

# 肝功能异常的评估以及相关肝病的诊断思路\*

李 飞 陆伦根<sup>#</sup>

上海交通大学附属第一人民医院消化科(200080)

**摘要** 肝功能检查是临床最常见的检测项目之一,该检查包含数十项检测指标,主要用于诊断和评估肝胆系统疾病,并可评估相关疾病的严重程度。肝功能异常可由多种疾病所致,不同疾病导致不同检测指标的改变且变化程度不同,据此可对疾病进行鉴别诊断。本文就常用肝功能检测指标的原理和临床意义作一介绍,并简要概述常见肝脏疾病肝功能检查的变化特点和诊断要点,以及肝功能异常的进一步检查,以便作出病因诊断。

**关键词** 肝功能试验; 肝疾病; 诊断

**Evaluation of Liver Function Abnormalities and Diagnosis of Related Liver Diseases** LI Fei, LU Lungen.  
*Department of Gastroenterology and Hepatology, Shanghai General Hospital, Shanghai (200080)*

**Correspondence to:** LU Lungen, Email: lungenlu1965@163.com

**Abstract** Liver function test is one of the most frequently used detecting methods, which includes 10 to 30 testing parameters. These parameters contribute to diagnose and assess hepatobiliary disease, and assess the severity of related disease. A variety of etiological factors can cause liver function abnormalities, and different diseases show specific pattern of liver function abnormalities, which provides information for differential diagnosis. This article summarized the theory and clinical significance of these parameters in liver function test. In addition, the pattern of liver function abnormalities of various liver diseases and related diagnostic points were reviewed, and further liver function test was discussed for making an etiologic diagnosis.

**Key words** Liver Function Tests; Liver Diseases; Diagnosis

肝功能检查包含数十项检测指标,常见指标包括转氨酶、碱性磷酸酶(alkaline phosphatase, ALP)、 $\gamma$ -谷氨酰转肽酶( $\gamma$ -glutamyl transpeptidase, GGT)、胆红素、白蛋白、凝血酶原时间(prothrombin time, PT)、透明质酸等,这些指标具有不同的临床意义,组合起来可综合反映肝细胞受损情况、胆汁淤积情况、肝脏合成功能、胆红素代谢功能以及肝纤维化程度等<sup>[1-2]</sup>。本文就各种常用指标的原理和临床意义作一介绍,并简要概述常见肝脏疾病肝功能检查的变化特点和临床诊断要点,以及肝功能异常的诊断思路。

## 一、肝功能检测指标简介

1. 血清转氨酶水平的检测:转氨酶是一组催化氨基酸与 $\alpha$ -酮酸之间氨基转移反应的酶类,用于肝功能检查的指标主要包括丙氨酸氨基转移酶(alanine aminotransferase, ALT)和天冬氨酸氨基转

移酶(aspartate aminotransferase, AST)。ALT 主要分布于肝脏,其次为骨骼肌、肾脏、心脏等组织中;AST 主要分布于心肌,其次为肝脏、骨骼肌和肾脏组织中。在肝细胞中,ALT 主要位于胞质,AST 主要位于线粒体,正常情况下,两者在血清中的含量很低;肝细胞受损时,肝细胞膜通透性增加,胞质内 ALT 和 AST 释放入血浆,使血清 ALT 和 AST 活性升高。在中度肝细胞损伤时,ALT 漏出率远大于 AST,AST/ALT 比值 $<0.6$ ;但严重肝细胞损伤时,线粒体膜亦损伤,导致线粒体内 AST 释放,AST/ALT 比值升高,AST/ALT 比值 $>1.2$ 提示预后不良<sup>[3]</sup>。此外,发生心肌炎和大面积心肌梗塞时,血清 AST 和 ALT 水平亦可显著升高,且两者升高程度与心肌损伤程度呈正相关<sup>[4-5]</sup>。

## 2. 胆汁淤积的检测

①ALP:ALP 在碱性环境中能水解磷酸酯产生磷酸,其主要分布于肝脏、骨骼、肾脏、小肠和胎盘中。由于血清中大部分 ALP 来源于肝脏和骨骼,因此常将 ALP 作为相关肝脏疾病的检查指标之一。

