

儿科肝病实验室常用检查的特点

王建设 (复旦大学附属儿科医院 传染病学研究室, 上海 200032)

儿科临床实践中经常会遇到肝损伤。由于肝储备功能强大, 许多肝脏疾病常在发展到晚期时才有临床症状, 因此实验室检查对确定是否存在肝损伤及其类型非常重要。如无黄疸的病毒性肝炎、某些肝硬化(如Wilson's病)和药物肝毒性等可完全无临床症状, 只有在实验室检查时才被发现。

嗜肝病毒感染是世界范围内引起肝损伤的最常见原因, 通常需要血清学以及核酸检测技术确定是否嗜肝病毒感染及监测治疗反应。在过去的10余年中, 由于甲肝疫苗、乙肝疫苗的应用以及血源筛查丙型肝炎病毒(HCV), 急性病毒性肝炎的发病率已显著下降, 许多其他原因引起的肝损伤, 特别是先天性或获得性的代谢缺陷以及自身免疫系统紊乱引起的肝损伤等有上升趋势。实验室检查对于确认这些病因也尤其关键。本文主要介绍儿科肝病实验室部分检查的特点, 从而在儿科肝病患儿中正确选择和解释有关指标。

1 肝功能检查

目前, 我们所称的肝功能检查中的大多数实验并不真正反映肝脏功能, 主要反映肝脏的损伤, 比如肝功能实验可表明损害是以肝细胞为主还是以淤胆或胆道阻塞为主。有些肝功能指标特别是系列随访时, 可反映肝功能损害的程度, 从而提供预后信息。同时实验室指标随着时间的变化, 有助于随访肝病的病程以及患者对治疗的反应。值得注意的是, 许多实验指标是肝损伤的间接反映, 在其他情况下也可出现异常, 并不具有特异性。

1.1 肝细胞损伤的检测指标 肝细胞损伤的检测指标以转氨酶最常用。丙氨酸氨基转移酶(ALT)和天门冬氨酸氨基转移酶(AST)是肝损伤和肝细胞坏死的敏感标志。只要有1%的肝细胞坏死, 血清中ALT活性即可增高1倍。ALT正常值随年龄而变化, 除出生后数天明显升高外, 儿童期常仅有成人的50%左右。需注意的是, ALT和AST均为非特异性指标。许多其他器官受累, 尤其是肌肉损伤时也可明显升高, 一般教科书都强调肌肉损伤时以AST水平升高为主, 但许多情况下ALT和AST升高幅度相当, 且有部分病例以ALT升高更明显。儿科临床实践中常遇到转氨酶升高而常年进行肝病诊治, 最后发现肝脏正常但存在慢性亚临床肌病的病例。当接诊仅有转氨酶升高而其他肝功能指标均正常的患者时应引起注意^[1-3]。

1.2 淤胆及胆道阻塞的检测指标

反映淤胆及胆道阻塞的检测指标包括碱性磷酸酶(AP)、 γ -谷氨酰转肽酶(GGT)以及胆红素和胆汁酸检查等。

1.2.1 碱性磷酸酶 血清中的AP来自肝、骨及妊娠时的胎盘, 某些肿瘤(如支气管肺癌)时其值亦升高。在儿童期, 其正常值由于骨骼的生长而呈现年龄依赖性。同时, 儿童期骨病引起的AP升高远较肝病引起的升高常见, 其增高常难于区分是肝病还是骨病所致, 因此AP在儿童的应用受到一定局限。

1.2.2 γ -谷氨酰转肽酶 近年来, GGT在儿科肝病的临床意义受到关注。GGT在预示肝胆疾病的最敏感指标之列, 多达90%的原发性肝病均可有GGT升高。最高水平的GGT见于胆道阻塞, 但特

通讯作者: 王建设 Email: jshwang@shmu.edu.cn

别高的GGT也见于肝内淤胆性疾病,如Alagille综合征。最近研究发现,GGT水平和特发性婴儿肝炎综合征的预后有关,正常GGT的婴儿预后较差^[4-7]。现已明确,其中有部分病例是胆盐合成缺陷所致,部分病例属于家族性淤胆综合征。与碱性磷酸酶不同,血清GGT水平在骨病或活跃期骨生长的儿童不升高,同时由于儿童期较少用药,即使用药往往病史清楚,儿童也较少饮酒,故影响GGT的因素在儿童较成人明显少,在检测儿童肝胆系疾病时较AP更有意义。但需注意新生儿GGT水平可以很高,可达正常成人上限的5~8倍。在大约6~9月龄达成人水平^[4]。虽然该酶在体内分布广泛,其升高也并非一定意味肝脏疾病,但当怀疑有胆道疾病时,GGT是一个非常意义的指标。

