

· 综述 ·

加速康复外科对胃癌患者术后炎症指标和免疫功能影响的研究进展

王斌¹, 王晓龙^{2*}

(1. 青海大学, 青海 西宁; 2. 青海大学附属医院, 青海 西宁)

摘要: 胃癌是当今世界最常见的恶性肿瘤之一, 手术治疗依旧是治疗胃癌的主要手段。胃癌患者因肿瘤消耗常伴有不同程度的免疫功能低下, 而手术创伤会加重患者应激。应激反应会使机体免疫失衡, 诱发炎症反应, 所以减少应激就成了维持机体稳态的关键因素。加速康复外科 (Enhanced recovery after surgery, ERAS) 具有减轻手术应激, 促进患者术后快速康复, 缩短住院时间的优势。本文就加速康复对胃癌患者术后的炎症反应和免疫功能的影响作一综述。希望随着研究的不断深入和方法的不断改进, ERAS 在胃癌方面的应用会更加完善, 惠及更多患者。

关键词: 胃癌; 加速康复; 炎症指标; 免疫功能

中图分类号: R73

文献标识码: A

DOI: 10.19613/j.cnki.1671-3141.2018.72.021

本文引用格式: 王斌, 王晓龙. 加速康复外科对胃癌患者术后炎症指标和免疫功能影响的研究进展 [J]. 世界最新医学信息文摘, 2018, 18(78):53-54, 57.

0 引言

胃癌是当今世界最常见的恶性肿瘤之一, 据 2014 年 WHO 发布的《世界癌症报告》, 2012 年中国新增癌症病例 306 万例。其中胃癌发病率居第二位, 我国胃癌新增病例和死亡病例均居全球首位。手术治疗依旧是治疗胃癌的主要手段^[1]。胃癌患者因肿瘤消耗常伴有不同程度的免疫功能低下, 而手术创伤会加重患者应激。有研究表明, 应激反应会使机体免疫失衡, 诱发炎症反应, 所以减少应激就成了维持机体稳态的关键因素^[2]。加速康复外科 (Enhanced recovery after surgery, ERAS) 在胃癌手术中的应用效果已得到了肯定, 其具有减轻手术应激, 促进患者术后快速康复, 缩短住院时间^[3]的优势。本文就加速康复对胃癌患者术后的炎症反应和免疫功能的影响作一综述。

1 加速康复外科国内外发展现状

加速康复外科 (ERAS) 理念是由丹麦的 Kehlet 教授于上世纪 90 年代首次提出^[4]。此后, 国内外学者进行了一系列研究, 于 2007 年, 中国工程院院士黎介寿首次将这一理念引入中国^[5], 并开展了 ERAS 应用于胃癌手术的随机对照临床研究, 研究结果表明 ERAS 理念可使胃癌手术患者获益^[6]。此后又有众多学者进行了一系列研究, 中国 ERAS 协作组在 2015 年成立, 于今年发布了《加速康复外科中国专家共识及路径管理指南 (2018 版)》, 规范了我国加速康复外科的应用, 显示了我国 ERAS 发展进入了新的阶段。

2 加速康复外科对胃癌患者术后炎症指标的作用

CRP 是机体重要的急性期反应蛋白, 由肝脏合成释放, 炎症开始数小时就升高, 因其敏感性高, 被视作是炎症存在的辅助诊断指标^[7]。IL-6 是反映组织损伤早期灵敏的标志物, 由辅助性 T 细胞 2 产生。CRP 和 IL-6 可作为手术应激反应严重程度的标志物^[8]。Husted 等^[9] 研究报道, CRP、IL-6 等细胞因子能客观地反应机体损伤及应激程度。

廖信芳等^[10] 的研究显示: 胃癌患者术后 CRP、IL-6 在第 1、4 天逐渐升高, 第 7 天则明显下降, ERAS 组术后第 1、4、7 天 CRP、IL-6 水平均明显低于非 ERAS 组, ChenHuJ 等^[11] 的研究也表明 ERAS 组术后第 CRP、IL-6 水平均明显低于对照组, 这表明 ERAS 管理流程能有效地减少围术期患

