

· 临床研究 ·

腹腔镜直肠癌根治术与开腹手术术后腹腔引流液中 IL-6、TNF- α 水平比较

张伟¹, 刘海峰², 孙静³, 刘国正⁴, 王鑫鑫⁵

1. 济宁医学院附属医院胃肠外科, 山东 济宁 272029; 2. 济宁医学院附属医院检验科, 山东 济宁 272029;
3. 济宁医学院附属医院急诊科, 山东 济宁 272029; 4. 山东省昌邑市人民医院普外二科, 山东 昌邑 261300;
5. 解放军总医院普通外科, 北京 100853

摘要: **目的** 比较腹腔镜直肠癌根治术与开腹直肠癌根治术对术后腹腔引流液中白细胞介素-6 (IL-6)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α) 水平的影响。**方法** 选取 2016 年 1 月至 2016 年 10 月 60 例于济宁医学院附属医院接受手术治疗的直肠癌患者, 以回顾性研究方法按手术方式不同将患者分为对照组和腹腔镜组, 每组各 30 例。对照组行开腹直肠癌根治术, 腹腔镜组行腹腔镜直肠癌根治术。两组患者均于术前 1 天抽取肘静脉血, 术后 1、3、5、7 d 上午 7 时经腹腔引流管自然重力留取腹水送检, 采取酶联免疫吸附夹心法测定术前 1 d 血清及术后 1、3、5、7 d 腹腔引流液中 IL-6、TNF- α 的水平。**结果** 两组患者术前 1 天血清 IL-6、TNF- α 水平无显著差异 (P 均 >0.05), 两组患者术后腹腔引流液 IL-6、TNF- α 水平均于 3 d 达高峰, 7 d 后明显下降。腹腔镜组术后 IL-6、TNF- α 水平明显低于对照组, 差异有统计学意义 (P 均 <0.01)。**结论** 相比于开腹手术, 腹腔镜直肠癌根治术后腹腔引流液中与腹腔粘连相关的炎症因子 IL-6、TNF- α 水平明显降低, 从而能降低术后腹腔粘连发生率。

关键词: 腹腔粘连; 直肠癌根治术; 腹腔镜; 腹腔引流液; 白细胞介素-6; 肿瘤坏死因子- α

中图分类号: R 735.3⁺7 **文献标识码:** B **文章编号:** 1674-8182(2017)06-0761-03

Effect of radical resection of rectal cancer of laparoscopic and open surgery on levels of IL-6 and TNF- α in peritoneal drainage fluid after operation

ZHANG Wei*, LIU Hai-feng, SUN Jing, LIU Guo-zheng, WANG Xin-xin

* Department of Gastrointestinal Surgery, Affiliated Hospital of Jining Medical College, Jining, Shandong 272029, China

Corresponding author: WANG Xin-xin, E-mail: shenbon77vtt@163.com

Abstract: Objective To compare the effect of radical resection of rectal cancer of laparoscopic and open surgery on levels of interleukin-6 (IL-6) and tumor necrosis factor- α (TNF- α) in peritoneal drainage fluid after operation. **Methods**

Sixty patients with rectal cancer who underwent surgery therapy in affiliated hospital of Jining medical college between January 2016 and October were selected. The patients were divided into control group and laparoscopy group according to different surgical methods ($n=30$ each). The open surgery of radical resection of rectal cancer was adopted in control group, and the laparoscopic radical resection of rectal cancer was adopted in laparoscopy group. In both two groups, The cubital vein blood was drawn 1 day before operation, and the ascites was taken by the natural gravity of the abdominal drainage tube and retained at 7 am of 1-, 3-, 5- and 7-day after surgery to be examined. Sandwich-enzyme linked immunosorbent assay (ELISA) was used to detect the levels of IL-6 and TNF- α in preoperative serum and abdominal cavity drainage fluid at 1-, 3-, 5- and 7-day after operation. **Results** There was no significant difference in the levels of serum IL-6 and TNF- α one day before operation between two groups (all $P>0.05$). The levels of IL-6 and TNF- α in abdominal cavity drainage fluid after operation reached the peak at 3-day and significantly decreased seven days later in both two groups. The levels of IL-6 and TNF- α in abdominal cavity drainage fluid after operation in laparoscopy group were all significantly lower than those in control group (all $P<0.01$). **Conclusion** Compared with open surgery, the levels of IL-6 and TNF- α , the inflammatory factors associated with peritoneal adhesion, obviously decrease after laparoscopic radical resection of rectal cancer, thus the incidence of postoperative abdominal adhesion decreases.

