doi:10.11659/jjssx.04E019054

·临床研究·

# NOSE 完全腹腔镜根治性手术对结直肠癌患者免疫功能的影响及疗效

王白波,黄 健,张 敏,祖 国,侯英奎 (广元市第一人民医院普外科,四川 广元 628400)

[摘 要] **目的** 探讨经自然腔道标本取出(NOSE)完全腹腔镜根治性手术对结直肠癌患者免疫功能的影响及疗效。**方法** 选择2017年6月至2018年12月我院收治的140例结直肠癌患者作为研究对象,根据手术方式的不同分为对照组和观察组,其中对照组70例患者行传统腹腔镜手术,观察组70例患者行NOSE完全腹腔镜根治性手术。比较2组患者的手术情况以及术前、术后机体免疫功能的变化。**结果** 2组患者手术时间和术中出血量比较,差异均无统计学意义($P>0.05$);但观察组患者的首次排气时间、首次进流食时间以及住院时间均少于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。观察组并发症发生率为2.9%,对照组为5.7%,2组比较差异无统计学意义($P>0.05$)。2组患者术后3 d的CD4+/CD8+比值和IgM水平均较术前明显降低,且观察组降低幅度均显著低于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$);2组患者术后7 d的CD4+/CD8+比值和IgM水平均显著高于术后3 d的水平,但与术前相比差异均无统计学意义,同期组间比较差异无统计学意义($P>0.05$)。2组患者术后3 d的CRP和IL-6水平均较术前升高,且观察组术后CRP和IL-6水平升高幅度显著低于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$);2组患者术后7 d的IL-6水平基本恢复至术前,而CRP水平仍高于术前,且观察组CRP水平低于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。**结论** NOSE完全腹腔镜根治性手术治疗结直肠癌能够缩短首次排气时间、首次进流食时间和住院时间,减少对机体免疫功能的影响,降低炎症因子水平,更有助于术后恢复。

[关键词] 经自然腔道标本取出;腹腔镜;结直肠癌;免疫功能;疗效

[中图分类号] R735.3 [文献标识码] A [收稿日期] 2019-04-10

## Effect of natural orifice specimen extraction in total laparoscopic radical surgery on immune function of patients with colorectal cancer

WANG Bai-bo, HUANG Jian, ZHANG Min, ZU Guo, HOU Ying-kui (Department of General Surgery, Guangyuan First People's Hospital, Guangyuan Sichuan 628400, China)

**Abstract: Objective** To investigate the effect of total laparoscopic radical surgery by natural orifice specimen extraction (NOSE) on immune function of colorectal cancer patients. **Methods** A total of 140 patients with colorectal cancer admitted into our hospital from June 2017 to December 2018 were randomly divided into the control group and the study group according to the surgical method. Of whom 70 patients in the control group were treated with conventional laparoscopic surgery, and 70 patients in the study group were treated with total laparoscopic radical surgery by NOSE. The surgical outcomes of the two groups were compared, as well as changes in the body's immune function before and after surgery. **Results** There was no significant difference in operative time and intraoperative blood loss between the two groups ($P>0.05$). However, the first exhaust time, the first intake time, and the length of hospital stay in the study group were lower than those in the control group, the differences were significantly ($P<0.05$). In terms of complications, the total incidence of the study group was 2.9%, and that of the control group was 5.7%, the difference was not significant ($P>0.05$). The ratio of CD4+/CD8+ and the IgM levels of both groups at the 3 days after operation, were significantly lower than those before operation, and the reduction of the study group was lower than that of the control group, the differences were significant ($P<0.05$). The ratio of CD4+/CD8+ and the IgM levels of both groups at the 7 days after operation were significantly higher than those at the 3 days after operation, which were not significantly different from those before operation, and there was no significant difference between two groups ($P>0.05$). The levels of CRP and IL-6 in both groups at 3 days after operation were higher than those before operation, the increase of CRP and IL-6 levels in the study group were significantly lower than those in the control group, the differences were statistically significant ($P<0.05$). The levels of IL-6 in both groups at 7 days after operation were almost restored to preoperative levels, while the CRP level was still higher than that before surgery, the CRP level of the study group was lower than that of the control group, the difference was significant ($P<0.05$). **Conclusion** Total laparoscopic radical surgery by NOSE can shorten the first exhaust time, the first intake time and hospital stay in patients with colorectal cancer, which can reduce the impact on the body's immune function and the level of inflammatory factors, and promote postoperative recovery.

