEP (ABCB11) 和结合胆红素转运体 MRP2 活性的必要决定因素之一。细胞膜胆固醇成分的比例与 BSEP 的功能活性呈线性相关^[15]。ATP8B1 缺陷导致毛细胆管膜丧失磷脂正常的不对

作者单位: 201102 复旦大学附属金山医院儿科

称分布状态,使得毛细胆管膜对疏水性胆盐萃取胆固醇的敏感性增强,细胞膜中胆固醇成分减少,BSEP 转运胆盐功能受到损害,从而出现胆汁淤积。

ATP8B1 基因在多种器官表达,包括肝脏、胰腺、小肠等。因此,ATP8B1 基因突变干扰胆盐的肠肝循环,导致一些患儿出现慢性腹泻。

三、病理

PFIC 型早期可见轻微的肝细胞及毛细胆管胆汁淤积,少数肝细胞巨细胞转化及肝细胞气球样变;肝细胞巨细胞转化多见于婴儿期,随年龄增长逐渐复原。婴儿期胆道损伤轻微,随时间推移,逐渐明显,最终可出现胆管缺如。76% 的患儿到 2 岁时会出现肝纤维化,纤维化最初可见于小叶中央和(或)门管区,纤维化持续进展,最终发展为肝硬化^[16]。BRIC 型和 ICP 患者发作间期组织学表现可完全正常。

由于缺乏高特异性的抗 PIC1 蛋白抗体,常规的免疫组化尚不能用于诊断 ATP8B1 缺陷病,但免疫组化对于鉴别诊断 ABCB11 缺陷病及 MDR3 缺陷病意义较大。在电镜下,ATP8B1 缺陷病患者胆汁呈粗糙的颗粒状,可与 ABCB11 缺陷病的无定形胆汁相区别。

四、临床表现

PFIC1 以进行性胆汁淤积、黄疸伴瘙痒为特征,通常在 1 岁之前发病,平均发病年龄是 3 月龄,少数患儿在新生儿期起病,部分可到青春期才出现胆汁淤积^[17-18]。患者可在儿童早期迅速进展到终末期肝病,也可在十几岁时缓慢进展为肝硬化,少数患儿可以不经治疗存活至二十几岁。患儿出生后前几个月,腹泻、营养物质吸收障碍及生长发育障碍较常见,脂溶性维生素吸收障碍可以导致维生素 K 缺乏性出血、维生素 E 缺乏性神经肌肉功能异常等。瘙痒是绝大多数 PFIC1 患儿最明显的临床特征^[17],其严重程度与黄疸程度不成正比。6 月龄以下的患儿瘙痒不易被发现,因为支配搔抓的神经通路尚未发育完全。但是瘙痒的患儿比较烦躁,易激惹,夜间睡眠差。患儿抓痕最初出现于眼部和耳部,一般在四肢伸面和背部的侧面最严重。生长发育障碍是 PFIC1 患儿另一主要特征。多数患儿身材矮小,对于未经治疗而能够存活至青少年期的患者,其青春期及性征发育延迟。由于 ATP8B1 在多种组织中广泛存在,所以临床表现多样。最常见的肝外临床表现包括复发性胰腺炎、腹泻、感音神经性听力损失、慢性咳嗽或喘息等^[19]。此外,患儿还会出现脾肿大,随着肝脏损伤的进展,逐渐出现肝功能衰竭及门脉高压的表现。

ATP8B1 基因突变的杂合子或者对蛋白功能损害较轻的突变的纯合子可表现为 BRIC1。该病可反复发作胆汁淤积,自发缓解,不遗留严重的肝脏损害,发作间期无症状,首次黄疸可出现于 1~50 岁,多数在 20 岁之前发病^[18],通常会有 2~4 周的以乏力、食欲减退及瘙痒为特征的黄疸前期,但无明显的发作诱因,黄疸期可持续 1~18 月不等,以 2~3 月常见。在黄疸期,患者常出现体重下降及脂肪泻,生化检查可见血清胆汁酸、胆红素及碱性磷酸酶水平升高,而 GGT 水平正常。肝组织活检

提示良性改变。目前,尚无有效的预防或者缩短黄疸发作期的方法。在无症状期,该病患者的临床表现、生化指标及肝组织病理均无异常。部分患者反复发作,可进展为慢性持续性肝病。

