

· 短篇 · 罕见病 ·

伴有UGT1A1基因突变的多种病因所致的难治性黄疸1例*

李昌金 李娟* 魏小果

甘肃省人民医院消化科(甘肃 兰州 730000)

【关键词】UGT1A1基因突变; 肝活检; 难治性黄疸; 血色病

【中图分类号】R+575.5

【文献标识码】D

【基金项目】甘肃省自然科学基金(20JR10RA395)

DOI:10.3969/j.issn.1009-3257.2026.3.010

A Case of Refractory Jaundice Caused by Multiple Causes Accompanied by UGT1A1 Gene Mutation*

LI Chang-jin, LI Juan*, WEI Xiao-guo.

Department of Gastroenterology, Gansu Provincial Hospital, Lanzhou 730000, Gansu Province, China

Keywords: UGT1A1 Gene Mutation; Liver Biopsy; Refractory Jaundice; Hemochromatosis

1 病例资料及入院后诊疗经过

患者男, 49岁, 主因“发现乙肝1年余, 反复皮肤粘膜黄染2月余”入院。入院前有饮酒、口服感冒药史, 查体: 皮肤巩膜明显黄染。入院后查谷丙转氨酶(ALT)、谷草转氨酶(AST)、谷氨酰转肽酶(γ -GGT)、碱性磷酸酶(ALP)、总胆红素(TBil)、直接胆红素(DBil)、间接胆红素(IBil)、总胆汁酸(TBA)、甲胎蛋白(AFP)均升高(图1), 凝血酶原活动度(PTA): 56%、前蛋白(PA): 49.8mg/L、Y球蛋白: 25.40, 免疫球蛋白G(IgG): 11.7g/L、免疫球蛋白A(IgA): 3.02g/L, 抗核抗体: 弱阳性, 乙肝病毒表面抗原阳性, 乙肝病毒DNA: $>4.10 \times 10^5$, 余未见异常, 考虑诊断为慢性活动性乙型肝炎、自身免疫性肝病, 给予抗病毒(恩替卡韦)、保肝(异甘草酸镁)、利胆(舒肝宁、司美泰)治疗。

3天后完善腹部核磁+MRCP, 未见明确的胆管梗阻, 加用熊去氧胆酸口服治疗, 4天后复查胆红素及肝功能均未见明显好转, 遂加用甲强龙40mg/日静滴1周后减量至20mg/日1周, 后复查肝功各项指标仍未见明显好转, 考虑是否存在遗传代谢性肝病。遂完善铁代谢相关检查: 铁蛋白: >2000 ng/mL, 转铁蛋白饱和度: 99.29%, 测得餐后2h血糖: 20.5mmol/L, 追踪糖谱诊断为糖尿病, 符合血色病三联征表现, 考虑血色病。为进一步明确是否有自身免疫性肝病、遗传代谢性肝病及胆道病变的程度以及明确是否有其他原因所致黄疸, 遂完善肝穿活检(图2): 慢性活动性肝炎, 结合血清HBVDNA, 符合慢性乙型肝炎(图2A)。管区混合炎症细胞浸润, 轻度界面炎, 结合抗SP100, 抗gp210抗体阳性, 提示原发性胆汁性胆管炎(PBC)可能(图2B)。部分肝细胞可见棕褐色色素颗粒, 普鲁士蓝染色示肝细胞内少量铁颗粒沉积(图2C)。PAS染色阳性(图2D)。汇可见小胆管损伤, 少数小胆管减少或缺失, 中度细胆管增生, 较多毛细胆管明显扩张、淤

胆、可见胆栓(图2E)。相当于改良Scheuer评分; G2S2。肝穿后此患者诊断为: 乙肝活动期、PBC、血色病。为进一步明确血色病为原发或继发, 及是否有其他原因所致黄疸, 完善基因检测示: UGT1A1存在基因突变(图3), 可引起黄疸, 且UGT1A1基因上变异为所致疾病的主要临床特征与受检者主要临床表型相符。故考虑患者血色病为继发, 且存在基因突变所致黄疸。综上, 该患者引起黄疸的病因为: 慢性乙型肝炎(活动期)、PBC、继发性血色病、相关基因突变。经过两个月的抗病毒、保肝、利胆及激素治疗后患者各项指标明显好转(图1), 基本恢复正常, 治疗有效。

