

· 标准 · 方案 · 指南 ·

# 家族性肝内胆胆汁淤积症诊疗专家共识 (2026)

中国罕见病联盟遗传性肝病分会  
中华医学会儿科学分会感染学组  
中华儿科杂志编辑委员会

通信作者:王建设,国家儿童医学中心 复旦大学附属儿科医院感染传染科,上海 201102, Email: jshwang@shmu.edu.cn

**【摘要】** 家族性肝内胆胆汁淤积症(FIC)是一组以肝内胆胆汁淤积为主要表现的常染色体隐性遗传病。近十年来,新的致病基因不断得到鉴定,影响临床表型的因素不断得到认识,也有新的疗法问世。为提升我国 FIC 的诊疗水平,中国罕见病联盟遗传性肝病分会、中华医学会儿科学分会感染学组、中华儿科杂志编辑委员会邀请相关专家,结合国际前沿进展与国内临床实践制订“家族性肝内胆胆汁淤积症诊疗专家共识(2026)”,旨在推动 FIC 规范化诊疗,从而改善患儿的生命质量与远期预后。

**基金项目:**国家重点研发计划(2024YFA1307900、2021YFC2700800)

## Expert consensus on the diagnosis and management of familial intrahepatic cholestasis (2026)

The Society of Genetic Liver Disease, China Alliance for Rare Diseases; the Subspecialty Group of Infectious Diseases, the Society of Pediatrics, Chinese Medical Association; the Editorial Board, Chinese Journal of Pediatrics

Corresponding author: Wang Jianshe, Department of Infectious Diseases, Children's Hospital of Fudan University, National Center for Children's Health, Shanghai 201102, China, Email: jshwang@shmu.edu.cn

家族性肝内胆胆汁淤积症(familial intrahepatic cholestasis, FIC)是一组编码与胆汁流形成和稳态相关分子的基因发生变异导致的,以肝内胆胆汁淤积为主要表现的常染色体隐性遗传病。根据血  $\gamma$ -谷氨酰转移酶( $\gamma$ -glutamyl transferase, GGT)水平是否增高,可分为低 GGT 型和高 GGT 型。严重者通常在婴幼儿期起病,表现为持续性胆汁淤积,可进展为终末期肝病,称为进行性家族性肝内胆胆汁淤积症(progressive familial intrahepatic cholestasis, PFIC),是我国儿童慢性肝病和儿童肝移植的重要原因。国外文献报道活产婴儿 PFIC 发生率 1/5 万~

1/10 万,国内尚缺乏相关流行病学数据。为促进对 FIC 的精准诊治,中国罕见病联盟遗传性肝病分会、中华医学会儿科学分会感染学组、中华儿科杂志编辑委员会组织专家对 FIC 诊疗相关证据进行了系统回顾和评价,并结合国际新进展及中国临床实践经验,经多轮专家会议讨论,历时 10 个月制订“家族性肝内胆胆汁淤积症诊疗专家共识(2026)”(简称本共识),以期改善 FIC 患者生活质量和预后。本共识适用对象为疑似或确诊的 FIC 患者,使用人群为感染科、肝病科、遗传科、消化科、营养科与移植科等 FIC 健康管理参与者。

DOI: 10.3760/cma.j.cn112140-20250821-00777

收稿日期 2025-08-21 本文编辑 刘瑾

引用本文:中国罕见病联盟遗传性肝病分会,中华医学会儿科学分会感染学组,中华儿科杂志编辑委员会. 家族性肝内胆胆汁淤积症诊疗专家共识(2026)[J]. 中华儿科杂志, 2026, 64(3): 262-269. DOI: 10.3760/cma.j.cn112140-20250821-00777.



中华医学会儿科学分会  
Chinese Medical Association Publishing House

版权所有 违者必究



## 一、共识制订过程

1. 共识制订工作组:本共识由中国罕见病联盟遗传性肝病分会牵头,邀请了32名国内儿科消化、肝病、感染、遗传代谢病专家以及部分成人肝病专家共同制订。

2. 遴选和确定临床问题:通过线上问卷形式明确共识制订范围和关注的核心问题。

3. 文献综述:系统检索、评估和汇总国内外的相关研究证据,特别是近5年的高质量研究。

4. 推荐意见的形成:通过多轮线上及线下会议,对共识草案的框架、内容和推荐意见逐条逐项进行讨论和迭代修订。采用德尔菲法线上匿名问卷方式,邀请全体专家对每条推荐意见进行投票。投票采用5分制李克特量表,1分为强烈反对,2分为反对,3分为中立,4分为赞成,5分为强烈赞成。推荐意见“共识水平”取所有专家打分的平均值,以5分制(100%)计算得分占比,所有推荐意见的共识水平均达到80%以上。

## 二、FIC的命名和分型

**推荐意见 1:** FIC是一组常染色体隐性遗传的肝内胆汁淤积性疾病,以黄疸和(或)瘙痒为主要临床表现,可出现血清结合胆红素、总胆汁酸、转氨酶和(或)GGT水平异常(共识水平96%)。

**推荐意见 2:** FIC新的致病基因不断被发现。除经典的1、2、3型FIC外,推荐其余基因变异导致的FIC直接采用相应变异基因或蛋白缺陷命名(共识水平93%)。

**推荐意见 3:** 根据血清GGT水平,FIC可分为低GGT型和高GGT型。FIC3型和KIF12、ZFYVE19及PSKH1基因缺陷的FIC为高GGT型,其余各型FIC为低GGT型(共识水平91%)。

**推荐意见 4:** FIC具有异质性,可表现为PFIC、良性复发性肝内胆汁淤积症(benign recurrent intrahepatic cholestasis, BRIC)和暂时性胆汁淤积症(transient neonatal cholestasis, TNC)等的疾病谱,不同临床亚型可互相转化。同一基因变异的不同个体临床严重程度可不同(共识水平93%)。

