

• 论 著 •

直肠癌患者根治术后盆腔引流液 MMP-2、MMP-9、CRP、IL-1 β 、TNF- α 预测早期吻合口瘘的临床价值

孟 闯^{1,2}, 张 跃², 姚泽明², 王 建^{1 Δ}

1. 徐州医科大学第一临床学院, 江苏徐州 221004; 2. 徐州市肿瘤医院胃肠外科, 江苏徐州 221000

摘要:目的 探讨直肠癌患者根治术后盆腔引流液基质金属蛋白酶(MMP)-2、MMP-9、C 反应蛋白(CRP)、白细胞介素(IL)-1 β 、肿瘤坏死因子(TNF)- α 预测早期吻合口瘘的临床价值。方法 选取 2017 年 1 月至 2020 年 11 月于徐州市肿瘤医院接受直肠癌根治术的患者 118 例作为研究对象, 根据患者术后是否出现吻合口瘘进行将其分为吻合口瘘组(32 例)和对照组(86 例)。比较两组患者一般资料以及手术相关指标; 比较两组患者术后 1、3、5 d 盆腔引流液 MMP-2、MMP-9、CRP、IL-1 β 、TNF- α 水平, 并绘制受试者工作特征(ROC)曲线分析 MMP-2、MMP-9、CRP、IL-1 β 、TNF- α 预测早期吻合口瘘的效能。结果 术后 3、5 d, 对照组盆腔引流液 MMP-2、MMP-9、CRP、IL-1 β 、TNF- α 水平逐渐降低, 吻合口瘘组盆腔引流液 MMP-2、MMP-9 水平逐渐降低, CRP、IL-1 β 、TNF- α 水平逐渐升高, 且吻合口瘘组患者盆腔引流液 MMP-2、MMP-9 水平显著低于对照组, CRP、IL-1 β 、TNF- α 水平显著高于对照组($P < 0.05$), ROC 曲线分析显示, 盆腔引流液 MMP-2、MMP-9、CRP、IL-1 β 、TNF- α 联合检测对直肠癌根治术后早期吻合口瘘预测的灵敏度、特异度以及曲线下面积均优于各项单独检测。结论 对于接受直肠癌根治术的患者, 术后联合检测盆腔引流液 MMP-2、MMP-9、CRP、IL-1 β 、TNF- α 能够有效预测早期吻合口瘘。

关键词: 直肠癌根治术; 盆腔引流液; 基质金属蛋白酶; C 反应蛋白; 白细胞介素-1 β ; 肿瘤坏死因子- α

DOI: 10.3969/j.issn.1673-4130.2021.22.018

中图法分类号: R735.3

文章编号: 1673-4130(2021)22-2772-04

文献标志码: A

The clinical value of MMP-2, MMP-9, CRP, IL-1 β and TNF- α in pelvic drainage fluid after radical resection of rectal cancer in predicting early anastomotic fistula

MENG Chuang^{1,2}, ZHANG Yue², YAO Zeming², WANG Jian^{1 Δ}

1. the First Clinical Institute, Xuzhou Medical University, Xuzhou, Jiangsu 221004, China;

