

文章编号:1005-6947(2007)05-0491-03

· 简要论著 ·

联合应用生长激素与生长抑素对重症急性胰腺炎患者免疫功能的影响

黄鹏, 熊炯炘, 吴河水, 王春友

(华中科技大学同济医学院附属协和医院 胰腺外科, 湖北 武汉 430022)

摘要:为评价生长抑素(SS)和生长激素(GH)联合应用对重症急性胰腺炎(SAP)免疫功能的影响,笔者采用随机对照组的临床研究方法,将确诊为SAP的56例患者分为SS治疗组(SS组)30例和SS联合GH治疗组(SS+GH组)26例。观察这两组治疗后1~14d免疫功能指标IgG, IgA, IgM, CD3⁺, CD4⁺, CD8⁺和CD4⁺/CD8⁺的变化,并动态观察APACHEII评分。结果显示,自入院第7天起至治疗第14天,SS+GH组血清IgG, IgM, CD3⁺, CD4⁺和CD4⁺/CD8⁺均高于SS组,差异有显著性($P < 0.05$);且前者APACHEII评分明显改善。提示SS和GH联合应用可加强SAP患者免疫功能,显著改善其预后。

[中国普通外科杂志, 2007, 16(5):491-493]

关键词: 胰腺炎, 急性坏死性; 生长抑素; 生长激素; 免疫功能

中图分类号: R657.51

文献标识码: B

重症急性胰腺炎(SAP)发病凶险,病死率高。目前,多数人认为SAP患者免疫功能低下是其发生感染性并发症及病死率高的原因^[1]。试验证明:生长激素(GH)能逆转负分解代谢和负氮平衡,促进蛋白合成,加强患者免疫力。笔者利用重组人生长激素(rhGH)治疗2003年12月—2005年12月收治的56例SAPII级患者,观察其对免疫功能的影响。

1 临床资料

1.1 一般资料

本组男29例,女27例,年龄30~70(平均 41.4 ± 8.1)岁,均为发病72h内入院。56例随机分为2组:(1)生长抑素(SS,善宁或施他宁)治疗组(SS组)30例,男16例,女14例,年龄(40.6 ± 7.8)岁,APACHEII评分为(13.1 ± 3.0);(2)生长抑素(SS)和生长激素(GH)联合治疗组(SS+GH组)26例,男13例,女13例,年龄(42.3 ± 8.7)岁,APACHEII评分(13.0 ± 2.8)。所有患者经B超或CT检查证实胰腺有坏

死。SAPII级诊断标准均符合全国统一的临床诊断及分级标准。两组性别、年龄及病情程度比较,差异无显著性($P > 0.05$),具有可比性。

1.2 治疗方法

除按一般常规治疗,包括禁食、胃肠减压、纠正水电解质酸碱平衡、吸氧、心肺等重要脏器的监测和支持治疗,防止感染和营养支持外;SS组并用善宁0.6mg或施他宁6mg加于50mL生理盐水中,用微量泵静脉注射,24h维持,连续1~2周;SS+GH组同时联用SS(剂量用法同SS组)及rhGH(Saizen[®]瑞士雪兰诺厂)4U,每天2次,肌内注射,连续1周。两组用药均在入院后24h内开始。

1.3 观察指标和方法

治疗后1,4,7,10,14d抽取外周血,T淋巴细胞亚群CD3⁺, CD4⁺及CD8⁺用流式细胞仪测定,按说明书操作;血清免疫球蛋白(Ig)IgG, IgA, IgM用全自动生化分析仪检测。动态观察APACHEII评分。

1.4 统计学处理

数据以均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)表示。采用SPSS12.0统计软件包进行t检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

收稿日期:2006-09-07; 修订日期:2007-01-04。

作者简介:黄鹏,男,湖北咸宁人,华中科技大学同济医学院附属协和医院主治医师,主要从事胰腺疾病基础与临床方面的研究。

通讯作者:王春友 E-mail:hpeng2003@sina.com

2 结果

2.1 血清免疫球蛋白的变化

SS + GH 组血清 IgG 和 IgM 自治疗第 7 天至

第 14 天显著高于 SS 组, 两组差异显著 ($P < 0.05$); IgA 治疗后两组差异无统计学意义 ($P > 0.05$) (表 1)。

表 1 外周血免疫球蛋白 IgG, IgM 和 IgA 含量的变化 (g/L, $\bar{x} \pm s$)

