

· 论 著 ·

血清前清蛋白对抗结核药物肝损害的监测价值

丁环宇¹, 吴立翔², 杨庆华^{3△}(1. 重庆医药高等专科学校 400030; 2. 重庆市肿瘤医院临床检验中心 400030;
3. 重庆市卫生信息中心 400014)

摘要:目的 了解血清前清蛋白(PA)对抗结核药物肝损害的监测价值。方法 PA 采用免疫透射比浊法检测, 丙氨酸氨基转移酶(ALT)采用速率法检测, 清蛋白(ALB)应用溴甲酚绿法检测。结果 结核治疗后亚组血清 PA、ALB 水平较健康对照组均明显降低($P < 0.05$), 而血清 ALT 水平较健康对照组明显升高($P < 0.05$)。结核组治疗后血清 PA、ALB、ALT 异常率较治疗前明显增高, 差异有统计学意义。结核治疗后亚组 PA 异常率明显高于 ALB、ALT 异常率, 差异有统计学意义。结论 血清 PA 水平监测对抗结核药物何时停药或减量有强烈的预警和指示作用, 可作为药物所致早期肝损害监测的理想指标, 值得临床应用。

关键词:前清蛋白; 肺结核; 抗结核药物; 肝损害

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2010.15.017

中图分类号:R978.3;R446.112

文献标识码:A

文章编号:1671-8348(2010)15-1979-02

Value of serum prealbumin measurement in monitoring of antituberculosis drugs-induced hepatic lesion

DING Huan-yu¹, WU Li-xiang², YANG Qing-hua³

(1. Chongqing Medical and Pharmaceutical College, Chongqing 400030, China;

2. Clinical Laboratory Center, Chongqing Tumor Hospital, Chongqing 400030, China;

3. Chongqing Health Information Center, Chongqing 400014, China)

Abstract: Objective To monitor serum levels of prealbumin (PA), alanine aminotransferase (ALT) and albumin (ALB), so as to investigate the clinical value of serum prealbumin determination in monitoring of antituberculosis drugs-induced hepatic lesion.

Methods PA was determined with transmission turbidimetry, ALT was measured with rate method, and ALB was measured with bromocresol green method. **Results** As compared with those of healthy control group, the serum levels of PA and ALB were significantly lower ($P < 0.05$) and serum level of ALT was markedly higher ($P < 0.05$) in tuberculosis treatment subgroup. The abnormality rates of PA, ALB and ALT were significantly higher in tuberculosis treatment subgroup than those in tuberculosis non-treatment subgroup. In tuberculosis treatment subgroup, the abnormality rate of PA was remarkably higher than that of ALB and ALT. **Conclusion** As a ideal indicator of antituberculosis drugs-induced hepatic lesion, serum prealbumin is worthy of spreading and applying in clinic. Monitoring of serum prealbumin may predict the time of stopping or reducing antituberculosis drugs in treating tuberculosis.

Key words: prealbumin; pulmonary tuberculosis (TB); antituberculosis drugs; hepatic lesion

多数抗结核药物对肝脏有不同程度的损害,加之联合用药及疗程较长,患者常出现肝功能损害,明显的肝功能损害成为停止化疗和疗程不足导致结核病复发的重要原因^[1]。以往多以测定肝酶,如血清丙氨酸氨基转移酶(alanine aminotransferase, ALT)、天冬氨酸氨基转移酶(aspartate aminotransferase, AST)或血清清蛋白(albumin, ALB)水平等以了解抗结核药物使用后患者肝功能损害情况,并作为保肝、护肝、是否停药的依据。有研究发现,血清酶水平虽然可作为肝病诊断的参考,但不能真实反映肝细胞损害程度。而急性负时相反应蛋白——前清蛋白(prealbumin, PA)是肝细胞合成的一种蛋白质,能真实、敏感地反映肝细胞功能。本研究通过动态监测长期服用抗结核药物患者血清 PA 水平,并与血清 ALT、ALB 水平进行比较分析,以了解血清 PA 对抗结核药物肝损害的监测价值。

1 临床资料

1.1 一般资料 结核组 110 例,分为治疗前亚组、治疗后亚组。110 例患者均为 2008 年 1 月至 2009 年 7 月重庆市肿瘤医院就诊并住院确诊的初治肺结核患者,其中男 68 例,女 42 例;

