

• 论 著 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2021.06.008

胃肠道手术患者氧化应激反应对胃肠道功能恢复、切口愈合的影响及相关机制*

严 俐¹, 梁艺耀², 唐宏亮³

1. 广西中医药大学第一附属医院检验科, 广西南宁 530023; 2. 广西医科大学第一附属医院泌尿外科, 广西南宁 530021; 3. 广西中医药大学第一附属医院推拿科, 广西南宁 530023

摘要:目的 探讨胃肠道手术患者氧化应激反应对胃肠道功能恢复、切口愈合的影响及相关机制。方法 选取 2018 年 8 月至 2019 年 8 月在广西中医药大学第一附属医院外科行胃肠道手术的患者 137 例为手术组,另选取 73 例健康体检者为对照组。检测两组血清活性氧自由基(ROS)、D-乳酸、内毒素水平。比较手术组术前与对照组,以及术后不同胃肠道功能评分和切口愈合分级患者的血清 ROS、D-乳酸、内毒素水平。分析血清 ROS 水平与 D-乳酸和内毒素水平的相关性。结果 手术组术前血清 ROS、D-乳酸和内毒素水平均高于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。随着胃肠道功能评分的增加,患者血清 ROS、D-乳酸和内毒素水平逐渐升高,差异均有统计学意义($P<0.05$)。与甲级切口愈合患者比较,乙、丙级切口愈合患者的血清 ROS、D-乳酸、内毒素水平明显升高,差异均有统计学意义($P<0.05$);与乙级切口愈合患者比较,丙级切口愈合患者的血清 ROS、D-乳酸、内毒素水平明显升高,差异均有统计学意义($P<0.05$)。术后胃肠道功能评分 1、2、3 分及乙、丙级切口愈合患者的血清 ROS 水平与 D-乳酸、内毒素水平均呈正相关($P<0.05$)。结论 胃肠道手术患者发生的氧化应激反应会延缓胃肠道功能恢复,影响手术切口愈合。

关键词:胃肠道手术; 氧化应激反应; 活性氧自由基; 切口愈合; D-乳酸; 内毒素

中图法分类号:R446.1

文献标志码:A

文章编号:1672-9455(2021)06-0747-04

Effect and mechanism of oxidative stress response on recovery of gastrointestinal function and incision healing in patients undergoing gastrointestinal tract surgery*

YAN Li¹, LIANG Yiyao², TANG Hongliang³

1. Department of Clinical Laboratory, The First Affiliated Hospital of Guangxi University of Chinese Medicine, Nanning, Guangxi 530023, China; 2. Department of Urology Surgery, The First Affiliated Hospital of Guangxi Medical University, Nanning, Guangxi 530021, China; 3. Department of Massage, The First Affiliated Hospital of Guangxi University of Chinese Medicine, Nanning, Guangxi 530023, China

Abstract:Objective To investigate the effect and mechanism of oxidative stress response on recovery of gastrointestinal function and incision healing in patients undergoing gastrointestinal tract surgery. **Methods** A total of 137 patients who underwent gastrointestinal tract surgery in the First Affiliated Hospital of Guangxi University of Chinese Medicine from August 2018 to August 2019 were selected as operation group. Another 73 healthy subjects underwent physical examination were selected as control group. The levels of serum reactive oxygen free radicals (ROS), D-lactic acid and endotoxin were detected in the two groups. Compared the serum ROS, D-lactic acid and endotoxin levels of patients with different gastrointestinal tract function scores, different surgical incision healing grade after surgery, and between operation group before operation and control group. Analyzed the correlation between serum ROS levels and D-lactic acid and endotoxin levels. **Results** The preoperative serum ROS, D-lactic acid and endotoxin levels in operation group were higher than those in control group, and the differences were statistically significant ($P<0.05$). With the increase of the gastrointestinal tract function scores, the patients' serum ROS, D-lactic acid and endotoxin levels gradually increased, and the differences were statistically significant ($P<0.05$). Compared with patients with grade A incision healing, the serum ROS, D-lactic acid and endotoxin levels of patients with grade B and C incision healing were significantly increased, and the differences were statistically significant ($P<0.05$). Compared with

* 基金项目:国家自然科学基金项目(81774445)。

作者简介:严俐,女,主管技师,主要从事临床检验及免疫学研究。

本文引用格式:严俐,梁艺耀,唐宏亮.胃肠道手术患者氧化应激反应对胃肠道功能恢复、切口愈合的影响及相关机制[J].检验医学与临床,2021,18(6):747-750.

patients with grade B incision healing, the levels of serum ROS, D-lactic acid and endotoxin in patients with grade C incision healing were significantly increased, and the differences were statistically significant ($P < 0.05$). Serum ROS levels positively correlated with D-lactic acid and endotoxin levels in patients with gastrointestinal tract function score 1, 2 and 3 and with grade B and C incision healing ($P < 0.05$). **Conclusion** Oxidative stress response in patients undergoing gastrointestinal tract surgery can delay the recovery of gastrointestinal tract function and affect the healing of surgical incision.