者的炎症反应。

3 加速康复外科对胃癌患者术后免疫指标的作用

ERAS 使细胞免疫指标 (CD_4^+ 、 CD_8^+ 、 CD_4^+/CD_8^+)、体液免疫指标 (IgA、IgG 和 IgM) 和补体 (C3、C4) 术后轻度下降, 并早期恢复。

CD_4^+ 是辅助性 T 细胞, 在细胞免疫及体液免疫中均有重要作用, CD_8^+ 是一种抑制性 T 细胞, 可抑制抗体合成, CD_4^+/CD_8^+ 可反映机体的免疫功能状态, 低比率表示免疫能力较低。肿瘤的发生、发展与机体的免疫功能有密切联系, 机体免疫功能低下则无法有效抑制肿瘤发生发展^[12]。细胞免疫是机体抗肿瘤的主要免疫机制, 因而 CD_4^+/CD_8^+ 及 CD_8^+ 细胞水平的稳定可增强机体抗肿瘤的能力。

肖端等^[13] 对 76 例胃癌患者的随机对照试验中发现, 术后第 3 天 CD_4^+ 、 CD_8^+ 、 CD_4^+/CD_8^+ 水平较术前均降低, 但 ERAS 组下降更平缓, 术后第 7 天, ERAS 组三项指标基本恢复至术前水平, 而对照组仍低于术前, 表明在 ERAS 能有效保护与维持机体的免疫功能并能促进术后免疫功能的快速恢复。

免疫球蛋白是机体免疫细胞被抗原激活后, B 细胞生成浆细胞后所合成、分泌的一类能与相应抗原特异性结合的具有免疫功能的球蛋白。IgA 是机体粘膜防护的重要因素, IgG 是血清最主要的抗体成分, IgM 是免疫应答产生的第一个抗体, 激活补体和调理吞噬的功能较强^[14]。

孟晓旭等^[15] 对 68 例胃癌患者研究中发现, 胃癌患者术后第 1 天的 IgA、IgG、IgM、水平均明显下降, ERAS 组术后第 3 天的 IgA、IgG、IgM、水平均明显上升, 且上升幅度明显优于非 ERAS 组, 这说明手术创伤对人体细胞免疫有较大影响, ERAS 保护了机体细胞免疫功能, 并促进其早期恢复。

值得注意的是王祥安等^[16] 通过 Meta 分析显示: 术后第 1、3、7 天 IgM 的表达水平差异 ERAS 组与对照组无统计学意义, 这可能是因为 IgM 是免疫应答产生的第一个抗体, 但持续时间不长, 受血液标本采集时间等方面的影响较大。

补体是一组存在于人和动物体液中及细胞表面, 经活化后具有生物活性, 可介导免疫和炎症反应的蛋白, 也称为补体系统, 补体可广泛参与机体的抗微生物防御反应和免疫调节, 是体内具有重要生物学意义的效应系统和效应放大系统^[17]。其中, 补体 C3 在经典和旁路两条激活途径中占据重要地位, 可参与网罗、固定抗原, 在免疫应答中扮演重要角色。补体 C4 则可增强抗体的中和作用。

胡金晨^[18] 研究中发现手术的创伤和应激可使补体水平

作者简介: 第一作者: 王斌 (1992-), 男, 汉族, 籍贯安徽安庆、青海大学外科学硕士在读、研究方向胃肠肿瘤外科。

通讯作者*: 王晓龙, 副主任医师, 副教授, 硕士研究生导师。

明显下降,而直到术后1周左右才能恢复至术前状态。ERAS 组补体下降幅度要小于非 ERAS 组,并能更早恢复。说明 ERAS 有助于维护机体的补体系统稳态。

4 ERAS 对胃癌患者术后炎性指标和免疫功能产生影响的原因分析

ERAS 是指基于一系列循证医学证据,优化围术期管理,已达到减少手术应激、促进患者术后快速康复。ERAS 理念贯穿整个围术期,包括术前宣教,消化道准备,麻醉方式,术中操作,术后补液、引流管放置,术后镇痛,早期肠内营养支持,早期活动等多个方面的处理流程,并需要结合患者自身实际制定个体化的操作方案,以达到减轻手术应激,促进术后康复的目的。现就循证医学角度分析 ERAS 对胃癌患者术后炎性指标和免疫功能产生积极影响的原因。

