

[文章编号] 1671-587X(2025)03-0785-05

DOI:10.13481/j.1671-587X.20250324

## Crigler-Najjar综合征Ⅱ型伴胆囊结石1例报告及文献复习

王雪纯<sup>1</sup>, 张萌<sup>1</sup>, 胡起波<sup>1</sup>, 田昕<sup>1</sup>, 邵雪<sup>2</sup>, 车广华<sup>1</sup>

(1. 吉林大学第二医院儿科诊疗中心, 吉林 长春 130022; 2. 吉林大学第二医院肝胆胰内科, 吉林 长春 130022)

**[摘要]** Crigler-Najjar综合征(CNS)是一种常染色体隐性遗传病,由UGT1A1基因突变引起。本文作者回顾性分析1例以出生后胆红素升高为主要临床表现,并经基因检测明确诊断为CNS患儿的临床资料,结合相关资料分析CNS的临床表现、基因特征、诊断和治疗方法,总结诊疗经过,以提高临床医生对该类疾病诊断和治疗的认知。该患儿出生后因胆红素水平升高反复就诊,均未明确病因,在此期间发现胆囊结石并行手术切除,但患儿胆红素水平未见降低。2024年3月于本院就诊并委托第三方机构进行基因检测,结果显示:患儿UGT1A1基因上检测出2个风险位点,给予患儿口服苯巴比妥1周后,患儿非结合胆红素(UCB)水平下降约47%,确诊为CNSⅡ型。目前患儿处于积极随访定时监测胆红素水平变化中。对于临床表现为出生后即发生的间歇性、波动性、无溶血和肝炎等症状的高UCB血症黄疸患儿应尽早进行基因检测明确诊断。

**[关键词]** 儿童; Crigler-Najjar综合征; 胆囊结石; 基因检测; 常染色体隐性遗传病

**[中图分类号]** R575.6 **[文献标志码]** B

## Crigler-Najjar syndrome type Ⅱ complicated with gallbladder stones: A case report and literature review

WANG Xuechun<sup>1</sup>, ZHANG Meng<sup>1</sup>, HU Qibo<sup>1</sup>, TIAN Xin<sup>1</sup>, SHAO Xue<sup>2</sup>, CHE Guanghua<sup>1</sup>

(1. Department of Pediatrics, Second Hospital, Jilin University, Changchun 130022, China;

2. Department of Hepatobiliary and Pancreatic Medicine, Second Hospital, Jilin University, Changchun 130022, China)

**ABSTRACT** Crigler-Najjar syndrome (CNS) is an autosomal recessive genetic disorder caused by mutations in the UGT1A1 gene. This author retrospectively analyzes the clinical data of one patient presenting with postnatal hyperbilirubinemia, who was genetically diagnosed with CNS. Her clinical course, genetic characteristics, diagnostic and therapeutic approaches are discussed to enhance clinicians' understanding of this condition. The patient exhibited recurrent jaundice due to elevated unconjugated bilirubin (UCB) levels since birth. During this period, the gallstones were identified and surgically removed, yet her bilirubin levels did not improve. In March 2024, the patient presented to our hospital and underwent genetic testing via a third-party facility. The results revealed two risk variants in the UGT1A1 gene. After

[收稿日期] 2024-10-19 [录用日期] 2024-12-06

[基金项目] 吴阶平医学基金会科研项目(320.6750.2022-22-34)

[作者简介] 王雪纯(1999—),女,吉林省长春市人,在读硕士研究生,主要从事儿科呼吸系统和变态反应性疾病方面的研究。

[通信作者] 车广华,主任医师,副教授,硕士研究生导师(E-mail: chegh@jlu.edu.cn)

©《吉林大学学报(医学版)》编辑部,开放获取遵循CC BY-NC-ND协议。

© Editorial Board of Journal of Jilin University (Medicine Edition). Open access under CC BY-NC-ND license.

one week of oral phenobarbital administration, her UCB levels decreased by approximately 47%, confirming a diagnosis of CNS type II. The patient is currently under active follow-up with regular monitoring of bilirubin levels. For the infants and children presenting with persistent, fluctuating, non-hemolytic, and non-hepatic hyperbilirubinemia since birth, early genetic testing should be prioritized to establish the definitive diagnosis.

