

血清生化指标对慢性肝炎病变程度的评价

张晓玲, 王小云, 谢会忠, 巴图

■背景资料

慢性肝炎的主要病变为肝细胞的炎症和纤维化, 肝穿刺活检病理学检查是目前评价慢性肝炎病变程度的可靠方法, 但肝穿刺具有创伤性和一定并发症, 难以在临床实践中广泛应用, 寻找非创伤性的评价肝炎病变程度的方法是目前国内外科临床研究热点之一。

张晓玲, 王小云, 新疆维吾尔自治区人民医院消化科 新疆维吾尔自治区乌鲁木齐市 830001

谢会忠, 新疆医科大学第一附属医院消化科 新疆维吾尔自治区乌鲁木齐市 830056

巴图, 新疆维吾尔自治区人民医院病理科 新疆维吾尔自治区乌鲁木齐市 830001

作者贡献分布: 张晓玲与王小云对此文所作贡献均等; 此课题由谢会忠与张晓玲设计; 研究过程由张晓玲与王小云操作完成; 研究所用新试剂及病理、分析工具由张晓玲与巴图提供; 数据分析由张晓玲与王小云完成; 本论文写作由张晓玲完成。

通讯作者: 张晓玲, 主治医师, 830001, 新疆维吾尔自治区乌鲁木齐市天池路, 新疆维吾尔自治区人民医院消化科。

xjqz.zz@gmail.com

电话: 0991-8150071

收稿日期: 2009-02-09 修回日期: 2009-03-12

接受日期: 2009-03-16 在线出版日期: 2009-05-18

Value of serum biochemical indexes in diagnosis of chronic hepatitis

Xiao-Ling Zhang, Xiao-Yun Wang, Hui-Zhong Xie, Tu Ba

Xiao-Ling Zhang, Xiao-Yun Wang, Department of Gastroenterology, the People's Hospital of Xinjiang Uygur Autonomous Region, Urumuqi 830001, Xinjiang Uygur Autonomous Region, China

Hui-Zhong Xie, Department of Gastroenterology, the First Affiliated Hospital of Xinjiang Uygur Autonomous Region Medical University, Urumuqi 830056, Xinjiang Uygur Autonomous Region, China

Tu Ba, Department of Pathology, the People's Hospital of Xinjiang Uygur Autonomous Region, Urumuqi 830001, Xinjiang Uygur Autonomous Region, China

Correspondence to: Dr. Xiao-Ling Zhang, Department of Gastroenterology, the People's Hospital of Xinjiang Uygur Autonomous Region, Urumuqi 830001, Xinjiang Uygur Autonomous Region, China. xjqz.zz@gmail.com

Received: 2009-02-09 Revised: 2009-03-12

Accepted: 2009-03-16 Published online: 2009-05-18

Abstract

AIM: To evaluate the diagnostic value of serum biochemical indexes and to analyze the pathological progression of chronic hepatitis.

METHODS: Serum biochemical tests, including serum alanine aminotransferase (ALT), aspartate aminotransferase (AST), alkaline phosphatase (ALP), gamma-glutamyl (GGT), albumin (ALB), total bilirubin (TBIL), prothrombin activity (PTA), were conducted in 142 patients with chronic hepatitis, and the results were compared with

hepatitis progression (pathological grade and stage).

RESULTS: The levels of ALT, AST, ALB, PTA varied dramatically among different pathological inflammatory grades ($F = 6.812, 6.592, 10.131, 3.247, P < 0.05$ or 0.01). However, no significant difference in ALT, AST, ALP, GGT, ALB, TBIL, PTA levels was observed at different fibrosis stages. The serum levels of TBIL and PTA were positively related to pathological progression, while the serum level of ALB was negatively related to pathological grades and stages.

CONCLUSION: Serum biochemical indexes including ALT, AST, ALB and PTA could reflect the severity of chronic hepatitis, however, the indexes could not indicate the fibrosis progression of chronic hepatitis.

