维普资讯 http://www.cqvip.com

局解手术学杂志 2007年第16卷第6期
J Regional Anat & Operative Surg,2007,Vol.16,No.6

·综 述·

结直肠癌腹腔镜手术对免疫功能的影响

Effect of laparoscopic colorectal-carcinoma surgery on immune function

杨 露[1],周洪伟[2] (重庆医科大学:1.2001级七年制;2.附属第二医院普通外科,重庆 400010)

[关键词] 免疫功能;结直肠癌;腹腔镜;手术
[中图分类号] R735.37;R735.35 [文献标识码] B [文章编号] 1672-5042(2007)06-0426-02

结直肠癌腹腔镜手术(laparoscopic colorectal-carcinoma surgery,LCS)具有术后疼痛轻,腹壁切口小,伤口愈合时间短,术后胃肠道功能恢复快等优点。但作为一种手术操作,其所致的应激反应必然会不同程度地干扰机体的免疫功能,而术后肿瘤的转移、种植以及感染性疾病的扩散在一定程度上取决于机体的免疫功能状态。有关报道结直肠癌腹腔镜手术对机体免疫功能的影响,目前仍存在争议。本文复习有关文献,将近年来结直肠癌腹腔镜手术对机体免疫功能影响的研究作一综述。

1 腹腔镜结直肠癌手术与细胞因子

机体处于应激状态时免疫细胞可分泌大量细胞因子,按其与炎症的关系,可分为促炎性细胞因子(IL-1、IL-2、IL-6、IL-8、TNF-a等)和抗炎性细胞因子(IL-4、IL-10等)。IL-6是组织损伤后恒定升高的唯一细胞因子,现已成为监测创伤应激反应程度的主要指标。结直肠癌腹腔镜手术后,血清IL-6水平较术前均显著升高,一般在术后26 h达高峰,但LCS组的反应明显低于OCS组。Ordemann等[1]发现结肠直肠切除手术后血浆中IL-6、TNF-a值均升高,发现IL-6水平仅在OCS组术后被抑制,LCS组术后无变化,TNF-a水平在两组均降低,至术后第4天达最低水平,但其下降程度OCS组大于LCS组。因此,开腹结直肠癌手术后PMBC产生细胞因子的能力降低,间接说明了腹腔镜结直肠癌手术可更好的保护PMBC的免疫潜能,更可靠的反映了术后机体的免疫状态。Wu等[2]观察到IL-8在术后2 h LCS组明显低于OCS组,在术后第1、4天两组间则无差别。Leung等[3]比较了腹腔镜和开腹直乙状结肠癌手术前后血中IL-1β和TNF-a的水平,发现两组IL-1β血清浓度在术后2 h均达高峰,但腹腔镜组的IL-1β值明显低于开腹组。作者还检测到了血清TNF-a的浓度,但两组间比较无差别。IL-10作为一种抗炎抑制因子,不仅能够抑制TNF和IL-1的合成,而且还能抑制细胞因子所诱导的效应细胞产物。Hildebrandt等[4]研究发现,LCS和OCS组术后血清IL-10水平在术后6 h和第1天明显增加,术后第2天时两组值和术前相比无差异,两组在术后6 h差异显著。

2 腹腔镜结直肠癌手术与急性期蛋白

急性期蛋白是研究机体应激时最常观察的指标,这类物质的变化同机体对手术、创伤、感染的反应关系密切,代表了体内一系列激素、代谢和免疫变化,C反应蛋白(CRP)是其中最主要的急性反应蛋白,也是研究最清楚的急性期蛋白。CRP是机体应激程度的一个重要衡量指标,是早期较敏感的指标之一。故分析CRP浓度,是证明创伤程度较为理想的方法之一。通常术后4~12 h升高,24~72 h达到高峰,2周后恢复正常。有作者对60例结直肠肿瘤患者的随机对照研究中,发现LCS组术后各时点的血清CRP均低于OCS组,提示LCS对机体创伤应激较小[5]。CRP水平在LCS术后比OCS组能较快地恢复到正常水平。通过比较39例腹腔镜辅助结肠癌切除术和58例开腹结肠癌切除术术后的血清CRP水平,发现术后72 h内,LCS组均显著低于OCS组[6]。表明LCS引起全身急性反应较OCS弱,可以更好的保护免疫功能。

