

# 阿拉杰里综合征 8 例临床及遗传学研究

康路路<sup>1#</sup>, 宋金青<sup>2#</sup>, 杨艳玲<sup>2</sup>, 张尧<sup>2</sup>, 董慧<sup>2</sup>, 田凤艳<sup>1</sup>, 吴静<sup>1</sup>

1. 郑州大学第一附属医院, 河南 郑州 450052; 2. 北京大学第一医院, 北京 102600

**【摘要】目的** 分析阿拉杰里综合征的多系统损害和遗传学特点。**方法** 回顾 2018 年 12 月至 2025 年 5 月收集的 8 例患者资料, 分析临床特征、诊疗经过及转归。**结果** 8 例患者 3 男 5 女。例 1~例 5 为先证者, 诊断年龄为 4 月至 17 岁。5 例先证者均以皮肤、巩膜黄染、肝损害起病, 符合胆汁淤积症。3 例先证者存在心脏缺陷(房间隔缺损、肺动脉狭窄、室间隔缺损)、肾脏异常(IgA 肾病、肾囊肿、肾脏发育不良)、特殊面容和生长发育迟缓(矮小症)。3 例先证者有蝶形椎体和脾大。1 例先证者合并糖尿病。8 例患者均检出 JAG1 变异, 包括 3 种错义、1 种无义和 1 种微缺失变异, 其中 4 种为新变异。经饮食及代谢治疗后 5 例先证者病情趋于稳定, 例 6、7 和 8 分别为 3 位先证者的母亲, 携带与先证者相同变异, 分别合并糖尿病视网膜病变与糖尿病肾病、肺动脉狭窄及高甘油三酯血症。**结论** 阿拉杰里综合征患者表现为多系统损害, 胆汁淤积性肝病为主要表现, IgA 肾病与糖尿病是罕见表型。基因检测是诊断的关键。

**【关键词】** 阿拉杰里综合征; 胆汁淤积; IgA 肾病; 糖尿病; JAG1 基因

**【中图分类号】** R58

**【文献标志码】** A

**【文章编号】** 1672-6170(2026)01-0041-05

**Clinical and genetic analysis of eight cases with Alagille syndrome** KANG Lu-lu<sup>1#</sup>, SONG Jin-qing<sup>2#</sup>, YANG Yan-ling<sup>2</sup>, ZHANG Yao<sup>2</sup>, DONG Hui<sup>2</sup>, TIAN Feng-yan<sup>1</sup>, WU Jing<sup>1</sup> 1. *The First Affiliated Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou 450052, China*; 2. *The First Hospital of Peking University, Beijing 102600, China*

**【Corresponding author】** YANG Yan-ling

**【Abstract】Objective** To analyze the multisystem damage and genetic characteristics of Alagille syndrome. **Methods** Data of 8 patients with Alagille syndrome from December 2018 to May 2025 were retrospectively collected. Their clinical features, diagnostic and treatment processes, and outcomes were analyzed. **Results** Among the 8 patients, 3 were males and 5 were females. The cases 1 to 5 were probands of their families. They were diagnosed aged 4 months to 17 years old. All 5 probands presented with jaundice of the skin and sclera, liver damage, and cholestasis. Three probands had cardiac defects such as atrial septal defect, pulmonary stenosis and ventricular septal defect, renal abnormalities such as IgA nephropathy, renal cysts and renal hypoplasia, distinctive facial features and developmental delays (short stature). Three probands had butterfly vertebrae and splenomegaly. One case had diabetes. All 8 patients had JAG1 gene variations, including 3 missense, 1 nonsense and 1 deletion. Among them, 4 variations were novel. The condition of five probands were stabilized after dietary and metabolic treatment. The cases 6, 7, and 8 were mothers of 3 probands, respectively. They carried the same variations as in the probands and developed diabetic retinopathy, nephropathy, pulmonary stenosis, and hypertriglyceridemia, respectively. **Conclusions** The patients of Alagille syndrome present with multisystem damage. Cholestatic liver disease is primarily manifestation. IgA nephropathy and diabetes are rare phenotypes. Genetic testing is key for the diagnosis.

