

· 论 著 · DOI:10. 3969/j. issn. 1672-9455. 2019. 13. 009

血清甘胆酸检测在肝脏疾病诊断中的临床意义

赵 蓉¹, 石亚玲¹, 江笑文¹, 黄继德¹, 张战锋^{2△}

1. 广东省广州市第八人民医院检验科, 广东广州 510060; 2. 广州中医药大学
第一附属医院检验科, 广东广州, 510405

摘 要:目的 探讨肝脏疾病患者血清甘胆酸(CG)测定的临床意义。方法 采用 COBAS c501 全自动生化分析仪对 1 004 例病毒性肝炎患者(病毒性肝炎组)、52 例肝纤维化患者(肝纤维化组)、217 例肝硬化患者(肝硬化组)、53 例肝癌患者(肝癌组)和 114 例健康对照者(健康对照组)进行血清 CG 测定。结果 不同肝脏疾病组 CG 水平均明显高于健康对照组, 差异均有统计学意义($P<0.05$); 其他常用生化指标, 如天门冬氨酸氨基转移酶、 γ -谷氨酰转肽酶、总胆汁酸(TBA)等在不同疾病组与健康对照组比较升高程度不同; TBA 水平在病毒性肝炎组、肝纤维化组、肝硬化组、肝癌组中与 CG 均呈正相关($r=0.892, 0.944, 0.695, 0.837, P=0.000$); CG 与其他常用生化指标比较, 除在病毒性肝炎组受试者工作特征曲线下面积(AUC)低于 AST 外, CG 在病毒性肝炎组、肝纤维化组、肝硬化组、肝癌组中的 AUC 均明显高于其他生化指标, 各组 CG 的 AUC 分别为 0.675、0.767、0.829、0.921, $P=0.000$, 随着肝脏疾病严重程度增加, CG 水平的诊断界值同样增高, 病毒性肝炎组、肝纤维化组、肝硬化组、肝癌组 CG 诊断界值分别为 1.82、1.83、2.26、2.28 $\mu\text{g/mL}$ 。结论 血清 CG 水平可作为肝细胞损害及严重程度判断的重要指标。

关键词:肝脏疾病; 甘胆酸; 诊断

中图法分类号: R446; R575

文献标志码: A

文章编号: 1672-9455(2019)13-1823-04

Clinical significance of detection of serum cholyglycine in the diagnosis of liver disease

ZHAO Rong¹, SHI Yaling¹, JIANG Xiaowen¹, HUANG Jide¹, ZHANG Zhanfeng^{2△}

1. Department of Clinical Laboratory, the Eighth People's Hospital of

Guangzhou, Guangzhou, Guangdong 510060, China; 2. Department of Clinical Laboratory, First Affiliated Hospital of Guangzhou University of Chinese Medicine, Guangzhou, Guangdong 510405, China

Abstract: Objective To investigate the clinical significance of determination of serum cholyglycine (CG) in patients with liver disease. **Methods** The serum cholyglycine (CG) level of 1 004 cases of viral hepatitis (viral hepatitis group), 52 cases of hepatic fibrosis (hepatic fibrosis group), 217 cases of liver cirrhosis (liver cirrhosis group), 53 cases of liver cancer (liver cancer group) and 114 healthy controls (healthy control group) was measured by COBAS c501 automatic biochemical analyzer. **Results** The CG level in different liver disease groups was significantly higher than that in healthy control group, and the differences were statistically significant ($P<0.05$), while other commonly used biochemical indexes such as aspartate aminotransferase, γ -glutamyltransferase, total bile acid (TBA) were significantly higher in different disease groups than those in healthy control group, the level of TBA was positively correlated with CG in viral hepatitis group, hepatic fibrosis group, liver cirrhosis group and liver cancer group ($r=0.892, 0.944, 0.695, 0.837, P=0.000$). Compared with other commonly used biochemical indicators, the area under receiver operating characteristic curve (AUC) of CG in viral hepatitis group was lower than that of AST, and the AUC of CG in each disease group was significantly higher than that of other biochemical indicators. AUC value of CG in viral hepatitis group, hepatic fibrosis group, liver cirrhosis group and liver cancer group was 0.675, 0.767, 0.829, 0.921 ($P=0.000$). The diagnostic threshold value of CG level increased with the increase of the severity of liver disease (the diagnostic threshold value of CG in viral hepatitis group, hepatic fibrosis group, liver cirrhosis group and liver cancer group was 1.82, 1.83, 2.26, 2.28 $\mu\text{g/mL}$). **Conclusion** The level of serum CG could be used as one of the important indexes to distinguish liver cell damage and severity of liver disease.

