

Các xét nghiệm - Các dấu ấn không xâm lấn đánh giá chức năng gan-xơ hóa gan

Các khái niệm chính

- Các xét nghiệm trong phòng thí nghiệm là các test không xâm lấn đánh giá: rối loạn chức năng, theo dõi bệnh gan đã biết, xác định mức độ nghiêm trọng của bệnh xơ gan và đánh giá đáp ứng với điều trị.
- Các xét nghiệm thường được sử dụng nhất bao gồm aminotransferase huyết thanh, bilirubin, phosphatase kiềm, albumin và thời gian prothrombin.
 - Aminotransferase huyết thanh tăng cao biểu thị tình trạng tổn thương tế bào gan, và mức tăng phosphatase kiềm và bilirubin cho thấy tổn thương gan do ứ mật.
 - Các xét nghiệm này có thể giúp xác định các trạng thái bệnh cụ thể .
 - Các dấu ấn sinh học không xâm lấn của xơ hóa gan cho một đánh giá về xơ hóa gan và đã được chấp nhận trong bệnh viêm gan virus mãn tính.
 - Các dấu ấn sinh học không xâm lấn của xơ hóa gan bị hạn chế bởi các kết quả không xác định ở mức độ xơ hóa tế bào.
 - Sinh thiết gan tiếp tục là tiêu chuẩn vàng trong chẩn đoán và quản lý bệnh gan.
 - Sinh thiết gan qua da là một thủ thuật an toàn, tỷ lệ tử vong thấp. Tính an toàn của quy trình có thể được tăng cường khi bổ sung hướng dẫn siêu âm.
- * Siêu âm nội soi sinh thiết xuyên dạ dày là một kỹ thuật mới có thể mang lại những lỗi mô gan lớn và có thêm ưu điểm của nội soi chẩn đoán đường trên.
- Nội soi ổ bụng chẩn đoán cho phép bác sĩ lâm sàng khả năng quan sát hình dạng tổng thể của gan, thực hiện sinh thiết theo chỉ định và lấy mô phức tạp khi được chỉ định.

I. Giới thiệu

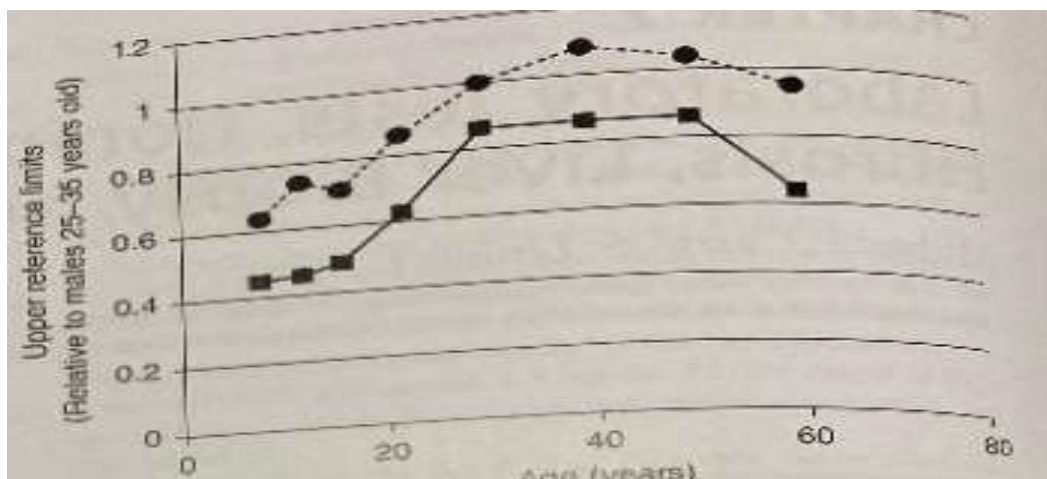
Đánh giá cận lâm sàng của hệ thống gan mật có một vai trò quan trọng trong việc chẩn đoán, theo dõi và đánh giá bệnh nhân mắc bệnh gan mật. Các hướng dẫn do Học viện Hóa sinh Lâm sàng Quốc gia (NCAB) và Hiệp hội Nghiên cứu Bệnh gan Hoa Kỳ (AASLD) đã khuyến cáo rằng các xét nghiệm sau được sử dụng để đánh giá bệnh nhân đã biết hoặc nghi ngờ mắc bệnh gan: aspartate aminotransferase (AST), alanin aminotransferase (ALT), phosphatase kiềm (ALP), bilirubin toàn phần, bilirubin trực tiếp, protein và albumin (ALB). Một cuộc khảo sát trên 10 bệnh viện công và 13 mạng lưới phòng thí nghiệm tư nhân ở Úc và New Zealand đã xác định những xét nghiệm sau như một phần của hồ sơ xét nghiệm chức năng gan: ALP, ALT, AST, glutamyltransferase (GGT), ALB, protein toàn phần, bilirubin toàn phần và globulin [2]. Một nhóm của tất cả các thử nghiệm này được sự chấp thuận của Ban quản trị tài chính chăm sóc sức khỏe để hoàn trả cho Medicare [1]. Do đó, một số xét nghiệm máu hạn chế

được coi là "xét nghiệm gan cổ điển" và bao gồm các hoạt động men huyết thanh ALT, AST, ALP, nồng độ bilirubin toàn phần và ALB [3]. Hoạt động của men gan trong huyết thanh có thể được chia thành các dấu hiệu của tổn thương tế bào gan (ALT và AST) và ứ mật (phosphatase kiềm và bilirubin huyết thanh cô đặc). Chúng không thực sự đo lường chức năng gan và là những thước đo sinh hóa về tổn thương gan hoặc tình trạng ứ mật. Các xét nghiệm máu khác thường được sử dụng để đánh giá chức năng gan bao gồm ALB huyết thanh và thời gian prothrombin (PT) và phản ánh chức năng tổng hợp của gan. Các xét nghiệm gan cung cấp cho các nhà cung cấp dịch vụ chăm sóc sức khỏe một phương pháp không xâm lấn để sàng lọc sự hiện diện và theo dõi quá trình tổn thương gan. Không có một xét nghiệm gan nào cho phép bác sĩ lâm sàng đánh giá chính xác toàn bộ chức năng của gan. Các thử nghiệm trong phòng thí nghiệm này chỉ đo lường một số chức năng của gan. Ngoài ra, chúng ngày càng được sử dụng để điều tra các cá thể không có triệu chứng hoặc những người có các triệu chứng không đặc hiệu. Các xét nghiệm chức năng gan (LFTs) biệt lập ở những người không có triệu chứng đang ngày càng trở thành một phương pháp được công nhận rộng rãi đối với các bác sĩ lâm sàng do việc kết hợp thường xuyên các xét nghiệm gan trong bảng hóa học máu tự động. Xét nghiệm gan cũng được sử dụng một mình hoặc kết hợp với các thông số lâm sàng để đánh giá mức độ nghiêm trọng của rối loạn chức năng gan. Nhiều mô hình dự đoán để xác định tiên lượng của từng bệnh nhân, bao gồm điểm Child-Pugh (CP) cho bệnh xơ gan, chức năng phân biệt của Maddrey (DF) đối với bệnh viêm gan do rượu và mô hình cho điểm bệnh gan giai đoạn cuối (MELD) để tiên lượng và ưu tiên các ứng cử viên ghép gan, dựa trên đánh giá của các xét nghiệm gan khác nhau như thời gian prothrombin, bilirubin huyết thanh và albumin 14-6j. Ngoài ra, các đánh giá xét nghiệm gan nối tiếp được sử dụng để theo dõi đáp ứng điều trị ở những bệnh nhân mắc bệnh gan đã biết, chẳng hạn như trường hợp điều trị viêm gan tự miễn và viêm đường mật nguyên phát.

II. Các xét nghiệm dùng để phát hiện tổn thương tế bào gan

1. Aminotransferase: Hoạt động của aminotransferase huyết thanh (AST và ALT) trong gan cao hơn -7000- và 3000 lần so với các hoạt động huyết thanh, và chúng là những chỉ số nhạy cảm của tổn thương tế bào gan. Cả ALT và AST đều có trong huyết thanh ở nồng độ thấp từ 30 - 40 IU / L. AST chủ yếu được tìm thấy trong tim, gan, cơ xương, thận, não, tủy sống, phổi, bạch cầu, và hồng cầu, trong khi ALT chủ yếu được tìm thấy ở gan và thận với số lượng ít hơn ở tim và cơ xương. ALT là dấu hiệu đặc hiệu cho tổn thương mô gan hơn AST [1,7]. ALT được tìm thấy đa số trong tế bào chất của tế bào trong khi AST có trong cả ti thể và tế bào chất. ALT và nồng độ AST trong mật rất thấp và hầu

như không tồn tại trong nước tiểu và người ta tin rằng các enzym được đào thải khỏi máu bởi hệ thống lưới nội mô. Các enzym này xúc tác việc chuyển các nhóm amino từ aspartat và alanin sang nhóm alpha keto của axit ketoglutaric để tạo ra axit oxalacetic và pyruvic, là những chất góp phần quan trọng vào chu trình axit xitric. Cả AST và ALT đều cần pyridoxal-5'-phosphate (P-5'-P) để có hoạt động tối đa, và sự thiếu hụt P-5'-P ảnh hưởng đến ALT lớn hơn AST. Phương pháp cụ thể nhất để đo hoạt tính ALT và AST trong huyết thanh dựa trên sự hình thành axit pyruvic và axit oxaloacetic, sản phẩm của aminotransferase, và kết hợp với lactate và maleate, một phản ứng dẫn đến việc giảm nicotinamide adenine dinucleotide bị oxy hóa (NADH).



