

网络出版时间: 2023-03-07 15:20:31 网络出版地址: <https://kns.cnki.net/kcms/detail/34.1065.R.20230307.1349.021.html>

◇临床医学研究◇

直肠癌与肛门距离影响因素的分位数回归分析

闫 强 汪圣毅 李永翔

摘要 目的 探讨直肠癌与肛门距离的影响因素。方法 收集102例直肠癌患者的临床和病理资料,直肠癌与肛门的距离(DAVtRC) ≤ 7 cm为低位直肠癌(LRC)组、DAVtRC > 7 cm为中高位直肠癌(M/HRC)组,比较组间临床病理因素的差异。分位数回归分析DAVtRC与临床病理因素的关系。结果 LRC组DAVtRC的中位数[5.00 cm (IQR: 4.00, 6.00 cm)]低于M/HRC组[10.00 cm (IQR: 10.00, 11.00 cm)] $P < 0.01$,但单核细胞平均数较高[(0.41 ± 0.16) *vs* (0.34 ± 0.11) $P < 0.05$]。95%分位数时,模型纳入连续和分类自变量,DAVtRC与年龄($\beta = -0.204$, $P < 0.01$)、TNM分期(III+IV)期与I期($\beta = -6.623$, $P < 0.01$)、血小板(PLT $\beta = -0.024$, $P < 0.01$)、血管侵犯($\beta = -1.544$, $P < 0.01$)负相关,与BMI($\beta = 0.278$, $P < 0.01$)、肿瘤直径($\beta = 0.548$, $P < 0.01$)、男性($\beta = 1.421$, $P < 0.01$)、肿瘤低中分化($\beta = 4.727$, $P < 0.01$)、T分期(T2与T1比较: $\beta = 4.422$, $P < 0.01$)、N分期(N1与N0比较: $\beta = 6.670$, $P < 0.01$)、

神经侵犯($\beta = 1.825$, $P < 0.01$)、癌胚抗原(CEA $\beta = 0.068$, $P < 0.01$)、淋巴细胞(L $\beta = 3.068$, $P < 0.01$)、血小板淋巴细胞比(PLR $\beta = 0.045$, $P < 0.01$)、淋巴细胞单核细胞比(LMR $\beta = 1.088$, $P < 0.01$)正相关。回归曲线显示:年龄、体质量指数(BMI)、肿瘤直径、PLT、PLR、LMR在不同分位数的系数不同。结论 DAVtRC与多种临床病理因素有关,不同分位数的系数大小和方向不同。

关键词 直肠肿瘤;直肠癌与肛门的距离;低位直肠癌;分位数回归;临床病理因素

中图分类号 R 735.3+7; R 604

文献标志码 A 文章编号 1000-1492(2023)03-0476-05

doi: 10.19405/j.cnki.issn1000-1492.2023.03.021

直肠癌发病率较高,进展期直肠癌的占比较高,病死率较高^[1]。根据肿块下缘到肛门下缘的距离,直肠癌可分为^[2]:低位、中位、高位直肠癌,不同部位的直肠癌,其生物学行为、淋巴转移途径、治疗方法、预后^[3]均存在较大的差异。直肠癌与肛门的距离(distance from the anal verge to rectal cancer, DAVtRC)和临床病理因素的关系尚不明确。常规的 t 检验、组间比较的秩和检验、列联表的 χ^2 检验、最小二乘回归等统计分析方法,只能够从数据的整

2022-12-26 接收

基金项目:国家自然科学基金(编号:81672389)

作者单位:安徽医科大学第一附属医院普外科胃肠外科,合肥 230022

作者简介:闫 强 男 主治医师;

