



doi:10.7659/j.issn.1005-6947.2014.03.007
http://www.zpwz.net/CN/abstract/abstract3810.shtml

· 胰腺炎专题研究 ·

联合应用血液灌流与血液透析对重症急性胰腺炎患者抑制性 T 细胞的影响及疗效

邹洪, 胡建, 胡睿东, 崔建峰, 闫洪涛, 陈涛, 石力, 汤礼军

(成都军区总医院全军普通外科中心 胰胆二病区, 四川 成都 610083)

摘要

目的: 观察联合应用血液灌流与血液透析治疗对重症急性胰腺炎(SAP)患者 CD8⁺CD28⁻T 细胞水平及全身炎症状态的影响。

方法: 选择 2013 年 2 月—9 月收治的确诊为 SAP 的患者 52 例, 随机均分为观察组和对照组。对照组接受常规治疗, 观察组在常规治疗的基础上加用血液灌流联合血液透析治疗。比较两组治疗 24 h 后血清中 CD8⁺CD28⁻T 细胞、炎症因子、淀粉酶水平, 以及两组临床症状恢复情况。

结果: 两组患者在治疗前的各项实验室指标差异均无统计学意义(均 $P>0.05$); 治疗 24 h 后, 两组患者血清中 CD8⁺CD28⁻T 细胞水平、抑炎因子水平均明显升高, 而促炎因子及淀粉酶水平均明显降低, 但观察组所有指标的改善程度均优于对照组(均 $P<0.05$); 观察组临床症状恢复时间、胃肠功能恢复时间、住院时间均明显短于对照组(均 $P<0.05$), 两组体温恢复时间差异无统计学意义($P>0.05$)。

结论: 联合应用血液灌流与血液透析治疗可有效提高 SAP 患者 CD8⁺CD28⁻T 细胞水平抑制全身炎症反应, 加快病情恢复。 [中国普通外科杂志, 2014, 23(3):301-304]

关键词

胰腺炎, 急性坏死性; 血液透析滤过; T 淋巴细胞, 调节性
中图分类号: R657.5

Hemoperfusion plus hemodialysis for severe acute pancreatitis: influence on suppressor T cells and efficacy

ZOU Hong, HU Jian, HU Ruidong, CUI Jianfeng, YAN Hongtao, CHEN Tao, SHI Li, TANG Lijun

(The Second Division of Hepatobiliary Surgery, Center of PLA, Center of General Surgery of PLA, General Hospital of Chengdu Military Region, Chengdu 610083, China)

Corresponding author: TANG Lijun, Email: zousong1023@163.com

ABSTRACT

Objective: To observe the influence of hemoperfusion plus hemodialysis on CD8⁺CD28⁻T cells and systemic inflammatory state in patients with severe acute pancreatitis (SAP).

Methods: Fifty-two patients who were admitted from February to September 2013 with confirmed SAP were selected, and equally randomized into observational group and control group. Patients in control group received routine treatment, while those in observational group underwent hemoperfusion plus hemodialysis in addition to receiving routine treatment. The serum levels of CD8⁺CD28⁻T cells, inflammatory factors and amylase after 24-h

收稿日期: 2013-11-26; 修订日期: 2014-02-25。

作者简介: 邹洪, 成都军区总医院全军普通外科中心住院医师, 主要从事肝胆胰脾外科微创治疗方面的研究。

通信作者: 汤礼军, Email: zousong1023@163.com

treatment, and the recovery patterns of clinical symptoms between the two groups were compared.

Results: There was no statistical difference in the laboratory parameters between the two groups before treatment (all $P>0.05$). After 24-h treatment, the serum levels of $CD8^+CD28^-$ T cells and anti-inflammatory cytokines were significantly increased, while the levels of pro-inflammatory cytokines and amylase were significantly decreased in both groups, but all the degrees of improvement in all the parameters in observational group were greater than those in control group (all $P<0.05$). The time to disappearance of clinical symptoms and bowel function recovery, and the length of hospital stay in observational group were all shorter than those in control group (all $P<0.05$), while no statistical difference was found in the time for body temperature recovery between the two groups ($P>0.05$).

Conclusion: Application of hemoperfusion plus hemodialysis can effectively heighten the levels of $CD8^+CD28^-$ T cells and inhibit the systemic inflammatory response in SAP patients, and thereby accelerate the recovery of the patients.

