

胆道闭锁患儿早期胆红素变化



钟志海¹ 潘 静² 蒋 宏¹ 陈华东¹ 刘钧澄¹

【摘要】 目的 比较胆道闭锁及婴儿肝炎综合征(以下简称为婴肝)患儿出生后 2 个月内胆红素水平,分析胆道闭锁和婴肝患儿胆红素变化的规律,探讨胆道闭锁患儿胆红素水平与年龄的内在联系。**方法** 选择 2000 年 1 月至 2009 年 4 月因黄疸于出生后 60 d 内行血清胆红素检查的胆道闭锁患儿 68 例,为胆道闭锁组;2005 年 1 月至 2009 年 4 月因婴儿肝炎综合征于出生后 60 d 内行血清胆红素检查的患儿 72 例,为婴肝组;正常对照组为近 1 年内非肝脏疾病于出生 60 d 内行胆红素检查的 54 例患儿。分析各组血清胆红素水平随年龄变化的特点,并计算检查时年龄、直接胆红素与总胆红素的比值。将上述结果分组进行对比分析,研究各组血清胆红素与年龄之间的关系。**结果** 胆道闭锁患儿血清总胆红素、直接胆红素水平明显高于婴肝组患儿($P < 0.05$)。胆道闭锁组患儿出生后 10 d 内血清总胆红素、直接胆红素水平明显高于婴肝组和正常对照组。胆道闭锁组患儿直接胆红素水平、直接胆红素与总胆红素比值随年龄增长缓慢升高,而婴肝组患儿直接胆红素水平、直接胆红素与总胆红素比值在出生 20 d 后变化甚微。**结论** 胆道闭锁患儿总胆红素水平在新生儿期逐渐下降,1 个月后再缓慢升高;且并不是一开始就表现为以直接胆红素升高为主的高胆红素血症,出生后 20 d 内其与婴肝相似,均表现为以间接胆红素升高为主的黄疸。年龄小于 2 个月的婴儿,直接胆红素占总胆红素的水平超过 0.7 可以作为诊断胆道闭锁的线索。

【关键词】 胆道闭锁;早期诊断;胆红素

Trend of Bilirubin in Patients with Biliary Atresia during Two Months after Birth. ZHONG Zhi-hai, PAN Jing, JIANG Hong, et al. Department of Pediatric Surgery, The First Affiliated Hospital of Sun Yat - Sen University, Guangzhou, 510080, China

【Abstract】 Objective Investigate the correlation between bilirubin level and age, in accordance with the bilirubin level of patients with biliary atresia (BA) during the first two months after birth. **Methods** 68 patients with BA were collected in the BA group, 72 patients with infantile hepatitis were collected in the infantile hepatitis group, and 54 patients with non-liver disease were collected in the normal control group. All the patients underwent bilirubin examination within 2 months after birth. The patients' serum bilirubin level in relation to their age was analyzed, and their age as well as the proportion of direct bilirubin and total bilirubin were calculated. Statistical analysis was made to find the relationship between bilirubin and age. **Results** The total bilirubin and the direct bilirubin of patients with biliary atresia were much higher than those with infantile hepatitis ($P < 0.05$). The patients in the BA group, compared with those in the infantile hepatitis group and normal control group, had higher level of total and direct bilirubin within 10 days after birth. The direct bilirubin level, and the ratio of the direct bilirubin to the total bilirubin increase slowly with days in the BA group, while there is little change found in the infantile hepatitis group within 20 days after birth. **Conclusions** During 20 days after birth, patients with biliary atresia had hyperbilirubinemia, mainly in indirect bilirubin, mistaken for infantile hepatitis easily. The direct bilirubin of patients with biliary atresia increased with days. To the infants within 2 months after birth, the ratio of direct bilirubin to total bilirubin can indicate BA if over 0.7.

