

· 论 著 · DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2018.16.025

术前 C-反应蛋白/清蛋白比值评估非小细胞肺癌预后的价值

王 慧¹, 尹良平¹, 程 丽¹, 何 阳^{2△}

(上海市徐汇区大华医院:1. 检验科;2. 介入肿瘤科 200237)

摘 要:**目的** 探讨 C-反应蛋白/清蛋白比值(CAR)对评估非小细胞肺癌(NSCLC)预后的临床价值。**方法** 回顾性分析该院 284 例 NSCLC 手术患者的临床资料。采用受试者工作特征曲线(ROC 曲线)分析 CAR 的截断值,按截断值分为高值组和低值组,比较两组临床资料;采用 Kaplan-Meier 分析两组 NSCLC 的总生存时间(OS);采用 Cox 比例风险模型分析影响 NSCLC 预后的危险因素。**结果** ROC 曲线分析显示,CAR=0.465 为 NSCLC 患者的最佳截断点;CAR 高值组和低值组患者的性别、体质量指数、病理分型、肿瘤分级、肿瘤分期差异均有统计学意义($P<0.05$);两组 OS 比较差异均有统计学意义($P<0.05$),高值组预后差;单因素 Cox 分析结果显示,与 OS 相关的因素有年龄、吸烟、肿瘤分级、肿瘤分期、格拉斯哥预后评分(GPS)、CAR、中性粒细胞/淋巴细胞比值(NLR)和血小板/淋巴细胞比值(PLR)($P<0.05$);多因素 Cox 分析结果显示,与 OS 相关的因素有吸烟、肿瘤分级、肿瘤分期、CAR、GPS 评分、NLR。高水平 CAR 比低水平 CAR 增加了 1.67 倍的死亡风险(95%CI:1.19~2.36)。**结论** 术前高水平 CAR 为 NSCLC 的预后独立危险因素,具有较大的临床指导意义。

关键词:非小细胞肺癌; C-反应蛋白; 清蛋白; 预后

中图法分类号:R734

文献标志码:A

文章编号:1672-9455(2018)16-2445-04

Value of preoperative C-reactive protein/albumin ratio in evaluating the prognosis of non-small cell lung cancer

WANG Hui¹, YIN Liangping¹, CHENG Li¹, HE Yang^{2△}

(1. Department of Clinical Laboratory; 2. Department of Interventional Oncology, Dahua Hospital of Xuhui District, Shanghai 200237, China)

Abstract:**Objective** To explore the clinical value of C-reactive protein/albumin ratio (CAR) in evaluating the prognosis of non-small cell lung cancer (NSCLC). **Methods** Clinical data of 284 patients with NSCLC surgery were retrospective analyzed in the hospital. Receiver-operating characteristic (ROC) curve analysis was applied to determine the best cut off values for CAR. According to the cut off value, it was divided into two groups: high value group and low value group. The overall survival time of two groups of NSCLC was analyzed by Kaplan-Meier. Cox proportional hazards models were used to analyze the risk factors affecting the prognosis of NSCLC. **Results** ROC analysis showed that the optimal cut off point for the prognosis of patients with NSCLC was CAR=0.465. There were significant differences in gender, body mass index, pathological type, tumor grade, and tumor stage between the high value group and the low value group ($P<0.05$). Overall survival time, between the two group were statistically different ($P<0.05$). Univariate Cox analysis showed that OS-related factors were age, smoking, tumor grade, tumor stage, Glasgow Outcome Score (GPS score), CAR, neutrophil/lymphocyte ratio (NLR) and platelet/lymphocyte ratio (PLR) ($P<0.05$). Multi-factor Cox analysis results showed that OS-related factors were smoking, tumor grade, tumor stage, CAR, GPS score and NLR. The risk of high level of CAR was 1.67 times higher than the low level of CAR (95%CI:1.19—2.36). **Conclusion** Preoperative CAR is an independent risk factor for prognosis of NSCLC and have great clinical guiding significance.

