DOI:10.16016/j.1000-5404.1986.03.004

重型病毒性肝炎血浆纤维结合蛋白的临床研究

刘建平* 向居正 李奇芬

（第一附属医院 传染病科）

提 要 本文用改良凝集法和单向免疫扩散法对30例重肝患者及100名正常人和30例慢活肝患者检测了血浆纤维结合蛋白（Fibronectin，Fn），同时还测定了肝功能、C_3和Ig，其中21例重肝还测定了内毒素。血浆Fn正常水平为284.31±45.56μg/ml（$\bar{X}$±SD）和1:30.64（几何均数）。重肝患者血浆Fn水平明显降低，与SB、PT、C_3和IgM显著相关，与内毒素血症的发生关系密切。动态观察血浆Fn水平有助于判断重肝患者的病情和预后。

关键词 血浆纤维结合蛋白；重型病毒性肝炎；内毒素血症

Fn是一组结构和免疫性质相关的高分子量糖蛋白，存在于体液、细胞表面、多种基底膜和结缔组织中。血浆Fn作为一种非特异性调理素在机体单核吞噬细胞系统（Mononuclear phagocytic system，MPS）的吞噬活性中具有重要作用。血浆Fn在重型病毒性肝炎（下称重肝）中的报道较少。为了解血浆Fn与重肝病情和并发症发生的关系，本文对30例重肝患者血浆Fn含量和活性进行动态观测，21例做了蛰试验，结合肝功能、血清C_3和免疫球蛋白（Ig）对其临床意义作初步探讨。

材料与方法

一、对象 重肝30例（亚急性11例，慢性19例），男性27例，女性3例，年龄自16～76岁，平均年龄38.8岁，其中乙型27例，甲型1例，未定型2例。对照组：正常人100名，为本院健康工作人员和志愿献血员，男性54名，女性46名，年龄自18～47岁，平均年龄30岁；慢性活动性肝炎（慢活肝）30例。重肝和慢活肝各有24例经肝活检证实诊断，其中重肝病理为亚急性15例，重度慢活肝9例。诊断标准按1983年第二届全国传染病专业会议制定的病毒性肝炎防治方案[1]。观察时间：重肝分早、中晚、好转和恢复期，慢活肝分活动和静止期。

二、材料 明胶包被羊红细胞由本院免疫室提供。Fn抗血清和标准参考、C_3抗血清和参考均由上海生物制品所提供。蛰试剂由福建省药检所提供。Ig高浓度扩散板由北京卫戍区生物试剂研制所提供。

三、方法 Fn含量和活性分别采用单向免疫扩散法和改良凝集法测定[2]。血清C_3和Ig采用单向免疫扩散法，内毒素采用蛰试验试管法测定。肝功能、血小板计数（PC）和血清肌酐（Cr）按常规方法测定。

结 果

一、血浆Fn两种测定方法的结果比较

本文测定了所有对象血清中血浆Fn含量和活性（以滴度表示）。将Fn滴度按大小分三组如表1，每组相应Fn含量之间比较以及与正常人比较发现两种检测方法所得结果基本一致。

二、重肝各期与对照组血浆Fn含量和活性 结果见表2。重肝中亚急性和慢性之间Fn含量无显著差异（$P>0.05$），慢重肝Fn水平较慢活肝活动期降低更明显（$P<0.001$）。重肝早、中、晚期Fn水平均显著

*研究生

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

表 1　正常及各型肝炎标本Fn含量与滴度

Fn滴度	检测例次	Fn含量(μg/ml)	P值
1:2～1:4	27	177.85±48.85	<0.01
1:8～1:16	251	226.09±77.85	<0.01
1:32～1:64	260	286.59±72.61	>0.05
1:32(正常人)	100	284.31±45.56	

