

肿瘤代谢手术:胃癌根治与 2 型糖尿病缓解或可兼得

程吕佳¹ 伍振鹏¹ 乔钰涵¹ 江云颂¹ 向林¹ 吴丽娜¹ 关炳生¹ 汤汉林¹
黄世芳² 杨景哥¹

¹暨南大学附属第一医院胃肠外科、肥胖与代谢病外科,广州 510630;²暨南大学附属第一医院重症医学科,广州 510630

通信作者:杨景哥,Email:dukeyjg@126.com

【摘要】 胃癌与 2 型糖尿病(T2DM)的密切关系尤其引发关注,一方面,T2DM 可能参与胃癌的发生发展,与患者不良预后相关;另一方面,胃癌患者接受根治性外科手术后,其 T2DM 也能得到较好控制,并有望改善肿瘤预后。近些年,减重代谢手术(BMS)为肥胖和超重患者 T2DM 治疗带来划时代的变革。比较发现,胃癌外科术式与 BMS 存在诸多相似之处,肿瘤代谢手术(OMS)理念因此出现,即外科医生有望通过一次手术,同时实现胃癌患者的肿瘤根治和 T2DM 的缓解。然而,OMS 与 BMS 又有着诸多不同,包括适用人群、手术细节和围手术期管理等。因此,如何优化 OMS 理念在胃癌患者中的应用,临床意义重大。本文将对此做一综述,以期更好推行这一理念的实践。

【关键词】 胃肿瘤; 2 型糖尿病; 肿瘤代谢手术; 减重代谢手术

基金项目:广州市科技计划项目(202201020064)

Onco-metabolic surgery: the bridge between curative resection of gastric cancer and the remission of type 2 diabetes mellitus

Cheng Lyujia¹, Wu Zhenpeng¹, Qiao Yuhang¹, Jiang Yunsong¹, Xiang Lin¹, Wu Lina¹, Guan Bingsheng¹, Tang Hanlin¹, Huang Shifang², Yang Jingge¹

¹Gastrointestinal Surgery, Obesity and Metabolic Disease Surgery, the First Affiliated Hospital of Jinan University, Guangzhou 510630, China; ²Department of Critical Care Medicine, the First Affiliated Hospital of Jinan University, Guangzhou 510630, China

Corresponding author: Yang Jingge, Email: dukeyjg@126.com

【Abstract】 The close relationship between gastric cancer (GC) and type 2 diabetes mellitus (T2DM) has garnered significant attention. On one hand, T2DM may play a role in the development and progression of GC, correlating with poor patient outcomes. On the other hand, after radical surgery for GC, T2DM can be effectively managed, potentially improving tumor prognosis. In recent years, bariatric and metabolic surgery (BMS) has revolutionized T2DM treatment for obese and overweight patients. Comparative analyses reveal similarities between surgical approaches for gastric cancer and BMS, leading to the emergence of the onco-metabolic surgery (OMS) concept, which suggests that radical tumor resection and T2DM remission in GC patients can be potentially achieved through a single procedure. However, there are notable differences between OMS and BMS, including target populations, surgical details, and perioperative management. Therefore, optimizing the application of the OMS concept in GC patients holds significant clinical importance. This article provides a review to facilitate the better implementation of this concept in practice.

DOI: 10.3760/cma.j.cn441530-20231217-00224

收稿日期 2023-12-17 本文编辑 万晓梅

引用本文:程吕佳,伍振鹏,乔钰涵,等.肿瘤代谢手术:胃癌根治与 2 型糖尿病缓解或可兼得[J].中华胃肠外科杂志,2024,27(11):1178-1185. DOI: 10.3760/cma.j.cn441530-20231217-00224.



【Key words】 Stomach neoplasms; Type 2 diabetes mellitus; Onco-metabolic surgery; Bariatric and metabolic surgery

Fund program: Guangzhou Science and Technology Plan Project (202201020064)

胃癌是全球范围内最常见的恶性肿瘤之一,2022 年全球新增和死亡病例分别位居所有恶性肿瘤的第 5 位,造成沉重的社会疾病负担,这种情况在我国更为严峻^[1]。鉴于胃癌患者年龄多在 60 岁以上,且常伴随 2 型糖尿病(type 2 diabetes mellitus, T2DM)、高血压和血脂紊乱等基础疾病,如何平衡肿瘤根治和基础疾病控制显得越发重要^[2-3]。其中, T2DM 与胃癌的密切联系尤其引发关注。一方面, T2DM 可能促进胃癌的发生, T2DM 人群罹患胃癌风险较一般人群升高 14%~66%, 合并 T2DM 胃癌患者死亡风险明显更高^[3-8]。另一方面, 胃癌外科手术也可能影响 T2DM 的发展, 合并 T2DM 的胃癌患者术后血糖更易控制。这就引发思考, 外科手术有可能实现胃癌的临床治愈和 T2DM 缓解的双赢。在此背景下, 韩国学者 Lee 和 Kim 2017 年提出肿瘤代谢手术(onco-metabolic surgery, OMS)理念, 通过延长 Roux-en-Y 术中食物袢和胆胰袢的长度, 尽可能模拟减重代谢手术, 来改善早期胃癌患者术后 T2DM 的控制^[9]。

目前, 关于 OMS 的定义尚无共识, 广义上的 OMS 是指胃癌外科手术借助胃切除来实现胃减容、消化道重建实现近端小肠流转, 从而实现胃癌的根治和代谢性疾病的改善^[10-13]。狭义上的 OMS 则是指胃切除联合延长食物支或胆胰支的 Roux-en-Y 重建术(long limb Roux-en-Y reconstruction, LRY)或延长输入袢的 Billroth II 式重建术(long limb Billroth II reconstruction, LB-II), 其中 LRY 的食物支长度为 80~100 cm, 胆胰支长度为 50~100 cm, LB-II 的输入袢长度为 130 cm^[12, 14-17]。运用较多的胃癌外科手术式有远端胃切除(distal gastrectomy, DG)联合 Billroth I (B-I)、Billroth II (B-II)和 Roux-en-Y (RY)吻合以及全胃切除联合 RY 吻合(total gastrectomy RY, RYTG)^[18-19]。这与减重代谢手术(bariatric and metabolic surgery, BMS)有异曲同工之妙。BMS 主流术式包括袖状胃切除术(sleeve gastrectomy, SG)、Roux-en-Y 胃旁路术(Roux-en-Y gastric bypass, RYGB)、胆胰转流并十二指肠转位术(biliopancreatic diversion duodenal switch, BPD-DS)和单吻合口旁路(one-anastomosis gastric bypass, OAGB)^[20-21]。从手术细节上看, B-I、B-II 和 RY 分别对应于减重代谢手术的 SG、OAGB 和 RYGB/BPD-DS, 其区别在于胃切除范围、转流小肠长度及淋巴结清扫^[22], 见图 1。BMS 能够持久改善甚至治愈肥胖人群的 T2DM。Lancet 一项长期随访结果提示, BPD 组与 RYGB 组 T2DM 完全缓解率分别为 50% 和 25%, 显著高于内科治疗组(5.5%)^[23]。相关荟萃分析发现, BMS 的降糖效果是药物组的 5.9~25.0 倍, 且不易反弹^[24-25]。

