

• 临床探讨 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2019.12.032

GLDH、GGT、ALT、ALP 联合检测对药物性肝损伤诊断的临床意义*

蒙毅军,余洪立,杨石[△]

(广西壮族自治区柳州市人民医院检验科 545001)

摘要:目的 探讨谷氨酸脱氢酶(GLDH)、谷氨酰转氨酶(GGT)、丙氨酸氨基转移酶(ALT)、碱性磷酸酶(ALP)联合检测在诊断药物性肝损伤(DILI)中的价值。方法 收集该院 2017 年 1 月至 2018 年 8 月收治的 DILI 患者 42 例作为 DILI 组,慢性乙型病毒性肝炎患者 44 例作为乙型病毒性肝炎组,健康体检者 40 例作为对照组。采用速率法测定 GLDH、ALT、ALP、GGT 水平。应用受试者工作特征曲线(ROC 曲线)计算曲线下面积(AUC),评价各指标单独检测和联合检测的诊断价值。结果 DILI 组患者血清 GLDH、ALT、ALP、GGT 水平均高于乙型病毒性肝炎组和对照组,组间比较,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。GLDH、ALT、ALP、GGT 联合检测诊断 DILI 的 AUC 为 0.831,高于各指标单独检测。结论 GLDH、ALT、ALP、GGT 联合检测对 DILI 的诊断具有较高价值,且费用较低,检测简单,适用于临床推广应用。

关键词:谷氨酸脱氢酶; 谷氨酰转氨酶; 丙氨酸氨基转移酶; 碱性磷酸酶; 药物性肝炎

中图分类号:R446.1

文献标志码:A

文章编号:1672-9455(2019)12-1735-03

药物性肝损伤(DILI)也称为药物性肝炎,是指在药物治疗过程中,由于药物自身和(或)其代谢产物对肝脏造成的直接肝毒性损害或特殊体质人群中肝脏对药物和(或)其代谢产物发生过敏反应引起的不同程度的肝损伤^[1-2]。目前,DILI 预测和诊断主要依靠生化标志物的联合应用,如谷氨酰转氨酶(GGT)、碱性磷酸酶(ALP)、丙氨酸氨基转移酶(ALT)和总胆红素(TBIL),已经成为传统的 DILI 诊断标志物,但由于特异度及灵敏度较低,以上传统生物学指标很难将 DILI 与其他类型肝炎、肝硬化、肝癌等相鉴别,临床上迫切需要高灵敏度和高特异度的生物标志物。本文旨在探讨谷氨酸脱氢酶(GLDH)联合 ALT、ALP、GGT 在 DILI 中的诊断价值,现将结果报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 回顾性分析本院 2017 年 1 月至 2018 年 8 月符合 DILI 诊断标准^[1]的 43 例患者(DILI 组)的临床资料。纳入标准:(1)患者的用药至发病的时间和病程符合 DILI 诊断标准;(2)排除合并其他肝病患者。DILI 组患者中男 25 例,女 18 例;年龄 18~76 岁,平均(50.88±2.48)岁。选取同时期在本院就诊的 44 例慢性乙型病毒性肝炎患者为乙型病毒性肝炎组,其中男 30 例,女 14 例;年龄 27~68 岁,平均(48.75±1.79)岁。选择同时期本院健康体检者 40 例为对照组,其中男 29 例,女 11 例;年龄 17~61 岁,平均(43.83±2.22)岁。3 组研究对象的性别、年龄等一般资料比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。

1.2 仪器与试剂 罗氏 Cobas8000-C702 型全自动生化分析仪。人 ALT 试剂盒、人 GGT 试剂盒、人

ALP 试剂盒、人 GLDH 试剂盒均购于罗氏诊断产品上海有限公司。

1.3 方法

1.3.1 血清标本收集 各组分别收集当日检测标本剩余血清 0.5 mL,置于一 20 °C 下保存待测。

1.3.2 检测方法 取出已收集好的各组标本,25 °C 室温下复溶 30 min 待检。采用罗氏 Cobas8000-C702 型全自动生化分析仪上加载原厂原装配套的 GLDH、ALT、ALP、GGT 试剂进行检测(测定方法均为速率法),同时,采用原厂配套校准品校准后进行质控品检测,质控品为美国伯乐产品;质控品检验合格后,各组标本分别编号上机检测,之后打印各组检测的原始数据。