年龄 20~75 岁。诊断均符合中华人民共和国行业标准中肺结核诊断标准(WS 288-2008),均使用结核病标准化疗方案。在用药前、用药后 2 个月采集患者静脉血。健康对照组 85 例,为同期重庆市肿瘤医院健康体检者,其中男 54 例,女 31 例;年龄 18~73 岁。

1.2 检测方法 所有对象采集清晨空腹静脉血,使用岛津 CL-7300 全自动生化分析仪(Schimdazu, Japan)。PA 检测采用免疫透射比浊法(正常参考范围为 200~400 mg/L)^[2], ALT 检测采用速率法(正常参考值为 ALT < 40 u/L), ALB 检测应用溴甲酚绿法(正常参考值为 ALB > 35 g/L)。PA、ALT、ALB 检测试剂均购自上海科华公司。

1.3 统计学方法 测定结果以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用 t 检验;检测值低于正常参考范围者视为异常,异常率比较采用 χ^2 检验,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 结核组及健康对照组血清 PA、ALB 及 ALT 水平比较 结核组治疗前血清 PA [201.7~318.2 mg/L, 平均(263.8 ± 51.9)mg/L], ALB [27.7~36.4 g/L, 平均(39.5 ± 8.1)g/L]、

△ 通讯作者, E-mail: yaqh3@126.com。

ALT[31~38 u/L,平均(35±3)u/L]与健康对照组比较,差异均无统计学意义($P>0.05$);结核组治疗后血清 PA[68.8~191.3 mg/L,平均(129.4±60.5)mg/L]、ALB[31.2~48.0 g/L,平均(31.7±3.8)g/L]较健康对照组明显降低,差异有统计学意义($P<0.05$),ALT[33~185 u/L,平均(109±75)u/L]明显高于健康对照组,差异有统计学意义($P<0.05$),见表 1。

表 1 结核组及健康对照组血清 PA、ALB、ALT 水平比较($\bar{x}\pm s$)

组别	n	PA(mg/L)	ALB(g/L)	ALT(u/L)
结核组				
治疗前亚组	110	263.8±51.9	39.5±8.1	35±3
治疗后亚组	110	129.4±60.5*	31.7±3.8*	109±75*
健康对照组	85	296.5±51.9	48.1±7.2	33±4

*:与健康对照组比较, $P<0.05$ 。

2.2 结核组及健康对照组血清 PA、ALB、ALT 异常率比较 PA、ALB 水平低于健康对照组 $\bar{x}-2s$ 、ALT 水平高于健康对照组 $\bar{x}+2s$ 者为异常。结核组治疗后血清 PA、ALB、ALT 异常率较治疗前明显增高,差异有统计学意义($P<0.05$)。结核治疗后亚组 PA 异常率明显高于 ALB、ALT 异常率,差异有统计学意义($P<0.05$),见表 2。

表 2 结核组及健康对照组血清 PA、ALB、ALT 异常率比较[n(%)]

组别	n	PA 异常	ALB 异常	ALT 异常
结核组				
治疗前亚组	110	2(1.82)	1(0.91)	1(0.91)
治疗后亚组	110	28(25.45)**#	9(8.18)*	11(10.00)*
健康对照组	85	0(0)	0(0)	0(0)

与治疗前亚组比较,*: $P<0.05$,**: $P<0.01$;与同组 ALB、ALT 异常率比较,#: $P<0.05$ 。

3 讨 论

近年来,肺结核呈卷土重来之势。标准联合化疗是治疗肺结核的最佳方案,但抗结核药物所致肝损害是制约临床治疗、导致药物减量或治疗中止的关键因素之一。抗结核药物所致肝功能损害发生机制可能有以下方面^[3-5]:(1)药物或其代谢产物的细胞毒性造成肝细胞的直接损害,通过损害肝细胞基本结构破坏肝细胞,最终引起肝细胞坏死、脂肪变性,如如烟肼引起的药物性肝炎;(2)药物本体及代谢产物干扰或阻断肝细胞的某项重要代谢途径或胆汁排泄功能,间接引起肝细胞损伤,导致肝内胆淤积、脂肪变性、坏死,如利福平、吡嗪酰胺等引起的肝细胞变性坏死;(3)原有肝脏疾病时,药物代谢异常,影响了药物的代谢与清除;(4)药物间的相互作用,可因竞争肝微粒体酶的作用位点,而影响药物的代谢过程。上述药物性肝损害有着相互关系,同一种药物可以以不同机制诱导肝损害,不同药物又可因相同机制而造成肝损害,抗结核的联合用药可能加重了药物的肝毒性反应或药物之间的相互作用影响肝脏。

