

肝功能相关指标联合胆囊收缩率在诊断胆道闭锁中的应用价值

徐鹏飞¹, 张玉凤¹, 王军¹, 唐甜甜¹, 张瑜¹, 邓慧玲² (1. 西安交通大学附属儿童医院 感染二科, 陕西 西安 710003; 2. 西安市中心医院 儿科, 陕西 西安 710003)

摘要: 目的 探讨 γ -谷氨酰转移酶(γ -glutamyl transferase, GGT)、直接胆红素(direct bilirubin, DBil)与胆囊收缩率在诊断胆道闭锁(biliary atresia, BA)中的应用价值。方法 收集2017年9月至2021年9月在西安交通大学附属儿童医院及西安市中心医院儿科住院治疗的185例胆汁淤积性肝病患者为研究对象, 根据剖腹探查或术中胆道造影和随访情况, 将患儿分为BA组(70例)和肝内胆汁淤积(intrahepatic cholestasis, IHC)组(115例)。比较两组患儿的一般临床资料、实验室检查指标[包括总胆红素(total bilirubin, TBil)、DBil、丙氨酸氨基转移酶(alanine aminotransferase, ALT)、天门冬氨酸氨基转移酶(aspartate aminotransferase, AST)、GGT、碱性磷酸酶(alkaline phosphatase, ALP)、总胆汁酸(total bile acid, TBA)]及腹部超声检查资料。将有统计学意义的指标纳入受试者工作特征(receiver operator characteristic, ROC)曲线分析, 计算ROC曲线下面积、最佳诊断界值和OR值; 应用MedCalc软件进行ROC曲线下面积对比, 分析各指标对诊断BA的价值。结果 BA组和IHC组患儿的性别(男/女: 31例/39例比78例/37例)、就诊年龄(中位数: 52.0 d比58.0 d)、肝脏肋下大小(中位数: 4.0 cm比2.0 cm)、脾大比例[40% (28/70)比18.3% (21/115)]、大便颜色、TBil(中位数: 204.35 μ mol/L比138.30 μ mol/L)、DBil(中位数: 125.70 μ mol/L比80.00 μ mol/L)、ALT(中位数: 112.00 U/L比71.00 U/L)、AST(中位数: 175.00 U/L比120.00 U/L)、GGT(中位数: 440.75 U/L比94.50 U/L)、餐后1 h胆囊收缩率(无收缩/有收缩且 $< 50\%$ /有收缩且 $> 50\%$: 52.9% / 41.4% / 5.7%比7.0% / 27.8% / 65.2%)差异有统计学意义(P 均 < 0.05)。两组患儿ALP(中位数526.00 U/L比548.00 U/L)、TBA(中位数: 143.45 μ mol/L比161.90 μ mol/L)和25羟维生素D(中位数: 8.00 ng/ml比8.13 ng/ml)水平差异无统计学意义(P 均 > 0.05)。多因素Logistic回归分析表明, DBil($OR = 1.031$, 95% CI : 1.015~1.047, $P < 0.001$)、GGT($OR = 1.007$, 95% CI : 1.004~1.011, $P < 0.001$)、餐后1 h胆囊无收缩($OR = 57.493$, 95% CI : 9.577~345.133, $P < 0.001$)和胆囊收缩率 $< 50\%$ ($OR = 9.907$, 95% CI : 1.828~53.710, $P = 0.008$)均为BA的危险因素。TBil、DBil、ALT、AST、GGT、GGT + DBil、GGT + DBil + 胆囊收缩率诊断BA的ROC曲线下面积分别为0.797、0.820、0.614、0.658、0.890、0.932和0.963。单项指标中GGT的ROC曲线下面积最大, 当GGT超过界值173.20 U/L时诊断BA的敏感度、特异度、阳性似然比、阴性似然比和诊断比值比分别为84.3%、78.3%、3.885、0.201和19.328。GGT + DBil + 胆囊收缩率联合对BA的诊断价值最高, ROC曲线下面积显著高于GGT + DBil($z = 2.303$, $P = 0.021$), 其诊断BA的敏感度、特异度、阳性似然比、阴性似然比和诊断比值比分别为90.0%、90.4%、9.375、0.111和84.459。结论 GGT、DBil与胆囊收缩率联合对BA有较高的诊断价值, 当GGT超过界值173.20 U/L、DBil超过界值97.05 μ mol/L且超声提示胆囊收缩不良时需高度警惕BA。

关键词: γ -谷氨酰转移酶; 直接胆红素; 胆囊收缩率; 胆道闭锁; 肝内胆汁淤积

Value of liver function index combined with gallbladder contraction rate on the diagnosis of biliary atresia

Xu Pengfei¹, Zhang Yufeng¹, Wang Jun¹, Tang Tiantian¹, Zhang Yu¹, Deng Huiling² (1. The Second Department of Infectious Diseases, Children's Hospital Affiliated to Xi'an Jiaotong University, Xi'an 710003, Shaanxi Province, China; 2. Department of Pediatrics, Xi'an Central Hospital, Xi'an 710003, Shaanxi Province, China)

Abstract: Objective To investigate the value of gamma-glutamyl transferase (GGT), direct bilirubin (DBil) and gallbladder contraction rate on the diagnosis of biliary atresia (BA).

