

乙型病毒性肝炎患者血清支链氨基酸与酪氨酸比值的意义

刘炳祥¹, 黄运坤², 黎芳¹, 金鹤成¹, 龚丽¹, 荆菁¹

[摘要]目的: 探讨乙型病毒性肝炎患者血清支链氨基酸与酪氨酸比值 (branched chain amino acid and tyrosine ratio, BTR) 的变化及其临床意义。方法: 对 85 例乙型病毒性肝炎患者血清氨基酸谱进行检测和分析, 并与肝功能的主要指标进行相关性分析。结果: 乙型病毒性肝炎患者 BTR 发生了改变, 不同程度的肝脏损伤所引起的变化也不相同。BTR 比值的变化与肝细胞炎症及坏死程度、肝功能变化密切相关。结论: BTR 能间接反映肝细胞损害程度, 且简便、易测。对于辅助临床诊断、选择合理的治疗方法和估计预后等都有一定的意义。

[关键词] 乙型肝炎; 氨基酸类; 支链; 酪氨酸

[中国图书资料分类法分类号] R 512.62 Q 517 [文献标识码] A

Significance of serum branched amino acid and tyrosine ratio in Patients with hepatitis type B virus

LIU Bing-xiang, HUANG Yun-kun, LI Fang, JIN He-cheng, GONG Li, JIN Jing

(1. Department of Infectious Disease, Shanghai Shibei Hospital, Shanghai 200435

2. Department of Infectious Disease, Shanghai Putuo District Central Hospital, Shanghai 200062, China)

[Abstract] Objective: To investigate the significance of the changes of serum branched chain amino acid and tyrosine ratio (BTR) in patients with hepatitis type B virus. Methods: The serum amino acids patterns of 85 cases with patients with hepatitis type B virus were examined and the relativity analysis of the main index sign of the liver function was performed. Results: The BTR of the patients with hepatitis B virus changed which varied with the levels of liver injury. The change of the BTR was closely related with the level of liver cell inflammation or necrosis as well as the indexes of liver biochemistry. Conclusions: BTR can indirectly reflect the liver cell injury degree and it is simple and easy to conduct. Determining and tracking the serum amino acid pattern are of significance for the diagnosis, treatment and prognosis of the disease.

[Key words] hepatitis type B; amino acids; branched-chain; tyrosine

肝脏受损伤时可引起氨基酸代谢紊乱, 典型的改变表现为芳香族氨基酸 (aromatic amino acid, AAA, 包括苯丙氨酸、酪氨酸) 升高, 支链氨基酸 (branched chain amino acid, BCAA, 包括亮氨酸、异亮氨酸、缬氨酸) 降低, BCAA/AAA 降低^[1]; BCAA/AAA 改变与肝脏的病理改变程度常有良好的一致性, 可间接反映肝细胞受损的程度, 临床上可作为判断肝病程度及预后的独立因素。目前, 国外文献认为 BCAA/AAA 可以被简便、易测的支链氨基酸与酪氨酸 (tyrosine) 之比 (BTR) 替代, 并与凝血酶原活动度 (Prothrombin active, PTA) 等有较好的相关性^[2,3]。本文以乙型病毒性肝炎 (乙型肝炎) 为研究对象, 探讨 BTR 的变化及其临床意义。

1 资料与方法

1.1 一般资料 85 例均为我院 2003 年 12 月 ~ 2005 年 6 月收治的乙型病毒性肝炎患者, 男 62 例,

女 23 例; 年龄 18 ~ 64 岁。剔除合并影响氨基酸代谢的疾病和已使用氨基酸药物的病例。所有病例均符合 2000 年 9 月西安全国传染病与寄生虫病学术会议修订的《病毒性肝炎防治方案》诊断标准。其中急性乙型病毒性肝炎 15 例, 慢性乙型肝炎 26 例, 肝炎肝硬化 23 例, 重型乙型肝炎 21 例。健康人 15 名作为对照, 男 9 名, 女 6 名; 年龄 21 ~ 53 岁。

1.2 实验试剂和仪器 血清氨基酸谱检测采用日立 835-50 型高速自动氨基酸分析仪 (日本产), 比色分析法。ELISA 法检测乙型肝炎病毒血清学标志物 (HBVM), 试剂盒由上海科华生物技术有限公司提供, MK-3 型酶标分析仪 (芬兰产)。PTA 采用 SYSMEX CA-500 SERIES 自动血凝分析仪检测 (美国产)。

