

论著 · 临床研究

巨细胞病毒肝炎患儿血浆 D 二聚体、血管性假血友病因子变化及复方甘草酸苷治疗的研究

石海砚 陈益平 狄军波 徐志伟

(温州医学院附属育英儿童医院感染科,浙江 温州 325027)

[摘要] **目的** 探讨巨细胞病毒(CMV)肝炎患儿血浆 D 二聚体、血管性假血友病因子(vWF)变化的意义及复方甘草酸苷治疗的效果。**方法** 取无症状 CMV 感染患儿 16 例,CMV 肝炎患儿 52 例(其中肝炎型 31 例,淤胆型 21 例)及正常对照 20 例。检测血浆 D 二聚体和 vWF 水平。肝炎型及淤胆型患儿分别随机分为常规治疗组和复方甘草酸苷治疗组(后者在常规治疗的同时加用复方甘草酸苷),比较治疗前后 D 二聚体和 vWF 变化。**结果** (1)CMV 肝炎患儿的 D 二聚体和 vWF 水平明显高于对照组和无症状 CMV 感染组($P < 0.01$),且淤胆型肝炎患儿的 D 二聚体和 vWF 水平明显高于肝炎型患儿($P < 0.01$);(2)CMV 肝炎患儿治疗后 D 二聚体和 vWF 水平均显著低于治疗前($P < 0.01$);(3)CMV 肝炎复方甘草酸苷治疗组患儿治疗后 D 二聚体和 vWF 显著低于常规治疗组($P < 0.01$)。**结论** 检测 CMV 肝炎患儿 D 二聚体和 vWF 水平有助于及早对肝损害情况作出判断。复方甘草酸苷治疗可以降低血浆 D 二聚体和 vWF 水平,可能对 CMV 肝炎肝损害有保护作用。

[中国当代儿科杂志,2010,12(4):272-274]

[关键词] 巨细胞病毒;肝炎;D 二聚体;血管性假血友病因子;复方甘草酸苷;儿童
[中图分类号] R512.6 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1008-8830(2010)04-0272-03

Plasma levels of D-dimer and von Willebrand factor and the therapeutic effect of compound glycyrrhizin in children with cytomegalovirus hepatitis

SHI Hai-Fan, CHEN Yi-Ping, DI Jun-Bo, XU Zhi-Wei. Department of Infection, Yuying Children's Hospital Affiliated to Wenzhou Medical College, Wenzhou, Zhejiang 325027, China (Email:shf2008@163.com)

Abstract: Objective To study the significance of plasma D-dimer and von Willebrand factor (vWF) and the therapeutic effect of compound glycyrrhizin in children with cytomegalovirus (CMV) hepatitis. **Methods** Twenty healthy children, 16 asymptomatic cases with CMV infection and 52 cases of CMV hepatitis (21 cholestatic and 31 non-cholestatic) were enrolled. The 52 children with CMV hepatitis were randomly administered with conventional treatment alone or conventional treatment plus compound glycyrrhizin treatment. Plasma D-dimer and vWF levels were measured before and after treatment. **Results** Plasma D-dimer and vWF levels in the CMV hepatitis group were markedly higher than those in the healthy control and asymptomatic CMV infection groups ($P < 0.01$). The cholestatic hepatitis group had more increased plasma D-dimer and vWF levels compared with the non-cholestatic hepatitis group ($P < 0.01$). Plasma D-dimer and vWF levels in the CMV hepatitis group were markedly reduced after conventional or compound glycyrrhizin treatment ($P < 0.01$). Compound glycyrrhizin treatment decreased more significantly plasma D-dimer and vWF levels compared with the conventional treatment in children with CMV hepatitis ($P < 0.01$). **Conclusions** The detection of plasma D-dimer and vWF is useful in the early assessment of liver damage in children with CMV hepatitis. Compound glycyrrhizin can decrease obviously plasma D-dimer and vWF levels and might thus provide protective effects against liver damage.