在当前胃癌早诊率和肥胖发生率逐渐升高的大趋势下, OMS 可能具备 BMS 那样广泛的应用前景, 但两类手术在适用人群、治疗目的和围手术期管理等方面存在明显不同。本文总结相关文献, 以期更好地评估 OMS 理念在合并

T2DM 的胃癌人群中的应用。

一、合并 T2DM 胃癌患者术后的血糖变化

目前, T2DM 缓解的定义主要参考美国糖尿病学会(American Diabetes Association, ADA)指南, 部分缓解定义为不用任何降糖药至少 3 个月, 糖化血红蛋白(HbA1c) < 6.5% 且空腹血糖 < 7 mmol/L; 完全缓解定义为不用任何降糖药至少 1 年, HbA1c < 5.7% 且空腹血糖 < 5.6 mmol/L; 长期缓解则是指完全缓解持续超过 5 年^[26]。综合既往文献, 接受胃癌外科根治术超过 1 年, 有 7.1%~65.4% 的患者实现 T2DM 的总体缓解(包括部分和完全缓解), 术后 5 年这一比例为 9.6%, 虽然与 BMS 存在一定差距, 但前景令人期待, 见表 1^[27-37]。

从时间上看, 胃癌术后 3~4 周血糖可出现明显下降^[31, 38]。其中, RYTG 和 B-II 术后 6 个月 T2DM 缓解率比例较高(85.7% 和 69.6%), 而 B-I 术后则可能需要 2 年以上且 T2DM 缓解率(46%)不如前两种术式^[31]。大型队列研究显示, 全胃切除出现 T2DM 缓解的平均间隔为 28.6 个月, 部分胃切除为 47 个月, 两者 T2DM 缓解率分别为 22.8%、6.4%^[39]。

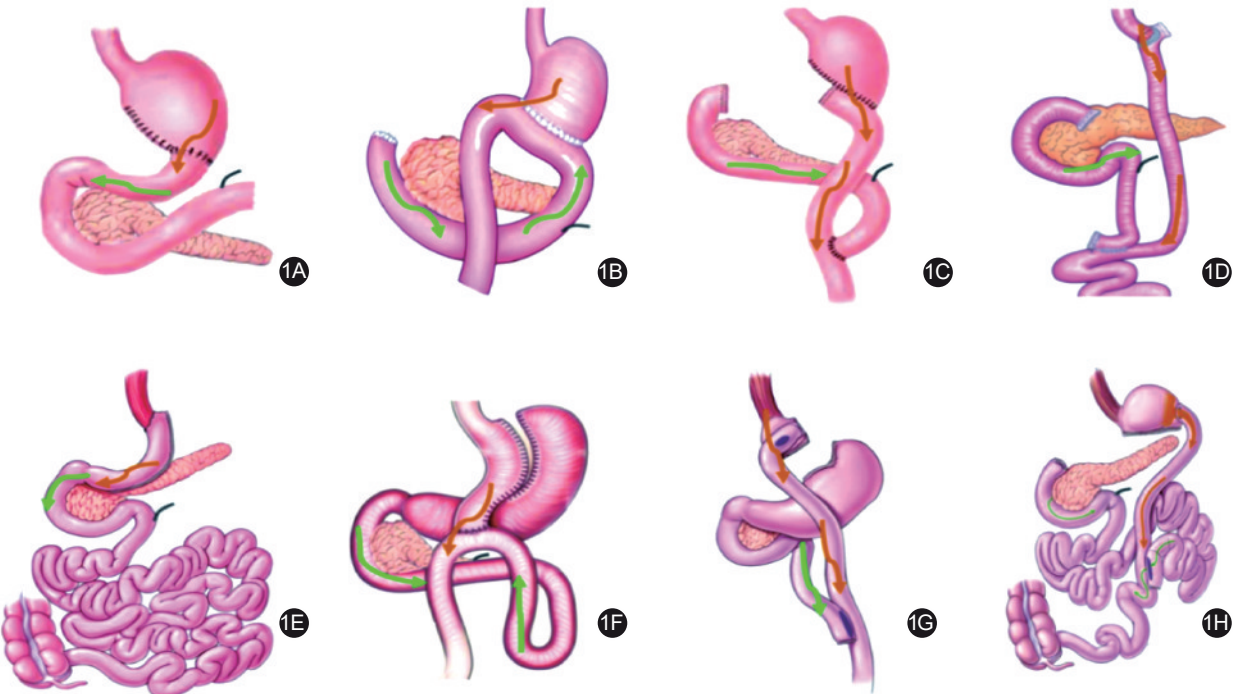
上述研究表明, 即便未增加食物支和(或)胆胰支的长度, 传统胃癌手术仍带来较高的 T2DM 缓解率, 特别是全胃切除及联合近端小肠转流的术式, 而如何使 T2DM 缓解率进一步提升值得探索。

二、影响胃癌手术后 T2DM 缓解的因素

1. 术前胰岛 β 细胞的功能: 指的是 β 细胞合成、储存以及脉冲式分泌胰岛素维持血糖正常的能力, 其功能缺陷和胰岛素抵抗是 T2DM 的基本特征^[40]。相关研究显示, 确诊 T2DM 后患者胰岛 β 细胞功能以每年 2% 的速度下降, 病程超过 10 年损害程度尤为明显^[41]。此外, 患者年龄也可能反映胰岛 β 细胞功能, 年龄 < 65 岁的胃癌患者 T2DM 缓解率较年龄 $\geq$ 65 岁组提升 41%^[27]。尽管有多种方法评估胰岛 β 细胞功能, 但对于 OMS 而言, 何种最优尚待探索, 减重代谢手术或可供参考^[21, 25]。国内指南推荐, T2DM 行 BMS 手术的基本要求是 BMI $\geq$ 25 kg/m² 且存在一定胰岛功能, 即 T2DM 病程 < 15 年、空腹血清 C 肽 > 正常值下限 1/2^[21, 42]。

