

持续性高容量血液滤过对 ICU 重症急性胰腺炎患者 Th17/Treg 失衡的影响*

詹师¹ 杨召伍¹ 陈山¹

[摘要] 目的:探究持续性高容量血液滤过(HVHF)对 ICU 重症急性胰腺炎(SAP)患者 Th17/Treg 失衡的影响。方法:选取 2020 年 1 月—2021 年 4 月 ICU 收治的 56 例 SAP 患者为研究组,分为 HVHF 组($n=28$)和非 HVHF 组($n=28$)。另选取同期做健康体检的 28 例志愿者为对照组,提取外周血单个核细胞(PBMCs),采用流式细胞术检测 Th17、Treg 的百分率,采用酶联免疫吸附试验(ELISA)检测血清细胞炎症因子水平,并于治疗前、治疗 24 h、48 h 时评估急性生理与慢性健康评分 II (APACHE II)及序贯器官功能衰竭评分(SOFA)。结果:研究组 SAP 患者 Th17、Treg、Th17/Treg 及血清 IL-6、IL-10、IL-17、IL-23、转化生长因子- β (TGF- β)水平均显著高于对照组($P<0.05$)。治疗 12 h 及 24 h 后,HVHF 组患者 Th17、Treg、Th17/Treg、IL-6、IL-10、IL-17、IL-23、TGF- β 水平逐渐降低,与非 HVHF 组比较差异有统计学意义($P<0.05$)。HVHF 组患者在治疗 24 h 及 48 h 后 APACHE II 评分、SOFA 评分较基线值显著降低($P<0.05$)。根据 SAP 患者在 ICU 住院期间死亡情况分为存活组($n=48$)及非存活组($n=8$),非存活组患者 Th17、Treg、Th17/Treg、IL-6、IL-10、IL-17、IL-23、TGF- β 基线值显著高于存活组($P<0.05$)。经 Spearman 及 Pearson 分析,HVHF 组患者基线 Th17 水平分别与 IL-6 水平及 APACHE II 评分、SOFA 评分呈正相关($r=0.525、0.347、0.286,P<0.001$);基线 Th17/Treg 水平亦与血清 IL-6 水平及 APACHE II 评分、SOFA 评分呈正相关($r=0.402、0.389、0.265,P<0.001$)。结论:HVHF 治疗可在短时间内更好地消除炎症因子的过度分泌,纠正 Th17/Treg 失衡,进而有助于改善患者的预后。

[关键词] 急性胰腺炎;高流量血液滤过;CD4⁺T 辅助细胞;调节性 T 细胞

DOI:10.13201/j.issn.1009-5918.2022.07.006

[中图分类号] R657.51 **[文献标志码]** A

Effects of high-volume hemofiltration on Th17/Treg imbalance in patients with acute pancreatitis in the intensive care unit

ZHAN Shi YANG Zhaowu CHEN Shan

(Department of Critical Care Medicine, Wenchang People's Hospital, Wenchang, Hainan, 571300, China)

Corresponding author: ZHAN Shi, E-mail: tjv1577@163.com

Abstract Objective: To investigate the effect of continuous high-volume hemofiltration (HVHF) on the imbalance of IL-17-producing CD4⁺T helper (Th17)/regulatory T (Treg) cells in intensive care unit (ICU) patients with severe acute pancreatitis (SAP). **Methods:** Fifty-six patients with SAP admitted to ICU of our hospital from January 2020 to April 2021 were selected as the study subjects, including HVHF group ($n=28$) and non-HVHF group ($n=28$). In addition, 28 volunteers who underwent health examination in our hospital during the same period were selected as the control group. Peripheral blood mononuclear cells (PBMCs) were extracted, the percentage of Th17 and Treg were detected by flow cytometry, and the levels of serum inflammatory cytokines were detected by enzyme linked immunosorbent assay (ELISA). The acute physiological and chronic health evaluation II (APACHE II) score and sequential organ failure assessment (SOFA) score were assessed before treatment and at 24 h, and 48 h of treatment. **Results:** Th17, Treg, Th17/Treg, IL-6, IL-10, IL-17, IL-23 and transforming growth factor- β (TGF- β) in patients with SAP were significantly higher than those in the control group ($P<0.05$). The levels of Th17, Treg, Th17/Treg, IL-6, IL-10, IL-17, IL-23 and TGF- β in HVHF group decreased gradually, and there was a significant difference between the HVHF group and non-HVHF group ($P<0.05$). The APACHE II and SOFA baseline scores of patients in the HVHF group were significantly lower than the baseline value after 24 h and 48 h of treatment ($P<0.05$). According to the life-or-death situation of SAP patients during ICU hospitalization, the patients were divided into the survival group ($n=48$) and non-survival group ($n=8$). Th17, Treg,

*基金项目:海南省卫生计生行业科研项目(No:16A200034)

¹文昌市人民医院重症医学科(海南文昌,571300)

通信作者:詹师, E-mail: tjv1577@163.com

Th17/Treg, IL-6, IL-10, IL-17, IL-23, and TGF- β in the non-survival group were significantly higher than those in the survival group ($P < 0.05$). Spearman and Pearson analysis showed that baseline Th17 level was a positive correlation with IL-6 level and APACHE II and SOFA scores ($r = 0.525, 0.347, 0.286, P < 0.001$). Baseline Th17/Treg levels were positive correlation with IL-6 levels and APACHE II and SOFA scores ($r = 0.402, 0.389, 0.265, P < 0.001$). **Conclusion:** HVHF therapy can better eliminate the oversecretion of inflammatory factors in a short time, change the levels of Th17 and Treg, correct the Th17/Treg imbalance, and improve the clinical symptoms and prognosis of patients.

