

C反应蛋白在预测腹腔镜结直肠癌术后吻合口瘘的价值

张正宝, 沈晓菲, 汪灏, 傅双, 管文贤

张正宝, 江苏联合职业技术学院南京卫生分院(南京卫生学校)护理系 江苏省南京市 210038

沈晓菲, 汪灏, 管文贤, 南京大学医学院附属鼓楼医院普通外科 江苏省南京市 210008

傅双, 南京大学医学院附属鼓楼医院手术麻醉科 江苏省南京市 210008

张正宝, 副教授, 主要从事护理教育以及消化系统肿瘤术后并发症的诊疗及护理研究。

国家自然科学基金资助项目, No. 81372364

作者贡献分布: 张正宝主要负责课题的设计、数据的搜集整理和分析以及论文的撰写; 沈晓菲主要负责论文的撰写及数据的分析; 汪灏主要负责手术的实施及数据的搜集工作; 傅双主要负责参与手术的实施、数据的归纳总结; 管文贤负责手术的实施、整个课题的设计以及数据的分析工作, 并对论文的撰写提供指导。

通讯作者: 管文贤, 主任医师, 210008, 江苏省南京市中山路321号, 南京大学医学院附属鼓楼医院普通外科。

guan-wx@163.com

电话: 025-68182098

收稿日期: 2014-12-13 修回日期: 2015-01-05

接受日期: 2015-01-09 在线出版日期: 2015-02-28

China. guan-wx@163.com

Received: 2014-12-13 Revised: 2015-01-05

Accepted: 2015-01-09 Published online: 2015-02-28

Abstract

AIM: To evaluate the potential predictive role of C-reactive protein (CRP) in assessing anastomotic leakage after laparoscopic colorectal cancer surgery.

METHODS: We reviewed pre- and postoperative serum CRP in 124 patients who underwent laparoscopic surgery for colorectal cancer between January 2013 and January 2014. Patients with anastomotic leakage (group A, $n = 17$) were compared to those without (group B, $n = 107$). Patients with ongoing infections before surgery or with acquired infections other than leakage were excluded. Mean pre- and postoperative values of CRP were compared.

RESULTS: The average values of serum CRP were significantly higher in group A than in group B starting from the 2nd postoperative day (POD) until the diagnosis of leakage ($P < 0.001$). The cut-off value of 80 mg/L on the 3rd POD maximized the sensitivity (77%) and specificity (98%) of serum CRP in assessing the risk of leakage.

CONCLUSION: According to these results, an early and persistent elevation of CRP after laparoscopic surgery for colorectal cancer is a marker of anastomotic leakage. A cut-off value > 80 mg/L on POD3 maximizes sensitivity and specificity.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

■背景资料

腹腔镜手术已取代传统开放手术, 成为目前治疗结肠直肠癌最为常用的手术方式。术后吻合口瘘是腹腔镜手术后最为严重的并发症之一, 早期的发现并进行干预往往能使患者受益, 然而目前尚缺乏行之有效的早期监测手段。C反应蛋白(C-reactive protein, CRP)作为急性炎症反应蛋白, 半衰期短, 且对于炎症较为敏感, 因此可能对于早期预测术后吻合口瘘有一定的价值。

■同行评议者

白雪, 副主任医师, 中国人民解放军北京军区总医院普通外科

C-reactive protein is a predictive factor of anastomotic leakage after laparoscopic colorectal cancer surgery

Zheng-Bao Zhang, Xiao-Fei Shen, Hao Wang, Shuang Fu, Wen-Xian Guan

Zheng-Bao Zhang, Nursing Faculty, Nanjing Health Branch of Jiangsu Union Technical Institute, Nanjing 210038, Jiangsu Province, China

Xiao-Fei Shen, Hao Wang, Wen-Xian Guan, Department of General Surgery, Affiliated Drum Tower Hospital of Nanjing University Medical School, Nanjing 210008, Jiangsu Province, China

Shuang Fu, Department of Anesthesia Operation, Affiliated Drum Tower Hospital of Nanjing University Medical School, Nanjing 210008, Jiangsu Province, China
Supported by: National Natural Science Foundation of China, No. 81372364

