

# 缺糖基转铁蛋白

## ——酒精性肝病的诊断指标

陈晓婷 童明庆

### 1 CDT的定义和结构

#### 1.1 转铁蛋白(Tf)的结构

Tf是人体内最重要的铁转运蛋白,主要在肝细胞中合成。Tf由3个亚结构域构成:一条单链多肽,2个独立的金属离子结合位点(1个位于N末端,1个位于C末端),和2个N-连接的复杂寡糖链(见图1)<sup>[2]</sup>。Tf不是一个均一的分子,而是一组结构相似的同功分子群。Tf在血清蛋白醋酸纤维膜电泳中处于β球蛋白带,而在高分辨电泳方法[如等电聚焦电泳(IEF)]中可见许多Tf条带,其等电点(pI)范围从5.2到5.9,分子量从75.37到79.61KD<sup>[3]</sup>。造成Tf微异质性的结构基础主要有如下三个方面:

①铁结合量的不同:1分子Tf最多可结合2个金属铁离子,Fe<sup>3+</sup>优先。Tf分子可以是不含铁(Fe<sub>0</sub>-Tf即apo-Tf)、载有1个铁离子(Fe<sub>1N</sub>-Tf和Fe<sub>1C</sub>-Tf, N、C分别指N、C末端)或2个铁离子(Fe<sub>2</sub>-Tf)<sup>[2]</sup>。正常人Tf铁饱和度约30%, Fe<sub>0</sub>、Fe<sub>1</sub>和Fe<sub>2</sub>-Tf在血清中均可出现, Fe<sup>3+</sup>缺乏时, Fe<sub>0</sub>和Fe<sub>1</sub>-Tf增多;血色素沉着症(Fe<sup>3+</sup>过剩), Tf铁饱和度增加, 血清中几乎均为Fe<sub>2</sub>-Tf。每结合一分子Fe<sup>3+</sup>, Tf的pI下降约0.2pH。②N-糖链的不同 Tf的两条糖链各可以有2~4个分支, 每个分支末端含有一个唾液酸分子(带负电荷), 因此, 无唾液酸-Tf, 单唾液酸-Tf一直到八唾液酸-Tf在血清中均可出现<sup>[2]</sup>。健康人血清中, 主要以四唾液酸-Tf(约占64~80%)、五唾液酸-Tf(约占12~18%)为主, 而二唾液酸-Tf<2.5%, 无唾液酸-Tf、单唾液酸-Tf不易发现<sup>[4]</sup>。N-糖链上每结合一分子的唾液酸残基, Tf的pI下降约0.1pH<sup>[7]</sup>。③多肽链的遗传多样性人类Tf含约679个氨基酸残基, 由于氨基酸替换或缺失造成了其遗传多样性<sup>[2]</sup>, 其中, TfC型是最普遍的表现型(欧洲人群中超过95%), 而结构不同的B型(pI稍低)和D型(pI稍高)较少见<sup>[5]</sup>, TfBC和TfCD杂合型发生率分别约为0.7%和0.2%<sup>[5]</sup>。C型Tf也不是单一的变体, 其又有许多亚型, 据说可

达16种<sup>[2]</sup>, 其中, TfC1最多见(>95%)<sup>[6]</sup>。TfC<sub>2</sub>G<sub>3</sub>(一种与二唾液酸-Tf、三唾液酸-Tf共聚焦的TfC亚型, 暂定名)发生率约为0.6%<sup>[5]</sup>。

