

半肝切除对血清细胞因子及甲状腺激素和胰岛素水平的影响

杨靖 尉继伟

【摘要】 目的 探讨半肝切除对白细胞介素-2(IL-2)、肿瘤坏死因子(TNF)、胰岛素样生长因子(IGF)、甲状腺激素(TT₃、TT₄)、胰岛素(INS)的影响。方法 选 60 只健康雄性大白兔,随机分为手术切除左半肝脏组和仅行开腹、关腹术的对照组,每组 30 只。分别于术前 1 d 及术后 24 h、1 周和 4 周取外周静脉血,监测血清 IL-2、TNF、IGF、TT₃、TT₄、INS 的变化。结果 半肝切除组术后 24 h IL-2 显著升高($P < 0.01$),术后 1 周降至低于术前水平,以后逐渐增加,术后 4 周接近术前水平;术后 24 h TNF 略有下降($P < 0.05$),以后逐渐升高,于术后 4 周显著高于对照组($P < 0.01$)。TT₃、TT₄ 术后 24 h 明显降低,1 周逐渐回升(P 均 < 0.01),TT₃ 较 TT₄ 回升幅度大,术后 4 周均接近术前水平;术后 24 h IGF、INS 明显升高,1 周时升至最高水平(P 均 < 0.01),术后 4 周恢复到术前水平。对照组几乎无变化。结论 半肝切除术后出现正常甲状腺病态综合征和高胰岛素反应;IL-2 降低与手术打击创伤后免疫功能低下有关;TNF 增高与肝细胞的凋亡、坏死和炎症反应相关;IGF 则与肝细胞的再生有关。

【关键词】 肝切除; 细胞因子; 甲状腺激素; 胰岛素

Influence of semi-hepatectomy on levels of cytokine, insulin and thyroxin in serum YANG Jing, WEI Ji-wei. Department of Surgery, Datong Railway Central Hospital, Datong 037005, Shanxi, China
Corresponding author: WEI Ji-wei (Email: shxdtyjw0808@sina.com)

【Abstract】 Objective To explore the influence of semi-hepatectomy on levels of interleukin-2 (IL-2), tumor necrosis factor (TNF), insulin growth factor (IGF), thyroxin (TT₃, TT₄) and insulin (INS) in serum. **Methods** Sixty healthy male rabbits were randomized into two groups: semi-hepatectomy group and control group, and the latter group received sham operation. Levels of serum IL-2, TNF, IGF, TT₃, TT₄ and INS were determined 1 day before operation and 24 hours, 1 week and 4 weeks after operation. **Results** The IL-2 level in semi-hepatectomy group was elevated significantly at 24 hours after operation ($P < 0.01$), then dropped to the level lower than that before the operation 1 week after operation, and then increased gradually to preoperative level 4 weeks later. The levels of TNF lowered 24 hours after operation ($P < 0.05$), then began to rise, and became significantly higher than control group 4 weeks after operation ($P < 0.01$). The levels of TT₃ and TT₄ significantly lowered 24 hours after operation and recovered gradually 1 week after operation (both $P < 0.01$) until to the preoperative levels 4 weeks later. TT₃ recovered especially significantly. The level of INS and IGF elevated significantly 24 hours after operation and reached its peak level 1 week after operation (both $P < 0.01$), then recovered to the preoperative level 4 weeks later. The various mediators showed no changes in control group. **Conclusion** Sick hypothyroid syndrome and hyperinsulinism appeared after semi-hepatectomy. Decrease in IL-2 level contributes to lowered immunity after operative trauma, and elevation of TNF level contributes to apoptosis of hepatocytes, necrosis and inflammation. An elevation of IGF level contributes to regeneration of liver cells.

