

• 点石成金 •

成人巨天门冬氨酸氨基转移酶血症*

夏秋怡, 闫明静, 林 瑶, 胡 尧[△]

复旦大学附属华山医院检验医学科, 上海 200040

关键词: 巨天门冬氨酸氨基转移酶血症; 巨天门冬氨酸氨基转移酶; 聚乙二醇沉淀法

DOI: 10.3969/j.issn.1673-4130.2025.01.002

中图法分类号: R446.11

文章编号: 1673-4130(2025)01-0007-04

文献标志码: A



点评专家 李海霞



第一作者 胡 尧

巨天门冬氨酸氨基转移酶(macro-AST)属于 I 型巨酶,是天门冬氨酸氨基转移酶(AST)与免疫球蛋白或其他血浆成分结合而形成的复合物,相对分子量比普通的酶大^[1]。AST 常用于评估肝脏的损伤情况,其水平升高的常见原因有病毒性肝炎、肝硬化、肝癌等,它是一种磷酸吡哆醛依赖性氨基转移酶,主要存在于肝脏、心脏、肾脏、大脑、骨骼肌和红细胞中。AST 有两种同工酶。线粒体同工酶和胞浆同工酶,这两种同工酶都可以形成巨酶。有报道显示,macro-AST 与类风湿关节炎、自身免疫性疾病和单克隆丙种球蛋白病等多种疾病有关,但大多数患者无症状^[2]。虽然巨天门冬氨酸氨基转移酶血症(macro-AST 血症)患者比较罕见,且通常不会对身体健康造成损害,但是临床上很容易被误诊为肝病。

本文报道 1 例由成人 macro-AST 血症引起 AST 检测结果异常的案例,通过聚乙二醇(PEG)沉淀法将 macro-AST 形成沉淀,从而消除 macro-AST 对 AST 的检测干扰,以此来辅助临床早期诊断和识别 macro-AST 血症。

1 案例经过

1.1 临床资料 患者,女,61 岁,自觉无不适症状,因体检时“肝功能检查结果异常”于 2024 年 3 月 14 日来上海市复旦大学附属华山医院感染科就诊。既往史:无肝病、家族遗传性疾病、高血压、高血脂或糖尿病病史,无手术史和输血史。个人史:无腹痛、恶心、呕吐或体重减轻史,无药物过敏史。患者近几个月内无用药史,无巩膜黄染,无皮肤黄染。

1.2 检查结果 体格检查:肝脾无肿大,无浅表淋巴结肿大。影像学检查:腹部超声、心电图、胸部 CT 未见异常。实验室检查:采用日立 008AS 全自动生化分析仪检测,患者在常规肝功能检测中发现 AST 显著升高,为 133.00 U/L,其余肝功能项目的检测结果均在参考区间内,见表 1。肝炎病毒、巨细胞病毒、EB 病毒和自身免疫性肝病等相关检测结果均呈阴性。

为确定患者 AST 升高的准确性,对 AST 检测结果进行复查,复查结果与第 1 次并无明显差异,进一步证实患者为无症状的单一 AST 水平升高,见表 2。由于肝酶检测主要用于感染性、自身免疫性、遗传性和药物相关性肝损伤的早期诊断。在此案例中,该患者除 AST 异常升高以外并无其他结果异常,其他的体检结果如腹部超声、心电图、胸部 CT 也未见异常,提示患者 AST 升高与肝损伤无关。AST 升高的非肝脏原因很少,包括心肌损伤、横纹肌溶解、溶血等急性疾病,但是该患者既无慢性疾病也没有突发急性疾病。

查阅相关文献资料,对该患者的标本进行复测,并与临床沟通,分析该患者的血清 AST 水平单独升

* 基金项目:科技部国家重点研发项目(2022YFC2406404)。

点评专家简介:李海霞,医学博士、研究员、教授,北京大学第一医院博士生导师、博士后工作站导师,北京大学医学部医学技术学院博士生导师;主要从事临床生物化学和分子生物学检验、实验室管理及泌尿系统疾病的实验室诊断;主持国家自然科学基金项目 3 项,国家科技支撑项目课题 3 项、国家重点研发项目子课题 2 项;主持教育部产学研合作基金项目、北京市科委 G20 基金项目、中央高水平医院创新转化和跨学科交叉基金项目等 6 项;目前以第一作者或通信作者在 SCI/核心期刊发表论著 80 余篇, H 指数为 24;获得发明和实用新型专利 4 项;作为起草人参与编写修订医疗服务项目技术规范、国家卫生行业标准等 5 项,编写指南共识 3 项,以副主编参编书籍 5 部;荣获“第八届五洲女子科技奖-基础科研创新奖”(2023 年)、“北京市西城区首席公共卫生专家”称号(2022 年)。