2. 外科手术的细节: 胃切除范围方面, 表 1 显示, RYTG 总体缓解率为 9.6%~81.8%, 而 B-I、B-II 和 RYDG 分别为 0~49.5%、0~72.8% 和 11.6%~36.7%, 即 RYTG 缓解 T2DM 效果最为显著。这与近期一项 Meta 分析结论类似, 全胃切除术后 1 年 T2DM 缓解率是部分胃切除的 2.56 倍; 在同样行 RY 重建的情况下, 全胃切除的 T2DM 缓解率是部分胃切除 2.75 倍^[43]。由此可见, 胃癌患者是选择部分胃还是全胃切除, T2DM 有可能作为考量因素之一, 尤其对于胃中部肿瘤, 选择全胃切除有望带来更显著的 T2DM 缓解。

胃肠重建方式方面, 对于远端胃切除而言, RY 组术后



注:绿色和橙色分别为胆胰支和食物支走向;B- I :Billroth I 式吻合;B- II :Billroth II 式吻合;RY: Roux-en-Y 吻合;RYDG:远端胃切除联合 Roux-en-Y 吻合;RYTG:全胃切除联合 Roux-en-Y 吻合;SG:袖状胃切除;OAGB:单吻合口旁路术;RYGB:Roux-en-Y 胃旁路术;BPD-DS:胆胰转流并十二指肠转位术

图1 常见胃癌根治术与减重代谢手术细节的比较(程吕佳参考文献[25]绘制) 1A.Billroth- I 吻合;1B. Billroth- II 吻合;1C. 近端胃切除联合 Roux-en-Y 吻合(RYDG);1D. 全胃切除联合 Roux-en-Y 吻合 RYTG;1E. 袖状胃切除术(SG);1F. 单吻合口旁路(OAGB);1G.Roux-en-Y 胃旁路术(RYGB);1H.胆胰转流并十二指肠转位术(BPD-DS)

表1 胃癌患者根治术后2型糖尿病的改善情况

第一作者	年份	样本量 (例)	术式	观察指标	总体缓解率 [% ,各组(均值)]	部分缓解率 [% ,各组(均值)]	完全缓解率 [% ,各组(均值)]	随访 (月)
Kwon 等 ^[27]	2022	5 150	SG、TG	停用降糖药物	23.9、31.0(25.2)	-	-	36
Lee 等 ^[28]	2021	41	B- I 、B- II +RY、ESD	FPG、HbA1c、PP2	40.0、62.5、16.7(46.3)	-	-	12
Kim 等 ^[16]	2020	226	LRYDG、B- II	FPG、HbA1c	11.6、0(7.1)	3.1、1.0(2.2)	8.5、0(4.9)	12
Nakamura 等 ^[29]	2019	57	B- I 、B- II 、RY	HbA1c	18.8、35.3、0(21.1)	-	-	67
Choi 等 ^[30]	2017	40	B- I 、RYTG	FPG、HbA1c	5、10(7.5)	0、5(2.5)	5、5(5)	12
Lee 等 ^[11]	2017	70	B- I 、B- II 、RYTG	FPG、HbA1c	2年:0、18.2、11.2(11.4); 5年:0、9.1、5.6(9.6)	2年:0、9.1、5.6(5.7) 5年:0、6.1、0(4.8)	2年:0、9.1、5.6(5.7) 5年:0、3、5.6(4.8)	24~60
Zhu 等 ^[31]	2015	292	B- I 、B- II 、RYTG	FPG	46、72.8、90.5(65.4)	16.7、7.8、0(9.9)	29.3、65、90.5(55.5)	24
Wang 等 ^[32]	2014	69	B- I 、B- II 、RYDG、 RYTG	FPG	45.5、29.4、36.7、81.8(43.5)	27.3、23.5、26.7、54.5(30.4)	18.2、5.9、10.0、27.3(13.0)	68
Wei 等 ^[33]	2014	67	B- II 、RY	FPG、HbA1c	12.8、46.4(26.5)	-	-	57
Kwon 等 ^[34]	2014	49	B- I 、B- II	FPG、HbA1c	39.1、47.9(42.9)	-	-	24
An 等 ^[35]	2013	64	B- I 、B- II 、RYTG	FPG、HbA1c、胰岛 素、C肽	16.7、31.2、33.3(23.4)	0、6.2、8.3(3.1)	16.7、25、25(20.3)	12
Kim 等 ^[36]	2012	385	B- I 、B- II 、RYTG	FPG、HbA1c	10.6、11.2、27.3(15.1)	-	-	34
Lee 等 ^[37]	2012	229	B- I 、B- II 、RYDG、 RYTG	FPG	49.5、66.5、57.5、75(56.7)	34.4、46.2、37.5、25(37.1)	15.1、20.3、20.0、50.0(19.7)	12

注:SG:部分胃切除;TG:全胃切除;B- I :Billroth I 式吻合;B- II :Billroth II 式吻合;RY: Roux-en-Y 吻合;ESD:内镜黏膜下剥离术;FPG:空腹血糖;HbA1c:糖化血红蛋白;PP2:餐后 2 h 血糖;LRYDG:远端胃切除联合延长肠袢的 Roux-en-Y 吻合;RYTG:全胃切除联合 Roux-en-Y 吻合;RYDG:远端胃切除联合 Roux-en-Y 吻合;“-”示无数据

1~4 周可实现 FPG、OGTT 和 HbA1c 显著下降,而 B-Ⅱ 组往往需要 3~6 个月,这表明 RY 组的 T2DM 缓解更快^[44]。然而有学者持不同意见,远端胃切除中 B-Ⅱ 组术后空腹血糖较术前显著改善(114 mg/dL 比 145 mg/dL, $P<0.001$),而 RY 组则改善不显著(133 mg/dL 比 156 mg/dL, $P=0.419$)^[37]。另一项研究也发现,远端胃切除后 B-Ⅱ 吻合组术后 6 个月 T2DM 缓解率为 57.1%,显著高于 B-Ⅰ 组和 RY 组^[14]。然而,据 2020 年的一项 Meta 分析,部分胃切除行 RY 和非 RY 组之间 T2DM 缓解率差异无统计学意义^[43]。

综上,在 T2DM 缓解方面,全胃切除术优于部分胃切除,近端小肠转流术式(B-Ⅱ、RY)优于非转流术式(B-Ⅰ);而远端胃切除联合 B-Ⅱ 或 RY 吻合孰胜孰劣存在争议。

3. 基础 BMI 及术后动态变化:韩国大宗队列研究显示,尽管超重或肥胖($BMI>25\text{ kg/m}^2$)胃癌患者比例占 40%,但 BMI 平均为 24.5 kg/m^2 ,与 BMS 目标人群存在不同^[27]。胃癌患者术后体质量下降较为普遍,术后 3 年有将近 40.5% 患者体质量下降 10% 以上^[45]。对于胃癌和肥胖人群分别接受 RYTG 或 RYDG 与 RYGB 手术,在 102~104 个月的随访期,两组 T2DM 缓解率分别为 37.5%、76.5% ($P=0.019$),并发现基础 BMI 和其术后降低程度与 T2DM 缓解正相关^[46]。后续研究进一步证实,术后体质量变化可能较术前 BMI 更能反映 T2DM 缓解的获益程度,体质量降低 20% 以上患者的 T2DM 缓解率是不足 5% 者的 3.14 倍^[47]。

