DOI:10.16016/j.1000-5404.1988.03.004

病毒性肝炎患者血清谷胱甘肽-S转移酶活性测定的意义

胡大荣 李梦东 关金玲△ 赵风儒 （第二附属医院 传染科）

提 要 本文采用本室建立的方法平行检测了192例各类肝脏疾病及721例非肝脏疾病患者血清谷胱甘酞-S转移酶（EC2.5.1.18，GST）及GPT水平。结果表明，血清GST活性测定是一项特异性和敏感性均较好的肝功能指标，诊断急性肝损害的敏感性与GPT相似，诊断慢性肝损害的敏感性明显优于GPT；对重型肝炎的预后判断也有重要意义，“GST/GPT分离”是预后不良的标志。血清GST活性变化与肝脏的病理改变一致，动态观察血清GST活性变化可能是一项间接了解肝脏病理改变的可靠指标。此外，血清GST活性测定还有助于肝细胞性黄疸与其他性质黄疸的鉴别。

关键词 肝炎，病毒性；人—血液；谷胱甘肽转移酶类—血液；谷胱甘肽转移酶类—分析

谷胱甘酞-S转移酶（EC.2.5.1.18，glutathione S-transferase，GST）是一组与肝脏解毒功能有关的同工酶，又称胆红素结合蛋白[1][2]。实验性小白鼠肝损害及肝脏疾病患者，血清GST活性显著增加[3]。本文通过对病毒性肝炎及其他肝脏疾病、非肝脏疾病患者血清GST及谷丙转氨酶（GPT）活性的平行检测，进一步探讨GST活性测定在肝炎诊断中的意义。

材 料 与 方 法

一、血清GST活性测定

根据Habig[4]及Adachi[5]等介绍的测定原理，由本实验室建立的生化方法测定[6]。

GST具有催化还原型谷胱甘酞（GSH）与底物2，4二硝基氯苯[$C_6H_3(NO_2)_2Cl$，CDNB]结合的能力，在一定反应时间内，GST活性高低与反应前后底物CDNB浓度的变化呈线性关系。反应式如下：

$$C_6H_3(NO_2)_2Cl + GSH \xrightarrow[37℃]{GST} C_6H_3(NO_2)_2SG + H^+ + Cl^-$$

根据CDNB消耗量计算GST活性。1U GST活性相当于37℃下，1min内催化1 μmolCDNB与GSH结合的能力。在340nm波长下测定样品管及对照管的吸光值（$OD_{340}nm$），通过下列公式计算出GST活性。

$$GST(U/L) = \frac{\frac{\triangle OD_{340}nm}{t} \times TV}{\varepsilon} \times \frac{10^5}{SV}$$

式中$\triangle OD_{340}nm$为对照管$OD_{340}nm$与样品管$OD_{340}nm$之差，t为酶反应进行时间（分钟），TV为反应液总体积（ml），SV为血清标本量（ml），ε为波长340nm，比色杯光径为1cm时CDNB的mmol消光系数（$9.6mmol \cdot L^{-1} \cdot Cm^{-1}$）。代入上式：

$$GST(U/L) = \triangle OD_{340}nm \times \frac{10^6}{9.6 \times 10^3} \times \frac{0.8}{0.05}$$
$$= 166.67 \times \triangle OD_{340}nm$$

