



doi:10.3978/j.issn.1005-6947.2018.02.019  
http://dx.doi.org/10.3978/j.issn.1005-6947.2018.02.019  
Chinese Journal of General Surgery, 2018, 27(2):246-251.

· 简要论著 ·

# 结肠癌患者血清 miR-192 和 miR-23a 水平的变化及其临床意义

李晓东<sup>1</sup>, 吴钢<sup>2</sup>, 刘永军<sup>1</sup>, 施立新<sup>3</sup>

(上海市华山北院宝山分院 1. 普通外科 3. 检验科, 上海 200431; 2. 上海市华山医院 普通外科, 上海 200040)

## 摘要

**目的:** 观察结肠癌患者血清 miR-192 和 miR-23a 水平的变化及其临床意义。

**方法:** 选择 2011 年 1 月—2015 年 12 月行手术治疗结肠癌患者 115 例和结肠腺瘤性息肉患者 45 例, 选择同期健康体检者 20 例。运用 RT-PCR 方法检测各组患者血清 miR-192 和 miR-23a 水平, 分析结肠癌患者血清 miR-192 和 miR-23a 水平与临床病理指标的关系。

**结果:** 血清 miR-192 水平在结肠癌组、腺瘤性息肉组、健康对照组依次升高, miR-23a 则相反, 组间差异均有统计学意义 (均  $P < 0.05$ ); 与术前比较, 手术后结肠癌患者血清 miR-192 水平明显升高, 而 miR-23a 水平明显降低 (均  $P < 0.05$ )。结肠癌患者的血清 miR-192 和 miR-23a 水平与肿瘤分化程度、淋巴转移、Dukes 分期有关 (均  $P < 0.05$ ); 结肠癌患者血清 miR-192 水平与 miR-23a 水平呈负相关 ( $r = -0.747$ ,  $P < 0.05$ )。

**结论:** 血清 miR-192 和 miR-23a 水平的变化在结肠癌的发生发展过程中可能具有重要作用, 两者有望作为结肠癌的重要肿瘤标记物。

## 关键词

结肠肿瘤; 微 RNAs; 生物标记, 肿瘤

中图分类号: R735.3

微小RNA (miRNA) 是一类非编码的小分子 RNA, 在肿瘤的发生发展的过程中具有重要作用<sup>[1-4]</sup>, 现已知 miR-192 是抑癌基因, 转染 miR-192 基因后结肠癌的增殖、侵袭和转移能力明显下降<sup>[5]</sup>, 但 miR-192 在结肠癌的临床研究方面仍较少报道<sup>[6]</sup>。miR-23a 是一种促癌基因, 在结肠癌、胃癌等消化道肿瘤呈高表达, 并在肿瘤的发生发展中具有重要作用<sup>[7-8]</sup>, 而 miR-23a 对结肠癌进行系统的临床研究较少。本组研究通过检测结肠癌患者血清 miR-192 和 miR-23a 水平, 观察其在结肠癌患者发生发展中的作用, 现报告如下。

## 1 资料与方法

### 1.1 临床资料

选择 2011 年 1 月—2015 年 12 月在我院就诊手术的结肠癌患者 115 例, 术前均未行放疗和化疗, 均病理确诊为结肠癌。同时选择在我院行手术治疗的腺瘤性息肉的患者 45 例和在我院行结肠镜检查的健康体检者 20 例。均排除合并其他部位肿瘤, 免疫和血液系统疾病, 均知情同意, 均在医院伦理委员会通过。115 例结肠癌患者中, 男 50 例, 女 65 例; 年龄 35~70 岁, 平均年龄 ( $56.94 \pm 10.64$ ) 岁; 大体分型: 隆起型 23 例, 浸润型 51 例和溃疡型 41 例; 浸润深度: 侵及浆膜层 85 例, 未及浆膜层 30 例; 肿瘤分化程度: 中高分化 66 例、低分化 49 例; Dukes 分期: A 期 24 例、B 期 49 例、C 期 31 例、D 期 11 例。

### 1.2 方法

**1.2.1 血液标本的抽取** 患者入院时和手术 2 周后空腹取肘静脉血, 将标本分别装入干燥试管

收稿日期: 2017-05-29; 修订日期: 2017-10-29。

作者简介: 李晓东, 上海市华山北院宝山分院主治医师, 主要从事结直肠癌早期诊断方面的研究。

通信作者: 李晓东, Email: 908868304@qq.com

中。干燥试管中的血液标本予以室温下静置 1 h, 以 3 000 r/min 的速度, 离心 5 min, 离心半径 9 cm, 将血清保存在  $-70\text{ }^{\circ}\text{C}$  的冰箱中保存待检测。

