

血小板计数与急性梗阻性化脓性胆管炎相关性分析

杨 艳 周中银 陈 璐

摘 要 **目的** 探讨血小板计数与急性梗阻性化脓性胆管炎(AOSC)有无相关性及其可能性影响因素。**方法** 回顾性分析笔者医院 2012 年 10 月~2015 年 10 月收治的 57 例急性梗阻性化脓性胆管炎(acute obstructive suppurative cholangitis,AOSC)患者(AOSC 组)及同时期收治的 60 例普通急性胆管炎患者(普通急性胆管炎组)的临床资料。分析血小板计数减少($<100 \times 10^9/L$)与 AOSC 之间是否存在相关性,AOSC 组患者再根据血小板计数减少分为实验组和对照组,将患者的年龄、性别、既往有无胆管手术史、入院后 6h 内白细胞(WBC)计数、中性粒细胞百分比(NEU%)、降钙素原(PCT)等 6 个因素作为考察对象,比较分析两组患者的临床资料,以探讨 AOSC 患者血小板计数减少的可能性影响因素。**结果** 血小板计数减少在 AOSC 组和普通胆管炎组中比较差异有统计学意义($P=0.01$);实验组与对照组两组相关因素分析比较,血 NEU%、PCT 两个因素比较差异有统计学意义($P<0.05$),年龄、性别、既往有无胆管手术史、入院后 6h 内白细胞(WBC)计数比较,差异无统计学意义($P>0.05$);行多因素 Logistic 回归分析发现,AOSC 时血 NEU%、PCT 是血小板减少的独立预测因素。**结论** AOSC 与血小板计数减少存在相关性,且可用来评价急性胆管炎的严重程度,AOSC 时血 NEU%、PCT 是血小板减少的独立预测因素。

关键词 血小板计数 胆管炎 相关性 分析

中图分类号 R575.7

文献标识码 A

DOI 10.11969/j.issn.1673-548X.2017.08.022

Correlation Analysis between Platelet Count and Acute Obstructive Suppurative Cholangitis. Yang Yan,Zhou Zhongyin, Chen Lu. Department of Gastroenterology, Renmin Hospital of Wuhan University, Hubei 430060, China

Abstract **Objective** To investigate platelet counts and acute obstructive suppurative cholangitis correlation analysis and possible influential factors. **Methods** Data of 117 patients from October 2012 to October 2015 treated in our hospital, of whom 57 with acute obstructive suppurative cholangitis and 60 with common acute cholangitis were analyzed retrospectively to explore whether there was a correlation between thrombocytopenia ($100 \times 10^9/L$) and AOSC, then experimental and control groups were established according to thrombocytopenia in the AOSC patients. The patient's age, sex, previous biliary surgery, white blood cells(WBC) count after admission within 6h, the percentage of neutrophils (NEU%), calcitonin (PCT) were retrospectively analyzed to further explore the influence factors of thrombocytopenia in AOSC patients. **Results** By comparison with the common acute cholangitis group, thrombocytopenia in AOSC group had obvious difference ($P=0.01$). In experimental group, NEU%, PCT had statistical difference compared with those in control group ($P<0.05$), and the patient's age, sex, previous biliary surgery, white blood cells(WBC) after admission within 6h count had no statistical significance. The logistic multivariate regression analysis showed that, NEU%, PCT were the independent predictors. **Conclusion** Correlated with AOSC, thrombocytopenia can be valued as indicators of the severity of acute cholangitis. In AOSC patients, NEU%, PCT were independent predictors of thrombocytopenia.

Key words Platelet count; Cholangitis; Correlation; Analysis

急性梗阻性化脓性胆管炎(acute obstructive suppurative cholangitis,AOSC)是临床上严重的胆管感染性急症,是由各种原因引起的胆管急性化脓性炎症^[1]。右上腹痛、发热、黄疸为其主要的临床表现。引起胆管梗阻的最常见病因是结石,其次为恶性肿

瘤^[2]。该病起病急骤、发展迅速,病情凶险且病死率高^[3]。易合并感染性休克、多器官功能障碍综合征(MODS)等情况。因此必须尽早进行胆管减压和解除梗阻。AOSC 常并发血小板计数减少,出现血小板计数减少常预示着患者病情重、预后差、病死率高,因此 AOSC 患者必须时刻监测血小板数量,尽早发现并采取恰当措施诊治血小板计数减少。而本研究旨在探讨 AOSC 与血小板计数减少的有无相关性及其可能性影响因素,以期对临床工作起到某些指导作用。

