

• 论 著 •

肥胖对腹腔镜辅助胃癌手术近期疗效及 HER2 状态的影响*

刘江¹, 李建刚², 李亮², 吕霞², 华伟¹, 周军³, 阿合提别克², 梁志宏^{1△}

(1. 南方医科大学附属小榄医院普外一区, 广东 中山 528415; 2. 新疆医科大学第二附属医院普外科, 新疆 乌鲁木齐 830063; 3. 中山大学孙逸仙纪念医院胃肠外科, 广东 广州 510220)

[摘要] **目的** 探讨肥胖对腹腔镜辅助胃癌手术的近期疗效及人类表皮生长因子受体 2(HER2) 表达状态, 为促进肥胖胃癌患者的手术治疗提供一些见解。**方法** 回顾性分析 2015 年 1 月至 2019 年 6 月南方医科大学附属小榄医院普外科收治的 82 例行腹腔镜辅助胃癌根治术患者的临床资料, 分为肥胖组[体重指数(BMI) ≥ 25 kg/m², 30 例]和非肥胖组(BMI < 25 kg/m², 52 例)。比较 2 组患者手术相关和术后恢复指标, 探讨肥胖对 HER2 表达的影响。**结果** 肥胖组患者手术时间[(330.10 \pm 61.86) min]明显长于非肥胖组 [296.37 \pm 72.23) min], Lauren 分型的肠型、弥漫型、混合型患者比例均明显高于[分别为 60.0%(18/30)、30.0%(9/30)、10.0%(3/30)]非肥胖组[分别为 30.7%(16/52)、55.8%(29/52)、13.5%(7/52)], 差异均有统计学意义($P < 0.05$); 术中出血量[(366.16 \pm 98.55) mL]、淋巴结清扫数量[(21.56 \pm 3.23) 枚]、术后恢复排气时间[(3.37 \pm 0.75) d]、术后进食时间[(3.58 \pm 0.45) d]、术后引流管留置时间[(7.08 \pm 1.89) d]、术后住院时间[(10.73 \pm 2.37) d]、术后并发症率[23.3%(7/30)]与非肥胖组[分别为(337.12 \pm 97.22) mL、(22.67 \pm 3.61) 枚、(3.20 \pm 0.73) d、(3.74 \pm 0.47) d、(7.21 \pm 1.45) d、(10.23 \pm 2.71) d、28.8%(15/52)]比较, 差异均无统计学意义($P > 0.05$); HER2 阳性率[10.0%(3/30)]低于非肥胖组[15.4%(8/52)], 但差异无统计学意义($P > 0.05$)。**结论** 当以 BMI ≥ 25 kg/m² 为肥胖判定标准时暂不能排除肥胖对胃癌患者 HER2 表达状态存在影响, 肥胖者腹腔镜辅助胃癌手术的手术时间更长, 术中解剖需坚持个体化原则, 但不影响术后近期恢复。

[关键词] 肥胖; 胃癌; 人类表皮生长因子受体 2; 腹腔镜; 疗效

DOI: 10.3969/j.issn.1009-5519.2023.14.004

中图法分类号: R656.6; R735.2

文章编号: 1009-5519(2023)14-2357-06

文献标识码: A

Influence of obesity on HER2 status and short-term efficacy of laparoscopic-assisted surgery for gastric cancer*

LIU Jiang¹, LI Jianguang², LI Liang², LYU Xia², HUA Wei¹, ZHOU Jun³, Ahetibieke², LIANG Zhihong^{1△}

(1. Department of General Surgery, the Xiaolan Hospital Affiliated of Southern Medical University, Zhongshan, Guangdong 528415, China; 2. Department of General Surgery, the Second Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University, Urumqi, Xinjiang 830063, China; 3. Department of Gastrointestinal Surgery, the Sun Yat-sen Memorial Hospital, Guangzhou, Guangdong 510220, China)