**1.2.2 real time PCR 检测血清 miR-192 和 miR-23a** 取各组空腹血 5 mL 放置在真空干燥管中, 用 2 000 r/min 的离心速度离心 10 min, 取血清 1 mL 加入 1 mL TRIzol, 混匀后, 在  $4\text{ }^{\circ}\text{C}$  以 1 200 r/min 离心 10 min, 取上清液加入 0.2 mL 的氯仿, 静置 3 min, 在  $4\text{ }^{\circ}\text{C}$  以 1 200 r/min 离心 15 min, 取上清液, 加入 0.5 mL 异丙醇, 在  $-70\text{ }^{\circ}\text{C}$  静置过夜。第 2 天, 溶解后,  $4\text{ }^{\circ}\text{C}$  以 1 200 r/min 离心 10 min, 去除上清液, 用 DEPC 水配制的 75% 的乙醇洗 1 遍, 略晾干, 加入 20  $\mu\text{L}$  DEPC 处理过的双蒸水溶解。紫外分光光度计测总 RNA 含量, 测定  $A_{260}$  及  $A_{280}$  值, 在 1.8~2.1 用于检测。各组 RNA 抽提产物分别取 1  $\mu\text{g}$  RNA 用反转录试剂盒进行反转录得到 cDNA, 具体添加量。将样品彻底混合均匀, 短暂离心,  $37\text{ }^{\circ}\text{C}$  孵育 60 min。反转录产物  $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$  保存。根据目标基因的 imRNA 序列, 按照引物设计的原则, 用设计软件 primer express 3.0 设计并合成 qPCR 检测引物及探针, miR-192 上游引物: 5'-GGG GCT GAC CTA TGA ATT GA-3' 和下游引物 5'-CAG TGC AGG GTC CGA GGT-3'; miR-23a 的上游引物: 5'-GGG GAT CAC ATT GCC AGG-3' 和下游引物 5'-AGT GCG TGT CGT GGA GTC-3'; U6 的上游引物: 5'-GCT TCG GCA GCA CAT ATA CTA AAA T-3' 和下游引物 5'-CGC TTC ACG AAT TTG CGT GTC AT-3'。目标基因探针和内参基因探针均为 5' 端采用 FAM 报告荧光标记, 3' 端采用 TAMRA 淬灭荧光标记。取 2  $\mu\text{g}$  中 RNA 加入内参 U6 和目的小分子 RNA miR-192 和 miR-23a 反转录引物, 在  $70\text{ }^{\circ}\text{C}$  反应 10 min, 后取出立即冰育 2 min, 随后加入其他试剂。其反应程序为:  $42\text{ }^{\circ}\text{C}$  反应 60 min,  $70\text{ }^{\circ}\text{C}$  反应 10 min。立即将 cDNA 产物取出, 快速置冰上冷却  $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$  以备后用。以反转录产物为模板, 在实时定量 PCR 仪上进行扩增, 其反应条件为: 在  $95\text{ }^{\circ}\text{C}$  反应 3 min, 起到起始模板变性; 在  $95\text{ }^{\circ}\text{C}$  反应 15 s, PCR 循环中模板变性, 然后  $60\text{ }^{\circ}\text{C}$  中反应 45 s 起到退火的作用, 循环 35 次。采用相对定量的方法对 miRNA 进行相对量表达进行计算, 以  $2^{-\Delta\Delta\text{CT}}$  表示目的基因相对于配对正常标本的变化倍数, 其中  $\Delta\text{CT}=\text{CT}_{\text{imRNA}}-\text{CT}_{\text{U6}}$ ,  $\Delta\Delta\text{CT}=\Delta\text{CT}_{\text{imRNA}}-\Delta\text{CT}_{\text{对照组}}$ 。

**1.2.3 观察指标** 观察结肠癌、结肠良性息肉和

健康对照组的 miR-192 和 miR-23a 表达水平变化, 并观察结肠癌患者血清 miR-192 和 miR-23a 表达水平与临床病理指标的关系, 手术后其水平的变化及其相关性。

### 1.3 统计学处理

采用 SPSS 19.0 软件包对数据进行统计分析。正态分布的计量资料以均数  $\pm$  标准差 ( $\bar{x} \pm s$ ) 表示, 多组正态分布资料采用方差分析, 各组之间的比较采用  $q$  检验, 独立因素的两组比较采用  $t$  检验, 治疗前后比较采用配对  $t$  检验。两个变量连续正态数据采用 Pearson 法进行相关性分析, 计数资料采用率表示, 检验采用  $\chi^2$  检验,  $P < 0.05$  视为差异有统计学意义, 检验水准  $\alpha = 0.05$ 。

## 2 结果

### 2.1 各组血清 miR-192 和 miR-23a 水平

健康对照组血清 miR-192 的相对量为  $3.15 \pm 1.06$ , 腺瘤性息肉组为  $1.39 \pm 0.68$ , 结肠癌组为  $0.78 \pm 0.25$ , 3 组比较差异有统计学意义 ( $F = 283.714$ ,  $P < 0.05$ ), 结肠癌患者血清 miR-192 水平明显低于良性息肉组和健康对照组 (均  $P < 0.05$ ); 健康对照组血清 miR-23a 的相对量为  $0.98 \pm 0.24$ , 良性息肉组为  $1.28 \pm 0.65$ , 结肠癌组为  $3.48 \pm 1.06$ , 3 组比较差异有统计学意义 ( $F = 187.250$ ,  $P < 0.05$ ), 结肠癌患者血清 miR-23a 水平明显高于良性息肉组和健康对照组 (均  $P < 0.01$ )。

手术后结肠癌患者血清 miR-192 相对量为  $2.48 \pm 0.96$ , 较术前明显升高 ( $t = 18.377$ ,  $P < 0.05$ ); 而术后结肠癌患者 miR-23a 的相对量为  $1.16 \pm 0.76$ , 较术前明显降低 ( $t = 19.075$ ,  $P < 0.05$ ) (图 1)。

### 2.2 结肠癌患者血清 miR-192 和 miR-23a 水平与临床病理因素的关系

结肠癌患者术前血清 miR-192 和 miR-23a 水平与年龄, 性别, 肿瘤直径, 大体分型, 浸润深度, 脉管浸润, 神经浸润和 CEA 水平无关 (均  $P > 0.05$ ), 与肿瘤分化程度、淋巴转移、Dukes 分期具有相关 (均  $P < 0.05$ ) (表 1) (图 2)。

### 2.3 结肠癌患者血清 miR-192 和 miR-23a 的相关性

相关性分析结果显示, 结肠癌患者血清 miR-192 水平与 miR-23a 水平呈负相关 ( $r = -0.747$ ,  $P < 0.05$ ) (图 3)。

