

胆汁酸的代谢、生理作用及其临床意义

尹凯歌, 冯志杰

■背景资料

检测血清、胆汁和尿液中总胆汁酸水平或胆汁酸谱对肝胆和肠道疾病的筛查、诊断和鉴别诊断具有重要价值。然而, 在临床上对胆汁酸检测的应用认识不够, 常常忽视对胆汁酸的检测。

尹凯歌, 冯志杰, 河北医科大学第二医院消化内科 河北省石家庄市 050000

尹凯歌, 在读研究生, 主要从事梗阻性黄疸方面的研究。

作者贡献分布: 尹凯歌与冯志杰对此文贡献均等; 本综述写作由尹凯歌完成; 冯志杰负责审核与修改。

通讯作者: 冯志杰, 教授, 050000, 河北省石家庄市和平西路215号, 河北医科大学第二医院消化内科. zhijiefeng2005@163.com 电话: 0311-66002951

收稿日期: 2012-03-27 修回日期: 2012-12-12

接受日期: 2012-12-17 在线出版日期: 2012-12-18

Bile acids: Metabolism, physiology and clinical significance

Kai-Ge Yin, Zhi-Jie Feng

Kai-Ge Yin, Zhi-Jie Feng, Department of Gastroenterology, the Second Hospital of Hebei Medical University, Shijiazhuang 050000, Hebei Province, China

Correspondence to: Zhi-Jie Feng, Professor, Department of Gastroenterology, the Second Hospital of Hebei Medical University, 215 Heping West Road, Shijiazhuang 050000, Hebei Province, China. zhijiefeng2005@163.com

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

Accepted: 2012-12-17 Published online: 2012-12-18

Abstract

Enterohepatic circulation of bile acids can promote lipid digestion and absorption, prevent gallstone formation, and increase the secretion of bile. Measurement of serum bile acids can be used to predict the progression from acute hepatitis to chronic hepatitis and evaluate the degree of inflammation and fibrosis in patients with chronic hepatitis and the degree of portal hypertension and severe hepatitis. Serum bile acids are also an early and sensitive predictor of the relief of biliary obstruction in patients with obstructive jaundice. In addition, serum bile acids can be used for the diagnosis of inflammatory bowel disease, intrahepatic cholestasis during pregnancy, congenital biliary tract disease, and liver transplantation.

Key Words: Serum bile acids; Bile acid spectrum; Enterohepatic circulation; Hepatitis; Liver cirrhosis; Obstructive jaundice

Yin KG, Feng ZJ. Bile acids: Metabolism, physiology and clinical significance. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2012; 20(35): 3542-3548

摘要

胆汁酸通过肠肝循环代谢, 具有促进脂类消化吸收、防止胆道结石生成、增加胆汁分泌、排泄等多种生物学作用。血清胆汁酸测定可反映急性肝炎慢性化、慢性肝炎炎症和纤维化程度、肝硬化门脉高压以及重症肝炎的病情演变, 是梗阻性黄疸患者梗阻解除的早期敏感指标。另外, 血清胆汁酸测定对炎症性肠病、妊娠期肝内胆汁淤积、先天性胆道疾病、肝移植等疾病的诊断也有一定价值。

关键词: 血清胆汁酸; 胆汁酸谱; 肠肝循环; 肝炎; 肝硬化; 梗阻性黄疸

尹凯歌, 冯志杰. 胆汁酸的代谢、生理作用及其临床意义. 世界华人消化杂志 2012; 20(35): 3542-3548

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/20/3542.asp>

0 引言

胆汁酸是胆汁中主要的固体物质, 是一类24碳胆烷酸羟基衍生物的总称, 属于内源性有机阴离子。人类胆汁中胆汁酸有15种, 主要有胆酸、鹅脱氧胆酸、脱氧胆酸、少量石胆酸及微量熊脱氧胆酸^[1]。肝胆、肠道疾病影响胆汁酸的代谢和转运, 导致血清、胆汁和尿中总胆汁酸水平和胆汁酸谱(胆汁酸的各成分)发生变化。检测血清、胆汁和尿液中总胆汁酸水平或胆汁酸谱对肝胆和肠道疾病的筛查、诊断和鉴别诊断具有重要价值。然而, 在临床上对胆汁酸检测的应用认识不够, 常常忽视对胆汁酸的观察, 现将胆汁酸测定的临床意义作一综述。

1 胆汁酸的代谢和生理功能

1.1 胆汁酸的代谢 胆汁酸在肝细胞内由胆固醇转化而来, 人胆汁中胆汁酸以结合型为主, 胆汁酸分泌进入肝细胞间的毛细胆管, 从远端流入近端胆道, 过夜空腹后肝脏所分泌一半的胆汁酸进入胆囊, 余下的进入小肠。进入小肠的胆汁酸95%被主动或被动重吸收进入门静脉血中, 肝脏高效的从门静脉血中将胆汁酸摄取, 新合成和从门静脉血中摄取的胆汁酸再次分泌进入胆

■同行评议者

刘超, 教授, 主任医师, 中山大学孙逸仙纪念医院(附属第二医院)肝胆胰外科

道. 这时, 大多胆汁酸再次储存进入胆囊. 进餐后, 胆囊逐渐排空, 胆汁酸被排入肠腔, 同样经历上述肠道重吸收、肝脏摄取和分泌过程. 这种胆汁酸在肠道和肝脏之间的转运被称为胆汁酸的肠肝循环, 这些循环的胆汁酸形成胆汁酸池. 胆汁酸在胆囊切除者中同样有肠肝循环, 推测胆汁酸池储存在过夜空腹的小肠腔内^[2]. 未被重吸收的胆汁酸(主要为石胆酸)随粪便排出, 每天约0.4-0.6 g^[1].

