

· 临床论著 ·

乙型肝炎肝硬化并发肾上腺皮质功能不全的临床观察

赵军艳¹ 杨志云³ 刘冀琴² 赵蕊¹

【摘要】目的 分析乙型肝炎肝硬化患者的肾上腺皮质功能和其他实验室指标,探讨肾上腺皮质功能不全(AI)与肝硬化临床及实验室表现的相关性。**方法** 依据血清皮质类固醇水平将50例乙型肝炎肝硬化患者分为并发AI组和未并发AI组,比较两组患者的临床表现和实验室指标。**结果** 乙型肝炎肝硬化并发AI组患者的Child-Pugh分级、评分均高于未并发AI组(P 均 < 0.05);同时,AI组患者血清白蛋白和高密度脂蛋白水平较低、总胆红素水平较高,与未并发AI组患者比较差异具有统计学意义(P 均 < 0.05)。另外,AI组患者普遍凝血功能较差。**结论** 乙型肝炎后肝硬化并发AI患者肝损伤严重,凝血功能和血脂水平异常可能与AI的发生有关。

【关键词】 乙型肝炎肝硬化;肾上腺皮质功能不全;凝血功能;血脂水平

Clinical analysis of cases with type B posthepatic cirrhosis complicated with adrenal insufficiency

Zhao Junyan¹, Yang Zhiyun³, Liu Jiqin², Zhao Rui¹. ¹Department of Gastroenterology, ²Department of Clinical Laboratory, Affiliated Hospital of Chinese People's Armed Police Forces, Tianjin 300162, China; ³Department of Traditional Chinese Medicine, Beijing Ditan Hospital, Capital Medical University, Beijing 100015, China

Corresponding author: Zhao Junyan, Email: ZJY327@126.com

【Abstract】Objective To investigate the adrenocortical function and other laboratory parameters in patients with type B posthepatic cirrhosis, and to investigate the relationship between adrenal insufficiency (AI) and clinical characteristics and laboratory parameters. **Methods** Total of 50 cases with type B posthepatic cirrhosis were divided into two groups as with or without AI according to their serum corticosteroid levels. The Child-Pugh grades, scores and laboratory parameters of all patients were evaluated, respectively. **Results** Child-Pugh grades and scores of 13 cases with type B posthepatic cirrhosis complicated with AI were higher than those cases without AI (P all < 0.05). The levels of albumin and high density lipoprotein-cholesterol (HDL-C) were lower, but the level of total bilirubin were significantly higher in the cases with AI (P all < 0.05). In addition, coagulopathy was more frequent in the cases with AI. **Conclusions** The patients with type B posthepatic cirrhosis with AI have worse liver function. The coagulopathy an lower HDL-C level may involved in the genesis of AI.

【Key words】 Type B posthepatic cirrhosis; Adrenal insufficiency; Function of blood coagulation; Lipid levels

乙型病毒性肝炎在我国发病率高,患者感染HBV后,肝脏炎症反应明显,逐渐发展成肝炎后肝硬化。肝硬化是涉及全身多系统的常见疾病,是全世界范围内主要的疾病死亡原因之一。肝硬化患者可并发肾上腺皮质功能不全(adrenal insufficiency,

AI)早在一个世纪前就已经被发现^[1],然而两者的相关系直至最近几年才日益受到重视,甚至有学者提出“肝-肾上腺综合征”这一概念^[2]。目前,肝硬化并发AI的发病机制尚不明确,但有文献报道AI的出现可能预示肝硬化患者病情进展、病死率增加^[3-6]。本研究对50例乙型肝炎肝硬化患者的肾上腺皮质功能和其他实验室指标进行分析,探讨AI与肝硬化临床表现及预后的相关性,报道如下。

DOI: 10.3877/cma.j.issn.1674-1358.2015.02.030

基金项目: 2014年北京市自然科学基金资助项目(No.7142081)

