

婴儿胆汁淤积性肝病患儿血清丙氨酸转氨酶与临床指标的相关性研究

张领领^{1,2} 鄢素琪² 周俪珊² 熊小丽² 江治霞² 吴云涛² 丘燕燕¹ 易巍¹

¹ 湖北中医药大学中医临床学院, 湖北武汉 430065; ² 华中科技大学同济医学院附属武汉儿童医院

中西医结合科, 湖北武汉 430016

通信作者: 鄢素琪, Email: yansuqi@sina.com

【摘要】 目的 探讨婴儿胆汁淤积性肝病(ICH)中血清丙氨酸转氨酶(ALT)水平与相关临床指标的关联性,总结分析 ALT 在不同病因、病情严重程度 ICH 中的水平变化,为临床 ICH 的早期诊断和针对性治疗提供参考。**方法** 选择华中科技大学同济医学院附属武汉儿童医院 2014 年 6 月至 2019 年 6 月入院诊断为 ICH 的 481 例患儿作为研究对象,回顾性分析所有患儿的一般情况、个人史、皮肤发生黄染时间、大小便颜色变化、入院后血生化检测指标,包括肝功能指标[总胆红素(TBil)、直接胆红素(DBil)、丙氨酸转氨酶(ALT)、天冬氨酸转氨酶(AST)、 γ -谷氨酰转氨酶(GGT)、总蛋白(TP)、白蛋白(ALB)、球蛋白(GLB)、白球比(A/G)、碱性磷酸酶(ALP)]、总胆汁酸(TBA)、肌酸激酶同工酶(CK-MB)、血乳酸(Lac)、凝血功能[凝血酶原时间(PT)、活化部分凝血活酶时间(APTT)]、甲胎蛋白(AFP)、血糖(GLU)以及肝、脾、胆囊彩超结果、出院时诊断。根据首次检测 ALT 水平是否在正常参考值范围(7~45 U/L)及住院期间复查 ALT 的变化趋势,将所有患儿分为 ALT 持续正常组(112 例, A 组)、ALT 首次正常后转为异常组(59 例, B 组)、ALT 持续异常组(310 例, C 组),比较各组上述指标的差异,分析不同 ALT 水平各组 ICH 患儿的病因分布以及病情严重程度。**结果** ① 各组性别、就诊年龄、喂养方式、皮肤黄染发生时间、大便颜色变化、肝、脾、胆囊彩超结果比较差异均无统计学意义(均 $P>0.05$)。② A 组患儿出生体重明显低于 C 组($kg: 2.90 \pm 0.67$ 比 $3.07 \pm 0.60, P<0.05$); B 组、C 组肝脏肿大范围明显大于 A 组($cm: 1.81 \pm 1.56, 1.57 \pm 1.36$ 比 1.21 ± 1.18 , 均 $P<0.05$)。③ B 组和 C 组的 DBil($\mu mol/L: 83.24 \pm 45.03, 90.97 \pm 50.84$ 比 67.41 ± 35.02)、ALB($g/L: 38.15 \pm 6.16, 39.09 \pm 4.93$ 比 35.16 ± 5.67)均明显高于 A 组(均 $P<0.05$), C 组的 AST($U/L: 192.5(123.0, 315.5)$ 比 $74.0(48.5, 119.5)$ 、 $85.0(63.0, 124.0)$)、TP($g/L: 55.41 \pm 6.46$ 比 $50.46 \pm 6.08, 52.64 \pm 8.15$)、A/G(2.28 ± 1.19 比 $1.62 \pm 1.35, 1.77 \pm 1.53$)均明显高于 A 组和 B 组, APTT($s: 27.32 \pm 26.15$ 比 $39.31 \pm 29.42, 35.62 \pm 26.19$)明显低于 A 组和 B 组(均 $P<0.05$)。④ ALT 水平与 DBil、AST、TBA、TP、A/G 均呈正相关(r 值为 0.182、0.919、0.234、0.180、0.109, P 值为 0.000、0.000、0.002、0.000、0.017),与 TBil、GGT、AFP、APTT 均无明显相关性(均 $P>0.05$)。⑤ 各组不同病因患儿数比较,巨细胞病毒(CMV)感染、胆道闭锁、Citron 缺陷致新生儿肝内胆汁淤积症(NICCD)差异均有统计学意义(均 $P<0.05$)。⑥ B 组、C 组病情严重程度为中、重度病例数比例均高于 A 组(中度: 18.6%、20.3% 比 8.9%, 重度: 1.7%、3.9% 比 0%, 均 $P<0.01$)。**结论** ICH 患儿 ALT 水平变化并不能及时反映肝损伤的程度。在 NICCD 患儿中, ALT 水平变化相对较小,而 CMV 感染在疾病早期 ALT 水平可明显升高,持续监测 ALT 有助于对 ICH 的早期诊断和干预。

【关键词】 婴儿胆汁淤积性肝病; 丙氨酸转氨酶; 相关性分析

基金项目: 国家自然科学基金面上项目(81574024); 武汉市卫生和计划生育委员会科研项目(WZ17A07)

DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2021.01.016

Correlation of serum alanine aminotransferase and clinical indicators in infantile cholestatic hepatopathy

Zhang Lingling^{1,2}, Yan Suqi², Zhou Lishan², Xiong Xiaoli², Jiang Zhixia², Wu Yuntao², Qiu Yanyan¹, Yi Wei¹

¹ Clinical College of Traditional Chinese Medicine, Hubei University of Chinese Medicine, Wuhan 430065, Hubei, China;

² Department of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine, Wuhan Children's Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430016, Hubei, China

