

胃癌术后化疗患者肝功能异常因素分析

朱聚龙 翟景明 范永刚

摘要 目的 讨论胃癌术后化疗患者肝功能异常的发生率、临床特点及相关因素。**方法** 回顾性分析 2015 年 6 月 ~ 2018 年 6 月期间在河南科技大学第一附属医院住院治疗的胃癌术后化疗患者出现肝功能异常的特点,使用 χ^2 检验进行单因素分析肝功能异常与临床特点的联系,进而使用多因素 Logistic 模型回归分析胃癌术后化疗患者肝功能异常的相关因素。**结果** 371 例胃癌术后化疗患者中共 115 例患者出现肝功能异常,发生率为 30.99%。1 级肝功能异常患者 98 例,占有肝功能异常的 85.22%。共进行规范化疗 2210 个周期,平均 5.96 个化疗周期,符合肝损伤诊断的共 21 例,以肝细胞损伤型为主。相关因素分析显示长期饮酒、合并乙型病毒性肝炎、化疗过程中出现 2 级以上消化道反应时为胃癌术后患者化疗性肝功能异常的危险因素 ($OR = 2.662, 5.559, 1.841, P$ 均 < 0.05),预防性应用保肝药物是保护因素 ($OR = 0.442, P < 0.05$)。**结论** 本研究中长期饮酒、合并乙型病毒性肝炎、2 级以上消化道反应是胃癌术后患者化疗后出现肝功能异常的独立危险因素,预防性使用保肝药物是保护性因素,建议针对有上述危险因素的患者给予预防性保肝治疗。

关键词 胃癌术后 化疗 肝功能异常

中图分类号 R4

文献标识码 A

DOI 10.11969/j.issn.1673-548X.2019.09.038

Analysis of Abnormal Liver Function in Patients with Postoperative Chemotherapy for Gastric Cancer. Zhu Julong, Zhai Jingming, Fan Yonggang. The First Affiliated Hospital, and College of Clinical Medicine of Henan University of Science and Technology, Henan 471003, China

Abstract Objective The incidence, clinical features and related after chemotherapy were discussed. **Methods** A retrospective analysis of the characteristics of liver dysfunction in post-operative chemotherapy of gastric cancer patients hospitalized in The First Affiliated Hospital of Henan University of Science and Technology from June 2015 to June 2018, using the chi-square test for single factor analysis of abnormal liver function and clinical features of contact, and then using multivariable Logistic regression analysis model of postoperative chemotherapy for gastric carcinoma patients with abnormal liver function related factors. **Results** There were 115 patients with abnormal liver function in 371 patients with gastric cancer after chemotherapy. The incidence rate was 30.99%. 98 patients with grade 1 liver dysfunction, 12 patients with grade 2 liver dysfunction, 5 patients with grade 3 liver dysfunction. A total of 2210 cycles (average 5.96 cycles) of normal chemotherapy were performed. 21 cases of liver injury were diagnosed according to the diagnosis of liver injury. The main type of liver injury was hepatocyte injury. Correlation factor analysis showed that long-term drinking, complicated with viral hepatitis B, and grade 2 or more digestive tract reaction during chemotherapy were the risk factors of abnormal liver function in patients with gastric cancer after operation ($OR = 2.662, 5.559, 1.841$, all $P < 0.05$). Prophylactic use of hepatoprotective drugs is a protective factor ($OR = 0.442, P < 0.05$). **Conclusion** In this study, the long-term drinking and digestive tract reaction with grade 2 or more of viral hepatitis B were the welfare risk factors of abnormal liver function in patients with gastric cancer after operation. Prophylactic use of hepatoprotective drugs was the protective factor. It is suggested that prophylactic hepatoprotective therapy should be carried out.

Key words Postoperative gastric cancer; Chemotherapy; Liver dysfunction

胃癌是世界上常见的恶性肿瘤之一,也是病死率较高的肿瘤之一^[1]。我国是胃癌的高发地区,且近年来发生率增长较快,这与我国近年来经济快速发展、环境污染较重及饮食安全问题等密切相关^[2]。胃癌术后的辅助化疗仍然是目前我国胃癌患者术后

