

- pression of osteosarcoma pulmonary metastasis[J]. *Cancer Res*,2010,70(22):9483-9493
- 6 Nodale C, Sheffer M, Jacob - Hirsch J, *et al.* HIPK2 downregulates vimentin and inhibits breast cancer cell invasion[J]. *Cancer Biol Ther*,2012,13(4):198-205
 - 7 Zhang Z, Li H, Zhang H, *et al.* Primary osteosarcoma of the ureter [J]. *Am J Med Sci*,2012,343(6):504-506
 - 8 Yang JZ, Zhang XH, Liu JR, *et al.* Expression and significance of N-cadherin and beta-catenin protein in osteosarcoma[J]. *Zhonghua Zhong Liu Za Zhi*,2010,32(8):586-589
 - 9 Jin Z, Han YX, Han XR. Degraded iota-carrageenan can induce apoptosis in human osteosarcoma cells via the Wnt/beta-catenin signaling pathway[J]. *Nutr Cancer*,2013,65(1):126-131
 - 10 Xia JJ, Pei LB, Zhuang JP, *et al.* Celecoxib inhibits beta-catenin-dependent survival of the human osteosarcoma MG-63 cell line[J]. *J Int Med Res*,2010,38(4):1294-1304
 - 11 Zhang F, Chen A, Chen J, *et al.* SiRNA-mediated silencing of beta-catenin suppresses invasion and chemosensitivity to doxorubicin in MG-63 osteosarcoma cells[J]. *Asian Pac J Cancer Prev*,2011,12(1):239-245
 - 12 Na KY, Bacchini P, Bertoni F, *et al.* Syndecan-4 and fibronectin in osteosarcoma[J]. *Pathology*,2012,44(4):325-330
 - 13 Vial D, McKeown - Longo PJ. PAII stimulates assembly of the fibronectin matrix in osteosarcoma cells through crosstalk between the alphavbeta5 and alpha5beta1 integrins[J]. *J Cell Sci*,2008,121(Pt 10):1661-1670
 - 14 Yang H, Zhang Y, Zhou Z, *et al.* Snail-1 regulates VDR signaling and inhibits 1,25(OH)-D(3) action in osteosarcoma[J]. *Eur J Pharmacol*,2011,670(2-3):341-346
 - 15 Sharili AS, Allen S, Smith K, *et al.* Expression of Snail2 in long bone osteosarcomas correlates with tumour malignancy[J]. *Tumour Biol*,2011,32(3):515-526
 - 16 Sharili AS, Allen S, Smith K, *et al.* Snail2 promotes osteosarcoma cell motility through remodelling of the actin cytoskeleton and regulates tumor development[J]. *Cancer Lett*,2013,333(2):170-179
 - 17 Entz - Werle N, Stoetzel C, Berard - Marec P, *et al.* Frequent genomic abnormalities at TWIST in human pediatric osteosarcomas[J]. *Int J Cancer*,2005,117(3):349-355

(收稿日期:2013-11-11)

(修回日期:2013-12-12)

快速康复外科在胃癌 D2 根治术中的研究进展

郑磊 朱家胜

摘要 随着医疗模式的转变,外科患者对术后康复有了更高的需求,快速康复旨在缩短住院时间、加快术后康复、减少术后并发症、缩短住院时间。因此,快速康复外科(fast track surgery,FTS)广泛应用于临床各个学科。目前胃癌 D2 根治术被广泛认可,成为胃癌的主要治疗方式,FTS 在该领域的应用也迅速发展。

关键词 快速康复外科 胃肿瘤 D2 根治术

[中图分类号] R656.6 [文献标识码] A

21 世纪,医学模式向医学-心理-社会模式转变,外科患者对外科治疗提出了新的要求,主要在于促进术后康复、减少并发症发生、缩短住院时间、减少住院费用等。2001 年,丹麦 Hvidovre 大学腹部外科 Kehlet 等^[1]提出快速康复外科(fast track surgery,FTS)并广泛应用于临床各个学科。在我国,快速康复外科最早由黎介寿院士引进。FTS 的概念是在围手术期使用已被证实有效的方法来减少手术应激和并发症、促进患者术后康复,是一系列措施组合的协同结果^[2]。根据 FTS 制定的人性化医疗方案使患者

