

胰腺癌和慢性胰腺炎的相关因素

梁灿灿, 姚萍, 赵子慧

■背景资料

胰腺癌是消化系统常见的恶性肿瘤之一, 他的发病率和死亡率接近, 预后极差. 流行病学数据显示: 美国每年有44 030例新发胰腺癌病例, 同时有37 660例患者死亡, 年死亡病例达266 029例. 胰腺癌的病因和发病机制尚未完全清楚, 慢性胰腺炎和胰腺癌有密切的相关性, 有许多共同的危险因素.

梁灿灿, 姚萍, 赵子慧, 新疆医科大学第一附属医院消化内科 新疆维吾尔自治区乌鲁木齐市 830054

作者贡献分布: 此课题由姚萍设计; 研究过程由姚萍、梁灿灿及赵子慧操作完成; 数据分析由梁灿灿完成; 论文写作与修改由梁灿灿与姚萍完成.

通讯作者: 姚萍, 副教授, 830054, 新疆维吾尔自治区乌鲁木齐市鲤鱼山路137号, 新疆医科大学第一附属医院消化内科.

pingyaozh@sina.com

电话: 0991-4362608

收稿日期: 2011-11-25 修回日期: 2012-01-10

接受日期: 2012-03-15 在线出版日期: 2012-04-08

Investigation of risk factors for pancreatic carcinoma and chronic pancreatitis

Can-Can Liang, Ping Yao, Zi-Hui Zhao

Can-Can Liang, Ping Yao, Zi-Hui Zhao, Department of Gastroenterology, the First Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University, Urumqi 830054, Xinjiang Uygur Autonomous Region, China

Correspondence to: Ping Yao, Associate Professor, Department of Gastroenterology, the First Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University, 137 South Liyushan Road, Urumqi 830054, Xinjiang Uygur Autonomous Region, China. pingyaozh@sina.com

Received: 2011-11-25 Revised: 2012-01-10

Accepted: 2012-03-15 Published online: 2012-04-08

Abstract

AIM: To compare risk factors for pancreatic cancer and chronic pancreatitis to find clues to the early diagnosis of pancreatic cancer.

METHODS: The clinical data for 265 patients with pancreatic carcinoma and 294 patients with chronic pancreatitis who were treated at our hospital from January 2005 to October 2010 were analyzed comparatively. Univariate and multivariate analyses were performed to examine factors affecting the incidence of pancreatic carcinoma using logistic regression models.

RESULTS: Univariate analysis showed that age, nation, smoking, smoking >20 cigarettes/day, drinking, alcohol >40 g/d, alcohol >10 years, diabetes, cholelithiasis, blood and urine amylase, fasting blood sugar level, AST level, ALT level, CA19-9 level differed significantly between the two groups. Multivariate analysis showed that

age (OR = 1.607, $P < 0.05$), CA19-9 >35 KU/L (OR = 1.004, $P < 0.05$), and fasting blood sugar level >6.4 mmol/L (OR = 1.453, $P < 0.05$) were independent risk factors for pancreatic carcinoma. Using regression analysis, 251 (94.7%) of 265 cases of pancreatic carcinoma and 282 (95.9%) of 294 cases of chronic pancreatitis were predicted. The total accuracy is 95.3%.

CONCLUSION: Chronic pancreatitis patients with significant risk factors for pancreatic cancer should be regularly monitored for early detection of pancreatic cancer.

Key Words: Pancreatic carcinoma; Chronic pancreatitis; Related factors; Comparative analysis

Liang CC, Yao P, Zhao ZH. Investigation of risk factors for pancreatic carcinoma and chronic pancreatitis. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2012; 20(10): 870-874

摘要

目的: 对比胰腺癌(pancreatic carcinoma, PC)和慢性胰腺炎(chronic pancreatitis, CP)的相关因素, 为临床早期发现PC提供一定帮助.

方法: 对比分析新疆医科大学第一附属医院2005-01/2010-06住院胰腺癌(pancreatic carcinoma, PC)患者265例及同期住院期间慢性胰腺炎(chronic pancreatitis, CP)患者294例, 并进行单因素分析及多因素的非条件Logistic回归分析胰腺癌相关因素.

