

doi: 10.3969/j.issn.1009-6469.2020.08.011

◇临床医学◇

胃癌根治术后辅助化疗期间血红蛋白下降的相关因素分析

钱小军, 陈健, 潘跃银, 王刚, 孙玉蓓, 陈曼萍, 郑海燕

作者单位: 中国科学技术大学附属第一医院(安徽省立医院)肿瘤内科, 安徽 合肥 230001

基金项目: 安徽省自然科学基金(1608085QH190), “科大新医学”联合基金(WK9110000009, WK9110000067)

摘要: **目的** 分析胃癌根治术后接受辅助化疗期间, 病人血红蛋白下降的影响因素。 **方法** 收集中国科学技术大学附属第一医院2015年1月至2017年1月接受铂类/紫杉类联合氟脲嘧啶类方案辅助化疗的102例胃癌病人的资料, 分析病人临床病理特征与辅助化疗期间血红蛋白下降的相关性。 **结果** 64例(62.7%)病人术后存在贫血, 79例(77.4%)病人辅助化疗期间存在贫血。接受辅助化疗的病人中, 70例(68.6%)血红蛋白下降1 mg/L及以上, 17例(16.6%)发生Ⅲ~Ⅳ级化疗不良反应, 7例(6.8%)因不良反应调整化疗剂量及方案。单因素分析结果显示, 肿瘤浸润深度为T₄的病人血红蛋白下降至少1 mg/L以及2 mg/L的发生率明显高于T₁₋₃的病人($P < 0.05$)。多因素分析结果显示, 术中出血量 > 100 mL、化疗前存在贫血、白蛋白低于正常值的病人, 血红蛋白下降1 mg/L及以上的发生率明显高于对照组($P < 0.05$)。 **结论** 胃癌根治术后T₄、术中出血大于100 mL、化疗前贫血、低蛋白血症是影响辅助化疗引起血红蛋白下降的高危因素。

关键词: 贫血, 低色素性; 胃肿瘤; 胃切除术后综合征; 辅助化疗; 高危因素

Analysis of related factors of postgastrectomy hemoglobin decline in adjuvant chemotherapy

QIAN Xiaojun, CHEN Jian, PAN Yueyin, WANG Gang, SUN Yubei, CHEN Manping, ZHENG Haiyan

Author Affiliation: Department of Oncology, The First Affiliated Hospital of USTC, Division of Life Sciences

and Medicine, University of Science and Technology of China, Hefei, Anhui 230001, China

Abstract: **Objective** To explore the influencing factors of hemoglobin decline during adjuvant chemotherapy after radical gastrectomy. **Methods** One hundred and two gastric cancer patients who received adjuvant chemotherapy with platinum or paclitaxel with fluorouracil regimen from January 2015 to January 2017 in the First Hospital of University of Science and Technology of China were collected, and the correlation between the clinical pathological characteristics and adjuvant chemotherapy were analyzed. **Results** Among them, 64 patients (62.7%) had anemia after surgery, 79 patients (77.4%) had anemia during chemotherapy. Among the patients who received adjuvant chemotherapy, 70 patients (68.6%) had a further decrease in hemoglobin at least 1 mg/L, 17 patients (16.6%) developed grade Ⅲ-Ⅳ adverse reactions, and 7 patients (6.8%) had the chemotherapy dose or regimen adjusted due to adverse reactions. Univariate analysis revealed that hemoglobin in patients with stage T₄ tumor decreased by at least 1 mg/L or 2 mg/L and the incidence was significantly higher than that in patients with T₁₋₃ ($P < 0.05$). Multivariate analysis revealed that patients with more than 100 mL operational bleeding, pre-chemotherapy anemia, albumin below normal, and the incidence of hemoglobin reduction of at least 1 mg/L, the incidence was significantly higher than those of control group ($P < 0.05$). **Conclusion** Gastric cancer patients with stage T₄, more than 100 mL operational bleeding, pre-chemotherapy anemia or hypoproteinemia are high-risk factors that affect the decrease in hemoglobin caused by adjuvant chemotherapy.

