

胆囊结石患者腹腔镜微创术后外周血 T 细胞亚群、免疫球蛋白和 IL-6 及 TNF- α 的变化*

陈明亮, 刘娟, 朱宇

(遂宁市中心医院, 四川 遂宁 629000)

[摘要] 目的: 探讨腹腔镜微创手术对胆囊结石患者术后外周血 T 细胞亚群、免疫球蛋白和炎症介质的影响。方法: 胆囊结石患者 68 例, 随机均为对照组、实验组, 各 34 例; 对照组采用小切口手术治疗, 实验组采用腹腔镜微创手术治疗, 比较两组患者的手术时间、术中出血量及下床活动时间等一般情况; 观察两组患者术前和术后第 1、5 天时的白细胞介素-6 (IL-6)、肿瘤坏死因子 (TNF- α) 水平变化; 检测两组患者术前和术后第 1、5 天时的 T 淋巴细胞亚群 CD3⁺ 及 CD4⁺、免疫球蛋白 G、A、M (IgG、IgA、IgM) 水平, 随访两组患者术后 6 个月胆囊结石复发率和并发症发生率。结果: 实验组手术时间及下床活动时间较对照组明显短, 术中出血量较对照组明显少, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 与术前相较, 术后第 1 天两组患者的 IL-6、TNF- α 明显升高, CD3⁺、CD4⁺、IgG、IgA、IgM 明显降低, 但术后第 5 天仅对照组 IL-6、TNF- α 明显升高, CD3⁺、CD4⁺、IgG、IgA、IgM 明显降低, 且术后对照组各项指标变化幅度较实验组明显大, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 术后实验组胆囊结石复发率 2.94%、并发症总发生率 14.71% 较对照组 17.65%、35.29% 明显低, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。结论: 腹腔镜微创手术治疗胆囊结石, 对患者术后外周血 T 细胞亚群、免疫球蛋白和炎症介质水平的影响较小, 同时明显降低患者术后胆囊结石的复发率。

[关键词] 胆囊结石; 腹腔镜; 外科手术; T 细胞亚群; 免疫球蛋白; 白细胞介素-6; 肿瘤坏死因子

[中图分类号] R657.4 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1000-2707(2017)12-1473-05

DOI:10.19367/j.cnki.1000-2707.2017.12.025

Effect of Laparoscopic Minimally Invasive Surgery on Peripheral Blood T Cell Subset, Immunoglobulin and IL-6、TNF- α in Patients with Gallbladder Stones

CHEN Mingliang, LIU Juan, ZHU Yu

(Suining Central Hospital, Suining 629000, Sichuan, China)

[Abstract] **Objective:** To investigate the effect of effect of laparoscopic minimally invasive surgery and small incision surgery on peripheral blood T cell subset, IgG and IL-6 in patients with gallbladder stones. **Methods:** 68 patients with gallbladder stones were randomly divided into the control group and experimental group in equal number. The control group were treated by small incision surgery while the experimental group were treated by laparoscopic minimally invasive surgery. Comparing the surgical time, intraoperative blood loss and ambulation time between the two groups. Changes in levels of interleukin-6 (IL-6) and tumor necrosis factor α (TNF- α) in both groups before surgery and on the 1st and 5th day after surgery were observed. Levels of T cell subsets CD3⁺ and CD4⁺, immunoglobulin G (IgG), immunoglobulin A (IgA) and immunoglobulin M (IgM) in both groups were detected before surgery and on the 1st and 5th day after surgery. The recurrence rate of gallbladder stones and the inci-

* [基金项目] 四川省科技厅资助项目 (201502087)

