

# 肝移植术后患者血清胆汁酸的变化及临床意义

宋倩颖, 王立明(大连医科大学附属二院, 辽宁大连 116000)

**【摘要】目的** 探讨肝移植术后患者血清血清胆汁酸水平的变化及其临床应用价值。**方法** 选择本院收治的肝移植术后患者 78 例, 以及同期于本院体检健康者 30 例。检测并比较受试者血清胆汁酸、门冬氨酸氨基转移酶等肝功能指标的水平。**结果** Child-Pugh 分级为 A、B、C 级的肝移植患者血清胆汁酸水平分别为  $(1.41 \pm 0.28)$ 、 $(1.91 \pm 0.19)$ 、 $(2.04 \pm 0.08)$  mol/L, 均高于健康者  $[(0.79 \pm 0.09)$  mol/L,  $P < 0.05$ ]。Child-Pugh 分级为 B 级和 C 级患者, 血清胆汁酸水平平均高于 A 级患者 ( $P < 0.05$ )。在术后第 5、7 天, 出现排异反应的患者血清胆汁酸水平高于未出现排异反应的患者。出现排异反应的患者血清胆酸/鹅脱氧胆酸比值低于术前水平, 且术后第 5、7 天水平均低于未出现排异反应的患者 ( $P < 0.05$ )。**结论** 血清胆汁酸、胆酸/鹅脱氧胆酸比值能够敏感地反映肝细胞损伤程度, 是早期诊断肝移植术后排异反应的良好指标, 能够为临床诊断和治疗提供重要参考。

**【关键词】** 肝移植术; 血清; 胆汁酸; 胆酸; 鹅脱氧胆酸

DOI: 10.3969/j.issn.1672-9455.2014.18.015 文献标志码: A 文章编号: 1672-9455(2014)18-2534-03

**Clinical significance of serum level of bile acid in patients after liver transplantation** SONG Qian-ying, WANG Li-ming (the Second Affiliated Hospital of Dalian Medical University, Dalian, Liaoning 116000, China)

**【Abstract】Objective** To explore the clinical significance of serum bile acid in patients after liver transplantation. **Methods** A total of 78 patients receiving liver transplantation in this hospital and 30 healthy subjects were enrolled. Concentration of serum bile acid and other indicators were detected and compared. **Results** Postoperative serum levels of bile acid in patients of Child-Pugh class A, B and C were  $(1.41 \pm 0.28)$ ,  $(1.91 \pm 0.19)$  and  $(2.04 \pm 0.08)$  mol/L, which were all higher than the  $(0.79 \pm 0.09)$  mol/L of healthy subjects ( $P < 0.05$ ). Serum levels of bile acid in patients of Child-Pugh class B and C were significantly higher than patients of Child-Pugh class A ( $P < 0.05$ ). At the fifth and seventh day after operation, serum levels of bile acid in patients with rejection were higher than patients without rejection. Ratio of serum cholic acid to chenodeoxycholic acid in patients with rejection decreased, compared with levels detected before operation, and levels detected at the fifth and seventh day after operation were lower than patients without rejection ( $P < 0.05$ ). **Conclusion** Serum bile acid and the ratio of cholic acid to chenodeoxycholic acid could sensitively reflect damages of liver cells, which might be good indicators of early diagnosis of rejection after liver transplantation, and could provide important references for clinical diagnosis and treatment.

**【Key words】** liver transplantation; serum; bile acid; cholic acid; chenodeoxycholic acid

终末期肝病可导致肝功能严重衰竭, 而肝移植手术是唯一有效的治疗方法<sup>[1]</sup>。然而, 肝移植手术存在急性排异反应、移植物原发性无功能等并发症, 严重影响肝移植手术的临床疗效, 甚至有可能导致手术治疗失败<sup>[2]</sup>。因此, 探索能够早期诊断肝移植术后并发症的敏感指标对提高临床疗效有重要意义。本研究分析了肝移植患者血清胆汁酸水平的变化, 旨在探讨血清胆汁酸对肝移植术后并发症的早期诊断意义。现将研究结果报道如下。

