

• 综述 •

肝病内毒素血症及其中西结合治疗

中国人民解放军第 302 医院 汪承柏

各种肝病的肝脏损害,有原发性因素,如病毒、药物、酒精、肿瘤等;但也有继发性因素,即在原有肝脏病基础上,某些因素可促进与加重肝脏损害。内毒素血症是多种继发性因素之一。自七十年代将微试验用于临床检测内毒素血症以来,国内外对各种肝病内毒素血症的有关问题和中西医结合治疗进行了广泛的研究和有价值的探讨。

内毒素血症发生率

各种肝病内毒素血症发生率国内外报道不一。国外资料表明:急性肝炎为 37~64%⁽¹⁾;暴发性肝炎为 58~100%⁽²⁾;慢性肝炎为 50%⁽³⁾;肝硬化为 55%⁽⁴⁾,其中合并腹水者为 59.5%,无腹水者为 36.4%,两者有显著差异⁽⁵⁾。国内李氏报道的阳性率低于国外的结果,国内有关肝病微试验检测结果的综合资料表明,其阳性率分别为急肝 8.9% (11/123 例),慢肝 22.4% (13/58 例),重肝 56.0% (47/84 例),肝硬化 27.1% (57/210 例),肝癌 54.5% (18/33 例),阻塞性黄疸患者 57.1% (4/7 例),迁肝检测 52 例,无阳性病例⁽⁶⁾。

发生内毒素血症的原因

内毒素主要来自肠道革兰氏阴性细菌,所以健康人门静脉中有内毒素。但因肝脏清除内毒素能力很强,故周围血液微试验阴性。肝病发生内毒素血症与下述因素有关。

一、内毒素产生和吸收增加:肝病时迴肠内大肠杆菌生长繁殖异常,产生内毒素增多,并通过下述途径进入大循环:(1)改变细菌丛;(2)经由肠壁进入腹腔;(3)经过肝内静脉短路和侧枝循环;(4)网状内皮系统功能下降⁽⁷⁾。胆盐可抑制内毒素吸收,阻塞性黄疸肠道胆汁缺如,内毒素吸收增加。肝硬化肠壁充血水肿有利于内毒素吸收,如对肝硬化患者作肠镜检查比不作者内毒素血症发生率高得多⁽⁸⁾。动物实验证明切除大小肠可减少内毒素的吸收⁽⁹⁾。

二、解毒能力降低:正常人枯否氏细胞吞噬内毒素能力很强。肝病时枯否氏细胞功能下降。用¹²⁵I微粒蛋白聚集和乳果糖的清除率测定暴发性肝炎枯否氏细

胞功能,发现其灭活内毒素的作用明显下降。健康人枯否氏细胞吞噬指数为 0.1515 ± 0.0062 ,肝硬化为 0.0092 ± 0.0037 ,慢活肝为 0.0119 ± 0.0067 ,均明显低于正常人, $P < 0.01$ 。同时测定了 α_2 -巨球蛋白,健康人均值为 $238 \pm 48.0\% \text{mg}$,肝硬化为 $312 \pm 47.0\% \text{mg}$,其中内毒素阳性者为 $331 \pm 47.0\% \text{mg}$,内毒素阴性者为 $297 \pm 44.0\% \text{mg}$;因 α_2 -巨球蛋白亦由枯否氏细胞吞噬,血清中 α_2 -巨球蛋白升高也反映了枯否氏细胞的功能低下⁽¹⁰⁾。

肝病时单核细胞吞噬功能也低于正常。肝硬化患者虽然单核细胞计数正常,但其吞噬功能、趋化性以及溶酶体的产生均明显降低;其原因与血液循环中存在抑制因子有关⁽¹¹⁾。将健康人单核细胞加入患者门静脉血中,正常人的单核细胞吞噬功能和趋化性均降低;而将患者单核细胞加入正常人门静脉中则可使吞噬功能和趋化性恢复,提示肝硬化患者门静脉中有一种抑制因子⁽¹¹⁾。其他研究也有同样结论,但对这种抑制因子的生物性质尚未阐明。