Hình 1: Tuổi và giới tính ảnh hưởng đến giới hạn trên của ALT bình thường (hình tròn: nam; hình vuông: nữ)

Để giảm nicotinamide adenine dinucleotide (NAD) .NADH có thể hấp thụ ánh sáng ở bước sóng 340 nm và do đó sự mất khả năng hấp thụ, được đo bằng phương pháp quang phổ, mang lại kết quả có thể đo được.

Giới hạn trên của bình thường (ULN) hiện tại đối với ALT và AST thường được đặt ở khoảng 40 IU / L bởi hầu hết các phòng thí nghiệm, mặc dù có sự khác biệt nhỏ giữa các phòng thí nghiệm khác nhau. AST cao hơn ALT ở trẻ em cho đến khoảng 15 tuổi ở nam và 20 tuổi ở nữ. Ở người lớn, hoạt động ALT cao hơn hoạt động AST và cả hai đều cao hơn ở nam so với nữ. Ở khoảng 60 tuổi hoạt động của AST và ALT là ngang nhau mà không có sự khác biệt về giới tính (Hình .1). Vì các tham chiếu giới hạn trên khác nhau rất ít giữa độ tuổi 25 và 60, nên không cần giới hạn tham chiếu được điều chỉnh theo độ tuổi trong dân số này. Tuy nhiên, các giới hạn điều chỉnh riêng biệt là cần thiết cho trẻ em và người lớn tuổi [8].

ULN hiện tại được tính toán vào những năm 1980 khi xét nghiệm ALT được giới thiệu như một dấu hiệu đại diện để sàng lọc bệnh viêm gan không phải A, không phải B ở những người hiến máu. Như với hầu hết các xét nghiệm cận lâm sàng, phạm vi bình thường là giá trị trung bình của một "nhóm người khỏe mạnh" ± 2 SD (phân vị thứ 97,5) [9]. Tham chiếu ULN được thiết lập trước khi có xét nghiệm viêm gan C và "dân số khỏe mạnh" có thể cũng bao gồm một số bệnh nhân mắc bệnh gan nhiễm mỡ không do rượu (NAFLD). Trước đây đã có nhiều ULN cho ALT với mức độ thay đổi gấp hai lần giữa các phòng thí nghiệm. Lý do cho sự thay đổi được đánh dấu bao gồm việc sử dụng các phòng thí nghiệm khác nhau. Tuy nhiên, không cần nhấn mạnh rằng có nhiều sự khác biệt giữa các phòng thí nghiệm hơn là giữa các máy phân tích, và các quần thể tham chiếu mà từ đó ULN được xác định thường có đặc điểm kém và có thể bao gồm những người bị bệnh gan [10]. Một nghiên cứu đa trung tâm thấy rất nhỏ sự khác biệt, giữa ba kiểu máy phân tích tự động cho một mẫu tham chiếu có hoạt độ ALT là 39,71U / L. Vì vậy, sự khác biệt trong quy trình phòng thí nghiệm chỉ giải thích một phần sự khác biệt về giới hạn chuẩn giữa các phòng thí nghiệm.

Trong một nghiên cứu riêng biệt về các trung tâm học thuật 11 được sử dụng bởi Nghiên cứu lâm sàng bệnh viêm gan nhiễm mỡ do nghiện rượu Nehvork (NASH CRN), các yếu tố chính được xác định trong sự biến đổi của ALT ULN được cho là do các đặc điểm khác nhau của nhóm tham chiếu được sử dụng bởi các chuyên gia xét nghiệm để xác định tham chiếu của riêng họ thay vì biến thể phân tích nội bộ [10,11] Ngoài ra, mức aminotransferase sẽ dao động theo thời gian. Trong một nghiên cứu trên 1364 người có hai lần đánh giá ALT và AST, trung bình cách nhau 18 ngày, khoảng một phần ba số người có ALT hoặc AST bất thường ban đầu được phân loại lại là có xét nghiệm bình thường khi theo dõi [12]. Điều này đã khiến một số người đặt câu hỏi về tính hợp lệ của ULN đối với các aminotransferase huyết thanh. Piton và cộng sự chứng minh rằng ALT có liên quan độc lập với giới tính nam và chỉ số khối cơ thể (BMI) và hai yếu tố này chiếm 22% sự thay đổi ALT [13]. Họ đề xuất rằng ULN trong thực hành lâm sàng và nghiên cứu lâm sàng nên được xác định lại dựa trên giới tính và BMI. Tương tự, một nghiên cứu hồi cứu về những người hiến máu ở Ý đã tính toán ALT ULN trong nhóm bệnh nhân có nguy cơ mắc bệnh cận lâm sàng thấp nhất bằng cách phân tầng bệnh nhân có BMI bình thường (<25 kg / m²); triglycerides huyết thanh bình thường (<200 mg / dL), cholesterol (<22 mg / c11.), glucose (<105 mg / dL) và không có sử dụng thuốc đồng thời đến 30 IU / L cho nam và 19IU / L cho nữ [9]. Các tác giả đưa ra giả thuyết rằng nhiễm virus viêm gan C (HCV) chưa được chẩn đoán đã đóng một vai trò quan trọng trong việc đánh giá quá cao ngưỡng ALT đối với bệnh gan trước đây. Để xác

định ALT ULN giúp phân biệt những người nhiễm HCV viêm gan với những người có nguy cơ mắc bệnh gan thấp nhất, Ruht và Cộng sự đã sử dụng dữ liệu Khảo sát Kiểm tra Sức khỏe và Dinh dưỡng Quốc gia (NHANFS) được thu thập từ năm 1999 đến 2008 để xác định các cá nhân không có HCV và có nguy cơ mắc bệnh gan thấp nhất bằng cách loại trừ những người có vi rút viêm gan B (HBV), tiểu đường, uống rượu và béo phì và xác định rằng ALT ULN là 29 IU / L đối với nam và 22 IU / l đối với nữ [10]. Ngoài việc xác định ULN cho ALT để xác định sự hiện diện hay không có bệnh gan, sự gia tăng ALT huyết thanh có liên quan đến kết quả kém. Trong một nghiên cứu dựa trên dân số lớn từ Hàn Quốc, hoạt tính ALT huyết thanh được đo tại thời điểm ban đầu có tương quan với tỷ lệ tử vong sau đó. Tỷ lệ tử vong liên quan đến gan tăng gấp 2,9 lần đối với những người đàn ông có ALT 20-291U / L. và tỷ lệ tử vong tăng 9,5 lần ở những người có ALT 30-391U / l khi so sánh với những người đàn ông có ALT <201U / L.

Ở những bệnh nhân bị bệnh gan, ALT và AST được giải phóng từ tế bào gan vào huyết thanh, làm tăng nồng độ. Chẩn đoán phân biệt giữa ALT và AST tăng cao rất rộng và bao gồm các rối loạn như viêm gan cấp tính và mãn tính (do virus, thiếu máu cục bộ, do thuốc và độc tố gây ra), xơ gan do mọi nguyên nhân, suy tim và tắc nghẽn đường ra tĩnh mạch, bệnh u hạt, thâm nhiễm ác tính và tắc mật. Tăng ALT và AST là một trong những bất thường đầu tiên trong phòng thí nghiệm ở bệnh nhân viêm gan cấp tính. Ở những bệnh nhân bị vàng da do hậu quả của tổn thương gan, sự gia tăng bilirubin thường xảy ra khoảng 1 tuần sau khi ALT và AST tăng lần đầu. Mức độ tăng ALT và AST có thể cung cấp một số thông tin chi tiết về căn nguyên của tổn thương gan. Tăng ALT và AST đến giá trị > 15 lần ULN thường thấy trong bệnh viêm gan cấp tính do nhiễm virus, viêm gan do thuốc hoặc độc tố gây ra (ngộ độc acetaminophen, ngộ độc do ăn phải phaloides Amanita), viêm gan tự miễn, viêm gan do thiếu máu cục bộ (hoặc các biến cố mạch máu khác như hội chứng Budd-Chiari hoặc hội chứng tắc nghẽn sinusoidal (SOS), hội chứng HELLP (tán huyết, tăng men gan và số lượng tiểu cầu thấp) và gan nhiễm mỡ do thai nghén. ALT và AST tăng vừa phải đến giá trị > 6 <15 lần ULN gặp ở những bệnh nhân bị bệnh gan mãn tính như viêm gan siêu vi mãn tính, tắc nghẽn gan do suy tim, bệnh Wilson và một số trường hợp viêm gan tự miễn. Tăng nhẹ ALT và AST <6 ULN thường thấy ở những bệnh nhân bị viêm gan do rượu, viêm gan không do rượu, bệnh huyết sắc tố, viêm gan siêu vi mãn tính, xơ gan

Hiếm có trường hợp tắc nghẽn ống mật cấp tính do sỏi chèn ép ở đầu dưới của ống mật chủ, trong đó ALT và AST có thể tăng lên > 15 ULN.