ICP1 可发生于 PFIC1 或 BRIC1 家系中,该病以孕期瘙痒和血清胆汁酸水平升高为特征,可导致早产、胎儿窘迫等严重后果。部分 PFIC1 患者可以 ICP 为首发表现。

五、辅助检查

ATP8B1 缺陷病患者血清 GGT 水平正常。PFIC1 患者早期碱性磷酸酶、胆红素、胆汁酸水平正常或接近正常,随病情进展,出现血清总胆红素、转氨酶水平升高及凝血异常,但氨基转移酶水平一般不会高于正常值的两倍。晚期这些指标变化与其他胆汁淤积性疾病相似。BRIC1 患者在黄疸发作期,血清胆汁酸、胆红素及碱性磷酸酶水平升高,但在无症状期生化指标恢复正常。ATP8B1 缺陷病在影像学上无明显异常,肝脏超声、MRI 或 CT 一般显示胆管无扩张,肝胆系统无畸形。

六、诊断

对于血清 GGT 水平不升高的原因未明的胆汁淤积性肝病,需考虑 ATP8B1 缺陷病可能,结合患者临床表现及辅助检查,可做出临床诊断,但明确诊断仍需进行 ATP8B1 基因检测。

七、治疗

(一)药物治疗 熊去氧胆酸(UDCA)是一种亲水性胆盐,较内源性胆盐毒性小,口服后可部分代替胆盐池中的内源性胆盐,可促进其排出,减少体内的内源性胆盐含量,缓解胆汁淤积对肝细胞的损害,肝功能可得到改善,但是对于改善瘙痒效果不明显。大多数药物治疗效果有限。

(二)胆汁转流术 经药物治疗,临床或生化指标无明显改善的 PFIC1 缺陷病患者可进行胆汁转流术。胆汁转流术通过干扰肠肝循环,减少胆盐的重吸收以降低体内有毒胆盐的累积。部分胆汁转流术(partial biliary diversion,PBD)包括部分体外胆汁转流术(partial external biliary diversion,PEBD)和部分体内胆汁转流术(partial internal biliary diversion,PIBD)。多数患者术后肝功能指标恢复正常或改善,且组织学显示改善或进展停止。但是,部分患者效果不明显。

(三)肝脏移植 药物及胆汁转流术治疗无效者,可进行肝移植。但是 PFIC1 缺陷病常伴有肝外表现,肝移植后并不能改善肝外病变,并且可发生脂肪性肝病,进一步发展为肝硬化。因此,目前不推荐 ATP8B1 缺陷病患者进行肝移植治疗。

(四)其他 随着 ATP8B1 缺陷病发病机制研究的不断深入,新的药物靶点被相继发现。近来的研究发现核受体 FXR 是调控胆汁形成的重要因子,其活化后可激活某些基因转录,发挥促进胆盐排出和解毒作用。FXR 的人工合成配体可能成为治疗胆汁淤积症的药物^[20]。此外,有研究发现一种蛋白分子伴侣 4-丁酸苯酯(4-phenylbutyrate acid, 4-PBA)可以稳定由错义突变导致的蛋白质异常折叠,促进导致 ATP8B1 缺陷病或 ABCB11 缺陷病的某些错义突变在体外细胞的蛋白表达^[21]。随着研究的深入和科学的发展,研究成果可望应用于临床。

