DOI:10.16016/j.2097-0927.202207165

腹腔镜结直肠癌根治术的手术时段对患者术后康复的影响

杨思琦[1],段家翔[1],李小东[1],文 静[1],尹 超[2],胡建军[3],鲁开智[1],顾健腾[1],易 斌[1],何 静[1],甯交琳[1]
400038 重庆,陆军军医大学(第三军医大学)第一附属医院:麻醉科[1];普外科[2];肿瘤科[3]

[**摘要**] **目的** 探讨不同手术时间段的腹腔镜结直肠癌根治术患者术后康复情况的差异。**方法** 采用回顾性队列研究设计方案,筛选2020年10月至2021年9月于我院行腹腔镜结直肠癌根治术的190例患者病例资料,根据手术麻醉开始的时间分为两组:上午(8:00~12:00)手术组(n=98)和下午(14:00~18:00)手术组(n=92)。分析比较两组患者手术时间、麻醉时间、麻醉拔管时间、术中出血量、术后首次进食时间、术后首次排气和排便时间、术前与术后外周血免疫细胞计数、术后炎症指标、并发症发生率、住院天数和费用等指标。**结果** 下午手术组术后未发生任何并发症的患者多于上午手术组患者(P=0.023),并且术后进食时间更早(P=0.012);下午手术组患者术后白细胞(white blood cell,WBC)、中性粒细胞(neutrophil,Neu)较术前显著增加,术后淋巴细胞(lymphocytes,Lym)较术前显著减少(P<0.01)。其术后中性粒细胞与淋巴细胞比值(neutrophil to lymphocytes ratio,NLR)、血小板与淋巴细胞比值(platelet to lymphocytes ratio,PLR)和全身免疫炎症指数(systemic immune inflammation index,SII)明显高于上午手术组患者(P<0.001),而住院时间及费用等组间比较差异均无统计学意义。**结论** 下午接受腹腔镜结直肠癌根治术患者并发症少、进食早,术后近期康复更佳。

[**关键词**] 手术时间;结直肠癌;全身炎症反应综合征;术后康复
[**中图法分类号**] R181.23; R615; R735.35 [**文献标志码**] A

Effect of different periods of laparoscopic radical resection for colorectal cancer on rehabilitation: report of 190 cases

YANG Siqi[1],DUAN Jiaxiang[1],LI Xiaodong[1],WEN Jing[1],YIN Chao[2],HU Jianjun[3],LU Kaizhi[1],GU Jianteng[1],YI Bin[1],HE Jing[1],NING Jiaolin[1] [1]Department of Anaesthesiology, [2]Department of General Surgery,[3]Department of Oncology, First Affiliated Hospital, Army Medical University(Third Military Medical University),Chongqing, 400038, China

[**Abstract**] **Objective** To investigate the effect of different periods of laparoscopic radical resection for colorectal cancer on rehabilitation in patients. **Methods** A retrospective cohort study was conducted on 190 patients who accepted laparoscopic radical resection of colorectal cancer in our hospital from October 2020 to September 2021. The patients were divided into 2 groups according to the starting time of the operation: the morning(8:00~12:00) operation group (n=98) and the afternoon (14:00~18:00) operation group (n=92). The indicators were compared between 2 groups, including the duration of operation and anesthesia, the time of extubation, the volume of intraoperative blood loss, the first time of food intake,the first anal exhaust time, the first defecation time, preoperative and postoperative immune peripheral blood cells count, postoperative immune-inflammation indexes, the incidence of complications, length of stay and costs. **Results** The afternoon surgery group had increased patients without complications and earlier first time of food intake of patients, compared with the morning surgery group(P=0.023, P=0.012). After the surgery,

[**基金项目**] 国家自然科学基金面上项目(82270095)
[**通信作者**] 甯交琳,E-mail:njiaolin1976@126.com

2097-0927/Copyright © 2022, 陆军军医大学(第三军医大学)。这篇开放获取文章遵循 CC BY 许可协议(https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/)

white blood cell(WBC) and neutrophil (Neu) counts in the afternoon surgery group significantly increased, while lymphocytes (Lym) significantly decreased ($P<0.01$). Neutrophil to lymphocytes ratio (NLR), platelet to lymphocytes ratio(PLR) and systemic immune inflammation index(SII) in the afternoon surgery group were significantly higher than those in the morning surgery group($P<0.001$). There was no significant difference in length of stay and cost ($P>0.05$). **Conclusion** The patients undergoing laparoscopic radical resection for colorectal cancer in the afternoon have fewer complications, earlier first time of food intake and better short-term rehabilitation.

