


DOI:10.13210/j.cnki.jhmu.20170723.009

网络出版地址: <http://kns.cnki.net/kcms/detail/46.1049.R.20170723.2123.018.html>

# 经皮经肝胆囊穿刺联合腹腔镜手术治疗急性重症胆囊炎的术后应激反应程度和免疫应答状态评估

张 雄, 乔海燕 


(陕西省榆林市第二医院普通外科, 陕西 榆林 719000)

**[摘要]** **目的:** 研究经皮经肝胆囊穿刺联合腹腔镜手术治疗急性重症胆囊炎的术后应激反应程度和免疫应答状态。**方法:** 选择在本院接受手术治疗的 86 例急性重症胆囊炎患者作为研究对象, 随机分为两组, 观察组接受经皮经肝胆囊穿刺联合腹腔镜手术治疗、对照组患者接受急诊腹腔镜手术治疗, 术后当天及术后 3 天时, 采集血清并检测炎症反应指标、应激反应指标及免疫应答指标。**结果:** 观察组患者术后当天及术后 3 天时血清中 HMGB-1、IL-2、IL-6、hs-CRP、ET-1、ACTH、Cor、MDA 的含量以及外周血中 CD8<sup>+</sup> 的含量均显著低于对照组, 血清中 SOD、IgG、IgM、IgA 的含量以及外周血中 CD3<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup> 的含量显著高于对照组。**结论:** 经皮经肝胆囊穿刺联合腹腔镜手术治疗急性重症胆囊炎能够改善术后炎症反应、应激反应及免疫应答。

**[关键词]** 急性重症胆囊炎; 经皮经肝胆囊穿刺; 炎症反应; 应激反应; 免疫应答

**[中图分类号]** R575.6+1 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1007-1237(2017)15-2098-04

## Evaluation of the stress response and immune response after percutaneous transhepatic gallbladder puncture combined with laparoscopic surgery for acute severe cholecystitis

ZHANG Xiong, QIAO Haiyan 

(General Surgery Department, Yulin Second Hospital in Shaanxi Province, Yulin City, Shaanxi Province, 719000)

[Foundation Project]: This study was supported by Key project of Natural Science Foundation of Shaanxi Province (2012JM4002).

[Author]: ZHANG Xiong (1980-), Male, Yulin Shaanxi, M.M., Attending physician, Tel: 18329296394, Email: zhangxiong@163.com.

[Correspondence to]: QIAO Hai-yan, Tel: 18992246387, E-mail: 969490806@qq.com.

Received: 2017-07-13 Revised: 2017-07-20

JHMC, 2017; 23(15): 2098-2101

**View from specialist: It is creative, and of certain scientific and educational value.**

**[ABSTRACT]** **Objective:** To study the stress response and immune response after percutaneous transhepatic gallbladder puncture combined with laparoscopic surgery for acute severe cholecystitis. **Methods:** A total of 86 patients with severe acute cholecystitis who received surgical treatment in Yulin Second Hospital were selected as the research subjects and randomly divided into two groups, observation group of patients received percutaneous transhepatic gallbladder puncture combined with laparoscopic surgery, control group of patients received emergency laparoscopic surgery, and serum was collected the same day and 3 days after operation to determine the inflammation indexes, stress response indexes and immune response indexes. **Results:** The same day and 3 days after operation, serum HMGB-1, IL-2, IL-6, hs-CRP, ET-1, ACTH, Cor and MDA levels as well as peripheral blood CD8<sup>+</sup> levels of observation group were significantly lower than those of control group, while serum SOD, IgG, IgM and IgA levels as well as peripheral blood CD3<sup>+</sup> and CD4<sup>+</sup> levels of observation group were significantly higher than those of control group. **Conclusion:** Percutaneous transhepatic gallbladder puncture combined with laparoscopic surgery

[基金项目] 陕西省自然科学基金重点项目(2012JM4002)

[作者简介] 张雄(1980-), 男, 陕西榆林人, 硕士, 主治医师, 电话: 18329296394 Email: zhangxiong@163.com。

[通讯作者] 乔海燕, 电话: 18992246387, E-mail: 969490806@qq.com。

[收稿日期] 2017-07-13 [修回日期] 2017-07-20 网络出版时间: 2017-07-23 21:23:03

for acute severe cholecystitis can improve the postoperative inflammatory response, stress response and immune response.

