

· 临床研究 ·

肝硬化肝肾综合征肾功能与血氨水平的相关性研究^{*}

蒋汉梅¹, 樊海宁²

(青海大学附属医院:1. 消化科;2. 肝胆胰外科, 西宁 810001)

摘要:目的 探讨分析肝硬化肝肾综合征患者肾功能与血氨水平的相关性。方法 搜集该院于 2008 年 2 月至 2013 年 4 月收治的 149 例肝硬化患者的临床资料,根据患者是否发生肝肾综合征将所有患者分为 HRS 组(发生肝肾综合征,35 例)与非 HRS 组(未发生肝肾综合征,114 例)。比较两组患者的临床资料与肝肾相关的生化指标,并进行统计学分析。结果 非 HRS 组患者肝硬化 Child-Paugh 分级、终末期肝病模型(MELD)评分及腹水的发生率明显优于 HRS 组,差异有统计学意义($P>0.05$);HRS 组血清总胆红素(TB)、直接胆红素(DB)、天门冬氨酸氨基转移酶(AST)、丙氨酸氨基转移酶(ALT)、尿素(BU)、肌酐(CREA)及 NH_3^{3+} 的水平明显高于非 HRS 组,差异有统计学意义($P>0.01$);总蛋白(TP)、清蛋白(Alb)、 Na^+ 、 Cl^- 的水平明显低于非 HRS 组,差异有统计学意义($P>0.01$);Pearson's 相关性分析结果显示:肝硬化肝肾综合征患者血清 BU、CREA 的水平与 NH_3^{3+} 呈正相关($r=0.859, 0.841, P<0.05$)。结论 肝硬化肝肾综合征患者的肾功能与患者血氨的水平密切相关,在治疗时可采用酸化肠道的方法降低肝肾综合征与肝性脑病发生的风险。

关键词:肝硬化;肝肾综合征;肾疾病;血氨

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2013.36.007

文献标识码:A

文章编号:1671-8348(2013)36-4380-02

The study on the correlation of renal function and plasma ammonia in patients with liver cirrhosis combined with hepatorenal syndrome^{*}

Jiang Hanmei¹, Fan Haining²

(1. Department of Gastroenterology; 2. Department of Hepatopancreatobiliary Surgery
the Affiliated Hospital of Qinghai University, Xining, Qinghai 810001, China)

Abstract: Objective To study the correlation of renal function and plasma ammonia in patients with liver cirrhosis combined with hepatorenal syndrome. **Methods** The clinical data of 149 patients with liver cirrhosis who came to this hospital from February 2008 to April 2013 was collected. All the patients were divided into the HRS group (hepatorenal syndrome, 35 cases) and non-HRS group (non-hepatorenal syndrome, 114 cases). The clinical datas and related biochemical indicators of two groups were analyzed and compared. **Results** The serum level of TB, DB, AST, ALT, BU, CREA and NH_3^{3+} of the HRS group was statistically higher than that of the non-HRS group, while the serum level of TP, Alb, NA and CL of the HRS group was statistically lower than that of the non-HRS group; results of Pearson's analysis showed that the serum level of BU and CREA were positively correlated with NH_3^{3+} in HRS group. **Conclusion** The relationship between hepatorenal syndrome and plasma ammonia in patients with liver cirrhosis is closely. Intestinal acidification can be used to reduce the risk of hepatorenal syndrome and hepatic encephalopathy.

Key words: cirrhosis; hepatorenal syndrome; renal disease; ammonia

肝肾综合征是肝硬化患者晚期常发生的一种较为严重的并发症,主要表现为肾功能不全、动脉循环血液动力学的改变以及血管活性物质水平的异常^[1-2]。而肝性脑病在晚期肝硬化患者中亦十分常见,其以代谢紊乱为基础,患者主要表现为意识障碍或昏迷。目前终末期肝病发生肝性脑病的机制尚不明确,当前的各种学说中以氨中毒学说的理论依据与实验室研究较为成熟。文献报道在住院的肝硬化患者中,共 20% 发生肾衰竭,其中急性肾损伤占 19%,而慢性肾衰竭仅占 1% 左右^[3-5]。而当前的部分研究已经显示肝肾综合征与肝性脑病间有着密切的联系,本次研究探讨了肝硬化肝肾综合征患者肾功能与血氨水平的相关性,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取本院于 2008 年 2 月至 2013 年 4 月收治的 149 例肝硬化患者的临床资料,排除原发性肾脏疾病、上消化道大出血及合并有全身感染的患者,肝硬化的诊断标准参考中华医学会肝病学分会制定的诊断标准^[6]。所有患者中,肝