FIC是一组异质性疾病,经典的包括分别由ATP8B1基因变异引起的FIC1型(又称FIC1缺陷病)、胆盐输出泵(bile salt export pump, BSEP)的编码基因ABCB11变异引起的FIC2型(又称BSEP缺陷病),多药耐药蛋白3的编码基因ABCB4变异引起的FIC3型(又称多药耐药蛋白3缺陷病)。一系列引起FIC的新致病基因陆续被鉴定,包括TJP2、

NR1H4、SLC51A、USP53、KIF12、ZFYVE19、MYO5B、SEMA7A、VPS33B、PSKH1基因缺陷。SLC51A和SEMA7A基因缺陷仅有个案报道<sup>[1-2]</sup>,需要更多病例确证,所以不包括在本共识范围内。部分FIC分型的命名历经变迁,比如FIC4型和FIC6型均曾经指代不同的疾病。为避免混淆,便于科学沟通交流,建议除经典的FIC1、2、3型外,其他类型采用相应变异基因或蛋白缺陷进行命名。FIC3型和KIF12、ZFYVE19及PSKH1基因缺陷引起的FIC患者血清GGT明显升高<sup>[3]</sup>,其余亚型患者的血清GGT水平通常不升高。

同一基因不同变异引起的FIC可表现为临床严重程度不等的连续疾病谱。比如低GGT型的FIC表型可包括持续胆汁淤积、常进展为终末期肝病的PFIC;或肝内胆汁淤积反复发作,发作间期完全正常的BRIC;或仅为婴儿期胆汁淤积,之后不再发作的TNC。从TNC到PFIC,各临床亚型之间没有严格的界限,可相互转化。同一家系中携带相同基因变异的患者可表现为不同的临床表型,同一患者可随疾病进展出现表型转化,如BRIC反复发作进展为PFIC<sup>[4]</sup>。

## 三、FIC的临床特征

**推荐意见 5:** 部分FIC可有显著的肝外表现,对诊断和管理具有重要意义。如FIC1型可出现腹泻、胰腺炎、甲状腺功能低下;TJP2和USP53基因缺陷的FIC可有听力损伤;MYO5B基因缺陷FIC可有腹泻等(共识水平93%)。

**推荐意见 6:** 部分FIC如FIC2型、FIC3型、TJP2基因缺陷FIC患者胆结石和(或)肝脏肿瘤风险增加(共识水平93%)。

黄疸、瘙痒、生长发育迟缓、脂溶性维生素缺乏、凝血障碍、代谢性骨病等是FIC共同的常见临床特征。不同基因型FIC患者的疾病自然病程和预后可差异显著,同一基因的不同变异也可导致从TNC、BRIC到PFIC等的不同临床表现。随着疾病进展,患者可出现脾大、消化道出血等肝硬化及门静脉高压并发症。

肝内胆汁淤积性黄疸是FIC最为典型的临床表现,而胆汁淤积性瘙痒是FIC突出的表现之一,可严重影响患者的生活质量<sup>[5]</sup>。瘙痒的严重程度是评估治疗效果和决定是否外科干预的一个关键指标。婴儿由于神经通路尚未发育完全,搔抓行为多不典型,易表现为烦躁不安、睡眠障碍和哭闹。

生长发育迟缓及脂溶性维生素缺乏是FIC的

较普遍特征,主要由食欲下降、能量需求增加、脂溶性维生素吸收不良等引起。脂溶性维生素缺乏可引起代谢性骨病、凝血异常、干眼症、神经肌肉功能障碍、共济失调等症状。

不同类型 FIC 也可有一些特异性表现,比如 FIC1 型可有腹泻、胰腺炎、感音神经性听力损伤和甲状腺功能低下<sup>[6]</sup>,肝移植后可出现肝脏脂肪变和严重腹泻,电镜下可见毛细胆管胆汁淤积,胆汁呈粗颗粒状<sup>[7]</sup>;FIC2 型肝细胞癌风险高<sup>[8-9]</sup>,BSEP 完全缺失病例肝移植后有复发风险;FIC3 型可有胆石症、妊娠期胆汁淤积症,肝细胞癌、胆管癌风险增加,电镜下胆汁可见胆固醇结晶;TJP2 基因缺陷 FIC 患者可有听力损伤,肝细胞癌风险高<sup>[10]</sup>,电镜下可见肝细胞间的紧密连接变长并缺少密集的闭锁小带<sup>[11]</sup>;USP53 基因缺陷 FIC 患者可伴听力损伤<sup>[12-13]</sup>,超微结构显示肝细胞间紧密连接延长<sup>[13]</sup>;MYO5B 基因缺陷 FIC 患者可伴有腹泻,生长不良;VPS33B 基因缺陷 FIC 患者可出现非典型关节挛缩、肾功能不全以及胆汁淤积综合征相关症状和顽固性瘙痒<sup>[14]</sup>,出血风险高,应避免肝穿刺病理检查。

#### 四、FIC 的诊断和鉴别诊断

**推荐意见 7:** 基因检测是 FIC 诊断和分型的主要依据。致病性变异未明者,要结合家族史、症状、体征、生化、影像学及肝组织病理检查等进行综合判断(共识水平 94%)。

##### (一) 诊断

1. 病史采集:重点关注黄疸、瘙痒,尿液及粪便颜色等胆汁淤积表现,关注家族史,关注是否存在腹泻、听力障碍、甲状腺功能异常等肝外表现。

2. 体格检查:需密切关注患者的一般情况和指标。就诊时应进行详细的营养评估,并仔细检查皮肤、巩膜的黄染程度,皮肤有无搔抓痕迹,肝脾大小以及脂溶性维生素缺乏相关的症状或体征如干眼症、皮肤干燥、出血倾向、骨折等;门静脉高压和肝硬化相关表现如肝掌、蜘蛛痣、男性乳房发育、腹壁静脉曲张、腹腔积液等。