基金项目:湖北省科技厅基金资助项目(2013BKB013)

作者单位:430060 武汉大学人民医院消化内科

通讯作者:周中银,教授,硕士生导师,电子信箱:zhouhu0425@

163.com

资料与方法

1. 资料:回顾性分析笔者医院 2012 年 10 月 ~ 2015 年 10 月收治的 57 例 AOSC 患者(AOSC 组)及同时期收治的 60 例普通急性胆管炎患者(普通胆管炎组)的临床资料。所有 AOSC 患者均符合 1983 年中华医学会重庆胆管外科会议制定的标准,即临床上出现休克或下列 6 项中的 2 项:①起病急,伴有神经精神症状,如表情淡漠、嗜睡、谵语等;②脉搏 >120 次/分;③体温 $>39^{\circ}\text{C}$ 或 $<36^{\circ}\text{C}$;④外周血白细胞计数 $>20 \times 10^9/\text{L}$;⑤胆总管探查时,胆管内压力明显增高,且为脓性胆汁;⑥血培养阳性。普通胆管炎是指患者病情较轻,无器官功能障碍,初期治疗(基本支持治疗和抗生素运用)有效,可再进一步控制病情,择期行手术治疗。患者的主要临床表现有腹痛、发热、黄疸等,且经腹部 B 超、CT 或 MRCP 等影像学检查证实存在胆管梗阻。

2. 方法:所有患者入院后常规行血常规、肝肾功能、凝血功能、降钙素原、腹部超声及 CT 检查,必要时行 MRCP 检查。AOSC 组患者一般情况可、无手术禁忌证者行 ERCP + ENBD 术,若患者基础疾病多、有手术禁忌证者采取抗感染、补液等保守治疗。普通急性胆管炎组给予抗感染、补液等保守治疗,对两组患者的临床资料进行分析,探讨 AOSC 与血小板计数有无相关性。将 AOSC 组患者根据血小板计数减少分为实验组和对照组,进一步分析 AOSC 伴血小板减少的可能性因素。

3. 统计学方法:统计学处理采用 SPSS 21.0 统计软件,计量资料和计数资料分别采用 t 检验和 χ^2 检验,多因素相关分析采用 Logistic 回归分析,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1. AOSC 与血小板计数减少的相关性:AOSC 组中有 30 例出现血小板计数减少,构成比为 52.6%,普通胆管炎组出现血小板计数减少 14 例,构成比为 23.3%,两组数据比较差异有统计学意义($P = 0.01$)。

2. 相关因素分析:实验组与对照组两组在患者的性别、年龄、既往胆管手术史及入院后 6h 内血白细胞计数等指标上差异无统计学意义($P > 0.05$),血 PCT 及 NEU% 比较差异有统计学意义($P < 0.05$,表 1)。

3. Logistic 回归分析:对 NEU%、PCT 2 个因素进行 Logistic 回归分析,血 NEU% 与 PCT 是血小板计数减少的独立预测因素。分析结果见表 2。

表 1 两组患者相关因素比较

因素	对照组	实验组	P
性别(男性/女性)	16/14	16/11	0.653
年龄(岁)	59.7 ± 14.3	63.7 ± 12.8	0.269
既往胆管手术史	15/15	9/18	0.203
WBC($\times 10^9/\text{L}$)	20.2 ± 11.3	17.1 ± 6.3	0.209
NEU(%)	91.9 ± 4.7	86.6 ± 8.2	0.004
PCT(ng/ml)	36.7 ± 35.7	10.6 ± 18.1	0.001

表 2 Logistic 回归分析 ($\bar{x} \pm s$)

参数	B	SE	Wald	P	OR	95% CI
NEU%	0.106	0.054	3.835	0.050	1.112	1.000 ~ 1.237
PCT	0.035	0.015	5.299	0.021	1.036	1.005 ~ 1.067
常量	-10.006	4.839	4.276	0.039	0.000	-

讨 论

AOSC 以胆管梗阻和继发的胆管感染为基本的病理基础,胆管梗阻后胆管内压力增高,胆管压力增高又可引起胆管黏膜破裂,肝-胆血屏障受到破坏,各种炎性因子得以激活并产生和释放多种炎性介质,内皮网状系统衰竭,大量细菌及毒素进入血液循环,从而引起严重的脓毒血症。该病起病急、病情进展凶猛,极易诱发血小板减少、凝血功能障碍,进而触发多器官功能障碍综合征(MODS)、多脏器衰竭(MOF)乃至危及生命。