用等量生理盐水（0.05ml）代替血清样品作空白对照，以消除CDNB与GSH非酶性结合对结果的影响。

二、血清GPT及血清总胆红素（TB）水平

采用常规方法测定。

三、经皮肝活检

按常规程序进行。肝脏病理改变根据肝细胞变性、坏死程度分为4级：

Ⅰ级：无变化或仅有轻微的肝细胞变性；

Ⅱ级：肝细胞明显变性，但无坏死；

△检验科

?1994-2016 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net

Ⅲ级：肝细胞明显变性，并有点状或灶性坏死；

Ⅳ级：肝细胞明显变性，并有碎屑状、架桥状或融合性坏死。

四、血清标本来源

除HBsAg慢性携带者外，全部标本均由本院1986年3月～12月诊断明确的住院患者提供，急性肝炎94例，提供标本280份（10例提供4份，72例提供3份，12例提供2份），其中128份取自病程1周～2周，96份取自3周～4周，56份取自5周～6周；慢性活动性肝炎（慢活肝）26例，提供标本73份，其中55份取自活动期，18份取自稳定期；重型肝炎17例（暴发性1例，亚急性6例，慢活肝重型10例），提供标本36份；肝硬化17例，提供标本42份，其中15份取自活动期，27份取自稳定期；HBsAg携带者12例，原发性肝癌26例，各提供标本1份。非肝脏疾病721例，共提供标本755份。200名健康献血员的测定结果作正常对照。

五、统计学处理

均数比较用t检验，百分率比较用卡方检验。

结　果

一、血清GST活性

健康人血清GST活性为13.6±5.8U/L（$\bar{X}$±SD），女性（100名）水平（14.0±6.9U/L）略高于男性（100名）水平（13.2±7.1U/L），但无统计学差异（$p>0.05$）；各年龄组之间也无显著差异（$p>0.05$，表1）。如以$\bar{x}+2SD$为正常参考值上限，4名（2.0%）超过该限。肝脏疾病除原发性肝癌外，GST活性均显著增加（$p<0.01$，表2）。重症肝炎增加最明显，并显著高于其他各组（$p<0.01$）。GST增加幅度：重型肝炎＞慢活肝＞急性肝炎＞肝硬化＞HBsAg慢性携带者。非肝脏疾病组GST活性水平与健康人相比无明显差异（$p>0.05$），但GPT升高者（71例，9.4%）显著多于GST升高者（7例，0.9%，$p<0.01$）。急性肝炎早期（～2周）GST与GPT均显著增加，二者变化呈正相关（$n=128$，$r=0.4683$，$p<0.01$）。该组有86例（91.5%）GST、GPT同时升高。恢复

表1　各年龄组健康人血清GST活性

年龄(岁)组	例数	$\bar{X}$±SD(U/L)
15～	58	13.5±5.9
25～	79	13.9±6.7
35～	52	13.2±6.4
45～	11	13.9±8.7
合　计	200	13.6±5.8

表2　患者血清GST活性测定结果

	标本数	GST(U/L)			GPT	
		$\bar{X}$±SD	n	%	N	%
急性肝炎～2周	128	52.2±23.7	119	93.0	120	93.8
～4周	96	32.3±23.8	46	47.9	39	40.6
～6周	56	19.6±11.6	18	32.1	4	7.1
慢活肝活动期	55	65.6±52.0	50	90.9	34	61.8
稳定期	18	24.5±21.7	8	44.4	2	11.1
重型肝炎	36	94.9±25.3	36	100.0	12	33.3
HBsAg携带者	12	18.9±9.9	5	41.7	1	8.3
肝硬化活动期	15	31.7±13.8	13	86.7	7	46.7
稳定期	27	17.9±15.8	8	29.6	3	11.1
原发性肝癌	26	9.3±7.1	2	7.7	5	19.2
非肝脏疾病	755	13.4±8.4	7	0.9	71	9.4
健康人	200	13.6±5.8	4	2.0	0	0

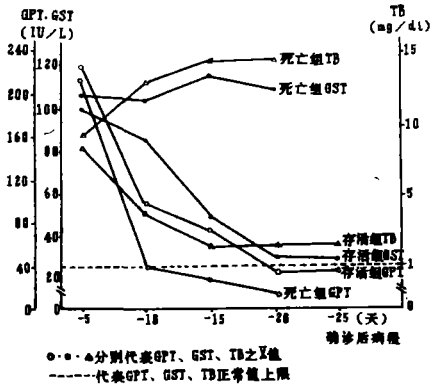
n：结果≥$\bar{X}$+2SD标本数，N：结果≥40U/dl标本数

?1994-2016 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net

期（～6周）GST升高者显著多于GPT升高者（$p<0.01$）。

二、重型肝炎患者GST、GPT及TB的动态观察结果（见附图）

存活组（10例）与死亡组（7例）确诊时的GST、GPT及TB水平相近。存活组这3项指标随病情缓解而趋向正常，死亡组这3项指标与存活组不同，GST及TB持续高水平，GPT进行性降低，呈“GST/GPT分离”现象。