**【Key words】** Alagille syndrome; cholestasis; IgA nephropathy; Diabetes; JAG1 gene

阿拉杰里综合征 (Alagille syndrome, OMIM 118450) 又称先天性肝内胆管发育不良征和动脉肝脏发育不良综合征, 为罕见病, 是一种常染色体显性遗传病, 最早于 1969 年由 Alagille 等报道<sup>[1]</sup>, 迄今仅发现两个致病基因, 即 JAG1 和 NOTCH2。临床确诊的阿拉杰里综合征患者约 96.8% 可明确遗传学病因, 其中多数为 JAG1 点变异或缺失, 极少数为 NOTCH2 变异<sup>[2]</sup>。阿拉杰里综合征导致多系统受累, 典型的临床特征包括肝内小叶间胆管缺乏引起的胆汁淤积、特殊面容、心脏缺陷、蝶形椎骨、眼部异常, 部分患者还合并肾脏异常、胰腺异常、生长发育迟缓、脾肿大和血管异常等<sup>[3, 4]</sup>。患者的临床表现个体差异显著, 增加了诊断难度。随着临床认识的提高及遗传学诊断技术的发展, 阿拉杰里综合征的早期诊断率显著提高。本研究对北京大学第一医院、郑州大学第一附属医院收治的 8 例患者的临床特征和遗传学特征进行分析总结, 为阿拉杰里综合征的临床诊疗提供更多的参考资料, 以期提升该病的诊治策略。

**【基金项目】** 河南省医学科技攻关计划省部共建项目 (编号: LHGJ20230252); 首都卫生发展科研专项项目 (编号: 首发 2024-1-2022)

**【通讯作者简介】** 杨艳玲, 女, 医学博士, 教授, 研究员, 博士生导师。主要学术团体任职: 中国妇幼保健协会儿童药食同源代谢干预专业委员会主任委员、出生缺陷防治与分子遗传分会副主任委员, 中华预防医学会出生缺陷预防与控制专委会常委及新生儿筛查学组副组长, 中国医师协会医学遗传医师分会遗传代谢学组副组长, 中国营养保健食品协会罕见病营养专业委员会副主任委员, 中国医院协会罕见病专业委员会常委, 北京医学会罕见病分会常委、遗传代谢病学组组长; 亚洲遗传代谢病学会理事。主要研究方向: 遗传代谢病的诊断和治疗。

#共同第一作者

## 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 2018 年 12 月至 2025 年 5 月在北京大学第一医院及郑州大学第一附属医院诊断的 8 例阿拉杰里综合征患者。依据 Kamath 和 Murth 等提出的修订版诊断标准<sup>[5, 6]</sup>: ①至少满足以下临床表现的 4 个:小叶间胆管稀少或胆汁淤积、先天性心

脏病、脊柱畸形、眼睛异常、肾脏异常、特殊面容; ②如果存在 JAG1 或 NOTCH2 变异或阿拉杰里综合征家族史,至少满足 1 项临床表现。本研究经北京大学第一医院伦理委员会批准(编号: 2025R01420004),并取得患者及其父母的知情同意。8 例患者的一般临床资料见表 1。

