

doi:10.3969/j.issn.1005-3697.2023.05.017

❖ 临床研究 ❖

# 胆总管结石患者术后 T 淋巴亚群变化及其与术后发生感染的关系

孟维山, 苏忠, 吴维兴

(秦皇岛市第一医院普通外科, 河北 秦皇岛 066000)

**【摘要】目的:** 探讨胆总管结石患者术后 T 淋巴亚群变化及其与术后发生感染的关系。**方法:** 选取 301 例行腹腔镜联合胆道镜取石术治疗的胆总管结石患者为研究对象, 依据术后是否发生感染分为感染组 ( $n = 43$ ) 和未感染组 ( $n = 258$ )。比较两组患者术前及术后 1 d T 淋巴细胞亚群水平, 分析其与术后发生感染的关系。**结果:** 术后 1 d, 两组患者  $CD3^+$ 、 $CD4^+$ 、 $CD4^+/CD8^+$  水平均较术前降低 ( $P < 0.05$ ), 且感染组  $CD4^+$ 、 $CD4^+/CD8^+$  水平低于未感染组 ( $P < 0.05$ );  $CD8^+$  水平均较术前升高 ( $P < 0.05$ ), 且感染组高于未感染组 ( $P < 0.05$ )。术后 1 d 时, 外周血  $CD4^+$ 、 $CD8^+$ 、 $CD4^+/CD8^+$  水平预测患者发生感染的 ROC 曲线下面积 (AUC) 分别为 0.724、0.686、0.821, 其中  $CD4^+/CD8^+$  水平预测效能高于  $CD4^+$  或  $CD8^+$  ( $P < 0.05$ )。Logistic 回归分析显示, 糖尿病、操作时间  $\geq 150$  min、术后 1 d  $CD8^+$  高水平是发生术后感染的危险因素; 术后 1 d  $CD4^+$ 、 $CD4^+/CD8^+$  高水平则是预防术后感染的保护因素。**结论:** 胆总管结石行腹腔镜联合胆道镜取石术后 1 d  $CD4^+$ 、 $CD4^+/CD8^+$  低表达及  $CD8^+$  高水平可增大术后感染风险, 可作为术后感染风险预测指标之一。

**【关键词】** 胆总管结石; 手术; 术后感染; T 淋巴细胞; 免疫

**【中图分类号】** R657.42 **【文献标志码】** A

## Changes of T lymphocyte subsets in patients with choledocholithiasis after operation and its relationship with postoperative infection

MENG Wei-shan, SU Zhong, WU Wei-xing

(Department of General Surgery, First Hospital of Qinhuangdao, Qinhuangdao 066000, Hebei, China)

**【Abstract】Objective:** To investigate the changes of T lymphocyte subsets in patients with choledocholithiasis and its relationship with postoperative infection. **Methods:** 43 patients with postoperative infection after laparoscopic combined with choledochoscopy for choledocholithiasis was included in the infection group, the non-infected group consisted of 258 patients who did not develop infection after surgery. The changes of T lymphocyte subsets before and 1 day after operation were observed, and the relationship between T lymphocyte subsets and postoperative infection was analyzed. **Results:** The levels of  $CD3^+$ ,  $CD4^+$ ,  $CD4^+/CD8^+$  decreased and the level of  $CD8^+$  increased 1 day after operation in infected group and uninfected group ( $P > 0.05$ ). The levels of  $CD4^+$  and  $CD4^+/CD8^+$  in the infected group were lower than those in the uninfected group at 1 day after operation, and the level of  $CD8^+$  was higher than that in the uninfected group ( $P < 0.05$ ). The area under ROC curve of peripheral blood  $CD4^+$ ,  $CD8^+$  and  $CD4^+/CD8^+$  in predicting infection in patients was 0.724, 0.686 and 0.821, respectively, and the evaluation efficacy of  $CD4^+/CD8^+$  was higher than that of  $CD4^+$  and  $CD8^+$  ( $P < 0.05$ ). Logistic regression analysis showed that diabetes, operation time  $\geq 150$  min and high expression of  $CD8^+$  on the 1st day after operation were risk factors for postoperative infection in patients with common bile duct stones. High expression of  $CD4^+$  and  $CD4^+/CD8^+$  on the 1st day after operation were protective factors for preventing postoperative infection. **Conclusion:** The low expression of  $CD4^+$ ,  $CD4^+/CD8^+$  and high expression of  $CD8^+$  at 1 day after laparoscopic combined with choledochoscopy for choledocholithiasis can increase the risk of postoperative infection. The level of T lymphocyte subsets can be used as one of the predictors of postoperative infection risk.