Key words:gastrointestinal tract surgery; oxidative stress response; reactive oxygen free radicals; incision healing; D-lactic acid; endotoxin

胃肠道手术患者术后黏膜损伤, 胃肠道功能恢复较差, 防御作用减弱, 导致黏膜屏障功能障碍, 此时胃黏膜还会产生大量活性氧自由基(ROS), 激活氧化应激反应, 导致肠道菌群失调, 产生大量 D-乳酸和内毒素。D-乳酸和内毒素经损伤的肠黏膜入血, 进一步加剧肠道损伤, 形成恶性循环^[1-2]。胃肠道菌群的复杂性可能导致手术切口愈合不良, 而切口愈合不良是术后感染的重要原因之一, 严重的术后感染最终可导致患者发生全身性的炎症反应和多器官功能障碍等, 严重者可危及生命^[3]。本研究选取胃肠道手术患者为研究对象, 通过分析其血清 ROS、D-乳酸、内毒素水平的变化, 明确胃肠道手术后氧化应激反应对胃肠道功能恢复及手术切口愈合的影响, 以期为手术治疗及术后评估提供新的思路。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2018 年 8 月至 2019 年 8 月在广西中医药大学第一附属医院外科行胃肠道手术的患者 137 例为手术组, 其中阑尾炎患者 39 例, 肠穿孔患者 20 例, 胃穿孔患者 18 例, 肠套叠患者 15 例, 肠梗阻患者 21 例, 胃溃疡患者 11 例, 胃出血患者 13 例。排除合并严重恶性肿瘤、糖尿病、慢性肾功能不全, 以及长期使用免疫抑制剂、微生态制剂、胃肠动力药物的患者。同时选取健康体检者 73 例为对照组, 两组年龄、体质量、性别等一般资料比较, 差异均无统计学意义($P > 0.05$), 具有可比性, 见表 1。

表 1 两组一般资料比较					
组别	n	年龄	体质量	性别(n)	
		($\bar{x} \pm s$, 岁)	($\bar{x} \pm s$, kg)	男	女
对照组	73	51.25 ± 13.42	69.45 ± 11.15	39	34
手术组	137	53.35 ± 13.41	70.15 ± 13.45	74	63
t/ χ^2		1.080	0.380	0.007	
P		0.28	0.70	0.94	

1.2 方法

1.2.1 标本采集及保存 采集对照组入院当日与手术组术前、术后的空腹外周静脉血 4 mL, 37 ℃ 静置 30 min, 待血液凝固后, 3 500 r/min 低温(4 ℃)离心 10 min, 分离血清, 标记后置于-20 ℃ 保存备用。

1.2.2 血清 ROS、D-乳酸、内毒素水平检测 根据检测试剂盒说明书, 采用 Fenton 比色法检测血清 ROS

水平, 采用改良酶学分光光度法检测血清 D-乳酸水平, 采用微量萤试剂酶学反应显色法检测血清内毒素水平。

1.2.3 胃肠道功能评分 对手术组术后胃肠道功能进行评分。腹部无胀气、无肠鸣音减弱者为 0 分; 腹部胀气、肠鸣音减弱者为 1 分; 高度腹部胀气、肠鸣音消失者为 2 分; 麻痹性肠梗阻或应激性溃疡出血者为 3 分。评分越高代表胃肠道功能障碍越严重。

1.2.4 术后切口愈合分级 术后切口愈合分为甲、乙和丙级。甲级愈合表现为术后切口无不良反应, 愈合优良; 乙级愈合表现为切口积液、血肿或皮肤组织坏死等症状, 切口愈合一般或不良; 丙级愈合表现为切口感染, 伴有化脓, 难自行愈合, 需敞开切口或进行切口引流^[4]。

1.3 统计学处理 采用 SPSS22.0 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 t 检验, 多组间比较采用方差分析, 多组间两两比较采用 LSD-t 检验; 计数资料以例数表示, 组间比较采用 χ^2 检验; 采用 Pearson 相关进行相关性分析。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 对照组与手术组术前血清 ROS、D-乳酸和内毒素水平比较 手术组术前血清 ROS、D-乳酸和内毒素水平均高于对照组, 差异均有统计学意义($P < 0.05$)。见表 2。

