

· 临床检验研究论著 ·

肝脏疾病诊断中腺苷脱氨酶、前清蛋白、 α -L-岩藻糖苷酶、胆碱酯酶和 5'-NT 价值的临床评价

许永志, 陈 彬, 林月云, 刘惠娜

(中国人民解放军第一七五医院/厦门大学附属东南医院检验科, 福建漳州 363000)

摘要:目的 了解腺苷脱氨酶(ADA)、 α -L-岩藻糖苷酶(AFU)、胆碱酯酶、前清蛋白和 5'-核苷酸酶(5'-NT)在肝脏疾病诊断中的意义。方法 选择 332 例肝脏疾病患者,其中,急性肝炎 150 例,重型肝炎 25 例,肝硬化 40 例,酒精性肝炎 35 例,慢性肝炎 82 例;选择同期 90 例健康体检者作为对照。采用 Bayer ADVIA 2400 全自动生化分析仪检测其血清 ADA、AFU、前清蛋白、胆碱酯酶和 5'-NT,绘制受试者工作特征曲线(ROC)并计算曲线下面积(AUC),评价 5 项指标在不同肝脏疾病中的诊断意义。结果 重型肝炎、肝硬化患者血清 ADA、AFU、5'-NT 显著增高,前清蛋白、胆碱酯酶显著降低;ADA、AFU、5'-NT 的异常值比例分别超过 80%、65%、90%。急性肝炎、酒精性肝炎患者血清 ADA、AFU、5'-NT 轻度升高,前清蛋白、胆碱酯酶轻度下降;急性肝炎患者血清胆碱酯酶、5'-NT 的异常值比例分别为 80.0%、54.67%。血清前清蛋白、胆碱酯酶的 AUC 在重型肝炎患者中分别为 0.022、0.000,在肝硬化组患者中分别为 0.019、0.000;上述两组患者血清 ADA、5'-NT 的 AUC 均大于 0.950,AFU 的 AU 均大于 0.800。在急性肝炎和酒精性肝炎组中,患者血清 ADA、5'-NT 的 AUC 均大于 0.800,AFU 的 AUC 分别为 0.814、0.637。332 例患者血清前清蛋白、胆碱酯酶的 AUC 分别为 0.175、0.181,血清 ADA、AFU、5'-NT 的 AUC 分别为 0.850、0.743、0.714。结论 血清 ADA、AFU、前清蛋白、胆碱酯酶和 5'-NT 检测对肝脏疾病的诊断具有重要价值。

关键词:腺苷脱氨酶; α -L-岩藻糖苷酶; 胆碱酯酶; 前清蛋白; 5'-核苷酸酶

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2013.21.019

文献标识码:A

文章编号:1673-4130(2013)21-2832-03

Clinical evaluation of diagnostic value of adenosine deaminase, prealbumin, alpha-L-fucosidase, cholinesterase and 5'-nucleotidase for liver diseases

Xu Yongzhi, Chen Bin, Lin Yueyun, Liu Huina

(Department of Clinical Laboratory, the 175th Hospital of Chinese People's Liberation Army/Southeast Hospital Affiliated to Xiamen University, Zhangzhou, Fujian 363000, China)

Abstract: Objective To understand the significance of adenosine deaminase(ADA), alpha-L-fucosidase(AFU), cholinesterase, prealbumin and 5'-nucleotidase(5'-NT) in diagnosis of liver diseases. **Methods** 332 patients with liver disease were selected. Among them, there were 150 cases of acute hepatitis, 25 severe hepatitis, 40 liver cirrhosis, 35 alcoholic hepatitis and 82 chronic hepatitis. Another 90 healthy people were selected as the control in the corresponding period. Bayer ADVIA 2400 automatic biochemical analyzer were adopted to detect their serum ADA, AFU, cholinesterase, prealbumin and 5'-NT. Receiver operator characteristic curve(ROC) was drawn and the area under the curve(AUC) were calculated. The diagnostic significance of the five indicators above was evaluated for different liver diseases. **Results** Serum ADA, AFU, 5'-NT levels of patients with severe hepatitis and liver cirrhosis increased markedly, while prealbumin and cholinesterase decreased obviously, and the abnormal value percentages of ADA, AFU, 5'-NT exceeded 80%, 65% and 90%, respectively. Serum ADA, AFU, 5'-NT levels of patients with acute hepatitis and alcoholic hepatitis increased slightly, while prealbumin and cholinesterase decreased mildly. The abnormal value percentages of serum cholinesterase and 5'-NT in patients with acute hepatitis were 80.0% and 54.67%, respectively. In patients with severe hepatitis, the AUC of serum prealbumin and cholinesterase were 0.022 and 0.000, respectively, and those in patients with liver cirrhosis were 0.019 and 0.000, respectively. In patients of two groups above, the AUC of serum ADA and 5'-NT were all greater than 0.950, and those of serum AFU were all greater than 0.800. In acute hepatitis and alcoholic hepatitis group, the AUC of serum ADA and 5'-NT were all greater than 0.800, and those of AFU were 0.814 and 0.637, respectively. The AUC of serum prealbumin and cholinesterase of 332 patients were 0.175 and 0.181, respectively, and those of serum ADA, AFU, 5'-NT were 0.850, 0.743 and 0.714, respectively. **Conclusion** Serum ADA, AFU, prealbumin, cholinesterase and 5'-NT detection have important value in liver diseases diagnosis.

