



[DOI] 10.3969/j.issn.1001-9057.2024.04.002

http://www.lcnkzz.com/CN/10.3969/j.issn.1001-9057.2024.04.002

• 综述与讲座 •

# ABCB4 基因缺陷病的临床研究进展

曾涛 崇雨田 李新华

**[摘要]** *ABCB4* 基因编码的多药耐药 3 (MDR3) 蛋白可将磷脂易位至胆汁中,与胆汁分泌和排泄密切相关。*ABCB4* 基因缺陷病包含一组异质性疾病,主要是由于 *ABCB4* 基因突变导致 MDR3 蛋白功能障碍,进而导致毛细胆管堵塞,胆盐毒性去垢作用损伤肝细胞及胆管上皮细胞。*ABCB4* 基因缺陷病的疾病谱广、遗传模式及临床表现多样,可从无症状或仅有谷氨酰转肽酶 (GGT) 增高到失代偿性肝硬化甚至肝衰竭,且临床表型常难以与胆道结石、原发性胆汁性肝硬化 (PBC) 及原发性硬化性胆管炎 (PSC) 等常见疾病区分,易被临床医师误诊、漏诊。近期多项研究表明 *ABCB4* 基因突变患者发生恶性肿瘤的风险增加,更增加了该疾病的复杂性。本文总结 *ABCB4* 基因缺陷病的临床特征及近年来的诊疗进展,旨在提高临床医师对 *ABCB4* 基因缺陷病的认识。

**[关键词]** *ABCB4*; 多药耐药 3; 胆汁淤积; 进行性家族性肝内胆汁淤积 3 型; 低磷脂相关胆石症综合征

**[中图分类号]** R575

**[文献标识码]** A

*ABCB4* 基因缺陷病是一组较为罕见的异质性常染色体遗传疾病,在婴幼儿或儿童时期发病者常表现为进行性家族性肝内胆汁淤积 3 (PFIC3) 型的典型表型。*ABCB4* 基因 (OMIM \* 171060),也称为多药耐药 3 (MDR3) 基因,位于 7 号染色体 (7q21.12),主要编码

*ABCB4*/MDR3 蛋白<sup>[1]</sup>。当 *ABCB4*/MDR3 蛋白功能缺失或者表达降低时,可导致胆汁中游离胆盐增加,因胆盐毒性去垢作用损伤肝细胞及胆管内皮细胞,胆固醇结晶/胆结石形成,引起胆管阻塞,进而导致胆汁淤积、毛细胆管增生、炎症浸润,逐渐发生肝纤维化、肝硬化,最终进展为终末期肝病、肝癌<sup>[2]</sup>。目前尚无针对 *ABCB4* 基因缺陷病的特异性治疗,严重患者常死于失代偿期肝硬化或肝衰竭,肝移植是其最终治疗措施。

事实上,*ABCB4* 基因缺陷病包含一系列与胆汁淤

基金项目:广东省援疆农村科技(特派员)项目(KTPYJ2022012);  
中山大学临床医学研究 5010 计划项目(2016009)  
作者单位:510630 广州,中山大学附属第三医院感染性疾病科  
通讯作者:李新华,E-mail:lixinh8@mail.sysu.edu.cn

- [18] Bamshad MJ, Nickerson DA, Chong JX. Mendelian Gene Discovery: Fast and Furious with No End in Sight [J]. Am J Hum Genet, 2019, 105 (3): 448-455.
- [19] O' Daniel JM, McLaughlin HM, Amendola LM, et al. A survey of current practices for genomic sequencing test interpretation and reporting processes in US laboratories [J]. Genet Med, 2017, 19(5): 575-582.
- [20] Kim YE, Ki CS, Jang MA. Challenges and Considerations in Sequence Variant Interpretation for Mendelian Disorders [J]. Ann Lab Med, 2019, 39(5): 421-429.
- [21] Zhang J, Yao Y, He H, et al. Clinical Interpretation of Sequence Variants [J]. Curr Protoc Hum Genet, 2020, 106(1): e98.
- [22] Walsh N, Cooper A, Dockery A, et al. Variant reclassification and clinical implications [J]. J Med Genet, 2024, 61(3): 207-211.
- [23] Wang Y, Tsuo K, Kanai M, et al. Challenges and Opportunities for Developing More Generalizable Polygenic Risk Scores [J]. Annu Rev Biomed Data Sci, 2022, 5: 293-320.
- [24] 张绪超. 二代测序临床报告解读指引 [J]. 循证医学, 2020, 20(4): 193-202.
- [25] Zhou J, Zhang M, Li X, et al. Performance comparison of four types of target enrichment baits for exome DNA sequencing [J]. Hereditas, 2021, 158(1): 10.
- [26] 梁晨, 白丽, 郑素军. Gilbert 综合征 UGT1A1 基因突变特征及对肝脏和肝外系统的影响 [J]. 临床肝胆病杂志, 2019, 35(7): 1632-1635.
- [27] Alkan C, Coe BP, Eichler EE. Genome structural variation discovery and genotyping [J]. Nat Rev Genet, 2011, 12(5): 363-376.
- [28] Carss KJ, Arno G, Erwood M, et al. Comprehensive Rare Variant Analysis via Whole-Genome Sequencing to Determine the Molecular Pathology of Inherited Retinal Disease [J]. Am J Hum Genet, 2017, 100(1): 75-90.
- [29] Chong JX, Buckingham KJ, Jhangiani SN, et al. The Genetic Basis of Mendelian Phenotypes: Discoveries, Challenges, and Opportunities [J]. Am J Hum Genet, 2015, 97(2): 199-215.
- [30] 白洁, 郑素军, 段钟平. 进行性家族性肝内胆汁淤积症的临床特征及诊疗思路 [J]. 中华肝脏病杂志, 2021, 29(11): 1128-1131.
- [31] Bruel AL, Vitobello A, Tran Mau-Them F, et al. Next-generation sequencing approaches and challenges in the diagnosis of developmental anomalies and intellectual disability [J]. Clin Genet, 2020, 98(5): 433-444.
- [32] Gao E, Hercun J, Heller T, et al. Undiagnosed liver diseases [J]. Transl Gastroenterol Hepatol, 2021, 6: 28.
- [33] Liu P, Meng L, Normand EA, et al. Reanalysis of Clinical Exome Sequencing Data [J]. N Engl J Med, 2019, 380(25): 2478-2480.
- [34] Tan NB, Stapleton R, Stark Z, et al. Evaluating systematic reanalysis of clinical genomic data in rare disease from single center experience and literature review [J]. Mol Genet Genomic Med, 2020, 8(11): e1508.