（1）表中P值表示与正常人 Fn含量比较

（2）不同滴度三组Fn含量之间比较P值均<0.01

表 2　重肝各期与对照组血浆Fn含量及活性

组　　别	检测次数	Fn含量($\bar{X}$±SD,μg/ml)	Fn滴度(几何均数)
对　照　组			
正常人	100	284.31±45.56	1:30.64
慢活肝活动期	30	249.83±55.49$^{\Delta\Delta}$	1:22.63$^{\Delta\Delta}$
慢活肝静止期	30	331.88±59.65$^{\Delta\Delta}$	1:34.30
重　　肝			
亚急性*	11	172.26±36.20$^{\Delta\Delta\Delta}$	1:10.96$^{\Delta\Delta\Delta}$
慢　性*	19	157.77±53.08$^{\Delta\Delta\Delta}$	1: 8.83$^{\Delta\Delta\Delta}$
早　期	8	168.68±20.34$^{\Delta\Delta\Delta}$	1:14.67$^{\Delta\Delta\Delta}$
中　期	58	162.17±40.40$^{\Delta\Delta\Delta}$	1:10.79$^{\Delta\Delta\Delta}$
晚　期	26	154.15±43.40$^{\Delta\Delta\Delta}$	1: 7.19$^{\Delta\Delta\Delta}$
好转期	27	284.60±76.26$^{\Delta}$	1:18.66$^{\Delta}$
恢复期	13	327.95±94.89	1:51.71

*为入院时血浆Fn结果；$^{\Delta}$、$^{\Delta\Delta}$、$^{\Delta\Delta\Delta}$分别表示与正常人比较P值为<0.05、<0.01、<0.001

低于正常（P<0.001），降低的程度从大到小依次为晚、中、早期，但无统计学意义。重肝好转期Fn水平也低于正常（P<0.05），恢复期Fn含量与正常相差不显著（P>0.05）。

图 1 示重肝各期与对照组血浆 Fn 滴度

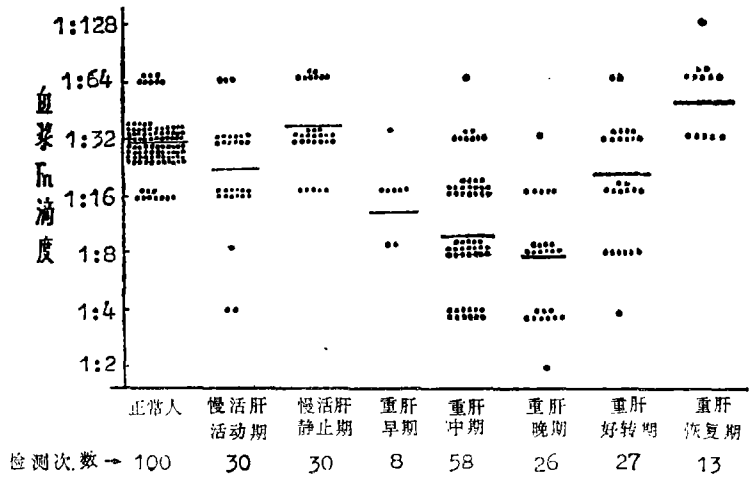


图 1　重肝各期与对照组血浆Fn滴度

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

范围和均值，其结果与表2较一致。重肝晚期Fn滴度最低，而恢复期则超过正常。

三、重肝血浆Fn水平的动态观察 根据重肝患者病情和转归不同，分死亡组、存活组和恶化组（病情恶化加之经济困难而自动出院者）进行分析（表3）。重肝死亡组与

表3 不同转归重肝血浆Fn含量与活性

分 组	例数	检测次数	Fn含量($\bar{X}\pm SD$,μg/ml)	Fn滴度(几何均数)
重肝死亡组	14	47	$163.86\pm45.69^{\Delta\Delta}$	1：8.12
重肝存活组	12	82	$220.99\pm86.73^{\Delta\Delta}$	1：17.86
重肝恶化组	4	6	$171.94\pm39.53^{\Delta\Delta}$	1：10.08
慢活肝活动期	30	30	$249.83\pm55.94^{\Delta}$	1：22.63
慢活肝静止期	30	30	$331.88\pm59.65^{\Delta}$	1：34.30
正 常 人	100	100	284.31 ± 45.56	1：30.64

