

论著·临床研究 doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2017.25.017

CRP 和 MMP-9 检测对直肠癌前切除术后吻合口漏的诊断价值

李明¹, 崔巍², 马腾³, 寇卫军¹, 周亮¹, 寇明文¹, 张文博¹

(解放军第 155 中心医院:1. 普通外科;2. 检验科;3. 神经内科, 河南开封 475003)

[摘要] **目的** 研究连续检测血清和盆腔引流液 C 反应蛋白(CRP)和引流液基质金属蛋白酶-9(MMP-9)对早期诊断低位直肠癌前切除术后吻合口漏的临床价值。**方法** 158 例行低位直肠癌前切除术的患者,在术后第 1、3、5、7 天分别测量血清和盆腔引流液中 CRP 和 MMP-9 水平。将患者分为吻合口漏组($n=9$)和无吻合口漏组($n=149$),比较两组测量值的差异。**结果** 158 例患者中发生吻合口漏 9 例,两组患者血清与引流液 CRP 检测值与术后天数的相关性分析显示第 3、5、7 天差异有统计学意义($P<0.05$)。ROC 曲线分析显示术后第 3 天血清和引流液 CRP 连续检测诊断吻合口漏准确性中等,术后第 5 天和第 7 天血清和引流液 CRP 连续检测诊断吻合口漏准确性较高。术后第 5 天血清 CRP 高于 128.23 mg/L 和引流液 CRP 高于 89.93 mg/L 的患者,术后第 7 天血清 CRP 高于 113.71 mg/L 和引流液 CRP 高于 81.75 mg/L 的患者均发生了吻合口漏。无吻合口漏组和吻合口漏组引流液 MMP-9 检验值组间差异无统计学意义($P>0.05$)。**结论** 连续检测血清和引流液 CRP 水平可用于早期诊断低位直肠癌前切除术后吻合口漏。引流液中 MMP-9 连续检测与低位直肠癌前切除术后吻合口漏的早期诊断无关。

[关键词] 直肠肿瘤;吻合口漏;C 反应蛋白;基质金属蛋白酶-9**[中图分类号]** R735.3**[文献标识码]** A**[文章编号]** 1671-8348(2017)25-3506-03**Value of CRP and MMP-9 detection for diagnosis of anastomotic leakage after rectal cancer anterior resection**Li Ming¹, Cui Wei², Ma Teng³, Kou Weijun¹, Zhou Liang¹, Kou Mingwen¹, Zhang Wenbo¹

(1. Department of General Surgery; 2. Department of Clinical Laboratory; 3. Department of Neurology,

155 Central Hospital of PLA, Kaifeng, Henan 475003, China)

[Abstract] **Objective** To investigate the clinical value of continuously detecting serum and pelvic drainage fluid C-reactive protein (CRP) and drainage fluid matrix metalloproteinase-9 (MMP-9) in the early diagnosis of anastomotic leakage after anterior resection of low rectal cancer. **Methods** The levels of CRP and MMP-9 in serum and pelvic drainage fluid were measured on postoperative 1, 3, 5, 7 d in 158 patients with low rectal cancer anterior resection. The patients were divided into the anastomotic group ($n=9$) and non-anastomotic leakage group ($n=149$). The differences in the detection values between the two groups were compared and analyzed statistically. **Results** Among 158 cases, anastomotic leakage occurred in 9 cases. The correlation analysis of serum and drainage fluid CRP detection value and postoperative days (POD) in the two groups showed the POD 3, POD 5 and POD 7 difference was statistically significant ($P<0.05$). The ROC curve analysis showed that the accuracy of the serum and drainage fluid CRP continuous detection for diagnosing the anastomotic leakage on postoperative 3 d was middle, which on postoperative 5, 7 d was higher. The patients with CRP detection value > 128.23 mg/L and drainage fluid CRP > 89.93 mg/L on postoperative 5 d and those with CRP detection value > 113.71 mg/L and drainage fluid CRP > 81.75 mg/L on postoperative 7 d developed the anastomotic leakage. The drainage fluid MMP-9 detection value had no statistical difference between the anastomotic leakage group and the non-anastomotic leakage group ($P>0.05$). **Conclusion** Continuous detection of serum and drainage fluid CRP level can be used for early diagnosing postoperative anastomotic leakage in low rectal cancer anterior resection. The drainage fluid MMP-9 continuous detection has no relation with early diagnosis of anastomotic leakage after low rectal cancer anterior resection.