3 腹腔镜结直肠癌手术与T细胞数量及功能

手术创伤可抑制T细胞的增殖,并降低其抗菌活性。LCS术后机体T淋巴细胞总数下降,CD3、CD4、CD8、CD16、CD19T淋巴细胞亚群明显减少,但与OCS相比,无明显差异[7]。Walker等[8]发现,LCS术后T淋巴细胞亚群(CD2、cD3、CD8、CD4/CD8比值和CD71)下降程度较OCS组小。用植物凝血素(PHA)刺激T淋巴细胞、白色念珠菌刺激CD4 T淋巴细胞增殖来评价结直肠腹腔镜手术对机体免疫功能的影响,发现术后第3天两组的淋巴细胞增殖能力均受到了损害,但在术后15 d时,LCS组的增殖指数恢复到了术前水平,而OCS组仍明显减少[9]。腹腔镜与开腹结直肠切除术后第1天淋巴细胞总数均明显降低,LCS组在术后第4天恢复正常,而OCS组仍明显降低;CD4/CD8在两组均无明显改变;LCS组术后第2天CD14升高,至术后第1天达峰值,而OCS组无明显改变[2]。T细胞相关的免疫功能还可通过测定迟发型超敏反应(DTH)来进行评价。通过测定手术前后DTH比较腹腔镜和开腹结肠切除术对机体免疫功能的影响,发现开腹手术后DTH较术前明显减弱,LCS组则无明显改变[10-11]。开腹手术的迟发性超敏反应(DTH)皮肤试验呈阴性或低反应,而此现象并不见于腹腔镜手术[12]。

4 腹腔镜结直肠癌手术与单核巨噬细胞功能

人类白细胞抗原II型(HLA-DR)主要表达在单核-巨噬细胞表面,与单核巨噬细胞的抗原识别、加工、递呈有关,且HLA-

[收稿日期] 2007-08-15 [修回日期] 2007-09-13

维普资讯 http://www.cqvip.com

DR的表达不受年龄、性别、种族的影响,所以测定HLA-DR在单核细胞上的表达是评价术后免疫功能的可靠指标。Tang等[13]认为外周血单核细胞表面HLA-DR的表达与手术和创伤后患者的预后直接相关,可作为手术患者一种可靠的免疫检测手段。单核细胞表面HLA-DR的表达在术后降低,OCS术后下降更明显,LCS恢复至正常较OCS快[2-4]。单核细胞表面HLA-DR的表达在OCS术后长时间持续降低,而LCS术后无明显改变[14]。手术损伤的程度决定了HLA-DR下降的程度及恢复的快慢。实验研究表明,测定单核细胞产生细胞因子的能力比单独测血清中的细胞因子水平能更可靠地代表机体遭受手术创伤所致的炎性状态。

5 CO_2气腹对免疫功能及肿瘤生长转移的影响

CO_2气腹可引起一系列病理生理变化:腹内压增高使膈肌上升,回心血量减少,导致循环功能紊乱;由于肺通气和换气功能障碍,发生呼吸功能障碍;由于CO_2吸收和潴留,造成$PaCO_2$升高和pH下降,导致内环境紊乱和酸碱平衡紊乱。这些变化会不同程度地对机体的代谢、免疫功能产生影响。另外,CO_2气腹还会引起腹膜的代谢改变,包括pH值下降、应急激素反应和局部免疫的改变。Gutt等[15]在动物实验中发现,CO_2气腹腹腔镜手术后腹膜的CD4/CD8比值显著降低。CO_2气腹还被发现会损害腹膜巨噬细胞的TNF-a生成,原因可能与腹膜pH值下降有关。鉴于CO_2对免疫功能的不利影响,有学者考虑用其它气体代替CO_2。术后第3天CO_2气腹比氮气气腹更显著地引起腹膜的细胞免疫损害,CO_2气腹比Helium气腹更容易引起菌血症和细菌转移。通过收集术后实验鼠腹膜巨噬细胞并测定其产生TNF-a的能力来比较了无气腹技术和采用不同气腹对机体免疫功能的影响,结果发现腹膜巨噬细胞产生INF-a的功能得以保留,提示无气腹技术可通过这一途径保留局部的免疫功能。

