

根治性手术对胰腺癌患者肝功能的影响及临床价值*

韦 莉, 赵中建, 刘雁雁, 王 敏[△]

(南京医科大学第一附属医院检验学部, 江苏南京 210029)

摘要:目的 研究胰腺癌患者血清中肝功能指标血清丙氨酸氨基转移酶(ALT)、天门冬氨酸氨基转移酶(AST)、碱性磷酸酶(ALP)、 γ -谷氨酰基转移酶(γ -GGT)、总胆红素(TB)和直接胆红素(DB)水平变化的相关因素及在手术前后的变化。方法 收集 2017 年 5 月至 2018 年 2 月该院胰腺中心收治并经组织病理确诊的 85 例胰腺癌患者。采用 Beckman Coulter AU5800 生化分析仪检测肝功能指标 ALT、AST、ALP、 γ -GGT、TB 和 DB 水平,分析其与胰腺癌临床病理特征之间的关系,并比较手术前后肝功能指标的变化。结果 6 项肝功能指标均与胰腺癌所在部位有关;血清 ALT、AST 和 TB 与淋巴结转移、病理分级有关;TB 和 DB 仍与糖类抗原 19-9(CA19-9)有关,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。手术 1 周后,6 项肝功能指标水平降低显著,差异有统计学意义($P < 0.05$)。结论 胰腺癌所在部位及淋巴结转移与否对胰腺癌患者的肝功能影响很大,手术切除不仅是治疗胰腺癌的重要手段,而且能显著改善肝功能状态,提高生存质量。

关键词:胰腺癌; 肝功能; 淋巴结转移; 根治性手术

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2019.05.016

中图法分类号:R736.7

文章编号:1673-4130(2019)05-0572-04

文献标识码:A

The effect of radical operation on liver function in patients with pancreatic cancer and its clinical value*

WEI Li, ZHAO Zhongjian, LIU Yanyan, WANG Min[△]

(Department of Laboratory Medicine, First Affiliated Hospital of Nanjing Medical University, Nanjing, Jiangsu 210029, China)

Abstract: Objective To study the related factors and changes of serum alanine aminotransferase (ALT), aspartate aminotransferase (AST), alkaline phosphatase (ALP), gamma-glutamyltransferase (γ -GGT), total bilirubin (TB) and direct bilirubin (DB) levels in patients with pancreatic cancer before and after operation. **Methods** From May 2017 to February 2018, 85 patients with pancreatic cancer were admitted to the pancreatic center of our hospital and confirmed by histopathology. The levels of ALT, AST, ALP, γ -GGT, TB and DB were measured by Beckman Coulter AU5800 biochemical analyzer. The relationship between the levels of ALT, AST, ALP, γ -GGT, TB and DB and the clinicopathological characteristics of pancreatic cancer was analyzed, and the changes of liver function indexes before and after operation were compared. **Results** Six liver function indices were related to the location of pancreatic cancer; serum ALT, AST and TB were related to lymph node metastasis and pathological grading; TB and DB were still related to carbohydrate antigen 19-9 (CA19-9), with statistical significance ($P < 0.05$). One week after the operation, the level of six liver function indicators decreased significantly ($P < 0.05$). **Conclusion** The location and lymph node metastasis of pancreatic cancer have a great impact on the liver function of pancreatic cancer patients. Surgical resection is not only an important means to treat pancreatic cancer, but also can significantly improve the liver function and quality of life.

