doi:10.11659/jjssx.10E018065

·临床研究·

TME 联合地佐辛治疗直肠癌的疗效及对血清 HER2、HO-1 水平的影响

郝志楠,莫 波,刘 垒,闵春明 [十堰市人民医院(湖北医药学院附属人民医药)肛肠外科,湖北 十堰 442000]

[摘 要] **目的** 分析全直肠系膜切除术(TME)联合地佐辛治疗直肠癌的疗效及对血清 HER2、HO-1 水平的影响。**方法** 选取 2016 年 3 月至 2018 年 3 月在我院接受治疗的直肠癌患者 136 例作为研究对象,根据治疗方式不同分为对照组($n=68$)和观察组($n=68$)。对照组予以常规 TME,观察组在此基础上术前加用地佐辛,观察 2 组患者根治、保肛以及复发的情况,2 组患者苏醒即刻、苏醒 1 h、苏醒 2 h 的 VAS、SAS 以及 BCS 评分情况,比较 2 组术前、术后 3 d 以及术后 6 个月血清 HER2 和 HO-1 水平,观察并发症情况。**结果** 术后 6 个月内观察组根治率、保肛率明显高于对照组,复发率明显低于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$);观察组麻醉复苏即刻、1 h、2 h 的 VAS、SAS 评分低于对照组,BCS 评分高于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$);2 组 HER2 水平在术后 6 个月均有所下降,且观察组低于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$);术后 3 d 及术后 6 个月,观察组血清 HO-1 水平均低于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$);2 组均未发生麻醉相关不良反应,观察组并发症发生率显著低于对照组($P<0.05$)。**结论** 全直肠系膜切除术联合地佐辛对直肠癌具有较好的临床疗效,安全性较高,同时能降低血清 HER2、HO-1 水平及机体对手术的应激反应程度。

[关键词] 全直肠系膜切除术;地佐辛;HER2;HO-1;直肠癌

[中图分类号] R651.15;R683 [文献标识码] A [收稿日期] 2018-10-16

Effect of total mesorectal excision combined with dezocine in treatment of rectal cancer and its influence on serum levels of HER2 and HO-1

HAO Zhi-nan, MO Bo, LIU Lei, MIN Chun-ming [Department of Anorectal Surgery, Shiyan People's Hospital (People's Hospital Affiliated to Hubei Unversity of Medicine), Shiyan Hubei 442000, China]

Abstract: Objective To analyze the effect of total mesorectal excision (TME) combined with dezocine in the treatment of rectal cancer and its influence on serum levels of HER2 and HO-1. **Methods** A total of 136 patients with rectal cancer who were treated in our hospital from March 2016 to March 2018 were divided into the control group ($n=68$) and the observation group ($n=68$) according to different treatment methods. The control group was given conventional TME, while the observation group was given dezocine before operation. The radical rate, anal preservation and recurrence of the two groups were observed. The VAS, SAS and BCS scores at 3 point in time were compared between the two groups. Observed the complications and serum levels of HER2 and HO-1 before surgery, 3 days and 6 months after the surgery. **Results** The radical rate and anal preservation rate of the observation group were significantly higher than those of the control group within 6 months, and the recurrence rate was significantly lower than that of the control group ($P<0.05$). The VAS and SAS scores of the observation group were significantly lower than those in the control group, while the BCS scores of the observation group were significantly higher than that in the control group ($P<0.05$). The level of HER2 in the observation group was lower than that in the control group at 6 months after operation ($P<0.05$). The level of HO-1 in the observation group was lower than that in the control group at 3 days and 6 months after operation ($P<0.05$). There was no anesthesia-related adverse reactions occurred in the two groups, and the incidence of complications in the observation group was significantly lower than that in the control group ($P<0.05$). **Conclusion** Total mesorectal excision combined with dezocine has a better clinical efficacy and higher safety for rectal cancer. It can also reduce the levels of serum HER2 and HO-1, and reduce the degree of stress response to surgery.

