论著

文章编号:1000-5404(2006)16-1710-03

射频消融治疗脾功能亢进症时机体部分体液免疫指标的变化

冯 凯,马宽生,董家鸿 (第三军医大学西南医院全军肝胆外科研究所,重庆 400038)

提 要:目的 探索射频消融(radiofrequency ablation, RFA)治疗肝硬化门脉高压性脾功能亢进症前后机体部分体液免疫指标的变化。**方法** 使用随机分组的方法将符合纳入标准的33例患者分为RFA试验组(17例)和切脾对照组(16例)。两组分别于术前和术后1周、1月及半年采静脉血检测血清免疫球蛋白、补体及肿瘤坏死因子(tumour necrotic factor, TNF)含量,进行对比分析。**结果** 试验组各项体液免疫指标术后各时相与术前相比无明显差别;对照组血清补体含量与术前相比无明显差别,而术后血清IgM下降明显($P<0.01$),血清TNF、IgA、IgG虽有下降趋势但是无统计学意义($P>0.05$)。**结论** RFA治疗脾亢由于保留了部分脾脏组织从而较好的保留了机体的体液免疫功能,而对照组某些指标的变化反映出切除脾脏后机体体液免疫系统储备功能的不足。

关键词: 脾功能亢进;射频消融;体液免疫;脾切除

中图法分类号: R446.62;R551.1;R657.63 **文献标识码:** A

Comparison of some humoral immune indices of hypersplenism treated by radiofrequence ablation or splenectomy

FENG Kai, MA Kuan-sheng, DONG Jia-hong (Institute of Hepatobiliary Surgery, Southwest Hospital, Third Military Medical University, Chongqing 400038, China)

Abstract: Objective To evaluate the changes of some humoral immune indices of patients with hypersplenism treated by radiofrequency ablation (RFA). **Methods** Totally 33 patients met inclusion criteria were randomly assigned to receive RFA (17 patients) as trial group and splenectomy (16 patients) as control group. The level of serum immune globulin, complement and tumor necrosis factor (TNF) in venous blood was determined preoperatively and postoperative 1 week, 1 month, and 6 months. We evaluated intergroup differences in immune function by comparing the indices. **Results** In the trial group, no significant differences were found in humoral immune indices between postoperative and preoperative values. Although the level of postoperative serum complement did not change significantly, serum IgM was lowered significantly ($P<0.01$), and serum TNF, IgA, and IgG were also lowered but insignificantly ($P>0.05$). **Conclusion** Because part of the spleen is remained in RFA, the humoral immune function is reserved better than that of splenectomy.

Key words: hypersplenism; radiofrequency ablation; humoral immunity; splenectomy

随着对脾脏在抗感染、抗肿瘤免疫方面研究的不断深入,越来越多的学者在治疗肝硬化脾亢时采用脾部分切除或脾切除后自体脾片移植术,以改善术后患者机体的免疫状况。我所在动物实验的基础上首次将射频消融术(radiofrequency ablation, RFA)应用于脾亢的治疗,在临床上取得了较好的疗效[1-4]。

作为一种新的脾保留性手术,RFA治疗脾亢究竟对机体的免疫功能产生何种影响目前少见报道。2004年1月至2005年3月,我们对本所收治的33例肝硬变门脉高压性脾功能亢进症患者分别进行RFA治疗和脾脏切除治疗。于手术前后采静脉血检测血清免疫球蛋白、补体及肿瘤坏死因子(tumour necrosis factor, TNF)含量,进行临床对比研究,现报告如下。

1 资料与方法

1.1 纳入排除标准和分组方法

1.1.1 纳入标准 ①各种原因引起的肝硬化、门静脉高压症、充血性脾肿大、脾功能亢进症;②术前肝功能Child分级A、B级;③脾脏肿大不超过脐水平线;④术前骨髓穿刺检查证实有核细胞增生活跃,符合脾功能亢进症诊断标准;⑤不合并其他免疫系统疾病。

1.1.2 排除标准 ①凝血机制严重障碍(PT>23 s)。②肝功能Child分级C级。③骨髓穿刺检查结果提示骨髓抑制。④

作者简介:冯 凯(1976-),男,山东省泰安市人,硕士,主要从事射频消融术方面的研究,电话:(023)68765298,E-mail: fengkai7688@hotmail.com