本研究中,在 AOSC 组及普通胆管炎组中血小板

计数减少比较,差异有统计学意义($P < 0.05$),说明血小板计数减少与 AOSC 有一定相关性,可用来评价急性胆管炎得严重程度。对 AOSC 患者中实验组及对照组临床资料进行统计学分析发现,两组患者的性别、年龄、既往胆管手术史及入院后 6h 内血白细胞计数比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),血 PCT 及 NEU% 比较差异有统计学意义($P < 0.05$);对 NEU% 与 PCT 行 Logistic 回归分析,表明 NEU% 与 PCT 是血小板计数减少的独立预测因素。

中性粒细胞在外周血白细胞中数量最多,对人体固有免疫贡献很大,参与并影响炎症的发生、发展过

程,是病原体侵入机体的首个关键反应者^[4]。机体发生炎症反应时中性粒细胞的数量会明显增加。在机体中中性粒细胞还可协调单核细胞活性,并逐步释放活性氧自由基(OFR)、抗菌肽和丝氨酸蛋白酶等多种宿主防御成分。有研究表明 OFR 是 AOSC 患者血小板计数减少的重要原因,其具体机制为:①OFR 与细胞或亚细胞膜的多不饱和脂肪酸发生过氧化反应,从而破坏细胞膜结构及其稳定性,致溶酶体酶等释放到组织间隙,引起链锁反应,导致大量红细胞、血小板受到破坏;②OFR 可以诱发血小板的聚集和释放反应并形成大量微聚物,沉积于肝脏、脾脏、周围血管等中进而被巨噬细胞吞噬,从而造成血小板计数明显下降;③OFR 直接攻击血小板膜,从而引起血小板计数减少^[5]。此外,OFR 对骨髓造血微环境的破坏可能是 AOSC 时血小板计数减少的又一原因。

血小板(PLT)起源于巨核细胞,生存寿命是 5~10 天,成熟的血小板含有致密颗粒(δ 颗粒)、 α -颗粒和溶酶体颗粒(λ 颗粒)3 种特殊的胞质颗粒,可通过分泌不同的化学物质参与机体的止血与凝血过程^[6]。此外血小板还保留有原始炎症细胞的部分特性。Sullam 等^[7]研究发现血小板能够最早聚集到血管感染部位,且数量最多。Johansson 等^[8]研究发现,细菌感染比病毒感染更容易引起血小板计数减少,致病菌主要是革兰阴性菌(G^- 菌)、链球菌等。可能原因是作为细菌内毒素主要成分的 G^- 菌脂多糖(lipopolysaccharide, LPS)可特异性通过 Toll 样受体激活血小板参与炎症-免疫反应当中,使血小板消耗增多。另外 LPS 也可对巨核细胞产生抑制作用,进而引起血小板计数生成减少。

降钙素原(PCT)是降钙素的前体物质,由 116 个氨基酸残基组成,健康人的血降钙素原浓度 $< 0.05 \text{ ng/ml}$ 。机体在非感染情况下,甲状腺 C 细胞及肺神经内分泌 C 细胞产生了很大部分的 PCT,而在全身性感染的情况下,甲状腺以外的多种组织和细胞开始释放 PCT。一些研究认为,感染时循环血中 PCT 主要来源于肝脏、肺、肾脏、肌肉和脂肪等处实质组织细胞^[9]。而 Bihan 等^[10]认为感染时 PCT 的主要来源也可能是外周血中的单核细胞。PCT 超过 0.5 ng/ml 即可诊断脓毒血症,严重脓毒血症与脓毒性休克患者 PCT 质量浓度可超过 5 ng/ml ,甚至达到 500 ng/ml ^[11]。

Assicot 等在 1993 年首次研究发现机体发生严重感染时,感染程度与 PCT 含量呈正相关。近期一项

Meta 分析显示,PCT 诊断脓毒症的敏感度及特异性分别为 77%、79%^[12]。研究发现,诱发急性梗阻化脓性胆管炎的主要病原菌是大肠杆菌、肠球菌属^[13]。相关研究表明,革兰阴性菌(G^- 菌)感染患者在 PCT 水平升高程度上要高于革兰阳性菌(G^+ 菌)感染患者,具体原因为 G^- 细菌的重要成分脂多糖(LPS)及多种细胞因子如肿瘤坏死因子 α (TNF- α)、白细胞介素 6(IL-6)、细胞介素 2(IL-2)、细胞介素 18(IL-18)等均可以刺激、诱导 PCT 的产生和释放,除此之外脂多糖还可直接促进 PCT mRNA 的表达和蛋白翻译^[14]。Charles 等^[15]研究发现,体外情况下,脂多糖在无细胞因子情况下能够直接诱导人培养细胞产生高水平 PCT,而 G^+ 细菌无此作用。故在 AOSC 时 PCT 含量多明显增加,其含量随着感染的严重程度的增加而增加。

