

选择性脾动脉栓塞术对肝硬化脾功能亢进患者外周血细胞及免疫功能的影响

张世杰, 方万强*, 付春利, 关子潮 (广东省开平市中心医院, 广东江门 529300)

摘要: **目的** 了解选择性脾动脉栓塞术对肝硬化脾功能亢进患者术后血细胞变化及对机体免疫功能的影响。**方法** 对43例肝硬化脾功能亢进患者行选择性脾动脉栓塞治疗, 分别在术前及术后第3天、2周、1个月、3个月、6个月检测患者白细胞、红细胞及血小板计数及CD4⁺、CD8⁺计数, 计算CD4⁺/CD8⁺比值。**结果** 选择性脾动脉栓塞术后, 肝硬化脾功能亢进患者的白细胞、红细胞、血小板计数均缓慢上升, 与术前比较差异有统计学意义($P<0.01$ 或 0.05), 术后6个月基本恢复正常, CD4⁺及CD8⁺计数、CD4/CD8值变化不明显($P>0.05$)。**结论** 肝硬化脾功能亢进患者接受选择性脾动脉栓塞术后的血细胞恢复缓慢, 完全可以恢复正常, 对机体免疫功能无影响, 安全可靠, 值得有条件医院的开展。

关键词: 选择性脾动脉栓塞; 肝硬化脾功能亢进; 血细胞; 免疫功能

中图分类号: R 575.2

文献标志码: A

文章编号: 2096-3610(2019)02-0187-03

Effect of selective splenic artery embolization on peripheral blood cells and immune function of patients with hypersplenism due to cirrhosis

ZHANG Shi-jie, FANG Wan-qiang*, FU Chun-li, GUAN Zi-chao (Kaiping Central Hospital, Jiangmen 529300, China)

Abstract: **Objective** To observe the effect of selective splenic artery embolization on peripheral blood cells and immune function of patients with hypersplenism due to cirrhosis. **Methods** Selective splenic artery embolization was performed on 43 cases with hypersplenism due to cirrhosis. The white blood cells, red blood cell and platelet counts as well as CD4⁺ and CD8⁺ count was detected before the operation, 3 d, 2 weeks, 1 month, 3 months and 6 months after the operation, and the ratio of CD4⁺/CD8⁺ was calculated. **Results** After selective splenic artery embolization, the counts of white blood cells, red blood cells and platelets all increased slowly, and there was statistical difference comparing with those before the operation ($P<0.01$ or 0.05). Such indicators basically recovered to normal at 6 months after the operation. The CD4⁺ and CD8⁺ counts as well as the ratio of CD4⁺/CD8⁺ showed insignificant change ($P>0.05$). **Conclusion** The patients with hypersplenism due to cirrhosis have slow recovery of blood cells after the selective splenic artery embolization, and can be completely recovered. The selective splenic artery embolization has no effect on the immune function of the body and is safe and reliable, and worth the clinical promotion in conditional hospitals.

Key words: selective splenic artery embolization; hypersplenism due to cirrhosis; blood cells; immune function.

肝硬化脾功能亢进症是临床上常见的疾病, 表现为脾脏不同程度的肿大伴一种或多种血细胞减少, 导致贫血、出血以及反复感染等^[1]。内科保守治疗效果差, 传统脾切除是治疗肝硬化脾功能亢进的根治性方法^[2], 手术创伤较大, 并发症多。对于体质较差又伴有其他多种疾病者, 往往难以耐受脾切除手术治疗, 需要寻找一种可以代替的治疗方

法。选择性脾动脉栓塞(PSE)能有效地控制脾功能亢进的症状, 创伤小, 恢复快, 并发症较少, 已广泛应用于临床, 但对于患者术后血细胞变化情况及对机体免疫功能影响的文献报道尚少。本文收集43例肝硬化脾功能亢进行PSE治疗患者, 采用血细胞分析仪、流式细胞术及ELISA对外周血细胞及T淋巴细胞亚群水平进行检测, 以了解肝硬化患者进行PSE治疗后外周血细胞及T淋巴细胞亚群水平的变化。

