

· 论 著 · DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2023.06.014

# 肝功能生化指标在婴儿胆道闭锁诊断中的应用

盛哲, 王杰, 徐锦, 朱海燕, 钱燕斐<sup>△</sup>

复旦大学附属儿科医院临床检验中心, 上海 201102

**摘要:**目的 研究血  $\gamma$ -谷氨酰转氨酶(GGT)、直接胆红素(DBIL)、总胆红素(TBIL)、总胆汁酸(TBA)对婴儿胆道闭锁(BA)的诊断价值。方法 选取 2018 年 10 月至 2021 年 10 月入院的 604 例胆汁淤积症患者作为研究对象。按照胆管造影和肝活检组织学检查结果将患儿分为 BA 组( $n=288$ )和非 BA 胆汁淤积组( $n=316$ ),再按月龄分为  $<1$  月龄组、 $1\sim<2$  月龄组、 $2\sim<3$  月龄组和  $3\sim<4$  月龄组。分别比较 BA 组和非 BA 胆汁淤积组,以及各月龄组中 BA 组和非 BA 胆汁淤积组 GGT、DBIL、TBIL、TBA 水平。对差异有统计学意义的指标进行受试者工作特征(ROC)曲线分析,计算曲线下面积(AUC)和最佳临界值,最后将每个月龄组 AUC 面积较大的前两项指标进行联合诊断的 ROC 曲线分析。结果 BA 组与非 BA 胆汁淤积组间年龄、性别比较差异无统计学意义( $P>0.05$ );各月龄组中 BA 组与非 BA 胆汁淤积组间性别、年龄比较差异均无统计学意义( $P>0.05$ )。BA 组 GGT、DBIL、TBIL、TBA 水平均明显高于非 BA 胆汁淤积组( $P<0.001$ )。GGT 诊断 BA 的 AUC 最大,为 0.884,当 GGT 为 206.75 U/L 时,诊断 BA 的灵敏度、特异度分别为 87.5%、79.1%。 $<1$  月龄组 TBA 诊断 BA 的 AUC 最大,为 0.884,其次为 GGT;当 TBA 为 57.20  $\mu\text{mol/L}$  时,诊断 BA 的灵敏度、特异度分别为 72.0%、85.0%。 $1\sim<2$  月龄组、 $2\sim<3$  月龄组和  $3\sim<4$  月龄组中 GGT 诊断 BA 的 AUC 均最大(0.876、0.903、0.886),其次为 DBIL。 $1\sim<2$  月龄组、 $2\sim<3$  月龄组和  $3\sim<4$  月龄组 GGT 的最佳临界值分别为 205.85、214.85、242.30 U/L; $<1$  月龄组 TBA 联合 GGT 诊断 BA 的 AUC 为 0.950; $1\sim<2$  月龄组、 $2\sim<3$  月龄组和  $3\sim<4$  月龄组中 GGT 联合 DBIL 诊断 BA 的 AUC 分别为 0.910、0.921、0.907。结论 GGT 对 0~4 月龄 BA 患儿均具有良好诊断价值;TBA 仅在  $<1$  月龄 BA 患儿中具有较高诊断意义。DBIL 对 0~4 月龄 BA 患儿均具有较好诊断价值。相较于单一指标,联合指标诊断效能均有明显提升。

**关键词:**胆道闭锁;  $\gamma$ -谷氨酰转氨酶; 直接胆红素; 总胆红素; 总胆汁酸

中图分类号:R725.7;R446.1

文献标志码:A

文章编号:1672-9455(2023)06-0776-07

## Application of biochemical indexes of liver function in diagnosis of infantile biliary atresia

SHENG Zhe, WANG Jie, XU Jin, ZHU Haiyan, QIAN Yanfei<sup>△</sup>

Clinical Laboratory Center, Children's Hospital of Fudan University, Shanghai 201102, China

**Abstract: Objective** To study the diagnostic value of serum  $\gamma$ -glutamyl transpeptidase (GGT), direct bilirubin (DBIL), total bilirubin (TBIL) and total bile acid (TBA) in biliary atresia (BA). **Methods** A total of 604 infantile patients with cholestasis hospitalized and treated in this hospital from October 2018 to October 2021 were enrolled as the study subjects. According to the results of intraoperative cholangiography and histology of liver biopsy, they were divided into the BA group ( $n=288$ ) and non-BA cholestasis group ( $n=316$ ). According to the month age, the infantile patients were divided into the  $<1$  month group,  $1\sim<2$  month group,  $2\sim<3$  month group and  $3\sim<4$  month group. Then the levels of serum GGT, DBIL, TBIL and TBA were compared between the BA group and non-BA cholestasis group, between the BA group and non-BA cholestasis group among the different month age groups. The indicators with statistical difference conducted the receiver operating characteristic (ROC) curve analysis, the area under the curve (AUC) and the optimal cut-off value for diagnosis were calculated. Finally, the combined ROC analysis was performed on the first two indexes with large AUC area in each month age group. **Results** There was no statistically significant difference in age and sex between the BA group and non-BA cholestasis group ( $P>0.05$ ); in each month group, the sex and age had no statistical difference between the two groups ( $P>0.05$ ); the levels of serum GGT, DBIL, TBIL and TBA in the BA group were significantly higher than those in the non-BA cholestasis group ( $P<0.001$ ). AUC of GGT for diagnosing BA was the highest, which was 0.884, when GGT was 206.75 U/L, its

