

Gilbert综合征9例

夏菲, 王雪莲, 李智伟

■背景资料

临床中因对Gilbert综合征缺乏认识, 常导致临床误诊、漏诊和患者不必要的就医。

夏菲, 王雪莲, 李智伟, 中国医科大学附属盛京医院 辽宁省沈阳市 110004

夏菲, 在读博士, 主要从事肝纤维化的研究。

作者贡献分布: 夏菲与王雪莲对此文所作贡献均等; 此课题由夏菲、王雪莲及李智伟设计; 研究过程由夏菲、王雪莲及李智伟操作完成; 数据分析由夏菲及王雪莲完成; 本论文写作由夏菲及王雪莲完成。

通讯作者: 李智伟, 教授, 110004, 辽宁省沈阳市和平区三好街36号, 中国医科大学附属盛京医院感染科。lizw@sj-hospital.org
电话: 024-96615-62311

收稿日期: 2011-12-27 修回日期: 2012-03-07

接受日期: 2012-03-25 在线出版日期: 2012-04-28

Gilbert syndrome: An analysis of 9 cases

Fei Xia, Xue-Lian Wang, Zhi-Wei Li

Fei Xia, Xue-Lian Wang, Zhi-Wei Li, Shengjing Hospital of China Medical University, Shenyang 110004, Liaoning Province, China

Correspondence to: Zhi-Wei Li, Professor, Shengjing Hospital of China Medical University, 36 Sanhao Street, Heping Region, Shenyang 110004, Liaoning Province, China. lizw@sj-hospital.org

Received: 2011-12-27 Revised: 2012-03-07

Accepted: 2012-03-25 Published online: 2012-04-28

Abstract

AIM: To analyze the clinical and pathological characteristics of Gilbert syndrome.

METHODS: The clinical and pathological data for 9 patients who were diagnosed with Gilbert syndrome by the fasting test, phenobarbital test and liver tissue pathology were retrospectively analyzed.

RESULTS: The onset of Gilbert syndrome is more common in adolescence (77.8%). More males were affected than females. Most patients showed no clinical symptoms or signs, and had serum bilirubin levels lower than 50 $\mu\text{mol/L}$. Pathological changes in the liver were mild.

CONCLUSION: Gilbert syndrome is usually asymptomatic, results in mild pathological changes in the liver, and does not need treatment.

Key Words: Gilbert syndrome; Hepatic pathology; Diagnosis

Xia F, Wang XL, Li ZW. Gilbert syndrome: An analysis of 9 cases. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2012; 20(12): 1054-1056

摘要

目的: 总结Gilbert综合征的临床特点及肝组织改变情况, 提高临床医师对该疾病的认识, 掌握该病的诊断及治疗。

方法: 2007-2011年我科住院的9例患者, 排除其他慢性肝病导致肝功异常, 经饥饿实验、苯巴比妥试验及肝组织病理检查明确诊断为Gilbert综合征, 对其年龄、性别、症状、体征、实验室检查结果(血尿常规、肝功、肝炎病毒标志物)、肝胆脾彩超及肝组织病理结果等进行整理分析。

结果: Gilbert综合征患者多于青少年期发病(本研究中占77.8%), 男性多于女性。患者多无临床症状及异常体征, 血清胆红素水平大多波动于50 $\mu\text{mol/L}$ 以下, 且肝组织病理改变轻微, 无慢性肝炎及肝纤维化改变。

结论: Gilbert综合征症状及肝组织病理改变轻微, 不导致慢性肝炎及肝纤维化, 无需治疗, 不影响患者寿命。加强对该病的认识, 给予正确的诊断, 可以减少患者不必要的检查及治疗, 减轻患者的心理及经济负担。

关键词: Gilbert综合征; 肝组织病理; 诊断

夏菲, 王雪莲, 李智伟. Gilbert综合征9例. 世界华人消化杂志 2012; 20(12): 1054-1056

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/20/1054.asp>

0 引言

Gilbert综合征又称体质性肝功能不良症, 是由于肝组织摄取非结合胆红素障碍或微粒体内葡萄糖醛酸转移酶不足, 致使血液中非结合胆红素显著增高而发生黄疸, 属一种常见的遗传性非结合胆红素血症。2007-2011年间我科经肝组织病理检查、饥饿试验及苯巴比妥试验确诊Gilbert综合征患者9例, 现对其临床资料进行分析。