**KEYWORDS** Child; Crigler-Najjar syndrome; Gallstones; Genetic testing; Autosomal recessive genetic disorder

Crigler-Najjar综合征(Crigler-Najjar syndrome, CNS)是一种罕见的以非结合胆红素(unconjugated bilirubin, UCB)水平升高为主要临床表现的常染色体隐性遗传病,病因是因尿苷二磷酸葡萄糖醛酸转移酶1A1(uridine diphosphate-glucuronosyl-transferase1A1, UGT1A1)导致尿苷二磷酸葡萄糖醛酸转移酶(uridine diphosphate glucuronosyl transferase, UGTs)缺乏而引起肝细胞胆红素代谢异常,临床表现不同程度的黄疸等。CNS发病率低且临床表现不典型,较难诊断,易被误诊和漏诊。目前国内外尚未见CNS患儿因长期胆红素代谢异常引起胆囊结石的相关报道,在国内仅有1例成人CNS II型并发胆囊炎的报道<sup>[1]</sup>。本文现报道1例儿童CNS II型并发胆囊结石的病例,旨在为临床较小年龄段胆囊结石患者明确病因提供诊断依据。

## 1 临床资料

**1.1 一般资料** 患儿,女性,6岁,汉族,因胆红素升高6年于2024年3月在本院门诊就诊。患儿出生后即出现UCB水平升高,于当地产院行蓝光治疗1周后好转出院。其后6年内多次检查均有胆红素水平升高,以UCB水平升高为主,胆红素水平为12.20~121.71  $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ ,未明确病因,患儿在此期间无明显不适。患儿3岁时(2021年7月)因腹痛就诊,行彩超检查发现胆囊结石(图1)。患儿4岁时(2022年9月)因胆囊结石于吉林大学第一医院行胆囊切除术,病理诊断(图2):胆囊结石,慢性胆囊炎。肉眼所见:结石有胆色素沉积,考虑胆色素性结石可能性大。患儿术后复查胆红素水平仍然高于正常值。患儿母孕期正常, G2P2,为足月出生儿,生长发育与健康同龄儿相似,喂养史无异常。父母非近亲婚配,有1个哥哥。父亲有长期饮酒史,其UCB水平高于正常值,为29.46  $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ ,母亲UCB水平正常;哥哥检测UCB水平稍高于正常,为15.86  $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 。

**1.2 查体及辅助检查** 患儿身高为122 cm, 体重为22.5 kg, 皮肤无明显苍白及黄染, 巩膜稍黄染, 颈部淋巴结未触及肿大, 心肺听诊未见异常, 肝脾肋下未触及。辅助检查: 血常规中白细胞数为 $13.20\times 10^9\text{L}^{-1}$ , 中性粒细胞百分率56.3%, 红细胞计数 $3.25\times 10^{12}\text{L}^{-1}$ , 血红蛋白水平 $118\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$ , 血小板计数 $396\times 10^9\text{L}^{-1}$ ; 溶血筛查均阴性; 丙氨酸氨基转移酶 $10\text{U}\cdot\text{L}^{-1}$ , 天冬氨酸氨基转移酶 $22\text{U}\cdot\text{L}^{-1}$ , 总胆红素 $135.92\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ , UCB $121.71\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ , 结合胆红素 $14.21\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ ; 尿常规未见异常; 甲功五项未见异常; 头部核磁共振成像检查未见异常。