网络出版时间: 2017-12-18 网络出版地址: <http://kns.cnki.net/kcms/detail/52.1164.R.20171218.2311.024.html>

dence of complications in both groups six months after surgery were recorded. **Results:** The surgical time, ambulation time and intraoperative blood loss of the experimental group were shorter and less than those of the control group, differences were statistically significant ($P < 0.05$). On the 1st day after surgery, IL-6 and TNF- α were increased significantly while CD3⁺, CD4⁺, IgG, IgA and IgM were decreased significantly in both groups; while on the 5th day after surgery, IL-6 and TNF- α were increased significantly while CD3⁺, CD4⁺, IgG, IgA and IgM were decreased significantly only in the control group, and the range of variation of control group after surgery was more obvious than experiment group, differences were statistically significant ($P < 0.05$). The recurrence rate of gallbladder stones was 2.94%, the total incidence of complications was 14.71% in the experimental group, which were lower than those of control group (17.65% and 35.29%), differences were statistically significant ($P < 0.05$). **Conclusion:** Laparoscopic minimally invasive surgery has relatively less effect on T cell subsets, immunoglobulins and inflammatory mediators in peripheral blood, and it can significantly reduce the recurrence rate of gallbladder stones after surgery.

[**Key words**] gallbladder stones; laparoscopy; surgery; T cell subsets; immunoglobulin; interleukin-6; tumor necrosis factor

胆囊结石为临床常见多发病,患者常表现为厌食、右腹部和左肩疼痛^[1]。临床对结石较小患者常采用非手术疗法,而对于结石较大者则需手术治疗,且随医疗水平和腹腔镜胆道镜及小切口等现代微创技术不断发展,微创术在胆囊结石患者中的应用日益广泛^[2]。长期临床实践表明手术造成的创伤会影响患者应激反应,且影响患者机体免疫功能。既往相关研究指出,腹腔镜微创手术在胆囊结石患者治疗中具有损伤小、安全、恢复快和副作用小等明显优点^[3],临床有关腹腔镜微创术治疗胆囊结石的报告较多,但有关腹腔镜微创术与小切口手术对胆囊结石患者术后外周血 T 细胞亚群、免疫球蛋白和炎症介质水平等影响的对照性研究较少^[4],为此本文开展临床对照性研究,报告如下。

1 材料与方法

1.1 一般资料

收集 2015 年 2 月~2017 年 1 月住院的胆囊结石患者 68 例,采用随机数字表法均分为对照组和实验组。对照组男 20 例、女 14 例,35~51 岁,平均(45.08 \pm 3.25)岁,病程 8~45 个月,平均(16.21 \pm 5.68)个月;实验组男 19 例、女 15 例,36~55 岁,平均(44.99 \pm 3.19)岁,病程 9~44 个月,平均(15.99 \pm 5.13)个月。两组患者一般资料比较,差

异无统计学意义($P > 0.05$)。纳入标准:(1)入院后经腹部 B 超检查确诊为胆囊结石,(2)符合胆囊结石临床诊断标准^[5], (3)胆囊壁厚 <0.4 cm,且未合并胆囊息肉,(4)本次研究符合赫尔辛基宣言,患者及其家属自愿签署相关知情同意书。排除标准:(1)合并急性炎症性胆囊结石、胆总管结石,(2)合并严重心、肝、肾等重要脏器功能障碍,(3)合并造血系统及内分泌系统严重疾病,(4)纳入研究前使用免疫抑制剂治疗,(5)妊娠期和哺乳期妇女。

1.2 方法

对照组:实施小切口手术治疗,硬膜外麻醉后,右上腹肋缘下方行切口(长度约为 5 cm),后将腹壁逐层切开,进入腹腔后,顺逆切结合法、逆切法和顺切法将患者胆囊切除。实验组:另实施腹腔镜微创手术治疗,气管插管全麻后,头高足低位,于脐孔下 1 cm 左右处行第一孔,第一孔将气腹针插入,待建立人工气腹后,维持气腹压力在 14 mmHg 后,常规三孔法进行操作,此外应用带齿抓钳将患者胆囊底部固定,后采用电凝钩将血管及胆囊分离,后应用钛夹将胆总管和胆囊动脉夹闭,后用电凝剪刀剪断胆总管、胆囊,胆囊抓钳将胆囊切除,胆囊取出,术后气腹释放,穿刺套管撤出,切口缝合。两组术后均及时行常规抗感染治疗。

