

升高或假性降低<sup>[3-4]</sup>。由于该标本存在异常血红蛋白带未见 HbA 峰, 该离子交换高效液相色谱法无法检测出 HbA1c 的值。为验证是否因为不同仪器和试剂等因素导致的检测结果假性降低, 后续用美国伯乐公司的仪器进行验证, 仍然未检测 HbA1c 的值, 结果也显示为 0.0%。

目前国际公认的参考方法为 IFCC 推荐的高效液相色谱串联电喷雾电离一级质谱(HPLC-ESI/MS)或高效液相色谱串联毛细管电泳<sup>[5]</sup>。原理是用 HPLC-ESI/MS 原理是对蛋白内切酶 GLU-C 作用下得到的糖基化和非糖基化  $\beta$  链 N 末端六肽(HbA1c 六肽、HbA0 六肽)进行定量分析, 在标准曲线中根据 HbA1c 六肽、HbA0 六肽的峰面积比计算得出 HbA1c 的量。后采用 HPLC-ESI/MS 参考方法检测该标本 HbA1c 的结果为 4.3%, 其反应出该体检者的真实糖化血红蛋白水平。

HbA1c 在糖尿病的诊断和治疗监测中的作用越来越受到临床重视<sup>[6-7]</sup>。由于 HbA1c 是红细胞中血红蛋白与葡萄糖持续且不可逆地进行非酶促蛋白糖基化反应的产物, 因此, 任何引起血红蛋白数量与质量变化的因素都会对 HbA1c 的测定结果产生影响<sup>[8-9]</sup>。在实际工作中常常遇到各种因素引起的贫血和异常血红蛋白导致 HbA1c 结果假性降低, 但该体检者的 HbA1c 为 0.0% 极为少见。遇到这样的情况应及时与体检中心进行沟通, 建议在未找到原因之前推迟发放报告, 最好使用参考方法进行检测, 或者建议临床医生参考糖化清蛋白的检测结果, 因为其也能反映机体近期的平均血糖水平<sup>[10]</sup>。

## 参考文献

[1] 黄朝任, 黄荣哲, 李绍持, 等. 合并不同慢性并发症的 2 型糖尿病的 2 例分析.

糖尿病患者血清胰岛素、糖化血红蛋白水平及其临床意义 [J]. 广西医学, 2017, 39(7): 945-947.

- [2] 纪立农, 宁光, 王冬环, 等. 糖化血红蛋白 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2010, 8.
- [3] SOFRONESCU A G, WILLIAMS L M, ANDREWS D M, et al. Unexpected hemoglobin a(1c) results [J]. Clin Chem, 2011, 57(2): 153-156.
- [4] LO V M, MA E S, CHAU E M, et al. Haemoglobin a1c result [J]. Ann Clin Biochem, 2012, 49(4): 408-411.
- [5] 李卿, 居漪, 金中淦, 等. 糖化血红蛋白 IFCC 参考方法及实验室网络比对 [J]. 检验医学, 2016, 31(7): 607-609.
- [6] 张海英, 林锦喜. 探讨糖化血红蛋白与空腹血糖测定在糖尿病诊断和控制中的应用价值 [J]. 国际检验医学杂志, 2014, 35(2): 232-233.
- [7] 王冬环, 陈文祥. 应注重糖化血红蛋白在糖尿病诊疗中的临床价值 [J]. 中华检验医学杂志, 2012, 35(6): 493-496.
- [8] WU X B, CHAO Y, WAN Z M, et al. A comparative evaluation of the analytical performances of Capillarys 2 Flex Piercing, Tosoh HLC-723 G8, Premier Hb9210, and Roche CobasC501 Tina-quant Gen 2 analyzers for HbA1c determination [J]. Biochem Med, 2016, 26(3): 353-364.
- [9] LIN C N, EMERY T J, LITTLE R R, et al. Effects of hemoglobin C, D, E and S traits on measurements of HbA1c by six methods [J]. Clin Chim Acta, 2012, 413(7/8): 819-821.
- [10] 中华医学会糖尿病学分会. 中国 2 型糖尿病防治指南 (2017 年版) [J]. 中国实用内科杂志, 2018, 38(4): 292-344.