[**Key words**] surgical procedure time; colorectal cancer; systemic inflammatory response syndrome; rehabilitation

Supported by the General Program of National Natural Science Foundation of China(82270095). Corresponding author:NING Jiaolin,E-mail: njiaolin1976@126.com

结直肠癌(colorectal cancer, CRC)在全球癌症发病率中位列第五,在中国位居第二,且在全球和中国均是第五顺位的死因[1-2]。近年来,腹腔镜结直肠癌手术技术快速发展,其安全性和根治优势得到广泛认可,已成为结直肠癌患者的主要手术方式。但其术后并发症仍不可避免。既往研究发现,下午接受主动脉瓣置换手术的患者发生心血管并发症的风险显著低于上午接受手术的患者[3];夜间接受肝移植术的患者比白天手术者的术中出血量更大,术中及术后并发症更多[4]。由此可见,在不同时间接受手术会对患者的预后造成不同的影响。

在实际临床工作中,由于 CRC 患者数量多,且为限期手术,CRC 患者常被安排在不同时间段接受手术,而目前尚不清楚不同手术时间是否会影响 CRC 患者的预后。研究不同时间段进行腹腔镜结直肠癌根治术的手术患者的预后情况,为临床医生行腹腔镜结直肠癌根治术时,手术时间的合理安排提供一定的理论依据和参考,以达到促进患者术后康复和减少并发症的目的。

肠道手术属于Ⅲ类污染手术,与其他种类手术相比,发生感染的概率相对更高。肠道肿瘤本身可导致免疫功能下降,再加上手术操作(如术中牵拉)以及麻醉药物的使用等会直接或间接引起肠道创伤,导致肠道内菌群结构改变,术后发生肠道细菌易位及机会性感染均相应增加[5]。有研究表明炎症指标,如中性粒细胞(neutrophil,Neu)与淋巴细胞(lymphocytes, Lym)比值(neutrophil to lymphocytes ratio, NLR),血小板(platelet,PLT)与淋巴细胞比值(platelet to lymphocytes ratio,PLR)和全身免疫炎症指数(systemic immune inflammation index,SII)等在评估围术期炎症反应中具有重要价值[6]。

本研究纳入我院 2020 年 10 月至 2021 年 9 月行腹腔镜结直肠癌根治术患者的病例资料,比较不同手术开始时间对患者术后炎症反应以及围术期并发症的影响,以探讨不同时间实施 CRC 根治术对患者的影响。

1 资料与方法

1.1 研究对象

本研究采用回顾性队列研究设计方案,经陆军军医大学第一附属医院医学伦理委员会批准[(B)KY2022141],纳入 2020 年 10 月至 2021 年 9 月于我院接受腹腔镜结直肠癌根治术的普外科平诊手术患者共 199 例。纳入标准:①年龄 40~80 岁;②根据美国麻醉医师协会(American Society of Anesthesiologists, ASA)分级确定为Ⅱ、Ⅲ级且首次接受腹腔镜结直肠癌根治术的患者。排除标准:①术前接受放疗或化疗者;②患有神经精神疾病而服用相关治疗药物者;③术中中转开腹而改变手术方式者;④资料缺失者;⑤术后放弃在我院治疗而自动出院者。

1.2 样本量估算

预试验纳入 2021 年 5~8 月于我院接受腹腔镜结直肠癌根治术患者的手术病例资料,上午手术患者 35 例,其术后主要观察指标 NLR 均值为 13.2、标准差为 11.3;下午手术患者 35 例,其中术后 NLR 均值为 17.4、标准差为 7.8。采用两独立样本均值比较计算样本量(双侧 α 为 0.05,power 为 0.8),每组需要 84 例。按剔除率 10%,则每组需要 92 例。

1.3 病例分组与观测指标

研究最终纳入 190 例接受腹腔镜结直肠癌根治术患者为研究对象。根据手术时间将患者分为上午(8:00~12:00)手术组($n=98$)和下午(14:00~18:00)手术组($n=92$)。记录患者体质指数(body mass index, BMI)、ASA 分级、肿瘤 TNM 分期、手术时间、麻醉时

