

SARS 患者的肝脏损害

关玉娟 唐小平 尹焯标 易正卿

【摘要】 目的 研究严重急性呼吸综合征(SARS)患者肝脏功能和肝组织病理学的变化,探讨 SARS 患者肝脏损害的可能机制及其临床意义。**方法** 依据中华人民共和国卫生部诊断标准,选择 2003 年 2—6 月收治的 SARS 患者 110 例检测肝脏功能,其中 8 例死亡者行肝组织病理学检查,并与健康体检者 35 例进行比较。**结果** SARS 组患者血清丙氨酸转氨酶(ALT)、天冬氨酸转氨酶(AST)、总胆红素(TBil)、乳酸脱氢酶(LDH)水平均显著高于对照组,分别为(91.61±50.53)U/L 比(32.91±10.56)U/L、(78.68±33.32)U/L 比(29.43±8.89)U/L、(11.67±4.26)μmol/L 比(8.44±3.86)μmol/L、(429.95±188.94)U/L 比(200.83±44.86)U/L, P 均 <0.001 ;白蛋白(ALB)和前白蛋白(PAB)均明显低于对照组,分别为(34.40±5.13)g/L 比(42.09±6.79)g/L 和(0.20±0.06)g/L 比(0.34±0.05)g/L, P 均 <0.001 ;血清直接胆红素(DBil)、总胆汁酸(TBA)、γ-谷氨酰转肽酶(GGT)、碱性磷酸酶(ALP)水平与对照组无差异(P 均 >0.05)。ALT、AST、GGT、LDH 变化范围较大,为正常范围 4~9 倍,其余各项变化范围较小。ALT、AST 和 PAB 异常率达 80.0% 以上,ALB 异常率 42.7%,其他指标异常率小于 30.0%。死亡者 LDH、ALT、AST 较存活者均值高。肝组织病理学检查均为非特异性炎症改变。**结论** SARS 患者易合并较轻的非特异性肝炎病变,很少引起典型的肝炎症状,临床工作中容易被忽视。

【关键词】 严重急性呼吸综合征; 肝脏; 肝脏功能; 组织病理学

中图分类号:R563.1;R511 **文献标识码:**A **文章编号:**1003-0603(2004)05-0267-04

Study on the damage of liver in patients with SARS GUAN Yu - juan*, TANG Xiao - ping, YIN Chi - biao, YI Zheng - qing. * The Eighth People's Hospital of Guangzhou, Guangzhou 510060, Guangdong, China

【Abstract】 Objective To study the changes in liver function and histopathology, and investigate the underlying mechanism and clinical significance of damage of liver in patients with severe acute respiratory syndrome(SARS). **Methods** According the clinical diagnostic standard of atypical pneumonia of Ministry of Health P. R. China, liver function was assessed in 110 SARS patients admitted from February 2003 to June 2003. Of them 8 SARS patients died, and the livers were pathologically examined, and their liver function parameters were compared with that of the 35 healthy controls. **Results** Alanine aminotransferase(ALT), aspartate aminotransferase(AST), lactate dehydrogenase(LDH), total bilirubin(TBil) of patients with SARS were higher than those of controls, they were (91.61±50.53)U/L vs. (32.91±10.56)U/L, (78.68±33.32)U/L vs. (29.43±8.89)U/L, (429.95±188.94)U/L vs. (200.83±44.86)U/L, (11.67±4.26)μmol/L vs. (8.44±3.86)μmol/L, all $P<0.001$. Albumin(ALB) and pro - albumin(PAB) of patients with SARS were lower than those of controls, they were (34.40±5.13)g/L vs. (42.09±6.79)g/L, (0.20±0.06)g/L vs. (0.34±0.05)g/L, both $P<0.001$. Direct reaction bilirubin(DBil), total bile acid(TBA), gamma - glutamyltransferase(GGT) and alkaline phosphatase(ALP) showed no marked difference between SARS patients and controls, all $P>0.05$. Non - specific inflammation in the liver was observed in pathological examination in 4 cases. ALT, AST, GGT and LDH were always 4 to 9 times of normal. The ratio of abnormality of ALT, AST and PAB were more than 80.0%, the ratio of abnormality of ALB was 42.7%, and less than 30.0% for other indexes. The average of LDH, ALT, AST of dead patients were higher than those of the survivors. Histopathology of liver was non - specific hepatitis. **Conclusion** The patients with SARS are prone to have mild non - specific hepatitis. It seldom causes the typical symptoms of hepatitis and it is easy to be ignored in clinic.