(收稿日期: 2024-03-17)

(本文编辑: 高婷)

积性肝病相关的疾病谱,轻者可无症状或者仅有胆汁淤积性肝酶升高,严重者可表现为 PFIC3 型及失代偿性胆汁性肝硬化甚至肝衰竭。因其临床表现差异大,确诊通常需行基因筛查,极易误诊、漏诊,临床上常被诊断为“不明原因性胆汁淤积”。研究显示,超过 20% 的“不明原因性胆汁淤积”与 *ABCB4* 等多种 ATP 转运蛋白基因突变有关<sup>[3]</sup>。近年来,分子遗传学技术的发展和运用促进了 *ABCB4* 基因缺陷病的及时诊断,世界范围内报道的病例数量不断增加。然而,作为一种罕见的肝脏疾病,其分子和临床特征仍远未被完全了解。本文综述了 *ABCB4* 基因缺陷病的临床特征及近年来的诊疗进展,旨在提高临床医师对 *ABCB4* 基因缺陷病的诊疗水平。

### 一、*ABCB4* 基因缺陷病的致病机制

磷脂、胆固醇和胆盐是胆汁的主要成分,胆汁中胆固醇不溶于水,必须与磷脂和胆盐以合适比例形成混合微粒的稳定形式排出,这种比例波动在一狭小范围内<sup>[4]</sup>。人类肝脏的几种 ATP 结合盒(ABC)转运蛋白负责胆盐、磷脂和胆固醇的分泌。ABC 转运蛋白存在于所有物种中,是最大的膜蛋白超家族之一,其含有 ATP 结合位点,是底物逆浓度梯度跨膜运输的先决条件<sup>[3]</sup>。其中,*ABCB4* 基因编码 MDR3 蛋白,也称为磷脂酰胆碱翻转酶,几乎仅在肝细胞小管膜中表达<sup>[5]</sup>,其作为磷脂输出泵,将磷脂酰胆碱从肝细胞转运至毛细胆管中,该过程是胆管分泌磷脂的限速步骤<sup>[6]</sup>。*ABCB4* 基因缺陷将导致 MDR3 蛋白功能障碍,胆汁中磷脂减少、胆固醇结晶增加,一方面造成毛细胆管的堵塞;另一方面,没有磷脂中和时,胆盐有很强的毒性(去垢性),会损害肝细胞及胆管。目前已知的 *ABCB4* 基因突变位点超过 500 个,*ABCB4* 等位基因状态与肝病的表型和严重程度相关<sup>[7-9]</sup>。2016 年,国外学者根据 *ABCB4* 基因突变对功能的影响将其分为 5 种类型<sup>[10]</sup>,见表 1。

### 二、*ABCB4* 基因缺陷病的疾病谱

*ABCB4* 基因缺陷病是一组异质性疾病,等位基因数量及突变类别可能与临床表型具有一定关联。某些突变可能对蛋白质功能产生严重影响,如无义突变和移码突变;相反,一些杂合突变可能对蛋白质功能影响较小<sup>[9]</sup>。致病突变的复合杂合子或纯合子携带者进展为终末期肝病的比率较高,而杂合子通常病情较轻,甚至没有症状<sup>[11]</sup>。然而,这种基因和表型的关联可能是薄弱的,部分患者在其一生中可能出现多种表型,目前仍然很难建立基因型和表型之间的精确关联。最初

表 1 <i>ABCB4</i> 基因突变功能分类			
类型	特征	突变 <sup>a</sup>	潜在治疗措施 <sup>b</sup>
I 类	蛋白合成缺陷,导致严重功能障碍,主要是无义突变和移码突变	p. Arg144Stop p. I587DfsX603 p. N1048TfsX p. Arg652Gly	翻译通读诱导药物对无义突变有效(如庆大霉素)
II 类	诱发蛋白成熟缺陷,并在内质网中滞留,无法定位于毛细胆管	p. I541F p. L556R p. Q855L	伴侣蛋白(如环孢菌素 A、C, 4-苯基丁酸和姜黄素等)
III 类	导致蛋白活性缺陷,对蛋白成熟影响很小或没有影响	p. S346I p. F357L p. P726L p. T775M p. G954S	核受体(PPARα、FXR)激动剂、他汀类、依伐卡托
IV 类	影响蛋白稳定性,导致蛋白更易被降解	p. T424A p. N510S	核受体激动剂、他汀类
V 类	意义未明,可能在其他基因缺陷时一起发挥致病作用	p. R652G p. T175A	通常无需治疗