3. 辅助检查:(1)血液生化检查包括总胆红素与直接胆红素、碱性磷酸酶、GGT、丙氨酸转氨酶、天冬氨酸转氨酶、白蛋白、凝血酶原时间以及血清总胆汁酸水平、甲胎蛋白、脂溶性维生素等。(2)超声是 FIC 患者的首选影像学检查,用于评估肝脏的大小、质地和血流情况,判断有无胆结石、占位以及门静脉高压表现等。必要时高 GGT 型可行 MRI 胆管造影评估胆管有无扩张。多数 FIC 患者肝内外

胆管形态正常,应尽量避免有创的经内镜逆行胆管造影术检查。CT 扫描因辐射暴露,主要用于肝移植术前检查或可疑肝胆肿瘤的进一步评估。(3)肝脏组织学检查可评估肝脏病理改变性质和程度,对诊断和预后评估有重要价值。通过对肝组织进行组化染色,观察关键蛋白表达情况可用于基因阴性病例的辅助诊断和蛋白功能验证,但结果需谨慎解读。肝活检宜在风险诊断获益权衡后进行。BRIC 的组织学特征具有发作期和缓解期的动态变化,发作期主要表现为小叶中央性胆汁淤积,缓解期肝脏组织学完全正常,有助于与 PFIC 鉴别。(4)基因检测是 FIC 基因分型的金标准。临床高度怀疑 FIC 时可选择肝病 Panel 检测或全外显子组测序;全外显子组测序未发现致病变异,但临床高度怀疑 FIC 时,可考虑全基因组测序,以检测深部内含子变异等<sup>[15]</sup>。对于可能存在基因组结构变异或其他复杂结构变异的患者,可考虑选用下一代基因组光学图谱技术以及高通量染色体构象捕获等技术。对于致病性未明的变异或基因报告阴性病例,FIC 的诊断要结合家族史、临床症状及体征、生化检查、影像学检查、肝组织病理检查进行综合判断(图 1)。

**推荐意见 8:** 高 GGT 型 FIC 需与胆道梗阻等鉴别;低 GGT 的各型 FIC 重点需与先天性胆汁酸合成缺陷相鉴别,总胆汁酸水平和(或)胆汁酸成分分析有助于鉴别诊断(共识水平 91%)。

##### (二) 鉴别诊断

1. 高 GGT 型 FIC:首先结合临床排除常见的胆道梗阻疾病,婴儿早期起病者重点与胆道闭锁相鉴别。粪便色浅、血基质金属蛋白酶 7 水平显著升高、超声检查见肝门部三角形高回声条索、肝脏穿刺病理示肝内胆管显著增生等有助于胆道闭锁的诊断<sup>[16]</sup>。其他需鉴别的疾病包括阿拉杰里综合征、希特林缺陷症和囊性纤维化等。

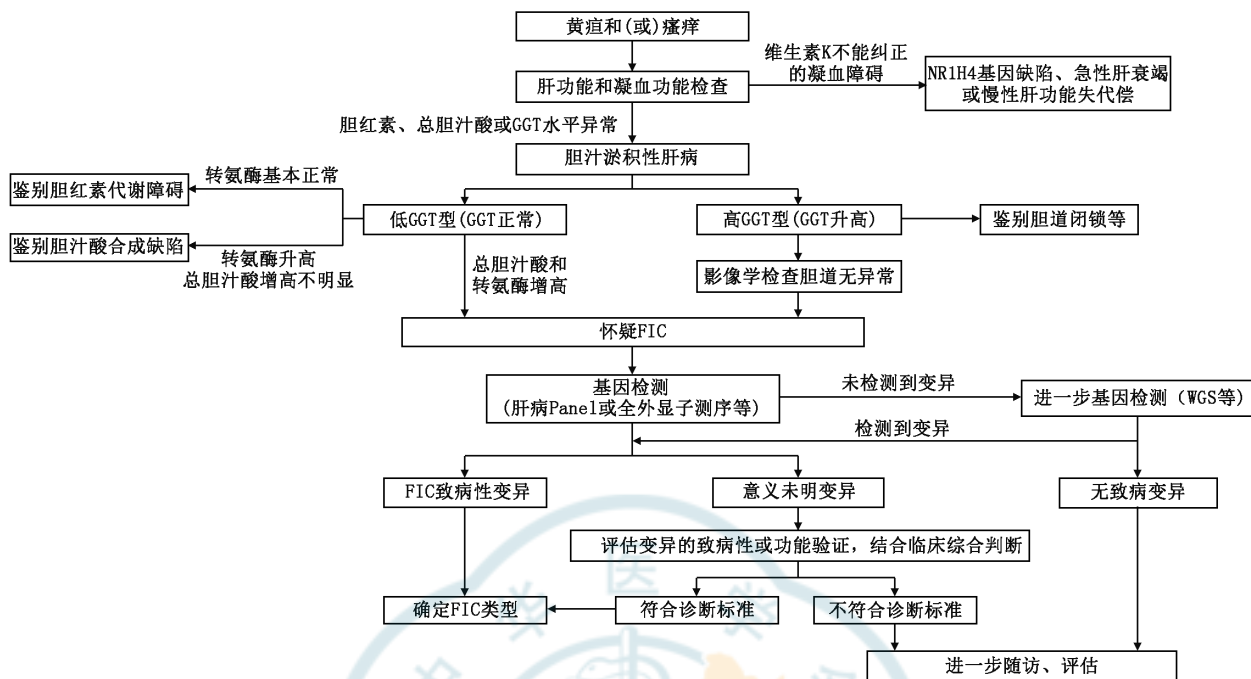
2. 低 GGT 型 FIC:首先需要与先天性胆汁酸合成缺陷相鉴别。关键鉴别点是二者的血清胆汁酸水平,FIC 患儿总胆汁酸显著升高(常 $>100 \mu\text{mol/L}$ ),而先天性胆汁酸合成缺陷患儿总胆汁酸水平多不升高<sup>[17]</sup>,且瘙痒少见。胆汁酸谱分析和基因检测有助于先天性胆汁酸合成缺陷的明确诊断。