【Key words】 Biliary Atresia; Early Diagnosis; Bilirubin

doi:10.3969/j.issn.1671-6353.2015.02.007

作者单位:1,中山大学附属第一医院(广东省广州市,510080);
2,广东省广州市妇女儿童医疗中心(广州市,510623);通讯作者:刘钧澄, E-mail: Liujiu@163.com

胆道闭锁在我国并不少见,亚洲地区发病率 1/1 000,较白种人国家 1/20 000 为高,是导致婴儿阻塞性黄疸并需手术治疗的主要疾病之一^[1]。在外科领域,婴儿阻塞性黄疸最常见原因为胆道闭锁、婴

儿肝炎综合征(以下简称婴肝)及部分先天性胆管扩张症^[2]。通过超声检查往往可以发现扩张的胆管,从而诊断先天性胆管扩张症。胆道闭锁及婴肝的临床表现相似,缺乏有效无创的鉴别诊断方法,最佳确诊方法为胆道造影术。而婴肝患儿大多数不需要手术治疗,但胆道闭锁患儿需要在出生后 90 d 内,甚至更早期行葛西手术。因此,一旦胆道闭锁患儿被误诊为婴肝,往往会延误治疗时间,当最终确诊为胆道闭锁时,年龄已经超过 90 d,错过了行葛西手术的最佳时机。如何及时准确地鉴别胆道闭锁和婴肝,既是临床难点又非常重要。我们分析胆道闭锁及婴肝患儿出生后 2 个月内胆红素水平,寻找此阶段内胆道闭锁和婴肝患儿胆红素变化规律,探讨胆道闭锁及婴肝患儿胆红素水平与年龄的内在联系,为胆道闭锁的早期诊断与鉴别提供新的思路。

材料与方法

一、临床资料

2000 年 1 月至 2009 年 4 月我们收治因黄疸于出生后 60 d 内行血清胆红素检查的胆道闭锁患儿共 68 例,其中男性 42 例,女性 26 例。均通过手术确诊为胆道闭锁,为胆道闭锁组。2005 年 1 月至 2009 年 4 月因婴儿肝炎综合征于本院接受治疗,并在出生后 60 d 内行血清胆红素检查的患儿 72 例,为婴肝组,其中男性 48 例,女性 24 例。正常对照组为近 1 年内非肝脏疾病于出生 60 d 内行胆红素检

查的患儿 54 例,其中男性 41 例,女性 13 例。

二、方法

收集各组患儿血清总胆红素、直接胆红素、间接胆红素数据,并计算其行胆红素检查的具体年龄、直接胆红素与总胆红素的比值。将上述结果分组进行对比分析。根据各组血清胆红素与年龄间的关系绘制折线图,了解各组胆红素水平的变化趋势。

三、统计学处理

采用 SPSS 17.0 统计软件进行统计学处理。计量资料以均数 ± 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示,均数间比较采用 *t* 检验。分析血清总胆红素、直接胆红素、间接胆红素水平,以及直接胆红素与总胆红素比与年龄是否存在相关性。*P* < 0.05 为差异有统计学意义。

结 果

一、血清胆红素水平

68 例胆道闭锁患儿术前共行 103 例次血清胆红素检查;72 例婴肝患儿术前共行 124 例次血清胆红素检查;54 例正常对照组患儿共行 77 例次血清胆红素检查。胆道闭锁患儿术前血清总胆红素水平、直接胆红素水平明显高于婴肝组患儿 (*P* < 0.05)。正常对照组患儿术前血清直接胆红素与总胆红素比最低(0.26 ± 0.21),胆道闭锁组患儿最高(0.61 ± 0.22),二者间差异有统计学意义;但胆道闭锁组和婴肝组患儿术前直接胆红素与总胆红素比无明显差异(*P* = 0.176)。详见表 1。

表 1 各组胆红素水平及直接胆红素与总胆红素比($\bar{x} \pm s$)
Table 1 Groups of bilirubin level and the ratio between direct and total bilirubin($\bar{x} \pm s$)

	总胆红素	直接胆红素	间接胆红素	直接胆红素与总胆红素比	Valid N
胆道闭锁组	191.75 ± 70.76	109.53 ± 49.40	82.13 ± 73.60	0.61 ± 0.22	103
婴肝组	162.29 ± 83.40	91.75 ± 60.94	70.28 ± 54.26	0.57 ± 0.22	124
正常对照组	112.99 ± 86.96	18.80 ± 20.14	94.19 ± 88.33	0.26 ± 0.21	77
<i>F</i> 值	20.846	81.045	2.745	62.544	—
<i>P</i>	0.000	0.000	0.066	0.000	—
<i>P</i> ₁₃ [*]	0.000	0.000	0.254	0.000	—
<i>P</i> ₂₃ [*]	0.000	0.000	0.021	0.000	—
<i>P</i> ₁₂ [*]	0.006	0.006	0.202	0.176	—

