

·体外分析·

血清总胆红素、甘氨酸胆酸、甲胎蛋白、糖类抗原 19-9 与胆汁淤滞相关性评价

刘钺 张朝明 郝玲 王荣生

【摘要】目的 通过联合检测血清总胆红素(TB)、甘氨酸胆酸(CG)、甲胎蛋白(AFP)、糖类抗原 19-9(CA19-9)在病程中的浓度变化,评价其在肝内胆汁淤滞病理转归过程中的临床意义。**方法** 分别对 96 例慢性病毒性肝炎、26 例肝硬化(按肝内胆汁淤滞情况分组)及 14 例肝癌、50 例正常对照的血清样本采用生化方法检测 TB,放免法测定 CG,电化学发光法测定 AFP、CA19-9。**结果** 血清 TB 在无肝内胆汁淤滞组与对照组及胆汁淤滞无体征组间无显著差异;对照组与胆汁淤滞无体征组间存在显著性差异;胆汁淤滞有体征组、肝硬化组与无肝内胆汁淤滞组、对照组及胆汁淤滞无体征组存在显著性差异($P<0.01$)。肝内胆汁淤滞各组血清 CG 较无肝内胆汁淤滞组及对照组均显示出显著的差异($P<0.01$),无肝内胆汁淤滞组与对照组间也显示出显著性差异($P<0.01$);肝内胆汁淤滞各组 CA19-9 与无肝内胆汁淤滞肝组存在显著性差异($P<0.01$);肝癌组 AFP、CA19-9 也明显高于各组($P<0.01$)。**结论** 临床上胆红素是反映胆汁淤滞的粗略指标,对不同状况的胆汁淤滞判断分型困难;在早期发生肝内胆汁淤滞时 CG 就表现出显著升高,提示肝内胆汁淤滞,CG 与肝脏损伤具有很好的相关性,是较为敏感的肝功指标;AFP 反映了肝细胞的坏死再生情况,对胆汁淤滞严重程度有警示意义;CA19-9 是胆道肿瘤标志物,初步观察发现其增高与淤滞程度具有相关性。

【关键词】 胆汁淤积;胆红素;甘氨酸胆酸;甲胎蛋白类;糖类抗原 19-9

【中图分类号】 R442.4 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1673-4114(2006)02-0107-03

A meaningful appraisal of cholestasis in serum total bilirubin, cholyglycine, alpha-fetoprotein and carbohydrate antigen19-9

LIU Yue, ZHANG Chao-ming, HAO Ling, WANG Rong-sheng,

(Department of Nuclear Medicine, The Teaching Hospital of Chengdu University of Traditional Chinese Medicine, Chengdu 610072, China)

【Abstract】 Objective Appraise the clinical signification how the serum total bilirubin (TB), cholyglycine (CG), α -fetoprotein (AFP), carbohydrate antigen 19-9 (CA 19-9) have their concentration changes in the pathological changes of intrahepatic cholestasis through a combined detection to them. **Methods** The serum samples from 96 cases of chronic virus hepatitis, 26 cases of liver cirrhosis and 50 cases of normal people were detected by biochemistry for TB, by radioimmunoassay for CG, by eletrochemiluminescence for AFP and CA19-9. **Results** There is no obvious deference of serum TB in the group without intrahepatic cholestasis, the group of cholestasis without clinical symptoms and the control group. There is also a marked deference ($P<0.01$) in the group of cholestasis with clinical symptoms, the group of liver cirrhosis, the group without intrahepatic cholestasis, the control group and the group of cholestasis without clinical symptoms. The serum CG from the groups of intrahepatic cholestasis, the group without intrahepatic cholestasis, and the control group all show a very obvious deference ($P<0.01$). The serum CA19-9 from the groups of intrahepatic cholestasis and the group without intrahepatic cholestasis show an obvious deference. The serum AFP, CA19-9 from the group of liver cancer show a very obvious deference ($P<0.0$). **Conclusions** In clinic bilirubin is a rough index to reflect cholestasis. It has its own limit in deciding patterns of deferent bile obstruction. In the early stage of intrahepatic cholestasis, that the index of CG is high obviously points out existence of intrahepatic cholestasis. CG and the liver impairment

作者单位: 610072, 成都中医药大学附属医院核医学科

通讯作者: 刘钺(E-mail: liuyue289@126.com)

are well interrelated and they are comparatively sensitive indexes of liver function. AFP reflects the regeneration of the liver cell necrosis and it means alarm to the seriousness of intrahepatic cholestasis. CA19-9 is a marker of tumor of biliary tract. The index increase through an initial observation is interrelated to the seriousness of intrahepatic cholestasis.