内毒素血症对肝脏的损害

NoJian 认为肝组织中内毒素达到有害水平,反过来又加重肝损害⁽¹²⁾。Gaeta 对肝硬化患者观察一年半,内毒素血症阳性组病死率明显高于阴性组⁽¹³⁾。慢活肝内毒素血症阳性者,肝组织学活动性病变、桥型坏死比阴性者严重,因此认为内毒素血症标志着肝病晚期状况。受内毒素攻击的实验动物,光学和电镜检查有肝窦充血、狄氏腔扩张、枯否氏细胞肿胀,内部结构松懈,线粒体消失。Hughes 对犬作同位素肝扫描,对照组和失血性休克组图像相似,内毒素试验组,同位素向胆道排泄减少,类似于总胆管阻塞⁽¹⁴⁾。有人对以黄疸为主要表现的伤寒患者肝脏研究,肝实质改变甚轻微,而且为非特异性,但网状内皮细胞增生,肝血窦淋巴细胞浸润,内质网肥大,线粒体增生,细胆管损伤均很明显⁽¹⁵⁾。上述病变将产生一系列的病理生理变化。

一、缺血:因为枯否氏细胞、内皮细胞、白细胞、血小板粘附于血窦内壁;由于内毒素血症发生的

Shwartzman 反应主要在肝脏, 其中各种血液细胞及纤维素沉积起了重要作用⁽¹⁶⁾; 由于内毒素引起血浆血栓凝集素 A_2 (Thromboxane A_2 简称 TXA_2) 浓度升高, TXA_2 是一种强的血管收缩和血小板凝集剂, Hellgren 给犬门静脉注射小剂量内毒素时门静脉压升高, 肝动脉血流减少⁽¹⁷⁾, 这种改变与 TXA_2 升高有关。内毒素和 α_2 -巨球蛋白还可抑制缓激肽酶, 使缓激肽释放减少⁽¹⁸⁾。由此看出内毒素血症引起肝脏缺血是多方面的。

二、排泄障碍: 内毒素可引起胆汁郁积。Gaeta 给鼠注射内毒素 30 分钟后胆汁流量减少⁽¹⁹⁾; Utili 实验证明内毒素可同时引起胆汁流量减少和 BSP 潴留; 小林明文认为内毒素引起的胆汁流量减少与肝细胞膜 Na^+ 、 K^+ -ATP 酶活性下降有关⁽²⁰⁾; 内毒素还可使肝细胞内加单氧化酶(P_{450})活性下降, 而 P_{450} 是胆汁代谢、分泌、排泄的重要酶谱; 内毒素引起的前列腺素代谢产物(如 TXB_2 、 $PGF_{1\alpha}$)本身就可引起胆汁郁积⁽²⁰⁾, 所以内毒素血症常伴有重度黄疸, 并表现为胆汁郁积。

三、代谢紊乱: 内毒素血症可引起胰岛素分泌增多及肝脏对胰岛素灭活能力下降⁽²¹⁾, 因而常有低血糖; 同时还有高乳酸血症, 低碳酸血症, 血液 pH 降低⁽²²⁾, 氧分压下降; 微量元素也有改变, 主要是肝内锌含量升高, 齿槽和血清铜含量增加⁽²³⁾; 由于 P_{450} 活性下降而导致药物代谢延缓; 血脑屏障功能降低, 血液有毒物质易于进入脑细胞, 故内毒素血症可加重肝昏迷。

四、出血、肝肾综合征: 余氏认为重症肝炎内毒素阳性与阴性组病死率虽相同, 但死因各异; 内毒素阳性者多死于出血和肝肾综合征, 阴性者多死于肝衰竭、肝昏迷⁽²⁴⁾。肝病内毒素血症可引起慢性 DIC, 发生广泛性出血。 TXA_2 浓度升高是肝肾综合征的主要原因⁽²⁵⁾。

内毒素血症临床表现及诊断

肝病内毒素血症不同于急性革兰氏阴性细菌感染的内毒素休克, 其临床表现有:

一、发烧: 多数病例为低烧, 少数内毒素血症严重者有间歇性或持续性高烧, 伴有寒战, 但体温与全身中毒症状不平行; 即使体温超过 39°C , 患者一般情况尚好, 抗生素治疗无效。

二、过敏: 患者常有荨麻疹、皮肤划痕试验阳性, 输血甚至输白蛋白均可出现发热反应。

三、血小板下降: 多数病例血小板计数有轻至中度下降, 严重病例可降至 $3\text{万}/\text{mm}^3$ 以下; 血小板下降与白细胞下降无平行关系, 故不好用脾功能亢进解

释。

四、凝血酶原活动度下降: 轻型内毒素血症病例, 凝血酶原活动度可降至 50% 乃至 40% 以下, 严重病例可降至 10% 以下。凝血酶原活动度下降与黄疸及其他肝功能损害无平行关系, 故此种下降不像是严重肝坏死所致, 与内毒素血症引起的慢性 DIC 对第 II 因子的消耗有关, 输鲜血不能纠正。

