

腹腔镜完整结肠系膜切除术对右半结肠癌患者炎症反应及免疫功能的影响研究

邓浩

武汉市红十字会医院普通外科,湖北 武汉 430015

【摘要】 目的 探讨腹腔镜完整结肠系膜切除术(CME)对右半结肠癌患者炎症反应及免疫功能的影响。方法 选取2014年1月~2018年1月在我院实施完整结肠系膜切除术的124例右半结肠癌患者的临床资料,根据手术方法不同分为腹腔镜组和开腹组,每组62例,腹腔镜组采用腹腔镜下中线入路右半结肠CME手术;开腹组采用传统开腹中线入路右半结肠CME手术,比较两组患者手术相关指标、手术前后炎症反应指标、免疫功能指标变化以及不良反应。**结果** 腹腔镜组在出血量、首次排气时间、住院时间上低于开腹组,手术时间上高于开腹组,差异有统计学意义($P<0.05$);炎症反应指标[白介素-6、C反应蛋白]显著低于开腹组,差异有统计学意义($P<0.05$);免疫指标[CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺]较开腹组升高,CD8⁺则降低,差异有统计学意义($P<0.05$);腹腔镜组不良反应率6.45%(4/62)低于开腹组9.68%(6/62),差异有统计学意义($P<0.05$)。**结论** 腹腔镜下中线入路CME手术对右半结肠癌患者可显著减少炎症反应,提高患者免疫功能,安全性高,应用价值较高。

【关键词】 腹腔镜下CME手术; 右半结肠癌; 炎症反应; 免疫指标

Effects of laparoscopic complete mesenterectomy on inflammatory response and immune function in patients with right colon cancer

DENG Hao

Department of general surgery, Wuhan Red Cross hospital, Wuhan 430015, China

【Abstract】 Objective To investigate the effects of laparoscopic complete mesenterectomy (CME) on inflammatory response and immune function in patients with right colon cancer. **Methods** 124 patients with right semicolon carcinoma who underwent complete mesenterectomy in our hospital from January 2014 to January 2018 were selected. According to different surgical methods, they were divided into laparoscopic group and laparotomy group, 62 cases each group. Laparoscopic group received laparoscopic midline approach CME operation in right colon, and the laparotomy group received CME operation in right colon by traditional midline approach. Intraoperative and postoperative related indicators, inflammatory response index and immune function index and adverse reactions were compared between the two groups. **Results** The amount of bleeding, the time of first exhaust and the time of hospitalization in the laparoscopic group were lower than that in the laparotomy group, and the time of surgery was higher than that in the laparotomy group, with statistically significant differences ($P<0.05$). Inflammatory response indexes [(interleukin-6, c-reactive protein)] were significantly lower than that of the laparotomy group, with statistically significant differences ($P<0.05$). Immune indexes [CD4⁺, CD4⁺/CD8⁺] were increased and CD8⁺ decreased compared with the laparotomy group, with statistically significant differences ($P<0.05$). The adverse reaction rate of the laparoscopic group was 6.45% (4/62) lower than that of the laparotomy group 9.68% (6/62), and the difference was statistically significant ($P<0.05$). **Conclusions** Laparoscopic midline CME is effective for right colon cancer, which is helpful to reduce inflammatory reaction, improve immune function and high safety. It is worth disseminated in clinical practice.

【Key words】 Laparoscopic CME surgery; Right colon cancer; Inflammatory response; Immune index

