

版权声明

本网受著作权人委托，在此严正声明：披露演讲内容目的在于传递交流学术思想，并不代表本网赞同其观点和对其真实性负责。未经本网授权，禁止任何媒体、网站或个人在未经本网书面授权的情况下违法转载、摘编、翻录或其它形式使用本网公开披露的演讲内容。违反上述声明者，本网将追究其相关法律责任。刊播后如有作品内容、版权和其它问题请联系010-68479567。



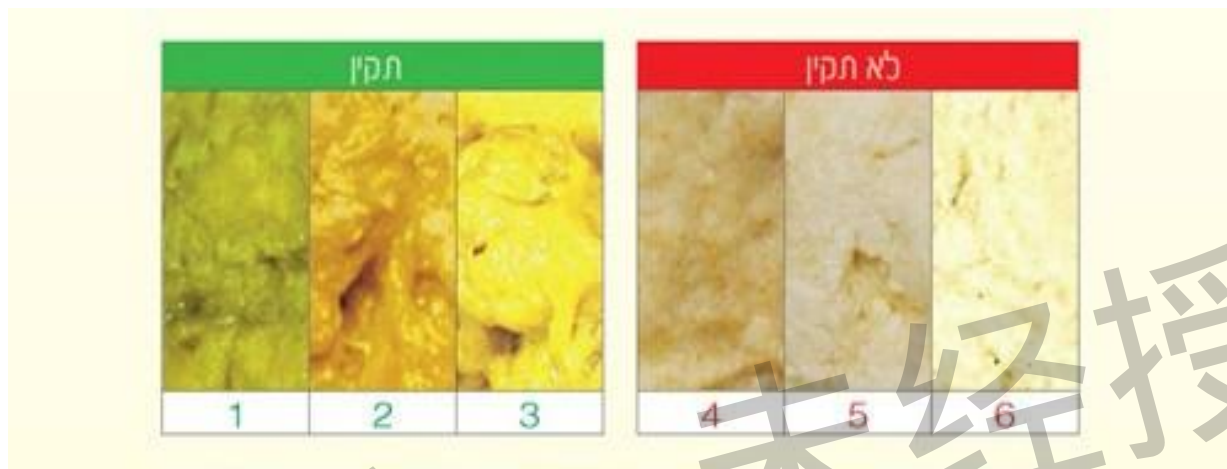
常见婴儿淤胆性代谢性肝病 诊断与治疗

华中科技大学同济医学院附属同济医院
儿科学系 方峰

一、婴儿淤胆性肝病的特征

- ①皮肤和巩膜黄染，色晦暗；
- ②尿深黄；
- ③大便浅黄或灰白；
- ④肝肿大伴质地改变；
- ⑤血清结合胆红素升高（超过TB的50% ~ 60%），常伴总胆汁酸增高；
- ⑥脂肪和脂溶性维生素吸收不良





病因与分类

- 感染性:
- 非感染性:

肝外淤胆: 肝外胆道闭锁和胆总管囊肿

肝内淤胆: 病因复杂

遗传代谢缺陷病

围生期因素所致肝内胆汁淤积

肝内胆管发育不良

其他 (药物性肝病)

病因不明 (30% ~ 40%)



二、婴儿淤胆性代谢性肝病的临床线索



- 临床特征:

淤胆重而持续，或伴瘙痒；肝脾肿大明显；

- 生化代谢紊乱

血氨增高；代谢性酸中毒；低血糖；高乳酸等；

- 肝功能改变

TB/DB；白蛋白；GGT(γ -GT)；TBA；凝血功能；

- 生长发育落后

- 阳性家族史



三、常见疾病的诊断与治疗



- 先天性胆汁酸合成缺陷病
- 进行性家族性肝内胆汁淤积症（PFIC）
- 瓜氨酸血症（I型和II型-新生儿型）
- 酪氨酸血症 I 型



1.先天性胆汁酸合成缺陷病

- 罕见病
- 估计发病率：占婴儿胆汁淤积病的1-2%
- 已发现至少9种胆汁酸合成酶或代谢缺陷
3 β -羟基-C27类固醇脱氢酶(3 β -HSD)缺陷=PFIC-4
- 主要表现：婴儿期或晚发淤胆性肝病；脂肪泻；脂溶性维生素缺乏；发育迟缓
- 生化特点：ALT增高，TB/DB增高；
GGT正常，TBA不高(血中无初级胆汁酸)
ChE正常或降低
- 肝病理：大细胞性肝炎，晚期有纤维化