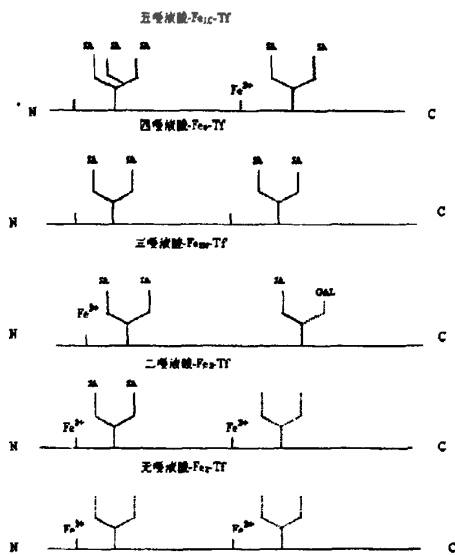


图1 转铁蛋白的结构(不同的载铁量与N-糖链  
注:SA为唾液酸;GAL为半乳糖

由于上述三种亚结构会同时改变, 所以血清中具有不同数量的铁和唾液酸分子的Tf或不同的Tf表型可能具有相同的PI, 如二唾液酸-Fe<sub>2</sub>-Tf和四唾液酸-Fe<sub>1</sub>-Tf。人类血清用IEF最多可分辨出36种纯合型Tf和72种杂合型Tf<sup>[6]</sup>。

#### 1.2 CDT的定义和结构

Stibler等首次报道酗酒所致小脑退行性变患者脑脊液和血清中存在pI>5.7的Tf亚型。这种Tf亚型在酗酒者血清中很常见, 而禁酒后消失。这些Tf亚型: 无唾液酸-Tf、单唾液酸-Tf、二唾液酸-Tf归为CDT<sup>[1,7]</sup>。

Tf通常具有2条复杂的寡糖链, 它们由四种不同的糖基(N-乙酰葡萄糖胺、甘露醇、半乳糖、唾液酸)构成, 其中, 唾液酸是唯一带电荷的糖基(带负电荷), 且总是位于末端<sup>[7]</sup>。近来的研究显示, 二唾液酸-Fe<sub>2</sub>-Tf和无唾液酸-Fe<sub>2</sub>-Tf(主要的CDT成分)缺乏一条或两条完整的糖链, 二唾液酸-Fe<sub>2</sub>-

Tf 含一条双分支的 N-糖链,每个分支末端各带一个唾液酸分子,而无唾液酸-Fe<sub>2</sub>-Tf 则没有糖基结构(见图 1)。三唾液酸-Fe<sub>2</sub>-Tf 含两条双分支的 N-糖链,其中三个分支末端各带一个唾液酸分子,另一分支末端为半乳糖(见图 1),单唾液酸-Fe<sub>2</sub>-Tf 的结构尚不清楚。<sup>[6]</sup>三唾液酸-Fe<sub>2</sub>-Tf 归不归为 CDT,目前尚有争论。

## 2 病理机制

酒精诱导 CDT 升高的机制目前尚未完全搞清,很可能是乙醇和/或其代谢产物乙醛影响了高尔基器中 N-糖链的合成<sup>[6]</sup>。Xin 等<sup>[9]</sup>的试验结果发现酒精饲喂鼠肝质膜中唾液酸酶活力升高而高尔基体匀浆中唾液酰基转移酶、半乳糖基转移酶和 N-乙酰葡糖胺基转移酶活力下降,在人类也得到类似结果,而在正常饲喂对照鼠的高尔基体匀浆中,加入乙醛后也能观察到这种转移酶活力的丢失。他们的结论是由乙醇(或其代谢产物乙醛)介导的肝唾液酸酶活力的升高和高尔基组分中的糖蛋白糖基转移酶(唾液酰基转移酶、半乳糖基转移酶、N-乙酰葡糖胺基转移酶)活力的降低很可能是酒精导致鼠和人类血清中 CDT 升高的原因。Lakshman 等<sup>[10]</sup>观察到在慢性酒精饲喂鼠中,H3 标记的亮氨酸和 N-乙酰-D-甘露糖胺掺入到 Tf 减少,α 2.6-唾液酰基转移酶 mRNA 浓度较低(由于乙醇造成的不稳定性),随之唾液酰基转移酶活力降低和 Tf 的唾液酸基减少。他们的结果指出乙醇最初作用于唾液酰基转移酶 mRNA 产物。与其他糖蛋白相反,CDT 亚型糖链末端唾液酸的缺失并不加速肝脏通过缺唾糖蛋白受体对其清除,血浆 CDT 的半衰期约 14 天,而 Tf 的半衰期约 7 天<sup>[6]</sup>。总之,降低的糖蛋白糖基转移酶 mRNA 浓度及酶的活力和升高的唾液酸酶的活力很可能是酒精诱导 CDT 升高的原因<sup>[7]</sup>。