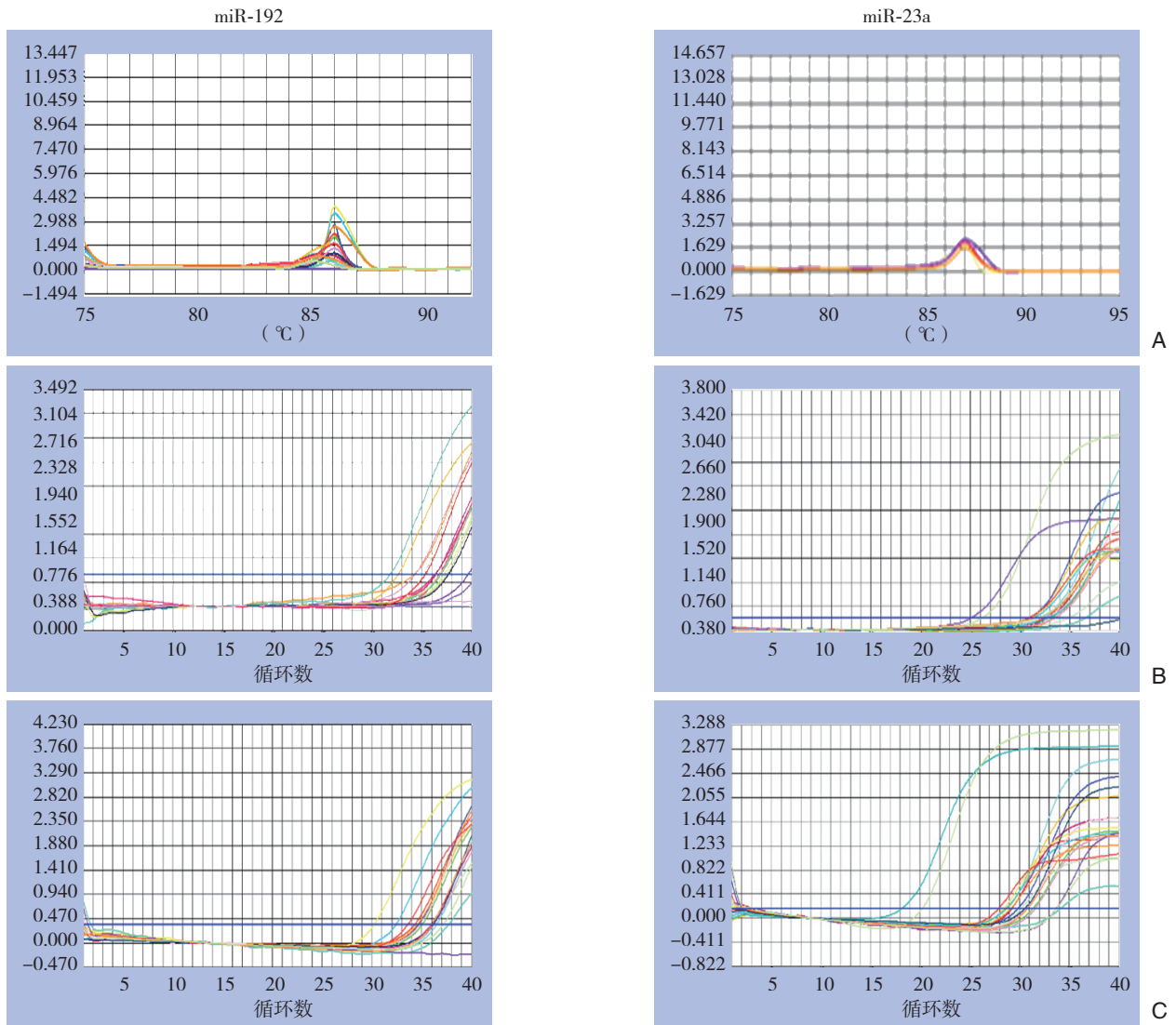


图 1 结肠癌患者手术前后 RT-PCR 检测情况 A: 融解曲线; B: 术前扩增曲线; C: 术后扩增曲线

表 1 血清 miR-192 和 miR-23a 水平与结肠癌临床病理因素的关系

临床病理特征	n	miR-192	t/F	P	miR-23a	t/F	P
年龄 (岁)							
≥ 50	75	0.76 ± 0.16	1.432	0.155	3.49 ± 0.96	0.151	0.881
< 50	40	0.82 ± 0.29			3.46 ± 1.12		
性别							
男	50	0.77 ± 0.19	0.423	0.673	3.47 ± 1.04	0.098	0.922
女	65	0.79 ± 0.29			3.49 ± 1.12		
肿瘤直径 (cm)							
< 5	53	0.75 ± 0.22	1.292	0.199	3.50 ± 0.98	0.197	0.844
≥ 5	62	0.81 ± 0.27			3.46 ± 1.17		
大体分型							
隆起型	23	0.76 ± 0.21	0.182	0.876	3.42 ± 1.02	0.048	0.954
浸型	51	0.79 ± 0.25			3.49 ± 1.17		
溃疡型	41	0.78 ± 0.29			3.50 ± 1.01		
浸润深度							
侵及浆膜层	85	0.79 ± 0.24	0.751	0.454	3.49 ± 1.16	0.167	0.867
未及浆膜层	30	0.75 ± 0.28			3.45 ± 1.01		
肿瘤分化程度							
中高分化	66	1.05 ± 0.29	12.673	0.000	3.01 ± 0.99	5.561	0.000
低分化	49	0.42 ± 0.21			4.11 ± 1.12		

表1 血清 miR-192 和 miR-23a 水平与结肠癌临床病理因素的关系(续)

临床病理特征	n	miR-192	t/F	P	miR-23a	t/F	P
淋巴转移							
无	73	0.92 ± 0.27	8.389	0.000	2.97 ± 0.82	7.790	0.000
有	42	0.51 ± 0.21			4.47 ± 1.24		
脉管浸润							
无	46	0.79 ± 0.24	0.407	0.685	3.49 ± 1.19	0.100	0.920
有	69	0.77 ± 0.27			3.47 ± 0.94		
神经浸润							
无	52	0.76 ± 0.21	0.872	0.385	3.46 ± 0.85	0.199	0.843
有	63	0.80 ± 0.27			3.50 ± 1.23		
Dukes 分期							
A~B	73	0.93 ± 0.27	8.459	0.000	2.91 ± 0.98	7.670	0.000
C~D	42	0.52 ± 0.22			4.47 ± 1.17		
CEA 水平							
≥ 5	67	0.77 ± 0.27	0.416	0.678	3.45 ± 0.86	0.359	0.720
< 5	48	0.79 ± 0.23			3.52 ± 1.23		