Key words: Peritoneal adhesion; Radical resection of rectal cancer; Laparoscopy; Peritoneal drainage fluid; Interleukin-6; Tumor necrosis factor- α

腹部手术后腹腔粘连是常见的并发症,轻则发生腹部不适、腹痛,重则导致肠梗阻等,严重的腹腔粘连给再次手术造成极大困难^[1]。相关研究表明,除少数遗传因素外,腹腔粘连的发生多由后天的炎症、损伤等因素导致^[2]。腹腔粘连的发生机理尚不完全清楚,粘连的过程也十分复杂,涉及腹膜结构损伤修复、炎症细胞、炎症因子、纤维蛋白和细胞外基质溶解失衡、胶原蛋白合成增加、各种细胞的迁移和增生,甚至神经系统因素也参与其中^[3]。腹膜损伤会致腹膜超微结构完整性受损,可引发腹膜修复反应,参与肠粘连的形成。相关研究表明,多种细胞因子在腹腔粘连形成过程中发挥重要的调节作用,其中包括肿瘤坏死因子- α (TNF- α) 和白细胞介素-6 (IL-6) 等^[4-5]。腹腔镜直肠癌根治术作为直肠癌根治术的发展趋势,具有腹腔粘连发生率低、创伤小、恢复快等优势^[6]。腹腔镜与开腹手术在直肠癌根治术术后腹腔粘连上的对比研究尚未被充分关注。本研究通过测定、对比腹腔镜直肠癌根治术与开腹术后腹腔引流液中 IL-6、TNF- α 的水平,评估腹腔镜直肠癌根治术在腹腔粘连发生率方面是否存在优势。现分析报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2016 年 1 月至 10 月间于济宁医学院附属医院接受手术治疗的直肠癌患者 60 例,以回顾性研究方法按手术方式不同将患者分为对照组和腹腔镜组,每组各 30 例。对照组行开腹直肠癌根治术,腹腔镜组行腹腔镜直肠癌根治术。对照组男 19 例,女 11 例,年龄 21 ~ 62 (48.2 $\pm$ 14.4) 岁;腹腔镜组男 18 例,女 12 例,年龄 24 ~ 65 (49.4 $\pm$ 13.6) 岁。

表 1 腹腔镜组与对照组在术前及术后 IL-6 浓度比较 (pg/ml, $n = 30, \bar{x} \pm s$)

组别	术前 1 d	术后 1 d	术后 3 d	术后 5 d	术后 7 d
腹腔镜组	113.27 $\pm$ 15.70	180.74 $\pm$ 17.02	272.19 $\pm$ 19.28	235.15 $\pm$ 18.11	183.22 $\pm$ 16.50
对照组	109.81 $\pm$ 14.84	247.13 $\pm$ 16.21	382.83 $\pm$ 19.02	327.12 $\pm$ 18.17	218.33 $\pm$ 17.14
<i>t</i> 值	0.876	15.471	22.376	19.636	8.076
<i>P</i> 值	0.384	0.000	0.000	0.000	0.000

注:术前 1 天为血清 IL-6 浓度,术后为腹腔引流液 IL-6 浓度。

表 2 腹腔镜组与对照组在术前及术后 TNF- α 浓度比较 (pg/ml, $n = 30, \bar{x} \pm s$)

组别	术前 1 d	术后 1 d	术后 3 d	术后 5 d	术后 7 d
腹腔镜组	6.31 $\pm$ 0.72	18.82 $\pm$ 3.68	32.14 $\pm$ 5.83	28.69 $\pm$ 5.12	21.33 $\pm$ 4.62
对照组	6.52 $\pm$ 0.68	27.21 $\pm$ 4.22	48.27 $\pm$ 6.07	42.79 $\pm$ 5.83	33.24 $\pm$ 5.07
<i>t</i> 值	1.161	8.207	10.497	9.953	9.510
<i>P</i> 值	0.250	0.000	0.000	0.000	0.000

注:术前 1 天为血清 TNF- α 浓度,术后为腹腔引流液 TNF- α 浓度。

所有患者均为原发性直肠癌,术中均放置了腹腔引流管,两组患者既往无严重感染和免疫系统病史,无使用糖皮质激素史,两组麻醉方式相同。两组性别、年龄差异无统计学意义 (P 均 > 0.05)。

