

• 论著 •

胆汁内胆红素对移植肝脏早期功能预示价值的分析

陈立 彭林 郑虹 王健 高强 沈中阳

【摘要】 目的 分析胆汁内胆红素对移植肝脏早期功能的预示价值。方法 留取 51 例肝移植患者术后 1~10 d T 管引流胆汁, 总计 510 份标本, 采用 0.2 μm 微孔滤器过滤, 以去离子水 30 倍、100 倍稀释达检测线性范围。按术后初始功能恢复情况分为良好组(30 例)、中等组(10 例)和不良组(11 例)。采用磺酸盐结晶外消旋混合物(SCR)氧化法测定总胆红素(TBil)浓度, 用酶循环法测定总胆汁酸(TBA)浓度。比较 3 组患者术后 1~10 d 胆汁 TBil 浓度、分泌量(Q-BTBil)和直接胆红素(DBil)/TBil 浓度比值, 以及术后 5 d 时 3 组间各指标的差异; 分析术后 1~10 d 胆汁 TBil 浓度与 TBA 浓度的相关性。结果 术后 1~10 d, 3 组患者胆汁 TBil 浓度、Q-BTBil 和 DBil/TBil 浓度比值均有不同程度的改善, 反映早期肝功能有所恢复, 各组间呈显著正相关($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$)。术后 5 d 时, 功能不良组胆汁 TBil 浓度、Q-BTBil 较良好组和中等组均显著降低, 胆汁 DBil/TBil 浓度比值仅较良好组显著降低, 差异有统计学意义(P 均 < 0.05)。除 1 d 和 6 d 外, 术后 10 d 内胆汁 TBil 浓度和 TBA 浓度均呈显著正相关($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$)。结论 胆汁 TBil 浓度、Q-BTBil 及 DBil/TBil 浓度比值对肝移植术后早期肝功能有一定预示价值。

【关键词】 肝移植; 早期肝功能; 胆汁胆红素分析

Value of analysis of bilirubin in bile in predicting liver function in early stage after liver transplantation

CHEN Li*, PENG Lin, ZHENG Hong, WANG Jian, GAO Qiang, SHEN Zhong-yang. * The First Central Hospital of Tianjin, Tianjin 300192, China
Corresponding author: PENG Lin (Email: wangrongji@yahoo.com.cn)

【Abstract】 **Objective** To analyse the prognostic value of analysis of bilirubin in bile for early liver function after liver transplantation. **Methods** The bile was filtered through 0.2 μm pall filter and was diluted 30 times with deionized water to reach the reaction linear range. Fifty-one cases of liver transplantation patients were investigated. Total bilirubin (TBil)-sulfonic crystal racemic mixture (SCR) method was used. Totally 510 bile samples for a duration of 1-10 post operation days (POD) were collected and tested. Bile total bilirubin (B-TBil), the quantity of biliary bilirubin secretion (Q-BTBil) and biliary direct bilirubin (DBil)/TBil rate of groups of better liver function (group A, $n=30$), less favorable function (group B, $n=10$), and poor liver function (group C, $n=11$) were analyzed. Trends of above three indexes in the 3 group were compared during 1-10 POD. Indexes were compared between 3 groups on POD 5. Correlation of B-TBil and bile total bile acid (B-TBA) was analyzed during 1-10 POD. **Results** B-TBil, Q-BTBil and bile DBil/TBil could reflected the recovery of early liver function by clinical observation on 3 groups. The changes of every index was positive correlated within 1-10 POD between groups ($P < 0.05$ or $P < 0.01$). On POD 5, B-TBil and Q-BTBil in group C were lower than those of in group A and B statistical significantly, biliary DBil/TBil in group C was lower than that of in group A significantly (all $P < 0.05$). B-TBil and B-TBA had positive correlations ($P < 0.05$ or $P < 0.01$) within POD 10 except POD 1 and POD 6. **Conclusion** B-TBil, Q-BTBil and biliary DBil/TBil rate had some prognostic value on early liver function after liver transplantation.

