临床研究 文章编号：0253-3626（2011）09-1119-03

原发性胃非霍奇金淋巴瘤生存分析

韩利梅[1]，杨顺娥[2]

（1. 新疆医科大学第二附属医院呼吸科；2. 新疆医科大学第三附属医院内三科，新疆 830063）

【摘 要】目的：探讨 51 例原发性胃非霍奇金淋巴瘤（Primary gastric non-Hodgkin lymphoma，PGNHL）的临床特征，治疗及预后因素。方法：回顾性分析新疆医科大学附属肿瘤医院收治的 51 例 PGNHL，采用单因素分析、多因素分析和 *Kaplan-Meier* 生存曲线分析评价该病的临床特征及预后因素。结果：51 例患者中，黏膜相关淋巴组织淋巴瘤 23 例（45.1%），弥漫性大 B 细胞淋巴瘤 17 例（33.3%），淋巴浆细胞性淋巴瘤 1 例（2.0%），T 细胞型淋巴瘤 3 例（5.9%），未能分型淋巴瘤 7 例（13.7%）。Ⅰ期和Ⅱ期患者 34 例（66.7%），Ⅲ期和Ⅳ期患者 17 例（33.3%）。全组随访病例 5 年生存率为 47.1%。单因素分析显示，LDH≥240 U/L（P=0.001），临床分期≥Ⅲ期（P=0.002），IPI 预后指数≥3（P=0.002）的患者预后不佳。黏膜相关淋巴组织淋巴瘤较其它类型预后好（P=0.048）。多因素分析显示，LDH 及临床分期为独立预后因素。结论：PGNHL 的常见病理类型为黏膜相关淋巴组织淋巴瘤，预后较其它类型好，LDH 水平增高提示预后差，治疗策略上应采用化疗为主的治疗模式。

【关键词】非霍奇金淋巴瘤；胃；预后；因素分析

【中国图书分类法分类号】R733.1 【文献标志码】A 【收稿日期】2011-02-23

Survival analysis of primary gastric non-Hodgkin lymphoma

HAN Li-mei[1], YANG Shun-e[2]

(1. Department of Respiration, the Second Affiliated Hospital; 2. Department of Internal Medicine, the Third Affiliated Hospital, Xinjiang Medical University)

【Abstract】*Objective*: To investigate the prognosis factors, therapy and clinical manifestations of primary gastric non-Hodgkin lymphoma. *Methods*: The clinical and pathological data of 51 patients with primary gastric non-Hodgkin lymphoma were reviewed. The clinical data were analyzed by log-rank, COX and *Kaplan-Meier* method. *Results*: Histopathological types of 51 patients were classified into 23 (45.1%) of mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma, 17 (33.3%) of diffuse large B cell lymphoma, 1 (2.0%) of lymphoplasmacytic lymphoma, 3 (5.9%) of T cell type and 7 (13.7%) of non-specific type, respectively. Thirty-four (66.7%) patients were in stage Ⅰ and Ⅱ, and seventeen (33.3%) in stage Ⅲ and Ⅳ. The overall survival rates at 5 years was 47.1%. Univariate analysis showed that patients with LDH≥240 U/L (P=0.001), clinical stage≥Ⅲ (P=0.002) and IPI score≥3 (P=0.002) had poorer prognosis. Mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma had richer than others. Multivariate analysis showed LDH was independent prognostic factor. *Conclusion*: The majority of primary gastric lymphoma is mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma, and the prognosis is richer than others. Patients with LDH ≥240 U/L means the prognosis is poorer than other patients. Chemotherapy-dominated modality is recommended for patients with PGNHL.

