维普资讯 http://www.cqvip.com

肝硬化患者SAS、RAAS与肾功能异常

第二医院 赵清喜 徐葆元

提 要 本研究发现肝硬化腹水患者有效肾血浆流量及内生肌酐清除率显著降低，有明显的钠潴留；肝硬化时SAS及RAAS活动增强是肾脏钠潴留的重要因素；交感神经活动增强亦是肝硬化腹水患者肾血流动力学异常的重要原因之一

关键词 交感肾上腺系统(SAS)；肾素-血管紧张素-醛固酮系统（RAAS)；肾血流动力学；钠潴留；肝硬化

中图分类号 R3388.5；R335.4；R575.2

肝硬化腹水患者常有肾血流量(RBF)、肾小球滤过率（GFR）下降和钠、水潴留等肾功能异常，其产生机制尚未明确。有关肝硬化时RAAS的改变国内外已有一些报道，一般认为RAAS活动增强是肾脏钠、水潴留的重要因素。肝硬化时SAS活动增强与肾功能异常的关系日益受到重视，迄今国内尚未见这方面的报道。本研究测定肝硬化患者SAS及RAAS的变化，并探讨它们彼此之间及与肾血流动力学异常和钠潴留的关系。

材料和方法

1. 病例选择

44例均为HBsAg阳性的肝硬化住院患者，有典型门静脉高压症的临床表现和肝功能减损。根据病情分为代偿组20例，（男15例，女5例），平均年龄48.6岁；失代偿组24例，均有腹水，其中少量7例，中量7例及大量10例（男19例，女5例），平均年龄51.7岁。另选择健康成人35例作为对照组，平均年龄30.4岁。

2. 测试要求

测试期间，受试者均不严格限制饮食中钠、钾摄入，于清晨空腹卧位状态下自前臂静脉抽血，同时留取24小时尿，测定有关指标。

3. 测定项目及方法

（1） 血浆肾上腺素（P_A）和去甲肾上腺素（P_{NA}）：参考Miura等荧光法改良测定[1]。

（2） 24h尿肾上腺素（U_{AV}）和去甲肾上腺素（U_{NAV}）：用杜风鸣等荧光法测定[2]。

（3） 血浆肾素活性（PRA）、血管紧张素Ⅰ（AT-Ⅰ）和醛固酮（ALD）：用放免法测定。

（4） 肾血流动力学指标：包括有效肾血浆流量（ERPF），用^{131}I-邻碘马尿酸心前区体表法测定；内生肌酐清除率；滤过钠负荷（FNa^+）(mM/min)=Ccr×血清钠浓度。

4. 统计学分析

结果均用$\bar{X}\pm SE$表示，组间比较用Student's检验。指标间的联系用直线相关分析。

结 果

1. 一般临床生化指标

肝硬化失代偿患者血清Na^+、K^+低于代偿组，但无显著差异，而血清BUN、Cr升高和白蛋白降低，与代偿组有显著差异（P均<0.05），说明肝硬化腹水组患者肝、肾功能损害的程度较无腹水组严重。

维普资讯 http://www.cqvip.com

2. 肾血流动力学指标（表1）

与代偿组比较，失代偿组患者24h尿排钠（UNa^+V）与尿排钾（UK^+V）均显著降低（$P<0.01$），提示后者有明显的钠潴留；而Ccr亦显著低于无腹水组（$P<0.01$），提示腹水组GFR下降，并与FNa^+相平行。12例代偿组患者ERPF均在正常范围，16例失代偿组患者ERPF除4例在正常范围外，其余12例均低于正常下限，并显著低于代偿组（$P<0.01$）。

3. PRA、AT-Ⅰ及ALD（表2）

肝硬化代偿和失代偿组患者PRA、AT-Ⅰ、ALD水平，除代偿组ALD外，均显著高于对照组（$P<0.05$，$P<0.01$），而失代偿组又均显著高于代偿组（$P<0.01$）。

4. PNA、PA和24h$U_{NA}A$、U_AV（表2）

肝硬化失代偿组P_{NA}水平和24h$U_{NA}V$均显著高于代偿组和对照组（P均<0.01），代偿组也显著高于对照组（$P<0.01$）。P_A和24hU_AV在失代偿组均显著高于代偿组和对照组（P均<0.01），但在代偿组和对照组间无显著性差异（P均>0.05）。