【Key words】 hepatectomy; cytokine; thyroxin; insulin

创伤后一些重要激素和细胞因子均有不同程度的变化,探讨这些变化对疾病的诊断、治疗转归和预后积极的临床意义,为此我们进行了动物实验,报告如下。

1 材料与方法

1.1 动物模型制备: 60 只健康雄性新西兰大白兔,体重 3 kg,平均(3.0±0.5)kg,由大同大学医学院动物饲养中心提供,按随机数字表法分为半肝切除组和对照组,各 30 只。手术前禁食 12 h,用质量分数为 3%的戊巴比妥钠 30 mg/kg 自耳缘静脉注入,取正中切口进腹,显露肝脏,按正规肝切除方式切除左半肝组织(约占全肝 40%~45%左右),创面无活动性出血后关腹。对照组仅行开腹、关腹术。

基金项目:山西省大同市科技基金资助(2005-61-2-73)

作者单位:037005 山西省大同市第七人民医院普通外科

通讯作者:尉继伟(Email:shxdtyjw0808@sina.com)

作者简介:杨靖(1957-),男(汉族),吉林省人,副主任医师,主要从事肝肿瘤的基础与临床应用研究。

1.2 检测指标及方法:分别于术前 1 d 及术后 24 h、1 周和 4 周取清晨空腹外周静脉血,测定白细胞介素-2(IL-2)、肿瘤坏死因子(TNF)、胰岛素样生长因子(IGF)、甲状腺激素(TT₃、TT₄)、胰岛素(INS)。放免试剂盒由天津九鼎医学生物有限公司提供。

1.3 统计学方法:检测数据以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,组间比较采用 *t* 检验, *P* < 0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

两组动物手术前细胞因子、甲状腺激素、INS 浓度比较差异无显著性(*P* 均 > 0.05),有可比性。

2.1 IL-2 变化(表 1):半肝切除组术后 24 h IL-2 有一定程度的升高,术后 1 周降至低于术前水平,以后缓慢回升,术后 4 周恢复至正常水平。两组术后 24 h 和 1 周时比较差异均有显著性(*P* 均 < 0.01)。

表 1 两组手术前后 IL-2 浓度变化($\bar{x} \pm s, n=30$)

Table 1 Change of IL-2 concentration before and after operation in two groups($\bar{x} \pm s, n=30$) ng/L

组别	术前 1 d	术后 24 h	术后 1 周	术后 4 周
半肝切除组	134.85±7.22	196.83±4.91*	128.20±8.67*	131.67±5.03
对照组	133.90±8.03	140.56±4.73	136.31±5.70	133.58±5.68

注:与对照组比较,**P* < 0.01

2.2 TNF 变化(表 2):半肝切除组术后 24 h TNF 略有下降,以后逐渐升高,术后 4 周明显高于正常水平。两组术后 24 h 和 4 周时比较差异均有显著性(*P* < 0.05 和 *P* < 0.01)。

表 2 两组手术前后 TNF 浓度变化($\bar{x} \pm s, n=30$)

Table 2 Change of TNF concentration before and after operation in two groups($\bar{x} \pm s, n=30$) ng/L

组别	术前 1 d	术后 24 h	术后 1 周	术后 4 周
半肝切除组	87.10±14.12	70.22±5.24*	87.00±3.71	127.55±4.90*
对照组	85.67±14.03	81.50±6.83	86.38±4.20	90.36±3.42

注:与对照组比较;☆*P* < 0.05,**P* < 0.01

2.3 IGF 变化(表 3):半肝切除组术后 24 h IGF 开始缓慢上升,术后 1 周升至最高水平,以后缓慢回落,术后 4 周恢复至正常水平。两组术后 24 h 和 1 周时比较差异均有显著性(*P* 均 < 0.01)。

表 3 两组手术前后 IGF 浓度变化($\bar{x} \pm s, n=30$)

Table 3 Change of IGF concentration before and after operation in two groups($\bar{x} \pm s, n=30$) ng/L

组别	术前 1 d	术后 24 h	术后 1 周	术后 4 周
半肝切除组	4.35±0.64	5.58±0.47*	6.63±0.32*	4.97±0.09
对照组	4.31±0.55	4.63±0.81	4.76±0.47	4.56±0.12

注:与对照组比较,**P* < 0.01

2.4 甲状腺激素变化(表 4):半肝切除组术后 24 h

TT₃、TT₄ 均明显降低,术后 1 周开始回升,术后 4 周几乎恢复至术前水平。两组术后 24 h 和 1 周时比较差异均有显著性(*P* 均 < 0.01)。

表 4 两组手术前后 TT₃、TT₄ 浓度变化($\bar{x} \pm s, n=30$)

Table 4 Change of TT₃ and TT₄ concentrations before and after operation in two groups($\bar{x} \pm s, n=30$) ng/L

