

微创与开放手术方式对 Siewert II 型食管胃交界腺癌患者围手术期血清 IL-6 浓度的影响

许涛, 解明然, 吴汉然, 徐美青

摘要 目的 研究 Siewert II 型食管胃交界腺癌患者围手术期血清白介素(IL)-6 浓度变化, 评估微创手术和开放手术对患者手术创伤的程度。方法 选取接受 Sweet 食管切除术的 Siewert II 型食管胃交界腺癌切除术患者 60 例。其中 30 例接受微创 Sweet 食管切除术, 30 例接受传统左进胸开放 Sweet 食管切除术。用 ELISA 法检测 IL-6 值, 检验和 χ^2 检验比较两组患者术前 1 天、术后第 1、3、7 天血清 IL-6 浓度变化情况。结果 两组患者在性别、年龄和术前合并症方面差异无统计学意义。两组患者在术后病理分期、手术时间、术中出血量、术后死亡率和总并发症发生率方面差异无统计学意义。两组患者术前 1 天和术后第 7 天血清 IL-6 浓度差异无统计学意义。两组术后第 1 天、第 3 天血中 IL-6 值的差异有统计学意义($P < 0.05$)。两因素重复测量资料的方差分析提示: 两组术后不同时间点血清 IL-6 浓度的差异有统计学意义($P < 0.05$)。结论 接受微创 Sweet 食管切除术的 Siewert II 型食管胃交界腺癌患者术后创伤低于传统开放手术。

关键词 食管胃交界腺癌; 胸腔镜手术; 腹腔镜手术; 白介素-6

中图分类号 R 73

文献标志码 A 文章编号 1000-1492(2017)07-1017-04

doi: 10.19405/j.cnki.issn1000-1492.2017.07.016

食管胃交界腺癌是位于食管胃交界处的恶性肿瘤, 目前主要治疗手段为以手术为主的综合治疗, 国内主流术式为经左胸入路, 开放 Sweet 食管切除术^[1-2]。但该术式由于开胸开膈, 创伤大, 恢复慢, 术后生活质量严重受到影响^[3]。该科室采用微创手术治疗 Siewert II 型交界腺癌 (minimally invasive Sweet esophagectomy, MISE), 前期临床疗效良好^[4]。

炎症介质是细胞或体液中产生的参与炎症反应的一些生物活性物质, 其主要包括 C-反应蛋白, 白

介素-6 (interleukin-6, IL-6) 等。IL-6 是一种多效性细胞因子, 能调节多种细胞功能。文献^[5]报道, 微创甲状腺切除术具有创伤小等优势, 且患者术后血清 IL-6 浓度的变化与手术创伤有一定相关性。该科室近年来开展 MISE, 手术创伤明显减少, 但关于术后炎症介质水平的变化, 目前文献报道较少。该研究通过比较不同术式术后 IL-6 水平的变化, 探究 MISE 对患者机体创伤反应的影响。

1 材料与方法

1.1 病例资料 选取 2015 年 1 月~2016 年 3 月在安徽医科大学附属安徽省立医院胸外科接受 Sweet 食管切除术的 Siewert II 型食管胃交界腺癌切除术患者 60 例。其中男 46 例, 女 14 例, 年龄 47~80 (65.711±7.684) 岁, 30 例接受微创 Sweet 食管切除术, 30 例接受传统左进胸开放 Sweet 食管切除术。使用前瞻性随机对照研究, 按照随机数字表法决定患者分组。纳入标准: ① 术前临床分期为 cT1-3N0-1M0, 病理证实为 Siewert II 型食管胃交界腺癌患者; ② 接受传统开放或微创 Sweet 食管切除术; ③ 未接受过新辅助治疗。排除标准: ① I 型或 III 型食管胃交界腺癌患者; ② 有自身免疫性疾病的患者; ③ 现有发热, 药物治疗的各种感染患者。

