DOI:10.16016/j.1000-5404.1988.06.010

综合疗法治疗重型病毒性肝炎的血液流变学及血浆血栓素B_2的观察

林翼潮* 向居正 胡仕琦 李贤玉 (西南医院 传染科)

提 要 对22例用综合疗法治疗的重型病毒性肝炎(重肝)患者进行了血液流变学观察,18例病人还检测了血浆血栓素B_2(TXB_2)和内毒素。治疗前病人全血比粘度(高切)、全血还原比粘度(高切、低切)及血浆TXB_2均升高;治疗期间均降低。18例病人中有13例发生了内毒素血症(ETM)。提示本疗法对改善重肝病人的血液流变学异常,疏通微循环似有一定作用;TXB_2、ETM和血液流变学异常与重肝时微循环障碍可能有一定关系。

关键词 病毒性肝炎;血栓素B_2;毒血症;内毒素

血液流变学是微循环的基础。近年来已发现重型病毒性肝炎(重肝)患者存在血液流变学异常。但对其原因、发生机理还有待深入研究。本文对22例用综合疗法治疗的重肝病人进行了血液流变学观察,其中18例病人还检测了血浆TXB_2和内毒素,目的是进一步探讨重肝时微循环障碍的变化规律和疗治措施。

材料与方法

一、研究对象

重肝22例,计亚急性重型7例,慢性重型15例;其中乙型19例,甲型2例,不能确诊为甲或乙型者1例;男18例,女4例;年龄11~76岁。对照组包括正常人50例和慢活肝33例。诊断标准按1983年第二届全国传染病和寄生虫病专业学术会议制定的病毒性肝炎防治方案。16例重肝和26例慢活肝还经肝组织病理检查证实。各型肝炎的肝功能检查包括:谷丙酶、锌浊、胆红素、白/球蛋白比例、血浆蛋白电泳及凝血酶原活动度。所有病例都作了HBsAg、HBeAg、抗HBc-IgM、抗HBs、抗HBc、抗-HBe及抗HAV-IgM检测。

二、治疗方法和观察时间

综合疗法主要有(1)每日静滴葡萄糖液维持一定热量,维持水、电解质及酸碱平衡,每周输新鲜血浆2~3次(200~300ml/次);(2)每日静滴丹参注射液(含生药30g);(3)每日静滴六合氨基酸250ml及胰高糖素1mg与胰岛素10单位;(4)肌注胸腺肽16mg。疗程不定,死亡病人治疗至临终,存活病人于临床症状明显缓解,肝功能明显好转时停药。重肝患者于治疗前和开始治疗后第5、10、20日检测血液流变学指标,血浆TXB_2和内毒素的检测于治疗前和开始治疗后每周一次。慢活肝病人在病程极期检测血液流变学指标和/或血浆TXB_2一次。

三、检测指标、材料和方法

1. 血液流变学指标:全血比粘度和血浆比粘度用XN-3型毛细管粘度计测定,全血还原比粘度根据公式:

$$\frac{\text{全血比粘度}-1}{\text{红细胞压积}}$$

计算。血小板聚集率(PAR)采用光电比浊法,测定终浓度为5μM的Adr诱导的血小板I相和最大(max)聚集率。

2. 血浆TXB_2测定:采用放射免疫分析法。

3. 内毒素测定:采用鲎试验基质显色法(按上海医学化验所说明书进行),凡血浆内毒素浓度≥50pg/ml者定为ETM阳性(25例正常人血浆内毒素浓度均<50pg/ml)。

结 果

一、重肝与对照组血液流变学结果

22例重肝病人治疗前全血比粘度(高切)、全血还原比粘度(高切、低切)及血浆比粘度均升

---

* 研究生

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

高，而PAR（I相和max）降低；除血浆比粘度仅与正常人差异显著（P<0.05）外，余各指标均与各对照组差异显著（P<0.05）（表1）。

表1 治疗前重肝与对照组血液流变学结果（X±SD）

例数	全血比粘度 高切	全血比粘度 低切	全血还原比粘度 高切	全血还原比粘度 低切	血浆比粘度	PAR（%） I相	PAR（%） max
重肝 22	5.70±1.10	7.42±1.80	11.46±2.89	15.54±4.18	1.76±0.21	12.00±10.19	38.38±21.02
慢活肝 33	4.76±0.80$^{\Delta}$	6.00±1.21	9.41±1.35$^{\Delta}$	10.84±2.72$^{\Delta}$	1.75±0.16	24.36±10.17$^{\Delta}$	55.00±19.24$^{\Delta}$
正常人 50	4.74±0.72$^{\Delta}$	6.82±1.34	8.45±1.20$^{\Delta}$	12.38±1.83$^{\Delta}$	1.67±0.09$^{\Delta}$	25.23±10.59$^{\Delta}$	55.53±19.87$^{\Delta}$