**Keywords:** natural orifice specimen extraction; laparoscope; colorectal cancer; immune function; efficacy

结直肠癌是一种常见的消化道恶性肿瘤,其发病率逐年升高,目前主要治疗方式是手术切除[1]。20 世纪 90 年代,传统腹腔镜手术首次在结直肠癌治疗中得到应用,经过 20 多年的发展,目前已在临床上普遍推广[2-3]。使用传统腹腔镜进行结直肠癌手术时,一般行腹部辅助切口取出肿瘤标本,而切口易使患者免疫功能受到影响,引起切口感染、术后疼痛等相关并发症[4]。随着微创外科技术的发展,如何有效减少患者的手术创伤已成为该领域的研究热点。既往研究发现,经自然腔道标本取出(natural orifice specimen extraction,NOSE)完全腹腔镜根治性手术无需进行腹部切口,更加微创,可减轻患者疼痛程度,降低手术并发症发生率,有助于术后康复[5]。然而,相比于传统腹腔镜手术,NOSE 完全腹腔镜根治性手术治疗结直肠癌能否获得更好的免疫功能,达到相同的治疗效果,尚存在争议。本研究选择 140 例结直肠癌患者作为研究对象,比较 NOSE 完全腹腔镜根治性手术与传统腹腔镜手术对结直肠癌患者免疫功能的影响,分析手术治疗情况,为临床治疗提供参考。

## 1 资料与方法

### 1.1 临床资料

选择 2017 年 6 月至 2018 年 12 月我院收治的 140 例结直肠癌患者作为研究对象,根据手术方式的不同分为对照组和观察组,每组 70 例。对照组男 38 例,女 32 例;平均年龄(51.22 ± 6.08)岁;BMI 为(22.7 ± 2.6)kg/m$^2$;肿瘤位置:乙状结肠 16 例,中、高位直肠 34 例,低位直肠 20 例;TNM 分期:Ⅰ期 12 例,Ⅱ期 36 例,Ⅲ期 22 例。观察组男 37 例,女 33 例;平均年龄(52.42 ± 5.92)岁;BMI 为(22.4 ± 2.8) kg/m$^2$;肿瘤位置:乙状结肠 18 例,中、高位直肠 33 例,低位直肠 21 例;TNM 分期:Ⅰ期 13 例,Ⅱ期 37 例,Ⅲ期 20 例。比较 2 组患者性别、年龄及病情等基本资料,差异均无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。本研究经医院伦理委员会批准,患者均签署知情同意书。

### 1.2 治疗方法

对照组患者采取传统腹腔镜手术。取截石位,从脐带穿孔予以全身麻醉,使用 $CO_2$ 建立压力为 10 ~ 12 mmHg的人工气腹。将 2 个 Trocar(5 mm)置于左、右上腹,并于脐下两侧腹部置入 Trocar(10 mm),作为操作孔,腹脐部置入套针管作镜孔。按照标准腹腔镜结直肠手术,结合患者肿瘤分布情况选择操作,包括腹腔镜下探查腹腔情况、肠系膜分离、夹闭血管并结扎、彻底清扫淋巴结、切除肿瘤和病变肠管等。

