

阿拉杰里综合征诊疗指南(2025版)

中华人民共和国国家卫生健康委员会

摘要: 为进一步提高罕见病诊疗规范化水平,保障医疗质量安全,中华人民共和国国家卫生健康委员会组织对《第二批罕见病目录》中86个病种分别制定了诊疗指南,于2025年6月正式公开发布,其中包括阿拉杰里综合征、 α 1-抗胰蛋白酶缺乏症、先天性胆道闭锁、原发性胆汁性胆管炎、原发性硬化性胆管炎等5种罕见肝胆疾病。本文介绍了阿拉杰里综合征的病因、流行病学、临床表现、辅助检查、诊断与治疗意见,供临床参考。

关键词: 阿拉杰里综合征; 诊断; 治疗学; 诊疗准则

Guidelines for the diagnosis and treatment of Alagille syndrome (2025 edition)

National Health Commission of the People's Republic of China

Abstract: In order to further standardize the diagnosis and treatment of rare diseases and ensure medical quality and safety, National Health Commission of the People's Republic of China developed the guidelines for the diagnosis and treatment of 86 diseases in the Second List of Rare Diseases, which were officially released in June 2025, including five rare hepatobiliary diseases of Alagille syndrome, α 1-antitrypsin deficiency, congenital biliary atresia, primary biliary cholangitis, and primary sclerosing cholangitis. This article introduces the etiology, epidemiology, clinical manifestations, auxiliary examination, diagnosis, and treatment of Alagille syndrome, in order to provide a reference for clinical practice.

Key words: Alagille Syndrome; Diagnosis; Therapeutics; Practice Guideline

2025年6月,中华人民共和国国家卫生健康委员会发布了《第二批罕见病目录》中86个病种的诊疗指南^[1],旨在进一步提高我国罕见病诊疗规范化水平,本文特摘录其中关于阿拉杰里综合征(Alagille syndrome, ALGS)的相关内容,供临床参考。

1 概述

ALGS是一种常染色体显性多系统受累的遗传病,由Daniel Alagille等于1969年首次报道。该病估计的发病率为1/50 000~1/30 000,无明显性别差异,主要临床特征有慢性胆汁淤积、心脏杂音、蝴蝶椎骨、角膜后胚胎环、特殊面容和肾脏畸形,是合并肝外器官受累的儿童慢性胆汁淤积的最常见原因之一。

2 病因和流行病学

ALGS由高度保守的NOTCH信号通路缺陷导致。NOTCH信号通路调控细胞组织发育、稳态和修复。已知NOTCH信号通路存在5种配体(JAG1、JAG2、DLL1、DLL3和DLL4)和4种受体(NOTCH1、NOTCH2、NOTCH3和NOTCH4)。文献报道94%~96%的ALGS由JAG1基因突变所致,2%~3%由NOTCH2基因突变引起,尚有2%~

4%患者未找到致病突变基因(推测由于检测技术的限制所致)。JAG1和NOTCH2在人体发育的各个阶段及多种组织中均有表达。在人类胚胎的肺动脉、主动脉、心脏远端流出道、后肾、胰腺、神经管、视神经泡及耳泡均可检测到JAG1表达。JAG1表达广泛,其功能缺陷可相应导致多器官出现临床表型。JAG1-NOTCH2信号轴对于正常胆管的形成十分必要,JAG1或NOTCH2基因变异引起的该信号轴功能缺陷可导致胆管异常,所以ALGS患者肝组织活检病理的典型表现是小叶间胆管减少或缺失。

最初估算的全球ALGS的发病率在1/70 000。随着分子诊断的普及,估算的ALGS发病率提高到1/50 000~1/30 000。国内缺乏相关的流行病学数据,截至2021年10月,复旦大学附属儿科医院共诊断223例ALGS病例,是伴有多系统受累的儿童胆汁淤积症最常见遗传性病因。

