

## 腹腔镜结直肠癌根治术对患者凝血功能因子、体质量及内质网应激反应蛋白水平的影响

王 钊<sup>1</sup>, 彭林涛<sup>1</sup>, 杨 帆<sup>2</sup>, 栗 斌<sup>3</sup>

(邢台市人民医院 1. 普外科, 2. 烧伤科, 3. CT/MR 科, 河北 邢台 054001)

**摘 要:** 分析腹腔镜结直肠癌根治术对患者的综合疗效, 将 130 例患者按照不同的治疗方法分为两组: 对照组( $n=65$ ) 患者接受常规的开腹结直肠癌根治术治疗, 观察组( $n=65$ ) 患者接受腹腔镜结直肠癌根治术治疗。结果显示观察组患者的术中出血量、住院时间、术后排气时间及导尿管留置时间均明显降低( $P<0.05$ ) 而手术时间明显延长( $P<0.05$ ), 体质量增加患者和体质量不变患者的比例明显升高( $P<0.05$ ), 两组患者术后内质网应激反应蛋白肌醇需求酶 1 (IRE1)、活化转录因子 6 (ATF6) 及蛋白激酶样内质网激酶 (PERK) 水平均明显升高( $P<0.05$ ), 且对照组的上述指标变化比观察组患者更明显( $P<0.05$ ), 而凝血因子相关指标部分凝血活酶时间 (APTT)、血浆凝血酶原时间 (PT)、血小板及纤维蛋白原 (FIB)、凝血酶时间 (TT) 及血小板 (PLT) 水平均无明显变化( $P>0.05$ )。实验表明, 腹腔镜结直肠癌根治术患者围术期指标优于常规的开腹结直肠癌根治术, 对患者的内质网应激刺激小且不影响凝血功能相关因子水平。

**关键词:** 腹腔镜; 结直肠癌根治术; 凝血功能; 体质量; 内质网应激; 术中出血量; 住院时间; 术后排气时间

中图分类号: R735.3

文献标识码: A

## Effect of laparoscopic radical resection of colorectal cancer on coagulation function factor, body mass and endoplasmic reticulum stress response protein level

WANG Zhao<sup>1</sup>, PENG Lintao<sup>1</sup>, YANG Fan<sup>2</sup>, LI Bin<sup>3</sup>

(1. Department of General Surgery, 2. Burn Department, 3. Department of CT/MR, Xingtai People's Hospital, Xingtai 054001, Hebei, China)

**Abstract:** To investigate the effects of laparoscopic radical resection of colorectal cancer. 130 cases were divided into two groups according to the treatment method. The control group ( $n=65$ ) received routine open radical resection for colorectal cancer. The observation group ( $n=65$ ) received laparoscopic radical resection of colorectal cancer. The results showed that the bleeding volume, hospital stay, exhaust time and indwelling time of catheter in the observation group were significantly reduced ( $P<0.05$ ), while the operation time was significantly prolonged ( $P<0.05$ ). In the observation group, the proportion of patients with increased body mass and those with unchanged body mass increased significantly ( $P<0.05$ ). The levels of IREL, ATF6 and PERK in endoplasmic reticulum were significantly increased in both groups ( $P<0.05$ ). The changes of the above indexes in the control group were more obvious than those in the observation group ( $P<0.05$ ). There were no significant changes in PT, APTT, TT, FIB and PLT levels before and after treatment in both groups ( $P>0.05$ ). So The perioperative indicators of laparoscopic radical resection of colorectal cancer are better than those of conventional open radical resection of colorectal cancer. The endoplasmic reticulum stress stimulation of patients is small and does not affect the level of coagulation related factors.

**Key words:** laparoscopy; radical resection of colorectal cancer; coagulation function; body mass; endoplas-

收稿日期: 2019-05-09; 修回日期: 2019-08-09

基金项目: 2019 年河北省医学科学研究课题 (编号: 20191710)。

\* 通信作者, E-mail: hdjs2378@163.com.

mic reticulum stress; intraoperative bleeding; hospitalization time; postoperative exhaust time

