

文章编号:1005-6947(2006)03-0173-04

· 胆管癌专题研究 ·

# 胆管癌围手术期死亡因素分析

黄海<sup>1</sup>, 刘胜利<sup>2</sup>

(1. 南京中医药大学附属常州市中医院 普通外科, 江苏 常州 213000; 2. 南京东南大学附属中大医院 肝胆胰脾外科, 江苏 南京 210009)

**摘要:**目的 探讨影响胆管癌围手术期死亡的危险因素。方法 对62例胆管癌手术患者的临床资料进行回顾性研究。用Logistic回归法分析影响围手术期死亡的危险因素。对每一指标行单因素分析, 筛选出 $P < 0.1$ 的自变量方可进入多因素分析。结果 单因素分析显示影响围手术期死亡的可能因素有7个, 即年龄、术前总胆红素、 $\gamma$ -GT、白(清)蛋白、肝功能分级、肿瘤分期、术前合并症; 多因素分析显示显著影响围手术期死亡的危险因素有3个, 按影响大小依次为年龄、肿瘤分期和 $\gamma$ -GT。结论 高龄、高 $\gamma$ -GT水平和肿瘤分期晚增加胆管癌围手术期死亡的风险。

**关键词:**胆管肿瘤/外科学; 胆道外科手术/死亡率; 围手术期

**中图分类号:** R735.8; R657.4 **文献标识码:** A

## An analysis of factors in perioperative mortality of cholangiocarcinoma

HUANG Hai<sup>1</sup>, LIU Sheng-li<sup>2</sup>

(1. Department of General Surgery, the Affiliated Changzhou Traditional Chinese Medicine Hospital, Nanjing University of Traditional Chinese Medicine, Changzhou Jiangsu, 213000, China; 2. Department of Hepatobiliary Surgery, the Affiliated Zhongda Hospital, Southeast University, Nanjing 210009, China)

**Abstract: Objective** To investigate the risk factors that affect the perioperative mortality in cholangiocarcinoma. **Methods** The clinical data of sixty two patients with cholangiocarcinoma who underwent operation were reviewed retrospectively. Logistic regression test was used in the perioperative mortality study. Before multivariate analysis, each parameter was evaluated with univariate analysis to define whether it was of statistical significance ( $P < 0.1$ ) or not. Then the parameters with statistical significance were entered for further multivariate analysis. **Results** Univariate analysis showed 7 factors that might influence the perioperative mortality, included age, preoperative total bilirubin,  $\gamma$ -GT, albumin, tumour stage, liver function classification, and preoperative concomitant diseases. In multivariate analysis, results showed that 3 factors significantly influenced the perioperative mortality, which in order of significance were age, tumour stage, and  $\gamma$ -GT. **Conclusions** Aging, high  $\gamma$ -GT and late tumour stage are the risk factors, which can increase the perioperative mortality in cholangiocarcinoma.

**Key words:** Bile Duct Neoplasms/surg; Biliary Tract Surgery/mortal; Perioperation

**CLC number:** R735.8; R657.4 **Document code:** A

胆管癌是消化道肿瘤中发病率上升较快的恶性肿瘤之一, 是继肝癌之后第二大肝胆系统癌肿<sup>[1]</sup>。胆管癌手术难度大、围手术期死亡风险高。如何在改进胆管癌手术技巧的同时降低围手术期死

亡风险仍是当今外科医生所面临的难点。笔者收集了南京东南大学附属中大医院肝胆外科1989年10月—2004年1月62例胆管癌手术患者的临床资料, 回顾性研究影响胆管癌围手术期死亡的危险因素。

收稿日期:2005-11-23; 修订日期:2006-03-09。

**作者简介:**黄海,男,江西乐安人,南京中医药大学附属常州市中医院主治医师,主要从事肝胆胰疾病临床方面的研究。

**通讯作者:**刘胜利 电话:025-83272197; E-mail:liusl@houtmail.com。

## 1 临床资料

### 1.1 一般资料

本组男33例,女29例;年龄44~82(62.3±

8.4)岁。9例患者有术前合并症,其中伴有糖尿病3例次,高血压2例次,老年慢性支气管炎、肺结核、血吸虫肝病、尿毒症、冠心病各1例次(1例同时合并糖尿病和高血压)。

### 1.2 临床分型、肝功能 Child-Pugh 分级和肿瘤分期

用 Longmire 分型法<sup>[2]</sup>对胆管癌进行临床分型,其中上段癌35例(56.5%)、中段6例(9.7%)、下段21例(33.8%)。用 Child-Pugh 标准<sup>[3]</sup>对肝功能进行分级:A级27例(43.6%),B级28例(45.2%),C级7例(11.3%)。用 UICC TNM 标准<sup>[4]</sup>对胆管癌进行分期,其中I期1例(1.6%),II期21例(33.9%),III期25例(40.3%),IV期15例(24.2%)。