组别	TT ₃			
	术前 1 d	术后 24 h	术后 1 周	术后 4 周
半肝切除组	1.93±0.47	0.87±0.26*	1.30±0.58*	1.52±0.54*
对照组	1.88±0.21	1.69±0.25	1.86±0.33	1.92±0.22

组别	TT ₄			
	术前 1 d	术后 24 h	术后 1 周	术后 4 周
半肝切除组	53.56±8.40	32.90±4.23*	33.78±7.80*	48.40±5.66
对照组	51.88±3.30	50.10±2.00	49.95±1.00	50.80±1.30

注:与对照组比较;**P* < 0.01

2.5 INS 变化(表 5):半肝切除组术后 24 h 和 1 周的 INS 浓度均明显高于术前,且与对照组比较差异有显著性(*P* < 0.05 和 *P* < 0.01);术后 4 周 INS 浓度接近术前水平。

表 5 两组手术前后 INS 浓度变化($\bar{x} \pm s, n=30$)

Table 5 Change of INS concentration before and after operation in two groups($\bar{x} \pm s, n=30$) mU/L

组别	术前 1 d	术后 24 h	术后 1 周	术后 4 周
半肝切除组	6.11±1.60	8.29±2.14*	9.57±1.30*	6.12±0.71
对照组	6.26±0.80	7.18±0.80	6.30±0.71	6.20±0.14

注:与对照组比较;☆*P* < 0.05,**P* < 0.01

3 讨论

肝脏结构、功能复杂,肝切除术后对生理、免疫及代谢功能有影响,围手术期监测细胞因子、甲状腺激素和 INS 水平变化,同时给予相应处理,对肝功能的恢复、促进肝脏再生是有益的。IL-2 是一种在机体免疫应答中起作用的细胞因子,它可促进自然杀伤细胞(NK 细胞)增殖,提高其杀伤靶细胞的细胞毒效应,在体外诱导淋巴因子-激活杀伤细胞(LAK 细胞),并促使它们产生 γ -干扰素(IFN- γ)、TNF- α 。TNF 是重要的炎症因子,与脓毒性休克、发热、多器官功能衰竭、恶病质有关。IGF 不但有丝分裂促进剂,参与胚胎发育、创伤愈合及肿瘤生长等过程,而且还能与其他生长因子协同促进多种细胞的分化、成熟。肝切除或损伤后的肝细胞相表现为凋亡、坏死和炎症反应^[1]。

本研究结果发现,半肝切除术造成肝组织量锐减,即刻反应产生大量与肝脏再生相关的 IGF,而 TNF 于术后 24 h 略有降低,4 周时显著升高;IL-2 含量术后 24 h 增高,1 周后明显降低。分析 TNF 增

高与肝细胞的凋亡、坏死和炎症反应相关;术后 1 周 IL-2 降低可能与手术打击创伤后免疫功能低下有关。与其他类型的创伤一样,肝脏手术后炎症介质的过度反应能引起肝脏乃至全身的明显损伤。它可能要比其他创伤引起的损伤更为显著,也更为关键,因为对于肝脏术后患者来说,进一步的肝功能损害极可能导致严重并发症,引起暴发性肝衰竭,甚至导致患者死亡。应用不同的抗炎症治疗可能在扩大肝切除患者术后康复中起到至关重要的作用。

本研究还发现,手术创伤后出现的高胰岛素反应原因可能是手术创伤引起的糖代谢异常。血糖变化和糖代谢障碍取决于胰岛素抵抗(IR)程度和 INS 代偿分泌水平^[2]。肝切除后 INS 升高的另一原因可能涉及肝 INS 受体最大结合容量减少、肝脏灭活 INS 能力下降等因素。INS 在手术前后的变化幅度似与手术创伤的严重程度有关^[3]。减少创伤机体应激激素的大量分泌,降低 IR 程度,改善胰岛 β 细胞功能,对防治多器官功能障碍综合征(MODS)的发生发展具有重要意义^[4]。

手术创伤后出现正常甲状腺病态综合征(ESS)也是本实验的一个发现,表现在血清 TT_3 、 TT_4 浓度降低,以 TT_3 变化幅度最为明显。引起低 TT_3 的主要原因是 5'-脱碘酶(5'-MDI)活性或含量降低所致,酶活性或含量降低使 T_4 向 T_3 转化减少,反 TT_3 降解不足,最后导致血浆 TT_3 水平下降。ESS 时甲状腺激素和血浆中结合蛋白亲和力的改变,也是甲状腺激素变化的原因。TNF 对下丘脑-垂体-甲状腺轴的功能起抑制作用,在 ESS 时,炎症细胞因子对甲状腺轴功能的影响更明显^[5]。虽 ESS 时 TT_3 、 TT_4 水平下降,但大多数 ESS 患者并无甲状腺功能低下的表现,可能是 T_3 主要通过 T_3 受体而发挥其组织