【Key words】 SARS; liver; liver function; histopathology

CLC number:R563.1;R511 **Document code:**A **Article ID:**1003-0603(2004)05-0267-04

基金项目:广东省重大科技攻关项目及广州市重大科技攻关联合资助项目(2003-Z-023-01)

作者单位:510060 广州市第八人民医院,传染病医院

作者简介:关玉娟(1970-),女(汉族),甘肃省人,医学硕士,副主任医师,已发表论文 17 篇,Email:zhouguand@hotmail.com.

严重急性呼吸综合征(severe acute respiratory syndrome, SARS)是一种新近由 SARS 冠状病毒引起的,具有明显传染性,可累及多个脏器系统的特殊肺炎,人群普遍易感且病情凶险。其发病机制尚不清楚。在临床诊治过程中,随着对 SARS 的逐渐认识,

发现该病临床表现多种多样,除以发热、咳嗽、呼吸困难为主要临床表现^[1]外,多数患者伴有全身酸痛、疲乏无力、头痛、关节酸痛等全身症状,这些症状与肝病患者的表现相似,加上部分患者转氨酶升高,所以有必要引起对 SARS 患者肝脏功能生化指标和组织学检查的重视。本研究拟对其进行总结研究,以探讨 SARS 患者肝脏损害情况并分析其临床意义。

1 资料与方法

1.1 研究对象: SARS 组为 2003 年 2—6 月收治入院的 SARS 患者 110 例,其中男 47 例,女 63 例;年龄 18~77 岁;平均(46.4±17.1)岁;均有明确接触史和发热症状;诊断依据卫生部临床诊断标准^[2]。伴有干咳者占 63%,有呼吸困难、气促者占 47%,低氧血症者占 73%,死亡病例 8 例。对照组选择年龄匹配的健康体检者 35 例,其中男 17 例,女 18 例;年龄 19~70 岁,平均(40.7±14.2)岁。两组对象既往均无心脏、肝脏等基础疾病。

1.2 研究方法:

1.2.1 生化指标检测: 采受试者空腹静脉血 4 ml,采用 CL-8000 全自动生化分析仪检测肝功能,包括丙氨酸转氨酶(ALT)、天冬氨酸转氨酶(AST)、总胆红素(TBil)、直接胆红素(DBil)、总胆汁酸(TBA)、 γ -谷氨酰转肽酶(GGT)、碱性磷酸酶(ALP)、乳酸脱氢酶(LDH)、白蛋白(ALB)、前白蛋白(PAB)。

1.2.2 肝组织学检查: 6 例死亡患者死后采用美国 16G Temno 活检针取肝组织 1.5~2.0 cm,2 例尸体进行解剖,标本用苏木素-伊红(HE)染色,由病理医师诊断。

1.2.3 统计学处理: 采用 SDAS 统计软件进行数据分析。计量资料用均数±标准差($\bar{x}\pm s$)表示,采用 *t* 检验,数据服从正态分布、方差不齐者采用近似法 *t'* 检验,数据不服从正态分布的取常用对数转换后均服从正态分布,参考范围可采用平均数标准差法($\bar{x}\pm 1.96s$)确定。

