

## ·讲 座 Lecture·

## 部分脾动脉栓塞术治疗肝硬化脾功能亢进患者后免疫变化研究进展

张雪平, 潘文秋, 赵 卫, 翟 越, 陆 孜, 胡继红

【摘要】 部分脾动脉栓塞术(PSE)治疗肝硬化脾功能亢进(脾亢)的临床效果确切,但其对患者免疫功能的影响仍存在争议。该文主要对脾脏解剖与其免疫功能、脾亢病理改变与免疫、脾亢后免疫功能变化以及 PSE 对机体免疫功能的影响等方面研究进展进行综述。

【关键词】 部分脾动脉栓塞术;脾功能亢进;免疫

中图分类号:R657.3 文献标志码:A 文章编号:1008-794X(2020)-09-0958-04

**Immune changes in patients with cirrhosis and hypersplenism after partial splenic artery embolization treatment: research progress** ZHANG Xueping, PAN Wenqiu, ZHAO Wei, ZHAI Yue, LU Zi, HU Jihong. Intervention Unit, Department of Medical Imaging, First Affiliated Hospital of Kunming Medical University, Kunming, Yunnan Province 650032, China

Corresponding author: HU Jihong, E-mail: 867404586@qq.com

【Abstract】 The clinical effect of partial splenic arterial embolization(PSE) carries exact clinical effect in treating cirrhosis associated with hypersplenism, but its impact on patients' immune function remains controversial. This article aims to make a comprehensive review concerning the relevant contents of PSE, focusing on the splenic anatomy and immune function, pathological changes and immune of hypersplenism, changes of immune function due to hypersplenism, the effect of PSE on body immune function, etc. (J Intervent Radiol, 2020, 29: 958-961)

【Key words】 partial splenic arterial embolization; hypersplenism; immune

脾功能亢进(脾亢)是肝硬化门静脉高压症后主要并发症之一,常见临床表现为3种血细胞计数减少、脾脏瘀血肿大、骨髓内造血细胞增生及免疫功能紊乱等。脾亢治疗方法有脾切除术和微创介入治疗。目前微创介入治疗中部分脾动脉栓塞术(partial splenic arterial embolization, PSE)应用相对较成熟,疗效确切<sup>[1]</sup>,具有微创、安全、住院时间短、适应证相对较广等优点,已逐渐取代传统外科脾切除术,成为脾亢治疗的重要手段之一<sup>[2]</sup>。PSE治疗脾亢是将栓塞物注入脾动脉,引起相应栓塞区域组织缺血坏死,继而坏死部分被纤维组织替代,血细胞在扩张脾血窦淤积减少,脾吞噬及破坏能力被显著削弱,从而纠正脾亢患者临床症状,且保留一定量

的脾脏组织。然而关于PSE术后机体免疫功能改变,一直存有争议。本文主要就脾脏解剖与其免疫功能、脾亢后免疫功能改变及PSE对机体免疫功能的影响等方面研究进展作一综述。

## 1 脾脏解剖与其免疫功能

脾脏由白髓、红髓、边缘区3部分组成。白髓位于中央小动脉周围,主要是由密集的淋巴样组织所组成,白髓内两大免疫功能区域分别是动脉周围淋巴鞘和淋巴滤泡,动脉周围淋巴鞘和淋巴滤泡作为T、B淋巴细胞主要寄居部位,是人体发生免疫应答的关键场所。红髓位于白髓周边,主要包含脾血窦和脾索两大部分,为巨噬细胞存在的

DOI: 10.3969/j.issn.1008-794X.2020.09.023

基金项目: 云南省科技厅科技计划项目(2018FE001)

作者单位: 650032 昆明医科大学第一附属医院医学影像科介入室

通信作者: 胡继红 E-mail: 867404586@qq.com

主要场所,发挥吞噬抗原体及衰老红细胞等功能。红髓与白髓之间的功能区域称为边缘区域,是 T、B 淋巴细胞迁移至各自区域前的临时场所<sup>[3]</sup>,同时是抗原和免疫细胞互相作用的最初位置。Sun 等<sup>[4]</sup>研究证实,脾边缘区存有血-脾屏障(blood-spleen barrier,BSB)结构。BSB 作用类似于血-脑屏障,该生物屏障由窦壁周围内皮细胞、巨噬细胞、网状细胞等构成;BSB 主要凭借其紧密结合的机械屏障及吞噬细胞的吞噬作用,达到维持白髓内部结构稳定的目的。