Trong hầu hết các dạng bệnh gan, ALT cao hơn AST, nhưng có một số trường hợp khi AST cao hơn ALT. AST huyết thanh thường tăng lên mức 2-6 lần ULN trong viêm gan do rượu nặng. Ở 70% bệnh nhân viêm gan do rượu, tỷ lệ AST: ALT cao hơn 2 và tỷ lệ > 3 gợi ý nhiều đến bệnh gan do rượu [14]. Tỷ lệ AST trên ALT tăng này có thể liên quan đến sự thiếu hụt P-5'-P ở bệnh nhân mắc bệnh gan do rượu. P-5'-P là thành phần cần thiết trong quá trình tổng hợp ALT và sự thiếu hụt có thể dẫn đến mức ALT thấp hơn. Ngoài ra, các nhà nghiên cứu đã xác định được sự hiện diện của phức hợp AST-immunoglobulin (Ig) (macro-AST) ở những bệnh nhân bị bệnh gan mãn tính. Sự hiện diện của phức hợp AST-IgA thường thấy ở những bệnh nhân bị bệnh gan do rượu hơn là ở những người bị viêm gan mãn tính và xơ gan, cho thấy rằng phức hợp AST-IgA có thể giải thích cho tỷ lệ ALT: AST đảo ngược trong viêm gan do rượu [15]. Tăng AST và ALT cũng có thể được nhìn thấy trong các bệnh khác ngoài bệnh gan. AST tăng cao ở những bệnh nhân bị nhồi máu cơ tim và những người bị chấn thương cơ đáng kể như viêm cơ, tiêu cơ vân, hoặc sau khi vận động mạnh. Thông thường AST lớn hơn ALT với tỷ lệ 3: 1 nhưng điều này tiến tới 1: 1 theo thời gian vì AST có thời gian bán hủy ngắn hơn ALT.

2. Glutamate dehydrogenase

Glutamate dehydrogenase có trong gan, tim, cơ và thận. Nó là một loại enzyme ty thể xúc tác quá trình khử amin thuận nghịch của glutamate thành alpha-ketoglutarate cộng với amoniac tự do bằng cách sử dụng NAD hoặc NADP làm đồng yếu tố. Nó chủ yếu được tìm thấy trong tế bào gan trung tâm và đã được nghiên cứu như một dấu hiệu của tổn thương gan cũng như tổn thương ty thể ở những bệnh nhân ngộ độc acetaminophen cấp tính, nơi nó hoạt động tốt hơn ALT ban đầu trong việc dự đoán tổn thương gan cấp tính. Nó không được sử dụng thường xuyên trong thực hành lâm sàng.

3. Isocitrate dehydrogenase

Isocitrate dehydrogenase là một enzym tế bào chất có trong gan, tim, thận và cơ xương. Tăng hoạt tính isocitrate dehydrogenase trong huyết thanh được thấy ở những bệnh nhân bị tổn thương gan cấp tính và mãn tính, bệnh ác tính lan tỏa mà không liên quan đến gan. Các đột biến soma dị hợp tử trong gen ICDH1 và ICDH2 có liên quan đến một số loại khối u khác nhau, bao gồm cả ung thư biểu mô đường mật trong gan. Đo hoạt tính isocitrate dehydrogenase trong huyết thanh không mang lại bất kỳ ưu điểm chẩn đoán nào so với hoạt tính của aminotransferase và nó không được sử dụng thường quy trong thực hành lâm sàng.

4. Lactate dehydrogenase

Lactate dehydrogenase {LDH} là một enzyme tế bào chất phổ biến ở khắp mọi nơi. Có năm isoenzyme có thể đo được bằng điện di. LDH xúc tác thuận nghịch cho quá trình chuyển đổi Lactate và NAD thành pyruvate và NADH. Hoạt độ LDH huyết thanh rất cao ở bệnh nhân viêm gan do thiếu máu cục bộ và tỷ lệ ALT / LDH là 1,5 giúp phân biệt viêm gan virus với viêm gan do thiếu máu cục bộ, độ đặc hiệu là 84% [16-18].

III. Enzyme để phát hiện ứ mật

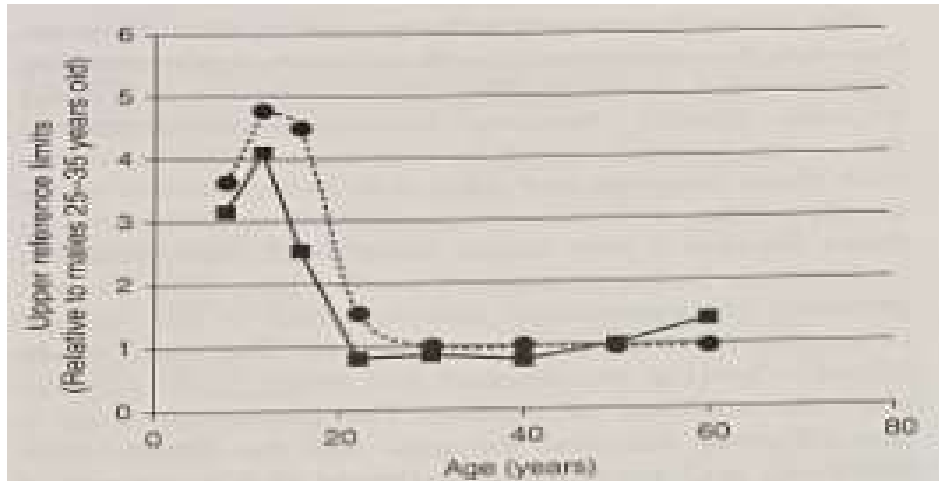
1. Phosphatase kiềm

Thuật ngữ cholestasis có nguồn gốc từ tiếng Hy Lạp chole, có nghĩa là mật, và ứ có nghĩa là đứng yên. Ứ mật xảy ra do khiếm khuyết trong tổng hợp mật, bài tiết mật hoặc do tắc nghẽn dòng chảy của mật [19}. Hoạt động ALP huyết thanh là dấu hiệu gián tiếp truyền thống của tình trạng ứ mật. Các enzym khác phản ánh tình trạng ứ mật bao gồm 5'-nucleotidase và γ -glutamyltransferase (GGT). ALP và 5'-nucleotidase được tìm thấy trong màng ống mật trong khi GGT nằm trong lưới nội chất và tế bào biểu mô ống mật. ALP của con người có thể được phân loại thành ít nhất bốn isoenzyme cụ thể của mô tùy theo tính chất cụ thể của mô. Đó là ALP nhau thai (hoặc Regan isoenzyme), ALP ruột, ALP gan / xương / thận và ALP tế bào mầm. Các enzym có thể phân biệt được bằng nhiều phương pháp cấu trúc, sinh hóa và miễn dịch học. Hoạt động ALP trong huyết thanh chủ yếu bắt nguồn từ màng ống tụy của tế bào gan, nguyên bào xương, đường viền bàn chải của tế bào biểu mô ruột, nhau thai 3 tháng đầu và các ống lượn gần của thận [20]. Người ta biết rất ít về chức năng của ALP trong hầu hết các mô.

Sự phân bố của enzym trong huyết thanh thay đổi theo tuổi. Phạm vi huyết thanh bình thường là 20-140 IU / L. Ở trẻ em, mức độ hoạt động ALP trong huyết thanh cao gấp 3 lần so với mức độ hoạt động ở người trẻ và tương quan với sự phát triển của xương. ALP của xương chiếm khoảng một nửa tổng số ALP hoạt động ở người lớn. Ở nhóm tuổi từ 15 đến 50, ALP trung bình ở nam cao hơn ở nữ. Ở những người trên 60 tuổi, hoạt động của enzym cao hơn ở phụ nữ và có thể gấp 1,5 lần ở người trẻ (Hình 2). Ngoài ra, hoạt tính ALP cũng tăng đáng kể vào cuối thai kỳ, đạt tới 3-4 lần giá trị bình thường, do sự gia tăng của phosphatase nhau thai [21]. Sự gia tăng hoạt động ALP huyết thanh do dòng ALP trong ruột cũng có thể được nhìn thấy sau khi ăn các bữa ăn nhiều chất béo ở những bệnh nhân có nhóm máu O và B.

