

• 临床探讨 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2023.24.029

## 碳氧血红蛋白在新生儿 Gilbert 综合征中的鉴别诊断价值\*

陈亚丽, 胡振红, 邱建武<sup>△</sup>, 胡 丽

汕头大学医学院附属粤北人民医院新生儿科, 广东韶关 512026

**摘要:**目的 探讨碳氧血红蛋白(COHB)在新生儿 Gilbert 综合征中的鉴别诊断价值。方法 以汕头大学医学院附属粤北人民医院 2020 年 11 月至 2022 年 5 月收治、确诊的 30 例新生儿 Gilbert 综合征患儿为观察组,以同期收治的 69 例葡萄糖-6-磷酸脱氢酶(G-6-PD)缺乏症患者为对照组,比较两组患儿一般情况及 COHB、总胆红素(TBil)水平。结果 观察组患儿 COHB 水平明显低于对照组患儿,差异有统计学意义( $P < 0.05$ ),而 TBil 水平在两组间比较,差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。结论 COHB 检测有助于新生儿 Gilbert 综合征和 G-6-PD 缺乏症的早期鉴别诊断。

**关键词:**碳氧血红蛋白; Gilbert 综合征; 新生儿; 病理性黄疸**中图分类号:**R446.1**文献标志码:**A**文章编号:**1672-9455(2023)24-3711-03

新生儿高胆红素血症是临床上常见的疾病,然而,导致高胆红素血症的病因是多种多样的,不同病因导致的高胆红素血症,临床结局也不同。血清总胆红素水平取决于胆红素产生和消除之间的平衡,影响胆红素产生和消除的因素发生改变都可以导致胆红素水平升高。在不明原因的病理性黄疸患儿中 Gilbert 综合征和葡萄糖-6-磷酸脱氢酶(G-6-PD)缺乏症是最常见的 2 种疾病<sup>[1]</sup>。

在胆红素的形成过程中会产生胆绿素、铁,同时产生等当量的一氧化碳(CO)<sup>[2]</sup>,CO 与血红蛋白结合形成碳氧血红蛋白(COHB),COHB 是胆红素生成的敏感指标。

Gilbert 综合征是尿苷二磷酸葡萄糖醛酸基转移酶 1A1(UGT1A1)基因变异导致的一种遗传代谢性疾病,也称为 Meulengracht 病、全身性肝功能障碍和家族性非溶血性黄疸,由于 UGT1A1 基因编码的 UGTs 同工酶 1A1 活性减低,造成肝细胞摄取非结合胆红素障碍,表现为高非结合胆红素血症,其特征是非结合(间接)胆红素水平轻度和间歇性升高<sup>[3]</sup>。G-6-PD 缺乏症是由于 G-6-PD 活性降低或性质改变导致红细胞溶血,在新生儿期可表现为黄疸。

目前对 Gilbert 综合征患儿进行 COHB 检测的研究报道很少,本文对 Gilbert 综合征患儿和 G-6-PD 缺乏症患儿的全血 COHB 进行对比分析,探讨 COHB 在新生儿 Gilbert 综合征和 G-6-PD 缺乏症患儿中的早期鉴别诊断价值。

## 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 选取本院新生儿科 2020 年 11 月至 2022 年 5 月收治、确诊的 30 例新生儿 Gilbert 综合征患儿作为观察组。纳入标准:所有患儿均进行

UGT1A1 基因检测,基因变异为纯合变异或来源父母的复合杂合变异确诊为 Gilbert 综合征。排除标准:合并了其他可导致黄疸的疾病,如新生儿溶血病、头颅血肿、颅内出血、红细胞增多症等;未进行 COHB 检测。以同期收治的 69 例 G-6-PD 缺乏症患者为对照组。本研究经本院医学伦理委员会审批通过;患儿家属同意并签署知情同意书。

**1.2 方法** 两组患儿入院时采用含肝素钠作抗凝剂的一次性预充型动脉血气针(美国 BD 公司)采集 0.5 mL 动脉血,采用 GEM Premier 4000 全自动血气分析仪进行 COHB 检测,以 COHB 占总血红蛋白(tHb)的百分比(%)表示,并同时进行总胆红素(TBil)检测,由新生儿科医生按照仪器说明书进行操作,检测试剂和质控试剂均为该仪器的配套试剂。另外收集两组患儿的性别、年龄一般资料情况。