### 1.3 实验室检查

术前总胆红素4.5~730.0 μmol/L[(217.1 ± 170.0) μmol/L]、丙氨酸氨基转移酶(ALT)13.0~399.0 U/L[(114.6 ± 99.0) U/L]、天冬氨酸氨基转移酶(AST)8.0~545.0 U/L[(112.2 ± 100.0) U/L]、γ-谷氨酰转肽酶(γ-GT)23.0~1240.0 U/L[(376.1 ± 307.8) U/L]、碱性磷酸酶(ALP)32.6~1362.0 U/L[(431.7 ± 302.8) U/L]、白蛋白25.0~45.0 g/L[(34.8 ± 5.0) g/L]。

### 1.4 手术方式及手术时间

手术方式由术者根据肿瘤部位、手术中肿瘤是否为晚期及可切除性判断,并结合术者的手术经验和患者具体情况等决定。对于中、下段胆管癌,主要实施胰十二指肠切除术,共切除17例。上段胆管癌共切除20例,其中局部切除6例(单纯肿瘤切除,未淋巴结清扫),肿瘤加骨骼化切除10例(肿瘤切除加肝十二指肠韧带骨骼化),联合肝叶切除4例(联合肝V+IV段切除、联合肝左叶切除、联合尾状叶切除、左半肝切除各1例)。单纯胆肠内引流18例(上段胆管癌15例,中、下段3例),单纯外引流5例(上段胆管癌4例,中、下段1例),剖腹探查2例(上段胆管癌)。手术时间1~13 h(5.5 ± 2.4)h。

### 1.5 统计学分析方法

用 Logistic 回归法分析影响胆管癌围手术期死亡的危险因素。自变量选取年龄,性别,总胆红素,ALT,AST,γ-GT,ALP,白(清)蛋白,术前合并症,手术时间,手术方式,肝功能分级,肿瘤分期,肿瘤分

型,共14个指标。在 Logistic 回归分析法中,对自变量的要求是等级资料或数值资料。14个指标中性别、术前有无合并症、肝功能分级、肿瘤分期等为等级资料,故按照等级资料赋值(表1)。

表1 等级资料赋值

参数	赋值方法
性别	女=0,男=1
术前合并症	无=0,有=1
手术方式(按手术损伤大小)	单纯内外引流或剖腹探查=1,局部切除=2,肿瘤+骨骼化切除=3,联合肝叶切除或胰十二指肠切除=4
肝功能分级	A级=1,B级=2,C级=3
肿瘤分期 <sup>†</sup>	I~II期=1,III期=2,IV期=3

注:†肿瘤分期中I期只有1例,故与II期合并

年龄,总胆红素,ALT,AST,γ-GT,ALP,白(清)蛋白,手术时间是数值资料,按实际值赋值,目的是最大可能显示资料的完整信息。由于肿瘤分型(上段,中段,下段)属平行资料(无等级之分),根据选用的统计方法要求,采用哑变量赋值,即上段为1、中段为2、下段为3,并设置对照。数据采用 SPSS 11.5 统计软件进行处理。为减少统计误差,对每一指标先用单因素分析进行筛选,自变量  $P < 0.1$  的方进入多因素分析。多因素分析筛选用 Forward: LR 法(依据偏似然比检验结果逐步向前筛选法)。

## 2 结果

本组7例(11.3%)在术后第9~39(18.4 ± 11.0)天死亡,其中死于多器官功能衰竭4例,呼吸功能衰竭、急性肾功能不全、糖尿病高渗性昏迷各1例。

### 2.1 单因素分析结果

经 Logistic 回归单因素分析显示,7个因素  $P < 0.1$ ,即年龄,术前总胆红素,γ-GT,白(清)蛋白,肝功能分级,肿瘤分期,术前合并症为手术死亡危险因素(表2)。

### 2.2 多因素分析结果

Logistic 回归多因素分析显示,3个因素显著影响手术死亡,即年龄、γ-GT 和肿瘤分期(表3)。根据标准化回归系数估计值,三者影响大小依次为年龄、肿瘤分期及 γ-GT。其回归方程为:  $\text{logit } P = 0.245 \times \text{年龄} + 0.004 \times \gamma\text{-GT} + 2.174 \times \text{肿瘤分期} - 25.3$  ( $\text{logit } P = \ln P/1-P$ ,其中  $P$  为发生围手术期