注:a;例举出部分已报到的突变;b;包含与熊去氧胆酸(UDCA)联用等措施;FXR:核法尼醇 X 受体;PPARα:过氧化物酶体增殖物激活剂受体 α

发现,*ABCB4* 基因缺陷病主要疾病谱包括 3 类,即 PFIC3 型、低磷脂相关胆石症综合征(LPAC)、妊娠肝内胆汁淤积症(ICP)。然而随着测序技术发展,人们逐渐认识到 *ABCB4* 基因缺陷相关肝脏表型还包含一些良性临床表型,如药物性肝损伤(DILI)、慢性胆管病、暂时性新生儿胆汁淤积(TNC)等,以及一些较严重的表型,包括成人胆道纤维化或肝硬化、*ABCB4* 基因缺陷相关肿瘤等<sup>[12-13]</sup>。此外,*ABCB4* 基因突变可能与肠外营养相关肝病(PNALD)的发生有关<sup>[14]</sup>。*ABCB4* 基因缺陷病患者其一生可能会经历不同的临床及病理表现形式,且可出现重叠表型,增加了疾病的复杂性。

### 三、*ABCB4* 基因缺陷病的临床特征及诊断

#### 1. PFIC3 型

PFIC3 型是一组常染色体隐性遗传的异质性肝脏疾病,其特征是早期胆汁淤积发作(婴儿或儿童早期),伴有瘙痒和吸收不良,病情进展迅速并最终导致肝衰竭,患者通常在儿童或成年期需进行肝移植治疗<sup>[15]</sup>。根据受影响蛋白质的不同,PFIC 常见有 3 型。近年来,随着分子生物学的发展,许多新的基因异常及亚型被发现,故命名法已转向基于各自基因产物的缺陷进行命名,根据靶基因不同至少分为 11 种亚型<sup>[16]</sup>。目前尚缺乏确切流行病学数据,估计发病率为 1:50 ~ 100 000/人,占新生儿胆汁淤积综合征的 10% ~ 15%<sup>[17]</sup>。

PFIC3 型(OMIM #602347)是 *ABCB4* 基因缺陷病

最严重的形式。大多数患者首发症状为黄疸、瘙痒、肝脾大,相较于其他类型,PFIC3 型很少在新生儿期出现胆汁淤积性黄疸,而是出现在婴儿期晚期、儿童期或成年早期<sup>[8]</sup>。进行性肝纤维化、肝硬化伴门静脉高压是该疾病更显著的特征,由此导致的胃肠道出血可能是年龄较大的儿童或年轻人的首发症状<sup>[17-18]</sup>。体格检查可见肝脾肿大、腹壁静脉曲张等门静脉高压症候群。此外,胆汁淤积会导致脂溶性维生素吸收不良,可出现反复出血(鼻出血、牙龈出血等)、瘀斑、佝偻病、骨软化、畸形、骨折等<sup>[9]</sup>。由于胆汁淤积,胆石症是一种常见的伴发疾病,药物性胆汁淤积的风险亦较高。

$\gamma$ -谷氨酰转肽酶( $\gamma$ -GGT)活性升高是 PFIC3 型的典型表现(通常不会出现在其他类型的 PFIC 中),同时伴有结合性高胆红素血症、血清碱性磷酸酶(ALP)和血清 ALT 水平升高,血清总胆汁酸(TBA)水平升高但升高程度不如 PFIC1 型或 2 型。肝脏组织病理活检(简称肝活检)可显示胆管增殖、导管内结石形成、巨细胞肝炎、门静脉纤维化、伴有混合炎症浸润<sup>[19]</sup>。在 PFIC3 型的晚期阶段,出现广泛的门管纤维化和胆汁性肝硬化的典型表现。*ABCB4* 基因突变患者往往表现出不同的 MDR3 P-糖蛋白胆管免疫染色,异常的 MDR3 胆管免疫染色和低比例的胆汁磷脂水平高度提示 MDR3 缺陷<sup>[20]</sup>。胆汁化学分析结果可见胆磷脂降低( $<$ 总胆汁脂质的 15%),但胆汁酸盐浓度正常,这是 PFIC3 型的典型特征<sup>[35]</sup>。基因检测仍然是诊断 *ABCB4* 基因缺陷病和其他遗传性肝内胆胆汁淤积症的金标准。一般典型的临床表现及辅助检查结果结合基因分析往往可以确诊。在没有进行基因筛查的情况下,PFIC3 型患者可能会被误诊为其他遗传性或获得性慢性胆汁淤积性疾病,如胆道闭锁、Alagille 综合征、肝豆状核变性或 PFIC 其他亚型。

## 2. LPAC

LPAC 是一种较为罕见的肝内胆石症,其特征是胆汁中磷脂含量减少,导致胆固醇溶解缺陷,从而形成肝内胆固醇结石<sup>[21]</sup>。总体患病率为 10~40/10 万人,在有症状的胆石症患者中,其患病率约为 1%,好发于小于 40 岁的年轻女性<sup>[22-23]</sup>。早期的一些观察性研究发现,在患 PFIC3 型和无义或错义 MDR3 突变的儿童中发现了肝内胆道结石或胆囊结石<sup>[24]</sup>。此外,许多研究报告了胆固醇胆结石的种族和家族聚集现象,表明其具有遗传易感性<sup>[25]</sup>。LPAC 临床主要症状为轻度胆汁淤积、胆道疼痛、胰腺炎或胆管炎。迁移性结石(与转氨酶短暂升高相关的胆道疼痛)是其主要的表现形式,上述症状在胆囊切除术后易复发,且在妊娠期间或口服避孕药后加重。实验室检查可发现胆汁淤积,