## 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 本院 2005 年 5 月至 2011 年 12 月收治的肝移植术后患者 78 例, 男 47 例、女 31 例; 年龄 31~67 岁, 平均  $(45.92 \pm 6.38)$  岁; 肝功能 Child-Pugh 分级为 A 级的患者 18 例, B 级的患者 14 例, C 级的患者有 46 例。同期在本院体检健康者 30 例纳入对照组。

**1.2 方法** 健康者于体检当日, 患者于肝移植术前及术后第 1、3、5、7、10、14、21 天采集空腹静脉血, 常规方法离心后分离血清标本进行胆汁酸检测。胆汁酸检测方法: 吸取 4 mL 血清标本, 加入 1 mL 木醇, 振荡混合后静置; 取上清液, 加入硫酸

铵 0.5 g, 振荡混合后静置; 取上清液, 室温条件下用氮气将上清液吹干, 加入甲基脒 150  $\mu$ L、水 4 mL; 先后以 4 mL 木醇和 4 mL 水洗脱 Hpersil ODS C18 色谱柱后对上述混合液进行固相萃取; 先后以 4 mL 水和 4 mL 木醇进行洗脱, 收集洗脱液; 室温条件下用氮气将收集的洗脱液吹干, 加入 60  $\mu$ L 磷酸三钠溶液; 以反相高效液相色谱仪进行检测, 根据色谱图峰面积和浓度的关系, 计算胆酸和鹅脱氧胆酸浓度及二者比值。采用全自动生化分析仪进行肝功能相关指标(门冬氨酸氨基转移酶、总胆红素)浓度检测。

**1.3 统计学处理** 采用 SPSS17.0 软件进行数据处理和统计学分析。计量资料以  $\bar{x} \pm s$  表示, 组间比较采用  $t$  检验。  $P < 0.05$  为比较差异有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 肝移植患者术前血清胆汁酸水平和健康者比较** 肝功能 Child-Pugh 分级为 A、B、C 级的肝移植患者术前血清胆汁酸水平分别为  $(1.41 \pm 0.28)$ 、 $(1.91 \pm 0.19)$ 、 $(2.04 \pm 0.08)$  mol/L, 均明显高于健康者  $[(0.79 \pm 0.09)$  mol/L,  $P < 0.05$ ]。分级为 B 级和 C 级肝移植患者术前血清胆汁酸水平均明显高于分级

为 A 级的患者 ( $P < 0.05$ )。

**2.2 肝移植患者术后血清胆汁酸水平分析** 78 例肝移植患者中, 11 例患者在肝移植术后出现急性排异反应。术后出现及未出现急性排异反应的患者术后血清胆汁酸水平均稍高于术前水平, 且出现急性排异反应的患者血清胆汁酸水平稍高于未出现急性排异反应的患者, 但是在术后第 5、7 天, 出现急性排异反应的患者血清胆汁酸水平明显高于未出现急性排异反应的患者 ( $P < 0.05$ )。自术后第 10 天开始, 随着患者肝功能

的恢复, 出现及未出现急性排异反应的患者血清胆汁酸水平均逐渐降低, 见表 1。

**2.3 肝移植患者血清胆酸/鹅脱氧胆酸比值分析** 未出现急性排异反应的患者术后第 1、3 天血清胆酸/鹅脱氧胆酸比值轻微上升后逐渐下降, 但二者比较差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。出现急性排异反应的患者术后血清胆酸/鹅脱氧胆酸比值明显低于术前 ( $P < 0.05$ ), 且术后第 5、7 天比值均低于未出现急性排异反应的患者 ( $P < 0.05$ ), 见表 2。

表 1 肝移植患者术前及术后血清胆汁酸水平分析 ( $\bar{x} \pm s, \text{mol/L}$ )

组别	n	术前	术后						
			第 1 天	第 3 天	第 5 天	第 7 天	第 10 天	第 14 天	第 21 天
未出现急性排异反应组	67	1.74 ± 0.19	1.76 ± 0.18	1.83 ± 0.21	1.69 ± 0.16	1.24 ± 0.11	0.98 ± 0.07	0.97 ± 0.05	0.91 ± 0.04
出现急性排异反应组	11	2.21 ± 0.15	2.23 ± 0.17	2.24 ± 0.13	2.54 ± 0.18*	2.62 ± 0.13*	1.12 ± 0.10	1.06 ± 0.09	1.03 ± 0.05

