

酒精性肝病的实验室诊断

项红军 柴福录 鲁彦

酗酒和酒精依赖是我国和大多数欧美国家共同面临的一个世界性的公共卫生问题。由于长期饮酒引起的酒精性肝病(alcohol liver disease, ALD)发病率逐年上升,已成为仅次于病毒性肝炎而居第2位的肝脏疾病。酒精性肝病发病机制和严重程度可能与乙醇/乙醛的毒性作用、氧自由基的损害作用、肝细胞的凋亡、乙醇代谢酶基因多态性和氧缺乏等机制有关^[1-3]。ALD的诊断除了饮酒史、临床症状和体征外,还依赖于实验室检测。目前临床上治疗ALD常用的实验室指标有平均红细胞体积(MCV)、 γ -谷氨酰胺转肽酶(GGT)、谷丙转氨酶(ALT)、甘胆酸(CG)、透明质酸(HA)、天门冬氨酸氨基转移酶线粒体同工酶(m-AST)和缺糖基转铁蛋白(CDT)等等。本文对常用的诊断ALD实验室指标的优缺点进行综述和评价,为临床一线工作者正确治疗和预防ALD提供依据。

一、平均红细胞体积

MCV是指每个红细胞的平均体积,正常参考值范围为82~92 fL。叶酸或维生素B₁₂缺乏引起巨幼细胞性贫血时MCV增加;在缺铁性贫血、慢性感染等疾病时MCV减小。叶酸是细胞中红细胞合成所必需的维生素。研究证明,ALD患者由于吸收障碍容易发生维生素B₁₂和叶酸缺乏,导致MCV增加^[4]。乙醇还可影响红细胞膜上镶嵌蛋白的生物活性和膜蛋白质构形,进而影响红细胞的变形能力。但巨幼细胞性贫血、地中海贫血患者MCV也增加。因此,MCV不能区分大细胞性贫血是由于长期摄入酒精引起维生素B₁₂或叶酸的缺乏的还是其他原因所引起的,故而在确诊ALD时特异性较差。

二、 γ -谷氨酰胺转肽酶

GGT存在于肝、肾、胰和前列腺等组织,血清中的GGT主要来源于肝细胞膜胆汁分泌侧和细小胆管上皮细胞。病毒能够破坏肝细胞;乙醇是肝细胞线粒

体酶的诱导剂,可促进GGT的合成和释放,二者均可引起血清GGT升高。GGT是一种膜结合酶,具有协助细胞摄取氨基酸的功能。长期饮酒,酒精损伤肝细胞后导致肝细胞微粒体内GGT释放血浆GGT浓度增加^[5]。血浆GGT检测曾被作为诊断ALD的最佳指标。慢性长期饮酒能使肝细胞合成GGT的能力增强,肝细胞释放GGT增多;戒酒治疗后GGT迅速下降,但慢性酒精性肝硬化时不能降至正常。如果再次饮酒时血浆GGT浓度又迅速升高,因此GGT是诊断酒精性肝病较敏感的指标,也可用于评价临床治疗酒精性肝病效果。因此虽然GGT在病毒性肝病、中毒性肝病等大多数肝脏疾病中都升高,是反映肝脏功能损伤的非特异性指标,在诊断酒精性肝病中特异性较差,但可以作为治疗ALD临床疗效的评价指标^[6]。

三、谷丙转氨酶和谷草转氨酶

ALT主要分布于肝脏、肾脏、心脏和肌肉,在肝脏中含量最高。当肝脏受到各种因素的损伤时,ALT可释放入血,致使血中ALT浓度增加,因此,ALT是反映肝脏细胞损伤的非特异性指标。研究证明,急性病毒性肝炎或者慢性肝炎急性发作期,ALT升高;恢复期ALT下降至正常水平。但在重症肝炎、肝硬化失代偿期或亚急性肝坏死时,ALT浓度下降,胆红素升高(“酶胆分离”),是肝脏疾病恶化的标志。ALT在酒精性脂肪肝或酒精性肝硬化中正常或轻度升高,在酒精性肝炎中明显升高^[7]。在20世纪80年代的一项研究工作中,研究者证实GGT是反映ALD最敏感的指标,但与MCV、ALT比较,同时也是特异性最差的一项指标。GGT和MCV和(或)ALT组合检测ALD不能增加检测的有效性^[6]。GGT和ALT一样,都是肝脏损伤敏感的非特异性指标,除了在酒精性肝病中显著升高,在病毒性肝炎、化学药物中毒时都显著升高,ALT在诊断酒精性肝病时特异性较差^[8]。