表1 各种酶缺失(或基因突变)的临床表型

修饰部位	酶缺陷类型	基因	染色体定位	表型
母核修饰 缺陷	胆固醇 7 α -羟化酶	<i>CYP7B1</i>	8q12.3	婴儿期胆汁淤积性肝病, 成人期遗传性痉挛性瘫痪
	3 β -羟基类固醇- Δ 5-C27-类固醇脱氢酶	<i>HSD3B7</i>	16p11.2 ~ p12	婴儿期胆汁淤积性肝病、脂溶性维生素缺乏
	Δ 4-3-氧固醇 5 β -还原酶缺陷	<i>AKR1D1</i>	7q32 ~ q33	婴儿期淤胆性肝病
侧链氧化 不全	固醇 27-羟化酶	<i>CYP27A1</i>	2q33 ~ qter	婴儿期淤胆性肝病 儿童期慢性腹泻及发育迟缓 成人期痉挛性瘫痪
	胆固醇 25-羟化酶	<i>CH25H</i>	10q23	顽固性便秘
	α -甲酰辅酶 A 消旋酶	<i>AMACR</i>	5p13.2 ~ q11.1	婴儿期脂溶性维生素缺乏, 成人期感觉神经病变
酰化障碍	胆汁酸-CoA: 氨基酸 N-乙酰转移酶	<i>BAAT</i>	9q22.3	肝内胆汁淤积、发育迟缓及家族性高胆烷血症
	胆汁酸-CoA 连接酶	<i>SLC27A5</i>	19q13.43	长期肠外营养者出现胆汁淤积

- **诊断:**

胆汁酸结合物分析: 取胆汁/血浆/尿样本, 用串联质谱分析技术: 快速原子撞击电离-质谱 (FAB-MS); 电喷射电离-质谱 (ESI-MS), 现最常用ESI-MS-MS法

基因测序分析

- **治疗:** 胆汁酸替代

鹅去氧胆酸 (CDCA): 抑制胆汁酸合成更强, 对晚期患者有肝毒性;

胆酸 (CA): 2015年3月美国FDA批准用于3岁以上; 长期用药安全有效

病例分享-1

- 39天女孩，足月，出生体重3300g
- 病史：生后第2天出现黄疸，持续不退，大便淡黄，无腹泻
- 体检：皮肤巩膜中度黄染，肝肋下4CM，脾未及
- 超声：未发现肝内外胆管扩张，有胆囊
- 感染标记：HCMV IgM -/IgG +；RV IgM -/IgG +；Tox IgM -/IgG +；HSV-1 IgM -/IgG+；HSV-2 IgM -/IgG-；细小B19 IgM-；尿HCMV快速培养-；血EBV DNA -；肝炎病毒抗体-；HIV及梅毒抗体-
- 尿有机酸、血氨基酸和酰基肉碱分析：无明显异常
- 送检黄疸相关基因二代测序分析

入院后初次生化检查结果

Biochemical examination	results	Reference range
Alanine aminotransferase (ALT), U/L	174↑	4-33
Aspartate aminotransferase (AST), U/L	195↑	4-32
Total bilirubin (TBIL), μmol/L	106.0↑	3.4-20.5
Direct bilirubin (DBIL), μmol/L	78.30↑	0.00-6.84
γ-Glutamyl transpeptidase (GGT), U/L	24	6-42
Albumin (Alb), g/L	32.7↓	38-54
Globulin, g/L	17.3↓	20-35
Pre-albumin, mg/L	129↓	200-400
Total bile acid, μmol/L	2.2	1.0-10.0
Prothrombin time (PT), s	15.3↑	11.5-14.0
Prothrombin activity(PTA), %	74.0↓	75.0-125.0
International normalized ratio (INR)	1.25↑	0.80-1.20
Fibrinogen (Fbg), g/L	2.13	1.70-4.10
Activated partial thromboplastin time (APTT), s	45.8	36.0-49.0
Thrombin time (TT), s	17.4	14.0-19.0

