

综述

## Alagille 综合征诊断治疗进展

马艳立 综述 宋元宗 审校

(暨南大学附属第一医院儿科, 广东 广州 510630)

**[摘要]** Alagille 综合征 (Alagille syndrome, ALGS) 又称为动脉-肝脏发育不良, 是一种常染色体显性遗传的多系统疾病。该病患者 JAG1 基因 (1 型 ALGS) 或者 NOTCH2 基因突变 (2 型 ALGS) 导致 Notch 信号通路缺陷, 从而影响肝脏、心脏、眼睛、脊椎和面部等多个器官或系统。其主要的临床特征有慢性胆汁淤积、先天性心脏病、轻微椎体分割异常、特征性面容、角膜后胚胎环, 以及肾脏发育不良等。该文从 ALGS 的病因、发病机制、诊断和治疗等方面的进展作一综述。 [中国当代儿科杂志, 2014, 16 (11): 1188-1192]

**[关键词]** Alagille 综合征; 胆汁淤积综合征; JAG1; 肝脏

### Advances in the diagnosis and treatment of Alagille syndrome

MA Yan-Li, SONG Yuan-Zong. Department of Pediatrics, The First Affiliated Hospital, Jinan University, Guangzhou 510630, China (Email: songyuanzong@vip.tom.com)

**Abstract:** Alagille syndrome (ALGS), also known as arteriohepatic dysplasia, is an autosomal dominant disease with multisystem involvement. In this disease, the Notch signalling pathway is impaired due to mutation in JAG1 (ALGS type 1) or NOTCH2 (ALGS type 2) gene, affecting multiple organs or systems such as liver, heart, eyes, vertebrate and face. The main clinical features of ALGS include chronic cholestasis, congenital heart disease, mild vertebral segmentation abnormalities, characteristic face, postcorneal embryotoxon and poor kidney development. This article reviews the recent advances in the pathogenesis, clinical presentations, diagnosis and treatment of this syndrome.

[Chin J Contemp Pediatr, 2014, 16(11): 1188-1192]

**Key words:** Alagille syndrome; Cholestasis syndrome; JAG1; Liver

Alagille 综合征 (Alagille syndrome, ALGS) 是一种常染色体显性遗传病, 临床表现主要包括胆汁淤积和胆管稀疏、先天性心脏病、面部异常、蝴蝶椎以及眼部异常, 还有肾脏异常、生长发育迟缓、胰腺异常等<sup>[1]</sup>。随着家系研究和基因检测的开展, 近年来报道病例逐渐增多, 特定人群患病率可达 1:30000<sup>[2]</sup>。94% 的 ALGS 由编码 JAGGED1 的 JAG1 基因突变或缺失所引起, 约 1.5% 由 NOTCH2 基因突变导致, 但有 4.5% 未检测到基因突变<sup>[3]</sup>。JAG1 和 NOTCH2 基因都是 Notch 信号转导通路的重要组成部分, 这两个基因的新突变多发<sup>[4]</sup>, 给 ALGS 确诊带来一定困难。虽然国外已经有大量 ALGS 研究报道, 但国内有关本病的正式文献尚不多见。本文对 ALGS 诊治进展进行系统全面

的总结, 希望能为本病的诊断和治疗提供参考。

### 1 病因及机制

#### 1.1 JAG1 基因

JAG1 基因定位在染色体 20p12, 编码细胞膜表面蛋白 JAGGED1。JAGGED1 是 Notch 受体的功能性配体, 受体与配体相互作用启动下游信号转导, 从而影响细胞的增殖与分化<sup>[5]</sup>。生长发育过程中 JAG1 在心血管系统, 特别是在全身动脉中表达。在体外, Notch 信号控制细胞增殖和血管内皮细胞的迁移和分化; 在体内, Notch 信号通路促进心脏中上皮-间质细胞转型, 诱导血管的生成, 并且 Notch 信号可通过促进心肌再生、保护缺血心肌和