还要与引起肝内胆管淤积的其他病因,如感染、药物及先天性胆红素代谢障碍等相鉴别。

#### 五、FIC 的治疗

**推荐意见 9:** 关注 FIC 患者的生长发育及生活质量。个体化营养治疗包括中链甘油三酯和脂溶





注:FIC为家族性肝内胆汁淤积症;GGT为γ-谷氨酰转氨酶;WGS为全基因组测序

图1 FIC的诊断流程图

性维生素的补充与监测非常重要(共识水平96%)。

FIC治疗的总体目标是缓解症状、促进生长发育,提高生活质量,延缓疾病进展(图2)。

(一)营养治疗

营养治疗是所有FIC的治疗基础。对PFIC或者胆汁淤积发作期患者,推荐热量摄入为正常量的130%~150%。脂肪供能占总热量30%~50%,不依赖胆盐吸收的中链甘油三酯初始应占脂肪供能的30%。如果仍生长不良,可增加中链甘油三酯占比,但通常不超过脂肪供能的70%。如果出现腹泻,要考虑是否中链甘油三酯过量。

对PFIC患者或者胆汁淤积发作期患者初始可按照如下方案进行维生素经验性补充<sup>[18]</sup>:水溶性维

生素可按正常推荐量的1~2倍补充。脂溶性维生素推荐剂量按照维生素A 5 000 U/d(体重<10 kg)或10 000 U/d(体重10 kg及以上),维生素D 2 000~5 000 U/d,维生素E 10~15 mg/(kg·d),维生素K<sub>1</sub>口服2~5 mg/d或每3~4周2~5 mg肌内注射。后续依据监测水平调整补充剂量。

**推荐意见 10:**熊去氧胆酸是FIC治疗的基础药物,考来烯胺、利福平常用于治疗FIC相关瘙痒(共识水平94%)。

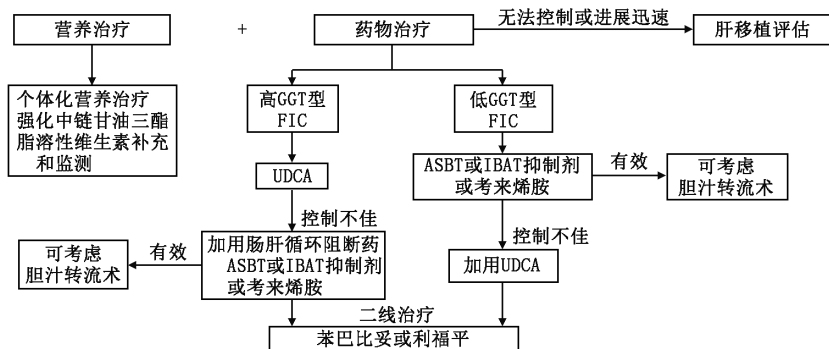
**推荐意见 11:**顶端钠依赖性胆汁酸转运蛋白(apical sodium-dependent bile acid transporter, ASBT)抑制剂,也称回肠胆汁酸转运体(ileal bile acid transporter, IBAT)抑制剂可缓解FIC相关瘙痒,可望改善生长发育,提升生活质量,提高自体肝存活率(共识水平91%)。

(二)药物治疗

1. 熊去氧胆酸:胆汁淤积的最常用药物,增加胆酸池的亲水性,减轻疏水性胆汁酸毒性,促进胆汁流。高GGT的各型FIC,尤其携带错义变异的FIC3型患者对熊去氧胆酸反应较好<sup>[19]</sup>。推荐剂量为15~20 mg/(kg·d),分2次口服。

2. ASBT抑制剂:通过选择性抑

[治疗目标]缓解症状、促进生长发育,提高生活质量,延缓疾病进展



注:FIC为家族性肝内胆汁淤积症;GGT为γ-谷氨酰转氨酶;UDCA为熊去氧胆酸;ASBT为顶端钠依赖性胆汁酸转运蛋白;IBAT为回肠胆汁酸转运体

图2 FIC的治疗路径

制回肠末端 ASBT, 阻断胆汁酸的再摄取<sup>[20]</sup>, 是首个获批的 FIC 特异性治疗药物, 用于治疗 FIC 相关瘙痒, 正逐渐成为 FIC 治疗的一线药物, 尤其适用于尚存部分 BSEP 功能的低 GGT 型 FIC<sup>[21]</sup>。奥德昔巴特(2021 年欧美国家获批, 2024 年中国获批)和氯马昔巴特(2024 年欧美国家获批)均可用于治疗 ≥ 3 月龄(中国 ≥ 6 月龄)各型 FIC 引起的瘙痒症状。临床试验显示 ASBT 或 IBAT 抑制剂可以改善患者的生长发育, 缓解 FIC1~3 型、TJP2、NR1H4、MYO5B 和 ZFYVE19 基因缺陷患者的瘙痒程度, 并降低患者的血清胆汁酸水平<sup>[22-24]</sup>。长期数据显示, 治疗早期(6 个月)瘙痒或胆汁酸应答的患者, 3 年自体肝存活率 100%, 而无应答者的自体肝存活率仅为 70%。其常见的不良事件为一过性、轻中度的腹泻<sup>[23]</sup>。奥德昔巴特推荐剂量为 40 μg/kg, 每日 1 次, 晨服, 如果连续使用 3 个月应答不佳可增至 120 μg/(kg·d)。

3. 考来烯胺: 通过结合肠道胆汁酸阻断肠肝循环, 可部分缓解瘙痒症状。推荐剂量为 0.25~0.50 g/(kg·d), 最大剂量不超过 8 g/d, 分次餐前口服, 与其他药物间隔 ≥ 3 h 以减少相互作用风险, 建议从小剂量起始, 并注意补充叶酸。

4. 利福平: 作为孕烷 X 受体激动剂, 利福平可诱导胆汁酸代谢和解毒相关酶, 是抗瘙痒的二线治疗选择。剂量 5~10 mg/(kg·d), 口服。使用利福平要注意监测其潜在的肝毒性。