表 2 对照组与手术组术前血清 ROS、D-乳酸和内毒素水平比较($\bar{x} \pm s$)				
组别	n	ROS (U/mL)	D-乳酸 (mmol/L)	内毒素 (U/L)
对照组	73	316.76 ± 67.62	0.05 ± 0.01	99.75 ± 21.23
手术组	137	601.64 ± 83.58	0.30 ± 0.07	340.94 ± 65.88
t		25.07	42.72	39.20
P		<0.05	<0.05	<0.05

2.2 术后不同胃肠道功能评分患者血清 ROS、D-乳酸和内毒素水平比较 对手术组患者术后胃肠道功能进行评分, 其中 0 分的有 52 例, 1 分的有 37 例, 2 分的有 25 例, 3 分的有 23 例, 比较不同胃肠道功能评分患者血清 ROS、D-乳酸和内毒素水平, 结果显示, 随着胃肠道功能评分的增加, 患者血清 ROS、D-乳酸和

内毒素水平逐渐升高,差异均有统计学意义($P<0.05$)。见表 3。

2.3 术后不同切口愈合分级患者血清 ROS、D-乳酸和内毒素水平比较 根据术后切口愈合分级标准,手术组术后甲、乙、丙级切口愈合例数分别为 78、38、21 例。术后不同切口愈合分级患者血清 ROS、D-乳酸和

内毒素水平比较,差异均有统计学意义($P<0.05$);与甲级切口愈合患者比较,乙、丙级切口愈合患者的血清 ROS、D-乳酸、内毒素水平明显升高,差异均有统计学意义($P<0.05$);与乙级切口愈合患者比较,丙级切口愈合患者的血清 ROS、D-乳酸、内毒素水平明显升高,差异均有统计学意义($P<0.05$)。见表 4。

表 3 术后不同胃肠道功能评分患者血清 ROS、D-乳酸和内毒素水平比较($\bar{x}\pm s$)

评分(分)	<i>n</i>	ROS(U/mL)	D-乳酸(mmol/L)	内毒素(U/L)
0	52	456.34±71.08	0.18±0.04	246.42±60.37
1	37	598.76±70.63 [*]	0.43±0.10 [*]	375.66±65.19 [*]
2	25	748.07±78.45 ^{*#}	1.67±0.22 ^{*#}	586.72±83.35 ^{*#}
3	23	922.80±95.82 ^{*#△}	2.42±0.41 ^{*#△}	801.29±95.63 ^{*#△}
<i>F</i>		220.99	837.45	353.76
<i>P</i>		<0.05	<0.05	<0.05

注:与 0 分比较,^{*} $P<0.05$;与 1 分比较,[#] $P<0.05$;与 2 分比较,[△] $P<0.05$ 。

表 4 术后不同切口愈合分级患者血清 ROS、D-乳酸和内毒素水平比较($\bar{x}\pm s$)

分级	<i>n</i>	ROS(U/mL)	D-乳酸(mmol/L)	内毒素(U/L)
甲级	78	629.67±78.25	0.44±0.04	304.75±62.50
乙级	38	793.03±82.14 [*]	1.74±0.23 [*]	593.84±80.84 [*]
丙级	21	968.15±90.43 ^{*#}	2.50±0.46 ^{*#}	810.57±113.02 ^{*#}
<i>F</i>		161.00	984.13	431.59
<i>P</i>		<0.05	<0.05	<0.05

注:与甲级比较,^{*} $P<0.05$;与乙级比较,[#] $P<0.05$ 。

2.4 手术组血清 ROS 水平与血清 D-乳酸、内毒素水平的相关性分析 相关性分析结果显示,术后胃肠道功能评分 1、2、3 分的患者血清 ROS 水平与 D-乳酸、内毒素水平均呈正相关($P<0.05$),0 分的患者血清 ROS 水平与 D-乳酸、内毒素水平无相关性($P>0.05$),见表 5。术后乙、丙级切口愈合患者血清 ROS 水平与 D-乳酸、内毒素水平均呈正相关($P<0.05$),甲级切口愈合患者血清 ROS 水平与 D-乳酸、内毒素水平无相关性($P>0.05$),见表 6。

表 5 术后不同胃肠道功能评分患者血清 ROS 水平与 D-乳酸、内毒素水平的相关性

评分(分)	指标	<i>r</i>	<i>P</i>
0	D-乳酸	0.120	>0.05
	内毒素	0.103	>0.05
1	D-乳酸	0.739	<0.05
	内毒素	0.724	<0.05
2	D-乳酸	0.845	<0.05
	内毒素	0.851	<0.05
3	D-乳酸	0.962	<0.05
	内毒素	0.947	<0.05

