

快速康复外科技术在结直肠癌中应用的研究进展

李林德, 吴东波(综述), 冯泽荣(审校)

作者单位: 530021 南宁, 广西壮族自治区人民医院疝与腹壁外科腹腔镜治疗中心

作者简介: 李林德(1983-), 男, 医学硕士, 主治医师, 研究方向: 腹腔镜外科技术的基础与临床研究。E-mail: lilindegy@163.com

通讯作者: 冯泽荣(1958-), 男, 医学硕士, 主任医师, 研究方向: 腹腔镜外科技术的基础与临床研究。E-mail: 13517882958@139.com

[摘要] 快速康复外科(enhanced recovery after surgery, ERAS)也称为快通道外科(fast-track surgery, FTS), 是指采用一系列有循证医学证据证实的围手术期多模式优化的措施, 以减少患者创伤应激, 达到快速康复的目的。ERAS技术已广泛应用于结直肠癌患者, 该文就近年来ERAS技术对结直肠癌患者应激反应、免疫、胰岛素抵抗等作用的研究进展作一综述。

[关键词] 快速康复外科; 结直肠癌; 进展

[中图分类号] R 735.3 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1674-3806(2016)10-0955-03

doi:10.3969/j.issn.1674-3806.2016.10.36

Advances in application of enhanced recovery after surgery in colorectal carcinoma LI Lin-de, WU Dong-bo, FENG Ze-rong. *Laparoscopic Surgery Center for Abdominal Wall Hernia, the People's Hospital of Guangxi Zhuang Autonomous Region, Nanning 530021, China*

[Abstract] Enhanced recovery after surgery (ERAS), also known as fast-track surgery, is a combination of various perioperative patient care methods integrating evidence-based interventions which reduce trauma stress and accelerate recovery in patients. ERAS protocols have been most extensively applied in colorectal carcinoma. The impact of ERAS protocols on stress reaction, immunity and insulin resistance in the patients with colorectal carcinoma is reviewed in this paper.

[Key words] Enhanced recovery after surgery; Colorectal carcinoma; Advances

快速康复外科(enhanced recovery after surgery, ERAS)也称为快通道外科(fast-track surgery, FTS), 起源于欧洲, 最早于1997年由丹麦医生Henrik Kehlet提出, 国内最早于2007年由黎介寿院士在《中国实用外科杂志》上发表的“ERAS的概念及临床意义”一文中首先介绍了ERAS^[1]。ERAS技术具有减少患者创伤应激、促进患者快速康复、缩短住院时间等优点, 已经广泛应用于普外科、骨科、妇产科等; 尤其在结直肠癌患者康复中发挥重要作用^[2]。本文就近年来ERAS技术对结直肠癌患者应激反应、免疫、胰岛素抵抗等作用的研究概况作一综述。

1 ERAS对结直肠癌患者应激反应的影响

应激反应是机体对外界刺激的一种非特异性防御反应, 其本质是对抗各种强刺激损伤作用。结直肠癌手术创伤可引起机体神经内分泌改变及免疫反应, 有利于机体维持内环境稳定和创伤修复。创伤

应激引起机体释放细胞因子, 如肿瘤坏死因子- α 、白细胞介素(IL)等, 改变血液中C-反应蛋白、铁蛋白、转铁蛋白、纤维蛋白原的活性, 进而影响细胞功能^[3]。应激反应常用指标有C-反应蛋白、血皮质醇、白细胞介素-2(IL-2)等。C-反应蛋白是急性反应蛋白, 是反映应激的重要指标, 其浓度高低与组织损伤程度成正比。皮质醇是反映应激较敏感的指标, 其高峰及持续时间与创伤程度成正相关。IL-2参与免疫调节, 介导炎细胞浸润、趋化作用及吞噬等。王东华等^[4]将50例结直肠癌患者分为快速康复外科组(FTS组)及传统围手术期处理组(对照组)各25例, 于术晨、术后第1天、术后第5天分别测量C-反应蛋白、血皮质醇、IL-2, 结果发现术晨两组患者C-反应蛋白、血皮质醇、IL-2差异无统计学意义, 而术后第1天、第5天对照组患者C-反应蛋白、血皮质醇、IL-2明显高于术前水平, FTS组患者术后第1天

