

I will greatly appreciate your interest.

S-10

肝脏生化试验的分析与监测共识意见(草案)

中华医学会肝病学会，中华医学会消化病学会

肝脏生化试验(liver biochemical tests, LBT; 俗称肝功能试验)是判断有无肝损害、评估肝病严重程度、追踪肝病进展以及判断治疗效果和预后的重要方法。常用肝脏生化试验主要包括血清丙氨酸氨基转移酶(ALT)、天冬氨酸氨基转移酶(AST)、碱性磷酸酶(ALP)、 γ -谷氨酰转移酶(GGT)、胆红素(Bil)、白蛋白(A1b)和凝血酶原时间(PT)等检测项目。为帮助临床医生合理应用和正确解释常规肝脏生化试验,中华医学会肝病学会和消化病学会组织有关专家,并邀请部分临床检验医学专家,在广泛收集国内外有关资料的基础上,形成了《肝脏生化试验的分析与监测共识意见(草案)》。

一、肝脏生化试验(LBT)检测值的影响因素及注意事项

影响肝脏生化试验的因素诸多。在检测过程的质量控制方面,存在不同批次和不同实验室检测的差异;在留取标本的过程中,存在标本贮藏方法及是否溶血的影响;在不同个体,存在性别、年龄及体重指数(BMI)等因素的差异;在同一个人,存在检测时间及是否剧烈运动等的影响。因此,通常不能仅凭一次化验结果异常就急于做出诊断或进行各种检查,特别是对于无明显临床症状而仅有肝脏生化试验轻度异常者。临床医生应全面采集患者信息,并与实验室充分沟通,以作出恰当评价。

为保证实验室指标检测准确,以帮助临床医生对患者做出正确的诊断和治疗,必须对检验的全过程进行质量控制,包括:分析前的检验申请单、患者准备、标本采集、运送和储存,分析中的检测系统(仪器、试剂、分析方法)校正、质量控制、参考区间,分析完毕后的结果核送等。应制定各种管理性、技术性规范和标准操作程序,建立完善的肝脏生化试验检验质量保证体系,确保实验室和相关临床科室之间、不同实验室之间无缝衔接,从而控制可能出现的各种误差甚至差错。在实际工作中,建议特别注意以下问题:

在检测质量控制方面,应保证实验检测的总分析误差不超过正常值上限的10%~20%。

肝脏生化试验检测标本最好在早晨空腹时采集,待测时间一般 ≤ 3 天

宜分别设立成年男性和女性的肝脏生化试验正常值范围。对儿童和60岁以上人群的肝脏生化试验正常值范围应有所区别。

偶然发现的或在剧烈活动后出现的肝脏生化试验异常,应适时重复检测。

所有异常肝脏生化试验结果均必须结合临床进行解释。

高度怀疑实验室检查有误或仅有单项肝脏生化试验指标轻度异常者,应及时重复检测。

当有2项以上肝脏生化试验检测指标出现异常,或反复持续异常时,患肝病可能性很大。

二、常用肝脏生化试验的临床意义及其评价要点

(一)血清氨基转移酶 血清氨基转移酶(以往称为转氨酶)主要包括丙氨酸氨基转移酶(ALT)和天门冬氨酸氨基转移酶(AST)。ALT广泛存在于组织细胞内,以肝细胞含量最多,其次为心肌、脑和肾组织中。组织中ALT位于胞浆,其肝内浓度较血清高3000倍,血清半寿

期为 47 ± 10 小时，是肝细胞损害的敏感指标。AST 主要分布于心肌，其次为肝脏、骨骼肌和肾脏等组织中，存在于胞浆和线粒体两个部位，线粒体型 AST 活性占肝脏 AST 总活性 80% 左右。成人血清 AST 和 ALT 比值的正常值约为 0.8。心肌梗死和慢性酒精性肝病等情况下以线粒体型 AST 活性升高为主，血清中 AST/ALT 比值升高；病毒性肝炎或其他肝病时，若肝细胞损伤加重和(或)累及线粒体，则 AST/ALT 比值也可明显升高。

对血清 ALT 和 AST 的正常值上限(ULN)，目前尚无一致意见。正常情况下，血清 ALT 和 AST 的浓度低于 $30 \sim 40$ U/L。在不特别说明的情况下，一般按照国际惯例，将 ALT ULN 定为男 40 U/L、女 35 U/L。但有调查发现，约 5%~10% 的慢性乙型肝炎、15% 慢性丙型肝炎和非酒精性脂肪肝炎患者的血清氨基转移酶水平正常，因此认为目前的血清氨基转移酶正常值上限需要重新定义。然而，尽管采纳更低的正常值上限有助于发现轻微肝脏损害的人群，但将增加假阳性率。此外，由于试验操作方法及正常值定义时参考人群的潜在差异，不同实验室之间使用的氨基转移酶正常值上限可能存在较大差异。因此，“氨基转移酶水平升高”是指高于某具体实验室推荐的正常值上限水平。

氨基转移酶水平高低与肝损害严重程度常常并不相关，但划分氨基转移酶升高程度有利于缩小病因鉴别诊断的范围。氨基转移酶轻度 ($< 5 \times \text{ULN}$) 至中度 ($< 10 \times \text{ULN}$) 升高可见于多种疾病(表 1)，应当结合其他生化指标、病原学指标和临床表现等进行综合分析(图 1)。而氨基转移酶水平显著升高 ($> 15 \times \text{ULN}$) 仅见于少数疾病，最常见的病因是急性病毒性肝炎、缺血性肝炎、急性药物或毒物诱导性肝损害。在少数情况下，氨基转移酶水平显著升高可见于自身免疫性活动性肝炎的急性恶化、慢性乙型肝炎活动、慢性乙型肝炎病毒感染者重叠丁型肝炎病毒等其他病毒感染、急性布-加综合征(尤其是伴有门静脉血栓者)、肝小静脉闭塞病、HELLP 综合征、妊娠期急性脂肪肝、脑梗死等。