注: * *P*₁₃ 为胆道闭锁组与正常对照组比较, *P*₂₃ 为婴肝组与正常对照组比较, *P*₁₂ 为胆道闭锁组与婴肝组比较。

二、各组血清胆红素水平与年龄的关系

除正常对照组直接胆红素水平与年龄无关联 (*P* = 0.441) 外,各组各血清胆红素水平均与年龄存在相关性,胆道闭锁组和婴肝组总胆红素、间接胆红

素水平与年龄呈负相关,直接胆红素水平与年龄呈正相关。详见表 2。三组各种血清胆红素与年龄间的关系折线图见图 1~4。

表 2 各组胆红素水平与年龄相关系数
Table 2 Correlation coefficient of each bilirubin level and age

分组	总胆红素		直接胆红素		间接胆红素		直接胆红素与总胆红素比	
	相关系数	P 值	相关系数	P 值	相关系数	P 值	相关系数	P 值
胆道闭锁组	-0.353	0.000	0.302	0.001	-0.542	0.000	0.565	0.000
婴儿肝组	-0.188	0.037	0.199	0.027	-0.514	0.000	0.540	0.000
正常对照组	-0.623	0.000	-0.090	0.441	-0.640	0.000	0.615	0.000

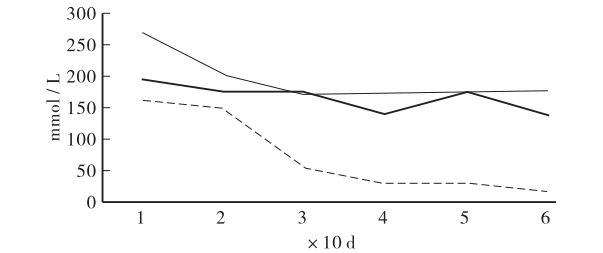


图 1 各组总胆红素水平与年龄间的关系(—胆道闭锁; - - - 婴儿肝; ···正常对照,图 2 - 图 4 同)

Fig. 1 The relationship between the groups of total bilirubin level and age

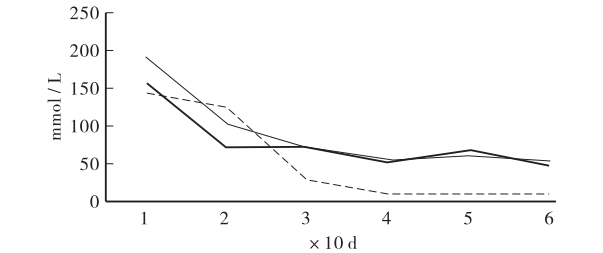


图 2 各组间接胆红素水平与年龄间的关系
Fig. 2 The relationship between the groups of indirect bilirubin and age

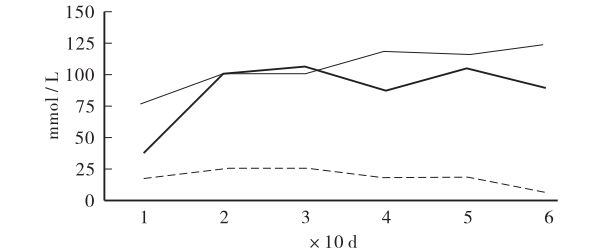


图 3 各组直接胆红素水平与年龄间的关系
Fig. 3 The relationship between the groups of direct bilirubin and age

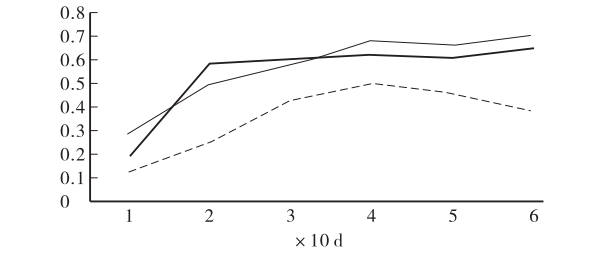


图 4 各组直总比例与年龄间的关系
Fig. 4 The relationship between the ratio between direct and total bilirubin of patients and age

