DOI: 10.16016/j.1000-5404.1999.04.015

抗类脂 A治疗梗阻性黄疸病人血液 IL-6 IL-8水平的影响

李智华* 韩本立 何振平 李 昆 秦孝健** (第三军医大学附属西南医院肝胆外科中心) 重庆, 400038

提 要 目的: 观察梗阻性黄疸病人术前抗内毒素治疗对内毒素血症抑制及 IL-6 IL-8的影响。方法: 梗阻性黄疸病人分 3组在术前分别给予一般手术治疗(OJ组),口服胆盐(OJT1组)和静脉注射抗内毒素抗体(OJT2组)观察血浆内毒素(ET)、IL-6及 IL-8含量变化。结果: 3组术前 ET、IL-6和 IL-8水平差异不显著。OJT1组和 OJT2组用药后血浆 ET水平均显著下降,明显低于 OJ组($P < 0.01$),术后进一步降低。IL-6在术后 14 d显著降低($P < 0.01$),IL-8在术后 7 d降低($P < 0.05$)。结论: 术前应用胆盐和抗内毒素抗体可有效降低梗阻性黄疸病人围手术期血浆 ET、IL-6及 IL-8水平。

关键词 梗阻性黄疸;内毒素;抗内毒素抗体

中图法分类号 R575

梗阻性黄疸病人围手术期并发症的发生率和死亡率高,与内毒素血症介导的细胞因子分泌严重失调导致血管扩张和低血压有明显关系[1]。因此,有效地治疗梗阻性黄疸引起的内毒素血症已成为降低手术并发症和死亡率的关键。许多学者提倡术前应用抗内毒素药物。本研究选用抗类脂 A抗体和胆酸钠对梗阻性黄疸病人进行治疗,并观察血中内毒素(ET)、IL-6 IL-8的变化。为临床上梗阻性黄疸病人的围手术期处理提供理论依据。

1 材料与方法

1.1 临床资料

收集我科阻塞性黄疸病人 36例,男性 25例,女性 11例,年龄 35~ 68岁,平均年龄 48.5岁。其中胆总管结石 16例;壶腹周围肿瘤 20例。胆道梗阻时间从 10 d至 60 d,平均 24 d。肝功能: ALT 53~ 128 IU/L(平均 68 IU/L); TB 78~ 434 μmol/L(平均 152 μmol/L); ALP 68~ 425 IU/L(平均 225 IU/L)。

1.2 分组及处理

分为 3组,每组 12例。OJ组: 一般手术治疗组; OJT1组: 口服胆酸钠加手术治疗组,术前口服胆酸钠 0.2 g每日 3次,连续 5~ 7 d。OJT2组: 拮抗内毒素治疗加手术治疗组,术前静脉注射抗类脂 A单克隆抗体 200 mg/d,连续 3 d。采血时相为治疗前、术前及术后 1、3、7、14、21、28 d共 8个时相点。

1.3 检测指标

血浆内毒素含量测定,采用偶氮显色法定量测定,表示单位 ng/L。

血浆 IL-6浓度测定,表示单位 μg/L。IL-8浓度测定,表示单位 ng/L。

1.4 统计学处理

各组数值均用 $\bar{x} \pm s$表示,采用方差分析和 t检验。

2 结果

2.1 血浆内毒素含量变化

梗阻性黄疸病人血浆内毒素显著升高,经拮抗内毒素或口服胆盐治疗后血中内毒素明显降低,治疗前后差异非常显著($P < 0.01$),而未用药物治疗组需胆道梗阻解除后血中内毒素水平才逐渐下降,术后 3 d与术前比较才有显著变化($P < 0.05$)。见表 1。组间比较单纯行胆道引流组与加用药物治疗组之间有非常显著变化($P < 0.01$)。

表 1 血浆内毒素含量变化(ρ_B/ng·L^{-1})

Tab 1 Changes of consistency plasma endotoxin(ρ_B/ng·L^{-1})

Group	Before treatment	Before operation	After operation (d)					
			1	3	7	4	21	28
OJ	108.1± 17.82	105.33± 32.14	96.24± 26.15	70.1± 28.64△	65.00± 28.31△△	58.80± 34.91△△	39.67± 8.32△△	35.78± 5.61△△
OJT1	112.32± 24.53	60.88± 11.68△△**	37.56± 10.54△△**	33.1± 16.82△△**	29.33± 14.04△△**	22.88± 7.37△△**	21.55± 5.64△△**	18.89± 2.62△△**
OJT2	104.49± 15.1	49.88± 3.95△△**	41.1± 11.12△△**	32.33± 15.42△△**	21.1± 6.39△△**	20.44± 6.00△△**	19.55± 5.64△△**	13.1± 2.26△△**