**1.3 统计学处理** 采用 SPSS 22.0 软件进行数据分析。偏态分布的计量资料用  $M(P_{25}, P_{75})$  表示,两组间比较采用秩和检验;计数资料以例数、百分率表示,组间比较采用  $\chi^2$  检验。以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 两组患儿一般资料比较** 两组患儿的性别、年龄情况比较见表 1,对照组患儿的日龄大于观察组( $P < 0.05$ )。

**2.2 UGT1A1 基因变异类型** 30 例 Gilbert 综合征患儿 UGT1A1 基因位点变异情况见表 2。

**2.3 两组患儿 COHB、TBil 水平比较** 观察组患儿 COHB 水平明显低于对照组患儿,差异有统计学意义( $P < 0.05$ );而 TBil 水平在两组间比较,差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。见表 3。

\* 基金项目:广东省韶关市科技计划项目(210805164531956);广东省韶关市卫生健康科研项目(Y21062)。

<sup>△</sup> 通信作者, E-mail: qiujianwu@yeah.net.

表 1 两组患儿一般情况比较

组别	n	性别(n)		就诊年龄(d)
		男	女	
对照组	69	62	7	3.0(1.0,6.5)
观察组	30	17	13	8.0(4.0,14.0)
$\chi^2$ 或 Z		14.286		4.106
P		<0.01		<0.01

表 2 Gilbert 综合征患儿 UGT1A1 基因外显子变异情况

基因型	n	比例(%)
c.211G>A(纯合)	26	86.7
c.211G>A,c.-53_-52TA[8](复合杂合)	1	3.3
c.211G>A,c.1091C>T(复合杂合)	1	3.3
c.211G>A,c.1456T>G(复合杂合)	2	6.7

表 3 两组患儿 COHb、TBil 水平比较 [M(P<sub>25</sub>, P<sub>75</sub>)]

组别	n	COHb(%)	TBil( $\mu$ mol/L)
对照组	69	1.2(1.1,1.4)	201.0(140.5,279.0)
观察组	30	0.9(0.6,1.0)	224.0(154.8,251.0)
Z		6.087	-0.670
P		<0.01	0.503

### 3 讨 论

正常情况下,红细胞衰老后,在网状内皮系统内,血红蛋白被裂解产生珠蛋白和血红素,血红素在血红素加氧酶(HO)作用下通过氧化释放出铁,并产生CO,生成胆绿素,胆绿素再通过胆绿素还原酶还原为非结合胆红素,这种亲脂性分子扩散到血液中并与血液循环中的清蛋白结合,运送到肝脏内,胆红素进入肝细胞中,通过UGT1A1进行葡萄糖醛酸化,生成结合型胆红素,再通过多药耐药蛋白-2(MRP2)从胆小管排泄进入胆道系统,并最终通过尿液、粪便排出体外<sup>[4]</sup>。

UGT1A1是肝脏内清除胆红素的唯一限速酶<sup>[5]</sup>,如果编码UGT1A1的基因变异,导致UGT1A1活性不同程度下降,使得非结合胆红素不能有效转化为结合胆红素,从而引起血清非结合胆红素水平升高,出现新生儿高胆红素血症的临床表现。由于UGT1A1的基因变异位点不同,可导致UGT1A1活性降低程度不一样,呈现出3种临床表型,如果UGT1A1酶活性完全消失,临床上表现为Crigler-Najjar Syndrome I(CN-I)型,如果UGT1A1酶的活性降低到正常值的10%以下,则临床表现为Crigler-Najjar Syndrome II(CN-II)型,Gilbert综合征患者肝细胞中UGT1A1活性降低到正常值的30%以下<sup>[6]</sup>。

目前对新生儿Gilbert综合征的研究较少,成人Gilbert综合征诊断方法有肝活检、饥饿试验、利福平

试验、鲁米那治疗试验等,但这些方法均不适合健康体检人群及新生儿特殊人群,这部分人群诊断Gilbert综合征的金标准就是检测到UGT1A1基因变异<sup>[7]</sup>。全球范围内已知UGT1A1基因变异类型有130余种,在不同的地区、种族、个体间有较大差异。既往研究显示我国UGT1A1基因c.211G>A变异频率高<sup>[8]</sup>,这与本研究结果是一致的,UGT1A1基因c.211G>A变异是新生儿病理性黄疸发生的高危因素。有研究发现c.211G>A(p.Gly71Arg)与c.1456T>G(p.Tyr486Asp)复合杂合变异可表现为CN-II型<sup>[6]</sup>,但在本研究中,2例c.211G>A与c.1456T>G复合杂合变异者并未出现典型的CN-II型表现,这需要扩大样本量进一步研究。