【Key words】 liver transplantation; early liver function; analysis of bilirubin in bile

肝脏移植是目前终末期肝病行之有效的治疗手段。近年来, 随着免疫抑制剂、外科技术和器官保存技术的快速发展, 肝移植技术逐渐走向成熟。术后一年成活率已经超过 80%。但是, 移植术后移植肝脏原发功能不良仍是肝移植术后的重要问题, 通常需要及时的药物治疗, 甚至短期内再次移植, 是术后死

亡的主要原因之一^[1-2]。因此, 提高对肝移植术后早期移植肝脏功能恢复的监测技术迫在眉睫。肝移植术后胆汁的分泌是肝功能早期恢复的象征, 对 T 管胆汁成分分析是观察早期肝脏功能的重要线索, 本研究中就胆汁胆红素对肝移植术后的预示作用进行了分析, 报告如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料: 选择 2005 年 9 月—2006 年 4 月本院因肝功能衰竭接受原位肝移植手术患者 51 例。病列入选标准: 年龄 > 18 岁, 首次进行肝移植, 并排除

基金项目: 天津市科技发展计划项目 (05YFJZJC1300)

作者单位: 300192 天津市第一中心医院检验科(陈立, 彭林, 高强), 移植外科(郑虹, 王建, 沈中阳)

通讯作者: 彭林, 博士, 研究员, Email: wangrongji@yahoo.com.cn

作者简介: 陈立(1963-), 女(汉族), 天津市人, 副主任技师。

暴发性肝功能衰竭、严重肾功能衰竭以及心肺系统并发症及脓毒症。其中男 37 例,女 14 例;年龄 34~56 岁,平均(45.88±5.78)岁。原发病因:乙型肝炎(乙肝)肝硬化 28 例,丙型肝炎(丙肝)肝硬化 3 例,隐匿性肝硬化 2 例,原发性肝癌 18 例。按术后初始功能恢复情况分组:良好组 30 例,术后早期每日丙氨酸转氨酶(ALT)最大值<1 000 U/L,术后 5 d 时凝血酶原时间(PT)<15 s、胆汁量>300 ml;中等组 10 例,术后 5 d PT 15~25 s、胆汁量 150~300 ml;不良组 11 例,术后 5 d PT>25 s、胆汁量<150 ml。

1.2 标本采集及预处理:留取患者术后 1~10 d 清晨空腹 T 管引流胆汁 4 ml,共计 510 份胆汁标本;同时采集静脉血标本;测量、记录每日 24 h 胆汁分泌总量。用 10 ml 注射器吸取 2 ml 胆汁,以美国 Gelman 实验室生产的 PALL 牌 0.2 μm 微孔滤器过滤。将过滤后的胆汁以去离子水 30 倍稀释后用以测定胆红素;将过滤后的标本以去离子水 100 倍稀释后用以测定胆汁酸。

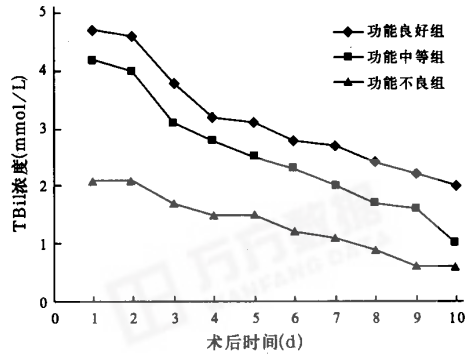
1.3 检测指标及方法:采用磺酸类结晶外消旋混合物(SCR)氧化法试剂盒(上海荣盛公司生产)测定胆汁总胆红素(TBil)浓度;用酶循环法测定胆汁总胆汁酸(TBA)浓度;每日胆汁 TBil 分泌量(Q-BTBil)为胆汁 TBil 浓度×24 h 胆汁量。用国际临床化学会(IFCC)推荐速率法测定血清 ALT;凝固法测定血浆 PT。

1.4 统计学处理:使用 SPSS 10.0 版本统计软件,检测数据以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,采用 t 检验及 Pearson 分析, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

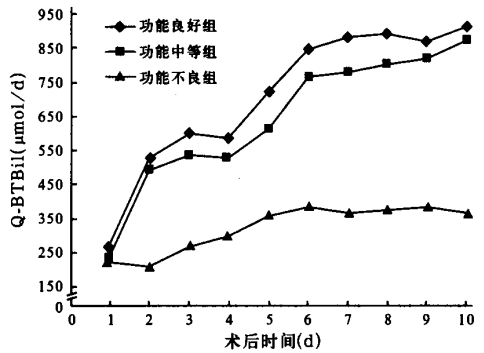
2.1 肝移植术后 1~10 d 胆汁 TBil 浓度、Q-BTBil 及直接胆红素(DBil)/TBil 浓度比值的变化趋势(图 1~3):术后 1~10 d,3 组胆汁 TBil 浓度均呈逐日下降趋势,表明移植肝脏排泄胆红素功能均有不同程度的恢复。功能良好组、中等组和不良组 3 组间每日胆汁 TBil 浓度呈梯度降低,并呈显著正相关(P 均<0.01)。术后 1~10 d,3 组 Q-BTBil 均呈逐日上升趋势,表明移植肝脏的分泌功能有不同程度恢复;但不良组每天的上升幅度较平缓,提示其分泌功能低弱,各组间呈显著正相关($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$)。术后 2 d,3 组胆汁 DBil/TBil 浓度比值均有所下降,分析为移植肝脏肝胆系统内残存胆红素的清除过程;2~10 d 各组 DBil/TBil 浓度比值均上升,提示肝脏移植后将间接胆红素(IBil)转化为 DBil 的功能开始启动;功能良好组、中等组和不良