■同行评议者

高润平, 教授, 吉林大学第一医院肝胆胰内科

1 材料和方法

1.1 材料 9例均为本院2007-2011年间住院诊断Gilbert综合征患者。其中男性6例(66.7%), 女性3例(33.3%), 年龄22-46岁, 其中19-30岁7例(77.8%), >45岁2例(22.2%)。

1.2 方法

1.2.1 症状和体征: 患者均因体检或其他疾病就医时化验肝功异常而入院检查。病史为0.5-20 mo 7例, 7年、10年各1例。合并慢性乙型病毒性肝炎1例, 入院后化验发现合并甲状腺功能亢进症1例, 入院行肝脏彩超检查提示轻度脂肪肝1例。无自觉症状7例(77.8%), 恶心伴腹胀2例(22.2%)。可见皮肤巩膜轻度黄染4例(44.4%), 脾大1例(11.1%), 余查体均未见异常。

1.2.2 诊断: 患者在肝功能、血液学、病毒学及肝脏彩超等常规检查基础上行饥饿试验、苯巴比妥试验及肝穿刺病理检查。

2 结果

2.1 肝功能 6例谷丙转氨酶(alanine aminotransferase, ALT)正常, 3例ALT轻度升高(合并甲状腺功能亢进症患者ALT 97 U/L, 合并慢性乙型病毒性肝炎患者ALT 62 U/L, 合并轻度脂肪肝患者ALT 64 U/L)。血清总胆红素27.6-129.7 $\mu\text{mol/L}$ (8例患者为27.6-73.8 $\mu\text{mol/L}$, 1例合并慢性乙型病毒性肝炎患者胆红素为129.7 $\mu\text{mol/L}$); 以间接胆红素为主(19.8-109.6 $\mu\text{mol/L}$), 直接胆红素均正常。

2.2 血尿常规 血、尿常规均正常。

2.3 肝炎病毒标志物 1例HBsAg及HBVDNA阳性, 3例HBsAb阳性(曾注射乙肝疫苗), 甲肝、丙肝及戊肝抗体均阴性。

2.4 肝胆脾彩超 9例患者肝脏均未见明显异常, 1例脾大, 1例伴胆囊多发胆固醇性息肉及胆囊结石, 1例伴胆囊结石, 1例提示轻度脂肪肝。

2.5 饥饿试验及苯巴比妥试验 行饥饿试验^[1]后总胆红素上升至68.5-261 $\mu\text{mol/L}$, 以间接胆红素升高为主, 直接胆红素均正常。后予苯巴比妥诊断性治疗1 wk, 总胆红素降至11.1-70.7 $\mu\text{mol/L}$ 。

2.6 肝组织病理 合并慢性乙型病毒性肝炎患者提示轻度炎症(G₁), 合并甲状腺功能亢进症患者提示见少许肝细胞点状坏死, 无明显中毒性肝炎表现。另有1例见少许肝细胞点状坏死, 1例见少量淋巴细胞浸润, 1例示轻度脂肪肝, 其余患者均未见炎症及纤维化改变。

3 讨论

Gilbert综合征于1901年由Gilbert和Lereboulle

首先报道, 称为单纯性家族性胆血症。该病有2种亚型, 一种为常染色体显性遗传, 另一种为常染色体隐性遗传^[2]。病因与尿苷二磷酸葡萄糖醛酸转移酶(UDP glucuronosyl transferase, UGT)1A1基因多态性有关, 患者UGT活力下降, 间接胆红素转化为直接胆红素障碍^[3-6]。Gilbert综合征的发病率为3%-17%^[7,8], 其中男性多于女性, 且男性患者的平均胆红素水平显著高于女性, 大部分患者于青少年期发病。患者的血清胆红素水平大多波动于20-50 $\mu\text{mol/L}$, 很少超过85 $\mu\text{mol/L}$ ^[9,10]。

该病起病隐匿, 症状轻微, 肝组织病理改变轻微。本次报道9例患者均无明显临床症状, 因体检或其他疾病就医时发现胆红素升高而入院, 且胆红素多波动于50 $\mu\text{mol/L}$ 以下, 仅1例男性患者超过85 $\mu\text{mol/L}$ 。除1例合并慢性乙型病毒性肝炎患者肝组织病理检查提示轻度炎症(G₁), 其余2例见少许肝细胞点状坏死, 1例见少量淋巴细胞浸润, 1例示轻度脂肪肝, 余患者均未见炎症及纤维化改变。合并慢性乙型病毒性肝炎患者10年前因发现胆红素升高, 而化验乙肝病毒标志物阳性, 当时转氨酶正常, 现转氨酶轻度升高, 本次肝组织病理示轻度炎症, 考虑黄疸与慢性乙型病毒性肝炎无关。