间、麻醉拔管时间、术中出血量、术后开始进食时间、术后首次排气和排便时间、术前与术后外周血白细胞(white blood cell, WBC)计数、Neu 数目、Lym 数目、PLT 计数以及有无术后并发症、住院天数、费用等。

NLR = Neu/Lym; PLR = PLT/Lym; SII = (PLT × Neu)/Lym。

1.4 统计学分析

采用SPSS 23.0 软件进行处理。采用 Kolmogorov-Smirnov test 检验计量资料是否符合正态分布。正态分布计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,组间比较采用独立样本 t 检验;非正态分布计量资料以 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示,组间比较采用 Mann Whitney 检验。计数资料以频次(%)表示,组间比较采用 Pearson χ^2 检验,对理论频数不符合 χ^2 检验的采用 Fisher 检验。$P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 患者一般情况比较

两组患者基线资料比较差异无统计学意义(表 1)。两组患者术前术中情况匹配($P>0.05$),上午手术组术后气管拔管时间长于下午手术组,差异具有统计学意义($P<0.05$,表 2)。

2.2 术后炎症反应情况及并发症比较

两组患者术后 WBC、PLT、Neu、Lym、白蛋白、PCT 差异均有统计学意义($P<0.05$),下午手术组的术后 WBC、PLT、Neu、白蛋白均高于上午手术组,术后 Lym、PCT 均低于上午手术组($P<0.05$,表 3)。两组患者术后各种并发症比较,差异无统计学意义(表 4)。

表 1 两组接受腹腔镜结直肠癌根治术患者基线资料比较 [$\bar{x}\pm s$, $M(P_{25}, P_{75})$,例(%)]

指标	上午手术组(n=98)	下午手术组(n=92)	χ^2/Z/t	P
男性/女性	53(54.1)/45(45.9)	46(50.0)/46(50.0)	0.317	0.574
吸烟者[a]	25(25.5)	18(19.6)	0.958	0.328
年龄/岁	62.5(54.8, 69.0)	57.0(53.0, 69.0)	−1.347	0.178
BMI/kg·m^{-2}	23.60±3.40	23.37±3.09	0.493	0.622
合并高血压	20(20.4)	16(17.4)	0.281	0.596
合并糖尿病	15(15.3)	6(6.5)	3.725	0.054
合并肺部疾病	11(11.2)	15(16.3)	1.037	0.309
血红蛋白/g·L^{-1}	131.0(121.3, 141.3)	129.0(118.3, 141.8)	−0.984	0.325
白蛋白/g·L^{-1}	40.88±3.48	41.21±3.51	−0.650	0.517
术前 30 分钟预防性使用抗生素	98(100.0)	91(98.9)	−	0.484
术中腹腔灌注洛铂	46(46.9)	43(46.7)	0.001	0.978
ASA 分级			0.554	0.457
2 级	90(91.8)	87(94.6)		
3 级	8(8.2)	5(5.4)		
手术适应证				
直肠癌	79(80.6)	71(77.2)	0.338	0.561
乙状结肠癌	15(15.3)	15(16.3)	0.036	0.850
直肠肛管癌	1(1.0)	1(1.1)	0.000	1.000
肛管癌	1(1.0)	3(3.3)	0.324	0.569
直乙交界癌	2(2.0)	2(2.2)	0.000	1.000
腹腔镜手术类型				
Dixon	62(63.3)	58(63.0)	0.001	0.975
Hartmann	5(5.1)	0	3.035	0.081
Miles	16(16.3)	19(20.7)	0.591	0.442
乙状结肠癌根治术	15(15.3)	15(16.3)	0.036	0.850
TNM 分期			1.496	0.707
1 期	24(24.5)	22(23.9)		
2 期	31(31.6)	34(37.0)		
3 期	38(38.8)	34(37.0)		
4 期	5(5.1)	2(2.2)		

a:有吸烟史且术前仍未戒烟者

表 2 两组接受腹腔镜结直肠癌根治术患者术前、术中情况比较 [$\bar{x}\pm s$, $M(P_{25}, P_{75})$,例(%)]

