

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2018.27.020

文章编号: 1005-8982 (2018) 27-0103-04

腹腔镜结直肠癌手术对患者高凝状态及免疫功能的影响

王辉, 谢荣俊, 李峰, 刘龙飞, 易世杰

(南华大学附属南华医院 胃肠外科, 湖南 衡阳 421002)

摘要:目的 研究腹腔镜和开腹手术对结直肠癌患者高凝状态及免疫功能的影响。**方法** 收集 2013 年 2 月 - 2015 年 8 月该院行结直肠癌手术的 121 例患者作为研究对象。其中行腹腔镜下手术 73 例 (腹腔镜组), 行开腹手术 48 例 (开腹组); 比较两组手术前后高凝状态指标 D-二聚体 (D-D)、凝血酶原片段₁₊₂ (F₁₊₂)、蛋白 C (Pro-C) 和细胞免疫指标 CD3⁺、CD4⁺ 及 CD8⁺。**结果** 与同组术前比较, 术后开腹组 CD3⁺ 呈下降趋势 ($t = -7.419, P = 0.000$), 而腹腔镜组 CD3⁺ 无变化 ($t = -0.218, P = 0.901$); 与开腹组术后比较, 腹腔镜组术后 D-D 值呈升高趋势 ($t = 2.312, P = 0.018$), Pro-C 值无变化 ($t = 0.180, P = 0.941$), F₁₊₂ 与 CD4⁺ 值降低幅度较小 ($t = 3.827$ 和 $5.930, P = 0.000$ 和 0.008), CD8⁺ 值升高幅度缓慢 ($t = -9.094, P = 0.000$)。**结论** 腹腔镜手术是结直肠癌治疗的有效手术方式, 但容易造成血液高凝状态, 围手术期间应采取必要的预防措施。

关键词: 结直肠癌; 高凝状态; 免疫功能

中图分类号: R 619

文献标识码: A

Effect of laparoscopic surgery on hypercoagulable state and immune function in patients with colorectal cancer

Hui Wang, Rong-jun Xie, Feng Li, Long-fei Liu, Shi-jie Yi

(Department of Gastrointestinal Surgery, the Affiliated Nanhua Hospital, University of South China, Hengyang, Hunan 421002, China)

Abstract: Objective To study the effect of laparoscopic surgery and open operation on hypercoagulable state and immune function in patients with colorectal cancer. **Methods** The clinical data of 121 colorectal cancer patients who underwent Colorectal cancer surgery in our Hospital from February 2013 to August 2015 were collected. There were 73 cases with laparoscopic surgery, and 48 cases with open operation. The indicators of hypercoagulable state (D-dimer, Prothrombin Fragment 1 and 2, Protein C) and immune function (CD3⁺, CD4⁺, CD8⁺) were compared before and after surgery between two groups. **Results** Compared with the preoperative period, the level of CD3⁺ was decreased postoperatively in the open operation group ($t = -7.419, P = 0.000$), while there was no such significant change in the laparoscopic group ($t = -0.218, P = 0.901$). Compared with the open operation group, the increase of D-D was significantly higher after surgery in the laparoscopic group, but the Pro-c value was not significantly changed; F₁₊₂ and CD4⁺ decreased slightly and CD8⁺ increased slowly in the laparoscopy group. **Conclusions** Laparoscopic surgery is an effective method for colorectal cancer treatment, but it is easy to cause hypercoagulable state of blood. Necessary preventive measures should be taken during the perioperative period.

Keywords: colorectal cancer; hypercoagulable state; immune function

收稿日期: 2017-11-23

[通信作者] 李峰, E-mail: lifeng8448@126.com

结直肠癌是临床常见的腹部恶性肿瘤之一, 手术仍是该疾病的主要治疗手段。随着腹腔镜微创技术的飞速发展, 腹腔镜技术应用于结直肠癌手术, 其具有创伤小、术后恢复快及并发症少的优势, 受到患者和腹部外科医师的青睐。腹腔镜手术虽作为微创手术, 仍然会不同程度影响到患者的机体, 尤其对高凝状态及免疫功能的影响备受关注。本研究通过腹腔镜与开腹两种手术方式治疗结直肠癌, 探讨两种术式对术后高凝状态和免疫功能的影响, 以期对结直肠癌的手术方式的选择提供更好的参考依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料

