

# 婴幼儿胆汁淤积：基于病理机制的治疗进展

向义<sup>1</sup> 吕成超<sup>1</sup> 廖淑芝<sup>1</sup> 肖静<sup>1</sup> 李铁<sup>1</sup> 陈煜<sup>2</sup>

1. 广东省妇幼保健院

2. 广州卓正医院

DOI:10.32629/bmtr.v8i2.18892

**[摘要]** 婴幼儿胆汁淤积是由胆汁酸代谢紊乱、胆管发育异常或肝细胞转运缺陷引起的临床综合征，其病因复杂且高度异质性。近年来，随着分子机制研究的深入，靶向治疗取得显著进展：回肠胆汁酸转运蛋白 (IBAT) 抑制剂 (如奥德昔巴特) 通过阻断胆汁酸肠肝循环改善进行性家族性肝内胆淤积症 2 型 (PFIC2) 患者症状；法尼醇 X 受体 (FXR) 激动剂和 mRNA 疗法 (如 ABCB4-LNP) 在动物模型中展现出病因治愈潜力；中药活性成分 (如芍药苷) 通过调控 FXR/胆汁盐输出泵 (BSEP) 通路减轻肝损伤。本文系统综述了婴幼儿胆汁淤积的病理机制分类及对应治疗策略，提出“精准诊断-靶向干预-微生物组调节”的多维治疗框架，为临床实践及新药研发提供新思路。

**[关键词]** 胆汁淤积；病理机制；靶向治疗；基因编辑；中西医结合

中图分类号：R725.7 文献标识码：A

## Cholestasis in Infants and Young Children: Therapeutic Advances Based on Pathological Mechanisms

Yi Xiang<sup>1</sup>, Chengchao Lv<sup>1</sup>, Shuzhi Liao<sup>1</sup>, Jing Xiao<sup>1</sup>, Tie Li<sup>1</sup>, Yu Chen<sup>2</sup>

1 Guangdong Provincial Maternity and Child Healthcare Hospital

2 Guangzhou Zhuozheng Hospital

**[Abstract]** Infantile cholestasis, characterized by impaired bile flow, arises from heterogeneous etiologies including bile acid dysregulation, biliary maldevelopment, or transporter defects. Recent advances in molecular mechanisms have led to significant progress in targeted therapies: inhibitors of the ileal bile acid transporter (IBAT) (e.g., odeixibat) alleviate symptoms in patients with Progressive Familial Intrahepatic Cholestasis type 2 (PFIC2) by blocking enterohepatic circulation of bile acids; farnesoid X receptor (FXR) agonists and mRNA-based therapies (e.g., ABCB4-loaded lipid nanoparticles) demonstrate potential for curative intervention in animal models; and active components of traditional Chinese medicine (TCM), such as paeoniflorin, mitigate liver injury by modulating the FXR/bile salt export pump (BSEP) pathway. This review systematically summarizes the pathological mechanisms and corresponding therapeutic strategies for cholestasis in infants and young children, proposing a multidimensional framework of "precision diagnosis – targeted intervention – microbiome modulation" to guide clinical practice and novel drug development.

**[Key words]** Cholestasis; Pathological mechanisms; Targeted therapy; Gene editing; Integrated traditional Chinese and Western medicine

### 引言

婴幼儿胆汁淤积是一组由肝内外多种病因导致胆汁形成、分泌或排泄障碍的临床综合征。该病常表现为黄疸、尿色加深、粪便颜色变浅等非特异性症状，易被误诊为生理性黄疸，导致诊断延迟，进而增加肝纤维化、肝硬化甚至肝衰竭的风险，严重影响患儿的生长发育与预后。值得注意的是，婴幼儿胆汁淤积的病因分布与成人显著不同，且近年来随着