健康人群中胆汁酸池的大小是相似的, 空腹时血清胆汁酸水平较稳定, 无明显波动, 由于肝脏对胆汁酸的高效摄取使得系统循环中胆汁酸的含量很少, 一般不超过10 $\mu\text{mol/L}$. 进餐后, 胆囊收缩, 胆囊胆汁排入肠腔, 胆汁酸肠肝循环增加, 重吸收进入门静脉血中胆汁酸增加, 超过肝脏摄取能力, 胆汁酸进入系统循环增加, 从而使血清中胆汁酸浓度增加. 其中结合型鹅脱氧胆酸在60 min达峰, 浓度为2.07 $\mu\text{mol/L} \pm 0.30 \mu\text{mol/L}$, 结合型胆酸在90 min达峰, 浓度为1.50 $\mu\text{mol/L} \pm 0.24 \mu\text{mol/L}$ ^[3]. 空腹时血清初级结合胆汁酸水平随月经周期波动而波动. 胆酸和鹅脱氧胆酸在周期初期明显增加. 因此在临床应用中, 应该注意月经周期对血清胆汁酸尤其是初级胆汁酸的影响^[4].

1.2 胆汁酸生理功能 胆汁酸有亲水和疏水两个侧面, 具有较强的界面活性, 能降低油水之间的界面张力, 促进脂类乳化, 同时能够扩大脂肪和脂肪酶之间的接触面积, 加速脂类的消化吸收. 胆汁酸还具有防止胆道结石生成的作用, 如果胆汁酸及卵磷脂与胆固醇的比值降低, 可使胆固醇过饱和而以结晶形式析出形成结石^[5]. 胆汁酸是胆汁中主要的渗透活性物质, 具有利胆作用, 能够增强胆汁分泌、排泄, 在胆道和小肠中胆汁酸发挥抗微生物作用, 防止胆道和肠道细菌过增长及肠道菌群移位. 胆汁酸能够增强大肠的正向推动能力促进排便. 另外, 胆汁酸还是一种信号调节分子, 在转录和转录后水平调节许多代谢过程^[6].

2 不同种类胆汁酸测定的意义

2.1 血清胆汁酸 血清胆汁酸是肝胆疾病的一个敏感指标, 肝胆病患者中其他肝功能指标正常时, 可出现血清胆汁酸升高^[7]. 理论上, 空腹时胆汁酸储存在胆囊中, 胆汁酸肠肝循环停止, 重吸收进入门静脉血中胆汁酸总量较少, 肝损伤较轻时, 剩余的正常肝功能能代偿的将门静脉中

较少的胆汁酸摄取. 因此, 空腹时血清胆汁酸浓度不增加, 进食后胆囊收缩, 肠肝循环的存在, 重吸收进入门静脉血的胆汁酸总量明显增多, 损伤的肝脏摄取胆汁酸的功能不能被代偿, 血清胆汁酸增高^[8]. 因此理论上肝病患者中测定餐后血清胆汁酸较空腹血清胆汁酸敏感. 有研究表明, 空腹联合餐后血清胆汁酸的测定比其他常规肝功能检测敏感, 当分别评估空腹和餐后血清胆汁酸的敏感性时发现, 与常规肝功能指标相比, 空腹血清胆汁酸的异常率较低, 而餐后血清胆汁酸的异常率较高. 肝病恢复时, 当其他肝功能指标明显降至正常时, 餐后血清胆汁酸水平仍然较高^[9], 餐后血清胆汁酸是肝胆疾病敏感的筛查指标, 在怀疑患有肝病但尚未证实和肝病恢复期治疗随访中特别有价值^[8]. 但是, 尽管应用标准餐, 餐后血清胆汁酸水平仍受许多因素影响. 例如, 胆囊排空时间, 食物通过肠道的快慢, 肝病导致的厌食和呕吐等消化道症状^[10], 维生素C等对血清胆汁酸变化都有影响^[11]. 由于个体间餐后胆汁酸水平相差较大, 餐后不同时间胆汁酸变化差异较大, 参考值范围和餐后测量时间不好确定. 因此, 临床上多用空腹血清胆汁酸评估肝胆疾病.