1.3 方法

1.3.1 标本采集 患者于入院次日晨空腹采取静脉血检测肝功能、乙肝病毒血清标志物 (HBVM) 等, 同时留取 3 ml 置于加盖试管中, 2 500 r/min 离心 10 min 吸取血清分装; -70 °C 冰箱中低温保存, 分批检测氨基酸。

1.3.2 血清游离氨基酸含量检测 取血清 0.2 ml 加 4% 磺基水杨酸 0.2 ml 混匀, 1 5000 r/min 离心 10 min。取上清液 0.2 ml 加 0.2 ml 蒸馏水稀释

[收稿日期] 2005-11-23

[基金项目] 上海市闸北区科学技术委员会资助项目 (闸北 2003 医学重点 (9))

[作者单位] 1 上海市市北医院 感染科, 200435; 2 上海市普陀区中心医院 感染科, 200062

[作者简介] 刘炳祥 (1964-), 男, 副主任医师。

1倍,取 0.05 ml分析。冲脱液为 pH 3.3, 0.2 mmol/L柠檬酸缓冲液。显色剂为茚三酮溶液。标准液和检测试剂均由日本 TAKARA KOHSAN公司提供,具体测定由上海农科院检测中心完成。

1.4 统计学方法 采用方差分析和 LSD法 检验及直线相关分析。

2 结果

各型乙型肝炎氨基酸谱及 PTA检测结果显示,

表 1 各组氨基酸谱及 PTA比较 ($\bar{x} \pm s$)

分组	n	酪氨酸 ($\mu\text{mol/L}$)	BCAA	BCAA/AAA	BTR	PTA(%)
对照组	15	58.2 ± 13.9	579.3 ± 86.8	3.78 ± 0.57	10.16 ± 2.10	93.7 ± 6.5
急性肝炎	15	109.1 ± 29.5▲▲	597.3 ± 158.9	3.21 ± 0.59▲	7.98 ± 2.10▲▲	78.9 ± 9.8▲▲
慢性肝炎	26	123.8 ± 43.1▲▲	557.7 ± 128.0	2.38 ± 0.47▲▲	4.81 ± 1.31▲▲	67.8 ± 13.5▲▲
肝炎肝硬化	23	135.9 ± 42.1▲▲	426.5 ± 117.2▲▲	1.85 ± 0.72▲▲	3.71 ± 2.21▲▲	62.4 ± 18.9▲▲
重型肝炎	21	198.4 ± 116.9▲▲	430.8 ± 156.3▲▲	1.53 ± 0.84▲▲	2.60 ± 1.40▲▲	36.6 ± 10.3▲▲
F	—	11.69	7.69	39.59	51.52	46.89
P	—	< 0.01	< 0.01	< 0.01	< 0.01	< 0.01
MS _{组内}	—	3 932.989	17 466.848	0.426	3.295	173.397

LSD法 检验:与对照组比较 ▲ $P < 0.05$, ▲▲ $P < 0.01$

表 2 氨基酸谱与肝功能主要指标相关分析 ($n=85$)

氨基酸	总胆红素	白蛋白	PTA
酪氨酸	0.67▲▲	-0.31▲	-0.73▲▲
BTR	-0.36▲	0.47▲▲	0.48▲▲
BCAA/AAA	-0.44▲▲	0.61▲▲	0.74▲▲

▲ $P < 0.05$ ▲▲ $P < 0.01$; 表内数据为 r 值

3 讨论

肝脏是体内氨基酸的代谢主要场所,尤其是 AAA的分解。肝脏受损时,对 AAA的降解能力下降,同时内源性蛋白质的大量分解造成血浆中 AAA浓度增加。支链氨基酸主要在肌肉代谢,肝脏损伤时肌肉分解蛋白,降解 BCAA亢进,造成释放至血液的 BCAA降低,导致 BCAA/AAA比值降低。

