



· 论 著 ·

# 影响胰腺癌根治术预后的围手术期相关因素的回顾性分析

朱序勤<sup>1</sup>, 贾淞淋<sup>1</sup>, 祁 洁<sup>1</sup>, 申雪芳<sup>1</sup>, 龙 江<sup>2</sup>, 缪长虹<sup>1</sup>

1. 复旦大学附属肿瘤医院麻醉科, 复旦大学上海医学院肿瘤学系, 上海 200032 ;
2. 复旦大学附属肿瘤医院胰腺外科, 复旦大学上海医学院肿瘤学系, 上海 200032

**[摘要]** **背景与目的:** 胰腺癌是恶性程度极高的肿瘤, 即使接受根治性切除手术, 其预后也较差。为了更好地了解围手术期麻醉管理策略在改善患者预后中的作用, 回顾性分析胰腺癌手术的相关资料以判明这些因素与预后的关系。**方法:** 回顾性分析2011年12月—2016年1月在复旦大学附属肿瘤医院行胰腺癌根治性切除术的190例患者的围手术期临床和病理学资料, 随访截至2019年1月。采用COX比例风险模型进行单因素和多因素分析。**结果:** COX比例风险模型单因素分析显示, 术前CA19-9和中性粒细胞/淋巴细胞比值(neutrophil-lymphocyte ratio, NLR)、TNM分期、肿瘤分化程度和最大直径、淋巴结转移、术中失血量和输血与总生存期(overall survival, OS)均有显著相关性; 术中应用地塞米松与OS之间也有一定的相关性( $P=0.052$ ,  $HR=0.73$ )。多因素回归分析显示, 肿瘤分化程度( $P=0.001$ ,  $HR=0.59$ )、肿瘤最大直径( $P=0.039$ ,  $HR=1.51$ )、淋巴结转移( $P=0.003$ ,  $HR=1.61$ )、术中输血( $P=0.046$ ,  $HR=1.39$ )与OS都有显著相关性。术中输血组的中位生存期(15.7个月)比未输血组(23.3个月)明显缩短。**结论:** 围手术期麻醉管理策略对保护患者免疫功能、降低复发转移风险、改善预后很重要。合理选择麻醉方式和麻醉药物, 优化麻醉管理策略, 建立个体化的输血管理方案, 对于改善胰腺癌手术患者的远期生存具有重要意义。

**[关键词]** 胰腺癌; 预后; 围手术期; 麻醉

DOI: 10.19401/j.cnki.1007-3639.2019.07.007

中图分类号: R735.9 文献标志码: A 文章编号: 1007-3639(2019)07-0521-07

**Perioperative factors associated with prognosis of patients after radical resection of pancreatic cancer: a retrospective analysis** ZHU Xuqin<sup>1</sup>, JIA Songlin<sup>1</sup>, QI Jie<sup>1</sup>, SHEN Xuefang<sup>1</sup>, LONG Jiang<sup>2</sup>, MIAO Changhong<sup>1</sup> (1. Department of Anesthesiology, Fudan University Shanghai Cancer Center, Department of Oncology, Shanghai Medical College, Fudan University, Shanghai 200032, China; 2. Department of Pancreatic Surgery, Fudan University Shanghai Cancer Center, Department of Oncology, Shanghai Medical College, Fudan University, Shanghai 200032, China)

Correspondence to: MIAO Changhong E-mail: miaochh@aliyun.com

**[Abstract]** **Background and purpose:** Pancreatic cancer is a devastating disease. Even after radical resection of pancreatic cancer, the prognosis still remains poor. To better understand the effects of perioperative anesthesia strategy on improving long-term survival, this retrospective analysis investigated associations between perioperative factors and survival in patients undergoing pancreatic cancer surgery. **Methods:** Survival data [overall survival (OS)] and perioperative clinicopathological parameters for 190 patients who underwent radical resection of pancreatic cancer between December 2011 and January 2016 were obtained in Fudan University Shanghai Cancer Center. The last follow-up time was January 2019. The authors performed univariate and multivariate analyses using the COX proportional hazards regression model. **Results:** Univariate analyses revealed that preoperative CA19-9 level and neutrophil-lymphocyte ratio (NLR), TNM stage, differentiation, maximum size of tumor, lymph node metastasis, intraoperative blood loss and transfusion were significantly associated with OS in patients with radical resection of pancreatic cancer.