2 该病例的启示

乙型肝炎病毒(HBV)作为自身免疫的启动因子, 诱导自身免疫反应, 使机体出现针对肝脏自身抗原的免疫反应, 使肝细胞损害进而引起自身免疫性肝病(AIH)^[1]。当病毒性肝炎抗病毒治疗效果欠佳时要考虑继发AIH, 防止遗漏。有研究表明, AIH所引起的肝硬化是肝癌发生的独立危险因素, AASLD(美国肝病研究学会)建议AIH伴肝硬化的患者至少每6个月行早期筛查^[2]。超声造影联合增强CT、AFP、CA199的联合检测对肝癌的早期诊断有显著作用, 可作为早期筛查的重要手段^[3]。

甲胎蛋白(AFP)常与肝癌(HCC)相关, 胚胎中的表达较高, 此时AFP基因增强子处于开放状态, 而沉默子处于抑制状态。出生后沉默子处于开放状态, 阻止增强子增强启动子, 使AFP的表达减低直到降至正常水平^[4]。当肝细胞恶化时, AFP基因被特异性激活导致AFP基因高表达, 研究表明HBV相关的肝癌中, HBV X蛋白(HBx)的表达通过阻断AFP基因启动子上P53的抑制而诱导AFP的表达^[5]。ALT与AST均为非特异性细胞内功能酶, 正常血清含量很低, ALT主要存在于非线粒体中, 而大约80%的AST存在于线粒体内, 当肝细胞受损时, 细胞肝细胞膜通透

【第一作者】李昌金, 女, 主治医师, 主要研究方向: 肝胆疾病。E-mail: 709840183@qq.com

【通讯作者】李娟, 女, 主任医师, 主要研究方向: 肝胆疾病。E-mail: Elieen_Doctor_ECG@163.com

性增加,胞质内的ALT与AST释放入血浆,致使血清中转氨酶活性升高,当肝细胞严重损伤时,可导致线粒体内AST的释放增多,血清中AST/ALT比值升高,两者常用来反映肝脏炎症损伤程度,研究^[6-7]表明受损的肝细胞修复或再生的肝细胞又可以产生AFP,导致血清AFP水平升高,因此,当AFP随转氨酶的降低而降低时多考虑为肝炎,否则应高度警惕肝癌^[8]。

机体主要维持铁代谢的调控中心是铁调素,血色病指因各种原因通过调节铁调素的表达引起机体各器官异常铁沉积导致的疾病,按病因可分为原发性(primary hemochromatosis, PHC)和继发性(secondary hemochromatosis, SHC)。肝脏铜铁过载可以导致氧化应激和炎症反应发生,促进肝细胞损伤和肝纤维化, MRI检测R2*、LIC水平对铁过载的评估价值较高,临床治疗应密切关注的R2*、LIC水平变化情况,及时进行去铁治疗^[9],反之当机体贫血、炎症、缺氧等情况的变化则可通过相应的信号通路调控铜铁在机体的异常分布,引起肝脏的铜铁沉积,相互之间存在协同增强作用。因此,当发生难治性黄疸时,需考虑是否存在肝损伤基础上继发的铜铁代谢障碍性疾病^[10-13]。并且铜铁的指标也是随肝脏代谢功能的好转而好转的,研究^[10]表明铜代谢障碍性疾病中,铜代谢障碍伴随着铁代谢的变化,当抗铜药物治疗时,患者的铁代谢也在逐渐恢复,可见,将铜铁代谢检查列为慢性肝炎的常规检查中是有必要的,因此,对于多种原因引起的复杂难治性黄疸,在治疗乙肝、自免肝等原发病的同时,积极给予保肝、降酶、退黄、免疫调节等治疗,以增强肝细胞的活性,对于改善肝脏的铜铁代谢和免疫功能也有很重要的作用。

常导致先天性胆红素代谢障碍性引起黄疸的突变基因有UGT1A1、ABCC2、SLCO1B1和SLCO1B3等^[14-15],而UGT1A1基因如发生致病性变异可引起Crigler-Najjar综合症^[16],又称为先天性葡萄糖醛酸转移酶缺乏症,先天性非梗阻性非溶血性黄疸,是一种罕见的,发生于新生儿和幼婴幼儿的遗传性高胆红素血症,通常以常染色体隐性的方式遗传,该病症状较重,相对罕见。此外,UGT1A1基因如发生疾病变异还可以引起Gilbert综合症^[17],以常染色体隐性或显性的方式遗传。患者