分子遗传学和肝脏病理生理研究的深入，其复杂病理机制日益被揭示。从肝细胞膜转运体（如 BSEP、多药耐药蛋白 3(MDR3) 缺陷、胆管板发育异常（如 Alagille 综合征），到胆汁酸合成障碍和各类代谢缺陷（如 Citrin 缺陷所致新生儿肝内胆淤积症(NICCD)），其分子通路日益清晰。这些研究推动着治疗策略从单纯对症支持向基于病理机制的靶向干预转变，例如针对特定代谢途径的饮食调整<sup>[1]</sup>、调节胆

汁酸代谢的药物（如 IBAT 抑制剂）和基因水平干预<sup>[2]</sup>。与此同时，补充与替代医学在胆汁淤积治疗中的价值也逐渐受到关注。研究显示，中药如茵陈、栀子、大黄等具有清热利胆、退黄护肝的作用，临床实践表明其可改善胆汁排泄与肝功能指标，为中西医结合治疗提供了实践基础。本文旨在围绕婴幼儿胆汁淤积的各类病因病理机制，系统综述其相应的治疗新进展，以期为临床实践提供理论依据和方向参考。

### 1 病理机制与分类

近年来，随着分子遗传学技术的飞速发展，我们对胆汁酸代谢、胆管发育及肝细胞转运系统关键环节的理解日益深入，使得从分子机制层面对胆汁淤积进行重新分类成为可能。其主要类别、分子机制与临床特征概括如表 1 所示。

表 1 婴幼儿胆汁淤积的主要病因分类、分子机制及临床特征

分类	代表疾病/基因	核心分子机制	关键临床特征
肝细胞转运缺陷	PFIC1 (ATP8B1) <sup>[3]</sup>	磷脂翻转酶功能障碍，影响膜稳定性及 FXR 信号通路	胆汁淤积，顽固性瘙痒，生长障碍
	PFIC2 (ABCB11) <sup>[4]</sup>	胆盐输出泵(BSEP)功能丧失，导致胆汁酸在肝细胞内蓄积，产生细胞毒性，引发胆汁淤积和进行性肝损伤。	早期严重胆汁淤积，黄疸、瘙痒、肝功能异常
	PFIC3 (ABCB4) <sup>[5]</sup>	磷脂转运蛋白(MDR3)缺陷，胆汁无保护性磷脂，毒性胆盐损伤胆管	早期出现持续性胆汁淤积，迅速进展为肝硬化和肝功能衰竭
	TJP2 缺陷 (TJP2) <sup>[6]</sup>	紧密连接结构破坏，影响肝细胞间屏障功能，可能引发胆汁成分异常渗漏。	早发性、低GGT型慢性胆汁淤积
	FXR 缺陷 (NR1H4) <sup>[7]</sup>	FXR 功能丧失，抑制其下游靶基因（如 BSEP）转录，胆汁酸输出障碍	新生儿期严重胆汁淤积，GGT 正常或轻度升高，早期出现维生素 K 非依赖性凝血障碍，快速进展为肝衰竭
	胆管发育/功能异常	Alagille 综合征 (JAG1/NOTCH2) <sup>[8]</sup>	Notch 信号通路缺陷，导致肝内胆管发育不全（胆管缺乏）
DCDC2 缺陷 <sup>[9]</sup>		编码微管相关蛋白，参与胆管上皮细胞初	新生儿期起病的黄疸、瘙痒、