注: 与未出现急性排异反应组比较, \*  $P < 0.05$ 。

表 2 肝移植患者术前及术后血清胆酸/鹅脱氧胆酸比值分析 ( $\bar{x} \pm s, \text{mol/L}$ )

组别	n	术前	术后						
			第 1 天	第 3 天	第 5 天	第 7 天	第 10 天	第 14 天	第 21 天
未出现急性排异反应组	67	0.83 ± 0.02	0.86 ± 0.02	0.87 ± 0.02	0.69 ± 0.01	0.67 ± 0.01	0.63 ± 0.01	0.62 ± 0.01	0.56 ± 0.01
出现急性排异反应组	11	0.61 ± 0.01	0.62 ± 0.01	0.63 ± 0.01	0.48 ± 0.01*#	0.51 ± 0.01*#	0.58 ± 0.01	0.63 ± 0.01	0.62 ± 0.01

注: 与未出现急性排异反应组比较, \*  $P < 0.05$ ; 与组内术前比较, #  $P < 0.05$ 。

**2.4 术后出现急性排异反应的肝移植患者血清指标分析** 术后出现急性排异反应的肝移植患者门冬氨酸氨基转移酶、总胆红素水平明显上升, 而血清胆汁酸、胆酸/鹅脱氧胆酸比值则明显下降 ( $P < 0.05$ )。血清胆汁酸、胆酸/鹅脱氧胆酸比值的变化比门冬氨酸氨基转移酶以及总胆红素的变化早出现 2~5 d。

### 3 讨论

随着医学诊断和治疗水平的不断提高, 肝移植术的临床应用已较为广泛。肝移植术作为治疗终末期肝病的主要方法, 在提高终末期肝病临床疗效、降低患者病死率方面具有重要意义<sup>[3]</sup>。然而, 术后排异反应等并发症严重影响了肝移植术的临床疗效。及早诊断和早期干预肝移植术后的排异反应有助于改善患者的预后。

胆汁酸主要由肝脏生成和代谢。生理条件下, 大多数胆汁酸通过肠肝循环得到了重复的利用, 仅少部分进入血液中<sup>[4]</sup>。当肝细胞出现损伤时, 胆汁酸在血液中的浓度明显升高。因此, 在判断肝细胞损伤方面, 胆汁酸的灵敏度高于门冬氨酸氨基转移酶等常规肝功能指标<sup>[5]</sup>。

本研究结果显示, 肝移植患者术前胆汁酸水平明显高于健康体检者, 且随着患者肝功能损伤程度的加重, 血清胆汁酸水平明显增高, 说明血清胆汁酸水平能够反映肝功能的损伤程度<sup>[6]</sup>。肝移植术后出现和未出现排异反应的患者的比较结果说明, 发生排异反应时, 肝功能受损, 患者血清胆汁酸水平明显上升; 当排异反应得到控制后, 肝功能逐渐恢复, 血清胆汁酸水平也随之降低。然而, 出现排异反应的患者血清胆酸/鹅脱氧胆酸比值明显下降。虽然出现排异反应的患者血清门冬氨酸氨基转移酶、总胆红素水平也有所变化, 但血清胆汁酸水平的变化更早出现, 因此后者是可用于诊断肝移植术后并发症的更好的指标。

胆汁酸是胆固醇在肝脏分解代谢的产物, 其生成和代谢水

平与肝脏功能关系密切。生理条件下, 胆汁酸由肝细胞通过主动转运的方式分泌进入胆汁, 进入小肠后, 95%~98% 的胆汁酸在回肠末段重吸收, 经门静脉返回肝脏, 形成胆汁酸的肠肝循环。在经门静脉回流的胆汁酸中, 超过 80% 被肝细胞的窦膜所摄取, 仅少量未被摄取的胆汁酸进入外周血。外周血中结合胆汁酸的水平能够反映肠肝循环的动态平衡, 并且血清和胆汁中的胆汁酸水平具有一定程度的相关性。有研究显示, 在肝细胞仅有轻微损伤时, 血清总胆汁酸水平即有所升高, 说明在判断肝功能方面, 血清总胆汁酸较其他肝功能指标更为敏感, 因而血清总胆汁酸可以作为评价肝移植术后患者肝功能变化的早期指标<sup>[7]</sup>。