(收稿日期: 2019-02-20 修回日期: 2019-05-18)

## 1 例 Alagille 综合征患儿临床资料随访报道

汪 洋<sup>1</sup>, 张 未<sup>2</sup>

(湖北省妇幼保健院: 1. 儿童消化科; 2. 儿内科, 湖北武汉 430070)

**关键词:** Alagille 综合征; 胆汁淤积; 儿童

**DOI:** 10.3969/j.issn.1673-4130.2019.17.033

**文章编号:** 1673-4130(2019)17-2173-04

**中图法分类号:** R575.7

**文献标识码:** C

Alagille 综合征是一组以肝脏慢性胆汁淤积为主要表现并伴有包括骨骼、颜面、眼、心血管等多系统异常的常染色体显性遗传性疾病。该病在 1969 年首次报道并在 1975 年有了更加深入的描述, 国外报道该

病的发病率为 1/7 000。随着基因诊断在国内的逐渐开展, 我国多家医院对 Alagille 综合征有报道和研究, 是我国小儿胆汁淤积性肝病中高  $\gamma$  谷氨酰转肽酶 (GGT) 病种中除外胆道闭锁的重要原因之一。本研

究对 2015—2018 年 4 次在华中科技大学同济医院儿科住院的 1 例 Alagille 综合征患儿的临床资料进行总结,现报道如下。

## 1 临床资料

**1.1 一般资料及肝功能检测结果** 患儿,女,系第 1 胎第 1 产,孕 40 周,足月顺产,新生儿体质量 2.3 kg,否认家族史异常。因“皮肤黄染 1 月余”于 2015 年 1 月 26 日入住华中科技大学同济医院新生儿科(年龄 1

个月 3 天),共住院 4 次。第 2 次入院后即考虑 Alagille 综合征,建议基因及肝脏穿刺病理学检查,但家属拒绝。第 3 次住院后患儿家属同意行肝穿刺及基因检测证实为 JAG1 基因突变并确诊为 Alagille 综合征。肝炎标志物如甲、乙、丙肝,巨细胞病毒,尿有机酸及氨基酸串联质谱,凝血功能,肝纤维化指标等无明显异常,4 次入院的时间、主诉及肝功能结果资料见表 1、2。

表 1 患儿 4 次住院的一般资料对比

时间	入院年龄	症状	主要体征	治疗情况
2015-01-26 至 2015-02-08	1 个月 3 天	皮肤黄染 1 个月,总胆红素(TBIL)高,以结合胆红素(DBIL)为主;高 GGT、高丙氨酸氨基转移酶(ALT)和天门冬氨酸氨基转移酶(AST)	皮肤黄染,腹部膨隆,肝肋下 3 cm,脾肋下 2 cm	熊去氧胆酸,脂溶性维生素 A、D、E、K;阿拓莫兰、美能等护肝降酶
2015-03-04 至 2015-03-13	2 个月 9 天	皮肤黄染 2 个月,TBIL 高,以 DBIL 为主;高 GGT、高 ALT 及 AST	皮肤黄染,营养稍差,肝肋下 3 cm,脾肋下 2 cm	熊去氧胆酸,脂溶性维生素 A、D、E、K;阿拓莫兰、美能等护肝降酶
2015-08-27 至 2015-09-08	8 个月 4 天	肝功能异常,高 GGT、高 ALT 及 AST,TBIL 不高但 DBIL 比例高	皮肤黄染基本消退,肝肋下 3 cm,脾未触及	熊去氧胆酸,脂溶性维生素 A、D、E、K;阿拓莫兰,美能等护肝降酶
2018-03-01 至 2018-03-10	3 岁 2 个月	黄疸消退,ALT 及 AST 未恢复正常	无明显特殊面容,无黄疸,肝右侧肋缘下 1 cm,脾左侧肋缘下 2 cm	熊去氧胆酸,脂溶性维生素 A、D、E、K,阿拓莫兰