Key words: adenosine deaminase; alpha-L-fucosidase; cholinesterase; prealbumin; 5'-nucleotidase

过去一些与肝功能密切相关的指标,如腺苷脱氨酶(adenosine deaminase, ADA)、 α -L-岩藻糖苷酶(alpha-L-fucosidase, AFU)、胆碱酯酶、前清蛋白等,因检测方法学的原因而无法推广成为常规检测项目。近年来,随着高精度生化分析仪的普遍使用,检测技术的成熟,这些与肝功能密切相关的项目在实验

室开展起来。笔者对 ADA、AFU、前清蛋白、胆碱酯酶和 5'-核苷酸酶(5'-nucleotidase, 5'-NT)5 项指标在不同肝脏疾病诊断中的临床意义进行了探讨。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择 2012 年 7 月至 2013 年 7 月本院门诊、

住院部及传染病中心的 332 例肝脏疾病患者,其中,男 208 例,女 124 例;年龄 21~80 岁,平均 45 岁;急性肝炎 150 例,重型肝炎 25 例,肝硬化 40 例,酒精性肝炎 35 例,慢性肝炎 82 例,均符合中华医学会肝病学会制定的诊断标准^[1-5]。另选择同期本院体检中心的 90 例健康体检者作为对照,其中,男 50 例,女 50 例;年龄 16~78 岁,平均年龄 40 岁。抽取早晨空腹静脉血,分离血清后上机测定。

1.2 主要试剂与仪器 主要试剂:前清蛋白和胆碱酯酶由英国朗道实验诊断有限公司提供,ADA、AFU 和 5'-NT 由浙江康特生物科技有限公司提供。主要仪器: Bayer ADVIA 2400 全自动生化分析仪(德国 SIEMENS 公司)。

1.3 检测方法 采集所有研究对象的空腹血清,严格按照标准操作程序(standard operational procedure, SOP)或试剂说明书进行操作。血清 ADA 及 5'-NT 采用酶比色法进行检测,血清 AFU 采用新型 2-氯-4-硝基苯- α -L-岩藻糖苷(2-chloro-4-nitrophenyl-alpha-L-fucopyranoside, CNPF)连续监测法进行检测,血清胆碱酯酶采用丁酰硫代胆碱法进行检测,血清前清蛋白采用免疫比浊法进行检测。

1.4 生物参考区间 ADA:0.0~30.0 U/L, AFU:14.3~

40.0 U/L,前清蛋白:20~40 mg/dL,胆碱酯酶:5 000~12 000 U/L,5'-NT:0~11 U/L。通过绘制受试者工作特征曲线(receiver operator characteristic curve, ROC)并计算曲线下面积(area under the curve, AUC)来评价 5 项指标在不同肝脏疾病中的诊断意义。

2 结果

不同肝脏疾病患者血清 ADA、AFU、5'-NT 有不同程度升高,而血清前清蛋白、胆碱酯酶呈不同程度降低。重型肝炎、肝硬化患者血清 ADA、AFU、5'-NT 显著增高,前清蛋白、胆碱酯酶显著降低;以 ADA、5'-NT 升高幅度最大,AFU 次之;ADA 的异常值比例均超过 80%,5'-NT 的异常值比例均超过 90%,AFU 的异常值比例均超过 65%。急性肝炎、酒精性肝炎患者血清 ADA、AFU、5'-NT 轻度升高,前清蛋白、胆碱酯酶轻度下降;急性肝炎患者血清胆碱酯酶的异常值比例最高(80.0%),5'-NT 的异常值比例最低(54.67%);酒精性肝炎患者血清 ADA、胆碱酯酶的异常值比例较高,胆碱酯酶的异常值比例最低。慢性肝炎患者的上述 5 项血清指标均有不同程度改变,但升高或降低幅度均不大,5 项指标的异常值比例低于 40%,见表 1。