本研究结果显示, 肝移植患者血清总胆汁酸水平存在明显变化。移植后前 3 天, 血清总胆汁酸及胆酸/鹅脱氧胆酸比值略有增加, 可能是由于: (1) 移植肝脏功能良好, 已具有合成及分泌功能; (2) 糖皮质激素发挥了调节胆汁酸合成的作用<sup>[8]</sup>。肝移植患者术中及术后大剂量应用糖皮质激素, 可能刺激了胆汁酸代谢经典途径关键酶, 即  $7\alpha$ -羟化酶的表达, 使胆汁酸合成增多。肝脏损伤严重的患者, 上述现象的出现时间略晚, 可能是因为: (1) 移植肝脏在缺血及再灌注时受损, 胆汁酸合成代谢功能尚未恢复, 导致胆汁酸生成减少, 胆汁酸浓度降低; (2) 胆汁酸在肝内的容量减少, 肝细胞功能失调, 或肝实质细胞减少等其他原因所致。

肝移植患者术后血清总胆汁酸水平随着肝脏功能的恢复而逐渐降低, 但在出现排异反应时, 总胆汁酸明显升高, 胆酸/鹅脱氧胆酸比值显著下降; 随着排异反应的治愈和肝功能的恢复, 总胆汁酸及胆酸/鹅脱氧胆酸比值又逐渐恢复正常, 而且这种变化比门冬氨酸氨基转移酶和总胆红素水平的变化提前 2~5 d。可能是由于发生排异反应时, 肝内胆胆汁淤积、毛细胆管阻塞导致胆汁酸排泄不畅, 胆汁中的胆汁酸大量反流入血, 而胆

汁酸池的大小与胆汁酸的循环率呈负相关,循环率增加,使胆汁酸丢失增多,从而进一步降低了胆汁酸池的大小,增加了外周血中胆汁酸的水平<sup>[9]</sup>。

本研究结果还显示,总胆汁酸水平与总胆红素、门冬氨酸氨基转移酶水平呈正相关,说明总胆汁酸水平不仅反映肝细胞损伤程度,同时也是判断胆汁淤积的有效指标<sup>[10]</sup>;而且,血清胆汁酸水平升高较总胆红素、门冬氨酸氨基转移酶水平升高更早,且更为明显。由此可见,总胆汁酸能更敏感地反映肝功能,尤其是肝脏的排泄功能。这是由于胆汁酸是肝脏所排泄的主要有机阴离子之一,且胆汁酸代谢水平主要受肝脏功能的影响。因此,胆汁酸可直接反映肝细胞的排泄功能。然而,胆红素水平无法直接反映肝脏的功能,因为胆红素水平受到诸如生成量、器官灌注等因素的影响。此外,虽然胆汁酸和胆红素均从胆汁中排泄,但胆汁酸池远大于胆红素池。人体内总胆汁酸池约 3~4 g,每天共有 6 倍于此数的胆汁酸进行肠肝循环,而每天经肝脏处理的胆红素不足 300 mg,肝脏对胆汁酸的负荷总量是对胆红素的负荷总量的数 10 倍。因此,发生肝功能损伤时,血清胆汁酸水平的升高往往比胆红素水平的升高更早,也更明显。

综上所述,血清胆汁酸、胆酸/鹅脱氧胆酸比值能够敏感地反映肝细胞损伤程度,是早期诊断肝移植术后排斥反应的良好指标,能够为临床的诊断和治疗提供重要的参考。

参考文献

[1] 郭柯磊,孙晓北,李扬,等. 常规及新肝移植手术的现状

[J]. 中国组织工程研究与临床康复,2011,15(53):10047-10051.