在急性病毒性肝炎及药物或毒物诱导的肝损害患者，其氨基转移酶水平需数周至数月恢复正常。而在缺血性肝损伤(低血压、心律失常、心肌梗死、出血)的病人，只要其缺血缺氧状态得到纠正或缓解，其氨基转移酶水平在达到高峰之后的 24 小时之内可下降 50% 或以上，7 天后可降至正常。氨基转移酶暂时性升高亦可见于结石引起的一过性胆总管阻塞，在胆管阻塞解除后 24~48 小时内显著下降。

对于氨基转移酶升高小于 $2 \times \text{ULN}$ 的患者，如患者无症状，白蛋白、凝血酶原时间和胆红素水平正常，可暂时随访观察。如重复检查证实血清氨基转移酶仍然升高，则按相应程序进行必要的鉴别诊断和处理(图 1)。

推荐意见：血清氨基转移酶活性升高是反映肝损害的敏感指标。一般情况下，ALT 反映肝损害的灵敏度高于 AST，但它们的水平高低与肝损害的严重程度常常并不平行，且应注意骨骼肌、心脏、肾脏等其他组织器官病变也可导致血清 ALT 和(或)AST 活性升高。

“转氨酶升高”的含义是高于送检实验室推荐的正常上限水平。是否修订 ALT 和 AST 的传统正常上限值(ULN)，目前还难统一意见。

在肝细胞损害为主性的急性肝损害中，划分氨基转移酶升高程度，有利于缩小鉴别病因诊断范围。

对血清氨基转移酶水平的动态监测有助于急性肝损害病程观察和/或病因的鉴别。

AST/ALT 比值升高有助于酒精性肝炎或肝病进展情况的判断。

依据完整的病史，体格检查和选择性实验室和/或影像学检查，可以确定潜在的肝胆脏疾病或肝外疾病(图 1)。

表 1 氨基转移酶轻度 (<5×ULN) 至中度 (<10×ULN) 升高的可能病因

肝源性		非肝源性升高	
(ALT 升高为主)		(AST 升高为主)	
慢性乙型肝炎	血色病	脂肪性肝炎	溶血
慢性丙型肝炎	药物性/中毒性肝损害	酒精性肝损害	肌病
急性病毒性肝炎 (A-E, EBV, CMV)	自身免疫性肝炎	肝硬化	甲状腺疾病
脂肪性肝炎	α-1-抗胰蛋白酶缺陷		剧烈运动
	肝豆状核变性		巨 AST

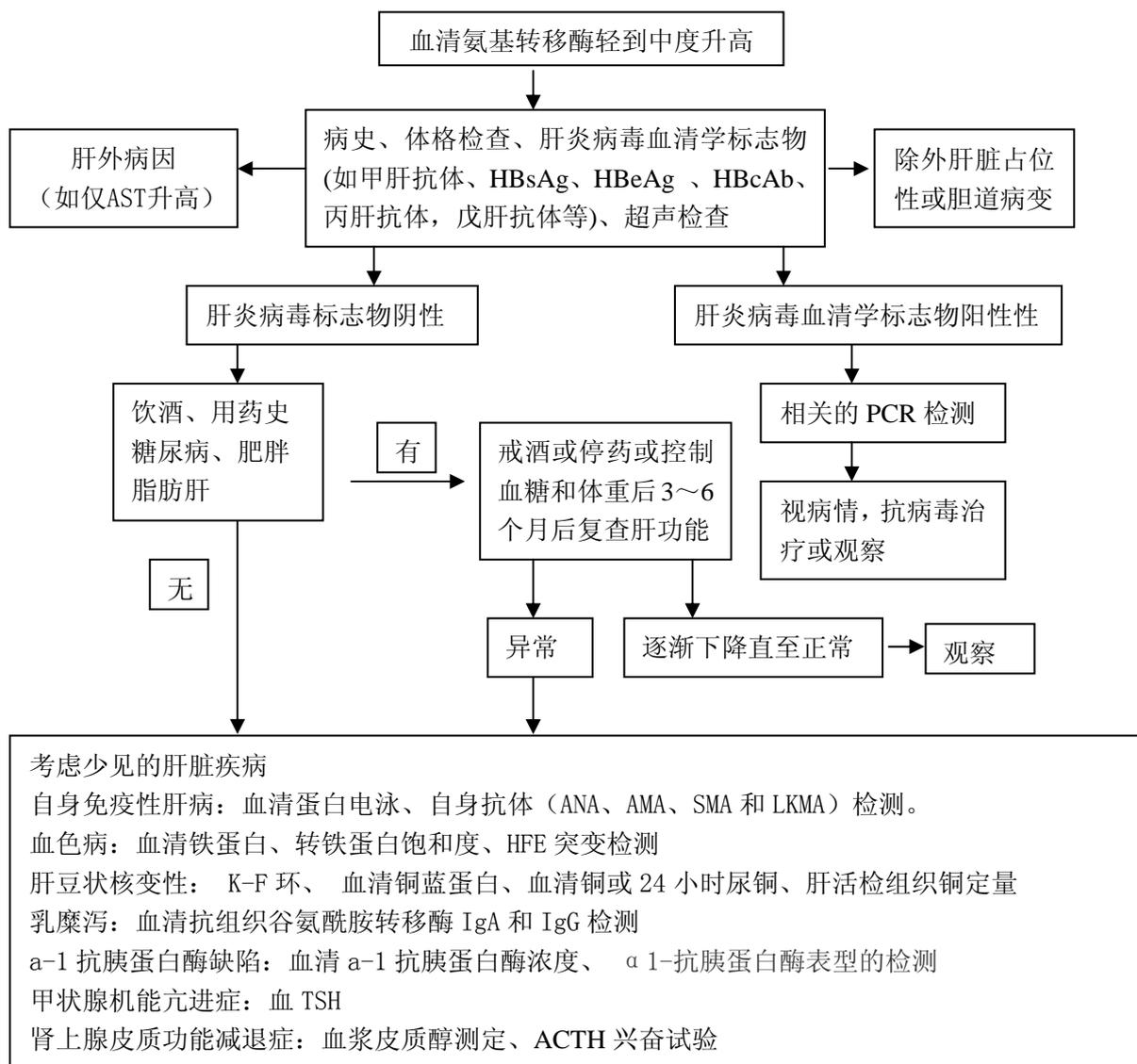


图 1 氨基转移酶轻到中度升高的诊断程序

(注: ANA:抗核抗体, SMA:抗平滑肌抗体, AMA:抗线粒体抗体, LKMA:肝肾微粒体抗体

PCR: 聚合酶链反应)

