

肝病患者血清血管紧张素转化酶活性变化的临床意义

张剑平, 魏红山, 孙继云, 肖凡, 张毅, 徐道振, 成军

张剑平, 魏红山, 孙继云, 肖凡, 徐道振, 成军, 北京地坛医院
传染病研究所 北京市 100011

张毅, 北京中医药大学基础医学院 北京市 100029

通讯作者: 张剑平, 100011, 北京市东城区安外大街地坛公园13

号, 北京地坛医院传染病研究所. zhjp2358@126.com

电话: 010-64211031-2358 传真: 010-64281540

收稿日期: 2007-03-30 修回日期: 2007-08-03

Clinical significance of serum angiotensin-converting enzyme changes in patients with liver disease

Jian-Ping Zhang, Hong-Shan Wei, Ji-Yun Sun,
Fan Xiao, Yi Zhang, Dao-Zhen Xu, Jun Cheng

Jian-Ping Zhang, Hong-Shan Wei, Ji-Yun Sun, Fan
Xiao, Dao-Zhen Xu, Jun Cheng, Institute of Infectious
Diseases, Beijing Ditan Hospital, Beijing 100011, China
Yi Zhang, Basic Medicine College, Beijing University of
Chinese Medicine, Beijing 100029, China

Correspondence to: Jian-Ping Zhang, Institute of Infec-
tious Diseases, Beijing Ditan Hospital, 13 Ditan Park, An-
wai Street, Beijing 100011, China. zhjp2358@126.com

Received: 2007-03-30 Revised: 2007-08-03

Abstract

AIM: To discuss the clinical significance of changes in angiotensin-converting enzyme (ACE) in different sub-types of hepatitis B and in healthy controls.

METHODS: A Hitachi 7180 fully automatic biochemical analyzer was used to detect ACE activity and to measure prothrombin activity (PTA) in samples from the two groups.

RESULTS: Serum ACE activity among the different clinical sub-types of hepatitis B was as follows: control group ($24.71 \pm 9.43 \mu\text{mol/L}$); obstruct jaundice ($28.75 \pm 13.04 \mu\text{mol/L}$); liver cirrhosis combined with liver cancer after hepatitis B ($43.81 \pm 15.01 \mu\text{mol/L}$); acute hepatitis B ($46.97 \pm 17.40 \mu\text{mol/L}$); chronic hepatitis B ($53.01 \pm 16.38 \mu\text{mol/L}$); liver cirrhosis after hepatitis B ($72.29 \pm 20.26 \mu\text{mol/L}$); and chronic severe hepatitis B ($74.12 \pm 21.04 \mu\text{mol/L}$). Serum ACE activity in patients with liver cirrhosis after hepatitis B was significantly higher than that in those with

liver cirrhosis combined with liver cancer. Serum ACE activity in patients with liver disease was significantly higher than that in the control group ($P < 0.01$). When PTA of chronic hepatitis B was $> 80\%$, the activity of ACE was $44.01 \pm 11.27 \mu\text{mol/L}$; when it was $< 40\%$, it was $72.62 \pm 12.31 \mu\text{mol/L}$; and when it was $40\%-80\%$, it was $57.65 \pm 13.22 \mu\text{mol/L}$. The differences between each group were significant ($P < 0.01$).

CONCLUSION: Serum activity of ACE in clinical sub-types of hepatitis B had clinical significance for assessing the degree of liver cell injury and for identifying liver cellularity and ecto-liver diseases.

Key Words: Angiotensin-converting enzyme; Type B viral hepatitis; Prothrombin activity

Zhang JP, Wei HS, Sun JY, Xiao F, Zhang Y, Xu DZ, Cheng J. Clinical significance of serum angiotensin-converting enzyme changes in patients with liver disease. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2007; 15(23): 2553-2556

