



邵 鸣

- 全国疑难及重症肝病攻关协作组
- 山西省医师协会肝病分会
- 山西省感染病学会
- 中国罕见病联盟遗传性肝病分会
- 山西省医师协会重肝学组
- 佑安专科联盟遗传代谢性肝病专委会
- 中华消化心身联盟山西省委员会
- 山西省医师协会肝癌学组
- 山西省门静脉高压联盟
- 运城市肝病专业委员会
- 运城市介入专业委员会
- 永济市肝胆胃病医院

委员
副会长
常务委员
常务委员
副主任委员
常务委员
常务理事
常务委员
常务理事
副主任委员
副主任委员
院长

中国药物性肝损伤基层诊疗与管理指南（2024年）总执笔

进行性家族性肝内胆汁淤积症3型1例

邵鸣

永济市肝胆胃病医院

2025.3.27



CONTENTS



永济市肝胆胃病医院
YONGJI CITY LGS HOSPITAL OF SHANXI PROVINCE

PART 01

病例汇报

PART 02

初步诊断及讨论

PART 03

最终诊断及讨论

PART 04

病例启示

01

病例汇报



基本信息



永济市肝胆胃病医院
YONGJI CITY LGS HOSPITAL OF SHANXI PROVINCE

- 宋某，女性，31岁，山西籍人，农民
- 主因“查出肝硬化8年，乏力、纳差7天”于2009-03-02收入院



- 2001-03 (23岁) 因肝功能异常查出肝硬化腹水。
- 2004-05 (26岁) 因肝硬化脾脏肿大、脾功能亢进，在我院行脾脏切除加门奇静脉断流术，病毒标志物：阴性。
- 2008-02 (30岁) 查自身免疫性肝病抗体：ANA、AMA、AMA-M2、ASMA、LKM - 1、gp210、Sp100等均阴性。胃镜：①食管静脉中度曲张、红色征 (+) ②门脉高压性胃病，在我院内镜下行食管静脉套扎治疗。
- 近3年肝功能指标波动范围：TBil 20.1-42.8 μ mol/L, DBil 10-28.2 μ mol/L, ALT 53.2-135 U/L, AST 89-166 U/L, ALP 383-607 U/L, GGT 140.4-393 U/L。
- 患者近1周来觉乏力、纳差，无皮肤瘙痒、腹痛、腹胀，大、小便正常。门诊以“①肝硬化失代偿期，②肝损伤原因待查？”收入我科。



既往史
(-)



个人史
家族史

母亲50岁体检发现胆囊结石，
55岁在我院行腹腔镜胆囊摘除术。



- 神志清，精神欠佳，面色晦暗
- 巩膜轻度黄染，黄斑瘤（-），K-F环（-）
- 皮肤无出血点及瘀斑，蜘蛛痣（+）、肝掌（+）
- 腹部无压痛、反跳痛及腹肌紧张。可见腹壁静脉重度曲张，腹部可见一长约12cm的陈旧性手术瘢痕。肝脏肋下未触及，肝区叩击痛（+），波动感（-），移动性浊音（-）
- 双下肢无色素沉着、静脉曲张，双下肢水肿（+）



辅助检查-实验室检查(1)



永济市肝胆胃病医院
YONGJI CITY LGS HOSPITAL OF SHANXI PROVINCE



肝脏生化

TBil 37.2 μ mol/L DBil 17.5 μ mol/L
IBil 19.7 μ mol/L ALT 102 U/L
AST 160 U/L ALP 607 U/L
GGT 254 U/L ChE 2141U/L
TP 60.5g/L Alb 31.8g/L
BS 4.52mmol/L TBA 42.4 μ mol/L



病毒标志物

甲、乙、丙、丁、戊型肝炎标志物均阴性，抗HIV
(-)、RPR (-)、EB病毒
(-)、巨细胞病毒 (-)



自身免疫性肝病抗体

ANA弱阳性, ASMA、抗LKM - 1、
抗LC - 1、抗SLA、AMA、AMA-
M2、抗gp210、抗Sp100: 均为阴
性。



免疫球蛋白

正常值范围

IgA	4.7g/L	(0.7-3.8)
IgG	24.6g/L	(7-16)
IgM	1.3g/L	(0.4-2.3)
IgG4	0.11g/L	(0.050-1.540)