(二) 血清碱性磷酸酶和 γ-谷氨酰转移酶

血清碱性磷酸酶(alkaline phosphatase, ALP)主要来自肝脏和骨骼,也可来源于胎盘、肠道或肾脏。妊娠3个月后,胎盘型ALP进入血液循环,可达到正常的2-3倍,并在分娩后持续升高数周。在周岁儿童以及10岁后青春期少年血清ALP水平高于成年人,青春发育长高期的血清ALP水平甚至可达成人的3倍。高脂饮食后可使血清ALP水平短暂升高。排除上述生理因素及其骨骼疾病,血清碱性磷酸酶明显升高提示肝胆疾病。

血清ALP升高程度与肝胆疾病来源有一定的相关性。大约75%的长期胆汁淤积患者血清ALP显著升高(≥ 4 倍ULN)。血清ALP轻度升高(≤ 3 倍ULN)对于判断胆汁淤积缺乏特异性,可见于各种类型的肝病及充血性心力衰竭。动态观察血清ALP活性有助于黄疸病情判断。如果血清中ALP持续低值,则阻塞性黄疸的可能性很小;若血清胆红素逐渐升高,而ALP不断下降提示病情恶化。

导致单项ALP升高或以ALP升高为主的肝生化指标异常病因很多,可见于:(1)结石或肿瘤所致的胆管部分梗阻;(2)原发性硬化性胆管炎和原发性胆汁性肝硬化的早期;(3)肝脏浸润性疾病:如淀粉样变性,结节病,肝脓肿,肝结核,及转移性肝癌;(4)肝外疾病:如骨髓纤维化,腹膜炎,糖尿病,亚急性甲状腺炎,胃溃疡;(5)肝外肿瘤:包括骨肉瘤,肺、胃、头颈部和肾细胞癌,卵巢癌,子宫癌和霍奇金淋巴瘤;(6)药物:如苯妥英钠。

γ -谷氨酰转移酶(γ -glutamyltransferase, GGT)分布在多种组织包括肾、胰、肝、脾、心、脑及生精管等多种组织的细胞膜上。血清GGT升高主要见于肝胆胰疾病。GGT的临床价值在于它有助于判断高碱性磷酸酶的组织来源,因为GGT活性在骨病时并不升高。血清GGT水平升高也见于服用巴比妥类药物或苯妥英钠的患者,以及酗酒或酒精性肝病,亦见于慢性阻塞性肺病、肾功能不全、急性心肌梗死后等疾病状态。

推荐意见:

排除正常妊娠和生长期等生理因素以及骨骼疾病,血清ALP明显升高提示肝胆疾病。

GGT和ALP同时显著升高,特别有助于证明ALP升高来源于肝胆疾病。

血清ALP明显升高对肝病诊断价值主要在于帮助识别胆汁淤积相关疾病,血清ALP活性轻度升高则可见于其他肝脏疾病。

单项ALP升高或以ALP升高为主的肝生化指标异常可见于多种情况,需要结合氨基转移酶、血清胆红素、GGT等指标综合分析。(图2)

