乌司他丁对老年腔镜食管癌术后过度炎症反应的影响*

廖泽飞，林勇龙，杜丕波，林冠，赖奕静，王耿杰，王荣华，马良赟
（泉州 910 医院 胸心外科，福建 泉州 362000）

［摘 要］**目的：**观察乌司他丁（UTI）对老年人胸腹腔镜食管癌术后过度炎症反应的影响。**方法：**将 200 例 60～80 岁行胸腹腔镜食管癌术患者均分为治疗组和对照组，治疗组于手术麻醉前 30 min、术后当日及第 1～4 天静脉给予 UTI，对照组仅进行常规处理；于术前 1 天、术后第 1 及 7 天时测定 2 组患者血清中性粒细胞弹性蛋白酶（NE）浓度，于手术前、术后第 2 及 5 天测定 2 组患者外周血 $CD4^+$、$CD8^+$ 水平，于术后第 1、2 及 5 天时测定血清降钙素原（PCT）水平；比较 2 组患者术后肺部感染、胸腔引流等情况。**结果：**手术前，2 组患者血清 NE 及 PCT 水平，外周血 $CD4^+$、$CD8^+$ 水平比较，差异无统计学意义（$P>0.05$）；2 组患者手术后血清 NE 水平显著高于手术前（$P<0.01$），术后第 1 天血清 NE 水平显著高于术后第 7 天（$P<0.01$），治疗组升高幅度均小于对照组（$P<0.05$）；2 组患者术后第 1 及第 2 天血清 PCT 水平显著高于手术前（$P<0.01$），治疗组术后同时点 PCT 值均小于对照组，差异有统计学意义（$P<0.05$）；2 组患者术后外周血 $CD4^+$、$CD8^+$ 水平均低于手术前（$P<0.05$），术后同时点治疗组均高于对照组、术后第 2 天低于第 5 天，差异有统计学意义（$P<0.05$）；术后治疗组患者肺炎及上呼吸道感染发生率低于对照组，抗菌素使用时间及术后住院时间均短于对照组（$P<0.05$）。**结论：**UTI 可有效抑制老年胸腹腔镜食管癌术后过度炎症反应，对术后肺部感染有一定的防治作用。

［关键词］乌司他丁；食管肿瘤；癌；肺部感染；中性粒细胞弹性蛋白酶；降钙素原；炎症反应
［中图分类号］R735.1 ［文献标识码］A ［文章编号］1000-2707（2019）11-1360-05
DOI：10.19367/j.cnki.1000-2707.2019.11.023

Effect of Ulinastatin on Inflammatory Response in Elderly Patients with Esophageal Cancer after Thoracic Laparoscopic Surgery

LIAO Zefei, LIN Yonglong, DU Pibo, LIN Guan, LAI Yijing,
WANG Gengjie, WANG Ronghua, MA Liangyun
(*Department of Thoracic Surgery, Fujian Quanzhou 910th Hospital of PLA, Quanzhou 362000, Fujian, China*)

[**Abstract**] **Objective**: To observe the effect of ulinastatin (UTI) on excessive inflammatory response in elderly patients with esophageal cancer after thoracic laparoscopic surgery **Methods**: Two hundred aged 60～80 year old patients with esophageal cancer were divided into the treatment group and the control group. The treatment group was intravenously given UTI 30 min before the operation anesthesia, the surgery day after surgery and the first to fourth days after surgery. The group was only routinely treated. Serum neutrophil elastase (NE) concentrations were measured one day before surgery and the first and 7th days after surgery. Peripheral blood $CD4^+$ and $CD8^+$ levels were measured before the surgery, at the 1st, 2nd and 5th postoperative day. Serum procalcitonin (PCT) levels were measured at the 1st, 2nd and 5th postoperative day. Postoperative pulmonary infection and chest drainage were compared between the two groups. **Results**: Before the surgery, serum NE and PCT levels and peripheral blood $CD4^+$ and $CD8^+$ levels were not significantly different between the two groups ($P>0.05$). Serum NE levels were significantly higher in the two groups after surgery ($P<0.01$). The serum NE level was significantly higher on the first day than that on the 7th day after

