

# 梗阻性黄疸围手术期细胞免疫功能障碍发生机制研究进展

江涛, 朱永康

江涛, 南京中医药大学2004级硕士研究生 江苏省南京市 210029

朱永康, 江苏省中医院普外科 江苏省南京市 210029

通讯作者: 江涛, 210029, 江苏省南京市, 南京中医药大学.  
xiaoyubvb@sina.com

收稿日期: 2006-11-20 接受日期: 2006-12-27

## Advance on the mechanisms of cellular immune dysfunction during the perioperative stage of obstructive jaundice patients

Tao Jiang, Yong-Kang Zhu

Tao Jiang, Postgraduates from Class 2004 of Nanjing University of Traditional Chinese Medicine, Nanjing 210029, Jiangsu Province, China

Yong-Kang Zhu, Department of General Surgery, Jiangsu Provincial University of Traditional Chinese Medicine, Nanjing 210029, Jiangsu Province, China

Correspondence to: Tao Jiang, Nanjing University of Traditional Chinese Medicine, Nanjing 210029, Jiangsu Province, China. xiaoyubvb@sina.com

Received: 2006-11-20 Accepted: 2006-12-27

## Abstract

The dysfunction of cellular immunity is a significant cause of the high complication incidence during the perioperative stage of obstructive jaundice patients. Through reviewing the research data in the past 20 years, we try to analyze mechanisms of cellular immune dysfunction during this stage and consider that it is correlated with bilirubin toxicity, bile acid toxicity, endotoxemia, primary disease, operation and anesthesia.

Key Words: Perioperative stage; Obstructive jaundice; Cellular immunity

Jiang T, Zhu YK. Advance on the mechanisms of cellular immune dysfunction during the perioperative stage of obstructive jaundice patients. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2007;15(9):991-993

## 摘要

细胞免疫功能障碍是梗阻性黄疸围手术期并

发症发生率较高的重要原因. 本文通过回顾近20 a的研究资料, 对梗阻性黄疸围手术期细胞免疫功能障碍的发生机制进行分析, 认为高胆红素、高胆汁酸、内毒素血症、原发病、手术及麻醉都可能与之相关.

关键词: 围手术期; 梗阻性黄疸; 细胞免疫

江涛, 朱永康. 梗阻性黄疸围手术期细胞免疫功能障碍发生机制研究进展. *世界华人消化杂志* 2007;15(9):991-993

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/15/991.asp>

## 0 引言

梗阻性黄疸是肝、胆、胰外科疾病中较常见的一种临床表现, 根据梗阻原因的不同, 可分为由恶性肿瘤占位导致的恶性梗阻性黄疸以及以结石梗阻为主要病因的良性梗阻性黄疸, 因常需手术治疗, 又称外科黄疸. 经研究发现, 梗阻性黄疸时机体存在细胞和体液免疫功能障碍, 细胞免疫功能障碍较体液免疫更为严重<sup>[1]</sup>, 是术后并发症发生率较高的重要原因之一. 目前, 对围手术期梗阻性黄疸细胞免疫功能障碍发生机制的认识尚不十分清楚, 原发病、手术及麻醉都可能对其存在影响, 从分子生物学角度来看, 则可能与高胆红素、高胆汁酸血症、内毒素血症有关.

## 1 高胆红素、高胆汁酸血症的作用

多篇文献报道, 高胆红素血症对免疫功能有抑制作用<sup>[2-3]</sup>. Amato *et al*<sup>[4]</sup>证实, 胆红素抑制细胞ATP酶和蛋白激酶, 抑制线粒体功能及改变细胞膜的通透性. Gianni *et al*<sup>[5]</sup>认为, 高浓度的胆汁酸或胆盐直接损害淋巴细胞膜的结构和功能. 体外实验也已证明, 胆汁酸可抑制淋巴细胞对丝裂原的刺激增殖能力, 使活性淋巴因子产生减少, 自然杀伤细胞(NKC)杀伤活性下降<sup>[6]</sup>.