Key words: liver disease; cholyglycine; diagnosis

肝脏疾病是危害人体健康的一大杀手, 其中肝炎、肝硬化、肝癌等更是因其流行广泛、病程长、预后

较差、病死率高等特点而备受医学界关注。目前临床上肝功能检测指标,如血清丙氨酸氨基转移酶(ALT)、天门冬氨酸氨基转移酶(AST)、 γ -谷氨酰转肽酶(GGT)等可较好地反映肝细胞的病理状态,但特异性较差^[1]。因此,寻找新的更为灵敏且特异性更好的指标至关重要。大量研究表明,血清甘胆酸(CG)在各种肝脏疾病,如肝癌、肝硬化、急慢性肝炎等患者中明显升高^[2-4]。本研究通过对 1 326 例肝脏疾病患者血清 CG 水平进行分析,了解 CG 在肝脏疾病诊断中的意义和优势,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择 2018 年 6—8 月广州市第八人民医院就诊的病毒性肝炎患者(病毒性肝炎组)1 004 例、肝纤维化患者(肝纤维化组)52 例、肝硬化患者(肝硬化组)217 例、肝癌患者(肝癌组)53 例、健康对照者(健康对照组)114 例作为研究对象。

1.2 仪器与试剂 CG 测定采用均相酶免疫法,试剂为威尚生物技术(合肥)有限公司产品;总胆汁酸(TBA)试剂为迈克生物股份有限公司产品,其余生化指标均使用罗氏公司 COBAS c501 全自动生化分析仪及配套试剂检测。肝纤维化指标采用安图公司 A2000PLUS 全自动免疫分析仪及配套试剂测定。参考范围:CG<2.70 $\mu\text{g/mL}$,碱性磷酸酶(ALP)45~125 U/L,ALT 9~50 U/L,AST 15~40 U/L,GGT 10~60 U/L,总胆红素(TBIL) 5.1~22.2 $\mu\text{mol/L}$,TBA 0~10 $\mu\text{mol/L}$ 。

1.3 检测方法 抽取所有受试者空腹静脉血 3~5 mL,3 000 r/min 离心 10 min。所有项目的检测根据试剂盒说明书及仪器标准化操作程序执行。

1.4 统计学处理 采用 SPSS19.0 统计软件进行数据分析处理,计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,多组间比较采用

单因素方差分析,组间两两比较采用 LSD-*t* 检验;相关性分析采用 Pearson 相关分析;对数据进行受试者工作特征曲线(ROC 曲线)分析,ROC 曲线下面积(AUC)采用 *Z* 检验。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 各组血清 CG 及常用生化指标检测结果比较 见表 1。不同肝脏疾病组 CG 水平均明显高于健康对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$);病毒性肝炎组、肝硬化组和肝癌组 AST、GGT、TBA 水平均明显高于健康对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$),而肝纤维化组与健康对照组比较差异无统计学意义($P>0.05$);肝硬化组和肝癌组 ALP、TBIL 水平明显高于健康对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$),而病毒性肝炎组、肝纤维化组与健康对照组比较差异无统计学意义($P>0.05$);病毒性肝炎组 ALT 水平明显高于健康对照组,差异有统计学意义($P<0.05$),其他各组 ALT 水平与健康对照组比较差异均无统计学意义($P>0.05$)。

2.2 各组 CG 与 ALP、ALT、AST、GGT、TBIL、TBA 的相关性分析 见表 2。各疾病组 CG 与 TBA 均呈明显正相关($P<0.05$)。病毒性肝炎组 CG 与 ALP、ALT、AST、GGT、TBIL、TBA 均呈明显正相关($P<0.05$)。肝纤维化组 CG 与 ALT、AST、GGT、TBIL、TBA 均呈明显正相关($P<0.05$),而与 ALP 无相关性($P>0.05$)。肝硬化组 CG 与 ALT、AST、TBIL、TBA 均呈明显正相关($P<0.05$),而与 ALP、GGT 无相关性($P>0.05$)。肝癌组 CG 与 TBIL、TBA 均呈明显正相关($P<0.05$),而与 ALP、ALT、GGT、AST 均无相关性($P>0.05$)。