*［基金项目］泉州市科技计划项目（2012z66）
网络出版时间：2019－11－20 网络出版地址：http://kns.cnki.net/kcms/detail/52.1164.R.20191120.2125.023.html

surgery ($P<0.01$). The increase extent of NE level in treatment group was lower than that in control group ($P<0.05$). On the first and second days after surgery, the serum PCT level was significantly higher than that before surgery ($P<0.01$), but its levels on fifth day was similar to the levels of the preoperative day ($P>0.05$). The PCT value of treatment group was lower than that of control group ($P<0.05$). The levels of $CD4^+$ and $CD8^+$ in peripheral blood were lower post-operation than pre-operation ($P<0.05$), and higher in treatment group than the control group, lower on 2nd day post-operation than on fifth day post-operation ($P<0.05$). The incidence of pneumonia and upper respiratory tract infection in the postoperative treatment group was significantly lower than that in the control group. The antibiotic application time and postoperative hospital stay were shorter than the control group ($P<0.05$). **Conclusion**: UTI can effectively inhibit the excessive inflammatory response in elderly patients with esophageal cancer after thoracic laparoscopic surgery, and has a certain preventive effect on postoperative pulmonary infection.

[**Key words**] ulinastatin; esophageal neoplasms; carcinoma; pulmonary infection; neutrophil elastase; procalcitonin; inflammatory response

近些年来中国社会已进入老年化,60 岁以上老年人食管癌发病率逐年上升[1]。由于老年人心肺储备功能低下,胸部手术时对支气管、肺脏的挤压所致损伤渗出或分泌物增多,术后咳嗽、深呼吸及排除气道内分泌物的能力均会显著下降,再加上术中失血、循环容量变化等,进一步加重了肺脏的缺血再灌注损伤,极易诱发炎症反应导致体内致炎介质的过度释放,进而引起急性肺损伤(ALI),甚至因为全身性炎症反应而出现多器官功能衰竭(MSOF)[2-4];食管癌手术创伤又可导致患者免疫力低,术后常伴有 ALI、肺部感染、吻合口瘘、乳糜胸等并发症的发生[5]。以往临床上常用激素、血必净等控制炎症,但临床疗效较差;使用激素又会抑制机体免疫功能,进一步增加感染的风险。乌司他丁(UTI)是一种丝氨酸蛋白酶抑制剂,具有广谱抑酶、抑制过度炎症反应的作用[6-8],本研究将 UTI 应用于老年胸腔镜食管癌手术后患者,观察该药对患者术后炎症反应和感染情况的影响,报告如下。

1　资料与方法

1.1　一般资料

选取2013 年3 月 -2018 年3 月行胸腔镜食管癌根治性切除术老年患者 200 例,年龄 60 ~ 80 岁,男 123 例、女 77 例,术前均经电子胃镜检查及食管黏膜病理检查明确鳞状细胞癌,癌肿上缘位于胸段且未侵犯颈段食管,患者无声音嘶哑及无法切除的三野区淋巴结肿大;术前临床分期 cT1 ~ 3、N0 ~ 1、M0,术前评估可耐受食管癌手术创伤,无Ⅲ级以上高血压、心脏病,无慢性阻塞性肺疾病急性发作期,无不稳定糖尿病、慢性肾病,无胃部手术史及右侧胸腔手术史。术前对营养不良患者均加强营养,明显进食困难患者均经鼻胃管肠内营养结合肠外营养,术前均进行肺功能锻炼,戒烟 2 周以上,戒酒 1 周以上。200 例患者随机均分为治疗组(UTI 组)和对照组(Control 组),所有患者治疗前均签署知情同意书及用药同意书。