Mức tăng ALP không hoàn toàn đặc biệt cho tình trạng ứ mật, và mức tăng nhẹ (2-3 lần ULN) có thể gặp ở hầu hết mọi loại bệnh gan. Tăng hoạt tính ALP lớn

hơn 4 lần ULN được thấy ở những bệnh nhân bị bệnh gan ứ mật, gan bị thâm nhiễm và nhanh chóng tạo loãng xương.



Hình 2 Tác động của tuổi và giới tính trên giới hạn trên bình thường của ALP (hình tròn, nam, hình vuông, nữ) (copy lại từ (1) với sự cho phép của Hiệp hội Hóa lâm sàng Mỹ

Trong thực hành lâm sàng, sự phân biệt nguyên nhân của sự gia tăng ALP được xác định bằng cách thực hiện xét nghiệm enzym tăng dần với 5-nucleotidase hoặc GGT. bằng cách đo isoenzyme bằng điện di. Hoặc bằng cách cho ALP bất hoạt hóa học hoặc nhiệt. Kết quả đo ALP huyết thanh tăng cao với một phần ổn định lạnh cho thấy rằng ALP là từ nhau thai hoặc một khối u. Tuy nhiên, phương pháp thứ hai này hiếm khi được sử dụng trong thực hành lâm sàng ngày nay. Chỉ có ALP gan được tìm thấy trong huyết thanh của bệnh nhân bị bệnh gan. Cơ chế mà bệnh gan dẫn đến sự gia tăng hoạt động huyết thanh của ALP có liên quan đến việc tổng hợp ALP trong gan và sự trào ngược vào máu sinusoidal [21]. Phương thức mà ALP đạt đến huyết thanh vẫn chưa rõ ràng nhưng nó Có thể xảy ra do solubilization của các enzym liên kết màng gan bởi các axit mật [22]. Tăng ALP xảy ra trong bối cảnh của cả bệnh ứ mật trong và ngoài gan và mức độ hoạt động ALP huyết thanh không giúp phân biệt giữa hai thực thể này. Hoạt tính huyết thanh của ALP tương tự trong tình trạng ứ mật trong gan do viêm gan do thuốc, viêm gan do virus, viêm đường mật nguyên phát, bệnh gan u hạt, hoặc xơ cứng chính ống dẫn nhỏ và trong bệnh ứ mật ngoài gan do ung thư tuyến tụy, sỏi đường mật, xơ cứng ống dẫn lớn- viêm đường mật, hoặc tắc nghẽn ống mật / gan chung. Các bệnh lý không do gan khác, chẳng hạn như: Ung thư ngoài gan, suy tim sung huyết, nhồi máu vùng bụng dưới, viêm tủy xương, cường giáp và bệnh viêm ruột, có thể dẫn đến tăng ALP

2. 5'-Nudeotidase

5'-Nudeotidase được tìm thấy trong gan, ruột non, não, tim, mạch máu và tụy. Trong gan, enzyme liên kết với ống mật [bile canalicular] và sinusoidal membrane, nơi nó xúc tác sự thủy phân của các nucleotide như adenosine 5'-phosphate và inosin 5-phosphate. Nó cũng đã được tìm thấy trong tế bào chất. Nó thường hiện diện ở nồng độ thấp trong thời thơ ấu và tăng lên ở tuổi thiếu niên, đạt đến mức cao ở tuổi 50.

Mặc dù sự lan rộng phổ biến ở giai đoạn đầu. Trong cơ thể sự gia tăng nồng độ 5'-nucleotidase trong huyết thanh khiến bệnh nhân bị ứ mật tương tự như hoạt động ALP. Axit mật có tác dụng như các detergent có khả năng gây colubilife và phá vỡ màng ống mật giải phóng ALP và 5'-nucleotidase được phản ánh trong sự gia tăng song song các enzym này trong huyết thanh của bệnh nhân bị bệnh gan ứ mật. Có rất ít hoặc không tăng 5'-nucleotidase ở những bệnh nhân bị bệnh xương và do đó xét nghiệm có thể được sử dụng để xác nhận nguồn gốc gan của ALP tăng cao ở những bệnh nhân nghi ngờ mắc bệnh gan.

3. Gamma-glutamyltransferase

Gamma Glutamyl transferase (GGT) trước đây được gọi là Gamma-glutamyltransferase nằm trên màng huyết tương của hầu hết các tế bào, bao gồm thận, tuyến tụy, lá lách, tim, não và tủy tinh. nhưng chủ yếu được tìm thấy trong các tế bào gan trong mạng võng lưới nội mô. Vai trò đầu tiên của GGT là sự chuyển hóa ngoài tế bào của glutathione, chất chống oxy hóa chính trong tế bào động vật có vú. Nó có trong huyết thanh người và phạm vi tham chiếu tương tự nhau ở mọi lứa tuổi, nhưng có sự khác biệt về giới tính, với ULN cao hơn ở nam giới (51 IU / L) so với nữ (33 IU / L). Mức độ bình thường được nhìn thấy trong thời thơ ấu và trong thai kỳ. Tổn thương gan, ứ mật, tiêu thụ quá nhiều rượu, béo phì và việc sử dụng các loại thuốc bao gồm phenytoin và phimobarbital dẫn đến làm tăng hoạt động huyết thanh của GGT do bài tiết vào tuần hoàn [23]. Các giá trị bất thường của GGT được thấy trong cùng một phổ của bệnh như ALP và 5'-nucleotidase. Lợi ích lâm sàng của xét nghiệm GGT là xác nhận tính đặc hiệu của gan về hoạt động ALP tăng cao và xác định khả năng uống quá nhiều rượu, vì hoạt tính huyết thanh của GGT tăng lên đáng kể ở những bệnh nhân bị viêm gan do rượu so với ALP [23]. Trong những năm gần đây, sự thay đổi trong hoạt động GGT có liên quan đến vòng eo BMI, hút thuốc, nhịp tim, huyết áp và nồng độ glucose, ferritin và triglyceride trong huyết thanh. Ngoài ra, hiện nay có bằng chứng dịch tễ học mạnh mẽ rằng GGT là một yếu tố nguy cơ tích cực và không phụ thuộc vào bệnh tim mạch (CVD) và tử vong do CVD. Mọi liên quan giữa tăng hoạt động GGT và tăng nguy cơ bệnh mạch máu dường như giống nhau đối với các biến cố tim và mạch máu não như đột quỵ.

Có khả năng mối liên quan này liên quan đến mối liên hệ cơ bản của GGT với bệnh gan nhiễm mỡ không do rượu, bản thân nó là một yếu tố nguy cơ chính của CVD và thường liên quan đến hoạt động của GGT [24].

4. Bilirubin

Bilirubin, một sắc tố tetrapyrrole, là sản phẩm cuối cùng của quá trình thoái hóa heme. Khoảng 70-90% bilirubin có nguồn gốc từ sự phân huỷ hemoglobin trong các tế bào hồng cầu già [25]. Các nguồn khác của bilirubin bao gồm myoglobin, cytochromes, catalase, peroxidase và tryptophan pyrrolase. Bilirubin được tạo ra ở ngoại vi không tan trong nước và được vận chuyển đến gan trong huyết tương liên kết chặt chẽ với albumin. Những bước ban đầu dẫn đến sự hình thành bilirubin xảy ra trong các tế bào lưới nội mô, chủ yếu ở lá lách và gan. Chuyển bilirubin từ máu vào mật bao gồm bốn bước, bao gồm sự hấp thu tế bào gan, liên kết nội bào, liên hợp và

a. Đo bilirubin huyết thanh

Bilirubin được đo trong máu bằng (i) "phản ứng diazo", (ii) đo quang phổ trực tiếp, (iii) phương pháp oxy hóa, enzym và hóa học, (iv) sắc ký đồ lỏng hiệu năng cao (HPLC) và (v) phương pháp xuyên da .

Các thuật ngữ bilirubin phản ứng trực tiếp và gián tiếp dựa trên phương pháp van den Bergh ban đầu để đo bilirubin không liên hợp [26]. Phương pháp này vẫn được sử dụng trong một số phòng thí nghiệm hóa học lâm sàng để xác định mức bilirubin huyết thanh. Trong thử nghiệm này, bilirubin phản ứng với thuốc thử diazo và tách thành hai azodipyrrole tương đối ổn định hấp thụ cực đại ở bước sóng 540nm. Phần trực tiếp là phần phản ứng với thuốc thử diazo trong 1 phút khi không có cồn [26]. Phần này cung cấp xác định gần đúng lượng bilirubin liên hợp trong huyết thanh. Tổng mức bilirubin trong huyết thanh là lượng phản ứng trong 30 phút sau khi thêm rượu.