C-反应蛋白、血皮质醇、IL-2 明显高于术前水平,而第 5 天则基本降至术前水平;术后第 1 天、第 5 天对对照组患者 C-反应蛋白、血皮质醇、IL-2 均高于 FTS 组患者,差异有统计学意义。这表明 FTS 组患者术后应激程度小于对照组患者,且术后较快恢复至术前水平。ERAS 技术包括术前 2 h 可口服糖水,术前不置胃管,术中保温,微创手术,限制液体量,术后避免使用影响胃肠功能恢复止痛药物,手术当天恢复饮水,早期下床活动等措施,减少了患者创伤应激,进而促进结直肠癌患者快速康复^[5]。

2 ERAS 对结直肠癌患者免疫功能的影响

结直肠癌患者往往存在不同程度的细胞免疫功能低下状况,而根治性手术又可加重患者免疫抑制状态。外周血免疫球蛋白(IgA、IgM、IgG)及辅助性 T 细胞(CD3⁺、CD4⁺、CD8⁺、CD4⁺/CD8⁺)水平反映患者免疫状态。汪亮等^[6,7]将 67 例结直肠癌患者随机分为 FTS 组 34 例和对照组 33 例,于术前 1 d,术后 1 d,术后 1 周分别检测两组患者血 IgA、IgM、IgG、CD3⁺、CD4⁺、CD8⁺、CD4⁺/CD8⁺水平,结果提示两组患者术后 1 d 各指标较术前均明显降低,术后 1 周各指标呈现逐渐回升趋势,且 FTS 组各指标均高于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。这说明接受 ERAS 技术治疗的患者外周辅助性 T 细胞虽有减少,但幅度较小,恢复较快,间接表明 ERAS 技术对患者免疫功能影响较小。如患者免疫功能恢复较慢,可能增加术后感染发生率。胡一萍等^[8]将 92 例结直肠癌患者随机分为 FTS 组和对照组各 46 例,分别检测两组患者术前及术后血白细胞、血清白蛋白、血清总蛋白水平,并观察术后肺部感染、尿路感染等并发症情况,结果证实 FTS 组患者术后血清白蛋白、血清总蛋白水平下降幅度低于对照组,差异有统计学意义;且 FTS 组患者术后白细胞水平明显低于对照组,差异有统计学意义($P < 0.01$);术后肺部感染、尿路感染发生率 FTS 组明显低于对照组。术后感染与免疫功能低、住院时间长、卧床时间长、留置尿管时间长、留置胃管、合并基础疾病等因素有关,而 FTS 组患者免疫功能受影响较小,术前不常规留置胃管,术后早期下床活动,恢复快,住院时间短,早期拔除尿管,进而降低了术后感染发生率。

3 ERAS 对结直肠癌患者胰岛素敏感性的影响

胰岛素抵抗(insulin resistance, IR)是指胰岛素维持血糖正常稳态能力降低,需要超常量胰岛素才能引起正常量反应的一种状态。IR 的主要特点是高血糖,而胰岛素水平可升高、正常或降低。IR 是

