

新进展综述

地中海贫血儿童脾切除术后体液和细胞免疫功能研究进展

王慧珍(综述), 唐咸明(审校)

作者单位:530021 南宁,广西医科大学第一附属医院小儿外科

作者简介:王慧珍(1977-),女,在读硕士研究生,研究方向:尿道成形术后尿瘘形成的相关因素。Tel:13878163617, E-mail:whz200620205@163.com。

【摘要】地中海贫血(地贫)为遗传性疾病,不但引起血液系统损害,还导致心脏受损。目前除了基因治疗和造血干细胞移植外,主要是综合及辅助治疗。脾脏为异常红细胞破坏的主要场所之一,所以脾切除可减轻贫血症状,缓解病情发展。但因脾脏为免疫器官,有报道脾切除后易出现各种感染性疾病,尤其是小儿。本文复习近20年来的相关文献,对地贫脾切除患儿术后体液免疫和细胞免疫功能改变情况及与年龄的关系综述如下。

【关键词】地中海贫血; 脾切除术后; 体液和细胞免疫

【中图分类号】R 556 【文献标识码】A 【文章编号】1674-3806(2009)01-0096-03

Humoral and cell-mediated immunity function study for mediterranean anemia post-splenectomy children  
WANG Hui-zhen, TANG Xian-ming. Department of Pediatric Surgery, the First Affiliated Hospital of Guangxi Medical University, Nanning 530021, China

Abstract Mediterranean anemia which is a hereditary disease leads damage not only to the blood system, but also to the heart. At present, the integrated and foreign-assisted treatment are major methods besides gene therapy and stem cell transplantation. The spleen is one of the main places where abnormal red blood cells are destructed, so the splenectomy could reduce symptoms of anemia and alleviate the condition. But as an immune organ, it is reported that splenectomy would lead a variety of infectious diseases, especially in children. This article will give a summary to the recent literatures of the past one or two decades that how the humoral and cell-mediated immunity function change and what is the relationship between the function change and ages for the Mediterranean anemia post-splenectomy children.

【Key words】Mediterranean anemia; Post-splenectomy; Humoral and cell-mediated immunity

脾脏为人体最大的免疫器官,含有许多免疫活性细胞和免疫因子,是免疫应答的主要发生场所和重要调节器官。而地中海贫血患儿因血红蛋白组成成分改变,红细胞脆性增大,使得大量红细胞在脾脏中被破坏,故脾切除对于地贫脾大、脾亢的患儿可改善贫血症状。但许多文献报道脾切除之后发生暴发性感染的机会明显增多,特别是5岁以下的儿童发生率较高,因此有人主张脾部分切除,脾片大网膜移植或脾栓塞术,以保留脾脏的部分免疫功能。鉴于脾脏在免疫系统中的作用,本文复习了近年来的一些文献,就地贫患儿脾切除术后体液和细胞免疫功能改变情况作一综述。

1 关于地贫患儿脾切除术后体液和细胞免疫功能是否下降的临床判断标准问题

地贫患儿脾切除术后体液和细胞免疫功能是否下降的临床判断标准常常与是否并发严重感染(overwhelming post-

splenectomy infection, OPSI)相联系,而客观指标来自于实验室检查,主要以IgA、IgG、IgM来描述体液免疫状态,以CD3、CD4、CD8、CD4/CD8来描述细胞免疫状态。OPSI是一种极严重的全身性脓毒症,多发生于术后2~3年。其特点是发病隐匿,病初可能有流感样症状,继而寒战高热、头痛、恶心呕吐、腹痛腹泻、全身乏力等,病情发展快,迅速发生昏迷,伴有酸中毒、休克、凝血功能障碍、皮肤出现弥漫性小瘀斑,可在几小时内死亡,尸检可见双侧肾上腺出血<sup>[1]</sup>。研究表明,即使发生轻微的肾上腺功能不全,脓毒症患者病死率也会显著增加<sup>[2]</sup>。OPSI主要致病菌是肺炎球菌,其他还有嗜血流感杆菌、脑膜炎双球菌及大肠杆菌。Ghosh等<sup>[3]</sup>研究46例地中海贫血脾切除患儿,术后OPSI的主要病原菌是革兰阴性菌,如假单胞杆菌、克雷伯菌等。自从OPSI报道以来,地贫患儿脾切除后体液和细胞免疫功能的研究也不断深入。

