

肝功能检查在婴儿肝炎综合征和先天性胆道闭锁的鉴别诊断中的价值

储波, 蒋丽蓉, 周莎, 徐亚珍, 张斌, 邓朝晖

(上海交通大学医学院上海儿童医学中心, 上海 200127)

[摘要] 目的 该文采用受试者工作特征曲线(ROC 曲线)对肝功能检查中常用的 7 项血清学指标进行分析,探讨常用的肝功能检查在婴儿肝炎综合征(infantile hepatitis syndrome, IHS)和先天性胆道闭锁(biliary atresia, BA)中的鉴别诊断价值。方法 分别检测 IHS 组($n = 103$)和 BA 组($n = 60$)的丙氨酸转氨酶(ALT)、天冬氨酸转氨酶(AST)、 γ -谷氨酰基转移酶(γ -GT)、碱性磷酸酶(ALP)、血清总胆红素(TB)、结合胆红素(CB)和血清白蛋白(ALB)等 7 个生化指标,应用 ROC 曲线进行分析,评价上述各指标的敏感性和特异性,阳性预测值和阴性预测值,并得到最佳临界值。对 γ -GT、TB 和 CB 采用联合试验,提高诊断效率。结果 与 IHS 组相比,BA 组的 ALT、AST、 γ -GT、TB 和 CB 水平显著升高($P < 0.01$);AST、 γ -GT、CB、TB 的 ROC 曲线下面积(AUC^{ROC})分别为 0.77、0.881、0.841、0.87,其 AUC^{ROC} 、特异性、阳性预测值、阳性似然比均为 γ -GT > CB > TB > AST;CB 的阴性预测值最高,TB 次之。CB 的阴性似然比最低;CB 的 Youden 指数最高, γ -GT 和 TB 次之。 γ -GT、TB 及 CB 经平行试验,敏感性和阴性预测值均提高至 100%;经系列试验,特异性提高至 90.4%,阳性预测值提高至 87.5%。结论 γ -GT、TB 和 CB 水平对 BA 有一定诊断价值,平行试验阳性者更需积极做影像学检查。 [中国当代儿科杂志,2009,11(12):953-956]

[关键词] 肝功能检查;婴儿肝炎综合征;胆道闭锁;受试者工作特征曲线;儿童

[中图分类号] R575 [文献标识码] A [文章编号] 1008-8830(2009)12-0953-04

Value of the liver function test in differential diagnosis of infantile hepatitis syndrome and biliary atresia

CHU Bo, JIANG Li-Rong, ZHOU Sha, XU Ya-Zhen, ZHANG Bin, DENG Zhao-Hui. Department of Gastroenterology, Shanghai Children's Medical Center, School of Medicine, Shanghai Jiaotong University, Shanghai 200127, China (Email: 13901730330@139.com)

Abstract: Objective This study aimed to investigate the value of the liver function test in the differential diagnosis of infantile hepatitis syndrome (IHS) and biliary atresia (BA) by analyzing seven conventional serological markers in this test using receiver operating characteristic (ROC) curves. **Methods** Serum levels of seven conventional serological markers: alanine aminotransferase (ALT), aspartate aminotransferase (AST), γ -glutamyl transpeptidase (γ -GT), alkaline phosphatase (ALP), total bilirubin (TB), conjugated bilirubin (CB) and serum albumin (ALB) were measured in 103 children with IHS and 60 children with BA. ROC curves were used to evaluate the sensitivity, specificity, positive and predictive values and optimal cut-off. The united tests (parallel test and serial test) of γ -GT, TB and CB were performed to elevate diagnostic efficiency. **Results** Compared with the IHS group, the BA group had significantly increased serum ALT, AST, γ -GT, TB and CB levels ($P < 0.01$). The area under ROC (AUC^{ROC}) of AST, γ -GT, CB and TB was 0.77, 0.881, 0.841 and 0.87, respectively. γ -GT showed the highest AUC^{ROC} , specificity, positive predictive value and positive likelihood ratio in the diagnosis of BA, followed by CB, TB and AST in turn. The negative predictive value of CB was the highest, followed by TB. The negative likelihood ratio of CB was the lowest but its Youden index was the highest. The Youden index of γ -GT and TB was lower than that of CB. After the parallel tests, the sensitivity and negative predictive value of γ -GT, CB and TB increased to 100%. After the serial tests, the specificity of γ -GT, CB and TB increased to 90.4% and the positive predictive value increased to 87.5%. **Conclusions** The measurement of γ -GT, TB and CB levels are valuable in the differential diagnosis of BA and IHS. An imaging examination is required in the parallel test positive patients. [Chin J Contemp Pediatr, 2009, 11 (12):953-956]