1.3 观察指标

(1)比较两组患者的手术时间,术中出血量及

下床活动时间;(2)采用酶联免疫吸附法(奥地利公司提供的型号为 Bioelisa ELX-800 的酶标仪)检测两组术前和术后第 1、5 天时的 IL-6 及 TNF-α,试剂盒由仪器配套,严格按照说明书进行操作;(3)采用流式细胞仪检测两组患者术前和术后第 1、5 天时的 T 细胞亚群 CD3⁺、CD4⁺,仪器及试剂由上海信然生物技术有限公司提供;(4)采用免疫扩散法测定两组患者术前和术后时外周血中 IgG、IgA、IgM 水平,仪器及试剂由上海信然生物技术有限公司提供;(5)随访两组患者术后胆囊结石复发率(术后 6 个月腹部 B 超检查)和并发症发生率。

1.4 统计学处理

运用统计学软件 SPSS 19.0 对数据进行分析和处理,计数资料采取率(%)表示,计量资料采用均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,组间对比进行 χ^2 检验和 *t* 值检验,以 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 手术时间、术中出血量及下床活动时间

实验组手术时间及下床活动时间明显短于对照组,术中出血量明显少于对照组,差异具有统计学意义($P < 0.05$),见表 1。

表 1 两组患者手术时间、术中出血量及下床活动时间($\bar{x} \pm s$)

Tab. 1 Surgical time, intraoperative blood loss and ambulation time of both groups

组别	实验组	对照组
手术时间(min)	93.32 ± 9.90	139.15 ± 21.19 ⁽¹⁾
术中出血量(mL)	86.49 ± 13.28	144.50 ± 16.49 ⁽¹⁾
下床活动时间(h)	11.09 ± 3.01	16.59 ± 3.28 ⁽¹⁾

⁽¹⁾与实验组比较, $P < 0.05$

2.2 血清 IL-6 和 TNF-α 水平

两组患者术前 IL-6、TNF-α 比较,差异无统计学意义($P > 0.05$);术后第 1 天时两组 IL-6、TNF-α 较术前明显升高,但对照组升高较实验组明显,差异有统计学意义($P < 0.05$);术后第 5 天时实验组 IL-6、TNF-α 与术前差异无统计学意义($P > 0.05$),但术后第 5 天时对照组 IL-6、TNF-α 仍明显高于术前,差异有统计学意义($P < 0.05$),见表 2。

表 2 两组患者手术前后血清 IL-6、TNF-α 水平($\bar{x} \pm s$)

Tab. 2 Changes of serum IL-6 and TNF-α inflammatory mediators before and after surgery of patients

组别	IL-6 (ng/L)	TNF-α (ng/L)
实验组		
术前	51.74 ± 5.45	26.54 ± 5.19
术后第 1 天	60.19 ± 7.51 ⁽¹⁾⁽²⁾	28.30 ± 5.80 ⁽¹⁾⁽²⁾
术后第 5 天	52.15 ± 5.39 ⁽²⁾	26.60 ± 5.20 ⁽²⁾
对照组		
术前	51.32 ± 5.42	26.50 ± 5.20
术后第 1 天	66.78 ± 7.97 ⁽¹⁾	30.98 ± 6.95 ⁽¹⁾
术后第 5 天	58.12 ± 6.71 ⁽¹⁾	28.55 ± 5.88 ⁽¹⁾

⁽¹⁾与同组术前比较, $P < 0.05$; ⁽²⁾与对照组同时点比较, $P < 0.05$

2.3 外周血 T 细胞亚群

两组患者术前 CD3⁺、CD4⁺ 比较,差异无统计学意义($P > 0.05$);两组患者术后第 1 天时 CD3⁺、CD4⁺ 较术前明显降低,术后第 5 天时仅对照组 CD3⁺、CD4⁺ 较术前明显降低,并且术后对照组各项指标变化幅度较实验组明显大,差异具有统计学意义($P < 0.05$),见表 3。

表 3 两组患者手术前后外周血 T 细胞亚群表达水平($\bar{x} \pm s, \%$)

Tab. 3 Peripheral blood T cell subset expression level before and after surgery of both groups