		级纤毛的结构与功能。突变导致蛋白缺失和纤毛结构异常，引发胆管发育障碍和胆汁淤积	肝脾肿大、GGT 升高
	NISCH 综合征 (CLDN1) <sup>[10]</sup>	Claudin-1 缺失，破坏肝细胞和胆管细胞紧密连接屏障，增加细胞旁通透性，引起胆汁渗漏和胆管损伤	新生儿期胆汁淤积、鱼鳞病、毛发稀少、牙齿异常，伴硬化性胆管炎表现
胆汁酸合成障碍 (BASDs)	3 $\beta$ -羟基-C27-类固醇氧化还原酶缺乏症(HSD3B7) <sup>[11]</sup>	酶缺陷导致胆汁酸合成途径受阻，正常胆汁酸生成减少，异常中间代谢产物积聚并具有肝毒性，诱发胆汁淤积和肝损伤	新生儿胆汁淤积、脂肪溶性维生素缺乏、肝肿大，可进展为肝纤维化
其他代谢性疾病	Citrin 缺乏 (SLC25A13) <sup>[11]</sup>	Citrin 蛋白缺失导致天冬氨酸供给不足，引起尿素循环障碍和肝细胞脂肪变性，影响胆汁分泌	新生儿期持续黄疸，肝大、肝功能异常，胆汁淤积
	$\alpha$ -1 抗胰蛋白酶缺乏症 (SERPINA1) <sup>[12]</sup>	Z 型突变导致 $\alpha$ -1 抗胰蛋白酶在内质网中错误折叠并形成聚合物，诱导炎症反应和肝细胞损伤	新生儿肝炎伴胆汁淤积，部分患儿进展为肝硬化
	囊性纤维化肝病 (CFTR) <sup>[13]</sup>	CFTR 蛋白功能缺陷致胆汁浓稠，胆栓形成，引发胆管炎症和纤维化	新生儿胆汁淤积、局灶性胆汁性肝硬化、非肝硬化性门脉高压
结构异常/其他	胆道闭锁 <sup>[14]</sup>	遗传易感性（如纤毛基因突变）、氧化应激与缺氧、免疫失调（包括自身免疫与自身炎症反应）、细胞外基质(ECM)调节异常	新生儿阻塞性黄疸，胆汁淤积，肝外胆管进行性炎症与纤维化闭塞
	先天性梅毒 (Congenital Syphilis, CS) <sup>[15]</sup>	梅毒螺旋体引起多系统炎症反应，导致胎粪黏稠、肠道动力障碍和胆汁淤积	早产儿出现胎粪梗阻、持续性胆汁淤积性黄疸、肝酶升高、出血倾向等
	Wolman 病 (LIPA) <sup>[16]</sup>	溶酶体酸性脂肪酶缺乏，导致甘油三酯和胆固醇酯在肝脏等组织沉积，引发细胞损伤	婴儿期严重生长发育迟缓肝脾肿大、肾上腺钙化、胆汁淤积

此种基于机制的分类体系不仅极大地统一和简化了临床诊断思路，重要的是，它为发展针对不同环节的靶向干预

策略提供了清晰可验证的分子靶点，推动了该领域治疗策略从单纯对症支持向病因精准干预的转变。

## 2 基于病理机制的治疗进展

随着对婴幼儿胆汁淤积病因及病理生理机制的深入理解，针对不同机制环节的靶向治疗策略不断涌现，显著改善了部分患儿的预后。以下将根据不同机制分类，系统梳理当前的治疗进展。

### 2.1 针对肝细胞转运缺陷的靶向治疗

此类别主要包括进行性家族性肝内胆淤积症 (PFIC) 的几种亚型，治疗核心在于恢复胆汁酸排泄或阻断其肠肝循环。

PFIC1 (ATP8B1)：部分胆道外转流术 (PEBD) 可使部分患儿获益，术后瘙痒缓解率可达 70% 以上，5 年自体肝存活率约为 73%。此外，IBAT 抑制剂如马拉利昔巴特 (maralixibat) 在 PFIC1 患者中也显示瘙痒改善，扩展了药物选择<sup>[17]</sup>。

PFIC2 (ABCB11)：治疗靶点是阻断胆汁酸的肠肝循环。IBAT 抑制剂奥德昔巴特 (odevixibat) 在 III 期随机对照试验 (PEDFIC-1) 显示，可显著降低 PFIC2 患儿的血清胆汁酸水平并改善瘙痒<sup>[4]</sup>。对于药物反应不佳的患儿，部分胆道外转流术对部分患儿依然显示出良好的疗效。需注意，ABCB11 截断型突变患者肝移植后抗 BSEP 抗体介导的移植物功能障碍风险增高，需强化术后监测。