2. Department of Gastrointestinal Surgery, Xuzhou Cancer Hospital, Xuzhou, Jiangsu 221000, China

Abstract: **Objective** To investigate the clinical value of the matrix metalloproteinases (MMP)-2, MMP-9, C-reactive protein (CRP), interleukin (IL)-1 β and tumor necrosis factor (TNF)- α in pelvic drainage fluid for early anastomotic fistula in patients with rectal cancer. **Methods** A total of 118 patients underwent radical resection of rectal cancer in Xuzhou Cancer Hospital from January 2017 to November 2020 were selected and divided into anastomotic fistula group (32 cases) and the control group (86 cases) according to whether the patients had an anastomotic fistula after the operation. The general information and the surgical indicators; the levels of MMP-2, MMP-9, CRP, IL-1 β and TNF- α in the pelvic drainage fluid on the 1, 3, and 5 days after surgery were compared between the two groups. The clinical value of MMP-2, MMP-9, CRP, IL-1 β , TNF- α in predicting early anastomotic leakage was analyzed using the receiver operating characteristic (ROC) curve drawn. **Results** After 3 and 5 days, in the pelvic drainage fluid, the levels of MMP-2, MMP-9, CRP, IL-1 β , TNF- α gradually decreased in the control group, in the anastomotic fistula group, the levels of MMP-2, MMP-9 in pelvic drainage fluid gradually decreased, while the levels of CRP, IL-1 β and TNF- α gradually increased. The levels of MMP-2, MMP-9 in pelvic drainage fluid in anastomotic fistula group were significantly lower than those in control group, and the levels of CRP, IL-1 β and TNF- α were significantly higher than those in

作者简介: 孟闯, 男, 主治医师, 主要从事胃癌、大肠癌治疗相关研究。 Δ 通信作者, E-mail: mengchuangxiaozi@163.com。

本文引用格式: 孟闯, 张跃, 姚泽明, 等. 直肠癌患者根治术后盆腔引流液 MMP-2、MMP-9、CRP、IL-1 β 、TNF- α 预测早期吻合口瘘的临床价值 [J]. 国际检验医学杂志, 2021, 42(22): 2772-2775.

control group ($P < 0.05$). ROC curve analysis showed that the sensitivity, the specificity and the area under the curve of combined detection of MMP-2, MMP-9, CRP, IL-1 β and TNF- α in pelvic drainage fluid were better than those of single detection for early anastomotic fistula prediction after radical resection of rectal cancer.

Conclusion For patients undergoing radical rectal cancer surgery, combined detection of MMP-2, MMP-9, CRP, IL-1 β and TNF- α in pelvic drainage fluid can effectively predict early anastomotic fistula.

Key words: radical resection of rectal cancer; pelvic drainage; matrix metalloproteinases; C-reactive protein; interleukin-1 β ; tumor necrosis factor- α

吻合口瘘是直肠癌根治术后严重的并发症之一,极易导致患者死亡,病死率高达 5%~22%^[1]。研究发现,吻合口瘘多发生在术后 7 d 左右,易导致患者出现严重的腹腔感染,因此对于吻合口瘘的早期预测极其重要^[2]。基质金属蛋白酶(MMP)-2、MMP-9 能聚集蛋白聚糖、肿瘤坏死因子(TNF)等物质,有研究认为高水平的 MMP-2、MMP-9 与炎症反应和恶性肿瘤有关^[3]。C 反应蛋白(CRP)是一种广泛性蛋白质,已有研究证实 CRP 在吻合口瘘的发生发展中发挥重要作用^[4]。白细胞介素(IL)-1 β 、TNF- α 均是炎症反应的监测指标,有研究发现引流液中的炎症因子能够反映局部炎症反应,推测炎症因子能够作为预测吻合口瘘的检测指标^[5]。本研究对徐州市肿瘤医院收治的 118 例接受直肠癌根治术的患者的临床资料进行分析,以研究直肠癌患者根治术后盆腔引流液 MMP-2、MMP-9、CRP、IL-1 β 、TNF- α 预测早期吻合口瘘的临床价值。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2017 年 1 月至 2020 年 11 月于徐州市肿瘤医院接受直肠癌根治术的患者 118 例作为研究对象。纳入标准:(1)符合《结直肠癌规范化诊疗》中直肠癌诊断标准^[6];(2)年龄>18 岁;(3)近期未服用激素类药物。排除标准:(1)存在严重肝、肾功能不全;(2)术后出现严重肺部、泌尿系统或切口感染;(3)合并消化性溃疡;(4)合并神经系统疾病。根据患者术后是否出现吻合口瘘分为吻合口瘘组(32 例)和对照组(86 例)。吻合口瘘组男 17 例,女 15 例,年龄 50~73 岁,平均(60.54±10.14)岁,体质指数(BMI)18~24 kg/m²,平均(22.14±1.04)kg/m²;对照组男 42 例,女 44 例,年龄 50~73 岁,平均(60.83±10.26)岁,BMI 18~24 kg/m²,平均(22.09±1.13)kg/m²。两组患者年龄、性别、BMI 等一般资料比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。本研究经医院伦理委员会批准,所有研究对象均签署知情同意书。