## 2 内毒素血症的作用

梗阻性黄疸患者常伴有内毒素血症, 众多学者认为肠黏膜屏障功能受损, 肠内细菌移位是梗

## ■背景资料

梗阻性黄疸围手术期细胞免疫功能障碍的发生机制问题一直是外科临床争论的热点, 梗阻性黄疸时机体伴随着复杂的病理生理变化, 手术和麻醉对机体的影响更增加了临床研究和动物实验的难度.

## ■应用要点

本文认为梗阻性黄疸围手术期细胞免疫功能障碍是以原发病和手术为主因的多因素致病的结果,对其发生机制的进一步探索有一定指导意义。

阻性黄疸内毒素血症的主要因素。内毒素血症是机体免疫功能受损的结果,反过来又加重机体免疫系统的损害,形成恶性循环。Greve *et al*<sup>[2]</sup>对比研究无菌BDL大鼠和有菌BDL大鼠的细胞免疫功能变化,发现无菌大鼠的淋巴细胞刺激反应性正常,而注射内毒素后可出现与有菌大鼠相同的细胞免疫抑制现象,证明内毒素可导致淋巴细胞功能下降。高浓度内毒素可直接与细胞膜结合,破坏细胞内线粒体结构及溶酶体酶,导致免疫器官损伤。而内毒素血症刺激炎症细胞产生的细胞因子及炎症介质被认为可能是抑制细胞免疫的主要因素。(1)细胞因子的作用:细胞因子属多肽类介质,主要由单核-巨噬细胞、淋巴细胞、血管内皮细胞产生。Sheen-Chen *et al*<sup>[7]</sup>认为,内毒素可刺激巨噬细胞产生TNF,通过TNF抑制宿主细胞免疫功能。Kimura *et al*<sup>[8]</sup>报道梗阻性黄疸患者的可溶性肿瘤坏死因子受体(sTNFr)P55和P75及白介素6(IL-6)均较正常组明显增高。高浓度IL-6则可明显抑制T淋巴细胞白介素2(IL-2)及白介素2受体(IL-2R)的合成水平,并可促进急性炎症反应,IL-6的显著升高往往与感染的发生率明显相关;sTNFr与肿瘤坏死因子(TNF)结合后可阻断TNF与靶细胞TNF受体结合,抑制TNF的生物学活性,从而抑制细胞免疫。Yuceyar *et al*<sup>[9]</sup>研究认为,梗阻性黄疸时可溶性白介素2受体(sIL-2R)明显高于正常,sIL-2R作为低亲和力受体,通过与细胞膜上IL-2R竞争结合IL-2,起到封闭因子的作用;同时他能中和活化的T淋巴细胞周围的IL-2,减弱机体的自分泌效应,抑制已活化的T细胞的克隆样扩增,使T细胞介导的免疫功能受抑;(2)炎症介质的作用:炎症介质中前列腺素E<sub>2</sub>(PGE<sub>2</sub>)能抑制T淋巴细胞生成干扰素(IFN)和IL-2,抑制T淋巴细胞增殖及T淋巴细胞亚群的激活,降低NKC活性。实验证明,BDL大鼠腹腔巨噬细胞分泌PGE<sub>2</sub>明显增多。血小板活化因子(PAF)是一种磷脂起源的炎症介质,PAF能促进血管内皮细胞、单核巨噬细胞等分泌PGE<sub>2</sub>,IL-6及氧自由基,而这些物质又能促进PAF的生成和释放形成正反馈循环,从而对细胞免疫功能产生抑制。Zhou *et al*<sup>[10]</sup>报道,BDL大鼠结扎胆总管1 wk后,其肝组织PAF含量可增加6倍以上。组胺是I型变态反应的重要介质,传统观念认为组胺与细胞免疫关系不大,近年由于组胺受体研究的进展,发现组胺可通过T细胞上的H<sub>2</sub>受体影响细胞免疫。Nielsen *et al*<sup>[11]</sup>报道雷尼替丁可通过阻断组织胺与T淋巴细胞膜上的