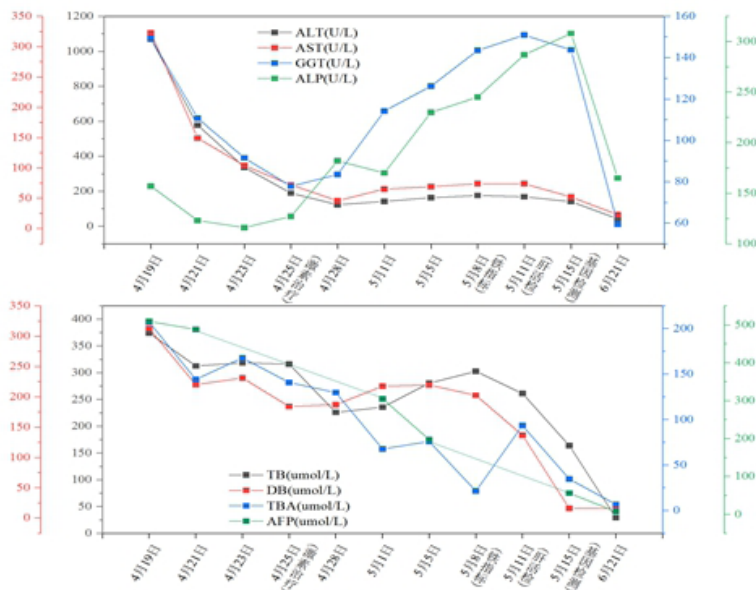
由于肝细胞摄取非结合胆红素功能障碍及微粒体内葡萄糖醛酸转移酶不足,从而引起血中非结合胆红素(UCB)增高而出现黄疸。其临床表现主要是为长期间歇性轻度黄疸,间接胆红素轻度升高,多无明显症状,发病率大约为3%~7%^[17]。基因突变引起的疾病多不典型或表现不明显,容易被忽视,然而禁食、失眠、酒精、药物、手术(全身麻醉)以及其他外因都可能诱发黄疸或引起黄疸加重,称为应激性胆红素升高^[18]。因此,当发生HBV、AIH等常见原因引起的黄疸,经常规治疗无效时需考虑基因突变所致黄疸。

该患者基因突变阳性,且UGT1A1基因上变异为所致疾病的主要临床特征与受检者主要临床表型相符。UGT1A1基因的家系遗传特点研究很少,邵雅琴等^[19]研究表明胆红素升高的均为男性,因此考虑可能与性别有关,然而对于该基因型的患者,建议进一步完善家庭成员的相关基因分析,进而帮助了解疾病的基因型与表型之间的关系,以协助临床诊断,并对家族中其他成员的肝病发生进行预防。

亚洲人群中UGT1A1基因的热点突变区域1、5外显子,热点突变位点常为c.211G>A(p.Y486D)、c.211G>A(p.G71R),而该患者UGT1A1基因中的1个突变c.1091C>T(p.Pro364Leu),位于外显子4^[20],该基因突变所引起黄疸的相关报道较少。目前已发现UGT1A1基因有130种突变,而且不断有新的突变类型被发现,因此判断该突变点可能为UGT1A1基因中的一种新的突变,笔者的该想法还需进一步的机制研究以及大量临床经验的证实。

临床将TBil>171μmol/L以上且黄疸的病程超过3周以上,经基础退黄治疗后黄疸症状无明显好转,且TBil无降低者或上升称为“难治性黄疸”,研究^[21-22]表明治疗复杂难治性黄疸多为8周或2个月左右,因此治疗复杂性黄疸疗程相对较长,应该给予患者足够的心理安慰和耐心。

综上所述,当发生难治性黄疸时应考虑多种病因综合作用所致黄疸,肝穿刺活检及基因检测对于疾病的诊断也有非常大的帮助。在常规保肝降酶、退黄、利胆的基础上,适时适量的应用激素对疾病的治疗也有至关重要的作用。