五、鲎试验阳性或强阳性。

各种肝病有上述 1~4 项中之 2 项, 加上鲎试验阳性则可诊断为内毒素血症。

治 疗

对肝病内毒素血症的治疗主要是减少内毒素的产生和吸收以及改善因内毒素血症引起的微循环障碍。

一、减少内毒素的产生和吸收: Leith 用鲎试验证明乳果糖对内毒素有灭活作用。给小白鼠注射半乳糖胺前 4~8 天先服用乳果糖, 肝脏不出现坏死和炎症反应, 对照组则有明显的肝损害, 因为半乳糖胺造成的肝损害有内毒素参与, 故认为乳果糖有抗内毒素作用, 并可作为肝病内毒素血症的治疗⁽²⁶⁾。但 Vugt 认为乳果糖保护肝脏不受半乳糖胺的损害, 不是抗内毒素作用, 而是改变肠道 pH 环境, 使半乳糖胺不受细菌污染⁽²⁷⁾。临床用乳果糖治疗肝病内毒素血症, 有初步疗效, 但多系综合用药, 尚难作出最后结论。Taraok 对有内毒素血症的肝硬化日服巴拉霉素 2g, 4 周后 13 例中有 12 例内毒素消失, 11 例对照组只有 3 例消失 ($P < 0.05$), 治疗组的肾功能改善也比对照组明显 ($P < 0.02$), 但对肝功能和凝血机制无明显改善⁽²⁸⁾。

Adachi 用多粘菌素治疗肝硬化及肝癌的高血氨和内毒素血症, 并以乳果糖作对照, 治疗组日服多粘菌素 600 万 u, 5~32 天后, 内毒素血症消失, 血氨下降; 对照组只有血氨下降, 对内毒素血症几乎无影响, 故认为非吸收性抗菌素可作为肝病高血氨和内毒素血症的治疗⁽²⁸⁾。Escartrain 实验研究结果表明, 灌注内毒素的动物胆汁流量明显降低 ($P < 0.002$), 内毒素加多粘菌素及单用多粘菌素的动物胆汁流量无改变; 认为多粘菌素可抑制内毒素引起的胆酸排泄障碍⁽²⁹⁾。James 认为多粘菌素 B 能提高受内毒素攻击的动物生存率, 其作用机制是由于静电子疏水性与内毒素的相互作用, 起着一种阳离子的去污作用。所以多粘菌素 B 抗内毒素不在于其抗菌作用, 而在于能降解内毒素。将内毒素和多粘菌素 B 放在一起孵育, 然后用电镜观察, 发现其脂多糖明显松解⁽³⁰⁾。

多罗尾和郎对经肝活检证实而无腹水或腹水已消失的肝硬化病例用新霉素 2.0g/天口服,每隔 2 周为一疗程,总疗程 6 个月,治疗组内毒素血症减轻,血浆白蛋白、球蛋白改善;安慰剂组内毒素血症及血浆蛋白无变化;认为新霉素可减少内毒素血症,使肝硬化进展缓慢⁽⁴⁾。

用缓泻剂如大黄、元明粉、硫酸镁保持大便通畅,可减少内毒素的吸收。

白蛋白有吸附内毒素作用,对有严重内毒素血症者,可输白蛋白,暂时缓解内毒素血症。

二、改善微循环:潘生丁具有抗内毒素血症、活跃微循环、阻止血小板聚集作用,用量为 500mg/日。山莨菪碱类药物对解除微循环动脉痉挛,打开动静脉间阀门,解除动静脉短路有效,每日可用 40~200mg 分次静脉滴注。川芎嗪注射液有抗内毒素、活跃微循环、解除血小板聚集、阻止免疫复合物形成等作用,每天可用 150~200mg 静脉滴注。丹参注射液有活跃微循环作用,Onitsuka 等研究丹参中新的血小板凝集抑制作用比罂粟碱强 30 倍⁽³¹⁾。用大剂量丹参(12~24g/日)静脉滴注疗效较好。丹参加小剂量肝素(500~1000u)静脉滴注对消除内毒素血症及阻断内毒素引起的微循环障碍有很好的疗效,若再加低分子右旋糖酐静脉滴注疗效更好。钱家骏等研究证明复方人参注射液在体外可抑制家兔花生四烯酸钠盐、胶原及凝血酶诱导的血小板聚集⁽³²⁾。四川潮研究结果表明某些中草药成分作用于花生四烯酸流程,如 $\text{PGH}_2\text{—TXB}_2$ 异构酶等环节而抑制 TXB_2 的合成⁽³³⁾。王继锋等研究结果表明,赤芍成分及其衍生物对胶原诱导的血小板聚集性有抑制作用⁽³⁴⁾。用赤芍精抑制血小板聚集⁽³⁵⁾可以减少 TXB_2 的合成。