[Abstract] **Objective** To investigate the short-term efficacy of laparoscopic-assisted gastric cancer surgery in obese patients and the expression of human epidermal growth factor receptor 2(HER2), and to provide some insights for promoting the surgical treatment of obese gastric cancer patients. **Methods** The clinical data of 82 cases with gastric cancer who underwent laparoscopic-assisted radical gastrectomy in the Department of General Surgery of the Xiaolan Hospital Affiliated of Southern Medical University from January 2015 to June 2019 were collected retrospectively, and they were divided into the obese group(BMI ≥ 25 kg/m², 30 cases) and the non-obese group(BMI < 25 kg/m², 52 cases). The indexes of operation-related and postoperative recovery were compared between the two groups, and the influence of obesity on HER2 expression was discussed. **Results** The operation time of obese patients(330.10 \pm 61.86) min was significantly longer than that of non-

* 基金项目: 新疆维吾尔自治区自然科学基金项目(2021D01C377)。

作者简介: 刘江(1994—), 硕士研究生, 医师, 主要从事普通外科疾病临床和基础研究。△ 通信作者, E-mail: liangzhihong168@

obese patients($296, 37 \pm 72.23$)min and the proportion of patients with intestinal type, diffuse type and mixed type classified by Lauren [60.0% (18/30), 30.0% (9/30) and 10.0% (3/30), respectively] was significantly higher than that of non-obese group [30.7% (16/52), 55.8% (29/52) and 13.5% (7/52), respectively]. The differences were statistically significant ($P < 0.05$). There were no significant differences in intraoperative blood loss(366.16 ± 98.55)mL, number of lymph node dissection(21.56 ± 3.23), postoperative recovery time of exhaust(3.37 ± 0.75)d, postoperative eating time(3.58 ± 0.45)d, postoperative indwelling time of drainage tube(7.08 ± 1.89)d, postoperative complication rate [23.3% (7/30)], and postoperative hospitalization time (10.73 ± 2.37)d compared with that of non-obese group [(337.12 ± 97.22)mL, (22.67 ± 3.61)pieces, (3.20 ± 0.73)d, (3.74 ± 0.47)d, (7.21 ± 1.45)d, (10.23 ± 2.71)d, 28.8% (15/52), respectively]. The positive rate of HER2 in the obese group was lower than that in the non-obese group (10% vs. 15.4%, $P > 0.05$).

Conclusion When $BMI \geq 25 \text{ kg/m}^2$ is taken as the criterion for obesity, the results of current samples cannot exclude the influence of obesity on the expression of HER2 in gastric cancer. The operation time of obese patients assisted by laparoscopy is longer. Intraoperative anatomy should adhere to the principle of individuality, but not affect recent postoperative recovery.

[Key words] Obesity; Gastric cancer; Human epidermal growth factor receptor 2; Laparoscopy; Therapeutic efficacy

胃癌腹腔镜手术被认为是加速康复外科理念在普通外科临床实践中的一个重要环节。与开腹手术比较,由于腹腔镜手术在减少手术创伤应激、缩短住院时间及早期胃肠道功能恢复等方面的优势^[1-3]已成为越来越多专科医师和患者青睐的一种手术方式。但在肥胖胃癌患者中考虑到脂肪堆积所带来的一系列问题是否采用腹腔镜手术的方式仍存在争议^[1]。有学者认为,肥胖可能影响胃癌患者人类表皮生长因子受体 2(HER2)表达及预后^[4-5],但其中的生物学机制尚不明确。本研究通过回顾性比较接受腹腔镜辅助胃癌根治术的肥胖和非肥胖患者的临床病理特征,探讨了肥胖对腹腔镜辅助胃癌手术临床疗效及 HER2 状态的影响,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 资料

1.1.1 一般资料 收集 2015 年 1 月至 2019 年 6 月南方医科大学附属小榄医院普外科收治的 82 例行腹腔镜胃癌根治术患者的临床资料,其中男 61 例,女 21 例;中位年龄 58.5 岁。分为肥胖组[体重指数(BMI) $\geq 25 \text{ kg/m}^2$, 30 例]和非肥胖组(BMI $< 25 \text{ kg/m}^2$, 52 例)