结直肠癌是我国最常见的消化道恶性肿瘤,且发病率和死亡率有逐年升高的趋势<sup>[1]</sup>。结直肠癌的发病可能与遗传、饮食、吸烟等有关,但是其确切的发病机制尚不明确<sup>[2-3]</sup>。结直肠癌的开腹手术和腹腔镜手术治疗是目前临床上的主要术式,但已有的研究多集中在两种手术方式的围术期指标及临床有效率的分析<sup>[4]</sup>,关于二者对内质网应激影响的报道较少。已有的研究发现体质量指数与结直肠癌死亡率有一定的相关性<sup>[5]</sup>,且凝血纤维溶解系统及内质网应激可能与结直肠癌患者的预后有关<sup>[6-7]</sup>。本研究分析腹腔镜结直肠癌根治术对患者凝血功能因子、体质量及内质网应激反应蛋白水平的影响作用,为临床治疗提供参考。

## 1 资料与方法

### 1.1 研究对象

以本院 2017 年 1 月至 2019 年 1 月期间收治的结直肠癌患者为研究对象。纳入标准:所有患者均诊断为结直肠癌,并经病理学活检确诊,均具有明确的手术指征;所有患者临床资料完整,均知情同意且符合医院伦理委员会要求。排除标准:有既往腹部手术,严重的心脏、肝脏或肾脏器质性病变或功能障碍患者;并发其他恶性肿瘤患者;凝血功能障碍患者;严重的全身性代谢系统疾病患者;严重的神经系统疾病患者;临床资料不完整、不同意本研究或中途退出患者。130 例研究对象按照不同治疗方法分为两组:对照组( $n=65$ )患者接受常规的开腹结直肠癌根治术治疗,观察组( $n=65$ )患者接受腹腔镜结直肠癌根治术治疗。对照组中男性 32 例,女性 33 例,年龄 47~76 例,平均年龄( $63.9 \pm 12.6$ )岁,体质量指数( $22.4 \pm 4.3$ ) $\text{kg}/\text{m}^2$ ,其中直肠癌患者 26 例,乙状结肠癌患者 18 例,升结肠癌患者 14 例,降结肠癌患者 7 例;观察组患者中男性 30 例,女性 35 例,年龄 46~75 例,平均年龄( $64.1 \pm 13.8$ )岁,体质量指数( $22.4 \pm 4.3$ ) $\text{kg}/\text{m}^2$ ,其中直肠癌患者 25 例,乙状结肠癌患者 19 例,升结肠癌患者 16 例,降结肠癌患者 5 例。两组研究对象在性别比例、年龄分布、体质量指数和疾病类型等一般资料方面比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ )。

### 1.2 治疗方法

对照组患者取头低足高截石位,实施气管插管硬膜外全麻后在下腹部做切口,切开皮肤以及皮下

组织,分离病灶处的肠系膜,并游离肠系膜周围脂肪组织、结缔组织以及血管。切除研究对象病灶部位肠管和肠系膜以及相关的病变组织,并行直肠和乙状结肠的肠管吻合术,腹腔内留置引流管后从内到外逐层缝合手术切口。观察组患者气管插管全身硬膜外麻醉后保持截石位。在患者的脐部下方做手术切口后插入 Trocar 管,建立人工二氧化碳气腹。在患者的右锁骨中线和两髂前上棘连线交点做一切口,插入 Trocar 管用做主操作孔,左右锁骨中线的平肚水平插 Trocar 管作为辅助操作孔。腹腔镜引导下游离患者的肠段和肠系膜,并清扫患者肠系膜血管根部以及周围的淋巴结,切断手术对象的肠系膜下动脉,分离乙状结肠系膜和肠系膜,在肠系膜血管根部处行血管横断处理,切除发生肿瘤病变的结肠位置,行直肠和乙状结肠的肠管吻合术。手术结束后在患者的腹腔内留置引流管,并逐层缝合手术切口。

### 1.3 观察指标及方法

分析两组患者治疗前后凝血功能因子、体质量及内质网应激反应蛋白水平的变化。凝血因子相关指标活化部分凝血活酶时间(activated partial thromboplastin time, APTT)、血浆凝血酶原时间(Prothrombin time, PT)、血小板及纤维蛋白原(fibrinogen, FIB)。凝血酶时间(thrombin time, TT)检测采用全自动凝血分析仪(ISTA-R-IV 型,法国 Stago 公司产品)进行,血小板计数采用全自动五分类血球仪(LH750 型,美国 Beckman 公司产品)进行。所有检测试剂均为仪器配套试剂。内质网应激反应因子肌醇需求酶 1(inositol-requiring enzyme 1, RE1)、活化转录因子 6(activating transcription factor 6, ATF6)及蛋白激酶样内质网激酶(PKR like ER kinase, PERK)水平检测采用酶联免疫吸附测定法(EPOCH 全波长酶标仪购自 BioTek 公司)进行。IREL 检测试剂盒购自 Abcam 公司;ATF6 检测试剂盒购自 SANTA CRUZ 公司;PERK 检测试剂盒购自 CST 公司。所有检测操作均按照试剂盒说明书进行。

