

· 论 著 ·

GPS 评分与结直肠癌预后的关系

龚 兰¹, 吴瑜霞¹, 陈振宇¹, 冯志强², 陈林强¹, 杨英为¹

(1. 广东省广州市第一人民医院检验科 510180; 2. 广东省广州消化疾病中心 510180)

摘要:目的 探讨结直肠术前格拉斯哥预后评分(GPS)与结直肠癌患者预后的关系。方法 收集 2009 年 3 月至 2014 年 3 月广州市第一人民医院胃肠外科收治且行根治性手术的 205 例结直肠癌患者临床病理及随访 2 年后的生存资料,化疗之前检测 C-反应蛋白、清蛋白、癌胚抗原(CEA)、血浆纤维蛋白原(FIB)以及外周血中性粒细胞/淋巴细胞计数(NLR),并对检测结果进行统计分析。结果 不同 CEA、FIB、NLR 分组之间以及肿瘤分期组间 GPS 评分差异有统计学意义($P<0.05$)。患者术前 CEA 升高($OR=2.255, 95\%CI:1.092\sim4.658$),肿瘤分期越高($OR=7.750, 95\%CI:3.539\sim16.973$),GPS 评分越高($OR=2.911, 95\%CI:1.298\sim6.529$),术后患者死亡或者复发风险越高。结论 术前 GPS 评分是结直肠癌预后的独立危险因素, GPS 评分高提示预后不良。

关键词:结直肠癌; GPS 评分; 预后

DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2016.14.031 **文献标志码:**A **文章编号:**1672-9455(2016)14-1987-03

Relationship between Glasgow prognostic score and prognosis of colorectal cancer

GONG Lan¹, WU Yuxia¹, CHEN Zhenyu¹, FENG Zhiqiang², CHEN Linqiang¹, YANG Yingwei¹

(1. Department of Clinical Laboratory, the First People's Hospital of Guangzhou, Guangzhou, Guangdong 510180, China; 2. Digestive Disease Center of Guangzhou, Guangzhou, Guangdong 510180, China)

Abstract: Objective To investigate the relationship between preoperative Glasgow prognostic score (GPS) and prognosis of colorectal cancer. Methods The clinical data of 205 colorectal cancer patients followed up for two years were collected during March 2009 to March 2014 in first people's hospital of Guangzhou. C-reactive protein, albumin, carcinoembryonic antigen (CEA), plasma fibrinogen (FIB) and neutrophils/lymphocytes ratio (NLR) had been tested before surgery, and Logistic regression was performed to identify the relationship between preoperative GPS and prognosis of colorectal cancer. Results GPS in different levels of CEA, FIB, NLR and different stages of TNM had statistical significance ($P<0.05$). Patients with higher levels of CEA ($OR=2.255, 95\%CI:1.092-4.658$), higher stage of TNM ($OR=7.750, 95\%CI:3.539-16.973$) and higher GPS ($OR=2.911, 95\%CI:1.298-6.529$) increased the risk of death and recurrence of colorectal cancer. Conclusion The preoperative GPS are independent risk factor for the prognosis of colorectal cancer. Higher GPS indicate a poor prognosis.

Key words: colorectal cancer; GPS; prognosis

结直肠癌是世界上第三大肿瘤,随着社会的发展,我国结直肠癌发病率和病死率呈上升趋势^[1-2]。有研究表明,血清 C 反应蛋白(CRP)和清蛋白能够较准确的反应患者的炎症反应程度,格拉斯哥预后评分(GPS)是结合 CRP 和清蛋白为基础的评分系统,与非小细胞肺癌^[3]、卵巢癌^[4]、乳腺癌^[5]等多种癌症的不良预后密切相关。本研究通过回顾性分析了 205 例结直肠癌患者术前 GPS 评分与患者随访 2 年后的生存情况,探讨术前 GPS 评分与结直肠癌预后的关系。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取本院 2009 年 3 月至 2014 年 3 月收治的接受根治术治疗的结直肠癌患者 205 例,所有患者术前均未进行化疗或者免疫治疗,术后经病理诊断为结直肠癌患者。患者排除标准:两个月内使用过促凝或者抗凝药物;有其他疾病包括肝炎、肾病、严重心血管疾病、血液疾病等可能影响炎症反应指标的其他疾病;围手术期死亡患者。

1.2 方法 严格按照临床操作,采集患者静脉血常规检测实验室检测项目包括:CRP、清蛋白以及癌胚抗原(CEA)、血浆纤维蛋白原(FIB)、外周血中性粒细胞/淋巴细胞计数(NLR)等。所有临床实验室指标均为患者入院后第二天抽取清晨空腹血进行检测,以排除肠镜、钡灌肠等可能引起的肠道炎症性反应的干扰。

