



doi:10.7659/j.issn.1005-6947.2014.10.028
http://www.zpwz.net/CN/abstract/abstract4087.shtml

· 简要论著 ·

两种手术方式直结肠癌术后应激反应期胃饥饿素的动态变化及其临床意义

杜成雄

(中国人民解放军第一六一医院 普通外科, 湖北 武汉 430010)

摘要

目的: 通过观察腹腔镜和开腹直结肠癌手术术后胃饥饿素的动态变化, 探讨胃饥饿素在术后应激反应期的临床意义。

方法: 选取2013年3月—2014年3月在行直结肠癌手术的患者50例, 按照随机数字表法分为开腹手术组(开腹组)和腹腔镜手术组(腔镜组)各25例, 记录两组的手术指标(手术时间、术中出血量、术后排气时间、住院天数), 监测术前及术后6、12、24、36、48、72 h 7个时间节点的血清胃饥饿素、TNF- α 、IL-6、IL-8及CRP水平。采用Pearson相关分析检验胃饥饿素与炎性细胞因子的关系。

结果: 两组患者的手术指标比较差异均有统计学意义($P<0.05$); 术后两组患者的血清胃饥饿素和TNF- α 、IL-6、IL-8、CRP水平升高, 并于术后24 h达到峰值, 开腹组明显高于腔镜组, 差异具有统计学意义($t=2.837$ 、 2.904 、 2.671 、 2.802 , 均 $P<0.05$); 术后36 h两组患者的血清胃饥饿素水平开始下降, 术后72 h恢复至术前水平。经Pearson相关系数分析术后24 h血清胃饥饿素水平与CRP、TNF- α 、IL-6、IL-8均存在线性关系, 呈正相关性($r=0.65$ 、 0.55 、 0.63 、 0.70 , 均 $P<0.05$)。

结论: 直结肠癌术后应激反应期的炎性反应会导致患者外周血中胃饥饿素的水平升高, 其升高程度与手术损伤程度有关, 与炎性反应程度呈正相关, 可能与胃饥饿素剂量依赖性抑制炎性反应保护机体的机制有关。

[中国普通外科杂志, 2014, 23(10):1440-1443]

关键词

直结肠肿瘤 / 外科学; 胃饥饿素; 腹腔镜; 炎性细胞因子

中图分类号: R735.3

胃饥饿素(ghrelin)是生长激素促分泌激素受体的内源性配体, 具有调节腺垂体生长激素分泌的作用, 是唯一可以在外周刺激食欲的激素^[1]。最近几年, 关于胃饥饿素生物学作用的研究取得了不少成果, 但其在手术创伤应激反应中的作用机制尚未完全清楚, 本研究监测采取腹腔镜和开腹手术治疗的直结肠癌患者的血清胃饥饿素和炎性细胞因子水平, 分析两者之间的关系, 并探讨胃饥饿素在术后应激反应中所起的作用。

1 材料与方法

1.1 一般资料

选取2013年3月—2014年3月在我院行直结肠癌根治手术的患者50例, 按照随机数字表法分为开腹手术组(开腹组)和腹腔镜手术组(腔镜组)各25例。纳入标准: (1) 术前结肠镜检查活检病理确诊为直结肠癌, 诊断符合WHO关于直结肠癌的相关诊断标准^[2]; (2) 年龄50~75岁, 术前评估一般情况良好, TNM分期I~III期, 肿瘤距离肛缘 >5 cm; (3) 患者及其家属理解本研究并在知情同意书上签字。排除标准: (1) 曾行开腹手术者; (2) 伴有心、肺、肝、肾等重要器官功能障碍者; 甲状腺功能亢进者; 2型糖尿病者; (3) 妊娠及哺乳期妇女; (4) 不能配合手术及观察者。其中开腹组25例: 男14例, 女11例; 平均年龄(65.36 ± 10.37)岁;

