

文章编号 1006-8147(2022)05-0472-06

论著

血 ALP、GGT、TBA 在胆道闭锁中的诊断价值及临床意义

张瑞丰^{1,2}, 李腾飞¹, 刘邵文¹, 张树建², 马慧³, 詹江华^{2,4}

(1.天津医科大学研究生院,天津 300070;2.天津市儿童医院普通外科,天津 300134;3.天津市儿童医院检验科,天津 300134;4.天津市儿童医院儿研所,天津 300134)

摘要 目的:探讨碱性磷酸酶(ALP)、 γ -谷氨酰转肽酶(GGT)、血清总胆汁酸(TBA)在婴儿胆道闭锁(BA)中的诊断价值和临床意义。方法:选取 161 例婴儿胆汁淤积性肝病患者作为研究对象。根据胆道造影将患儿分为 BA 胆汁淤积组($n=47$)和非 BA 胆汁淤积组($n=114$),根据月龄将患儿分为 1~2 月龄组($n=96$)、2~3 月龄组($n=38$)和 ≥ 3 月龄组($n=27$)。根据巨细胞(CMV)抗体和 DNA 检测结果将 CMV 阳性患儿分为 BA 组($n=16$)和非 BA 组($n=22$)。分别比较各亚组 ALP、GGT、TBA 水平。将有差异的结果纳入受试者工作特征(ROC)曲线分析,计算 ROC 曲线下面积(AUC)和最佳诊断临界值。结果:BA 胆汁淤积组 ALP、GGT、TBA 水平均明显高于非 BA 胆汁淤积组($Z=4.941, 8.163, 5.100$, 均 $P<0.05$);GGT 联合 ALP、TBA 诊断 BA 的 AUC 最大,为 0.936(95%CI: 0.893~0.978),当 GGT=156.50 U/L、ALP=390.50 U/L、TBA=56.50 U/L 时,诊断 BA 的敏感性为 93.6%,特异性为 82.9%;1~2 月龄组 GGT 联合 ALP、TBA 诊断 BA 的 AUC 最大,为 0.979(95%CI: 0.956~1.000),当 GGT=217.50 U/L、ALP=390.50 U/L、TBA=37.50 U/L 时,诊断 BA 的敏感性为 100.0%,特异性为 88.4%;2~3 月龄组和 ≥ 3 月龄组均为 GGT 的 AUC 值最大,分别为 0.894(95%CI: 0.787~1.000)、0.885(95%CI: 0.758~1.000),诊断界值分别为 156.5 U/L、133.0 U/L;CMV 感染阳性患儿 BA 组只有 ALP 水平明显高于非 BA 组($Z=4.081, P<0.001$);ALP 的 AUC 为 0.636(95%CI: 0.451~0.822),当 GGT 取值 399.5 U/L 时,诊断 BA 的敏感性和特异性分别为 87.5%、55.5%。结论:GGT 联合 ALP 和 TBA 诊断 BA 的敏感性和特异性较高;GGT 对 BA 有良好的诊断价值,尤其是 2 月龄及以上的患儿。

关键词 胆道闭锁;生化指标;诊断

中图分类号 R726.5

文献标志码 A

Diagnostic value and clinical significance of blood ALP, GGT and TBA in biliary atresia

ZHANG Rui-feng^{1,2}, LI Teng-fei³, LIU Shao-wen³, ZHANG Shu-jian², MA Hui⁴, ZHAN Jiang-hua^{2,5}

(1. Graduate School, Tianjin Medical University, Tianjin 300070, China; 2. Department of General Surgery, Tianjin Children's Hospital, Tianjin 300134, China; 3. Department of Laboratory, Tianjin Children's Hospital, Tianjin 300134, China; 4. Children's Institute, Tianjin Children's Hospital, Tianjin 300134, China)

Abstract Objective: To investigate the diagnostic value and clinical significance of alkaline phosphatase (ALP), γ -glutamyl transpeptidase (GGT), and serum total bile acids (TBA) in infant biliary atresia (BA). **Methods:** A total of 161 cases of infantile cholestatic liver disease were selected as the study population. The children were divided into BA cholestasis group ($n=47$) and non-BA cholestasis group ($n=114$) based on the results of cholangiography, and then the children was subdivided into 1-2 months old group ($n=96$), 2-3 months old group ($n=38$) and ≥ 3 months old group ($n=27$) based on the age of months. CMV-positive children were divided into BA group ($n=16$) and non-BA group ($n=22$) according to the results of giant cell (CMV) antibody and DNA testing. The levels of ALP, GGT, and TBA were compared between each group, respectively. The results with differences were included in the subject operating characteristic curve (ROC) analysis, and the area under the ROC curve (AUC) and the optimal diagnostic threshold were calculated. **Results:** The levels of ALP, GGT and TBA in the BA cholestasis group of children with cholestasis were significantly higher than those in the non-BA cholestasis group ($Z=4.941, 8.163, 5.100$, all $P<0.05$); the AUC of GGT combined with ALP and TBA for the diagnosis of biliary atresia was the largest at 0.936 (95% CI: 0.893-0.978), when GGT=156.50 U/L, ALP=390.50 U/L, TBA=56.50 U/L, the sensitivity was 93.6% and the specificity was 82.9%. The AUC of GGT combined with ALP and TBA for the diagnosis of BA was the largest in the 1-2 month old group, at 0.979 (95% CI: 0.956-1.000), with a sensitivity of 100.0% and specificity of 88.4% when GGT=217.50 U/L, ALP=390.50 U/L and TBA=37.50 U/L; the AUC of GGT for the diagnosis of BA was the largest in the 2-3 month old group and ≥ 3 month old group, at 0.894 (95% CI: 0.787-1.000) and 0.885 (95% CI: 0.758-1.000), with diagnostic cut-off values of 156.5 U/L and 133.0 U/L, respectively. Only ALP levels were