[Chin J Contemp Pediatr, 2010, 12 (4):272-274]

Key words: Cytomegalovirus; Hepatitis; D-dimer; von Willebrand factor; Compound glycyrrhizin; Child

近几年研究发现,肝脏微循环障碍是肝功能受损的重要因素之一,肝脏疾病患者可能存在隐匿性弥散性血管内凝血^[1],但巨细胞病毒性(CMV)肝炎是否也存在肝脏微循环障碍,目前相关研究罕见。本研究通过测定 CMV 肝炎患儿血浆 D 二聚体、血管性假血友病因子(vWF)的水平,初步探讨 CMV 肝炎患儿肝脏微循环损害情况,并使用复方甘草酸苷干预治疗,以了解其对肝细胞是否有保护作用。

[收稿日期]2009-07-20;[修回日期]2009-10-11
[作者简介]石海砚,男,硕士,主治医师。

1 资料与方法

1.1 一般资料

2007年1月至2009年4月我院儿童感染科收治的CMV感染患儿,其中男37例,女31例,年龄36 d至16月,平均4.6月。诊断标准依据《巨细胞病毒感染诊断方案》^[2]。其中无症状CMV感染16例,CMV肝炎52例。CMV肝炎中符合:①血清胆红素 ≥ 136.8 mmol/L,并以结合胆红素为主;②大便呈淡黄色或白陶土色;③血清 γ -谷氨酰转肽酶 ≥ 280 IU/L,诊断为淤胆型^[3],共有21例;其余为肝炎型,31例。另选择同期保健科20例无肝胆病变儿童作为对照组。男12例,女8例,年龄50 d至16月,平均5月。

1.2 方法

1.2.1 治疗方法 CMV肝炎肝炎型及淤胆型患儿均随机分为常规治疗和复方甘草酸苷治疗组,均给予以下治疗:更昔洛韦针,每次5 mg/kg,静脉滴注,1天2次,连用2周,再改为1天1次,连用2周;联苯双酯滴丸,每天总量1 mg/kg,分3次口服;肝泰乐片0.05 mg/次,1天3次口服;淤胆型患儿加用思美泰针,每天60 mg/kg,静脉滴注,连用2周。复方甘草酸苷治疗组患儿在上述治疗的基础上加用复方甘草酸苷针(商品名:美能针,20 mL/支,日本米诺发源制药株式会社生产,注册证号: BH20030185),2 mL/kg,1天1次,静脉滴注。治疗期间7 d左右复查1次肝功能,肝功能正常后减量至1 mL/kg。

1.2.2 标本采集 所有患儿均于入院当日治疗前抽股静脉血约3 mL,至枸橼酸钠抗凝管中送检测D二聚体和vWF水平,CMV肝炎肝炎型及淤胆型患儿在治疗1月后再次抽血送检,所有标本无溶血、无乳糜。

1.2.3 标本检测 采用免疫比浊法测定血浆中

D二聚体和vWF水平,仪器及试剂盒均来自法国Stago公司。

1.2.4 统计学处理 采用SPSS 13.0软件进行处理,结果用均数 $\pm$ 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,组间比较采用单因素方差分析(one-way ANOVA),两两比较方差齐者采用LSD法,方差不齐采用Dunnnett's T3法,配对组间比较采用 t 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 各组血浆D二聚体和vWF水平比较

无症状CMV感染组患儿D二聚体与对照组比较差异无统计学意义,而vWF水平显著高于对照组;CMV肝炎患儿D二聚体和vWF水平显著高于对照组和无症状CMV感染组($P < 0.01$),尤其淤胆型患儿D二聚体和vWF水平增加更明显,见表1。

表1 各组血清D二聚体和vWF水平 ($\bar{x} \pm s$)			
分组	例数	D二聚体($\mu\text{g/mL}$)	vWF(%)
对照组	20	0.28 $\pm$ 0.06	116 $\pm$ 14
无症状CMV感染	16	0.30 $\pm$ 0.06	134 $\pm$ 16 ^a
CMV肝炎型	31	0.63 $\pm$ 0.21 ^{b,c}	160 $\pm$ 24 ^{b,c}
CMV淤胆型	21	0.89 $\pm$ 0.22 ^{b,c,d}	185 $\pm$ 30 ^{b,c,d}
F值		68.65	39.27
P值		<0.01	<0.01

与对照组比较,a: $P < 0.05$, b: $P < 0.01$; c:与无症状CMV感染组比较, $P < 0.01$; d:与CMV肝炎型组比较, $P < 0.01$ 。

2.2 治疗后D二聚体、vWF及各项肝功能指标的变化

CMV肝炎患儿治疗后各指标均显著低于治疗前($P < 0.01$),而且,肝炎型复方甘草酸苷治疗组的vWF、ALT、AST、TBIL均明显低于常规治疗组;同时淤胆型复方甘草酸苷治疗组的D二聚体、vWF、ALT、 γ GT、TBIL、DBIL也明显低于常规治疗组。见表2。

