

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2022.16.008
文章编号: 1005-8982 (2022) 16-0043-05

综述

ABCB4基因的相关疾病研究进展*

张建霞, 刘志峰

(南京医科大学附属儿童医院 消化科, 江苏 南京 210008)

摘要: *ABCB4*基因编码多药耐药蛋白3(MDR3)主要表达于肝细胞的毛细胆管膜, 为磷脂酰胆碱转出酶, 将卵磷脂从磷脂双分子层内侧转至膜外的胆汁内。*ABCB4*基因突变可导致MDR3表达下降和/或功能缺陷从而导致*ABCB4*缺陷症。随着基因测序的普及和公众对精准医疗的需求, 对该基因的深入研究可对以基因型为基础的新治疗方案进行指导。现对*ABCB4*基因功能和所致疾病新进展进行综述, 旨在加强临床医师对*ABCB4*基因相关疾病的认识。

关键词: *ABCB4*基因; 胆汁淤积; 治疗

中图分类号: R596.2

文献标识码: A

Research progress of *ABCB4* gene*

Jian-xia Zhang, Zhi-feng Liu

(Department of Gastroenterology, The Affiliated Children's Hospital of Nanjing Medical University, Nanjing, Jiangsu 210008, China)

Abstract: ATP binding cassette subfamily B member 4 (*ABCB4*), also known as multidrug resistance protein 3 (MDR3), is encoded by the *ABCB4* gene and mainly expressed on canalicular membrane of hepatocytes as a lipid translocator that exports phosphatidylcholine from the inner of the canalicular membrane of the hepatocytes into the bile. Mutations in the *ABCB4* gene may cause the decreased expression and/or functional defects of MDR3, leading to a group of liver diseases called *ABCB4* deficiency. With the popularization of gene sequencing and the increasing public demand for precision medicine, the in-depth study of this gene may provide insights into novel treatment regimens based on the genotypes. In this review, we aim to deepen the understanding of *ABCB4* gene-related diseases among clinicians by summarizing the research progress of the function of *ABCB4* gene and the related diseases.

Keywords: *ABCB4* gene; cholestasis; therapy

*ABCB4*基因定位于染色体7q21.1, 由28个外显子组成, 总长约74 kb。其中27个序列可编码蛋白, 其启动子包含1个在正常细胞内未甲基化的CpG岛^[1]。共有12个转录本编码多药耐药蛋白3(MDR3)。MDR3蛋白由12个跨膜结构域和2个核苷酸结合域组成。核苷酸结合域为底物逆浓度梯度跨膜转运提供能量, 而跨膜结构域则提供特异

性结合位点^[2]。该蛋白主要在肝细胞毛细胆管膜上高表达, 将磷脂酰胆碱家族的磷脂从小管膜脂质双分子层的内侧转运至外侧, 与胆汁盐形成混合胶束。当转运体出现数量减少或功能障碍时, 混合胶束形成受阻, 游离的非胶束胆汁盐累积导致胆汁淤积, 对胆管细胞和肝细胞膜造成损伤。此外, 由于胆固醇的溶解度受胆汁酸和磷脂浓度影

收稿日期: 2021-08-20

* 基金项目: 国家自然科学基金(No:81570470)

[通信作者] 刘志峰, E-mail: liu8917@163.com

响,所以磷脂酰胆碱转出率下降也易导致肝内外胆固醇结晶及胆结石形成。

1 ABCB4基因研究现状

目前, *ABCB4* 基因研究最多的转录本为 NM_018849, 其表达可由多种机制调控, 其中公认的是胆汁酸通过激活中枢胆汁酸传感器法尼酯 X 受体增加 *ABCB4* 表达^[3]。也有研究表明贝特类药物可通过过氧化物酶体增殖物激活受体 α 上调 *ABCB4* 的表达^[4]。近年来研究者已证明磷脂酰胆碱是肝受体同源物 1 的内源性配体, 并在动物模型中发现肝受体同源物 1 对胆汁磷脂酰胆碱的分泌有影响^[5]。

根据转运蛋白的运输、活性及稳定性, DELAUNAY 等^[6]提出 *ABCB4* 基因变异可进行以下功能分类: ①导致蛋白合成缺陷的突变, 如无义突变和移码突变; ②诱导蛋白成熟缺陷的错义突变; ③对蛋白成熟影响微弱但影响蛋白活性的突变; ④影响蛋白稳定性的突变; ⑤在本文中尚未检测到效应的突变。