Correspondence to: Wen-Xian Guan, Chief Physician, Department of General Surgery, Affiliated Drum Tower Hospital of Nanjing University Medical School, 321 Zhongshan Road, Nanjing 210008, Jiangsu Province,

■ 研发前沿

如何早期监测腹腔镜结直肠癌手术后吻合口瘘的发生,一直是各位外科医生关注的热点。传统的诊断手段主要包括CT、血象、体温及腹部体征,但明确诊断都需要较长的时间,因此阻碍了早期的干预治疗。国外已经有文献报道,CRP在预测术后吻合口瘘方面的价值;但在国内,这一领域的研究尚属空白。

■ 相关报道

国外的文献报道CRP水平在术后第3天高于148 mg/L时,能较好的预测术后感染性并发症包括肺炎、盆腔脓肿及吻合口瘘等的发生;更进一步的研究则提示CRP水平在术后第3天高于140 mg/L时,预测腹腔镜结直肠癌术后吻合口瘘方面的价值最大。然而,也有一些学者认为,早期CRP水平的上升虽然在预测术后感染性并发症方面有重要的价值,但是对于吻合口瘘的预测特异性较低。

Key Words: C-reactive protein; Laparoscopic surgery; Colorectal surgery; Anastomotic leakage

Zhang ZB, Shen XF, Wang H, Fu S, Guan WX. C-reactive protein is a predictive factor of anastomotic leakage after laparoscopic colorectal cancer surgery. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2015; 23(6): 1017-1021 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/1017.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i6.1017>

摘要

目的: 评估C反应蛋白(C-reactive protein, CRP)在预测腹腔镜结直肠癌患者术后吻合口瘘方面的价值。

方法: 本实验通过统计南京大学医学院附属南京鼓楼医院2013-01/2014-01行腹腔镜结直肠癌手术患者术前及术后不同时间点(术后第1、2、3、5、7天)血CRP水平,对比分析术后吻合口瘘组与对照组患者CRP水平的差异。所有纳入统计的患者术前均无感染且术后未出现其他感染性并发症包括肺部感染、切口感染等,CRP的数值采用均值进行比较。

结果: 术后吻合口瘘组患者CRP水平在术后第1天开始上升,在术后第2天显著高于对照组未出现吻合口瘘组患者,差异有统计学意义($P < 0.05$),并且持续维持在较高水平直到明确诊断出术后吻合口瘘。进一步的分析术后不同时间点、不同水平CRP值,我们发现术后第3天,当CRP水平高于80 mg/L时,其在预测术后吻合口瘘的敏感性(77%)及特异性(98%)上均有较好的体现(在排除其他炎症状态包括切口感染、肺部感染等后)。

结论: 本研究提示,通过评估术后血CRP水平,能尽早并较为有效地预测术后吻合口瘘的发生。当患者术后第3天CRP值 > 80 mg/L时,且在排除切口感染或肺部感染等其他感染性并发症后,其在预测术后吻合口瘘方面的价值最大。

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: C反应蛋白; 腹腔镜; 结直肠癌; 吻合口瘘

核心提示: 本文通过统计腹腔镜结直肠癌手术患者术前及术后不同时间点(术后第1、2、3、5、7天)血C反应蛋白(C-reactive protein, CRP)水平,发现在排除其他感染性因素的前提下,术后第3天CRP水平高于80 mg/L,可预测吻合口瘘的发生,相应的敏感性为77%,特异性为98%。

张正宝, 沈晓菲, 汪灏, 傅双, 管文贤. C反应蛋白在预测腹腔镜结直肠癌术后吻合口瘘的价值. *世界华人消化杂志* 2015; 23(6): 1017-1021 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/1017.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i6.1017>