观察组患者采取 NOSE 完全腹腔镜根治性手术、患者全身麻醉后,取头低足高截石位,并建立 $CO_2$ 气腹,将 4 支 Trocar 于腹部置入,用于手术操作孔,脐上 10 mm 操作孔置入腹腔镜进行探查。根据肿瘤根治原则,闭合切断肠系膜下动脉根部血管,对系膜淋巴结进行清扫,按照全直肠系膜切除(total mesorectal excision,TME)原则或者完整结肠系膜切除(complete mesocolic excision,CME)原则游离直肠或乙状结肠系膜,根据患者肿瘤分布情况,采取不同的方法。其中,乙状结肠癌和中、高位直肠癌患者,于腹腔内离断肿瘤上下肠管,并在直肠镜引导下,从切口保护套伸入卵圆钳,将离断肿瘤标本经肛门拖出,将吻合器抵钉座于肛门置入的保护套内送入腹腔,并使之与近端肠管末端对接、收紧,完成吻合,于腔内闭合远端直肠,将圆形吻合器于肛门处置入,进行吻合。低位直肠癌患者在腹腔镜下游离直肠系膜至盆底,近端肠管被切断后,于肛门处置入卵圆钳,肠管断端用卵圆钳夹住,从直肠内向外翻出;于直视下切断远端肿瘤肠管,取出标本后,置入吻合器抵钉座,用于近端肠管的末端固定。闭合远端直肠断端,使之从体外翻转入体内,将圆形吻合器于肛门处置入,进行吻合[6]。

### 1.3 观察指标

比较 2 组患者手术指标,包括术中出血量、平均手术时间、住院时间及术后排气时间等。统计分析 2 组患者术后尿路感染、切口感染、吻合口瘘及肠梗阻等并发症情况。免疫功能的评估:采用手持式细胞计数器记录 2 组患者术前及术后 3 d、7 d 的 T 淋巴细胞亚群 CD4 +/CD8 + 比值,并采用免疫浊度检测免疫球蛋白 M(immunoglobulin M,IgM)水平。检测 2 组患者术前、术后 3 d、7 d 的 C 反应蛋白(CRP)、白介素-6(IL-6)等炎症因子水平,采用酶联免疫吸附法测定IL-6,采用免疫混悬计检法测定 CRP。

### 1.4 统计学分析

所有临床数据采用 SPSS 17.0 统计学软件进行处理,其中计数资料以率(%)表示,组间比较采用 $\chi^2$ 检验;计量资料以均数 ± 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,组间比较采用 $t$ 检验,以$P < 0.05$为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 2 组患者手术治疗情况比较

2 组患者的平均手术时间和术中出血量比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$);而观察组首次排气时间、首次进流食时间以及住院时间均少于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$),见表 1。

2.2 2组患者并发症情况比较

术后比较2组患者发生尿路感染、切口感染、吻合口瘘等并发症发生率,差异无统计学意义($P>0.05$),见表2。

2.3 2组患者手术前后免疫功能比较

手术前2组患者淋巴细胞CD4+/CD8+比值和IgM水平比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。2组患者术后3 d的CD4+/CD8+比值和IgM水平均较术前降低,差异有统计学意义($P<0.05$);且观察组降低幅度均显著低于对照组($P<0.05$)。术后7 d,2组患者CD4+/CD8+比值和IgM水平均高于术后3 d,差异有统计学意义($P<0.05$),与术前比较差异无统计学意义($P>0.05$),同期组间相比较差异亦无统计学意义($P>0.05$),见表3。

2.4 2组患者手术前后炎症因子水平比较

2组患者术前CRP和IL-6水平比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。2组患者术后3 d的CRP和IL-6水平均较术前升高,差异有统计学意义($P<0.05$);且观察组术后CRP和IL-6水平升高幅度显著低于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。术后7 d,2组患者IL-6水平基本恢复至术前,而CRP水平仍高于术前($P<0.05$),且观察组CRP水平低于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$),见表4。