Key words: pancreatic cancer; liver function; lymph node metastasis; radical operation

85%左右的胰腺恶性肿瘤为起源于腺管上皮的胰腺导管腺癌^[1],它是一种起病隐匿、病变发展快、病

* 基金项目:江苏省实验诊断学重点实验室项目资助(ZDXKB2016005)。

作者简介:韦莉,女,主管技师,主要从事胰腺癌早期诊断及胰腺相关疾病方面的研究。 [△] 通信作者, E-mail: wangmin37wm@sina.com。

本文引用格式:韦莉,赵中建,刘雁雁,等.根治性手术对胰腺癌患者肝功能的影响及临床价值[J].国际检验医学杂志,2019,40(5):572-

死率高、生存期短的常见消化系统肿瘤,并且其 5 年生存率不足 5%^[2-3],早期即可发生淋巴结、血管及远处器官转移^[4]。因肝脏与胰腺特殊的解剖位置,发生胰腺癌时常伴随肝功能状态的改变。手术切除仍是胰腺癌首选治疗方式^[5]。本文通过研究胰腺癌患者肝功能指标的影响因素及手术前后的变化,探讨手术切除对胰腺癌患者肝功能及生活质量方面的影响,为临床治疗提供参考。

1 资料与方法

1.1 一般资料 回顾性分析 2017 年 5 月至 2018 年 2 月南京医科大学第一附属医院胰腺中心收治的胰腺癌患者资料。病例入选标准:在手术前均未接受过放疗、化疗或药物治疗的胰腺癌患者。排除标准:合并嗜肝病毒、免疫性肝病、代谢性肝病等肝损害性疾病及严重嗜酒者。共收集病例 85 例,所有患者均行根治性手术并经组织病理学确诊为胰腺导管腺癌。其中男 49 例,女 36 例,平均(65.0±9.5)岁。患者不同年龄、性别、肝功能 6 项指标差异均无统计学意义($P>0.05$),具有均衡可比性。根据《AJCC 癌症分期手册》(第 8 版)进行 TNM 分期,其中 I 期 2 例,II 期 9 例,III 期 74 例。根据《消化系统肿瘤 WHO 分类》(第 4 版)进行组织病理学分级,其中高、中分化 32 例,低分化 53 例。肿瘤最大径和糖类抗原(CA)19-9 以中位数为界分两组比较。本研究经医院伦理委员会批准,并经患者或家属知情同意。

1.2 仪器与试剂 采用血清分离胶真空采血管采集胰腺癌患者入院时、术后 1 d 及术后 1 周的晨起空腹静脉血 3 mL,2 100×g 离心 5 min 分离血清,用 Beckman Coulter AU5800 生化分析仪及其配套试剂

(美国)检测患者入院时、术后 1 d 及术后 1 周血清丙氨酸氨基转移酶(ALT)、天门冬氨酸氨基转移酶(AST)、碱性磷酸酶(ALP)、γ-谷氨酰基转移酶(γ-GGT)、总胆红素(TB)和直接胆红素(DB)水平,采用罗氏 Cobas e602 电化学发光分析仪及其配套试剂(德国)检测患者入院时 CA19-9 水平。

1.3 统计学处理 采用 SPSS19.0 软件进行统计分析。计量资料先进行正态性检验,资料不符合正态分布,用中位数(四分位数)表示,多组间比较采用 Kruskal-Wallis H 检验,两组间比较采用 Mann-Whitney U 检验;手术前后配对多组间比较采用 Friedman 检验,两组间比较采用 Wilcoxon 符号秩检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 血清肝功能指标与胰腺癌患者临床病理特征之间的关系 结果分析显示,肝功能指标均与胰腺癌所在部位有关,胰头癌比胰体尾部癌水平高,差异有统计学意义($P<0.05$)。血清 ALT、AST 和 TB 水平与淋巴结转移、病理分级有关;血清 TB、DB 水平与 CA19-9 有关,差异均有统计学意义($P<0.05$)。见表 1。

2.2 胰腺癌患者手术前后肝功能指标的变化 胰腺癌患者进行根治性手术,过程顺利。肝功能指标在术后 1 d 与术前比较,血清 ALT、AST、和 DB 水平在术后 1 d 略有降低,而血清 ALP、γ-GGT 和 DB 水平升高,并且血清 γ-GGT、ALP 手术前后差异有统计学意义($P<0.05$);肝功能指标在术后 1 周与术前比较,6 项指标水平在手术后 1 周均降低显著,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 2。

