

• 论 著 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2020.04.004

控制营养状态评分评估根治性胃癌切除术患者预后的临床价值^{*}

赵 坤¹, 黄 峰², 林榕波^{1△}

福建省肿瘤医院/福建医科大学附属肿瘤医院:1. 腹部肿瘤科;2. 普外科, 福建福州 350014

摘 要:目的 评估术前控制营养状态(CONUT)评分与根治性胃癌切除术患者临床预后的关系。方法 回顾性分析 2011 年 2 月至 2013 年 12 月行根治性胃癌切除术的 231 例患者,评估每例患者的 CONUT 评分,根据 CONUT 评分将所有患者分为高 CONUT 评分组(CONUT 评分 ≥ 3 分, $n=64$)和低 CONUT 评分组(CONUT 评分 <3 分, $n=167$)。采用 Kaplan-Meier 曲线评价两组患者 5 年无病生存率(DFS)差异。采用 COX 回归评价 5 年 DFS 的独立危险因素。结果 高 CONUT 评分组患者 5 年 DFS 较低 CONUT 评分组明显降低(46.9% vs. 71.3%, $P=0.001$)。多因素 COX 回归分析显示, TNM 分期($HR:1.524, 95\%CI:1.162\sim 1.998, P=0.002$)、CONUT 评分($HR:1.997, 95\%CI:1.283\sim 3.108, P=0.002$)是 5 年 DFS 的独立危险因素。结论 术前 CONUT 评分是评估根治性胃癌切除术患者预后的潜在指标之一,术前高 CONUT 评分往往提示患者预后不佳。

关键词:胃癌; 控制营养状态评分; 无病生存率; 预后

中图法分类号:R735.2 文献标志码:A 文章编号:1672-9455(2020)04-0444-04

Clinical value of controlling nutritional status score in evaluating prognosis in patients with gastric cancer radical resection^{*}

ZHAO Shen¹, HUANG Feng², LIN Rongbo^{1△}

1. Department of Abdominal Oncology; 2. Department of General Surgery, Fujian Provincial Tumor Hospital/Tumor Hospital Affiliated to Fujian Medical University, Fuzhou, Fujian 350014, China

Abstract:Objective To investigate the relationship between the preoperative controlling nutritional status (CONUT) score and clinical prognosis in the patients with gastric cancer radical resection. **Methods** A total of 231 patients with gastric cancer radical resection from February 2011 to December 2013 were retrospectively analyzed. The CONUT score in each case was evaluated. All cases were divided into the high CONUT score group (CONUT score ≥ 3 points, $n=64$) and low CONUT score group (CONUT score <3 points, $n=167$) according to the CONUT score. The difference of 5-year disease-free survival (DFS) rate in the two groups was assessed by adopting the Kaplan-Meier curves. The independent risk factors for 5-year DFS were assessed by adopting the COX regression. **Results** The 5 year DFS in the high CONUT score group was significantly decreased compared with the low CONUT score group (46.9% vs. 71.3%, $P=0.001$). The multivariate COX regression demonstrated that the TNM stage ($HR:1.524, 95\%CI:1.162-1.998, P=0.002$) and CONUT score ($HR:1.997, 95\%CI:1.283-3.108, P=0.002$) were the independent risk factors of 5-year DFS. **Conclusion** The preoperative CONUT score is one of latent indicators for evaluating the prognosis in the patients with gastric cancer radical resection. The high preoperative CONUT score frequently prompts the poor prognosis of the patients.

