

• 临床医学 •

文章编号: 1002 - 0217(2017)03 - 0237 - 03

## 自身免疫性溶血性贫血患者胆红素特点的分析

刘善浩, 何合胜

(皖南医学院第一附属医院 弋矶山医院 血液内科, 安徽 芜湖 241001)

**【摘要】**目的: 总结我院自身免疫性溶血性贫血患者胆红素水平以及直接胆红素与总胆红素的比值, 为鉴别诊断溶血性黄疸提供实验室依据。方法: 对我院 2005 年 3 月 ~ 2015 年 4 月诊治的 81 例自身免疫性溶血性贫血(AIHA)患者及 70 例肝细胞性黄疸患者的胆红素测定结果进行回顾性分析。结果: 81 例 AIHA 患者总胆红素范围为 6.30 ~ 214.90  $\mu\text{mol/L}$ , 中位数 62.30  $\mu\text{mol/L}$ ; 65 例(80.2%)患者直接胆红素占总胆红素的比值 > 20%。70 例肝细胞性黄疸患者总胆红素范围 29.40 ~ 730.40  $\mu\text{mol/L}$ , 中位数 203.24  $\mu\text{mol/L}$ ; 56 例(80%)直接胆红素与总胆红素比值范围 30% ~ 60%。结论: 我院 AIHA 患者直接胆红素与总胆红素的比值高于诊断学教科书推荐的数值, 建议扩大数据进一步总结, 减少溶血性黄疸的误诊。

**【关键词】**自身免疫性溶血性贫血; 肝细胞性黄疸; 直接胆红素; 总胆红素; 比值

**【中图分类号】**R 556.6 **【文献标志码】**A

**【DOI】**10.3969/j.issn.1002-0217.2017.03.011

## Analysis on the bilirubin levels in patients with autoimmune hemolytic anemia

LIU Shanhao HE Hesheng

Department of Hematology, The First Affiliated Hospital of Wannan Medical College, Wuhu 241001, China

**【Abstract】Objective:** To analyze the bilirubin levels and the ratio of direct bilirubin (DBIL) to total bilirubin (TBIL) in patients with autoimmune hemolytic anemia (AIHA) for laboratory evidence to diagnose hemolytic jaundice. **Methods:** Retrospective analysis was performed in 81 cases of AIHA and 70 cases of hepatocellular jaundice diagnosed and treated in our hospital between March 2005 and April 2015. **Results:** In the 81 patients with AIHA, TBIL ranged from 6.30  $\mu\text{mol/L}$  to 214.90  $\mu\text{mol/L}$ , with a median level of 62.30  $\mu\text{mol/L}$ . Sixty-five patients had a ratio of DBIL to TBIL equal to or over 20%. TBIL level ranged between 29.40  $\mu\text{mol/L}$  and 730.40  $\mu\text{mol/L}$  with a median of 203.24  $\mu\text{mol/L}$  in the 70 patients with hepatocellular jaundice, in whom 56 had DBIL to TBIL ratio between 30% and 60%. **Conclusion:** The ratio of DBIL/TBIL measured in patients in our hospital appears significantly higher than the reference values recommended in the diagnostics textbooks. This difference should be verified through large clinical data in order to reduce misdiagnosis of hemolytic jaundice.

**【Key words】** autoimmune hemolytic anemia; hepatocellular jaundice; direct bilirubin; total bilirubin; ratio

据统计, 溶血性贫血约占同期贫血患者中的 10% ~ 15%, 没有特异性的临床表现<sup>[1]</sup>, 正确诊断及治疗可改善患者的生活质量。网织红细胞计数 (reticulocyte count, RC) 升高、乳酸脱氢酶 (lactate dehydrogenase, LDH) 升高、非结合胆红素升高、骨髓红系代偿性增生等是判断溶血性贫血的几个重要指标, 尤其是直接胆红素 (direct bilirubin, DBIL) 与总胆红素 (total bilirubin, TBIL) 的比值在判断黄疸的原因时更具有很好的鉴别诊断价值<sup>[2]</sup>。根据人民卫生

