

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2018.24.014

腹腔镜膀胱癌根治术的治疗效果及对血清前梯度蛋白-2的影响及其意义*

沈钰钊 平季根 邱峰 王超 陆勇[△]

(苏州大学附属第一医院泌尿外科 江苏 苏州 215006)

摘要 目的:探讨腹腔镜膀胱癌根治术的治疗效果及对血清前梯度蛋白-2(AGR2)的影响及其意义。**方法:**选取2013年3月~2016年5月我院收治的80例膀胱癌患者为研究对象,同时选取同期体检健康的志愿者30例作对照组。膀胱癌患者择期行腹腔镜根治术,观察手术时间、术中出血量、术后肠道排气时间、住院时间和术后并发症。采用ELISA法检测膀胱癌患者术前和术后4周血清AGR2水平的变化。术后随访至2017年12月25日,分析血清AGR2水平与患者总生存期(OS)和无进展生存期(PFS)的关系。**结果:**80例患者顺利完成腹腔镜根治术,无中转开放手术,无死亡,手术时间(359.8 ± 45.7)min,术中出血量(423.8 ± 109.4)mL,术后肠道排气时间(3.2 ± 1.4)d,术后住院时间(12.9 ± 2.4)d。膀胱癌患者术前血清AGR2水平显著高于对照组[(33.5 ± 9.4) vs. (8.5 ± 2.1) ng/mL, $P < 0.05$],术后4周血清AGR2较术前显著降低[(17.8 ± 4.1) vs. (33.5 ± 9.4) ng/mL, $P < 0.05$]。术后4周血清AGR2低水平患者PFS(23 vs 14月, $P < 0.05$)和OS(36 vs 23月, $P < 0.05$)均显著大于高水平患者($P > 0.05$)。**结论:**腹腔镜膀胱癌根治术治疗效果满意,可显著降低患者血清AGR2水平。血清AGR2水平的变化有助于腹腔镜根治术的治疗效果和预后预测。

关键词:腹腔镜;膀胱癌;治疗效果;前梯度蛋白-2;预后

中图分类号:R737.14 文献标识码:A 文章编号:1673-6273(2018)24-4669-04

Effect of Laparoscopic Radical Cystectomy for Bladder Cancer its Effect on Serum Anterior Gradient-2 and its Significance*

SHEN Yu-chuan, PING Ji-gen, QIU Feng, WANG Chao, LU Yong[△]

(Department of Urology, the First Affiliated Hospital of Soochow University, Suzhou, Jiangsu, 215006, China)

ABSTRACT Objective: To investigate the effect of laparoscopic radical cystectomy for bladder cancer its effect on the serum anterior gradient-2 (AGR2) level and its significance. **Methods:** A total of 80 cases of bladder cancer patients in our hospital from March 2013 to May 2016 were selected as research subjects, while 30 healthy volunteers were selected as the control group. All of the bladder cancer patients underwent laparoscopic radical cystectomy, the operation time, intraoperative blood loss, postoperative intestinal exhaust time, hospitalization time and postoperative complications were observed. The serum AGR2 level before and after operation was detected by ELISA. The correlation of serum AGR2 level with the total survival (OS) and progression free survival (PFS) of bladder cancer patients were analyzed. **Results:** 80 patients successfully completed the laparoscopic radical cystectomy, no transfer to open surgery, no death. The operation time was(359.8 ± 45.7) min, intraoperative blood loss was(423.8 ± 109.4) mL, the postoperative intestinal exhaust time was(3.2 ± 1.4) d, and postoperative hospitalization time was (12.9 ± 2.4) d. The serum AGR2 of bladder cancer patients was significantly higher than that of the control group [(33.5 ± 9.4) vs. (8.5 ± 2.1) ng/mL, $P < 0.05$], at 4 weeks after the operation, the serum AGR2 level of bladder cancer patients was significantly lower than that before the operation [(17.8 ± 4.1) vs. (33.5 ± 9.4) ng/mL, $P < 0.05$]. At 4 weeks after the operation, the PFS (23 vs 14 months, $P < 0.05$) and OS (36 vs 23 months, $P < 0.05$) were significantly higher in patients with low level of serum AGR2. **Conclusion:** The curative effect of laparoscopic radical cystectomy is satisfactory, and the serum AGR2 can be significantly reduced. The change of serum AGR2 level is helpful to the prognostic prediction and therapeutic effect evaluation of laparoscopic radical cystectomy.