【Key Words】 Cholestasis; Bilirubin; Cholyglycine; Alpha-fetoprotein; Carbohydrate antigen

肝内出现胆汁淤滞是肝病发展进程中的重要病理标志,在此阶段由于肝细胞发生肿胀、变性、坏死、肝脏结缔组织样改变,使肝脏的生理功能失衡。由于造成胆汁淤滞的原因很多,机理复杂,特别对由肝细胞损伤所引起的胆汁代谢障碍,仅依靠血清总胆红素(total bilirubin, TB)指标不能对这一功能梗阻性病理演变过程作出确切的评价。临床上黄疸可以引起系列的血清学指标发生改变。我们结合慢性肝病病程的阶段,通过对相应的血清指标TB、甘氨酸胆酸(cholyglycine, CG)、甲胎蛋白(alpha-fetoprotein, AFP)、糖类抗原 19-9(carbohydrate antigen 19-9, CA19-9)联合检测,探讨了慢性肝病肝内胆汁淤滞致上述指标发生改变的临床意义。

1 材料与方法

1.1 研究对象

根据中华医学会肝病学分会、传染病与寄生虫病学分会 2000 年 9 月西安第十次全国病毒性肝炎及肝病学术会议讨论修订的病毒性肝炎防治方案诊断标准^[1],选择 122 例慢性病毒性肝炎及由肝炎发展为肝硬化、并排除了其他原因致肝内外梗阻性黄疸病例作为观察对象,其中,肝病血清 TB 正常无胆汁淤滞者 28 例(男 13 例,女 15 例);肝病血清 TB 增高出现肝内胆汁淤滞者 68 例,其中体征无黄疸表现(简称无体征)TB 值超过正常参考值 10 $\mu\text{mol/L}$ (正常参考值: <28.0 $\mu\text{mol/L}$)内的病例 41 例(男性 36 例,女性 5 例)、体征有黄疸表现(简称有体征)27 例(男性 24 例,女性 3 例),肝硬化患者 26 例(男性

26 例),以上均为成年人;肝癌组 14 例(男性,年龄 39~72 岁);健康成人对照组 50 例(男性 39 例,女性 21 例,年龄 21~68 岁),均为体检肝功正常,无肝病史,肝炎病原学检查阴性,无肝、心、肾疾患者。

1.2 试剂、仪器和方法

用钒酸盐氧化法检测血清 TB,仪器为“日立”7170 型全自动生化分析仪;血清 CG 采用放射免疫法测定,试剂由北京北方生物技术研究所提供,仪器为“科大创新股份有限公司”生产的 GC-1200 γ 自动计数仪;肿瘤标志物血清 AFP、CA19-9 采用电化学发光法测定,试剂由 Roche 公司提供,仪器为 Roche 公司生产的 Elecsys 2010 型全自动电化学发光免疫分析仪。每批实验均由试剂所带质控品进行监控。所有样本采集前一日停药,素食,采集清晨空腹静脉血,分离血清,测 TB;另一份血清 -20 $^{\circ}\text{C}$ 保存待测。

1.3 统计学方法

检测数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较用 t 值检验。

2 结果

2.1 检测结果的比较

肝病各组与正常对照组肝纤维化血清标志物检测数据统计见表 1。

结果显示:慢性肝病尚未出现肝内胆汁淤滞组血清 TB 升高无显著性,其余各组较对照组均表现出显著性差异,肝内胆汁淤滞有、无体征组间 TB 差异显著 [t (无体征) > 2.423, $P < 0.01$; t (有体征) > 2.479, $P < 0.01$],但随肝病加重 TB 反应钝化;

表 1 肝病各组与对照组血清 TB、CG、AFP、CA19-9 检出结果比较 ($\bar{x} \pm s$)

分组	n	TB($\mu\text{mol/L}$)	CG($\mu\text{g/ml}$)	AFP(ng/ml)	CA19-9(U/ml)
正常对照	50	19.9 \pm 8.6	1.2 \pm 1.02	2.8 \pm 1.9	22.4 \pm 10.7
无淤滞	28	23.7 \pm 6.3	3.8 \pm 2.6*	4.2 \pm 3.2	21.1 \pm 13.8
淤滞组(无体征)	41	26.2 \pm 10.2*	17.2 \pm 8.1* Δ	8.7 \pm 4.3* Δ	37.9 \pm 19.6* Δ
(有体征)	27	62.8 \pm 47.1* Δ	38.3 \pm 18.1* Δ	24.5 \pm 8.4* Δ	67.9 \pm 28.2* Δ
肝硬化	26	58.9 \pm 31.4*	52.2 \pm 27.5* Δ	37.6 \pm 18.6* Δ	88.2 \pm 27.4* Δ
肝癌	14	26.7 \pm 18.3*	58.6 \pm 22.9* Δ	914.2 \pm 507.6* Δ	233.1 \pm 96.9* Δ

*: 与正常对照组比较, $P < 0.01$; Δ : 肝病各组间比较, $P < 0.01$

各病例组无论有无胆汁淤滞, CG 较对照组均表现出非常高的显著性差异(t 值均 >2.423 , $P<0.01$); AFP、CA19-9 浓度水平在肝病胆汁淤滞、肝硬化、肝癌依次增高, 增高幅度显著, 与肝病无胆汁淤滞组及对照组比较差异显著[$t(\text{AFP})>2.650$, $t(\text{CA19-9})>2.485$, $P<0.01$]。