出版社第 8 版《诊断学》提供的参考值, 溶血性黄疸直接胆红素与总胆红素的比值为 < 20%, 肝细胞性黄疸则在 20% ~ 50%, 胆汁淤积性黄疸 > 50%<sup>[3]</sup>。但实际临床工作中发现一部分溶血性黄疸患者该比值甚至超过 50%, 与上述参考值相差较大, 容易误诊。鉴于这种现象, 现对我院 2005 年 3 月 ~ 2015 年 4 月诊治的 81 例自身免疫性溶血性贫血 (autoimmune hemolytic anemia, AIHA) 患者、70 例肝细胞性黄疸患者的胆红素测定结果进行回顾性分析, 了解

基金项目: 皖南医学院重点科研项目培育基金 (WK2015ZF02)

收稿日期: 2017-01-13

作者简介: 刘善浩 (1979-) 男, 主治医师, 讲师, 硕士, (电话) 15855998575, (电子信箱) h. s-zm@163.com;

何合胜 男, 副主任医师, (电子信箱) hhsmed2012@126.com, 通信作者。

溶血性贫血患者 TBIL 水平、DBIL/TBIL 比值情况以指导溶血性黄疸的临床诊断。

### 1 资料和方法

1.1 研究对象 选择2005年3月~2015年4月在我院血液内科收治的81例确诊AIHA患者,其中男性29例,女性52例,年龄13~90岁,中位年龄52岁;同期感染性疾病科70例确诊肝细胞性黄疸患者(病毒性肝炎55例,药物性肝炎8例,其他7例),其中男性50例,女性20例,年龄15~79岁,中位年龄49岁。AIHA的诊断采用张之南《血液病学诊断及疗效标准(第3版)》<sup>[4]</sup>。

1.2 胆红素检验 我院检验科采用钒酸盐氧化法检测TBIL及DBIL,检验科采用符合要求的质控血清进行室内质控,保证胆红素测定结果的准确性。

1.3 主要仪器和试剂 日立7600全自动生化分析仪,TBIL、DBIL试剂及标准品均为北京利德曼生化股份有限公司产品。

1.4 我院胆红素正常值 TBIL 4.00~26.00 μmol/L;DBIL 1.17~14.00 μmol/L。

1.5 统计学分析 计量资料用  $\bar{x} \pm s$  描述,采用 *t* 检验;等级资料采用秩和检验。*P* < 0.05 为差异有统计学意义。

### 2 结果

#### 2.1 AIHA 与肝细胞性黄疸患者 TBIL 水平的比较

结果显示,AIHA患者TBIL(62.30 ± 38.12) μmol/L,范围6.30~214.90 μmol/L;肝细胞性黄疸患者(203.23 ± 146.73) μmol/L,范围29.40~730.40 μmol/L。肝细胞性黄疸患者的TBIL水平明显高于AIHA患者,采用*t*检验,差异有统计学意义(*t* = 8.239 *P* < 0.05)。

#### 2.2 AIHA 与肝细胞性黄疸患者 DBIL/TBIL 比值的比较

结果显示,肝细胞性黄疸患者DBIL/TBIL比值多半低于AIHA患者,采用秩和检验,差异有统计学意义(*U*<sub>c</sub> = 7.935 *P* < 0.05)。见表1。

表1 两组患者DBIL/TBIL比值的比较

分组	<i>n</i>	<20%	20%~30%	~40%	~	>50%
AIHA患者	81	16	19	27	10	9
肝细胞性黄疸患者	70	0	0	6	30	34

