



doi:10.7659/j.issn.1005-6947.2024.02.015  
http://dx.doi.org/10.7659/j.issn.1005-6947.2024.02.015  
China Journal of General Surgery, 2024, 33(2):284-288.

· 简要论著 ·

# Crigler-Najjar综合征II型并发急性胆囊炎1例报告并文献复习

刘霖锋<sup>1</sup>, 陈旭<sup>1</sup>, 张庆凯<sup>1</sup>, 张桂信<sup>1,2</sup>, 李世华<sup>3</sup>, 李爽<sup>1</sup>, 尚东<sup>1,2</sup>

(1.大连医科大学附属第一医院 普通外科, 辽宁 大连 116000; 2.大连医科大学 中西医结合学院, 辽宁 大连 116044;  
3.大连市普兰店区中心医院 普通外科, 辽宁 大连 116200)

## 摘要

**背景与目的:** Crigler-Najjar综合征(CNS) II型是一种由UGT1A1酶活性降低引起的极为罕见的常染色体隐性遗传病, 表现为非结合型高胆红素血症。CNS II型患者罹患胆囊结石的风险增加, 但国内尚未有CNS II型合并急性胆囊炎患者行手术治疗的相关报道, 且高胆红素血症对胆囊手术治疗的影响尚不清楚。本文通过回顾1例CNS II型合并胆囊结石胆囊炎患者的诊治情况, 并结合文献复习, 对该病的特点、诊疗经过进行分析、总结, 以期对临床工作提供经验和借鉴。

**方法:** 回顾性分析了大连医科大学附属第一医院普通外科诊治的1例CNS II型合并急性胆囊炎患者临床资料, 并复习相关文献。

**结果:** 患者为55岁男性, 因“急性结石性胆囊炎, 非结合性高胆红素血症”于当地医院行经皮经肝胆囊穿刺引流术(PTGD)。为求进一步手术治疗于我院就诊, 通过多学科讨论分析患者临床表现、影像学特征、实验室检查结果等方面资料, 认为可行手术, 遂行腹腔镜下胆囊切除术(LC)。结合术后病理和基因检测结果确诊CNS II型合并急性胆囊炎。

**结论:** CNS II型是一种极为罕见的遗传病, 临床诊断较为困难。对于黄疸的患者在排除胆道梗阻等情况后, 要警惕先天性黄疸的可能。PTGD和LC对CNS II型患者胆红素水平影响较小, 对于有手术指征的CNS II型合并急性胆囊炎患者应尽早进行手术, 以免重症感染导致胆红素水平进一步升高。

## 关键词

Crigler-Najjar综合征; 胆囊炎, 急性; 胆囊切除术, 腹腔镜

中图分类号: R657.4

Crigler-Najjar综合征(Crigler-Najjar syndrome, CNS)于1952年被首次提出, 是一种极为罕见的常染色体隐性遗传病, 发病率为百万分之一<sup>[1]</sup>。CNS是由UGT1A1基因的变异诱导不同程度的UGT1A1酶活性降低引起, 其特征是非结合型高胆红素血症<sup>[2]</sup>。根据UGT1A1酶残余活性及其被苯巴比妥诱导的反应分为I型(活性完全缺失)、II型(4%~10%

残余活性)和III型(Gilbert综合征, 20%~30%残余活性)<sup>[3]</sup>。CNS患者发生胆结石和相关并发症的风险率增加<sup>[4]</sup>, 但国内尚未有CNS合并急性胆囊炎患者行手术治疗相关报道, 高胆红素血症对胆囊手术治疗的影响尚不清楚。笔者现将大连医科大学附属第一医院普通外科手术治疗的1例CNS II型合并急性胆囊炎患者的诊治情况报告如下。

## 1 病例报告

患者 男, 55岁。2023年7月14日因“急性结石性胆囊炎, 非结合性高胆红素血症”于当地医院就诊。入院肝功能示: 总胆红素439.3 μmol/L、直接胆红素10.7 μmol/L、间接胆红素428.6 μmol/L,

