

吉尔伯特综合征

申海霞¹, 李娅琳^{2*}, 梁婉如¹, 沈媛波³

¹云南中医药大学第一临床医学院, 云南 昆明

²云南省第一人民医院消化内科, 云南 昆明

³昆明理工大学临床医学院, 云南 昆明

收稿日期: 2024年11月16日; 录用日期: 2024年12月9日; 发布日期: 2024年12月17日

摘要

吉尔伯特综合征(Gilbert syndrome, GS)是一种遗传性胆红素代谢性障碍疾病, 属于一种良性疾病。在临床诊治过程中, 该类患者常出现非结合胆红素(unconjugated bilirubin)轻度升高, 并无任何伴随症状, 其他肝功能指标也未见明显异常。GS在普通人群中发病率高达5%~10%, 大量研究发现GS与心血管疾病、糖尿病、某些癌症、全因死亡率的降低有相关性, 因此在此综合GS的诊断以提高临床对该病的认识。

关键词

吉尔伯特综合征, 诊断, 其他疾病相关

Gilbert Syndrome

Haixia Shen¹, Yalin Li^{2*}, Wanru Liang¹, Yuanbo Shen³

¹First Clinical Medical College of Yunnan University of Chinese Medicine, Kunming Yunnan

²Department of Gastroenterology, The First People's Hospital of Yunnan Province, Kunming Yunnan

³Clinical Medical College of Kunming University of Science and Technology, Kunming Yunnan

Received: Nov. 16th, 2024; accepted: Dec. 9th, 2024; published: Dec. 17th, 2024

Abstract

Gilbert syndrome (GS) is a hereditary disorder of bilirubin metabolism, which is a benign disease. In the clinical diagnosis and treatment process, patients with GS often have mild elevation of unconjugated bilirubin without any accompanying symptoms, and other liver function indicators are not obviously abnormal. The incidence of GS in the general population is as high as 5%~10%, and a

*通讯作者。

文章引用: 申海霞, 李娅琳, 梁婉如, 沈媛波. 吉尔伯特综合征[J]. 临床医学进展, 2024, 14(12): 619-624.

DOI: 10.12677/acm.2024.14123127

large number of studies have found that GS is related to cardiovascular diseases, diabetes, certain cancers, and a lower overall mortality rate, therefore, this paper summarizes the diagnosis of GS to improve clinical understanding of the disease.

Keywords

Gilbert Syndrome, Diagnosis, Related to Other Diseases

Copyright © 2024 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. GS 概述

吉尔伯特综合征(Gilbert syndrome, GS)是 Gilbert 于 100 年前首先报道,是属于先天性高胆红素血症的一种遗传性胆红素代谢障碍性疾病,其临床症状轻微,主要表现为轻度、波动性黄疸,总胆红素(TBIL)波动于 $17\sim 103\ \mu\text{mol/L}$ 。GS 常因体检而被发现,其特征是在无溶血及肝脏疾病状况下反复发生血胆红素升高,且以间接胆红素为主,并无肝脏器质性改变。随着越来越多的病例出现,有相关文献报道 GS 患者会伴有乏力、纳差、皮肤、巩膜发黄等症[1][2],在禁食、体育锻炼、腹泻、情绪紧张、感染、妊娠或月经异常等情况下黄疸会加重[3]。目前,大量研究表明 GS 是环境因素(种族、年龄和性别)和基因因素相互作用的结果。GS 在普通人群中发病率高达 $5\%\sim 10\%$,随着研究的深入,研究者发现其与心血管疾病、糖尿病和某些癌症、全因死亡率的降低有不可忽略的关系。因此提高临床对该病的认识十分重要。

2. 发病机制

胆红素是衰老的红细胞破裂在肝脏,进入血液,流到肝脏处被肝细胞摄取,肝细胞内的酶将葡萄糖醛酸与非结合胆红素(unconjugated bilirubin, UCB)结合生成结合胆红素(conjugated bilirubin, CB),然后经过胆道排入肠道中,在肠道被解离形成游离胆红素,这些胆红素部分会变成尿胆原,或者是粪胆素最后随粪便排出,还有是再次被肠道吸收回肝内,这一部分属于胆红素的肝肠循环。肝内的部分胆红素随血流经肾,在尿液形成过程中随尿液排出(尿胆原)。