表 2 患儿肝功能主要指标随年龄的改变

年龄	ALT (U/L)	AST (U/L)	GGT (U/L)	ALB (g/L)	TP (g/L)	TBIL (μmol/L)	DBIL (μmol/L)	TBA (μmol/L)	ALP (U/L)	CHE (mmol/L)
1 个月 3 天	189	175	996	34.9	56.6	192.1	163.5	116.9	298	—
1 个月 10 天	112	119	1 322	30.7	47.9	115.5	102.6	—	335	—
1 个月 15 天	134	200	1 654	32.8	59.2	127.3	97.8	—	392	—
2 个月 11 天	122	110	1 321	38.2	67.1	81.8	70.5	69.2	621	7.57
2 个月 19 天	208	156	2 394	41.2	65.3	78.9	65.9	52.4	675	7.20
8 个月 4 天	401	245	1 135	41.8	74.5	13.8	9.2	62.8	460	9.91
8 个月 11 天	1 529	1 041	1 183	47.1	78.9	14.8	9.7	64.5	488	11.98
8 个月 16 天	354	142	882	46.1	76.5	13.8	8.9	38.1	401	9.39
3 岁 2 个月	138	153	544	43.7	76.6	14.9	6.6	60.7	442	—

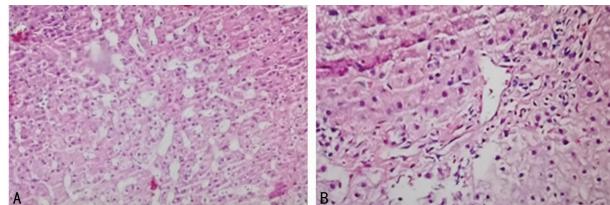
注:ALT 参考值 4~33 U/L;AST 参考值 4~32 U/L;GGT 参考值 6~42 U/L;ALB 为清蛋白,参考值 38~54 g/L;TP 为总蛋白,参考值 60~83 g/L;TBIL 参考值 3.4~20.5 μmol/L;DBIL 参考值 0~6.84 μmol/L;TBA 为总胆汁酸,参考值 1~10 μmol/L;ALP 为碱性磷酸酶,参考值 <281 U/L;CHE 为总胆固醇,参考值 2.9~5.2 mmol/L;— 表示该项检查无结果

**1.2 影像学检查结果** 患儿年龄 1 个月 5 天时肝胆脾 B 超显示,肝左叶肿大,门脉主干较细,脾稍大;年龄 3 岁 2 个月复查肝胆脾 B 超显示,脾肿大,门静脉主干细(不排除门静脉主干发育不良)。年龄 1 个月 5 天时心脏彩超检查见心房水平细束左向右分流;年龄 3 岁 2 个月复查心脏彩超见心房水平左向右分流,冠

状静脉窦增宽。胆道成像(MRCP)未见明显异常。年龄 2 个月 12 天时行脊柱摄片提示 T<sub>4</sub>、T<sub>8</sub> 呈蝴蝶椎体改变。

**1.3 肝脏病理学检查** 2015 年 9 月 2 日肝组织光镜下病理学检查结果显示,镜下见肝窦扩张,肝细胞轻度胞浆疏松化,门管区扩大其内纤维组织增生明显,

有少许炎症细胞浸润,见图 1A。2018 年 3 月 6 日肝组织光镜下病理学检查结果显示,肝细胞水肿变性,部分肝细胞内可见胆色素颗粒沉积,偶见点状坏死,汇管区纤维结缔组织增生,未见明显小叶间胆管,见图 1B。