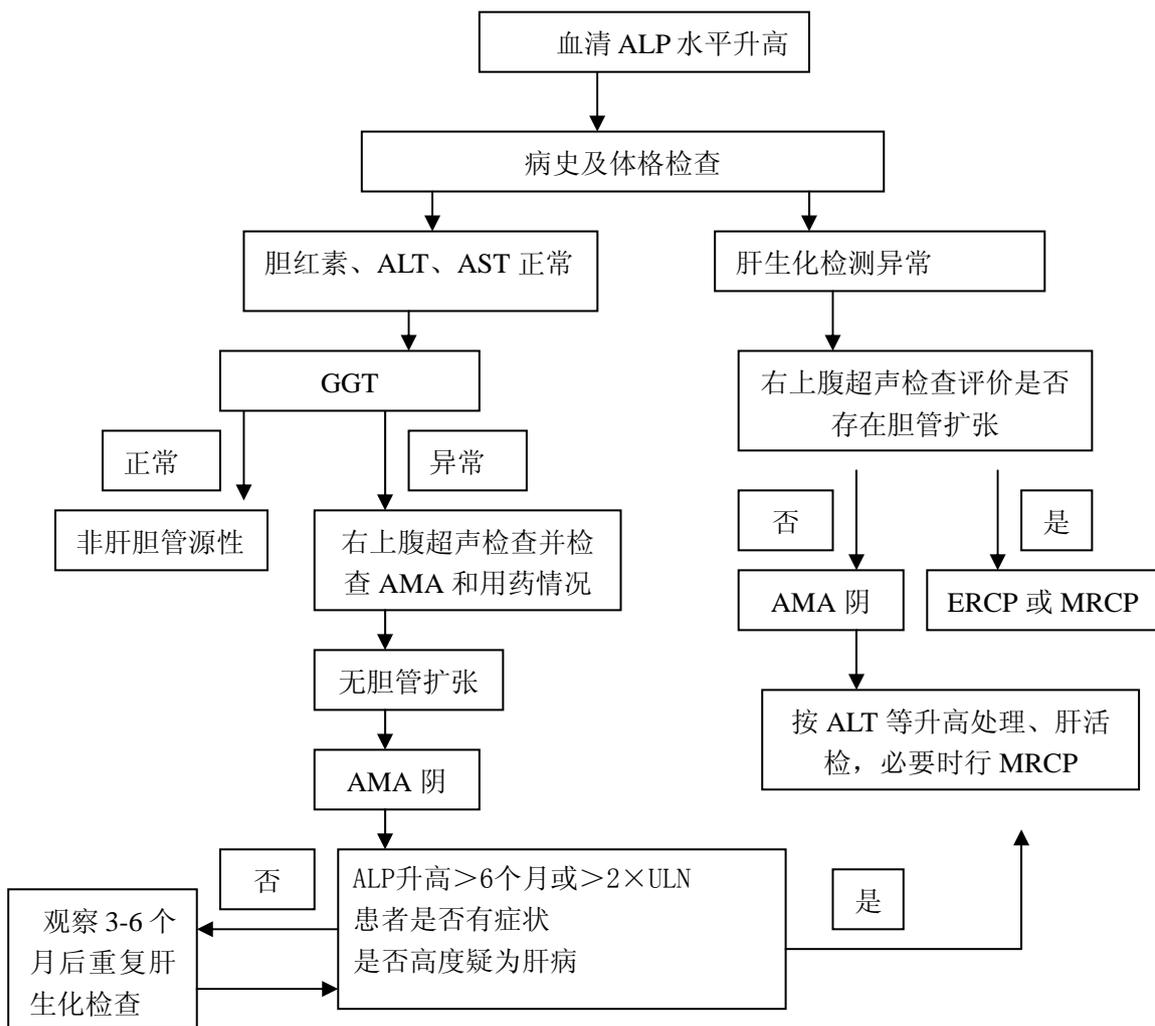


图 2 碱性磷酸酶升高的诊断程序

(注：ERCP:内镜下逆行胰胆管造影术，MRCP:磁共振胰胆管成像)

(三) 血清胆红素

胆红素代谢功能的常规检测主要包括血清总胆红素 (STB)、结合胆红素 (CB) 和非结合胆红素 (UCB)。其中，血清非结合胆红素水平的增高源于生成过多、摄取或结合胆红素生成过程障碍；而结合胆红素水平增高则可能由于分泌减少或它的逆行渗漏所致。肝细胞生成胆红素的限速步骤是结合胆红素分泌入毛细胆管，因而肝细胞功能严重低下会导致以结合胆红素为主的高胆红素血症。在肝胆管疾病的恢复后期，几乎所有的结合胆红素都以与白蛋白结合的大分子形式存在，形成 δ 胆红素，使原有结合胆红素的半衰期 4 小时延长至接近白蛋白的半衰期 (12-24 天)，导致血清胆红素水平缓慢下降，并且出现血清结合胆红素升高而尿胆红素阴性征象。引起高胆红素血症的常见病因见表 2。

许多因素可以影响血清胆红素和体内总胆红素含量的关系。水杨酸、磺胺类药物及游离脂肪酸等物质可以加重黄疸；而血清白蛋白浓度升高 (如血液浓缩)，则能使胆红素暂时从组织向血液循环转移，减轻黄疸。血清标本日光照射 1 小时后，STB 测定值增高 30%，光照对非结合胆红素的影响大于结合胆红素，室温下避光保存其稳定性可达 3 天。由于肝脏具有较强的清除胆红素储备能力，血清总胆红素不是评价肝功能异常的敏感指标。即使在中度至重度的肝实质损害，部分或短暂的胆总管梗阻，其血清胆红素浓度亦可正常。

血清总胆红素升高的程度几乎没有指导黄疸病因诊断的价值，大致规律为：(1)一般程度的溶血很少能使血清胆红素值超过 ULN5 倍 (85.5mmol/L)；(2)肝实质疾病或胆管结石所致的不完全性肝外胆道梗阻较胆总管的恶性梗阻所致血清胆红素浓度要低；(3)在病毒性肝炎的患者中，血清胆红素浓度越高，经组织学证实的肝细胞损害越重，病程越长。在酒精性肝炎患者，血清胆红素浓度超过 5 倍 ULN 是预后不良的表现。在原发性胆汁性肝硬化，胆红素水平持续升高提示预后不良。肝衰竭患者血清胆红素常较高，且呈进行性升高，每天上升 ≥ 1 倍 ULN，达到或超过 10 倍 ULN；也可出现胆红素与 ALT 和 AST 分离现象。

将总胆红素分解成结合胆红素(CB)和非结合胆红素(UCB)两部分有利于单纯性血清胆红素水平升高的分类和鉴别诊断。当血清总胆红素升高 $\geq 1.5 \times \text{ULN}$ ，结合胆红素/总胆红素 $< 20\%$ ，可作出非结合型高胆红素血症的诊断(表 2)。其中，Gilbert 综合征是最常见的一种良性慢性高胆红素血症，轻度非结合型高胆红素血症是本病唯一有意义的异常改变，缺乏贫血及网织红细胞增加的表现。血清结合胆红素升高提示肝胆疾病，但难以准确分辨实质性(肝细胞性)和胆汁淤积性(梗阻性)黄疸。需要结合血清氨基转移酶、碱性磷酸酶等其他肝脏生化试验指标综合分析(图 3)。

推荐意见：

血清胆红素测定标本应避免光线照射，室温下避光保存可以保证标本的稳定性。

血清总胆红素不是评价肝功能异常的敏感指标，其升高程度对判断黄疸病因诊断的价值不大。

肝细胞功能严重低下会导致以结合胆红素为主的高胆红素血症，血清胆红素水平进行性升高提示病情加重或预后不良。

高胆红素血症的鉴别诊断需要结合其他肝脏生化指标和影像学检查综合分析(图 2)。

表 2 高胆红素血症常见病因分类

单纯性非结合胆红素升高病因		结合胆红素升高病因		
输血(溶血)	大血肿的吸收	胆道梗阻	原发性胆汁性肝硬化	良性复发性胆汁淤积
无效红细胞生成	新生儿黄疸	肝炎	原发性硬化性胆管炎	胆管消失综合征
分流性高胆红素血症	Gilbert 综合征	肝硬化	脓毒血症	Dubin-Johnson 综合征
	Crigler-Najjar 综合征	药物/毒素	全胃肠外营养	Rotor 综合征
		妊娠性肝内胆汁淤积		