▲,▲▲分别表示与正常人比较P值<0.01和<0.001

恶化组血浆Fn水平无显著差异（P>0.05），但两组与存活组、慢活肝活动期和正常人比较则显著降低（P值均<0.001）。图2示4

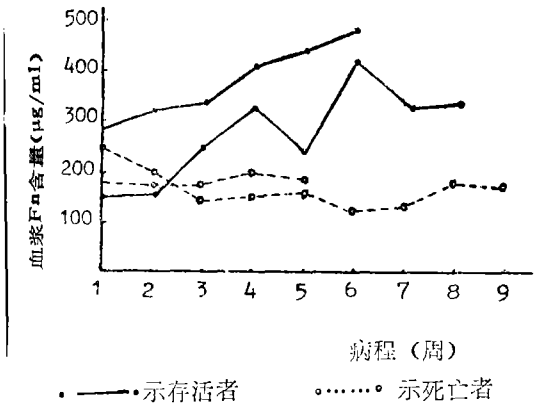


图2 4例重肝患者血浆Fn动态观察

例重肝患者Fn含量的动态观察。可见，重肝病程早期血浆Fn含量与转归无明显关系，但存活者在病程中Fn含量逐渐回升，至恢复期达到甚至超过正常水平；死亡者Fn含量不回升甚至持续下降。

四、重肝血浆Fn与肝功能指标的相关分析 同时检测重肝患者Fn含量与血清总胆红素(TSB)共92例次，凝血酶原时间(PT)共58例次，其均值分别为198.39±78.91μg/ml、13.6±6.7mg/dl和20.5±6.5s（对照照为12～14s）。Fn含量与TSB和PT呈极显著负相关，相关系数（r）分别为-0.56和-0.501，P值均<0.001。

五、重肝血浆Fn含量与内毒素血症(ETM)的关系 重肝患者内毒素检出的阳性率为80.95%（17/21），而慢活肝为35.7%（5/14），差别非常显著（P<0.01）。ETM阳性重肝Fn平均含量为119.77±30.05μg/ml，4例阴性者为178.34±26.98μg/ml，相差非常显著（P<0.01）。对17例ETM阳性重肝患者临床追踪观察，发生继发感染11例（64.7%）、肝肾综合征7例（41.2%）及消化道大出血5例（29.4%）。4例阴性者中，3例均无上述并发症，另1例可能系检测时由于合并原发性腹膜炎而加用大剂量氨苄青霉素出现假阴性结果（文献报道，半合成青霉素类抗生素可抑制凝试验凝胶反应使结果呈假阴性[3][4]）。

六、重肝血浆Fn含量与血清C_3、Ig、PC和Cr的相关分析 重肝血清C_3、Ig水平与对照组比较见表4。重肝血清C_3水平明显低于正常（P<0.01），而IgG、IgA和IgM则明显升高（P<0.01）；慢活肝C_3水平明显高于重肝（P<0.01）。将同时测定的重肝血浆Fn含量与C_3水平进行相关分析发现两者相关非常显著（P<0.01）。Fn含量与IgG、IgA水平相关不显著（r=0.055，P>0.05，r=0.059，P>0.05），而与IgM水平显著相关（r=0.394，P<0.05）。

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

表 4　重肝及对照组血清C_3及Ig($\bar{X}$±SD)比较

组　别	例数	C_3(mg/dl)	IgG(mg/ml)	IgA(mg/ml)	IgM(mg/ml)
重肝	30	90.29±16.35	19.6±5.1	4.6±1.4	2.1±1.6
慢活肝	30	142.38±23.31$^{\Delta\Delta}$	17.7±4.8	3.8±1.2$^{\Delta}$	1.3±0.4$^{\Delta\Delta}$
正常人	100	103.54±14.72$^{\Delta\Delta}$	13.8±5.2$^{\Delta\Delta}$	2.9±1.3$^{\Delta\Delta}$	1.3±0.4$^{\Delta\Delta}$