Key words acute pancreatitis; high-volume hemofiltration; CD4⁺ T helper cell; regulatory T cell

急性胰腺炎 (acute pancreatitis, AP) 是一种因胰酶在胰腺内异常激活而引起的胰腺突发性炎症疾病^[1]。轻度 AP 患者病情相对稳定且预后良好, 但有 20%~30% 的患者会进展为重症急性胰腺炎 (severe acute pancreatitis, SAP), 从而大大增加了患者的死亡风险^[1-2]。胰腺自身消化可导致细胞损伤, 从而诱导产生 IL-17、CD4⁺ T 辅助细胞 (IL-17-producing CD4⁺ T helper, Th17) 的大量积累, Th17/调节性 T 细胞 (regulatory T, Treg) 失衡被认为是全身性炎症反应症候群的起始事件^[3], 对于预防炎症和自身免疫性疾病具有重要意义。然而, 目前关于 SAP 患者体内 Th17 和 Treg 细胞状态的研究甚少。连续性血液净化在治疗急性肾损伤、脓毒症、多器官功能障碍等方面疗效显著^[4]。早期血液净化可通过清除 IL-10、IL-6、IL-8 等炎症递质, 迅速改善重症患者的免疫功能, 维持机体内环境稳定^[5]。考虑到 SAP 中炎症的级联效应, 高容量血液滤过 (high-volume hemofiltration, HVHF) 在 SAP 患者中的使用日益普遍。据临床经验证实, 早期应用血液滤过治疗 SAP 是可行且必要的。本研究旨在检测 SAP 患者持续性 HVHF 过程中 Th17、Treg 及相关细胞因子的变化, 以评价 HVHF 对 SAP 患者的临床疗效。

1 资料与方法

1.1 临床资料

本研究为前瞻性队列观察性研究, 选取 2020 年 1 月—2021 年 4 月我院 ICU 收治的 56 例 SAP 患者作为研究组, 其中男 29 例, 女 27 例; 年龄 18~85 岁, 平均 (59.41±16.03) 岁。

随机选择 28 例患者接受持续性 HVHF 治疗 (HVHF 组), 其余 28 例患者接受常规治疗 (非 HVHF 组), 包括机械通气、纠正酸碱平衡及电解质紊乱、正性肌力支持等。在达到 SAP 诊断标准后 4 h 内开始治疗。选取同期在我院做健康体检的 28 例志愿者为对照组, 其中男 14 例, 女 14 例; 年龄 39~80 岁, 平均 (60.54±12.09) 岁。

受试者的年龄、性别比较均差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。本研究得到了我院医学伦理委员会的审批通过 (No: 2019052); 健康志愿者、患者或其

法定代理人均知情同意并签署知情同意书。

1.2 纳入及排除标准

纳入标准: ①根据《急性胰腺炎诊治指南 (2014 版)》^[6] 的诊断标准, 患者入院后至转入 ICU 前的腹痛症状符合 AP 的腹痛标准, 血清淀粉酶水平超过正常值上限 3 倍, 经 CT/MRI 或腹部超声提示有 AP 表现; ②急性生理与慢性健康评分 II (APACHE II) ≥ 8 分; ③出现症状至入院时间不超过 72 h; ④治疗时间 ≥ 48 h。

排除标准: ①合并慢性胰腺炎病史、自身免疫性疾病 (类风湿性关节炎、多发性硬化症、系统性红斑狼疮、哮喘)、肠梗阻、急性心肌梗死、脑卒中者; ②伴有严重心功能障碍或恶性肿瘤者; ③入院前 3 个月内使用过激素或免疫抑制剂或对造影剂过敏者; ④意外终止治疗者。

1.3 HVHF 治疗

在颈内静脉或股静脉置入 14F 双腔导管, 以建立血管通路。使用 Aquarius 血液过滤器 (Baxter Health, 美国) 以及高通量聚砜膜血液过滤器 (Fresenius Medical Care, 德国) 进行 HVHF, 滤过面积设置为 1.3 m²。并采用预稀释的方法输注置换液, 通过回路的血液流速为 250~300 mL/min, 置换液流速为 60 mL/(kg·h)。每 24 h 更换一次血液过滤器 (或出现凝血情况时更换), 整个 HVHF 治疗过程持续 48~72 h。在 HVHF 开始时及每 12 h 监测液体尿素氮/血尿素氮比例, 用以评估过滤器性能。使用低分子肝素抗凝, 初始计量 10~20 U/kg, 追加 5~10 U/(kg·h)。当患者出现凝血障碍或活动性出血时, 采用无肝素血液滤过, 每 30 min 使用 0.9% 氯化钠溶液清洗血液过滤器。

