

• 论 著 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2018.13.013

腹腔镜与开腹全结肠系膜切除术治疗右半结肠癌对 细胞因子、肿瘤标志物及细胞免疫的影响

陈钢明,张少华,段 丽,刘小东,汤 涛
(湖北省武汉市第九医院普外科 430081)

摘 要:目的 探讨腹腔镜与开腹全结肠系膜切除术分别对治疗右半结肠癌患者细胞因子、肿瘤标志物及免疫细胞水平的影响。**方法** 选取 2013 年 10 月至 2015 年 10 月于该院接受治疗的 102 例右半结肠癌患者作为研究对象。腹腔镜组采取腹腔镜下全结肠系膜切除术进行治疗,开腹组采取开腹全结肠系膜切除术。比较两组患者的炎症细胞因子[白细胞介素-6(IL-6)、单核细胞趋化因子蛋白(MCP-1)、高迁移率族蛋白 1(HMGB-1)]、肿瘤标志物[结肠癌特异性抗原-2(CCSA-2)、中期因子(MK)、血管内皮生长因子(VEGF)、多效生长因子(PTN)]和免疫细胞(Th1、Th2、Th17、CD4⁺/CD25⁺)。**结果** 治疗前所有患者的各指标差异均无统计学意义($P>0.05$)。治疗后,腹腔镜组患者的 3 项炎症因子 IL-6、MCP-1、HMGB-1 水平均低于开腹组患者($P<0.05$);在肿瘤标志物的对比中,腹腔镜组患者的 CCSA-2、MK、VEGF、PTN 水平均低于开腹组患者($P<0.05$);在免疫细胞对比上,腹腔镜组患者的 Th2 和 Th17 水平均低于开腹组,而 Th1 和 CD4⁺/CD25⁺ 水平均高于开腹组患者($P<0.05$)。**结论** 腹腔镜下全结肠系膜切除术能有效抑制炎症细胞因子和肿瘤标志物的表达,同时能够恢复机体免疫细胞,更利于患者的治疗。

关键词:结肠癌; 炎症细胞因子; 肿瘤标志物; 细胞免疫; 腹腔镜
中图法分类号:R656.9 **文献标志码:**A **文章编号:**1672-9455(2018)13-1910-04

Effects of laparoscopic and open total mesorectal excision on cytokines,tumor markers and cellular immunity in right colon cancer

CHEN Gangming,ZHANG Shaohua,DUAN Li,LIU Xiaodong,TANG Tao
(Department of General Surgery,the Ninth Hospital of Wuhan,Wuhan,Hubei 430081,China)

Abstract: Objective To study effects of laparoscopic and open total mesorectal excision on cytokines, tumor markers and cellular immunity in right colon cancer. **Methods** A total of 102 patients of Right colon cancer who received therapy from September 2013 to September 2015 in hospital were selected as research objects. Laparoscopic total laparoscopic total mesorectal excision for laparoscopic total colectomy. The inflammatory cytokines (IL-6, MCP-1, HMGB-1), tumor markers (CCSA-2, MK, VEGF, PTN) and immune cells(Th1, Th2, Th17, CD4⁺/CD25⁺) were compared between the two groups. **Results** All the indexes of all patients before treatment were not statistically significant ($P>0.05$). After treatment, the laparoscopic group of patients with four inflammatory cells; IL-6, MCP-1, HMGB-1 were lower than those in the open group ($P<0.05$); in contrast to tumor markers, Laparoscopic group of patients CCSA-2, MK, VEGF, PTN also lower than those in the open group ($P<0.05$). In the comparison of immune cells, Th2 and Th17 were lower in the abdominal cavity group than in the open group, and Th1 and CD4⁺/CD25⁺ were higher than those in the control group ($P<0.05$). **Conclusion** Laparoscopic total mesorectal excision can effectively inhibit inflammatory cytokines and tumor markers, and can restore the immune cells, more conducive to the treatment of patients.