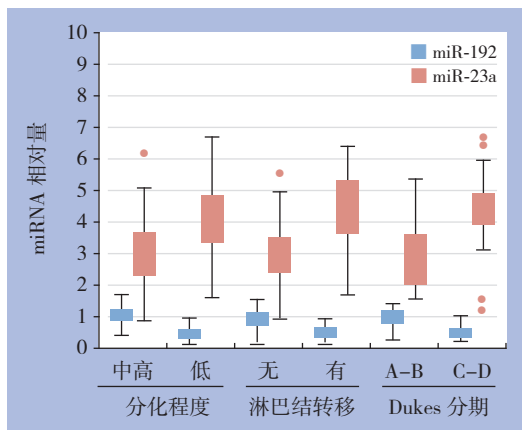


图2 结肠癌不同肿瘤分化程度, 淋巴转移和 Dukes 分期的箱线图

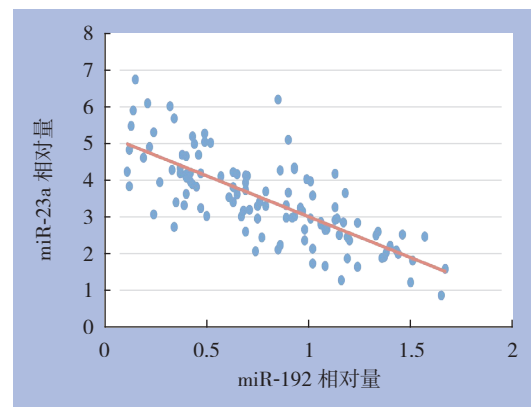


图3 结肠癌患者血清 miR-192 水平与 miR-23a 水平的相关性

### 3 讨论

miR-192基因为人体的11号染色体, 主要在肝脏, 肾脏和结肠等组织中表达, 在结肠癌, 肝癌和肺癌等恶性肿瘤中miR-192表达水平明显降低, 被认为是肿瘤抑制性miRNA<sup>[9-11]</sup>。有研究<sup>[12]</sup>表明miR-192可以通过调节细胞的生长, 细胞周期及凋亡等生物学行为, 其差异性表达可以作为临床恶性肿瘤的早期诊断, 分期, 转移和预后等重要指标, miR-192可以靶向性抑制二氢叶酸还原酶, 从而控制细胞周期; 同时研究已经证实多种G<sub>1</sub>和G<sub>2</sub>周期检查的关键蛋白的编码基因是miR-192的靶基因, 机体可以通过上调miR-192基因的表达, 引起细胞周期G<sub>1</sub>和G<sub>2</sub>期阻滞。在基因芯片研究显示miR-192有62个基因表达出现下调, 其中8个基因参与细胞周期, 被证实为miR-192的直接靶点<sup>[13]</sup>。本组研究表明结肠癌患者血清的miR-192水平明显低于结肠息肉和健康体检者, 手术后结肠癌患者

血清miR-192水平出现明显升高, 说明机体下调miR-192水平与结肠癌的发生发展具有明显的关系, 去除结肠癌原发病后, 机体的微环境得到改善, 从而机体的miR-192水平出现明显的升高。本组研究还表明结肠癌患者血清miR-192水平与结肠癌分期、分化程度、淋巴结有无转移有关, 说明基因miR-192表达与结肠癌患者的转移, 分化程度和恶性程度均有一定的联系, 可能参与了结肠癌的进展过程。

miR-23a是miR-23的一种亚型, 近期的研究<sup>[14]</sup>表明miR-23a参与了细胞发育的各个阶段, 包括增殖、凋亡和变异等。其在肿瘤的发生发展具有显著的联系, 一般扮演着致癌基因的角色, 在结肠直肠癌, 前列腺癌等肿瘤表达明显上调, 促进肿瘤细胞的转移<sup>[15-16]</sup>。有研究<sup>[17-18]</sup>表明miR-23a直接靶向性抑制转移抑制因子1蛋白, 从而促进结肠癌细胞的增殖、侵袭和转移。并有研究<sup>[19-20]</sup>表明miR-23a表达的上调与结肠癌分期的升高, 浸润深



度增加和肠道黏膜恶性转化具有明显的相关性, miR-23a可以通过促进细胞上皮细胞间充质转化, 促进肿瘤细胞的转移, 是结肠癌转移浸润的重要生物学指标。本组研究表明血清miR-23a水平在结肠癌患者明显强于结肠息肉和健康体检者, 并且手术后结肠癌患者血清的miR-23a水平明显降低, 说明miR-23a表达增加与结肠癌的发生发展具有明显的相关性, 去除癌症的微环境机体的miR-23a表达水平出现明显降低。本研究还发现结肠癌患者血清miR-23a水平与肿瘤分期、分化程度、淋巴结转移有关, 说明miR-23a基因调控可能与结肠癌的侵袭和转移具有一定的联系。本组研究还表明结肠癌的miR-192水平与miR-23a水平呈负相关, miR-192在此研究中为抑癌基因, 而miR-23a为促癌基因, 两者的联系是否直接联系或者通过其他基因发生联系上不清楚, 需要在将来进一步研究。