$^{\Delta}$、$^{\Delta\Delta}$分别表示与重肝组比较$P<0.05$，$P<0.01$

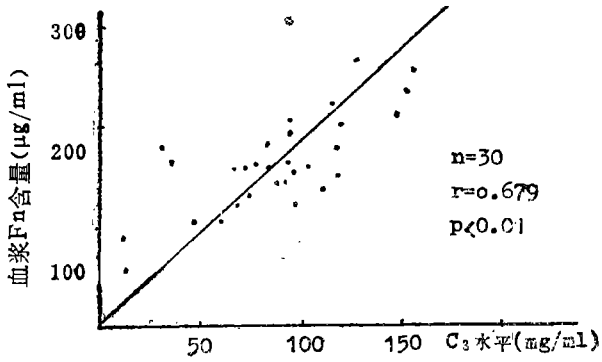


图 3　重肝血浆Fn与C_3水平关系

同时测定重肝Fn含量与PC 41例次，两者均值分别为182.51±54.04μg/ml和9.89±4.57万/mm^3，相关非常显著（$r=0.592$，$P<0.001$）。并发肝肾综合征重肝患者Fn含量与血清Cr浓度相关不显著（$r=-0.403$，$P>0.05$）。

讨　论

一、*重肝血浆Fn水平与病情严重程度和预后的关系*　本文中重肝于早期Fn水平即明显降低，而且降低的程度较慢活肝活动期为著，中、晚期仍持续低水平甚至继续降低，往往于晚期最低，而进入晚期的患者无1例存活。相反，重肝好转期Fn水平逐渐回升，至恢复期大多达到正常范围。血浆Fn含量与TSB和PT呈显著负相关，反映重肝时由于肝脏组织严重破坏，各种代谢功能紊乱，一方面Fn在调理MPS清除坏死细胞碎片、变性蛋白、免疫复合物或参与形成纤维蛋白复合物过程中被大量消耗，另一方面可能存在肝脏对Fn的合成减少。因此，血浆Fn水平测可作为定反映重肝患者病情严重程度和预后的另一个较好指标。

二、*重肝患者血浆Fn水平与并发症的关系*　重肝患者由于枯否细胞功能减退，不能清除肠道吸收的内毒素，微循环障碍引起的动静脉分流致内毒素越过肝脏滤过屏障直接进入体循环；加之肠道菌群易位，内毒素的产生和吸收增多，因而极易并发ETM。细菌内毒素的清除与Fn有关，故Fn降低引起的吞噬作用损伤也是ETM发生的原因，内毒素还可使机体对感染的敏感性增加[5-7]。本文检测21例重肝内毒素，其阳性率为80.95%，其中ETM阳性者Fn含量显著低于阴性者，说明血浆Fn水平与ETM的发生有密切关系。本文结果表明，ETM在重肝肝肾综合征、消化道大出血和继发感染的发生中起重要作用。

三、*重肝血浆Fn水平与C_3、Ig和血小板的关系*　血浆Fn和C_{3b}都是血中非特异性调理素，体内外研究发现血浆Fn能结合C1q和C_3[8][9]。当C_3在体内由经典或旁路途径活化后，产生较多的C_{3a}和C_{3b}，C_{3b}又进一步转化为C_{3c}和C_{3d}，C_{3d}可与血浆Fn结合，使Fn水平进一步降低。本组重肝血清C_3水平显著低于正常，提示有C_3活化。血浆Fn含量与C_3水平相关非常显著（$P<0.01$），说明两者在调理作用中可能具有一定的内在联系。

