维普资讯 http://www.cqvip.com

肝硬化患者凝血障碍与内毒素血症

第二医院内科 戴立里 徐葆元 刘祥贵 高 杰 何生玉

提 要 本文通过多项止凝血实验指标和蛰试验对20例失代偿性肝硬化患者进行动态观察，发现血浆内毒素水平和WIR:Ag均增高。其他凝血因子和ATⅢ减低。纤维蛋白连接素减低。结果提示：(1)止凝血功能障碍与内毒素血症（ETM）并存，并与疾病的进展密切有关；(2)ETM的发生率和严重程度与肝硬化失代偿的程度有关；(3)ETM和止凝血功能异常的动态观察可作为判断预后的一项参考指标

关键词 凝血异常；蛰试验；内毒素血症；纤维蛋白连接素
中图分类号R575.5

重症肝病（亚重肝、失代偿性肝硬化）患者止凝血功能显著异常，并有较高的内毒素血症(ETM) 发生率，多元线性相关分析提示，肝病ETM发生率与多项止凝血指标异常呈极显著相关[1]。但是，重症肝病所致的凝血因子合成减少与消耗增多，和ETM所致的消耗性凝血病之间的内在联系尚未阐明。本文报道失代偿性肝硬化20例患者的止凝血功能和血浆内毒素的动态观察，以探讨其内在联系。

材料与方法

1. 研究对象

（1）对照组 正常健康献血员50名，男25例，女25例，年龄19—56岁。

（2）观察对象 20例住院患者均有肝硬化失代偿期的临床表现和各种并发症（上消化道大量出血，肝性昏迷，肝肾综合征），并经肝活检，胃镜，食管钡餐X线检查，B超和CT证实。男17例，女13例，年龄35—66岁。每例经定期随访，进行各项指标的动态

---

cases), various liver diseases(54 cases), other gastrointestinal tumors (4 cases),and healthy controls (37 cases). The results showed that serum fucosylation index of AFP (FucI) was significantly higher in PHC than in controls and other diseases ($P<0.001$). As markers, FucI was useful in the diagnosis of PHC with sensitivity of 84.7% and specificity of 89.5%. The diagnostic positivity was 76.7% in PHC patients with normal or low producing AFP. Through combination of FucI and AFP assay, the diagnostic positivity was raised to 90.3%. Marked fall in both FucI and AFP levels were noted in 5 patients with PHC after surgical resection or chemotherapy. In correlation with Edmondson classification of 17 patients with hepatoma, it showed that the serum levels of FucI was higher in well differentiated tumors than in poorly differentiated ones

KEY WORDS Fucosylated AFP; Primary carcinoma

维普资讯 http://www.cqvip.com

观察，并按治疗转归分为初治组(20例)，好转组(15例)及死亡组（5例）进行统计分析。

2．研究指标

（1）凝血试验　血浆凝血酶原时间(PT，一期法)、白陶土部分凝血活酶时间(KPTT)、纤维蛋白原(Fbg)测定按文献方法；因子Ⅰ凝血活性(Ⅰ:C，一期法)测定；因子Ⅰ抗原含量(Ⅰ:Ag，Laurell火箭电泳法)测定；肝促凝血活酶试验(Hepaplastin Test，HPT)，测定因子Ⅰ、Ⅶ、Ⅹ的总活性，HPT试药由南京医学院实验动物中心制备，按说明操作。

（2）抗凝血试验　抗凝血酶Ⅲ活性（ATⅢ:C)测定(凝血酶凝胶空斑法)，抗凝血酶Ⅲ抗原(ATⅢ:Ag)测定(Laurell火箭电泳法)。

（3）血浆内毒素测定　合成基质法定量检测微量内毒素。本实验室标准内毒素最低检出限为7.8pg/ml。高于此值定为ETM阳性，低于此值则定为阴性。各例在测定内毒素时均无革兰氏阴性细菌感染的临床表现。