Keywords: total mesorectal excision; dezocine; HER2; HO-1; rectal cancer

随着社会的发展,我国直肠癌的发病率呈现上升趋势[1]。直肠癌的主要治疗方法是手术,而全直肠系膜切除术(total mesorectal excision, TME)是较为经典的手术方式,已有三十余年的历史,临床实践证实其对直肠癌患者具有一定的疗效,是目前临床根治直肠癌的首选方案[2-3]。人类表皮生长因子受体-2(HER2)是一种表皮生长因子受体,在肿瘤的发生发展过程中具有重要作用,在肺癌、直肠癌、结肠癌等恶性肿瘤中过度表达[4]。血红素氧化酶-1(HO-1)具有催化血红素降解的作用,HO-1 参与各种炎症反应,作为一种保护蛋白,起到抗炎的作用[5]。围手术期镇痛对于直肠

[通信作者] 莫 波,E-mail:nanzhi5132@qq.com

癌患者的耐受以及术后恢复具有重大意义,但目前临床传统的手术镇痛方式并不能有效减轻患者在围手术期的疼痛,严重影响了患者的恢复以及手术进程,耐受力较差的患者甚至可能在术中出现严重不良事件[6-7]。地佐辛是一种新型阿片类镇痛药物,具有较好的镇痛作用,已逐渐应用于临床。因此,本研究使用全直肠系膜切术联合地佐辛治疗直肠癌,观察其临床疗效,分析其对血清 HER2、HO-1 的影响,以期为临床直肠癌的治疗提供方向。

1 资料与方法

1.1 临床资料

选取 2016 年 3 月至 2018 年 3 月在我院接受治疗的直肠癌患者 136 例作为研究对象,根据治疗不同方式分为对照组($n=68$)和观察组($n=68$)。对照组予以常规治疗,观察组在对照组的基础上连用地佐辛。纳入标准:①经肠镜活检确诊为直肠癌,临床分期在Ⅰ~Ⅲ期[8];②年龄小于 70 岁;③对本研究知情并签署知情同意书。排除标准:①合并严重的心肺脑肝肾等重要脏器的严重功能不全;②存在免疫系统异常情况;③有腹部手术禁忌证;④由于精神心理等因素不能配合研究。本研究已通过伦理委员会审批。2 组患者性别、年龄、病程以及临床分期等一般资料比较差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性(表 1)。

表 1 2 组患者临床资料比较($n=68$)

组别	男性(%)	年龄(岁)	病程(年)	分期(Ⅰ/Ⅱ/Ⅲ,例)
对照组	61.8	58.4±16.28	1.4±0.4	31/22/15
观察组	57.4	60.4±18.27	1.3±0.6	28/24/16
t/χ^2	0.272	0.681	0.765	0.272
P	0.600	0.497	0.446	0.873

1.2 方法

2 组患者入院后均进行常规检查,予以腹腔镜辅助全直肠系膜切除术[9]。对照组常规静脉全麻,术区消毒铺巾,建立气腹,从游离乙状结肠,分离肠系膜下静脉,在脾静脉 1 cm 处结扎肠系膜下动脉,清扫淋巴结,直视下使用电刀游离脏层筋膜、肿瘤以及直肠周围系膜至提肛肌平面并予以切除,冲洗术区,止血、留置引流管并缝合。术后镇痛泵使用予 2.5 μg/kg 舒芬太尼与0.2 mg/kg昂丹司琼加生理盐水配成 100 mL,泵入速度为 2 mL/h,锁定时间持续 48 h[10-12]。

观察组在术前 15 min 加用地佐辛 10 mg 静脉注射,然后采用与对照组完全一致的手术方式进行治疗。术后镇痛泵予以 0.3 mg/kg 地佐辛与 1 μg/kg 舒芬太尼和 0.2 mg/kg 昂丹司琼加生理盐水配成 100 mL,泵入速度以及持续时间同对照组[10-12]。术后予以常规抗感染、补液、止血等对症支持治疗。