4.1 重视术前宣教

肿瘤患者术前容易发生焦虑、恐惧和抑郁,缺乏对手术及康复的信心,从而引起一系列心理-应激反应。田芳等^[19]的研究证实,阳性暗示能够帮助患者有效减少患者的手术应激,加速康复外科更加注重围术期的术前宣教,通过有效的围术期沟通与疏导,避免患者因焦虑、恐惧而产生各项机体功能紊乱,减少应激,降低术中风险和术后并发症。

4.2 消化道准备

ERAS 不提倡术前常规做肠道准备,有研究^[20]表明,术前肠道准备并不能有效减少患者术后腹腔感染及吻合口瘘等并发症的发生,而且易使患者产生一系列不良反应,如术前脱水增加患者术中低血压的风险、患者水电解质紊乱和酸碱失衡,增加术后创伤应激的风险等,不利于患者康复。传统的围术期处理要求患者术前 10~12 h 应开始禁食,其目的是为了防止术中出現誤吸,致使肺部感染。但有研究^[21]表明,术前禁食水易导致患者出现饥饿、脱水、低血糖等不适,加之手术创伤导致的机体耗能增加,降低机体免疫能力,进而影响到术后恢复及伤口愈合。相反,术前短时间禁食甚至不禁食、口服碳水化合物或清饮料和不进行机械性肠道准备等都能有效地保护机体内环境稳态,减轻了手术应激。

4.3 术后限制补液、不放置胃管、早期拔除尿管

Ramirez 等^[22]研究证实,术后限制补液感染的发生率要低于常规补液,可能与术后限制补液能减少白细胞介素 6 (IL-6) 等炎性因子的分泌,从而降低术后感染的风险。术中及术后长时间放置胃肠减压管,腹腔引流管及尿管,可能引起机体发热、肺不张肺炎和尿路感染,破坏机体黏膜屏障及免疫稳态,对于肠道内环境的平衡也有一定的负面影响,并且限制患者早期下床活动从而影响患者免疫功能的恢复。

4.4 微创手术

腹腔镜胃癌根治术作为微创手术,近年快速发展,并大量应用。已有多篇文献报道其在减轻手术应激,保护免疫功能,缩短术后住院时间方面的优越性^[23],其创伤小,可促进患者早期恢复从而起到保护患者免疫功能的作用。

4.5 其他

ERAS 还主张术中保温,早期经口进食,术后镇痛,早期下床活动等措施。研究显示,当温度过低,机体抵御寒冷的机能会出现障碍^[29]。在复温过程中儿茶酚胺和肾上腺素会被释放入血,这些物质能够放大机体对手术的应激反应,保暖可以使患者避免受到此种伤害,也可使术后伤口感染率降低。胃癌患者术后早期肠内营养不仅可以有效减少静脉输血量,还可促进胃肠蠕动、增强术后免疫功能恢复,减轻患者的应激反应,减少术后并发症发生率。在充分止痛下鼓励患者术后早期下床活动,可减低下肢深静脉血栓形成的风险,促进肠道蠕动,还可增强患者对恢复的信心,有效促进患者的术后康复。