Key words: non-small cell lung cancer; C-reactive protein; albumin; prognosis

肺癌是最常见的恶性肿瘤,也是癌症相关死亡的主要原因^[1]。肺癌的主要类型为非小细胞肺癌(NSCLC),占有肺癌的 80%,其 5 年生存率仅约 20%^[2]。因此,筛选合适的指标用于治疗情况及预后的监测是非常必要的。目前临床上使用的监测病情的主要依据为影像学检查结果,但费用高且不能从代

谢角度反映肿瘤的变化。越来越多的证据表明,炎症反应促进肿瘤的发生及发展,与肿瘤的不良预后相关^[3]。已有研究表明,格拉斯哥预后评分(GPS)、中性粒细胞/淋巴细胞比值(NLR)和血小板/淋巴细胞比值(PLR)已广泛应用于 NSCLC 病情的预测^[4]。C-反应蛋白/清蛋白比值(CAR)作为一种新的预测指

标,可以从炎症及营养代谢等方面对相关疾病进行评估,且 CAR 与脓毒症、肝癌、小细胞肺癌预后相关^[5]。目前,有关 CAR 对 NSCLC 预后情况的评估研究较少,因此本研究探讨术前 CAR 对 NSCLC 预后的诊断价值,旨在为临床指导提供新的策略。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取本院 2008 年 1 月至 2012 年 1 月住院手术治疗的 NSCLC 患者 284 例,其中男 207 例,女 77 例;平均年龄(60.3±7.5)岁;吸烟 193 例,不吸烟 91 例;体质质量指数(BMI)<18.5 kg/m² 共 25 例,18.5 kg/m²≤BMI<24.0 kg/m² 共 177 例,24.0 kg/m²≤BMI<28.0 kg/m² 共 73 例;BMI>28.0 kg/m² 共 6 例;病理分型:鳞癌 146 例,腺癌 128 例,其他 10 例;肿瘤分级:G1 144 例,G2 129 例,G3 11 例;肿瘤分期:I 期 101 例,II 期 143 例,III 期 40 例。纳入标准:(1)术后病理确诊为 NSCLC;(2)行根治切除手术;(3)术前无急性或慢性肝炎,无甲状腺功能异常,无肝、肾脏系统疾病,无糖尿病等自身免疫性疾病及免疫抑制剂药物治疗史,无高血压、无心脏病史。排除标准:术前进行过化疗、放疗等任何肿瘤治疗措施。根据经修订的世界卫生组织(WHO)分类法及第 7 版 TNM 分类法确定了肺癌的病理诊断和分期^[6]。本研究经本院伦理委员会同意,患者及家属签署知情同意书。

1.2 仪器与试剂 雅培 C16000 全自动生化分析仪(美国雅培公司);清蛋白参考范围 0~10 mg/L。国赛特定蛋白分析仪(深圳国赛公司);C-反应蛋白(CRP)参考范围:0~8 mg/L。Sysmex 2100 血液分析仪(日本 Sysmex 公司)。

1.3 方法 入院后清晨空腹安静状态下抽取肘前静脉血,每 5mL 置于 2 管未加抗凝剂的采血管中,在 3 000 r/min 的速度下进行离心分离,持续时间为 5 min,分离出血清,备用。采用溴甲酚绿法测定清蛋白(ALB),参考范围:35~50 g/L。采用免疫比浊法测定 CRP。对所有研究对象进行随访,随访截止日期为 2017 年 1 月。随访采用门诊复查、电话等方式。随访已死亡者获完全数据,随访至截止日期仍存活为删失数据。总生存时间定义为患者从术后至死亡时间或随访截止日期。采用 GPS 对 NSCLC 预后情况进行评价,利用 CRP 和 ALB 的参考区间进行分类,标准如下:CRP 异常且 ALB 异常,为 2 分;CRP 异常或 ALB 异常,为 1 分;CRP 正常且 ALB 正常,为 0 分^[7]。

