

· 论 著 · DOI:10. 3969/j. issn. 1672-9455. 2018. 08. 004

影响大肠癌肝转移患者术后近期疗效的相关因素分析

王振新, 李端明[△]

(鄂钢医院普外科, 湖北鄂州 436000)

摘要:目的 探讨影响大肠癌肝转移患者术后近期疗效的相关因素。方法 选取 2004 年 2 月至 2014 年 1 月收治的大肠癌肝转移患者 119 例, 依据手术后的复发情况分为早期复发组(术后 1 年内复发)和非早期复发组, 比较 2 组患者的中位生存时间及临床资料, 并进行多因素 Logistic 回归分析。结果 早期复发 38 例, 其中吻合口复发 2 例, 脏器复发 36 例(单脏器复发 29 例, 多脏器复发 7 例), 随访过程中死亡 18 例。早期复发组中位生存时间为(17.98±3.56)个月, 非早期复发组中位生存时间为(32.06±9.27)个月, 差异有统计学意义($P<0.05$)。2 组患者的病理类型、T 分期、分化程度、术前癌胚抗原及淋巴结转移情况差异有统计学意义($P<0.05$)。对单因素分析中差异有统计学意义的因素进行多因素 Logistic 回归分析, 结果显示病理类型、T 分期、淋巴结转移是影响大肠癌肝转移患者外科治疗后早期复发的独立危险因素($P<0.05$)。结论 大肠癌肝转移患者外科治疗后的早期复发以单脏器复发为主, 其中病理类型、T 分期、淋巴结转移是影响早期复发的独立危险因素。

关键词: 大肠癌; 肝转移; 复发; 因素

中图法分类号: R735.3+4

文献标志码: A

文章编号: 1672-9455(2018)08-1067-04

Analysis on relative influence factors of early prognosis

WANG Zhenxin, LI Duanming[△]

(Department of General Surgery, E'gang Hospital, E'zhou, Hubei 436000, China)

Abstract: **Objective** To investigate the related factors of short-term curative effect in patients with liver metastasis of colorectal cancer. **Methods** A total of 119 patients with colorectal cancer were selected from February 2004 to January 2014, which were divided into early relapse group (relapse within 1 year) and non-early relapse group according to the recurrence status after receiving operation. The median survival time, clinical data were compared in the two groups, and conducted Logistic regression analysis. **Results** Early recurrence was happened to 38 patients, anastomotic recurrence was happened to 2 cases, 36 cases with organ recurrence (single organ recurrence was happened to 29 cases, 7 cases with multiple organ recurrence), 18 cases dead during follow-up. The median survival time in early relapse group and non-early relapse group were (17.98±3.56), (32.06±9.27) months respectively, the difference was statistically significant ($P<0.05$). Pathological types, T stage, degree of differentiation, preoperative carcinoembryonic antigen and lymph node metastasis in the two groups were significant different ($P<0.05$). Logistic regression analysis showed that pathological type, T stage, lymph node metastasis were independent risk factors affecting the surgical treatment of colorectal cancer patients with liver metastasis of early recurrence ($P<0.05$). **Conclusion** Early recurrence of colorectal liver metastases after operation were single organ recurrence, the pathological type, T stage, lymph node metastasis were independent risk factors for early recurrence.

Key words: colorectal cancer; liver metastases; recurrence; factor

大肠癌是一种常见的恶性肿瘤, 初诊为大肠癌患者的肝转移发生率为 10%~25%, 常仅限于单个肝段, 而 40%~70% 的中后期大肠癌出现肝转移的患者需要接受肝部分切除手术。但是, 以往研究表明肝部分切除术对大肠癌肝转移患者的生存时间并无明显改善, 肝脏复发率居高不下, 且肝部分切除术后复发患者需要接受化疗或再切除, 患者需要承受巨大的身

心痛苦及经济压力^[1-3]。本研究对大肠癌肝转移患者的临床资料进行了回顾性分析, 旨在探究影响术后早期复发的相关因素。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2004 年 2 月至 2014 年 1 月收治的 119 例大肠癌肝转移患者作为研究对象。依据手术后的复发情况分为 2 组。早期复发组 38 例, 其

