

儿童遗传性胆汁淤积性肝病的机制研究及治疗进展

陈 祎^{1,2,3,4}, 周玉娇^{1,2,3,4}, 张祯祯^{1,2,3,4*}

¹重庆医科大学附属儿童医院感染科, 重庆

²儿童少年健康与疾病国家临床研究中心, 重庆

³儿童发育疾病研究教育部重点实验室, 重庆

⁴儿童感染与免疫罕见病重庆市重点实验室, 重庆

收稿日期: 2026年3月8日; 录用日期: 2026年4月2日; 发布日期: 2026年4月9日

摘 要

遗传性胆汁淤积性肝病是儿童肝病的重要致病因素之一。伴随基因检测技术的迅猛发展, 大量致病基因被陆续鉴定, 该疾病的基因谱系与临床表型谱均得到显著扩展。研究表明, 除了胆汁酸合成代谢通路与胆管发育相关基因突变外, 细胞紧密连接、纤毛相关基因的突变也被证实参与遗传性胆汁淤积性肝病发生。随着分子医学领域的进展, 包括靶向治疗、基因干预等新型治疗策略为该病的临床管理提供了新的方向。本文系统综述了儿童遗传性胆汁淤积性肝病分子机制与治疗策略的最新研究进展。

关键词

遗传性胆汁淤积性肝病, 儿童, 分子机制, 靶向治疗, 基因治疗

Advances in Mechanism Research and Treatment of Congenital Cholestatic Liver Disease

Yi Chen^{1,2,3,4}, Yujiao Zhou^{1,2,3,4}, Zhenzhen Zhang^{1,2,3,4*}

¹Department of Infectious Diseases, Children's Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing

²National Clinical Research Center for Children and Adolescents' Health and Diseases, Chongqing

³Ministry of Education Key Laboratory of Child Development and Disorders, Chongqing

⁴Chongqing Key Laboratory of Child Rare Diseases in Infection and Immunity, Chongqing

*通讯作者。

文章引用: 陈祎, 周玉娇, 张祯祯. 儿童遗传性胆汁淤积性肝病的机制研究及治疗进展[J]. 临床医学进展, 2026, 16(4): 1891-1897. DOI: 10.12677/acm.2026.1641430

Abstract

Congenital cholestatic liver disease is a significant etiological factor in pediatric liver diseases. With the rapid advancement of gene detection technologies, a multitude of pathogenic genes have been identified, leading to a substantial expansion in both genetic spectrum and clinical phenotypic spectrum. Studies have shown that, in addition to mutations in genes associated with bile acid synthesis and metabolism pathways and biliary tract development, mutations in genes related to cellular tight junctions and cilia also lead to congenital cholestatic liver diseases. And with the development of molecular medicine, novel treatments such as targeted therapy and genetic intervention have provided new directions for clinical management. This article systematically reviews the latest research advances in the molecular mechanisms and treatment strategies of genetic cholestatic liver diseases in children.

Keywords

Congenital Cholestatic Liver Disease, Children, Molecular Mechanism, Targeted Therapy, Gene Therapy

Copyright © 2026 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

胆汁淤积性肝病(Cholestatic Liver Disease)是一类因肝内外各种原因所致的以胆汁合成、分泌、排泄功能障碍为主要特征的肝脏疾病[1]。胆汁淤积性肝病的病因多样,在儿童胆汁淤积性肝病患者中,遗传代谢性病者约占总人数的20%~25% [2],且患病率呈逐年递增趋势。由于遗传性胆汁淤积性肝病(Congenital Cholestatic Liver Disease, CCLD)的临床表现多样,诊断依赖基因检测,导致临床诊断困难,多数患者诊断时已处于疾病终末期,治疗手段有限,致死率及致残率高,严重危害儿童健康。高通量测序等分子检测技术的普及推广不仅极大推动了CCLD的诊断,也深入解析了其分子机制,从而进一步丰富了对本病认知,为靶向治疗、基因编辑等新型治疗策略的应用奠定了基础。本文系统综述该疾病的临床特征、发病机制及治疗进展,旨在全面提升临床医生对本病的认识,促进早期识别、准确诊断和及时干预。