H<sub>2</sub>受体结合而提高患者的细胞免疫功能。尹国华 *et al*<sup>[12]</sup>通过组胺与CD4<sup>+</sup>和CD8<sup>+</sup>T细胞进行培养,结果显示,组胺可显著抑制CD4<sup>+</sup>,CD8<sup>+</sup>T细胞增殖和IL-2产生,西咪替丁阻断培养显示,西咪替丁可明显阻断组胺对CD4<sup>+</sup>和CD8<sup>+</sup>T细胞的抑制作用,亦间接说明组胺可抑制细胞免疫。

## 3 原发病的影响

梗阻性黄疸的病因在临床一般可分为3类:(1)良性的胆道结石或胆道蛔虫病;(2)恶性的胆管癌、壶腹周围癌或胰头癌;(3)性质不定的硬化性胆管炎、外伤性或医源性的胆管狭窄<sup>[13]</sup>。有关恶性肿瘤与细胞免疫的研究很多,而其他病因与细胞免疫有何关系尚未见报道。一般认为,细胞免疫是抗肿瘤免疫的主力,当宿主免疫抑制时,肿瘤发病率增高,而肿瘤进行性生长时,免疫功能受到抑制,两者互为因果<sup>[14]</sup>。恶性肿瘤患者的免疫功能低下目前认为可能由以下原因所致:(1)恶性肿瘤细胞自分泌以及诱导邻近炎症细胞释放一些抑制性细胞因子,如转化生长因子-β(TGF-β)、血管内皮生长因子(VEGF)、白介素10(IL-10),这些细胞因子均有抑制T细胞增殖、活化的作用;(2)激活的T细胞在渗透入肿瘤组织发挥抗肿瘤作用的同时,可能释放大量的IL-2Rα链,造成肿瘤患者血清sIL-2R升高,sIL-2R与膜IL-2R竞争性结合IL-2,中和活化T细胞周围的IL-2,减弱机体的自分泌效应,引起免疫水平降低;(3)恶性肿瘤患者往往存在恶病质状态,可伴有免疫功能低下;(4)恶性肿瘤骨髓转移,由于肿瘤细胞的大量增殖,“排挤”了正常的免疫活性细胞,从而影响患者的免疫功能。

## 4 手术及麻醉的影响

有学者认为,手术前后时期的心理应激和生理应激均可抑制细胞免疫功能,主要表现为T淋巴细胞和NKC减少和活性减弱,手术创伤越大,对免疫的抑制作用越强<sup>[15]</sup>。Ben-Eliyahu<sup>[16]</sup>认为手术对梗阻性黄疸患者机体细胞免疫功能的抑制主要与手术创伤引起的应激反应有关,应激时下丘脑-垂体-肾上腺轴兴奋产生的皮质醇,交感神经系统兴奋产生的儿茶酚胺,多种抑制免疫细胞因子的释放都可以抑制细胞免疫,而抑制程度决定于手术创伤的大小。麻醉对细胞免疫的影响主要源于麻醉引起的应激反应及麻醉药物,并与麻醉时间、麻醉深浅有一定关系。静脉麻醉药物中阿片类药物是公认的免疫抑制剂,吗

啡是其中的典型代表. 长时间大剂量使用吗啡能抑制NK、T及B淋巴细胞的增殖, 减少细胞因子如IL-2, IL-4, IL-6的产生; 其他常用药如异丙酚、硫喷妥钠、氯胺酮, 都有一定的免疫抑制作用. 但是目前还没有确切的临床资料证明麻醉产生的免疫功能改变对术后恢复会产生何种影响.

研究围手术期梗阻性黄疸细胞免疫功能障碍的发生机制, 可以为找到并选择促进梗阻性黄疸患者术后细胞免疫功能恢复的有效途径奠定理论基础, 对降低梗阻性黄疸围手术期并发症发生率及死亡率, 具有重要的临床意义. 目前认为, 梗阻性黄疸患者围手术期细胞免疫功能障碍是多种因素相互作用的结果, 但各个因素的致病机制仍不清楚, 有待我们进一步探索.