**基金项目:** 国家自然科学基金资助项目(82374248, 82000075)。

**收稿日期:** 2023-12-18; **修订日期:** 2024-01-29。

**作者简介:** 刘霖锋, 大连医科大学附属第一医院硕士研究生, 主要从事胆胰疾病微创治疗方面的研究。

**通信作者:** 尚东, Email:shangdong@dmu.edu.cn; 李爽, Email:lis10dmu@163.com

转氨酶等未见异常。上腹部平扫CT提示:胆囊结石伴急性胆囊炎(图1A)。于2023年7月15日行经皮经肝胆囊穿刺引流术(percutaneous transhepatic gallbladder drainage, PTGD),术后恢复可,复查肝功能示:总胆红素 $381.9\ \mu\text{mol/L}$ 、直接胆红素 $12.1\ \mu\text{mol/L}$ 、间接胆红素 $369.8\ \mu\text{mol/L}$ ,转氨酶等未见异常,顺利出院。2023年10月7日,患者为求手术治疗来我院就诊。入院查体:腹部无压痛,皮肤、巩膜黄染,未见肝掌、蜘蛛痣,肝脾未触及。辅助检查:总胆红素 $396.8\ \mu\text{mol/L}$ 、直接胆红素 $15.3\ \mu\text{mol/L}$ 、间接胆红素 $381.5\ \mu\text{mol/L}$ 、转氨酶等未见异常。肝病相关抗体、IgG4、Coombs实验、酸化溶血实验、铜蓝蛋白、结合珠蛋白等相关检查未见明显异常。上腹部平扫CT提示:胆囊结石,胆囊置管术后改变(图1B)。上腹部磁共振胆胰管成像(magnetic resonance cholangiopancreatography, MRCP)提示:胆囊结石,肝内外胆管未见扩张(图1C)。追问病史,患者为近亲结婚生育男性(图1D)。消化科会诊意见,考虑为先

天性非溶血性高胆红素血症,需行基因检测进一步明确。于入院后第6天行腹腔镜下胆囊切除术(laparoscopic cholecystectomy, LC)。术后第2天复查肝功能示:总胆红素 $455\ \mu\text{mol/L}$ 、直接胆红素 $13.4\ \mu\text{mol/L}$ 、间接胆红素 $441.0\ \mu\text{mol/L}$ ,转氨酶等未见异常。术后恢复良好,术后第5天复查肝功能示:总胆红素 $439.2\ \mu\text{mol/L}$ 、直接胆红素 $20.3\ \mu\text{mol/L}$ 、间接胆红素 $418.5\ \mu\text{mol/L}$ ,转氨酶等未见异常,术后病理示:慢性胆囊炎急性发作伴胆结石(图1E),患者近期总胆红素波动情况见图1F。于10月18日顺利出院。2023年11月10日患者基因检测报告提示UGT1A1基因存在两个突变:(1)第1外显子的核苷酸位置185处用T取代C(C.185C>T),导致UGT1A1酶的密码子62处的脯氨酸(Pro)变为亮氨酸(Leu)(p.Pro62Leu);(2)第4外显子的核苷酸位置1091处用T取代C(C.1091C>T),导致UGT1A1酶的密码子364处的脯氨酸(Pro)变为亮氨酸(Leu)(p.Pro364Leu)(图2)。最终患者诊断为:胆囊结石伴胆囊炎,CNS II型。