三、胃癌外科手术改善 2 型糖尿病的可能机制

与减重代谢手术类似,对于存在近端小肠转流的术式(如 RYGB 和 BPD-DS),广为接受的是前肠学说(foreregut hypothesis)和后肠学说(hindgut hypothesis)。前者认为,营养物质不通过近端小肠,间接刺激肠促胰素(incretin)的分泌,改善胰岛素抵抗;后者认为营养物质与远端小肠过快接触增加胰高血糖素样肽-1(GLP-1)的释放,刺激胰岛素分泌,抑制胰高血糖素分泌,并通过减缓胃排空来降低餐后高血糖^[48]。类似的机制可能也存在于近端小肠转流的胃癌外科术式,如 B-Ⅱ 和 RY 胃肠重建。SG 的降糖机制可能与其他机制相关,包括术后食量受限、胃底切除后饥饿素(Ghrelin)下降而降低食欲^[49]、肠道激素及脂肪因子改变(PYY、CCK、adiponectin、IL27 和脂联素上升,瘦素下降)、胆汁酸代谢(TGR5 和 FXR 信号通路激活)、肠道菌群改变等^[50]。对于胃癌而言,切除胃底可降低血浆饥饿素水平,进而增加胰岛素敏感性和降低食欲^[51]。远端胃癌术后 1 年饥饿素、瘦素和纤溶酶原激活物抑制因子 PAI-1 水平较术前降低,PYY 和 GIP 水平升高,术前高瘦素预示 T2DM 缓解率更高^[28,30]。

四、OMS 理念面临的挑战及应对策略

尽管 OMS 与 BMS 手术细节相似,但 BMS 主要适用于肥胖人群,或合并 T2DM 的超重或肥胖人群,患者的 BMI 更高,且更年轻^[20-21]。OMS 潜在适用人群为伴有 T2DM 胃癌患者,此类人群基础 BMI 更低、年龄偏大且往往合并多种基础疾病^[27]。因而,OMS 理念运用于胃癌患者前可能需解决以下问题。

1. 如何更好地识别 T2DM 缓解人群:对于肥胖人群接受减重代谢手术后 T2DM 缓解的预测模型较为成熟,目前广受认可的有 ABCD 评分和 DiaRem 评分,其预测效能均可达到 0.8^[52]。然而,上述量表的建立和验证主要基于 RYGB 术后患者,在胃癌合并 T2DM 人群中缺乏验证,甚至在 BMS 相关指南中均未做推荐^[20-21]。为此,韩国 Kwon 等^[27]构建了胃癌术后糖尿病缓解评分(diabetes prediction score, DPS),参数包括基础 BMI(<25 或 $\geq 25\text{ kg/m}^2$)、手术方式(部分或全胃切除)、年龄(<65 或 ≥ 65 岁)、空腹血糖水平(≤ 130 或 $>130\text{ mg/dL}$)和术前降糖药物方案,预测效能可达 0.73,其结果是基础 BMI $\geq 25\text{ kg/m}^2$ 、全胃切除、年龄 <65 岁和术前仅使用 1 种口服降糖药的患者 T2DM 缓解是对照组的 13.7 倍^[27]。

此外,T2DM 缓解后有复发的风险,术后 5 年复发率为 7.1%^[11]。进一步研究发现,T2DM 复发平均间隔时间为 4.4 年,其高危因素包括年龄 ≥ 65 岁、空腹血糖 $\geq 130\text{ mg/dL}$ 和口服降糖药物超过 1 种,同时具备 3 个因素患者再发 T2DM 的风险是不伴有上述高危因素的 2.38 倍^[47]。总体而言,目前针对胃癌术后 T2DM 缓解的预测模型研究甚少,且预测效能不如 BMS,但为确保术后更高的 T2DM 缓解率,术前胰岛功能需达到一定要求^[21,42]。

2. OMS 技术细节的优化:一些学者对传统胃癌根治术进行了改良,即前文所述狭义概念的 OMS^[12,14-17]。此类手术模仿 BMS 以增加近端小肠的转流,称为延长肠袢的旁路术(long-limb bypass reconstruction)。通常情况下,胃切除联合 RY 重建会形成 30~40 cm 的胆胰支和 40~50 cm 的消化道支,因此被短路的近端空肠总长度为 70~90 cm^[53]。在减重代谢手术 RYGB 中,胆胰支和食物支的长度分别为 30~100 cm、100~150 cm,被短路的近端空肠总长度为 130~250 cm^[54-55]。早在 2013 年,有学者探讨了胃癌手术联合延长肠袢的 RY 重建术(胆胰支和食物支均为 100~120 cm),术后患者 BMI 从 25.2 kg/m^2 下降到 21.7 kg/m^2 ,78.6% 的患者实现 T2DM 完全缓解^[56]。另一项研究则观察到远端胃切除行改良 B-Ⅱ 吻合(输入袢长度 130 cm)T2DM 缓解率为 57.1%,优于 B-Ⅰ 组(0)、改良 RY 组(29%,食物支 100 cm,胆胰支 50 cm)^[14]。近期,韩国一项多中心研究发现,延长肠袢的远端胃切除联合 RY 重建术(distal gastrectomy with long-limb RY reconstruction, LRYDG)对比传统 B-Ⅱ 术后 T2DM 缓解率提高 95%,营养指标(BMI、白蛋白和血红蛋白)没有明显恶化^[16]。同时, LRYDG(胆胰支 100~125 cm,食物支 100~125 cm)较 RYDG(胆胰支 30~40 cm,食物支 40~45 cm)有更持久的降糖效果^[57]。除了调整胆胰支和食物支的长度, LRYGD 联合胃底切除是否进一步提升 T2DM 的缓解率,相关研究未能提示获益^[58]。

由上可知,在传统胃癌手术基础上延长近端小肠转流,特别是增加 RY 的胆胰支和 B-Ⅱ 输入袢长度可以提高术后 T2DM 缓解率(转流的近端小肠总长度一般超过 100 cm),而远端胃切除中增加胃底的切除能否带来 T2DM 获益则有待探讨^[53,58]。

3.OMS 营养不良的风险及预防:文献报道,接近一半胃癌患者术前伴有营养不良,显著增加患者术后 30 d 死亡、切口感染和吻合口漏风险,术后依然存在营养不良风险^[36,59]。术后 3 个月内口服补充营养制剂,有助于改善体质量、肌肉丢失、90 d 再入院率和辅助治疗方案调整率^[60]。

