

## • 最新临床研究 •

## 7 例 Gilbert 综合征临床分析及文献复习

古再丽努尔·吾甫尔, 李雪国, 毛敏

(新疆维吾尔自治区人民医院血液病科, 新疆 乌鲁木齐 830000)

**摘要:** **目的** 探讨 Gilbert 综合征 (Gilbert's syndrom, GS) 的临床特点、突变基因、治疗及预后。**方法** 回顾性分析 7 例在我科住院明确诊断的 GS 患者临床资料, 并结合文献进行分析。**结果** 7 例患者均有皮肤巩膜黄染, 乏力 3 例, 食欲下降 1 例, 恶心 1 例; 所有病例均有总胆红素 (TBIL)、间接胆红素 (IBIL) 轻、中度升高, 其余肝功能指标无明显异常。7 例患者中 4 例存在 UGT1A1\*28 杂合突变, 一例 UGT1A1\*28 纯合突变、同时合并  $\beta$  地中海贫血基因 CD14-15 杂合突变, 且该患者父母也检测到 UGT1A1\*28 纯合突变, 父亲同时伴有  $\beta$  地中海贫血基因 CD14-15 杂合突变, 但父母均未发病。其余两例分别为 UGT1A1\*7 纯合和 UGT1A1\*6 纯合突变。对两例胆红素增高患者予以口服熊去氧胆酸胶囊降胆红素治疗后胆红素水平下降, 余患者随访至今病情稳定。**结论** Gilbert 综合征以慢性、间歇性、高非结合型胆红素血症为特征, 临床诊断缺乏特异性, UGT1A1 突变基因是诊断的金标准, UGT1A1\*28 杂合突变为热点突变, 一例同时存在 GS 和  $\beta$  地中海贫血的突变的双重遗传性黄疸患者, 国内仅一例相关报道。

**关键词:** 先天性非溶血性黄疸; 非结合型胆红素; Gilbert 综合征; UGT1A1 突变基因

**中图分类号:** R256.41

**文献标识码:** A

**DOI:** 10.3969/j.issn.1671-3141.2022.045.011

**本文引用格式:** 古再丽努尔·吾甫尔, 李雪国, 毛敏. 7 例 Gilbert 综合征临床分析及文献复习 [J]. 世界最新医学信息文摘, 2022, 22(045):50-53.

## Clinical Analysis and Literature Review of 7 Cases of Gilbert Syndrome

GuZailinur·Wufuer, LI Xue-guo, MAO Min

(Department of Hematology, people's Hospital of Xinjiang Uygur Autonomous Region, Urumqi Xinjiang 830000)

**ABSTRACT: Objective** To explore the clinical characteristics, mutation genes, treatment and prognosis of Gilbert's syndrome (GS). **Methods** The clinical data of 7 GS patients diagnosed in hospital in our department were analyzed retrospectively and analyzed in combination with the literature. **Results** All 7 patients had skin scleral yellow stains, 3 cases with fatigue, 1 case of decreased appetite and 1 case of nausea. All cases, total bilirubin (TBIL) and indirect bilirubin (IBIL) were mild and moderately increased, and there was no obvious abnormality in the rest of liver function indicators. Four of the seven patients had a UGT1A1\*28 hybrid mutation, one case of UGT1A1\*28 purity mutation, combined with the  $\beta$  thalassaemia gene CD14-15 hybrid mutation, and the patient's parents also detected the UGT1A1\*28 purity mutation, and the father was accompanied by a beta thalassaemia group at the same time. Because of the mutation of CD14-15 hybrids, neither of the parents has any disease. The remaining two cases are UGT1A1\*7 purity and UGT1A1\*6 purity mutation, respectively. Two cases of bilirubin hyperplasia were treated with oral bear deoxycholine capsules and reduced bilirubin levels. The remaining patients have been in stable condition since follow-up. **Conclusion** Gilbert syndrome is characterized by chronic, intermittent and highly non-binding bilirubinemia, and the clinical diagnosis lacks specificity. The UGT1A1 mutation gene is the gold standard for diagnosis, and the UGT1A1\*28 hybrid mutation is a hot mutation. In one case, GS and beta thalassaemia processes coexist. Only one case of double genetic jaundice has been reported in China.