基金项目 新疆维吾尔自治区自然科学基金(2021D01A38)

作者简介 张瑞丰(1998-),男,硕士在读,研究方向:小儿外科疾病;通信作者:詹江华, E-mail: zhanjianghuatj@163.com。

significantly higher in the BA group than in the non-BA group in children with CMV infection ($Z=4.081, P<0.001$). The AUC of ALP was 0.636(95% CI:0.451–0.822), and the sensitivity and specificity of the diagnosis of BA were 87.5% and 55.5%, respectively, when GGT was taken as 399.5 U/L. **Conclusion:** The sensitivity and specificity of GGT combined with ALP and TBA were high in the diagnosis of BA; GGT had good diagnostic value for BA, especially in children aged 2 months and above.

Key words biliary atresia; biochemical index; diagnosis

胆道闭锁(BA)是一种病因未明的炎症性闭塞性胆管病,破坏性较强,可影响不同长度的肝内外胆管,主要出现在生命的前两个月。如果不经治疗,患儿会发展为进行性肝硬化并且需要肝移植来维持生命。因此,可行性强且精准度高的诊断方法对BA患儿的预后极为重要^[1-2]。研究认为,碱性磷酸酶(ALP)在BA患儿血液中的水平显著升高^[3]。 γ -谷氨酰转肽酶(GGT)可以从胆管方面去评价患儿,能够有效地诊断BA以及预测患儿Kasai术后的短期预后^[4-5]。十二指肠液中的胆汁酸浓度是BA的有效术前筛查指标,关于血液总胆汁酸(TBA)数值对于BA鉴别诊断作用的研究数量相对较少^[6]。近些年来国际上对肝功能指标在BA中作用的研究逐渐增多,但其中有许多缺少年龄对照。本试验对161例婴儿胆汁淤积性肝病患儿的ALP、GGT、TBA水平进行分析,旨在探讨上述指标诊断不同月龄组患儿BA的价值。

1 对象与方法

1.1 研究对象 选取2017年1月—2021年8月于天津市儿童医院诊治的161例胆汁淤积性肝病婴儿作为研究对象。婴儿胆汁淤积性肝病定义为:直接胆红素(DB)>1.0 mg/dL或>17 μ mol/L^[7]。根据术中胆管造影结果将患儿分为BA胆汁淤积组(47例)和非BA胆汁淤积组(114例)。根据月龄将患儿分为1~2月龄组(96例)、2~3月龄组(38例)和 ≥ 3 月龄组(27例)。其中1~2月龄指日龄<60 d, 2~3月龄指日龄 ≥ 60 d且<90 d, ≥ 3 月龄指日龄 ≥ 90 d。根据巨细胞病毒(CMV)抗体和DNA检测结果

将CMV感染患儿分为BA组(16例)和非BA组(22例)。

1.2 方法 入院后对患儿进行如下检查:(1)EB病毒、CMA抗体和DNA检测,乙型肝炎病毒、风疹病毒、丙型肝炎病毒、人类免疫缺陷病毒、单纯疱疹病毒、弓形虫等抗体检测,以及血尿便细菌培养明确有无感染因素,通过问诊了解患儿是否有早产史。(2)检测血氨、乳酸、血糖、血脂、甲状腺功能、血尿串联质谱等,明确有无代谢紊乱。(3)肝胆超声、腹部CT或MRCP明确有无胆管结石或压迫性梗阻。(4)部分患儿行经皮肝穿刺活检术,术前征求家长同意,并签署知情同意书。(5)全部被纳入研究患儿均行开腹探查,术中胆管造影确诊。(6)入院当日或次日晨起空腹血清ALP、GGT、TBA。