表 6 术后不同切口愈合分级患者血清 ROS 水平与 D-乳酸、内毒素水平的相关性

分级	指标	<i>r</i>	<i>P</i>
甲级	D-乳酸	0.115	>0.05
	内毒素	0.123	>0.05

续表 6 术后不同切口愈合分级患者血清 ROS 水平与 D-乳酸、内毒素水平的相关性

分级	指标	<i>r</i>	<i>P</i>
乙级	D-乳酸	0.830	<0.05
	内毒素	0.819	<0.05
丙级	D-乳酸	0.957	<0.05
	内毒素	0.938	<0.05

3 讨 论

因胃肠道菌群复杂,胃肠道手术患者术后切口感染率往往较高,为 11.2%~26.0%,占医院感染的 14.8%~16.5%^[4]。切口感染是胃肠道手术常见的并发症之一,在一定程度上影响了患者术后康复、住院时间及住院费用。患者进行胃肠道手术后,因手术创伤、疼痛、麻醉等刺激,术后活动量均普遍减少,易导致胃肠道蠕动减弱、腹胀、排气排便功能障碍等,严重影响胃肠道的正常功能,不利于患者术后恢复,同时还可进一步加剧胃肠道菌群失调。

内毒素是革兰阴性菌生长时释放或死亡时裂解的细胞壁脂多糖成分。当机体存在胃肠道功能障碍、手术创伤应激时,胃肠道菌群产生的内毒素会穿过胃肠道黏膜入血,促进炎症介质释放,导致血管通透性增加、中性粒细胞增多、白细胞和血小板减少等病理反应,破坏胃肠道黏膜,进而导致内毒素血症、弥漫性血管内凝血、全身炎症反应综合征、感染性休克、多器官功能障碍综合征等的发生^[3]。健康人血液中 D-乳

酸的水平极低, D-乳酸主要由胃肠道细菌发酵产生, 胃肠道黏膜屏障严重损伤、菌群失调等会导致 D-乳酸生成过量, 并通过受损黏膜进入血液循环, 引发 D-乳酸血症或代谢性酸中毒。已有研究发现人体的线粒体中存在可使 D-乳酸代谢的酶^[5], 但并不能将其完全代谢, 且在阑尾炎、短肠综合征、脑卒中及肝硬化等患者中, 血清 D-乳酸水平均有不同程度的升高^[6]。乔治等^[7]研究显示, 血清 D-乳酸和内毒素水平呈正相关。目前, 临床上已将 D-乳酸、内毒素用于溃疡性结肠炎、胃肠道功能障碍患者的诊断、治疗及病程观察^[8]。因此, 血清 D-乳酸和内毒素的水平变化趋势是反映胃肠道黏膜屏障功能、损伤程度及通透性变化的重要指标^[9]。本研究结果显示, 胃肠道手术患者术前血清 D-乳酸和内毒素水平均明显高于健康体检者; 且随着胃肠道功能评分的升高, 其血清 D-乳酸和内毒素水平也逐渐增高; 手术切口愈合越差, 其血清 D-乳酸和内毒素水平也会越高, 这与张玮等^[10]、李娟等^[11]的研究结果一致, 说明胃肠道手术患者术前已存在一定程度的胃肠道功能障碍, 且术后切口愈合不良、胃肠道黏膜屏障损伤会导致胃肠道菌群失调、黏膜通透性升高, 引起血清 D-乳酸和内毒素水平的进一步升高, 影响胃肠道功能恢复。