1.2 方法

1.2.1 吻合口瘘判断标准 参考《结直肠癌规范化诊疗》中吻合口瘘判断标准^[6]:(1)患者术后体温正常,在第 5~10 天体温突然升高;(2)存在腹膜炎体征或者直肠刺激征;(3)盆腔引流液突然增多;(4)血常

规结果可见白细胞和中性粒细胞水平升高;(5)通过直肠指诊可发现吻合口瘘。

1.2.2 MMP-2、MMP-9、CRP、IL-1 β 、TNF- α 检测 收集患者术后 1、3、5 d 盆腔引流液,以 2 000 r/min 离心 7 min,−80 ℃ 保存送至检验科,采用固相夹心法酶联免疫吸附试验(ELISA)检测 MMP-2、MMP-9(人 MMP-2、MMP-9 ELISA 试剂盒,上海酶联生物科技有限公司);采用 ELISA 检测 CRP(人 CRP ELISA 试剂盒,上海晶抗生物工程有限公司)和 IL-1 β (IL-1 β ELISA 试剂盒,上海广锐生物科技有限公司);采用双抗体夹心法检测 TNF- α (人 TNF- α ELISA 试剂盒,上海纪宁生物科技有限公司)。

1.3 观察指标 比较两组患者一般资料以及手术相关指标;比较两组患者术后 1、3、5 d 盆腔引流液 MMP-2、MMP-9、CRP、IL-1 β 、TNF- α 水平。患者一般资料包括:性别、年龄、BMI、肿瘤最大径、肿瘤 TNM 分期、肿瘤距离肛缘位置;手术相关指标包括:手术时间、术中出血量、手术类型、淋巴结清扫数量。

1.4 统计学处理 采用 SPSS20.0 统计软件进行数据分析。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用 t 检验;计数资料以例数或百分率表示,组间比较采用 χ^2 检验,采用受试者工作特征(ROC)曲线进行诊断效能评价,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者一般资料比较 两组患者年龄、BMI、肿瘤最大径、肿瘤 TMN 分期、肿瘤距离肛缘位置比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$)。见表 1。

2.2 两组患者手术相关指标比较 两组患者手术时间、术中出血量、淋巴结清扫数量、手术类型比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$)。见表 2。

2.3 两组患者术后 1、3、5 d 盆腔引流液 MMP-2、MMP-9、CRP、IL-1 β 、TNF- α 水平比较 两组患者术后 1 d 盆腔引流液 MMP-2、MMP-9、CRP、IL-1 β 、TNF- α 水平比较,差异无统计学意义($P > 0.05$);术后 3、5 d,对照组患者盆腔引流液 MMP-2、MMP-9、CRP、IL-1 β 、TNF- α 水平逐渐降低,吻合口瘘组患者盆腔引流液 MMP-2、MMP-9 水平逐渐降低,CRP、IL-1 β 、TNF- α 水平逐渐升高,且吻合口瘘组 MMP-2、MMP-9 水平低于对照组,CRP、IL-1 β 、TNF- α 水平高

于对照组,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。见表 3。

表 1 两组患者一般资料比较($n/\bar{x} \pm s$)