收集 2013 年 2 月 -2015 年 8 月该院行结直肠癌手术的 121 例患者作为研究对象。其中行腹腔镜下手术 73 例 (腹腔镜组), 行开腹手术 48 例 (开腹组)。腹腔镜组: 男性 34 例, 女性 39 例; 平均年龄 60.34 岁; 右半结肠癌 11 例, 横结肠癌 4 例, 乙状结肠癌 38 例, 直肠癌 20 例; 肿瘤 TNM 分期: I 期 3 例, II 期 32 例, III 期 38 例。开腹组: 男性 23 例, 女性 25 例; 平均年龄 61.31 岁; 右半结肠癌 6 例, 横结肠癌 3 例, 乙状结肠癌 26 例, 直肠癌 13 例; 肿瘤 TNM 分期: I 期 2 例, II 期 19 例, III 期 27 例。纳入标准: ①两组均经病理证实为结直肠癌; ②两组手术前均未行新辅助放化疗; ③两组手术前排除高凝状态及免疫系统疾病; ④两组手术前后未使用抗凝及增强免疫等药物; ⑤无远处转移及腹腔转移癌, 均采取手术根治术。两组性别、年龄、肿瘤位置及肿瘤 TNM 分期比较, 差异无统计学意义 ($P>0.05$)。

1.2 方法

1.2.1 手术方法 所有患者术前均给予完善全面检查, 术前常规进行术前讨论, 明确无肿瘤远处转移, 且无手术禁忌症。手术均采取全身麻醉方式: 腹腔镜组采取建立气腹, 并根据肿瘤位置不同置入相应的 Trocar, 探查肿瘤病灶情况, 行腹腔镜下结直肠癌根治术, 再于肿瘤上方腹部行正中切口 5 cm 取出标本、重建消化道, 关闭腹腔; 开腹组根据肿瘤位置不同采取中上腹或中下腹正中切口, 探查肿瘤病灶情况, 行开放结直肠癌根治术, 取出标本、重建消化道, 关闭腹腔。

1.2.2 检测指标 分别于术前 24 h 及术后 72 h, 采集患者静脉血 10 ml, 采用酶联免疫法检测 D-二聚体 (D-dimer, D-D)、凝血酶原片段₁₊₂ (prothrombin

fragment 1 and 2, F_{1+2}) 及蛋白 C (protein C, Pro-C), 并采用流式细胞仪检测 $CD3^+$ 、 $CD4^+$ 及 $CD8^+$ 。

1.3 统计学方法

数据分析采用 SPSS 17.0 统计软件, 计量资料以均数 \pm 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 比较采用 t 检验; 计数资料采用百分比表示, 比较采用 χ^2 检验, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组手术前后高凝状态指标比较

两组术前 D-D 值、 F_{1+2} 及 Pro-C 比较, 差异无统计学意义 ($P>0.05$)。与同组术前 D-D 值、 F_{1+2} 及 Pro-C 比较, 差异均有统计学意义 ($P<0.05$); 两组术后 D-D 与 Pro-C 数值均升高, 两组术后 F_{1+2} 值下降。与开腹组术后 D-D 值与 F_{1+2} 比较, 差异有统计学意义 ($P<0.05$); 腹腔镜组术后 D-D 值呈升高趋势, 而 F_{1+2} 值降低幅度较小。与开腹组术后腹腔镜组术后 Pro-C 值比较, 差异无统计学意义 ($P>0.05$), Pro-C 值无变化。见表 1。

表 1 两组手术前后高凝状态指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	D-D/ (μ g/L)	F_{1+2} /(nmol/L)	Pro-C/(mg/L)
开腹组 ($n=48$)			
术前	282.31 \pm 162.39	4.77 \pm 0.51	3.21 \pm 0.39
术后	1 066.89 \pm 743.91 ¹⁾	3.94 \pm 0.36 ¹⁾	4.28 \pm 0.61 ¹⁾
腹腔镜组 ($n=73$)			
术前	278.54 \pm 173.07	4.69 \pm 0.57	3.17 \pm 0.35
术后	1 281.46 \pm 812.25 ¹⁾²⁾	4.38 \pm 0.32 ¹⁾²⁾	4.30 \pm 0.58 ¹⁾
t 值	2.312	3.827	0.180
P 值	0.008	0.018	0.941