抑制心脏成纤维细胞-肌成纤维细胞转化来修复心肌损伤<sup>[6]</sup>。在越南 ALGS 患者中 90% 可检测到 JAG1 突变, 且 80% (17/21) 都是未被报道的新突变<sup>[7]</sup>, 说明 JAG1 基因突变具有高度异质性。

## 1.2 NOTCH2 基因

McDaniell 等<sup>[8]</sup>筛选了 11 例 JAG1 突变阴性的 ALGS 患者, 发现了 NOTCH2 基因的突变。NOTCH2 基因在近端肾单位的形成中起重要作用, 其突变可导致肾发育不良及蛋白尿<sup>[9]</sup>。该基因突变的 ALGS 患者多具有胆管稀疏, 但很少发现骨骼畸形及面部特征性改变, 不完全符合传统诊断标准<sup>[10]</sup>。

## 1.3 发病机制

目前研究发现 Notch 信号在肝内胆管 (IHBDs) 的生成及维持中起重要作用<sup>[11]</sup>。Notch 信号缺乏导致肝内胆管生成异常, 胆管内皮细胞减少, 并导致肝内胆管的主分支及中间支生成异常。RBP (Notch 信号的组成部分) 缺乏小鼠的单位门静脉所含胆管减少, 且单位汇管区所含门静脉减少<sup>[12]</sup>。

Notch 信号在心血管系统发育及稳态维持中起重要作用, JAGGED1 在胚胎期即有表达, 特别是在血管内皮细胞。Notch 信号缺失将会导致右心室肥大、肺动脉狭窄、室间隔缺损、冠状动脉异常及瓣膜缺损<sup>[13]</sup>。在心内膜垫的形成过程中, JAG1 的缺失将会破坏内皮细胞向间充质转化, 影响心内膜垫的形成。JAG1 突变成年小鼠表现出与异常基质重塑相关的心脏瓣膜钙化<sup>[14]</sup>。

Zanotti 等<sup>[15]</sup>发现 Notch 信号可以调节骨骼发育和重塑。Notch 信号缺乏不仅导致骨骼发育障碍和骨质流失, 而且在骨肉瘤的发展和乳腺癌的骨转移方面也有促进作用。

Notch 信号对近端肾小管上皮细胞以及肾集合管系统的发育起重要作用, 并且对损伤修复及组织稳态也起关键作用, 急性肾损伤的非 ALGS 病人 Notch 信号表达升高以启动修复机制<sup>[16]</sup>。此外, 胆汁淤积还可以使载脂蛋白 A-I、HDL、VLDL 等合成障碍, 引起高脂血症, 从而引发肾脏脂质沉积, 引发系膜增生性肾小球肾炎、微小病变性肾小球肾炎等<sup>[17]</sup>。

颅面受累机制的报道较少, Humphreys 等<sup>[18]</sup>通过研究在颅面发育中起重要作用的颅神经嵴细胞 (CNS 细胞), 发现 Jagged1 敲除的小鼠 CNS 细胞增殖减少, 细胞基质减少、分支血管生成减少,

从而导致中面部发育不良, 30 d 后小鼠死于下颚错位及口腔闭塞导致的无法咀嚼。

眼部受累机制的报道较为罕见, 眼睛受累后可表现为视乳头水肿, Yilmaz 等<sup>[19]</sup>的研究发现 Jagged1 可参与颅缝闭合, ALGS 的患儿颅缝早闭, 怀疑颅压升高导致视乳头水肿。

## 2 临床表现

### 2.1 肝脏

在生后 3 个月内甚至新生儿期大部分患儿即开始出现胆汁淤积并逐渐发展, 出现黄疸、皮肤瘙痒、白陶土样大便及高脂血症, 尤其以血中胆固醇升高最明显。皮肤瘙痒的症状可能比黄疸更明显, 约 33% 的患儿会出现瘙痒<sup>[20]</sup>。肝病早期仅表现为轻度肝酶水平异常, 白球比倒置较为少见, 可进展为进行性黄疸、轻度急性自限性肝炎样疾病、自身免疫型肝炎、暴发性肝功能衰竭或慢性肝脏疾病等, 但很少发生肝硬化<sup>[21]</sup>。肝脾肿大见于多数 ALGS 患儿。一般血中胆红素会有明显升高, 可达正常上限的 10~30 倍, 胆汁酸可能会更高。Kamath 等<sup>[22]</sup>曾报道, 5 岁前总胆红素高于 6.5 mg/dL, 结合胆红素高于 4.5 mg/dL 和胆固醇高于 520 mg/dL 的患儿都有可能进展为严重肝病, 而低于该数值的患儿预后相对良好。