1.3 评价指标 血清 CEA 的水平采用罗氏试剂盒进行检测,测定方法采用化学发光法,当 CEA 水平超过 5 ng/mL 提示为阳性;空腹血浆 FIB 水平 >4 g/L 为高纤维蛋白原血症。GPS 评分指标主要包括血清 CRP 和白蛋白的检测结果。血清 CRP 和白蛋白两者均异常记作 2 分;两项指标中的一项异常记作 1 分;两项指标均正常记作 0 分。各项指标正常值为:血清 CRP <10 mg/L,清蛋白 ≥ 35 g/L。

1.4 统计学处理 采用 SPSS13.0 统计软件进行数据分析。计量资料采用 $\bar{x}\pm s$ 表示,组间比较采用独立样本 t 检验或秩和检验,计数资料组间比较采用 χ^2 检验。多因素分析采用 Logistic 回归进行分析。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 患者基本情况、实验室检查结果与生存情况 205 例结直肠癌患者年龄 33~80 岁,平均年龄(63.32 $\pm$ 11.06)岁,其中男 113 例,女 92 例。不同年龄组之间的生存结局差异有统计学意义($P<0.05$);术前不同 CEA、FIB、NLR、TNM 分期、GPS 评分组之间生存结局差异有统计学意义($P<0.05$)。患者不同性别、术前是否贫血的生存结局差异无统计学意义($P>0.05$)。见表 1。

2.2 GPS 评分与临床病理特征参数的关系 不同年龄组、性别之间 GPS 评分差异无统计学意义($P>0.05$);不同 CEA、

FIB、NLR 之间、肿瘤分期 GPS 评分差异有统计学意义 ($P<0.05$)。见表 2。

表 1 患者基本情况、实验室检查结果与生存情况(<i>n</i>)			
指标	存活	死亡或复发	<i>P</i>
年龄组(岁)			0.027
<50	26	9	
50~<70	76	28	
≥70	36	30	
性别			0.129
男	71	42	
女	67	25	
CEA			0.007
正常	75	23	
升高	63	44	
FIB(g/L)			<0.001
<4	96	23	
≥4	42	44	
NLR			0.008
<3.8	100	36	
≥3.8	38	31	
贫血			0.498
否	86	45	
是	52	22	
肿瘤分期			<0.001
I	44	2	
II	48	10	
III	46	55	
GPS 评分			<0.001
0 分	80	16	
1 分	54	30	
2 分	4	21	

表 2 患者基本情况、实验室检查结果和 GPS 评分的基线特征				
指标	GPS 评分			<i>P</i>
	0	1	2	
年龄组				0.107
<50 岁	17	17	1	
≥50~<70 岁	53	40	11	
≥70 岁	26	27	13	
性别				0.052
男	47	47	19	
女	49	37	6	
CEA				0.028
正常	54	37	7	
升高	42	47	18	
FIB(g/L)			<0.001	
<4	78	41	0	
≥4	18	43	25	
NLR				<0.001
<3.8	71	62	3	
≥3.8	25	22	22	
肿瘤分期				<0.001
I	27	18	1	
II	31	26	1	
III	38	40	23	

2.3 患者术后死亡或复发风险的单因素 Logistic 回归分析
患者年龄越大,术后死亡或复发风险升高,特别是年龄>70 岁

患者。患者术前 CEA 升高,FIB 值越高,NLR 越高,肿瘤分期越高,GPS 评分越高,术后患者死亡或者复发风险越高(CEA: $OR=2.277,95\%CI$ 为 $1.243\sim4.172$;FIB: $OR=4.373,95\%CI$ 为 $2.350\sim8.138$;NLR: $OR=2.266,95\%CI$ 为 $1.233\sim4.164$;肿瘤分期: $OR=9.167,95\%CI$ 为 $4.472\sim18.791$;GPS 评分: $OR=4.397,95\%CI$ 为 $2.283\sim8.268$)。患者性别对术后死亡或复发风险无影响。见表 3。

2.4 患者术后死亡或复发风险的多因素 Logistic 回归分析
患者术前 CEA 升高,肿瘤分期越高,GPS 评分越高,术后患者死亡或者复发风险越高(CEA: $OR=2.255,95\%CI$ 为 $1.092\sim4.658$;肿瘤分期: $OR=7.750,95\%CI$ 为 $3.539\sim16.973$;GPS 评分: $OR=2.911,95\%CI$ 为 $1.298\sim6.529$)。患者 FIB、NLR 对术后死亡或复发风险无影响。见表 4。