2. 遗传性胆汁淤积性肝病的临床特征

CCLD 临床表现多样,主要包括黄疸、胆红素和(或)胆汁酸升高,同时还可出现转氨酶升高、肝衰竭、肝肿大、肝硬化以及肝外器官系统受累等表现,血清谷氨酰转氨酶(GGT)水平常作为识别遗传性胆汁淤积的线索:正常或低 GGT 水平的胆汁淤积通常被认为与单基因突变导致的胆汁酸合成障碍、胆汁酸转运障碍相关;高 GGT 水平的胆汁淤积原因更为复杂,基因缺陷引起的高 GGT 型胆汁淤积常与胆管发育异常、胆管排泄障碍等相关[1]。由此可见,遗传性胆汁淤积患儿临床表现的异质性与发病机制密切相关,机制研究的深入能帮助医生早期识别并诊断疾病。

3. 遗传性胆汁淤积性肝病发病机制的研究进展

生理状态下, 肝脏合成胆汁酸后, 通过胆盐输出泵(BSEP)将胆盐及其他溶质转运分泌至毛细胆管中, 经过肝内外胆管及胆囊排泄进入肠道以协助脂肪消化。在肠道中, 约 95%的胆汁酸在肠上皮细胞被重吸收进入门静脉系统再次进入肝脏完成肠肝循环, 剩余部分胆汁酸则通过粪便或尿液排出体外。当基因突变导致参与胆汁酸合成、转运、排泄等代谢过程或参与胆汁酸稳态调控的蛋白功能障碍, 高浓度胆汁酸在肝细胞或血液中聚集, 引起胆汁淤积。

3.1. 胆汁酸合成障碍

肝细胞通过一系列酶促反应合成胆汁酸, 包括固醇核修饰、侧链的氧化修饰以及酰化反应。当编码这些反应的关键酶的基因发生突变时, 胆汁酸的合成途径受阻, 导致两种主要胆汁酸(胆酸和去氧胆酸)无法正常形成, 而毒性中间产物积聚, 扰乱了正常的胆汁酸循环, 引起胆汁淤积。临床上可将胆汁酸合成障碍根据酶的功能将其分为三类: 第一类为固醇核修饰缺陷如 AKR1D1 基因编码的 $\Delta 4$ -3-氧固醇 5 β -还原酶缺陷、HSD3B7 基因编码的 3 β -羟固醇- $\Delta 5$ -C27 类固醇脱氢酶/异构酶缺陷、CYP7B1 基因编码的氧固醇 7 α -羟化酶缺陷, 第二类固醇核正常而侧链氧化不全如 CYP27B1 基因编码的脑腱黄瘤病、AMACR 基因编码的 α -甲基辅酶 A 消旋酶缺陷, 第三类为酰化障碍疾病如 SLC27A5 基因编码的胆汁酸-CoA 连接酶缺陷、BAAT 基因编码的胆汁酸 CoA 氨基酸 N-酰基转移酶缺陷[3]。

3.2. 胆汁酸排泄异常

3.2.1. 膜转运蛋白表达或定位异常

肝细胞膜上的转运蛋白主要分为两类: 外排型和吸收型, 前者包括胆盐输出泵(BSEP)、多药耐药相关蛋白 2 (MRP2)和有机溶质转运体 α/β (OCT α/β)等, 后者则主要是钠牛磺胆酸共转运多肽(NTCP)、有机阴离子转运体(OATP)等[4]。当编码这些关键转运蛋白的基因发生致病性突变, 导致其功能丧失时, 会引发严重的胆汁排泄障碍, 引起不同程度的肝内胆汁淤积、黄疸及进行性肝损伤。