1.4 统计学处理 采用 SPSS19.0 统计软件进行分析,非正态分布的计量资料以中位数和四分位数间距[M(P₂₅,P₇₅)]表示,组间比较采用秩和检验;计数资料以百分数表示,组间比较采用 χ^2 检验;采用受试者工作特征曲线(ROC 曲线)分析计算血清 CAR、NLR 及 PLR 的诊断价值;生存分析采用 Kaplan-Meier 分析,差异比较用 Log-rank 检验;单因素及多因素采用

Cox 比例风险模型,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 ROC 曲线分析 对 284 例 NSCLC 患者进行随访,平均随访时间 3.93 年,188 例(66.2%)患者死亡。患者术前 CAR 为 0.486(0.029,10.965),以 CAR 为因素变量,生存状况为状态值,绘制 ROC 曲线,当 CAR=0.465 时,曲线下面积为 0.678,约登指数为最大值(0.382),特异度为 83.6%,灵敏度为 49.3%,故本研究以 CAR=0.465 为截断值。采用同样的方法,计算出 NLR=2.86 及 PLR=168.6。

2.2 术前 CAR 与 NSCLC 患者临床病理特征的关系 以 CAR=0.465 为截断值,将患者分为高值组(CAR≥0.465)及低值组(CAR<0.465)。结果显示,两组患者年龄、吸烟患者构成比比较,差异无统计学意义($P>0.05$),而性别、BMI、病理分型、肿瘤分级、肿瘤分期比较,差异均有统计学意义($P<0.05$),见表 1。

表 1 284 例 NSCLC 患者的临床病理特征及其与术前 CAR 的相关性[n(%)]

临床特征	高值组(n=190)	低值组(n=94)	χ^2	P
年龄(岁)			0.58	0.447
<60	122(64.3)	56(59.8)		
≥60	68(35.7)	38(40.2)		
性别			14.69	<0.001
男	152(80.2)	55(58.2)		
女	38(19.8)	39(41.8)		
吸烟			2.53	0.112
是	135(71.0)	58(61.2)		
否	55(29.0)	36(38.8)		
BMI(kg/m ²)			14.83	0.002
<18.5	14(7.3)	11(12.2)		
18.5≤BMI<24.0	108(57.1)	69(72.2)		
24.0≤BMI<28.0	62(32.4)	11(12.0)		
≥28.0	6(3.2)	3(3.6)		
病理分型			7.22	0.027
鳞癌	108(56.8)	38(40.7)		
腺癌	77(40.5)	51(53.8)		
其他	5(2.7)	5(5.5)		
肿瘤分级			10.23	0.006
G1	93(48.9)	51(54.0)		
G2	94(49.4)	35(36.9)		
G3	3(1.7)	8(10.1)		
肿瘤分期			6.41	0.040
I	77(40.5)	24(25.6)		
II	87(46.3)	56(59.5)		
III	26(13.2)	14(14.9)		

2.3 术前 CAR 与预后的关系 本组患者术后随访时间为 0.28~8.11 年,中位随访时间 3.93 年,患者中位生存期为 3.98 年。Kaplan-Meier 以 CAR 为因变量分析两组患者的总生存期(OS),高值组累积生存率为 6.6%,低值组为 14.9%,Log-rank 检验结果显示,二者比较差异有统计学意义($P<0.05$)。高值组 5 年生存率为 29.8%,低值组 5 年生存率为 42.6%,二者比较差异有统计学意义($\chi^2=4.39, P=0.036$)。