脾脏形态结构是其发挥免疫功能的基础,内含 T 淋巴细胞、B 淋巴细胞、巨噬细胞、树突状细胞(dendritic cell,DC)、自然杀伤细胞(natural killer cell,NK)等免疫功能细胞。当机体受抗原刺激,脾脏可通过 T、B 淋巴细胞介导的特异性免疫和非特异性免疫发挥免疫功能,脾内巨噬细胞生理功能包括吞噬病原体、损毁衰老血细胞、抗原呈递等。DC 是最强专职抗原提呈细胞;NK 在抵御肿瘤和感染免疫过程中处于先锋地位,可杀灭肿瘤细胞及病原微生物等,同时产生相应细胞因子,调节机体免疫功能。随着研究深入,发现一种可同时表达 NK 和 B 细胞共同的抗原表型 DC 亚群,兼具两种细胞功能,该细胞称作分泌干扰素的杀伤性树突状细胞(interferon-producing killer dendritic cell,IKDC)。IKDC 不仅可通过分泌 I 型、II 型干扰素有效地识别和杀伤肿瘤细胞,还可通过表达主要组织相容性复合体(major histocompatibility complex,MHC)-II 呈递抗原,因此它被认为是肿瘤重要的免疫监测细胞,建立了先天免疫与适应性免疫间的联系<sup>[5]</sup>。

此外,脾脏还能分泌多种体液因子,如促吞噬肽(tuftsins)、补体、肿瘤坏死因子(TNF)、备解素和调理素等,在机体发挥特异性免疫和非特异性免疫过程中起重要调节作用。目前认为脾脏是分泌促吞噬肽的唯一器官。促吞噬肽在人体免疫过程中发挥重要调节作用,具有增强粒细胞、巨噬细胞和 NK 细胞功能,如吞噬、运动和趋化作用,以及杀菌和杀肿瘤活性,使机体免疫功能得到增强<sup>[6]</sup>。另有研究发现,促吞噬肽可改善细胞免疫抑制状态,阻止神经纤毛蛋白(neuropilin,Nrp)-1 高表达调节性 T 细胞(regulatory T cells,Treg)CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>Tr 细胞免疫调节,以改善脓毒症小鼠结局;促吞噬肽可能代表一种新的潜在治疗试剂,其机制可能与 Nrp-1 预防 Treg 负免疫调节有关<sup>[7]</sup>。

## 2 脾亢病理改变与免疫

肝硬化门静脉高压脾亢的病理组织学改变,可大体分为 4 型(脾炎型、组织细胞增生型、腺纤维化型和纤维成型)。脾炎型主要以炎性细胞浸润为主要病理改变,同时伴随脾小梁和脾索内网状纤维组织溶解;细胞增生型主要是脾索形态结构变化,表现为脾索内组织细胞数目增多和脾索增厚;腺纤维化型有脾髓索小动脉周围纤维组织增生、脾窦壁增生及脾髓索变细样改变;纤维成型则表现为脾髓索小动脉周围纤维组织增生显著,窦壁内皮细胞变得更为细长,脾髓索成纤维细胞增生。多数学者报道观察到脾亢后脾组织内结构存在病理变化,认为门静脉高压是引起脾组织病理改变的主要原因,这种病理改变在部分脾切除术后得到一定改善。杨新华等<sup>[8]</sup>研究证实,脾亢后出现脾被膜增厚和脾小梁增宽,同时脾滤泡区和动脉周围淋巴鞘数下降、结构变得疏松,淋巴细胞密度出现降低,而在部分脾切除术后,残余脾中髓索内淋巴细胞数增多,同时纤维组织含量减少,脾滤泡区和动脉周围淋巴鞘数增多,结构变得致密,淋巴细胞密度和数量较术前增加。Chu 等<sup>[9]</sup>研究发现,脾肿大组患者脾内中央动脉周围胶原纤维增生,残余脾与脾肿大组胶原纤维、弹性纤维含量明显增加,部分脾切除术后门静脉压力下降,脾脏组织纤溶和淋巴细胞形态重塑将会停止。有研究报道脾纤维化病理分为 I~IV 级,随着分级加重,脾白髓受累逐渐加重,免疫功能也可能受累并进一步受损,因此认为脾脏纤维化可能是机体免疫功能紊乱的重要原因<sup>[10-11]</sup>。此外,有学者研究发现肝硬化脾亢脾脏组织标本白髓组织扩大,边缘区扩大,脾脏滤泡数减少,认为该病理改变可能是机体免疫功能紊乱的原因<sup>[12]</sup>。目前关于病理脾组织对免疫功能影响的具体作用机制的文献报道甚少,其机制可能较为复杂。