Key words: Laparoscopy; Bladder cancer; Therapeutic effect; Anterior gradient-2; Prognosis

Chinese Library Classification(CLC): R737.14 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2018)24-4669-04

前言

近年来,我国膀胱癌发病率和病死率不断上升,已严重影响患者生活质量和生命安全^[1,2]。手术根治仍是目前治疗膀胱癌

* 基金项目:国家自然科学基金项目(81202033)

作者简介:沈钰钊(1991-),硕士,研究方向:泌尿系统肿瘤疾病的诊治研究,E-mail: shendr2000@126.com

[△] 通讯作者:陆勇(1980-),博士,副主任医师,从事泌尿系统肿瘤疾病的诊治研究,E-mail: ludot126@126.com

(收稿日期:2018-05-31 接受日期:2018-06-24)

的首选方法,传统开放术式经过长期的发展技术已相当成熟,临床疗效已被广泛认可,但其创伤较大,术后并发症可达28%~64%,围术期死亡率达到2.5%~2.7%^[3-5]。近年来,随着微创理念的深入和腹腔镜技术的发展,各大医院逐步开展腹腔镜膀胱癌根治术,其具有创伤小、疼痛轻、术后康复快等优势^[6-8]。虽然腹腔镜根治术已成为治疗膀胱癌的重要手段,但是手术治疗的远期效果仍不尽人意,复发、转移率较高,无法显著延长患者生存期^[9]。

膀胱癌的发病机制较为复杂,各种因素所致的原癌基因激活和抑癌基因失活被认为是膀胱癌发病的主要原因^[10]。血清前梯度蛋白-2(anterior gradient-2, AGR2)在多种恶性肿瘤细胞中表达增加,具有促进肿瘤细胞增殖,增加肿瘤细胞侵袭能力的作用,与多种肿瘤的预后相关^[11,12]。然而,有关腹腔镜根治前后膀胱癌患者血清 AGR2 的变化及其与患者预后的关系目前尚不完全清楚。本研究以我院收治的膀胱癌患者为研究对象,探讨腹腔镜根治术的临床疗效及其对患者血清 AGR2 的影响及其意义。现将结果报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取2013年3月~2016年5月在我院择期行腹腔镜膀胱癌根治术的患者80例为研究对象,包括男48例,女32例;年龄45~75岁,平均年龄(59.7±8.9)岁。纳入标准:经术后组织病理学证实为膀胱癌;经胸部平片、肝胆B超、骨扫描等检查均未见转移病灶;术前未接受新辅助化疗;自愿参与本研究并签署知情同意书。排除标准:膀胱癌复发患者;合并其它恶性肿瘤患者;明显肝肾功能、凝血功能障碍或存在尿路感染患者。同时,选取在我院体检的健康志愿者30例作为对照组。所有研究对象均知情同意并签署知情同意书,经本院医学伦理委员会批准。

1.2 治疗方法

患者全麻后取仰卧位,保持头高脚低30°,手术采用5孔法。首先脐下穿刺,置入12 mm套管,建立人工气腹,压力12~16 mmHg,经Trocarr置入15°腹腔镜,直视下置入其它4个套管。于左右腹部直肌旁、脐下3 cm处,做第2、3穿刺孔,置入

12 mm套管;于左右髂前上棘上内方3 cm处,做第4、5穿刺孔,置入5 mm套管。腹腔镜下仔细探查腹腔,于髂内外动脉分叉处找到输尿管,并沿着输尿管向下剪开腹膜,游离输尿管至膀胱外壁,清扫双侧盆腔淋巴结。腹膜返折最低位处横向切开腹膜,游离输精管,切开迪氏筋膜,分离膀胱前与耻骨后间隙,切断膀胱前列腺双侧血管蒂,最后取出切除的膀胱和前列腺。对于女性患者需分离子宫,离断膀胱侧韧带,膀胱颈远端离断尿道,最后取出切除的膀胱。最后,行常规回肠原位膀胱术,术后常规抗生素抗感染。

1.3 观察指标

(1)手术时间、术中出血量、术后肠道排气时间、住院时间和术后并发症。(2)手术前后采集患者外周肘静脉血5 mL,离心取上清,采用ELISA法检测血清AGR2,试剂盒购自瑞士罗氏公司。(3)所有患者术后随访至2017年12月25日,记录患者总生存期(overall survival, OS)和无进展生存期(progression-free survival, PFS)。