死亡的概率)。据此方程可计算出,若 $\gamma$ -GT和肿瘤分期恒定,年龄每增加2.8岁则围手术期死亡风险是增加前的2倍;若年龄和肿瘤分期恒定, $\gamma$ -GT每增加173U/L则围手术期死亡风险是增加前的2倍;若年龄和 $\gamma$ -GT恒定,肿瘤分期每增加1期围手术期死亡风险则是增加前的8.796倍。

表2 Logistic回归单因素分析结果

参数	P值
年龄(岁)	0.006 <sup>†</sup>
性别	0.825
总胆红素( $\mu$ mol/L)	0.03 <sup>†</sup>
ALT(U/L)	0.368
AST(U/L)	0.562
ALP(U/L)	0.361
$\gamma$ -GT(U/L)	0.027 <sup>†</sup>
白(清)蛋白(g/L)	0.036 <sup>†</sup>
肝功能分级	0.063 <sup>†</sup>
手术时间(h)	0.558
手术方式	0.352
术前合并症	0.039 <sup>†</sup>
肿瘤分期	0.062 <sup>†</sup>
肿瘤分型	0.887

注:†因 $P < 0.1$ ,故入选多因素分析

表3 Logistic回归多因素分析结果

参数	回归系数 估计值	回归系数 标准误	标准化回归 系数估计值	危险 比数比	P值
年龄	0.245	0.095	2.067	1.278	0.01
$\gamma$ -GT	0.004	0.002	1.23	1.004	0.046
肿瘤分期	2.174	1.11	1.675	8.796	0.049

### 3 讨论

胆管癌手术的风险高,如手术前对于胆管癌围手术期死亡风险进行较准确的评估,将为手术者选用合适的手术方法、术中把握合适的手术尺度等方面提供有价值的参考资料,可在降低围手术期死亡风险与提高手术疗效间权衡利弊。由于胆管癌围手术期死亡高风险是多种因素综合作用的结果,故普通的单因素分析可能有很大的片面性,难以作出较准确的评估。多因素分析研究不但可以明确影响围手术期死亡的危险因素,而且可以

反映各危险因素之间的交互作用。

Logistic回归属于概率型回归,主要用以分析某类事件发生的概率与自变量之间的关系,特别适用于应变量为二项分类的情形。本研究中胆管癌围手术期死亡的结果为死亡或未死亡(赋值为0和1),符合Logistic回归的使用要求,故采用此方法进行多因素分析。在选择自变量时,研究中充分考虑到可能影响围手术期死亡的因素,共选择了14个指标,尽可能将相关的临床资料完整纳入。在多因素统计分析时,一般要求样本含量不少于自变量个数的10倍,而本组样本含量仅62例,故在多因素分析之前先进行单因素分析,旨在初步筛选自变量,将有关的指标( $P < 0.1$ )纳入最终的Logistic回归模型进行多因素分析。

本文分析结果显示,年龄是影响胆管癌围手术期死亡最危险因素(表3)。这可能与老年患者的生理特点、手术耐受能力及伴发疾病等有关。老年人的特殊生理和临床特点,可能是老年胆管癌患者围手术期容易死亡的病理基础。比如:老年人全身实质性器官有不同程度的退行性改变,各器官储备功能逐渐下降,某些重要器官代偿能力逐步减弱,调节功能不敏捷,故手术后易发生酸碱平衡失调及水、电解质代谢紊乱;免疫功能下降,生存能力和抵御疾病、耐受手术的能力明显减退;老年患者对疾病的反应迟钝,临床表现往往与病理改变不平行,就诊时疾病本身较临床表现更严重。据统计<sup>[5]</sup>,每一老年人平均罹患1.6个以上器官的病变,如心血管疾病占50%~60%,其中心功能不全者占10%;此外尚有肺功能障碍、糖尿病、肾病等。手术会加重这些术前合并症;它们的存在往往使胆管癌手术治疗复杂化,手术大小的尺度难于把握,增加了围手术期死亡风险。虽然本组单因素分析亦显示术前合并症可能影响胆管癌围手术期死亡(表2),但多因素分析未获支持。这可能与本组样本量少有关。本研究结果提示,临床上对高龄患者行胆管癌手术需要术者应高度重视围手术期的处理,选择合适的手术时机和手术方法,在围手术期死亡高风险和手术效果间权衡得失。

