

· 论 著 ·

ERCP 治疗时机的选择对 AOSC 患者呼吸爆发及炎症因子水平的影响*

邹 奇, 陈 杰, 李春生, 凤茂华
(上海市浦东医院普外科, 上海 201300)

摘要:目的 探讨内镜逆行胰胆管造影术(ERCP)治疗时机的选择对急性梗阻性化脓性胆管炎(AOSC)患者呼吸爆发及炎症因子水平的影响。方法 回顾性分析了 2013 年 1 月至 2016 年 6 月该院治疗的 AOSC 患者 98 例,按照其行 ERCP 术时机将其分为 A 组和 B 组。其中 A 组患者于入院后 6 h 内行 ERCP,共 42 例;B 组患者于入院后 6~24 h 内行 ERCP,共 56 例。对比两组患者治疗前后血清炎症因子水平,比较两组患者治疗前后外周血中中性粒细胞凋亡率和呼吸爆发水平,记录两组患者出现并发症情况和死亡人数。结果 治疗后,A 组患者的肿瘤坏死因子(TNF- α)和白细胞介素(IL)-6 水平低于 B 组患者,而 IL-10 水平高于 B 组患者,差异有统计学意义($P < 0.05$);治疗后 A 组患者中性粒细胞凋亡率高于 B 组患者,差异有统计学意义($P < 0.05$);A 组患者呼吸爆发水平低于 B 组患者,差异有统计学意义($P < 0.05$);A 组患者出现并发症人数和死亡人数均低于 B 组患者,差异有统计学意义($P < 0.05$)。结论 对 AOSC 患者行 ERCP 治疗应尽快尽早,早期 ERCP 治疗安全有效,能缓解患者机体炎症反应,提高患者生存率,值得临床推广。

关键词:内镜逆行胰胆管造影术; 急性梗阻性化脓性胆管炎; 呼吸爆发; 炎症因子

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2017.24.006

文献标识码:A

文章编号:1673-4130(2017)24-3374-03

The effect of the timing of ERCP treatment option on the respiratory burst and levels of inflammatory cytokines of patients with acute obstructive suppurative cholangitis*

ZOU Qi, CHEN Jie, LI Chunsheng, FENG Maohua

(Department of General Surgery, Shanghai Pudong Hospital, Shanghai 201300, China)

Abstract: Objective To investigate the effect of the timing of endoscopic retrograde cholangiopancreatography (ERCP) treatment option on the respiratory burst and inflammatory factor level for acute obstructive suppurative cholangitis (AOSC) patients. **Methods** A total of 98 patients with AOSC who were treated in our hospital from January 2013 to June 2016 were retrospectively analyzed. The patients were divided into A group and B group according to the time of ERCP operation. 42 cases in A group were received ERCP within 6 h after admission. 56 cases in B group were received ERCP in 6-24 h after admission. The serum levels of inflammatory cytokines were compared between the two groups before and after treatment. The apoptosis rate and respiratory burst rate of peripheral hematoma were compared between the two groups before and after treatment. The complications and death rate of the patients in the two groups were recorded. **Results** After treatment, the levels of TNF- α and IL-6 in the A group were significantly lower than those in the B group and the IL-10 level was significantly higher in the B group ($P < 0.05$). After treatment, the rate of neutrophil apoptosis in the A group was significantly higher than that in the B group ($P < 0.05$), and the respiratory burst level in the A group was significantly lower than that in the B group ($P < 0.05$). The incidence number of complications and death in patients in group A was significantly lower than that in group B ($P < 0.05$). **Conclusion** ERCP treatment for patients with AOSC should be performed as early as possible and as soon as possible. Early ERCP treatment is safe and effective and can alleviate the inflammatory reaction of patients, improve the survival rate of patients, and is worthy of clinical promotion.

Key words: endoscopic retrograde cholangiopancreatography; acute obstructive suppurative cholangitis; respiratory burst and inflammatory factors

急性梗阻性化脓性胆管炎(AOSC)是一种临床多发急腹症。AOSC 发病急,病情变化迅速,患者预后差^[1]。临床上,良性胆道疾病患者一旦由于各种原因转为 AOSC 后,其致死率急剧升高。AOSC 致死的重要原因是引发全身炎症反应综合征(SIRS),进而诱发多器官功能障碍综合征(MODS)^[2]。目前,有研究指出,AOSC 致 SIRS 和 MODS 的重要病理过程为中性粒细胞凋亡过程受阻导致的呼吸爆发^[3]。当中性粒细胞不能正常完成凋亡过程时,机体炎症介质大量释放,氧自由基和过氧化物合成和分泌增加,出现呼吸爆发。内镜逆行胰胆管造影术(ERCP)是将内镜插入十二指肠降部,寻找胰胆管开口