5. 相关性分析

（1）肝硬化腹水组P_{NA}与P_A之间呈显

表1. 肝硬化患者的肾血流动力学指标

	例数	UNa^+V mM/24h	Uk^+V mM/24h	C_{Cr} ml/min	F_{Na^+} mM/min	ERPF ml/min/1.73m²
代偿组	20	123.27±3.07	31.19±1.88	87.5±6.6	11.97±0.88	639.3±27.6 $n=12$
失代偿组	24	31.76±4.27	21.98±1.88	43.5±3.63	5.96±0.50	453.8±43.1 $n=16$
P 值		<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01

注：本院实验室正常值 C_{Cr} 80—100ml/min
ERPF 680±121ml/min/1.73m²

表2. 肝硬化与对照组激素测定值

	对照组	代偿组	失代偿组
例数	20	20	24
PRA (ng/ml/h)	0.45±0.06	0.74±0.13[b]	2.47±0.26[c]※
AT-Ⅰ (Pg/ml)	57.4±4.62	83.11±8.5[c]	232.5±31.9[c]※
ALD (Pg/ml)	99.6±8.59	126.5±10.2[a]	359.1±35.2[c]※
P_{NA} (ng/ml)	0.33±0.013	0.415±0.021[c]	1.111±0.077[c]※
P_A (ng/ml)	0.216±0.019	0.258±0.026[a]	0.427±0.092[c]※
U_{NAV} (μg/24h)	13.15±0.59 ($n=15$)	15.53±0.56[c]	18.06±0.62[c]※
U_{AV} (μg/24h)	6.0±0.43 ($n=15$)	6.60±0.27[a]	8.27±0.24[c]※

注：肝硬化两组与对照组比较：a. $P>0.05$，b. $P<0.05$，c. $P<0.01$
失代偿组与代偿组比较：※ $P<0.01$

维普资讯 http://www.cqvip.com

著正相关（r=0.454，P<0.05），无腹水组不存在此相关性。肝硬化两组P_{NA}与$U_{NA}V$、P_A与U_AV间均无显著相关性。

（2）在对照组、肝硬化代偿组和失代偿组，PRA、AT-Ⅱ和ALD三者之间均呈密切正相关。

（3）失代偿组肝硬化患者PRA、ALD与PNA之间呈显著正相关（r=0.659，P<0.01；r=0.793，P<0.01），在对照组与代偿组患者不存在相关性。

（4）失代偿组肝硬化患者P_{NA}与ERPF、Ccr均呈显著负相关（r=−0.667，P<0.01；r=−0.634，P<0.01），AT-Ⅱ与ERPF无显著相关性（r=−0.341，P>0.05）。代偿组均无相关性。

（5）$24hU_{Na}+V$与其它指标间相关分析显示（表3）：①肝硬化代偿期患者UNa^+V与血浆ALD负相关（r=−0.534，P<0.02），与$F_{Na}+$正相关（r=0.485，P<0.05），与P_{NA}、P_A及$U_{NA}V$、U_AV均无显著相关性。②失代偿期肝硬化患者$24hU_{Na}+V$与血清Na^+、ERPF、Ccr、F_{Na}正相关，与血浆ALD、P_{NA}、P_A及$24hU_{NA}V$呈显著负相关，与$24hU_AV$无显著相关性。

讨　论

肝硬化患者肾脏排钠、排水功能障碍是腹水产生和/或维持的病理生理基础，其发生机理尚未最后明确。肾血流动力学异常是肝硬化钠、水潴留的因素之一[3,4]，RBF和GFR降低使FNa^+减少。本研究腹水组肝硬化患者ERPF、Ccr、FNa^+显著降低，并与$24hUNa^+V$呈显著正相关，亦可证明此点。肝硬化代偿期及部分早期腹水患者RBF、GFR可正常[4]，本研究亦发现无腹水组及4例腹水患者ERPF正常。肝硬化患者尿钠排出量与FNa^+密切相关，提示其球管平衡被破坏。正常人由于球管平衡的存在，当GFR在一定范围内波动时，肾小管的钠重吸收量亦随着FNa^+的多少而相应增加或减少，从而维持正常的尿钠排出量，最终由尿排出的钠仅占FNa^+的0.5～1%，因此尿钠排泄量主要决定于肾小管的钠重吸收量。不少研究发现肝硬化患者肾小管钠重吸收增加，并在其代偿期即出现[5]，这主要在肾近曲小管，给予钠负荷后肾近曲小管钠重吸收不能相应减少，尿钠排出量不能相应增加[6]。肝硬化腹水时肾远曲小管钠重吸收量亦增加[7]。肾内血流重新分布是肾小管钠重吸收增加的因素之一。肝硬化患者皮质浅层血流减少，皮质深层及髓质血流相对增加[8]。皮质浅层肾单位比髓旁肾单位短，前者的肾小管钠重吸收量相对少于后者，是相对“失钠”的肾单位。此外，RAAS和SAS活动增强是肝硬化时肾小管钠重吸收增加的两个重要因素。