早期胃癌合并 T2DM 肥胖患者分别接受常规 RY(对照组)和延长肠袢 RY(延长组)重建后,延长组 T2DM 缓解率较对照组提升,而贫血、缺铁和维生素 B₁₂ 缺乏的风险并未显著增加^[12]。然而,对于进一步延长近端转流小肠长度及其在非肥胖患者中的营养风险,目前缺乏研究。因此,增加近端转流小肠长度的术式可能更适用于肥胖或超重的 T2DM 胃癌患者,为减少术后营养不良风险,NRS-2002 评分 <3 分可能是必要的,同时术后 3 个月内可额外补充口服营养制剂^[61]。

4.OMS 术后口服抗肿瘤治疗药物的调整:早期有学者探讨了根治性远端胃和全胃切除术对替吉奥吸收的影响,尽管患者术后血浆氟尿嘧啶和吉美嘧啶的峰值浓度低于术前,但从血浆浓度-时间曲线下面积上看胃切除术对替吉奥的药代动力学影响有限,因而无需根据术式调整替吉奥用量^[62]。然而,考虑到术后胃运动、胃容积、pH、吸收面积、胆汁分泌量、载体蛋白和首关代谢的显著变化,对于治疗剂量窗较小的药物应监测其血药浓度,以确保最佳疗效^[63-64]。同时,考虑到术后对口服抗肿瘤药物的潜在影响,一般推荐用于早期胃癌(即 cT1 期),特别是无须进行辅助化疗的早癌患者^[13,17]。未来需进一步研究不同胃癌外科手术式及其改良术式对口服抗肿瘤药物的影响,进而指导个体化用药。

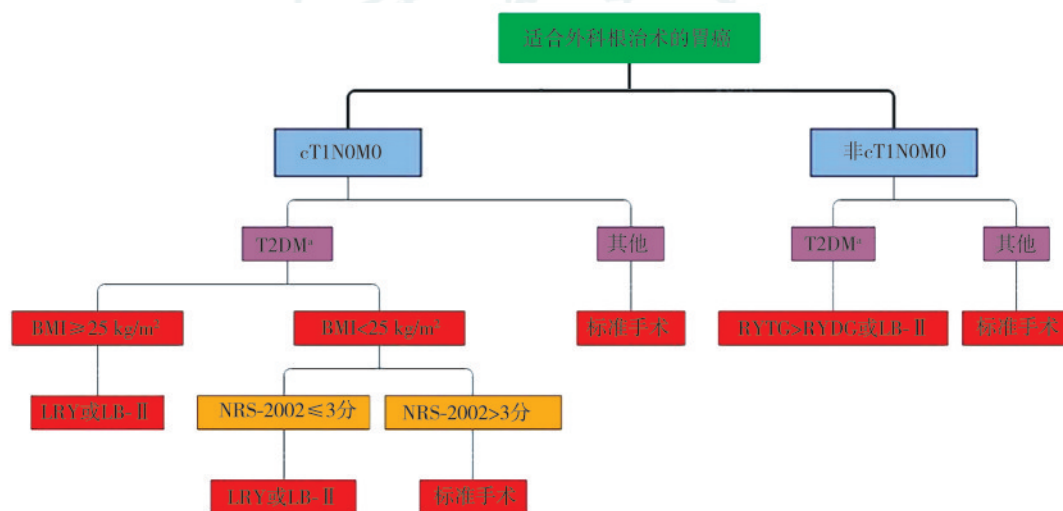
五、总结和展望

与日韩相比,我国进展期胃癌占比居高不下,总体疗效不佳,但相信随着社会的发展,我国早期胃癌比例可能会像日韩一样逐渐提高,相应地,OMS 理念则可能在实现肿瘤根治和保留器官功能、生活质量方面获得更多应用。由于与减重代谢手术操作存在相似性,OMS 能够带来包括 T2DM 在内的代谢性疾病的改善甚至完全缓解,并可能提升患者远期预后。在施行 OMS,特别是增加转流小肠长度时,需要特别注意平衡 T2DM 获益和伴发的风险。因此,最佳适用人群可能为肥胖或超重且胰岛尚存在一定功能的早期胃癌患者,对于其他人群,则需根据肿瘤分期、BMI、营养风险来选择不同的术式,见图 2。此外,现有 OMS 理念关注的焦点是 T2DM,缺乏对高血压、脂肪性肝病、高脂血症、痛风和骨质疏松症等的探讨。同时,近些年以 GLP-1 受体激动剂为代表的新型药物在肥胖人群 T2DM 治疗中展现出优异效果令人鼓舞,但药物可及性、长期使用的安全风险及停药后的体质量、血糖反弹也广受争议^[65]。总而言之,OMS 作为个体化医疗中相对新颖的理念,未来有望在胃癌临床诊疗中发挥重要作用。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参 考 文 献

- [1] Bray F, Laversanne M, Sung H, et al. Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. CA Cancer J Clin, 2024,74(3):229-263. DOI: 10.3322/caac.21834.
- [2] Sano T, Coit DG, Kim HH, et al. Proposal of a new stage grouping of gastric cancer for TNM classification: International Gastric Cancer Association staging project



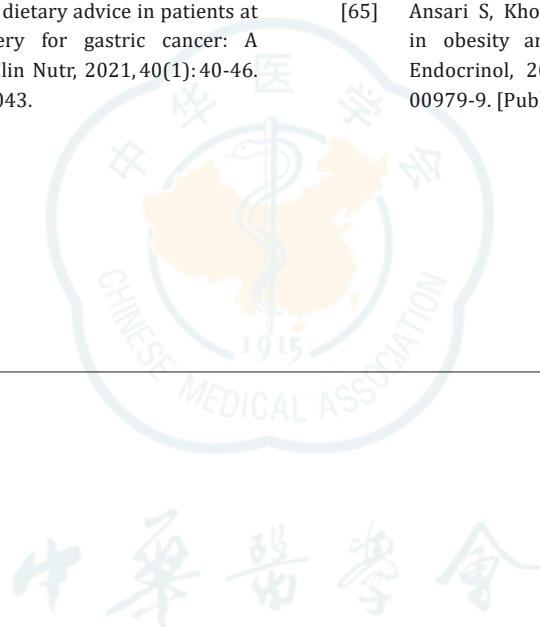
注:*术前胰岛具备一定功能,即 T2DM 病程短于 15 年、空腹血清 C 肽大于正常值下限 1/2;T2DM:2 型糖尿病;BMI:体质指数;B-II:Billroth II 式吻合;RYDG:远端胃切除联合 Roux-en-Y 吻合;RYTG:全胃切除联合 Roux-en-Y 吻合;LRY:延长肠袢的 Roux-en-Y 吻合;LB-II:延长肠袢的 Billroth II 式吻合;NRS-2002 为营养风险筛查