炎后肝硬化 82 例(55.0%),酒精性肝硬化 52 例(34.9%),肝内胆汁淤积性肝硬化 12 例(8.1%),血吸虫性肝硬化 3 例(2.0%);其中,男 103 例,女 46 例,年龄 51~67 岁,平均(54.9±8.7)岁。根据患者是否发生肝肾综合征将所有患者分为 HRS 组(发生肝肾综合征)与非 HRS 组(未发生非肝肾综合征),两组例数分别为 35 例与 114 例,肝肾综合征的诊断标准参考《国际腹水研究小组肝肾综合征诊断标准》。本次研究中,所有患者均签署书面知情同意书,并经本院伦理委员会审批通过。

1.2 方法 于清晨取所有患者的肘正中静脉血,取样前所有患者均禁食 8 h。将样本置于离心机中离心 20 min(3 000 r/min)。肌酐、血浆尿素氮等肾功能及肝功能指标的测定采用意大利 HOSPITEX DIAGNOSTICS s. r. l 公司生产的 EOS Bravo (型号:NP1PUS2018G)进行检测,检测所用的试剂均为该仪器的配套试剂。血氨水平的检测采用上海麦森医疗科技有限公司生产的京都 PocketChem BA 血氨测定仪及配套试

^{*} 基金项目:国家自然科学基金资助项目(30960374)。 作者简介:蒋汉梅(1976~),本科,主治医师,主要从事消化系统疾病和超声内镜检查工作。

剂,检测的操作程序按美国实验室标准化操作流程进行。对比分析两组患者总胆红素(TB)、直接胆红素(DB)、丙氨酸氨基转移酶(ALT)、天冬氨酸氨基转移酶(AST)、碱性磷酸酶(ALP)、谷氨酰转肽酶(GGT)、尿素(BU)、肌酐(CERA)、 Na^+ 、 K^+ 、 Cl^- 、清蛋白(Alb)及血氨(NH^{3+})的水平。

1.3 统计学处理 采用 SPSS16.0 软件进行统计分析,两组数据计量资料计量资料用 $\bar{x}\pm s$ 表示,组间比较用 t 检验,计数资料采用 χ^2 检验,相关性分析采用 Pearson 相关系数分析,检验标准为 $\alpha=0.05$,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 HRS 组与非 HRS 组一般情况的比较 HRS 组与非 HRS 组年龄与性别比较差异无统计学意义($P>0.05$),非 HRS 组患者 Child-Paugh 分级、终末期肝病(MELD)评分及腹腔积液的发生率明显优于 HRS 组($P<0.05$),见表 1。

表 1 HRS 组与非 HRS 组一般情况的比较				
项目	HRS 组 (<i>n</i> =35)	非 HRS (<i>n</i> =114)	<i>t</i> 或 χ^2	<i>P</i>
年龄(岁)	54.6±8.2	55.1±9.1	0.291	0.772
性别(男/女, <i>n</i>)	21/14	82/32	1.786	0.181
Child-Paugh 分级[<i>n</i> (%)]			14.620	0.001
A	0(0.0)	17(14.9)		
B	9(25.7)	52(45.6)		
C	26(74.3)	45(39.5)		
MELD 评分	35.9±4.3	25.9±7.1	7.889	0.000
腹腔积液[<i>n</i> (%)]	34(97.1)	37(32.5)	44.920	0.000

2.2 HRS 组与非 HRS 组生化指标的比较 HRS 组血清 TB、DB、AST、ALT、BU、CREA 及 NH^{3+} 的水平明显高于非 HRS 组($P<0.05$),而 TP、 Na^+ 、 Cl^- 、Alb 的水平明显低于非 HRS 组($P<0.05$),见表 2。