得到安全康复、高质量、高性价比的外科治疗。目前 FTS 广泛应用于胆囊切除术、疝修补术、乳房癌根治术、甲状腺手术等。

一、FTS 与胃癌 D2 根治术

胃癌是我国最为常见的恶性肿瘤之一,大部分患者就诊时已为进展期。日本《胃癌规约》第 14 版^[3]推荐的胃癌 D2 根治手术已为国内多数胃肠外科医生所接受,胃癌 D2 根治术也成为切除进展期胃癌的标准术式。随着社会发展,临床技术革新,FTS 理念在胃癌 D2 根治术中的应用也越来越广泛,认识也进一步加深。FTS 在胃癌 D2 根治术中的应用主要包括:①术前:术前教育、营养评估、不常规肠道准备、预防性使用药物;②术中:优化麻醉、减少手术创伤、术中保温、合理补液;③术后:早期活动、早期拔出各种

作者单位:241000 芜湖,皖南医学院(郑磊);皖南医学院弋矶山医院(朱家胜)

通讯作者:朱家胜,电子信箱:zhujiasheng2005@126.com

引流管、合理营养支持、合理镇痛、控制恶心、呕吐、促进肠功能早期恢复、出院后健康指导及随访。

1. 术前 FTS 的应用: (1) 术前教育: 早期胃癌患者常无明显特异性症状, 进餐后上腹部饱胀不适等表现常得不到患者重视, 确诊胃癌后的患者往往对自己的病情不甚了解, 因此如何告知患者坏消息需要值得关注。同时术前积极与患者及家属详细沟通, 尤其是 FTS 与常规处理的不同之处, 让患者或家属对疾病及治疗方案有明确的了解, 取得患者良好配合, 减少患者恐慌与焦虑心理, 必要时可请心理医生协助治疗。健康教育路径指导方法是目标明确的针对性强的健康教育方法, 避免了常出现的重复、错漏现象, 可帮助患者掌握健康教育内容, 提高护理质量, 促进术后康复^[4]。(2) 营养评估: 癌症患者常伴有营养不良和免疫功能低下, 胃癌患者营养不良的发生率高达40% ~ 80%, 手术创伤更加对营养和免疫造成损害, 术后容易出现低蛋白血症及肝功能不全, 感染发生率升高。术前对营养不良的患者给予营养支持有改善患者术后并发症的发生、降低感染率的作用, 能促进患者的康复, 这已得到共识。因此, 合理的营养评估显得尤其重要, 患者主观整体评估量表(PG - SGA)是专门为肿瘤患者设计的进行营养不良筛选的量表, 值得在临床推广。中度以上的营养不良即可给予营养支持。(3) 术前肠道准备: 传统手术要求术前禁食 12h, 禁饮 8h。近年研究表明, 在胃肠道功能正常的情况下, 胃排空时间为: 固体食物 6h, 流质 2h。FTS 认为, 术前禁食 6h、禁饮 2h 是安全有效的, 同时在术前 2.5h 口服 12.5% 碳水化合物有助于术前补充足够能量, 减少手术应激, 患者术后胰岛素抵抗可下降 50%。胃肠道患者不再常规灌肠, 仅需术前 1 天口服肠道润滑剂即可。应用较普遍的有磷酸钠盐、硫酸镁和聚乙二醇, 其有效性及不良反应报道不一。近年来有研究者采用无渣 EN 制剂(瑞能)进行肠道准备, 不仅能取得良好肠道清洁效果, 而且可以减轻胰岛素抵抗, 降低手术应激, 值得临床推广^[5,6]。(4) 预防性用药: 术前半小时使用抗生素可有效预防术后感染, 若手术时间较长, 可再加用 1 次。 β 受体阻滞剂可降低交感神经兴奋性, 降低心血管并发症的发生率。针对凝血功能较差患者可给予维生素 K₁, 可以有效改善凝血功能, 减少术中及术后出血。低分子肝素及弹力袜的使用可有效预防下肢血栓形成。在小手术术前使用糖皮质激素可以缓解术后恶心、呕吐, 减轻炎症反应, 可以促进早期康复。然而糖皮质激素可能延缓组织损伤

修复速率, 胃肠外科医生担心糖皮质激素的使用会增加吻合口并发症及感染性并发症的风险^[7]。因此, 术前小剂量使用糖皮质激素是否成为胃癌快速康复的重要内容尚需更进一步的研究加以证实。