血脂8项

TC 5.90mmol/L, 余正常



血常规

WBC	$6.6 \times 10^9/L$	RBC	$4.37 \times 10^{12}/L$
Hb	128.0g/L	PLT	$126 \times 10^9/L$



辅助检查-实验室检查(3)



永济市肝胆胃病医院
YONGJI CITY LGS HOSPITAL OF SHANXI PROVINCE



铜蓝蛋白、24
小时尿铜正常、
铁蛋白、转铁蛋
白饱和度正常



AFP:5.7IU/ml
CEA:4.50ng/ml
CA-125:30.0U/ml
CA-199:35.0U/ml



尿11项: 胆红素: +1
粪常规: 正常
潜血: 阴性



辅助检查

- 腹部彩超:
 - ①肝硬化脾脏切除术后、少量腹水。
 - ②继发性胆囊改变。
- MRCP、ERCP：阴性

02

初步诊断及讨论



诊断：胆汁淤积性肝病



永济市肝胆胃病医院
YONGJI CITY LGS HOSPITAL OF SHANXI PROVINCE

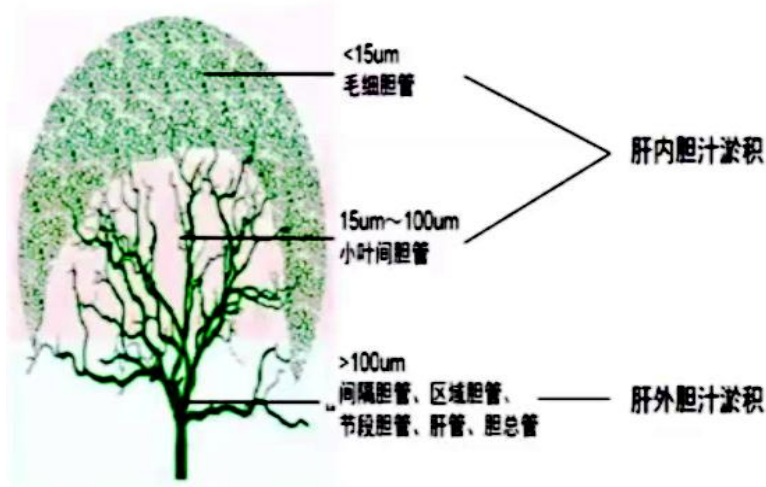
病例特点：

- 青年女性，肝硬化8年
- 肝功异常以ALP、GGT升高为主
- IgG升高，IgM正常
- 自身免疫性肝病抗体阴性
- 腹部彩超：肝硬化
- MRCP、ERCP未见明显异常。

胆汁淤积性肝病

- 血清ALP $>1.5\times$ ULN GGT $>3\times$ ULN

胆汁淤积是由胆汁形成、分泌和排泄障碍所致的病理状态。



PBC的诊断和治疗指南（2021）



没有抗体阳性、没有病理诊断？



永济市肝胆胃病医院
YONGJI CITY LGS HOSPITAL OF SHANXI PROVINCE

病例特点：

- 青年女性，肝硬化8年
- 肝功异常以ALP、GGT升高为主
- IgG升高，IgM正常
- 自身免疫性肝病抗体阴性
- 腹部彩超：肝硬化
- MRCP、ERCP未见明显异常。

原发性胆汁性胆管炎（PBC）：

- 符合下列3条标准中的2项即可诊断为PBC：

1.反映胆汁淤积性的生化异常如ALP和GGT升高

2.血清AMA/AMA-M2阳性,或抗gp210抗体、抗sp100抗体阳性

3.肝活检有非化脓性破坏性胆管炎和小胆管破坏的组织学证据

PBC的诊断和治疗指南（2021）



- 胆汁淤积性肝病

AMA阴性PBC?

原发性硬化性胆管炎 (PSC) (小胆管型) ?