检测指标	n	治疗时间				
		第 1 天	第 4 天	第 7 天	第 10 天	第 14 天
IgG						
SS 组	30	9.58 ± 0.97	10.67 ± 1.21	10.75 ± 1.20	12.12 ± 1.11	14.84 ± 1.75
SS + GH 组	26	9.60 ± 0.99	10.85 ± 1.23	14.78 ± 1.41 [†]	17.83 ± 1.65 [†]	20.74 ± 2.95 [†]
IgM						
SS 组	30	1.34 ± 0.13	1.36 ± 0.11	1.37 ± 0.13	1.40 ± 0.14	1.63 ± 0.13
SS + GH 组	26	1.33 ± 0.13	1.41 ± 0.12	1.79 ± 0.15 [†]	1.89 ± 0.16 [†]	2.06 ± 0.21 [†]
IgA						
SS 组	30	2.43 ± 0.25	2.54 ± 0.23	2.77 ± 0.27	2.80 ± 0.31	3.05 ± 0.33
SS + GH 组	26	2.44 ± 0.26	2.61 ± 0.25	2.81 ± 0.29	2.83 ± 0.32	3.02 ± 0.35

注: [†] 与生长抑素组比较, $P < 0.05$

2.2 外周血 T 淋巴细胞数的变化

SS + GH 组 CD3⁺, CD4⁺ 和 CD4⁺/CD8⁺ 自第 7 天至第 14 天显著高于 SS 组, 两组差异显著

($P < 0.05$)。治疗后 SS + GH 组较 SS 组 CD8⁺ 稍降低, 但无统计学意义 ($P > 0.05$) (表 2)。

表 2 外周血 T 淋巴细胞亚群 CD3⁺, CD4⁺, CD8⁺ 和 CD4⁺/CD8⁺ 的变化 ($\bar{x} \pm s$)

检测指标	n	治疗时间				
		第 1 天	第 4 天	第 7 天	第 10 天	第 14 天
CD3 ⁺ (%)						
SS 组	30	48.61 ± 2.57	48.63 ± 2.20	48.62 ± 2.12	49.21 ± 2.21	52.36 ± 3.12
SS + GH 组	26	48.13 ± 2.55	48.87 ± 2.21	57.52 ± 2.22 [†]	60.53 ± 2.85 [†]	65.87 ± 3.18 [†]
CD4 ⁺ (%)						
SS 组	30	22.12 ± 2.40	21.36 ± 2.32	23.12 ± 2.56	25.41 ± 2.57	32.42 ± 2.75
SS + GH 组	26	21.25 ± 2.36	21.56 ± 2.33	29.32 ± 2.76 [†]	34.97 ± 2.85 [†]	40.68 ± 3.20 [†]
CD8 ⁺ (%)						
SS 组	30	25.36 ± 1.30	25.67 ± 1.10	25.15 ± 1.33	24.98 ± 1.15	24.03 ± 1.02
SS + GH 组	26	25.28 ± 1.24	24.80 ± 1.09	24.16 ± 1.31	23.65 ± 1.13	22.05 ± 1.01
CD4 ⁺ /CD8 ⁺						
SS 组	30	0.88 ± 0.11	0.87 ± 0.04	0.87 ± 0.11	1.05 ± 0.10	1.33 ± 0.11
SS + GH 组	26	0.85 ± 0.10	0.89 ± 0.04	1.28 ± 0.17 [†]	1.48 ± 0.31 [†]	1.87 ± 0.027 [†]

注: [†] 与生长抑素组比较, $P < 0.05$

2.3 两组 APACHEII 评分及预后比较

SS + GH 组 APACHEII 评分于入院第 4 天和第 7 天较 SS 组显著降低 ($P < 0.05$) (表 3)。SS + GH 组的并发症, 病死率和住院天数分别

为 19.2% (5/26), 0 (0/26) 和 (27.5 ± 8.9) d, 较 SS 组的 40.0% (12/30), 16.7% (5/30) 和 (39.3 ± 14.7) d, 组间差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。

表 3 APACHEII 评分的动态变化

分组	n	治疗时间				
		第 1 天	第 4 天	第 7 天	第 10 天	第 14 天
SS 组	30	13.2 ± 3.0	12.4 ± 2.3	8.7 ± 2.5	5.2 ± 2.1	2.9 ± 1.2
SS + GH 组	26	13.1 ± 2.9	8.8 ± 2.1	6.0 ± 1.9	5.0 ± 1.7	2.6 ± 1.0
P 值		>0.05	<0.05	<0.05	>0.05	>0.05

3 讨论

SAP 早期过度的炎症反应是造成多器官功能障碍综合征 (MODS) 和多器官衰竭 (MOF) 的重要原因^[2]。过度促炎反应之后出现的过度抗炎反应可造成免疫抑制状态^[3]。增强机体免疫功能是降低 SAP 病死率的重要措施之一。