另有一类核心功能在于介导磷脂跨膜转运的关键转运蛋白, 如 ABCB4 基因编码的多药耐药蛋白 3 (MDR3)、ATP8B1 基因编码的 FIC1 蛋白。它们通过将磷脂排入胆汁, 与胆汁酸结合, 有效降低了具有细胞毒性的游离胆汁酸盐的浓度。这些基因不仅是胆汁形成的必要步骤, 更是一种重要的细胞解毒机制, 对维持胆道系统稳态和防止胆汁淤积性肝损伤至关重要[5]。还有研究发现肌球蛋白 5B (MYO5B)、液泡蛋白分选蛋白 33B (VPS33B)基因发生突变, 可能通过改变细胞膜上 BSEP、MDR3 等转运蛋白的定位, 干扰胆汁酸排泄, 从而造成胆汁淤积[6] [7]。当前研究报道的与胆汁淤积相关的膜转运蛋白缺陷相关致病基因总结如表 1 所示。

Table 1. Gene associated with membrane transporter defects

表 1. 膜转运蛋白缺陷相关致病基因

	基因/蛋白	功能	功能
影响胆汁酸外排	ABCB11/BSEP	将胆汁酸由肝细胞转至胆管	进行性家族性肝内胆汁淤积症(PFIC) 2 型
	ABCC2/MRP2	将结合胆红素转运至胆管	Dubin-Johnson 综合征
	SLC51A/OCT α	将肝细胞内胆汁酸排泄到血液	家族性肝内胆汁淤积
	SLC51B/OCT β	将肝细胞内胆汁酸排泄到血液	原发性胆汁酸吸收不良
影响胆汁酸重吸收	SLC10A1/NCTP	促进肝细胞选择性摄取胆汁酸	NTCP 缺陷病

续表

影响胆汁成分转运	ABCB4/MDR3	将磷脂酰胆碱从肝细胞膜双分子层的内侧转运至外侧	PFIC3
	ATP8B1/FIC1	将磷脂从肝细胞膜双分子层外侧转运至内侧	PFIC1
影响胆汁酸转运蛋白定位	MYO5B/MYO5B	调节肝细胞极性, 协助转运蛋白向肝细胞胆管膜运输	PFIC10
	VPS33B/VPS33B	参与细胞内蛋白运输和膜融合过程	关节挛缩 - 肾功能不全 - 胆汁淤积综合征、PFIC12

3.2.2. 紧密连接结构受损

在生理状况下, 肝细胞之间通过紧密连接结构防止胆汁反流入肝血窦及细胞间隙。TJP2 基因编码的紧密连接蛋白(Zonula Occludin-2, ZO-2)通过连接跨膜连接蛋白(Claudin)与细胞骨架, 参与紧密连接形成。TJP2 基因突变时, Claudin-1 蛋白无法正确定位, 紧密连接结构受损, 胆汁酸在血液及肝脏中蓄积诱发肝脏损伤[8]。此外在细胞模型中还发现, TJP2 突变还会引起细胞极性的改变, 导致转运蛋白在肝细胞中分布异常, 进一步加重胆汁淤积发生[9]。USP53 基因编码的蛋白与 ZO-2 共定位并共同发挥作用, 因此 USP53 缺陷时会发生类似 TJP2 缺陷病的病理生理改变[10]。

3.2.3. 胆管发育异常

胆道系统的形态发生和功能成熟过程受多个蛋白通路的调控, 其中NOTCH通路起到了重要的作用。Alagille 综合征(ALGS)是一种组成 NOTCH 通路的配体 JAG1、受体 NOTCH 基因突变引起的可累及多器官的常染色体显性遗传病。NOTCH 通路缺陷, 导致肝内胆管减少或缺乏胆汁无法正常排出, 从而引起胆汁淤积[11]。

3.2.4. 胆管功能障碍

随着对胆管上皮细胞研究的深入, 研究者发现胆管上皮细胞的原纤毛结构能够感知胆汁的流量、成分和渗透压的变化, 以调节胆管细胞增殖和胆汁分泌[12]。在常染色体隐性多囊肾病(ARPKD)、Joubert 综合征等纤毛病中均报道有胆汁淤积的表型[13]。且证据表明, 含双肾上腺皮质激素受体蛋白 2 (DCDC2)、含锌指 FYVE 结构域蛋白 19 (ZFYVE19)纤毛相关基因突变后, 可通过引起胆管细胞上的原发性纤毛发生功能障碍, 导致细胞的感知和信号传导能力受损, 胆管细胞反应性增生, 胆汁酸分泌调控的负反馈回路受阻, 使得胆管扩张或囊肿、胆汁酸淤滞, 最终导致胆管性肝损伤[14] [15]。