摘要

目的: 探讨病毒性乙型肝炎不同临床分型中血清血管紧张素转化酶(ACE)的变化及临床价值。

方法: 采用速率法, 利用日立7180全自动生化分析仪对各组样本进行血管紧张素转化酶(ACE)活性和凝血酶原活动度(PTA)的测定。

结果: 病毒性乙型肝炎不同临床分型血清中ACE活性变化的顺序由低到高为: 正常对照组($24.71 \pm 9.43 \mu\text{mol/L}$), 梗阻性黄疸($28.75 \pm 13.04 \mu\text{mol/L}$)乙肝后肝硬化合并肝癌($43.81 \pm 15.01 \mu\text{mol/L}$), 急性病毒性乙型肝炎($46.97 \pm 17.40 \mu\text{mol/L}$), 慢性病毒性乙型肝炎($53.01 \pm 16.38 \mu\text{mol/L}$), 乙肝后肝硬化($72.29 \pm 20.26 \mu\text{mol/L}$), 慢性重型病毒性乙型肝炎($74.12 \pm 21.04 \mu\text{mol/L}$)。乙肝后肝硬化患者血清ACE活性显著高于肝硬化合并肝癌的患者, 各组肝病患者血清ACE活性都明显高于正常对照组($P < 0.01$)。慢性乙型肝炎患者凝血酶原活动度

■背景资料

研究表明肝脏也存在局部RAAS, Ang II是RAS中的主要活性物质。在肝纤维化的形成和肝硬化发生、发展过程中Ang II发挥着多种病理生理作用。ACE是Ang I形成Ang II过程中重要的限速酶, 在血管生理调节过程中起着非常重要的作用。为了探讨病毒性乙型肝炎不同临床分型中血清ACE的变化及临床价值, 本文观察了病毒性乙型肝炎后肝硬化、肝硬化合并肝癌等患者血清中ACE活性。

■相关报道

有学者认为：(1)ACE的主要代谢场所是肝脏，当肝脏因各种原因功能低下时对ACE的清除减少。(2)慢性肝病时出现的蜘蛛痣、脾肿大均是血管内皮细胞增生所致，增生的血管内皮细胞释放更多的ACE到血循环中。也有人认为肝脏有灭活ACE的功能。另外，肝硬化门脉高压形成后，肺内分流增加，出现低氧血症，从而刺激ACE释放。

(PTA)在高于80%，40%-80%之间，低于40%时，ACE活性分别为 $44.01 \pm 11.27 \mu\text{mol/L}$ ， $57.65 \pm 13.22 \mu\text{mol/L}$ ， $72.62 \pm 12.31 \mu\text{mol/L}$ 。各组比较有显著性差异($P < 0.05$)。

结论：检测病毒性乙型肝炎不同临床分型中血清ACE的活性变化，对于判断肝细胞损伤程度及鉴别肝细胞性与肝外病变有一定的临床意义。

关键词：血管紧张素转化酶；病毒性乙型肝炎；凝血酶原活动度

张剑平，魏红山，孙继云，肖凡，张毅，徐道振，成军。肝病患者血清血管紧张素转化酶活性变化的临床意义。世界华人消化杂志 2007;15(23):2553-2556

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/15/2553.asp>

0 引言

人类对肾素-血管紧张素-醛固酮系统(RAAS)的研究已有近百年的历史，血管紧张素转化酶(angiotensin-converting enzyme, ACE)在RAAS和心血管系统中的重要作用已被大量研究所证实。ACE是血管紧张素 I (angiotensin I, Ang I)形成血管紧张素 II (angiotensin II, Ang II)过程中重要的限速酶，他能将Ang I 转化成Ang II，还可灭活舒血管物质缓激肽，因而在血管生理调节过程中具有重要意义。近年来研究表明肝脏也存在局部RAAS^[1-3]，Ang II是肾素——血管紧张素系统(reninangiotensinsystem, RAS)的主要活性物质，在肝纤维化的形成和肝硬化发生、发展过程中发挥多种病理生理作用^[4-5]。本研究旨在通过对部分肝病患者及健康献血者的血清中ACE活性的检测，探讨病毒性乙型肝炎不同临床分型中血清ACE的变化及临床价值。

1 材料和方法

1.1 材料 选择2004年在我院住院的237例病毒性乙型肝炎患者，男190例，女47例，年龄15-76(平均 44.75 ± 14.89)岁。其中，急性病毒性乙型肝炎41例，慢性病毒性乙型肝炎53例，慢性重型病毒性乙型肝炎56例，乙肝后肝硬化合并肝癌42例，乙肝后肝硬化45例，237例患者均为HBsAg阳性，均符合2003年全国第十三届病毒性肝炎、肝病学术会议修订的病毒性乙型肝炎的诊断标准。正常对照组59例，男29例，女30例，来自健康献血员，平均年龄为 23.75 ± 3.0 岁。试剂购自英国朗道公司，仪器：HITACHI 7180全自动生化分析仪。