## 3 脾亢后免疫功能变化

多数学者研究发现,脾亢后机体内免疫细胞数存在异常。刘朝辉等<sup>[13]</sup>研究发现,与对照组(健康人群)相比,脾亢后 CD3<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup>、CD8<sup>+</sup>、CD4/CD8 T 淋巴细胞值显著降低( $P=0.008, 0.007, 0.008, 0.009$ ),辅助性 T 细胞(T helper cell,Th)17 占比显著增高( $P=0.008$ )。Guo 等<sup>[14]</sup>研究结果显示,脾亢患者外周血中 CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>CD127<sup>low/-</sup> Treg 高于对照组(健康人群)( $P<0.05$ ),同时外周血促吞噬肽、CD3<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup>、CD8<sup>+</sup> T 细胞低于对照组( $P<0.05$ ),且 CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>

CD127<sup>low</sup>/-Treg 与 CD3<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup>T 细胞两者间含量呈负相关,说明 CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>CD127<sup>low</sup>/-Treg 可抑制 CD3<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup>T 细胞功能,并认为 CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>CD127<sup>low</sup>/-Treg 是导致机体免疫功能降低的重要因素之一。然而,涂伟等<sup>[15]</sup>研究发现,脾亢组织 CD4 表达较正常人低( $P<0.05$ ),CD8 均较正常人高( $P<0.05$ )。Li 等<sup>[16]</sup>研究发现,肝硬化门静脉高压脾亢患者每克脾组织内淋巴细胞数量与正常脾脏相比显著下降( $P<0.01$ ),但随着脾脏体积增大,总淋巴细胞计数显著增加( $P<0.01$ )。部分脾切除术后,单位面积 T、B 淋巴细胞数显著增加。对于残脾组织内增加 T、B 淋巴细胞是否可改善脾脏免疫功能,仍需进一步研究证实。上述研究提示,脾亢后机体细胞免疫功能是紊乱的。

关于脾亢后脾免疫功能的价值,目前学界主要存在两种观点。部分学者研究认为,脾亢后脾脏表现出负性免疫效应,可引起不良影响。王洪波等<sup>[17]</sup>研究发现脾亢患者脾脏免疫效应由正向免疫变为负性免疫,不利于正常免疫功能发挥,因此主张通过切除脾脏改善机体免疫功能。一项肝脾联合切除术治疗肝癌伴肝硬化脾亢患者的研究显示,肝脾联合切除术后 2 个月 CD4<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>与单纯肝切除组相比显著增高( $P=0.016$ , $P=0.007$ ),且 5 年无肿瘤生存期明显提高;分析原因可能是脾亢的脾内高水平 Th2 细胞因子、INF- $\gamma$  及低水平白细胞介素(IL)-10 抑制肝癌患者免疫功能,同时脾内产生的 T 细胞受体 CD3 复合物抑制了 T 细胞功能,导致肿瘤进展加快<sup>[18]</sup>。

另一种观点则认为,脾亢后脾脏仍具有一定的免疫功能,对机体免疫功能仍有益处。多项研究报道,肝硬化脾亢患者接受脾切除术后抗感染能力下降,表明脾亢的脾脏仍有一定的免疫功能,且对人体抵御感染具有重要作用<sup>[19-20]</sup>。马立辉等<sup>[21]</sup>研究认为,脾亢患者全脾切除术后机体免疫功能出现紊乱。针对上述不一致的研究结果,后续仍需进行大量研究,以证实门静脉高压脾亢患者脾脏免疫功能改变。