2. 术中 FTS 的应用: (1) 麻醉方式对患者的影响: 吸入麻醉剂及静脉镇痛药能直接抑制 NK 细胞, 且有白细胞杀伤功能, 因此麻醉方式的选择与术后免疫功能及手术应激有关, 起效快、作用时间短的麻醉剂如地氟烷、七氟醚, 以及短效阿片类镇痛剂如瑞芬太尼可保证患者在术后快速清醒, 有利于患者术后早期活动, 同时联合 β 受体阻滞剂可降低心血管并发症的发生率。FTS 建议的全身麻醉附加胸段硬膜外麻醉可阻断相应区域的交感神经, 使阻力性外周血管扩张, 血压下降, 降低心脏负荷, 减慢心率, 降低心肌耗氧, 同时缓解冠状动脉痉挛, 增加供养, 同时减少应激信号的传入, 减少手术应激对机体的损害, 留置硬膜外镇痛泵可帮助术后有效镇痛^[8]。正确的麻醉选择可促进肠功能早期恢复。(2) 减少手术创伤: 对于胃癌根治术仍然存在以下争议: ①进展期全胃癌的淋巴结清扫范围; ②近端胃 D2 根治的术式选择; ③第 10、11 组淋巴结的清扫及是否保留脾脏; ④是否联合第 16 组淋巴结清扫等。上述问题始终是该领域研究的热点和方向。在确保根治的前提下弄清这些问题的答案可以避免不必要的扩大手术, 对于减少患者手术创伤有重要意义。1997 年 Goh 等报道了首例腹腔镜下 D2 根治手术, Lee 等^[9]将 106 例行腹腔镜胃癌根治术与同期开展的开腹胃癌根治术进行对比, 结果显示腹腔镜组禁食时间早, 并发症发生率低, 住院时间短, 具有显著优越性。国内同样有许多报道显示腹腔镜胃癌 D2 根治术是安全可行的, 且能减少手术应激, 术后较开腹更早的恢复机体免疫功能^[10,11]。腹腔镜 30°斜角镜头可以多角度观察病灶与周围组织的关系, 多方位了解病灶的位置及毗邻, 相对于开腹手术具有极大的优越性, 术野放大效果更加有利于血管的骨骼化, 可以更加彻底地清除肿瘤细胞, 超声刀大大减少了手术时间, 降低了淋巴漏等并发症的发生。同时 3D 成像系统也在临床得到运用。但是目前腹腔镜手术仍有争议, 主要体现在腹腔内实际创伤并未减少, 且操作技术难度大, 同时其远期疗效需进一步观察。

与此同时, 新兴机器人技术也应用于临床, 1999 年美国直视外科公司制造的“达芬奇”和美国摩星公司制造的“宙斯”机器人手术系统分别获得欧洲市场

认证,标志着真正“手术机器人”的诞生。2002 年, Hshizume 等首次报道使用达芬奇机器人手术辅助胃癌根治术,取得良好的效果。Kim 等^[12]报道了 16 例达芬奇机器人辅助胃癌根治手术较同期开展的腹腔镜胃癌根治术及开腹胃癌根治术具有出血量少,住院时间缩短等优点。2012 年 Eom 等^[13]对比研究了同一外科医生腹腔镜远端胃癌根治术 62 例和机器人辅助远端胃癌根治术 30 例。研究发现机器人手术清扫淋巴结时间较腹腔镜手术长 70.2min,淋巴结清扫数目与腹腔镜手术比较,差异无统计学意义。余佩武等^[14]报道了机器人胃癌根治手术 41 例,与同期腹腔镜胃癌根治术比较,差异均无统计学意义。上述研究均取得了良好的近期效果。达芬奇手术系统提供稳定的三维图像,放大倍数高,具有动作缩减、震颤过滤等功能,有利于大血管周围的精细解剖,淋巴结清扫更加彻底。但是达芬奇手术系统仍存在需要改进的地方,如术者无法感知真实力度,容易出现组织损伤,特别是缝合等对力学要求较高的操作。针对这些弊端,研究者正在努力改进。除此之外,胶囊机器人、纳米机器人等新型手术机器人也在研制应用之中。可以预见,随着科技水平的不断发展及外科医生经验的积累,腹腔镜技术及手术机器人必能为胃癌根治手术的微创化提供广阔的前景。(3)术中保温及液体管理:外科手术过程中开腹暴露时间长,大量输入未经加热的液体,麻醉后血管的扩张均能造成患者体温下降。保证正常的体温是 FTS 的重要原则,因此术前需增加手术室温度,预先温热输注液体温度,使用温水冲洗腹腔等措施可以有效维持正常体温。应用硬膜外麻醉后交感神经抑制,支配区域内血管扩张,导致血压下降,此时若一味增加液体输入量,可能导致术后肺部感染、吻合口愈合不良、心肺系统并发症等^[15]。FTS 主张限制性补液,维持术中收缩压 70 ~ 80mmHg,平均动脉压 50 ~ 60mmHg,尿量保持在 0.5ml/(kg · h)。在此水平下保证重要器官血流灌注,维持内环境稳定,同时减少术后并发症,促进快速康复。