讨论

胆道闭锁患儿手术时机的选择非常重要,有研究证实,胆道闭锁患儿在 60 ~ 90 d 时行葛西手术,预后较好;而在 90 ~ 120 d 时手术,预后较差^[3-5]。患儿出生后 2 个月内,特别是新生儿期胆道闭锁患儿的临床表现不典型,即使表现为黄疸,也常被误诊为生理性黄疸或婴儿肝炎综合征(婴儿肝),未能引起足够的重视。待出现以直接胆红素升高为主的高胆红素血症、白陶土样大便、肝脾肿大时,往往已经错过了行葛西手术的黄金时间。

通常认为胆道闭锁患儿表现为以直接胆红素升高为主的高胆红素血症,而婴儿肝炎综合征则表现为以间接胆红素升高为主的高胆红素血症。有报道认为新生儿期肝胆疾病直接胆红素是具有特异性的敏感指标^[6]。临床工作中,我们也遇到一些胆道闭锁患儿,因在疾病早期表现为间接胆红素升高为主,故在基层医院被诊断为婴儿肝炎或生理性黄疸,未能给予足够的重视和适当的治疗。当患儿黄疸不退,甚至加重而就诊时已经接近或超过 90 d,错过了葛西手术的治疗时间。从图 4 中我们发现,胆道闭锁并不是一开始就表现为直接胆红素升高为主的高胆红素血症,不论是胆道闭锁还是婴儿肝炎综合征患儿,在疾病早期(20 d 内)均表现为以间接胆红素升高为主的高胆红素血症,而胆道闭锁患儿在 20 d 后才表现为以直接胆红素升高为主的高胆红素血症。故在临床工作中,如遇到出生 20 d 内、表现为高间接胆红素为主的黄疸患儿,应怀疑胆道闭锁的可能,定期复查血清胆红素水平,并注意直接胆红素的变化。

胆道闭锁患儿于新生儿时期,特别是刚出生后的头几天,由于生理性因素的影响,黄疸表现为高间接胆红素血症。随着年龄的增加,直接胆红素升高而间接胆红素下降,二者水平逐渐接近,出生后 20 d 左右水平基本相近。此后,直接胆红素水平逐渐高于间接胆红素,患儿表现为高直接胆红素血症,

直接胆红素占总胆红素的水平在 40 d 左右趋于稳定,约 0.7 左右。据此我们建议临床医生在根据血清胆红素水平对胆道闭锁和婴儿肝进行鉴别诊断时,应充分考虑患儿年龄的影响,部分胆道闭锁患儿在新生儿时期仅表现为以间接胆红素升高为主的高胆红素血症,如将其误诊为婴儿肝炎,则将延误胆道闭锁患儿的手术治疗时间,对患儿的预后产生不利影响。从图 4 中我们发现,婴儿肝炎综合征患儿在 20 d 前直接胆红素占总胆红素的比例已经超过 0.5;在出生 20 d 后,直接胆红素占总胆红素的比例基本稳定在 0.6 左右。据此我们认为:婴儿阻塞性黄疸患儿若直接胆红素与总胆红素比值在 20 d 后才超过 0.5,并呈快速上升趋势,直至超过 0.7,必须密切随访,反复复查血清胆红素水平,并积极行超声检查,甚至术中造影以排除胆道闭锁。