- 肝硬化失代偿期
- 门脉高压性胃病
- 低蛋白血症

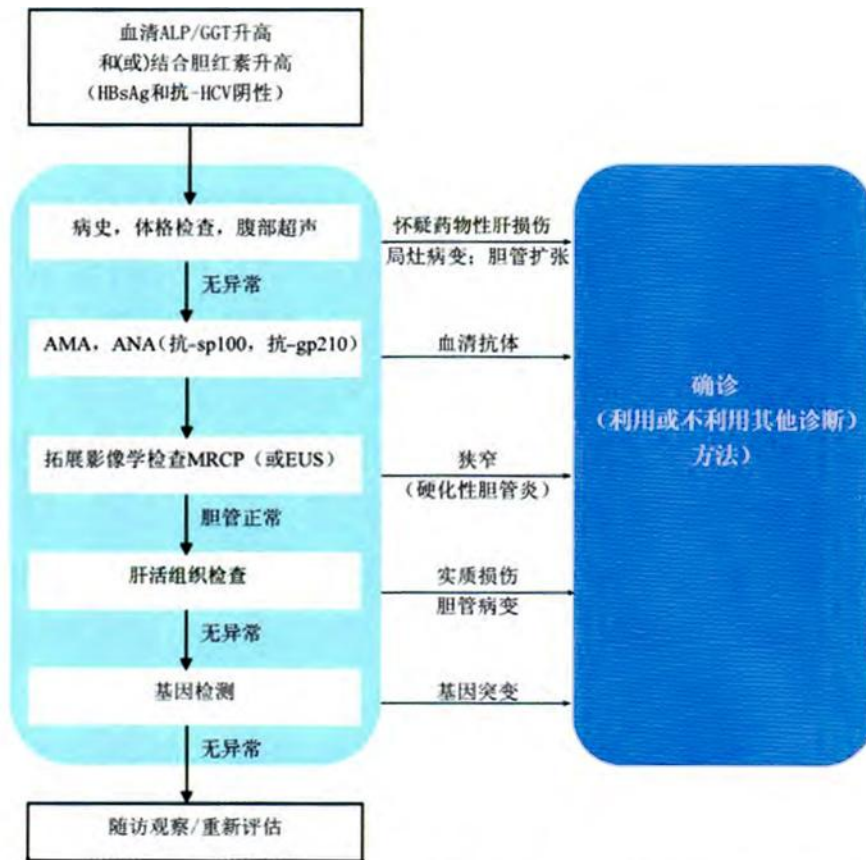


授人以鱼，不如授人以渔(诊断思路)



永济市肝胆胃病医院
YONGJICITY LGS HOSPITAL OF SHANXI PROVINCE

胆汁淤积性肝病诊断思路





胆管缺失病理诊断思路

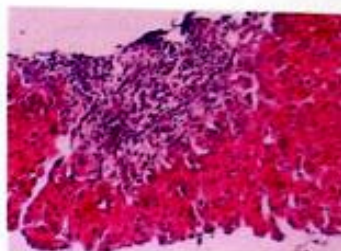
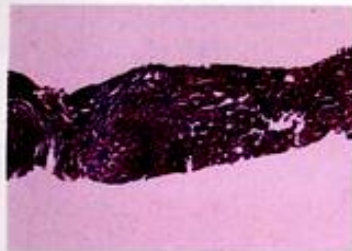


永济市肝胆胃病医院
YONGJI CITY LGS HOSPITAL OF SHANXI PROVINCE

予患者完善肝脏穿刺活检，病理提示肝内胆管缺乏综合征，需鉴别：

- PBC 自身抗体+病理
- PSC MRCP+病理
- DILI 用药史
- **PFIC3 基因**
- **Alagille综合征** 多系统表现
- 原发性成人胆管缺失综合征 (VBDS)
- 移植物抗宿主病、慢性肝移植排斥反应。
- PFIC与Alagille综合征区别，前者有细胆管增生，后者没有。

姓名：	性别：女	年龄：31岁	科室：门诊	床号：1209
临床诊断：自身免疫性肝病	标本来源：肝穿			住院号：



镜下检查：

肝穿组织内汇管区扩大，部分纤维化相连成纤维隔，分隔肝实质。汇管区内轻~中度慢性炎细胞浸润，多数汇管区炎灶内或小动脉旁纤维化区缺小胆管，易见散在或灶状聚集的D-PAS+的吞噬细胞。汇管区周围肝细胞明显胆盐淤积，可见Mallory小体（提示有慢性胆汁淤积）。