3 临床表现

ALGS的显性率约98%,但个体的表现度可有很大差别,因此表型有高度变异性。该病可累及多个器官,临床以肝脏、心脏、骨骼、眼睛异常及特殊面容表现最常见。截至目前,多项临床研究显示基因型与表型之间无显著关联。

3.1 肝脏表现 常表现为不同程度的胆汁淤积,导致慢

性胆汁淤积性肝病。黄疸是该病最主要的表现之一,多数在婴儿早期,尤其在新生儿期即可出现高结合胆红素血症,呈阻塞性黄疸表现。大约50%的患者黄疸持续整个婴儿期,部分患儿黄疸可随年龄增长逐渐缓解。瘙痒是ALGS的突出表现。ALGS患者可有严重的高脂血症,以血清中胆固醇升高最明显。严重者可见多发性黄瘤,通常在出生后数年内逐渐增多,随胆汁淤积改善可消失。凝血功能障碍常见,多数注射维生素K₁可纠正。肝脏表型的严重程度是影响ALGS患者预后的主要原因。

3.2 心脏表现 心脏杂音是ALGS患者的常见体征,杂音主要因肺动脉流出道或外周肺动脉的狭窄引起。肺动脉狭窄可单独存在,也可合并法洛四联症、室间隔缺损、房间隔缺损等。

3.3 骨骼表现 ALGS患者可有脊椎异常,主要表现为蝶形椎骨,多见于胸椎。蝶形椎骨通常不表现出临床不适症状。33%~87%的患者可出现特征性的蝶形椎骨。其他骨骼异常包括尺桡骨融合、脊柱片显示椎体中央透亮等。此外,ALGS综合征患者可因缺乏维生素D发生代谢性骨病、骨质疏松症及病理性骨折。

3.4 眼部表现 角膜后胚胎环是凸出中心位的Schwalbe环,常出现在角膜内皮和色素层小梁组织的交界处,是最具有特征性的眼部表现。角膜后胚胎环可见于56%~95%的患者,但是8%~15%的正常人也可出现,所以角膜后胚胎环单独出现诊断价值有限。其他眼部异常包括青光眼、角膜巩膜发育不全、中胚层发育不全、视神经乳头异常等。该病患者的眼部异常很少出现临床症状。

3.5 面部表现 ALGS患者的面部特征为前额突出、眼球深陷伴眼距中度增宽、尖下颌、鞍形鼻并前端肥大等。小婴儿以前额突出多见,随年龄增长,其他各项特征逐渐突出。成年人前额突出不太明显,但下颌突出更明显。其他面部特征还有耳朵大等。

3.6 肾脏表现 ALGS患者可有孤立肾、小型肾、多囊肾等肾发育异常,部分患儿可出现肾小管酸中毒。

3.7 其他表现 ALGS患者可出现血管发育异常,可表现为烟雾病、肾动脉、腹腔动脉、肠系膜上动脉、锁骨下动脉等异常。有研究证实超过30%的ALGS患者头颅MRI提示血管异常,这些患者大多无任何症状。其他的异常有声音尖、音调单一等。

许多患者的父亲或母亲可表现出ALGS的1项或1项以上临床特征,其中以角膜后胚胎环和心脏杂音最为常见,也有表现为婴儿期短暂的胆汁淤积、蝴蝶椎骨等。

4 辅助检查

4.1 常规实验室检查 多数ALGS患者肝功能化验中可见血清胆红素、胆汁酸升高,GGT明显升高,血中转氨

酶水平也不同程度升高,但肝脏合成功能常不受影响。部分患者肝脏表型轻,血清胆红素可在正常范围内,以转氨酶升高为主。凝血功能障碍常见,但多在注射维生素K₁后可纠正。该病患者多伴有严重的高脂血症,尤其以血中胆固醇升高最明显。部分患者尿常规及血气分析可见肾小管酸中毒表现。