[Key words] rectal neoplasms; anastomotic leakage; C-reactive protein; matrix metalloproteinase-9

吻合口漏(anastomosis leaks, AL)是低位直肠癌前切除术后危及生命的主要并发症。研究显示吻合口漏发生率为 1%~21%^[1]。它不仅增加术后并发症发生率和病死率^[2],降低生活质量,延长住院时间,增加治疗费用,而且与局部复发和患者的肿瘤特异存活率关系密切^[3]。由于低位直肠癌术后早期吻合口漏临床表现不典型,检验指标[如血常规、血清 C 反应蛋白(CRP)等]缺乏特异性,早期临床确诊率低,如能在术后早期及时确诊并选择有针对性的治疗措施可以减轻或消除吻合口漏引起的诸多不良后果。本研究旨在连续监测血清及引流液中

CRP、基质金属蛋白酶-9(MMP-9)水平变化,从而为早期诊断低位直肠癌前切除术后吻合口漏提供临床指导。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择 2011 年 1 月至 2016 年 6 月在本院行低位直肠癌前切除术患者,术后分别收集血液以及盆腔引流液检测 CRP、MMP-9 水平。排除标准:术前接受放化疗、肿瘤术后复发需再次手术者;肺部感染、会阴切口感染、切口裂开需要再次手术患者;非吻合口漏因素引起的腹盆腔感染、与吻合口漏非相关的持续发热患者。共入组患者 158 例,其中术后发生吻

合口漏 9 例,无吻合口漏 149 例,将患者分为吻合口漏组和无吻合口漏组,详细收集 158 例患者的一般特征、术前合并疾病、手术方式、CRP 和 MMP-9 水平等。本研究所有患者均已知情同意,并通过本院伦理委员会审核批准。

1.2 手术方法 规范化全直肠系膜切除术(TME)、侧方淋巴结清扫后,使用圆形吻合器、直线型切割闭合器双重吻合技术行乙状结肠(直肠)与直肠(肛管)吻合。吻合后常规进行漏气试验以确认吻合效果。对于高龄、吻合口距齿状线 3 cm 以内、漏气试验不满意及营养状况较差的患者常规行预防性回肠造口术。根据术者习惯,需要放置经肛直肠减压管的患者,在漏气试验无异常后即刻置管,直肠减压管前端位于吻合口头侧 10 cm 处,术后 3~5 d 患者通气或排便后拔出。吻合口附近常规放置盆腔引流管。

1.3 标本收集及检测 患者术后第 1、3、5、7 天,每日清晨(7:25 至 7:55)由专业医疗人员遵循无菌原则,分别收集血液以及盆腔引流液样本各 5 mL 送检,引流液 CRP 检测采用与血清 CRP 检测相同的方式,MMP-9 检测则采用同一厂家的检测试剂盒。

1.4 吻合口漏诊断标准 根据国际直肠癌研究组提出的标准,结合临床体征包括手术后 30 d 内吻合裂开、脓液或肠内容物通过盆腔引流管排出、盆腔脓肿和局部或全身性腹膜炎等,并结合 CT 扫描和(或)造影剂灌肠等放射影像学发现予以确诊。

1.5 统计学处理 用 SPSS 16.0 软件进行统计分析,计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用 *t* 检验,相关生化检测标志物的敏感性和特异性分析采用 ROC 曲线。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 临床病理特征 本研究 158 例患者中男 92 例,女 66 例,平均年龄(61.5±9.2)岁,体质指数(27.36±4.74)kg/m²;高血压 45 例,心脏病 12 例,糖尿病 39 例,有脑梗死病史 3 例;肿瘤 Dukes 分期 A 期 24 例,B 期 63 例,C 期 71 例;位于直肠中段 71 例,直肠下段 87 例;病理类型中分化腺癌 52 例,低分化腺癌 71 例,管状腺癌 22 例,黏液腺癌 13 例;术前出现肠梗阻患者 27 例;腹腔镜手术 97 例,开腹手术 61 例。预防性回肠造口术 52 例。手术时间(213±55)min,吻合口漏的发生率为 5.7%(9/158),住院时间(18.9±9.8)d,无术后死亡病例。