【Key words】non-Hodgkin lymphoma; stomach; prognosis; factor analysis

原发性胃非霍奇金淋巴瘤（Primary gastric non-Hodgkin lymphoma，PGNHL）由于其组织学异质性，早期在治疗和预后等方面都较结内淋巴瘤或胃癌好，随着对该病的病因及发病机制的更多了解，以化学治疗及抗幽门螺杆菌治疗联合放疗已成为目前主要的治疗手段。本研究拟通过回顾性分析新疆医科大学附属肿瘤医院收治的 51 例 PGNHL 的临床资料，对其临床特征、诊断、治疗及影响预后的因素进行分析，探讨对其早期诊断的正确方法及恰当的治疗方案。

作者介绍：韩利梅（1982-），女，住院医师，硕士，研究方向：胃淋巴瘤。

1 资料及方法

1.1 一般资料

2003 年 1 月-2009 年 12 月新疆医科大学附属肿瘤医院共收治 PGNHL 51 例，发病年龄 20~80 岁，中位年龄 61 岁，男:女为 1.4:1；病程 14 d~78 月，中位病程 26 个月。临床症状多表现为上腹部不适或疼痛、食欲不振、消瘦、恶心呕吐、腹部包块等，个别患者因胃穿孔就诊。所有病例治疗前均行病理活检，其病理诊断均严格按照 WHO2000 造血淋巴组织恶性肿瘤分型系统标准，经本院病理科 HE 染色及免疫组化确

诊为非霍奇金淋巴瘤(Non-Hodgkin lymphoma,NHL)。病理学分型黏膜相关淋巴组织淋巴瘤 23 例(45.1%),弥漫性大 B 细胞淋巴瘤 17 例 (33.3%), 淋巴浆细胞性淋巴瘤 1 例(2.0%),T细胞型淋巴瘤 3 例(5.9%),未能分型非霍奇金淋巴瘤 7 例(13.7%)。本组所有病例均按照改良的 Ann Arbor 分期标准[12]进行临床分期，Ⅰ期 7 例(13.7%)，Ⅱ期患者 27 例(52.9%)，Ⅲ期和Ⅳ期患者 17 例(33.3%)。本组患者治疗前血红蛋白及血清白蛋白基本在正常范围内。乳酸脱氢酶(Lactate dehydrogenase,LDH)水平增者13例(16.7%),在正常值范围内者38例(83.3%)。有34例患者行幽门螺杆菌检测,23例阳性(67.6%),其中黏膜相关淋巴组织淋巴瘤阳性 12 例(12/16),弥漫大 B 细胞型淋巴瘤阳性 7 例(7/12),淋巴浆细胞性淋巴瘤阳性 1 例(1/1),T 细胞型淋巴瘤 1 例(1/2),未分型 2 例(2/3)。

1.2 治疗方法

51 例确诊的 PGNHL 中有 16 例患者在开始治疗时接受了手术治疗,其中按胃癌手术切除原则行胃癌根治术 10 例,姑息性切除手术 6 例,15 例术后常规辅助化疗。单纯化疗 35 例,疗程为 4~6 周。化疗以 CHOP 方案(环磷酰胺+吡柔比星+长春新碱+泼尼松)或类似方案为主,其中有 3 例加用美罗华(利妥西单抗),每 3 周为 1 疗程。本组 23 例 HP 阳性者均接受三联疗法根除治疗。

1.3 随访

自确诊之日起,全部病例采用门诊复查或电话随访进行。随访截止日期为 2010 年 1 月 31 日,其中 4 例失访而不具有完整数据资料,随访率为 92.2%。失访病例以失访日期作为死亡日期。随访过程中,患者死于其它疾病或意外、未能随访到患者或其亲属、在随访截止日期尚生存的患者为截尾数据,统计学上按删失计算。

1.4 统计学分析

应用 SPSS13.0 统计软件进行统计分析,生存分析采用 *Kaplan-Meier* 方法计算,单因素分析各变量与预后关系采用 *Log-rank* 检验,多因素分析采用 *Cox* 回归(向后逐步删除),仅有统计学意义进入最终 *Cox* 模型分析,以 $P\leqslant 0.05$ 为统计学有意义。

2 结　果

2.1 生存情况

全组随访病例 1、3、5 年生存率分别为 83.7%、71.7%、47.1%(图1)。51例中总缓解率90.2%,完全缓解(Complete remission,CR)34例(66.7%)、部分缓解(Partial remission,PR)12例(25.3%)、稳定(Stable disease,SD)4 例(7.8%)、疾病进展(Progressed disease,PD)1 例(2.0%)。中位随访时间 26 月,至随访截止时间 34 例生存,有 17 例死亡,其中 2 例均死于双重癌,7 例死于腹腔内复发,2 例死于全身复发,1 例死于脑出血,1 例死于消化道出血。病理类型 11 例为 DCBCL,3 例为 T 细胞淋巴瘤,3 例为 MALT 淋巴瘤。