0 引言

结直肠癌是目前比较高发的一类恶性肿瘤,随着人类生活质量的提高,结直肠癌的发病率逐年上升^[1]。截至目前,结直肠癌的发病机制仍不清楚,可能与社会环境、高脂高蛋白饮食及遗传因素等相关。结直肠癌的治疗主要包括手术治疗及放疗^[2],随着腔镜技术的日益成熟,结直肠癌的手术方式由传统的开腹手术向腹腔镜手术转变^[3]。无论是开腹手术还是腔镜手术,术后吻合口瘘是影响患者预后及生活质量的重要因素,也是医务人员在术后所需要面对和处理的主要并发症,早期发现和干预治疗吻合口瘘,都能大大提高患者生活质量、减轻患者住院期间经济负担、缩短住院时间,但是目前为止,尚缺乏有效地监测手段来预测术后吻合口瘘的发生^[4,5]。C反应蛋白(C-reactive protein, CRP)作为临床工作中能反映急性炎症的指标,半衰期短,检测简单,因此对于术后吻合口瘘的监测,或许能提供一定的帮助^[6,7]。本研究,拟通过评估南京大学医学院附属南京鼓楼医院腹腔镜结直肠癌手术患者术后不同天数CRP值,来推断其在预测术后吻合口瘘方面的价值。

1 材料和方法

1.1 材料 以2013-01/2014-01在南京大学医学院附属鼓楼医院胃肠外科行腹腔镜结直肠癌手术患者124例作为研究对象(不包括中转开放的患者)。男74例,女50例,年龄34-79岁。患者均行术前检查,并且病理证实为结直肠癌。术中均以吻合器吻合肠管,且术后病理证实未见癌组织残留。患者均无严重肝、脑、心脏、肾、肺等疾病,无远处转移,严格把握腔镜手术适应证。术前患者均无感染,血象[白细胞计数(white blood count, WBC) $< 10 \times 10^9/L$]、体温及CRP(< 4 mg/L)均未见异常。术后出现肺部感染、切口感染者也未纳入研究对象。

1.2 方法

1.2.1 基本情况 124例患者中,共17例发生吻合口瘘,发生率为13.71%。将发生吻合口瘘的17例患者分为吻合口瘘组(A组, $n = 17$),其余107

表 1 吻合口瘘组与对照组基本信息对比

基本信息	吻合口瘘组	对照组
平均年龄(岁)	59.0	58.1
性别 n (%)		
男	10(58.8)	64(59.8)
女	7(41.2)	43(40.2)
切除肠段 n (%)		
左半结肠	6(35.3)	46(42.3)
右半结肠	2(11.8)	16(5.6)
横结肠	1(5.9)	3(2.8)
直肠	8(47.1)	51(47.7)

表 2 腹腔镜结直肠癌患者术后吻合口瘘组与对照组在术前、术后第1、2、3、5、7天血CRP水平均值差异对比 (mg/L)

分组	Pre	POD1	POD2	POD3	POD4	POD5
吻合口瘘组	2.5	37.9	75.2	113.8	107.7	114.5
对照组	2.4	33.1	39.6	52.0	41.1	22.8
P 值	0.4	0.06	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

Pre: 术前; POD: 术后天数。

例作为对照组(B组, $n = 107$)。两组年龄、性别、发病至就诊时间上差异均无统计学意义, 具有可比性。两组患者分别在术后1、2、3、5、7 d检测血液中CRP值, 并进行比较分析。

1.2.2 吻合口瘘的诊断标准: 按照文献标准, 满足一下任何一条即可确诊为术后吻合口瘘: (1) 从骶前引流管甚至腹部切口处引流出肠内容物, 或肛门指诊触及瘘口; (2) 辅助检查有以下任何一项: 消化系造影可见造影剂从瘘口外渗或从引流管流出; CT见吻合口周围积气及肠壁不连续; (3) 再次手术证实为吻合口裂开。

统计学处理 使用SPSS18.0进行统计学分析, 组间比较采用 t 检验, 数据以 $\text{mean} \pm \text{SD}$ 表示; 评估CRP水平在预测术后吻合口瘘方面的价值通过敏感性及特异性来对比: 采用受试者工作特征(receiver operator characteristic, ROC)曲线, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 基本情况对比 术后吻合口瘘组与对照组在年龄、性别、切除肠段上并差异没有统计学意义(表1), 具有可比性。

