

肝脏病常用生化免疫检测的 临床解读

瑞金医院 于德敏

肝脏主要功能

- ✓ 代谢功能：如糖、脂肪、蛋白质、核酸、维生素、激素、胆红素等
- ✓ 排泄功能：如胆红素及某些染料排泄
- ✓ 解毒功能；如对各种化合物
- ✓ 凝血和纤溶因子：纤溶物抑制因子的生成 及清除

一、蛋白质代谢试验

(一) 血清总蛋白、白蛋白与球蛋白测定

总蛋白：肝病诊断意义不大

白蛋白：

升高：少见，脱水（严重腹泻、呕吐，广泛性烧伤，急性大出血）

白蛋白下降

1. 白蛋白合成功能不全：肝细胞受损严重，有效肝细胞数量下降：肝硬化，肝功严重损伤，慢性感染，恶性贫血
2. 蛋白质摄入不足：慢性胃肠道疾病，营养不良，妊娠后期，哺乳期
3. 蛋白质消耗太多：甲亢，糖尿病，恶性肿瘤
4. 蛋白质丢失增多：肾病综合征，严重烧伤

球蛋白升高： γ -球蛋白

不是肝细胞合成

1. 肝肾疾病：慢肝，肝硬化，肾病综合征
2. 自身免疫病：SLE, 风湿热，系统性红斑狼疮
3. M 球蛋白血症：多发性骨髓瘤，、淋巴瘤、原发性巨球蛋白血症等
4. 感染性疾病：疟疾，丝虫病，血吸虫病

球蛋白减少

1. γ 球蛋白减少或缺乏症
2. 使用大量网状内皮系统抑制后，如6-巯基嘌呤等化疗后

(二) 血清蛋白电泳

临床意义:

肝细胞严重受损时，白蛋白、 α_1 、 α_2 球蛋白均下降， γ -球蛋白可升

肝炎、肝硬化、肝癌等

(三) 血清前白蛋白

- ✓ 电泳时位于白蛋白之前
- ✓ 分子量小，约6万，半衰期短
- ✓ 测定可用琼脂胶电泳法或免疫扩散法
- ✓ 临床意义类似白蛋白
- ✓ 具有敏感、特异性差的特点
- ✓ 常用来估计治疗效果

(四)甲胎蛋白-AFP

- 胚胎期由卵黄囊、胎儿肝合成，胃肠道少产生量，肝癌细胞。α-球蛋白区
- 孕后第六周开始合成，13~15周龄含量最高。
- 对诊断肝细胞癌及滋养细胞恶性肿瘤有价值

AFP临床意义

- 1. 诊断原发性肝细胞癌：ALT正常，排除妊娠与生殖腺胚胎性肿瘤，AFP呈持续阳性 > 4周，诊断肝癌的准确性可达100%。AFP > 200 $\mu\text{g/L}$ 持续2个月者，准确性达97.7%。
- 2. 生殖腺胚胎肿瘤(睾丸癌、卵巢癌、畸胎瘤等)、胃癌或胰腺癌时，血中AFP含量也可升高。
- 3. 病毒性肝炎、肝硬化时AFP有不同程度的升高，通常 < 300 $\mu\text{g/L}$ 。
- 4. 妊娠3~4个月，孕妇AFP开始升高，7~8个月达高峰，但多低于400 $\mu\text{g/L}$ ，分娩后3周恢复正常。

对原发性肝癌的诊断意义

早期诊断:

无症状体征的亚临床癌在肝癌病人中占44.7 ~ 71.2%，58.8%为直径 $\leq 5\text{cm}$ 的小肝癌。

病情和预后判断:

AFP含量与肿瘤大小成正相关。与恶性程度相关。

治疗有效时下降，复发或恶化时上升。

注意：

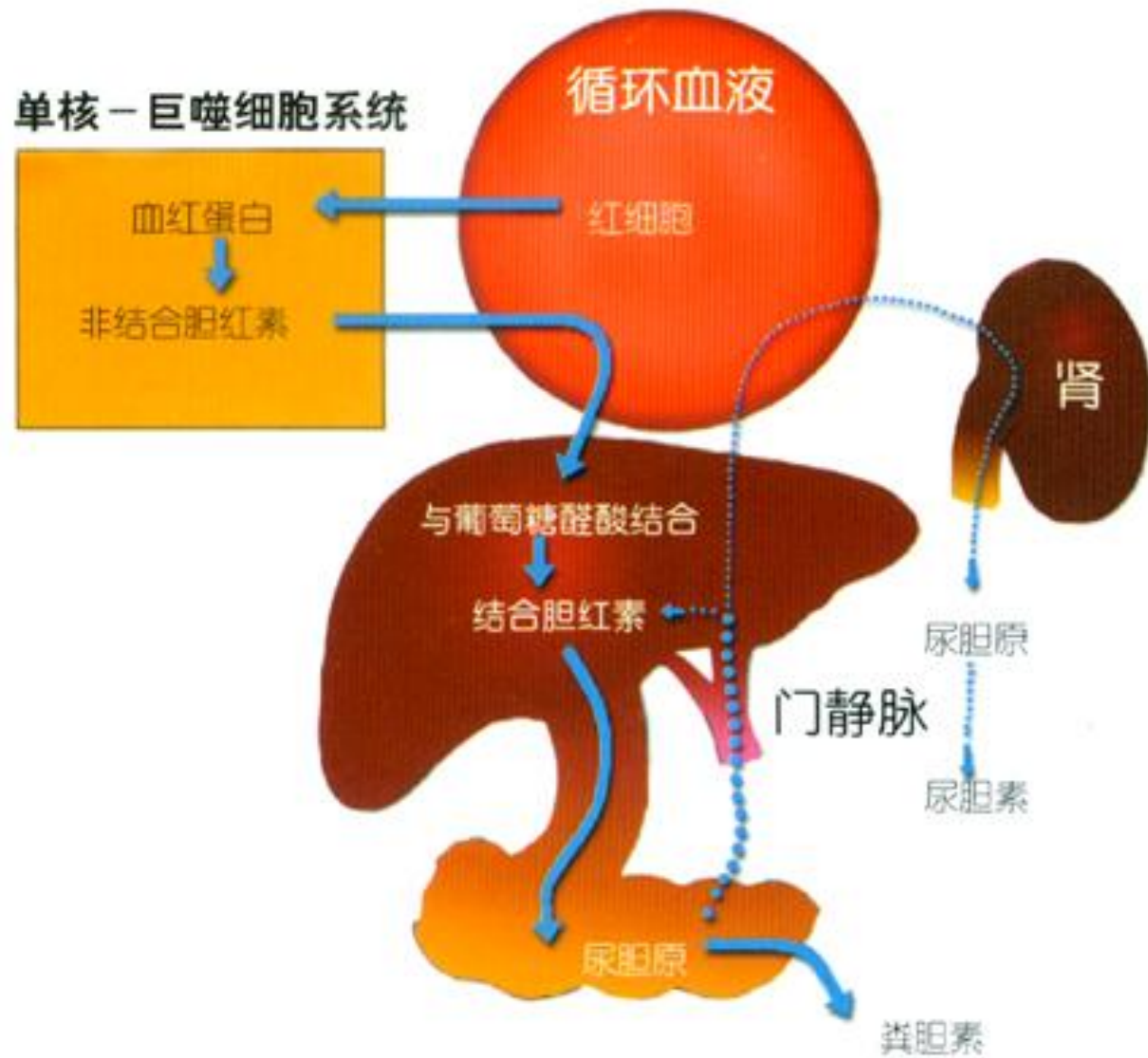
- 约18%的原发性肝癌患者AFP 不升高
- AFP低浓度连续持阳性者是肝癌高危险人群
- 胆管细胞癌多为阴性
- 一些良性肝病、新生儿、孕妇及胃癌等，出现假阳性的百分率也相应升高。

二、胆红素代谢试验

1. 胆红素来源

- 衰老红细胞：红细胞寿命为120天，占80-85%.
- 未成熟红细胞：占10-15%.
- 其它：占1-5%，如肝内游离血红素和含血红素的蛋白质.