附图　重型肝炎血清GST、GPT及TB测定结果

三、黄疸患者血清GST活性结果（见表3）

表3　黄疸患者血清GST活性测定结果

	标本数	$x \pm SD_{(IU/L)}$	n	%
胆道梗阻性黄疸	24	14.1±5.9*	1	4.2
新生儿溶血性黄疸	13	13.2±2.9*	0	0
黄疸性肝炎	201	56.9±2.9**	187	93.0
健康人	200	13.6±5.8	4	2.0

与健康人比较：*$p>0.05$，**$p<0.01$

n：结果$\geq \bar{X}+2SD$的标本数

四、肝脏病理改变与同期血清GST、GPT变化的关系

45例肝炎（重型肝炎12例，慢活肝13例，慢性迁延性肝炎5例，急性肝炎15例）进行了肝活检。24例于急性期或活动期进行，21例于恢复期或缓解期进行。结果见表4。

表4　肝脏病理改变与GST、GPT变化的关系

	例数	病理改变				GST		GPT	
		Ⅳ	Ⅲ	Ⅱ	Ⅰ	升高	正常	升高	正常
急性期或活动期	24	17	5	2	0	23	1	16	8
恢复期或缓解期	21	0	8	9	4	15	6	1	20

急性期进行者，病理改变均在Ⅱ级以上，其中23例（95.8%）GST升高，16例（66.7%）GPT升高。缓解期进行者，尽管多数患者（95.2%）GPT水平已恢复正常，但仍有17例（81.0%）肝脏显示有Ⅰ～Ⅱ级改变，其中15例（88.2%）GST活性升高。

讨　论

GST主要存在于哺乳类动物肝脏，在肾脏、小肠粘膜及血细胞内还有微量存在[7][8]。由于其分子量小（45 000～50 000），富含于肝细胞浆，肝细胞损害时GST迅速释放入血[8]。因此，有关血清GST活性检测的意义日益受到临床重视。已有文献报告，GST活性测定诊断肝损害的特异性及敏感性均优于一般血清转氨酶的测定[1][5][9]。本文中，就总体而言，肝脏疾病除原发性肝癌外，各肝病组GST活性均显著增加；非肝脏疾病GST活性正常，升高者仅1例（0.9%），显著少于GPT升高者（71例，9.4%）。急性肝炎GST及GPT均显著增加，二者变化呈正相关；慢活肝、重型肝炎，HBsAg慢性携带者及肝硬化各组，GST升高者皆显著多于GPT升高者。上述结果进一步证实血清GST活性测定是一项理想的功能指标，具有良好的特异性及敏感性；诊断急性肝损害的敏感性与GPT相近，诊断慢性肝损害的敏感性则

?1994-2016 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved.　http://www.cnki.net

明显优于GPT。

原发性肝癌的GST活性低于正常，与Adachi的结果不一致[6]，可能与本组合并肝硬化的病例较少（7/26）以及癌变的肝细胞合成GST的能力降低有关。

重型肝炎GST变化不同于一般肝炎，可高达正常值数十倍，具有预测严重肝坏死发生的价值。有人指出，血清GST活性升高10倍以上（>50U/L）应高度警惕严重肝坏死发生[5]。本文由于观察例数尚少，多数病例为慢活肝重型，GST升高超过10倍者仅1例，多数在5～8倍范围。因此，GST预测严重肝坏死临界值的确定还有待观察更多病例。动态观察发现，与存活者不同，死亡者GST活性持续高水平，而GPT进行性降低，形成“GST/GPT分离”现象。因此，动态观察GST及GPT变化对于判断重型肝炎预后有重要意义，GST/GPT分离是预后不良的标志。