Corresponding author: Yan Suqi, Email: yansuqi@sina.com

【Abstract】 Objective To explore the correlations between the levels of serum alanine aminotransferase (ALT) and related clinical indicators in infantile cholestatic hepatopathy (ICH), summarize and analyze the changes of ALT levels in different etiology and severity of ICH, and then to provide reference for early ICH diagnosis and targeted treatment. **Methods** The 481 ICH infants diagnosed and admitted to Wuhan Children's Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology from June 2014 to June 2019 were selected, and their clinical data were retrospectively analyzed, including general situation, personal history, jaundice staining occurrence time, color changes of stool and urine, and after admission, the laboratory blood biochemical test indexes such as liver function [total bilirubin (TBil), direct bilirubin (DBil), alanine aminotransferase (ALT), aspartate aminotransferase (AST), γ -glutamyl transferase (GGT), total protein (TP), albumin (ALB), globulin (GLB), albumin/globulin ratio (A/G), alkaline phosphatase (ALP)], total bile acid (TBA), creatine kinase isoenzyme (CK-MB), blood lactic acid (Lac), coagulation function [prothrombin time (PT) and activated partial thromboplastin time (APTT)], alpha fetoprotein (AFP), blood glucose (GLU), and liver, spleen and gallbladder color Doppler ultrasound results and diagnosis at discharge were recorded. According to whether the first tested result of ALT was in normal range (7~45 U/L) and changing trend of ALT during hospitalization, the infants were divided into 3 groups: ALT persistently normal group (112 cases, group A), ALT

normal initially then abnormal group (59 cases, group B) and ALT persistently abnormal group (310 cases, group C). The above indexes among 3 groups were compared and the etiological distribution and disease severity of the 3 groups were analyzed. **Results** ① There were no statistical significant differences in gender, age at clinical visit, feeding mode, skin jaundice staining time, color change of stool, results of color Doppler ultrasonography of liver, spleen and gallbladder among 3 groups (all $P > 0.05$). ② The average birth weight of group A was obviously lower than the weight of group C (kg: 2.90 ± 0.67 vs. 3.07 ± 0.60 , $P < 0.05$). The extents of liver enlargement in groups B and C were significantly larger than that in group A (cm: 1.81 ± 1.56 , 1.57 ± 1.36 vs. 1.21 ± 1.18 , both $P < 0.05$). ③ In groups B and C, the levels of DBil ($\mu\text{mol/L}$: 83.24 ± 45.03 , 90.97 ± 50.84 vs. 67.41 ± 35.02) and ALB (g/L: 38.15 ± 6.16 , 39.09 ± 4.93 vs. 35.16 ± 5.67) were higher than those in group A (all $P < 0.05$); in group C, the levels of AST [U/L: 192.5 (123.0, 315.5) vs. 74.0 (48.5, 119.5), 85.0 (63.0, 124.0)], TP (g/L: 55.41 ± 6.46 vs. 50.46 ± 6.08 , 52.64 ± 8.15), A/G (2.28 ± 1.19 vs. 1.62 ± 1.35 , 1.77 ± 1.53) were markedly higher than those in groups A and B, while the level of APTT in group C (s: 27.32 ± 26.15 vs. 39.31 ± 29.42 , 35.62 ± 26.19) were significantly lower than those in groups A and B (all $P < 0.05$). ④ The ALT level was positively correlated with DBil, AST, TBA, TP and A/G (r values were 0.182, 0.919, 0.234, 0.180, 0.109, P values were 0.000, 0.000, 0.002, 0.000, 0.017), while the ALT level had no significant correlations with TBil, GGT, AFP and APTT (all $P > 0.05$). ⑤ Among the 3 groups, the comparisons of infant numbers with ICH caused by different pathogenic factors, such as cytomegalovirus (CMV) infection, biliary atresia and neonatal intrahepatic cholestasis due to Citrin deficiency (NICCD) had statistical significant differences (all $P < 0.05$). ⑥ The proportions of moderate cases (18.6%, 20.3% vs. 8.9%) and severe cases (1.7%, 3.9% vs. 0%) in groups B and C were respectively higher than those in group A (all $P < 0.01$). **Conclusions** The changes of ALT level in infants with ICH do not reflect the extent of liver injury in time. The changes of ALT level are relatively small in NICCD infants, while the ALT level in ICH caused by CMV infection is significantly elevated at the early stage, thus the continuous monitoring of ALT is helpful for the early diagnosis and intervention of ICH.

【Key words】 Infantile cholestasis hepatopathy; Alanine aminotransferase; Correlation analysis

Fund program: General Program of National Natural Science Foundation of China (81574024); Clinical Medical Research Project of Health and Family Planning Commission of Wuhan (WZ17A07)

DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2021.01.016

婴儿胆汁淤积性肝病(ICH)是指1岁以内(包括新生儿期)由各种原因导致毛细胆管胆汁形成、分泌和(或)排泄异常,在肝细胞和胆管内胆汁淤积引起的肝脏疾病,是婴儿肝病中就诊和入院治疗的首要原因,也是婴儿期致死或致残的重要原因之一^[1]。ICH兼具胆汁淤积和肝病两部分临床征象,即除胆汁淤积外,还包括血丙氨酸转氨酶(ALT)和(或)天冬氨酸转氨酶(AST)水平增高等肝功能异常^[2]。ICH病因复杂,包括感染、发育和遗传代谢异常等,从而导致预后差异显著^[3-4]。因此,早期诊断及治疗对改善 ICH 预后尤为重要。然而目前尚有约 5.85%~28.21% 的 ICH 病因不明,导致在 ICH 的早期阶段进行及时准确的病因诊断和采取适当的干预措施难以实现^[5]。ALT 为临床应用最广泛的反映肝功能损伤的指标,当肝细胞变性、坏死、细胞膜通透性增加时,细胞内的 ALT 会借助浓度梯度进入间质液和血液循环^[6],使血清 ALT 水平升高。然而,临床观察到部分 ICH 患儿在严重胆汁淤积的情况下 ALT 水平仍处于正常范围或稍高,导致临床容易忽略对早期肝损伤的干预治疗。本研究回顾性分析华中科技大学同济医学院附属武汉儿童医院收治的 481 例 ICH 患儿的临床资料,以首次肝功能检测 ALT 水平是否异常分组,探讨 ALT 在 ICH 的早期发病、疾病进展、临床转归中与病情严重程度、不同病因 ICH 变化特点和相关理化指标的关联性,进一步认识 ICH 肝损伤与胆汁淤积间的关系,为临床诊断