## 5 参考文献

- 1 黎介寿, 吴孟超, 黄志强. 普通外科学. 第2版. 北京: 人民军医出版社, 2005: 663-664
- 2 Greve JW, Gouma DJ, Soeters PB, Buurman WA. Suppression of cellular immunity in obstructive jaundice is caused by endotoxins: a study with germ-free rats. *Gastroenterology* 1990; 98: 478-485
- 3 王卉放, 许化溪, 严俊, 黄治森, 刘恭植. 胆红素抗氧化作用与免疫调节关系的研究. *中国应用生理学杂志* 1997; 13: 39
- 4 Amato M. Mechanisms of bilirubin toxicity. *Eur J Pediatr* 1995; 154: S54-59
- 5 Gianni L, Di Padova F, Zuin M, Podda M. Bile acid-induced inhibition of the lymphoproliferative response to phytohemagglutinin and pokeweed mitogen: an *in vitro* study. *Gastroenterology* 1980; 78: 231-235
- 6 Aouad K, Calmus Y, Nordlinger B, Myara A, Weill B, Poupon R. Immunosuppressive effects of endotoxins and bile acids *in vivo* in the rat. *Eur J Clin Invest* 1996; 26: 45-48
- 7 Sheen-Chen SM, Chen HS, Ho HT, Chen WJ, Sheen CC, Eng HL. Effect of bile acid replacement on endotoxin-induced tumor necrosis factor- $\alpha$  production in obstructive jaundice. *World J Surg* 2002; 26: 448-450
- 8 Kimura F, Miyazaki M, Suwa T, Sugiura T, Shinoda T, Itoh H, Nagakawa K, Ambiru S, Shimizu H, Yoshitome H. Anti-inflammatory response in patients with obstructive jaundice caused by biliary malignancy. *J Gastroenterol Hepatol* 2001; 16: 467-472
- 9 Yuceyar H, Kokuludag A, Coker A, Ersoz G, Keskinoglu A, Guler A, Cavusoglu H. The serum levels of soluble interleukin-2 receptor levels in patients with obstructive jaundice. *Hepatogastroenterology* 1996; 43: 949-953
- 10 Zhou W, Chao W, Levine BA, Olson MS. Role of platelet-activating factor in hepatic responses after bile duct ligation in rats. *Am J Physiol* 1992; 263: G587-592
- 11 Nielsen HJ, Hammer JH, Moesgaard F, Kehlet H. Possible role of histamine-2 receptor antagonists for adjuvant treatment in colorectal cancer. Clinical review. *Eur J Surg* 1991; 157: 437-441
- 12 尹国华, 张开明, 温江阳. 组胺对T细胞IL-2产生及增殖活性影响的实验研究. *中国免疫学杂志* 2002; 18: 505-506
- 13 钱礼, 张启瑜. 钱礼腹部外科学. 第1版. 北京: 人民卫生出版社, 2006: 862-863
- 14 陈慰峰, 金伯泉. 医学免疫学. 第4版. 北京: 人民卫生出版社, 2004: 222-223
- 15 彭聿平, 邱一华. 手术应激与免疫抑制. *生理科学进展* 2006; 37: 31-36
- 16 Ben-Eliyahu S. The promotion of tumor metastasis by surgery and stress: immunological basis and implications for psychoneuroimmunology. *Brain Behav Immun* 2003; 17 Suppl 1: S27-36

## ■同行评价

本文对梗阻性黄疸围手术期细胞免疫功能障碍发生机制做了系统研究, 选题较好, 新颖度高, 但对围手术期对细胞免疫功能的影响强调不够.

电编 张敏 编辑 王晓瑜

ISSN 1009-3079 CN 14-1260/R 2007年版权归世界胃肠病学杂志社

## • 消息 •

## 世界华人消化杂志电子杂志的开放存取出版

本刊讯 《世界华人消化杂志》采取开放存取出版方式, 自1995年起, 发表的文章可以在线免费阅读全文 (<http://www.wjgnet.com/1009-3079/index.jsp>). 自2003-04-15至今2006-11-27, 电子版的点击次数为13708834, 平均每天点击10409次. 总下载次数166750, 平均每天下载126次. (世界胃肠病学杂志社2007-03-28)