1.3 统计学处理 应用SPSS25.0软件对数据进行分析。计数资料以百分比表示,组间比较采用 χ^2 检验以及Fisher精确概率法。符合正态分布计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,两组间比较采用独立样本 t 检验;非正态分布计量资料以 $[M(P_{25}, P_{75})]$ 表示,两组间比较采用Wilcoxon秩和检验。对差异有统计学意义的指标行受试者工作特征(ROC)曲线分析,计算ROC曲线下面积(AUC)及最佳诊断界值。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 BA胆汁淤积组和非BA胆汁淤积组的比较

2.1.1 治疗前生化指标的比较 BA胆汁淤积组ALP、GGT、TBA水平均明显高于非BA胆汁淤积组($P<0.05$),见表1。

表1 BA胆汁淤积组和非BA胆汁淤积组相关指标比较 $[M(P_{25}, P_{75})]$

Tab 1 Comparison of relevant indicators between BA cholestasis group and non-BA cholestasis group $[M(P_{25}, P_{75})]$

| 指标 | BA胆汁淤积组 | 非BA胆汁淤积组 | χ^2/Z | P |
|-------------------|------------------------|------------------------|------------|--------|
| 例数 | 47 | 114 | | |
| 男/女 | 21/26 | 70/44 | 3.787 | 0.052 |
| CMV感染(有/无/未知) | 16/29/2 | 22/92/0 | 4.559 | 0.033 |
| 早产(有/无/未知) | 4/38/5 | 8/106/0 | 0.028 | 0.867 |
| ALP(U/L) | 570.00(433.00, 730.00) | 364.00(280.00, 538.00) | 4.941 | <0.001 |
| GGT(U/L) | 378.00(201.00, 653.00) | 85.00(60.00, 132.00) | 8.163 | <0.001 |
| TBA(μ mol/L) | 113.00(85.00, 156.00) | 25.00(12.00, 98.00) | 5.100 | <0.001 |

注:CMV:巨细胞病毒;ALP:碱性磷酸酶;GGT: γ -谷氨酰转肽酶;TBA:总胆汁酸;BA:胆道闭锁

2.1.2 各生化指标 ROC 曲线 GGT 联合 ALP、TBA 诊断 BA 的 AUC 最大,为 0.936 (95%CI:0.893~0.978),当 GGT=156.50 U/L、ALP=390.50 U/L、TBA=56.50 U/L 时,敏感性为 93.6%,特异性为 82.9%,见表 2~3、图 1。

表 2 胆汁淤积患儿整体 ROC 分析(1)

Tab 2 Overall ROC analysis in children with cholestasis (1)

| 指标 | AUC | 标准误 | 95%CI |
|-------------|-------|-------|-------------|
| ALP | 0.744 | 0.042 | 0.663~0.826 |
| GGT | 0.915 | 0.027 | 0.862~0.969 |
| TBA | 0.757 | 0.040 | 0.677~0.836 |
| ALP+GGT | 0.934 | 0.023 | 0.890~0.979 |
| ALP+TBA | 0.780 | 0.038 | 0.704~0.855 |
| GGT+TBA | 0.923 | 0.025 | 0.874~0.973 |
| ALP+GGT+TBA | 0.936 | 0.022 | 0.893~0.978 |

注:ROC:受试者工作特征;ALP:碱性磷酸酶;GGT:γ-谷氨酰转肽酶;TBA:总胆汁酸;AUC:曲线下面积

表 3 胆汁淤积患儿整体 ROC 分析(2)

Tab 3 Overall ROC analysis in children with cholestasis (2)

| 指标 | 截断值 | 敏感 性 | 特异 性 | Youden | 阳性似 然比 | 阴性似 然比 |
|-------------|--------------|---------|---------|--------|-----------|-----------|
| ALP | 390.50 U/L | 0.894 | 0.586 | 0.480 | 2.159 | 0.181 |
| GGT | 156.50 U/L | 0.851 | 0.874 | 0.725 | 6.754 | 0.170 |
| TBA | 56.50 μmol/L | 0.915 | 0.622 | 0.537 | 2.421 | 0.137 |
| ALP+GGT | — | 0.957 | 0.811 | 0.768 | 5.063 | 0.053 |
| ALP+TBA | — | 0.915 | 0.658 | 0.573 | 2.675 | 0.129 |
| GGT+TBA | — | 0.809 | 0.910 | 0.719 | 8.989 | 0.210 |
| ALP+GGT+TBA | — | 0.936 | 0.829 | 0.765 | 5.474 | 0.077 |

注:ROC:受试者工作特征;ALP:碱性磷酸酶;GGT:γ-谷氨酰转肽酶;TBA:总胆汁酸

2.2 不同月龄组比较

2.2.1 各月龄组治疗前生化指标比较 1~2 月龄

表 4 胆汁淤积患儿各月龄组相关指标比较[M(P₂₅,P₇₅)]

Tab 4 General conditions of children with cholestasis by age groups[M(P₂₅,P₇₅)]