结果: 单因素分析显示: 年龄、民族、吸烟、吸烟>20支/d、饮酒、饮酒>40 g/d且>10年、糖尿病、胆石症、血、尿淀粉酶、空腹血糖水平、门冬氨酸氨基转移酶、丙氨酸氨基转移酶、CA19-9水平在2组间差异有统计学意义($P < 0.05$). 多因素非条件Logistic回归分析显示: 年龄(OR = 1.607, $P < 0.05$), CA19-9 >35 KU/L(OR = 1.004, $P < 0.05$), 空腹血糖>6.4 mmol/L(OR = 1.453, $P < 0.05$)是胰腺癌发生的独立危险因素. 对265例胰腺癌患者用Logistic回归方程预测发现251例胰腺癌, 正确率为94.7%; 对294例慢性胰腺炎患者中用Logistic回归方程

■同行评议者

谷俊朝, 主任医师, 首都医科大学附属北京友谊医院普外科

预测有282例非胰腺癌, 正确率为95.9%; 总正确率为95.3%。

结论: 对具备年龄、CA19-9、空腹血糖水平等高危因素的CP患者应定期监测空腹血糖及CA19-9, 以期早期发现PC, 对临床工作具有指导意义。

关键词: 胰腺癌; 慢性胰腺炎; 相关因素; 对比分析

梁灿灿, 姚萍, 赵子慧. 胰腺癌和慢性胰腺炎的相关因素. 世界华人消化杂志 2012; 20(10): 870-874
<http://www.wjgnet.com/1009-3079/20/870.asp>

0 引言

胰腺癌(pancreatic carcinoma, PC)是消化系统常见的恶性肿瘤之一, 他的发病率和死亡率接近, 预后极差. 流行病学数据显示: 美国每年有44 030例新发PC病例, 同时有37 660例患者死亡^[1], 年死亡病例达266 029例. PC的病因和发病机制尚未完全清楚, 慢性胰腺炎(chronic pancreatitis, CP)和PC有密切的相关性, 有许多共同的危险因素. 在临床上CP和PC的表现具有相似性, 鉴别诊断比较困难. 如何提高早期PC的诊断水平, 从而与CP相鉴别是临床亟待解决的问题. 本研究旨在通过对CP和PC进行对比分析筛选出PC发生的相关因素, 以期为临床早期发现PC提供一定帮助, 从而早期识别高危人群及改善一些可逆的PC危险因素.

1 材料和方法

1.1 材料 收集新疆医科大学第一附属医院2005-01/2010-06住院PC患者265例, 男性166例, 女性99例, 年龄27-89岁, 平均年龄63.9岁±11.6岁, 年龄≥70岁的有127例. PC的入选标准: (1)在手术或超声内镜引导下的细针穿刺活检术后经病理证实; (2)手术诊断. 收集同期我院CP患者294例, 男性195例, 女性99例, 年龄15-82岁, 平均年龄50.7岁±14.1岁, 年龄≥70岁的有100例. CP入选标准: 诊断均符合CP诊治指南诊断标准(2005年, 南京)^[2]. 具体诊断标准: 在排除PC的基础上, 下述4项作为CP的主要诊断依据: (1)典型的临床表现(腹痛、胰腺外分泌功能不全症状); (2)病理学检查; (3)影像学上有CP的胰胆改变征象; (4)实验室检查有胰腺外分泌功能不全依据. (1)为诊断所必须, (2)阳性可确诊, (1)+(3)可基本确诊, (1)+(4)为疑似患者.

1.2 方法 调查患者年龄、性别、民族, 记录: (1)

饮酒及吸烟史, 包括烟龄、吸烟量、饮酒量及酒精摄入量; (2)胃肠手术史; (3)既往病史, 包括胆石症、肝病、糖尿病、CP; (4)PC家族史; (5)血液检查, 包括血尿淀粉酶、空腹血糖、门冬氨酸氨基转移酶、丙氨酸氨基转移酶、血钙、CA19-9.