2 相关疾病谱

近年来, 人们发现 *ABCB4* 缺陷症的相关疾病谱包括但不限于进行性家族性肝内胆汁淤积症 3 型 (progressive familial intrahepatic cholestasis type 3, PFIC3)、低磷脂相关胆石症综合征 (low phospholipid-associated cholelithiasis syndrome, LPAC)、妊娠肝内胆汁淤积症 (Intrahepatic cholestasis of pregnancy, ICP), 其他如成人胆汁纤维化或肝硬化、药物性肝损伤 (drug-induced liver injury, DILI)、短暂性新生儿胆汁淤积症 (transient neonatal cholestasis, TNC), 甚至原发性肝胆恶性肿瘤均与 *ABCB4* 基因突变相关。更有甚者, 一些 *ABCB4* 缺陷症患者在生长、发育过程中会经历表型重叠。

2.1 PFIC3

PFIC3 是由 *ABCB4* 双等位基因突变引起的常染色体隐性遗传性胆汁淤积症, 从婴幼儿晚期至青春期均可发病。大多数病例的首发症状包括黄疸、瘙痒、肝脾肿大等, 在青少年期可逐渐演变为肝硬化甚至肝衰竭, 并出现因脂溶性维生素代谢障碍而引起的并发症如反复鼻出血、骨软化等。典型实验室检查可见高结合胆红素血症伴丙氨酸氨

基转移酶升高、血小板减少, 与其他 PFIC 不同的是 PFIC3 血清谷氨酰转氨酶、胆固醇水平高于正常水平, 胆汁酸水平正常或有轻度升高, 对胆汁酸成分进行分析可见磷脂显著下降。肝组织病理切片可见门静脉炎症浸润、周围导管增生并伴有不同程度的肝纤维化、肝巨细胞, 偶见胆管内胆固醇结晶和纤维闭塞性病变^[7]。在导致蛋白截短的突变患者和少数错义突变患者中可观察到 MDR3 小管染色完全缺失^[8]。其肝脏损伤机制可能与磷脂缺乏相关, 磷脂缺乏减弱胆汁酸的去污作用, 胆管细胞和肝细胞直接暴露于胆盐中而受到损伤, 同时促进胆固醇结晶的生成, 阻塞胆小管, 这一机制符合组织病理学所见的胆管内胆固醇结晶现象^[9]。

2.2 LPAC

LPAC 表现为一类单基因突变引起的 *ABCB4* 缺陷症, 其特征为患者发病年龄 < 40 岁, 存在肝内淤血或小结石, 其一级亲属中有胆结石病史。轻度胆汁淤积、胆道疼痛、胰腺炎或胆管炎可在胆囊切除术后复发, 或由妊娠、口服雌激素再次诱发^[10]。超声检查表现为典型沿胆管树的肝内高回声病灶, 胆管造影可见肝内胆管中单个或多个梭形扩张^[11]。胆汁分析示胆固醇结晶伴磷脂水平下降。其发病机制可能为磷脂分泌减少导致胆汁中胆固醇与磷脂比例失调、胆固醇饱和指数升高但溶解度低, 增加胆固醇结晶生成。

2.3 ICP

ICP 通常出现在既往无肝病病史的孕妇妊娠晚期, 表现为胆汁淤积和剧烈瘙痒, 分娩后症状迅速消退。实验室检查可见血清胆汁酸水平升高, 尤其是胆酸, 伴丙氨酸氨基转移酶和碱性磷酸酶水平升高^[12]。结合分娩后 ICP 胆汁淤积症状快速消退、多胎妊娠中 ICP 发生率高等证据, 雌性激素及其代谢产物被认为在 ICP 的发病机制中起着重要作用。研究认为, *ABCB4* 的鼠同源基因 *MDR2* 可能参与了 ICP 的起病^[13]。

2.4 成人胆汁纤维化或肝硬化

在患有胆管纤维化或肝硬化的青少年和成人以及不明原因的无黄疸慢性胆汁淤积的成年患者中发现了 *ABCB4* 基因缺陷, 其大多数为杂合错义突变和无义突变。肝脏病理显示门脉纤维化、小管反应和巨噬细胞炎症^[9,14-15]。

2.5 DILI

DILI 是一种获得性肝病, 表现为广泛的急性临床病理损害, 可分为肝细胞型、胆汁淤积型和(或)混合型。有研究表明, *ABCB4* 缺陷是发生 DILI 的遗传易感因素, 如口服避孕药、精神药物、选择性化疗药物、他汀类药物和抗生素均可能诱发^[16]。