Methods Total of 185 infants with cholestasis in the Children's Hospital Affiliated to Xi'an Jiaotong University and Xi'an Central Hospital from September 2017 to September 2021 were selected and divided into BA group (70 cases) and intrahepatic cholestasis (IHC) group (115 cases) according to the results of exploratory laparotomy or intraoperative cholangiography and follow-up. The general clinical data, laboratory examination [including total bilirubin(TBil), DBil, alanine aminotransferase (ALT), aspartate aminotransferase (AST), gamma-glutamyl transpeptidase (GGT), alkaline phosphatase (ALP) and total bile acid (TBA)] and abdominal ultrasonography data were compared between the two groups. Receiver operating characteristic (ROC) curve was performed for indexes with statistical significance. The area under the ROC curve, optimal cut-off value and odds ratio (OR) value were calculated. MedCalc software was used to compare the area under the ROC curve in the diagnosis of BA. **Results** Gender (male/female: 31 cases /39 cases vs. 78 cases / 37 cases), age (median: 52.0 d vs. 58.0 d), liver size (median: 4.0 cm vs. 2.0 cm), proportion of splenomegaly [40% (28/70) vs. 18.3% (21/115)], stool color, TBil (median: 204.35 $\mu\text{mol/L}$ vs. 138.30 $\mu\text{mol/L}$), DBil (median: 125.70 $\mu\text{mol/L}$ vs. 80.00 $\mu\text{mol/L}$), ALT (median: 112.00 U/L vs. 71.00 U/L), AST (median: 175.00 U/L vs. 120.00 U/L), GGT (median: 440.75 U/L vs. 94.50 U/L) and gallbladder contraction rate at 1 hour after meal (no contraction / contraction < 50% / contraction > 50%: 52.9% / 41.4% / 5.7% vs. 7.0% / 27.8% / 65.2%) of infants between the two groups were statistically significant (all $P < 0.05$). There were no significant differences in ALP (median: 526.00 U/L vs. 548.00 U/L), TBA (median: 143.45 $\mu\text{mol/L}$ vs. 161.90 $\mu\text{mol/L}$) and 25 hydroxyvitamin D (median: 8.00 ng/ml vs. 8.13 ng/ml) levels of infants between the two groups (all $P > 0.05$). Multivariate Logistic regression analysis showed that DBil (OR = 1.031, 95% CI: 1.015~1.047, $P < 0.001$), GGT (OR = 1.007, 95% CI: 1.004~1.011, $P < 0.001$), no gallbladder contraction (OR = 57.493, 95% CI: 9.577~345.133, $P < 0.001$) and gallbladder contraction rate < 50% at 1 hour after meal (OR = 9.907, 95% CI: 1.828~53.710, $P = 0.008$) were risk factors for BA. The area under the ROC curve of TBil, DBil, ALT, AST, GGT, GGT + DBil, GGT + DBil + gallbladder contraction rate were 0.797, 0.820, 0.614, 0.658, 0.890, 0.932 and 0.963, respectively. In single index, GGT had the highest area under the ROC curve in the diagnosis of BA. When GGT exceeded the cut-off value of 173.20 U/L, the sensitivity, specificity, positive likelihood ratio, negative likelihood ratio and odds ratio of BA were 84.3%, 78.3%, 3.885, 0.201 and 19.328, respectively. Multiple indicators show that GGT + DBil + gallbladder contraction rate had the highest value in the diagnosis of BA, which was significantly higher than that of GGT + DBil ($z = 2.303$, $P = 0.021$), the sensitivity, specificity, positive likelihood ratio, negative likelihood ratio and odds ratio were 90.0%, 90.4%, 9.375, 0.111 and 84.459, respectively. **Conclusions** GGT + DBil + gallbladder contraction rate had a higher value in the diagnosis of BA. If GGT and DBil exceed the cut-off value of 173.20 U/L and 97.05 $\mu\text{mol/L}$ and ultrasound suggested poor gallbladder contraction, BA should be highly vigilant.

Key words: Gamma-glutamyl transferase; Direct bilirubin; Gallbladder contraction rate; Biliary atresia; Intrahepatic cholestasis

婴儿胆汁淤积性肝病是婴儿期较为常见的肝脏疾病,在足月产婴儿中的发病率约为1/2500^[1],涉及肝内和肝外多种病因,其中婴儿肝内胆汁淤积(intrahepatic cholestasis, IHC)和胆道闭锁(biliary atresia, BA)是较常见的病因,由于两者在临床特征上有很多相似之处,如均有黄疸、肝大、大便颜色变浅、尿色加深及胆红素增高等,早期鉴别诊断十分困难,尤其是基层医生,常因对该病认识不足造成漏诊和误诊,延误病情。另外,两者在治疗方案及临床预后方面也有很大差异,IHC患儿大多经内科对症治疗后黄疸会逐渐消退,而BA患儿黄疸进行性加重,若不及时手术干预,则逐渐发展为肝硬化、肝衰竭,多在2岁内死亡^[2-4],其预后与手术日龄密切相关^[5,6],因此早期诊断十分重要。目前,剖腹探查或腹腔镜术中胆道造影为诊断BA的金标准,然而两者均为侵入性检查,会对非BA患儿带来不必要的损伤,且对技术要求高,基层医院不易普及,因此寻找有效的无创鉴别手段十分重要。目前肝功能和腹部超声是临床常用的一线检测手段,且易普及。本研究通过回顾性分析185例胆汁淤积性肝病患儿的临床资料、实验室检查及腹部超声等结果,探讨肝功能相关指标联合腹部超声在诊断BA中的应用价值。