组别	CD3 ⁺	CD4 ⁺
实验组		
术前	59.24 ± 6.85	39.54 ± 5.19
术后第 1 天	50.79 ± 7.01 ⁽¹⁾⁽²⁾	34.10 ± 5.90 ⁽¹⁾⁽²⁾
术后第 5 天	58.65 ± 7.12 ⁽²⁾	38.90 ± 5.31 ⁽²⁾
对照组		
术前	59.19 ± 6.82	39.60 ± 5.18
术后第 1 天	44.75 ± 7.97 ⁽¹⁾	30.58 ± 5.75 ⁽¹⁾
术后第 5 天	52.54 ± 7.21 ⁽¹⁾	35.14 ± 5.48 ⁽¹⁾

⁽¹⁾与同组术前比较, $P < 0.05$; ⁽²⁾与对照组同时点比较, $P < 0.05$

2.4 手术前后外周血 IgG、IgA 及 IgM 水平

两组患者术前 IgG、IgA 及 IgM 比较,差异无统计学意义($P > 0.05$);两组患者术后第 1 天时的 IgG、IgA、IgM 较术前明显降低,术后第 5 天时仅对照组 IgG、IgA、IgM 较术前明显降低,并且术后对照组各项指标变化幅度较实验组明显大,差异有统计学意义($P < 0.05$),见表 4。

表 4 两组患者手术前后免疫球蛋白表达水平($\bar{x} \pm s$)
Tab.4 Immunoglobulin expression level of both groups before and after surgery

组别	时间	IgG(g/L)	IgA(g/L)	IgM(g/L)
实验组	术前	12.24 ± 0.55	2.74 ± 0.21	1.54 ± 0.31
	术后第 1 天	10.09 ± 0.51 ⁽¹⁾⁽²⁾	2.10 ± 0.20 ⁽¹⁾⁽²⁾	1.20 ± 0.36 ⁽¹⁾⁽²⁾
	术后第 5 天	12.05 ± 0.56 ⁽²⁾	2.73 ± 0.22 ⁽²⁾	1.51 ± 0.32 ⁽²⁾
对照组	术前	12.22 ± 0.54	2.75 ± 0.21	1.52 ± 0.32
	术后第 1 天	8.75 ± 0.67 ⁽¹⁾	1.98 ± 0.18 ⁽¹⁾	1.04 ± 0.35 ⁽¹⁾
	术后第 5 天	10.24 ± 0.62 ⁽¹⁾	2.34 ± 0.19 ⁽¹⁾	1.38 ± 0.41 ⁽¹⁾⁽¹⁾

⁽¹⁾ 与同组术前比较, $P < 0.05$; ⁽²⁾ 与对照组同时点比较, $P < 0.05$

2.5 术后胆囊结石复发率和并发症发生率

实验组术后胆囊结石复发率、并发症总发生率较对照组明显低, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 5。

表 5 两组患者术后复发率和并发症发生率($n, \%$)

Tab.5 Recurrence rate and complications incidence rate of both groups after surgery

组别	实验组	对照组
复发	1(2.94) ⁽¹⁾	6(17.65)
胆管损伤	0(0.00)	1(2.94)
腹部感染	3(8.82)	6(17.65)
切口愈合不良	2(5.89)	5(14.71)
并发症总发生率	5(14.71) ⁽¹⁾	12(35.29)

⁽¹⁾ 与对照组比较, $P < 0.05$

3 讨论

胆囊结石病程较长, 病情进展较快且风险较高, 因而临床对其治疗充分重视该病带来的危害, 临床对其治疗经历了开腹胆囊切除术、小切口胆囊切除术和腹腔镜下胆囊切除术等演变, 目前已进入较为成熟阶段, 既往文献报告表明腹腔镜胆囊切除术因具有切口小、出血少及恢复快等显著优势, 已成为胆囊良性病变的重要治疗手段^[6-7]。一直以来临床有关胆囊结石的相关研究主要集中于临床效果方面, 如马珺等^[8]研究表明相较于传统开放术式, 微创内镜联合术式治疗胆囊并胆总管结石的临床效果明确, 并有助于缓解患者术后疼痛并降低并发症发生率; 何佳等^[9]研究也表明腔镜联合术式治疗老年胆囊结石合并胆总管结石临床效果及