统计学处理 采用SPSS16.0统计学软件进行数据处理, 实验结果计量以mean±SD, 计数资料采用 χ^2 检验, 对各研究因素先进行单因素分析后, 再选择其中有意义的因素进行非条件二项分类Logistic回归分析, 检验水准取 $\alpha = 0.05$.

2 结果

2.1 一般情况的比较 PC组中男性166例, 女性99例, 年龄27-89岁, 汉族211例, 维吾尔族44例, 哈萨克族10例; CP组中男性195例, 女性99例, 年龄15-82岁, 汉族190例, 维吾尔族85例, 哈萨克族19例. 比较两组年龄、民族差异有统计学意义($P < 0.05$), PC组发病年龄高于CP组; PC与CP组中汉族发病率均高于维吾尔族、哈萨克族. 分析559例病例中男性361例, PC为166例占46%; 女性198例, PC占50%, 说明性别因素与PC的发病因素无关(表1).

2.2 影响PC发生的单因素分析 吸烟、吸烟>20支/d、饮酒、饮酒>40 g/d且>10年、胆石症、糖尿病在PC组和CP组中的差异有统计学意义($P < 0.05$); 胃肠手术史、肝病、PC家族史在两组间的差异无统计学意义($P > 0.05$, 表2).

2.3 PC组与CP组检验指标 PC组与CP组检验指标见表3.

2.4 PC组和CP组单因素分析 *t*检验发现, 血、尿淀粉酶、空腹血糖、门冬氨酸氨基转移酶、丙氨酸氨基转移酶、CA19-9在PC组和CP组中差异有统计学意义($P < 0.05$); 血钙水平在2组间的差异无统计学意义($P > 0.05$, 表4).

2.5 Logistic回归方程预测 本文用向前法筛选变量, 引入变量的检验水准 $P_{\text{选}} = 0.1$ 、排除标准 $P_{\text{删}} = 0.11$. 共入选模型有6个变量即年龄、CP、CA19-9、血淀粉酶、空腹血糖、胆石症得到回归方程即(Logit(P) = $-7.047 + 0.474X_1 - 3.706X_2 + 0.004X_3 - 0.002X_4 + 0.373X_5 - 1.208X_6$)预测有251例PC, 正确率为94.7%(251/265); 在294例CP病例中用回归方程预测有282例非PC, 正确率为95.9%(282/294); 总正确率为95.3%(533/559).

2.6 PC组和CP组多因素分析 将上述单因素分析有差异的数据引入非条件Logistic回归显示: 年

■研究前沿

目前条件下发现早期胰腺癌仍旧是一个医学难题, 提高对早期胰腺癌的警惕性, 加强对胰腺癌高危人群监测, 是目前早期发现胰腺癌的可行之路.

■相关报道

Talamini等研究发现十二指肠酸度降低,持续刺激胰腺导管分泌,导致导管细胞持续活化及更新,从而增加CP癌变风险.

表 1 胰腺癌组和慢性胰腺炎组一般资料 $n(\%)$

		胰腺癌组($n = 265$)	慢性胰腺炎组($n = 294$)	χ^2 值	P 值
年龄(岁)		63.9 ± 11.6	50.7 ± 14.1	123.397	0.000
民族	汉族	211(79.6)	190(64.6)	15.461	0.000
	维吾尔族	44(16.6)	85(28.9)		
	哈萨克族	10(3.8)	19(6.5)		
性别	男性	166(62.6)	195(66.3)	0.827	0.377
	女性	99(37.4)	99(34.7)		

表 2 影响胰腺癌发生的单因素分析

因素	胰腺癌组($n = 265$)	慢性胰腺炎组($n = 294$)	χ^2 值	P 值
吸烟				
有	93	74	6.552	0.012
无	172	220		
吸烟>20支/d				
有	90	74	5.197	0.026
无	175	220		
饮酒				
有	116	94	8.275	0.005
无	149	200		
饮酒>40 g/d且>10年				
有	85	65	7.052	0.010
无	180	229		
胃肠手术史				
有	94	102	0.037	0.859
无	171	192		
肝病				
有	126	153	1.126	0.310
无	139	141		
胆石症				
有	72	143	27.143	0.000
无	193	151		
糖尿病				
有	62	48	4.407	0.043
无	203	246		
胰腺癌家族史				
有	1	2	0.24	1.000
无	246	292		

龄($OR = 1.607, P < 0.05$),空腹血糖 >6.4 mmol/L($OR = 1.453, P < 0.05$),CA19-9 >35 KU/L($OR = 1.004, P < 0.05$)是PC发生的独立危险因素(表5).