表 1 术前肝功能指标与胰腺癌患者临床病理特征的关系($n=85$)

组别	<i>n</i>	ALT(U/L)	AST(U/L)	ALP(U/L)	γ-GGT(U/L)	TB(μmol/L)	DB(μmol/L)
部位							
胰体尾	33	15.9(11.4,20.2)	20.3(16.9,26.0)	88.0(72.0,115.0)	21.5(15.3,27.0)	12.4(7.6,14.8)	4.0(2.9,5.4)
胰头	52	90.7(21.6,235.9)*	65.5(22.4,150.5)*	251.5(100.2,507.7)*	381.0(26.5,684.2)*	27.55(11.4,138.1)*	18.1(4.4,83.1)*
最大径(cm)							
≤3.5	51	27.3(13.7,135.5)	27.0(20.7,73.8)	108.0(83.0,324.0)	34.6(19.6,548.9)	14.4(10.7,84.5)	5.6(3.8,60.9)
>3.5	34	20.4(12.5,102.1)	25.7(18.0,78.3)	128.0(89.5,324.5)	27.7(20.9,480.1)	13.0(8.4,27.9)	5.3(3.2,19.3)
淋巴结转移							
有	37	18.3(12.0,44.3)	22.1(17.7,50.5)	101.0(84.0,165.0)	25.8(17.4,58.0)	12.9(9.0,17.6)	4.7(3.4,6.7)
无	48	37.0(16.4,28.5)*	42.0(20.8,118.6)*	181.0(86.5,351.5)	103.60(20.6,600.1)	20.0(10.6,99.4)*	11.2(4.0,103.5)*
病理分级							
高、中分化	32	18.9(12.9,26.9)	22.8(18.5,32.3)	100.5(78.2,167.0)	25.5(17.7,60.8)	13.2(9.0,20.9)	4.9(3.6,7.7)
低分化	53	41.0(13.9,191.3)*	46.3(20.7,105.9)*	154.0(85.5,389.0)*	62.3(20.8,636.7)*	17.5(10.6,108.0)*	5.8(3.8,75.4)
CA19-9(U/mL)							
≤140	43	22.5(13.8,61.9)	25.50(19.0,58.5)	108.0(84.0,190.0)	27.3(19.9,121.7)	13.1(9.0,19.1)	4.7(3.0,7.3)
>140	42	37.0(16.4,218.2)	47.00(19.0,124.8)	184.5(87.5,375.0)	80.2(20.8,632.3)	22.3(10.6,154.2)*	11.2(4.0,103.5)*

注:组间比较,* $P<0.05$

表 2 胰腺癌患者手术前后血清肝功能指标的变化 (n=85)

肝功能指标	手术前	术后 1 d	术后 1 周	χ^2	P
ALT(U/L)	22.7(13.6,128.7)	57.5(33.5,108.6)	27.7(15.6,43.6)*	53.106	0.000
AST(U/L)	26.5(19.1,74.1)	53.2(36.3,83.5)	25.8(17.1,32.6)*	46.612	0.000
ALP(U/L)	116.0(85.0,321.0)	92.0(72.0,186.5)#	79.0(67.0,138.5)*	69.335	0.000
γ -GGT(U/L)	28.7(19.9,202.5)	57.0(19.8,202.5)#	55.4(23.4,153.1)*	6.751	0.034
TB(μ mol/L)	14.0(9.8,65.2)	16.5(10.5,45.7)	12.7(8.1,22.9)*	22.991	0.000
DB(μ mol/L)	5.5(3.7,44.5)	8.2(4.9,32.9)	6.8(3.8,13.6)*	14.198	0.001

