DOI:10.16016/j.1000-5404.2001.05.043
第23卷第5期 第三军医大学学报 Vol. 23, No. 5
2001年5月 ACTA ACADEMIAE MEDICINAE MILITARIS TERTIAE May. 2001

文章编号:1000-5404(2001)05-0579-03

论著

阻塞性黄疸患者生长激素/生长激素结合蛋白检测的临床意义

安 永,别 平,刘 冰,陈 莉,韩本立 (第三军医大学附属西南医院全军肝胆外科研究所、西南肝胆外科医院,重庆 400038)

提 要:目的 探讨阻塞性黄疸患者生长激素/生长激素结合蛋白变化及其临床意义。方法 对本院1999年8月至2000年10月期间60例男性阻塞性黄疸住院患者(黄疸组)术前1 d,术后1、3、7 d的血清生长激素、生长激素结合蛋白、胰岛素样生长因子-Ⅰ、内毒素、肝功能及前白蛋白水平进行检测,并与同期住院的40例男性单纯性胆囊结石患者(对照组)进行比较。结果 生长激素、生长激素结合蛋白、胰岛素样生长因子-Ⅰ在黄疸组较对照组显著降低($P<0.01$),并与黄疸程度、内毒素水平、前白蛋白相关($P<0.01$)。结论 阻塞性黄疸患者生长激素/生长激素结合蛋白轴存在明显下调,其原因可能与营养障碍、内毒素血症引起的生长激素受体表达受抑有关,并可进一步加重营养障碍和内毒素血症,是介导阻塞性黄疸病理生理改变的重要因素。

关键词:阻塞性黄疸;生长激素;生长激素结合蛋白;胰岛素样生长因子-Ⅰ;内毒素
中图法分类号:R446;R575 文献标识码:A

Clinical significances of growth hormone and growth hormone binding protein determination in patients with obstructive jaundice

AN Yong, BIE Ping, LIU Bing, CHEN Li, HAN Ben-li (Institute of Hepatobiliary Surgery, Southwest Hospital, Third Military Medical College, Chongqing 400038, China)

Abstract: Objective To evaluate the changes and clinical significances of serum growth hormore (GH) and GH binding protein (GHBP) in patients with obstructive jaundice (OJ). Methods Serum levels of GH, GHBP, insulin-like growth factor-Ⅰ (IGF-Ⅰ), endotoxin, prealbumin concentration and liver function in 60 male in patients with OJ were detected 1 d preoperatively and 1, 3, 7 d postoperatively. And 40 male patients with simple gallbladder stone hospitalized in the same period were served as control. Results The levels of GH, GHBP and IGF-Ⅰ were significantly lower in patients with obstructive jaundice than in control group($P<0.01$), which was correlated with the levels of bilirubin, endotoxin and prealbumin ($P<0.01$). Conclusion The obviously downregulation of GH/GHBP axis in patients with OJ probably results from the inhibition of expression of GH receptor due to nutritional dysfunction and endotoxemia, and further aggravate the nutritional dysfuction and endoxemia, which may be one of the important factors in the pathophysiological changes of OJ.

Key words: obstructive jaundice; growth hormone; growth hormone binding protein; insulin-like growth factor-I; endotoxin

阻塞性黄疸(Obstructive jaundice, OJ)可导致机体复杂而严重的病理生理改变。而机体消化吸收障碍和高分解代谢引起的营养障碍是OJ患者高并发症率和高死亡率的主要因素之一,尤其在血清总胆红素>171 μmol/L时,但OJ时引发营养障碍的分子机制尚未完全阐明[1]。生长激素(Growth hormone, GH)-胰岛素样生长因子-I (Insulin-like growth factor-I, IGF-I)轴已确认在调节营养代谢中发挥重要作用,而肝脏是GH/IGF-I轴的中心器官。已知营养障碍可显著抑制GH的分泌,内毒素可明显下调生长激素受体(GH receptor, GHR)的表达,引起GH抵抗[2]。但OJ时是否存在GH分泌不足和GH抵抗及其临床意义尚未见报道。本研究旨在观察OJ患者GH-IGF-I轴的变化及其与肝酶学、胆红素水平、蛋白质合成功能及内毒素水平的关系,以探讨GH-IGF-I轴在OJ患者病理生理改变中的意义。