sensitivity and specificity for diagnosing BA were 87.5% and 79.1% respectively. AUC of TBA for diagnosing BA in the <1 month group was the highest, which was 0.884, followed by GGT, when TBA was 57.20  $\mu\text{mol/L}$ , the sensitivity and specificity for diagnosing BA were 72.0% and 85.0% respectively. AUC of GGT for diagnosing BA in the 1- <2 months old group, 2- <3 months old group and 3- <4 months old group was the largest (0.876, 0.903, 0.886), followed by DBIL. The diagnostic threshold values of GGT in the 1- <2 months old group, 2- <3 months old group and 3- <4 months old group were 205.85, 214.85 U/L and 242.30 U/L respectively. AUC of TBA combined with GGT for diagnosing BA in the <1 month old group was 0.950; AUC of GGT combined with DBIL for diagnosing BA in 1- <2 months old group, 2- <3 months old group and 3- <4 months old group were 0.910, 0.921 and 0.907 respectively. **Conclusion** GGT has good diagnostic value for BA in the 0-4 month group. TBA has a higher diagnostic significance only in the <1 month old infants with BA. DBIL has good diagnostic value in the 0-4 month old infantile patients with BA. Compared with the single index, the diagnostic efficiency of the combined indexes has significant promotion.

**Key words:** biliary atresia;  $\gamma$ -glutamyl transpeptidase; direct bilirubin; total bilirubin; total bile acid

胆道闭锁(BA)是一种以肝脏内外胆管进行性炎症和纤维化为特征的特发性胆管疾病,早期肝内纤维化是小儿终末期肝病的主要原因<sup>[1-2]</sup>。尽管外科治疗 BA 在 20 世纪取得了进展,Kasai 肝门肠吻合术和肝移植的结合,有助于预防肝硬化的发展并提高长期生存率,但缺乏早期诊断标志物和对肝纤维化的干预往往导致患者早期死亡<sup>[3-5]</sup>。目前 BA 诊断的“金标准”是手术胆道造影,但 this 方法是侵入性的<sup>[6]</sup>,同时,超声检查,肝胆核素显像和磁共振胰胆管成像诊断 BA 各自有其不足<sup>[7]</sup>,因此寻找更加简便、准确的 BA 诊断方法尤为重要。

有研究表明, $\gamma$ -谷氨酰转氨酶(GGT)是反映胆管病理改变的敏感指标,可用于 BA 的诊断和预后判断<sup>[8-9]</sup>。国外有相关委员会建议,出生 2 周时出现黄疸的婴儿应通过测量血清直接胆红素(DBIL)和总胆红素(TBIL)来评估是否患有胆汁淤积症<sup>[10]</sup>,以尽早筛查出胆道梗阻的 BA 患儿。此外,在胆汁酸的肠肝循环受阻的情况下,可以发现不同类型的血清胆汁酸<sup>[11]</sup>,提示总胆汁酸(TBA)可能在诊断 BA 中有价值。本研究分析 604 例胆汁淤积症患者血清中 GGT、DBIL、TBIL、TBA 4 项指标水平,并按月龄划分,旨在更好地探索上述生化指标在不同月龄组 BA 患儿中的诊断意义。

## 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 本研究选择 2018 年 10 月至 2021 年 10 月复旦大学附属儿科医院收治的 604 例胆汁淤积症患者作为研究对象。按照胆管造影和肝活检组织学检查结果将 288 例 BA 患儿作为 BA 组,316 例患儿有其他原因引起的胆汁淤积症作为非 BA 胆汁淤积组。然后每组患儿根据月龄再次分为 <1 月龄组,1~<2 月龄组,2~<3 月龄组和 3~<4 月龄组。BA 患儿的纳入标准:(1)通过术中胆管造影结合肝活

检的组织学特征诊断为 BA,显示胆管增生等病变;(2)无其他严重的系统性畸形,如 BA 脾畸形综合征。胆汁淤积症患儿入选标准:DBIL>1 mg/L 或当 TBIL>5 mg/L 时,DBIL 与 TBIL 的比值>20%<sup>[12]</sup>,以及无其他(系统)严重畸形。由于病程复杂,<1 月龄组中本研究未排除早产儿及可能患有部分其他基础疾病的患儿,因而可能存在选择偏差,导致对特异性的低估<sup>[13]</sup>。