2.2 两组患者血清及引流液 CRP 值与术后天数(POD)的相关性分析 术后第 1 天两组血清及引流液 CRP 平均值分别为 96.36±39.98 vs. 105.82±47.17,22.72±8.76 vs. 27.22±15.20,差异均无统计学意义($P > 0.05$)。从术后第 3 天开始吻合口漏组患者血清及引流液 CRP 平均值均高于无吻合口漏组,术后第 3 天两组血清及引流液 CRP 平均值分别为 115.76±41.26 vs. 229.59±70.83,54.32±31.44 vs. 97.20±43.90,差异有统计学意义($P < 0.05$)。术后第 5 天两组血清及引流液 CRP 平均值为分别为 56.60±30.12 vs. 182.83±67.63,40.45±18.03 vs. 107.09±41.55,差异有统计学意义($P < 0.05$)。术后第 7 天两组血清及引流液 CRP 平均值分别为 49.97±28.41 vs. 177.96±66.16,31.60±14.60 vs. 79.84±24.50,差异有统计学意义($P < 0.05$),见表 1、2。

表 1 术后不同时间血清 CRP 水平分析($\bar{x} \pm s, \text{mg/L}$)

POD	CRP		<i>t</i>	<i>P</i>
	无吻合口漏(<i>n</i> =149)	吻合口漏(<i>n</i> =9)		
1	96.36±39.98	105.82±47.17	0.682	0.496
3	115.76±41.26	229.59±70.83	4.773	0.001
5	56.60±30.12	182.83±67.63	5.566	<0.01
7	49.97±28.41	177.96±66.16	5.772	<0.01

表 2 术后不同时间引流液 CRP 水平分析($\bar{x} \pm s, \text{mg/L}$)

POD	CRP		<i>t</i>	<i>P</i>
	无吻合口漏(<i>n</i> =149)	吻合口漏(<i>n</i> =9)		
1	22.72±8.76	27.22±15.20	0.879	0.404
3	54.32±31.44	97.20±43.90	3.879	<0.01
5	40.45±18.03	107.09±41.55	4.784	0.001
7	31.60±14.60	79.84±24.50	5.844	<0.01

2.3 POD 与 CRP 检测诊断吻合口漏的敏感性和特异性 术后第 3 天,血清 CRP 临界值为 187.55 mg/L,诊断敏感性为 77.8%,特异性为 96.6%($P = 0.004$);引流液 CRP 临界值为 78.29 mg/L,诊断敏感性为 77.8%,特异性为 85.3%($P < 0.01$);术后第 3 天血清和引流液连续检测诊断吻合口漏准确性中等($0.7 < Az < 0.9$)。术后第 5 和第 7 天血清和引流液连续检测诊断吻合口漏准确性较高($0.9 < Az < 1.0$)。术后第 5 天血清 CRP 检测值高于 128.23 mg/L 和引流液 CRP 检测值高于 89.93 mg/L 的患者、术后第 7 天血清 CRP 检测值高于 113.71 mg/L 和引流液 CRP 检测值高于 81.75 mg/L 的患者均发生了吻合口漏,见表 3、4、图 1、2。

表 3 POD 与血清 CRP 诊断吻合口漏的敏感性和特异性

POD	CRP 临界值 (mg/L)	敏感性 (%)	特异性 (%)	AUC (95%CI)	<i>P</i>
1	125.90	0.556	0.779	0.579(0.297,0.861)	0.429
3	187.55	0.778	0.966	0.789(0.604,0.975)	0.004
5	95.47	0.889	0.906	0.903(0.742,1.000)	<0.01
7	84.39	1.000	0.926	0.936(0.861,1.000)	<0.01