收稿日期:2005-08-02;修回日期:2006-01-27

原发性脾功能亢进患者。⑤伴发有恶性肿瘤患者。

1.1.3　分组方法　　经医院伦理委员会批准，2004 年 1 月至 2005 年 3 月，我所收治的 33 例肝硬化门静脉高压脾大脾功能亢进症患者随机分为 RFA 试验组（17 例）和切脾对照组（16 例）。分别进行了脾脏 RFA 及脾切除治疗，对两种治疗方法前后机体某些体液免疫指标的变化进行了随机对照试验。两组间术前肝功能和血常规各指标无统计学差异（$P<0.05$）。

1.2　临床资料

RFA 治疗组（trial group TG）17 例，男性 10 例、女性 7 例，平均年龄（42.37 ±5.42）岁。其中肝炎后肝硬化 16 例，酒精性肝硬化 1 例。术前 WBC：（2.32 ±0.65）×10^9/L；PLT：（28.44 ±15.68）×10^9/L。术前肝功能 Child 分级：A 级 11 例，B 级 6 例。脾脏轻度肿大 5 例、中度肿大 12 例。

脾切除组（control group CG）16 例，男性 9 例、女性 7 例，平均年龄（45.84 ±6.88）岁。其中肝炎后肝硬化 15 例，酒精性肝硬变 1 例。术前 WBC：（2.54 ±0.82）×10^9/L；PLT：（32.05 ±18.30）×10^9/L。术前肝功能 Child 分级：A 级 12 例，B 级 4 例。脾脏轻度肿大 3 例、中度肿大 10 例、重度肿大 3 例。

1.3　手术方式

参照文献[5]进行。试验组：①腹腔镜下（6 例）：对术前检查肝功能、PT 异常，无上消化道出血病史，无食道静脉中曲张的患者可选择经腹腔镜下射频消融治疗。该操作在直视下进行，对可能出现的针道出血可及时处理。该手术创伤相对较小，而且止血效果确切，术后并发症少。②开腹术中（11 例）：对有上消化道出血病史，食道静脉中重度曲张，红色征、紫色征（+），有破裂出血可能性，则联合行贲门周围血管离断术或分流术。

对照组：对有上消化道出血病史，胃底食道静脉中重度曲张，红色征、紫色征（+），有破裂出血可能性，在切除脾脏的同时联合行贲门周围血管离断术或分流术（11 例）。对于单纯脾功能亢进症，无上消化道出血病史，及无中重度食道静脉曲张患者行脾脏切除术（5 例）。

1.4　免疫指标测定方法

两组患者分别于术前和术后 1 周、1 个月及半年采静脉血检测以下指标：①免疫球蛋白（IgA、IgM、IgG）和补体（C_3、C_4）含量由我院检验科 Beckman imagine 全自动免疫分析仪测定；②TNF 含量测定：TNF 放免法测定试剂盒（解放军总医院科技开发中心放免所）。

1.5　统计学分析

实验数据均以 $\bar{x}\pm s$ 表示，采用 SPSS 10.0 统计软件进行 t 检验，计数资料采用 χ^2 检验。

2　结果

2.1　疗效及术后并发症

两组患者脾亢症状均得到较好缓解[5]。并发症情况：①实验组：多数患者有短期的左上腹隐痛不适（9 例），一般未作特殊处理均可于 1～5 d 内自行缓解。一部分患者 7～10 d 内出现低热（11 例），给予对症处理后体温恢复正常。少数患者出现左侧反应性胸腔积液（6 例），经穿刺抽吸积液后好转。无 RFA 后腹腔出血、脏器穿孔、腹腔感染及脓肿、脏器衰竭等严重并发症。②对照组：1 例患者术后出现肝肾功能衰竭，1 例出现腹腔内出血。

2.2　血清免疫球蛋白含量

术后各时相点与术前比较，两组 IgA、IgG 及实验组 IgM 差异均无显著性（$P>0.05$），对照组 IgM 术后有明显下降表现（$P<0.01$）。对照组术后 IgA、IgG 有下降趋势但是无显著性差异（$P>0.05$），见表 1。