1.2　方法

两组患者均采用全胸腔镜食管癌根治性切除术(食管—胃左颈部机械吻合、胃食管浆肌层前后壁缝合加固)联合空肠造瘘术,术中均将管状胃并浆肌层切割钉包埋,经后纵隔原食管床至左颈部吻合。治疗组于手术麻醉前 30 min 给予 UTI 20 万单位(天普生化医药股份有限公司,国药准字 H19990134))静脉滴注,并于手术后第 1 天 ~ 术后第 4 天给予 UTI 静脉持续泵入(30 万单位/d)。术后按卫健委关于中国食管癌诊疗指南并根据患者年龄和功能状态 (PS)评分酌情后续治疗[9]。

1.3　观察指标

于术前 1 天、术后第 1 及 7 天时测定 2 组患者血清中性粒细胞弹性蛋白酶(NE)浓度,于术前 1 天、术后第 2 及 5 天测定 2 组患者外周血 $CD4^+$、$CD8^+$ 水平,于术后第 1、2 及 5 天时测定血清降钙素原(PCT)水平;记录 2 组患者术后肺部感染[10]、胸腔引流等情况。

1.4　统计学处理

用 SPSS 17.0 统计软件对数据进行分析,正态

分布计量数据用均数±标准差($\bar{x}\pm s$)表示,非正态分布计量数据采用中位数表示,2组患者计数资料比较采用χ^2检验,计量数据采用t检验,以$P<0.05$为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般资料

两组患者的性别、年龄、体质量指数(BMI)、第一秒用力呼气容积(FEV1.0)、吸烟、手术摘除颈胸腹部淋巴结数量、术中出血量、手术时间、肿瘤分期等指标比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。见表1。

表1 两组患者一般资料比较

Tab.1 Comparison of general situation between the two groups

指标	治疗组($n=100$)	对照组($n=100$)	P
性别(男/女)	59/41	62/38	0.756
年龄(岁)	67.2±5.2	68.1±5.9	0.148
BMI(kg/m^2)	23.5±5.6	22.8±5.3	0.425
FEV1.0(L)	1.28±0.31	1.23±0.54	0.664
吸烟(n)	21	23	0.614
慢性阻塞性肺炎(n)	29	26	0.242
血清白蛋白(g/L)	45.3±6.34	46.7±5.72	0.154
前白蛋白(g/L)	19.8±3.25	20.3±2.76	0.426
手术时间(min)	253.6±25.8	254.8±22.6	0.437
术中出血量(mL)	138.8±16.5	140.3±12.5	0.523
术后带气管插管(n)	4	6	0.272
颈胸腹淋巴结清扫数(枚)	24.35±2.45	23.55±1.45	0.104
TNM分期(n)			
Ⅰ	40	38	0.625
Ⅱ	46	51	0.714
Ⅲ	14	11	0.683

2.2 血清NE及PCT水平

手术前,两组患者血清NE及PCT水平比较,差异无统计学意义($P>0.05$),两组患者手术后第1及第7天血清NE水平显著高于手术前,差异有统计学意义($P<0.01$),术后第1天血清NE水平显著高于术后第7天($P<0.01$),治疗组升高幅度均小于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$),见表2。两组患者术后第1天及第2天血清PCT水平显著高于手术前,差异具有统计学意义($P<0.01$),治疗组手术后同时点PCT值均小于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$),见表3。

表2 两组患者治疗前及治疗后血清NE水平比较($\bar{x}\pm s$,IU/L)

Tab.2 The effect of UTI on NE levels in serum and bronchoalveolar lavage fluid

时间	治疗组($n=100$)	对照组($n=100$)
手术前	62±9	63±8
术后第1天	110±9$^{(1)}$	143±10$^{(1)(2)}$
术后第7天	64±10$^{(1)(3)}$	91±9$^{(1)(2)(3)}$

注:$^{(1)}$与同组术前比较,$P<0.01$;$^{(2)}$与同时点治疗组比,$P<0.05$;$^{(3)}$与同组术后第1天比较,$P<0.01$。