1.4 统计学处理 采用 SPSS22.0 软件对数据进行分析。计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,多组间比较采用方差分析,组间两两比较采用 LSD-*t* 检验。计数资料采用百分数表示,组间比较采用 χ^2 检验。采用受试者工作特征曲线(ROC 曲线)分析 GLDH、ALT、ALP、GGT 联合检测诊断 DILI 的价值。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 3 组血清 GLDH、ALT、ALP、GGT 水平比较 DILI 组患者血清 GLDH、ALT、ALP、GGT 水平均高于乙型病毒性肝炎组和对照组,组间比较,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。见表 1。

2.2 ROC 曲线分析 ROC 曲线分析显示,GLDH 的曲线下面积(AUC)为 0.680(95%CI:0.563~0.797),CUT OFF 值为 6.85,灵敏度为 0.619,特异度为 0.810。GGT 诊断的 AUC 为 0.810(95%CI:

0.734~0.885), CUT OFF 值为 43.00, 灵敏度为 0.857, 特异度为 0.540。ALP 的 AUC 为 0.759 (95%CI: 0.673~0.846), CUT OFF 值为 82.65, 灵敏度为 0.785, 特异度为 0.650。ALT 的 AUC 为 0.752 (95%CI: 0.665~0.838), CUT OFF 值为

37.50, 灵敏度为 0.833, 特异度为 0.500。GLDH、ALT、ALP、GGT 联合检测 DILI 的 AUC 为 0.831 (95%CI: 0.762~0.899), 灵敏度为 0.929, 特异度为 0.631, 阳性预测值为 0.526, 阴性预测值为 0.750。

表 1 3 组血清 GLDH、GGT、ALP、ALT 水平比较(U/L, $\bar{x} \pm s$)

组别	n	GLDH	GGT	ALP	ALT
DILI 组	42	38.495±13.290*#	207.062±34.240*#	149.850±20.240*#	187.930±27.140*#
乙型病毒性肝炎组	44	10.486±4.070	111.907±17.750	99.760±7.420	127.430±14.400
对照组	40	3.720±0.320	28.200±5.730	66.210±2.970	20.400±2.840
F		5.179	15.156	10.886	21.614
P		<0.01	<0.01	<0.01	<0.01

注:与对照组比较,*P<0.05;与乙型病毒性肝炎组比较,#P<0.05

3 讨 论

DILI 发生率较高,且发病机制复杂,是临床上最常见的肝病之一,且发病率呈逐年上升趋势。据 WHO 统计,DILI 已上升至全球死亡原因的第 5 位^[3]。我国由药物导致肝损伤患者占肝病患者的 1%~5%;占急性肝炎患者的 10%^[4];占暴发性肝衰竭患者的 13%~30%^[5]。

SCHOMAKER 等^[6]研究表明,GLDH 对于肝损伤具有较高的预测效能,同时也具有良好的诊断价值,可作为新的肝损伤生物标志物。

目前临床对于 DILI 的诊断主要依据以下几种标准:1978 年日本诊断标准^[7]、1988 年 DANAN 等^[8]方案、1993 年 DANAN 等^[9]方案、《急性药物性肝损伤诊治建议(草案)》^[10]以及 Hy's 定律^[11],其中所研究的血清学标志物以 ALT、AST、ALP、GGT、胆红素等传统标志物为主,然而这些指标在 DILI 特异性诊断上存在局限性,例如骨骼肌损伤也会导致血浆 ALT、AST 的增高^[12],某些与临床相关肝损伤无关的药物(如双氯芬酸钠)也有可能发生 ALT 一过性升高^[13],而血浆中 ALP、GGT 的水平也通常用作胆汁淤积的诊断指标,其异常升高直接反映了肝胆管膜的损害。尤其是在病毒性肝炎发生时,以上各项传统肝功能指标均出现异常,很难与 DILI 相鉴别,因此寻找理想的新型肝损伤生物标志物迫在眉睫。

