

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2021.16.004
文章编号: 1005-8982 (2021) 16-0017-05

肝癌专题·论著

腹腔镜肝癌切除术对患者炎症应激反应及 microRNA-302水平的影响*

谢会军¹, 王彬²

(天水市中西医结合医院 1.临床检验, 2.普通外科, 甘肃 天水 741020)

摘要: 目的 探讨腹腔镜肝癌切除术对患者炎症应激反应及microRNA-302(miR-302)水平的影响。
方法 选取2018年2月—2021年3月天水市中西医结合医院接受治疗的106例肝癌患者, 根据自愿原则分为腹腔镜组和开腹组, 每组53例。开腹组接受开腹肝切除术, 腹腔镜组接受腹腔镜肝癌切除术。比较两组围手术期相关指标(手术时间、术中出血量、切口长度、住院时间)、炎症应激反应[白细胞介素-6(IL-6)、白细胞介素-2(IL-2)、C反应蛋白(CRP)]、肝功能[谷丙转氨酶(ALT)、总胆红素(TBIL)、谷草转氨酶(AST)] miR-302表达水平。**结果** 腹腔镜组术中出血量较开腹组低, 切口长度、住院时间较开腹组短, 手术时间较开腹组长($P < 0.05$)。两组患者术前IL-2、IL-6、CRP水平比较, 差异无统计学意义($P > 0.05$)。腹腔镜组术后IL-6、CRP较开腹组低, IL-2较开腹组高($P < 0.05$)。两组患者术前ALT、AST、TBIL水平比较, 差异无统计学意义($P > 0.05$)。腹腔镜组术后ALT、AST、TBIL水平较开腹组低($P < 0.05$)。两组患者术前miR-302相对表达量比较, 差异无统计学意义($P > 0.05$)。腹腔镜组术后miR-302相对表达量较开腹组低($P < 0.05$)。**结论** 相比开腹肝切除术, 腹腔镜肝癌切除术具有微创优势, 可有效降低机体炎症应激反应水平, 保留残余肝功能, 一定程度降低miR-302水平。

关键词: 肝肿瘤; 腹腔镜; 炎症

中图分类号: R735.7

文献标识码: A

Effect of laparoscopic liver resection for cancer on inflammatory response and microRNA-302 level*

Hui-jun Xie¹, Bin Wang²

(1. Department of Clinical Laboratory, Tianshui Hospital of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine, Tianshui, Gansu 741020, China; 2. Department of General Surgery, Tianshui Hospital of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine, Tianshui, Gansu 741020, China)

Abstract: Objective To explore the effect of laparoscopic liver resection for cancer on inflammatory response and microRNA-302 level. **Methods** The study included 106 patients with liver cancer who were treated in our hospital from June 2018 to May 2021. They were divided into laparoscopic group (53 cases) and open group (53 cases) according to the surgical approach as they might wish. The perioperative indicators (operative duration, intraoperative blood loss, incision length, and length of hospital stay), inflammatory response [the expression of interleukin-6 (IL-6), interleukin-2 (IL-2), and C-reactive protein (CRP)], liver function [alanine transaminase (ALT), total bilirubin (TBIL), and glutamate transaminase (AST)] and microRNA-302 level were compared between the two groups. **Results** The intraoperative blood loss was less, incision length and length of hospital stay were shorter and

收稿日期: 2020-06-17

[通信作者] 王彬, E-mail: lgz2700@163.com

*基金项目: 天水市科技支撑计划项目(No: 2021-SHFZJK-9412)

the operative duration was longer in the laparoscopic group compared with the open group ($P < 0.05$). The preoperative levels of IL-2, IL-6 and CRP were not different between the two groups ($P > 0.05$). After surgery, serum IL-6 and CRP in the laparoscopic group were lower than those in the open group, while IL-2 was higher in the laparoscopic group than that in the open group ($P > 0.05$). The ALT, AST, and TBIL levels were not different between the two groups before the surgery ($P > 0.05$), but were lower in the laparoscopic group postoperatively ($P < 0.05$). The expression of microRNA-302 after surgery was lower than that before surgery in both groups ($P < 0.05$). There was no difference in preoperative microRNA-302 expression between the two groups, whereas microRNA-302 expression after surgery was lower in laparoscopic group ($P < 0.05$). **Conclusions** Compared with open surgery, laparoscopic liver resection for cancer is less invasive, and can effectively reduce inflammatory response, preserve the function of residual liver, and regulate microRNA-302 level to a certain extent.