1.1.2 纳入标准 (1)术前经腹部 CT、胃镜活检等检查及术后病理检查证实为胃原发癌;(2)按美国联合癌症分类委员会胃癌分期标准进行 TNM 分期;(3)行腹腔镜辅助胃癌 D2 根治术;(4)无手术禁忌证;(5)无严重心、肺、肝、肾等器官功能不全或衰竭;(6)术前 1 周无镇痛药物用药史;(7)病历资料完整。

1.1.3 排除标准 (1)入院即存在肿瘤并发症,如出血、穿孔、梗阻、腹水等及远处转移;(2)行新辅助放、化疗,免疫治疗;(3)因全身状况或内科疾病不能耐受

麻醉及手术;(4)非完整切除肿瘤或镜下、肉眼可见癌组织残留者。

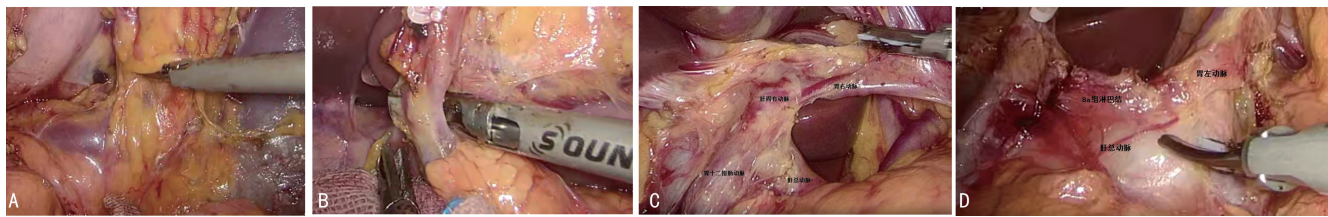
1.2 方法

1.2.1 手术方法 手术操作总体按中国《腹腔镜胃癌手术操作指南》(2016 版)^[6]进行,且均由同一组经验丰富的医师完成。具体操作:全身麻醉后患者取仰卧并腿位。取脐上约 1.0 cm 切口建立观察孔,建立气腹,放置腹腔镜。主刀医生站在患者左侧,在监视下继续完善双侧肋缘下、麦氏点及反麦氏点套管针孔,暴露手术视野。用超声刀沿横结肠上缘切开胃结肠韧带,进入小网膜,切断胃网膜左血管,清扫第 4sb、4 d 组淋巴结。见图 1A。向右分离至肝结肠韧带区,游离并结扎胃网膜右血管及胃结肠干静脉。见图 1B。清扫第 6 组淋巴结。游离胃小弯侧,紧邻肝静脉韧带下缘切断胃小网膜,暴露肝固有动脉、胃右动脉、肝总动脉,清扫第 5、12a 组淋巴结。见图 1C。向右下牵拉胃,暴露贲门,沿胃壁小弯侧清扫第 1、3 组淋巴结。向左上腹翻转提起胃,暴露胃胰壁区域,解剖腹腔干、肝总动脉近端、脾动脉,清扫第 7、8、9、11p 组淋巴结。见图 1D。清扫完毕后离断十二指肠。关闭气腹,于剑突下开一约 3.0 cm 正中切口进入腹腔,将胃和空肠提至切口外,距肿瘤至少 5.0 cm 离断胃,在胃大弯侧及空肠对系膜缘戳孔,完成胃空肠吻合,缝合共同开口。采用的术式有腹腔镜辅助远端胃癌 D2 根治术和腹腔镜辅助全胃 D2 根治术,吻合术式有毕 I 式、毕 II 式和 Roux-en-Y 吻合;其次考虑到 2 组患者腹腔内脂肪分布的差异,据以往的经验在游离 Helen 干时为避免意外损伤血管,2 组患者在解剖 Helen 干时的处理略有差异。见图 2。

1.2.2 术前准备及术后护理 2 组患者均进行相同

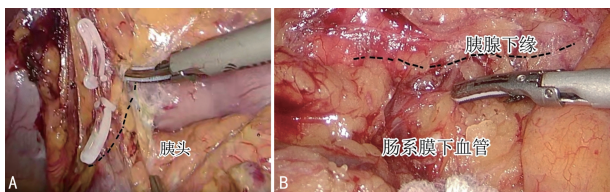
的入院宣教及围手术期护理,具体方法:术前 30 min 备皮,术前 8 h 禁食、禁饮,术前 30 min 预防应用抗生素,术后 24 h 停用抗生素和拔除导尿管。术后 2 d 内