2.6 TNC

TNC 是由多种因素综合导致的结果, 胆汁分泌功能发育不成熟和围生期肝脏缺血、缺氧是其重要的致病因素。TNC 发病可能由杂合 *ABCB4* 基因缺陷导致肝小管 ATP 依赖的转运系统出现障碍, 胆汁分泌暂时失代偿引起^[17]。

2.7 *ABCB4* 缺陷相关肿瘤

研究表明肝胆恶性肿瘤与 *ABCB4* 基因变异相关^[18]。人类 *ABCB4* 基因缺陷的情况下致癌的潜在病理生理机制尚未阐明。然而, 在 *MDR2* 基因敲除的小鼠模型中, 炎症驱动致癌假说有助于阐明肿瘤发生、发展的复杂过程^[19]。在 *MDR2* 基因缺陷小鼠中, 胆汁盐可诱导小鼠出现肝脏炎症和肝细胞发育不良, 且在 16 个月内几乎发生肝癌病变。类似地, 在人类中无活性的 *MDR3* 转运蛋白易引发胆汁盐介导肝胆损伤, 可伴有坏死性炎症反应、胆汁淤积和肝脏纤维化, 细胞正常增殖周期出现紊乱, 最终导致肿瘤。

3 治疗

ABCB4 缺陷症的治疗可分为内科治疗和外科治疗。内科治疗主要是通过药物作用以改善临床症状。第一类为熊去氧胆酸(ursodeoxycholic acid, UDCA), 其可降低胆汁盐池的疏水性, 积极改善临床症状及血清学指标, 是 *ABCB4* 缺陷症的首选治疗药物, 在错义突变患者中的疗效较蛋白截短患者更为有效^[20]。第二类药物为能够克服无义突变引起翻译停滞的药物如氨基糖苷类药物, 或将错误折叠的突变蛋白重新定位到小管膜上的分子伴侣药物, 如 4-苯基丁酸等。GORDO-GILART 等^[21]研究表明 4-苯基丁酸、姜黄素对 *ABCB4* 基因的 G228R、A934T 突变型有疗效。此外, 使用顶端钠依赖性胆汁转运蛋白抑制剂抑制胆汁酸摄取可能是减少胆汁盐池的另一种方法^[22], 但腹泻常为其不

良反应, 联合法尼酯 X 受体激动剂使用疗效更佳^[23]。

非移植外科手术治疗主要通过减少肝肠循环来改善患者症状, 其主要术式包括胆汁外分流术和部分胆汁内分流术, 但上述术式仅能缓解症状、延缓病程进展^[24]。对于进展为终末期肝病的患者而言, 肝移植成为了最后一道防线^[25-26]。虽然目前为止有关 *ABCB4* 缺陷症肝移植后的并发症尚未有报道, 但是由于缺乏足够的供体器官、手术风险高及终生免疫抑制需要等问题, 开发新的治疗方案势在必行。

当前, 基因治疗似乎是潜在的治疗方法之一。腺相关病毒(adeno-associated virus, AAV)载体驱动的隐性单基因加成疗法已被采用, PASI 等^[27]基于 AAV 基因疗法治疗血友病患者的长期随访发现, 患者凝血因子 VIII 活性得到恢复、出血发生率亦明显下降。理论上这种治疗方法对纠正 *ABCB4* 引起的遗传性肝病有效, 但是由于人体肝细胞重复增殖导致 AAV 载体基因组丢失, 体内非整合基因疗法无法提供终身矫正, 因此对于应用于 *ABCB4* 缺陷症, AAV 基因疗法仍有许多局限^[28]。WEI 等^[29]发现了一种合成 mRNA 疗法, 其课题组制备并筛选了编码人 *ABCB4* 的化学和基因修饰的 mRNA 变体, 将变体包裹在脂质纳米颗粒内注射在小鼠 PFIC3 模型中, 结果显示使用 h*ABCB4* mRNA 治疗后, 小鼠的 *MDR3* 蛋白重新表达, 并恢复磷脂转运功能, 此外反复注射也有效改善了胆汁淤积小鼠的表型, 这一重大发现为 PFIC3 基因治疗提供了强有力的临床前证据。

4 预后

根据基因型致病性程度的不同, *ABCB4* 缺陷症的预后也存在差异。JACQUEMIN 等^[9]报道的 31 例 *ABCB4* 缺陷症在后续随访中发现 41% 患者对 UDCA 治疗表现为完全反应型, 20% 为部分反应型, 而 37% 为无反应型。最终 58% 患者在平均年龄 7.5 岁时接受了肝脏移植。