组间每日胆汁 DBil/TBil 浓度比值呈梯度降低,各组间呈显著正相关(P 均<0.01)。



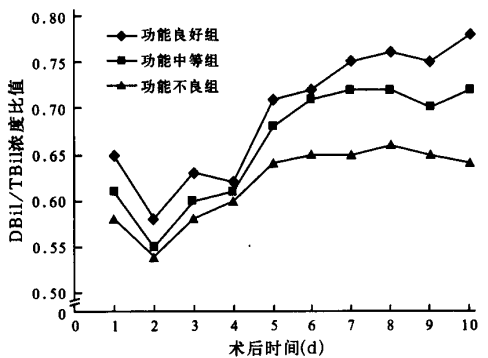
注:良好组与中等组 $r = 0.990$,良好组与不良组 $r = 0.977$,中等组与不良组 $r = 0.978$, P 均<0.01

图 1 各组患者肝移植术后胆汁 TBil 浓度监测结果



注:良好组与中等组 $r = 0.964$, $P < 0.01$;良好组与不良组 $r = 0.754$, $P < 0.05$;中等组与不良组 $r = 0.802$, $P < 0.01$

图 2 各组患者肝移植术后胆汁 Q-BTBil 监测结果



注:良好组与中等组 $r = 0.938$,良好组与不良组 $r = 0.799$,中等组与不良组 $r = 0.868$, P 均<0.01

图 3 各组患者肝移植术后胆汁 DBil/TBil 浓度比值监测结果

2.2 肝移植术后 5 d 各组胆汁 TBil 浓度、Q-BTBil 及 DBil/TBil 浓度比值的比较(表 1):术后 5 d 时,功能不良组胆汁 TBil 浓度、Q-BTBil 均较功能良好组和中等组均显著降低(P 均<0.05),DBil/TBil 浓

度比值仅较功能良好组显著降低, 差异也具有统计学意义($P < 0.05$)。

表 1 各组患者肝移植术后 5 d 时胆汁 TBil 浓度及相关指标比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	TBil 浓度 (mmol/L)	Q-BTBil ($\mu\text{mol/d}$)	DBil/TBil 浓度比值
功能良好组	30	3.05 \pm 1.48	722.33 \pm 349.00	0.71 \pm 0.08
功能中等组	10	2.50 \pm 0.66	611.28 \pm 235.57	0.68 \pm 0.08
功能不良组	11	1.63 \pm 0.77 ^{ab}	357.84 \pm 144.96 ^{ab}	0.63 \pm 0.07 ^a

注:与功能良好组比较,^a $P < 0.05$;与功能中等组比较,^b $P < 0.05$

2.3 肝移植术后 10 d 内胆汁 TBil 浓度与 TBA 浓度的相关性分析(表 2):肝移植术后 10 d 内胆汁 TBil 浓度和胆汁 TBA 浓度除 1 d 和 6 d 外均呈显著正相关($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$)。

表 2 各组患者肝移植术后 10 d 内胆汁 TBil 浓度与胆汁 TBA 浓度的相关性分析

时间	r 值	P 值	时间	r 值	P 值
1 d	0.024	0.870	6 d	0.142	0.321
2 d	0.604	0.000	7 d	0.329	0.018
3 d	0.763	0.000	8 d	0.424	0.002
4 d	0.490	0.000	9 d	0.330	0.018
5 d	0.367	0.008	10 d	0.379	0.006