开始镇痛治疗。术后予以肠外营养支持,逐渐增加肠内营养。术后 7 d 左右行腹部平扫 CT,评估后拔除引流管。



注:A为清扫第 4sb 组淋巴结;B为清扫第 6 组淋巴结;C为清扫第 5、12a 组淋巴结;D为清扫第 7、8、9 组淋巴结。

图 1 淋巴清扫过程



注:A为游离 Helen 干显露幽门下血管(非肥胖者);B为游离 Helen 干显露幽门下血管(肥胖者)。

图 2 2 组患者在解剖 Helen 干时的处理

1.2.3 HER2 状态判定 由 2 名经验丰富的病理科医师按《胃癌 HER2 检测指南》(2011 版)及《胃癌 HER2 检测指南》(2016 版)^[7-8]独立交叉阅片,免疫组织化学检测结果显示肿瘤组织无反应或小于 10% 肿瘤细胞膜染色判定 HER2 为 0, ≥10% 肿瘤细胞微弱或隐约可见膜染色或仅有部分细胞膜染色判定 HER2 为 +; ≥10% 肿瘤细胞有弱到中等的基底侧膜、侧膜或完全性膜染色判定 HER2 为 ++; ≥10% 肿瘤基底侧膜、侧膜或完全性膜强染色判定 HER2 为 +++。免疫组织化学染色阴性或 + 为 HER2 阴性,免疫组织化学染色 ++ 或 +++ 为 HER2 阳性。

1.2.4 观察指标 (1)观察 2 组患者常见术中及术后指标,包括手术时间、术中出血量、术后肛门排气时间、术后住院时间等;(2)观察 2 组患者术后病理学指标,包括 HER2 表达状况及 Lauren 分型;(3)观察 2 组患者术后并发症发生情况,采用 2004 年新版的 Clavien-Dindo 分级^[9]。

1.3 统计学处理 应用 SPSS22.0 统计软件进行数据分析,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用 t 检验;计数资料以率或构成比表示,组间比较采用 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 2 组患者一般资料比较 2 组患者年龄、性别、肿瘤部位比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$);Borrmann 分型、分化程度、胃切除方式比较,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。见表 1。

2.2 胃癌患者的 BMI 分布情况 82 例胃癌患者 BMI 呈正态分布,平均 BMI 为 $(23.44 \pm 3.81) \text{kg/m}^2$ 。

见图 3。

表 1 2 组患者一般资料比较

项目	肥胖组 (n=30)	非肥胖组 (n=52)	t/χ ²	P
年龄($\bar{x} \pm s$, 岁)	59.40 ± 7.25	58.08 ± 8.50	0.715	0.476
BMI($\bar{x} \pm s$, kg/m ²)	27.37 ± 1.81	21.17 ± 2.63	11.450	<0.001
肿瘤部位[n(%)]			0.475	0.491
贲门部	3(10.0)	8(15.4)		
非贲门部	27(90.0)	44(84.6)		
肿瘤大小($\bar{x} \pm s$, cm)	4.76 ± 0.73	5.09 ± 0.66	-2.070	0.042
Borrmann 分型[n(%)]			0.035	0.852
I、II型	11(36.7)	18(34.6)		
III、IV型	19(63.3)	34(65.4)		
分化程度[n(%)]			0.001	0.991
高、中分化	11(36.7)	19(36.5)		
低、未分化	19(63.3)	33(63.5)		
脉管癌栓[n(%)]			0.156	0.692
有	5(16.7)	7(13.5)		
无	25(83.3)	45(86.5)		
消化道手术史[n(%)]			0.057	0.811
有	4(13.3)	6(11.5)		
无	26(86.7)	46(88.5)		
胃切除方式[n(%)]			0.045	0.832
远端胃大部切除术	22(73.3)	37(71.2)		
全胃切除术	8(26.7)	15(28.8)		