PFIC3 (ABCB4)：治疗方法旨在增加胆汁磷脂含量，保护胆管上皮。熊去氧胆酸 (UDCA) 为一线治疗方案，但是对晚期纤维化效果有限。FXR 激动剂奥贝胆酸 (OCA) 和通过脂质纳米颗粒递送 ABCB4-mRNA 的疗法在临床前模型中展现出逆转胆管损伤的潜力<sup>[5]</sup>。

TJP2 缺陷与 FXR 缺陷：目前尚无特异性治疗，主要以 UDCA 和支持治疗为主，终末期需肝移植<sup>[6-7]</sup>。

### 2.2 胆管发育异常的治疗策略

此类疾病的核心是胆管发育不全或功能障碍。

Alagille 综合征 (ALGS)：治疗目标为缓解瘙痒和改善营养，肝移植是终末期治疗手段。药物治疗方面，IBAT 抑制剂 (如奥德昔巴特、马拉利昔巴特) 已被证实能显著改善患儿的瘙痒、血清胆汁酸水平及生长参数<sup>[18]</sup>。

纤毛功能障碍 (如 NSC, DCDC2/MYO5B 相关疾病)：目前尚无特异性治疗，主要依赖 UDCA 及支持治疗。一项基础研究显示，Hedgehog 通路小分子抑制剂 LDE225 在胆管结扎小鼠模型中显示出潜力<sup>[9]</sup>。由于纤毛功能在胆管修复中的作用，未来或可考虑靶向纤毛信号通路的干预策略。

### 2.3 针对胆汁酸合成障碍与代谢缺陷的干预

胆汁酸合成障碍 (BASDs)：核心策略是口服初级胆汁酸 (如胆酸) 进行替代治疗，以纠正胆汁酸谱、改善胆汁流

并抑制毒性中间产物生成<sup>[11]</sup>。

Citrin 缺陷 (NICCD)：饮食干预为一线治疗，采用无乳糖、高 MCT 配方奶可迅速纠正代谢紊乱 (高血氨、氨基酸异常)，大多数患儿在 1 岁内症状自然缓解<sup>[1]</sup>。

$\alpha$ -1 抗胰蛋白酶缺乏症与囊性纤维化相关肝病 (CFLD)：现阶段尚无针对该突变的特异性疗法，临床以熊去氧胆酸 (UDCA)、抗氧化剂及综合支持治疗为主<sup>[12]</sup>；CFTR 调节剂 (如依伐卡托) 可能改善胆汁流体力学，但肝病终点证据仍需积累<sup>[13]</sup>。终末期需考虑肝移植。

### 2.4 抗炎与抗纤维化治疗

慢性炎症与纤维化是胆汁淤积共同终点，也是重要的治疗靶点。

靶向药物：FXR 激动剂、CSF-1R 抑制剂等靶向炎症通路的药物正在研究中。N-乙酰半胱氨酸 (NAC) 作为 GSH 前体，在儿童肝病中显示出抗氧化与抗纤维化潜力。针对 TGF- $\beta$ 、LOXL2、YAP/TAZ 等信号通路的抑制剂在动物模型中可减缓肝纤维化进展。

细胞与基因治疗：基因治疗领域进展显著，包括 CRISPR/Prime 编辑技术在患者类器官中修复致病基因、腺相关病毒 (AAV) 载体在动物模型中恢复基因功能<sup>[2]</sup>，以及合成 mRNA 技术通过脂质纳米颗粒递送治疗性 mRNA<sup>[5]</sup>。这些策略有望实现从“对症治疗”向“病因治愈”的转变。

微生物组调节：肠道菌群通过 FXR-FGF15/19 通路调控胆汁酸合成与炎症反应，成为潜在干预靶点<sup>[20]</sup>。益生菌如鼠李糖乳杆菌 GG 株可改善肠道屏障功能，减轻肝损伤。针对胆汁酸-微生物组-肝脏的精准调控及其转化应用或将成为未来研究热点。

