

· 临床研究 ·

胃癌肝转移危险因素的相关性分析*

徐宝国¹, 李涛¹, 于霞², 许新才¹, 徐艺可¹, 卢喜¹, 王云海^{1△}

(新疆医科大学:1. 附属第一医院胃肠外科;2. 中医学院, 乌鲁木齐 830054)

摘要:目的 分析胃癌肝转移和无肝转移患者的临床病理因素, 确立临床病理因素与胃癌肝转移的关系。方法 回顾性分析 2002~2008 年收治的胃癌发生肝转移和非肝转移的患者各 78 例的临床病理资料, 对胃癌肝转移的可能危险因素采用 Logistic 回归模型进行单因素和多因素分析。结果 单因素分析结果显示胃癌的临床病理分期、大体类型、分化程度、浸润深度、脉管浸润、肿瘤直径和淋巴结转移与胃癌肝转移有关, 通过 Logistic 回归模型多因素分析显示大体类型 ($P=0.003$, $OR=6.198$) 和脉管浸润 ($P=0.026$, $OR=2.571$) 是胃癌肝转移最重要的影响因素。结论 胃癌发生肝转移可能与肿瘤的大体类型、脉管浸润、分化程度、肿瘤直径、淋巴结转移、浸润深度和临床病理分期有关。

关键词: 胃肿瘤; 肝转移; 临床病理因素; Logistic 回归模型

中图分类号: R735.2; R73-37

文献标识码: A

文章编号: 1671-8348(2010)04-0420-03

The correlation analysis of risk factor in hepatic metastasis of gastric carcinoma*

XU Bao-Guo¹, LI Tao¹, YU Xia², et al.

(1. Department of Gastrointestinal Surgery, the First Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University, Urumqi, Xinjiang 830054, China; 2. the Traditional Chinese Medicine College of Xinjiang Medical University, Urumqi, Xinjiang 830054, China)

Abstract: Objective To analyze the clinical pathology factors of gastric tumor with and without hepatic metastasis. To assess the association between clinical pathology factors and hepatic metastasis of gastric tumor. **Methods** Retrospectively analyzed cases of gastric tumor including hepatic metastasis and without hepatic metastasis composed by Clinical data of 78 gastric carcinoma patients collected in the first Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University. Analyzed the risk factors in hepatic metastasis of gastric carcinoma, and the correlation analysis including singular and multiple factors was conducted with logistic regression method. **Results** As revealed by singular factor analysis, hepatic metastasis was related to clinicopathologic stage, histological grade, tumor differentiation, infiltration depth, canalis haemalis encroachment, tumor diameter and lymph node metastasis was also a risk factor in hepatic metastasis according to singular factor analysis. By multiple factor analysis, Logistic regression showed histological grade ($P=0.003$, $OR=6.198$) and canalis haemalis encroachment ($P=0.026$, $OR=2.571$) were primary risk factors with hepatic metastasis from gastric cancer. **Conclusion** Histological grade, tumor differentiation, canalis haemalis encroachment, tumor diameter, infiltration depth, lymph node metastasis and clinicopathologic stage of gastric carcinoma are risk factors related to hepatic metastasis.

Key words: gastric tumor; hepatic metastasis; clinicopathological factor; logistic regression

胃癌是消化道常见恶性肿瘤, 尽管在胃癌综合治疗方面取得了许多进展, 但是其 5 年生存率仍徘徊在 30%~40%, 而胃癌患者生存率低的主要原因之一为胃癌肝转移。为了评估胃癌发生肝转移的危险性, 本文通过对与肝转移有关的多种危险因素进行相关分析, 希望对胃癌肝转移早期预测、加强治疗和改善预后有所帮助。

1 资料与方法

1.1 一般资料 新疆医科大学附属第一医院 2002~2008 年收治的胃癌发生肝转移和同时期非肝转移的患者各 78 例的临床病理资料。

1.2 纳入及排除标准 纳入标准: (1) 胃癌无肝转移组均有胃镜活检病理诊断, 能手术者术后经病理学进一步诊断证实, 且术前 B 超和(或)CT 检查未提示肝转移, 术后随访期间无肝转移; (2) 胃癌肝转移组经腹部 B 超和(或)全腹 CT 检查确诊, 如行肝脏转移肿瘤切除者则术后经病理学进一步诊断证实; (3)

