

血清 CRP 在预测结直肠手术后早期吻合口漏的临床价值

卢利国, 万仁辉, 温宜清, 张琳, 吕勇(东莞市横沥医院普外科, 广东 东莞 523460)

【摘要】 目的 探讨术后血清 C 反应蛋白(C-reactive protein, CRP)相较于白细胞计数(white blood count, WBC)在早期诊断结直肠手术后吻合口漏的临床价值。方法 选取 2013 年 1 月 1 日至 2016 年 12 月 30 日在东莞市横沥医院行结直肠手术的患者共 80 例, 根据是否有吻合口漏分为两组, 吻合口漏组 20 例和无吻合口漏组 60 例。连续检测两组患者术前和术后 9 天内的血清 CRP 和 WBC, 比较两组之间的差异。结果 术后吻合口漏的诊断时间介于术后第 3 天至第 10 天(平均时间为术后第 5 天)。吻合口漏组平均住院时间较无吻合口漏组长(30.1 天 vs. 10.4 天, $P < 0.001$)。术后第 2 天开始吻合口漏组患者的血清 CRP 平均水平明显高于无吻合口漏组患者(187.3 mg/L vs. 137.0 mg/L, $P < 0.001$)。术后第 5 天开始 WBC 在吻合口漏组明显高于无吻合口漏组($11.8 \times 10^9/L$ vs. $8.1 \times 10^9/L$, $P < 0.001$)。结论 结直肠癌手术后 CRP 早期呈持续性增高, 提示可能发生吻合口漏。吻合口漏的患者术后 CRP 比 WBC 更早出现变化。

【关键词】 C 反应蛋白; 白细胞计数; 结直肠; 手术; 吻合口漏

Serum C reactive protein is an early predictor of anastomotic leakage after colorectal surgery LU Li-guo, WAN Ren-hui, WEN Yi-qing, ZHANG Lin, LV Yong. Department of General Surgery, Dongguan Hengli People's Hospital, Dongguan, 523460, P.R. China

Corresponding author: WAN Ren-hui, Email: wanrenhui@163.com

【Abstract】 Objective To investigate the predictive value of postoperative serum C reactive protein (CRP) compared with white blood count (WBC) in the early diagnosis of anastomotic leakage after colorectal surgery. **Methods** From January 1, 2013 to December 30, 2016, 80 patients who underwent colorectal surgery in our hospital were divided into two groups according to whether anastomotic leakage occurred or not. Patients with anastomotic leakage ($n=20$) were compared with those without leakage ($n=60$). Serum levels of CRP and WBC were recorded and analyzed in both groups before operation and within nine days after operation. **Results** The diagnosis of anastomotic leakage was confirmed between the 3rd and 10th postoperative day (POD) (mean 5th POD). The average length of stay in the leakage group was longer than that in the group without leakage ($P < 0.001$). The daily average values of serum CRP in leakage group were significantly higher than those in non-leakage group starting at the 2nd POD and remained significantly elevated until the confirmed diagnosis ($P < 0.001$). However, Comparison of postoperative WBC values between the two groups until the 5th POD did not show any significant difference ($P < 0.001$). **Conclusions** An early and persistent elevation of serum CRP levels after colorectal surgery is suggestive of anastomotic leakage. Patients with anastomotic leakage can have early changes to CRP in advance WBC.

【Key words】 C-reactive protein; White blood count; Colorectal; Surgery; Anastomotic leakage

结直肠手术后吻合口漏是严重的并发症, 不仅增加其他并发症发生率和手术死亡率, 而且延长住院时间, 使患者遭受严重的身体痛苦和精神压力, 加重了患者经济负担^[1-3]。目前研究表明吻合口漏的危险因素很多, 如低位或超低位直肠癌

根治术、新辅助放化疗、术前营养不良、肠梗阻、急诊手术等因素^[4]。虽然随着外科医生对临床解剖学有更深入的认识, 外科操作技术的更加精细, 吻合器械和吻合技术发展, 吻合口漏的发生率有所降低, 但吻合口漏仍然是外科医生的梦魇, 无法完全避免。临床上如果能够早期诊断吻合口漏并及时处理就能够降低并发症发生率和死亡率。C-反

蛋白(C-reactive protein, CRP)是由肝脏生成的一种急性期蛋白, 可以作为一种反应全身性炎症反应的可靠指标^[5,6]。目前研究表明 CRP 可以作为食管、胰腺、直肠等手术相关部位感染的早期预测指标^[7,8]。本研究目的是比较 CRP 和传统白细胞计数(white blood count, WBC)在结直肠手术后早期诊断吻合口漏的临床价值。