## 3 分析方法

有关 Tf 亚型的测定方法已经摸索了 20 多年,但操作烦琐或费用昂贵以及有关临床应用的灵敏度和特异性问题,阻碍了其推广<sup>[8]</sup>。由于血清 Tf 的微小质,CDT 和非 CDT 的结构很相似,CDT 浓度很低,相反地,非 CDT 亚型大量存在,所以 CDT 的分析方法对选择性、特异性和灵敏性要求很高<sup>[6]</sup>。由于缺乏 CDT 特异的反应或 CDT 的抗体,常规实验室测定血清 CDT 需要预先将 CDT 从血清基质成分以及其他非 CDT 亚型中分离出来,这可以通过层析法(如离子交换层析)或电泳法(如 IEF)来实现(根据

CDT 和非 CDT 之间的 pI 的不同)。然而,具有与 CDT 相同、相似 pI 的非 CDT 亚型大量存在(如四唾液酸-Fe<sub>1N</sub>-Tf、五唾液酸 Fe<sub>1C</sub>-Tf 和七唾液酸-Fe<sub>0</sub>-Tf 与二唾液酸-Fe<sub>2</sub>-Tf 的 pI 非常接近),为减少共存的具有相同等电点的 CDT 与非 CDT,CDT 的分析通常先用 Fe<sup>3+</sup> 将 Tf 饱和,使 Tf 亚型所带 Fe 均一化,都变为 Fe<sub>2</sub>-Tf(也可以先用 EDTA 将 Tf 的 Fe<sup>3+</sup> 去除,这样血清中就只剩下 Fe<sub>0</sub>-Tf 了,但 IEF 在聚焦 Fe<sub>2</sub>-Tf 亚型时选择性提高),然后用层析或电泳来分离 CDT 与非 CDT 组分,最后用免疫法来检测 CDT 亚型<sup>[6]</sup>。

### 3.1 电泳法

电泳法主要有等电聚焦电泳(IEF)、毛细管电泳(CE)等。自从 Stübler 等首次报道以来,IEF 一直是 CDT 检测的主要方法,最初,IEF 只用来定性,后来与各种免疫学方法结合定量测定<sup>[7]</sup>。IEF 是利用蛋白质等电点的不同,在载体电解质形成的一个稳定、连续的 pH 梯度中进行蛋白质的分离分析,具有节省试剂、处理样品数量多、样品用量少、电泳时间短、分辨率高等优点。首先,用 Fe<sup>3+</sup> 饱和 Tf,然后电泳,在含 pH 梯度的胶内,Tf 亚型根据其特征性的 pI 被分开,Tf 区带一般用免疫固定和染色显示出 CDT-抗 Tf 复合物<sup>[3]</sup>,最后,用光密度法测定,也可以用免疫印迹法等其他方法。基于 IEF 的定量方法要求测定 CDT 与总 Tf 或主要的 Tf 亚型的比值,然而,由于 CDT 含量较低,所以加在胶上的血清体积要足够,而这又会造成四唾液酸-Tf 的过载,加上加样和染色强度的变化,这样,主要 Tf 成分的程度与其聚焦在此区带上的数量并不相关<sup>[6,7]</sup>。这可通过不同 CDT 亚型的比值或通过一个标准曲线来克服。IEF 还可检测出 Tf 遗传多样性,而不用神经酰胺酶处理。神经酰胺酶是用来将 Tf 亚型上的唾液酸亚基完整地移去,从而形成只有无唾液酸-Tf 的形式。假设 Tf 铁载完全而唾液酸缺失,纯合型 Tf(如 Tf-C1)血清中仅有唾液酸-Fe<sub>2</sub>-Tf 一条区带,而杂合型 Tf(如 Tf-CD 或 Tf-CB)血清中则有两条区带。IEF 也可用来诊断糖基缺失糖蛋白(CDG)综合症。许多 IEF 定量方法缺乏检测限、回收率(如 WESTERN 斑点法)、批间和批内误差以及峰值(密度测定法)与 Tf 亚型数量的相关性等方面的数据<sup>[6]</sup>。