特别是  $\gamma$ -GGT 升高。超声检查结果通常显示肝内高回声病灶或沿胆管树的肝结石,胆管造影可见肝内胆管中单个或多个梭形纺锤形扩张<sup>[25]</sup>。CT 或 MRI 通常无法发现微石症的存在,因此主要用于鉴别诊断。2003 年, Saint-Antoine 团队<sup>[26]</sup>提出了 LPAC 的综合诊断标准,患有胆固醇性胆囊结石且至少具有以下 2 个临床标准应怀疑 LPAC 可能:(1)40 岁之前出现胆道症状;(2)超声检查出现肝内高回声病灶、泥沙或微石症;(3)胆囊切除术后,胆道症状复发、胆管炎、急性胰腺炎等反复出现。然而,上述诊断标准是基于极少的病例提出的,目的是为了预测 *ABCB4* 基因突变,其诊断的敏感性和特异性有待进一步检验。并且该诊断标准是基于胆囊切除术后症状的复发,故很难进行早期诊断。因此,有学者提出了一些新的 LPAC 临床特征以辅助诊断,包括胆总管结石、体重正常、无胆囊炎病史、出现症状早( $<$ 30 岁)、有妊娠期胆汁淤积史、30 年前有胆石症一级家族史等<sup>[21-23]</sup>。2016 年法国学者提出新的临床诊断标准<sup>[27]</sup>,出现以下情况时应怀疑该病可能:(1)40 岁之前出现胆道症状(胆道疼痛、血管胆炎、黄疸、急性胰腺炎);(2)胆囊切除术后胆道症状复发;(3)有妊娠胆汁淤积症病史;(4)一级亲属中有胆石症家族史。(5)彩色多普勒超声检查出现肝内回声图像、“彗星尾”或闪烁伪影,表明肝内有结石或胆汁淤积。对于可疑病例,可通过基因筛查辅助诊断。胆汁化学分析往往可以确诊(胆固醇晶体及磷脂水平降低),但需要特定实验环境才能完成。

## 3. ICP

ICP(OMIM #147480)是一种在妊娠期发病的特异性肝脏疾病。全球范围内,ICP 报导的发病率差异很大,在 0.2%~27.6% 之间<sup>[28]</sup>。ICP 被认为是妊娠期女性的良性疾病,但与自发性早产、胎儿窘迫、胎儿窒息事件和宫内死亡等不良围产期结局相关<sup>[29]</sup>。同时,妊娠期间母体较高的 TBA 与胎儿多种不良并发症发生率增加相关<sup>[30-31]</sup>。ICP 的主要临床表现为在妊娠晚期出现瘙痒、黄疸、血清 ALT 和 TBA 水平升高<sup>[32]</sup>。早期,瘙痒通常局限于手掌和脚底,随后可逐渐加剧而延及四肢、躯干、颜面部,皮肤可见抓痕、皮损,皮肤组织活检通常无明显异常。上述症状和生化异常在分娩后迅速消退,但可能在之后的妊娠中复发。难以解释的瘙痒、空腹血 TBA 水平升高,产后恢复正常,往往可诊断 ICP。瘙痒涉及手掌和脚掌具有 ICP 提示性。国内外对于 TBA 的诊断阈值尚未达成一致,我国指南建议空腹  $TBA \geq 10 \mu\text{mol/L}$  可诊断为 ICP,母胎医学会(SMFM)及英国皇家妇产科学会(RCOG)建议将  $TBA \geq 19 \mu\text{mol/L}$  作为诊断阈值<sup>[33-35]</sup>。然而,所有指南均指出



TBA 水平是非必需的,因其受饮食影响较大。根据 TBA 水平,ICP 可分为轻度(TBA 介于 10~40  $\mu\text{mol/L}$ )、中度(TBA  $\geq 40$   $\mu\text{mol/L}$ )和极重度(TBA  $\geq 100$   $\mu\text{mol/L}$ ),重度 ICP 与自发性早产、胎粪污染和胎儿窒息事件增加有关,而极重度 ICP 与死产风险增加相关<sup>[36]</sup>。

#### 4. TNC

新生儿胆汁形成及分泌机制不成熟,易出现胆汁淤积。其病因是多方面的,包括围产期窘迫、肝脏缺血或缺氧、感染、胆管闭锁等<sup>[8]</sup>。然而,约 10% 患儿无法明确病因,潜在的遗传缺陷可能与胆汁淤积有关,部分学者将其称为 TNC<sup>[37]</sup>。其特征为早发性胆汁淤积,缺乏已知的原因,可自发消退,随访期间临床和生化参数无明显异常,且对 UDCA 治疗敏感。*ABCB4* 基因杂合突变可能是 TNC 的主要原因,在新生儿胆汁分泌功能尚未成熟的情况下,*ABCB4* 基因杂合突变使 ATP 依赖性小管转运机制受损,当存在缺血缺氧、感染等诱因时,胆汁分泌过程暂时失代偿,进而发生 TNC<sup>[24]</sup>。黄疸作为新生儿期唯一临床症状,易被忽视,及时测定胆红素水平对诊断至关重要。

