·论 著·

腹腔镜胃癌根治术对进展期胃癌的应激、免疫变化及并发症的影响

张焱辉， 李靖锋， 唐俊， 刘鹏， 朱志贤

靖江市中医院普外科，江苏 靖江 214500

摘要：目的 研究腹腔镜胃癌根治术对进展期胃癌患者应激、免疫功能及并发症发生率的影响。**方法** 选取 2014 年 8 月至 2017 年 2 月 76 例进展期胃癌患者为研究对象，按随机数表法分为观察组与对照组，各 38 例。观察组采取腹腔镜胃癌根治术，对照组常规开腹行胃癌根治术，比较两组术前、术后 1、4、7 d 应激指标白细胞（WBC）、C 反应蛋白（CRP）、白细胞介素（IL）-6 水平及免疫功能 $CD4^+$、$CD8^+$，$CD4^+/CD8^+$ 的差异，记录术后并发症发生率。选择术后 1 d 应激指标，绘制 WBC、CRP、IL-6 预测术后并发症的 ROC 曲线。**结果** 两组术后 1 d WBC、CRP、IL-6 与术前比较均显著升高（P 均 <0.05）；随时间推移呈降低趋势，观察组术后 1、4 d WBC、CRP、IL-6 均显著低于对照组（P 均 <0.05）；术后 7 d 两组各应激指标比较差异无统计学意义（P 均 >0.05）。两组术后 $CD4^+$、$CD4^+/CD8^+$ 呈降低趋势，$CD8^+$ 呈增高趋势，观察组术后 4、7 d $CD4^+$、$CD4^+/CD8^+$ 显著高于对照组，$CD8^+$ 显著低于对照组（P 均 <0.05）。观察组术后并发症总发生率显著低于对照组（10.53% *vs* 31.58%，$P<0.05$）；WBC、CRP、IL-6 预测术后并发症曲线下面积分别 0.876、0.761、0.718。**结论** 与开腹手术比较，腹腔镜胃癌根治术治疗进展期胃癌，其术后应激、免疫抑制较轻，并发症风险较低。术后应激炎性指标对并发症的发生有一定预测作用，其降低可能是腹腔镜手术术后并发症发生率降低的影响因素之一。

关键词： 胃癌根治术，腹腔镜；胃癌，进展期；应激；免疫；并发症

中图分类号： R 735.2 **文献标识码：** A **文章编号：** 1674－8182(2018)02－0150－04

Study on stress, immune changes and complications of laparoscopic radical gastrectomy for advanced gastric cancer

ZHANG Yan-hui, LI Jing-feng, TANG Jun, LIU Peng, ZHU Zhi-xian

Department of General Surgery, Jingjiang Chinese Medicine Hospital, Jingjiang, Jiangsu 214500, *China*

Abstract: Objective To study the influences of laparoscopic radical gastrectomy on stress, immune function and complication rate in patients with advanced gastric cancer. **Methods** A total of 76 patients with advanced gastric cancer were selected from August 2014 to Membery 2017 and randomly divided into observation group and control group ($n=38$ each). The laparoscopic radical gastrectomy was conducted in observation group, while the open radical gastrectomy was performed in control group. The stress markers including white blood cell (WBC), C reactive protein (CRP), interleukin-6 (IL-6) and changes of $CD4^+$, $CD8^+$, $CD4^+/CD8^+$ were compared before operation and at 1-, 4- and 7-day after operation between two groups. The incidence of postoperative complications was recorded. The WBC, CRP and IL-6 at 1-day after operation were used to draw ROC curve to predict postoperative complications. **Results** The levels of WBC, CRP and IL-6 in both two groups significantly increased 1-day after operation compared with pre-operation (all $P<0.05$), they showed a decreasing tendency over time and were significantly lower in observation group than those in control group at 1-, 4-day after operation (all $P<0.05$). There was no significantdifference in stress index 7 days after operation between two groups (all $P>0.05$). The postoperative levels of $CD4^+$ and $CD4^+/CD8^+$ tended to decrease, and level of $CD8^+$ tended to increase in both two groups. Compared with control group, the levels of $CD4^+$, $CD4^+/CD8^+$ increased significantly, and the level of $CD8^+$ decreased 4 days and 7 days after surgery in observation group (all $P<0.05$). The incidence of postoperative complications in observation group was significantly lower than that in control group (10.53% *vs* 31.58%, $P<0.05$). The area under the ROC curve of WBC, CRP and IL-6 to predict postoperative complications were 0.876, 0.761 and 0.718 respectively. **Conclusions** Compared with open surgery, laparoscopic radical gastrectomy has lighter stress and immune