胆红素代谢



间接胆红素： 不溶于水，不能由肾脏排出

直接胆红素： 葡萄糖醛酸-胆红素，溶于水，可由肾脏排出

黄疸时胆红素代谢异常

1. 溶血性黄疸
2. 肝细胞性黄疸
3. 阻塞性黄疸

测定胆红素的意义

(1) 判断有无黄疸、黄疸程度及演变过程

隐性黄疸：SB >17.1 但 $<34.2\mu\text{mol/L}$

轻度黄疸：SB $34.2--171\mu\text{mol/L}$

中度黄疸：SB $171--342\mu\text{mol/L}$

重度黄疸：SB $> 342\mu\text{mol/L}$

胆红素：(2) 黄疸病因

溶血性黄疸： $< 85.5 \text{ } \mu\text{mol/L}$

肝细胞性黄疸： $17.1\text{--}171 \text{ } \mu\text{mol/L}$

不完全性梗阻性黄疸： $171 \sim 265 \mu\text{mol/L}$,

完全性梗阻性黄疸： $>342 \mu\text{mol/L}$

胆红素： (3)鉴别黄疸种类

非结合：溶血，先天性黄疸

结合：胆汁淤积性黄疸

二者皆高：肝细胞性黄疸

尿胆红素

正常人：阴性

阳性时：

胆汁淤积性黄疸：肝内胆汁淤积，肝外梗阻

肝细胞性黄疸：肝炎，肝硬化

先天性黄疸：Rotor, Dubin-Johnson syndrome

尿胆原

正常人：弱阳性

增多：

肝细胞受损：肝炎，肝硬化

溶血：溶血性贫血

内出血：血腹，广泛肌肉挫伤

便秘，肠梗阻

尿胆原

- 尿胆原减少:

胆汁淤积性黄疸

新生儿

长期服用抗生素

血胆红素及尿二胆检查结果

	TB	CB	尿胆红素	尿胆原
溶血性	↑	↑	-	+
肝细胞性	↑↑	↑	+	+
梗阻性	↑↑↑	↑	++	-

胆汁酸代谢检测

- 胆汁酸增高见于：
 - ①肝细胞损害，如急性肝炎、慢性活动性肝炎、肝硬化、肝癌、乙醇肝及中毒性肝病；②胆道梗阻，如肝内、肝外的胆管梗阻；
 - ③门脉分流，肠道中次级胆汁酸经分流的门脉系统直接进入体循环；
 - ④进食后血清胆汁酸可一过性增高,此为生理现象。



三、血清酶学检查

- 肝脏是人体含酶最丰富的器官，在全身物质代谢及生物转化中都起重要作用。血清中的这些酶活性变化能反映肝脏的病理状态，是肝脏病实验室检查中最活跃的一个领域。
- 存在于肝细胞内，当肝细胞损伤时细胞内的酶释放入血，ALT、AST、醛缩酶、LDH；
- 由肝细胞合成，肝病时酶活性降低，凝血酶；
- 从胆汁中排出，胆道阻塞时排泄受阻，ALP、 γ -GT；
- 有些酶活性与肝纤维组织增生有关，MAO、脯氨酰羟化酶(PH)等。

诊断肝胆疾病常用酶的分类

1. 肝细胞实质性损害：AST、ALT、GDH、LDH
2. 胆道疾患：ALP、GGT、5'-NT
3. 肝脏实质纤维化：MAO、 β -NAH
4. 肝脏肿瘤：AFP

血清转氨酶

- ✓ 转氨酶是 α -氨基酸的氨基转移到 α -酮酸酮基上的一种酶
- ✓ 用作肝功能指标有两种：

丙氨酸氨基转移酶 (**ALT**)
GPT)

谷氨酸丙酮酸转移酶 (

天门冬氨酸氨基转移酶 (**AST**)
GOT)

谷氨酸草酰乙酸转移酶 (

血清转氨酶

ALT 存在于肝脏，骨骼肌，肾脏及心肌。

存在于肝细胞胞浆内，100倍于血清，敏感

AST 存在于心肌，肝脏，骨骼肌，肾脏

存在于线粒体内，不敏感

AST, ALT在人体组织中的相对活性

器官或组织	AST	ALT
心肌	7800	450
肝脏	7100	2850
骨骼肌	5000	300
肾脏	4500	1200
胰腺	1400	130
脾脏	700	80
肺	500	45
红细胞	15	7
血清	1	1