指标	上午手术组(n=98)	下午手术组(n=92)	$\chi^2/Z/t$	P
WBC /$10^9\cdot L^{-1}$	6.00±1.44	6.25±1.74	−1.058	0.291
PLT/$10^9\cdot L^{-1}$	214.5(174.8, 251.3)	229.0(185.5, 266.8)	−1.723	0.085
Neu /$10^9\cdot L^{-1}$	3.67(2.95, 4.89)	3.83(3.07, 4.70)	−0.384	0.701
Lym /$10^9\cdot L^{-1}$	1.57±0.52	1.61±0.48	−0.543	0.588
凝血酶原时间/s	10.60(10.20, 11.00)	10.40(10.00, 10.88)	−1.293	0.196
ALT /IU·L^{-1}	15.00(11.48, 18.85)	14.80(11.65, 20.08)	−0.281	0.779
AST /IU·L^{-1}	21.25(17.78, 24.63)	21.55(17.93, 25.53)	−0.293	0.769
Scr /μmol·L^{-1}	71.20(63.63, 81.20)	72.80(60.65, 82.00)	−0.069	0.945
GFR/mL·min^{-1}	89.81±21.16	89.98±18.19	−0.061	0.952
总胆红素/μmol·L^{-1}	11.75(9.68, 14.03)	11.00(8.70, 14.50)	−1.461	0.144
手术时间/h	3.08(2.63, 3.69)	3.02(2.44, 3.77)	−0.706	0.480
麻醉时间/h	3.77(3.24, 4.34)	3.50(3.00, 4.34)	−1.321	0.186
麻醉拔管时间/min	22.00(13.00, 36.00)	12.00(5.00, 32.50)	−2.963	0.003
术中出血量/mL	130.0(109.5, 161.3)	150.0(110.0, 180.0)	−1.345	0.179
术中输血	2(2.0)	3(3.3)	0.005	0.943

表 3 两组接受腹腔镜结直肠癌根治术患者术后炎症反应比较 [$\bar{x}\pm s$, $M(P_{25}, P_{75})$]

指标	上午手术组(n=98)	下午手术组(n=92)	Z/t	P
WBC/$10^9\cdot L^{-1}$	9.73(7.68, 11.58)	10.49(9.00, 13.28)	−2.893	0.004
PLT/$10^9\cdot L^{-1}$	185.0(141.0, 222.0)	209.0(158.3,239.0)	−2.287	0.022
Neu/$10^9\cdot L^{-1}$	8.18(6.61, 9.88)	9.47(7.86, 12.01)	−3.400	0.001
Lym/$10^9\cdot L^{-1}$	0.79(0.56, 1.01)	0.63(0.44, 0.85)	−3.015	0.003
ALT/IU·L^{-1}	11.65(9.10, 15.70)	11.85(8.90, 17.03)	−0.358	0.721
AST/IU·L^{-1}	18.45(15.68, 22.23)	18.95(15.60, 23.55)	−0.565	0.572
Scr /μmol·L^{-1}	63.50(51.45, 75.10)	60.40(46.43,76.55)	−1.059	0.290
白蛋白/g·L^{-1}	32.78±2.76	34.29±4.04	−2.998	0.003
PCT/ng·mL^{-1}	0.27(0.12, 0.67)	0.20(0.07, 0.43)	−2.428	0.015

表 4 两组接受腹腔镜结直肠癌根治术患者术后并发症比较 [例(%)]

术后并发症	上午手术组(n=98)	下午手术组(n=92)	χ^2	P
肺不张	5(5.1)	4(4.3)	0	1.000
肠梗阻	2(2.0)	3(3.3)	0.005	0.943
尿潴留	4(4.1)	0	2.111	0.146
造口并发症	3(3.1)	0	1.231	0.267
急性肾衰竭	1(1.0)	0	−	1.000
深静脉血栓形成	3(3.1)	0	1.231	0.267
吻合口漏	5(5.1)	5(5.4)	0	1.000
术后出血	4(4.1)	3(3.3)	0	1.000
多器官功能衰竭	1(1.0)	0	−	1.000
呼吸系统(肺部感染)	2(2.0)	3(3.3)	0.005	0.943
消化系统(肠道真菌感染等)	1(1.0)	0	−	1.000
泌尿系统(尿路感染)	0	1(1.1)	−	0.484
腹腔感染	6(6.1)	5(5.4)	0.041	0.839
盆腔感染	5(5.1)	3(3.3)	0.073	0.787
血液系统(脓毒症/感染性休克)	2(2.0)	1(1.1)	0	1.000
切口感染	3(3.1)	5(5.4)	0.205	0.651