李永翔 男 教授,主任医师,博士生导师,责任作者,E-mail: liyongxiang@ahmu.edu.cn

8-week-old C57 mice was isolated and cultured into gastric organoids. The dynamic changes of gastric organoid formation were observed under light microscope; the intercellular structure of gastric epithelium was observed by HE staining; the expression of epithelial-cadherin E-cadherin in gastric epithelial cells was observed by immunofluorescence staining. After passage to the third-generation, the organoids were treated with different concentrations of COE (0, 5, 10, 20 $\mu\text{g/ml}$), the organoids were collected, their numbers were counted, their diameters were measured, their cellular activities were measured by methyl thiazolyl tetrazolium (MTT) colorimetry, and Western blot was used to detect the expression of E-cadherin in organoids after COE treatment. **Results** At 24 to 48 h, cystlike structures were formed and three-dimensional cell clusters with cystic gland-like central structure appeared, and gradually budding and forming gastric organoids after 72 h, suggesting that the organoids were successfully constructed. The epithelial cell marker E-cadherin was expressed in the organoid, which further confirmed the formation of organoid. Compared with the control group, the number and diameter of gastric organoids in the COE group significantly increased, cell activity was significantly enhanced ($P < 0.05$), and the expression of E-cadherin increased with the increase of COE dose ($P < 0.01$). **Conclusion** Low dose COE can promote the expression of E-cadherin and the growth and formation of organoids, which may affect the repair of gastric mucosa injury.

Key words Celastrus orbiculatus extract; gastric organoids; mice; E-cadherin

体层面来揭示其中的规律,不能分析特殊区域的数据特征,存在局限性。分位数回归可以更加全面的反映自变量和响应变量的关系^[4],在医学领域,广泛应用于关联研究^[5]、肿瘤相关的研究^[6]之中。但是,利用分位数回归进行直肠癌位置影响因素的研究,尚未见文献报告。该研究利用分位数回归方法,分析直肠癌与肛门距离的影响因素,有助于直肠癌的防治和相关研究领域的进一步拓展,为直肠癌提高疗效的新策略研究提供基础。

1 材料与方法

1.1 病例资料 从安徽医科大学第一附属医院2017年12月—2020年12月的入院病历登记系统中,收集了102例直肠癌患者的临床和病理资料。病例纳入标准:①临床和病理资料均完整,变量无缺失值;②病理诊断明确;③根治性手术;④病变未累及肛管。排除标准:①术前新辅助治疗;②复发再手术;③转移淋巴结无法评估;④肿瘤位于直肠乙状结肠交界区域。

1.2 响应变量 DAVtRC作为响应变量。测量方法:标本送病理科,用标准刻度尺进行测量,取肿瘤最下方到肛门外缘的距离,用厘米(cm)表示。根据中国对低位直肠癌的定义^[2],DAVtRC定义为低位直肠癌(low rectal cancer, LRC)组、DAVtRC7 cm定义为中高位直肠癌(mid/high rectal cancer, M/HRC)组。

1.3 自变量 自变量包括的临床病理因素:患者的年龄、性别、体质量指数(body mass index, BMI)、肿瘤直径、分化、T分期、N分期、TNM分期、血管侵犯、癌结节、神经侵犯、癌胚抗原(carcinoembryonic antigen, CEA)、中性粒细胞(neutrophil, N)、淋巴细胞(lymphocyte, L)、单核细胞(monocyte, M)、血小板(platelet, PLT)、中性粒细胞淋巴细胞比(neutrophil lymphocyte ratio, NLR)、血小板淋巴细胞比(platelet lymphocyte ratio, PLR)、淋巴细胞单核细胞比(lymphocyte monocyte ratio, LMR)。按美国癌症联合会(American Joint Committee on Cancer, AJCC)的8版标准^[7],分化程度划分为低分化、中分化、高分化腺癌,变量编码见表1。

1.4 统计学处理 采用SPSS 23.0、R 4.1.0、Stata 17.0进行统计分析。正态性检验用柯尔莫可洛夫—斯米洛夫(Kolmogorov—Smirnov, K-S)方法,正态分布定量数据用 $\bar{x} \pm s$ 表示,非正态分布定量数据用 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示。正态数据的组间比较用 t 检