2 结果

2.1 SARS 组肝脏功能检测: 表 1 列出检测值的变

量范围、异常率(异常者例数占 110 例患者的百分率)、依据均数和标准差确定 SARS 患者的参考范围(95%的可信区间)。8 例死亡者与 102 例存活者检测值的均值进行比较,结果可见,ALT、AST、GGT、LDH 变化范围较大,为正常范围 4~9 倍,其余各项变化范围较小;ALT、AST、PAB 异常率达 80.0%以上,ALB 异常率 42.7%,其他异常率小于 30.0%。死亡者 LDH、ALT、AST 均值分别是正常值上限的 2.5 倍、2.7 倍和 2.3 倍;死亡者 GGT、LDH、ALT、AST、ALP、TBA 较存活者均值高,死亡者 PAB 较存活者均值低。

表 1 SARS 组肝脏功能指标检测值
Table 1 Liver function of SARS group

项目	变量范围	异常率(%)	参考范围	死亡/存活比
ALT(U/L)	25.00~215.00	80.0	0~190.65	1.20
AST(U/L)	29.00~153.00	88.2	13.37~143.99	1.20
TBil(μ mol/L)	5.70~20.90	0	3.32~20.02	0.77
DBil(μ mol/L)	0.60~10.20	20.9	0~9.69	0.80
TBA(μ mol/L)	0.10~12.70	15.5	0~12.48	1.10
GGT(U/L)	11.00~376.00	27.3	0~201.33	2.00
ALP(U/L)	30.00~168.00	12.7	1.31~143.99	1.20
LDH(U/L)	102.00~815.00	15.5	58.69~799.21	1.37
ALB(g/L)	25.00~42.00	42.7	24.35~44.45	0.88
PAB(g/L)	0.08~0.36	84.5	0.08~0.32	0.76

2.2 两组肝脏功能比较: 表 2 结果显示,SARS 组患者血清 ALT、AST、TBil、LDH 水平均明显高于对照组,且有显著性差异(*P*均<0.001);ALB、PAB 水平显著低于对照组(*P*均<0.001);血清 DBil、TBA、GGT、ALP 水平与对照组比较无明显差异(*P*均>0.05)。

2.3 SARS 患者肝脏组织检查结果: 8 例肝组织均为非特异性炎症改变:肝小叶结构存在,肝细胞弥漫混浊肿胀(\square),部分气球样变(\uparrow),肝细胞轻度水样变性,有不同程度嗜酸性变、灶性脂肪变性(\uparrow)的点片状坏死,肝细胞索解离,小叶内枯否细胞明显增生。汇管区未见扩大或轻度增大,有少量淋巴细胞浸润,部分患者可见到明显的中央静脉周围肝细胞坏死。仅 1 例呈弥漫性脂肪变(\uparrow)及毛细胆管内胆汁淤积(\uparrow)。见图 1 和图 2。

表 2 肝功能指标检测值比较($\bar{x}\pm s$)

Table 2 The difference of liver function between SARS group and control group($\bar{x}\pm s$)

项目	ALT(U/L)	AST(U/L)	TBil(μ mol/L)	DBil(μ mol/L)	TBA(μ mol/L)	GGT(U/L)	ALP(U/L)	LDH(U/L)	ALB(g/L)	PAB(g/L)
SARS 组	91.61±50.53	78.68±33.32	11.67±4.26	4.67±2.56	5.25±3.69	70.44±66.78	72.65±36.40	429.95±188.94	34.40±5.13	0.20±0.06
对照组	32.91±10.56	29.43±8.89	8.44±3.86	4.39±1.67	5.64±3.37	52.20±21.26	65.94±30.57	200.83±44.86	42.09±6.79	0.34±0.05
<i>t</i> 或 <i>t'</i> 值	<i>t</i> '=11.263	<i>t</i> '=14.013	<i>t</i> =4.497	<i>t</i> '=0.772	<i>t</i> =0.551	<i>t</i> '=0.166	<i>t</i> =0.985	<i>t</i> '=11.672	<i>t</i> '=6.160	<i>t</i> =12.437
<i>P</i> 值	<0.001	<0.001	<0.001	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	<0.001	<0.001	<0.001



图 1 SARS 肝组织表现:肝细胞弥漫混浊肿胀,部分气球样变(↑)、脂肪变(↑)、细胞内淤胆(◇)、肝细胞的肿胀使肝细胞索排列紊乱,肝窦拥挤(HE, ×100)