注:手术前与手术后 1 d 比较, # P<0.05;手术前与手术后 1 周比较, * P<0.05

3 讨 论

胰腺癌早期常无明显症状,因腹痛、腹胀、消瘦、黄疸等非特异性症状就诊时多数已处于中晚期。本研究 85 例行切除性手术患者中,Ⅲ期患者占 87.06% (74/85)。由于胰腺癌常呈浸润性生长,易浸润胰腺周围器官及血管,而肝脏与胰腺毗邻,因此,胰腺癌时常伴随肝脏功能的改变。常用的肝功能指标有 ALT、AST、ALP、 γ -GGT、TB 和 DB。ALT 和 AST 是反映肝细胞损伤的主要指标,其中 ALT 是最常用的敏感指标,主要存在于肝细胞的细胞质中;AST 主要存在于肝细胞线粒体中,当肝细胞严重损伤时,线粒体崩解,AST 释放入血;ALP 和 γ -GGT 则主要与胆汁淤积有关;TB 和 DB 是主要反映肝脏排泄、分泌及解毒功能的指标^[6]。胰腺癌患者肝脏受损时,常伴有上述指标的变化。

在本研究中,胰腺癌患者肝功能的变化与原发肿瘤部位密切相关。胰头癌的肝功能指标血清水平明显高于胰体尾部癌,这和胰腺与肝脏的解剖位置有关,胰头部靠近肝脏,胰头部肿瘤更易压迫或浸润至肝脏,引起肝脏淤胆,导致特异性和非特异性细胞免疫功能损害,进一步引起营养不良、代谢障碍等^[7]。而 60%~70% 的胰腺导管腺癌见于胰头,余者见于胰体(5%~15%)和胰尾部(10%~15%),可见大部分胰腺癌可伴有肝脏功能的损伤。此外,ALT、AST 和 TB 水平与肿瘤的病理分级和淋巴结转移有关,研究发现,淋巴结转移是胰腺癌的首要转移方式,并且具有较高的转移率^[8-9]。本研究中淋巴结转移与肝损害及肝脏排泄分泌有关,因此,虽然目前扩大的淋巴清扫对提高胰腺癌患者的远期生存率仍有争议^[10-11],但根治性手术时进行淋巴结清扫可能改善胰腺癌患者的肝功能状态。在本研究中亦显示,CA19-9 水平的变化也引起 TB 和 DB 水平的显著差异,可见 CA19-9 与肝脏的分泌排泄功能有关。CA19-9 作为临床上用于胰腺癌诊断最广泛的肿瘤标志物^[12-13],具有重要诊断意义。因此,对胰腺癌伴梗阻性黄疸患者手术时解除肝脏淤胆,肝功能逐渐改善,可更好地发挥 CA19-9 在胰腺癌的术后疗效监测中作用。

胰腺癌患者手术前后肝功能指标水平的变化显示,在术后 1 d,ALP 和 γ -GGT 水平降低,差异有统计学意义,而 ALT、AST、TB 和 DB 水平略有升高,但差异无统计学意义;在术后 1 周,6 项肝功能指标均降低,差异均有统计学意义。此结果表明根治性手术能显著缓解肝脏淤胆的症状,改善患者的肝功能状态,逐步恢复机体的代谢和免疫功能。因此,对耐受根治性手术患者,根治性手术不仅是目前可治愈胰腺癌的唯一有效方式和根本保障,对提高其生存质量也至关重要。既往研究表明^[14-15],肝脏是胰腺癌最常见转移部位,肝转移是胰腺癌患者最重要的不良预后因素^[16]。因此,改善胰腺癌患者的肝功能状态,为后续综合治疗提供基础,可能对减缓胰腺癌肝转移及复发的进程具有重要意义。