**1.2 数据收集** 记录患儿月龄和性别,收集患儿入院当日或次日晨起空腹血清 GGT、DBIL、TBIL、TBA 检查结果,分析这些指标对 BA 的诊断价值。

**1.3 统计学处理** 应用 SPSS 20.0 软件分析数据。计数资料以例数、百分率表示,组间比较采用  $\chi^2$  检验;非正态分布计量资料以  $M(P_{25}, P_{75})$  表示,组间比较采用 Mann-Whitney  $U$  秩和检验。采用受试者工作特征(ROC)曲线评估单因素分析中差异有统计学意义的指标对 BA 的诊断效能,计算 ROC 曲线下面积(AUC)及最佳临界值。以  $P<0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 BA 组和非 BA 胆汁淤积组的对比

**2.1.1 两组年龄、性别情况** BA 组中男 141 例(48.96%),女 147 例(51.04%)。非 BA 胆汁淤积组中男 173 例(54.75%),女 143 例(45.25%)。两组间性别及年龄比较,差异均无统计学意义( $P>0.05$ )。见表 1。

**2.1.2 两组生化指标水平的比较** BA 组 GGT、DBIL、TBIL、TBA 水平均明显高于非 BA 胆汁淤积组( $P<0.001$ )。见表 1。

**2.1.3 各项生化指标诊断 BA 的 ROC 曲线分析** 分别对 GGT、DBIL、TBIL、TBA 诊断 BA 的效能进行 ROC 曲线分析,结果显示:GGT 诊断 BA 的 AUC 最

大,为 0.884。当 GGT 为 206.75 U/L 时,诊断 BA 的灵敏度、特异度分别为 87.5%、79.1%。见表 2。

2.2 不同月龄组对比

表 1 BA 组和非 BA 胆汁淤积组的比较[n/n 或 M(P<sub>25</sub>,P<sub>75</sub>)]

组别	n	男/女	年龄(d)	GGT(U/L)	DBIL(μmol/L)	TBIL(μmol/L)	TBA(μmol/L)
BA 组	288	141/147	62.40(43.67,78.63)	445.60(250.98,758.25)	118.75(100.00,114.60)	168.00(142.05,203.38)	107.90(86.13,131.33)
非 BA 胆汁淤积组	316	173/143	65.52(48.42,80.40)	124.65(80.08,191.30)	91.90(65.00,119.23)	130.35(96.43,170.00)	94.35(67.25,251.95)
χ <sup>2</sup> 或 Z		2.023	-1.539	-16.317	-8.911	-9.202	-3.777
P		0.155	0.124	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

表 2 ROC 曲线分析各项生化指标对 BA 的诊断价值

指标	AUC	标准误	AUC 的 95%CI	最佳临界值	灵敏度(%)	特异度(%)	约登指数
GGT	0.884	0.014	0.857~0.911	206.75 U/L	87.5	79.1	0.666
DBIL	0.710	0.021	0.669~0.750	95.85 μmol/L	80.9	53.2	0.341
TBIL	0.717	0.021	0.676~0.757	125.55 μmol/L	89.6	46.2	0.358
TBA	0.589	0.023	0.544~0.634	83.05 μmol/L	79.9	39.2	0.191

表 3 各月龄组年龄、性别情况[n/n 或 M(P<sub>25</sub>,P<sub>75</sub>)]

组别	<1 月龄组			1~<2 月龄组		
	n	男/女	年龄(d)	n	男/女	年龄(d)
BA 组	25	8/17	14.77(8.45,19.65)	109	53/56	45.38(39.37,51.65)
非 BA 胆汁淤积组	20	10/10	6.49(1.52,19.10)	109	63/46	47.37(41.51,52.47)
χ <sup>2</sup> 或 Z		1.5	-1.896		1.842	-0.884
P		0.221	0.058		0.175	0.377

组别	2~<3 月龄组			3~<4 月龄组		
	n	男/女	年龄(d)	n	男/女	年龄(d)
BA 组	119	62/57	73.47(66.78,80.63)	35	18/17	98.59(93.35,108.48)
非 BA 胆汁淤积组	145	79/66	72.75(67.45,80.48)	42	21/21	101.49(95.31,108.91)
χ <sup>2</sup> 或 Z		0.149	-0.046		0.016	-1.115
P		0.699	0.963		0.901	0.265

2.2.2 各月龄组内生生化指标水平比较 <1 月龄组: BA 组 GGT、DBIL、TBA 水平均明显高于非 BA 胆汁淤积组,差异均有统计学意义(P<0.05);两组 TBIL 水平比较,差异无统计学意义(P>0.05)。1~<2 月龄组、2~<3 月龄组、3~<4 月龄组:BA 组 GGT、DBIL、TBIL、TBA 水平均明显高于非 BA 胆汁淤积组,差异均有统计学意义(P<0.05)。见表 4。