本研究结果显示肝硬化患者PRA、血浆AT-Ⅱ、ALD浓度均高于正常人，有腹

表3. 肝硬化腹水患者$24hUNa^+V$与其它指标间的相关性分析

指　标	血Na^+	PRA	AT-Ⅱ	ALD	P_{NA}
相关系数 r	0.439	−0.553	−0.480	−0.711	−0.764
P　值	<0.05	<0.02	<0.05	<0.01	<0.01

指　标	P_A	$U_{NA}V$	U_AV	ERPF	C_{Cr}	$F_{Na}+$
相关系数 r	−0.463	−0.471	−0.105	0.778	0.737	0.762
P　值	<0.05	<0.05	>0.5	<0.01	<0.01	<0.01

维普资讯 http://www.cqvip.com

水者显著升高，24hU_{Na^+}V 与血浆 ALD 呈显著负相关，这与多数研究报道一致[9,10]。虽然肝硬化时肝脏对肾素及ALD代谢减少[11]，但其血浆水平的升高主要是由于分泌增加。肝硬化两组PRA与 AT-Ⅱ、AT-Ⅱ与ALD均呈显著正相关，说明 ALD增加主要是由于 AT-Ⅱ 的刺激引起。肝硬化时RAAS活动增强是对有效血容量不足的代偿反应，静脉滴注生理盐水和头外露浸水试验（HWI）扩充有效血容量均可降低PRA及血浆 ALD 水平[9,10]。高醛固酮血症使肾远曲小管的钠重吸收增加，而且有研究提示肝硬化时肾小管对 ALD 的敏感性增加[12]；AT-Ⅱ可使肾皮质血管收缩而减少其血流量[13]，因而 RAAS 活动增强是肝硬化患者钠潴留的重要因素。但血浆 ALD 升高并非肝硬化时肾脏钠潴留的唯一因素。肝硬化腹水患者服用 ALD 合成抑制剂氨基苯乙哌啶酮[14]或进行HWI[10] 使血浆 ALD降低后，并非都出现尿钠排泄量增加。

SAS活动增强是肝硬化患者肾脏钠潴留的另一重要因素。许多研究显示肝硬化时血浆去甲肾上腺素（P_{NA}）和肾上腺素（P_A）浓度增加[15-17]。体内儿茶酚胺代谢的研究证明，血浆NA和A清除率与正常人无明显差异，释放率却显著增加[18,19]，所以血浆NA及A浓度增加表示SAS活动增强。肝硬化时SAS活动增强是一种代偿机制，肝硬化患者由于门静脉血管床扩大、动静脉短路及外周血管扩张，有效血容量不足，体循环阻力减小，左心房和平均动脉压下降[20]，通过颈动脉窦、主动脉弓及左心房压力感受器介导的神经反射使交感神经系统(SNS)活动增强，肾上腺髓质释放A和NA（3:1）增加。肝硬化时肾脏交感神经（SN）活动增强具有特别重要的意义[21]，一方面它可特异地因门静脉高压所致的肝肾反射引起[22]；另一方面它通过直接和间接作用使肾脏钠、水排出减少[23]。Henriksen 等[24] 报道正常人肾静一动脉血浆NA 浓度差为零，肝硬化患者为正值，有腹水者此值更大，提示肝硬化时肾脏 SN 活动增强。本研究发现肝硬化尤其有腹水患者血浆NA 及A浓度增加，并与24hU_{Na^+}V 呈显著负相关，PNA 与PRA、ALD呈显著正相关，这与Bichet 等[25]的报道一致。尿 NA和A在肝硬化亦明显增加，但与PNA、PA无显著相关性，可能与肝硬化腹水时GFR下降有关。SAS 活动增强通过以下途径减少肾脏钠、水排出：（1）使肾血管收缩，RBF减少，肾内血流重新分布；（2）通过α_1受体直接作用于肾小管尤其近曲小管促进它对钠、水的重吸收[26]；（3）兴奋肾小球旁细胞β_1受体使肾素分泌增加[26]，ALD 的分泌随之增加。