1.4 检测指标及方法

1.4.1 样本采集 SAP 患者均在入院后 6 h 内接受治疗, 并于治疗开始前 (0 h) 及治疗 6、12、24 h 时分别采集静脉血, 同时采集对照组受试者等容外周静脉血, 置于乙二胺四乙酸抗凝管中, 然后置于 4℃ 冰箱内冷藏待下一步操作。①血清: 在离心机以 2000 r/min 离心 20 min, 分离血清并储存于 -80℃ 冰箱中待测。②细胞提取: 使用 Ficoll-Paque (瑞典 GE Healthcare Bio-Sciences 公司) 通

过密度梯度离心分离外周血单个核细胞(peripheral blood mononuclear cells, PBMCs), 然后稀释至 1×10^7 /mL 在 RPMI 1640 培养液中, 补充青霉素 100 U/mL、100 μ g/mL 链霉素、2 mmol/L 谷氨酰胺、10% 热灭活胎牛血清 (Gibco-BRL, 美国) 培养 12 h。

1.4.2 流式细胞术检测 Th17、Treg ①Treg 细胞: 将细胞与 5 μ L 抗人 CD4-FITC 和 5 μ L 抗人 CD25-PE(美国 BD Bioscience 公司)处理 PBMCs, 避光孵育 30 min, 在固定、透化后, 将细胞用抗人 Foxp3-APC(美国 BD Bioscience 公司)在 4 $^{\circ}$ C、避光染色 30 min。②Th17 细胞: 收集 PBMCs, 离心, 悬浮于 PBS 中, 然后与 5 μ L 抗人 CD4-FITC 孵育 20 min。用新鲜 PBS 洗涤 2 次后, 用 100 μ L FIX & PERM 培养液 A(美国 Invitrogen 公司)孵育 15 min。离心重悬后, 用 100 μ L FIX & PERM 培养液 B 处理细胞, 避光 20 min。然后在悬浮液中加入 5 μ L 抗人 IL-17-PE(美国 BD Bioscience 公司)。平行对照组以 5 μ L 抗鼠 PE-anti-IgG1 处理。2 种悬浮液都在室温下避光 15 min。清洗后用流式细胞仪分析。

1.4.3 ELISA 检测细胞因子水平 严格按照试剂盒(中国 Fine Test 公司)制造商说明书操作, 检测血清 IL-17、IL-6、IL-10、IL-23 和转化生长因子- β

(transforming growth factor- β , TGF- β)水平。

1.5 随访

在治疗前及治疗后 24 h、48 h, 由受过专业培训的医生使用 APACHE II 评分及序贯器官功能衰竭评分(sequential organ failure assessment, SOFA)评估患者的病情, 本研究的主要研究终点为 ICU 住院期间发生死亡。

1.6 统计学方法

用 SPSS 19.0 统计学软件处理数据, 正态分布资料以 $\bar{X} \pm S$ 表示, 采用独立样本 *t* 检验。计数资料以例(%)表示, 进行 χ^2 检验。采用重复测量设计的方差分析 HVHF 治疗对 Th17、Treg、Th17/Treg 及细胞因子水平的影响。采用 Spearman 及 Pearson 法分析 HVHF 组患者基线 Th17 及 Th17/Treg 与 IL-6 水平及 APACHE II、SOFA 评分的相关性。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 研究组和对照组 Th17、Treg、Th17/Treg 及细胞因子水平的比较

与对照组比较, 研究组患者 Th17、Treg、Th17/Treg 以及血清 IL-6、IL-10、IL-17、IL-23、TGF- β 均显著升高, 差异有统计学意义 ($P < 0.001$)。见表 1。

表 1 研究组和对照组 Th17、Treg、Th17/Treg 及血清细胞因子水平的比较

指标	对照组 ($n=28$)	研究组 ($n=56$)	<i>t</i>	<i>P</i>
Th17/%	0.49 \pm 0.19	2.01 \pm 0.43	17.810	<0.001
Treg/%	4.11 \pm 0.26	6.79 \pm 0.42	30.880	<0.001
Th17/Treg	0.12 \pm 0.05	0.29 \pm 0.05	14.690	<0.001
IL-6/(pg \cdot mL $^{-1}$)	25.99 \pm 9.11	106.34 \pm 42.43	9.879	<0.001
IL-10/(pg \cdot mL $^{-1}$)	79.86 \pm 24.72	128.76 \pm 42.94	5.572	<0.001
IL-17/(pg \cdot mL $^{-1}$)	25.65 \pm 9.09	59.36 \pm 28.22	6.147	<0.001
IL-23/(pg \cdot mL $^{-1}$)	117.68 \pm 35.02	280.09 \pm 153.13	5.525	<0.001
TGF- β /(pg \cdot mL $^{-1}$)	300.44 \pm 89.10	1 037.41 \pm 354.21	10.810	<0.001

2.2 HVHF 组和非 HVHF 组 SAP 患者临床资料的比较

比较 HVHF 组和非 HVHF 组 SAP 患者的年龄、性别、器官受累情况、合并症(高血压、冠心病、糖尿病、慢性阻塞性肺疾病(chronic obstructive pulmonary disease, COPD)、脑梗死、乳酸、血清肌酐(serum creatinine, Scr)、平均动脉压(mean arterial pressure, MAP)、使用米力农治疗史、APACHE II 评分及 SOFA 评分, 均差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。见表 2。