1.4 统计学分析

采用SPSS 19.0统计学软件进行数据分析,符合正态分布的计量资料以($\bar{x} \pm s$)表示,两组间比较采用两独立样本t检验,同组术前术后比较采用配对样本t检验。以术后AGR2水平的平均值作为截点,采用K-M法和Log-Rank法分析AGR2与患者OS和PFS的关系。以P<0.05表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 患者围手术期情况分析

本组80例患者均顺利完成腹腔镜根治术,无中转开放手术,无围手术期死亡。手术时间(359.8±45.7)min,术中出血量(423.8±109.4)mL,术后肠道排气时间(3.2±1.4)d,术后住院时间(12.9±2.4)d。所有患者均未出现肠痿、肠梗阻、尿痿和切口感染情况。

2.2 患者血清AGR2水平分析

膀胱癌患者术前血清AGR2水平显著高于对照组(P<0.001),术后4周血清AGR2水平较术前显著降低(P<0.001)。

表1 膀胱癌患者血清AGR2水平分析

Table 1 Analysis of the serum anterior gradient-2 levels of patients with bladder cancer

Group	n	AGR2 (ng/mL)
Bladder cancer		
Preoperation	80	33.5±9.4
At 4 weeks after surgery	80	17.8±4.1
Control group	30	8.5±2.1

2.3 血清AGR2对膀胱癌患者PFS和OS的影响

80例患者术后4周的血清AGR2水平为(17.8±4.1)ng/mL,以该平均值作为截点分为高水平组(n=35)和低水平组(n=45)。K-M生存曲线显示:AGR2高水平患者PFS为14个月,OS为23个月;AGR2低水平患者PFS为23个月,OS为36个月。Log-Rank分析显示:AGR2低水平患者PFS和OS均显著高于AGR2高水平患者,差异均有统计学意义(P=0.

023, 0.014)。

3 讨论

膀胱癌是常见的泌尿系统恶性肿瘤,发病率随年龄增长而增加,多见于中老年人群,多数患者临床主要表现为无痛血尿、肉眼可见,部分患者表现为尿潴留、尿不畅,或出现肾积水、腰痛等,少数患者表现为尿急、尿频、尿痛等,晚期出现转移、侵犯

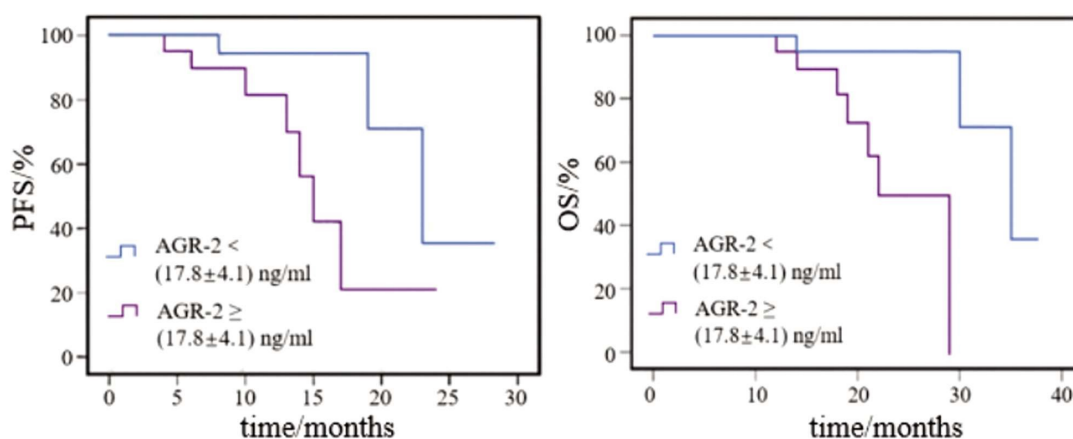


图1 术后4周血清 AGR2 水平与膀胱癌患者 PFS 和 OS 的关系

Fig.1 The relationship between serum AGR2 level and PFS and OS of patients with bladder cancer at 4 weeks after operation

周围组织器官。大约 80% 的膀胱癌为表浅性膀胱癌,开放根治手术是治疗此类膀胱癌的首选术式,开展时间长,应用广泛,疗效也十分确切。然而,开放根治手术创伤大、术中出血多,易导致括约肌等组织损伤,术后并发症和围手术期死亡率较高。近年来,随着微创理念的深入和腹腔镜技术的发展,腹腔镜手术目前已成为重要的膀胱癌根治术,在各大医院得到广泛开展。王晓东等^[13]学者通过回顾性分析开放根治手术与腹腔镜手术膀胱癌患者的临床资料,发现腹腔镜手术的手术时间较开放根治术明显缩短,术中出血量明显减少,术后并发症明显降低。吴文博等^[14]学者的研究也显示腹腔镜手术的手术时间明显缩短,术后肠道功能恢复时间、盆腔引流管留置时间、住院时间均优于开放根治手术。以上结果提示腹腔镜手术根治膀胱癌的效果要优于开放根治手术。