的乳头,再经活检孔插入造影导管,注入造影剂进行 X 线检查的一种方法。ERCP 是可直接观察乳头形态及胰胆影像的综合诊断方法^[4],是检查胰、胆疾病的重要手段。与传统开腹手术比较,ERCP 对患者机体基础条件要求较低,术前准备简单,是治疗 AOSC 的有效手段^[5]。不同的 ERCP 治疗时机是否会对治疗效果产生影响也值得关注。本研究旨在探讨 ERCP 治疗时机的选择对 AOSC 患者呼吸爆发及炎症因子水平的影响。

1 资料与方法

1.1 一般资料 回顾性分析 2013 年 1 月至 2016 年 6 月本院

* 基金项目:上海市卫生和计划生育委员会面上项目(201640384)

作者简介:邹奇,男,主治医师,主要从事肝胆疾病的基础和临床方向研究。

收治的 AOSC 患者临床资料,按照严格的纳入标准和排除标准进行筛选后得到符合标准的患者 98 例,按照行 ERCP 时机将其分为 A 组和 B 组。A 组患者 42 例,男性患者 23 例,女性患者 19 例,患者年龄 43~67 岁,平均年龄为(47.2±4.6)岁,其中,2 例患者十二指肠乳头良性狭窄、4 例患者胰头占位、34 例患者胆总管结石、2 例患者肝门部胆管占位;B 组患者 56 例,男性患者 33 例,女性患者 23 例,患者年龄 42~69 岁,平均年龄为(48.1±3.9)岁,其中,3 例患者十二指肠乳头良性狭窄、7 例患者胰头占位、44 例患者胆总管结石、2 例患者肝门部胆管占位。两组患者性别、年龄和疾病分类情况差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。

1.2 纳入标准与排除标准 纳入标准:(1)患者 ASCO 发病时间短于 5 d;(2)患者均有小于 10 年的反复性胆道感染病史;(3)患者均接受两种及以上影像学检查确诊为胆道梗阻;(4)入院检查时患者出现 Reynolds 五联征,确定为 ASCO。排除标准:(1)精神疾病患者;(2)凝血系统功能异常患者;(3)全身麻醉不耐受患者;(4)病历资料不全者。

1.3 方法 所有患者入院后均积极接受抗感染治疗,并纠正体内电解质失衡,存在发热症状患者接受退热治疗。A 组患者在入院后 6 h 内即进行 ERCP,B 组患者因各种原因和个人意愿,于入院后 6~24 h 进行 ERCP。对于胆总管因结石阻塞的患者先取出小于 1.5 cm 的结石,大结石进行机械粉碎后取出。

结石取出后清理胆总管,并注入一定量的造影剂再进行观察,确认结石清除干净后留鼻胆管。对于肿瘤占位患者,采用探条对狭窄段胆管进行扩张并植入胆管支架,确保胆汁排泄通畅良好。术后所有患者均接受抗感染治疗、抑制胰酶和胃酸分泌,并给予所有患者营养支持。

1.4 观察指标 (1)2 组患者治疗前后血清炎症因子水平采用酶联免疫吸附法检测两组患者治疗前后血清肿瘤坏死因子(TNF- α)、白细胞介素(IL)-6 和 IL-10 水平;(2)2 组患者治疗前后外周血中性粒细胞凋亡率和呼吸爆发水平、中性粒细胞的凋亡率采用流式细胞仪测定,呼吸爆发水平测定方案如下:在纯化的中性粒细胞悬液中加入呼吸刺激液,采用流式细胞仪测定 5 000 个细胞在发射波长为 510~550 nm 时的荧光强度(LnMCF);(3)记录两组患者出现并发症的人数和死亡人数。

1.5 统计学处理 采用 SPSS17.0 对数据进行统计分析。计量资料采用 $\bar{x}\pm s$ 表示,组间比较采用 t 检验,计数资料采用百分率(%)表示,组间比较采用 χ^2 检验。以 $P<0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结 果

2.1 血清炎症因子水平 治疗前 2 组患者的 3 项血清炎症因子之间差异无统计学意义($P>0.05$)。治疗后,A 组患者的 TNF- α 和 IL-6 水平明显低于 B 组患者,IL-10 水平明显高于 B 组患者,差异有统计学意义($P<0.05$)。

表 1 血清炎症因子水平比较($\bar{x}\pm s$,ng/L)

组别	n	TNF- α		IL-6		IL-10	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
A 组	42	82.43±9.23	30.97±6.32	342.7±5.8	99.5±4.9	94.13±6.13	386.75±12.31
B 组	56	82.68±10.89	53.56±10.19	340.6±6.7	120.5±5.3	93.98±7.54	308.95±15.24
t		0.120	13.488	1.625	18.933	1.093	21.325
P		0.905	0.000	0.107	0.000	0.993	0.000