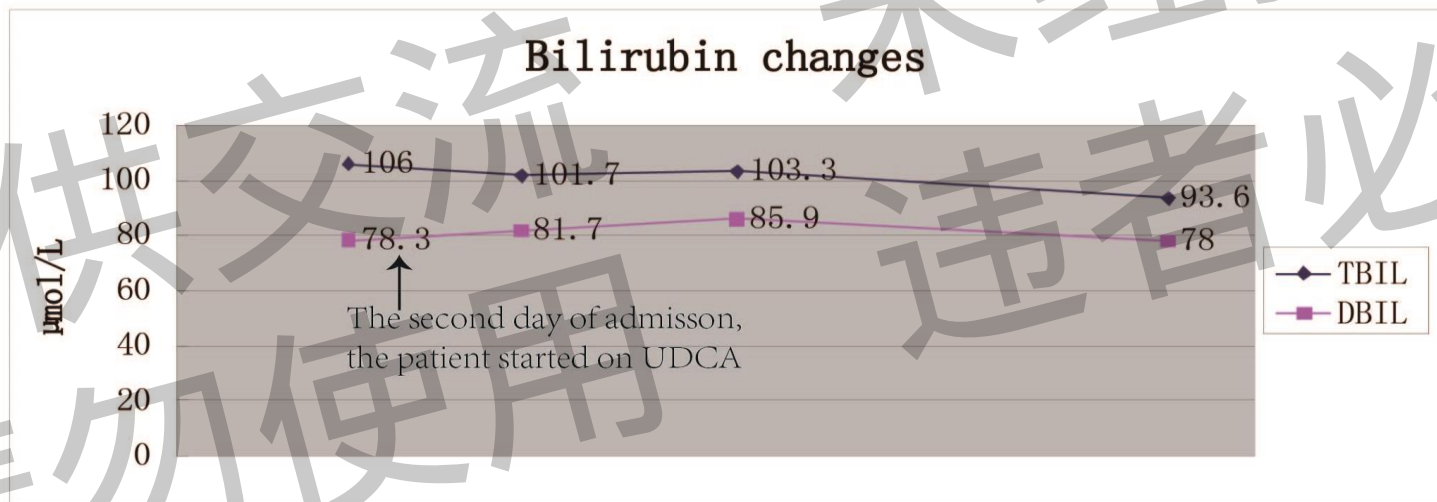
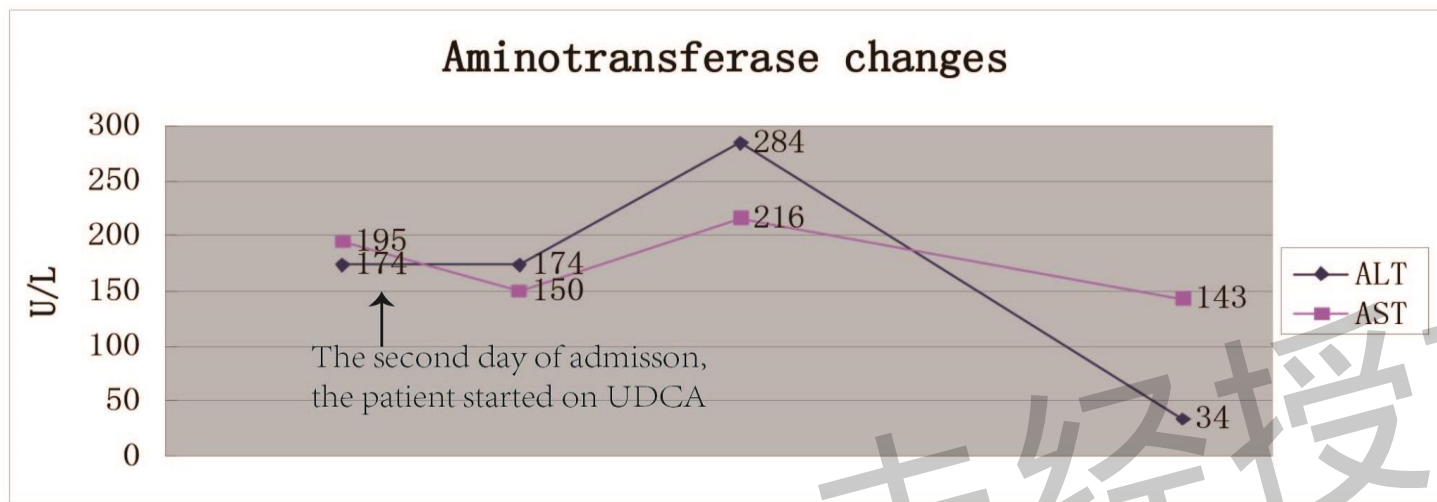


Figure 1 The aminotransferase and bilirubin changes of the patient during the treatment
 After admission we had four biochemical tests for the patient. From the plots above, we can see a decrease of ALT, AST, TBIL and DBIL, which suggest an improvement of the liver function.