胆管疾病时 ALP 生成增加而排泄减少,引起血清 ALP 升高。各种肝内、肝外胆管阻塞性疾病,如胰头癌、胆结石引起的胆管阻塞、原发性胆汁性胆管炎(primary biliary cholangitis, PBC)、肝内胆汁淤积等,均可引起血清 ALP 明显升高<sup>[6]</sup>;累及肝实质细胞的肝脏疾病(如肝炎、肝硬化),血清 ALP 仅轻度升高。

②GGT:GGT 是催化谷胱甘肽上  $\gamma$ -谷氨酰基转移至另一肽或另一氨基酸上的酶,主要存在于细胞膜和线粒体中,参与谷胱甘肽的代谢。其在肾脏、肝脏和胰腺中的含量较丰富,但血清 GGT 主要来自于肝胆系统。GGT 在肝脏中广泛分布于肝细胞的毛细胆管一侧和整个胆管系统,因此当肝内合成亢进或胆汁排出受阻时,血清 GGT 增高。胆管阻塞性疾病时,GGT 明显升高;急、慢性肝炎以及肝硬化时,GGT 轻中度升高<sup>[7]</sup>。

③5'-核苷酸酶(5'-nucleotidase, 5'-NT):5'-NT 是一种碱性单磷酸酯酶,能专一水解核苷酸。其临床意义与 ALP 类似,在胆管梗阻、肝内占位性病变或浸润性病变时显著升高。5'-NT 活性大于正常值上限的 2~3 倍时,对鉴别肝细胞性黄疸和胆汁淤积性黄疸有一定的参考价值。

3. 胆红素代谢的检测:肝功能检测中的胆红素包括非结合胆红素(unconjugated bilirubin)和结合胆红素(conjugated bilirubin),两者之和为总胆红素(total bilirubin),通常血清结合胆红素仅占总胆红素的 10%。非结合胆红素主要来自于红细胞破坏后血红蛋白的降解产物,可在肝细胞内与葡萄糖醛酸结合形成结合胆红素。结合胆红素经胆管排至肠道,在肠道细菌作用下生成尿胆素原和尿胆原,大部分随粪便排出,约 20% 的尿胆原被肠道重吸收,经门静脉入肝重新转变为结合胆红素,在此过程中极少量尿胆原逸入体循环,从尿中排出。当发生红细胞破坏过多、肝细胞对胆红素转运缺陷(Gilbert 综合征)、结合缺陷(Crigler-Najjar 综合征)、排泄障碍(Dubin-Johnson 综合征)以及胆管阻塞(各型肝炎、胆管炎症等)时,均可引起胆红素代谢障碍,临床上通过检测血清总胆红素、结合胆红素、非结合胆红素、尿内胆红素和尿胆原,可鉴别诊断溶血性疾病和肝胆疾病<sup>[7]</sup>。

#### 4. 肝脏合成功能的检测

①白蛋白:肝脏是人体合成白蛋白的惟一器官,合成后供机体需要,几乎不被排出,其在血浆的半衰期约为 15~19 d,因此白蛋白水平反映了肝脏合成代谢功能和储备功能,也是评估肝硬化严重程度以及判断预后的指标。白蛋白增高主要由于血液浓缩而导致的相对性增高。在正常饮食和肾功能正常的情况下,白蛋白降低可能与肝功能异常、肝脏合成功能下降有关,常见于肝硬化失代偿期和急、慢性肝衰竭<sup>[8]</sup>。白蛋白 <30 g/L 时部分患者可出现腹水,<25 g/L 时提示预后不良,降至 20 g/L 时预后极差。需指出的是,由于半衰期长,白蛋白不能用于评估急性肝损伤。