2.1. 基因突变

GS 的发病主要是由于 UGT1A1 (UDP-葡萄糖醛酸转移酶 1A1)基因突变,UGT1A1 由染色体 2q37 上的基因编码,它是一种膜结合蛋白,具有跨膜区域和催化结构域,主要定位在内质网和高尔基体。UGT1A1 是胆红素代谢的关键酶,它负责将胆红素转化为水溶性的结合胆红素,以便排泄。由于 UGT1A1 突变,肝细胞内葡萄糖醛酸转移酶活性下降,在肝脏中,非结合胆红素(UCB)在 UGT1A1 的催化下与葡萄糖醛酸结合,生成结合胆红素(CB)。而 UGT1A1 突变则会引起催化非结合胆红素转化为结合胆红素的能力不足,导致 UCB 的累积,从而表现为非溶血性、以非结合胆红素升高为特征的高胆红素血症。

2.2. 红细胞、血红蛋白改变

红细胞质量的增加,以及血红蛋白周转的增加,也与胆红素浓度的增加有关,GS 的个体中观察到了一些这方面的证据[4];在这项研究中,与年龄和性别匹配的对照组相比,超过 800 名患有 GS 的个体显示血红蛋白、红细胞计数和红细胞压积增加。重要的是,未发现红细胞体积有差异,并且所有患者在其

他方面均健康。另一项横断面研究显示,与随机选择的对照组相比,GS 患者的总血红蛋白和红细胞计数增加[5],一项规模较小的病例对照研究也支持了这一结果[6]。Cartei 等人[7]后来发现,随着循环中非铁血红蛋白的增加,GS 患者的红细胞存活时间逐渐缩短。

2.3. 轻度溶血

有研究结果显示GS 受试者的平均红细胞寿命显著短于正常参考值(95.4 ± 28.9 天对126天; $t = -7.504$, $P < 0.01$), 低于正常参考范围(75 天)下限 30.0%; 证明部分 GS 患者确实存在轻度溶血, 因此除基因突变外, 轻度溶血可能是高未结合胆红素血症的重要原因[8]。

3. 诊断

从症状上来说, 黄疸是此病的唯一临床表现, 并常因劳累、饥饿、感染等加重; 多数无症状或仅有轻度消化道症状及乏力; GS 的诊断至关重要的一点是, 应在六个月内两次显示胆红素浓度升高, 并且血清转氨酶(即丙氨酸和天冬氨酸转氨酶)和胆道损伤/梗阻的标志物(γ -谷氨酰转肽酶和碱性磷酸酶)应正常。明确诊断可通过以下几项辅助手段进行: (1) UGT1A1 突变基因; (2) 热量限制实验; (3) 利福平实验; (4) 苯巴比妥治疗实验; (5) 肝活检。

3.1. 检测 UGT1A1 突变基因

检测 UGT1A1 突变基因为诊断金标准[9]: UGT1A1 基因常见突变位点为 UGT1A1*6 和 UGT1A1*28, 通过 UGT1A1 基因的遗传变异很容易诊断, 并且也与肝胆转运异常和其他 UGT1A 基因变异有关[10]。UGT1A1 基因测序检测是一种简单、安全、特异、敏感的辅助 GS 诊断的有效方法。一项回顾性分析通过分析 UGT1A1 基因多态性分布与血清胆红素的关系得出 UGT1A1*28/*28 突变患者的总胆红素水平明显高于 UGT1A1*6/*6 和 UGT1A1*1/*28 + *1/*6 突变, 作者认为基因检测可以减少临床黄疸的误诊误治, 节约有限的医疗资源, 值得临床推广应用[11]。

3.2. 热量限制实验

实验方法是给受试者仅提供 400 卡路里/天的饮食, 持续 24 小时; 一般来说正常人的 UCB 仅轻度升高或者没有变化, 而 GS 患者 24~48 h 后血清胆红素比基础值上升 1 倍以上或比绝对值上升 $23.9 \mu\text{mol/L}$ 。在血浆胆红素正常的情况下, 减少热量摄入并不能用于诊断吉尔伯特综合征[12]。