2.3 HVHF 治疗对 Th17、Treg、Th17/Treg 及细胞因子水平的影响

采用重复测量设计的方差分析比较 HVHF 组和非 HVHF 组患者各时间点 Th17、Treg、Th17/Treg 及细胞因子水平。①两组不同时间点 IL-6、IL-17、IL-23、IL-10、TGF- β 、Th17、Treg、Th17/Treg 比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$); ②两组 Treg 比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 治疗 12 h、24 h 时, HVHF 组 Treg、Th17/Treg 水平较非 HVHF 组均显著降低 ($P < 0.05$); 而在治疗

24 h时, HVHF组Th17、IL-17、TGF- β 水平较非HVHF组明显降低($P < 0.05$); ③HVHF组和非HVHF组患者IL-6、IL-17、IL-23、IL-10、TGF- β 、

Th17、Treg、Th17/Treg水平变化趋势差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表3。

表2 HVHF组和非HVHF组SAP患者的临床资料比较

$\bar{X} \pm S$, 例(%)

临床资料	非 HVHF 组($n=28$)	HVHF 组($n=28$)	t/x^2	P
年龄/岁	59.21 \pm 17.31	59.61 \pm 14.96	0.093	0.927
男	13(46.43)	16(57.14)	0.644	0.422
器官受累				
单器官衰竭	17(60.71)	15(53.57)	0.292	0.589
MODS	11(39.29)	13(46.43)		
合并症				
高血压	6(21.43)	4(14.29)	0.487	0.485
冠心病	2(7.14)	3(10.71)	0.220	0.639
糖尿病	3(10.71)	3(10.71)		
COPD	2(7.14)	3(10.71)	0.220	0.639
脑梗死	1(3.57)	0	1.018	0.313
APACHE II 评分/分	37.46 \pm 9.84	38.57 \pm 9.86	0.422	0.675
SOFA 评分/分	8.07 \pm 4.28	8.36 \pm 3.93	0.264	0.793
乳酸/(mg \cdot L ⁻¹)	4.45 \pm 2.32	4.27 \pm 2.19	0.299	0.767
Scr/(μ mol \cdot L ⁻¹)	100.71 \pm 39.37	107.49 \pm 42.94	0.616	0.541
MAP/mmHg ^{a)}	58.54 \pm 10.74	58.68 \pm 8.13	0.056	0.956
使用米力农治疗	12(42.85)	9(32.14)	0.686	0.408

注:^{a)}1 mmHg=0.133 kPa。

2.4 HVHF 治疗对 SAP 患者 ICU 住院期间生存率及 APACHE II 评分、SOFA 评分影响

HVHF 组患者 ICU 住院期间生存率为 89.29% (25/28), 高于非 HVHF 组患者的 82.14% (23/28), 但 2 组生存率比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。同时 HVHF 组患者在治疗 24 h 及 48 h 后 APACHE II 评分[24 h: (29.32 \pm 8.41) 分, 48 h: (18.11 \pm 7.27) 分]、SOFA 评分[24 h: (7.55 \pm 3.53) 分, 48 h: (6.70 \pm 3.62) 分]均显著降低, 差异有统计学意义($P < 0.05$); 而非 HVHF 组患者治疗 24 h 及 48 h 后 APACHE II 评分[24 h: (33.23 \pm 6.31) 分, 48 h: (29.55 \pm 7.76) 分]、SOFA 评分[24 h: (7.85 \pm 4.09) 分, 48 h: (7.56 \pm 3.23) 分]则无明显变化。见图 1。

2.5 不同生存结局的 SAP 患者 Th17/Treg 与细胞因子水平比较

根据患者在 ICU 住院期间死亡情况分为存活组($n=48$)及非存活组($n=8$), 比较 2 组患者的基线 Th17、Treg、Th17/Treg 及细胞因子水平。非存活组的 Th17、Treg、Th17/Treg、IL-6、IL-10、IL-

17、IL-23、TGF- β 均显著高于存活组, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 4。

2.6 HVHF 组患者基线 Th17 及 Th17/Treg 与 IL-6 水平及 APACHE II、SOFA 评分的相关性

经 Spearman 及 Pearson 分析, HVHF 组患者基线 Th17 水平分别与 IL-6 水平及 APACHE II 评分、SOFA 评分呈正相关($r=0.525, 0.347, 0.286, P < 0.001$); 基线 Th17/Treg 水平分别与 IL-6 水平及 APACHE II 评分、SOFA 评分呈正相关($r=0.402, 0.389, 0.265, P < 0.001$)。见图 2。