表 2 HRS 组与非 HRS 组生化指标的比较				
项目	HRS 组(<i>n</i> =35)	非 HRS 组(<i>n</i> =114)	<i>t</i>	<i>P</i>
TB($\mu\text{mol/L}$)	428.60±207.30	251.30±204.70	4.469	0.000
DB($\mu\text{mol/L}$)	320.50±145.80	179.20±139.60	5.184	0.000
AST(IU/L)	274.30±176.20	94.80±56.10	9.480	0.000
ALT(IU/L)	153.80±131.60	74.20±51.80	5.288	0.000
TP(g/L)	55.10±9.30	63.40±5.80	6.342	0.000
Alb(g/L)	26.80±2.90	35.10±3.30	13.372	0.000
ALP(IU/L)	157.20±120.40	148.30±82.50	0.497	0.620
GGT(IU/L)	118.40±88.20	110.40±95.70	0.440	0.660
BU(mmol/L)	18.70±6.40	4.10±1.00	23.607	0.000
Cr($\mu\text{mol/L}$)	257.30±98.20	76.10±17.30	18.903	0.000
Na(mmol/L)	127.40±7.30	138.10±5.80	8.960	0.000
K(mmol/L)	4.05±0.71	3.95±0.44	1.004	0.317
Cl(mmol/L)	91.80±8.70	99.50±8.20	4.790	0.000
NH^{3+} ($\mu\text{mol/L}$)	64.75±47.18	45.21±32.26	2.789	0.006

2.3 Pearson's 相关性分析结果 Pearson's 相关性分析结果显示:肝硬化肝肾综合征患者血清 BU、CREA 的水平与 NH^{3+} 呈正相关($r=0.859,0.841,P=0.037,0.042$)。

3 讨 论

在终末期肝病患者所发生的并发症中,肾脏并发症十分常见。肝肾综合征常继发于门静脉高压与较为严重的肝功能障

碍的基础之上。文献报道在肝硬化合并腹腔积液的住院患者中,肝肾综合征的发病率约为 10%左右,但在死因为肝硬化的患者中,其发病率高达 50%^[7]。大样本的流行病学调查也显示肝硬化合并腹水的患者中 5 年内发生肝肾综合征的发病率高达 40%^[8]。对于并发肝肾综合征的患者,其肾功能仅能够通过肝移植后行肾移植术才能得以恢复,而处于进展期且没有得到有效治疗的患者生存率较低。

2007 年国际腹水联合会正式将肝肾综合征定义为肝硬化的并发症,但截止至目前,肝肾综合征的发病机制尚没有得到较为准确的解释^[9]。肝肾综合征患者肾功能不全的进展常常与肝功能的不断下降有着密切的关系,尤其是门脉高压严重的患者。大多数患者在早期仅仅表现为摄取氯化钠后排泌发生障碍,肝硬化患者对于游离水的清除率常常远低于健康人的 10 mL/min,故患者常合并有稀释性低钠血症^[10]。有研究显示随着患者门静脉压力的不断升高,肾脏分泌的内皮素-1 不断增加,这造成了肾脏有效血流的明显减少^[11]。另一方面,肝脏的鸟氨酸循环及其对有毒物质的降解随着肝功能的不断下降,由肠道吸收入血的氨无法被转化为尿素后无法经肾脏排出体外,在进入肠道后被肠道的菌群分解为氨再次进入血液。若过多的血氨通过血脑屏障进入到中枢,则引起肝性脑病。