DOI：10.13429/j.cnki.cjcr.2018.02.002

基金项目： 江苏省卫生厅科研项目（H201493）

suppression, lower risk of complications in the treatment of advanced gastric cancer. Stress indicators have certain predictive effect for postoperative complications. The decrease of the index may be one of the factors for lower incidence of complications after laparoscopic surgery.

Key words: Radical gastrectomy, laparoscopic; Gastric cancer, advanced; Stress; Immune; Complication

进展期胃癌是我国胃癌的主要类型,腹腔镜治疗进展期胃癌已成为主要趋势,有关其围术期研究已成为热点[1]。对于癌症患者而言,免疫系统作为清理机体异常宿主成分的方式之一,可有效清除癌细胞,因而肿瘤患者手术后免疫变化可能与转归相关,同时术后应激与康复进程有关,手术本身为创伤应激事件,其应激强度是影响围术期安全的关键因素[2-3]。本研究选取我院 76 例进展期胃癌患者为研究对象,对比腹腔镜、开腹手术治疗进展期胃癌的临床效果,报告如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料 选取我院 2014 年 8 月至 2017 年 2 月76 例进展期胃癌患者为研究对象,按随机数表法分为观察组与对照组,各 38 例。两组年龄、性别、肿瘤部位、TNM 分期、体质指数(BMI)等基线资料比较差异无统计学意义(P 均 >0.05)。见表 1。

1.2 纳入标准和排除标准 (1)纳入标准:①胃镜活检确诊为胃癌;②年龄 18 ~80 岁;③术前美国麻醉师协会(ASA)评分≤3 分;④无腹腔广泛转移、远处脏器转移;⑤无严重心、肝、肾等内科疾病;⑥术前各项实验室检查结果在参考值范围内;⑦术前未接受放化疗、免疫类药物干预;⑧无气腹禁忌;⑨对本研究知情同意并签署知情同意书。(2)排除标准:①腹腔镜手术中途转开腹者;②术后病理诊断为早期胃癌;③围术期接受免疫、促白细胞(WBC)生成等药物干预者;④无法耐受麻醉、手术者;⑤合并其他严重内科疾病或恶性肿瘤。

1.3 治疗方式 (1)观察组采取腹腔镜胃癌根治术,气管插管全麻,取仰卧位(分腿"大"字位),消毒、铺巾,执镜医师(扶镜手)站于患者两腿之间,期间根据手术操作需要改变体位,脐下 3 cm 纵向切开皮肤 1.5 cm,将 12 mm 穿刺套管置入,建立气腹,维持压力 13 mm Hg,建立气腹后进行腹腔镜探查,镜下将 12、5、5、12 mm 穿刺锥插入左右上腹部与平脐部左右中腹部,超声刀沿横结肠将横结肠系膜前叶、大网膜等,左右达脾门部、十二指肠侧腹膜,上至胰腺上缘,保留胃短动脉上两支,充分显露胃 - 结肠共同干,保留结肠支,根部夹闭后将胃支切除,另闭合切断胃网膜右动脉,进行淋巴组织及脂肪清除,分离十二指肠首段,至幽门下部 3 cm,如有出血及时止血,将十二指肠侧腹膜切开,探查胰头后淋巴结,将肝十二指肠韧带中淋巴、脂肪组织清除,使管道骨骼化后切断胃右边动脉,并且进行幽门上清扫,胃体上翻,将肝总动脉鞘切开,清扫 8a 淋巴结,分离腹腔动脉肝及分支,根部闭合后切断胃左部动静脉,根据胰腺上缘清除脾动脉周围淋巴、脂肪组织,肝下缘切除小网膜,朝贲门右紧靠胃壁常规清除淋巴及脂肪组织,完成腹腔镜下操作过程。取上腹部正中小切口,进入腹腔内幽门下 3.0 mm 切断十二指肠,根据肿瘤距离、大小进行淋巴结清扫,后用吻合器进行消化道重建,43 ℃蒸馏水 2 000 ml + 氟尿嘧啶 1.0 g 浸泡 20 min,观察术野有无活动性出血,在小网膜孔内放置腹腔双套管 1 条,后逐渐关腹,完成手术。(2)对照组采取常规开腹胃癌根治术治疗,麻醉及术前准备与观察组相同,腹正中线剑突下取长 15 cm,逐层进腹探查腹腔,了解淋巴结浸润、转移情况,超声刀下行胃游离,根据肿瘤位置完成淋巴结清扫,清扫范围同观察组,后消化道重建,其他操作同观察组。