基金项目: 广东省江门市科学技术项目(No.15A039)

收稿日期: 2018-12-27; 修订日期: 2019-03-15

作者简介: 张世杰(1976-), 男, 硕士, 副主任医师

通信作者: 方万强, 男, 主任医师, 硕士生导师,

E-mail: fangwq_008@tom.com

1 对象和方法

1.1 研究对象

选择2015年6月至2016年12月在我科住院的43例肝硬化脾功能亢进患者为研究对象, 其中男性29

例, 女性14例, 平均年龄57.4岁; 合并乙型病毒性肝炎31例, 丙型病毒性肝炎7例, 酒精性肝硬化5例; 均有白细胞、红细胞及血小板三系细胞不同程度降低, 经血液细胞学检查及影像学检查确诊为肝硬化脾功能亢进。本研究获得医院伦理委员会批准, 患者及家属签署知情同意书。

1.2 方法

全部患者均采用局部麻醉, 在DSA引导下经股动脉插管腹腔动脉造影, 确定好栓塞面积, 选择性阻塞脾动脉分支, 注入栓塞剂阻断脾动脉分支, 透视机下缓慢注射, 尽可能栓塞脾脏中下级不超过1/2体积, 使部分脾实质血供完全被阻断, 达到部分脾栓塞目的。治疗前后定时采集患者静脉血, 检测外周白细胞、红细胞及血小板, 采集静脉血2~3 mL予以EDTA-K2混合抗凝, 然后采用BD十一通道流式细胞仪及配套试剂行T细胞亚群的检测, 分别测定T细胞亚群CD4⁺及CD8⁺的含量, 并计算CD4⁺/CD8⁺比值, 按实验方案进行^[3]。

1.3 统计学处理

以SPSS 20.0软件进行统计学处理, 计量资料用均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示, 采用重复测量的方差分析, 以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

PSE术后患者的白细胞升高较快, 红细胞、血小板都有回升, 至术后6个月基本恢复正常范围, 与脾栓塞前比较差异有统计学意义($P < 0.01$ 或 0.05), 详见表1。CD4⁺、CD8⁺及CD4⁺/CD8⁺与术前比较差异无统计学意义($P > 0.05$), 详见表2。

表1 PSE前后外周血细胞水平的比较 ($\bar{x} \pm s$, $n=43$)

测定时间	白细胞/ ($\times 10^9/L$)	红细胞/ ($\times 10^{12}/L$)	血小板/ ($\times 10^9/L$)
脾栓塞前	2.83±1.16	3.65±0.42	45.54±12.23
脾栓塞后			
3 d	8.83±1.76 ^a	3.92±0.63 ^b	55.48±12.64 ^a
2周	6.83±1.26 ^a	4.24±0.47 ^a	78.43±18.29 ^a
1个月	6.43±1.24 ^a	4.62±0.52 ^a	102.55±39.60 ^a
3个月	5.83±1.18 ^a	4.43±0.45 ^a	89.69±24.23 ^a
6个月	6.45±1.26 ^a	5.12±0.54 ^a	78.26±16.27 ^a

与脾栓塞前比较: ^a $P < 0.01$, ^b $P < 0.05$

3 讨论

临床上, 传统的脾切除术是治疗内科保守治疗

表2 PSE前后免疫功能细胞水平的比较 ($\bar{x} \pm s$, $n=43$)

测定时间	CD4 ⁺ /mm ³	CD8 ⁺ /mm ³	CD4 ⁺ /CD8 ⁺
脾栓塞前	45.6±4.2	21.5±2.2	1.6±0.3
脾栓塞后			
3 d	44.7±5.2	22.3±2.4	1.7±0.5
2周	46.9±6.2	22.4±2.3	1.6±0.4
1个月	45.6±5.3	20.6±2.1	1.8±0.5
3个月	47.6±6.3	21.5±2.4	1.7±0.3
6个月	47.4±6.3	20.7±2.3	1.6±0.4