血清转氨酶

- ✓ 转氨酶升高反映肝细胞损伤
- ✓ 转氨酶高低不能反映肝病的严重程度
- ✓ $AST > ALT$ 反映肝细胞坏死较重
- ✓ $ALT > AST$ 反映肝细胞变性为主
- ✓ 转氨酶升高不是病毒性肝炎所特有
- ✓ 转氨酶不具传染性，决定传染性的是病毒

血清转氨酶

临床意义：

- 1) 急性病毒性肝炎，ALT、AST明显升高，
- 2) 重型肝炎时有胆酶分离现象
- 3) 慢性肝炎及脂肪肝，ALT、AST轻-中度升高
- 4) 肝硬化、肝癌，AST、ALT轻度升高，
- 5) 其他肝脏病变
- 6) 心肌及骨骼肌病变等均可有ALT、AST升高

LDH同工酶常见谱型分析

I. LDH1和LDH2增加:

① 涉及组织损伤:

AMI、心肌炎、心肌缺氧、肾梗塞。

② 涉及溶血的疾病:

恶性贫血、自身免疫性溶血性贫血、
镰形细胞性贫血、地中海贫血、
血肿吸收、手术引起的溶血、
夜间阵发性血红蛋白尿。



2. 5种同工酶都增加,但LDH5 相对地增加最大:

①肝损伤: 肝炎、胆汁淤积。

②骨骼肌伤:

外伤、广泛性外科手术引起骨骼肌伤、
坏死和炎症、进行性肌营养不良

③缺氧

3. LDH2、LDH3、LDH4中间带增加:

- ①肺、胰、脾、淋巴结和唾液腺坏死和炎症。
- ②血小板增多或组织凝血酶原激酶样物质进入血流引起的损伤。

4. LDH1，LDH5同时增加:

心肝同时受累



碱性磷酸酶 ALP, AKP

- Alkaline phosphatase,
磷酸单酯磷酸水解酶
- 磷酸单酯+H₂O——→磷酸+酚（醇）
- 膜结合糖蛋白
- 肝，骨，肾，肠，胎盘，胆汁，
白细胞