5 总结与展望

ERAS 基于循证医学的证据,优化传统的围术期管理,有效减轻或避免了对患者的有创干预,从而起到了减轻炎症反应、保护机体免疫功能、促进快速康复的积极作用。但目前国内 ERAS 理念的普及仍处于起步阶段,目前主要受如下因素制约:(1)传统观念的束缚:外科医生常受现有临床经验的束缚,新的理念普及与推广阻力较大。(2)多学科协作诊疗模式实施存在困难:ERAS 理念需要外科、麻醉科及护理人员的密切配合,实践过程可能存在一定的协作困难。(3)医疗环境及法律法规的制约:传统的围术期处理流程已被列入教科书或临床操作指南,ERAS 理念的处理措施与传统措施相抵触,尚缺乏相关医疗法规的保障。(4)ERAS 本身不完善:ERAS 发展时间尚短,有些措施尚不完善,如限制性输液缺乏详尽的指导。(5)社区医疗体系不健全:ERAS 患者出院时仍未完全康复,社区医疗体系尚不能胜任术后康复、随诊的任务。但我们相信,随着研究的不断深入和方法的不断改进,ERAS 在胃癌方面的应用会更加完善,惠及更多患者。

参考文献

- [1] 季加孚,季鑫,步召德.进展期胃癌的综合治疗[J].临床外科杂志,2014(10):715-717.
- [2] Kinoshita M, Miyazaki H, Ono S, et al. Immunoenhancing therapy with interleukin-18 against bacterial infection in immunocompromised hosts after severe surgical stress[J]. Journal of Leukocyte Biology, 2013, 93(5):689-98.
- [3] Wang D, Kong Y, Zhong B, et al. Fast-track Surgery Improves Postoperative Recovery in Patients with Gastric Cancer: A Randomized Comparison with Conventional Postoperative Care[J]. Journal of Gastrointestinal Surgery, 2010, 14(4):620-627.
- [4] Kehlet H. Multimodal approach to control postoperative pathophysiology and rehabilitation[J]. British Journal of Anaesthesia, 1997, 78(5):606-617.
- [5] 江志伟,李宁,黎介寿.快速康复外科的概念及临床意义[J].中国实用外科杂志,2007,27(2):131-133.
- [6] 江志伟,黎介寿,汪志明,等.胃癌患者应用加速康复外科治疗的安全性及有效性研究[J].中华外科杂志,2007,45(19):1314-1317.
- [7] Bianchi R A, Silva N A, Natal M L, et al. Utility of base deficit, lactic acid, microalbuminuria, and C-reactive protein in the early detection of complications in the immediate postoperative evolution[J]. Clinical Biochemistry, 2004, 37(5):404-407.
- [8] Cruickshank A M, Fraser W D, Burns H J, et al. Response of serum interleukin-6 in patients undergoing elective surgery of varying severity[J]. Clinical Science, 1990, 79(2):161-165.
- [9] Husted H, Troelsen A, Otte K S, et al. Fast-track surgery for bilateral total knee replacement[J]. Journal of Bone & Joint Surgery-british Volume, 2011, 93(3):351-356.
- [10] 廖信芳,李柱,杨清水,等.快速康复外科对腹腔镜辅助远端胃癌根治术的应激影响[J].南昌大学学报(医学版),2016,56(2):49-52.
- [11] Chen H J, Xin J L, Cai L, et al. Preliminary experience of fast-track surgery combined with laparoscopy-assisted radical distal gastrectomy for gastric cancer[J]. Journal of Gastrointestinal Surgery, 2012, 16(10):1830-1839.
- [12] Medzhitov R, Jr J C. How does the immune system distinguish self from nonself? [J]. Seminars in Immunology, 2000, 12(3):185.
- [13] 肖端,朱代华,唐云昊,等.快速康复外科对胃癌患者腹腔镜术后免疫功能及营养状态的影响[J].现代医药卫生,2018(2).
- [14] 吕昌龙,李殿俊,李一.医学免疫学.第7版[M].高等教育出版社,2012.
- [15] 孟晓旭.快速康复治疗对胃癌手术患者免疫功能的影响[J].实用癌症杂志,2016,31(11):1912-1912.
- [16] 王祥安,虞黎明,范纪昌,等.加速康复外科应用于胃癌根治术对机体免疫功能影响 Meta 分析[J].中国实用外科杂志,2015,35(10):1108-1112.
- [17] 林治华,万瑾,谢伟.补体系统与肿瘤免疫[J].重庆理工大学学报,2010,24(5):33-36.