Phần gián tiếp là sự khác biệt giữa mức bilirubin toàn phần và trực tiếp, và cung cấp một ước tính về lượng bilirubin không liên hợp trong huyết thanh. Với phương pháp van den Bergh, nồng độ bilirubin bình thường trong huyết thanh thường nhỏ hơn 1 mg / dL (17 μ mol/L). Tổng nồng độ bilirubin trong huyết thanh là từ 0,2 đến 0,9 mg /dL (3,4-15,3 μ mol/L) ở 95% dân số khỏe mạnh và dưới 1mg /dL (17 μ mol /L) ở 99%. Bilirubin phản ứng trực tiếp đánh giá quá cao nồng độ bilirubin liên hợp vì một phần bilirubin không liên hợp (khoảng 10-15%) cũng tạo ra phản ứng van den Bergh trực tiếp [26].

Những tiến bộ trong phương pháp luận đã chỉ ra rằng phương pháp diazo không phản ánh chính xác giá trị của các ion phân đoạn phản ứng gián tiếp và trực tiếp của bilirubin, đặc biệt là ở nồng độ bilirubin toàn phần thấp trong huyết thanh

[27]. Việc định lượng bilirubin chính xác và nhạy hơn yêu cầu phân tích sắc ký như HPLC và đo độ phản xạ huỳnh quang.

Bilirubin thường có trong huyết thanh thể hiện sự cân bằng giữa đầu vào từ quá trình sản xuất và gan loại bỏ sắc tố. Do đó, tăng bilirubin trong máu có thể do (i) sản xuất quá mức bilirubin, (ii) suy giảm hấp thu, liên hợp hoặc tiết bilirubin hoặc (iii) trào ngược bilirubin không liên hợp hoặc liên hợp từ các tế bào gan hoặc ống mật bị tổn thương (Bảng 1). Người ta có thể dự đoán rằng sự gia tăng bilirubin liên hợp trong huyết thanh là do sản xuất quá mức hoặc do thiếu sự hấp thu hoặc liên hợp, trong khi sự gia tăng của gốc liên hợp là do giảm bài tiết hoặc rò rỉ ngược của sắc tố.

Mức độ bilirubin toàn phần trong huyết thanh ở gan không phải là một chỉ số nhạy cảm của rối loạn chức năng gan và có thể không phản ánh chính xác mức độ tổn thương gan. Tăng bilirubin máu có thể không được phát hiện trong trường hợp hoặc tổn thương nhu mô gan từ trung bình đến nặng hoặc tắc nghẽn một phần hoặc ngẽn ống mật. Sự thiếu nhạy cảm này được giải thích một phần do quan sát thu được ở những người khỏe mạnh được truyền bilirubin không liên hợp và ở những bệnh nhân tan máu không biến chứng. Những quan sát này cho thấy rằng khả năng của gan người để loại bỏ bilirubin khỏi huyết thanh trước khi xảy ra tăng bilirubin cao hơn ít nhất hai lần so với tải lượng sắc tố hàng ngày (250-300 mg [4275-5130 μmol]) thường được cung cấp cho cơ quan này [28]. Khả năng này thậm chí có thể cao hơn, theo tốc độ bài tiết tối đa của bilirubin vào mật (khoảng 55,2 mg /kg mỗi ngày) và lượng bilirubin trung bình được hình thành từ sự phá hủy các tế bào hồng cầu già (3,9 mg/kg mỗi ngày) . Ở trạng thái ổn định, nồng độ bilirubin huyết thanh thường phản ánh cường độ vàng da và sự gia tăng tổng sắc tố mật của cơ thể. Nồng độ bilirubin trong huyết thanh đôi khi có thể giảm thoáng qua khi có mật trong huyết thanh của các chất như salicylat, sulfonamid, hoặc axit béo tự do, làm thay thế bilirubin khỏi sự gắn vào albumin huyết tương và tăng cường chuyển sắc tố vào mô [29]. Ngược lại, sự gia tăng nồng độ albumin huyết thanh có thể gây ra sự chuyển dịch tạm thời của bilirubin từ các vị trí mô vào tuần hoàn. Nồng độ bilirubin toàn phần trong huyết thanh hiếm khi có giá trị xác định nguyên nhân gây vàng da ở từng bệnh nhân bởi vì các giá trị giữa các loại bệnh vàng da khác nhau trùng nhau đáng kể. Trung bình, tán huyết không biến chứng hiếm khi gây ra giá trị bilirubin huyết thanh vượt quá 5 mg/dL (85,5 $\mu\text{mol} / \text{L}$), và bệnh gan nhu mô hoặc tắc nghẽn ngoài gan không hoàn toàn do vi tính đường mật cho giá trị bilirubin huyết thanh thấp hơn so với những bệnh xảy ra với tắc nghẽn ác tính ống mật chủ.

Bảng 1. Các nguyên nhân gây tăng bilirubin gián tiếp.

Nguyên Nhân	Cơ chế
1. Rối loạn tán huyết	
<i>Di truyền</i>	Tăng sản xuất bilirubin
Spherocytosis	
Elliptocytosis	
G-6-phosphate dehydrogenase deficiency	
Sickle cell anemia	
<i>Mắc phải</i>	Tăng sản xuất bilirubin
Microangiopathic	
Hemolytic anemias	
Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria	
Hemolysis trong bệnh miễn dịch	
2. Ineffective erythropoiesis	
Cobalamin, folate and severe iron deficiencies	Tăng sản xuất bilirubin
Thalassemia	
3. Thuốc	
Rifampicin, probenecid	Gan tổn thương
Inherited conditions	
Gilbert syndrome	Liên hợp kém
Crigler—Najjar, types I and II	Liên hợp kém
4. Trẻ sơ sinh	
Neonates (physiological)	Tăng sản xuất bilirubin
	Liên hợp kém, tăng hấp thụ ở ruột non
Breast milk	Liên hợp kém, tăng hấp thụ ở ruột non
5. Other	
Hematoma	Tăng sản xuất bilirubin

Rất ít nghiên cứu có kiểm soát đã đánh giá nghiêm túc giá trị tiên lượng của mức độ và thời gian tăng bilirubin máu trong bệnh gan. Nói chung, nồng độ

bilirubin huyết thanh trong bệnh viêm gan virus càng cao thì bằng chứng mô học về tổn thương tế bào gan càng lớn và thời gian bệnh càng kéo dài. Trong viêm gan do rượu cấp tính, mức bilirubin trên 5 mg/dL (85,5 μ mol / L) là một dấu hiệu tiên lượng xấu [30]. Tuy nhiên, bệnh nhân có thể chết vì viêm gan tối cấp chỉ với mức tăng nhẹ mức bilirubin huyết thanh. Sự hiện diện đồng thời của tán huyết với sản xuất quá nhiều bilirubin và giảm tốc độ lọc cầu thận gây ra giảm bài tiết sắc tố cũng có thể làm rối loạn vấn đề do gây ra giá trị bilirubin huyết thanh cao hơn mong đợi đối với bất kỳ mức độ tổn thương tế bào gan nào. Giá trị chính của việc phân đoạn bilirubin toàn phần trong huyết thanh thành các chất không liên hợp và phản ứng trực tiếp là trong việc phát hiện các trạng thái được đặc trưng bởi tình trạng tăng bilirubin không liên hợp (Bảng 2.2). Chẩn đoán như vậy có vẻ được đảm bảo khi mức độ bilirubin phản ứng gián tiếp trong huyết thanh vượt quá 1,2 mg/dL (20,5 μ mol/L) và phân số phản ứng trực tiếp chiếm dưới 20% tổng giá trị bilirubin huyết thanh. Thật không may, khi nồng độ bilirubin toàn phần trong huyết thanh tăng tối thiểu, có thể khó phân biệt bản chất của sự tăng bilirubin. Khó khăn là do phương pháp diazo không chính xác trong việc phân biệt bilirubin liên hợp với không liên hợp ở nồng độ bilirubin toàn phần thấp trong huyết thanh. Đây là một trong những trường hợp mà các phương pháp xác định bilirubin mới hơn, chính xác hơn có thể cung cấp thông tin hữu ích về mặt lâm sàng mà các phương pháp diazo cũ không thể đạt được. Điều này đặc biệt đúng trong việc phát hiện tổn thương gan sớm hoặc nhẹ. Nồng độ bilirubin toàn phần ban đầu có thể bình thường ở một số bệnh nhân xơ gan, viêm gan, suy tim sung huyết và các rối loạn khác. Sự gia tăng phần trực tiếp trên 0,3 mg/dL (5,1 μ mol /L) sẽ cảnh báo một người về khả năng bị tổn thương gan nhẹ. Nếu các kỹ thuật mới hơn, chính xác hơn được sử dụng, nồng độ bilirubin liên hợp lớn hơn 0,1 mg/dL (1,7 μ mol /L) sẽ chính xác trong việc phát hiện tổn thương gan sớm, bởi vì các glucuronid bilirubin thường không thể phát hiện được trong huyết thanh, ngoại trừ trong các bệnh rối loạn gan mật [27].