3 讨论

PC是恶性程度最高的肿瘤之一,占肿瘤死亡原因的第四位,多数患者确诊时已属中晚期,失去手术切除机会,5年存活率 $<5\%$ ^[3]. CP与PC临床表现和影像学特征相似,术前很难做到准确诊断. Bracci等^[4]对1 663例PC患者及2 852对照人群进

行了分析,发现具有胰腺炎病史的患者PC的发生风险增加7.2倍,对于 <55 岁的患者其发生PC的风险增加将近10倍.因此,对具有PC高危因素的群体进行筛查,早期发现PC并进行有效干预是改善PC患者预后的手段之一.

美国一组资料表明^[5],60-80岁PC患者占病例总数的80%,平均年龄为63岁,40岁以下患者非常少见.本研究PC的发病年龄与其他国家相似.本研究还显示:年龄是影响PC发病的独立危险因素,随着年龄的增加PC的发病率呈上升趋势.

表 3 胰腺癌组与慢性胰腺炎组检验指标 (mean ± SD)

指标	胰腺癌组	慢性胰腺炎组
血淀粉酶(U/L)	3718.0 ± 31337.2	78.4 ± 246.0
尿淀粉酶(U/L)	297.8 ± 155.2	666.2 ± 1715.7
空腹血糖(mmol/L)	7.1 ± 3.1	6.0 ± 2.4
门冬氨酸氨基转移酶(U/L)	73.0 ± 112.2	49.3 ± 88.0
CA19-9(kU/L)	282.8 ± 392.7	22.9 ± 87.5
丙氨酸氨基转移酶(U/L)	80.9 ± 136.8	54.3 ± 82.1
血钙(mmol/L)	2.2 ± 0.2	2.2 ± 0.2

表 4 胰腺癌组和慢性胰腺炎组检验指标单因素分析

因素	<i>P</i> 值	值	<i>P</i> 值
血淀粉酶(U/L)	13.807	1.991	0.047
尿淀粉酶(U/L)	9.391	2.663	0.008
空腹血糖(mmol/L)	6.913	-4.579	0.000
门冬氨酸氨基转移酶(U/L)	9.308	-2.757	0.006
丙氨酸氨基转移酶(U/L)	17.231	-2.747	0.006
CA19-9(kU/L)	553.155	-10.541	0.000
血钙(mmol/L)	4.599	1.466	0.143

表 5 胰腺癌组和慢性胰腺炎组多因素分析

因素	B	SE	Sig	Exp(B)	95%CI	
					下限	上限
年龄	0.474	0.174	0.007	1.607	1.142	2.262
CA19-9	0.004	0.002	0.005	1.004	1.001	1.007
血淀粉酶	-0.002	0.001	0.009	0.998	0.997	1.000
空腹血糖	0.373	0.093	0.000	1.453	1.211	1.743
胆石症	-1.208	0.465	0.009	0.299	0.120	0.743

势, 且年龄每增加10年, PC发病的危险性约增加1.607倍。目前许多研究显示, 男性的PC发病率要明显高于女性, 这可能与男性较多接触致癌物质和不良生活习惯如酗酒、吸烟等因素有关。此外, 单因素分析显示汉族人群PC和CP发病率均高于维吾尔族、哈萨克族人群; 但多因素分析显示性别、民族并非PC发病的独立危险因素, 可能是因为民族因素受遗传背景、文化背景、生活方式以及经济状况等诸多因素影响。

吸烟是公认的PC最危险的发病因素, 吸烟增加PC的相对危险度超过1.5, 长期的尼古丁吸入可诱发胰腺组织ras基因突变, 从而促进了PC的发生^[6]。本研究单因素分析显示: 吸烟>20支/d, 作为一种危险因素在PC组和CP组间有明显差异, 从而也说明了吸烟是导致PC发生的危险因