3 讨论

临床通常以血清 TB 出现升高作为肝内出现胆汁淤滞的诊断指标, 本研究虽然发现无体征表现的肝内胆汁淤滞(隐性黄疸)时血清 TB 较正常组有差异, 但对于慢性肝病无肝内胆汁淤滞组的增高不明显; 随体征表现出现 TB 骤然升高, 表明在肝细胞发生肿胀、变性、坏死达到一定程度后, 代偿失衡肝内的胆汁淤滞才能通过 TB 表现出来。当胆汁淤滞情况加重后, TB 伴随阳性体征出现而明显增高, 随后在肝脏强大的代偿功能的转化下 TB 值反应钝化, 与病情加重相关性不明显, 结果显示肝内胆汁淤滞组与肝硬化组间 TB 差异不明显, 因此 TB 对肝病发展的监测意义有限。造成肝内胆红素代谢障碍的原因很多, 不只是胆红素代谢的某单一环节出现问题, 而是肝细胞摄取、结合、分泌等环节全过程的病理改变造成的血清中 TB 值增高。临床发生肝内胆汁淤滞时, 常常表现为血清未结合胆红素和结合胆红素均增多, 胆红素定性试验呈双相阳性反应, 病理特点表现并不突出, 因此仅依靠 TB 指标对肝内黄疸的病理状况提供更细致的参考分析存在着局限性^[2]。

CG 是胆汁酸的主要成分, 是胆固醇的重要代谢产物, 肝循环是 CG 转化排泄的主要途径, 溢入体循环仅有 1%, 当肝细胞受损或胆汁淤滞时, 血中 CG 明显升高。因此, 血清 CG 比血清 TB 能更真实反映由肝细胞受损引起肝内胆汁淤滞的发展和预后^[3]。用放射免疫法测得肝内胆汁淤滞的各组血清 CG 均高于正常对照组及无肝内胆汁淤滞组, 表明 CG 与肝内胆汁淤滞具有很好的相关性, 特别在隐性黄疸时期 CG 增高显著, 与肝病尚未出现胆汁淤滞组间的浓度差别很大, 提示肝病发生阶段性改变。有关研究报告, 当肝细胞受损害或胆汁

淤滞时 CG 比目前临床上常用的谷丙转氨酶等更敏感, 能早期发现轻度肝损伤, 是肝硬化预后的分析指标^[4,5]。

AFP 是原发性肝癌最敏感的标志物, 反映了肝细胞的变性、坏死、再生情况^[6]。检测结果显示, 在肝病发生胆汁淤滞、肝硬化过程中逐渐出现 AFP 增高病例。虽然此时的 AFP 值较肝癌还只是低水平增高, 但对胆汁淤滞严重程度具有警示意义, 在临床中应该对其演变趋势跟踪观察。

CA19-9 是胆道肿瘤标志物, 从统计结果来看, 其增高与胆汁淤滞程度具有明显相关性, 但增高的机理尚不清楚, 病理意义还有待进一步研究。

综上所述, 肝内胆汁淤滞实质上是肝脏损伤造成的肝脏功能代谢障碍的病理现象, 由于 CG 水平的增高与肝内胆汁淤滞病情发展相一致, 无肝内胆汁淤滞 $<$ 肝内胆汁淤滞(无体征) $<$ 肝内胆汁淤滞(有体征) $<$ 肝硬化, 并且差异非常显著, 可以作为肝功和肝内胆汁淤滞诊断的敏感指标。以 CG 配合 TB 指标可以提高诊断价值, 而且可以作为病情发展和预后的评估指标。本研究认为, 对于出现胆汁淤滞 AFP 检出阳性, 并且随病程发展而增高者应严重关注。初步观察认为, CA19-9 增高可作为肝内胆汁淤滞严重程度的诊断参考。建议, 临床对肝内胆汁淤滞观察应采取 TB、CG、AFP、CA19-9 联合动态检查。

参 考 文 献

- 1 中华医学会传染病学与寄生虫学分会, 肝病学会. 病毒性肝炎防治方案. 中华肝脏病学杂志, 2000, 8(6): 381-384.
- 2 宋育林, 杨文卓, 贾一韬, 等. 慢性肝病病理分级、分期与血清学指标关系的初步研究. 胃肠病学, 2001, 6(2): 78-81.
- 3 高春芳, 叶伟民, 徐玲玲, 等. 血清标志物在慢性肝病肝硬化诊断中的应用研究. 中华医学检验杂志, 2001, 24(2): 91-93.
- 4 张光彩, 孟宪贞, 蒋玉敏, 等. 肝病患者血清 CG、HA、PC-III、LN、IV-C 水平与临床分型的关系. 现代检验医学杂志, 2003, 18(1): 8-9.
- 5 李才等. 脏器纤维化基础与临床, 北京: 人民卫生出版社, 2003. 63-74.
- 6 张卫华, 吴灿. 多项血清肿瘤标志物联合检测对原发性肝癌的早期诊断意义. 中国医学检验杂志, 2004, 6(3): 199-200.

(收稿日期: 2005-09-02)