Key words: Liver function test; Infantile hepatitis syndrome; Biliary atresia; Receiver operating characteristic curve; Child

[收稿日期]2009-06-26;[修回日期]2009-08-09
[作者简介]储波,女,大学,主治医师。主攻方向:儿科消化系统疾病。
[通讯作者]蒋丽蓉,女,主任医师,上海交通大学医学院上海儿童医学中心,邮编:200127。

引起婴儿持续性黄疸的最常见病因是婴儿肝炎综合征(IHS)和先天性胆道闭锁(BA)。IHS不是一种独立的疾病,而是指一组在1岁以内(包括新生儿期)起病,伴有血清胆红素升高,肝脏或肝脾肿大和肝功能损害的临床征候群。BA是指肝内外胆管部分或全部发生闭锁,临床表现为进行性阻塞性黄疸、胆汁性肝硬化、门脉高压,最终肝衰竭死亡。目前 Kasai 根治术仍是 BA 的首选手术方法,但强调早期诊断和治疗,手术年龄应在 60 d 左右,最大不超过 90 d,因此必须尽快明确黄疸的病因,为手术创造最好的时机。

由于 IHS 和 BA 在临床表现和血生化检查上有许多相似性,早期鉴别诊断非常困难。现将我院自 1998 年以来因持续性黄疸收治入院,并最终明确诊断为 IHS 的 103 例和经手术病理证实为 BA 的 60 例患儿的临床表现、肝功能检查、手术病理总结分析如下。

1 资料与方法

1.1 资料来源

1998 年 10 月至 2009 年 5 月期间,上海交通大学医学院附属上海儿童医学中心收治的婴儿持续性黄疸病人中,经外科手术确诊的 BA 病人 60 例,年

龄 31 ~ 90 d,其中男 27 例,女 33 例。经内科诊断和治疗最终明确为 IHS 的病人 103 例,年龄 26 ~ 90 d,其中男 58 例,女 45 例。

1.2 临床表现

所有病例符合下列共同特征:①黄疸出现在新生儿期或婴儿期;②高结合胆红素血症,肝功能酶学异常;③粪便颜色呈淡黄色或灰白色。④肝大、伴或不伴脾大,质地改变。⑤患儿均为首次入院诊治,排除肝前性黄疸和先天性胆总管囊肿所致黄疸。

1.3 统计学分析

采用 SAS 6. 12 软件包进行统计学分析,数据用均数 ± 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,组间采用两样本均数比较的 *t* 检验。*P* < 0. 05 为两样本比较差异有显著性。对有统计学差异的指标采用四格表法评价其诊断价值,并用 ROC 曲线进行分析。

2 结果

2.1 两组肝功能检查中酶学、血清胆红素、血清白蛋白水平比较

BA 组 ALT、AST、 γ -GT、TB 和 CB 水平显著高于 IHS 组(*P* < 0. 01),BA 组 ALB 水平低于 IHS 组(*P* < 0. 05),两组 ALP 水平差异无显著性(*P* > 0. 05),见表 1。

表 1 患儿血清 ALT、AST、 γ -GT、ALP、TB、CB 和 ALB 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	ALT(U/L)	AST(U/L)	γ -GT(U/L)	ALP(U/L)	TB(mmol/L)	CB(mmol/L)	ALB(g/L)
IHS	103	134. 5 ± 111. 8	178. 4 ± 152. 9	152. 6 ± 137. 5	486. 6 ± 237. 2	116. 7 ± 58. 3	57. 7 ± 35. 3	36. 8 ± 5. 4
BA	60	198. 3 ± 143. 3 ^a	295. 8 ± 182. 3 ^a	565. 8 ± 445. 8 ^a	549. 3 ± 280. 1 ^b	217. 6 ± 91. 1 ^a	125. 2 ± 57. 4 ^a	34. 7 ± 5. 5 ^b