中西医结合：中药复方及活性成分为解决炎症-纤维化多重靶点提供了独特思路。例如，临床观察显示，部分中药复方联合 UDCA 治疗可改善胆汁淤积相关肝损伤指标。茵陈色原酮、金丝桃苷则激活 Nrf2/HO-1 通路，降低 TNF- $\alpha$ /IL-6 水平，减轻氧化应激与膜脂过氧化，发挥保肝利胆作用<sup>[21]</sup>。

## 3 讨论与展望

婴幼儿胆汁淤积症的治疗前景正从诊断困难、药物匮乏的困境中，迈向一个早期干预、精准治疗和多方协作的新阶段。本文系统梳理了基于不同分子机制的治疗进展，显示出靶向干预在改善临床症状、延缓疾病进展乃至实现病因治愈方面的巨大潜力。然而，当前临床实践仍面临诸多挑战，未来需在以下几个方面实现突破：

首先，精准诊断体系亟需标准化与推广。尽管全外显子测序 (WES) 等分子诊断技术已显著提高了病因识别率，但在变异解读、表型关联及临床转化方面仍存在瓶颈，尤其是意义未明变异 (VUS) 的比例较高，缺乏统一的功能验证标

准,限制了基因诊断的临床指导性。未来应建立国家级多中心协作平台,系统开展高频变异的功能研究,推动中国儿童胆汁淤积变异解读标准的制定与更新。同时,应推动新生儿筛查技术的标准化应用,结合干血斑检测与高通量靶向捕获技术,实现高危患儿的早期识别。

其次,需要探索多靶点联合治疗策略的协同效应。例如,IBAT抑制剂通过阻断胆汁酸肠肝循环降低肝内毒性负荷,而FXR激动剂则通过调控胆汁酸代谢通路增强肝细胞保护功能,两者联用可能在降低胆汁酸水平、缓解瘙痒及延缓肝纤维化方面产生协同作用。未来应开展以儿童为对象的随机对照试验,建立儿童特异性疗效评估体系。

最后,治疗时机的精准把握成为影响疗效的关键因素。越来越多的研究证据表明,早期干预可显著改善远期预后。然而,目前大多数治疗研究仍聚焦于临床症状出现后的干预。未来应推动建立以分子诊断为入口的症状前干预研究体系,结合多组学动态监测,评估早期干预对肝纤维化进展及生存质量的影响,真正实现“未病先防”的精准医学目标。

基于此,未来应当继续致力于:①利用多组学整合与系统生物学分析,深入解析疾病异质性,识别新型治疗靶点;②推动基因编辑、细胞治疗、合成mRNA等前沿技术的临床转化研究;③用现代药理学方法阐释中药活性成分及复方的多靶点调控机制,重点研究其与西药联用的协同效应,为构建中西医结合的整合疗法提供高级别循证证据。

综上所述,通过深入理解疾病机制、开发靶向治疗策略、优化治疗时机和探索新型治疗模式,我们有望为每位患儿提供更加个体化、更加有效的治疗方案,最终实现从疾病治疗到健康恢复的转变。

#### [参考文献]

[1]Zou Y, Dai Y, Liu L, et al. Neonatal intrahepatic cholestasis caused by citrin deficiency: clinical features, genetic characteristics, and treatment outcomes [J]. BMC gastroenterology, 2025, 25(1): 519.

[2]Weber N D, Odriozola L, Ros-Gañán I, et al. Rescue of infant progressive familial intrahepatic cholestasis type 3 mice by repeated dosing of AAV gene therapy [J]. JHEP reports : innovation in hepatology, 2023, 5(5): 100713.

[3]Squires J E, Celik N, Morris A, et al. Clinical Variability After Partial External Biliary Diversion in Familial Intrahepatic Cholestasis 1 Deficiency [J]. Journal of pediatric gastroenterology and nutrition, 2017, 64(3): 425-30.

[4]Bell E L, Truong J K, Jo Y, et al. An ABCB11 variant registry and novel knockin mouse model of PFIC2 based on

the clinically relevant ABCB11 E297G variant [J]. J Lipid Res, 2025, 66(7): 100840.

