血清甘胆酸在新生儿溶血性黄疸中的临床价值①

陈丽萍,陈媛,黄晓华,吴定昌②
(福建省龙岩市第一医院/福建医科大学附属龙岩第一医院检验科,福建 龙岩 364000
E-mail:clpg106@163.com)

摘 要:目的 探讨血清甘胆酸(cholyglycine,CG)在新生儿溶血性黄疸中的临床价值。**方法** 选取新生黄疸患儿 124 例(包括溶血性黄疸组 37 例、感染性黄疸组 46 例、生理性黄疸组 41 例)和健康新生儿 60 例(对照组)作为研究对象。采用均相免疫法检测各组血清 CG 水平,同时检测总胆汁酸(TBA)、总胆红素(TBIL)、谷丙转氨酶(ALT)、谷草转氨酶(AST)、谷氨酰转肽酶(GGT)等生化指标,并进行相关性和受试者工作曲线(ROC)分析。**结果** 三个病患组与健康对照组相比,各指标均显著增高(P 均<0.001);其中溶血性黄疸和感染性黄疸组血清 CG、TBIL 水平均显著高于生理性黄疸组($P<0.05$),而溶血性黄疸组与感染性黄疸组相比,各指标均差异无统计学意义(P 均>0.05)。CG 与 TBA 成正相关($r=0.764$,$P<0.001$);溶血性黄疸组分别以生理性黄疸和健康新生儿为对照,其 CG 曲线下面积为 0.711 和 0.995,均明显高于 TBA、ALT、AST、GGT 指标;且其敏感性也高于其他指标。**结论** 血清 CG 是新生儿溶血性黄疸和生理性黄疸的鉴别诊断评价指标之一,其在新生儿肝功能损伤中的诊断效能优于 TBA、ALT 等肝功能指标。

关键词: 甘胆酸;新生儿溶血性黄疸;肝功能受损;应用价值
中图分类号: R442.4 **文献标识码:** A **文章编号:** 1001-5817(2017)03-0168-04
doi:10.3969/j.issn.1001-5817.2017.03.002

Clinical application value of serum cholyglycine in neonatal hemolytic jaundice

Chen Liping, Chen Yuan, Huang Xiaohua, Wu Dingchang

(*Department of Clinical Laboratory Medicine, Fujian Longyan First Hospital, Longyan First Hospital Affiliated to Fujian Medical University, Longyan*, 364000 *Fujian*, *China* E-mail: clpg106@163.com)

Abstract: Objective To investigate clinical application value of serum cholyglycine(CG) in neonatal hemolytic jaundice. **Methods** A total of 124 newborns with jaundice (including 37 neonatal hemolytic jaundice, 46 infectious jaundice, 41 physiologic jaundice) and 60 healthy newborns as controls were recruited. We detected serum CG levels of every group with homogeneous immunity method, at the same time we measured the levels biological indexes, such as total bile acid (TBA), total bilirubin (TBIL), alanine transaminase (ALT), aspartate aminofransferase (AST), glutamate transpeptidase (GGT), etc.. Then, the correlation and receiver operating characteristics curve (ROC) were analyzed. **Results** CG, TBA, TBIL, ALT, AST and GGT levels were significantly higher in three patient groups than those of healthy controls(all $P<0.001$). Levels of CG and TBIL were also significantly higher in neonatal hemolytic jaundice and infectious jaundice groups than physiological jaundice group ($P<0.05$). However, comparing the six indexes between neonatal hemolytic and infectious jaundice groups yielded no statistical differences (all $P>0.05$). CG had positive correlation with TBA ($r=0.764$, $P<0.001$). Compared hemolytic jaundice group to physiological jaundice group and healthy newborns, the area under curve (AUC) of CG was 0.711 and 0.955, respectively, which were significantly higher than those of TBA, ALT, AST and GGT indicators. And the sensitivity of CG was also higher than those of other indicators. **Conclusion** Serum CG could be one of the differential diagnostic evaluation biomarkers for neonatal hemolytic jaundice and physiological jaundice. The diagnostic efficacy of CG was superior to other liver function indexes (TBA, ALT, etc.) in evaluation of neonatal liver function damage.