**【Key words】** Choledocholithiasis; Surgery; Postoperative infection; T lymphocytes; Immune

胆总管结石作为常见胆道疾病, 发病率在我国高达 8% ~ 10%<sup>[1]</sup>。胆总管结石患者可长期无明显症状, 同时肝功能检查亦不出现明显异常。然而, 当

结石致胆总管梗阻时, 可导致腹痛、肝功能异常、胆道感染, 甚至诱发急性胰腺炎、急性化脓梗阻性胆管炎等疾病<sup>[2]</sup>。胆总管结石临床治疗方式较为多样,

基金项目: 河北省秦皇岛市科学技术研究与发展计划项目 (202004A042)

作者简介: 孟维山 (1984 -), 男, 硕士, 主治医师。E-mail: mengweishan2013@126.com

但药物溶石等保守治疗方式往往结石较难排尽,甚至可能导致胆道梗阻状态加重。因此,外科手术为治疗该病的首选方式<sup>[3]</sup>,但作为侵入性操作,手术操作也不可避免带来一定的风险,会引起术后感染、穿孔、出血等并发症,严重情况下甚至对患者生命安全造成严重威胁<sup>[4]</sup>。T 淋巴细胞于胸腺内发育成熟后,参与免疫细胞生长分化调节,其表达反映了机体细胞免疫水平。既往关于胆总管结石患者术后感染发生危险因素的研究较多,但对于 T 淋巴细胞亚群变化与术后感染之间的关系相关研究较少<sup>[5]</sup>。本研究旨在探讨胆总管结石患者术后 T 淋巴亚群变化及其与术后感染发生的关系。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

选取 2019 年 1 月至 2021 年 11 月秦皇岛市第一医院收治的行腹腔镜联合胆道镜取石术治疗的 301 例胆总管结石患者为研究对象,依据术后是否发生感染分为感染组( $n = 43$ )和未感染组( $n = 258$ )。本研究经院伦理委员会审核批准,患者及家属知情同意。纳入标准:(1)经影像学确诊为胆总管结石;(2)术后感染诊断符合《医院感染诊断标准》<sup>[6]</sup>;(3)存在发热、腹痛、黄疸等症状;(4)年龄 $\geq 18$ 岁;(5)于本院行腹腔镜联合胆道镜取石术治疗;(6)临床资料保存完整,无丢失。排除标准:(1)存在凝血障碍或免疫系统疾病;(2)术前合并门脉高压症、肝内胆管结石等;(3)不满足手术或麻醉标准;(4)患者为妊娠期或哺乳期妇女;(5)术前存在肺部感染、胸腔积液等;(6)合并恶性肿瘤;(7)合并肝硬化等严重肝脏疾病。

### 1.2 方法

**1.2.1 手术方法** 所有患者经影像学检查明确胆总管单或多发结石,术前完善相关检查。合并糖尿病的患者术前通过胰岛素或降糖药物将随机血糖水平控制在 8.0 ~ 11.0 mmol/L。行腹腔镜联合胆道镜取石术,使用日本 Olympus 腹腔镜及胆道镜。患者静脉全身麻醉,仰卧位,“四孔法”操作:取剑突下 1 cm、脐下 1 cm 以及肋缘下锁骨中线、右腋前线穿刺点。气腹建立,置入戳卡、腹腔镜等,直视下解剖胆囊三角,找到胆囊管、胆总管、动脉,辨认三角解剖结构,胆囊动脉离断,夹闭胆囊管。切开位于于胆囊管交汇的胆总管处,长度约为 10 mm,将两侧进行丝线缝合,协助置入胆道镜,往肝内无石后向胆总管下方探查寻找,取石网篮取石,胆道镜显示无残余,根据胆总管扩张、十二指肠乳头情况,进行 T 管放置和一期缝合。