1 资料与方法

1.1 研究对象 收集2017年9月至2021年9月在西安交通大学附属儿童医院住院治疗的185例胆汁淤积性肝病患儿作为研究对象进行回顾性研究。纳入标准:①年龄<1岁;②新生儿期出现黄疸且持续不退,尿色加深,伴或不伴大便颜色变浅;③血清总胆红素(total bilirubin, TBil)增高,且直接胆红素(direct bilirubin, DBil)与TBil的比值>50%。排除肝前性黄疸和先天性胆总管囊肿所致的黄疸。

1.2 研究方法 所有患儿均完善各项检查:①感染因素,包括乙型肝炎病毒、丙型肝炎病毒、TORCH检测、人类免疫缺陷病毒、梅毒螺旋体抗体、EB病毒、血培养等;②实验室及超声检查,包括血常规、肝肾功能、总胆汁酸、凝血功能、25羟维生素D、甲状腺功能、腹部超声、血氨基酸分析、尿有机酸分析等;③基因检测,部分病因不明者行全外显子基因检测;④怀疑BA的患儿进行剖腹探查或腹腔镜术中胆道造影明确诊断。根据病因将患儿分为BA组和IHC组。BA组患儿经剖腹探查或腹腔镜术中胆道造影明确诊断,如接受Kasai手术,术后病理组织镜下观察再次确诊。IHC组患儿大部分经内科治疗病情好转,随访中黄疸逐渐消退,少数患儿通过基因检测确诊为遗传代谢病,均除外BA。

1.3 观察指标 比较两组患儿的一般临床资料、实验室检查及腹部超声检查。临床资料包括年龄、性别、肝脏大小及大便情况。实验室检查包括TBil、

DBil、丙氨酸氨基转移酶(alanine aminotransferase, ALT)、天门冬氨酸氨基转移酶(aspartate aminotransferase, AST)、 γ -谷氨酰转移酶(gamma-glutamyl transferase, GGT)、碱性磷酸酶(alkaline phosphatase, ALP)及总胆汁酸(total bile acid, TBA)。腹部超声检查:采用法国Supersonic Imagine公司的超声诊断仪AixPlorer,线阵及凸阵探头,频率4~15 MHz。检查记录餐前及餐后1 h胆囊大小与形态、肝右叶肋下长度,并计算胆囊收缩率。

1.4 统计学处理 采用SPSS 20.0软件进行统计学分析。TBil、DBil、ALT、AST等均为非正态分布的计量资料,以 $M(p_{25}, p_{75})$ 表示,两组间比较采用Wilcoxon秩和检验。性别、大便颜色等计数资料用例数或百分数表示,组间比较采用Pearson χ^2 检验。采用Logistic回归分析BA发生的危险因素。采用受试者工作特征曲线(receiver operator characteristic, ROC)分析分析各指标对BA的诊断价值,应用MedCalc软件对ROC曲线下面积进行比较。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般资料 纳入的185例患儿中男性109例(58.9%),女性76例(41.1%)。BA组70例,其中男性31例(44.3%),女性39例(55.7%),就诊中位年龄52.00 d;IHC组115例,其中男性78例(67.8%),女性37例(32.2%),就诊中位年龄58.00 d。两组患儿性别、就诊年龄、肝脏肋下大小、脾大比例、大便颜色等差异有统计学意义(P 均<0.05),见表1。

2.2 生物化学指标及腹部超声 两组患儿ALP、TBA、25羟维生素D水平差异无统计学意义(P 均>0.05)。BA组患儿TBil、DBil、ALT、AST、GGT水平显著高于IHC组,差异有统计学意义(P 均<0.05);两组患儿餐后1 h胆囊收缩率差异有统计学意义($\chi^2 = 76.210, P < 0.001$)。见表2。

2.3 多因素Logistic回归分析BA的危险因素 将DBil、ALT、AST、GGT、胆囊收缩率纳入多因素Logistic回归分析,结果表明,DBil、GGT、餐后1 h胆囊无收缩和有收缩且<50%均为BA的独立危险因素(P 均<0.05)。见表3。