### 1.4 统计分析

采用 SPSS20.0 统计软件对数据进行分析。计量资料用均数 $\pm$ 标准差表示,两组间比较采用独立样本  $t$  检验,治疗前后采用配对  $t$  检验;计数资料采用百分比(%)表示,两组间比较采用卡方检验。 $P<0.05$  为差异具有统计学意义。

2 结 果

2.1 两组研究对象围术期指标比较

观察组患者的术中出血量、住院时间、术后排气时间及导尿管留置时间均明显降低 ( $P<0.05$ ), 但手术时间明显延长 ( $P<0.05$ ), 见表 1。

2.2 两组患者治疗后体质量变化

与对照组患者相比, 观察组患者的体质量增加

患者和体质量不变患者的比例明显升高 ( $P<0.05$ ) 而体质量降低患者的比例明显降低 ( $P<0.05$ ), 见表 2。

2.3 两组患者治疗前后凝血因子相关指标变化

两组患者治疗前后凝血因子相关指标 PT、APTT、TT、FIB、PLT 水平均无明显变化 ( $P>0.05$ ), 见表 3。

表 1 两组研究对象围术期指标比较分析

| 组别       | 术中出血量 (mL) | 手术时间 (min) | 住院时间 (天)  | 术后排气时间 (天) | 导尿管留置时间 (天) |
|----------|------------|------------|-----------|------------|-------------|
| 对照组      | 86.9±8.74  | 180.2±11.7 | 14.5±3.03 | 3.39±0.66  | 5.61±1.14   |
| 观察组      | 66.1±9.10  | 198.6±13.4 | 10.1±1.88 | 2.40±0.55  | 3.39±0.50   |
| <i>t</i> | 2.154      | 1.968      | 2.156     | 1.875      | 2.185       |
| <i>P</i> | <0.05      | <0.05      | <0.05     | <0.05      | <0.05       |

表 2 两组患者治疗后体质量变化分析 (例, %)

| 组别       | 体质量增加     | 体质量不变     | 体质量降低     |
|----------|-----------|-----------|-----------|
| 对照组      | 11 (16.9) | 15 (23.1) | 39 (60.0) |
| 观察组      | 18 (27.7) | 25 (38.5) | 22 (33.8) |
| $\chi^2$ | 1.586     | 2.036     | 1.968     |
| <i>P</i> | <0.05     | <0.05     | <0.05     |

( $n=65$ )

2.4 两组患者治疗前后内质网应激蛋白水平变化

两组患者术后内质网应激反应蛋白 IREL、ATF6 及 PERK 水平均明显升高 ( $P<0.05$ ), 且对照组患者的上述指标变化比观察组患者更明显 ( $P<0.05$ ), 见表 4。

表 3 两组患者治疗前后凝血因子变化分析

| 组别  |        | PT (s)    | APTT (s)  | TT (s)    | FIB (g/L) | PLT ( $\times 10^9$ ) |
|-----|--------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------------------|
| 对照组 | 术前     | 13.9±3.84 | 35.8±5.84 | 15.2±2.85 | 2.68±0.34 | 231.2±29.8            |
|     | 术后 24h | 13.3±3.17 | 35.5±4.7  | 15.6±2.97 | 2.57±0.45 | 228.8±26.7            |
| 观察组 | 术前     | 14.2±3.99 | 36.4±5.65 | 15.9±3.03 | 2.89±0.65 | 238.0±30.9            |
|     | 术后 24h | 13.6±2.66 | 35.1±2.99 | 16.9±3.93 | 2.80±0.72 | 233.9±29.5            |

表 4 两组患者治疗前后内质网应激蛋白水平变化

| 组别  |         | IREL (ng/mL)           | ATF6 (ng/mL)           | PERK (ng/mL)           |
|-----|---------|------------------------|------------------------|------------------------|
| 对照组 | 术前      | 6.39±1.15              | 16.3±3.18              | 10.6±1.96              |
|     | 术后 24 h | 19.9±3.63              | 29.3±3.65              | 26.6±3.18              |
| 观察组 | 术前      | 6.54±1.22              | 16.7±4.55              | 10.9±1.85              |
|     | 术后 24 h | 13.6±1.85 <sup>a</sup> | 22.2±3.74 <sup>a</sup> | 19.5±3.23 <sup>a</sup> |