#### 2.3 DBIL/TBIL 比值在 30% ~ 50% 的 AIHA 组及肝细胞黄疸组的乳酸脱氢酶(LDH)、丙氨酸氨基转移酶(ALT)、门冬氨酸氨基转移酶(AST)、γ-谷氨酰转氨酶(γ-GT)的比较

结果显示AIHA组的LDH水平高于肝细胞性黄疸组,ALT、AST、γ-GT低于肝细胞性黄疸组,见表2。

表2 DBIL/TBIL 比值在 30% ~ 50% 的 AIHA 组及肝细胞黄疸组的 LDH、ALT、AST、γ-GT 的比较

分组	<i>n</i>	LDH	ALT	AST	γ-GT
AIHA患者	36	491.6 ± 72.44	24.86 ± 6.04	34.14 ± 4.76	24.3 ± 3.41
肝细胞性黄疸患者	34	292.5 ± 35.05	916.8 ± 118.2	473.8 ± 55.38	165.8 ± 24.19
<i>t</i>		2.428	7.64	8.019	5.869
<i>P</i>		<0.05	<0.05	<0.05	<0.05

### 3 讨论

溶血性黄疸的诊断重点在于判断有无溶血发作,网织红细胞计数、乳酸脱氢酶、骨髓细胞学、血清胆红素都是判断溶血的重要指标<sup>[2]</sup>。根据《诊断学》第8版提供的参考值:溶血性黄疸时DBIL比例<20%,TBIL常<85.00 μmol/L;胆汁淤积性黄疸的DBIL比例常>50%;肝细胞性黄疸的结合胆红素比值则在20%~50%,TBIL常在17.10~171.00 μmol/L<sup>[3]</sup>;国外经典教材《凯氏内科学》第4版曾建议将溶血性黄疸时DBIL/TBIL比例调整至15%~25%左右,肝细胞性黄疸则在50%~60%<sup>[5]</sup>。但在临床工作中我们发现不少溶血性黄疸患者的

DBIL/TBIL比值>20%,甚至有部分患者>50%,而近年来国内外文献报告的AIHA病例中也有DBIL/TBIL比值>20%的现象<sup>[6-10]</sup>,但未进一步总结并讨论原因。因此本文总结了本院81例AIHA患者的TBIL水平以及DBIL/TBIL的比值以了解AIHA时胆红素的变化。本院采用钒酸盐氧化法检测胆红素水平,有较高的准确性、灵敏性及特异性,抗干扰能力强,尤其是溶血的干扰<sup>[11-12]</sup>,实验数据可靠性高,结果显示AIHA患者中65例(80.2%)的TBIL<85.00 μmol/L,与诊断学教科书提供的TBIL参考值(<85.00 μmol/L)相一致;DBIL/TBIL比值20%~30%者19例(23.5%),30%~40%者27例(33.3%),<20%仅16例(19.8%),比值集中在20%~40%,提示多数患者

DBIL/TBIL 比值 >20% 这一结果与 Devgun 等<sup>[11]</sup>报道的结果相似,与教科书提供的参考值有差异。

同时观察同期 70 例肝细胞性黄疸患者的上述指标是否与参考值一致,以排除检验偏倚。结果显示 TBIL 范围为 29.40 ~ 730.40  $\mu\text{mol/L}$ ,DBIL/TBIL 比值多在 30% ~ 60% (80%),无 1 例 <30%,DBIL/TBIL 比值与推荐参考值相一致。统计学分析两组患者 DBIL/TBIL 的比值有差异 ( $P < 0.05$ ),肝细胞性黄疸患者组的比值高于 AIHA 患者组,这一结果符合临床疾病特点,也可证实我院实验数据的检验偏倚小,AIHA 患者组的胆红素结果更能反映临床实际。

本文报告的结果与诊断学教科书参考值不一致,分析可能的原因如下:①各个医院采用的检查方法、试剂、仪器不一致,且是否采取严格的质控标准,会导致各家医院测得的胆红素水平产生一定程度的差异;②溶血性贫血发作时血红蛋白下降速度快,急进性贫血时机体代偿不足,会导致肝脏 ATP 合成减少,造成 ATP 供能的钠钾泵功能下降,肝细胞内钠水潴留,细胞肿胀,从而导致肝细胞坏死及毛细胆管或小胆管压迫,会表现出类似肝细胞性或梗阻性黄疸的特点;③溶血性贫血严重发作时当骨髓增生不足以维持正常的红细胞水平,作为胎儿时期重要的造血器官,肝脏恢复了部分造血功能,形成髓外造血灶压迫毛细胆管或小胆管,造成胆汁排泄障碍,胆管内压力升高,直接胆红素逆流入血液<sup>[13]</sup>;④在测定的直接胆红素中,有真正的结合胆红素,也有一种白蛋白和胆红素间非酶促反应形成的共价结合物  $\delta$ -胆红素 ( $\delta$ -BIL),其半衰期较长,使直接胆红素值偏高。