本研究结果显示:80 例患者均顺利完成腹腔镜根治术,无中转开放手术,无围手术期死亡。手术时间(359.8 ± 45.7)min,术中出血量(423.8 ± 109.4)mL,术后肠道排气时间(3.2 ± 1.4)d,术后住院时间(12.9 ± 2.4)d。与杨琦等^[15]和宋哲等^[16]学者报道的数据比较,本研究中术中出血量更少,术后肠道排气时间和住院时间进一步缩短,手术时间并未明显延长,且未出现肠痿、肠梗阻、尿痿和切口感染情况。究其原因可能如下:(1)腹腔镜下视野比较清晰,组织解剖层次、血管位置及走行暴露较为清晰,可有效避免血管损伤,减少出血量,减少胃肠道牵拉,有利于肠道功能恢复,从而缩短住院时间。(2)本院开展腹腔镜膀胱癌根治术的时间较长,操作者具备娴熟的腹腔镜操作技能和丰富的经验,具备处理术中各种复杂意外情况的能力。因此,腹腔镜手术根治膀胱癌的效果好,具有手术时间短、术中出血少、术后肠道功能恢复时间短、住院时间短等优势,而且不增加肠痿、肠梗阻、尿痿和切口感染等并发症,安全性较高。但腹腔镜膀胱根治术的远期效果仍不尽人意,约 50%~80% 的膀胱癌会发生侵袭和转移,这也是导致患者术后复发、转移的重要因素。

目前,检测血清肿瘤标志物水平变化已经成为肿瘤早期诊断、疗效评价和预后判断的重要参考指标。研究表明 AGR2 与肿瘤的发生、发展密切相关,在肺癌、乳腺癌、前列腺癌、胰腺癌等多种肿瘤组织中过表达。Pohler 等^[17]学者发现 AGR2 通过抑制抑癌基因 P53 的活性而导致细胞癌变。陈圆圆等^[18]学者研究显示肺癌患者化疗后血清 AGR2 明显降低。刘焜等^[19]学者证实

膀胱癌患者手术根治后血清 AGR2 明显降低,且与患者预后有关。ALAVI 等^[20]研究显示血清 AGR2 高水平患者的预后较差。本研究的结果显示膀胱癌患者血清 AGR2 较对照组显著升高,而行腹腔镜根治术 4 周后其水平显著降低。以上结果提示 AGR2 可作为判断膀胱癌治疗效果及预后预测的血清标志物。

肿瘤的侵袭、转移是影响患者术后预后的重要因素。AGR2 水平的高低与肿瘤的侵袭和转移密切相关。刘丽娜等^[21]学者研究发现结直肠癌组织 AGR2 水平与肿瘤分化程度和淋巴转移呈正相关。Zhang 等^[22]学者研究发现胃癌组织 AGR2 水平与肿瘤侵袭深度和临床分期密切相关。以上结果表明 AGR2 水平与肿瘤的侵袭、转移相关。遗憾的是,本研究并未进一步考察 AGR2 水平与膀胱癌患者临床病理分期和淋巴转移、浸润深度等的关系。但本研究通过术后随访,结果显示与 AGR2 $\geq (17.8 \pm 4.1)$ ng/mL 的患者比较,AGR2 $< (17.8 \pm 4.1)$ ng/mL 的患者 PFS 和 OS 显著延长,提示 AGR2 水平与膀胱癌患者的生存期密切相关,AGR2 低水平患者预后更佳。

综上所述,腹腔镜膀胱癌根治术具有手术时间短、术中出血少、术后肠道功能恢复时间短、住院时间短等优势,而且不增加肠痿、肠梗阻、尿痿和切口感染等并发症,安全性较高。此外,腹腔镜膀胱癌根治术可显著降低患者血清 AGR2 水平,血清 AGR2 水平的变化有助于腹腔镜根治术的预后判断。值得指出的是,腹腔镜根治术的操作难度大,学习曲线长,对操作者提出了更高的要求。此外,AGR2 与膀胱癌患者预后的关系也仍需大样本研究进一步证实。