2.2.3 各月龄组各项生化指标诊断 BA 的 ROC 曲线分析 分别对各月龄组差异有统计学意义的生化指标诊断 BA 的效能进行 ROC 曲线分析,结果显示:<1 月龄组中 TBA 诊断 BA 的 AUC 最大,为 0.884,当 TBA 为 57.20 μmol/L 时,诊断 BA 的灵敏度、特异度分别为 72.0%、85.0%;1~<2 月龄组、

2.2.1 各月龄组年龄、性别情况 各月龄组 BA 与非 BA 胆汁淤积组间性别、年龄比较差异均无统计学意义(P>0.05)。各月龄组基本情况见表 3。

2~<3 月龄组、3~<4 月龄组中 GGT 诊断 BA 的 AUC 最大,依次为 0.876、0.903、0.886,当各组 GGT 依次为 205.85、214.85、242.30 U/L 时,诊断 BA 的灵敏度、特异度分别为 88.1%、78.0%、89.9%、82.1%、80.0%、88.1%。见表 5。各月龄组各生化指标诊断 BA 的 ROC 曲线见图 1~4。

2.2.4 各月龄组 AUC 较大的前两项生化指标联合诊断 BA 的 ROC 曲线分析 结果显示:<1 月龄组中 GGT 联合 TBA 诊断 BA 的 AUC 为 0.950。1~<2 月龄组、2~<3 月龄组、3~<4 月龄组中 GGT 联合 DBIL 诊断 BA 的 AUC 依次为 0.910、0.921、0.907。见表 6。各月龄组生化指标联合诊断 BA 的 ROC 曲线见图 1~4。

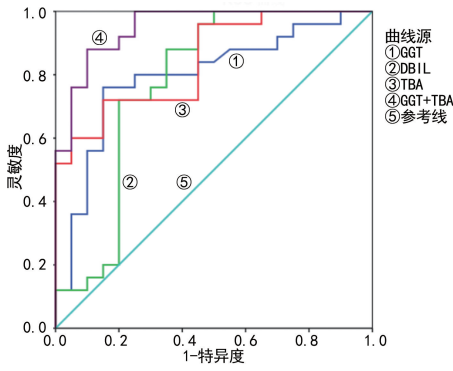


图 1 <1 月龄组各项生化指标诊断 BA 的 ROC 曲线

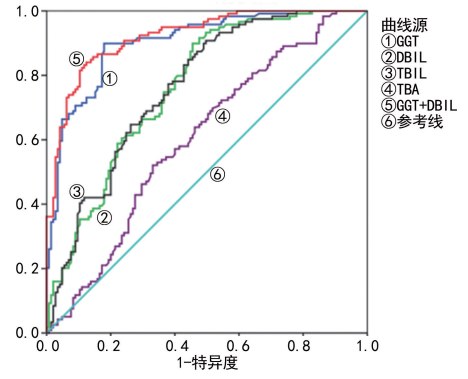


图 3 2~<3 月龄组各项生化指标诊断 BA 的 ROC 曲线

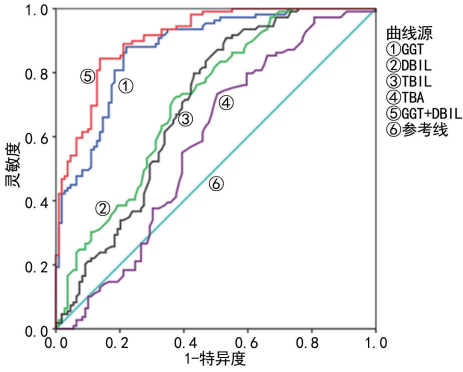


图 2 1~<2 月龄组各项生化指标诊断 BA 的 ROC 曲线

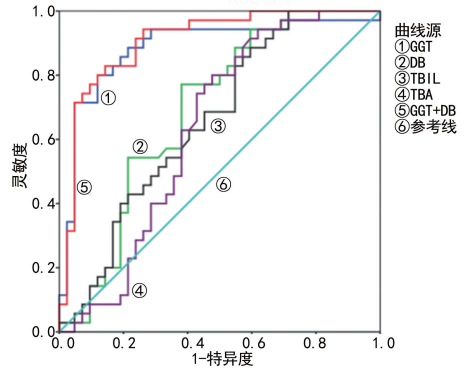


图 4 3~<4 月龄组各项生化指标诊断 BA 的 ROC 曲线

表 4 各月龄组内生化指标水平的比较 [ $M(P_{25}, P_{75})$ ]