图 2 肿瘤代谢手术理念可能的实施路径(程吕佳绘制)

-]]. *Gastric Cancer*, 2017, 20(2): 217-225. DOI: 10.1007/s10120-016-0601-9.
- [3] Yang HJ, Kang D, Chang Y, et al. Diabetes mellitus is associated with an increased risk of gastric cancer: a cohort study]]. *Gastric Cancer*, 2020, 23(3): 382-390. DOI: 10.1007/s10120-019-01033-8.
- [4] Cheung KS, Chan EW, Wong AYS, et al. Metformin use and gastric cancer risk in diabetic patients after helicobacter pylori eradication]]. *J Natl Cancer Inst*, 2019, 111(5): 484-489. DOI: 10.1093/jnci/djy144.
- [5] Saarela K, Tuomilehto J, Sund R, et al. Cancer incidence among Finnish people with type 2 diabetes during 1989-2014]]. *Eur J Epidemiol*, 2019, 34(3): 259-265. DOI: 10.1007/s10654-018-0438-0.
- [6] Guo J, Liu C, Pan J, Yang J. Relationship between diabetes and risk of gastric cancer: a systematic review and meta-analysis of cohort studies]]. *Diabetes Res Clin Pract*, 2022, 187: 109866. DOI: 10.1016/j.diabres.2022.109866.
- [7] Sheng L, Peng H, Pan Y, et al. Evaluating the effect of diabetes on the prognosis of gastric cancer using a propensity score matching method]]. *J Gastrointest Oncol*, 2020, 11(5): 999-1008. DOI: 10.21037/jgo-20-375.
- [8] Wang L, Hu D, Fan Z, Y et al. Prognostic value of long-term antidiabetic and antihypertensive therapy in postoperative gastric cancer patients: the FIESTA study]]. *BMC Gastroenterol*, 2022, 22(1): 429. DOI: 10.1186/s12876-022-02514-4.
- [9] Lee CM, Kim JH. Surgical treatment of morbid obesity]]. *Korean J Helicobacter Up Gastrointest Res*, 2017, 17(2): 72-78. DOI: 10.7704/kjhugr.2017.17.2.72.
- [10] Cheng YX, Peng D, Tao W, et al. Effect of oncometabolic surgery on gastric cancer: The remission of hypertension, type 2 diabetes mellitus, and beyond]]. *World J Gastrointest Oncol*, 2021, 13(9): 1157-1163. DOI: 10.4251/wjgo.v13.i9.1157.
- [11] Lee TH, Lee CM, Park S, et al. Long-term follow-up for type 2 diabetes mellitus after gastrectomy in non-morbidly obese patients with gastric cancer: the legitimacy of onco-metabolic surgery]]. *J Gastric Cancer*, 2017, 17(4): 283-294. DOI: 10.5230/jgc.2017.17.e34.
- [12] Park YS, Park DJ, Kim KH, et al. Nutritional safety of oncometabolic surgery for early gastric cancer patients: a prospective single-arm pilot study using a historical control group for comparison]]. *Surg Endosc*, 2020, 34(1): 275-283. DOI: 10.1007/s00464-019-06763-5.
- [13] Kim WJ, Kwon Y, Lee CM et al. Oncometabolic surgery: Emergence and legitimacy for investigation]]. *Chin J Cancer Res*, 2020, 32(2): 252-262. DOI: 10.21147/j. issn. 1000-9604.2020.02.12.
- [14] Park JY, Kwon OK, Jeon JH, et al. Impact of the different biliopancreatic limb length on diabetes and incretin hormone secretion following distal gastrectomy in gastric cancer patients]]. *Sci Rep*, 2021, 11(1): 22451. DOI: 10.1038/s41598-021-02001-y.
- [15] Seo SH, Cho Y, Heo YS, et al. Prediction of antidiabetic effect after gastrectomy with Roux-en-Y reconstruction in patients with gastric cancer and type 2 diabetes]]. *Medicine (Baltimore)*, 2022, 101(36): e30309. DOI: 10.1097/md.00000000000030309.
- [16] Kim JH, Huh YJ, Park S, et al. Multicenter results of long-limb bypass reconstruction after gastrectomy in patients with gastric cancer and type II diabetes]]. *Asian J Surg*, 2020, 43(1): 297-303. DOI: 10.1016/j.asjsur.2019.03.018.
- [17] Choi YS, Yi JW, Shin WY, et al. Oncometabolic surgery in gastric cancer patients with type 2 diabetes]]. *Sci Rep*, 2022, 12(1): 11853. DOI: 10.1038/s41598-022-15404-2.
- [18] Wang FH, Zhang XT, Li YF, et al. The Chinese Society of Clinical Oncology (CSCO): Clinical guidelines for the diagnosis and treatment of gastric cancer, 2021]]. *Cancer Commun (Lond)*, 2021, 41(8): 747-795. DOI: 10.1002/cac2.12193.
- [19] Japanese Gastric Cancer Association. Japanese gastric cancer treatment guidelines 2018 (5th edition)]. *Gastric Cancer*, 2021, 24(1): 1-21. DOI: 10.1007/s10120-020-01042-y.
- [20] Eisenberg D, Shikora SA, Aarts E, et al. 2022 American Society of Metabolic and Bariatric Surgery (ASMBS) and International Federation for the Surgery of Obesity and Metabolic Disorders (IFSO) Indications for Metabolic and Bariatric Surgery]]. *Obes Surg*, 2023, 33(1): 3-14. DOI: 10.1007/s11695-022-06332-1.
- [21] 中华医学会外科学分会甲状腺及代谢外科学组, 中国医师协会外科医师分会肥胖和糖尿病外科医师委员会. 中国肥胖及 2 型糖尿病外科治疗指南(2019 版)]. *中国实用外科杂志*, 2019, 39(4): 301-306. DOI: 10.19538/j.cjps.issn1005-2208.2019.04.01.
- [22] Rubino F, Nathan DM, Eckel RH, et al. Metabolic surgery in the treatment algorithm for type 2 diabetes: a joint statement by International Diabetes Organizations]]. *Diabetes Care*, 2016, 39(6): 861-877. DOI: 10.2337/dc16-0236.
- [23] Mingrone G, Panunzi S, De Gaetano A et al. Metabolic surgery versus conventional medical therapy in patients with type 2 diabetes: 10-year follow-up of an open-label, single-centre, randomised controlled trial]]. *Lancet*, 2021, 397(10271): 293-304. DOI: 10.1016/s0140-6736(20)32649-0.
- [24] Sheng B, Truong K, Spitler H, et al. The long-term effects of bariatric surgery on type 2 diabetes remission, microvascular and macrovascular complications, and mortality: a systematic review and meta-analysis]]. *Obes Surg*, 2017, 27(10): 2724-2732. DOI: 10.1007/s11695-017-2866-4.
- [25] Zhou X, Zeng C. Diabetes remission of bariatric surgery and nonsurgical treatments in type 2 diabetes patients who failure to meet the criteria for surgery: a systematic review and meta-analysis]]. *BMC Endocr Disord*, 2023, 23(1): 46. DOI: 10.1186/s12902-023-01283-9.
- [26] Riddle MC, Cefalu WT, Evans PH, et al. Consensus report: definition and interpretation of remission in type 2 diabetes]]. *Diabetes Care*, 2021, 44(10): 2438-2444. DOI: 10.2337/dci21-0034.
- [27] Kwon Y, Kwon JW, Ha J, et al. Remission of type 2 diabetes after gastrectomy for gastric cancer: diabetes prediction score]]. *Gastric Cancer*, 2022, 25(1): 265-274. DOI: 10.1007/s10120-021-01216-2.
- [28] Lee YK, Lee EK, Lee YJ, et al. Metabolic effects of gastrectomy and duodenal bypass in early gastric cancer patients with T2DM: a prospective single-center cohort study]]. *J Clin Med*, 2021, 10(17). DOI: 10.3390/jcm10