2.2 胆汁酸谱 空腹血清胆汁酸对肝胆疾病诊断较敏感, 但是由于不同肝胆疾病血清胆汁酸都升高. 无论急慢性亲脂性化合物中毒, 还是急慢性病毒性肝炎、肝硬化和非病毒性肝炎、肝硬化, 还是肝外胆道梗阻, 血清胆汁酸都升高. 升高的血清胆汁酸在不同肝胆疾病中诊断特异性较差, 其对肝胆疾病的鉴别诊断价值较小. 不同肝胆疾病中血清胆汁酸谱变化不同, 血清胆汁酸谱的检测, 将会提高胆汁酸在肝胆疾病中的鉴别诊断价值^[12].

血清三羟基胆汁酸和二羟基胆汁酸比值等价于血清胆酸和鹅脱氧胆酸比值, 用于描述血清初级胆汁酸的比例. 随着肝细胞损伤加重, 肝细胞内12 α 羟化酶受损加重, 鹅脱氧胆酸增加. 胆道梗阻时, 保护性胆酸增加反应了机体代偿保护机制. 因此, 肝硬化等肝细胞损伤患者血清三羟基胆汁酸和二羟基胆汁酸比值明显 <1 , 然而梗阻性黄疸等胆汁淤积患者此值 >1 ^[13,14]. 上述研究中由于血清三羟基胆汁酸/二羟基胆汁酸比值的正常范围波动较大, 各疾病之间有很大重叠, 此值的鉴别诊断价值受到置疑^[15]. 改良的气液色谱分析法使此值的正常范围为0.5-1.0, 较前明显变窄, 使他可以将无黄疸的慢性肝病(范

■ 研发前沿

胆汁酸是临床较常用的生化指标, 而实际临床工作中常常忽视对其的判读.

■相关报道

Toshihide等研究显示,与其他肝功能指标相比,血清胆汁酸水平更准确的反映了组织学改善情况。慢性丙型肝炎患者在对药物应答方面,常规肝功能检测提供信息有限,他们和肝组织学分级无相关性。

围为0.1-0.5)、梗阻性黄疸(0.96-3.6)和正常个体鉴别开来,然而此方法未发现血清三羟基胆汁酸/二羟基胆汁酸比值在肝内胆汁淤积和肝外梗阻中的鉴别价值^[16]。血清三羟基胆汁酸/二羟基胆汁酸比值在婴儿中可鉴别胆道闭锁(高比值)和肝内胆汁淤积综合征(低比值)^[17]。急性黄疸性肝炎、慢性活动性肝炎、肝硬化、肝癌4种普通肝病患者血清三羟基胆汁酸和二羟基胆汁酸的比值互不相同,分别为0.51、1.28、0.08、0.55,可用于各型肝炎的鉴别诊断^[18]。

血清三羟基胆汁酸/二羟基胆汁酸比值亦应用于疾病的分期,肝硬化患者血清三羟基胆汁酸/二羟基胆汁酸比值低提示预后不良^[19]。发性胆汁性肝硬化患者随着疾病进展血清三羟基胆汁酸/二羟基胆汁酸比值降低,<1提示终末期^[20]。酒精性肝病的研究中发现,血清三羟基胆汁酸/二羟基胆汁酸比值在活动性肝硬化患者中较低,在非活动性肝硬化患者中较高^[21]。相似研究,血清三羟基胆汁酸/二羟基胆汁酸比值在慢性肝病中随疾病活动逐渐由高到低,肝衰竭时此值明显降低^[16]。

肝衰竭患者胆汁酸明显增高,以二羟基胆汁酸升高为主,三羟基胆汁酸/二羟基胆汁酸比值明显降低,治疗后血清胆汁酸明显降低,同时,三羟基/二羟基比值明显升高^[22]。

2.3 尿胆汁酸 如上述,理论上餐后血清胆汁酸较空腹血清胆汁酸在肝胆疾病诊断中敏感,但是干扰因素多限制其临床应用。肝胆疾病时血清胆汁酸升高,胆汁酸经尿液的排泄增加。尿液胆汁酸测定不受上述干扰因素影响,检测24 h尿胆汁酸水平亦不受胆汁酸水平昼夜波动影响和检测时间的干扰,并且患者可免受静脉采血的痛苦,是筛查肝胆疾病的较好指标。动物实验表明,尿胆汁酸测定在预测胆汁淤积方面和碱性磷酸酶(alkaline phosphatase, ALP)具有相似功能,慢性肝损伤中,当血清标志正常时,尿胆汁酸升高,他是胆汁淤积和慢性肝损伤较敏感的指标^[23]。临床工作中尿胆汁酸的应用价值尚需进一步研究。

3 胆汁酸测定对不同疾病的诊断价值

3.1 急性肝炎 急性肝炎,肝细胞摄取和分泌胆汁酸功能受损血清胆汁酸明显增加,他是反映急性肝细胞损伤的敏感指标。急性黄疸性肝炎患者在起病1 wk内血清胆汁酸明显增高,大于正常的2-10倍,甚至在血清谷丙转氨酶(alanine transaminase, ALT)尚未达到高峰时,血清胆汁酸已