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

2.2 两组手术前后免疫功能指标比较

两组术前 $CD3^+$ 、 $CD4^+$ 、 $CD8^+$ 及 $CD4^+/CD8^+$ 比较, 差异无统计学意义 ($P>0.05$)。与本组术前 $CD3^+$ 、 $CD4^+$ 、 $CD8^+$ 及 $CD4^+/CD8^+$ 比较, 差异有统计学意义 ($P<0.05$); 两组术后 $CD4^+$ 与 $CD4^+/CD8^+$ 数值均降低, 两组术后 $CD8^+$ 数值均呈升高趋势 ($P<0.05$), 开腹组 $CD3^+$ 数值呈下降趋势, 差异有统计学意义 ($P<0.05$), 而腹腔镜组 $CD3^+$ 数值无变化 ($t=-0.218$, $P=0.901$)。与开腹组术后比较, 腹腔镜组术后 $CD4^+$ 与 $CD4^+/CD8^+$

数值下降缓慢 ($P < 0.05$), 腹腔镜组术后 CD8⁺ 数值升高幅度缓慢 ($P < 0.05$)。见表 2。

表 2 两组手术前后免疫功能指标比较 (% , $\bar{x} \pm s$)

组别	CD3 ⁺	CD4 ⁺	CD8 ⁺	CD4 ⁺ /CD8 ⁺
开腹组 (n=48)				
术前	73.03 ± 4.17	41.11 ± 3.55	26.23 ± 2.41	1.57 ± 0.21
术后	67.70 ± 3.35	35.27 ± 3.03	33.25 ± 3.22	1.06 ± 0.14
腹腔镜组 (n=73)				
术前	72.84 ± 4.26	41.06 ± 3.62	26.16 ± 2.47	1.56 ± 0.23
术后	72.67 ± 4.08 [†]	38.84 ± 3.54 [†]	27.89 ± 3.10 [†]	1.39 ± 0.17 [†]
t 值	-7.419	5.930	-9.094	11.661
P 值	0.000	0.000	0.000	0.000

注: † 与开腹组术后比较, $P < 0.05$

3 讨论

1987 年法国 PHILIPPE 医生完成世界上第 1 例腹腔镜胆囊切除手术。30 多年来腹腔镜技术得到飞速发展, 腹腔镜手术逐步并已成为应用在结直肠、胃、肝脏、脾脏及胰腺等相关疾病。文献^[1-3]报道, 腹腔镜结直肠癌手术可取得与常规开腹手术类似的远期疗效。腹腔镜手术因其创伤较小, 一直被认为可减轻手术后的高凝状态。研究^[4-5]发现, 腹腔镜手术与血液高凝密切相关。ZHAO^[6]发现, 腹腔镜下子宫切除与血液纤溶系统密切相关, 可能引起高凝、加重血栓风险。国内学者徐其银^[7]使用腹腔镜行胃癌根治切除研究发现, 腹腔镜组术后凝血酶原时间缩短, 活化的部分凝血活酶时间、国际标准化比值无变化, 而同时相 D-二聚体水平升高, 说明腹腔镜胃癌手术方式影响患者的凝血功能。

本研究显示, 与术前比较, 两组 D-D 与 Pro-C 术后数值升高, F_{1,2} 值呈下降趋势, 说明外科手术等有创操作是引起血液高凝因素之一。手术可致使血管内皮细胞损伤, 血管内黏附分子随之相应增多, 最终导致血细胞聚集、并释放促凝物质, 形成血液高凝状态^[8]。腹腔镜结直肠肿瘤手术与凝血异常密切相关, 容易通过多种机制发生抗凝、凝血及纤溶失衡, 这可能与高龄、CO₂ 气腹、手术体位及手术时间等多种因素有关。两组术后 Pro-C 数值无差异, 说明腹腔镜结直肠手术对 Pro-C 影响不大, 通过此机制作用凝血功能可能性小, 从而对血液高凝状态影响不大。但是部分文献报道^[8]Pro-C 影响高凝状态, 这可能和本实验样本收集跨度较大、存在选择性偏倚。研究中对实验数据采集

