

异体输血对肝癌患者血浆 IL-6、IL-10 的水平的影响及预后情况的研究

胡西娟

(青海大学附属医院输血科, 青海西宁 810001)

摘要:目的 探讨同种异体输血对肝癌根治术患者血浆白细胞介素-6(IL-6)、IL-10 的水平的影响,为肝癌患者围术期及术后输注同种异体血后免疫功能的评估提供依据及相应的治疗方向。方法 选择 2013 年 12 月至 2017 年 6 月在该院进行体检的 100 例体检健康者作为健康对照组,接受肝癌根治术患者 250 例,随机分为肝癌输去白细胞血组($n=100$)和肝癌输全血组($n=150$)。肝癌输去白细胞血组输注同种异体去白细胞血,肝癌输全血组输注同种异体全血。比较手术前(TA)、麻醉手术开始输血后 2 h(TB)、术后第 1 天早晨(TC)、术后第 5 天早晨(TD)4 个时段,两肝癌组患者与健康对照组之间 IL-6、IL-10 的水平以及肝癌输去白细胞血组和肝癌输全血组之间 IL-6、IL-10 的水平。结果 肝癌输全血组手术开始输血后 2 h 及术后第 1 天 IL-6、IL-10 较肝癌输去白细胞血组稍低,差异有统计学意义($P<0.05$);肝癌输全血组术后第 5 天 IL-6、IL-10 较肝癌输去白细胞血组显著下降,差异有统计学意义($P<0.05$)。结论 肝癌根治术后患者输注同种异体全血对患者免疫功能有一定的抑制作用,在肝癌根治术后输注同种异体全血患者血浆中 IL-6、IL-10 的定时检测,对监测患者病情,评估患者的免疫功能和患者手术预后的情况有一定的积极作用。

关键词:异体输血; 肝癌; 白细胞介素-6; 白细胞介素-10

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2019.20.018

中图法分类号:R457.1

文章编号:1673-4130(2019)20-2508-04

文献标识码:A

Effects of allogeneic blood transfusion on plasma levels of IL-6 and IL-10 in patients with hepatocellular carcinoma and its prognosis

HU Xijuan

(Department of Blood Transfusion, Affiliated Hospital of Qinghai University, Xining, Qihai 810001, China)

Abstract: **Objective** To explore the effects of allogeneic blood transfusion on plasma levels of interleukin-6 (IL-6) and interleukin-10 in patients undergoing radical hepatectomy for hepatocellular carcinoma, and to provide basis for evaluating immune function of patients with hepatocellular carcinoma during perioperative period and after transfusion of allogeneic blood. **Methods** A total of 100 healthy people who underwent physical examination in our hospital from December 2013 to June 2017 were selected as control group, 250 patients who underwent radical hepatectomy were randomly divided into two groups: leukocyte-free blood transfusion group ($n=100$) and whole blood transfusion group ($n=150$). Leukocyte-free blood group was transfused with allogeneic leukocyte-free blood, while whole blood group with hepatocellular carcinoma was transfused with allogeneic whole blood. The levels of IL-6 and IL-10 were compared between the two groups before operation (TA), 2 h after the beginning of anesthesia operation (TB), 1 day after operation (TC), 5 day after operation (TD), and the levels of IL-6 and IL-10 between the two groups and the healthy control group, as well as the levels of IL-6 and IL-10 between the leukocyte-free blood group of hepatocellular carcinoma and the whole blood transfusion group of hepatocellular carcinoma. **Results** The levels of IL-6 and IL-10 in the whole blood transfusion group were slightly lower than those in the whole blood transfusion group 2 h after operation and 1 day after operation ($P<0.05$), and the levels of IL-6 and IL-10 in the whole blood transfusion group were significantly lower than those in the whole blood transfusion group 5 days after operation ($P<0.05$). **Conclusion** Allogeneic whole blood transfusion after radical resection of hepatocellular carcinoma has some inhibitory effect on immune function of patients. Timing detection of IL-6 and IL-10 in plasma of patients with allogeneic whole blood transfusion after radical resection of hepatocellular carcinoma has certain positive effect on

作者简介:胡西娟,女,主管技师,主要从事输血免疫学方面的研究。

本文引用格式:胡西娟. 异体输血对肝癌患者血浆 IL-6、IL-10 的水平的影响及预后情况的研究[J]. 国际检验医学杂志, 2019, 40(20): 2508-2510.

monitoring patients' condition, evaluating patients' immune function and prognosis after operation.