Figure 1 Liver tissue of SARS widespread cloudy swelling, ballooning degeneration (↑), fatty degeneration (↑), cholestasis in cell (◇), hepatocyte arranged confused, crowded liver sinuses (HE, original magnification ×100)

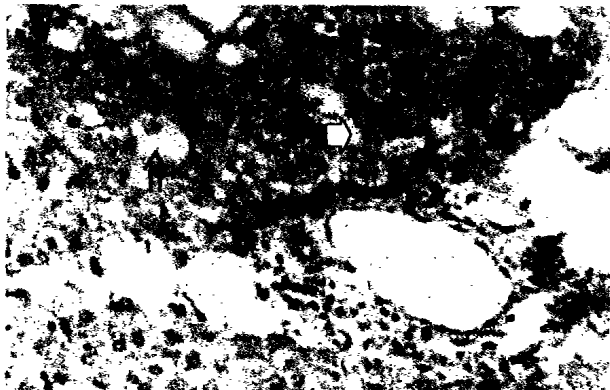


图 2 SARS 肝组织表现:肝细胞弥漫混浊肿胀(◇)、部分气球样变(↑)、脂肪变(HE, ×200)

Figure 2 Liver tissue of SARS, widespread cloudy swelling (◇), ballooning degeneration (↑), fatty degeneration (HE, original magnification ×200)

3 讨论

SARS 于 2002 年 11 月首先在我国广东省河源地区被报道^[2,3],并迅速在全世界 30 余个国家和地区相继出现疫情。该病一个重要特点是一线医务人员感染发病率高,WHO 派出的意大利籍传染病学专家卡罗·乌尔巴尼(Carlo Urbani)在越南调查工作中被感染 SARS 并不幸逝世。他观察并确认此种传染病是一种人类从未见过的严重急性呼吸综合征,首次使用 SARS 名称上报 WHO,为纪念乌尔巴尼,WHO 将它命名为 SARS^[4],我国命名为传染性非典型肺炎(infectious atypical pneumonia, IAP),并已被列入法定传染病进行管理。

本研究发现,既往无肝脏疾病 SARS 患者血清 ALT 和 AST 水平明显升高,异常率分别为 80.0% 和 88.2%,其值多为 2 倍升高,一般不超过 5 倍,与曹义战等^[5]报道的结果一致。肝损害时肝细胞坏死

或肝细胞膜的通透性增加,致使血清酶活性增高,升高幅度可较敏感地反映肝细胞损害和坏死的程度,此两种肝脏酶学指标的普遍升高及其升高的程度,尤其是反映肝细胞内微结构损伤的 AST,提示 SARS 患者肝脏损害较普遍存在,但多为轻度至中度损害。ALP、GGT 是胆道损害、胆汁淤积的标志,SARS 组与对照组无显著差异;TBil 升高可能与肝细胞损害有关,DBil、TBA 均无明显升高,说明 SARS 患者无明显胆道损害及胆汁淤积,或者胆红素代谢尚处于一种代偿阶段,病理结果未见肝细胞内大量淤胆和毛细胆管胆栓形成,仅 1 例有毛细胆管内胆汁淤积,也证实了这一点。SARS 患者血清前白蛋白、白蛋白降低,除与肝细胞损害后合成蛋白减少有关外,与感染时摄入不足、分解代谢亢进等因素相关;还可能与 SARS 患者免疫球蛋白升高引起血浆渗透压增加,进而抑制白蛋白合成有关;显著降低的白蛋白使血浆胶体渗透压降低,肺泡渗出增多,致肺部病变加重。死亡者 LDH、ALT、AST 较存活者均值高,当 SARS 患者上述指标超出此范围时,临床中需要密切注意监测,此点尚需大样本研究证实。