Key Words: Serum biochemical indexes; Chronic hepatitis; Pathology; Grade; Stage

Zhang XL, Wang XY, Xie HZ, Ba T. Value of serum biochemical indexes in diagnosis of chronic hepatitis. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2009; 17(14): 1458-1461

摘要

目的: 分析临床肝病常用血清生化指标与慢性肝炎病变程度的相关性。

方法: 检测慢性肝炎患者142例的丙氨酸氨基转移酶(ALT)、天门冬氨酸氨基转移酶(AST)、碱性磷酸酶(ALP)、谷氨酰转氨酶(GGT)、白蛋白(ALB)、总胆红素(TBIL)和凝血酶原活动度(PTA), 并将其结果与肝炎病变程度(病理分级和分期)对比分析。

结果: ALT、AST、ALB和PTA在不同病理分级(炎症)之间均有显著性差异($F = 6.812, 6.592, 10.131, 3.247, P < 0.05$ 或 0.01); ALT、AST、ALP、GGT、ALB、TBIL和PTA在不同病理分期(纤维化)之间无显著性差异; TBIL、PTA和病理分级呈正相关, ALB和病理分期呈负相关。

结论: 常用血清生化指标ALT、AST、ALB、

■同行评议者

高泽立, 主任医师, 上海交通大学医学院附属第九人民医院周浦分院消化科

PTA能反映慢性肝炎的炎症程度,但不能反映慢性肝炎的纤维化程度。

关键词: 血清生化指标; 慢性肝炎; 病理学; 分级; 分期

张晓玲, 王小云, 谢会忠, 巴图. 血清生化指标对慢性肝炎病变程度的评价. 世界华人消化杂志 2009; 17(14): 1458-1461
<http://www.wjgnet.com/1009-3079/17/1458.asp>

0 引言

慢性肝炎的主要病变为肝细胞的炎症和纤维化,肝穿刺活检病理学检查是目前评价慢性肝炎病变程度的可靠方法,但肝穿刺具有创伤性和一定并发症,难以在临床实践中广泛应用,寻找非创伤性的评价肝炎病变程度的方法是目前国内临床研究热点之一。本研究试图通过探讨最常用的临床血清生化指标与肝炎病理分级分期的相关性,希望为临床提供简便、可靠的无创性肝炎病变程度指标。

1 材料和方法

1.1 材料 2005-03/2007-05我院肝病中心住院患者142例,其中男85例,女57例,年龄在10-66(平均36)岁,均为乙型肝炎。临床及病理诊断均按照2005年中华医学会肝病学分会和中华医学会感染病学分会修订的慢性乙型肝炎防治指南诊断标准^[1]。

1.2 方法

1.2.1 血清生化指标: 应用美国BACKMAN-LX20全自动生化分析仪,速率法测定受检者血清丙氨酸转氨酶(ALT)、天门冬氨酸转氨酶(AST)、碱性磷酸酶(ALP)、谷氨酰转肽酶(GGT);溴甲酚紫法测白蛋白(ALB);重氮试剂法测总胆红素(TBIL);凝血酶原活动度(PTA)活性。

1.2.2 病理组织: 采血的同期在B超引导下Menghini一秒钟肝穿刺得到的肝组织至少在10 mm以上,用40 g/L甲醛固定,酒精脱水,石蜡包埋,常规组织切片,HE染色,用光学显微镜多视野观察。

统计学处理 建立数据库,采用SPSS11.0统计软件对数据进行分析。计数资料(性别人数)采用卡方检验进行分析;计量资料(年龄、ALT、AST、ALP、GGT、ALB、TBIL、PTA)方差齐时采用方差分析,方差不齐时采用秩和检验;各指标与病理分级分期之间相关性采用Pearson等级相关进行分析,检验水准 $\alpha = 0.05$ 。

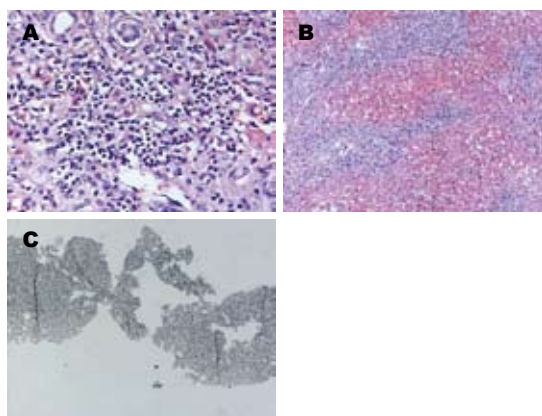


图1 肝脏组织病理改变。A: G₂S₂(HE × 400); B: G₂S₂(HE × 100); C: G₂S₂(网状纤维染色 × 40),可见纤维分隔。

2 结果

2.1 年龄和性别 不同性别在病理分级及分期中差异均无统计学意义($\chi^2 = 8.645, 2.944, P = 0.471, 0.567$),不同年龄无统计学意义。