3 讨论

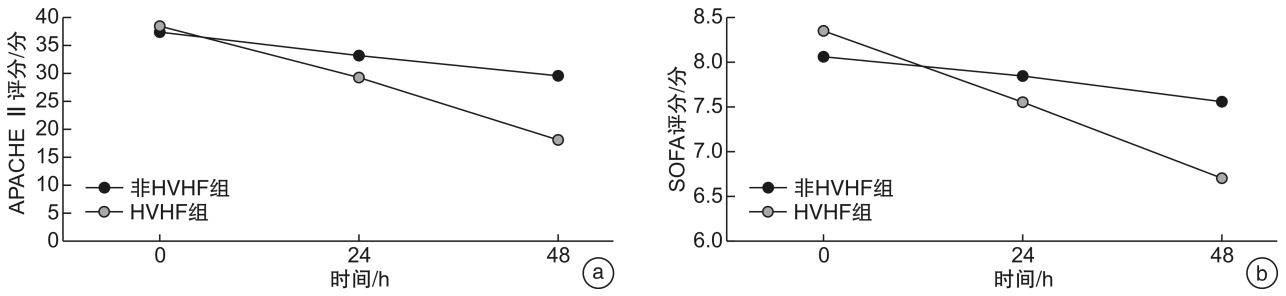
SAP 以持续性单器官或多器官衰竭为特征, 与严重的全身炎症和大量炎症递质释放有关^[7]。由于 SAP 过程的复杂性和差异性, 传统方法(如 APACHE II 评分、SOFA 评分系统)无法在入院后进行早期诊断和严重程度分级^[8]。众所周知, Th17 和 Treg 细胞在各种免疫过程中发挥着重要作用, 尤其是在炎症和疾病进展中^[9-10]。既往研究认为 SAP 患者常伴随着 Th17/Treg 比例失衡^[9], 本研究发现研究组患者的基线(0 h) Th17、Treg、

Th17/Treg、IL-6、IL-10、IL-17、IL-23、TGF-β 均显著高于对照组,说明 SAP 患者确实伴有 Th17/Treg 失衡,与患者的炎症反应息息相关,因此我们

进一步探究 HVHF 治疗对患者 Th17/Treg 水平的影响,评估 HVHF 对 SAP 的影响机制及治疗价值。

表 3 HVHF 组与非 HVHF 组患者各时间点 Th17、Treg、Th17/Treg 及血清细胞因子水平比较 $\bar{X} \pm S$

指标	HVHF 组(n=28)	非 HVHF 组(n=28)	$F_{\text{时间}}, P$	$F_{\text{组别}}, P$	$F_{\text{组别} \times \text{时间}}, P$
Th17/%					
0 h	2.03±0.41	1.99±0.45			
6 h	2.01±0.38	2.04±0.45	21.225, <0.001	2.280, 0.143	11.927, <0.001
12 h	1.82±0.37	2.05±0.52			
24 h	1.65±0.45	1.94±0.48			
Treg/%					
0 h	6.72±0.33	6.87±0.49			
6 h	6.73±0.34	6.64±0.66	66.519, <0.001	5.514, 0.026	8.714, <0.001
12 h	6.18±0.51	6.55±0.51			
24 h	6.00±0.45	6.33±0.51			
Th17/Treg					
0 h	0.30±0.05	0.29±0.05			
6 h	0.30±0.05	0.31±0.06	3.445, 0.020	0.648, 0.428	5.157, 0.003
12 h	0.28±0.06	0.32±0.08			
24 h	0.26±0.08	0.32±0.07			
IL-6/(pg · mL ⁻¹)					
0 h	114.81±38.53	97.87±45.10			
6 h	106.76±38.07	104.73±46.51	16.973, <0.001	0.022, 0.882	16.215, <0.001
12 h	89.09±37.93	108.93±48.57			
24 h	80.79±36.29	98.74±48.29			
IL-10/(pg · mL ⁻¹)					
0 h	134.21±43.37	123.30±42.58			
6 h	126.43±46.38	124.37±46.86	84.985, <0.001	0.098, 0.756	10.297, <0.001
12 h	105.25±47.27	119.56±51.36			
24 h	88.29±43.20	113.00±51.68			
IL-17/(pg · mL ⁻¹)					
0 h	60.99±30.15	57.72±26.60			
6 h	58.42±24.64	59.01±30.21	19.718, <0.001	0.432, 0.517	6.014, 0.001
12 h	48.82±19.77	56.06±22.97			
24 h	40.50±14.08	52.16±25.21			
IL-23/(pg · mL ⁻¹)					
0 h	283.99±136.02	276.19±170.97			
6 h	276.06±153.13	291.73±213.32	25.454, <0.001	0.268, 0.609	5.956, 0.001
12 h	236.85±141.28	280.65±194.86			
24 h	199.93±162.07	260.16±191.14			
TGF-β/(pg · mL ⁻¹)					
0 h	1 003.83±330.95	1 070.99±379.09			
6 h	1 050.47±436.30	1 076.47±395.77	20.821, <0.001	1.297, 0.265	2.944, 0.038
12 h	845.97±443.89	1 016.20±416.28			
24 h	731.72±403.41	984.04±402.17			