2.4 NSCLC 患者预后的影响因素分析 将临床病理因素纳入 Cox 回归模型分析,Cox 单因素分析与 OS 相关的有年龄、吸烟、肿瘤分级、肿瘤分期、GPS 评分、CAR、NLR、PLR;Cox 多因素分析与 OS 相关的有吸烟、肿瘤分级、肿瘤分期、CAR、NLR 为影响预后的危险因素;其中高水平 CAR 比低水平 CAR 增加了 1.67 倍的死亡风险(95%CI:1.19~2.36),见表 2。

表 2 影响 NSCLC 患者预后危险因素的单因素和多因素 Cox 模型分析

变量	单因素 Cox 模型分析			多因素 Cox 模型分析		
	HR	95%CI	P	HR	95%CI	P
年龄	1.36	1.03~1.79	0.029	1.13	0.88~1.46	0.344
性别	0.87	0.63~1.21	0.402	—	—	—
吸烟	1.52	1.09~2.12	0.013	1.48	1.06~2.06	0.021
BMI(kg/m ²)						
<18.5	参照	—	—	—	—	—
18.5≤BMI<24.0	0.81	0.59~1.13	0.204	—	—	—
24.0≤BMI<28.0	0.60	0.35~1.03	0.064	—	—	—
≥28.0	0.84	0.47~1.51	0.558	—	—	—
病理分型						
鳞癌	参照	—	—	—	—	—
腺癌	1.05	0.76~1.45	0.767	—	—	—
其他	1.02	0.61~1.72	0.940	—	—	—
肿瘤分级						
G1	参照	—	—	—	—	—
G2	1.53	1.08~2.17	0.016	1.41	1.05~1.89	0.022
G3	1.69	1.15~2.48	0.007	1.55	1.09~2.21	0.015
肿瘤分期						
I	参照	—	—	—	—	—
II	2.35	1.65~3.36	<0.001	2.02	1.46~2.81	<0.001
III	1.98	1.33~2.96	<0.001	1.71	1.18~2.49	0.005
GPS 评分						
0	参照	—	—	—	—	—
1	1.51	1.11~2.06	0.009	1.40	1.07~1.85	0.016
2	1.70	1.36~2.14	<0.001	1.53	1.23~1.91	<0.001
CAR	1.99	1.38~2.88	<0.001	1.67	1.19~2.36	0.003
NLR	1.61	1.16~2.23	0.004	1.38	1.07~1.79	0.014
PLR	1.32	1.05~1.67	0.019	1.22	0.96~1.55	0.104

注:—表示该项无数据

3 讨 论

有研究显示,我国肺癌患者的病死率占恶性肿瘤死亡的首位,尽管临床上对其机制已经有了深入的探索,但预后仍然不理想^[8-9]。因此,临床迫切需要更多有价值的生物标记物对肺癌患者的预后进行预测。相关研究表明,炎性细胞因子的释放和微环境的形成,破坏了机体的免疫反应,促进了肿瘤的发生及发展^[10]。CAR 目前作为一种新的炎症评价指标,与脓毒症、肝癌、小细胞肺癌预后相关^[11]。研究表明,CRP 是多种原发性恶性肿瘤预后的指标,ALB 为肿瘤患者的营养指标,同样与肿瘤的预后相关^[12]。本研究显示,CAR 高值组和低值组的年龄、吸烟构成差异无统计学意义($P>0.05$);性别、BMI、病理分型、肿瘤分级、肿瘤分期差异有统计学意义($P<0.05$),表明 CAR 与肿瘤的发生及发展是相关的,并且能够评估其营养状态,给临床提供指导。本研究采用 Kaplan-Meier 以 CAR 为因变量,分析两组患者的 OS,CAR 高值组累积生存率为 6.6%,CAR 低值组累积生存率为 14.9%,Log-rank 检验显示,差异有统计学意义($P<0.05$);其中高 CAR 组 5 年生存率为 29.8%,低 CAR 组 5 年生存率为 42.6%,二者比较差异有统计学意义($\chi^2=4.39, P=0.036$),高 CAR 组预后差,与预期的结果一致。进一步采用 Cox 风险比例模型进行单因素及多因素分析,单因素分析显示,与 OS 相关的有年龄、吸烟、肿瘤分级、肿瘤分期、GPS 评分、CAR、NLR、PLR;多因素分析显示,与 OS 相关的有吸烟、肿瘤分级、肿瘤分期、GPS 评分、CAR、NLR。结果表明,肿瘤分级、肿瘤分期、CAR、GPS 评分、NLR 为 NSCLC 的独立预后因素,高水平 CAR 比低水平 CAR 增加了 1.67 倍的死亡风险(95%CI:1.19~2.36)。以上结果与 LAN 等^[13]结果一致,说明 CAR 作为炎性指标与 NSCLC 预后相关。同时,CAR 增加了对患者营养代谢评估的优势,对 NSCLC 的评估更全面,对临床的指导更有意义。