5. 苯巴比妥: 通过诱导 CYP450 系统缓解瘙痒。长期使用可导致骨质流失以及骨折风险增加<sup>[25]</sup>。推荐剂量为 5 mg/(kg·d), 最大剂量为 100 mg/d, 睡前口服。用药期间需特别注意补充维生素 D。该药其他不良反应包括头昏、眼球震颤和共济失调等。

6. 其他抗瘙痒药物: 阿片类拮抗剂(如纳曲酮)、抗组胺药及昂丹司琼因其疗效不确切或不良反应, 不作为治疗 FIC 瘙痒的常规推荐。

7. 靶向治疗药物: 4-苯基丁酸作为一种化学分子伴侣, 对携带特定 ATP8B1 或 ABCB11 基因影响折叠的错义变异的 FIC1 型或 FIC2 型患者有效, 是一种精准治疗的尝试<sup>[26]</sup>。

**推荐意见 12:** 对预测 BSEP 尚存部分功能的 PFIC 患者, 药物治疗效果不满意时, 可考虑行胆汁转流术(共识水平 86%)。

### (三) 胆汁转流术

对于药物治疗效果不满意的患者, 可考虑胆汁转流术。胆汁转流术有不同的术式, 效果并不完全

相同。手术旨在通过中断胆汁酸的肠肝循环, 缓解瘙痒、改善生化指标、延缓肝纤维化进展, 从而延缓或避免肝移植。推荐在肝硬化发生前进行胆汁转流手术。手术效果与基因型密切相关。FIC1 型患者对胆汁转流术反应良好。携带导致 BSEP 功能完全丧失的双等位基因变异的 PFIC2 型患者, 对胆汁转流术反应欠佳<sup>[4]</sup>。

**推荐意见 13:** PFIC 患者出现肝硬化失代偿、肝衰竭, 或经积极营养干预无法改善的严重生长迟缓、显著影响生活质量的难治性瘙痒等, 要考虑肝移植(共识水平 93%)。

**推荐意见 14:** PFIC1 型移植后可出现慢性严重腹泻, 或发生严重脂肪性肝病。胆汁转流术或者 ASBT 或 IBAT 抑制剂治疗, 可减轻腹泻, 预防或逆转脂肪性肝病(共识水平 91%)。

**推荐意见 15:** BSEP 完全缺失的 PFIC2 型患者, 肝移植后存在抗 BSEP 抗体介导的胆汁淤积复发风险(共识水平 91%)。

### (四) 肝移植

肝移植是 FIC 的最后治疗手段, 决策需综合考虑基因型、病情和 FIC 移植后的特殊并发症。主要适应证包括: (1) 失代偿期肝硬化及肝功能衰竭; (2) 严重影响生活质量的难治性瘙痒; (3) 慢性肝病引起的严重生长发育障碍; (4) 发生肝癌或高度怀疑癌变。现有证据显示, 使用杂合子携带者(通常是父母)作为活体肝移植供体不会增加供体或受体移植肝远期发生胆汁淤积相关并发症的风险<sup>[27-28]</sup>。

肝移植可治愈 FIC 相关肝病, 但无法解决其他器官的基因缺陷问题。PFIC1 型患者术后仍可持续存在或加重顽固性腹泻、胰腺炎, 并可能出现移植肝的严重脂肪变性。在肝移植时或者之后进行胆汁转流术, 可改善患者的腹泻和脂肪肝<sup>[29]</sup>。已有研究在移植后使用 ASBT 或 IBAT 抑制剂的患者中也观察到和胆汁转流术同样的治疗效果<sup>[30-31]</sup>, 为 FIC1 型移植后脂肪肝和腹泻的管理提供了新的治疗选择。

对于 BSEP 蛋白功能完全缺失的 PFIC2 型患者(如携带双等位截断变异), 移植后可能因产生针对供肝 BSEP 蛋白的抗体, 而发生抗体介导的移植肝胆汁淤积复发<sup>[32-33]</sup>。

### 六、FIC 的预后与随访

**推荐意见 16:** FIC 患者需要长期随访, 根据基因变异类型、临床表现和肝功能状态, 个性化监测生长发育、营养状态、肝功能、凝血功能、脂溶性维

生素、甲胎蛋白和肝脏超声波等(共识水平 95%)。

### (一)FIC的预后及预后风险因素

不同基因型和变异类型 FIC 患者的疾病自然病程和预后差异显著。严重病例多在儿童期或青少年期发展为终末期肝病。随访数据显示,仅有 44% 的 PFIC1 型和 32% 的 PFIC2 型患儿可自体肝存活至成年<sup>[4, 34]</sup>。

变异基因本身和变异的性质是多数 FIC 患者临床表型和预后的决定性因素。除 FIC1 型外, FIC2 型、FIC3 型、TJP2 基因缺陷、MYO5B 基因缺陷患者的基因型-表型关系密切<sup>[35]</sup>,严重的变异往往和严重的临床表型相关。比如在 PFIC2 型患者中,携带预测完全无 BSEP 表达变异者的自体肝存活率低,肝细胞癌风险显著增加<sup>[4]</sup>。

对治疗的反应能够帮助预测患者的预后,如瘙痒缓解、血清胆红素或胆汁酸水平的显著下降均提示患者远期预后良好<sup>[4, 34, 36]</sup>。肝硬化或纤维化程度是 FIC 患者预后的重要因素,纤维化进展提示预后不良<sup>[37]</sup>。

### (二)FIC 患者的长期监测与随访

对病情稳定期的患者推荐每 3~6 个月评估:(1)营养学和生长发育指标;(2)临床症状和体征等的变化;(3)肝功能(含 GGT、总胆汁酸)、凝血功能、血常规、脂溶性维生素水平;(4)每 6~12 个月进行肝脏超声和肝硬度等检查,评估肝脏大小、回声、有无占位及门脉高压表现。对于所有肝硬化患者,以及无肝硬化的肝细胞癌高风险基因型患者(特别是 PFIC2 型和 TJP2 基因缺陷),建议每 3~6 个月进行 1 次肝脏超声和血清甲胎蛋白检测。