作者简介:安 永(1976—),男,山西省忻州人,硕士研究生,医师,主要从事肝胆胰外科临床与科研方面的研究,发表论文7篇。电话:(023)68754000-73079
收稿日期:2000-10-30;修回日期:2000-12-28

1 对象与方法

1.1 研究对象及分组

收集重庆西南医院肝胆外科1999年8月至2000年10月期间住院男性OJ患者60例(黄疸组),年龄40~68岁,平均48.3岁。其中胆总管下端结石40例,壶腹周围肿瘤20例。其纳入标准:①血清总胆红素(TB)>171 μmol/L;②胆总管下段结石造成阻塞,无肝内结石,胆管狭窄及肝叶萎缩;③壶腹周围肿瘤病变未侵及肝脏;④无肝炎,明显的肝硬变及肝叶萎缩;⑤无急性胆管炎、肝内其它占位病变及基础疾病。对照组40例为同期住院确诊为单纯胆囊结石而行开腹胆囊切除术的成年男性患者,纳入标准:①无急性炎症表现;②无其他疾病。年龄38~65岁,平均46.2岁。两组年龄,体重等无显著性差异。

1.2 标本制备

术前1 d,术后1、3、7 d取患者清晨空腹外周静脉血6 ml,冰浴,4 ℃,离心20 min(3 000 r/min),取血清—70 ℃保存,操作过程中严格无菌,所用器皿均去内毒素处理。

1.3 检测指标与方法

1.3.1 一般肝功能检测 包括谷丙转氨酶(ALT),碱性磷酸酶(AKP),总胆红素(TB),总蛋白(TP),白蛋白(ALB)。均在我院Backman cx7全自动生化分析仪测定。

1.3.2 前白蛋白(PA)测定 采用免疫浊度法,PA药合购

?1994-2016 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net

于北京中山公司，PA 含量= 测定管浊度值/参比品浊度值× 参比品浓度(mg/L)。

1.3.3 GH、IGF-I 测定 采用放射免疫法。按各自药盒说明进行。GH、IGF-I 药合购于美国杜邦公司。用 FJ-20D8 自动免疫计数器及数据处理仪测定结果。

1.3.4 血清 GH 结合蛋白(GH Binding Protein，GHBP)测定 参照 Massa 法[3]。即血清样品与 ^{125}IGH 室温下共孵育，分离出结合和非结合 GH。结合 GH 与总 GH 放射比即可反映 GHBP 的相对值，按 Massa 等[3]所做曲线得出 GHBP 的量。^{125}IGH 购自美国杜邦公司。

1.3.5 内毒素测定(LPS) 采用鲎三肽基质显色法。试剂盒为上海医学检验中心提供。

1.4 统计学处理

所有数据采用 $\bar{x}\pm s$ 表示。采用第三军医大学 SPSS 软件和 Microsoft Excel 软件在微机上行方差分析、t 检验和相关分析。

2 结果

2.1 肝功、PA 及 LPS 变化

术前及术后肝功、血浆 PA 及 LPS 的变化见表 1。黄疸组术前 1 d LPS 水平与血浆 TB 作相关分析，可见呈明显正相关($P<0.01$)。

表 1 肝功能、血浆 PA 及 LPS 的变化($\bar{x}\pm s$)

Tab 1 Changes of liver function index、prealbumin and endotoxin($\bar{x}\pm s$)

