

血清CRP、IL-6、IL-8、IFN、TNF- α 联合检测结直肠癌术后吻合口瘘的效能研究

刘永伟¹ 才保加^{1, 2*}

1. 青海大学研究生院 青海西宁 810016

2. 青海大学附属医院肛肠外科 青海西宁 810000

摘要: 结直肠癌 (colorectal cancer, CRC) 是常见的恶性肿瘤之一, 在全球范围内, 其发病率和死亡率均处于较高水平。目前在监测结直肠癌腹腔镜根治术后吻合口瘘形成方面仍缺乏有效的方法, 因此, 及早对术后吻合口瘘进行准确预测与判断, 对于临床制订治疗方案具有重要指导意义。血清CRP、IL-6、IL-8、IFN、TNF- α 作为重要的促炎因子, 广泛参与病理免疫损伤过程, 在吻合口瘘发生发展中发挥着重要作用。

关键词: 结直肠癌; C反应蛋白; 白细胞介素; 干扰素; 肿瘤坏死因子- α ; 吻合口瘘

一、引言

(一) 研究背景与意义

近年来, 随着人口老龄化的加剧, 癌症逐渐成为人类卫生健康的重要负担。据国际癌症研究机构 (IARC) 数据显示, 2020年中国新发结直肠癌56万、死亡29万, 在男性和女性患者中其发病率与死亡率在癌症流行病学统计中均位于恶性肿瘤的第3位。^[1]手术是结直肠癌最重要的治疗手段, 然而, 术后吻合口瘘作为一种严重的并发症, 给患者带来了极大的危害。

吻合口瘘不仅增加围手术期死亡率, 还会对患者的长期生理功能和生活质量产生负面影响。一旦发生吻合口瘘, 患者住院时间延长、影响按期化疗、增加经济负担, 严重时可导致死亡。目前, 临床上对于吻合口瘘的早期诊断仍存在一定困难, 传统的诊断方法如临床表现、影像学检查等, 往往在吻合口瘘发生后才能发现, 难以做到早期预警。^[2]因此, 寻找一种有效的早期诊断方法, 对于改善结直肠癌术后患者的预后具有重要意义。

血清标志物检测具有无创、快捷、可多次取样等优点, 近年来在结直肠癌术后吻合口瘘的诊断中受到了广泛关注。血清CRP、IL-6、IL-8、IFN、TNF- α 等炎症因子, 在机体发生炎症反应时会出现明显变化。^[3]当结直肠癌术后发生吻合口瘘时, 局部炎症反应会导致这些血清标志物水平升高。通过联合检测这些血清标志物, 有望提高吻合口瘘的早期诊断率, 为临床治疗提供及时的指导, 从而改善患者的预后, 减轻患者的痛苦和经济负担。

(二) 国内外研究现状

在国外, 对结直肠癌吻合口瘘的预测和诊断进行了系统的文献综述, 探讨了多种诊断方法的优缺点, 但对于血清标志物联合检测的研究相对较少。^[4]在国内, 对结直肠癌术后吻合口瘘的现状、影响因素、治疗方法进行了综述, 指出多种因素均会导致吻合口瘘的发生, 但在血清标志物联合检测的诊断效能方面, 研究还不够深入。^[5]

目前, 国内外对于结直肠癌术后吻合口瘘的研究主要集中在危险因素分析、治疗方法探讨等方面。在血清标志物检测方面, 虽然已有一些研究表明单一血清标志物如CRP、PCT等对吻合口瘘有一定的预测价值, 但单项肿瘤标志物检测存在敏感性差、特异性低等不足。联合检测不同血清标志物以提高诊断效能的研究尚处于探索阶段, 不同研究中所采用的血清标志物组合、检测方法以及研究对象存在差异, 导致研究结果缺乏一致性和可比性, 仍需要更多高质量的研究来进一步明确血清标志物联合检测在结直肠癌术后吻合口瘘诊断中的价值。

(三) 研究目的与方法

本研究旨在系统评价血清CRP、IL-6、IL-8、IFN、TNF- α 水平联合检测在结直肠癌术后患者发生吻合口瘘诊断中的效能, 为临床早期诊断吻合口瘘提供更准确、可靠的方法。

本研究采用文献综述法, 通过计算机检索中国知网、万方数据知识服务平台、维普中文科技期刊数据库、PubMed、Embase等国内外知名数据库, 收集关于血清CRP、IL-6、IL-8、IFN、TNF- α 水平联合检测与结直肠