作者简介:夏秋怡,女,技师,主要从事临床生物化学检验研究。 [△] 通信作者, E-mail: huyadolphin@sina.cn。网络首发 [http://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1176.R.20241015.1346.002.html\(2024-10-15\)](http://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1176.R.20241015.1346.002.html(2024-10-15))

高是否由 macro-AST 血症导致。血清 AST 水平检测方法(PEG 沉淀法)如下:配制 25% 的 PEG 溶液,分别取 200 μ L 25% PEG 6000 与 200 μ L 患者血清,1:1 等体积混合后振荡混匀,13 000 r/min 离心 10 min(使 macro-AST 沉淀),取上清液复测 AST,如回收率小于 40%,则认为存在 macro-AST 的干扰。见图 1。

表 1 患者检查结果			
项目	结果	参考区间	方法学
ALT(U/L)	17.00	7.00~40.00	酶速率法
AST(U/L)	133.00 $\uparrow$	13.00~35.00	酶速率法
TBIL(μ mol/L)	13.40	$\leq$ 21.00	钼酸氧化法
DBIL(μ mol/L)	2.50	$\leq$ 8.00	钼酸氧化法
TBA(μ mol/L)	10.00	$\leq$ 10.00	酶循环法
ALP(U/L)	90.00	50.00~135.00	AMP 酶法
GGT(U/L)	21.00	7.00~45.00	酶速率法
TP(g/L)	76.00	65.00~85.00	双缩脲法
ALB(g/L)	47.00	40.00~55.00	溴甲酚绿比色法
GLO(g/L)	29.00	20.00~40.00	计算
A/G	1.62	1.20~2.40	计算
PA(mg/L)	284.00	185.00~350.00	免疫比浊法
RBP(mg/L)	50.00	25.00~70.00	免疫透射比浊法
macro-AST(U/L)	13.80	0.00~18.00	天门冬氨酸底物法
LAP(U/L)	48.80	20.00~60.00	酶速率法
AFU(U/L)	33.00	12.00~40.00	酶速率法
CG(mg/L)	2.11	$\leq$ 2.70	乳胶增强免疫比浊法
ADA(U/L)	9.00	4.00~20.00	过氧化物酶法

注:ALT 为丙氨酸氨基转移酶,TBIL 为总胆红素,DBIL 为直接胆红素,TBA 为总胆汁酸,ALP 为碱性磷酸酶,GGT 为 γ -谷氨酰转移酶,TP 为总蛋白,ALB 为白蛋白,GLO 为球蛋白,A/G 为白球比例,PA 为前白蛋白,RBP 为视黄醇结合蛋白,m-AST 为线粒体型天门冬氨酸氨基转移酶,LAP 为亮氨酸氨基转肽酶,AFU 为 α -L-岩藻糖苷酶,CG 为甘胆酸,ADA 为腺苷脱氨酶。

在此案例中,在 200 μ L 25% PEG 6000 中加入

200 μ L 患者血清(PEG 的工作浓度为 12.5%),充分振荡混匀后离心,取上清液复测后的 AST 为 10.00 U/L,回收率仅为 7.52%。ALT 的回收率为 40%,而其他项目如 ALP 等回收率均大于 60%,见表 3。为进一步佐证试验结果,笔者检测了该患者的 macro-AST 水平,结果为 13.80 U/L,也在参考范围之内。

表 2 患者复测结果			
项目	原始结果(U/L)	复测结果(U/L)	偏差(%)
ALT	17.00	16.00	-0.06
AST	133.00	137.00	0.03
ALP	90.00	92.00	0.02
GGT	21.00	20.00	-0.05

