

原发性肝癌并发消化性溃疡 76 例分析

Analysis of 76 Cases with Primary Liver Cancer Complicated with Peptic Ulcer

RAO Jian, LIN Xiu-xin, YU Geng-sheng, et al.

饶建, 林秀欣, 余更生, 郑作深

(江门市中心医院, 广东 江门 529070)

摘要: [目的] 观察原发性肝癌并发消化性溃疡的发病情况, 探讨其发生因素及临床意义。[方法] 对 122 例原发性肝癌并行胃镜检查患者的临床资料进行回顾性分析。[结果] 原发性肝癌患者合并消化性溃疡的发病率为 60.5% (76/122), 其中十二指肠溃疡、胃溃疡、复合性溃疡发病率分别为 13.9%、29.5%、18.8%。其发生与肝癌体积、肝功能 Child 分级、Hp 感染、食管静脉曲张程度均无显著相关 ($P>0.05$); 仅与门静脉压力升高显著相关 ($P<0.05$)。[结论] 原发性肝癌患者消化性溃疡发病率高, 发病原因与门静脉压力升高显著相关, 应常规行胃镜检查。防治溃疡合并消化道出血时, 应给予降低门静脉压力、制酸等治疗措施。

关键词: 肝肿瘤; 消化性溃疡; 门静脉压力

中图分类号: R735.7 **文献标识码:** B

文章编号: 1671-170X(2016)08-0679-04

doi: 10.11735/j.issn.1671-170X.2016.08.B014

原发性肝癌是中国常见的恶性肿瘤之一。近年来原发性肝癌的发病率和病死率有增加的趋势^[1-3]。根据 2011 年中国肿瘤登记年报的数据显示, 我国肝癌发病率约为 26.39/10 万, 排名第 4, 但是死亡率约为 23.93/10 万, 仅次于肺癌^[4]。我国肝癌发病率和病死率均高于世界发达国家和其他发展中国家^[5]。目前, 原发性肝癌的病因及确切分子机制尚不完全清楚, 认为其发病是多因素、多步骤的复杂过程, 受环境和遗传双重因素影响^[6]。流行病学及实验研究资料表明, 乙型肝炎病毒 (HBV) 和丙型肝炎病毒 (HCV) 感染、黄曲霉素、饮水污染、酒精、肝硬化、性激素、亚硝胺类物质、微量元素等都与肝癌发病相关^[7]。

消化道溃疡是肝癌患者最常见的并发症之一。继发于肝实质损害而发生的消化道溃疡归类于肝源性溃疡 (HU)。肝源性溃疡的发病机制、好发部位、临床表现等方面不同于一般人群的消化性溃疡。既往资料多集中于肝硬化诱导的肝源性溃疡, 其发病机制极其复杂仍未完全阐明, 目前认为门静脉高压、肝功能不全、内毒素血症、肝炎病毒、幽门螺杆菌感染等是 HU 发病的基础^[8,9]。而原发性肝癌有更为严重的基础病情, 相关的危险因素鲜有报道。为此, 本研究回顾性分析了原发性肝癌并行胃镜检查患者的临床资料, 探讨原发性肝癌并发消化性溃疡的发生因素及临床意义。

通讯作者: 饶建, 副主任医师, 学士; 江门市中心医院肿瘤三区, 广东省江门市蓬江区海傍街 23 号 (529070); E-mail: raojian2641@163.com

收稿日期: 2016-01-15; **修回日期:** 2016-03-25

1 资料与方法

1.1 一般资料

选择 2011 年 11 月至 2014 年 1 月在我院行胃镜检查的肝癌患者, 合计 122 例, 其中男性患者 102 例 (83.6%), 女性 20 例 (16.4%)。年龄 27~76 岁, 中位年龄 51 岁。所有病例均符合原发性肝癌临床诊断标准^[10], 经临床、影像学、甲胎蛋白或病理检查确诊。所有病例均接受胃镜检查。