**表1 2组患者手术指标比较($\bar{x}\pm s$,$n=70$)**

| 组别 | 手术时间(min) | 术中出血量(mL) | 首次排气时间(d) | 首次进流食时间(d) | 住院时间(d) |
|---|---|---|---|---|---|
| 对照组 | 124.63±7.79 | 98.61±8.98 | 3.53±1.05 | 3.28±0.84 | 10.35±3.25 |
| 观察组 | 123.16±6.77 | 96.61±6.74 | 2.34±0.81 | 2.51±0.59 | 7.24±3.18 |
| $t$ | 1.19 | 1.49 | 7.51 | 6.28 | 5.72 |
| $P$ | 0.118 | 0.068 | 0.000 | 0.000 | 0.000 |

**表2 2组患者并发症发生情况比较($n=70$)**

| 组别 | 尿路感染(例) | 切口感染(例) | 吻合口瘘(例) | 肠梗阻(例) | 合计[例(%)] |
|---|---|---|---|---|---|
| 对照组 | 1 | 1 | 1 | 1 | 4(5.7) |
| 观察组 | 1 | 0 | 0 | 1 | 2(2.9) |

**表3 2组患者手术前后免疫功能指标比较($\bar{x}\pm s$,$n=70$)**

| 组别 | CD4+/CD8+ | | | IgM(g/L) | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | 术前 | 术后3 d | 术后7 d | 术前 | 术后3 d | 术后7 d |
| 对照组 | 1.61±0.14 | 1.02±0.12* | 1.58±0.12# | 165.68±18.99 | 112.78±17.09* | 160.99±18.12# |
| 观察组 | 1.59±0.18 | 1.26±0.09* | 1.56±0.11# | 162.83±19.16 | 129.14±18.34* | 157.58±18.49# |
| $t$ | 0.73 | 13.39 | 1.03 | 0.88 | 5.46 | 1.07 |
| $P$ | 0.232 | 0.000 | 0.153 | 0.189 | 0.000 | 0.136 |

*:与术前比较,$P<0.05$;#:与术后3 d比较,$P<0.05$

**表4 2组患者手术前后炎症因子水平比较($\bar{x}\pm s$,$n=70$)**

| 组别 | CRP(mg/L) | | | IL-6(ng/L) | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | 术前 | 术后3 d | 术后7 d | 术前 | 术后3 d | 术后7 d |
| 对照组 | 5.16±1.23 | 28.60±5.47* | 14.58±2.12*# | 15.83±5.16 | 55.14±8.34* | 17.19±5.24# |
| 观察组 | 5.23±1.17 | 14.89±3.65* | 8.56±1.41*# | 15.68±4.99 | 32.78±7.09* | 16.28±5.32# |
| $t$ | 0.48 | 25.11 | 19.78 | 0.25 | 24.20 | 1.02 |
| $P$ | 0.365 | 0.000 | 0.000 | 0.431 | 0.000 | 0.155 |

*:与术前比较,$P<0.05$;#:与术后3 d比较,$P<0.05$

## 3 讨论

目前,传统腹腔镜下治疗结直肠癌手术大部分需在腹部做辅助切口,然后将标本从腹部辅助切口取出[7]。而与传统腹腔镜相比,NOSE完全腹腔镜根治性手术将标本经自然腔道取出,无需辅助切口,更大程度上满足了患者对美观的要求,并且能明显减轻手术创伤,降低手术并发症的发生率,使患者从中获益[6]。但是,NOSE完全腹腔镜根治性手术治疗结直肠癌能否达到与传统腹腔镜相同的治疗效果,使患者获得更好的免疫功能,尚存在争议[8]。本研究结果显示,观察组患者行NOSE完全腹腔镜根治性手术的首次排气时间、首次进流食时间以及住院时间均显著少于对照组,这与冯东升[6]的研究结果一致。分析其原因可能是由于患者不再担心伤口疼痛或裂开,心理上更加轻松,从而有利于早期下床活动,促进肠道蠕动,加速肛门排气,同时患者腹胀情况减轻,可以更早予以肠内营养,有助于加速康复。Karagul等[9]对240例结直肠癌患者进行NOSE完全腹腔镜根治性手术,结果发现患者并发症总发生率显著低于传统腹腔镜手术。本研究结果显示,在并发症方面,2组患者差异不显著,这可能是由于本研究样本量较少,因此仍需进一步开展大样本的研究。IgM是体液免疫应答中最早出现的抗体,是机体黏膜防护的主要免疫物质,可作为评估体液免疫功能的重要指标[10]。而T淋巴细胞是机体细胞免疫的重要组成部分,其比例的变化可用来反映机体