表 1 不同肝病临床分型血清ACE活性比较(mean \pm SD)

分组	n	ACE ($\mu\text{mol/L}$)
正常对照组	59	24.71 ± 9.43
急性病毒性乙型肝炎	41	46.97 ± 17.40
慢性病毒性乙型肝炎	53	53.01 ± 16.38
慢性重型病毒性乙型肝炎	56	74.12 ± 21.04
肝硬化合并肝癌	42	43.81 ± 15.01
乙肝后肝硬化	45	72.29 ± 20.26
梗阻性黄疸	18	28.75 ± 13.04

1.2 方法 血清中的ACE作用于FAPGG，FAPGG被水解成苯丙氨酸基(FAP)和双甘氨酸(GG)，在波长340 nm下，吸光度呈下降反应均在一定范围内，吸光度下降的速率与标本中ACE酶活性成正比。速率法严格按试剂盒说明操作。单位定义：血清与底物在37℃条件下每升血清每分钟释放双甘氨酸所需要的酶量为一个ACE单位。

统计学处理 计量资料以mean \pm SD表示，多组间差异采用单因素方差分析， $P < 0.05$ 为差异有显著性，计量数据统计分析均采用SPSS10.00软件。

2 结果

2.1 健康人与病毒性乙型肝炎不同临床分型血清中ACE活性的改变 病毒性乙型肝炎不同临床分型血清中ACE活性变化的顺序为：正常对照组<梗阻性黄疸<乙肝后肝硬化合并肝癌<急性病毒性乙型肝炎<慢性病毒性乙型肝炎<乙肝后肝硬化<慢性重型病毒性乙型肝炎($24.71 \pm 9.43 < 28.75 \pm 13.04 < 43.81 \pm 15.01 < 46.97 \pm 17.40 < 53.01 \pm 16.38 < 72.29 \pm 20.26 < 74.12 \pm 21.04 \mu\text{mol/L}$)。正常对照组与各个实验组比较， $P < 0.01$ ，均有高度显著性差异。急性病毒性乙型肝炎组与慢性病毒性乙型肝炎组和乙肝后肝硬化合并肝癌组比较， $P > 0.05$ ；慢性病毒性乙型肝炎组与乙肝后肝硬化合并肝癌组比较， $P > 0.05$ ；慢性重型病毒性乙型肝炎组与乙肝后肝硬化组比较， $P > 0.05$ 。其余各组比较， $P < 0.01$ ，有高度显著性差异(表1)。

2.2 慢性乙型肝炎患者凝血酶原活动度(PTA)与ACE活性改变的关系 慢性乙型肝炎患者凝血酶原活动度(prothrombin activity, PTA)高于80%(C组)时，ACE活性为 $44.01 \pm 11.27 \mu\text{mol/L}$ ，而PTA低于40%(A组)时，ACE活性则为 $72.62 \pm 12.31 \mu\text{mol/L}$ ，PTA在40%-80%(B组)之间时慢性乙型肝炎患者血清ACE活性为 $57.65 \pm 13.22 \mu\text{mol/L}$ 。

■应用要点

本文发现肝脏局部RAS激活可能与病毒性肝炎的病理发展过程有关，对于判断肝细胞损伤程度及鉴别肝细胞性与肝外病变有一定的临床意义。

其中: A组与B组和C组比较, $P<0.01$, 有高度显著性差异; B组与C组比较, $P<0.05$, 有显著性差异(表2)。

3 讨论

ACE又名激肽酶 II, 广泛分布于全身各组织的血管内皮或上皮细胞。ACE作用于Ang I (十肽)的c-末端, 脱去组氨酰亮氨酸, 形成Ang II (八肽), 是调节RAAS、缓激肽系统的重要酶, 故与机体的血液、水电解质生理调节密切相关。ACE作为呼吸、心血管、内分泌、泌尿及消化等系统疾病的诊断和治疗指标越来越受重视。

