

论著·临床研究 doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2016.30.014

腹腔镜辅助直肠癌根治术对患者血清中 HO-1 及 YKL-40 的影响*

刘中元¹, 赵文², 张黎^{3△}

(1. 山东省济宁市第一人民医院胃肠外科 272100; 2. 山东省兖矿集团总医院检验科, 山东邹城 273500; 3. 山东大学附属山东省立医院胃肠外科, 济南 250021)

[摘要] **目的** 比较腹腔镜辅助直肠癌根治术和开腹直肠癌根治术后血清血红素氧化酶-1(HO-1)、人类软骨糖蛋白 39(YKL-40)、C 反应蛋白(CRP)的变化。**方法** 将按照纳入排除标准选取的 60 例直肠癌患者分为腹腔镜组(30 例)和开腹组(30 例),检测患者术前和术后第 1、3 天外周血 HO-1、YKL-40、CRP 水平,并进行比较分析。**结果** 术后第 1、3 天腹腔镜组血清 HO-1、YKL-40、CRP 水平均明显低于开腹组($P < 0.05$);两组术后血清 HO-1、YKL-40、CRP 水平均较术前明显升高,且两组术后第 3 天血清 HO-1、CRP 水平较术后第 1 天明显升高,而 YKL-40 水平术后第 3 天较术后第 1 天明显下降。**结论** 腹腔镜辅助直肠癌根治术对机体的应激反应小,且术后恢复较开腹手术快。

[关键词] 直肠癌;血红素氧化酶-1;人类软骨糖蛋白 39**[中图分类号]** R657.1**[文献标识码]** A**[文章编号]** 1671-8348(2016)30-4220-02**Effect of laparoscopic-assisted radical resection on HO-1 and YKL-40 in patients with rectal cancer***Liu Zhongyuan¹, Zhao Wen², Zhang Li^{3△}

(1. Department of Gastroenterology Surgery, the First People's Hospital of Jining City, Jining, Shandong 272100, China; 2. Department of Clinical Laboratory, Yankuang Group General Hospital in Shandong Province, Zoucheng, Shandong 273500, China; 3. Department of Gastroenterology Surgery, Shandong Provincial Hospital Affiliated to Shandong University, Jinan, Shandong 250021, China)

[Abstract] **Objective** To compare the changes of serum levels of heme oxygenase-1(HO-1), C-reactive protein(CRP) and Chitinase-3-like protein 1(YKL-40) in patients with rectal cancer after laparoscopic-assisted radical operation versus open radical surgery. **Methods** According the integration and elimination standard, 60 cases of patients with rectal cancer were selected and divided into laparoscopic group (30 cases) and open group (30 cases), the concentrations of HO-1, YKL-40 and CRP in peripheral blood of patients were detected on the first and third postoperative day and preoperative day($P < 0.05$), and were compared between the two groups. **Results** The serum levels of HO-1, YKL-40 and CRP in the laparoscopic group were significantly lower than those in the open group on the first and third postoperative day($P < 0.05$). The serum levels of HO-1, YKL-40 and CRP were significantly increased after surgery, and serum levels of HO-1 and CRP on third postoperative day were significantly increased compared with that on the first postoperative day in the two groups after surgery, while serum level of YKL-40 on the third postoperative day was significantly lower than that on the first postoperative day in the two groups after surgery. **Conclusion** The stress reaction is comparatively mild in patients with rectal cancer after laparoscopic assisted radical operation, and the postoperative period may be shorter in patients treated with laparoscopic assisted radical operation than those treated with open radical surgery.

[Key words] rectal cancer; heme oxygenase-1; chitinase-3-like protein 1

急性期反应的程度取决于外科手术创伤的大小,外科创伤越大,机体急性期反应程度越大^[1]。而腹腔镜辅助直肠癌根治术较传统开腹直肠癌根治术具有手术创伤小、术后恢复快、出院时间早等优势。本文收集济宁市第一人民医院胃肠外科同一手术组医生收治的经手术治疗的直肠癌患者,并按照纳入排除标准筛选出 60 例直肠癌患者,分为开腹组与腹腔镜组,于术前和术后第 1、3 天测定两组患者血红素氧化酶-1(heme oxygenase-1, HO-1)和人类软骨糖蛋白 39(YKL-40)水平进行对比,旨在比较两种手术方式对患者围术期机体炎性反应的影响程度,从而对腹腔镜辅助直肠癌根治术的安全性和优越性进行评价。