研究发现气腹可明显增加肿瘤细胞的切口种植率,比较腹腔的气体种类对肿瘤生长的影响,实验证实CO_2充气后肿瘤细胞增加,而氮气不刺激肿瘤生长。CO_2气体令巨噬细胞产生TNF-a、IL-1减少,少于使用空气或氮气腹腔镜手术组,将这种释放功能下降的巨噬细胞放入氮气或空气中24 h,其释放TNF-a、IL-1功能可以恢复。通过体外不同气体培养下腹腔巨噬细胞分泌TNF-a、IL-1及细胞内pH值变化研究。同时检测小鼠体内腹膜组织pH变化及巨噬细胞分泌TNF-a。认为不论体内外CO_2的暴露均可显著减弱脂多糖(LPS)介导的细胞因子释放。在体外CO_2培养下巨噬细胞分泌TNF-a、IL-1显著减弱,细胞内pH值显著下降,认为巨噬细胞胞质酸化可明显抑制其功能,与在体内变化也类似。说明在空气或氮气气体环境中腹腔局部细胞生化与代谢情况与CO_2气腹时不同,这个似乎可以解释CO_2气腹下术后肿瘤细胞扩散和转移。在CO_2气雾化作用的实验中认为CO_2气腹的气雾化作用不会引起肿瘤细胞的漂流[10]。腹腔镜术时肿瘤细胞雾化确实存在,但正常手术时CO_2气体中肿瘤细胞的含量极少,不会对穿刺口转移造成危险[11-15]。选用氮气,CO_2和加热后的CO_2气体作为气腹气体进行对比研究发现,加热后CO_2作为气腹气体可减少瘤细胞的切口种植。因此,LCS是否促进肿瘤细胞生长和转移尚需进一步研究。

[参考文献]

[1] Ordemann J,Jacobi CA,Schwenk W,et al. Celluar and humoral inflammatory response after laparoscopic and conventional colorectal resections [J]. Surg Endosc,2001,15(6):600-608.

[2] Wu FP,Sietses C,van Blomberg BM,et al. Systemic and peritoneal inflammatory response after laparoscopic or conventional colon resection in cancer patients:a prospective,randomized trial[J]. Dis Colon Rectum,2003,46(2):147-155.

[3] Leung KL,Lai PB,Ho RL,et al. Systemic cytokine response after laparoscopic-assisted resection of rectosigmoid carcinoma:a prospective randomized trail[J]. Ann Surg,2000,231(4):506-511.

[4] Hildebrandt U,Kessler K,Plusczyk T,et al. Comparison of surgical stress between laparoscopic and open colonic resections[J]. Surg Endosc,2003,17(2):242-246.

[5] 曹其彬,胡三元. 腹腔镜与开腹结直肠癌手术对机体免疫功能的比较[J]. 中国普通外科杂志,2006,15(8):615-618.

[6] Delgado S,Lacy AM,Filella X,et al. Acute phase response in laparoscopic and open colectomy in colon cancer: randomized study[J]. Dis Colon Rectum,2001,44(5):638-646.

[7] 高 羽,张连阳,刘宝华,等. 腹腔镜结直肠癌根治术后胃肠运动与血清胃肠激素的变化[J]. 第三军医大学学报,2006,28(6):598-600.

[8] Walker CB,Bruce DM,Heys SD,et al. Minimal modulation of lymphocyte and natural killer cell subsets following minimal access surgery [J]. Am J Surg,1999,177(1):48-54.

[9] Braga M,Vignali A,Zuliani W,et al. Metabolic and functional results after laparoscopic coloroetal surgery:a randomized,controlled trial[J]. Dis Colon Rectum,2002,45(8):1070-1077.

[10] Whelan RL,Franklin M,Holubar SD,et al. Postoperative cell mediated immune response is better preserved after laparoscopic vs open colorectal resection in humans[J]. Surg Endosc,2003,17(6):972-978.

[11] Burpee SE,Kurian M,Murakame Y,et al. The metabolic and immune response to laparoscopic versus open liver resection[J]. Surg Endosc,2002,16(6):899-904.

[12] Schietroma M,Mattucci S,Rossi M,et al. Is cell-mediated immunity affected by laparoscopic cholecystectomy? [J]. Chir Ital,2000,52(3):271-277.

[13] Tang CL,Eu KW,Tai BC,et al. Randomized clinical trial of the effect of open versus laparoscopically assisted colectomy on systemic immunity in patients with colorectal cancer[J]. Br J Surg,2001,88(6):801-807.

[14] Bolla G,Tuzzato G. Immunologic postoperative competence after laparoscopy versus laparotomy[J]. Surg Endosc,2003,17(8):1247-1250.

[15] Gutt CN,Hollander D,Brier CH,et al. Influence of laparoscopy and laparotomy on systemic and peritoneal ^{3}T lymphocytes in a rat model [J]. Int J Colorectal Dis,2001,16(4):216-220.

(编辑:郭光金)