基金项目: 上海市申康医学发展中心新兴前沿技术联合攻关项目(SHDC12018105)。  
通信作者: 缪长虹 E-mail: miaochh@aliyun.com

Dexamethasone also showed a little association with OS ( $P=0.052$ ,  $HR=0.73$ ). Differentiation ( $P=0.001$ ,  $HR=0.59$ ), maximum size of tumor ( $P=0.039$ ,  $HR=1.51$ ), lymph node metastasis ( $P=0.003$ ,  $HR=1.61$ ) and intraoperative transfusion ( $P=0.046$ ,  $HR=1.39$ ) were identified as significant associations with OS by multivariate analyses. The median survival time (15.7 months vs 23.3 months) of transfused patients was shorter than that of transfusion-free patients. **Conclusion:** Perioperative anesthesia strategy is very important to protect immune functions and reduce risks of recurrence and metastasis in pancreatic cancer patients. It is necessary for us to choose reasonable anesthetic techniques and agents, optimize anesthesia management and establish an individual transfusion scheme in order to improve long-term survival.

**[Key words]** Pancreatic cancer; Prognosis; Perioperative period; Anesthesia

胰腺癌是一种恶性程度极高的实体肿瘤, 在所有分期的胰腺癌患者中, 5年生存率约9%<sup>[1]</sup>。近10年来, 中国胰腺癌发病率显著升高, 目前在我国的癌症死亡率中居第9位<sup>[2]</sup>。目前手术依然是治疗胰腺癌的主要手段, 然而, 即使做了根治性切除手术, 胰腺癌的预后也较差, 中位生存期也只有20~24个月<sup>[3]</sup>。

肿瘤转移复发的原因极为复杂, 既与肿瘤的生物学特性和肿瘤病理学分期有关, 也与肿瘤患者的自身免疫功能状态有关。研究表明, 外科手术操作和麻醉管理策略不仅影响肿瘤患者术后短期并发症的发生, 也会影响其远期生存。手术创伤和患者术前的全身状态在围手术期给人体造成一系列的生理和心理应激, 这种因手术创伤造成的应激反应, 会进一步加重肿瘤患者的免疫抑制, 也会增加术后复发转移的风险。以麻醉方式、麻醉药物和麻醉管理为主体的麻醉综合管理策略也将影响患者的免疫功能和预后。既往回顾性研究发现, 围手术期应用硬膜外阻滞、椎旁阻滞、术中全凭静脉麻醉 (total intravenous anesthesia, TIVA) 和应用地塞米松能够改善癌症手术患者的预后<sup>[4-10]</sup>; 而术中输血和应用吸入麻醉会给患者的预后带来不利影响<sup>[9, 11]</sup>。胰腺癌手术创伤相对较大, 术中放置各种引流管也给患者带来不适, 导致疼痛和应激反应强烈, 因此, 围手术期麻醉管理策略对胰腺癌手术显得尤为重要。为了更好地了解围手术期麻醉管理策略在改善患者预后中的作用, 本研究回顾性分析了胰腺癌手术的相关资料以判明这些因素与预后的关系。

## 1 资料和方法

### 1.1 研究对象

收集2011年12月—2016年1月在复旦大学附属肿瘤医院行胰腺癌手术的190例患者。纳入标准: 术后病理学诊断为胰腺导管腺癌且行根治性 (R0) 切除。排除标准: 术前行化疗或放疗的; 住院期间因严重并发症 (肺栓塞等) 死亡的。所有临床和病理学资料均来自电子病历系统并获得所有患者的知情同意。

### 1.2 数据收集

随访截至2019年1月。总生存期 (overall survival, OS) 定义为从手术日期开始到患者死亡 (任何原因) 的时间。

收集患者以下资料: 性别、年龄、体质量指数 (body mass index, BMI)、美国麻醉医师协会 (American Society of Anesthesiologists, ASA) 分级、术前CA19-9、术前中性粒细胞/淋巴细胞比值 (neutrophil-lymphocyte ratio, NLR)、术前合并糖尿病、手术方式、术中联合硬膜外麻醉、术中应用吸入麻醉、术中使用地塞米松、术后镇痛方式 [硬膜外自控镇痛 (patient-controlled epidural analgesia, PCEA), 静脉自控镇痛 (patient-controlled intravenous analgesia, PCIA)]、术中失血量、术中输血、肿瘤部位、TNM分期 [根据美国癌症联合会 (American Joint Committee on Cancer, AJCC) 胰腺癌第8版分期系统进行分期]、肿瘤分化程度、肿瘤最大直径、淋巴结转移、术后辅助化疗。