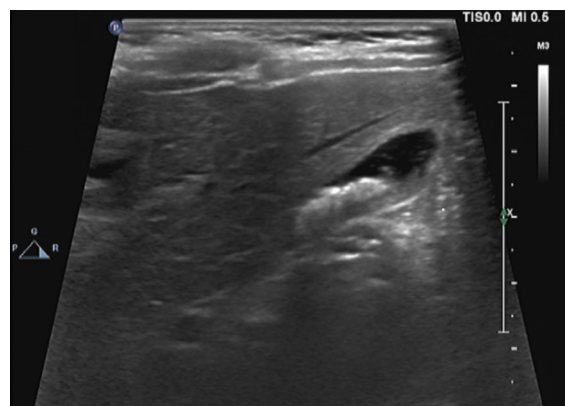
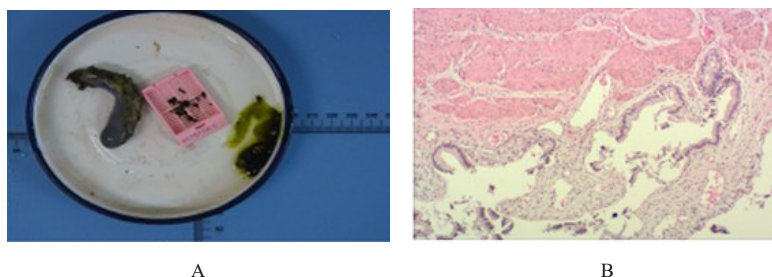


图1 CNS-II型伴胆囊结石患儿肝胆胰脾超声检查影像

Fig. 1 Ultrasound imaging of liver, gallbladder, and pancreas, and spleen in patients with CNS-II complicated with gallbladder stones

**1.3 基因报告** 患儿在吉林大学第二医院就诊后委托第三方机构进行全外显子组测序, 最终结果显示: UGT1A1基因上检出与CNS相关的2个风险位点(表1)。分别为UGT1A1 NM\_000463.2: C. -3275T>G; UGT1A1 NM\_000463.2: C. 211G>A (P. Gly71Arg), 为复杂杂合突变。其母亲UGT1A1: NM\_000463.2: C. 211G>A



A: Intraoperative gallbladder stone imaging; B: Gallbladder histopathologic examination result.

图2 CNS II 型伴胆囊结石患儿术中胆囊结石图像及胆囊组织病理检查结果 (HE,  $\times 100$ )

Fig. 2 Intraoperative gallbladder stone imaging and gallbladder histopathologic examination results of patient with CNS II complicated with gallbladder stones (HE,  $\times 100$ )

表1 CNS II 型伴胆囊结石患儿全外显子组测序检测报告

Tab. 1 Whole exome sequencing reports of patient with CNS-II complicated with gallbladder stones

Gene	Chromosome position	Transcript number change (Amino acid changes)	Nucleotide	Genetic subregion	Genotype	Associated diseases/patterns of inheritance
<i>UGT1A1</i>	Chr2: 234665659	NM_000463.2; C.-3275T>G		PROMOTER	Hybridisation	① CNS I (OMIM:218800)/AR ② CNS II (OMIM:606785)/AR ③ Gilbert's syndrome ④ (OMIM: 143500)/AR ⑤ Familial transient neonatal hyperbilirubinaemia (OMIM: 237900)/AD,AR
<i>UGT1A1</i>	Chr2: 234669144	NM_000463.2; C.211G>A (p.Gly71Arg)		EX1/CDS1	Hybridisation	⑥ Prenatal phenotypic anomaly(OMIM: NA)/None ⑦ Serum bilirubin level quantitative trait locus 1 (OMIM: 601816)/ None

(P. Gly71Arg), 其父亲 *UGT1A1*: NM\_000463.2: C.-3275T>G; 其哥哥的基因 *UGT1A1*: NM\_000463.2: C.-3275T>G。考虑患儿为 CNS。

**1.4 治疗及分型诊断** 在患儿家属知情同意后, 给予患儿口服苯巴比妥  $2 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$  1 周。UCB 水平由  $59.00 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$  降至  $30.98 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ , 下降约 47%。结合患儿的试验性用药诊断最终确诊为 CNS II 型。该患儿为基因病, 且 CNS II 型预后较好, 目前无明确的治疗方案。确诊后患儿停用苯巴比妥, 叮嘱其定期随访观察胆红素水平变化。必要时可再次口服苯巴比妥, 预防胆道系统并发症。目前患儿未到达随访时间。