1 资料与方法

1.1 一般资料 回顾性分析 2013 年 1 月 1 日至 2016 年 12 月 30 日在东莞市横沥医院行结直肠手术的连续性病例, 纳入标准: ①患者年龄 18~75 岁; ②无心肺等器官功能不全, 术前无发热, 无感染迹象; ③无长期口服激素; ④术前无放化疗; ⑤临床病例资料完整。排除标准: ①术前即已经存在感染; ②术后出现除吻合口漏之外严重感染。最终纳入 80 例患者, 根据是否有吻合口漏分为两组, 即吻合口漏组($n=20$)和无吻合口漏组($n=60$)。吻合口漏的诊断标准: ①发热、腹膜刺激征; ②CT 或 X 平片提示气腹和吻合口周围积液积气等吻合口漏表现; ③腹腔或盆腔引流管内或伤口中出现肠液或粪便; ④临床上诊断为吻合口漏并经二次手术证实。两组患者一般资料比较见表 1。

1.2 吻合口漏的处理 吻合口漏组所有患者在临床确诊后, 均进行了二次手术。其中 3 例右半结肠切除术的患者行原吻合口切除+回肠-横结肠重新吻合+腹腔冲洗引流术; 2 例右半结肠切除术患者行原吻合口切除+近端结肠和末端回肠造漏术+腹腔引流术; 1 例低位直肠癌切除术后吻合口漏患者行回肠双腔造漏+腹腔冲洗引流术; 2 例低位直肠癌切除术后吻合口漏行横结肠双腔造漏+腹腔冲洗引流术+肛管引流; 2 例全结肠切除术后吻合口漏行吻合口近端回肠造漏+腹腔引流术+肛管引流术; 1 例乙状结肠癌根治术后吻合口漏患者行了横结肠双腔造漏+腹腔引流术, 其余 7 例左半结肠切除术和 2 例乙状结肠切除术的患者行原吻合口切除+远端直肠封闭+近端结肠造瘘术。本组患者无死亡病例, 吻合口漏组患者经过积极第二次手术后, 病情稳定。

1.3 研究指标 观察两组患者术前(PRE), 术后(POD)第 1、2、3、5、7、9 天时 CRP 和 WBC 的变化趋势, 对比分析两组的差异。CRP 的正常值范围为 0~10 mg/L, WBC 正常范围为 4.0~10.0 $\times 10^9$ /L。

1.4 统计学处理 采用 SPSS 16.0 进行数据分析, 计数资料采用百分比和率来表示, 计量资料采用均数 \pm 标准差来表示, 计量资料比较采用两个独立样本 Wilcoxon 秩和检验, 计数资料比较采用 χ^2 检验或 Fisher's 检验, $P < 0.05$ 认为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组一般资料比较 吻合口漏组平均住院时间较无吻合口漏组长($P < 0.001$)。两组间其他一般资料包括: 年龄($P=0.495$)、性别($P=0.691$)、疾病分类($P=0.582$)、手术方式($P=0.062$)、切除范围($P=0.570$)比较, 差异无统计学意义。吻合口漏诊断的中位时间为术后第 5 天(3~10 天), 详见表 1。

2.2 两组患者不同时间点 CRP 水平比较 两组患者术前 CRP($P=0.071$)和术后第 1 天($P=0.113$)比较, 差异无统计学意义; 术后第 2 天, 吻合口漏组 CRP 均值为 187.30 mg/L, 无吻合口漏组为 136.97 mg/L($P < 0.001$)。无吻合口漏的患者在术后第 2 天 CRP 达到高峰, 随后迅速下降。吻合口漏组术后第 3 天 CRP 较前有所下降, 均值为 141.00 mg/L, 同时期无吻合口漏组 CRP 均值为

表 1 两组患者一般资料比较

基线指标	吻合口漏组 ($n=20$)	无吻合口漏组 ($n=60$)	χ^2/t 值	P 值
年龄(岁)	63.55 \pm 4.57	64.43 \pm 5.12	-0.685	0.495
性别(例)			0.158*	0.691
男	13	36		
女	7	24		
疾病分类(例)			2.222*	0.528
结肠直肠癌	10	38		
炎性肠病	4	8		
憩室穿孔	2	2		
肠梗阻	4	12		
手术方式(例)			-	0.062
择期	16	57		
急诊	4	3		
切除范围(例)			2.925*	0.570
右半结肠	5	15		
左半结肠	7	18		
乙状结肠	3	11		
直肠	3	5		
全结肠	2	1		
住院时间(天)	30.1 \pm 5.24	10.4 \pm 0.96	28.072	0.000
死亡(例)	0	0	-	-