Key words: Anemia, hypochromic; Stomach neoplasms; Postgastrectomy syndromes; Adjuvant chemotherapy; High risk factors

胃癌是常见的消化道恶性肿瘤之一。我国更是胃癌的高发地区, 全球胃癌病人中约有42%来自中国^[1]。手术是部分胃癌病人的初始治疗方法, 是胃癌获得根治的唯一希望。但由于胃部分或全部的丢失、术后食量减少、消化吸收不良, 长期可引起营养状况下降、体质量下降、贫血^[2]。其中贫血可引起肿瘤细胞对化疗药物的敏感性下降, 以及化疗药

物对机体的毒性增高^[3]。术后辅助化疗对于T₂₋₄N₀的病人来说是必选治疗, 但是接受辅助化疗后, 由于骨髓抑制、消化道反应、进食障碍以及肾功能不全, 均可引起贫血。因此胃癌术后接受辅助化疗的病人, 极易出现贫血。通过收集胃癌根治术后接受辅助化疗的病人基本资料, 以化疗前血红蛋白为基线, 评估化疗期间血红蛋白下降情况, 分析影响血

红蛋白下降的关键因素。

1 资料与方法

1.1 一般资料 收集2015年1月至2017年1月在中国科学技术大学附属第一医院接受胃癌根治术并接受辅助化疗的病人102例进行回顾性分析。102例病人基线资料显示,所有病人碱性磷酸酶(ALP)正常、无放疗史、无肾功能不全、无出血性疾病、无自身免疫性溶血、无慢性炎症、无癌胚抗原(CEA)及CA199升高、无预防性补充造血原料。

纳入标准:(1)经组织学证实为胃癌;(2)接受D2式手术R0切除;(3)接受铂类/紫杉类联合氟脲嘧啶类辅助化疗至少4疗程;(4)无第二恶性肿瘤病史。本研究符合《世界医学协会赫尔辛基宣言》相关要求,所有病人或其近亲属均签署知情同意书。

1.2 贫血定义 根据美国NCCN贫血指南中的定义标准进行分级,贫血定义为Hb < 11 mg/L,轻度贫血定义为Hb 9~11 mg/L,中度贫血定义为Hb 6~9 mg/L,重度贫血定义为Hb < 6 mg/L。

1.3 统计学方法 各临床病理因素采用 χ^2 检验进行单因素分析,多因素分析采用logistic检验分析处理。检验水准 $\alpha = 0.05$ 。

2 结果

2.1 胃癌根治术后接受辅助化疗引起血红蛋白下降情况 64例(62.7%)病人术后存在贫血,其中轻度贫血60例(58.8%),中度贫血4例(3.9%)。以化疗前血红蛋白为基线,70例(68.6%)病人血红蛋白下降1 mg/L及以上。其中下降1~2 mg/L者38例(37.2%),下降 ≥ 2 mg/L者32例(31.3%)。分析化疗药物耐受情况发现17例(16.6%)病人发生Ⅲ~Ⅳ级化疗不良反应,其中7例(6.8%)因不良反应调整化疗剂量及方案。

2.2 胃癌根治术后辅助化疗期间病人的贫血类型 在辅助化疗期间,79例(77.4%)存在贫血,其中轻度贫血64例(62.7%),中度贫血15例(14.7%),进一步统计贫血类型发现,11例(13.9%)为小细胞贫血(MCV < 82 fL),12例(15.2%)为大细胞贫血(MCV > 100 fL),56例(70.8%)为正细胞贫血(MCV 82-100 fL)。见表1。

2.3 胃癌根治术后接受辅助化疗病人血红蛋白下降的单因素分析 如表1进行单因素分析,结果显示: T_4 的病人血红蛋白下降1 mg/L及以上以及血红蛋白下降2 mg/L及以上的发生率明显高于 T_{1-3} 的病人($P < 0.05$)。见表1。