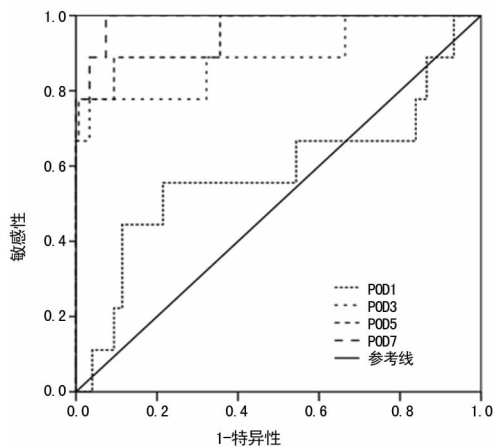


图 1 血清 CRP 检测诊断吻合口漏的准确性

表 4 POD 与引流液 CRP 诊断吻合口漏的敏感性和特异性

POD	CRP 临界值 (mg/L)	敏感性 (%)	特异性 (%)	AUC (95%CI)	P
1	35.49	0.556	0.933	0.582(0.347,0.817)	0.407
3	78.29	0.778	0.852	0.887(0.742,1.000)	<0.01
5	72.75	0.889	0.973	0.949(0.875,1.000)	<0.01
7	59.53	0.778	0.960	0.988(0.970,1.000)	<0.01

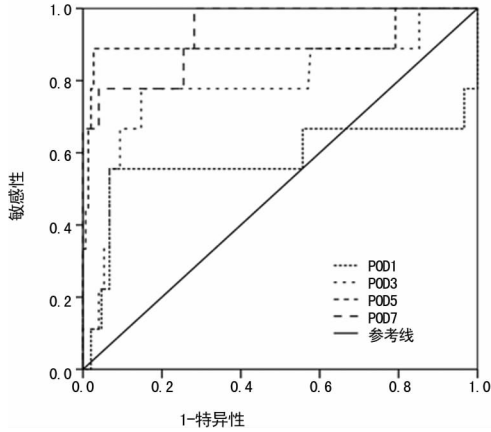


图 2 引流液 CRP 检测诊断吻合口漏的准确性

2.4 两组患者引流液 MMP-9 水平与 POD 的相关性分析

无吻合口漏组与吻合口漏组引流液 MMP-9 检测值与 POD 的关系见表 5, 两组间差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。

表 5 两组患者引流液 MMP-9 与 POD 的相关性分析 ($\bar{x} \pm s$, ng/mL)

POD	MMP-9 (ng/mL)		t	P
	无吻合口漏组 (n=149)	吻合口漏组 (n=9)		
1	5.18±2.17	5.91±3.95	0.804	0.425
3	6.79±2.28	6.99±2.38	0.240	0.811
5	6.37±2.74	6.56±2.23	0.196	0.845
7	4.51±2.95	5.52±3.17	0.934	0.354

3 讨论

吻合口漏目前仍是低位直肠癌前切除术后最严重的并发症, 是能否成功保留肛门功能的重要障碍。有文献报道低位直肠癌术后出现吻合口漏, 导致相关并发症发生率和病死率显著增加, 病死率为 12%~27%^[4-5]。在没有明显临床表现的情况下, 早期发现这种潜在并发症并采取相应治疗措施, 能有效减轻或消除不良预后。

CRP 是首个被发现的急性时相反应蛋白, 在急性创伤和感染时, 血清中浓度急剧升高, 是急性炎症反应中应用最广泛的标志物, 并反映了急性炎症反应的刺激强度^[6]。有研究显示术后血清 CRP 水平升高可提示术后发生感染和(或)吻合口漏的可能^[7-8]。但是血清 CRP 检测在诊断吻合口漏时缺乏足够的特异性, 必须结合临床体征并通过反复的影像学检查、检验排除其他感染并发症。盆腔引流液是血浆通过腹膜的滤液, 它与血清保持平衡状态, 假设引流液 CRP 检测值反映了吻合口

周围组织中血清 CRP 值, 笔者比较了吻合口漏组和无吻合口漏组患者血清和引流液 CRP 检验值与 POD 的相关性, 结果显示第 3、5、7 天差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。ROC 曲线分析显示术后第 3 天血清和引流液 CRP 连续检测诊断吻合口漏准确性中等, 术后第 5 天和第 7 天血清和引流液 CRP 连续检测诊断吻合口漏准确性较高。本研究结果表明, 血清和引流液 CRP 连续检测可以用于早期诊断低位直肠癌前切除术后吻合口漏, 特别是在第 5 天和第 7 天, 如果血清和引流液 CRP 检测值超过临界值, 出现吻合口漏的风险显著增高。