注：$^{\Delta}$：与重肝组比较，P<0.05

二、综合疗法治疗后重肝血液流变学的变化

综合疗法治疗开始后第5、10、20日全血比粘度（高切）、全血还原比粘度（高切、低切）均有降低，与治疗前比有显著或非常显著差异（P<0.05或P<0.01）（表2）。

9例死亡病人临终前上述指标与治疗前比无显著差异（P>0.05）；9例存活病人好转期除血浆比粘度外，上述指标与治疗前比较有显著或非常显著差异（P<0.05、P<0.01或P<0.001）（表3）。

表2 开始治疗后重肝血液流变学结果（$\bar{X}$±SD）

例数	全血比粘度 高切	全血还原比粘度 高切	全血还原比粘度 低切	血浆比粘度	PAR（%） I相	PAR（%） max
治疗前 22	5.70±1.10	11.46±2.89	15.54±4.18	1.76±0.21	12.00±10.19	38.38±21.02
开始治疗后第5日 18	4.87±0.85$^{\Delta}$	9.67±1.58$^{\Delta}$	12.07±2.66$^{\Delta}$	1.76±0.25	17.25± 9.77	43.45±22.52
开始治疗后第10日 16	4.21±0.77$^{\Delta\Delta}$	9.37±1.59$^{\Delta}$	11.01±2.24$^{\Delta}$	1.70±0.15	18.73± 9.97	45.00±17.19
开始治疗后第20日 15	4.51±0.77$^{\Delta}$	9.41±1.03$^{\Delta}$	10.81±2.42$^{\Delta\Delta}$	1.76±0.16	19.75±12.34	41.75±23.24

注：$^{\Delta}$：与治疗前比P<0.05；$^{\Delta\Delta}$：与治疗前比P<0.01

表3 重肝存活组和死亡组治疗前后血液流变学结果（$\bar{X}$±SD）

		例数	全血比粘度 高切	全血还原比粘度 高切	全血还原比粘度 低切	血浆比粘度	PAR（%） max
死亡组	治疗前	9	5.53±0.86	10.29±2.12	14.62±3.24	1.82±0.28	29.50±23.86
	临终前		5.02±1.11	10.59±2.19	13.45±4.69	1.71±0.16	25.30±25.40
存活组	治疗前	9	5.76±1.37	11.09±2.59	16.17±3.43	1.75±0.17	37.00±19.35
	好转期		4.24±0.48$^{\Delta\Delta}$	8.80±0.97$^{\Delta}$	9.64±1.64$^{\Delta\Delta\Delta}$	1.67±0.13	58.80±15.68$^{\Delta}$

$^{\Delta}$、$^{\Delta\Delta}$、$^{\Delta\Delta\Delta}$分别表示与治疗前比P<0.05、P<0.01和P<0.001

三、血浆TXB_2检测结果

18例重肝病人治疗前血浆TXB_2浓度为365.39±202.08pg/ml，而29例慢活肝为147.82±124.79pg/ml，37例正常人为88.95±48.70pg/ml，重肝组与对照组比有显著和非常显著差异（P<0.05和P<0.01）。开始治疗后第1、2、3周重肝病人血浆TXB_2浓度(pg/ml)分别为：302.00±226.10（15例），240.00±113.80（10例）及202.66±76.35（10例），分别与治疗前比较，第1、2周无显著差异（P>0.05），第3周有显著差异（P<0.05）。

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

7例重肝病人（死亡4例均为慢性重型；存活3例中亚急性重型1例，慢性重型2例）作了血浆TXB_2系列检测。3例存活病人随病情好转血浆TXB_2浓度渐下降至正常（100pg/ml以下）；3例死亡病人治疗期间血浆TXB_2虽有下降但未降至正常，而且临终前又上升（208～252pg/ml），另一例死亡病人血浆TXB_2下降不明显（342～472pg/ml）（图1）。