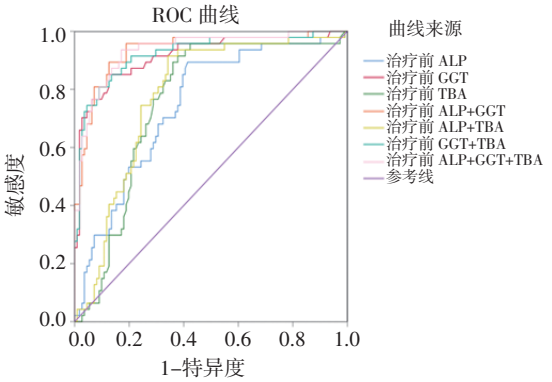
| 组别 | 1~2 个月 | | | 2~3 个月 | | | ≥3 个月 | | |
|---------|-----------------------|-----------------------|----------------------|-----------------------|-----------------------|----------------------|-----------------------|-----------------------|----------------------|
| | ALP(U/L) | GGT(U/L) | TBA(μmol/L) | ALP(U/L) | GGT(U/L) | TBA(μmol/L) | ALP(U/L) | GGT(U/L) | TBA(μmol/L) |
| BA 患者 | 517.00(436.00,609.00) | 414.00(306.00,644.50) | 106.00(75.00,129.00) | 628.00(408.75,794.75) | 336.00(130.00,884.00) | 113.50(87.25,157.75) | 681.50(495.50,864.25) | 328.50(179.25,606.50) | 143.50(95.50,182.75) |
| 非 BA 患者 | 330.00(261.00,463.00) | 86.00(59.00,133.00) | 17.00(11.00,40.00) | 483.00(349.75,700.25) | 79.50(65.25,126.25) | 76.00(17.25,102.25) | 523.00(291.50,642.50) | 73.00(24.25,175.50) | 149.00(71.50,232.00) |
| Z | 4.734 | 6.258 | 5.838 | 1.180 | 4.011 | 1.725 | 1.611 | 3.084 | 0.159 |
| P | <0.001 | <0.001 | <0.001 | 0.238 | <0.001 | 0.085 | 0.107 | 0.001 | 0.873 |

表 5 1~2 月龄组胆汁淤积患儿 ROC 分析(1)

Tab 5 Analysis of ROC in children with cholestasis in the 1~2 months age group (1)

| 指标 | AUC | 标准误 | 95%CI |
|-------------|-------|-------|-------------|
| ALP | 0.815 | 0.049 | 0.719~0.911 |
| GGT | 0.928 | 0.042 | 0.847~1.000 |
| TBA | 0.895 | 0.032 | 0.833~0.957 |
| ALP+GGT | 0.974 | 0.014 | 0.947~1.000 |
| ALP+TBA | 0.903 | 0.030 | 0.843~0.962 |
| GGT+TBA | 0.957 | 0.026 | 0.906~1.000 |
| ALP+GGT+TBA | 0.979 | 0.011 | 0.956~1.000 |

注:ALP:碱性磷酸酶;GGT:γ-谷氨酰转肽酶;TBA:总胆汁酸



注:ROC:受试者工作特征;ALP:碱性磷酸酶;GGT:γ-谷氨酰转肽酶;TBA:总胆汁酸

图 1 胆汁淤积患儿整体 ROC 曲线

Fig 1 Overall ROC curves of children with cholestasis

组:BA 患者 ALP、GGT、TBA 水平均明显高于非 BA 患者(均 $P<0.05$);2~3 月龄组:BA 患者 GGT 水平明显高于非 BA 患者($P<0.05$);≥3 月龄组:BA 患者 GGT 水平均明显高于非 BA 患者($P<0.05$),见表 4。

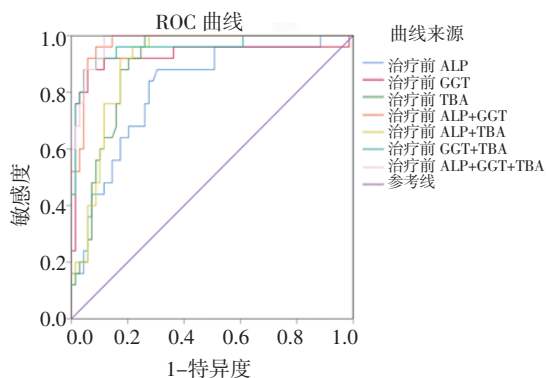
2.2.2 各月龄组生化指标的 ROC 曲线分析 1~2 月龄组 GGT 联合 ALP、TBA 诊断 BA 的 AUC 最大,为 0.936(95%CI:0.893~0.978),当 GGT=156.50 U/L、ALP=390.50 U/L、TBA=56.50 U/L 时,诊断 BA 的敏感性为 93.6%,特异性为 82.9%;2~3 月龄组 GGT 的 AUC 为 0.894 (95%CI:0.787~1.000),当 GGT 取值 156.5 U/L 时,诊断 BA 的敏感性和特异性分别为 71.4%、95.8%;≥3 月龄组 GGT 的 AUC 为 0.885 (95%CI:0.758~1.000),当 GGT 取值 133.0 U/L 时,诊断 BA 的敏感性和特异性分别为 66.7%、66.7%,见表 5~6、图 2。