表 1 各组血清 CG 及常用生化指标检测结果比较($\bar{x}\pm s$)

组别	<i>n</i>	CG($\mu\text{g/mL}$)	ALP(U/L)	ALT(U/L)	AST(U/L)	GGT(U/L)	TBIL($\mu\text{mol/L}$)	TBA($\mu\text{mol/L}$)
病毒性肝炎组	1 004	5.81 $\pm$ 12.23*	110.02 $\pm$ 58.26	60.81 $\pm$ 109.50*	45.66 $\pm$ 66.99*	56.43 $\pm$ 78.70*	23.90 $\pm$ 55.49	12.38 $\pm$ 29.30*
肝纤维化组	52	7.36 $\pm$ 12.63*	121.54 $\pm$ 115.46	46.90 $\pm$ 54.45	32.30 $\pm$ 20.14	51.58 $\pm$ 53.16	17.14 $\pm$ 17.25	9.70 $\pm$ 16.70
肝硬化组	217	12.94 $\pm$ 16.60*	151.86 $\pm$ 200.00*	43.76 $\pm$ 41.77	67.17 $\pm$ 116.20*	81.37 $\pm$ 106.17*	61.69 $\pm$ 124.20*	31.37 $\pm$ 40.90*
肝癌组	53	22.20 $\pm$ 30.25*	180.07 $\pm$ 132.60*	43.98 $\pm$ 36.61	71.25 $\pm$ 69.21*	138.34 $\pm$ 148.50*	44.66 $\pm$ 63.68*	34.78 $\pm$ 40.60*
健康对照组	114	1.82 $\pm$ 0.77	107.00 $\pm$ 91.27	31.10 $\pm$ 37.09	25.35 $\pm$ 20.95	38.72 $\pm$ 59.71	11.81 $\pm$ 6.52	3.25 $\pm$ 3.84

注:与健康对照组比较,* $P<0.05$

表 2 各组 CG 与 ALP、ALT、AST、GGT、TBIL、TBA 的相关性分析

组别	ALP		ALT		AST		GGT		TBIL		TBA	
	<i>r</i>	<i>P</i>	<i>r</i>	<i>P</i>	<i>r</i>	<i>P</i>	<i>r</i>	<i>P</i>	<i>r</i>	<i>P</i>	<i>r</i>	<i>P</i>
病毒性肝炎组	0.360	0.000	0.382	0.000	0.377	0.000	0.363	0.000	0.685	0.000	0.892	0.000
肝纤维化组	0.171	0.405	0.891	0.000	0.629	0.001	0.463	0.017	0.780	0.000	0.944	0.000
肝硬化组	0.128	0.061	0.291	0.000	0.312	0.000	0.047	0.497	0.413	0.000	0.695	0.000
肝癌组	0.068	0.630	0.099	0.483	0.121	0.395	0.035	0.808	0.374	0.006	0.837	0.000

2.3 各组 CG、ALP、ALT、AST、GGT、TBIL、TBA 检测结果的 ROC 曲线分析 见表 3~6。CG 在肝纤维化组、肝硬化组、肝癌组的 AUC 明显优于其他常用生化指标,但在病毒性肝炎组 CG 的 AUC 低于 ALT 和 AST。

表 3 病毒性肝炎组各检测指标诊断效能评价							
项目	AUC	诊断界值	约登指数	敏感度	特异度	SE	P
CG	0.675	1.82	0.269	0.620	0.649	0.026	0.000
ALP	0.616	77.50	0.301	0.722	0.579	0.033	0.000
ALT	0.690	24.80	0.312	0.68	0.632	0.027	0.000
AST	0.723	23.80	0.383	0.637	0.746	0.026	0.000
GGT	0.645	17.50	0.256	0.765	0.491	0.028	0.000
TBIL	0.584	15.93	0.180	0.302	0.878	0.026	0.003
TBA	0.620	2.38	0.188	0.566	0.622	0.026	0.000