本文数据显示 45.7% AIHA 患者及 51.4% 肝细胞性黄疸患者的比值都处于 30% ~ 50%,容易造成 AIHA 的临床漏诊。进一步分析生化指标方面发现 AIHA 组及肝细胞性黄疸组 LDH 均升高,AIHA 组更明显 ( $P < 0.05$ ),而肝细胞性黄疸组 ALT、AST、GGT 等升高明显 ( $P < 0.05$ );另外大多数肝细胞性黄疸患者有病毒性肝炎感染、长期饮酒史。因此当 DBIL/TBIL 比值处于 30% ~ 50% 时,且有贫血的患者,为了避免漏诊,需注意详细询问病史,完善 ALT、

AST、GGT、LDH、RC、溶血全套等检查。

当然,本文的数据仅是我院单中心资料,病例数有限,为减少临床医师对溶血性黄疸的漏诊,有条件可以进行多中心的流行病学调查,以进一步总结我国溶血性黄疸患者的胆红素实际水平。

#### 【参考文献】

- [1] 张之南,郝玉书,赵永强,等.血液病学[M].2版.北京:人民卫生出版社,2011:329-331.
- [2] GOLDMAN L,SCHAFFER AI.西氏内科学[M].24版.北京:北京大学医学出版社,2011:222-229.
- [3] 万学红,卢雪峰.诊断学[M].8版.北京:人民卫生出版社,2013:358-361.
- [4] 张之南,沈悌.血液病诊断及疗效标准[M].3版.北京:科学出版社,2007:68-71.
- [5] HAMES HD.凯氏内科学[M].4版.天津:天津科技翻译出版公司,2002:782-790.
- [6] SACHDEVA M,ABDULHAQ H.A rare case of rosai-dorfman disease in an adult male associated with auto-immune hemolytic anemia[J].Mediterr J Hematol Infect Dis 2013 5(1): e2013022.
- [7] MASUTANI H,OKUWAKI K,KIDA M,et al. First case of IgG4-related sclerosing cholangitis associated with autoimmune hemolytic anemia[J]. World Journal of Gastroenterology,2014,20(26): 8740-8744.
- [8] SEKIGUCHI Y,SHIMADA A,IMAI H,et al. A case of recurrent autoimmune hemolytic anemia during remission associated with acute pure red cell aplasia and hemophagocytic syndrome due to human parvovirus B19 infection successfully treated by steroid pulse therapy with a review of the literature[J]. Int J Clin Exp Pathol, 2014 7(5): 2624-2635.
- [9] LOH KP,KANSAGRA A,ASIK A,et al. Paraneoplastic autoimmune hemolytic anemia in ovarian cancer: a marker of disease activity[J]. Rare Tumors 2015 7(1): 5598.
- [10] 梅梦寒.自身抗-e 抗体引起配血困难 1 例[J].实用医学杂志,2010 26(19):3553.
- [11] DEVGUN MS,RICHARDSON C. Direct Bilirubin in Clinical Practice-Interpretation and Haemolysis Interference Guidance Reassessed[J]. Clinical Biochemistry 2016 49(18):1351-1353.
- [12] 柏晓松,金立钢.钒酸氧化法测定血清胆红素的实验评价[J].检验医学 2008 23(3):253-255.
- [13] KIM HS,JEONG SH,JANG JH,et al. Coinfection of hepatitis A virus genotype IA and III A complicated with autoimmune hemolytic anemia,prolonged cholestasis,and false-positive immunoglobulin M anti-hepatitis E virus: a case report[J]. Korean J Hepatol 2011, 17(4): 323-327.