参考文献(References)

- [1] 刘伟,马振坤,贺大林.腹腔镜和开放手术膀胱癌根治术疗效比较的 Meta 分析[J].现代泌尿外科杂志,2014, 19(1): 39-44
Liu Wei, Ma Zheng-kun, He Da-lin. A Meta-analysis between laparoscopic radical cystectomy and open radical cystectomy [J]. Journal of Modern Urology, 2014, 19(1): 39-44
- [2] 韩瑞发,潘建刚.中国人群膀胱癌发病危险因素的 Meta 分析[J].中华泌尿外科杂志,2006, 27(4): 243-246
Han Rui-fa, Pan Jian-gang. Meta-analysis of the risk factors of bladder cancer in Chinese population [J]. Chinese Journal Of Urology, 2006, 27(4): 243-246
- [3] 王忆勤,姚俊,王照凡,等.HOLBT 和 TURBT 治疗表浅层膀胱癌的术后肿瘤恶性程度、机体创伤程度评估[J].海南医学院学报,2016, 22

- (13): 1406-1409
Wang Yi-qin, Yao Jun, Wang Zhao-fan, et al. Assessment of malignant degree of tumor and degree of trauma after HOLBT and TURBT treatment of superficial bladder cancer [J]. Journal of Hainan Medical University, 2016, 22(13): 1406-1409
- [4] 汪勇,郭钊,刘林海,等.腹腔镜膀胱癌根治术及回肠膀胱术与开放手术的临床对照研究[J].西部医学, 2016, 28(7): 983-986
Wang Yong, Guo Chuan, Liu Lin-hai, et al. Clinical analysis of laparoscopic radical cystectomy patients with bladder carcinoma [J]. Medical Journal of West China, 2016, 28(7): 983-986
- [5] 白云金,杨玉帛,韩平,等.腹腔镜与开放性根治性膀胱切除术治疗老年膀胱癌短期疗效对比研究 [J]. 现代泌尿外科杂志, 2016, 21(2): 87-90
Bai Yun-jin, Yang Yu-bo, Han Ping, et al. Clinical efficacy of laparoscopic and open radical cystectomy for elderly patients with bladder cancer[J]. Journal of Modern Urology, 2016, 21(2): 87-90
- [6] 韩苏军,张思维,陈万青,等.中国膀胱癌发病现状及流行趋势分析[J].癌症进展, 2013, 11(1): 89-95
Han Su-jun, Zhang Si-wei, Chen Wan-qing, et al. Analysis of the status and trends of bladder cancer incidence in China [J]. Oncology Progress, 2013, 11(1): 89-95
- [7] 吕夷松,薛学义,毛厚平,等.膀胱癌患者手术前后机体氧化应激改变及意义[J].现代泌尿外科杂志, 2012, 17(4): 354-356
Lv Yi-song, Xue Xue-yi, Mao Hou-ping, et al. The clinical value of oxidative stress before and after operation in patients with bladder carcinoma[J]. Journal of Modern Urology, 2012, 17(4): 354-356
- [8] 李长岭,韩苏军.应重视膀胱癌基因及分子生物学研究[J].中华医学杂志, 2007, 87(12): 793-794
Li Chang-ling, Han Su-jun. Study of bladder cancer gene and relevant molecular biology should be strengthened [J]. National Medical Journal of China, 2007, 87(12): 793-794
- [9] 黄健,刘皓,林天歆,等.腹腔镜下根治性膀胱切除术现状及展望:十年经验总结及文献系统分析 [J]. 中华泌尿外科杂志, 2012, 33(11): 805-809
Huang Jian, Liu Hao, Lin Tian-xin, et al. Current situation and Prospect of laparoscopic radical cystectomy: ten years' experience and literature system analysis [J]. Chinese Journal of Urology, 2012, 33(11): 805-809
- [10] 李伟,张开颜,陈斌,等.腹腔镜与开放膀胱癌根治术盆腔淋巴结清扫的比较研究[J].中国微创外科杂志, 2016, 16(2): 106-109
Li Wei, Zhang Kai-yan, Chen Bin, et al. A Comparative Study Between Laparoscopic and Open Pelvic Lymph Node Dissection in Radical Cystectomy for Bladder Cancer [J]. Chinese Journal of Minimally Invasive Surgery, 2016, 16(2): 106-109
- [11] 任宝花,刘巍,谭文华.AGR2 与肿瘤关系研究进展[J].中国优生与遗传杂志, 2014, (3):134-136