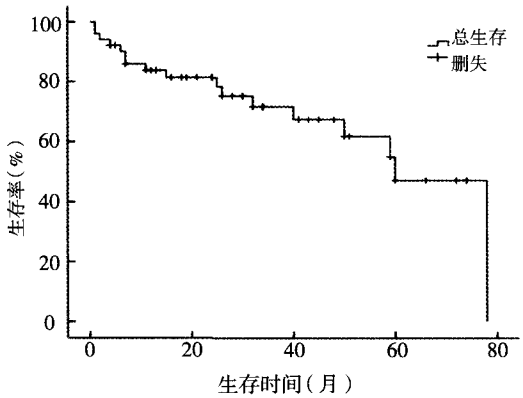


图 1　PGNHL 总体生存曲线

2.2 影响 PGNHL 预后的单因素分析

考虑到本病总生存率较高,本文仅就影响总体生存时间(Overall survival,OS)因素进行分析,对患者年龄、性别、病理学分型、治疗方式、LDH、IPI 指数、不同手术方式及临床分期等 8 个因素进行单因素分析,结果显示病理学分型、LDH、IPI指数及临床分期有统计学意义,即 MALT 淋巴瘤,LDH< 240 U/L,IPI 评分 0~2 分，Ⅰ~Ⅱ期 5 年生存率高;而年龄、性别、手术与否,不同手术方式与 5 年生存率无关。手术治疗患者 16 例,5 年生存率 60.6%,非手术治疗患者 35 例,5 年生存率为 51.9%,提示手术治疗组 5 年生存率较非手术治疗组略高,但采用 *Log-rank* 分析,2 组生存曲线比较差异无统计学意义(P=0.073),表明,手术治疗与否与总生存率无关(图 2)。

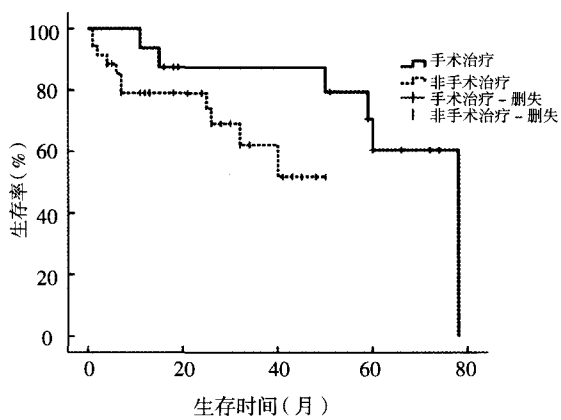


图 2　不同治疗方式的生存曲线

2.3 *Cox* 回归多因素分析

将 PGNHL 的病理类型、LDH 水平、IPI 评分、临床分期有统计学意义的指标进入 *Cox* 回归模型，多因素分析显示LDH 水平是 PGNHL 的独立预后因素(P=0.032),提示 LDH≥240 U/L 患者预后差(表 1)。

表 1　51 例原发性胃非霍奇金淋巴瘤多因素分析

预后因素	SE	*Wald*	*P*值	Exp(B)
IPI指数	0.452	1.531	0.216	1.571
病理学分型	0.310	0.085	0.771	0.914
临床分期	0.323	0.328	0.567	0.831
LDH	0.339	4.602	0.032	2.070

3 讨 论

目前 PGNHL 的发病率呈增高趋势，本研究确诊的 51 例 PGNHL 占同期收治淋巴瘤的 7.8%(51/658)。本组患者以 50 岁以上者为主，中位年龄为 61 岁，与文献相比[1,2]，男性发病率高，年龄偏大。PGNHL 的临床表现缺乏特殊性，往往与胃的其它疾病症状相似，易误诊[3]，较常见的表现为上腹痛、消瘦，发热和盗汗并不常见，病变很少累及骨髓。而常用的肿瘤特异性指标对 PGNHL 敏感性低[4]。