术前未接受化疗及放疗。排除标准: 排除肝炎、肝硬化、原发性肝癌及畸胎瘤等。

1.3 分期及分级标准 病理分型参照全国胃癌协作组标准。TNM 分期参照全国胃癌协作组标准; 对不能手术或仅剖腹探查者, 以临床 TNM 分期处理。并参考 1997 年国际抗癌联合会 TNM 分期法和 1990 年世界卫生组织(WHO)推荐的分化分级标准^[1]。

1.4 危险因素 选择性别、年龄、肿瘤部位(贲门胃底、胃体、胃窦幽门)、大体类型(隆起型、溃疡型、浸润型)、分化程度[高、中分化腺癌, 低、未分化腺癌(包括印戒细胞癌、类癌)]、肿瘤直径、有无脉管浸润、浸润深度、有无淋巴结转移、病理分期等 10 项指标作为与胃癌肝转移可能有关的危险因素。

1.5 临床及病理资料 将选取的胃癌患者分为肝转移组和非肝转移组(表 1)。

1.6 统计学方法 应用 SPSS17.0 统计软件进行数据分析,

* 基金项目: 新疆维吾尔自治区自然科学基金项目(200821146)。
com. cn。

△ 通讯作者, 电话: (0991)4365545; E-mail: wangyunhai@medmail.

采用 χ^2 检验对胃癌的可能危险因素进行单因素统计分析,通过单因素分析筛选出胃癌肝转移可能的危险因素,再进行 Logistic 多变量回归分析,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 临床病理指标的单因素分析结果 胃癌病例中,与临床病理分期 ($\chi^2 = 46.8000, P = 0.0000$)、大体类型 ($\chi^2 = 28.4409, P = 0.0000$)、分化程度 ($\chi^2 = 26.695, P = 0.0000$)、浸润深度 ($\chi^2 = 21.3675, P = 0.0000$)、脉管浸润 ($\chi^2 = 19.8714, P = 0.0000$)、肿瘤直径 ($\chi^2 = 13.6742, P = 0.0002$) 和淋巴结转移 ($\chi^2 = 12.185, P = 0.0005$) 有关的患者肝转移率明显增加,而性别、年龄、原发肿瘤部位与肝转移无关(表 1)。

表 1 临床病理指标的单因素分析

临床病理指标	胃癌肝转移		合计	χ^2	P
	有	无			
性别					
男	64	63	127		
女	14	15	29	0.0424	0.8369
年龄(岁)					
≥50	64	67	131		
<50	14	11	25	0.4287	0.5126
原发肿瘤部位					
胃窦	34	28	62		
胃体	15	8	23		
胃底及贲门	29	42	71	5.0910	0.0780
大体类型					
溃疡型	40	66	106		
隆起型	6	8	14		
浸润型	32	4	36	28.4409	0.0000
肿瘤直径(cm)					
≤5	31	54	85		
>5	47	24	71	13.6742	0.0002
脉管浸润					
有	62	35	97		
无	16	43	59	19.8714	0.0000
分化程度					
高、中分化	18	50	68		
低、未分化	60	28	88	26.6950	0.0000

续表 1 临床病理指标的单因素分析

临床病理指标	胃癌肝转移		合计	χ^2	P
	有	无			
浸润深度					
T _{1~2}	7	32	39		
T _{3~4}	71	46	117	21.3675	0.0000
淋巴结转移					
N ₀	8	26	34		
N ₁ 、N ₂ 、N ₃	70	52	122	12.1851	0.0005
TNM 分期					
I~II	0	36	36		
III~IV	78	42	120	46.8000	0.0000
合计	78	78	156		

表 2 方程中的变量

变量	回归系数 (β)	标准误 (SE)	Wals 检验	df	P	OR	95% CI
大体类型			9.195	2	0.010		
大体类型(1)	1.824	0.605	9.097	1	0.003	6.198	1.894~20.278
大体类型(2)	1.402	0.845	2.753	1	0.097	4.061	0.776~21.268
脉管浸润	0.944	0.425	4.926	1	0.026	2.571	1.117~5.919
Constant	1.370	1.353	1.025	1	0.311	3.936	