Key words: allogeneic blood transfusion; hepatocellular carcinoma; interleukin-6; interleukin-10

在手术治疗过程中,输血对于成功治疗患者相当重要^[1]。在肝癌根治手术中输血是保证手术成功的关键,而同种异体输血对患者免疫系统中白细胞介素-6(IL-6)、IL-10 的水平的影响与肿瘤术后的预后情况有一定的联系^[2]。近年来大量研究表明,肝癌患者术后输注同种异体血后,患者的免疫功能受到一定水平的抑制作用^[3]。但同种异体输血对于肝癌患者接受肿瘤根治手术后免疫功能的影响以及术后血浆中的 IL-6、IL-10 水平的影响,尚未见有相关报道。

本研究旨在通过比较健康对照组的外周血 IL-6、IL-10 水平和肝癌患者术中及术后输注去白细胞血及同种异体全血后外周血 IL-6、IL-10 水平。探讨了围术期及术后输注同种异体全血对于肝癌患者 IL-6、IL-10 水平的影响,现将结果报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择 2013 年 11 月至 2017 年 6 月期间在本院参与体检的 100 例体检健康者作为健康对照组,男 60 例,女 40 例;年龄 45~67 岁,平均(54.70±13.40)岁。选择相同期间 100 例在本院肝胆外科接受肝癌根治手术治疗的,其中男 60 例,女 40 例作为肝癌输去白细胞血组,年龄 40~72 岁,平均(60.86±8.30)岁;另选择相同期间在本院肝胆外科接受肝癌根治手术治疗的 150 例,男 80 例,女 70 例作为肝癌输全血组,年龄 44~78 岁,平均(63.53±7.90)岁。各组参与研究的患者均通过本院伦理委员会审查;本院相关检测证实参与研究的患者术前均未接受任何放疗及化疗治疗,排除伴类风湿关节炎、系统性红斑狼疮等自身免疫性疾病,近 2 年内未接受免疫系统调节药的相关治疗,以及均没有既往其他系统恶性肿瘤及严重心血管基础疾病,临床资料完整。肝癌输去白细胞血组和肝癌输全血组(术中输注同种异体全血)通过经审查,其一般资料比较差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。

1.2 输血准备 肝癌输全血组输注的同种异体血液均为 4℃ 保存的全血。肝癌输去白细胞血组输注的同种异体去白细胞血均是经 BC-L 型白细胞滤器过滤的全血。

1.3 样品采集与免疫功能指标检测 分别于手术前(TA)、麻醉手术开始输血后 2 h(TB)、术后第 1 天早晨(TC)、术后第 5 天早晨(TD)抽取外周静脉血约 5 mL,抗凝,置于 3 000 r/min,离心 5 min,分离血浆。血浆中 IL-6、IL-10 水平使用酶联免疫法(ELISA)定量检测^[4]。所有检测试剂均由杭州森雄科技实业有限公司提供。

1.4 统计学处理 本实验应用 SPSS20.0 统计软件进行相应的数据分析处理。计量数据用 $\bar{x} \pm s$ 表示,

组间的比较采用 t 检验。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

各个分组 IL-6 及 IL-10 水平的检测。肝癌输全血患者组及肝癌输去白细胞血组的外周血中 IL-6、IL-10 水平在手术前(TA)与健康对照组相比较,明显高于试剂盒数值以及健康对照组的水平,可能与肿瘤导致机体免疫功能应激反应的升高有关,差异无统计学意义($P>0.05$);而肝癌输全血患者组的外周血中 IL-6、IL-10 水平在麻醉手术开始输血后 2 h(TB)、术后第 1 日早晨(TC)、术后第 5 日早晨(TD)肝癌输去白细胞血组相比较,肝癌输全血患者组外周血中 IL-6、IL-10 水平呈进一步下降,差异有统计学意义($P<0.05$),见表 1、2。

表 1 输全血、输去白细胞血对肝癌患者外周血中 IL-6 水平的影响($\bar{x} \pm s, \mu\text{g/L}$)

组别	<i>n</i>	检测时期 (T)	IL-6	<i>t</i>	<i>P</i>
健康对照组	250	TA	12.21±5.29	—	—
肝癌输去白细胞血组	150	TA	25.78±3.71	3.196	0.075
		TB	22.47±4.36*	4.541	0.033
		TC	19.45±5.88*	5.569	0.037
		TD	14.33±6.28*	4.776	0.035
肝癌输全血组	300	TA	28.47±4.18	3.672	0.071
		TB	19.78±5.37*#	5.372	0.041
		TC	13.61±4.89*#	5.993	0.035
		TD	9.33±6.62*#	6.745	0.032

