

· 论 著 ·

CRP 和 Alb 与初诊断的非小细胞肺癌临床病理特征联系及预后价值分析

周小林

[摘要] 目的 分析初诊非小细胞肺癌(NSCLC)患者血清 C-反应蛋白(CRP)、血清白蛋白(Alb)水平与临床病理特征及患者总生存期的联系,探讨其在 NSCLC 患者预后转归的临床意义。方法 回顾性分析 2011 年 1 月-2013 年 1 月医院收治的 105 例 NSCLC 患者的临床资料,根据患者术前外周血 CRP 和 Alb 中位值,分别分为高值组和低值组,分析 CRP、Alb 水平高低与临床病理特征的关系,根据随访生存情况,采用 Kaplan-Meier 法单因素、Cox 比例风险回归模型多因素分析术前 CRP、Alb 等因素对 NSCLC 患者总生存期的影响。结果 治疗前 NSCLC 患者血清 CRP 的水平为 (18.14 ± 10.75) mg/L, Alb 值为 (35.32 ± 12.83) g/L。Alb 低值组与高龄、淋巴结转移、较晚的临床分期相关,而 CRP 高值组与淋巴结转移、较晚的临床分期相关,具有统计学意义($P < 0.05$)。单因素分析显示高 CRP 和低 Alb 水平与较差的总生存期有关,多因素生存分析显示淋巴结转移,较晚的临床分期和高 CRP 值是影响 NSCLC 患者生存预后的独立危险因素。结论 CRP 和 Alb 两项指标对肺癌的诊断、预后判断和疗效监测具有重要应用价值,是 NSCLC 预后潜在的生物标志物。

[关键词] 非小细胞肺癌; C 反应蛋白; 血清白蛋白; 生存分析; 预后

[中图分类号] R734.2 **[文献标志码]** A doi:10.3969/j.issn.1672-271X.2016.05.012

Prognostic evaluation of CRP and Alb in newly diagnosed non-small cell lung cancer

ZHOU Xiao-lin. Department of Respiration, Nantong Second People's Hospital, Nantong, Jiangsu 226000, China

[Abstract] **Objective** To analyze the correlation of serum C-reactive protein (CRP), serum albumin (Alb) levels and clinical pathological features and clinical overall survival in newly diagnosed non-small cell lung cancer (NSCLC). To investigate the prognostic evaluation of CRP and Alb in NSCLC. **Methods** Clinical data of 105 newly diagnosed patients with NSCLC in our department were analyzed retrospectively. They were divided into two groups according to the levels of CRP and Alb. Clinicopathological features and levels of CRP and Alb were compared. In order to determine their prognostic value, overall survival (OS) was evaluated using the Kaplan-Meier method, and multivariate analysis was performed using the Cox proportional hazard analysis. **Results** The levels of CRP and Alb in newly diagnosed patients with NSCLC were (18.14 ± 10.75) mg/L and (35.32 ± 12.83) g/L respectively. The low Alb group and the high CRP group were related to old age, tumor lymph node metastasis and late clinical stage significantly. Univariate Kaplan-Meier analysis revealed a significant correlation between low Alb/high CRP level and poor overall survival. Furthermore, high level of CRP was an independent marker for poor clinical outcome as tumor lymph node metastasis and late clinical stage concerning the multivariate analysis of NSCLC patients. **Conclusion** The two indicators of CRP and Alb have important value in diagnosis, prognosis and therapeutic of NSCLC and could be the potential biomarkers in prognosis of lung cancer.

[Key words] non-small cell lung cancer (NSCLC); C-reactive protein (CRP); serum albumin (Alb); survival analysis; prognostic evaluation

非小细胞肺癌(nonsmall cell lung carcinoma, NSCLC)占肺癌的 80%,其 5 年生存率仅不到 20%,恶性程度较高,往往初诊断时已经恶化甚至转移,失去了手术机会^[1-3]。尽管手术、化疗、放疗和生物免疫治疗不断发展,但 NSCLC 患者的预后仍较差。在我国肺癌已经分别居男女恶性肿瘤发病率的首

