维普资讯 http://www.cqvip.com

肝脏疾病凝血功能障碍与内毒素血症

第二医院 戴立里* 徐葆元

提 要 本研究发现肝病患者常发生内毒素血症，其发生率的高低与肝脏病变的损伤程度和范围相平行，与枯否细胞吞噬功能有关。肝病的凝血障碍属多因子性，不仅有凝血因子的改变，也有抗凝血酶Ⅲ的降低。多元线性相关分析揭示：内毒素血症发生率与Fn，凝血因子异常和AT-Ⅲ的变化显著相关（$P<0.001$），其中以HPT、FⅠ、AT-Ⅲ、Fn、$\overline{\text{IR}}$:Ag与内毒素血症的相关性更为密切，提示在引起肝脏疾病凝血功能障碍的诸因素中，不可忽视内毒素血症的存在

关键词 内毒素血症；鲎试验；凝血异常；纤维蛋白连接素

肝脏在调控凝血中据有重要地位，约有85%的肝病患者可检出一项或数项凝血试验异常。动物实验及临床研究均证明，重症肝病易发生内毒素血症，后者与肝病的凝血异常密切相关。本文通过对肝病患者血浆内毒素及凝血和抗凝血有关指标的测定，了解内毒素血症的发生率，凝血异常的程度，以及内毒素血症和凝血异常的相互关系，并探讨其

* 研究生

THE STUDY OF IMMUNOGLOBULIN WITH SUBCLASS IMMUNOGLOBULIN G CHANGE OF SERUM FROM SIMPLE NEPHROTIC SYNDROME

Zhang Hengyan, Jiang Liping,*
Yang Xiqing, Shen Jin
(Children's Hospital)

Simple nephrotic syndrome (SNS) of 55 cases of hospitalized patients from 1984 to 1988, boy 46 cases, girl 9 cases. Age 7 months to $13\frac{1}{2}$ years were studied. In measurements of serum immunoglobulin (Ig) 55 cases, IgG decreased 70.9%, but IgA and IgM were mostly normal. Serum IgG were decreased of SNS in 8 cases: IgG1 were significant ly lower than normal ($P<0.01$). IgG2 were no difference with normal ($P>0.05$): IgG3 were significantly higher of than normal ($P<0.01$), IgG4 were significantly higher than normal too ($P<0.01$). Reduction serum IgG was not significantly correlated with urine output of proteinuria and urine IgG. The possible mechanisms of serum IgG and its subclass change were discussed

KEY WORDS Nephrotic syndrome; Children; Immunoglobulin, Subclass immunoglobulin G; Interleukin 1

维普资讯 http://www.cqvip.com

可能的发生机制。

材料与方法

1. **研究对象** 肝病患者61例（男性48例，女性13例），年龄21—60岁，均为住院患者，有完整的临床及实验室资料。病毒性肝炎46例，按1994年全国病毒性肝炎学术会议的标准诊断，其中慢性迁延性肝炎（CPH）12例，慢性活动性肝炎（CAH）7例，亚急性重症肝炎（FH）7例，经肝穿刺活检证实。失代偿性肝硬化（DCL）35例，除具有相应的临床表现外，并经超声波，胃镜，x线食管钡剂造影佐证诊断，或经病理证实。各例在测定时均无革兰阴性细菌感染的临床表现，也未输血和抗凝治疗。对照组为正常健康献血员45名，男性23例，女性22例，年龄19—56岁。

2. **研究指标**

（1）血浆内毒素测定：合成基质法定量检测微量内毒素，试剂药盒（Ⅰ）为上海医化所产品，操作按说明进行。本实验室标准内毒素检出的最低限为7.8Pg/ml，高于此值为内毒素血症阳性，低于此值为内毒素血症阴性。

（2）血浆纤维蛋白连接素（Fn）测定，Luarell火箭电泳法。Fn抗血清为上海生物制品研究所产品。

（3）凝血试验：血浆凝血酶原时间（PT），白陶土部分凝血活酶时间（KPTT）及纤维蛋白原（Fbg）测定均按文献方法进行；因子Ⅰ凝血活性（Ⅰ：C，一期法）测定，因子Ⅰ抗原（Ⅰ：Ag，Luarell火箭电泳法）测定，乏因子Ⅰ基质及抗因子Ⅰ血清由上海生物制品研究所提供；因子Ⅷ相关抗原（Ⅷ R：Ag，Luarell火箭电泳法）测定，Ⅷ R：Ag抗血清为上海生物制品研究所产品；肝促凝血活酶试验（Hepaplastin Test，HPT），HPT试剂由南京医学院实验动物中心制备，操作按说明进行。

