维普资讯 http://www.cqvip.com

临床研究 文章编号:0253-3626(2007)12-1308-03

食管癌切除术后炎症反应的研究

蔡华荣,张在空

(重庆市肿瘤研究所,重庆 400030)

【摘 要】目的:研究食管癌切除术后炎症介质 IL-6、IL-8、TNF-a、中性粒细胞计数的变化。方法:选择拟行经左胸食管癌切除术的食管癌病例 40 例,在全麻双腔气管插管下经左胸行食管癌切除胃食管机械吻合术,术中左肺萎陷。分别于术前(T0),左肺恢复通气后(T1),术后 6h(T2),12h(T3),24h(T4)采集外周血测定 IL-6、IL-8、TNF-a、中性粒细胞计数。结果:外周血 IL-6、IL-8、TNF-a、中性粒细胞计数在 T1,T2,T3,T4 时点均较 T0 升高。结论:开胸行食管癌切除术可引起炎症因子的升高。

【关键词】开胸术;食管癌切除术;炎症因子;肺损伤

【中国图书分类法分类号】R735.1;R619+.3 【文献标识码】B 【收稿日期】2007-05-31

The study of sirs after esophageal carcinoma resection

CAI Huarong, et al

(*Chongqing Tumor Research Institute*)

【Abstract】*Objective*: To study the level of IL-6, IL-8, TNF-a, neutrality granulocytic cell after esophageal carcinoma resection. *Methods*: 40 cases, planned for esophageal cancer resection through left thoracotomy were selected. The surgery was under double lumen tracheal intubation, left thoracotomy and left lung collapse during operations. The blood sample (for IL-6, IL-8, TNF-a, neutrality granulocytic cell) were collected at the following time points: 1. preoperative (T0). 2. After the left lung re-ventilation (T1) 3.6th (T2), 12th (T3), 24th (T4) hour post-operation. *Result*: The IL-6, IL-8, TNF-a, neutrality granulocytic cell level after operation were significant increased at the time point of T1, T2, T3, T4 compared with T0. *Conclusion*: The resection of esophageal cancer may heighten the inflammatory factor level.

【Key words】 Thoracotomy; Esophageal carcinoma resection; Systemic inflammatory response syndrome; Lung injure

食管癌是发病率较高的恶性肿瘤,外科手术是目前最主要的治疗手段。然而,外科手术可能会出现各种并发症,其中肺部并发症较多见,已有研究表明,严重的全身炎症反应综合征(SIRS)可以诱发急性肺损伤(ALI)[1],食管癌切除术是否可以引起 SIRS? 本实验对 40 例食管癌患者术前术后的炎症因子变化进行了一个初步的研究。

1 资料与方法

1.1 一般资料

行食管癌(中下段)切除患者共 40 例,其中男 29 人,女 11 人,年龄 40~75 岁,术前检查肺功能正常,FEV1>1.5L,MVV 占预计值 >60%,PaO_2>70mmHg,吸烟指数 <400。术前无肺部感染,术后无吻合口瘘、肺不张、肺部感染、脓胸、乳糜胸、切口感染等并发症。麻醉方式为全麻下双腔插管,术中单肺通气。呼吸频率 12 次 /min,潮气量 8~10ml/kg,FiO_2 为 100%。手术方式为经左胸后外侧切口行食管癌切除,胃食管机械吻合术。术中尽量减少对肺组织的直接牵拉,挤压。术后带气管插管回 ICU,继续用呼吸机直至患者完全清醒拔管,用 SIMV+PSV 模式,FiO_2 为 50%,PSV 15cmH_2O,呼吸频率 12 次 /min,潮气量为 6~8ml/kg,吸呼比 1:1.5。病人烦躁时,用吗啡注射液 10mg,jv 推,逐渐调整呼吸机参数至停机拔管。1.2 主要试剂

测定 IL-6,IL-8,TNF-a 的 ELISA 试剂盒(美国 Enzyme 公司深圳晶美分装)。

1.3 数据收集

检测术后 3 天内的体温,心率,呼吸频率,以及术后 24h 血常规中的 WBC 值。

于术前(T0),术中单肺通气结束双肺通气肺后(T1),手术后 6h(T2),术后 12h(T3),24h(T4)取外周血液标本 5ml,用低温离心机离心,血清保存于 -20℃冰箱,用酶联免疫吸附法(ELISA 法)测定 IL-6,IL-8,TNF-a,检测方法按照试剂盒

作者介绍:蔡华荣(1977-),男,主治医师,硕士,主要研究方向:胸部肿瘤。

维普资讯 http://www.cqvip.com

的说明进行。同时在以上各时点取外周血液标本 2ml，用全自动血球计数仪测定中性粒细胞计数(N)。

1.4 统计学处理

利用 SPSS12.0 统计软件包，所有数据先进行正态性检验符合正态分布，再进行成对 t 检验，$P<0.05$ 为在统计学上差异有显著意义。

2 结 果

术后的体温，心率，呼吸在术后第 1 天均有不同程度升高，以后逐渐降低，一般在第 3 天恢复正常水平，在排除了疼痛，容量不足，翻身起床等影响后，记录术后第 1 天体温，心率，呼吸的最高数值，并检测术后 24h 的血常规 WBC 值，其结果见表 2。