收稿日期: 2014-04-18; 修订日期: 2014-07-01。

作者简介: 杜成雄, 中国人民解放军第一六一医院主治医师, 主要从事胃肠外科方面的研究。

通信作者: 杜成雄, Email: duchengxiong161@163.com

平均体质量指数 (24.34 ± 2.38) kg/m^2 ; TNM 分期: I 期 4 例, II 期 9 例, III 期 12 例; 腹腔镜组 25 例: 男 15 例, 女 10 例; 平均年龄 (65.83 ± 11.03) 岁; 平均体质量指数 (24.21 ± 2.27) kg/m^2 ; TNM 分期: I 期 3 例, II 期 8 例, III 期 14 例。两组患者在性别、年龄、体质量指数、TNM 分期等比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 具有可比性。本研究获得本院医学伦理委员会批准, 所有患者及其家属均在知情同意书上签字。

1.2 研究方法

手术均由我科同一组手术医师完成, 患者均遵循全直肠系膜切除 (TME) 手术标准, 均采用 Dixon 术式双吻合器法。术后禁食, 经静脉补液, 待排气后逐步恢复饮食。记录两组的手术指标包括: 手术时间、术中出血量、术后肠道功能恢复时间和住院天数。分别于术前及术后 6、12、24、36、48、72 h 7 个时间节点采集患者 5 mL 空腹血, 离心取上层血清, 采用放射免疫法检测血清胃饥饿素水平 (试剂盒由美国强生公司提供); 采用酶联免疫吸附法 (ELISA) 检测血清 C 反应蛋白 (CRP)、肿瘤坏死因子 α (TNF- α)、白介素 6 (IL-6)、白介素 8 (IL-8) 水平 (试剂盒由上海生物制品所提供)。

1.3 统计学处理

采用 SPSS 15.0 版统计学软件对所获数据进行处理, 计数资料采用百分率表示, 组间比较检验分析采用 χ^2 检验; 手术指标和各实验室指标等计量资料均以均数加减标准差表示, 组间比较检验分析采用 t 检验。胃饥饿素与其他炎性细胞因子指标之间的关系的检验分析采用 Pearson 相关系数分析; 以 $P < 0.05$ 表示差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 两组手术指标比较

所有患者均顺利完成手术, 术后 72 h 内无并发症发生。腹腔镜组的手术时间明显长于开腹组, 术中出血量、术后排气时间和住院天数均明显少于开腹组, 差异具有统计学意义 ($P < 0.05$) (表 1)。

表 1 两组手术指标比 ($n=25$)

组别	手术时间 (min)	术中出血量 (mL)	术后排气时间 (d)	住院天数 (d)
开腹组	123.24 ± 22.46	196.82 ± 45.57	3.69 ± 1.73	14.73 ± 3.99
腹腔镜组	162.37 ± 37.84	31.27 ± 7.33	2.04 ± 0.87	10.32 ± 2.21
t	2.238	2.874	2.136	2.104
P	< 0.05	< 0.05	< 0.05	< 0.05

2.2 两组实验室指标比较

(1) 术前两组患者的血清胃饥饿素、CRP、TNF- α 、IL-6、IL-8 水平比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$); (2) 术后两组患者的血清胃饥饿素水平逐渐升高, 于术后 24 h 达最高值, 开腹组患者术后 24 h 血清胃饥饿素水平为 (509.46 ± 105.75) ng/L , 腹腔镜组为 (388.64 ± 67.86) ng/L , 开腹组明显高于腹腔镜组, 差异具有统计学意义 ($t=2.674$, $P < 0.05$)。术后 36、48、72 h 两组患者的血清胃饥饿素水平下降与术前水平比较差异无统计学意义 ($t=-1.394$ 、 -1.822 , 均 $P > 0.05$) (表 2); (3) 两组术后 24 h 血清 CRP、TNF- α 、IL-6、IL-8 水平均明显高于术前, 术后 24 h 达最高值, 术后 24 h 开腹组炎性细胞因子水平明显高于腹腔镜组患者, 差异具有统计学意义 ($t=2.837$ 、 2.904 、 2.671 、 2.802 , 均 $P < 0.05$) (表 3)。

表 2 两组手术前后血清胃饥饿素水平比较 ($n=25$, ng/L)