与 IHS 组比较,a;*P* < 0. 01;b;*P* < 0. 05

2.2 对上述有统计学差异的指标进一步评价其诊断价值

评价诊断价值的两个最基本指标是敏感性和特异性,ROC 曲线将二者以图示方法结合在一起,可准确反映某分析方法敏感性和特异性的关系。AUC^{ROC}在 0. 5 ~ 0. 7 时准确性较低,在 0. 7 ~ 0. 9 时有一定准确性。似然比是同时反映敏感性和特异性的复合指标,且非常稳定,不受患病率的影响,选择

诊断试验时应当选择阳性似然比高,阴性似然比低的试验^[1]。AST、 γ -GT、CB 及 TB 的 AUC^{ROC}介于 0. 7 ~ 0. 9,AUC^{ROC}、特异性、阳性预测值、阳性似然比均为 γ -GT > CB > TB > AST;CB 的阴性预测值最高,TB 次之;CB 的阴性似然比最低;CB 的 Youden 指数最高, γ -GT 和 TB 次之。ALB 和 ALT 的 AUC^{ROC} < 0. 7,被认为诊断准确性较低(表 2)。

表 2 血清 ALT、AST、 γ -GT、TB、DB 水平用于鉴别 IHS 和 BA 的诊断参数

指标	AUC ^{ROC}	最佳临界值	敏感性(%)	特异性(%)	阳性预测值(%)	阴性预测值(%)	阳性似然比	阴性似然比	Youden 指数
ALT	0. 671	91. 5 U/L	83. 1	45. 8	59. 76	75	1. 58	0. 36	0. 307
AST	0. 770	141. 5 U/L	88. 1	54. 2	65. 82	81. 82	2. 02	0. 23	0. 438
γ -GT	0. 881	184 mmol/L	82. 1	79. 3	79. 31	79. 37	4. 03	0. 27	0. 586
TB	0. 841	148. 5 mmol/L	83. 3	73. 0	74. 63	83. 64	3. 14	0. 21	0. 578
CB	0. 870	78. 85 mmol/L	86. 7	74. 6	77. 61	87. 27	3. 70	0. 16	0. 643
ALB	0. 619	34. 65 g/L	74. 6	46. 6	65. 12	58. 67	1. 86	0. 70	0. 220

2.3 对 γ -GT、CB 和 TB 采用联合试验

由于 γ -GT、CB 和 TB 均不具有较高的敏感性和特异性,因此进一步采用平行试验和系列试验予以提高。经平行试验,敏感性和阴性预测值均提高至 100%;经系列试验,特异性提高至 90.4%,阳性预测值提高至 87.5%。

2.4 治疗及转归

IHS 组经保肝、利胆、退黄及抗病毒药物应用,黄疸渐退,肝功能好转;BA 组均经外科行 Kasai 术,术后黄疸消退,部分黄疸退后复现,疑并发胆管炎。

2.5 病理诊断

60 例 BA 术中及病理均发现肝外胆管有不同程度扩张,胆管闭塞,周围纤维组织及小胆管增生;肝细胞有变性、坏死和修复改变。

3 讨论

IHS 和 BA 均可引起婴儿期持续性黄疸,IHS 包括婴儿期发病、肝细胞性黄疸、血清 ALT 升高及病理性肝脏体征(肝大或质地改变)这四大特点^[2]。病因有感染、肝胆系统解剖结构异常、遗传性疾病和其他因素,如免疫异常、血液系统疾病及中毒等。在上述病因中又以巨细胞病毒(CMV)感染和胆道闭锁最为常见,有研究发现在胆道闭锁患儿的肝脏病理学研究中 CMV 活动性感染的比例高达 50%^[3],故 BA 目前被越来越多的学者认为不是一种先天性畸形,而是一种获得性病变,并被认为与病毒感染密切相关,由此激发免疫炎症反应最终导致肝外胆管纤维化和梗阻,随日龄的增长使肝脏逐渐发生纤维化。有研究认为,还与胚胎期肝内胆管发育和肝门处再发育过程障碍有关^[4]。有文献报道 BA 患儿在生后 2 月之内已发生胆道系统进行性纤维化和闭塞^[5],最终发展至不可逆性肝硬化。在本组资料中将已明确为 BA 的病例从 IHS 组中剔出。由于二者临床表现和血液生化检查有较多共性,早期鉴别较困难,且二者治疗方法截然不同:IHS 仅需内科治疗,若错误手术可使病情恶化;而 BA 则需早期手术,手术年龄应在 60 d 左右,最大不超过 90 d,否则不可避免会进展至肝硬化^[6]。