又不可能由同一医师完成, 因此实验结果可能存在偏颇之处。另外选取的样本数量也有一定局限性, 且其中还有许多其他干扰因素。

细胞免疫是抗肿瘤免疫中极为重要的一环, 恶性肿瘤患者的免疫功能处于抑制状态。CD3⁺ 是外周血中成熟 T 淋巴细胞的主要标志, 代表着细胞免疫的总体水平; CD4⁺ 是辅助及诱导性的 T 细胞, 具有 TCR 信号传导的协同受体, 活化后可释放大量细胞因子, 增强抗癌效应; CD8⁺ 是细胞毒和抑制性的 T 细胞, 参与 MHC I 类分子限制性 CTL 的成熟和正性选择, 并有清除病毒和黏附功能。研究^[9]显示, 相对健康机体, 细胞免疫的 CD3⁺、CD4⁺ 水平降低, 而 CD8⁺ 水平升高。

本研究显示, 与手术前比较, 两组 CD4⁺ 与 CD4⁺/CD8⁺ 手术后数值降低, 与 MA 等^[10]在腹腔镜胃癌手术中得出的结论基本相符, 说明腹腔镜手术对结直肠的免疫系统影响不大, 相对开腹手术来说还有一定的保护作用。有学者^[11]担忧, CO₂ 气腹会造成高碳酸血症, 可能影响机体的免疫功能, 尤其是对 T 淋巴细胞有抑制作用。虽然这种影响可能存在, 但笔者实验数据观察到, 相对于开放手术, 腹腔镜手术影响要小很多, 甚至可以说腹腔镜手术治疗结直肠癌在免疫功能保护上更具有优势, 值得推广及应用。

综上所述, 腹腔镜手术是结直肠癌治疗的有效手术方式, 其具有创伤小、术后恢复快、并发症少及对机体免疫功能影响小的优势。但是容易造成血液高凝状态、增加发生血栓的风险, 因此应予以高度重视, 并在围手术期间采取积极有效的预防措施。

参 考 文 献:

- [1] Di FABIO F, BARKHATOV L, BONADIO I. The impact of laparoscopic versus open colorectal cancer surgery on subsequent Laparoscopic resection of liver metastases: a multicenter study[J]. *Surgery*, 2015, 157(6): 1046-1054.
- [2] MOON S Y, KIM S, LEE S Y, et al. Laparoscopic surgery for patients with colorectal cancer produces better short-term outcomes with similar survival outcomes in elderly patients compared to open surgery[J]. *Cancer Med*, 2016, 5(6): 1047-1054.
- [3] RINALDI L, OUAISSI M, BARABINO G, et al. Laparoscopy could be the best approach to treat colorectal cancer in selected patients aged over 80 years: Outcomes from a multicenter study[J]. *Dig Liver Dis*, 2017, 49(1): 84-90.
- [4] 曹波, 王锦江. 腹腔镜胆囊切除术后患者血液高凝状态形成影响因素的前瞻性队列研究 [J]. *中国普通外科杂志*, 2017, 8(26): 1036-1041.
- [5] VADALA S N, CINARDI G, LI VOLTI G, et al. Portal vein thrombosis following laparoscopic total mesorectal excision: case report[J]. *Tech Coloproctol*, 2008, 12(7): 259-261.
- [6] ZHAO H, XIAO W, HU C, et al. Impacts of laparoscopic hysterectomy on functions of coagulation and fibrinolysis system[J]. *Blood Coagul Fibrinolysis*, 2016, 27(4): 365-369.
- [7] 徐其银, 黄君, 陈伟平. 腹腔镜与开腹手术治疗胃癌患者的疗效及对患者血凝状态的影响 [J]. *中国普外基础与临床杂志*, 2017, 6(24): 716-721.
- [8] 庄华章, 陈永杰. 高凝状态相关指标在结直肠癌患者手术前后的变化及术式的影响 [J]. *中国普通外科杂志*, 2014, 4(23): 458-461.
- [9] LIU Z, MENG Q, BARTEK J J R, et al. Tumor-infiltrating lymphocytes (TILs) from patients with glioma[J]. *Oncoimmunology*, 2016, 6(2): e1252894.
- [10] MA Z, BAO X, GU J. Effects of laparoscopic radical gastrectomy and the influence on immune function and inflammatory factors[J]. *Exp Ther Med*, 2016, 12(2): 983-986.
- [11] JIANG J K, CHEN W S, WANG S J, et al. A novel lifting system for minimally accessed surgery: a prospective comparison between "Laparo-V" gasless and CO₂ pneumoperitoneum laparoscopic colorectal surgery[J]. *Int J Colorectal Dis*, 2010, 25(8): 997-1004.

(唐勇 编辑)