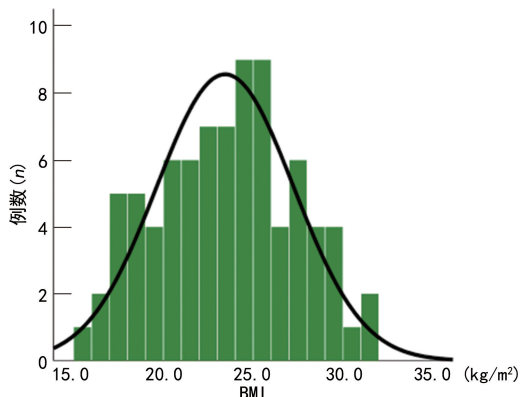


图 3 胃癌患者 BMI 分布情况

2.3 2 组患者常见术中及术后指标比较 2 组患者手术时间比较,差异有统计学意义($P < 0.05$);术中出血量、淋巴结清扫数量、术后恢复排气时间、术后进食

时间、术后引流管留置时间、术后住院时间比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$)。见表 2。

表 2 2 组患者常见术中及术后指标比较($\bar{x} \pm s$)

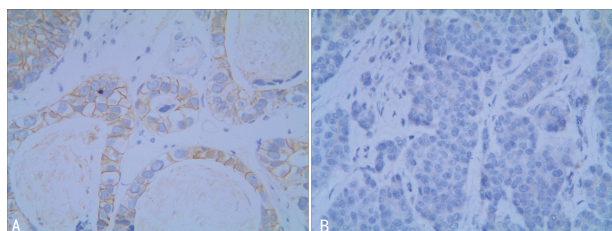
项目	肥胖组($n=30$)	非肥胖组($n=52$)	t	P
手术时间(min)	330.10±61.86	296.37±72.23	2.143	0.035
术中出血量(mL)	366.16±98.55	337.12±97.22	1.297	0.198
淋巴结清扫数量(枚)	21.56±3.23	22.67±3.61	0.683	0.471
术后恢复排气时间(d)	3.37±0.75	3.20±0.73	0.968	0.336
术后进食时间(d)	3.58±0.45	3.74±0.47	-1.453	0.150
术后引流管留置时间(d)	7.08±1.89	7.21±1.45	-0.343	0.733
术后住院时间(d)	10.73±2.37	10.23±2.71	0.840	0.404

2.4 2 组患者术后并发症发生情况比较 肥胖组患者中发生术后并发症 7 例(23.3%),非肥胖组患者中发生并发症发生 15 例(28.8%),2 组患者术后并发症发生率比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。肥胖组患者中术后肺部感染发生率[20.0%(6/30)]明显高于非肥胖组[5.8%(3/52)],且肥胖组患者中发生肺部感染者多合并其他并发症;2 组患者术后吻合口瘘、术后肠梗阻、切口感染、胃排空延迟发生率相近。所有发生并发症的患者均予以相应保守、介入及手术治疗后好转。2 组患者术后并发症 Clavien-Dindo 分级比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表 3。

表 3 2 组患者术后并发症 Clavien-Dindo 分级比较[n (%)]

Clavien-Dindo 分级	肥胖组($n=30$)	非肥胖组($n=52$)
I 级	1(3.3)	7(13.5)
II 级	3(10.0)	4(7.7)
III a 级	2(6.7)	3(5.8)
III b 级	1(3.3)	1(1.9)
IV a 级	0	0
IV b 级	0	0
合计	7(23.3)	15(28.8)

2.5 2 组患者术后病理学指标比较 82 例胃癌患者中 HER2 阳性 11 例,阳性率为 13.4%。肥胖组患者中 HER2 表达阳性 3 例(10.0%),非肥胖组患者中 HER2 阳性 8 例(15.4%),2 组患者 HER2 阳性率比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。HER2 表达状况见图 4。2 组患者 Lauren 分型比较,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 4。



注:A 为 HER2 表达阳性;B 为 HER2 表达阴性。

图 4 HER2 表达状况(二氨基联苯胺,400×)

表 4 2 组患者病理学指标比较[n (%)]