中男 21 例,女 17 例,年龄 23~78 岁,平均(57.4±6.9)岁;非早期复发组 81 例,其中男 47 例,女 34 例,年龄 26~75 岁,平均(54.9±4.0)岁。纳入标准:(1)符合大肠癌诊断标准^[4],经 CT、X 线或病理检查证实复发转移;(2)均接受肝部分切除术;(3)年龄大于或等于 18 岁;(4)所有患者均自愿参与本研究,并签署知情同意书。排除标准:(1)合并其他恶性肿瘤或其他器质性病变者;(2)精神疾病患者;(3)不能配合完成本研究或不愿意参与本研究者。

1.2 方法 所有患者均接受大肠癌常规手术,游离肝脏,通过观察、触摸等方式探查肝表面,并根据患者具体情况选择合理的手术方案,切除肝转移灶时保留 1 cm 手术切缘。术后进行辅助化疗,以氟尿嘧啶为主要治疗药物,辅用顺铂、左旋咪唑等药物。术后进行定期随访,随访截止时间为 2016 年 1 月,平均 42 个月(24~48 个月)。记录患者术后早期复发情况,收集 2 组患者的临床资料,包括年龄、性别、病理类型、病程、原发灶位置、T 分期、分化程度、肿瘤直径、术前癌胚抗原情况、淋巴结清扫情况、淋巴结转移情况、肝切除范围、是否输血、是否出现肠梗阻或其他围术期并发症、是否接受辅助化疗等。本组肝转移个数 1~5 个,中位个数 2 个,转移灶直径 2~130 mm,中位直径 41 mm。

1.3 统计学处理 采用 SPSS19.0 软件进行数据处理及统计学分析,呈正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用 t 检验,计数资料以例数或百分率表示,组间比较采用 χ^2 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。差异有统计学意义的相关因素进行多因素 Logistic 回归分析。

2 结 果

2.1 大肠癌肝转移患者外科治疗后早期复发情况 早期复发 38 例,其中吻合口复发 2 例(5.26%),脏器复发 36 例(94.74%),其中单脏器复发 29 例(76.32%),多脏器复发 7 例(18.42%),单脏器复发中转移至肝、脑、肾上腺、腹腔、肺、卵巢、腹股沟分别为 12 例(31.58%)、1 例(2.63%)、2 例(5.26%)、7 例(18.56%)、4 例(10.53%)、2 例(5.26%)、1 例(2.63%)。随访过程中死亡 18 例。

2.2 2 组患者的中位生存时间比较 早期复发组中位生存时间为(17.98±3.56)个月,非早期复发组中位生存时间为(32.06±9.27)个月,差异有统计学意义($t=2.215, P=0.027$)。

2.3 大肠癌肝转移患者外科治疗后早期复发的单因素分析 2 组患者的病理类型、T 分期、分化程度、术前癌胚抗原及淋巴结转移情况比较,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 1。

2.4 大肠癌肝转移患者外科治疗后早期复发的多因素 Logistic 回归分析 对单因素分析中差异有统计学意义的因素进行多因素 Logistic 回归分析,结果显示病理类型、T 分期、淋巴结转移是影响大肠癌肝转

移患者外科治疗后早期复发的独立危险因素($P < 0.05$)。见表 2。

表 1 大肠癌肝转移患者外科治疗后早期复发的单因素分析[n(%)]				
参数	早期复发组 (n=38)	非早期复发组 (n=81)	χ^2	P
年龄(岁)			3.13	0.086
≤60	22(57.89)	49(60.49)		
>60	16(42.11)	32(39.51)		
性别			1.03	0.268
男	21(55.26)	47(58.02)		
女	17(44.74)	34(41.98)		
病理类型			6.59	0.012
溃疡型	16(42.11)	28(34.57)		
浸润型	4(10.53)	1(1.23)		
隆起型	18(47.37)	52(64.20)		
病程(个月)			0.69	0.365
≤6	28(73.68)	59(72.84)		
>6	10(26.32)	22(27.16)		
原发灶位置			2.45	0.135
结肠	20(52.63)	46(56.79)		
直肠	18(47.37)	35(43.21)		
T 分期			3.90	0.045
T1~T2	7(18.42)	29(35.80)		
T3~T4	31(81.58)	52(64.20)		
分化程度			8.32	0.005
高	8(21.05)	28(34.57)		
中	20(52.63)	47(58.02)		
低	10(26.32)	6(7.41)		
肿瘤直径(cm)			3.78	0.057
≤5	20(52.63)	47(58.02)		
>5	18(47.37)	34(41.98)		
术前癌胚抗原异常			4.46	0.034
是	10(26.32)	11(13.58)		
否	28(73.68)	70(86.42)		
淋巴结清扫			1.58	0.203
是	12(31.58)	27(33.33)		
否	26(68.42)	54(66.67)		
淋巴结转移			5.57	0.019
是	23(60.53)	20(24.69)		
否	15(39.47)	61(75.31)		
肝切除范围			3.46	0.073
≤3 个肝段	28(73.68)	59(72.84)		
>3 个肝段	10(26.32)	22(27.16)		
输血			0.47	0.498
是	9(23.68)	16(19.75)		
否	29(76.32)	65(80.25)		
肠梗阻			1.38	0.237
是	5(13.16)	12(14.81)		
否	33(86.84)	69(85.19)		