组别	<1 月龄组			
	GGT(U/L)	DBIL( $\mu\text{mol/L}$ )	TBIL( $\mu\text{mol/L}$ )	TBA( $\mu\text{mol/L}$ )
BA 组	617.00(382.90,878.30)	74.70(48.80,96.70)	172.60(132.70,257.25)	81.10(40.65,96.25)
非 BA 胆汁淤积组	165.50(94.70,326.52)	30.55(12.20,55.48)	161.30(80.53,225.58)	25.00(9.13,55.03)
Z	-3.369	-3.152	-1.393	-3.929
P	0.001	0.002	0.164	<0.001
组别	1~<2 月龄组			
	GGT(U/L)	DBIL( $\mu\text{mol/L}$ )	TBIL( $\mu\text{mol/L}$ )	TBA( $\mu\text{mol/L}$ )
BA 组	385.00(215.50,648.00)	117.00(100.00,138.50)	168.00(144.50,194.50)	96.00(81.50,115.00)
非 BA 胆汁淤积组	125.90(79.05,190.60)	95.00(62.50,121.00)	129.00(97.00,176.50)	84.00(63.50,118.50)
Z	-9.587	-5.443	-5.024	-2.075
P	<0.001	<0.001	<0.001	0.038
组别	2~<3 月龄组			
	GGT(U/L)	DBIL( $\mu\text{mol/L}$ )	TBIL( $\mu\text{mol/L}$ )	TBA( $\mu\text{mol/L}$ )
BA 组	483.00(239.00,882.40)	127.20(105.80,154.80)	177.20(144.60,210.60)	118.90(95.70,138.60)
非 BA 胆汁淤积组	102.10(71.65,182.85)	93.50(72.80,119.65)	128.00(98.15,164.70)	104.70(80.00,129.15)
Z	-11.275	-7.368	-7.357	-2.872
P	<0.001	<0.001	<0.001	0.004
组别	3~<4 月龄组			
	GGT(U/L)	DBIL( $\mu\text{mol/L}$ )	TBIL( $\mu\text{mol/L}$ )	TBA( $\mu\text{mol/L}$ )
BA 组	412.00(254.70,655.00)	118.20(104.70,133.70)	148.40(126.10,176.40)	138.10(122.30,283.40)
非 BA 胆汁淤积组	145.40(94.30,193.35)	96.70(65.23,115.05)	134.95(87.23,159.50)	120.25(79.43,277.18)
Z	-5.801	-2.880	-2.399	-2.015
P	<0.001	0.004	0.016	0.044

表 5 各月龄组各项生化指标单项诊断 BA 的效能分析

组别	生化指标	AUC	标准误	95%CI	最佳临界值	灵敏度(%)	特异度(%)	约登指数
<1 月龄组	GGT	0.795	0.070	0.659~0.931	420.70 U/L	76.0	85.0	0.610
	DBIL	0.776	0.078	0.623~0.929	44.00 μmol/L	88.0	65.0	0.530
	TBA	0.884	0.057	0.733~0.955	57.20 μmol/L	72.0	85.0	0.570
1~<2 月龄组	GGT	0.876	0.023	0.831~0.921	205.85 U/L	88.1	78.0	0.661
	DBIL	0.713	0.035	0.645~0.781	104.50 μmol/L	72.5	62.4	0.349
	TBIL	0.697	0.036	0.626~0.768	125.00 μmol/L	90.8	46.8	0.376
	TBA	0.581	0.039	0.504~0.658	83.50 μmol/L	73.4	49.5	0.229
2~<3 月龄组	GGT	0.903	0.019	0.867~0.940	214.85 U/L	89.9	82.1	0.720
	DBIL	0.764	0.290	0.707~0.820	98.10 μmol/L	89.9	54.5	0.444
	TBIL	0.763	0.290	0.707~0.820	128.15 μmol/L	90.8	50.3	0.411
	TBA	0.603	0.035	0.535~0.671	118.40 μmol/L	52.1	66.9	0.190
3~<4 月龄组	GGT	0.886	0.043	0.802~0.969	242.30 U/L	80.0	88.1	0.681
	DBIL	0.691	0.061	0.573~0.810	103.50 μmol/L	77.1	61.9	0.390
	TBIL	0.660	0.062	0.539~0.780	120.65 μmol/L	88.6	40.5	0.291
	TBA	0.634	0.064	0.508~0.760	97.85 μmol/L	94.3	38.1	0.324

表 6 各月龄组生化指标联合诊断 BA 的效能分析

组别	联合指标	AUC	标准误	AUC 的 95%CI
<1 月龄组	GGT+TBA	0.950	0.030	0.892~1.000
1~<2 月龄组	GGT+DBIL	0.910	0.019	0.873~0.947
2~<3 月龄组	GGT+DBIL	0.921	0.016	0.890~0.953
3~<4 月龄组	GGT+DBIL	0.907	0.035	0.838~0.975

