

免疫性血小板减少性紫癜患者行腹腔镜脾切除术后免疫功能的研究

谷欣, 朱燕昆

(昆明市延安医院普外科, 昆明 云南 650051)

[摘要] **目的** 研究免疫性血小板减少性紫癜患者行腹腔镜脾切除术后的免疫功能的变化情况. **方法** 选择2006年6月至2008年6月间于昆明市延安医院普外科血液科诊断为ITP并行腹腔镜脾切除术的患者,检测时间距离手术时间>6个月;检测指标包括免疫功能检测:细胞免疫(检测T细胞亚群)、体液免疫(检测免疫球蛋白IgG、IgA、IgM及补体C3、C4)及血常规,并进行术前与术后比较. **结果** ITP患者脾切除术后与术前相比:IgG、IgA、C3、淋巴细胞、CD3、CD4及CD8升高,差异有统计学意义($P<0.05$);IgM、C4及CD4/CD8比值与术前相比,无明显差异. **结论** 对于免疫性血小板减少性紫癜患者,LS术后免疫功能并未下降,反而有所改善,在激素治疗效果不佳时,应积极考虑行腹腔镜脾切除术.

[关键词] 免疫性血小板减少性紫癜;腹腔镜脾切除术;免疫功能

[中图分类号] R554+6 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1003-4706(2012)06-0121-04

Research of Immune Function in Patients with Immune Thrombocytopenic Purpura after Laparoscopic Splenectomy

GU Xin, ZHU Yan-kun

(Dept. of General Surgery, Kunming Yan'an Hospital, Kunming Yunnan 650051, China.)

[Abstract] **Objective** To study immune function changes in patients with immune thrombocytopenic purpura patients after laparoscopic splenectomy. **Methods** 16 patients who underwent laparoscopic splenectomy for ITP from June 2006 to June 2008 were followed up, and the laboratory indexes of immune function pre-and post-splenectomy were tested and compared. The laboratory indexes included cell-mediated immunity (detection of T cell subsets), humoral immunity (detection of immunoglobulins IgG, IgA, IgM and complement C3, C4), and routine blood test. **Results** The plasma concentration of IGG, IGA, C3, the lymphocyte counts, the subsets of CD3, CD4 and CD8 post-splenectomy were higher than pre-splenectomy ($P<0.05$), the change of IgM, C4 and the ratio of CD4/CD8 was not statistically significant. **Conclusions** For patients with immune thrombocytopenic purpura who underwent laparoscopic splenectomy, immune function has not been declined, but has been improved. Therefore, if hormone therapy is ineffective, patients with ITP should actively consider laparoscopic splenectomy.

[Key words] Immune thrombocytopenic purpura; Immune thrombocytopenic purpura; Immune function

免疫性血小板减少性紫癜 (immune thrombocytopenic purpura, ITP) 是因血小板免疫性破坏致外周血中血小板减少的出血性疾病,根据病程可分为急性和慢性,根据患者年龄阶段又可分为成人型ITP和儿童型ITP,儿童型ITP病程多表现为急性,自限性,常于病毒感染或疫苗接种2~3周

后发生,成人型ITP多无明显诱因,隐匿起病,病程表现为慢性.本病的病因及发病机制尚未完全阐明,一般认为是由于患者血浆中存在血小板抗体,致血小板成熟障碍及破坏增加,造成外周血小板减少,脾脏被认为是血小板抗体产生以及血小板破坏的主要场所^[1,2].笔者选择因慢性ITP于

[作者简介] 谷欣 (1961~),男,云南昆明市人,医学学士,副主任医师,主要从事普通外科研究.

[通讯作者] 朱燕昆. E-mail:zhu_yankun@163.com

昆明市延安医院普外科行腹腔镜脾切除术的患者,测定术后免疫功能的实验室指标,与术前进行比较,评价腹腔镜脾切除术后对患者免疫功能的变化。

1 资料与方法

1.1 病例资料

选择自 2006 年 6 月至 2008 年 6 月间于昆明市延安医院普外科血液科诊断为 ITP 并行腹腔镜脾切除术的患者,所有患者术前已确诊,并经内科保守治疗半年以上,效果不佳,具备切脾指征。并且,为了排除术前激素及手术本身对免疫功能的影响,要求患者检测时间距离手术时间 > 6 个月。

1.2 标本采集及检测方法

采集空腹外周静脉血,采用日本 SYSMEX 公司生产的 XE-2100 全自动血细胞分析仪行血常规检测。T 细胞亚群检测采用美国 BD 公司生产的 FACSCanto 流式细胞分析仪检测,免疫球蛋白及补体采用美国 Beckman Coulter 公司生产的 IMMAGE 全自动免疫分析仪以速率散射比浊法检测。