### 1.3 统计学处理

计量资料的统计描述采用 $\bar{x} \pm s$ 或中位数 (四

分位数间距), 计数资料的统计描述采用 $n$  (%)。应用Stata 14.0软件进行统计学分析, 首先通过COX比例风险模型进行临床病理学因素的单因素分析, 如 $P \leq 0.1$ 则进入多因素COX回归模型进行分析。生存曲线依据Kaplan-Meier法绘制, 生存曲线的比较采用Log-rank检验。所有检验均是双侧检验,  $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结 果

### 2.1 手术和生存信息

共收集190例胰腺癌手术患者, 其中112例行胰十二指肠切除术, 75例行胰体尾切除术, 3例行全胰腺切除术; 手术时间的中位数(四分位数间距)

为316.5 (240, 390) min。随访截至2019年1月, 死亡161例(84.7%), 存活29例(15.3%)。

### 2.2 影响患者总生存期的围手术期相关因素

通过COX比例风险模型单因素分析显示, 患者的性别、年龄、BMI、ASA分级、术前合并糖尿病、手术方式、术中联合硬膜外麻醉、术后镇痛方式、术中应用吸入麻醉、肿瘤部位、术后辅助化疗与OS之间均无显著相关性; 然而, 术前CA19-9和NLR、术中失血量、术中输血、TNM分期、肿瘤分化程度和最大直径、淋巴结转移与OS均有显著相关性。术中使用地塞米松与OS之间也有一定的相关性( $P=0.052$ , 表1)。术中输血和使用地塞米松的Kaplan-Meier生存曲线见图1。

表1 胰腺癌根治术患者的围手术期临床病理参数与OS之间的单因素分析

Tab. 1 Univariate analyses of associations between perioperative clinicopathological parameters and OS in patients with radical resection of pancreatic cancer

Characteristic	Number	Univariate analysis		
		HR	95% CI	P value
Gender				
Male	112	1.00	-	-
Female	78	0.79	0.58-1.08	0.145
Age/year				
<65	130	1.00	-	-
$\geq 65$	60	0.88	0.63-1.23	0.453
BMI <sup>†</sup>				
22.2 $\pm$ 3.2	189	1.02	0.97-1.06	0.488
ASA				
2	74	1.00	-	-
3	116	1.17	0.85-1.61	0.337
CA19-9 <sup>‡</sup> z <sub>B</sub> /(U·mL <sup>-1</sup> )				
$\geq 1\ 000$	24	1.44	1.13-1.85	0.004
37-1 000	112	-	-	-
$\leq 37$	53	-	-	-
Preoperative NLR <sup>§</sup>				
2.19 (1.68, 2.93)	189	1.09	1.00-1.19	0.040
Diabetes				
No	111	1.00	-	-
Yes	79	0.87	0.64-1.19	0.392
Surgery type				
Pancreaticoduodenectomy	112	1.00	-	-
Distal pancreatectomy	75	0.89	0.65-1.22	0.465
Total pancreatectomy	3	2.02	0.64-6.42	0.231

续表 1

Characteristic	Number	Univariate analysis		
		HR	95% CI	P value
Intraoperative epidural anesthesia				
No	6	1.00	-	-
Yes	184	0.60	0.24-1.46	0.258
Postoperative analgesia*				
PCIA	35	1.00	-	-
PCEA	153	1.10	0.73-1.66	0.640
Volatile inhalational anesthesia				
No	62	1.00	-	-
Yes	128	0.89	0.64-1.23	0.481
Dexamethasone				
No	86	1.00	-	-
Yes	104	0.73	0.54-1.00	0.052
Intraoperative blood loss* V/mL				
>1 000	11	1.34	1.04-1.73	0.026
≥500 & ≤1 000	79	-	-	-
<500	99	-	-	-
Intraoperative transfusion				
No	83	1.00	-	-
Yes	107	1.49	1.09-2.05	0.013
Postoperative adjuvant chemotherapy				
Yes	159	1.00	-	-
No or unknown	31	1.06	0.69-1.63	0.778
Tumor location				
Uncinate and head	114	1.00	-	-
Neck, body and tail	76	0.88	0.64-1.20	0.419
TNM stage				
I, II	166	1.00	-	-
III	24	1.65	1.05-2.59	0.030
Tumor differentiation*				
Well	4	0.66	0.49-0.89	0.006
Moderate	112	-	-	-
Poor	71	-	-	-
Tumor maximum size D/cm				
≤4	148	1.00	-	-
>4	42	1.64	1.14-2.36	0.008
Lymph node metastasis				
No	101	1.00	-	-
Yes	89	1.78	1.30-2.44	<0.001