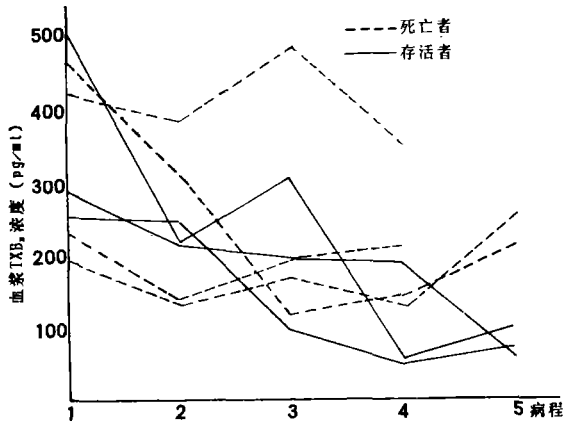


图1　7例重肝患者治疗期间血浆TXB_2的变化

四、血浆内毒素检测结果

18例重肝病人治疗前后共有13例发生ETM。治疗前和开始治疗后第1、2、3、4周分别有5/18、11/14、3/9、5/9和3/8例发生ETM，血浆内毒素浓度经统计学处理无显著差异（$P>0.05$）。13例发生ETM的病人中，4例发生肝肾综合征，4例发生消化道大出血，3例发生原发性细菌性腹腹炎；死亡7例，2例于病情恶化后自动出院，存活4例。死亡病人血浆内毒素浓度或持续处于较高水平，或虽有下降但病情加重后再度升高，存活病人随病情好转血浆内毒素浓度逐渐下降，最后转阴。5例ETM阴性的病人均无上述并发症发生，存活4例。

五、血液流变学指标、血浆TXB_2及内毒素浓度的相关性分析

血浆TXB_2浓度与全血粘度（高切，低切）及PAR不相关（$r=0.251$、$P>0.05$，$r=0.152$、$P>0.05$和$r=-0.121$、$P>0.05$），TXB_2浓度与内毒素浓度不相关（$r=0.205$、$P>0.05$）。

六、疗效

22例重肝病人经综合疗法治疗后，存活9例，死亡9例，4例于病情恶化后自动出院。其中7例亚急性重型死亡3例，存活4例；15慢性重型中死亡6例，存活5例，4例恶化后自动出院。

讨　论

一、重肝时血浆TXB_2的变化与微循环的关系

TXB_2是TXA_2的代谢产物。已发现病毒性肝炎患者血浆TXB_2升高，其浓度高低与病情轻重一致。动物实验中也发现抑制TXA_2合成的制剂能减轻因注射内毒素而引起的血浆TXB_2、SGPT和SGOT的升高[1][2]。提示TXA_2在肝损害的过程中起着一定作用。本组重肝病人血浆TXB_2浓度增高的同时有明显的血粘度升高，提示TXA_2可能是通过引起微循环障碍和血液流变学改变而参与肝损害过程。TXA_2具有强烈的收缩血管作用，可导致微循环障碍，使组织缺血、缺氧而加重已有的肝损害。此外，TXA_2还是强烈的促血小板聚集剂；而血小板聚集后又可释放大量TXA_2和其他多种血管活性物质，致血管收缩，血栓形成，造成恶性循环。有学者认为：重肝时由于多种致聚因素的存在和血小板粘附性增强，血小板在体内很可能是处于持续的激活状态。体外PAR降低可能正是血小板在体内发生粘附、聚集和释放反应后导致血小板功能衰竭的结果[3]。本文发现重肝病人血浆TXB_2升高而体外PAR降低，可能正是体内这一微循环病理过程的反映。但我们发现血浆TXB_2与PAR及血粘度之间并无相关性，提示重肝时微循环障碍的发生机理是复杂的，多因素造成的，TXA_2释放增加可能只是原因之一。

二、重肝时ETM与微循环的关系

本文18例重肝病人治疗前后有13例发生ETM。内毒素可直接损伤血管内皮细胞和肝窦内皮细胞，诱发血管内凝血，导致DIC发生；近年来发现内毒素还可刺激枯否氏细胞产生前凝血单活素（Procoagulant