1.4 观察指标 (1)应激、免疫功能检测:术前 1 d、术后 1、4、7 d 分别抽取患者清晨空腹外周血 4 ml,置于血常规管、含肝素抗凝管中,抗凝管即刻放置于 4 ℃离心机下 1 500 rpm/min 离心 5 min,留取上清液检测,双抗体夹心 ELISA 法检测白细胞(WBC)、C 反应蛋白(CRP)、白细胞介素(IL)-6 水平,同时流式细胞仪检测 $CD4^+$、$CD8^+$,并计算 $CD4^+/CD8^+$ 比值;(2)记录两组术后并发症发生率;(3)观察 WBC、CRP、IL-6 对并发症预测的临床价值。

表 1 两组基线资料比较 (n =38)

组别	性别(例)	年龄(岁,$\bar{x} \pm s$)	肿瘤部位(例)			TNM 分期(例)			BMI
	男/女		上部	中部	下部	Ⅰ	Ⅱ	Ⅲ	(kg/m^2,$\bar{x} \pm s$)
观察组	21/17	42.61 ±5.77	7	18	13	6	21	11	22.61 ±5.81
对照组	22/16	43.41 ±5.94	8	20	10	8	23	7	22.74 ±6.03
χ^2/t 值	0.054	0.596	0.563			1.266			0.096
P 值	0.817	0.553	0.755			0.531			0.924

1.5　统计学方法　应用 SPSS 19.0 软件处理数据。计量资料按 $\bar{x} \pm s$ 表示，不同时间比较采用重复测量方差分析及两两比较的 LSD-t 检验；计数资料计算构成比(%)，采用 χ^2 检验；输入术后 1 d WBC、CRP、IL-6 数据于 SPSS 19.0 软件中，发生并发症赋值“1”，未发生赋值“0”，绘制 ROC 曲线图进行分析。$P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2　结　果

2.1　两组术后应激指标变化比较　两组术后 1 d WBC、CRP、IL-6 与术前比较均显著升高(P 均 <0.05)；随时间推移呈降低趋势，观察组术后 1、4 d WBC、CRP、IL-6 均显著低于对照组(P 均 <0.05)；术后 7 d 两组各应激指标比较差异无统计学意义(P 均 >0.05)。见表 2。

2.2　两组术后免疫功能变化比较　两组术后 $CD4^+$、$CD4^+/CD8^+$ 呈现降低趋势，$CD8^+$ 呈现增高趋势；观察组术后 4、7 d $CD4^+$、$CD4^+/CD8^+$ 显著高于对照组，$CD8^+$ 低于对照组(P 均 <0.05)。见表 3。