参 考 文 献

- 1 Baussan C, Cresteil D, Gonzales E, et al. Genetic cholestatic liver diseases: the example of progressive familial intrahepatic cholestasis and related disorders. *Acta Gastroenterol Belg*, 2004, 67:179-183.
- 2 Bull LN, van Eijk MJ, Pawlikowska L, et al. A gene encoding a P-type ATPase mutated in two forms of hereditary cholestasis. *Nat Genet*, 1998,18:219-224.
- 3 Strautnieks SS, Bull LN, Knisely AS, et al. A gene encoding a liver-specific ABC transporter is mutated in progressive familial intrahepatic cholestasis. *Nat Genet*, 1998,20:233-238.
- 4 Kagalwalla AF, Al Amir AR, Khalifa A, et al. Progressive familial intrahepatic cholestasis (Byler's disease) in Arab children. *Ann Trop Paediatr*, 1995,15:321-327.
- 5 Chen HL, Chang PS, Hsu HC, et al. FIC1 and BSEP defects in Taiwanese patients with chronic intrahepatic cholestasis with low gamma-glutamyltranspeptidase levels. *J Pediatr*, 2002,140:119-124.
- 6 Liu LY, Wang XH, Wang ZL, et al. Characterization of ATP8B1 gene mutations and a hot-linked mutation found in Chinese children with progressive intrahepatic cholestasis and low GGT. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 2010, 50:179-183.
- 7 Folmer DE, Elferink RP, Paulusma CC. P4 ATPases-lipid flippases and their role in disease. *Biochim Biophys Acta*, 2009, 1791:628-635.
- 8 Holthuis JC, Levine TP. Lipid traffic: floppy drives and a super-highway. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2005, 6:209-220.
- 9 Zachowski A. Phospholipids in animal eukaryotic membranes: transverse asymmetry and movement. *Biochem J*, 1993,294:1-14.
- 10 Devaux PF, Lopez-Montero I, Bryde S. Proteins involved in lipid translocation in eukaryotic cells. *Chem Phys Lipids*, 2006, 141:119-132.
- 11 Paulusma CC, Oude Elferink RP. Diseases of intramembranous lipid transport. *FEBS Lett*, 2006,580: 5500-5509.
- 12 Ujhazy P, Ortiz D, Misra S, et al. Familial intrahepatic cholestasis 1: studies of localization and function. *Hepatology*, 2001, 34:768-775.
- 13 Paulusma CC, Folmer DE, Ho-Mok KS, et al. ATP8B1 requires an accessory protein for endoplasmic reticulum exit and plasma membrane lipid flippase activity. *Hepatology*, 2008, 47:268-278.
- 14 Cai SY, Gautam S, Nguyen T, et al. ATP8B1 deficiency disrupts the bile canalicular membrane bilayer structure in hepatocytes, but FXR expression and activity are maintained. *Gastroenterology*, 2009,136:1060-1069.
- 15 Paulusma CC, de Waart DR, Kunne C, et al. Activity of the bile salt export pump (ABCB11) is critically dependent on canalicular membrane cholesterol content. *J Biol Chem*, 2009, 284: 9947-9954.
- 16 Alonso EM, Snover DC, Montag A, et al. Histologic pathology of the liver in progressive familial intrahepatic cholestasis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 1994,18:128-133.
- 17 van Mil SW, Klomp LW, Bull LN, et al. FIC1 disease: a spectrum of intrahepatic cholestatic disorders. *Semin Liver Dis*, 2001, 21:535-544.
- 18 Jansen PL, Sturm E. Genetic cholestasis, causes and consequences for hepatobiliary transport. *Liver Int*, 2003,23:315-322.
- 19 Oshima T, Ikeda K, Takasaka T. Sensorineural hearing loss associated with Byler disease. *Tohoku J Exp Med*, 1999,187:83-88.
- 20 Zollner G, Trauner M. Nuclear receptors as therapeutic targets in cholestatic liver diseases. *Br J Pharmacol*, 2009,156:7-27.
- 21 Hayashi H, Sugiyama Y. 4-phenylbutyrate enhances the cell surface expression and the transport capacity of wild-type and mutated bile salt export pumps. *Hepatology*, 2007,45:1506-1516.

(收稿日期:2012-03-10)

(本文编辑:石永党)

妊娠期和药物性肝内胆汁淤积的遗传因素

吴银霞 傅青春

妊娠期肝内胆汁淤积(ICP)和药物性胆汁淤积是获得性胆汁淤积性肝病的两个重要类型。ICP 与雌激素和黄体酮代谢产物有关,代谢产物通过一种间接机制抑制胆盐输出泵(BSEP)起作用。此外,多药耐药蛋白 3(MDR3)和 BSEP 的遗传多态性,以及决定两者基因转录的法尼醇 X 受体(FXR)都与

ICP 有关。药物性肝损伤的发病机制多种多样,大多尚不清楚,已知 BSEP 在易感人群中容易被药物抑制,但相关遗传因素知之甚少,常见的 BSEP p. V444A 多态性被认为是一种潜在危险因素。以下对 ICP 和药物性胆汁淤积的发病机制及遗传易感因素作简要介绍。

作者单位:200235 解放军第八五医院,南京军区上海临床肝病研究中心