表 1　两组患者手术前后免疫球蛋白含量变化（g/L）

时间	例数		IgA		IgM		IgG	
	试验组	对照组	试验组	对照组	试验组	对照组	试验组	对照组
术前	17	16	2.54 ±1.07	2.87 ±1.16	1.67 ±0.82	1.83 ±0.78	16.22 ±5.46	17.27 ±5.56
术后 1 周	17	15	2.28 ±1.26	2.63 ±1.33	1.72 ±0.78	1.34 ±0.56[ab]	15.78 ±6.08	16.33 ±6.23
术后 1 个月	16	10	2.87 ±1.21	2.57 ±1.12	1.66 ±0.86	1.07 ±0.51[ab]	16.57 ±5.88	16.47 ±6.13
术后 6 个月	12	16	2..62 ±1.37	2.66 ±1.30	1.81 ±0.91	1.13 ±0.66[ab]	17.36 ±6.46	16.82 ±6.24

a：$P<0.01$，与术前比较；b：$P<0.01$，与实验组比较

2.3　血清补体含量

本组资料提示，肝硬化脾大脾亢患者 C_3、C_4 水平普遍较低，术后各时相点与术前比较，两组补体 C_3、C_4 均无显著性差异（$P>0.05$），见表 2。

表 2　两组患者手术前后补体 C_3、C_4 含量变化（g/L）

时间	例数		C_3		C_4	
	试验组	对照组	试验组	对照组	试验组	对照组
术前	17	16	0.64 ±0.18	0.57 ±0.16	0.14 ±0.05	0.11 ±0.04
术后 1 周	17	16	0.58 ±0.21	0.63 ±0.33	0.12 ±0.08	0.14 ±0.06
术后 1 个月	16	15	0.62 ±0.22	0.72 ±0.24	0.11 ±0.04	0.17 ±0.06
术后 6 个月	12	10	0.66 ±0.25	0.81 ±0.37	0.12 ±0.06	0.18 ±0.08

C3 正常参考值：0.79～1.52 g/L；C4 正常参考值：0.16～0.38 g/L

2.4　血清 TNF 含量

试验组手术前后血清 TNF 含量差异不明显（$P>0.05$）。对照组术后 TNF 水平低于术前，但是无显著性差异（$P>0.05$），见表 3。

表 3　两组患者手术前后 TNF 含量变化

时间	例数		TNF	
	试验组	对照组	试验组	对照组
术前	17	16	1.54 ±0.67	1.87 ±1.06
术后 1 周	17	15	1.48 ±0.26	1.63 ±0.68
术后 1 个月	16	10	1.67 ±0.71	1.42 ±0.60
术后 6 个月	12	16	1.71 ±0.39	1.33 ±0.46

3 讨论

在1952年King提出"脾切除术后凶险性感染(overwhelming post-splenectomy infection, OPSI)"以前对脾亢的外科治疗仅局限于全脾切除术,随着对脾脏免疫功能研究的日益深入,全脾切除术的手术适应证已经相对缩小。正是基于对脾脏免疫功能以及脾亢时脾脏超微病理的认识,临床上出现了许多脾脏保留性手术。选择性脾动脉栓塞为代表的"脾脏减容术"(reduced-volume)被认为是目前治疗继发性脾亢最常用、最有效的方法[6]。但PSE一般需要1~2次以上的栓塞才能达到改善脾亢的目的,并且存在射线辐射等问题。PSE常见并发症包括发热、腹痛和呕吐等,严重并发症包括胸腔积液、腹腔感染、肝衰、脾脓肿及脾破裂,死亡率5.9%~13.3%[7]。目前对门静脉高压性脾亢的外科治疗除肝移植术是从根本上解除门静脉血流淤积的根治性治疗外,其他治疗在一定程度上都属于姑息性手术治疗,并且存在很多局限性和不良反应。射频消融的基本原理是利用磁场发生器,产生极性不断变化的交变磁场,使射频电极针周围组织中的带电粒子在磁场中高速振荡摩擦产热,局部温度达到50~110 ℃,使电极周围组织凝固性坏死,使直径3~5 cm范围的病灶发生热毁损,属于热疗法的一种。对于脾脏RFA,以前仅有针对脾转移性肿瘤的个案报道[8,9],尚少见RFA治疗门脉高压性脾亢的临床研究。2003年马宽生、刘全达等[1-3]报道了射频消融治疗继发性脾肿大、脾功能亢进症的可行性和安全性的实验研究。并进一步应用于临床证实RFA治疗脾功能亢进具有安全、有效、微创、操作简单、疗效确切等明显特点。但是RFA的热疗法对于脾脏的免疫功能究竟产生何种影响尚少见报道;也是目前临床上需要解决的问题。