2.3　术后并发症情况　观察组术后并发症总发生率显著低于对照组($\chi^2=5.067$，$P=0.024$)。见表 4。

2.4　术后 1 d 应激指标预测并发症的 ROC 曲线　WBC 预测术后并发症曲线下面积 0.876，95% CI：0.795～0.957，$P=0.000$，最佳截断值 11.850，灵敏度 1.000，特异度 0.617；CRP 预测术后并发症曲线下面积 0.761，95% CI：0.606～0.915，$P=0.002$，最佳截断值 7.250，灵敏度 1.000，特异度 0.183；IL-6 预测术后并发症曲线下面积 0.718，95% CI：0.573～0.864，$P=0.009$，最佳截断值 62.50，灵敏度 1.000，特异度 0.117。见图 1。

3　讨　论

腹腔镜胃癌根治术的临床疗效、安全性已得到临床认可，但有关手术后应激、免疫功能变化的研究并不深入，由于我国早期胃癌检出率较低，因此进展期胃癌是临床主要类型，而探索进展期胃癌手术疗效及安全性具有重要价值。腹腔镜手术治疗具有最大化实现肿瘤不接触技术、组织解剖精细、血管处理凝结

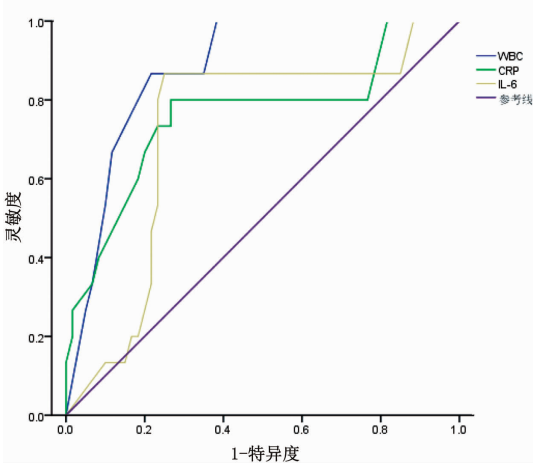

图 1　术后 1 d WBC、CRP、IL-6 预测术后并发症的 ROC 曲线

表 2　两组术后应激指标变化比较　($n=38$，$\bar{x} \pm s$)

组别	WBC($\times 10^9$/L)				CRP(mg/L)				IL-6(ng/L)			
	术前	术后 1 d	术后 4 d	术后 7 d	术前	术后 1 d	术后 4 d	术后 7 d	术前	术后 1 d	术后 4 d	术后 7 d
观察组	5.56±1.74	11.92±2.46*	10.58±3.17*	8.61±2.10*	0.51±0.18	8.52±2.67*	72.85±6.33*	44.58±4.02*	1.85±1.01	74.16±18.52*	52.85±17.41*	27.52±14.94*
对照组	5.77±1.66	17.94±2.51*	15.40±3.21*	8.58±2.28*	0.55±0.22	13.58±2.41*	87.52±6.34*	45.97±4.17*	1.79±0.85	102.56±31.52*	63.94±15.52*	27.44±15.03*
t 值	0.538	10.559	6.586	0.059	0.867	8.672	10.094	1.479	0.280	4.789	2.931	0.023
P 值	0.592	0.000	0.000	0.953	0.389	0.000	0.000	0.143	0.780	0.000	0.005	0.982

注：与本组术前比较，*$P<0.05$。

表 3　两组术后免疫功能变化比较　($n=38$，$\bar{x} \pm s$)

组别	$CD4^+$(%)				$CD8^+$(%)				$CD4^+/CD8^+$			
	术前	术后 1 d	术后 4 d	术后 7 d	术前	术后 1 d	术后 4 d	术后 7 d	术前	术后 1 d	术后 4 d	术后 7 d
观察组	31.51±5.97	29.61±5.81	23.61±4.94*	29.52±7.11	26.94±3.64	27.51±3.05	28.47±2.16*	27.81±2.63	1.51±0.24	1.33±0.19*	1.31±0.14*	1.28±0.24*
对照组	30.44±6.03	29.46±4.77	20.61±5.00*	25.94±6.03	27.03±3.55	27.88±3.10	30.49±2.64*	29.81±3.03*	1.50±0.33	1.31±0.20*	1.10±0.14*	1.14±0.22*
t 值	0.777	0.123	2.631	2.367	0.109	0.524	3.651	3.073	0.151	0.447	6.538	2.651
P 值	0.439	0.902	0.010	0.021	0.913	0.602	0.001	0.003	0.880	0.656	0.000	0.010