2.4 胃癌根治术后接受辅助化疗病人血红蛋白下降的多因素分析 多因素分析结果显示,术中出血

> 100 mL的病人,血红蛋白下降1 mg/L及以上的发生率明显高于 ≤ 100 mL的病人;化疗前即存在贫血的病人血红蛋白下降1 mg/L及以上的发生率明显增高;白蛋白低于正常值(即营养状况较差)的病人,血红蛋白下降1 mg/L及以上的发生率明显增高($P < 0.05$)(表2)。此外血红蛋白的下降与性别、年龄、部位、分期、淋巴结转移、神经管侵犯、分化程度、术前贫血、输血和手术方式的相关性无统计学意义(表1和表2)。

3 讨论

胃癌术后接受辅助化疗的病人,极易出现贫血。原因如下:(1)胃切除术后是贫血发生的高危因素^[4],胃癌病人接受胃大部切除术或全胃切除术后,胃的功能发生改变,残胃病变的发生率升高,如胃萎缩及HP感染,同时内因子与胃酸分泌不足,维生素B₁₂和铁吸收障碍,导致贫血发生^[5]。(2)辅助化疗期间,化疗药物抑制骨髓造血、化疗后消化道反应导致造血原料缺乏及肾功能不全引起肾性贫血。化疗药物对增生旺盛的骨髓细胞具有显著地抑制和杀伤作用,骨髓抑制引起红系增生障碍,导致贫血的发生;化疗药物引起消化道反应,纳差、呕吐导致进食障碍,造血原料补充不足,影响骨髓造血;铂类药物损害肾脏功能,导致肾脏内分泌功能异常,促红细胞生成素减少或缺乏引起肾性贫血^[6]。本研究拟寻找影响胃癌根治术后接受辅助化疗导致血红蛋白下降的关键因素,提高临床医生的认识,提前干预,减少辅助化疗期间血红蛋白的下降,提高化疗耐受性。

本研究收集102例胃癌根治术后接受辅助化疗的病人,基线资料显示,64例(62.7%)的病人术后即存在贫血,其中轻度贫血60例(58.8%),中度贫血4例(3.9%)。在辅助化疗期间,79例(77.4%)病人存在贫血,其中轻度贫血64例(62.7%),中度贫血15例(14.7%)。提示辅助化疗引起血红蛋白进一步下降,贫血发生率上升,贫血严重程度上升。为进一步分析辅助化疗对血红蛋白的影响,本研究以化疗前血红蛋白为基线,评估化疗期间血红蛋白下降情况,结果显示接受辅助化疗期间70例(68.6%)的病人血红蛋白进一步下降1 mg/L及以上。将血红蛋白下降与临床病理因素进行相关性分析,找到胃癌术后辅助化疗期间贫血的高危因素: T_4 、术中出血大于100 mL、化疗前贫血、低蛋白血症。研究结果提示,对于高危人群,可以进行提前干预,预防贫血的发生或减轻贫血的发生程度。进一步统计辅助化疗期间病人贫血类型,发现79例贫血病人中,11

例(13.9%)为小细胞贫血($MCV < 82$ fL), 12例(15.2%)为大细胞贫血($MCV > 100$ fL), 56例(70.8%)为正细胞贫血($MCV 82 \sim 100$ fL)。引起小细胞贫血的原因有:铁缺乏^[7]、地中海贫血^[8]、慢性疾病贫血^[9]、铁粒幼细胞贫血等;引起大细胞贫血的原因有:绝大部分由于叶酸或维生素 B_{12} 摄入不

足或吸收障碍(内因子缺乏)引起巨幼细胞性贫血^[10],少部分原因有嗜酒、骨髓增生异常综合征(MDS)、药物(包括羟基脲、甲氧苄啶、磺胺甲噁唑等)^[11];引起正细胞贫血原因有:出血、骨髓功能异常、慢性炎症贫血、肾功能不全、以及缺铁性贫血合并巨幼细胞贫血等^[12-13]。