②PT:PT 是评价肝脏合成功能的另一指标,该指标检测血液凝固时间,过程中所需的 II、V、VII、IX 因子均由肝细胞合成,因此能反映肝脏合成功能。当肝细胞广泛受损时,肝脏合成凝血因子的能力下降,导致 PT 延长,超过 3 s 为异常;延迟 4~6 s 时,提示严重肝损伤且预后极差。在反映肝功能急性损伤方面,PT 优于白蛋白<sup>[9]</sup>。由于早期肝脏疾病仅 VII 因子合成减少,因此 PT 出现延长早于活化部分凝血激酶时间。

#### 5. 肝纤维化的血清学检测

①透明质酸:透明质酸是一种分布于细胞外基质的氨基葡聚糖,主要由肝星状细胞或纤维母细胞合成,由窦内皮细胞降解。在众多反映肝纤维化的指标中,透明质酸的敏感性最高。急性肝炎时血清透明质酸含量多正常;慢性肝炎或肝硬化时由于肝脏代谢能力下降,清除减少,使血清透明质酸水平升高,且其升高水平与肝脏炎症或肝纤维化程度呈正相关<sup>[10]</sup>。

②IV型胶原和层黏蛋白:IV型胶原和层黏蛋白均是构成基底膜的主要成分,当肝脏持续损伤时,两者合成增加,但肝脏的降解能力降低,出现毛细血管化。同时,血清中IV型胶原和层黏蛋白水平升高,且与肝纤维化程度具有相关性<sup>[10]</sup>。

#### 二、常见肝脏疾病的临床特点

1. 病毒性肝炎(viral hepatitis):病毒性肝炎是由嗜肝病毒引起的一组以肝脏损害为主的传染病,包括甲型肝炎(hepatitis A)、乙型肝炎(hepatitis B)、丙型肝炎(hepatitis C)、丁型肝炎(hepatitis D)和戊型肝炎(hepatitis E),我国以乙型肝炎最为多见。各

型病毒性肝炎均由相应嗜肝病毒感染引起,临床表现主要包括食欲减退、疲乏无力、肝脏肿大和肝功能损害。肝功能检测均可见 ALT 和 AST 不同程度升高,伴或不伴胆红素代谢异常和胆汁淤积,急性病毒性肝炎多不影响肝脏合成功能。病毒性肝炎的确诊有赖于病原学检测,血清抗 HAV IgM 和抗 HEV IgM 分别是早期诊断甲型肝炎和戊型肝炎的可靠血清学标记,核酸检测亦可作为确诊依据;乙型肝炎和丙型肝炎的诊断依赖于从血液中分别检出 HBV-DNA 和 HCV-RNA;丁型肝炎与 HBV 同时或重叠感染,血清抗 HDV IgM 和 HDV RNA 阳性,同时 HBV-DNA 阳性。

2. 非酒精性脂肪性肝病 (non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD): NAFLD 是一种与胰岛素抵抗和遗传易感性密切相关的代谢性肝损伤,其发病率已超越乙型肝炎成为我国第一大肝脏疾病。肝功能检测可见血清 ALT、AST 和 GGT 正常或轻中度升高,通常在正常值上限的 1~4 倍,早期通常不伴肝脏合成功能和胆红素代谢功能异常;病情进展时血清白蛋白和 PT 可出现异常。NAFLD 的诊断要点包括:①无饮酒史或饮酒折合乙醇量男性每周 < 140 g,女性每周 < 70 g;②除外病毒性肝炎、药物性肝炎、肝豆状核变性 (hepatolenticular degeneration, HLD) 等疾病;③可伴有体质量超重或内脏性肥胖、空腹血糖增高、血脂代谢紊乱、高血压等代谢综合征相关组分;④出现不明原因的血清 ALT 和 (或) AST、GGT 持续增高半年以上;⑤肝脏影像学表现符合弥漫性脂肪肝的诊断标准;⑥肝穿刺活检示组织学改变符合脂肪性肝病的病理学诊断标准<sup>[11]</sup>。