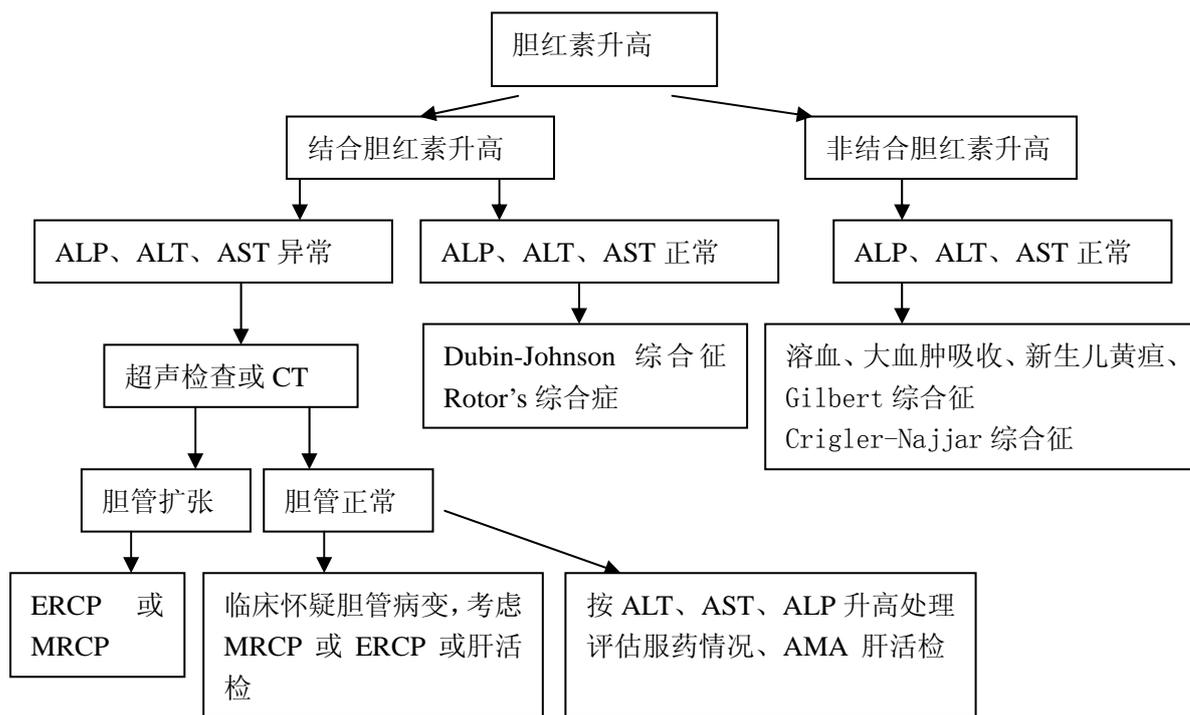


图 3 血清胆红素升高诊断程序

(四) 血清白蛋白和血浆凝血酶原时间

白蛋白(Albumin)是血浆含量最多的蛋白质，肝脏是其唯一合成部位。血浆白蛋白半衰期较长，约为 20 天，每天约 4%被降解。任何时间的血清白蛋白水平反映了此时该蛋白质合成与降解的速度及其分布容量。低白蛋白血症通常反映了肝损害严重和白蛋白合成减少，常见于慢性肝病如肝硬化患者，肝硬化腹水时血清白蛋白浓度降低尚与此时分布容积增大有关。低白蛋白血症并非对肝病特异，尚见于蛋白质丢失(肾病综合征、烧伤、蛋白质丢失性肠病)、白蛋白转化增加(分解代谢状态、糖皮质激素)和蛋白质摄入减少(营养不良、极低蛋白饮食)，以及慢性感染和恶性肿瘤等。

血浆凝血酶原时间(Prothrombin Time , PT)：用于反映凝血酶原转变为凝血酶，导致血浆凝固的时间，是外源性凝血系统较为灵敏和最常用的筛选试验，**可反映肝脏合成凝血因子的能力**。PT 检查结果以秒表示，通常将 PT 超过正常对照 4 秒作为肝损害诊断和预后的截断值，用于评价急性肝损害的严重程度和预后。根据血清胆红素、白蛋白和凝血酶原时间等制定的肝功能 Child-Pugh 分级，基本上正确地反映了慢性肝病的预后，并有助于手术危险性的估测。

凝血酶原活动度(PTA)也可以作为凝血酶原时间测定的实验室报告方式，表示患者的凝血酶原活力大概是正常的百分之几。这种检测计算方法简便易懂，目前作为我国肝衰竭判断指标之一。

组织凝血活酶试剂的质量(敏感性)是凝血酶原时间测定结果的重要影响因素，这种敏感性目前用“国际敏感性指数(ISI)”来表示。ISI 值越小，表示该试剂对相关凝血因子的减少越敏感。结合市售凝血活酶试剂标明的 ISI 值，可计算报告凝血酶原时间的国际标准化比率(international normalized ratio, INR)，常用于指导华法林等抗凝治疗时的临床用药剂量。目前，INR 表达方式已用于诊断急性肝衰竭和终末期肝病模型(MELD)计算公式中，对于评价肝衰竭状态具有一定的参考意义。但是，WHO 标定不同组织凝血活酶的 ISI 时用的是正

常人或口服抗凝治疗患者的血浆，而非肝病患者的血浆。因此有研究认为，INR 系统不适用于所有肝病患者 PT 的标准化报告方式。

凝血酶原时间延长并非肝病特异，尚见于先天性凝血因子缺乏、纤溶亢进、DIC、服用抗凝药和异常抗凝血物质。胆汁淤积性肝病的凝血酶原时间延长可能是由于维生素 K 缺乏。如果皮下注射 10mg 维生素 K，在 24 小时内 PT 纠正或至少改善 30%，意味着肝脏合成功能完好。

推荐意见：

血清白蛋白浓度和凝血酶原时间是反映肝病患者肝脏合成功能的主要指标，但对肝病并无特异性，需要结合临床状况和其他生化指标综合判断它们的临床意义。

皮下注射维生素 K 不能纠正的凝血酶原时间明显延长，是判定急性肝损害严重程度或慢性肝病失代偿程度的常用指标。

INR 已用于监测口服抗凝治疗的患者，目前 INR 也用于评价终末期肝病患者的病情，但是否适合于所有肝病患者仍有争议。

三、常见肝脏疾病的肝功能监测方案

尽管肝生化检测指标异常与肝脏疾病严重程度并非完全一致，但对于已经确诊的下列常见肝脏疾病，肝生化检测指标变化可以部分反映疾病进展和/或患者对治疗的应答效果，具有一定的规律性。因此，临床上应结合相关肝脏疾病的最新指南，制定合理的肝功能监测方案。