2.3 炎症细胞变化情况和炎症指标比较

两组患者的 WBC、PLT、Neu、Lym 术后-术前差值差异均有统计学意义(P<0.05)。与上午手术组比较,下午手术组患者术后 WBC、Neu 升高幅度更大,Lym 降低幅度更大,组间比较差异具有统计学意义(P<0.05,表 5)。两组患者术前 NLR、PLR、SII 均差异无统计学意义,而下午手术组患者术后 NLR、PLR、SII 均高于上午手术组,差异具有统计学意义(P<0.05,表 6)。

2.4 术后住院情况比较

两组患者术后感染相关并发症无统计学差异,但在术后有无并发症方面,下午手术组未发生并发症的患者多于上午手术组(79/92 *vs* 71/98,P<0.05)。下午手术组患者术后首次进食时间更早(P<0.05),首次排气与排便时间无统计学差异。术后住院天数、总住院费用方面,两组差异无统计学意义(表 7)。

表 5 两组接受腹腔镜结直肠癌根治术患者炎症细胞差值变化情况比较[$\bar{x}\pm s$, $M(P_{25}, P_{75})$]

指标	上午手术组(n=98)	下午手术组(n=92)	Z/t	P
WBC/$10^9\cdot L^{-1}$	3.97±2.80	5.05±2.87	−2.636	0.009
PLT/$10^9\cdot L^{-1}$	−29.0(−52.0,−7.5)	−28.0(−47.0,−12.3)	−0.049	0.961
Neu/$10^9\cdot L^{-1}$	4.63±2.72	6.01±2.89	−3.389	0.001
Lym/$10^9\cdot L^{-1}$	−0.66(−0.99,−0.44)	−0.92(−1.19,−0.61)	−3.506	0.000

表 6 两组接受腹腔镜结直肠癌根治术患者炎症预后指标比较[$M(P_{25}, P_{75})$]

组别	n	NLR		PLR		SII	
		术前	术后	术前	术后	术前	术后
上午手术组	98	2.38(1.80,3.41)	10.70(7.67, 15.23)	135.90(109.46,173.67)	225.33(173.34,311.69)	528.07(366.35, 710.76)	1 939.70(1 223.43, 3 119.61)
下午手术组	92	2.37(1.84,3.46)	15.58(11.14, 22.33)	137.54(116.51,199.07)	330.80(222.73,479.43)	545.88(392.63, 788.04)	3 191.40(1 846.72, 5 212.06)
Z		−0.041	−4.308	−0.993	−4.051	−0.792	−4.554
P		0.967	0	0.321	0	0.428	0.000

表 7 两组接受腹腔镜结直肠癌根治术患者术后住院情况比较[$M(P_{25}, P_{75})$,例(%)]

指标	上午手术组(n=98)	下午手术组(n=92)	χ^2/Z	P
围术期感染相关并发症	13(13.3)	10(10.9)	0.256	0.613
术后无并发症的患者/例	71(72.4)	79(85.9)	5.142	0.023
出院后<30 d 非计划再住院	1(1.0)	1(1.1)	0.000	1.000
术后开始进食时间/h	137.99(91.57, 162.66)	110.05(85.67, 136.12)	−2.503	0.012
术后首次排气时间/h	43.29(28.74,56.04)	43.91(23.00, 47.25)	−1.922	0.055
术后首次排便时间/h	124.96 (72.36,165.63)	116.60(67.25, 143.54)	−1.708	0.088
术后住院天数/d	9(8, 11)	9(8, 11)	−0.083	0.934
总住院费用/元	57 603.04(51 666.09, 63 696.67)	56 342.62(49 168.48, 63 825.24)	−0.993	0.321