Key words: colon cancer; inflammatory cytokines; tumor markers; immune cells; laparoscopy

结肠癌作为消化道恶性肿瘤的一类,其发病率和病死率较高,且治疗困难程度相当大。传统的全结肠系膜切除术作为治疗直肠癌手术的首选模式通过彻底切除肿瘤延长患者生命^[1-2]。但传统的开腹全结肠系膜切除术由于手术面积较大,具有患者恢复较慢、严重破坏机体免疫功能等缺点^[3-4]。在相当长的一段

时间内,如何突破创口面积成为医学界的一大难题。腹腔镜下全结肠系膜切除术作为新兴的全结肠系膜切除术,逐渐应用于治疗结肠癌手术中。作为微创手术,它有效地缩小了创口面积,减小了由此对患者产生的诸多损伤。本研究拟从细胞因子、肿瘤标志物及细胞免疫等 3 个方面对两种手术方式进行对比,现报

道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2013 年 10 月至 2015 年 10 月于本院接受治疗的 102 例右半结肠癌患者作为研究对象。纳入标准：(1)患者术前依据影像结果判断病灶部位为盲肠、结肠肝曲和升结肠；(2)患者依据病理诊断确认是右半结肠癌。排除标准：(1)患者需进行急诊手术；(2)患者已进行化疗；(3)患者有腹部手术史。按手术方式不同分为腹腔镜组与开腹组。腹腔镜组 52 例，其中男 30 例，女 22 例；年龄 32~72 岁，平均(54.36±3.72)岁；肿瘤位置：盲肠 17 例，结肠肝曲 21 例，升结肠 14 例；临床分期：Ⅰ期 10 例，Ⅱ期 16 例，Ⅲ期 26 例。开腹组 50 例，其中男 27 例，女 23 例；年龄 34~73 岁，平均(55.29±4.03)岁；肿瘤位置：盲肠 15 例，结肠肝曲 19 例，升结肠 16 例；临床分期：Ⅰ期 8 例，Ⅱ期 13 例，Ⅲ期 29 例。两组患者的术前临床资料比较差异无统计学意义($P>0.05$)，具有可比性。术前向患者说明腹腔镜下全结肠系膜切除术与开腹全结肠系膜切除术的优劣，手术方式均由患者及其家属自愿选择，同时该次试验由本院伦理委员会批准实施。

1.2 方法

1.2.1 手术方法 腹腔镜下全结肠系膜切除术：(1)患者平躺于操作台，主治医师设置观察孔于患者肚脐正下方 2 cm，操作孔设置于左腋前线和脐水平线交点，辅助操作孔设置于下腹正中线耻骨联合上 2 cm，助手操作孔设置于剑突下 2 cm；(2)以中间入路法，先切断回结肠血管蒂下缘系膜，并从下至上分开显露肠系膜上的静脉，并从底部依次结扎和剪断结肠中动脉右支、右结肠动静脉、结肠动静脉，同时不能破坏胰头十二指肠前筋膜；(3)从下往上在对右侧横结肠系膜内侧、升结肠、结肠肝曲开始游离，然后经 Toldt's 筋膜间隙中外侧对升结肠系膜进行游离，同时再次保证患者右侧生殖血管和输尿管不受损；(4)沿着回肠尾部方向以扇形隔断回结肠系膜，在离回盲部 15 cm 距离处剪闭闭合器及回肠并缝合；(5)在上腹正中开一个 6 cm 的手术口，同时将准备切除的系膜、肠管取出至患者体外，并完成切除和缝合。开腹全结肠系膜切除术：在患者腹部正中间进行手术切口，其余手术方式与腹腔镜下全结肠系膜切除术(2)、(3)、(4)相同。

1.2.2 手术质量评估 手术系统分级：A 级，固有基层平面(肠系膜有明显破坏，撕裂大肠壁固有基层)；B 级，结肠系膜内平面(肠系膜较为完整，远离肠管处有破损)；C 级，结肠系膜内平面(肠系膜完整、光滑)。