(一)急性病毒性肝炎

急性甲型肝炎和戊型肝炎，急性期通常每 3~7 天监测一次肝脏生化指标，并结合 PT 等凝血功能指标及临床表现的变化判断病情发展情况。少数患者可出现乏力加重、“胆酶分离”及 PT 延长等，提示有重型化倾向，应更密切地进行监测。

对急性乙型肝炎，在动态监测 ALT 等肝脏生化指标的同时，还应注意监测 HBV 血清标志物及 HBV DNA 等病毒指标，以判断是否发展为慢性。

急性丙型肝炎时血清 ALT 的升高有三种不同的模式。单相型(一过型)：ALT 升高提示病毒血症多呈一过性，感染多呈自限性。在血清 ALT 恢复正常且 HCV RNA 转阴后，仍需每 3~6 个月监测一次肝脏生化指标及 HCV RNA，持续 1~2 年，以确证病情康复。双相型(间歇型或波动型)：ALT 升高，提示病毒血症呈间歇性。平台型(持续型)：ALT 升高，提示病毒血症呈持续性。双相型和平台型 ALT 升高预示慢性化率较高，临床表现相对较重。

(二)慢性病毒性肝炎及其相关疾病

1. 慢性乙型肝炎

血清 ALT、HBeAg 和 HBV DNA 定量是最常用的判断慢性 HBV 感染自然病程和决定治疗方案的依据。但准确评估还应结合胆红素、白蛋白、凝血功能、血常规、AFP、B 型超声检查、流行病学史、肝病家族史等资料。必要时还需进行肝活检等检查。应注意保肝降酶药物对 ALT 的影响。

HBeAg 阳性慢性 HBV 感染者的监测要点见图 4。HBeAg 阴性慢性 HBV 感染者的监测要点见图 5。所有患者均应每 3~6 个月进行 AFP 和 B 超筛查以监测肝细胞癌(HCC)。乙型肝炎已恢复(resolved hepatitis B, RHB)的患者，血清 HBsAg 和 HBV DNA 阴性，可每年检测一次 ALT、HBV-M 及 HBV DNA；若接受化疗或免疫抑制治疗，应适当加强监测

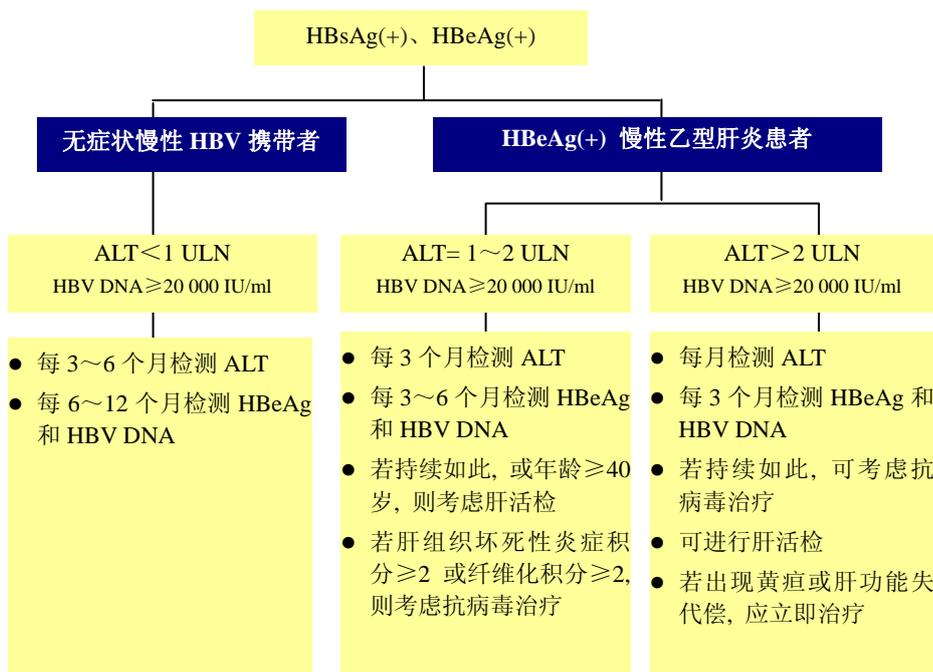


图 4 HBeAg(+)慢性 HBV 感染者的监测

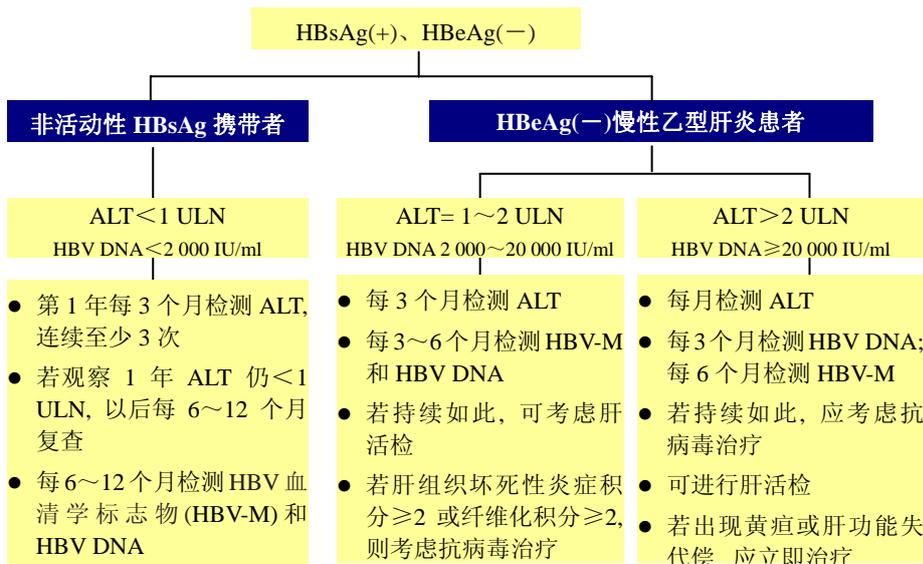


图 5 HBeAg(-)慢性 HBV 感染者的监测

干扰素治疗的患者，在治疗初期 3 个月内，或在治疗过程中发现 ALT 明显升高时，应每 2~4 周监测一次血清 ALT、AST 和 BILI 等生化指标。若 ALT ≥ 10 ULN 或出现黄疸，应立即停用干扰素；若 ALT 水平趋于平稳，可每月监测一次。在治疗期间及治疗结束后 12 个月内，应每 3 个月左右对生化学应答 (ALT 的复常)、病毒学应答 (HBV DNA 的降低程度) 和血清学应答 (HBeAg 和 HBsAg 的转阴等) 进行全面评估。此外，还应注意定期检查血常规、尿常规、肾功能、血糖、甲状腺功能、精神状态的变化等。