吸氧或直肠灌氧可纠正内毒素血症引起的乳酸性酸中毒而有利于微循环恢复。

三、综合治疗:因为内毒素血症对肝脏组织学损害及其病理生理变化极为复杂,单一治疗不易达到预期效果。根据笔者临床实践体会,应视患者病情采用中西医结合疗法。对于茵试验阳性,有高烧、肝功能损害明显,凝血酶原活动度及血小板极度降低者,我们采用:输白蛋白、654-2 或川芎嗪注射液静脉滴注,黄连素或新霉素口服及/或灌肠,内服中药(在辨证论治基础上,重用活血化瘀、清热解毒类药——如银花、连翘等)治疗严重内毒素血症患者,能较快的控制体温、改善肝功能及凝血机制,提高血小板;对于茵试验阳性、深度黄疸,而其他肝功能损害不重者,可用凉血活血、解毒固本等治法并适当输白蛋白。

临床实践证明根据不同情况进行有针对性的治疗收效较好。但是在治疗中有几个问题值得注意:

1. 因为肝病病变修复需要相当长的过程,其枯否氏细胞和单核细胞吞噬功能于短期内不易恢复,在有内毒素继续产生,肝脏对内毒素的灭活功能又未恢复的情况下,仍有再发生内毒素血症的可能。

2. 因为目前尚缺乏强有力的对抗内毒素药物,虽应用中医中药中西医结合疗法,可以纠正内毒素血症引起的微循环障碍,肝病临床及生化指标复常,如果再发生内毒素血症或内毒素血症未消失,必将再引起微循环障碍而加重肝功能损害,即所谓:“肝炎复发”。

基于上述原因,对有内毒素血症的各种肝病(主要是肝炎)应在其生化指标复常,临床近期治愈后继续服药,以期巩固疗效,这是笔者近几年来对慢性活动性肝炎(轻型、中型、重型黄疸病例)及胆汁郁积型肝炎取得较好的远期疗效的一条重要体会。

参 考 文 献

1. Magliulo E, et al. Endotoxaemia in acute viral hepatitis. *Hepatogastroenterology* 1981; 28(6): 299-303.
2. Buhac MD. Ascites the leveen shunt, and endotoxin. *Ann of Internal Med* 1980; 92:573.
3. Scevola D, et al. Control of endotoxemia in liver disease by lactulose and paromomycin. *Boll Ist sieroter Milan* 1979; 58(3):242-7.
4. 多罗尾和郎, 他。肝硬变症の腹水増加, 食道静脉曲张破裂促进因子としてエンドトキシン血症と非吸收抗生剤にはるその治療, エンドトキシン血症の病態, 第3回エンドトキシン临床研究会记录, 织田敏次, 山祐本夫临修, 羊土社, 1981:101.
5. Taraok, et al. Effect of paromycin sulfate on endotoxemia in patients with cirrhosis. *J clin Gastroenterol* 1982; 4(3):263.
6. 李秀路, 等。茵试验检测肝病者内毒素血症的临床意义. *河北医药* 1984; 5:263.
7. Kuratsune H, et al. The relationship between endotoxin and the phagocytic activity of the reticuloendothelial system. *Hepatogastroenterology* 1983; 30(3):79-82.
8. Kiss A, et al. Endotoxaemia following colonoscopy. *Endoscopy* 1983; 15(1):24-6.
9. Camare DS, et al. D-galactosamine liver injury, Absorption of endotoxin and protective effect of small bowel and colon in rabbits. *Proc Soc Exp Biol Med* 1983; 172(2):255-9.
10. Canalese J, et al. Reticuloendothelial system and hepatocyte function in fulminant hepatitis failure. *Gut* 1982; 23(4):265-9.