4 结 论

根治性手术切除作为治疗胰腺癌的首选方式,不仅能显著缓解患者的肝损害,为后续治疗提供基础,而且可能减缓胰腺癌复发及转移的进程,笔者后期将进一步进行随访研究。

参 考 文 献

- [1] SIEGEL R L, MILLER K D, JEMAL A. Cancer statistics, 2017[J]. CA Cancer J Clin, 2017, 67(1): 7-30.
- [2] CARRATO A, FALCONE A, DUCREUX M, et al. A systematic review of the burden of pancreatic cancer in Europe: real-world impact on survival, quality of life and costs[J]. J Gastrointest Cancer, 2015, 46(3): 201-211.
- [3] TORRE L A, BRAY F, SIEGEL R L, et al. Global cancer statistics, 2012[J]. CA Cancer J Clin, 2015, 65(2): 87-108.
- [4] WINDON A L, LOAIZA-BONILLA A, JENSEN C E, et al. A KRAS wild type mutational status confers a survival advantage in pancreatic ductal adenocarcinoma[J]. J Gastrointest Oncol, 2018, 9(1): 1-10.
- [5] PARK S Y, PARK K M, SHIN W Y, et al. Functional and morphological evolution of remnant pancreas after resection for pancreatic adenocarcinoma[J]. Medicine (Baltimore), 2017, 96(28): e7495.
- [6] 袁明生. 肝功能指标正常慢性乙型肝炎(下转第 578 页)

助于 ASRA 的早期诊断,为临床及早对病情进行干预、监测提供有价值的信息。但是已有研究报道抗链球菌溶血素 O 并不能像红细胞沉降率、C-反应蛋白一样作为判断病情严重程度和衡量治疗效果的指标^[16-17]。因此,在类风湿关节炎的检查中不宜单独使用抗链球菌溶血素 O 判断类风湿关节炎病情的发展,抗链球菌溶血素 O 仅限于在 ASRA 中或与其他检测指标联合诊断评估病情。

参考文献

[1] 常晓天,郑亚冰. 类风湿性关节炎瓜氨酸化反应研究的最新进展[J]. 中国免疫学杂志, 2016, 32(2): 279-283.

[2] 卢月,曹雅晶,钱瑞琴. IL-17 在类风湿性关节炎发病机制中的作用[J]. 中国免疫学杂志, 2011, 27(9): 855-859.

[3] 童晓鹏,张敏. 类风湿性关节炎新型自身抗原视黄醇结合蛋白 1 类似蛋白相关分析研究[J]. 中国免疫学杂志, 2017, 33(7): 976-978.

[4] GOUVEIA V M, LOPES-DE-ARAÚJO J, COSTA L S, et al. Hyaluronic acid-conjugated pH-sensitive liposomes for targeted delivery of prednisolone on rheumatoid arthritis therapy[J]. *Nanomedicine (Lond)*, 2018, 13(9): 1037-1049.

[5] ZHANG N, XU C, LI N, et al. Folate receptor-targeted mixed polysialic acid micelles for combating rheumatoid arthritis: in vitro and in vivo evaluation[J]. *Drug Deliv*, 2018, 25(1): 1182-1191.

[6] 李玉珍. 抗 β_2 -糖蛋白 I 抗体在 RSA 患者血清中的表达及意义[J]. 山东医药, 2007, 51(20): 69.

[7] 谢则金,王厚照,林一. CD62p、IL-6 和 hs-CRP 检测在类风湿性关节炎中的临床价值[J]. 检验医学, 2017, 32(11): 966-969.

[8] 孙长俭,王晓艳,徐彩姝,等. 临床抗链球菌溶血素“O”、类风湿因子检测结果分析[J]. 国际检验医学杂志, 2012, 33(21): 2608-2609.

[9] 刘发河,曾海莲,郑小江,等. 抗 CCP、RF、CRP、抗链球菌溶血素 O 对类风湿关节炎的诊断意义[J]. 临床和实验医学杂志, 2011, 10(8): 583-585.

[10] 黄启当,李泽泳,吴晓响,等. 抗核抗体联合抗心磷脂抗体、抗精子抗体和抗 β_2 糖蛋白 I 抗体检测在女性不孕不育中的价值[J]. 国际检验医学杂志, 2016, 37(7): 915-916.

[11] 罗敏虹,朱浪静,钟燕平,等. 维持性血液透析患者血小板膜糖蛋白 I $\beta\alpha$ 和相关标志物的表达及意义[J]. 临床肾脏病杂志, 2018, 22(2): 87-91.