表3 两组患者治疗前及治疗后血清PCT水平比较($\bar{x}\pm s$,IU/L)

Tab.3 The effect of UTI on PCT test

时间	治疗组($n=100$)	对照组($n=100$)
手术前	0.22±0.02	0.24±0.03
术后第1天	1.03±0.54$^{(1)(2)}$	1.60±0.43$^{(1)}$
术后第2天	1.23±0.42$^{(1)(2)(3)}$	2.13±1.02$^{(1)(3)}$
术后第5天	0.32±0.15$^{(1)(2)}$	1.05±0.65$^{(1)}$

注:$^{(1)}$与同组术前比较,$P<0.05$;$^{(2)}$与对照组同时点比较,$P<0.05$;$^{(3)}$与术后第1天比较,$P<0.05$。

2.3 外周血$CD4^+$及$CD8^+$水平

术前2组患者外周血$CD4^+$、$CD8^+$水平比较,差异无统计学意义($P>0.05$);术后,2组患者外周血$CD4^+$、$CD8^+$水平均低于手术前($P<0.05$),术后同时点治疗组均高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$),2组患者手术后第2天外周血$CD4^+$、$CD8^+$水平均低于第5天,差异有统计学意义($P<0.05$),见表4。

表4 两组患者不同时间点外周血$CD4^+$、$CD8^+$T淋巴细胞比例($\bar{x}\pm s$,%)

Tab.4 The effect of UTI on serum T lymphocyte subsets

时间	治疗组($n=100$)		对照组($n=100$)	
	$CD4^+$	$CD8^+$	$CD4^+$	$CD8^+$
手术前	41.24±4.27	26.03±5.74	41.48±5.04	26.05±5.02
术后第2天	24.96±4.11$^{(1)}$	22.66±3.96$^{(1)}$	23.09±4.12$^{(1)(3)}$	20.58±4.86$^{(1)(3)}$
术后第5天	29.66±4.45$^{(1)(2)}$	24.75±4.58$^{(1)(2)}$	28.04±3.60$^{(1)(2)(3)}$	22.59±4.20$^{(1)(2)(3)}$

注:$^{(1)}$与同组术前比较,$P<0.05$;$^{(2)}$与同组治疗后第2天比较,$P<0.05$;$^{(3)}$与同时点治疗组比,$P<0.05$。

2.4 肺部感染及胸腔引流等情况

结果显示,术后治疗组患者肺炎、上呼吸道感染发生率低于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$);吻合口瘘及乳糜胸发生率比较,差异无统计学意义($P>0.05$);术后治疗组抗菌素使用时间及术后住院时间均短于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$),两组患者胸腔引流管留置时间及术后胸腔引流液量比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。见表5。

表5　2组患者术后肺部感染及胸腔引流等情况

Tab.5　The effect of UTI on inflammation and infection of patients

指标	治疗组 ($n=100$)	对照组 ($n=100$)
肺部感染(n,%)	12(12)	29(29)[(1)]
吻合口瘘(n,%)	7(7)	8(8)
乳糜胸(n,%)	5(5)	5(5)
肺炎、上呼吸道感染(n,%)	6(6)	10(10)[(1)]
术后胸腔引管留置时间(d)	4.55±0.85	5.85±1.52
术后胸腔引流液量(mL)	458.8±65.5	515.5±89.5
抗菌素使用时间(d)	6.5±1.2	8.7±2.73[(1)]
术后住院时间(d)	9.3±1.3	12.7±1.7[(1)]