本研究表明 NEU% 与 PCT 是血小板计数减少的独立预测因素,NEU% 及 PCT 都是炎症感染的指标,且由上段阐述可知,PCT 诊断脓毒血症的敏感度及特异性均较高,由此推断 AOSC 患者出现血小板计数减少主要由脓毒血症引起。血小板计数减少与脓毒血症密切相关已经得到多项研究的证实^[16]。Levi 等研究表明,多数脓毒血症患者可出现血小板计数减少,其比例大约为 35%~59%^[17]。PLT 减少可增加脓毒血症患者的病死率,且 PLT 减少的程度与脓毒血症患者病情的严重程度紧密相关。目前,对于感染引起血小板计数减少的具体原因并不十分清楚,急性梗阻性化脓性胆管炎时血小板计数减少的可能机制为:(1)血小板生成减少:炎症产生的多种有害物质对骨髓微循环的产生破坏作用,进而抑制血小板的产生。(2)血小板损坏增加:①血小板存活时间缩短,其原因为细菌诱导血小板凋亡,如 Bel-x1(由蛋白酶介导的,血小板生存的一个重要调节蛋白)的降解^[18];②血小板被激活,作为炎症因子,参与炎症-免疫反应当中,增加了血小板消耗;③大量的细菌和毒素透过肝血屏障进入血液循环,可直接或间接损坏血小板,使其计数减少;④感染也可引起血小板相关性 IgG (PAIgG)明显升高,其中部分为血小板自身抗体,导致血小板破坏增加^[19]。(3)网状内皮系统的吞噬功能增加也可引起血小板数量减少。

综上所述,AOSC 与血小板计数减少有明显相关性,AOSC 伴有血小板计数减少常预示着患者病情较重且预后较差,测定血小板计数对 AOSC 的病情判断至关重要。血降钙素原及中性粒细胞百分比是

AOSC 患者血小板计数减少的独立预测因素,可由此反映 AOSC 患者的病情程度。病原微生物侵入人体,直接破坏或抑制血小板生成,同时血小板参与机体炎症过程中过度消耗及抗血小板抗体的产生,可能是 AOSC 发生血小板计数减少的多种因素。但 AOSC 患者血小板计数减少的具体原因尚不明确,有待于进一步研究。

参考文献

- Eaton JE, Talwalkar JA, Lazaridis KN, *et al.* Pathogenesis of primary sclerosing cholangitis and advances in diagnosis and management[J]. *Gastroenterology*, 2013, 145(3): 521 – 536
- Mosler P. Diagnosis and of acute cholangitis [J]. *Curr Gastroenterol*, 2011, 13(2): 166 – 172
- Dogany M, Yuksek YN, Daglar, *et al.* Clinical determinants of suppurative cholangitis in malignant biliary tract obstructin [J]. *Braticl Listy*, 2010, 111(6): 336 – 339
- Schmidt EP, Lee WL, Zemans RL, *et al.* On, around, and through: neutrophil – endothelial interactions in innate immunity [J]. *Physiology*, 2011, 26(5): 334 – 347
- 王友顺,熊寿之,钟德午,等. 氧自由基在急性梗阻性化脓性胆管炎中的作用及其对血小板量和聚集性的影响[J]. *第一军医大学学报*, 1993,13(3): 226 – 229
- Yeaman MR. Platelets in defense against bacterial pathogens [J]. *Cell Mol Life Sci*, 2010; 67:525 – 544
- Sullam PM, Drake TA, Sande MA. Pathogenesis of endocarditis [J]. *Am J Med*, 1985,78:110 – 115
- Johansson D, Shannon O, Rasmussen M. Platelet and neutrophil responses to gram positive pathogens in patients with bacteremic infection[J]. *PLos One*, 2011; 6(11): e26928
- Meisner M, Lohs T, Huettemann E, *et al.* The plasma elimination rate and urinary secretion of procalcitonin in patients with normal and

