

doi:10.3969/j.issn.1009-6469.2019.06.039

◇临床医学◇

炎症因子在食管癌根治术后吻合口瘘早期诊断中的价值分析

程储记,朱敏,陈刚

作者单位:安庆市立医院重症医学科外科 ICU,安徽,安庆 246003

基金项目:安徽医科大学临床科学研究项目(2015xkj144)

摘要:目的 评价食管癌根治术病人术后血清及胸腔引流液中白细胞介素-6(IL-6)、白细胞介素-8(IL-8)、白细胞介素-10(IL-10)水平对早期诊断吻合口瘘的意义。方法 选择2017年1月至2018年6月安庆市立医院心胸外科确诊为食管癌并行食管癌根治术的住院病人156例为研究对象,根据是否发生吻合口瘘分为吻合口瘘组(AL组)、非吻合口瘘组(非AL组)。统计两组病人一般情况。分析对比两组病人术前和术后第3天静脉血中白细胞、中性粒细胞百分比、血红蛋白,血清中IL-6、IL-8、IL-10水平,以及两组病人术后第3天胸腔引流液中白细胞、IL-6、IL-8、IL-10水平。结果 156例病人中,13例病人发生吻合口瘘(8.33%)。AL组病人住院时间为51(38,65)d,长于非AL组病人($Z = -5.212, P < 0.001$),两组病人包括术式在内的其他一般情况差异无统计学意义(均 $P > 0.05$);两组病人术前和术后第3天静脉血白细胞、中性粒细胞百分比、血红蛋白,术前血清IL-6、IL-8、IL-10以及术后第3天胸腔引流液中白细胞水平均差异无统计学意义(均 $P > 0.05$)。在相同基线水平下,AL组病人术后第3天血清IL-6、IL-8、IL-10水平分别为(367.90 ± 173.78)、(467.95 ± 197.22)、(40.73 ± 10.98) pg/mL,高于非AL组($t = 5.847, P < 0.001$; $t = 7.956, P < 0.001$; $t = 9.018, P < 0.001$);AL组病人胸腔引流液中IL-6、IL-8、IL-10水平分别为(1596.68 ± 291.07)、(1149.90 ± 228.33)、(30.52 ± 11.00) pg/mL,高于非AL组($t = 14.417, P < 0.001$; $t = 9.720, P < 0.001$; $t = 6.609, P < 0.001$)。结论 血清及胸腔引流液中IL-6、IL-8、IL-10水平对食管癌根治术后吻合口瘘早期诊断具有一定预测作用。

关键词:炎症因子; 吻合口瘘; 食管癌

Value of inflammatory cytokine in early diagnosis of anastomotic leakage after radical resection of esophageal cancer

CHENG Chuji, ZHU Min, CHEN Gang

Author Affiliation: Department of Critical Care Medicine/Surgery ICU,

Anqing Municipal Hospital, Anqing, Anhui 246003, China

Abstract: **Objective** To evaluate the significance of interleukin-6 (IL-6), interleukin-8 (IL-8), interleukin-10 (IL-10) levels in serum and thoracic drainage fluid in the early diagnosis of anastomotic leakage (AL) after radical resection of esophageal cancer. **Methods** Totally 156 inpatients with esophageal cancer who underwent radical resection of esophageal cancer in Department of Cardiothoracic Surgery of Anqing Municipal Hospital from January 2017 to June 2018 were selected as study subjects. According to the occurrence of AL, they were assigned into AL group and non-AL group. General information of the patients was recorded and compared. The levels of white blood cells in venous blood, the percent of neutrophil granulocyte, hemoglobin in venous blood and IL-6, IL-8, IL-10 in serum before and 3 d after operation as well as 3d postoperative levels of white blood cells, IL-6, IL-8 and IL-10 in thoracic drainage were compared between the two groups. **Results** AL occurred in 13 of the 156 patients (8.33%). Patients in AL group had longer hospitalization time [51 (38,65) d] than that in non-AL group ($Z = -5.212, P < 0.001$). There were no significant differences in the other general information including surgical options between the two groups (all $P > 0.05$). There were no significant differences in the levels of preoperative and 3d postoperative white blood cells in venous blood, hemoglobin, preoperative serum IL-6, IL-8, IL-10 and 3d postoperative level of white blood cells in thoracic drainage fluid (all $P > 0.05$). At the same baseline, the levels of IL-6, IL-8 and IL-10 in serum [(367.90 ± 173.78) , (467.95 ± 197.22), (40.73 ± 10.98) pg/mL] and in thoracic drainage fluid [(1596.68 ± 291.07) , (1149.90 ± 228.33), (30.52 ± 11.00) pg/mL] of AL group were higher than those in non-AL group on the third day after operation ($t = 5.847, P < 0.001$; $t = 7.956, P < 0.001$; $t = 9.018, P < 0.001$; $t = 14.417, P < 0.001$; $t = 9.720, P < 0.001$; $t = 6.609, P < 0.001$, respectively). **Conclusion** The levels of IL-6, IL-8 and IL-10 in serum and thoracic drainage fluid can be predictive in the early diagnosis of anastomotic leakage after radical resection of esophageal cancer.