除纤毛相关基因外, 囊性纤维化跨膜电导调节因子(CFTR)基因突变也被证实与肝内胆管淤积有关。CFTR 是一种氯离子和碳酸氢盐离子通道, 特异性表达于胆管上皮细胞膜, 其功能缺陷可导致胆管上皮细胞水和碳酸氢根跨膜转运受阻, 影响胆汁的 pH 和黏稠度, 致使胆汁偏酸、黏稠度增高及流动性下降, 最终导致胆汁淤积和胆栓形成[16]。

3.3. 胆汁酸代谢调控异常

NR1H4 基因编码的法尼醇 X 受体(FXR)是肝细胞中调控胆汁酸代谢的核心转录因子, 当体内胆汁酸水平升高时, FXR 被激活, 并通过直接调控一系列转运体(如 BSEP/ABCB11)和代谢酶(如 CYP7A1)的基因表达, 来精密控制胆汁酸的合成、摄取、分泌与解毒等代谢过程, 从而在整体上维持胆汁酸的平衡, 防止其毒性积累对肝脏的损伤[17]。当 NR1H4 基因突变时, FXR 功能受损, 其对胆汁酸代谢的调控能力会下降, 导致有毒胆汁酸在肝细胞内积聚, 从而引发一系列肝损伤导致 PFIC5 的发生。

3.4. 代谢障碍引起的胆汁淤积

肝脏作为体内物质代谢的中心器官, 根据受影响的代谢底物和细胞器功能不同, 病因可大致分为糖代谢异常、脂肪酸氧化障碍、氨基酸代谢异常、胆红素代谢异常、尿素循环障碍、溶酶体贮积症和线粒体肝病等[18], 其导致 CCLD 的机制主要包括以下几方面: 1) 代谢中间产物蓄积直接损伤肝细胞; 2) 肝细胞能量不足, 导致胆汁酸分泌等能量依赖性过程受阻; 3) 合成蛋白结构异常导致无法正常排出等[19]。临床常见的疾病包括: citrin 蛋白缺乏引起的新生儿肝内胆汁淤积症(NICCD)、线粒体肝病、黏多糖贮积病、尼曼匹克病、 $\alpha 1$ 抗胰蛋白酶缺乏症、1 型酪氨酸血症、遗传性果糖不耐受症等。

4. 遗传性胆汁淤积性肝病的治疗进展

大多数 CCLD 仍缺乏有效的病因治疗, 以对症治疗为主, 部分 CCLD 可以通过肝移植得到缓解。随着对胆汁淤积致病基因突变分子机制研究的不断深入, 一些靶向药物逐渐被应用于遗传性胆汁淤积患者的治疗, 并显示出较好前景, 有望为患者提供更多的治疗选择[20]。

4.1. 靶向胆汁酸合成与代谢关键蛋白的小分子药物

靶向小分子药物通过减少肠道重吸收、抑制胆汁酸合成或增加转运蛋白活性等机制, 降低肝内胆汁浓度, 从而减轻肝细胞损伤, 延缓疾病进展。

顶膜钠离子依赖性胆汁酸转运体(ASBT)抑制剂是目前已被批准的可用于改善 ALGS、PFIC 患儿胆汁淤积性瘙痒症状的药物。ASBT 是胆汁酸肠肝循环中重要的转运蛋白, 靶向抑制 ASBT 可减少肠道对胆汁酸的重吸收, 增强胆汁酸肠道排泄, 从而降低循环中胆汁酸浓度, 缓解胆汁淤积带来的瘙痒症状[21]。目前, ASBT 抑制剂的潜在治疗价值是否具有普遍性, 即其对各类胆汁淤积的远期疗效及其对异质性患者预后的影响, 仍是当前研究的前沿领域, 其答案很大程度上取决于对相关疾病病理生理机制的更深层次解析。