注:SE 为标准误

表 4 肝纤维化组各检测指标诊断效能评价							
项目	AUC	诊断界值	约登指数	敏感度	特异度	SE	P
CG	0.767	1.83	0.466	0.808	0.658	0.052	0.000
ALP	0.565	78.50	0.233	0.654	0.579	0.058	0.305
ALT	0.630	19.95	0.276	0.846	0.430	0.060	0.039
AST	0.707	21.95	0.392	0.769	0.623	0.049	0.001
GGT	0.674	17.50	0.376	0.885	0.491	0.053	0.006
TBIL	0.584	12.34	0.226	0.577	0.649	0.067	0.182
TBA	0.624	11.80	0.243	0.269	0.974	0.064	0.049

注:SE 为标准误

表 5 肝硬化组各检测指标诊断效能评价							
项目	AUC	诊断界值	约登指数	敏感度	特异度	SE	P
CG	0.829	2.26	0.555	0.651	0.904	0.022	0.000
ALP	0.722	84.50	0.460	0.837	0.623	0.033	0.000
ALT	0.701	23.75	0.355	0.767	0.588	0.031	0.000
AST	0.833	24.50	0.596	0.842	0.754	0.025	0.000
GGT	0.776	22.50	0.456	0.851	0.605	0.029	0.000
TBIL	0.786	15.32	0.469	0.619	0.850	0.025	0.000
TBA	0.808	5.22	0.533	0.656	0.877	0.023	0.000

注:SE 为标准误

表 6 肝癌组各检测指标诊断效能评价							
项目	AUC	诊断界值	约登指数	敏感度	特异度	SE	P
CG	0.921	2.28	0.769	0.865	0.904	0.027	0.000
ALP	0.752	92.00	0.457	0.808	0.649	0.039	0.000
ALT	0.684	19.10	0.316	0.904	0.412	0.044	0.000
AST	0.843	24.50	0.601	0.846	0.755	0.032	0.000
GGT	0.823	60.00	0.531	0.654	0.877	0.035	0.000
TBIL	0.805	15.84	0.541	0.673	0.868	0.040	0.000
TBA	0.886	5.26	0.685	0.808	0.877	0.031	0.000

注:SE 为标准误

3 讨 论

由于肝脏代偿功能较强,反映肝功能的常规指标,如 ALT、AST 等易受机体其他各脏器疾病和药物的影响^[5],反映肝脏损害的特异度较差。有研究表明,CG 是胆酸和甘氨酸结合而成的结合胆酸,在肝脏中合成,随胆汁排入肠道,正常情况下,99% 以上的

CG 重新入胆汁,外周血中 CG 水平较低,当肝细胞受损或胆汁淤积时,会引起 CG 代谢和循环紊乱,导致外周血中 CG 水平升高^[3,6]。

本文通过对 1 440 例受试者外周血血清中 CG 水平进行分析比较,发现病毒性肝炎组、肝纤维化组、肝硬化组、肝癌组血清 CG 水平高于健康对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$),而其他常用生化指标,如 AST、GGT、TBA 等在不同疾病组与健康对照组比较升高程度不同,说明 CG 对肝脏的病理损伤具有更加稳定和特异的提示作用,CG 水平升高可作为肝脏病理损伤的重要参考指标之一,这与李宁等^[7]的研究结果一致。本研究提示,随着肝脏病变严重程度的递增,CG 水平也随之增加,说明 CG 水平可在一定程度上反映肝脏损伤的严重程度^[8]。

本研究将各肝脏疾病组 CG 与各常用生化指标进行相关性分析发现,病毒性肝炎组、肝纤维化组、肝硬化组、肝癌组 CG 与 TBA 均呈明显正相关($r=0.892$ 、 0.944 、 0.695 、 0.837 , $P=0.000$)。血清 TBA 是肝细胞损伤较敏感的指标,是胆固醇在肝脏分解代谢的产物,由肝脏合成分泌入胆汁,当肝细胞发生病变或肝内外阻塞时,血清 TBA 水平升高。随着肝脏疾病的进展,肝细胞不断受损,可导致门-体静脉分流,门静脉中 TBA 直接进入体循环,从而导致 CG 与 TBA 水平均升高^[9]。本研究结果显示,病毒性肝炎组、肝纤维化组、肝硬化组、肝癌组 CG 与 TBIL 也有相关性($r=0.685$ 、 0.780 、 0.413 、 0.374 ; $P=0.000$),但相关性并不强,这可能与 TBIL 检测干扰因素较多有关。病毒性肝炎组、肝纤维化组、肝硬化组 CG 与 ALT、AST 均呈明显正相关($P<0.05$),但肝癌组 CG 与 ALT、AST 并无明显相关性,这可能是因为在肝癌晚期,肝脏功能严重影响了 ALT、AST 的合成^[10]。