## 2 关于脾脏的免疫功能问题

自 1952 年 King 和 Schumaker 首先报告暴发性感染 (OPSI) 以来,脾功能研究有了许多重大的进展,其在免疫功能方面的作用日益受到重视。脾实质由红髓、白髓和边缘区组成。红髓由脾索和脾窦构成,是发生吞噬作用的主要场所;白髓由动脉周围淋巴鞘和脾小体构成,是发生特异性免疫应答的主要场所;边缘区是脾内首先直接接触抗原并引起免疫应答反应的部位<sup>[4]</sup>。Weiss 等的研究发现在脾动、静脉之间存在滤过床,滤过血液中衰老变性的红细胞、疟原虫感染的红细胞等,并称该滤过床为血-脾屏障。血-脾屏障在脾脏免疫中既有机械屏障作用,又有生物屏障作用。脾脏约占全身淋巴组织总量的 25%,而 T 细胞占其中 35% 左右。T 细胞是机体免疫系统中主要的调节及效应细胞,CD<sub>3</sub>、CD<sub>4</sub>、CD<sub>8</sub> 是重要的 T 细胞亚群,CD<sub>3</sub> 主要由 CD<sub>4</sub>、CD<sub>8</sub> 两个亚群组成,CD<sub>3</sub> T 细胞包括 Tc 和 Ts 两个亚群。Tc 细胞具有细胞毒活性,能特异性杀伤带有外来抗原的靶细胞,在抗病毒感染、肿瘤免疫、移植排斥反应及某些自身免疫疾病中起重要作用;Ts 细胞在免疫应答中主要起抑制性调节作用。CD<sub>4</sub> T 细胞包括 T<sub>H</sub> 细胞和 T<sub>DNH</sub> 细胞,具有辅助体液免疫和细胞免疫的功能<sup>[5,6]</sup>。故脾脏的功能主要有:(1)贮存和调节血量;(2)血液滤过作用;(3)是各种免疫细胞定居、增殖和产生免疫应答及免疫效应物质的重要基地;(4)合成 Tuftsin 及干扰素、补体、细胞因子等生物活性物质<sup>[7,8]</sup>。随着对脾切除后发生 OPSI 的不断报道,医学界对脾脏的免疫功能越来越重视,并进行了深入的研究。

## 3 关于地贫患儿脾切除术后体液和细胞免疫功能下降问题

自 King 等人于 1952 年首次提出了小儿脾切除术后引起 OPSI 以来,国内外的报道日渐增多。如汪国平<sup>[9]</sup>报道脾切除后 OPSI 的病死亡率高达 60%,平均发病时间在术后 2.5 年。Holdworth<sup>[10]</sup>等报道了 5902 例脾切除者,其中发生 OPSI 173 例,发病率为 2.93%。Holdworth 等还报道了儿童脾切除术后 OPSI 发病率和死亡率分别为 4.4% 和 0.9%。国内内容克熙<sup>[11]</sup>报道 118 例血红蛋白病患儿脾切除术后 OPSI 发病率高达 11.8%,且全部死亡。曾达才<sup>[12]</sup>对 8 例脾切除术后小儿随访 1~13 年,发生 OPSI 1 例,此例为一 3 岁女婴,因地贫作脾切除术,术后 1 年出现 OPSI 而死亡。Singer 于 1973 年收集 24 篇文献中 688 例行脾切除患儿,有 10 例发生严重感染,其中 4 例死亡。Knit 报告儿童脾切除后发生严重感染的机率比正常儿童高 58 倍。中山医科大学总结 115 例儿童脾切除后随访 43 例,发现感染 12 例,死亡 4 例。肖软林、耿万山行小儿脾切除 16 例,术后随访 2~19 年,出现脾切除后严重感染 11 例<sup>[13]</sup>。Bisharat 等<sup>[14]</sup>研究 19680 例脾切除患者,发现 OPSI 的总发病率为 3.2%,病死率为 1.4%,其中因地贫行脾切除者的 OPSI 发病率高达 8.2%,这组患者病死率为 5.1%。1962 年 Horan 等报告 142 例儿童切脾后有 17 例发生 OPSI,5 例死亡;他又从 540 例儿童切脾资料中得到 OPSI 发生率在 5.6%~8.7% 之间。国内也有 50 例中发生 OPSI 13 例,41 例、45 例和 62 例中各发生 OPSI 1 例的