1.2 手术方法

1.2.1 微创 Sweet 食管切除术组 (微创组) ① 腹腔镜部分。采用静脉麻醉, 患者平卧位, 取脐下一横指作 1 cm 的腹腔镜孔, 建立人工气腹, 在左右锁骨中线与脐上两横指水平线交界处各作 1.5 cm 和 0.6 cm 的操作孔, 左右肋缘下各取一切口为 0.6 cm 的操作孔, 腹腔镜下提起小网膜, 打开, 游离胃小弯至食管裂孔, 游离出下段食管及膈肌裂孔, 后游离暴露胃左血管, 清扫第 7、8、9 组淋巴结, 结扎胃左血管, 切除大网膜, 在内镜下直线切割缝合器制作管状胃, 距屈氏韧带下方 20~30 cm 处行空肠造瘘, 置入肠内营养管, 关闭腹腔各切口。② 胸腔镜部分。患者取右侧卧位, 行单肺通气, 经腋中线第 9 肋间作 1.5 cm 腹腔镜孔, 腋前线第 7 肋间作 4 cm 操作孔, 肩胛线

2017-03-01 接收

基金项目: 安徽省科技攻关计划项目 (编号: 1501041143)

作者单位: 安徽医科大学附属省立医院胸外科, 合肥 230001

作者简介: 许涛, 男, 硕士研究生;

徐美青, 男, 教授, 主任医师, 硕士生导师, 责任作者, E-

mail: xumeiqing@163.com

第 8 肋间作 1.5 cm 辅助操作孔, 腹腔镜下游离下段食管至主动脉弓下水平, 清扫膈上及下段食管旁淋巴结。胸腔内吻合; 采用荷包钳法施行食管胃端侧吻合, 再用切割缝合器闭合胃残端, 放置胸引管, 纵隔乳胶管, 关闭切口。

1.2.2 开放 Siewert II 型食管胃交界腺癌切除术组 (开放组) 采用静脉麻醉, 双腔气管插管, 麻醉成功后, 患者取右侧卧位, 取左侧第 7 肋间前外侧切口, 游离胸中、下段食管, 清扫下段食管旁及膈上淋巴结, 打开膈肌, 将近端胃游离至幽门, 清扫胃左, 贲门淋巴结, 在主动脉弓下水平切开食管, 置入吻合器抵钉座, 离断食管, 在胃前壁切开胃, 置入吻合器主机, 于主动脉弓下完成食管胃吻合, 再用残端闭合器闭合胃残端, 后放置十二指肠营养管及胸引管, 关闭切口。

1.2.3 两组患者在围手术期处理原则基本相同 其中包括(营养支持、抗感染、雾化吸入化痰及扩张支气管药、抑酸药和保持引流通畅)。术后胸管拔除标准: 胸液低于 100 ml/d, 复查胸片肺复张良好, 胸腔无明显积气积液。术后纵隔引流管拔出标准: 患者试饮水 1 d 后, 无不适反应的予以拔除。

1.3 观察指标 比较两组患者术中出血量, 术后引流时间, 手术时间, 住院时间, 淋巴结清扫数和术后并发症发生率。分别于术前 1 天, 术后第 1、3、7 天, 采集静脉血样本 3 ml, 3 600 r/min 离心后提取血浆, -20 °C 冰箱冷冻保存及待测, IL-6 的测定采用 ELISA 双抗夹心法检测。

1.4 试剂盒及主要仪器 ① 试剂盒: IL-6 测定购自深圳欣博盛生物科技有限公司生产的人 IL-6 ELISA 试剂盒; ② 主要仪器: IL-6 测定购自 Molecular Devices Shanghai Limited 生产的多功能微孔板读板机分析仪器; ③ 检测方法: 严格按照试剂盒说明书进行操作。

1.5 统计学处理 采用 SPSS 16.0 软件进行分析, 定量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 数据处理采用 *t* 检验。定性资料使用 χ^2 检验, 各组之间的时间点测的炎症介质值的差异应用两因素重复测量资料的方差分析。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者临床病例资料术前比较分析 两组患者在性别、年龄、术前合并症等多种因素比较差异无统计学意义, 见表 1。

2.2 两组患者术后资料比较分析 接受微创术式

的患者在胸腔引流时间、术后住院时间方面优于开放组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。两组患者在术中出血量、术后临床病理特征和手术时间差异无统计学意义, 见表 2。