基质金属蛋白酶(MMPs)是在许多组织中保持细胞外基质稳态的最重要的内肽酶之一, 它涉及诸如繁殖、形态发生、胚胎发育、骨组织重塑、血管生成和组织愈合等功能^[9]。吻合口的生物力学强度主要取决于富含胶原的肠壁黏膜下层的完整性。组织愈合是由细胞外基质参与的, 合成及分解动态平衡过程。随着 MMPs 的活性提高, 胶原蛋白分解能力将显著增加^[10]。有研究^[11]报道结直肠癌切除术后 MMPs 升高和吻合口漏的发生有相关性。有实验研究^[10]报道术后早期在吻合口附近增强 MMPs 活性增加了吻合口漏的发生率。Stumpf 等^[12]对比了 15 例吻合口漏和 104 例无吻合口漏患者病理组织, 发现在吻合口漏患者中 MMP-1、2、9 的表达显著增加。研究发现吻合口附近 MMP-8 和 MMP-9 活性增加可引起吻合口漏^[10,13]。MMPs 水平可以通过腹腔引流液来检测。与 Pasternak 等^[11]的研究不同, 本研究发现两组患者盆腔引流液中 MMP-9 水平无统计学差异。在本研究的两组患者中观察到平均 MMP-9 水平的下降趋势, 这与 Baker 等的结果一致^[14]。

综上所述, 引流液中 MMP-9 检测不能用于低位直肠癌前切除术后吻合口漏的早期诊断。血清和引流液中 CRP 连续监测可用于早期诊断低位直肠癌前切除术后吻合口漏。在没有显著临床表现的情况下, 早期对吻合口漏进行诊断并做出相应干预, 可以降低吻合口漏引起的不良后果。没有吻合口漏风险的患者可以提前出院, 缩短住院时间, 降低治疗费用, 这也符合快速康复外科理念。

参考文献

- [1] Park JS, Choi GS, Kim SH, et al. Multicenter analysis of risk factors for anastomotic leakage after laparoscopic rectal cancer excision; the Korean laparoscopic colorectal surgery study group[J]. Ann Surg, 2013, 257(4):665-671.
- [2] Trencheva K, Morrissey KP, Wells M, et al. Identifying important predictors for anastomotic leak after colon and rectal resection: prospective study on 616 patients[J]. Ann Surg, 2013, 257(1):108-113.
- [3] Mirnezami A, Mirnezami R, Chandrakumaran K, et al. Increased local recurrence and reduced survival from colorectal cancer following anastomotic leak: systematic review and meta-analysis[J]. Ann Surg, 2011, 253(5):890-899.
- [4] Buchs NC, Gervaz P, Secic M, et al. Incidence, consequences, and risk factors for anastomotic dehiscence after colorectal surgery: a prospective monocentric study[J]. Int J Colorectal Dis, 2008, 23(3):265-270.

BODE 指数分级之间呈正相关,其原因可能为,PCT、CRP 作为生物学指标,其水平高低能够反映患者病情的严重程度,血清 PCT 与 CRP 水平越高,病情越严重,持续升高者则提示预后不良。为进一步分析 CRP、PCT 的检测效果,超过 3 个月出现复发的 AECOPD 患者血清 CRP、PCT 水平显著低于 3 个月内复发的患者,治疗出院后 1 年,复发次数大于 1 次的 AECOPD 患者血清 CRP、PCT 水平显著高于复发少于或等于 1 次的患者,这表明 CRP、PCT 可作为 AECOPD 患者细菌、炎症介质感染的判断指标,指导临床用药,还可以作为患者病情的监测指标,判断预后。张卫芳等^[10]研究指出,当患者血清 PCT $<0.1 \mu\text{g/L}$ 时,表明无细菌感染,当 PCT 为 $0.1\sim 0.25 \mu\text{g/L}$ 时,患者体内细菌感染的可能性不大,不建议临床使用抗生素,当 PCT 为 $0.25\sim 0.5 \mu\text{g/L}$ 时,提示患者体内存在细菌感染,建议使用抗生素治疗。

参考文献

- [1] 叶青,邝军,朱建勇. 细辛脑注射液对慢性阻塞性肺疾病急性加重期患者血清降钙素原、C-反应蛋白及血气的影响[J/CD]. 中华肺部疾病杂志(电子版),2015,8(2):64-66.
- [2] 丁勇,李静,刘静,等. COPD 急性加重期患者血清降钙素原、高敏 C 反应蛋白的检测及意义[J]. 山东医药,2015,55(17):57-58.
- [3] 叶春幸,林华胜,卓宋明,等. 慢性阻塞性肺疾病急性加重期患者血清降钙素原和 C 反应蛋白检测的临床意义[J].