表2 CMV肝炎患儿治疗后D二聚体、vWF及肝功能指标变化 ($\bar{x} \pm s$)								
指标	肝炎型				淤胆型			
	常规治疗组	复方甘草酸苷治疗组	t 值	P 值	常规治疗组	复方甘草酸苷治疗组	t 值	P 值
D二聚体($\mu\text{g/mL}$)	0.31 $\pm$ 0.06	0.28 $\pm$ 0.05	1.38	>0.05	0.63 $\pm$ 0.20	0.31 $\pm$ 0.06	5.07	<0.01
vWF(%)	133 $\pm$ 16	122 $\pm$ 9	2.18	<0.05	155 $\pm$ 21	119 $\pm$ 12	6.30	<0.01
ALT(U/L)	36.1 $\pm$ 7.2	27.7 $\pm$ 7.5	2.67	<0.05	45.0 $\pm$ 8.7	36.2 $\pm$ 8.0	2.47	<0.05
AST(U/L)	42.1 $\pm$ 9.0	33.0 $\pm$ 6.7	2.68	<0.05	48.0 $\pm$ 8.6	41.4 $\pm$ 6.6	2.03	>0.05
γ GT(U/L)	104.6 $\pm$ 18.1	94.1 $\pm$ 19.4	0.60	>0.05	142.0 $\pm$ 18.3	106.4 $\pm$ 17.0	2.15	<0.05
TBIL(mmol/L)	26.7 $\pm$ 5.4	20.8 $\pm$ 7.3	2.12	<0.05	40.1 $\pm$ 9.7	31.8 $\pm$ 6.5	2.19	<0.05
DBIL(mmol/L)	6.6 $\pm$ 2.7	5.5 $\pm$ 2.2	1.04	>0.05	12.1 $\pm$ 4.7	8.2 $\pm$ 2.9	2.25	<0.05

3 讨论

CMV 感染在婴儿较多见,危害大,常引起肝功能损害。目前临床上判断肝损害的指标大多为转氨酶和胆红素等,但现在研究显示,肝功能减退的原因除肝脏细胞受损(如表现在转氨酶的升高)外,肝脏微循环障碍亦是重要因素之一^[4]。

肝窦内皮细胞是肝脏微循环的重要组成部分。vWF 是由内皮细胞及骨髓巨核细胞合成的大分子糖蛋白,是反映血管内皮损伤的特异分子标志物。有报道证明,肝受损时肝窦内皮细胞形态发生变化,释放 vWF 入血,vWF 在肝脏损伤界面高度表达,使肝窦内血小板粘附于内皮下基质,血流流速减慢,血流处于血栓前状态,易导致微循环障碍,肝细胞缺血缺氧,进而使肝功能受损^[5]。本研究结果表明,CMV 肝炎患儿血浆 vWF 水平显著高于无症状 CMV 感染患儿及对照组儿童,且淤胆型又显著高于肝炎型,与上述报道相符。提示 CMV 肝炎发展过程中,可能由于病毒和免疫因素不断刺激 vWF 合成增加,及随病情加重肝脏库普弗细胞清除及灭活 vWF 能力降低,vWF 逐渐增高,vWF 血浆水平反映了肝脏受损严重程度。

各种肝脏疾病均存在不同程度的凝血、纤溶异常。D 二聚体是交联纤维蛋白经纤溶酶作用后的终末产物,反映体内高凝状态和纤溶亢进的分子标志物之一。肝脏是纤溶酶原和 $\alpha 2$ -纤溶酶抑制物的主要产生场所,与机体凝血和纤溶系统关系密切,肝脏病变,肝细胞破坏,导致组织因子大量释放入血液循环,激活外源凝血系统,同时肝炎病毒和/或免疫反应损伤血管内皮,激活内外凝血系统,而肝脏网状内皮系统功能受损,清除内毒素及活化凝血因子的功能下降,合成纤溶酶抑制物能力下降,致纤溶抑制活性低下,继发纤溶活性增强^[6],引起 D 二聚体水平增高。有研究表明,肝病患者血浆 D 二聚体水平与肝脏炎症及纤维化程度呈正相关,随肝脏受损严重程度加重而增加^[1]。本研究显示 CMV 肝炎患儿 D 二聚体水平显著高于无症状 CMV 感染患儿,并随肝脏炎症程度加重而升高,与文献报道相符。证明 D 二聚体亦是一种反映肝脏内皮系统功能及凝血功能状态的敏感指标,可作为临床一种反映肝脏受损程度的监测指标。