表 1 8 例患者的临床表现、生化特点及基因变异

项目	例 1	例 2	例 3	例 4	例 5	例 6 (例 1 之母)	例 7 (例 3 之母)	例 8 (例 5 之母)
性别	男	男	女	男	女	女	女	女
发病年龄	1 月		42 天	2 月	7 天	NA	NA	NA
确诊年龄	6 岁 4 月	17 岁	4 岁 3 月	4 月	12 岁	36 岁	38 岁	43 岁
黄疸	+	+	+	+	+	NA	NA	NA
肝功能损害	+	+	+	+	+	-	NA	-
高胆红素血症	+	+	+	+	+	-	NA	-
高胆固醇血症	+	-	+	-	+	+	NA	-
高甘油三酯血症	-	+	-	-	+	+	NA	+
脾大	-	+	-	+	-	-	NA	-
心血管损害	-	-	房间隔缺损	肺动脉狭窄 室间隔缺损	肺动脉狭窄 卵圆孔未闭	-	肺动脉狭窄	-
肾损害	肾脏囊肿	双肾小	-	蛋白尿	IgA 肾病	糖尿病肾病	-	-
眼病	-	-	-	-	-	糖尿病视网膜病变	-	-
生长迟缓	-	-	矮小症	矮小症	矮小症	-	-	-
面容异常	+	+	-	-	+	+	-	+
蝶形椎体	-	+	+	-	+	-	-	-
糖尿病	-	-	-	-	+	+	-	-
ALG1 变异	c. 2078_ 2079delGT	20p11. 23 p12. 3del	c. 71T>G	c. 551G>A	c. 634T>C	c. 2078_ 2079delGT	c. 71T>G	c. 634T>C

NA:数据未知

## 1.2 方法

**1.2.1 资料采集** 通过电子病历系统回顾性收集病历,提取其年龄、性别、发病年龄等基本信息以及临床表现、辅助检查、治疗效果及随访等临床资料。

**1.2.2 基因检测与突变分析** 采集患儿及其父母的外周血各 3 毫升,提取基因组 DNA,进行全外显子组测序。检测范围涵盖全外显子组区域及剪切边界 5 bp 范围内的单碱基变异和外显子区域 50 bp 以内的插入或缺失变异。采用致病性预测软件 (Mutation Taster、SIFT、Polyphen、CADD)、临床症状、相关疾病数据库查询对变异位点进行综合判断。致病性评级及数据解读规则参考美国医学遗传学与基因组学学会 (American College of Medical Genetics and Genomics, ACMG) 指南<sup>[7]</sup>及 ClinGen 序列变异解释专家组对指南标准的应用建议。对候选基因变异应用 Sanger 测序进行家系验证。

## 2 结果

**2.1 临床表型分析** 8 例患者中男 3 例、女 5 例,来自 5 个无关家系,父母均为非近亲结婚。例 1~5 为先证者,起病年龄为 7~60 天,诊断年龄为 4 月至 17 岁(表 1)。5 例先证者均以皮肤、巩膜黄染为首发表现。3 例先证者合并肾脏异常,表现为轻度系膜增生性 IgA 肾病(图 1)、肾囊肿和肾脏发育不良。3 例先证者有先天性心脏缺陷,表现为房间隔缺损、肺动脉狭窄、室间隔缺损及卵圆孔未闭,其中 1 例合并永存左上腔静脉。3 例先证者有特殊面容,前额突出,眼窝凹陷,尖下巴。3 例先证者体格生长迟缓,身高均低于同性别同年龄人群的 3%。3 例先证者有脊柱畸形,第 11 胸椎呈蝶形椎骨,其中 1 例合并脊柱侧弯、骶椎隐裂(图 2)。2 例先证者合并脾大。1 例先证者有胰腺损伤,表现为胰岛素依赖的糖尿病。