**1.2.2 外周血 T 淋巴细胞亚群水平检测** 术前、术后 1 d 采取患者空腹静脉血 3 mL,外周血 T 淋巴细胞亚群(CD3<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup>、CD8<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>)水平检测采用流式细胞仪检测(美国 BD 公司,贝克曼),试剂盒(Simul-test IMK 双色淋巴细胞亚群检测),单克隆抗体为美国 BD 公司 Per CP-anti-CD3、FITC-anti-CD4、PE-anti-CD8 三标记单克隆抗体。

### 1.3 观察指标

(1)一般资料:包括性别、年龄、吸烟史、胆道手术史、手术时间、合并糖尿病等;(2)外周血 T 淋巴细胞计数水平:包括 CD3<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup>、CD8<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>水平;(3)T 淋巴细胞水平对胆总管结石患者术后感染的预测价值;(4)影响胆总管结石患者术后感染发生的因素。

### 1.4 统计学分析

采用 SPSS21.0 软件对数据进行分析与处理。计量资料以( $\bar{x} \pm s$ )表示,组间比较采用独立样本  $t$  检验;计数资料以例数表示,组间比较采用独立样本  $\chi^2$  检验;危险因素采用 Logistics 回归分析;诊断效能采用 ROC 曲线分析。 $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 两组患者一般资料比较

两组患者性别、年龄、吸烟史、胆道手术史比较,差异无统计学意义( $P > 0.05$ );感染组患者手术时间 $\geq 150$  min、合并糖尿病的比例高于未感染组( $P < 0.05$ )。见表 1。

表 1 两组患者一般资料比较(例)

资料	感染组( $n = 43$ )	未感染组( $n = 258$ )	$\chi^2$ 值	$P$ 值
男/女(岁)	23/20	136/122	0.009	0.925
<60/ $\geq 60$	19/24	145/113	2.146	0.143
是/否吸烟	14/29	77/181	0.129	0.720
是/否合并糖尿病	8/35	16/242	7.727	0.005
是/否胆道手术史	12/31	55/203	0.925	0.336
操作时间(min)			5.254	0.022
<150	11	114		
$\geq 150$	32	144		

### 2.2 两组患者外周血 T 淋巴细胞计数水平比较

术前,两组患者 CD3<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup> 水平比较,差异均无统计学意义( $P > 0.05$ )。术后 1 d,两组患者 CD3<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup> 水平均降低( $P < 0.05$ ),且感染组 CD4<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup> 水平低于未感染组( $P < 0.05$ );CD8<sup>+</sup> 水平均升高,且感染组高于未感染组( $P < 0.05$ )。见表 2。

表 2 两组患者外周血 T 淋巴细胞计数水平比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	CD3 <sup>+</sup> (%)		CD4 <sup>+</sup> (%)		CD8 <sup>+</sup> (%)		CD4 <sup>+</sup> /CD8 <sup>+</sup>	
	术前	术后 1 d	术前	术后 1 d	术前	术后 1 d	术前	术后 1 d
感染组 (n = 43)	70.73 ± 8.82	61.84 ± 6.66 *	42.73 ± 5.83	31.85 ± 4.01 *	27.05 ± 5.12	33.88 ± 4.13 *	1.58 ± 0.20	0.88 ± 0.13 *
未感染组 (n = 258)	71.99 ± 7.30	63.05 ± 5.95 *	43.80 ± 5.65	34.43 ± 4.52 *	26.62 ± 4.99	32.06 ± 4.22 *	1.65 ± 0.25	1.10 ± 0.19 *
t 值	1.016	1.213	1.145	3.518	0.521	2.626	1.745	7.308
P 值	0.311	0.226	0.253	0.001	0.603	0.009	0.082	<0.001