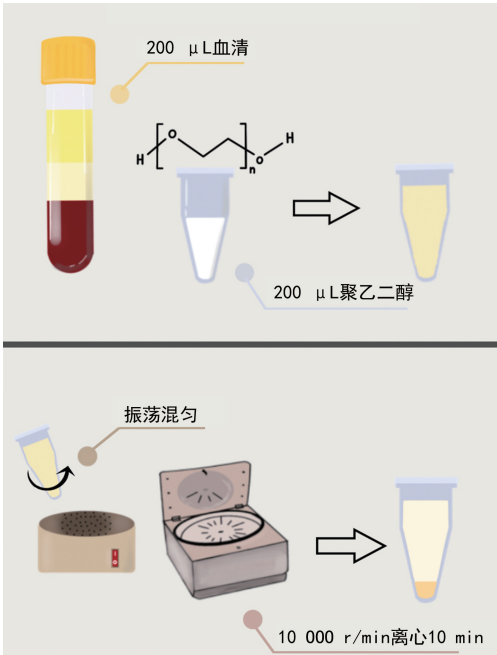


图 1 PEG 沉淀实验流程

表 3 患者和对照标本 PEG 预处理结果						
项目	患者标本			对照标本		
	PEG 处理前(U/L)	PEG 处理后(U/L)	回收率(%)	PEG 处理前(U/L)	PEG 处理后(U/L)	回收率(%)
ALT	17.00	6.80	40.00	155.00	147.00	94.84
AST	133.00	10.00	7.52	148.00	145.80	98.51
ALP	90.00	86.80	96.44	347.00	270.40	77.93
GGT	21.00	17.80	84.76	530.00	404.20	76.26

为了判断检测结果是否正确,选择 1 例临床诊断为慢性肝损伤的患者标本进行平行试验。该患者的 AST 和 ALT 同时升高,并且 AST 与 macro-AST 数值接近(ALT 为 155.00 U/L,AST 为 148.00 U/L)。PEG 沉淀试验对肝酶项目进行复测结果显示,AST 回收率为 98.51%,ALT 回收率为 94.84%,而且其余肝酶项目回收率均大于 40%(表 3)。由此可见,PEG

沉淀法确实能消除 macro-AST 的干扰,但不影响肝损伤导致的肝酶项目结果异常,这也证明了在本案例中患者单一性 AST 升高是因为受到 macro-AST 的干扰而假性升高,证实了该患者患有 macro-AST 血症。

2 案例分析与讨论

巨酶是指在生理或病理条件下血浆中的酶分子通过自身聚合作用或与其他血浆成分结合而形成的

高相对分子质量复合物,不易通过肾小球,导致清除时间延长和酶活性持续升高。除了 macro-AST,本院检验医学科还检测过巨泌乳素(macro-PRL)、巨促甲状腺激素(macro-TSH)、巨淀粉酶(macro-AMY)等。因此,在检验工作中遇到巨酶的情况也比较多,应当注意识别。

以单一 AST 升高为临床表现的症状为 macro-AST 血症,临床较少见,可见于急性肝炎、肝恶性肿瘤、单克隆免疫球蛋白病和类风湿关节炎等疾病^[3]。健康儿童中也可能出现 macro-AST 血症。目前尚不能确定 macro-AST 与某些疾病之间是否存在因果关系。AST 与免疫球蛋白的结合是由免疫球蛋白异常而非酶分子异常所引起,并且不同患者异常免疫球蛋白的类型并不相同,因此,macro-AST 血症的形成可能与免疫反应密切相关。在我国,由于缺乏足够的认识和先进的检测方法,关于 macro-AST 血症的临床案例报道较少。

macro-AST 血症通常是一种良性疾病^[4],但由于其非常罕见常被误诊为肝病。当患者出现单一 AST 升高的临床表现时,临床医生通常很少考虑到 macro-AST 血症,这导致在诊断前进行大量不必要甚至侵入性的检测。当 AST 升高是唯一异常的检验结果时,检验科医生应首先鉴别和排除 macro-AST,并及时与临床医生联系。因此,macro-AST 血症的诊断有赖于临床科室与检验科之间的有效沟通及检验方法的准确性,从而减少由于 macro-AST 不被识别而造成的过度检查和治疗。

在此案例中鉴于该患者除 AST 异常升高以外并无其他结果异常,根据其他的体检结果(如腹部超声、心电图、胸部 CT 检查未见异常)也可以证明该患者并无潜在肝脏损伤,若进一步检查将会造成创伤,并且会给患者带来不必要的经济负担。对于此类无症状但肝酶项目异常的患者,首先要考虑检验结果的准确性,再去排除检测过程中可能存在的干扰因素。本例患者复查结果与第 1 次结果并无明显差异,进一步确证了患者为无症状的单一 AST 水平升高。因此,笔者进一步检测了该患者的血清 AST 水平单独升高是否由 macro-AST 血症导致的。