3. 术后 FTS 的应用:(1)合理镇痛,控制恶心、呕吐等症状:术后充分镇痛是 FTS 的重要环节,有利于早期活动和早期肠内营养,减少应激。目前有多种镇痛方式如持续硬膜外镇痛、多模式镇痛、患者自控式镇痛。持续硬膜外镇痛为最佳的镇痛模式,同时连接患者自控镇痛,实现按需给药。为了实现早期口服进食,控制恶心、呕吐也是重要环节,在镇痛方案中需减

少吗啡类药物的使用,同时可使用 5-羟色胺受体拮抗剂、达哌啶醇、地塞米松等是有效控制恶心、呕吐的方法。(2)合理使用引流管:引流管的使用可限制患者的早期活动,影响患者的心理,不利于快速康复。FTS 认为腹部手术不应常规留置腹腔引流管。有研究者认为行胃癌淋巴结清扫时,留置腹腔引流管并不显示其优势,Kunisaki 等^[16]研究表明,行胃癌根治切除术不放置引流管或早期拔出引流管有利于肠道功能的早期恢复,且并不增加术后并发症发生的风险。超声刀的使用一定程度上减少淋巴漏的发生,纤维蛋白凝胶封闭创面也可以防止淋巴管瘘。值得注意的是,引流管的使用对发生消化道瘘的早期发现及治疗有重要作用,若患者有发生吻合口漏的高危因素如患者高龄、严重营养不良、术中吻合不满意等,留置腹腔引流管是非常必要的,此时外科医生需强调“个体化(personalization)原则”。(3)限制性补液:吻合口黏膜水肿、皮下组织氧化功能降低是大量补液造成吻合口愈合不满意的主要原因,大量补液容易造成胃肠壁的水肿,减慢胃肠道功能的恢复。除此之外,限制性补液可以改善心肺功能,避免肺水肿及低氧血症的发生。FTS 建议术后补液需强调“早期目标导向性治疗(early goal-directed therapy,EGDT)”原则,重视胶体的补充,量需而入。(4)营养支持治疗:经过数十年来的发展,临床营养支持有了很大发展,取得了明显效果。Jones 和 Mardindale 建议将“营养支持”一词改为“营养治疗”^[17]。美国肠内与肠外营养学会的指南标题采用“营养支持治疗”一词,这凸显了临床营养的重大作用^[18]。术后高血糖问题越来越受到重视,腹部手术之后胰岛素抵抗可持续 3 周之久,有报道称,术后用胰岛素将血糖控制在正常范围可明显降低病死率,临床医生已普遍接受这一观点,显然这也是快速康复外科的重要措施。早期肠内营养也被多数学者多接受,其作用不仅仅在于经肠补充营养,而且可以促进肠功能的恢复,保护肠黏膜功能,MacFie 等发现在腹部手术之后机体可出现细菌移位,这可证明肠黏膜功能受损。除此之外,早期肠内营养具有加速门静脉循环,加速器官功能恢复等作用。近年,免疫营养(immunonutrition)已成为研究热点。由于手术应激,机体 TNF- α 、IL-6、IL-8 等细胞因子过度表达,动物研究表明炎性细胞因子对高炎性反应中起重要作用,如果高炎性反应没有得到有效控制,免疫功能就会受到抑制。免疫营养物质如 ω -3 脂肪乳、精氨酸、谷氨酰胺和核糖核酸的使用可以有效改善患者

术后免疫功能,改善肠道氧化状态,减少感染等并发症,加速康复。有人认为不论患者基础营养如何,在胃肠道择期大手术围手术期都给予免疫营养。随后又有人提出微生态免疫营养(ecoimmunonutrition),即在免疫营养制剂中加入肠道益生菌。有研究证明可以改变肠道菌群,减少病原菌生长和肠道细菌异位。(5)早期下床活动:术后长期卧床可能引起肺不张、下肢静脉栓塞、肌肉萎缩等并发症,早期活动可有效避免,同时可加速肠功能恢复,改善全身血液循环,增强机体抵抗力,增加患者战胜疾病的信心。(6)出院指导及随访:胃癌术后患者出院后仍存在不同程度的康复问题,早期的康复指导是 FTS 的一项必要内容^[1]。通过有计划的实施,及时了解患者的不适症状并做出专业快速的应对措施。在国内研究中,护士电话健康指导取得了良好效果。根据具体的消化道重建方式,指导患者建立正确的进餐习惯;患者掌握自我护理技巧可以帮助改善生活质量;健康教育和心理干预治疗可以减轻患者的心理不适;及时了解患者恢复状况及营养状况帮助指导进一步治疗。对于腹腔镜手术及达芬奇机器人辅助手术更需建立系统的随访制度来观察其远期疗效。