[12] 赵万辉,王泽筠,亓琳,等. 抗 CCP 抗体和抗 MCV 抗体等多种检测对类风湿性关节炎的诊断价值[J]. 检验医学, 2017, 32(11): 975-978.

[13] 陈燧琼,赵迪,任方,等. 抗氨甲酰蛋白抗体与类风湿性关节炎的相关性分析[J]. 检验医学, 2018, 33(1): 26-30.

[14] 池继敏,张峰,张静,等. 关节液各检验指标与关节炎类型的相关性[J]. 检验医学与临床, 2015, 12(1): 63-65.

[15] 孙长俭,王晓艳,徐彩姝,等. 临床抗链球菌溶血素“O”、类风湿因子检测结果分析[J]. 国际检验医学杂志, 2012, 33(21): 2608-2609.

[16] 周晶晶,汪国生,李向培,等. 血清抗链球菌溶血素 O 检测在强直性脊柱炎中的临床意义[J]. 安徽医科大学学报, 2013, 48(4): 419-422.

[17] 张淑琼,王凡. 奥林巴斯 AU5400 检测血清抗链球菌溶血素 O 的测量范围评价[J]. 检验医学与临床, 2014, 11(7): 929-930.

(收稿日期:2018-09-20 修回日期:2018-11-12)

(上接第 573 页)

患者的肝功能与 HBV-DNA 病毒载量关系研究[J]. 中国实验诊断学, 2013, 17(12): 2188-2191.

[7] 黄伟,刘会春,李宗狂,等. 胆道支架联合 125I 粒子腔内照射与姑息性胆肠内引流治疗胰头癌的疗效比较[J]. 中华放射学杂志, 2017, 51(1): 47-52.

[8] PAIELLA S, SANDINI M, GIANOTTI L, et al. The prognostic impact of para-aortic lymph node metastasis in pancreatic cancer: a systematic review and meta-analysis[J]. *Eur J Surg Oncol*, 2016, 42(5): 616-624.

[9] SVORONOS C, TSOULFAS G, KATSOURAKIS A, et al. Role of extended lymphadenectomy in the treatment of pancreatic head adenocarcinoma: review and meta-analysis [J]. *ANZ J Surg*, 2014, 84(10): 706-711.

[10] 周扬,汪洪骏. 胰头癌淋巴结微转移的发生规律及其与患者预后的关系[J]. 中华肿瘤杂志, 2017, 39(9): 664-667.

[11] BHATTI L, PEACOCK O, AWAN A K, et al. Lymph node ratio versus number of affected lymph nodes as predictors of survival for resected pancreatic adenocarcinoma [J]. *World J Surg*, 2010, 34(4): 768-775.

[12] CHEN Y, GAO S G, CHEN J M, et al. Serum CA242, CA199, CA125, CEA and TSGF are biomarkers for the efficacy and prognosis of cryoablation in pancreatic cancer patients[J]. *Cell Biochem Biophys*, 2015, 71(3): 1287-1291.

[13] 郭学青,高宏伟,李晓阳. 血清 miR-21 与 CA199 联合检测对胰腺癌诊断的临床意义[J]. 中华检验医学杂志, 2017, 40(5): 400-403.

[14] INAL A, KOS F T, ALGIN E, et al. Prognostic factors for gemcitabine-refractory patients with advanced pancreatic cancer: a retrospective analysis of a multicentre study (Anatolian society of medical oncology) [J]. *Contemp Oncol (Pozn)*, 2015, 19(2): 125-129.

[15] 高威,盛伟伟,董明,等. 胰腺癌术后肝转移的临床病理学特点[J]. 中国医科大学学报, 2015, 44(7): 644-647.

[16] 刘凤永,王茂强,段峰,等. 胰腺癌肝转移的介入治疗[J]. 中国肿瘤临床, 2012, 39(6): 331-335.

(收稿日期:2018-09-13 修回日期:2018-12-02)