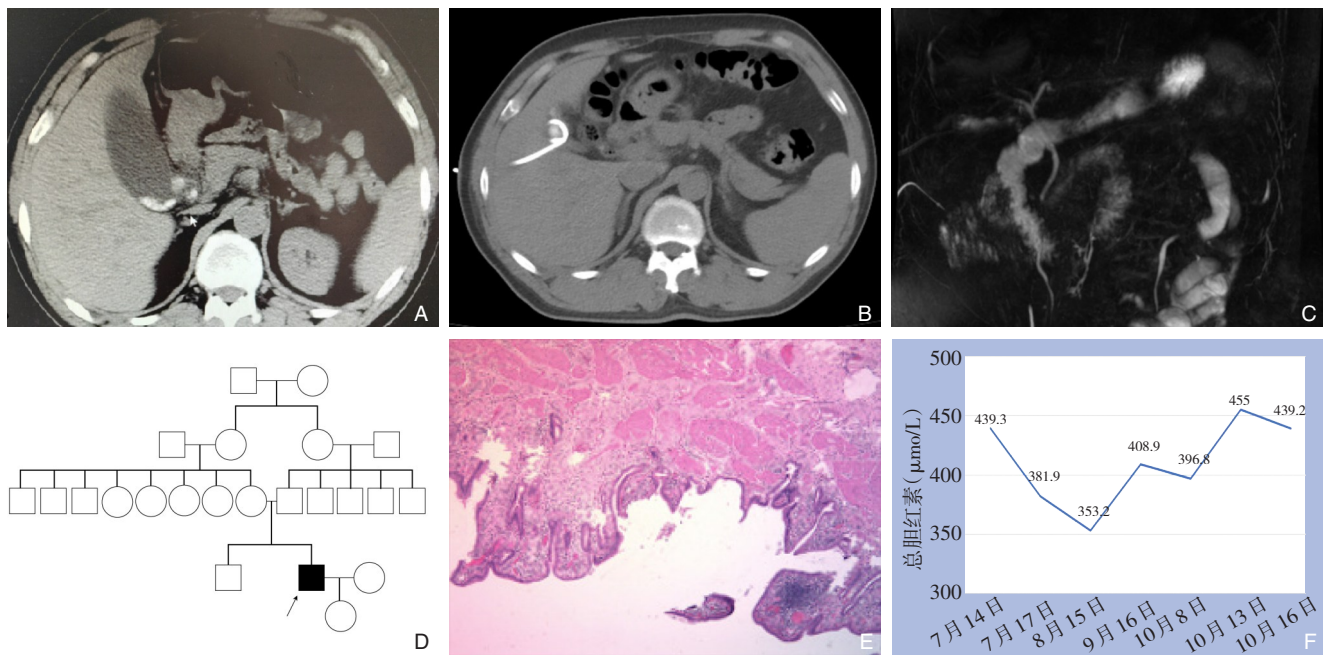


图1 病例资料 A: 外院入院时CT; B: 本次入院时CT; C: 本次入院时MRCP; D: 患者家系图; E: 术后病理; F: 患者总胆红素波动水平

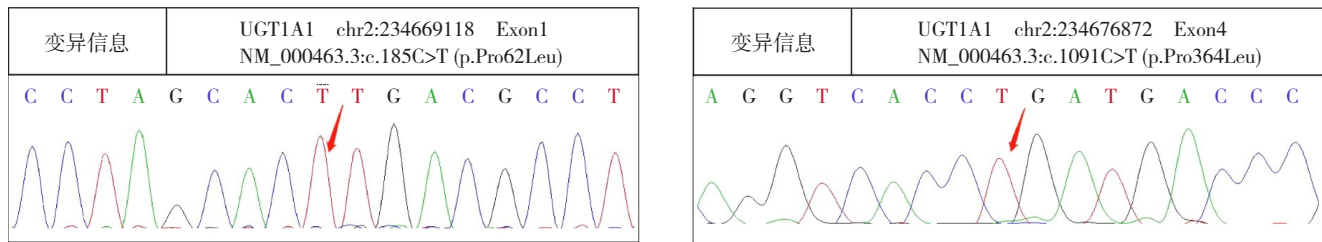


图2 UGT1A1变异测序峰图

## 2 讨论并文献复习

CNS是一种极为罕见的常染色体隐性遗传病，其特征是非结合型高胆红素血症<sup>[5]</sup>。根据UGT1A1酶残余活性及其被苯巴比妥诱导的反应可分为不同亚型。CNS I型患者于新生儿期即出现严重和持续的非结合高胆红素血症，绝大部分于生后2年内死于胆红素脑病<sup>[6-7]</sup>。CNS II型患者由于保留了一些UGT1A1酶活性，故此类疾病病程更为缓慢，预后更好，表现为因压力、并发疾病、妊娠和药物而加剧的持续性黄疸<sup>[8]</sup>。Gilbert综合征（Gilbert syndrome, GS）表现为轻度无症状非结合高胆红素血症，通常不需要特殊治疗<sup>[9]</sup>。结合该患者临床表现，辅助检查及基因测序结果，将其诊断为CNS II型。CNS II型常用苯巴比妥进行治疗，可增加肝脏中UGT1A1基因的表达，并降低胆红素水平<sup>[10]</sup>。然而，本例患者依从性欠佳，对持续性黄疸已耐受，未遵医嘱进行系统治疗，基因治疗可能是其最终解决方案<sup>[11]</sup>。最新的一项临床研究<sup>[12]</sup>发现，采用基因治疗载体治疗的CNS患者，胆红素水平下降同时未出现严重不良反应。

迄今为止，已在编码区和非编码区检测到130多种UGT1A1变体，就遗传性非结合型高胆红素血症而言，UGT1A1变异在不同种族人群之间存在显著差异<sup>[13]</sup>。对于该患者我们通过基因检测，发现在UGT1A1基因中有两个纯合突变，分别为C.1091C>T (p.Pro364Leu)和C.185C>T (p.Pro62Leu)。其中C.1091C>T (p.Pro364Leu)多与GS有关，21世纪初在亚洲患者中首次发现，多为杂合突变<sup>[14-16]</sup>。