治疗提供相关依据。

1 资料与方法

1.1 研究对象及分组:选择 2014 年 6 月至 2019 年 6 月在华中科技大学同济医学院附属武汉儿童医院诊断为 ICH 的 481 例患儿作为研究对象,所有患儿均为首次入住本院。根据入院后首次血生化检查中 ALT 水平是否在正常参考值范围(7~45 U/L)内及住院期间复查 ALT 的变化趋势,将患儿分为 ALT 持续正常组(112 例, A 组), ALT 首次正常后转为异常组(59 例, B 组), ALT 持续异常组(310 例, C 组)。

1.2 ICH 诊断标准^[1]:①发生或发病于婴儿期(包括新生儿期),年龄 ≤ 1 岁。②由多种病因(如感染、遗传、代谢或发育障碍等)引起。③兼具胆汁淤积和肝病两部分临床征象。胆汁淤积的综合征象为黄疸〔血总胆红素(TBil)增高,其中直接胆红素(DBil)占 30%~50% 以上〕,粪便颜色变浅而尿色加深,血总胆汁酸(TBA)升高,或脂溶性维生素 A、D、E、K 缺乏;肝病征象为病理性肝脏体征〔肝脏质地变硬或伴肝肿大(肋缘下 >2 cm)〕,血 ALT 和(或)AST 水平增高等肝功能异常表现。④按疾病的发生发展程序分为肝细胞性 ICH〔胆汁淤积和肝病同时发生,如巨细胞病毒(CMV)淤胆性肝炎和进行性家族性胆汁淤积性肝病(PFIC)等〕和胆管性 ICH(先发生胆汁淤积,继而发生肝病,如肝外胆道闭锁症等)。

1.3 ICH 严重程度分度标准:采用临床症状、体征检验量化积分方法^[7-8],参照中医证候积分原则和相

关实验室检查结果,对主、次症进行赋分。症状体征检验量化积分<10分为轻度,10~15分为中度,积分>15分为重度。

1.3.1 主症:① DBil<60.00 $\mu\text{mol/L}$ 计 0 分,60.00~90.00 $\mu\text{mol/L}$ 计 1 分,90.01~120.00 $\mu\text{mol/L}$ 计 2 分,DBil>120.00 $\mu\text{mol/L}$ 计 3 分。② 大便颜色参考比色卡,颜色正常计 0 分,颜色变浅、呈淡黄色计 1 分,浅黄或灰白相间计 2 分,灰白或先白后表面浅黄计 3 分。③ 小便颜色正常计 0 分,颜色变黄计 1 分,深黄计 2 分,色如浓茶计 3 分。④ 肝脏触及肋下<2.00 cm 计 0 分,2.01~3.00 cm 计 1 分,3.01~5.00 cm 计 2 分,触及肋下>5.00 cm 计 3 分;脾脏肋下未触及计 0 分,触及肋下<1.00 cm 计 1 分,1.01~3.00 cm 计 2 分,触及肋下>3.00 cm 计 3 分。

1.3.2 次症:① 腹胀易吐;② 神疲身倦;③ 腹泻;④ 烦躁;以上症状每项积分,无计 0 分,偶有计 1 分,常有计 2 分,频繁计 3 分。

1.4 临床资料收集:① 一般情况(性别、年龄)、个人史(出生体重、喂养方式、皮肤黄染发生时间)、大小便颜色;② 入院后首次血生化检测结果,包括肝功能指标[TBil 、 DBil 、 ALT 、 AST 、 γ -谷氨酰转氨酶(GGT)、总蛋白(TP)、白蛋白(ALB)、球蛋白(GLB)、白球比(A/G)、碱性磷酸酶(ALP)、 TBA 、肌酸激酶同工酶(CK-MB)、血乳酸(Lac)、凝血功能[凝血酶原时间(PT)、活化部分凝血活酶时间(APTT)、甲胎蛋白(AFP)、血糖(GLU),以及肝、脾、胆囊彩超、出院时病因诊断、住院期间所有的 ALT 指标。比较各组上述指标的差异,分析 ALT 水平与病情程度、病因及其他检测指标的关系。

1.5 伦理学:本研究符合医学伦理学标准,并经本院伦理委员会批准(审批号:2020R021-E01)。

1.6 统计学方法:采用 SPSS 25.0 软件对数据进行统计分析,所有的连续变量均进行正态性检验,符合正态分布的计量资料以均数 $\pm$ 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,组间比较采用 t 检验;非正态分布的计量资料以中位数(四分位数)[$M(Q_L, Q_U)$]表示,组间比较采用秩和检验。采用 Pearson 回归分析法分析 ALT 与各指标间的相关性。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般资料:各组性别、年龄、喂养方式、皮肤黄染出现时间比较差异均无统计学意义(均 $P>0.05$),A 组患儿出生体重明显低于 C 组($P<0.05$;表 1)。各组大便颜色变化差异无统计学意义($P>0.05$),小便颜色变化有统计学意义($P<0.05$)。

2.2 不同 ALT 水平各组患儿肝、脾、胆囊彩超结果比较(表 2):B 组、C 组患儿肝脏肿大范围(超出右肋下距离)均明显大于 A 组(均 $P<0.05$)。各组脾脏肿大范围(超出左侧肋下距离)及胆囊形态变化的彩超检查结果比较差异均无统计学意义(均 $P>0.05$)。

