



臨床上常見的無症狀高膽紅素血症 --吉爾伯特症狀群

邱千芳¹、蘇世斌¹、林勤益²

前言

在一般的健康檢查及健保免費成人健檢中，肝功能的測定除了GOT、GPT外，total bilirubin及direct bilirubin都是檢查項目之一。在臨床檢查報告中，常見到除了total bilirubin上升以外，其他的檢驗顯示並無異常。這樣的結果，常令受檢者感到焦慮及憂心，而至醫療院所求診；另一方面，醫師看到這樣的數據，也會覺得不容易解釋，而造成說明上的困擾。

膽紅素的代謝機轉

追溯 bilirubin 的來源，主要來自紅血球的老化及經過網狀內皮系統之作用。85%的 bilirubin 是由血球中血紅素釋放分解而成，其餘的 bilirubin 來源，包括：骨髓造血細胞血紅素的破壞及含血紅素蛋白質（如肌紅蛋白）的破壞。由血紅素等形成的 bilirubin 釋入血液中，暫時與白蛋白結合，運送到肝臟微血管之後，即與白蛋白分離。在與肝臟內某特

定蛋白質受體附著或結合而進入肝細胞中，此一步驟稱為「攝取」(uptake)。Bilirubin 進入肝細胞中，經過糖苷酸傳遞酶(Glucuronosyl transferase)的催化，而與糖苷酸(Glucuronyl acid)結合，形成了接合型的膽紅素(conjugated bilirubin)，也就是直接作用型的膽紅素(direct bilirubin)，這就是肝細胞對 bilirubin 的「結合」(conjugation)。未能進入肝細胞或進入肝細胞卻未能與糖苷酸結合的 bilirubin，就稱為未接合型膽紅素(unconjugated bilirubin)，即間接作用型膽紅素(indirect bilirubin)。bilirubin一旦結合後，就要離開肝細胞，排泄到細膽管中，隨膽汁經過膽道到達十二指腸，direct bilirubin因受腸菌作用，在腸道轉變為尿膽素原(urobilinogen)。大部分 urobilinogen 經腸道隨糞便排出（每天約40-80mg），少部分在小腸又被重吸收進入血液，經由門脈到達肝臟進入肝細胞，再到腸道排出小腸，形成了「腸肝循環」，還有一小部分 urobilinogen 則隨血液輸送到腎臟，由尿液排出(每天約1-4mg)。

1 財團法人奇美醫學中心 附設台南科學園區診所

2 財團法人奇美醫學中心 肝膽胃腸科

關鍵字：Gilbert's syndrome, bilirubin, conjugation, uridine diphosphate glucuronosyl transferase(UGT)



Gilbert's syndrome的臨床表現和病理機轉

成人serum total bilirubin正常大致不超過1.5mg/dL，其中未接合型膽紅素佔大部分，接合型膽紅素只佔0.2~0.4mg/dL之間。若total bilirubin超過2~2.5mg/dL時，臨床上則可發現黃疸(Jaundice)現象，而bilirubin 任何一個代謝的過程有障礙，都可能導致serum bilirubin 的增高。

西元1901年，法國醫師Gilbert曾描述一種輕度、慢性或復發性，且具家族性的未接合型高膽紅素的病症，後來被稱為Gilbert's syndrome。Gilbert's syndrome的臨床表現就是未接合型高膽紅素血症(unconjugated hyperbilirubinemia)，卻無肝臟組織上的疾病，或明顯的溶血現象。Gilbert's syndrome是肝臟膽紅素代謝最常見的遺傳障礙，大約發生在2~12%的人口，因不同的族群，其發生率也有些許的差異。通常是十幾歲的青少年或30歲以內較年輕的成年人，在一般的體格檢查或其他疾病的檢查中，無意間被發現。在性別上，則有男性發生率高於女性的情形。

Gilbert's syndrome 主要的原因是肝細胞 bilirubin uridine diphosphate glucuronyl transferase (UGT) 的含量較低或作用活性不足，導致肝臟對血中膽紅素的廓清速率變差，或膽紅素無法在肝細胞內與糖苷酸結合，使得血中未接合膽紅素無法順利的攝取或進一步接合，導致血中未結合膽紅素代謝障礙受阻滯，而產生未