4.2 影像学检查 部分腹部超声可见肾脏发育不良、孤立肾等异常。心脏超声可见肺动脉狭窄等畸形。部分患儿行头颅MRI血管成像可见动静脉畸形。

4.3 肝组织病理 肝脏活检病理发现小叶间胆管减少或缺乏曾被认为是ALGS必不可少的特征。近年研究发现,部分患儿在婴儿早期可无小叶间胆管消失或减少,其小叶间胆管消失是在生后逐渐发生的。6月龄前进行肝脏穿刺活检,仅有约60%的患儿有小叶间胆管缺乏;6月龄后进行肝活检,95%的患儿可表现为小叶间胆管缺乏。部分病例可表现为汇管区的减少,部分病例汇管区可有炎症细胞浸润,早期纤维化常不明显。少部分病例在疾病早期可有小胆管的增生,此时与胆道闭锁鉴别非常困难。

5 诊断

临床诊断的确立依赖于综合判断。经典的诊断标准为肝组织活检有肝内小叶间胆管数量减少或缺如,并具有至少包括慢性胆汁淤积、心脏杂音、蝴蝶椎骨、角膜后胚胎环和特殊面容等5个主要临床表现中的3个,并排除其他可能原因。现在肾脏异常也列为主要异常之一。如果肝活检不表现为肝内小叶间胆管数量减少或缺如,或由于某些成年轻症患者并未进行肝活检,修订的诊断标准认为符合4个或以上主要标准也可诊断。如果已知有*JAG1/NOTCH2*基因突变或阳性家族史时,2个主要标准通常即可确诊。

6 鉴别诊断

ALGS患者血清GGT升高明显,因此需要和伴有GGT升高的各种婴儿期胆汁淤积症相鉴别。由于ALGS患者脊椎、眼睛和肾脏异常多无显著的临床表现,特征性面容在婴儿早期也不显著等原因,ALGS与其他原因引起的胆汁淤积症鉴别也有一定难度。ALGS早期诊断面临的最大挑战是如何与胆道闭锁相鉴别。由于胆道闭锁需要尽早手术治疗,而有报道若把ALGS误诊而进行葛西手术可使预后变差,因此及时进行鉴别诊断尤为重要。婴儿高GGT胆汁淤积症患者行脊柱摄片、心脏超声及眼科检查有助于鉴别ALGS与胆道闭锁。此外,肝穿刺组织活检对鉴别诊断也有很大帮助。胆道闭锁的特征是小胆管显著增生,而ALGS虽然在早期可不存在