[Chinese Journal of General Surgery, 2014, 23(3):301-304]

KEYWORDS Pancreatitis, Acute Necrotizing; Hemodiafiltration; T-Lymphocytes, Regulatory

CLC number: R657.5

重症急性胰腺炎 (SAP) 进展极为快速, 患者通常有多种临床表现。其中相对严重的一种并发症是系统性炎症反应综合征 (SIRS), 该并发症一旦出现, 则极易导致患者发生多器官功能衰竭综合征 (MODS)。故近些年来有学者提出通过免疫的角度对 SAP 进行治疗, 并在动物研究上获得了一定的成功, 但尚缺乏足够的临床观察数据。本文在治疗 SAP 患者的过程中, 通过联合应用血液灌流与透析达到控制炎症指标、提高抑制性 T 细胞的水平的目的, 现报告如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选择 2013 年 2 月—2013 年 9 月期间我科收治的确诊为 SAP 的患者共 52 例入组, 所有患者诊断均满足“SAP 诊治规范”中相关内容, 入院前对上腹部行影像学检查结果提示部分胰腺组织发生坏死。排除标准: (1) 患者合并有免疫疾病; (2) 最近 3 个月服用免疫抑制剂。将患者随机分为观察组与对照组 (随机数字表法)。观察组中男性 18 例, 女性 8 例, 年龄 33~68 岁, 平均年龄 (51.7 ± 13.2) 岁; 对照组中男性 20 例, 女性 6 例, 年龄 3~65 岁, 平均年龄 (46.7 ± 11.2) 岁。本研究中所有患者的治疗相关情况均告知患者及家属, 并签署知情同意书。两组患者中性别比例、平均年龄以及病情等方面差异无统计学意义 (均

$P>0.05$), 具有可比性。本研究方案经上报医院伦理委员会论证通过后实施。

1.2 治疗方法

两组均禁食水以及持续胃肠减压, 同时给与针对感染、休克以及维持酸碱电解质平衡等的治疗。观察组加用血液灌流联合血液透析。所用器械: 透析机 (费森尤斯 4008s), 300 mL 大孔树脂灌流器 (利珠医用材料公司, HA 型)。患者在常规治疗的基础上早期即给予血液灌流与透析。按照 Seldeinper 技术的相关要求, 建立血管通路, 给予首剂肝素 1.0 mg/kg, 治疗期间每小时追加 1 次, 12 mg/次, 若发现患者出现出血倾向则及时更换为分子量相对较低的肝素。根据患者病情制定治疗计划, 通常需治疗 1~3 次。合并急性肾衰竭的患者在联合治疗 3 次后需继续血液透析直至多尿期。

1.3 观察指标

疗效观察指标包括患者血清中 $CD8^+CD28^-$ 抑制性 T 细胞, 细胞因子白介素 10 (IL-10) 和转化生长因子 $\beta 1$ (TGF- $\beta 1$) 的含量 (Beckman coulter cell 流式细胞仪测定)。分别在治疗前后检测并记录两组患者的淀粉酶 (AMS)、C 反应蛋白 (CRP) 以及肿瘤坏死因子 α (TNF- α) 在血清中浓度水平的改变。记录两组患者临床症状如腹胀、腹痛等消失的时间以及恢复肠蠕动的的时间。

1.4 统计学处理

Excel 建立数据库, 采用 SPSS 18.0 统计学软件分析, 计量资料以均数 \pm 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示,

采用 t 检验;计数资料采用率表示,采用 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组实验室检查指标改变

治疗前两组间各项指标差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$)。治疗后 24 h, 观察组患者血清中 CD8⁺CD28⁻T 细胞的含量上升至 (17.80 ± 4.82)%, IL-10 上升至 (7.14 ± 1.88)%, TGF-β1 上升至 (12.82 ± 3.70)%; 对照组患者血清中

CD8⁺CD28⁻T 细胞含量上升至 (11.62 ± 4.18)%, IL-10 上升至 (3.19 ± 1.52)%, TGF-β1 上升至 (7.91 ± 2.93)%。观察组以上指标上升程度均高于对照组(均 $P < 0.05$)。观察组的 AMS 含量下降至 (78 ± 32) U/L, CRP 含量下降至 (10 ± 4) mg/L, TNF-α 下降至 (52 ± 11) ng/L; 对照组的 AMS 含量下降至 (168 ± 53) U/L, CRP 含量下降至 (20 ± 9) mg/L, TNF-α 下降至 (138 ± 34) ng/L。观察组以上指标降低程度均大于对照组(均 $P < 0.05$) (表 1)。