本组重肝血清IgG、IgA和IgM均显著升高，符合重肝体液免疫反应过强的特点。血

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

浆Fn含量与IgG、IgA相关不显著，而与IgM相关。已知巨噬细胞表面缺乏IgM的特异受体，IgM只能通过抗原、抗体和C_{3b}复合物与巨噬细胞结合，Fn可能间接地参与IgM复合物的清除。

重肝时存在血小板数量和功能的改变，Fn参与血小板的功能[9]，血浆Fn含量与PC相关，提示Fn可能与重肝时血小板数量和功能的改变有一定关系。

结　论

本文对30例重肝患者血浆Fn的研究发现，重肝时血浆Fn水平明显降低，血浆Fn与肝功能指标TSB和PT变化呈显著负相关，说明对血浆Fn水平的动态观察有助于判断病情的严重程度和预后；血浆Fn水平与ETM的发生有密切关系，而ETM在重肝肝肾综合征、消化道出血和继发感染的发生中起重要作用；血浆Fn含量与C_3和IgM水平密切相关，提示在调理作用中三者之间有一定关系；血浆Fn与重肝时血小板数量和功能的改变可能有一定联系。

参考文献

1. 中华医学会。病毒性肝炎防治方案。 中华内科杂志 1984；23:312

2. 黄文华，等。血清纤维结合蛋白的测定并初步试用于临床病例的观察。 第三军医大学学报 1984；6(3):225

3. McCullough KZ, Scolnick SA. Effect of semisynthetic penicillins on the Limulus lysate test. Antimicrobial Agents and Chemotherapy 1976；9:856～858

4. Newson PM. Penicillins and the Limulus amebocyte lysate test for endotoxin. J Pharm Pharmac 1977；29:704～706

5. Porvaznik M, et al. Enhancement of cell attachment to a substrate coated with oral bacterial endotoxin by plasma fibronectin. J Periodont Res 1982；17:154～168

6. Wilkinson SP, et al. Relation of renal impairment and hemorrhagic diathesis to endotoxeamia in fulminant hepatic failure. Lancet 1974；1:521～524

7. Wyke RJ, et al. Bacteraemia in patients with fulminant hepatic failure. Liver 1982；2:45～52

8. Bing DH, et al. Fibronectin binds to the C1q component of complement. Proc Nat Acad Sci 1982；79:4198

9. Hautanen A, et al. Interaction of fibronectin with complement component C_3. Scand J Immunol 1983；17:225

10. Zucker MB, et al. Release of platelet fibronectin (cold-insoluble globulin) from alpha granules induced by thrombin or collagen, lack of reqairement for plasma fibronectin in ADP-induced platelet aggregation. Blood 1979；54:8

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

A Clinical Study of Plasma Fibronectin in the Patients with Severe Viral Hepatitis

Liu Jianping, et al

(Department of Infectious Diseases, First Teaching Hospital, Third Military Medical College)

Plasma fibronectin (PFn) was determined serially by both simple radial immunodiffusion (RID) and improved indirect hemoagglutination test (using gelatin-coated sheep RBC) in the serum of 30 patients with severe viral hepatitis (SVH), 100 normal subjects, and 30 patients with chronic active hepatitis (CAH). Liver function, serum C_3 and immunoglobulin (Ig) were determined simultaneously. Endotoxin was assayed by Limulus lysate test in 21 patients with SVH. The normal value of PFn was 284.31 ± 45.56μg/ml and 1:30.64 (geometrical mean). The PFn level significantly decreased in patients with SVH. Significant correlations were found between PFn levels and the values of total serum bilirubin, prothrombin time, C_3 and IgM. Low PFn levels were remarkably associated with the occurrence of endotoxeamia. Serial determinations of PFn in serum can reflect the severity of the illness and prognosis in the patients with SVH.

Key words: Plasma fibronectin; Severe viral hepatitis; Endotoxeamia

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