### 2.2 心脏

ALGS 病人中多数出现心脏杂音, 多由肺动脉流出道狭窄所引起。肺动脉病变多单发, 也可与其他心脏病变同时出现, 其中周围肺动脉和肺动脉瓣狭窄占 67%, 法洛三联症占 16%, 其他畸形包括室间隔缺损、房间隔缺损、主动脉瓣狭窄和主动脉缩窄等<sup>[13]</sup>, 心血管异常发育的严重程度也与患儿预后有关<sup>[21]</sup>。

### 2.3 骨骼

ALGS 病人可出现骨骼发育障碍和骨质流失, 具体表现为脊柱畸形, X 线可见蝶形椎骨, 偶尔可见椎体融合、隐性脊柱裂等。蝶形椎骨并非见于每个患者, Wang 等<sup>[23]</sup>研究显示其发生率约 46%。骨骼异常通常无显性症状, 一般在 X 线检查时发现。除脊柱病变外, 少数患者出现四肢骨骼病变, 多表现为骨质疏松或骨质缺失, 如上下肢缩短、浮肋缺如、股骨病理性骨折等<sup>[24]</sup>。

## 2.4 面部

ALGS患者可出现典型面部畸形，如前额宽阔、眼窝深陷、耳廓突出、眼距增宽、尖下巴，整张脸犹如一个三角形，呈V字形<sup>[18]</sup>。上述特征在婴幼儿期可不明显，而随着年龄增长逐渐显现出来。早期研究认为ALGS的面部特征无特异性，但Kamath等<sup>[25]</sup>认为与其他形式的先天性肝内胆淤积症导致的面部异常相比，ALGS的面部畸形的特异度为79%。

## 2.5 眼部

眼部异常以角膜后胚胎环（Schwalbe's环）最常见，其发生率约占ALGS病人的90%，多发生于角膜内皮和葡萄膜（虹膜）小梁网<sup>[26]</sup>。此外，由于ALGS影响角膜、结膜、视网膜、视神经盘等，Makino等<sup>[27]</sup>发现了首例视网膜萎缩及黄斑的ALGS患儿，因此各种眼科症状都有可能发生。约13%的病人可以看到阿克森费尔德异常，即青光眼及角膜巩膜发育不全，会出现圆锥角膜、先天性黄斑营养不良、前房浅、外斜视、带状角膜病和白内障等。

## 2.6 其他

除以上几大主要表现外，一些其他器官的临床表现也与ALGS有关，其中肾病倍受关注，约40%的ALGS患者合并肾脏受累，具体表现为肾小管性酸中毒、肾发育不良、蛋白尿肾囊肿、尿路梗阻等<sup>[8]</sup>。ALGS也可导致生长发育障碍、运动迟缓、胰腺功能不全等<sup>[28-29]</sup>。此外，口腔健康依赖于肝脏的疾病状态<sup>[30]</sup>，牙科表现并非ALGS的主要特征，但它们可作为胆汁长期淤积的一种并发症。胆汁淤积可致牙釉质混浊、矿质过少和牙齿的色素沉着等<sup>[31]</sup>。

## 3 诊断

经典的ALGS诊断标准为同时满足慢性胆汁淤积、心脏疾病、骨骼异常、眼部异常和面部特征等五大临床表现<sup>[32]</sup>，具体见表1。其他临床表现包括肾功能异常<sup>[33]</sup>、生长发育迟缓和智力发育落后也有助于诊断ALGS<sup>[34]</sup>。

值得注意的是，并非所有ALGS患者都同时满足上述5条典型诊断标准<sup>[35]</sup>，有国外文献认为符合上述标准中的3条即可诊断ALGS<sup>[36-37]</sup>。虽然