SARS 死亡者的肝脏组织学检查均为伴有不同程度嗜酸性变、肿胀变性、脂肪变性的点片状坏死的非特异性炎症病变,肝小叶结构存在,可见这种肝脏损害程度较轻。赵景民等^[6]报道 SARS 患者肝小叶内轻度肝细胞肿大;国外学者 Peiris 等^[7,8]也观察到 SARS 患者有肝脏损害,并且进一步发现拉米夫定治疗的慢性乙型肝炎患者患 SARS 后易进展至呼吸窘迫综合征。可见,SARS 病毒导致的肝损害较轻,损害可能与免疫引起的损害有关,并通过细胞免疫和体液免疫损伤致病。临床中也发现有部分患者免疫球蛋白(IgM、IgA、IgG)、补体(C3、C4)以及各种介导免疫的细胞因子改变。本院尹焯标等^[9]观察到 SARS 患者外周血 T 淋巴细胞亚群 CD₃⁺、CD₄⁺、CD₈⁺ 均明显降低,尤其是辅助性 CD₄⁺ 下降更显著,说明细胞免疫损伤可能是 SARS 发病机制之一。是否有特异性抗原、抗体、免疫复合物引起的肝损害,尚需对肝组织进行免疫组织化学的研究,这可能将会成为探讨 SARS 患者肝损害的发病机制和免疫治疗的重要线索。临床中给予非特异性免疫增强剂(如胸腺肽等)治疗有效,也证明了免疫反应的参与。

SARS 患者发生肝脏损害的机制尚不明确,据 Ksiazek 等^[3]和 Drosten 等^[10]报道此次 SARS 病原体是一种新型冠状病毒,我们推测肝脏损害机制除具有上述免疫损害外,可能还有以下几点:①病毒直

接作用:病毒由呼吸道进入人体,在呼吸道黏膜上皮内复制,进入血液循环引起病毒血症,直接作用于肝脏,引起肝细胞非特异性损害。②缺氧、缺血:由于弥漫性肺泡损伤和弥漫性肺实变致血氧饱和度下降,有不同程度低氧血症,以及血管内皮细胞损伤等因素所引起的弥漫性血管内凝血,从而影响肝脏供血,致肝细胞缺血、缺氧、坏死。③代谢异常:SARS 患者多有代谢性酸中毒和呼吸性碱中毒;内毒素在肝脏内被吞噬和解毒,毒素也可通过诱导细胞因子引起肝脏损害;李春盛等^[11]报道糖代谢异常影响肝脏功能。④常常造成多器官衰竭而导致患者死亡。

本研究提示:SARS 患者肝脏仅为继发性损害,很少引起典型的肝炎症状,肝脏实质性病变较轻,临床工作中容易被忽视。由于对引起 SARS 的新型冠状病毒的生物特性、基因及形态学等病原学的研究尚不完善,SARS 致病机制到目前仍不十分清楚,因此,SARS 时肝脏损害的机制尚需进一步研究。

参考文献:

1 Lee N, Hui D, Wu A, *et al.* A major outbreak of severe acute respiratory syndrome in Hong Kong [J]. *N Engl J Med*, 2003, 348:1986-1994.

- 2 中华人民共和国卫生部. 传染性非典型肺炎临床诊断标准[S]. 中华人民共和国卫生部办公厅, 2003-05-03.
- 3 Ksiazek T G, Erdman D, Goldsmith C S, *et al.* A novel coronavirus associated with severe acute respiratory syndrome [J]. *N Engl J Med*, 2003, 348:1953-1966.
- 4 WHO. Severe acute respiratory syndrome (SARS) [J]. *Wkly Epidemiol Rec*, 2003, 78:89.
- 5 曹义战, 聂青和. SARS 诊断及治疗的现状与进展[J]. 中国危重病急救医学, 2003, 15(7):441-444.
- 6 赵景民, 周光德, 孙艳玲. SARS 的病理与病理生理变化[J]. 中国危重病急救医学, 2003, 15(7):391-394.
- 7 Peiris J, Lai S, Poon L, *et al.* Coronavirus as a possible cause of severe acute respiratory syndrome [J]. *Lancet*, 2003, 361:1319-1325.
- 8 Peiris J S, Chu C M, Cheng V C, *et al.* Clinical progression and viral load in a community outbreak of coronavirus-associated SARS pneumonia: a prospective study [J]. *Lancet*, 2003, 364:1767-1772.
- 9 尹焜标, 张复春, 唐小平, 等. 93 例传染性非典型肺炎外周血 T 淋巴细胞亚群变化及临床意义[J]. 中华结核与呼吸病杂志, 2003, 30:343-346.
- 10 Drosten C, Gunther S, Preiser W, *et al.* Identification of a novel coronavirus in patients with severe acute respiratory syndrome [J]. *N Engl J Med*, 2003, 348:1967-1976.
- 11 李春盛, 潘世芬. 185 例 SARS 死亡病例分析及原因探讨[J]. 中国危重病急救医学, 2003, 15(10):582-584.