注:与健康对照组比较,* $P<0.05$;肝癌输全血组与肝癌输去白细胞血组比较,# $P<0.05$;—表示无数据

表 2 输全血、输去白细胞血对肝癌患者外周血中 IL-10 水平的影响($\bar{x} \pm s, \mu\text{g/L}$)

组别	<i>n</i>	检测时期 (T)	IL-10	<i>t</i>	<i>P</i>
健康对照组	250	TA	53.37±7.51	—	—
肝癌输去白细胞血组	150	TA	172.21±5.72	3.774	0.076
		TB	161.13±6.65*	6.486	0.048
		TC	147.62±4.59*	5.873	0.045
		TD	127.94±5.67*	6.937	0.033
肝癌输全血组	300	TA	189.71±17.10	3.774	0.074
		TB	156.43±11.25*#	7.943	0.045
		TC	121.84±10.94*#	8.105	0.037
		TD	88.59±14.09*#	7.381	0.032

注:与健康对照组比较,* $P<0.05$;肝癌输全血组与肝癌输去白细胞血组比较,# $P<0.05$;—表示无数据

3 讨 论

输血在临床外科疾病的治疗过程中是一种常用的辅助治疗手段。随着医学的进步,研究人员逐渐探究出输血治疗的诸多弊端。恶性肿瘤患者术前常常并发贫血,围术期和术后需要辅以输血治疗,而围术期输血和术后输血对免疫功能的不良影响一直存有争议。在外科手术中,许多患者需要输血以保证手术安全,同时,输血是常用的围术期的治疗措施,但输血可引起各种不良反应,因此,目前关于如何进行输血的问题引起广泛关注^[5]。在传统的临床应用中,输血的主要方法是急诊输注同种异体血,但是大量研究发现输注同种异体血对肿瘤患者的免疫功能有较大的抑制作用,导致术后感染率较高,也会延长患者住院时间,严重时可导致患者死亡^[6-7]。

肝癌在我国是消化系统中常见恶性肿瘤之一,也是多系统的多种恶性肿瘤转移的常见靶器官之一^[8]。肝脏内的肿瘤组织(特别是恶性肿瘤)血流极其丰富,有研究显示其动脉血供可达 90% 以上^[9],术中常导致大出血而出现急性失血性贫血。输血是保证手术成功的关键,这使得接受肝癌根治术的患者在许多情况下需要输注同种异体血。

IL-6 是一种多功能细胞因子主要负责肝脏对感染或全身的炎症反应,通常被称为“急性期反应”。有研究表明,随着肿瘤的发生,患者血清中的 IL-6 水平升高及受体表达异常,提示 IL-6 及其受体之间的平衡失调进一步影响机体整个内环境的稳定,最后导致免疫功能紊乱^[10]。相关研究发现,肝癌细胞中 IL-6 高表达,并与肝癌的恶性进展关系密切^[11]。有研究发现,肝癌输全血组及肝癌输去白细胞血组外周血中 IL-6 的手术前测定值明显高于试剂盒正常值范围,可能与肝癌诱导的机体炎症反应有关。部分研究证明,在肝癌等肿瘤的进展过程中 IL-6 高表达。IL-6 经磷脂酰肌醇 3 激酶(P13K)/蛋白激酶 B(AKT)路径调控下游相关蛋白的表达进而影响肿瘤细胞的增殖、侵袭和转移^[12]。近年来在对创伤患者自异体输血的相关研究中均有出现 IL-6 升高的报道^[13]。研究证明 IL-6 在肝癌患者中表达水平升高,却缺少与肝癌患者接受根治手术期间输注同种异体血后的 IL-6 水平相关变化的研究。而本实验的创新点在于比较了肝癌输去白细胞血组和肝癌输全血组患者 IL-6 水平在 TB、TC、TD 时期的相关表达水平的变化,发现肝癌输全血组患者 IL-6 水平下降程度进一步明显,且下降的水平明显有统计学意义,这可能与肝癌患者在术后输注的同种异体全血激发了患者自身免疫功能的下降有关,肝癌输同种异体全血组患者免疫功能下降,进而说明同种异体输血会影响机体的应激反应程度,更会降低机体抗炎、抗肿瘤的能力。