与对照组术后 24 h 比较, <sup>a</sup> $P<0.05$

3 讨 论

结直肠癌已成为威胁人类健康的最常见恶性肿瘤, 临床上主要采用开腹和腹腔镜手术治疗。虽然目前已有二者手术效果的相关报道, 但尚未见到其对患者凝血功能因子、体质量及内质网应激反应蛋白水平影响的报道。本研究在分析腹腔镜结直肠癌根治术对患者凝血功能因子、体质量及内质网

应激反应蛋白水平的影响时发现观察组患者的术中出血量、住院时间、术后排气时间及导尿管留置时间均明显降低而手术时间明显延长, 体质量增加患者和体质量不变患者的比例明显升高而体质量降低患者的比例明显降低, 两组患者术后内质网应激反应蛋白 IREL、ATF6 及 PERK 水平均明显升高, 且对照组患者的上述指标变化比观察组患者更明显, 而凝血因子相关指标 PT、APTT、TT、FIB、PLT 水平均无明显变化, 提示腹腔镜结直肠癌根治术患者围术期指标优于常规的开腹结直肠癌根治术, 对患者的内质网应激刺激小且不影响凝血功能相关因子水平。

多层螺旋 CT 测量的腹腔内脂肪面积 (IFA) 及体质量指数 (BMI) 可更精确地评估腹腔镜结直肠癌根治术的手术难易程度, 且与手术的临床治疗效果及患者的预后密切相关<sup>[9]</sup>。腹腔镜辅助手术 (LAS)

与手助腹腔镜手术(HALS)两种术式均可作为结直肠癌的常规术式,但HALS较LAS在缩短手术时间方面更具优势,肥胖CRC患者应优先选用HALS术式<sup>[10]</sup>。但是目前未见到关于患者术后生活质量变化的相关研究。已有的研究发现凝血-纤溶系统的改变对直肠癌患者预后显著的影响,且将腹腔镜Miles手术用于直肠癌患者中手术创伤较小,能改善患者凝血纤溶系统,手术安全性较高<sup>[11-12]</sup>。腹腔镜手术较开腹手术治疗直肠癌患者,较易导致患者血液呈高凝状态,但可有效避免机体肿瘤转移、产生的应激损伤更小,进而更好地促进患者的康复,且血清人异常凝血酶原即维生素K缺乏或拮抗剂Ⅱ诱导的蛋白可用于结直肠癌肝转移的监测<sup>[13-14]</sup>。对结直肠癌患者采用腹腔镜根治术治疗能有效控制术中出血量、缩短住院时间,且能减轻术后炎症反应、缓解术后疼痛,但对患者的凝血功能存在较大影响<sup>[15]</sup>。

内质网应激的过程与结直肠癌的病理及生理过程有密切的相关性:ER应激调控自噬和细胞凋亡抑制结肠癌的转移是临床治疗结直肠癌的新思路<sup>[16]</sup>,且黄芪甲苷对结肠癌细胞离体生长及侵袭活力具有显著抑制作用可能与其调控内质网应激蛋白PERK和ATF6蛋白的表达有关<sup>[17]</sup>。PERK和ATF6在结肠癌中的表达水平下降说明缺乏适当的内质网应激反应可能在肿瘤的发生机制中起作用,而大黄素能够通过内质网应激(ERS)诱导的细胞凋亡途径抑制结肠癌细胞增殖<sup>[18-19]</sup>。本研究也发现两组患者术后内质网应激反应蛋白IREL、ATF6及PERK水平均明显升高,且对照组患者的上述指标变化比观察组患者更明显,提示腹腔镜结直肠癌根治术患者围术期指标优于常规的开腹结直肠癌根治术,对患者的内质网应激刺激小。