[2] 黄文峰,张小玲,谢志军,等. 肝移植的研究进展及常见并发症处理[J]. 中国组织工程研究,2012,16(5):907-910.  
 [3] 傅斌生,张彤,李华,等. 原位肝移植治疗终末期自身免疫性肝病[J]. 中华普通外科杂志,2011,26(6):503-505.  
 [4] 曹学民. 血清总胆汁酸测定在肝脏疾病中的临床意义[J]. 中国实验诊断学,2011,15(1):151-152.  
 [5] 张成顺. 总胆汁酸与血清酶联合检测在肝损害诊断中的临床应用[J]. 中国实验诊断学,2011,15(8):1376-1377.  
 [6] 林荣凯. 肝移植手术患者血清中总胆汁酸及其他生化指标监测的临床价值[J]. 中国现代医学杂志,2010,32(12):3443-3445.  
 [7] 胡秀娥. 肝炎肝硬化患者的肝功能检验临床分析[J]. 中外医学研究,2013,28(1):76-77.  
 [8] 张晓莉,徐莹,李勇. 免疫抑制药物在抗移植排斥反应过程中的应用[J]. 中国组织工程研究与临床康复,2011,15(53):10023-10026.  
 [9] 李俊,陈虹,范铁艳,等. 肝移植后肝功能的异常[J]. 中国组织工程研究,2013,31(35):5686-5692.  
 [10] 胡娅,刘丽. 新生儿黄疸胆红素和总胆汁酸测定的临床意义[J]. 中国现代医生,2013,51(15):117-119.

(收稿日期:2014-01-22 修回日期:2014-04-13)

(上接第 2533 页)

瘤标记物 HE4 基因的分子克隆与蛋白表达[J]. 热带医学杂志,2006,6(5):493-495.  
 [2] 黄啸,蔡树模,范建立,等. 晚期卵巢上皮性癌的综合治疗和预后分析[J]. 中华妇产科杂志,2002,37(5):291-293.  
 [3] Israeli O,Goldring-Aviram A,Rienstein S, et al. In silico chromosomal clustering of genes displaying altered expression patterns in ovarian cancer[J]. Cancer Genet Cytogenet,2005,160(1):35-42.  
 [4] Kirchhoff C,Habben I,Ivell R, et al. A major human epididymis specific cDNA encodes a protein with sequence homology to extracellular proteinase inhibitors[J]. Biol Reprod,1991,45(2):350-357.  
 [5] Kirchhoff C. Molecular characterization of epididymal proteins[J]. Rev Reprod,1998,3(2):86-95.  
 [6] Bingle L,Singleton V,Bingle CD. The putative ovarian tumour marker gene HE4(WFDC2), is expressed in normal tissues and undergoes complex alternative splicing to yield multiple protein isoforms[J]. Oncogene,2002,21(17):2768-2773.  
 [7] Galgano MT,Hampton GM,Frierson HF Jr. Comprehensive analysis of HE4 expression in normal and malignant human tissues[J]. Mod Pathol,2006,19(6):847-853.  
 [8] Drapkin R,von Horsten HH,Lin Y, et al. Human epididymis protein4(HE4)is a secreted glycoprotein that is over expressed by serous and endometrioid ovarian carcinomas

[J]. Cancer Res,2005,65(6):2162-2169.  
 [9] Bouchard D,Morrisset D,Bourbonnais Y, et al. Proteins with whey-acidic-protein motifs and cancer[J]. Lancet Oncol,2006,7(2):167-174.  
 [10] Hellstrom I,Raycraft J,Hayden-Ledbetter M, et al. The HE4(WTDC2)protein is a biomarker for ovarian carcinoma[J]. Cancer Res,2003,63(13):3695-3700.  
 [11] Scholler N,Crawford M,Sato A, et al. Bead-based ELISA for validation of ovarian cancer early detection markers[J]. Clin Cancer Res,2006,12(7):2117-2124.  
 [12] Hough CD,Sherman-Baust CA,Pizer ES, et al. Large-scale serial analysis of gene expression reveals genes differentially expressed in ovarian cancer[J]. Cancer Res,2000,60(22):6281-6287.  
 [13] Schummer M,Ng WV,Bumgarner RE, et al. Comparative hybridization of an array of 21 500 ovarian cDNAs for the discovery of genes over expressed in ovarian carcinomas[J]. Gene,1999,238(2):375-385.  
 [14] Gilks CB,Vanderhyden BC,Zhu S, et al. Distinction between serous tumors of low malignant potential and serous carcinomas based on global mRNA expression profiling[J]. Gynecologic Oncol,2005,96(3):684-694.

(收稿日期:2014-01-25 修回日期:2014-04-15)