- 174008.
- [29] Nakamura K, Suda K, Suzuki A, et al. Distal gastrectomy for gastric carcinoma in patients with diabetes mellitus: impact of reconstruction type on glucose tolerance[J]. *Fujita Med J*, 2019,5(1):1-8. DOI:10.20407/fmj.2018-004.
- [30] Choi YY, Noh SH, An JY. A randomized controlled trial of Roux-en-Y gastrojejunostomy vs. gastroduodenostomy with respect to the improvement of type 2 diabetes mellitus after distal gastrectomy in gastric cancer patients [J]. *PLoS One*, 2017,12(12):e0188904. DOI: 10.1371/journal.pone.0188904.
- [31] Zhu Z, Shan X, Cheng Y, et al. Clinical course of diabetes after gastrectomy according to type of reconstruction in patients with concurrent gastric cancer and type 2 diabetes[J]. *Obes Surg*, 2015, 25(4): 673-679. DOI: 10.1007/s11695-014-1426-4.
- [32] Wang KC, Huang KH, Lan YT, et al. Outcome after curative surgery for gastric cancer patients with type 2 diabetes [J]. *World J Surg*, 2014, 38(2): 431-438. DOI: 10.1007/s00268-013-2291-3.
- [33] Wei ZW, Li JL, Wu Y, et al. Impact of pre-existing type-2 diabetes on patient outcomes after radical resection for gastric cancer: a retrospective cohort study[J]. *Dig Dis Sci*, 2014, 59(5): 1017-1024. DOI: 10.1007/s10620-013-2965-6.
- [34] Kwon Y, Abdemur A, Lo Menzo E, et al. The foregut theory as a possible mechanism of action for the remission of type 2 diabetes in low body mass index patients undergoing subtotal gastrectomy for gastric cancer[J]. *Surg Obes Relat Dis*, 2014,10(2):235-242. DOI: 10.1016/j.soard.2013.09.013.
- [35] An JY, Kim YM, Yun MA, et al. Improvement of type 2 diabetes mellitus after gastric cancer surgery: short-term outcome analysis after gastrectomy[J]. *World J Gastroenterol*, 2013, 19(48): 9410-9417. DOI: 10.3748/wjg.v19.i48.9410.
- [36] Kim JW, Cheong JH, Hyung WJ, et al. Outcome after gastrectomy in gastric cancer patients with type 2 diabetes[J]. *World J Gastroenterol*, 2012,18(1):49-54. DOI: 10.3748/wjg.v18.i1.49.
- [37] Lee W, Ahn SH, Lee JH, et al. Comparative study of diabetes mellitus resolution according to reconstruction type after gastrectomy in gastric cancer patients with diabetes mellitus[J]. *Obes Surg*, 2012, 22(8): 1238-1243. DOI: 10.1007/s11695-011-0580-1.
- [38] Shen Z, Yu J, Lei S, et al. Glycemic changes after gastrectomy in non-morbidly obese patients with gastric cancer and diabetes[J]. *Hepatogastroenterology*, 2015, 62(137):245-250.
- [39] Lee EK, Kim SY, Lee YJ, et al. Improvement of diabetes and hypertension after gastrectomy: a nationwide cohort study[J]. *World J Gastroenterol*, 2015, 21(4): 1173-1181. DOI: 10.3748/wjg.v21.i4.1173.
- [40] Weir GC, Gaglia J, Bonner-Weir S. Inadequate β -cell mass is essential for the pathogenesis of type 2 diabetes[J]. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2020,8(3):249-256. DOI: 10.1016/s2213-8587(20)30022-x.
- [41] Gao Z, Yan W, Fang Z, et al. Annual decline in β -cell function in patients with type 2 diabetes in China[J]. *Diabetes Metab Res Rev*, 2021,37(2):e3364. DOI:10.1002/dmrr.3364.
- [42] 刘金刚, 郑成竹, 王勇. 中国肥胖和 2 型糖尿病外科治疗指南(2014)[J]. *中国实用外科杂志*, 2014,34(11):1005-1010. DOI: 10.7504/cjps.Issn1005-2208.2014.11.01.
- [43] Peng D, Cheng YX, Zhang W. Does Roux-en-Y construction really bring benefit of type 2 diabetes mellitus remission after gastrectomy in patients with gastric cancer? A systematic review and meta-analysis[J]. *Diabetes Ther*, 2020, 11(12): 2863-2872. DOI: 10.1007/s13300-020-00934-7.
- [44] 陈开运, 向国安, 王汉宁, 等. 胃大部分切除术后 ROUX-en-Y 吻合及毕 II 式吻合对 2 型糖尿病血糖的影响[J]. *南方医科大学学报*, 2010,30(6):1288-1290+1294.
- [45] Kwon Y, Ha J, Kim D, et al. The association between weight change after gastric cancer surgery and type 2 diabetes risk: a nationwide cohort study[J]. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*, 2023,14(2):826-834. DOI: 10.1002/jcsm.13206.
- [46] Hayashi SY, Faintuch J, Yagi OK, Y et al. Does Roux-en-Y gastrectomy for gastric cancer influence glucose homeostasis in lean patients? [J]. *Surg Endosc*, 2013,27(8):2829-2835. DOI: 10.1007/s00464-013-2829-3.
- [47] Kwon Y, Kwon JW, Kim D, et al. Predictors of remission and relapse of diabetes after conventional gastrectomy for gastric cancer: nationwide population-based cohort study[J]. *J Am Coll Surg*, 2021,232(6):973-981. DOI: 10.1016/j.jamcollsurg.2021.03.019.
- [48] Mingrone G, Castagneto-Gissey L. Mechanisms of early improvement/resolution of type 2 diabetes after bariatric surgery[J]. *Diabetes Metab*, 2009,35(6 Pt 2):518-523. DOI: 10.1016/s1262-3636(09)73459-7.
- [49] Müller TD, Nogueiras R, Andermann ML, et al. Ghrelin[J]. *Mol Metab*, 2015,4(6):437-460. DOI: 10.1016/j.molmet.2015.03.005.
- [50] Yin M, Wang Y, Han M, et al. Mechanisms of bariatric surgery for weight loss and diabetes remission[J]. *J Diabetes*, 2023, 15(9): 736-752. DOI: 10.1111/1753-0407.13443.
- [51] Soleyman-Jahi S, Abdirad A, Fallah AA, et al. Prognostic significance of preoperative and postoperative plasma levels of ghrelin in gastric cancer: 3-year survival study [J]. *Clin Transl Gastroenterol*, 2017, 8(1): e209. DOI: 10.1038/ctg.2016.64.
- [52] Singh P, Adderley NJ, Hazlehurst J, et al. Prognostic models for predicting remission of diabetes following bariatric surgery: a systematic review and meta-analysis [J]. *Diabetes Care*, 2021,44(11):2626-2641. DOI:10.2337/dc21-0166.
- [53] Kim JW, Kim KY, Lee SC, et al. The effect of long Roux-en-Y gastrojejunostomy in gastric cancer patients with type 2 diabetes and body mass index < 35 kg/m(2): preliminary results[J]. *Ann Surg Treat Res*, 2015,88(4): 215-221. DOI: 10.4174/astr.2015.88.4.215.
- [54] Marmuse JP, Parenti LR. Gastric bypass. Principles, complications, and results[J]. *J Visc Surg*, 2010,147 Suppl 5:e31-e37. DOI: 10.1016/j.jvisc Surg.2010.08.014.
- [55] Liu T, Xie GW, Tian QZ, et al. Radical gastrectomy combined with modified gastric bypass surgery for gastric cancer patients with type 2 diabetes[J]. *Cell Biochem Biophys*, 2015, 72(3): 839-844. DOI: 10.1007/s12013-015-0546-3.
- [56] Kim WS, Kim JW, Ahn CW, et al. Resolution of type 2 diabetes after gastrectomy for gastric cancer with long