作者单位: 300162 天津,武警后勤学院附属医院消化内科¹, 检验科²; 100015 北京,首都医科大学附属北京地坛医院中西医结合中心³

通讯作者: 赵军艳, Email: ZJY327@126.com

资料与方法

一、研究对象

选取2013年1月至2014年6月入住武警后勤学院附属医院消化内科的乙型肝炎后肝硬化患者50例。所有患者均充分了解研究的目的及意义,并签署知情同意书。患者诊断符合《慢性乙型肝炎防治指南(2010年版)》标准。排除标准:①合并其他病毒感染、脂肪肝、自身免疫性肝病;②恶性肿瘤、外伤、心血管疾病、肾上腺皮质疾病、甲状腺疾病患者;③6个月内服用过影响肾上腺皮质激素的药物;④细菌培养或真菌培养阳性患者。

二、研究方法

1. 临床资料收集:详细记录所有患者一般资料及临床表现。

2. 标本收集:抽取患者入院后次日晨7时的空腹静脉血3ml,分别装入相应的抗凝管或促凝管中,即刻送入本院检验科检测。

3. 检测方法:皮质醇、ACTH通过雅培i2000发光免疫分析仪及配套试剂进行检测;部分凝血酶原时间(PT)、活化的部分凝血活酶时间(APTT)通过Stago凝血分析仪及配套试剂进行检测;总蛋白(TP)、白蛋白(ALB)、总胆红素(TBil)、丙氨酸氨基转移酶(ALT)、天门冬氨酸氨基转移酶(AST)、血清总胆固醇(TC)、总甘油三酯(TG)、高密度脂蛋白-胆固醇(HDL-C)、低密度脂蛋白-胆固醇(LDL-C)、载脂蛋白A1(ApoA1)和载脂蛋白B(ApoB)采用西门子Advia2400生化分析

仪及配套试剂进行检测。

4. AI判定标准:基础皮质醇 $< 138 \text{ nmol/L}$ 或基础ACTH水平 $> 46 \text{ pg/ml}$ 即认为存在AI^[7]。

三、统计学处理

应用SPSS 17.0对数据进行统计学处理。计量资料对称分布采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,偏态分布采用中位数(最小值~最大值)表示,两组间均数的比较采用Student *t*检验;计数资料或两组间率的比较采用 χ^2 检验。以 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

结 果

一、乙型肝炎肝硬化并发AI与未并发AI患者一般资料与肝功能分级的比较

13例乙型肝炎肝硬化并发AI组患者中,男性9例,女性4例,男女比例2.25:1,平均年龄(56.00 ± 16.09)岁;乙型肝炎肝硬化未并发AI组中,男性24例,女性13例,男女比例1.85:1,平均年龄(56.00 ± 17.81)岁,两组在性别和年龄方面差异无统计学意义($P > 0.05$)。然而,并发AI组患者的Child-Pugh分级和评分均高于未并发AI组,差异具有统计学意义($P < 0.05$),见表1。

二、乙型肝炎肝硬化并发AI患者的肝功能和凝血实验室指标分析

肝功能实验室指标分析中,13例乙型肝炎肝硬化并发AI患者的血清总蛋白(TP)、白蛋白(ALB)平均值低于未并发AI组患者,而总胆红素(TBil)

表1 两组患者一般资料与肝硬化分级的比较

参数	并发AI组	未并发AI组	统计量	P
年龄(岁)	56.00 ± 16.09	56.00 ± 17.81	$t = 0.005$	0.990
性别(男/女)	9/4	24/13	$\chi^2 = 0.170$	0.890
总例数	13	37	$\chi^2 = 0.565$	0.450
Child-Pugh 分级(例)				
A级	0	10		
B级	3	22	$\chi^2 = 7.660$	0.006
C级	10	5		
Child-Pugh 评分	9.23 ± 2.16	6.73 ± 1.57	$t = -2.990$	0.030