Key words:gastric cancer; controlling nutritional status score; disease-free survival rate; prognosis

胃癌是常见的恶性肿瘤之一,其发病率与病死率均较高^[1]。手术根治是治疗胃癌的主要手段之一,然而,手术根治术后仍有 20%~40% 的患者会出现复

发^[2]。因此,寻找一种能够预测胃癌根治术后患者预后的方法并据此制订个性化的治疗方案具有十分重要的意义。

^{*} 基金项目:福建省自然科学基金项目(2018J01271)。

作者简介:赵坤,女,主治医师,主要从事胃肠道肿瘤的基础和临床研究。△ 通信作者, E-mail: zhaoshen1980@163.com。

胃癌手术后,由于患者食欲减退及失血等原因,患者营养状态普遍较差,而一般认为营养状态与肿瘤手术后的预后密切相关^[3]。控制营养状态(CONUT)评分是根据清蛋白、总胆固醇水平及淋巴细胞计数等方便检测的实验室指标制订的评估系统,是临床上常用的评估营养状态的工具^[4]。近年来,CONUT 评分与肿瘤预后的关系受到广泛关注。有研究表明,CONUT 评分与结直肠癌、食管癌及肺癌的临床预后均存在密切相关性^[5-7]。然而,CONUT 评分与根治性胃癌切除手术患者临床预后的关系仍然不甚明确,因此,本研究拟评估 CONUT 评分与根治性胃癌切除手术患者临床预后的关系,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 本研究设计为回顾性研究。选择 2011 年 2 月至 2013 年 12 月经病理证实为原发性胃癌且行根治性胃癌切除术的 231 例患者作为研究对象。主要排除标准:(1)接受术前新辅助化疗;(2)发生远处转移;(3)合并其他系统肿瘤;(4)临床资料及随访信息不完整。所有患者在手术后均按照临床治疗规范给予包括术后辅助化疗在内的内科药物治疗。该研究方案经本院伦理委员会批准,研究方案符合国际协

调会议的《临床试验管理规范》及《赫尔辛基宣言》。

1.2 方法 根据患者术前清蛋白、总胆固醇水平及淋巴细胞计数计算每例患者的 CONUT 评分^[4]。根据 CONUT 评分情况将所有患者分为高 CONUT 评分组(CONUT 评分≥3 分, $n=64$)和低 CONUT 评分组(CONUT 评分<3 分, $n=167$)。收集每组患者的一般资料,如年龄、性别、体质质量指数(BMI),以及手术方式、切除范围、肿瘤直径、Lauren 分型及 TNM 分期等各项临床及病理指标,并收集患者 5 年无病生存率(DFS)。

1.3 统计学处理 采用 SPSS22.0 统计软件进行数据分析处理。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,两两比较采用 t 检验;计数资料以例数或百分率表示,两两比较采用 χ^2 检验;采用 Kaplan-Meier 曲线评价两组间 5 年 DFS 差异;采用 COX 回归分析评价 5 年 DFS 的独立危险因子;以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者基本临床资料比较 两组患者在年龄、性别、BMI,以及手术方式、切除范围、肿瘤直径、Lauren 分型、TNM 分期等各项临床及病理指标方面比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。见表 1。

表 1 两组患者基本临床资料比较[$\bar{x} \pm s$ 或 $n(\%)$]

组别	n	年龄(岁)	男性	BMI(kg/m ²)	手术方式		切除范围	
					开放式	腹腔镜	全胃切除	部分切除
高 CONUT 评分组	64	65.28±9.93	44(68.75)	22.90±2.56	59(92.19)	5(7.81)	18(28.12)	46(71.88)
低 CONUT 评分组	167	63.57±11.26	99(59.28)	23.45±2.82	150(89.82)	17(10.18)	53(31.74)	114(68.26)
P		0.287	0.185	0.178	0.583		0.594	

组别	n	肿瘤直径			Lauren 分型			TNM 分期		
		<3 cm	3~5 cm	>5 cm	弥漫型	肠型	混合型	I 期	II 期	III 期
高 CONUT 评分组	64	10(15.62)	16(25.00)	38(59.38)	34(53.13)	20(31.25)	10(15.62)	20(31.25)	18(28.13)	26(40.62)
低 CONUT 评分组	167	28(16.77)	58(34.73)	81(48.50)	84(50.30)	58(34.73)	25(14.97)	59(35.33)	63(37.72)	45(26.95)
P		0.291			0.882			0.119		

2.2 两组患者 Kaplan-Meier 曲线分析 如图 1 所示,高 CONUT 评分组 5 年 DFS 较 低 CONUT 评分组明显降低(46.9% vs. 71.3%, $P=0.001$)。