## 2 讨论

CNS 于 1952 年由 CRIGLER-NAJJAR 首次报道, 是一种罕见常染色体隐性遗传的先天 UCB 升高症, 发病率约为  $0.0006\% \sim 0.0010\%$  [2-3]。发病的分子机制为 *UGT1A1* 基因外显子发生突变, 导致 UGT1A1 酶的完全或部分缺乏 [4]。CNS 临床分为 2 型, I 型患者血清总胆红素 (total bilirubin,

TBIL) 水平  $>342.0 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ , UGT1A1 酶完全缺乏, 患者常因新生儿期高胆红素血症, 大量的 UCB 透过血脑屏障导致核黄疸, 进而引起脑损伤, 根本的治疗方式是进行肝移植。CNS II 型患者 UGT1A1 酶有部分活性, 一般认为应用苯巴比妥诱导治疗, UCB 水平下降 25% 视为有效 [5]。同时 CNS II 型患者 UCB 水平较 CNS I 型低, 较少引起胆红素脑病, 也较少需要肝移植。但持续低水平的高胆红素血症对胆道系统的影响不容忽视。CNS 可导致肝实质损伤, 在移植患者的外植体中发现了明显的纤维化, 可能继发于胆石症的慢性胆道梗阻、主要在肝脏代谢的药物的毒性、光疗的毒性和血红素降解产物引起 [5-8]。CNS 还可能引起一系列胆道系统其他的并发症, 包括胆管炎、胆结石、胆囊炎和胰腺炎等 [1, 9-10]。因此, CNS 患儿需要预防上述问题的发生。

*UGT1A1* 基因突变是导致该病发生的原因, 常见为点突变, 从而导致 UGT1A1 酶的缺乏。研究 [11] 显示: 在编码区和非编码区检测到 130 余种

*UGT1A1*基因变体,其中91个(70%)为单核苷酸替换(77个错义和14个无义),21个(16.1%)为缺失,10个(7.6%)为插入,8个(6.1%)为影响启动子和内含子的突变<sup>[11]</sup>。就遗传性高UCB血症而言,*UGT1A1*变异在不同种族人群之间存在明显差异。亚洲人种最常见的变异为错义突变C.211G>A(P.G71R)<sup>[11]</sup>。我国汉族成人的高血清总胆红素水平与突变位点C.211G>A和A(TA)7TAA明显相关。该患儿为复杂杂合突变*UGT1A1* NM\_000463.2: C.-3275T>G; U-*GT1A1*; NM\_000463.2; C.211G>A(P.Gly71Arg)。主要的治疗方法包括光疗、肝移植、苯巴比妥酶诱导、血浆置换和基因治疗。肝移植主要用于CNS I型患者。光疗是通过将UCB转化为可在胆汁中排出的水溶性光异构体,有效地降低血清中UCB水平。但光疗只是暂时的,由于皮肤厚度和体表面积随着年龄的增长而增加,从而减弱其治疗效果。光疗需要每日10~12 h的治疗,且需要终生治疗,患者的依从性较差。目前最有希望的为基因治疗,最新研究<sup>[12]</sup>显示:基因治疗对于降低患者UCB水平有效,且暂未发现严重的不良反应。

儿童胆结石发病率较低,近年来由于饮食和生活习惯等因素,我国的儿童胆结石发病率逐年升高,在我国儿童胆囊结石发病率为0.53%~1.16%<sup>[13]</sup>。胆囊结石发生与多种因素有关,如胆管畸形、溶血性疾病、青春期和胆道蛔虫等。由于进食食物的种类和方式引起的结石种类不同,分为胆固醇结石和胆色素结石。UCB水平升高引起的胆结石多为胆色素结石,CNS患儿因其持续的UCB水平升高,发生胆囊结石的风险可能会增加<sup>[14-16]</sup>。其机制与持续的UCB水平升高,钙胆红素化合物的形成增加,进而导致胆色素结石形成有关<sup>[17]</sup>。近期国内有1例患有CNS II型青年并发胆囊炎和胆囊结石的病例报告<sup>[1]</sup>。虽无CNS引起儿童胆囊结石病例的报道,但对于UCB水平升高的慢性溶血性疾病引起胆囊结石的患儿,预防性行胆囊切除术是目前常见的治疗方法<sup>[18]</sup>。国外也有少数成人患者行腹腔镜下胆囊切除术,患者术后恢复良好<sup>[9,19]</sup>。胆红素水平的长期升高还可影响肝脏功能,若不进行胆囊切除术,该患儿会反复受到胆囊炎的困扰。