[KEY WORDS] Acute severe cholecystitis; Percutaneous transhepatic gallbladder puncture; Inflammatory response; Stress response; Immune response

急性胆囊炎是临床上常见的急腹症,以腹痛、发热、黄疸为突出表现,腹腔镜下胆囊切除术是首选的治疗方式。急性重症胆囊炎的病情较为危重、局部炎症渗出较为明显并且胆囊周围组织存在粘连、全身也存在不同程度的炎症反应激活,增加了腹腔镜下手术切除的难度;此外,手术操作的创伤会进一步造成全身炎症反应的级联激活,不利于机体功能的恢复并增加围手术期并发症的发生风险<sup>[1,2]</sup>。目前,临床上关于急性重症胆囊炎急诊手术时机的选择仍存在争议、急诊腹腔镜下胆囊切除术的疗效并不确切。经皮经肝胆囊穿刺是用于急性胆囊炎的保守治疗方式,通过胆汁引流来减少炎症渗出,待局部炎症反应减轻后进行腹腔镜下胆囊切除术能够降低手术操作难度、同时也使全身炎症反应得以改善<sup>[3,4]</sup>。在下列研究中,我们具体分析了经皮经肝胆囊穿刺联合腹腔镜手术治疗急性重症胆囊炎的术后应激反应程度和免疫应答状态。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

选择2013年4月~2017年4月期间在榆林市第二人民医院接受手术治疗的86例急性重症胆囊炎患者作为研究对象,所有患者均有发热、右上腹痛的症状及墨菲征阳性的体征,体温 $>38^{\circ}\text{C}$ 且白细胞计数 $>10\times 10^9/\text{L}$ ,经B超或腹部CT检查证实胆囊增大、胆囊壁增厚。采用随机数表法将入组的86例患者分为两组,每组各43例。观察组患者接受经皮经肝胆囊穿刺联合腹腔镜手术治疗,包括男性25例,女性18例,年龄39~65岁;对照组接受急诊腹腔镜手术治疗,包括男性27例,女性16例,年龄41~63岁。两组患者一般资料的比较无显著性差异( $P>0.05$ )。

### 1.2 手术治疗方法

对照组入院后给予常规抗炎、解痉、护胃、补液等常规治疗,完善术前检查后进行急诊腹腔镜下胆囊切除术。观察组患者入院后给予常规支持治疗的同时进行经皮经肝胆囊穿刺术,方法如下:先进行B超扫查,确认胆囊位置并确定穿刺路径,选用18G的穿刺针经皮经肝穿刺进入胆囊,抽取胆

汁后确认穿刺针在位,置入导丝并退出穿刺针,而后将导管顺着导丝送入胆囊并连接引流袋;穿刺后根据全身情况择期进行腹腔镜下胆囊切除术,腹腔镜下手术切除胆囊的方式与对照组相同。

### 1.3 血清指标的检测方法

术后当天及术后3天时,采集两组患者的外周静脉血5 mL,离心分离血清后采用酶联免疫吸附试剂盒测定 HMGB-1、IL-2、IL-6、hs-CRP、ET-1、ACTH、Cor、IgG、IgM、IgA 的含量,采用放射免疫沉淀试剂盒测定 SOD、MDA 的含量。

### 1.4 外周血免疫细胞的检测方法

术后当天及术后3天时,采集两组患者的外周静脉血5 mL,避光孵育荧光抗体 CD3、CD4、CD8 后在流式细胞仪上检测免疫细胞 CD3<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup>、CD8<sup>+</sup> 的含量。

### 1.5 统计学处理

采用 SPSS19.0 软件录入血清及外周血的检测数据,对两组间数据的差异进行 t 检验, $P<0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 术后的炎症反应程度