- impaired renal function[J]. *Eur J Anaesthesiol*, 2001, 18(2): 79 – 87
- Bihan H, Becker KL, Snider RH, *et al.* Calcitonin precursor levels in human medullary thyroid carcinoma[J]. *Thyroid*, 2003, 13(8): 819 – 822
- 陈云霞. 降钙素原(PCT)急诊应用的专家共识[J]. *中华急诊医学杂志*, 2012, 2(9): 944 – 951
- Wacker C, Prkno A, Brunkhorst F M, *et al.* Procalcitonin as a diagnostic marker for sepsis: a systematic review and meta – analysis [J]. *Lancet Infect Dis*, 2013, 13(5): 426 – 435
- Dawes LG. Biliary tract infections, problems in general surgery[J]. *SurgInfect*, 2002, 19(1): 81 – 91
- Oberhoffer M, Stonans I, Russwurm S, *et al.* Procalcitonin expression in human peripheral blood mononuclear cells and its modulation by lipopolysaccharides and sepsis – related cytokines in vitro [J]. *J Lab Clin Med*, 1999, 134(1): 49 – 55
- Charles PE, Ladoire S, Aho S, *et al.* Serum procalcitonin elevation in critically ill patients at the onset of bacteremia caused by either Gram negative or Gram positive bacteria [J]. *BMC Infect Dis*, 2008, 8(1): 38
- Ma AC, Mkwes PK. Platelets, neutrophils and neutrophil intracellular traps (NETs) in sepsis [J]. *Thromb Haemost*, 2008, 6(3): 415 – 420
- Hui P, Cook DJ, Lim W, *et al.* The frequency and clinical significance of thrombocytopenia complicating critical illness: a systematic review[J]. *Chest J*, 2011, 139(2): 271 – 278
- Levi M, Löwenberg EC. Thrombocytopenia in critically ill patients [J]. *Semin Thromb and Hemos*, 2008, 34(5): 417 – 424
- Stephan F, Chetl MA, Kaplan C, *et al.* Autotmtibodies against platelet glycoproteins in critically ill patients with thrombocytopenia [J]. *Am J Med*, 2000;108:554 – 560

(收稿日期:2016 – 10 – 18)

(修回日期:2016 – 10 – 27)

(上接第 82 页)

参考文献

- Dheda K. Tuberculosis [J]. *Lancet*, 2015, 387(10024): 1052 – 1053
- Salimi S, Farajianmashhadi F, Alavinaini R, *et al.* Association between vitamin D receptor polymorphisms and haplotypes with pulmonary tuberculosis[J]. *Biomed Rep*, 2015, 3: 189 – 194
- Takada I, Makishima M. Therapeutic application of vitamin D receptor ligands: an updated patent review [J]. *Expert Opin The Pat*, 2015, 25: 1 – 11
- Hu Q, Chen Z, Liang G, *et al.* Vitamin D receptor gene associations with pulmonary tuberculosis in a Tibetan Chinese population [J]. *BMC Infect Dis*, 2016, 16: 222 – 232
- Wuwong JR, Li X, Chen YW. Different vitamin D receptor agonists exhibit differential effects on endothelial function and aortic gene expression in 5/6 nephrectomized rats[J]. *J Steroid Biochem Mol Biol*, 2015, 148:202 – 209
- Kocabas A, Karag Zel G, Imir N, *et al.* Effects of vitamin D receptor gene polymorphisms on susceptibility to disease and bone mineral den-

- sity in Turkish patients with type 1 diabetes mellitus[J]. *J Pediat Endocrinol Metab*, 2015, 23(12): 1289 – 1297
- Selvaraj P, Chandra G, Jawahar MS, *et al.* Regulatory role of vitamin D receptor gene variants of Bsm I, Apa I, Taq I, and Fok I polymorphisms on macrophage phagocytosis and lymphoproliferative response to mycobacterium tuberculosis antigen in pulmonary tuberculosis[J]. *J Clin Immunol*, 2004, 24: 523 – 532
- Török N, Török R, Klivényi P, *et al.* Investigation of vitamin D receptor polymorphisms in amyotrophic lateral sclerosis [J]. *Acta Neurol Scand*, 2016, 133: 302 – 308
- Bornman L, Hill A VS. Vitamin D receptor polymorphisms and susceptibility to tuberculosis in West Africa: A case – control and family study[J]. *J Infect Dis*, 2004, 190: 1631 – 1641
- Freidin MB, Rudko AA, Kolokolova OV, *et al.* A comparative analysis of tuberculosis susceptibility genetic make – up in Tuvians and Russians [J]. *Mol Biol*, 2006, 40: 218 – 227

(收稿日期:2016 – 11 – 21)

(修回日期:2016 – 12 – 22)