原发性肝癌是严重危害人民身体健康的疾病之一,在我国肝炎后肝硬化伴发肝癌的患者占9.9%~16.6%,而肝癌合并肝硬化者达53.9%~85.0%[10],其中相当一部分合并门静脉高压,脾大脾功能亢进症。因此保持肝硬化患者的免疫功能尤其是抗肿瘤免疫功能则意义重大。脾脏是B细胞活化及浆细胞形成的主要场所。在脾脏微环境中的B细胞对TI-2抗原的抗体应答尤为重要。脾脏切除后由于缺失脾脏红髓中的巨噬细胞对抗原的处理和提呈作用,严重降低对此类抗原的抗体应答。因此初级免疫应答产生的IgM明显下降。这在本实验中得到证实。目前已知,在肿瘤免疫中,细胞毒性抗体也属于IgM类免疫球蛋白。因此脾脏切除后引起IgM的下降对机体的免疫功能尤其是抗肿瘤免疫极为不利。脾脏切除后补体是否下降取决于患者的代偿能力。本组资料提示,肝硬化脾大脾亢患者C_3、C_4水平普遍较低,实验组与对照组术前术后C_3、C_4均无明显变化。本研究中对照组术后血清IgA、IgG、TNF含量虽有下降趋势但均无统计学意义($P>0.05$)。推测可能是通过其他淋巴器官的代偿作用而维持正常水平。Cooney等[11]在动物实验中发现,抗体滴度和脾吞噬细菌量在脾部分切除和对照组间无差异,而全脾切除和脾移植组均下降。有人用抗原刺激脾切除者,发现IgG、IgM和特异性抗体均较对照组减少[12]。

本实验初步表明:实验组术后体液免疫功能维持在术前水平,而对照组某些指标虽无统计学差异,但显示有下降趋势。结合文献[11,12]资料,在出现感染的情况下,全脾切除者免疫系统功能与保脾者差距更大,反映出全脾切除后免疫系统储备功能的明显不足。而实验组由于保留了部分脾脏,从而较好的保留了患者体液免疫功能。

参考文献:

[1] 刘全达,马宽生,何振平,等. 射频消融治疗继发性脾肿大、脾功能亢进可行性和安全性的实验研究[J]. 中华外科杂志, 2003, 41(4): 299-302.

[2] 刘全达,何振平,马宽生,等. 射频消融治疗狗充血性脾大和脾功能亢进的实验研究[J]. 第三军医大学学报, 2003, 25(14): 1250-1253.

[3] 刘全达,马宽生,何振平,等. 快速建立继发性脾功能亢进的犬动物模型[J]. 第三军医大学学报, 2003, 25(4): 301-304.

[4] 马宽生,吴 乔,刘全达,等. 射频消融治疗脾功能亢进症的临床研究[J]. 中华外科杂志, 2004, 42(15): 944-946.

[5] 冯 凯,马宽生,吴 乔,等. 射频消融治疗脾功能亢进症对门静脉系统血流动力学的影响[J]. 消化外科, 2005, 4(4): 261-264.

[6] BOLOGNESI M, MERKEL C, SACERDOTI D, *et al*. Role of spleen enlargement in cirrhosis with portal hypertension[J]. Dig Liver Dis, 2002, 34(2): 144-150.

[7] BASSER R L, O'FLAHERTY E, GREEN M, *et al*. Development of pancytopenia with neutralizing antibodies to thrombopoietin after multicycle chemotherapy supported by megakaryocyte growth and development factor[J]. Blood, 2002, 99(7): 2599-2602.

[8] MARANGIO A, PRATI U, LUINETTI O, *et al*. Radiofrequency ablation of colorectal splenic metastasis[J]. AJR Am J Roentgenol, 2002, 178(6): 1481-1482.

[9] WOOD B J, BATES S. Radiofrequency thermal ablation of a splenic metastasis[J]. J Vasc Interv Radiol, 2001, 12(2): 261-263.

[10] 吴孟超. 腹部外科学[M]. 上海:上海科学技术文献出版社, 1992: 294-295.

[11] COONEY D R, DEARTH J C, SWANSON S E, *et al*. Relative merits of partial splenectomy, splenic reimplantation, and immunization in preventing postsplenectomy infection[J]. Surgery, 1979, 86(4): 561-569.

[12] KIROFF G K, HODGEN A N, DREW P A, *et al*. Lack of effect of splenic regrowth on the reduced antibody responses to pneumococcal polysaccharides in splenectomized patients[J]. Clin Exp Immunol, 1985, 62(1): 48-56.

(编辑 薛国文)