表1 变量的水平分类和编码

变量	变量的水平	数值编码
性别	男	1
	女	0
肿瘤分化	高分化	0
	中分化+低分化	1
T分期	T1期	0
	T2期	1
	T3+T4期	2
N分期	N0	0
	N1	1
	N2	2
TNM分期	I期	0
	II期	1
	III+IV期	2
血管侵犯	无	0
	有	1
癌结节	无	0
	有	1
神经侵犯	无	0
	有	1

验,非正态数据的组间比较用曼—惠特尼U(Mann whitney U)检验。计数资料用例数(百分数)[n (%)]表示,组间比较用卡方(χ^2)检验,理论数小于5时连续性校正、小于1时用Fisher方法。DAVtRC影响因素的分析用分位数回归方法,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 患者临床资料的基线特征 102例患者中,男66例,女36例,年龄38~85(63.23 ± 11.32)岁,中位年龄66.50岁。其中,LRC组65例、M/HRC组37例,两组的临床病理资料进行比较,结果显示:LRC组肿瘤与离肛门的距离低于M/HRC组($P < 0.01$),LRC组患者的单核细胞高于M/HRC组($P < 0.05$),见表2。

2.2 响应变量的分布特点 102例直肠癌患者,肿瘤下缘距肛门的距离为2~17 cm,平均6.922 cm,中位数为6 cm。 $K-S$ 检验 $D = 0.170$, $P = 0.006$,不符合正态分布。响应变量的核密度图显示:直肠癌距肛门距离的数据左偏,在均数两侧不均匀,不符合正态分布,见图1。

2.3 分位数回归结果 5%、25%、50%、75%、95%分位数时,自变量对响应变量DAVtRC影响的回归系数见表3,其中,95%分位数回归显示:年龄、BMI、肿瘤直径、男性、肿瘤低中分化、T2期、N1、III+IV、血管侵犯、神经侵犯、CEA、L、PLT、PLR、LMR均与

表2 低位和中高位直肠癌与临床病理因素的关系

[M(P ₂₅ P ₇₅) $\bar{x} \pm s$ n(%)]				
变量	A组(n=65)	B组(n=37)	统计值	P值
n	65	37		
性别[n(%)]			0	1.000
女	23 (35.4)	13 (35.1)		
男	42 (64.6)	24 (64.9)		
年龄(岁 $\bar{x} \pm s$)	63.5 $\pm$ 11.0	62.7 $\pm$ 11.9	0.325	0.740
BMI	22.4 $\pm$ 3.7	23.2 $\pm$ 3.1	-1.172	0.265
DAVtRC	5.0 [4.0, 6.0]	10.0 [10.0, 11.0]	0	0.000
肿瘤直径(cm)	4.0 [3.0, 5.0]	4.0 [3.0, 5.0]	1 145.000	0.687
分化			0	1.000
高分化	6 (9.2)	4 (10.8)		
中低分化	59 (90.8)	33 (89.2)		
T分期			2.302	0.316
T1	8 (12.3)	2 (5.4)		
T2	14 (21.5)	12 (32.4)		
T3 + T4	43 (66.2)	23 (62.2)		
N分期			1.321	0.517
N0	47 (72.3)	26 (70.3)		
N1	16 (24.6)	8 (21.6)		
N2	2 (3.1)	3 (8.1)		
TNM分期			2.385	0.304
I	15 (23.1)	12 (32.4)		
II	33 (50.8)	13 (35.1)		
III + IV	17 (26.2)	12 (32.4)		
血管侵犯			0	1.000
无	43 (66.2)	24 (64.9)		
有	22 (33.8)	13 (35.1)		
癌结节			0	1.000
无	47 (72.3)	26 (70.3)		
有	18 (27.7)	11 (29.7)		
神经侵犯			0.005	0.942
无	37 (56.9)	20 (54.1)		
有	28 (43.1)	17 (45.9)		
CEA	3.5 [1.6, 6.4]	3.2 [2.2, 4.3]	1 235.000	0.821
N	3.9 [3.2, 5.4]	3.7 [3.0, 4.7]	1 365.500	0.257
L	1.6 $\pm$ 0.6	1.6 $\pm$ 0.9	-0.268	0.767
M	0.4 $\pm$ 0.2	0.3 $\pm$ 0.1	2.590	0.021
PLT	225.2 $\pm$ 66.1	210.0 $\pm$ 71.3	1.061	0.281
NLR	2.6 [1.9, 3.9]	2.3 [1.8, 4.4]	1 300.500	0.495
PLR	158.3 $\pm$ 66.1	164.1 $\pm$ 89.4	-0.340	0.713
LMR	4.3 $\pm$ 2.1	4.9 $\pm$ 2.3	-1.461	0.236