注:[(1)]与对照组比较,$P<0.05$。

3　讨论

当机体受到麻醉、手术创伤或感染等应激因素刺激时,会释放炎性介质激活细胞防御能力、促进组织修复,在释放促炎性介质过度时,机体也同时很快释放抗炎介质NE等抑制过度释放的炎症因子[11]。血浆NE水平可作为预测和判断ALI/急性呼吸窘迫综合症(ARDS)发生发展的指标[12]。食管癌手术对颈部、胸腔、腹腔脏器均有较大损伤,手术时间长、创伤大,老年人常合并有隐性潜在功能性疾病,一般常规检查不易发现,一旦有较大手术损伤诱因,易引发全身炎症反应(SIRS),在SIRS情况下,肺脏是中性粒细胞聚集的主要靶器官之一,有报道发现食管癌术后肺脏有损伤者肺内有大量无氧代谢产物存在[13],氧自由基过度释放和炎症介质过度激活易引起肺毛细血管通透性增强,导致不易修复的肺脏损伤,已经发现ARDS病人肺泡灌洗液中性粒细胞计数增多,且NE活性增强,NE释放是ALI的重要发病机制[14]。

本研究2组病例术后均出现精神异常,考虑与术前有饮酒史致术后戒断反应、术后长期卧床及生活习惯改变、药物使用等有关,均未对该研究出现明显干扰。本研究结果表明,手术后NE水平升高与手术后创伤应激有关,机体迅速释放大量NE,其中对照组较治疗组NE明显升高,可以推断与UTI抑制NE有关,与文献报道相符[15-16]。T细胞是机体主要免疫细胞,有$CD4^+$、$CD8^+$两大亚群,可反映人体免疫功能状态[17],本研究发现2组患者术后$CD4^+$、$CD8^+$均有下降,与术后免疫功能受损有关,相同时间点对照组较治疗组下降明显,进一步提示UTI能促使治疗组患者T细胞免疫功能早日恢复。既往研究报道,UTI能抑制炎症介质释放,抑制肺部中性粒细胞的黏附和大量聚集,激活抗炎因子释放,降低内皮细胞的活性,同时有对抗自由基的抗氧化性,起到保护肺脏的作用,保护机体细胞免疫[18],从而改善肺脏微循环和肺组织的灌注。本研究术后近期随访中发现出院后肺炎或上呼吸感染率明显降低,考虑与术后免疫功能的尽快恢复有关。PCT可评价炎症性疾病的临床进程及预后[19],本研究发现2组患者手术前PCT比较,差异无统计学意义,术后治疗组PCT低于对照组;并发肺部感染病例中治疗组12例(12%)、对照组29例(29%),其中治疗组6例经特治星、6例用头孢米诺钠抗感染治愈,对照组11例用头孢米诺钠、10例用特治星、8例用美罗培南抗感染治愈;吻合口瘘15例,其中治疗组7例(7%)、对照组8(8%)。可见治疗组术后肺部感染、吻合口瘘、术后随访期肺炎等发生率较对照组下降,其中肺部感染及术后随访出现肺炎或上呼吸道感染病例比较,差异有统计学意义;治疗组住院时间及抗菌素使用时间较对照组均明显缩短,考虑UTI抑制过度炎性创伤反应,尽快恢复术后细胞免疫功能,对术后肺部感染有防治作用。食管癌术后食管-胃吻合口瘘与老年并慢性阻塞性肺疾病缺氧、营养不良等有关,经复方泛影葡胺上消化道造影、胸部CT等检查发现,消化道瘘口位于颈部吻合口处,及时颈部切口撑开充分引流、胃肠减压、肠内营养及抗感染等治疗治愈。

综上所述,本研究证实UTI在老年胸腔镜食管癌术后应用取得明显疗效,能够有效抑制老年人食管癌术后NE的活性。但本研究均为同一主刀医师手术,术后炎症反应可能与医师腔镜手术熟练程度、吻合口吻合方法及不同麻醉医师麻醉管理等因素有关,术后经电话随访肺炎评价可能不够合理。

本研究中患者还参与其他课题项目研究,因此多项检验指标不能统一时间点采集。

4 参考文献

[1] 胡波,凌宝存,徐文忠. 超高龄食管癌病人围术期营养策略[J]. 世界最新医学信息文摘, 2019,19(28):162 -164.

[2] 孙玉鹗,黎介寿,吴孟超. 等,胸外科手术学[M]. 北京,人民军医出版社, 2007.