碱性磷酸酶

肝脏：

→ALP主要分布于肝细胞的血窦侧和毛细胆管侧的微绒毛上，经胆汁排泄入小肠

→胆汁排出不畅时，ALP升高。原因有：

- * 毛细胆管压力亢进，诱导ALP产生

- * 来自肝、肾、骨、肠等的ALP随胆汁流入血

→肿瘤细胞合成

→炎症刺激邻近肝细胞产生ALP

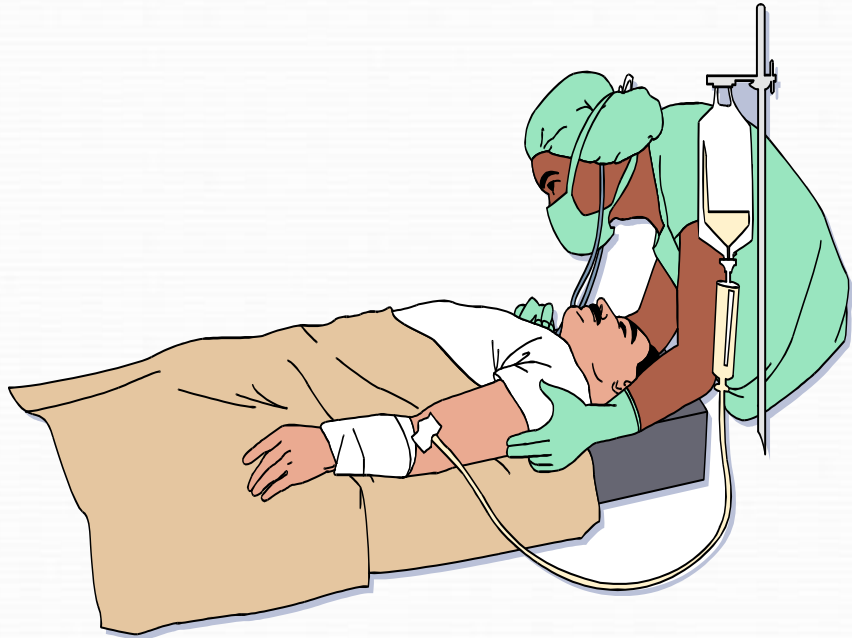
→成骨细胞增生

ALP测定的临床意义

生理性增加：骨生长、妊娠、脂肪餐后

病理性增加：

1. 肝损伤
2. 成骨性损伤
3. 肿瘤
4. 胆汁淤积



有助于黄疸的鉴别

1. 80%的阻塞性黄疸ALP升高，ALT仅轻度升高
2. 肝细胞性黄疸ALT很高，ALP正常或稍高。
3. 肝内局限性胆道阻塞时，ALP明显升高，ALT无明显增加，胆红素不高。

ALP同工酶的临床意义

- **胆汁型ALP:**

肝外阻塞性黄疸，转移性肝癌 阳性率高；
肝内胆汁淤积，原发性肝癌 阳性率低。

- **胎盘型ALP:**

测定胎盘功能的指标



胆汁型ALP在肿瘤肝转移中的阳性率

肿瘤	总例数	肝转移 例数 (%)	胆汁型ALP的阳性数	
			有肝转移	无肝转移
肺癌	77	56(72.7)	50 (89.3)	6 (28.6)
结肠癌	62	44(70.9)	40 (90.9)	4 (22.2)
胃癌	49	24(48.9)	20 (83.3)	4 (16.0)
胰头癌	32	31(96.9)	29 (93.5)	1 (100)
乳腺癌	24	15(62.5)	13 (86.7)	2 (22.2)
骨癌	19	4(21.1)	4 (100.0)	0 (0.0)
前列腺癌	15	7(46.6)	4 (57.1)	2 (25.0)



研究的非肝癌肿瘤病人278例，肿瘤肝转移有181例，胆汁型ALP对诊断肿瘤肝转移的灵敏度为88.9%，特异性为79.1%。因此胆汁型ALP对监测肿瘤肝转移具有较高的价值。



● 胎盘ALP:

妊娠最后三个月时在血清中增加很快，分娩前突然下降，产生3~4天即消失一半，作为胎盘功能好坏的指标。



●骨ALP:

↑: 病理性成骨、破骨、生长发育

不能用于鉴别非恶性骨病的恶性肿瘤骨转移, 但骨肿瘤的阳性率高。

●肠ALP:

正常胃及食道粘膜无ALP, 当肠腺化生时, ALP可以增高, 此种ALP证明是肠ALP, 对早期发现胃癌有所帮助。

γ -谷氨酰基转移酶

- γ -Glutamyltransferase, γ -GT, GGT,
- γ -谷氨酰-多肽: 氨基酸 γ -谷氨酰基转移酶
- 谷胱甘肽+氨基酸 \rightarrow γ -谷氨酰氨基酸+Cys-Gly
- 膜结合糖蛋白
- 肾: 胰: 肝=44: 13: 4
- 尿>血



γ -谷氨酰转移酶

✓ 临床意义:

1) γ -GT虽在肝内强度居第三位（肾>胰>肝），但 γ -GT升高与肝病关系最为密切

2) γ -GT在肝内分布于毛细胆管和整个胆管系统

γ -谷氨酰转移酶

- 3) 胆汁淤积 (cholestasis): 肝内外梗阻
- 4) 肝内合成亢进: 慢性肝炎(chronic hepatitis)
- 5) γ -GT同功酶合成: 肝癌(hepatocellular carcinoma)
- 6) 酒精性肝炎(alcoholic hepatitis)