2.3 不同 ALT 水平各组 ICH 患儿血生化检测指标比较(表 3):各组 DBil 、 AST 、 GGT 、 TP 、 ALB 、 A/G 、 AFP 、 APTT 水平比较差异均有统计学意义(均 $P<0.05$),且 B 组和 C 组的 DBil 、 ALB 均明显高于 A 组,C 组的 AST 、 TP 、 A/G 均明显高于 A 组和 B 组, APTT 明显低于 A 组和 B 组(均 $P<0.05$)。各组 TBil 、 ALP 、 TBA 、 GLB 、 CK-MB 、 Lac 、 PT 、 GLU 比较差异均无统计学意义(均 $P>0.05$)。

表 1 不同 ALT 水平各组 ICH 患儿的一般资料比较

组别	例数 (例)	性别(例)		年龄 (d, $\bar{x} \pm s$)	喂养方式(例)			不同时间出现皮肤黄染 例数(例)			出生体重 (kg, $\bar{x} \pm s$)
		男性	女性		母乳 喂养	人工 喂养	混合 喂养	$\leq 3 \text{ d}$	4~15 d	$> 15 \text{ d}$	
A 组	112	68	44	61.62 $\pm$ 26.53	49	18	45	43	30	39	2.90 $\pm$ 0.67
B 组	59	33	26	61.70 $\pm$ 35.70	22	12	25	25	19	15	2.95 $\pm$ 0.66
C 组	310	195	115	66.61 $\pm$ 33.13	98	75	137	115	80	115	3.07 $\pm$ 0.60 ^a
χ^2/F 值		1.060		1.259	6.408			3.050			3.060
P 值		0.589		0.285	0.171			0.549			0.048

注: ALT 为丙氨酸转氨酶, ICH 为婴儿胆汁淤积性肝病; A 组为 ALT 持续正常组, B 组为 ALT 首次正常后转为异常组, C 组为 ALT 持续异常组; 与 A 组比较, ^a $P<0.05$

表 2 不同 ALT 水平各组 ICH 患儿肝、脾、胆囊彩超结果比较

组别	例数 (例)	肝脏彩超			脾脏彩超			胆囊彩超(例)		
		基本正常 (例)	不同程度 肿大(例)	肿大范围 (cm, $\bar{x} \pm s$)	基本正常 (例)	不同程度 肿大(例)	肿大范围 (cm, $\bar{x} \pm s$)	基本 正常	形态或收缩 功能欠佳	发育 异常
A 组	112	46	66	1.28 $\pm$ 1.18	88	24	0.34 $\pm$ 0.74	40	54	18
B 组	59	19	40	1.81 $\pm$ 1.56 ^a	46	13	0.49 $\pm$ 1.05	15	32	12
C 组	310	108	202	1.57 $\pm$ 1.36 ^b	214	96	0.46 $\pm$ 0.84	113	139	58
χ^2/F 值		1.801		4.390	4.803		1.012	3.219		
P 值		0.406		0.013	0.091		0.364	0.522		

注: ALT 为丙氨酸转氨酶, ICH 为婴儿胆汁淤积性肝病; A 组为 ALT 持续正常组, B 组为 ALT 首次正常后转为异常组, C 组为 ALT 持续异常组; 与 A 组比较, ^a $P<0.01$, ^b $P<0.05$

表 3 不同 ALT 水平各组 ICH 患儿血生化检测指标比较

组别	例数 (例)	TBil ($\mu\text{mol/L}$, $\bar{x} \pm s$)	DBil ($\mu\text{mol/L}$, $\bar{x} \pm s$)	AST 〔 U/L, $M(Q_L, Q_U)$ 〕	GGT 〔 U/L, $M(Q_L, Q_U)$ 〕	ALP (U/L, $\bar{x} \pm s$)
A 组	112	140.79 $\pm$ 64.01	67.41 $\pm$ 35.02	74.0 (48.5, 119.5)	95.00 (35.75, 185.25)	647.02 $\pm$ 366.66
B 组	59	164.75 $\pm$ 70.28	83.24 $\pm$ 45.03 ^a	85.0 (63.0, 124.0)	76.00 (28.50, 248.00)	544.84 $\pm$ 287.98
C 组	310	145.62 $\pm$ 80.36	90.97 $\pm$ 50.84 ^b	192.5 (123.0, 315.5) ^{bd}	107.50 (63.00, 211.75) ^a	584.49 $\pm$ 405.99
<i>F/H</i> 值		2.039	10.395	152.493	8.570	0.977
<i>P</i> 值		0.131	0.000	0.000	0.014	0.378

组别	例数 (例)	TBA ($\mu\text{mol/L}$, $\bar{x} \pm s$)	TP (g/L, $\bar{x} \pm s$)	ALB (g/L, $\bar{x} \pm s$)	GLB (g/L, $\bar{x} \pm s$)	A/G ($\bar{x} \pm s$)	CK-MB (U/L, $\bar{x} \pm s$)
A 组	112	109.31 $\pm$ 84.90	50.46 $\pm$ 6.08	35.16 $\pm$ 5.67	15.06 $\pm$ 3.79	1.62 $\pm$ 1.35	48.09 $\pm$ 26.29
B 组	59	135.01 $\pm$ 94.38	52.64 $\pm$ 8.15	38.15 $\pm$ 6.16 ^b	15.95 $\pm$ 5.67	1.77 $\pm$ 1.53	45.16 $\pm$ 30.95
C 组	310	115.36 $\pm$ 66.94	55.41 $\pm$ 6.46 ^{bd}	39.09 $\pm$ 4.93 ^b	15.92 $\pm$ 5.28	2.28 $\pm$ 1.19 ^{bd}	47.60 $\pm$ 22.57
<i>F</i> 值		1.245	20.234	19.349	0.850	12.643	0.348
<i>P</i> 值		0.289	0.000	0.000	0.428	0.000	0.706