总之, 本研究结果提示, 血清miR-192和miR-23a水平的变化在结肠癌的发生发展过程中可能具有重要作用, 两者有望作为结肠癌的重要肿瘤标记物。

#### 参考文献

- [1] Pradhan M, Nagulapalli K, Ledford L, et al. A system biology approach for understanding the miRNA regulatory network in colon rectal cancer[J]. *Int J Data Min Bioinform*, 2015, 11(1):1-30.
- [2] Li C, Xu N, Li YQ, et al. Inhibition of SW620 human colon cancer cells by upregulating miRNA-145[J]. *World J Gastroenterol*, 2016, 22(9):2771-2778.
- [3] 张立, 张迪, 李孝彬, 等. microRNA-616在肝癌中的表达及临床意义[J]. *中国普通外科杂志*, 2016, 25(7):991-997.  
Zhang L, Zhang D, Li XB, et al. Expression of microRNA-616 in hepatocellular carcinoma and its clinical significance[J]. *Chinese Journal of General Surgery*, 2016, 25(7):991-997.
- [4] 姜训圳, 赵科, 何向辉. miRNA-21、miRNA-135b、miRNA-141在结肠癌中的表达及其意义[J]. *中国普通外科杂志*, 2014, 23(10):1367-1372.  
Jiang XZ, Zhao K, He XH. Expressions of miRNA-21, miRNA-135b and miR-141 in colon cancer and the significance[J]. *Chinese Journal of General Surgery*, 2014, 23(10):1367-1372.
- [5] 吴巍芸, 周宇. miR-192与ZEB2在结直肠癌中的表达及其临床意义[J]. *中国癌症杂志*, 2014, 24(7):507-511.  
Wu WY, Zhou Y. The expression and clinical significance of microRNA-192 and ZEB2 in colorectal cancer[J]. *China Oncology*, 2014, 24(7):507-511.
- [6] 高阳, 尚闯, 罗森. 微小RNA-192在II、III期结直肠癌组织中表达及其与术后复发转移的关系[J]. *中华实验外科杂志*, 2015, 32(8):1989-1992.  
Gao Y, Shang C, Luo M. Expression of microRNA - 192 in II- and III-stage colorectal cancer tissues and its relationship with postoperative recurrence and metastasis[J]. *Chinese Journal of Experimental Surgery*, 2015, 32(8):1989-1992.
- [7] Yong FL, Wang CW, Roslani AC, et al. The involvement of miR-23a/APAF1 regulation axis in colorectal cancer[J]. *Int J Mol Sci*, 2014, 15(7):11713-11729.
- [8] Liu X, Liu Q, Fan Y, et al. Downregulation of PPP2R5E expression by miR-23a suppresses apoptosis to facilitate the growth of gastric cancer cells[J]. *FEBS Lett*, 2014, 588(17):3160-3169.
- [9] 熊真. 胃癌组织中 miRNAs 及下游靶基因表达量分析及其与临床病理分期的关系探究[J]. *海南医学院学报*, 2016, 22(8):732-735.  
Xiong Z. Analysis of expression of miRNAs and downstream target genes in gastric cancer tissue and exploration of its relationship with clinicopathologic stage[J]. *Journal of Hainan Medical College*, 2016, 22(8):732-735.
- [10] 张永锋, 郭长军, 谭永港, 等. 溃疡性结肠炎相关性结肠癌差异表达的miRNA的筛选研究[J]. *中国中西医结合消化杂志*, 2014, 22(2):65-68.  
Zhang YF, Guo CJ, Tan YG, et al. Screening of differentially expressed miRNA in ulcerative colitis related colorectal cancer[J]. *Chinese Journal of Integrated Traditional and Western Medicine on Digestion*, 2014, 22(2):65-68.
- [11] 谢琼慧, 何星星, 常莹, 等. 乙型肝炎病毒X基因下调miR-192对人肝癌细胞株HepG2凋亡的影响[J]. *中华肝脏病杂志*, 2011, 19(11):857-860.  
Xie QH, He XX, Chang Y, et al. HBx gene down-regulates miR-192 expression and inhibits apoptosis of human hepatoma cell line HepG2[J]. *Chinese Journal of Hepatology*, 2011, 19(11):857-860.
- [12] Ye M, Zhang J, Zhang J, et al. Curcumin promotes apoptosis by activating the p53-miR-192-5p/215-XIAP pathway in non-small cell lung cancer[J]. *Cancer Lett*, 2015, 357(1):196-205.
- [13] 张晶, 赵晨燕, 刘清华, 等. 胰腺导管腺癌microRNA表达谱的研究[J]. *中华胰腺病杂志*, 2012, 12(5):313-316.  
Zhang J, Zhao CY, Liu QH, et al. MicroRNA profiles in pancreatic ductal adenocarcinoma[J]. *Chinese Journal of Pancreatology*, 2012, 12(5):313-316.
- [14] 李杰, 刘惟优, 袁小亮, 等. miR-23a对肺腺癌细胞95-D迁移和侵袭能力的影响[J]. *实用医学杂志*, 2014, 30(1):43-46.  
Li J, Liu WY, Yuan XL, et al. Effect of miR-23a on migration and invasion in lung adenocarcinoma 95-D cells[J]. *The Journal of Practical Medicine*, 2014, 30(1):43-46.
- [15] Yong FL, Law CW, Wang CW. Potentiality of a triple microRNA classifier: miR-193a-3p, miR-23a and miR-338-5p for early detection of colorectal cancer[J]. *BMC Cancer*, 2013, 13:280. doi: 10.1186/1471-2407-13-280.
- [16] Aghaee-Bakhtiari SH, Arefian E, Naderi M, et al. MAPK and JAK/STAT pathways targeted by miR-23a and miR-23b in prostate cancer: computational and in vitro approaches[J]. *Tumour Biol*, 2015, 36(6):4203-4212.



doi:10.3978/j.issn.1005-6947.2018.02.020  
http://dx.doi.org/10.3978/j.issn.1005-6947.2018.02.020  
Chinese Journal of General Surgery, 2018, 27(2):251-254.

· 简要论著 ·

## 原发性胃癌根治术后十二指肠残端瘘的影响因素

陈勇, 刘华江, 赵妍妍, 周江浩

(海南医学院第一附属医院 胃肠肿瘤外科, 海南海口 570102)

### 摘要

**目的:** 探究原发性胃癌患者外科治疗后十二指肠残端瘘的影响因素。

**方法:** 回顾性分析 2014 年 1 月—2017 年 1 月期间收治的 207 例原发性胃癌患者的临床资料, 所有患者均经胃癌根治术治疗, 其中 11 例患者术后并发十二指肠残端瘘(十二指肠残端瘘组), 其余 196 例术后无发生十二指肠残端瘘(无瘘组)。单因素和 Logistic 多因素分析原发性胃癌根治术后十二指肠残端瘘的危险因素。

**结果:** 单因素分析显示, 年龄、术前血清白蛋白、术前血红蛋白、术前合并疾病、术前营养状况、肿瘤直径、消化道重建方式、十二指肠残端缝合方式与术后十二指肠残端瘘有关 ( $P < 0.05$ ); 高龄 ( $OR = 1.737$ ;  $P = 0.024$ )、术前血红蛋白水平低 ( $OR = 3.522$ ;  $P = 0.019$ )、术前合并疾病 ( $OR = 3.673$ ;  $P = 0.001$ )、肿瘤直径大 ( $OR = 2.301$ ;  $P = 0.028$ )、Billroth II 消化道重建 ( $OR = 1.993$ ;  $P = 0.042$ ) 为原发性胃癌根治术后十二指肠残端瘘的危险因素。

**结论:** 高龄、术前血红蛋白水平低、术前合并疾病、肿瘤直径大、Billroth II 消化道重建是胃癌根治术后十二指肠残端瘘的危险因素, 应加强对高危患者的监控, 降低胃癌根治术后十二指肠残端瘘的发生率。

### 关键词

胃肿瘤 / 外科学; 十二指肠残端瘘; 危险因素

中图分类号: R735.2

胃癌是常见的消化道恶性肿瘤, 临床中治疗胃癌最直接有效的方法为胃癌根治手术, 但患者

术后发生的如十二指肠残端瘘等并发症会对其短期疗效和长期预后产生影响, 严重的还需要进行二次手术, 对患者的生命产生威胁, 严重影响了患者的术后生活质量<sup>[1-2]</sup>。十二指肠残端瘘是原发性胃癌患者经胃癌根治性切除术后行 Roux-en-Y 或消化道重建术后最严重的并发症之一, 是造成胃癌患者围术期死亡的重要原因之一<sup>[3]</sup>。已有研究<sup>[4]</sup>

收稿日期: 2017-07-12; 修订日期: 2017-12-05。

作者简介: 陈勇, 海南医学院第一附属医院主治医师, 主要从事消化道肿瘤诊治方面的研究。

通信作者: 陈勇, Email: 656512468@QQ.com

[17] Zheng H, Li W, Wang Y, et al. miR-23a inhibits E-cadherin expression and is regulated by AP-1 and NFAT4 complex during Fas-induced EMT in gastrointestinal cancer[J]. *Carcinogenesis*, 2014, 35(1):173-183.