癌术后吻合口瘘诊断相关的文献。检索时间范围为建库至2025年XX月。对检索到的文献进行严格的筛选和质量评价,提取相关数据,包括研究对象的基本特征、血清标志物检测方法、诊断效能指标(如灵敏度、特异度、阳性预测值、阴性预测值等)等,对这些数据进行综合分析和总结,梳理当前的研究成果,为后续的研究和临床实践提供参考。

二、结直肠癌术后吻合口瘘概述

(一) 定义与分类

吻合口瘘是指结直肠癌手术后,肠道吻合部位出现破损,致使肠内容物渗漏至腹腔或周围组织的一种严重并发症。从发生时间角度来看,多数学者以吻合后30天为界限,将其分为早发型和迟发型吻合口瘘,也有部分研究以吻合后7-10天作为分界点。早发型吻合口瘘通常与手术操作、术中吻合口局部情况等因素密切相关,常在术后较短时间内出现症状;迟发型吻合口瘘多见于接受新辅助化疗后行超低位吻合以及预防性造口的患者,临床表现相对隐匿。依据病理特征分类,又可分为完全性瘘和不完全性瘘。完全性瘘指吻合口完全裂开,肠内容物大量外漏;不完全性瘘则是吻合口部分破损,渗漏情况相对较轻。^[6]不同类型的吻合口瘘在临床表现、诊断方法和治疗策略上均存在差异,准确分类有助于临床医生制定个性化的治疗方案。

(二) 发生机制

解剖因素方面,直肠位置较低且系膜相对较短,在进行直肠、结肠吻合时,手术操作空间有限,难度较大,容易损伤肠壁血供,影响吻合口的愈合。例如在低位直肠癌手术中,由于盆腔深部的解剖结构复杂,吻合时对血运的保护难度增加,吻合口瘘的发生率相对较高。

技术因素在吻合口瘘的发生中起着关键作用。吻合口张力过大,会导致局部血液循环受阻,使吻合口组织缺血缺氧,愈合能力降低。若吻合技术不佳,如吻合口对合不齐、缝合不牢固,容易发生泄漏。另外,引流不畅会使吻合口周围积液,增加感染风险,影响愈合。

患者的生理状态也与吻合口瘘的发生密切相关。营养不良的患者,体内蛋白质、维生素及微量元素缺乏,组织修复能力差。糖尿病患者血糖控制不佳,会影响血液循环和组织愈合,长期使用激素会抑制免疫反应,降低组织抵抗力,肥胖患者则会增加手术难度,这些因素都不利于吻合口的愈合。

感染也是引发吻合口瘘的重要因素。肿瘤切除手术

后,吻合口的水肿炎性反应、肠道内粪便的刺激以及患者免疫力低下等,都可能导致吻合口黏膜面感染,进而形成吻合口瘘。^[7]

(三) 危险因素

年龄是一个重要的高危因素,随着年龄的增长,患者身体机能下降,组织愈合能力减弱,血管弹性降低,吻合口愈合受到影响,发生吻合口瘘的风险增加。有研究表明,年龄大于65岁的结直肠癌患者术后吻合口瘘的发生率明显高于年轻患者。

肥胖患者由于体内脂肪组织较多,手术视野暴露困难,操作难度增大,且脂肪组织血供相对较差,影响吻合口的血液供应,从而增加吻合口瘘的发生风险。

吸烟会导致血管收缩,降低组织的血液灌注,影响吻合口的愈合。同时,吸烟还会损害机体的免疫功能,使患者更容易受到感染,进一步增加吻合口瘘的发生几率。

患有慢性疾病如糖尿病、心血管疾病、慢性阻塞性肺疾病等的患者,身体处于慢性应激状态,代谢紊乱,影响组织的修复和再生能力。以糖尿病为例,高血糖环境有利于细菌生长繁殖,且长期高血糖会导致微血管病变,影响吻合口的血供,使吻合口愈合延迟,增加吻合口瘘的发生风险。^[8]

(四) 对患者的影响

吻合口瘘一旦发生,首先导致患者住院时间明显延长。患者需要接受更密切的观察和治疗,包括抗感染、营养支持、引流管护理等一系列措施,直到吻合口瘘得到有效控制或愈合。这不仅增加了患者的身体痛苦,还打乱了患者原本的康复计划,影响患者的心理状态。