注: * 示为 Fisher's 精确检验结果

105.87 mg/L, 两组差异具有统计学意义($P < 0.001$)。在术后第 5、7、9 天吻合口漏组 CRP 仍然明显高于无吻合口漏组 (均 $P < 0.001$), 详见表 2。两组 CRP 及 WBC 变化趋势见图 1。

2.3 两组患者不同时间点 WBC 水平比较 两组患者 WBC 从术前、术后第 1、2、3 天比较, 差异无统计学意义(均 $P < 0.05$); 在术后第 5 天开始白细胞在吻合口漏组明显高于无吻合口漏组 ($P < 0.001$)。具体数据可见表 3。

3 讨论

结直肠切除手术后吻合口漏是临床上常见的严重的并发症, 文献报道吻合口漏发生率为 1%~40%, 相关死亡率达 4%~15%^[9,10]。吻合口漏早期诊断具有重要临床价值, 早期手术或积极引流等有利于感染灶的引流与控制, 减轻机体全身性炎症反应, 有利于后期的康复环节。临床上, 单纯依靠发热、腹膜刺激征、胃肠功能恢复延迟等非特异性症状、体征难以准确诊断术后吻合口漏, 尤其当病人合并有其他混淆症状时。诊断一旦延误, 极有可能造成灾难性的后果^[11]。有研究报道, 在术后 5 天以后诊断吻合口漏, 患者死亡率达 18%, 但如

果能够在术后 5 天内诊断出吻合口漏并及时处理, 患者死亡率将明显下降^[12]。本研究重点关注的问题就是临床上有哪些利于早期诊断吻合口漏的敏感指标。

CRP 是首个被发现的急性时相反应蛋白, 它在急性组织损伤或感染时会在血浆中富集, 是反映机体急性炎症反应程度的常用检测指标^[5]。CRP 主要由肝脏合成, 是非抗体性蛋白, 能够激活补体系统和促进粒细胞和巨噬细胞的吞噬作用, 并参与 T 细胞介导的免疫反应, 从而清除病原微生物、坏死组织、凋亡组织细胞, 在机体免疫调理中发挥重要作用^[5]。炎症因子 IL-6、 α -TNF、IL-1 β 可刺激 CRP 大量合成^[13]。正常时血清中 CRP 含量一般 < 10 mg/L, 当机体急性创伤或感染时血浆中 CRP 的合成在 4~6 小时迅速增加, 2~3 天达高峰, 含量可为正常值的 100~2000 倍, 其半衰期较短, 为 19 小时, 炎症控制后 3~7 天可迅速下降至正常。目前临床已有很多关于 CRP 用于术后并发症判断的报道, CRP 常于术后 2~5 天逐渐下降, 若持续不降或降后再升均提示存在感染或血栓等并发症可能。大量研究提示 CRP 可以作为食管、胰腺、直肠切除手术后早期感染并发症的预测指

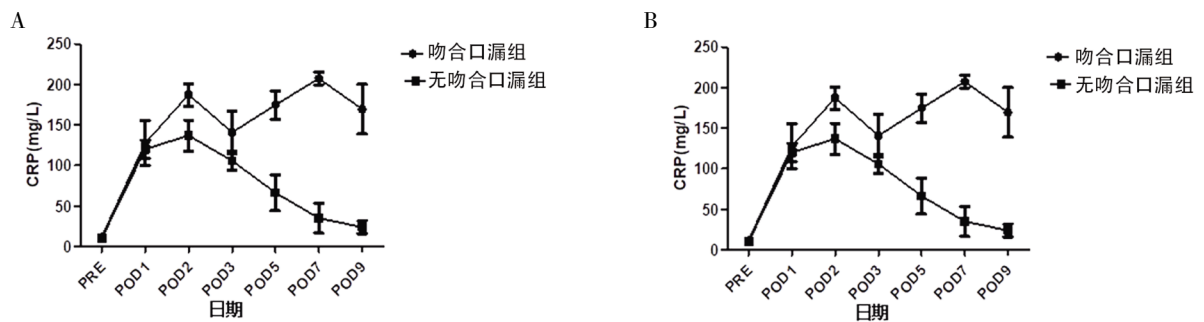


图 1 两组患者术前与术后 CRP(A)及 WBC(B)变化曲线

表 2 两组患者术前与术后 CRP 比较($\bar{x} \pm s$)