因此,腹腔镜结直肠癌根治术患者围术期指标优于常规的开腹结直肠癌根治术,对患者的内质网应激刺激小且不影响凝血功能相关因子水平。

#### 参考文献:

- [1] CARMAN K, CRETSCHER A, FRANK R, et al. Improvement in pathology lymph node harvesting guideline adherence for colorectal cancer[J]. *Am Surg*, 2018, 84(8):e279-81.
- [2] HUISKENS J, GALEK-ALDRIDGE MS, BAKKER JM, et al. Keeping track of all ongoing colorectal cancer trials using a mobile application: usability and satisfaction results of the dutch colorectal cancer group trials application[J]. *J Clin Transl Res*, 2018, 3(Suppl 3):435-40.
- [3] AREIA M, FUCCIO L, HASSAN C, et al. Cost-utility analysis of

- colonoscopy or faecal immunochemical test for population-based organised colorectal cancer screening[J]. *United European Gastroenterol J*, 2019, 7(1):105-13.
- [4] 王勇,余应筠,郑祖文,等.腹腔镜辅助结直肠癌根治术治疗结直肠癌的疗效及对患者营养水平、机体免疫状态的影响[J]. *癌症进展*, 2019, 17(5):595-8.
- [5] 金武勇,彭靖洪,史志涛,等.体质量指数与结直肠癌死亡率相关性的meta分析[J]. *中国普外基础与临床杂志*, 2017, 24(7):858-65.
- [6] LIN JE, COLON-ZALEZ F, BLOMAIN E, et al. Obesity-induced colorectal cancer is driven by caloric silencing of the guanylin-gucy2c paracrine signaling axis[J]. *Cancer Res*, 2016, 76(2):339-46.
- [7] LU M, SUN L, ZHOU J, et al. Dihydroartemisinin-induced apoptosis is associated with inhibition of sarco/endoplasmic reticulum calcium atpase activity in colorectal cancer[J]. *Cell Biochem Biophys*, 2015, 73(1):137-45.
- [8] 吕文浩,王吉,魏颖,等.腹腔内脂肪面积和体质量指数对腹腔镜结直肠癌根治术及术后短期结局的影响[J]. *天津医科大学学报*, 2018, 24(5):420-4.
- [9] 王钊,杨东海,栗斌.腹腔镜辅助与手助腹腔镜在结直肠癌根治术中的应用及体质量指数对手术结局的影响[J]. *重庆医学*, 2017, 46(17):2415-9.
- [10] 贺春燕,王文达,郑浩,等.凝血-纤溶系统的改变对直肠癌患者预后的影响[J]. *血栓与止血学*, 2018, 24(3):426-8.
- [11] 周红见,谢兴旺,柯超,等.腹腔镜Miles手术在直肠癌患者中的临床效果及对患者凝血纤溶系统的影响研究[J]. *医学理论与实践*, 2019, 32(5):627-9.
- [12] 王玉颖,朱晓峰,薛玉玲,等.联合检测凝血4项和肿瘤标志物在结直肠癌中的临床意义和诊断价值[J]. *现代肿瘤医学*, 2019, 27(4):615-8.
- [13] 张春光,谭清亚,匡远黎,等.腹腔镜微创手术对直肠癌患者凝血、抗氧化功能、血管新生、IGF-1及IFN- $\gamma$ 水平的影响[J]. *海南医学院学报*, 2018, 24(21):1921-5.
- [14] 朱宇,王宏洁,韩彬彬,等.人异常凝血酶原(PIVKA-II)在监测结直肠癌肝转移中的应用[J]. *山东大学学报(医学版)*, 2018, 56(10):58-63.
- [15] 梁家强.腹腔镜结直肠癌根治术后患者血清炎症、凝血及疼痛因子水平变化[J]. *山东医药*, 2018, 58(30):68-71.
- [16] 王晓燕,张曦文,李卫东,等.基于PI3K/AKT/mTOR信号通路探讨中医药通过活性氧介导的内质网应激调控细胞自噬和凋亡抑制结肠癌转移的研究概况[J]. *中华中医药学刊*, 2019, 37(1):40-4.
- [17] 李强,毛池容,黄辉.黄芪甲苷调节结肠癌细胞离体生长及侵袭的实验研究[J]. *海南医学院学报*, 2018, 24(19):1703-6.
- [18] 高磊,冯丹丹,戴发亮,等.内质网应激相关因子PERK和ATF6在结肠癌中的表达及意义[J]. *安徽医科大学学报*, 2017, 52(9):12804.
- [19] 刘保荣,袁博,慕喜喜,等.大黄素通过内质网应激诱导的细胞凋亡途径对结肠癌细胞增殖的抑制作用[J]. *山西医科大学学报*, 2016, 47(6):517-21.

(本文编辑:蒋湘莲)