新生儿高胆红素血症有时并非受单一因素影响,可以是多种因素造成^[7]。正常新生儿由于红细胞破坏增加,血红蛋白分解加倍,肝细胞处理胆红素能力差,血中胆红素水平明显升高,并以间接胆红素升高为主,直接胆红素水平基本不受影响。随着年龄的增加,新生儿胆红素的生成速度逐渐接近正常水平,同时肝脏功能也逐渐恢复,间接胆红素水平下降或不再升高,血中总胆红素水平受间接胆红素水平影响而明显下降,二者的下降趋势相同。通常认为,胆道闭锁患儿肝脏损害逐渐加重,其血中总胆红素水平应不断升高。但从本研究中发现,胆道闭锁患儿在新生儿期总胆红素水平并不是持续升高,而是在新生儿期逐渐下降到一个水平,满月后再重新升高。部分胆道闭锁患儿出生后 3~5 d 内血清总胆红素水平特别高,之后随着年龄的增加而逐渐降低,而 30 d 后总胆红素随着年龄增长而逐渐升高,但其增长速度十分缓慢。胆道闭锁患儿血中胆红素水平除了受上述因素影响外,还存在胆道梗阻、肝内胆汁淤积、胆道压力高、胆汁中直接胆红素反流入血,使血清直接胆红素水平逐渐升高,但其升高的速度小于间接胆红素下降的速度,故部分胆道闭锁患儿在新生儿时期受到生理性因素和病理性因素的双重影响,表现为总胆红素随着年龄的增加而逐渐下降。因此临床上遇到新生儿期高胆红素血症的患儿不能仅凭总胆红素下降就排除胆道闭锁的可能。

胆道闭锁患儿出现黄疸的时间早、程度严重,多数患儿为中重度黄疸。部分患儿在生后 3~5 d 时已表现为明显黄疸,且程度高于正常新生儿的生理性黄疸^[8]。我们发现,大多数胆道闭锁患儿在出生

后 10 d 内表现为以间接胆红素升高为主的黄疸。按新生儿胆红素水平危险分区图所示,胆道闭锁患儿出生后 1 周内,其总胆红素水平多处于高危区,发生高胆红素血症的风险大大增加,而黄疸的程度与婴儿病死率成正相关^[9-10]。

综上所述,部分胆道闭锁患儿生后数天内胆红素迅速升高,其总胆红素水平在新生儿期逐渐下降,1 个月后再缓慢升高;且并不是一开始就表现为直接胆红素升高为主的高胆红素血症,出生后 20 d 内其与婴儿肝相似,均表现为以间接胆红素升高为主的黄疸。年龄小于 2 个月的婴儿,直接胆红素占总胆红素水平超过 0.7 可以作为诊断胆道闭锁的线索。根据出生 10 d 内测量血清直接胆红素是否升高,来诊断胆道闭锁并不可靠;而在出生 20 d 后测量血清胆红素,观察是否以直接胆红素升高为主,对诊断胆道闭锁有帮助。

参考文献

- 1 邵肖梅,叶鸿瑁,丘小汕. 实用新生儿学[M]. 北京:人民卫生出版社,2011:284-286.
- 2 董蓓. 小儿外科性黄疸的研究和展望[J]. 临床小儿外科杂志,2008,7(4):1-2.
- 3 Chardot C, Serinet MO. Prognosis of biliary atresia: what can be further improved. [J]. J Pediatr, 2006, 148(4):432-435.
- 4 Nio M, Ohi R, Miyano T, et al. 5- and 10-year survival rates after surgery for biliary atresia: a report from the Japanese Biliary Atresia Registry [J]. J Pediatr Surg, 2003, 38(7):997-1000.
- 5 沈淳,郑珊,王玮. 手术年龄对胆道闭锁 Kasai 手术后预后影响的研究[J]. 临床小儿外科杂志,2007,6(6):10-12.
- 6 Suzuki M, Muraji T, Obatake M, et al. Urinary sulfated bile acid analysis for the early detection of biliary atresia in infants [J]. Pediatrics International, 2011, 53:497-500.
- 7 高翔. 足月新生儿黄疸临床病因分析[J]. 中国现代医药杂志,2007,9:109-110.
- 8 刘钧澄,李桂生,赖炳耀. 婴儿阻塞性黄疸的鉴别诊断与手术治疗时机的选择[J]. 中国实用儿科杂志,1994,02:118-119.
- 9 Keffler S, Kelly DA, Powell JE, et al. Population screening for neonatal liver disease: A feasibility study [J]. J Pediatr Gastroenterol. Nutr, 1998, 27(3):306-311.
- 10 Powell JE, Keffler S, Kelly DA, et al. Population screening for neonatal liver disease: Potential for a community-based programme [J]. J Med Screen, 2003, 10:112-116.