报告<sup>[15]</sup>,而并发超急性感染的发生率为 10.5%。Gupta 等人在研究 T 细胞亚群在外周血及免疫器官中的分布数量时发现,脾脏中 Tc/Ts 细胞百分比高达 45%,而 T<sub>H</sub>/T<sub>DNH</sub> 仅占 10%。宗兵等研究脾切除术后,T 细胞亚群的改变主要是 Tc/Ts 细胞的减少,与其在脾脏中高含量相符,T<sub>H</sub>/T<sub>DNH</sub> 无明显减少,是因为脾脏中含量仅占 10%,脾切除并未造成外周血 T<sub>H</sub>/T<sub>DNH</sub> 的明显变化。脾切除术后 T 细胞亚群的改变与术后时间无关,提示脾切除术后 T 细胞亚群的改变是终身的,人体细胞免疫功能的降低是不可恢复的<sup>[16]</sup>。邓小耿等<sup>[17]</sup>研究表明,保留地贫患儿的部分脾脏可使 IgM 相对增高、术后感染发生率降低,且并未造成加快脾亢、复发等不良后果。沈亦遼<sup>[18]</sup>研究 26 例地贫脾切除患儿免疫功能后报道,E-玫瑰花结形成率为正常范围者 14 例,低于正常者 11 例,增高者 1 例;T 淋巴细胞转化率为正常范围者 10 例,低于正常者 16 例,说明约半数病例细胞免疫功能低下。血清免疫球蛋白测定,IgA 为正常范围者 19 例,低于正常者 6 例,增高者 1 例;IgG 为正常范围者 10 例,低于正常者 4 例,高于正常者 12 例;IgM 为正常者 16 例,增高者 6 例,降低者 4 例,说明部分病例体液免疫功能也低下。张明<sup>[19]</sup>研究 12 例地贫脾切除患儿免疫功能改变情况,他发现 1 周内 IgA 及 IgG 无明显变化,但 IgM 明显下降,并总结出脾切除后一般凶险性感染发生率为 5.6%~8.7%,死亡率高达 60%~80%,但多不在术后发生,而在 3 年内发生。血液病如地贫脾切除患者 OPSI 发病率高,主要是因为血液病患者在脾切除以前就已出现免疫功能低下,表现为脾功能亢进和血细胞活力下降,抑制骨髓造血的内分泌激素增多,产生针对自身血细胞的抗原抗体增高,血细胞破坏增加。一些血液病患者在脾切除前曾有长期服用皮质激素的病史,这些都对免疫功能造成损害和抑制。幼龄时进行脾切除,对机体免疫功能的损害更大。研究表明,幼龄患者脾切除后机体的肺泡巨噬细胞功能受损,影响肺炎球菌的杀灭,而这种抗微生物能力的影响至少可持续 7 周<sup>[20]</sup>。

## 4 关于地贫患儿脾切除术后体液和细胞免疫功能有无改变问题

对小儿脾切除术后引起 OPSI 的说法亦有争论,少数学者持否定意见,如浙江医大一附院及北京儿童医院则否认小儿脾切除术后有 OPSI 存在<sup>[21]</sup>。曾达才还研究 2 例 9 岁地贫患儿行脾切除术,于术前和术后不同时期行免疫功能测定,结果术前及术后不同时期的免疫功能均正常,与成人所得结果基本一致<sup>[22]</sup>。Thugman 等学者于 1963 年对 100 例血液病患儿进行研究,其中 73 例施行脾切除,27 例未行脾切除,术后均进行随访,时间为 2~24 年,全部存活,无一例发生脾切除后严重感染。赵玉元等<sup>[23]</sup>随访 84 例脾切除术后患儿,发现 IgA、IgG、IgM 有暂时性下降,但 3~6 个月后正常或接近正常。

## 5 关于地贫患儿脾切除术后体液和细胞免疫功能改变情况受年龄影响问题

已有文献报道,脾切除术后暴发性感染可发生在任何年

龄,但多见于4岁以下患儿,4岁以前脾切除后 OPSI 的发生率为4岁以后的3.5倍,可能与脾切除术后脾的滤过作用消失,T淋巴放大系统失调,并且免疫球蛋白 IgG、IgM 水平明显降低,且婴幼儿时期其他网状内皮系统尚未发育成熟,对脾脏的依赖性较大有关。脾切除后,其他器官的网状内皮组织不能完全替代脾脏的功能,特别是原有疾病伴有网状内皮系统障碍时更缺乏这种代偿能力,所以小儿脾切除后可发生严重感染,病死率高,脾切除应慎重。年长儿童的免疫系统已日趋成熟,切脾后其它免疫器官功能将增强,使整个机体免疫功能不致于下降,即4岁为过渡年龄,5岁以后切脾相对较安全。