2.2 不同病理分级的肝脏血清生化指标水平 ALT、AST、PTA在G₁、G₂、G₃之间无统计学意义,在G₁₋₃与G₄之间有显著性差异($P < 0.05$);ALB在G₁、G₂之间无统计学意义, G₃、G₄之间无统计学意义,在G₁₋₂与G₃₋₄间有显著性差异($P < 0.01$);TBIL、ALP、GGT在不同病理分级G₁、G₂、G₃、G₄之间均无统计学意义(表1)。

2.3 不同病理分期的血清肝脏生化指标水平 ALT、AST、ALP、GGT、TBIL、ALB、PTA在S₀、S₁、S₂、S₃、S₄之间均无统计学意义(表2)。TBIL、PTA和病理分级呈正相关,ALB和病理分级分期呈负相关。肝脏组织病理组织改变见图1。

3 讨论

慢性肝炎是我国常见慢性感染病之一,相当一部分患者经反复肝脏炎症发展至肝纤维化,甚至肝硬化并最终因严重并发症或肝功能衰竭而死亡。正确判断肝炎病变程度对治疗和预后评价有重要临床意义。肝组织病理学检查是评价慢性肝炎炎症、纤维化程度的重要方法,但肝脏病变在肝内分布不均匀可造成诊断误差,另外肝活检的有创伤性和并发症限制了其在临床的广泛应用。近年来国内外都试图寻找无创性血清检测评估慢性肝炎的炎症和纤维化程度,包括生化、纤维化、细胞因子及免疫功能等指标,并且联合不同指标建立诊断模型,如Fibrotest(FT)和ActiTest(AT)定量系统。FT包括血中载脂蛋白A₁、A₂巨球蛋白、触珠蛋白和总胆红素评价肝纤维化程度;AT包括ALT和GGT

■ 研发前沿

肝组织病理学检查是评价慢性肝炎炎症、纤维化程度的重要方法,但肝脏病变在肝内分布不均匀可造成诊断误差,另外肝活检的有创伤性和并发症限制了其在临床的广泛应用。

■相关报道

20世纪90年代国外学者报道慢性肝炎患者ALT和AST较长时间增高说明病情进展,但不能反映慢性肝病的病变程度,与肝组织学损伤程度不平行。

表 1 不同病理分级(炎症分级)的肝脏血清生化指标水平的比较 (mean ± SD)

| 指标 | G ₁ (n = 77) | G ₂ (n = 37) | G ₃ (n = 15) | G ₄ (n = 13) | F | P |
|--------------|-------------------------|-------------------------|-------------------------|-------------------------|--------|-------|
| ALT(U/L) | 208.23 ± 131.27 | 422.88 ± 185.24 | 106.39 ± 82.86 | 635.59 ± 563.23 | 6.812 | 0.000 |
| AST(U/L) | 80.14 ± 68.47 | 354.16 ± 156.82 | 109.96 ± 84.95 | 383.32 ± 356.77 | 6.592 | 0.000 |
| ALP(U/L) | 134.16 ± 123.74 | 167.64 ± 152.45 | 208.41 ± 167.07 | 273.84 ± 216.62 | 2.017 | 0.114 |
| GGT(U/L) | 129.31 ± 89.87 | 485.96 ± 205.57 | 218.17 ± 189.77 | 178.62 ± 173.23 | 1.717 | 0.167 |
| ALB(g/L) | 37.14 ± 7.70 | 39.30 ± 10.59 | 30.39 ± 7.59 | 26.15 ± 9.37 | 10.131 | 0.000 |
| TBIL(μmol/L) | 90.13 ± 40.58 | 64.31 ± 49.34 | 144.91 ± 103.01 | 171.15 ± 132.89 | 0.749 | 0.525 |
| PTA(%) | 113.17 ± 37.29 | 97.20 ± 26.61 | 97.20 ± 26.61 | 2632.28 ± 144.91 | 3.247 | 0.025 |