血清中的 γ -GT 在肝细胞线粒体产生,局限于细胞质及肝内胆管上皮中,经胆道排入十二指肠内,当肝内或肝外胆道梗阻造成胆汁淤积时,患者血清 γ -GT 明显上升,可达正常水平的 5~30 倍。文献报道,以 γ -GT $\geq$ 300 U/L 作为 BA 和 HIS 的鉴别诊断标准,诊断 BA 的特异性高达 98.1%^[7]。从本组资

料中亦可发现 BA 组血清 γ -GT 水平显著高于 IHS 组,AUC^{ROC} 达 0.881,与其特异性、阳性预测值、阳性似然比均为上述 6 项指标中最高,因此具有较高的诊断准确性。当 γ -GT $\geq$ 184 U/L 时,诊断 BA 的敏感性为 82.1%,特异性为 79.3%;当 γ -GT $\geq$ 643.5 U/L 时,诊断 BA 的特异性达 100%。

ALT 主要分布于肝细胞内,在肝细胞变性坏死时可大量进入周围血循环,是反映肝细胞损害最直接和最敏感的指标。AST 在人体内分布较广,特异性地反映肝细胞性疾病不如 ALT,只能作为肝病的辅助检查。AST 主要分布于线粒体,与 ALT 主要分布在细胞浆中不同,只有在肝细胞病变严重时,AST 才从线粒体释放出来。有文献报道病程早期 ALT 较高者多为肝炎,BA 早期可正常^[2],随着病程发展,肝细胞变性坏死和肝脏间质性炎症加重,ALT 和 AST 水平可逐渐升高,并以 AST 水平升高更为明显。本组资料中 BA 组 ALT 和 AST 水平显著高于 IHS 组,但在进一步评价其诊断价值时发现 ALT 的 AUC^{ROC} < 0.7,AST 的特异性、阳性预测值、阳性似然比均较低,被认为诊断准确性较低。

血清 ALP 活力升高常见于肝胆疾病和骨骼疾病,各种形式的胆道梗阻时,肝细胞中 ALP 合成增加,并进入血液。在成人肝外胆道梗阻时,血清 ALP 水平可达参考上限 3 倍以上;肝内胆道梗阻时,血清 ALP 水平上升可达上限的 2.5 倍,病毒性肝炎时血清 ALP 水平通常轻度上升或正常。在本组资料中,两组 ALP 水平无明显差异,故认为血清 ALP 在两组疾病的鉴别诊断中无价值,其原因目前尚不清楚,我们推测可能与婴儿和成人引起胆道梗阻的病因不同有关。

IHS 患儿肝细胞广泛病变,间接胆红素转化障碍,同时肝内胆管受压、扭曲,使胆流不畅和反流,血清中间胆和直胆均增高。BA 患儿随着胆汁淤积病情发展,较大量的肝细胞受损,发生胆汁淤积性肝炎或肝硬化,肝细胞病变参与其中,在高直胆血症的基础上发展成为高混合性胆红素血症,而血清胆红素中仍以直胆增高为主。从本组资料可见,BA 组血清 TB 和 CB 水平均显著高于 IHS 组,CB 和 TB 的 AUC^{ROC} 分别为 0.87 和 0.841,CB 和 TB 的阴性预测值最高,阴性似然比最低,CB 的 Youden 指数最高,提示血清 TB 和 CB 值越高,BA 的可能越大。当 TB $\geq$ 148.5 mmol/L 时,诊断 BA 的敏感性为 83.3%,特异性为 73.0%,TB $\geq$ 260.65 mmol/L 时,诊断 BA 的特异性达 100%;当 CB $\geq$ 78.85 mmol/L 时,诊断 BA 的敏感性为 86.7%,特异性为 74.6%,CB $\geq$