Zhang *et al*^[6]和Schwiesf-urth *et al*^[7]先后报道了病毒性肝炎、肝硬化患者血清中的ACE活性明显高于健康对照组。Olivero *et al*^[8]将92例急性黄疸患者与病毒性肝炎患者的血清中ACE活性进行比较, 发现病毒性肝炎患者血清中ACE活性较急性黄疸患者明显升高。本实验结果, 各肝病组患者血清中ACE活性与健康对照组相比, 明显升高。按血清中ACE活性由低到高依次为: 正常对照组, 乙肝后肝硬化合并肝癌, 急性病毒性乙型肝炎, 慢性病毒性乙型肝炎, 乙肝后肝硬化, 慢性重型病毒性乙型肝炎。之前的研究也发现无论体内HBV的HBsAg是否阳性, 肝功正常的病毒性肝炎患者血清中ACE活性无明显变化, 但无论体内HBV的HBsAg是否阳性, 肝功异常的病毒性肝炎患者血清中ACE活性明显高于肝功正常者^[9]。提示患者血清中ACE的活性与其功能的改变及肝细胞的损伤有直接的关系, 并且随着肝脏损伤的加重, 患者血清中ACE逐渐增加。

本研究结果显示随着患者凝血酶原活动度的减少, 患者血清中ACE的活性逐渐升高, 这进一步说明血清中ACE活性的升高与其肝脏损伤的程度密切相关。慢性肝病时ACE升高机制尚不是十分清楚, 日本学者富川正人认为: (1)ACE的主要代谢场所是肝脏, 当肝脏因各种原因功能低下时对ACE的清除减少; (2)慢性肝病时出现的蜘蛛痣、脾肿大均是血管内皮细胞增生所致, 增生的血管内皮细胞释放更多的ACE到血液循环中。也有人认为肝脏有灭活ACE的功能。另外, 肝硬化门脉高压形成后, 肺内分流增加, 出现低氧血症, 从而刺激ACE释放^[10]。肝癌为我国常见恶性肿瘤, 多见于慢性肝炎后肝硬化患者, RAS与胚胎发育、器官形成、血压调节及内环境稳态调控有密切关系。有研究显示, 恶性肿瘤细胞可表达肾素、血管紧张素原或ANG II受

表 2 凝血酶原活动度与血管紧张素转化酶活性变化的关系(mean \pm SD)

PTA(%)	组	n	ACE (μ mol/L)
<40	A	34	72.62 \pm 12.31
40-80	B	55	57.65 \pm 13.22
>80	C	20	44.01 \pm 11.27

体, 因此多种恶性肿瘤患者血清ACE活性均有不同程度的降低^[11-12]。肝癌患者血清中ACE活性与血清中甲胎蛋白(alpha fetoprotein, AFP)的水平无差异^[13]。

以上实验结果表明病毒性乙型肝炎患者血清血管紧张素转化酶活性的改变与其肝脏细胞的损伤程度密切相关。提示检测病毒性乙型肝炎不同临床分型中血清ACE的活性变化, 对于判断肝细胞损伤程度及鉴别肝细胞性与肝外病变有一定的临床意义。

4 参考文献

- 1 张晶, 宗春华, 李定国, 周仁建, 杜学亮, 周馨, 徐芹芳, 陆汉明. 肝内肾素-血管紧张素-醛固酮系统与小鼠肝纤维化的关系. 世界华人消化杂志 2002; 10: 397-400
- 2 Matsuki K, Sakata T. Angiotensin-converting enzyme in diseases of the liver. *Am J Med* 1982; 73: 549-551
- 3 Johnson DA, Diehl AM, Sjogren MH, Lazar J, Cattau EL Jr, Smallridge RC. Serum angiotensin converting enzyme activity in evaluation of patients with liver disease. *Am J Med* 1987; 83: 256-260
- 4 魏红山, 李定国, 陆汉明, 展玉涛, 王志荣, 黄新, 徐芹芳, 陈颖伟. 肾素-血管紧张素系统与肝纤维化发生. 中华消化杂志 2001; 21: 145-147
- 5 Letizia C, D'Ambrosio C, De Francesco V, De Ciocchis A, Cerci S, Scavo D. Serum angiotensin-converting enzyme in patients with hepatic cirrhosis and ascites in the recumbent and orthostatic positions. *J Clin Gastroenterol* 1993; 16: 267-269
- 6 Zhang Z, Feng H, Leng X, Ma F, Wang B, Du R. The levels of renin activity, angiotensin converting enzyme and angiotensin II in cirrhotic patients with ascites undergoing portacaval shunt. *Zhonghua Wai Ke Za Zhi* 1999; 37: 366-368
- 7 Schweisfurth H, Wernze H. Changes of serum angiotensin I converting enzyme in patients with viral hepatitis and liver cirrhosis. *Acta Hepatogastroenterol (Stuttg)* 1979; 26: 207-210
- 8 Olivero S, Sciascia C, Mao P, Arione R, Enrichens F, Alberghina A, Festa T, Pessione E, Sanfelici G. Variations in serum kininase II activity in acute jaundice. *Minerva Med* 1986; 77: 793-798
- 9 Wen J, Ma WC, Hsieh CC, Lau YT. Serum activity of angiotensin converting enzyme (ACE) is not affected by hepatitis B viral infection. *Chin J Physiol* 1995; 38: 19-22
- 10 Wolfe JD, Tashkin DP, Holly FE, Brachman MB, Genovesi MG. Hypoxemia of cirrhosis: detection of abnormal small pulmonary vascular channels by a