过于严格的诊断标准可能导致漏诊，但是标准过低则可能导致误诊误治。作为一种常染色体显性遗传病，综合考虑临床表现、家族史、肝脏病理改变和基因突变等依据对于ALGS诊断可能是必要的。因此，Kamath等<sup>[38]</sup>和Guru等<sup>[39]</sup>提出了修订的ALGS诊断标准（表2）。该修订标准强调了肾脏异常和JAG1基因突变对于ALGS的诊断价值，但随着分子生物学研究的进展，NOTCH2突变也应被考虑<sup>[40]</sup>。

表1 经典的ALGS征诊断标准

系统 / 问题	具体描述
肝脏 / 胆汁淤积	在新生儿期通常表现为高胆红素血症，常伴有白色便
畸形面容	前额宽阔，眼睛深陷，有时可见睑裂上斜、耳廓突出、鼻梁挺直而鼻尖呈蒜头状、尖下巴，上述特点使得脸呈三角形
先天性心脏病	肺动脉狭窄最常见，但也可见肺动脉闭锁、房间隔缺损、室间隔缺损和法洛四联症
中轴骨 / 椎骨异常	前后位X光片可见蝴蝶椎，偶见半椎体、相邻椎体融合和隐性脊柱裂
眼睛 / 角膜后胚胎环	前房缺陷，角膜后胚胎环（虹膜与角膜交界处突起的Schwalbe氏环）最常见

表2 修订的ALGS诊断标准

家族史	胆管稀疏	JAG1 突变	临床标准数目*
无	有	无	3个或更多
无	无	无	4个或更多
无	无	有	1个或更多
有	有	无	1个或更多
有	未知	无	1个或更多
有	无	有	任何或更多

\* 临床标准包括：（1）心脏：周围肺动脉狭窄、法洛四联症、室间隔缺损、房间隔缺损、主动脉缩窄；（2）肾脏：肾发育不良、多囊肾、孤立肾、异位肾、马蹄肾、肾小管性酸中毒、肾脂质沉积、肾动脉狭窄、成人发病的肾功能衰竭；（3）眼部：角膜后胚胎环、视网膜色素改变、虹膜发育不全、棋盘格样眼底、玻璃膜疣；（4）脊柱：蝴蝶椎；（5）面部：典型的ALGS面部特征。

## 4 治疗

ALGS目前尚无病因治疗措施，其治疗以对症支持为主。对于诊断为ALGS的病人，应注意监测各个器官的功能<sup>[41]</sup>。良好的营养可改善生长发育落后<sup>[40]</sup>，摄取多种食物的同时，要注意食物之间的搭配，做到平衡膳食。除补充适当的糖、脂肪、蛋白质外，还应注意补充微量元素及脂溶性维生

素<sup>[42]</sup>。他汀类药物(包括洛伐他汀、氟伐他汀、普伐他汀、辛伐他汀、阿托伐他汀以及最近的瑞舒伐他汀等)治疗,可以有效降低患儿总胆固醇和低密度脂蛋白胆固醇<sup>[43]</sup>,但其远期疗效有待观察。

眼部症状多对症治疗, Fukumoto等<sup>[44]</sup>对ALGS相关白内障病人进行白内障超声乳化术及人工晶体植入术,缓解了眼部症状。肾脏损伤可考虑透析治疗,但对于严重肾病可进行肾移植<sup>[45]</sup>。

ALGS患儿的最终预后取决于肝脏和心脏疾病的严重程度<sup>[21]</sup>。对于肝病引起的严重的皮肤瘙痒可使用阿片受体拮抗剂纳曲酮、消胆胺和利福平进行治疗<sup>[40]</sup>,若无改善可考虑肝移植<sup>[46]</sup>。Kamath等<sup>[47]</sup>发现ALGS的患儿肝移植后的存活率显著低于先天性胆道闭锁的患儿。Lee等<sup>[48]</sup>对9例ALGS儿童进行肝移植手术,活体肝移植后的5年期和20年总生存率分别为88.9%和77.8%。患者移植后随访4.3~25.7年不等,移植后第30天因肝动脉血栓形成死亡1例,另1例死于消化道出血和颅内出血并发脑疝。

