

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2020.04.022
文章编号: 1005-8982(2020)04-0114-05

急性化脓性胆管炎患者血清免疫抑制酸性蛋白水平的变化及其临床意义

沈林强¹, 沈彬², 孙芸³

(1. 浙江新安国际医院有限公司 急诊科, 浙江 嘉兴 314050; 2. 嘉兴市中医医院 肝胆科, 浙江 嘉兴 314001; 3. 浙江新安国际医院有限公司 普外科, 浙江 嘉兴 314050)

摘要: 目的 研究急性化脓性胆管炎(APC)患者血清免疫抑制酸性蛋白(IAP)水平, 并探讨其临床意义。**方法** 选取2017年1月—2018年12月浙江新安国际医院有限公司和嘉兴市中医医院收治的APC患者160例作为APC组, 同期健康体检者160例作为对照组。测定IAP、中性粒细胞、淋巴细胞、C反应蛋白(CRP)、白细胞计数(WBC)、碱性磷酸酶(ALP)及直接胆红素(DBIL)水平, 计算中性粒细胞/淋巴细胞比值(NLR)。**结果** APC组治疗前IAP、CRP、WBC、ALP及DBIL水平和NLR值高于对照组($P < 0.05$)。重症组血清IAP、CRP、WBC、ALP、DBIL及NLR高于轻症组($P < 0.05$)。APC组治疗后血清IAP、CRP、WBC、ALP、DBIL及NLR低于治疗前($P < 0.05$)。APC患者血清IAP水平与NLR、CRP、WBC、ALP及DBIL呈正相关($r = 0.702, 0.684, 0.573, 0.487$ 和 0.526 , 均 $P = 0.000$)。**结论** APC患者血清IAP水平升高, IAP水平在APC病情严重程度、炎症反应及疗效评估中具有一定指导价值。

关键词: 胆管炎; 急性病; C反应蛋白; 白细胞计数; 碱性磷酸酶

中图分类号: R575.7

文献标识码: A

Changes of serum immunosuppressive acidic protein levels in patients with acute suppurative cholangitis and its clinical significance

Lin-qiang Shen¹, Bin Shen², Yun Sun³

(1. Department of Emergency, Zhejiang Xin'an International Hospital, Jiaxing, Zhejiang 314050, China; 2. Department of Hepatobiliary, Jiaxing Traditional Chinese Medicine Hospital, Jiaxing, Zhejiang 314001, China; 3. Department of General Surgery, Zhejiang Xin'an International Hospital, Jiaxing, Zhejiang 314050, China)

Abstract: Objective To study the serum immunosuppressive acid protein (IAP) level in patients with acute suppurative cholangitis (APC) in order to explore its clinical significance. **Methods** Totally 160 patients with APC were selected as the APC group, and 160 healthy patients during the same period were selected as the control group (group C) from January 2017 to December 2018. The IAP, neutrophils, lymphocytes, C-reactive protein (CRP), WBC, alkaline phosphatase (ALP) and direct bilirubin (DBIL) levels were determined. The neutrophil/lymphocyte (NLR) values were calculated. **Results** Before treatment, the levels of serum IAP, NLR, CRP, WBC, ALP and DBIL in APC group were higher than those in group C ($P < 0.05$). The levels of serum IAP, NLR, CRP, WBC, ALP and

DBIL in the severe group were higher than those in the mild group ($P < 0.05$). After treatment, the serum AAP, NLR, CRP, ALP and DBIL levels in APC patients were lower than those before treatment ($P < 0.05$). The serum IAP levels in APC patients were positively correlated with NLR($r = 0.702, P < 0.05$), CRP($r = 0.684, P < 0.05$), WBC($r = 0.573, P < 0.05$), ALP($r = 0.487, P < 0.05$) and DBIL($r = 0.526, P < 0.05$) levels. **Conclusion** The serum IAP level is elevated in patients with APC, and IAP level has certain guiding value in the severity of APC, inflammatory response and therapeutic effect evaluation.