注:A 表示 2015 年 9 月 2 日检查结果;B 表示 2018 年 3 月 6 日检查结果

图 1 肝组织光镜下病理学检查结果

## 2 讨 论

Alagille 综合征是一种常染色体显性遗传病,可累及肝脏、心脏、骨骼、眼睛、肾脏、颜面等多个系统,常以婴儿胆汁淤积性肝病为突出表现,肝脏病理特征为小叶间胆管减少甚至缺如<sup>[1]</sup>。报道发现 94.0% 的患者 Alagille 综合征是由于 JAG1 基因突变所致,1.5% 的患者由 NOTCH2 基因突变所致,另有 4.5% 的患者致病基因尚不明确<sup>[2]</sup>,而本病例经基因检查证实为 JAG1 基因突变所致。Alagille 综合征患儿的主要临床表现包括以下 5 个方面<sup>[3]</sup>, (1)肝脏:一般出生后不久即出现胆汁淤积、皮肤巩膜黄染、白色大便、皮肤瘙痒及转氨酶增高、高脂血症<sup>[4]</sup>。(2)心脏:多数患者会有心脏杂音,多由肺动脉流出道狭窄引起,其中周围肺动脉及肺动脉瓣狭窄占 67%,其他畸形包括房间隔缺损、室间隔缺损等,心血管发育异常的类型及程度与患儿的预后关系密切<sup>[5]</sup>。(3)骨骼:主要表现为骨骼畸形,文献报道 X 线片显示蝶形椎骨发生率为 46%<sup>[6]</sup>,可表现为骨质疏松及骨质缺如、病理性骨折等<sup>[7]</sup>。(4)颜面:一般具有特殊的面部畸形,表现为 V 字形脸、眼窝陷、前额宽、下巴尖、眼距增宽,但上述特点在婴幼儿期可能不明显<sup>[8]</sup>。文献报道与其他类型原因的胆汁淤积引起的面部异常比较,Alagille 综合征面部畸形的特异性为 79% 左右<sup>[9]</sup>。(5)眼部:以角膜后胚胎环最常见,发生率为 90%,多见于角膜内皮和葡萄膜小梁网,并可出现多种眼科症状<sup>[10]</sup>。近年来发现 40% 的 Alagille 综合征患者合并肾脏受累,表现为肾小管酸中毒、蛋白尿、肾发育不良等<sup>[11]</sup>。此外,部分患儿还表现出生长发育迟缓及智力、精神异常<sup>[12]</sup>。

Alagille 综合征的经典诊断标准为上述 5 大临床特征满足 3 条即可,近年来有学者提出了修订的 Alagille 综合征诊断标准<sup>[13]</sup>:在检测到 JAG1 基因突变的情况下满足 1 个或以上的临床特征即可诊断;或肝病理学检查提示胆管稀疏时满足 1 个或以上的临

床特征可诊断。临床标准包括,(1)心脏:周围肺动脉狭窄、法洛四联症、室间隔缺损、房间隔缺损、主动脉缩窄;(2)肾脏:肾发育不良、多囊肾、孤立肾、异位肾、马蹄肾、肾小管性酸中毒、肾脂质沉积、肾动脉狭窄、成人发病的肾功能衰竭;(3)眼部:角膜后胚胎环、视网膜色素改变、虹膜发育不全、棋盘格样眼底、玻璃膜疣;(4)脊柱:蝴蝶椎;(5)面部:典型的 Alagille 综合征面部特征,见表 3。

表 3 修订的 Alagille 综合征诊断标准

家族史	胆管稀疏	JAG1 突变	临床标准数目
无	有	无	3 个或更多
无	无	无	4 个或更多
无	无	有	1 个或更多
有	有	无	1 个或更多
有	未知	无	1 个或更多
有	无	有	任何或更多