入院后给予深度水解奶方+优思弗（125mg/d）治疗，黄疸无明显减轻

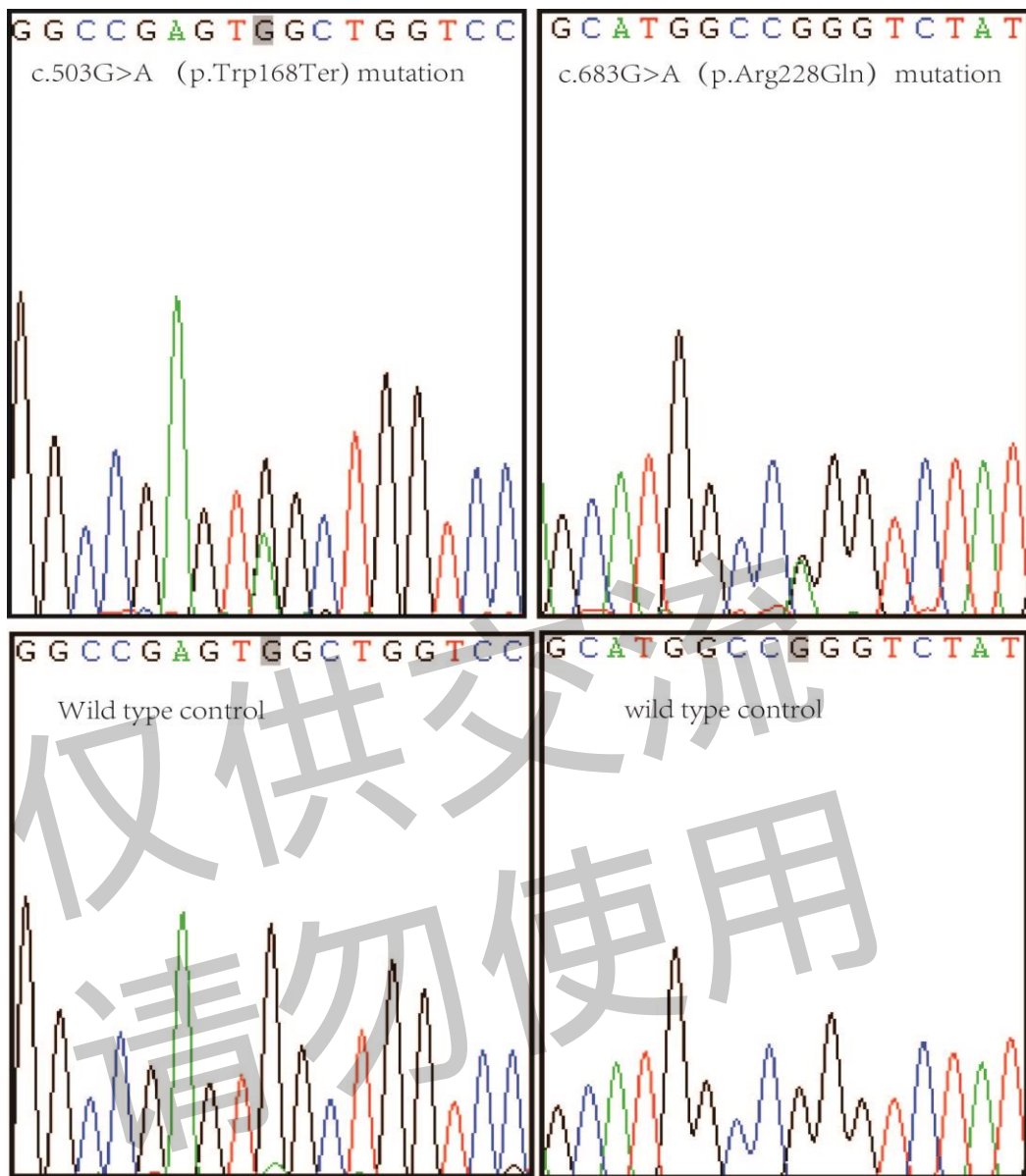


Figure 2 Sequence analysis of exons of the HSD3B7 gene of the patient. Two identified mutations were c.503G>A (p.Trp168Ter) in exon 5 and c.683G>A (p.Arg228Gln) mutation in exon 6. The patient inherited the aforementioned two mutations from her parents as the compound heterozygote. The nucleotide exchange and insertion are marked by arrows.