2.2 CRP水平对比 两组患者术前CRP水平没有显著性差异(表2); 术后第1天, 两组患者CRP水平都高于正常水平, 对照组患者血CRP水平在

术后第3天达到高值, 之后逐渐下降; 而吻合口瘘组患者CRP水平自术后第2天起显著上升, 在第3天达到高峰, 并且维持在相对较高水平直至明确诊断出术后吻合口瘘。两组患者CRP水平间差异在术后第2、3、5、7天均具有统计学意义(表2)。

2.3 CRP在预测术后吻合口瘘的敏感性及其特异性比较 通过ROC曲线(图1), 我们发现术后第3天CRP水平在预测术后吻合口瘘的敏感性及其特异性较术后第2天有一定的优势; 其中, 当患者在术后第3天CRP水平高于80 mg/L时, 在排除了切口感染、肺部感染等炎症状态后, 其在预测吻合口瘘方面的敏感性达到77%、特异性达到98%(表3)。

3 讨论

腹腔镜结直肠癌手术患者, 术后出现吻合口瘘的发生率一般在20%左右。吻合口瘘的发生, 一方面会影响患者术后生活质量, 另一方面也会增加患者经济负担、延长住院时间^[8,9]。虽然随着医疗技术的发展, 术后吻合口瘘诊治水平越来越高^[10], 死亡率逐年下降, 但是在对术后监测吻合口瘘的发生方面, 仍然缺乏有效地手段, 这主要是由于在术后早期(尤其是术后4 d内), 吻合口瘘往往缺乏特异性地临床表现; 而

■ 创新盘点

国外的文献对于CRP在预测腹腔镜结直肠癌患者术后吻合口瘘方面的价值尚有争议, 并且国外的患者术前及术后CRP水平均高于国内患者(可能与国外高脂饮食有关), 因此即使CRP能早期预测术后吻合口瘘, 单纯的借鉴国外的数据结果, 可能并不适用于我国医务人员对于术后吻合口瘘方面的早期诊疗; 此外, 值得注意的是国内对于此领域的研究亦尚属空白。因此, 本文针对国内患者、进行单中心的统计分析, 评估患者术后CRP水平在预测吻合口瘘方面的价值, 从而为国内同行针对腹腔镜结直肠癌手术术后吻合口瘘的诊疗, 提供一定的理论依据与帮助。

■ 应用要点

本研究提示, 通过评估术后血CRP水平, 能尽早并较为有效地预测术后吻合口瘘的发生。当患者术后第3天CRP值 $> 80 \text{ mg/L}$ 时, 且在排除切口感染、肺部感染及盆腔脓肿等其他感染性并发症后, 其在预测术后吻合口瘘方面的价值最大, 敏感性及其特异性均较高。

■ 名词解释

C反应蛋白(CRP): 是一种急性时相反应蛋白, 半衰期约为19 h, 由肝细胞在炎症细胞因子的刺激下产生。在机体急性感染状态下, 血液内的CRP水平会迅速上升, 而当感染得到一定程度的控制后, CRP又会迅速下降, 此外其不受年龄、性别、妊娠、高球蛋白血症等因素的影响, 并且先于血象、体温等出现改变, 因此CRP是反应机体组织感染、炎症状态较为敏感的指标。

表 3 腹腔镜结直肠癌术后吻合口瘘组患者, 不同水平CRP在预测吻合口瘘的敏感性 & 特异性比较(%)

CRP(mg/L)	术后第2天		术后第3天	
	敏感性	特异性	敏感性	特异性
30	100	30	100	23
40	94	34	100	40
60	53	75	94	58
80	47	99	77	98
100	30	100	71	99
110	11	100	59	99

