

• 论 著 •

LAP 和 β_2 -MG 在乙型肝炎肝硬化和酒精性肝硬化鉴别诊断中的应用

王 忠

(首都医科大学附属北京佑安医院临床检验中心 100069)

摘 要:目的 探讨亮氨酸氨基肽酶(LAP)、 β_2 -微球蛋白(β_2 -MG)在酒精性肝硬化和乙型肝炎肝硬化患者鉴别诊断中的意义。方法 用 Olympus AU5400 全自动生化仪检测 30 例酒精性肝硬化(ALC)患者和 72 例乙型肝炎肝硬化(HLC)患者血清中的丙氨酸氨基转移酶(ALT)、天门冬氨酸氨基转移酶(AST)、 γ -谷氨酰转肽酶(γ -GT)、亮氨酸氨基肽酶(LAP)、 β_2 -微球蛋白(β_2 -MG),计算 AST/ALT 比值并对检测结果进行统计学分析。结果 ALC 患者血清中的 LAP、 γ -GT 活性和 AST/ALT 比值均高于 HLC 患者, β_2 -MG 的含量低于 HLC 患者,差异有统计学意义($P<0.05$)。LAP、 γ -GT、AST/ALT 比值、 β_2 -MG 在 ALC 患者中的 ROC 曲线下面积(AUC)分别为 0.727、0.702、0.698 和 0.685;阳性率分别为 75.0%、70.1%、67.8%和 68.9%,ALC 患者的各项指标的阳性率分别高于 HLC 患者($P<0.01$)。结论 LAP 和 β_2 -MG 在酒精性肝硬化和乙型肝炎肝硬化患者鉴别诊断中有一定的应用价值。

关键词:肝硬化,酒精性; 亮氨酸氨基肽酶; β_2 -微球蛋白
DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2011.07.010 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-4130(2011)07-0744-02

LAP and β_2 -MG in the hepatitis B and alcoholic liver cirrhosis diagnosis of cirrhosis

Wang Zhong

(Clinical Laboratory Center, Beijing You'an Hospital, Capital Medical University, Beijing 100069)

Abstract:Objective Leucine aminopeptidase(LAP), β_2 microglobulin(β_2 -MG) in alcoholic cirrhosis and hepatitis B liver cirrhosis differential diagnosis of patients. **Methods** The Olympus AU5400 automatic biochemical analyzer detected 30 cases of alcoholic liver cirrhosis(ALC) patients and 68 cases of hepatitis B liver cirrhosis(HLC) in patients with serum alanine aminotransferase(ALT), aspartate aminotransferase enzyme(AST), γ -glutamyl peptide enzyme phthalate switch(γ -GT), leucine aminopeptidase(LAP), β_2 microglobulin(β_2 -MG), calculation of AST / ALT ratio and test results statistical analysis. **Results** ALC patients in the LAP, γ -GT activity and AST / ALT ratio in patients were higher than HLC, β_2 -MG levels were lower than the HLC, the difference was significant($P<0.05$). LAP, γ -GT, AST/ALT ratio, β_2 -MG in the ALC patients in area under the ROC were 0.727, 0.702, 0.698 and 0.685; positive rates were 75.0%, 70.1%, 67.8% and 68.9%, ALC patients were positive indicators than HLC patients ($P<0.01$). **Conclusion** LAP and β_2 -MG has some value in the alcoholic liver cirrhosis and the hepatitis B hepatitis liver cirrhosis patient differential diagnosis.

Key words: liver cirrhosis, alcoholic; leucyl aminopeptidase; β_2 -microglobulin

随着我国饮酒人数及饮酒量的大幅上升,酒精性肝硬化(ALC)患者的数量也呈上升趋势,而乙型肝炎肝硬化(HLC)在肝炎肝硬化中占的比例最高,故 ALC 和 HLC 将可能成为今后国内肝硬化的主要构成部分。有部分肝硬化患者同时存在慢性乙型肝炎和长期大量饮酒两种可能导致肝硬化的病因,从而给鉴别带来困难,干扰了诊治。本研究旨在对两种肝硬化的鉴别诊断提供新的思路,以利于临床诊治。

1 资料与方法

1.1 一般资料 收集 2008 年 1 月至 2010 年 6 月住院确诊的 ALC 患者组 30 例,男 28 例,女 2 例,年龄 30~68 岁,平均(45±11)岁,摄入酒精量 100~750 g/d,多为 36°~60°白酒,持续饮酒 8~30 年。同期 HLC 患者组 72 例,男 68 例,女 4 例,年龄 20~60 岁,平均(41±10)岁。以上两组均未并发肾脏疾病。健康对照组 50 例,男 47 例,女 3 例,年龄 22~55 岁,平均(40±5)岁,均为健康体检者。