1 资料与方法

1.1 一般资料 收集济宁市第一人民医院胃肠外科同一手术组医生 2014 年 6 月至 2015 年 12 月收治的 150 例经手术治疗

的直肠癌患者,按照纳入排除标准筛选出直肠癌患者 60 例,根据手术方式将其分为开腹组(30 例,行开腹直肠癌根治术)与腹腔镜组(30 例,行腹腔镜辅助直肠癌根治术)。纳入标准:直肠指诊肿瘤距肛缘大于 7 cm,术前行直肠磁共振成像(MRI)TNM 分期为 I~III B 期,行 Dixon 手术;年龄小于 70 岁;体质指数大于 23 kg/m²;无严重心、脑、肺、肝、肾及免疫系统等疾病;围术期未应用免疫药物及输注血液制品;术中失血量小于 400 mL。排除标准:有气腹禁忌者,有肠梗阻及既往腹部手术史者均未纳入本研究。

1.2 方法 于术前及术后第 1、3 天早晨分别抽取 60 例患者外周静脉血 10 mL,离心血清后置于 -20 °C 冰箱,集中应用酶联免疫吸附试验(ELISA)定量测定 HO-1、YKL-40, YKL-40 ELISA 试剂盒购自 Quidel 公司, HO-1 ELISA 试剂盒购自 Enzo Lifesciences 公司,所用仪器为全自动电化学发光仪。另检

* 基金项目:山东省科技发展计划资助项目(2011GSF11846)。 作者简介:刘中元(1983-),主治医师,硕士,主要从事临床胃肠外科研究。

△ 通讯作者, Tel:1516888603; E-mail:pzzl@sina.com。

测 C 反应蛋白(CRP)水平。

1.3 统计学处理 采用 SPSS17.0 软件进行统计分析,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,各指标比较采用 *t* 检验;计数资料以例数或百分率表示,比较采用 χ^2 检验,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

两组患者术前及术后 HO-1 与 YKL-40 比较见表 1。两组患者年龄、性别比例、体质量指数及术前 CRP、YKL-40、HO-1 水平比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$)。两组组内比较,HO-1 水平术后第 1、3 天较术前均明显升高,术后第 3 天较术后第 1 天明显增高;组间比较,HO-1 水平开腹组术后第 1、3 天均较腹腔镜组明显增高,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。两组组内比较,YKL-40 水平术后第 1、3 天较术前均明显升高,而术后第 3 天较术后第 1 天明显下降;组间比较,YKL-40 水平开腹组术后第 1、3 天均较腹腔镜组明显增高,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。两组组内比较,CRP 水平术后第 1、3 天较术前均明显增高,术后第 3 天较术后第 1 天明显增高;组间比较,开腹组术后第 1、3 天均较腹腔镜组明显升高,差异均有统计学意义($P < 0.05$),见表 2。

表 1 术前腹腔镜组与开腹组各指标水平比较 ($n=30$)

项目	腹腔镜组	开腹组	<i>P</i>
性别(男/女, n/n)	13/17	15/15	>0.05
年龄($\bar{x} \pm s$, 岁)	52.3 ± 11.1	50.2 ± 13.9	>0.05
体质量指数($\bar{x} \pm s$, kg/m ²)	21.5 ± 2.1	20.8 ± 2.5	>0.05
CRP($\bar{x} \pm s$, mg/dL)	1.5 ± 0.5	1.3 ± 0.4	>0.05
YKL-40($\bar{x} \pm s$, pg/mL)	132.1 ± 32.2	124.4 ± 14.6	>0.05
HO-1($\bar{x} \pm s$, IU/MG)	8.4 ± 2.7	9.9 ± 3.8	>0.05

表 2 腹腔镜组与开腹组不同时间点各指标水平比较 ($n=30, \bar{x} \pm s$)