续表 1 大肠癌肝转移患者外科治疗后早期复发的单因素分析[n(%)]				
参数	早期复发组 (n=38)	非早期复发组 (n=81)	χ^2	P
围术期并发症			1.89	0.168
有	12(31.58)	21(25.93)		
无	26(68.42)	60(74.07)		
辅助化疗			0.51	0.412
有	23(60.53)	53(65.43)		
无	15(39.47)	28(34.57)		

表 2 大肠癌肝转移患者外科治疗后早期复发的多因素 Logistic 回归分析						
因素	β	SE	Wald	OR	P	95%CI
病理类型	0.689	0.34	4.096	1.993	0.043	1.022~3.887
T 分期	0.786	0.273	8.263	2.194	0.004	1.284~3.749
分化程度	0.578	1.006	0.330	1.783	0.566	0.248~12.819
术前癌胚抗原异常	0.661	0.366	3.270	1.937	0.071	0.946~3.966
淋巴结转移	1.259	0.54	5.417	3.522	0.019	2.025~3.987

3 讨 论

肝脏是大肠癌转移的主要器官,而胃、胰腺等消化系统器官的恶性肿瘤则以局部复发与远处转移同时存在为特征^[4-6]。近年来,我国大肠癌发病率持续上升,多见于 40 岁以上人群。目前,肝部分切除术仍是大肠癌肝转移的首选治疗方案,能够延长患者生存时间,为临床治愈提供可能性。但是,根治性术后患者 5 年生存率为 35%~58%,其中多数患者在术后 2 年内出现早期复发。本研究数据显示,早期复发组患者的中位生存时间明显低于非早期复发组,表明早期复发会影响大肠癌肝转移患者的生存时间。孙谊等^[7]的研究显示结直肠癌肝转移患者 5 年生存率仅为 22.1%,其中早期复发患者的中位生存时间为 19.4 个月,与非早期复发患者比较,差异有统计学意义($P<0.05$)。

本研究数据显示,2 组患者的病理类型、T 分期、分化程度、术前癌胚抗原及淋巴结转移情况差异有统计学意义($P<0.05$)。进展期大肠癌大体类型包括隆起型、溃疡型和浸润型,其中隆起型指肿瘤主体向肠腔内突出,溃疡型指肿瘤贯穿肌层,而浸润型癌灶已向肠壁弥漫浸润,肠壁出现局部增厚^[8-10]。已有研究指出,与隆起型大肠癌相比,溃疡型和浸润型大肠癌更易发生早期复发;T3~T4 期大肠癌原发灶范围更大,肿瘤直径更长,术后复发率明显高于 T1~T2 期^[11-12]。肿瘤细胞分化程度与术后早期复发的相关性较为明显,与高分化患者相比,低分化患者的肝转移及早期复发率明显升高。本文研究结果显示,早期复发组中位生存时间为(17.98±3.56)个月,非早期复发组中位生存时间为(32.06±9.27)个月,差异均有统计学意义($P<0.05$)。因此本研究认为肿瘤细胞

分化程度越高,分裂速度越慢,不易向周围组织、器官及淋巴管转移,术中更易完全切除。癌胚抗原是由癌细胞产生的一种抗原性糖蛋白,同时分布于癌细胞膜、核膜、高尔基器、内质网中,当癌细胞坏死时,癌胚抗原流入胞质基质内,直接参与大肠癌的浸润和转移;此外,有研究指出,癌胚抗原具有细胞黏附作用,能够促进癌细胞黏附,形成肝转移^[13-14]。与上述因素比较,淋巴结转移对术后早期复发的影响更为直接,是根治术后复发的主要原因。本研究并未发现原发灶位置对早期复发有明显影响,但有学者认为结肠癌手术能够保证充足的手术切缘,术后局部复发率较低,而直肠癌受直肠解剖结构的影响,术中切缘长度可能不足 1 cm,复发风险更高。刘伟等^[15]在对结直肠癌肝转移行肝切除术后早期复发患者进行危险因素分析时发现,肿瘤直径大于 5 cm 与术后复发无显著相关,但转移灶直径越大,手术难度越高,可能增加手术切缘阳性风险,对术后复发具有一定影响。本研究发现早期复发组与无早期复发组患者肿瘤直径差异无统计学意义($P>0.05$),但癌灶直径仍值得临床重视。