机体对手术创伤、应激的一种病理生理反应,主要发生在骨骼肌等周围组织,是为了保证有足够能量供应心脑肾等重要组织器官,但过度 IR 会引起糖氧化供应减少,血糖升高,脂肪动员加强,蛋白质分解增加,不利于患者恢复。IR 与手术创伤程度成正相关。结直肠癌根治术创伤较大,术后容易出现 IR。杨东杰等^[9]研究发现,快速康复组与传统治疗组比较,两组患者胰岛素敏感性较术前下降,术后第 3 天达到最低点,术后第 7 天,快速康复组患者无论在胰岛素敏感性 QUICKI 指数,还是胰岛素敏感性恢复率方面都高于传统治疗组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。快速康复组通过应用多种优化处理措施减少患者创伤应激,改善患者术后胰岛素敏感性及胰岛素敏感性恢复率。ERAS 技术改善患者术后 IR,其可能机制为(1)ERAS 理念治疗结直肠癌降低了胰岛素传到通路中 TRB3 的表达水平,有利于 AKT/PKB 的磷酸化,从而促进 GLUT4 对葡萄糖的转运,是改善患者术后 IR 的主要机制之一^[10]。(2)手术创伤、应激引起的炎症反应在患者术后 IR 中发挥重要作用。由于炎症信号通路激活,各种炎症因子及介质大量释放,如肿瘤坏死因子- α 、白细胞介素-6(IL-6)等,进而引起 IR。术前 2 h 口服 10% 葡萄糖水可有效改善患者术后 IR,但其影响肿瘤坏死因子- α 的表达水平并不是改善术后 IR 的主要机制,仅作为一种次要途径发挥作用,其主要通过降低循环中亮氨酸浓度抑制 mTOR 通路,激活 IRS-1 的酪氨酸位点磷酸化,激活下游 P13K/AKT 磷酸化活性,增强术后骨骼肌胰岛素信号转导,使外周组织对胰岛素敏感性增强,进而改善 IR^[11]。(3)术前 2 h 口服碳水化合物通过增强胰岛素转导通路上 PTK、PI3K、PKB 等激酶活性来增强胰岛素活性,是改善术后 IR 可能机制之一^[12]。国外文献也证实术前 2 h 口服糖水可改善 IR,促进患者快速康复^[13-16]。

4 ERAS 对高龄、晚期肿瘤患者的益处

传统观点认为高龄、晚期肿瘤是影响患者术后恢复的重要因素,往往这些患者恢复较慢,但联合应用 ERAS 技术后患者仍可获益。Pędziwiatr 等^[2]将 80 岁以上结直肠癌患者作为试验组,55 岁以下结直肠癌患者作为对照组,两组均采用 ERAS 技术联合腹腔镜治疗,结果发现两组患者获得相似的恢复结果,且在住院时间、术后并发症、出院后 30 d 内再入院率等方面无明显差异。Pędziwiatr 等^[17]将 20 例 IV 期结直肠癌患者作为试验组,168 例 I ~ III 期结直肠癌患者作为对照组,两组均采用 ERAS 技术

联合腹腔镜手术治疗,结果发现两组患者在手术时间、术中出血量、术后并发症、住院时间、出院后30 d内再入院率等方面差异无统计学意义。说明ERAS技术在高龄及晚期结直肠患者中的应用是安全有效的,可促进患者快速康复,值得推广应用。

5 结语

ERAS通过围手术期多模式优化措施减少患者创伤应激,达到快速康复,减轻患者痛苦,缩短住院时间,减少住院费用的目的,ERAS已广泛应用于胃肠外科、泌尿外科、心胸外科等^[18,19]。ERAS对患者免疫功能影响小,改善IR,可使高龄及晚期肿瘤患者获益,但这些多模式措施中究竟哪些单项措施有助于患者快速康复,有待进一步研究。Vlug等^[20]研究发现只有早期经口进食、早期下床活动、腹腔镜手术是促进患者快速康复的独立因素。各种单项优化措施促进快速康复的分子机制及如何将其进一步优化将是我们研究的热点和方向。