二、加速康复外科的应用现状

由于胃癌根治手术的复杂性,快速康复外科的广泛应用相对滞后,主要原因如下:①在于 FTS 的某些措施与传统临床常规做法存在差异,尤其当前国内医患关系并不乐观,FTS 毕竟是一种全新理念,患者的认可度有限,因此临床医生更加希望每项治疗措施都在患者理解的情况下安全实施;②胃癌手术要掌握的三项基本原则:安全性、可切除性、根治性,FTS 的实施是以这三项基本原则为前提,如果强行实施则舍本取末,实不可取;③为了达到快速康复外科的要求,必须倡导微创理念,目前国内多数综合医院已开展腹腔镜胃癌 D2 根治手术,且有数十家医院拥有世界最先进微创手术设备——达芬奇手术操作系统。有学者断言,腹腔镜及手术机器人必将主宰胃肠外科,推动 FTS 发展。但是也有研究者持有不同意见,他们认为国内现阶段并不适合推广腹腔镜及手术机器人,原因在于腹腔镜及机器人手术技术难度大,学习时间长,手术过程中腹腔内在的创伤并未较开腹手术缩小,微创效果不佳,并非应用腹腔镜及机器人的最佳适应证。此外,从我国目前经济水平、医疗体制及人均医疗消费承担能力来看,腹腔镜或机器人手术系统消耗的费用极为昂贵,与社会

基本问题相悖。

三、FTS 应用的展望

目前,手术治疗是胃癌的主要治疗方式,如何让手术患者早期恢复,减少并发症必将成为研究热点。快速康复外科理念所建议的各种治疗措施更加符合生理、更加人性化,满足患者的需求,必将为医生和患者所接受,其应用前景非常广阔。腹部手术后肠麻痹机制尚不明确,如何通过特殊营养物质来促进肠道功能恢复是今后研究热点之一。腹腔镜手术目前显示了其优越性,如何大范围推广成为今后努力方向。而达芬奇手术控制系统作为新兴医疗技术,自然得到全世界的关注。

根据 FTS 的概念,随着医疗水平的不断革新,FTS 的内容也会不断扩充或更新。需要强调的是 FTS 应用过程中的“个体化”原则,不可教条,一直以来医疗措施都是在共性的指导下结合个性来加以实施,因为医疗服务的对象是人。个体化也是循证医学的经典定义的内容——慎重、准确和明智地应用当前所能获得的研究证据,结合医师个人的专业技能和临床经验,同时考虑患者的价值和愿望,将三者完美的结合,制定最优化的治疗措施。总而言之,快速康复理念必须在安全、根治的前提下控制围手术期病理生理变化,实现患者的快速康复。

参考文献

- 1 Kehlet H, Wilmore DW. Multimodal strategies to improve surgical outcome [J]. *Am J Surg*, 2002, 183(6): 630-641
- 2 江志伟, 李宁, 黎介寿. 快速康复外科的概念及临床意义[J]. *中国实用外科杂志*, 2007, 27(2): 131-133
- 3 日本胃癌学会. 胃癌取扱い規約 [M]. 14 版. 东京: 金原出版株式会社, 2010: 2-18
- 4 Yoshida M, Kondo K, Tada T. The relation between the cancer screening rate and the cancer mortality rate in Japan [J]. *J Med Invest*, 2010, 57(3-4): 251-259
- 5 Cereda E, Pedrolli C, Zagami A, et al. Body mass index and mortality in institutionalized elderly [J]. *Am Med Dir Assoc*, 2011, 12(3): 174-178
- 6 Vermeeren MA, Creutzberg EC, Schols AM, et al. Prevalence of nutritional depletion in a large out patient population of patients with COPD [J]. *Respir Med*, 2006, 100(8): 1349-1355
- 7 Kirdak T, Yilmazlar A, Cavun S, et al. Does single, low-dose preoperative dexamethasone improve outcomes after colorectal surgery based on an enhanced recovery protocol? Double-blind, randomized clinical trial [J]. *Am Surg*, 2008, 74(2): 160-167
- 8 Balzano G, Zerbi A, Braga M, et al. Fast-track recovery programme after pancreatico-duodenectomy reduces delayed gastric emptying [J]. *Br J Surg*, 2008, 95(11): 1387-1393

(下转第 45 页)