1.2 诊断标准 ALC 诊断符合 2002 年 10 月中华医学会肝病学分会南京会议制定的标准:(1)有长期大量饮酒史,连续大于 5 年,每日饮酒折合乙醇量大于 135 g。(2)有肝功能减退和门静脉高压的临床表现。(3)经影像学、实验室和病理检查,结合临床排除其他原因引起的肝硬化。HLC 诊断符合 2000 年(西安)全国传染病与寄生虫病学术会议修订的诊断标准。

1.3 方法 患者清晨空腹采取静脉血,离心后分离血清。用 Olympus AU5400 全自动生化仪检测丙氨酸氨基转移酶(ALT)、天门冬氨酸氨基转移酶(AST)、 γ -谷氨酰转肽酶(γ -GT)、亮氨酸氨基肽酶(LAP)、 β_2 -微球蛋白(β_2 -MG),计算 AST/ALT 比值。ALT、AST 和 γ -GT 的试剂为科华公司产品,LAP 为和光公司产品, β_2 -MG 为利得曼公司产品。

1.4 统计学处理 统计资料应用 SPSS 13.0 软件,各项指标计量资料的比较采用 t 检验;各检测项目的诊断效率,通过绘制 ROC 曲线和计算曲线下面积(area under curve, AUC)评价。以 ROC 曲线灵敏度和特异性之和最大值所对应的数值为临界值,统计各肝病组各指标阳性率,其中 β_2 -MG 以小于临界值为阳性,其余项目均以大于临界值为阳性。阳性率的比较采用 χ^2 检验^[1]。

2 结 果

2.1 ALC 组和 HLC 组患者与健康对照组血清中的 LAP、 β_2 -MG、 γ -GT、AST/ALT 结果比较,ALC 组和 HLC 组的各项指标均高于健康对照组($P<0.010$)。ALC 组与 HLC 组比较,几项指标差异均有统计学意义($P<0.05$, $P<0.01$),见表 1。

2.2 项指标在 ALC 患者中的 AUC 均大于 0.5,有诊断意义。其中 LAP 的 AUC 最大,为 0.727,高于传统的诊断指标(γ -GT 和 AST/ALT); β_2 -MG 的 AUC 也有较明确的诊断意义。

各项项目的临界值为:LAP 37.8 U/L, β_2 -MG 3.80 mg/L, r -GT 44.3 U/L,AST/ALT 1.58,见表 2。

表 1 各项指标在不同组别患者血清中的活性、浓度或比值的结果比较($\bar{x}\pm s$)

组别	例数(<i>n</i>)	LAP(U/L)	β_2 -MG(mg/L)	r -GT(U/L)	AST/ALT
ALC 组	30	46.6±14.2 [#]	3.03±1.56 [#]	175.1±148.1 [*]	2.13±1.07 [*]
HLC 组	68	39.1±11.2	4.06±1.99	70.1±45.5	1.38±0.75
健康对照组	50	23.5±9.4	1.58±0.38	28.5±13.9	0.68±0.22

[#]: $P<0.05$,^{*}: $P<0.01$,与健康对照组比较。

表 2 各项目在诊断酒精性肝硬化时的 AUC 结果比较

组别	例数(<i>n</i>)	LAP	β_2 -MG	r -GT	AST/ALT
ALC 组	30	0.727	0.685	0.702	0.698
HLC 组	68	0.302	0.345	0.354	0.273

2.3 各项指标在 ALC 组和 HLC 组中的阳性率见表 3。

表 3 各项指标在不同组别中的阳性率结果比较(%)

组别	例数(<i>n</i>)	LAP	β_2 -MG	r -GT	AST/ALT
ALC 组	30	75.0 [*]	68.9 [*]	70.1 [*]	67.8 [*]
HLC 组	68	51.2	50.2	43.9	36.6

^{*}: $P<0.01$,与 HLC 组比较。

2.4 LAP 与 r -GT 的相关系数 $r=0.627$, $P<0.01$ 。其余指标的相关系数均小于 0.5。

3 讨 论

LAP 是一种能水解蛋白质和多肽链的 N 末端氨基酸的蛋白质水解酶。LAP 广泛分布于人体各组织,在肝、胆、胰含量丰富,肝、胆、胰疾患时,血清 LAP 可明显升高。LAP 位于细胞的微粒体内,有膜结合性。在胆管和胆小管中活性最强,胆汁中含量较高,在肝实质细胞内则相对较弱^[2-3]。ALC 患者合并胆囊炎和胆石症的概率显著高于 HLC 患者,这可能导致其分泌的胆汁浓度高于 HLC,当胆汁中的 LAP 释放到血液后,使得 ALC 患者血清中的 LAP 阳性率表现为高于 HLC^[4-5]。