其纯合突变的报道较少，仅有报道2例非结合型高胆红素血症新生儿，p.Pro364Leu纯合突变，经苯巴比妥治疗后胆红素水平逐渐降低并恢复正常<sup>[17]</sup>。有研究<sup>[18]</sup>表明p.Pro364Leu纯合突变患者UGT1A1酶活性为野生型的35.6%，因此该位点单独变异大多导致GS而不足以导致CNS II型。而C.185C>T (p.

Pro62Leu)在HGMD数据库<sup>[19]</sup>和gnomAD人群数据库<sup>[20]</sup>中未见报道，笔者认为此患者两个变异之间可能存在叠加效应，使UGT1A1酶活性小于10%，从而导致CNS II型，这可能是一个新发现的致病突变位点。

现有研究<sup>[21-24]</sup>表明，CNS患者发生胆结石和相关并发症的风险率增加，并且由于有先天性黄疸，需与胆石症造成的梗阻性黄疸进行鉴别诊断，故早期诊断面临挑战。众所周知，黄疸会影响肝细胞功能，诱发全身炎症反应，可能导致全身并发症和术后并发症发生率的升高<sup>[25]</sup>。对于急性胆囊炎行LC术前合并黄疸的患者，由于手术风险高，而更多选择保守治疗，待胆红素降至正常后，再行手术治疗。但CNS患者胆红素无法恢复到正常，患者将反复遭受胆囊炎困扰。迄今为止，国内尚未有CNS合并急性胆囊炎患者行PTGD及LC相关报道。Chalasan等<sup>[26]</sup>报道1例CNS II型合并胆囊结石在LC术后首次发展为核黄疸，该患者自幼长期口服苯巴比妥治疗，在发展至核黄疸后予以白蛋白、苯巴比妥、光疗、血浆置换等控制胆红素，待神经系统症状逐渐改善至正常后出院。CNS II型患者很少出现核黄疸，该患者术后发展至核黄疸可能与其长期禁食、腹内血肿以及本身UGT1A1酶活性较低有关。Bicak等<sup>[27]</sup>报道1例CNS II型合并急性胆囊炎患者在联合脊髓麻醉和腹横肌平面阻滞下行LC。Fernandes等<sup>[23]</sup>报道1例CNS II型合并急性胆管炎患者在抗感染治疗后急诊行内镜逆行胰胆管造影并择期行LC。这2例患者都未给予针对黄疸的特殊治疗，术后顺利出院未见明显不适。现有证据表明，高胆红素血症对于胆道手术影响可能较小，术前避免长期饥饿可能会减少胆红素水平的升高，然而相关病例数量尚不足以说明问题，仍需进一步研究。