素之一。烟草中含有30多种芳香胺类致癌物, 尤其是亚硝胺类代谢产物经肝胆胆汁分泌进入胆道再反流入胰管, 可改变胰腺导管细胞DNA甲基化的稳定性, 激发ras等致癌基因。

饮酒和PC的关系一直有争论, 其机制为长期饮酒可明显增强胰腺对胆碱能和促胰酶素的反应而引起富含蛋白的胰液分泌增加。另外, 长期饮酒者的胰腺溶酶体的脆性增加, 溶酶体酶可更轻易激活胰蛋白酶^[7], 引起胰腺损伤。本研究显示饮酒、饮酒>40g/d且>10年在PC组和CP组间有明显差异, 经多因素分析提示上述因素未构成独立的危险因素。其原因可能是饮酒与吸烟、CP等因素混杂所致或由于本研究收集病例数较少。

糖尿病与PC两者的因果关系一直存有争论, 近几年多数研究支持糖尿病可作为PC的早期表现^[8-11], 并将其定义为新发糖尿病(new-onset diabetes), 即大部分糖尿病发生在癌症诊断前2年内。约30%的患者空腹血糖或餐后血糖升高, 50%的患者糖耐量实验异常。10%-15%患者在PC确诊前6 mo即有糖耐量实验异常。本研究中: 空腹血糖>6.4 mmol/L是影响PC发病的独立危险因素; 且空腹血糖>6.4 mmol/L, PC发病的危险性约增加1.453倍。PC患者糖尿病的发生率要明显高于CP组。

本研究还发现, 胆石症在PC组和CP组间有明显差异, CP组中胆石症患者明显高于PC组, 说明胆石症是CP发生的危险因素。其机制可能系由于共同通道的存在, 胆石引起胰液的流出受阻, 导致慢性炎症的发生。

最近的一项Meta分析表明, CP与PC的时间间隔一般为20年, 而在诊断为PC之前1-2年发生的胰腺炎多是由于肿瘤堵塞胰管造成的^[12]。多种细胞因子及信号通路参与CP癌变过程; 广泛的慢性炎症使组织、器官长期暴露于细胞毒性介质中, 从而导致了细胞DNA的突变, 随着DNA的损伤不断累积从而导致癌变的发生^[13]。具有TNF-α-308和RANTES-403等促炎基因多态性, 可能增加CP癌变风险^[14]。Talamini等^[15]研究发现十二指肠酸度降低, 持续刺激胰腺导管分泌, 导致导管细胞持续活化及更新, 从而增加CP癌变风险。我们的研究中PC组中既往有CP病史的为22例, 与上述文献结果一致。

CA19-9作为唾液酸化的Lewis血型抗原, 是目前对PC诊断价值最高的肿瘤标志物^[16]。其检测PC敏感性约80%, 特异性约75%-80%, 并且

■同行评价

本文通过对比胰腺癌和慢性胰腺炎相关因素, 认为有不少胰腺癌隐藏在慢性胰腺炎征象之中。故对具备年龄、CA19-9、空腹血糖水平等高危因素的慢性胰腺炎患者应定期监测空腹血糖及CA19-9, 以期早期发现胰腺癌, 对临床工作具有指导意义。

CA19-9在血清中的含量与PC分期呈明显正相关^[17]。多因素分析显示CA19-9>35 KU/L诊断PC的危险增加1.004倍。所以CA19-9测定是临床诊断PC的一个重要参考指标。

综上所述,年龄、民族、吸烟、吸烟>20支/d、饮酒、饮酒>40 g/d且>10年、糖尿病、血及尿淀粉酶、空腹血糖、门冬氨酸氨基转移酶、丙氨酸氨基转移酶、CA19-9是PC发生的高危因素;其中年龄、CA19-9、空腹血糖水平可能是PC相关的独立危险因素。因此对于年龄>63岁,同时有吸烟、饮酒等不良生活习惯者;无明显诱因出现血糖>6.4 mmol/L均应列为PC发病的高危人群,作为筛查对象重点追踪观察。而对于有CP患者应定期监测空腹血糖及CA19-9,以期早期发现PC。