组别	术前	术后					
		6 h	12 h	24 h	36 h	48 h	72 h
开腹组	304.65 ± 56.75	394.46 ± 67.68	453.68 ± 89.37	509.46 ± 105.75	407.48 ± 58.37	352.30 ± 54.35	307.23 ± 53.25
腹腔镜组	308.83 ± 59.46	334.84 ± 57.32	345.36 ± 75.88	388.64 ± 67.86	343.32 ± 55.48	311.63 ± 52.14	301.36 ± 52.15
t	-1.463	2.237	2.473	2.674	2.172	2.003	-1.837
P	> 0.05	< 0.05	< 0.05	< 0.05	< 0.05	< 0.05	> 0.05

表 3 两组术前及术后 24 h 炎性细胞因子水平比较

组别	时间	CRP (mg/L)	TNF- α (ng/L)	IL-6 (kU/L)	IL-8 (kU/L)
开腹组	术前	40.36 ± 12.27	74.30 ± 21.27	124.73 ± 36.46	85.48 ± 16.49
	术后 24 h	$67.34 \pm 15.35^{1)}$	$158.45 \pm 43.36^{1)}$	$245.62 \pm 63.77^{1)}$	$213.32 \pm 43.36^{1)}$
腹腔镜组	术前	41.35 ± 12.74	75.48 ± 22.34	130.35 ± 33.29	89.73 ± 16.90
	术后 24 h	$50.24 \pm 14.47^{1,2)}$	$97.35 \pm 34.55^{1,2)}$	$189.39 \pm 52.37^{1,2)}$	$145.64 \pm 23.48^{1,2)}$

注: 1) 与同组术前比较, $P < 0.05$; 2) 与开腹组术后 24 h 比较, $P < 0.05$

2.3 胃饥饿素与炎症细胞因子关系

经 Pearson 相关系数分析术后 24 h 血清胃饥饿素水平与 CRP、TNF- α 、IL-6、IL-8 均存在线性关系, 呈正相关性 ($r=0.65$ 、 0.55 、 0.63 、 0.70 , 均 $P<0.05$) (图 1)。

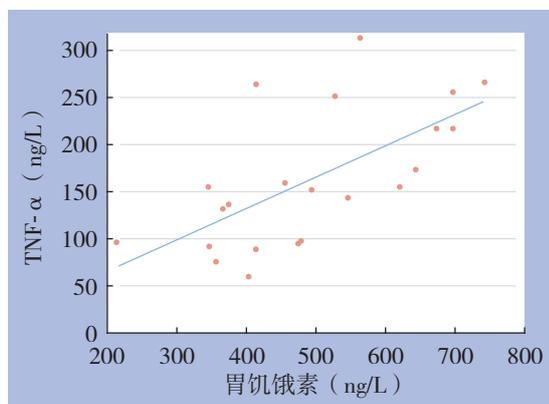


图 1 术后 24 h 血清胃饥饿素水平与 TNF- α 关系

3 讨论

3.1 腹腔镜下直肠癌根治术

直肠癌是临床常见的恶性肿瘤, 手术切除是直肠癌主要治疗手段^[3]。全直肠系膜切除 (TME) 手术是直肠癌保肛手术的金标准^[4]。随着腹腔镜设备器械的发展以及操作技术的成熟, 腹腔镜下全直肠系膜切除术 (LTME) 获得临床广泛关注。目前, 大部分学者均认同 TME 手术原则为腹腔镜治疗中下段直肠癌应遵循的基本原则^[5], 即(1) 肿瘤的完整切除; (2) 足够的切缘; (3) 无瘤操作技术; (4) 彻底的淋巴结清扫。陈文轩等^[6]将 TME 与 LTME 的手术情况进行 Meta 分析, 结果显示腹腔镜手术与开腹手术在手术范围和手术的彻底性上无统计学差异。以往有研究报道, 腹腔镜手术时间和术中出血量要大于开腹手术, 分析原因可能与手术操作不熟练有关。本研究结果显示, 腹腔镜组的手术时间、术中出血量、术后排气时间和住院天数方面均明显优于开腹组 ($P<0.05$), 充分体现了腹腔镜手术的微创优势, 这与手术医师对解剖结构的熟悉, 熟练的操作技术及超声刀等器械的应用有关。

3.2 腹腔镜直肠癌手术对机体应激反应的影响

应激反应是机体对内外界环境刺激所产生的一种生理反应^[7]。手术创伤导致的应激反应主要表现为炎症反应^[8]。研究^[9]发现当腹膜受损伤后, 人体内单核巨噬细胞释放大量的 TNF- α , 炎症连锁