本研究通过建立 ROC 曲线分析 CG 与各常用生化指标对肝脏疾病的诊断价值,CG 与其他常用生化指标相比,除在肝炎组 ROC 曲线的 AUC 低于 AST 外,在各个疾病组 ROC 曲线的 AUC 均明显高于其他生化指标(病毒性肝炎组、肝纤维化组、肝硬化组、肝癌组 CG 的 AUC 值分别为 0.675 、 0.767 、 0.829 、 0.921 , $P=0.000$),并且随着肝脏疾病严重程度的增加,CG 水平的诊断界值也增高。说明 CG 在肝炎的初期不能作为最优指标判断肝脏损伤,需与 AST、ALT 等指标共同分析,但在肝脏损伤后期,如肝纤维化、肝硬化、肝癌等阶段可根据 CG 的诊断界值初步判断肝脏损伤的程度,可通过定期观察 CG 水平的改变预测疾病的进程,但这个推测需要更深入的研究加以证实。

综上所述,CG 检测在肝脏病诊断中具有重要价值,是反映肝细胞损伤程度的动态指标,在肝脏疾病发生和发展中敏感度、特异度均较高的理想标志物,能为临床肝脏疾病患者的治疗及预后提供较可靠的指导。
(下转第 1828 页)

体”(PRPs)识别,引起免疫应答,产生炎症反应,致使 PCT 水平升高。而线粒体和细菌的基因相似度很高,在细胞坏死后线粒体破裂,释放出一些与 PAMPs 非常相似的物质——“损伤相关分子模块”(DAMPs)。DAMPs 也能被 PRPs 识别,从而引起类似感染的全身炎症反应,导致血清 PCT 水平升高。因此,PAMPs(感染因素)与 DAMPs(非感染因素)都会引起全身炎症反应,导致血清 PCT 水平升高。

人体 PCT 半衰期为 24~30 h, DIDEBULIDEI-DZE 等^[9]在动物试验中用低水平内毒素注射狒狒, 3~4 h PCT 水平开始升高, 6~24 h 达高峰, 72 h 完全恢复正常。王昆鹏等^[10]认为,动态监测外伤性脑出血患者 PCT 水平,有助于病情严重程度及预后判断。本研究结果显示,两组患者 PCT 水平伤后 2~4 h 已经升高, 12~24 h 升高幅度较大,未感染组伤后第 3 天、第 6 天 PCT 水平大幅度下降,第 6 天基本降至正常水平。感染组患者伤后第 2 天 PCT 水平最高,第 3 天、第 6 天 PCT 水平下降,第 6 天 PCT 水平大幅度下降(临床抗感染药物治疗)。PCT 作为新型的炎症因子,对感染的诊断有重要临床意义,但不能武断地认为 PCT 水平升高就为感染。动态观察中、重型脑外伤患者 PCT 水平,有助于感染与未感染的鉴别,能更准确地反映感染的存在,因为创伤性因素是一次性的, DAMPs 不再增多, PCT 动态升高通常说明 PAMPs 因素的变化。

PCT 对合并感染及引发脓毒血症有重要意义,在非感染创伤性疾病中对 PCT 的研究已引起人们的关注。由于本文缺乏大量临床样本及数据,因此,在今后的工作中还有待进一步研究。

综上所述,动态监测非感染性脑外伤患者 PCT 水平,有助于临床对患者是否出现感染予以鉴别,以及对病情发展的程度进行预估。

(上接第 1825 页)