\* P < 0.05, 与组内术前相比。

### 2.3 T 淋巴细胞水平对胆总管结石患者术后感染的预测价值

术后 1 d, 患者外周血 CD4<sup>+</sup>、CD8<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup> 水平预测患者发生术后感染的 ROC 曲线下面积 (AUC) 分别为 0.724、0.686、0.821; CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup> 水平的预测价值高于 CD4<sup>+</sup>、CD8<sup>+</sup> 水平 (P < 0.05)。见表 3 及图 1。

表 3 T 淋巴细胞水平对胆总管结石患者术后感染的预测价值

指标	截断值 (%)	AUC 值	95% CI	P 值	敏感度 (%)	特异度 (%)
CD4 <sup>+</sup>	32.80	0.724	0.577 ~ 0.872	0.010	60.46	72.09
CD8 <sup>+</sup>	33.10	0.686	0.527 ~ 0.845	0.033	60.46	69.38
CD4 <sup>+</sup> /CD8 <sup>+</sup>	0.96	0.821	0.709 ~ 0.933	0.001	83.72	65.12

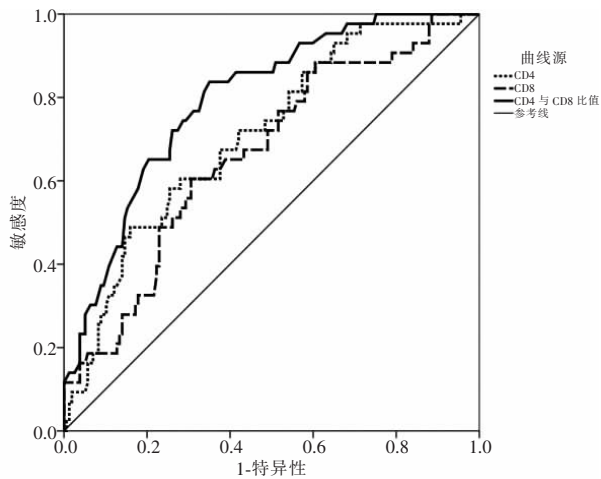


图 1 T 淋巴细胞水平对胆总管结石患者术后感染预测价值的 ROC 曲线

### 2.4 胆总管结石患者术后感染发生的影响因素分析

将一般资料及围术期 T 淋巴细胞亚群指标水平中差异有统计学意义的因素作为自变量, 术后发生感染为因变量进行赋值: 糖尿病 (否 = 0, 是 = 1)、操作时间 (< 150 min = 0, ≥ 1 500 min = 1)、CD4<sup>+</sup> (< 32.80% = 0, ≥ 32.80% = 1)、CD8<sup>+</sup> (< 33.10% = 0, ≥ 33.10% = 1)、CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup> (< 0.96 = 0, ≥ 0.96 = 1)。Logistic 回归结果显示, 糖尿病、操作时间 ≥ 150 min、术后 1 d CD8<sup>+</sup> 高水平为患者术后发生感染的危险因素 (P < 0.05); 术后 1 d CD4<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup>/

CD8<sup>+</sup> 高水平为预防术后感染发生的保护因素 (P < 0.05)。见表 4。

表 4 影响胆总管结石患者术后感染发生的因素

因素	β 值	SE 值	Wald 值	P 值	OR 值	95% CI
糖尿病	0.628	0.232	7.327	0.007	1.874	1.189 ~ 2.953
操作时间	0.405	0.180	5.063	0.025	1.499	1.054 ~ 2.134
术后 1 d CD4 <sup>+</sup>	-0.318	0.125	6.472	0.011	0.728	0.569 ~ 0.930
术后 1 d CD8 <sup>+</sup>	0.246	0.110	5.001	0.026	1.279	1.031 ~ 1.587
术后 1 d CD4 <sup>+</sup> /CD8 <sup>+</sup>	-0.407	0.141	8.332	0.004	0.666	0.505 ~ 0.878