2.2 Logistic 回归模型多因素分析结果 对单因素分析结果中显示与胃癌肝转移有关的 7 项指标进行 Logistic 回归模型多因素分析,用逐步后退法(进入方程标准: $a = 0.05$, 剔除标准: $a = 0.1$),因临床病理分期是综合指标包含原发灶浸润深度和淋巴结转移,故淋巴结转移和原发灶浸润深度与临床病理分期不能同时作为协变量进行 Logistic 回归模型多因素分析,应分两步进行分析:首先将大体类型、脉管浸润、分化程度、肿瘤直径、淋巴结转移和浸润深度 5 项指标作为协变量进行 Logistic 回归模型多因素分析(因大体类型是多分类的,故应代入分类协变量)经过 3 次回归,结果显示大体类型(在其多分类中均有差异 $P = 0.003, OR = 6.198; P = 0.097, OR = 4.061$)和脉管浸润 ($P = 0.026, OR = 2.571$)是胃癌肝转移最重要的影响因素(表 2);再将临床病理分期与其他 3 项指标代入作为协变量进行 Logistic 回归模型多因素分析,经过 2 次回归,临床病理分期未能纳入回归模型(表 3)。

表 3 方程中的变量

变量	回归系数(β)	标准误(SE)	Wals 检验	df	P	OR	95% CI
大体类型			7.8585	2	0.0197		
大体类型(1)	1.8678	0.6676	7.8275	1	0.0051	6.4741	1.7495~23.9581
大体类型(2)	1.4582	0.9413	2.3997	1	0.1214	4.2981	0.6793~27.1974
TNM 分期	-21.1294	6581.8039	0.0000	1	0.9974	0.0000	0.0000
Constant	42.5671	13163.6078	0.0000	1	0.9974	3.0666E+18	

3 讨 论

胃癌是最常见的恶性肿瘤之一,占恶性肿瘤死因第 2 位,胃癌转移是影响胃癌预后的主要因素,其中胃癌肝转移是治疗失败的主要原因之一^[2-4]。文献报道胃癌肝转移的发生率为 17%~23%^[3],发生肝转移的患者手术切除率只有 10%~20%,切除后 1 年生存率仅为 15%~50%,5 年生存率为 19%^[5-6]。Bines 等^[7]报道对于胃癌根治术后肝转移复发的平均时间为 13.1 个月。因此,研究与胃癌肝转移相关的临床病理因素,及早发现与胃癌肝转移相关的危险因素并积极采取相应对策,是提高胃癌肝转移的诊治水平和生存率的突破点之一。

一般认为有很多危险因素影响胃癌发生肝转移。目前,国内对胃癌肝转移危险因素分析的相关报道较少。在本研究中运用 χ^2 检验对临床病理资料进行单因素分析,将筛选出的胃癌肝转移的风险因素再纳入 Logistic 回归模型进行多因素分析,在多因素分析时,可以综合校正混杂因素的影响。与单因素分析相比,多因素分析把可能对研究结果有影响的因素全部纳入研究因素之内,然后排除干扰风险因素的混杂因素,使其更精确地筛选出胃癌肝转移的风险因素,为提高胃癌肝转移的诊治水平和患者的生存率提供更有利的证据。作者对 78 例胃癌肝转移病例的 10 项临床病理指标进行单因素分析,并与同期无转移无复发的 78 例胃癌病例作对比研究,结果发现性别($\chi^2=0.0424, P=0.8369$)、年龄($\chi^2=0.4287, P=0.5126$)、原发肿瘤部位($\chi^2=5.0910, P=0.0780$)与胃癌肝转移无关;临床病理分期($\chi^2=46.8000, P=0.0000$)、大体类型($\chi^2=28.4409, P=0.0000$)、分化程度($\chi^2=26.695, P=0.0000$)、浸润深度($\chi^2=21.3675, P=0.0000$)、脉管浸润($\chi^2=19.8714, P=0.0000$)、肿瘤直径($\chi^2=13.6742, P=0.0002$)和淋巴结转移($\chi^2=12.1851, P=0.0005$)与胃癌肝转移有显著的相关性($P<0.01$),是胃癌肝转移的高危因素;与 Marrelli 等^[8]报道结果基本一致。Marrelli 等^[8]报道胃癌肝转移与肿瘤直径、浸润深度($T_1\sim_4$)无关。而在本项研究中显示肿瘤直径($\chi^2=13.6742, P=0.0002$)、浸润深度($\chi^2=21.3675, P=0.0000$)与胃癌肝转移相关,但在多因素分析中二者不是最主要的高危因素,此原因可能由于样本量有限所致。并且 Saiura 等^[9]认为胃癌肝转移与肿瘤直径也存在相关性。将上述 7 种胃癌肝转移的危险因素进行进一步的多因素分析显示,大体类型(在其多分类中均有差异 $P=0.003, OR=6.198; P=0.097, OR=4.061$)和脉管浸润($P=0.026, OR=2.571$)是胃癌肝转移最主要的危险因素。需要特别说明的是大体类型是多分类的,代入分类协变量后各分类与参照类差异有统计学意义($P<0.01, OR>4$)。低、未分化类型是胃癌发生肝转移的危险因素;但在多因素分析中显示,分化程度不是影响胃癌肝转移发生的最主要因素之一,说明分化程度的差异只是胃癌肝转移的协同因素,这与邓靖宇等^[10]的观点一致。溃疡型胃癌患者在肝转移病例中所占比例最大(51.28%, 40/78);而在所有浸润型胃癌中,肝转移组的浸润型胃癌所占比例最大(88.89%, 32/36)。根据相关文献报道及临床经验,浸润、溃疡型胃癌更倾向于发生肝转移。这一结论与陈振东和孙燕^[5]的观点基本一致。在某些文献报道中显示膨胀型生长者肝转移多于浸润型生长者,在本研究中没有发现这种趋势。