血清中的 β_2 -MG 是由淋巴细胞和其他有核细胞分泌而成的。它存在于尿液、血浆、脑脊液、多核中性粒细胞及血小板表面,功能与免疫反应有关。健康者的 β_2 -MG 的合成速度和细胞释放量非常恒定,使 β_2 -MG 的含量保持稳定水平。当人类组织相容抗原(HLA)代谢加强或细胞坏死更新时, β_2 -MG 便以游离的形式释放入血液。乙型肝炎病毒感染肝细胞后,HLA 在肝细胞内表达显著增强,HLA 限制的 T 细胞介导的细胞免疫,在消除 HBV 的过程中,肝细胞溶解坏死, β_2 -MG 大量释放入血液,从而引起 β_2 -MG 含量的升高^[6-7]。而 ALC 的发病机制可能与酒精及其代谢产物对肝脏的毒性作用、氧应激、免疫介导和细胞因子、细胞凋亡、内毒素、遗传多态性、与病毒的叠加作用等多种因素有关^[8]。与 HLA 相关的免疫反应并不是主要因素,故主要由于长期大量酒精摄入导致 ALC 的患者血清中 β_2 -MG 的含量升高的比例低于 HLC 患者。在排除患者合并肾病引起 β_2 -MG 的含量增高后,可考虑将其作为鉴别诊断的参考指标之一^[9]。

AST/ALT、 r -GT 是传统应用的诊断 ALC 的指标。酒精

性肝硬化患者血清的 AST/ALT、 r -GT 明显高于肝炎后肝硬化。在酒精性肝功能障碍情况下 AST 容易升高,因为酒精常导致肝细胞线粒体损害,使线粒体内 AST 被释放所致。 r -GT 为肝细胞的微粒体产生,局限于细胞质及毛细胆管上皮细胞中,由胆道排出,当肝脏病变时,肝脏合成及释放 r -GT 均明显,也可能与酒精使肝脏和小肠黏膜产生 r -GT 增加有关^[10-11]。在相关性分析中,LAP 与 r -GT 的关系最为密切,与文献相同^[12]。

LAP 和 β_2 -MG 在 ALC 患者诊断中的 AUC 都显著高于 HLC 患者,且在 ALC 中的阳性率也显著高于 HLC 患者。根据 AUC 面积和在患者中的阳性率来观察,LAP 的诊断意义相对较大。故这两项指标联合应用于 ALC 和 HLC 的鉴别诊断有一定的诊断意义,对临床诊疗有一定的帮助。

参考文献

[1] 沙玲,曹研,施莉.应用 ROC 曲线对肿瘤标志物 CA153、CA125、CEA 和 AFP 在乳腺肿瘤早期诊断中的应用价值评价[J]. 国际检验医学杂志,2007,28(11):1039-1040.

[2] 朱一堂,孙艳,李福坤,等.血清亮氨酸氨基肽酶和 γ -谷氨酰转肽酶在酒精性肝病诊断中的应用[J]. 国际检验医学杂志,2006,27(12):1146-1147.

[3] 高宏琴,李汾香,李华,等.亮氨酸氨基肽酶在各型肝炎中的临床意义[J]. 临床医药实践杂志,2007,16(11):1076-1077.

[4] 陈扬,李钰,陈忠华,等.酒精性肝硬化的临床特点[J]. 实用全科医学,2005,3(6):496.

[5] 江宏峰,吴金明,金颖,等.酒精性肝硬化失代偿期与乙型肝炎后肝硬化失代偿期患者间临床特征比较[J]. 实用医学杂志,2010,26(1):88-89.

[6] 王莉.乙型肝炎患者视黄醇结合蛋白和 β_2 -微球蛋白的检测意义[J]. 江西医学检验,2007,25(3):287.

[7] 李坤.血、尿 β_2 -微球蛋白在评价 2 型糖尿病患者肾脏早期损伤的应用价值[J]. 国际检验医学杂志,2007,28(9):854-855.

[8] 孙艳,孟祥伟,迟宝荣,等.酒精性肝病发病机制的研究进展[J]. 吉林医学,2006,27(3):230-231.

[9] 段国荣,张伟,周永兴,等. β_2 -微球蛋白在肝病中的研究进展[J]. 传染病信息,2004,17(3):103-104.

[10] 刘雪梅.酒精性肝硬化与肝炎后肝硬化的临床分析[J]. 中国实用医药,2009,4(6):123-124.

[11] 徐有青,翟庆玲,张倩,等.酒精性肝硬化的常用实验室指标分析[J]. 实用肝脏病杂志,2008,11(4):253-254.

[12] 李信健,杨志余,黄根林.80 例酒精性肝硬化的临床观察[J]. 中国现代药物应用,2010,(4)10:42-43.

(收稿日期:2010-12-14)