除薄层板式 IEF 外,也有人用毛细管电泳(CE)(主要是毛细管区带电泳,CZE)来分析 Tf 亚型。它采用毛细管柱(直径 25~50μm),内充流动电解质溶液,两端加高压,试样从柱的一端引入,利用压力梯度及分子迁移力的差别,各组分在管内流体中电泳分离,已分离组分在毛细管的另一端检测。它具有

高灵敏度、高分辨率和高速度,所需样品量少、运行成本低、应用范围极广等诸多优点。CE主要的问题在于能阻止蛋白质吸附的毛细管表面包被技术和寻求一种与包被适合的、高紫外线透过率的缓冲液<sup>[6]</sup>。Crivellente等<sup>[7]</sup>通过在电泳缓冲液中加入丁二胺和提高微柱长度,改善了分离能力和敏感性,其检测限为:二唾液酸-Tf 0.3%,三唾液酸-Tf 0.5%(与四唾液酸-Tf 峰的百分比)。Lanz等<sup>[3,4]</sup>比较了3种不同毛细管包被(丁二胺、肌胺和一种专利试剂盒双包被)的CZE测定人血清CDT的方法,采用50cm有效长度,50 $\mu$ m直径的毛细管和毛细管盒温度在20~25 $^{\circ}$ C时结果最好。在pH8.3硼酸盐电泳缓冲液用3mM,4-丁二胺或者0.02mM肌胺包被提供的数据表明两者在15~18分钟内二唾液酸-Tf、三唾液酸-Tf、四唾液酸-Tf和五唾液酸-Tf的分辨力很相似,采用双包被,无唾液酸-Tf和二唾液酸-Tf一直到六唾液酸-Tf能被分开。与前面两种以氨基为基础的方法相比,电泳时间缩短了,检测信号提高了,应用的动力水平显著降低,修复性更好。近来,Legros<sup>[3]</sup>等人使用CEofixCDT试剂盒,采用2次包被,pH8.5硼酸盐缓冲液,214mm测定的毛细管电泳方法,能够检测出7条峰,其无唾液酸-Fe<sub>2</sub>-Tf和二唾液酸-Fe<sub>2</sub>-Tf的检测限可达0.03%。尽管如此,CE的选择性和敏感性仍远低于IEF。CZE不能直接测出Tf遗传多样性,必须使用神经酰胺酶处理。

Inoue等人<sup>[11]</sup>在评价ALD病人Tf微异质性时,提到过用植物血凝素亲和电泳的方法。

### 3.2 层析法

层析法与IEF相比,敏感性稍差(需要标本100~500 $\mu$ l),选择性也较低。层析法主要有离子交换层析和高效液相色谱(HPLC)。离子交换层析法是以具有离子交换性能的物质作固定相,利用它与流动相中的离子能进行可逆的交换性质来分离离子型化合物。层析法具有分辨率高、灵敏度高、选择性好、速度快等特点。离子交换层析不能直接测出Tf遗传多样性,必须使用神经酰胺酶处理。后来,在离子交换层析的基础上发展了一种高效液相色谱(HPLC)。HPLC是近二十年来发展起来的一项新颖快速的分离技术。它是在经典液相层析法基础上,引进了气相层析的理论具有气相层析的全部优点。由于HPLC分离能力强、测定灵敏度高,可在室温下进行,应用范围极广。HPLC法可以可靠地测出健康者体检血清中Tf遗传多样性。不过,在区分四唾液酸-Tf与pI接近于四唾液酸-Tf的其他亚型时,IEF仍优于HPLC<sup>[6]</sup>。