表 6 1~2 月龄组胆汁淤积患儿 ROC 分析(2)

Tab 6 Analysis of ROC in children with cholestasis in the 1~2 months age group (2)

| 指标 | 截断值 | 敏感 度 | 特异 度 | Youden | 阳性似 然比 | 阴性似 然比 |
|-------------|-------------|---------|---------|--------|-----------|-----------|
| ALP | 390.5 U/L | 0.880 | 0.696 | 0.576 | 2.895 | 0.172 |
| GGT | 217.5 U/L | 0.880 | 0.942 | 0.822 | 15.172 | 0.127 |
| TBA | 37.5 μmol/L | 1.000 | 0.739 | 0.739 | 3.831 | 0.000 |
| ALP+GGT | — | 0.960 | 0.913 | 0.873 | 11.034 | 0.044 |
| ALP+TBA | — | 0.920 | 0.826 | 0.746 | 5.287 | 0.097 |
| GGT+TBA | — | 0.880 | 0.957 | 0.837 | 20.465 | 0.125 |
| ALP+GGT+TBA | — | 1.000 | 0.884 | 0.884 | 8.621 | 0.000 |

注:ALP:碱性磷酸酶;GGT:γ-谷氨酰转肽酶;TBA:总胆汁酸



注:ROC:受试者工作特征;ALP:碱性磷酸酶;GGT:γ-谷氨酰转肽酶;TBA:总胆汁酸

图2 1~2月龄组胆汁淤积患儿 ROC 曲线

Fig 2 ROC Curves of children with cholestasis in the 1-2 months age group

2.3 CMV 感染患儿 BA 组与非 BA 组的比较

2.3.1 治疗前生化指标的比较 CMV 感染患儿中 BA 组 ALP 水平明显高于非 BA 组($P<0.05$);两组 GGT 和 TBA 水平相比较差异无统计学意义($P>0.05$),见表7。

表7 CMV 感染患儿一般情况($n=38$)

Tab 7 General information of children with CMV infection($n=38$)

| 变量 | BA 组 | 非 BA 组 | χ^2/Z | P |
|--------------------------|------------------------|------------------------|--------------------|--------|
| 例数 | 16 | 22 | - | - |
| 男/女 | 7/9 | 15/7 | - | 0.188 |
| 早产(有/无/未知) | 1/12/3 | 0/22/0 | 1.742 ^a | 0.371 |
| ALP(U/L) | 537.50(418.25, 785.75) | 453.50(334.75, 577.25) | 1.419 ^b | 0.156 |
| GGT(U/L) | 321.00(137.50, 618.00) | 75.50(60.75, 112.75) | 4.081 ^b | <0.001 |
| TBA($\mu\text{mol/L}$) | 112.50(78.25, 147.25) | 74.50(16.75, 108.00) | 2.114 ^b | 0.035 |

注:CMV:巨噬细胞病毒;ALP:碱性磷酸酶;GGT:γ-谷氨酰转肽酶;TBA:总胆汁酸;BA:胆道闭锁 a: χ^2 值;b:Z 值

2.3.2 各生化指标 ROC 曲线 对 CMV 感染患儿 BA 组和非 BA 组进行 ROC 分析,结果显示:ALP 的 AUC 为 0.636(95%CI:0.451~0.822),当 ALP 为 399.50 U/L 时,诊断 BA 的敏感性为 87.5%,特异性为 55.5%。

3 讨论

BA 是一种肝内外胆道树的纤维炎症性疾病,欧美地区的发病率为 1/15 000~1/12 000,中国部分省份的发病率为 1.51/10 000,目前的治疗方式为 Kasai 手术辅以药物治疗^[8-10]。Hung 等^[11]研究发现,手术年龄分别为 ≤ 60 d、61~90 d、91~120 d、 >120 d 时,自体肝 10 年存活率分别为 39.6%、31.0%、23.3%和 10.5%($P=0.032$),即自体肝生存率随手术年龄增长而不断降低。及早进行诊断,对于改善 BA 患儿预后具有重要意义。目前 BA 早期筛查的方法主要包括粪便比色卡、B 超以及血清胆红素的长期随访等,其