表1 胃癌根治术后接受辅助化疗 102例基线特征及与血红蛋白下降的单因素分析/例

特征	血红蛋白下降 1 mg/L及以上 (n = 70)	血红蛋白未下降 或下降未达1 mg/L (n = 32)	χ^2 值	P值	血红蛋白下降 2 mg/L及以上 (n = 32)	血红蛋白未下降 或下降未达2 mg/L (n = 70)	χ^2 值	P值
年龄			0.344	0.558			0.138	0.709
< 62 岁	35	14			18	35		
≥62 岁	35	18			14	35		
性别			0.175	0.676			0.675	0.411
男	52	25			22	55		
女	18	7			10	15		
肿瘤部位			2.924	0.232			1.577	0.454
贲门	19	12			10	21		
胃体	39	12			4	16		
胃窦	12	8			18	33		
分化程度			0.229	0.632			0.527	0.467
中分化	9	6			3	12		
低分化	61	26			29	58		
分期			0.099	0.753			0.641	0.423
I ~ II 期	24	12			9	23		
III 期	46	20			23	47		
手术方式			0.622	0.732			1.852	0.396
近端胃切除术	1	1			0	2		
全胃切除术	44	18			22	40		
远端胃切除术	25	13			10	28		
T 分期			4.261	0.038			4.655	0.030
T1~3	10	11			2	19		
T4	60	21			30	51		
神经管侵犯			0.103	0.747			0	1
有	51	25			24	52		
无	19	7			8	18		
区域淋巴结转移			0.028	0.864			1.005	1
有	52	25			24	53		
无	18	7			8	17		
术中出血			0.58	0.446			0.308	0.578
> 100 mL	41	22			14	25		
≤100 mL	29	10			18	45		
术前贫血			0	1			0	1
有	26	12			12	26		
无	44	20			20	44		
术中输血			6.347	0.999			0.446	0.504
有	12	5			14	25		
无	58	27			18	45		
化疗前贫血			3.578	0.058			0.714	0.398
有	52	17			24	45		
无	18	15			8	25		
低蛋白血症			2.842	0.091			0.0008	0.976
有	36	10			15	31		
无	34	22			17	39		

表2 临床病理特征与血红蛋白下降的多因素分析

因素	血红蛋白下降 1 mg/L及以上 OR(95%CI)	P值	血红蛋白下降 2 mg/L及以上 OR(95%CI)	P值
年龄				
≥62岁	0.654	0.461	0.577	0.306
<62岁	(0.205~2.016)		(0.196~1.630)	
性别				
男	0.710	0.568	1.559	0.404
女	(0.218~2.370)		(0.540~4.457)	
肿瘤部位				
贲门	2.464	0.773	1.024	0.968
胃体	(0.636~10.136)		(0.295~3.560)	
胃窦	1.306	0.195	0.398	0.315
	(0.212~8.483)		(0.060~2.304)	
分化程度				
低分化	0.389	0.192	0.354	0.192
中分化	(0.090~1.647)		(0.063~1.529)	
分期				
I~II期	2.231	0.457	4.274	0.300
III期	(0.275~20.317)		(0.292~114.793)	
手术方式				
近端胃切除术	1.945	0.712		
全胃切除术	(0.042~100.047)			
远端胃切除术	1.306	0.931		
	(0.212~8.483)			
T分期				
T1~3	0.979	0.981	1.516	0.686
T4	(0.163~5.341)		(0.229~15.739)	
神经管侵犯				
有	2.228	0.242	1.339	0.630
无	(0.618~9.478)		(0.398~4.425)	
区域淋巴结转移				
有	0.345	0.320	0.310	0.398
无	(0.040~2.845)		(0.011~4.423)	
术中出血				
≤100 mL	5.520	0.020	3.029	0.082
>100 mL	(1.434~26.785)		(0.887~11.221)	
术前贫血				
有	0.589	0.391	0.941	0.917
无	(0.172~1.996)		(0.291~2.876)	
术中输血				
有	5.520	0.971	1.742	0.435
无	(1.434~26.785)		(0.428~7.249)	
化疗前贫血				
有	8.888	0.003	3.193	0.085
无	(2.231~43.769)		(0.898~13.080)	
低蛋白血症				
有	3.791	0.017	1.071	0.889
无	(1.328~12.193)		(0.400~2.829)	