组别	n	年龄 (岁)	BMI (kg/m^2)	肿瘤最大径 (cm)	肿瘤 TMN 分期			肿瘤距离肛缘位置 (cm)
					I 期	II 期	III 期	
吻合口瘘组	32	60.54 $\pm$ 10.14	22.14 $\pm$ 1.04	3.54 $\pm$ 0.58	10	15	7	7.01 $\pm$ 1.14
对照组	86	60.83 $\pm$ 10.26	22.09 $\pm$ 1.13	3.44 $\pm$ 0.59	26	42	18	7.17 $\pm$ 1.23
χ^2/t		0.140	0.228	0.846		0.011		0.542
P		0.888	0.820	0.399		0.915		0.588

表 2 两组患者手术相关指标比较($n/\bar{x} \pm s$)

组别	n	手术时间 (min)	术中出血量 (mL)	淋巴结清扫数量 (枚)	手术类型	
					腹腔镜	非腹腔镜
吻合口瘘组	32	179.24 $\pm$ 10.14	82.25 $\pm$ 10.87	14.74 $\pm$ 2.54	28	5
对照组	86	182.98 $\pm$ 10.45	78.52 $\pm$ 10.44	15.24 $\pm$ 2.31	69	17
χ^2/t		1.742	1.706	1.017		0.024
P		0.084	0.090	0.3111		0.876

表 3 两组患者后 1、3、5 d 盆腔引流液 MMP-2、MMP-9、CRP、IL-1 β 、TNF- α 水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	n	时间	MMP-2($\mu\text{g}/\text{L}$)	MMP-9($\mu\text{g}/\text{L}$)	CRP(mg/L)	IL-1 β (pg/mL)	TNF- α (pg/mL)
吻合口瘘组	32	术后 1 d	361.87 $\pm$ 10.14	638.01 $\pm$ 10.05	20.14 $\pm$ 2.41	20.54 $\pm$ 1.03	125.41 $\pm$ 5.12
		术后 3 d	330.64 $\pm$ 10.21*	590.65 $\pm$ 10.23*	30.54 $\pm$ 2.48*	22.14 $\pm$ 1.87*	130.24 $\pm$ 5.44*
		术后 5 d	280.43 $\pm$ 10.14*	510.65 $\pm$ 10.02*	57.54 $\pm$ 2.51*	25.52 $\pm$ 1.12*	140.78 $\pm$ 5.24*
对照组	86	术后 1 d	361.88 $\pm$ 10.12	638.02 $\pm$ 10.22	20.55 $\pm$ 2.24	20.12 $\pm$ 1.47	125.77 $\pm$ 5.97
		术后 3 d	340.14 $\pm$ 10.14	615.12 $\pm$ 10.32	15.24 $\pm$ 2.54	17.21 $\pm$ 1.31	118.47 $\pm$ 5.54
		术后 5 d	310.29 $\pm$ 10.21	570.05 $\pm$ 10.22	10.08 $\pm$ 2.41	15.24 $\pm$ 1.24	108.24 $\pm$ 5.08

注:与对照组同时时间点比较,* $P < 0.05$ 。

2.4 盆腔引流液 MMP-2、MMP-9、CRP、IL-1 β 、TNF- α 对直肠癌根治术后早期吻合口瘘的预测价值分析 ROC 曲线分析显示,盆腔引流液 MMP-2、MMP-9、CRP、IL-1 β 、TNF- α 联合检测预测直肠癌根治术后早期吻合口瘘的灵敏度、特异度以及曲线下面积(AUC)均优于各项单独检测。见表 4。

表 4 盆腔引流液中 MMP-2、MMP-9、CRP、IL-1 β 、TNF- α 对直肠癌根治术后早期吻合口瘘的预测价值分析

项目	AUC	特异度(%)	灵敏度(%)	95%CI
MMP-2	0.675	53.4	81.4	0.559~0.790
MMP-9	0.732	56.3	87.2	0.620~0.844
CRP	0.715	68.8	74.4	0.601~0.828
IL-1 β	0.708	62.5	76.7	0.599~0.818
TNF- α	0.750	78.1	76.7	0.643~0.857
联合检测	0.887	87.5	89.5	0.806~0.968