肝小叶内散在少数小坏死灶，Kupffer细胞增生活跃，并可见D-PAS（+）吞噬细胞呈灶状聚集。

病理诊断：

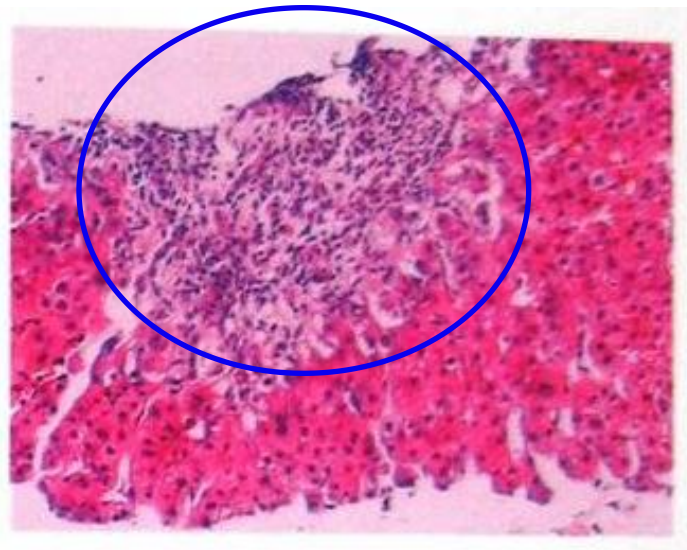
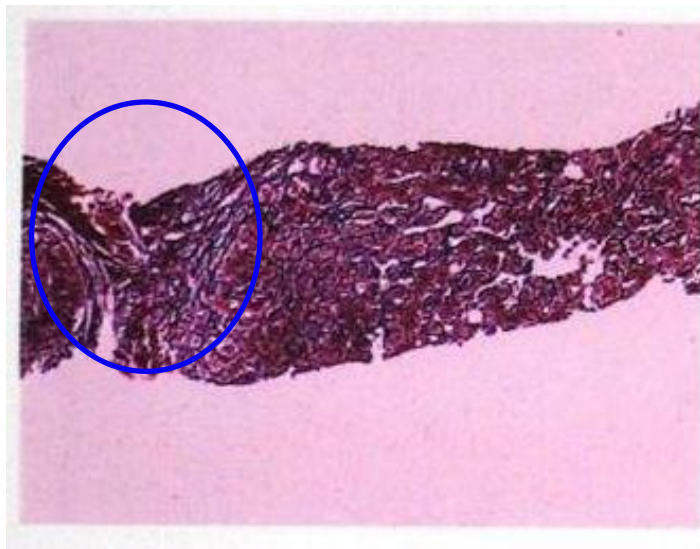
（肝穿）肝内胆管缺乏综合征，肝纤维化，III期。
请结合临床进一步分析。

报告日期：2009年3月24日

复诊医师：

病理医师：

病理技师：



肝内胆管缺乏综合征，肝纤维化，III期。

没有发现PBC、小胆管PSC、及重叠AIH的典型表现。

03

最终诊断及讨论



基因检测结论:

***ABCB4* 基因c.2655-2656del(p.D885Efs*19)**
杂合变异 (来源母亲)

最终诊断:

进行性家族性肝内胆汁淤积症3型

患者姓名: 年 龄: 42 岁 民 族:
出生日期: 样本编号: 20F14137 样本类型: 血样
性 别: 女 家庭样本: 20F14137F/M 接收日期: 2021/2/4
送检单位: 山西省永济市肝胆胃病专科医院 家庭编号: FDCF043095 报告日期: 2021/3/15
门诊号/住院号: 外院 送检医生: 王琦

高通量测序检测报告单 (父母更新报告)

症状描述与临床诊断:

患者女, 42 岁, 主因“查出肝硬化 20 余年”就诊。临床诊断: PBC (AMA 阴性)。

检测项目:

(先证者) 肝病 panel 测序: 对患者基因组 DNA 进行疾病相关基因目标区域捕获和测序, 并采用 Sanger 测序验证检测结果及父母相应序列

检测结论: 检测到可以解释患者表型的疑似致病变异, 请结合临床并进行遗传咨询

检测结果:

基因	染色体位置	基因突变信息	合子类型	疾病名称	遗传模式	ExAC Het/Hom	HGMD 分类	变异来源
<i>ABCB4</i>	chr7: 87046654- 87046655	NM_000443:exon21: c.2655_2656del (p.D885Efs*19)	Het	Gallbladder disease 1, [MIM:600803]; Cholestasis, intrahepatic, of pregnancy, 3, [MIM:614972]; Cholestasis, progressive familial intrahepatic 3, [MIM:602347]	AD/AR	0 0	.	Maternal

结果解读:

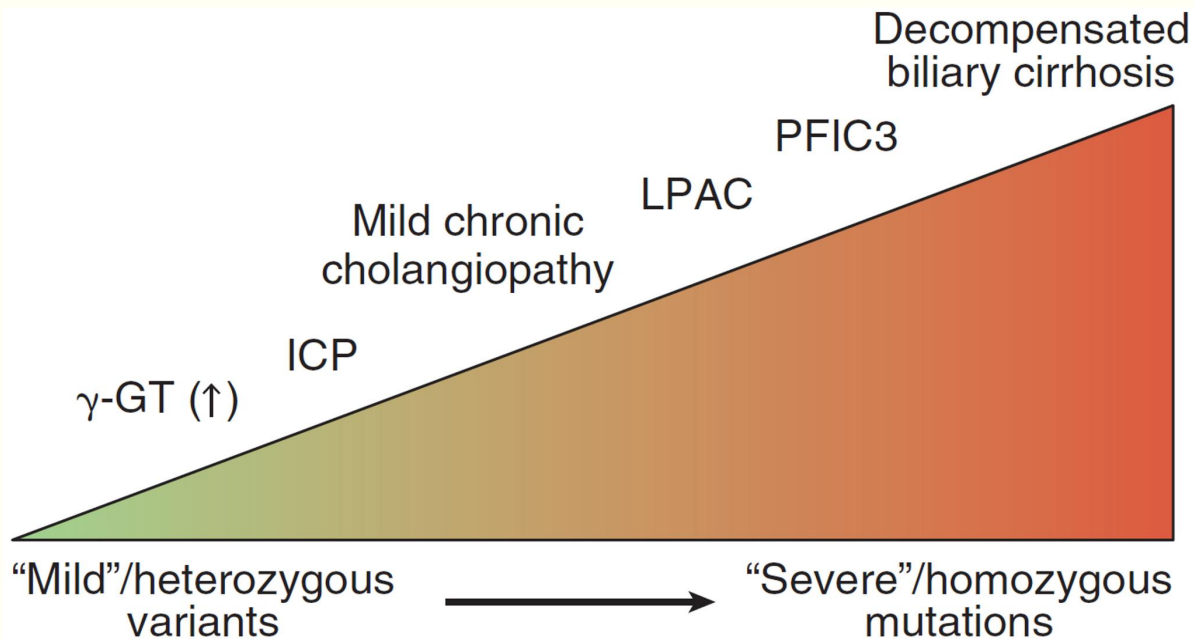
在本例患者的测序数据中, 检测到*ABCB4*基因的上述杂合变异。*ABCB4*基因的致病变异可导致进行性家族性肝内胆汁淤积症3型 (Cholestasis, progressive familial intrahepatic 3, PFIC3) [MIM:602347], 妊娠期肝内胆汁淤积症3型 (Cholestasis, intrahepatic, of pregnancy, 3) [MIM:614972]和胆囊疾病1型 (Gallbladder disease 1) [MIM:600803]。胆囊疾病可呈常染色体显性或隐性遗传, 主要临床表现为慢性胆汁淤积, 肝内淤积, 胆固醇胆石症, 胆囊炎等, 通常于40岁之前发病, 怀孕期间或口服避孕药可导致疾病症状加重, 该病对熊去氧胆酸的治疗表现出良好的反应。本例患者的临床表现与上述疾病较为符合。现通过对患儿父母相应序列进行Sanger测序验证, 检测到母亲携带相同杂合变异。请结合临床并进行遗传咨询。

医学建议:

- 建议携带本报告, 于周三上午/周四下午遗传咨询门诊就诊进行遗传咨询, 建议至各专科门诊随访进行临床评估。
- 建议临床医生参考相关发现表格所列基因, 进一步判断变异致病性。
- 建议临床医生参考本检测报告, 结合患者临床表现, 制定诊疗方案, 并进行相应的随访。