表3 自变量对直肠癌距离肛门影响的分位数回归系数

自变量	分位数水平				
	0.05	0.25	0.50	0.75	0.95
年龄	0.028***	0.007	0.005	-0.065	-0.204***
BMI	-0.073***	-0.131	0.109	0.178	0.278***
肿瘤直径	0.162***	0.152	0.207	0.118	0.548***
男性	-1.567###	-0.259	-0.369	0.844	1.421##
低中分化	-1.155###	-0.837	1.459	3.756#	4.727###
T分期					
T ₂	0.815###	0.198	1.481	2.411	4.422###
T ₃ + T ₄	0.067	-1.085	0.731	1.768	1.823
N分期					
N ₁	3.939###	-4.619	-2.418	2.146	6.670###
N ₂	2.499###	-6.775#	-4.558	0.512	1.631
TNM分期					
II	0.952###	0.366	-0.226	-0.169	0.096
III + IV	-1.968###	6.479	2.914	-2.221	-6.623###
有血管侵犯	-0.031	-0.544	-0.515	-0.412	-1.544##
有癌结节	0	(omitted)			
有神经侵犯	-1.209###	0.142	-0.296	1.377	1.825###
CEA	0	-0.042*	0.019	0.004	0.068***
N	-0.232***	-0.264	-0.246	-0.119	-0.004
L	3.569***	1.469	-0.134	-0.888	3.068***
M	-9.946***	0.529	1.966	-1.764	-2.610
PLT	0.008***	-0.003	-0.009	-0.009	-0.024***
NLR	0.473***	0.199	0.237	0.173	0.034
PLR	-0.010***	0.016	0.009	0.021	0.045***
LMR	-0.957***	0.163	0.499	1.081	0.744**
_cons	5.170***	3.378	-0.996	-1.863	-2.037

连续变量与减少一个单位的值比较: * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$, *** $P < 0.001$; 分类变量与编码为0的对照组比较: # $P < 0.05$, ## $P < 0.01$, ### $P < 0.001$

DAVtRC 有关联, 差异有统计学意义, Pseudo R² = 0.422 4; 在 5% 分位数回归中, 多数自变量的系数大小和作用方向与 95% 分位数时存在差异, 在 25%、50%、75% 分位数水平, 多数自变量与 DAVtRC 的关联系数无统计学意义。其中, 连续自变量中的年龄、BMI、肿瘤直径、PLT、PLR、LMR 在不同分位数时的系数和可信区间的变化见图 2。

3 讨论

近年来, 直肠癌的治疗取得了较大的进展^[8], 但不同位置的直肠癌, 直接侵犯、远处转移^[9]、淋巴结转移、治疗模式^[10]、预后^[11]等方面依然存在差异, 明确直肠癌位置的影响因素, 采用个体化的防治策略^[12]可以提高疗效, 改善直肠癌的预后, 为相关疾病防治研究提供新思路。本研究采用分位数回归方法, 分析直肠癌与肛门距离和临床病理因素的关系, 表明多种临床病理因素与直肠癌的位置有关, 而且在不同的分位数水平, 其影响程度存在较大的差