### 3 讨 论

BA 的发病率在全球范围内各不相同,东亚地区的 BA 发病率最高,中国台湾地区为(1.7~3.7)/10 000<sup>[14-15]</sup>。BA 的病因机制复杂,多种途径的相互作用加速肝纤维化<sup>[16]</sup>。BA 何时开始同样未知,有人认为这种疾病是部分健康婴儿出生后的一段时间内获得,也有研究在将要发展为 BA 的儿童出生时检测到胆红素水平升高,表明 BA 可能发生在胎儿阶段<sup>[17]</sup>。肝功能检查是诊断 BA 的一种必要辅助手段,有助于早期诊断 BA,并对患儿实施治疗以便获得更好的预后。

本研究纳入 604 例胆汁淤积症患者,并对其 GGT、DBIL、TBIL、TBA 进行分析,其中 GGT 诊断 BA 的 AUC 值最大,与 LIU 等<sup>[18]</sup>研究结果一致,说明 GGT 对 BA 有良好的诊断价值,有助于 BA 与其他胆汁淤积原因的鉴别。在<1 月龄组 BA 患儿中,GGT 对 BA 具有较好的诊断价值,而相比于其他的月龄组,<1 月龄组 GGT 诊断 BA 的 AUC 为 0.795 时,高于其他月龄组,这可能与纳入研究的<1 月龄组

BA 患儿胆管损伤等病情更为严重,从而更容易被早发现进而住院治疗有关。GGT 在<3 月龄时诊断 BA 的 AUC 逐渐升高,在 2~<3 月龄组 GGT 诊断 BA 的 AUC 最大(AUC = 0.903),在 3~<4 月龄组 AUC(AUC = 0.886)降低,提示 3 月龄后 GGT 诊断效能降低,与部分研究<sup>[19-20]</sup>的结果相似。与 SHEN 等<sup>[21]</sup>推荐的 GGT 最佳临界值为 191.20 U/L(≤60 d 组)、213.20 U/L(>60~90 d 组)、281.50 U/L(>90~120 d 组)较为一致,本研究 1~<2 月龄组 GGT 最佳临界值为 205.85 U/L,2~<3 月龄组 GGT 最佳临界值为 214.85 U/L,3~<4 月龄组 GGT 最佳临界值为 242.30 U/L。由此可见,GGT 是诊断 BA 的良好生化指标。

DBIL 在胆红素的异常滞留、胆汁淤积时作为生物标志物被广泛应用<sup>[22-23]</sup>。本研究各月龄组中,BA 组 DBIL 水平明显高于非 BA 胆汁淤积组,提示与其他原因引起的胆汁淤积相比,BA 患儿在各月龄组均更为严重。在<1 月龄组中 TBIL 水平在 BA 组与非 BA 胆汁淤积组患儿中差异无统计学意义( $P > 0.05$ ),在其余 3 个月龄组中差异有统计学意义( $P < 0.05$ ),但 AUC、灵敏度、特异度均低于 DBIL,原因可能是由于 TBIL 由间接胆红素和 DBIL 组成,因此相较于 DBIL, TBIL 受到的影响因素更多,导致诊断效能降低。本研究中,对于<1 月龄组 BA 组患儿, DBIL 具有较高的诊断价值(AUC = 0.776,最佳临界值为 44.00 μmol/L 时,灵敏度和特异度分别为 88.0%、65.0%),其次在 2~<3 月龄组 DBIL 诊断

BA 的 AUC 为 0.764(最佳临界值为 98.10  $\mu\text{mol/L}$  时,灵敏度和特异度分别为 89.9%、54.5%)。研究发现,有 BA 新生儿在第 1 周内甚至第 1 天即可表现出胆汁淤积,BA 可能开始于妊娠期或围生期早期,并且 BA 新生儿的 DBIL 水平随着时间的推移而升高,提示 DBIL 早期显著升高可作为 BA 的筛查线索之一<sup>[13,24]</sup>。

胆汁淤积症是一种慢性肝病,其特征是肝内胆汁流动受阻、胆汁酸积聚以及体循环中 BA 水平升高<sup>[25]</sup>。本研究发现,TBA 水平在各个月龄组均升高但仅在<1 月龄组的 AUC 较大,为 0.884,此时 TBA 最佳临界值为 57.20  $\mu\text{mol/L}$ (灵敏度为 72.0%,特异度为 85.0%),表明此月龄段 BA 患儿相较于非 BA 胆汁淤积患儿肝脏中胆汁流动阻塞更为严重,胆汁酸积聚并使体循环中的胆汁酸水平升高明显。其他月龄组中 TBA 诊断 BA 的 ROC 曲线分析显示 AUC、灵敏度和特异度均较低,提示胆汁酸代谢异常不能有效反映 BA 后期肝细胞损伤加重,该指标对月龄较大的 BA 患儿诊断价值不大。