\*: Some data were missing

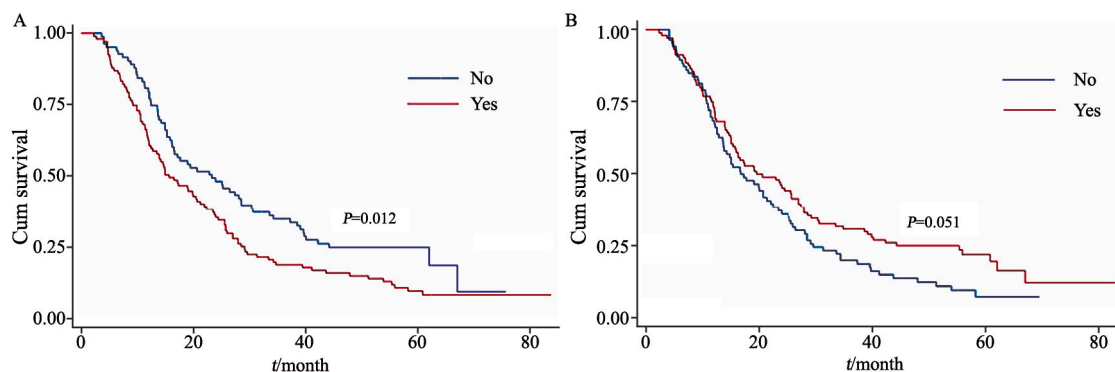


图1 接受胰腺癌根治术患者的Kaplan-Meier生存曲线

Fig. 1 Kaplan-Meier curves of OS differences in patients with radical resection of pancreatic cancer

A: Intraoperative transfusion; B: Dexamethasone

多因素COX回归分析显示，肿瘤分化程度和最大直径、淋巴结转移和术中输血与OS均有显著相关性；术前CA19-9和NLR与OS也有一定

的相关性（表2）。其中，术中输血组的中位生存期 [ 15.7 ( 9.3–29.1 ) 个月 ] 比未输血组 [ 23.3 ( 12.5–44.3 ) 个月 ] 明显缩短。

表2 胰腺癌根治术患者临床病理参数与OS之间的多因素分析

Tab. 2 Multivariate analyses of associations between clinicopathological parameters and OS in patients with radical resection of pancreatic cancer

Characteristic	HR	Z	95% CI	P value
Preoperative NLR	1.09	1.92	1.00-1.19	0.055
Intraoperative transfusion	1.39	2.00	1.01-1.93	0.046
Tumor differentiation	0.59	-3.35	0.43-0.80	0.001
Tumor maximum size D/cm	1.51	2.06	1.02-2.23	0.039
Lymphatic metastasis	1.61	2.94	1.17-2.21	0.003
CA19-9 $z_B/(U \cdot mL^{-1})$	1.29	1.91	0.99-1.67	0.056

### 3 讨 论

硬膜外阻滞是腹部大手术常用的麻醉和镇痛方式，它可阻止伤害性感觉冲动的传导，从而减少手术引起的疼痛和应激反应；也可减少阿片类药物和吸入麻醉药的用量，进而减轻相关的免疫抑制。既往文献报道，硬膜外阻滞可延长胰腺癌手术患者的生存期<sup>[4]</sup>，也可减少食管癌手术患者的复发并延长生存期以及降低前列腺癌根治术患者生化指标复发的风险<sup>[5, 12]</sup>。然而，本研究发现，术中联合硬膜外麻醉和PCEA与胰腺癌手术患者OS无显著相关性。复旦大学附属肿瘤医院的上腹部大手术普遍采用全麻联合硬膜外麻醉和PCEA，因此本研究中单纯全麻和PCIA组的样本量明显少于全麻联合硬膜外麻醉和PCEA组，两

组间样本量差异较大，这也是回顾性研究的局限性所在，因此亟待通过大样本前瞻性随机对照研究进一步探讨。

越来越多的证据表明，不同种类的麻醉药可能通过不同的机制作用于免疫系统，影响肿瘤患者的生存或复发。有研究表明，吸入麻醉药可通过上调肿瘤细胞中的缺氧诱导因子（hypoxia-inducible factors, HIFs）从而有可能促使肿瘤术后复发；而异丙酚目前尚未有证据表明其能够抑制免疫功能和上调HIF的合成<sup>[13]</sup>。多项回顾性分析表明，与吸入麻醉比较，TIVA会给癌症手术患者的预后带来有利的影响，接受TIVA的结肠癌患者预后比地氟烷吸入的更好，TIVA比吸入麻醉更能有效地延长食管癌手术患者的无复发生存期（recurrence-free survival, RFS）和OS<sup>[7-9]</sup>。然