应根据监测结果动态调整管理策略,若常规药物效果不佳,需及时评估 ASBT 或 IBAT 抑制剂治疗或外科治疗(如胆汁转流术或肝移植)的必要性。肝移植术后需长期监测,注意胆汁淤积复发以及可能的并发症。

随着对遗传学基础的深入理解和新型治疗药物的问世,FIC 的诊疗模式正经历从传统对症治疗向基因型指导下的精准个体化管理的转变。旨在通过修复或替换缺陷基因来纠正 FIC 的基因治疗和通过修复或挽救变异蛋白功能的小分子药物等的新疗法也正在从临床前研究阶段逐步走向临床。胆汁酸谱分析作为新兴的精准医学工具,在 FIC 患者的诊断、治疗监测和预后评估中也显示出一定价值<sup>[38-39]</sup>。本共识系统性地整合了国际前沿证据与中国临床实践,旨在为我国 FIC 患者的规范化诊疗

提供基于现时证据的最佳指导,最终实现对患者更早的识别、更精准的干预和更优化的全周期管理,从而全面改善其远期预后与生命质量。预计未来每 5 年,专家组将依据持续更新的循证医学证据对共识进行动态修订,以期推动我国 FIC 诊疗实践的持续进步。

(刘腾 杨静 付海燕 郭红梅 王建设 执笔)

参与本共识制订的专家组成员(按单位及姓名拼音排序):成都市妇女儿童中心医院(杨静);重庆医科大学附属儿童医院(许红梅);复旦大学附属儿科医院(厦门市儿童医院)(王彩红);福建医科大学附属第一医院(陈素清);广西医科大学第一附属医院(单庆文);贵阳市妇幼保健院 贵阳市儿童医院(朱莉);国家儿童医学中心 复旦大学附属儿科医院(陈功、方微园、刘腾、王建设、谢新宝);河北省儿童医院(付海燕);河南省儿童医院(李小芹、于静);湖南省儿童医院(欧阳文献);华中科技大学同济医学院附属同济医院(舒赛男);吉林大学第一医院(王丽波);暨南大学附属第一医院(宋元宗);解放军总医院第五医学中心(朱世殊);南京医科大学附属儿童医院(刘志峰、郭红梅);厦门大学附属第一医院(白海涛);厦门大学附属翔安医院(陆妹);厦门市儿童医院(王彩红);山东第一医科大学附属省立医院(孙立锋);上海市公共卫生临床中心(傅青春);深圳市儿童医院(代东伶、王朝霞);首都医科大学附属北京佑安医院(郑素军);西安市儿童医院(刘小乖);中国医科大学附属盛京医院(许玲芬);遵义医科大学附属医院贵州省儿童医院(黄美颖)

利益冲突 所有作者声明无利益冲突

### 参 考 文 献

- [1] Gao E, Cheema H, Waheed N, et al. Organic solute transporter alpha deficiency: a disorder with cholestasis, liver fibrosis, and congenital diarrhea[J]. *Hepatology*, 2020, 71(5):1879-1882. DOI: 10.1002/hep.31087.
- [2] Pan Q, Luo G, Qu J, et al. A homozygous R148W mutation in Semaphorin 7A causes progressive familial intrahepatic cholestasis[J]. *EMBO Mol Med*, 2021, 13(11):e14563. DOI: 10.15252/emmm.202114563.
- [3] Deleuze JF, Jacquemin E, Dubuisson C, et al. Defect of multidrug-resistance 3 gene expression in a subtype of progressive familial intrahepatic cholestasis[J]. *Hepatology*, 1996, 23(4):904-908. DOI: 10.1002/hep.510230435.
- [4] van Wessel D, Thompson RJ, Gonzales E, et al. Genotype correlates with the natural history of severe bile salt export pump deficiency[J]. *J Hepatol*, 2020, 73(1):84-93. DOI: 10.1016/j.jhep.2020.02.007.
- [5] Kini SP, DeLong LK, Veledar E, et al. The impact of pruritus on quality of life: the skin equivalent of pain[J]. *Arch Dermatol*, 2011, 147(10):1153-1156. DOI: 10.1001/archdermatol.2011.178.
- [6] Li L, Deheragoda M, Lu Y, et al. Hypothyroidism associated with ATP8B1 deficiency[J]. *J Pediatr*, 2015, 167(6):1334-1339.e1. DOI: 10.1016/j.jpeds.2015.08.037.
- [7] Bull LN, Carlton VE, Stricker NL, et al. Genetic and morphological findings in progressive familial intrahepatic cholestasis (Byler disease [PFIC-1] and Byler