本例患者于外院急性期行PTGD，术后胆红素水平较前下降。此后于我院进一步治疗，经多学

科诊疗明确黄疸原因。尽管苯巴比妥、光疗等治疗方法能够降低胆红素水平,但上述治疗通常都是终生的,长期治疗不仅对患者的生活质量有巨大影响,同时也带来沉重的经济负担<sup>[28-29]</sup>。考虑到患者胆红素水平短期内甚至终生无法恢复正常,而长期带管将进一步影响患者生活质量,同时结合国外既往相关病例,经讨论后对其行LC治疗。术后患者未见明显不适,胆红素水平较前略有升高,考虑可能是长时间禁食或患者本身胆红素水平波动所致<sup>[30]</sup>。此为首次报道CNS II型合并急性胆囊炎患者行PTGD和LC。笔者认为多学科诊疗早期明确患者黄疸原因尤为重要,在除外胆道梗阻等情况后,要警惕先天性黄疸的可能。PTGD和LC对CNS II型患者胆红素水平影响较小,患者术后恢复良好,未见明显并发症,对于有手术指征的CNS II型合并急性胆囊炎患者应尽早进行手术,以免重症感染导致胆红素水平进一步升高,加重肝功能和神经系统的损害。

本例CNS II型患者具有罕见的C.1091C>T (p.Pro364Leu)和C.185C>T (p.Pro62Leu)双纯合突变,目前尚无报道,为进一步了解CNS发病机制提供了帮助。同时因合并急性胆囊炎,本着“急则治标、缓则治本”的治则,对于该患者急性期行PTGD,二期行LC治疗,诊疗过程较为复杂,值得临床医生参考借鉴。外科医生遇到先天性不明原因的黄疸,应仔细询问病史,考虑到本病的可能性,必要时结合基因检测加以验证。本研究发现针对CNS II型合并急性胆囊炎,手术治疗安全有效,但需要今后大样本报道。

利益冲突:所有作者均声明不存在利益冲突。

作者贡献声明:刘霖锋负责资料分析,撰写论文;陈旭,李世华负责搜集病例资料;张庆凯、张桂信、尚东负责手术操作和修改论文;李爽、尚东负责拟定写作思路,指导撰写文章并最后定稿。