明显升高^[24]。在恢复期血清胆汁酸浓度下降,下降越快,提示肝功能恢复快,预后好,下降越慢,提示肝细胞损伤持续存在,预后就越差,转变为慢性肝炎可能性就越大,对于其他肝功能指标降至正常,血清胆汁酸持续升高患者,需密切监测、随访,必要时行肝活检。血清胆汁酸是急性肝炎患者肝细胞损伤敏感指标,可作为急性肝炎转为慢性的预测指标,对监测急性肝炎病程进展有重要意义^[25]。

3.2 慢性肝炎 慢性肝炎中,血清胆汁酸、ALT、谷草转氨酶(aspartate transaminase, AST)、ALP、总胆红素(total bilirubin, TBIL)的异常率在轻度患者中分别为41.7%、55.6%、50.0%、38.9%、44.4%,中、重度患者中分别为89.8%、64.1%、69.8%、54.2%、64.4%。轻度患者血清胆汁酸升高不明显,敏感性不如ALT、胆红素等其他常规肝功能指标,中、重度患者血清胆汁酸明显升高,敏感性高于其他常规肝功能指标^[26]。慢性活动性肝炎血清胆汁酸的值得明显高于慢性迁延性肝炎,慢性肝炎恢复期血清胆汁酸的值下降,约为 $17.5 \mu\text{mol/L} \pm 3.52 \mu\text{mol/L}$,若持续升高要警惕肝炎肝硬化的发生^[26]。血清胆汁酸测定对发现早期慢性活动性肝炎具有一定价值^[27]。

对慢性肝炎患者血清胆汁酸和肝脏组织学相关性研究中发现,血清胆汁酸水平与慢性肝炎患者肝组织纤维化程度有一致性,对血清胆汁酸进行连续监测可了解肝组织纤维化进程^[28]。对慢性肝炎肝脏病变程度的评估,血清胆汁酸要比常规肝功指标敏感,慢性肝炎患者血清胆汁酸水平随肝脏炎症分级与纤维化分期的增加呈上升趋势,并与病理学改变呈正相关^[29,30]。有研究亦发现,血清胆汁酸水平和肝小叶内的淋巴细胞数量具有相关性,提示血清胆汁酸水平能够直接或间接反映肝组织细胞免疫状态,但是血清胆汁酸水平是否能成为反映慢性病毒性肝炎患者免疫状态的指标值得进一步研究^[31]。

Shima等^[32]研究显示,与其他肝功能指标相比,血清胆汁酸水平更准确反映了组织学改善情况。慢性丙型肝炎患者在对药物应答方面,常规肝功能检测提供信息有限,他们和肝组织学分级无相关性。血清胆汁酸水平在对照组和持续应答组较低,而在非应答组和复发组较高,他和肝组织学分级呈正相关($r = 0.720, P = 0.029$)。对干扰素治疗的慢性丙型肝炎患者,不应答或复发者的血清胆汁酸预测值是 $>15 \mu\text{mol/L}$ ^[33]。血清胆汁酸是中、重度慢性肝炎患者肝细胞损伤的敏感指

标, 能够反映慢性肝炎炎症和纤维化程度, 预测肝硬化的发生。

3.3 肝硬化 肝硬化时, 一方面肝损伤使得肝细胞对胆汁酸的摄取和分泌受损; 另一方面门静脉高压门体分流的存在使得肠道重吸收的胆汁酸部分直接进入体循环, 导致血清胆汁酸浓度增加。血清胆汁酸的浓度和ALT活力可能并无相关性, 在肝硬化早期, ALT和其他常规肝功能指标未发生明显变化时, 血清胆汁酸已经明显升高; 在ALT和其他常规肝功能指标恢复正常时, 血清胆汁酸仍然保持在较高水平; 在肝硬化后期, 血清胆汁酸浓度升高更为明显, 表明血清胆汁酸较ALT和其他常规肝功能指标能更敏感的反映肝硬化患者的病情^[34]。乙型肝炎肝硬化患者血清胆汁酸水平随着肝脏纤维化程度的加重, 血清胆汁酸水平升高, 二者之间具有相关性^[35]。由此推测, 血清胆汁酸水平一定程度上能够反映肝硬化患者病变的严重程度, 预测肝硬化患者的预后。有研究表明, 肝硬化患者随着Child-Pugh分级的加重, 血清胆汁酸水平升高, 血清胆汁酸一定程度上能够反映肝硬化的严重程度^[36]。胆汁酸可能成为肝硬化患者的生存预后参数。一些研究表明, 胆汁酸单独或结合其他相关参数可预示肝硬化患者1或3年的生存率^[37]。表明胆汁酸可能为反映肝硬化严重程度和肝病者生存预后的指标。

3.4 门脉高压症 门脉高压症患者, 由于门体分流存在, 门静脉血中的胆汁酸部分未经过肝脏直接进入体循环, 致使血清胆汁酸水平升高。在门体分流术中, 不经过肝脏直接进入体循环的胆汁酸增加使得血清胆汁酸水平较术前升高, 间接反映吻合口分流是否完全。在断流术中, 未经肝脏而直接进入体循环的胆汁酸较前减少, 血清胆汁酸水平较术前降低, 间接反映贲门周围血管离断是否完全。因此, 在门脉高压症行门体分流术或断流术中, 检测血清胆汁酸具有一定的临床意义, 他能够间接的评价手术效果^[38]。