2.3 COX 回归分析 使用 COX 回归分析各因素与 5 年 DFS 的相关性,结果见表 2,在单因素 COX 回归中,TNM 分期及 CONUT 评分是 5 年 DFS 的危险因子($P<0.05$),将上述 2 个变量纳入多因素 COX 回归后发现,TNM 分期($HR:1.524,95\%CI:1.162\sim1.998,P=0.002$)及 CONUT 评分($HR:1.997,95\%CI:1.283\sim3.108,P=0.002$)仍为 5 年 DFS 的独立危险因子。

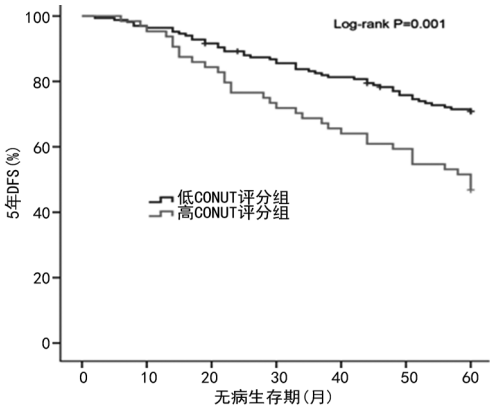


图 1 Kaplan-Meier 曲线

表 2 COX 回归分析

因素	单因素分析		多因素分析	
	HR(95%CI)	P	HR(95%CI)	P
年龄	0.994(0.975~1.014)	0.571	—	—
性别	1.494(0.967~2.308)	0.071	—	—
手术方式	1.720(0.932~3.174)	0.083	—	—
切除范围	0.893(0.555~1.437)	0.641	—	—
肿瘤直径	0.970(0.720~1.306)	0.840	—	—
Lauren 分型	1.000(0.740~1.351)	0.999	—	—
TNM 分期	1.588(1.209~2.087)	0.001	1.524(1.162~1.998)	0.002
CONUT 评分	2.131(1.373~3.308)	0.001	1.997(1.283~3.108)	0.002

注:HR 为相对危险度,CI 为可信区间。—表示无数据。

3 讨 论

随着多种治疗手段的进步,胃癌的临床预后在逐年改善,寻找可预测胃癌临床预后的工具,对及时的临床决策从而进一步改善患者预后具有重要意义。CONUT 评分测量简单但内容丰富,与其他常用的营养相关评分系统,如预后营养指数(PNI)比较,CONUT 评分更客观、准确^[5,8]。因此,CONUT 评分常被用作疾病预后的评估指标。

CONUT 评分与胃癌根治术后患者预后的相关研究较少。SUZUKI 等^[9]新近的研究显示,在日本人群中,高 CONUT 评分是 75 岁以上患者胃癌根治术后 5 年生存率的独立危险因素。本研究评价了 CONUT 评分与胃癌根治术患者 5 年 DFS 的关系,研究结果显示,高 CONUT 评分患者 5 年 DFS 较低 CONUT 评分患者明显降低。笔者进一步通过 COX 回归分析评价了包括 CONUT 评分在内的各种因素与 5 年 DFS 的独立相关性,研究结果显示,高 CONUT 评分是 5 年 DFS 的独立危险因素。这一研究结果与 SUZUKI 等^[9]的研究结论一致,都表明高 CONUT 评分所代表的低营养及免疫状态与胃癌复发及不良预后存在明显关系。

CONUT 评分与胃癌根治术后复发关系的机制尚未明确,可能与 CONUT 评分的 3 个构成要素相关。清蛋白水平不仅是机体营养状态的指标,也是肝功能及免疫反应水平的重要指标,清蛋白水平低的患者,其营养状态、肝功能及免疫功能都可能存在严重的问题,故低清蛋白水平与胃癌患者的不良预后存在显著相关性^[10-11]。淋巴细胞计数反映的是肿瘤的宿主免疫水平,淋巴细胞水平低下的胃癌患者会因免疫力低下而导致肿瘤复发及扩散^[12]。而 CONUT 评分系统相对于其他评价体系最特殊的地方就是将总胆固醇水平纳入评分,而血胆固醇则通过多种信号通路影响肿瘤的发生、发展^[13-14];KANG 等^[15]研究表明,