表 1 不同肝脏疾病患者血清 ADA、AFU、前清蛋白、胆碱酯酶和 5'-NT 浓度及异常值比例

组别	n	ADA		前清蛋白		AFU		胆碱酯酶		5'-NT	
		浓度(U/L)	异常值(%)	浓度(mg/L)	异常值(%)	浓度(mg/L)	异常值(%)	浓度(U/L)	异常值(%)	浓度(U/L)	异常值(%)
急性肝炎组	150	32.70±10.66	68.67	16.80±9.88	65.33	38.80±12.48	59.33	3 816.00±2 413.60	80.00	12.30±4.00	54.67
重型肝炎组	25	37.10±8.08	84.00	12.90±4.27	92.00	51.00±17.47	72.00	2 787.20±1 125.12	88.00	31.30±9.81	92.00
肝硬化组	40	42.40±7.06	97.50	10.30±2.57	100.00	52.50±23.84	67.50	1 896.00±145.12	100.00	32.40±9.96	95.00
酒精性肝炎组	35	37.10±12.88	74.29	21.20±8.22	57.14	31.30±15.04	37.14	5 096.20±2 035.82	71.43	13.40±5.68	62.86
慢性肝炎组	82	22.00±12.22	30.49	25.60±5.85	17.07	25.90±13.06	13.41	8 327.00±2 145.86	7.32	7.30±3.78	8.54
正常对照组	90	15.50±7.95	0.00	30.00±5.44	0.00	22.90±11.49	0.00	8 352.00±1 897.32	0.00	6.40±3.13	0.00

不同肝脏疾病患者血清 ADA、AFU、前清蛋白、胆碱酯酶和 5'-NT 的 AUC 差异明显,其中,血清前清蛋白、胆碱酯酶的 AUC 在重型肝炎组患者中分别为 0.022、0.000,在肝硬化组患者中分别为 0.019、0.000,AUC 越小,肝功能受损越严重,表明其对疾病病情发展、转归意义越大,呈负相关关系;上述两组患者血清 ADA、5'-NT 的 AUC 均大于 0.950,AFU 均大于 0.800。在急性肝炎和酒精性肝炎组中,患者血清 ADA、5'-NT 的 AUC 均大于 0.800;急性肝炎组及酒精性肝炎组患者血清 AFU 的 AUC 分别为 0.814、0.637。慢性肝炎组患者各项指标中仅 ADA、前清蛋白对病情发展的监测意义大于其他 3 个指标,见表 2。

表 2 不同肝脏疾病患者血清 ADA、AFU、前清蛋白、胆碱酯酶和 5'-NT 的 AUC 比较

组别	n	ADA	AFU	前清蛋白	胆碱酯酶	5'-NT
急性肝炎组	150	0.888	0.814	0.181	0.100	0.864
重型肝炎组	25	0.965	0.910	0.022	0.019	0.985
肝硬化组	40	0.998	0.841	0.000	0.000	0.993
酒精性肝炎组	35	0.883	0.637	0.229	0.136	0.837
慢性肝炎组	82	0.649	0.543	0.353	0.500	0.560

在诊断肝脏疾病中,患者血清 ADA、AFU、前清蛋白、胆碱酯酶和 5'-NT 指标 AUC 的差异较显著,332 例患者血清前清

蛋白、胆碱酯酶的 AUC 分别为 0.175、0.181,ADA、AFU、5'-NT 的 AUC 分别为 0.850、0.743、0.714,见表 3。

表 3 血清 ADA、AFU、前清蛋白、胆碱酯酶和 5'-NT 在诊断肝脏疾病中的 AUC

检验结果变量	AUC	标准误 a	渐进 Sig. b	渐进 95%可信区间
ADA	0.850	0.018	0.000	0.814~0.885
AFU	0.743	0.025	0.000	0.693~0.793
前清蛋白	0.175	0.020	0.000	0.136~0.213
胆碱酯酶	0.181	0.020	0.000	0.143~0.219
5'-NT	0.814	0.022	0.000	0.771~0.856

