

· 基础研究 ·

δ 胆红素在肝移植术后早期的变化规律及价值

王昌明 周孝思

北京大学第三医院普外科(北京, 100083)

【摘要】 目的 探讨血清 δ 胆红素(δB)在肝移植术后早期的变化规律及临床意义。方法 27 例原位肝移植,按并发症有无分为病情平顺组(10 例)、急性排斥反应组(8 例),两组合并为痊愈组(18 例),其余为围手术期死亡组(9 例)。比较各组病人术后每日血清 δB 的变化。结果 术后 δB 占总胆红素(Total bilirubin, TB)的百分比(δB%),病情平顺组病人逐渐升高,21 天时达(37.5 ± 11.2)%。急性排斥反应发生后,δB%由(26.4 ± 9.8)%下降至(20.2 ± 12.7)%($n = 8, t = 2.12, P = 0.07$)。TB、结合胆红素(Conjugated bilirubin, CB)峰值比排斥反应前基值显著升高($t = 3.75, P = 0.007; t = 3.59, P = 0.009$)。术后 14 天痊愈组 δB%($n = 18$)明显高于死亡组($n = 9$),分别为(33.4 ± 12.2)%和(22.0 ± 10.0)%($t = 2.42, P = 0.02$)。结论 术后 14 天时 δB%与病人出院时转归有关。在排斥反应的诊断方面,血清 TB 和 CB 比 δB%有更大优势。

【关键词】 肝脏移植 δ 胆红素 急性排斥反应

中图分类号: R657.3; R446.11+2

文献标识: A

文章编号: 1009-6604(2003)02-0177-02

Early profile and clinical significance of serum delta bilirubin after orthotopic liver transplantation Wang Changming, Zhou Xiaosi.
Department of General Surgery, Peking University Third Hospital, Beijing 100083, China

【Abstract】 Objective To investigate the early variations and clinical value of serum delta bilirubin after orthotopic liver transplantation. **Methods** Orthotopic liver transplantation was performed in 27 cases. Of them, 10 cases were uneventful, 8 patients suffered from acute rejection. According to the outcome, 18 patients (including 10 uneventful cases and 8 cases with acute rejection) survived while other 9 died. Daily determination of serum delta bilirubin was examined in all patients. **Results** The changing patterns of serum delta bilirubin were different between uneventful patients and those with acute rejection. For those uneventful patients, δB% tended to increase after operation. On the 21st day after transplantation, it reached (37.5 ± 11.2)%. To the contrary, after acute rejection occurred, δB% decreased from basal level (26.4 ± 9.8)% to (20.2 ± 12.7)% ($n = 8, t = 2.12, P = 0.07$). Serum concentration of total bilirubin (TB) and conjugated bilirubin (CB) significantly increased after acute rejection arose. The difference between peak and basal level of TB and CB was (150.3 ± 113.2) μmol/L ($n = 8$) and (118.5 ± 93.4) μmol/L ($n = 8$) respectively ($t = 3.75, P = 0.007; t = 3.59, P = 0.009$). On the 14th day after operation, δB% in patients with good outcome ($n = 18$) significantly higher than that in patients who died ($n = 9$) (33.4% ± 12.2% vs 22.0% ± 10.0%, $t = 2.42, P = 0.02$). **Conclusions** Two weeks after operations, δB% is correlative to the outcome of the patients. But as for the diagnosis of the acute rejection, δB% shows no advantages over serum TB or CB.

【Key Words】 Liver transplantation Delta bilirubin Acute rejection

Delta 胆红素(δB)是血清中与白蛋白共价结合的胆红素成分。研究发现,在阻塞性胆道系统疾病早期,其浓度随结合胆红素(Conjugated bilirubin, CB)浓度的升高而升高,δB 和 CB 与疾病的转归有明显的相关性^[1-4]。本研究的目的是通过对我院 27 例肝移植的观察,探讨 δB 在移植术后早期的变化规律及临床意义。

临床资料和方法

一、一般资料 2000 年 6 月~2001 年 9 月,我院 27 例行原位肝移植术,男 21 例,女 6 例。年龄 20 岁~65 岁,平均 47 岁。其中原发性肝癌伴肝硬化 16 例,肝硬化伴慢性活动性肝炎 5 例,自身免疫性肝炎 2 例,原发性肝癌、酒精性肝硬化、胆汁性肝硬化、急性中毒性肝炎(氯仿)各 1 例。

二、方法

1. 病人分组 按住院期间术后并发症的情况及出院时转归分组如下:无任何并发症,术后经过平顺 10 例(病情平顺组),发生急性排斥反应 8 例(急性排斥反应组),按出院时转归,上述两组病人合并为痊愈组(18 例),其余 9 例为围手术期死亡组。死亡原因:与肝血管并发症有关 4 例,因肝功能异常继而出现多系统器官功能衰竭 5 例。

