论著

文章编号:1000-5404(2012)03-0268-03

微创食管癌切除术与开胸食管癌切除术术后C反应蛋白及TNF-α、IL-6反应的对比研究

王 睿[1],杜 铭[2],陈焕文[2],赖光湖[2] (400013 重庆,重庆市中山医院心胸外科[1];400011 重庆,重庆医科大学附属第一医院胸外科[2])

[摘要] **目的** 通过对比研究了解微创食管癌手术与传统开放术式术后C反应蛋白(C-reactive protein, CRP)及细胞因子水平变化。**方法** 选择2009年1月至2011年2月在重庆医科大学第一附属医院胸外科接受微创食管癌切除术(minimally invasive esophagectomy,MIE)与开胸食管癌切除术(open esophageal resection,OPEN)的患者各10例,分别于术前,术后4、24、48、72、120、168 h抽取静脉血标本,用双抗体夹心ABC-ELISA法测定TNF-α、IL-6,用超敏CRP分析测定CRP值。**结果** 2组人群术前、术后血浆TNF-α水平差异没有统计学意义,2组术后4、24、120 h血清CPR水平差异有统计学意义($P<0.05$),2组术后各时间点血清IL-6水平差异均有统计学意义($P<0.05$);两因素重复测量资料的方差分析提示MIE组和OPEN组术后不同时间点血清IL-6细胞因子浓度差异有统计学意义($P<0.01$),且手术方式与时间因素之间存在交互作用。**结论** 微创食管癌手术与传统食管癌手术相比,可能会减少术后机体炎症因子释放,减少术后炎症反应。

[关键词] 微创手术;食管癌;细胞因子;C反应蛋白
[中图法分类号] R730.23; R730.56; R735.1 [文献标志码] A

Responses of CRP, TNF-α and IL-6 in minimally invasive esophagectomy and open esophageal resection

Wang Rui[1], Du Ming[2], Chen Huanwen[2], Lai Guanghu[2] ([1]Department of Thoracic Surgery, Zhongshan Hospital of Chongqing, Chongqing, 400013; [2]Department of Thoracic and Cardiovascular Surgery, First Affiliated Hospital, Chongqing Medical University, Chongqing, 400011, China)

[**Abstract**] **Objective** To investigate different responses of preoperative and postoperative serum levels of C-reactive protein (CRP), tumor necrosis factor-α (TNF-α) and interleukin-6 (IL-6) in minimally invasive esophagectomy (MIE) and traditional open esophageal resection (OPEN). **Methods** Twenty patients receiving MIE (MIE group) and traditional OPEN (OPEN group) in thoracic surgery department of the First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University from Jan 2009 to Feb 2011 were chosen ($n=10$). High-sensitive CRP analysis and double-antibody sandwich ELISA (ABC-ELISA) were applied to detect CRP value and serum levels of TNF-α and IL-6 before and at 4, 24, 48, 74, 120 and 168 h after operation, respectively. **Results** The differences of preoperative and postoperative serum levels of TNF-α of the two groups were not statistically significant ($P>0.05$), while the differences of serum levels of CRP at postoperative 4, 24 and 120 h were statistically significant ($P<0.05$), as well as IL-6 level at each postoperative time point ($P<0.05$). Two-factor repeatedly measured analysis of variance indicated that there was statistically significant difference of IL-6 level at each postoperative time point between the MIE and OPEN groups, and there was an interaction between operation type and time. **Conclusion** Compared with traditional OPEN, MIE can possibly reduce postoperative release of inflammatory cytokines and inflammatory responses.

[**Key words**] minimally invasive surgery; esophageal cancer; cytokine; C-reactive protein

Corresponding author: Du Ming, E-mail: ljdyt1103@sina.com

食管癌是一种我国较常见的疾病,其发病率居世界之首。近年来,国内外少数医疗单位逐步开展了微创食管癌切除术(minimally invasive esophagectomy, MIE),随着经验的积累与器械设备的进步,手术方式日趋成熟,目前国内外较多单位采用的方式为胸腹腔镜下经右胸、腹部和颈部吻合的食管癌切除术。经Luketich等[1]报道,采用此术式在手术结果、死亡率、重症监护天数和留院观察天数上均优于传统开胸术式

[通信作者] 杜 铭,E-mail:ljdyt1103@sina.com

(open esophageal resection,OPEN);另有报道证实,采用此微创术式在食管区域淋巴结清扫上也优于传统开放手术[2-3]。国内也有学者[4]报道了微创术式能降低食管癌术后并发症。但此术式能否凭借其微创性降低食管癌术后的全身炎症反应,减轻免疫抑制,却鲜有报道。