效应,ESS 时组织中 T_3 受体表达水平升高是维持甲状腺机能正常的关键原因。文献报道^[6]:在严重感染、创伤、休克、大手术时患者往往存在 ESS,且 ESS 的发生与其预后明显相关,并且认识到补充外源性甲状腺激素可能改善危重症的器官功能和疾病预后;许多干预试验提示甲状腺激素可能对细胞与脏器功能的保护产生重要作用,有可能阻断外科危重患者从全身炎症反应综合征(SIRS)到多器官功能衰竭(MOF)的病理过程。

综上所述,我们认为,创伤、重大手术及一些严重的疾病在直接或间接造成局部组织破坏与损伤的同时,还会引起全身应激反应,通过产生多种应激激素、介质、细胞因子、组织坏死产物、肠道吸收的内毒素等,对全身脏器的功能会有严重的影响,如能进行积极的相关处理,对预防或减少多脏器功能不全的发病是有益的。

参考文献:

- 1 Luedde T, Liedtke C, Manns M P, et al. Losing balance: cytokine signaling and cell death in the context of hepatocyte injury and hepatic failure[J]. Eur Cytokine Netw, 2002, 13(4): 377-383.
- 2 纪立农, 周翔海, 韩学尧, 等. 2 型糖尿病家系成员中胰岛素抵抗与胰岛 β -细胞功能状态的研究[J]. 中国糖尿病杂志, 2001, 9(4): 195-199.
- 3 尉继伟. 手术创伤与胰岛素、甲状腺激素的关联[J]. 中国基层医药, 2005, 12(11): 1495-1497.
- 4 王占科, 胡新勇, 柴长春, 等. 创伤失血后多器官功能障碍综合征患者胰岛素抵抗和胰岛素分泌功能的变化及临床价值[J]. 中国危重病急救医学, 2003, 15(1): 43-44.
- 5 史轶繁. 协和内分泌代谢学[M]. 北京: 科学出版社, 2000: 153-154.
- 6 杨连粤, 刘合利. 甲状腺素在外科中的应用[J]. 中国实用外科杂志, 2001, 21(6): 328-329.

(收稿日期: 2007-03-10 修回日期: 2007-06-20)

(本文编辑: 李银平)

• 科研新闻速递 •

皮肤微循环血流量与危重患者病死率的相关性研究

微循环功能障碍在多器官功能衰竭发展过程和预后中起关键作用。奥地利学者采用激光多普勒血流仪研究了多器官功能障碍综合征(MODS)患者的皮肤反应性充血与微循环血流振荡频率变化对其病死率的影响。研究选择了 29 例(15 例存活, 14 例死亡)确诊为 2 个或 2 个以上器官功能衰竭的患者, 记录患者的血流动力学指标和临床资料, 利用激光多普勒血流仪监测患者前臂皮肤微循环变化。使患者前臂皮肤局部缺血 5 min, 在缺血前及缺血后分别监测该处皮肤微循环变化 3 min。结果显示: 与存活者比较, 死亡者的多脏器功能障碍评分($P=0.004$)、去甲肾上腺素给药量($P=0.018$)、动脉血乳酸含量($P=0.046$)都显著高于存活者; 动脉血 pH 值($P=0.001$)和氧分压(PO_2)值($P=0.013$)都显著低于存活者。在死亡者中, 缺血刺激前($P=0.033$)和刺激后($P=0.009$)微血管振荡频率都显著增高。反应性充血时血流振荡频率与多脏器功能障碍呈显著正相关($P=0.009$), 但与动脉血乳酸含量之间无相关性($P=0.052$)。因此, 研究者认为: MODS 患者在受到局部缺血刺激后, 皮肤微循环血管振荡频率升高与其病死率增加有关, 其根本原因可能是皮肤微血管床对氧的利用发生了障碍。

吴静, 编译自《Acta Anaesthesiol Scand》, 2007, 51(6): 701-707; 胡森, 审校