

· 综述 ·

DOI: 10.12449/JCH240231

良性肝功能异常的临床意义

韩旭^{1,2,3}, 李嘉^{1,3}, 熊清芳², 杨永峰²

1 天津市第二人民医院消化内科, 天津 300192

2 南京中医药大学附属南京医院(南京市第二医院)肝病科, 南京 210003

3 天津肝病研究所, 天津 300192

通信作者: 杨永峰, yangyongfeng@njucm.edu.cn (ORCID: 0000-0002-3214-0038)

摘要: 肝生化指标检测是临床上判断肝功能的重要方法,但肝生化指标异常不完全等同于肝损伤。一些遗传、免疫因素也可引起肝生化指标异常,但预后大多良好。本文归纳了一些良性肝生化指标异常的原因及检测方法,以提醒临床医生拓宽诊治思路,考虑到遗传、免疫等因素,避免误诊误治。

关键词: 肝疾病; 诊断; 肝功能试验

基金项目: 国家自然科学基金(81970454); 江苏省卫生健康委员会重点科研项目(ZD2021061)

Clinical significance of benign liver function abnormality

HAN Xu^{1,2,3}, LI Jia^{1,3}, XIONG Qingfang², YANG Yongfeng². (1. Department of Gastroenterology, Tianjin Second People's Hospital, Tianjin 300192, China; 2. Department of Hepatology, Nanjing Hospital Affiliated to Nanjing University of Chinese Medicine/Nanjing Second Hospital, Nanjing 210003, China; 3. Tianjin Institute of Hepatology, Tianjin 300192, China)

Corresponding author: YANG Yongfeng, yangyongfeng@njucm.edu.cn (ORCID: 0000-0002-3214-0038)

Abstract: Biochemical liver function tests are important methods to determine liver function in clinical practice, but abnormal liver biochemical parameters are not completely equivalent to liver damage. Some genetic and immune factors can also cause abnormal liver biochemical parameters, but with good prognosis in most cases. This article summarizes the causes of some benign abnormal liver biochemical parameters, so as to help clinicians to broaden their thinking of diagnosis and treatment, take into account genetic and immune factors, and avoid misdiagnosis and mistreatment.

Key words: Liver Diseases; Diagnosis; Liver Function Tests

Research funding: National Natural Science Foundation of China (81970454); Key Project of Jiangsu Provincial Health Commission (ZD2021061)

肝功能检测,或称肝生化指标检测,是判断肝脏有无损伤或肝功能有无失代偿的重要方法,通常包括TBil、DBil、IBil、ALT、AST、ALP、GGT、TBA、ChE、Alb等指标。肝生化指标异常通常代表肝脏受损,是各种急、慢性肝损伤诊断和病情判断的重要参考。一些遗传、免疫因素可引起肝生化指标异常,但并不伴有肝损伤,其远期预后也大多较好,笔者将其命名为“良性肝功能异常”,本文将对此类疾病作一综述。

1 良性胆红素增高

1.1 尿苷二磷酸葡萄糖醛酸转移酶1A1(UDP-glucuronyl transferase1A1,UGT1A1)基因病 UGT1A1基因位于2号染色体长臂,由13个启动子和5个外显子组成^[1]。UGT1A1基因突变导致IBil葡萄糖醛酸化障碍,而出现高间接胆红素血症。根据酶活性的不同,临床上分为三种,即Gilbert综合征(GS)、Crigler-Najjar综合征I型(CNS-I)

和 Crigler-Najjar 综合征 II 型(CNS-II)。CNS-I 型患者酶活性严重缺乏甚至消失,黄疸严重,病死率高;GS 和 CNS-II 型属于良性疾病,一般不会发展为肝纤维化或肝硬化。