ABCB4基因突变的不同临床表型





患者母亲肝脏相关检查结果



永济市肝胆胃病医院
YONGJI CITY LGS HOSPITAL OF SHANXI PROVINCE

运城惠仁医院检验报告单

标本号: 10

姓名: 病人类别: 床号: 标本类型: 血
性别: 女 住院号: 费别: 送检时间: 2021/03/22
年龄: 69 岁 科室: 门诊 诊断: 备注:

序号	项目代号	项目名称	结果	标志	单位	参考值
1	ALP	碱性磷酸酶	123.6		U/L	35--135
2	GGT	γ-谷氨酰转氨酶	33.4		U/L	7--60

序号	项目代号	项目名称	结果	标志	单位	参考值
1	T-Bil	总胆红素	21.65	↑	μmol/L	0--20
2	ALT	丙氨酸氨基转移酶	29.6		U/L	7--50
3	AST	天冬氨酸氨基转移酶	35.1		U/L	13--40
4	AST/ALT	谷草/谷丙	1.19			0.8--1.5
5	Glu	葡萄糖	5.11		mmol/L	3.9--6.1
6	URea	尿素	2.96		mmol/L	1.7--8.3
7	UA	尿酸	165.6		μmol/L	134--415
8	Cr	肌酐	46.1		μmol/L	33--90
9	TC	总胆固醇	4.99		mmol/L	0.36--5.69
10	TG	甘油三酯	1.47		mmol/L	0.38--1.7
11	HDL-C	高密度脂蛋白胆固醇	1.77	↑	mmol/L	0.8--1.7
12	LDL-C	低密度脂蛋白胆固醇	2.55		mmol/L	1.9--3.8
13	LDL/HDL	动脉硬化指数	1.44			1.31--3.19

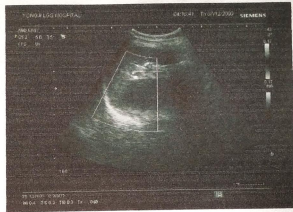
序号	项目代号	项目名称	结果	单位	参考值
1	HBsAg	乙型肝炎表面抗原	阴性		阴性
2	anti-HCV	丙型肝炎抗体	阴性		阴性

运城惠仁医院

彩色超声检查报告单

姓名: 性别: 女 年龄: 69 岁 超声号: 14637 检查日期: 2021-03-17
住院号: 病区: 床号: 机型: 西门子X300

检查图像:



超声所见: 肝脏: 左叶厚4.8cm 左叶长6.4cm 右叶厚8.6cm 最大斜径12.0cm
(参考值: 左叶厚5-7cm 左叶长7-9cm 右叶厚<12cm 最大斜径<14cm)
形态规则, 边缘光整, 肝实质光点密集、增强, 肝内胆管不扩张, 走行分布自然, 肝内未见异常回声。
门静脉主干内径1.2cm, 管腔内液区清晰。
胆囊: 长cm 宽cm 厚cm 囊壁厚cm 胆总管管径0.6cm
(参考值: 长5-9cm; 厚、宽: <4.0cm; 壁厚: <0.3cm) 胆囊切除术后, 胆囊窝处未见明显异常。
胰腺: 形态正常, 回声中等均匀, 未见占位性病变。
脾脏: 肋间厚3.0cm 长度9.8cm (参考值: 厚度<4.0cm 长度<12.0cm)
脾门处脾静脉管径0.5cm, 形态正常, 包膜完整, 分布均匀。
肾脏: 右肾大小8.6*4.0cm, 左肾大小8.7*4.2cm (参考值: 长: 9-12cm 宽: <6.0cm) 轮廓清晰, 形态正常, 肾窦部回声稍强, 右肾实质回声均匀, 左肾下部探及大小约1.3*1.2cm的无回声暗区, 余未见异常回声。