## 参考文献

- [1] Perica MK, Todoric I, Marčinković N, et al. Case report: Crigler-Najjar syndrome type 1 in Croatia-more than a one in a million: a case series[J]. *Front Pediatr*, 2023, 11: 1276349. doi: 10.3389/fped.2023.1276349.
- [2] Aronson SJ, Ronzitti G, Bosma PJ. What's next in gene therapy for Crigler-Najjar syndrome?[J]. *Expert Opin Biol Ther*, 2023, 23(2): 119-121. doi:10.1080/14712598.2022.2160237.
- [3] Strauss KA, Ahlfors CE, Soltys K, et al. Crigler-najjar syndrome type 1: pathophysiology, natural history, and therapeutic frontier[J]. *Hepatology*, 2020, 71(6):1923-1939. doi:10.1002/hep.30959.
- [4] Ma D, Chen F, Chen X, et al. Perioperative management of patient with esophageal carcinoma and crigler-najjar syndrome type 2: a case report[J]. *Front Surg*, 2022, 9: 889753. doi: 10.3389/fsurg.2022.889753.
- [5] Junge N, Hentschel H, Krebs-Schmitt D, et al. Mild crigler-najjar syndrome with progressive liver disease-a multicenter retrospective cohort study[J]. *Children (Basel)*, 2023, 10(9): 1431. doi: 10.3390/children10091431.
- [6] Schröder H, Junge N, Herden U, et al. Outcome of liver transplantation and prevalence of liver fibrosis in Crigler-Najjar syndrome[J]. *Clin Transplant*, 2021, 35(4): e14219. doi: 10.1111/ctr.14219.
- [7] Bai J, Li L, Liu H, et al. UGT1A1-related bilirubin encephalopathy/kernicterus in adults[J]. *J Clin Transl Hepatol*, 2021, 9(2):180-186. doi:10.14218/JCTH.2020.00108.
- [8] 杨景晖,杨婷婷,李媛. Crigler-Najjar综合征II型2例报道并文献复习[J]. *重庆医学*, 2022, 51(5):760-763. doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2022.05.008.
- [9] 钱鼎烽,柯海文,沈文来,等. Gilbert综合征1例[J]. *中国普通外科杂志*, 2004, 13(2): 94. doi: 10.3969/j.issn.1005-6947.2004.02.034.
- [10] 张文艳,邓国宏. Crigler-Najjar综合征的治疗进展[J]. *临床肝胆病杂志*, 2023, 39(4): 974-979. doi: 10.3969/j.issn.1001-5256.2023.04.035.
- [11] Zhang WY, Deng GH. Research advances in the treatment of Crigler-Najjar syndrome[J]. *Journal of Clinical Hepatology*, 2023, 39(4):974-979. doi:10.3969/j.issn.1001-5256.2023.04.035.
- [12] Ferry N. Crigler-Najjar disease: a new success for gene therapy of hereditary liver diseases[J]. *Med Sci*, 2023, 39(11):833-835. doi: 10.1051/medsci/2023159.
- [13] 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. doi:10.1056/NEJMoa2214084.
- [14] Abdellaoui N, Abdelmoula B, Abdelhedi R, et al. Novel combined UGT1A1 mutations in Crigler Najjar Syndrome type I[J]. *J Clin*