1.2 标本采集 两组患者均于术前 1 天抽取肘静脉血,术后 1、3、5、7 d 上午 7 时经腹腔引流管自然重力留取腹水送检。腹腔引流管采用乳胶内径 0.6 cm,一端剪多个侧孔,留置于腹腔内,经腋前线戳创处引出,注意引流管长度,避免过长或者弯曲,外接一次性引流袋,行重力下自然引流^[7]。

1.3 检测方法 分别检测两组患者术前 1 天血清及术后腹腔引流液的 IL-6、TNF- α 浓度,检测选用 Multi-skan FC 酶标仪,采取酶联免疫吸附夹心法。

1.4 统计学方法 用 SPSS 19.0 软件进行统计学分析。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,比较采取两因素重复测量方差分析。检验标准 $\alpha = 0.05$ 。

2 结果

2.1 两组术前及术后 IL-6 浓度比较 两组患者术前 1 天血清 IL-6 浓度无显著差异 ($P = 0.384$)。两组患者术后腹腔引流液 IL-6 浓度均于 3 d 达高峰,7 d 后明显下降,腹腔镜组术后 IL-6 浓度明显低于对照组 (P 均 < 0.01)。见表 1。

2.2 两组在术前及术后 TNF- α 浓度比较 两组患者术前 1 天血清 TNF- α 浓度无显著差异 ($P = 0.250$)。两组患者术后腹腔引流液 TNF- α 浓度均于 3 d 达高峰,7 d 后明显下降,腹腔镜组术后 TNF- α 浓度明显低于对照组 (P 均 < 0.01)。见表 2。

3 讨论

近年腹腔镜技术越来越多的应用在胃肠等腹部手术中,并日益彰显其突出的优势,可使术后肠粘连发生率大幅下降,粘连类型及程度也与开腹手术有所不同,但肠粘连形成机制、腹腔镜胃肠手术对肠粘连机制的影响仍然有待进一步探究^[8]。腹腔粘连除极少数为腹腔内先天性因素外,主要是后天因素所致。腹部手术过程中会对腹膜造成不同程度损伤,腹膜损伤会致腹膜超微结构完整性受损,可引发腹膜修复反应,激活体内参与全身炎症性反应的多种有关介质,参与腹腔粘连的形成^[9]。其中炎症细胞浸润及其释放的细胞因子是引起腹腔粘连的重要机制,多种细胞因子在腹腔粘连形成过程中发挥重要的调节作用,其中包括 TNF- α 和 IL-6 等^[10]。

TNF- α 是重要的炎症细胞因子,具有广泛的生物学效应,作为炎症反应的启动物质,其能诱导白细胞介素等多种细胞因子释放增加,促发一系列级联反应^[11-12]。临床研究证实腹部手术后早期腹腔引流液中 TNF- α 的浓度比血液中高很多,提示 TNF- α 主要源自腹腔^[13]。应用 TNF- α 抗体可有效抑制 TNF- α 在腹部炎症形成过程中的作用,从而减轻炎症,减少纤维蛋白沉积,预防腹腔粘连形成^[14]。IL-6 是在急性损伤反应时,由 T 细胞、成纤维细胞和巨噬细胞等分泌的细胞因子,其能促进炎症细胞,尤其是中性粒细胞聚集^[15-16]。有研究在大鼠腹腔粘连模型中应用 IL-6,发现可促进粘连的形成并导致较高的粘连发生率,而术前静脉注射抗 IL-6 抗体能减少粘连形成^[17-18]。

本研究表明,两组患者术前 1 天血清 IL-6、TNF- α 浓度无显著差异,两组患者术后腹腔引流液 IL-6、TNF- α 浓度均于 3 d 达高峰,7 d 后明显下降,且腹腔镜组术后明显低于对照组。说明腹部手术引起术后腹腔引流液中 IL-6、TNF- α 生成增加,且开腹手术相比于腹腔镜手术其浓度明显升高,这可能与开腹手术损伤较大,致炎症反应较剧烈有关,这些炎症因子在随后发生的腹腔粘连形成过程中发挥重要作用。

综上所述,相比于开腹手术,腹腔镜直肠癌根治术后腹腔引流液中与腹腔粘连相关的炎症因子 IL-6、TNF- α 浓度明显降低,能降低术后腹腔粘连发生率。

参考文献

[1] Schlijper RC, Grutters JP, Houben R, et al. What to choose as radical local treatment for lung metastases from colo-rectal cancer; surgery or

radiofrequency ablation[J]. *Cancer Treat Rev*, 2014, 40(1): 60.