而, 本研究结果表明, 吸入麻醉或TIVA对胰腺癌手术患者的OS无显著影响; 既往亦有回顾性分析表明, 给予异丙酚为主的TIVA或吸入麻醉对非小细胞肺癌手术患者的RFS或OS无显著影响<sup>[14]</sup>。导致以上研究结果不一致的原因很多, 其中吸入麻醉组在全麻诱导期也使用了异丙酚, 尽管全麻维持期未继续使用异丙酚, 但诱导期静注的异丙酚也可能影响研究的结果; 另外, 研究的样本量大小也可能是导致两种麻醉药对预后没有影响的原因, 如果扩大样本量可能会得到不一样的结果。

在胰腺癌手术加速康复外科 (enhanced recovery after surgery, ERAS) 临床路径指南中, 强烈推荐围手术期联合应用不同机制的药物进行多模式预防术后恶心呕吐, 其中术中单次静脉注射地塞米松就是方法之一<sup>[15]</sup>。然而, 胰十二指肠切除术等大手术需要做多个吻合, 理论上应用糖皮质激素会影响吻合口愈合, 从而增加术后并发症的发生。但是, 既往回顾性研究表明, 术中应用地塞米松可减少胰腺癌的术后感染并发症并改善远期生存<sup>[4, 10]</sup>。本研究单因素回归分析结果亦显示, 术中应用地塞米松也能够一定程度上改善胰腺癌手术的预后, 其具体作用机制还需要进一步研究。

输血在维持有效血容量、改善氧供、维持器官灌注的同时, 也可导致炎症反应和免疫抑制, 即输血相关的免疫调节 (transfusion-related immune modulation, TRIM); 然而, 输血是否会增加肿瘤患者术后复发, 目前还没有确凿的证据。有研究发现, 围手术期输血会使结肠癌、肾上腺皮质癌、肝癌和胰腺癌患者预后更差<sup>[16-19]</sup>。胰腺癌手术相对复杂, 患者术前往往往伴有贫血, 据报道胰腺癌手术输血高达68%<sup>[11]</sup>。虽然大多数研究表明, 输血会给胰腺癌手术预后带来不利影响, 但是其中也有相互矛盾的结果<sup>[20]</sup>。本研究结果与大多数研究结果一致, 即术中输血会缩短胰腺癌手术患者的生存期。当然, 输血的患者往往术中失血量较大, 而疾病的严重程度、手术的复杂性、手术操作者的熟练程度和患者本身的状况 (梗阻性黄疸有易出

血倾向) 等因素客观上都会影响术中失血量, 因此在一定程度上可能会影响研究结果。有鉴于此, 临床上需要给患者建立个体化的输血管理方案, 通过术前自体血储备、急性等容血液稀释、应用止血药物以及术中细致的手术操作等方法尽可能地减少血液丢失; 同时, 采用个体化的输血指征来决定是否输血, 从而进一步改善患者的预后。

综上所述, 围手术期麻醉管理策略很重要, 它既可以保障胰腺癌手术顺利完成, 也可以保护患者的免疫功能, 降低复发转移的风险, 改善预后。合理选择麻醉方式和麻醉药物, 优化麻醉管理策略, 建立个体化的输血管理方案, 这对于改善胰腺癌手术患者的远期生存具有重要意义, 未来需要开展相关的前瞻性随机对照研究来进一步探讨。