观察组术后当天及术后3天时血清中 HMGB-1、IL-2、IL-6、hs-CRP 的含量均显著低于对照组。两组术后当天及术后3天时血清中 HMGB-1、IL-2、IL-6、hs-CRP 含量的差异有统计学意义( $P<0.05$ )。见表1。

表1 两组手术后的炎症反应程度比较( $n=43, \bar{x}\pm s$ )

组别	时间	HMGB-1 (ng/mL)	IL-2 (ng/mL)	IL-6 (pg/mL)	Hs-CRP ( $\mu\text{g/mL}$ )
观察组	术后当天	6.76±0.93*	6.48±0.93*	54.95±7.82*	8.93±1.03*
	术后3天	4.41±0.56*	5.34±0.77*	42.46±5.96*	7.52±0.88*
对照组	术后当天	15.25±1.83	9.57±1.15	93.15±11.03	16.48±2.03
	术后3天	17.02±2.05	12.31±1.85	120.35±16.85	19.14±2.46

注:与对照组手术后的比较,\* $P<0.05$ 。

### 2.2 术后的应激反应程度

观察组术后当天及术后3天时血清中 ET-1、ACTH、Cor、MDA 的含量均显著低于对照组,SOD 的含量显著高于对照组。两组术后当天及术后3天时血清中 ET-1、ACTH、Cor、SOD、MDA 含量的差异有统计学意义( $P<0.05$ )。见表2。

表2 两组手术后的应激反应程度比较( $n=43, \bar{x}\pm s$ )

组别	时间	ET-1 (pg/mL)	ACTH (pmol/L)	Cor (nmol/L)	SOD (U/mL)	MDA ( $\mu\text{mol/mL}$ )
观察组	术后当天	26.62±3.25*	3.41±0.49*	138.6±16.7*	69.74±8.95*	6.79±0.93*
	术后3天	21.37±2.58*	2.89±0.34*	114.5±13.6*	76.21±9.35*	5.31±0.77*
对照组	术后当天	38.41±5.28	4.95±0.62	184.2±20.3	50.31±6.72	8.74±0.93
	术后3天	45.24±6.49	5.73±0.69	215.4±26.7	42.36±5.62	10.35±1.26

注:与对照组手术后的比较,\* $P<0.05$ 。

### 2.3 术后的免疫应答状态

观察组术后当天及术后3天时外周血中CD3<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup>的含量及血清中IgG、IgM、IgA的含量显著高于对照组,外周血中CD8<sup>+</sup>的含量显著低于对照组。两组患者术后当天及术后3天时外周血中CD3<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup>、CD8<sup>+</sup>含量及血清中IgG、IgM、IgA含量的差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。见表3、4。

表3 两组手术后的细胞免疫应答状态比较( $n = 43, \bar{x} \pm s$ )

组别	时间	CD3 <sup>+</sup>	CD4 <sup>+</sup>	CD8 <sup>+</sup>
观察组	术后当天	62.52±7.86*	34.51±4.95*	26.51±3.52*
	术后3天	66.49±8.25*	39.16±5.24*	23.12±3.77*
对照组	术后当天	57.34±6.94	30.25±3.86	29.58±3.51
	术后3天	52.43±6.29	28.49±3.45	31.24±4.28

注:观察组与对照组手术后的比较,\* $P < 0.05$ 。

表4 两组手术后的体液免疫应答状态比较( $g/L, n = 43, \bar{x} \pm s$ )

组别	时间	IgG	IgM	IgA
观察组	术后当天	11.58±1.42*	1.62±0.19*	2.89±0.35*
	术后3天	12.39±1.75*	1.77±0.23*	3.14±0.42*
对照组	术后当天	10.03±1.25	1.41±0.17	2.31±0.32
	术后3天	9.31±1.06	1.33±0.16	2.05±0.29