项目	肥胖组($n=30$)	非肥胖组($n=52$)	χ^2	P
Lauren 分型			6.833	0.033
肠型	18(60.0)	16(30.8)		
弥漫型	9(30.0)	29(55.8)		
混合型	3(10.0)	7(13.5)		
HER2 状态			0.497	0.920
0	20(66.7)	33(63.5)		
+	7(23.3)	11(21.2)		
++	1(3.3)	3(5.8)		
+++	2(6.7)	5(9.6)		

3 讨 论

肥胖患者有更多皮下脂肪或内脏脂肪储备,为微小病灶提供“庇护所”。在腹腔镜的视野中术者较难感知手术器械对组织的钳夹力度和方向,容易增加手术的副损伤。针对肥胖的胃癌群体既往的一些研究认为肥胖延长了手术时间,增加了术中出血,但肥胖本身并不影响手术疗效^[10-11]。本研究结果显示,肥胖组患者手术时间[(330.10±61.86)min]明显长于非肥胖组[296.37±72.23)min],差异有统计学意义($P < 0.05$),淋巴结清扫数量[(21.56±3.23)枚]与非肥胖组[(22.67±3.61)枚]比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。淋巴结清扫均达到了胃癌根治术的要求。而 SHIMADA 等^[12]认为,肥胖者淋巴结清扫数量可能更少。但本研究肥胖组患者术中出血量及术后恢复情况与非肥胖组无差异,与 MIYASAKA 等^[13]的研究结果一致。“多余”的脂肪占用手术探查的空间,增加了术中探查的时间和难度;其次肥胖者在解剖层次和淋巴结的辨认方面可能更为复杂,对术中寻找组织间的融合筋膜和游离血管增加了难度。与戴青松等^[14]研究结果类似,胃癌手术中同样需要重视膜解剖的实施。传统的以结肠中血管为标志进行

横结肠系膜前后叶分离时在肥胖者中容易因其交错的滋养血管在术中剥离时较易出血而丢失游离的平面。因此。在清扫幽门下组淋巴结时在打开胃结肠韧带时分离横结肠系膜前叶至显露胰头、十二指肠后以胰腺下缘为标志,由左向右切开胰腺下缘融合筋膜,钝性分离出肠系膜下静脉,结肠中静脉及 Henle 干,显露并结扎胃网膜右静脉后再以胰腺被膜为指引,在胰腺表面清扫胃网膜右静脉和胃网膜右动脉之间的淋巴结,逐渐显露幽门下动脉,并清扫其周围淋巴结。因此,在术者腹腔镜技术达到一定熟练度可能使肥胖者的淋巴清扫更彻底并缩短手术时间。

有研究表明,腹腔镜手术并不增加肥胖胃癌患者术后并发症发生率^[11-13]。本研究非肥胖组患者并发症发生率(28.8%)高于肥胖组(23.3%),2组患者术后并发症 Clavien-Dindo 分级情况比较,差异无统计学意义($P>0.05$),与之前的研究结果一致。本研究 2 组患者术后肺部感染发生率比较,差异统计学意义($P<0.05$)。由于本研究病例数较少,有些患者同时合并多种并发症,各种并发症对结果产生的影响不能在该分级中体现,还有一些常见但不需临床干预的并发症也未纳入 Clavien-Dindo 分级系统^[15],还需更大样本研究予以佐证。除 BMI 外,腹部内脏脂肪面积可能更好地反映 2 组患者并发症的关系。