3.3. 利福平实验

利福平试验是服用 600 mg 利福平之前和之后 4 小时测量未结合胆红素水平, GS 患者常出现非结合胆红素的升高。利福平是通过影响肝脏对胆红素的摄取, 降低对胆红素的清除作用, 导致非结合胆红素的升高[13]。利福平试验可以代替空腹试验用于疑似 GS 的诊断, 因为它更简单、更实用。但是, 它对 GS 的特异性并不高, 因为它也会导致某些慢性肝病患者的未结合胆红素水平升高[14], 只能作为辅助诊断检查。并且利福平对肝细胞有损伤, 因此对于合并其它慢性肝病时, 不建议使用该实验。

3.4. 苯巴比妥治疗

苯巴比妥试验, 本药为酶诱导药, 能促进胆红素摄取、结合和排泄, 一般用药 2~3 d 后即有效果, 1 周左右血清胆红素降至正常, 需于 1 年到 1 年半内随访 2~3 次, 无其他检查异常, 排除其他疾病, 即可诊断吉伯特综合征。研究表明苯巴比妥治疗显著降低了急性肝炎或 GS 患者的非结合血清胆红素水平, 但两组之间并无明显差异[15], 因此当鉴别诊断为肝炎时, 苯巴比妥治疗对 GS 的诊断特异性并不高。

3.5. 肝活检

因肝活检属于有创性操作，目前并不适用于诊断 GS，不过可以用于鉴别肝炎等慢性肝病以及预后评估。

4. 治疗

GS 目前无需特殊治疗，若患者需要，可使用苯巴比妥短期治疗，但治疗后非结合胆红素仍会升高。有研究发现使用中医拨经疗法可使患者症状减轻，患者住院期间未服用护肝退黄药物，运用“摘葡萄法”拨经技术治疗后 1 周，皮肤黄染基本消退[16]。

5. 与其他疾病

5.1. 心血管疾病

轻度升高的胆红素与预防心血管疾病有关[17]。目前胆红素已被证明在体外可减轻血管内皮激活和功能障碍[18]，抑制 NF- κ B 激活通路可能是其中一个影响因素[19]，这些发现进一步支持了胆红素的抗炎和抗动脉粥样硬化作用。Schwertner 等人[20]首次报道了血清胆红素浓度与经血管造影证实的冠脉疾病的发生和严重程度之间的反向关联，由于胆红素是一种抗氧化剂，其他学者也证明了这点，据研究，低至 10 nmol/l 的胆红素浓度就能保护神经元培养物免受浓度高 1 万倍的过氧化氢产生的氧化应激[21]，因此他们认为胆红素可能保护低密度脂蛋白免于氧化和随后的动脉粥样硬化斑块形成。Hopkins 等人[22]在一项针对患有早期家族性冠脉疾病的男性和女性的回顾性病例对照研究中证实了这些发现，发现处于最低浓度(5.1~6.9 mmol/l)的个体患冠脉疾病的比值比(OR)是处于最高浓度(16~17 mmol/l)的个体的四倍，这意味着胆红素水平处于最高浓度的个体患冠脉疾病的风险比处于最低浓度的个体降低了 80%。其他研究也证实了其在心血管疾病中发挥保护作用[10]。

5.2. 全因死亡率

全因死亡率是指一定时期内各种原因导致的总死亡人数与该人群人口数之比。外国学者将诊断为吉尔伯特综合征且胆红素水平升高的患者($n = 4266$)的死亡率与具有相似特征但胆红素水平正常的患者($n = 21,968$)的死亡率进行比较，发现诊断为吉尔伯特综合征患者的死亡率甚至未达到疑似吉尔伯特综合征患者的 50% [23]。Wei 等人[24] [25]也发现血清胆红素浓度低全因死亡风险较高有关。

5.3. 癌症

Horsfall 等通过使用与循环胆红素浓度强相关的单核苷酸多态性(SNPs)进行孟德尔随机化(MR)分析，发现吸烟者中，循环胆红素水平的增加与肺癌风险呈负相关(OR 0.86)，而在不吸烟者中则没有观察到这种关联(OR 1.01)。这表明，循环胆红素可能在吸烟者中提供了一种保护作用，降低了他们罹患肺癌的风险[26]。在一项涉及 10,000 名男性和女性的队列研究中，发现随着血清胆红素浓度的增加，癌症死亡风险降低，并且血清胆红素与癌症关联最密切的是结肠癌死亡率[27]。