核苷(酸)类似物 (NUC) 治疗的患者，一般每 3 个月评估一次生化学应答和病毒学应答，每 3~6 个月评估一次血清学应答。阿德福韦酯 (ADV) 治疗的患者，尚应每 3 个月监测一次肾功能。替比夫定 (LdT) 治疗的患者，尚应注意每 3 个月左右监测一次肌酸激酶 (CK)。

2. 慢性丙型肝炎

一般每 3 个月监测一次血清 ALT 等生化指标, 每 3~6 个月检查 HCV RNA、AFP 和 B 超等。接受抗病毒治疗的患者, 除每 3 个月左右监测 HCV RNA 外, ALT 及其他相关指标的监测参照慢性乙型肝炎的干扰素治疗

3. 重型肝炎(肝衰竭)

对于病情剧烈活动、血清 TBILI \geq 171 μ mol/L 的重型肝炎患者, 通常每 3~7 天监测一次全套肝脏生化指标的变化。对病情渐趋稳定、血清 TBILI $<$ 171 μ mol/L(10 ULN)的患者, 可每 5~7 天监测一次肝脏生化指标。

终末期肝病模型(model for end-stage liver disease, MELD)有助于预测重型肝炎和肝硬化失代偿期患者的短期及中期病死率, 是肝移植术前评估的重要指标之一。现多采用 Kamath 改良 MELD 法: $R=3.8 \times \ln(\text{胆红素 mg/dl}) + 11.2 \times \ln(\text{INR}) + 9.6 \times \ln(\text{肌酐 mg/dl}) + 6.4 \times \text{病因分值}$ (胆汁性或酒精性 0, 其他 1)。R 值越高, 肝移植的风险越大, 生存率越低。

4. 肝炎肝硬化

对病毒性肝炎肝硬化, 常采用 Child-Pugh 分级对肝功能进行评估(表 3)。也可应用 MELD 对病情的严重性和肝移植风险进行评估。

表 3 肝功能 Child-Pugh 分级标准

临床生化指标	分 数		
	1	2	3
肝性脑病(级)	无	I ~ II	III~IV
腹水	无	轻度	中~重度
血胆红素(μ mol/L)	$<$ 34.2	34.2~51.3	$>$ 51.3
(原发性胆汁性肝硬化)	(17.1~68.4)	(68.4~171)	($>$ 171)
血白蛋白(g/L)	$>$ 35	28~35	$<$ 28
血浆凝血酶原延长时间(秒)	\leq 4	4~6	\geq 6

注: 根据 5 项的总分判断分级, A 级 5~6 分; B 级 7~9 分; C 级 10~15 分

代偿期肝硬化(肝功能 Child A 级)患者, 若无明显炎症活动, 通常每 3 个月复查 ALT 等生化指标, 每 3~6 个月复查 HBV DNA 或 HCV RNA 等病毒复制指标和进行 HCC 筛查。若有炎症活动, 通常每 2~4 周复查一次 ALT 等生化指标, 每 3 个月复查病毒复制指标, 每 3~6 个月进行 AFP 及 B 超等检查(PHCC 筛查)。

失代偿期肝硬化(肝功能 Child B 和 C 级)患者, 其血清 ALT 和 AST 升高多不十分显著, 甚至在正常参考范围内偏低, 但 AST/ALT $>$ 1 提示肝细胞损害严重。通常需每 1~2 周复查一次肝脏生化指标, 每 1~3 个月复查病毒复制指标和进行 AFP 及 B 超等检查。

(三) 药物性肝损伤

在可疑的药物性肝损伤治疗过程中出现以下任何一项者, 需立即停用可疑药物: (1) $>$ 8 \times ALT 或 AST; (2) $>$ 5 \times ALT 或 AST, 持续 2 周以上; (3) $>$ 3 \times ALT 或 AST, 并且 $>$ 2 \times TBL 或 INR $>$ 1.5; (3) $>$ 3 \times ALT 或 AST, 并有进行性加重的乏力、恶心、呕吐、右上腹痛征象, 或发热、皮疹、嗜酸细胞增多。

对于血清氨基转移酶升高达到 ULN2~5 倍的无症状者, 建议 48~72h 复查 ALT、AST、ALP、TBL, 以确定是否异常; 初始每周复查 2~3 次, 如果异常肝脏血清生化指标稳定或下降, 则可改为 1 次/ 1~2 周, 直至恢复正常。

(四) 非酒精性脂肪性肝病 (non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD)

如果能够排除病毒性肝炎和其他慢性肝病, NAFLD 是肝血清酶学(ALT、AST 和 GGT)轻度升高最常见的原因。

NAFLD 患者血清氨基转移酶通常处于 ULN 范围内或仅轻度升高, AST/ALT 小于 0.8。除非有效减肥否则短期内氨基转移酶水平很少波动, 但随肝纤维化进展, 血清氨基转移酶逐渐下降

并且 AST/ALT 比值可大于 1.3。因此, ALT 水平下降不能作为 NAFLD 好转的有效标志。

一般不需要频繁监测肝功能, 建议每 6 个月监测 ALT、GGT、ALP, 血脂以及空腹和餐后血糖等指标, 每年复查腹部和肝脏超声。病程长的老年 NAFLD 患者尚需定期监测肝癌和动脉硬化相关指标。

(五). 酒精性肝病

ALT、AST 升高但通常小于 10 倍正常上限值(ULN), AST/ALT>2 对酒精性肝病的诊断有一定的意义。此外血清 γ 谷氨酰转肽酶(GGT)升高是识别酒精造成肝损伤的良好指标。