1

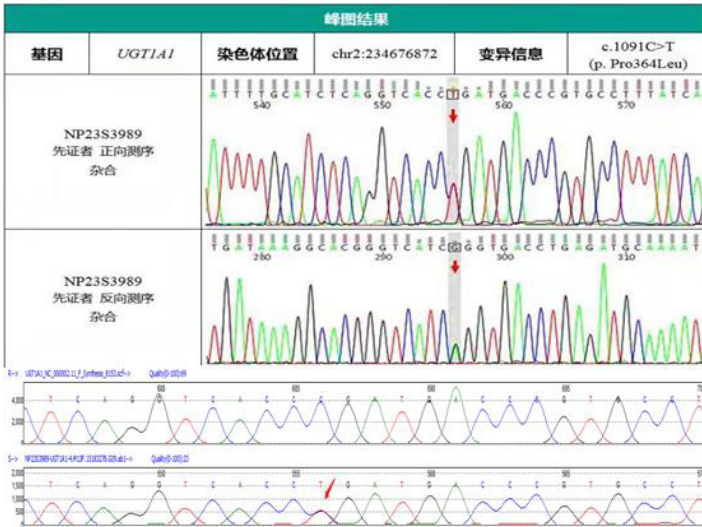
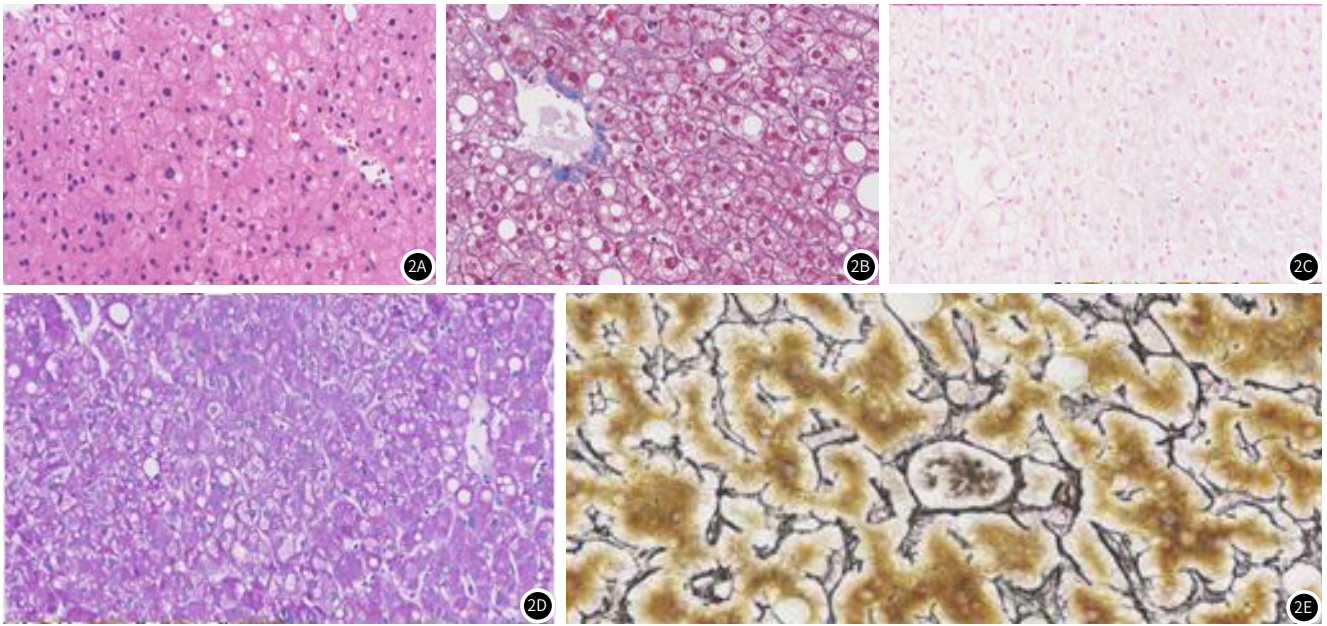


图1 患者肝功能变化。图2 肝穿刺活检结果。图3 基因检测结果，箭头表示突变核苷酸的位置。

参考文献

[1] SUCHER E, SUCHER R, GRADISTANAC T, et al. Autoimmune hepatitis-immunologically triggered liver pathogenesis-diagnostic and therapeutic strategies [J]. J Immunol Res, 2019, 9437043.

[2] 陈燕. 自身免疫性肝病合并肝癌的危险因素研究 [D]. 新疆医科大学, 2021.