的主要治疗方法,目前有关指南及专家共识认为胃癌患者根治性切除术后行辅助化疗是有益的,可以提高 5 年生存率^[3]。然而化疗药物引起的肝功能异常可导致化疗周期的推迟,甚至终止化疗,从而影响胃癌术后治疗的效果及生活质量,甚者导致胃癌术后化疗患者肝脏功能衰竭而危及生命^[4]。因此,在临床工作中,应该尽可能的早期发现、早期纠正胃癌术后化疗患者的肝功能异常,使胃癌术后患者的化疗能够规

作者单位:471003 洛阳,河南科技大学临床医学院、河南科技大学第一附属医院

通讯作者:范永刚,电子信箱:fyg2020@163.com

范、顺利地进行。

对象与方法

1. 研究对象:选择 2015 年 6 月~2018 年 6 月期间在河南科技大学第一附属医院住院接受胃癌根治性手术,且 Zubrod-ECOG-WHO(ZPS)评分(表 1)在 0~2 级,身体状况能够耐受术后化疗的胃癌患者。化疗前肝功能检查正常,而且既往未进行过化疗或距末次化疗的时间>1 年。符合上述标准的患者共 371 例,其中,男性 224 例,女性 147 例,患者年龄为 28~75 岁,平均年龄 60.05±9.56 岁。根据化疗后肝功能检查情况分为肝功能异常组 115 例,肝功能正常组 256 例。

表 1 美国东部肿瘤协作组(ECOG)
Zubrod-ECOG-WHO 评分

分级	体力状态
0	活动能力完全正常,与起病前活动能力无任何差异。
1	能自由走动及从事轻体力活动,包括一般家务或办公室工作,但不能从事较重的体力活动。
2	能自由走动及生活自理,但已丧失工作能力,日间不少于一半时间可以起床活动。
3	生活仅能部分自理,日间一半以上时间卧床或坐轮椅。
4	卧床不起,生活不能自理。
5	死亡

2. 研究方法:肿瘤分期根据 AJCC 第 7 版标准。肝功能不良反应分级根据 NCI.CTC 4.0 诊断标准(表 2)^[5]。根据中华医学会于 2015 年发布的《药物性肝损伤防治指南》,根据上述指南中的诊断流程,记录胃癌术后患者化疗出现肝功能异常的分级及首次出现肝功能异常的时间,对纳入肝功能异常组的研究对象,进一步按照国际医学组织理事会(Council for International Organization of Medical Sciences,CIMOS)肝损伤分型标准,将其划分为肝细胞损伤型、胆汁淤积型及混合型(表 3)^[6]。CIMOS 对“肝损伤”的定义即 ALT 或 DBIL≥两倍正常值上限,或 ALT、AST 及 TBIL 升高,且其中至少一项≥两倍正常值上限。以上指标增高不超过正常值上限两倍的,称为肝功能异常^[7]。

表 2 NCI.CTC 4.0 肝功能不良分级诊断标准(ULN)

肝功能异常分级	1	2	3	4
ALT	>1~3	3~5	5~20	>20
AST	>1~3	3~5	5~20	>20
ALP	1~2.5	2.5~5	5~20	>20
TBIL	1~1.5	1.5~5	5~10	>10
γ-GT	1~2.5	2.5~5	5~20	>20

ULN 为正常值上限

表 3 CIMOS 肝损伤分型标准 (ULN)

肝损伤分型	肝细胞型	胆汁淤积型	混合型
ALT	>2	-	>2
ALP	-	>2	>2
R	≥5	≤2	2~5

$$R = \frac{ALT/ALT_{ULN}}{ALP/ALP_{ULN}}$$

3. 统计学方法:应用 SPSS 22.0 统计学软件对数据进行分析,将患者的自身因素、肝脏情况、胃癌术后分期、治疗因素等可能的影响因素与肝功能异常是否发生进行单因素分析,计数、计量资料比较分别采用 χ^2 及 t 检验,筛选出相关因素后进行多因素 Logistic 模型回归分析,以上检验均为双侧检验,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1. 胃癌术后化疗患者出现肝功能异常情况:371 例胃癌术后化疗患者中共 115 例患者出现肝功能异常,发生率为 30.99%。其中 1 级肝功能异常患者 98 例,发生率为 26.42%,2 级肝功能异常患者 12 例,发生率为 10.45%,3 级肝功能异常患者 5 例,发生率为 1.35%,无 4 级肝功能异常发生,详见表 4。全部 371 例胃癌术后化疗患者共进行规范化疗 2210 个周期,平均 5.96 个化疗周期,其中 358 例患者完成 6 期化疗,10 例患者完成 5 期化疗,仅 3 例患者因在第 4 个化疗周期后出现 3 级以上肝损伤,未继续化疗。其中第 1 周期发现 3 例(2.61%),第 2 周期发现 6 例(6.09%),第 3 周期发现 13 例(11.30%),第 4 周期发现 47 例(40.87%),第 5 周期发现 29 例(25.22%),第 6 周期发现 17 例(14.78%)。上述肝功能异常的胃癌术后化疗患者中符合肝损伤诊断的共 21 例(5.66%),进一步根据 CIMOS 的肝损伤分型标准,肝细胞损伤型肝损伤患者 15 例(3.23%),胆汁淤积型肝损伤患者 5 例(1.35%),混合型肝损伤患者 1 例(0.27%)。