1.2 诊断标准

溃疡: 按发生溃疡部位将其分为胃溃疡、十二指肠球部溃疡、复合溃疡 3 种类型。

肝功能分级: 参照 Child-Pugh 分级法^[11]分为 A、B、C 三级。

肝癌体积: 按照 CT 主病灶最大横截面积换算其肿块体积^[12]。

门脉高压: 行彩超检查, 记录门静脉直径 (Φ)、平均血流速度 (V) 和测量夹角 (θ), 按 $(\Phi^2 \cdot \pi/4)/(0.57 \cdot V/\cos\theta)$ 推算门静脉淤血指数 CI ^[13], 从而评价门脉高压程度。

食管静脉曲张: 参照 2009 年《消化道静脉曲张及出血的内镜诊断和治疗规范试行方案》中食管静脉曲张的内镜分级标准^[14]。

1.3 统计学处理

应用 SPSS18.0 统计软件对数据进行统计分析, 采用 χ^2 检验, $P<0.05$ 为差别有统计学意义。

2 结果

2.1 肝癌患者合并消化性溃疡检出情况统计分析

对 122 例肝癌同时行胃镜检查患者的溃疡情况进行分析, 结果显示患消化性溃疡的患者 76 例, 发病率为 62.3%。其中十二指肠溃疡 17 例, 胃溃疡 36 例, 复合性溃疡 23 例, 分别占 13.9%、29.5%、18.8%。胃溃疡占比最高, 十二指肠溃疡占比最低。

2.2 肝癌合并消化性溃疡与临床病理特征的关系

肝功能按 Child-Pugh 分级法分为 A、B、C 三级, 结果显示肝功能分级各组发生消化性溃疡差异无显著 ($P>0.05$)。在相同肝癌体积 (CT 主病灶最大横截面积) 分级中单纯肝癌患者与合并消化性溃疡的患者其消化性溃疡发病率与肝癌体积无明显差异 ($P>0.05$)。随机抽取单纯肝癌患者 30 例与肝癌合

并消化性溃疡患者 42 例共 72 例进行 Hp 检测,采用 χ^2 检验,结果显示单纯肝癌患者与合并消化性溃疡患者之间 Hp 阳性率及阴性率相比较无明显差异 ($P>0.05$)。通过对 122 例观察对象进行胃镜检查,发现 76 例肝癌合并消化性溃疡患者中 15 例伴有食管静脉曲张,余 61 例无静脉曲张;46 例单纯肝癌患者中 9 例伴有食管静脉曲张,余 33 例无。统计结果表明,合并消化性溃疡肝癌患者其伴见食管静脉曲张及不伴曲张的发病率与单纯肝癌患者的发病率相比差异无统计学意义 ($P>0.05$) (Table 1)。

2.3 肝癌合并消化性溃疡与门脉高压的关系

对部分合并消化性溃疡患者 (随机抽取 44 例)行彩超检查,记录门静脉直径 (Φ ,mm)、平均血流速度 (V ,cm/min)、测量夹角 (θ),按 $(\Phi^2 \cdot \pi/4)/(0.57 \cdot V/\cos\theta)$ 推算门静脉淤血指数 CI,从而评价门脉高压程度。检查结果表明 44 例患者的门静脉淤血指数 CI 值在 2.12~32.6 之间,平均 CI 值为 8.75。

肝癌合并消化性溃疡患者门脉高压发病率采用 U 检验,结果显示: $U=1.85, P<0.05$; 说明肝癌患者门脉高压的发生与消化性溃疡显著相关,有统计学差异。

3 讨论

原发性肝癌合并消化性溃疡发病周期比较长,比较缓慢,患者的症状不典型,没有显著性的特征,非常容易与肝癌患者的症状混淆而被忽略和漏诊,从而影响患者及时的治疗,容易造成不良的后果。

消化性溃疡是临床消化系统的常见性疾病,自从幽门螺旋杆菌发现以来,消化性溃疡与其之间的关系已被证实,同时 Hp 也是胃癌及胃癌前疾病的一个重要发病因素,已有不少关于 Hp 与胃癌及胃癌前疾病的研究。Hp 感染的消化性溃疡继发胃黏膜的损伤以及在此基础上出现的一系列病理改变机制相当复杂。