右半结肠癌是常见的恶性肿瘤,由于患者年龄偏大,临床症状不具特异性,易与其他疾病相混淆,就诊时已属晚期,增加了治疗难度^[1]。在治疗方式上,手术是右半结肠癌治疗首选的金标准,开腹手术的广泛应用,一定程度上解决了大部分患者的痛苦,延缓肿瘤进展并延长生存年限^[2]。随着医疗技术及操作器械的进步,学者们开始意识到肿瘤由整个结肠系膜环绕,完整的肠系膜内血管及淋巴会增加肿瘤转移的风险,腹腔镜下中线入路完整结肠系膜切除术(complete mesocolic excision, CME)正符合肿瘤根治的需求,通过切除完整肠系膜,确保供血动脉完全暴露并结扎,不仅提高了结肠癌的手术效果,也避免了肿瘤转移^[3]。尽管如此,右半结肠癌的术式选择上仍存在一定争议,开腹与腹腔镜下CME手术对于围手术期炎症、免疫功能的影响仍存在争议,且临床缺乏大样本资料的支持^[4]。基于此,本次对腹腔镜与开腹中线入路右半结肠CME手术治疗右半结肠癌的临床效果进行探讨,为治疗右半结肠癌提供循证医学依据。

1 资料与方法

1.1 研究对象 回顾性分析我院2014年1月–2018年1月行中线入路CME手术的124例右半结肠癌患者的临床资料。其中,男性69例,女性55例;年龄39–70岁;肿瘤直径3.1–4.6 cm。纳入标准:(1)经病理证实,确诊原发性右半结肠癌^[5],ASA分级I–II级;(2)无重要脏器功能障碍,术前均未行新辅助放化疗,且未对周围脏器造成侵犯者;(3)生命体征稳定,意识清楚、无智力及表达障碍。按手术方法不同分为腹腔镜组和开腹组,分别62例。排除标准:(1)存在肝、肾等恶性病变,或者凝血功能和免疫功能缺陷;(2)存在远处转移,或

恶性并发症;(3)既往有腹部手术,或术前行放疗;(4)既往1月内曾采用免疫抑制、激素类药物。两组患者一般资料比较,差异无统计学意义($P>0.05$),详见表1。

1.2 手术方法 参照《结肠癌多学科综合治疗协作组诊疗模式专家共识》^[6]中的治疗方案,积极治疗原发病,稳定血压、心率,监测生命体征,术前准备及肠道准备。腹腔镜组操作步骤:1)取仰卧位,根据需要调整体位,气管插管全麻,留置导尿。采用5孔法,建立气腹(13–14 mmHg),30度腹腔镜探查明确肿瘤部位、大小、有无转移及血供、淋巴结等情况。2)中间入路,以超声刀切开回结肠血管蒂下缘系膜,自下而上分离,露出肠系膜上静脉,沿肠系膜上静脉主干从下向上依次结扎并离断回结肠血管、右结肠血管及中结肠血管,同时清扫血管根部淋巴脂肪组织,操作过程注意保护胰头十二指肠前筋膜(图1)。3)沿Toldt's间隙锐性分离脏层与壁层筋膜,游离升结肠系膜,游离右侧横结肠系膜至根部。在胃网膜弓外于中线处分离切断胃结肠韧带,切断并结扎网膜右血管,清除幽门下方淋巴结群,而后游离结肠肝曲。4)提起回盲部,沿右结肠旁沟腹膜返折处,自髂窝向上切开侧腹膜至结肠肝曲,将升结肠从腹后壁游离,并向内侧游离,与内侧间隙汇合。注意勿损伤十二指肠腹膜后部及肾脏,注意保护输尿管及右侧生殖血管。沿着回肠尾部方向以扇形切断回结肠系膜,至回肠距回盲部约15 cm处。5)于上腹正中切开5–6 cm手术切口,置入切口保护套,将系膜、肠管及大网膜等取出患者体外,在体外完整切除右半结肠,包括结肠系膜和包含肿瘤肠段(回肠末段、回盲部、升结肠、结肠肝曲和右半横结肠及大网膜),并吻合回肠横结肠两断端,回纳肠管,放置引流管后缝合切口。术后肿瘤标本见图2。

表1 研究对象临床资料

类型	腹腔镜组	开腹组	χ^2/t	P
性别	(N=62例)	(N=62例)		
男性	35(56.45%)	34(54.84%)	0.033	0.857
女性	27(43.55%)	28(45.16%)		
平均年龄(岁)	55.10±6.19	54.38±6.27	0.643	0.521
肿瘤直径(cm)	3.91±0.42	3.89±0.37	0.281	0.779
Dukes分期			0.196	0.907
A期	14(22.58%)	12(19.36%)		
B期	20(32.26%)	21(33.87%)		
C期	28(45.16%)	29(46.77%)		