① **专利项目:**测试人体中甘胆酸含量的试剂及其测定方法(专利号:ZL 2014 1 0159298.0)
② **通信作者,**E-mail:wudcly@163.com

Key words：cholyglycine；neonatal hemolytic jaundice；liver function damage；application value

高胆红素血症是新生儿早期常见疾病，也是晚期早产儿再次入院的常见病因[1]。其发病率高，血中胆红素明显升高时，可对器官、组织引起不同程度的损害[2]。新生儿早期发生的黄疸以溶血性黄疸多见，与早期发生的感染性黄疸有时不易鉴别，且溶血性黄疸出现早、进展快，较易继发为胆红素脑病[3-4]。因此，寻找敏感性好、特异性高的新生儿溶血性黄疸鉴别诊断和肝功能评价指标尤为重要。甘胆酸（cholyglycine，CG）是以胆固醇为原料在肝脏内合成的结合型胆酸之一，携同胆汁进入肠道，经门静脉再回肝脏。当胆汁排出受阻，或肝功能受损、肝细胞分泌和/或摄取障碍时，肝细胞对总胆汁酸（TBA）重吸收和清除能力降低，CG 进入血循环的量增加[5]。本研究拟对 2016 年 1 月—12 月就诊本院的 124 例新生儿黄疸患儿进行回顾性分析，并比较 CG 与其他肝功能指标的诊断效能，进一步探讨 CG 在新生儿溶血性黄疸鉴别诊断中的价值。

1　资料与方法

1.1　研究对象　选取 2016 年 1 月—12 月入住福建省龙岩市第一医院新生儿科的 83 例高胆红素血症患儿，参照新生儿《高胆红素血症诊断和治疗专家共识》中的标准确诊[6]。其中溶血性黄疸组（包括新生儿 ABO 溶血病、红细胞 G6PD 缺乏症）37 例，男 23 例，女 14 例，年龄 0～28 d；感染性黄疸组（包括新生儿肺炎、新生儿脓疱疹、新生儿败血症等）46 例，男 28 例，女 18 例，年龄 0～27 d。同时选择同期本院出生的生理性黄疸新生儿 41 例，男 19 例，女 22 例，年龄 0～26 d；以及无黄疸、肝功能正常、无输血史的健康新生儿 60 例（健康对照组），男 35 例，女 25 例，年龄 0～28 d。各组性别、出生日龄等资料比较，差异无统计学意义（$P>0.05$），具有可比性。

1.2　主要仪器与试剂　OLYMPUS AU2700 全自动生化分析仪购自美国贝克曼公司，CG 测定试剂购自于安徽大千生物有限公司，宁波美康 TBA、谷氨酰转肽酶（GGT）、谷丙转氨酶（ALT）、谷草转氨酶（AST）、总胆红素（TBIL）体外诊断试剂盒。

1.3　标本采集与检测　所有研究对象于清晨空腹抽取 5 ml 分离胶促凝静脉血，3500 r/min，离心 10 min，用于检测 TBIL、ALT、AST、GGT、TBA 等水平。另留取血清于－20℃低温保存，统一采用均相免疫法检测 CG 水平。

1.4　统计学方法　采用 SPSS 19.0 软件进行数据处理。所有数据均进行正态性检验，正态计量资料用（$\bar{x}\pm s$）表示，多个样本均数间比较采用单因素方差分析，两两比较采用 LSD 法；非正态的计量资料用中位数（四分位数）[M（P25～P75）]表示，多组间比较采用 Kruskal Wallis H 检验，两两比较采用 Wilcoxon W 检验。采用 Spearman 法进行相关性分析。对数据进行 ROC 曲线分析，ROC 曲线下面积（AUC）＝1.0 为最理想的检测指标，ROC 曲线下面积在 0.5～0.7 之间时诊断价值较低，在 0.7～0.9 之间时诊断价值中等，在 0.9 以上时诊断价值较高，ROC 曲线下面积比较采用 Z 检验。$P<0.05$ 表示差异有统计学意义。