1.3 观察指标

1.3.1 手术情况比较 随访 6 个月,观察 2 组患者根治、保肛以及复发的情况,评价标准参照《中国结直肠癌诊疗规范(2015 年版)》[8]。

1.3.2 临床疗效比较 观察 2 组患者苏醒即刻、苏醒 1 h、苏醒 2 h 的疼痛视觉模拟评分(VAS)、Ricker 镇静—躁动评分(SAS)以及舒适评分(BCS)[13-15]。评价标准:①VAS 评分。0 分为无疼痛,10 分为极度疼痛,分数越高表示疼痛越剧烈。②SAS 评分。1 分为不能唤醒,2 分为非常镇静,3 分为镇静,4 分为安静合作,5~7 分为躁动,分数越高表明躁动越严重。③BCS评分。0 分为持续疼痛,1 分为安静时无痛,深呼吸或咳嗽时疼痛严重,2 分为平卧安静时无痛,深呼吸或咳嗽时轻微疼痛,3 分为深呼吸时亦无痛,4 分为咳嗽时亦无疼痛。

1.3.3 血清 HER2 和 HO-1 水平 所有患者在术前、术后 3 d 以及术后 6 个月分别采集空腹静脉血 10 mL,离心获得血清,使用 ELISA 法测定血清 HER2 和 HO-1 水平,试剂盒购自上海江莱生物科技有限公司,仪器为奥盛 AMR-100 全自动酶标分析仪。

1.3.4 并发症情况 观察 2 组患者在随访 6 个月期间发生的并发症情况,如头晕头痛、神志障碍、吻合口瘘、吻合口出血、切口感染以及骶前感染等。

1.4 统计学处理

采用 SPSS 20.0 软件分析。其中计量资料以均数标准差($\bar{x}\pm s$)表示,采用 t 检验。计数资料以率表示,采用χ^2 检验,$P<0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 临床疗效

观察组 6 个月内根治率、保肛率明显高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$);观察组患者复发率明显低于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$),见表 2。

表 2 2 组患者临床治疗效果比较[$n=68$,例(%)]

组别	根治	保肛	复发
对照组	54(79.4)	2(2.9)	11(16.2)
观察组	63(92.6)	13(19.1)	3(4.4)
χ^2	4.958	9.071	5.098
P	0.026	0.003	0.024

2.2 2 组患者不同时间点 VAS、BCS 及 SAS 评分比较

观察组复苏即刻、1 h、2 h 的 VAS、SAS 评分低于对照组,BCS 评分高于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$),见表 3。

表 3 2 组患者不同时间 VAS、BCS 及 SAS 评分比较($n=68$,$\bar{x}\pm s$,分)

组别	VAS			BCS			SAS		
	即刻	1 h	2 h	即刻	1 h	2 h	即刻	1 h	2 h
对照组	4.7±1.4	4.9±1.6	4.3±1.5	1.8±0.8	1.8±1.0	2.2±1.1	4.5±0.6	5.5±1.1	5.8±0.7
观察组	2.5±1.6	2.6±1.8	2.7±1.2	3.3±1.2	3.4±1.1	3.6±1.0	2.8±0.4	3.2±0.4	3.4±0.5
t	8.533	7.875	6.868	8.577	8.875	7.766	19.440	16.204	23.006
P	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000

2.3 2 组患者血清 HER2、HO-1 水平比较

术前及术后 3 d,2 组 HER2 水平差异无统计学意义($P>0.05$)。术后 3 d HFO,术后与术前无明显差异,术后 6 个月均有所下降,且观察组低于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$);2 组患者术前 HO-1 无明显差异,术后 3 d 时 2 组血清 HO-1 水平高于术前,术后 6 个月 2 组均下降,且在术后 3 d 以及术后 6 个月,观察组血清 HO-1 水平均低于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$),见表 4。

表 4 2 组患者不同时间血清 HER2、HO-1 水平比较($n=68$,$\bar{x}\pm s$)

组别	HER2(mg/L)			HO-1(μg/L)		
	术前	术后 3 d	术后 6 个月	术前	术后 3 d	术后 6 个月
对照组	9.3±2.1	9.2±1.4	7.2±1.3*	13.9±7.4	23.5±8.3*	14.4±8.2#
观察组	9.1±1.7	9.1±1.5	5.3±1.0*	14.1±7.2	19.6±7.1*	10.6±6.6#
t	0.610	0.402	9.553	0.160	2.944	2.977
P	0.543	0.688	0.000	0.873	0.004	0.003