COLOMBO 等^[30]对 28 例自诊断 *ABCB4* 缺陷症起即予 UDCA 口服治疗的患儿进行 6~349 个月不等的随访发现, 1 例患儿在 5 岁时死亡, 存活的患儿中 37% 肝脏生化指标恢复正常, 48% 患儿黄疸消退但

存在持续生化指标异常及不可阻挡的肝纤维化进展, 55.5% 发展为肝硬化, 18.5% 接受了肝移植。

5 总结

本研究团队在临床工作中遇到 PFIC3 患儿 2 例, 其中 1 例为 14 岁女性, 1 例为 10 岁男性, 两患儿均以呕血为主诉入院, 影像学提示存在门静脉高压征象, 胃镜下可见食管胃底静脉曲张, 予止血、护胃、UDCA 退黄治疗, 完善基因检测提示两患儿存在 *ABCB4* 基因复合杂合突变, 其中女性患儿可能存在截短蛋白的突变, 已于确诊后不久行肝脏移植手术; 男性患儿为错义突变, 现仍在随访中。而关于两患儿的预后与已有文献结果是否一致, 仍在进一步研究分析中。

ABCB4 缺陷症的临床症状多样, 在同一患者不同时期甚至可出现症状的延续及叠加, 如未接受肝脏移植的 PFIC3 女性患者可能在妊娠期间出现严重 ICP。当患者血清学检查出现高谷氨酰转氨酶且胆汁分析见低磷脂酰胆碱时, 需警惕此病, 基因检测是诊断的金标准。目前相关小鼠及多能干细胞研究模型渐成熟, 新的基因疗法正稳步开发中, 若能成功用于临床, 这将为饱受基因突变折磨的患者提供更多可选择的治疗方案。

参 考 文 献 :

- [1] KIEHL S, HERKT S C, RICHTER A M, et al. *ABCB4* is frequently epigenetically silenced in human cancers and inhibits tumor growth[J]. *Sci Rep*, 2014, 4: 6899.
- [2] DEAN M, RZHETSKY A, ALLIKMETS R. The human ATP-binding cassette (ABC) transporter superfamily[J]. *Genome Res*, 2001, 11(7): 1156-1166.
- [3] HUANG L, ZHAO A N, LEW J L, et al. Farnesoid X receptor activates transcription of the phospholipid pump *MDR3*[J]. *J Biol Chem*, 2003, 278(51): 51085-51090.
- [4] GHONEM N S, ANANTHANARAYANAN M, SOROKA C J, et al. Peroxisome proliferator-activated receptor α activates human multidrug resistance transporter 3/ATP-binding cassette protein subfamily B4 transcription and increases rat biliary phosphatidylcholine secretion[J]. *Hepatology*, 2014, 59(3): 1030-1042.
- [5] WAGNER M, CHOI S, PANZITT K, et al. Liver receptor homolog-1 is a critical determinant of methyl-pool metabolism[J]. *Hepatology*, 2016, 63(1): 95-106.
- [6] DELAUNAY J L, DURAND-SCHNEIDER A M, DOSSIER C, et al. A functional classification of *ABCB4* variations causing