GS 最为常见,发病率高达 5%~10%,1901 年由 Gilbert 首次报道,被认为是一种常染色体隐性遗传性疾病^[2],但也有研究^[3]认为是一种常染色体显性遗传病,具有不完全外显率。GS 患者 UGT1A1 活性为正常值的 30% 左右,临床表现为轻度波动性黄疸。在饥饿、运动、情绪紧张、妊娠、感染等情况下黄疸加重,通常不伴有肝脏器质性病变,为良性过程^[4]。光镜下观察,除肝细胞脂褐素有所增多之外,肝组织结构正常。目前研究表明 GS 具有显著的异质性,为环境因素和基因因素共同作用的结果。在不同种族之间,GS 患者 UGT1A1 基因突变多态性存在差异^[5]。在中国、日本等东亚国家人群中,以 p. G71R 突变更为常见;而在西方人群中 A(TA)₇TAA 的突变更为流行^[1]。此外,研究^[6]还发现 1 号外显子的 c. 686C>A、4 号外显子的 c. 1091C>T 和 5 号外显子的 c. 1456T>G 等位点突变也可引起 IBil 升高。因此,对 UGT1A1 基因进行全基因检测有助于 GS 的早期诊断。GS 患者肝脏生理功能正常,一般无需特殊治疗。目前一些研究^[7-10]表明胆红素不仅是体内代谢的废物,还是一种抗氧化剂,具有抗炎、保护血管内皮、调节代谢、调节免疫等作用,GS 依赖其轻度的高间接胆红素血症对糖尿病并发症、心血管疾病、代谢综合征、非酒精性脂肪性肝病、结肠炎等疾病起到保护作用,但具体作用机制仍需更深入地研究。

20 世纪 60 年代,国外学者^[11]将一类对苯巴比妥有反应的良性黄疸作为 CNS-II 型。CNS-II 型患者 UGT1A1 活性约为正常值的 10%~30%^[12-14],常表现为持续性黄疸,在感染、妊娠等情况下可加重^[12]。苯巴比妥治疗后胆红素水平可降低 25% 以上^[3,5],当胆红素降至适当水平后可逐步停药,预后较好^[14-17],患者的生理功能和智力发育一般不受影响。在中国和日本的 CNS-II 型患者中,p. G71R 和 p. Y486D 纯合或杂合突变较为常见,单纯 p. G71R 突变通常不会导致 UGT1A1 活性显著下降,在合并其他突变时可导致 CNS;p. Y486D 突变会影响所有 UGT1 家族亚型的葡萄糖醛酸化,因此 p. Y486D 突变所导致的表现较重^[16-19]。尽管 CNS-II 型患者很少出现胆红素脑病,但在饥饿、感染、妊娠等情况下,如果没有及时诊治,仍有神经系统受损的风险^[20]。故及时诊断、积极治疗以及对危险因素的预防十分重要。

1.2 Dubin-Johnson 综合征(Dubin-Johnson syndrome, DJS) DJS 是一种因有机阴离子转运蛋白(ABCC2)基因突变所致的常染色体隐性遗传病,以 DBil 升高为主,肝活检标本呈均质炭黑色,显微镜下观察可见肝细胞内弥漫类黑色素颗粒^[3]。ABCC2 基因位于 10 号染色体,编

码多药耐药相关蛋白 2(multidrug resistance associated protein 2, MRP2),肝细胞的小管膜上表达 MRP2,可向胆汁排泄多种毒素^[21]。DJS 患者因 ABCC2 基因突变导致 MRP2 蛋白活性缺失或合成障碍,肝细胞中 DBil 及其他有机阴离子向毛细胆管排泄障碍^[22],引起血中 DBil 升高。MRP2 的作用缺失可使 MRP3 的转运作用上调,MRP3 可将肝细胞内的 DBil 重新转运回血浆,导致 DBil 进一步升高^[23]。DJS 患者一般情况良好,无需特殊治疗,部分伴有胆汁淤积症的患者,可应用熊去氧胆酸等对症治疗^[21]。DJS 出现胆汁淤积的机制尚不清楚,有研究^[24]认为 MRP2 亦介导胆汁酸转运,具体机制有待进一步研究。

1.3 Roter 综合征(Roter syndrome, RS) RS 是一种常染色体隐性遗传病,由双等位基因 SLCO1B1、SLCO1B3 纯合或复合杂合突变引起,导致 OATP1B1 和 OATP1B3 蛋白功能缺陷^[25]。肝细胞内的 DBil 由 ABCC3 介导转运到血液,经 OATP1B1/OATP1B3 摄取转运回肝细胞,再分泌到小胆管中,这种 DBil 再摄取障碍导致 RS 患者血中 DBil 升高^[23]。现已发现 26 种 SLCO1B1 基因突变和 10 种 SLCO1B3 基因突变。最近有研究^[25-26]发现在部分 RS 患者中逆转录转座子 LINE-1 插入到 SLCO1B1 基因,可通过转录抑制和促进外显子反转或跳跃引起疾病。RS 患者的肝小叶经光镜下观察没有特殊变化,一般无需特殊处理。OATP1B1/OATP1B3 蛋白的缺失或功能障碍可能对一些药物的肝脏摄取和清除产生影响,如熊去氧胆酸、贝特类药物、非甾体抗炎药、 β 受体阻滞剂、利福平、抗癌药、抗病毒药、抗真菌药等^[27-28]。RS 患者应用这些药物后,黄疸也会加重。因此,应通过基因分析确定 RS 的诊断,并为治疗性药物处方和遗传咨询提供指导。