他筛查方法如色谱分析胆汁酸水平、尿胆汁酸测定等存在较大争议^[12-13]。

对于肝脏损伤或胆管系统的堵塞会导致过多的 GGT 在肝脏中不断淤积并进入血液循环,其机制或许与微粒体酶的诱导及细胞膜的破坏有关^[14]。Shneider 等^[15]提出的逻辑回归模型中预测 BA 效果最佳的 9 个因素包括了 GGT。Sun 等^[16]研究发现,BA 患儿较非 BA 胆汁淤积患儿 GGT 水平明显升高($P<0.01$),但是二者之间探查手术前黄疸发病年龄、总胆红素(TBIL)、直接胆红素(DBIL)、TBIL/DBIL、ALT 并无显著差别(均 $P>0.05$)。同样 Robie 等^[17]研究发现,BA 患儿相比于胆汁淤积性肝病患儿 GGT 水平明显升高[(542±130)IU/L vs. (139±25.8)IU/L, $P=0.03$]。在更新的研究中,Hayashida 等^[18]发现在包括 ALT、AST、TBIL、DBIL、TBA、GGT 在内的诸多肝生化指标中,仅 GGT 在 BA 组和非 BA 组之间存在差异($P=0.015$)。这与本次研究结果一致。

2008—2016 年多项研究对 GGT 的 BA 诊断价值进行了 ROC 分析,其诊断最佳临界值为 197~300 IU/L,敏感性、特异性分别为 76.7%~83.3%、65%~80%,准确率为 74%~78.4%^[19-21]。Tang 等^[22]证实 GGT 升高超过 300 IU/L,对 BA 诊断特异性为 98.1%,敏感性为 39.7%;同时,GGT/AST 超过 2,特异性为 72.2%,敏感性为 80.9%,GGT/ALT 超过 2,特异性为 62.0%,敏感性为 83.1%;诊断准确率分别为 65.6%、77.1%和 73.9%。本次研究在不按年龄分组的情况下,GGT 的 AUC 最大,为 0.915(95%CI:0.862~0.969),当 GGT=156.50 U/L 时,诊断 BA 的敏感性为 85.1%,特异性为 87.4%。由于国内外的生物效价单位不同,GGT 截断值的数值上无法进行直接比对。诊断的敏感性和特异性方面,本次结果与以往研究相符。

Chen 等^[23]证实 GGT 水平在出生后 61~90 d 患儿中的诊断值最高(0.869),在出生后 ≥ 121 d 的患儿中的诊断值最低(0.712),在 61~90 d 日龄组中档 GGT=303 IU/L 时,其诊断 BA 敏感性为 82.8%,特异性为 81.6%。本次研究 2 月龄以上胆汁淤积患儿 BA 患者 3 个肝生化指标中仅 GGT 水平明显高于非 BA 患者。在按月龄分组的情况下,1~2 月龄组 GGT 的 AUC 最大,为 0.928(95%CI:0.847~1.000),当 GGT 取值 217.5 U/L 时,诊断 BA 的敏感性和特异性分别为 88.0%、94.2%;2~3 月龄组 GGT 的 AUC 为 0.894(95%CI:0.787~1.000),当 GGT 取值 156.5 U/L 时,诊断 BA 的敏感性和特异性分别为 71.4%、95.8%; ≥ 3 月龄组 GGT 的 AUC 为 0.885(95%CI:

0.758~1.000),当 GGT 取值 133.0 U/L 时,诊断 BA 的敏感性和特异性分别为 66.7%、66.7%。两次研究中的结果不同可能与本次研究样本量过少以及新生儿 BA 筛查的普及有关。

曾有相关研究比较 BA 组和非 BA 胆汁淤积组血清总胆红素(TB)、DB、丙氨酸氨基转移酶(ALT)、天门冬氨酸氨基转移酶(AST)、TBA、GGT 水平,结果显示,GGT 联合 DB 诊断 BA 的 AUC 最大,为 0.892 (95%CI:0.868~0.916)。当 GGT 取值为 324.0 U/L,DB 取值为 115.1 $\mu\text{mol/L}$ 时,GGT 与 DB 联合诊断 BA 的敏感性和特异性分别为 79.8%、83.2%^[24]。本次研究在计入联合指标和不按年龄分组的情况下,GGT 联合 ALP、TBA 诊断 BA 的 AUC 最大;在按照年龄分组的情况下,1~2 月龄组 GGT 联合 ALP、TBA 诊断 BA 的 AUC 最大。关于联合指标在 BA 中诊断价值的研究较少,具体的指标搭配选择有待于进一步的研究。