3.5 重型肝炎 重型肝炎患者肝细胞对胆汁酸的摄取、转运、分泌严重受损, 血清胆汁酸浓度明显升高, 他和TBIL、凝血酶原(prothrombin activity, PTA)、白蛋白(albumin, ALB)等指标具有较好的一致性, 血清胆汁酸水平与病情有一定关系, 与肝损伤程度成正比^[39]。理论上重型肝炎患者, 血清胆汁酸与TBIL变化平行, 但是, 事实上两者的变化并不一定平行, 肝损伤到一定程度, 血清胆汁酸并不随TBIL的升高而升高, 其增高幅度减缓, 对重型肝炎严重程度的判断不及

TBIL敏感^[40], 其不平行原因可能为重型肝炎中, 肝细胞受损严重, 胆汁酸成分发生改变, 经尿液排泄胆汁酸增加, 由于胆汁酸经尿液的排泄, 使的血清胆汁酸并不随严重肝细胞的损伤加重而明显加重, 从而导致血清胆汁酸和TBIL的变化并不平行。因此, 重型肝炎患者检测尿液胆汁酸水平可能会更好的反应病情的严重程度。

3.6 毒物药物造成的肝损伤 对于有肝毒性物质接触史的患者, 及时发现早期的肝损伤并积极治疗十分重要。肝脏是人体的解毒器官, 许多职业接触物质损伤肝脏。血清胆汁酸是判断毒物引起早期肝功能损伤的敏感指标。血清胆汁酸在苯乙烯、卤代溶剂等肝毒性物质介导的肝损伤中较敏感, 但是特异性不高, 不同种类的肝毒性物质均可导致胆汁酸浓度的升高^[41,42]。血清胆汁酸对完全肠外营养引起胆汁淤积的检测较其他肝功能指标更加敏感^[43]。因此, 对接触有毒物质的工种和应用某些损肝药物者, 定期进行血清胆汁酸检测, 能够发现早期肝损伤, 及时指导治疗。

3.7 胆囊疾病 空腹时胆汁酸储存于胆囊中, 进食后胆囊收缩, 胆囊中胆汁酸经十二指肠乳头进入肠道, 进行肠肝循环。理论上, 胆囊切除、慢性胆囊炎、胆石症等疾病造成的胆囊功能障碍将会影响胆汁酸的肠肝循环, 进而影响到血清胆汁酸的浓度, 然而, 目前研究表明, 血清胆汁酸在评估胆囊功能方面无作用^[44]。胆汁酸在胆囊切除者同样有肠肝循环, 推测胆汁酸池储存在过夜空腹的小肠腔内^[2]。

3.8 梗阻性黄疸 胆道阻塞时, 胆汁逆流入血, 使得血清胆汁酸明显增高, 血清胆汁酸是反映阻塞性黄疸的重要参考指标之一^[45]。其与TBIL、直接胆红素、ALP、谷氨酰转移酶的变化相一致。恶性梗阻患者血清胆汁酸水平较良性梗阻者高, 但是血清胆汁酸水平在两者之间存在很大重叠^[46], 使其对良恶性梗阻性黄疸的鉴别价值有限。梗阻性黄疸患者梗阻解除后, 血清胆汁酸下降最快, 降至正常水平最早, 其在术后第3、4天就降至正常。血清胆汁酸是反映梗阻性黄疸患者早期梗阻解除后敏感指标^[47]。

3.9 炎症性肠病 餐后血清胆汁酸浓度可能是反映克罗恩患者回肠炎症的指标, 胆汁酸的肠道吸收主要是在回肠末端主动转运, 克罗恩患者回肠损伤, 餐后肠肝循环中胆汁酸进入外周血减少, 从而使餐后血清胆汁酸浓度降低^[48]。

3.10 其他肠道疾病 随着小肠移植患者的增加,

■同行评价

本文层次清楚, 表达准确, 参考文献收集较完整, 对于分析血清胆汁酸的异常改变有一定临床指导意义。

肠道排斥反应发生增多,早期发现肠道排斥反应并及时干预对患者的预后十分重要。肠道排斥反应早期血清总胆汁酸和次级胆汁酸明显增加,他们在肠道移植物排斥反应中可能具有诊断价值^[49]。肠道细菌过增长者,由于过增长细菌的去结合作用,血清非结合胆汁酸增加10-20倍,非结合胆汁酸可用于肠道细菌过增长的检测^[50]。

3.11 妊娠期肝内胆汁淤积 血清胆汁酸是具有瘙痒症状妊娠者的一项重要检测指标。妊娠末期瘙痒和升高的血清胆汁酸预示着妊娠期肝内胆汁淤积的诊断^[51]。妊娠期肝内胆汁淤积对母体和胎儿会产生影响,特别是胎儿甚至是致死性的,患妊娠期肝内胆汁淤积母亲的新生儿往往具有较低的出生体重和胎龄。血清胆汁酸能够预测胎儿并发症的发生率,胆汁酸水平 $>40\text{ }\mu\text{mol/L}$ 时胎儿并发症的发生率将明显增加^[52]。口服熊去氧胆酸可改善妊娠期肝内胆汁淤积患者的肝功能指标,但是能否降低胎儿的死亡率尚不清楚。血清石胆酸检测在评价熊去氧胆酸治疗效果方面较血清总胆汁酸敏感^[53]。