2. 测定方法:干片法。直接分光光度法,共二步。第一步,测总胆红素(TB),血清中全部胆红素先与重氮试剂反应,

然后利用媒染剂传递和加强反应产物的反射光,利用 $\lambda = 460\text{nm} \sim 540\text{nm}$ 处的反射光光密度,计算 TB 浓度;第二步,用滤膜滤除血清中的 δB 后,测 CB 和非结合胆红素(UCB),不经重氮试剂,直接与媒染剂反应,测定 CB 的反射光波长为 420nm~425nm,UCB 最大反射波长在 460nm~465nm,检测两处反射光的强度,即可测得 CB、UCB 的浓度。 $\delta B = TB - UCB - CB$ ^[4,5],δB 占 TB 的百分比(δB%)=(δB/TB)×100%。

术后每日早餐前采集血清,立即检测。

3. 统计方法 组间对比以两组间均数比较的 t 检验,同一病人的前后对比采用配对 t 检验。

结 果

1. 术后病情平顺组病人($n = 10$)δB%的变化特点:术后三周内,该组病人 δB%总体变化趋势为以较恒定的速度升高。术后 10 天为(21.8 ± 14.6)%,至 21 天时,达(37.5 ± 11.2)%,其中 1 例典型变化过程见图 1。

2. 术后急性排斥反应组病人($n = 8$)δB%的变化:排斥反应发生时,δB%下降,排斥反应前基值为(26.4 ± 9.8)%,排斥反应后谷值为(20.2 ± 12.7)%,配对 t 检验, $t = 2.12, P = 0.07$ 。

3. 转归不同的两组间,术后 14 天(术后 14 天内死亡者,以死亡之日 δB% 参与计算)痊愈组($n = 18$)δB%为(33.4 ±

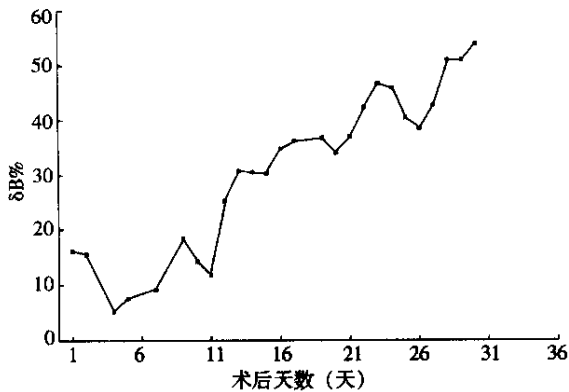


图 1 病情平顺组 1 例 $\delta B\%$ 典型术后变化过程

12.2%) 围手术期死亡组 ($n=9$) 为 $22.0 \pm 10.0\%$ 组间 t 检验 $t=2.42, P=0.02$ 。

4. 排斥反应发生时, TB、CB 反应前基值与反应后峰值比较见表 1 (配对 t 检验)。

表 1 排斥反应前后 TB、CB 比较 (单位: $\mu\text{mol/L}$)

	例数	TB	CB
排斥反应前	8	49.7 ± 22.2	16.5 ± 14.1
排斥反应后	8	200.0 ± 118.3	134.9 ± 96.0
排斥反应前后差值		150.3 ± 113.2	118.5 ± 93.4
t 值		3.75	3.59
P 值		0.007	0.009

5.1 例急性排斥反应过程中 TB、CB 及 $\delta B\%$ 的典型变化见图 2。

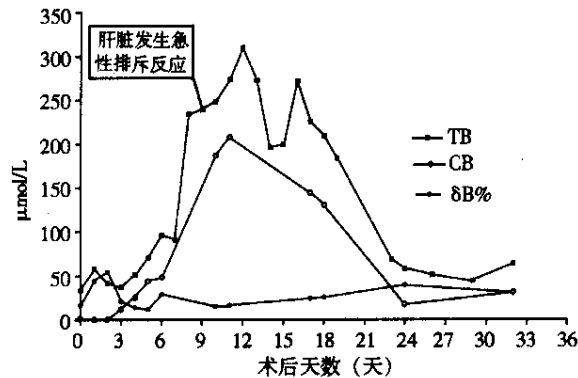


图 2 1 例急性排斥反应过程中 TB、CB 及 $\delta B\%$ 的典型变化

讨 论

δ 胆红素最早在 1966 年由 Kuenzle 等用柱层析法测定未经除蛋白的人血清样品中的胆红素时发现。1981 年, Lauff JJ 等用反相高效液相色谱法 (RP-HPLC) 将其分离, 并命名为 δ 胆红素^[3]。它不能由胆汁或肾脏排泄。研究发现, 阻塞性黄疸病人 δ 胆红素占总胆红素的百分比与病人预后有关。肝功能衰竭不能缓解病人 δ 胆红素占总胆红素的百分比持续低于 30%~40%, 而结合胆红素持续在 50% 以上, 直至病人死亡^[6]。