基因分析结果：

患儿HSD3B7基因有复合杂合突变

5号外显子c.503G>A

(p.Trp168Ter) 无义突变来自母亲，造成氨基酸合成提前终止

6号外显子c.683G>A (p.Arg228Gln)

错义突变来自父亲，通过SIFT(Sorting Intolerant From Tolerant)和PolyPhen-2生物信息学分析软件预测该突变对蛋白质功能的影响，均提示为破坏蛋白质功能的有害错意突变（SIFT评分为0，Polyphen评分为1）

这两个HSD3B7突变均未见报道，为首次发现

SLC25A13的c.852-855delTATG (p.Met285fs)杂合突变，遗传自母亲

**换用鹅去氧胆酸(57.88mg, qd),
二周后黄疸消退，继续维持治疗**



2. 进行性家族性肝内胆汁淤积症

——肝细胞内胆汁酸向毛细胆管排泌障碍

- PFIC-1型(Byler病): **ATP8B1**基因
(18q21-22) 变异
- PFIC-2型: **BSEP**基因 (2q24) 变异
- PFIC-3型: **MDR3**基因缺乏



PFIC的临床特点



- **低GGT型**——PFIC-1和PFIC-2:

婴儿期淤胆性肝病，进行性加重，可反复发作肝(脾)肿大，瘙痒明显；脂肪泻，95%生长落后；**GGT低或正常为其特征**，TChE正常或增高；**血中有初级胆汁酸（TBA增高）**

- **高GGT型**——PFIC-3:

除**GGT升高**外，余表现与前2型相似，瘙痒较轻，易合并胆石症

▲最终进展至肝硬化，可在几岁至十几岁时死亡



表 1 进行性家族性肝内胆汁淤积临床、病理特征

项目	PFIC-1	PFIC-2	PFIC-3
致病基因/蛋白	ATP8B1/FIC1	ABCB11/BSEP	ABCB4/MDR3
黄疸可能出现的时期	出生至生后 9 个月	出生至生后 6 个月	生后 1 个月至 20 岁
肝硬化出现时间[常见(范围)]	3 年(2~7 年)	6 个月(6 个月~10 年)	5 个月(5 个月~20 年)
瘙痒程度	重度	重度	中度
肝外表现	腹泻、胰腺炎、听力减退等	无	无
血清			
ALT	升高	升高, 5 倍正常高限	升高, 5 倍正常高限
GGT	正常/低	正常/低	高
ALB	低	正常	正常
初级胆汁酸	很高	很高	高
胆固醇	偶尔升高	经常升高	正常
甲胎蛋白	正常	升高或正常	正常
胆汁			
胆汁酸	低	很低	正常
磷脂	正常	正常	低
病理特征			
胆小管增生	无	早期无, 晚期有	有
小型肝细胞	有	无	无
巨型或多核肝细胞	罕见	明显	无
炎细胞浸润	少见	明显	混合性炎细胞
肝细胞坏死	无	有, 灶状坏死	无
肝纤维化(1 岁内)	无	有	无
电镜下胆汁特性	粗糙颗粒状, Byler 胆汁	无定形丝状胆汁	胆固醇结晶