1.2.3 观察指标 手术前后在患者空腹期收集患者血清，通过酶联免疫吸附(ELISA)检测白细胞介素-6(IL-6)、单核细胞趋化因子蛋白(MCP-1)、高迁移率族蛋白 1(HMGB-1)炎症细胞因子水平，通过 ELISA 法检测结肠癌特异性抗原-2(CCSA-2)、中期因子(MK)、血管内皮生长因子(VEGF)、多效生长因子(PTN)4 项肿瘤标志物水平，采用孵育特异性抗体检测 Th1、Th2、Th17 和 CD4⁺/CD25⁺ 等免疫细胞水平。所有指标在检测之后进行比对。

1.3 统计学处理 采用 SPSS19.0 进行统计学处理，计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示，组间比较采用 t 检验；计数资料以例数表示，组间比较采用 χ^2 检验；以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者治疗后手术质量评估 两组患者在治疗后均未发现 A 级患者。腹腔镜组 B 级 20 例，C 级 32 例；开腹组 B 级 23 例，C 级 27 例。两组患者手术质量评估差异无统计学意义($P>0.05$)。

2.2 两组患者治疗前后炎症细胞因子对比 两组患者在治疗前 IL-6、MCP-1、HMGB-1 水平差异无统计学意义($P>0.05$)；治疗后，腹腔镜组患者的 IL-6、MCP-1、HMGB-1 水平明显低于开腹组($P<0.05$)，见表 1。

2.3 两组患者治疗前后肿瘤标志物对比 治疗前，两组患者 CCSA-2、MK、VEGF、PTN 水平差异无统计学意义($P>0.05$)。治疗后，两组患者 CCSA-2、MK、VEGF、PTN 水平均明显降低，且腹腔镜组患者 CCSA-2、MK、VEGF、PTN 水平远低于开腹组($P<0.05$)，见表 2。

2.4 两组患者治疗前后免疫细胞比较 治疗前，两组患者 Th1、Th2、Th17、CD4⁺/CD25⁺ 细胞水平差异无统计学意义($P>0.05$)。治疗后，所有患者 Th1、Th2、Th17、CD4⁺/CD25⁺ 细胞均有不同程度的改善，腹腔镜组 Th1 细胞和 CD4⁺/CD25⁺ 水平高于开腹组($P<0.05$)，Th2 和 Th17 细胞水平低于开腹组($P<0.05$)，见表 3。

表 1 两组患者治疗前后炎症细胞因子水平对比($\bar{x} \pm s$)

组别	n	IL-6(pg/mL)		MCP-1(ng/mL)		HMGB-1(ng/mL)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
腹腔镜组	52	403.39±60.13	107.42±16.48* [#]	75.82±12.08	24.39±3.33* [#]	38.78±4.91	8.23±1.02* [#]
开腹组	50	404.27±59.88	249.74±36.28*	76.13±11.96	44.19±6.72*	39.20±5.04	16.39±2.12*

注：与组内治疗前相比，* $P<0.05$ ；与开腹组治疗后相比，[#] $P<0.05$

表 2 两组患者治疗前后肿瘤标志物水平对比(̄x±s)

组别	n	CCSA-2(μg/L)		MK(μg/L)		VEGF(μg/L)		PTN(μg/L)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
腹腔镜组	52	17.17±1.56	5.12±0.66*#	613.42±82.79	234.77±32.90*#	363.75±41.89	158.21±19.86*#	81.69±12.34	36.96±4.72*#
开腹组	50	17.09±1.49	8.81±0.93*	615.60±83.41	405.73±58.12*	362.87±42.05	250.52±31.52*	81.24±12.61	56.14±7.93*

注:与组内治疗前相比,* P<0.05;与开腹组治疗后相比,# P<0.05

表 3 两组患者治疗前后免疫细胞水平比较(̄x±s)