表 2 不同病理分期(纤维化分期)的肝脏血清生化指标水平的比较 (mean ± SD)

| 指标 | S ₀ (n = 68) | S ₁ (n = 26) | S ₂ (n = 14) | S ₃ (n = 14) | S ₄ (n = 20) | F | P |
|--------------|-------------------------|-------------------------|-------------------------|-------------------------|-------------------------|-------|-------|
| ALT(U/L) | 219.73 ± 141.62 | 499.14 ± 229.60 | 98.44 ± 90.29 | 365.01 ± 295.43 | 317.88 ± 227.94 | 1.134 | 0.343 |
| AST(U/L) | 126.47 ± 80.66 | 392.85 ± 167.93 | 101.95 ± 97.87 | 391.60 ± 260.16 | 135.07 ± 124.93 | 2.066 | 0.089 |
| ALP(U/L) | 142.20 ± 129.53 | 200.61 ± 167.16 | 240.98 ± 178.11 | 273.84 ± 216.62 | 165.18 ± 129.69 | 0.578 | 0.679 |
| GGT(U/L) | 142.84 ± 94.76 | 581.94 ± 274.16 | 127.22 ± 101.65 | 184.52 ± 165.18 | 146.79 ± 140.98 | 2.048 | 0.091 |
| ALB(g/L) | 38.76 ± 8.70 | 38.59 ± 9.96 | 32.26 ± 7.13 | 29.59 ± 8.09 | 24.30 ± 7.95 | 7.101 | 0.000 |
| TBIL(μmol/L) | 97.70 ± 47.12 | 41.48 ± 36.53 | 168.14 ± 101.99 | 144.91 ± 103.01 | 78.15 ± 61.29 | 0.857 | 0.492 |
| PTA(%) | 115.95 ± 40.06 | 103.99 ± 21.05 | 94.80 ± 21.63 | 98.70 ± 41.47 | 2148.10 ± 636.50 | 1.437 | 0.227 |

评价肝炎症程度^[2-4]。国内研究和应用较多的是HA、PIIIP、CIV、LN等四项纤维化指标和胶原代谢相关酶(TIMP-1, MMP-1),对其价值的评价尚有较大分歧。本研究试图通过探讨常用的血清生化指标与肝炎病理分级分期的关系,为临床提供简便、可靠的无创性肝损害程度的指标并对其诊断价值做以评估。

ALT、AST一直是临床最常用的酶,是反映肝损伤出现最早,最敏感的指标。当肝脏受损时这些酶从细胞中释放,其中ALT在肝内活性比血清高达10 000倍,1%的肝细胞损害,血清ALT活性升高可达1倍以上^[5]。但这两种酶并非在任何肝病中都有明显改变,在重症肝炎病情恶化时还会出现胆-酶分离现象。20世纪90年代国外学者报道^[6]慢性肝炎患者ALT和AST较长时间增高说明病情进展,但不能反映慢性肝病的病变程度,与肝组织学损伤程度不平行。本研究结果显示ALT、AST在慢性肝炎不同炎症分组之间(G₁₋₃与G₄)有统计学差异,但在G₁、G₂、G₃之间差异不大,不能区别炎症的轻中度且和炎症程度不平行,与纤维化无关。

肝脏是合成白蛋白的唯一器官,从病理角度看,各种肝病患者都会发生肝细胞变性坏死和(或)纤维化,变形,坏死越重,肝细胞炎症越重,合成蛋白越少;随着肝组织纤维

化程度的加重,正常肝细胞数量减少,肝供血不足,肝细胞功能受损,影响白蛋白合成,导致ALB下降,本结果显示血清ALB水平与肝脏病理分级分期均成负相关,统计学证实各组差异有显著性,说明血清ALB是反映慢性肝炎病损的较好指标并与病理程度相平行。Kelleher *et al*提出由HA、AST、ALB三项指标建立指数,对人类免疫缺陷病毒合并丙型肝炎患者的肝纤维化程度有较好的鉴别作用^[7]。ALP、GGT均是反映肝脏胆汁淤积的酶,在胆汁淤积时这些酶的生成亢进,逆流入血使血清酶活性升高,酶活性的大小与梗阻程度相关与肝脏的炎症程度和纤维化程度无关和本研究结果相符,但血清GGT作为反映肝纤维化的指标也有报道,且不受胆红素和转氨酶水平影响^[8]。PT能反映肝脏凝血因子合成功能,PTA是PT测定值的常用方法,PTA测定对严重肝病有特异性,但敏感性较差。本研究PTA在炎症分组中有显著差异,与炎症分级呈正相关与纤维化分期无关,提示PTA可反映炎症活动度不能反映纤维化程度与张健珍^[9]结果不全相同,可能与分组后每组的样本例数较少有关。