3 讨 论

直肠癌是大肠癌的一种,其发病率呈逐年升高趋

势。直肠癌根治术是治疗直肠癌的主要手段,主要是将肿瘤、区域淋巴结以及伴行血管切除,通常在腹腔镜下进行,具有创伤小、见效快、恢复快的优势^[7-10]。但是患者接受直肠癌根治术后很容易出现吻合口瘘,通常出现在术后 5~7 d,严重威胁患者的生命健康^[11-13]。因此寻找有效的血清学指标以预测术后吻合口瘘较为重要。

MMP 是一类可以降解细胞外基质蛋白的内肽酶,富含锌、钙等金属离子。MMP 可以分为胶原酶、基质溶解酶、明胶酶以及膜型等,而明胶酶又包括 MMP-2 以及 MMP-9,在伤口的愈合、血管生成方面发挥着重要的作用^[14-15]。本研究结果显示,吻合口瘘组患者盆腔引流液 MMP-2、MMP-9 水平显著低于对照组($P < 0.05$),说明直肠癌根治术后的患者可出现盆腔引流液 MMP-2、MMP-9 水平降低。CRP 是非特异性免疫机制的一部分,可在特定条件下和磷脂酰胆碱、脂多糖等结合,促进巨噬细胞的吞噬效果以及淋巴细胞和单核细胞的活化^[16]。CRP 在腹腔感染的早

期诊断和鉴别中发挥着重要的作用。本研究结果显示,吻合口瘘组患者盆腔引流液 CRP 水平显著高于对照组($P < 0.05$),分析原因可能为吻合口瘘的出现多由不良因素导致吻合口周围出现小脓肿,随着脓肿的发展,小脓肿可慢慢加重直到形成溃疡,以及消化道被破坏出现明显的症状,这一系列症状也会促进 CRP 的生成^[17]。IL-1 β 是一种单核巨噬细胞分泌的多肽调节因子,在细胞免疫的激活中起重要作用,当体内出现炎症反应时,IL-1 会促进 IL-1 β 的分泌。TNF- α 是一种参与到系统的炎症因子,主要由巨噬细胞分泌,能够促进炎症反应的发生^[18-19]。本研究结果显示,吻合口瘘组患者盆腔引流液 IL-1 β 、TNF- α 水平显著高于对照组($P < 0.05$)。推测可能因为当机体出现炎症反应时,会诱导机体合成 IL-6 和 TNF- α ,而 IL-6 又会促进 IL-1 β 的生成,进而促进机体进入急性期免疫反应,从而出现机体的免疫防御,但仅用这两种指标进行预测可能会因为灵敏度不高出现漏诊^[20]。本研究发现,盆腔引流液 MMP-2、MMP-9、CRP、IL-1 β 与 TNF- α 联合检测对预测直肠癌根治术后早期吻合口瘘的灵敏度、特异度以及 AUC 均优于各项单独检测。说明 MMP-2、MMP-9、CRP、IL-1 β 及 TNF- α 联合检测能够弥补各项指标单独检测的不足。但是本研究可能因为样本量较小导致结果出现偏差,今后应当扩大样本量做进一步研究。

综上所述,对于接受直肠癌根治术的患者,其盆腔引流液 MMP-2、MMP-9、CRP、IL-1 β 和 TNF- α 的联合检测在其术后早期吻合口瘘的预测中具有重要意义,临床上应该加强指标的联合检测,预防吻合口瘘的发生。