2　结果

2.1　各组血清 CG、TBIL、ALT、AST、GGT、TBA 水平比较　三个病患组与健康对照组比，各指标均显著增高（P 均＜0.001）；其中溶血性黄疸组和感染性黄疸组患儿血清 CG、TBIL 水平均显著高于生理性黄疸组（$P<0.05$），而溶血性黄疸组与感染性黄疸组比较，各指标差异均无统计学意义（$P>0.05$）。

表 1　各组血清 CG、TBIL、ALT、AST、GGT、TBA 水平比较

指标	溶血性黄疸组（n＝37）	感染性黄疸组（n＝46）	生理性黄疸组（n＝41）	健康对照组（n＝60）	统计值	P
CG（mg/L）	8.77（5.18～13.38）[a]	8.93（4.90～12.38）[a]	4.54（3.47～7.84）	0.68（0.47～1.20）	105.352	＜0.001
TBA（μmol/L）	10.60（5.90～14.50）	10.25（6.18～15.58）	7.90（5.75～10.60）	3.30（2.23～5.05）	51.708	＜0.001
TBIL（μmol/L）	235.80（181.55～284.05）[a]	212.20（159.93～315.95）[a]	152.00（109.35～173.30）	12.85（9.75～16.35）	111.436	＜0.001
ALT（IU/L）	19.75±9.50	19.37±9.10	18.38±8.45	12.50±6.52	8.782	＜0.001
AST（IU/L）	32.00（24.50～48.00）	30.50（21.50～49.75）	29.00（18.50～37.50）	19.00（17.00～24.00）	30.706	＜0.001
GGT（IU/L）	121.20±59.09	152.85±96.41	131.38±76.55	21.53±9.18	58.210	＜0.001

注：ALT、GGT 四组间比较采用方差分析，其余指标采用 Kruskal Wallis H 检验。与生理性黄疸组比较，a：$P<0.05$；与健康对照组比较，P 均＜0.001

2.2　新生溶血性黄疸患儿 CG 与 TBIL、ALT、AST、GGT、TBA 的相关性分析　溶血性黄疸患儿 CG 与 TBA 呈显著正相关（$r=0.764$，$P<0.001$），而与 TBIL、ALT、AST、GGT 则未见有相关性（$r<0.5$，$P>0.05$），见表 2。

表 2　溶血性黄疸组 CG 与其他指标相关性分析

指标	*r*	*P*
TBA	0.764	＜0.001
TBIL	－0.189	0.262
ALT	0.112	0.491
AST	0.144	0.394
GGT	－0.093	0.584

2.3　新生儿溶血性黄疸组 CG、ALT、AST、GGT、TBA 检测结果 ROC 曲线分析　无论是以生理性黄疸还是以健康新生儿为对照，溶血性黄疸患儿 CG 的 AUC 最大，分别为 0.711 和 0.995，其敏感性也最高，分别为 81.1％和 97.3％，明显优于 ALT、AST、GGT、TBA 等指标。以健康新生儿为对照时，CG 的特异性高于 ALT 等指标；但以生理性黄疸为对照时，其特异性较差。结果见图 1、图 2、表 3、表 4。

3　讨论

新生儿因胆红素生成增多、肝脏功能不成熟和肠肝循环的特点，早期可出现生理性黄疸，若同时伴有任何高危因素，黄疸程度超过生理性黄疸范围即成为病理性黄疸[7]。新生儿病理性黄疸病因复杂，主要包括溶血、感染、围生期窒息等[8]。溶血因素主要包括 ABO 溶血、Rh 溶血和血管外溶血，前者在临床上较常见，且临床症状较轻，出现时间与生理性黄疸出现时间相仿，容易误诊[9-10]。溶血性黄疸由于红细胞破坏过多，超过肝脏结合、转化及排泄胆红素的能力，引起胆红素增高；高浓度的胆红素具有毒性作用，可引起肝功能受损[11-12]。