预防术后并发症发生方面较传统开放术式更具优势; 然而有关外科手术治疗前后胆囊结石患者机体 $CD3^+$ 、 $CD4^+$ 等外周血 T 细胞亚群、免疫球蛋白和炎症介质水平的变化尚缺乏系统性研究。本文在既往文献基础上另展开临床对照研究, 结果显示实验组手术时间及下床活动时间较对照组明显短, 术中出血量较对照组明显少, 初步表明腹腔镜微创手术具有手术时间更短、术中出血量更少及恢复更快的优势, 与既往文献报告相符^[10]。正常情况下, 人体血清中免疫球蛋白浓度维持相对稳定水平, 而一旦机体受到创伤后, 免疫球蛋白浓度将明显下降, 并且其下降程度与创伤的严重程度紧密相关^[11]。而 T 淋巴细胞亚群是反映机体免疫调节能力的重要指标, 炎性因子是反映机体是否存在炎症和炎症反应严重程度的重要指标^[12]。本研究结果则显示术后 1 d 时两组患者 IL-6、TNF- α 、 $CD3^+$ 、 $CD4^+$ 、IgG、IgA、IgM 均较术前发生明显变化, 但术后 5 d 时实验组各项炎性因子、T 淋巴细胞亚群及免疫球蛋白变化逐渐趋于正常, 而对照组仍处于异常表达状态, 初步证实了两种外科术式对均存在一定创伤, 但腹腔镜微创手术治疗胆囊结石时对患者机体炎性因子表达及免疫功能的影响较小并且应激反应轻, 利于维持患者正常免疫功能, 利于患者术后康复, 有效降低术后复发率及并发症发生率^[13]。因而术后实验组复发率及并发症发生率显著低于对照组, 这可能与腹腔镜微创手术手术创伤小、术中出血量少, 所引起的炎症反应轻, 因而对患者免疫功能影响较小, 继而有效改善患者术后预后效果, 与既往文献报道相符^[14]。

综上所述, 腹腔镜微创手术对胆囊结石患者机体创伤较小, 因而对患者术后外周血 T 细胞亚群 ($CD3^+$ 、 $CD4^+$)、免疫球蛋白及炎症介质水平的影

响较小,适于临床推广应用。

4 参考文献

- [1] 彭雅亚,谭宇彦. Cajal 间质细胞在胆囊结石形成中的作用分析[J]. 标记免疫分析与临床, 2016(7):817-819.
- [2] 蒋亚新,季德刚,马宁,等. 两种微创术式治疗老年胆囊结石合并胆总管结石的临床对比[J]. 中国普通外科杂志, 2017(2):139-144.
- [3] 闻天学,王郝. 腹腔镜胆囊切除术对老年慢性胆囊炎伴胆囊结石患者炎症因子及免疫球蛋白的影响[J]. 海南医学院学报, 2016(20):2431-2433.
- [4] 崔宝林,任晓菊. 腹腔镜手术对胆囊结石患者 CD 细胞、C 反应蛋白、丙氨酸转氨酶水平的影响[J]. 医学综述, 2015(24):4557-4559.
- [5] 顾进,涂奎,王芳,等. 血清肝功能指标对胆囊结石合并无症状继发性胆总管结石的诊断价值[J]. 中华消化外科杂志, 2017(2):183-187.
- [6] 菅志远,沈先锋,黄林生,等. 三种微创方式治疗胆囊结石合并胆总管结石的临床疗效分析[J]. 中国普通外科杂志, 2015(2):275-279.
- [7] 张宗明,苑海明,张翀. 双镜联合同期治疗胆囊结石合并胆总管结石的策略[J]. 中华消化外科杂志, 2015(4):280-283.
- [8] 马珺,瞿建国. 微创内镜联合术式与传统开放术式治疗胆囊并胆总管结石疗效及安全性比较[J]. 中国现代医学杂志, 2016(8):91-94.
- [9] 何佳,朱宇,李建胜. 传统开放术式与腔镜联合术式治疗老年胆囊结石合并胆总管结石的临床对比研究[J]. 中国内镜杂志, 2016(7):66-69.
- [10] 吴胜,陈金锁,唐晓明,等. 腹腔镜及选择性辅助小切口治疗胆囊结石合并肝外胆管结石的临床研究[J]. 重庆医学, 2015(13):1807-1808.
- [11] 田文玲. 腹腔镜胆囊切除术与开腹胆囊切除术对机体应激及免疫功能的影响[J]. 山东医药, 2015(29):74-75.
- [12] 鲁德斌,刘西平,胡林忠. 腹腔镜胆囊切除术与开腹胆囊切除术治疗胆囊结石患者外周血淋巴细胞和细胞因子水平的变化[J]. 实用肝脏病杂志, 2016(3):335-338.
- [13] 薛红娣,刘双海,陈胜,等. 腹腔镜下胆囊切除术治疗胆结石患者的疗效及对机体免疫功能的影响[J]. 医学综述, 2016(24):4914-4916.
- [14] 唐钢. 腹腔镜与开腹胆囊切除术治疗胆囊结石对患者免疫功能及血清炎症因子的影响[J]. 河北医学, 2017(2):221-224.