Group	Control			OJ group		
	Pre-operation 1 d	Post-operation 1 d	Post-operation 7 d	Pre-operation 1 d	Post-operation 1 d	Post-operation 7 d
ALT(IU/L)	32.6±3.6	67.3±4.9	26.9±3.1	143±13.5 *	155±12.9 *	74.1±9.7 **
AKP(IU/L)	33.5±5.5	35.9±3.9	29.7±4.4	459±16.2 *	447±17.4 *	157±10.3 **
TB(C_B/μmol·L^{-1})	14.8±3.5	16.8±4.0	16.1±2.5	332.3±27.8 *	330.8±28.6 *	120.4±9.8 **
TP(ρ_B/g·L^{-1})	67.9±8.6	62.8±9.8	66.0±7.5	67.3±12.6	60.3±10.9	66.3±6.9
Alb(ρ_B/g·L^{-1})	39.1±5.4	33.9±4.5	36.3±5.9	35.9±4.9	35.5±6.8	36.9±7.7
PA(ρ_B/mg·L^{-1})	288.6±36.3	250.6±28.0△	270.2±44.9	176.6±47.6 *	137.9±39.5 *	190.3±33.4 **
LPS(IU/L)	0.1±0.1	0.7±0.3△	0.15±0.2	3.7±2.8 *	4.5±2.1 *	1.5±0.9 **

*：$P<0.05$，**：$P<0.01$ *vs* control；△：$P<0.05$ *vs* pre-operation 1 d

2.2 血清 GH、GHBP、IGF-I 的变化

黄疸组 GH 在术前 1 d，术后 1 d 均显著低于对照组($P<0.01$)，术后 7 d 明显回升($P<0.05$)，但与对照组相比仍较低($P<0.05$)；GHBP、IGF-1 在术前 1 d，术后 1 d 低于对照组($P<0.01$)，术后 7 d 与对照组比较，无统计学差异($P>0.05$)，见表 2。

表 2 血清 GH、GHBP、IGF-Ⅰ含量变化($\bar{x}\pm s$)

Tab 2 Changes of GH，GHBP and IGF-Ⅰ in serum($\bar{x}\pm s$)

Group	Control group			OJ group		
	Pre-operation 1 d	Post-operation 1 d	Post-operation 7 d	Pre-operation 1 d	Post-operation 1 d	Post-operation 7 d
GH(ρ_B/μg·L^{-1})	13.9±5.7	8.8±3.7△△	12.8±4.8	7.4±3.6 *	6.6±2.6 *	10.3±3.6 *△#
GHBP(B/T *100)	13.3±1.6	11.6±1.9	12.7±1.4	9.1±2.3 *	8.5±2.3 *	11.5±1.7
IGF-1(ρ_B/mg·L^{-1})	61.4±6.5	60.2±9.2	56.0±6.7	49.8±6.6 *	52.5±6.9 *	58.7±9.9

*：$P<0.01$ *vs* control；△：$P<0.05$ *vs*，△△：$P<0.10$ *vs* pre-operation 1 d；#：$P<0.05$ *vs* post-operation 1 d