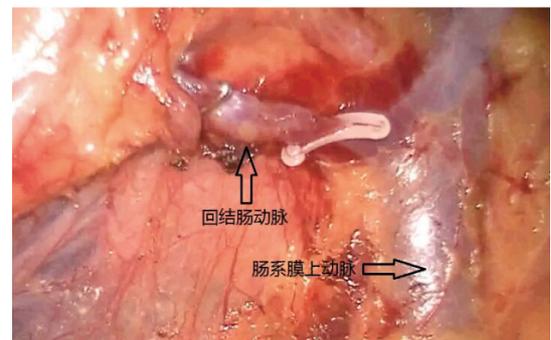


图1 腹腔镜CME术中示意图

开腹组操作步骤:1)于患者腹部正中经腹白线做纵行绕脐10 cm手术切口,置入切口保护套(图3)。2)于肠系膜根部游离出肠系膜上动静脉,向上依次结扎并切断回结肠、右结肠及中结肠动静脉,清除上述血管周围淋巴脂肪组织。3)牵开胃与横结肠,在胃网膜血管弓外依次切断胃结肠韧带右半及横结肠的右半大网膜,结扎切断胃网膜右血管,向右游离结肠肝曲,结扎切断肝结肠韧带,切除胰腺被膜。4)结扎、切断横结肠系膜至横结肠中部,并切断横结肠。沿升结肠旁沟腹膜返折切开侧腹膜,从腹膜后游离升结肠至回盲部,并清除腹膜后淋巴脂肪组织。5)于回肠距回盲部15 cm处结扎、切断回肠系膜,并切断回肠。完整切除回肠末端、回盲部、升结肠、结肠肝曲、右半横结肠及所属肠系膜、淋巴脂肪组织、大网膜、胰腺被膜、胃结肠韧带等。吻合回肠横结肠两断端,放置引流管后缝合切口。术后肿瘤标本见图4。