长期UCB水平升高,不仅引起胆结石,对胆管的影响亦不容忽视。研究<sup>[9]</sup>报道1例CNS II型80岁老年患者引起继发于胆管梗阻的急性胆管炎。

该例患儿的临床资料显示:胆红素水平最高为121.7  $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ ,4岁时出现胆囊结石,但至今未见婴幼儿并发胆囊结石的相关报道。这可能与饮食、生活习惯和临床用药等多种因素有关。提示针对此类患者,应尽早开展胆红素管理和饮食管理。

药物为胆红素代谢酶和转运体的底物及抑制剂,在肝脏的代谢中直接或间接升高血清中UCB水平。研究<sup>[20]</sup>显示:抗微生物药物、抗肿瘤药物及部分降血脂药物(阿托伐他汀)可引起高胆红素血症。儿童的日常用药中常见的为抗微生物类药物,包括两性霉素B、异烟肼、利福平、乙胺丁醇、利托那韦和阿扎那韦等。引起肝损伤的药物中以抗菌药物最为常见,也有病例报道口服两性霉素B导致4级高胆红素血症出现<sup>[20-21]</sup>。提示该例患儿应谨慎应用上述药物,避免加重胆红素异常代谢。

CNS患者黄疸的管理中应以降低胆红素水平为主:一是抑制胆红素生成;二是阻断肠肝循环,包括微生态制剂、酯酶抑制剂和胆盐;三是促进肝脏解毒功能,包括氯贝丁酯及苯巴比妥。胆盐主要用于胆固醇结石相关疾病,对此类患儿无针对性作用;氯贝丁酯为降脂药物,但其也具备增强肝脏储存UCB的功能;苯巴比妥对CNS II型的鉴别效果明显<sup>[22]</sup>。苯巴比妥降低UCB水平的机制为作用于*UGT1A1*的290 bp(-3483/-3194)区域,该区域为苯巴比妥响应性增强子模块(gtP-BREM),可被一种持续性激活受体的核受体所激活,增强肝脏中尿苷二磷酸葡萄糖醛酸转移酶的合成,降低血清中UCB水平。但长期应用苯巴比妥引起的不良反应是否获得更大益处仍需进一步观察和评价。

对于临床表现为出生后即发生的,间歇性、波动性、无溶血及肝炎等症状的高UCB血症黄疸患儿要尽早进行基因检测以明确诊断。儿童胆囊结石症应注意血清中UCB水平,必要时进行相关基因检测。CNS患者伴发胆囊结石症等风险增加,应指导其养成良好的饮食和用药习惯,并定期随访。