近年来,Yoshikawa等<sup>[12]</sup>描述了一种植物血凝素亲和层析法,用AlloA或TJA植物血凝素包被琼脂糖柱,从血清中分离出CDT-AlloA(与二唾液酸-Tf一致)和CDT-TJA(与无唾液酸-Tf一致),诊断效率高于Axis的%CDT-TIA方法(包含三唾液酸-Tf)。

### 3.3 商品化试剂盒

1993年第一个商品化试剂盒CDTect-RIA(Pharmacia Upjohn)出现,随后%CDT(Axis)和CDTect酶免法(CDT-EIA;Pharmacia & Upjohn)也出现了,这些方法用的是普通的CDT定义(包括无唾液酸-Fe<sub>2</sub>-Tf、单唾液酸-Fe<sub>2</sub>-Tf、二唾液酸-Fe<sub>2</sub>-Tf),后来又出现了含50%三唾液酸-Fe<sub>2</sub>-Tf的方法:Axis、Bio-Rad(分别称为%CDT-TIA和%CDTri-TIA)和Roche(Tinaquant-%CDT/transferrin)<sup>[6]</sup>。这些商品化试剂盒绝大部分采用离子交换层析分离CDT和非CDT组分,然后用放免法或酶免法测定,又分为测绝对值和相对值。Helander A对Axis-Shield%CDT商品试剂盒在实验室间5种仪器测定结果的可转移性和一致性进行了评价,发现%CDT分析法的可转移性很高,应用不同的仪器进行常规%CDT定量结果是一致的。由于上述各种商品化试剂盒采用的CDT的定义和分析方法不同,其诊断慢性酒精中毒的界限值差异很大,诊断的敏感性和特异性也不一样。没有一种国际的CDT的标准和质控物,CDT的标准化无法实现<sup>[6]</sup>。有学者认为三唾液酸-Tf不包含在CDT内,更有学者认为无唾液酸-Tf诊断效率更高。虽然如此,CDT作为至今为止诊断慢性酒精中毒(CAA)、ALD最特异的一种标志物,越来越被接受,这是其他指标无法比拟的。

### 3.4 其他方法

Henry<sup>[13]</sup>等制备了直接抗TfN-432糖基位氨基酸序列的特异性抗体(SZ-350),发现SZ-350只识别没有或仅有一个糖基的Tf异质体,认为用直接抗糖蛋白N-糖基位点的特异性抗体可建立诊断CAA更特异的免疫化学方法。该抗体的特异性等目前未得到充分证实。

十分可喜的是Dade Behring公司最近推出了一个对CDT特异的免疫法检测试剂盒(N Latex CDT),在CDT的测定方面带来革命性的变化。该技术制备和采用了一个仅针对CDT的单克隆抗体,将其交联在Latex胶乳颗粒上,作为试剂2;将CDT交联在Latex颗粒上作为试剂1。当血清或血浆加入到反应体系中时,标本中的CDT将与Latex颗粒(试剂1)上的CDT竞争试剂2中的CDT单抗;如标本中CDT少,试剂2和试剂1两种Latex颗粒就会相互结合而

凝集;如标本中 CDT 多,试剂 2 就会和标本中的 CDT 反应,而不能与试剂 1 发生凝集。通过仪器 BNTM II 或 BN prospec(r)测定浊度,经过计算(与同时测定的 TRF 值比较)即可直接报告 %CDT。该技术克服了小柱层析法不能去除 CDT 肽链变异亚型(如 C2C3 和 CD 亚型)干扰的缺点,特异性和敏感性均较好,检测前不需要对标本进行预处理,具有较好的重复性(CV < 10%),可以在仪器上自动化操作,是一个较理想的适合常规应用的试验方法。