3. 酒精性肝病 (alcoholic liver disease, ALD): ALD 是由于长期大量饮酒导致的中毒性肝损伤。ALD 患者肝功能 AST、ALT 可正常或升高,但一般不大于 500 U/L,以 AST 升高更明显,AST/ALT 比值常 > 2, > 3 则更具有诊断意义;GGT、ALP 亦可升高,其中以 GGT 升高更为明显,禁酒 4 周后可明显下降。ALD 的诊断要点包括:①有长期饮酒史,一般超过 5 年,折合乙醇量男性 ≥ 40 g/d,女性 ≥ 20 g/d,或 2 周内大量饮酒史,折合乙醇量 > 80 g/d;②可有右上腹胀痛、食欲不振、乏力、体质量减轻、黄疸等临床表现;③AST、ALT、GGT 升高;④肝脏 B 超

或 CT 检查有典型表现:肝脏回声弥漫性改变或密度弥漫性降低;⑤排除嗜肝病毒现症感染以及药物、中毒性肝损伤、自身免疫性肝病等<sup>[12]</sup>。

4. 自身免疫性肝炎 (autoimmune hepatitis, AIH): AIH 是一种病因不明的肝脏慢性炎症,以高免疫球蛋白血症、循环自身抗体以及组织学示界面性肝炎和门管区淋巴浆细胞浸润为特征。肝功能检查见 ALT 和 AST 轻中度升高,ALT 升高更明显,胆红素和 ALP 多轻度升高。AIH 的诊断要点包括:①ALT、AST 升高;②高免疫球蛋白血症,γ-球蛋白或 IgG > 正常值上限的 1.5 倍;③血清自身抗体阳性,ANA、ASMA 或 LKM-1 抗体滴度 ≥ 1: 80 (儿童 1: 20);④组织学可见界面性肝炎和门管区淋巴浆细胞浸润;⑤排除病毒性肝炎、酒精、药物和化学物质的肝毒性作用以及遗传性肝脏疾病<sup>[13]</sup>。

5. PBC: PBC 是一种病因未明的慢性进行性胆汁淤积性肝脏疾病。肝功能检查以胆汁淤积、ALP 和 GGT 升高为主要改变,血清胆红素一般轻中度增高,以结合胆红素升高为主。ALP 和 GGT 早期即可升高,较正常状态高出 2~6 倍。PBC 的诊断要点包括:①血清 ALP 和 (或) GGT 升高;②超声或胆管造影检查示胆管正常;③AMA 或 AMA-M2 亚型阳性;④组织学见肝内小胆管非化脓性破坏、门管区炎症、慢性胆汁淤积和肝纤维化<sup>[13]</sup>。

6. HLD: HLD 又名 Wilson 病 (Wilson disease, WD),是一种常染色体隐性遗传的铜代谢障碍性疾病。致病基因 ATP7B 编码一种铜转运 P 型 ATP 酶,其突变导致 ATP 酶功能减弱或丧失,引起血清铜蓝蛋白合成减少以及胆管排铜障碍,导致铜离子在肝、脑、肾、角膜等处沉积并引起相应临床表现。肝功能检查可见转氨酶、胆红素升高,后期可见白蛋白降低。HLD 的临床诊断要点包括<sup>[14]</sup>:①肝功能异常;②铜代谢异常,血清铜蓝蛋白降低,尿铜升高;③角膜 K-F 环;④锥体外系症状,颅脑 MRI 见特征性改变;⑤家族史。

7. 肝纤维化和肝硬化:肝纤维化可见于各种慢性肝脏疾病,肝硬化是其晚期阶段。处于肝纤维化和肝硬化代偿期时,转氨酶大多正常或仅轻度改变,以 ALT 升高为主,其升高程度与肝脏炎症、坏死相关。GGT 和 ALP 可轻中度升高;总胆红素亦不同程度升高,以结合胆红素升高为主。肝硬化失代偿

期时,血清白蛋白下降,PT 延长。此外,肝纤维化和肝硬化时,透明质酸、IV 型胶原和层黏蛋白升高,且其升高程度可反映肝纤维化严重程度。

### 三、肝功能异常的进一步检查

1. 血清病原学指标;抗 HAV IgM、抗 HBsAg IgG、HBV-DNA、抗 HCV IgM、HCV-RNA、抗 HDV IgM、抗 HEV IgM;