[3] FUDALA R, KRUPA A, STANKOWSKA D, et al. Anti-interleukin-8 autoantibody: interleukin -8 immune complexes in acute lung injury/acute respiratory distress syndrome[J]. Clin Sci, 2008,114: 403 -412.

[4] 崔梦笔,王松,胡杉杉. 杂合式肾脏替代治疗高龄全身炎症反应综合征伴急性肾损伤患者的效果观察[J]. 中国当代医药, 2017,24(19):53 -56.

[5] 金玉女. 血清降钙素原水平在老年重症肺部感染诊断中的意义[J]. 临床军医杂志, 2016,44(6):640 -641.

[6] 刘峰,刘文丽,杜燕. 乌司他丁对老年脓毒症患者血清微小核糖核酸-23b 和炎症因子的影响[J]. 中华老年多器官疾病杂志, 2019,18(3):205 -209.

[7] ZHANG Y, FAN L, XI R, et al. Lethal concentration of perfluoroisobutylene induces acute lung injury in mice mediated via cytokine storm, oxidative stress and apoptosis [J]. Inhal Toxicol, 2017, 29(6):255 -265.

[8] 庄贤锐,周丹,苏成标. 等. 依达拉奉联合乌司他丁对重症胰腺炎患者肺损伤的保护作用[J]. 广东医科大学学报杂志, 2019,37(4):393 -395.

[9] 李进,秦叔逵,马军. 中国临床肿瘤学会常见恶性肿瘤诊治指南[M]. 北京:人民卫生出版社, 2019.

[10] 王苑,李少诚,张雪静. 集束化管理预防肝移植术后肺部感染的效果[J]. 中国感染控制杂志, 2018, 17(12):1037 -1041.

[11] BUTLER J, CHONG G L, BARGRIE R L, et al. Cytokine response to cardiopulmonary bypass with membrane and bubble oxygenation [J]. Ann Thorac Surg, 1992, 53: 833 -838.

[12] EIHER B G, MATSUOKA S, KAWABATA K, et al. Neutro philelastaseandacute lunginjury: prospectsforsivelestat and otherneutrophilelasase inhibitorsastherapeutics [J]. Crit Care Med, 2002, 30:281 -287.

[13] 徐磊,徐红霞,李轲,等. 普外科高龄患者上腹部术后肺部感染状况研究[J]. 中华医院感染杂志, 2016,26(8):1789 -1791.

[14] PETER A, ANDREW D, YURI K, et al. Gene delivery of the elastase inhibitor elafin protectsmacrophagesfrom neutrophil elastase- mediated impairment of apoptotic cell recognition[J]. Federation of European Biochemical Societies, 2004,574:80 -84.

[15] GUO Z, WEN Z, QIN A, et al. Antisense oligonucleotide treat-ment enhances the recovery of acute lung injury through IL-10-secreting M2-like macrophage-induced expansion of CD4 + regulatory T cells[J]. J Immunol, 2013,190(8) : 4337 -4348.

[16] LI P, OGINO K, HOSHIKAWA Y, et al. AMP deaminase 3 plays a critical role in remote reperfusion lung injury [J]. Biochem Biophys Res Commun, 2013,434(1):131 -136.

[17] 邢华燕,牛琳,宁静. 肠内营养支持对老年重症肺炎营养状况及 T 淋巴细胞亚群的影响[J]. 临床医学杂志, 2019,37(2):108 -110.

[18] 何荷番,刘义彬,刘炜烽,等. 右美托咪定对食管癌根治术后吗啡镇痛时细胞免疫功能的影响[J]. 中华麻醉学杂志, 2014,34(7):781 -784.

[19] 张妍,苏晓蕾,赵睿. 纤维支气管镜肺灌洗在机械通气合并肺部感染患者中的应用效果[J]. 中国当代医药, 2019,26(7):45 -48.

(2019-09-12 收稿,2019-10-23 修回)
中文编辑: 吴昌学; 英文编辑: 张启芳