PFIC的诊断要点

- **临床特征**：淤胆性肝病；皮肤瘙痒
- **肝功能特点**：GGT低或高；TBA增高
- **基因测序分析**
- **肝超微病理**：

基本病变：毛细胆管扩张(空虚或有胆红素或胆盐与脂质致密物)；微绒毛肿胀/减少或消失；

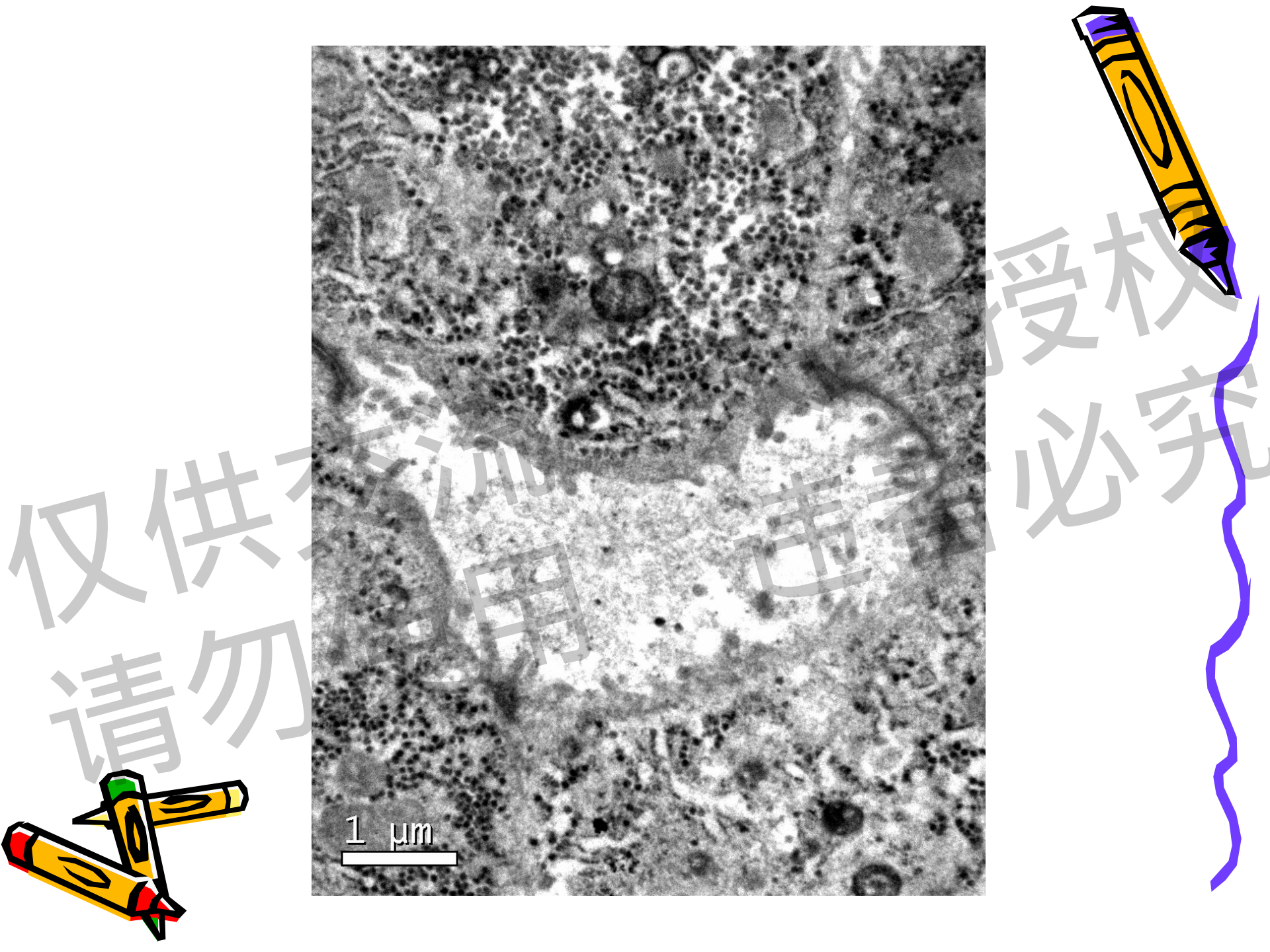
继发病变：肝细胞和汇管区病变

PFIC-1：毛细胆管内见粗颗粒状胆汁

PFIC-2：毛细胆管内无定形/细丝状胆汁+肝炎征象

PFIC-3：胆固醇结晶+小叶间胆管增生伴胆栓+汇管区炎性浸润





PFIC的治疗

- 早期较大剂量UDCA (20 ~ 30mg/kg. d) 治疗有效;
- 鲁米那/利福平可减轻瘙痒
- 外科治疗 (从肠肝再循环中分流胆汁, 胆汁池以胆酸结合物占优, 可正常转运, 可阻止疾病进展和缓解瘙痒): 有效率可达81%

经鼻胆汁引流; 胆囊造瘘术 (30-120ml/kg);

部分胆汁外分流术 (空肠造瘘);

部分胆汁内分流术 (旷置15%末段回肠)

回肠分流术 (切除20%-25%远段回肠);

- 肝移植: 胆汁分流治疗无效或肝衰竭者

病例分享-2

- 5月龄女婴，生后1周出现黄疸，大便黄白相间
- 第1次住院1月，肝大4cm，入院时：TB 206.3、DB 127.9、ALT 82、AST 332、ALP 977、GGT 25（复查3次：23~27）；尿有机酸/血氨基酸分析无特殊发现；血氨正常；尿HCMV（+）
- 肝活检：

光镜下，肝小叶结构紊乱，肝细胞明显肿胀和胆汁淤积；未见明显胆小管增生；门脉区轻度炎性细胞浸润。

电镜下，肝细胞弥漫性肿胀，少数坏死；大部分肝细胞浆内见等电子密度物质，以髓鞘样和颗粒状为主；仅有少数肝细胞间可见毛细胆管结构，有的轻度扩张，其内无明显淤胆；Disic间隙和肝细胞间纤维成分明显增生，淋巴细胞散在浸润

临床诊断：PFIC（低GGT型，I型？）

病例分享-2



- 入院后主要给予UDCA治疗
- 4周后TB 163.7 ($\downarrow$ 1/5), DB 81.7 ($\downarrow$ 1/3), ALT 63, AST 219
- 出院时嘱继续UDCA治疗 (是否用药不详)
- 出院后6.5月, 因“黄疸加重伴昏睡3天”再次入院, 外院查TB 383.5, ALT101, 血氨83.5; 查体肝大7cm, 脾大5cm
- 考虑病情进展至肝硬化并肝性脑病, 数小时后放弃治疗自动出院