4-苯基丁酸(4-PB)是一种分子伴侣, 可通过稳定错义突变导致的蛋白错误折叠以达到挽救蛋白功能的目的。Gonzales 等发现用 4-PB 治疗 PFIC2 患者可改善其血清胆汁酸浓度[22]。Delaunay 及其团队报道囊性纤维化跨膜传导调节剂 ivacaftor 能够挽救 ABCB4 基因错义突变引起的 MDR3 功能障碍[23]。Mareux 等通过验证也发现 ivacaftor 能够挽救 ABCB11 错义突变引起的 BSEP 功能障碍[24]。这些发现论证了蛋白功能校正剂在遗传性胆汁淤积性疾病中的跨基因治疗潜力, 为开发靶向于蛋白折叠与成熟过程的精准疗法奠定了基础。

此外, 还有研究发现, FXR 激动剂、过氧化物酶体增殖物激活受体(PPAR)类似物, 以及成纤维细胞生长因子 19 (FGF19)类似物, 可通过抑制 CYP7A1 基因表达, 减少胆汁酸合成, 从而减轻胆汁淤积。FXR 激动剂奥贝胆酸、PPAR 激动剂贝特类药物现已成为原发性胆汁性胆管炎(Primary Biliary Cholangitis, PBC)的二线治疗药物。FGF19 类似物 NGM282、选择性 PPAR 激动剂 Seladelpar、Elafibranor 以及非甾体类 FXR 激动剂 Cilofexor 等药物也已相继进入 PBC 相关的临床试验[25]。然而, 上述药物的疗效尚未在遗传性胆汁淤积性肝病中得到前瞻性研究的证实。其在相关患者群体中的有效性与安全性, 是未来实现临床转化前必须通过严格实验验证的核心问题, 这也构成了一个极具前景的新兴研究方向。

4.2. 基因治疗

基因编辑与载体工程学的进步正推动基因治疗成为单基因遗传病的变革性疗法, 并已有方案步入临床转化阶段。如在肝豆状核变性(Wilson Disease, WD)基因治疗领域, 目前已有相关药物进入临床研究阶段(ClinicalTrials.gov:NCT0453737 和 NCT04884815)。尽管目前尚无针对遗传性肝病的基因治疗药物获正式批准, 但临床前及早期临床研究已初步验证其治疗可行性, 展现出显著的应用前景[26] [27]。

5. 展望

尽管遗传性胆汁淤积性肝病的病理生理机制尚未被完全阐明,但随着临床诊疗能力的不断提升,大量新型致病基因被陆续鉴定,其分子通路得以深入解析。基于这些机制研究的突破,靶向治疗、基因治疗等新型干预策略为实现患儿的个体化精准治疗带来了新的曙光。虽然前景广阔,但转化之路仍面临挑战。小分子药物的长期安全性、患儿的异质性以及基因治疗载体的递送效率和靶向性仍是亟待解决的核心问题。未来研究需借助类器官模型、多组学整合分析等工具,深化疾病分型,优化药物设计,推动个体化精准治疗时代的到来。