PGNHL 的主要病理类型为 B 细胞型，T 细胞型少见。何义富等[5]报道的 59 例 PGNHL 中，93.9%为 B 细胞来源，6.1%为 T 细胞来源。本组有 44 例进行了免疫组化分型，41 例(93.2%)患者为 B 细胞表型，仅有 3 例(6.8%)为 T 细胞表型，23 例为 MALT-淋巴瘤(52.3%)，17 例为DCBCL，1 例为浆细胞型淋巴瘤，未分型 7 例。MALT-淋巴瘤比例较文献报道略高，可能与内镜阳性率高有关。一般认为，此型为惰性淋巴瘤，病程长，进展缓慢，侵袭性弱，恶性程度低，较其它类型预后好，本组资料显示 MALT 淋巴瘤与其它类型淋巴瘤的单因素分析提示差异有统计学意义(P=0.048)。

血清 LDH 水平反映了肿瘤的增值活性，其升高提示肿瘤结外转移倾向大、恶性度高[6]。杨艳丽等[7]的研究表明，LDH 是 NHL 患者最具独立性的预后因素之一，它对于预计 NHL 患者长期生存的价值比 Ann Arbor 分期更精确。本组资料表明：血清 LDH 水平在正常值范围内者，5 年生存率明显高于 LDH 增高的患者，而且差异具有统计学意义(P<0.05)，且为本病的独立预后因素，可以作为判断 PGNHL 预后的 1 个指标。IPI 评分是影响预后的危险因素，本组患者 IPI 评分为 0~2 分的患者与≥3 的患者的 5 年生存率分别为 60.1%和 27.3%(P=0.002)，2 组比较有统计学意义，与文献报道相符，IPI 作为判断 NHL 患者预后的指标，近年来受到很多学者的高度重视。临床分期反映浸润的范围[8]，本组资料采用 Ann Arbor 临床分期法，显示早期病人的 5 年生存率优于晚期。而 Gobbi 等[9]报道 76 例 PGL 用 Lugano 分期法，Hockey 等[10]报道 153 例 PGL 用 TNM 分期法，两者结果均表明临床分期对预后有影响。因此，Ann Arbor 法、Lugano 法及 TNM 法作为 PGNHL 临床分期方法是否具有同样的分期意义，还需进一步研究。

对 PGNHL 的合适治疗仍有较大争议。日本的 1 组 200例 MALT 淋巴瘤的预后经多变量分析表明手术组与非手术组无明显差异[11]。Liu 等[12]的一项前瞻性研究报道，手术治疗及化学治疗的 5 年生存率 2 组比较无统计学意义。Rabbi 等[13]认为化疗和手术有同样的效果，而且前者保留了胃，提高了患者的生活质量。裴炜等[14]报道原发性胃 MALT 淋巴瘤 60 例结果表明手术切除组虽然平均生存时间略长(69 个月对47 个月)，但差异无统计学意义，5 年生存率也类似(72.3%对 76.5%)。本组患者于就诊时多有明确的消化道症状和体征，且以往 PGNHL 注重手术治疗，近年来以化疗联合抗 HP 治疗为主。本组单纯化疗组的 5 年生存率与手术联合化疗组 5 年生存率无统计学意义(P>0.05)；手术联合化疗组 5 年生存率比单纯化疗组稍高，但本组为非随机对照研究，所以不能排除单纯化疗组患者多为手术不能切除，较手术联合化疗组患者病变更为广泛有关。

在本组病例中，实行姑息性手术的患者多由于分期为Ⅳ期，而肿瘤负荷较大，出现严重并发症，所以生存率较实行根治术的患者低，但不能排除为分期的影响，关于手术方式还需进一步的研究。