位和第二位,且在未来肺癌发病率和死亡率仍将保持上升趋势。目前对肺癌疗效检测主要根据影像学变化评估,费用高昂且不能从代谢角度反映肿瘤的进展。近年来越来越多的研究支持慢性肺部炎症在致癌中的作用,炎症相关基因的多态性等都和患癌风险增加有关^[4-5]。炎症细胞及炎症因子组成的肿瘤微环境参与了肿瘤的形成和发展,癌症相关炎症分子通路逐渐阐明,因此炎症也作为肿瘤的特征之一被广泛接受^[6-7]。血清 C-反应蛋白(C-reactive protein, CRP)是经典的最敏感的炎性反应急性时相蛋白,在健康人血清中含量极微,恶性

作者单位: 226000 江苏南通,南通市第二人民医院呼吸科
引用格式: 周小林. CRP 和 Alb 与初诊断的非小细胞肺癌临床病理特征联系及预后价值分析[J]. 东南国防医药, 2016, 18(5): 489-492.

肿瘤患者尤其是在晚期血清 CRP 往往升高,一般认为肺癌患者 CRP 的增高具有一定诊断价值。血清白蛋白(serum albumin, Alb)反映机体内营养状况,肿瘤患者蛋白质代谢异常,呈负氮平衡状态,机体对化疗反应及耐受力均下降^[8]。本研究回顾性分析初诊 NSCLC 患者血清 CRP、Alb 水平与临床病理特征及总生存期的联系,探讨其对 NSCLC 临床预后的评估作用。

1 对象与方法

1.1 对象 2011 年 1 月-2013 年 1 月我科室收治的初诊 NSCLC 患者 105 例,研究病例纳入标准:①均由细胞学或病理学确诊为 NSCLC;②之前未接受过化疗、放疗治疗,无感染等急性炎症特征;③均有较完整的临床资料,均签署知情同意书,且本研究经医院伦理委员会通过。男 72 例,女 33 例,年龄 47~82 岁,中位年龄为 65 岁。根据 WHO 发布的 2004 年肺部肿瘤组织学分类,其中肺鳞状细胞癌 59 例,腺癌 25 例,大细胞肺癌 6 例,低分化癌 15 例。根据 2009 年 IASLC 肺癌分期标准,Ⅰ期 48 例,Ⅱ期 22 例,Ⅲ期 28 例,Ⅳ期 7 例。

1.2 检测方法 开始接受治疗前,所有患者空腹取

外周静脉血,标本 4℃ 保存送检,以 4000 r/min 离心分离血清,采用全自动生化检测仪测定 NSCLC 患者治疗前 CRP 和 Alb 水平。远期预后通过门诊复查、电话及信访方式,随访至患者死亡或者截止 2015 年 8 月 1 日。

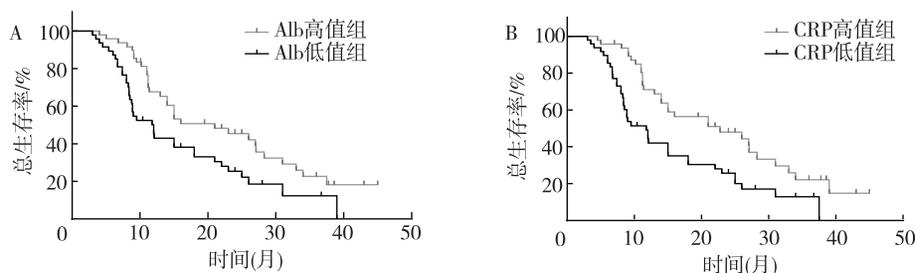
1.3 统计学处理 采用 SPSS 19.0 软件进行数据分析,计量资料以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,临床病理特征与 CRP、Alb 的相关性采用 χ^2 检验, Kaplan-Meier 方法描绘生存曲线, Cox 比例风险回归模型多因素分析, Log-Rank 检验评价生存期差异, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 NSCLC 患者血清 CRP、Alb 水平与临床病理特征联系 治疗前 NSCLC 患者血清 CRP 的水平为 (18.14 ± 10.75) mg/L, Alb 值为 (35.32 ± 12.83) g/L。根据 CRP 和 Alb 的中位值将 NSCLC 患者分为高、低 CRP 组,高、低 Alb 组。血清 CRP、Alb 水平与患者临床病理特征的联系见表 1, Alb 低值组与高龄、淋巴结转移、较晚的临床分期相关,而 CRP 高值组与淋巴结转移、较晚的临床分期相关,具有统计学意义($P < 0.05$)。