2.3 血清 GH、GHBP、IGF-1 的变化与肝功、PA 的关系

血清 GH、GHBP、IGF-1 的变化与 ALT、AKP、TB 呈负相关，与 TP、ALB 无显著相关性，与 PA 呈显著正相关($P<0.01$)。

2.4 GH、GHBP、IGF-1 的变化与血清 LPS 的关系

GH、GHBP、IGF-1 的变化与 LPS 呈现负相关($P<0.05$)。

3 讨论

阻塞性黄疸可导致机体复杂而深刻的病理生理改变。OJ 时存在的消化吸收障碍、内毒素血症以及由此而导致的全身炎性反应和高分解代谢状态无疑是 OJ 患者术后高并发症率和高死亡率的重要因素之一[4]。研究表明，GHR 主要分布于肝细胞，肝脏是 GH 的中心靶器官，GH 与其受体结合后，引起肝细胞合成、分泌 IGF-I，后者作为其介质发挥作用。GHR 是跨膜蛋白，而其胞外部分，即 GH 结合蛋白，具有完整的与 GH 结合能力，可溶于水并游离于血浆中，GHR 与 GHBP 存在正比关系，因此血浆中 GHBP 可较为准确的反映 GHR 的表达[5]，而 GHBP 在血浆中即可检测得到，因此，本研究采用检测 GHBP 来反映 GHR。GH 与 GHR 结合后，受体本身磷酸化，进而激活 Janus Kinase，后者导致 STAT5b 磷酸化及二聚化，活化的 STAT5b 转运到细胞核内，作为转录因子与干扰素活化序列等结合，引起靶基因的转录[6]。由于肝细胞缺乏 IGF-1 受体，因此有人提出 GH 对肝细胞的作用是非 IGF-1 依赖性的，可能的机制为 GH 与肝细胞 GHR 结合，直接促蛋白合成，而 IGF-1 作用于肝外组织，抑制蛋白分解[7]。营养障碍引起 GH 分泌不足广为人知，而 GH 分泌不足、GH 抵抗是高分解代谢的重要原因，将加重营养障碍，形成恶性循环。大鼠体内注射内毒素可显著抑制 GHRmRNA 的转录和翻译导致 GH 抵抗[2]，进而导致 IGF-1 的表达下降。严重烧伤大鼠存在 GH 分泌不足、GH 抵抗，给予外源性 GH 可促进合成代谢，逆转高分解状态[8]。而在 OJ 时 GH-IGF-I 轴的关系尚未见文献报道。

本研究将病例纳入标准选择为血清总胆红素>171 μmol/L，病程<90 d 的原因在于血清总胆红素>

?1994-2016 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net

171 μmol/L 时，OJ 患者的肠源性内毒素血症才明显[1]，因而 GH 才可能会受到比较显著的影响，而此时的患者存在明显的营养障碍，并发症率和死亡率均很高，具有较大的临床研究意义；而病程＜90 d 是为了强调不把肝硬化患者纳入本研究之中，因肝硬化患者 GH 的变化机制不同与非肝硬化者[5]。本研究发现，GH、GHBP、IGF-1 在 OJ 时均明显下调，并与 TB 呈负相关。其中以 GH 与 TB 的相关性最好；OJ 时的肠道菌群移位及内毒素血症已为大量实验所证实，我们发现 OJ 患者在术前即可检测到内毒素并随着黄疸程度的加深而增高，术后 7 d 随病情的缓解内毒素水平明显下降，而 GHBP 与内毒素水平呈显著的负相关。OJ 时内毒素血症导致的 TNFα、IL-6 等炎症介质大量释放并引起全身炎症反应和高分解代谢状态，是 OJ 时机体受损的重要因素，但其介导高分解代谢的具体信号途径目前尚未明确。我们认为可能与 OJ 时炎症因子的释放抑制 GHR 的表达而引起 GH 抵抗、GH-IGF-I 轴下调所致。我们发现，OJ 患者虽然 GH-GHR-IGF-1 明显降低，但血浆 TP 和 ALB 下降却不明显，可能与 ALB 的半衰期长，且对病程较长、黄疸较深的患者已及时补充 ALB 有关。PA 是及时反映肝脏蛋白合成能力的良好指标，其半衰期仅为 1.7 d，且不受外源性蛋白影响。本研究发现，PA 在 OJ 组显著下调，且 PA 与 GH、GHR、IGF-1 的浓度呈显著的正相关，但是否具有因果关系，或仅为伴随现象，尚需进一步探讨。

OJ 患者存在 GH、GHBP 的异常下调，并与黄疸程度、内毒素水平相关。其原因可能与 OJ 时营养障碍和内毒素血症炎症因子释放引起的 GHR 表达受抑、GH 抵抗有关，并可形成恶性循环，进一步加重营养障碍和高代谢状态。GH、GHBP 的异常下调在介导 OJ 的病理生理改变中具有重要地位，至少参与介导了高分解代谢。中重度 OJ 患者适当接受 GH 治疗可能逆转高分解代谢状态，具有潜在的临床应用价值。

参考文献：

[1] Kimmings A N, van Deventer S J, Obertop H, *et al*. Endotoxin, cytokines, and endotoxin binding proteins in obstructive jaundice and after preoperative biliary drainage[J]. Gut, 2000, 46(5): 725—731.