2.4 ROC曲线分析 绘制TBil、DBil、ALT、AST、GGT、GGT+DBil、GGT+DBil+胆囊收缩率的ROC曲线,结果表明TBil、DBil、GGT的ROC曲线下面积均在0.7~0.9,对BA具有一定的诊断价值;而ALT、AST的ROC曲线下面积<0.7,诊断效能较低;GGT+DBil、GGT+DBil+胆囊收缩率的ROC曲线下面积均>0.9,对BA的诊断价值较高。GGT的ROC曲线下面积大于TBil($z = 2.285, P = 0.022$),提示GGT的诊断价值优于TBil;而GGT与DBil($z = 1.764, P = 0.078$)、TBil与DBil($z = 1.241, P = 0.215$)的ROC曲线下面积差异无统计学意义。联合指标中,GGT+DBil的ROC

曲线下面积大于GGT ($z = 2.237$, $P = 0.025$) ; GGT + DBil + 胆囊收缩率的ROC曲线下面积大于GGT + DBil 的 ($z = 2.303$, $P = 0.021$) , 提示GGT + DBil + 胆囊收缩率的诊断价值优于GGT+DBil及单项指标。故当GGT取值173.20 U/L, DBil取值97.05 $\mu\text{mol/L}$ 时, GGT + DBil + 胆囊收缩率联合对鉴别BA的诊断价值最大。见图1、表4。

2.5 不同年龄组GGT的ROC曲线分析 既往有研究认为, GGT用于BA的诊断时需考虑年龄因素^[7]。故将所有BA和IHC患儿按年龄段 $< 60\text{ d}$ 、 $60\sim 90\text{ d}$ 、 $> 90\text{ d}$ 分成3组, 对不同年龄组GGT进行ROC曲线分析, 见图2, 表5。结果表明 $< 60\text{ d}$ 、 $60\sim 90\text{ d}$ 和 $> 90\text{ d}$ 年龄组GGT的ROC曲线下面积分别为0.890、0.907和0.900, 其

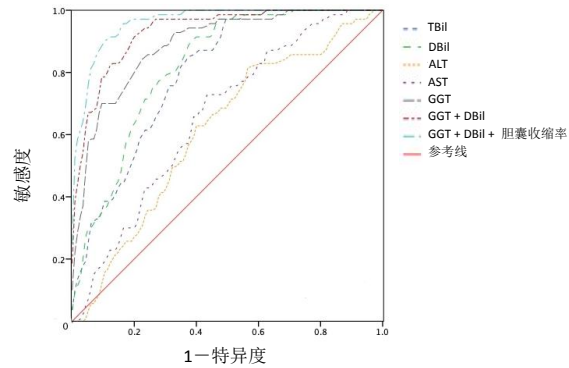


图1 肝功能相关指标与胆囊收缩率鉴别 BA 和 IHC 的 ROC 曲线

注: TBil 为总胆红素, DBil 为直接胆红素, ALT 为丙氨酸氨基转移酶, AST 为天门冬氨酸氨基转移酶, GGT 为 γ -谷氨酰转移酶。

表1 BA 组和 IHC 组患儿一般资料

项目	BA组 (70例)	IHC组 (115例)	统计量值	P值
男/女 (例)	31/39	78/37	$\chi^2 = 9.962$	0.002
就诊年龄 [$M(p_{25}, p_{75})$, d]	52.0 (36.0, 1.75)	58.0 (47.0, 73.0)	$z = -2.646$	0.008
肝肋下大小 [$M(p_{25}, p_{75})$, cm]	4.0 (3.0, 5.0)	2.0 (2.0, 3.0)	$z = -6.602$	< 0.001
脾大 [例 (%)]	28 (40.0)	21 (18.3)	$\chi^2 = 10.561$	0.001
大便颜色 [例 (%)]				
白陶土	29 (41.4)	1 (0.9)	$\chi^2 = 89.680$	< 0.001
浅黄色	41 (58.6)	45 (39.1)		
黄色	0 (0)	69 (60.0)		

注: BA 为胆道闭锁; IHC 为肝内胆汁淤积。

表2 BA 组和 IHC 组患儿生物化学指标及其他辅助检查

项目	BA组 (70例)	IHC组 (115例)	统计量值	P值
TBil [$M(p_{25}, p_{75})$, $\mu\text{mol/L}$]	204.35 (176.82, 261.95)	138.30 (95.70, 189.20)	$z = -6.773$	< 0.001
DBil [$M(p_{25}, p_{75})$, $\mu\text{mol/L}$]	125.70 (112.20, 166.03)	80.00 (57.00, 114.60)	$z = -7.286$	< 0.001
ALT [$M(p_{25}, p_{75})$, U/L]	112.00 (64.25, 160.0)	71.00 (47.00, 133.00)	$z = -2.607$	0.009
AST [$M(p_{25}, p_{75})$, U/L]	175.00 (118.00, 279.75)	120.00 (66.00, 194.00)	$z = -3.597$	< 0.001
GGT [$M(p_{25}, p_{75})$, U/L]	440.75 (207.93, 804.03)	94.50 (61.30, 155.20)	$z = -8.885$	< 0.001
ALP [$M(p_{25}, p_{75})$, U/L]	526.00 (396.75, 660.25)	548.00 (434.00, 792.00)	$z = -1.435$	0.151
TBA [$M(p_{25}, p_{75})$, $\mu\text{mol/L}$]	143.45 (110.65, 178.80)	161.90 (109.19, 259.40)	$z = -1.393$	0.164
25羟维生素D [$M(p_{25}, p_{75})$, ng/ml]	8.00 (7.08, 11.84)	8.13 (8.00, 15.00)	$z = -1.708$	0.088
胆囊收缩率 [例 (%)]				
无收缩	37 (52.9)	8 (7.0)	$\chi^2 = 76.210$	< 0.001
有收缩且 $< 50\%$	29 (41.4)	32 (27.8)		
有收缩且 $> 50\%$	4 (5.7)	75 (65.2)		