*:与同组术前比较,$P<0.05$;#:与同组术后 3 d 比较;$P<0.05$

2.4 2 组患者并发症发生情况比较

2 组患者均未发生头晕头痛以及神志异常等麻醉相关不良反应,观察组其他并发症发生率低于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$),见表 5。

表 5 2 组患者并发症发生情况比较($n=68$)

组别	吻合口瘘[例(%)]	吻合口出血[例(%)]	切口感染[例(%)]	骶前感染[例(%)]	发生率(%)
对照组	4(5.88)	8(11.76)	5(7.35)	4(5.88)	30.9
观察组	1(1.47)	2(2.94)	1(1.47)	0(0)	5.9
χ^2					14.163
P					0.000

3 讨论

直肠癌是一种常见的恶性肿瘤,其中低位直肠癌约占 70% 以上,复发率较高[16]。目前临床采用 TME 的手术方法治疗直肠癌,能有效降低复发率,提高保肛率。直肠癌好发于中老年人群,此类人群器官功能退化,多数伴有基础疾病,对术中麻醉镇痛要求较高,术中安全可靠的麻醉以及充分的镇痛效果不仅影响到手术进程,对患者的治疗效果也存在一定影响[17]。地佐辛是一种常见的麻醉镇痛药物,具有起效快、镇痛效果好以及痛觉过敏现象少等优点[18]。本研究旨在探讨常规全直肠系膜切除术联合地佐辛治疗直肠癌的疗效及对血清 HER2、HO-1 水平的影响,为临床选择合适的治疗方案提供依据。

大多数直肠癌患者出现明显临床症状时大多已是中晚期,如何进一步提高手术根治率、保肛率以及降低复发率是目前直肠癌治疗的重点和难点。本研究结果显示,观察组随访 6 个月,根治率、保肛率明显高于对照组,而复发率明显低于对照组,说明 TME 联合地佐辛对直肠癌患者的治疗临床结局要明显优于单独采用 TME。可能由于观察组使用地佐辛加强了术中的镇痛效果,患者肌肉松弛更充分,术中情况优于对照组,且术后在对照组基础上加用地佐辛进行泵入镇痛,观察组患者的各时间段 VAS 评分显著低于对照组,较强的镇痛效果有助于缓解患者术后的疼痛,提高治疗依从性,因此治疗效果优于对照组。此外,本研究还显示,观察组患者在麻醉苏醒后 2 h 内的 SAS 评分均低于对照组,BCS 评分均高于对照组,提示术前 15 min 使用地佐辛和术后加用地佐辛镇痛可有效缓解患者的躁动情绪,降低痛觉过敏情况。辛月等[19]使用地佐辛替代对直肠癌患者术中进行麻醉镇痛,结果显示麻醉镇痛效果显著优于瑞芬太尼,表明地佐辛在直肠癌 TME 术前或术中使用均具有较好的镇痛麻醉效果。

HER2 是一种人类的原癌基因,HER2 对大肠癌的发生发展具有调节作用,在肠癌患者中的阳性表达率可高达 62.5%,与预后存在一定的联系,敏感度高于传统的肿瘤标志物[20-22]。本研究结果显示,术前以及术后 3 d,2 组 HER2 水平差异不显著,术后 6 个月,观察组 HER2 水平均低于对照组。表明与常规 TME 相比较地佐辛联合 TME 治疗直肠癌患者能够有效降低 HER2 的表达,间接提示观察组患者的肿瘤活动度低于对照组患者,疗效更佳。