### 3 讨论

胆总管结石会随时间延长增大增多, 致胆总管扩张, 结石堆积移动, 累及肝脏<sup>[7]</sup>。临床上对于尚未出现临床表现的胆总管结石可首先尝试保守治疗, 一旦有相应临床症状表现, 保守治疗往往效果不佳, 仍需接受手术治疗<sup>[8]</sup>。随着微创技术的飞速发展, 胆总管结石患者腹腔镜联合胆道镜手术成为治疗胆总管结石的主要方式, 其优点为创伤小、恢复快、取石彻底, 在临床上得到广泛认可<sup>[9]</sup>。

免疫功能在抵抗病原菌入侵过程中的作用极其关键, 作为免疫重要构成部分, T 淋巴细胞亚群水平反映了机体细胞免疫状态, 其水平变化反映了机体免疫功能以及健康状态, 参与免疫应答调节<sup>[10]</sup>。T 淋巴细胞中 CD4<sup>+</sup>、CD8<sup>+</sup> 细胞相互协作又相互制约, 共同参与机体内环境稳定的维持, 其中 CD4<sup>+</sup> 主要促进机体免疫应答, CD8<sup>+</sup> 则与 CD4<sup>+</sup> 相反, 主要抑制细胞和体液免疫, 降低机体免疫功能<sup>[11]</sup>。研究<sup>[12]</sup>显示, CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup> 失衡是免疫紊乱重要机制, 在感染发生发展中发挥重要作用, 而 CD3<sup>+</sup> 则反映总 T 淋巴细胞情况。本研究中, 胆总管结石患者术后 1 d 的 CD3<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup> 水平较术前 1 d 低 (P < 0.05), 表明术后患者细胞免疫功能降低, 胆总管结石患者术后处于较强的免疫抑制状态, 机体特异性免疫能力受损。一方面手术引发的过度应激将抑制机体免疫功能, 另一方面术中麻醉、术后疼痛等均可引发免疫紊乱。下丘脑-垂体-肾上腺皮质轴、交感神经系统、细胞因子以及 T 细胞信号分子

等均与术后的免疫抑制有关,患者术后儿茶酚胺、皮质醇分泌增加,抑制细胞免疫<sup>[13]</sup>。

本研究中,术后 1 d,感染组 CD4<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup> 水平较未感染组低( $P < 0.05$ );CD8<sup>+</sup> 水平高于未感染组( $P < 0.05$ )。CD4<sup>+</sup> 细胞对免疫功能的开启、强弱调节发挥重要作用;CD8<sup>+</sup> 主要分泌抑制性 T 淋巴细胞因子,可直接杀伤靶抗原<sup>[14]</sup>。CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup> 变化是机体细胞免疫平衡维持的中心环节,机体免疫低下时,CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup> 水平降低,CD8<sup>+</sup> 细胞数量增加;相反当机体免疫功能提高时,CD4<sup>+</sup> 水平增加,CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup> 水平升高。CD4<sup>+</sup> 与 CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup> 低水平、CD8<sup>+</sup> 高水平状态下,人体免疫力明显降低,致病菌易感。回归分析显示,术后 1 d 胆总管结石患者 CD8<sup>+</sup> 高水平为术后发生感染的独立危险因素( $P < 0.05$ );CD4<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup> 高水平为预防术后感染发生的保护因素( $P < 0.05$ )。对胆总管结石患者 T 淋巴细胞亚群水平对于术后感染的预测价值进行分析结果显示,术后 1 d 时外周血 CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup> 对术后发生感染的预测价值的 AUC 为 0.821,具有较高的预测效能。

本研究的不足之处在于研究对象仅为使用腹腔镜联合胆道镜取石术治疗的胆总管结石患者,未对其它不同术式、不同麻醉方式下患者手术前后 T 淋巴细胞亚群水平进行探讨;手术和麻醉方式的不同造成的手术创伤以及患者产生的应激反应均存在差异,可能影响 T 淋巴细胞亚群水平,患者术后感染发生风险也存在差异,同时未对比不同感染类型患者 T 淋巴细胞亚群水平差异,对于其 T 淋巴细胞亚群水平与术后感染风险之间的关系后续尚需要作进一步的研究探讨。