严重的吻合口瘘可引发脓毒症,细菌及其毒素进入血液循环,引起全身炎症反应综合征,导致高热、寒战、心率加快、呼吸急促等症状。若脓毒症得不到及时有效的控制,会进一步发展为感染性休克,导致多器官功能衰竭,如急性肾功能衰竭、急性呼吸窘迫综合征等,甚至危及患者生命。^[9]此外,吻合口瘘还可能影响患者的远期康复,导致肠道功能紊乱、消化吸收不良等问题,降低患者的生活质量。

三、血清CRP、IL-6、IL-8、IFN、TNF- α 的相关理论

CRP作为一种经典的炎症标志物,单独检测时,其水平升高可提示机体存在炎症、感染或组织损伤。在结直肠癌术后,若CRP水平持续升高或异常升高,可能暗示吻合口瘘等并发症的发生,对早期发现炎症有一定的

提示作用。^[10]然而, CRP缺乏疾病特异性, 细菌感染、病毒感染、自身免疫性疾病、创伤、手术后状态、恶性肿瘤等多种情况均可导致CRP升高, 不能仅凭CRP升高就准确判断是吻合口瘘, 且其在一些轻微炎症或早期炎症阶段可能升高不明显, 敏感度存在一定不足。

IL-6单独检测对于判断炎症的严重程度和疾病的预后有一定意义。在感染性疾病和炎症性疾病中, IL-6水平升高可辅助判断病情严重程度, 如在结直肠癌术后吻合口瘘患者中, 较高水平的IL-6往往与更严重的炎症反应和较差的预后相关。但IL-6同样受多种因素影响, 在一些非感染性炎症、应激状态下也会升高, 特异度不够理想, 单独依靠IL-6检测难以准确诊断吻合口瘘。

IL-8单独检测主要用于反映炎症过程中中性粒细胞的趋化和激活情况。在结直肠癌术后, 若检测到IL-8水平升高, 提示可能存在炎症反应, 且炎症部位有中性粒细胞的聚集和活化, 对判断炎症的存在和炎症细胞的参与有一定价值。但IL-8在多种急性慢性炎症如类风湿性关节炎、免疫学血管炎、肠道炎症等疾病中都会升高, 缺乏对吻合口瘘的特异性, 单独检测不能作为诊断吻合口瘘的可靠依据。

IFN单独检测对于评估机体的免疫状态和抗病毒、抗肿瘤能力有一定意义。在结直肠癌术后, IFN水平的变化可以反映机体免疫功能的调整, 但IFN的检测结果受多种因素干扰, 如病毒感染、免疫调节药物的使用等, 在判断吻合口瘘方面, 其敏感度和特异度均较低, 单独检测意义有限。

TNF- α 单独检测可用于辅助诊断一些自身免疫性疾病和评估炎症活动度。在结直肠癌术后吻合口瘘的情况下, TNF- α 水平升高提示炎症反应的存在, 但同样由于其在多种炎症和免疫相关疾病中都会升高,^[11]单独检测难以准确区分是否为吻合口瘘导致的炎症, 存在特异度不足的问题, 且在炎症早期或轻度炎症时, TNF- α 的变化可能不显著, 敏感度也有待提高。

四、联合检测在诊断中的应用

(一) 联合检测的原理

联合检测的原理是基于血清CRP、IL-6、IL-8、IFN、TNF- α 等指标在炎症反应中并非孤立发挥作用, 而是存在复杂的协同关系。当结直肠癌术后发生吻合口瘘时, 炎症反应会迅速启动, 多种细胞如巨噬细胞、T细胞、B细胞、内皮细胞等会被激活。巨噬细胞作为炎症反应的关键参与者, 在识别病原体或受损组织后, 会释

放TNF- α , TNF- α 不仅自身能够引发炎症反应, 还能诱导其他炎症因子的产生。^[12]它会刺激单核细胞和内皮细胞产生IL-6和IL-8, IL-6进一步刺激肝脏合成CRP, 使得CRP水平升高, 从而放大炎症信号。IL-8则负责趋化中性粒细胞等免疫细胞向炎症部位聚集, 增强局部免疫防御能力。IFN在这个过程中主要参与免疫调节, 激活免疫细胞, 增强其对病原体的杀伤能力。通过联合检测这些指标, 这种综合判断的方式能够弥补单一指标检测的不足, 大大提高诊断的准确性。