1.3 检测指标

检测指标包括血常规、免疫功能检测,包括细胞免疫(检测 T 细胞亚群)、体液免疫(检测免疫球蛋白 IgG、IgA、IgM 及补体 C3、C4),术前患者

临床资料经查阅病历获得,术前术后进行比较,同时调查患者对免疫功能改变的主观感受。

1.4 统计学处理

所得结果采用 SPSS 统计软件进行 *t* 检验统计分析,差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。其中 CD3、CD4 及 CD8T 细胞数值由上述淋巴细胞绝对值与免疫实验室所测各亚群细胞比例相乘所得,为粗略估计值。

2 结果

16 例患者,男 2 例,女 14 例,年龄 16 ~ 51 岁,平均年龄 33.25 岁,术后随访时间 9 ~ 34 月,平均 20.68 月。16 例患者中,术前血小板水平 1 ~ 50 × 10⁹/L,本次复查,患者血小板有 4 例低于 100 × 10⁹/L,其中有 1 例诉偶有紫癜表现,2 例需服用强的松(1 例服用 5 mg, Qd; 1 例服用 10 mg, Qd)。其余患者均不依赖激素,无出血表现。免疫功能实验室检测指标见表 1。

ITP 患者脾切除术后与术前相比: IgG、IgA 及 C3 升高,差异有统计学意义 ($P < 0.05$); IgM 及 C4 水平无明显差别,见表 2。ITP 患者脾切除术后与术前相比:淋巴细胞、CD3、CD4 及 CD8 升高,差异有统计学意义; CD4/CD8 比值与术前相比,差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。

表 1 ITP 患者 LS 术前、术后 IgG、IgA、IgM、补体 C3 及 C4 ($\bar{x} \pm s$)

Tab. 1 The serum levels of IgG, IgA, IgM, C3 and C4 in ITP patients before and after LS ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	IgG (g/L)	IgA (mg/L)	IgM (mg/L)	C3 (g/L)	C4 (g/L)
术前组	16	10.18 ± 3.12	1 856.75 ± 788.83	1 970.13 ± 905.11	0.865 2 ± 0.155 9	0.167 6 ± 0.049 3
术后组	16	14.45 ± 3.32**	2 244.38 ± 812.49**	1 632.63 ± 804.27	0.986 9 ± 0.233 7*	0.192 ± 0.058 5

与术前组比较, * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$ 。

表 2 ITP 患者 LS 术前、术后淋巴细胞、CD3、CD4、CD8 及 CD4/CD8 ($\bar{x} \pm s$)

Tab. 2 The serum levels of CD3, CD4, CD8, CD4/CD8 and lymphocyte counts in ITP patients before and after LS ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	淋巴细胞 (× 10 ⁹ /L)	CD3 (× 10 ⁹ /L)	CD4 (× 10 ⁹ /L)	CD8 (× 10 ⁹ /L)	CD4/CD8
术前组	16	1.75 ± 0.90	1.07 ± 0.53	0.51 ± 0.29	0.86 ± 0.160	1.02 ± 0.38
术后组	16	3.14 ± 1.53**	0.97 ± 0.58**	0.97 ± 0.13*	0.99 ± 0.23**	1.00 ± 0.37

与术前组比较, * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$ 。

3 讨论

免疫性血小板减少性紫癜的治疗一直是个难题, 20% ~ 50% 的患者可通过激素治疗缓解^[1], 有很大比例的患者单纯依靠内科保守治疗效果不佳,

对于这类患者, 脾脏切除治疗的有效性已经得到充分的证明。Bertrand Godeau 等通过对 10 余篇文献进行总结后指出其长期随访有效率超过 60%^[4]。本次所选 16 例患者, 切脾有效者(术后血小板 > 50 × 10⁹/L) 为 14 例, 占 87.5%, 95% 可信区间

(62%~98%), 治疗效果确切, 无 OPSI 病例。随着微创外科的不断发展, 腹腔镜脾切除被认为是 ITP 的首选手术方式, Bertrand Godeau 等认为与开腹脾切除相比, 腹腔镜脾切除可以减轻术后疼痛, 更早进食和缩短住院时间^[4]。有学者认为腹腔镜脾切除更易于发现和切除副脾^[5], 应当优先考虑。James 等在对 7 篇比较开腹脾切除与腹腔镜脾切除治疗 ITP 疗效的文献进行总结后认为腹腔镜脾切除在安全性, 有效性方面优于开腹脾切除^[6]。腹腔镜脾切除在美容方面的优势也显而易见, 16 例患者均对手术的微创效果表示满意。