研究表明,肝脏线粒体受损与 DILI 密切相关,而 GLDH 为肝脏线粒体特异性酶,其存在于人体细胞线粒体中,在肝脏中含量最丰富,为胰腺的 20 倍,心肌的 17 倍,骨骼肌的 80 倍,可作为新型肝损伤标志物^[13-14]。有研究发现,在对乙酰氨基酚引起的肝损伤患者中,血清 GLDH、ALT 和线粒体 DNA 都显著升高,认为 GLDH 既可以作为肝损伤的指标,也是线粒体损伤的标志物^[15-16]。

本研究表明,DILI 组 GLDH、ALT、ALP、GGT 水平明显高于乙型病毒性肝炎和对照组,组间比较差异有统计学意义(P<0.05)。同时通过对各组数据进

行 ROC 曲线分析,总结出 GLDH、ALT、ALP、GGT 联合检测的诊断效能优于各指标单项检测。

但本研究由于未纳入其他类型肝炎,单纯 DILI 患者较少,收集难度大,时间长,导致本次研究样本量相对较少,统计的数据未能达到临床大数据的研究效果。今后,本研究仍将通过延长研究周期及与其他中心合作的方法加大样本量,增加研究深度,以更好的探讨 GLDH 对于 DILI 诊断价值。

综上所述,GLDH 对于 DILI 诊断具有较高的灵敏度及特异度,尤其是与传统标志物 ALT、ALP、GGT 联合检测对 DILI 的诊断具有较高价值,且费用经济,检测简单,适用于临床推广应用。

参考文献

- [1] KIM S H, NAISBITT D J. Update on Advances in Research on Idiosyncratic Drug-Induced Liver Injury[J]. Allergy Asthma Immunol Res, 2016, 8(1): 3-11.
- [2] 时兆燕,汪伟民,邓松华. 还原型谷胱甘肽联合腺苷蛋氨酸治疗化疗药物性肝损伤的临床疗效[J]. 安徽医科大学学报, 2014, 49(1): 122-124.
- [3] 杨佼,吕文良. 药物性肝损伤临床研究及治疗进展[J]. 现代中西医结合杂志, 2012, 21(12): 1359-1363.
- [4] 张盛,熊枝繁. 药物性肝病的研究进展[J]. 中国民康医学, 2013, 25(1): 87-91.
- [5] 刘晓燕,陈婧,王晓霞,等. 3 233 例急性、亚急性、慢加急性肝衰竭病因特点分析[J]. 临床医学工程, 2012, 19(5): 823-825.
- [6] SCHOMAKER S, WARNER R, BOCK J, et al. Assessment of emerging biomarkers of liver injury in human subjects[J]. Toxicol Sci, 2013, 132(2): 276-283.
- [7] TAKIKAWA H. A proposal of diagnostic criteria of drug-induced liver injury[C]//: Proceeding of the Third Drug and Liver Meeting. Tokyo: Tokyo Printing Co., Ltd, 1978: 96-98.
- [8] DANAN G. Causality assessment of drug-induced liver injury. Hepatology Working Group[J]. J Hepatol, 1988, 7(1): 132-136.
- [9] DANAN G, BENICHO C. Causality assessment of ad-

verse reactions to drugs--I. A novel method based on the conclusions of international consensus meetings: application to drug-induced liver injuries[J]. J Clin Epidemiol, 1993, 46(11):1323-1330.

- [10] 中华医学会消化病学分会肝胆疾病协作组. 急性药物性肝损伤诊治建议(草案)[J]. 中华消化杂志, 2007, 27(11):765-767.
- [11] 范大超. 药物警戒和 Hy's 定律[J]. 中国处方药, 2010, 8(7):70-71.
- [12] NATHWANI R A, PAIS S, REYNOLDS T B, et al. Serum alanine aminotransferase in skeletal muscle diseases [J]. Hepatology, 2005, 41(2):380-382.
- [13] AMACHER D E. Serum transaminase elevations as indicators of hepatic injury following the administration of drugs[J]. Regul Toxicol Pharmacol, 1998, 27(2):119-130.

- [13] 孟敏, 庄彦华, 宋传芳, 等. 药物性肝损害发病机制的研究进展[J]. 世界最新医学信息文摘, 2017, 17(68):66-68.
- [14] 李漫松, 迟宝荣, 吴杨, 等. 血清谷氨酸脱氢酶对肝病诊断的临床评价[J]. 吉林医学, 1997, 18(1):3-4.
- [15] MCGILL M R, SHARPE M R, WILLIAMS C D, et al. The mechanism underlying acetaminophen-induced hepatotoxicity in humans and mice involves mitochondrial damage and nuclear DNA fragmentation [J]. J Clin Invest, 2012, 122(4):1574-1583.
- [16] MCGILL M R, WILLIAMS C D, XIE Y, et al. Acetaminophen-induced liver injury in rats and mice: comparison of protein adducts, mitochondrial dysfunction, and oxidative stress in the mechanism of toxicity [J]. Toxicol Appl Pharmacol, 2012, 264(3):387-394.