$\gamma$ -GT 也是影响围手术期死亡的危险因素之一(表3),且水平与围手术期死亡风险呈正比。血清中  $\gamma$ -GT 主要来自肝脏,在胆道梗阻和肝功能失代偿时可显著升高。由于  $\gamma$ -GT 是反映胆道梗阻程度的敏感指标,提示恶性胆道梗阻可导致围手术期死亡风险增高。据报道<sup>[6]</sup>,恶性胆道梗阻患者的围手术期病死率平均高达 20.0% ~ 28.6%,因为胆道梗阻程度越重,内毒素血症越明显。实验和临床研究表明<sup>[7]</sup>,梗阻性黄疸时内毒素血症可诱发感染甚至脓毒血症、上消化道出血、急性肾衰竭、多器官衰竭等疾病而导致围手术期死亡。

肿瘤分期也可显著影响胆管癌围手术期死亡(表3)。肿瘤分期越晚,围手术期死亡风险越高。中晚期胆管癌患者的肿瘤多已侵犯邻近组织,并可能有肝十二指肠韧带内淋巴结转移或远处转移。加之这种患者胆道梗阻的时间往往较长,由此所造成的肝功能损害也更重。此外,肿瘤若进入晚期,往往同时伴有恶液质等全身营养不良状况,造成免疫力低下,重要器官如心、肺、肾等不同程度的功能不全,抗手术打击能力下降。此时若手术损伤稍大,则患者可能不能耐受。

据报道<sup>[8]</sup>,胆管癌患者术前总胆红素水平高于 171  $\mu\text{mol/L}$  (10 mg/dL),围手术期病死率高达 13% ~ 28%。本组围手术期病死率为 11.3%,术前总胆红素水平平均为 217.1  $\mu\text{mol/L}$ 。虽然单因素分析显示,总胆红素可能影响胆管癌围手术期死亡(表2),但多因素分析并未支持这一结果(表3)。然而总胆红素可以反映肝脏损害及胆道梗阻程度,因此临床上不能忽视其意义。

据报道<sup>[9]</sup>,白(清)蛋白也是影响胆管癌围手术期死亡的重要因素;围手术期死亡风险与术前白(清)蛋白水平呈反比,若术前白(清)蛋白水平低于 35 g/L,则会显著影响围手术期死亡。虽然本研究单因素分析显示,白(清)蛋白可能影响胆管癌围手术期死亡(表2),但多因素分析未支持此结果(表3)。一般认为白(清)蛋白是反映肝脏合成贮备功能的较敏感指标之一,提示患者

的营养状况和肝脏合成能力,因此需予以注意。

理论上手术方式和手术损伤的大小会影响围手术期死亡,但本研究未发现手术损伤显著影响手术死亡。可能是本组手术方式种类较多,并且样本分布不均,如联合肝 V + IV 段切除、联合肝左叶切除、联合尾状叶切除、左半肝切除分别只有 1 例,故在分析时只能将手术方式按手术损伤的大小进行合并。若样本量较大,各术式的样本分布较均匀,可将手术方式设为哑变量进行分析,则更有利于比较不同手术方式对围手术期死亡风险的影响。

#### 参考文献:

- [1] 刘小方,周先亭,邹声泉. 八所医院胆管癌 680 例分析[J]. 中华肝胆外科杂志,2004,10(11):773-775.
- [2] Longmire WP Jr. Tumors of the extrahepatic biliary radicals [J]. *Curr Probl Cancer*, 1976,1(2):1-45.
- [3] Bismuth H, Nakache R, Diamond T, *et al.* Management strategies in resection for hilar cholangiocarcinoma [J]. *Ann Surg*, 1992, 215(1):31-38.
- [4] 叶任高. 内科学[M]. 第5版,北京:人民卫生出版社,2002.468.
- [5] 杨继震. 老年人胆道外科疾病[J]. 新消化病学杂志,1996,4(5):241-242.
- [6] Zou S, Qin R, Wang J, *et al.* Prognostic factors of clinical curative effect for malignant obstructive jaundice [J]. *Zhonghua Wai Ke Za Zhi*, 2000,38(10):771-774.
- [7] Diamond T, Dolan S, Thompson RL, *et al.* Development and reversal of endotoxemia and endotoxin-related death in obstructive jaundice [J]. *Surgery*, 1990,108(2):370-374.
- [8] Pitt HA, Cameron JL, Postier RG, *et al.* Factors affecting mortality in biliary tract surgery [J]. *Am J Surg*, 1981,141(1):66-72.
- [9] Gerhards MF, van Gulik TM, de Wit LT, *et al.* Evaluation of morbidity and mortality after resection for hilar cholangiocarcinoma - a single center experience [J]. *Surgery*, 2000,127(4):395-404.