表2 两组患者肝功能与凝血实验室指标的比较

指标	并发AI组	未并发AI组	统计量	P
TP(g/L)	60.16 ± 9.86	65.00 ± 10.13	$t = 4.898$	0.010
ALB(g/L)	38.28 ± 10.23	41.97 ± 9.80	$t = 5.863$	0.010
TBil($\mu\text{mol/L}$)	$47.24 (12.30 \sim 117.80)$	$21.70 (5.60 \sim 60.70)$	$\chi^2 = 12.661$	< 0.001
ALT(U/L)	45.14 ± 27.80	43.75 ± 25.10	$t = -4.436$	0.660
AST(U/L)	47.34 ± 30.60	48.18 ± 28.70	$t = 1.649$	0.090
PT(s)	14.90 ± 4.70	12.30 ± 1.70	$t = -2.847$	0.030
APTT(s)	44.60 ± 5.90	37.20 ± 4.10	$t = -3.017$	0.030

表3 两组患者血脂水平的比较($\bar{x} \pm s$)

参数	并发AI组	未并发AI组	统计量	P
TG(mmol/L)	1.31 ± 1.38	1.68 ± 0.97	$t = 0.561$	0.520
TC(mmol/L)	3.20 ± 1.12	4.00 ± 0.99	$t = 3.330$	0.010
HDL-C(mmol/L)	0.88 ± 0.45	1.13 ± 0.41	$t = 4.807$	0.010
LDL-C(mmol/L)	2.05 ± 1.63	2.22 ± 2.01	$t = 0.470$	0.650
ApoA1(g/L)	0.97 ± 0.44	1.27 ± 0.23	$t = 2.990$	0.010
ApoB(g/L)	0.73 ± 0.19	0.78 ± 0.21	$t = 0.590$	0.450

水平高于未并发 AI 组患者, 差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。两组 ALT 和 AST 水平差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。凝血功能实验室分析中, 乙型肝炎肝硬化并发 AI 组患者的 PT 和 APTT 高于未并发 AI 组患者, 差异具有统计学意义 ($P < 0.05$), 表 2。

三、乙型肝炎肝硬化并发 AI 患者与未并发 AI 患者血脂水平的比较

乙型肝炎肝硬化并发 AI 组患者与未并发 AI 组相比, 血清 TC、HDL-C 和 ApoA1 水平显著降低, 差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。两组 TG、LDL-C 和 ApoB 水平差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 见表 3。

讨 论

乙型肝炎病毒感染是一个严重的公共卫生问题, 全球 60 亿人口中, 约 20 亿人口曾感染 HBV, 其中 3.5 亿~4 亿人为慢性 HBV 感染。我国是 HBV 感染的高发地区, 患者感染 HBV 后, 往往引起机体相应的免疫应答反应, 形成持续的炎症反应, 逐渐发展可形成肝炎后肝硬化。乙型肝炎肝硬化除了肝脏本身的病变, 其他脏器也会受到影响。近年来, 肝硬化并发 AI 日益受到人们的重视, AI 被认为是肝硬化患者本身普遍存在的特征^[3]。本研究中 50 例乙型肝炎肝硬化患者中, 并发 AI 者 13 例, 占 26%, 提示 AI 在乙型肝炎肝硬化患者中发生率较高。AI 组患者的 Child-Pugh 分级与评分均显著高于未并发 AI 组, 与文献报道基本一致^[8]。同时, 合并 AI 的乙型肝炎肝硬化患者与未并发 AI 患者相比, 血清总蛋白和白蛋白水平更低, 而总胆红素水平较高, 提示 AI 与肝功能受损程度密切相关, 可能预示病情严重、预后较差。

目前, 乙型肝炎肝硬化导致 AI 的机制还不明确, 一些研究表明, 止凝血系统紊乱是 AI 发生的可能机制之一。乙型肝炎肝硬化患者的肝功能较差, 合成依赖维生素 K 凝血因子的能力不足, 而且, 门脉高压并发脾功能亢进导致血小板减少, 从而构成内脏出血的直接原因。肾上腺对出血极其敏感, 细微出血即可导致肾上腺结构损伤, 从而影响其功能, 导致 AI^[9-10]。本组资料显示, 乙型肝炎肝硬化并发 AI 组患者的凝血酶原时间、活化部分凝血活酶时间均显著高于未并发 AI 组, 提示出凝血系统紊乱可能参与 AI 的发生机制。

