

· 临床研究 ·

胃癌根治术后炎症反应状态延长与胃癌患者不良预后的相关性研究

龚根强¹, 杨凌玲^{2*}

(1. 宝鸡市中心医院普外科, 陕西 宝鸡 721008; 2. 宝鸡市中心医院消化内科, 陕西 宝鸡 721008)

摘要:目的 探讨胃癌患者术后炎症反应状态的延长对患者总体生存率(overall survival, OS)的影响。方法 回顾性分析行胃癌根治术的400例胃癌患者的临床资料。以术后体温 $\geq 38^{\circ}\text{C}$ 持续 ≥ 4 d或白细胞 $\geq 10 \times 10^9/\text{L}$ 持续 ≥ 7 d定义为术后炎症反应状态延长,比较炎症反应时间延长组和非延长组OS差异,并分析影响患者术后OS的独立危险因素。结果 47例(11.8%)患者处于延长高热状态,34例(8.5%)术后处于延长白细胞增多状态,其中19例(4.8%)同时表现为延长高热和延长白细胞增多状态。术后延长高热患者5年OS低于无延长高热患者(51.5% vs 70.0%, $P=0.011$)。术后延长白细胞增多患者5年OS低于无延长白细胞增多患者(44.1% vs 70.0%, $P=0.001$)。多因素Cox回归分析显示,术后延长高热($HR=1.78$, 95% $CI:1.14 \sim 2.68$, $P=0.008$)和术后延长白细胞增多($HR=2.26$, 95% $CI:1.98 \sim 3.63$, $P<0.01$)是胃癌患者术后OS降低的独立危险因素。结论 胃癌患者术后长时间高热和白细胞增多状态与胃癌患者的不良预后密切相关。

关键词:胃肿瘤/外科学;手术后并发症;炎症/病因学;恶性高热;白细胞增多;存活率;预后;回顾性研究

中图分类号:R735.2;R730.56 文献标志码:A 文章编号:1001-1692(2019)01-0052-05

Association between prolonged postoperative inflammatory response after radical gastrectomy and poor prognosis of gastric cancer patients

Gong Genqiang¹, Yang Lingling²

(1. Department of General Surgery, Baoji Central Hospital, Baoji 721008, China;

2. Department of Gastroenterology, Baoji Central Hospital, Baoji 721008, China)

Corresponding to: Yang Lingling, E-mail: yll0200@163.com

Abstract: Objective To investigate the impact of prolonged postoperative inflammatory status after radical gastrectomy in gastric cancer patients on the overall survival (OS). **Methods** The clinical data of 400 gastric cancer patients who underwent radical gastrectomy were analyzed retrospectively. Postoperative body temperature over 38°C and lasting for over 4 days, or white blood cell (WBC) counts over $10 \times 10^9/\text{L}$ and lasting for over 7 days was defined as prolonged postoperative inflammatory status. OS were compared between patients with and without prolonged inflammatory status, and the independent risk factors for OS in patients were analyzed. **Results** Among all patients, 47 cases (11.8%) showed prolonged hyperthermia, and 34 cases (8.5%) had prolonged leukocytosis. Among them, 19 cases (4.8%) manifested both prolonged hyperthermia and leukocytosis. Noticeably, the 5-year OS of patients with prolonged hyperthermia was significantly lower than that in patients without prolonged hyperthermia (51.5% vs 70.0%, $P=0.011$). Similarly, the 5-year OS was significantly lower in patients with prolonged leukocytosis than patients without prolonged leukocytosis (44.1% vs 70.0%, $P=0.001$). Finally, multivariate Cox regression analysis indicated that prolonged hyperthermia post-operation ($HR=1.78$, 95% $CI:1.14-2.68$, $P=0.008$) and prolonged leukocytosis ($HR=2.26$, 95% $CI:1.98-3.63$, $P<0.01$) were both inde-

收稿日期:2017-11-13

DOI:10.13267/j.cnki.syzlzz.2019.01.012

作者简介:龚根强(1977-),男,陕西眉县人,副主任医师,硕士,从事胃肠疾病临床研究。

* 通信作者 E-mail: yll0200@163.com

pendent risk factors for decreased OS in postoperative patients with gastric cancer. **Conclusion** Prolonged postoperative hyperthermia and leukocytosis are associated with poor prognosis of patients with gastric cancer.