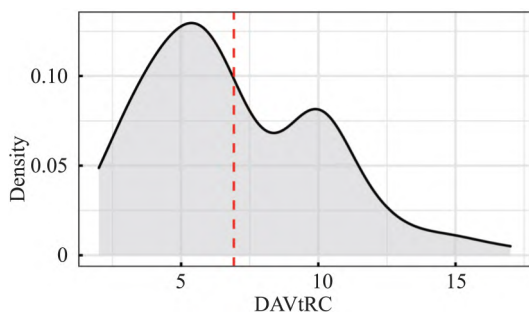


图1 直肠癌距肛门距离的核密度估计
红色竖线对应均值

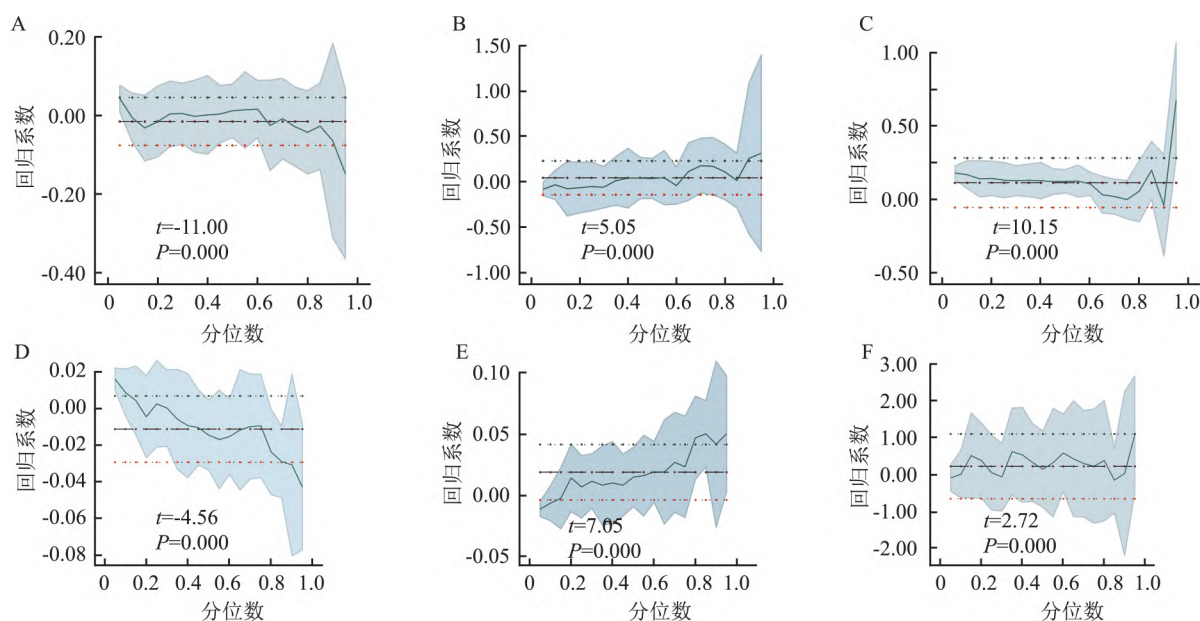


图2 连续自变量影响直肠癌距肛门距离的分位数回归曲线

A: 年龄; B: 体质指数; C: 肿瘤直径; D: 血小板; E: 血小板淋巴细胞比; F: 淋巴细胞单核细胞比

异。

直肠癌位置影响因素的分位数回归研究,尚无文献报告。传统方法如普通最小二乘法回归,拟合响应变量的条件均值,不能反映不同分位数水平下自变量的不同作用,而分位数回归用自变量估计响应变量的条件分位数,不受离群值的影响,具有稳健的优势。本研究结果显示,5%、25%、50%、75%、95%分位数时,自变量对直肠癌位置的影响不同。当分位数水平为0.95时,连续变量中的年龄、PLT负性影响直肠癌的位置,BMI、肿瘤直径、CEA、L、PLR、LMR均与直肠癌与肛门的距离增加有关,分类变量中的男性、肿瘤分化不良、T2相对于T1分期、存在血管侵犯和神经侵犯也与直肠癌的位置升高有关。上述有统计学差异的自变量,在基线资料的 t 检验、Mann whitney U 检验和 χ^2 检验中均未发现差异。在基线资料的常规统计分析中发现的M,在低位直肠癌的水平升高,但仅在5%分位数水平,显著地负性影响直肠癌的位置,在25%、50%、75%、95%分位数水平,M对直肠癌位置的影响差异无统计学意义,表明M对直肠癌位置的影响具有异质性,在不同部位的直肠癌类型中存在差异。因此,临床上,对于同一自变量对直肠癌位置影响的大小和方向,应充分考虑直肠癌位置所处的分位数水平,不同分位数水平的作用会出现的差异,需要个体化的对待和处理。

DAVtRC不是正态分布,核密度图出现双峰,不适宜采用传统分析方法,如最小二乘回归,分位数回归方法可有效拟合此类响应变量的条件分布^[13]。DAVtRC的0.95分位数水平,仅纳入连续变量,年龄、PLT与DAVtRC依然呈现负性关联,BMI、肿瘤直径、CEA、L、PLR、LMR依然正向关联DAVtRC,与同时纳入连续变量和分类变量的结果中,自变量的作用方向一致,但是作用大小发生了变化(系数发生改变)。回归曲线也显示,上述变量的作用方向与模型结果一致,同时显示,在不同的分位数水平,其影响的大小和方向均会发生变化。年龄与位置的负向关联集中在低、高分位数水平,与常规关联分析的结果^[14]不一致,可能与常规分析中无分区考察变量间关联有关。血液中的炎症指标、肿瘤指标以及临床病理指标与直肠癌位置关联的机制尚不明确,是进一步研究的新领域。

总之,分位数回归方法可以显示自变量对响应变量不同区域的影响差异,即相同因素,在肿瘤位置的不同分位数水平,其作用是不同的。该方法中,直肠癌位置的影响因素及其作用模式对直肠癌临床防治个体化策略的制定具有参考价值。

参考文献

- [1] 中国医师协会放射肿瘤治疗医师分会,中华医学会放射肿瘤治疗学分会,中国抗癌协会肿瘤放射治疗专业委员会. 中国直肠癌放射治疗指南(2020年版)[J]. 国际肿瘤学杂志,

- 2021, 48(7): 389–401.
- [2] 许平平, 许剑民. 机器人手术系统在低位直肠癌保肛手术中的应用[J]. 中华胃肠外科杂志, 2017, 20(6): 606–9.
- [3] Cheng L J, Chen J H, Chen S Y, et al. Distinct prognosis of high versus mid/low rectal cancer: a propensity score-matched cohort study[J]. *J Gastrointest Surg*, 2019, 23(7): 1474–84.
- [4] He H, Pan L, Ren X, et al. The effect of body adiposity and alcohol consumption on serum uric acid: a quantile regression analysis based on the china national health survey[J]. *Front Nutr*, 2021, 8: 724497.