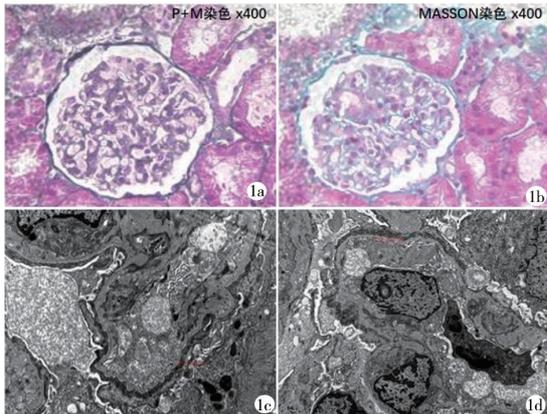


图1 例5肾活检病理分析 a、b免疫荧光:肾小球系膜区颗粒状沉积,IgA ++;c、d电镜:肾小球节段系膜区块状电子致密物沉积,上皮足突融合。

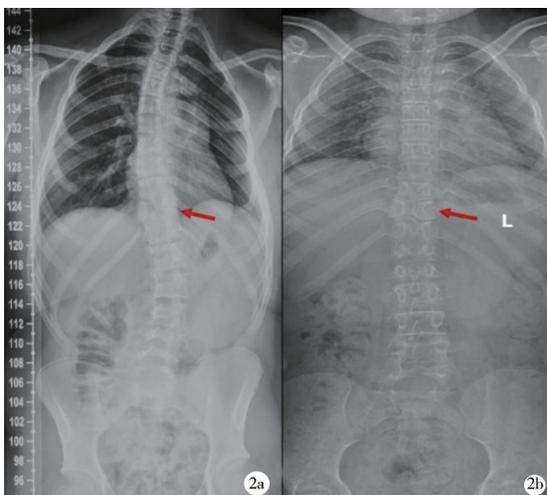


图2 2例阿拉杰里综合征患者的脊柱正位片 a:例2胸11蝶形椎骨,脊柱侧弯;b:例5胸11蝶形椎骨

**2.2 实验室检查** 5例先证者在不同的时期均有明显的肝损害,血清肝酶显著增高,丙氨酸氨基转移酶71~569 IU/L,天门冬氨酸氨基转移酶72~750 IU/L,谷氨酰转肽酶82~1638 IU/L,总胆汁酸24.14~149  $\mu\text{mol/L}$ ,总胆红素28.4~513  $\mu\text{mol/L}$ 。3例先证者有血脂异常,总胆固醇8.16~13.08 mmol/L,高密度脂蛋白1.69~3.59 mmol/L,低密度脂蛋白1.66~5.72 mmol/L,均升高。2例(例2和5)血甘油三酯增高(2.09~3.11 mmol/L)。1例(例5)12岁2月龄时出现蛋白尿,24小时尿蛋白0.43~1.7 g/L,患者12岁6月龄时空腹血糖15.0 mmol/L,餐后2小时血糖18.0 mmol/L,糖化血红蛋白9.6%,C肽5.7 ng/ml,胰岛素26.72  $\mu\text{U/ml}$ ,确诊为糖尿病。1例先证者(例4)1岁时出现中度贫血,静脉血血红蛋白最低达74 g/L,表现为巨幼细胞性贫血。3例先证者(例1、5和6)均有不同程度的维生素D缺乏,血清25羟维生素D3 8.12~17.05 ng/ml(参考值<25 ng/ml),均明显不足。其中1例(例1)血液维生素A 0.17  $\mu\text{g/ml}$ (参考

值0.18~0.91  $\mu\text{g/ml}$ )。

**2.3 基因结果分析** 5例先证者均检出JAG1变异,其中2个为新发变异,3个来自母亲。5个JAG1变异包含3种错义变异、1种无义变异和1种微缺失。其中4种为未报道的新变异。例1及其母亲JAG1无义变异c.2078\_2079delGT(图3),为已报道的致病变异,使JAG1蛋白693位氨基酸后的翻译提前终止,影响蛋白功能。例2染色体20p11.23~20p12.3缺失14.4 Mbp,为新发变异,包含完整的JAG1基因,ACMG变异评级为致病变异。例3及其母亲c.71T>G杂合变异,导致第24位氨基酸由亮氨酸变为精氨酸,ACMG变异评级为意义未明。例4的c.551G>A为新发变异,导致JAG1蛋白184位精氨酸变为组氨酸,ACMG变异评级为可能致病。例5及其母亲的c.634T>C杂合变异(图4),使JAG1蛋白212位氨基酸由半胱氨酸转变为精氨酸,ACMG变异评级为意义未明。