2. 免疫学指标:血清免疫球蛋白、ANA、ASMA、LKM-1、LC-1、AMA;

3. 铁蛋白、铜蓝蛋白、尿铜;

4. 影像学检查:肝脏 B 超、颅脑 MRI;

5. 肝穿刺活检:经前 4 步检查无法明确诊断时可行肝穿刺活检;

6. 基因检测:肝穿刺活检仍无法明确诊断时可考虑该检查项目。

### 四、总结

肝功能异常是临床常见的生化改变,主要见于肝胆系统疾病,包括病毒性肝炎、NAFLD、ALD、胆管梗阻、药物性肝炎、自身免疫性肝病等。其病因诊断有赖于详细的病史采集、血清病原学检查、免疫学检查和影像学检查,大多数疾病不难诊断。对于少数不明原因的肝功能异常有必要行肝穿刺活检方能诊断,极少数病例需行基因检测才有可能获得最终诊断。

### 参考文献

1 Agrawal S, Dhiman RK, Limdi JK. Evaluation of abnormal liver function tests [J]. *Postgrad Med J*, 2016, 92 (1086): 223-234.

2 Kang KS. Abnormality on liver function test[J]. *Pediatr Gastroenterol Hepatol Nutr*, 2013, 16 (4): 225-232.

3 Misdraji J. Embriology, anatomy, histology, and developmental anomalies of the liver//Feldman FL, Brandt LJ. *Sleisenger and Fordtran's gastrointestinal and liver disease*[M]. 9<sup>th</sup> ed. Philadelphia: Elsevier, 2010: 1227-1237.

4 Goorden SM, Buffart TE, Bakker A, et al. Liver disorders in adults: ALT and AST [Article in Dutch] [J]. *Ned Tijdschr Geneesk*, 2013, 157 (43): A6443.

5 Reinstadler SJ, Reindl M, Feistritzer HJ, et al. Prognostic significance of transaminases after acute ST-elevation myocardial infarction: insights from a cardiac magnetic resonance study[J]. *Wien Klin Wochenschr*, 2015, 127 (21-22): 843-850.

6 Poupon R. Liver alkaline phosphatase: a missing link between cholestasis and biliary inflammation [J]. *Hepatology*, 2015, 61 (6): 2080-2090.

7 Woreta TA, Alqahtani SA. Evaluation of abnormal liver tests[J]. *Med Clin North Am*, 2014, 98 (1): 1-16.

8 Garcia-Martinez R, Caraceni P, Bernardi M, et al. Albumin: pathophysiologic basis of its role in the treatment of cirrhosis and its complications[J]. *Hepatology*, 2013, 58 (5): 1836-1846.

9 Lee JH, Kweon OJ, Lee MK, et al. Clinical usefulness of international normalized ratio calibration of prothrombin time in patients with chronic liver disease [J]. *Int J Hematol*, 2015, 102 (2): 163-169.

10 Stasi C, Milani S. Non-invasive assessment of liver fibrosis: Between prediction/prevention of outcomes and cost-effectiveness[J]. *World J Gastroenterol*, 2016, 22 (4): 1711-1720.

11 中华医学会肝病学会脂肪肝和酒精性肝病学组. 非酒精性脂肪性肝病诊疗指南[J]. *胃肠病学*, 2010, 15 (11): 676-680.

12 李雪华, 王炳元. 中美欧三大指南对酒精性肝病诊断的共识与差异[J]. *临床肝胆病杂志*, 2012, 28 (8): 569-570.

13 中华医学会风湿病学分会. 自身免疫性肝病诊断和治疗指南[J]. *中华风湿病学杂志*, 2011, 15 (8): 556-558.

14 中华医学会神经病学分会帕金森病及运动障碍组; 中华医学会神经病学分会神经遗传病学组. 肝豆状核变性的诊断与治疗指南[J]. *中华神经科杂志*, 2008, 41 (8): 566-569.

(2018-03-26 收稿)