本次研究结果显示非 HRS 组患者 Child-Paugh 分级、MELD 评分及腹腔积液的发生率明显优于 HRS 组($P<0.05$),而 HRS 组血清 TB、DB、AST、ALT、BU、CREA 及 NH^{3+} 的水平明显高于非 HRS 组($P<0.05$),且 TP、 Na^+ 、 Cl^- 的水平明显低于非 HRS 组($P<0.05$)。该结果提示 HRS 组患者的肝功能要明显差于非 HRS 组,而进一步的统计学分析显示肝硬化肝肾综合征患者血清 BU、CREA 的水平与 NH^{3+} 呈正相关($r=0.859,0.841,P=0.037,0.042$)。作者认为临床上在对肝肾综合征患者进行治疗时,应注意选择利尿剂的使用法,若没有进行及时的扩容,尿素的排出量会由于肾小球率过滤的降低而在患者体内进一步蓄积,继而诱发肝性脑病,故在利尿时不能忘记扩容^[12-15]。而为加快氨的排出,临床上常使用精氨酸,以增强鸟氨酸循环,但如果循环的关键酶活性过低,精氨酸的使用只会使分解后的尿素反流入肠道而增加患者发生肝性脑病的风险。故在治疗时,对于精氨酸的使用时机与使用剂量,应慎之又慎。血氨的升高只会因为肠道中 NH^{3+} 的吸收而升高,而以 NH^{4+} 形式存在的铵会被肠道排出体外,但 NH^{3+} 与 NH^{4+} 之间存在着动态平衡,增加肠道内 NH^{4+} 的水平可以使 NH^{3+} 的水平相应降低。故从理论层面来看,在治疗时酸化肠道可以降低肝性脑病及肝肾综合征发生的风险。

综上所述,肝硬化肝肾综合征患者的肾功能与患者血氨的水平密切相关,在治疗时可采用酸化肠道的方法降低肝肾综合征与肝性脑病发生的风险。

参考文献:

[1] 王宇明,朱鹏.终末期肝病中的急性肾损伤与肝肾综合征[J].中华肝病杂志,2013,21(3):173-176.
[2] 蔡亮,张伟,苏松,等.⁹⁹Tcm-DTPA 肾动态显像与胱抑素 C 对肝病肾损害的诊断价值[J].重庆医学,2012,41(5):426-427,431.
[3] Nickovic V,Kocic G,Bjelakovic G,et al. Diagnostic significance of nitrates and nitrites and L-arginine, in development of hepatorenal syndrome in patients with end stage alcoholic liver cirrhosis[J]. Ren (下转第 4384 页)

- susceptibility and genetic similarity of ESBL-positive *Klebsiella pneumoniae* strains[J]. Arch Med Sci, 2012, 8 (6):993-997.
- [2] Goff DA, Jankowski C, Tenover FC. Using rapid diagnostic tests to optimize antimicrobial selection in antimicrobial stewardship programs[J]. Pharmacotherapy, 2012, 32 (8):677-687.
 - [3] Martín-Pozo A, Oteo J, Sáez D, et al. Urinary tract infection by multiresistant *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae*; case report[J]. Rev Esp Quimioter, 2012, 25 (4):295-296.
 - [4] 胡亚美, 江载芳. 诸福棠实用儿科学[M]. 7 版. 北京: 人民卫生出版社, 2002:1175-1180.
 - [5] Cury AP, Andreazzi D, Maffucci M, et al. The modified Hodge test is a useful tool for ruling out *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase[J]. Clinics (Sao Paulo), 2012, 67 (12):1427-1431.
 - [6] Marquez P, Terashita D, Dassey D, et al. Population-based incidence of carbapenem-resistant *klebsiella pneumoniae* along the continuum of care, los angeles county[J]. Infect Control Hosp Epidemiol, 2013, 34(2):144-150.
 - [7] Fu Y, Zhang W, Wang H, et al. Specific patterns of gyrA mutations determine the resistance difference to ciprofloxacin and levofloxacin in *Klebsiella pneumoniae* and *Escherichia coli*[J]. BMC Infect Dis, 2013(13):8.
 - [8] Nicola FG, Nievas J, Smayevsky J. Evaluation of phenotypic methods for the detection of KPC carbapenemases in *Klebsiella pneumoniae*[J]. Rev Argent Microbiol, 2012, 44 (4):290-302.
 - [9] 陈娟, 戴文鑫. 海南省人民医院医院内下呼吸道感染病原菌分布及耐药性分析[J]. 现代预防医学, 2008, 35 (21):4278-4280.
 - [10] 何丽芸, 王应健, 李季美. 婴幼儿社区获得性肺炎克雷伯菌肺炎的临床特点 及耐药分析[J]. 中国当代儿科杂志, 2012, 14(11):827-829.
 - [11] Maruno T, Ooiwa Y, Takahashi K, et al. A liver abscess deprived a healthy adult of eyesight; endogenous endophthalmitis associated with a pyogenic liver abscess caused by serotype k1 *Klebsiella pneumoniae*[J]. Intern Med, 2013, 52(8):919-922.
 - [12] Ertas F, Acet H, Kaya H, et al. Implantable cardioverter defibrillator pocket infection caused by *Klebsiella pneumoniae*[J]. Afr Health Sci, 2012, 12(3):388-389.
 - [13] Farida H, Severin JA, Gasem MH. Nasopharyngeal carriage of *klebsiella pneumoniae* and other gram-negative bacilli in pneumonia-prone age groups in semarang, indonesia[J]. J Clin Microbiol, 2013, 51(5):1614-1616.
 - [14] Foysal MJ, Rahman MM, Prodhan MS. PCR based molecular detection of the Gyr-B-2 gene from the *klebsiella* Sp. isolates from patients who were suffering with pneumonia and urinary tract infections(UTIs)[J]. J Clin Diagn Res, 2013, 7(1):23-25.