接合型高膽紅素血症。UGT是對bilirubin糖苷酸化(glucuronidation)唯一有實質貢獻的酵素。近年來遺傳學研究關於UGT1A1基因，在基因內碼的啟動區發生了變異，基因序列TATAA成分中多出額外TA結構的現象，可能是導致Gilbert's syndrome患者UGT表現(expression)下降，而產生未接合型高膽紅素血症。根據各國不同的研究結果發現，不同族群發生Gilbert's syndrome的基因變異的情形，亦有所差異；雖不盡相同的基因型態，卻相同的影響著UGT的表現。

Gilbert's syndrome的serum total bilirubin數值，通常介於1.2~3.0mg/dL之間，很少會超過5mg/dL。其中接合型膽紅素濃度是正常的，所以Gilbert's syndrome是單純未接合型膽紅素濃度超乎正常。有趣的是Gilbert's syndrome患者的總膽紅素數值會呈現波動的現象，也曾有季節性變化的報告，也有報告少數女性患者會隨著月經週期而有變化。Gilbert's syndrome最典型的特色是：患者經過長時間的飢餓與過度激烈的運動後，就會發現有膽紅素升高的跡象。所以在一般的健康檢查或體格檢查中，受檢者通常都會被要求至少隔夜的禁食，這時Gilbert's syndrome患者就容易經由生化檢驗被發現，且空腹越久，bilirubin 的指數就上升得越明顯。除此之外，發燒、感染症(如感冒)、過度疲勞、飲酒或接受外科手術後等壓力下，都可能誘發膽紅素的上升。

Gilbert's syndrome患者若總膽紅素上升大於2.0~2.5mg/dL時，患者會有黃疸的



表現，有可能是終其一生都會存在的現象，但這卻不會影響到這些患者的壽命，也不會增加罹患其他疾病的機會。

若干研究顯示Gilbert's syndrome若和G6PD deficiency 或 β -thalassemia 同時發生時，就可能造成新生兒黃疸相關的問題。遺傳性球狀血球症(hereditary spherocytosis)會增加血球破壞，若再加上Gilbert's syndrome的變異，就會增加bilirubinate gall stones 發生的機會。另外，Gilbert's syndrome的患者對於一些與膽紅素代謝相似的藥物，在體內會產生競爭效應，如menthol, tolbutamine, rifampicin在許多研究裡都確實被報告會降低人體內糖苷酸化作用，而且（或者）會減少這些藥物的排泄，故服用這些藥物時，也會影響bilirubin的濃度；由於這些藥物的易感性(susceptibility)，應盡量避免使用在Gilbert's syndrome的患者身上。磺胺類藥物或水楊酸鹽類會抑制膽紅素和白蛋白的結合，甚至將膽紅素自血漿蛋白置換出來，使得未接合的膽紅素濃度增加。Ethinylestradiol是一種合成的雌性素，廣泛使用在避孕藥的成分，也是經由UGT1A1來進行糖苷酸化代謝，因此它會降低UGT1A1的表現，但卻沒有報告顯示Gilbert's syndrome患者對這類合成賀爾蒙有易感性，也沒有增加其對罹患乳癌的危險性。Acetaminophen主要經糖苷酸化排出人體，近來若干研究發現Gilbert's syndrome患者對Acetaminophen的代謝和UGT1A6有關，而非UGT1A1；

Lampe等發現有些Gilbert's syndrome的突變伴有UGT1A6基因中的多形性(polymorphism)，導致許多物質代謝受影響，如此就可以解釋何以Acetaminophen的代謝會下降。至於rifampin誘發cytochrome P-450 isoenzyme對UGT似乎沒有直接作用，但會導致serum bilirubin增加；其他如氯黴素、維生素K、母乳中preganane-3 α ph-2 β diol也會抑制UGT的活性。

實際上和Gilbert's syndrome類似的遺傳性非接合型高膽紅素血症，還有格芮氏症(Cringler-Najjar syndrome)，分別有第一型及第二型。第一型是極為嚴重的bilirubin代謝障礙，是一種隱性遺傳疾病，通常在嬰兒時期即發現嚴重黃疸，serum bilirubin約在20-45mg/dL，體內幾乎剩餘極少的糖苷酸化的能力，除了照光治療(phototherapy)以外，必須在青春前接受肝臟移植，患者才可能存活到成年，否則，每日需光照時間越來越長，且效果也會越來越差。至於第二型相較第一型，則輕微多了，第二型格芮氏症serum bilirubin約在6-25mg/dL，由於UGT1A1功能下降，糖苷酸化的能力下降到30%以下，所以UGT1A1剩餘的活動能力是決定血中膽紅素的濃度，也是決定格芮氏症的嚴重程度。第二型格芮氏症患者的家屬中，可發現有許多格芮氏症的基因帶因者，故有人認為其為顯性遺傳，一般說來，突變應該是屬於隱性遺傳，但第二型格芮氏症卻傾向於一個負