反应被启动, 释放出 IL-1, IL-6, IL-8, 前列腺素 (PG)、血小板激活因子 (PAM)、白三烯 (LTD4/LTC4) 等炎症细胞因子。CRP 是一种应激指示因子, 是由 IL-6 诱导肝细胞合成的急性相蛋白, 是反映机体组织损伤程度的早期敏感指标^[10]。研究^[11]证明, 手术后的应激反应期, 上述炎症细胞因子的水平与所行手术创伤的大小呈正相关性。腹腔镜手术也会给机体带来了一定程度的创伤, 但是与开腹手术相比, 其创伤小, 对人体的生理功能干扰小、机体的应激反应轻。肖君等^[12]报道腹腔镜下胆囊切除术后机体应激反应程度明显低于开腹手术。窦晓青等^[13]将腹腔镜下胆囊切除手术和小切口手术比较, 也获得了相同的结果。本研究结果显示, 腹腔镜组和开腹组术后 TNF- α , IL-6, IL-8 及 CRP 均明显升高, 且均在术后 24 h 达到峰值, 腹腔镜组各炎症细胞因子水平均明显低于开腹组, 说明腹腔镜手术创伤小, 术后应激炎症反应轻。

3.3 胃饥饿素与手术应激反应的关系

胃饥饿素是一种胃肠激素, 早在 1999 年由美国的 Kojima 发现, 其主要由胃分泌, 具有促生长激素及刺激食欲、增加体重、调节能量代谢、调节血糖水平、增强心功能、降血压及影响生殖等广泛的生物学作用^[14]。近年来关于胃饥饿素生物学作用的研究取得了不少成果, 其对免疫功能的影响获得广泛关注。研究^[15]发现, TNF- α , IL-1 β , IL-6 等炎症细胞因子可以促进胃粘膜内分泌腺细胞分泌胃饥饿素, 当胃饥饿素水平升高到一定程度后, 与生长激素释放促分泌素受体 (GHSR) 结合, 以一种剂量依赖的方式反过来抑制由瘦蛋白诱导的炎症细胞因子的表达, 产生抗炎作用。Barazzoni 等^[16]研究发现血液中瘦蛋白和胃饥饿素水平的变化对维持免疫细胞的稳定状态, 对调节免疫细胞的分泌功能起着重要的作用。Beynon 等^[17]认为胃饥饿素是免疫系统一个重要的信号分子。本研究结果显示直肠癌手术应激反应期患者血清中 TNF- α , IL-1 β , IL-6 及 CRP 等炎症细胞因子水平显著升高, 在术后 24 h 时达到峰值, 此时血清中的胃饥饿素水平也达到峰值, 经过 Pearson 相关系数分析得出胃饥饿素水平与炎症细胞因子水平呈正相关, 腹腔镜组患者的血清炎症因子和胃饥饿素水平均明显低于开腹组, 分析原因与 TNF- α , IL-6, IL-8 等炎症细胞因子促进胃饥饿素的分泌, 而腹腔镜手术创伤小, 应激反应轻有关。另外, 我们发现 24 h 后两组患者的血清炎症细胞因子和胃饥饿素水平同时下降并

逐渐恢复到手术前水平, 分析原因可能与胃饥饿素以剂量依赖的方式反过来抑制炎性细胞因子的表达, 产生抗炎作用有关。

综上所述, 笔者认为直肠癌术后应激反应期胃饥饿素水平与手术创伤的大小呈正相关, 腹腔镜手术创伤小, 应激反应轻, 因此胃饥饿素的水平低于开腹手术, 胃饥饿素以剂量依赖的方式抑制应激期机体的炎性反应, 减轻炎性反应对身体的伤害, 对机体起保护作用, 理论上支持术后早期应用胃饥饿素制剂减轻炎性反应, 但是干预的时机、剂量、安全性等一些列问题尚需进行动物实验等进一步的研究。