2 良性氨基转移酶增高

巨分子酶(macroeozyme,简称巨酶)是指在病理或生理条件下血浆中的酶通过自身聚合作用或与血浆中其他成分(主要是免疫球蛋白)结合形成的复合物,其分子量比普通酶大^[29],不能通过肾小球,导致体内清除时间延长,因此其活性能够持续升高很长时间^[30]。目前巨酶形成的原因还不清楚,有研究^[31]认为可能与免疫有关。巨谷草转氨酶血症(macro-AST)属于巨酶的一种,最初由 Kontinen 等^[32]报道。血清 AST 活性升高被认为是肝、心脏、肌肉、内分泌和代谢紊乱的基本生化标志物,但 macro-AST 通常是一种良性疾病。Triester 等^[33]报道了 1 例 63 岁男性因过敏性鼻炎接受过敏原特异性免疫注射后出现 macro-AST,认为 macro-AST 的形成可能是与过敏原特异性免疫相关的一种交叉反应。Kulecka 等^[34]对 32 例疑似家族性 macro-AST 患者进行了全外显子组测序筛查,同时对 92 例相关家系人员和 1 644 名健康对

照者进行变异验证,在谷氨酸草酰乙酸转氨酶1(glutamate oxaloacetate transaminase 1, GOT1)基因中发现了与 macro-AST 相关的遗传变异(p. Gln208Glu, rs374966349)。分析表明, GOT1 表面带负电荷的谷氨酸可以强烈地吸附血清免疫球蛋白,这可能为酶-免疫球蛋白复合物形成的原因之一。AST 有两种相似的同工酶,分别定位于细胞质和线粒体,分别在 10q24 和 16q12 染色体上由 GOT1 和 GOT2 编码。

对于怀疑是 macro-AST 引起 AST 活性异常升高时可检测 macro-AST,主要方法包括:(1)冷藏法,临床使用最为简便,将 macro-AST 患者血浆或血清在 2~8℃ 储存 48 h, AST 活性下降超过 65%,考虑存在巨酶的可能,需要沉淀法进一步确诊^[35]。(2)沉淀法,聚乙二醇或蛋白 A/G 与 macro-AST 血清孵育后形成沉淀的免疫复合物,检测的敏感度和特异度分别为 82.4% 和 88.9%^[36]。(3)蛋白电泳法,在溶质型 AST(cAST)和线粒体型(mAST)之间可见一条异常条带,提示存在 macro-AST,进一步应用特定的血清抗体可以确定免疫球蛋白的亚型^[37]。(4)凝胶过滤层析法,是指使用具有一定大小孔隙的凝胶作为层析介质,利用凝胶颗粒对分子量和形状不同的物质进行分离的层析技术。沉淀法和电泳法的一致性较好,但沉淀法操作更简单,可以作为初步筛查的方法。目前检测 macro-AST 比较常用的是聚丙烯酰胺葡聚糖 S300 凝胶层析法,大分子量的 macro-AST 较正常的 AST 先被洗脱出来,但这项技术不能确定 AST 与哪种免疫球蛋白结合^[38]。

从 macro-AST 发现至今,还没有确切的证据表明 macro-AST 与疾病有无相关性。Shah-Khan 等^[39]对 1 例 macro-AST 的 66 岁女性进行了长达 8 年的随访,随访期间 AST 最高达 616 U/L,患者身体健康,腹部影像学未见异常,应用聚乙二醇沉淀法测试后发现患者有 macro-AST。Fortunato 等^[29]报道了 10 例无临床症状的 AST 持续升高的儿童,其中 4 例为 macro-AST,这些儿童每半年到一年复查一次肝功能,随访 0.5 年至 6.5 年,随访结束时这些儿童都很健康。从现有资料来看,macro-AST 可能是一个良性过程,不需要过度的检查和干预,仅需定期随访。

3 良性 ALP 增高

血清 ALP 来自于骨、肝脏、肾脏、肠和胎盘中,常规生化检测并不能区分不同的 ALP 同工酶,通过专门的电泳技术可以识别^[40]。ALP 升高通常是由于胆汁淤积症,如 ALP 和 GGT 同时升高提示肝脏是 ALP 升高的来源;由于胎盘存在 ALP 的亚型,血清 ALP 也可在妊娠期升高;肠道来源的 ALP 可在约 40% 的健康受试者血清中检测到^[41]。巨碱性磷酸酶血症(macro-ALP)的存在也可引起血清