研究已证实接受胃癌根治术以及化疗均增加贫血的发生率^[14],并提出可通过补充造血原料及促红素的使用治疗贫血。但尚无预防血红蛋白下降的研究。通过评估胃癌生物学特征对其辅助化疗期间血红蛋白下降的影响,引起临床工作者警惕,对于可能发生血红蛋白下降的病人及时干预,尤其是造血原料的补充,目的在于减少贫血发生率、减轻贫血程度具有一定的作用。但该研究存在一定的局限性,例如,发生于贲门部位的肿瘤,大部分病人采用全胃切除术,近端胃切除术极少,血红蛋白下降2 mg/L及以上的近端胃切除术的例数为0,故在多因素分析中,血红蛋白下降2 mg/L及以上与手术方式的相关性无法得出结论;本研究发现T₄与血红蛋白下降在单因素分析中具有相关性,但在多因素分析中未得出相关性结论,可能是因为该因素受其他因素干扰,不能作为独立的预测因素。此外,该研究属于回顾性分析,需要更大样本量以及前瞻性研究进一步明确。

总之,胃癌根治术后,大部分病人存在贫血,接受辅助化疗期间,血红蛋白进一步下降,统计分析临床病理特征发现胃癌根治术后T₄、术中出血大于100 mL、低蛋白血症、化疗前贫血,是影响辅助化疗引起血红蛋白下降的高危因素。

参考文献

- [1] TARAZONA N, GAMBARDILLA V, HUERTA M, et al. Personalised treatment in gastric cancer: myth or reality? [J]. Curr Oncol Rep, 2016, 18(7):41.
- [2] DEGIULI M, SASAKO M, PONTI A, et al. Randomized clinical trial comparing survival after D1 or D2 gastrectomy for gastric cancer [J]. Br J Surg, 2014, 101(2):23-31.
- [3] MCGRANE JM, HUMES DJ, ACHESON AG, et al. Significance of anemia in outcomes after neoadjuvant chemoradiotherapy for locally advanced rectal cancer [J]. Clin Colorectal Cancer, 2017, 16(4):381-385.
- [4] KIM JH, BAE YJ, JUN KH, et al. The prevalence and clinical significance of postgastrectomy anemia in patients with early-stage gastric cancer: a retrospective cohort study [J]. Int J Surg, 2018, 52:61-66.
- [5] LIU X, QIU H, HUANG Y, et al. Impact of preoperative anemia on outcomes in patients undergoing curative resection for gastric cancer: a single-institution retrospective analysis of 2163 Chinese patients [J]. Cancer Med, 2018, 7(2):360-369.
- [6] 李春香, 刘地发, 徐杰. 胃癌化疗后肿瘤相关性贫血发生率及促红细胞生成素联合铁剂干预的临床效果 [J]. 中国煤炭工业医学杂志, 2018, 21(6):633-636.
- [7] O' LONE E L, HODSON E M, NISTOR I, et al. Parenteral versus oral iron therapy for adults and children with chronic kidney disease [J]. Cochrane Database Syst Rev, 2019, 2: CD007857. DOI:

- 10.1002/14651858.CD007857.pub3.
- [8] LANG E, BISSINGER R, QADRI SM, et al. Suicidal death of erythrocytes in cancer and its chemotherapy: a potential target in the treatment of tumor-associated anemia [J]. *Int J Cancer*, 2017, 141(8): 1522-1528.
- [9] WEISS G, GANZ T, GOODNOUGH LT. Anemia of inflammation [J]. *Blood*, 2019, 133(1): 40-50.
- [10] VAN HAGEN P, DE JONGE R, VAN BERGE HENEGOUWEN MI, et al. Vitamin B12 deficiency after esophagectomy with gastric tube reconstruction for esophageal cancer [J]. *Dis Esophagus*, 2017, 30(12): 1-8.
- [11] TOH BH. Pathophysiology and laboratory diagnosis of pernicious anemia [J]. *Immunol Res*, 2017, 65(1): 326-330.
- [12] MCSORLEY ST, JOHNSTONE M, STEELE CW, et al. Normocytic anaemia is associated with systemic inflammation and poorer survival in patients with colorectal cancer treated with curative intent [J]. *Int J Colorectal Dis*, 2019, 34(3): 401-408.
- [13] BEDUSSI F, RELI V, FARAONI L, et al. Normocytic normochromic anaemia and asymptomatic neutropenia in a 40-day-old infant breastfed by an epileptic mother treated with lamotrigine: infant's adverse drug reaction [J]. *J Paediatr Child Health*, 2018, 54(1): 104-105.
- [14] JUN JH, YOO J E, LEE JA, et al. Anemia after gastrectomy in long-term survivors of gastric cancer: a retrospective cohort study [J]. *Int J Surg*, 2016, 28: 162-168.