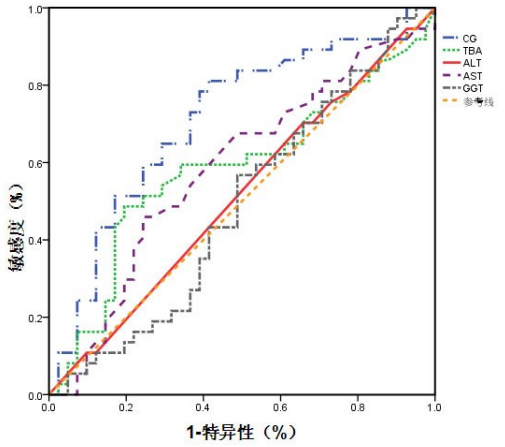

图 1　溶血性黄疸患儿各检测指标 ROC 曲线
注：图中参考线代表生理性黄疸组

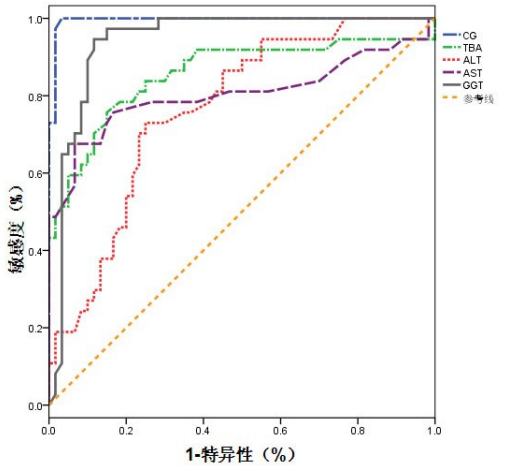

图 2　溶血性黄疸患儿各检测指标 ROC 曲线
注：图中参考线代表健康对照组

表 3　溶血性黄疸患儿各检测指标效能评价

项目	AUC	诊断界值	约登指数	敏感性(％)	特异性(％)	*P*	95％可信区间
CG	0.711	5.04	0.396	81.1	58.5	0.001	0.594～0.828
TBA	0.584	11.10	0.291	48.6	80.5	0.204	0.453～0.715
ALT	0.513	14.95	0.044	70.3	34.1	0.845	0.384～0.642
AST	0.585	37.00	0.215	45.9	75.6	0.198	0.456～0.713
GGT	0.487	106.60	0.080	56.8	51.2	0.841	0.358～0.616

注：表中数据以生理性黄疸组为对照

表 4　溶血性黄疸患儿各检测指标诊断效能评价

项目	AUC	诊断界值	约登指数	敏感性(％)	特异性(％)	*P*	95％可信区间
CG	0.995	2.36	0.956	97.3	98.3	＜0.001	0.986～1.000
TBA	0.856	5.90	0.607	75.7	85.0	＜0.001	0.768～0.944
ALT	0.766	14.45	0.480	73.0	75.0	＜0.001	0.672～0.860
AST	0.805	29.50	0.609	67.6	93.3	＜0.001	0.698～0.911
GGT	0.942	40.50	0.829	94.6	88.3	＜0.001	0.893～0.991

注：表中测值以健康对照组为对照

CG 是胆酸与甘氨酸结合产物，是反映肝实质细胞损伤的一个重要指标，可作为评价肝细胞功能的敏感指标之一[13]。本研究显示三个病患组与健康对照组比，各指标均显著增高（P 均＜0.001）；其中溶血性黄疸和感染性黄疸患儿血清 CG、TBIL 水平均显著高于生理性黄疸组（P ＜0.05），而 TBA、ALT 等肝功指标差异无统计学意义（P ＞0.05）。提示 CG 可用于鉴别诊断病理性黄疸（如溶血性黄疸、感染性黄疸）和生理性黄疸，且黄疸患儿存在一定程度的肝功能异常，CG 较 TBA、AST 等指标能更好地反映肝功能受损情况。此外，本研究亦显示溶血性黄疸患儿 CG 水平仅次于感染性黄疸患儿，差异无统计学意义（P ＞0.05）；提示血清 CG 水平尚不能作为新生儿高胆红素血症患儿病因鉴别的依据。