Keywords: cholangitis; acute diseases; C-reactive protein; white blood cell count; alkaline phosphatase

急性化脓性胆管炎(acute pyogenic cholangitis, APC)是由各种原因引起的急性胆管梗阻、胆管内压力升高及细菌感染导致的一种急性化脓性炎症,表现为发热、右上腹疼痛及黄疸,严重者可出现肝脏损伤、败血症、感染性休克、肝肾综合征及呼吸衰竭等。其起病急、发病快及病死率高,对患者健康造成严重威胁^[1-2]。免疫抑制酸性蛋白(immunosuppressive acidic protein, IAP)为一项免疫学指标,可反映机体免疫状态,在国内外研究中被广泛关注。IAP在肿瘤方面的研究比较多,当机体发生急性炎症性疾病时,机体处于免疫抑制状态,IAP水平升高^[3-4]。APC患者血清IAP水平及其临床意义尚不清楚。本文对APC患者血清IAP水平进行研究,探讨其临床意义。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取2017年1月—2018年12月浙江新安国际医院有限公司和嘉兴市中医医院收治的APC患者160例作为APC组,同期健康体检者160例作为对照组。APC组男性91例,女性69例;年龄(48.32 ± 7.29)岁;高血压21例,糖尿病9例,发热156例,黄疸149例;右上腹痛137例,17例出现血压下降、休克症状,2例出现神志不清;胆总管结石148例,Mirizzi综合征12例。对照组男性87例,女性73例;年龄(47.59 ± 7.62)岁;高血压18例,糖尿病7例。两组年龄、性别、高血压及糖尿病史比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。APC患者根据轻重程度分为轻症组92例和重症组68例。

APC轻症组和重症组划分标准^[5]:轻症组表现为发热,右上腹或上腹疼痛,伴或不伴黄疸,CT或者超声提示胆道梗阻或胆管扩张。重症组发病比较急骤,病情比较危重,出现休克症状或者未出现休克症状但具备以下项目中的2项:①脉率 >120 次/min;②精神症状;③体温 $<36^\circ\text{C}$ 或 $>39^\circ\text{C}$;④WBC \geq

$20 \times 10^9/\text{L}$;⑤胆汁为脓性;⑥血培养阳性。

1.2 方法

1.2.1 APC患者处理 轻症患者给予抗菌治疗及支持治疗;抗菌和支持治疗无效者,以及重症患者行急诊内镜下鼻胆管引流术。

1.2.2 标本采集 对照组采集体检当天静脉血;APC组采集治疗前及治疗后第5天静脉血,3 000 r/min离心15 min,留取血清备用。

1.2.3 血清IAP水平测定 采用单向免疫扩散法(试剂盒购自中科院上海生物研究所)测定血清IAP水平。

1.2.4 生物化学指标 测定中性粒细胞、淋巴细胞、C反应蛋白(CRP)、WBC、碱性磷酸酶(alkaline phosphatase, ALP)及直接胆红素(direct bilirubin, DBIL)水平:将采集的静脉血送医院检验科化验中性粒细胞、淋巴细胞、CRP、WBC、ALP及DBIL水平,计算中性粒细胞/淋巴细胞比值(neutrophil-lymphocyte ratio, NLR)。

1.3 统计学方法

数据分析采用SPSS 20.0统计软件。计量资料以均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,比较用 t 检验或配对 t 检验;相关分析用Pearson法, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组治疗前血清IAP、NLR、WBC、CRP、ALP及DBIL比较

两组治疗前血清IAP、NLR、WBC、CRP、ALP及DBIL比较,经 t 检验,差异有统计学意义($P < 0.05$),APC组血清IAP、NLR、WBC、CRP、ALP及DBIL高于对照组。见表1。

2.2 不同严重程度APC患者血清IAP、NLR、WBC、CRP、ALP及DBIL比较

不同严重程度患者血清IAP、NLR、WBC、CRP、ALP及DBIL比较,经 t 检验,差异有统计学意义。

义 ($P < 0.05$), 重症组血清 IAP、NLR、WBC、CRP、ALP 及 DBIL 高于轻症组。见表 2。

2.3 APC 组治疗前后血清 IAP、NLR、WBC、CRP、ALP 及 DBIL 比较

APC 组治疗前后血清 IAP、NLR、WBC、CRP、ALP 及 DBIL 比较, 经 t 检验, 差异有统计学意义

($P < 0.05$), APC 组治疗后血清 IAP、NLR、WBC、CRP、ALP 及 DBIL 低于治疗前。见表 3。

2.4 APC 患者治疗前血清 IAP 水平与 NLR、CRP、WBC、ALP 及 DBIL 的相关性

APC 患者治疗前血清 IAP 水平与 NLR、CRP、WBC、ALP 及 DBIL 呈正相关 ($P < 0.05$)。见表 4。

表 1 两组治疗前血清 IAP、NLR、WBC、CRP、ALP 及 DBIL 比较 ($n=160, \bar{x} \pm s$)