- progressive familial intrahepatic cholestasis type 3[J]. *Hepatology*, 2016, 63(5): 1620-1631.
- [7] WENDUM D, BARBU V, ROSMORDUC O, et al. Aspects of liver pathology in adult patients with *MDR3/ABCB4* gene mutations[J]. *Virchows Arch*, 2012, 460(3): 291-298.
- [8] DAVIT-SPRAUL A, GONZALES E, BAUSSAN C, et al. The spectrum of liver diseases related to *ABCB4* gene mutations: pathophysiology and clinical aspects[J]. *Semin Liver Dis*, 2010, 30(2): 134-146.
- [9] JACQUEMIN E, de VREE J M, CRESTEIL D, et al. The wide spectrum of multidrug resistance 3 deficiency: from neonatal cholestasis to cirrhosis of adulthood[J]. *Gastroenterology*, 2001, 120(6): 1448-1458.
- [10] ROSMORDUC O, POUAPON R. Low phospholipid associated cholelithiasis: association with mutation in the *MDR3/ABCB4* gene[J]. *Orphanet J Rare Dis*, 2007, 2: 29.
- [11] BENZIMRA J, DERHY S, ROSMORDUC O, et al. Hepatobiliary anomalies associated with *ABCB4/MDR3* deficiency in adults: a pictorial essay[J]. *Insights Imaging*, 2013, 4(3): 331-338.
- [12] DIXON P H, WILLIAMSON C. The pathophysiology of intrahepatic cholestasis of pregnancy[J]. *Clin Res Hepatol Gastroenterol*, 2016, 40(2): 141-153.
- [13] van MIL S W C, MILONA A, DIXON P H, et al. Functional variants of the central bile acid sensor FXR identified in intrahepatic cholestasis of pregnancy[J]. *Gastroenterology*, 2007, 133(2): 507-516.
- [14] GUDBJARTSSON D F, HELGASON H, GUDJONSSON S A, et al. Large-scale whole-genome sequencing of the Icelandic population[J]. *Nat Genet*, 2015, 47(5): 435-444.
- [15] AAMANN L, ØRNTOFT N, VOGEL I, et al. Unexplained cholestasis in adults and adolescents: diagnostic benefit of genetic examination[J]. *Scand J Gastroenterol*, 2018, 53(3): 305-311.
- [16] LANG C, MEIER Y, STIEGER B, et al. Mutations and polymorphisms in the bile salt export pump and the multidrug resistance protein 3 associated with drug-induced liver injury[J]. *Pharmacogenet Genomics*, 2007, 17(1): 47-60.
- [17] JACQUEMIN E, LYKAVIERIS P, CHAOUI N, et al. Transient neonatal cholestasis: origin and outcome[J]. *J Pediatr*, 1998, 133(4): 563-567.
- [18] MHATRE S, WANG Z M, NAGRANI R, et al. Common genetic variation and risk of gallbladder cancer in India: a case-control genome-wide association study[J]. *Lancet Oncol*, 2017, 18(4): 535-544.
- [19] KATZENELLENBOGEN M, MIZRAHI L, PAPP O, et al. Molecular mechanisms of liver carcinogenesis in the *mdr2*-knockout mice[J]. *Mol Cancer Res*, 2007, 5(11): 1159-1170.
- [20] 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.
- [21] GORDO-GILART R, ANDUEZA S, HIERRO L, et al. Functional rescue of trafficking-impaired *ABCB4* mutants by chemical chaperones[J]. *PLoS One*, 2016, 11(2): e0150098.
- [22] HEGADE V S, KENDRICK S F W, DOBBINS R L, et al. Effect of ileal bile acid transporter inhibitor GSK2330672 on pruritus in primary biliary cholangitis: a double-blind, randomised, placebo-controlled, crossover, phase 2a study[J]. *Lancet*, 2017, 389(10074): 1114-1123.
- [23] JANSEN P L M. New therapies target the toxic consequences of cholestatic liver disease[J]. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*, 2018, 12(3): 277-285.
- [24] SRIVASTAVA A. Progressive familial intrahepatic cholestasis[J]. *J Clin Exp Hepatol*, 2014, 4(1): 25-36.
- [25] SCHATZ S B, JÜNGST C, KEITEL-ANSELMO V, et al. Phenotypic spectrum and diagnostic pitfalls of *ABCB4* deficiency depending on age of onset[J]. *Hepatol Commun*, 2018, 2(5): 504-514.
- [26] REICHERT M C, LAMMERT F. *ABCB4* gene aberrations in human liver disease: an evolving spectrum[J]. *Semin Liver Dis*, 2018, 38(4): 299-307.
- [27] PASI K J, RANGARAJAN S, MITCHELL N, et al. Multiyear follow-up of AAV5-hFVIII-SQ gene therapy for hemophilia A[J]. *N Engl J Med*, 2020, 382(1): 29-40.
- [28] BOSMA P J, WITS M, OUDE-ELFERINK R P. Gene therapy for progressive familial intrahepatic cholestasis: current progress and future prospects[J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 22(1): 273.
- [29] WEI G Y, CAO J S, HUANG P Z, et al. Synthetic human *ABCB4* mRNA therapy rescues severe liver disease phenotype in a BALB/c. *Abcb4*^{-/-} mouse model of PFIC3[J]. *J Hepatol*, 2021, 74(6): 1416-1428.
- [30] COLOMBO C, VAJRO P, DEGIORGIO D, et al. Clinical features and genotype-phenotype correlations in children with progressive familial intrahepatic cholestasis type 3 related to *ABCB4* mutations[J]. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 2011, 52(1): 73-83.

本文引用格式: 张建霞, 刘志峰. *ABCB4* 基因的相关疾病研究进展[J]. 中国现代医学杂志, 2022, 32(16): 43-47.

Cite this article as: ZHANG J X, LIU Z F. Research progress of *ABCB4* gene[J]. *China Journal of Modern Medicine*, 2022, 32(16): 43-47.