Key words: Inflammatory cytokine; Anastomotic leakage; Esophageal cancer

食管癌是一种常见的消化系统肿瘤,近年来其发病率呈增高趋势。手术是食管癌最常见的治疗方式,标准的食管癌根治术有经内镜微创手术及开放性手术两种^[1-2]。由于食管解剖位置贯穿颈胸部的特殊性及其生理特性,胃食管吻合瘘(Gastroesophageal anastomotic leakage, GAL)作为常见的食管癌根治术后并发症也常危及病人生命。目前对于GAL早期预测的研究尚少,因此寻找预测因素,对于降低吻合口瘘的发病率和病死率十分必要。有研究认为^[3-4],常用的炎症指标降钙素原及C反应蛋白对食管癌根治术后吻合口瘘的早期诊断有一定意义。本研究通过检测并分析食管癌根治术病人手术前后血清及胸腔引流液中白细胞介素-6(IL-6),白细胞介素-8(IL-8),白细胞介素-10(IL-10)的水平,评价食管癌根治术病人术后血清及胸腔引流液中IL-6、IL-8、IL-10水平对早期诊断吻合口瘘的意义,以期为指导食管癌根治术后病人围手术期管理提供依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料 本研究为一项基于临床数据的前瞻性研究,选择2017年1月至2018年6月安庆市立医院心胸外科住院并确诊为食管癌并行食管癌根治术的病人156例,手术后均进入安庆市立医院外科重症监护室,术中留胸腔引流管,均引流出红色血性液体。所有病人根据是否发生吻合口瘘分为吻合口瘘组(AL组)和非吻合口瘘组(非AL组)。纳入标准:(1)年龄 ≥ 18 岁;(2)均经开胸或微创方式行食管癌根治术;(3)术前无明显证据表明存在呼吸道、泌尿道、消化道感染;(4)征得病人或其近亲属同意并签署知情同意书。排除标准:(1)年龄 < 18 岁;(2)急诊手术;(3)近期使用免疫抑制剂。本研究符合《世界医学协会赫尔辛基宣言》相关要求。

1.2 发生吻合口瘘的诊断标准 (1)食管造影见造影剂从吻合口外溢;(2)切口红肿伴有皮下积气;(3)内镜检查有吻合口瘘的证据。本研究吻合口瘘均发生在术后3~15 d。

1.3 血清、胸腔引流液标本采集及检测 分别于术前和术后第3天空腹状态下收集两组病人血液标本行血常规检测,采用细胞因子微球检测技术(Cytometric Bead Array, CBA),测定IL-6、IL-8、IL-10。具体方法:收集血液样本置于离心管,室温下静置6 h。用移液器吸取上层的血清,离心机预冷至4℃,3 000 r/min,离心10 min,制备细胞因子标准品;混合细胞因子捕获微球,样本50 μ L、捕获微球及抗体

混合,室温下孵育2 h,调试仪器,清洗前述抗体复合物,检测,数据分析采用FCAPv1.0软件。术后第3天经胸腔引流管收集引流液,行胸水常规检查,并测定IL-6、IL-8、IL-10,检测方法同前。引流液量少于每天50 mL,无并发症时拔除引流管。