注:观察组与对照组手术后的比较,\* $P < 0.05$ 。

### 3 讨论

腹腔镜下胆囊切除术是治疗急性胆囊炎的首选方式,但是该手术用于急性重症胆囊炎的急诊治疗仍存在较大争议<sup>[5]</sup>。急性重症胆囊炎的起病较急、病情较重,胆囊局部的充血水肿、炎性渗出均较为明显,大量的炎性渗出物会引起胆囊周围组织粘连紧密并增加了腹腔镜下解剖结构辨认、分离及切除的难度。此外,急性重症胆囊炎患者的全身炎症反应被显著激活,大量炎症介质瀑布式释放并减弱机体耐受手术创伤的能力。因此,急诊进行腹腔镜下胆囊切除术一方面会进一步加大创伤并造成全身炎症反应级联放大,另一方面会增加术后并发症的发生风险<sup>[6,7]</sup>。经皮经肝胆囊穿刺是急性胆囊炎常用的急诊保守治疗方式,被用于年龄较大且不能耐受手术的患者,通过引流胆汁来抑制胆囊局部的炎症反应、减轻组织水肿、减少炎性渗出,有利于急性症状的控制及机体功能的恢复<sup>[8]</sup>。近年来,有报道了经皮经肝胆囊穿刺联合急诊手术治疗急性重症胆囊炎的积极疗效<sup>[9]</sup>,但关于围手术期炎症反应程度及免疫应答状态的变化尚未明确。

炎症反应激活是急性重症胆囊炎的重要特征,局部炎症的激活会增加组织术中中和炎性渗出,全身炎症反应的激活则会造成造成多种炎症介质的瀑布式释放、血液循环中炎症介质的含量显著增多。HMBG1是一类具有较强结合活性的功能蛋白,在炎症反应的晚期发生改变并且能够促进炎症反应的级联放大;IL-2和IL-6是具有显著促炎作用的细胞

因子,对炎症细胞的激活及浸润具有促进作用,对炎症反应的激活具有放大作用<sup>[10,11]</sup>;hs-CRP是由肝脏细胞合成的急性时相反应蛋白,肝细胞在IL-2、IL-6等促炎因子的作用下能够合成大量hs-CRP并分泌进入血液循环<sup>[12]</sup>。我们通过比较两组患者手术后的炎症反应程度可知:观察组患者术后当天及术后3天时血清中HMGB-1、IL-2、IL-6、hs-CRP的含量均显著低于对照组。这就说明经皮经肝胆囊穿刺联合腹腔镜手术后的炎症反应程度弱于急诊腹腔镜手术,提示经皮经肝胆囊穿刺能够减轻急性重症胆囊炎患者的炎症反应程度。

急性重症胆囊炎患者体内持续存在的炎症反应状态会激活应激反应,引起多种活性分子、内分泌激素发生改变。ET-1是由内皮细胞合成的血管活性物质,具有极强的缩血管活性,围手术期炎症和应激反应的激活会增加内皮细胞ET-1的合成和分泌。Cor是由肾上腺皮质分泌的激素,该激素的分泌受到下丘脑-垂体-肾上腺皮质轴(HPA轴)的调控,创伤反应会造成HPA轴激活、垂体分泌ATCH增多,作用于肾上腺皮质并促进Cor的分泌;Cor在应激反应过程中发挥了调节糖脂代谢、水钠排泄及儿茶酚胺敏感性等多种生物学效应<sup>[13]</sup>。MDA是应激反应过程中活性氧大量分泌后造成脂质氧化的产物,SOD则是具有清除活性氧作用的抗氧化酶、在应激过程中被大量消耗<sup>[14]</sup>。我们通过比较两组患者手术后的应激反应程度可知:观察组患者术后当天及术后3天时血清中ET-1、ACTH、Cor、MDA的含量均显著低于对照组,SOD的含量显著高于对照组。这就说明经皮经肝胆囊穿刺联合腹腔镜手术后的应激反应程度弱于急诊腹腔镜手术,提示经皮经肝胆囊穿刺能够减轻急性重症胆囊炎患者的应激反应程度。