Key words: stomach neoplasms/surgery; postoperative complications; inflammation/etiology; malignant hyperthermia; leukocytosis; survival rate; prognosis; retrospective studies

胃癌是引起全球癌症死亡的第三大主要原因^[1]。根治性手术切除是胃癌的主要治疗方式,但 20%~60% 的患者在术后发生复发和转移^[2]。有研究报道,胃癌切除术后并发症的发生与患者的总体生存率(overall survival, OS)有关,而胃癌患者术后出现腹腔内感染是胃癌患者不良预后的独立危险因素^[3-4],提示术后炎症反应发生与胃癌患者预后密切相关。Glasgow 预后评分(Glasgow prognostic score, GPS)和中性粒细胞与淋巴细胞比值(neutrophil-lymphocyte ratio, NLR)常用于评估术前和术后炎症反应状态与患者预后的相关性研究^[5-6]。但这些指标尚不能体现术后持续性的炎症反应与患者预后的相关性,因此本研究主要探讨胃癌根治术后的持续性炎症反应状态与不良预后的相关性。

1 资料与方法

1.1 一般资料

本研究回顾性分析 2006 年 1 月至 2010 年 12 月期间在本院接受胃癌根治术且具有术后随访资料的 400 例诊断为 II~III 期胃癌患者的临床资料。其中 TNM 分期依据美国癌症联合会(American Joint Committee on Cancer, AJCC)第 7 版中对胃癌 TNM 分期诊断标准^[7], II 期和 III 期的患者均采用胃癌 D2 根治术。患者年龄 43~84 岁, (64.0 ± 8.5) 岁, 中位年龄 64 岁; 男性 194 例(48.5%), 女性 206 例(51.5%); II 期 197 例(49.3%), III 期 203 例(50.8%); 175 例(43.8%) 行全胃切除术, 215 例(53.8%) 行远端胃切除术, 10 例(2.4%) 行近端胃切除术; 34 例(8.5%) 在术前接受氟尿嘧啶为基础的化疗方案, 171 例(42.8%) 在术后接受辅助化疗。

1.2 术后炎症反应状态的评估

患者在术后住院期间每天固定时间测量体温 3 次, 在术后第 1、3 和 7 天分别进行外周血生化检查。通过患者每天体温和外周血白细胞计数(white blood cell count, WBC)评估患者术后炎症反应状态, 以体温 ≥ 38℃ 或 WBC ≥ 10 × 10⁹/L 定义为患者处于炎症反应状态, 并计算患者术后处于炎症反应状态的天数, 以炎症反应持续天数作为炎症反应评估指标。如果患者在术后某一时间点内出现体温 < 38℃

或 WBC < 10 × 10⁹/L, 但在下 1 个观察时间点体温或 WBC 又复升高者, 则认为后 1 个时间点为炎症反应持续天数。根据临床实际情况, 本研究认为术后体温升高持续 ≥ 4 d 和 WBC 计数升高持续 ≥ 7 d, 即可认为患者术后的炎症反应状态持续延长, 分别表示为延长高热和延长白细胞增多。

1.3 术后随访

所有患者在出院后进行门诊随访。以手术日期到患者死亡或最后 1 次可记录的随访日期定义为生存时间。

1.4 统计学分析

采用 SPSS 23.0 软件进行统计学分析。计量资料以均数 ± 标准差($\bar{x} \pm s$) 表示, 组间比较采用 *t* 检验。计数资料以频数(百分比) 表示, 组间比较采用秩和(χ^2) 检验。通过 Kaplan-Meier 法作生存曲线, 采用 Log-rank 检验比较生存率。采用单因素及多因素 Cox 回归模型判断与患者总体生存预后的危险因素。以 *P* < 0.05 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 胃癌患者术后炎症反应状态持续延长的相关因素分析