#### 利益冲突声明:

所有作者声明不存在利益冲突。

#### 作者贡献声明:

王雪纯参与研究设计、临床资料收集和论文撰写,张萌和田昕参与研究设计,胡起波和邵雪参与文献整理,车广华参与研究设计、指导和论文审校。

## [参考文献]

- [1] 刘霁锋, 陈旭, 张庆凯, 等. Crigler-Najjar综合征 II 型并发急性胆囊炎 1 例报告并文献复习[J]. 中国普通外科杂志, 2024, 33(2): 284-288.
- [2] COLLAUD F, BORTOLUSSI G, GUIANVARC'H L, et al. Preclinical development of an AAV8-hUGT1A1 vector for the treatment of crigler-najjar syndrome [J]. *Mol Ther Methods Clin Dev*, 2018, 12: 157-174.
- [3] EBRAHIMI A, RAHIM F. Crigler-najjar syndrome: current perspectives and the application of clinical genetics [J]. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets*, 2018, 18(3): 201-211.
- [4] HUANG C S, TAN N, YANG S S, et al. Crigler-najjar syndrome type 2 [J]. *J Formos Med Assoc*, 2006, 105(11): 950-953.
- [5] ARIAS I M, GARTNER L M, COHEN M, et al. Chronic nonhemolytic unconjugated hyperbilirubinemia with glucuronyl transferase deficiency. Clinical, biochemical, pharmacologic and genetic evidence for heterogeneity [J]. *Am J Med*, 1969, 47(3): 395-409.
- [6] FATA C R, GILLIS L A, PACHECO M C. Liver fibrosis associated with Crigler-Najjar syndrome in a compound heterozygote: a case report [J]. *Pediatr Dev Pathol*, 2017, 20(6): 522-525.
- [7] MITCHELL E, RANGANATHAN S, MCKIERNAN P, et al. Hepatic parenchymal injury in crigler-najjar type I [J]. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 2018, 66(4): 588-594.
- [8] BARIŞ Z, ÖZÇAY F, USTA Y, et al. Liver cirrhosis in a patient with Crigler Najjar syndrome [J]. *Fetal Pediatr Pathol*, 2018, 37(4): 301-306.
- [9] FERNANDES S R, MOURA C M, RODRIGUES B, et al. Acute cholangitis in an old patient with Crigler-Najjar syndrome type II-a case report [J]. *BMC Gastroenterol*, 2016, 16: 33.
- [10] 张娟, 李艳艳, 高润平. Crigler-Najjar综合征 II 型并发缩窄性乳头炎和胆源性胰腺炎 1 例报告 [J]. 临床肝病杂志, 2018, 34(8): 1765-1766.
- [11] CANU G, MINUCCI A, ZUPPI C, et al. Gilbert and crigler najjar syndromes: an update of the UDP-glucuronosyltransferase 1A1 (UGT1A1) gene mutation database [J]. *Blood Cells Mol Dis*, 2013, 50(4): 273-280.
- [12] D'ANTIGA L, BEUERS U, RONZITTI G, et al. Gene therapy in patients with the crigler-najjar syndrome [J]. *N Engl J Med*, 2023, 389(7): 620-631.
- [13] 陈彪, 巴桑顿珠. 西藏地区 31 例儿童胆石症诊断和治疗分析 [J]. 西藏医药, 2022, 43(1): 82-83.
- [14] POWELL L W, HEMINGWAY E, BILLING B H, et al. Idiopathic unconjugated hyperbilirubinemia (Gilbert's syndrome). A study of 42 families [J]. *N Engl J Med*, 1967, 277(21): 1108-1112.
- [15] VASAVDA N, MENZEL S, KONDAVEETI S, et al. The linear effects of alpha-thalassaemia, the UGT1A1 and HMOX1 polymorphisms on cholelithiasis in sickle cell disease [J]. *Br J Haematol*, 2007, 138(2): 263-270.
- [16] DEL GIUDICE E M, PERROTTA S, NOBILI B, et al. Coinheritance of Gilbert syndrome increases the risk for developing gallstones in patients with hereditary spherocytosis [J]. *Blood*, 1999, 94(7): 2259-2262.
- [17] SHIMIZU Y. Liver in systemic disease [J]. *World J Gastroenterol*, 2008, 14(26): 4111.
- [18] BOGUE C O, MURPHY A J, JTED GERSTLE, et al. Risk factors, complications, and outcomes of gallstones in children: a single-center review [J]. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 2010, 50(3): 303-308.
- [19] BICAK M, AKELMA H, SALIK F, et al. Combined spinal and TAP blocks for laparoscopic cholecystectomy for a patient with crigler-najjar type 2: a case report [J]. *Niger J Clin Pract*, 2020, 23(12): 1772-1775.
- [20] 尹雪妍, 胡亦欣, 蒋欣, 等. 转运体与代谢酶介导的药物相关高胆红素血症研究进展 [J]. 医药导报, 2022, 41(2): 225-230.
- [21] BAEKDAL M, YTTING H, SKALSHØI KJÆR M. Drug-induced liver injury: a cohort study on patients referred to the Danish transplant center over a five year period [J]. *Scand J Gastroenterol*, 2017, 52(4): 450-454.
- [22] 林选. 新生儿黄疸治疗药物研究 [J]. 临床医药文献电子杂志, 2020, 7(48): 44, 47.