## 4 PSE 对机体免疫功能的影响

### 4.1 PSE 优势

目前对脾亢的常规治疗方法是全脾切除术,而全脾切除术产生诸多负面后果,严重威胁患者生命健康<sup>[22]</sup>。张雄杰等<sup>[23]</sup>研究发现,部分脾切除术后 IL-1、IL-2、IL-6、TNF- $\alpha$ 、转化生长因子(TGF)- $\beta$ 、CD4<sup>+</sup>及 CD4/CD8<sup>+</sup>均高于全脾切除术,表明部分脾切除对机体免疫功能更有益。鉴于此,临床上部分脾

切除术应用越来越多,且其疗效同样获得肯定<sup>[24]</sup>。Tracy 等<sup>[25]</sup>研究分析小鼠全脾切除术、部分脾切除术,发现两者术后早期 B-1a 细胞均明显减少,但部分脾切除术后第 30 天 B-1a 细胞水平恢复正常,提示部分脾切除术可在术后 1 个月内保留小鼠 B-1a、b 细胞群。维持这些关键的 B 细胞,可能有助于保留部分脾切除术后脾依赖免疫反应。Chu 等<sup>[9]</sup>报道在部分脾切除术后患者远期随访中发现,血清 CD3<sup>+</sup>T 细胞、CD4<sup>+</sup>T 细胞、CD8<sup>+</sup>T 细胞比例显著升高( $P<0.01$ ),表明部分脾切除术后机体免疫功能获得改善,而全脾切除术与部分脾切除相比对机体免疫功能影响更大。

PSE 术主要对脾亢区(脾实质)进行栓塞,可在改善脾亢的同时保留具免疫功能的脾髓质。一项对比全脾切除与 PSE 的 meta 分析结果显示,PSE 对体内 CD4<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>和 NK 影响较小<sup>[26]</sup>。郭顺林等<sup>[27]</sup>在脾亢治疗研究中发现,PSE(实验组)术后 4 周内 T 淋巴细胞和体液免疫因子(IgA、IgG)均高于脾切除术(对照组)( $P<0.05$ )。总之,PSE 术后对机体免疫功能影响相对更小,同时可达到部分脾切除术相似的效果。

### 4.2 PSE 术后机体免疫功能变化

目前关于 PSE 对机体免疫功能影响的研究结论不尽相同。Jin 等<sup>[28]</sup>研究 PSE 对机体免疫功能的影响,发现 PSE 术后 CD3<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup>、CD8<sup>+</sup>、IgA、IgG 和 IgM 均较术前显著降低,且随着随访时间延长上述指标均有所增高,术后 6 个月 CD3<sup>+</sup>、CD8<sup>+</sup>较术前显著增高( $P<0.01$ );表明 PSE 对机体免疫功能的影响可能仅为短期过程,后期会恢复至术前免疫状态。张世杰等<sup>[29]</sup>研究发现,PSE 术后机体 CD4、CD8 计数和 CD4/CD8 值均较术前变化不明显( $P<0.05$ ),对机体细胞免疫功能无影响。此外,Walusimbi 等<sup>[30]</sup>研究发现,PSE 治疗脾外伤后机体总 T 淋巴细胞、辅助 T 淋巴细胞、抑制 T 淋巴细胞、补体 C3 和 C4 与对照组(健康人群)差异无统计学意义,表明 PSE 不会引起机体免疫功能变化。郭顺林等<sup>[27]</sup>研究证实,PSE 术后机体内 IgA、IgG 和 IgE 较术前无明显变化( $P>0.05$ ),认为 PSE 不会削弱机体体液免疫。但马立辉等<sup>[21]</sup>将肝癌伴脾亢患者分为肝癌介入栓塞+脾切除术组(对照组)、肝癌介入栓塞+PSE 组(实验组),随访发现术后 1 周、4 周实验组 CD4<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>均高于术前及对照组( $P<0.05$ ),说明 PSE 可改善机体免疫功能,同时与脾切除术相比效果更佳。国内多项研究证实 PSE 术后机体免疫相关指标获得明显改善,因此一致认为 PSE 可明显提高机体免疫功