γ -GT临床评价

当ALP增高时可用于鉴别此增高的ALP是来源于肝还是骨，此点在孕妇尤为重要。

确定酒精和某些药物对肝脏潜在危险性。

γ -GT同工酶电泳发现 γ -GT₄增高与血清胆红素增高密切相关，出现 γ -GT₁者均有肝功能异常。

四、血浆凝血因子测定

- ✓ 特点：肝脏合成、半衰期短
- ✓ II、VII、IX、X 在肝病时均下降
- ✓ V、XI、XII、XIII 严重肝损时下降
- ✓ 纤维蛋白原合成潜力大，一般慢性肝病不下降
- VIII 肝外合成，肝病时不下降

常用凝血因子有关试验

- ✓ 凝血酶原时间 (Prothrombin Time, PT) : 最为常用
- ✓ 凝血酶原活动度(PTA):

PTA < 40%或PT延长一倍以上时提示肝损害严重。

活化部分凝血活酶时间测定 (APTT)

- ✓ 凝血酶凝固时间 (Thrombin Time, TT) 测定
- ✓ 肝促凝血酶原活酶试验 (HPT)

常用凝血因子有关试验

- ✓ 严重肝病可合并DIC.
- ✓ DIC时可有肝损伤
- ✓ 测定VIII 有利于严重肝病与DIC鉴别

血氨(Ammonia)测定

- ✓ 来源：
 - 1) 蛋白质脱氨作用
 - 2) 肾中谷氨酰胺的脱氨作用
 - 3) 消化道吸收
- ✓ 清除途径：
 - 1) 合成尿素
 - 2) 合成新的氨基酸
 - 3) NH_3 NH_4 尿或肠道排泄
- ✓ 临床意义：
 - 1) 严重肝病、尿毒症、休克时↑
 - 2) 低蛋白饮食、贫血时↓

其它：

染料摄取和排泄功能检查

肝纤维化



病毒性肝炎检测

- **甲型和戊型肝炎病毒主要引起急性感染，经粪-口途径传播，有季节性，可引起暴发流行。**
- **乙、丙、丁型肝炎常表现为慢性经过，主要经血液传播，无季节性，多为散发，并可发展为肝硬化和肝细胞癌。**

(一) 肝功能检查

- **血清酶测定**

- **ALT, AST, ALP, γ -GT**

- **胆红素测定**

- **黄疸型肝炎患者血清胆红素升高**
- **重型肝炎患者血清总胆红素常超过 $171\mu\text{mol/L}$**
- **血清胆红素升高常与肝细胞坏死程度相关**

● 血清蛋白测定

- 慢性肝炎中度以上、肝硬化、重型肝炎时血清白蛋白浓度下降
- 血清球蛋白浓度上升
- 白蛋白/球蛋白 (A/G) 比例下降甚至倒置

(二) 肝炎病毒标志物检查

- 甲型肝炎

- **抗-HAV IgM**: 早期诊断HAV感染的血清学指标，阳性提示存在HAV现症感染。
- **抗-HAV IgG**: 保护性抗体，阳性提示既往感染。

乙型肝炎

- **HBsAg与抗-HBs**
 - **HBsAg**阳性表明存在现症**HBV**感染。
 - **HBsAg**阴性表明排除**HBV**感染或有**S**基因突变株存在。
 - **抗-HBs**阳性表示对**HBV**有免疫力，见于乙肝恢复期、过去感染及乙肝疫苗接种后。
 - **抗-HBs**阴性说明对**HBV**易感。
- **HBV**感染后可出现**HBsAg**和**抗-HBs**同时阴性，即“**窗口期**”，此时**HBsAg**已消失，**抗-HBs**仍未产生。

乙型肝炎

- **HBeAg与抗-HBe**

- **HBeAg**持续阳性表明存在**HBV**活动性复制，提示传染性较大，容易转为慢性。
- **抗-HBe**持续阳性
 - **HBV**复制处于低水平，**HBV DNA**和宿主**DNA**整合。
 - 前**C**区基因或**BCP**区变异，不能形成**HBeAg**。

乙型肝炎

- **HBcAg与抗-HBc**

- **HBcAg**常规方法不能检出，阳性表示血清中存在Dane颗粒，HBV处于复制状态，有传染性。
- **抗-HBc IgM**高滴度提示HBV有活动性复制，低滴度应注意假阳性。**不能区分是否急性感染**
- **仅抗-HBc IgG**阳性提示为过去感染或现在的低水平感染。