两组术后均给予常规抗感染治疗。

1.3 临床观察指标 记录围手术期观察指标,包括出血量、淋巴结数目、手术时间、首次排气时间及住院时间等。由同一组医生执行。

1.4 实验室观察指标 收集所有患者术前、术后外周静脉血3 mL,3000 r/min离心10 min,低温下



图2 腹腔镜右半结肠癌术后标本照片

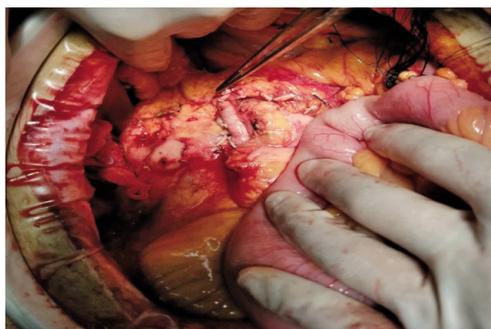


图3 开腹 CME 术中示意图

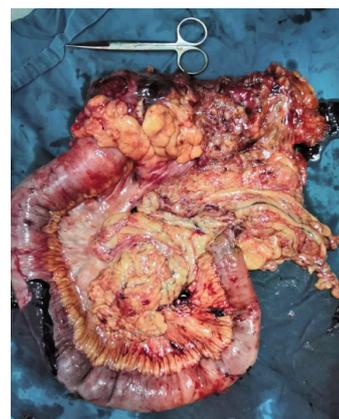


图4 开腹右半结肠癌术后标本照片

保存统一待测。检测指标:(1)炎性应激反应指标:采用免疫比浊法测定白介素-6(Interleukin-6, IL-6),试剂盒由上海吉泰依科赛生物科技有限公司出品;采用酶联免疫吸附试验(Enzyme linked immunosorbent assay, ELISA)测定C反应蛋白(C reactive protein, CRP),试剂盒由上海博研生物科技有限公司出品,仪器为贝克曼库尔特 AU5800全自动生化分析仪和 BT1126SM-3型自动酶标仪,参照试剂盒及仪器操作说明进行。(2)免疫功能指标,包括T淋巴细胞亚群(CD4⁺、CD8⁺、CD4⁺/CD8⁺),仪器为美国贝克曼 Quanta SC全自动流式细胞仪,试剂盒为北京四正柏生物科技有限公司提供,操作过程遵守试剂盒说明书。

1.5 不良反应事件 行常规检查(血、尿、离子、生化),随访并记录不良反应事件,包括腹腔感染、术后出血、肺内感染、吻合口狭窄等,以评价其安全性。

1.6 统计学处理 采用SPSS17.0软件处理,计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示,两两对比采用LSD-*t*检验,计数资料采用卡方检验,以 $P < 0.05$ 存在统计学差异。

2 结果

2.1 临床观察指标比较 腹腔镜组术中出血量显著低于开腹组、平均手术时间、清除淋巴结数目均高于开腹组,差异有统计学意义($P < 0.05$);术后排气时间、住院时间显著低于开腹组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表2。

2.2 炎性应激反应情况比较 治疗前两组IL-6、CRP比较无明显差异,手术治疗后腹腔镜组IL-6、CRP水平明显低于开腹组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表3。

表2 两组临床观察指标比较($\bar{x}\pm s, N=62$)

组别	平均出血量(mL)	手术时间(min)	术后排气时间(h)	术后住院时间(d)	淋巴结清扫数目(枚)
腹腔镜组	32.97±8.03	144.30±35.64	29.63±8.95	7.96±1.39	14.25±3.59
开腹组	45.38±6.19	125.69±30.27	50.82±9.65	12.05±2.46	12.22±2.83
<i>t</i>	5.566	6.502	6.695	11.398	5.143
<i>P</i>	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

表3 两组患者炎性应激反应指标比较($\bar{x}\pm s, N=62$)

组别	时间点	IL-6(ug/L)	CRP(mg/L)
腹腔镜组	术前	19.04±7.02	7.19±3.57
	术后	60.10±7.94	51.21±4.08
开腹组	术前	18.53±7.14	6.23±3.41
	术后	72.63±8.67	63.67±4.67
<i>t</i>		7.331	6.248
<i>p</i>		<0.001	<0.001

2.3 免疫功能情况比较 腹腔镜组术后 CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺含量升高, CD8⁺含量则明显降低, 与开腹组比较具有显著差异($P<0.05$)。见表4。

表4 两组患者免疫功能指标比较($\bar{x}\pm s, N=62$)

组别	时间点	CD4 ⁺ (%)	CD8 ⁺ (%)	CD4 ⁺ /CD8 ⁺ (%)
腹腔镜组	术前	27.15±3.21	33.61±2.05	0.81±0.2
	术后	37.89±3.15	26.82±2.01	1.41±0.3
开腹组	术前	26.23±3.20	32.56±2.10	0.81±0.3
	术后	31.02±3.12	29.67±1.96	1.04±0.2
<i>t</i>		5.613	2.934	4.356
<i>p</i>		<0.001	0.004	0.001

2.4 不良反应情况比较 两组患者均获随访, 治疗期间各项参数均正常波动, 腹腔镜组术后出血1例、感染2例(术后切口感染1例, 腹腔感染1例)、肠梗阻1例, 不良反应率6.45%(4/62); 开腹组术后出血2例, 感染3例(腹腔感染1例、术后切口感染1例、肺部感染1例)、吻合口狭窄1例, 不良反应率9.68%(6/62); 开腹组与腹腔镜组不良反应率比较差异无统计学意义($\chi^2=0.022, P=0.883>0.05$)。