国内胃癌尸检资料分析了浸润深度与淋巴结转移和器官

转移的关系,发现器官转移以癌浸润至浆膜层者最高。肿瘤对胃壁浸润的程度直接与新生血管有关,大量的血管将增加肿瘤细胞进入循环的机会,微血管越丰富,器官转移的机会也越多^[11],说明胃癌患者的浸润深度与发生肝转移呈正相关。转移淋巴结的癌细胞可侵入门静脉,演变为血行性转移,说明胃癌患者有淋巴结转移时容易发生肝转移。本研究单因素分析结果显示浸润深度和淋巴结转移是肝转移的危险因素,但未进入 Logistic 回归模型,可能由于选择病例数量有限所致。文献报道也同时说明脉管浸润是胃癌发生肝转移高危因素,本研究也进一步证明了这一结果。日本学者在研究不同类型胃癌的微血管构造时发现乳头状腺癌的癌细胞紧密附着在血管壁周围或壁上,故易发生肝转移。而分化不良的胃癌,其恶性程度虽高,但其癌细胞远离血管壁,故不易发生肝转移^[12]。说明胃癌肝转移与分化程度有关,本研究没有发现此项联系。胃癌的临床病理分期(TNM 分期)法着重根据原发癌的浸润深度、大小、淋巴结转移程度和有无远隔转移而划分。故 TNM 分期是一项综合的划分标准。它与浸润深度、淋巴结转移密切相关。癌对胃壁的浸润深度和淋巴结转移是影响癌向远隔转移的重要因素。本研究中肿瘤浸润深度、肿瘤直径和淋巴结转移在单因素分析中均是胃癌肝转移的危险因素,胃癌的临床病理分期作为其综合指标,说明如果浸润程度越深,淋巴结转移越严重, TNM 分期也就相应越晚,胃癌发生肝转移的危险性越大。而在本研究中经过多因素分析后胃癌的临床病理分期未能纳入胃癌肝转移最主要因素之一。与刘伟等^[13]报道不一致,发生此种情况的原因可能是患者在发生肝转移前已死于其他并发症(如恶病质导致的多器官功能衰竭),故在实际临床工作中,以 TNM 分期作为肝转移的危险因素与理论上的推断可能有所差距。

参考文献:

- [1] Ido A, Moriuchi A, Kim I, et al. Pharmacokinetic study of re-combinanthuman hepatocyte growth factor administered in abulus intravenously or via portal vein[J]. *Hepatol Res*, 2004, 30(7): 175.
- [2] Kalsuyuki K, Shigetoyo S, Yasuyuki S, et al. Evaluation of treatment for synchronous hepatic metastases from gastric cancer with special reference to long-term survivor [J]. *Surg Today*, 2002, 32: 587.
- [3] 刘宏鸣, 杨俊涛, 袁涛, 等. 谷氨酰胺酶反义基因诱导胃癌细胞凋亡的作用研究[J]. *重庆医学*, 2009, 38(5): 547.
- [4] 徐伟锋. 腺病毒载体携带凋亡素基因对人胃癌细胞致凋亡作用研究[J]. *广东医学*, 2008, 29(1): 46.
- [5] 陈振东, 孙燕. 实用肿瘤并发症诊断治疗学[M]. 合肥: 安徽科学技术出版社, 1997: 170.
- [6] Maehara Y, Moriguchi S, Kakeji Y, et al. Pertinent risk factors and gastric carcinoma with synchronous peritoneal dissemination or liver metastasis[J]. *Surgery*, 1991, 110: 820.
- [7] Bines DS, England G, Deziel JD, et al. Synchronous, metachronous and multiple hepatic resections of liver tumors originating from primary gastric tumors [J]. *Surgery*, 1993, 114: 799.

(下转第 424 页)

状态,利于血栓形成,加之血清脂质颗粒聚集堵塞胰腺微血管,使胰腺微循环障碍;(4)高血脂症激活血小板,释放大量的具有强烈缩血管作用的血栓素 A_2 (TXA_2),同时损伤胰腺血管内皮细胞,使具有强烈扩血管作用的前列腺环素 (PGI_2) 分泌减少,导致 TXA_2 / PGI_2 失衡,加重胰腺微循环障碍;(5)过高的乳糜微粒堵塞于胰腺微血管或胰腺实质中形成黄色瘤,乳糜血清也可引发肺水肿和胰腺微循环障碍。

HAP 的诊断较容易,包括常规 AP 诊断标准^[3-5],还应有血脂标准。国外标准多为血清 $TG \geq 11.3 \text{ mmol/L}$,国内同时认为当 $TG < 11.3 \text{ mmol/L}$ 时,若血清 $TG 5.65 \sim 11.3 \text{ mmol/L}$,但出现乳糜状血清时,排除胆道梗阻等因素诱发 AP 的诊断基础上,可诊断为 HAP^[3,6]。

随着生活条件的改善,HAP 发病率逐年上升。临床医师应对此予以高度重视,血脂测定也应列为 AP 入院常规检查之一,以便早期诊断,及时治疗^[7]。本组病例均在入院后 24h 内完成血脂检查。约 50% 高三酰甘油性急性胰腺炎患者血淀粉酶或脂肪酶正常,其原因可能是血浆中存在一种抑制血、尿淀粉酶活性的因子,这种非脂类抑制因子还能通过肾脏进入尿液,抑制尿淀粉酶活性^[2],这给临床诊断造成一定困难。本组中 6 例患者未达到血淀粉酶大于正常值 3 倍的诊断标准。作者均根据临床表现及 CT 检查确诊。

在规范治疗急性胰腺炎基础上,HAP 的治疗关键是迅速去除引起高血脂症的原发性和继发性因素,如降低血清 TG 水平,当 TG 降至 5.65 mmol/L 以下时便可阻止 HAP 病情进一步发展^[2,7-9]。本组 16 例患者均在常规禁食、胃肠减压、制酸、予生长抑素抑制胰酶分泌、改善微循环、抗炎基础上,应用低分子肝素钙 5000 IU 皮下注射,每日 1 次,连用 3d;静脉滴注胰岛素,控制血糖在 11.1 mmol/L 以内,同时胃管注入降脂药。对血脂过高且症状较重 11 例患者进行血液滤过治疗。肝素和胰岛素能刺激脂肪酶活化和加速乳糜微粒降解,有效改善和降低 TG 水平。血液滤过不仅可降低 TG 水平,还能维持机体促抗炎细胞因子平衡,阻断全身炎症反应。当 HAP 全身炎症反应综合征临床表现缓解时(心率小于 90 次/分,呼吸小于 20 次/分,肾功能恢复正常)可停止血液滤过。血液滤过治疗应越早越好,一般以 48h 内最佳^[10]。肠外营养支持是急性胰腺炎综合治疗的重要组成部分,但 HAP 患者在使用脂肪乳剂时应严格掌握时机,作者对 HAP 患者急性期不使用脂肪乳剂。经积极治疗多数患者血 TG 水平在 7d 左右降至 5.65 mmol/L 以下,此时根据周亚魁等^[11]推荐的方法,血清 TG 为 $1.7 \sim 3.4 \text{ mmol/L}$ 者可用, $3.5 \sim 4.5 \text{ mmol/L}$ 者应慎用, $> 4.5 \text{ mmol/L}$