G-6-PD缺乏症是已知最常见的酶缺乏症之一,在我国南方多见。G-6-PD通过还原型谷胱甘肽保护细胞免受氧化损伤,在G-6-PD缺乏的情况下,还原型谷胱甘肽不能生成,氧化反应不能被消除,红细胞发生氧化损伤,造成细胞膜受损和溶血<sup>[9]</sup>。G-6-PD缺乏症以X连锁不完全显性的方式遗传,男性患者G-6-PD活性明显低于女性,在临床上男性患儿多于女性患儿。有人注意到,与女性相比,男性Gilbert综合征患者的临床表现会更明显,这可能与男性胆红素负荷较高,性激素对UDP葡萄糖醛酸基转移酶的影响有关<sup>[3]</sup>,但在新生儿Gilbert综合征中,性别的差异不明显。

评估新生儿溶血最准确的方法是评估内源性CO的产生,从血红素产生的每个胆红素分子,伴随释放一个CO分子。测定血液中的COHb及呼气末CO(ETcO)都可以间接反映体内胆红素的产量及红细胞破坏程度,但由于新生儿为特殊群体,无法主动配合,在临床应用ETcO存在一定局限<sup>[10]</sup>。血气分析仪是每个新生儿重症监护室(NICU)常用的床旁仪器,大多数的血气分析仪都有测量COHb的功能,因此COHb检测可以轻松服务于临床,而无须昂贵的实验室测试及额外的静脉穿刺抽血或额外使用测量呼出二氧化碳的设备<sup>[2]</sup>。GEM Premier 4000血气分析仪在临床上被广泛应用,0.5 mL全血就能快速定量检测COHb、TBil等指标,能自动进行质量控制和校准,相对方便、快捷,常用于标本急诊检测及床旁检测<sup>[11]</sup>。

本研究发现Gilbert综合征患儿就诊年龄晚于G-6-PD缺乏症患儿,原因可能是Gilbert综合征患儿很多是因为黄疸延迟消退、黄疸反复而来就诊,这样造成观察组研究队列就诊年龄过大。本研究中Gilbert综合征患儿COHb水平明显低于对照组,而两组间TBil水平无差异,原因可能是COHb水平升高与TBil并不是同步的,COHb水平升高要早于TBil水平的升高<sup>[2]</sup>;COHb可反映溶血的严重程度,而Gilbert综合征引起TBil水平升高,是由于胆红素代谢限速酶异常导致清除胆红素能力下降,从而表现出病

理性黄疸。

COHb 检测具有操作简单、采血量少、报告快速、可床旁操作等优点,亦可作为新生儿 Gilbert 综合症的鉴别诊断参考指标。对于那些原因不明、COHb 水平不高的新生儿高胆红素血症患儿,要考虑 Gilbert 综合征的可能,尽快完善基因检测。

### 参考文献

[1] 黎日保,古霞,吴国豪,等. 不明原因新生儿高胆红素血症 331 例遗传因素分析[J]. 中华新生儿科杂志,2022,37(6):520-524.

[2] BAILEY D G, FUCHS H, HENTSCHEL R. Carboxyhemoglobin-the forgotten parameter of neonatal hyperbilirubinemia[J]. J Perinat Med,2017,45(5):613-617.

[3] KING D, ARMSTRONG M J. Overview of Gilbert's syndrome[J]. Drug Ther Bull,2019,57(2):27-31.

[4] WAGNER K H, SHIELS R G, LANG C A, et al. Diagnostic criteria and contributors to Gilbert's syndrome[J]. Crit Rev Clin Lab Sci,2018,55(2):129-139.

[5] BOSMA P J, SEPPEN J, GOLDHOORN B, et al. Bilirubin UDP-glucuronosyltransferase 1 is the only relevant bilirubin glucuronidating isoform in man[J]. J Biol Chem,

1994,269(27):17960-17964.

[6] MARUO Y, NAKAHARA S, YANAGI T, et al. Genotype of UGT1A1 and phenotype correlation between Crigler-Najjar syndrome type II and Gilbert syndrome[J]. J Gastroenterol Hepatol,2016,31(2):403-408.