Keywords: liver cancer; laparoscopy; inflammatory response; microRNA-302

原发性肝癌是临床常见的消化系统恶性肿瘤之一，其发病率较高，多发于中老年男性群体。目前对于该病的病因及具体发病机制尚未明确，多与遗传、环境、化学致癌物等因素关系密切^[1]。对于原发性肝癌患者的治疗，临床以手术切除为主，在确保切除肿瘤组织的基础上，最大限度保留残余肝功能^[2]。以往多采用开腹肝切除术，近年来随着腹腔镜技术的不断发展与日益成熟，腹腔镜肝癌切除术逐渐取代开腹手术成为治疗原发性肝癌的主流术式^[3]。炎症反应是一种复杂防御体系，可激活机体相应的免疫应答。手术和创伤可能诱发过度的炎症反应，对患者术后恢复可造成一定不良影响^[4]。MicroRNA-302 (miR-302)是主要存在于人、脊椎动物中的基因簇，可对细胞信号通路、表观遗传修饰等进行调控。有研究指出，miR-302在肝硬化等疾病中表达较高，可作为诊断的潜在指标^[5]。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取2018年2月—2021年3月天水市中西医结合医院接受治疗的106例肝癌患者，根据自愿原则分为腹腔镜组和开腹组，每组53例。腹腔镜组男性33例，女性20例；年龄43~72岁，平均(57.54±5.12)岁；Child-pugh分级：A级34例，B级19例；TNM分期：I期17例，II期29例，III期7例。开腹组男性34例，女性19例；年龄43~73岁，平均(57.92±5.30)岁；Child-pugh分级：A级35例，B级18例；TNM分期：I期18例，II期27例，III期8例。纳入标准：①符合《原发性肝癌诊疗规范（2017年

版）》^[6]中原发性肝癌的诊断标准；②单发病灶；③自愿签署知情同意书者；④首次确诊病例；⑤预计生存时间在半年以上；⑥Child-pugh分级A级、B级；⑦肿瘤直径<10 cm。排除标准：①合并其他重要器官严重功能障碍者；②已发生肝外转移或已侵犯门静脉系统者；③合并血液系统疾病者。两组患者一般资料比较，差异无统计学意义($P > 0.05$)，具有可比性。

1.2 方法

1.2.1 腹腔镜组 患者仰卧位，麻醉满意后，根据病灶位置选择观察孔位置，做长度约1 cm的横切口后，置入气腹针，建立二氧化碳气腹。在腹腔镜下明确病灶具体位置及附近解剖结构后，根据肿瘤位置开展规则性肝切除或局部肝切除。局部肝切除是通过超声刀离断肿瘤病灶2 cm内肝实质。规则性肝切除是切除病变的韧带，充分暴露肝叶后，处理肝门血流，切除肝实质后解剖肝门。行左半肝切除则将门静脉左支和肝左动脉游离并夹闭，行左外叶切除则游离门静脉左肝外分支后将其夹闭，解剖第二肝门后离断肝胃韧带，电凝止血后取出切除的标本，常规留置引流管。

1.2.2 开腹组 患者仰卧位，麻醉满意后，切口选择腹部正中或右侧肋下缘。游离肝周围韧带，充分暴露病灶位置，采用超声刀切除病灶，常规留置引流管，关腹，手术结束。

1.3 评价指标

①围手术期相关指标。②炎症应激反应。于术前、术后1 d采集患者空腹静脉血5 ml，分离血清待测，采用酶联免疫吸附法测定患者白细胞介素-6 (Interleukin-6, IL-6)、白细胞介素-2