注：与本组术前比较，*$P<0.05$。

表 4　两组术后并发症情况比较　[$n=38$，例(%)]

组别	肺部疾病	腹腔感染	吻合口瘘	腹腔内出血	切口感染	尿路感染	并发症总发生
观察组	1(2.63)	0	1(2.63)	0	1(2.63)	1(2.63)	4(10.53)
对照组	2(5.26)	1(2.63)	2(5.26)	1(2.63)	4(10.53)	2(5.26)	12(31.58)
χ^2 值							5.067
P 值							0.024

效果更好等优势[4],进展期胃癌根治术操作复杂,手术创伤较大,腹腔镜手术是否会导致免疫抑制或应激加重,仍待深入研究。

术后应激属于非特异性全身反应,其影响因素较多,术后应激表现为生理正常表现,但过强应激可能导致围术期风险增加[5]。术后应激发生机制与交感-肾上腺髓质系统、单核 - 巨噬细胞系统、下丘脑 - 垂体 - 肾上腺系统激活有关[6]。本研究显示,两组术后 WBC、CRP、IL-6 均显著增高,不论是腹腔镜手术还是开腹手术均在术后产生不可避免的应激反应,随时间推移呈降低趋势,这一变化趋势与既往研究相符[7],观察组术后 WBC、CRP、IL-6 低于对照组,提示腹腔镜手术后应激反应更轻,满足微创手术要求,其原因考虑与腹腔镜手术视野清晰、组织损害小、解剖精细等有关[8-9]。另本研究用术后 1 d WBC、CRP、IL-6 等指标预测并发症,结果显示 WBC、CRP、IL-6 均有良好的预测价值,敏感性均达 100%,但特异性较低,分别 61.7%、18.3%、11.7%,提示应激可能是并发症发生的危险因素之一,但并发症发生风险除与应激相关外,还与手术操作、患者基础情况等相关,表示单一应激指标预测并发症风险的价值有限,但对于术后 WBC、CRP、IL-6 异常增高者(本研究截断值分别为 11.850×10^9/L、7.250 mg/L、62.50 ng/L)应加强相关并发症监测,从而保证围术期安全[10-11]。

研究显示细胞免疫是免疫抑制主要表现,而体液免疫的抑制则较小[12-14]。手术对免疫影响的机制与下丘脑 - 垂体 - 肾上腺皮质轴、交感神经系统及细胞因子有关[15-16],既往研究认为术后 3 d 免疫抑制最严重[17-18],本研究亦显示,术后 4 d 时两组免疫水平较术前显著改变,后逐渐好转,且观察组术后免疫抑制较轻,提示腹腔镜手术对免疫功能的影响较小,汪昱等[19]研究认为腹腔镜微创远端胃癌 D2 根治术的免疫抑制较轻;张治国等[20]同样证实腹腔镜术后免疫抑制作用低于开腹手术,本研究结果与其相符。

综上所述,腹腔镜胃癌根治术后应激、免疫抑制较轻,并发症少,有较高的临床应用价值。

参考文献

[1] 杨洪霞,孙折玉,万海涛,等. 局部进展期胃癌新辅助放化疗的疗效评价[J]. 医学研究杂志,2015,44(1):132 - 135.

[2] 刘宏斌,韩晓鹏,朱万坤,等. 腹腔镜在进展期胃癌中的应用[J]. 医学研究杂志,2011,40(3):48 - 50.

[3] 孙小飞,何子锐. 腹腔镜与开腹根治术对进展期胃癌患者免疫及应激水平的影响[J]. 海南医学院学报,2016,22(22):2721 - 2723.