能<sup>[31-32]</sup>。与此同时,PSE 术后可能提升机体抗肿瘤免疫,其机制可能与 PSE 提升 Th1 细胞及其分泌的相关因子有关。Matsukiyo 等<sup>[33]</sup>观察到 PSE 治疗脾亢患者术后 Th1、Th2 细胞及相应细胞因子水平明显升高,推测 PSE 术后 Th1 细胞升高可能会提高肝癌患者抗肿瘤免疫,但还需要进一步研究证实该观点。

综上所述,脾脏免疫功能是机体最为重要的一大功能。PSE 可改善脾亢患者临床症状,同时保留脾脏中最为关键的免疫功能。但正常脾脏解剖与其免疫功能、脾亢病理改变与免疫、脾亢后免疫变化以及 PSE 对机体免疫的影响等,仍需要进一步深入研究。

### 【参考文献】

- [1] 雷振武,汪浩杰,李玉彪,等. 高海拔地区部分脾动脉栓塞术治疗脾功能亢进临床分析[J]. 介入放射学杂志, 2018, 27:271-273.
- [2] Jiao SF, Chen HX, Wang YL, et al. Splenectomy versus partial splenic embolization for massive splenomegaly secondary to hepatitis B-related liver cirrhosis: a case-control study [J]. *Gastroenterol Res Pract*, 2016, 2016:3471626.
- [3] Chu HB, Zhang TG, Zhao JH, et al. Assessment of immune cells and function of the residual spleen after subtotal splenectomy due to splenomegaly in cirrhotic patients [J]. *BMC Immunol*, 2014, 15: 42.
- [4] Sun XJ, Liu EX, Wang TZ, et al. The novel histological evidence of the blood-spleen barrier in duck (*Anas platyrhynchos*) [J]. *Histol Histopathol*, 2019, 34:33-45.
- [5] Chan CW, Crafton E, Fan HN, et al. Interferon-producing killer dendritic cells provide a link between innate and adaptive immunity [J]. *Nat Med*, 2006, 12: 207-213.
- [6] Nomura Y, Kage M, Ogata T, et al. Influence of splenectomy in patients with liver cirrhosis and hypersplenism [J]. *Hepatol Res*, 2014, 44: E100-E109.
- [7] Gao YL, Yu MM, Shou ST, et al. Tuftsin prevents the negative immunoregulation of neuropilin-1highCD4+CD25+regulatory T cells and improves survival rate in septic mice [J]. *Oncotarget*, 2016, 7: 81791-81805.
- [8] 杨新华,马宏敏,蔡志民,等. 脾大脾亢患者脾次全切除术术后残脾的组织学和超微结构改变 [J]. 第三军医大学学报, 1997, 19:38-40.
- [9] Chu H, Han W, Wang L, et al. Long-term efficacy of subtotal splenectomy due to portal hypertension in cirrhotic patients [J]. *BMC Surg*, 2015, 15:89.
- [10] 吴厚慧,陈家林. 脾纤维化程度对免疫功能的影响分析 [J]. 中华肝胆外科杂志, 2005, 11:346-347.
- [11] 杨永康. 从病理学和脾功能探讨门脉高压巨脾的手术 [J]. 实用外科杂志, 1992, 12:23-25.
- [12] Huang N, Ji FP, Zhang S, et al. Spleen-associated effects on immunity in hepatitis B virus-related cirrhosis with portal hypertension [J]. *J Interferon Cytokine Res*, 2019, 39: 95-105.
- [13] 刘朝辉,陈一杰,张诚华. 脾切除对门静脉高压症患者外周血中 Th17 细胞及免疫功能的影响 [J]. 临床肝胆病杂志, 2014, 30:887-890.
- [14] Guo Y, Wu CZ, Liao Y, et al. The expression and significance of CD4+CD25+CD127low/- regulatory T cells and Foxp3 in patients with portal hypertension and hypersplenism [J]. *Hepatogastroenterology*, 2013, 60: 581-584.
- [15] 涂伟,李学明,熊辉. CD4、CD8 在肝硬化门静脉高压症脾脏中的表达及意义 [J]. 实验与检验医学, 2010, 28:217-220.