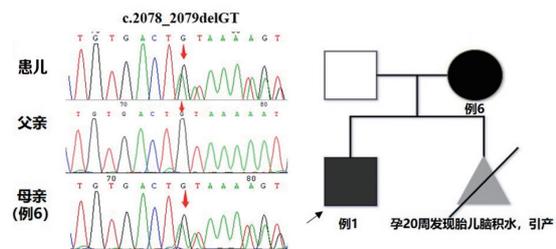


图3 例1及其父母JAG1部分测序图及家系图

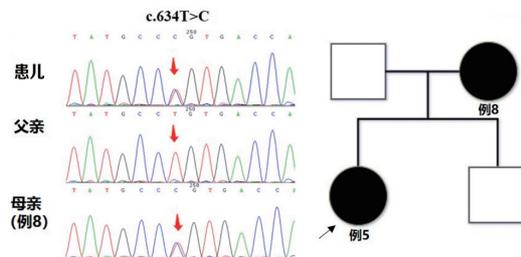


图4 例5及其父母JAG1部分测序图及家系图

**2.4 治疗与随访** 8例患者已随访4月至6年,主要治疗方法为低乳糖饮食,补充中链脂肪酸、水溶性维生素、脂溶性维生素及不饱和脂肪酸,对症治疗。例3与例5婴儿期患胆汁淤积症,曾因疑胆道闭锁行“胆道探查术”,幼儿期后胆汁淤积减轻。3例(例3、4和5)生长发育迟缓,采用高热卡、脂肪含量中等(中链甘油三酯为主)的膳食。肝损害、高脂血症的患者使用葡醛内酯、熊去氧胆酸、他汀类药物。5例先证者病情基本稳定,例5的24小时尿蛋白波动于0.43~0.59 g/L,空腹血糖波动于4.0~5.8 mmol/L,餐后2小时血糖波动于6.3~10.8 mmol/L。例6(例1母亲)23岁时出现糖尿病,并合并糖尿病肾病及视网膜病变,38岁时失明,需透析治疗。例7(例3母

亲)32 岁时发现肺动脉小血管狭窄。

### 3 讨论

阿拉杰里综合征位列我国第二批罕见病目录第 5 位,是一种严重的遗传病,为 JAG1 或 NOTCH2 变异所致。JAG1 和 NOTCH2 编码配体 Jagged1 和受体 Notch2。Jagged1 和 Notch2 是 NOTCH 信号通路中的跨膜蛋白,Jagged1 参与激活 Notch2 受体,使 Notch2 细胞内片段发生断裂和核转位,进而与转录因子相互作用,从而控制下游基因的表达<sup>[8]</sup>。此外,NOTCH 信号通路激活可诱导线粒体融合与分裂平衡紊乱,引发线粒体功能障碍,增加氧化应激水平并促进线粒体铁死亡<sup>[9]</sup>。NOTCH 信号通路通过调控细胞间的相互通信,在调节细胞、器官或组织的生长、分化和成熟过程中发挥重要作用<sup>[10]</sup>。

JAG1 位于染色体 20p12.2,包含 26 个外显子,cDNA 全长 5942bp,编码由 1218 个氨基酸构成的 JAG1 蛋白(Jagged1)<sup>[11]</sup>。Jagged1 是单次跨膜 I 型膜蛋白,由膜外区域、跨膜段和胞内段构成,其中膜外区域在 NOTCH 信号通路中发挥重要作用。膜外区域包括 1 个半胱氨酸富集区、16 个表皮生长因子样重复序列、1 个高度保守的 Delta 和 Serrate 配体结构域、1 个 N 端区域<sup>[2, 12]</sup>。