(Interleukin-2, IL-2), 采用放射免疫法测定 C 反应蛋白(C-reactive protein, CRP)进行测定。③肝功能。术前、术后 1 周采集患者空腹静脉血 5 ml, 采用 BK-400 全自动生化分析仪(济南好来宝医疗器材有限公司)测定肝功能[谷丙转氨酶(alanine aminotransferase, ALT)、总胆红素(total bilirubin, TBIL)、谷草转氨酶(aspartate aminotransferase, AST)]。④miR-302。术前、术后 1 周采集患者空腹静脉血 5 ml, 分离血清待测, 采用 TaqMan MicroRNA 逆转录试剂盒将已定量的 RNA 逆转录, 内参选用 U6, 反应体系 15 μ l, 反应参数: 16 $^{\circ}$ C、30 min, 42 $^{\circ}$ C、0 min, 85 $^{\circ}$ C、5 min。采用 Lepgen-96 全自动医用 PCR 分析系统(北京乐普医疗科技有限责任公司)进行实时荧光定量 PCR。扩增条件: 95 $^{\circ}$ C 预变性 10 min, 95 $^{\circ}$ C 变性 15 s, 60 $^{\circ}$ C 退火 60 s, 共 45 个循环, 38 $^{\circ}$ C 延伸 5 s, 重复 3 次。采用 $2^{-\Delta\Delta Ct}$ 法计算 miR-302b 相对表达量。

1.4 统计学方法

数据分析采用 SPSS 22.0 统计软件。计量资料以均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)表示, 比较用 t 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者围手术期指标比较

两组患者手术时间、术中出血量、切口长度、住院时间比较, 差异有统计学意义($P < 0.05$), 腹腔镜组术中出血量较开腹组少, 切口长度、住院时间较开腹组短, 手术时间较开腹组长。见表 1。

2.2 两组患者手术前后炎症应激反应比较

两组患者术前 IL-2、IL-6、CRP 水平比较, 差异无统计学意义($P > 0.05$)。两组患者术后 IL-2、IL-6、CRP 水平比较, 差异有统计学意义($P < 0.05$), 腹腔镜组 IL-6、CRP 较开腹组低, IL-2 较开腹组高。见表 2。

表 1 两组患者围手术期指标比较 ($n=53, \bar{x} \pm s$)

组别	手术时间/min	术中出血量/ml	切口长度/cm	住院时间/d
腹腔镜组	216.51 \pm 38.15	303.54 \pm 55.97	5.78 \pm 0.83	7.65 \pm 1.26
开腹组	192.15 \pm 35.18	483.42 \pm 59.14	22.19 \pm 2.94	12.06 \pm 2.33
t 值	3.417	16.083	39.106	12.120
P 值	0.001	0.000	0.000	0.000

表 2 两组患者手术前后炎症应激反应比较 ($n=53, \bar{x} \pm s$)

组别	IL-2/(pg/ml)		IL-6/(pg/ml)		CRP/(mg/L)	
	术前	术后	术前	术后	术前	术后
腹腔镜组	5.24 \pm 0.87	4.40 \pm 0.83	91.45 \pm 21.25	110.35 \pm 23.15	14.26 \pm 2.49	23.55 \pm 4.81
开腹组	5.31 \pm 0.92	3.59 \pm 0.76	92.03 \pm 21.39	128.14 \pm 25.50	14.11 \pm 2.53	28.15 \pm 5.09
t 值	0.402	5.240	0.140	3.760	0.308	4.782
P 值	0.689	0.000	0.889	0.000	0.759	0.000

2.3 两组患者手术前后肝功能比较

两组患者手术前 ALT、AST、TBIL 水平比较, 差异无统计学意义($P > 0.05$)。两组患者手术后 ALT、AST、TBIL 水平比较, 差异有统计学意义($P < 0.05$), 腹腔镜组较开腹组低。见表 3。

2.4 两组患者手术前后 miR-302 相对表达量比较

腹腔镜组患者手术前后 miR-302 相对表达量分

别为(4.81 \pm 0.65)和(0.64 \pm 0.21), 开腹组分别为(4.75 \pm 0.71)和(1.23 \pm 0.46)。腹腔镜组和开腹组术前与术后的 miR-302 相对表达量比较, 差异有统计学意义($t=44.443$ 和 30.291 , 均 $P=0.000$), 术后较术前低。两组患者术前 miR-302 相对表达量比较, 差异无统计学意义($t=0.454, P=0.651$)。两组患者术后 miR-302 相对表达量比较, 差异有统计学意义($t=8.494, P=0.000$), 腹腔镜组较开腹组低。