组别	HO-1(μ g/L)	YKL-40(pg/mL)	CRP(mg/dL)
腹腔镜组			
术前	8.4 ± 2.7	132.1 ± 32.2	1.5 ± 0.5
术后 1 d	13.9 ± 7.6* Δ	221.5 ± 78.5* Δ	5.4 ± 0.3* Δ
术后 3 d	23.5 ± 8.9* $\#$ Δ	161.5 ± 40.2* $\#$ Δ	8.1 ± 0.4* $\#$ Δ
开腹组			
术前	9.9 ± 3.8	124.4 ± 14.6	1.3 ± 0.4
术后 1 d	18.7 ± 8.4*	268.5 ± 101.4*	8.5 ± 0.5*
术后 3 d	29.6 ± 9.8* $\#$	191.1 ± 55.0* $\#$	11.4 ± 0.8* $\#$

*: $P < 0.05$, 与同组术前比较; #: $P < 0.05$, 与同组术后 1 d 比较, Δ : $P < 0.05$, 与相同时间开腹组比较。

3 讨论

腹腔镜辅助直肠癌根治术相较于传统开腹直肠癌根治术无论在淋巴清扫和根治切除范围,还是在患者术后转移率及长期生存率上都无明显差异^[2]。腹腔镜微创手术方式对减轻肿瘤患者术后炎症反应及应激反应有极其重要的意义,大多数研究认为腹腔镜手术应激反应较开腹手术轻。本研究通过对 CRP、YKL-40、HO-1 3 项炎症指标的术前及术后比较,得出同样的结论,相较于开腹直肠癌根治术,腹腔镜辅助直肠癌根治术对机体的应激反应及炎症反应轻。

CRP 是临床常用的、可靠的,手术创伤后反映机体炎症程度的急性时相反应蛋白,其血清水平与创伤严重程度呈正相关。CRP 可促进单核细胞聚集,进而促进单核细胞释放各种炎性介质^[3]。研究证实,CRP 浓度在手术创伤后 4~12 h 开始升高,24~72 h 达到峰值,一直持续到手术后 14 d。Hildebrandt 等^[4]研究发现,血清 CRP 水平在腹腔镜辅助结直肠癌切除术和开放结直肠癌根治术后均增高,但开腹组明显高于腹腔镜组。Schwenk 等^[5]研究发现,腹腔镜辅助结直肠癌手术术后各时间节点 CRP 水平均低于开腹结直肠癌手术组。本研究通过组内和组间比较腹腔镜组和开腹组术后第 1、3 天 CRP 水平得出与上述两位学者一致的研究结果,组内比较,两组 CRP 水平术后第 1、3 天较术前均明显升高,且术后第 3 天较术后第 1 天明显升高,开腹直肠癌根治术组较腹腔镜组增高更为明显。

血红素氧化酶(HO)是一种催化血红素降解的微粒体限速酶。目前已确定 HO 有 3 种异构体,即 HO-1、HO-2、HO-3^[6]。HO-1 蛋白是一种在多种刺激反应中具有细胞保护作用的重要分子^[7],并可能导致免疫抑制^[8]。当细胞和组织处于应激状态时,机体多种应激因子均可诱导 HO-1 的表达,参与体内各种氧化应激及炎症反应,发挥抗炎、抗凋亡及细胞保护作用^[9]。动物实验研究表明 HO-1 水平与炎症反应大小呈正相关。手术创伤是一种机体的应激状态,HO-1 作为保护性蛋白,理应被机体诱导,发挥抗炎作用。本研究通过比较腹腔镜组和开腹组术后 HO-1 血清水平的变化,通过组内及组间比较,了解两组手术方式对患者机体的应激反应、免疫抑制情况,结果与既往报道大量动物实验结果基本一致。手术创伤后,其术后变化与 CRP 基本一致,两组 HO-1 水平术后第 1、3 天较术前明显升高,但开腹组升高更为明显,两组患者术后第 3 天较术后第 1 天 HO-1 水平明显升高,表明 HO-1 随着机体应激事件的发生,HO-1 水平开始升高,因未在术后 3 d 再次测定,无法了解 HO-1 水平何时达到峰值,何时为平台期,何时下降到与术前基本一致,笔者查阅相关文献,均未见相关报道,有待进一步研究。