因病毒及炎症因子的刺激,CMV 肝炎患儿存在肝胆细胞肿胀,严重者因胆道受阻,胆汁排泄不畅,进一步加重肝损,临床上常使用糖皮质激素减少炎症渗出及细胞水肿,但激素本身的副作用,使该类药

使用有争议。复方甘草酸苷是以 β -甘草酸苷为主要成分,辅以甘氨酸和半胱氨酸,具有免疫调节、预防肝纤维化和类固醇样作用,而且对肝组织损伤有改善作用的一种肝细胞保护药^[7]。其中甘草酸苷与肾上腺糖皮质激素多种代谢酶,如 5β 还原酶、 11β -HSD (11β 类固醇脱氢酶)及 20-HSD 有强亲和力,通过抑制类固醇在肝内的失活,减缓了类固醇的代谢速度使其作用增强,进而发挥类固醇样作用,减少炎症渗出,而副作用较激素明显减少^[8]。体外试验显示,复方甘草酸苷可使肝细胞凋亡减轻,并且能使变形肝细胞恢复以及使未受损伤的肝细胞得到保护,促进肝细胞再生^[9]。并且这 3 种成分协调作用,能抑制磷脂酶 A2 活性,阻断花生四烯酸在起始阶段的代谢水平,使前列腺素、白三烯等炎性介质无法产生,从而起到保护细胞膜的作用^[10]。本研究发现,使用复方甘草酸苷的 CMV 肝炎患儿 vWF 比常规治疗组显著下降,尤其是淤胆型患儿下降更显著,证明复方甘草酸苷能保护肝细胞膜,减轻肝损害,改善肝微循环。

综上所述,D 二聚体和 vWF 有助于了解肝脏内皮细胞的完整性及肝脏的微循环变化,一定程度上能反映肝脏受损及恢复情况,与其他血清学指标一起综合判定,为临床上准确判断病情,及时采取合理治疗措施提供帮助。复方甘草酸苷对 CMV 肝炎肝微循环损害有保护作用,且在使用时未出现不良反应,值得临床进一步观察使用。

[参 考 文 献]

[1] 孙杏丽,侯军良,王素平,陈翠英,冯志杰. 血浆 D 二聚体、血管性假血友病因子与肝脏炎症及纤维化的关系[J]. 临床荟萃, 2006, 21(18):1309-1311.

[2] 中华医学会儿科学分会感染消化组. 巨细胞病毒感染诊断方案[J]. 中华儿科杂志,1999, 37(7):441.

[3] 黄志华,崔雯,董永绥,赵明,吴华. 淤胆型婴儿巨细胞病毒性肝炎肝胆核素显像及意义[J]. 中国实用儿科杂志, 2003, 18(7):417-418.

[4] Kulwas A, Szaflarska-Szczepanik A, Czerwionka-Szaflarska M, Kotschy M. Von Willebrand factor and thrombomodulin as markers of endothelial cell functions in children with chronic viral hepatitis [J]. Med Wieku Rozwoj, 2004, 8(1):107-114.

[5] Baruch Y, Neubauer K, Ritzel A, Wilfling T, Lorf T, Ramadori G. Von Willebrand gene expression in damaged human liver[J]. Hepato-gastroenterology, 2004, 51(57):684-688.

[6] 王小青. D-二聚体检测在肝病中的应用价值[J]. 实用预防医学, 2006, 13(4):1023-1024.

[7] 宋方闻,李学俊. 复方甘草酸苷联合苦参素治疗慢性乙型肝炎的临床观察[J]. 临床合理用药, 2009, 2(8):18-19.

[8] 陈建平,许建杰. 复方甘草甜素的临床应用[J]. 四川医学, 2005, 26(4):468.

[9] 王岩,马英骥,杨宝山,毕蔓茹,陈力艳. 复方甘草酸苷减轻 HEPG2 细胞凋亡的机制[J]. 中华肝病杂志, 2005, 13(2):132-135.

[10] 邓宝成. 美能治疗急性病毒性肝炎疗效观察[J]. 实用药物与临床, 2007, 10(3):149-150.

(本文编辑:王庆红)