细胞免疫的功能状态,一般来讲 CD4 +/CD8 + 比值下降,说明机体免疫功能下降[11]。研究表明,当机体受到手术创伤刺激,无论是传统腹腔镜手术还是 NOSE 完全腹腔镜根治性手术,都会引起免疫功能状态异常[12]。van Grevenstein 等[13]发现,手术创伤引起的免疫功能异常可能与患者术后肿瘤复发及并发症发生有重要相关性。本研究结果显示,2 组患者术后 3 d 的 CD4 +/CD8 + 比值和 IgM 水平均较手术前明显降低,且观察组降低幅度均显著低于对照组,提示与传统腹腔镜手术相比,NOSE 完全腹腔镜根治性手术对于结直肠癌患者的免疫功能影响更小。

有研究表明,手术创伤的严重程度与机体炎性反应程度密切相关[14]。CRP 是一种敏感的组织损伤标志物,可用于反映机体炎性程度[15]。IL-6 作为细胞炎症损伤的介导因子,是评估机体创伤应激反应的重要指标[16]。既往研究发现,机体 CRP 水平在术后明显升高,1 ~ 3 d 达到最高;IL-6 水平升高的幅度与机体创伤的严重程度存在显著正相关[17-19]。本研究发现,2 组患者术后 3 d 的 CRP 和 IL-6 水平均显著高于术前,且观察组术后 CRP 和 IL-6 水平升高幅度均显著低于对照组;术后 7 d,2 组患者的 IL-6 水平基本恢复至术前,而 CRP 水平仍高于术前,组间比较,观察组 CRP 水平明显低于对照组。本研究结果提示,NOSE 完全腹腔镜根治性手术对机体创伤更小,引起的炎症程度更低,更有利于患者术后恢复。

综上所述,与传统腹腔镜手术相比,NOSE 完全腹腔镜根治性手术治疗结直肠癌患者,能够缩短首次排气时间、首次进流食时间和住院时间,减少对机体免疫功能的影响,降低炎症因子水平,更有助于术后恢复,因此具有良好的临床应用价值。

## [参考文献]


[1] 吴小红,史 俊,陆 俊,等. 腹腔镜手术与传统开腹手术在结直肠癌患者治疗中的效果评价[J]. 实用临床医药杂志,2016,20(21):98. doi:10.7619/jcmp.201621032.

[2] 于晓强,何和平,沈泽旭. 腹腔镜手术与传统开腹手术在结直肠癌根治术中的临床疗效比较[J]. 西部医学,2015,27(6):911 - 913. doi:10.3969/j.issn.1672 - 3511.2015.06.036.

[3] 熊小勇,徐降兴,习举云. 腹腔镜手术对比开腹手术在结直肠癌根治术中的安全性及远期疗效评估[J]. 实用癌症杂志,2016,31(10):1665 - 1668. doi:10.3969/j.issn.1001 - 5930.2016.10.028.

[4] 刘 航,张跃天,刘 震,等. 腹腔镜结直肠癌手术与开放性手术的疗效及安全性分析[J]. 实用癌症杂志,2017,32(3):418 - 420. doi:10.3969/j.issn.1001 - 5930.2017.03.021.