(收稿日期:2013-08-23 修回日期:2013-09-22)

(上接第 4381 页)

- Fail, 2013, 35(5):633-639.
- [4] 李贵星, 贺勇, 罗通行, 等. 一氧化氮水平、低钠血症和心功能对肝肾综合征发病的影响[J]. 中华医学杂志, 2011, 91(36):2534-2537.
 - [5] Lavayssière L, Kallab S, Cardeau-Desangles I, et al. Impact of molecular adsorbent recirculating system on renal recovery in type-1 hepatorenal syndrome patients with chronic liver failure[J]. J Gastroenterol Hepatol, 2013, 28 (6):1019-1024.
 - [6] 吕日英, 李仕雄. 肝性脑病患者预后的危险因素分析[J]. 中华全科医学, 2012, 10(11):1687-1689.
 - [7] 罗玉兰, 陈伟庆, 翁亚光, 等. 肝硬化并发 SBP 患者腹水中脂多糖结合蛋白的变化及意义[J]. 重庆医学, 2011, 40 (32):3283-3284, 3286.
 - [8] Hinz M, Wree A, Jochum C, et al. High age and low sodium urine concentration are associated with poor survival in patients with hepatorenal syndrome[J]. Ann Hepatol, 2013, 12(1):92-99.
 - [9] Tavakkoli H, Yazdanpanah K, Mansourian M. Noradrenalin versus the combination of midodrine and octreotide in patients with hepatorenal syndrome: randomized clinical trial[J]. Int J Prev Med, 2012, 3(11):764-769.
 - [10] 聂鑫, 贺勇, 李贵星, 等. 肝肾综合征与肝性脑病的关系研究[J]. 中国实验诊断学, 2012, 16(3):475-478.
 - [11] Takaya H, Uemura M, Fujimura Y, et al. ADAMTS13 activity may predict the cumulative survival of patients with liver cirrhosis in comparison with the Child-Turcotte-Pugh score and the Model for End-Stage Liver Disease score[J]. Hepatol Res, 2012, 42(5):459-472.
 - [12] Kalambokis GN, Pappas K, Tsianos EV. Terlipressin improves pulmonary pressures in cirrhotic patients with pulmonary hypertension and variceal bleeding or hepatorenal syndrome[J]. Hepatobiliary Pancreat Dis Int, 2012, 11 (4):434-437.
 - [13] Katsushima F, Takahashi A, Suzuki T, et al. A case of overlap syndrome of primary biliary cirrhosis and autoimmune hepatitis with marked elevation of IgM[J]. Fukushima J Med Sci, 2013, 59(1):63-67.
 - [14] Tsung PC, Ryu SH, Cha IH, et al. Predictive factors that influence the survival rates in liver cirrhosis patients with spontaneous bacterial peritonitis[J]. Clin Mol Hepatol, 2013, 19(2):131-139.
 - [15] Roni DA, Pathapati RM, Kumar AS, et al. Safety and efficacy of hepatitis B vaccination in cirrhosis of liver[J]. Adv Virol, 2013(2013):196704.

(收稿日期:2013-08-08 修回日期:2013-09-29)