- syndrome): evidence for heterogeneity[J]. *Hepatology*, 1997, 26(1):155-164. DOI: 10.1002/hep.510260121.
- [8] Davit-Spraul A, Fabre M, Branchereau S, et al. ATP8B1 and ABCB11 analysis in 62 children with normal gamma-glutamyl transferase progressive familial intrahepatic cholestasis (PFIC): phenotypic differences between PFIC1 and PFIC2 and natural history[J]. *Hepatology*, 2010, 51(5):1645-1655. DOI: 10.1002/hep.23539.
- [9] Knisely AS, Strautnieks SS, Meier Y, et al. Hepatocellular carcinoma in ten children under five years of age with bile salt export pump deficiency[J]. *Hepatology*, 2006, 44(2):478-486. DOI: 10.1002/hep.21287.
- [10] Zhou S, Hertel PM, Finegold MJ, et al. Hepatocellular carcinoma associated with tight-junction protein 2 deficiency[J]. *Hepatology*, 2015, 62(6): 1914-1916. DOI: 10.1002/hep.27872.
- [11] Sambrotta M, Strautnieks S, Papouli E, et al. Mutations in TJP2 cause progressive cholestatic liver disease[J]. *Nat Genet*, 2014, 46(4):326-328. DOI: 10.1038/ng.2918.
- [12] Alhebbi H, Peer-Zada AA, Al-Hussaini AA, et al. New paradigms of USP53 disease: normal GGT cholestasis, BRIC, cholangiopathy, and responsiveness to rifampicin [J]. *J Hum Genet*, 2021, 66(2): 151-159. DOI: 10.1038/s10038-020-0811-1.
- [13] Zhang J, Yang Y, Gong JY, et al. Low-GGT intrahepatic cholestasis associated with biallelic USP53 variants: clinical, histological and ultrastructural characterization[J]. *Liver Int*, 2020, 40(5):1142-1150. DOI: 10.1111/liv.14422.
- [14] Qiu YL, Liu T, Abuduxikuer K, et al. Novel missense mutation in VPS33B is associated with isolated low gamma-glutamyltransferase cholestasis: attenuated, incomplete phenotype of arthrogyrosis, renal dysfunction, and cholestasis syndrome[J]. *Hum Mutat*, 2019, 40(12):2247-2257. DOI: 10.1002/humu.23770.
- [15] Yang Y, Zhang J, Li LT, et al. Whole-genome sequencing reveals large ATP8B1 deletion/duplications as second mutations missed by exome-based sequencing[J]. *J Mol Diagn*, 2021, 23(11): 1491-1499. DOI: 10.1016/j.jmoldx.2021.07.028.
- [16] Chen G, Xue P, Zheng S, et al. A pathological scoring system in the diagnosis and judgment of prognosis of biliary atresia[J]. *J Pediatr Surg*, 2015, 50(12):2119-2123. DOI: 10.1016/j.jpedsurg.2015.08.041.
- [17] Ravindranath A, Sen Sarma M, Yachha SK. Bile acid synthetic defects: simplified approach in a nutshell[J]. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int*, 2020, 19(1): 80-84. DOI: 10.1016/j.hbpd.2019.09.003.
- [18] Mouzaki M, Bronsky J, Gupte G, et al. Nutrition support of children with chronic liver diseases: a joint position paper of the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition and the European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition[J]. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 2019, 69(4): 498-511. DOI: 10.1097/MPG.0000000000002443.
- [19] Gonzales E, Gardin A, Almes M, et al. Outcomes of 38 patients with PFIC3: impact of genotype and of response to ursodeoxycholic acid therapy[J]. *JHEP Rep*, 2023, 5(10): 100844. DOI: 10.1016/j.jhepr.2023.100844.
- [20] Graffner H, Gillberg PG, Rikner L, et al. The ileal bile acid transporter inhibitor A4250 decreases serum bile acids by interrupting the enterohepatic circulation[J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2016, 43(2): 303-310. DOI: 10.1111/apt.13457.
- [21] McKiernan P, Bernabeu JQ, Girard M, et al. Opinion paper on the diagnosis and treatment of progressive familial intrahepatic cholestasis[J]. *JHEP Rep*, 2024, 6(1):100949. DOI: 10.1016/j.jhepr.2023.100949.
- [22] Loomes KM, Squires RH, Kelly D, et al. Maralixibat for the treatment of PFIC: long-term, IBAT inhibition in an open-label, phase 2 study[J]. *Hepatol Commun*, 2022, 6(9):2379-2390. DOI: 10.1002/hep4.1980.
- [23] Thompson RJ, Arnell H, Artan R, et al. Odevixibat treatment in progressive familial intrahepatic cholestasis: a randomised, placebo-controlled, phase 3 trial[J]. *Lancet Gastroenterol Hepatol*, 2022, 7(9): 830-842. DOI: 10.1016/S2468-1253(22)00093-0.
- [24] Di Giorgio A, Sciveres M, Fuoti M, et al. Real-world experience with odevixibat in children with progressive familial intrahepatic cholestasis[J]. *JHEP Rep*, 2025, 7(4): 101309. DOI: 10.1016/j.jhepr.2024.101309.
- [25] Hosseinpour F, Ellfolk M, Norlin M, et al. Phenobarbital suppresses vitamin D3 25-hydroxylase expression: a potential new mechanism for drug-induced osteomalacia [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2007, 357(3): 603-607. DOI: 10.1016/j.bbrc.2007.03.177.
- [26] Gonzales E, Grosse B, Schuller B, et al. Targeted pharmacotherapy in progressive familial intrahepatic cholestasis type 2: evidence for improvement of cholestasis with 4-phenylbutyrate[J]. *Hepatology*, 2015, 62(2):558-566. DOI: 10.1002/hep.27767.
- [27] Aydogdu S, Cakir M, Arikan C, et al. Liver transplantation for progressive familial intrahepatic cholestasis: clinical and histopathological findings, outcome and impact on growth[J]. *Pediatr Transplant*, 2007, 11(6):634-640. DOI: 10.1111/j.1399-3046.2007.00722.x.
- [28] Cuttillo L, Najimi M, Smets F, et al. Safety of living-related liver transplantation for progressive familial intrahepatic cholestasis[J]. *Pediatr Transplant*, 2006, 10(5): 570-574. DOI: 10.1111/j.1399-3046.2006.00524.x.
- [29] Shanmugam N, Menon J, Vij M, et al. Total internal biliary diversion for post-liver transplant PFIC-1-related allograft injury[J]. *J Clin Exp Hepatol*, 2022, 12(1): 212-215. DOI: 10.1016/j.jceh.2021.03.008.
- [30] Ohlendorf J, Goldschmidt I, Junge N, et al. Ileal bile acid transporter inhibition reduces post-transplant diarrhea and growth failure in FIC1 disease—a case report[J]. *Children (Basel)*, 2022, 9(5): 669. DOI: 10.3390/children9050669.
- [31] Vogel G-F, Kathemann S, Pietrobattista A, et al. Odevixibat therapy following liver transplantation in patients with FIC1-deficient progressive familial intrahepatic cholestasis: a retrospective case series[J]. *J Hepatol*, 2023, 78: S987-S989. DOI: 10.1016/S0168-8278(23)03046-5.
- [32] Maggiore G, Gonzales E, Sciveres M, et al. Relapsing features of bile salt export pump deficiency after liver transplantation in two patients with progressive familial intrahepatic cholestasis type 2[J]. *J Hepatol*, 2010, 53(5): 981-986. DOI: 10.1016/j.jhep.2010.05.025.
- [33] Stindt J, Kluge S, Dröge C, et al. Bile salt export pump-reactive antibodies form a polyclonal, multi-inhibitory response in antibody-induced bile salt export pump deficiency[J]. *Hepatology*, 2016, 63(2): 524-537. DOI: 10.1002/hep.28311.