#### 5. 成人胆道纤维化或肝硬化

早期的研究发现,在患有不明原因胆汁淤积患者中检测到 *ABCB4* 基因杂合突变,其中大部分无胆道症状,并可导致明显肝纤维化<sup>[38]</sup>。随后多项病例报道了 *ABCB4* 基因杂合错义和无义突变与无法解释的肝纤维化或胆汁性肝硬化之间的关联<sup>[38-39]</sup>。基因型-表型分析表明,导致残留活性的某些 *ABCB4* 基因错义突变,可能使肝脏病变长期稳定存在,并缓慢进展<sup>[12]</sup>。一项对冰岛人的全基因组关联研究确定了 *ABCB4* 基因突变与肝硬化等慢性肝病之间的联系<sup>[40]</sup>。因此,*ABCB4* 基因缺陷代表的改变可能是既往诊断为“特发性肝硬化”的一种解释。组织学检查可见门静脉纤维化、门静脉周围胆管增殖及门静脉三联体巨噬细胞浸润,没有或仅有轻微的门静脉周围或小叶坏死性炎症活动<sup>[9]</sup>。

#### 6. DILI

DILI 是一种与摄入肝毒性药物相关的肝脏或胆道系统损伤,我国发病率约为 23.80/10 万人,并呈逐年上升趋势<sup>[41]</sup>。基于 DILI 的发病机制,可分为固有型和特异质型 DILI (IDILI)。IDILI 是肝衰竭常见原因,其发病机制复杂,遗传因素如 ABC 转运蛋白家族的胆汁转运蛋白缺陷可能是其诱发因素<sup>[42]</sup>。有证据表明,*ABCB4* 基因变异患者易患胆汁淤积性 DILI,导致 DILI 的药物包括口服避孕药、精神类药物、质子泵抑制剂、他汀类药物等,大多数患者在停药后即可缓解<sup>[43]</sup>。*ABCB4* 蛋白作为 ABC 转运蛋白家族中的一

员,其缺陷很可能代表发生 IDILI 的遗传倾向。目前,DILI 的诊断仍然是一种排除性诊断,追溯可疑药物应用史和除外其他肝损伤病因是确诊的关键。

#### 7. *ABCB4* 基因缺陷相关肿瘤

目前对 *ABCB4* 基因在肿瘤中的研究仍极为有限。部分病例报道了 *ABCB4* 基因缺陷与胆管癌发生有关<sup>[44]</sup>。近期来自印度和冰岛的 2 项 GWAS 数据确定了 *ABCB4* 基因变异与肝胆恶性肿瘤的关联<sup>[40,45]</sup>。此外,研究发现 *ABCB4* 基因可能与 5-氟尿嘧啶、阿霉素等抗肿瘤药物耐药相关<sup>[46-47]</sup>。最近的研究还指出了 *ABCB4* 转运蛋白对于非肝胆肿瘤的重要性<sup>[48]</sup>。

#### 8. 其他

胆汁淤积会导致铜排泄受损,肝铜蓄积,*ABCB4* 基因缺陷病患者可能会出现肝铜超载、尿铜排泄增加,类似于 Wilson 病的发病过程<sup>[49]</sup>。此外,有学者认为 *ABCB4* 基因缺陷可能代表原发性胆道病变,表现为非化脓性炎症性胆管病变(胆管炎)、导管纤维闭塞性病变等,被称为 *ABCB4* 基因缺乏相关胆管病,然而目前尚存在争议<sup>[50]</sup>。*ABCB4* 基因突变可能与 PNALD 相关,特别在一些早产儿或儿童中<sup>[51]</sup>。

### 四、防治措施

*ABCB4* 基因缺陷病治疗重点是支持治疗,包括缓解瘙痒、改善营养状况、纠正维生素缺乏症、治疗终末期肝病及其并发症。包括药物治疗和手术治疗,其中药物治疗是一线治疗措施。

#### 1. 药物治疗

(1) UDCA: *ABCB4* 蛋白缺乏对肝胆系统的损害可归因于具有强毒性去垢作用的“有毒胆汁”。UDCA 是一种次级胆汁酸,亲水性且肝毒性小,被认为是 *ABCB4* 基因缺陷患者的一线疗法。UDCA 有多重作用机制,包括促进胆汁酸排泄、促进胆固醇溶解、防止胆结石形成;激活疏水性胆汁酸的解毒作用;保护“有毒胆汁”对胆管细胞的毒性作用;免疫调节、抗炎、抗氧化等作用,广泛用于胆汁淤积性疾病<sup>[52]</sup>。部分研究发现,长期 UDCA 治疗可逆转 *ABCB4* 基因缺陷患者肝纤维化<sup>[53]</sup>。然而,部分严重突变(无义突变)导致 *ABCB4* 蛋白完全缺陷,对 UDCA 治疗无效。对 UDCA 治疗的反应性往往与 PFIC3 型患者预后密切相关<sup>[54]</sup>。

(2) 利福平:可作为 UDCA 治疗失败患者的二线治疗。利福平是肝 P450 酶系表达的强诱导剂,可增加胆盐的 6 $\alpha$  羟基化及随后的葡萄糖醛酸化,促进胆红素排泄。此外利福抑制肠道菌群进而影响肠道次级胆汁酸合成,减轻肝毒性。

(3) PPAR $\alpha$  激动剂和 FXR 激动剂:非诺贝特、苯

扎贝特等贝特类药物为 PPAR $\alpha$  激动剂,目前已成功用于部分胆汁淤积患者,具体机制尚未明确,可能与诱导 MDR3 蛋白表达,促进胆磷脂分泌相关<sup>[55]</sup>。FXR 可诱导 *ABCB4* 基因转录,是肝脏胆汁酸代谢的主要调节因子,FXR 激动剂奥贝胆酸可显著诱导人类 *ABCB4* 基因表达<sup>[56]</sup>。