参考文献

- [1] 何义仁,朱志强,刘少军,等.吻合口加固缝合预防腹腔镜直肠癌根治术后发生吻合口漏的前瞻性随机对照试验[J].中华胃肠外科杂志,2018,21(4):431-436.
- [2] 周海涛,苏昊,周志祥,等.17例腹部无辅助切口标本经肛门拖出切除的腹腔镜直肠癌根治术疗效分析[J].中华肿瘤杂志,2018,40(3):206-210.
- [3] 杨江民,付长海,马新福.联合检测血清 CRP、PCT 及 MMP-9 在胃癌术后吻合口瘘早期诊断中的应用价值[J].河北医药,2020,42(3):370-373.
- [4] 黄帝,许新才,郭杨超.老年直肠癌术后吻合口瘘的影响因素分析[J].中华保健医学杂志,2020,22(4):395-398.
- [5] 朱少问,左学良,武健.腹腔镜下直肠癌根治术吻合口瘘发生相关危险因素分析[J].皖南医学院学报,2019,38(5):437-440.
- [6] 陈功,邱萌,张俊.结直肠癌规范化诊疗[M].长沙:中南大学出版社,2015:10.
- [7] 张斌,卓光鑽,赵玉涓,等.腹腔镜低位直肠癌经括约肌间切除术后吻合口漏的危险因素分析[J].中华普通外科杂志,2020,35(1):8-12.
- [8] 刘广炼,盖卫东.关节镜下经胫骨隧道止点重建技术治疗半月板后根撕裂[J].中国骨与关节损伤杂志,2018,33(12):61-62.
- [9] 刘英俊,高重庆,王刚成,等.中性粒细胞与淋巴细胞比值早期预测直肠癌术后吻合口瘘的价值[J].中华肿瘤杂志,2020,42(1):70-73.
- [10] 陈航,张烨,王彤. Riolan 动脉弓和蒙德氏边缘动脉弓与直肠癌根治术后吻合口瘘的研究进展[J].中华普通外科杂志,2019,34(4):372-374.
- [11] 杨增辉,鲍传庆,许炳华,等.末端回肠悬吊术在腹腔镜下低位直肠癌根治术中的应用[J].实用医学杂志,2018,40(7):4102-4105.
- [12] 戴志慧,杜金林,王建平,等.改良横结肠保护性造口及皮下腹腔外造口关闭在腹腔镜中低位直肠癌前切除术的应用[J].中华胃肠外科杂志,2020,23(7):714-716.
- [13] 屈景辉,贺佳蓓,张琦,等.保留左结肠动脉在腹腔镜直肠癌前切除术中的临床应用[J].实用医学杂志,2018,34(17):2900-2903.
- [14] 贾冬梅,刘萍,陈桦,等.结直肠癌患者血清基质金属蛋白酶-9、基质金属蛋白酶抑制剂-1 及趋化因子配体 21 表达水平及临床意义[J].中国临床医生杂志,2018,46(8):918-921.
- [15] YOU X, LIU Q, WU J, et al. High versus low ligation of inferior mesenteric artery during laparoscopic radical resection of rectal cancer: a retrospective cohort study[J]. Medicine, 2020, 99(12):13-14.
- [16] 崔磊,张清,柳益书,等.血清 C 反应蛋白对直肠癌患者术后吻合口瘘的预测价值[J].中国现代医学杂志,2020,30(6):90-94.
- [17] 朱平胜,辛振,时依,等.C 反应蛋白对低位直肠癌保肛术后吻合口瘘的预测诊断价值[J].局解手术学杂志,2018,27(9):634-637.
- [18] KVERNENG H D, SVENSSON J, JUTESTEN H, et al. The impact of anastomotic leakage on long-term function after anterior resection for rectal cancer[J]. Dis Colon Rectum, 2020, 63(5):619-628.
- [19] JUTESTEN H, DRAUS J, FREY J, et al. High risk of permanent stoma after anastomotic leakage in anterior resection for rectal cancer[J]. Color Dis, 2019, 21(2):1566-1568.
- [20] ZHOU S, ZHOU H, ZHENG Z, et al. Predictive risk factors for anastomotic leakage after anterior resection of rectal cancer in elderly patients over 80 years old: an analysis of 288 consecutive patients[J]. World J Surg Oncol, 2019, 17(1):112.