肝硬化、肝癌易并发消化性溃疡 (PU),此类溃疡与肝病变关系密切,称为肝源性溃疡 (HU)。肝源性溃疡发病率报告不一,有文献报道, HU 发病率约为正常人群的 2~3 倍,占肝硬化上消化道出血的 20%~30%^[15,16]。近年来由于胃镜的广泛应用,发现 HU 所致上消化道出血亦不少见,并逐渐引起人们的重视。其临床表现有别于一般 PU,通常无疼痛、反酸等症状。肝癌合并消化性溃疡的发病率国内、外罕见相关报道。本组 122 例原发性肝癌患者中检出 76 例消化性溃疡,达 62.3%,远高于文献报道肝硬化合并消化性溃疡发病率^[17]。另外对消化道溃疡的类型角度分析,本组患者胃镜检查结果显示胃溃疡的发生率高于十二指肠溃疡,与既往报道的数据一致,复合性溃疡也多见^[18]。

肝源性溃疡发病机制至今尚未明确。肝炎后肝硬化并发 HU 的发生率高于其他肝硬化者,且 HU 的发生与肝功能的严重程度成正相关^[19,20]。本研究中肝癌并发的消化道溃疡发

Table 1 Clinical features of liver cancer patients with peptic ulcer

Factors	Peptic ulcer		χ^2	<i>P</i>
	Positive	Negative		
Liver function grade				
A	30(67%)	15(33%)	1.584	0.453
B	20(67%)	10(33%)		
C	26(55%)	21(45%)		
Liver volume(cm ³)				
≥100	48(62.3%)	29(37.7%)	0.223	0.894
<100	20(64.5%)	11(35.5%)		
Hp infection				
Positive	36(85.7%)	6(14.3%)	0.968	0.325
Negative	23(76.7%)	7(23.3%)		
Esophageal varices				
Yes	15(19.7%)	9(19.6%)	0.001	0.982
No	61(80.3%)	37(80.4%)		

生率在 Child-Pugh 分级的 A、B、C 三级肝功能分级中没有差异,但远高于一般肝源性溃疡的发生率,笔者认为高发病率或者样本量较少稀释了肝功能分级因素。有学者认为肝硬化患者胃十二指肠黏膜表面生长因子含量减少,使胃肠道黏膜的完整性受到损坏,也可能是促进 HU 的形成机制之一。

近年来,国内外关于 Hp 在 HU 中的作用报道甚多。有研究认为,男性和 Hp 感染是肝硬化合并消化性溃疡的主要危险因子^[21]。而另外一项研究显示,检出肝硬化门脉高压患者 Hp 的感染率为 26%,明显低于无门脉高压的患者(38%),并且随着门脉高压性胃病的加重, Hp 感染率反而下降,表明门脉高压状态下的胃黏膜并不利于 Hp 的生长和繁殖^[22]。本组研究中,肝癌合并消化性溃疡患者与 Hp 阳性率也未见显著相关性。关于 Hp 感染与 HU 的相关性及发生机制,有待于进一步研究。

HU 的发生与肝硬化门静脉高压导致的胃黏膜血流状态的异常改变有明显的相关性。早在 1986 年,日本学者研究发现,肝硬化门脉高压的患者胃血流量比正常人高 10%,而血氧饱和度则明显下降^[23]。这主要是由于门静脉压增高,血液流动受阻,动脉血不能经毛细血管到达胃黏膜,而经短路直接进入静脉系统,使胃黏膜血流量减少,尤其是胃窦部黏膜有效血流量减少最显著,血氧饱和度降低,黏膜细胞处于缺血、缺氧状态使上皮细胞坏死、变性;同时,门脉高压造成静脉回流受阻,毛细血管静水压增高,组织间隙水肿,通透性增加, H 逆渗增多造成胃黏膜损害;黏膜上皮与毛细血管间距增大,营养物质代谢障碍,二氧化碳及其他代谢产物不能及时排除,进一步降低胃黏膜屏障的作用,导致对胃酸、胃蛋白酶等侵袭因子的易感性增加,促进溃疡的发生^[24]。