广东医学院学报,2015,28(2):163-166.

- [4] 王秋颖,郭晓慧,徐丹丹. 慢性阻塞性肺疾病急性加重期合并 2 型糖尿病患者血降钙素原、超敏 C 反应蛋白水平变化[J]. 中国老年学,2016,36(20):5076-5077.
- [5] Kiser TH, Vandivier RW. Severe acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease; does the dosage of corticosteroids and type of antibiotic matter? [J]. *Curr Opin Pulm Med*,2015,21(2):142-148.
- [6] Hasegawa K, Tsugawa Y, Tsai CL, et al. Frequent utilization of the emergency department for acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease[J]. *Respir Res*,2014,15(1):1-13.
- [7] 马丽,文仲光. 降钙素原和高敏 C 反应蛋白检测在老年慢性阻塞性肺疾病急性加重期的意义[J]. 实用老年医学,2016,11(5):434-435.
- [8] 赵秀清,王昌生,杜春书,等. 慢性阻塞性肺疾病急性加重期并发感染患者血清 PCT、hs-CRP 和 PA 的水平变化分析[J]. 中华医院感染学杂志,2016,26(13):2945-2947.
- [9] 胡绘,赵苏,孔德勇,等. 联合检测 hs-CRP、PCT 和 BNP 在 COPD 急性恶化期中的诊断价值[J]. 重庆医学,2015,44(15):5010-5012.
- [10] 张卫芳,赵红清. PCT 检测对感染性疾病的诊断意义[J]. 中国医药指南,2012,10(28):157-158.

(收稿日期:2017-01-24 修回日期:2017-06-12)

(上接第 3508 页)

- [5] Thornton M, Joshi H, Vimalachandran C, et al. Management and outcome of colorectal anastomotic leaks[J]. *Int J Colorectal Dis*,2011,26(3):313-320.
- [6] Simon L, Gauvin F, Amre DK, et al. Serum procalcitonin and C-reactive protein levels as markers of bacterial infection; a systematic review and meta-analysis [J]. *Clin Infect Dis*,2004,39(2):206-217.
- [7] Kostić Z, Panišić M, Milev B, et al. Diagnostic value of serial measurement of C-reactive protein in serum and matrix metalloproteinase-9 in drainage fluid in the detection of infectious complications and anastomotic leakage in patients with colorectal resection [J]. *Vojnosanit Pregl*,2015,72(10):889-898.
- [8] Kostić Z, Slavković D, Mijusković Z, et al. C-reactive protein in drainage fluid as a predictor of anastomotic leakage after elective colorectal resection [J]. *Vojnosanit Pregl*,2016,73(3):228-233.
- [9] Bedirli A, Kerem M, Karahacioglu E, et al. Effects of two conventional preoperative radiation schedules on anastomotic healing in the rat colon [J]. *Eur Surg Res*,2007,39(3):141-147.
- [10] Agren MS, Andersen TL, Mirastschijski U, et al. Action

of matrix metalloproteinases at restricted sites in colon anastomosis repair: an immunohistochemical and biochemical study[J]. *Surgery*,2006,140(1):72-82.

- [11] Pasternak B, Matthiessen P, Jansson K, et al. Elevated intraperitoneal matrix metalloproteinase - 8 and - 9 in patients who develop anastomotic leakage after rectal cancer surgery: a pilot study [J]. *Colorectal Dis*,2010,12(7):e93-98.
- [12] Stumpf M, Klinge U, Wilms A, et al. Changes of the extracellular matrix as a risk factor for anastomotic leakage after large bowel surgery [J]. *Surgery*,2005,137(2):229-234.
- [13] de Hingh IH, Lomme RM, van Goor H, et al. Changes in gelatinase activity in the gastrointestinal tract after anastomotic construction in the ileum or colon [J]. *Dis Colon Rectum*,2005,48(11):2133-2141.
- [14] Baker EA, Leaper D. Profiles of matrix metalloproteinases and their tissue inhibitors in intraperitoneal drainage fluid; relation-ship to wound healing [J]. *Wound Rep Reg*,2003,11(4):268-274.

(收稿日期:2016-12-30 修回日期:2017-06-18)