（4）血浆纤维蛋白连接素(Fn)测定：Laurell火箭电泳法。

结　果

1．凝血因子异常（表1）　患者组PT，KPTT明显延长；好转组虽有改善，但与对照组比较仍有差异；死亡组与初治组和好转组比较，其PT和KPTT延长有极显著差异。患者组凝血因子浓度或凝血活性除ⅧR:Ag显著增高外，Fbg、Ⅰ:C、Ⅱ:Ag及HPT均显著降低；好转组虽有升高，仍未恢复至正常水平；死亡组更为降低，其Fbg和Ⅷ:Ag的改变与初治组及好转组比较有极显著差异。

2．抗凝血异常(表1)　患者组ATⅢ:C及ATⅢ:Ag均显著降低；死亡组ATⅢ:C降低较初治组和好转组有显著差异；好转组

表1　凝血与抗凝血试验异常（$\bar{X}\pm SD$）

	PT (s)	KPTT (s)	Fbg (mg/dl)	FⅠ:C (%)
正常对照 n=50	14.2±0.6	38.8±4.6	350±45.8	102.6±11.4
初治组 n=20	17.5±3.0**	43.6±5.4**	237.5±79.4**	53.3±30.1**
好转组 n=15	16.8±1.5**	44.8±7.4**	294.7±80.7**	53.8±26.7**
死亡组 n=5	22.8±3.5**△△	61.7±15.4**△△	170±68.6**△△	39.6±16.3**

	FⅠ=Ag %	HPT (%)	ⅧR:Ag (%)	AT—Ⅲ:C (%)	AT—Ⅲ:Ag (mg/dl)
正常对照 n=50	107.8±19.5	93.8±14.3	126±43.7	92.8±17.4	31.5±7.2
初治组 n=20	60.3±25.1**	39.4±13**	282±124.0**	59.8±32.4**	17±10.5**
好转组 n=15	64.5±19.7**	41.6±11.0**	256±157.1**	67.4±25.8**	17.8±7.1**
死亡组 n=5	49.6±13.6**	27.2±8.0**	592.4±244.3**△△	32±14**△	11.4±9.6**

** 与正常对照组比较$P<0.01$　△ 与初治组，好转组比较$P<0.05$　△△与初治组，好转组比较$P<0.01$

维普资讯 http://www.cqvip.com

ATⅢ:C及ATⅢ:Ag虽有升高，但仍未恢复正常。

3. **ETM**（表2） 50例健康献血员均无ETM发生。患者组治疗前ETM17例阳性，

表2 血浆内毒素与纤维蛋白连接素测定

	血浆内毒素				血浆Fn
	发生例数	发生率%	范围 (pg/ml)	$\bar{X}\pm SD$ (pg/ml)	$\bar{X}\pm SD$ (μg/ml)
正常照对 n=50	—	—	—	—	297.2±97.6
初治组 n=20	17	85**	13—235	97.3±65.1	177.2±99.7**
好转组 n=15	11	73**	33—177	83.7±45.4	186.8±74.3**
死亡组 n=5	5	100**	113—258	167.2±56.8△	124.4±64.4**

** 与正常对照组比较$P<0.01$ △ 与初治组，好转组比较$P<0.05$

ETM发生率为85%，与正常对照比较具极显著差异。前者ETM发生率高可能与病例选择有关。死亡组血浆内毒素水平显著高于初治组与好转组，其中1例治疗前ETM阴性，以后转为阳性。好转组除2例ETM阴转外，其余11例患者持续存在ETM。

4. **血浆Fn**（表2） 患者组血浆Fn显著降低，好转组虽有升高，但仍低于正常水平。

讨 论

正常肝脏在调节凝血与抗凝血系统的动态平衡中起重要作用，并能有效地清除由肠道吸收的内毒素。失代偿性肝硬化患者因肝实质广泛而严重损害可导致止凝血机制异常和内毒素血症的发生，本文的研究结果与之相符。现就失代偿性肝硬化的凝血异常、ETM及两者间的关系作如下讨论。