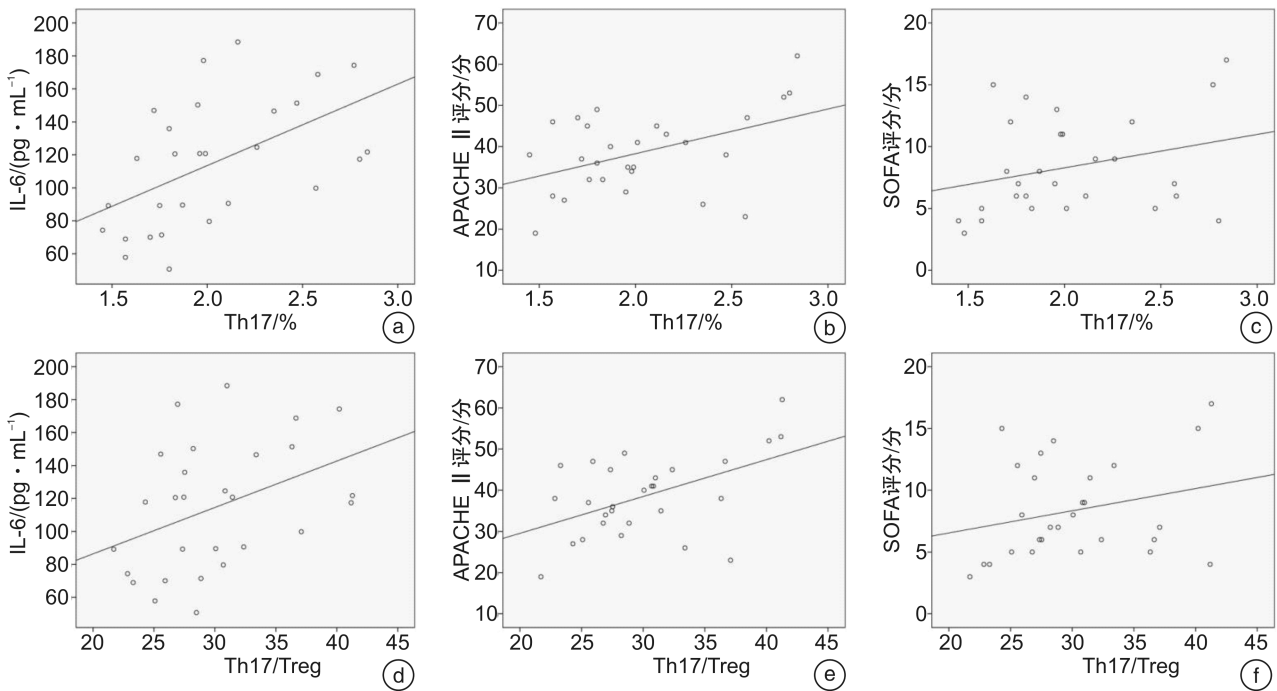
a: HVHF 治疗对 SAP 患者 APACHE II 评分的影响; b: HVHF 治疗对 SAP 患者 SOFA 评分的影响。

图 1 HVHF 治疗对 SAP 患者 APACHE II 评分、SOFA 评分的影响

表 4 不同生存结局的 SAP 患者 Th17、Treg、Th17/Treg 及血清细胞因子水平比较

指标	存活组 (n=48)	非存活组 (n=8)	t/χ ²	P
Th17/%	1.94±0.40	2.43±0.37	3.238	0.002
Treg/%	6.74±0.41	7.09±0.39	2.249	0.029
Th17/Treg	0.29±0.05	0.34±0.04	2.682	0.01
IL-6/(pg·mL ⁻¹)	101.73±40.40	134.03±46.55	2.051	0.045
IL-10/(pg·mL ⁻¹)	121.74±41.04	170.85±28.60	3.244	0.002
IL-17/(pg·mL ⁻¹)	53.47±25.21	94.67±18.05	4.421	<0.001
IL-23/(pg·mL ⁻¹)	246.98±116.44	478.78±201.41	4.647	<0.001
TGF-β/(pg·mL ⁻¹)	979.62±315.74	1 384.12±395.18	3.238	0.002

$\bar{X} \pm S$



a: Th17 水平与 IL-6 水平的相关性; b: Th17 水平与 APACHE II 评分的相关性; c: Th17 水平与 SOFA 评分的相关性; d: Th17/Treg 水平与 IL-6 水平的相关性; e: Th17/Treg 水平与 APACHE II 评分的相关性; f: Th17/Treg 水平与 SOFA 评分的相关性。

图 2 HVHF 组患者基线 Th17 及 Th17/Treg 水平与 IL-6 水平及 APACHE II 评分、SOFA 评分的相关性分析

目前临床主要认为 SAP 的发病机制与促炎-抗炎反应平衡失调有关^[11], 胰腺蛋白酶过早激活会将激活的胰蛋白酶及组织蛋白酶 B 外渗到胰腺及胰周组织中, 在腺泡细胞内外引起自身消化。细

胞因子、炎症因子也会随着腺泡细胞受损而释放, 从而刺激炎症级联反应的发生, 导致患者发生全身炎症反应综合征^[12]。包括 IL-1β、IL-6、IL-8 等在内的促炎细胞因子会增加毛细血管通透性, 进而加