乙型肝炎

- **HBV DNA**

- 病毒复制和传染性的直接指标。
- 定量对于判断病毒复制程度、传染性大小、抗病毒药物疗效等有重要意义。

特殊结果的解读

- HBsAg/ 抗HBs同时阳性：

感染恢复期，转换过程中
S基因变异----有时会病情加重

- HBsAg阴性，HBVDNA阳性

S基因变异

- HBVDNA 阴性，HBeAg高滴度

抗病毒治疗中？

HBsAg	HBeAg	抗 HBc	抗 HBc-IgM	抗 HBe	抗 HBs	检测结果分
+	+	+	+	-	+	不同亚型（变异型）HBV
+	-	-	-	-	-	HBV-DNA 处于整合状态
-	-	-	-	-	+	病后或接种 HB 疫苗后获得
-	+	+	-	-	-	HBsAg 变异的结果
+	-	-	-	+	+	表面抗原、e 抗原变异

丙型肝炎

- **抗-HCV**是存在HCV感染的标志。
- **抗-HCV IgM**持续阳性，提示病毒持续复制，易转为慢性。
- **抗-HCV IgG**可长期存在。
- **HCV**感染后1~2周即可从血中检出**HCV RNA**，治愈后则很快消失。

丁型肝炎

- **HDAg和抗-HDV**

- **HDAg、抗-HDV IgM**阳性有助于早期诊断。

- 持续高滴度的**抗-HDV IgG**是识别慢性丁型肝炎的主要血清学标志。

- **HBV和HDV同时感染时，抗-HBc IgM和抗-HDV同时阳性。**

- **重叠感染HBV和HDV时，抗-HBc IgM阴性，抗-HDV阳性。**

- **HDV RNA：阳性是HDV复制的直接证据。**

戊型肝炎

- **抗-HEV IgM**和**抗-HEV IgG**均可作为近期感染HEV的标志。
- 用**RT-PCR**法检测粪便中的**HEV RNA**已获得成功，但尚未作为常规。

表 肝炎病毒标记物

肝炎型别	血清标记物	临床意义
甲肝	抗-HAV IgM	现症感染
	抗-HAV IgG	既往感染, 疫苗接种 (保护性抗体)
乙肝	HbsAg	现症感染 (急性/慢性)
	抗-HBs	既往感染, 疫苗接种 (保护性抗体)
	抗-HBc IgM	活动性复制 (有传染性)
	抗 HBc IgG	低滴度既往感染, 高滴度提示复制
	HBeAg	活动性复制 (传染性大)
	抗-HBe	复制↓ (持续阳性提示“整合”)
	HBV DNA	活动性复制 (有Dane颗粒, 传染性大)
丙肝	抗-HCV	现症感染/既往感染
	HCV RNA	活动性复制 (传染性标记)
丁肝	抗-HDV IgM/IgG	似抗-HBc IgM/IgG
戊肝	抗-HEV IgM	现症感染
	抗-HEV IgG	现症感染/近期感染



乙肝的特殊类型

HBV 携带者

- a.慢性HBV携带者：血清HBsAg和HBV DNA阳性，HBeAg或抗-HBe阳性，但1年内连续随访3次以上，血清ALT和AST均在正常范围，肝组织学检查一般无明显异常。
- b.非活动性HBsAg携带者：血清HBsAg阳性、HBeAg阴性、抗-HBe阳性或阴性，HBV DNA检测不到(PCR法)或低于最低检测限，1年内连续随访3次以上，ALT均在正常范围。肝组织学检查显示:Knodell 肝炎活动指数 (HAI) <4或其他半定量计分系统病变轻微。

隐匿性慢性乙型肝炎

- 血清HBsAg阴性，但血清和(或)肝组织中HBV DNA阳性，并有慢性乙型肝炎的临床表现。患者可伴有血清抗-HBs、抗-HBe和(或)抗-HBc阳性。另约20%隐匿性慢性乙型肝炎患者除HBV DNA阳性外，其余HBV血清学标志均为阴性。诊断需排除其他病毒及非病毒因素引起的肝损伤。



谢 谢!