6. 结论

GS 的发生有各种各样的潜在原因，仍需继续深入挖掘，不过值得肯定的是基因突变是主要原因，因此在临床上需要进行基因检测以明确诊断，通过化验指标以及热量限制实验、利福平实验、苯巴比妥实验只能作为辅助手段。目前来说，GS 患者若无明显症状表现，一般无需治疗。GS 患者在正常人群中普遍存在，并且与心血管疾病、癌症以及全因死亡率呈相关性，因此仍需继续探索高胆红素对于人体的利弊作用。

参考文献

- [1] 王红燕. 小黄人变身记——Gilbert 综合征[J]. 肝博士, 2022(6): 48.
- [2] 李艳华, 李永宇, 周文敬. 非结合胆红素明显升高的 Gilbert 综合征 1 例临床分析[J]. 医学理论与实践, 2018, 31(22): 3414.
- [3] Kamal, S., Abdelhakam, S., Ghoraba, D., Massoud, Y., Aziz, K.A., Hassan, H., *et al.* (2019) The Frequency, Clinical Course, and Health Related Quality of Life in Adults with Gilbert's Syndrome: A Longitudinal Study. *BMC Gastroenterology*, **19**, Article No. 22. <https://doi.org/10.1186/s12876-019-0931-2>
- [4] Buyukasik, Y., Akman, U., Goker, H., Haznedaroglu, I.C., Shorbagi, A.I., Kilicarslan, A., *et al.* (2008) Evidence for Higher Red Blood Cell Mass in Persons with Unconjugated Hyperbilirubinemia and Gilbert's Syndrome. *The American Journal of the Medical Sciences*, **335**, 115-119. <https://doi.org/10.1097/maj.0b013e318142be0d>
- [5] Sarlak, H., Arslan, E., Cakar, M., Tanriseven, M., Ozenc, S., Akhan, M., *et al.* (2016) Relation between Unconjugated Bilirubin and RDW, Neutrophil to Lymphocyte Ratio, Platelet to Lymphocyte Ratio in Gilbert's Syndrome. *SpringerPlus*, **5**, Article No. 1392. <https://doi.org/10.1186/s40064-016-3085-5>
- [6] Wallner, M., Bulmer, A.C., Mölzer, C., Müllner, E., Marculescu, R., Doberer, D., *et al.* (2013) Haem Catabolism: A Novel Modulator of Inflammation in gilbert's Syndrome. *European Journal of Clinical Investigation*, **43**, 912-919. <https://doi.org/10.1111/eci.12120>
- [7] Cartei, G., Chisesi, T., Cazzavillan, M., *et al.* (1976) Red Bloodcell Survival and Hyperbilirubinaemia in the Gilbert's Syndrome. *Folia haematologica: Internationales Magazin für klinische und morphologische Blutforschung*, **103**, 93-100.
- [8] Powell, L.W., Hemingway, E., Billing, B.H. and Sherlock, S. (1967) Idiopathic Unconjugated Hyperbilirubinemia (Gilbert's Syndrome). *New England Journal of Medicine*, **277**, 1108-1112. <https://doi.org/10.1056/nejm196711232772102>
- [9] 冯家立, 章莉莎. 259 例 Gilbert 综合征 UGT1A1 基因检测分析[J]. 中西医结合肝病杂志, 2022, 32(12): 1127-1129.
- [10] Zhang, M., Li, W.N., Chen, G., Xu, X. and Qi, J.Y. (2021) [Analysis of Diagnostic Value of UGT1A1 Gene Detection in Gilbert Syndrome]. *Chinese Journal of Hepatology*, **29**, 143-149.
- [11] Strassburg, C.P. (2009) Gilbert-Meulengracht's Syndrome and Pharmacogenetics: Is Jaundice Just the Tip of the Iceberg? *Drug Metabolism Reviews*, **42**, 168-181. <https://doi.org/10.3109/03602530903209429>
- [12] Owens, D. and Sherlock, S. (1973) Diagnosis of Gilbert's Syndrome: Role of Reduced Caloric Intake Test. *BMJ*, **3**, 559-563. <https://doi.org/10.1136/bmj.3.5880.559>
- [13] 杨学敏, 沈宝荣, 刘鹏园, 等. 抗结核药物致急性肝损伤和中性粒细胞减少[J]. 药物不良反应杂志, 2019, 21(5): 389-389.
- [14] Erdil, A., Kadayifci, A., Ates, Y., Bagci, S., Uygur, A. and Dagalp, K. (2001) Rifampicin Test in the Diagnosis of Gilbert's Syndrome. *International Journal of Clinical Practice*, **55**, 81-83. <https://doi.org/10.1111/j.1742-1241.2001.tb10985.x>
- [15] Thomsen, H.F., Hardt, F. and Juhl, E. (1981) Diagnosis of Gilbert's Syndrome. Reliability of the Caloric Restriction and Phenobarbital Stimulation Tests. *Scandinavian Journal of Gastroenterology*, **16**, 699-703. <https://doi.org/10.3109/00365528109182033>
- [16] 曹敏玲, 池晓玲, 蒋俊民. 拨经疗法治疗 Gilbert 综合征 1 例[J]. 中西医结合肝病杂志, 2022, 32(2): 183-184.
- [17] Wagner, K., Wallner, M., Mölzer, C., Gazzin, S., Bulmer, A.C., Tiribelli, C., *et al.* (2015) Looking to the Horizon: The Role of Bilirubin in the Development and Prevention of Age-Related Chronic Diseases. *Clinical Science*, **129**, 1-25. <https://doi.org/10.1042/cs20140566>
- [18] Kawamura, K., Ishikawa, K., Wada, Y., Kimura, S., Matsumoto, H., Kohro, T., *et al.* (2005) Bilirubin from Heme Oxygenase-1 Attenuates Vascular Endothelial Activation and Dysfunction. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, **25**, 155-160. <https://doi.org/10.1161/01.atv.0000148405.18071.6a>
- [19] Soares, M.P., Seldon, M.P., Gregoire, I.P., Vassilevskaia, T., Berberat, P.O., Yu, J., *et al.* (2004) Heme Oxygenase-1 Modulates the Expression of Adhesion Molecules Associated with Endothelial Cell Activation. *The Journal of Immunology*, **172**, 3553-3563. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.172.6.3553>
- [20] Schwertner, H.A., Jackson, W.G. and Tolan, G. (1994) Association of Low Serum Concentration of Bilirubin with Increased Risk of Coronary Artery Disease. *Clinical Chemistry*, **40**, 18-23. <https://doi.org/10.1093/clinchem/40.1.18>
- [21] Barañano, D.E., Rao, M., Ferris, C.D. and Snyder, S.H. (2002) Biliverdin Reductase: A Major Physiologic Cytoprotectant. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, **99**, 16093-16098. <https://doi.org/10.1073/pnas.252626999>
- [22] Hopkins, P.N., Wu, L.L., Hunt, S.C., James, B.C., Vincent, G.M. and Williams, R.R. (1996) Higher Serum Bilirubin Is Associated with Decreased Risk for Early Familial Coronary Artery Disease. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular*