11. Holdstock G, et al. Monocyte function in cirrhosis. *J clin pathol* 1982; 35(9):972-9.
12. Nolan JP, et al. The role of endotoxin in liver injury. *Gastroenterology* 1975; 69(6):1346-56.
13. Gaeta GB, et al. Endotoxemia in a series of 104 patients with chronic liver diseases, prevalence and significance. *Digestion* 1982; 23(4):239-4.
14. Hughes KS, et al. Endotoxic shock and its effects on hepatobiliary scanning in dog. *Radiology* 1983; 148(3):823-6.
15. Brito T, et al. Jaundice in typhoid hepatitis, a light and electron microscopy study based on liver biopsies. *Acta Hepatogastroenterol* 1977; 24(6):426-33.
16. Shiga J, et al. A light- and electron-microscopic study of the so-called uni-visceral Schwartzman reaction. *Acta pathol Jpn* 1980; 30(5):705-12.
17. Hellgren M, et al. Effects of local thrombinaemia and endotoxinaemia on hepatic circulation in the anaesthetized dog. *Scand J Clin Lab Invest* 1977; 37(1):77.
18. Vliet AC, et al. Plasma prekallikrein and endotoxemia in liver cirrhosis. *Thromb Haemost* 1981; 45(1):65-7.
19. Gaeta GB, et al. Endotoxin effect on the isolated perfused rat liver, functional and ultrastructural observation. *J Submicrosc Cytol* 1983; 15(3):705-12.
20. 陆汉明, 等. 前列腺素和消化道. 国外医学消化系疾病分册, 1983; 2:65.
21. Cornell RP, et al. Role of the liver in endotoxin-induced hyperinsulinemia and hyperglucagonemia in rats. *Hepatology* 1983; 2:188-92.
22. Hand MS, et al. Metabolic alterations related to reverse portal vein flow in an endotoxic pig. *Adv Shock Res* 1981; 6:131-40.
23. Etzei KR, et al. Endotoxin-induced changes in copper and zinc metabolism in the syrian hamster. *J Nutr* 1982; 112(12):2363-73.
24. 余斌侃, 等. 重症肝炎中的内毒素血症. 中华内科杂志 1983; 22(3):156-153.
25. Robert D, et al. Urinary thromboxane B₂ and prostaglandin E₂ in the hepatorenal syndrome. Evidence for increase vasoconstrictor and decreased vasodilator factors. *Gastroenterology* 1983; 84(4):697-703.
26. Liehr H, et al. Lactulose—a drug with antiendotoxin effect. *Hepatogastroenterology* 1980; 27(5):356-60.
27. Vugt H, et al. Galactosamine hepatitis, endotoxemia and lactulose. *Hepatology* 1983; 3(2):236-40.
28. Adachi Y, et al. Enteric coated polymyxin B in the treatment of hyperammonemia and endotoxemia in liver cirrhosis. *Gastroenterol Jpn* 1982; 17(6):550-7.
29. Escartrin P, et al. Effect of colistin on reduction of biliary flow induced by endotoxin in E. coli. *Dig Dis Sci* 1982; 27(10):875-9.
30. James P, et al. Endotoxin and the liver, III Modification of acute carbon tetrachloride injury polymyxin B—an antiendotoxin. *Gastroenterology* 1978; 75(3):445-9.
31. Onitsuka, 等. 丹参中新的血小板凝集抑制剂. 国外医学药学分册 1984; 6:371.
32. 钱家骏, 等. 复方人参注射液对家兔血小板聚集和释放反应的影响 (体外). 北京中医学院学报 1984; 6:26.
33. 三川潮. 中药中前列腺素生物合成物抑制剂. 国外医学中医中药分册 1984; 4:22.
34. 王继峰, 等. 赤芍成分及其衍生物抗血小板聚集和调节氧化磷酸化作用的研究. 中西医结合杂志 1984; 12:745.
35. 何愉生, 等. 赤芍精抗血小板聚集作用的临床及实验研究. 中西医结合杂志 1982; 2(1):15.

(上接第 384 页)

12. 王子驊, 等. 重症肝炎防治笔谈. 山东医药 1982; 5:27.
13. 杨丽香. 下法治疗急性感染性疾病的体会. 新中医 1982; 2:45.
14. 梁子钧, 等. 大黄治疗上消化道出血的血液流变学观察及其疗效原理的初步探讨. 中医杂志 1983; 24(2):37.
15. 马学惠. 丹参等活血化瘀药物对实验性肝再生的影响. 中西医结合杂志 1983; 3(3):181.
16. 李平, 等. 内毒素血症和肝脏疾病. 中华内科杂志 1984; 23(5):303.
17. 赵淑颖, 等. 通腑法在内科感染性疾病的临床应用. 中西医结合杂志 1982; 2(2):90.
18. 吴葆杰主编. 中草药药理学. 第一版. 北京: 人民卫生出版社, 1983:139.
19. 赵凤金. 我用大黄抗衰延年. 中医杂志 1983; 24(3):78.
20. 李开明, 等. 实验性脾虚时大鼠葡萄糖转运电位的变化及其机理的初步探讨. 辽宁中医杂志 1984; 8(3):34.