重胰腺损伤;TNF- α 还会损伤腺泡细胞,导致胰腺坏死或其他器官损伤^[13]。此外一氧化氮及其他自由基等炎症因子也会对血管内皮产生破坏,从而影响微循环及器官功能^[14-15]。本研究对比了 SAP 患者及健康志愿者的细胞因子水平,结果发现 SAP 患者的 IL-6、IL-10、IL-17、IL-23、TGF- β 水平均显著高于健康受试者。有研究提出在 AP 发生时,一些细胞因子的过度表达会影响初始 T 细胞的分化格局,导致 Th17/Treg 失衡,引发 AP 患者炎症反应。Th17 及 Treg 均起源于 CD4⁺ T 淋巴细胞,二者在功能上相互拮抗,同时在细胞分化上也可相互影响、转化^[16]。Treg 主要分泌对各种免疫细胞亚群起抑制作用的细胞因子,如 TGF- β 、IL-10、TGF- β 可通过干扰淋巴细胞及其他免疫细胞的分化、增殖、存活,在维持免疫耐受性中发挥重要作用^[17-18]。Th17 可产生细胞因子 IL-17,且已被证明其在自身免疫性疾病及感染性疾病的发病中起关键作用,同时 Th17 分泌的细胞因子还可以影响 Treg 的分化^[19-21]。众多研究均已分析过 Th17 及 Treg 在胰腺炎发病机制中的作用,有研究发现慢性胰腺炎患者干扰素基因刺激因子的缺失与胰腺中 Th17 细胞浸润增加有关,而干扰素基因刺激因子的缺失可以导致疾病恶化^[22]。因此 Th17、Treg 及其相关细胞因子对 SAP 的发生、发展均有影响。

在本研究中,与对照组相比,SAP 患者表现出更高的 Th17、Treg、Th17/Treg 比值;进一步的亚组分析显示,非存活组 Th17、Treg、Th17/Treg 比值显著高于存活组。这些数据表明 SAP 患者存在 T 淋巴细胞依赖性免疫功能障碍。

在 SAP 的发生、发展过程中,炎症递质与远处器官功能障碍有关,而液体复苏、胃肠减压、肠外营养、抗生素等常规治疗并不能在短期内缓解炎症反应,使得 SAP 患者因多器官功能衰竭而发生死亡^[23]。血液净化可以有效清除血液中的细胞因子、炎症递质,不断清除循环中的毒性物质,同时还可提供营养物质,对患者的治疗及预后起重要作用^[22]。临床研究已证实,持续性 HVHF 通过维持血流动力学和降低炎症细胞因子水平,对 SAP 患者来说是一种很有前途的技术^[24]。然而关于 HVHF 恢复 T 淋巴细胞平衡方面尚存有争议。例如 Rokyta 等^[25]通过前瞻性研究 24 例感染性和 10 例非感染性 ICU 急性肾功能衰竭患者的血液滤过结果,认为患者 CD14⁺ 单核细胞和 T 淋巴细胞上 HLA-DR 表达增加与 HVHF 启动和治疗结局无关。然而在本研究中,我们发现在 HVHF 治疗后,Th17、Treg 和相关细胞因子显著降低,而非

HVHF 组患者在 24 h 内没有出现此类变化,证明 HVHF 可以清除 SAP 患者过度表达的炎症细胞因子,并在一定程度上恢复了 T 淋巴细胞平衡。而且 HVHF 组患者治疗 48 h 后 APACHE II 评分和 SOFA 评分显著降低,表明 HVHF 通过恢复 Th17/Treg 平衡,进而改善了患者的临床症状,是 SAP 有效可行的治疗方法。

总之,SAP 患者普遍存在 Th17/Treg 失衡,而持续性 HVHF 有效地减轻了 SAP 患者 Th17/Treg 失衡状态,并且能够清除过多的炎症递质,进而有助于改善患者的预后,有效阻止了 SAP 的疾病进展,因此值得临床推广应用。然而本研究样本量较小,持续性 HVHF 治疗 SAP 患者的疗效尚未得到全面评估。因此,未来将进行更大样本的多中心研究。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突。

参考文献

- [1] 钟浩亮,孙备. 急性胰腺炎的多学科治疗[J]. 临床急诊杂志,2021,22(3):163-167.
- [2] 张娟,章润叶,杨淑洁,等. 实验室指标和评分系统对急性胰腺炎患者病情严重程度及早期预后的评估价值[J]. 临床急诊杂志,2021,22(1):50-54.
- [3] Wang D, Tang M, Zong P, et al. MiRNA-155 Regulates the Th17/Treg Ratio by Targeting SOCS1 in Severe Acute Pancreatitis[J]. *Front Physiol*, 2018, 9: 686.
- [4] Guo Y, Cao F, Li C, et al. Continuous Hemofiltration Reduces Mortality in Severe Acute Pancreatitis: A Meta-Analysis [J]. *Emerg Med Int*, 2020, 2020: 6474308.
- [5] Huang H, Zhou Q, Chen MH. High-volume hemofiltration reduces short-term mortality with no influence on the incidence of MODS, hospital stay, and hospitalization cost in patients with severe-acute pancreatitis: A meta-analysis [J]. *Artif Organs*, 2021, 45 (12): 1456-1465.
- [6] 中华医学会外科学分会胰腺外科学组. 急性胰腺炎诊治指南(2014 版)[J]. 中华消化外科杂志, 2015, 14 (1):1-5.
- [7] Zhou H, Mei X, He X, et al. Severity stratification and prognostic prediction of patients with acute pancreatitis at early phase: A retrospective study[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2019, 98(16):e15275.
- [8] Basile-Filho A, Lago AF, Meneguetti MG, et al. The use of APACHE II, SOFA, SAPS 3, C-reactive protein/albumin ratio, and lactate to predict mortality of surgical critically ill patients: A retrospective cohort study [J]. *Medicine (Baltimore)*, 2019, 98 (26): e16204.