综上所述,术前 CAR 水平为 NSCLC 的预后独立危险因素,具有较大的临床指导意义。

参考文献

[1] SIEGEL R, MA J, ZOU Z, et al. Cancer statistics, 2014 [J]. CA Cancer J Clin, 2014, 64(1):9-29.

[2] FERLAY J, SOERJOMATARAM I, DIKSHIT R, et al. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012 [J]. Int J Cancer, 2015, 136(5):E359-E386.

[3] DIAKOS C I, CHARLES K A, MCMILLAN D C, et al. Cancer-related inflammation and treatment effectiveness [J]. Lancet Oncol, 2014, 15(11):e493-e503.

[4] OKUMURA Y, HIKI N, KUMAGAI K, et al. Postoperative prolonged inflammatory response as a poor prognostic factor after curative resection for gastric cancer [J]. World J Surg, 2017, 41(10):2611-2618. (下转第 2450 页)

果,为减少观察结果对试验的影响,选择最适观察时间,本文选用药治疗 7 d 和 14 d 后分别进行观察,结果显示,患者 TC、TG 和 ALB 水平在治疗 7 d 后与治疗前比较,差异均无统计学意义($P>0.05$),而患者 24 hUpr 水平在 7 d 后与治疗前比较,差异有统计学意义($P<0.05$),说明泼尼松短期内干预 MCNS 患儿尿蛋白减少明显;经尿蛋白定量和定性检测,结果显示,患儿血清 TBIL、DBIL 在短期治疗 7 d 后呈上升趋势,与治疗前比较,差异有统计学意义($P<0.05$),且 ALB 是胆红素的主要运输载体,二者有密切的生理关系。因此,在激素治疗早期,虽然机体胆红素水平得到提升,尿蛋白得到恢复,但肾病综合征脂代谢紊乱仍未得到改善;同时,正常情况下,肾病综合征脂代谢紊乱, TG 升高,代谢易产生大量的脂肪酸竞争结合 ALB,导致胆红素游离渗透到细胞内,胆红素水平本应该下降,但是,本文研究显示相反的结果。综合两种结果分析,本研究认为,脂代谢对胆红素代谢影响较弱,并且血清胆红素与尿蛋白丢失可能存在一定的负相关,这与 SHIN 等^[9]研究结果基本一致。

综上所述,应用激素治疗干预 MCNS 患儿时,在血脂和血清 ALB 水平尚未发生明显变化的早期,尿蛋白和血清胆红素水平已经发生明显变化,且二者间水平呈负相关,基于胆红素与 ALB 的关系,提示肾病综合征患者尿蛋白丢失可能是导致机体血清胆红素水平降低的主要因素之一。

参考文献

[1] RYU S, CHANG Y, ZHANG Y, et al. Higher serum direct bilirubin levels were associated with a lower risk of incident chronic kidney disease in middle aged Korean

men[J]. PLoS One, 2014, 9(2):e75178.