4 参考文献

- 1 Siegel R, Ward E, Brawley O, Jemal A. Cancer statistics, 2011: the impact of eliminating socioeconomic and racial disparities on premature cancer deaths. *CA Cancer J Clin* 2011; 61: 212-236
- 2 中华医学会消化病学分会. 慢性胰腺炎诊治指南(2005年 南京). *中国消化内镜* 2007; 1: 30-32
- 3 Jemal A, Siegel R, Xu J, Ward E. Cancer statistics, 2010. *CA Cancer J Clin* 2010; 60: 277-300
- 4 Bracci PM, Wang F, Hassan MM, Gupta S, Li D, Holly EA. Pancreatitis and pancreatic cancer in two large pooled case-control studies. *Cancer Causes Control* 2009; 20: 1723-1731
- 5 李兆坤, 许国铭. 现代胰腺病学. 北京: 人民军医出版社, 2006: 792-793
- 6 Simon B, Printz H. Epidemiological trends in pancreatic neoplasias. *Dig Dis* 2001; 19: 6-14
- 7 李放, 郑延强. 急性胰腺炎35例发病因素分析. *西部医学* 2009; 21: 959-961
- 8 Chari ST, Leibson CL, Rabe KG, Ransom J, de Andrade M, Petersen GM. Probability of pancreatic cancer following diabetes: a population-based study. *Gastroenterology* 2005; 129: 504-511
- 9 Teich N. Pancreatic cancer: cause and result of diabetes mellitus. *Gastroenterology* 2008; 134: 344-345
- 10 Pannala R, Leibson CL, Rabe KG, Timmons LJ, Ransom J, de Andrade M, Petersen GM, Chari ST. Temporal association of changes in fasting blood glucose and body mass index with diagnosis of pancreatic cancer. *Am J Gastroenterol* 2009; 104: 2318-2325
- 11 Senior K. Late-onset diabetes and the link with pancreatic cancer. *Lancet Oncol* 2005; 6: 641
- 12 Raimondi S, Lowenfels AB, Morselli-Labate AM, Maisonneuve P, Pezzilli R. Pancreatic cancer in chronic pancreatitis: aetiology, incidence, and early detection. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2010; 24: 349-358
- 13 Jura N, Archer H, Bar-Sagi D. Chronic pancreatitis, pancreatic adenocarcinoma and the black box in-between. *Cell Res* 2005; 15: 72-77
- 14 Duell EJ, Casella DP, Burk RD, Kelsey KT, Holly EA. Inflammation, genetic polymorphisms in pro-inflammatory genes TNF-A, RANTES, and CCR5, and risk of pancreatic adenocarcinoma. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2006; 15: 726-731
- 15 Talamini G. Duodenal acidity may increase the risk of pancreatic cancer in the course of chronic pancreatitis: an etiopathogenetic hypothesis. *JOP* 2005; 6: 122-127
- 16 Rosty C, Goggins M. Early detection of pancreatic carcinoma. *Hematol Oncol Clin North Am* 2002; 16: 37-52
- 17 Kokhanenko NIu, Ignashov AM, Varga EV, Polkanova MS, Aleshina LA, Kimbarovskaia AA, Osipenko SK, Lebedev EG. [Role of the tumor markers CA 19-9 and carcinoembryonic antigen (CEA) in diagnosis, treatment and prognosis of pancreatic cancer]. *Vopr Onkol* 2001; 47: 294-297

编辑 曹丽鸥 电编 闫晋利

ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) CN 14-1260/R 2012年版权归世界华人消化杂志

• 消息 •

《世界华人消化杂志》被评为中国精品科技期刊

本刊讯 2011-12-02, 中国科学技术信息研究所在北京发布2010年中国科技论文统计结果, 经过中国精品科技期刊遴选指标体系综合评价, 《世界华人消化杂志》被评为2011年度中国精品科技期刊。中国精品科技期刊以其整体的高质量示范作用, 带动我国科技期刊学术水平的提高。精品科技期刊的遴选周期为三年。(编辑部主任: 李军亮 2012-01-01)