3.12 先天性胆道疾病 新生儿胆道闭锁应该尽早进行手术,最好在出生60 d内,否则容易发展成为不可逆转的肝脏损伤而需要肝移植。胆道闭锁尽早诊断非常重要,对于血清胆汁酸高于 $111\text{ }\mu\text{mol/L}$,胆道直径 $<2.1\text{ mm}$,直接胆红素 $>2.5\text{ mg/dL}$ 的新生儿更可能患有胆道闭锁而非胆道先天性扩张,这时应尽早外科探查并校正畸形^[54]。出生后第3周,血清直接胆红素可用于筛查肝胆疾病,但是静脉采血对新生儿十分不方便,进行尿胆汁酸测定是一个敏感快速的筛查方法,可避免静脉采血的不便。然而尿胆汁酸对各肝胆疾病的鉴别诊断不特异,胆道闭锁和其他肝胆疾病中尿胆汁酸水平都升高。因此,尿胆汁酸升高患儿应进一步检查明确病因^[55]。

3.13 肝移植 肝移植后急性排斥反应早期血清胆汁酸浓度升高,抗排斥治疗成功后第1天升高的血清胆汁酸水平明显下降,而胆红素和转氨酶以排斥反应无明显相关性。表明血清胆汁酸检测能够早期发现急性排斥反应,并能及时的反映抗排斥治疗成功与否^[56]。血清胆汁酸在鉴别肝移植物抗宿主反应和静脉闭塞引起的胆汁淤积方面较胆红素更加敏感^[57]。胆汁中胆汁酸是肝移植后原发性肝功能不全的敏感指标,在肝移植排斥反应早期明显升高,早于肝活检异常3 d^[58]。术后第7天移植物受者和供者胆汁中牛磺结合胆汁酸的比值可作为移植后排斥反应的预

测指标,此比值 ≥ 0.5 提示排斥反应发生率较低,预后较好^[59]。胆汁中胆汁酸浓度是一种简单、可靠的反应广泛肝脏切除术后剩余肝功能状态敏感指标^[60]。

4 结论

胆汁酸通过肠肝循环代谢,具有促进脂类消化吸收、防止胆道结石生成、增加胆汁分泌、排泄等多种生物学作用。血清胆汁酸测定可反映急性肝炎慢性化、慢性肝炎炎症和纤维化程度、肝硬化门脉高压以及重症肝炎的病情演变,是梗阻性黄疸患者梗阻解除的早期敏感指标。另外,血清胆汁酸测定对炎症性肠病、妊娠期肝内胆汁淤积、先天性胆道疾病、肝移植等疾病的诊断也有一定价值。

5 参考文献

- 1 陈诗书,孔良曼,章有章. 医学生物化学. 第1版. 上海: 复旦大学出版社, 2002: 375-380
- 2 Hofmann AF, Hagey LR. Bile acids: chemistry, pathochemistry, biology, pathobiology, and therapeutics. *Cell Mol Life Sci* 2008; 65: 2461-2483
- 3 Ponz De Leon M, Murphy GM, Dowling RH. Physiological factors influencing serum bile acid levels. *Gut* 1978; 19: 32-39
- 4 Pennington CR, Ross PE, Murison J, Bouchier IA. Fluctuations of serum bile acid concentrations during the menstrual cycle. *J Clin Pathol* 1981; 34: 185-186
- 5 陆伦根, 曾民德. 胆汁淤积性肝病. 第1版. 北京: 人民卫生出版社, 2007: 121-122
- 6 Maillette de Buy Wenniger L, Beuers U. Bile salts and cholestasis. *Dig Liver Dis* 2010; 42: 409-418
- 7 Bouchier IA, Pennington CR. Serum bile acids in hepatobiliary disease. *Gut* 1978; 19: 492-496
- 8 Barnes S, Gallo GA, Trash DB, Morris JS. Diagnostic value of serum bile acid estimations in liver disease. *J Clin Pathol* 1975; 28: 506-509
- 9 Fausa O, Gjone E. Serum bile acid concentrations in patients with liver disease. *Scand J Gastroenterol* 1976; 11: 537-543
- 10 Bridger N, Glanemann B, Neiger R. Comparison of postprandial and ceruletide serum bile acid stimulation in dogs. *J Vet Intern Med* 2008; 22: 873-878
- 11 Kallner A. Serum bile acids in man during vitamin C supplementation and restriction. *Acta Med Scand* 1977; 202: 283-287
- 12 Reichel C, Sauerbruch T. Serum bile acids: physiology and clinical relevance. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1995; 7: 951-953
- 13 Carey JB. The serum trihydroxy-dihydroxy bile acid ratio in liver and biliary tract disease. *J Clin Invest* 1958; 37: 1494-1503
- 14 Rudman D, Kendall FE. Bile acid content of human serum. I. Serum bile acids in patients with hepatic disease. *J Clin Invest* 1957; 36: 530-537
- 15 Neale G, Lewis B, Weaver V, Panveliwalla D. Serum bile acids in liver disease. *Gut* 1971; 12: 145-152
- 16 Pennington CR, Ross PE, Bouchier IA. Serum bile acids in the diagnosis of hepatobiliary disease. *Gut* 1977; 18: 903-908