[4] 王盼,杨秀春,刘小宇,等. 腹腔镜胃癌根治术治疗进展期胃癌对患者血清应激炎症因子的影响[J]. 医学临床研究,2016,33(9):1798 - 1800.

[5] 钟惠,江英强,尹亚岚,等. 麻醉方式对胃癌患者术后呼吸道感染及 T 淋巴细胞和应激水平的影响[J]. 中华医院感染学杂志,2017,27(3):609 - 612.

[6] 韩闻卿,姜雅秋. 应激时中枢性胰高血糖素样肽 1 对下丘脑 - 垂体 - 肾上腺轴作用的研究进展[J]. 医学综述,2016,22(19):3753 - 3756.

[7] 杜建军,王园园,郭雄飞,等. 腹腔镜手术治疗结肠癌的围术期应激反应及免疫功能观察[J]. 结直肠肛门外科,2015,21(6):413 - 417.

[8] 汤雪峰,李财宝,刘岗,等. 腹腔镜微创手术与传统开腹手术对结直肠癌患者免疫和生理功能影响的临床观察[J]. 标记免疫分析与临床,2015,22(4):278 - 281.

[9] 刘海涛,关超. 3D 腹腔镜与传统腹腔镜在肾部分切除术中的临床效果比较[J]. 蚌埠医学院学报,2016,41(12):1586 - 1588.

[10] 王炳卫,杨国胜,邱晓拂,等. 改良单孔多通道腹腔镜前列腺癌根治术不同入路对患者免疫功能的影响[J]. 实用医学杂志,2016,32(13):2149 - 2152.

[11] 张建斌. 新辅助化疗联合腹腔镜手术治疗进展期胃癌的临床疗效及对患者围手术期免疫功能的影响[J]. 河北医药,2015,37(19):2904 - 2907.

[12] 邹文凯. 腹腔镜与开腹胃癌手术对患者术后免疫功能及细胞因子含量影响的对比研究[J]. 中国医学装备,2015,12(5):46 - 49.

[13] 黄文伟,童仕伦,郑勇斌. 腹腔镜胃癌根治术对机体免疫功能、应激反应及微转移的影响[J]. 现代消化及介入诊疗,2015,20(6):682 - 685.

[14] 陈丽红,邓新粮,杨春桃. 阴式与开腹子宫手术前后患者体液免疫细胞免疫功能的影响对比分析[J]. 山西医药杂志,2015,44(5):570 - 573.

[15] 周文秀,刘芳,杨俊. 炎性反应和交感神经系统在慢性心力衰竭大鼠中枢调控中的相互作用[J]. 解放军医药杂志,2017,29(1):31 - 34.

[16] Cole SW, Nagaraja AS, Lutgendorf SK, et al. Sympathetic nervous system regulation of the tumour microenvironment[J]. Nat Rev Cancer, 2015, 15(9): 563 - 572.

[17] Barbaros U, Aksakal N, Tukenmez M, et al. Comparison of single port and three port laparoscopic splenectomy in patients with immune thrombocytopenic purpura: Clinical comparative study[J]. J Minim Access Surg, 2015, 11(3): 172 - 176.

[18] 蔡立军. 腹腔镜与开腹肝切除术对单核细胞 HLA-DR 表达和细胞免疫功能影响的比较[J]. 中国内镜杂志,2015,21(7):684 - 688.

[19] 汪昱,游红勇,刘东涛,等. 腹腔镜微创远端胃癌 D2 根治术治疗老年胃癌的效果及其对免疫功能、低氧诱导因子 - 1α 和结肠癌转移相关基因 1 表达的影响[J]. 中国医药导报,2016,13(8):21 - 24.

[20] 张治国,薛慧婧,宋仕茂,等. 腹腔镜根治术治疗胃癌的效果观察及其免疫功能和应激炎性因子的变化情况分析[J]. 胃肠病学和肝病学杂志,2015,24(6):724 - 727.

收稿日期:2017 - 08 - 02 **修回日期**:2017 - 09 - 01 **编辑**:王国品