组别	例数 (例)	Lac 〔 mmol/L, $M(Q_L, Q_U)$ 〕	AFP 〔 $\mu\text{g/L}$, $M(Q_L, Q_U)$ 〕	APTT (s, $\bar{x} \pm s$)	PT (s, $\bar{x} \pm s$)	GLU (mmol/L, $\bar{x} \pm s$)
A 组	112	3.98 (3.11, 5.46)	11 830.5 (2 027.5, 100 062.5)	39.31 $\pm$ 29.42	10.28 $\pm$ 6.03	4.16 $\pm$ 1.38
B 组	59	4.13 (3.23, 5.84)	14 234.0 (3 153.0, 46 640.0)	35.62 $\pm$ 26.19	16.28 $\pm$ 8.53	4.14 $\pm$ 1.29
C 组	310	4.39 (3.36, 6.37)	6 544.0 (986.7, 41 177.0) ^b	27.32 $\pm$ 26.15 ^{bc}	15.88 $\pm$ 8.95	4.13 $\pm$ 1.12
<i>H/F</i> 值		3.686	8.049	8.729	0.452	0.029
<i>P</i> 值		0.158	0.018	0.000	0.637	0.972

注: A 组为 ALT 持续正常组, B 组为 ALT 首次正常后转为异常组, C 组为 ALT 持续异常组; ALT 为丙氨酸转氨酶, ICH 为婴儿胆汁淤积性肝病, TBil 为总胆红素, DBil 为直接胆红素, AST 为天冬氨酸转氨酶, GGT 为 γ -谷氨酰转氨酶, ALP 为碱性磷酸酶, TBA 为总胆汁酸, TP 为总蛋白, ALB 为白蛋白, GLB 为球蛋白, A/G 为白球比, CK-MB 为肌酸激酶同工酶, Lac 为血乳酸, AFP 为甲胎蛋白, APTT 为活化部分凝血活酶时间, PT 为凝血酶原时间, GLU 为血糖; 与 A 组比较, ^a $P < 0.05$, ^b $P < 0.01$; 与 B 组比较, ^c $P < 0.05$, ^d $P < 0.01$

2.4 相关性分析(表 4): Pearson 回归分析结果显示, ALT 水平与 DBil、AST、TBA、TP、A/G 均呈正相关(均 $P < 0.05$), 与 TBil、GGT、AFP、APTT 均无明显相关性(均 $P > 0.05$)。

表 4 ALT 与 ICH 患儿主要血生化指标的相关性分析

指标	ALT		指标	ALT	
	r 值	P 值		r 值	P 值
TBil	0.085	0.063	TP	0.180	0.000
DBil	0.182	0.000	A/G	0.109	0.017
AST	0.919	0.000	AFP	-0.050	0.351
GGT	0.054	0.243	APTT	-0.024	0.606
TBA	0.234	0.002			

注: ALT 为丙氨酸转氨酶, ICH 为婴儿胆汁淤积性肝病, TBil 为总胆红素, DBil 为直接胆红素, AST 为天冬氨酸转氨酶, GGT 为 γ -谷氨酰转氨酶, TBA 为总胆汁酸, TP 为总蛋白, A/G 为白球比, AFP 为甲胎蛋白, APTT 为活化部分凝血活酶时间

2.5 不同 ALT 水平各组 ICH 患儿病因分布(表 5): A 组患儿数排名前 3 位的分别为 CMV 感染、未明确病因、Citritin 缺陷致新生儿肝内胆汁淤积症(NICCD)。B 组和 C 组患儿数排名前 3 位的均为 CMV 感染、胆道闭锁、未明确病因。可见 CMV 感染为 ICH 的首要病因。各组 CMV 感染、胆道闭锁、NICCD 患儿数比较差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$)。

2.6 不同 ALT 水平各组 ICH 患儿的病因及病情严重程度比较(表 6): A 组病情轻度 102 例(91.1%), 中度 10 例(8.9%), 重度 0 例(0%); B 组病情轻度 47 例(79.7%), 中度 11 例(18.6%), 重度 1 例(1.7%); C 组病情轻度 235 例(75.8%), 中度 63 例(20.3%), 重度 12 例(3.9%); 各组病情严重程度分布比较差异有统计学意义($P < 0.01$)。

表 5 不同 ALT 水平各组 ICH 患儿的病因分布

组别	例数 (例)	CMV 感染 [例(%)]	EB 病毒感染 [例(%)]	胆道闭锁 [例(%)]	NICCD [例(%)]	PFIC [例(%)]	其他发育异常 [例(%)]	未明确病因 [例(%)]
A 组	112	55 (49.1)	12 (10.7)	12 (10.7)	23 (20.5)	0 (0)	5 (4.5)	31 (27.7)
B 组	59	38 (64.4)	3 (5.1)	23 (39.0)	2 (3.4)	2 (3.4)	4 (6.8)	9 (15.3)
C 组	310	202 (65.2)	40 (12.9)	76 (24.5)	2 (0.6)	5 (1.6)	18 (5.8)	55 (17.7)
χ^2 值		9.210	3.067	18.414	62.065	3.257	0.452	5.983
P 值		0.010	0.216	0.000	0.000	0.196	0.798	0.159

注: A 组为 ALT 持续正常组, B 组为 ALT 首次正常后转为异常组, C 组为 ALT 持续异常组; ALT 为丙氨酸转氨酶, ICH 为婴儿胆汁淤积性肝病, CMV 为巨细胞病毒, NICCD 为 Citritin 缺陷致新生儿肝内胆汁淤积症, PFIC 为进行性家族性胆汁淤积性肝病; 其他发育异常包括胆道发育不良、胆总管囊肿、胆道畸形、胆道扩张、胆囊息肉、肝血管内皮细胞瘤、肝囊肿