综上所述,大肠癌肝转移患者外科治疗后的早期复发以单脏器复发为主,其中病理类型、T 分期、淋巴结转移是影响早期复发的独立危险因素。值得注意的是,在本研究发现大肠癌肝转移术后早期复发患者进行肝再切除术获益不大,临床上应对早期复发高危患者进行术前干预,以达到降低术后复发风险,改善患者预后的目的。

参考文献

[1] 徐卫国,王宇鹏,孙红,等. 大肠癌组织中 NRP-2、NRP-1 的表达及其与肿瘤淋巴结转移的相关性研究[J]. 重庆医学,2013,42(4):382-384.

[2] WANG C,ZHAO M,LIU Y R,et al. Suppression of colorectal cancer subcutaneous xenograft and experimental lung metastasis using nanoparticle-mediated drug delivery to tumor neovasculature[J]. Biomaterials, 2014, 35(4): 1215-1226.

[3] 范华骏,郑勇斌,童仕伦. 大肠癌转移和复发与 KRAS 及磷脂酰肌醇-3-激酶催化亚单位 α 基因突变的关系[J]. 中华实验外科杂志,2014,31(8):1819-1821.

[4] YAN Z,YIN H,WANG R,et al. Overexpression of integrin-linked kinase (ILK) promotes migration and invasion of colorectal cancer cells by inducing epithelial-mesenchymal transition via NF- κ B signaling[J]. Acta Histochem, 2014,116(3):527-533.

[5] 单宝珍,李胜保,王强,等. 大肠癌及其癌前组织中 EGFR 蛋白的表达及意义[J]. 中国现代医学杂志,2014, 24(11):63-66.

[6] 徐巧元. 不同年龄大肠癌患者的临床特点和病理特征对比研究[J]. 重庆医学,2013,42(29):3496-3497.

[7] 孙谊,闫晓雷,王崑,等. 结直肠癌肝转(下转第 1073 页)

从而增加发生 HAP 的可能性^[13]。(6)长期营养状况较差的患者由于能量和蛋白质供应不足,出现水电解质平衡紊乱、蛋白质分解症状,机体处于高代谢应激状态,导致免疫细胞(中性粒细胞、巨噬细胞、淋巴细胞等)对抗原的反应能力不足,为发生肺部感染提供了条件^[14]。(7)我国长期存在着不合理使用抗菌药物的现象,大量使用抗菌药物会抑制人体正常菌群的生长,破坏人体正常菌群平衡,使机体内条件致病菌变为病原菌,从而增加了医院感染的发生概率。已有研究表明,预防性应用抗菌药物不仅不能有效降低感染率,反而会导致机体菌群失调和耐药菌株产生,提高治疗难度^[15]。(8)侵入性操作虽为临床治疗提供了一定的方便,但不可避免会损伤患者的生理屏障,增加了感染概率,同时,如果操作时未遵循无菌原则,会直接将病原菌带入患者体内。此外,气管插管等操作破坏了上呼吸道的防御机制,使下呼吸道直接与外界相通,同时抑制患者的吞咽活动,降低食管对反流食物的清除能力,容易发生反流和误吸,也在一定程度上增加了肺部感染的概率^[4]。

综上所述,康复病房住院患者 HAP 的发生率较高,并且病原菌分布较广,与多种因素有关,在临床工作中应针对这些因素进行必要的干预,以减少 HAP 的发生。

参考文献

- [1] BOEV C, KISS E. Hospital-Acquired infections current trends and prevention[J]. Crit Care Nurs Clin North Am, 2017, 29(1):51-56.
- [2] 赵扣真. 康复科住院患者医院感染因素分析及对策[J/CD]. 转化医学电子杂志, 2015, 2(7):152-153.
- [3] SOCIETY A T. Infectious disease society of America. guidelines for the management of adults with hospital-acquired, ventilator-associated, and healthcare-associated pneumonia[J]. Am J Respir Crit Care Med, 2005, 171(4):388-416.
- [4] 杨彩丽, 徐文举, 张伟峰, 等. 烧伤患者医院获得性肺炎的