总之,血清生化指标联合检测在反映慢性肝炎炎症程度上有一定价值,但对肝纤维化分期意义不大,其临床应用价值还有待进一步探讨。

4 参考文献

- 1 中华医学会肝病学会、感染病学分会. 慢性乙型肝炎防治指南. 中华肝脏病杂志 2005; 13: 881-891
- 2 Poynard T, Zoulim F, Ratziu V, Degos F, Imbert-Bismut F, Deny P, Landais P, El Hasnaoui A, Slama A, Blin P, Thibault V, Parvaz P, Munteanu M, Trepo C. Longitudinal assessment of histology surrogate markers (FibroTest-ActiTest) during lamivudine therapy in patients with chronic hepatitis B infection. *Am J Gastroenterol* 2005; 100: 1970-1980
- 3 Naveau S, Raynard B, Ratziu V, Abella A, Imbert-Bismut F, Messous D, Beuzen F, Capron F, Thabut D, Munteanu M, Chaput JC, Poynard T. Biomarkers for the prediction of liver fibrosis in patients with chronic alcoholic liver disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2005; 3: 167-174
- 4 Castéra L, Vergniol J, Foucher J, Le Bail B, Chanteloup E, Haaser M, Darriet M, Couzigou P, De Ledinghen V. Prospective comparison of transient elastography, Fibrotest, APRI, and liver biopsy for the assessment of fibrosis in chronic hepatitis C. *Gastroenterology* 2005; 128: 343-350
- 5 王坤. 实用诊断酶学. 第2版. 北京: 科技文献出版社, 1989: 4-23
- 6 Desmet VJ, Gerber M, Hoofnagle JH, Manns M, Scheuer PJ. Classification of chronic hepatitis: diagnosis, grading and staging. *Hepatology* 1994; 19: 1513-1520
- 7 Kelleher TB, Mehta SH, Bhaskar R, Sulkowski M, Astemborski J, Thomas DL, Moore RE, Afdhal NH. Prediction of hepatic fibrosis in HIV/HCV co-infected patients using serum fibrosis markers: the SHASTA index. *J Hepatol* 2005; 43: 78-84
- 8 Giannini E, Ceppa P, Botta F, Fasoli A, Romagnoli P, Cresta E, Venturino V, Risso D, Celle G, Testa R. Steatosis and bile duct damage in chronic hepatitis C: distribution and relationships in a group of Northern Italian patients. *Liver* 1999; 19: 432-437
- 9 张健珍. 慢性乙型肝炎血清学检测与肝脏病理的对比研究. 临床肝胆病杂志 2004; 20: 153

■同行评价

本研究设计合理, 结果可靠, 实用性较强, 具有较好的临床参考价值.

编辑 李军亮 电编 何基才

ISSN 1009-3079 CN 14-1260/R 2009年版权归世界华人消化杂志

• 消息 •

全国消化疾病诊治进展学习班在京举办

本刊讯 由《中华内科杂志》主办的“全国消化疾病诊治进展学习班”拟定于2009-08-08/10在北京举办. 主要内容涉及: 肠易激综合征、功能性消化不良、缺血性肠病、炎症性肠病、胃食管反流病、不明原因消化道出血、慢性胰腺炎、食管胃底静脉曲张、经鼻胃镜的临床应用、食管源性胸痛及胃食管反流病与内脏高敏感、肝脏疾病的肠屏障功能改变. 授课教师: 林三仁、刘新光、柯美云、钱家鸣、张澍田、周丽雅、杨云生、谢鹏雁、刘玉兰、丁士刚、吕愈敏等国内消化领域著名专家. 学习期满授予学员国家级 I 类继续教育学分6分[项目编号: 2009-03-03-085(国)]. 可来电、来函或电子邮件索取正式通知(请注明消化学习班). 注册费900元, 资料费100元, 食宿统一办理, 费用自理.

欢迎全国广大消化科及内科医师参加.

联系方式: 沈志伟, 100710, 北京东四西大街42号中华医学会《中华内科杂志》编辑部, shenzhw@163.com. 电话: 010-85158275, 85158280; 传真: 010-85158275.