对于免疫性血小板减少性紫癜患者行脾切除术后的免疫功能改变的相关文献报道较少, 1999 年, 徐茂强等检测了 22 例慢性 ITP 患者脾切除前后外周血 T 细胞亚群, 并与健康人群进行比较, 结果发现术后患者外周血 CD3、CD4、CD8 细胞百分比及 CD4/CD8 比值均较术前明显升高^[7]。不过该研究于术后 7~10 d 检测上述指标, 观察时间较短, 且不能排除手术对免疫功能的影响。手术对免疫系统可产生广泛的影响, 可影响 NK 细胞活性, 淋巴细胞的增殖和数量, 细胞因子的分泌等, 其中对 NK 细胞的影响自术后数小时内作用, 持续数天^[8]。本次复查距离手术日期 9~34 月 (平均 20.69 月), 距离手术时间较长, 可排除手术、麻醉以及服用激素的影响, 能够反应 LS 术后患者免疫功能的真实情况。

对于术后免疫功能改变的主观评价, 有 2 例自觉术后有下降, 其余均表示无明显差别, 由于距离手术时间较长, 回忆困难, 主观判断结果的可靠性有限。免疫球蛋白的比较结果为术后 IgG、IgA 升高, IgM 无明显变化。免疫球蛋白水平可粗略反应体液免疫功能, 其中 IgG 是抗感染的主要抗体。IgG、IgA 升高, 提示 ITP 患者脾脏切除并未造成体液免疫功能的下降。由于血清中免疫球蛋白水平受多种因素, 如感染、疫苗接种等的影响, 波动较大, 评价免疫功能变化不够准确。此外, 患者术前均长期服用激素, 由于激素的免疫抑制作用, 抗体生成水平受抑, 这也可能是术后升高的原因。补体比较结果为术后 C3 水平较术前升高, C4 无明显变化。补体为免疫反应过程中的重要成分, 主要来自肝细胞和单核-巨噬细胞, 其血清水平一般不受免疫刺激的影响。术后 C3 升高的原因推测可能为术前血小板在脾脏中破坏增加, 补体消耗过多, 尤其是 C3, 术后血小板破坏减少, C3 水平相应上升。C4 主要起中和病毒作用, 消耗相对较少。

淋巴细胞数量比较的结果为术后较术前升高。

淋巴细胞是主要的免疫细胞, 包括多种类型, 其数量易受感染等影响, 糖皮质激素能抑制淋巴细胞的分化成熟, 加速其破坏。术后水平较术前升高的原因推测一方面由于脾脏切除后滤过衰老细胞这一作用减弱, 另一方面, 激素减量也可能是原因之一。CD3 细胞亚群水平可粗略推断 T 淋巴细胞数量, 比较结果术后较术前升高, 原因推测同前。T 细胞亚群比较结果 CD4 细胞水平及 CD8 细胞水平术后均较术前明显升高。CD4 细胞为辅助性 T 细胞, CD8 细胞为抑制性 T 细胞, 二者的比值 CD4/CD8 水平可反应细胞免疫功能, 本次研究比较结果术后与术前相比无明显差异, 提示脾脏切除对患者细胞免疫功能无明显影响。至于 CD4 细胞及 CD8 细胞水平较术前升高的原因推测同上, 为脾脏破坏作用消除及激素减量造成。

综上, ITP 患者行 LS 术后, 患者免疫功能并未恶化, 甚至某些在免疫反应中发挥正性作用的指标如 CD4 细胞水平反而有所改善, 与外伤性脾破裂行脾切除结果不一致^[9], 其原因机制不清楚, 估计跟以下因素有关: (1) ITP 患者的免疫功能紊乱, 与正常人群不同。例如, 现有研究发现 ITP 患者的抑制性 T 淋巴细胞和某些抑制抗自身抗原反应的细胞因子水平如 IL-10、TGF- β 较正常降低^[10], 其他可能存在的功能紊乱尚待研究, 脾脏可能扮演了一个病理性功能角色, 而脾切除则可能改善其免疫紊乱的状况。(2) 16 例患者术前均有服用剂量不等的糖皮质激素的病史, 激素对患者术前的免疫功能有明显的抑制作用。一般认为激素可以从以下几个途径影响机体免疫功能: (1) 通过与细胞核受体结合, 促进特定基因的转录翻译, 引起多种蛋白质的合成增加, 其中对免疫功能影响最大的是脂皮素-1, 为一种钙依赖的膜磷脂结合蛋白, 能抑制磷酸酯酶 A2, 从而影响花生四烯酸级联反应, 阻断炎症介质的合成; 此外, 还能抑制某些基因的转录, 减少许多细胞因子如肿瘤坏死因子, 一氧化氮合成酶, 环氧化酶等的合成; (2) 与细胞膜受体结合, 调控细胞凋亡; (3) 抑制细胞钠钙循环, 导致细胞内游离钙离子浓度下降, 从而抑制炎症反应^[11]。脾脏切除术后, 14 例患者激素逐渐减量至停药, 2 例患者激素减量, 免疫抑制作用减轻后也可导致免疫状况的改善。