**KEY WORDS:** congenital non-hemolytic jaundice; nonbinding bilirubin; Gilbert syndrome; UGT1A1 mutation gene

## 0 引言

Gilbert 综合征 (GS) 是一种最常见的胆红素葡萄糖醛酸化遗传性疾病。临床症状轻微, 可表现为

轻度、非结合型高胆红素血症、波动性黄疸, 肝脏一般无器质性改变。非结合型高胆红素血症的最常见病因包括胆红素生成过多、GS 以及新生儿黄疸。GS 临床需要与溶血性贫血等血液病鉴别, 临床容

易误诊或漏诊,多数预后良好,不需特殊治疗<sup>[1]</sup>。因此我们对 2018 年 2 月至 2021 年 10 月期间我院收治确诊的 7 例 GS 临床资料进行回顾性分析,现报道如下。

## 1 临床资料

### 1.1 一般资料

2018 年 1 月至 2021 年 3 月在我科住院确诊的 7 例 Gilbert 综合征;男性 5 例,女性 2 例,最小年龄 22 岁,最大年龄 49 岁;汉族 3 例,维吾尔族 2 例,回族 2 例,病史最长 30 年,最短 1 年。见表 1。

### 1.2 观察指标

患者一般情况观察指标一般临床资料、血常规、网织红细胞计数、肝功能、病毒学指标、自身免疫抗体、肝炎系列、肿瘤标记物、补体水平、免疫球蛋白、腹部 B 超,并均行骨髓检查。

## 2 结果

### 2.1 临床表现

7 例患者均有皮肤巩膜黄染,乏力 3 例,食欲下降 1 例,恶心 1 例,上腹部饱胀不适 1 例。皮肤黏膜黄染诱发因素有:劳累 4 例,受凉 2 例,感染 1 例,饮酒 1 例。

### 2.2 辅助检查结果

7 例均有总胆红素、间接胆红素轻、中度升高,其余肝功能指标均正常。甲、乙、丙肝病毒及 CMV、EBV 等病毒检查均阴性;ANA、ENA、

dsDNA、SMA、AMA 等抗体阴性;2 例患者网织红细胞计数增高,余检测指标均未见异常。7 例骨髓涂片和骨髓病理未见异常。腹部 B 超检查 7 例患者肝脏、胆囊未见明显异常。见表 2。

### 2.3 UGT1A1 突变基因位点

7 例患者均进行 UGT1A1 基因检测,本检测用 PCR 和基因测序的方法检测标本中 UGT1A1 的基因编码区 1-5 外显子以及基因上游苯巴比妥反应增强元件(PBREM)的突变分析,涵盖了该范围内的点突变、插入和缺失型突变。共进行 5 个 PCR 扩增反应和 19 个基因序列测定反应,7 例患者均发生 UGT1A1 突变基因,见表 3。

7 例患者中 4 例为 UGT1A1\*28 杂合突变,该位点为突变热点。患者 4 黄疸劳累、感冒等使黄疸加重,红细胞计数和血红蛋白正常,但红细胞形态小细胞低色素性,网织红细胞计数比例增高,骨髓涂片和活检提示红系增生明显活跃,溶血相关检查结果示 Fhb 升高, Hp 轻度减低,基因检查发现 UGT1A1\*28 纯合突变,  $\beta$  地中海贫血基因 CD14-15 杂合突变,追问家族史发现父亲也有常年间歇性轻度巩膜黄染病史,父母脾脏不大,血常规、胆红素均正常,基因筛查发现患者父母均有 UGT1A1\*28 纯合突变,父亲同时伴有  $\beta$  地中海贫血基因 CD14-15 杂合突变,但父母均未发病。患者 5 同时存在地中海贫血基因 CD14-15 杂合突变和 UGT1A1 基因突变,可确诊为  $\beta$  地中海贫血(轻型)和 Gilbert 综合征同时存在。患者家系 UGT1A1 基因检查结果,见图 1。

表 1 患者一般情况

	性别	族别	年龄(岁)	病程(年)	家族史	近亲婚育史	肿瘤家族史
患者 1	男	汉族	22	1	无	无	无
患者 2	女	汉族	49	30	无	无	无
患者 3	男	回族	40	15	无	无	无
患者 4	男	回族	29	2	无	无	无
患者 5	男	汉族	49	21	有	无	无
患者 6	女	维吾尔族	26	3	无	无	无
患者 7	男	维吾尔族	39	8	无	无	无

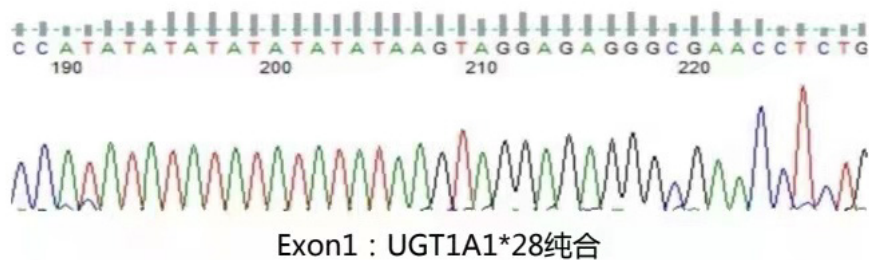
表 2 血红蛋白、网织红细胞计数、胆红素水平

	血红蛋白(g/L)	网织红细胞计数( $10^9/L$ )	总胆红素( $\mu\text{mol/l}$ )	直接胆红素( $\mu\text{mol/l}$ )	间接胆红素( $\mu\text{mol/l}$ )
患者 1	154	70.5	33.7	9.06	24.6
患者 2	130	41.6	111.86	8.75	103.11
患者 3	156	53.56	91.8	4.56	87.24
患者 4	155	121	88.3	6.3	82
患者 5	134	135	87	9.2	77.8
患者 6	125	45	45.3	6.3	39
患者 7	131	61	56	4.2	51.8