1.4 统计学方法 采用SPSS 16.0软件对数据进行分析。符合正态分布的计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用两独立样本 t 检验方法,不符合正态分布的计量资料用 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示,组间比较采用秩和检验。分类资料采用 χ^2 检验或秩和检验。 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组行食管癌根治术病人的一般情况比较

共入组156例,其中AL组13例,发生率8.33%,非AL组143例。收集两组病人的年龄、性别、术中出血量、肿瘤位置、肿瘤分期、术式、ICU停留时间、住院时间进行分析比较,结果显示:两组病人的年龄、性别、术中出血量、肿瘤位置、肿瘤分期、术式、ICU停留时间差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。AL组住院时间长于非AL组($P < 0.05$)。本研究所有病人均无放疗史,见表1。

2.2 两组病人静脉血中白细胞、中性粒细胞百分比、血红蛋白的比较 分析比较两组病人术前和术后第3天静脉血中白细胞、中性粒细胞百分比、血红蛋白等资料,结果显示均差异无统计学意义($P > 0.05$),见表2。

2.3 两组病人血清炎症因子IL-6、IL-8、IL-10比较 两组病人术前血清IL-6、IL-8、IL-10水平比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。AL组术后第3天血清IL-6、IL-8、IL-10高于非AL组($P < 0.05$),见表3。

2.4 两组病人胸腔引流液白细胞及炎症因子IL-6、IL-8、IL-10比较 分析比较两组病人胸腔引流液中白细胞及IL-6、IL-8、IL-10水平,结果显示:两组病人胸腔引流液中白细胞差异无统计学意义($P > 0.05$)。AL组术后第3天胸腔引流液中IL-6、IL-8、IL-10高于非AL组($P < 0.05$),见表4。

3 讨论

本研究比较了两组行食管癌根治术病人的年龄、性别、术中出血、肿瘤位置以及肿瘤分期,结果差异无统计学意义,提示尚不能认为吻合口瘘与年龄、性别、术中出血、肿瘤位置以及肿瘤分期有关,且两组资料具有可比性。两组病人ICU停留时间差异无统计学意义,可能是样本量较小,差异未能显现。但AL组住院时间长于非AL组,显示发生吻

表1 两组行食管癌根治术病人的一般情况比较

项目	非 AL 组 ($n=143$)	AL 组 ($n=13$)	$t(\chi^2)[Z]$ 值	P 值
年龄/(岁, $\bar{x} \pm s$)	68.31 $\pm$ 7.42	63.00 $\pm$ 9.53	-1.955	0.072
性别/例(%)			(0.473)	0.492
男	111(77.62)	9(69.23)		
女	32(22.38)	4(30.77)		
术中出血/[mL, $M(P_{25}, P_{75})$]	200(200,300)	300(200,325)	[-1.950]	0.051
肿瘤位置/例			[-1.479]	0.139
上	17	3		
中	67	7		
下	59	3		
肿瘤 TNM 分期/例			[-0.730]	0.465
0	4	1		
I	8	2		
II	86	6		
III	45	4		
术式/例			(0.525)	0.469
开放	70	5		
微创	73	8		
ICU 停留时间/[d, $M(P_{25}, P_{75})$]	1(1,20)	1(1,2.5)	[-0.660]	0.509
住院时间/[d, $M(P_{25}, P_{75})$]	25(21,31)	51(38,65)	[-5.212]	0.001

表2 两组行食管癌根治术病人的白细胞、中性粒细胞百分比、血红蛋白比较/ $\bar{x} \pm s$

组别	例数	白细胞/($\times 10^9/L$)		中性粒细胞百分比		血红蛋白/(g/L)	
		术前	术后第3天	术前	术后第3天	术前	术后第3天
非 AL 组	143	6.40 $\pm$ 1.52	13.01 $\pm$ 3.43	0.676 6 $\pm$ 0.113 9	0.875 1 $\pm$ 0.033 5	126.13 $\pm$ 18.29	118.37 $\pm$ 17.93
AL 组	13	6.61 $\pm$ 1.73	11.84 $\pm$ 2.58	0.670 2 $\pm$ 0.105 7	0.885 2 $\pm$ 0.025 4	127.92 $\pm$ 21.90	119.77 $\pm$ 14.42
t 值		0.490	-1.200	-0.193	1.059	0.333	0.283
P 值		0.625	0.232	0.847	0.291	0.739	0.778