组别	IAP/ ($\mu\text{g/ml}$)	NLR 值	WBC/ ($\times 10^9/\text{L}$)	CRP/ (mg/L)	ALP/ (u/L)	DBIL/ ($\mu\text{mol/L}$)
对照组	312.57 \pm 85.16	2.18 \pm 1.02	7.73 \pm 2.41	4.46 \pm 0.85	78.26 \pm 13.42	4.29 \pm 1.03
APC 组	435.74 \pm 97.43	5.79 \pm 1.24	12.37 \pm 2.53	57.38 \pm 11.12	254.38 \pm 29.46	35.27 \pm 6.34
t 值	12.040	28.440	16.797	60.213	68.816	61.009
P 值	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000

表 2 不同严重程度 APC 患者血清 IAP、NLR、WBC、CRP、ALP 及 DBIL 比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	IAP/ ($\mu\text{g/ml}$)	NLR 值	WBC/ ($\times 10^9/\text{L}$)	CRP/ (mg/L)	ALP/ (u/L)	DBIL/ ($\mu\text{mol/L}$)
轻症组	92	382.16 \pm 88.29	4.51 \pm 1.18	10.58 \pm 2.27	21.64 \pm 9.38	172.34 \pm 31.02	18.37 \pm 5.12
重症组	68	461.92 \pm 95.27	6.82 \pm 1.35	16.91 \pm 2.53	73.97 \pm 12.64	338.42 \pm 35.91	46.32 \pm 6.35
t 值		6.570	13.678	19.839	34.597	37.103	36.012
P 值		0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000

表 3 APC 组治疗前后血清 IAP、NLR、WBC、CRP、ALP 及 DBIL 比较 ($n=160, \bar{x} \pm s$)

时间	IAP/ ($\mu\text{g/ml}$)	NLR	WBC/ ($\times 10^9/\text{L}$)	CRP/ (mg/L)	ALP/ (u/L)	DBIL/ ($\mu\text{mol/L}$)
治疗前	435.74 \pm 97.43	5.79 \pm 1.24	12.37 \pm 2.53	57.38 \pm 11.12	254.38 \pm 29.46	35.27 \pm 6.34
治疗后	357.94 \pm 92.64	2.65 \pm 0.68	8.13 \pm 1.87	22.62 \pm 7.54	153.64 \pm 23.73	17.38 \pm 5.59
t 值	7.320	28.085	17.047	32.726	33.685	26.772
P 值	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000

表 4 APC 患者治疗前血清 IAP 水平与 NLR、CRP、WBC、ALP 及 DBIL 的相关性

指标	r 值	P 值
NLR	0.702	0.000
CRP	0.684	0.000
WBC	0.573	0.000
ALP	0.487	0.000
DBIL	0.526	0.000

3 讨论

APC 的病理基础为胆道梗阻和感染。胆道梗阻引起胆管内高压, 胆管内高压可破坏肝脏内毛细胆管肝细胞屏障, 胆管内脓性物质进入肝窦血流中, 造成

胆红素水平升高、脓毒血症及感染性休克等^[6]。机体过度的细胞因子和炎症介质释放是 APC 脓毒症发生、发展的根本原因, 炎症反应失控和免疫功能紊乱在 APC 发生、发展中发挥重要作用^[7]。

APC 发病时有细菌感染, 细菌侵袭机体, 导致免疫系统发生变化, 产生免疫应答反应。体液免疫、细胞免疫、补体作用及吞噬作用均参与机体抗感染过程; 同时机体免疫抑制状态也发生变化, 感染可导致机体处于免疫抑制状态, 随着免疫抑制状态的加重, 感染也进一步加重。免疫抑制状态发生变化的过程中, 补体、免疫球蛋白、吞噬细胞、各种急性期反应蛋白及各种炎症介质等均发生变化^[8]。