参考文献

- [1] TITCOMB C J. Liver function tests: what is the risk[J]. J Insur Med, 2003, 35(1): 26-35.
- [2] 张有涛, 宋艳辉, 黄惠芳, 等. 甘胆酸检测的临床实践及与其他肝功能指标的比较[J]. 国际检验医学杂志, 2017, 38(5): 680-682.
- [3] 康俊辉, 谭辰琨, 张建功. 甘胆酸对慢性肝病的诊断意义[J]. 湖北中医药大学学报, 2018, 20(3): 102-103.
- [4] 夏小梅, 朱云波, 尹小青, 等. 血清甘胆酸检测在慢性肝炎诊断中的临床意义[J]. 湖南师范大学学报(医学版), 2018, 15(4): 154-156.
- [5] PINKHAM C A, KRAUSE K J. Liver function tests and mortality in a cohort of Life insurance applicants[J]. J Insur Med, 2009, 41(3): 170-177.

参考文献

- [1] 左志刚, 裴柳, 宋德刚, 等. 选择性肠道去污对非感染性创伤患者合并血清降钙素原升高的治疗作用[J/CD]. 中华危重症医学杂志(电子版), 2016, 9(2): 105-108.
- [2] 季娟娟, 孙耕耘. 降钙素原和常用炎症指标在脓毒血症诊断及预后中的价值[J/CD]. 中华肺部疾病杂志(电子版), 2015, 8(4): 416-420.
- [3] INDINO P, LEMARCHAND P, BADIY P, et al. Prospective study on procalcitonin and other systemic infection markers in patients with leukocytosis[J]. Int J Infect Dis, 2008, 12(3): 319-324.
- [4] SVOBODA P, KANTOROVA I, SCHEER P, et al. Can procalcitonin help us in timing of reintervention in septic patients after multiple trauma or major surgery[J]. Hepatogastroenterology, 2007, 54(74): 359-363.
- [5] 王赤, 任天成, 戚晓庄, 等. 血清降钙素原变化在严重创伤致 MODS 早期诊断中的临床意义[J]. 山东医药, 2010, 50(5): 57-58.
- [6] 肖志强, 司金春, 许志杰, 等. 全身炎症反应综合征修正评分及白细胞监测鉴别脑外伤患者应激反应与早期感染的价值[J/CD]. 中华实验和临床感染病杂志(电子版), 2014, 8(2): 245-248.
- [7] 杨占甲, 李丽娟, 高凯, 等. ICU 中神经外科术后患者 PCT 监测的意义[J]. 医学研究杂志, 2017, 46(10): 44-46.
- [8] 胡波, 殷勤, 陈萍. 血清降钙素原与 C 反应蛋白在创伤感染中诊断价值[J]. 重庆医学, 2015, 44(34): 4840-4842.
- [9] DIDEBULIDEIDZE K, MANJAVIDZE N, UBIRIA I, et al. Procalcitonin marker of severe infection and sepsis[J]. Georgian Med News, 2007, 11(153): 22-27.
- [10] 王昆鹏, 呼铁民, 王维兴, 等. 降钙素原对脑出血患者预后的判断价值[J]. 临床外科杂志, 2015, 23(10): 757-759.

(收稿日期: 2019-01-24 修回日期: 2019-04-28)

- [6] 王微, 虞留明, 朱学源. 甘胆酸检测在肝胆疾病临床诊断中的意义[J/CD]. 中华临床医师杂志(电子版), 2014, 8(15): 2861-2865.
- [7] 李宁, 孙樱, 吕维红, 等. 甘胆酸在慢性肝病中的临床意义[J]. 山西医药杂志, 2001, 45(4): 324-325.
- [8] 谢美华, 罗燕春, 郑惠兰. 肝病患者血清总胆汁酸及肝胆酸测定的临床意义[J]. 中国民族民间医药, 2010, 19(19): 135.
- [9] 肖婷, 曾富强, 谢思思, 等. 血清甘胆酸在乙型肝炎肝硬化肝细胞损害中的临床应用价值[J]. 医学理论与实践, 2017, 30(11): 1576-1578.
- [10] 王爱莉, 李晓斐. 常用血生化指标检测在各种肝病诊断中的应用[J]. 实用肝脏病杂志, 2007, 12(1): 43-44.

(收稿日期: 2019-01-16 修回日期: 2019-04-26)