(4)其他:如 4-苯基丁酸、姜黄素、环孢素 A 等伴侣蛋白类药物,可阻断 MDR3 蛋白错误折叠,使其重新定位于小管膜,促进胆汁排泄<sup>[9]</sup>。囊性纤维化电导调节剂依伐卡托可挽救 *ABCB4* 基因缺陷病个体的胆磷脂分泌活性<sup>[57]</sup>。考来烯胺、糖皮质激素、抗组胺药物、昂丹司琼、苯巴比妥、舍曲林、S-腺苷蛋氨酸等常用于治疗顽固性瘙痒,但目前仍缺乏循证医学证据。

## 2. 手术治疗

非移植外科手术包括胆囊切除术、胆道引流等,主要用于缓解症状、延缓疾病进展,需谨慎把握手术指征。对于终末期肝病,肝移植是最后的选择。在短期随访中,肝移植可改善超过 75% 的患者胆汁淤积相关症状<sup>[58]</sup>。然而,高昂的费用、有限的供体器官及术后免疫排斥等问题限制了肝移植的广泛应用。

## 3. 基因治疗

基因治疗是通过将遗传物质(DNA 或 RNA)转移到患者细胞中进行治疗的一种策略,主要用于治疗有害单基因缺陷的孤儿疾病。由腺病毒载体(AAV)驱动的基因添加疗法已被成功开发并显示出较好的安全性和有效性。研究显示,在 *Abcb4*<sup>-/-</sup> 小鼠中引入包含人类 *ABCB4* 基因的 AAV 载体能稳定 *ABCB4* 表达并长期纠正 PFIC3 型小鼠表型<sup>[59]</sup>。此外,有报道将人类 *ABCB4* 基因 mRNA 变体封装在脂质纳米颗粒中,靶向 *Abcb4*<sup>-/-</sup> 小鼠的治疗亦获得了良好效果<sup>[60]</sup>。这些研究为 *ABCB4* 基因缺陷病的基因治疗提供了强有力的理论基础。然而基因治疗安全性仍然是一个备受关注的问题,如诱发肿瘤、宿主免疫反应、脱靶效应等,其广泛用于临床仍需不断的研究和验证。

## 五、总结

*ABCB4* 基因缺陷病是一组异质性疾病,疾病谱广泛、临床表现多样,包括完全没有症状到失代偿性肝硬化甚至肝衰竭,且多种表型可重叠或延续出现,常易被临床医师误诊、漏诊、诊断延迟。正确的诊断是治疗的基础,血  $\gamma$ -GGT 增高及胆汁低磷脂酰胆碱是 *ABCB4* 基因缺陷病的显著特征,基因筛查仍是诊断的金标准。尽管基因型和表型缺乏绝对的相关性,但对于慢性胆汁淤积患者仍应考虑行基因筛查。目前对于 *ABCB4* 基因缺陷病患者的治疗措施仍极为有限,UDCA 是一

线药物,然而其早期及长期使用的有效性还需临床进一步证实。针对严重 *ABCB4* 基因缺乏相关疾病仍无有效治疗方法,肝移植仍是唯一有效的治疗策略,探索新的治疗靶点迫在眉睫。

## 参 考 文 献

- [1] Stättermayer AF, Halilbasic E, Wrba F, et al. Variants in *ABCB4* (MDR3) across the spectrum of cholestatic liver diseases in adults [J]. J Hepatol, 2020, 73 (3) : 651-663.
- [2] Gunaydin M, Bozkurtur Cil AT. Progressive familial intrahepatic cholestasis: Diagnosis, management, and treatment [J]. Hepat Med, 2018, 10: 95-104.
- [3] Sinha A, Bhuva M, Grant C, et al. *ABCB4* mutations in adults cause a spectrum cholestatic disorder histologically distinct from other biliary disease [J]. Dig Dis Sci, 2022, 67 (12) : 5551-5561.
- [4] Oude Elferink RP, Beuers U. Targeting the *ABCB4* gene to control cholesterol homeostasis [J]. Expert Opin Ther Targets, 2011, 15 (10) : 1173-1182.
- [5] Chen HL, Chen HL, Liu YJ, et al. Developmental expression of canalicular transporter genes in human liver [J]. J Hepatol, 2005, 43 (3) : 472-477.
- [6] Oude Elferink RPJ, Paulusma CC. Function and pathophysiological importance of *ABCB4* (MDR3 P-glycoprotein) [J]. Pflugers Arch, 2007, 453 (5) : 601-610.
- [7] Carbone M, Cardinale V. *ABCB4*-alteration screening in adult-onset cholestasis [J]. Dig Liver Dis, 2021, 53 (3) : 261-262.
- [8] Davit-Spraul A, Gonzales E, Baussan C, et al. The spectrum of liver diseases related to *ABCB4* gene mutations: Pathophysiology and clinical aspects [J]. Semin Liver Dis, 2010, 30 (2) : 134-146.
- [9] Sticova E, Jirsa M. *ABCB4* disease: Many faces of one gene deficiency [J]. Ann Hepatol, 2020, 19 (2) : 126-133.
- [10] Delaunay JL, Durand-Schneider AM, Dossier C, et al. A functional classification of *ABCB4* variations causing progressive familial intrahepatic cholestasis type 3 [J]. Hepatology, 2016, 63 (5) : 1620-1631.
- [11] Schatz SB, Jüngst C, Keitel-Anselmo V, et al. Phenotypic spectrum and diagnostic pitfalls of *ABCB4* deficiency depending on age of onset [J]. Hepatol Commun, 2018, 2 (5) : 504-514.
- [12] Gonzales E, Davit-Spraul A, Baussan C, et al. Liver diseases related to MDR3 (*ABCB4*) gene deficiency [J]. Front Biosci (Landmark Ed), 2009, 14 (11) : 4242-4256.
- [13] Wendum D, Barbu V, Rosmorduc O, et al. Aspects of liver pathology in adult patients with MDR3/*ABCB4* gene mutations [J]. Virchows Arch, 2012, 460 (3) : 291-298.
- [14] Yang XF, Liu GS, Yi B. Correlation between mutation of MDR3 gene exon 6 and parenteral nutrition-associated cholestasis of preterm infants [J]. Exp Ther Med, 2014, 8 (5) : 1655-1659.
- [15] Gunaydin M, Bozkurtur Cil AT. Progressive familial intrahepatic cholestasis: Diagnosis, management, and treatment [J]. Hepat Med, 2018, 10: 95-104.
- [16] Anonymous. Opinion paper on the diagnosis and treatment of progressive familial intrahepatic cholestasis [J]. JHEP Rep, 2024, 6 (1) : 100949.
- [17] Srivastava A. Progressive familial intrahepatic cholestasis [J]. J Clin Exp Hepatol, 2014, 4 (1) : 25-36.
- [18] Hertel PM, Bull LN, Thompson RJ, et al. Mutation Analysis and Disease Features at Presentation in a Multi-Center Cohort of Children With Monogenic Cholestasis [J]. J Pediatr Gastroenterol Nutr, 2021, 73 (2) : 169-177.
- [19] Sticova E, Jirsa M, Pawłowska J. New insights in genetic cholestasis: From molecular mechanisms to clinical implications [J]. Can J Gastroenterol Hepatol, 2018, 2018: 2313675.
- [20] Alam S, Lal BB. Recent updates on progressive familial intrahepatic cholestasis types 1, 2 and 3: Outcome and therapeutic strategies [J]. World J Hepatol, 2022, 14 (1) : 98-118.
- [21] El Moutaoukil N, Zouaoui M, Hnach Y, et al. Considerations for Low