Đo và phân tích nồng độ bilirubin huyết thanh ở bệnh nhân vàng da không cho phép bác sĩ lâm sàng phân biệt chính xác giữa vàng da nhu mô (tế bào gan) và vàng da ứ mật (tắc nghẽn).

b. Đo Bilirubin nước tiểu

Sự hiện diện của bilirubin trong nước tiểu cho thấy sự hiện diện của bệnh gan mật. Bilirubin không liên hợp liên kết chặt chẽ với albumin, không được lọc bởi cầu thận và không có trong nước tiểu. Do đó, chỉ có bilirubin liên hợp được tìm thấy trong nước tiểu. Điều này chỉ xảy ra khi bilirubin liên hợp có trong huyết thanh, tức là khi có bệnh gan mật. Các phương pháp mới, chính xác hơn để đo

bilirubin huyết thanh chỉ ra rằng 100% bilirubin huyết thanh ở những người khỏe mạnh và những người mắc hội chứng Gilbert là bilirubin không liên hợp. Lượng bilirubin liên hợp có thể đo được trong huyết thanh chỉ được tìm thấy trong bệnh gan mật, Do ngưỡng của thận đối với bilirubin liên hợp thấp và các phương pháp phòng thí nghiệm được sử dụng có thể phát hiện nồng độ bilirubin thấp đến 0,05 mg / dL (0,9 micromol / L) trong nước tiểu, bilirubin liên hợp có thể tìm thấy trong nước tiểu khi tổng giá trị bilirubin huyết thanh bình thường và bệnh nhân không có vàng da trên lâm sàng. Điều này có thể xảy ra sớm trong đợt viêm gan virus hoặc các bệnh gan mật khác, khi bilirubin liên hợp lần đầu tiên xuất hiện trong huyết thanh. Ngược lại, nước tiểu có thể trở nên không có bilirubin rất lâu trước khi mức bilirubin huyết thanh liên hợp giảm xuống bình thường ở những bệnh nhân đang hồi phục sau các bệnh gan mật [31]. Khi điều này xảy ra, tất cả bilirubin liên hợp ở dạng liên kết với albumin và không được lọc bởi cầu thận.

5. Muối mật

Muối mật được tổng hợp từ cholesterol trong tế bào gan, liên hợp với glycine hoặc taurine, và tạo nên 2/3 các hợp chất hữu cơ của mật người. Muối mật là động lực thẩm thấu chủ yếu để tạo mật. Sự bài tiết muối mật chống lại một gradient nồng độ dốc sẽ hút nước vào mật, tạo thành phần phụ thuộc vào muối mật của dòng chảy mật. Khoảng 80-90% lượng muối mật được lưu trữ trong túi mật giữa các bữa ăn; phần còn lại được tiết liên tục vào tá tràng. Phần này chiếm muối mật thường có trong huyết thanh sau một thời gian dài nhịn ăn, khi nồng độ là 0,29-0,58 mg / dL (5-10 micromol / L).

Trong bữa ăn, túi mật co bóp và thải một lượng axit mật vào tá tràng. Muối mật di chuyển nhanh chóng xuống đường ruột, nơi một số được hấp thụ khắp ruột và được tái chế bằng phương pháp tuần hoàn ruột. Trong ruột, muối mật rất quan trọng trong việc hấp thụ chất béo trong chế độ ăn. Gan chiết xuất hiệu quả các axit mật từ máu cửa; khoảng 70-80% muối mật dihydroxy trải qua, trong khi 90% axit mật trihydroxy được chiết xuất. Sự khác biệt về tốc độ chiết xuất này có lẽ là do sự liên kết chặt chẽ hơn của các axit mật dihydroxy với albumin. Tỷ lệ chiết xuất phân đoạn của axit mật tương đối ổn định ở những người khỏe mạnh. Bởi vì một lượng lớn axit mật đến gan sau bữa ăn và tỷ lệ được chiết xuất không đổi, một lượng lớn muối mật thoát vào tuần hoàn sau ăn. Điều này tạo ra sự gia tăng bình thường sau ăn của nồng độ muối mật trong huyết thanh, đến mức cao hơn khoảng hai đến năm lần so với mức lúc đói. Về sức khỏe, tất cả các muối mật trong huyết thanh là từ đường ruột; không có chất nào đến trực tiếp từ gan. Việc duy trì nồng độ muối mật trong huyết thanh bình thường phụ thuộc vào lưu lượng máu qua gan, sự hấp thụ của gan, sự bài tiết muối mật và

nhu động ruột. Về mặt lý thuyết, một bệnh ảnh hưởng đến bất kỳ chức năng nào trong số này sẽ ảnh hưởng đến nồng độ muối mật trong huyết thanh. Muối mật trong huyết thanh là chỉ số nhạy cảm nhưng không đặc hiệu về chức năng gan. Chúng có thể tạo ra kết quả tăng cao không cân xứng trong một số bệnh gan ứ mật và hữu ích trong việc điều trị viêm đường mật nguyên phát, viêm đường mật xơ cứng nguyên phát, ứ mật trong gan khi mang thai và xơ gan do bất kỳ nguyên nhân nào. Ở những bệnh nhân bị ứ mật trong gan của thai kỳ (ICP), tổng nồng độ muối mật trong huyết thanh tăng và có thể là bất thường đầu tiên hoặc duy nhất trong phòng thí nghiệm.

IV. Kiểm tra chức năng tổng hợp của gan

1. Thời gian prothrombin

Gan là nơi tổng hợp các yếu tố đông máu. Các yếu tố I, II, V, VII, IX, X, XII và XIII được tạo ra trong tế bào gan. Các yếu tố này trải qua chu kỳ nhanh chóng với thời gian bán thải từ 6 giờ đến 5 ngày và việc đo lường mức độ yếu tố đông máu riêng lẻ hoặc dòng chảy đông máu bằng thời gian prothrombin huyết thanh (PT) cung cấp một đánh giá hữu ích về chức năng tổng hợp của gan. PT đo chung các yếu tố L II, V, VII và X và sau đó là quá trình trùng hợp fibrinogen thành fibrin bởi thrombin. Kết quả PT được biểu thị bằng giây hoặc bằng tỷ lệ giữa PT huyết tương với thời gian huyết tương đối chứng. Sự tổng hợp của các yếu tố II, VII, IX và X phụ thuộc vào vitamin K để bổ sung gốc axit cacboxylic vào gốc axit glutamic của các protein này. Các protein này có ái lực với các phospholipid tích điện âm trên bề mặt tiểu cầu và thúc đẩy quá trình đông máu. Vitamin K là một loại vitamin tan trong chất béo và do đó, bất kỳ nguyên nhân nào gây ra tình trạng kém hấp thu chất béo đều có thể làm mất hiệu quả của vitamin K. Vì vậy, PT kéo dài không phải là một dấu hiệu cụ thể của bệnh gan và có thể được nhìn thấy trong các tình trạng khác như giảm hiệu quả vitamin K cũng như tiêu thụ các yếu tố đông máu. PT có thể kéo dài trong viêm gan cấp tính, xơ gan và ứ mật kéo dài. Sự kéo dài đáng kể của PT vượt quá 5 giây không được điều chỉnh bằng tiêm vitamin K (5-10 mg) là một dấu hiệu tiên lượng xấu ở những bệnh nhân bị tổn thương gan cấp tính. PT không phải là một dấu hiệu nhạy cảm của bệnh gan mãn tính; ngay cả trong xơ gan, PT có thể bình thường hoặc chỉ kéo dài một chút. Tuy nhiên, PT có giá trị tiên lượng cao và nó được đưa vào các mô hình tiên lượng suy gan tối cấp (tiêu chí của Trường Đại học King), viêm gan do rượu (chức năng phân biệt của Maddrey), xơ gan (điểm Child-Turcotte-Pugh) và ưu tiên ghép gan (Mô hình cho điểm [MELD] của bệnh gan giai đoạn cuối).

Tỷ lệ chuẩn hóa quốc tế (INR) đã được đưa ra và xác nhận để chuẩn hóa PT trong các phòng thí nghiệm ở những bệnh nhân đang điều trị chống đông máu bằng thuốc đối kháng vitamin K như warfarin. INR có thể không phải là biểu hiện tốt nhất của sự thay đổi đông máu ở bệnh nhân suy gan, vì sự thay đổi của thuốc thử thromboplastin dẫn đến sự khác biệt lớn giữa các phòng thí nghiệm trong kết quả PT. Ngoài ra, các phương pháp chuẩn hóa và hiệu chuẩn được sử dụng cho INR đã sử dụng huyết tương từ bệnh nhân nhận thuốc kháng vitamin K và không sử dụng huyết tương từ bệnh nhân bị bệnh gan mãn tính [32]. Tuy nhiên, INR là một công cụ có giá trị để đánh giá mức độ ưu tiên cho những bệnh nhân trong danh sách chờ ghép gan.