(收稿日期:2018-11-21 修回日期:2019-03-02)

• 临床探讨 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2019.12.033

UC-3500 与 UF-5000 流水线分析系统在诊断尿路感染中的价值

冯敏亚, 史伟峰[△]

(苏州大学附属第三人民医院检验科, 江苏常州 213003)

摘要:目的 探讨 UC-3500 与 UF-5000 流水线分析系统在尿路感染患者中的诊断价值, 给临床用药提供依据。方法 收集 2018 年 7—9 月该院 1 510 例疑似尿路感染患者的中段尿标本, 将标本分为 2 份, 一份用于中段尿培养, 另一份采用 UC-3500 与 UF-5000 流水线分析系统分析尿白细胞酯酶(LEU)、亚硝酸盐(NIT)、白细胞计数(WBC)、细菌计数(BACT)、细菌革兰分型(BACT-info)和真菌检出情况, 对两种方法进行比较。同时应用受试者工作特征曲线(ROC 曲线)确定尿沉渣 WBC 及 BACT 诊断尿路感染的阈值(Cut off 值)。结果 1 510 例标本中有 467 例(30.9%)培养阳性。UC-3500 与 UF-5000 流水线分析系统鉴定的革兰阴性菌符合率为 93.2%, 革兰阳性菌符合率为 87.8%, 总符合率为 75.4%; 真菌符合率为 84.9%。组合尿液流水线分析系统结果显示, 诊断尿路感染的最佳指标为 NIT+WBC+BACT, 准确度为 89.7%。尿沉渣计数诊断尿路感染时, WBC 的 Cut off 值为 63.85 个/微升, BACT 的 Cut off 值为 407.4 个/微升。结论 使用 UC-3500 与 UF-5000 流水线分析系统对尿路感染的诊断具有较高的价值。

关键词:定量检测; 符合率; 尿路感染

中图分类号:R446.12

文献标志码:A

文章编号:1672-9455(2019)12-1737-04

尿路感染(UTI)是一种临床常见的感染性疾病, 如不能及时医治可导致迁延不愈, 引起慢性感染^[1-2]。而作为诊断 UTI 的“金标准”——中段尿培养通常需要 2~3 d 才能作出报告, 不能满足临床快速诊断的需求^[3]。UF-5000 是日本西森美康公司生产的最新尿沉渣定量检测仪, 在原有检测项目基础上增加了细菌定量检测、细菌革兰染色分型及 UTI 提示信息。UF-5000 利用革兰阴性菌与革兰阳性菌细胞壁肽聚糖层的厚度不同及可以透过的色素量的多少来区分, 具体体现在散点图上为阴性菌的角度比较小, 出现在低平的区域; 而阳性菌出现在角度比较大的区域。目前, 国内采用 UF-5000 尿沉渣定量检测仪验证细菌分型及 UTI 提示信息的准确性的报道较少。本文使用

UC-3500 与 UF-5000 流水线分析系统对 1 510 例疑似 UTI 患者的中段尿标本联合检测, 探讨其在 UTI 初步诊断及快速筛查中的应用价值。

1 资料与方法

1.1 一般资料 收集 2018 年 7—9 月本院 1 510 例疑似 UTI 患者的中段尿标本, 其中男 640 例, 女 870 例; 年龄 0~99 岁, 中位年龄 57.87 岁。按《全国临床检验操作规程(第 4 版)》^[4] 标准, 口头或书面指导患者留取清洁中段尿于无菌尿杯中, 30 min 内送检, 并将每份标本分为 2 份, 在 2 h 内完成细菌培养接种和常规检验。

1.2 仪器与试剂 UC-3500 尿干化学分析仪和 UF-5000 尿沉渣分析仪以及配套试剂、质控物(UF II

[△] 通信作者, E-mail:13961120249@163.com。