表 3 UGT1A1 突变基因位点检测结果

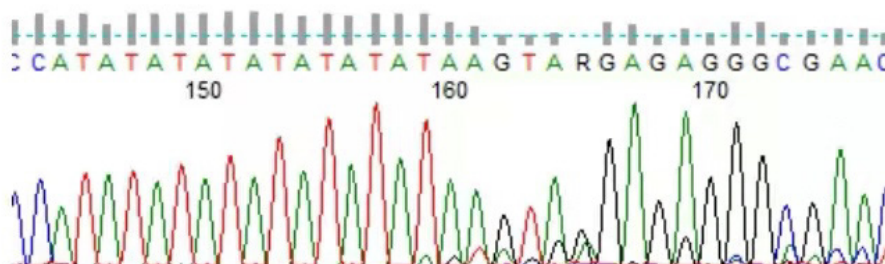
	基因	外显子	变异类型	变异位点
患者 1	UGT1A1 (NM_000463)	Exon5	错义突变	UGT1A1*7 纯合
患者 2	UGT1A1 (NM_000463)	Exon 1	插入变异	UGT1A1*28 杂合
		Exon 5	错义变异	UGT1A1*7 杂合
患者 3	UGT1A1 (NM_000463)	Exon 1	插入变异	UGT1A1*28 杂合
		Exon 4	错义变异	UGT1A1*63 杂合
患者 4	UGT1A1 (NM_000463)	Exon 1	插入变异	UGT1A1*28 纯合
患者 5	UGT1A1 (NM_000463)	Exon 1	错义变异	UGT1A1*6 纯合
		Exon 4	错义变异	c.1198A>C(杂合) (p. N400H)
患者 6	UGT1A1 (NM_000463)	Exon 1	插入变异	UGT1A1*28 杂合
患者 7	UGT1A1 (NM_000463)	Exon 1	插入变异	UGT1A1*28 杂合

患者



患者父亲

Exon1: UGT1A1\*28 纯合



患者母亲

Exon1: UGT1A1\*28 纯合

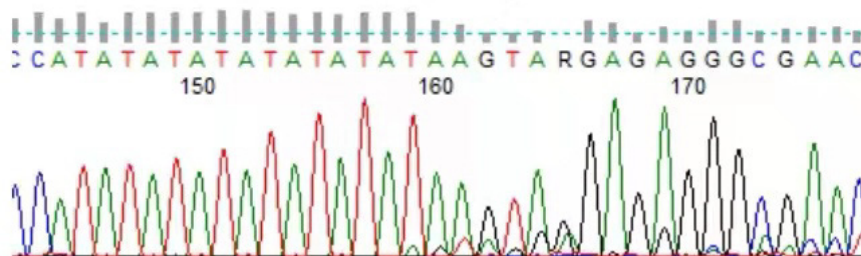


图 1 UGT1A1 (NM\_000463)

### 3 讨论

Gilbert 综合征由 Gilbert 于 1901 年第 1 次报道,是一种胆红素代谢障碍的常染色体隐性遗传性疾病。GS 多在青春期前后或成年期被诊断。男性多见,多有家族史。UGT1A1 基因突变导致尿苷二磷酸葡萄糖醛酸转移酶(UGT)蛋白表达水平下降,从而引起血清非结合胆红素水平升高,出现相应临床表现。纯合子往往发病较重,而杂合子病情较轻<sup>[2]</sup>。该文中患者 4 为 UGT1A1\*28 纯合,患者 5 为 UGT1A1\*6 纯合子突变,胆红素水平较其他患者明显增高,与相关文献相符。

GS 的遗传机制与位于染色体 2q37 位点 UGT1A1 基因遗传多态性密切相关<sup>[3]</sup>。其中 UGT1A1\*28 纯和突变多见。本文中 7 例患者中 4 例存在 UGT1A1\*28 杂合突变,一例 UGT1A1\*28 纯合突变,其余两例分别为 UGT1A1\*7 纯合和 UGT1A1\*6 纯合突变,UGT1A1\*28 杂合突变为热点突变。