[18] 陈力, 王梅梅, 周洪霞, 等. MiR-23a质粒的构建及其在胃腺癌细胞系MGC803中的表达[J]. *中国现代医学杂志*, 2014, 24(20):16-22.

Chen L, Wang MM, Zhou HX, et al. Construction of the vector of miR-23a and expression in gastric adenocarcinoma cell line MGC803[J]. *China Journal of Modern Medicine*, 2014, 24(20):16-22.

[19] 唐海林, 邓敏, 廖前进, 等. miR-23a与转移抑制因子1在结肠癌中的表达及其临床意义[J]. *中华病理学杂志*, 2012, 41(1):28-32.

Tang HL, Deng M, Liao QJ, et al. Expression and clinical significance of miR-23a and metastasis suppressor 1 in colon carcinoma[J]. *Chinese Journal of Pathology*, 2012, 41(1):28-32.

[20] Wen YC, Lee WJ, Tan P, et al. By inhibiting snail signaling and miR-23a-3p, osthole suppresses the EMT-mediated metastatic ability in prostate cancer[J]. *Oncotarget*, 2015, 6(25):21120-21136.

(本文编辑 宋涛)

本文引用格式: 李晓东, 吴钢, 刘永军, 等. 结肠癌患者血清miR-192和miR-23a水平的变化及其临床意义[J]. *中国普通外科杂志*, 2018, 27(2):246-251. doi:10.3978/j.issn.1005-6947.2018.02.019

Cite this article as: Li XD, Wu G, Liu YJ, et al. Changes of serum miR-192 and miR-23a levels in colon cancer patients and the clinical significance[J]. *Chin J Gen Surg*, 2018, 27(2):246-251. doi:10.3978/j.issn.1005-6947.2018.02.019

指出,十二指肠残端瘘的发生率约1%~6%,病死率约7%~67%,多发于胃癌患者术后1~7 d内,病情重、治疗难度大、病死率较高,因而预防和降低十二指肠残端瘘的发生对胃癌患者术后恢复具有十分重要的意义。本研究对原发性胃癌患者外科治疗后十二指肠残端瘘的影响因素进行探究,以期能为后期临床治疗提供参考。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

回顾性分析2014年1月—2017年1月期间我院收治的207例原发性胃癌患者的临床资料,男113例,女94例;年龄为18~91岁,平均(57.38±5.33)岁;其中术后发生十二指肠残端瘘11例(十二指肠残端瘘组),未发生十二指肠残端瘘196例(无瘘组)(表1)。

纳入标准:(1)经临床诊断为原发性胃癌且经胃癌根治手术治疗的患者;(2)年龄≥18周岁的患者;(3)临床资料和随访资料完整的患者。排除标准:(1)有远处转移的患者;(2)妊娠或哺乳期妇女;(3)合并其他恶性肿瘤的患者。

十二指肠残端瘘诊断标准:(1)术后患者反复发生发热、畏寒、腹痛;(2)右上腹腹腔引流管出现胆汁样或浑浊液体,淀粉酶>1 000 U/L;(3)腹部反跳痛、压痛、腹膜炎;(4)经腹部彩超、窦道

造影、CT检查证实为十二指肠残端瘘。

### 1.2 分析方法

所有患者均由手术水平相当的外科医生主刀,收集患者的临床资料,包括年龄、体质量指数、术前血清白蛋白水平、术前血红蛋白水平、术前合并疾病(糖尿病、心血管疾病、肝硬化)、术前营养状况、肿瘤直径、肿瘤部位、TNM分期、手术时间、术中出血量、手术方式、消化道重建方式、淋巴结清扫总数、十二指肠残端缝合方式,单因素和Logistic多因素分析原发性胃癌患者外科治疗后十二指肠残端瘘的危险因素。

### 1.3 统计学处理

采用SPSS 19.0软件进行统计学分析,计量结果采用 $t$ 检验,计数资料采用 $\chi^2$ 检验,有统计学意义的相关因素进行多因素Logistic回归分析。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 术后十二指肠残端瘘的单因素分析

年龄、术前血清白蛋白水平、术前血红蛋白水平、术前合并疾病、术前营养状况、肿瘤直径、消化道重建方式、十二指肠残端缝合方式与原发性胃癌根治术后十二指肠残端瘘有关( $P<0.05$ )(表1)。

表1 原发性胃癌患者外科治疗后十二指肠残端瘘的单因素分析

变量	十二指肠残端瘘组 (n=11)	对照组 (n=196)	$\chi^2/t$	P	变量	十二指肠残端瘘组 (n=11)	对照组 (n=196)	$\chi^2/t$	P
年龄(岁)	63.89±4.84	54.29±4.55	2.495	0.023	TNM分期				
体质量指数(kg/m <sup>2</sup> )	21.22±2.48	21.67±3.52	1.747	0.082	I-II	9(81.82)	191(97.44)	2.836	0.060
术前血清白蛋白水平(g/L)					III	2(18.18)	5(2.56)		
<35	6(54.54)	57(29.08)	7.158	0.019	手术时间(min)	153.24±21.47	145.29±28.46	1.676	0.092
≥35	5(45.46)	139(70.92)			术中出血量(mL)	155.29±19.35	147.49±33.23	1.917	0.066
术前血红蛋白水平(g/L)					手术方式(n)				
<12	7(63.63)	65(33.16)	5.921	0.031	远端胃切除	7(63.63)	98(50.00)	3.158	0.057
≥12	4(36.37)	131(66.84)			全胃切除	4(36.37)	98(50.00)		
术前合并疾病					消化道重建方式(n)				
糖尿病	4(36.37)	28(14.28)	6.389	0.027	Billroth II	7(63.63)	76(38.77)	7.037	0.020
心血管疾病	3(27.27)	47(23.97)	1.839	0.073	Roux-en-Y	4(36.37)	120(61.23)		
肝硬化	2(18.18)	8(4.08)	4.739	0.042	淋巴结清扫总数(枚)	29.34±8.21	28.67±7.93	1.697	0.086
术前营养状况					十二指肠残端缝合方式(n)				
良好	1(9.09)	43(21.93)	6.883	0.022	不包埋	6(54.54)	58(29.59)	5.837	0.032
差	10(90.91)	153(78.07)			荷包包埋	5(45.46)	138(70.41)		
肿瘤直径(cm)	4.54±0.57	4.00±0.22	3.098	0.002					
肿瘤部位									
胃上部	1(9.09)	35(17.85)							
胃中部	2(18.18)	49(25.00)	1.653	0.081					
胃下部	8(72.73)	112(57.15)							