- Lab Anal, 2022, 36(6):e24482. doi:10.1002/jcla.24482.
- [14] Huang CS, Luo GA, Huang ML, et al. Variations of the bilirubin uridine-diphosphoglucuronosyl transferase 1A1 gene in healthy Taiwanese[J]. Pharmacogenetics, 2000, 10(6): 539–544. doi: 10.1097/00008571-200008000-00007.
- [15] Takeuchi K, Kobayashi Y, Tamaki S, et al. Genetic polymorphisms of bilirubin uridine diphosphate-glucuronosyltransferase gene in Japanese patients with Crigler-Najjar syndrome or Gilbert's syndrome as well as in healthy Japanese subjects[J]. J Gastroenterol Hepatol, 2004, 19(9):1023–1028. doi:10.1111/j.1440-1746.2004.03370.x.
- [16] Maruo Y, Nishizawa K, Sato H, et al. Prolonged unconjugated hyperbilirubinemia associated with breast milk and mutations of the bilirubin uridine diphosphate-glucuronosyltransferase gene[J]. Pediatrics, 2000, 106(5):E59. doi:10.1542/peds.106.5.e59.
- [17] Cozzi L, Nuti F, Degrassi I, et al. Gilbert or Crigler-Najjar syndrome? Neonatal severe unconjugated hyperbilirubinemia with P364L UGT1A1 homozygosity[J]. Ital J Pediatr, 2022, 48(1): 59. doi:10.1186/s13052-022-01251-4.
- [18] Huang MJ, Chen PL, Huang CS. Bilirubin metabolism and UDP-glucuronosyltransferase 1A1 variants in Asians: Pathogenic implications and therapeutic response[J]. Kaohsiung J Med Sci, 2022, 38(8):729–738. doi:10.1002/kjm2.12579.
- [19] Stenson PD, Mort M, Ball EV, et al. The Human Gene Mutation Database (HGMD®): optimizing its use in a clinical diagnostic or research setting[J]. Hum Genet, 2020, 139(10): 1197–1207. doi: 10.1007/s00439-020-02199-3.
- [20] Karczewski KJ, Francioli LC, Tiao G, et al. The mutational constraint spectrum quantified from variation in 141, 456 humans[J]. Nature, 2020, 581(7809):434–443. doi:10.1038/s41586-020-2308-7.
- [21] Kagita A, Adachi Y, Kambe A, et al. Type II crigler-Najjar syndrome with intrahepatic cholestasis[J]. J Gastroenterol, 1994, 29(2):214–217. doi:10.1007/BF02358686.
- [22] Strauss KA, Robinson DL, Vreman HJ, et al. Management of hyperbilirubinemia and prevention of kernicterus in 20 patients with Crigler-Najjar disease[J]. Eur J Pediatr, 2006, 165(5): 306–319. doi:10.1007/s00431-005-0055-2.
- [23] Fernandes SR, Moura CM, 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. doi: 10.1186/s12876-016-0449-9.
- [24] Powell LW, Hemingway E, Billing BH, et al. Idiopathic unconjugated hyperbilirubinemia (Gilbert's syndrome). A study of 42 families[J]. N Engl J Med, 1967, 277(21): 1108–1112. doi: 10.1056/NEJM196711232772102.
- [25] 韩辉, 郑康. 术前黄疸对胆总管结石患者急诊腹腔镜胆囊切除联合术中胆道取石术后并发症发生的影响[J]. 中国普外基础与临床杂志, 2019, 26(7):828–833. doi:10.7507/1007-9424.201903014.
- Han H, Zheng K Effect of preoperative jaundice on complications of laparoscopic cholecystectomy combined with intraoperative biliary stone removal in patients with common bile duct stones[J]. Chinese Journal of Bases and Clinics in General Surgery, 2019, 26(7):828–833. doi:10.7507/1007-9424.201903014.
- [26] Chalasani N, Chowdhury NR, Chowdhury JR, et al. Kernicterus in an adult who is heterozygous for Crigler-Najjar syndrome and homozygous for Gilbert-type genetic defect[J]. Gastroenterology, 1997, 112(6):2099–2103. doi:10.1053/gast.1997.v112.pm9178703.
- [27] 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. doi:10.4103/njcp.njcp\_19\_20.
- [28] Liebert A, Capon W, Pang V, et al. Photophysical mechanisms of photobiomodulation therapy as precision medicine[J]. Biomedicine, 2023, 11(2): 237. doi: 10.3390/biomedicine11020237.
- [29] Aronson SJ, Junge N, Trabelsi M, et al. Disease burden and management of Crigler-Najjar syndrome: report of a world registry[J]. Liver Int, 2022, 42(7): 1593–1604. doi: 10.1111/liv.15239.
- [30] Vitek L, Hinds TD Jr, Stec DE, et al. The physiology of bilirubin: health and disease equilibrium[J]. Trends Mol Med, 2023, 29(4): 315–328. doi:10.1016/j.molmed.2023.01.007.

( 本文编辑 熊杨 )

本文引用格式: 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. doi:10.7659/j.issn.1005-6947.2024.02.015

Cite this article as: Liu JF, Chen X, Zhang QK, et al. Crigler-Najjar syndrome type II complicated by acute cholecystitis: a case report and literature review[J]. Chin J Gen Surg, 2024, 33(2): 284–288. doi: 10.7659/j.issn.1005-6947.2024.02.015