本研究还发现肝硬化腹水患者 PNA 与ERPF、Ccr 均呈显著负相关，这与 Ring-Larsen等[27]的报道一致。血浆 AT-Ⅱ浓度与ERPF仅呈弱负相关性，但无统计学上的显著性，提示肝硬化腹水患者SNS活动增强是RBF减少的重要原因。SN 兴奋使肾血管收缩、肾血流阻力增加，加之平均动脉压降低，使肾脏血液灌流减少。

参 考 文 献

[1] Miura Y, et al. J Lab Clin Med 1977; 89:421

[2] 杜风鸣，等. 解放军医学杂志 1981; 6: 176

[3] Ring-Larsen H. Scand J Clin Lab Invest 1977; 37:635

[4] Baldus WP, et al. Ann Intern Med 1964; 60:366

[5] Wood LJ. et al. Hepatology 1988; 8: 831

[6] Lopez-Novoa JM. Hepatology 1984; 4: 419

[7] Chaimovitz C, et al. Am J Med 1972; 52:198

[8] Wilkinson SP, et al. Clin Sci Mol Med 1977; 52:469

[9] Wong PY, et al. Gastroenterology

维普资讯 http://www.cqvip.com

1979; 77:1171
[10] Epstein M, et al. Circ Res 1977; 41: 819
[11] Mitch WE. Am J Med 1979; 66:804
[12] Trevisani F, et al. Gastroenterology 1989; 96:1187
[13] Itskovitz HD, et al. Circ Res 1974; 34 (Suppl): I-65
[14] Rosoff L, et al. Gastroenterology 1975; 69:698
[15] Burghardt W, et al. Acta Endocrinol 1982; 99 (Suppl):100
[16] Bernardi M, et al. Digestion 1982; 25:124
[17] Henriksen JH, et al. Scand J Gastroenterol 1985; 20:1185
[18] Nicholls KM, et al. Circ.Res 1985; 56:457
[19] Henriksen JH, et al. Gut 1987; 28: 1637
[20] Murray JF, et al. Am J Med 1958; 26:358
[21] Dibona GF, et al. Kidney Int 1984, 25:841
[22] Kostreva DR, et al. Am J Physiol 1980; 238:r390
[23] Thames MD. Fed Proc 1978; 37:1209
[24] Henriksen JH, et al. Gut 1984; 25: 1034
[25] Bichet DG, et al. N Engl J Med 1982; 307:1552
[26] Osborn JL, et al. Circ Res 1983; 53: 298
[27] Ring-Larsen H, et al. N Engl J Med 1983; 309:1029

(收稿日期1990-05-11)

SAS AND RAAS IN CIRRHOSIS: RELATIONSHIP TO RENAL FUNCTIONAL ABNORMALITIES

Zhao Qingxi & Xu Baoyuan

(Dept. of Int. The Second Hospital)

The Sympathetic-adrenal system (SAS) and renin-angiotensin-aldosterone system (RAAS) in relation with the abnormalit-ies of renal function were studied in a total of 44 patients with liver cirrhosis and 35 cases of normal control. Our results showed that in patients with cirrhosis and ascites, a significant sodium retention was present, the renal blood flow and glomerular filtration rate were decreased; the plasma renin activity and the plasma concentrations of angiotensin II, aldosterone, noradrenaline, adrenaline and 24 hours urinary excretion of noradrenaline and adrenaline were all significantly increased, and they were negatively correlated with 24 hours urinary sodium excretion; a negative relationship also existed between plasma noradrenaline concentration and effctive renal plasma flow. It was concluded that the enhanced activities of RAAS and SAS were the important factors for renal sodium retention, and the latter was also playing an important role in the abnormality of renal hemo dynamics in patients with cirrhosis and ascites

KEY WORDS Sympathetic-adrenal system (SAS); Renin-angiotensin-aldosterone system (RAAS); Renal hemodynamics; Sodium retention; Liver cirrhosis