表 6 不同 ALT 水平各组患儿的病因及病情程度比较

组别	例数 (例)	严重 程度	病因(例)						
			CMV 感染	EB 病毒 感染	胆道 闭锁	NICCD	PFIC	其他 发育异常	未明确 病因
A 组	112	轻度	45	10	10	21	0	4	30
		中度	10	2	2	2	0	1	1
		重度	0	0	0	0	0	0	0
B 组	59	轻度	26	3	14	2	0	3	9
		中度	10	0	8	0	1	1	0
		重度	2	0	1	0	1	0	0
C 组	310	轻度	155	31	44	2	1	9	52
		中度	42	8	27	0	3	9	3
		重度	5	1	5	0	1	0	0

注:A 组为 ALT 持续正常组,B 组为 ALT 首次正常后转为异常组,C 组为 ALT 持续异常组;ALT 为丙氨酸转氨酶,ICH 为婴儿胆汁淤积性肝病,CMV 为巨细胞病毒,NICCD 为 Citrin 缺陷致新生儿肝内胆汁淤积症,PFIC 为进行性家族性胆汁淤积性肝病

3 讨论

3.1 在 ICH 早期,ALT 水平可能并不能完全反映肝损伤情况:ICH 是多病因综合征,无论是肝细胞性还是胆管性 ICH,均起始于胆汁酸淤积,进一步导致肝细胞增生和坏死,继而发生胆管性肝纤维化和肝硬化,或肝功能衰竭而进入肝病终末期^[9]。ALT 是反映肝细胞损伤最直接和敏感的指标,主要聚集在肝细胞的细胞质中,是肝细胞内活性较高的酶。ALT 活性水平取决于细胞的释放速率和它们被非特异性蛋白酶灭活或降解的速率^[10]。当肝细胞受损时,ALT 从中释放,导致血清 ALT 活性显著升高^[11]。因此,ALT 升高反映了肝细胞损伤。然而 ALT 升高也可受药物、骨骼损伤等多种因素影响,有研究显示,ALT 并不能直接反映肝损伤,而是根据肝细胞膜的完整性和肝功能异常来间接反映,所以对肝损伤的早期预测效果并不理想^[12]。本研究显示,有 36% 的患儿首次检测 ALT 水平在正常范围,且 ALT 持续正常组中仍有 59% 的患儿存在不同程度的肝脏肿大,而 ALT 首次正常后转为异常组的肝脏肿大范围最大,充分说明在 ICH 早期,ALT 水平不能完全反映肝损伤严重程度^[6, 13-14]。

3.2 ICH 中 ALT 水平与胆汁淤积的关联性:本研究显示,不同 ALT 水平各组 ICH 患儿的性别、就诊年龄、喂养方式、皮肤黄染发病时间、肝、脾、胆囊彩超结果比较差异均无统计学意义,且 ALT 与 TBil、GGT 等反映胆汁淤积严重程度的指标均无明显相关性。尽管结果显示 ALT 与 DBil、TBA 等呈正相关,但从数值可见其相关性较低,说明 ALT 水平并非随着胆汁淤积加重而升高,与文献报道一致^[15]。但我们也注意到,由于 ALT 首次正常后转为异常组和持续异

常组重度患者比例高于 ALT 持续正常组,ALT 水平与 DBil、TP、TBA、A/G、AST 水平呈正相关,提示 ALT 水平可能与病情严重程度有关。但 TP、ALB、A/G 的中位数均在正常参考值范围,提示胆汁淤积和肝细胞损伤对 TP 及 ALB 的影响不具有特异性。

3.3 ALT 水平与导致 ICH 的病因相关:ICH 的病因主要包括感染(CMV 感染、EB 病毒感染)、胆道闭锁、发育异常(胆总管囊肿、胆管畸形)、遗传代谢异常(NICCD、PFIC)等^[5]。本研究中 CMV 感染和胆道闭锁是导致中重度 ICH 的两大病因,其中 CMV 感染最为突出,且病情多为重度。ALT 首次正常后转为异常组和持续异常组 CMV 感染患儿比例分别为 64.4%、65.2%,提示 CMV 感染早期更易引起肝细胞受损,且影响持续^[16]。胆道闭锁是一种病因不明且波及肝内外的胆管闭塞性病变,可导致胆汁淤积和进行性肝纤维化直至肝硬化,危及患儿生命^[17]。胆道闭锁虽早期可有 ALT 水平正常,但大多数仍伴随持续的 ALT 水平升高,在 ALT 首次正常后转为异常组和持续异常组病因占比分别达 39.0% 和 24.5%,仅次于 CMV 感染。值得注意的是,CMV 感染合并胆道闭锁占胆道闭锁诊断的 21%。因此,在 CMV 感染的 ICH 早期尚未排除胆道闭锁时要积极防治肝细胞损伤。

受发病率及检测时间、费用等影响,遗传代谢性肝病在本研究中比例较低。ALT 持续正常组的病因诊断中 NICCD 患儿明显多于 ALT 首次正常后转为异常组和持续异常组,差异有统计学意义。本研究共有 27 例 NICCD 患儿,23 例属于 ALT 持续正常组(占 85.2%),提示 NICCD 患儿的 ALT 水平变化较小。也有研究表明是因为 NICCD 尚未破坏肝细胞实质所致^[18]。PFIC 是一组常染色体隐性遗传胆汁淤积性肝病,目前已发现 6 种不同类型的基因缺陷导致该病,临床以 PFIC1 和 PFIC2 常见^[19]。本研究中诊断 PFIC 病例 7 例,包括 PFIC1 型 2 例,PFIC2 型 5 例,均伴随不同程度的 ALT 水平增高。