超声提示: 1. 轻度脂肪肝
2. 胆囊切除术后
3. 左肾囊肿



进行性家族性肝内胆汁淤积症3型



永济市肝胆胃病医院
YONGJI CITY LGS HOSPITAL OF SHANXI PROVINCE

- PFIC3是由*ABCB4*基因突变引起常染色体隐性遗传性疾病，该基因编码MDR3,MDR3是肝细胞毛细胆管膜的磷脂输出泵，负责将磷脂从肝细胞转运到胆小管中。
- 胆汁中的胆盐和磷脂形成的微胶粒将胆固醇包裹其中，使其溶解，同时也可减轻胆盐的去垢作用，保护胆管细胞免受胆盐的毒性作用，当胆盐与磷脂的比例为（2-3）：1时，胆固醇溶解度最大。
- 胆汁中还有一种磷脂与胆固醇按同等比例组成的球泡，球泡溶解胆固醇的能力比微胶粒高10-20倍，可溶解胆汁内70%-80%的胆固醇，当胆汁中胆盐的浓度较高时，胆固醇主要以微胶粒的形式存在，随着胆固醇浓度增加。球泡中胆固醇饱和时，胆固醇从球泡中析出结晶，造成毛细胆管堵塞，形成胆固醇结石。
- MDR3功能降低或缺乏时，胆汁中磷脂减少或缺乏，游离胆盐损伤胆管细胞，出现胆汁淤积。



- *ABCB4* 基因位于染色体7q21.1，共有75504个碱基，28个外显子。
- MDR3蛋白，P糖蛋白，含有ATP结合位点，是一种ATP依赖的转运体，在结构上MDR3由两个胞质核苷酸结合域（NBD）和两个跨膜区（TMD）组成。
- *ABCB4* 突变涉及的疾病谱包括：妊娠期肝内胆汁淤积症（ICP）、药物性肝损伤（DILI）、低磷脂相关胆石症综合征（LPAC）和进行性家庭性肝内胆汁淤积症3型（PFIC3）。
- 还有报道可引起良性复发性肝内胆汁淤积症（BRIC3）、新生儿暂时性胆汁淤积（TNS）和原发性胆汁性胆管炎（PBC）等。



- 有学者在2016年提出了 *ABCB4* 突变的分类：

- (1) 引起MDR3严重功能障碍的突变，包括无义突变、移码突变、缺失突变，此类突变会引起MDR3氨基酸链的明显异常，从而显著影响蛋白质的结构和功能；

- (2) 引起MDR3蛋白成熟障碍的突变，此类突变导致前体蛋白在内质网滞留、成熟障碍，MDR3无法定位到毛细胆管膜上，从而无法实现磷脂转运功能；

- (3) 影响MDR3活性的突变，此类突变的转运体虽然可以定位到毛细胆管膜，但其活性降低，同样影响磷脂的转运；

- (4) 影响MDR3稳定性的突变，突变可能不是ATP结合或水解的关键序列，但会改变分子整体结构，使其更容易降解；

- (5) 尚未明确意义的突变，此类突变目前影响还未知，可能与其他缺陷基因相关联时可以显示出效应。



- *ABCB4* 基因型与表型相关性

ABCB4 基因突变引起的临床表型轻重，与突变位置、突变功能分类、突变对MDR3功能影响程度、突变的杂合或纯合性相关。致病性较弱、杂合的突变引起轻的临床表型；致病性强、纯合或复合杂合的突变引起重的临床表型。

- 此患者检出*ABCB4* 基因c.2655-2656del(p.D885Efs*19), 缺失了两个碱基，属于移码突变，致病性强的突变。PFIC3属常染色体隐性遗传疾病，杂合突变理论上不会致病，临床基因漏检是主要原因，还要考虑等位基因表达的不平衡及存在其他未知的致病基因等。
- 患者的母亲也携带相同的突变，但仅表现为胆石症，临床表型还受到遗传背景、表观遗传、宿主本身（例如体内的激素水平、年龄、性别）、外界环境、甚至药物的影响。此患者表型较轻目前尚不清楚原因。

04

病例启示



胆汁淤积性肝病，除了考虑常见病外，还要考虑遗传代谢性肝病。遗传是非常复杂的，基因变异与临床表型的相关性还受到宿主本身（例如体内激素水平、年龄、性别）、遗传背景、表观遗传、外界环境等影响，**检测结果要与临床结合才能诊断。**



由于检测方法及数据质量可能存在固有缺陷，使得本来存在的变异未检出，可产生假阴性问题，阴性不能排除遗传代谢性肝病，阳性也不一定就是遗传代谢性肝病。

基因诊断和病理诊断并不能“一锤定音”

敬请斧正！