△: $P < 0.05$, △△: $P < 0.01$ *vs* before treatment; *: $P < 0.05$, **: $P < 0.01$ *vs* OJ

* 李智华,男,44岁,副教授,硕士

** 烧伤研究所 重庆, 400038

?1994-2016 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net

2.2 血浆 IL-6变化

梗阻性黄疸病人 IL-6升高,明显高于正常对照组,加用药物治疗在术后 14 d与术前比较有非常显著变化($P < 0.01$),而 OJ组术后 21 d与术前比较有非常显著变化($P < 0.01$),见表 2。

组间比较 OJ组与加用药物治疗组之间有显著变化($P < 0.05$)。

表 2 梗阻性黄疸血浆 IL-6变化 (ρ_B /μg·L^{-1})

Tab 2 Changs of plasma IL-6 in patients with obstrutive jaundice(ρ_B /μg·L^{-1})

Group	Before operation	After operation (d)					
		1	3	7	14	21	28
OJ	5.99± 1.27	6.14± 0.84	5.89± 1.89	5.67± 0.89	5.49± 0.95△△	4.09± 1.21△△	3.32± 1.01△△
OJT1	5.84± 1.46	5.70± 1.25	5.36± 1.06	4.81± 1.08	3.04± 0.99△△	2.51± 0.87△△	2.18± 0.69△△
OJT2	5.64± 1.40	5.59± 1.28	5.19± 1.36	4.51± 1.25	3.25± 0.82△△	2.38± 0.63△△	2.20± 0.43△△

△: $P < 0.05$, △△: $P < 0.01$ *vs* before operation

2.3 血浆 IL-8变化

梗阻性黄疸病人血浆内 IL-8水平明显升高,拮抗内毒素治疗术后 7 d出现显著变化($P < 0.05$),14 d出现非常显著变化($P < 0.01$),见表 3。

表 3 梗阻性黄疸血浆 IL-8变化 (ρ_B /ng·L^{-1})

Tab 3 Changs of plasma IL-8 in patients with obstructive jaundice(ρ_B /ng·L^{-1})

Group	Before operation	After operation (d)					
		1	3	7	14	21	28
OJ	0.61± 0.13	0.58± 0.10	0.49± 0.05	0.46± 0.08	0.54± 0.26	0.48± 0.15△	0.42± 0.09△△
OJT1	0.66± 0.11	0.55± 0.17	0.59± 0.12	0.65± 0.21	0.47± 0.05△	0.39± 0.04△△	0.38± 0.06△△
OJT2	0.69± 0.11	0.63± 0.14	0.56± 0.15	0.52± 0.13△	0.46± 0.09△△	0.45± 0.09△△	0.46± 0.08△△

△: $P < 0.05$, △△: $P < 0.01$ *vs* before operation

3 讨论

梗阻性黄疸病人围手术期并发症的发生率和死亡率高与内毒素血症诱导的细胞因子过度分泌有明显关系[1]。由于肝脏 Kupffer细胞受内毒素过度作用出现线粒体水肿,核蛋白体脱落,粗面内质网肿胀或空泡核变,使内毒素的吞噬、降解,灭活及排泄等环节均发生障碍,细菌、毒素溢出 (Spillover)进入体循环,导致内毒素血症[2]。受内毒素刺激所产生的细胞因子有肿瘤坏死因子 (TNF)、IL-1、IL-2、IL-6、IL-8等。由于这些细胞因子高水平表达及相互作用,可直接或间接造成肝细胞的损伤。

细胞因子是机体细胞产生的一系列高活性、多功能诱生蛋白,胆道梗阻时肝脏细胞因子间的动态平衡,分泌严重失调。近年来研究表明 Kupffer细胞具有释放多种生物活性物质的功能,能够分泌各种细胞因子[3],并参与机体免疫功能。内毒素通过直接和间接方式损伤肝细胞,诸如非特异性地结合于肝细胞膜,从而干扰信息传递,降低细胞色素 P-450水平,影响线粒体呼吸功能等,而细胞因子的介导作用有着决定意义。内毒素作用于巨噬细胞,而且能诱生多种细胞因子及免疫调节介质导致肝细胞损伤。如: TNF-β、IL-1、IL-6、IL-8,前列腺素及血小板活化因子等。IL-β和 TNF-α是激活的巨噬细胞对创伤反应产生的两种主要细胞因子,另一个细胞因子 IL-6是肝脏急性时相蛋白质产生的强有力刺激物。可能是巨噬细胞,内皮细胞或成纤维细胞对 IL-β或 TNF-α产生反应时释放的第二信使。