参考文献

- [1] Sanger GJ. Ghrelin and motilin receptor agonists: a long and winding misconception[J]. *Neurogastroenterol Motil*, 2013, 25(12):1002. doi: 10.1111/nmo.12241.
- [2] Wang C, Zhou ZG, Yu YY, et al. Selective laparoscopic lateral dissection of regional micrometastasis in rectal carcinoma--ten years single center experience[J]. *Minim Invasive Ther Allied Technol*, 2010, 19(6):345-349.
- [3] 任克彦. 经腹腔镜下直肠癌根治术与开腹手术的近期疗效比较[J]. *中国普通外科杂志*, 2013, 22(3):374-376.
- [4] 鲜振宇, 任东林, 谢尚奎, 等. 无辅助切口腹腔镜切除超低位直肠癌两种改良 Parks 术吻合方法比较[J]. *中华普通外科杂志*, 2013, 28(12):973-974.
- [5] 张康为. 腹腔镜与传统开腹手术治疗老年直肠癌的疗效[J]. *中国老年学杂志*, 2013, 33(22):5593-5594.
- [6] 陈文轩, 蒋伟忠, 刘星, 等. 腹腔镜与开腹中低位直肠癌根治术后并发症比较的 Meta 分析[J]. *中华胃肠外科杂志*, 2013, 16(12):1174-1179.
- [7] Lutwak N, Dill C. An innovative method to deliver treatment of military sexual trauma and post-traumatic stress disorder[J]. *Mil Med*, 2013, 178(10):1039-1040.
- [8] 蒲跃, 程良, 邓玉平, 等. 腹腔镜 CME 手术与开腹 CME 手术对机体应激反应的影响[J]. *现代生物医学进展*, 2013, 13(26):5130-5132.
- [9] Du WY, Chang C, Zhang Y, et al. High-dose chlorogenic acid induces inflammation reactions and oxidative stress injury in rats without implication of mast cell degranulation[J]. *J Ethnopharmacol*, 2013, 147(1):74-83.
- [10] Fant F, Tina E, Sandblom D, et al. Thoracic epidural analgesia inhibits the neuro-hormonal but not the acute inflammatory stress response after radical retropubic prostatectomy[J]. *Br J Anaesth*, 2013, 110(5):747-757.
- [11] 周斌, 曹兵, 彭志洋. 经脐单孔腹腔镜胆囊切除术对应激相关细胞因子的影响[J]. *中国普通外科杂志*, 2011, 20(8):877-879.
- [12] 肖君, 舒金勇. 腹腔镜与开腹胆囊切除术对机体氧化应激的影响[J]. *医学临床研究*, 2013, 30(10):1901-1903.
- [13] 窦晓青. 腹腔镜与传统开腹方式在手术治疗良性卵巢肿瘤中的价值对比以及对患者应激反应的影响分析[J]. *中国内镜杂志*, 2013, 19(7):717-720.
- [14] Yılmaz G, Kızıtoğlu FY, Doğuç DK, et al. Ghrelin levels in chronic periodontitis patients[J]. *Odontology*, 2014, 102(1):59-67.
- [15] Pamukcu O, Kumral ZN, Ercan F, et al. Anti-inflammatory effect of obestatin and ghrelin in dextran sulfate sodium-induced colitis in rats[J]. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 2013, 57(2):211-218.
- [16] Barazzoni R, Semolic A, Cattin MR, et al. Acylated ghrelin limits fat accumulation and improves redox state and inflammation markers in the liver of high-fat-fed rats[J]. *Obesity (Silver Spring)*, 2014, 22(1):170-177.
- [17] Beynon AL, Brown MR, Wright R, et al. Ghrelin inhibits LPS-induced release of IL-6 from mouse dopaminergic neurones[J]. *J Neuroinflammation*, 2013, 10:40. doi: 10.1186/1742-2094-10-40.

(本文编辑 姜晖)

本文引用格式: 杜成雄. 两种手术方式直肠癌术后应激反应期胃饥饿素的动态变化及其临床意义[J]. *中国普通外科杂志*, 2014, 23(10):1440-1443. doi: 10.7659/j.issn.1005-6947.2014.10.028
Cite this article as: DU CX. The dynamic changes and clinical significance of ghrelin in the stress reaction period after two types of operations for rectal cancer[J]. *Chin J Gen Surg*, 2014, 23(10):1440-1443. doi: 10.7659/j.issn.1005-6947.2014.10.028