[3] 张成芳, 陈晓琼, 袁新民. 超声造影, CT增强联合肿瘤标志物AFP, CA199诊断肝癌的临床研究 [J]. 中国CT和MRI杂志, 2024, 22 (9): 100-103.

[4] ZHENG Y, ZHU M, LI M. Effects of alpha-fetoprotein on the occurrence and progression of hepatocellular carcinoma [J]. J Cancer Res Clin Oncol, 2020, 146 (10): 2439-2446.

[5] CHEN T, DAI X, DAI J, et al. AFP promotes HCC progression by suppressing the HuR-mediated Fas/FADD apoptotic pathway [J]. Cell Death Dis, 2020, 11 (10): 822.

[6] 程婉秋, 管世鹤, 张浩, 等. 血清AFP对慢性乙型肝炎肝纤维化程度的预测价值 [J]. 临床肝胆病杂志, 2018, 34 (5): 1015-1019.

[7] 王艳巧, 陈传杰, 张光文. 乙型肝炎病毒相关原发性肝癌的危险因素分析 [J]. 肝脏, 2019, 24 (10): 1180-1182.

[8] LI XZ, YANG L, A-Man X, et al. The prognostic significance of serum gamma-glutamyltransferase levels and AST/ALT in primary hepatic carcinoma [J]. BMC Cancer, 2019, 19 (1): 841.

[9] 王晓芳, 曹季军. MRI对血液肿瘤患者肝脏铁过载的评估价值分析 [J]. 中国CT和MRI杂志, 2022, 20 (12): 115-117.

[10] GROMADZKA G, WIERZBICKA D, LITWIN T, et al. Iron metabolism is disturbed and anti-copper treatment improves but does not normalize iron metabolism in Wilson's disease. [J]. Biometals, 2021, 34 (2): 407-414.

[11] MAUNG MT, CARLSON A, OLEAFLORES M, et al. The molecular and cellular basis of copper dysregulation and its relationship with human pathologies [J]. FASEB Journal, 2021, 35 (9): e21810.

[12] 亢必勃, 秦源, 张久聪. 铁调素调控与铁代谢相关疾病研究进展 [J]. 生物技术通讯, 2018, 29 (3): 442-445.

[13] 于燕, 李惠玲. 铜代谢及其相关疾病研究进展 [J]. 环境与健康杂志, 2018, 35 (3): 272-276.

[14] 鲁杰, 李武, 刘叶. 先天性非溶血性黄疸的研究进展 [J]. 临床肝胆病杂志, 2021, 37 (1): 216-220.

[15] DHAWAN A, LAWLOR MW, MAZARIEGOS GV, et al. Disease burden of Crigler-Najjar syndrome: systematic review and future perspectives [J]. J Gastroenterol Hepatol, 2020, 35 (4): 530-543.

[16] THOGULUVA CV, Faust TW, JOHN S. Gilbert syndrome [M]. Treasure Island (FL), 2023.

[17] KING D, ARMSTRONG MJ. Overview of gilbert's syndrome [J]. Drug Ther Bull, 2019, 57 (2): 27-31.

[18] SULTAN A, KIFLU K. Gilbert syndrome in a young ethiopian man: first case Report [J]. Ethiop J Health Sci, 2021, 31 (1): 209-211.

[19] 邵雅琴, 王炜. UGT1A1 罕见突变的发现及与血清胆红素水平变化的相关性分析 [J]. 湖南师范大学学报 (医学版), 2020, 17 (4): 67-70.

[20] GAILITE L, VALENZUELA PA, SANOGUERA ML, et al. UGT1A1 variants c.864+5G>T and c.996+2_996+5del of a crigler-najjar patient induce aberrant splicing in minigene assays [J]. Front Genet, 2020, 11: 169.

[21] 李静. 经方加减治疗肝衰竭导致的难治性黄疸的效果分析 [J]. 内蒙古中医药, 2018, 37 (11): 21-22.

[22] 朱芳红, 杨伟宁, 李锋. 茵陈术附汤加减治疗肝衰竭并发难治性黄疸疗效研究 [J]. 陕西中医, 2021, 42 (3): 304-307.

(收稿日期: 2024-11-19)
(校对编辑: 韩敏求)
(排版编辑: 刘维嘉)