目前认为,C 反应蛋白及细胞因子在参与机体术后炎症反应及免疫反应上起着重要作用[4-5]。本研究旨在通过对微创食管癌手术患者和传统开胸食管癌手术患者术后血清 C 反应蛋白及细胞因子(TNF-α、IL-6)浓度水平变化的比较,探讨胸腹腔镜食管癌手术对机体应激反应的影响及意义。

1 对象与方法

1.1 研究对象

选择 2009 年 1 月至 2011 年 2 月在重庆医科大学第一附属医院胸外科就诊的符合纳入标准的食管癌患者 20 例,按患者意愿接受微创食管癌切除术与开胸食管癌切除术者各 10 例,其中男性 15 例,女性 5 例。纳入标准:①年龄≤75 岁,心肺功能及肝肾功能基本正常,无明显手术禁忌证;②食管胃镜检查确诊为食管癌;③胸腹部 CT 提示肿瘤无明显外侵,纵隔及腹腔淋巴结最短直径 <1 cm,其他检查无远处转移。排除标准:①胸膜严重黏连;②既往有腹部手术史。

1.2 试剂盒及主要仪器

①试剂盒:CRP 测定采用芬兰 Orion Diagnostica Oy 公司生产超敏 C-反应蛋白试剂盒;TNF-α、IL-6 测定均采用上海森雄科技实业有限公司生产的定量酶联检测试剂盒。②主要仪器:Wellscan K3 酶标仪、雷度洗析机、Beckman coulter UniCel DxC 800 Synchron 全自动生化分析仪器。

1.3 方法

1.3.1 手术方法 2 组分别行食管肿瘤切除及纵隔、腹腔淋巴结清扫。均采用气道-静脉复合麻醉,气管双腔插管。①微创食管癌切除术组(MIE 组):胸腔镜:左侧卧位,右胸第 7 肋腋中线作观察孔,第 8 肋腋后线作主操作孔,肩胛下角下作副操作孔,第 4 肋腋前线作肺牵引孔。超声刀切开纵隔胸膜,游离,结扎奇静脉弓两端后切断,从膈肌裂孔平面游离食管至胸膜顶部。清扫食管旁、隆凸下及双侧喉返神经链旁淋巴结,关闭胸腔。腹腔镜:翻身平卧位,于脐上作观察孔,建立人工气腹。脐上 3 cm 右侧腹直肌外缘作主操作孔。右锁骨中线交肋弓下作副操作孔。剑突下作肝牵引孔。左锁骨中线交肋弓下作辅助牵引孔。超声刀自下而上游离胃大弯,游离胃小弯结扎并切除冠状静脉、胃左动脉。游离腹段食管至食管裂孔,切开双侧部分膈肌脚。清扫贲门旁、胃左动脉旁,脾动脉旁、腹腔干及肝总动脉旁淋巴结。用切割缝合器制备管状胃,关闭腹腔。颈部吻合:于左颈部胸锁乳突肌内侧行颈部切口,切开颈阔肌及舌骨下肌群,沿颈血管鞘内侧游离食管,将管胃沿食管床路径上提至颈部。于颈部行食管-胃侧侧吻合。②开胸食管癌切除术组(OPEN 组):食管下段癌行左后外侧切口径路;食管中段癌行右后外侧切口 + 腹部正中切口径路(Ivor-Lewis 术);食管上段及颈段癌行右胸后外侧切口 + 腹部正中切口 + 左颈部三切口径路。术中均备制管状胃,三切口胸胃均采用食管床路径。

1.3.2 CPR 及细胞因子测定 分别于术前,术后 4、24、48、72、120、168 h 抽取静脉血标本约 5 ml,3 000 转/min 离心后取血浆,-30 ℃保存待测。细胞因子的测定采用双抗体夹心 ELISA(ABC-ELISA)法,CPR 的测定采用超敏 CPR 分析测定法。

1.4 统计学分析

采用 Excel 2003 录入数据,比对无误后建立分析用数据集,使用 SAS V8 软件进行统计分析。定量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,使用 t 检验,定性资料使用 χ^2 检验,2 组间不同时间点细胞因子浓度差异采用两因素重复测量资料的方差分析。

2 结果

2.1 一般情况

本次研究共纳入研究对象 20 例,其中 MIE 组 10 例,男性 7 例,女性 3 例,年龄(60.30 ± 6.29)岁;OPEN 组 10 例,男性 8 例,女性 2 例,年龄(62.30 ± 7.56)岁,2 组在性别、年龄上分布一致(性别:$P = 0.61$;年龄:$P = 0.53$);肿瘤病理分期及术后并发症发生率 2 组间差异无统计学意义($P_{分期} = 0.89$;$P_{并发症} = 0.30$)。