胆道梗阻时细胞因子分泌失调原因:① 由于内毒素对肝脏巨噬细胞的持续作用,导致 IL-1、IL-6、IL-8

?1994-2016 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net

和 TNF等细胞因子过度分泌 ② 细胞因子间的相互诱生: TNF有强烈的诱生能力,可诱导 TNF本身、IL-1 IL-6 IL-8等因子的大量分泌,而 IL-1与 TNF具有协同作用,可相互诱生。③ 肝细胞功能受损,对细胞因子灭活能力下降,使这些细胞因子在肝内畜积加重肝损害,形成恶性循环。

本实验观察到胆道梗阻时内毒素及细胞因子 IL-6 IL-8均升高。在合并胆道急性感染时尤为明显。但在术前应用抗内毒素类脂 A单克隆抗体或胆酸钠可较早的降低血中内毒素水平($P < 0.01$),而 IL-6 IL-8的滞后降低可能与细胞因子间的相互诱生有关。且治疗组与 OJ组之间差异显著($P < 0.01$)。由于内毒素血症可引起体内一系列细胞因子和介质的高水平表达,对肝脏及机体各脏器造成严重损害。在治疗组中细胞因子 IL-6与对照组比较变化显著。但两种治疗组之间内毒素水平差异不明显。在拮抗内毒素治疗和口服胆酸钠治疗组中血内毒素、IL-6 IL-8水平前者低于后者,有更好的治疗效果。因此,术前应用拮抗内毒素药物及口服胆酸钠可明显减轻内毒素血症和 IL-6 IL-8水平,预防术后并发症。

参考文献

1 Jiang W G, Puntis M C, Hallett M B. Neutrophil priming by cytokines in patients with obstructive jaunchice. HPB surg, 1994, 7(4): 281

2 Scott C E, Grogan J B. The pathophysiology of biliary obstruction and its effect on phagocytic and immune function. J-Surg Res, 1994, 57(2): 316

3 Roland C R, Goss A J, Mangino M F. Autoregulation by eicosanoids of human kupffer cell secretory products. A study of interleukin-1, interleukin-6, tumor necrosis factor-alpha, transforming qrowth factor-beta, and nitric oxide. Ann Surg, 1994, 219(4): 389

4 Takei Y, kawano S, Nishimura Y, *et al*. Apoptosis: a new mchanism of tndothelial and kupffer cell killing. J Gastroenterol Hepatol, 1995, 10(Suppl 1): S65

5 Kimura F, Miyazaki M, Suwa T, *et al*. Hepatic protein synthesis and cytokines in obstructive jaundice. Nippon Shokakibyo Gakkai Zasshi, 1992, 89(11): 2673

(收稿: 1998-10-12;修回: 1999-03-01)

(编辑　冷怀明)

Changes of plasma IL-6 and IL-8 level during anti-endotoxin treatment in patients with obstructive jaundice

Li Zhihua, Han Benli, He Zhenping, Li Kun, Qin Xiaojian (Department of Hepatobiliary surgery, Southwest Hospital, Third Military Medical University, Chongqing, 400038)

Abstract Objective: To investigate the changes of plasma IL-6 and IL-8 level and the inhibitory effects of preoperative administraction of bile salt or anti-endotoxin antibody against endotoxemia in cases of obstructuve jaundice. Methods: The patients with obstructive jaundice were randomized into OJT1 group taking bile salt orally, OJT2 group receiving intravenous anti-endotoxin antibody and OJ group receiving general treatment. The plasma level of endotoxin (ET), IL-6 and IL-8 were determined in all the cases. Results: The plasma ET level was significantly lower in the patients of OJT1 and OJT2 groups than in those of OJ group preoperatively and was further decreased postoperatively ($P < 0.01$). The plasma IL-6 and IL-8 levels were significantly lower on the 7th to 14th day postoperatively in the OJT1 and OJT2 groups than the preoperative levels ($P < 0.05$ and $P < 0.01$). Conclusion: Preoperative administration of oral bile salt and intravenous anti-ET antibody could efficiently decrease the plasma levels of ET, IL-6 and IL-8 pre-and postoperatively in cases of obstructive jaundice.

Key words obstructive jaundice; endotoxin; cytokine; anti-endotoxin antibody

?1994-2016 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved.　http://www.cnki.net