本研究中并发的消化道溃疡发病情况与食管静脉曲张、肝功能状态、肝癌分期、Hp 感染无显著相关性。根据本组患者的临床资料分析,笔者认为肝源性溃疡发病机制可能与以

下原因有关:①门脉高压为主要因素,但与食管静脉曲张不平行。与食管静脉曲张不平行原因:食管静脉曲张仅与门脉高压相关;而肝源性溃疡是多因素共同作用的结果,这与张亚辉等^[21]的研究结果一致。②胆汁反流。患者肝功能发生异常使体内细胞因子、激素及炎症介质异常分泌,通过旁分泌或激素样作用影响胃黏膜的保护机制,其中胃泌素可使幽门括约肌功能紊乱,十二指肠液反流入胃,其中的胆酸/溶血卵磷脂和胰酶可加重胃黏膜的损伤,导致溃疡的发生。③肝功能受损、Hp感染,但似乎关系不大。我们将患者的肝功能按 Child-Pugh 分级法分为 A、B、C 三级,对肝癌合并消化性溃疡患者其各肝功能等级之间进行比较,结果显示肝功能分级各组发生的消化性溃疡的差异无显著($P>0.05$)。④我国肝癌多由肝硬化进展而来,病程长,由于长期淤血、抵抗力下降以及胆汁反流等因素导致溃疡。

由于肝硬化的基本病因不能去除,HU 患者的溃疡同期血合率比单纯性消化性溃疡的愈合率明显降低,HU 一旦确诊就应进行积极的内科综合治疗。且疗程需适当延长,内镜检查发现溃疡灶有活动性出血者,局部治疗可达到满意的止血效果。对经严格内科保守治疗仍反复出血的患者,只要全身情况及肝功能允许,应不失时机地选择外科手术。积极治疗原发性肝病,改善肝功能,降低门静脉压力,同时予抗溃疡治疗。针对肝源性溃疡患者均给予护肝、降酶、降低门脉高压及抑酸治疗;对合并幽门螺杆菌感染者,给予标准三联疗法。总临床治愈率能达到 78.6%^[25]。

综上所述,本研究发现在肝癌患者中,消化性溃疡发病率达 60%,远高于文献报道肝硬化合并消化性溃疡的发生率^[24]。溃疡出血是肝癌上消化道大出血的重要原因,加以防治有重要临床意义。单因素分析显示,肝癌合并消化性溃疡的原因与肝功能分级、肝癌体积、是否合并食管胃底静脉曲张、是否合并 Hp 感染无关,仅与门静脉压力升高有关。提示肝癌合并消化性溃疡虽属于肝源性溃疡,但有其特殊性。防治溃疡合并消化道出血时,可据此给予降低门静脉压力、制酸等治疗措施。

参考文献:

- [1] Wang YC, Wei LJ, Liu JT, et al. Comparison and analysis of developed and developing countries cancer incidence and mortality[J]. Chinese Journal of Cancer Clinical, 2012, 39 (10): 679-682. [王永川,魏丽娟,刘俊田,等. 发达与发展中国家癌症发病率与死亡率的比较与分析[J]. 中国肿瘤临床, 2012, 39(10): 679-682.]
- [2] Fu Y, Xing HC. Prevalence and risk factors for primary liver cancer[J]. Chinese Journal of Hepatology (Electronic Version), 2014, 6(2): 87-90. [付艳,邢卉春. 原发性肝癌的流行状况及危险因素分析[J]. 中国肝脏病杂志(电子版), 2014, 6(2): 87-90.]
- [3] Chen DD, Liu Y, Ji XH, et al. Case-control study of influence factors the incidence of primary liver cancer[J]. Zhengzhou University (Medical Edition), 2013, 48(2): 249-253. [陈丹丹,刘媛,姬旭慧,等. 原发性肝癌发病影响因素的病例对照研究[J]. 郑州大学学报(医学版), 2013, 48(2): 249-253.]
- [4] He J, Chen WQ. China cancer registration report[M]. Military Medical Science Press, 2012.12. [赫捷,陈万青. 中国肿瘤登记年报[M]. 军事医学科学出版社, 2012.12.]
- [5] Chen WQ, Zou XN, Zhang SW, et al. Geographical distribution of Chinese liver cancer mortality analysis [J]. Journal of Practical Oncology, 2008, 22(3): 201-203. [陈万青,邹小农,张思维,等. 中国肝癌死亡率地理分布分析[J]. 实用肿瘤学杂志, 2008, 22(3): 201-203.]
- [6] Du YJ, Xiao CY. Microenvironment and liver cancer pathogenesis [J]. Basic & Clinical Medicine, 2015, 35(2): 248-252. [杜义江,肖长义. 微环境与肝癌发病机制的研究进展[J]. 基础医学与临床, 2015, 35(2): 248-252.]
- [7] Wanqing Chen, Rongshou Zheng, Hongmei Zeng, et al. Annual report on status of cancer in China 2011[J]. Chin J Cancer Res, 2015, 27: 2-12.
- [8] Sun Y, Zhao R, Wang Y, et al. 69 inpatients liver ulcer endoscopy [J]. Chinese Journal of Practical Medicine, 2014, 9 (32): 22-23. [孙羽,赵蕊,王岩,等. 69 例住院患者肝源性溃疡内镜分析[J]. 中国实用医药, 2014, 9(32): 22-23.]
- [9] Liu JS, Liu JF, He DH. Clinical research of liver peptic ulcer and Helicobacter pylori infection[J]. China Practical Medicine, 2013, 8(7): 71. [刘劲松,刘久法,何迪辉. 肝源性溃疡与消化性溃疡的幽门螺杆菌感染临床研究[J]. 中国实用医药, 2013, 8(7): 71.]
- [10] Shang KL, Wu YH. Diagnosis and treatment of primary liver cancer clinical[J]. Chinese Health Industry, 2012, 11: 144. [尚克玲,吴玉环. 原发性肝癌临床诊断及治疗方法[J]. 中国卫生产业, 2012, 11: 144.]
- [11] Ma WJ, Xu JM, Hu J, et al. Analysis of intestinal mucosal permeability in patients with cirrhosis and its correlation with the Child-Pugh classification[J]. Chinese Journal of Disease Control, 2015, 19(4): 411-414. [马维娟,许建明,胡静,等. 肝硬化患者肠道粘膜通透性及其与 Child-Pugh 分级相关性研究[J]. 中华疾病控制杂志, 2015, 19 (4): 411-414.]
- [12] Zheng LW, Ding DM, Chen RH. Different CT scanning of solitary pulmonary GTV delineation[J]. Chinese Modern Drug Application, 2015, 9 (11): 22-23. [郑力文,丁渡铭,陈荣华. 不同 CT 扫描方式对肺内孤立大体肿瘤体积勾画的对比研究[J]. 中国现代药物应用, 2015, 9(11): 22-23.]