2.2 2 组间术前、术后血浆中 TNF-α、IL-6 和 CRP 水平变化的比较

通过 t 检验发现 2 组人群术前、术后血浆 TNF-α 水平差异没有统计学意义;2 组人群血浆 CPR 水平术后均有上升,2 组间术后 4、24、120 h 血浆 CPR 水平差异有统计学意义($P < 0.05$);2 组术后血浆 IL-6 浓度曲线均先升后降,术后 4 h IL-6 浓度达峰值,2 组间术后各时间点血浆 IL-6 水平差异均有统计学意义($P < 0.01$)。见表 1。

表 1 2 组患者术后血浆 IL-6、CPR、TNF-α 水平差异比较($\bar{x} \pm s$)

	n	IL-6(ng/L)	CRP(mg/L)	TNF-α(ng/L)
MIE 组	10			
术前		15.50 ± 2.81	7.03 ± 3.75	36.62 ± 4.30
术后 4 h		61.00 ± 15.07[a]	10.52 ± 3.02[a]	35.13 ± 4.92
术后 24 h		17.50 ± 1.27[a]	12.38 ± 0.96[a]	37.00 ± 4.34
术后 48 h		14.70 ± 1.42[b]	10.68 ± 1.64	35.92 ± 3.41
术后 72 h		15.20 ± 1.14[a]	10.28 ± 2.10	36.87 ± 2.79
术后 120 h		15.50 ± 1.58[a]	12.26 ± 1.34[b]	37.03 ± 2.73
术后 168 h		15.30 ± 1.67[b]	12.43 ± 2.14	37.52 ± 2.85
OPEN 组	10			
术前		19.00 ± 6.09	5.24 ± 6.01	34.65 ± 5.01
术后 4 h		204.00 ± 127.73	14.83 ± 0.74	35.05 ± 4.80
术后 24 h		123.20 ± 105.42	14.74 ± 1.15	35.39 ± 4.85
术后 48 h		28.10 ± 15.04	9.54 ± 4.21	35.34 ± 4.77
术后 72 h		23.60 ± 7.00	12.67 ± 1.30	34.34 ± 5.26
术后 120 h		21.40 ± 4.93	13.57 ± 1.10	34.21 ± 4.92
术后 168 h		20.30 ± 5.96	11.18 ± 4.30	34.44 ± 4.21

a: $P < 0.01$, b: $P < 0.05$, 与 OPEN 组同时间点比较

2.3 2 组间术前、术后血浆中 TNF-α、IL-6 和 CRP 水平的方差分析

两因素重复测量资料的方差分析提示 MIE 组和 OPEN 组术后不同时间点血浆 IL-6 细胞因子浓度差异有统计学意义($P < 0.01$),且手术方式与时间因素之间存在交互作用。见表 2。

表2 2组间术前、术后血浆中TNF-α、IL-6和CRP水平的方差分析

变异来源	TNF-α		IL-6		CRP	
	F 值	*P* 值	*F* 值	*P* 值	*F* 值	*P* 值
手术方式	1.00	0.3294	28.45	<.0001	0.98	0.335
时间	1.36	0.2382	23.42	<.0001	29.71	<.0001
手术方式×时间	2.80	0.0143	9.81	<.0001	2.41	0.0697

3 讨论

C反应蛋白及细胞因子在诱导术后全身炎症反应及免疫反应中扮演重要角色,不同的创伤会诱发不同程度的细胞因子反应,大的手术创伤能让这些介质大量释放,当后者超过一定水平并失去控制,将导致全身炎症反应,免疫功能下降,直接影响肿瘤患者预后[6-10]。因此,尽可能地减少手术创伤,降低炎症介质释放,是我们胸外科医师一直关心的问题。

TNF-α由巨噬细胞产生,可直接杀伤和抑制肿瘤细胞,对人体免疫功能具有一定的调节作用,其生物学功能十分广泛。TNF有中性粒细胞和单核细胞趋化作用,并使之活化和脱颗粒,从而释放炎症介质,诱发炎症反应[11]。本文MIE组和OPEN组患者术后血清TNF-α水平差异无统计学意义,且2组患者术前及术后各时间点血清TNF-α水平变化不明显。