IAP 由 17 个氨基酸组成, 在机体处于免疫抑制状态时血清 IAP 水平升高。目前, IAP 水平测定主要

用于肿瘤诊断方面,但 IAP 并不是特异性肿瘤标志物;其在机体受到致病因子入侵时免疫细胞功能异常而产生的一种物质,因此在多种感染性疾病中 IAP 水平有不同程度升高^[9]。GOTO 等^[10]研究发现,炎性乳腺癌患者中血清 IAP 水平升高。刘彬等^[11]研究发现,急性阑尾炎患者血清 IAP 水平升高,血清 IAP 可作为急性阑尾炎临床诊断的辅助检查及阑尾炎治疗的检测指标。本文对 IAP 在 APC 患者血清中的表达进行研究,发现 APC 患者血清 IAP 水平升高,重症组血清 IAP 水平高于轻症组,治疗后血清 IAP 水平较治疗前降低,表明血清 IAP 水平在 APC 的诊断中具有一定的辅助价值,在病情严重程度和疗效评估中也具有一定的指导价值。IAP 在感染性疾病中升高的机制可能与下列因素有关:IAP 由肝细胞、巨噬细胞、粒细胞产生,当细菌入侵时,机体免疫系统产生免疫应答,巨噬细胞递呈抗原,粒细胞数量上升,分泌大量 IAP,造成血清 IAP 水平升高;血清 IAP 水平升高又诱导脾脏等免疫器官产生抑制性巨噬细胞,抑制性巨噬细胞和粒细胞一起再产生 IAP,导致血清 IAP 水平进一步升高。如果机体炎症未得到及时控制,机体应激加重,各种神经内分泌发生变化,可增强也可抑制免疫功能。但糖皮质激素和儿茶酚胺为应激反应时变化最明显的激素,两者主要发挥对免疫功能的抑制作用,故随着感染的加重免疫抑制也明显增加,血清 IAP 水平进一步升高。

APC 发病时外周血 WBC 为一项比较重要的检测指标,炎症反应时外周血 WBC 升高,但 WBC 不高也不能否认 APC 的诊断,因部分患者在就医时可能已应用过抗菌药物治疗,从而抑制机体免疫功能,导致白细胞在正常范围内^[12-13]。NLR 与机体免疫抑制关系密切,当机体免疫加重时,淋巴细胞的绝对值及其在 WBC 总数中的比例降低,病情加重时,NLR 较 WBC 意义更大^[14-15]。CRP 为研究最广泛的急性期反应蛋白,由肝脏及单核巨噬细胞产生,但机体处于急性感染状态时,单核细胞在致炎因子的作用下可诱发急性期启动,通过炎症细胞因子介导,导致 CRP 释放增多,使血清 CRP 水平升高^[16-17]。本研究发现,APC 患者 NLR、CRP、WBC 升高,重症组 NLR、CRP、WBC 高于轻症组,APC 患者治疗后 NLR、CRP、WBC 降低,血清 IAP 水平与 NLR、CRP、WBC 呈正相关,表明血清 IAP 在一定程度上可反应机体免疫炎症反应状态。ALP 为反映肝细胞损伤指标。DBIL 为反映肝脏分泌

和排泄功能指标。当患者出现病毒性肝炎、梗阻性黄疸等疾病时,血清 ALP 和 DBIL 水平升高^[18-20]。IAP 在肝功能损伤程度评估中也有一定价值。张琳^[21]研究发现,慢性乙型病毒性肝炎患者血清 IAP 水平升高,血清 IAP 水平可反映慢性乙型病毒性肝炎患者的肝功能损伤程度,在慢性乙型病毒性肝炎预后判断中具有一定参考价值。本研究发现,APC 患者 ALP 和 DBIL 升高,重症组 ALP 和 DBIL 高于轻症组,APC 患者治疗后 ALP 和 DBIL 降低,血清 IAP 水平与 ALP、DBIL 呈正相关。表明血清 IAP 水平在反映疾病严重程度方面具有一定的价值。

综上所述,急性化脓性胆管炎患者血清 IAP 水平升高,血清 IAP 水平在疾病严重程度和疗效评价中具有一定指导价值。

参 考 文 献:

- [1] LI R, YANG J, YANG J, et al. Depression in older patients with advanced colorectal cancer is closely connected with immunosuppressive acidic protein[J]. *Metab Brain Dis*, 2014, 29(1): 87-92.
- [2] 石洁,高琪,杨勇毅,等.围术期去除白细胞的红细胞输注减轻输血对膀胱癌患者的免疫抑制[J].*细胞与分子免疫学杂志*, 2018, 34(7): 632-636.
- [3] GELSOMINO F, VITALE G, ARDIZZONI A. A case of nivolumab-related cholangitis and literature review: how to look for the right tools for a correct diagnosis of this rare immune-related adverse event[J]. *Invest New Drugs*, 2018, 36(1): 144-146.
- [4] TRIVEDI P J, TICKLE J, VESTERHUS M N, et al. Vascular adhesion protein-1 is elevated in primary sclerosing cholangitis, is predictive of clinical outcome and facilitates recruitment of gut-tropic lymphocytes to liver in a substrate-dependent manner[J]. *Gut*, 2018, 67(6): 1135-1145.
- [5] 钟大昌,温贤敏,杜洪英,等.急性梗阻性化脓性胆管炎分级诊断和治疗(附 327 例分析)[J].*实用外科杂志*, 1993(4): 251-253.
- [6] TANAKA A, LEUNG P S, GERSHWIN M E. Environmental basis of primary biliary cholangitis[J]. *Exp Biol Med (Maywood)*, 2018, 243(2): 184-189.
- [7] GOODCHILD G, PEREIRA S P, WEBSTER G. Immunoglobulin G4-related sclerosing cholangitis[J]. *Korean J Intern Med*, 2018, 33(5): 841-850.
- [8] FERRI P M, SIMÕES E, SILVA A C, et al. Autoimmune hepatitis and autoimmune hepatitis overlap with sclerosing cholangitis: immunophenotype markers in children and adolescents[J]. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 2018, 66(2): 204-211.
- [9] HIRANO T, SAKURAI K, FUJISAKI S, et al. Clinical evaluation of immunosuppressive acidic protein in the serum of patients with locally advanced breast cancer during mohs paste treatment[J].

- Gan To Kagaku Ryoho, 2016, 43(10): 1283-1285.
- [10] GOTO H, SAKURAI K, FUJISAKI S, et al. Clinical evaluation of immunosuppressive acidic protein in the serum of patients with inflammatory breast recurrence[J]. Gan To Kagaku Ryoho, 2017, 44(10): 909-911.
- [11] 刘彬, 杨守臣, 宋伟, 等. 血清 IAP、CRP 水平在阑尾炎治疗前后的动态变化研究 [J]. 临床合理用药杂志, 2014(34): 109-109.
- [12] YANAGISAWA M, GINGRICH A A, JUDGE S, et al. Serum c-reactive protein and neutrophil/lymphocyte ratio after neoadjuvant radiotherapy in soft tissue sarcoma[J]. Anticancer Res, 2018, 38(3): 1491-1497.
- [13] YANG Y, CAO Z L, ZHOU X Y, et al. Does neutrophil/lymphocyte ratio have good diagnostic value in neonatal necrotizing colitis[J]. J Matern Fetal Neonatal Med, 2019, 32(18): 3026-3033.
- [14] FARAH R, KHAMISY-FARAH R, MAKHOUL N. Consecutive measures of crp correlate with length of hospital stay in patients with community-acquired pneumonia[J]. Isr Med Assoc J, 2018, 20(6): 345-348.
- [15] OKUDA A, OGURA T, IMANISHI M, et al. Clinical impact of recombinant soluble thrombomodulin for disseminated intravascular coagulation associated with severe acute cholangitis[J]. Gut Liver, 2018, 12(4): 471-477.
- [16] CHMIELEWSKI P P, STRZELEC B. Elevated leukocyte count as a harbinger of systemic inflammation, disease progression, and poor prognosis: a review[J]. Folia Morphol (Warsz), 2018, 77(2): 171-178.
- [17] FROBEL J, BOŽIĆ T, LENZ M, et al. Leukocyte counts based on dna methylation at individual cytosines[J]. Clin Chem, 2018, 64(3): 566-575.
- [18] FICKERT P, HIRSCHFELD G M, DENK G, et al. Nor ursodeoxycholic acid improves cholestasis in primary sclerosing cholangitis[J]. J Hepatol, 2017, 67(3): 549-558.
- [19] SCHADE I, RADAKOVIC D, HOFFMANN J, et al. Secondary sclerosing cholangitis in cardiac surgical patients: a complication with a dismal prognosis[J]. J Thorac Cardiovasc Surg, 2017, 154(3): 906-912.
- [20] 王培, 冯杰雄. 胆道闭锁术后胆管炎抗生素分级治疗的多中心研究方案 [J]. 临床小儿外科杂志, 2019, 18(11): 922-926.
- [21] 张琳. 血清免疫抑制酸性蛋白在慢性乙型病毒性肝炎患者中的表达及与预后的关系 [J]. 实用临床医药杂志, 2015, 19(1): 151-153.

(唐勇 编辑)

本文引用格式: 沈林强, 沈彬, 孙芸. 急性化脓性胆管炎患者血清免疫抑制酸性蛋白水平的变化及其临床意义 [J]. 中国现代医学杂志, 2020, 30(4): 114-118.