- [13] Zhang YL, Wu YJ, Liu HX. Analysis of patients with cirrhosis portal hemodynamics by color Doppler imaging [J]. Journal of Guiyang Medical College, 2013, 35(3): 182–183. [张月玲, 吴翼军, 刘红霞. 肝硬化病人门静脉系统血流动力学彩色多普勒超声检查的分析[J]. 贵阳中医学院学报, 2013, 35(3): 182–183.]
- [14] Linghu EQ. Bleeding varices endoscopic diagnosis and treatment guidelines pilot program annotation of 2009 [J]. Chinese Journal of Endoscopic Surgery (Electronic Version), 2011, 4(5): 331–333. [令狐恩强. 2009 静脉曲张及出血的内镜诊断和治疗规范试行方案注解[J]. 中华腔镜外科杂志(电子版), 2011, 4(5): 331–333.]
- [15] Tan JR. Physiology and treatment of pathological progression of peptic ulcer [J]. Jilin Medicine, 2014, 35(3): 597–598. [谭建荣. 消化性溃疡的病理生理学及治疗研究进展[J]. 吉林医学, 2014, 35(3): 597–598.]
- [16] Xuan XJ. Clinical analysis of liver ulcer [J]. Clinical Medicine, 2012, 32(12): 57–58. [轩煦杰. 肝源性溃疡临床诊治分析[J]. 临床医学, 2012, 32(12): 57–58.]
- [17] Kim DJ, Kim HY, Kim SJ, et al. Helicobacter pylori infection and peptic ulcer disease in patients with liver cirrhosis [J]. Korean J Intern Med, 2008, 23(1): 16–21.
- [18] Liu JY, Shi QR, Ou Q, et al. Clinical analysis of liver ulcer [J]. Chinese Journal of Digestive Endoscopy, 2001, 18(4): 244–245. [刘军英, 石巧荣, 欧琴, 等. 肝源性溃疡的临床分析[J]. 中华消化内镜杂志, 2001, 18(4): 244–245.]
- [19] He WG, Men JZ. HCC molecular pathology and clinical research [J]. Integrative Medicine on Liver Diseases, 2015, 25(3): 191–193. [贺文广, 门九章. 原发性肝细胞癌分子病理研究与临床 [J]. 中西医结合肝病杂志, 2015, 25(3): 191–193.]
- [20] Long HB, Chen YC, Wang LY. Liver cirrhosis and ulcer clinical research and Helicobacter pylori infection [J]. Lingnan Journal of Emergency Medicine, 2009, 14 (6): 445–449. [龙会宝, 陈玉成, 王连源. 肝硬化与肝源性溃疡及幽门螺杆菌感染的临床研究[J]. 岭南急诊医学杂志, 2009, 14(6): 445–449.]
- [21] Zhang YH, Zhang LY, Ouyang Y, et al. Cirrhosis of liver complicated peptic ulcer endoscopic relationship with portal hypertension [J]. Chinese Journal of Modern Medicine, 2015, 17 (1): 70–71. [张亚辉, 张丽艳, 欧阳义, 等. 肝硬化合并消化性溃疡内镜特点及与门静脉高压的关系[J]. 中国现代医药杂志, 2015, 17(1): 70–71.]
- [22] Cui XL, Ren HX, Lu XQ, et al. Cirrhosis complicated peptic ulcer infection with Helicobacter pylori clinical relevance of the study [J]. Gastroenterology and Hepatology, 2014, 23 (2): 182–184. [崔星亮, 任海霞, 路新卿, 等. 肝硬化并发消化性溃疡与 Helicobacter pylori 感染的临床相关性研究[J]. 胃肠病学与肝病杂志, 2014, 23(2): 182–184.]
- [23] Sirngo S, Bolondi L, Piscaglia F, et al. Peptic ulcer in patients with liver cirrhosis; a retrospective endoscopic and clinical study [J]. Ital J Gastroenterol Hepatol, 1997, 29(1): 62–68.
- [24] Wang BF. Clinical analysis of 120 cases of liver cirrhosis and portal hypertension and peptic ulcer [J]. Clinical Use of Drugs, 2011, 4 (3C): 43. [王步峰. 肝硬化门脉高压与消化性溃疡 120 例临床分析[J]. 临床合理用药, 2011, 4 (3C): 43.]
- [25] Tu S, Yang HX. Advances in the treatment of Helicobacter pylori infection [J]. Central South University (Medical Edition), 2014, 39 (9): 981–988. [涂莎, 阳惠湘. 幽门螺杆菌感染治疗进展 [J]. 中南大学学报 (医学版), 2014, 39 (9): 981–988.]

致作者/通讯作者

本刊对所有来稿不收任何形式的审稿费,同行评议审稿所产生的费用由本刊承担。来稿刊登后即给作者/通讯作者通过邮局,以印刷品挂号形式寄赠当期杂志 2 册,如未能及时收到当期杂志,请登录 <http://www.chinaoncology.cn> 在所在杂志页面信息公告栏目中查询该期杂志作者邮寄名单,凭“挂刷号”可在当地邮局查询。因办刊经费困难,从 2016 年起稿酬改为给作者/通讯作者寄赠当期杂志以后的 12 期杂志,每期一册。在此期间,如您的邮寄地址有变化,请及时联系本刊:QQ:729586420,电话/传真:0571-88122280, E-mail:zlxzz04@126.com