周围肺动脉狭窄是ALGS最常见的心脏异常,大多数中心提倡进行导管介入干预,疗效较好,但多需要再次介入治疗。Cunningham等<sup>[49]</sup>对69例行肺动脉介入治疗的肺动脉狭窄儿童进行分析,发现初次干预后平均右心室/左心室压比值从1.00下降至0.88,再次介入后可下降至0.53。随访1年后有(38±6)%的病人不需再次介入,5年后下降至(22±6)% ,有18例病人接受了3次以上的治疗。在平均8.5年的随访中死亡10例,出现并发症5例,但均为1998年以前的病例。有证据表明,外科手术也能获得较好的疗效,Mainwaring等<sup>[50]</sup>对2001~2011年期间接受外科肺动脉重建术的患儿进行分析,没有发现早期及远期死亡,随访时间为11个月到9年。Monge等<sup>[51]</sup>对16例行肺动脉重建术的患者进行分析,术中死亡1例,右心室/左心室压力比值下降至0.40,比术前下降了55%,在5年的随访中,并未发现死亡及需要再次手术的情况,因此认为肺动脉重建术有利于患者长期生存。

#### 【参 考 文 献】

[1] Ciocca M, Alvarez F. Alagille syndrome[J]. Arch Argent Pediatr, 2012, 110(6): 509-515.

[2] Kamath BM, Yin W, Miller H, et al. Outcomes of liver transplantation for patients with Alagille syndrome: the studies of pediatric liver transplantation experience[J]. Liver Transpl, 2012, 18(8): 940-948.

[3] Leonard LD, Chao G, Baker A, et al. Clinical utility gene card for: Alagille syndrome (ALGS)[J]. Eur J Hum Genet, 2014, 22(3): e1-e4.

[4] Vozzi D, Licastro D, Martelossi S, et al. Alagille syndrome: a new missense mutation detected by whole-exome sequencing in a case previously found to be negative by DHPLC and MLPA[J]. Mol Syndromol, 2013, 4(4): 207-210.

[5] Vanorny DA, Prasasya RD, Chalpe AJ, et al. Notch signaling regulates ovarian follicle formation and coordinates follicular growth[J]. Mol Endocrinol, 2014, 28(4): 499-511.

[6] Zhou XL, Liu JC. Role of Notch signaling in the mammalian heart[J]. Braz J Med Biol Res, 2014, 47(1): 1-10.

[7] Lin HC, Le Hoang P, Hutchinson A, et al. Alagille syndrome in a Vietnamese cohort: mutation analysis and assessment of facial features[J]. Am J Med Genet A, 2012, 158A(5): 1005-1013.

[8] McDaniell R, Warthen DM, Sanchez-Lara PA, et al. NOTCH2 mutations cause Alagille syndrome, a heterogeneous disorder of the notch signaling pathway[J]. Am J Hum Genet, 2006, 79(1): 169-173.

[9] Kamath BM, Spinner NB, Rosenblum ND. Renal involvement and the role of Notch signalling in Alagille syndrome[J]. Nat Rev Nephrol, 2013, 9(7): 409-418.

[10] Kamath BM, Bauer RC, Loomes KM, et al. NOTCH2 mutations in Alagille syndrome[J]. J Med Genet, 2012, 49(2): 138-144.

[11] Sparks EE, Huppert KA, Brown MA, et al. Notch signaling regulates formation of the three-dimensional architecture of intrahepatic bile ducts in mice[J]. Hepatology, 2010, 51(4): 1391-1400.

[12] Sparks EE, Perrien DS, Huppert KA, et al. Defects in hepatic Notch signaling result in disruption of the communicating intrahepatic bile duct network in mice[J]. Dis Model Mech, 2011, 4(3): 359-367.

[13] Penton AL, Leonard LD, Spinner NB. Notch signaling in human development and disease[J]. Semin Cell Dev Biol, 2012, 23(4): 450-457.