- [2] KAWAMOTO R, NINOMIYA D, HASEGAWA Y, et al. Mildly elevated serum total bilirubin levels are negatively associated with carotid atherosclerosis among elderly persons with type 2 diabetes[J]. Clin Exp Hypertens, 2016, 38(1):107-112.
- [3] PARK S, KIM D H, JIN H H, et al. Elevated bilirubin levels are associated with a better renal prognosis and ameliorate kidney fibrosis[J]. PLoS One, 2017, 12(2):e0172434.
- [4] 宋明辉, 崔征, 周新民, 等. 肾病综合征患者血清胆红素水平降低的临床初步探讨[J]. 中国中西医结合肾病杂志, 2011, 12(8):705-706.
- [5] SONG M, LI A, GONG J, et al. Effects of combined prednisone plus fluvastatin on cholesterol and bilirubin in pediatric patients with minimal change nephropathy[J]. Clin Ther, 2013, 35(3):286-293.
- [6] OSTROW J D, PASCOLO L, SHAPIRO S M, et al. New concepts in bilirubin encephalopathy[J]. Eur J Clin Invest, 2003, 33(11):988-997.
- [7] 刘素雯, 孙书珍, 李倩, 等. 儿童肾脏疾病临床与病理 753 例分析[J]. 中国实用儿科杂志, 2017, 32(7):526-530.
- [8] ABDEL-HAFEZ M A, ABOU-EL-HANA N M, ERFAN A A, et al. Predictive risk factors of steroid dependent nephrotic syndrome in children[J]. J Nephropathol, 2017, 6(3):180-186.
- [9] SHIN H S, JUNG Y S, RIM H. Relationship of serum bilirubin concentration to kidney function and 24-hour urine protein in Korean adults[J]. BMC Nephrology, 2011, 28(12):29.

(收稿日期:2017-12-10 修回日期:2018-02-04)

(上接第 2447 页)

- [5] XU L, YU S, ZHUANG L, et al. Systemic inflammation response index (SIRI) predicts prognosis in hepatocellular carcinoma patients[J]. Oncotarget, 2017, 8(21):34954-34960.
- [6] 王心悦, 李凯. 外周血中性粒细胞与淋巴细胞比值预测术后复发非小细胞肺癌患者的生存情况[J]. 中华肿瘤杂志, 2014, 36(4):298-302.
- [7] 陈冲, 葛鹏, 白银鹏, 等. CRP/Alb 比值对肺癌患者预后的临床价值[J]. 检验医学, 2017, 32(3):173-177.
- [8] BRAMBILLA E, TRAVIS W D, COLBY T V, et al. The lymphocyte to monocyte ratio in peripheral blood represents a novel prognostic marker in patients with pancreatic cancer[J]. Clin Chem Lab Med, 2015, 53(3):499-506.
- [9] 陈万青, 郑荣寿, 张思维. 中国恶性肿瘤的动态变化[J]. 科技导报, 2014, 35(26):65-71.
- [10] 刘韞宁, 齐金蕾, 刘江美, 等. 1990 年与 2013 年中国人群

肺癌疾病负担分析[J]. 中华流行病学杂志, 2016, 37(6):752-757.

- [11] IBUKI Y, HAMAI Y, HIHARA J, et al. Role of postoperative C-Reactive protein levels in predicting prognosis after surgical treatment of esophageal cancer[J]. World J Surg, 2017, 41(6):1558-1565.
- [12] 朱颖杰, 赵玮, 夏奕, 等. 血清白蛋白在经典霍奇金淋巴瘤的临床意义[J]. 中国肿瘤临床, 2011, 38(18):1095-1098.
- [13] LAN H, ZHOU L, CHI D, et al. Preoperative platelet to lymphocyte and neutrophil to lymphocyte ratios are Independent prognostic factors for patients undergoing lung cancer radical surgery: a single institutional cohort study [J]. Oncotarget, 2017, 8(21):35301-35310.

(收稿日期:2017-12-06 修回日期:2018-02-22)