[2] Dominique D, Nathalle B, Jeanmarie K, *et al*. GH insensitivity induced by endotoxin injection is associated with decreased liver GH receptors[J]. Am J Physiol, 1999, 276(39): E565—E572.

[3] Massa G N, Mulumba J, Ketelslegers M, *et al*. Initial characterization and sexual dimorphism of serum growth hormone-binding protein in adult rat [J]. Endocrinology, 1990, 126(10): 1 976—1 980.

[4] Kennedy J A, Clements W D, Kirk S J, *et al*. Characterization of the Kupffer cell response to exogenous endotoxin in a rodent model of obstructive jaundice[J]. Br J Surg, 1999, 86(5): 628—633.

[5] Yaacov B. The liver: a large endocrine gland[J]. J Hepatol, 2000, 32(3): 505—508.

[6] Gebert C A, Park S H, Waxman D J, *et al*. Termination of growth hormone pulse-induced stat5b signaling[J]. Mol Endocrinol, 1999, 13(1): 38—56.

[7] Robinson K A, Willi S M, Bingel S, *et al*. Decreased hexosamine biosynthesis in GH-deficient dwarf rat muscle, reversal with GH, but not IGF-I, therapy[J]. Am J Physiol, 1999, 276(39): E435—E442.

[8] Fukushima R, Saito H, Inoue T, *et al*. Prophylactic treatment with growth hormone and insulin-like growth factor I improve systemic bacterial clearance and survival in a murine model of burn-induced gut-derived sepsis [J]. Burns, 1999, 25(5): 425—430.

（编辑 薛国文）

文章编号：1000-5404(2001)05-0581-01

个案与短篇

5 例鲁登巴赫氏综合征的影像诊断

Image diagnosis of 5 cases of Lutembacher's syndrome

戴书华[1]，矫淑娟[2]，陈 垦[1]，张 冬[1]，高云华[3]（第三军医大学附属新桥医院：[1] 影像诊断科；[3] 超声诊断科；重庆 400037；[2] 解放军 404 医院放射科，威海 264200）

5 例鲁登巴赫氏(Lutembacher)综合征患者，女 4 例，男 1 例。年龄 16～30 岁。均有活动后心悸、气短，3 例有风湿活动史，1 例就医前有双下肢肿胀。5 例胸骨左缘可闻及 Ⅲ～Ⅳ/6 级收缩期柔和杂音，3 例位于 2、3 前肋间，2 例位于 3、4 肋间。全部病例心尖区均可闻及舒张期杂音。5 例肺动脉瓣第 2 音亢进。全部病例均行房间隔缺损修补及二尖瓣扩张成形术。

X 线表现：5 例均有正侧位胸片，两肺充血明显，未见淤血征象。右下肺动脉干横径为 2.0～2.6 cm。心脏重度增大，心胸比率为 0.62～0.78。主动脉弓缩小，肺动脉段突出度为 1.0～1.8 cm，左心耳仅 1 例稍突出，2 例右下心缘隐约可见双房影，右房右室明显增大，左房对食道压迹深度为 0.8～1.6 cm，左室不大。

超声所见：5 例房间隔中部回声失落，房缺为继发孔型，大小 3.8～5.0 cm，平均 4.3 cm。二尖瓣口可记录到轻到中度湍流。2 例前瓣有增厚，但均无钙化。1 例三尖瓣有轻度关闭不全。肺动脉主干扩张明显，右房及右心室增大显著，左心房轻度增大。

（下转 587 页）

作者简介：戴书华(1949—)，男，福建省将乐市人，主任医师，教授，主要从事心、肺影像诊断方面的研究，发表论文 38 篇。电话：(023) 68755000-74676

收稿日期：2000-05-10；修回日期：2000-12-20

?1994-2016 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net