1.2.3 血清胆红素 血清胆红素可能不是反映肝病或其预后的特别敏感指标,但其仍是必要的检查项目。当出现孤立性胆红素增高时(其他常规的肝功能检查正常)或新生儿黄疸时须分别测定总胆红素和直接胆红素。值得注意的是,婴儿期肝脏功能处于成熟过程之中,结合胆红素从肝细胞分泌入胆管的功能发育不完善,胆红素的排泄形成了其代谢的限速步骤。因此婴儿肝炎患者血清胆红素升高主要是直接胆红素升高,表现类似阻塞性黄疸;而一些肝前因素如溶血等引起的胆红素产生增加也可表现为双相反应。

1.2.4 血胆汁酸 血胆汁酸检测在成人曾作为检测肝脏疾病的敏感指标被提出,但其在儿童肝病患者的应用受到质疑。因为新生儿和早期婴儿有生理性淤胆而使其基线水平升高,使得新生儿和早期婴儿肝病时胆汁酸升高的解释复杂化。现在的新技术已能对体液中胆汁酸的多个前体和衍生物进行精细分析,从而检测胆汁酸代谢的出生缺陷。先使用快速的原子轰击质谱技术进行筛查,异常病例再使用昂贵和费时的气相色谱-质谱技术(GC/MS)进行精细分析。有一些出生缺陷已用本法检测出,但目前仅能在一些大的肝病中心进行。

1.2.5 其他指标 肝脏疾病时,血氨升高是肝衰竭的典型表现。尿素循环中酶的缺陷、Reye's综合征以及急性和慢性肝性脑病时血氨明显升高。测血氨时采取动脉血,因为具有动脉的血氨水平才和肝功能相关。要正确测定血氨,必须及时(<15分钟)分离血浆防止假性升高。影响血氨的肝外因素包括年龄、运动、检测时间等。与正常成人比较,新生儿期血氨可高4~8倍,其他3岁以下儿童可高2~3倍,青春期时达到成人水平;静脉血氨水平低于动脉;运动后可增高3倍;如果未能及时检测,延迟1小时后可使血氨升高20%,2小时后升高100%^[8]。

2 特异性血清学指标

与病毒性肝炎密切相关的是病毒抗原和病毒抗体。各种指标的意义与成人基本相同,但病毒感染指标的母婴传播对诊断的干扰值得关注。

2.1 乙型肝炎病毒血清学指标 在诊断乙型肝炎的指标中,乙型肝炎病毒表面抗原(HBsAg)是判断是否受到感染的最重要指标。HBsAg作为颗粒,虽不能通过胎盘,但分娩时可有微量母血进入胎儿体内^[9],可引起极低滴度的HBsAg阳性,此时并不代表新生儿已受到感染,而高滴度HBsAg的存在或HBsAg持续阳性则说明已发生感染。HBeAg由于分子量很小,可通过胎盘,但滴度明显低于母体,常在4月龄前消失,因此此在HBeAg阳性母亲所生婴儿中检测到HBeAg阳性要结合婴儿年龄等综合判断。抗-HBs、抗-HBe、抗-HBc作为IgG抗体都可自由通过胎盘,母亲传递的抗-HBs对婴儿有保护力,抗-HBe常在1岁内消失,而抗-HBc在部分儿童可持续阳性至生后18个月,在2岁前消失^[10]。因此,对乙型肝炎病毒携带母亲所生婴儿进行相关病毒指标解释时必须考虑年龄特点。但无论如何,考虑到我国是乙型肝炎的高流行区,鼓励所有新生儿按时完成乙肝疫苗接种是明智的。