本次研究所观察的 16 例 ITP 患者, 切脾有效率 (术后血小板 $> 50 \times 10^9/L$) 为 87.5%, 95% 可信区间 (62%~98%), 术后免疫球蛋白 IgG、IgA 升高, IgM 无明显变化。补体 C3 升高, C4 无明显变化。淋巴细胞水平较术前升高, CD3 细胞亦较术

前升高, T 细胞亚群中 CD4 细胞及 CD8 细胞均较术前升高, CD4/CD8 比值术前术后无明显变化。上述结果提示, 对于免疫性血小板减少性紫癜患者, LS 术后免疫功能并未下降, 反而有所改善。故对于 ITP 患者, 在激素治疗效果不佳时, 应积极考虑行腹腔镜脾切除术。

[参考文献]

- [1] CINESDB, BLANNEHETTE V A. Immune thrombocytopenic purpura[J]. *N Eng J Med*, 2002, 346: 995 - 1 008.
- [2] ROBERTO STASI, MARIA LAURA, EVANGELISTA, et al. Idiopathic thrombocytopenic purpura: Current concepts in pathophysiology and management [J]. *Thromb Haemost*, 2008, 99: 4 - 13.
- [3] PAMUK G E, PAMUK O N, BASLAR Z, et al. Overview of 321 patients with idiopathic thrombocytopenic purpura. Retrospective analysis of the clinical features and response to therapy[J]. *Ann Hematol*, 2002, 81: 436 - 440.
- [4] BERTRAND GODEAU, DREW PROVAN. Immune thrombocytopenic purpura in adults [J]. *Current Opinion in Hematology*, 2007, 14: 535 - 556.
- [5] AMIR SZOLD, JOSEPH SCHWARTZ. Laparoscopic splenectomies for Idiopathic Thrombocytopenic purpura: experience of sixty cases[J]. *American Journal of Hematology*, 2000, 63: 7 - 20.
- [6] JAMES P, DOLAN, BRETT C, SHEPPARD, et al. Splenectomy for immune thrombocytopenic purpura: surgery for the 21st century [J]. *American journal of Hematology*, 2008, 83: 93 - 96
- [7] 徐茂强, 瞿全. 慢性特发性血小板减少性紫癜脾切除前后外周血T细胞亚群的研究 [J]. *中华普通外科杂志*, 1999, 14(2): 158.
- [8] GAYLE GIBONEY PAGE R N. Surgery-induced immunosuppression and postoperative pain management [J]. *AACN Clinical issues*, 2005, 16(3): 302 - 309.
- [9] HERMANN M, WOLF. Long-term decrease of CD4⁺CD45-R A⁺T cells and impaired primary immune response after post-traumatic splenectomy[J]. *British Journal of Haematology*, 1999, 107: 55 - 68.
- [10] BINLIU, HUI ZHAO. Abnormality of CD4⁺CD25⁺ regulatory T cells in idiopathic thrombocytopenic purpura [J]. *European Journal of Haematology*, 2006, 78: 139 - 143.
- [11] FRANK BUTTGEREIT, MARTIN WEHLING. new hypothesis of modular glucocorticoid actions, steroid treatment of rheumatic diseases revisited[J]. *Arthritis & Rheumatism*, 1998, 41(5): 761 - 767.

(2012 - 02 - 03 收稿)

(上接第 102 页)

- carriage in the first trimester [J]. *Obstet Gynecol*, 2006, 107: 552 - 562.
- [2] CHAOUAT G, DUBANCHET S, LEDEE N. Cytokines: important for implantation [J]. *J Assist Reprod Genet*, 2007, 24(11): 491 - 505.
- [3] SZEKERES B J, BALASCH J. Progestagen therapy for recurrent miscarriage [J]. *Hum Reprod Update*, 2008, 14(1): 27 - 35.
- [4] BASAMA F M, CROSFILL F. The outcome of pregnancies in 182 women with threatened miscarriage [J]. *Arch Gynecol Obstet*, 2004, 270(2): 86 - 90.
- [5] JEAN CA, SHANTHI M, ARNOLD P, et al. Pro- and anti-inflammatory cytokines in threatened miscarriages [J]. *Am J Obstet Gynecol*, 2011, 205(1): 8 - 16.
- [6] RAGHUPATHY R, KALINKA J. Cytokine imbalance in pregnancy complications and its modulation [J]. *Front Biosci*, 2008, 13(13): 985 - 994.

(2012 - 02 - 10 收稿)