作者贡献声明

陈祎: 文章撰写; 周玉娇、张祯祯: 撰写指导、论文审阅、经费支持。

致谢

感谢本次论文写作过程中导师和同门的指导和大力支持。

参考文献

- [1] 中华医学会肝病学会. 胆汁淤积性肝病管理指南(2021) [J]. 临床肝胆病杂志, 2022, 38(1): 62-69.
- [2] Fawaz, R., Baumann, U., Ekong, U., Fischler, B., Hadzic, N., Mack, C.L., *et al.* (2017) Guideline for the Evaluation of Cholestatic Jaundice in Infants: Joint Recommendations of the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition and the European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*, **64**, 154-168. <https://doi.org/10.1097/mpg.0000000000001334>
- [3] Vaz, F.M. and Ferdinandusse, S. (2017) Bile Acid Analysis in Human Disorders of Bile Acid Biosynthesis. *Molecular Aspects of Medicine*, **56**, 10-24. <https://doi.org/10.1016/j.mam.2017.03.003>
- [4] 高晓光, 刘克辛, 孟强. 转运体和代谢酶在胆汁淤积性肝损伤中的作用机制[J]. 药物评价研究, 2017, 40(9): 1210-1215.
- [5] Amirneni, S., Haep, N., Gad, M.A., Soto-Gutierrez, A., Squires, J.E. and Florentino, R.M. (2020) Molecular Overview of Progressive Familial Intrahepatic Cholestasis. *World Journal of Gastroenterology*, **26**, 7470-7484. <https://doi.org/10.3748/wjg.v26.i47.7470>
- [6] Overeem, A.W., Li, Q., Qiu, Y., Cartón-García, F., Leng, C., Klappe, K., *et al.* (2020) A Molecular Mechanism Underlying Genotype-Specific Intrahepatic Cholestasis Resulting from *MYO5B* Mutations. *Hepatology*, **72**, 213-229. <https://doi.org/10.1002/hep.31002>
- [7] Hanley, J., Dhar, D.K., Mazzacuva, F., Fiadeiro, R., Burden, J.J., Lyne, A., *et al.* (2017) *Vps33b* Is Crucial for Structural and Functional Hepatocyte Polarity. *Journal of Hepatology*, **66**, 1001-1011. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2017.01.001>
- [8] Tang, J., Tan, M., Deng, Y., Tang, H., Shi, H., Li, M., *et al.* (2021) Two Novel Pathogenic Variants of *TJP2* Gene and the Underlying Molecular Mechanisms in Progressive Familial Intrahepatic Cholestasis Type 4 Patients. *Frontiers in Cell and Developmental Biology*, **9**, Article ID: 661599. <https://doi.org/10.3389/fcell.2021.661599>
- [9] Li, C.Z., Ogawa, H., Ng, S.S., Chen, X., Kishimoto, E., Sakabe, K., *et al.* (2022) Human iPSC-Derived Hepatocyte System Models Cholestasis with Tight Junction Protein 2 Deficiency. *JHEP Reports*, **4**, Article 100446. <https://doi.org/10.1016/j.jhepr.2022.100446>
- [10] Ding, J., Chi, H., Qiu, Y., Wang, R., Yang, J., She, H., *et al.* (2025) Loss of Hepatocyte *Usp53* Protects Mice from a Form of Xenobiotic-Induced Liver Injury. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular Basis of Disease*, **1871**, Article 167624. <https://doi.org/10.1016/j.bbadis.2024.167624>
- [11] Mašek, J. and Andersson, E.R. (2024) Jagged-Mediated Development and Disease: Mechanistic Insights and Therapeutic Implications for Alagille Syndrome. *Current Opinion in Cell Biology*, **86**, Article 102302. <https://doi.org/10.1016/j.ceb.2023.102302>
- [12] LaRusso, N.F. and Masyuk, T.V. (2011) The Role of Cilia in the Regulation of Bile Flow. *Digestive Diseases*, **29**, 6-12. <https://doi.org/10.1159/000324121>
- [13] Ren, Z., Mao, X., Wang, S. and Wang, X. (2023) Cilia-Related Diseases. *Journal of Cellular and Molecular Medicine*, **27**, 3974-3979. <https://doi.org/10.1111/jcmm.17990>