[14] Hofmann JJ, Briot A, Enciso J, et al. Endothelial deletion of murine Jag1 leads to valve calcification and congenital heart defects associated with Alagille syndrome[J]. Development, 2012, 139(23): 4449-4460.

[15] Zanotti S, Canalis E. Notch regulation of bone development and remodeling and related skeletal disorders[J]. Calcif Tissue Int, 2012, 90(2): 69-75.

[16] Sirin Y, Susztak K. Notch in the kidney: development and disease[J]. J Pathol, 2012, 226(2): 394-403.

[17] Benoit G, Sartelet H, Levy E, et al. Mesangioliipidosis in Alagille syndrome—relationship with apolipoprotein A-I[J]. Nephrol Dial Transplant, 2007, 22(7): 2072-2075.

[18] Humphreys R, Zheng W, Prince LS, et al. Cranial neural crest ablation of Jagged1 recapitulates the craniofacial phenotype of Alagille syndrome patients[J]. Hum Mol Genet, 2012, 21(6): 1374-1383.

[19] Yilmaz S, Turhan T, Mutluer S, et al. The association of Alagille

- syndrome and cranosynostosis[J]. *Pediatr Neurol*, 2013, 48(2): 146-148.
- [20] Srivastava A, Goel D, Bolia R, et al. Alagille syndrome: experience of a tertiary care center in North India[J]. *Indian J Gastroenterol*, 2014, 33(1): 59-62.
- [21] Vajro P, Ferrante L, Paoletta G. Alagille syndrome: an overview[J]. *Clin Res Hepatol Gastroenterol*, 2012, 36(3): 275-277.
- [22] Kamath BM, Munoz PS, Bab N, et al. A longitudinal study to identify laboratory predictors of liver disease outcome in Alagille syndrome[J]. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 2010, 50(5): 526-530.
- [23] Wang JS, Wang XH, Zhu QR, et al. Clinical and pathological characteristics of Alagille syndrome in Chinese children[J]. *World J Pediatr*, 2008, 4(4): 283-288.
- [24] 王建设, 王晓红, 王中林, 等. Alagille 综合征五例临床和病理特点 [J]. *中华儿科杂志*, 2007, 45(4): 308-309.
- [25] Bales CB, Kamath BM, Munoz PS, et al. Pathologic lower extremity fractures in children with Alagille syndrome[J]. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 2010, 51(1): 66-70.
- [25] Kamath BM, Loomes KM, Oakey RJ, et al. Facial features in Alagille syndrome: specific or cholestasis facies? [J]. *Am J Med Genet*, 2002, 112(2): 163-170.
- [26] Mozghan Z, Bitá G, Mahmood H, et al. Paucity of intrahepatic bile ducts in neonates: the first case series from Iran[J]. *Iran J Pediatr*, 2013, 23(1): 65-70.
- [27] Makino S, Ohkubo Y, Tampo H. Optical coherence tomography and fundus autofluorescence imaging study of chorioretinal atrophy involving the macula in Alagille syndrome[J]. *Clin Ophthalmol*, 2012, 6: 1445-1448.
- [28] Kamath BM, Piccoli DA, Magee JC, et al. Pancreatic insufficiency is not a prevalent problem in Alagille syndrome[J]. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 2012, 55(5): 612-614.
- [29] Fouillade C, Monet-Leprêtre M, Baron-Menguy C, et al. Notch signalling in smooth muscle cells during development and disease[J]. *Cardiovasc Res*, 2012, 95(2): 138-146.
- [30] Olczak-Kowalczyk D, Pawłowska J, Kowalczyk W. Oral health status in children with chronic liver disease[J]. *J Stoma*, 2011, 64(10): 760-774.
- [31] Berniczki-Royko A, Chałas R, Mitura I, et al. Medical and dental management of Alagille syndrome: A review[J]. *Med Sci Monit*, 2014, 20: 476-480.
- [32] Alagille D, Estrada A, Hadchouel M, et al. Syndromic paucity of interlobular bile ducts (Alagille syndrome or arteriohepatic dysplasia): review of 80 cases[J]. *J Pediatr*, 1987, 110(2): 195-200.