综上所述,脾脏的免疫功能是全方位的,脾脏切除后,各种免疫细胞居住、增殖并进行免疫应答及产生免疫效应的物质基地之一消失,机体长期处于一种免疫低下状态,易感性增加,而感染发生后机体难以及时有效地清除病原菌,且机体内在细胞因子调节失衡,使普通感染更易发展为 OPSI<sup>[24]</sup>。无脾者虽然可以由肝脏、淋巴结和骨髓代偿大部分脾功能,但临床上仍有脾功能不足的表现。儿童因免疫系统发育尚未成熟,而大部分免疫细胞和免疫分子在脾脏中寄居、成熟和分泌,故脾脏对于儿童举足轻重。脾切除后其它免疫器官来不及代偿,机体细胞免疫功能永久丧失,体液免疫功能部分下降,各种感染接踵而至,患儿表现为抵抗力低下,易患上感、肺炎、尿路感染、肠炎等,严重时发展为 OPSI,故地贫患儿脾切除的指征是:(1)输血量日渐增多,每年输血量≥200 ml/kg。(2)有脾亢:红细胞破坏增多,持续的白细胞或血小板减少。(3)巨脾引起压迫症状。(4)年龄在5岁以上。同时,术前应作好充分准备,调整好重大器官的功能,术中避免副损伤,尽量缩短手术时间,术后预防并发症,保证脾切除手术对患儿安全有效。

参考文献

- 1 辛国荣,姜立佳.脾切除的不良后果[J].局解手术学杂志.1996,5:28.
- 2 Angus D C, Wax R S. Epidemiology of sepsis: unupdate[J]. Crit Care Med. 2001, 29(7 Supp11):S109-116.
- 3 Ghosh K, Daar S, Hiwase D. et al. Primary pseudomonas meningitis in adult. Multitransfused thalassemia major patient [J]. Haematologia. 2000, 30(1):69-72.
- 4 Chadburn A. The spleen: anatomy and anatomical function[J]. Semin Hematol, 2000, 37(1 Supp11):13-21.

- 5 潘绍武.脾脏的免疫功能及其临床意义[J].普外临床,1989,4(5):272-279.
- 6 高美华,许化溪,主编.医学免疫学[M].第1版.北京.人民卫生出版社,1999:65-75.
- 7 夏穗生.脾功能研究与脾外科的进展[J].普外临床,1989,4(5):265-271.
- 8 王有德.脾脏和脾脏的功能[J].普外临床,1989,4(6):341-346.
- 9 汪同平.脾切除后暴发性感染[J].肝胆外科杂志,1996,4:249.
- 10 Holdworth R J, Lrving A D, Cuschier A. Postsplenectomy sepsis and its mortality rate: actual versus perceived risks[J]. Br J Surg. 1991, 78:1031.
- 11 谭毓铨,郑扶民,叶舜宾,主编.手术创伤与意外处理[M].普通外科卷第2版.长春:吉林科学技术出版社,1999:565.
- 12 曾达才,古兰谦,沈康年.44例脾切除患者术后远期随访结果分析[J].广西医学,1993,15(4):349.
- 13 肖钦林,耿万山.78例脾切除患者远期随访结果分析[J].山东医药,2003,43(8):54.
- 14 Bisharat N, Omari H, Lavi I, et al. Risk of infection and death among post-splenectomy patients[J]. J Infect, 2001, 43(3):182-186.
- 15 黄永兴.小儿脾切除术前免疫球蛋白变化观察[J].广西医学,1984,6(2):108.
- 16 宗兵,王立,王励.脾切除术后T细胞亚群改变研究[J].中华实用医学,2001,3(20):5.
- 17 邓小耿,曾炳胜,张杰.巨脾切除加自体脾腹膜后移植术治疗儿童重型β-地中海贫血的临床研究[J].中华小儿外科杂志,2003,24(4):321.
- 18 沈亦遼.小儿地中海贫血脾切除远期疗效观察[J].实用儿科临床杂志,1988,3(1):6-9.
- 19 张明.地中海贫血脾切除12例近期疗效观察[J].肇庆医药,1994,(1):63.
- 20 Cooper M j, Williamson R C N. Splenectomy: indications, hazards and alternatives[J]. Br J Surg, 1984, 71(3):173-180.
- 21 周红.小儿脾切除与暴发感染[J].普外临床,1989,4(6):354.
- 22 曾达才,吴幸.脾切除前后机体免疫功能变化动态观察研究[J].广西医学,2000,22(2):324-326.
- 23 赵玉元,高明太,姚南.小儿脾切除84例的病因及随访[J].中华小儿外科杂志,1995,16(4):214.
- 24 段雅琦(综述),梁萍(审校).脾切除后暴发性感染与脾脏的免疫功能[J].中国危重病急救医学,2006,18(1):62-64.

[收稿日期 2008-10-15][本文编辑 宋卓孙 刘京虹]