- [9] 陈静. 急性胰腺炎患者外周血中 Th17 和 Treg 细胞及其细胞因子水平变化[J]. 空军医学杂志, 2016, 32(6):368-371.
- [10] 林凯, 齐育英, 王开银, 等. 免疫性甲状腺疾病患者肠道菌群分布及其对 Th17/Treg 细胞的影响[J]. 中国微生物学杂志, 2022, 34(3):318-322, 326-326.
- [11] 穆蕊, 余剑波. 脓毒症相关性脑病与免疫功能障碍的研究进展[J]. 中国中西医结合外科杂志, 2022, 28(1):132-136.
- [12] 陈曼芹, 史菲. 细胞因子在脓毒症诊断及预后的研究进展[J]. 岭南急诊医学杂志, 2022, 27(1):98-100.
- [13] 叶瑞, 胡炜, 刘炳炜, 等. 脓毒症患者 T 淋巴细胞亚群变化及与炎症状态的关系研究[J]. 中国现代医学杂志, 2019, 29(17):41-47.
- [14] Tozlu M, Kayar Y, Ince AT, et al. Low molecular weight heparin treatment of acute moderate and severe pancreatitis: A randomized, controlled, open-label study[J]. Turk J Gastroenterol, 2019, 30(1):81-87.
- [15] 郑智, 曲元旭, 丁乙轩, 等. 急性胰腺炎发病机制的研究进展[J]. 中华肝胆外科杂志, 2021, 27(2):152-155.
- [16] 蔡照弟, 奚耀, 王重卿. 清胰通腑汤联合生长抑素对重症急性胰腺炎并发麻痹性肠梗阻患者 Th17/Treg 细胞平衡及相关因子的影响[J]. 中国中医急症, 2019, 28(12):2142-2145.
- [17] 刘洁, 胡小辉, 龚道恺. 急性脑梗死患者外周血 Th17、Treg、Th17/Treg 及炎症因子的动态变化过程研究[J]. 临床神经病学杂志, 2020, 33(2):102-105.
- [18] 田洲, 王嘉菲, 李萌, 等. TNF- α 和 TIPE2 在急性胰腺炎患者外周血中的表达及与疾病严重程度的关系[J]. 临床急诊杂志, 2021, 22(11):742-746.
- [19] Fasching P, Stradner M, Graninger W, et al. Therapeutic potential of targeting the Th17/Treg axis in autoimmune disorders[J]. Molecules, 2017, 22(1):134-157.
- [20] Yuliasih Y, Rahmawati LD, Putri RM. Th17/Treg Ratio and Disease Activity in Systemic Lupus Erythematosus[J]. Caspian J Intern Med, 2019, 10(1):65-72.
- [21] Liu B, Ren H, Chen J. LncRNA NEAT1 correlates with Th1 and Th17 and could serve as an assistant biomarker in sepsis[J]. Biomark Med, 2021, 15(13):1177-1186.
- [22] Zhao Q, Manohar M, Wei Y, et al. STING signalling protects against chronic pancreatitis by modulating Th17 response[J]. Gut, 2019, 68(10):1827-1837.
- [23] 谢春阳, 王秀坤, 游雪甫. 治疗脓毒症药物研究进展[J]. 药学报, 2020, 55(3):413-420.
- [24] 马志兰, 孙雪婷, 梁艳琴. 血液净化对重症急性胰腺炎合并 MODS 患者 Th17/Treg 细胞平衡的影响[J]. 中华医院感染学杂志, 2020, 30(15):2347-2351.
- [25] Rokyta R Jr, Holub M, Matejovic M, et al. Continuous venovenous hemofiltration: effects on monocyte and lymphocyte immunophenotype in critically ill patients[J]. Int J Artif Organs, 2002, 25(11):1066-1073.

(收稿日期:2022-04-09)

《临床急诊杂志》2022 年征订启事

《临床急诊杂志》系中华人民共和国教育部主管、华中科技大学同济医学院附属协和医院主办的全国性医学学术期刊(ISSN 1009-5918, CN 42-1607/R)。本刊自创刊之日起,为促进我国医疗事业的发展作出了一定的贡献。现已入选为中国科技核心期刊(中国科技论文统计源期刊)、中国期刊全文数据库(CJFD)收录期刊、中国生物医学文献数据库收录期刊、RCCSE 中国学术期刊收录期刊等。

本刊以临床为主,兼顾基础研究;以提高为主,兼顾普及;专栏富有特色,内容丰富具有可读性。主要报道与急诊密切相关的临床科研成果及其诊疗经验,充分反映国内外急诊学术领域的新进展和医学新动态,以从事急诊医疗、科研工作者为读者对象,辟有专家笔谈、临床研究、实验研究、研究报告、经验交流、病例报告和综述等栏目。热忱欢迎广大作者、读者踊跃投稿。本刊已开通功能完善的在线投稿、查稿系统,在线投稿:www.whuhzss.com。

本刊国内外公开发行人,现为月刊,大 16 开本,进口铜版纸,彩图随文排版,彩印封塑。定价:23.00 元/期,全年定价:276.00 元/年。邮发代号:38-353,全国邮局均可订阅;关注“武汉协和医院杂志社”微信公众号,可在线缴费、订阅、实时跟进我刊动态。