组别	n	Th1 细胞		Th2 细胞		Th17 细胞		CD4 ⁺ /CD25 ⁺	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
腹腔镜组	52	5.29±0.76	14.73±1.78*#	6.86±0.62	2.36±0.28*#	21.33±2.05	6.29±0.71*#	2.46±0.29	6.38±0.72*#
开腹组	50	5.31±0.73	9.16±1.10*	6.91±0.69	3.79±0.44*	20.98±2.12	11.54±1.32*	2.42±0.24	4.07±0.52*

注:与组内治疗前相比,* P<0.05;与开腹组治疗后相比,# P<0.05

3 讨 论

全结肠系膜切除术是迄今为止最为有效的直肠癌治疗手术,它通过将壁层和脏层筋膜分离,使结肠系膜能被脏层筋膜完整保护,进而使医师在对肠段供血动脉结扎时有更广阔的视野^[5]。该手术通过标准化顺序,尽可能地将感染癌症的淋巴结清除,恢复机体健康^[6]。但该手术的缺点也比较明显,由于医生手术过程中需要的操作空间较大,所有患者的开口面积较广,造成的牵拉创伤则难以控制^[7]。近年来,腹腔镜下全结肠系膜切除术的不断成熟使得该类手术的缺点逐渐得到改善,本次研究从患者治疗前后炎症细胞因子、肿瘤标志物及细胞免疫 3 个方面入手,深入研究腹腔镜下全结肠系膜切除术治疗的优势。

作为微创手术,由于手术创口的缩小,腹腔镜下全结肠系膜切除术的直接优势在于减轻了患者的炎症反应。手术创口会激活机体的应激反应和炎性反应,进而分泌过量的炎症因子^[8-9]。其中 IL-6、HMGB-1、MCP-1 是 3 项标志性的炎症因子,机体局部损伤会激发它们的分泌,还能在短时间内集中于发生炎症的局部创口。另外,当机体产生应激反应时交感神经系统会异常兴奋,分泌过量的儿茶酚胺类激素进入血液中,最终使患者血液中的胰高血糖素升高^[10]。本次试验中,所有患者在治疗前的 IL-6、MCP-1、HMGB-1 水平均相似,治疗后所有患者 IL-6、MCP-1、HMGB-1 水平均有不同程度的下降,但腹腔镜组的下降幅度更加明显。由此可见,腹腔镜下全结肠系膜切除术可以有效抑制机体应激反应和炎性反应。

传统的全结肠系膜切除术虽然能够切除由结肠系膜包被的肿瘤细胞,但是由于该术需要的操作面积较大,牵拉广泛,极易造成肿瘤细胞加速分泌肿瘤标志物进入患者的血液内通过循环变为治疗后复发的病理生理基础^[11-12]。腹腔镜下全结肠系膜切除术改善了传统手术中切口较大的缺陷,能够控制肿瘤细胞不受牵拉及挤压,避免肿瘤标志物进入患者血液循环系统^[13]。CCSA-2 作为新发现的血清标志物,其对于结肠癌的诊断价值高于传统的血清标志物^[14];MK 是

肝素结合蛋白,可以加速癌细胞分裂,它的存在可以直接反映患者病况的严重程度^[15];VEGF 可以促进癌细胞内的血管生成;PTN 具有增强癌细胞繁殖和生长的能力,当它积累到一定量时,会使患者加重结肠癌的症状。本次研究中,腹腔镜组患者的 CCSA-2、MK、VEGF 及 PTN 水平均远低于开腹组,说明腹腔镜下全结肠系膜切除术可以有效地控制肿瘤标志物的过量分泌。