表 3 患者术前临床资料生存情况的单因素 Logistic 回归分析			
影响因素	<i>OR</i>	95% <i>CI</i>	<i>P</i>
年龄组			
<50 岁	1.000	—	—
≥50~<70 岁	1.064	0.445~2.548	0.889
≥70 岁	2.407	0.979~5.919	0.056
性别			
男	1.000	—	—
女	0.631	0.347~1.146	0.130
CEA			
正常	1.000	—	—
升高	2.277	1.243~4.172	0.008
FIB(g/L)			
<4	—	—	—
≥4	4.373	2.350~8.138	<0.001
NLR			
<3.8	1.000	—	—
≥3.8	2.266	1.233~4.164	0.008
肿瘤分期			
I / II	1.000	—	—
III	9.167	4.472~18.791	<0.001
GPS 评分			
0 分	1.000	—	—
1 或 2 分	4.397	2.283~8.268	<0.001

注:—表示无数据。

表 4 患者术前临床资料生存情况的多因素 Logistic 回归分析			
影响因素	<i>OR</i>	95% <i>CI</i>	<i>P</i>
CEA			
正常	1.000	—	—
升高	2.255	1.092~4.658	0.028
FIB(g/L)			
<4	—	—	—
≥4	1.717	0.777~3.790	0.181
NLR			
<3.8	1.000	—	—
≥3.8	1.840	0.875~3.870	0.108
肿瘤分期			
I / II	1.000	—	—
III	7.750	3.539~16.973	<0.001
GPS 评分			
0 分	1.000	—	—
1 或 2 分	2.911	1.298~6.529	0.010

注:—表示无数据。

3 讨 论

结直肠癌不仅仅是人体肠道的局部病变,更涉及了肿瘤与人体的一系列炎性反应^[6]。慢性炎症或组织损伤导致的持续性炎症反应通过肿瘤细胞产生的促炎性因子促进细胞的转化,从而诱发慢性炎性反应以及肿瘤的发生、发展。以炎性反应为基础的 GPS 评分系统是评估进展期癌症患者预后的重要评估系统之一^[4]。术前及术后 GPS 评分与结直肠癌患者术后短期(6 个月)生存质量和并发症的发生情况均无关^[7]。本研究回顾性分析了 205 例手术治疗的结直肠癌患者随访 2 年后随访的生存情况,探讨术前 GPS 评分与结直肠癌患者预后的关系,结果显示术前 GPS 评分与 CEA、FIB、NLR 及肿瘤分期有关。与肖春红等^[8]报道直肠癌术前 GPS 得分与肿瘤的浸润深度、脉管浸润、肝转移、TNM 分期、癌胚抗原水平相关报道结果相一致。

本研究显示术前 GPS 评分与肿瘤标志物 CEA、FIB、NLR 以及肿瘤分期有关,术前 GPS 越高,相应的 CEA 水平、FIB 水平、NLR 以及肿瘤分期也较高。肿瘤的发生、发展是肿瘤细胞与人体相互作用的过程,不仅仅取决于肿瘤细胞本身的特性,还决定于它所在的微环境^[9]。炎症、机体免疫以及肿瘤之间的关系已经被广泛接受,肿瘤触发机体释放炎性细胞因子引起炎症微环境^[10],与恶性肿瘤相关的炎性细胞分泌的炎性介质及细胞因子,可以促进肿瘤细胞的增殖、侵袭以及转移,从而对患者的预后产生影响。这些炎性指标包括以炎性反应为基础的 GPS 评分^[11]、NLR^[12]、FIB^[13]等。本研究结果与韩晓娜等^[14]报道结肠癌术前 FIB 与 GPS 具有相关性结果相一致。

患者生存结局的单因素分析结果显示,术前的炎性指标包括术前 GPS 评分、FIB、NLR,肿瘤标志物 CEA 及肿瘤分期均是结直肠癌死亡或者复发的独立危险因素。多因素分析结果显示,术前 GPS 评分、肿瘤标志物 CEA 及肿瘤 TNM 分期是结直肠癌死亡或者复发的独立危险因素。肿瘤标志物 CEA 被认为是肿瘤自身分泌,是肿瘤生长、复发的重要标志^[15]。肿瘤分期对原发结直肠癌预后提示作用^[16]。恶性肿瘤能促进肿瘤细胞、机体的免疫系统和血管系统释放炎性因子,而炎症因子又可促进肿瘤的生长和转移^[17]。癌症患者 CRP 水平升高可能是由于肿瘤浸润引起炎性反应,也可能是淋巴细胞浸润肿瘤微环境而引起机体免疫应答过程导致的^[18]。癌症患者往往出现低蛋白血症,可能的原因是机体产生急性时相反应,TNF- α 和 IL-6 的表达水平增高,从而引起清蛋白降解加速、合成减少^[19]。本研究结果显示,基于 CRP 和清蛋白为基础的 GPS 评分系统是结直肠癌预后的独立危险因素。