3 讨论

近年来, 结肠癌的患病人数不断增多, 尤其是右半结肠的解剖复杂, 若腹部脂肪堆积, 导致结肠动脉解剖较为困难, 一经确诊需要尽快手术切除^[7]。文献证实^[8], CME手术在清除全肠系膜上具有肿瘤学优势, 切除范围包括肿瘤病灶以及相应的肠系膜、淋巴结, 避免了肿瘤侵袭及转移可能性, 疗效及安全性具有一定保障。尽管如此, CME

手术所致大范围免疫抑制及炎症反应是难以避免的, 由于手术操作使患者出现应激反应, 调节过程中表现出免疫功能降低^[9]。既往开腹手术一直是经典的方案, 但该手术也存在一定的缺点, 由于开放操作, 医生在手术过程中需要的操作空间较大, 因此患者的开口面积较广, 由此带来的牵拉创伤难以避免。随着腹腔镜设备及操作技术的完善, 腹腔镜手术开始应用于肿瘤手术治疗上, 其具有微创、操作自由、创伤小等优势^[10]。因此, 腹腔镜下行CME手术能减少手术操作所致创伤, 腹腔镜中线入路右半结肠切除术拥有众多优势^[11], 然而临床关于腹腔镜下CME手术对于右半结肠癌患者免疫指标及炎症反应缺乏深入研究。

右半结肠癌淋巴结清扫不完全是部分患者复发及预后不良的重要原因^[12]。随着对腹部解剖结构的分析, 腹腔镜操作使探查解剖层次更清晰, 操作更精准, 有利于明确各项解剖标志, 避免对其他脏器的影响^[13]。而且中间入路行右半结肠CME手术, 有利于血管高位结扎, 将肠段分离, 避免了挤压所致肿瘤细胞播散, 对于淋巴结的清扫数量更为完全^[14], 本文数据显示, 腹腔镜组清扫的淋巴结数目多于开腹组, 这一结果与腹腔镜具有的优势密不可分。

腹腔镜下中间入路CME手术结合了腹腔镜、完整系膜切除、中间入路的诸项优势, 与开腹手术比, 更符合无瘤处理原则。

研究表明, 大多数右半结肠癌患者围手术期处于炎性应激状态, 可测定细胞因子的表达来反应机体的炎症程度。CRP、IL-6均为反映手术应激反应的有效指标, 血清CRP、IL-6表达的异常上升与炎症状态呈正相关。文献报道^[15], 围手术期对机体损伤越大, CRP、IL-6表达水平越显著。本研究结果显示, 腹腔镜组血清IL-6、CRP水平显著低于开腹组, 说明腹腔镜下CME手术给患者带来的创伤更小, 这一优势明显加快了患者术后康复速度, 缩短了患者住院时间及术后排气时间, 同时手术中有效避免了因操作带来的牵拉创伤等问

题,使腹腔镜下手术的患者出血量相对于开腹组患者较少。而机体抵抗肿瘤的天然屏障与免疫状态联系密切,手术操作所致的应激反应会引起免疫功能的降低,表现为术后免疫功能抑制,并增加肿瘤细胞转移的风险^[16]。免疫功能抑制程度与手术创伤、出血量、切口长度因素呈一定相关性^[17]。本研究显示,腹腔镜组在出血量、首次排气时间、住院时间上低于开腹组,这一优势与大多数文献研究一致^[18]。既往研究表明,抗肿瘤效果与机体的免疫功能存在直接联系。CD4⁺具有辅助T淋巴细胞抗癌的作用,CD8⁺具有病毒黏附以及抑制作用。本研究结果显示,腹腔镜组CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺显著高于开腹组,CD8⁺水平显著低于开腹组,提示腹腔镜中间入路手术组对机体免疫功能的损伤明显低于开腹组,细胞免疫恢复较为迅速。

综上所述,腹腔镜下中线入路CME手术对右半结肠癌可有效减轻患者机体炎症反应,对患者的免疫抑制作用较开腹手术轻,有助于提高机体免疫功能,清扫淋巴结更彻底,且安全性高,快速促进结肠正常功能的恢复,值得临床推广应用。