3 讨论

近年来,CRC 在我国的发病率和病死率均较高,且呈上升趋势,腹腔镜结直肠癌根治术是该疾病的重要治疗方案,具备手术创伤轻、近期术后恢复快的优势。本研究结果显示,下午行腹腔镜结直肠癌根治术组患者术后首次进食更早,术后气管拔管时间更短,且更多患者术后未发生任何并发症。术后首次进食更早,说明患者术后胃肠道功能恢复更快;拔管时间更短,说明患者苏醒质量更高,麻醉意外的发生更少;下午未发生术后并发症的患者多于上午手术组,在一定程度上表明下午时段接受腹腔镜结直肠癌根治术的患者近期并发症发生率少,近期康复效果更佳。已有研究指出,在接受主动脉瓣置换术的患者中,由于围术期的心肌损伤受昼夜节律时钟基因的转录调控,所以下午接受主动脉瓣置换术的患者术后心肌损伤更轻,预后较接受上午手术的患者好[3]。上述研究与本研究的研究结果一致。受昼夜节律的调控,正常机体的器官功能和生理过程会在一天中发生节律变化。在免疫系统中,有研究表明早晨 8 点行髋关节置换术患者的 IL-6、IL-8 和皮质醇水平显著高于下午 2 点时的表达水平[7]。人类外周中性粒细胞数在凌晨 1 时开始升高,早上 7 点达到峰值后,逐渐降低,且夜间 7~10 时降至最低[8]。在心血管系统中,正常机体血压会在一定范围内波动,通常在清晨 6~8 点达到峰值,而在夜间 1~2 点会下降至全天最低,因此心肌缺血、心肌梗死、心源性猝死或室性心律失常发生于清晨[9]。心肌梗死时疼痛的发作也具有昼夜变化的规律,疼痛在清晨时加剧,在晚上时疼痛出现第二个小高峰[10]。这提示进行不同的机体脏器的手术时,可考虑昼夜节律对该器官系统的影响和保护作用,以制定合理的手术时间。

本研究发现,下午手术组患者术后炎症反应更剧烈,但患者术后各类感染并发症差异并无统计学差异,说明不同时间段进行手术可能影响患者术后炎症细胞和炎症指标的变化。昼夜节律主要通过影响机体免疫炎症因子的表达、炎症细胞的产生、聚集和迁移等来调控机体的免疫炎症反应[11-12]。肿瘤微环境(tumor microenvironment,TME)是一个由癌细胞、免疫细胞和基质细胞构成的相互影响的复杂调控网络[13]。昼夜节律-影响肿瘤细胞和 TME,进而影响肿瘤的发展和转移定植[14]。肿瘤相关中性粒细胞特异性缺失时钟基因 *BMAL*1 会导致中性粒细胞清除受损,并促进肿瘤细胞向炎症组织的迁移[15-16]。TME 会诱导生物节律“暂停”,在模拟的 TME,可通过抑制时钟基因中缺氧诱导因子的转录活性,诱导生物钟和昼夜节律相关基因转

录组中断[17]。这提示 TME 可能影响正常昼夜节律,推测肿瘤患者的昼夜节律改变可能是下午接受手术组术后炎症反应更剧烈的重要原因,而这种炎症反应生物节律"暂停"在 CRC 患者的长期预后中产生何种影响,需进一步研究。

本研究存在一定的局限性。第一,本研究未报告 CRC 患者的长期预后。其次,本研究是单中心临床回顾性队列研究,样本量较小,在某些并发症的发生数量方面已经体现出差异。

综上所述,本研究通过对不同时间段接受腹腔镜结直肠癌根治术患者的回顾性队列研究,发现与上午接受腹腔镜结直肠癌根治术手术患者比较,下午接受手术的患者虽然术后炎症预后指标升高,但术后近期生活质量恢复更快,康复效果更佳。

参考文献:

[1] CAO W, CHEN H D, YU Y W, *et al*. Changing profiles of cancer burden worldwide and in China: a secondary analysis of the global cancer statistics 2020[J]. Chin Med J (Engl), 2021, 134(7): 783-791. DOI: 10.1097/CM9.0000000000001474.

[2] 倪婧. 基于全球癌症数据分析:中国癌谱发生变化为制定我国癌症早筛和早诊策略提供依据[J]. 中华医学信息导报, 2021(7): 16.
NI J. Based on the analysis of global cancer data: changes in China's cancer spectrum provide a basis for formulating early screening and early diagnosis strategies for cancer in China [J]. Chin Med News, 2021(7): 16.

[3] MONTAIGNE D, MARECHAL X, MODINE T, *et al*. Daytime variation of perioperative myocardial injury in cardiac surgery and its prevention by Rev-Erbα antagonism: a single-centre propensity-matched cohort study and a andomized study [J]. Lancet, 2018, 391(10115): 59-69. DOI: 10.1016/S0140-6736(17)32132-3.