(下转第 57 页)

- [7] Kakuda W, Abo M, Uruma G, et al. Low-frequency rTMS with language therapy over a 3-month period for sensory dominant aphasia: case series of two post-stroke Japanese patients[J]. *Brain Inj*, 2010, 24(9):1113-1117.
- [8] Hamilton RH, Sanders L, Benson J, et al. Stimulating conversation: enhancement of elicited propositional speech in a patient with chronic non-fluent aphasia following transcranial magnetic stimulation[J]. *Brain Lang*, 2010, 113(1):45-50.
- [9] Murdoch BE, Barwood CH. Non-invasive brain stimulation: a new frontier in the treatment of neurogenic speech-language disorders[J]. *Int J Speech Lang Pathol*, 2013, 15(3):234-244.
- [10] Cotelli M, Fertonani A, Miozzo A, et al. Anomia training and brain stimulation in chronic aphasia[J]. *Neuropsychol Rehabil*, 2011, 21(5):717-741.
- [11] Lukacs D. Pierre Paul Broca. Founder of anthropology and discoverer of the cortical speech center [J]. *Orv Hetil*, 1980, 121(34):2081-2.
- [12] 张玉梅,王拥军,周筠,等.失语症类型与病变部位之间关系的临床研究[J]. *中国康复医学杂志*, 2005, 20(5):352-353.
- [13] 卓大宏. *中国康复医学* [M]. 北京:华夏出版社, 2003:442.
- [14] 胡雪艳,张通,何静杰,等.高频重复经颅磁刺激对左侧大脑中动脉梗死后完全性失语患者的影响 [B]. 第十五次全国脑血管病大会 2015 论文汇编.
- [15] Szaflarski JP, Vannest J, Wu SW, et al. Excitatory repetitive transcranial magnetic stimulation induces improvements in chronic post-stroke aphasia[J]. *Med Sci Monit*, 2011, 17(3):132-139.
- [16] Allendorfer JB, Storrs JM, Szaflarski JP. Changes in white matter integrity follow excitatory rTMS treatment of post-stroke aphasia[J]. *Restor Neurol Neurosci*, 2012, 30(2):103-113.
- [17] Martin P I, Naeser M A, Theorret H, et al. Transcranial magnetic stimulation as a complementary treatment for aphasia[J]. *Semin Speech Lang*, 2004, 25(2):181-191.
- [18] 马丹,宋新建,王兴山,等.低频重复经颅磁刺激对急性脑梗死患者失语的影响 [N]. *南昌大学学报(医学版)*, 2011, 51(10).
- [19] 程亦男,汪洁,宋为群,等.低频重复经颅磁刺激治疗卒中后失语症的临床应用进展 [N]. *中国脑血管病杂志*, 2012, 9(11).
- [20] 龙安国,刘慎梅.经颅磁刺激脑梗死偏瘫患者康复治疗的疗效观察 [J]. *中外医疗*, 2011, 30(33):64-66.
- [21] 左建丽,左佳.低频重复经颅磁刺激联合康复训练对急性脑梗死患者运动功能和血清脑源性神经营养因子的影响 [J]. *中国实用医刊*, 2013, 40(6):52-54.
- [22] 李欣,宋桂琴,刘植华,等.低频重复经颅磁刺激联合言语康复训练对脑卒中失语症患者的临床疗效 [J]. *医药论坛杂志*, 2014, 35(1).
- [23] 程亦男,汪洁,宋为群.低频重复经颅磁刺激对卒中患者非流利型失语症视图命名的影响 [J]. *中国脑血管病杂志*, 2014, 11(3).
- [24] 汪洁,吴东宇.经颅磁刺激与语法研究和语言治疗 [J]. *中国康复医学杂志*, 2008, 23(8):760-763.
- [25] Sprigg N, Bath PM. Speeding stroke recovery? A systematic review of amphetamine after stroke[J]. *J Neurol Sci*, 2009, 285(1-2):3-9.
- [26] 肖军,冯园,易刚.低频重复经颅磁刺激治疗脑卒中后外侧裂周失语症的疗效观察 [J]. *实用医院临床杂志*, 2014, 11(3).
- [27] Fernandez B, Cardebat D, Demonet JF, et al. Functional MRI follow-up study of language processes in healthy subjects and during recovery in case of aphasia[J]. *Stroke*, 2004, 35(9):2171-2176.
- [28] 肖卫民,李爱萍,王煜明,等.经颅磁刺激结合针灸与语言训练对早期脑梗死后运动性失语患者的疗效 [J]. *广东医学*, 2014, 35(13):2312-3134.
- [29] 周秋敏,丛芳,沈滢,等.强制性诱导语言治疗联合低频重复经颅磁刺激对非流畅性失语的疗效 [J]. *中国康复*, 2014, 29(5):325-327.
- [30] 樊影娜,赵佳.低频 rTMS 对急性脑梗死后运动性失语的疗效观察 [J]. *中国康复*, 2016, 31(1).