(2017-09-20 收稿,2017-11-23 修回)

中文编辑: 刘 平; 英文编辑: 赵 毅

(上接第 1468 页)

- [15] Ussher JR, Fillmore N, Keung W, et al. Trimetazidine therapy prevents obesity-induced cardiomyopathy in mice [J]. Can J Cardiol, 2014(8):940-944.
- [16] Li YJ, Wang PH, Chen C, et al. Improvement of mechanical heart function by trimetazidine in db/db mice [J]. Acta Pharmacol Sin, 2010(5):560-569.
- [17] Lijnen PJ, van Pelt JF, Fagard RH. Stimulation of reactive oxygen species and collagen synthesis by angiotensin II in cardiac fibroblasts [J]. Cardiovasc Ther, 2012(1):e1-8.
- [18] Gao D, Ning N, Niu X, et al. Trimetazidine: a meta-analysis of randomised controlled trials in heart failure [J]. Heart, 2011(3):278-286.
- [19] Chen A, Li W, Chen X, et al. Trimetazidine attenuates pressure overload-induced early cardiac energy dysfunction via regulation of neuropeptide Y system in a rat model of abdominal aortic constriction[J]. BMC Cardiovasc Disord, 2016(1):225-227.
- [20] Dézsi CA. Trimetazidine in practice: review of the clinical and experimental evidence[J]. Am J Ther, 2016(3):e871-e879.
- [21] McCarthy CP, Mullins KV, Kerins DM. The role of trimetazidine in cardiovascular disease: beyond an anti-anginal agent [J]. Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother, 2016(4):266-272.
- [22] Fragasso G, Salerno A, Spoladore R, et al. Effects of metabolic approach in diabetic patients with coronary artery disease[J]. Curr Pharm Des, 2009(8):857-862.
- [23] Ambrosio G, Tamargo J, Grant PJ. Non-haemodynamic anti-anginal agents in the management of patients with stable coronary artery disease and diabetes: A review of the evidence[J]. Diab Vasc Dis Res, 2016(2):98-112.
- [24] Tuunanen H, Engblom E, Naum A, et al. Trimetazidine, a metabolic modulator, has cardiac and extracardiac benefits in idiopathic dilated cardiomyopathy[J]. Circulation, 2008(12):1250-1258.
- [25] Jianxue BO, Yuan B. Effects of combined treatment with trimetazidine and atorvastatin on myocardial protection of patients under-going percutaneous coronary intervention [J]. Pharmaceutical Care & Research, 2011(2):107-110.

(2017-07-13 收稿,2017-09-21 修回)

中文编辑: 刘 平; 英文编辑: 赵 毅