- limb Roux-en Y reconstruction: a prospective pilot study [J]. J Korean Surg Soc, 2013,84(2):88-93. DOI: 10.4174/jkss.2013.84.2.88.
- [57] Xiong SW, Zhang DY, Liu XM, et al. Comparison of different gastric bypass procedures in gastric carcinoma patients with type 2 diabetes mellitus[J]. World J Gastroenterol, 2014, 20(48): 18427-18431. DOI: 10.3748/wjg.v20.i48.18427.
- [58] Kehagias D, Lampropoulos C, Georgopoulos N, et al. Diabetes remission after LRYGBP with and without fundus resection: a randomized clinical trial[J]. Obes Surg, 2023. DOI: 10.1007/s11695-023-06857-z.
- [59] Global Surg Collaborative and NIHR Global Health Unit on Global Surgery. Impact of malnutrition on early outcomes after cancer surgery: an international, multicentre, prospective cohort study[J]. Lancet Glob Health, 2023, 11(3):e341-e349. DOI: 10.1016/S2214-109X(22)00550-2.
- [60] Meng Q, Tan S, Jiang Y, et al. Post-discharge oral nutritional supplements with dietary advice in patients at nutritional risk after surgery for gastric cancer: A randomized clinical trial[J]. Clin Nutr, 2021, 40(1): 40-46. DOI: 10.1016/j.clnu.2020.04.043.
- [61] 中国抗癌协会胃癌专业委员会, 中华医学会外科学分会胃肠外科学组. 胃癌围手术期营养治疗中国专家共识(2019 版) [J]. 中国实用外科杂志, 2020, 40(2): 145-151. DOI: 10.19538/j.cjps.issn1005-2208.2020.02.03.
- [62] Tsuruoka Y, Kamano T, Kitajima M, et al. Effect of gastrectomy on the pharmacokinetics of 5-fluorouracil and gimeracil after oral administration of S-1[J]. Anticancer Drugs, 2006, 17(4): 393-399. DOI: 10.1097/01.cad.0000203382.07114.0f.
- [63] Lau C, van Kesteren C, Smeenk R, et al. Impact of bariatric surgery in the short and long term: a need for time-dependent dosing of drugs[J]. Obes Surg, 2023, 33(10): 3266-3302. DOI: 10.1007/s11695-023-06770-5.
- [64] Konstantinidou SK, Argyrakopoulou G, Dalamaga M, et al. The effects of bariatric surgery on pharmacokinetics of drugs: a review of current evidence[J]. Curr Nutr Rep, 2023, 12(4): 695-708. DOI: 10.1007/s13668-023-00498-5.
- [65] Ansari S, Khoo B, Tan T. Targeting the incretin system in obesity and type 2 diabetes mellitus[J]. Nat Rev Endocrinol, 2024, In press. DOI: 10.1038/s41574-024-00979-9. [Published online ahead of print].



·读者·作者·编者·

本刊对作者署名及其工作单位的撰写要求

1. 作者署名: 作者姓名在题名下按序排列, 排序应在投稿前由全体作者共同讨论确定, **投稿后不应再作改动, 确需改动时必须出示单位证明以及所有作者亲笔签名的署名无异议的书面证明**。作者单位名称(具体到科室)及邮政编码列于作者姓名下方, 并注明通信作者的 Email 地址。作者应同时具备以下 4 项条件: (1) 参与选题和设计, 或参与资料的分析与解释者; (2) 撰写论文或对其学术内容的重要方面进行关键修改者; (3) 对最终要发表的论文版本进行全面的审阅和把关者; (4) 同意对论文的所有方面负责, 保证对涉及研究工作的任何部分的准确性和科研诚信的问题进行恰当的调查, 并及时解决者。 **仅参与获得资金或收集资料者不能列为作者, 仅对科研小组进行一般管理者也不宜列为作者。**

2. 工作单位: 原则上 1 位作者仅能标注 1 个单位(著录个人隶属的行政机构, 如果作者隶属的行政机构与完成课题选题、研究方案设计、进行研究工作和提供研究条件的机构不一致, 或作者隶属不同机构时, **以提供研究条件和完成研究工作的机构为作者单位**), **确需标注多个单位的, 需在投稿介绍信加盖所有著录单位的公章(所有公章盖在同一张纸上), 且第一位作者单位必须为资料来源单位。**