IL-6是一种重要的促炎因子,异常释放会导致机体多器官细胞代谢障碍及功能损害。它是机体急性应激反应中最敏感最重要的一种标志物和介导物[11],国内文献报道[12],重度创伤后患者从受伤日到出院时IL-6均显著升高。本研究发现,MIE组及OPEN组患者术后血清IL-6水平均升高,术后168 h均未恢复至术前水平,且OPEN组患者升高幅度更为显著,其术后各时间点血清IL-6水平与MIE组均有显著性差异;进一步两因素重复测量资料的方差分析仍提示手术方式与时间因素在患者术后血清IL-6水平变化上存在交互作用,说明MIE术式可能有效降低机体术后血清IL-6水平,从而减轻全身炎症反应及免疫抑制。

CRP于1930年由Tillet和Francis发现,是一种当机体受到炎症性刺激或组织损伤时由肝细胞合成的急性相蛋白,正常人血清中含量极低。所有类型的手术都会引起炎症,急性相反应粗略地与组织损伤程度,急性相反应越强,血清CRP水平越高。本研究未发现不同手术方式对术后血清CRP浓度水平影响不同。虽有文献报道微创手术对CRP的影响较传统开放式手术小[13-14],但多仅为*t*检验结果,没有进行重复测量的方差分析比较,这可能是由观察对象个体差异及重复测量误差等随机误差造成的。

综上所述,全胸腔镜食管癌切除术与传统开放式手术相比,可能会在一定程度上减少患者术后炎症介质的释放,有利于患者手术后的康复。但本次研究病例数量有限,且术后机体急性期反应、免疫功能抑制影响肿瘤预后的机制尚不清楚,有待在扩大样本量、延长随访时间的基础上进行进一步研究。

参考文献:

[1] Fabian T, Martin J T, McKelvey A A, *et al*. Minimally invasive esophagectomy: a teaching hospital's first year experience[J]. Dis Esophagus, 2008, 21(3): 220-225.

[2] Yamamoto S, Kawahara K, Maekawa T, *et al*. Minimally invasive esophagectomy for stage I and II esophageal cancer[J]. Ann Thorac Surg, 2005, 80(6): 2070-2075.

[3] Bottger T, Terzic A, Muller M, *et al*. Minimally invasive transhiatal and transthoracic esophagectomy[J]. Surg Endosc, 2007, 21(10): 1695-1700.

[4] 杜铭, 陈焕文, 吴庆琛, 等. 胸腔镜联合腹腔镜食管癌切除术治疗40例食管癌的临床分析[J]. 第三军医大学学报, 2010, 32(7): 722-724.

[5] Vittimberga F J Jr, Foley D P, Meyers W C, *et al*. Laparoscopic surgery and the systemic immune response[J]. Ann Surg, 1998, 227(3): 326-334.

[6] Cremer J, Martin M, Redl H, *et al*. Systemic inflammatory response syndrome after cardiac operations[J]. Ann Thorac Surg, 1996, 61(6): 1714-1720.

[7] Leaver H A, Craig S R, Yap P L, *et al*. Arachidonic acid activation of monocyte and neutrophil reactive oxygen in lung cancer patients undergoing pulmonary resection[J]. Biologicals, 1996, 24(4): 319-324.

[8] Ortmann C, Brinkmann B. The expression of P-selectin in inflammatory and non-inflammatory lung tissue[J]. Int J Legal Med, 1997, 110(3): 155-158.

[9] Carey P D, Wakefield C H, Thayeb A, *et al*. Effects of minimally invasive surgery on hypochlorous acid production by neutrophils[J]. Br J Surg, 1994, 81(4): 557-560.

[10] Walker W S, Leaver H A, Yap P L. The immune response to surgery: conventional and video assisted thorascopic pulmonary lobectomy[M]//Yim A P C, Hazelrigg R J, Izzat M J, *et al*. Minimal access cardiothoracic surgery. Philadelphia: WB Saunders, 1999, 127-134.

[11] Ross W G, Leaver H A, Yap P L, *et al*. Macrophage prostaglandin E2 and oxidative responses to endotoxin during immunosuppression associated with anaesthesia and transfusion[J]. Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids, 1993, 49(6): 945-954.

[12] 童稳圃, 周红, 施伶俐, 等. 针刺对肺癌手术患者肿瘤坏死因子的调节作用[J]. 上海针灸杂志, 2006, 25(2): 17-18.

[13] 田玉科, 罗爱林, 金士翱. 重度多发性创伤患者血清白介素-6及肿瘤坏死因子与多器官衰竭的关系[J]. 中华麻醉学杂志, 1996, 16(1): 6-8.

[14] 田金国, 贾玉东, 刘海涛. 腹腔镜及开腹手术对结肠癌患者血清TK1、EGF、HGF、IGF-1、CRP、IL-6水平的影响[J]. 山东医药, 2010, 50(50): 42-43.

(**收稿**:2011-10-10;**修回**:2011-11-11)

(编辑 张 维)