四、甘胆酸

甘胆酸(CG)是胆酸(CA)与甘氨酸结合形成的

作者单位:730050 兰州军区兰州总医院肝胆外科(项红军、柴福录);解放军第一医院检验科(鲁彦)

结合甘胆酸,在血液中主要是以蛋白形式存在。研究表明,ALD患者CG值明显高于正常人,酒精性肝炎升高幅度最高,其次为酒精性肝硬化,酒精性脂肪肝最低。CG在ALD患者升高的原因为乙醇的代谢产物乙醛能导致肝细胞变性,肝细胞代谢功能减弱,肝细胞、毛细胆管内淤胆汁淤积,外周血中CG含量升高。因此CG增高反映肝细胞的代谢水平及肝细胞实质性损伤程度^[9]。

五、纤维结合蛋白、血清Ⅲ、Ⅳ型胶原和透明质酸

肝纤维化是ALD、慢性肝炎等多种慢性肝病共同的病理学基础。Ⅲ、Ⅳ型胶原和透明质酸是诊断肝纤维化重要的指标。慢性ALD患者血清Ⅲ型胶原浓度升高,和ALD患者肝纤维化病理学指标密切相关^[10]。血清Ⅳ型胶原(Ⅳ-C)代表基膜的胶原,在增生的胶原中,Ⅳ-C是最先增生;在肝纤维化过程中,Ⅳ型胶原已形成纤维隔板,破坏肝脏的正常结构。血清Ⅳ型胶原在慢性酗酒与慢性酗酒伴随病毒性肝炎或者脂肪肝患者血浆中显著升高,而在轻微、短期饮酒患者血浆内则没有明显改变。因此,Ⅳ型胶原可作为判断ALD是否发生肝脏纤维化重要的指标^[11]。透明质酸(HA)在体内多以蛋白聚糖形式存在,血浆中游离状态HA含量较低。HA是反映肝脏纤维化和肝硬化程度较有价值的指标。ALD患者肝脏内透明质酸酶活性降低,清除HA的能力下降,导致血浆HA含量升高。但HA是非特异性肝脏纤维化指标,病毒性肝病患者和ALD患者HA均可升高。因此,也不是诊断ALD的特异性指标^[9, 12]。

六、天门冬氨酸氨基转移酶及其线粒体同工酶(m-AST)

天门冬氨酸氨基转移酶(AST)属于细胞内功能酶,细胞外液中含量极低。各种类型的肝脏疾病因细胞膜损伤引起膜通透性增加造成血清AST升高。乙醇及其代谢产物能够破坏肝细胞,导致血清AST升高^[7]。AST有两种同工酶,根据存在部位的不同分为胞质型天门冬氨酸氨基转移酶(c-AST,主要存在于细胞质)和线粒体型天门冬氨酸氨基转移酶(m-AST,主要存在于线粒体)。正常情况下,血清AST主要来源于胞质和线粒体,肝细胞的AST为线粒体源性,血清AST为胞质源性。各种理化因素导致肝细胞破裂后,m-AST释放入血,使血浆内总AST、m-AST和m-AST/AST比值升高。应用单克隆抗体结合C-AST后可形成免疫复合物,有效抑制C-AST活性,但不影响m-AST活性,可以通过酶促法

检测m-AST活性。乙醇的毒性作用使肝细胞线粒体受损,m-AST释放入血,使血清m-AST活力升高。ALD患者和其他非ALD患者血浆内m-AST含量均可升高,但二者间差别有无意义目前尚有争议:荆宝成等研究表明,在ALD患者和非ALD患者血浆内,m-AST活性没有显著性差异^[13];但李娜媚^[5]和卢业成等研究结果提示在未进行治疗的ALD患者m-AST或m-AST/AST比值高于非ALD患者(注:荆宝成等结果未进行统计学检验)。值得注意的是,经过一段时间的治疗后,ALD和急性病毒性肝病患者m-AST/AST比值显著降低,m-AST/AST可作为ALD的早期诊断及判断病情和预后的指标^[14]。