ALP 增高。Cervinski 等^[42]监测 1 例 74 岁男性血清中的 ALP 持续升高 4 年,峰值为 1 034 U/L,稳定在 600 U/L,随访过程中 ALP 升高并不伴随 GGT 升高,且患者进行了头颅 CT、胸部 CT 和腹部彩超等检查,排除了肿瘤、骨病等导致 ALP 升高的其他原因。有研究^[40,43]表明溃疡性结肠炎患者出现 macro-ALP 概率比一般患者更高,但并没有发现 macro-ALP 中的特异性 ALP 同工酶。macro-ALP 的具体机制尚未明确,可能与免疫有关,尚待进一步研究。

4 良性 GGT 增高

血浆 GGT 主要源于肝脏,其水平与一系列肝胆疾病有关^[44]。de Grandi 等^[45]研究了 2 个 GGT 波动于 2 500~9 600 U/L 之间的高 GGT 血症家系,纳入研究病例的 GGT 代谢底物(包括血浆氨基酸、氨基盐、半胱氨酸白三烯、全血谷胱甘肽、尿白三烯 E4 等)均正常。在病例中检测出 GGT1 基因 c. 44T>G(p. Leu15Arg)或 c. 28_54del(p. Leu10_Val18del)突变,认为 GGT1 基因突变可引起显性遗传的家族性高 GGT 血症。GGT 由大 GGT(b-GGT)、中 GGT、小 GGT、游离 GGT(f-GGT)组成,b-GGT 包含于囊泡中,随囊泡从细胞膜释放到胆汁和血浆。GGT1 基因突变破坏 GGT1 跨膜结构域,引起高 GGT 血症,但临床无相关症状,分析显示患者 GGT 组成发生了显著变化^[46],即 b-GGT 活性值在正常范围内,但中、小和 f-GGT 活性值明显升高,f-GGT 活性约占总活性的 97%。f-GGT 代表一种缺乏 N 端锚固肽的酶形式,由 GGT1 的突变等位基因产生^[47]。对于 GGT 水平不明原因升高者,应考虑 GGT1 突变和血浆 GGT 组分分析,以减少此类患者的重复和侵入性诊断检查^[45]。

5 良性胆汁酸增高

胆汁酸是一种类固醇分子,在肝脏合成后经毛细胆管膜上的胆盐输出泵分泌到胆管中,随后进入肠道,在回肠末端被重新吸收并返回至肝脏,被肝窦侧肝细胞膜上的钠离子-牛磺酸共转运蛋白(Na-dependent co-transporting polypeptide, NTCP)重吸收进入肝细胞。NTCP 突变可导致 NTCP 功能障碍,胆汁酸不能重吸收进入肝细胞从而引起高胆汁酸血症。2015 年, Vaz 等^[48]首次报道由于 NTCP 突变可导致先天胆汁酸摄取障碍。Erlinger^[49]报道了 1 例儿童的血清胆汁酸水平显著升高,没有瘙痒、胆汁淤积、肝功能异常及肝脏疾病,对编码 NTCP 的 SLC10A1 基因进行测序,结果显示该基因编码序列存在一个纯合子点突变 c. 755G>a,该突变导致牛磺酸胆酸的摄取活性显著降低。有研究^[50]表明,胆汁酸摄取不足并不影响胆汁酸的合成,FGF19-FGFR4 通路的信号传递对调节胆汁酸合成也起重要作用。我国学者^[51]建立了一个儿童

NTCP 缺乏症队列,并对 SLC10A1 变异谱和临床表现进行了分析,共有来自 109 个不相关家庭的 113 例 NTCP 缺乏患儿经 SLC10A1 基因检测确诊,发现 5 个 SLC10A1 突变,即 c. 800C>T、c.263T>C、c. 595A>C、c. 374dupG 和 c. 682_683delCT; c. 800C>T 占有所有突变等位基因的 94.50%。除高胆汁酸血症外,所有儿童的临床症状和实验室指标异常均逐渐消失或恢复,值得注意的是,维生素 D 缺乏症和 ALP 升高在 6 月龄均逐渐消失,表现出良好的临床结果,提示 NTCP 缺乏症是一种常见的良性疾病。临床上对于胆汁酸升高且没有胆汁淤积临床表现者,应考虑到 NTCP 突变的可能,以减少误诊误治。