2.2 中性粒细胞凋亡率和呼吸爆发水平 治疗前 2 组患者的 2 项指标之间差异无统计学意义($P>0.05$)。治疗后 A 组患者中性粒细胞凋亡率明显高于 B 组患者,LnMCF 水平明显低于 B 组患者,差异有统计学意义($P<0.05$)。

表 2 中性粒细胞凋亡率和呼吸爆发水平比较($\bar{x}\pm s$)

组别	n	中性粒细胞凋亡率(%)		LnMCF	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
A 组	42	35.3±3.25	73.7±4.67	12.17±1.50	4.25±0.92
B 组	56	34.7±4.43	63.6±3.53	11.96±1.72	6.95±0.83
t		1.353	12.143	0.822	8.284
P		0.999	0.000	0.283	0.002

表 3 并发症和死亡人数[n(%)]

组别	n	感染性休克	多脏器功能性衰竭	死亡
A 组	42	5(11.90)	1(2.38)	0(0)
B 组	56	21(37.50)	9(16.07)	7(12.50)
χ^2		8.07	4.91	5.65
P		0.004	0.027	0.017

2.3 并发症和死亡人数比较 A 组术后 5 人出现感染性休克,对症治疗后均好转,1 例出现多脏器功能性衰竭,无患者死亡;B 组术后 21 人出现感染性休克,对症治疗后 18 例好转,3 例转入监护室,9 例出现多脏器功能性衰竭,其中 7 例患者死亡。A 组患者出现并发症人数和死亡人数均低于 B 组患者,差异有统计学意义($P<0.05$)。

3 讨 论

引起胆管阻塞的原因较多,以胆管结石、胆管狭窄、恶性肿瘤最为常见。胆道梗阻后,胆道出现不同程度的扩张,胆管内皮细胞失去原有功能,通透性增加^[6]。此时,胆红素可通过胆管内皮细胞进入循环系统,对身体其他系统的功能和结构,如神经系统,泌尿系统和心血管造成损伤;另一方面,扩张的胆道对其周围正常的肝细胞造成压迫,导致肝细胞变性坏死,出现肝萎缩和胆汁性肝硬化^[7-8]。对于 AOSC,必须及时对淤积的胆汁进行引流,从而使胆管内压力降低,避免对肝细胞造成进一步损伤^[9]。但是,对于由恶性肿瘤引起的 AOSC 患者,尤其是老年患者,由于其身体基础状态差,病情较为严重,无法采用常规手术来进行治疗。ERCP 对患者机体基础条件要求较低,术前准备简单、快速,且微创有效^[10]。对于 AOSC 患者,选择合适的 ERCP 治疗时机十分必要。但是,在 AOSC 患者发病后何时进行 ERCP 治疗还存在一定的争议。Dellinger 等^[11]的

研究认为,患者一旦出现感染性休克,必须在 6 h 内解除梗阻,否则将导致手术治疗效果不佳,致死率上升。本研究选择了在 6 h 内接受 ERCP 和 6~24 h 接受 ERCP 治疗的患者进行比较。从本研究结果来看,发病后 6 h 内接受 ERCP 的患者致死率比发病后 24 h 内接受治疗的患者低,且并发症的发生概率也更低。

从血清炎性因子水平来看,A 组患者治疗后血清 TNF- α 和 IL-6 水平明显低于 B 组患者,而 IL-10 水平高于 B 组患者。机体内正常水平的 TNF- α 有助于发挥免疫系统抗感染的作用,也有助于促进损伤组织的修复。而 IL-6 主要出现在机体损伤之后,外来病原体如细菌和病毒等,都会引起 IL-6 分泌增加。而 IL-10 是一种多效免疫调节因子,可以有效抑制由于内毒素引发的机体 IL-6 和 TNF 等炎性因子的分泌,已有多项研究表明了 IL-10 在 AOSC 发病过程中起到这种关键作用^[12]。本研究结果表明,早期 ERCP 治疗有助于降低机体 TNF- α 和 IL-6 水平,提高 IL-10 水平,且发病后 6 h 内接受 ERCP 治疗可以更加快速有效地调节这三种细胞因子之间的平衡。

治疗后 A 组患者中性粒细胞凋亡率明显高于 B 组患者,且他们的 LnMCF 水平也更低。中性粒细胞在机体炎症反应中起关键作用。中性粒细胞的及时凋亡可以帮助稳定机体内环境,也有助于将已经发生的炎症反应控制在较小范围内,并加快炎症反应的消退。机体出现炎症反应时,各种炎症因子将过度激活中性粒细胞,同时使中性粒细胞的凋亡过程受阻,出现凋亡延迟。越来越多的中性粒细胞被持续激活,将导致过氧化物和氧自由基等的过度释放,并进一步释放更多的炎症细胞因子和蛋白水解酶等炎症介质,发生级联放大反应,导致呼吸爆发的出现。出现呼吸爆发,患者的炎症损伤过程将进一步加深加重,引起累及多系统的组织损伤^[13]。严重时进一步导致 SIRS 的出现,危及生命。本研究结果表明,早期 ERCP 治疗有助于恢复中性粒细胞正常的凋亡机制,扭转凋亡延迟,降低呼吸爆发水平,从而有效避免 SIRS 的出现。