结合该病的经典表现及本病例患儿的表现,本例患儿具有如下特征。(1)出生后出现胆汁淤积性肝病的表现,肝功能检查方面,ALT/AST 增高;TBIL 增高,以 DBIL 为主,且超过 1 mg/dL;伴有高脂血症、高 GGT(超过 1 000 U/L)及胆汁酸。(2)心脏彩超检查显示心房水平左向右分流。(3)脊柱摄片提示 T4、8 椎体呈蝴蝶椎改变。早期肝穿刺病理学检查未见明显小叶间胆管缺如或减少,表现为肝细胞胞浆疏松化,门管区扩大,纤维组织增生;后期(经护肝及利胆退黄治疗)再次肝组织活检提示汇管区纤维结缔组织增生,肝细胞内可见胆色素颗粒沉积伴点状坏死,未见明显小叶间胆管。对照上述 5 条经典诊断标准,本病例早期肝组织活检并无明显小叶间胆管稀疏或缺如的改变,亦无明显、典型特殊面容及眼睛改变。该患儿临床表现及检验检查符合胆汁淤积性肝病的特征,并具有极高的 GGT、骨骼异常,心脏结构异常,提示 Alagille 综合征的可能,进一步通过基因确诊。提示该病临床特征变异性较大,表现不典型,早期肝穿刺活检不一定能提示病因及典型的病理改变,但对于高 GGT(超过 1 000 U/L)的胆汁淤积性肝病患儿,应完善脊柱 X 线片及心脏彩超检查,寻找疾病的线索,如异常则进一步行基因检测以明确诊断。Alagille 综合征目前尚无特殊的针对病因的治疗措施,应注意维持良好的营养,补充微量元素及脂溶性维生素,定期监测器官的功能<sup>[14]</sup>。一般以护肝降酶、口服熊去氧胆酸及消胆胺等利胆退黄的对症治疗及针对高脂血症的降脂治疗(他汀类药物),眼部症状及心脏结构畸形由相应的专科给予治疗。该病的预后取决于心脏及肝脏疾病的严重程度,严重胆汁淤积伴皮肤瘙痒的患

儿经药物治疗无效后可考虑肝移植。KAMATH等<sup>[2]</sup>报道 Alagille 综合征患儿肝移植后效果不及先天性胆道闭锁的患儿,LEE 等<sup>[15]</sup>报道 9 例该病患儿肝移植后 5 年及 20 年的生存率分别为 88.9% 和 77.8%。亦有研究报道,部分胆汁外转移术对缓解胆汁淤积所致的皮肤瘙痒有一定的效果<sup>[16]</sup>。本研究病例经口服阿拓莫兰护肝、熊去氧胆酸,补充脂溶性维生素、微量元素,肝功能逐渐改善,黄疸消退,ALT 及 AST 逐渐下降,生长发育无明显落后,智力及运动发育正常。目前复查肝功能:ALT 138 U/L,AST 153 U/L,TBA 60.7 μmol/L,GGT 544 U/L,胆红素水平正常。但肝活检提示纤维化,因此,仍有可能进展为肝硬化,说明 Alagille 综合征的预后及病情进展速度可能存在较大差异,需要长时间和更多病例临床资料的观察总结。

## 参考文献

- [1] CIOCCA M, ALVAREZ F. Alagille syndrome[J]. Arch Argent Pediatr, 2012, 110(6): 509-515.
- [2] KAMATH B M, YIN W, MILLER H, et al. Outcomes of liver transplantation for patients with Alagille syndrome: the studies of pediatric liver transplantation experience[J]. Liver Transpl, 2012, 18(8): 940-948.
- [3] 王建设. Alagille 综合征[J]. 中国实用儿科杂志, 2008, 23(1): 3-6.
- [4] SRIVASTAVA A, GOEL D, BOLIA R, et al. Alagille syndrome: experience of a tertiary care center in North India[J]. Indian J Gastroenterol, 2014, 33(1): 59-62.
- [5] VAJRO P, FERRANTE L, PAOLELLA G. Alagille syndrome: an overview[J]. Clin Res Hepatol Gastroenterol, 2012, 36(3): 275-277.
- [6] WANG J S, WANG X H, ZHU Q R, et al. Clinical and pathological characteristics of Alagille syndrome in Chinese children[J]. World J Pediatr, 2008, 4(4): 283-288.
- [7] 王建设,王晓红,王中林. Alagille 综合征五例临床和病理