YKL-40 是一个相对分子质量为 40 000 的血浆糖蛋白,是哺乳动物几丁质酶样蛋白家族成员之一。YKL-40 确切的生物学功能尚不清楚,已进行的研究发现其在细胞分化增殖、炎症反应及抗凋亡方面发挥重要作用^[10]。YKL-40 被认为是一种急性相关蛋白,因为炎症刺激时它的水平能增加超过 25%。YKL-40 是急慢性炎症及组织重构潜在的生物学标志,包括低级别的炎症和自身免疫反应^[11]。Volck 等^[12]研究表明,YKL-40 主要在中幼及晚幼粒细胞内产生,存在于成熟的中性粒细胞颗粒内,当中性粒细胞破坏及活化时以胞吐的形式释放出来。Ostergaard 等^[13]研究表明,外界炎症环境刺激后,YKL-40 在活化的巨噬细胞及中性粒细胞等多种具有免疫活性细胞下分泌释放。在促炎因子介导下通过肝细胞分泌的 YKL-40 是一种全身性炎症标志物,相比 CRP,具备更好的特异性和敏感性^[14]。白细胞介素-6(IL-6)被称为前炎症因子,是启动抗炎反应的关键物质,可显著提高人体血清中 YKL-40 水平^[15]。本研究检测术前及术后第 1、3 天两组患者机体 YKL-40 水平的变化,发现两组术后 YKL-40 水平均明显升高,但术后第 3 天较术后第 1 天明显下降,表明随着术后机体发生应激反应,YKL-40 水平升高,峰值应在 24~72 h,之后逐渐下降。组间比较,术后同时期,腹腔镜组 YKL-40 水平明显低于开放手术组。

综上所述,腹腔镜辅助直肠癌手术相较于传统开腹直肠癌根治术对患者机体的应激反应轻,免疫抑(下转第 4225 页)

2014,20(11):1939-1940.

- [4] Chavada R, Ng J, Maley M, et al. Emergence of klebsiella pneumoniae liver abscesses in south-western Sydney[J]. *Infection*, 2014, 42(3):595-596.
- [5] Mcewan P, Foos V, Lamotte M. The impact of baseline HbA1c and HbA1c trajectories on time to therapy escalation in type 2 diabetes mellitus[J]. *Value Health*, 2015, 18(7):A698.
- [6] Taieb V, Pacou M, Schroeder M, et al. Network Meta-Analysis (NMA) to assess relative efficacy measured as percentage of patients treated to HbA1c target with canagliflozin in patients with type 2 diabetes mellitus (T2DM) inadequately controlled on metformin and sulphonylurea (Met+SU)[J]. *Value Health*, 2015, 18(7):A598.
- [7] 中华医学会内分泌学分会. 中国成人 2 型糖尿病 HbA1c 控制目标的专家共识[J]. *中华内分泌代谢杂志*, 2011, 27(5):371-374.
- [8] 王珊珊, 陈莉明, 常宝成, 等. 2 型糖尿病患者血清钙与糖代谢的相关关系[J]. *中华内分泌代谢杂志*, 2014, 30(1):26-30.
- [9] Yoon da H, Jeon YJ, Bae EY, et al. Liver abscess due to Klebsiella pneumoniae in a healthy 12-year-old boy[J]. *Korean J Pediatr*, 2013, 56(11):496-499.
- [10] Liao WI, Sheu WH, Chang WC, et al. An elevated gap be-

tween admission and A1C-derived average glucose levels is associated with adverse outcomes in diabetic patients with pyogenic liver abscess[J]. *PLoS One*, 2013, 8(5):e64476.