有学者指出,当人体免疫系统出现故障时,结肠癌的发病率会相应的有所提高^[16]。正常情况下,人体免疫系统可以识别出异常的不良细胞并将之清除。其中 T 细胞在免疫系统内的意义举重若轻,Th1 和 Th2 细胞分别具有增强细胞免疫功能和抑制细胞免疫的功能,结肠癌的患者体内 Th1 和 Th2 细胞比例严重失调^[17];Th17 细胞分泌的 IL-17 可以有效摧毁癌细胞;CD4⁺/CD25⁺通过细胞之间的作用对机体的免疫功能产生抑制^[18]。本次研究过程中,Th1 细胞和 CD4⁺/CD25⁺水平在治疗后均有所提高,而腹腔镜组提高比例更多;所有患者治疗后的 Th2 和 Th17 细胞水平均有所下降,但开腹组患者的下降幅度并不理想。由此可知,腹腔镜下全结肠系膜切除术可以有效增强机体的免疫系统功能。

综上所述,无论是细胞因子、肿瘤标志物或细胞免疫,接受腹腔镜下全结肠系膜切除术的患者各项指标恢复得更加明显,这表明腹腔镜下全结肠系膜切除术最大化地消除开腹切除术的弊端,可抑制患者的炎性反应及应激反应,控制肿瘤标志物的过量分泌及恢复细胞免疫功能。

参考文献

[1] 何毅,张鸿,何东生. 腹腔镜根治术与传统开腹手术治疗结肠癌的临床效果对比分析[J]. 科技通报,2017,33(3): 81-84.

[2] LI G X, LIU J, LI X Y, et al. Observe recent curative effect and life quality of colon cancer patients after radical resection treated by chemotherapy in combination with autologous cascade primed immune cells(下转第 1916 页)

- 2016,9:72-77.
- [4] ZUBERBIER T. A summary of the new international EAA-CI/GA2LEN/EDF/WAO guidelines in urticaria[J]. World Allergy Organ J, 2012, 5(Suppl 1): S1-S5.
 - [5] MAURER M, MAGERL M, METZ M, et al. Revisions to the international guidelines on the diagnosis and therapy of chronic urticaria[J]. J Dtsch Dermatol Ges, 2013, 11(10): 971-978.
 - [6] SORIA A, FRANCÈS C. Urticaria: diagnosis and treatment[J]. La Revue de Medecine Interne, 2014, 35(9): 586-594.
 - [7] LIU F, XU L B, CHEN N Z, et al. Neuronal Fc-epsilon receptor 1 contributes to antigen-evoked pruritus in a murine model of ocular allergy[J]. Brain Behav Immun, 2017, 61(16): 165-175.
 - [8] CRUSE G, YIN Y Z, FUKUYAMA T, et al. Exon skipping of FcεRIβ eliminates expression of the high-affinity IgE receptor in mast cells with therapeutic potential for allergy[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2016, 113(49): 14115-14120.
 - [9] HONG J Y, BAE J H, LEE K E, et al. Antibody to FcεRIα suppresses immunoglobulin E binding to high-affinity receptor 1 in allergic inflammation[J]. Yonsei Med J, 2016, 57(6): 1412-1419.
 - [10] FRASER K, ROBERTSON L. Chronic urticaria and autoimmunity[J]. Skin Therapy Lett, 2013, 18(7): 5-9.
 - [11] KOLKHIR P, CHURCH M K, WELLER K, et al. Auto-immune chronic spontaneous urticaria: what we know and what we do not know[J]. J Allergy Clin Immunol, 2017, 139(6): 1772-1781.
 - [12] DARLENSKI R, KAZANDJIEVA J, ZUBERBIER T, et al. Chronic urticaria as a systemic disease[J]. Clin Dermatol, 2014, 32(3): 420-423.
 - [13] YADAV S, KANWAR A, PARSAD D, et al. Chronic idiopathic urticaria and thyroid autoimmunity: perplexing association[J]. Indian J Dermatol, 2013, 58(4): 325.
 - [14] CHO C B, STUTES S A, ALTRICH M L, et al. Autoantibodies in chronic idiopathic urticaria and nonurticarial systemic autoimmune disorders[J]. Ann Allergy Asthma Immunol, 2013, 110(1): 29-33.
 - [15] SHIN Y S, SUH D H, YANG E M, et al. Serum specific IgE to thyroid peroxidase activates basophils in aspirin intolerant urticaria[J]. J Korean Med Sci, 2015, 30(6): 705-709.
 - [16] KONSTANTINOU G N, ASERO R, FERRER M, et al. EAACI taskforce position paper: evidence for autoimmune urticaria and proposal for defining diagnostic criteria[J]. Allergy, 2013, 68(1): 27-36.
 - [17] LEE M F, LIN T M, LIU S W, et al. A rapid method of detecting autoantibody against FcεRIα for chronic spontaneous urticaria[J]. PLoS One, 2014, 9(10): e109565.