注: BA 为胆道闭锁; IHC 为肝内胆汁淤积; TBil 为总胆红素; DBil 为直接胆红素; ALT 为丙氨酸氨基转移酶; AST 为天门冬氨酸氨基转移酶; GGT 为 γ -谷氨酰转移酶; ALP 为碱性磷酸酶; TBA 为总胆汁酸。

表3 BA 危险因素的多因素 Logistic 回归分析

相关因素	B	SE	Wald χ^2	P值	OR值	95% CI
DBil	0.030	0.008	15.186	< 0.001	1.031	1.015~1.047
ALT	0.001	0.003	0.064	0.800	1.001	0.995~1.007
AST	-0.002	0.002	0.807	0.369	0.998	0.993~1.003
GGT	0.007	0.002	18.194	< 0.001	1.007	1.004~1.011
胆囊收缩率						
有收缩且 $> 50\%$	Ref					
有收缩且 $< 50\%$	2.293	0.862	7.071	0.008	9.907	1.828~53.710
无收缩	4.052	0.914	19.632	< 0.001	57.493	9.577~345.133

注: DBil 为直接胆红素; ALT 为丙氨酸氨基转移酶; AST 为天门冬氨酸氨基转移酶; GGT 为 γ -谷氨酰转移酶; Ref 为参考项。

表4 肝功能相关指标与胆囊收缩率鉴别BA和IHC效能

指标	AUC	界值	最大约登指数	敏感度	特异度	阳性似然比	阴性似然比	OR值
TBil	0.797	164.45 μmol/L	0.483	0.857	0.626	2.291	0.228	10.048
DBil	0.820	97.05 μmol/L	0.526	0.900	0.626	2.406	0.160	15.038
ALT	0.614	60.50 U/L	0.249	0.801	0.435	1.418	0.457	3.103
AST	0.658	128.0 U/L	0.303	0.729	0.574	1.711	0.472	3.625
GGT	0.890	173.20 U/L	0.626	0.843	0.783	3.885	0.201	19.328
GGT + DBil	0.932	-	0.723	0.914	0.809	4.785	0.106	45.142
GGT + DBil + 胆囊收缩率	0.963	-	0.804	0.900	0.904	9.375	0.111	84.459

注：TBil 总胆红素，DBil 直接胆红素，ALT 丙氨酸氨基转移酶，AST 天门冬氨酸氨基转移酶，GGT γ -谷氨酰转移酶；AUC 曲线下面积；OR 诊断比值比。

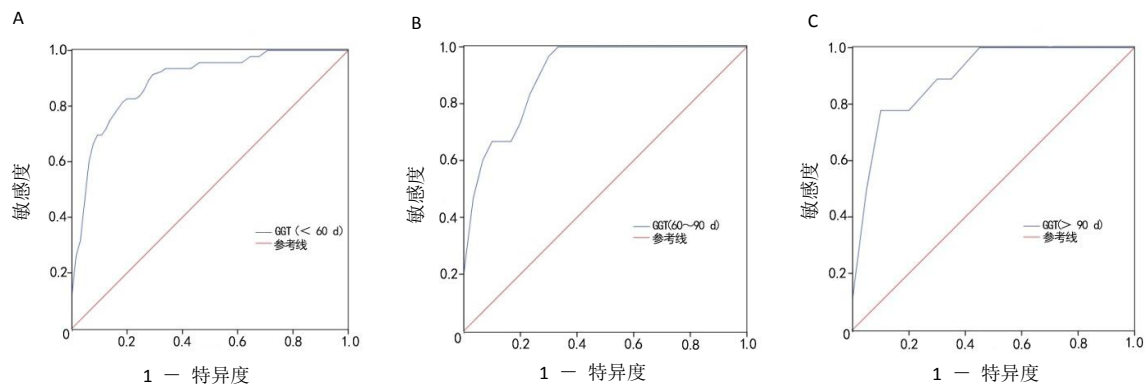


图2 不同年龄组GGT鉴别BA和IHC的ROC曲线

注：A为<60d年龄组GGT鉴别BA和IHC的ROC曲线；B为60~90d年龄组GGT鉴别BA和IHC的ROC曲线；C为>90d年龄组GGT鉴别BA和IHC的ROC曲线。

表5 不同年龄组GGT鉴别BA和IHC效能

指标	AUC	界值 (U/L)	最大约登指数	敏感度	特异度	阳性似然比	阴性似然比	OR值
GGT (< 60 d)	0.890	158.10	0.641	0.826	0.815	4.465	0.213	20.962
GGT (60~90 d)	0.907	186.40	0.666	0.933	0.733	3.494	0.091	38.396
GGT (> 90 d)	0.900	295.55	0.628	0.778	0.850	5.187	0.261	19.874