- [14] Grammatikopoulos, T., Sambrotta, M., Strautnieks, S., Foskett, P., Knisely, A.S., Wagner, B., *et al.* (2016) Mutations in DCDC2 (Doublecortin Domain Containing Protein 2) in Neonatal Sclerosing Cholangitis. *Journal of Hepatology*, **65**, 1179-1187. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2016.07.017>
- [15] Yang, J., Zhang, Y., Wang, R., Hao, C., Qiu, Y., Chi, H., *et al.* (2024) ZFYVE19 Deficiency: A Ciliopathy Involving Failure of Cell Division, with Cell Death. *Journal of Medical Genetics*, **61**, 750-758. <https://doi.org/10.1136/jmg-2023-109779>
- [16] Fabris, L., Fiorotto, R., Spirli, C., Cadamuro, M., Mariotti, V., Perugorria, M.J., *et al.* (2019) Pathobiology of Inherited Biliary Diseases: A Roadmap to Understand Acquired Liver Diseases. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*, **16**, 497-511. <https://doi.org/10.1038/s41575-019-0156-4>
- [17] Li, Z., Li, Y., Jing-Zhao, Wang, J. and Xie, X. (2024) NR1H4 Disease: Rapidly Progressing Neonatal Intrahepatic Cholestasis and Early Death. *Orphanet Journal of Rare Diseases*, **19**, Article No. 171. <https://doi.org/10.1186/s13023-024-03166-1>
- [18] 姜涛, 李双杰, 欧阳文献, 等. 330例遗传代谢性肝病患儿病因学分析[J]. 临床儿科杂志, 2021, 39(1): 6-8.
- [19] Hassan, S., Anouti, A., Tan, Q.K.G., Wangenstein, K. and Aqul, A. (2025) Liver Transplantation for Pediatric Genetic and Metabolic Disorders. *Liver Transplantation*, **31**, 803-814. <https://doi.org/10.1097/ltv.0000000000000454>
- [20] Mysore, K.R., Cheng, K., Suri, L.A., Fawaz, R., Mavis, A.M., Kogan-Liberman, D., *et al.* (2025) Recent Advances in the Management of Pediatric Cholestatic Liver Diseases. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*, **80**, 549-558. <https://doi.org/10.1002/jpn3.12462>
- [21] Sohail, M.I., Dönmez-Cakil, Y., Szöllösi, D., Stockner, T. and Chiba, P. (2021) The Bile Salt Export Pump: Molecular Structure, Study Models and Small-Molecule Drugs for the Treatment of Inherited BSEP Deficiencies. *International Journal of Molecular Sciences*, **22**, Article 784. <https://doi.org/10.3390/ijms22020784>
- [22] Gonzales, E., Grosse, B., Schuller, B., Davit-Spraul, A., Conti, F., Guettier, C., *et al.* (2015) Targeted Pharmacotherapy in Progressive Familial Intrahepatic Cholestasis Type 2: Evidence for Improvement of Cholestasis with 4-Phenylbutyrate. *Hepatology*, **62**, 558-566. <https://doi.org/10.1002/hep.27767>
- [23] Delaunay, J., Bruneau, A., Hoffmann, B., Durand-Schneider, A., Barbu, V., Jacquemin, E., *et al.* (2017) 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). *Hepatology*, **65**, 560-570. <https://doi.org/10.1002/hep.28929>
- [24] Mareux, E., Lapalus, M., Amzal, R., Almes, M., Aït-Slimane, T., Delaunay, J., *et al.* (2020) Functional Rescue of an ABCB11 Mutant by Ivacaftor: A New Targeted Pharmacotherapy Approach in Bile Salt Export Pump Deficiency. *Liver International*, **40**, 1917-1925. <https://doi.org/10.1111/liv.14518>
- [25] Luo, X. and Lu, L. (2024) Progress in the Management of Patients with Cholestatic Liver Disease: Where Are We and Where Are We Going? *Journal of Clinical and Translational Hepatology*, **12**, 581-588. <https://doi.org/10.14218/jcth.2023.00519>
- [26] Murillo, O., Luqui, D.M., Gazquez, C., Martinez-Espartosa, D., Navarro-Blasco, I., Monreal, J.I., *et al.* (2016) Long-term Metabolic Correction of Wilson's Disease in a Murine Model by Gene Therapy. *Journal of Hepatology*, **64**, 419-426. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2015.09.014>
- [27] Weiss, K.H., Askari, F.K., Czlonkowska, A., Ferenci, P., Bronstein, J.M., Bega, D., *et al.* (2017) Bis-Choline Tetrathiomolybdate in Patients with Wilson's Disease: An Open-Label, Multicentre, Phase 2 Study. *The Lancet Gastroenterology & Hepatology*, **2**, 869-876. [https://doi.org/10.1016/s2468-1253\(17\)30293-5](https://doi.org/10.1016/s2468-1253(17)30293-5)