者不用。应用脂肪乳剂时应严密监测血 TG 水平,一旦升高立即停用。本组 16 例患者经积极治疗均取得满意疗效,痊愈出院。

HAP 患者治愈后有再次复发的特点^[12],本组出院后 1 年内复发 3 例,复查血脂均升高。所以患者出院后仍应控制血 TG 水平,定期监测,防止复发。加强对患者的宣教,如低脂饮食、禁酒、控制体重、积极治疗等,从而有效预防 HAP 的复发。

参考文献:

- [1] 李昂,李菲.近年急性胰腺炎发病的病因学分析[J].实用医学杂志,2006,22(8):918.
 - [2] Yadav D, Pitchumoni CS. Issues in Hyperlipidemic Pancreatitis[J]. J Clin Gastroenterol, 2003, 36: 54.
 - [3] 中华医学会消化病学分会胰腺疾病学组.中国急性胰腺炎诊治指南(草案)[J].中华内科杂志,2004,43:236.
 - [4] 中华医学会消化病学分会胰腺疾病学组.重症急性胰腺炎内科规范治疗建议[J].中华消化杂志,2009,29:75.
 - [5] Banks PA, Freeman ML. Practice parameters committee of the american college of gastroenterology. practice guidelines in acute pancreatitis[J]. Am J of Gastroenterol, 2006, 101: 2379.
 - [6] 王刚.高血脂症性急性胰腺炎的研究进展[J].中国普通外科杂志,2005,11:777.
 - [7] Mao EQ, Tang YQ, Zhang SD. Formalized therapeutic guideline for hyperlipidemic severe acute pancreatitis[J]. World J Gastroenterol, 2003, 9: 2622.
 - [8] 周振华,牛文革,于喜法.高血脂症性重症急性胰腺炎的综合治疗[J].中国现代普通外科进展,2004,7(6):377.
 - [9] 杨自力,林材元,吴恒义,等.血液滤过治疗重症胰腺炎全身炎症反应的效果[J].广东医学,2006,27(10):1541.
 - [10] Kyriakidis AV, Raitsiou B, Sakagianni A, et al. Management of acute severe hyperlipidemic pancreatitis[J]. Digestion, 2006, 73: 259.
 - [11] 周亚魁,杨体雄,何跃明.高血脂症性胰腺炎[J].临床外科杂志,2002,10:52.
 - [12] 严际慎,金海涛,李佳,等.高三酰甘油血症与急性胰腺炎关系的研究[J].临床外科杂志,2003,11:76.
- (收稿日期:2009-11-19)
-
- (上接第 422 页)
- [8] Marrelli D, Stefano A, Manzoni G, et al. Prediction of recurrence after radical surgery for gastric cancer: a scoring system obtained from a prospective multicenter study[J]. Am Coll Surg, 2004, 198(1): 51.
 - [9] Saiura A, Umekita N, Inoue S, et al. Clinicopathological features and outcome of hepatic resection for liver metastasis from gastric cancer[J]. Hepatogastroenterology, 2002, 49: 1062.
 - [10] 邓靖宇,梁寒,刘宁,等.胃癌根治术后肝转移的相关因素分析[J].中华普通外科杂志,2007, 22: 739.
 - [11] Tomisaki S, Ohno S, Ichiyoshi Y, et al. Microvessel quantification and its possible relation with liver metastasis in digestive carcinoma[J]. Cancer, 1996, 77(4): 1722.
 - [12] 张文范,张荫昌,陈峻青.胃癌[M].上海:上海科学技术出版社,2001:116.
 - [13] 刘伟,土遵义,白希永,等.胃癌肝转移的危险因素分析[J].西安交通大学学报(医学版),2008,29(6):702.
- (收稿日期:2009-10-28 修回日期:2009-12-10)