1. **止凝血功能异常**：正常肝脏能合成除组织因子，C_a和因子XIII的α亚基（XIII$_a$）以外的所有凝血因子[2]。肝病时维生素K的摄取、吸收和利用均发生障碍，使因子Ⅱ，Ⅶ，Ⅸ，Ⅹ（依赖维K因子）的合成受阻，其它因子亦因肝病合成障碍而减少[3]。此外，肝病时凝血因子消耗过多。凝血酶原时间延长反映因子Ⅱ、Ⅴ、Ⅶ、Ⅹ的减少，而60～80%肝硬化患者PT延长[4]。肝病时因子Ⅸ、Ⅺ、XII减少使KPTT延长，后者也受因子Ⅰ、Ⅱ、Ⅴ、Ⅹ减少及循环抗凝物质的影响，尤其是晚期肝病患者多有KPTT异常。肝脏合成Fbg的潜力高达正常血浆水平的20倍，只有当肝功能严重减损时Fbg才因合成障碍而减少，Fbg可作为预测病情和预后的指标。ⅧR:Ag由血管内皮细胞合成，由网状内皮系统清除。肝硬化时因血管内皮受损，和枯否细胞(KC)受累，致ⅧR:Ag增高。肝病时ATⅢ合成减少，并与疾病的严重程度一致。肝硬化的ATⅢ明显减少，甚至只及正常的40%。作者的资料表明，失代偿性肝硬化时PT、KPTT明显延长，Fbg、Ⅱ:C、Ⅱ:Ag、HPT（检测因子Ⅱ、Ⅶ、Ⅹ总活动度）、ATⅢ:C和ATⅢ:Ag均显著降低，而ⅧR:Ag则明显升高[1]。本文的结果与之相符，表明晚期肝病患者止凝血功能严重受损。对上述指标的动态观察还发现凝血障碍与疾病的转归，尤其

维普资讯 http://www.cqvip.com

是死亡病例呈密切相关，好转者的凝血异常虽有改善，但总的变化不大，而死亡组随病情恶化，凝血功能也进行性受损。

2. ETM发生与肝脏损害 动物实验和临床研究证明，正常时肠源性内毒素经门静脉入肝，肝血窦内的KC能迅速有效地清除内毒素，阻止其进入血循环。当肝实质严重损害，肝内KC数量减少，肝内外血流动力学发生明显改变，肠道免疫功能出现紊乱，肠道菌群异位和异常增生时，均可使内毒素吸收增加，灭活内毒素的酶减少，从而有利于ETM的形成[5]。失代偿性肝硬化时ETM在很大程度上还与肝内外侧枝循环有关，大量门静脉血直接经侧枝循环进入体循环，内毒素不易为肝脏KC清除[6]。作者曾报道失代偿性肝硬化ETM发生率显著高于慢性肝炎和原发性肝癌[1]，本文还发现失代偿性肝硬化血浆内毒素水平与疾病转归，尤其是死亡病例呈密切相关，死亡组血浆内毒素水平显著高于初治组和好转组，说明肝病ETM发生与肝脏损害的程度和范围有关。20例初治患者经胃镜和食管X线钡餐检查，均存在明显侧枝循环，其中13例有腹水形成(65%)，好转组腹水均消失，死亡组患者腹水随病情恶化加重，也为前述观点提供了依据。

血浆Fn是肝脏合成的调理蛋白，具有调节网状内皮系统功能，维持机体内环境平衡的重要作用。肝病血浆Fn降低，使KC吞噬活性减弱，有利于ETM发生[7]。失代偿性肝硬化血浆Fn降低与ETM发生率，内毒素水平和疾病转归相关。表明肝细胞严重受损时，肝脏合成Fn减少[8]。吞噬细胞因清除坏死肝细胞碎屑致消耗过多Fn[9]，使KC吞噬功能障碍，有助于ETM发生。