肝内胆管消失或减少,但也少见显著小胆管增生。其他需要鉴别的以多系统受累为特征的疾病包括威廉姆斯综合征、歌舞伎(Kabuki)综合征等。

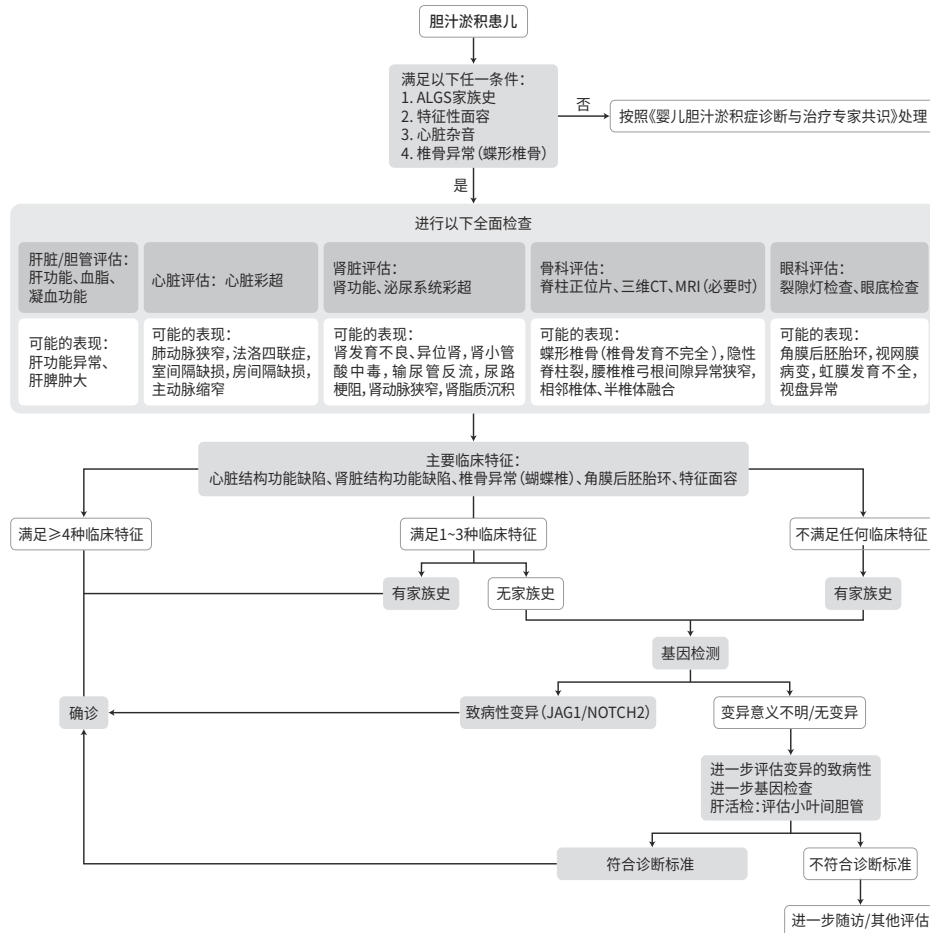
7 治疗

目前尚无特异的ALGS治疗手段,主要是支持治疗和对症处理。由于该病有多系统受累,因此良好的管理需要多学科专科医师参与。肝病方面主要面临的是胆汁淤积及其并发症,包括脂溶性维生素缺乏。通常需要常规补充脂溶性维生素,并通过维生素浓度或凝血酶原时间进行检

测。利胆药可选用熊去氧胆酸,每天20~30 mg/kg,分次口服。最新批准的氯马昔巴特可用于治疗1岁及以上ALGS患者的胆汁淤积性瘙痒,推荐剂量为380 μg/kg,每日1次,早餐前30 min口服。应避免和胆汁酸结合树脂同时使用,或前后至少间隔4小时。建议使用前详细阅读说明书。

ALGS患者需要定期监测肝功能变化,必要时行肝移植。肝移植是ALGS终末期肝病患儿的有效治疗措施。

8 诊疗流程(图1)



注:JAG1,Jagged1基因;NOTCH2,Notch受体2基因。

图1 ALGS诊疗流程

Figure 1 Diagnostic and treatment process for ALGS

利益冲突声明: 本文不存在任何利益冲突。

收稿日期: 2025-07-10; 录用日期: 2025-07-27

本文编辑: 朱晶

参考文献:

- [1] National Health Commission of the People's Republic of China. Guidelines for the diagnosis and treatment of 86 rare diseases (2025 edition) [EB/OL]. (2025-06-17) [2025-07-10]. https://www.gov.cn/zhengce/zhengceku/202507/content_7031426.htm.
中华人民共和国国家卫生健康委员会. 86个罕见病病种诊疗指南(2025年版) [EB/OL]. (2025-06-17) [2025-07-10]. https://www.gov.cn/zhengce/zhengceku/202507/content_7031426.htm.

引证本文: National Health Commission of the People's Republic of China. Guidelines for the diagnosis and treatment of Alagille syndrome (2025 edition) [J]. J Clin Hepatol, 2025, 41(9): 1756-1758.

中华人民共和国国家卫生健康委员会. 阿拉杰里综合征诊疗指南(2025版) [J]. 临床肝胆病杂志, 2025, 41(9): 1756-1758.