表3 两组患者手术前后肝功能比较 ($n=53, \bar{x} \pm s$)

组别	ALT/(u/L)		AST/(u/L)		TBIL/(μ mol/L)	
	术前	术后	术前	术后	术前	术后
腹腔镜组	56.02 \pm 8.74	66.80 \pm 10.29	76.50 \pm 12.54	87.17 \pm 13.34	35.89 \pm 4.45	45.41 \pm 6.48
开腹组	55.53 \pm 8.83	73.16 \pm 11.30	76.91 \pm 12.69	95.15 \pm 13.53	36.12 \pm 4.62	49.81 \pm 6.66
t值	0.287	3.030	0.167	3.058	0.261	3.447
P值	0.775	0.003	0.868	0.003	0.795	0.001

3 讨论

原发性肝癌早期症状不明显,多数患者确诊时已发展至中晚期,加上肝脏解剖结构较为复杂,血流量丰富,对切除手术有着较高要求^[7]。随着腹腔镜技术的成熟,凭借创伤小、恢复快等优势,腹腔镜技术在肝癌切除术的应用越来越广泛。但腹腔镜手术同样可对机体造成一定损伤,引发炎症反应、应激反应。

炎症介质水平是临床评估炎症应激反应的常见指标,其水平波动可客观地反映机体应激状态^[8]。IL-2对免疫系统中白细胞可发挥一定调节作用,进而参与造血、肿瘤监视、抗体反应等过程,还可直接作用B淋巴细胞,使其增殖分化,刺激T细胞,达到增强免疫功能的目的^[9]。IL-6是一种产生于免疫细胞的炎症因子,CRP是一种急性蛋白,在机体受到损伤或感染时,其水平急剧升高。IL-6、CRP可在应激状态进一步激化炎症反应,造成局部损伤,并对免疫功能造成影响,肿瘤转移、扩散的风险升高,进而对手术效果产生不利影响^[10]。本研究结果显示,术后腹腔镜组血清IL-6、CRP较开腹组低,IL-2较开腹组高,提示腹腔镜肝癌切除术可有效降低机体炎症应激反应水平。究其原因在于,相比开腹肝切除术,腹腔镜手术具有微创优势,对机体的损伤更小,应激反应也较小。

ALT、AST、TBIL是较为常见的肝功能指标,肝功能受到损伤时,其水平均在一定程度上升高。本研究结果显示,术后腹腔镜组ALT、AST、TBIL较开腹组低,提示相比开腹手术,腹腔镜肝癌切除术可减少肝脏功能的损伤。究其原因在于,腹腔镜具有放大功能,在进行腹腔镜肝癌切除术时可借助腹腔镜较为直观、清晰地对病灶组织及周

围组织进行观察,视野更为广泛;且通过血管造影可充分了解血管分布情况,并从不同角度观察肝脏组织,进而减少对肝脏、血管的不必要损伤^[11]。同时,腹腔镜肝癌切除术采用超声刀或钳夹法可较为精准地完成肝实质离断操作,尽可能保留肝组织,确保最大限度地保留残余肝功能^[12]。

miRNA是一类非编码单链RNA分子,对细胞增殖、分化、组织形态具有重要影响^[13]。近年来,有学者指出如果miRNA在肿瘤中的表达上调,则该miRNA就属于有致癌作用的miRNA;反之,则该miRNA可发挥抑癌作用^[14]。有学者指出,miR-302与*TGFBR2*、*IRF2*、*CXCR4*、*ERBB4*潜在靶基因的关系较为密切,而这4种靶基因参与肿瘤相关性炎症的发生、发展^[15]。因此,miR-302可能参与肝癌切除术后炎症调控过程。本研究结果显示,术后腹腔镜组miR-302相对表达量较开腹组低,也从侧面提示腹腔镜肝癌切除术可减少机体炎症反应,但具体作用机制仍需进一步研究论证。