（4）抗凝血酶Ⅲ活性（AT-Ⅲ：C，凝血酶原胶室斑法）测定，抗凝血酶Ⅲ抗原（AT-Ⅲ：Ag，Luarell火箭电泳法）测定，AT-Ⅲ试剂药盒为上海生物制品研究所产品。

3. **医学统计方法** F检验，SNK检验，x_2检验，多元线性相关分析。

结　果

1. **各肝病组内毒素血症和Fn测定结果** 从表1可见45例健康献血员均无内毒素血症。肝病各组内毒素血症发生率与正常对照组比较具极显著性差异（$P<0.001$），亚重肝组和失代偿性肝硬化组内毒素血症发生率显著高于慢性肝炎组（$P<0.01$），但血浆内毒素水平与病情的严重程度不相平行，可能与病例数较少有关。亚重肝和失代偿性肝硬化血浆Fn较慢性肝炎，正常对照显著降低（$P<0.05$～0.01）。

2. **凝血因子异常（表2）** 亚重肝与失代偿性肝硬化患者PT和KPTT明显延长，Fbg显著降低，与慢性肝炎和正常对照相比较有显著性差异（$P<0.05$—0.01）。各肝病组HPT、F Ⅰ：C及F Ⅰ：Ag均有不同程度的降

表1　各肝病组内毒素血症和Fn测定

病种	例数	内毒素血症 发生例数	内毒素血症 发生率%	血浆内毒素水平 Pg/ml 范围	几何均数	分散因子	血浆Fn ug/ml $\bar{X}\pm SD$
亚重肝	7	6	86***	<8—68.1	15.76	2.13	122.3±26.6**
失代偿性肝硬化	36	24	69***	<7.8—236	22.79	2.56	156.1±66.8**
慢活肝	7	2	29***	<18—87.5	39.69	3.06	278.0±103.9
慢迁肝	12	3	25***	<21—40.0	31.13	1.41	293.5±103.4
正常对照	45	0	0	未测出			299.2±94.9

注：与正常对照比较，*** $P<0.001$，** $P<0.01$

维普资讯 http://www.cqvip.com

表 2. 各肝病组凝血试验异常 ($\bar{X}\pm SD$)

病种	例数	PT (秒)	KPTT (秒)	HPT (%)	Fbg (mg/dl)	F Ⅱ:C (%)	F Ⅱ:Ag (%)	ⅧR:Ag (%)
亚急性重肝	7	31.2 ±5.7**	75.0 ±27.8**	20.4 ±7.1**	180 ±68.8**	39.2 ±21.2**	33.7 ±10.3**	417.1 ±107.4**
失代偿性肝硬化	25	19.1 ±4.6**	51.5 ±18.6**	41.5 ± 9.3**	269 ±84.2**	56.2 ±12.9**	52.6 ±9**	316.0 ±213.3**
慢活肝	7	15.5 ±2.0	40.2 ±5.5	57.9 ±24.2**	293 ±41.9	66.5 ±17.9**	58.0 ±1..8**	321.3 ±96.7**
慢迁肝	12	15.1 ±1.1	38.0 ±5.7	67.5 ±12.9**	354 ±78.8	86.9 ±22.2**	88.1 ±23.5**	259.0 ±114.3**
正常对照	45	14.2 ±0.6	38.8 ±4.7	94.0 ±14.7	346 ±45.3	103.1 ±11.2	109.1 ±19.5	123.2 ±43.8

** 与正常对照组比较 $P<0.01$

低，与正常对照组比较有显著差异（$P<0.01$），而ⅧR:Ag比正常对照组有不同程度的增高（$P<0.01$），其中以亚重肝和失代偿性肝硬化的改变更为显著，与慢肝组比较有显著性差异（$P<0.05$—0.01）。

3. 抗凝血酶Ⅲ 亚重肝和失代偿性肝硬化组AT-Ⅲ:C与AT-Ⅲ:Ag显著降低，与慢迁肝和正常对照相比较有显著性差异（$P<0.05$—0.01）。慢活肝组AT-Ⅲ:C较正常对照显著降低（$P<0.01$）。

表 3. 各肝病组血浆 AT-Ⅲ异常 ($\bar{X}\pm SD$)

病种	例数	AT-Ⅲ:C %	AT-Ⅲ:Ag mg/dl
亚急性重肝	7	28.9±12.8**	11.9±3.1**
失代偿性肝硬化	35	44.8±21.5**	18.5±7.4**
慢活肝	7	62.1±26.6**	25.9±9.6
慢迁肝	12	81.2±29.8	29.8±7.7
正常对照	45	93.2±17.0	31.6±7.5