Gilbert综合征不导致慢性肝炎及肝纤维化, 无需治疗, 不影响患者寿命^[11]。本次报道患者中有2例病史分别为7年、10年, 肝组织病理均未见严重改变也证明这一点。另外, 有报道因Gilbert综合征患者胆红素升高, 而胆红素具有的抗氧化作用可以降低患者心血管疾病的发生^[12-14]。因此, 加强对该病的认识, 给予正确诊断, 可以减少患者不必要的检查及治疗, 减轻患者的心理及经济负担。目前Gilbert综合征无特异性的诊断方法, 主要通过排除其他疾病, 结合饥饿试验及苯巴比妥诊断性治疗来诊断。

对于Gilbert综合征患者应指导其养成良好的生活习惯, 避免疲劳、酗酒及感染等因素而加重黄疸。另外, 有报道Gilbert综合征患者应用某些药物(如抗癌药物及蛋白酶抑制剂)时可能增加药物不良反应发生的风险^[15,16]。

4 参考文献

- 1 Detsyk IuI, Iushchik LV, Novyts'kyi IaD. [The clinical picture and diagnosis of the Gilbert-Meylengraht syndrome]. *Lik Sprava* 1997; (5): 139-142
- 2 梁扩寰, 李绍白. 肝脏病学. 第2版. 北京: 人民卫生出版社, 2006: 1192-119

■研发前沿

有研究指出Gilbert综合征患者应用某些药物(如抗癌药物及蛋白酶抑制剂)时可能增加药物不良反应发生的风险, 并可能为某些肿瘤发生的危险因素, 临床中需引起重视。

■应用要点

本文通过对9例Gilbert综合征患者的临床资料及肝组织病理结果进行整理分析, 总结Gilbert综合征的临床特点及肝组织改变情况, 从而提高临床医师对该疾病的认识, 并掌握该病的诊断方法。

■同行评价

本研究报道了经饥饿试验、苯巴比妥试验和肝组织病理学确诊的9例Gilbert综合征,对肝病医师在诊断和处理Gilbert综合征的思路和方法上较有帮助。

- 3 Matsui K, Maruo Y, Sato H, Takeuchi Y. Combined effect of regulatory polymorphisms on transcription of UGT1A1 as a cause of Gilbert syndrome. *BMC Gastroenterol* 2010; 10: 57
- 4 Fretzayas A, Moustaki M, Liapi O, Karpathios T. Gilbert syndrome. *Eur J Pediatr* 2012; 171: 11-15
- 5 Mlakar SJ, Ostanek B. Development of a new DH-PLC assay for genotyping UGT1A (TA)_n polymorphism associated with Gilbert's syndrome. *Biochem Med (Zagreb)* 2011; 21: 167-173
- 6 Farrar JS, Palais RA, Wittwer CT. Snapback primer genotyping of the Gilbert syndrome UGT1A1 (TA)_n promoter polymorphism by high-resolution melting. *Clin Chem* 2011; 57: 1303-1310
- 7 Owens D, Evans J. Population studies on Gilbert's syndrome. *J Med Genet* 1975; 12: 152-156
- 8 Fertrin KY, Gonçalves MS, Saad ST, Costa FF. Frequencies of UDP-glucuronosyltransferase 1 (UGT1A1) gene promoter polymorphisms among distinct ethnic groups from Brazil. *Am J Med Genet* 2002; 108: 117-119
- 9 Tapan S, Karadurmus N, Dogru T, Ercin CN, Tasci I, Bilgi C, Kurt I, Erbil MK. Decreased small dense LDL levels in Gilbert's syndrome. *Clin Biochem* 2011; 44: 300-303
- 10 Hirschfield GM, Alexander GJ. Gilbert's syndrome: an overview for clinical biochemists. *Ann Clin Biochem* 2006; 43: 340-343
- 11 Strassburg CP. Pharmacogenetics of Gilbert's syndrome. *Pharmacogenomics* 2008; 9: 703-715
- 12 Vitek L, Kráslová I, Muchová L, Novotný L, Yamaguchi T. Urinary excretion of oxidative metabolites of bilirubin in subjects with Gilbert syndrome. *J Gastroenterol Hepatol* 2007; 22: 841-845
- 13 Yesilova Z, Serdar M, Ercin CN, Gunay A, Kilciler G, Hasimi A, Uygur A, Kurt I, Erbil MK, Dagalp K. Decreased oxidation susceptibility of plasma low density lipoproteins in patients with Gilbert's syndrome. *J Gastroenterol Hepatol* 2008; 23: 1556-1560
- 14 Bulmer AC, Blanchfield JT, Toth I, Fassett RG, Coombes JS. Improved resistance to serum oxidation in Gilbert's syndrome: a mechanism for cardiovascular protection. *Atherosclerosis* 2008; 199: 390-396
- 15 Strassburg CP. Hyperbilirubinemia syndromes (Gilbert-Meulengracht, Crigler-Najjar, Dubin-Johnson, and Rotor syndrome). *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2010; 24: 555-571
- 16 Xu CF, Reck BH, Xue Z, Huang L, Baker KL, Chen M, Chen EP, Ellens HE, Mooser VE, Cardon LR, Spraggs CF, Pandite L. Pazopanib-induced hyperbilirubinemia is associated with Gilbert's syndrome UGT1A1 polymorphism. *Br J Cancer* 2010; 102: 1371-1377