表 1 两组实验室检查指标改变情况

Table 1 Changes of laboratory indexes of the two groups

组别	CD8 ⁺ CD28 ⁻ T 细胞 (%)		IL-10 (%)		TGF-β1 (%)		AMS (U/L)		CRP (mg/L)		TNF-α (ng/L)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	5.18 ± 1.76	17.80 ± 4.82	1.93 ± 0.74	7.14 ± 1.88	4.06 ± 2.04	12.82 ± 3.70	402 ± 116	78 ± 32	91 ± 30	10 ± 4	253 ± 48	52 ± 11
对照组	6.83 ± 2.05	11.62 ± 4.18	2.06 ± 1.01	3.19 ± 1.52	4.40 ± 1.48	7.91 ± 2.93	395 ± 96	168 ± 53	88 ± 24	20 ± 9	234 ± 44	138 ± 34
t	-0.864	5.975	-0.486	6.821	-0.085	4.845	0.942	-12.845	0.843	-5.976	0.795	-6.515
P	>0.05	<0.05	>0.05	<0.05	>0.05	<0.05	>0.05	<0.05	>0.05	<0.05	>0.05	<0.05

2.2 两组患者恢复情况比较

观察组的临床症状平均消失时间为 (4.20 ± 0.71) d, 肠蠕动恢复时间为 (3.16 ± 0.51) d, 住院总时间 (8.16 ± 1.18) d; 对照组临床症状平均消失时间为 (8.06 ± 1.34) d, 肠蠕动恢复时间为 (5.91 ± 0.82) d, 住院总时间 (15.13 ± 3.07) d, 观察组以上指标恢复时间均明显短于对照组(均 $P < 0.05$)。两组平均体温恢复时间差异无统计学意义 ($P > 0.05$) (表 2)。

表 2 两组患者恢复情况比较

Table 2 Comparison of the recovery grades between the two groups

组别	临床症状消失时间 (d)	体温恢复时间 (d)	肠蠕动恢复时间 (d)	住院总时间 (d)
观察组	4.20 ± 0.71	2.90 ± 0.36	3.16 ± 0.51	8.16 ± 1.18
对照组	8.06 ± 1.34	3.22 ± 1.84	5.91 ± 0.82	15.13 ± 3.07
t	7.158	0.863	4.815	10.184
P	<0.05	>0.05	<0.05	<0.05

3 讨论

SAP 是一类较为凶险的疾病, 在病变早期, 其中的胰酶即被激活, 这些酶的异常活化可对胰腺细胞造成损伤, 表现为局限在胰腺的炎症反应,

而其中产生的炎细胞一方面有利于局部杀灭微生物, 另一方面, 过多的炎性细胞释放进入循环血中可造成患者弥漫性组织损伤和多脏器损伤^[1]。大量临床资料^[2]显示, 患者体内所产生的过多炎性介质对 SIRS、CARS 以及 MARS 等全身范围的综合征的发生有明显的影 响。其原因在于过多的炎性介质进入循环后引起免疫抑制以及内环境的改变, 从而导致机体发生以上一系列的病理改变^[3]。按照常规的方法进行抗感染治疗联合调节患者免疫有一定的效果, 但通常预后不太理想^[4]。

患者免疫状态可通过 T 淋巴细胞亚群的状况所反映出来。CD8⁺T 细胞可分为两类: 一类被称为杀伤性 T 细胞, 这类 T 细胞表达 CD28⁺; 另一类则被称为抑制性 T 细胞, 这类 T 细胞则表达 CD28⁻^[5]。后者可在一定条件下转化为表达 CD28⁺^[6]。正常情况下这两种 T 细胞在机体内处于一个动态平衡的状态, 该状态的维持对于抑制肿瘤的发生、免疫性以及炎症性疾病的发生有重要意义。相关研究^[7]表明 SAP 患者的抑制性 T 细胞在血清中的含量下降可能与以下机制有关: 患者发生 SAP 时, 胰腺中的大量酶原被激活, 导致胰腺组织发生溶解, 同时刺激 TNF 的生成和释放, 加上单核巨细胞被过度激活后亦会分泌出大量的 TNF, 较为严重的免疫反应会消耗大量的抑制性免疫细胞以及相应的