CMV 是否为 BA 的启动因素,目前尚且无法确定^[25]。本文按照 CMV 感染对胆汁淤积患儿分组主要是为了讨论相关血清学标志物在 CMV 型 BA 和 CMV 型肝炎鉴别诊断中的价值。国内 BA 患儿血清中 CMV 活动性感染率高达 64.8%,远远高于国外水平^[26]。有研究显示,CMV 感染阳性患儿较 CMV 感染阴性患儿 ALP 水平明显升高^[27]。肝性 ALP 存在于胆管细胞上皮表面^[11]。ALP 升高的常见原因包括原发性硬化性胆管炎、原发性胆汁性肝硬化、胆汁性梗阻、浸润性疾病和充血性肝病^[4]。有研究显示,BA 患者的血 ALP 水平较正常水平显著升高^[3]。本次研究 CMV 感染患儿中 BA 组和非 BA 组相比 ALP 水平显著升高,ROC 分析显示 AUC 为 0.636(95%CI:0.451~0.822),当 ALP=399.50 U/L 时,敏感性为 87.5%,特异性为 55.5%。这与之前的研究结果相符。同时,CMV 型 BA 与 CMV 型肝炎相比,AST/ALT、GGT、TBIL、DBIL 数值明显增加^[28]。笔者认为 ALP 在 CMV 型胆道闭锁以及 CMV 型肝炎的鉴别方面有潜在诊断价值。

TBA 既是反映肝脏生化合成功能的重要指标,也是检测肝细胞分泌与摄取的敏感性指征。空腹血清 TBA 的升高可提示肝细胞实质损害,并可作为早期敏感指标,但这与胆汁淤积并不完全平行。有研究显示,在十二指肠肠管试验中通过测定十二指肠液中最大 TBA 的截止值(dTBA)、dTBA/血清 TBA 比值(sTBA)和 dTBA/血清谷氨酰转肽酶(sGGT)比值来排除 BA 具有较高的准确性^[6]。本次研究在整体和 1~2 月龄胆汁淤积患儿的分组比较中,BA 组的

TBA 水平高于非 BA 组,但是其诊断价值在本次研究的指标中并非最高。

本研究不足之处为回顾性分析,部分数据不完善,导致不能纳入更多的无创性检查项目进行统计分析,尚需进一步扩大样本量进行深入研究。BA 的早期诊断是决定患儿预后的重要因素,其确诊方法有术中胆道造影、术中病理、手术探查,目前还没有一种非侵袭性的诊断方法具有 100%的敏感性和特异性。因此 BA 的早期诊断倾向于多技术多方法联合应用^[29]。曾有学者采用粪便比色卡的方式对婴儿 BA 进行早期筛查,我国大陆地区目前尚未大规模推行粪便比色卡筛查项目,这与广大患儿家长对 BA 的认知水平较低有关^[30]。曾有专家呼吁将 BA 列入新生儿疾病筛查体系中^[31]。笔者认为如果能够收集更完整的病理报告、影像学检查资料,或许能够更有机会去探究这些生化指标联合组织学、影像学检查结果在 BA 诊断中的价值,为临床诊断和实时评估提供更多依据。

参考文献:

- [1] VENKAT V L,SHNEIDER B L,MAGEE J C,et al. Total serum bilirubin predicts fat-soluble vitamin deficiency better than serum bile acids in infants with biliary atresia[J]. J Pediatr Gastroenterol Nutr,2014,59(6):702-707.
- [2] HARTLEY J L,DAVENPORT M,KELLY D A. Biliary atresia[J]. Lancet,2009,374(9702):1704-1713.
- [3] BASTIS-MAOUNIS B,MATSANIOTIS N,MAOUNIS F. Serum alkaline phosphatase in infants with obstructive jaundice:relation to vitamin D supplementation [J]. J Pediatr,1973,82(1):68-72.
- [4] ABDEL-AZIZ S A,SIRA M M,GAD E H,et al. Preoperative alkaline phosphatase is a potential predictor of short-term outcome of surgery in infants with biliary atresia[J]. Clin Exp Hepatol,2019,5(2):155-160.
- [5] WANG G,ZHANG N,ZHANG X,et al. Ultrasound characteristics combined with gamma-glutamyl transpeptidase for diagnosis of biliary atresia in infants less than 30 days[J]. Pediatr Surg Int,2021,37(9):1175-1182.
- [6] FUKUOKA T,BESSHO K,TACHIBANA M,et al. Total bile acid concentration in duodenal fluid is a useful preoperative screening marker to rule out biliary atresia[J]. J Pediatr Gastroenterol Nutr,2018,67(3):383-387.
- [7] 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.
- [8] SCHREIBER R A,BARKER C C,ROBERTS E A,et al. Biliary atresia:the Canadian experience [J]. J Pediatr,2007,151(6):659-665.
- [9] CHARDOT C,BUET C,SERINET M O,et al. Improving outcomes of biliary atresia:French national series 1986-2009[J]. J Hepatol,