- 病原学特点及危险因素分析[J]. 中华医院感染学杂志, 2017, 27(11):2562-2564.
- [5] 徐云霞, 周泉, 朱静芳, 等. 康复科患者医院感染的调查分析[J]. 中华医院感染学杂志, 2014, 24(19):4826-4827.
- [6] KRAUSE K M, BLAIS J, LEWIS S R, et al. In vitro activity of telavancin and occurrence of vancomycin heteroresistance in isolates from patients enrolled in phase 3 clinical trials of hospital-acquired pneumonia[J]. Diagn Microbiol Infect Dis, 2012, 74(4):429-431.
- [7] YU V L. Guideline for hospital-acquired pneumonia and healthcare-associated pneumonia: a vulnerability, a pitfall, and a fatal flaw[J]. Lancet Infect Dis, 2011, 11(3):248-252.
- [8] 胡付品, 朱德妹, 汪复, 等. 2015 年 CHINET 细菌耐药性监测[J]. 中国感染与化疗杂志, 2016, 16(6):685-694.
- [9] DULHUNTY J M, WELL S A, PATERSON D L, et al. A survey of antibiotic prescribing practices in Australian and New Zealand intensive care units[J]. Crit Care Resusc, 2012, 12(3):162-170.
- [10] 许燕莉, 许永霞, 沈曼璇, 等. 老年脑卒中患者肺部感染的危险因素[J]. 中华医院感染学杂志, 2014, 24(10):2475-2476.
- [11] 陈恩卓, 郭正良, 辛晓瑜, 等. 急性脑卒中后医院获得性肺炎的临床分析[J]. 外科理论与实践, 2012, 7(2):96-99.
- [12] 金璐. 肝癌患者术后肺部感染的危险因素分析[J]. 中华医院感染学杂志, 2013, 23(10):2348-2350.
- [13] 陈炳, 张垣, 杨堃, 等. 脑梗死患者康复期医院感染危险因素调查[J]. 中华医院感染学杂志, 2013, 23(20):4902-4903.
- [14] DRUYTS E, THORLUND K, HUMPHREYS S, et al. Interpreting discordant indirect and multiple treatment comparison meta-analyses: an evaluation of direct acting antivirals for chronic hepatitis C infection[J]. Clin Epidemiol, 2013, 5(5):173-183.
- [15] 成云兰, 朱滨. 综合 ICU 医院获得性肺炎感染菌株及耐药性分析[J]. 江苏医药, 2015, 41(6):677-679.

(收稿日期:2017-09-16 修回日期:2017-12-28)

(上接第 1069 页)

- 移手术切除后复发因素分析及对预后的影响[J]. 中华医学杂志, 2014, 94(16):1232-1236.
- [8] 彭学, 樊超强, 于劲, 等. 大肠侧向发育型肿瘤的内镜下分型与术后病理的相关性分析[J]. 第三军医大学学报, 2014, 36(24):2489-2491.
- [9] 李春峰. 新辅助化疗治疗大肠癌的近期疗效观察[J]. 中国医院用药评价与分析, 2015, 15(7):875-877.
- [10] 杨天明. 116 例大肠癌患者临床病理特征及生存率分析[J]. 中国医药导刊, 2014, 15(4):602-603.
- [11] 姚凡保, 邝倩仪, 付汐, 等. 大肠癌组织中 KRAS 和 PIK3CA 基因突变关系的研究[J]. 海南医学院学报, 2016, 22(9):836-840.
- [12] 栗英, 向国众, 向可, 等. 腺苷合成酶和 Smad4 在预测大

- 肠癌肝转移术后复发中的作用[J]. 广东医学, 2015, 36(6):902-904.
- [13] 周慧珍, 陈亮, 童郁, 等. 微小 RNA-146a 在大肠癌和结直肠息肉中的表达及临床意义[J]. 中华实验外科杂志, 2014, 31(4):862-864.
- [14] 孙一欣, 程文, 王秋程, 等. 超声引导下 Cool-tip 冷循环射频消融系统治疗大肠癌肝转移的预后因素分析[J]. 中国超声医学杂志, 2013, 29(2):130-133.
- [15] 刘伟, 闫晓雷, 王崑, 等. 结直肠癌肝转移行肝切除术后早期复发的危险因素分析[J]. 中华胃肠外科杂志, 2015, 18(11):1098-1101.

(收稿日期:2017-11-12 修回日期:2018-01-04)