表 1 总结了纳入本研究的 400 例胃癌患者的临床特征, 其中 47 例(11.8%) 患者术后体温 > 38℃ 持续 ≥ 4 d, 34 例(8.5%) 术后白细胞增多持续 ≥ 7 d, 分别纳入延长高热组和延长白细胞增多组; 其中 19 例(4.8%) 同时表现为延长高热和延长白细胞增多。与术后无延长高热的患者比较, 延长高热组患者的手术时间更长[(193 ± 24) min vs (179 ± 27) min, *P* < 0.01], 术中出血量更多[(370 ± 45) mL vs (50 ± 30) mL, *P* < 0.01], 全胃切除(63.8% vs 41.1%, *P* = 0.010) 和联合脾切除(42.6% vs 20.1%, *P* = 0.001) 比例更高, III 期患者比例较高(66.0% vs 48.7%, *P* = 0.026)。而与术后无持续性白细胞增多的患者比较, 延长白细胞增多组患者各项临床病理指标的差异与延长高热组患者相似, 但不同的是, 延长白细胞增多组患者术前化疗的比例高于无持续性白细胞增多的患者(26.5% vs 6.8%, *P* < 0.01), 而按照有无高热分组并未发现这一差异。

表 1 有、无延长高热组和有、无延长白细胞增多组胃癌患者的临床特征比较(例,%)

Table 1 Clinical characteristics of gastric cancer patients with and without prolonged hypertjermia or leukocytosis(n,%)

临床特征	延长高热 (n=47)	无延长高热 (n=353)	P 值	延长白细胞增多 (n=34)	无延长白细胞增多 (n=366)	P 值
年龄(岁, $\bar{x} \pm s$)	64.3 ± 8.7	63.8 ± 8.4	0.702	64.7 ± 9.3	63.3 ± 9.0	0.387
性别			0.191			0.106
男	27(57.4)	167(47.3)		21(61.8)	173(47.3)	
女	20(42.6)	186(52.7)		13(38.2)	181(49.5)	
体质量指数(kg/m ² , $\bar{x} \pm s$)	20.3 ± 3.5	20.7 ± 3.8	0.494	21.0 ± 3.4	20.8 ± 3.5	0.750
术前白蛋白(g/L, $\bar{x} \pm s$)	41 ± 12	41 ± 13	0.931	39 ± 14	41 ± 11	0.323
手术时间(min, $\bar{x} \pm s$)	193 ± 24	179 ± 27	<0.01	197 ± 33	184 ± 30	0.017
手术方式			0.010			<0.01
全胃切除	30(63.8)	145(41.1)		30(88.2)	145(39.6)	
远端胃切除	17(36.2)	198(56.1)		4(11.8)	211(57.7)	
近端胃切除	0(0.0)	10(2.8)		0(0.0)	10(2.7)	
脾切除	20(42.6)	74(21.0)	0.001	25(73.5)	69(18.9)	<0.01
术中失血(mL, $\bar{x} \pm s$)	370 ± 45	50 ± 30	<0.01	330 ± 60	50 ± 30	<0.01
术中输血	5(10.6)	19(5.4)	0.154	2(5.9)	22(6.0)	0.976
肿瘤部位			0.057			0.023
上段	19(40.4)	99(28.0)		17(50.0)	101(27.6)	
中段	11(23.4)	144(40.8)		9(26.5)	146(39.9)	
下端	17(36.2)	110(31.2)		8(23.5)	119(32.5)	
T分期			0.342			0.145
T1	3(6.4)	22(6.2)		1(2.9)	24(6.6)	
T2	3(6.4)	59(16.7)		2(5.9)	60(16.4)	
T3	14(29.8)	102(28.9)		9(26.5)	107(29.2)	
T4	26(55.3)	170(48.2)		23(67.6)	173(47.3)	
N分期			0.182			0.534
N0	8(17.0)	79(22.4)		6(17.6)	81(22.1)	
N1	7(14.9)	92(26.1)		6(17.6)	93(25.4)	
N2	17(36.2)	99(28.0)		11(32.4)	105(28.7)	
N3	15(31.9)	82(23.2)		11(32.4)	86(23.5)	
病理分期			0.026			0.016
II期	16(34.0)	181(51.3)		10(29.4)	187(51.1)	
III期	31(66.0)	172(48.7)		24(70.6)	179(48.9)	
术前化疗	7(14.9)	27(2.0)	0.094	9(26.5)	25(6.8)	<0.01
辅助化疗	24(51.1)	147(41.6)	0.220	18(52.9)	153(41.8)	0.209