- 17 Javitt NB, Morrissey KP, Siegel E, Goldberg H, Gartner LM, Hollander M, Kok E. Cholestatic syndromes in infancy: diagnostic value of serum bile acid pattern and cholestyramine administration. *Pediatr Res* 1973; 7: 119-125
- 18 东云华, 李金祥, 向双林. 血清胆汁酸谱在肝病鉴别诊断中的应用研究. *华西医学报* 1997; 28: 69-72
- 19 Osborn EC, Wootton ID, da Silva L, Sherlock S. Serum-bile-acid levels in liver disease. *Lancet* 1959; 2: 1049-1053
- 20 Bloomer JR, Allen RM, Klatskin G. Serum bile acids in primary biliary cirrhosis. *Arch Intern Med* 1976; 136: 57-61
- 21 Milstein HJ, Bloomer JR, Klatskin G. Serum bile acids in alcoholic liver disease. Comparison with histological features of the disease. *Am J Dig Dis* 1976; 21: 281-285
- 22 Pazzi P, Morsiani E, Vilei MT, Granato A, Rozga J, Demetriou AA, Muraca M. Serum bile acids in patients with liver failure supported with a bioartificial liver. *Aliment Pharmacol Ther* 2002; 16: 1547-1554
- 23 Kawai H, Kudo N, Kawashima Y, Mitsumoto A. Efficacy of urine bile acid as a non-invasive indicator of liver damage in rats. *J Toxicol Sci* 2009; 34: 27-38
- 24 谢志萍, 惠康柏. 血清总胆汁酸与肝脏疾病的临床分析. *上海医药* 1996; 19: 20-22
- 25 陈秀琴, 刘树业, 高秀登. 肝病者血清总胆汁酸测定的临床意义. *天津医药* 2002; 30: 413-414
- 26 薛容, 姜长林, 詹裕娥. 测定病毒性肝炎患者血清总胆汁酸对判断疾病预后的意义. *江苏医药* 1999; 25: 553-554
- 27 Korman MG, Hofmann AF, Summerskill WH. Assessment of activity in chronic active liver disease. Serum bile acids compared with conventional tests and histology. *N Engl J Med* 1974; 290: 1399-1402
- 28 陈靖, 朱月永. 血清胆碱酯酶和总胆汁酸与慢性乙型肝炎患者肝脏病理损害的关系探讨. *实用肝病杂志* 2008; 11: 87-89
- 29 梁柱石, 陈祝英, 谢崇嘉. 慢性肝炎血清总胆汁酸水平与肝组织炎症程度的关系. *中华传染病杂志* 2003; 41: 139-140
- 30 宋光平, 林艳. 血清CHE、TBA与慢性乙型肝炎肝组织病理损害关系的研究. *临床肝胆病杂志* 2006; 22: 448-449
- 31 莫穆隆, 梁柱石, 甘楚林. 慢性病毒性肝炎血清胆汁酸与肝组织细胞成分变化的相关性研究. *内科* 2010; 5: 577-579
- 32 Shima T, Tada H, Morimoto M, Nakagawa Y, Obata H, Sasaki T, Park H, Nakajo S, Nakashima T, Okanoue T, Kashima K. Serum total bile acid level as a sensitive indicator of hepatic histological improvement in chronic hepatitis C patients responding to interferon treatment. *J Gastroenterol Hepatol* 2000; 15: 294-299
- 33 Jorquera F, Monte MJ, Guerra J, Sanchez-Campos S, Merayo JA, Olcóz JL, González-Gallego J, Marin JJ. Usefulness of combined measurement of serum bile acids and ferritin as additional prognostic markers to predict failure to reach sustained response to antiviral treatment in chronic hepatitis C. *J Gastroenterol Hepatol* 2005; 20: 547-554
- 34 项岳香. 三种肝病血清TBA、ALT测定结果的比较. *临床检验杂志* 2000; 18: 251-252
- 35 杨才生, 方坚, 李东良. 罕见影像表现特发性门静脉高压症1例. *解放军医学杂志* 2010; 35: 473
- 36 张丽娟, 王晓鸿, 徐金华. 肝硬化患者肝功能分级及预后判断的实验研究. *中国热带医学* 2010; 10: 1192-1193
- 37 Siciliano M, Barbesino G, Marra L, Milani A, Rossi L. Long-term prognostic value of serum bile acids in liver cirrhosis: a prospective study. *Z Gastroenterol* 1989; 27: 653-656
- 38 陆玉华, 王志伟, 朱铭岩, 王勇. 门静脉高压症行分流、断流术治疗前后血清胆汁酸变化及意义. *南通医学院学报* 2004; 24: 88-89
- 39 张琳, 刘勇鹏. 重型肝炎病人动态检测TBA的临床意义. *中国医疗前沿* 2010; 5: 70-71
- 40 辜淑英, 冯绪淑, 高娟. 血清胆汁酸测定的价值及其局限性. *国际检验医学杂志* 2010; 31: 1179-1180
- 41 Franco G. New perspectives in biomonitoring liver function by means of serum bile acids: experimental and hypothetical biochemical basis. *Br J Ind Med* 1991; 48: 557-561
- 42 Edling C, Tagesson C. Raised serum bile acid concentrations after occupational exposure to styrene: a possible sign of hepatotoxicity? *Br J Ind Med* 1984; 41: 257-259
- 43 Demircan M, Ergun O, Avanoğlu S, Yilmaz F, Ozok G. Determination of serum bile acids routinely may prevent delay in diagnosis of total parenteral nutrition-induced cholestasis. *J Pediatr Surg* 1999; 34: 565-567
- 44 Pennington CR, Ross PE, Bouchier IA. Influence of the gallbladder on serum bile acids. *J Clin Pathol* 1982; 35: 754-756
- 45 徐万青, 薛萍, 古宁. 梗阻性黄疸病人血清胆汁酸的测定. *西南国防医药* 2005; 15: 639-640
- 46 黄汇慧, 陈延演. 血清胆汁酸测定在梗阻性黄疸鉴别诊断中的临床应用. *华北国防医药* 2006; 18: 105-107
- 47 陈玉堂, 邵国良, 邝平定, 郑家平, 夏启荣, 姚征, 吕蕾, 郑亚兵. 122例恶性梗阻性黄疸患者介入引流术后总胆汁酸检测的意义. *肿瘤学杂志* 2008; 14: 462-463
- 48 Suchy FS, Balistreri WF. Ileal dysfunction in Crohn's disease assessed by the postprandial serum bile acid response. *Gut* 1981; 22: 948-952
- 49 Yandza T, Gerhardt MF, Saint-Paul MC, Braud V, Gugenheim J, Hébuterne X. Significance of serum bile acids in small bowel allograft rejection in pigs. *Transplantation* 2009; 87: 24-28
- 50 Melgarejo T, Williams DA, O'Connell NC, Setchell KD. Serum unconjugated bile acids as a test for intestinal bacterial overgrowth in dogs. *Dig Dis Sci* 2000; 45: 407-414
- 51 Barth A, Rost M, Kindt A, Peiker G. Serum bile acid profile in women during pregnancy and childbed. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2005; 113: 372-375
- 52 Glantz A, Marschall HU, Mattsson LA. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: Relationships between bile acid levels and fetal complication rates. *Hepatology* 2004; 40: 467-474
- 53 Lucangioli SE, Castaño G, Contin MD, Tripodi VP. Lithocholic acid as a biomarker of intrahepatic cholestasis of pregnancy during ursodeoxycholic acid treatment. *Ann Clin Biochem* 2009; 46: 44-49
- 54 Tanaka N, Ueno T, Takama Y, Fukuzawa M. Diagnosis and management of biliary cystic malformations in neonates. *J Pediatr Surg* 2010; 45: 2119-2123
- 55 Muraji T, Harada T, Miki K, Moriuchi T, Obatake M, Tsugawa C. Urinary sulfated bile acid concentrations in infants with biliary atresia and breastfeeding jaundice. *Pediatr Int* 2003; 45: 281-283
- 56 Janssen H, Lange R, Erhard J, Testa G, Malagó M, Janssen P, Eigler FW, Broelsch CE. Serum bile acids in liver transplantation--early indicator for acute