(上接第 52 页)

- [26] Rech HJ, Cavallara A. Dual-energy computed tomography diagnostics for gout[J]. *Z Rheumatol*, 2017, 76(7):580-588.
- [27] Popp JD, Bidgood WD Jr, Edwards NL. Magnetic resonance imaging of tophaceous gout in the hands and wrists[J]. *Semin Arthritis Rheum*, 1996, 25(4):282-289.
- [28] Wright SA, Filippucci E, McVieqh C, et al. High-resolution ultrasonography of the first metatarsal phalangeal joint in gout: a controlled study[J]. *Ann Rheum Dis*, 2007, 66(7):859-864.
- [29] Rettenbacher T, Ennemoser S, Weirich H, et al. Diagnostic imaging of gout: comparison of high-resolution US versus conventional X-ray[J]. *Eur Radiol*, 2008, 18(3):621-630.
- [30] Carter JD, Kedar RP, Anderson SR, et al. An analysis of MRI and ultrasound imaging in patients with gout who have normal plain radiographs[J]. *Rheumatology*, 2009, 48(11):1442-1446.
- [31] Thiele RG, Schlesinger N. Diagnosis of gout by ultrasound[J]. *Rheumatology*, 2007, 46(7):1116-1121.
- [32] Neoqi T, Janson TL, Dalbeth N, et al. 2015 Gout classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative[J]. *Ann Rheum Dis*, 2015, 74(10):1789-1798.
- [33] Gutierrez M, Schmidt WA, Thiele RG, et al. International Consensus for ultrasound lesions in gout: results of Delphi process and web-reliability exercise[J]. *Rheumatology*, 2015, 54(10):1797-1805.

(上接第 54 页)

- [18] 胡金晨. 加速康复外科理念在腹腔镜辅助远端胃癌根治术中的临床应用研究 [D]. 山东大学, 2012.
- [19] 田芳, 龚腊梅, 余知萍. 正性暗示护理对外科手术患者术中应激反应的影响 [J]. *齐鲁护理杂志*, 2014, 17(20):78-79.
- [20] Sugisawa N, Tokunaga M, Makuuchi R, et al. A phase II study of an enhanced recovery after surgery protocol in gastric cancer surgery[J]. *Gastric Cancer Official Journal of the International Gastric Cancer Association & the Japanese Gastric Cancer Association*, 2016, 19(3):961-967.
- [21] Xu A, Huang L, Liu W, et al. Neoadjuvant Chemotherapy Followed by Surgery versus Surgery Alone for Gastric Carcinoma: Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials[J]. *Plos One*, 2014, 9(1):e86941.
- [22] Ramirez J M, Blasco J A, Roig J V, et al. Enhanced recovery in colorectal surgery: a multicentre study[J]. *Bmc Surgery*, 2011, 11(1):9.
- [23] Abdikarim I, Cao X Y, Li S Z, et al. Enhanced recovery after surgery with laparoscopic radical gastrectomy for stomach carcinomas[J]. *World Journal of Gastroenterology*, 2015, 21(47):13339-13344.