本文结果显示,急性乙型肝炎尽管 PTA正常,但氨基酸谱发生了变化,BCAA和酪氨酸水平均升高,酪氨酸升高更显著 ($P < 0.01$),但 BTR和 BCAA/AAA比值均降低 ($P < 0.01 \sim P < 0.05$)。急性肝脏损伤能够导致血浆 BCAA和 AAA的同时升高,与汤伟等^[4]的报道基本相似。

慢性乙型肝炎 BCAA水平下降不明显 ($P > 0.05$),但酪氨酸水平显著升高 ($P < 0.001$),BCAA/AAA BTR比值及 PTA显著下降 ($P < 0.01$),与对照组差异均有统计学意义;这与其他学者报道相同^[3,4]。慢性肝炎阶段,随着肝功能的降低,血清氨基酸浓度呈升高趋势,而 AAA升高更为明显。氨基

与对照组比较酪氨酸均升高 ($P < 0.01$),BCAA/AAA和 BTR比值均降低 ($P < 0.05 \sim P < 0.01$);PTA也下降,其中重型乙型肝炎下降最显著 ($P < 0.01$) (见表 1)。氨基酸谱与肝功能主要指标相关分析显示,酪氨酸与白蛋白、PTA呈显著负相关,与总胆红素呈显著正相关。BTR和 BCAA/AAA与白蛋白、PTA呈显著正相关,与总胆红素呈显著负相关 (见表 2)。

酸浓度的升高,可以兴奋胰岛 α 细胞,使血中胰高糖素升高,促进骨骼肌和脂肪组织对 BCAA摄取增加;肝功能损害加重,胰岛素在肝内的灭活下降,从而产生胰高糖素升高,使血中 BCAA明显降低,BCAA/AAA比值也逐步下降。

肝炎肝硬化 BCAA BCAA/AAA BTR比值及 PTA均显著下降 ($P < 0.01$),酪氨酸水平显著升高 ($P < 0.01$) 与对照组差异亦均有统计学意义。肝炎肝硬化时对 AAA降解能力进一步下降,再加上患者分解代谢增加,内源性氨基酸大量进入血液及体内激素代谢的紊乱,造成 AAA水平明显升高,BCAA/AAA比值明显下降。肝硬化患者氨基酸的变化与肝脏代谢功能改变、肝细胞的坏死程度、门一体分流的存在以及肝脏病变时体内激素代谢异常有关。

重型乙型病毒性肝炎 BCAA BCAA/AAA BTR比值及 PTA均显著下降 ($P < 0.01$),酪氨酸水平显著升高 ($P < 0.01$),与对照组差异有统计学意义。其中 BTR比值及 PTA在各组中最低,且与急性肝炎差异有统计学意义 ($P < 0.01$),与肝脏受损的程度一致。目前认为,肝衰竭时这种氨基酸谱的改变,可能与坏死的肝细胞释放较多的 BCAA入血,同时肌肉等组织对 BCAA摄取增多有关^[5,6]。氨基酸谱与肝功能主要指标相关分析显示,酪氨酸与白蛋白、PTA呈显著负相关 ($P < 0.01$),与总胆红素 (TBIL)呈显著正相关 ($P < 0.01$)。酪氨酸作为芳香族氨基酸的主要成分,与肝病的发生、发展有较好的相关性。Rosen等^[7]认为,根据 AAA尤其是酪氨酸水平

[文章编号] 1000-2200(2007)01-0056-04

· 临床医学 ·

侧脑室外引流及脑脊液净化治疗全脑室铸型出血的围手术期对策

李伯恩, 杨 斌, 王玉祥

[摘要]目的: 探讨侧脑室外引流及脑脊液净化治疗全脑室铸型出血的围手术期治疗措施。方法: 34例在局麻下行侧脑室前角穿刺术, 术后 4~6 h观察引流管无新鲜出血后, 将尿激酶 1万^u或 2万^u用 0.9%氯化钠注射液(生理盐水)稀释至 4 ml注入脑室系统。结果: 病死 11例, 重残 6例, 中残 3例, 良好 14例。结论: 早期脑室外引流, 加强脑脊液置换过程中引流管的管理, 对围手术期并发症监护得当, 可明显降低全脑室铸型出血患者病死率。

[关键词] 脑出血; 引流术; 脑脊液净化; 围手术期

[中国图书资料分类号] R 743.34 [文献标识码] A

Perioperative strategy for treatment of intraventricular hemorrhage with casting with both drainage of cerebral ventricle and purification of cerebrospinal fluid