(收稿日期: 2019-06-18, 修回日期: 2019-08-17)

doi: 10.3969/j.issn.1009-6469.2020.08.012

◇临床医学◇

40岁及以下肺癌病人的临床特征与总生存期随访数据分析

葛尚清, 杜瀛瀛, 孙国平

作者单位: 安徽医科大学第一附属医院肿瘤内科, 安徽 合肥 230022

通信作者: 孙国平, 男, 教授, 博士生导师, 研究方向为肿瘤个体化治疗, E-mail: sungp@ahmu.edu.cn

基金项目: 安徽省重点研究与开发计划项目(1704a0802163)

摘要: **目的** 探索年轻肺癌(40岁及以下)临床特征及其与生存预后的关系, 为预防和诊治提供参考。**方法** 回顾性分析安徽医科大学第一附属医院2000年1月1日至2019年7月1日经治的251例年轻肺癌病人的临床资料。所有纳入的病人诊断时年龄均≤40岁、死亡时间明确, 且均经过病理或细胞学证实为原发性肺癌。绘制Kaplan-Meier生存曲线, 并进行log-rank检验, 将有统计学意义的因素引入Cox回归模型, 从而得出影响病人生存预后的独立因素。**结果** 病人发病年龄(34.5±5.6)岁, 年龄范围为18~40岁, 男女比例1.13:1。最常见的病理类型为腺癌, 绝大多数病人诊断时TNM分期即为晚期。最常见的就诊原因是咳嗽(55.8%)。远处转移的部位当中, 骨(51.8%)最为多见。纤维支气管镜取材活检(37.1%)是应用最为广泛的明确诊断的方法。单因素分析结果显示, 年轻肺癌病人的生存时间与吸烟史($P=0.031$)、病理类型($P=0.040$)和TNM分期($P<0.001$)相关。多因素分析结果显示, TNM分期($P<0.001$)和病理类型($P=0.004$)是影响年轻肺癌病人生存预后的独立因素。**结论** 腺癌和晚期是年轻肺癌病人最显著的临床特征, 早期发现使年轻肺癌病人更受益。

关键词: 肺肿瘤; 青年人; 临床特征; 生存分析

Analysis of clinical characteristics and over-all survival follow-up data of lung cancer patients under 40 years of age

GE Shangqing, DU Yingying, SUN Guoping

Author Affiliation: Department of Oncology, The First Affiliated Hospital of Anhui Medical University, Hefei, Anhui 230022, China

Abstract: **Objective** To investigate the clinical characteristics and their relationship with the prognosis of young lung cancer patients so as to provide guidance for its prevention, diagnosis and treatment. **Methods** The records of patients under the age of 40 with pathologically diagnosed lung cancer at the 1st Affiliated Hospital of Anhui Medical University from January 1, 2000 to July 1, 2019 were retrospectively reviewed and analyzed. All included patients were younger than or equal to 40 years of age at the time of diagnosis, had a clear time of death, and were confirmed to be primary lung cancer by pathology or cytology. Kaplan-Meier survival curves were plotted and log-rank tests were performed to obtain the significant influential factors, which were later drawn into the Cox proportional hazards regression model for comparing independent impact factors on patient survivals. **Results** The age of onset