PGNHL 是全身性疾病，常呈多灶性分布，且瘤细胞可通过血液和胸导管进行全身扩散，该肿瘤的播散范围往往超过手术和放疗范围，单纯切除胃不能解除问题，反而会引起患者生活质量下降。而且有国内文献报道[15]单纯手术者的 3 年及 5 年生存率均远低于接受化疗者，差异具有统计学意义(P<0.05)，国外文献报道[16]PGNHL 的治疗与结内 NHL 治疗相同，不进行手术，也取得了很好的治疗效果。因此手术治疗对改善患者的长期生存无益处，非手术治疗可以保留胃，提高患者的生活质量，故主张以化学治疗为主联合抗 HP 治疗，放疗。而手术在 PGNHL 治疗中的作用尚不能肯定，需进一步研究，但仍可作为治疗并发症、减轻症状的一种手段。

本组仅 1 例患者实行化疗后放疗，故放疗在 PGNHL 中的作用尚不能探讨，据文献报道化疗联合放疗能提高保胃的可能性达 100%[17]。因为发生在胃部的淋巴瘤恶性程度一般较低，抗生素治疗对病变侵及黏膜层有效，抗生素治疗无效或侵及肌层以下的病例对单纯放疗敏感，而多部位播散侵及淋巴结者需进行系统化疗，预后均明显好于胃癌[18]。

总之，在临床工作中对上述因素进行分析，遇到高度怀疑淋巴瘤的患者，尽早明确病变性质，范围和浸润深度，选择恰当的治疗方案，对患者预后有重要的临床价值。

参 考 文 献

[1] 罗志国，冯奉仪，张 频，等.68 例原发性胃恶性淋巴瘤的临床分析[J].癌症，2004，23(12)：1692-1695.

[2] Papaxoinis G，Papageorgiou S，Rontogianni D，et al.Primary gastrointestinal non-Hodgkin's lymphoma:a clinical pathologic study of 128 cases in Greece.A Hellenic Cooperative Oncology Group study (HeCOG)[J].Leuk Lymphoma，2006，47(10)：2140-2146.

[3] 骆 红.原发性胃恶性淋巴瘤的诊治[J].中国当代医学，2008，7(2)：61.

[4] 李兆滔，崔西玉，黄海霞.原发性胃恶性淋巴瘤 31 例临床及内镜表现分析[J].中国内镜杂志，2005，11(5)：544-546.

[5] 何义富，李宇红，黄慧强，等.59 例原发性胃非霍奇金淋巴瘤的临床分析[J].癌症，2005，24(4)：475-477.

[6] 洪春霖，宋红蕾，熊树民.LDH 和 β2-MG 判断淋巴瘤患者预后的意义[J].中国实验诊断学，2000，4(6)：253-255.

[7] 杨艳丽，王 晶，赵灵芝，等.40 例原发性胃肠道弥漫大 B 细胞淋巴瘤临床特征、细胞来源与预后分析[J].癌症，2008，27(6)：636-641.

临床研究 文章编号：0253-3626（2011）09-1122-03

非酒精性脂肪性肝病增加胆囊结石患病风险

刘 瑛，张 弛，王 敏，熊 璞，陈 晶，王 霞，李华珠，杨晓春，周桂莲
（湖南省人民医院内分泌科，长沙 410005）

【摘 要】目的：探讨胆囊结石与非酒精性脂肪性肝病（Nonalcoholic fatty liver disease，NAFLD）的关系。方法：选择 2006 年 4 月 7日-2010 年 1 月 9 日湖南省人民医院体检个体共 4 076 例，排除过量饮酒、乙肝标志物阳性、严重感染及代谢综合征（Metabolic syndrome，MS）资料不全者，共2830 例纳入研究，其中 1 367 例在 1~3 年后再次体检。记录肝脏 B 超结果。结果：①体检人群中，胆囊结石患者合并 NAFLD 患病率明显高于非胆囊结石患者（43.20% vs 33.76%，$P<0.05$），NAFLD 患者合并胆囊结石患病率亦明显高于非 NAFLD 患者（11.03% vs 7.67%，$P<0.05$）；②随访 1~3 年后，NAFLD 组（$n=430$）的胆囊结石发病率高于非 NFALD 组（$n=834$）（3.72% vs 1.68%，$P<0.05$），NAFLD 发生胆囊结石的 OR 值为 2.264（95%CI，1.094-4.683；$P<0.05$）。结论：①胆囊结石与 NAFLD 易合并存在。②NAFLD 可增加胆囊结石患病风险。