综上所述,相比开腹肝癌切除术,腹腔镜肝癌切除术更具微创优势,可有效降低机体炎症应激反应水平,保留残余肝功能,且可在一定程度降低miR-302水平。

参 考 文 献 :

- [1] 谢兴武,陈光斌,贺欢,等.锥形束CT技术在原发性肝癌肝动脉灌注化疗栓塞术治疗中的应用价值[J].湖北医药学院学报,2021,40(1):51-55.
- [2] 郝晓沛,代坤甫,马帅,等.腹腔镜肝切除手术与同期开腹手术治疗肝脏恶性肿瘤的单中心回顾性研究[J].中华普通外科杂志,2019,34(2):132-135.
- [3] 李鸿飞,黄庆录,蔡小勇.腹腔镜肝叶切除术治疗原发性肝癌的疗效及技巧探讨[J].实用临床医药杂志,2015,19(9):112-113.
- [4] MACHAIRAS N, PAPA CONSTANTINO D, STAMOPOULOS P, et al. The emerging role of laparoscopic liver resection in the treatment of recurrent hepatocellular carcinoma: a systematic

- review[J]. *Anticancer Res*, 2018, 38(5): 3181-3186.
- [5] 赵琛, 张允历, 徐岷. 外泌体源性的微小 RNA 在肝癌中的研究进展[J]. *临床内科杂志*, 2021, 38(1): 70-72.
- [6] 中华人民共和国卫生和计划生育委员会医政医管局. 原发性肝癌诊疗规范(2017年版)[J]. *中华消化外科杂志*, 2017, 16(7): 705-720.
- [7] 刘鹏, 邓川, 郭俊强, 等. 不同血流阻断技术对肝癌切除患者术中出血及术后恢复影响研究[J]. *临床军医杂志*, 2019, 47(12): 1293-1294.
- [8] TSUKAGOSHI M, HARIMOTO N, ARAKI K, et al. Liver metastasis from papillary thyroid carcinoma treated by laparoscopic hepatectomy 43 years after resection of the primary tumor: a case report[J]. *Surg Case Rep*, 2020, 6(1): 142.
- [9] 王刚, 沈根海, 高泉根, 等. 腹腔镜肝癌切除术对肝癌患者生长因子, 免疫球蛋白及相关因子水平的影响[J]. *海南医学院学报*, 2019, 25(12): 931-934.
- [10] 李建玲, 路艳, 张洁, 等. 右美托咪定对老年肝癌切除手术患者术中应激反应的影响[J]. *中国老年学杂志*, 2020, 40(5): 997-1001.
- [11] ZENG L, TIAN M, CHEN S S, et al. Short-term outcomes of laparoscopic vs. open hepatectomy for primary hepatocellular carcinoma: a prospective comparative study[J]. *Curr Med Sci*, 2019, 39(5): 778-783.
- [12] KANG W H, KIM K H, JUNG D H, et al. Long-term results of laparoscopic liver resection for the primary treatment of hepatocellular carcinoma: role of the surgeon in anatomical resection[J]. *Surg Endosc*, 2018, 32(11): 4481-4490.
- [13] 刘亮, 韩晓书. 微小 RNA-493-5p 表达与肝癌患者临床特征及预后的关系[J]. *癌症进展*, 2021, 19(1): 42-45.
- [14] 邱颖谦, 陈永林. 微小 RNA 在肝细胞肝癌中的作用研究进展[J]. *新乡医学院学报*, 2020, 37(9): 893-896.
- [15] LI G, SONG Y, LI Y D, et al. Circulating miRNA-302 family members as potential biomarkers for the diagnosis of acute heart failure[J]. *Biomark Med*, 2018, 12(8): 871-880.

(李科 编辑)

本文引用格式: 谢会军, 王彬. 腹腔镜肝癌切除术对患者炎症应激反应及 microRNA-302 水平的影响[J]. *中国现代医学杂志*, 2021, 31(16): 17-21.

Cite this article as: XIE H J, WANG B. Effect of laparoscopic liver resection for cancer on inflammatory response and microRNA-302 level[J]. *China Journal of Modern Medicine*, 2021, 31(16): 17-21.