表 4 各项肝功能指标异常所占的比例[n(%)]

肝功能指标	1	2	3	4
ALT	63(16.98)	4(1.08)	4(1.07)	0
AST	56(15.09)	5(1.35)	3(0.81)	0
ALP	30(8.09)	2(0.54)	1(0.27)	0
TBIL	32(8.63)	9(2.43)	0	0
γ-GT	7(1.89)	5(1.35)	4(1.07)	0
总计	98	12	5	115

2. 胃癌术后化疗出现肝功能异常的相关因素分

析:单因素分析表明长期饮酒、合并乙型病毒性肝炎、化疗过程中出现 2 级以上消化道反应及预防性应用保肝药物与胃癌术后化疗肝功能异常有关 (P 均 < 0.05),详见表 5。将上述相关因素进一步进行多因素 Logistic 模型回归分析,结果发现长期饮酒、合并乙型病毒性肝炎、化疗过程中出现 2 级以上消化道反应是胃癌术后化疗患者出现肝功能异常的危险因素 ($OR = 2.662, 5.559, 1.841, P$ 均 < 0.05),预防性应用保肝药物则是一个保护因素 ($OR = 0.442, P < 0.05$),详见表 6。

表 5 胃癌术后化疗肝功能异常的单因素分析[$n(\%)$]					
临床指标	影响因素	肝功能异常	肝功能正常	χ^2	P
性别	男性	71(19.14)	153(41.24)	0.129	0.719
	女性	44(11.86)	103(27.76)		
年龄	<65 岁	75(20.22)	154(41.51)	0.860	0.354
	≥65 岁	40(10.78)	102(27.49)		
体重指数	<19	94(25.34)	221(59.67)	1.304	0.235
	≥19	21(5.66)	35(9.43)		
吸烟史	有	24(6.47)	62(16.71)	0.500	0.480
	无	91(24.53)	194(52.29)		
长期饮酒史	有	14(3.77)	13(3.51)	5.921	0.015
	无	101(27.22)	243(65.50)		
高血压	有	27(7.28)	46(12.40)	1.524	0.217
	无	88(23.72)	210(56.60)		
糖尿病	有	8(2.16)	16(4.31)	0.065	0.798
	无	107(28.84)	240(64.69)		
长期服药	有	7(1.89)	12(3.23)	0.320	0.572
	无	108(29.11)	244(65.77)		
乙型病毒性肝炎	有	12(3.23)	6(1.62)	11.250	0.001
	无	103(27.76)	250(67.39)		
脂肪肝	有	15(4.04)	32(8.63)	0.021	0.884
	无	100(26.95)	224(60.38)		
肝硬化	有	2(0.54)	1(0.27)	1.799	0.180
	无	113(30.46)	255(68.73)		
肝转移癌	有	10(2.70)	11(2.96)	2.875	0.090
	无	105(28.30)	245(66.04)		
2 级以上消化道反应	有	36(9.70)	51(13.75)	5.727	0.017
	无	79(21.29)	205(55.26)		
胃癌术后 TNM 分期	Ⅱ	18(4.85)	52(14.02)	3.203	0.202
	Ⅲ	37(9.97)	61(16.44)		
	Ⅳ	60(16.17)	143(38.55)		
	Ⅴ	60(16.17)	143(38.55)		
预防性保肝	有	75(20.22)	211(56.87)	13.290	0.001
	无	40(10.78)	45(12.13)		
化疗方案	FOLFOX	43(11.59)	86(23.18)	1.826	0.609
	XELOX	48(12.94)	100(29.95)		
	卡培他滨	15(4.04)	42(11.32)		
	替吉奥	9(2.43)	28(7.55)		