[5] 杨 琴,魏云巍,许 军,等. 腹腔镜结肠切除术经自然腔道标本提取的研究进展[J]. 现代生物医学进展,2018,18(5):982 - 984. doi:10.13241/j.cnki.pmb.2018.05.042.

[6] 冯东升. 腹腔镜结直肠癌标本经自然腔道取出术与传统腹腔镜结直肠癌根治术对患者术后康复的影响[J]. 现代肿瘤医学,2018,26(22):82 - 86. doi:10.3969/j.issn.1672 - 4992.2018.22.019.

[7] Wyld L,Audisio RA,Poston GJ. The evolution of cancer surgery and future perspectives[J]. Nat Rev Clin Oncol,2015,12(2):115 - 124. doi:10.1038/nrclinonc.2014.191.

[8] Rasmussen LJH,Schultz M,Gaardsting A,et al. Inflammatory biomarkers and cancer: CRP and suPAR as markers of incident cancer in patients with serious nonspecific symptoms and signs of cancer[J]. Int J Cancer, 2017, 141(1):191 - 199. doi:10.1002/ijc.30732.

[9] Karagul S,Kayaalp C,Sumer F,et al. Success rate of natural orifice specimen extraction after laparoscopic colorectal resections[J]. Techn Coloproctol, 2017, 21(4): 295 - 300. doi:10.1007/s10151 - 017 - 1611 - 2.

[10] Lyashchenko KP,Greenwald R,Sikargang A,et al. Early detection of circulating antigen and IgM-associated immune complexes during experimental mycobacterium bovis infection in cattle[J]. Clin Vaccine Immunol,2017,24(6). pii: e00069 - 17. doi: 10.1128/CVI.00069 - 17.

[11] 王耀辉. CD4 ~ +T、CD8 ~ +T 细胞和 NK 细胞在结直肠癌组织中的表达及意义[D]. 长沙:中南大学,2013.

[12] Ng CS,Lau KK. Surgical trauma and immune functional changes following major lung resection[J]. Indian J Surg,2015,77(1):49 - 54. doi:10.1007/s12262 - 013 - 0957 - 6.

[13] van Grevenstein WMU,van Eijck CHJ. Surgical trauma and cancer recurrence[J]. Encyclopedia of Cancer,2015(1):1 - 5. doi:10.1007/978 - 3 - 642 - 27841 - 9_5601 - 2.

[14] Aspinen S,Kinnunen M,Harju J,et al. Inflammatory response to surgical trauma in patients with minilaparotomy cholecystectomy versus laparoscopic cholecystectomy:a randomised multicentre study[J]. Scand J Gastroenterol,2016,51(6): 739 - 744. doi: 10.3109/00365521.2015.1129436.

[15] Li JJ,Fang CH. C-reactive protein is not only an inflammatory marker but also a direct cause of cardiovascular diseases[J]. Med Hypotheses,2004,62(4):499 - 506. doi:10.1016/j.mehy.2003.12.014.

[16] 何 毅,张 鸿,何东生. 腹腔镜根治术与传统开腹手术治疗结肠癌的临床效果对比分析[J]. 科技通报,2017,33(3):81 - 84. doi:10.13774/j.cnki.kjtb.2017.03.015.

[17] Guend H,Widmar M,Patel S,et al. Developing a robotic colorectal cancer surgery program: understanding institutional and individual learning curves[J]. Surg Endosc,2017,31(7):2820 - 2828. doi:10.1007/s00464 - 016 - 5292 - 0.

[18] 袁绶礼. 腹腔镜结直肠癌根治术对患者血清 CRP、IL-6、IL-10 表达水平的影响[J]. 实用临床医药杂志,2014,18(2):47 - 48.

[19] 曹子龙,任霖霖,马竟优,等. 进展期结直肠癌血清白蛋白下降与 IL-6、TNF-α 和 CRP 的相关性研究[J]. 转化医学电子杂志,2015,2(5):76. doi:10.7666/d.y1286170.


(编辑:杨 颖)