病例分享-3

- 男孩，2012-4-21出生
- **第1次住院**：2012-12-19至2013-1-11，住院23天
- 主诉：皮肤黄疸40天
- 2012-11-11因“黄疸3天”收住湖南省某医院，诊断“急性黄疸型肝炎”，因ANA等抗体阳性，疑为“自免肝”，加用甲强32mg/d共6天和IVIG，住院13天病情好转出院，继服UDCA、复方甘草酸和甲强。但黄疸又逐渐加重，再次住院，再次给予甲强2mg/kg，q12h，共10天后改口服8mg/d，加对症治疗12天，病情好转出院。随后转来我院
- 体检：口腔黏膜有白色膜状物；全身皮肤和巩膜明显黄染，肝大5CM，脾未及
- 实验室检查：**TB 289.9**，**DB 235.9**，ALT 60，AST 48，ALB 36.3，**GGT 46**，**TBA 190.7**；ANA 1:100阳性；凝血功能正常
- 诊断：婴儿淤胆性肝病，PFIC（低GGT型）？自身免疫性胆管炎？鹅口疮
- 送检PFIC1/2型基因一代测序
- 继续服用甲强、优思弗、复方甘草酸等治疗，加用联苯双酯滴丸；住院期间并发喘息性支气管炎给予相应治疗

病例分享-3

- 2013-1-31基因检查结果，考虑为PFIC-II
- 1个月内逐渐减停激素，加大优思弗剂量治疗约6个月，**黄疸逐渐消退**
- 维持用药2个月左右后家长自行停药
- 2013-12中旬，出现皮肤瘙痒并逐渐加重，1个月后服中药，3天后出现黄疸
- 2014-1-9当地检查，TB 48.3，DB 40.7，ALT 38，AST 51，GGT 13，ALB 32.4，TBA 264.7，来门诊就诊，再次服用优思弗(250mg/d)、鲁米那和甘利欣治疗1个月，病情无好转
- 2014-2-10再次来我院，复查肝功能TB 189.4，DB 155，ALT 28，AST 48，ALB 36.2，GGT 14，TBA 158.9；ANA核颗粒型1:100阳性，即收入院

病例分享-3

- **第2次住院**：2014-2-10至2-25，住院15天
- 体检：皮肤和巩膜中度黄染，肝大2.5CM，脾未及
- 诊断：PFIC-II，自身免疫性胆管炎？急性支气管炎
- 抗感染及对症治疗；优思弗加量(375mg/d)+复方甘草酸+谷胱甘肽等
- 2014-2-11：TB 200.9，DB 163.6，ALT 28，AST 58，ALB 36.2，GGT 18，TBA 157.7；凝血功能正常
- 2014-2-20：TB 184.6，DB 153.3，ALT 19，AST 48，ALB 33.7，GGT 15，TBA 236.6；凝血功能正常
- 出院后优思弗加量至500mg/d（Wt 12kg），加用美卓乐 8mg/d
- 2014-3-25：TB 187.2，DB 125.2，ALT 24，AST 52，ALB 33.7，GGT 21，TBA 387.8；复查ANA阴性
- 加服消胆胺，美卓乐减量，4周后停用
- 2014-4-27：TB 40.1，DB 32.2，ALT 61，AST 67，ALB 42.2，GGT 11，TBA 255.4；但瘙痒仍然严重，只能睡3小时，建议睡前luminal 30mg，至6月中旬**黄疸消退**

3. 瓜氨酸血症

瓜氨酸血症I型（瓜氨酸血症经典型，CTLN 1）

——精氨酸琥珀酸合成酶(AS)缺陷（9q34.1）

瓜氨酸血症II型（CTLN 2）

——SLC25A13基因（7q21.3）缺陷→柠檬素缺乏
→干扰肝内AS mRNA的翻译→肝内AS活性缺乏

①新生儿肝内胆汁淤积症（CTLN 2-新生儿型；
即柠檬素缺乏引起的新生儿肝内胆汁淤积症(NICCD)）

②瓜氨酸血症II型，成人型（成人起病的瓜氨酸血症，CTLN 2-轻型）



瓜氨酸血症I型



- 据酶缺陷程度→临床表现差异
- **严重或新生儿型**：新生儿早期发生高氨血症（嗜睡、拒食、呕吐、惊厥→昏迷）
- **亚急性或轻型**：1岁后逐渐出现生长发育迟缓、频繁呕吐、头发干而易碎
- **血瓜氨酸↑↑（正常50-100倍）、尿乳清酸中度↑伴结晶尿**
- **诊断**：培养成纤维细胞酶活性或DNA分析