- [16] Li ZF, Zhang S, Lü GB, et al. Changes in count and function of splenic lymphocytes from patients with portal hypertension [J]. *World J Gastroenterol*, 2008, 14: 2377-2382.
- [17] 王洪波,周宁新,李志伟,等. 门脉高压症患者脾切除术后免疫功能的改变及其与脾组织免疫细胞的关系 [J]. 消化外科, 2004, 3:286-290.
- [18] Chen XP, Wu ZD, Huang ZY, et al. Use of hepatectomy and splenectomy to treat hepatocellular carcinoma with cirrhotic hypersplenism [J]. *Br J Surg*, 2005, 92: 334-339.
- [19] Okazaki T, Hifumi T, Manabe A, et al. Invasive group B streptococcal infection in a patient with post splenectomy for hypersplenism secondary to liver cirrhosis and portal hypertension [J]. *World J Emerg Med*, 2016, 7: 68-70.
- [20] Sabatino AD, Lenti MV, Tinozzi FP, et al. Vaccination coverage and mortality after splenectomy: results from an Italian single-centre study [J]. *Intern Emerg Med*, 2017, 12: 1139-1147.
- [21] 马立辉,周健,史丽民,等. 脾动脉栓塞术对肝癌伴脾亢患者免疫功能的影响 [J]. 世界华人消化杂志, 2010, 18:669-675.
- [22] Wei YH, Chen XD, Shen HP, et al. P-Selectin Level at First and Third Day After Portal Hypertensive Splenectomy for Early Prediction of Portal Vein Thrombosis in Patients With Cirrhosis [J]. *Clin Appl Thromb Hemost*, 2018, 24:1-8.
- [23] 张雄杰,毛艳平. 全脾切除术与部分脾切除术对门静脉高压症脾功能亢进患者免疫功能影响的比较 [J]. 中华普外科手术学杂志(电子版), 2018, 12:411-413.
- [24] Liu GS, Fan Y. Feasibility and safety of laparoscopic partial splenectomy: a systematic review [J]. *World J Surg*, 2019, 43: 1505-1518.
- [25] Tracy ET, Haas KM, Gentry T, et al. Partial splenectomy but not total splenectomy preserves immunoglobulin M memory B cells in mice [J]. *J Pediatr Surg*, 2011, 46:1706-1710.
- [26] 何海冠,沈艺南,庞书杰,等. 脾切除术与部分脾动脉栓塞术治疗肝硬化脾功能亢进近期疗效比较的 Meta 分析 [J]. 临床肝胆病杂志, 2016, 32:301-306.
- [27] 郭顺林,王文辉,王世杰,等. 部分脾动脉栓塞术后机体体液免疫的变化 [J]. 中国临床医学影像杂志, 2001, 12:25-27.
- [28] Jin GY, Lü CZ, Tang D, et al. Effect of partial splenic embolization on the immune function of cirrhosis patients with hypersplenism [J]. *Asian Pac J Trop Med*, 2016, 9: 702-706.
- [29] 张世杰,方万强,付春利,等. 选择性脾动脉栓塞术对肝硬化脾功能亢进患者外周血细胞及免疫功能的影响 [J]. 广东医科大学学报, 2019, 37:187-189.
- [30] Walusimbi MS, Dominguez KM, Sands JM, et al. Circulating cellular and humoral elements of immune function following splenic arterial embolisation or splenectomy in trauma patients [J]. *Injury*, 2012, 43: 180-183.
- [31] 杨静,胡大为,史丽民,等. 部分脾动脉栓塞术治疗脾功能亢进对免疫功能的影响 [J]. 河北医学, 2010, 16:402-405.
- [32] 袁旭龙. TACE 联合部分脾动脉栓塞术对肝癌伴脾亢患者免疫功能的影响 [D]. 西宁:青海大学, 2015.
- [33] Matsukiyo Y, Nagai H, Matsui T, et al. Host immunological effects of partial splenic embolization in patients with liver cirrhosis [J]. *J Immunol Res*, 2018, 2018:1746391.

(收稿日期:2019-07-10)

(本文编辑:边 佑)