在汉族人群中低胆固醇水平是胃癌的主要危险因素之一。上述机制或许能够解释本研究所观察到的结果。

综上所述,术前 CONUT 评分是评估根治性胃癌切除术患者预后的潜在指标之一,术前高 CONUT 评分往往提示患者预后不佳。然而,本研究也存在局限性,本研究为一小样本的回顾性研究,因此,本研究结论用于指导临床实践前,尚需大样本的前瞻性研究来证实。

参考文献

[1] SIEGEL R L,MILLER K D,JEMAL A. Cancer statistics 2018[J]. Cancer J Clin,2018,68(1):7-30.

[2] 孙征. 胃癌患者根治术后体重变化对预后的影响[J]. 当代临床医刊,2018,31(2):3770-3773.

[3] BALZANO G,DUGNANI E,CRIPPA S,et al. A preoperative score to predict early death after pancreatic cancer resection[J]. Dig Liver Dis,2017,49(9):1050-1056.

[4] IGNACIO DE ULÍBARRI J,GONZÁLEZ-MADROÑO A, DE VILLAR N G,et al. CONUT:a tool for controlling nutritional status. First validation in a hospital population[J]. Nutr Hosp,2005,20(1):38-45.

[5] ISEKI Y,SHIBUTANI M,MAEDA K,et al. Impact of the preoperative controlling nutritional status (CONUT) score on the survival after curative surgery for colorectal cancer[J]. PLoS One,2015,10(7):e0132488.

[6] HIRAHARA N,MATSUBARA T,HAYASHI H,et al. Prognostic importance of controlling nutritional status in patients undergoing curative thoracoscopic esophagectomy for esophageal cancer [J]. Am J Ther,2018,25(5):e524-e532.

[7] SHOJI F,HARATAKE N,AKAMINE T,et al. The Preoperative controlling nutritional status score predicts survival after curative surgery in patients with pathological stage I non-small cell lung cancer [J]. Anticancer Res, 2017,37(2):741-747.

(下转第 451 页)

与 RA 的活动度相关,可能参与疾病的发生、发展。为观察这 3 项指标作为 RA 诊断标志物的灵敏度和特异度,本研究建立了 miRNA-16、miRNA-146a、miRNA-223 单独检测及联合检测的 ROC 曲线。结果显示,单独检测这 3 项指标作为 RA 标志物时,miRNA-223 的 AUC、灵敏度和特异度在三者中最高,而联合使用三者作为 RA 标志物时,AUC、灵敏度和特异度较单独使用时高,说明 miRNA-146a、miRNA-223、miRNA-16 联合检测诊断 RA 的效能较好。

综上所述,miRNA-146a、miRNA-223、miRNA-16 有利于诊断 RA,取样方便、安全,可作为临床辅助诊断方法。

参考文献

- [1] GARVIE C W, PUFALL M A, GRAVES B J, et al. Structural analysis of the autoinhibition of Ets-1 and its role in protein partnerships[J]. J Biol Chem, 2002, 277 (47):45529-45536.
- [2] 陈岩,秦阳华. miRNA 在类风湿关节炎中作用的研究进展[J]. 现代免疫学, 2013, 33(1):77-80.
- [3] GALLO A, TANDON M, ALEVIZOS I, et al. The majority of microRNAs detectable in serum and saliva is concentrated in exosomes[J]. PLoS One, 2012, 7(3):e30679.
- [4] CHEN X M, HUANG Q C, YANG S L, et al. Role of micro RNAs in the pathogenesis of rheumatoid arthritis: novel perspectives based on review of the literature[J]. Medicine (Baltimore), 2015, 94(31):e1326.
- [5] CAPPELLETTI V, APPIERTO V, TIBERIO P, et al. Circulating Biomarkers for Prediction of Treatment Response[J]. J Natl Cancer Inst Monogr, 2015, 2015(51): 60-63.