参考文献

- [1] Mori S, Baba K, Yanagi M, et al. Laparoscopic complete mesocolic excision with radical lymph node dissection along the surgical trunk for right colon cancer. [J]. *Surgical Endoscopy*, 2015, 29(1):34-40.
- [2] 雷云鹏,何立锐,吕国庆,等.右半结肠癌腹腔镜辅助下全结肠系膜切除术疗效观察[J].*中国现代普通外科进展*, 2016, 19(6):478-479.
- [3] 王勇,傅赞,封益飞,等.腹腔镜完整结肠系膜切除(CME)治疗局部晚期右半结肠癌的临床疗效[J].*中国地方病防治杂志*, 2016, 31(11):1302-1303.
- [4] 王大广,所剑,张洋,等.腹腔镜下完整结肠系膜切除在右半结肠癌手术中的应用[J].*中华胃肠外科杂志*, 2012, 15(9):971-973.
- [5] Bianco F, Arezzo A, Agresta F, et al. Practice parameters for early colon cancer management: Italian Society of Colorectal Surgery (Società Italiana di Chirurgia Colo-Rettale; SICCR) guidelines [J]. *Techniques in Coloproctology*, 2015, 19(10):577-85.
- [6] 中国研究型医院学会消化道肿瘤专业委员会,中国医师协会外科医师分会多学科综合治疗专业委员会.结肠癌多学科综合治疗协作组诊疗模式专家共识[J].*中国实用外科杂志*, 2017, 37(1):44-45.
- [7] 李炳根,聂向阳,何永忠,等.结肠系膜完整切除概念规范下的腹腔镜右半结肠癌根治术[J].*中华外科杂志*, 2012, 50(3):215-218.
- [8] 张恒春,于伟光,董理,等.腹腔镜下右半结肠癌完整结肠系膜切除术43例临床分析[J].*中华实用诊断与治疗杂志*, 2016, 30(8):775-776.
- [9] 李敏哲,沈荐,杜燕夫,等.完整结肠系膜切除在腹腔镜右半结肠癌根治术中的应用[J].*中国微创外科杂志*, 2016, 16(08):698-701.
- [10] 张森,冯波,马君俊,等."翻页式"完全中间入路腹腔镜右半结肠癌完整结肠系膜切除术[J].*中华消化外科杂志*, 2015, 14(12):1026-1030.
- [11] 赵根隆,陈裕.中间入路腹腔镜全系膜切除术治疗右半结肠癌的临床疗效[J].*中华消化外科杂志*, 2014, 13(8):645-647.
- [12] 范灵,陈俊名,淳林.腹腔镜全结肠系膜切除术在右半结肠癌治疗中的应用研究[J].*中国医学前沿杂志(电子版)*, 2015, 7(7):106-108.
- [13] 金留根,谢立飞,费伯健,等.腹腔镜完整结肠系膜切除在右半结肠癌根治术的应用[J].*江苏医药*, 2016, 42(3):351-352.
- [14] 高志冬,赵轶国,叶颖江.右半结肠CME的外科解剖基础[J].*外科理论与实践*, 2016, 21(6):472-475.
- [15] 莫波,马娟,郝志楠,等.结肠癌应用腹腔镜以及开腹手术治疗对机体免疫功能的影响比较[J].*中国内镜杂志*, 2016, 22(6):24-26.
- [16] 黄建国,孙钦立,周忠晋,等.腹腔镜CME与开腹CME对患者血清学指标及外周血免疫分子含量的影响[J].*海南医学院学报*, 2015, 21(7):984-987.
- [17] 高峡,张波.腹腔镜与开腹术右半结肠癌根治术对患者免疫指标的影响[J].*实用临床医药杂志*, 2016, 20(13):67-69.
- [18] 张陈,魏健,杨玉辉,等.腹腔镜"中间入路"全结肠系膜切除术治疗右半结肠癌(附76例报告)[J].*腹腔镜外科杂志*, 2015, 20(6):433-436.