在实验室中,检测巨酶最常用的方法有 PEG 沉淀法、超速离心法和凝胶过滤层析法。对于怀疑 macro-AST 血症引起的 AST 异常升高,可以使用 PEG 沉淀法进行复查^[5]。PEG 沉淀法是一种高效低成本的用于分离纯化免疫球蛋白或巨酶的方法,其原理是:PEG 是一种良好的惰性溶剂海绵,水溶性和生物相容性都很好,PEG 沉淀法利用 PEG 与免疫球蛋白或巨酶之间相对特异的亲和性,使二者结合形成复合物,经过离心沉淀,最终与其他蛋白相分离^[6]。

最后,基于病史、临床症状和实验室的检测结

等综合判断,该患者被确诊为 macro-AST 血症。macro-AST 干扰了 AST 的检测,使 AST 的结果假性增高。随后,将检测结果反馈给临床,得到了临床的认可与肯定,同时也避免了对该患者不必要的治疗和侵入性检查,如肝活检。

肝酶升高往往首先考虑与肝损伤有关,大多数情况下 AST 和 ALT 会同步升高。然而,在极少数情况下,可以发现不明原因的单一性 AST 升高。在这种情况下,检验科医生应当拓宽思路考虑是否存在巨酶的干扰,同时也要注意鉴别各种不同种类的巨酶,以免导致疾病的误诊或过度检查。PEG 沉淀法可以消除 macro-AST 对 AST 检测的干扰,尤其是在一些缺乏其他技术条件的实验室中,可以更好地早期识别和诊断 macro-AST 血症。因此,当遇到不明原因的单一性 AST 升高时,应当使用 PEG 预处理来早期识别和诊断 macro-AST 血症,以避免对患者进行其他不必要的检查和治疗,增加患者的经济负担和对患者产生潜在伤害。

【案例点评】

该病例介绍了 1 例无相关临床症状而体检检测发现单一 AST 升高的 macro-AST 血症患者,经实验室其他检测及腹部超声、心电图、胸部 CT 等筛查,排除感染、免疫、遗传等因素,进一步通过 PEG 沉淀法,从而确诊该患者为 1 例 macro-AST 血症患者。

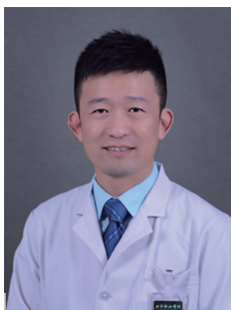
临床上,macro-AST 血症并不常见,在普通人群中的发病率仅为 0.014%。macro-AST 是 AST 和免疫球蛋白和(或)血浆其他成分形成的复合体,属于 I 型巨酶,相对分子质量较大(250 000)。最早在 1978 年,研究者在两名健康成年女性血清中发现了 macro-AST,其是引起血清 AST 升高的原因之一。有研究显示,成人患者中,除无临床症状孤立性的 macro-AST 外,一部分病例报道伴有其他疾病,如肝炎病毒感染、自身免疫性疾病(干燥综合征、系统性红斑狼疮、类风湿性关节炎、溃疡性结肠炎)。因此,macro-AST 血症的诊断有赖于临床与实验室之间的高效沟通,以避免由于巨 AST 不被识别而接受过度检查和治疗。

目前,引起 macro-AST 血症的病因机制不详。macro-AST 多是良性病变,并没有被证实的遗传基础,但 KULECKA 等对疑似家族性 macro-AST 血症检测者基于全外显子测序筛查发现了谷氨酰转氨酶 1 (GOT1) 基因的错义突变(p. Gln208Glu, rs374966349),该研究还发现,20 个家庭的 92 例先证者中有 50 例(54.3%)可以检测到该基因变异,而在健康对照组中的检出率仅为 0.18%,而且分析该变异对蛋白质功能的影响发现,GOT1 表面的负电荷谷氨酸可以强烈锚定血清免疫球蛋白,这可能是引起 macro-AST 的原因,因此对基因的变异检测可能也有助于诊断 macro-AST 血症。(下转第 13 页)

肾上腺静脉取血在原发性双侧肾上腺大结节性增生患者定位中的应用

宁聪华¹, 王 飞², 桑国耀¹, 蒋 升², 李 辉¹, 权 莉^{2△}

新疆医科大学第一附属医院:1. 医学检验中心;2. 内分泌科, 新疆乌鲁木齐 830000

关键词: 肾上腺静脉取血; 库欣综合征; 肾上腺增生**DOI:**10.3969/j.issn.1673-4130.2025.01.003**文章编号:**1673-4130(2025)01-0010-04**中图法分类号:**R446.1;R586**文献标志码:**A