6 先天性低胆碱酯酶血症

ChE 是一类水解酶,以多种同工酶形式存在,一般可分为乙酰胆碱酯酶(AChE)和丁酰胆碱酯酶(BChE)。AChE 主要存在于肌肉和神经组织中,对乙酰胆碱的作用强,特异性高;BChE 在肝脏中产生,存在于所有组织中,可水解其他胆碱酯类,如琥珀酰胆碱等。人体血浆中的 ChE 主要是 BChE,少部分为 AChE。临床上测定血清 ChE 是评估肝脏储备功能的重要方法,也可协助诊断有机磷中毒。先天性 BChE 缺乏是常染色体遗传。Rosenman 等^[52]对美国中西部 127 例准备喷洒有机磷的员工进行了血清 ChE 评估,其中 5 例(3.9%)基线测量值低于实验室正常参考值,除 1 例未做基因检测外,其余 4 例(3.1%)均为有缺陷的杂合子,这 4 例在接触有机磷期间均无临床症状。由于作用于神经受体的 AChE 与肝脏中的 BChE 受不同基因的控制,因此先天性血清 BChE 缺乏症的个体对有机磷毒性的风险并没有增加。BChE 可水解全身麻醉中使用的神经肌肉阻断剂(琥珀酰胆碱等),低 BChE 活性可能导致这些药物的作用时间明显延长,故虽先天 BChE 缺乏症患者在正常情况下不影响健康,但有麻醉后呼吸暂停的危险^[53],应在全麻手术前行肝功能检测,避免因 ChE 缺乏导致全麻手术风险。

7 总结

肝脏是人体最大的“生化工厂”,不仅参与人体物质代谢,还承担了胆汁生成和排泄、解毒等任务,许多重要的生化反应都在肝脏中完成,所以临床常用肝生化指标来反映肝功能。但肝生化指标异常不完全等同于肝损伤,一些遗传、免疫因素也可以引起肝生化指标异常,当通过常规检查仍不能明确诊断时,临床医生应拓宽诊治思路,考虑到先天性原因及免疫等因素,避免误诊误治。

利益冲突声明: 本文不存在任何利益冲突。

作者贡献声明: 韩旭负责资料分析,撰写论文;李嘉、熊清芳参与收集资料,修改论文;杨永峰负责课题设计,拟定写作思路,指导撰写并最后定稿。

参考文献:

- [1] MEMON N, WEINBERGER BI, HEGYI T, et al. Inherited disorders of bilirubin clearance[J]. *Pediatr Res*, 2016, 79(3): 378-386. DOI: 10.1038/pr.2015.247.
- [2] WAGNER KH, SHIELS RG, LANG CA, et al. Diagnostic criteria and contributors to Gilbert's syndrome[J]. *Crit Rev Clin Lab Sci*, 2018, 55(2): 129-139. DOI: 10.1080/10408363.2018.1428526.
- [3] ERLINGER S, ARIAS IM, DHUMEAUX D. Inherited disorders of bilirubin transport and conjugation: New insights into molecular mechanisms and consequences[J]. *Gastroenterology*, 2014, 146(7): 1625-1638. DOI: 10.1053/j.gastro.2014.03.047.
- [4] KAMAL S, ABDELHAKAM S, GHORABA D, et al. The frequency, clinical course, and health related quality of life in adults with Gilbert's syndrome: A longitudinal study[J]. *BMC Gastroenterol*, 2019, 19(1): 22. DOI: 10.1186/s12876-019-0931-2.
- [5] KING D, ARMSTRONG MJ. Overview of Gilbert's syndrome[J]. *Drug Ther Bull*, 2019, 57(2): 27-31. DOI: 10.1136/dtb.2018.000028.
- [6] HUANG MJ, CHEN YC, HUANG YY, et al. Effect of UDP-glucuronosyltransferase 1A1 activity on risk for developing Gilbert's syndrome[J]. *Kaohsiung J Med Sci*, 2019, 35(7): 432-439. DOI: 10.1002/kjm2.12077.
- [7] HAMOUD AR, WEAVER L, STEC DE, et al. Bilirubin in the liver-gut signaling axis[J]. *Trends Endocrinol Metab*, 2018, 29(3): 140-150. DOI: 10.1016/j.tem.2018.01.002.
- [8] INOBUCHI T, SASAKI S, KOBAYASHI K, et al. Relationship between Gilbert syndrome and prevalence of vascular complications in patients with diabetes[J]. *JAMA*, 2007, 298(12): 1398-1400. DOI: 10.1001/jama.298.12.1398-b.
- [9] NANO J, MUKA T, CEPEDA M, et al. Association of circulating total bilirubin with the metabolic syndrome and type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis of observational evidence[J]. *Diabetes Metab*, 2016, 42(6): 389-397. DOI: 10.1016/j.diabet.2016.06.002.
- [10] NOVOTNÝ L, VÍTEK L. Inverse relationship between serum bilirubin and atherosclerosis in men: A meta-analysis of published studies[J]. *Exp Biol Med (Maywood)*, 2003, 228(5): 568-571. DOI: 10.1177/15353702-0322805-29.
- [11] RUBINO A, BARBIERI A, PIERRO M. Therapeutic use of Luminal in Crigler-Najjar type icterus[J]. *Pediatrics (Napoli)*, 1968, 76(3): 358-365.
- [12] KUMAR P, SASMAL G, GUPTA S, et al. Crigler najjar syndrome type 2 (CNS type 2): An unwonted cause of jaundice in adults[J]. *J Clin Diagn Res*, 2017, 11(7): OD05-OD06. DOI: 10.7860/JCDR/2017/28195.10221.
- [13] FERNANDES SR, MOURA CM, RODRIGUES B, et al. Acute cholangitis in an old patient with Crigler-Najjar syndrome type II - a case report[J]. *BMC Gastroenterol*, 2016, 16: 33. DOI: 10.1186/s12876-016-0449-9.
- [14] MARUO Y, BEHNAM M, IKUSHIRO S, et al. Two different UGT1A1 mutations causing Crigler-Najjar syndrome types I and II in an Iranian family[J]. *J Gastrointest Liver Dis*, 2015, 24(4): 523-526. DOI: 10.15403/jgld.2014.1121.244.ugt.
- [15] GAILITE L, ROTS D, PUKITE I, et al. Case report: Multiple UGT1A1 gene variants in a patient with Crigler-Najjar syndrome[J]. *BMC Pediatr*, 2018, 18(1): 317. DOI: 10.1186/s12887-018-1285-6.
- [16] ZHENG BX, HU GR, YU J, et al. Crigler-Najjar syndrome type II in a Chinese boy resulting from three mutations in the bilirubin uridine 5'-diphosphate-glucuronosyltransferase (UGT1A1) gene and a family genetic analysis[J]. *BMC Pediatr*, 2014, 14: 267. DOI: 10.1186/1471-2431-14-267.
- [17] WU JX, CHENG GY, HUANG J. A homozygous mutation in a Chinese man with Crigler-Najjar syndrome type II and a family genetic analysis[J]. *J Dig Dis*, 2008, 9(2): 89-94. DOI: 10.1111/j.1751-2980.2008.00328.x.
- [18] MARUO Y, OZGENC F, MIMURA Y, et al. Compound heterozygote