尽管 GS 是一个良性过程,但 Gilbert 基因型被证实与胆石症风险显著相关<sup>[4]</sup>,而在表型正常的人群则没有这一风险;另外 GS 和遗传性球形红细胞增多的复合遗传也增加了胆结石的风险。患者 4 黄疸劳累、感冒等使黄疸加重,轻度小细胞低色素性贫血,网织红细胞计数比例增高,黄疸以间接胆红素升高为主,骨髓涂片和活检提示红系增生明显活跃,检查结果示 Fhb 升高, Hp 轻度减低,基因检查发现 UGT1A1\*28 错义突变,β 地中海贫血基因 CD14-15 杂合突变,父亲也有间歇性巩膜黄染病史,父母脾脏不大,血常规、胆红素均正常,父母均有 UGT1A1\*28 纯合突变,父亲也发现同时伴有地中海贫血基因 CD14-15 杂合突变,但均未发病。该患者同时存在地中海贫血基因 CD14-15 杂合突变和 UGT1A1 基因突变,可确诊为 β 地中海贫血(轻型)和 Gilbert 综合征同时存在。国内李露锋<sup>[5]</sup>等报道过一例中间型 α-地中海贫血同时携带 UGT1A1\*28 突变病例及其家系报告案例,先症者患者的父亲和女儿均缺失一个 α 地贫基因,均为 α 地贫,其父亲网织红细胞略高,女儿为 UGT1A1\*28 携带者,但二者胆红素均正常,其母亲缺失了 2 个 α 地贫基因,为轻型地贫。Lee HJ<sup>[6]</sup>等报告一例 28 岁男性患有胆结石和脾肿大,合并遗传性球形红细胞增多症(HS)和 GS 的患者。国内 Jun Jiang<sup>[7]</sup>等报道过一例同时存在 Dubin-Johnson syndrome 和 GS 的突变的双重遗传性黄疸患者,国

内仅报道 1 例。本文中患者 4 目前随访两年,血红蛋白正常,无合并症,一般情况,仍在随访当中。

Gilbert 综合征患者一般不需特殊治疗,及时的诊断也有助于避免不必要的过度治疗。因 UGT1A1 酶活性降低,Gilbert 综合征患者对某些药物的敏感性增强,易产生药物性肝损伤。国外研究认为 UGT1A1\*28 能改善霍奇金淋巴瘤的预后、降低子宫内膜癌的风险<sup>[8]</sup>。本文中 2 例胆红素明显增高患者予以根据胆红素水平定期口服熊去氧胆酸胶囊降胆红素治疗后胆红素下降,余患者未予以特殊治疗,病情稳定。

综上,Gilbert 综合征是临床上最为常见的一种先天性黄疸,对于胆红素增高、但无溶血患者需排查 GS,UGT1A1 基因测序检测是特异性及敏感度高的有效手段,可降低临床黄疸误诊误治,节约医学资源。对于高胆红素血症患者,全面筛查相关潜在因素非常必要,在临床表现无法用一元论解释的时候,也应该从多元论角度启动相关全面检查。

### 参考文献

- [1] 张梦,李维娜,齐俊英,等.UGT1A1 基因检测在 Gilbert 综合征的诊断价值分析[J].中华肝脏病杂志.2021,29(2):143-149.
- [2] 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.
- [3] Maruo Y,Nakahara S,Yanagi T,et al.Genotype of UGT1A1 and phenotype correlation between Crigler-Najjar syndrome type II and Gilbert's syndrome[J].J Gastroenterol Hepatol,2016,31(2):403-408.
- [4] LAFORGIA N, FAIENZAMF, RINALDI A,et al.Neonatal hyperbilirubinemia and Gilbert's syndrome[J].J Perinat Med,2002,30: 166-169.
- [5] 李露锋,毛青,邓国宏.1 例中间型 α-地中海贫血同时携带 UGT1A1(\*)28 导致中度以上黄疸的病例及其家系调查结果[C]//全国病毒感染与器官功能衰竭学术会议.中华医学会,2013.
- [6] Lee HJ, Moon HS, Lee ES, et al.A case of concomitant Gilbert's syndrome and hereditary spherocytosis[J].Korean J Hepatol,2010,16 (3): 321-4.
- [7] Jiang J,Wang HG,Wu WL, et al.Mixed Dubin-Gilbert Syndrome:A Compound Heterozygous Phenotype of Two Novel Variants inABCC2Gene[J].Chin Med J, 2017:130:1003-5.
- [8] Ribrag V,Koscielny S,Casasnovas O,et al. Pharmacogenetic study in Hodgkin Lymphomas reveals the impact of UGT1A1 polymorphisms on patient prognosis[J].Blood,2009,113(14):3307-3313.