表 1 两组患者临床病例资料情况比较

一般情况	微创组	开放组	F 值	P 值
男(n)	24	22	-	0.542
女(n)	6	8	-	-
年龄(岁 $\bar{x} \pm s$)	65.133±6.693	66.433±8.545	2.467	0.515
术前合并症(n)				
高血压	6	4	-	0.624
糖尿病	0	2	-	0.309
慢性阻塞性肺疾病(n)	0	0	-	1.000
心律失常(n)	0	2	-	0.309
脑或周围血管病变(n)	0	0	-	1.000

表 2 两组患者术后资料情况比较 (n=30)

项目	微创组	开放组	F 值	P 值
手术时间(min $\bar{x} \pm s$)	226.660±34.148	208.830±45.099	1.876	0.090
并发症(n)	2	2		1.000
术后死亡率(% n)	0	0		1.000
术中失血量(ml $\bar{x} \pm s$)	140.000±85.501	158.330±168.196	0.665	0.445
胸管留置时间(d $\bar{x} \pm s$)	8.867±2.063	11.466±3.848	4.950	0.002
术后住院时间(d $\bar{x} \pm s$)	12.066±1.660	15.033±4.287	10.495	0.001
术后病理分期(n)				
I 期	6	5		0.416
II 期	12	8		
III 期	12	17		

2.3 两组的术前、术后血清 IL-6 的值在同一时间点的差异对比 两组患者术前及术后第 7 天血浆中的 IL-6 的值的差异无统计学意义, 开放组术后第 1 天及第 3 天患者血浆中的 IL-6 的浓度均高于同一时间点的胸腹腔镜联合微创组患者, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 3。

表 3 两组术前与术后血浆中 IL-6 浓度变化的比较及同一时间点的对比 (pg/ml, n=30, $\bar{x} \pm s$)

时间	微创组	开放组	F 值	P 值
术前 1 天	2.306±1.398	2.775±2.878	2.378	0.433
术后 1 天	17.197±13.708	63.576±42.957	17.010	0.000
术后 3 天	9.005±6.458	32.357±31.579	19.016	0.000
术后 7 天	4.008±2.387	4.727±2.739	0.665	0.287

2.4 两组的术前、术后血浆中 IL-6 的值在不同时间点的差异对比 微创组与开放组患者术后第 1 天、第 3 天血浆中 IL-6 的浓度与术前相比, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 术后第 7 天血浆中 IL-6 浓度与术前相比, 差异无统计学意义, 见图 1。

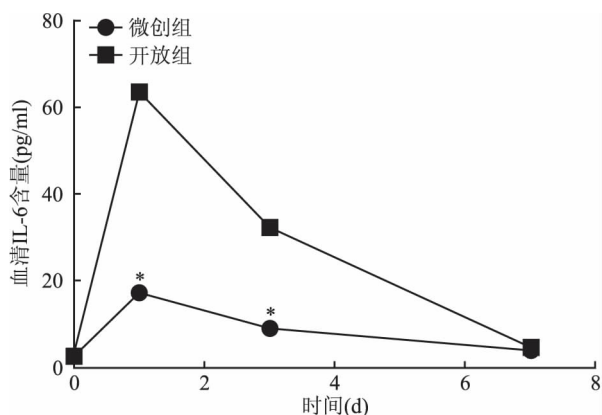


图1 与术前相比,术后第1、3、7天
血浆中IL-6水平差异对比
与开放组比较:* $P < 0.05$

3 讨论

近30年来,食管胃交界腺癌的发病率在国内外均呈上升趋势^[6-7]。关于Siewert II型食管胃交界腺癌的患者,在我国主要的手术方式为开放Sweet食管切除术,但该术式创伤大、恢复慢,患者出院后近期生活质量差。随着医学科学的发展,近年来,微创手术被用于各个外科领域。微创手术具有切口美观、创伤小、恢复快等优势,本科室自2012年开始将胸腹腔镜技术与Sweet手术进行融合,开展了微创Sweet食管切除术。前期研究^[4]结果表明微创手术近期结果显著优于开放手术。本研究显示,与传统开放手术相比,接受微创手术的患者围手术期血清IL-6浓度变化明显低于传统开放手术,进一步侧面论证了微创具有创伤小、恢复快的优势。