瘦素是一种由脂肪组织合成的重要促炎性细胞因子,而肥胖者存在瘦素抵抗^[16]。有研究对 110 例胃癌患者进行免疫组织化学分析发现,瘦素和 HER2 在胃癌中具有协同作用,参与了肿瘤的转移、进展和肿瘤血管生成,在肥胖致胃癌的过程中发挥着重要作用^[4]。HAAKINSON 等^[17]认为,肥胖与乳腺癌 HER2 阳性率低有关。本研究结果显示,82 例胃癌患者 HER2 阳性率为 13.4%,肥胖组患者 HER2 阳性率低于非肥胖组,但差异无统计学意义($P>0.05$),提示当以 BMI ≥ 25 kg/m² 为肥胖判定标准时 HER2 在胃癌患者中表达可能不受肥胖的影响。有证据表明,肥胖是贲门癌的风险因素^[18],且肥胖具有人群易感性和种族差异,其与贲门癌的关系更能代表肥胖在胃癌群体的状况^[19]。之前的研究表明,贲门癌患者更易出现 HER2 过表达,本研究 82 例患者中贲门部癌只有 11 例,可能使 HER2 在 2 组中的表达未见显著差异。其次考虑 HER2 在胃癌中的表达较乳腺癌具有更高的异质性。据 SUBASINGHE 等^[20]报道,在被检测的胃癌标本中肿瘤中心与肿瘤外围组织 HER2 异质性可达 30%~38%,而 HER2 表达在肥胖者和非肥胖者的时间和空间差异可能影响本研究结果。

综上所述,肥胖可延长腹腔镜辅助胃癌手术患者的手术时间,但不影响手术近期疗效,术中解剖重要

血管时应根据内脏脂肪情况选择合适的解剖路径。由于本研究样本量较小,当以 BMI ≥ 25 kg/m² 为肥胖判定标准时肥胖对胃癌 HER2 表达状态的影响尚需进一步研究证实。但本研究为单中心的回顾性研究,排除了部分开腹手术的患者。因此,病例选择方面也带来偏倚,仍需要后期更大样本的研究予以证实。

参考文献

- [1] 陈凜,陈亚进,董海龙,等.加速康复外科中国专家共识及路径管理指南(2018 版)[J].中国实用外科杂志,2018,38(1):1-20.
- [2] WANG Z, XING J, CAI J, et al. Short-term surgical outcomes of laparoscopy-assisted versus open D2 distal gastrectomy for locally advanced gastric cancer in North China: A multicenter randomized controlled trial[J]. Surg Endosc, 2019,33(1):33-45.
- [3] 张明凯,彭志浩,黄海,等.腹腔镜胃癌根治术中应用加速康复外科的 Meta 分析[J].腹腔镜外科杂志,2021,26(8):567-575.
- [4] RAY A. Tumor-linked HER2 expression: Association with obesity and lipid-related microenvironment[J]. Horm Mol Biol Clin Investig, 2017,32(3):332-335.
- [5] GENG Y, WANG J, WANG R, et al. Leptin and HER-2 are associated with gastric cancer progression and prognosis of patients[J]. Biomed Pharmacother, 2012,66(6):419-424.
- [6] 中华医学会外科学分会腹腔镜与内镜外科学组,中国研究型医院学会机器人与腹腔镜外科专业委员会.腹腔镜胃癌手术操作指南(2016 版)[J].中华消化外科杂志,2016,15(9):851-857.
- [7] 《胃癌 HER2 检测指南》编写组.胃癌 HER2 检测指南[J].中华病理学杂志,2011,40(8):553-557.
- [8] 《胃癌 HER2 检测指南 2016 版》专家组.胃癌 HER2 检测指南(2016 版)[J].中华病理学杂志,2016,45(8):528-532.
- [9] CLAVIEN P A, BARKUN J, DEOLIVEIRA M L, et al. The clavien-dindo classification of surgical complications: Five-year experience[J]. Ann Surg, 2009,250(2):187-196.
- [10] SAHAKYAN M A, SHAHBAZYAN S S, MARTIROSYAN A, et al. Gastrectomy for Gastric Cancer in Patients with BMI ≥ 30