- rejection and monitor for antirejection therapy. *Transpl Int* 2001; 14: 429-437
- 57 Zakrzewski JL, Ballauff A, Wieland R, Basu O, Kremens B. Differential diagnosis of cholestasis following allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in children: the contribution of serum bile acid levels in relation to other liver function tests. *Pediatr Hematol Oncol* 2004; 21: 697-705
- 58 Vilca Melendez H, Rela M, Setchell KD, Murphy GM, Heaton ND. Bile acids analysis: a tool to assess graft function in human liver transplantation. *Transpl Int* 2004; 17: 286-292
- 59 Hedaya MS, El Moghazy WM, Yasutomo Y, Kiyoshi T, Kaido T, Egawa H, Uemoto S, Takada Y. Is biliary bile acid a good predictor for acute cellular rejection in living donor liver transplantation? *Hepatobiliary Pancreat Dis Int* 2009; 8: 474-478
- 60 Kurumiya Y, Nagino M, Nozawa K, Kamiya J, Uesaka K, Sano T, Yoshida S, Nimura Y. Biliary bile acid concentration is a simple and reliable indicator for liver function after hepatobiliary resection for biliary cancer. *Surgery* 2003; 133: 512-520

编辑 李军亮 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》栏目设置

本刊讯 本刊栏目设置包括述评, 基础研究, 临床研究, 焦点论坛, 文献综述, 研究快报, 临床经验, 病例报告, 会议纪要. 文稿应具科学性、先进性、可读性及实用性, 重点突出, 文字简练, 数据可靠, 写作规范, 表达准确.