- [34] van Wessel D, Thompson RJ, Gonzales E, et al. Impact of genotype, serum bile acids, and surgical biliary diversion on native liver survival in FIC1 deficiency[J]. *Hepatology*, 2021, 74(2):892-906. DOI: 10.1002/hep.31787.
- [35] Wang L, Qiu YL, Xu HM, et al. MYO5B-associated diseases: novel liver-related variants and genotype-phenotype correlation[J]. *Liver Int*, 2022, 42(2): 402-411. DOI: 10.1111/liv.15104.
- [36] Verkade HJ, Thompson RJ, Arnell H, et al. Systematic review and meta-analysis: partial external biliary diversion in progressive familial intrahepatic cholestasis [J]. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 2020, 71(2): 176-183. DOI: 10.1097/MPG.0000000000002789.
- [37] Shiau H, Guffey D, Loomes KM, et al. Biopsy validated study of biomarkers for liver fibrosis and transplant prediction in inherited cholestasis[J]. *Hepatol Commun*, 2020, 4(10):1516-1526. DOI: 10.1002/hep4.1569.
- [38] Liu T, Wang RX, Han J, et al. Comprehensive bile acid profiling in hereditary intrahepatic cholestasis: genetic and clinical correlations[J]. *Liver Int*, 2018, 38(9): 1676-1685. DOI: 10.1111/liv.13714.
- [39] Liu T, Wang RX, Han J, et al. Comprehensive bile acid profiling of ABCB4-mutated patients and the prognostic role of taurine-conjugated  $3\alpha$ ,  $6\alpha$ ,  $7\alpha$ ,  $12\alpha$ -tetrahydroxylated bile acid in cholestasis[J]. *J Clin Transl Hepatol*, 2024, 12(2): 151-161. DOI: 10.14218/JCTH.2023.00095.

## · 临床研究方法学园地 ·

### 常用的中介效应分析方法

崔怡宸 王晓晓 张华 石岩岩

北京大学第三医院临床流行病学研究中心, 北京 100191

通信作者: 石岩岩, Email: 0729xst@163.com



临床研究中研究者不仅关注自变量对因变量的直接影响,也重视其可能的间接作用路径。中介效应分析可用于探讨自变量(X)对因变量(Y)的影响是否通过中介变量(M)间接传递。例如,在儿童期肥胖与哮喘风险的研究中,中介分析可以评估系统性炎症反应是否在其中发挥中介作用,从而揭示潜在机制。中介效应常见分析方法如下。

1. Baron & Kenny 法: 是最经典的评估中介效应的方法。(1) 将因变量对自变量进行回归( $Y=cX+\epsilon_1$ ), 以估计 X 对 Y 的总效应 c; (2) 将中介变量对自变量进行回归( $M=aX+\epsilon_2$ ), 以估计 X 对 M 的效应 a; (3) 将因变量同时对自变量和中介变量进行回归( $Y=c'X+bM+\epsilon_3$ ), 在控制 X 的影响后, 估计 M 对 Y 的效应 b。其中,  $a \times b$  表示 X 对 Y 的间接效应,  $c'$  为 X 对 Y 的直接效应, 总效应可表示为  $c=c'+a \times b$ 。根据回归结果, 若 a、b、 $c'$  均显著, 且  $c'$  绝对值小于 c 的绝对值, 提示存在部分中介效应, 即中介变量仅解释 X 与 Y 关系的一部分。若 a、b 均显著, 引入中介变量后  $c'$  不显著, 提示存在完全中介效应。Baron & Kenny 法直观易操作, 但其步骤未直接对间接效应  $a \times b$  进行统计检验。当间接效应较小或样本量有限时, 该方法统计效能较低。

2. Sobel 检验: 通过计算间接效应( $a \times b$ )的标准误并进行 Z 检验, 用于判断间接效应显著性。然而, 该方法假设间接效应近似正态分布, 对样本量较为敏感。在小样本或偏态分布下, 检验可能偏倚, 通常需要较大样本量以保证统计效能。

3. Bootstrap 重抽样法: 通过对原始数据重复抽样(通常 5 000 次), 构建间接效应经验分布, 从而生成偏倚校正或百分位数置信区间。Bootstrap 对小样本及非正态分布数据具有较高稳健性, 已逐渐成为中介效应检验的主流方法, 可通过 R 软件的 mediation、lavaan 包实现。

上述方法主要针对单一中介变量, 在更复杂情形下, 可采用多重中介模型, 同时考虑多个中介变量, 计算特定路径中介效应、总中介效应及路径间比较。根据中介变量之间的关系, 多重中介模型可以分为并行多重中介模型(中介变量之间无影响关系)和链式多重中介模型(中介变量之间有影响关系)。研究者应根据样本量、间接效应大小、数据分布及模型复杂性, 选择适宜的方法进行检验, 并合理解读直接效应与间接效应。

DOI: 10.3760/cma.j.cn112140-20260114-00046

收稿日期 2026-01-14 本文编辑 孙艺倩

引用本文: 崔怡宸, 王晓晓, 张华, 等. 常用的中介效应分析方法[J]. 中华儿科杂志, 2026, 64(3): 269. DOI:

10.3760/cma.j.cn112140-20260114-00046.