顯性的效應 (a dominant negative effect)。phenobarbital可促進肝中微粒體的活性，可誘發第二型患者體內剩餘UGT1A1活性，而使bilirubin濃度下降30%。但phenobarbital對第一型的患者，似乎就沒有或僅有極些微的效果，而為何會有如此差別，機轉則不明。Gilbert's syndrome相較Crigler-Najjar syndrome的患者則幸運太多了，其serum bilirubin約在2~6mg/dL之間，少見嬰兒時期嚴重黃疸，其膽紅素接合的能力則約為正常的80%，對phenobarbital的治療同樣有反應。

Gilbert's syndrome的診斷方法

臨床上要診斷Gilbert's syndrome，一般先要排除其他疾病的可能。患者出現輕微的未接合型高膽紅素血症，而臨床上無任何症狀，應先檢驗血中G6PD及Coomb's test看看是否有溶血性病變，若沒有溶血性疾病，也沒有其他肝功能的障礙時，醫師應考慮是否為Gilbert's syndrome。為了要確定診斷，患者動輒接受基因篩檢或肝臟穿刺，其實是不合乎成本，且超乎必要，畢竟Gilbert's syndrome是一種臨床無害的症候。倒是有許多激發影響bilirubin的方法，可用來測試患者是否為Gilbert's syndrome。因考慮病人安全及權益，以下測試方法建議至醫院或肝膽專科監控下實施，不建議在基層門診中貿然進行。

卡路里測試(Caloric restriction test)

限制患者每日飲食低於400千卡以下，在測試前及兩日後兩個時間點偵測總膽紅素數值，可發現上升至至少1.5mg/dL以上。

菸草酸測試(Nicotinic acid test)

患者靜脈注射500mg菸草酸，並於注射後2小時檢驗血中總膽紅素數值，發現有3倍以上的增加。

Rifampin 測試

當患者經過12~24小時的禁食後，口服900mg的Rifampin，在服用後的2~6小時內，對患者進行總膽紅素數值測試，可發現增加至少1.9mg/dL以上；若患者未經禁食過程，服用Rifampin 4~6小時後，總膽紅素至少會增加1.5mg/dL以上。同樣的測試在急性肝炎的病患身上，就沒有如此明顯的增加，但恐怕惡化其hyperbilirubinemia，並不建議使用在肝臟疾病的患者上；此外，也不建議使用在孕婦及授乳婦女。

Phenobarbital 測試

Phenobarbital可使體內肝中微粒體(microsome enzyme)活性增加，Phenobarbital是酶的誘導劑(enzyme inducing agent)，使用Phenobarbital會使serum bilirubin下降。

Gilbert's syndrome的治療

一般Gilbert's syndrome是不需治療的。除非患者合併了其他疾病，如G6PD



deficiency 或 β -thalassemia，而導致嚴重的高膽紅素血症時，可投以phenobarbital降低血中膽紅素。

結論

依據Gilbert's syndrome 2-12%的發生率，基層醫師若稍加留意，並不難發現是否為Gilbert's syndrome的患者。對於這種單純表現非結合性高膽紅素血症的患者，經排除溶血及肝臟疾病或其他疾病的可能後，就可考慮是否為Gilbert's syndrome。大部分Gilbert's syndrome的患者多是藉由排除其他疾病並定期追蹤若干次後，由醫師推測診斷而得，鮮少有人去做確定診斷，若在臨床上碰到令人質疑又無法排除其他疾病時，可以建議使

用上述的測試方法，來解決醫師與病患的疑慮，相較侵入性的肝臟穿刺有較高的安全性，而與複雜且昂貴的遺傳基因學上的檢查比較，也較經濟實惠，尤其是卡路里測試及Rifampin測試，更可方便的運用，作為臨床診斷的方法。

參考資料

1. Murthy GD, Byron D, Shoemaker D, Visweswaraiiah H, Pasquale D: The Utility of Rifampin in Diagnosing Gilbert's Syndrome. *Am J Gastroenterol* 2001; 96: 1150-4.
2. Bosma PJ: Inherited disorders of bilirubin metabolism. *J Hepatol* 2003; 38: 107-17.
3. Chen YC, Chiou TJ, Yang MH, Yu IT: Two Easy-to-Perform Diagnostic Tests for Gilbert's Syndrome. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi (Taipei)* 2002;65:231-4.