#### 4 影响因素

分析前可能影响血清 CDT 浓度的因素主要有:抗凝剂、脂血、保存时间及方式、溶血等。Stibler<sup>[19]</sup>等发现 EDTA 和肝素可能干扰试管内  $Fe^{3+} - Tf$  的饱和度和离子交换微柱对非 CDT 和 CDT 亚型的分离。作者还发现室温保存 3 天会造成 CDT 升高 25%,另外,脂血会影响到比浊法 CDT 测定,去脂使 CDT 浓度降低约 22%。Simonnet 等<sup>[18]</sup>在探讨溶血、采集部位和保存对尸检 CDT 浓度的影响时,认为溶血会降低 CDT 浓度,采集部位(心脏血和股骨血)没有显著性差异,而血清保存 4℃ 15 天不影响 CDT 浓度,但反复冻融会使 CDT 水平降低。Amndt 等人<sup>[15]</sup>观察了标本收集到放置时间延长(1h, 24h, 48h, 144h)后血清 CDT 的变化,发现 CDT 随全血保存时间而升高,全血保存 144h 后与 1h 具有显著性差异,同时发现 CDT 与游离血红蛋白(溶血指标)不具有相关性,他们认为溶血不影响 CDT 的测定。

一些生理病理状况可能会影响到 CDT 的测定。Sarkola 等<sup>[12]</sup>发现,怀孕妇女(健康对照组)CDT 和总 Tf 均升高,而 CDT/Tf 的比值下降。这可能是女性与男性相比,血清 CDT 诊断 ALD 敏感性降低的一个原因。一些小样本的结果雌激素水平较高的绝经前妇女和摄取外源性雌激素的妇女与男性及绝经后妇女相比,CDT 水平显著升高,而 Rukstali 大样本女性酗酒者 CDT 与男性的相比,雌激素对此似乎无影响<sup>[23]</sup>。Whitfield 等<sup>[8,25]</sup>认为健康人和酗酒者,CDT 的浓度或比例受到生理或病理状况的影响:包括性别、女性的年龄(可能是由于激素或铁储存的影响);肥胖和胰岛素抵抗,一些肝脏疾病也影响到 CDT。这种生理和病理因素可以影响到试验的特异性和敏感性。De Feo 等<sup>[30]</sup>人认为血清 CDT 水平明显受到病人铁状况的影响。Alte<sup>[24]</sup>等发现年龄、性别,抽烟状况和体重指数对酒精——生化标志物的剂量反应曲线有显著影响,Conigrave 等<sup>[28]</sup>的结果也显示 CDT 和 GGT 受这些因素的影响。

24 小时血清 CDT 的波动情况(约 8%),批内 CV (约 10%),用含 Kaolin(一种促凝剂)和用分离胶的试管收集血样,节食,全科医生开的普通药物和双硫仑(一种戒酒药)不影响 CDT 的测定<sup>[6]</sup>。