血清 IL-6(ng/L)，IL-8(ng/L)，TNF-a(ng/L)，中性粒细胞计数水平($\times 10^9$/L)T1-4 各时点和 T0 比较，都明显增高，差异在统计学上有显著性意义($P<0.05$)，结果见表 1。

表 2 体温，心率，呼吸频率及 WBC 值($\bar{x} \pm s$)

	体温(℃)	心率(次/min)	呼吸频率(次/min)	WBC($\times 10^9$/L)
结果	38.6 ± 0.7	112 ± 17	32 ± 9	12.26 ± 2.57

表 1 各时点 IL-6，IL-8，TNF-a，中性粒细胞计数水平($\bar{x} \pm s$)

	T0	T1	T2	T3	T4
IL-6(ng/L)	94.90 ± 16.02	125.66 ± 12.44*	155.73 ± 16.07*	186.41 ± 17.64*	184.62 ± 18.37**
IL-8(ng/L)	85.43 ± 9.63	94.14 ± 9.60#	137.99 ± 17.75#	179.75 ± 17.93##	206.72 ± 17.87##
TNF-a(ng/L)	97.65 ± 10.61	122.71 ± 9.02△	145.46 ± 10.47△	176.86 ± 10.57△	205.56 ± 10.79△△
N($\times 10^9$/L)	4.95 ± 1.29	7.37 ± 1.74○	9.69 ± 1.84○	11.3 ± 2.07○	12.89 ± 2.05○○

注：IL-6 组，* 为和 T0 比较，$P<0.05$，* * 为 T0 比较，$P<0.01$；IL-8 组，# 为和 T0 比较，$P<0.05$，# # 为 T0 比较，$P<0.01$；TNF-a 组，△为和 T0 比较，$P<0.05$，△△为 T0 比较，$P<0.01$；N 组，○和 T0 比较，$P<0.05$，○○为 T0 比较，$P<0.01$

3 讨 论

3.1 食管癌手术引起 SIRS 的可能原因

我们观察到，全组病例术后，根据 1991 年 ACCP / SCCM 提出了 SIRS 诊断标准，均达到了 SIRS 的诊断。同时，实验检测了几种重要的炎症介质，从术中单肺通气结束开始双肺通气至术后 24h，各检测时点值均较术前明显升高，有统计学意义，由此可以推断，开胸行食管癌切除，可引起 SIRS，在实验中我们还发现炎症介质的水平和手术时间，失血量以及手术难易程度等有关，因此推断产生 SIRS 的可能原因包括以下几个方面：①手术创伤 食管癌切除术式手术创面大，手术时间长，手术中对组织的切割、牵拉、挤压都会对机体造成一定程度的损伤，可出现肺间质水肿或出血，术后可能出现肺不张及胸膜腔积液、积气、积血等。膈神经损伤及伤口疼痛会影响呼吸、咳嗽及排痰，胸廓活动受限，引起肺泡萎陷，肺内分流增加。手术器械的使用，金属异物和破损的组织直接接触。这些因素都有可能引起机体应激反应，而发生 SIRS。②失血失液 食管癌患者术前往往摄入不够，处于血容量不足状态，加上术中创面大，失血量大，更加重了血容量不足甚至可能导致休克。组织血液灌注不足及补液后再灌注损害等因素，可导致多种炎症细胞的激活。严重创伤失血性休克即使不存在感染，AL1 发生率也高达 40%[2]。③内毒素 研究发现，内毒素是强力的炎症级联反应激动剂，它可通过替代途径激活补体，激活白细胞并增加 TNF 等细胞因子的释放，组织高代谢状态和机体高耗氧状态会加重循环中内毒素水平的升高。内毒素有多种可能的来源，肠是其中最重要的来源之一。食管癌患者术前常伴有营养不良，机体抵抗力较差，加上手术、麻醉、失血等打击，术后高代谢状态及术后禁食，肠道粘膜屏障可能受到破坏，肠道内菌群毒素可能易位入血。④麻醉影响 全麻手术是一种非生理状态，对机体内环境影响大，麻醉后侧卧位，血流分布下肺占优势，开胸后