2.2 胃癌患者术后炎症反应状态持续延长的总体生存率(overall survival, OS)比较

400例患者的中位随访时间为62.8个月(2~113个月),随访期间129例(32.3%)死亡。其中术后有和无延长高热组的5年OS比较,差异具有统计学意义[51.1%(24/47) vs 70.0%(247/353), $P=0.011$,图1]。术后有和无延长白细胞增多组患者5年OS比较,差异具有统计学意义[44.1%(15/34) vs 70.0%(256/366), $P=0.001$,图2]。

2.3 与胃癌患者总体生存率相关的危险因素分析

单因素Cox分析显示,患者年龄、术中出血量、

临床分期、术前或术后化疗情况、术后是否延长高热和术后是否延长白细胞增多与胃癌患者的不良预后有关。进一步多因素Cox回归分析显示,患者年龄 ≥ 75 岁($HR=2.83, 95\% CI: 1.84 \sim 3.56, P < 0.01$)、临床分期为III期($HR=3.22, 95\% CI: 2.39 \sim 4.63, P < 0.01$)、术后延长高热($HR=1.78, 95\% CI: 1.14 \sim 2.68, P=0.008$)以及术后延长白细胞增多($HR=2.26, 95\% CI: 1.98 \sim 3.63, P < 0.01$)是胃癌患者术后生存率降低的独立危险因素,而术后化疗($HR=0.69, 95\% CI: 0.50 \sim 0.81, P < 0.01$)是胃癌患者术后生存率改善的独立保护性因素(表2)。

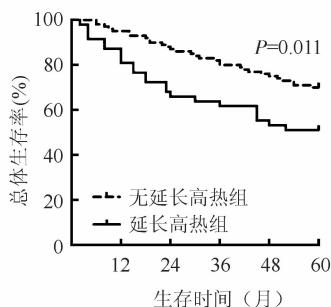


图 1 延长高热组与无延长高热组胃癌患者总生存曲线

Fig. 1 Overall survival curves of gastric cancer patients with and without prolonged hyperthermia

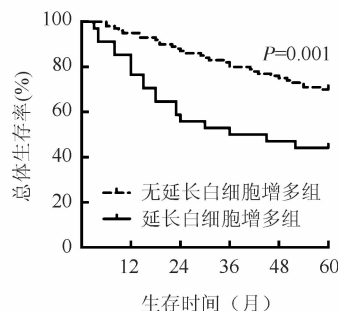


图 2 延长白细胞增多组与无延长白细胞增多组胃癌患者总生存曲线

Fig. 2 Overall survival curves of gastric cancer patients with and without prolonged leukocytosis

表 2 影响胃癌患者总体生存率的单因素和多因素 Cox 回归分析

Table 2 Univariate and multivariate Cox regression analyses for the risk factors of overall survival of gastric cancer patients