本研究 8 例患者均为 JAG1 变异所致。仅例 1 和例 8 的 c. 2078\_2079delGT 为已报道的致病变异,位于表皮生长因子样重复序列区域,由于翻译提前终止导致表皮生长因子样重复序列部分丢失以及下游半胱氨酸富集区域缺失,进而影响正常的蛋白功能。例 2 的 20 号染色体短臂缺失 14.4Mbp (20p11.23~20p12.3),包含 JAG1、CHGB、MCM8 等基因,JAG1 基因的缺失导致细胞表面蛋白产生不足,影响 NOTCH 信号通路的调控,进而影响细胞的命运,损害肝脏、心脏、骨骼等系统。例 3 的 c. 71T>G(p. L24R)和例 4 的 c. 551G>A(p. R184H)分别位于 N 端的信号肽和 C2 样结构域,这两个结构域对于细胞膜表面和内部信号转导至关重要,两种变异影响细胞的信号传导引发疾病。例 5 和例 8 的 c. 634T>C 变异位于 JAG1 基因第 4 号外显子,编码的氨基酸位于高度保守的 Delta 和 Serrate 配体结构域,虽然根据 ACMG 指南将 c. 634T>C 致病性归类为意义未明,变异引起第 212 位氨基酸由半胱氨酸转变为精氨酸,导致高度保守的序列发生改变。Delta 和 Serrate 配体结构域是 Jagged1 与 NOTCH 受体结合所必需的结构。c. 634T>C 变异通过影响 Jagged1 与 NOTCH 受体的结合,对 NOTCH 信号通路产生影响,进而出现相应的临床症状。

国外报道阿拉杰里综合征的发病率约为 1/5 万~1/3 万,国内尚缺乏相关的流行病学数据<sup>[13]</sup>。经

典的阿拉杰里综合征诊断标准为同时有五大临床表现,即慢性胆汁淤积、心脏畸形、骨骼异常、眼部异常和面部特征。患者疾病早期无显著的眼病、骨病、心脏病症状,需依赖检查才能发现,由于非特异性或轻度症状经常被忽视,为早期诊断带来困难。随着分子遗传学的迅速发展,国内外制定了修订的诊断标准,对于检测到 JAG1 或 NOTCH2 致病性变异的患者,仅满足一项标准即可诊断,显著提升了诊断能力。虽然发现了越来越多的 JAG1 或 NOTCH2 变异,目前尚未发现表型与遗传型的关系。本研究中的 8 例阿拉杰里综合征除例 5 累及 5 种器官外,其余 7 例患者主要累及 1~4 种器官,所有患者均携带 JAG1 变异。例 1、3 及 5 的变异来源于母亲,母亲与先证者临床表型的差异提示了阿拉杰里综合征临床显现的异质性与不完全外显的特征,这与既往报道的阿拉杰里综合征外显率约 94% 的结论基本一致<sup>[14]</sup>。

阿拉杰里综合征以肝损害及胆汁淤积为主要表现,常导致多脏器损害,需要早期甄别,早期干预。本文 8 例患者合并肝、心、肾、骨骼、胰腺等多系统损害。IgA 肾病是阿拉杰里综合征相关肾脏损害的罕见表型,本文 1 例(例 5)基因变异的患者合并 IgA 肾病。IgA 肾病是最常见的肾小球疾病,IgA 肾病的发病机制与免疫学因素、遗传因素、菌群失调以及“四重打击学说”有关<sup>[15]</sup>。此外,足细胞损伤也是 IgA 肾病发病的重要机制<sup>[16]</sup>。研究发现多种伴有肾纤维化和蛋白尿的肾脏疾病患者的肾活检样本中,足细胞均存在 Notch1、Notch2 及 Jagged1 的表达异常<sup>[17]</sup>。从这些数据中可以推测,NOTCH 信号通路异常引起的足细胞损伤可能是例 5 发生 IgA 肾病的原因。在既往已报道的阿拉杰里综合征患者中,肾脏损伤且表现为 IgA 肾病的患者较罕见。Gilboa 等曾报道一例患者在肝移植后出现 IgA 肾病<sup>[18]</sup>。Bouari 等报道 1 例 48 岁男性患者合并 IgA 肾病,因肝衰竭和肾衰竭进行了肝肾联合移植<sup>[19]</sup>。截至目前,尚未见其他阿拉杰里综合征患者出现 IgA 肾病的病例报道。