(上接第 2165 页)

- [12] 孟凡鹏. 锌指基因 ZFP580/ZNF580 在 GDF-15 影响缺血再灌注后无复流中的作用及机制研究[D]. 合肥:河北医科大学, 2016.
- [13] 施瑾, 陈芷青. 妊娠期高血压疾病患者血浆生长分化因子-15 水平的测定及临床意义[J]. 中国计划生育和妇产科, 2017, 36(5): 48-51.
- [14] AKOLEKAR R, ZARAGOZA E, POON L C, et al. Maternal serum placental growth factor at 11+0 to 13+6 weeks of gestation in the prediction of pre-eclampsia[J].

特点[J]. 中华儿科杂志, 2007, 45(4): 281-286.

- [8] HUMPHREYS R, ZHENG W, PRINCE LS, et al. Cranial neural crest ablation of Jagged1 recapitulates the craniofacial phenotype of Alagille syndrome patients[J]. Hum Mol Genet, 2012, 21(6): 1374-1383.
- [9] KAMATH B M, LOOMES K M, OAKLEY R J, et al. Facial features in Alagille syndrome: specific or cholestasis facies[J]. Am J Med Genet, 2002, 112(2): 163-170.
- [10] MAKINO S, OHKUBO Y, TAMPO H. Optical coherence tomography and fundus autofluorescence imaging study of chorioretinal atrophy involving the macula in Alagille syndrome[J]. Clin Ophthalmol, 2012, 6: 1445-1448.
- [11] MCDANIEL R, WARTHEN D M, SANCHEZ-LARA P A, et al. NOTCH2 mutations cause Alagille syndrome, a heterogeneous disorder of the notch signaling pathway[J]. Am J Hum Genet, 2006, 79(1): 169-173.
- [12] FOUILLADE C, MONET-LEPRŽTRE M, BARON-MENGUY C, et al. Notch signalling in smooth muscle cells during development and disease[J]. Cardiovasc Res, 2012, 95(2): 138-146.
- [13] GURU MURTHY G S, RANA B S, DAS A, et al. Alagille syndrome: a rare disease in an adolescent[J]. Dig Dis Sci, 2012, 57(11): 3035-3037.
- [14] MOISSEIEV E, COHEN S, DOTAN G. Alagille syndrome associated with xerophthalmia[J]. Case Rep Ophthalmol, 2013, 4(3): 311-315.
- [15] LEE C N, TIAO M M, CHEN H J, et al. Characteristics and outcome of liver transplantation in children with Alagille syndrome: a single-center experience[J]. Pediatr Neonatol, 2014, 55(2): 135-138.
- [16] MATTEI P, VON ALLMEN D, PICCOLI D, et al. Relief of intractable pruritus in Alagille syndrome by partial external biliary diversion[J]. J Pediatr Surg, 2006, 41(1): 104-107.

(收稿日期:2019-01-20 修回日期:2019-05-28)

Ultrasound Obstet Gynecol, 2008, 32(6): 732-739.

- [15] KUSANOVIC J P, ROMERO R, CHAIWORAPONGSA T, et al. A prospective cohort study of the value of maternal plasma concentrations of angiogenic and anti-angiogenic factors in early pregnancy and midtrimester in the identification of patients destined to develop preeclampsia[J]. J Matern Fetal Neonatal Med, 2009, 22(11): 1021-1038.

(收稿日期:2019-02-12 修回日期:2019-04-27)