本研究结果显示,相对于开放手术,接受MISE的患者在术中出血量、胸管留置时间和术后住院时间方面具备一定的优势。其主要原因可能在于微创避免了开胸开膈,保持了胸腹壁结构的完整性,对呼吸功能影响更小。微创避免了手接触肺,减轻了炎症反应,进而加快了术后恢复的住院时间。同时,腹腔镜手术解剖更为精细,减少了手术的副损伤,也加快了患者术后的恢复时间。这与文献报道^[8-10]的微创食管癌、胃癌切除术结果一致。

炎症介质是炎症过程中形成或释放、并参与炎症反应的活性物质。炎症介质的种类繁多,其中常用的和最敏感的是C-反应蛋白和IL-6。IL-6是指在白细胞或免疫细胞间相互作用的淋巴因子,主要由巨噬细胞、T细胞、B细胞等多种细胞产生。其可调节多种细胞的生长与分化,传递信息,激活与调节

免疫细胞,介导T、B细胞活化、增殖与分化及在炎症反应,具有调节免疫应答、急性期反应。在各种急性时相反应中起到重要的监测作用,是一种最敏感的标志物之一^[11],IL-6在正常情况下,血清中其含量极微;在组织受到损伤、炎症时IL-6急剧上升,待病情改善时逐渐下降,恢复正常。因此手术会引起组织损伤,从而会引起血清IL-6升高,创伤越大,急性时相反应越明显,IL-6浓度越高^[12],本研究结果显示微创组术后血中IL-6浓度低于开放组,论证了微创对机体的创伤低于开放。因此通过IL-6的这一特性可以对不同组织的创伤大小引起其产生的浓度不同,对患者的身体的恢复情况进行监测,从而预防相关并发症的发生^[13]。

本研究结果显示,微创与开放手术术后患者血清IL-6浓度变化较术前有明显升高趋势,同时所有患者在术后血清IL-6浓度随时间的推移而呈下降趋势,这可能与患者术后机体对创伤的组织进行修复的过程有关。通过组间相比显示,开放组中术后第1天及第3天患者血清中IL-6浓度要高于微创组,差异有统计学意义。因此,在临床上,可以通过观察患者血清IL-6的水平变化,来了解患者术后创伤及恢复情况,更能及时采取相应的措施预防患者术后并发症的发生。Takenaka et al^[14]通过对45例患者的血清IL-6的浓度研究显示,开放手术患者术后的血清IL-6浓度高于微创手术的患者,本研究的研究结果与之一致。

综上所述,相对于传统开放手术,微创Sweet食管切除术具有创伤小、恢复快的特点。该术式在一定程度上减轻了炎症的应激反应,进而降低了炎症介质的释放,因此对患者术后降低并发症及快速恢复起到重要作用。但本研究单中心病例,样本数少,且每个患者机体状况及其患者本身可能存在的基础疾病没有显示等潜在因素,都可以影响术后炎症介质的浓度变化,因此本研究有待进一步增加样本量,更全面地排除有关影响炎症反应的因素,从而更精确地了解该术式的特点,实现更好治疗。

参考文献

- [1] Sasic L, Blank S, Weichert W, et al. Prognostic impact of lymph node involvement and the extent of lymphadenectomy (LAD) in adenocarcinoma of the esophagogastric junction (AEG) [J]. *Langebeck Arch Surg*, 2013, 398(7): 973-81.
- [2] 赫捷, 黄进丰. 食管胃交界部腺癌的综合治疗 [J]. *中华胃肠外科杂志*, 2012, 15(9): 877-80.
- [3] Birkmeyer J D, Siewers A E, Finlayson E V, et al. Hospital vol-