[2] 颜帅, 李文林. 免疫与炎症调节在腹腔粘连形成中的作用[J]. *中国普通外科杂志*, 2014, 23(3): 372-375.

[3] Jacobson TZ, Duffy JM, Barlow DH, et al. WITHDRAWN: Laparoscopic surgery for pelvic pain associated with endometriosis[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2014(8): CD001300.

[4] Kokulu S, Günay E, Baki ED, et al. Impact of a lung-protective ventilatory strategy on systemic and pulmonary inflammatory responses during laparoscopic surgery; is it really helpful? [J]. *Inflammation*, 2015, 38(1): 361-367.

[5] 刘广杰, 张长乐. 胃切除术后腹腔粘连对腹腔镜胆囊切除术的影响及对策[J]. *安徽医学*, 2014, 35(5): 702-703, 704.

[6] Wang HS, Li CC, Chou YH, et al. Comparison of laparoscopic adrenalectomy with open surgery for adrenal tumors[J]. *Kaohsiung J Med Sci*, 2009, 25(8): 438-444.

[7] 靳浩然, 史伟, 周应芳, 等. 盆腹腔手术史对妇科腹腔镜手术的影响[J]. *中华妇产科杂志*, 2014, 49(9): 685-689.

[8] Jeong SY, Park JW, Nam BH, et al. Open versus laparoscopic surgery for mid-rectal or low-rectal cancer after neoadjuvant chemoradiotherapy (COREAN trial): survival outcomes of an open-label, non-inferiority, randomised controlled trial[J]. *Lancet Oncol*, 2014, 15(7): 767-774.

[9] Park EJ, Cho MS, Baek SJ, et al. Long-term oncologic outcomes of robotic low anterior resection for rectal cancer; a comparative study with laparoscopic surgery[J]. *Ann Surg*, 2015, 261(1): 129-137.

[10] Asadi Y, Parsaei P, Alavijeh SS, et al. Preventive Effect of Silybum marianum Hydroalcoholic Extract on Post-Surgical Intra-Abdominal Adhesion in Rats[J]. *Journal of Zanjan University of Medical Sciences & Health Services*, 2015, 24(102): 32-43.

[11] Mehrdad K, Sayyed YA, Pouya P, et al. The effect of ethanol extract of Rose (*Rosa damascena*) on Intra-abdominal adhesions after laparotomy in rats[J]. *Wounds*, 2016(5): 167-174.

[12] 戴国亮, 俞静华, 祁可娜, 等. 外翻缝合腹膜对剖宫产术后粘连的影响[J]. *实用妇产科杂志*, 2014, 30(5): 388-390.

[13] Lin HF, Wu CY, Wu MC, et al. Hypothermia decreases postoperative intra-abdominal adhesion formation[J]. *Am J Surg*, 2014, 208(3): 419-424.

[14] 颜帅, 李文林. 腹腔微环境与腹腔粘连相关性的研究进展[J]. *实用医学杂志*, 2014, 30(1): 155-157.

[15] Ferrari F, Fachechi G, Gubbala K, et al. Upfront laparoscopic surgery in Ib2 cervical cancer: Surgical and survival outcomes[J]. *Gynecol Oncol*, 2015, 137: 73.

[16] 刘铜军, 谢忠士, 张佳宇. 应用 Seprafilm 生物膜对 75 例腹腔镜直肠癌根治术中预防腹腔粘连的体会[J]. *中华胃肠外科杂志*, 2013, 16(6): 588.

[17] Takahashi T, Nakajima K, Miyazaki Y, et al. Surgical strategy for the gastric gastrointestinal stromal tumors (GISTs) larger than 5 cm: laparoscopic surgery is feasible, safe, and oncologically acceptable [J]. *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech*, 2015, 25(2): 114.

[18] Agacayak E, Tunc SY, Icen MS, et al. Honokiol decreases intra-abdominal adhesion formation in a rat model[J]. *Gynecol Obstet Invest*, 2015, 79(3): 160-167.