3.4 ALT 与 APTT 和 AFP 的关系:ICH 中凝血功能异常多认为是胆汁淤积导致维生素 K 吸收不良以及肝功能损伤引起。ALT 持续正常组和首次正常后转为异常组中 APTT 均较 ALT 持续异常组延长,但各组均在正常参考值范围,且各组 PT 比较差异无统计学意义。因此,APTT 在各组中不具有特异性,与 ALT 水平的相关性无统计学意义。

AFP 是由幼稚肝细胞分泌,主要在胎儿期合成的一种血清糖蛋白^[20]。婴儿出生时体内 AFP 水平通常很高,在出生后的第 1 年逐渐下降到成人水

平。AFP 通常作为肝癌、肝母细胞瘤和生殖细胞瘤的肿瘤标志物,然而,在婴儿期一些胆汁淤积性疾病中也可能升高,如新生儿肝炎、肝外胆道闭锁及各种遗传和代谢疾病^[21-22]。AFP 升高的原因尚不清楚,研究领域多集中于慢性丙型肝炎和肝癌^[23-25]。NICCD 中 AFP 升高,有研究显示,可能与肝细胞损伤和 AFP 向白蛋白转化延迟有关^[18],也有研究显示可能是线粒体功能障碍通过脂肪变性在 AFP 升高中起作用,同时该研究中 AFP 与 AST 水平呈正相关^[22]。然而同样有报道显示,AFP 与 ALT 水平呈正相关^[23]。本研究中 A 组的 AFP 水平明显高于 C 组,ALT 与 AFP 呈负相关,结果虽无统计学意义,但由此可见 AFP 与转氨酶的关联及升高机制尚未见统一论,有待进一步研究。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 刘艳,黄志华. 婴儿胆汁淤积性肝病的诊断与治疗[J]. 临床肝胆病杂志, 2015, 31 (8): 1218-1220. DOI: 10.3969/j.issn.1001-5256.2015.08.009.
- [2] 董永媛. 婴儿胆汁淤积性肝病研究进展及展望[J]. 中国实用儿科杂志, 2013, 28 (4): 241-245.
- [3] 董永媛. Research progress and prospect of cholestatic liver disease in infants[J]. Chin J Pract Pediatr, 2013, 28 (4): 241-245.
- [4] Guo C, Li Y, Wang P, et al. Alterations of gut microbiota in cholestatic infants and their correlation with hepatic function[J]. Front Microbiol, 2018, 9: 2682. DOI: 10.3389/fmicb.2018.02682.
- [5] Lee CS, Kimura A, Wu JF, et al. Prognostic roles of tetrahydroxy bile acids in infantile intrahepatic cholestasis[J]. J Lipid Res, 2017, 58 (3): 607-614. DOI: 10.1194/jlr.P070425.
- [6] Qin H, Zhang LL, Xiong XL, et al. Li-Dan-He-Ji improves infantile cholestasis hepatopathy through inhibiting calcium-sensing receptor-mediated hepatocyte apoptosis[J]. Front Pharmacol, 2020, 11: 156. DOI: 10.3389/fphar.2020.00156.
- [7] 郭静,孙梅. 儿童血清转氨酶升高的相关疾病诊断与鉴别诊断[J]. 临床肝胆病杂志, 2015, 31 (8): 1230-1234. DOI: 10.3969/j.issn.1001-5256.2015.08.012.
- [8] Guo J, Sun M. Diagnosis and differential diagnosis of diseases with elevated aminotransferase in children[J]. J Clin Hepatol, 2015, 31 (8): 1230-1234. DOI: 10.3969/j.issn.1001-5256.2015.08.012.
- [9] 潘定举. 中医主症程度的量化赋值与证候疗效评价的相关性分析[J]. 中国新药与临床杂志, 2009, 28 (10): 797-800.
- [10] Pan DJ. Correlative analysis of assessment score of main symptom and efficacy evaluation of traditional Chinese medicine syndrome[J]. Chin J New Drugs Clin Rem, 2009, 28 (10): 797-800.
- [11] 鄢素琪,邓玉萍,汤建桥,等. 利胆合剂治疗婴儿巨细胞病毒感染胆汁淤积性肝病 120 例临床观察[J]. 中国中西医结合杂志, 2012, 32 (12): 1632-1637.
- [12] Yan SQ, Deng YP, Tang JQ, et al. Clinical observation of cholestatic liver disease caused by cytomegalovirus infection treated by Lidan Mixture: a case report of 120 infants[J]. Chin J Integr Trad West Med, 2012, 32 (12): 1632-1637.
- [13] Poupon R. Ursodeoxycholic acid and bile-acid mimetics as therapeutic agents for cholestatic liver diseases: an overview of their mechanisms of action[J]. Clin Res Hepatol Gastroenterol, 2012, 36 (Suppl 1): S3-12. DOI: 10.1016/S2210-7401(12)70015-3.
- [14] Liu Z, Que S, Xu J, et al. Alanine aminotransferase-old biomarker and new concept: a review[J]. Int J Med Sci, 2014, 11 (9): 925-935. DOI: 10.7150/ijms.8951.
- [15] 程淑一. 新生儿总胆红素水平对肝肾功能及心肌酶谱的影响[J]. 临床医学, 2016, 36 (12): 104-105.
- [16] Cheng SY. Effect of neonatal total bilirubin level on liver and kidney function and myocardial enzymes[J]. Clin Med, 2016, 36 (12): 104-105.
- [17] 雷玮,王丹丹. 肝损伤血清标志物研究进展[J]. 实用肝脏病杂志, 2017, 20 (2): 252-256. DOI: 10.3969/j.issn.1672-5069.2017.02.038.
- [18] Lei W, Wang DD. Serum biomarkers of liver injury[J]. J Pract Hepatol, 2017, 20 (2): 252-256. DOI: 10.3969/j.issn.1672-5069.2017.02.038.
- [19] 夏立广,文刚,李仲荣,等. 血谷丙转氨酶测定在小儿肝损伤诊治中的价值[J]. 中华创伤杂志, 2009, 25 (8): 764-765. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1001-8050.2009.08.244.
- [20] Xia LG, Wen G, Li ZR, et al. Value of serum alanine aminotransferase in diagnosis and treatment of liver injury in children[J]. Chin J Trauma, 2009, 25 (8): 764-765. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1001-8050.2009.08.244.