表3 两组行食管癌根治术病人血清炎症因子的比较/(pg/mL, $\bar{x} \pm s$)

组别	例数	IL-6		IL-8		IL-10	
		术前	术后第3天	术前	术后第3天	术前	术后第3天
非 AL 组	143	2.91 $\pm$ 1.89	85.71 $\pm$ 29.82	1.95 $\pm$ 0.59	32.68 $\pm$ 11.44	3.54 $\pm$ 2.23	12.76 $\pm$ 7.04
AL 组	13	3.13 $\pm$ 1.47	367.90 $\pm$ 173.78	1.98 $\pm$ 0.58	467.95 $\pm$ 197.22	2.72 $\pm$ 1.40	40.73 $\pm$ 10.98
t 值		0.419	5.847	0.176	7.956	-1.308	9.018
P 值		0.676	0.001	0.861	0.001	0.193	0.001

表4 两组行食管癌根治术病人胸腔引流液白细胞及炎症因子比较/ $\bar{x} \pm s$

组别	例数	白细胞/($\times 10^9/L$)	IL-6/(pg/mL)	IL-8/(pg/mL)	IL-10/(pg/mL)
非 AL 组	143	11.22 $\pm$ 1.21	635.73 $\pm$ 224.20	688.36 $\pm$ 157.25	10.15 $\pm$ 5.25
AL 组	13	11.59 $\pm$ 1.23	1 596.68 $\pm$ 291.07	1 149.90 $\pm$ 228.33	30.52 $\pm$ 11.00
t 值		1.047	14.417	9.720	6.609
P 值		0.297	0.001	0.001	0.001

合口瘘是延迟病人住院时间的重要原因。两组病人术式差异无统计学意义,尚不能说明术式对食管癌根治术后吻合口瘘无影响。既往有研究认为微

创手术与开放性手术相比能够降低术后并发症的发生^[5-6],有研究发现两者差异无统计学意义^[7],亦有研究显示微创手术术后吻合口瘘发生率高于开

放性手术^[8],因此术式对于吻合口瘘发生的影响尚需进一步研究。两组病人术前及术后第3天静脉血中白细胞,中性粒细胞百分比,血红蛋白水平以及术后第3天胸水中白细胞水平,结果均显示差异无统计学意义,而上述指标与炎症反应密切相关,分析原因可能是本研究为前瞻性研究,旨在寻找吻合口瘘的早期预测因素,吻合口瘘均发生在术后3~15 d,因此差异不能在早期体现。

本研究中AL组术后第3天血清中以及胸腔引流液中炎性因子IL-6,IL-8和IL-10均高于非AL组。IL-6是一种多功能糖蛋白,也是一种促炎性因子,在炎症反应过程中,由内皮细胞,T、B淋巴细胞,单核巨噬细胞等分泌。IL-8是另一种促炎性因子,也是一种著名的中性粒细胞趋化因子,当炎症发生时向病灶趋化中性粒细胞、T淋巴细胞及嗜碱性粒细胞。IL-10是目前公认的炎性因子与免疫抑制因子,主要作用是限制免疫细胞的激活程度,以维持一个稳定的免疫状态。目前关于血清中IL-6,IL-8和IL-10水平与食管癌根治术后吻合口瘘发生关系的研究尚少。2017年,Song等^[9]对183例食管癌病人进行研究,其中16例发生了吻合口瘘。该研究首次将血浆炎性因子与胃食管吻合口瘘联系在一起。检测术前基线水平和术后第1天血浆中包括IL-6,IL-8和IL-10在内的炎性因子水平,发现AL组和非AL组基线水平一致,术后第1天AL组所有的炎性因子高于非AL组。本研究选取的时机是术后第3天,从一定程度佐证了前人的研究成果。在其他消化系统肿瘤根治术的研究中也有类似的结果,Zawadzki等^[10]选取了32例接受手术的直肠癌病人,5例出现吻合口漏,在术前和术后第3天采集了血样。发现术后第3天,AL组的血清IL-6高于非AL组,血清IL-8低于非AL组,而两组间血清IL-10差异无统计学意义。而Bilgin等^[11]的研究结果则显示不能认为血清IL-6水平与直肠癌病人术后吻合口瘘有关。