乙型肝炎肝硬化导致 AI 的另一个可能机制是高密度脂蛋白的减低。高密度脂蛋白是肾上腺合成

类固醇物质最重要的脂蛋白资源, 主要在肝脏合成。肾上腺不能储存皮质醇, 当机体处于应激状态时, 肾上腺需要紧急利用高密度脂蛋白合成皮质醇。因此, 在高密度脂蛋白减少的肝硬化患者中, 激素合成原料的不足成为 AI 发生的可能机制之一。本组资料中, 肝硬化并发 AI 组患者血清中高密度脂蛋白、载脂蛋白 A1 水平显著低于未并发 AI 组, 与文献报道一致^[6, 11-12], 更加证实血脂水平异常与 AI 发生的密切关系。

综上所述, AI 在乙型肝炎肝硬化患者中有较高发生率, 且与肝功能损伤程度和病情进展等相关。出凝血系统紊乱, 胆固醇 (尤其是高密度脂蛋白) 合成不足是导致 AI 的可能机制。因此, 对于并发了 AI 的肝硬化患者适当给予皮质醇激素治疗, 对于改善血液动力学和提高应激能力可能是有益的。同时, 改善凝血功能、适当补充人工合成高密度脂蛋白也可对肝硬化并发 AI 患者产生积极作用。

参 考 文 献

- 1 Peterson RE. Adrenocortical steroid metabolism and adrenal cortical function in liver disease[J]. J Clin Invest, 1960, 39(2): 320-331.
- 2 Marik PE, Gayowski T, Starzl TE, et al. The hepatoadrenal syndrome: a common yet unrecognized clinical condition[J]. Crit Care Med, 2005, 33(6): 1254-1259.
- 3 Fede G, Spadaro L, Tomaselli T, et al. Assessment of adrenocortical reserve in stable patients with cirrhosis[J]. J Hepatol, 2011, 54(2): 243-250.
- 4 O'Beirne J, Holmes M, Agarwal B, et al. Adrenal insufficiency in liver disease--what is the evidence[J]. J Hepatol, 2007, 47(3): 418-423.
- 5 Aravintan A, Al-Naeef Y, Richardson P, et al. Relative adrenal insufficiency in a patient with liver disease[J]. Eur J Gastroenterol Hepatol, 2009, 21(4): 471-473.
- 6 Galbois A, Rudler M, Massard J, et al. Assessment of adrenal function in cirrhotic patients: salivary cortisol should be preferred[J]. J Hepatol, 2010, 52(6): 839-845.
- 7 Thevenot T, Dorin R, Monnet E, et al. High serum levels of free cortisol indicate severity of cirrhosis in hemodynamically stable patients[J]. J Gastroenterol Hepatol, 2012, 27(10): 1596-1601.
- 8 Fernández J, Escorsell A, Zabalza M, et al. Adrenal insufficiency in patients with cirrhosis and septic shock: effect of treatment with hydrocortisone on survival[J]. Hepatology, 2006, 44(5): 1288-1295.
- 9 Cooper MS, Stewart PM. Corticosteroid insufficiency in acutely ill patients[J]. N Engl J Med, 2003, 348(8): 727-734.
- 10 Fede G, Spadaro L, Tomaselli T, et al. Adrenocortical dysfunction in liver disease: a systematic review[J]. Hepatology, 2012, 55(4): 1282-1291.
- 11 Cicognani C, Malavolti M, Morselli-Labate AM, et al. Serum lipid and lipoprotein patterns in patients with liver cirrhosis and chronic active hepatitis[J]. Arch Intern Med, 1997, 157(7): 792-796.
- 12 Marik PE. Adrenal-exhaustion syndrome in patients with liver disease[J]. Intensive Care Med, 2006, 32(2): 275-280.

(收稿日期: 2015-01-15)

(本文编辑: 孙荣华)

赵军艳, 杨志云, 刘冀琴, 等. 乙型肝炎肝硬化并发肾上腺皮质功能不全的临床观察[J/CD]. 中华实验和临床感染病杂志: 电子版, 2015, 9(2): 269-271.