#### [参 考 文 献]

- [1] SIEGEL R L, MILLER K D, JEMAL A. Cancer statistics, 2019 [J]. *CA Cancer J Clin*, 2019, 69(1): 7-34.
- [2] CHEN W, ZHENG R, BAADE P D, et al. Cancer statistics in China, 2015 [J]. *CA Cancer J Clin*, 2016, 66(2): 115-132.
- [3] PUGALENTHI A, PROTIC M, GONEN M, et al. Postoperative complications and overall survival after pancreaticoduodenectomy for pancreatic ductal adenocarcinoma [J]. *J Surg Oncol*, 2016, 113(2): 188-193.
- [4] CALL T R, PACE N L, THORUP D B, et al. Factors associated with improved survival after resection of pancreatic adenocarcinoma: a multivariable model [J]. *Anesthesiology*, 2015, 122(2): 317-324.
- [5] HILLER J G, HACKING M B, LINK E K, et al. Perioperative epidural analgesia reduces cancer recurrence after gastro-oesophageal surgery [J]. *Acta Anaesthesiol Scand*, 2014, 58(3): 281-290.
- [6] EXADAKTYLOS A K, BUGGY D J, MORIARTY D C, et al. Can anesthetic technique for primary breast cancer surgery affect recurrence or metastasis? [J]. *Anesthesiology*, 2006, 105(4): 660-664.
- [7] JUN I J, JO J Y, KIM J I, et al. Impact of anesthetic agents on overall and recurrence-free survival in patients undergoing esophageal cancer surgery: a retrospective observational study [J]. *Sci Rep*, 2017, 7(1): 14020.
- [8] WU Z F, LEE M S, WONG C S, et al. Propofol-based total intravenous anesthesia is associated with better survival than desflurane anesthesia in colon cancer surgery [J]. *Anesthesiology*, 2018, 129(5): 932-941.
- [9] WIGMORE T J, MOHAMMED K, JHANJI S. Long-term

- survival for patients undergoing volatile versus IV anesthesia for cancer surgery: a retrospective analysis [J]. *Anesthesiology*, 2016, 124(1): 69–79.
- [ 10 ] SANDINI M, RUSCIC K J, FERRONE C R, et al. Intraoperative dexamethasone decreases infectious complications after pancreaticoduodenectomy and is associated with long-term survival in pancreatic cancer [J]. *Ann Surg Oncol*, 2018, 25(13): 4020–4026.
- [ 11 ] MAVROS M N, XU L, MAQSOOD H, et al. Perioperative blood transfusion and the prognosis of pancreatic cancer surgery: systematic review and meta-analysis [J]. *Ann Surg Oncol*, 2015, 22(13): 4382–4391.
- [ 12 ] BIKI B, MASCHA E, MORIARTY D C, et al. Anesthetic technique for radical prostatectomy surgery affects cancer recurrence: a retrospective analysis [J]. *Anesthesiology*, 2008, 109(2): 180–187.
- [ 13 ] KIM R. Effects of surgery and anesthetic choice on immunosuppression and cancer recurrence [J]. *J Transl Med*, 2018, 16(1): 8.
- [ 14 ] OH T K, KIM K, JHEON S, et al. Long-term oncologic outcomes for patients undergoing volatile versus intravenous anesthesia for non-small cell lung cancer surgery: a retrospective propensity matching analysis [J]. *Cancer Control*, 2018, 25(1): 1073274818775360.
- [ 15 ] LASSEN K, COOLSEN M M E, SLIM K, et al. Guidelines for perioperative care for pancreaticoduodenectomy: Enhanced Recovery After Surgery (ERAS®) Society recommendations [J]. *Clin Nutr*, 2012, 31(6): 817–830.
- [ 16 ] WU H L, TAI Y H, LIN S P, et al. The impact of blood transfusion on recurrence and mortality following colorectal cancer resection: a propensity score analysis of 4 030 patients [J]. *Sci Rep*, 2018, 8(1): 13345.
- [ 17 ] POORMAN C E, POSTLEWAIT L M, ETHUN C G, et al. Blood transfusion and survival for resected adrenocortical carcinoma: a study from the United States Adrenocortical Carcinoma Group [J]. *Am Surg*, 2017, 83(7): 761–768.
- [ 18 ] WADA H, EGUCHI H, NAGANO H, et al. Perioperative allogenic blood transfusion is a poor prognostic factor after hepatocellular carcinoma surgery: a multi-center analysis [J]. *Surg Today*, 2018, 48(1): 73–79.
- [ 19 ] ABE T, AMANO H, HANADA K, et al. Perioperative red blood cell transfusion is associated with poor long-term survival in pancreatic adenocarcinoma [J]. *Anticancer Res*, 2017, 37(10): 5863–5870.
- [ 20 ] CLARK E, CONNOR S, TAYLOR M A, et al. Perioperative transfusion for pancreaticoduodenectomy and its impact on prognosis in resected pancreatic ductal adenocarcinoma [J]. *HPB (Oxford)*, 2007, 9(6): 472–477.

(收稿日期: 2019-05-20 修回日期: 2019-06-13)