综上,胆总管结石腹腔镜联合胆道镜取石术术后 1 d CD4<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup> 低水平及 CD8<sup>+</sup> 高水平将会增大术后感染风险,可作为术后感染风险预测指标之一。

## 参考文献

[1] Keyal NK, Adhikari P, Baskota BD, *et al.* Eosinophilic cholecystitis presenting with common bile duct sludge and cholangitis; a case re-

port[J]. *Journal of Nepal Medical Association*, 2020, 58 (223): 188 - 191.

- [2] Ke W, Zeng L, Hu Y, *et al.* Detection of early-stage extrahepatic cholangiocarcinoma in patients with biliary strictures by soluble B7-H4 in the bile [J]. *American Journal of Cancer Research*, 2018, 8(4): 699 - 707.
- [3] Beltrán MA, Beltrán AA. Common bile duct pressure in patients with and without cholelithiasis; a case-control study [J]. *Journal of Hepato-Biliary-Pancreatic Sciences*, 2021, 28(5): 443 - 449.
- [4] 徐雯,王正峰,王海平,等. 经内镜逆行胰胆管造影术后胆总管结石复发危险因素分析及其预测模型的应用价值[J]. *中华消化外科杂志*, 2021, 20(8): 890 - 897.
- [5] 朱江源,葛贤秀,王飞,等. 内镜逆行胰胆管造影术用于老年胆总管结石效果及术后并发症的危险因素分析[J]. *中国内镜杂志*, 2021, 27(2): 61 - 66.
- [6] 中华人民共和国卫生部. 医院感染诊断标准[S]. 北京: 中华人民共和国卫生部, 2001: 10 - 12.
- [7] Soga K, Majima A, Kitae H. Confirmation of a rubber band as the stone nuclei within common bile duct stones using cholangioscopy [J]. *Digestive Endoscopy: Official Journal of the Japan Gastroenterological Endoscopy Society*, 2022, 34(5): e122 - e123.
- [8] 李思莹. 胆总管结石内镜治疗的远期并发症与 Oddi 括约肌功能保护的研究进展[J]. *中国微创外科杂志*, 2022, 22(7): 575 - 579.
- [9] 殷生亮,郭成,牛丽璇,等. 腹腔镜联合胆道镜手术治疗胆囊结石合并胆总管结石临床疗效及术后恢复的影响[J]. *中外医药研究*, 2022, 1(4): 51 - 53.
- [10] 张文钊,王志斌. 脓毒症免疫抑制相关效应 T 细胞亚群稳态失衡的研究进展[J]. *中华危重病急救医学*, 2022, 34(1): 95 - 99.
- [11] Watad A, Rowe H, Russell T, *et al.* Normal human entheses harbours conventional CD4<sup>+</sup> and CD8<sup>+</sup> T cells with regulatory features and inducible IL-17A and TNF expression[J]. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 2020, 79(8): 1044 - 1054.
- [12] 姜伟,晋小琪,彭卫平,等. 丙泊酚和七氟醚对胸腔镜手术患者围术期免疫功能和血流动力学的影响[J]. *中国急救复苏与灾害医学杂志*, 2021, 16(7): 754 - 760.
- [13] Wang X, Xu H, Pahar B, *et al.* Simian immunodeficiency virus selectively infects proliferating CD4<sup>+</sup> T cells in neonatal rhesus macaques [J]. *Blood*, 2010, 116(20): 4168 - 4174.
- [14] 孙莹,江娟,王钰,等. 输尿管软镜碎石术后尿路感染的危险因素及血清 IL-8、TNF- $\alpha$ 、CD4<sup>+</sup> CD8<sup>+</sup> T 细胞研究[J]. *中华医院感染学杂志*, 2020, 30(7): 1086 - 1090.

(收稿日期:2022 - 12 - 14

修回日期:2023 - 02 - 11)