因素	单因素分析		多因素分析	
	HR(95% CI)	P 值	HR(95% CI)	P 值
年龄(≥75 岁)	3.44(1.43~6.03)	0.001	2.83(1.84~3.56)	<0.01
手术时间	1.07(0.94~1.22)	0.309	-	
术中出血量	1.50(1.28~2.09)	0.001	1.39(0.80~2.77)	0.299
术中输血	1.98(0.27~3.34)	0.287	-	
临床分期(Ⅲ期)	3.43(2.59~4.98)	<0.01	3.22(2.39~4.63)	<0.01
肿瘤位置(上段)	1.73(0.43~2.39)	0.210	-	
术前化疗	0.94(0.92~0.99)	0.001	0.84(0.64~1.23)	0.295
术后化疗	0.63(0.51~0.75)	<0.01	0.69(0.50~0.81)	<0.01
延长高热(≥4 d)	1.82(1.56~3.01)	<0.01	1.78(1.14~2.68)	0.008
延长白细胞增多(≥7 d)	2.37(1.87~4.29)	<0.01	2.26(1.98~3.63)	<0.01

3 讨论

胃癌根治术后炎症反应的发生与胃癌预后相关。Nagasako 等^[8]报道吻合口并发症的发生与早期胃癌的复发率较高有关,而 Yamanaka 等^[9]发现,系统性炎症反应的发生会加重胃癌患者的营养不良和机体功能的降低,从而影响进展期胃癌患者的预后。本研究也证实,术后炎症反应状态的持续与进展期胃癌患者的 OS 降低有关。

基于术前基线水平的 GPS 评分、NLR 比值、营养预后指数等的炎症指标与胃癌分期、胃癌恶性进展以及胃癌患者的不良预后相关^[10-11]。本研究中,术后长时间的高热和白细胞计数的升高与胃癌患者较低的 OS 有关。由于部分患者术前并未测量 C-反应蛋白和淋巴细胞亚群的计数,因此未对术前 GPS 评分和 NLR 比值与预后的相关性以及术前 GPS 评分和 NLR 比值与术后炎症反应持续的相关性进行探讨。尽管中性粒细胞和 C-反应蛋白也是反映全

身炎症反应状态的指标,但在不同的研究中对其临界阈值的判断缺乏统一的标准,不同研究间的差异较大,甚至存在相反结论^[12]。另外,由于 C-反应蛋白的水平在炎症反应发生之前即可升高,并且持续至炎症反应缓解之后,因此 C-反应蛋白不能实时反映当前炎症反应状态与否。高热和白细胞增多是系统性炎症反应综合征(systemic inflammatory response syndrome, SIRS)诊断标准之一,反映全身炎症反应的严重程度和持续时间,因此本研究以高热和白细胞增多作为炎症反应评估的指标。目前已知炎症细胞因子如白细胞介素-6(interleukin-6, IL-6)和 IL-10 等与肿瘤的生长有关^[13-14],而在 SIRS 之后可出现代偿性抗感染反应综合征(compensatory anti-inflammatory response syndrome, CARS),外周血免疫细胞 Th1/Th2 平衡向 Th2 转变并抑制细胞免疫的发生,从而导致患者免疫耐受,进一步加剧炎症反应程度^[15-17],因此胃癌根治术后残存的肿瘤细胞或复发的肿瘤病灶可能在术后炎症因子活性反应中生长并

抑制细胞免疫功能,导致患者术后生存率降低。

多因素 Cox 分析表明,胃癌患者的年龄、临床病理分期、术后延长高热、术后延长白细胞增多与 OS 的降低有关,提示术后炎症反应状态的持续会对 OS 产生不利影响。Chang 等^[18]的荟萃分析认为,术中输血可引起免疫功能障碍和胃癌患者的恶性转归,但本研究并未发现术中输血与胃癌患者不良预后的相关性。

由于本研究为回顾性研究,通过体温和白细胞增多来判断术后炎症反应存在与否及持续时间,药物的使用和测量间隔可能影响体温和白细胞增多测量,因此本研究存在一定的局限性。尽管体温的测量采用每天定时 3 次,但白细胞计数仅在术后第 1、3 和 7 天进行,因此对白细胞增多的持续时间的判断可能存在误差。因此仍需要进一步通过更全面的监测措施和更大样本量的研究来证实本研究结论。

总之,本研究证实,术后长时间的高热和白细胞增多与胃癌患者根治术后的不良预后相关,能够为临床上对进展期胃癌患者术后的观察随访和预防复发等临床决策提供指导。

参考文献:

[1] Torre LA, Bray F, Siegel RL, et al. Global cancer statistics, 2012 [J]. CA Cancer J Clin, 2015, 65(2): 87 - 108.