最佳界值分别为158.10 U/L、186.40 U/L和295.55 U/L，均有较高的诊断价值；但应用MedCalc软件对不同年龄组ROC曲线进行比较显示，GGT在不同年龄组间诊断价值差异无统计学意义（ P 均>0.05）。

3 讨论

胆道闭锁是婴儿胆汁淤积性肝病的最常见病因，占25%~40%^[8]，其病因尚不明确，可波及肝内、外胆管，逐渐出现肝纤维化、肝硬化，甚至肝衰竭。其发病率在不同地区和人群中存在较大差异^[9,10]，非白种人BA发病率是白种人的2倍，亚洲发病率高于欧美。BA病情进展快，内科治疗效果差，Kasai手术是目前较有效的治疗方法，但手术效果与手术时机有关，故早期诊断至关重要。目前BA在我国诊断延迟的现象仍普遍存在，尤其是在贫困落后地区，对该病认识不足，缺乏有效的诊断手段，因此探索更加准确、无创、方便的诊断方法十分必要。目前有关生物标志物在BA诊断中作用的研究越来越多，多种指标联合诊断有助于提高早

期诊断价值^[11-13]。本研究对185例胆汁淤积性肝病患儿肝功能指标及胆囊收缩率进行分析，单项指标中GGT对鉴别BA具有良好的诊断价值；多项指标联合发现，GGT、DBil与胆囊收缩率联合可进一步提高对BA的早期诊断价值。

本研究中，BA组性别、就诊年龄、肝脏肋下大小、脾大比例及大便颜色与IHC组有明显差异，提示BA与IHC的临床特征有一定差异。本研究中BA患儿男女比例为1:1.3，IHC患儿男女比例为2.1:1，与既往研究大致相同^[14]。BA患儿先天性胆道发育异常或不发育，导致胆汁排泄障碍，而IHC患儿虽存在不同程度的肝内胆道淤积，但其胆道系统发育正常，胆汁可正常排出，因此BA患儿临床症状出现早且程度较重。既往研究显示，BA与IHC的临床表现具有显著差异^[15]，与本研究一致。本研究中，BA组白陶土和浅黄色大便比例显著高于IHC组，但两组患儿浅黄色大便比例均较高，故难以鉴别。BA组无1例出现黄色大便，故患儿排黄色大便可排除BA。

因两组患儿临床表现重叠较大,难以通过临床表现进行准确鉴别。对于胆汁淤积伴有肝脾肿大、白陶土或浅黄色大便者,需警惕BA可能。

肝功能检查是临床诊断BA的首要观察指标^[16],但BA与IHC生物化学指标重叠度很高,许多生物化学指标对BA的诊断均无特异性。本研究中,两组患儿ALP和TBA差异无统计学意义;而BA组TBil、DBil、ALT、AST、GGT水平显著高于IHC组,与国内研究一致^[15,17]。虽然TBil、DBil均能反映黄疸程度,但TBil易受间接胆红素水平波动的影响,故DBil更能有效反映胆汁淤积情况,北美及欧洲儿童胃肠肝病和营养学会将DBil > 17.1 $\mu\text{mol/L}$ 作为胆汁淤积性肝病进一步筛查的标准^[8]。既往多项研究表明,DBil可作为辅助诊断BA的生物化学指标^[17-20]。本研究中,TBil和DBil的ROC曲线下面积分别为0.797和0.820,DBil的ROC曲线下面积及OR值均高于TBil,当DBil > 97.05 $\mu\text{mol/L}$ 时,诊断BA的敏感度和特异度分别为90.0%和62.6%,故DBil在鉴别BA中具有一定的参考价值。而ALT、AST的ROC曲线下面积均低于0.7,其在鉴别BA中诊断效能较低。

GGT主要存在于肝内胆管上皮细胞中^[21],当肝内外胆管阻塞时,排泄受阻,导致过多GGT在肝脏中不断淤积并进入血液循环,导致血清GGT升高。越来越多的研究表明,胆道闭锁患儿的GGT水平显著高于其他胆汁淤积患儿^[17-20],GGT已成为诊断BA的重要依据。最近一项Meta分析提示,GGT诊断BA的敏感度为81%(95%CI: 73%~88%),特异度79%(95%CI: 72%~84%)^[22]。本研究中,GGT的ROC曲线下面积为0.890,当GGT > 173.20 U/L时,诊断BA的敏感度和特异度分别84.3%和78.3%,与Meta分析结果一致。GGT水平可随年龄变化,Chen等^[7]对1469例梗阻性黄疸患儿的研究发现,GGT在61~90 d年龄段的诊断价值最高(ROC曲线下面积为0.869),此时GGT > 303 U/L是最佳界值,其敏感度和特异度分别为82.8%和81.6%,在 ≥ 121 d时诊断价值最低(ROC曲线下面积为0.712),提示GGT有助于120 d前BA的诊断。本研究表明,不同年龄组GGT对BA的诊断价值差异无统计学意义($P > 0.05$)。本研究结果与上述研究结果不一致,考虑与本研究样本量较少有关,有待进一步扩大样本量进行研究。