在术后应激反应的激活过程中,机体的免疫应答过程会受到影响,表现为细胞免疫应答和体液免疫应答的抑制。T淋巴细胞是介导细胞免疫应答的重要细胞群,CD3是成熟T细胞表面的标志分子,在细胞免疫应答受到抑制的过程中T细胞成熟发生障碍、CD3的表达显著减少。CD4<sup>+</sup>和CD8<sup>+</sup>是重要的T细胞亚群,在应激状态下,CD4<sup>+</sup>和CD8<sup>+</sup>的比例发生紊乱,CD4<sup>+</sup>T细胞分化减少、而CD8<sup>+</sup>T细胞分化增多<sup>[15,16]</sup>。免疫球蛋白IgG、IgM、IgA是由浆细胞合成和分泌的免疫活性物质,能够中和病原菌及毒素分子,主要介导体液免疫应答过程。我们通过比较两组患者手术后的细胞免疫应答和体液免疫应答状态可知:观察组患者术后当天及术后3天时外周血中CD3<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup>的含量及血清中IgG、IgM、IgA的含量显著高于对照组,外周血中CD8<sup>+</sup>的含量显著低于对照组。这就说明经皮经肝胆囊穿

刺联合腹腔镜手术后的免疫应答的程度弱于急诊腹腔镜手术,提示经皮经肝胆囊穿刺能够改善急性重症胆囊炎患者的免疫应答。

经皮经肝胆囊穿刺联合腹腔镜手术用于急性重症胆囊炎的治疗能够较急诊腹腔镜手术更为有效的减轻术后炎症反应、应激反应,改善细胞免疫应答和体液免疫应答。

## 参考文献

- Gomes CA, Junior CS, Saveiro SD, et al. Acute calculous cholecystitis; Review of current best practices [J]. *World J Gastrointest Surg*, 2017, 9(5):118-126.
- Özçınar B, Memişoğlu E, Gök AFK, et al. Damage-control laparoscopic partial cholecystectomy with an endoscopic linear stapler[J]. *Turk J Surg*, 2017, 33(1): 37-39.
- Gulaya K, Desai SS, Sato K. Percutaneous Cholecystostomy; Evidence-Based Current Clinical Practice [J]. *Semin Intervent Radiol*, 2016, 33(4): 291-296.
- Komatsu S, Tsuchida S, Tsukamoto T, et al. Current role of percutaneous transhepatic gallbladder aspiration; from palliative to curative management for acute cholecystitis[J]. *J Hepatobiliary Pancreat Sci*, 2016, 23(11): 708-714.
- Acar T, Kamer E, Acar N, et al. Laparoscopic cholecystectomy in the treatment of acute cholecystitis: comparison of results between early and late cholecystectomy [J]. *Pan Afr Med J*, 2017, 31(26):49.
- Inoue K, Ueno T, Nishina O, et al. Optimal timing of cholecystectomy after percutaneous gallbladder drainage for severe cholecystitis [J]. *BMC Gastroenterol*, 2017, 17(1):71.
- Jung BH, Park JI. Impact of scheduled laparoscopic cholecystectomy in patients with acute cholecystitis, following percutaneous transhepatic gallbladder drainage [J]. *Ann Hepatobiliary Pancreat Surg*, 2017, 21(1):21-29.
- Nakai Y, Isayama H, Matsubara S, et al. Conversion of transpapillary drainage to endoscopic ultrasound-guided hepaticogastrostomy and gallbladder drainage in a case of malignant biliary obstruction with recurrent cholangitis and cholecystitis (with videos)[J]. *Endosc Ultrasound*, 2017, 6(3):205-207.
- 贾宝兴,谭璐东,纪柏,等. 经皮经肝胆囊穿刺引流联合腹腔镜胆囊切除治疗急性危重胆囊炎[J]. *中华肝胆外科杂志*, 2014, 20(11):802-804.
- Kasprzak A, Szymt M, Malkowski W, et al. Analysis of immunohistochemical expression of proinflammatory cytokines (IL-1 $\alpha$ , IL-6, and TNF- $\alpha$ ) in gallbladder mucosa; comparative study in acute and chronic calculous cholecystitis [J]. *Folia Morphol (Warsz)*, 2015, 74(1):65-72.
- Gadzhiev JN, Tagiyev EG, Bagirov GS, et al. Serum and bile cytokines dynamics in patients with non-tumoral obstructive jaundice and suppurative cholangitis [J]. *Khirurgiia (Mosk)*, 2016, 4:15-20.