[4] REN S S, XU L L, WANG P, *et al*. Circadian rhythms have effects on surgical outcomes of liver transplantation for patients with hepatocellular carcinoma: a retrospective analysis of 147 cases in a single center[J]. Transplant Proc, 2019, 51(6): 1913-1919. DOI: 10.1016/j.transproceed.2019.03.033.

[5] ARTINYAN A, ORCUTT S T, ANAYA D A, *et al*. Infectious postoperative complications decrease long-term survival in patients undergoing curative surgery for colorectal cancer: a study of 12 075 patients[J]. Ann Surg, 2015, 261(3): 497-505. DOI: 10.1097/SLA.0000000000000854.

[6] DOLAN R D, LIM J, MCSORLEY S T, *et al*. The role of the systemic inflammatory response in predicting outcomes in patients with operable cancer: systematic review and meta analysis[J]. Sci Rep, 2017, 7(1): 16717. DOI: 10.1038/s41598-017-16955-5.

[7] KWON Y S, JANG J S, HWANG S M, *et al*. Effects of surgery start time on postoperative cortisol, inflammatory cytokines, and postoperative hospital day in hip surgery: randomized controlled trial[J]. Medicine, 2019, 98(24): e15820. DOI: 10.1097/MD.0000000000015820.

[8] ELLA K, CSÉPÁNYI-KÖMI R, KÁLDI K. Circadian regulation of human peripheral neutrophils[J]. Brain Behav Immun, 2016, 57: 209-221. DOI: 10.1016/j.bbi.2016.04.016.

[9] NEELAM K, CRAIG D C B, NILESH R G, *et al*. Implications of disturbances in circadian rhythms for cardiovascular health: a new frontier in free radical biology[J]. Free Radic Biol Med, 119: 85-92. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2017.11.006.

[10] M C Cohen, J E Muller. Onset of acute myocardial infarction—circadian variation and triggers [J]. Cardiovasc Res. 1992, 26(9): 831-838. DOI: 10.1093/cvr/26.9.831.

[11] XU H, HUANG L L, ZHAO J J, *et al*. The circadian clock and inflammation: a new insight[J]. Clin Chim Acta, 2021, 512: 12-17. DOI: 10.1016/j.cca.2020.11.011.

[12] 邢陈, 宋伦. 昼夜节律在调控免疫系统功能中的作用[J]. 军事医学, 2017, 41(3): 233-236. DOI: 10.7644/j.issn.1674-9960.2017.03.017
XING C, SONG L. Effects of circadian rhythm in regulating immune function[J]. Mil Med Sci, 2017, 41(3): 233-236. DOI: 10.7644/j.issn.1674-9960.2017.03.017

[13] 魏智民, 孙玉发, 李刚, 等. 癌症相关性炎症与肿瘤微环境相关研究进展[J]. 中国肿瘤临床, 2018, 45(21): 1117-1121.
WEI Z M, SUN Y F, LI G, *et al*. Advances of research in cancer-associated inflammation and tumor microenvironments [J]. Chin J Clin Oncol, 2018, 45(21): 1117-1121.

[14] EL-KENAWI A, HÄNGGI K, RUFFELL B. The immune microenvironment and cancer metastasis[J]. CSH Perspect Med, 2020, 10(4): a037424. DOI: 10.1101/cshperspect.a037424.

[15] ADROVER J M, DEL FRESNO C, CRAINICIUC G, *et al*. A neutrophil timer coordinates immune defense and vascular protection[J]. Immunity, 2019, 50(2): 390-402. e10. DOI: 10.1016/j.immuni.2019.01.002.

[16] ADROVER J M, AROCA-CREVILLÉN A, CRAINICIUC G, *et al*. Programmed 'disarming' of the neutrophil proteome reduces the magnitude of inflammation[J]. Nat Immunol, 2020, 21(2): 135-144. DOI: 10.1038/s41590-019-0571-2.

[17] WALTON Z E, PATEL C H, BROOKS R C, *et al*. Acid suspends the circadian clock in hypoxia through inhibition of mTOR[J]. Cell, 2018, 174(1): 72-87. DOI: 10.1016/j.cell.2018.05.009.

(收稿:2022-07-25;修回:2022-10-19)
(编辑 栾 嘉)