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

Monokines, PCA) 和TXA_2[4][5]。这些作用均可致血液流变学和微循环改变，加重肝损害。

三、综合疗法对血液流变学、血浆TXB_2及内毒素的影响

本组重肝病人经综合疗法治疗后血粘度降低，存活病人好转期血液流变学异常明显改善，提示本疗法对改善血液流变学，疏通微循环似有一定作用。推测其作用机理有以下方面。

（1）保护红细胞膜，纠正酸中毒及增加能量供应：重肝时红细胞膜脂质的改变，钠泵功能降低造成的红细胞内水潴留及酸中毒使红细胞内粘度的升高均可导致红细胞刚性增加，变形性降低，使高切率下的血粘度升高。本组病人治疗后不仅有全血比粘度（高切）降低，而且全血还原比粘度（高切）也有降低。

（2）抑制红细胞聚集：在重肝病人外周微循环和肝衰小鼠肝脏微循中已发现有红细胞聚集的现象（粒流）。而红细胞聚集又是使低切率下血粘度增加的主要因素。本组重肝病人治疗后全血还原比粘度（低切）有明显降低。

（3）抑制TXA_2的合成和释放：本组病人在治疗第3周血浆TXB_2降低的同时血粘度也明显降低。血小板是体内TXA_2合成和释放的主要场所。本疗法采用的丹参属活血化瘀药，已发现此药可增加血小板内cAMP含量及抑制钙离子的内流，从而抑制血小板聚集及TXA_2的合成和释放。

本组22例重肝病人经综合疗法治疗后，存活9例，存活率为40.9%。因患者病情危重无法设置对照组，观察例数也较少，因而对疗效难以作出判断。但经治疗后，存活病人随病情好转血浆TXB_2渐降至正常，血粘度也明显降低；而死亡病人治疗后血浆TXB_2和血粘度虽有下降，但不明显，而且临终前又升高；提示血浆TXB_2、血液流变学改变和病情严重程度三者之间有较为一致的关系。系列检测血浆TXB_2浓度和血液流变学指标作为判断疗效的指标可能有一定价值。经治疗后血浆TXB_2和血粘度下降不明显或下降后重新升高者，在一定程度上反映了病情的严重性，提示预后不良。

本组病例中ETM发生率高，ETM能引起微循环障碍，加重肝损害；而且与肝肾综合征、腔道出血及继发严重感染等并发症的发生有密切关系。本文结果也提示ETM与上述并发症的发生和预后有密切关系。因而，为进一步提高重肝病人的存活率，在现有综合疗法的基础上，如何防治和降低ETM的发生以及进一步改善重肝病人的微循环障碍，是值得今后继续研究的一个重要课题。

参考文献

1. Wise WC, et al. Protective effects of thromboxane inhibitors in rats in endotoxic shock. Circ Res 1980; 46:854
2. Anderegg K, et al. Effects of a paridine derivative thromboxane synthetase inhibitor and its inactive isomer in endotoxic shock in the rat. Brit J Phamacol 1983; 78: 725
3. Gimson AES, et al. Fulminant hepatic failure and artificia liver support. Gastroenterol Japonica 1982; 17: 144
4. Maier R, et al. The induction of a unique procoagulant activity in rabbit hepatic macrophages by bacterial lipopolysaccharides. J Immunology 1981; 127: 1596
5. Bowers GJ, et al. Prostanoid production by lipopolysaccharide-stimulated kupffer cells. J Surg Res 1985; 38:501

（收稿：1987.9.14；修回：1988.9.20）

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

The changes of Hemorrheology and Plasma Thromboxane B_2 in the Patients with Severe Viral Hepatitis during the Combined Therapy

Lin Yichao, et al (Department of Infectious Diseases, Southwest Hospital, Third Military Medical College)

22 patients with severe viral hepatitis (SVH) were treated with combined therapy, indices of hemorrheology and plasma (TXB_2) of 18 patients were determined. In the patients with SVH, viscosity (high shear rate) and reduced viscosity (high and low shear rate) of whole blood and plasma thromboxane B_2 (TXB_2) increased markedly before treatment and decreased obviously during treatment. Endotoxemia developed in 13 of the 18 patients with SVH. The results suggest that the combined therapy improves the disturbances of blood rheology and microcirculation in SVH. The changes of hemorrheology, TXB_2 and endotoxemia probably participate in the pathogenesis of microcirculatory abnormalities in SVH.

Key words: Viral hepatitis; Thromboxane B_2; Toxemia; Endotoxin

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