无效的肝硬化脾功能亢进的主要手段, 术后患者的贫血症状得到纠正, 白细胞及红细胞回升, 血小板升高较快, 容易导致门静脉血栓形成; 同时脾切除术后往往伴有机体免疫功能下降, 容易并发感染和出血。而且脾脏作为机体最大的外周免疫器官, 对机体正常免疫功能的维持十分重要。脾切除术后的患者会发生机体免疫系统紊乱, 恶性肿瘤及严重感染。研究发现, CD4⁺、CD8⁺T细胞亚群在维持机体正常免疫细胞功能中起到关键作用, 肝硬化患者CD4⁺阳性和CD4阳性细胞的表达水平与其总生存期呈正相关^[4]。基于上述存在问题, 迫切需要一种既能恢复血细胞又能保留免疫功能治疗肝硬化脾功能亢进的治疗方法。近年来PSE在临床的应用渐多, 也取得了不错的疗效, 为肝硬化脾功能亢进的治疗提供了新的治疗方法。

PSE是采用脾动脉插管, 经导管注射栓塞剂, 将脾脏增多的血管堵塞, 使脾脏相应的区域缺血、坏死、废用性萎缩, 削弱其吞噬、破坏血细胞的能力, 由此改善外周血象。关于脾栓塞范围存在争议, 脾脏栓塞范围过小, 达不到治疗效果; 栓塞范围增大, 疗效增加, 但并发症亦随之亦增加。王彤等^[5]认为脾栓塞体积过大可能引起肝硬化脾功能亢进患者PSE术后严重并发症, 脾栓塞体积是发生严重并发症的独立危险因素。国内目前对脾栓塞范围目前尚无统一标准。Koconis等^[6]对发生严重并发症的脾栓塞患者进行了分析, 11例中有8例的脾栓塞面积将近或超过70%。大面积的脾脏栓塞始终被认为是危险的, 多数学者认为栓塞面积30%~80%为佳。我们进行脾栓塞的面积为50%~60%, 栓塞部位位于脾中下极, 这样能减少对膈肌的刺激。目前在临床上用于脾栓塞的材料很多, 比如明胶海绵、钢圈、聚乙烯醇(polyvinyl alcohol, PVA)及Embosphere微球等栓塞剂。明胶海绵具有廉价、对机体无抗原性、来源足、摩擦系数小、易于释放、可以自行制备等

优点。我们大多采用明胶海绵栓塞,栓塞后如果造影效果不满意再加用PVA颗粒。俞亮等^[7]认为选用PVA颗粒行部分脾栓塞术,在改善血液学指标方面的疗效优于明胶海绵,但也增加了患者术后疼痛的程度和持续时间。PVA为永久性栓塞材料,易经导管注入,栓塞水平可达到脾窦水平,使栓塞区域脾功能区完全梗塞,不易再通,因而使用PVA时一定要掌握其用量,尽可能做到精准栓塞。黄万里等^[8]认为将Embosphere微球应用于PSE,可快速升高患者的白细胞和血小板水平,维持时间较长,术后不良反应轻微,优于明胶海绵颗粒,所以常规栓塞后如查造影效果不满意,也可以换用Embosphere微球,直到栓塞效果满意为止。

部分脾栓塞对患者外周血液学的改善已经得到了肯定,白细胞、红细胞及血小板计数在PSE术后均得到了明显而持久的改善^[9]。本文表1结果也显示,术后白细胞的水平升高较快,2周达到最高峰,以后缓慢下降,但仍在正常范围内;红细胞和血小板均缓慢上升,与术前比较差异有统计学意义($P<0.01$ 或 0.05),术后6个月基本恢复正常。白细胞的增加可能是由于减少了白细胞在脾脏中的淤积,术后升高较快。红细胞增加主要是红细胞生存时间延长,也由于门静脉压力加强后出血减少。PSE术后受到破坏的血小板减少了,血小板升高较快^[10],但由于保留了部分脾脏功能,所以升高速度相对于脾切除较为缓慢,不易导致门静脉血栓形成。