参考文献

- 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.
- Pędzwiatr M, Pisarska M, Wierdak M, et al. The Use of the Enhanced Recovery After Surgery (ERAS) Protocol in Patients Undergoing Laparoscopic Surgery for Colorectal Cancer - A Comparative Analysis of Patients Aged above 80 and below 55[J]. Pol Przegl Chir, 2015,87(11):565-572.
- Krępa DM, Keller DS, Samia H, et al. Evaluation of inflammatory markers as predictors of hospital stay and unplanned readmission after colorectal surgery[J]. Pol Przegl Chir, 2013,85(4):198-203.
- 王东华,陈满宇,吴咏梅.快速康复外科应用于结直肠癌手术对患者应激反应的影响[J].临床外科杂志,2012,20(11):776-778.
- Watt DG, McSorley ST, Horgan PG, et al. Enhanced Recovery After Surgery: Which Components, If Any, Impact on The Systemic Inflammatory Response Following Colorectal Surgery?: A Systematic Review[J]. Medicine(Baltimore), 2015,94(36):e1286.
- 汪 亮.快速康复外科技术对结、直肠癌患者围术期血清免疫球蛋白指标影响观察[J].中国实用医药,2012,7(30):58-59.
- 汪 亮.快速康复外科技术对结、直肠癌患者围术期外周血辅助

性T细胞表达影响[J].中国医疗前沿,2012,7(17):44.

- 胡一萍,范莺莺,沈红芳,等.快速康复外科结直肠癌患者术后感染分析[J].中华医院感染学杂志,2014,24(22):5629-5630,5633.
- 杨东杰,何伟玲,张 晟,等.快速康复外科促进结直肠癌患者术后康复及胰岛素敏感性恢复的前瞻性随机对照研究[J].中华外科杂志,2012,50(10):870-874.
- 王若天,周义然,李 鹏,等.加速康复外科对结直肠癌患者术后胰岛素信号传导通路中TRB3表达[J].昆明医科大学学报,2015,36(4):110-113.
- 陈俊勇,程黎阳.快速康复外科防治术后胰岛素抵抗的作用及机制[J].实用医学杂志,2013,29(1):12-14.
- 王治国,杨 喆,秦环龙.术前口服碳水化合物改善术后胰岛素抵抗的作用及其机理研究[J].中国普外基础与临床杂志,2008,15(11):799-804.
- Pogatschnik C, Steiger E. Review of Preoperative Carbohydrate Loading[J]. Nutr Clin Pract, 2015,30(5):660-664.
- Erturk A, Cure MC, Cure E, et al. Clinical potential of resistin as a novel prognostic biomarker for cellulitis[J]. Exp Ther Med, 2015,9(5):1875-1880.
- Smith MD, McCall J, Plank L, et al. Preoperative carbohydrate treatment for enhancing recovery after elective surgery[J]. Cochrane Database Syst Rev, 2014,8:CD009161.
- Tamura T, Yatabe T, Kitagawa H, et al. Oral carbohydrate loading with 18% carbohydrate beverage alleviates insulin resistance[J]. Asia Pac J Clin Nutr, 2013,22(1):48-53.
- Pędzwiatr M, Pisarska M, Kisieliwski M, et al. Enhanced Recovery After Surgery(ERAS®) protocol in patients undergoing laparoscopic resection for stage IV colorectal cancer[J]. World J Surg Oncol, 2015,13:330.
- Mortensen K, Nilsson M, Slim K, et al. Consensus guidelines for enhanced recovery after gastrectomy: Enhanced Recovery After Surgery(ERAS®) Society recommendations[J]. Br J Surg, 2014,101(10):1209-1229.
- Cerantola Y, Valerio M, Persson B, et al. Guidelines for perioperative care after radical cystectomy for bladder cancer: Enhanced Recovery After Surgery(ERAS®) society recommendations[J]. Clin Nutr, 2013,32(6):879-887.
- Vlug MS, Bartels SA, Wind J, et al. Which fast track elements predict early recovery after colon cancer surgery? [J]. Colorectal Dis, 2012,14(8):1001-1008.

[收稿日期 2016-02-04][本文编辑 谭 毅 韦所苏]