【关键词】胆囊结石；非酒精性脂肪性肝病；胰岛素抵抗
【中国图书分类法分类号】R575.5 【文献标志码】A 【收稿日期】2011-01-26

Nonalcoholic fatty liver disease increases the risk of cholecystolithiasis

LIU Ying, ZHANG Chi, WANG Min, XIONG Pu, CHEN Jing,
WANG Xia, LI Hua-zhu, YANG Xiao-chun, ZHOU Gui-lian
(Department of Endocrinology, the People's Hospital of Hunan Province)

【Abstract】*Objective*: To investigate the relationship between nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) and cholecystolithiasis. *Methods*: Ultrasonography was used to diagnose NAFLD in 4 076 subjects attending routine health examination in the People's Hospital of Hunan Province from April 2006 to January 2010. Total 2 830 subjects were enrolled in this study excluding those with excessive drinking, hepatitis B markers, and severe infection, and whose data to diagnose metabolic syndrome were missing. There were 1367 patients who received the routine health examination again during 3 years. The result of ultrasonography was recorded. *Results*: ① In the subjects undergoing routine health examination in People's Hospital of Hunan Province, the prevalence of NAFLD in patients with cholecystolithiasis was significantly higher than that in those without cholecystolithiasis (43.20% vs 33.76%, $P<0.05$). Similarly, the prevalence of cholecystolithiasis in patients

作者介绍：刘 瑛（1984-），女，硕士，
研究方向：代谢综合征与肝胆疾病。
通信作者：张 弛，女，副主任医师，Email：zhang-ch1@yahoo.com.cn。

[8] 樊光华，刘 展.47 例原发性胃肠道非霍奇金淋巴瘤临床及预后分析[J].江西医药，2005，40(11)：703-705.
[9] Gobbi P G, Dionigi P, Barbieri F, et al. The role of surgery in the multimodal treatment of primary gastric non-Hodgkin's lymphoma[J]. Cancer, 1990, 65(11): 2528-2536.
[10] Hockey M S, Powell J, Crockert J, et al. Primary gastric lymphoma [J]. Br J Surg, 1987, 74(6): 483-487.
[11] Nakamura S, Matsumoto T, Iida M, et al. Primary gastrointestinal lymphoma in Japan: a clinic pathologic analysis of 455 patients with special reference to its time trends[J]. Cancer, 2003, 97(10): 2462-2473.
[12] Liu H T, Hsu C, Chen C L, et al. Chemotherapy alone versus surgery followed by chemotherapy for stage I/IIE large-cell lymphoma of the stomach[J]. Am J Hematol, 2000, 64(3): 175-179.
[13] Rabbi C, Aitini E, Cavazzini G, et al. Stomach preservation in low- and high-grade primary gastric lymphomas: preliminary results[J]. Haematologica, 1996, 81(1): 15-19.
[14] 裴 炜，周志祥，张海增，等.原发性胃黏膜相关淋巴组织淋巴瘤 60 例临床分析[J].中国肿瘤临床与康复，2009，16(1)：76-82.
[15] 林显敢，黄开红，谢德荣，等.原发性胃肠道非霍奇金淋巴瘤 116 例预后因素探讨[J].南方医科大学学报，2008，28(2)：243-245.
[16] Ruskone-Fourmestraux A. Gastrointestinal lymphoma: the French experience of the Groupe d'Etude des Lymphomes Digestifs (GELD)[J]. Recent Results Cancer Res, 2000, 156: 99-103.
[17] Ferreri A J, Cardio S, Ponzoni M, et al. Non-surgery treatment with primary chemotherapy, with and without radiation therapy of stage Ⅰ-Ⅱ high-grade lymphoma[J]. Leuk Lymphoma, 1999, 33(5-6): 531-541.
[18] 李 芳，刘 芳.原发胃淋巴瘤的临床特点分析[J].临床荟萃，2009，24(4)：327.

（责任编辑：冉明会）