- kg/m²[J]. *Am Surg*, 2020, 86(2):158-163.
- [11] SUN L, ZHAO B, HUANG Y, et al. Feasibility of laparoscopy gastrectomy for gastric cancer in the patients with high body mass index: A systematic review and meta-analysis[J]. *Asian J Surg*, 2020, 43(1):69-77.
- [12] SHIMADA S, SAWADA N, ISHIYAMA Y, et al. Impact of obesity on short- and long-term outcomes of laparoscopy assisted distal gastrectomy for gastric cancer[J]. *Surg Endosc*, 2018, 32(1):358-366.
- [13] MIYASAKA M, EBIHARA Y, TANAKA K, et al. The effect of the body mass index on the short-term surgical outcomes of laparoscopic total gastrectomy: A propensity score-matched study[J]. *J Minim Access Surg*, 2020, 16(4):376-380.
- [14] 戴青松, 陈远志, 孙伟, 等. 肥胖对腹腔镜直肠癌手术的影响[J]. *腹腔镜外科杂志*, 2021, 26(5):339-342.
- [15] 杨奕, 王伟, 彭承宏. Clavien-Dindo 分级系统在消化外科的应用现状及前景[J]. *外科理论与实*
- 践, 2019, 24(2):175-178.
- [16] FRIEDMAN J M. Leptin and the regulation of body weight: Keio J Med[J]. *Keio J Med*, 2011, 60(1):1-9.
- [17] HAAKINSON D J, LEEDS S G, DUECK A C, et al. The impact of obesity on breast cancer: A retrospective review [J]. *Ann Surg Oncol*, 2012, 19(9):3012-3018.
- [18] LIN X J, WANG C P, LIU X D, et al. Body mass index and risk of gastric cancer: A meta-analysis[J]. *Jpn J Clin Oncol*, 2014, 44(9):783-791.
- [19] 魏铎沛, 李霓, 王刚, 等. 身体测量指标与胃癌发病风险的流行病学研究进展[J]. *中华流行病学杂志*, 2019, 40(11):1481-1486.
- [20] SUBASINGHE D, ACOTT N, KUMARASINGHE M P. A survival guide to HER2 testing in gastric/gastroesophageal junction carcinoma[J]. *Gastrointest Endosc*, 2019, 90(1):44-54.

(收稿日期:2022-11-05 修回日期:2023-03-19)

(上接第 2356 页)

- duced cell death in rheumatoid arthritis synovial fibroblasts[J]. *Arthritis Rheumatol*, 2014, 66(1):40-48.
- [8] 甘立霞. 二甲双胍的临床作用及研究进展[J]. *现代医药卫生*, 2016, 32(11):1601-1605.
- [9] YANG C, ZHAO N, LI D, et al. Metformin improves the sensitivity of ovarian cancer cells to chemotherapeutic agents[J]. *Oncol Lett*, 2019, 18(3):2404-2411.
- [10] ALERS S, LOFFLER A S, WESSELBORG S, et al. Role of AMPK-mTOR-Ulk1/2 in the regulation of autophagy: Cross talk, shortcuts, and feedbacks[J]. *Mol Cell Biol*, 2012, 32(1):2-11.
- [11] CHANG Y, JIA X, WEI F, et al. CP-25, a novel compound, protects against autoimmune arthritis by modulating immune mediators of inflammation and bone damage[J]. *Sci Rep*, 2016, 6:26239.
- [12] 杨敬宁, 郭薇, 王瑞, 等. 紫草素对大鼠佐剂性关节炎滑膜炎的影响[J]. *现代医药卫生*, 2009, 25(19):2891-2893.
- [13] TURNER J D, FILER A. The role of the synovial fibroblast in rheumatoid arthritis pathogenesis[J]. *Curr Opin Rheumatol*, 2015, 27(2):175-182.
- [14] AREND W P, FIRESTEIN G S. Pre-rheumatoid arthritis: Predisposition and transition to clinical synovitis [J]. *Nat Rev Rheumatol*, 2012, 8(10):573-586.
- [15] IGARASHI H, YAHAGI A, SAIKA T, et al. A pro-inflammatory role for A20 and ABIN family proteins in human fibroblast-like synovocytes in rheumatoid arthritis [J]. *Immunol Lett*, 2012, 141(2):246-253.
- [16] HUANG C C, CHIOU C H, LIU S C, et al. Melatonin attenuates TNF- α and IL-1 β expression in synovial fibroblasts and diminishes cartilage degradation: Implications for the treatment of rheumatoid arthritis[J]. *J Pineal Res*, 2019, 66(3):e12560.

(收稿日期:2022-12-08 修回日期:2023-02-17)