HO-1 蛋白具有细胞保护作用,在机体产生炎症时

可发挥抗炎作用,手术作为一种创伤应激,可导致应激性炎症,从而诱发 HO-1 的升高[23-24]。本研究测定血清 HO-1 结果可以看出在术后3 d 时2 组血清 HO-1 水平高于术前,且在术后6 个月内,观察组血清 HO-1 水平始终低于对照组。提示 TME 术前使用地佐辛能够较好地减轻患者机体对手术的应激反应,减少炎症反应,加速恢复,这与相关报道认为 HO-1 是反应机体应激状态,在术后升高基本相符[25]。

本研究结果还显示,2 组均未发生头晕头痛以及神志相关的并发症,观察组并发症的发生率低于对照组。说明地佐辛的应用无明显不良反应,具有较高的安全性,并且能减少感染、出血等手术相关并发症的发生。

综上,全直肠系膜切除术联合地佐辛对直肠癌具有较好的临床疗效,安全性较高,同时能降低血清 HER2、HO-1 水平,降低机体对手术的应激反应程度。

[参考文献]

[1] 李道娟,李 倩,贺宇彤. 结直肠癌流行病学趋势[J]. 肿瘤防治研究,2015,42(3):305 - 310. doi:10.3971/j. issn. 1000 - 8578. 2015. 03.020.

[2] Marks JH,Huang R,Mckeever D,et al. Outcomes in 132 patients following laparoscopic total mesorectal excision (TME) for rectal cancer with greater than 5-year follow-up[J]. Surg Endosc,2016,30(1):307 - 314. doi:10.1007/s00464 - 015 - 4210 - 1.

[3] Li X,Tao W,Liang Y,et al. The safety and effectiveness of robot-assisted versus laparoscopic TME in patients with rectal cancer: a meta-analysis and systematic review[J]. Medicine,2017,96(29):e7585. doi:10.1097/MD.0000000000007585.

[4] Krop IE,Lin NU,Blackwell K,et al. Trastuzumab emtansine (T-DM1) versus lapatinib plus capecitabine in patients with HER2-positive metastatic breast cancer and central nervous system metastases: a retrospective,exploratory analysis in EMILIA[J]. Anna Oncol,2015,26(1):113 - 119. doi:10.1093/annonc/mdu486.

[5] Loboda A,Damulewicz M,Pyza E,et al. Role of Nrf2/HO-1 system in development,oxidative stress response and diseases: an evolutionarily conserved mechanism[J]. Cel Mol Life Sci,2016,73(17):3221 - 3247. doi:10.1007/s00018 - 016 - 2223 - 0.

[6] Kim SY,Kim NK,Baik SH,et al. Effects of postoperative pain management on immune function after laparoscopic resection of colorectal cancer: a randomized study[J]. Medicine,2016,95(19):e3602. doi:10.1097/MD.0000000000003602.

[7] Yang Y,Wu J,Li H,et al. Prospective investigation of intravenous patient-controlled analgesia with hydromorphone or sufentanil: impact on mood,opioid adverse effects,and recovery[J]. BMC Anesthesiol,2018,18(1):37. doi:10.1186/s12871 - 018 - 0500 - 1.

[8] 中华人民共和国卫生和计划生育委员会医政医管局,中华医学会肿瘤学分会. 中国结直肠癌诊疗规范(2015 版)[J]. 中华消化外科杂志,2015,14(10):783 - 799. doi:10.3760/cma. j. issn. 1673 - 9752. 2015. 10. 001.

[9] 康 亮,汪建平. 直肠癌经肛门全直肠系膜切除术的开展现状与注意事项[J]. 中华胃肠外科杂志,2015,18(5):413 - 416. doi:10.3760/cma. j. issn. 1671 - 0274. 2015. 05. 002.

[10] Li Z,Wu H,He R,et al. Oxycodone versus dezocine for postoperative analgesia in patients with cervical cancer treated with radical surgery[J]. J Cancer Res Ther,2016,12(Supplement):C27 - C29 doi:10.4103/0973 - 1482. 191624.

[11] 陈敬锋,许礼旭,陈 磊,等. 舒芬太尼联合地佐辛对乳腺癌患者术后静脉自控镇痛的临床研究[J]. 中国临床药理学杂志,2016,32(15):1387 - 1389,1399. doi:10. 13699/j. cnki. 1001 - 6821. 2016. 15. 013.