- of a novel missense mutation (p.K402T) and a double missense mutation (p.[G71R;Y486D]) in type II crigler-najjar syndrome[J]. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 2011, 52(3): 362-365. DOI: 10.1097/MPG.0b013e3181fcafb8.
- [19] YAMAMOTO K, SATO H, FUJIYAMA Y, et al. Contribution of two missense mutations (G71R and Y486D) of the bilirubin UDP glycosyltransferase (UGT1A1) gene to phenotypes of Gilbert's syndrome and Crigler-Najjar syndrome type II[J]. *Biochim Biophys Acta*, 1998, 1406(3): 267-273. DOI: 10.1016/S0925-4439(98)00013-1.
- [20] CHAUBAL AN, PATEL R, CHOKSI D, et al. Management of pregnancy in Crigler Najjar syndrome type 2[J]. *World J Hepatol*, 2016, 8(11): 530-532. DOI: 10.4254/wjh.v8.i11.530.
- [21] TOH S, WADA M, UCHIUMI T, et al. Genomic structure of the canalicular multispecific organic anion-transporter gene (MRP2/cMOAT) and mutations in the ATP-binding-cassette region in Dubin-Johnson syndrome[J]. *Am J Hum Genet*, 1999, 64(3): 739-746. DOI: 10.1086/302292.
- [22] WU LN, LI YM, SONG Y, et al. A recurrent ABCG2 p.693R mutation resulting in loss of function of MRP2 and hyperbilirubinemia in Dubin-Johnson syndrome in China[J]. *Orphanet J Rare Dis*, 2020, 15(1): 74. DOI: 10.1186/s13023-020-1346-4.
- [23] van de STEEG E, STRÁNECKÝ V, HARTMANNOVÁ H, et al. Complete OATP1B1 and OATP1B3 deficiency causes human Rotor syndrome by interrupting conjugated bilirubin reuptake into the liver[J]. *J Clin Invest*, 2012, 122(2): 519-528. DOI: 10.1172/JCI59526.
- [24] CORPECHOT C, BARBU V, CHAZOUILLÈRES O, et al. Genetic contribution of ABCG2 to Dubin-Johnson syndrome and inherited cholestatic disorders[J]. *Liver Int*, 2020, 40(1): 163-174. DOI: 10.1111/liv.14260.
- [25] ZHOU DH, QI SP, ZHANG W, et al. Insertion of LINE-1 retrotransposon inducing exon inversion causes a rotor syndrome phenotype[J]. *Front Genet*, 2019, 10: 1399. DOI: 10.3389/fgene.2019.01399.
- [26] KAGAWA T, OKA A, KOBAYASHI Y, et al. Recessive inheritance of population-specific intronic LINE-1 insertion causes a rotor syndrome phenotype[J]. *Hum Mutat*, 2015, 36(3): 327-332. DOI: 10.1002/humu.22745.
- [27] VITEK L, BELLAROSA C, TIRIBELLI C. Induction of mild hyperbilirubinemia: Hype or real therapeutic opportunity?[J]. *Clin Pharmacol Ther*, 2019, 106(3): 568-575. DOI: 10.1002/cpt.1341.
- [28] DANIELSON ML, SAWADA GA, RAUB TJ, et al. In silico and in vitro assessment of OATP1B1 inhibition in drug discovery[J]. *Mol Pharm*, 2018, 15(8): 3060-3068. DOI: 10.1021/acs.molpharmaceut.8b00168.
- [29] FORTUNATO G, IORIO R, ESPOSITO P, et al. Macroenzyme investigation and monitoring in children with persistent increase of aspartate aminotransferase of unexplained origin[J]. *J Pediatr*, 1998, 133(2): 286-289. DOI: 10.1016/S0022-3476(98)70238-0.
- [30] CHTIOUI H, MAUERHOFER O, GÜNTHER B, et al. Macro-AST in an asymptomatic young patient[J]. *Ann Hepatol*, 2010, 9(1): 93-95. DOI: 10.1016/S1665-2681(19)31687-4.
- [31] LORD R, FAHIE-WILSON M, SURJ S. A paediatric case of macro aspartate aminotransferase[J]. *Ann Clin Biochem*, 2008, 45(3): 323-324. DOI: 10.1258/acb.2007.007094.
- [32] KONTTINEN A, MURROS J, OJALA K, et al. A new cause of increased serum aspartate aminotransferase activity[J]. *Clin Chim Acta*, 1978, 84(1-2): 145-147. DOI: 10.1016/0009-8981(78)90487-4.
- [33] TRIESTER SL, DOUGLAS DD. Development of macro-aspartate aminotransferase in a patient undergoing specific allergen injection immunotherapy[J]. *Am J Gastroenterol*, 2005, 100(1): 243-245. DOI: 10.1111/j.1572-0241.2005.41284.x.
- [34] KULECKA M, WIERZBICKA A, PAZIEWSKA A, et al. A heterozygous mutation in GOT1 is associated with familial macro-aspartate aminotransferase[J]. *J Hepatol*, 2017, 67(5): 1026-1030. DOI: 10.1016/j.jhep.2017.07.003.
- [35] CASTIELLA A, AGUAYO FJ, RUEDA M, et al. Macroaspartate aminotransferase (Macro-AST) a rare cause of hipertransaminasemia: Another way to diagnosis?[J]. *J Clin Gastroenterol*, 2006, 40(7): 655. DOI: 10.1097/00004836-200608000-00024.