(二) 具体检测方法与流程

目前, 常用的检测血清CRP、IL-6、IL-8、IFN、TNF- α 的方法是酶联免疫吸附试验(ELISA)。该方法基于抗原抗体特异性结合的原理, 具有灵敏度高、特异性强、重复性好等优点。

样本采集通常在患者清晨空腹状态下进行, 采集肘静脉血5-10ml, 置于含有抗凝剂的真空管中。采血过程需严格遵循无菌操作原则, 避免污染。采集后的血液样本应尽快送往实验室进行处理。在实验室中, 首先将血液样本以3000-4000转/分钟的速度离心10-15分钟, 使血清与血细胞分离。分离后的血清可立即进行检测, 若不能及时检测, 需将血清转移至冻存管中, 置于-80℃冰箱保存, 避免反复冻融, 以免影响检测结果。^[13]

五、与其他诊断方法的效能对比

(一) 传统诊断方法介绍

传统上, 通过症状体征和影像学检查是诊断吻合口瘘的重要手段。在症状体征方面, 引流液异常是较为直观的表现。腹膜炎症状同样不容忽视, 肠内容物外溢至腹腔, 会刺激腹膜, 引发腹痛、腹胀、腹肌紧张、压痛及反跳痛等典型的腹膜炎体征。当炎症累及肠道, 还可能导致恶心、呕吐、停止排气排便等肠梗阻表现。影像学检查在吻合口瘘诊断中也起着关键作用。X线检查可发现膈下游离气体、胸腔积液、纵隔气肿等间接征象, 若存在膈下游离气体, 提示胃肠道可能有穿孔, 结合患者手术史, 高度怀疑吻合口瘘。但X线对于瘘口较小或早期吻合口瘘的诊断价值有限。CT检查则能更清晰地显示瘘口位置、大小以及周围组织情况, 还可观察到腹腔内有无积液、积气, 以及脓肿形成等。对于临床高度怀疑吻合口瘘但X线检查无明显异常的患者, CT检查能提供更准确的信息。^[14]例如, CT图像上可见吻合口周围软组织肿胀、密度不均, 有气体或液体影聚集, 这些表现有助于明确诊断。此外, 消化道造影也是常用的诊断方

法,通过口服或经鼻胃管注入造影剂,如泛影葡胺等,在X线透视下观察造影剂是否外溢,若造影剂在吻合口处外溢至肠腔外,即可确诊吻合口瘘。这种方法对于明确瘘口的位置和大小较为直观,但对于早期微小瘘口可能存在漏诊情况,且当患者病情较重,无法配合口服或注入造影剂时,应用会受到限制。

(二) 对比分析联合检测与传统方法的诊断效能

在敏感度方面,传统诊断方法存在一定局限性。症状体征的出现往往依赖于吻合口瘘的发展程度,早期吻合口瘘可能症状不典型,难以被及时察觉。而血清标志物联合检测在炎症早期,即吻合口瘘刚刚发生时,就可能通过各指标的变化反映出来。多项研究表明,联合检测CRP、IL-6、IL-8、IFN、TNF- α 等指标,可在术后数天内发现指标的异常变化,比症状体征出现更早,敏感度更高。

特异度上,传统方法同样面临挑战。而联合检测通过综合分析多个指标的变化趋势和相互关系,能够更准确地判断是否为吻合口瘘导致的炎症反应,排除其他干扰因素,特异度更高。

六、结论与展望

(一) 研究总结

本研究系统地探讨了血清CRP、IL-6、IL-8、IFN、TNF- α 水平联合检测在结直肠癌术后患者发生吻合口瘘诊断中的效能。通过对各指标生物学特性、在炎症反应中的作用机制以及单独检测临床意义和局限性的分析,明确了这些血清标志物在结直肠癌术后吻合口瘘诊断中的重要性。联合检测的原理基于各指标在炎症反应中的协同关系,能够从多个角度综合反映炎症程度、免疫细胞活化状态和免疫调节情况,弥补了单一指标检测的不足。^[15]从具体检测方法与流程来看,酶联免疫吸附试验(ELISA)因其灵敏度高、特异性强、重复性好等优点成为常用检测方法,严格规范的样本采集、处理及检测流程确保了检测结果的准确性和可靠性。为临床早期诊断吻合口瘘提供了更准确、可靠的方法,对改善患者预后具有重要意义。