(上接第 446 页)

- [8] TAKAGI K, YAGI T, UMEDA Y, et al. Preoperative controlling nutritional status (CONUT) score for assessment of prognosis following hepatectomy for hepatocellular carcinoma[J]. World J Surg, 2017, 41(9):2353-2360.
- [9] SUZUKI S, KANAJI S, YAMAMOTO M, et al. Controlling nutritional status (CONUT) score predicts outcomes of curative resection for gastric cancer in the elderly [J]. World J Surg, 2019, 43(4):1076-1084.
- [10] ONATE-OCAÑA L F, AIELLO-CROCIFOGLIO V, GALLARDO-RINCÓN D, et al. Serum albumin as a significant prognostic factor for patients with gastric carcinoma [J]. Ann Surg Oncol, 2007, 14(2):381-389.
- [11] WU N, CHEN G, HU H, et al. Low pretherapeutic serum albumin as a risk factor for poor outcome in esophageal squamous cell carcinomas[J]. Nutr Cancer, 2015, 67(3):

- [6] ESPIN-PALAZON R, TRAVER D. The NF- κ B family: key players during embryonic development and HSC emergence[J]. Exp Hematol, 2016, 44(7):519-527.
- [7] WANG H, PENG W, OUYANG X, et al. Circulating microRNAs as candidate biomarkers in patients with systemic lupus erythematosus[J]. Transl Res, 2012, 160(3): 198-206.
- [8] CASTRO-SANTOS P, LABORDE C M, DÍAZ-PEÑA R. Genomics, proteomics and metabolomics: their emerging roles in the discovery and validation of rheumatoid arthritis biomarkers[J]. Clin Exp Rheumatol, 2015, 33(2):279-286.
- [9] 张晓苹,李茹,王世瑶,等. 微小 RNA-146a 对类风湿关节炎患者滑膜成纤维细胞抑制作用的研究[J]. 中华风湿病学杂志, 2010, 14(4):20-22.
- [10] 刘琴,王伟,张仙珍. SYBR Green I 荧光定量 PCR 检测类风湿关节炎患者血清 miRNA-146a 的表达及意义[J]. 临床检验杂志, 2014, 32(6):422-425.
- [11] 冯知涛,李娟,任洁,等. 类风湿关节炎患者外周血 miRNA-146a 及 miR-16 的表达及与病情活动的相关性研究[J]. 南方医科大学学报, 2011, 32(2):320-322.
- [12] MURATA K, YOSHITOMI H, TANIDA S, et al. Plasma and synovial fluid microRNAs as potential biomarkers of rheumatoid arthritis and osteoarthritis [J]. Arthritis Res Ther, 2010, 12(3):R86-R89.
- [13] LI Y T, CHEN S Y, WANG C R, et al. Brief report: amelioration of collagen-induced arthritis in mice by lentivirus-mediated silencing of microRNA-223[J]. Arthritis Rheum, 2012, 64(10):3240-3245.

(收稿日期:2019-07-06 修回日期:2019-11-18)

481-485.

- [12] SAITO H, KONO Y, MURAKAMI Y, et al. Prognostic significance of pre- and postoperative lymphocyte counts in patients with gastric cancer[J]. Dig Surg, 2019, 36(2): 137-143.
- [13] KUZU O F, NOORY M A, ROBERTSON G P. The role of cholesterol in cancer [J]. Cancer Res, 2016, 76(8): 2063-2070.
- [14] MURAI T. Cholesterol lowering: role in cancer prevention and treatment [J]. Biol Chem, 2015, 396(1):1-11.
- [15] KANG R, LI P, WANG T, et al. Apolipoprotein E epsilon 2 allele and low serum cholesterol as risk factors for gastric cancer in a Chinese Han population [J]. Sci Rep, 2016, 28(6):19930-19935.

(收稿日期:2019-06-15 修回日期:2019-11-17)