七、缺糖转铁蛋白

缺糖转铁蛋白(carbohydrate deficient transferrin, CDT)是20世纪起国外学者认为诊断ALD较好的一个指标^[15]。CDT源自人类的转铁蛋白(transferrin, Tf)是由一条679个氨基酸残基组成的单链糖基化蛋白,两端由多糖构成的结构域,具有结合铁的能力。慢性酒精中毒导致Tf末端多糖,Tf不能结合铁,产生CDT。CDT检测结果表示的方法有两种,一种总CDT:即单位血浆中CDT的绝对数值(CDT,IU/L,每个U相当于1mgCDT)。第2种是CDT占总Tf的百分比(%CDT)。用总CDT表示检测结果,不同性别之间可能不需要不同临界值^[16],因为大多数女性的CDT水平类似于男性。欧美国家,如果总CDT超过20U/L则为异常。%CDT不受大部分药物和性别影响,超过2.5%为异常,超过25%表明14天前有过量饮酒历史。CDT作为诊断ALD的指标之一,比GGT和MCV具有更高的灵敏性和特异性^[17, 18]。在欧美发达国家,CDT的检测已经进入临床,作为诊断ALD重要的指标。国外对CDT进行了系统的研究,确定了正常人群血浆CDT的水平,并制定出诊断慢性酒精中毒的参考值。我国目前尚未在临床实验室广泛开展CDT的检测工作。

综上所述,目前临床上用于诊断ALD的实验室指标比较多,可以分为以下几类:第1类反映肝脏受到非特异性损伤严重程度和治疗有无效果的指标。如ALT、AST、ALD、AST/AST、GGT等等。这几个指标的高低基本能反映出ALD是肝脏受损的程度,也能反映出治疗的效果。第2类反映肝脏纤维化的指标,如纤维结合蛋白、血清Ⅲ/Ⅳ型胶原和HA。反映出肝脏在受到乙醇和乙醛等各类有害性因素的刺激时发生纤维化的程度。第3类反映是否发生ALD的特

异性指标,这一类主要是 CDT。但遗憾的是,CDT 检测在我国仅仅处于起步阶段,广泛应用于临床还需要一段时间。我们期待 CDT 的检测能够进入我国临床实验室,为诊断 ALD 提供依据。以上几类指标反映的内容不尽相同,临床一线医生可以根据不同的目的有选择性的挑选部分指标进行检测,既能正确诊断和治疗疾病,也能为患者节约有限的医疗费用。

参考文献

- 1 Tseng YM, Tsai SM, Chen SY, *et al.* Roles of the genetic polymorphisms of alcohol – metabolizing enzymes on the immunology in high – risk drinkers[J]. *Toxicol Sci.* 2009, 111(2): 267 – 276
- 2 王润红. 酒精性肝病的发病机制和治疗[J]. *医学综述*, 2001, 7(5): 307 – 309
- 3 许东升. 酒精性肝病的病因和发病机制[J]. *胃肠病学*, 2003, 8(5): 297 – 299
- 4 杨宜娥, 赵芳, 张芊. Diagnostic value of multiple combined detection indexes in alcoholic hepatopathy[J]. *中国血液流变学杂志*, 2002, 12(1): 77 – 78
- 5 李姗姗. 酒精性肝病的实验室诊断的临床研究[J]. *中国实验诊断学*, 2009, 13(1): 85 – 87
- 6 Eriksen J, Olsen PS, Thomsen AC. Gamma – glutamyltranspeptidase, aspartate aminotransferase, and erythrocyte mean corpuscular volume as indicators of alcohol consumption in liver disease[J]. *Scand J Gastroenterol*, 1984, 19(6): 813 – 819
- 7 刘京娜. 酒精性肝硬变 55 例临床分析[J]. *湖南中医药大学学报*, 2009, 29(7): 7 – 8, 11
- 8 Alatalo P, Koivisto H, Puukka K, *et al.* Biomarkers of liver status in heavy drinkers, moderate drinkers and abstainers[J]. *Alcohol*, 2009,