NOTCH 信号通路以 NOTCH 信号水平依赖性方式调节胰腺发育过程中胰腺前体细胞的静息状态、自我更新以及分化过程。多项研究表明 NOTCH 信号通路深度参与胰腺前体细胞向内分泌谱系分化的过程,对于胰腺导管系统、腺泡细胞和胰岛细胞的正常分化、增殖和形成至关重要<sup>[20]</sup>。阿拉杰里综合征的胰腺损伤是 Notch 信号缺陷的多器官表现之一,主要表现为外分泌功能不全和内分泌异常,胰岛  $\beta$  细胞功能障碍可导致胰岛素抵抗、迟发型糖尿病<sup>[20]</sup>。在既往报道中,出现胰腺损害并表现为糖尿病的阿拉杰里

综合征较罕见。1996 年 Devriendt 曾报道 1 例阿拉杰里综合征, 患儿同时合并肾脏发育不良和多囊肾, 5 岁时发展为胰岛素依赖型糖尿病, 影像学检查提示胰腺萎缩<sup>[21]</sup>。本文例 1 的母亲及例 5 也发展为胰岛素依赖型糖尿病。推测与其 JAG1 变异干扰了 NOTCH 信号通路的传导有关, 通过影响胰腺结构, 导致胰岛细胞数量减少或功能障碍, 引起胰岛素依赖型糖尿病。因此, 尽管阿拉杰里综合征患者出现胰腺损伤并表现为糖尿病的患者较罕见, 结合 NOTCH 信号通路在胰腺发育中的作用, 建议监测患者血糖, 以早期发现和管理糖代谢异常。

阿拉杰里综合征是儿童胆汁淤积性肝病的主要病因之一, 肝脏受累是最主要特征, 胆汁淤积是最常见的肝病表现。全球阿拉杰里综合征联盟 (global Alagille alliance, GALA) 研究显示, 51.5% 的患儿 10 岁前, 66.0% 在 18 岁前, 经历至少 1 次肝脏相关不良事件。合并新生儿胆汁淤积病史的亚洲阿拉杰里综合征患者中, 18 岁前自体肝生存率约为 68%<sup>[22]</sup>。我国 2024 年制定的《阿拉杰里综合征相关肝病诊治共识》表明阿拉杰里综合征患者的结局主要取决于肝脏疾病的严重程度<sup>[23]</sup>。对于阿拉杰里综合征肝病, 一般治疗方法是饮食治疗、能量支持、营养素补充、针对胆汁淤积及瘙痒的药物治疗、肝脏移植, 需个体化管理。对胆汁淤积症及肝病患者需要提高警惕, 做到早诊断与个体化治疗, 降低肝脏相关事件风险, 改善阿拉杰里综合征预后。

本研究总结了 8 例阿拉杰里综合征患者的临床表型与遗传学特征, 丰富了临床表型谱, IgA 肾病及糖尿病是阿拉杰里综合征的罕见表型。基因诊断是确诊及遗传咨询的关键, 本研究发现了 4 种 JAG1 新变异, 进一步扩展了阿拉杰里综合征致病基因变异谱, 为基因型表型关系的阐述提供数据。