(收稿日期:2003-12-12 修回日期:2003-12-31)

(本文编辑:李银平)

• 基层园地 •

急性氟乙酰胺中毒 38 例急救体会

简相杰 余世英

【关键词】 中毒, 氟乙酰胺; 急救; 体会

中图分类号: R595.4 **文献标识码:** B **文章编号:** 1003-0603(2004)05-0270-01

将我院急诊科 4 年中诊治的 38 例氟乙酰胺中毒急救体会报告如下。

1 临床资料

1.1 一般资料: 38 例患者中男 12 例, 女 26 例; 年龄 2~68 岁, 平均 36.7 岁; 服药量 2~24 g; 就诊时间 15~480 min; 轻度 14 例, 中度 17 例, 重度 7 例; 潜伏期 30~120 min。

1.2 临床表现: 轻度为头晕、恶心、呕吐; 中度为腹痛、频繁呕吐、抽搐、心慌; 重度为心慌、胸闷、频繁抽搐、发绀、昏迷、呼吸和循环衰竭或伴多脏器衰竭。

1.3 辅助检查: 所有患者均行血常规及

血清生化学检测。外周血白细胞($10.6 \sim 16.5$) $\times 10^9/L$, 中性粒细胞 0.87~0.96; 肝功能异常 4 例; 低血钙 2 例; 低血糖 1 例; 心肌酶改变 5 例; 心电图不同程度改变, 其中窦性心动过速 16 例, ST-T 改变 2 例, 频发室性期前收缩 1 例。

1.4 急救治疗: ①在给镇静药物后及抽搐间歇期用清水彻底洗胃, 用量在 20 L 以上。②洗胃后向胃内注入质量分数为 20% 的甘露醇 250 ml 导泻。③给予安定镇静并根据抽搐程度调整剂量; 酌情使用 10% 的葡萄糖酸钙, 可使氟乙酰胺变成氟乙酸钠或变为氟乙酰胺, 达到解毒目的。④尽早使用乙酰胺(解氟灵)肌注解毒, 连用 5~7 d, 反复抽搐者可重复使用。⑤预防脑水肿和感染, 维持水、电解质平衡, 营养脏器等综合治疗。

1.5 结果: 除 1 例死亡外, 其余均治愈,

住院时间 3~18 d。

2 讨论

氟乙酰胺(鼠必克、邱氏鼠药)是一种高效、剧毒而内吸性强的细胞酶毒物, 误服致死量为 2~10 mg/kg。乙酰胺是有机氟中毒的特效解毒剂, 能延长中毒潜伏期、减轻症状、制止发病, 愈早使用、剂量愈足效果愈好。应做到尽早洗胃, 彻底清除毒物, 早期、足量、重复使用乙酰胺, 并结合临床情况使用钙剂, 可减少病情反跳。口服甘露醇后药物在肠道可阻止肠道内水分及毒素的吸收, 加速肠道毒物的排泄, 特别适用于服用时间长、洗胃效果差者, 可明显提高疗效。

(收稿日期:2003-12-16)

(本文编辑:李银平)

作者单位: 841900 新疆维吾尔自治区且末县医院

作者简介: 简相杰(1970-), 男(汉族), 河南省人, 主治医师。