- [33] Salem JE, Bruguier E, Iserin L, et al. Hypertension and aortorenal disease in Alagille syndrome[J]. *J Hypertens*, 2012, 30(7): 1300-1306.
- [34] Olsen IE, Ittenbach RF, Rovner AJ, et al. Deficits in size-adjusted bone mass in children with Alagille syndrome[J]. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 2005, 40(1): 76-82.
- [35] Kamath BM, Bason L, Piccoli DA, et al. Consequences of JAG1 mutations[J]. *J Med Genet*, 2003, 40(12): 891-895.
- [36] McElhinney DB, Krantz ID, Bason L, et al. Analysis of cardiovascular phenotype and genotype-phenotype correlation in individuals with a JAG1 mutation and/or Alagille syndrome[J]. *Circulation*, 2002, 106(20): 2567-2574.
- [37] Witt H, Neumann LM, Grollmuss O, et al. Prenatal diagnosis of Alagille syndrome[J]. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 2004, 38(1): 105-106.
- [38] Kamath BM. Alagille syndrome[M]//Suchy FJ, Sokal RJ, Balistreri WF, et al. *Liver Disease in Children*. 3rd ed. New York: Cambridge University Press, 2007: 326-345.
- [39] Guru Murthy GS, Rana BS, Das A, et al. Alagille syndrome: a rare disease in an adolescent[J]. *Dig Dis Sci*, 2012, 57(11): 3035-3057.
- [40] Turnpenny PD, Ellard S. Alagille syndrome: pathogenesis, diagnosis and management[J]. *Eur J Hum Genet*, 2012, 20(3): 251-257.
- [41] Kamath BM, Loomes KM, Piccoli DA. Medical management of Alagille syndrome[J]. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 2010, 50(6): 580-586.
- [42] Moisseiev E, Cohen S, Dotan G. Alagille syndrome associated with xerophthalmia[J]. *Case Rep Ophthalmol*, 2013, 4(3): 311-315.
- [43] Tapia Ceballos L, Picazo Angelín B, Ruiz García C. Use of statins in children[J]. *An Pediatr (Barc)*, 2008, 68(4): 385-392.
- [44] Fukumoto M, Ikeda T, Sugiyama T, et al. A case of Alagille syndrome complicated by intraocular lens subluxation and rhegmatogenous retinal detachment[J]. *Clin Ophthalmol*, 2013, 7: 1463-1465.
- [45] Shrivastava R, Williams A, Mikhail A, et al. An unusual cause of hypertension and renal failure: a case series of a family with Alagille syndrome[J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2010, 25(5): 1501-1506.
- [46] Mozer-Glassberg Y, Hojsak I, Zevit N, et al. Pruritus responsive to naltrexone in a patient with cholestatic liver disease[J]. *Isr Med Assoc J*, 2011, 13(2): 111-112.
- [47] Kamath BM, Yin W, Miller H, et al. Outcomes of liver transplantation for patients with Alagille syndrome: the studies of pediatric liver transplantation experience[J]. *Liver Transpl*, 2012, 18(8): 940-948.
- [48] Lee CN, Tiao MM, Chen HJ, et al. Characteristics and outcome of liver transplantation in children with Alagille syndrome: a single-center experience[J]. *Pediatr Neonatol*, 2014, 55(2): 135-138.
- [49] Cunningham JW, McElhinney DB, Gauvreau K, et al. Outcomes after primary transcatheter therapy in infants and young children with severe bilateral peripheral pulmonary artery stenosis[J]. *Circ Cardiovasc Interv*, 2013, 6(4): 460-467.
- [50] Mainwaring RD, Sheikh AY, Punn R, et al. Surgical outcomes for patients with pulmonary atresia/major aortopulmonary collaterals and Alagille syndrome[J]. *Eur J Cardiothorac Surg*, 2012, 42(2): 235-240.
- [51] Monge MC, Mainwaring RD, Sheikh AY, et al. Surgical reconstruction of peripheral pulmonary artery stenosis in Williams and Alagille syndromes[J]. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2013, 145(2): 476-481.

( 本文编辑: 邓芳明 )