3 讨论

血清前清蛋白是一种稳定的四聚体,因其在电泳中速度比清蛋白快而得名,由肝细胞合成,半衰期仅为 1.9 d。前清蛋白是血浆快速转运蛋白,可反映肝脏合成和分解代谢的细微变化,且其血清浓度降低的幅度与肝实质损害的程度密切相关^[6]。有研究表明,当部分患者血清清蛋白水平正常时,前清蛋白水平已降低,测定前清蛋白比清蛋白更能及时反映肝细胞的合成功能^[7-8]。

血清胆碱酯酶有 2 种,即来源于神经细胞、新生红细胞的乙酰胆碱酯酶和来源于肝细胞的拟胆碱酯酶,以拟胆碱酯酶为主,乙酰胆碱酯酶含量甚微^[9]。临床实验室用生化分析仪以丁

酰硫代胆碱法测定的血清胆碱脂酶为拟胆碱酯酶,全部来源于肝脏,是肝细胞合成代谢的水解酶,半衰期为 10 d^[10]。当肝细胞受损时,胆碱脂酶合成减少,血清胆碱脂酶活性降低。它是肝细胞损伤后惟一活性下降的酶,其降低程度与肝脏病变程度成正比,血清胆碱脂酶活性的持续下降提示肝功能恶化,活性升高则为病情改善或治疗有效^[11-12]。

本研究显示,在不同肝脏疾病患者中,前清蛋白、胆碱脂酶活性均有不同程度的降低,尤其在重型肝炎组和肝硬化组。由于前清蛋白、胆碱脂酶的降低程度与肝脏病变程度成正比,反映在 ROC 曲线上,即为 AUC 降低,提示在肝细胞实质性受损时,前清蛋白、胆碱脂酶比其余 3 个指标更具肝硬化和重型肝炎的诊断价值。因此,在肝炎患者进行肝功能检测时,建议对前清蛋白、胆碱脂酶进行检测,以监测患者病情和治疗效果。

ADA 是嘌呤代谢中重要的酶类之一,在核苷酸代谢中起脱氨基作用,催化腺苷转变为次黄嘌呤腺苷。据报道,ADA 活性在肝硬化时明显升高^[12]。AFU 属溶酶体酸性水解酶类,肝硬化、肝癌等患者血清 AFU 升高的确切机制尚未完全清楚,EL-Houseini 等^[13]推测其可能与肿瘤细胞的蛋白合成增加有关。5'-NT 以肝脏含量最为丰富,肝内 5'-NT 主要分布于胆总管、肝窦和星形细胞,肝硬化、肝癌患者的肝细胞损伤、变形严重,引起肝内胆汁淤积,从而导致 5'-NT 活性明显升高,因此,5'-NT 检测对肝硬化、肝癌有重要诊断价值^[14]。本研究结果显示,ADA、AFU、5'-NT 活性在肝炎患者中有不同程度的升高,以重型肝炎和肝硬化尤为突出,而在慢性肝炎组中,上述 3 个指标的升幅不大。不同肝脏疾病患者血清 ADA、AFU、前清蛋白、胆碱脂酶和 5'-NT 的 AUC 数据亦支持上述研究结果,这表明 ADA、AFU、5'-NT 在肝脏疾病中有较好的诊断价值。血清 ADA、AFU、前清蛋白、胆碱脂酶和 5'-NT 在诊断肝脏疾病中的 ROC 显示,5 个检测指标的诊断价值以 ADA 最高,前清蛋白、胆碱脂酶、5'-NT 次之,AFU 最低。

综上所述,通过对不同肝脏疾病患者和健康体检者血清 ADA、AFU、5'-NT、前清蛋白、胆碱脂酶的测定,表明其血清浓度与肝脏疾病的进程、肝实质受损严重程度有关,具有重要的诊断价值。因此,建议临床应重视血清 ADA、AFU、5'-NT、前清蛋白、胆碱脂酶的检测。