注：** 与正常对照比较 $P<0.01$

4. 内毒素血症与凝血功能障碍的关系 内毒素血症发生率与其他各观察指标的多元线性相关分析揭示，各指标与内毒素血症发生率密切相关（$P<0.001$），相关密切程度依次为：HPT、F Ⅱ:Ag、AT-Ⅲ:C、F Ⅱ:C、AT-Ⅲ:Ag、Fn、ⅧR:Ag、Fbg、PT及KPTT。但由于缺乏动态观察和自身对照尚不能直接体现内毒素血症和凝血因子异常的关系。

讨 论

动物实验和临床研究证明：正常人由肠道吸收的内毒素经门静脉入肝，肝血窦的枯否细胞能迅速有效地清除内毒素，阻止内毒素进入体循环[1]。肝实质损伤时枯否细胞数量减少，吞噬功能降低，不利于内毒素的清除和解毒[2]，内毒素进入体循环就发生内毒素血症；肝脏病变时肠道菌群异常增殖，内毒素的产生和吸收增多[3]；门脉高压患者常有肠壁充血水肿，也有利于内毒素吸收，内毒素亦可经广泛的侧枝循环进入体循环。本文资料发现肝炎和失代偿性肝硬化时内毒素血症的发生率显著高于正常对照，且亚重肝和失代偿性肝硬化患者内毒素血症发生率显著高于慢性肝炎，证明肝病内毒素血症的发生与肝脏损害的严重程度和范围有关。

维普资讯 http://www.cqvip.com

血浆中的Fn主要由肝细胞合成，Fn具有调理素作用，它能为吞噬细胞吞噬细菌、内毒素、细胞碎片、纤维蛋白、变性蛋白等颗粒物质作预处理。肝病患者血浆Fn降低，使枯否细胞吞噬活性减弱，促进内毒素血症的发生[4]。本文资料证明亚重肝和失代偿性肝硬化患者血浆Fn显著降低，可能与肝实质细胞严重受损，肝脏合成Fn减少；吞噬细胞清除坏死肝细胞碎屑，消耗过多的Fn有关[5]。肝病血浆Fn降低与内毒素血症发生率呈负相关，表明Fn降低使枯否细胞吞噬功能减弱，促进内毒素血症的发生。

肝脏疾病的凝血异常属多因子性，常由一种或多种原因所致。PT和KPTT为凝血过筛试验，有助于判断凝血异常的性质和程度。HPT检测因子Ⅰ、Ⅶ、Ⅹ的总活性，与因子Ⅶ的相关性较好，能早期反映因子Ⅶ的降低[6]。本文资料表明：肝病时Fbg，因子Ⅰ，HPT，PT，KPTT，AT-Ⅲ等都有不同程度的异常，以亚重肝和失代偿性肝硬化更为严重，证明肝病的凝血异常为多因子性，不仅有凝血因子异常，也有抗凝血酶Ⅲ的减少。此外在慢活肝组尽管AT-Ⅲ活性和抗原性均降低，但仅前者有统计学意义，提示肝病时AT-Ⅲ不仅有量的减少，也有质的异常。肝病时ⅧR:Ag水平有不同程度的增高，其增高的趋势与肝病的严重程度有一定关系，与文献报道一致[7]。ⅧR:Ag主要由血管内皮细胞合成，ⅧR:Ag的分解代谢是在肝脏的单核吞噬细胞系统中进行的。

Liehr(1975)等人用内毒素攻击小鼠模型，发现肝病内毒素血症可致凝血因子消耗，受累凝血因子包括因子Ⅰ、Ⅱ、Ⅴ、Ⅶ、Ⅹ[8]。Wilkinson(1974)和国内李平(1984)等人发现重症肝病内毒素血症与肝病的危重并发症DIC共存[9]，因此内毒素血症无疑可加重肝病原有的凝血功能障碍。本文检测肝病患者血浆内毒素及多项凝血指标，发现亚重肝及失代偿性肝硬化患者有较高的内毒素血症发生率(69—86%)和凝血功能显著异常(Fbg、因子Ⅱ、HPT、PT、KPTT、AT-Ⅲ等)。提示重症肝病患者体内持续存在的内毒素血症可能加重其原有的凝血障碍，因为内毒素不仅增加凝血因子消耗，也可直接损伤肝细胞[10]，使凝血因子合成减少。用多元相关分析证明肝病内毒素血症与其余各观察指标之间有良好的相关性($P<0.001$)，其中以HPT、FⅡ、AT-Ⅲ、Fn、ⅧR:Ag等指标与内毒素血症的相关性更为密切。由此推测内毒素可经下述途径激活凝血反应：①直接损伤肝细胞，粒细胞[11]，受损细胞释出“凝血活酶样物质”，后者进入血循环，激活外源性凝血系统。②内毒素使微血管内皮受损，胶原暴露；也可直接活化凝血因子Ⅻ(Hageman Factor)激活内源性凝血系统。但因本研究未进行动态观察，还难以直接证实上述论点。总之，肝病时肝实质细胞受损所致的凝血因子合成减少和内毒素血症所致的消耗性凝血是这些凝血因子减少的主要原因。