-
- Biology*, **16**, 250-255. <https://doi.org/10.1161/01.atv.16.2.250>
- [23] Horsfall, L.J., Nazareth, I., Pereira, S.P. and Petersen, I. (2013) Gilbert's Syndrome and the Risk of Death: A Population-based Cohort Study. *Journal of Gastroenterology and Hepatology*, **28**, 1643-1647. <https://doi.org/10.1111/jgh.12279>
- [24] Wei, M., Schwertner, H.A., Gibbons, L.W., Zheng, T.Q. and Mitchell, T.L. (2000) The Inverse Association between Baseline Fasting Serum Bilirubin and Subsequent All-Cause Mortality in Men without Baseline Liver Dysfunctions (Abstract). *Hepatology*, **32**, 426A.
- [25] Wei, M., Schwertner, H.A., Zheng, Q. and Blair, S.N. (2000) Fasting Serum Bilirubin Concentrations and the Risk of Subsequent Coronary Heart Disease Death in Men (Abstract). *Hepatology*, **32**, 314A.
- [26] Horsfall, L.J., Burgess, S., Hall, I. and Nazareth, I. (2020) Genetically Raised Serum Bilirubin Levels and Lung Cancer: A Cohort Study and Mendelian Randomisation Using UK Biobank. *Thorax*, **75**, 955-964. <https://doi.org/10.1136/thoraxjnl-2020-214756>
- [27] Temme, E.H.M., Zhang, J., Schouten, E.G. and Kesteloot, H. (2001) Serum Bilirubin and 10-Year Mortalityrisk in a Belgian Population. *Cancer Causes and Control*, **12**, 887-894. <https://doi.org/10.1023/a:1013794407325>