脾脏是人体内最大的免疫器官,是产生淋巴细胞、浆细胞等免疫细胞及抗体,发生血源性抗原发生免疫应答的主要场所,也是产生抗体的主要基地。脾切除术后患者体内免疫功能低下,感染防御能力下降,可能发生术后凶险性感染(OPSI)及门脉系统血栓形成,肝硬化脾切除术对机体免疫功能的影响十分明确。郭婷婷^[11]认为肝硬化脾切除患者存在明显的T细胞免疫功能紊乱,各亚群细胞显著降低。我们通过PSE既控制了脾功能亢进又保留了免疫应答发生的场所,即保留了脾脏的免疫功能。CD4⁺细胞在免疫系统中起中心调节作用,CD8⁺细胞代表抑制性T细胞和效应性T细胞,CD4⁺/CD8⁺细胞的减少削弱了机体对靶细胞生长的监视、杀伤和清除作用。本组患者术前T淋巴细胞亚群CD4⁺、CD8⁺稍低,CD4⁺/CD8⁺值尚在正常范围,说明患者术前免疫功能基本正常,术后4个固定时间点检测CD4⁺、CD8⁺

值及CD4⁺/CD8⁺值有所波动,但与术前比较变化不明显,差异无统计学意义($P>0.05$),提示PSE术后保留了脾脏的免疫功能,其机理可能是由于术后血小板逐渐升高,而血小板相关抗体介导的体液免疫在血小板减少症发挥了非常重要的作用,但其确切的机理尚需要多中心临床试验进一步观察明确。

参考文献:

- [1] STASI R. How to approach thrombocytopenia[J]. Hematology AmSoc Hematol Educ Program, 2012, 2012: 192-197.
- [2] KEDIA S, GOYAL R, MANQLA V, et al. Splenectomy in cirrhosis with hypersplenism: improvement in cytopenias, Child's status and institution of specific treatment for hepatitis C with success [J]. Ann Hepatol, 2012, 11(6): 921-929.
- [3] YANG Y Q, LI J C, Progress of research in cell-in-cell phenomena[J]. Anat Rec(Hoboken), 2012, 295: 372-377.
- [4] IKEGAMI T, YOSHIKUNI T, SOEJIMA Y, et al. Application of splenectomy to decompress portal pressure in left lobe living donor liver transplantation[J]. Fukuoka Igaku, 2013, 104: 282-289.
- [5] 王彤, 赵卫, 胡继红, 等. 肝硬化脾功能亢进部分脾动脉栓塞术后严重并发症相关因素分析[J]. 介入放射学杂志, 2016, 25(7): 619-623.
- [6] KOCONIS K G, SINGH, SOARES G. Partial splenic embolization in the treatment of patients with portal hypertension: a review of the English language literature[J]. J Vasc Interv Radiol, 2007, 18(4): 463-481.
- [7] 俞亮, 潘飞, 张涛, 等. 应用明胶海绵与聚乙烯醇颗粒行部分脾栓塞治疗肝硬化脾亢的Meta分析[J]. 中华肝胆外科杂志, 2016, 22(12): 827-831.
- [8] 黄万里, 郑游冰. Embosphere微球及明胶海绵颗粒在脾栓塞术中的疗效及安全性分析[J]. 广东医学院学报, 2016, 34(5): 491-494.
- [9] TAJIRI T, ONDA M, YOSHIDA H, et al. Long-term hematological and biochemical effects of partial splenic embolization in hepatic cirrhosis[J]. Hepatogastroenterology, 2002, 49(47): 1445-1448.
- [10] 黎业娟, 吕云福. 脾亢对肝硬化门静脉高压并发外周血细胞减少的机制探讨[J]. 中华内分泌外科杂志, 2015, 9(6): 510-512.
- [11] 郭婷婷. 肝硬化肝切除患者外周T淋巴细胞亚群的变迁及其免疫功能变化[J]. 肝脏, 2016, 21(9): 726-729.