维普资讯 http://www.cqvip.com

肺萎陷,肺通气明显减少,以及缺氧性肺血管痉挛等因素可以引起肺组织炎症反应。

3.2 SIRS 引起 ALI 的机制

严重的 SIRS 可以诱发 ALI[1],在实验中,我们也观察到,一般在食管癌切除术后前 3 天内,呼吸功能同术前比较有不同程度降低,表现在氧饱和度降低,$PaO2/FiO_2$ 降低,氧分压下降。炎症介质在炎症反应中起重要作用,炎症介质之间的相互作用形成炎症瀑布反效应. 当超过机体的代偿能力时,出现过度的炎症反应, 引起广泛的组织细胞损伤 [3-5]。①IL-6 又名 B 细胞刺激因子,具有广泛抑制炎症和免疫调节作用, 研究表明,IL-6 作为炎性细胞分化的主要调节因子, 促进激活的巨噬细胞分化和浸润,还可以上调黏附分子和其他细胞因子的表达,从而加强炎症反应[6]。②IL-8 是由多种参予炎症反应的细胞产生,是最强的多形核细胞和 T 淋巴细胞激活和趋化因子,Aggarwal[7]等认为中性粒细胞肺部浸润的主要趋化因子是 IL-8。③TNF-a 是一种重要的炎性细胞因子,在多种细胞类型可诱导化学趋化素和黏附因子的表达。TNF-a 作用于血管内皮细胞使之表达粘附子, 同时刺激血管内皮细胞分泌 IL-8、趋化因子,使血液中中性粒细胞、淋巴细胞及单核-巨噬细胞等与血管内皮细胞粘附,进而迁移和外渗至局部组织,引起炎症反应;刺激中性粒细胞、内皮细胞、单核-巨噬细胞、血小板等进一步释放脂质介质、溶酶体、前列腺素等炎性介质,引起或加重炎症反应。研究发现,TNF-a 不仅参予了 SIRS,而且直接损害了肺泡表面活性物质(PS)系统[8]。④中性粒细胞在肺内的聚集和激活被认为是急性肺损伤发生发展的重要原因[9]。活化的 PMN(多形核粒细胞)激活补体和许多细胞因子,可进一步激活 PMN,从而引起复杂炎症反应的瀑布放大效应。活化的 PMN 黏附并穿透肺血管内皮细胞后开始脱颗粒,释放髓过氧化氢酶、弹性蛋白酶、乳铁蛋白、氧自由基(OFR)等破坏肺组织,使肺毛细血管通透性增加,导致间质水肿,活化的 PMN 还可以激活磷脂酶 A2 (PLA2), 产生许多血管活性物质如 LTB4, PAF, 使肺血管收缩, 通透性增加, 并进一步促进 PMN 的黏附。

(通讯作者:张在空,副主任医师,重庆市肿瘤研究所胸外科,023-65359434)

参 考 文 献

[1] Haslam PL,Baker CS,Hughes DA,et al.Pulmonary surfactant composition early in development of acute lung injury after cardiopulmonary bypass:prophylactic use of surfactant therapy[J]. Int J Exp Pathol,1997;78(4):277-289.

[2] Beal AL,Cerra FB.Multiple organ failure syndrome in the 1990s,Systemic inflammatory response and organ dysfunction[J]. JAMA,1994;271(3):226-233.

[3] Cavaillon JM,Adib-Conquy M,Fitting C,et al.Cytokine cascade in sepsis[J]. Scand J Infect Dis,2003;35(9):535-544.

[4] Tetta C,Fonsato V,Ronco C,et al.Recent insights into the pathogenesis of severe sepsis[J]. Crit Care Resusci,2005;7(1):32-39.

[5] Summer WR.Severe sepsis:new concepts in pathogenesis and management[J]. Am J Med Sci,2004;328(4):193-195.

[6] Choussat R,Montalescot G,Collet JP,et al. Effect of prior exposure to Chlamydia pneumoniae,or cytomega-lovirus on the degree of inflammation and one-year prognosis of patients with unstable angina pectoris or non-Q wave acute myocardial infarction[J]. Am J Cardiol,2000;86:379-384.

[7] Aggarwal A,Baker CS,Evans TW,et al. G-CSF and IL-8 but not GM-CSF correlate with severity of pulmonary neutrophilia in acute respiratory distress syndrome[J]. Eur Respir J,2000;15(5):895-901.

[8] 崔社怀,郭先键,钱桂生.肺表面张力与肿瘤坏死因子在急性低氧油酸性肺损伤时的变化[J]. 中国危重病急救医学,2000;12(1):3-6.

[9] Weinacker AB,Vaszar LT.Acute respiratory distress syndrome:physiology and new management strategies[J]. Annu Rev Med,2001;52:221-237.

(上接第 1271 页)

sional electrophoresis with immobilized pH gradients[J]. Electrophoresis,1988;9(9):531-546.

[6] Gorg A,Boguth G,Obermaier C,et al. W.Two-dimensional polyacylamide gel electrophoresis with immobilized pH gradients in the first dimension(IPG-DALT):The state of the art and the controversy of vertical versus horizontal systems[J].Electrophoresis,1995;16(7):1079-1086.

[7] T Tsuhi,A Shiozaki,R Kihno,et al. Proteomic profiling and neurodegeneration in Alzhermer's disease[J]. Neurochemical Research,2002;27(10):1245-1253.