点评专家 程歆琦



第一作者 宁聪华

原发性双侧肾上腺大结节性增生(PBMAH)特征为双侧肾上腺结节性或者腺瘤样增大,含多个径线>10 mm 甚至达 30~40 mm 的非色素性结节,是内源性库欣综合征的罕见病因^[1],发病机制并不明确。在促肾上腺皮质激素(ACTH)依赖性库欣综合征中,双侧肾上腺结节样增生甚至腺瘤样增生并不少见,而在合并非 ACTH 依赖性库欣综合征中双侧肾上腺占位则实属罕见^[2-3]。这类疾病的诊断难点在于鉴别单侧功能性或双侧功能性占位,国内外目前采用 2 种方式进行判断:(1)¹³¹I-6 β 碘代甲基-19-去甲胆固醇(NP-59)显像^[4]。(2)通过双侧肾上腺静脉取血(AVS)确定^[2,5-6]。目前,第 1 种方法国内尚鲜见开展,国内针对此类患者一般选择第 2 种检查手段。本文报道 1 例非 ACTH 依赖性库欣综合征,原发性双侧肾上腺大结节性增生年轻男性患者的诊疗经过,以为同行提供参考。

1 案例经过

1.1 病史 患者,29 岁,男性,因“发现血压高、头疼 1 年余”入院。现病史:患者自诉于 1 年前无明显诱因出现头痛,表现为整个头部胀痛,持续不缓解,疼痛程度不等,时间不等,伴有恶心,无呕吐,间断心慌,前往当地某医院就诊,测血压 180/130 mmHg,完善头颅

CT、颈椎 CT 未见异常诊断为高血压(具体不详),给予降压药物(药品名称不详),服用 1 个月后血压控制欠佳,仍有头痛,自行停药。2023 年 5 月为进一步诊治,就诊于本院内分泌科,完善肾上腺 CT 平扫+增强检查,结果显示双侧肾上腺结节,考虑腺瘤,遂住院治疗。既往史:高血压史 1 年,未规律服药,血压控制欠佳,血压波动较大。个人史、家族史无特殊。

1.2 入院检查结果 入院体格检查可见患者双侧腋下不典型红色皮纹,无典型库欣综合征外貌,心肺腹未查及明确阳性体征。

实验室检查:血尿便常规、肝功能、肾功能、甲状腺功能、凝血功能均未发现明显异常。糖耐量试验+C 肽释放试验结果提示血糖正常、胰岛功能正常。促肾上腺皮质激素<1.0 pg/mL(参考范围:7.2~63.3 pg/mL)↓,血清皮质醇(上午 10 点)391.70 nmol/L(参考范围:101.2~535.7 nmol/L),24 h 尿游离皮质醇 442.42 nmol/24 h(参考范围:11.8~485.6 nmol/L/24 h)(尿量 2 200 mL/24 h),皮质醇昼夜节律消失:上午 10 点 391.70 nmol/L,下午 6 点 328 nmol/L,肾素-血管紧张素-醛固酮系统(RAAS)卧立位试验结果未见明显异常,见表 1。

排除原发性醛固酮增多症。过夜小剂量地塞米松抑制试验结果(390.4 nmol/L)阳性(皮质醇水平未被抑制在 50 nmol/L 以下)。诊断肾上腺皮质激素增多症(库欣综合征)明确。进一步完善定位检查:大剂量地塞米松抑制试验结果(352.0 nmol/L)阳性(皮质醇未被抑制在基线 50%以下)。

影像学检查:肾上腺 CT+增强检查示双侧肾上腺结节,左侧大小约 2.09 cm×1.75 cm,实质内见钙化结节影,右侧大小约 2.38 cm×1.48 cm,考虑腺瘤,见图 1。

点评专家简介:程歆琦,医学博士,主任医师,硕士研究生导师,北京协和医院检验科副主任;本科毕业于中国医科大学临床医学专业,主要从事临床化学、定量免疫学检验、实验室管理及内分泌疾病的实验室诊断;主持省部级以上课题多项,以第一作者和通信作者发表 SCI 及核心期刊文章 60 余篇,其中 SCI 文章 40 篇;主编和参编专著 17 部;担任《Practical Laboratory Medicine》编委,《中华检验医学杂志》通信编委。

作者简介:宁聪华,女,主治医师,主要从事免疫学检验研究。△ **通信作者,**E-mail:475008292@qq.com。

网络首发 <http://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1176.R.20240816.1241.002.html>(2024-08-16)