对于胸腔引流液中IL-6,IL-8和IL-10水平与食管癌根治术后吻合口瘘间发生关系的研究至今较少。在与本研究同类的针对结直肠术后病人的研究中,Sammour等^[12]不仅检测了术后第1天血浆中IL-6、IL-8以及IL-10水平,也检测了腹腔引流液中的,结果显示AL组术后第1天血浆IL-6水平较高。而腹腔引流液IL-6和IL-10水平对吻合口漏具有预测价值。Fouda等^[13]检测了接受手术治疗的直肠癌病人术后第1、3、5天腹腔引流液中炎性因子水平,发现AL组病人IL-6、IL-10水平高于非

AL组。

综上所述,术后检测血清以及胸腔引流液中炎性因子IL-6,IL-8和IL-10水平,可能对食管癌根治术病人术后吻合口瘘的早期诊断具有一定意义。

参考文献

- [1] HEITS N, BERNISMEIER A, REICHERT B, et al. Long-term quality of life after endovascular therapy in anastomotic leakages after esophagectomy[J]. J Thorac Dis, 2018, 10(1): 228-240.
- [2] HAN HY, PAN MX, TAO Y, et al. Early enteral nutrition is associated with faster post-esophagectomy recovery in Chinese esophageal cancer patients: a retrospective cohort study[J]. Nutr Cancer, 2018, 70(2): 221-228.
- [3] 张胜,孔敏,崔可,等.降钙素原对食管癌根治术后吻合口瘘早期诊断的意义[J].中华全科医学,2015,13(4):526-528,682.
- [4] ASTI E, BONITTA G, MELLONI M, et al. Utility of C-reactive protein as predictive biomarker of anastomotic leak after minimally invasive esophagectomy[J]. Langenbecks Arch Surg, 2018, 403(2): 235-244.
- [5] 喻大军,钱军.食管癌根治术中采用腹腔镜辅助胃游离与传统两切口的优势比较[J].现代医药卫生,2018,34(19):2965-2968.
- [6] SEESING MFJ, GISBERTZ SS, GOENSE L, et al. A propensity score matched analysis of open versus minimally invasive trans-thoracic esophagectomy in the Netherlands[J]. Ann Surg, 2017, 266(5): 839-846.
- [7] MA GY, CAO HX, WEI R, et al. Comparison of the short-term clinical outcome between open and minimally invasive esophagectomy by comprehensive complication index[J]. J Cancer Res Ther, 2018, 14(4): 789-794.
- [8] 许峰,于在诚.微创食管癌术后吻合口瘘危险因素的分析[J].安徽医药,2017,21(6):1015-1019.
- [9] SONG JQ, HE YZ, FANG Y, et al. The predictive value of plasma cytokines on gastroesophageal anastomotic leakage at an early stage in patients undergoing esophagectomy[J]. J Thorac Dis, 2017, 9(8): 2544-2550.
- [10] ZAWADZKI M, KRZYSZEK-KORPACKA M, GAMIAN A, et al. Serum cytokines in early prediction of anastomotic leakage following low anterior resection[J]. Wideochir Inne Tech Maloinwazyjne, 2018, 13(1): 33-43.
- [11] BILGIN IA, HATİPOĞLU E, ACHAYEVA A, et al. Predicting value of serum procalcitonin, C-reactive protein, drain fluid culture, drain fluid interleukin-6, and tumor necrosis factor- α levels in anastomotic leakage after rectal resection[J]. Surg Infect (Larchmt), 2017, 18(3): 350-356.
- [12] SAMMOUR T, SINGH PP, ZARGAR-SHOSHTARI K, et al. Peritoneal cytokine levels can predict anastomotic leak on the first post-operative day[J]. Dis Colon Rectum, 2016, 59(6): 551-556.
- [13] FOUDA E, EL NAKKEB A, MAGDY A, et al. Early detection of anastomotic leakage after elective low anterior resection[J]. J Gastrointest Surg, 2011, 15(1): 137-144.

(收稿日期:2018-10-27,修回日期:2018-11-26)