#### 【参考文献】

- [1] Alagille D, Odièvre M, Gautier M, et al. Hepatic ductular hypoplasia associated with characteristic facies, vertebral malformations, retarded physical, mental, and sexual development, and cardiac murmur[J]. *J Pediatr*, 1975, 86(1): 63-71.
- [2] Penton AL, Leonard LD, Spinner N B. Notch signaling in human development and disease[J]. *Semin Cell Dev Biol*, 2012, 23(4): 450-457.
- [3] Turmpenny PD, Ellard S. Alagille syndrome: pathogenesis, diagnosis and management[J]. *Eur J Hum Genet*, 2012, 20(3): 251-257.
- [4] Kohut TJ, Gilbert MA, Loomes KM. Alagille syndrome: a focused review on clinical features, genetics, and treatment[J]. *Semin Liver Dis*, 2021, 41(4): 525-537.
- [5] Menon J, Shanmugam N, Vij M, et al. Multidisciplinary management of Alagille syndrome[J]. *J Multidiscip Healthc*, 2022, 15: 353-364.
- [6] Guru Murthy GS, Rana BS, Das A, et al. Alagille syndrome: a rare disease in an adolescent[J]. *Dig Dis Sci*, 2012, 57(11): 3035-3037.
- [7] Richards S, Aziz N, Bale S, et al. Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology[J]. *Genet Med*, 2015, 17(5): 405-424.
- [8] Halma J, Lin HC. Alagille syndrome: understanding the genotype-phenotype relationship and its potential therapeutic impact[J]. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*, 2023, 17(9): 883-892.
- [9] Yang C, Yang X, Harrington A, et al. Notch Signaling Regulates Mouse Perivascular Adipose Tissue Function via Mitochondrial Pathways[J]. *Genes*, 2023, 14(10): 1964.
- [10] Zhou B, Lin W, Long Y, et al. Notch signaling pathway: architecture, disease, and therapeutics[J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2022, 7(1): 95.
- [11] Li L, Krantz ID, Deng Y, et al. Alagille syndrome is caused by mutations in human Jagged1, which encodes a ligand for Notch1[J]. *Nat Genet*, 1997, 16(3): 243-251.
- [12] Grochowski CM, Loomes KM, Spinner NB. Jagged1 (JAG1): Structure, expression, and disease associations[J]. *Gene*, 2016, 576(1 Pt 3): 381-384.
- [13] Kamath BM, Baker A, Houwen R, et al. Systematic review: the epidemiology, natural history, and burden of Alagille syndrome[J]. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 2018, 67(2): 148-156.
- [14] Dhome-Pollet S, Deleuze JF, Hadchouel M, et al. Segregation analysis of Alagille syndrome[J]. *J Med Genet*, 1994, 31(6): 453-457.
- [15] 北京大学医学部肾脏病学系专家组. 补体相关性肾病诊断和治疗专家共识[J]. *中华内科杂志*, 2024, 63(3): 258-271.
- [16] Lemley KV, Lafayette RA, Safai M, et al. Podocytopenia and disease severity in IgA nephropathy[J]. *Kidney Int*, 2002, 61(4): 1475-1485.
- [17] Murea M, Park JK, Sharma S, et al. Expression of Notch pathway proteins correlates with albuminuria, glomerulosclerosis, and renal function[J]. *Kidney Int*, 2010, 78(5): 514-522.
- [18] Gilboa N, Hopp L, Agostini RM. IgA nephritis in a patient with Alagille syndrome and a transplanted liver[J]. *Pediatr Nephrol*, 1992, 6(6): 559-561.
- [19] Bouari S, Polak WG, Van De Wetering J, et al. Combined liver-kidney transplantation with delayed kidney implantation: A case report[J]. *Int J Surg Case Rep*, 2023, 106: 108276.
- [20] Li XY, Zhai WJ, Teng CB. Notch Signaling in Pancreatic Development[J]. *Int J Mol Sci*, 2015, 17(1): 48.
- [21] Devriendt TK, Doooms L, Proesmans W, et al. Paucity of intrahepatic bile ducts, solitary kidney and atrophic pancreas with diabetes mellitus: atypical Alagille syndrome? [J]. *Eur J Pediatr*, 1996, 155(2): 87-90.
- [22] Vandriel SM, Li L T, She H, et al. Natural history of liver disease in a large international cohort of children with Alagille syndrome: Results from the GALA study[J]. *Hepatology*, 2023, 77(2): 512-529.
- [23] 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. 阿拉杰里综合征相关肝病诊治共识(2024)[J]. *中华儿科杂志*, 2024, 62(8): 706-714.

(收稿日期: 2025-10-16; 修回日期: 2025-10-19)

(本文编辑: 侯晓林)