Ren Bao-hua, Liu Wei, Tan Wen-hua. Research Progress on the relationship between AGR2 and tumor [J]. Chinese Journal of Birth Health & Heredity, 2014, (3): 134-136
- [12] 谢棒祥,朴正福,陈德喜,等.AGR2 蛋白在前列腺癌组织中的表达及意义[J].山东医药, 2012, 52(37):4-6
Xie Bang-xiang, Piao Zheng-fu, Chen De-xi, et al. Expression and significance of AGR2 protein in prostate cancer [J]. Shandong Medicine, 2012, 52(37): 4-6
- [13] 王晓东,王元林,石华,等.腹腔镜与开放手术方式根治性膀胱切除术治疗膀胱癌的临床研究[J].中国内镜杂志, 2016, 22(2): 42-45
Wang Xiao-dong, Shi Hua, et al. Clinical comparison of laparoscopic and open surgery for radical cystectomy [J]. Chinese Journal of Endoscopy, 2016, 22(2): 42-45
- [14] 吴文博,程龙,廖正明,等.腹腔镜膀胱癌根治术与开放性膀胱癌根治术临床疗效比较[J].临床外科杂志, 2015, 23(2): 110-112
Wu Wen-bo, Cheng Long, Liao Zheng-ming, et al. Comparison of clinical effectiveness of laparoscopic radical cystectomy versus open radical cystectomy for bladder cancer[J]. Journal of Clinical Surgery, 2015, 23(2): 110-112
- [15] 杨琦,王养民,常德辉,等.腹腔镜与开放根治性膀胱切除术治疗膀胱癌疗效及围术期并发症对比研究 [J]. 临床军医杂志, 2017, 45(10): 1031-1034
Yang Qi, Wang Yang-min, Chang De-hui, et al. Comparison of clinical outcome and perioperative complications between laparoscopic radical cystectomy and open radical cystectomy [J]. Clinical Journal of Medical Officers, 2017, 45(10): 1031-1034
- [16] 宋哲,周治军,徐康,等.腹腔镜下根治性膀胱切除术治疗膀胱癌的疗效及对患者血清 IL-6 及 IFN- γ 水平的影响[J].现代生物医学进展, 2017, 17(21): 4100-4103
Song Zhe, Zhou Zhi-jun, Xu Kang, et al. Curative Effect of Laparoscopic Radical Cystectomy in Treatment of Bladder Cancer and Serum Levels of IL-6 and IFN- γ [J]. Progress in Modern Biomedicine, 2017, 17(21): 4100-4103
- [17] Pohle R E, Craig A L, Cotton J, et al. The Barrett's antigen anterior gradient-2 silences the p53 transcriptional response to DNA damage [J]. Mol Cell Proteomics, 2004, 3(6): 534-547
- [18] 陈圆圆. 吉西他滨联合顺铂化疗对非小细胞肺癌患者血清 AGR2 表达的影响及其临床意义[J]. 临床合理用药杂志, 2016, 9(23): 3-4
Chen Yuan-yuan. The clinical significance and change of serum AGR2 in NSCLC patients with Gemcitabine and Cisplatin regimen [J]. Chinese Journal of Clinical Rational Drug Use, 2016, 9(23): 3-4
- [19] 刘焜,陈世伟.膀胱癌患者手术前后血清前梯度蛋白水平变化及其预后判断价值[J].中国肿瘤生物治疗杂志, 2017, 24(6): 656-659
Liu Kun, Chen Shi-wei. Prognostic value of serum anterior gradient 2 level before and after surgery in patients with bladder cancer [J]. Chinese Journal of Cancer Biotherapy, 2017, 24(6): 656-659
- [20] Alavi M, Mah V, Maresh E L, et al. High expression of AGR2 in lung cancer is predictive of poor survival[J]. BMC Cancer, 2015, 15(1): 1-9
- [21] 刘丽娜,殷云勤,张兆美,等.AGR2、Lgr5 在结直肠癌中的表达及其临床意义[J].中国现代医生, 2014, 52(14):8-11
Liu Li-na, Yin Yun-qin, Zhang Zhao-mei, et al. Expression and its clinical significance of AGR2 and Lgr5 in colorectal cancer[J]. China Modern Doctor, 2014, 52(14): 8-11
- [22] Zhang J, Jin Y, Shaonan X U, et al. AGR2 is associated with gastric cancer progression and poor survival [J]. Oncology Letters, 2016, 11(3): 2075-2083