Ung thư biểu mô tế bào gan (HCC) có thể ức chế quá trình carboxyl hóa phụ thuộc vitamin K, dẫn đến giải phóng des-gama -carboxy-prothrombin (DCP) vào huyết thanh [33]. Đối tượng khỏe mạnh không có prothrombin bất thường trong huyết thanh. Nồng độ DCP trong huyết tương không tương quan với nồng độ alpha-fetoprotein ở bệnh nhân ung thư biểu mô tế bào gan đã thành lập, nhưng hai xét nghiệm có độ nhạy tổng hợp là 85% [34]. DCP đã được nghiên cứu rộng rãi như một chất đánh dấu cho HCC và các kết quả không nhất quán. Nồng độ DCP tăng cao có thể trở lại bình thường sau khi điều trị HCC và sự gia tăng có thể báo trước sự tái phát [35]. Một đánh giá có hệ thống của các tài liệu đã xác định 38 nghiên cứu xem xét tổng số 11 124 bệnh nhân. Nó cho thấy rằng độ nhạy và độ đặc hiệu chung của DCP để phát hiện HCC lần lượt là 66% và 88%, với diện tích dưới đường cong hoạt động của người nhân (AUROC) là 0,9002, cho thấy DCP là tiện ích chẩn đoán vừa phải để chẩn đoán HCC sơ cấp. Nghiên cứu có tỷ lệ khả năng dương tính cao là 7,13 và tỷ lệ khả năng âm tính thấp là 0,33, cho thấy DCP huyết thanh có hiệu quả như nhau trong việc chẩn đoán HCC ở những người mắc bệnh và loại trừ những người không mắc bệnh [36].

2.Albumin

Albumin được tổng hợp chủ yếu ở tế bào gan và được điều chỉnh bởi nhiều yếu tố, bao gồm tình trạng dinh dưỡng, áp lực huyết thanh, cytokine và hormone [37]. Giá trị huyết thanh bình thường của albumin nằm trong khoảng từ 3,5 đến 4,5 g / dL (35-45 g / L). Tốc độ tổng hợp có thể tăng gấp đôi trong những trường hợp mất albumin nhanh chóng hoặc giảm nồng độ albumin huyết thanh. Nó có thời gian bán hủy dài từ 15-20 ngày và do đó những thay đổi không phải là một dấu hiệu tốt của rối loạn chức năng gan cấp tính. Hạ canxi máu phổ biến hơn trong các rối loạn gan mãn tính như xơ gan với giảm tổng hợp albumin và mức độ dưới 3 g/dL liên quan đến bệnh gan nên làm dấy lên lo ngại về tính mãn tính và khả năng xơ gan. Hạ albumin máu không đặc hiệu cho bệnh gan và có

thể do các bệnh lý khác như hội chứng thận hư, suy dinh dưỡng, bệnh ruột mất protein và viêm hệ thống liên quan đến nhiễm trùng mãn tính gây ra. Thứ hai là do tăng interleukin 1 và yếu tố hoại tử khối u alpha- ytokine ức chế tổng hợp albumin.

V. Các xét nghiệm định lượng chức năng gan

Gan đóng vai trò quan trọng trong quá trình chuyển hóa các chất nội sinh và ngoại sinh. Một số xét nghiệm có thể được sử dụng để đánh giá chức năng chuyển hóa của gan. Đây được gọi là các xét nghiệm chức năng gan định lượng (QLFTs). Các thử nghiệm liên quan đến việc sử dụng một loại thuốc thăm dò nhất định và đo chất nền của nó sau đó, do đó có một số tiêu chí phải được đáp ứng. Thuốc nên được hấp thu nhanh chóng và hoàn toàn; chuyển hóa chủ yếu do gan thực hiện; thuốc nên có tỷ lệ chiết xuất qua gan thấp; chất nền được tạo ra cần được phân bố đều khắp cơ thể; và cuối cùng, chất nền phải dễ đo và an toàn.

1. Xét nghiệm hơi thở

Carbon 14- and carbon 13-labeled aminopyrines (^{14}C -and ^{13}C -aminopyrines) were the first and most extensively studied probes in breath tests assessing liver function. They have been available for three decades but are rarely used in clinical practice. After oral administration, metabolism occurs over a two-step process. The cytochrome P450 enzymes catalyze an N-demethylation of aminopyrine, resulting in the production of formaldehyde, which is subsequently oxidized to formic acid and bicarbonate. The bicarbonate is exhaled as $^{13}\text{CO}_2$. Since the N-demethylation is the rate-limiting step and occurs exclusively in the liver, the output of $^{13}\text{CO}_3$ reflects the activity of the cytochrome P450 microsomal enzymes. The ^{13}C -aminopyrine breath test has been shown to have a high positive predictive value of 90% for the diagnosis of cirrhosis and has been used to predict mortality in 548 patients with cirrhosis on a waiting list for liver transplantation [38]. Degre et al. showed that the ^{13}C -aminopyrine breath test has a high prognostic value for predicting as for patients awaiting liver transplantation and correlated better with the Child-Pugh score than with the MELD score [39].

Các hợp chất ^{13}C khác đã được sử dụng trong xét nghiệm hơi thở để đánh lượng chức năng gan. ^{13}C -phenacetin và ^{13}C -methacetin là những loại thuốc chiết xuất cao và do đó phụ thuộc vào lưu lượng máu qua gan, có thể bị thay đổi do tăng áp lực tĩnh mạch cửa và shunting portosystemic. Có rất ít thông tin về việc sử dụng ^{13}C -ít để đánh giá chức năng gan chuyển hóa. Thử nghiệm methacetin ^{13}C đã được áp dụng trong bệnh xơ gan, nhiễm HCV mãn tính và viêm đường mật

nguyên phát, và đã được chứng minh để dự đoán sự hiện diện của xơ hóa hoặc xơ gan tiến triển và để phân biệt giữa các nhóm ChildPugh B và C.

Có những hạn chế đối với các xét nghiệm hơi thở có gắn nhãn ^{13}C . Nhiều loại thuốc sẽ gây ra hoặc ức chế hệ thống cytochrome P40 và làm thay đổi kết quả xét nghiệm hơi thở. Gần đây, một sự biến đổi gen trong gen CYP2C19 có mặt từ 2-6% quần thể người da trắng và lên đến 20% quần thể đã được phát hiện làm thay đổi kết quả của bài kiểm tra hơi thở [38].

2. Test thuốc nhuộm

Màu xanh lá cây indocyanin (ICG) là một hợp chất anion hòa tan trong nước, liên kết với protein huyết tương sau khi tiêm tĩnh mạch. Nó được tế bào gan hấp thụ có chọn lọc ở lần đầu tiên và bài tiết dưới dạng không đổi vào mật. Việc loại bỏ ICG khỏi máu phụ thuộc vào lưu lượng máu qua gan, chức năng của các tế bào nhu mô và sự bài tiết mật. Sự đào thải của nó có thể được biểu thị bằng thời gian bán hủy, độ thanh thải, khả năng lưu giữ hoặc tỷ lệ biến mất trong huyết tương (ICG-PDR). Theo truyền thống, ICG-PDR được xác định bằng một loạt các xét nghiệm máu. Trong những năm gần đây, một phương pháp đo lưu giữ ICG qua da đã được phát triển bằng cách sử dụng phương pháp đo quang phổ xuyên da; một trong những cách được mô tả nhiều nhất là LiMON, sử dụng thiết bị phát hiện xung để xác định ICG-PDR. Phương pháp này đo nồng độ trong động mạch dựa trên sự khác biệt về độ hấp thụ giữa oxyhemoglobin và ICG tương tự như phép đo oxy xung, trong đó độ bão hòa oxy thể hiện sự khác biệt về độ hấp thụ giữa oxyhemoglobin và hemoglobin giảm. Xét nghiệm lưu giữ ICG đã trở thành một công cụ an toàn, nhanh chóng, dễ tái tạo, rẻ tiền và không xâm lấn để đánh giá chức năng gan.

ICG-PDR đã được chứng minh là cải thiện việc đánh giá chức năng gan trước phẫu thuật ở bệnh nhân bệnh gan mãn tính và cải thiện tiên lượng cho bệnh nhân tại khoa chăm sóc đặc biệt (ICU) bị suy gan và nhiễm trùng huyết nặng [40]. ICG-PDR dưới 8%/phút dự đoán tử vong với độ nhạy 81% và độ đặc hiệu là 70% [41]. Nghiên cứu này được nhân rộng bởi Sakka và van Hout, họ cũng chỉ ra rằng những bệnh nhân ICU bị nhiễm trùng huyết nặng và ICG-PDR > 16%/phút có tỷ lệ sống sót là 80% [42]. Tương tự ICG-PDR (<6,3% / phút) được đo bằng đánh giá qua da không xâm lấn ở bệnh nhân suy gan cấp có thể dự đoán tử vong hoặc cấy ghép với độ nhạy 85,7% và độ đặc hiệu là 88,9% [43].