- Phospholipid-Associated Cholelithiasis (LPAC) Syndrome: Report of Three Cases[J]. *Cureus*, 2023, 15(10): e48082.
- [22] Poupon R, Rosmorduc O, Boëlle PY, et al. Genotype-phenotype relationships in the low-phospholipid-associated cholelithiasis syndrome: A study of 156 consecutive patients[J]. *Hepatology*, 2013, 58(3): 1105-1110.
- [23] Dong C, Condat B, Picon-Coste M, et al. Low-phospholipid-associated cholelithiasis syndrome: Prevalence, clinical features, and comorbidities[J]. *JHEP Rep*, 2020, 3(2): 100201.
- [24] Jacquemin E, De Vree JM, Cresteil D, et al. The wide spectrum of multidrug resistance 3 deficiency: from neonatal cholestasis to cirrhosis of adulthood[J]. *Gastroenterology*, 2001, 120(6): 1448-1458.
- [25] Rosmorduc O, Poupon R. Low phospholipid associated cholelithiasis: association with mutation in the MDR3/ABCB4 gene[J]. *Orphanet J Rare Dis*, 2007, 2: 29.
- [26] Rosmorduc O, Hermelin B, Boelle PY, et al. ABCB4 gene mutation-associated cholelithiasis in adults[J]. *Gastroenterology*, 2003, 125(2): 452-459.
- [27] Erlinger S. Le syndrome LPAC ou lithiase biliaire avec phospholipides bas[J]. *HGOD*, 2016, 23(5): 377-383.
- [28] Smith DD, Rood KM. Intrahepatic Cholestasis of Pregnancy[J]. *Clin Obstet Gynecol*, 2020, 63(1): 134-151.
- [29] Williamson C, Hems LM, Goulis DG, et al. Clinical outcome in a series of cases of obstetric cholestasis identified via a patient support group[J]. *BJOG*, 2004, 111(7): 676-681.
- [30] Geenes V, Chappell LC, Seed PT, et al. Association of severe intrahepatic cholestasis of pregnancy with adverse pregnancy outcomes: A prospective population-based case-control study[J]. *Hepatology*, 2014, 59(4): 1482-1491.
- [31] Glantz A, Marschall HU, Mattsson LA. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: Relationships between bile acid levels and fetal complication rates[J]. *Hepatology*, 2004, 40(2): 467-474.
- [32] Dixon PH, Williamson C. The pathophysiology of intrahepatic cholestasis of pregnancy[J]. *Clin Res Hepatol Gastroenterol*, 2016, 40(2): 141-153.
- [33] 中华医学会儿产科学分会产科学组. 妊娠期肝内胆汁淤积症诊疗指南(2015)[J]. *中华妇产科杂志*, 2015(7): 481-485.
- [34] Society For Maternal-Fetal Medicine(SFM). Society for Maternal-Fetal Medicine Consult Series #53: Intrahepatic cholestasis of pregnancy: Replaces Consult #13, April 2011[J]. *Am J Obstet Gynecol*, 2021, 224(2): B2-B9.
- [35] Girling J, Knight CL, Chappell L, et al. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: Green-top Guideline No. 43 June 2022[J]. *BJOG*, 2022, 129(13): e95-e114.
- [36] Hague WM, Briley A, Callaway L, et al. Intrahepatic cholestasis of pregnancy-Diagnosis and management: A consensus statement of the Society of Obstetric Medicine of Australia and New Zealand (SOMANZ): Executive summary[J]. *Aust N Z J Obstet Gynaecol*, 2023, 63(5): 656-665.
- [37] Ciocca M, Alvarez F. Transient neonatal cholestasis[J]. *Arch Argent Pediatr*, 2011, 109(2): 163-166.
- [38] Ziol M, Barbu V, Rosmorduc O, et al. ABCB4 heterozygous gene mutations associated with fibrosing cholestatic liver disease in adults[J]. *Gastroenterology*, 2008, 135(1): 131-141.
- [39] Gotthardt D, Runz H, Keitel V, et al. A mutation in the canalicular phospholipid transporter gene, ABCB4, is associated with cholestasis, ductopenia, and cirrhosis in adults[J]. *Hepatology*, 2008, 48(4): 1157-1166.
- [40] Gudbjartsson DF, Helgason H, Gudjonsson SA, et al. Large-scale whole-genome sequencing of the Icelandic population[J]. *Nat Genet*, 2015, 47(5): 435-444.
- [41] Li X, Tang J, Mao Y. Incidence and risk factors of drug-induced liver injury[J]. *Liver Int*, 2022, 42(9): 1999-2014.
- [42] Vitale G, Mattiaccio A, Conti A, et al. Molecular and Clinical Links between Drug-Induced Cholestasis and Familial Intrahepatic Cholestasis[J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(6): 5823.