$\delta B\%$ 及 CB、UCB 的测定方法目前有高效液相色谱法 (HPLC) 干片法等。HPLC 法灵敏、准确, 但操作烦琐, 费时, 难以在临床推广。干片法由柯达公司在 80 年代推出, 该方法快速、简便。同时, 测量结果的可靠性与 HPLC 法相似^[4], 因而得以应用于临床。

病情平顺组病人 $\delta B\%$ 在术后稳步增长。术后三周时, δB 在总胆红素中的含量达 40% 左右, 这反映了植入肝在缺血再灌注损伤后, 正逐步恢复正常功能。Catherine JC 等^[7]发

现在排斥反应发生时, δ 胆红素在总胆红素中的比例下降。本组 $\delta B\%$ 在排斥反应前基值与排斥反应后谷值间的变化虽没有统计学差异 ($t=2.12, P=0.07$), 可能与病例数较少有关。但我们注意到, 发生排斥 8 例中, 6 例 $\delta B\%$ 在 30% 以下, 这个现象与 Wu TW 等^[8]观察到的现象一致。综合以上结果, 排斥反应发生时 $\delta B\%$ 表现为降低或持续低下。

另外, 术后 2 周 $\delta B\%$ 与病人转归有明显关系。研究发现, 体内 δ 胆红素的形成至少有一部分来自于 CB。无论 CB 的合成还是白蛋白的合成, 都需要完整的肝脏合成功能的存在, δB 的形成综合地反映了肝脏的功能状态^[7]。术后两周时, 高 $\delta B\%$ 反映了肝脏最重要的合成功能处于较理想的状态, 预示着病人度过了移植后最危险的时期。

尽管 δB 较好地反映了肝脏的功能状态, 但在移植术后早期急性排斥反应中它并没有显现出比 TB、CB 更大的诊断价值。 $\delta B\%$ 在排斥前基值和排斥后谷值的比较中没有显著性差异 ($t=2.12, P=0.07$), 而 TB、CB 则差异显著 ($t=3.75, P=0.007$; $t=3.59, P=0.009$)。由图 2 可见 TB、CB 的显著变化。Catherine JC 等^[7]在对肝移植术后发生排斥反应病人的观察中发现, CB 对病情变化的反映比较灵敏。本组病人的观察发现, TB、CB 在排斥反应过程中有类似的变化过程, 都能很好地反映病情变化。

Janen H 等^[9]对肝移植后急性排斥反应的观察发现, 血清转氨酶的变化不能很好地反映病情, 对诊断帮助不大。急性排斥反应发生时, 主要表现为肝脏汇管区、小胆管及静脉内皮的炎症和损伤, 小胆管的损伤是急性排斥反应早期的主要病理过程。从这个角度讲, 血清胆红素应较反映肝细胞破坏程度的转氨酶更敏感、有效地反映肝脏功能状态, 即有更大的诊断价值。

总之, $\delta B\%$ 在肝移植术后不同病情下, 有相应的变化规律。术后血清 $\delta B\%$ 水平反映了肝功能状态, 与病人的预后有关。但在排斥反应的诊断方面, 血清总胆红素及结合胆红素有更大的优势。当然, 本组病人例数有限, 有待进一步观察。

参 考 文 献

- 1 Igea J, Nuño J, López-Hervás P, et al. Evaluation of delta bilirubin in the follow-up of hepatic transplantation. Transplant Proc, 1999, 31: 2469.
- 2 Higashijima H, Yamashita H, Makino I, et al. Significance of serum delta bilirubin during obstructive jaundice in dogs. J Surg Res, 1996, 66: 119-124.
- 3 Naoto Kozaki, Shuji Shimizu, Higashijima H, et al. Significance of serum delta-bilirubin in patients with obstructive jaundice. J Surg Res, 1998, 79: 61-65.
- 4 Rosenthal P, Jennings MT. Serum delta bilirubin estimation by an automated method. Eur J Clin Chem Clin Biochem, 1992, 30: 39-41.
- 5 靳振南, 宋克征. δ 胆红素研究的进展. 陕西医学检验, 1996, 11 (1): 60-63.
- 6 Reed RG, Davidson LK, Berrington CM, et al. Non-resolving jaundice: bilirubin covalently attached to serum albumin circulates with the same metabolic half-life as albumin. Clin Chem, 1988, 34: 1992-1994.
- 7 Catherine JC, Ronald OV, Tony RZ, et al. Ektachem bilirubin fraction CB as a predictor of liver transplant rejection. Transplantation, 1987, 44: 536-539.
- 8 Wu TW, Levy GA, Samuel Ylu, et al. Delta and conjugated bilirubin as complementary markers of early rejection in liver-transplant recipients. Clin Chem, 1990, 36: 9-14.
- 9 Janen H, Lange R, Erhard J, et al. Serum bile acids in liver transplantation - early indicator for acute rejection and monitor for antirejection therapy. Transpl Int, 2001, 14: 429-437.

(2002-03-13 收稿)

(2002-11-29 修回)