综上所述,术前 GPS 得分与结直肠癌生存结局相关,是预后的独立危险因素。目前,对结直肠癌分期的判断局限于肿瘤局部的 TNM 分期系统,很少综合考虑全身炎性反应。虽然仅仅靠 GPS 评分系统不能用以判断结直肠癌患者 2 年甚至更远的生存结局,但却有助于判断。因此,在结直肠癌的分期系统中,应考虑包括 CRP 和清蛋白水平在内的全身炎性反应指标,并在结直肠癌治疗中应注意全身炎性反应情况的改善,以改善结直肠癌的预后。

参考文献

[1] 陈琼,刘志才,程兰平,等. 2003~2007 年中国结直肠癌发病与死亡分析[J]. 中国肿瘤,2012,21(3):179-182.
[2] 王宁,孙婷婷,郑荣寿,等. 中国 2009 年结直肠癌发病和死亡资料分析[J],中国肿瘤,2013,22(7):515-520.
[3] 杨晓蕾,李苏霞. GPS 评分对预测晚期非小细胞肺癌患者预后的价值[J]. 浙江实用医学,2014,19(6):392-394.

[4] Omichi C, Nakamura K, Haraga J, et al. Glasgow prognostic score is an independent marker for poor prognosis with all cases of epithelial ovarian cancer [EB/OL]. [2016-06-07]. <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/cam4.681>.
[5] Wang D, Duan L, Tu Z, et al. The Glasgow Prognostic Score Predicts Response to Chemotherapy in Patients with Metastatic Breast Cancer[J]. Chemotherapy, 2016, 61(4):217-222.
[6] 舒晓亮,王铭河,赵坚,等. 国产高能型肠内营养对大肠癌术后营养状况、炎性反应和免疫功能的影响[J]. 实用癌症杂志,2015,3(2):249-252.
[7] 刘丹,汪晓东,邓磊,等. Glasgow 预后分数与结直肠癌近期疗效[J]. 中国普外基础与临床杂志,2009,16(12):1037-1041.
[8] 肖春红,刘海亮,薛虎臣,等. 术前 Glasgow 预后分数对判断直肠癌预后的价值[J]. 中国普通外科杂志,2013,22(4):423-428.
[9] 胡根,俞一峰,李森,等. 结肠癌、直肠癌患者围术期的焦虑抑郁状况及影响因素分析[J]. 实用临床医药杂志,2012,16(5):32-35.
[10] Maletzki C, Emmrich J. Inflammation and immunity in the tumor environment[J]. Dig Dis, 2010, 28(4-5):574-578.
[11] Proctor M J, Talwar D, Balmar S M, et al. The relationship between the presence and site of cancer, an inflammation-based prognostic score and biochemical parameters. Initial results of the Glasgow Inflammation Outcome Study[J]. Br J Cancer, 2010, 103(6):870-876.
[12] 马晋平,王智,林建伟,等. 中性粒细胞/淋巴细胞比值在胃癌预后评估中的应用[J]. 中华胃肠外科杂志,2011,14(12):944-947.
[13] Seebacher V, Polterauer S, Grimm C, et al. The prognostic value of plasma fibrinogen levels in patients with endometrial cancer: a multi-centre trial[J]. Br J Cancer, 2010, 102(6):952-956.
[14] 韩晓娜,孙振强,唐勇,等. 结肠癌术前血浆纤维蛋白原水平与临床病理特征的关系[J]. 肿瘤防治研究,2014,41(12):1326-1329.
[15] Wang J Y, Lu C Y, Chu K S, et al. Prognostic significance of pre- and postoperative serum carcinoembryonic antigen levels in patients with colorectal cancer[J]. Eur Surg Res, 2007, 39(4):245-250.
[16] 易呈浩,葛维挺,黄彦钦,等. 1368 例结直肠癌 TNM 分期及预后分析[J]. 中国肿瘤临床,2012,39(9):597-601.
[17] 陈晓敏,刘文第. 炎症对肿瘤恶性生物学行为的影响[J]. 肿瘤基础与临床,2008,21(3):271-273.
[18] Ishizuka M, Nagata H, Takagi K, et al. C-reactive protein is associated with distant metastasis of T3 colorectal cancer[J]. Anticancer Res, 2012, 32(4):1409-1415.
[19] Stenvinkel P, Heimburger O, Jogestrand T. Elevated interleukin-6 predicts progressive carotid artery atherosclerosis in dialysis patients: association with Chlamydia pneumoniae seropositivity[J]. Am J Kidney Dis, 2002, 39(2):274-282.