[12] 周奇韬,李 军. 舒芬太尼联合地佐辛用于上腹部手术后自控镇痛的临床研究[J]. 中国临床药理学杂志,2015,31(9):705 - 707. doi:10.13699/j. cnki. 1001 - 6821. 2015. 09. 008.

[13] Grandidge L,Athanassacopolous M,Breakwell L,et al. Oswestry Disability Index (ODI) and Visual Analogue Score (VAS) in pre-operative patients with radicular leg pain[J]. Spine J,2015,15(3):S53 - S54. doi:10. 1016/j. spinee. 2014. 12. 037.

[14] 范倩倩,刘广林,刘明富,等. 不同右美托咪定给药方案对后腹腔镜泌尿外科手术苏醒期躁动的临床研究[J]. 现代生物医学进展,2015,15(26):5077 - 5079. doi:10. 13241/j. cnki. pmb. 2015. 26. 019.

[15] 许业敏,郭仁业,姚振宁. 不同剂量舒芬太尼用于腹部手术后静脉镇痛的临床观察[J]. 现代中西医结合杂志,2015,24(20):2255 - 2256,2261. doi:10. 3969/j. issn. 1008 - 8849. 2015. 20. 034.

[16] Park KK,Lee SH,Baek SU,et al. Laparoscopic resection for middle and low rectal cancer[J]. J Minim Access Surg,2014,10(2):68 - 71. doi:10. 4103/0972 - 9941. 129951.

[17] 张 勇,余前土,邝立挺,等. 地佐辛与瑞芬太尼对经腹直肠癌根治手术麻醉镇痛效果的比较[J]. 广东医学,2015,36(21):3287 - 3290. doi:10. 13820/j. cnki. gdyx. 20151117. 010.

[18] 谢克亮,王国林. 漫谈阿片类镇痛药物—地佐辛[J]. 广东医学,2018,39(1):10 - 12. doi:10. 3969/j. issn. 1001 - 9448. 2018. 01. 003.

[19] 辛 月,吴 昱. 地佐辛与瑞芬太尼用于腹腔镜结直肠癌根治手术镇静、镇痛效果比较[J]. 中国医院药学杂志,2017,37(13):1275 - 1277. doi: 10. 13286/j. cnki. chinhosppharmacyj. 2017. 13. 15.

[20] 杨 冰,王中义,李春生,等. HER2 在结直肠癌中的表达及意义[J]. 中国老年学杂志,2010,30(10):1407 - 1409. doi:10. 3969/j. issn. 1672 - 5085. 2012. 36. 477.

[21] Anido J,Scaltriti M,Serra JJ B,et al. Biosynthesis of tumorigenic HER2 C-terminal fragments by alternative initiation of translation[J]. Embo J,2014,25(13):3234 - 3244. doi:10. 1038/sj. emboj. 7601191.

[22] 宋均飞,刘 弋. EGFR、HER2 在结直肠癌患者血清与组织中的表达及其临床意义分析[J]. 中华疾病控制杂志,2016,20(4):403 - 407. doi:10. 16462/j. cnki. zhjbkz. 2016. 04. 020.

[23] 奈兰州,毛立军,李 望,等. 血红素氧化酶-1 在表浅性膀胱癌中的表达及其意义[J]. 中华实验外科杂志,2012,29(12):2391 - 2392. doi:10. 3760/cma. j. issn. 1001 - 9030. 2012. 12. 014.

[24] Li VG,Avola R,Vinciguerra M. Commentary: fasting-mimicking diet reduces HO-1 to promote T cell-mediated tumor cytotoxicity[J]. Front Oncol,2017,2(7):116. doi:10. 3389/fonc. 2017. 00116.

[25] 王 祺,罗万俊,周巧玲. NGAL 和 HO-1 在瓣膜置换术致急性肾损伤中的临床意义及干预研究[J]. 中南大学学报(医学版),2014,39(10):1001 - 1007. doi:10. 11817/j. issn. 1672 - 7347. 2014. 10. 003.

(编辑:杨 颖)