[7] 冯家立,章莉莎. 259 例 Gilbert 综合征 UGT1 A1 基因检测分析[J]. 中西医结合肝病杂志,2022,32(12):1127-1129.

[8] 石航博,龙隽,邓俊彪,等. UGT1A1 基因多态性分析与新生儿高胆红素血症的关系[J]. 中国新生儿科杂志,2013,28(1):21-24.

[9] KAPLAN M. Genetic interactions in the pathogenesis of neonatal hyperbilirubinemia: Gilbert's syndrome and glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency[J]. J Perinatol,2001,21(Suppl 1):S30-S34.

[10] 宋琳,童笑梅. 呼气末一氧化碳对新生儿溶血性疾病的诊断价值[J]. 国际儿科学杂志,2018,45(6):438-441.

[11] CHAN P C, ROZMANC M, CHEUNG C M. A preliminary evaluation of a point-of-care (POC)/critical care analyzer for use in the cardiovascular operating room- the GEM premier 4000[J]. Point Care,2008,7(3):219-222.

(收稿日期:2023-06-18 修回日期:2023-10-26)

• 临床探讨 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2023.24.030

## 气息调整结合引导训练在脊柱侧弯康复治疗中的应用\*

熊黎明

江西省南昌市洪都中医院康复医学科,江西南昌 330000

**摘要:**目的 探讨气息调整结合引导训练在脊柱侧弯康复治疗中的应用价值。方法 选取 2021 年 3 月至 2022 年 3 月于该院就诊的 90 例脊柱侧弯患者为研究对象,按照随机数字表法将 90 例患者分为观察组与对照组,每组 45 例。对照组进行常规康复治疗,观察组增用气息调整与引导训练,对比两组脊柱侧弯 Cobb 角、脊柱侧弯协会 22 项问卷量表(SRS-22)评分、功能障碍指数问卷表(ODI)评分、肺活量(VC)、用力肺活量(FVC)、最大通气量(MVV)。结果 (1)治疗前,两组 Cobb 角比较,差异无统计学意义( $P > 0.05$ );治疗后,观察组 Cobb 角小于对照组( $P < 0.05$ )。 (2)治疗前,两组 SRS-22 评分、ODI 评分比较,差异无统计学意义( $P > 0.05$ );治疗后,观察组 SRS-22 评分高于对照组,ODI 评分低于对照组,差异均有统计学意义( $P < 0.05$ )。 (3)治疗前,两组 VC、FVC、MVV 比较,差异均无统计学意义( $P > 0.05$ );治疗后,观察组 VC、FVC 高于对照组( $P < 0.05$ ),两组 MVV 差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。结论 气息调整结合引导训练可改善脊柱侧弯患者的康复效果,降低 Cobb 角与功能障碍,提升肺活量。

**关键词:**脊柱侧弯; 气息调整; 引导训练; 康复效果

中图分类号:R681.5

文献标志码:A

文章编号:1672-9455(2023)24-3713-04

脊柱侧弯是一种脊柱的三维畸形,包括冠状位、矢状位和轴位序列异常,多发于青少年<sup>[1]</sup>。脊柱侧弯早期发病较为隐匿,临床表现以脊柱单一节段或多节段偏离中线为主,可出现胸廓弹性降低、胸腔空间缩小等变化,并严重影响呼吸功能。既往常根据弯曲角度(Cobb 角)与患者的症状表现拟定治疗方案,如

Cobb 角 $>40^\circ$ 者,考虑到过度弯曲对心肺功能造成的严重损害,应优先选择矫正手术治疗;Cobb 角 $\leq 40^\circ$ 者,可先进行保守治疗,通过牵引、电疗、手法复位等方式改善弯曲程度<sup>[2-3]</sup>。对青少年患者,李启发<sup>[4]</sup>指出,矫形器的矫正效果良好,可缩小 Cobb 角。但矫形器与常规功能锻炼的应用实践也面临若干问题,如矫正时

\* 基金项目:江西省中医药管理局科技计划项目(2021B434)。

网络首发 [https://link.cnki.net/urlid/50.1167.R.20231120.1549.010\(2023-11-21\)](https://link.cnki.net/urlid/50.1167.R.20231120.1549.010(2023-11-21))