(二) 研究不足与展望

尽管血清标志物联合检测在结直肠癌术后吻合口瘘诊断中取得了一定进展,但目前的研究仍存在一些不足之处。在样本量方面,现有研究的样本量普遍较小,难以全面涵盖不同年龄、性别、病情严重程度、手术方式等多种因素对检测结果的影响。小样本量可能导致研究

结果的代表性不足,无法准确反映真实的临床情况,增加了研究结果的不确定性和误差。

展望未来,首先应扩大样本量,开展多中心、大样本的临床研究,纳入不同特征的患者群体,全面评估血清标志物联合检测在不同情况下的诊断效能,提高研究结果的可靠性和普适性。其次,亟需建立统一的检测方法标准,规范样本采集、处理、检测的各个环节,确保检测结果的准确性和一致性,促进不同研究之间的交流与合作。^[16]在机制研究方面,应深入探索血清标志物在吻合口瘘发生发展中的分子机制,明确各指标之间的相互作用关系和信号传导通路,为联合检测提供更坚实的理论基础。

参考文献

- [1] 中华人民共和国卫生和计划生育委员会医政医管局,中华医学会肿瘤学分会.中国结直肠癌诊疗规范(2017年版)[J].中华外科杂志,2018,56(4):241-258.
- [2] MING T, HU J J, ZHA F. The value analysis of serum CRP, IL-6 and IL-10 combined detection in diagnosis of anastomotic after laparoscopic colorectal cancer surgery[J]. China Practical Medicine, 2023, 18(7): 12-16. Chinese
- [3] 徐明月,李园,王有龙,等.术后C反应蛋白与白蛋白比值与结直肠癌术后并发症的相关性研究[J].中华外科杂志,2021,59(2):144-148.
- [4] SHINJI S, YAMADA T, MATSUDA A, et al. Recent advances in the treatment of colorectal cancer: a review[J]. J Nippon Med Sch, 2022, 89(3): 246-254.
- [5] 李祥文,张剑,张铨熙,等.血清白细胞介素-17和可溶性血红蛋白清道夫受体163对结直肠癌患者腹腔镜术后发生早期吻合口瘘的预测价值[J].中国内镜杂志,2025,31(09):40-47.
- [6] 胡侃,张裕桂,朱融慧,等.降钙素原和C反应蛋白检测对结直肠癌吻合口瘘早期诊断的价值分析[J].实验与检验医学,2019,37(3):433-434
- [7] 张盟,金洪永,樊奇浩,等.腹腔镜结直肠癌患者术后血液中C反应蛋白、血清降钙素原结合血清白蛋白预测早期吻合口瘘的临床价值[J].中国实验诊断学,2019,23(2):211-215.
- [8] 明涛,胡俊君,查锋.血清CRP、IL-6、IL-10联合检测诊断腹腔镜结直肠癌术后吻合口瘘的价值分析[J].中国实用医药,2023,18(07):12-16.DOI: 10.14163/

j.cnki.11-5547/r.2023.07.003.

[9]Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin*, 2018, 68(6):394-424.

[10]Pathak S, Nunes QM, Daniels IR, et al. Is C-reactive protein useful in prognostication for colorectal cancer? A systematic review. *Colorectal Dis*, 2014, 16(10):769-776.

[11]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.

[12]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(09): 634-637.

[13]McSorley ST, Khor BY, MacKay GJ, et al. Examination of a CRP first approach for the detection of

postoperative complications in patients undergoing surgery for colorectal cancer: a pragmatic study[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2017, 96(7): e6133. doi: 10.1097/MD.00000000000006133.

[14]ZHANG M, JIN H Y, FAN Q H, et al. Clinical value of C-reactive protein and serum procalcitonin combined with serum albumin in predicting early anastomotic leakage in patients with colorectal cancer after laparoscopic surgery[J]. *Chinese Journal of Laboratory Diagnosis*, 2019, 23(2): 211-215. Chinese

[15]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.

[16]ZARNESCU E C, ZARNESCU N O, COSTEA R. Updates of risk factors for anastomotic leakage after colorectal surgery[J]. *Diagnostics (Basel)*, 2021, 11(12): 2382.