禁酒后血清 ALT 和 AST 明显下降, 4 周内可基本降至 2 倍正常上限值(ULN)以下。禁酒后 GGT 活性亦可明显下降, 但恢复较慢。

治疗原则取决于酒精性肝病的病理类型, 戒酒是防治酒精性肝病的根本措施。酒精性脂肪肝戒酒 4~8 周后其肝组织学改变可明显恢复。

(六) 自身免疫性肝炎

自身免疫性肝炎患者典型血清肝生化异常为血清氨基转移酶(ALT、AST)明显升高, 可伴有不同程度的血清胆红素升高, ALP 和 GGT 正常或轻度升高。若 ALP 大于正常 2 倍或 GGT 大于正常 5 倍需考虑是否与 PBC 重叠。

血清氨基转移酶水平高于 10 倍正常上限者, 或血清氨基转移酶水平高于 5 倍正常上限同时血清丙种球蛋白水平高于正常上限至少 2 倍者, 是免疫抑制剂治疗的适应证。

治疗后血清氨基转移酶和胆红素水平下降通常反映病变活动减轻; 以凝血酶原时间和蛋白质合成(例如血清白蛋白)指标判断肝脏合成功能改善情况; 以血清 球蛋白或 IgG 水平判定免疫应答的抑制。

血清氨基转移酶是临床评价自身免疫性肝炎患者治疗效果的一个重要指标。以最小剂量强的松治疗达到血清生化持续缓解(ALT 正常), 是治疗的理想目标。对部分复发的患者, 为避免长期使用激素的严重副作用, 控制 ALT 在 2~3 倍 ULN 内, 被认为是可接受的疗效。

一般治疗初期每 2~4 周监测一次; 病情稳定者, 每 1~3 月监测一次。若血清氨基转移酶水平升高至 3 倍正常值上限应考虑复发。如采用激素治疗需同时监测血糖、血脂等, 采用免疫抑制剂治疗则需监测血常规。

撤药后复发在成人及儿童患者中较常见, 应每 1~3 个月定期监测血清氨基转移酶、胆红素、ALB、PT 和丙种球蛋白水平。

(七) 原发性胆汁性肝硬化(primary biliary cirrhosis, PBC)

PBC 的生化是血清 ALP 升高 2 倍 ULN 或 GGT 升高 5 倍 ULN, 特征性自身抗体是血清 AMA-M2 阳性。

PBC 患者血清 ALT 和 AST 水平多为正常或轻度升高, 一般不超过 5 倍 ULN。如果患者的血清 ALT 和 AST 水平明显升高, 则需进一步检查以除外是否合并自身免疫性肝炎或其他原因所致肝病。

血清胆红素(主要是直接胆红素)升高是 PBC 患者较晚期的表现, 高胆红素、低白蛋白血症和凝血酶时间延长均是预后不良的指标。

建议每 3 个月监测 ALT、胆红素、ALP、GGT 等, 每 6 个月复查腹部超声检查和甲胎蛋白。

PBC 患者首次确诊时应筛查有无(食管胃底)静脉曲张存在、检测骨密度。如已存在静脉曲张和骨密度异常, 建议每年复查一次, 如首次确诊时不存在则之后每隔两年复查一次。

(八) 肝癌患者的肝脏生化监测方案

肝癌患者的肝脏生化监测相对复杂, 没有明确的循证医学数据, 而且随着肝癌的不同治疗阶段, 肝脏生化不断变化, 监测间隔也须不断变化。一般根据临床经验采取如下的监测方案。对于能够手术切除的肝癌, 术前主要检测胆红素、白蛋白等, 凝血功能, 评估肝功能能否耐受手术(参见肝硬化部分 Child-Pugh 分级), 术后每 2-3 天监测氨基转移酶、胆红素、白蛋白

一次，出院后监测方案参照原有基础疾病(慢性肝炎、肝硬化等)。
如果行局部治疗如经皮穿刺射频消融治疗等，应在术后3天、1周监测氨基转移酶、胆红素、白蛋白情况，及时护肝治疗，其后参照原有基础疾病监测方案。
对于接受肝动脉化疗栓塞(TACE)的患者，应在术后每2—3天监测氨基转移酶、胆红素、白蛋白情况。1周后如肝脏生化处于恢复中，可延长至每周监测1次。化疗药物和缺血对肝功能的影响可持续4—6周，4—6周后参照原有基础疾病监测方案。

通讯作者：贾继东 程留芳

执笔：许建明 陈成伟 宋育林 于乐成

参加编写人员：

肝病分会：马红 范建高 陆伦根

消化学会：樊代明 钱家鸣 刘玉兰 胡和平 迟宝荣 邱德凯 刘杰 周华邦 李长政 朱峰

检验专业：毛远丽 孙贵珍 丛玉隆

S-11

Clinical significance of nutritional treatment for the liver diseases.

Makoto Kuboki

Department of Gastroenterology, Hepatology and Nutrition Kurashiki Medical Center, Kurashiki, Japan

It is vitally important that patients with liver disease maintain a balanced diet, one which ensures adequate calories, carbohydrates, fats and proteins. An appropriate diet for each clinical stage of liver disease will aid the treatment with medicine. In our hospital, we regularly check the out-patients by using a body composition analyzer (In Body 720, Biospace Co.,Ltd. Tokyo Japan) which can measure the volume of skeletal muscle, body fat and BMR. All out-patients were received an individualized diet consultation. Daily energy was BMR (basal metabolic rate) x1.2 kcal and protein was 1.0-1.5g per ideal body weight, which is determined based on the results of the measurement by body composition analyzer. I will discuss the two topics, one is the efficacy of fat reduction in patients with non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) and another is the branched-chain amino acid (BCAA) treatment in patients with liver cirrhosis.

It is well known that the weight reduction is effective for ALT normalization in patients with non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). To clarify the necessary and sufficient condition for ALT normalization, we investigated the effects of body fat decrease in NAFLD patients by body composition analyzer. Forty-six NAFLD patients (23 male, 23 female, mean age 49.8 ± 12.9 years old) with abnormal ALT levels were evaluated. All patients were received an individualized diet consultation by dietician every 4 weeks for 6 months. Daily energy was BMR (basal metabolic rate) x1.2 kcal and protein was 1.0-1.2g per ideal body weight.