3. Test cholate kép

Cholate là một dạng muối mật nội sinh được tổng hợp bởi xét nghiệm gan từ cholesterol. Khoảng 80-90% được tiết bởi gan, không bị chuyển hóa và có thể

ước tính tưới máu gan. Cholates có thể được sử dụng một cách an toàn cả bằng đường uống và tiêm tĩnh mạch. Trong xét nghiệm cholate kép, D4-cholate được dùng bằng đường uống và ^{13}C -cholate được tiêm tĩnh mạch đồng thời. Diện tích dưới đường cong nồng độ trong huyết thanh so với thời gian của D4-cholate đánh giá tốc độ lọc tại Cửa, trong khi diện tích dưới đường cong nồng độ và thời gian đối với ^{13}C -cholate đánh giá tốc độ lọc toàn thân. Tỷ lệ của hai đánh giá kết quả lọc hệ thống có thể được sử dụng để đánh giá shunt hệ thống Cửa. Chỉ số mức độ nghiêm trọng của bệnh (DST), được tạo ra bằng cách sử dụng kết quả đầu ra của shunt portosystemic, tốc độ lọc cửa và tốc độ lọc toàn thân, có liên quan đến giai đoạn xơ hóa sinh thiết gan và có thể dự đoán diễn biến lâm sàng. $\text{DST} > 19$ dự báo xơ gan và nguy cơ biến chứng trong tương lai của bệnh gan giai đoạn cuối [44].

VI. Sử dụng các xét nghiệm chức năng gan

Sự sẵn có rộng rãi và việc sử dụng thường xuyên các xét nghiệm sinh hóa đã dẫn đến sự gia tăng đáng kể số lượng các xét nghiệm gan bình thường và bất thường. Các bác sĩ đánh giá chức năng gan (LFT) bất thường xảy ra ở 1-4% dân số không có triệu chứng [45]. Kể từ năm 1990, đã có gần 6000 bài báo được xuất bản trên LFTs và phần lớn trong số này dựa trên thực hành bệnh viện và hầu như tất cả đều mang tính chất hồi cứu, quan tâm đến xác suất của tình trạng bệnh hơn là xác suất dự đoán của bệnh. Ý nghĩa của bất kỳ bất thường xét nghiệm máu gan nào phải được giải thích trong bối cảnh của tình trạng lâm sàng và đánh giá ban đầu về bệnh nhân có LFT bất thường phải tính đến các triệu chứng, yếu tố nguy cơ, thuốc men, tiền sử bệnh trước đây và hiện tại và khám sức khỏe của bệnh nhân. Bất thường LFT có thể được sử dụng để phân biệt giữa tổn thương tế bào gan và tổn thương gan ứ mật. Mặc dù có sự chồng chéo thường xuyên, sự khác biệt này cho phép đơn giản hóa cách tiếp cận để điều tra và chẩn đoán bổ sung. Tổn thương hỗn hợp của tế bào gan và ứ mật có thể cho thấy một bệnh "thâm nhiễm" của nhu mô gan. Thông thường, những bất thường sớm nhất là tăng phosphatase kiềm, có thể đạt được xác nhận kiến rằng nó có nguồn gốc từ gan bằng cách đo đồng thời GGT, 5'-nucleotidase phân đoạn các isoenzyme bằng điện di. Bilirubin thường bình thường nhất ở những bệnh nhân bị thâm nhiễm.

1. Các marker không xâm lấn đánh giá xơ hóa gan

APRI là một công cụ tốt để xác nhận tình trạng xơ hóa nặng ở bệnh nhân mắc bệnh gan liên quan đến HCV.

FibroTest và FibroSure là cùng một thử nghiệm độc quyền được tiếp thị dưới các tên khác nhau ở Châu Âu và Hoa Kỳ. Lần lượt được nghiên cứu chủ yếu ở các Bang và chủ yếu được nghiên cứu ở những bệnh nhân bị HBV và HCV mãn tính. Các thành phần của FibroTest bao gồm α 1-globulin (haptoglobin), Y-globulin, apolipoprotein A1, GGT và bilirubin toàn phần ngoài tuổi và giới tính.

FibroTest đã được đánh giá trong một phân tích siêu phân tích bệnh nhân HCV. ALROC cho xơ hóa đáng kể là 0,81 và xơ gan tương ứng là 0,90 [51].

Hepascore sử dụng sự kết hợp của bilirubin, GGT, axit hyaluronic, α 2-macroglobulin, tuổi và giới tính của bệnh nhân. Nó đã được xác nhận là một dấu hiệu của xơ hóa ở những bệnh nhân nhiễm HCV mãn tính. Trong một nghiên cứu đánh giá hiệu suất chẩn đoán tổng hợp của Hepascore đối với bệnh gan do các nguyên nhân khác nhau, AUROC trung bình là 0,83 đối với xơ hóa đáng kể, 0,89 đối với xơ hóa tiến triển và 0,93 đối với xơ gan. Độ chính xác của Hepascore là tương tự nhau trên tất cả các căn nguyên bệnh được nghiên cứu để dự đoán xơ gan nhưng kém hơn đối với xơ hóa tiến triển trong NAFLD và đồng nhiễm HIV với viêm gan virus [52].

Xơ hóa gan tăng cường là một xét nghiệm độc quyền sử dụng mức axit hyaluronic, propeptide đầu cuối amin của mức độ collagen loại III và chất ức chế mô của metalloproteinase-1 (TIMP-1). Thuật toán ban đầu được gọi là bảng đánh giá Xơ hóa gan của Châu Âu kết hợp tuổi tác và điều này sau đó đã bị loại bỏ và xét nghiệm được đổi tên thành Bảng đánh giá xơ hóa gan tăng cường. Việc loại bỏ tuổi không làm thay đổi hiệu suất chẩn đoán của xét nghiệm. Bảng đánh giá xơ hóa gan tăng cường có ACC là 0,90 để phân biệt xơ hóa nặng, 0,82 cho xơ hóa trung bình và 0,76 cho không xơ hóa ở bệnh nhân NAFLD [53].

Trong một nghiên cứu so sánh độ chính xác chẩn đoán của FibroTest, APRI, Fibrosis-4 (FIB-4) và đo độ đàn hồi thoáng qua ở bệnh nhân HBO mãn tính và HCV, APRI có hiệu suất thấp hơn FIB-4, FibroTest và đo độ đàn hồi thoáng qua. FibroTest hoạt động tốt hơn về độ chính xác để xác định sự hiện diện của xơ hóa tiến triển và FibroTest và elastography thoáng qua có độ chính xác ngang nhau trong việc xác định xơ gan [54].

NFS được tạo ra bằng cách sử dụng sáu biến (tuổi, BMI, AST, ALT, số lượng tiểu cầu, albumin và bệnh tiểu đường / đường huyết nhanh lúc đói) được nghiên cứu trong một nghiên cứu đa trung tâm quốc tế (Bảng 23). Nó đã được AASLD và Hiệp hội Nghiên cứu Gan Châu Âu thông qua để đánh giá tình trạng xơ hóa gan ở bệnh nhân NAFLD. Điểm <1,455 có độ chính xác cao trong việc loại trừ xơ hóa tiến triển và điểm > 0,676 có độ chính xác cao trong việc xác định bệnh nhân bị xơ hóa nặng. Khoảng 25% bệnh nhân sẽ rơi vào khoảng không xác định được và cần đánh giá tình trạng xơ hóa gan bằng một số cách khác [55].

2.Sinh thiết gan

Sinh thiết gan qua da đầu tiên được thực hiện bởi Paul Ehrlich ở Đức vào năm 1883. Quy trình này được sử dụng rộng rãi hơn sau khi Menghirti báo cáo về kỹ thuật “sinh thiết gan một giây bằng kim” nhanh chóng vào năm 1958 [56]. Sinh thiết gan qua đường tĩnh mạch được giới thiệu vào năm 1967 như một phương pháp thay thế cho sinh thiết qua da ở bệnh nhân rối loạn đông máu để giảm nguy cơ chảy máu [57].

Sinh thiết gan là tiêu chuẩn vàng để chẩn đoán bệnh ngay cả trong thời đại của các kỹ thuật hình ảnh và dấu huyết thanh chính xác và đáng tin cậy [58]. một công cụ quan trọng trong quản lý bệnh gan và có ba vai trò chính: (i) chẩn đoán bệnh gan không thể chẩn đoán bằng xét nghiệm máu hoặc hình ảnh; (ii) đánh giá tiên lượng và giai đoạn xơ hóa gan; và (ii) hỗ trợ trong việc đưa ra các quyết định điều trị [59].