腹部超声作为诊断BA的重要手段,因其操作方便、经济便捷且无创性,在临床广泛应用。超声提示三角核征、胆囊形态异常、进食后无胆囊收缩,胆总管无法探及等征象均有助于诊断BA^[23]。通过对进餐前及餐后1 h胆囊大小的改变程度,可间接推断胆管是否通畅,BA患儿因胆管闭锁,胆囊收缩率普遍降低。本研究中BA组患儿餐后1 h胆囊无收缩和收缩率 < 50%的比例均显著高于IHC

组,与国内研究一致^[24]。IHC患儿胆管通畅,餐后胆囊可发生明显收缩,但部分患儿因胆汁过度黏稠及胆管发育较差,可影响胆囊收缩功能,故IHC患儿亦可出现胆囊收缩不良现象。虽然胆囊收缩不良在诊断BA的特异度较低,但仍可作为鉴别BA和IHC的重要依据,餐后1 h收缩率 > 50%有助于除外BA。

本研究中,两组患儿25羟维生素D水平普遍降低,但差异无统计学意义。有研究表明,维生素D缺乏在肝内胆汁淤积性肝病患者中的比例达88.1%~88.43%,胆汁淤积越重,维生素D水平越低,且缺乏程度与病因无显著相关性^[25,26]。其主要原因为胆汁淤积时,胆汁合成和分泌障碍,胆汁排出减少,维生素D在胃肠道吸收障碍,维生素D在肝脏羟化障碍以及25羟维生素D在体内分解代谢增加^[27]。维生素D缺乏可引起骨质疏松、病理性骨折和佝偻病等并发症,因此,及时补充维生素D及动态监测25羟维生素D水平是必要的。有研究表明,常规剂量补充不能满足机体生长和代谢需求,故BA和IHC患儿需个性化制定维生素D补充方案,帮助患儿健康成长^[28]。

本研究应用多因素Logistic回归分析发现DBil、GGT、餐后胆囊无收缩或收缩率 < 50%均为BA的危险因素。DBil、GGT、胆囊收缩率单项指标在鉴别BA时具有一定的诊断价值,但仍存在一定的局限性,因此越来越多研究试图将多项指标联合来提高其在BA早期诊断中的价值,包括生物化学指标、超声和影像学检查等。付海燕等^[17]研究显示,GGT与DBil联合诊断BA的诊断价值优于单项指标。卫园园等^[11]研究发现,GGT > 306 U/L和超声胆囊异常联合诊断BA的准确度可高达92.8%。Weng等^[12]研究发现GGT联合超声对BA具有良好的鉴别能力,可提高诊断准确度。本研究表明,GGT、DBil与胆囊收缩率3项指标联合对BA的诊断价值最高,其敏感度和特异度分别为90.0%和90.4%,提示GGT、DBil联合胆囊收缩率可进一步提高对BA的诊断价值。

综上所述,BA与IHC的临床特征、实验室检查及超声检查具有一定的差异,早期鉴别关键在于提高医生对该病的认识,临床上出现黄疸持续不退、大便颜色变浅、肝脾肿大均需警惕BA的可能,尽早完善肝功能及腹部超声等辅助检查。DBil、GGT、胆囊收缩不良对鉴别BA均有一定的诊断价值,三项指标联合将进一步提高早期诊断的准确性。本研究不足之处为回顾性分析,病例数较少,可能影响结果的准确性,有待进一步扩大样本量深入探讨。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突。