SS 既能抑制胃肠液、胰液的分泌,又可以松弛 Oddi 括约肌,促进胆汁胰液的排出。还能刺激单核-吞噬细胞系统,有效地降低内毒素、肿瘤坏死因子等炎性介质水平。而 GH 主要生理功能是促进生长和蛋白质合成,使脂肪组织氧化率升高替代蛋白质氧化,减少蛋白质的消耗。它不仅对 CH 缺乏症 (GHD) 有治疗作用,而且对免疫、循环等系统都有重要影响。GH 主要通过两种方式发挥作用:一是诱导肝细胞等产生胰岛素样生长因子 (insulin like growth factor, IGFs),再由 IGFs 间接起作用;二是直接作用于靶细胞产生生理效应。rhGH 是通过基因工程人工合成的人 GH,保持了与垂体分泌的自然 GH 相同的结构和功能。

免疫球蛋白 IgG, IgA 和 IgM 等系由 B 淋巴细胞分泌,与机体免疫功能存在密切关系。Curley 等^[4]的报道观察到 Gram - 败血性休克中循环 IgG, IgM 早期减少,随后回升。本研究发现,两组 SAP 患者免疫功能在早期都处于抑制状态, IgG, IgA, IgM 等水平稍低下,结果与 Curley 等^[4]基本一致。但也有报道^[5], SAP 早期血清 IgG, IgM 水平有较明显的上升,似提示机体有一定程度的体液免疫代偿性增强。

辅助性 T 细胞 (helper T cell, TH 细胞)、抑制性 T 细胞 (suppressor T cell, TS 细胞) 两个细胞亚群的平衡是机体免疫功能稳定的基础。Scahanden 等^[6]认为 $CD4^+ / CD8^+$ 可以作为衡量患者免疫抑制程度的重要指标。 $CD3^+$ 和 $CD4^+$ 淋巴细胞数及 $CD4^+ / CD8^+$ 的值下降,表明机体处于免疫抑制状态。Khan 等^[7]研究发现急性胰腺炎时外周血 T 淋巴细胞总数及 $CD4^+ / CD8^+$ 值下降,且与疾病的严重程度相关。此时上调 $CD4^+ / CD8^+$ 的值可增强细胞免疫功能,同时促进 B 细胞的活化和分化,增强体液免疫。

本文采用随机对照分组的临床研究方法,观

察 GH 对 SAP 患者免疫功能的影响。从结果中可以看出:在治疗开始的 1 周内,两组 $CD3^+$, $CD4^+$ 和 $CD4^+ / CD8^+$ 均处于较低水平,随后逐步升高;自第 7 天起至第 14 天,SS + GH 组较 SS 组升高更快,两组差异显著。因为 GH 能影响 T 细胞的功能和促进 T 细胞在胸腺中的发育,减少 $CD4^+$ 细胞的凋亡,促进 $CD8^+$ 细胞死亡,从而使 $CD4^+ / CD8^+$ 比率上升^[8],对免疫细胞功能发挥重要的调节作用。同时,也可以发现,SS + GH 组 APACHE 评分于入院第 4 天和第 7 天较 SS 组显著降低,并发症和病死率降低,住院天数缩短,提示 GH 可以改善患者的预后。

参考文献:

- [1] 何跃明,吕新生,黄建华,等.重症急性坏死性胰腺炎合并深部真菌感染(附 40 例报告)[J].中国普通外科杂志,2002,11(3):135-138.
- [2] Bone RC. Immunologic Dissonance: A Continuing Evolution in Our Understanding of the Systemic Inflammatory Response Syndrome (SIRS) and the Multiple Organ Dysfunction Syndrome (MODS) [J]. Ann Intern Med, 1996,125(8):680-687.
- [3] Ueda T, Takeyama Y, Hori Y, et al. Hepatocyte growth factor increases in injured organs and functions as an organotrophic factor in rats with experimental acute pancreatitis [J]. Pancreas, 2000, 20(1):84-93.
- [4] Curley PJ, McMahon MJ, Lancaster F, et al. Reduction in circulating levels of CD4-positive lymphocytes in acute pancreatitis: relationship to endotoxin, interleukin-6 and disease severity [J]. Br J Surg, 1993, 80(10):1312-1315.
- [5] 李云,钱家勤,秦仁义,等.急性胰腺炎患者的免疫功能变化[J].世界华人消化杂志,2000,8(8):923-925.
- [6] Schanden LD, Connolly AB, Hill GL, et al. Sequential changes in the metabolic response in severely septic patients during the first 23 days after the onset of peritonitis [J]. Ann Sur, 1998, 228(2):146-149.
- [7] Khan Z, Vlodov J, Horovitz J, et al. Urinary trypsinogen activation peptide is more accurate than hematocrit in determining severity in patients with acute pancreatitis: a prospective study [J]. Am J Gastroenterol 2002, 97(8):1973-1977.
- [8] Dohashi H, Sato M, Tanaka T, et al. Growth hormone restores glucocorticoid-induced T cell suppression [J]. FASEB J, 2001, 15(10):1861-1863.