IL-10 具有相应的负性免疫调节作用,IL-10 能抑制肿瘤浸润炎症细胞在肿瘤组织的浸润、分化、成熟

及对肿瘤的杀伤作用^[14]。研究表明 IL-10 通过抑制单核-巨噬细胞, Th 细胞、CTL 细胞、NK 细胞及其分泌的细胞因子来抑制机体对肿瘤的免疫,使肿瘤发生逃逸而得以发展^[15]。有研究报道,当机体发生肿瘤时,IL-10 的水平异常升高,通过抑制多种效应分子对肿瘤细胞的抑制作用来抑制机体的抗肿瘤免疫^[16]。IL-10 抑制炎症 Th17T 细胞和巨噬细胞以及富含 TNF- α 和 IL-23 的细胞因子环境,与其对许多细胞的抑制作用相反,IL-10 激活 CD8⁺ 肿瘤浸润淋巴细胞(TIL)并增强其抗肿瘤活性^[17]。有关 IL-10 在肝癌细胞中的表达情况国内外有少数文献报道,而对于肝癌患者术后输注同种异体血后的 IL-10 水平的变化情况,未见明确的相关报道,而本实验中比较了肝癌输去白细胞血组和肝癌输全血组患者 IL-10 水平在 TB、TC、TD 时期的相关表达水平的变化,发现肝癌输全血组患者 IL-10 水平下降程度进一步明显,且下降的水平有明显的统计学意义($P < 0.05$),这可能与肝癌患者在术后输注的异体血激发了患者自身免疫功能的下降有关,同种异体全血中的白细胞及各种免疫因子可能通过减弱肝肿瘤局部免疫微环境而削弱局部肝肿瘤免疫细胞活性,导致局部抗肿瘤免疫细胞的相关功能下降,对肝癌手术治疗后的转移和复发及生存率都有一定的负性意义。

4 结 论

本实验对于 IL-6、IL-10 在肝癌手术后输注同种异体血的相关水平的研究尚有缺陷,比如对于 IL-6、IL-10 在机制方面未做深入研究,筛选的病例个体之间尚存在客观上的差异。

参考文献

- [1] 柳艳. 异体输血和自体输血的临床应用研究进展[J]. 深圳中西医结合杂志, 2014, 24(5): 193-194.
- [2] 尹贵珍, 黄玉平, 李涛, 等. 围手术期输注自体血和同种异体血对人体免疫功能影响的研究[J]. 中国社区医师, 2017, 33(9): 98-99.
- [3] 罗云, 汪宏梅. 自体及异体输血对胃癌根治术患者炎症因子及免疫功能的影响[J]. 中外医疗, 2016, 35(4): 106-107.
- [4] 程育春. 化学发光免疫分析技术和酶联免疫吸附试验在乙肝病毒血清学检验中的应用[J]. 中国实用医药, 2016, 11(15): 53-55.
- [5] LONG M Y, LIU Z H, ZHU J G. Comparative analysis of autologous blood transfusion and allogeneic blood transfusion in surgical patients[J]. Int J Clin Exp Med, 2014, 7(9): 2889-2894.
- [6] LAVAJU P, SHARMA M, SHARMA A, et al. Use of amniotic membrane and autologous serum eye drops in Mooren's ulcer[J]. Nepal J Ophthalmol, 2013, 5(1): 120-123.
- [7] SHAHSHAHANI H J, VAHIDFAR M R, KHODAEI S A. Transfusion reaction in a case with(下转第 2514 页)

妇女,一旦分离到 B 群无乳链球菌,则需要检验克林霉素和红霉素耐药与否,药敏的试验主要包含诱导性的克林霉素与结构性的克林霉素,采取 D 试验。此次研究由于存在早产的患者,所以检出 4 株 B 群链球菌,对万古霉素、利奈唑胺以及青霉素的耐药率都是 0。

4 结 论

此研究主要提示临床选用抗菌药物是否合理,实时监测抗菌药物的耐药性变迁。目前临床微生物检验的研究重点为新特征的研究与多重耐药的监测,对抗菌药物耐药的情况进行更新,这对于疾病预防控制的方案制定比较有利,可确保临床治疗的可靠性^[15]。

参考文献

[1] 黄静. 无创分娩与侧切分娩会阴创伤愈合情况比较[J]. 中国妇幼保健, 2014, 29(19): 3170-3171.

[2] 叶应妩, 王毓三, 申子瑜. 全国临床检验操作规程[M]. 3 版. 南京: 东南大学出版社, 2006: 736-739.

[3] National Committee for Clinical Laboratory Standards. Performance standards for antimicrobial SUS ceptibility testing; M100-S14[S]. Wayne, PA, USA; NCCLS, 2004.

[4] 张静会, 岳福仁. 骨科伤口分泌物常见病原菌分布及耐药性分析[J]. 实验与检验医学, 2018, 36(4): 557-559.