- [43] Smith AJ, van Helvoort A, van Meer G, et al. MDR3 P-glycoprotein, a Phosphatidylcholine Translocase, Transports Several Cytotoxic Drugs and Directly Interacts with Drugs as Judged by Interference with Nucleotide Trapping[J]. *J Biol Chem*, 2000, 275(31): 23530-23539.
- [44] Khabou B, Trigui A, Boudawara TS, et al. A homozygous ABCB4 mutation causing an LPAC syndrome evolves into cholangiocarcinoma[J]. *Clin Chim Acta*, 2019, 495: 598-605.
- [45] Mhatre S, Wang Z, Nagrani R, et al. Common genetic variation and risk of gallbladder cancer in India: a case-control genome-wide association study[J]. *Lancet Oncol*, 2017, 8(4): 535-544.
- [46] Hu H, Wang M, Guan X, et al. Loss of ABCB4 attenuates the caspase-dependent apoptosis regulating resistance to 5-Fu in colorectal cancer[J]. *Bioscience Reports*, 2018, 38(1): BSR20171428.
- [47] Huang JF, Wen CJ, Zhao GZ, et al. Overexpression of ABCB4 contributes to acquired doxorubicin resistance in breast cancer cells in vitro[J]. *Cancer Chemother Pharmacol*, 2018, 82(2): 199-210.
- [48] Kiehl S, Herkt SC, Richter AM, et al. ABCB4 is frequently epigenetically silenced in human cancers and inhibits tumor growth[J]. *Scientific Reports*, 2014, 4: 6899.
- [49] Boga S, Jain D, Schilsky ML. Presentation of Progressive Familial Intrahepatic Cholestasis Type 3 Mimicking Wilson Disease: Molecular Genetic Diagnosis and Response to Treatment[J]. *Pediatr Gastroenterol Hepatol Nutr*, 2015, 18(3): 202-208.
- [50] Pauli-Magnus C, Kerb R, Fattinger K, et al. BSEP and MDR3 haplotype structure in healthy Caucasians, primary biliary cirrhosis and primary sclerosing cholangitis[J]. *Hepatology*, 2004, 39(3): 779-791.
- [51] Yang XF, Liu GS, Li MX. Analysis of mutations of MDR3 exons 9 and 23 in infants with parenteral nutrition-associated cholestasis[J]. *Exp Ther Med*, 2015, 10(6): 2361-2365.
- [52] Beuers U. Drug Insight: mechanisms and sites of action of ursodeoxycholic acid in cholestasis[J]. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol*, 2006, 3(6): 318-328.
- [53] Frider B, Castillo A, Gordo-Gilart R, et al. Reversal of advanced fibrosis after long-term ursodeoxycholic acid therapy in a patient with residual expression of MDR3[J]. *Ann Hepatol*, 2015, 14(5): 745-751.
- [54] Gonzales E, Gardin A, Almes M, et al. Outcomes of 38 patients with PF-IC3: Impact of genotype and of response to ursodeoxycholic acid therapy[J]. *JHEP Rep*, 2023, 5(10): 100844.
- [55] Shoda J, Okada K, Inada Y, et al. Bezafibrate induces multidrug-resistance P-Glycoprotein 3 expression in cultured human hepatocytes and humanized livers of chimeric mice[J]. *Hepatology Research*, 2007, 37(7): 548-556.
- [56] Nevens F, Andreone P, Mazzella G, et al. A Placebo-Controlled Trial of Obeticholic Acid in Primary Biliary Cholangitis[J]. *N Engl J Med*, 2016, 375(7): 631-643.
- [57] Delaunay JL, Bruneau A, Hoffmann B, et al. Functional defect of variants in the adenosine triphosphate-binding sites of ABCB4 and their rescue by the cystic fibrosis transmembrane conductance regulator potentiator, ivacaftor (VX-770)[J]. *Hepatology*, 2017, 65(2): 560.
- [58] Hori T, Egawa H, Takada Y, et al. Progressive familial intrahepatic cholestasis: a single-center experience of living-donor liver transplantation during two decades in Japan[J]. *Clin Transplant*, 2011, 25(5): 776-785.
- [59] 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.
- [60] Wei G, Cao J, Huang P, et al. Synthetic human ABCB4 mRNA therapy rescues severe liver disease phenotype in a BALB/c. *Abcb4*  $-/-$  mouse model of PFIC3[J]. *J Hepatol*, 2021, 74(6): 1416-1428.

(收稿日期: 2024-03-08)

(本文编辑: 高婷)