[5]Wei G, Cao J, Huang P, et al. Synthetic human ABCB4 mRNA therapy rescues severe liver disease phenotype in a BALB/c.Abc4(-/-) mouse model of PFIC3 [J]. Journal of hepatology, 2021, 74(6): 1416-28.

[6]Sambrotta M, Strautnieks S, Papouli E, et al. Mutations in TJP2 cause progressive cholestatic liver disease [J]. Nature genetics, 2014, 46(4): 326-8.

[7]Gomez-Ospina N, Potter C J, Xiao R, et al. Mutations in the nuclear bile acid receptor FXR cause progressive familial intrahepatic cholestasis [J]. Nature Communications, 2016, 7: 10713.

[8]Kohut T J, Gilbert M A, Loomes K M. Alagille Syndrome: A Focused Review on Clinical Features, Genetics, and Treatment [J]. Seminars in liver disease, 2021, 41(4): 525-37.

[9]Grammatikopoulos T, Sambrotta M, Strautnieks S, et al. Mutations in DCDC2 (doublecortin domain containing protein 2) in neonatal sclerosing cholangitis [J]. Journal of hepatology, 2016, 65(6): 1179-87.

[10]Grosse B, Cassio D, Yousef N, et al. Claudin-1 involved in neonatal ichthyosis sclerosing cholangitis syndrome regulates hepatic paracellular permeability [J]. Hepatology (Baltimore, Md), 2012, 55(4): 1249-59.

[11]Heubi J E, Setchell K D R, Bove K E. Inborn Errors of Bile Acid Metabolism [J]. Clinics in liver disease, 2018, 22(4): 671-87.

[12]Lomas D A, Hurst J R, Gooptu B. Update on alpha-1 antitrypsin deficiency: New therapies [J]. Journal of hepatology, 2016, 65(2): 413-24.

[13]Kamal N, Surana P, Koh C. Liver disease in patients with cystic fibrosis [J]. Current opinion in gastroenterology, 2018, 34(3): 146-51.

[14]Tam P K H, Wells R G, Tang C S M, et al. Biliary atresia [J]. Nature reviews Disease primers, 2024, 10(1): 47.

[15]Lee H S, Lee J I, Jeon J. Congenital syphilis unusually presenting with prematurity-related severe neonatal morbidities including meconium obstruction: A case report and review of the literature [J]. Medicine, 2020, 99(40): e22321.

[16]Menon J, Shanmugam N, Srinivas S, et al. Wolman's Disease: A Rare Cause of Infantile Cholestasis and Cirrhosis

[J]. Journal of pediatric genetics, 2022, 11(2): 132-4.

[17]Loomes K M, Squires R H, Kelly D, et al. Maralixibat for the treatment of PFIC: Long-term, IBAT inhibition in an open-label, Phase 2 study [J]. Hepatology communications, 2022, 6(9): 2379-90.

[18]Sokol R J, Gonzalez E M, Kamath B M, et al. Predictors of 6-year event-free survival in Alagille syndrome patients treated with maralixibat, an ileal bile acid transporter inhibitor [J]. Hepatology (Baltimore, Md), 2023, 78(6): 1698-710.

[19]Mohamad Zaki N H, Shiota J, Calder A N, et al. C-X-C motif chemokine ligand 1 induced by Hedgehog signaling promotes mouse extrahepatic bile duct repair after acute injury [J]. Hepatology (Baltimore, Md), 2022, 76(4): 936-50.

[20]Yu L, Liu Y, Wang S, et al. Cholestasis: exploring the triangular relationship of gut microbiota-bile acid-cholestasis and the potential probiotic strategies [J]. Gut microbes, 2023, 15(1): 2181930.

[21]闫雅婕, 王亚亚, 梁轩, 等. 茵陈化学成分、药理作用及在肝胆疾病中的临床应用研究进展 [J]. 中华中医药学刊, 2024, 42(11): 237-48.

#### 作者简介：

向义（1984-），男，土家族，湖北恩施人，副主任医师，研究方向为婴幼儿肝胆疾病。

#### 基金项目：

广东省医学科学技术研究基金项目（项目编号：B2023223）。