组别	CRP($\bar{x} \pm s$, mg/L)						
	PRE	POD1	POD2	POD3	POD5	POD7	POD9
吻合口漏组($n=20$)	12.10 \pm 3.38	127.70 \pm 27.71	187.30 \pm 13.86	141.00 \pm 26.14	174.65 \pm 17.58	207.30 \pm 7.86	169.65 \pm 30.46
无吻合口漏组($n=60$)	10.56 \pm 3.20	120.27 \pm 11.14	136.97 \pm 19.27	105.87 \pm 11.23	66.47 \pm 22.35	35.17 \pm 18.35	24.02 \pm 7.84
P 值	0.071	0.113	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

表 3 两组术前与术后 WBC 比较

组别	WBC($\bar{x} \pm s$, $10^9/L$)						
	PRE	POD1	POD2	POD3	POD5	POD7	POD9
吻合口漏组($n=20$)	7.11 \pm 0.98	11.22 \pm 1.04	10.15 \pm 0.73	9.00 \pm 0.56	11.80 \pm 0.78	12.67 \pm 1.41	12.77 \pm 1.33
无吻合口漏组($n=60$)	6.89 \pm 1.04	11.58 \pm 1.09	10.47 \pm 0.87	8.74 \pm 0.63	8.08 \pm 0.74	6.75 \pm 1.04	6.63 \pm 0.90
P 值	0.399	0.205	0.142	0.104	<0.001	<0.001	<0.001

标^[6-11]。

CRP联合其他炎症指标,如降钙素原、WBC、中性粒细胞比例等,可以作为术后患者预后的评估指标^[8-11]。本研究中我们观察到CRP与WBC在术后的变化曲线中具有类似的趋势。在无吻合口漏组患者中CRP在术后第1天急速升高,并在术后第2天达到高峰,在术后第3天开始逐渐下降至正常。WBC在术后第1天达高峰,随后逐渐下降。同样在吻合口漏组,CRP在术后第2天达到高峰,术后第3天稍有回落,随后再持续增高。WBC也是在术后第1天达高峰,术后第3天回落,随后也继续增高。吻合口漏导致机体发生强烈的炎症反应,再次刺激肝脏合成急性期蛋白CRP。术后第3天回落主要是因为CRP的半衰期只有19小时,同时早期大量合成CRP后,机体内储备的蛋白质不足,导致CRP合成速度下降。有研究报道直肠手术患者中,如果术后第3天CRP水平仍然高于140 mg/L,那么诊断术后并发症的敏感性为80%,特异性为81%,具有85.7%的预测价值^[5]。另一项研究同样在结直肠手术患者在术后第3天根据CRP 140 mg/L的临界点来判断吻合口漏的敏感性为78%,特异性为86%^[16]。本研究中吻合口漏组患者术后第3天CRP的均值为141.00 mg/L,随后持续增高。如果术后第3天开始,CRP仍然处于高水平,在排除其他感染情况下,要高度警惕吻合口漏发生。

在术后第2天开始吻合口漏组患者血清CRP水平明显高于无吻合口漏组($P<0.001$),而WBC在术后第5天开始出现明显差异($P<0.001$)。两组患者术后WBC水平差异到第5天才出现,这也是吻合口漏诊断的中位时间。可见吻合口漏发生后CRP较WBC更早出现变化,具有很高的敏感性。本研究的结果与其他研究也基本一致^[16]。值得一提的是在无吻合口漏组的患者中,不能排除部分患者存在微小漏的可能,只是这些漏不需要激进的干预。

本研究通过回顾性分析吻合口漏的CRP和WBC变化趋势,发现CRP较WBC更早出现变化。研究提示,术后第3天开始如果血清CRP仍然大于140 mg/L,在排除其他感染的情况下,应高度警惕吻合口漏发生的可能。本研究不足之处在于是一项小样本的回顾性队列研究,具有一定局限性,需要更大样本的前瞻性试验进一步验证上述结果。