3. 胃癌术后患者化疗后出现肝功能异常的处理:
115 例出现肝功能异常的患者中有 68 例患者未予以

表 6 胃癌术后化疗肝功能异常的多因素 Logistic 模型回归分析			
相关因素	OR	95% CI	P
长期饮酒	2.662	1.159 ~ 6.112	0.021
乙型病毒性肝炎	5.559	1.971 ~ 15.682	0.001
2 级以上消化道反应	1.841	1.089 ~ 3.114	0.023
预防性保肝	0.442	0.262 ~ 0.734	0.002

保肝药物治疗,在完成当前化疗周期后 1 个月内肝功能指标自行恢复正常,35 例患者予以异甘草酸镁注射液保肝治疗,12 例患者予以异甘草酸镁注射液联合还原性谷胱甘肽保肝治疗,经积极保肝治疗后,上述患者的肝功能指标均恢复正常,未出现肝衰竭等严重不良事件。

讨 论

本研究纳入的 371 例胃癌术后化疗患者中共 115 例出现肝功能异常,发生率 30.99%,低于杜娟等^[7]及田琦^[8]关于胃肠道恶性肿瘤化疗肝功能异常发生率(58.00%,55.25%)的研究,可能与目前胃癌术后辅助化疗中预防性应用保肝药物的比例较高有关,这与陈喆等^[9]有关结直肠癌化疗性肝功能异常的研究中的发生率相符(29.30%)。在前 4 个化疗周期中,肝功能异常的发生率呈逐渐增高趋势,这符合化疗药物对肝脏细胞毒性的累积作用,但是后两个化疗周期肝功能异常的发生率却呈现出下降趋势,考虑与部分患者出现化疗不良反应后调整化疗药物剂量及改变化疗方案有关。

本研究相关因素分析显示长期饮酒、合并乙型病毒性肝炎、化疗过程中出现 2 级以上消化道反应是胃癌术后化疗出现肝功能异常的独立危险因素。长期摄入酒精可以引起体内蛋白质及脂类代谢紊乱,直接损伤肝脏细胞,引起酒精性肝病,甚至导致酒精性肝硬化,长期饮酒的胃癌术后化疗患者更容易出现肝功能异常可能与此有关。随着改革开放以来我国经济的快速发展,饮酒人群呈增多趋势,导致我国目前的酒精性肝病发生率呈现出一定的上升趋势^[10]。在临床工作中对长期饮酒的胃癌术后化疗患者应当引起重视,适当调整化疗方案或减少化疗药物剂量,预防性使用保肝药物治疗,避免出现严重的化疗性肝功能异常。

本研究发现合并乙型病毒性肝炎的胃癌术后化疗患者,化疗后肝功能异常的发生率明显高于没有合并乙型病毒性肝炎的患者,这与 Yeo 等^[11]的研究中乙型肝炎病毒阳性的恶性肿瘤患者,化疗后肝功能异

常的发生率明显高于非乙型肝炎病毒携带者的观点一致。相关研究也已经证实了乙型病毒性肝炎合并乳腺癌、淋巴瘤、直肠癌、肺癌等化疗后肝损伤与乙型肝炎病毒再激活相关性有关,逐步明确了乙型肝炎病毒再激活是乙型病毒性肝炎患者化疗后肝损伤的直接机制之一^[12-14]。因此,临床工作中对于合并乙型病毒性肝炎的胃癌术后化疗患者,可在化疗前后适当的给予抗病毒治疗,以减少化疗性肝功能异常的发生^[15]。

本研究还发现化疗过程中出现2级以上消化道反应也与胃癌术后化疗患者出现肝功能异常有关,考虑与严重的恶心、呕吐、腹泻等导致的消化道功能紊乱,影响胆汁正常的分泌、排泄,造成胆汁在肝内的淤积从而引起肝功能异常有关。而胃癌术后化疗患者由于消化道重建,化疗过程中更加可能引起消化道不良反应^[16],目前化疗过程中预防性的使用止吐药物等可以适当缓解消化道不良反应。严重的消化道反应也是恶性肿瘤术后患者不能完成术后化疗治疗的不良反应之一,在临床工作中,针对化疗过程中出现2级以上消化道反应的胃癌术后化疗患者应该更加引起重视,积极的预防性应用止吐、护胃药物缓解消化道反应,及时调整化疗方案及化疗药物剂量,以避免发生严重的肝功能异常。既往有文献报道肝转移也是化疗相关肝功能异常的高危因素,纳入本研究的合并肝转移的胃癌术后化疗患者只有21例,仅占371例患者的5.67%,21例合并肝转移的患者中肝功能异常发生率为47.62%,本研究中相关因素分析显示肝转移不是胃癌术后化疗性肝功能异常的相关因素,可能是由于纳入的样本量不足所致,仍应该在临床工作中引起重视^[5]。本研究发现年龄不是胃癌术后化疗患者发生肝功能异常的的危险因素,但是目前在临床工作中,对于年龄较大的胃癌术后化疗患者,一般是适当的减少化疗药物剂量,避免出现严重的化疗相关不良反应。