LIBOEN YANG BIN WANG YUXIANG

(Intensive Care Unit Bengbu Third People's Hospital Bengbu 233000 China)

[Abstract] Objective: To investigate the perioperative strategy for treatment of cerebroventricular hemorrhage with casting with both the drainage of cerebral ventricle and the purification of cerebrospinal fluid. Method: Thirty-four patients underwent bilateral or unilateral external cerebroventricular drainage and the purification of cerebrospinal fluid. The urokinase of 10 000 or 20 000 units in 4 ml normal saline was injected into the cerebroventricular system 4 to 6 hours after no fresh blood was found in the drainage tube. Results: Eleven died, 6 had severe disability, 3 moderate disability and 14 good recovery. Conclusion: The mortality of patients with total cerebroventricular hemorrhage can be decreased by early external drainage, the enhanced management during drainage period and the prevention of complications in the perioperative period.

[Key words] cerebral hemorrhage; drainage; cerebrospinal fluid purification; perioperative period

[收稿日期] 2006-02-16

[基金项目] 安徽省蚌埠市科委资助项目[蚌科计(98)第 16号]

[作者单位] 安徽省蚌埠市第三人民医院 重症监护治疗病房, 233000

[作者简介] 李伯恩(1962—), 男, 副主任医师。

目前对全脑室铸型出血尚无有效的治疗方案, 单纯的内外科治疗均无明显的疗效, 提高患者的生存率, 降低死亡率, 一直是临床医师探索的目标。1995年 10月~2005年 8月, 我院应用颅锥双侧或

升高程度能推测肝坏死的程度。BIR和 BCAA/AAA与白蛋白、PTA呈显著正相关($P < 0.01$), 与总胆红素呈显著负相关($P < 0.01$)。白蛋白、PTA和 TBiL可反映肝细胞合成、炎症及坏死程度, TBiL水平越高, 白蛋白和 PTA水平越低, 肝细胞损害常越严重。因此, BIR也能间接反映肝细胞损害程度, 可替代 BCAA/AAA。

总之, 乙型肝炎患者 BIR发生了改变, 不同程度的肝脏损伤所引起的变化也不相同。BIR比值变化与肝细胞炎症及坏死程度、肝功能变化密切相关, 同样能间接反映肝细胞损害程度, 且简便、易测。为此, 对病毒性肝炎进行 BIR比值检测, 并追踪其变化特点, 对于辅助临床诊断、选择合理的治疗方法和估计预后等都有一定的意义。

[参 考 文 献]

[1] Kano T, Nakaki M, Takahashi T, et al. Plasma free amino acid

pattern in chronic hepatitis as a sensitive and prognostic index [J]. *Gastroenterol Jpn* 1991; 26(3): 344-349.

[2] Nimiyä T, Yoon S, Sugano M, et al. Improvement of molar ratio of branched-chain amino acids to tyrosine (BIR) associated with liver fibrosis in chronic hepatitis C patients treated with interferon- α [J]. *Dig Dis Sci* 1999; 44(5): 1027-1033.

[3] Kawamura Yasui N, Kajio M, Nakagawa N, et al. Evaluating response to nutritional therapy using the branched-chain amino acid/tyrosine ratio in patients with chronic liver disease [J]. *J Clin Lab Anal* 1999; 13(1): 31-34.

[4] 汤 伟, 赵 华, 徐芳芹, 等. 急性病毒性肝炎患者的血浆游离氨基酸谱变化及其临床意义 [J]. *南通医学院学报*, 1996; 16(4): 500-502.

[5] 张绪清, 顾长海. 实验室诊断和其它辅助诊断 [A]. 见: 顾长海, 王宇民主编. 肝功能衰竭 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2002; 455-483.

[6] 胡迎春, 顾君一. 小鼠 CC₄ 急性肝损伤体内氨基酸水平的改变 [J]. *南通医学院学报*, 1995; 15(3): 372-374.

[7] Rosen HM, Yoshinura N, Hoddman M, et al. Plasma amino acid patterns in hepatic encephalopathy of differing etiology [J]. *Gastroenterology* 1977; 72(3): 483-487.