- Beliaev AM, Booth M. C-reactive protein measurement is not associated with an improved management of acute cholecystitis; a plié for a change [J]. *J Surg Res*, 2015, 198(1):93-98.
- Kapritsou M, Papatthanassoglou ED, Bozas E, et al. Comparative Evaluation of Pain, Stress, Neuropeptide Y, ACTH, and Cortisol Levels Between a Conventional Postoperative Care Protocol and a Fast-Track Recovery Program in Patients Undergoing Major Abdominal Surgery[J]. *Biol Res Nurs*, 2017, 19(2): 180-189.
- Yin L, Wei L, Fu R, et al. Antioxidant and hepatoprotective activity of *Veronica ciliata* Fisch. extracts against carbon tetrachloride-induced liver injury in mice[J]. *Molecules*, 2014, 19(6):7223-7236.
- Previte DM, O'Connor EC, Novak EA, et al. Reactive oxygen species are required for driving efficient and sustained aerobic glycolysis during CD4<sup>+</sup> T cell activation [J]. *PLoS One*, 2017, 12(4):e0175549.
- Torres K, Torres A, Chroś cicki A, et al. Evaluation of lymphocytes CD4<sup>+</sup> and CD8<sup>+</sup> and expression of ZAP-70 kinase on CD3<sup>+</sup> and CD19<sup>+</sup> lymphocytes in obese patients undergoing laparoscopic cholecystectomy[J]. *Surg Endosc*, 2013, 27(3): 872-879.
- Banerjee N, Kim H, Talcott S, et al. Pomegranate polyphenolics suppressed azoxymethane-induced colorectal aberrant crypt foci and inflammation; possible role of miR-126/VCAM-1 and miR-126/PI3K/AKT/mTOR [J]. *Carcinogenesis*, 2013, 34(12): 2814-2822.
- 卢宏霞,高峻. 血清肿瘤标志物检测对结肠直肠癌患者病情监测的临床意义[J]. *肿瘤研究与临床*, 2014, 15(2): 126-128.
- 王春仙. 结肠直肠癌患者外周血 CA19-9 及 COX2 水平的临床意义[J]. *实用临床医药杂志*, 2015, 19(17): 159-161,164.
- Tian SB, Yu JC, Kang WM, et al. Combined detection of CEA, CA 19-9, CA 242 and CA 50 in the diagnosis and prognosis of resectable gastric cancer[J]. *Asian Pac J Cancer Prev*, 2014, 15(15): 6295-6300.
- Nemenqani DM, Youssef EMI, Sedik WF, et al. Study of centrosome-associated kinase aurora a gene expression as a molecular marker and OPN, CA242 and CA19. 9 as a tumor markers in diagnosis of colorectal carcinoma[J]. *International Journal of Tumor Therapy*, 2017, 6(1): 5-14.
- Zhong W, Yu Z, Zhan J, et al. Association of serum levels of CEA, CA199, CA125, CYFRA21-1 and CA72-4 and disease characteristics in colorectal cancer[J]. *Pathology Oncology Research; POR*, 2015, 21(1): 83-88.
- Zhu Z, Chen Z, Chen C, et al. Opposite variation tendencies of serum CA724 levels in patients with colon and rectal carcinoma [J]. *Molecular and Clinical Oncology*, 2014, 2(1): 139-145.
- 杨君伶,姚登福. 细胞间黏附分子-1 异常表达与肝癌的侵袭生长和转移[J]. *中华肝脏病杂志*, 2012, 20(2): 158-160.
- Wu Y, Liu Y. The expression and clinical significance of ICAM-1 and VCAM-1 in colorectal carcinoma[J]. *Acta Universitatis Medicinalis Anhui*, 2015; 1124-1127.

(上接第 2097 页)