本研究发现预防性使用保肝药物是胃癌术后化疗性肝功能异常的保护因素,目前已经有大量研究证明了预防性使用保肝药物可以有效减少化疗性肝损伤的发生,而且我国于2014年发布的《肿瘤药物相关性肝损伤防治专家共识》也建议合理使用保肝药物,然而因为部分保肝药物也可能存在一定的肝脏毒性,一般不主张同时联合应用3种以上的保肝药物^[17-20]。目前在临床工作中,胃癌术后患者进行化疗的同时,一般都会预防性的使用保肝药物,有效的

减少了化疗性肝功能异常的发生,但是不可避免的存在保肝药物滥用现象,应该针对性的对容易出现化疗性肝功能异常的胃癌术后患者预防性使用保肝药物,以减少保肝药物滥用,减轻胃癌术后化疗患者的经济负担。

综上所述,本研究显示胃癌术后化疗患者发生肝功能异常与长期饮酒、合并乙型病毒性肝炎及2级以上消化道反应、预防性使用保肝药物因素有关。长期饮酒、合并乙型病毒性肝炎及2级以上消化道反应是胃癌术后化疗患者出现肝功能异常的危险因素,预防性使用保肝药物是保护因素,建议在临床工作中针对合并上述危险因素的胃癌术后化疗患者予以预防性保肝治疗,以减少化疗性肝功能异常的发生,保证胃癌术后化疗患者能够顺利、安全的完成化疗治疗周期,获得更长的生存时间及更好的生活质量。

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 Chen W, Zheng R, Baade PD, *et al.* Cancer statistics in China, 2015 [J]. *CA Cancer J Clin*, 2016,66(2):115-132
- 3 Waddell T, Verheij M, Allum W, *et al.* Gastric cancer: ESMO-ES-SO-ESTRO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up [J]. *Eur J Surg Oncol*, 2014,40(5):584-591
- 4 Rabinowich L, Shibolet O. Drug induced steatohepatitis: an uncommon culprit of a common disease [J]. *Biomed Res Int*, 2015,2015(7):168905
- 5 陈群伟,郑晓青,常春阳,等. 恶性肿瘤化疗后肝功能异常的临床特征及其危险因素分析 [J]. *浙江医学*, 2017,39(12):976-978,1001
- 6 于乐成,茅益民,陈成伟. 药物性肝损伤诊治指南 [J]. *中华肝脏病杂志*, 2015,23(11):1752-1769
- 7 杜娟,魏嘉,杨阳,等. 胃肠道恶性肿瘤患者术后辅助化疗肝损伤的发生率及其相关因素 [J]. *现代肿瘤医学*, 2017,25(5):249-252
- 8 田琦. 结直肠癌化疗后肝功能异常的影响因素分析 [D]. 济南:山东大学,2017
- 9 陈喆,贾贝,乔涌起,等. 结直肠癌患者化疗后肝功能异常的分析 [J]. *临床药物治疗杂志*, 2015,13(1):53-57
- 10 中华医学会肝病学会脂肪肝和酒精性肝病学组. 酒精性肝病防治指南(2018年更新版) [J]. *临床肝胆病杂志*, 2018,21(2):170-176
- 11 Yeo W, Chan PK, Ho WM, *et al.* Lamivudine for the prevention of hepatitis B virus reactivation in hepatitis B s-antigen seropositive cancer patients undergoing cytotoxic chemotherapy [J]. *J Clin Oncol*, 2004,22(5):927-934
- 12 吴盛喜,许鸿鹄,黄河澄,等. HBsAg阳性恶性肿瘤患者化疗后肝损伤及HBV再激活的临床分析 [J]. *临床肝胆病杂志*, 2016,32(1):110-113