- [36] CAROPRESO M, FORTUNATO G, LENTA S, et al. Prevalence and long-term course of macro-aspartate aminotransferase in children[J]. *J Pediatr*, 2009, 154(5): 744-748. DOI: 10.1016/j.jpeds.2008.11.010.
- [37] WERNER T, VARGAS HE, CHALASANI N. Macro-aspartate aminotransferase and monoclonal gammopathy: A review of two cases[J]. *Dig Dis Sci*, 2007, 52(5): 1197-1198. DOI: 10.1007/s10620-006-9555-9.
- [38] CABRERA-ABREU J, JAIN R, ROBINSON P, et al. A case of aspartate aminotransferase macroenzyme[J]. *Ann Clin Biochem*, 2008, 45(Pt 3): 320-322. DOI: 10.1258/acb.2007.007063.
- [39] SHAH-KHAN SM, HSUEH W, REYNOLDS GJ. An 8-year history of increased level of aspartate aminotransferase[J]. *Gastroenterology*, 2019, 157(2): 318-319. DOI: 10.1053/j.gastro.2018.11.079.
- [40] MCTAGGART MP, RAWSON C, LAWRENCE D, et al. Identification of a macro-alkaline phosphatase complex in a patient with inflammatory bowel disease[J]. *Ann Clin Biochem*, 2012, 49(Pt 4): 405-407. DOI: 10.1258/acb.2011.011224.
- [41] KLONOFF DC. Macroamylasemia and other immunoglobulin-complexed enzyme disorders[J]. *West J Med*, 1980, 133(5): 392-407.
- [42] CERVINSKI MA, LEE HK, MARTIN IW, et al. A macro-enzyme cause of an isolated increase of alkaline phosphatase[J]. *Clin Chim Acta*, 2015, 440: 169-171. DOI: 10.1016/j.cca.2014.11.017.
- [43] WATANABE M, KITAHORA T, AISO S, et al. A case of ulcerative colitis associated with alkaline phosphatase (ALP)- and lactate dehydrogenase (LDH)-binding immunoglobulins[J]. *Nihon Shokakibyo Gakkai Zasshi*, 1984, 81(6): 1468-1473.
- [44] KUNUTSOR SK. Gamma-glutamyltransferase-friend or foe within?[J]. *Liver Int*, 2016, 36(12): 1723-1734. DOI: 10.1111/liv.13221.
- [45] de GRANDI A, FRANZINI M, ROSIPAL S, et al. Highly elevated plasma γ -glutamyltransferase elevations: A trait caused by γ -glutamyltransferase 1 transmembrane mutations[J]. *Hepatology*, 2020, 71(3): 1124-1127. DOI: 10.1002/hep.30944.
- [46] FRANZINI M, FORNACIARI I, FIERABRACCI V, et al. Accuracy of b-GGT fraction for the diagnosis of non-alcoholic fatty liver disease[J]. *Liver Int*, 2012, 32(4): 629-634. DOI: 10.1111/j.1478-3231.2011.02673.x.
- [47] FORNACIARI I, FIERABRACCI V, CORTI A, et al. Gamma-glutamyltransferase fractions in human plasma and bile: Characteristic and biogenesis[J]. *PLoS One*, 2014, 9(2): e88532. DOI: 10.1371/journal.pone.0088532.
- [48] VAZ FM, PAULUSMA CC, HUIDEKOPER H, et al. Sodium taurocholate cotransporting polypeptide (SLC10A1) deficiency: Conjugated hypercholanemia without a clear clinical phenotype[J]. *Hepatology*, 2015, 61(1): 260-267. DOI: 10.1002/hep.27240.
- [49] ERLINGER S. NTCP deficiency: A new inherited disease of bile acid transport[J]. *Clin Res Hepatol Gastroenterol*, 2015, 39(1): 7-8. DOI: 10.1016/j.clinre.2014.07.011.
- [50] GÄLMAN C, ANGELIN B, RUDLING M. Pronounced variation in bile acid synthesis in humans is related to gender, hypertriglyceridaemia and circulating levels of fibroblast growth factor 19[J]. *J Intern Med*, 2011, 270(6): 580-588. DOI: 10.1111/j.1365-2796.2011.02466.x.
- [51] DENG LJ, OUYANG WX, LIU R, et al. Clinical characterization of NTCP deficiency in paediatric patients: A case-control study based on SLC10A1 genotyping analysis[J]. *Liver Int*, 2021, 41(11): 2720-2728. DOI: 10.1111/liv.15031.
- [52] ROSENMAN KD, GUSS PS. Prevalence of congenital deficiency in serum cholinesterase[J]. *Arch Environ Health*, 1997, 52(1): 42-44. DOI: 10.1080/00039899709603798.
- [53] BRAZZOLOTTO X, COURCELLE S, SAUVANET C, et al. Characterization of four BCHE mutations associated with prolonged effect of suxamethonium[J]. *Pharmacogenomics J*, 2021, 21(2): 165-173. DOI: 10.1038/s41397-020-00192-7.

收稿日期: 2023-06-11; 录用日期: 2023-07-26

本文编辑: 葛俊

引证本文: HAN X, LI J, XIONG QF, et al. Clinical significance of benign liver function abnormality[J]. *J Clin Hepatol*, 2024, 40(2): 408-412.

韩旭, 李嘉, 熊清芳, 等. 良性肝功能异常的临床意义[J]. *临床肝胆病杂志*, 2024, 40(2): 408-412.