- ume and surgical mortality in the United States [J]. *N Engl J Med*, 2002, 346(15):1128-37.
- [4] 柳常青,解明然,郭明发,等.胸腹腔镜联合微创治疗 Siewert II 型食管胃交界腺癌的近期结果 [J]. *中华外科杂志*, 2016, 54(6):461-5.
- [5] 甄勇.经胸前壁径路内镜甲状腺手术的疗效研究 [J]. *中华全科医学*, 2011, 9(2):194-6.
- [6] 王龙,张雪,刘巍.食管胃交界处腺癌的临床研究进展 [J]. *中国肿瘤临床*, 2015, 42(2):120-4.
- [7] Kurokawa Y, Sasako M, Sano T, et al. Ten-year follow-up results of a randomized clinical trial comparing left thoracoabdominal and abdominal transhiatal approaches to total gastrectomy for adenocarcinoma of the oesophagogastric junction or gastric cardia [J]. *Br J Surg*, 2015, 102(4):341-8.
- [8] 夏万里,刘伟,左剑辉.改良 Ivor-Lewis 术在食管癌根治术中的应用 [J]. *安徽医科大学学报*, 2013, 48(7):827-9.
- [9] 解明然,柳常青,孙效辉,等.微创 Ivor Lewis 食管癌切除术治疗局部进展期食管癌近期结果分析 [J]. *中华外科杂志*, 2015, 53(7):508-12.
- [10] 吴汉然,解明然,柳常青,等.微创 Ivor-Lewis 术与 McKeown 术治疗胸中下段食管癌近期疗效比较 [J]. *中华胸心血管外科杂志*, 2014, 30(11):649-52.
- [11] Ross W B, Leaver H A, Yap P L, et al. Macrophage prostaglandin E2 and oxidative responses to endotoxin during immunosuppression associated with anaesthesia and transfusion [J]. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids*, 1993, 49(6):945-54.
- [12] 刘忠伟,张美华,邹瞭南.腹腔镜与开腹手术对胃癌根治术患者 β -ep-TNF- α 及 IL-6 水平的影响 [J]. *中国现代普通外科进展*, 2015, 18(10):818-20.
- [13] Ortmann C, Brinkmann B. The expression of P-selection in inflammatory and non-inflammatory lung tissue [J]. *Int J Legal Med*, 1997, 110(3):155-8.
- [14] Takenaka K, Ogawa E, Wada H, et al. Systemic inflammatory response syndrome and surgical stress in thoracic surgery [J]. *J Crit Care*, 2006, 21(1):48-53.

The effect of minimally invasive surgery and open surgery on serum IL-6 concentration in patients with Siewert type II esophageal gastric junction adenocarcinoma

Xu Tao, Xie Mingran, Wu Hanran, et al

(Dept of Thoracic Surgery, The Affiliated Provincial Hospital of Anhui Medical University, Hefei 230001)

Abstract Objective To evaluate the degree of trauma from minimally invasive surgery and open surgery of Siewert type II esophageal gastric junction adenocarcinoma by investigating the variation of IL-6 concentration. **Methods** 60 patients with Siewert type II esophageal gastric junction adenocarcinoma were selected and received minimally invasive surgery and open surgery in our center. Of those 60 patients, 30 underwent minimally invasive surgery and 30 received open surgery. The concentration of IL-6 were detected by ELISA. *t* test and χ^2 test were used to compare the changes of serum IL-6 concentration between the two groups before operation and on the 1st day, the 3th day and the 7th day after surgery. **Results** The two groups were similar in terms of age, sex and preoperative complications. The minimally invasive surgery approach was associated with no significant decrease in postoperative pathological stage, surgical blood loss, duration of operation, perioperative mortality and the overall incidence of complications relative to the open surgery approach. There was no significant difference between two groups in the day before surgery, the 7th day after surgery of the concentration of IL-6 of two groups. The minimally surgery approach was associated with significantly lower concentration of IL-6 of the first day and the 3th day after surgery than the open surgery approach ($P < 0.05$). There were statistically significant difference in the concentration of IL-6 of different time points of two groups according to bivariate repeated measurement data ($P < 0.05$). **Conclusion** The patients with Siewert type II esophageal gastric junction adenocarcinoma have lower operative wound than open surgery.

Key words esophagogastric junction adenocarcinoma; thoracoscopy; laparoscopy; interleukin-6