从本研究的结果来看,对于 AOSC 患者的治疗时机应当尽量选在发病后 6 h 以内。过分的强调保守治疗,推迟患者进行内镜治疗的时间反而增加患者感染和死亡的风险。综上所述,对 AOSC 患者的 ERCP 治疗应尽快尽早,早期 ERCP 治疗安全有效,有助于缓解患者机体炎症反应,提高患者生存率,值得临床推广。

参考文献

[1] Wiggers JK, Coelen RJ, Rauws EA, et al. Preoperative endoscopic versus percutaneous transhepatic biliary drainage in potentially resectable perihilar cholangiocarcinoma

(DRAINAGE trial): design and rationale of a randomized controlled trial[J]. BMC Gastroenterol, 2015, 15(1): 20.

[2] Zhang GY, Li WT, Peng WJ, et al. Clinical outcomes and prediction of survival following percutaneous biliary drainage for malignant obstructive jaundice [J]. Oncol Lett, 2014, 7(4): 1185-1190.

[3] Hwang S, Jung SW, Namgoong JM, et al. Solitary percutaneous transhepatic biliary drainage tract metastasis after curative resection of perihilar cholangiocarcinoma: report of a case[J]. J Hepatobiliary Pancreat Sci, 2011, 15(3): 179-183.

[4] 房龙, 樊艳华, 杜时雨, 等. 内镜逆行胰胆管造影相关技术结合血清 CEA、CA199 对胆管梗阻定性诊断的研究[J]. 首都医科大学学报, 2014, 35(5): 626-629.

[5] 方卫平, 张筱凤. 治疗性经内镜逆行性胰胆管造影术在老年胆胰疾病患者治疗中的应用价值[J]. 中国老年学杂志, 2016, 36(6): 1392-1393.

[6] 何川东, 刘启榆, 刘向东, 等. 16 层计算机断层摄影结合多平面重建技术在胆管阻塞病人中的应用[J]. 现代预防医学, 2009, 36(1): 166-168.

[7] 刘玉, 刘苏. 继发性硬化性胆管炎诊治研究现状[J]. 国际消化病杂志, 2013, 33(3): 182-185.

[8] 何振平. 提高黄疸型肝炎诊治水平[J]. 现代医药卫生, 2004, 20(3): 149-151.

[9] 赵开飞, 李昌燕, 利峰, 等. 经皮肝穿胆道引流术治疗急性梗阻性化脓性胆管炎 46 例[J]. 实用医学杂志, 2013, 29(14): 2355-2356.

[10] 邹瑞, 杨玉龙, 祁春春, 等. 内镜逆行胰胆管造影取石术与开腹手术治疗胆总管结石的疗效对比研究[J]. 中华普通外科杂志, 2014, 29(11): 857-859.

[11] Dellinger RP, Levy MM, Carlet JM, et al. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock[J]. Crit Care Med, 2008, 36(1): 296-327.

[12] 张严锋, 蔡卫华. 茵陈蒿汤治疗急性梗阻性化脓性胆管炎效果及对炎症因子影响的分析研究[J]. 南通大学学报(医学版), 2016, 36(3): 216-218.

[13] 邢宇坤, 张伟. 中性粒细胞呼吸爆发的产生机制及其炎症效应[J]. 基础医学与临床, 2004, 24(1): 1-6.

(收稿日期: 2017-06-28 修回日期: 2017-09-13)

(上接第 3373 页)

[14] Bruno S, Grange C, Collino F, et al. Microvesicles derived from mesenchymal stem cells enhance survival in a lethal model of acute kidney injury[J]. PLoS One, 2012, 7(3): e33115.

[15] 国家食品药品监督管理局. GPT5-1 中药、天然药物免疫毒性研究的技术指导原则[S]. 北京: 中国标准出版社, 2005.

[16] Qin J, Xu Q. Functions and application of exosomes[J].

Acta Pol Pharm, 2014, 71(9): 537-543.

[17] Mathivanan S, Simpson RJ. ExoCarta: a compendium of exosomal proteins and RNA [J]. Proteomics, 2009, 9(21): 4997-5000.

[18] Wu HH, Lee OK. exosomes from mesenchymal stem cells induce the conversion of hepatocytes into progenitor oval cells[J]. Stem Cell Res Ther, 2017, 8(1): 117.

(收稿日期: 2017-06-25 修回日期: 2017-09-13)