3 讨论

胆总管内胆汁胆红素的来源是肝细胞摄取血液中胆红素,并将其与葡萄糖醛酸结合而成为水溶性的结合胆红素(即 DBil)分泌入胆总管,然后主要随胆汁排泄至胆囊后入肠道。

胆汁中胆红素的浓度是肝细胞摄取、转化、分泌和排泄多种功能综合作用的结果^[3]。经分析,动态监测胆汁 TBil 浓度的逐日下降是肝脏分泌、排泄功能恢复的象征;而固定观察某一日的胆汁 TBil 浓度则主要反映肝细胞摄取功能的恢复情况。由图 1 可见,术后早期初始肝功能不良组的 TBil 浓度低于功能中等组和良好组,且术后 5 d 时功能不良组 TBil 浓度较功能中等组及良好组显著减低,表明功能不良组肝细胞摄取 TBil 功能低弱。

术后早期每日 Q-BTBil 是综合反映肝细胞摄取、分泌和排泄胆红素功能的指标,本研究结果显示,移植术后随着肝功能的逐渐恢复 Q-BTBil 逐日

上升,且功能恢复不良组的 Q-BTBil 低于功能中等组及良好组,术后 5 d 时功能不良组较中等组及良好组显著降低。

肝移植术后早期监测胆汁 DBil/TBil 浓度比值可反映肝细胞生物转化功能的恢复情况。比较术后 5 d 时胆汁 DBil/TBil 浓度比值,可见功能不良组较良好组显著降低。

胆汁酸是在肝细胞由胆固醇合成,经胆汁排入肠内,参与体内脂肪代谢。肝脏的胆汁分泌大部分受胆汁酸浓度影响。因此,肝脏分泌到胆汁中的 TBA 浓度与胆汁 TBil 同样反映移植术后肝脏功能的恢复程度。有研究表明,胆汁 TBA 与肝功能恢复具有显著相关性^[4-7]。观察本组 51 例肝移植患者术后早期每日胆汁 TBil 浓度与 TBA 浓度相关分析显示,除 1 d(受缺血、再灌注损伤、肝功能尚未复苏及原肝胆系统残存胆汁等因素影响)和 6 d 无相关性外,其余时间均存在明显的正相关。TBA 浓度越大, TBil 浓度越大,是肝细胞摄取、转化和分泌功能开始复苏的标志。胆汁 TBA 和 TBil 浓度是反映肝移植术后移植肝功能早期恢复的重要生化指标。

综上所述,监测肝移植术后早期胆汁内胆红素对分析肝功能恢复情况有一定的预示价值,有助于肝移植术后的临床效果判定。

参考文献

- [1] 沈中阳. 中国的肝移植在希望中艰难前行[J]. 中国危重病急救医学, 2005, 17(10): 577-579.
- [2] Nyckowski P, Skwarek A, Zieniewicz K, et al. Orthotopic liver transplantation for fulminant hepatic failure [J]. Transplant Proc, 2006, 38(1): 219-220.
- [3] 姚光弼. 肝脏对胆汁形成和分泌的作用[J]. 肝脏, 2004, 9(2): 106-109.
- [4] Vilca Melendez H, Rela M, Setchell K D, et al. Bile acids analysis: a tool to assess graft function in human liver transplantation [J]. Transpl Int, 2004, 17(6): 286-292.
- [5] 潘澄, Ashok Jain, John J. Fung. 肝移植术后晚期合并多器官功能衰竭主要死因分析[J]. 中国危重病急救医学, 2004, 16(9): 547-551.
- [6] 沈中阳, 刘懿禾, 于立新, 等. 肝移植术后早期营养与应激性高血糖的治疗[J]. 中国危重病急救医学, 2006, 18(10): 599-602.
- [7] Geuken E, Visser D, Kuipers F, et al. Rapid increase of bile salt secretion is associated with bile duct injury after human liver transplantation [J]. J Hepatol, 2004, 41(6): 1017-1025.

(收稿日期: 2007-12-21 修回日期: 2008-04-18)

(本文编辑: 李银平)

• 读者 • 作者 • 编者 •

《中国危重病急救医学》杂志稿约说明

《中国危重病急救医学》杂志每年在杂志上刊登 1 次稿约, 欢迎广大作者踊跃投稿, 投稿请严格按照稿约的要求。同时交付文稿 1 份、单位介绍信或文稿加盖公章、软盘 (Word 和纯文本形式排版)、审稿费 (每篇 40 元)、课题批件复印件, 以利于稿件审稿过程, 提高稿件刊出速度。

本刊对所有来稿均采用同行审稿的方式进行公平、公正地审定。

(本刊编辑部)