参考文献

- [1] AMOS R C, JACOB H, LEITH W. Jaundice in newborn babies under 28 days: NICE guideline 2016 (CG98)[J]. Arch Dis Child Educ Pract Ed, 2017, 102(4): 207-209.
- [2] BEZERRA J A, WELLS R G, MACK C L, et al. Biliary atresia: clinical and research challenges for the twenty-first century[J]. Hepatology, 2018, 68(3): 1163-1173.
- [3] SUPERINA R. Biliary atresia and liver transplantation: results and thoughts for primary liver transplantation in select patients[J]. Pediatr Surg Int, 2017, 33(12): 1297-1304.
- [4] KASAHARA M, UMESHITA K, SAKAMOTO S, et al. Liver transplantation for biliary atresia: a systematic review[J]. Pediatr Surg Int, 2017, 33(12): 1289-1295.
- [5] HANALIOĞLU D, ÖZEN H, KARHAN A, et al. Revisiting long-term prognostic factors of biliary atresia: a 20-year experience with 81 patients from a single center[J]. Turk J Gastroenterol, 2019, 30(5): 467-474.
- [6] PAKARINEN M P, JOHANSEN L S, SVENSSON J F, et al. Outcomes of biliary atresia in the Nordic countries - a multicenter study of 158 patients during 2005-2016[J]. J Pediatr Surg, 2018, 53(8): 1509-1515.
- [7] CHEN X, DONG R, SHEN Z, et al. Value of gamma-glutamyl transpeptidase for diagnosis of biliary atresia by correlation with age[J]. J Pediatr Gastroenterol Nutr, 2016, 63(3): 370-373.
- [8] FAWAZ R, BAUMANN U, EKONG U, et al. Guideline for the evaluation of cholestatic jaundice in infants: joint recommendations of the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition and the European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition[J]. J Pediatr Gastroenterol Nutr, 2017, 64(1): 154-168.
- [9] CHUNG P H Y, ZHENG S, TAM P K H. Biliary atresia: east versus west[J]. Semin Pediatr Surg, 2020, 29(4): 150950.
- [10] SCHREIBER R A, HARPAVAT S, HULSCHER J B F, et al. Biliary atresia in 2021: epidemiology, screening and public policy[J]. J Clin Med, 2022, 11(4): 999.
- [11] 卫园园, 陈扬, 高婷, 等. 谷氨酰转肽酶测定联合超声诊断先天性胆道闭锁[J]. 中华普通外科杂志, 2017, 32(5): 425-428.
- [12] WENG Z, ZHOU W, WU Q, et al. Gamma-glutamyl transferase combined with conventional ultrasound features in diagnosing biliary atresia: a two-center retrospective analysis[J]. J Ultrasound Med, 2022, 41(11): 2805-2817.
- [13] 黄子寒, 郑珊. γ -谷氨酰转肽酶在胆道闭锁诊断和预后评价中的研究进展[J]. 临床小儿外科杂志, 2021, 20(2): 140-144, 160.
- [14] 李明明, 潘永康, 卢朝祥. 预测胆汁淤积患儿胆道闭锁风险的列线图[J]. 中华小儿外科杂志, 2020, 41(7): 640-645.
- [15] 叶晓烁. 婴幼儿胆道闭锁与肝内胆汁淤积症的临床特征比较[J]. 海南医学, 2018, 29(14): 1978-1980.
- [16] Sun S, Chen G, Zheng S, et al. Analysis of clinical parameters that contribute to the misdiagnosis of biliary atresia[J]. J Pediatr Surg, 2013, 48(7): 1490-1494.
- [17] 付海燕, 赵瑞芹, 白革兰, 等. 血清 γ -谷氨酰转肽酶联合直接胆红素诊断婴儿胆道闭锁的价值[J]. 中国当代儿科杂志, 2019, 21(12): 1198-1202.
- [18] 周艳芬, 郭平, 李欣, 等. 血清GGT、DB在胆道闭锁和胆汁淤积症患儿中的水平变化及意义[J]. 山东医药, 2020, 60(31): 15-18.
- [19] 徐鹏飞, 邓慧玲, 张玉凤, 等. γ -谷氨酰转肽酶与肝杨氏模量在胆道闭锁与婴儿肝内胆汁淤积鉴别诊断中的应用价值[J]. 中国小儿急救医学, 2021, 28(1): 34-39.
- [20] 殷润开, 赵瑞芹, 付海燕, 等. 肝功能相关指标诊断婴儿胆道闭锁的价值[J]. 实用医学杂志, 2021, 37(12): 1607-1612.
- [21] NDREPEPA G, KASTRATI A. Gamma-glutamyl transferase and cardiovascular disease[J]. Ann Transl Med, 2016, 4(24): 481.
- [22] 汤悦, 朱叶, 姜璟, 等. 新生儿胆道闭锁筛查和诊断系统评价和Meta分析[J]. 中国循证儿科杂志, 2020, 15(6): 411-418.
- [23] ZHOU L, SHAN Q, TIAN W, et al. Ultrasound for the diagnosis of biliary atresia: a meta-analysis[J]. AJR Am J Roentgenol, 2016, 206: W73-W82.
- [24] 王俊玲. 高频超声在鉴别诊断婴儿胆道闭锁和婴儿肝炎综合征的应用价值[J]. 中医临床研究, 2020, 12(7): 108-111.
- [25] 黄彩芝, 聂波丽, 唐莲, 等. 婴儿胆汁淤积性肝病严重程度与血清维生素D水平的关系[J]. 临床肝胆病杂志, 2019, 35(8): 1782-1785.
- [26] 蔡莎, 龚敬宇, 王建设. 婴儿肝内胆汁淤积症患者维生素D水平的临床研究[J]. 中国小儿急救医学, 2021, 28(10): 922-924.
- [27] Arteh J, Narra S, Nair S. Prevalence of vitamin D deficiency in chronic liver disease[J]. Dig Dis Sci, 2010, 55(9): 2624-2628.
- [28] 唐爱群, 唐宇轩, 张德祥, 等. 胆汁淤积性肝病患儿脂溶性维生素水平分析[J/CD]. 中国肝脏病杂志(电子版), 2021, 13(3): 48-55.

收稿日期: 2021-12-18

徐鹏飞, 张玉凤, 王军, 等. 肝功能相关指标联合胆囊收缩率在诊断胆道闭锁中的应用价值[J/CD]. 中国肝脏病杂志(电子版), 2024, 16(1): 45-51.