抗结核药物对肝脏的损伤一直都是临床关注的重点^[1]。通过肝功能指标,如肝酶、胆红素、ALB 等检测是临床监测抗结核药物肝损害的常规手段^[6]。但常规肝功能检测有其固有缺陷,如血清酶水平可用作肝病诊断参考,但不能真实反映肝脏功能^[7]。作为检测肝功能的一项主要指标 ALT 广泛存在

于肝外组织,其升高程度与肝脏改变往往不相平行^[7];ALB 的半衰期长达 21 d,即使肝脏停止合成,在 1 周内外周血中的 ALB 浓度仅轻微降低,故 ALB 不能敏感地反映早期肝损害情况^[8-9]。

血清 PA 是由肝细胞合成的一种血清蛋白质,因在 pH8.2 缓冲液中电泳移速比 ALB 快而得名。它具有重要的生物学活性,半衰期极短,仅 1.9 d,是公认的反映细胞损伤早期、灵敏的指标,能敏感地反映肝早期实质性损害,肝细胞受损时合成血清 PA 降低,其含量随着肝实质细胞损伤程度的加重而明显下降^[6-7]。

本研究通过测定肺结核患者血清 PA 水平,并与血清 ALT、ALB 水平进行比较分析。结果显示,结核治疗后亚组血清 PA、ALB 水平较健康对照组均明显降低,而血清 ALT 水平较健康对照组明显升高,提示抗结核药物对肝脏确有损害作用。本研究还发现,在结核治疗后亚组,PA 异常率明显高于 ALB、ALT 异常率,差异有统计学意义($P<0.01$),提示血清 PA 可作为监测抗结核药物所致早期肝损害的理想指标,值得临床推广应用。更为重要的是,血清 PA 水平监测对抗结核药物何时停药或减量可能有强烈的预警和指示作用。

值得注意的是,PA 是一项非特异性指标,在营养不良、某些慢性疾病,如恶性肿瘤时其水平亦明显降低^[10],故临床应用时应注意鉴别;另一方面,虽然 PA 异常对肝功能损害有强烈的预警作用,但单一监测 PA 不能全面反映抗结核药物所致肝损害,肝酶、ALB 等常规项目检测在肝损害监测中具有无可替代的作用,二者联合检测更有价值。

参 考 文 献:

- [1] 邹公民,覃兆科.抗结核药药物短程化疗致肝功能损害 180 例[J].中国药业,2007,26(15):50.
- [2] 臧素纲.不同黄疸程度时前清蛋白检测在肝病中的应用[J].重庆医学,2007,36(22):2284.
- [3] 郭虹,李环,李淑芬,等.抗结核药物治疗对肝功能的影响[J].北京大学学报:自然科学版,2005,6(5):425.
- [4] 黄丽华,耿文奎.抗结核药对肝脏损害研究进展[J].中国公共卫生,2007,23(6):695.
- [5] 郭虹,李环,李淑芬,等.抗结核药所致肝损害的发生机制及影响因素[J].北京大学学报:自然科学版,2006,7(2):159.
- [6] 刘春利,陈旭虞,陈樱君,等.血清前清蛋白与相关酶类检测在肝病诊断中的比较[J].中国临床营养杂志,2008,16(4):254.
- [7] 王能河,柯于强.血清前清蛋白检测在肝损害早期诊断中的应用[J].江西医学院学报,2005,45(3):144.
- [8] 高丽娟,林秋菊,林生.血清前清蛋白检测对肝病诊断的意义[J].中国热带医学,2003,3(6):764.
- [9] 王淑娟,张敏,廖卫.肝病患者血清前清蛋白腺苷脱氨酶及清蛋白/球蛋白测定的临床意义[J].国际检验医学杂志,2009,30(1):83.
- [10] 张敏,吕礼应.血清前清蛋白在肝损害中的应用价值[J].安徽医科大学学报,2004,39(4):296.