瓜氨酸血症 II 型-新生儿型 (NICCD)

- 婴儿早期，通常生后3个月起病
- 淤胆性肝病、显著低蛋白血症、凝血异常 (PT/PTT ↑)、GGT ↑ /ALP ↑，ALT正常/↑
- 血氨和瓜氨酸正常或中度 ↑
- 氨基酸谱异常：血蛋氨酸、酪氨酸、赖氨酸、苏氨酸、精氨酸 ↑
- 高半乳糖血症
- 血AFP ↑ ↑
- 肝活检：肝脂肪浸润；淤胆伴毛细胆管扩张；中度纤维化

- **诊断要点:**

临床特征: 淤胆, 白蛋白↓, PT↑; 血氨/AFP↑

基因测序分析

- **治疗:** 无乳糖/添加中链脂肪酸奶方+补充脂溶性维生素 + 优思弗等对症治疗

大多在1岁左右自然缓解或治疗后可恢复

- 高蛋白低碳水化合物饮食可预防高氨血症

- 有高血氨和高瓜氨酸时: 限蛋白+降血氨

- 少数肝衰竭需肝移植

- 11-79yr (20-40yr) 可发生CTLN2, 反复发作神经精神症状伴高血氨和高瓜氨酸, 数年后死亡

4. 酪氨酸血症 (tyrosinemia) I 型 (肝肾型)

- 延胡索酰乙酰乙酸水解酶缺陷
- 急性型：婴儿期(6个月内)起病，有黄疸
- 肝脾同时受累（肝脾肿大）
- 肾小管功能障碍→代酸(轻中度)/氨基酸尿
- 凝血因子减少；部分AFP↑
- 生长迟缓
- **反复肝脏危象**(快速肝大、腹水、凝血障碍、黄疸加重、AFP↑↑)；
- 多于2岁内死亡(>80%)

酪氨酸血症 I 型的诊断

- **临床特征**: 肝病危象发作
- **肝病理**: 肝细胞脂肪变性, 汇管区炎性浸润, 广泛纤维化
- **尿有机酸**: 4-羟苯衍生物 (4-羟基丙酮酸/4-羟基苯乳酸/4-羟基苯乙酸) 增高
- **血氨基酸**: 酪氨酸中度增高, 常伴高甲硫氨酸血症和其他氨基酸增高
- 尿中**琥珀酰丙酮** (succinylacetone) 定量和肝组织/血细胞**酶活性检测**——确诊意义
- **基因诊断**: 已检测到40余种基因突变

酪氨酸血症的治疗



- 低酪氨酸和苯丙氨酸饮食：

总蛋白入量：<2y 3g/kg.d，逐渐减至2g/kg.d；

天然蛋白入量：婴儿 2g/kg.d，儿童 1g/kg.d；

其余由不含酪氨酸和苯丙氨酸配方营养粉提供

- 尼替西农 (4-羟苯丙酮酸二氧酶抑制剂)

6个月内开始服用+饮食限制者，2和4年存活率达94%

- 肝移植：急性肝衰竭或疑有肝细胞癌



四、注意与肝外胆道闭锁鉴别

肝外胆道闭锁——最需早期
诊断和手术治疗的疾病



胆道闭锁的临床特点

- 生后逐渐发生进行性胆汁淤积(白陶土便持续7d以上者98%可能性) → 胆汁性肝硬化
- 胎便后大便浅淡或灰白/初为黄便渐浅淡至灰白/黄白不均(外黄内白)——淤胆性肝炎可见
- 肝肿大伴质地改变为主, 脾肿大出现较晚
- 血清胆红素进行性↑或持续, DB/TB达60%以上
- TBA、GGT、5'-NT、ALP ↑



胆道闭锁的诊断手段

- **超声**：胆囊无或小（长度和容积）/形态失常/壁厚度（厚薄不均）；**肝门三角形纤维块**（TG征）
- **MRCP**：肝内胆管扩张/肝内外胆管不显影或细而稀疏；肝门点状或结节状稍长T2；胆囊不显影或很小；肝硬化（1/9淤胆型肝炎假阳性）
- **动态十二指肠引流**：无胆汁（有胆汁可排除）（淤胆型肝炎可呈假阳性）
- **SPECT**：早期；肝细胞摄取功能受损时假阳性
- **ERCP和PTC**：诊断价值较高，但婴儿实施困难
- **肝活检**：准确率可达96.8%
- **剖腹探查+术中胆囊穿刺造影**：确定闭锁类型

谢谢！



仅供交流使用
未经授权
违者必究