- [5] Murphy Z R, Wang J, Boland M V. Association of electronic health record use above meaningful use thresholds with hospital quality and safety outcomes [J]. *JAMA Netw Open*, 2020, 3(9): e2012529.
- [6] Hong H G, Christiani D C, Li Y. Quantile regression for survival data in modern cancer research: expanding statistical tools for precision medicine [J]. *Precis Clin Med*, 2019, 2(2): 90–9.
- [7] Weiser M R. AJCC 8th edition: colorectal cancer [J]. *Ann Surg Oncol*, 2018, 25(6): 1454–5.
- [8] Cercek A, Lumish M, Sinopoli J, et al. PD-1 blockade in mismatch repair-deficient, locally advanced rectal cancer [J]. *N Engl J Med*, 2022, 386(25): 2363–76.
- [9] Han N Y, Kim M J, Park B J, et al. Location of rectal cancer as determined using rectal magnetic resonance imaging, and its relationship with pulmonary metastasis [J]. *Turk J Gastroenterol*, 2014, 25(6): 661–8.
- [10] 李旭升, 程彦, 汪圣毅. 经肛途径全直肠系膜切除术并发症及其疗效[J]. 临床与病理杂志, 2020, 40(7): 1892–6.
- [11] Augestad K M, Keller D S, Bakaki P M, et al. The impact of rectal cancer tumor height on recurrence rates and metastatic location: a competing risk analysis of a national database [J]. *Cancer Epidemiol*, 2018, 53: 56–64.
- [12] Khatri V P, Rodrigues-Bigas M A, Flewell R, Petrelli N J. Operative approach to rectal cancer: an anatomical and technical description [J]. *Surg Oncol* 2018, 27(2): A5–15.
- [13] Schlink A, Williams J, Pizzano M, et al. Parenting stress in caregiver-mediated interventions for toddlers with autism: An application of quantile regression mixed models [J]. *Autism Res*, 2022, 15(2): 353–65.
- [14] 龚佳祺, 刘莹, 曾渝, 等. 结直肠癌患者的就诊年龄与术前肿瘤相关特征的关系: 基于DACCA的真实世界数据研究[J]. 中国普外基础与临床杂志, 2022, 29(3): 362–70.