## 2.2 原发性胃癌患者外科治疗后十二指肠残端瘘的 Logistic 多因素分析

高龄 ( $OR=1.737$ ;  $P=0.024$ )、术前血红蛋白水平低 ( $OR=3.522$ ;  $P=0.019$ )、术前合并疾病 ( $OR=3.673$ ;  $P=0.001$ )、肿瘤直径

大 ( $OR=2.301$ ;  $P=0.028$ )、消化道重建方式 ( $OR=1.993$ ;  $P=0.042$ ) 为 Billroth II 为原发性胃癌根治后十二指肠残端瘘的危险因素 ( $P<0.05$ ) (表2)。

表2 原发性胃癌患者外科治疗后十二指肠残端瘘的 Logistic 多因素分析

因素	Beta	SE	Wald	OR	P	95% CI
高龄	0.552	0.245	5.047	1.737	0.024	2.397-4.184
术前血红蛋白水平低	1.259	0.540	5.417	3.522	0.019	2.025-3.987
术前血清白蛋白水平低	0.606	0.457	1.756	1.834	0.185	0.593-1.485
术前合并疾病	1.301	0.346	14.111	3.673	0.001	2.017-4.812
肿瘤直径大	0.833	0.379	4.814	2.301	0.028	2.485-4.128
术前营养状况差	0.669	0.360	3.453	1.954	0.063	0.499-1.739
消化道重建方式为 Billroth II	0.689	0.340	4.096	1.993	0.042	2.593-3.717
十二指肠残端缝合方式为不包埋	0.622	0.375	2.750	1.863	0.097	0.496-1.594

## 3 讨 论

胃癌根治手术是治疗早期胃癌的一种常用术式,不仅能够将癌细胞有效清除,还能够将病灶周围淋巴细胞彻底清除<sup>[5]</sup>。且随着腹腔镜技术的不断发展,腹腔镜手术由于其术中出血量少、微创、术后疼痛轻等优点而逐渐被应用于对原发性胃癌患者的治疗中<sup>[6]</sup>。但患者术后仍然会发生肠瘘等严重并发症,十二指肠残端瘘作为高流量高位肠瘘,逐渐成为临床中一个研究热点<sup>[7]</sup>。随着闭合器的逐渐应用和手术精细化,胃癌术后十二指肠残端瘘的发生率有所降低,但仍是胃癌患者胃癌根治术后死亡的重要原因<sup>[8]</sup>。因而本研究对原发性胃癌患者外科治疗后十二指肠残端瘘的影响因素进行了探究,以期能为后期临床治疗提供参考。

本资料结果显示,高龄、术前血红蛋白水平低、术前合并疾病、肿瘤直径大、消化道重建方式为 Billroth II 为原发性胃癌术后十二指肠残端瘘的危险因素 ( $P<0.05$ )。约65%以上的胃癌患者为老年患者,而随着医疗技术的不断发展,老年胃癌患者也逐渐选择胃癌根治手术治疗,但由于老年患者机体发生退行性改变,循环功能、免疫功能和机体各脏器功能均显著降低,因而术后各类并发症发生率也较高<sup>[9]</sup>。老年患者的细胞功能和生理器官功能发生退变,常合并高血压、心脑血管疾病、呼吸系统疾病和糖尿病等疾病。术中淋巴结清扫需要沿着胃十二指肠动脉从幽门下区域过渡到小弯侧第1组和第3组及胰腺上缘区域,且需要将胃部重要供血血管离断,可能导致吻合

口供血不足,造成十二指肠残端瘘<sup>[10]</sup>。且若患者肿瘤直径较大,可能术中无法将病灶及周围淋巴细胞清扫干净,在保证切缘阴性的同时,术中可能会增大吻合口张力,造成十二指肠残端瘘<sup>[11]</sup>。其次,患者术前营养状况较差,也可能导致供血不足,术中吻合口吻合难度增大,造成吻合口出血、感染或吻合口瘘等并发症。这提示我们在术中对相应区域进行淋巴结清扫时,应当注意保护吻合口供血血管,尽量保留胃后血管和1~2支胃短血管;围术期当积极纠正患者低蛋白血症、贫血等不良营养状况,若患者发生吻合口瘘,应及时保持引流通畅和冲洗。已有研究<sup>[12]</sup>指出, Billroth II 式消化道重建患者的输入襻和输出不畅可能会导致患者术后并发十二指肠残端瘘,在临床实践中我们发现,在 Billroth II 式的基础上联合 Braun 吻合能够帮助缓解胰液、胆汁、十二指肠液对胃肠吻合口所造成的刺激,降低输入襻的压力,减轻输入侧吻合口水肿,进而降低十二指肠残端瘘的发生率。

综上所述,高龄、术前血红蛋白水平低、术前合并疾病、肿瘤直径大、消化道重建方式为 Billroth I 为原发性胃癌患者外科治疗后十二指肠残端瘘的危险因素,应加强对高危患者的监控,降低胃癌根治术后十二指肠残端瘘的发生率。

## 参考文献

- [1] Cho I, An JY, Kwon IG1, et al. Risk factors for double primary malignancies and their clinical implications in patients with sporadic gastric cancer[J]. Eur J Surg Oncol, 2014, 40(3):338-344.