(收稿日期: 2018-01-10 修回日期: 2018-05-02)

(上接第 1912 页)

- [J]. Chin J Chancer Prev Freat, 2014, 21(19): 1548-1552.
- [3] 谢勇, 王君辅, 李红浪. 腹腔镜结肠癌手术中行完整结肠系膜切除研究进展[J]. 中国实用外科杂志, 2014, 34(3): 276-278.
- [4] 何毅, 张鸿, 何东生. 腹腔镜根治术与传统开腹手术治疗结肠癌的临床效果对比分析[J]. 科技通报, 2017, 33(3): 81-84.
- [5] 王文韬, 冯勇. 腹腔镜与开腹结肠癌完整结肠系膜切除术比较 Meta 分析[J]. 中国实用外科杂志, 2015, 35(1): 79-85.
- [6] 雷海锋, 刘安选. 完整结肠系膜切除在结肠癌手术治疗中的应用研究[J]. 临床急诊杂志, 2015, 16(4): 272-274.
- [7] 杨卫华, 高慷, 张松柏. 全结肠系膜切除术在腹腔镜辅助右半结肠癌根治术中的应用[J]. 中国微创外科杂志, 2015, 15(4): 318-320.
- [8] 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.
- [9] HAN L, LIU L, WANG H. Comparison of different operation routes of laparoscopic right hemicolectomy[J]. Aeta Med Univ Sci Techonl Huazhong, 2015, 44(4): 464-467.
- [10] 计小静, 郝济伟, 张庆红, 等. 胰高血糖素样肽-1 的神经内分泌效应研究进展[J]. 生理科学进展, 2016, 47(6): 467-472.
- [11] 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疗效[J]. 中国地方病防治杂志, 2016, 31(11): 1302-1303.
- [12] ZENG H H, FU W. Laparoscopic surgery for rectal cancer: overseas current status and future perspective[J]. Chin J Min Inv Surg, 2016, 16(7): 650-655.
- [13] 孔磊, 孙景武, 张彩虹. 腹腔镜与开腹结肠癌根治术对患者术后近期生命质量的影响[J]. 中国内镜杂志, 2014, 20(5): 536-539.
- [14] 孙学军, 郑见宝. 腹腔镜结直肠癌手术治疗研究进展[J]. 西安交通大学学报(医学版), 2016, 37(5): 613-621.
- [15] 薛刚, 周均, 曹永宽, 等. 血清结肠癌特异性抗原-2 检测在结直肠癌随访和预后判断中的应用[J]. 重庆医科大学学报, 2014, 39(3): 354-357.
- [16] 孙常铭, 王丽萍, 刘敏, 等. 血清中期因子联合癌胚抗原检测对非小细胞肺癌的诊断价值[J]. 广东医学, 2015, 36(5): 768-769.
- [17] 杨静红, 倪东京. 结肠癌浸润 T 淋巴细胞亚群的临床意义[J]. 免疫学杂志, 2014, 30(3): 270-273.
- [18] 鲍文华, 梁建合, 李树民, 等. Th17 细胞和 IL-23/IL-17 轴在肺纤维化大鼠肺组织动态表达的意义[J]. 医学研究生学报, 2014, 27(3): 240-244.

(收稿日期: 2018-02-26 修回日期: 2018-05-07)