参考文献

[1] Prytz H, et al. Scand J Gastroenterl 1976; 11:857

[2] Canalese J, et al. Gut 1982; 23:265

[3] Nolan JP, et al. Gastroenterology 1975; 69:1346

[4] Moriyama T, et al. Hepatology 1986; 6:1334

[5] Imawari M, et al. Dig Dis Sci 1985; 30:1028

[6] 张克铮，等. 临床检验杂志 1987; 5:29

[7] 徐建业，等. 中华内科杂志 1986; 25:282

[8] Liehr H, et al. Gut 1975; 16:429

[9] 李平，等. 中华内科杂志 1984; 23:340

[10] Levy E, et al. Am J Path 1968; 52:477

[11] Almdahl SM, et al. Scand J Gastroenterol 1987; 22:9:4

维普资讯 http://www.cqvip.com

HEMOSTATIC PROBLEMS AND ENDOTOXEMIA IN LIVER DISEASE

Dai Lèlèè & *Xu Baoyuan*

(Department of Internal Medicine, Second Hospital)

Plasma Limulus Lysate assay, fibronectin, blood coagulation picture (Fbg, FII, HPT, PT, VIIIR:Ag) and antithrombin-III were determined in 81 patients with liver disease. The frequency of endotoxemia depended upon the degree and extent of hepatic injury and the phagocytic activity of the Kupffer cells. The coagulation abnormalities were multifactorial, there were not only the changes of clotting proteins, but also the diminution of antithrombin-III. Multivariate analysis showed that the frequency of endotoxemia was closely correlated with the changes of fibronectin, clotting proteins and antithrombin-III ($P<0.001$), among which the changes of HPT, FII, AT-III, Fn, VIIIR:Ag were statistically significant. Our data suggested that among these factors, which cause clotting abnormalities in liver disease, the endotoxemia should not be ignored

KEY WORDS Endotoxemia; Limulus Lysate assay; Clotting abnormalities; Fibronectin; Hepaplastion test

简　讯

酶学诊断提高原发性肝癌、肝硬化的诊断阳性率

甲胎蛋白（AFP）升高是诊断原发性肝癌（PHC）的重要血清标志物，但仍有30%左右患者的AFP呈阴性或低浓度，不易作出诊断。重庆医科大学附二院沈鼎明教授等根据国际最新动态，研究了α-L-岩藻糖苷酶（AFU）对PHC诊断的意义，并结合r-谷氨酰转肽酶Ⅰ（r-GTⅠ）、碱性磷酸酶Ⅰ（ALPⅠ）、醛缩酶同功酶A（ALDA），组成四种酶标志物进行同步联合检测。研究结果表明，59例PHC组的AFU值为14.48±5.73u，显著高于正常值3.33±0.72u，并高于重型、急性、慢性肝炎、转移性肝癌、肝硬化、肝良性占位性病变及其它消化道癌肿对照组；对PHC的诊断敏感性达78.8%，特异性达90.9%；对AFP阴性的PHC诊断阳性率达81.8%，尤其是3例AFP阴性的亚临床肝癌的AFU值为阳性（≥10.5u），提示AFU可能具有早期诊断PHC的意义；其四种标志物联合诊断AFP阴性或低浓度的PHC病例，检出率达87.5%；如四种标志物与AFP联合检测，则对PHC的诊断阳性率达到93.8%。

该课题组同时研究了胆碱酯酶（chE）与单胺氧化酶（MAO）同功酶对44例肝硬化测定的敏感性，达88%，明显高于chE、MAO与腺苷脱酶总活力及白蛋白的测定。

以上研究形成七篇论文，曾在国内及国际有关学术会议上交流，最近在四川省卫生厅主持下通过同行专家鉴定。专家们认为这是一项具有较大实用价值，属国内先行水平的科研成果。

（科研处　秦亚恬）