无论是梗阻性黄疸还是溶血性黄疸，常有部分患者血清GPT轻度至中度升高，给黄疸的鉴别造成一定困难。但从本文测定的结果看，黄疸型肝炎血清GST显著增加，升高者达93.0%，而非肝细胞性黄疸患者，GST无明显变化，升高者仅1例（1/37），表明血清GST活性测定还有助于肝细胞性黄疸与其他性质黄疸的鉴别。

肝脏病理改变缺乏可行的定量观察指标，血清转氨酶的变化与病理改变也无固定关系。James[10]和Sherman[11]等均报告，血清GST活性变化与肝脏病理改变一致。本文结果证实了上述看法。恢复期患者，尽管GPT随着临床症状的缓解或消失已恢复正常，但多数患者（尤其是慢性肝病）GST活性仍高。这些患者经肝活检证实，肝脏都仍存在程度不等的变化及坏死性改变。这表明血清GST活性变化与肝脏病理改变具有良好的一致性，作为反映肝细胞损害程度的指标，GST比GPT更有意义。在无法连续进行肝活检的情况下，动态观察血清GST活性变化，可能是一项间接了解肝脏病理改变的安全可靠方法。

参考文献

1. Beckett GJ, et al. Plasma glutathione S-transferase measurements by radioimmunoassay: a sensitive index of hepatocelular damage in man. Clinica Chemica Acta 1985; 146:11
2. Hayes JD, et al. Purification of human hepatic glutathione S-transferase and the development of a radioimmunoassay for their measurement in plasma. Clinica Chemica Acta 1983; 134:107
3. Bass NM, et al. Radioimmunoassay of plasma ligandin. Gastroenterology 1978; 75:589
4. Habig WH, et al. Glutathione S-transferase. J Biol Chem 1974; 249:7130
5. Adachi Y, et al. Serum glutathione S-transferase activity in liver diseases. Clinica Chimica Acta 1980; 106:243
6. 胡大荣，等。血清谷胱甘酞S-转移酶活性的测定及临床应用。中华医学检验杂志 1987; 5:266
7. Marcus CJ, et al. Glutathione S-transferase from human erythrocytes, non-identity with the enzymes from liver. Arch Biochem Biophys 1978; 188:287
8. Kaplowitz N, et al. Glutathione S-transferase in human lymphoid cell lines and fractionated peripheral leukocytes. Biochem J 1978; 169:465
9. Beckett GJ, et al. Plasma glutathione-Stransferase measurements after paracetamol overdose: evidence for early hepatocelular damage. Gut 1985; 26:26
10. James O, et al. Liver damage after paracetamol overdose: Comparison of liver function tests, fasting serum bile acids and liver histology. Lancet 1975; 2:579
11. Sherman M, et al. Radioimmunoassay of human ligandin. Hepatology 1983; 3:162

?1994-2016 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net

Clinical Significance of Serum Glutathione S-transferase Activity in Viral Hepatitis

Hu Darong, et al (Department of Infectious Diseases, Second Teaching Hospital, Third Military Medical College)

The clinical significance of serum glutathione S-transferase (GST) activity determination was evaluated by parallel measurements of GST and GPT activity in the seraof 192 patients with liver diseases and 721 patients without liver diseases. TheGST activity was significantly increased in the former, but it hadn't any changes in patients without liver diseases. The highest GST activity was found in patients with severe hepatitis. In contrast to survival, the GST activity was persistently increased in those patients died later,and there appeared a "GST/GPT dissociation phenomenon". Although GPT activity had been normal in the convalescent stage of patients with hepatitis, the GST level in most of them was still high and different degree of pathological changes were also present in liver biopsy.

Our data suggested that GST activity measurements might be a more sensitive parameter of liver cell damage than usual GPT measurements, and it might be valuable in evaluation of prognosis of severe hepatitis, and differentiation of hepatocellular jaundice from obstructive and hemolytic jaundice.

Key words: Hepatitis, uiral; Human/blood; Glutathione transferases/blood; Glutathione transfcrases/ana lysis

?1994-2016 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net