- 2013,58(6):1209-1217.
- [10] CHIU C Y, CHEN P H, CHAN C F, et al. Biliary atresia in preterm infants in Taiwan: a nationwide survey[J]. J Pediatr, 2013, 163(1): 100-103.
- [11] HUNG P Y, CHEN C C, CHEN W J, et al. Long-term prognosis of patients with biliary atresia: a 25 year summary[J]. J Pediatr Gastroenterol Nutr, 2006, 42(2): 190-195.
- [12] 詹江华, 管志伟, 张辉. 重视新生儿胆汁淤积: 提高胆道闭锁的早诊率[J]. 中华实用儿科临床杂志, 2014, 29(11): 803-806.
- [13] 杨媛, 孙超, 高伟, 等. 胆道闭锁诊断及治疗指南(2018版)[J]. 中华小儿外科杂志, 2019, 35(11): 2435-2440.
- [14] 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(02): 140-144.
- [15] SHNEIDER B L, MOORE J, KERKAR N, et al. Initial assessment of the infant with neonatal cholestasis—is this biliary atresia?[J]. PLoS One, 2017, 12(5): e0176275.
- [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] ROBIE D K, OVERFELT S R, XIE L. Differentiating biliary atresia from other causes of cholestatic jaundice[J]. Am Surg, 2014, 80(9): 827-831.
- [18] HAYASHIDA M, MATSUURA T, KINOSHITA Y, et al. Parameters that help to differentiate biliary atresia from other diseases[J]. Pediatr Int, 2017, 59(12): 1261-1265.
- [19] AÇIK M, TÜMGÖR G, ALKAN M, et al. Clues to the diagnosis of biliary atresia in neonatal cholestasis[J]. Turk J Gastroenterol, 2016, 27(1): 37-41.
- [20] EL-GUINDI M A, SIRA M M, SIRA A M, et al. Design and validation of a diagnostic score for biliary atresia[J]. J Hepatol, 2014, 61(1): 116-123.
- [21] RENDÓN-MACÍAS M E, VILLASÍS-KEEVER M A, CASTAÑEDA-MUCIÑO G, et al. Improvement in accuracy of gamma-glutamyl transferase for differential diagnosis of biliary atresia by correlation with age[J]. Turk J Pediatr, 2008, 50(3): 253-259.
- [22] TANG K S, HUANG L T, HUANG Y H, et al. Gamma-glutamyl transferase in the diagnosis of biliary atresia[J]. Acta Paediatr Taiwan, 2007, 48(4): 196-200.
- [23] 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.
- [24] 付海燕, 赵瑞芹, 白草兰, 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.
- [25] 詹江华, 徐晓丹. 胆道闭锁伴发巨细胞病毒感染的诊治现状[J]. 临床外科杂志, 2021, 29(6): 504-507.
- [26] 王玮, 郑珊, 沈淳, 等. 新生儿巨细胞病毒感染与胆道闭锁肝脏纤维化的相关研究[J]. 中华小儿外科杂志, 2005, (9): 464-466.
- [27] ZANI A, QUAGLIA A, HADŽIĆ N, et al. Cytomegalovirus-associated biliary atresia: an aetiological and prognostic subgroup[J]. J Pediatr Surg, 2015, 50(10): 1739-1745.
- [28] 巴宏军, 徐玲玲, 谢钧韬, 等. 先天性胆道闭锁与巨细胞病毒性肝炎的鉴别诊断[J]. 实用临床医学, 2019, 20(01): 49-51.
- [29] 刘更新, 詹江华. 胆道闭锁诊断方法价值分析[J]. 中华肝胆外科杂志, 2021, 27(3): 232-235.
- [30] 詹江华, 陈扬, 钟浩宇. 粪便比色卡在胆道闭锁早期筛查中的应用[J]. 临床小儿外科杂志, 2017, 16(2): 109-112.
- [31] 詹江华, 冯杰雄. 开展胆道闭锁多中心研究的价值[J]. 临床小儿外科杂志, 2015, 14(1): 1-3.

(2022-01-11 收稿)

·读者·作者·编者·

《天津医科大学学报》对缩略语的使用说明

文题原则上不能使用缩略语,文中应尽量减少缩略语。公认的缩略语在文中可以直接使用。未公布的名词术语,请按照如下规则进行缩写:原词过长且在文中出现3次以上者,可在第一次出现时写出全称,并在括号内写出缩略语。不超过5个汉字的名词不宜使用缩略语,以免影响文章的可读性。

| 缩略语 | 中文名称 | 缩略语 | 中文名称 |
|-------------------|-----------|---------------|------------|
| ADA | 美国糖尿病协会 | MRI | 磁共振成像 |
| CT | 电子计算机体层扫描 | MtDNA | 线粒体 DNA |
| ELISA | 酶联免疫吸附试验 | OR | 优势比 |
| HE | 苏木素-伊红 | PCR | 聚合酶链反应 |
| HIV | 人类免疫缺陷病毒 | PET | 正电子发射断层摄影术 |
| HbA _{1c} | 糖化血红蛋白 | Real-time PCR | 实时定量聚合酶链反应 |
| HR | 风险比 | RT-PCR | 反转录聚合酶链反应 |
| ICU | 重症监护治疗病房 | WHO | 世界卫生组织 |