2.2 丙型肝炎病毒血清学指标 丙型肝炎病毒(HCV)筛查试验最常用的是酶免疫法(EIA)检测抗-HCV。一般认为,在高发区检测抗-HCV

对诊断HCV的既往或现症感染已足够,但要明确是否活动性感染需进行HCV RNA检测。对抗-HCV(+)母亲所生婴儿进行检测时同样须注意抗-HCV可由母亲通过胎盘传给胎儿。在一项包含235名可能通过垂直传播感染HCV的未感染者中,15.3%婴儿的抗-HCV在12月龄时阳性,15月龄时4.8%婴儿呈阳性,18月龄时仅1.8%婴儿呈阳性,而30月龄时均不能检测到该抗体。■此,小于15~18月龄的婴儿中,抗-HCV抗体的存在不能作为评价HCV母亲垂直传播感染婴儿的证据,■为这可能系被动性母传抗体所致^[11]。只有在18月龄后抗-HCV仍阳性,才能认为是HCV母婴传播所致,表示丙型肝炎呈活动性或该婴儿曾受到过感染。■此,小于18月龄的高危婴儿只有HCV病毒血症持续存在才能成为病毒感染的可靠证据。出生后3个月内的HCV RNA PCR检测假阳性率和假阴性率相对较高,6月龄时HCV RNA PCR检测阳性的敏感性和特异性分别为81%和93%。一项大规模的前瞻性研究发现,发生了HCV母婴传播的儿童,大多数在12月龄前开始出现HCV RNA PCR阳性^[11]。

2.3 肝豆状核变性 肝豆状核变性是病毒性肝炎鉴别诊断必须考虑的疾病之一。血清铜蓝蛋白定量是诊断肝豆状核变性的指标。但必须注意,6个月以下的正常婴儿中,血清铜蓝蛋白可完全检测不出,■此血清铜蓝蛋白定量不能作为6月龄以下小婴儿肝豆状核变性的筛查指标。好在该病多发生学龄期,3岁以前发病罕见报道,■此在小婴儿中不必作为鉴别诊断。

■于儿童肝病的特殊性,尤以感染性和代谢性为主,■此各年龄段儿童肝病的鉴别诊断还需

考虑其他许多重要问题。儿童肝病的超声波、核素显像、胆道造影等均有儿童期特有的特点,■此临床上遇到的难以解释的化验结果或常见肝病不能解释的情况,要及时和儿童肝病专科医生联系以寻求帮助。

参考文献

- [1] Tay SK, Ong HT, Low PS. Transaminitis in Duchenne's muscular dystrophy[J]. Ann Acad Med Singapore, 2000, 29: 719-722.
- [2] Lin YC, Lee WT, Huang SF, et al. Persistent hypertransaminasemia as the presenting findings of muscular dystrophy in childhood[J]. Acta Paediatr Taiwan, 1999, 40: 424-429.
- [3] Urganci N, Arapoglu M, Serdaroglu P, et al. Incidental raised transaminases: a clue to muscle disease[J]. Ann Trop Paediatr, 2006, 26: 345-348.
- [4] Cabrera-Abreu JC, Green A. Gamma-glutamyltransferase: value of its measurement in paediatrics[J]. Ann Clin Biochem, 2002, 39: 22-25.
- [5] Maggiore G, Bernard O, Riely CA, et al. Normal serum gamma-glutamyl-transpeptidase activity identifies groups of infants with idiopathic cholestasis with poor prognosis[J]. J Pediatr, 1987, 111: 251-252.
- [6] Wang JS, Tan N, Dhawan A. Significance of low or normal serum gamma glutamyl transferase level in infants with idiopathic neonatal hepatitis[J]. Eur J Pediatr, 2006, 165: 795-801.
- [7] 王中林, 朱眉榕, 王晓红, 等. 黄疸型婴儿肝炎预后与血清谷氨酰转肽酶水平变化的关系[J]. 肝脏, 2005, 10: 271-274.
- [8] Dufour DR, Lott JA, Nolte FS, et al. Diagnosis and monitoring of hepatic injury. I. Performance characteristics of laboratory tests[J]. Clin Chem, 2000, 46: 2027-2049.
- [9] Wang J, Zhu Q, Zhang X. Effect of delivery mode on maternal-infant transmission of hepatitis B virus by immunoprophylaxis[J]. Chin Med J (Engl), 2002, 115: 1510-1512.
- [10] Wang JS, Chen H, Zhu QR. Transformation of hepatitis B serologic markers in babies born to hepatitis B surface antigen positive mothers[J]. World J Gastroenterol, 2005, 11: 3582-3585.
- [11] Narkewicz MR, Cabrera R, Gonzalez-Peralta RP. The "C" of viral hepatitis in children[J]. Semin Liver Dis, 2007, 27: 295-311.

收稿日期: 2008-02-04