TBA 作为胆固醇在肝脏分解代谢的产物和胆汁的主要成分，是反映肝脏分泌、合成与代谢及肝细胞损害的一个重要指标[14]。本研究显示溶血性黄疸患儿 CG 水平显著高于生理性黄疸组和健康对照组，且 CG 与 TBA 呈显著正相关，提示溶血性黄疸患儿血清 CG 明显升高，应警惕肝脏系统功能受损。此外，CG 与 ALT、AST 等指标均未见相关性，这可能与不同指标反映的肝细胞摄取、分泌、排泄等功能不同有关。ROC 曲线结果显示：无论是以生理性黄疸组还是以健康对照组为对照，溶血性黄疸患儿 CG 的 AUC 最大，明显优于 TBA、ALT、AST、GGT 等指标。此外，前期研究表明 CG 试剂盒（均相免疫法）抗黄疸、溶血和脂血干扰能力强，而 ALT、AST 检测干扰因素多，且易受其他器官疾病的影响[15]。提示 CG 在新生儿溶血性黄疸肝功能受损中的诊断效能优于 ALT、AST 等其他常规指标，是评价肝功能受损可靠的指标之一。

综上，血清 CG 是新生儿溶血性黄疸和生理性黄疸的鉴别诊断指标之一，其在新生儿肝功能损伤中的诊断效能明显优于 TBA、ALT 等肝功能指标，是反映肝功能受损的可靠指标之一，可为临床儿科诊疗提供可靠依据。

参考文献：

[1] 姚丽平，韦秋芬. 晚期早产儿的研究进展[J]. 右江民族医学院学报，2013，35(1)：88-90.

[2] Wan A，Mat Daud S，Teh SH，et al. Management of neonatal jaundice in primary care[J]. Malays Fam Physician，2016，11(2-3)：16-19.

[3] 邱建武，刁诗光，肖小兵，等. 4 种检测项目在新生儿溶血性黄疸早期诊断中的意义[J]. 检验医学与临床，2013，10(15)：2005-2006.

[4] 梁玉美，冯燕妮，杨松媚. 胆红素脑病随访所见及促发因素探讨[J]. 右江民族医学院学报，2013，35(4)：500-502.

[5] 王微，虞留明，朱学源. 甘胆酸检测在肝胆疾病临床诊断中的意义[J]. 中华临床医师杂志（电子版），2014，8(15)：2861-2865.

[6] 中华医学会儿科学分会新生儿学组，《中华儿科杂志》编辑委员会. 新生儿高胆红素血症诊断和治疗专家共识[J]. 中华儿科杂志，2014，52(10)：745-748.

[7] 王吉胜. 新生儿病理性黄疸的病因及影响因素观察[J]. 安徽医学，2013，34(5)：613-615.

[8] 吴素碧，杨丽华. 新生儿黄疸病因及检测方法研究进展[J]. 医学理论与实践，2015，28(20)：2752-2753.

[9] Altuntas N，Yenicesu I，Himmetoglu O，et al. The risk assessment study for hemolytic disease of the fetus and newborn in a University Hospital in Turkey[J]. Transfus Apher Sci，2013，48(3)：377-380.

[10] 春花. 西藏地区新生儿黄疸的诊断及影响因素[J]. 西藏大学学报（自然科学版），2016，31(2)：78-82.

[11] 胡月圆，李贵男，刘新晖，等. 新生儿重度高胆红素血症 1091 例临床分析[J]. 医学临床研究，2012，29(3)：539-541.

[12] Kuru S，Kismet K，Barlas AM，et al. The Effect of Montelukast on Liver Damage in an Experimental Obstructive Jaundice Model[J]. Viszeralmedizin，2015，31(2)：131-138.

[13] 刘金涛. 血清甘氨胆酸检测在肝损伤中的应用价值[J]. 检验医学，2012，27(8)：688-691.

[14] Cai SY，Ouyang X，Chen Y，et al. Bile acids initiate cholestatic liver injury by triggering a hepatocyte-specific inflammatory response[J]. JCI Insight，2017，2(5)：e90780.

[15] 吴定昌，陈丽萍，黄晓华，等. 均相免疫法甘胆酸试剂的分析性能验证[J]. 医学理论与实践，2016，29(14)：1847-1849，1855.

收稿日期：2017-04-13；**修回日期**：2017-05-21