考虑到单一生化指标诊断 BA 的价值有限,本研究对各个月龄段 AUC 面积较大的前两项指标进行联合诊断 BA 的 ROC 曲线分析,<1 月龄组选择 TBA 联合 GGT 分析,AUC 为 0.950;其余 3 个月龄组均选择 GGT 联合 DBIL 分析,1~<2 月龄组、2~<3 月龄组、3~<4 月龄组的 AUC 依次为 0.910、0.921、0.907,上述各月龄组联合指标诊断 BA 的 AUC 均高于单一指标,表明联合指标检测可提高对 BA 的诊断效能。

本研究不足之处为回顾性分析,未能纳入更多的无创性检查项目进行统计分析,纳入研究的<1 月龄组和 3~<4 月龄组样本量较少,且<1 月龄组中由于未排除早产儿、患有部分其他基础疾病的患儿,可能存在选择偏差,导致对特异性的低估,因此仍需进一步扩大样本量进行深入研究。

### 参考文献

[1] LAKSHMINARAYANAN B, DAVENPORT M. Biliary atresia: a comprehensive review [J]. *J Autoimmunity*, 2016, 73:1-9.

[2] GE L, ZHAN J, GAO W, et al. Relevant factors for early liver transplantation after Kasai portoenterostomy [J]. *BMC Pediatr*, 2020, 20(1):484-484.

[3] BEZERRA J A, WELLS R G, MACK C L, et al. Biliary atresia: clinical and research challenges for the twenty-first century [J]. *Hepatology*, 2018, 68(3):1163-1173.

[4] XIAO Y T, LIU R P, LI X J, et al. Long Noncoding RNA H19 contributes to cholangiocyte proliferation and chole-

tatic liver fibrosis in biliary atresia[J]. *Hepatology*, 2019, 70(5):1658-1673.

[5] VERKADE H J, BEZERRA J A, DAVENPORT M, et al. Biliary atresia and other cholestatic childhood diseases: advances and future challenges [J]. *Hepatology*, 2016, 65(3):631-642.

[6] HAYASHIDA M, MATSUURA T, KINOSHITA Y, et al. The parameters that help to differentiate biliary atresia from other diseases[J]. *Pediatr Int*, 2017, 59(12):1261-1265.

[7] 程珍, 吴宙光, 叶泳钦. 胆道闭锁无创诊断现状与研究进展[J]. *临床小儿外科杂志*, 2021, 20(8):785-790.

[8] CHEN G, XUE P, ZHENG S, et al. A pathological scoring system in the diagnosis and judgment of prognosis of biliary atresia[J]. *J Pediatr Surg*, 2015, 50(12):2119-2123.

[9] IHN K, HO I G, CHANG E Y, et al. Correlation between gamma-glutamyl transpeptidase activity and outcomes after Kasai portoenterostomy for biliary atresia[J]. *J Pediatr Surg*, 2018, 53(3):461-467.

[10] MOYER V, FREESE D K, WHITTINGTON P F, et al. Guideline for the evaluation of cholestatic jaundice in infants: recommendations of the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition [J]. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 2004, 39(2):115-128.

[11] ZHAO D, ZHOU K, CHEN Y, et al. Development and validation of bile acid profile-based scoring system for identification of biliary atresia: a prospective study [J]. *BMC Pediatr*, 2020, 20(1):255.

[12] MOYER V, FREESE D K, WHITTINGTON P F, et al. Guideline for the evaluation of cholestatic jaundice in infants: recommendations of the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition [J]. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 2004, 39(2):115-128.

[13] LIAO F M, CHANG K C, WU J F, et al. Direct bilirubin and risk of biliary atresia[J]. *Pediatrics*, 2022, 149(6):e2021053073.

[14] MURAJI T, TANAKA H, IEIRI S. Ethnic variation in the incidence of biliary atresia correlates with the frequency of the most prevalent haplotype in its population [J]. *Hum Immunol*, 2018, 79(9):668-671.

[15] FRIEDMACHER F, FORD K, DAVENPORT M. Biliary atresia: a scientometric analysis of the global research architecture and scientific developments [J]. *Hepatobiliary Pancreat Sci*, 2019, 26(6):201-210.

[16] SHEN W J, GONG C, MIN W, et al. Liver fibrosis in biliary atresia [J]. *World J Pediatr*, 2018, 15(8):117-123.

[17] HARPAVAT S, FINEGOLD M J, KARPEN S J. Patients with biliary atresia have elevated direct/conjugated bilirubin levels shortly after birth [J]. *Pediatrics*, 2011, 128(6):e1428.