氧化应激是指机体或细胞内氧自由基的产生与清除失衡, 导致 ROS 在体内或细胞内蓄积而引起的氧化损伤过程^[11]。人体内 90% 以上的有氧消耗与线粒体的呼吸链存在直接关系。研究发现, 在 ROS 产生过量或清除不足时, 氧化与抗氧化防御系统失调, 导致 ROS 在线粒体中大量堆积, 造成线粒体的氧化损伤, 进而促进肿瘤的发生、发展, 可引起肺癌、结肠癌、宫颈癌、乳腺癌、肝癌等^[12]。本研究结果显示, 与健康体检者相比, 胃肠道手术患者术前血清 ROS 水平明显升高, 这与胃肠道疾病患者体内的氧化应激状态有关^[13-14]。此外, 随着胃肠道功能评分的升高, 血清 ROS 水平也逐渐升高; 手术切口愈合越差, 血清 ROS 水平也会越高, 证明胃肠道手术患者发生的氧化应激反应可影响胃肠道功能恢复和伤口愈合。相关性分析结果显示, 在乙、丙级切口愈合和胃肠道功能评分 1、2、3 分的患者中, 血清 ROS 水平与 D-乳酸、内毒素水平呈正相关, 进一步表明胃肠道手术患者发生的氧化应激反应与血清 D-乳酸、内毒素的产生密切相关。由此可推测, 胃肠道手术患者由于手术创伤、胃肠道黏膜损伤、缺血、缺氧等应激反应, 使体内的氧自由基代谢系统紊乱, 胃肠道黏膜屏障功能障碍、通透性增加, 造成过量的 ROS 积聚在血液中, 进而促使胃肠道菌群失调, 生成过量的 D-乳酸和内毒素, 并进入血液循环, 又进一步破坏胃肠道黏膜, 在体内形成恶性循环, 加重胃肠道功能障碍, 导致手术切口愈合不良。同时, 氧化应激反应可造成线粒体的氧化损伤, 导致 D-乳酸代谢障碍, 促使血清 D-乳酸水平进一步升高。

综上所述, 胃肠道手术患者氧化应激反应会延缓胃肠道功能恢复, 影响手术切口愈合; 且胃肠道功能恢复不良及手术切口愈合不良的患者血清 ROS 水平与 D-乳酸、内毒素水平呈正相关, 提示血清 ROS 也可成为评估胃肠道手术患者预后的重要指标, 具有一定的临床应用价值。

参考文献

- [1] 李娟, 姜辉, 张艳, 等. 老年危重症患者血浆 D-乳酸及内毒素的检测及临床意义[J]. 胃肠病学和肝病杂志, 2014, 23(6): 715-717.
- [2] YASUDA T, TAKEYAMA Y, UEDA T, et al. Protective effect of caspase inhibitor on intestinal integrity in experimental severe acute pancreatitis[J]. J Surg Res, 2007, 138(2): 300-307.
- [3] FINK M P, DELUDE R L. Epithelial barrier dysfunction: a unifying theme to explain the pathogenesis of multiple organ dysfunction at the cellular level[J]. Crit Care Clin, 2005, 21(2): 177-196.
- [4] 林素羽, 符琼燕, 陈叶丹, 等. 手术室护理干预在预防胃肠道手术患者切口感染的临床效果分析[J]. 中华医院感染学杂志, 2016, 26(5): 1179-1180.
- [5] FLICK M J, KONIECZNY S F. Identification of putative mammalian D-lactate dehydrogenase enzymes [J]. Biochem Biophys Res Commu, 2002, 295(4): 910-916.
- [6] GUERRERO M J T, OLVEIRA G, UTRERA B M, et al. D-Lactic acidosis secondary to short bowel syndrome[J]. Nutr Hosp, 2010, 25(5): 864-866.
- [7] 乔治, 黎洁良, 李基业, 等. 腹部外科手术术后肠道细菌移位及肠道屏障的研究[J]. 中华急诊医学杂志, 2004, 13(10): 664-666.
- [8] 周婷婷, 宋莎莎, 唐敏, 等. 溃疡性结肠炎患者肠黏膜屏障功能测定的临床意义[J]. 世界最新医学信息文摘, 2018, 18(61): 3-4.
- [9] ASSADIAN A, ASSADIAN O, SENEKOWITSCH C, et al. Plasma D-lactate as a potential early marker for colon ischaemia after open aortic reconstruction[J]. Eur J Vasc Endovasc Surg, 2006, 31(5): 470-474.
- [10] 张玮, 褚永果, 李伟, 等. 肠型脂肪酸结合蛋白和 D-乳酸在危重症肠黏膜屏障功能的临床研究[J]. 临床急诊杂志, 2018, 19(1): 6-12.
- [11] CLERKIN J S, NAUGHTON R, QUINEY C, et al. Mechanisms of ROS modulated cell survival during carcinogenesis [J]. Cancer Lett, 2008, 266(1): 30-36.
- [12] STORZ P. Reactive oxygen species in tumor progression [J]. Front Biosci, 2005, 10(2): 1881-1896.
- [13] 张晓晓, 徐刚潮, 郑周红. 腹腔镜治疗老年肠梗阻的临床疗效及对血清 DAO、MDA 水平的影响[J]. 贵州医药, 2017, 41(1): 54-56.
- [14] 焦德圣. 不同术式对急性胃穿孔患者术后胃肠动力、围术期血浆炎性和氧化应激状态的影响[J]. 临床医学研究与实践, 2017, 2(16): 84-85.