44(2): 199 – 203

- 9 袁登峰, 王海菊. 血清 ALT、 γ -GT、CG、HA 测定在酒精性肝病诊断中的意义[J]. *放射免疫学杂志*, 2005, 18(2): 111 – 112
- 10 Gabrielli GB, Faccioli G, Casaril M, *et al.* Procollagen III peptide and fibronectin in alcohol – related chronic liver disease: correlations with morphological features and biochemical tests[J]. *Clin Chim Acta*, 1989, 179(3): 315 – 322
- 11 邹金海, 李春英, 刘晨第, 等. 酒精性肝病患者血清 IV 型胶原检测的意义[J]. *现代中西医结合杂志*, 2008, 17(34): 5379
- 12 徐义广, 刘坚, 侯媛媛. CG、HA 在酒精性肝病中的临床应用[J]. *放射免疫学杂志*, 2000, 13(2): 107
- 13 荆成宝, 赵斌, 沈锋, 等. 血清天门冬氨酸氨基转移酶线粒体同工酶检测对酒精性肝病的诊断价值[J]. *中国实验诊断学*, 2005, 9(6): 990 – 991
- 14 李姗姗. 酒精性肝病的实验室诊断的临床研究 [J]. *中国实验诊断学*, 2009, 13(1): 85 – 87
- 15 鲁彦, 高公民, 李依萍, 等. 缺糖转铁蛋白的检测在慢性酒精中毒诊断中的作用[J]. *检验医学*, 2007, 22(1): 91 – 93
- 16 Allen JP. Use of biomarkers of heavy drinking in health care practice [J]. *Mil Med*, 2003, 168(5): 364 – 367
- 17 Alden A, Ohlson S, Pahlsson P, Ryden I. HPLC analysis of carbohydrate deficient transferrin isoforms isolated by the Axis – Shield % CDT method[J]. *Clin Chim Acta*, 2005, 356(1 – 2): 143 – 146
- 18 Helander A, Wielders JP, Te SR, Bergstrom JP. Comparison of HPLC and capillary electrophoresis for confirmatory testing of the alcohol misuse marker carbohydrate – deficient transferrin [J]. *Clin Chem*, 2005, 51(8): 1528 – 1531

(收稿: 2010 – 01 – 27)

(修回: 2010 – 03 – 25)

(上接第 103 页)

越高,其水平检测有助于判断 CHF 病情的严重程度。抑制 MMPs 活性将是预防心肌重塑、改善心功能的一种有前景的治疗方式。

参考文献

- 1 罗天侠. 基质金属蛋白酶在儿科领域的研究进展[J]. *山东医药杂志*, 2008, 48(42): 110 – 111
- 2 中华医学会儿科学分会心血管学组,《中华儿科杂志》编辑委员会. 小儿心力衰竭诊断与治疗建议[J]. *中华儿科杂志*, 2006, 44(10): 753 – 757
- 3 Kukacka J, Prusa R, Kotaska K, *et al.* Matrix metalloproteinases and their function in myocardium [J]. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub*, 2005, 149(2): 225 – 236
- 4 Ries C, Egea V, Karow M, *et al.* MMP – 2, MT1 – MMP, and TIMP – 2

are essential for the invasive capacity of human mesenchymal stem cells: Differential regulation by inflammatory cytokines [J]. *Blood*, 2007, 109(9): 4055 – 4063

- 5 LI L L, ZHANG Y, LI Y L, *et al.* Mesenchymal stem cell transplantation attenuates cardiac fibrosis associated with isoproterenol – induced global heart failure [J]. *Transpl Int*, 2008, 21: 1181 – 1189
- 6 于成宝. 心力衰竭患者血浆脑钠肽和血清基质金属蛋白酶 – 9 的变化 [J]. *齐齐哈尔医学院学报*, 2008, 29(6): 646 – 648
- 7 董兆强, 鹿庆华, 郝林, 等. 充血性心力衰竭患者血清基质金属蛋白酶 – 2 浓度的变化及其临床意义 [J]. *中国老年学杂志*, 2007, 27(6): 548 – 550

(收稿: 2010 – 01 – 20)

(修回: 2010 – 04 – 05)