#### 5 CDT 对 ALD 的诊断效率

目前,有关 CDT 诊断效率的研究较多,多数学者认为 CDT 是诊断 CAA 和 ALD 良好的生化标志。尽管早期方法存在着技术问题和研究人群的限制,但报道的 CDT 的敏感性和特异性都很高,敏感性从 81%到 100%而特异性从 97%到 100%<sup>[7]</sup>。近年来所报道的敏感性和特异性有所下降,Taracha<sup>[26]</sup>的研究指出,CDT 对麻醉药依赖的 CAA 病人诊断的 ROC 曲线下面积 0.74,敏感性 0.6,特异性 0.86,Mundle 等<sup>[29]</sup>发现停止饮酒 4 天内 CDT 的敏感度为 56%,而 Aertgeerts<sup>[27]</sup>等的报道认为 CDT 的诊断敏感性仅为 10%。但多数学者认为 CDT 仍是较敏感的诊断指标<sup>[28,32]</sup>。一些疾病会影响到 CDT:CDG 综合症,Tf-D 的基因变异,初级胆管硬化,慢性活动性肝炎,肝细胞肝癌,铁缺乏/和贫血,胰肾联合移植,高血压,囊性纤维化等<sup>[6]</sup>,但 CDT 的特异性仍较高。由于不同的临床设置;许多不同的人群、性别、年龄、饮酒数量和方式,临床背景和多种分析和统计方法的应用,要从如此庞大的数据中得出一个明确的结论几乎不可能,普遍的看法是 CDT 特异性最好(尤其是女性),但其敏感性似乎不如 GGT(尤其是女性)<sup>[6]</sup>。

从 CDT 的定义来看,它也不是一个单一的成分,它包括无唾液酸-Tf、单唾液酸-Tf 和二唾液酸-Tf,有的还把三唾液酸-Tf 也归其中。近来,有学者对其各成分单独或联合检测对 CAA、ALD 的诊断价值进行了比较。健康女性无唾液酸-Tf 和单唾液酸-Tf 较男性高,但二唾液酸-Tf 及总 Tf 不高<sup>[20]</sup>。Martensson 等<sup>[20]</sup>认为 CAA 中无唾液酸-Tf 和二唾液酸-Tf 显著升高,而单唾液酸-Tf 仅轻度升高,三唾液酸-Tf 与其他含更多唾液酸的 Tf 不受影响。而 Criveilente 等<sup>[17]</sup>的实验结果显示在酗酒者中二唾液酸- $Fe_2 - Tf$ 、三唾液酸- $Fe_2 - Tf$  显著升高。Yoshikawa 等<sup>[12]</sup>用植物凝集素(Allo A 和 TJA)亲和层析法分离 CDT 亚型:CDT-Allo A 和 CDT-TJA(分别与二唾液酸- $Fe_2 - Tf$  和无唾液酸- $Fe_2 - Tf$  一致),发现其诊断效率较高,敏感性分别为 100%和 98%,而特异性分别为 93%和 85%,诊断效率高于包含三唾液酸- $Fe_2 - Tf$  的 %CDT-TIA(Axis)方法。Legros 等<sup>[3,32]</sup>发现无唾液酸- $Fe_2 - Tf$  诊断效率最高(ROC AUC 0.96,95%CI: (下转 7 页)

如同坐标一样,不会出现任何差错。这样离线分注相对于在线分注有着较高的花费,因为它还需要另外的条形码粘贴耗材。在离线分注机上,需要采用大容量的子容器,这样才能将条形码贴在上面,而有些分析只需微量样品,从而增大了样品的测试成本。此外,每个标本的条码要读取多次,由于每个条码的特性是不同的,所以这种读取错误的可能性就会增大。

由于在 CLINLOC 在线分注中,子标本被放于试管架上,而在整个运送过程中,试管架上的子标本顺序是不会改变的,因此机器各部分不用读取各标本条形码,而只需读取试管架条形码即可知道各试管信息。而这样做,仅有的缺点是需要更复杂的软件进行管理在线标本。而 A&T 的 LAS 系统管理软件,通过安贞医院几个月的使用证明,它是成熟的。

目前在北京安贞医院投入使用的全自动化系统每天大约处理标本 600~1000 个,生化和免疫分析可采用同一管血。如按照临床检验部门以前的工作模式,则每天需采血 800~1200 管。因此导入全自动化系统后,减少了采血标本数目,减轻了病人的负担,更加体现了我国医院以病人为本的宗旨。

在出报告的时间上,与以前的工作模式相比也

有着飞跃性的提高。在导入全自动化系统(LAS)之前,在上午 10:00 前接收的免疫测试标本,它的检验结果报告要在下午 4:00 才能发出;上午 10:00 以后接收的免疫测试标本要第二天才能发出。具体的数字经过统计后,也会提供给大家。