- [11] Alsaif HS, Venkatesh SK, Chan DS, et al. CT appearance of pyogenic liver abscesses caused by Klebsiella pneumoniae[J]. *Radiology*, 2011, 260(1):129-138.
- [12] Lee CJ, Han SY, Lee SW. Clinical features of gas-forming liver abscesses: comparison between diabetic and nondiabetic patients[J]. *Korean J Hepatol*, 2010, 16(2):131-138.
- [13] Lee SS, Chen YS, Tsai HC, et al. Predictors of septic metastatic infection and mortality among patients with Klebsiella pneumoniae liver abscess[J]. *Clin Infect Dis*, 2008, 47(5):642-650.
- [14] 刘凤, 肖虎. 糖尿病并肺炎克雷伯杆菌性肝脓肿 12 例[J]. *广东医学*, 2014, 35(9):1312-1312.
- [15] Vandeveld A, Stepanovic B. On a boat: a case in Australia of endophthalmitis and pyogenic liver, prostatic, and lung abscesses in a previously well patient due to klebsiella pneumoniae[J]. *Case Rep Infect Dis*, 2014(2014):137248.

(收稿日期:2016-03-21 修回日期:2016-06-26)

(上接第 4221 页)

制小,具有明显的优势,应作为直肠癌患者的首选术式。

参考文献

- [1] Shakh G, Ben-Eliyahu S. Potential prophylactic measures against postoperative immunosuppression; could they reduce recurrence rates in oncological patients? [J]. *Ann Surg Oncol*, 2003, 10(8):972-992.
- [2] Schiedeck TH, Schwandner O, Baca I, et al. Laparoscopic surgery for the cure of colorectal cancer: results of a German five-center study[J]. *Dis Colon Rectum*, 2000, 43(1):1-8.
- [3] Bubb MR. Genetically elevated C-reactive protein and vascular disease[J]. *N Engl J Med*, 2009, 360(9):934-935.
- [4] Hildebrandt V, Kessler K, Plusczyk T, et al. Comparison of surgical stress between laparoscopic and open colonic resections[J]. *Surg Endosc*, 2003, 17(2):242-246.
- [5] Schwenk W, Jacobi C, Mansmann U, et al. Inflammatory response after laparoscopic and conventional colorectal resections—results of a prospective randomized trial[J]. *Langenbecks Arch Surg*, 2000, 385(1):2-9.
- [6] 奈兰州, 毛立军, 李望, 等. 血红素氧化酶-1 在表浅性膀胱癌中的表达及其意义[J]. *中华实验外科杂志*, 2012, 29(12):2391-2392.
- [7] 张中明, 陈德海, 董红燕, 等. 血红素氧化酶-1 对紫绀型兔心脏复氧及缺血再灌注损伤的保护作用[J]. *中华实验外科杂志*, 2005, 22(4):510-510.
- [8] 张正筠, 陈曦, 苏畅, 等. 血红素氧化酶-1 对异种胰岛移植

物的保护作用[J]. *中华实验外科杂志*, 2008, 25(8):1084-1084.

- [9] 刘玉林, 陈广响, 武继红, 等. 人血红素氧化酶-1 基因 pShuttle-CMV 穿梭载体在 Caco-2 细胞株的表达及意义[J]. *中华实验外科杂志*, 2013, 30(11):2318-2320.
- [10] Johansen JS. Studies on serum YKL-40 as a biomarker in diseases with inflammation, tissue remodelling, fibrosis and cancer[J]. *Dan Med Bull*, 2006, 53(2):172-209.
- [11] Hattori N, Oda S, Sadahiro T, et al. YKL-40 identified by proteomic analysis as a biomarker of sepsis[J]. *Shock*, 2009, 32(4):393-400.
- [12] Volck B, Price PA, Johansen JS, et al. YKL-40, a mammalian member of the chitinase family, is a matrix protein of specific granules in human neutrophils[J]. *Proc Assoc Am Physicians*, 1999, 110(4):351-360.
- [13] Ostergaard C, Johansen JS, Benfield T, et al. YKL-40 is elevated in cerebrospinal fluid from patients with purulent meningitis[J]. *Clin Diagn Lab Immunol*, 2002, 9(3):598-604.
- [14] Zheng JL, Lu L, Hu J, et al. Increased serum YKL-40 and C-reactive protein levels are associated with angiographic lesion progression in patients with coronary artery disease[J]. *Atherosclerosis*, 2010, 210(2):590-595.
- [15] Nielsen AR, Plomgaard P, Krabbe KS, et al. IL-6, but not TNF- α , increases plasma YKL-40 in human subjects[J]. *Cytokine*, 2011, 55(1):152-155.

(收稿日期:2016-03-21 修回日期:2016-07-14)