编辑 张姗姗 电编 闫晋利

ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) CN 14-1260/R 2012年版权归世界华人消化杂志

• 消息 •

《世界华人消化杂志》外文字符标准

本刊讯 本刊论文出现的外文字符应注意大小写、正斜体与上下角标。静脉注射iv, 肌肉注射im, 腹腔注射ip, 皮下注射sc, 脑室注射icv, 动脉注射ia, 口服po, 灌胃ig。s(秒)不能写成S, kg不能写成Kg, mL不能写成ML, lcpm(应写为1/min)÷E%(仪器效率)÷60=Bq, pH不能写PH或P^H, *H pylori*不能写成HP, T_{1/2}不能写成tl/2或T_{1/2}, V_{max}不能写Vmax, μ不写为英文u。需排斜体的外文字, 用斜体表示。如生物学中拉丁学名的属名与种名, 包括亚属、亚种、变种。如幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H.pylori*), *Ilex pubescens* Hook, et Arn.var.*glaber* Chang(命名者勿划横线); 常数*K*; 一些统计学符号(如样本数*n*, 均数mean, 标准差SD, *F*检验, *t*检验和概率*P*, 相关系数*r*); 化学名中标明取代位的元素、旋光性和构型符号(如*N*, *O*, *P*, *S*, *d*, *l*)如*ln*-(normal, 正), *N*-(nitrogen, 氮), *o*-(ortho, 邻), *O*-(oxygen, 氧, 习惯不译), *d*-(dextro, 右旋), *p*-(para, 对), 例如*n*-butyl acetate(醋酸正丁酯), *N*-methylacetanilide(*N*-甲基乙酰苯胺), *o*-cresol(邻甲酚), 3-*O*-methyl-adrenaline(3-*O*-甲基肾上腺素), *d*-amphetamine(右旋苯丙胺), *l*-dopa(左旋多巴), *p*-aminosalicylic acid(对氨基水杨酸)。拉丁字及缩写*in vitro*, *in vivo*, *in situ*; *Ibid*, *et al*, *po*, *vs*; 用外文字母代表的物理量, 如*m*(质量), *V*(体积), *F*(力), *p*(压力), *W*(功), *v*(速度), *Q*(热量), *E*(电场强度), *S*(面积), *t*(时间), *z*(酶活性, kat), *t*(摄氏温度, °C), *D*(吸收剂量, Gy), *A*(放射性活度, Bq), *ρ*(密度, 体积质量, g/L), *c*(浓度, mol/L), *φ*(体积分数, mL/L), *w*(质量分数, mg/g), *b*(质量摩尔浓度, mol/g), *l*(长度), *b*(宽度), *h*(高度), *d*(厚度), *R*(半径), *D*(直径), *T*_{max}, *C*_{max}, *V*_d, *T*_{1/2} *CI*等。基因符号通常用小写斜体, 如*ras*, *c-myc*; 基因产物用大写正体, 如P16蛋白。