[2] Rivera F, Vegavillegas ME, Lópezbrea MF. Chemotherapy of advanced gastric cancer [J]. Cancer Treat Rev, 2007, 33(4): 315 - 324.

[3] Kubota T, Hiki N, Sano T, et al. Prognostic significance of complications after curative surgery for gastric cancer [J]. Ann Surg Oncol, 2014, 21(3): 891 - 898.

[4] 季加孚, 陕飞, 苗儒林. 循证医学时代的胃癌进展 30 年回顾 [J]. 实用肿瘤杂志, 2016, 31(2): 99 - 103.

[5] 刘勇, 徐安, 马丹丹, 等. 高敏改良格拉斯哥预后评分与改良格拉斯哥预后评分对胃癌患者预后预测价值的比较 [J]. 中华实验外科杂志, 2017, 34(2): 192 - 194.

[6] Wang SC, Chou JF, Strong VE, et al. Pretreatment neutrophil to lymphocyte ratio independently predicts disease-

specific survival in resectable gastroesophageal junction and gastric adenocarcinoma [J]. Ann Surg, 2016, 263(2): 292 - 297.

[7] Washington K. 7th edition of the AJCC cancer staging manual: stomach [J]. Ann Surg Oncol, 2010, 17(12): 3077 - 3079.

[8] Nagasako Y, Satoh S, Isogaki J, et al. Impact of anastomotic complications on outcome after laparoscopic gastrectomy for early gastric cancer [J]. Br J Surg, 2012, 99(6): 849 - 854.

[9] Yamanaka T, Matsumoto S, Teramukai S, et al. The baseline ratio of neutrophils to lymphocytes is associated with patient prognosis in advanced gastric cancer [J]. Oncology, 2007, 73(3/4): 215 - 220.

[10] 韩文秀, 徐阿曼, 张理想, 等. 胃癌患者术前中性粒细胞与淋巴细胞比与临床病理特征及预后关系 [J]. 中国普通外科杂志, 2016, 25(10): 1397 - 1401.

[11] 韩光锋. 晚期胃癌的内科治疗现状和进展 [J]. 实用肿瘤杂志, 2017, 32(6): 569 - 574.

[12] 徐正水, 程华. 血常规对胃癌的预后的评估价值的研究进展 [J]. 中华胃肠外科杂志, 2017, 20(2): 236 - 240.

[13] Kumagai K, Saikawa Y, Takeuchi H, et al. The neutrophil elastase inhibitor sivelestat suppresses accelerated gastrointestinal tumor growth via peritonitis after cecal ligation and puncture [J]. Anticancer Res, 2013, 33(9): 3653 - 3659.

[14] 尚颖, 赵立元, 陆景坤. 炎症细胞因子与胃癌的关系 [J]. 中国药科大学学报, 2015, 46(1): 123 - 128.

[15] Kimura F, Shimizu H, Yoshidome H, et al. Immunosuppression following surgical and traumatic injury [J]. Surg Today, 2010, 40(9): 793 - 808.

[16] Ni CN, Redmond HP. Cell response to surgery [J]. Arch Surg, 2006, 141(11): 1132 - 1140.

[17] 侯敏, 王凯国. Th1/Th2 偏移与胃癌关系的研究进展 [J]. 山东医药, 2016, 56(1): 96 - 98.

[18] Chang S, Yi W, Hou Shan Y, et al. Allogeneic blood transfusion and the prognosis of gastric cancer patients: systematic review and meta-analysis [J]. Int J Surg, 2015, 13(1): 102 - 110.