细胞因子^[8]。故临床上对 SAP 患者行实验室检查可查见血清中免疫性细胞含量明显下降。

随着近些年血液灌流所用的吸附材料的日益发展,行血液灌流治疗可血液中的 TNF 以及 IL 等物质,有效减少这些炎性物质对机体内组织器官所造成的损伤,进一步可避免这些组织器官可能产生的二次打击^[9],故利于控制相关并发症的发生以及并发症发生后的恢复。另一方面,行血液透析对存在于患者血液中的外源性抗原物质以及内源性的炎性物质亦有清除效果,减轻患者免疫系统被过度激活的概率,减少对胰腺和其他组织器官的继发性损伤^[10]。从本研究结果可以看出,经联合应用血液灌流与血液透析治疗后两组患者血清中 CD8⁺CD28⁻T 细胞、IL-10、TGF- β 1 的含量均呈上升趋势,但观察组的平均上升程度均高于对照组(均 $P < 0.05$)。两组患者血清 AMS、CRP 及 TNF- α 含量均呈不同程度的下降,但观察组的平均下降程度均大于对照组(均 $P < 0.05$)。观察组患者的临床症状平均消失时间、肠蠕动恢复时间以及住院总时间明显短于对照组。

综上,联合应用血液灌流与血液透析在 SAP 治疗中对增加 CD8⁺CD28⁻T 细胞在血清中的含量有明显的促进效果,有利于患者临床症状的改善。

参考文献

- [1] Kuliaviene I, Gulbinas A, Cremers J, et al. Fatty acids of erythrocyte membrane in acute pancreatitis patients[J]. World J Gastroenterol, 2013, 19(34):5678-5684.
- [2] Vlada AC, Schmit B, Perry A, et al. Failure to follow evidence-based best practice guidelines in the treatment of severe acute pancreatitis[J]. HPB (Oxford), 2013, 15(10):822-827.
- [3] Das S, Mondal S, Dey JK. A case of montelukast induced

hypercholesterolemia, severe hypertriglyceridemia and pancreatitis[J]. J Young Pharm, 2013, 5(2):64-66.

- [4] Hanna MS, Terlevich A, Przemioslo R. Autoimmune pancreatitis complicated by spontaneous subcapsular splenic haemorrhage[J]. JOP, 2013, 14(5):502-505.
- [5] Yi GC, Yoon KH, Hwang JB. Acute pancreatitis induced by azathioprine and 6-mercaptopurine proven by single and low dose challenge testing in a child with crohn disease[J]. Pediatr Gastroenterol Hepatol Nutr, 2012, 15(4):272-275.
- [6] Wang H, Tang AM, Liu D, et al. Renoprotective activity of sivelestat in severe acute pancreatitis in rats[J]. Exp Ther Med, 2013, 6(1):29-32.
- [7] De Palma GD. Minimally invasive treatment of cholecysto-choledocal lithiasis: the point of view of the surgical endoscopist[J]. World J Gastrointest Surg, 2013, 5(6):161-166.
- [8] Nguyen HC, Dimou A, Govil A, et al. Primary antiphospholipid syndrome and necrotizing pancreatitis: a diagnostic challenge[J]. J Clin Rheumatol, 2013, 19(6):348-350.
- [9] Degardin J, Pons B, Ardisson F. Multiple organ failure complicating a severe acute necrotising pancreatitis secondary of a severe hypertriglyceridemia: a case report[J]. Ann Fr Anesth Reanim, 2013, 32(9):611-614.
- [10] Wang JH, Sun GF, Zhang J. Infective severe acute pancreatitis: a comparison of ^{99m}Tc-ciprofloxacin scintigraphy and computed tomography[J]. World J Gastroenterol, 2013, 19(30):4897-4906.

(本文编辑 姜晖)

本文引用格式: 邹洪, 胡建, 胡睿东, 等. 联合应用血液灌流与血液透析对重症急性胰腺炎患者抑制性 T 细胞的影响及疗效 [J]. 中国普通外科杂志, 2014, 23(3):301-304. doi: 10.7659/j.issn.1005-6947.2014.03.007

Cite this article as: ZOU H, HU J, HU RD, et al. Hemoperfusion plus hemodialysis for severe acute pancreatitis: influence on suppressor T cells and efficacy[J]. Chin J Gen Surg, 2014, 23(3):301-304. doi: 10.7659/j.issn.1005-6947.2014.03.007