参考文献

- [1] 中华医学会肝病学会脂肪肝和酒精性肝病学组. 酒精性肝病诊疗指南[J]. 中华肝脏病杂志, 2006, 14(3): 164-166.
- [2] 中华医学会. 临床诊疗指南消化系统疾病分册[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2005: 83-85.
- [3] 周永兴. 第一讲重型肝炎的临床分型及诊断标准[J]. 实用肝脏病杂志, 2004, 7(1): 1-2.
- [4] 杨光华. 病理学[M]. 5 版. 北京: 人民卫生出版社, 2002: 204-206.
- [5] 姚光弼. 临床肝脏病学[M]. 2 版. 上海: 上海科学技术出版社, 2011: 230-413.
- [6] 马锦洪, 史伟峰, 姜庆波. 血清前白蛋白、腺苷脱氨酶、凝血酶原时间联合检测对肝硬化的诊疗价值[J]. 国际检验医学杂志, 2007, 28(12): 1122-1123.
- [7] 张文利, 刘莉平, 邓宏, 等. 血清前白蛋白、胆碱脂酶、总胆汁酸在肝硬化中的检测价值[J]. 华西医学, 2009, 24(10): 2683-2684.
- [8] 张瑞霞, 杨义明. 血清丁酰胆碱酯酶、前白蛋白评价肝硬化患者肝脏储备功能的临床价值[J]. 山东医药, 2006, 46(31): 31-32.
- [9] 姜宇海. 肝硬化患者中血清前白蛋白、胆碱酯酶、腺苷脱氨酶的变化[J]. 检验医学, 2009, 24(9): 634-635.
- [10] 白洲霞, 田春兰, 牛媛瑕. 血清假性胆碱酯酶及前清蛋白检测在肝炎和肝硬化诊断中的价值[J]. 国际检验医学杂志, 2012, 33(12): 1495-1496.
- [11] 王雪梅, 朱东来. 肝硬化患者前白蛋白、纤维蛋白原及肝纤维化指标与 Child-Pugh 分级的关系[J]. 江苏大学学报: 医学版, 2007, 17(03): 261-263.
- [12] 任国庆, 牛海玲, 陈庆勇. 血清胆碱酯酶和前白蛋白检测在判断肝胆病变中的意义[J]. 临床合理用药杂志, 2011, 4(2): 52-53.
- [13] EL-Houseini ME, Sherbiny ME, Awad ME, et al. Serum alpha-L-Fucosidase enzyme activity as a marker for hepatocellular carcinoma: comparison with AFP using ROC analysis[J]. J Egypt Natl Canc Inst, 2001, 13(4): 277-283.
- [14] Novo FJ, Tutor JC. Electrophoretic separation of 5'-nucleotidase multiple forms[J]. Clin Biochem, 1991, 24(2): 179-183.

(收稿日期: 2013-05-10)

(上接第 2831 页)

- beta-thalassemia[J]. Expert Opin Biol Ther, 2012, 12 Suppl 1 (12): S181-187.
- [7] Firdous N, Gibbons S, Modell B. Falling prevalence of beta-thalassaemia and eradication of malaria in the Maldives[J]. J Community Genet, 2011, 2(3): 173-189.
 - [8] 石西南. 中国不同省区 β 地中海贫血基因变异的分布特征[J]. 医学综述, 2011, 17(4): 495-497.
 - [9] 谢健敏, 梁玉全, 吴素琴. 广东顺德地区 β -地中海贫血流行病学调查[J]. 中国热带医学, 2008, 8(10): 1687-1688.
 - [10] 唐宁. 广西柳州市常住人口 β -地中海贫血的基因型及其分布[J]. 实验与检验医学, 2009, 27(4): 371-372.
 - [11] 周代锋, 王政, 蔡望伟. 海南省汉、黎族人群中 6 种 β -地中海贫血基因突变的研究[J]. 海南医学院学报, 2007, 13(1): 5-7.
 - [12] 江雨, 王文博, 周裕林. 闽西南地区地中海贫血筛查及产前诊断的研究[J]. 中国妇幼保健, 2008, 23(32): 4627-4629.
 - [13] Zheng CG, Liu M, Du J, et al. Molecular spectrum of α - and β -globin gene mutations detected in the population of Guangxi Zhuang Autonomous Region, People's Republic of China[J]. Hemoglobin, 2011, 35(1): 28-39.

- [14] 杨跃煌, 李翠莲, 刘洪玉, 等. 41 例地中海贫血患者的基因诊断与临床分析[J]. 中华妇幼临床医学杂志, 2007, 10(4): 67-69.
- [15] 单可人, 谢渊, 马娇, 等. 贵州从江侗族和江口土家族人群 β -地中海贫血基因突变型的研究[J]. 中国地方病学杂志, 2005, 24(5): 526-529.
- [16] 李熙鸿, 王晓阳, 汪凤兰, 等. 四川地区重型 β -地中海贫血患儿及双亲基因突变的研究[J]. 四川大学学报: 医学版, 2004, 35(3): 388-390.
- [17] Phylipsen M, Vogelaar IP, Schaap RA, et al. A new alpha(0)-thalassaemia deletion found in a Dutch family (- (AW)) [J]. Blood Cells Mol Dis, 2010, 45(2): 133-135.

(收稿日期: 2013-05-12)