导入全自动化系统后,自动分析设备上的免疫项目最多在 2 个小时内可以得到,下午 4:00 前接收的标本中的免疫项目可在当天将报告发送到病房。

导入全自动化系统后,生化项目在一小时后第一个报告就可以发送到病房,从而大大缩短了医师读取病人报告的等待时间,加快了病人病情的诊断速度。

全自动化系统(LAS)可以通过管理系统的主控计算机自动分配在线各个分析装置的工作量。通过系统软件设置,合理的调配多台分析装置的工作量,从而可以最大限度的提高各分析装置的工作效率。全自动化系统(LAS)还可以对检测后的标本进行回收存储管理。其软件管理系统才是核心,它的离心、开盖、分注等机器臂等动作指令、标本信息识别、标本分注体积多少、复查的执行、QC 的管理、与 LIS 的数据交换等,全部由 LAS 的管理系统完成的。

(上接 4 页)

0.93~0.99,敏感性 1,特异性 0.98),无唾液酸 - Fe<sub>2</sub> - Tf 与二唾液酸 - Fe<sub>2</sub> - Tf 联用次之(ROC AUC 0.94,95% CI:0.91~0.98,敏感性 0.84,特异性 0.94),然后是二唾液酸 - Fe<sub>2</sub> - Tf(ROC AUC 0.89,95% CI:0.84~0.94,敏感性 0.79,特异性 0.94),三唾液酸 - Fe<sub>2</sub> - Tf 最低(ROC AUC 0.58,95% CI:0.49~0.68,敏感性 0.62,特异性 0.53)。

与 CDT 相反,GGT 的测定已高度标准化、自动化,且价格便宜,敏感性较 CDT 稍好,所以虽然其特异性稍欠缺(但较 ALT、AST、MCV 为好),但应用比较广泛。由于 GGT 和 CDT 无明显相关性<sup>[7,25,31]</sup>,CDT 和 GGT 联用可提高诊断效率<sup>[28,31]</sup>。Mundle 等<sup>[29]</sup>将 GGT 和 CDT 联用,敏感性升高到 90%(CDT 单用为 56%,GGT 单用为 72%)。Pekka 等<sup>[33]</sup>通过方差分析分类酒精滥用和普通社会饮酒者,计算后发现一种新的结合后标志物  $\gamma$ -CDT [ $\gamma$ -CDT = 0.81ln(GGT) + 1.31ln(CDT)]。 $\gamma$ -CDT 能最好地区别酒精滥用和普通社会饮酒者,且受性别和研究对象的影响较小,其 ROC AUC 分别为: $\gamma$ -CDT:0.93(男

性),0.92(女性);CDT:0.82(男性),0.73(女性);GGT:0.84(男性),0.89(女性)。男性  $\gamma$ -CDT、CDT、GGT 的平均敏感性和特异性分别为:75%和 93%、58%和 94%、55%和 90%;女性  $\gamma$ -CDT、CDT、GGT 的平均敏感性和特异性分别为:68%和 96%、40%和 94%、52%和 96%。可以看出  $\gamma$ -CDT 的敏感性和特异性是最高的。

## 6 结 论

CAA、ALD 病人血清中 CDT 升高的病理机制及其在体内代谢中的作用还未搞清;由于 Tf 的微异质性,CDT 的分析依赖于其可靠地分离;不同特异性和回收率的 CDT 分析方法降低了 CDT 结果的可比性 CDT 是迄今为止 CAA、ALD 最特异的标志物,CDT 与 GGT 联用可提高诊断效率;CDT 的定义需要统一,其各组分的诊断价值有待进一步比较;有关 CDT 分析前因素影响的研究还不够;CDT 分析方法需要标准化,N Latex CDT 技术可能成为一个十分有前景的贴近实际应用的标准方法。