- chymostatin on paraquat-induced acute lung injury in mice [J]. *Inflammation*, 2018, 41(1):122-133.
- [5] WANG Y, WANG X, ZHANG H, et al. Transforming growth factor-beta1 promotes m1 alveolar macrophage polarization in acute lung injury by up-regulating DN-MT1 to Mediate the microRNA-124/PELI1/IRF5 Axis [J]. *Front Cell Infect Microbiol*, 2021, 11:693981.
- [6] 中华医学会妇产科学分会产科学组. 妊娠期肝内胆汁淤积症诊疗指南:2015[J]. *中华妇产科杂志*, 2015, 50(7):481-485.
- [7] 许峰, 王荃, 钱素云. 2015 年版“儿童急性呼吸窘迫综合征:儿童急性肺损伤会议共识推荐”指南解读[J]. *中华儿科杂志*, 2016, 54(5):323-326.
- [8] OVADIA C, SEED P T, SKLAVOUNOS A, et al. Association of adverse perinatal outcomes of intrahepatic cholestasis of pregnancy with biochemical markers: results of aggregate and individual patient data meta-analyses [J]. *Lancet*, 2019, 393(10174):899-909.
- [9] WOOD A M, LIVINGSTON E G, HUGHES B L, et al. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: a review of diagnosis and management [J]. *Obstet Gynecol Surv*, 2018, 73(2):103-109.
- [10] GUO X, ZHENG M, PAN R, et al. Hydroxysafflor yellow a suppresses platelet activating factor-induced activation of human small airway epithelial cells [J]. *Front Pharmacol*, 2018, 9:859.
- [11] ERFINANDA L, RAVINDRAN K, KOHSE F, et al. Oestrogen-mediated upregulation of the mas receptor contributes to sex differences in acute lung injury and lung vascular barrier regulation [J]. *Eur Respir J*, 2021, 57(1):2000921.
- [12] YIN J, LV L, ZHAI P, et al. Connexin 40 regulates lung endothelial permeability in acute lung injury via the ROCK1-MYPT1-MLC20 pathway [J]. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*, 2019, 316(1):L35-L44.
- [13] 王嘉兴, 袁二伟, 王瑞娟, 等. PAF 与肿瘤坏死因子- $\alpha$  及肺表面活性蛋白 A 在新生儿急性肺损伤中的表达及相关性 [J]. *西部医学*, 2021, 33(1):50-53.
- [14] TSANGARIS I, TSANTES A, VRIGKOU E, et al. Angiopietin-2 levels as predictors of outcome in mechanically ventilated patients with acute respiratory distress syndrome [J]. *Dis Markers*, 2017, 2017:6758721.
- [15] 姜朕, 钮明杨, 汪浩森, 等. 血清内皮细胞特异性分子-1、表面活性蛋白-D 及转化生长因子- $\beta_1$  对脓毒症患儿继发急性肺损伤的预测价值 [J]. *中国临床医生杂志*, 2021, 49(6):731-733.
- [16] 林晓, 曾金华, 李晓东, 等. 内皮细胞特异性分子-1 表达对兔尿源性脓毒症急性肺损伤的影响 [J]. *中华实验外科杂志*, 2018, 35(10):1817-1820.
- [17] SHEN Y H, CHENG M H, LIU X Y, et al. Sodium houttuyfonate inhibits bleomycin induced pulmonary fibrosis in mice [J]. *Front Pharmacol*, 2021, 12:596492.
- [18] EL-BAZ L, SHOUKRY N M, HAFEZ H S, et al. Fibroblast growth factor 2 augments transforming growth factor beta 1 induced epithelial-mesenchymal transition in lung cell culture model [J]. *Iran J Allergy Asthma Immunol*, 2020, 19(4):348-361.
- (收稿日期:2022-08-30 修回日期:2023-01-11)
- 
- (上接第 781 页)
- [18] LIU Y, PENG C, WANG K, et al. The utility of shear wave elastography and serum biomarkers for diagnosing biliary atresia and predicting clinical outcomes [J]. *Eur J Pediatr*, 2022, 181(1):73-82.
- [19] 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.
- [20] 殷润开, 赵瑞芹, 付海燕, 等. 肝功能相关指标诊断婴儿胆道闭锁的价值 [J]. *实用医学杂志*, 2021, 37(12):1607-1612.
- [21] SHEN Q, TAN S S, WANG Z, et al. Combination of gamma-glutamyl transferase and liver stiffness measurement for biliary atresia screening at different ages: a retrospective analysis of 282 infants [J]. *BMC Pediatrics*, 2020, 20(1):276.
- [22] LANE E, MURRAY K F. Neonatal cholestasis [J]. *Pediatr Clin North Am*, 2017, 64(3):621-639.
- [23] HARPAVAT S, GARCIA-PRATS J A, ANAYA C, et al. Diagnostic yield of newborn screening for biliary atresia using direct or conjugated bilirubin measurements [J]. *JAMA*, 2020, 323(12):1141-1150.
- [24] NOORULLA F, DEDON R, MAISELS M J. Association of early direct bilirubin levels and biliary atresia among neonates [J]. *JAMA Netw Open*, 2019, 2(10):e1913321.
- [25] CUBERO F J. Fibrotic events in the progression of cholestatic liver disease [J]. *Cells*, 2021, 10(5):1107.
- (收稿日期:2022-08-28 修回日期:2023-01-13)