Quantile regression analysis of factors associating with the distance from the anal verge to rectal cancer

Yan Qiang, Wang Shengyi, Li Yongxiang

(Dept of General Surgery, Dept of Gastrointestinal Surgery,
The First Affiliated Hospital of Anhui Medical University, Hefei 230022)

Abstract Objective To explore the factors associated with the distance from the anal verge to rectal cancer (DAVtRC). **Methods** 102 patients with rectal cancer provided the clinicopathological data. Two groups of patients were created: low rectal cancer group (LRC) for those with DAVtRCs less than 7cm and mid/high rectal cancer group (M/HRC) for those with DAVtRCs greater than 7 cm. The two groups' clinical and pathological differences were compared. Quantile regression was used to analyze the associations between DAVtRC and the clinicopathological factors. **Results** LRC had a lower median DAVtRC (5.00 cm [IQR: 4.00, 6.00 cm]) than that in M/HRC [10.00 cm (IQR: 10.00, 11.00 cm)] ($P < 0.01$), but had higher mean monocytes [(0.41 ± 0.16) vs (0.34 ± 0.11) , $P < 0.05$]. In the model with continuous and categorical variables at 95% quantile, DAVtRC was negatively associated with age ($\beta = -0.204$, $P < 0.01$), TNM stage (III + IV vs I: $\beta = -6.623$, $P < 0.01$), platelet (PLT $\beta = -0.024$, $P < 0.01$), vessel invasion ($\beta = -1.544$, $P < 0.01$), but positively associated with BMI ($\beta = 0.278$, $P < 0.01$), tumor diameters ($\beta = 0.548$, $P < 0.01$), male ($\beta = 1.421$, $P < 0.01$), low and middle differentiations ($\beta = 4.727$, $P < 0.01$), T stage (T2 vs T1: $\beta = 4.422$, $P < 0.01$), N stage (N1 vs N0: $\beta = 6.670$, $P < 0.01$), nerve invasion ($\beta = 1.825$, $P < 0.01$), carcinoembryonic antigen (CEA $\beta = 0.068$, $P < 0.01$), lymphocyte (L $\beta = 3.068$, $P < 0.01$), platelet lymphocyte ratio (PLR $\beta = 0.045$, $P < 0.01$), lymphocyte monocyte ratio (LMR $\beta = 1.088$, $P < 0.01$). Quantile regression curves showed that the coefficients of age, body mass index (BMI), tumor diameter, PLT, PLR and LMR were different in different quantiles of DAVtRC. **Conclusion** DAVtRC is significantly associated with multiple clinicopathological factors in rectal cancer, but in different quantiles, the coefficients are different.

Key words rectal neoplasms; distance from the anal verge to rectal cancer; low rectal cancer; quantile regression; clinical pathological factors