CRP: C反应蛋白。

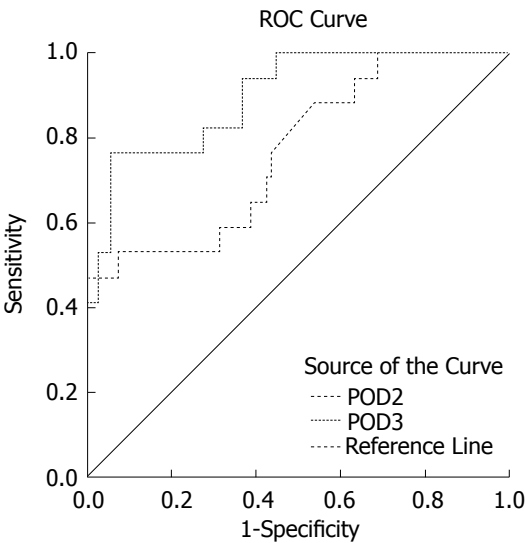


图 1 吻合口瘘组患者在术后第2、3天, CRP水平预测吻合口瘘的敏感性 & 特异性曲线. POD: 术后天数。

早期发现术后吻合口瘘并进行干预, 往往又能对吻合口瘘的治疗提供极大地帮助, 因此, 如何通过早期检测发现术后吻合口瘘, 一直是目前学者们关注的热点^[4,11,12]。

CRP作为一种急性时相反应蛋白, 半衰期相对较短, 约为19 h, 由肝细胞在炎症细胞因子白介素-6(interleukin-6, IL-6)、IL-1 β 及肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)的刺激下产生^[13]。在机体急性感染状态下, 血液内的CRP水平会迅速上升, 而当感染得到一定程度的控制后, CRP又会迅速下降, 此外其不受年龄、性别、妊娠、高球蛋白血症等因素的影响, 并且先于血象、体温等出现改变, 因此CRP是反映机体组织感染、炎症状态较为敏感的指标。文献报道^[14]提示, 吻合口瘘的发生与吻合口处缺血、组织再灌注不足密切相关, 而缺血、再灌注不足这一过程本身会引起全

身性的炎症反应, 此外, 肠道内存在多种病原微生物, 在吻合口处缺血过程中, 黏膜屏障的缺损更会促进全身炎症反应^[15], 因此运用CRP这一炎症指标早期预测吻合口瘘, 可能有着重要的价值。

我们的研究发现, 术后吻合口瘘组患者的CRP水平逐渐上升, 一般在术后第3天达到高峰, 在术后第5天略有下降, 而在术后第7天, 又再次出现高峰, 持续维持在较高水平。因此, CRP水平在早期即呈现上升状态, 并且一直延续直到明确诊断出术后吻合口瘘。进一步的分析指出, 根据术后第3天患者CRP水平, 能够相对有效、便捷的预测吻合口瘘的发生: 在术后第3天, 患者CRP值达到80 mg/L时, 预测术后吻合口瘘的敏感性达到77%、特异性达到98%。因此, 本研究结果提示, 通过早期监测CRP水平, 能对发现术后吻合口瘘提供重要的价值。

本研究提示, 通过评估术后血CRP水平, 能尽早并较为有效地预测术后吻合口瘘的发生。当患者术后第3天CRP值>80 mg/L时, 且在排除切口感染或肺部感染等其他感染性并发症后, 其在预测术后吻合口瘘方面的价值最大。

4 参考文献

- 1 Li L, Ma BB. Colorectal cancer in Chinese patients: current and emerging treatment options. *Onco Targets Ther* 2014; 7: 1817-1828 [PMID: 25336973 DOI: 10.2147/OTT.S48409ott-7-1817]
- 2 Grothey A, Van Cutsem E, Sobrero A, Siena S, Falcone A, Ychou M, Humblet Y, Bouché O, Mineur L, Barone C, Adenis A, Tabernero J, Yoshino T, Lenz HJ, Goldberg RM, Sargent DJ, Cihon F, Cupit L, Wagner A, Laurent D. Regorafenib monotherapy for previously treated metastatic colorectal cancer (CORRECT): an international, multicentre, randomised, placebo-

- controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2013; 381: 303-312 [PMID: 23177514 DOI: S0140-6736(12)61900-X]
- 3 Baek JH, Lee GJ, Lee WS. Comparison of long-term oncologic outcomes of stage III colorectal cancer following laparoscopic versus open surgery. *Ann Surg Treat Res* 2015; 88: 8-14 [PMID: 25553319 DOI: 10.4174/astr.2015.88.1.8]
 - 4 Hirst NA, Tiernan JP, Millner PA, Jayne DG. Systematic review of methods to predict and detect anastomotic leakage in colorectal surgery. *Colorectal Dis* 2014; 16: 95-109 [PMID: 23992097 DOI: 10.1111/codi.12411]
 - 5 Kornmann VN, Treskes N, Hoonhout LH, Bollen TL, van Ramshorst B, Boerma D. Systematic review on the value of CT scanning in the diagnosis of anastomotic leakage after colorectal surgery. *Int J Colorectal Dis* 2013; 28: 437-445 [PMID: 23239374 DOI: 10.1007/s00384-012-1623-3]
 - 6 Platt JJ, Ramanathan ML, Crosbie RA, Anderson JH, McKee RF, Horgan PG, McMillan DC. C-reactive protein as a predictor of postoperative infective complications after curative resection in patients with colorectal cancer. *Ann Surg Oncol* 2012; 19: 4168-4177 [PMID: 22805866 DOI: 10.1245/s10434-012-2498-9]
 - 7 Nunes BK, Lacerda RA, Jardim JM. [Systematic review and meta-analysis of the predictive value of C-reactive protein in postoperative infections]. *Rev Esc Enferm USP* 2011; 45: 1488-1494 [PMID: 22241211 DOI: S0080-62342011000600030]
 - 8 Daams F, Wu Z, Lahaye MJ, Jeekel J, Lange JF. Prediction and diagnosis of colorectal anastomotic leakage: A systematic review of literature. *World J Gastrointest Surg* 2014; 6: 14-26 [PMID: 24600507 DOI: 10.4240/wjgs.v6.i2.14]
 - 9 Krarup PM, Nordholm-Carstensen A, Jorgensen LN, Harling H. Anastomotic leak increases distant recurrence and long-term mortality after curative resection for colonic cancer: a nationwide cohort study. *Ann Surg* 2014; 259: 930-938 [PMID: 24045445 DOI: 10.1097/SLA.0b013e3182a6f2fc]
 - 10 Klein M. Postoperative non-steroidal anti-inflammatory drugs and colorectal anastomotic leakage. NSAIDs and anastomotic leakage. *Dan Med J* 2012; 59: B4420 [PMID: 22381097]
 - 11 Ortega-Deballon P, Radais F, Facy O, d'Athys P, Masson D, Charles PE, Cheynel N, Favre JP, Rat P. C-reactive protein is an early predictor of septic complications after elective colorectal surgery. *World J Surg* 2010; 34: 808-814 [PMID: 20049435 DOI: 10.1007/s00268-009-0367-x]
 - 12 Pedersen T, Roikjær O, Jess P. Increased levels of C-reactive protein and leukocyte count are poor predictors of anastomotic leakage following laparoscopic colorectal resection. *Dan Med J* 2012; 59: A4552 [PMID: 23290288]
 - 13 Welsch T, Müller SA, Ulrich A, Kischlat A, Hinz U, Kienle P, Büchler MW, Schmidt J, Schmied BM. C-reactive protein as early predictor for infectious postoperative complications in rectal surgery. *Int J Colorectal Dis* 2007; 22: 1499-1507 [PMID: 17639424 DOI: 10.1007/s00384-007-0354-3]
 - 14 Scepanovic MS, Kovacevic B, Cijan V, Antic A, Petrovic Z, Asceric R, Krdzic I, Cuk V. C-reactive protein as an early predictor for anastomotic leakage in elective abdominal surgery. *Tech Coloproctol* 2013; 17: 541-547 [PMID: 23619713 DOI: 10.1007/s10151-013-1013-z]
 - 15 Warschkow R, Tarantino I, Torzewski M, Näf F, Lange J, Steffen T. Diagnostic accuracy of C-reactive protein and white blood cell counts in the early detection of inflammatory complications after open resection of colorectal cancer: a retrospective study of 1,187 patients. *Int J Colorectal Dis* 2011; 26: 1405-1413 [PMID: 21701807 DOI: 10.1007/s00384-011-1262-0]

■同行评价
研究有一定的新
颖性和科学性。

编辑: 郭鹏 电编: 闫晋利





Published by **Baishideng Publishing Group Inc**
8226 Regency Drive, Pleasanton,
CA 94588, USA
Fax: +1-925-223-8242
Telephone: +1-925-223-8243
E-mail: bpgoffice@wjgnet.com
<http://www.wjgnet.com>



ISSN 1009-3079