[5] 吴政庚, 龚美红, 杨丽艳. ICU 病房革兰阴性菌耐药性分析[J]. 中外医疗, 2012, 31(9): 49-51.

[6] 李宗莉, 任科丽, 谢宜名, 等. 7 804 株致病菌对抗菌药物耐药性分析[J]. 中国医院用药评价与分析, 2017, 17

(10): 1422-1424.

[7] 陈丽霞, 苏育林. 伤口分泌物培养菌分布及耐药性分析[J]. 检验医学与临床, 2016, 13(6): 839-841.

[8] 李功奇, 周延安, 郑天文, 等. 泉州市细菌耐药监测网重点医院细菌耐药性监测研究[J]. 中南药学, 2012, 10(3): 238-240.

[9] 苏庆云, 赵波, 李飞. 156 株铜绿假单胞菌分布及耐药性分析[J]. 检验医学与临床, 2012, 9(14): 1795.

[10] 徐水清, 周俊, 王先利. 孕妇泌尿生殖道无乳链球菌感染的耐药性分析[J]. 中华医院感染学杂志, 2015, 25(16): 3788-3789.

[11] COLICCHIA LC, LAUDERDALE DS, DU H, et al. Recurrence of group B streptococcus colonization in successive pregnancies[J]. J Perinatol, 2015, 35(3): 173-176.

[12] 贾忠兰, 卢新, 许丽凤. 三种方法筛查孕妇 B 族链球菌的效果评价[J]. 标记免疫分析与临床, 2017, 24(3): 338-340.

[13] 吴思奇, 戎惠娟, 张敬蕊, 等. 某妇产医院临床分离病原菌及其耐药趋势分析[J]. 中国消毒学杂志, 2018, 35(10): 770-772.

[14] 庄臻鑫, 林丽红, 吴良辉, 等. 孕妇产前 B 族链球菌感染和药物敏感性分析[J]. 海峡预防医学杂志, 2017, 12(15): 99-100.

[15] 杨丽玲, 黄卫娟, 彭颖, 等. 2011—2015 年暨南大学医学院附属东莞医院细菌耐药性监测及抗菌药物应用分析[J]. 中国医院用药评价与分析, 2017, 17(3): 398-402.

(收稿日期: 2019-03-10 修回日期: 2019-05-22)

(上接第 2510 页)

the rare Bombay blood group[J]. Asian J Transfus Sci, 2013, 7(1): 86-87.

[8] 原发性肝癌中 B7-H4 的高表达对 T 细胞免疫抑制的研究[D]. 暨南大学, 2016.

[9] 许戈良. 肝癌血流动力学改变及其意义[J]. 中华肝脏外科手术学电子杂志, 2018, 7(2): 100.

[10] 李俊杰, 宋维舒, 王顺官. 血清 TNF-α 和 IL-6 水平对评估恶性肿瘤预后的临床价值[J]. 中国老年学, 2013, 33(8): 1771-1772.

[11] HE G, DHAR D, NAKAGAWA H. Identification of Liver Cancer Progenitors Whose Malignant Progression Depends on Autocrine IL-6 Signaling[J]. Cell, 2013, 155(2): 384-396.

[12] 李丹, 叶丽平, 仇会会, 等. IL-6 对肝癌细胞增殖、侵袭和转移的影响[J]. 解放军医学院学报, 2016, 37(4): 377-380.

[13] 徐消寒, 张卫. 回收式自体输血与异体输血对机体炎症反

应的影响[J]. 国际麻醉学与复苏杂志, 2015, 36(1): 44-46.

[14] 栗军香, 沈香荣, 郑丽娟, 等. 白细胞介素-10、17、21 的表达与 HBV 宫内感染的相关性研究[J]. 中国临床医生杂志, 2016, 44(10): 92-95.

[15] FIORENTINO D F, ZLOTNIK A, MOSMANN T R, et al. Pillars Article: IL-10 Inhibits Cytokine Production by Activated Macrophages. J. Immunol. 1991. 147: 3815-3822[J]. J Immunol, 2016, 197(5): 1539-1546.

[16] MANNINO M H, ZHU Z, XIAO H. The paradoxical role of IL-10 in immunity and cancer[J]. Cancer Letters, 2015, 367(2): 103-107.

[17] WANG Y, SUN S N, LIU Q, et al. Autocrine Complement Inhibits IL10-Dependent T-Cell Mediated Antitumor Immunity to Promote Tumor Progression[J]. Cancer Discov, 2016, 6(9): 1022.

(收稿日期: 2019-03-02 修回日期: 2019-05-14)