- doi: 10.1016/j.ejso.2013.10.027.
- [2] Choi YY, Kwon IG, Lee SK, et al. Can we apply the same indication of endoscopic submucosal dissection for primary gastric cancer to remnant gastric cancer?[J]. *Gastric Cancer*, 2014, 17(2):310–315. doi: 10.1007/s10120-013-0265-7.
- [3] 沈伟, 张银超, 陶国青, 等. 胃癌根治术后十二指肠残端瘘的诊治[J]. *中华普通外科杂志*, 2014, 29(10):808–809. doi:10.3760/cma.j.issn.1007-631X.2014.10.024.
- Shen W, Zhang YC, Tao GQ, et al. Diagnosis and treatment of duodenal stump fistula after radical resection of gastric cancer[J]. *Zhong Hua Pu Tong Wai Ke Za Zhi*, 2014, 29(10):808–809. doi:10.3760/cma.j.issn.1007-631X.2014.10.024.
- [4] 刘文建, 石华. 序贯肠外肠内营养支持在十二指肠残端瘘治疗中的应用价值[J]. *山东医药*, 2016, 56(13):57–59. doi:10.3969/j.issn.1002-266X.2016.13.022.
- Liu WJ, Shi H. Application value of sequential parenteral and enteral nutritional support in treatment of duodenal stump fistula[J]. *Shandong Medical Journal*, 2016, 56(13):57–59. doi:10.3969/j.issn.1002-266X.2016.13.022.
- [5] Park CH, Kim EH, Chung H, et al. Role of computed tomography scan for the primary surveillance of mucosal gastric cancer after complete resection by endoscopic submucosal dissection[J]. *Surg Endosc*, 2014, 28(4):1307–1313. doi: 10.1007/s00464-013-3327-3.
- [6] Okuda K, Ishihara S, Fujita Y, et al. Simple pathological examination technique for detection of cancer located at the surgical margin of the stomach[J]. *Gastric Cancer*, 2014, 17(2):281–286. doi: 10.1007/s10120-013-0263-9.
- [7] 苏向前, 周传永, 杨宏, 等. 新技术在胃癌手术应用中的并发症及其防治[J]. *中华胃肠外科杂志*, 2017, 20(2):148–151. doi:10.3760 / cma.j.issn.1671-0274.2017.02.007.
- Su XQ, Zhou CY, Yang H, et al. Prevention and treatment for complications in the application of new technology for stomach cancers[J]. *Chinese Journal of Gastrointestinal Surgery*, 2017, 20(2):148–151. doi:10.3760 / cma.j.issn.1671-0274.2017.02.007.
- [8] 所剑, 李伟, 王大广, 等. 腹腔镜胃癌根治术后十二指肠残端瘘的诊断与处理[J]. *中华普外科手术学杂志:电子版*, 2015, 9(2):98–100. doi:10.3877/cma.j.issn.1674-3946.2015.02.032.
- Suo J, Li W, Wang DG, et al. Diagnosis and treatment of duodenal stump leakage after laparoscopic gastrectomy[J]. *Chinese Journal of Operative Procedures of General Surgery (Electronic Version)*, 2015, 9(2):98–100. doi:10.3877/cma.j.issn.1674-3946.2015.02.032.
- [9] 徐皓, 汪未知, 李泮员, 等. 胃癌根治术后特殊外科并发症的预防要点[J]. *中华胃肠外科杂志*, 2017, 20(2):152–155. doi:10.3760 / cma.j.issn.1671-0274.2017.02.008.
- Xu H, Wang WZ, Li FY, et al. The key points of prevention for special surgical complications after radical operation of gastric cancer [J]. *Chinese Journal of Gastrointestinal Surgery*, 2017, 20(2):152–155. doi:10.3760 / cma.j.issn.1671-0274.2017.02.008.
- [10] 严超, 燕敏, 朱正伦, 等. 胃十二指肠三角吻合术应用于胃癌全腹腔镜下远端胃切除的可行性研究[J]. *中华胃肠外科杂志*, 2014, 17(5):438–443. doi:10.3760/cma.j.issn.1671-0274.2014.05.008.
- Yan C, Yan M, Zhu ZL, et al. Feasibility of delta-shaped gastroduodenostomy in totally laparoscopic distal gastrectomy for gastric cancer[J]. *Chinese Journal of Gastrointestinal Surgery*, 2014, 17(5):438–443. doi:10.3760/cma.j.issn.1671-0274.2014.05.008.
- [11] 宗振, 侯泽辉, 马宁, 等. 腹腔镜修补术后补片感染合并肠瘘一例[J]. *中华普通外科学文献:电子版*, 2016, 10(2):148–149. doi:10.3877/cma.j.issn.1674-0793.2016.02.015.
- Zong Z, Hou ZH, Ma N, et al. Mesh patch infection combined with intestinal fistula after laparoscopic hernia repair[J]. *Chinese Archives of General Surgery: Electronic Edition*, 2016, 10(2):148–149. doi:10.3877/cma.j.issn.1674-0793.2016.02.015.
- [12] 段伟, 付小龙, 苏崇宇, 等. 食管空肠半端端吻合在腹腔镜辅助根治性全胃切除术Roux-en-Y消化道重建中的应用价值[J]. *中华消化外科杂志*, 2016, 15(11):1081–1087. doi:10.3760/cma.j.issn.1673-9752.2016.11.009.
- Duan W, Fu XL, Su CY, et al. Application value of semi-end-to-end esophagojejunal anastomosis for the Roux-en-Y digestive tract reconstruction after laparoscopy-assisted total gastrectomy[J]. *Chinese Journal of Digestive Surgery*, 2016, 15(11):1081–1087. doi:10.3760/cma.j.issn.1673-9752.2016.11.009.

( 本文编辑 姜晖 )

**本文引用格式:** 陈勇, 刘华江, 赵妍妍, 等. 原发性胃癌根治术后十二指肠残端瘘的影响因素[J]. *中国普通外科杂志*, 2018, 27(2):251–254. doi:10.3978/j.issn.1005-6947.2018.02.020

**Cite this article as:** Chen Y, Liu HJ, Zhao YY, et al. Influential factors of duodenal stump fistula after radical resection of primary gastric cancer[J]. *Chin J Gen Surg*, 2018, 27(2):251–254. doi:10.3978/j.issn.1005-6947.2018.02.020