■名词解释

血管紧张素转化酶: 是一种膜固定的金属蛋白酶, 他能催化水解血管紧张素 I 和血管紧张素转化酶抑制剂(ACEI)。在血管紧张素转化酶的作用下, 能将肾素(血管紧张素原酶)刺激血管紧张素原释放的 1 种非活性 10 肽脱去 C 端 His-Leu 二肽, 由血管紧张素 I 转化成为有生物活性的血管紧张素 III。

■同行评价

本文通过部分病例及健康者血清ACE活性的检测,发现肝脏局部RAS激活可能与病毒性肝炎的病理发展过程有关,选题具有一定创新性,方法得当,统计学处理正确,结果可信,有一定的临床意义。

- quantitative radionuclide method. *Am J Med* 1977; 63: 746-754
- 11 Kucerova D, Zelezna B, Sloncova E, Sovova V V. Angiotensin II receptors on colorectal carcinoma cells. *Int J Mol Med* 1998; 2: 593-595
- 12 Laflamme L, Brechler V, Reudelhuber TL, Gallo-Payet N, Deschepper CF. The renin-angiotensin

system in hybrid NG108-15 cells. Renin gene is from mouse neuroblastoma, angiotensinogen and angiotensin-converting enzyme genes are of rat glioma origin. *Regul Pept* 1998; 77: 9-15

- 13 周爱国, 黄玉波, 王开贺, 徐本峰, 宋思琴, 魏红山. 检测血管紧张素转化酶在AFP阴性肝癌诊断中的价值. 潍坊医学院学报 2001; 23: 21-22

编辑 王晓瑜 电编 张敏

ISSN 1009-3079 CN 14-1260/R 2007年版权归世界华人消化杂志

• 消息 •

中国学术期刊综合引证报告(2006)

本刊讯 根据《中国学术期刊综合评价数据库(CAJCED)》2005年6182种统计刊源析出的214万条中国期刊引文数据库及CNKI“中国期刊网”中心网站2005-01/12全文下载记录(1.5亿篇次)的大样本数据统计分析得到:世界华人消化杂志[标准刊号: ISSN 1009-3079 CN 14-1260/R; 类目名称: 医药科学\临床科学\呼吸及消化系统疾病(YK5.2.3)]总被引频次为2471, 影响因子为0.661, 5年影响因子为0.644, 即年指标为0.079, 他引总引比为0.73, 被引期刊数为491, 被引半衰期为4.6, 2005载文量为768, 基金论文比为0.44, Web即年下载率为0.6. [中国学术期刊(光盘版)电子杂志社; 中国科学文献计量评价研究中心].

ISSN 1009-3079 CN 14-1260/R 2007年版权归世界华人消化杂志

• 消息 •

世界华人消化杂志关于作者署名的声明

本刊讯 世界华人消化杂志要求所有署名人写清楚自己对文章的贡献. 第一方面是直接参与, 包括: (1)酝酿和设计实验; (2)采集数据; (3)分析/解释数据. 第二方面是文章撰写, 包括: (1)起草文章; (2)对文章的知识性内容作批评性审阅. 第三方面是工作支持, 包括: (1)统计分析; (2)获取研究经费; (3)行政、技术或材料支持; (4)指导; (5)支持性贡献. 每个人必须在第一至第三方面至少具备一条, 才能成为文章的署名作者. 世界华人消化杂志不设置共同第一作者和共同通信作者.