3. 凝血功能异常与ETM 动物实验和临床研究证明，重症肝病ETM与消耗性凝血病有关，受累凝血因子有Ⅰ、Ⅱ、Ⅴ、Ⅶ、Ⅹ，72%的重症肝炎患者并发DIC或/和上消化道出血[10,11]。肠源性内毒素可直接损伤肝细胞并使其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[11]。内毒素也可直接活化因子Ⅻ，激活内源性凝血系统[12]内毒素还有损伤血管内皮，使胶原暴露的作用。作者的资料证明，肝病ETM发生率与反映血管内皮损伤的指标ⅧR:Ag，与反映内外源凝血链反应的过筛试验KPTT和PT都有良好相关性，受累凝血因子有Ⅰ、Ⅱ、Ⅶ、Ⅹ及ATⅢ。多元线性相关分析上述指标，提示肝病ETM与凝血异常有极显著相关($P<0.001$)[1]。本文动态观察失代偿性肝硬化，也证明ETM发生率，内毒素水平与凝血异常密切相关。尽管晚期肝病时ETM与凝血功能严重异常共存，但是这些资料还不足以揭示两者间的内在联系。不过ETM与止凝血功能异常的动态观察仍不失为判断预后的一项参考指标。

参考文献

[1] 徐葆元，等.四川医学 1989；10:74
[2] Kelly DA, et al.Gut 1986; 27:339
[3] Roberts HR, et al.Gastroenterology 1972; 63:279
[4] 杨锦媛.临床肝胆杂志 1989；5:81
[5] 李平，等.中华内科杂志 1984；23:340
[6] Saba TM.Arch Intern Med 1970; 126:1031
[7] Moriyama T, et al.Hepatology 1986; 6:1334
[8] Mosher DF.Hepatology 1986; 6:1914
[9] Imawari M, et al.Dig Dis Sci 1985; 30:1028
[10] Liehr H, et al.Gut 1975; 16:429
[11] Wilkinson SP,et al.Lancet 1974; 1:521
[12] Elin RJ,et al.Ann Rev Med 1976; 27:127

（收稿日期1990-09-17）

维普资讯 http://www.cqvip.com

缝外膜肠线支架减张输精管吻合术动物实验研究

第一医院泌尿外科 陈在贤 谯体义 唐 伟
附一院 病理科 唐时森
病理解剖 教研室 程德成

提 要 本文报告经动物实验研究的一种在肉眼下仅缝合输精管外膜及用肠线作支架并减张的输精管吻合新方法（即Ⅰ法），与外膜肌层法（即Ⅱ法），全层不锈钢支架法（即Ⅲ法）及单纯全层法（即Ⅳ法）等对照进行研究。每法15只狗，四法共60只狗的动物实验结果显示：其输精管吻合口的通畅率，Ⅰ、Ⅱ、Ⅲ和Ⅳ法分别是63.3%、66.7%、23.3%和10%。本法和其他肉眼下的输精管吻合术比较，具有吻合口组织损伤轻，方法简便易行，效果满意的特点，是一种可供选择的较好的肉眼下的输精管吻合新方法。

关键词 肉眼下的输精管吻合术；动物实验；减张；缝外膜；肠线支架
中图分类法 R699.8

为了寻求一种简便易行，效果较好的输精管吻合法，我们从1980年3月起开始设计研究了在肉眼下行吻合的输精管吻合新方法——外膜肠线支架减张法输精管吻合术（即

HEMOSTATIC ABNORMALITIES AND ENAOTOXEMIA IN HEPATIC CIRRHOSIS

Dai Lili, et al
Department of Internal Medicine, The Second Hospital

A follow-up study of the dynamic changes with multiple parameters of blood coagulation and plasma limulus assay was carried out in 20 patients with decompensated hepatic cirrhosis. It was found that the levels of endotoxin in peripheral blood and factor VIII-related antigen increased significantly, prothrombin time and kaolin partial thromboplastin time prolonged, whereas fibrinogen, factor II, hepaplastin test, antithrombin—III and fibronectin decreased. Our data suggested that(1)both the coagulation abnormalities and endotoxemia were coexisted and correlated progressively with the disease process; (2)the incidence and severity of endotoxemia were closely correlated with the degree and severity of hepatic decompensation; (3)dynamic changes of endotoxemia and coagulation abnormalities were of some prognostic significance in decompensated hepatic cirrhosis

KEY WORDS Coagulation abnormalities; Limulus lysated assay; **Endotoxemia**; Fibronectin