- [21] Dufour DR. Alanine aminotransferase: is it healthy to be "normal"?[J]. Hepatology, 2009, 50 (6): 1699-1701. DOI: 10.1002/hep.23358.
- [22] 胆汁淤积性肝病诊断治疗专家共识 2015 年更新专家委员会. 胆汁淤积性肝病诊断治疗专家共识: 2015 年更新[J]. 临床肝胆病杂志, 2015, 31 (10): 1563-1574. DOI: 10.3969/j.issn.1001-5256.2015.10.002.
- [23] Expert Committee on the 2015 update of expert consensus on the diagnosis and treatment of cholestatic liver disease. Expert consensus on the diagnosis and treatment of cholestatic liver disease: an update in 2015[J]. J Clin Hepatol, 2015, 31 (10): 1563-1574. DOI: 10.3969/j.issn.1001-5256.2015.10.002.
- [24] 刘圣烜,黄志华,董琛. 婴儿胆汁淤积症 1106 例临床分析[J]. 中国实用儿科杂志, 2013, 28 (8): 585-589.
- [25] Liu SX, Huang ZH, Dong C. Clinical analysis of 1106 cases of infantile cholestasis[J]. Chin J Pract Pediatr, 2013, 28 (8): 585-589.
- [26] 中华医学会儿科分会肝胆外科学组,中国医师协会器官移植医师分会儿童器官移植学组. 胆道闭锁诊断及治疗指南(2018 版)[J]. 中华小儿外科杂志, 2019, 40 (5): 392-398. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-3006.2019.05.003.
- [27] Section of Hepatobiliary Surgery, Branch of Pediatric Surgery, Chinese Medical Association; Section of Pediatric Hepatic Transplantation, Branch of Organ Transplantation, Chinese Medical Doctor Association. Guidelines for diagnosing and treating biliary atresia (2018 Edition)[J]. Chin J Pediatr Surg, 2019, 40 (5): 392-398. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-3006.2019.05.003.
- [28] 肖长雪,李中跃. Citrin 缺陷致新生儿肝内胆汁淤积症 29 例临床分析及疗效随访[J]. 中华实用儿科临床杂志, 2016, 31 (7): 518-521. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-428X.2016.07.011.
- [29] Xiao CX, Li ZY. Clinical analysis and follow-up of neonatal intrahepatic cholestasis caused by Citrin deficiency in 29 children[J]. Chin J Appl Clin Pediatr, 2016, 31 (7): 518-521. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-428X.2016.07.011.
- [30] 李雪松,舒赛男,黄志华. 进行性家族性肝内胆汁淤积症诊治进展[J]. 中国实用儿科杂志, 2020, 35 (4): 319-323. DOI: 10.19538/j.ek2020040617.
- [31] Li XS, Shu SN, Huang ZH. Progress in diagnosis and treatment of progressive familial intrahepatic cholestasis[J]. Chin J Pract Pediatr, 2020, 35 (4): 319-323. DOI: 10.19538/j.ek2020040617.
- [32] 苗静,吴素琼,郭丽颖,等. 甲胎蛋白和胆碱酯酶在乙型肝炎病毒相关 慢加急性肝衰竭患者中应用价值的研究[J]. 中华危重病急救医学, 2016, 28 (3): 257-261. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2016.03.013.
- [33] Miao J, Wu SQ, Guo LY, et al. The therapeutic value of alpha-fetoprotein and cholinesterase in patients with hepatitis B virus related acute onset chronic liver failure[J]. Chin Crit Care Med, 2016, 28 (3): 257-261. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2016.03.013.
- [34] 万学红,卢雪峰. 诊断学[M]. 9 版. 北京: 人民卫生出版社, 2019.
- [35] Wan XH, Lu XF. Diagnostics[M]. 9th ed. Beijing: People's Medical Publishing House, 2019.
- [36] Demir H, Hızal G, Uslu Kızılkın N, et al. Serum alpha-fetoprotein levels in neonatal cholestasis[J]. Turk J Pediatr, 2013, 55 (2): 152-157.
- [37] Yang N, Li Z, Yan M, et al. Evaluation of serum alpha-fetoprotein level in chronic hepatitis C patients[J]. Clin Lab, 2019, 65 (1): 1-2. DOI: 10.7754/Clin.Lab.2018.180607.
- [38] Hu J, Wang N, Yang Y, et al. Diagnostic value of alpha-fetoprotein combined with neutrophil-to-lymphocyte ratio for hepatocellular carcinoma[J]. BMC Gastroenterol, 2018, 18 (1): 186. DOI: 10.1186/s12876-018-0908-6.
- [39] 曾凯宁,汪国营,杨卿,等. 基于纤维蛋白原浓度的肝癌肝移植复发预测模型[J/CD]. 实用器官移植电子杂志, 2019, 7 (1): 35-39. DOI: 10.3969/j.issn.2095-5332.2019.01.010.
- [40] Zeng KN, Wang GY, Yang Q, et al. A scoring model for prediction of hepatocellular carcinoma recurrence after liver transplantation based on fibrinogen concentration[J/CD]. Prac J Organ Transplant (Electronic Version), 2019, 7 (1): 35-39. DOI: 10.3969/j.issn.2095-5332.2019.01.010.

(收稿日期: 2020-07-23)