138.6 mmol/L 时,诊断 BA 的特异性达 100%。

ALB 由肝细胞的粗面内质网合成,其半衰期为 20 d,国外资料显示 1~3 月婴儿的 ALB 正常值范围是 $34.1 \pm 7.2 \text{ g/L}$ ^[8]。肝细胞病变时,ALB 合成减少,肝硬化时其减少更明显,常作为慢性肝病的一个指标。本组资料显示 BA 组 ALB 水平低于 IHS 组 ($P < 0.05$),但 $AUC^{ROC} < 0.7$,故认为诊断准确率较低。

由于同时具有很高的敏感性和特异性的诊断试验不多,需要采用联合试验方法提高敏感性和特异性,从而提高诊断效率。联合试验有两种:平行试验和系列试验。平行试验是同时做几个试验,只要有一个阳性,即可认为有患病的证据,可提高敏感性和阴性预测值;系列试验是依次相继的试验,要所有试验都阳性才能做出诊断,可提高特异性和阳性预测值^[1]。通过对本组病例的 γ -GT/CB 及 TB 的平行试验,敏感性和阴性预测值都达到了 100%,这样使 BA 的漏诊率降低到 0,另一方面也使部分 IHS 病例可直接排除 BA 的可能,避免影像学等多余的检查,降低了诊断成本。而通过系列试验使特异性提高至 90.4%,阳性预测值提高至 87.5%。由于 BA 患儿必须在生后 90 d 之内确诊,对平行试验结果为阳性的患儿需进一步行影像学检查,如肝胆 B 超、磁共振胆管成像(MRCP)或放射性核素肝胆显像等,使诊断准确率更高。

虽然本研究发现肝功能检查中 γ -GT/CB 及 TB 有一定诊断价值,但考虑到样本量有限,故只能作为参考,可帮助基层医院的临床医师对婴儿持续性黄疸进行初步筛查。有文献报道动态持续十二指肠液

检查诊断 BA 的阳性率达到 97.8%^[2],而肝脏活组织检查被认为是鉴别新生儿肝炎和 BA 的最好方法^[9],可在有条件的医疗机构推行。

[参 考 文 献]

[1] 余松林. 医学统计学[M]. 北京:人民卫生出版社, 2002, 164-178.

[2] 黄志华. 淤胆型婴儿肝炎综合症与胆道闭锁的早期鉴别诊断[J]. 实用儿科临床杂志, 2007, 22(23):1763-1767.

[3] Fischler B, Woxenius S, Nemeth A, Papadogiannakis N. Immunoglobulin deposits in liver tissue from infants with biliary atresia and the correlation to cytomegalovirus infection[J]. J Pediatr Surg, 2005, 40(3):541-546.

[4] Shimadera S, Iwai N, Deguchi E, Kimura O, Ono S, Fumino S, et al. Significance of ductal plate malformation in the postoperative clinical course of biliary atresia[J]. J Pediatr Surg, 2008, 43(2):304-307.

[5] Haber BA, Erlichman J, Loomes KM. Recent advances in biliary atresia: prospects for novel therapies[J]. Expert Opin Investig Drugs, 2008, 17(12):1911-1924.

[6] Serinet MO, Wildhaber BE, Brone P, Lachaux A, Sarles J, Jacquemin E, et al. Impact of age at kasai operation on its results in late childhood and adolescence: a rational basis for biliary atresia screening[J]. Pediatrics, 2009, 123(5):1280-1286.

[7] Tang KS, Huang LT, Huang YH, Lai CY, Wu CH, Wang SM, et al. Gamma-glutamyl transferase in the diagnosis of biliary atresia[J]. Acta Paediatr Taiwan, 2007, 48(4):196-200.

[8] Sucky FJ, Sokol RJ, Balistreri WF. Liver disease in children[M]. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2001, 155-169.

[9] Poddar U, Thapa BR, Das A, Bhattacharya A, Rao KN, Singh K. Neonatal cholestasis: differentiation of biliary atresia from neonatal hepatitis in a developing country[J]. Acta Paediatr, 2009, 98(8):1260-1264.

(本文编辑:黄 榕)