参考文献

- [1] Buchs NC, Gervaz P, Secic M, et al. Incidence, consequences, and risk factors for anastomotic dehiscence after colorectal surgery: a prospective monocentric study [J]. *Int J Colorectal Dis*, 2008, 23(3): 265-270.
- [2] Veyrie N, Ata T, Muscari F, et al. Anastomotic leakage after elective right versus left colectomy for cancer: prevalence and independent risk factors [J]. *J Am Coll Surg*, 2007, 205(6): 785-793.
- [3] Bilgin IA, Hatipoglu E, Aghayeva A, et al. Predicting Value of Serum Procalcitonin, C-Reactive Protein, Drain Fluid Culture, Drain Fluid Interleukin-6, and Tumor Necrosis Factor- α Levels in Anastomotic Leakage after Rectal Resection [J]. *Surg Infect (Larchmt)*, 2017, 18(3):350-356.
- [4] Matthiessen P, Henriksson M, Hallb??k O, et al. Increase of serum C-reactive protein is an early indicator of subsequent symptomatic anastomotic leakage after anterior resection [J]. *Colorectal Dis*, 2008, 10(1):75-80.
- [5] Welsch T, Müller SA, Ulrich A, et al. C-Reactive protein as early predictor for infectious postoperative complications in rectal surgery [J]. *Int J Colorectal Dis*, 2007, 22 (12):1499-1507.
- [6] Welsch T, Frommhold K, Hinz U, et al. Persisting elevation of C-reactive protein after pancreatic resections can indicate developing inflammatory complications [J]. *Surgery*, 2008, 143 (1):20-28.
- [7] Deitmar S, Anthoni C, Palmes D, et al. Are leucocytes and CRP early indicators for anastomotic leakage after esophageal resection? [J]. *Zentralbl Chir*, 2009, 134(1):83-89.
- [8] Waterland P, Ng J, Jones A, et al. Using CRP to predict anastomotic leakage after open and laparoscopic colorectal surgery: is there a difference? [J]. *Int J Colorectal Dis*, 2016, 31(4): 861-868.
- [9] Bellows CF, Webber LS, Albo D, et al. Early predictors of anastomotic leaks after colectomy [J]. *Tech Coloproctol*, 2009, 13(1):41-47.
- [10] Kingham TP, Pachter HL. Colonic anastomosis leak: risk factors, diagnosis, and treatment [J]. *J Am Coll Surg*, 2009, 208 (2):269-278.
- [11] Ortega-Deballon P, Radais F, Facy O, et al. C-reactive protein is an early predictor of septic complications after elective colorectal surgery [J]. *World J Surg*, 2010, 34(4):808-814.
- [12] Alves A, Panis Y, Trancart D, et al. Factors associated with clinically significant anastomotic leakage after large bowel resection: multivariate analysis of 707 patients [J]. *World J Surg*, 2002, 26(4):499-502.
- [13] Chang PH, Pan YP, Fan CW, et al. Pretreatment serum interleukin-1 β , interleukin-6, and tumor necrosis factor- α levels predict the progression of colorectal cancer [J]. *Cancer Med*, 2016, 5(3):426-433.
- [14] Bokey EL, Chapuis PH, Fung C. Postoperative morbidity and

- mortality following resection of the colon and rectum for cancer [J]. Dis Colon Rectum, 1995, 38(5):480-487.
- [15] Shibutani M, Maeda K, Nagahara H, et al. Prognostic Significance of the Preoperative Ratio of C-Reactive Protein to Albumin in Patients with Colorectal Cancer [J]. Anticancer Res, 2016, 36(3):995-1001.
- [16] Almeida AB, Faria G, Moreira H, et al. Elevated serum C-reactive protein as a predictive factor for anastomotic leakage in colorectal surgery [J]. Int J Surg, 2012, 10(2):87-91.
- (收稿日期:2017-06-20)

·读者·作者·编者·

MDT 病例讨论栏目征稿

多学科综合治疗协作组(MDT)诊治模式符合精准医学和个体化治疗的准则,目前已经发展成为消化肿瘤诊治的一种主流模式。现代消化道肿瘤的诊治需要外科、肿瘤内科、放疗科、化疗科、病理科、影像科等多学科专业团队的紧密合作。为此,本刊特意开辟了“MDT 病例讨论”栏目,旨在倡导和推广这一临床诊疗模式,提高消化肿瘤的诊治水平,真正实现精准化和个体化医疗。本刊中 MDT 讨论文章等同论著发表,现向开展 MDT 诊疗的单位广泛征稿,欢迎大家踊跃投稿。