表 1 105 例 NSCLC 患者中 CRP、Alb 水平与临床病理特征的联系

临床病理特征	Alb		χ^2/t 值	P 值	CRP		χ^2/t 值	P 值
	低值组 (n=52)	高值组 (n=53)			低值组 (n=52)	高值组 (n=53)		
年龄(岁)	72.18±12.54	64.86±11.19	3.157	0.002	67.43±12.21	71.21±13.54	1.501	0.126
性别								
男	32	40	2.364	0.124	37	35	0.319	0.572
女	20	13						
淋巴结转移								
否	14	30	9.498	0.002	28	16	6.034	0.014
是	38	23						
临床分期								
Ⅰ~Ⅱ	28	42	7.620	0.006	42	28	9.220	0.002
Ⅲ~Ⅳ	24	11						
病理类型								
鳞癌	32	27	1.645	0.439	29	30	0.796	0.672
腺癌	12	13						
其他	8	13						
吸烟								
否/偶尔	15	23	2.406	0.121	20	18	0.230	0.631
是	37	30						
饮酒								
否/偶尔	18	14	0.833	0.361	12	20	2.662	0.103
是	34	39						



A:不同 Alb 组患者总生存期曲线图;B:不同 CRP 组患者总生存期曲线图

图 1 血清 Alb、CRP 水平与 NSCLC 患者生存预后的关系

2.2 血清 Alb、CRP 水平与 NSCLC 患者生存预后的关系 采用 Kaplan-Meier 法分析血清 Alb、CRP 水平与 NSCLC 患者生存预后的关系,结果如图 1 生存曲线所示,Alb 低值组患者中位生存期为 13.1 个月,高值组中位生存期为 19.9 个月,Alb 低值组的总生存期明显差于高值组 ($P=0.015$);CRP 水平与预后生存曲线显示低值组患者中位生存期为 22.3 个月,高值组中位生存期为 12.4 个月,CRP 高值组总生存期明显差于低值组 ($P=0.007$)。

2.3 Cox 回归多因素生存预后分析 将临床病理因素和 Alb、CRP 纳入 Cox 回归模型分析,结果显示淋巴结转移(风险比:4.61, 95%置信区间:0.20~6.85),较晚的临床分期(风险比:7.51, 95%置信区间:1.04~11.25),高 CRP 值(风险比:6.42, 95%置信区间:1.23~18.21)是影响 NSCLC 患者生存预后状况的独立危险因素(表 2)。

表 2 105 例 NSCLC 患者 Cox 多因素预后生存分析

分析因素	风险比例 (95%置信区间)	P 值
年龄(<65 岁 vs. ≥65 岁)	0.91(0.23~5.34)	0.227
性别(男 vs. 女)	0.89(0.03~3.49)	0.413
淋巴结转移(是 vs. 否)	4.61(0.20~6.85)	0.033
临床分期(Ⅲ~Ⅳ vs. Ⅰ~Ⅱ)	7.51(1.04~11.25)	0.004
病理类型(鳞癌 vs. 其他)	0.82(0.21~3.32)	0.728
饮酒(是 vs. 否或偶尔)	1.23(0.72~3.39)	0.565
吸烟(是 vs. 否或偶尔)	1.32(0.02~7.93)	0.125
Alb(低值组 vs. 高值组)	3.92(0.79~10.63)	0.068
CRP(高值组 vs. 低值组)	6.42(1.23~18.21)	0.018

3 讨论

近年来对癌症及 NSCLC 相关性炎症研究逐渐成为研究热点,有学者提出炎症应成为癌症的第七个特征,炎性指标是否与癌症患者的临床预后有关值得我们去探讨^[9-11]。尽管 NSCLC 发病的分子生

物学机制在基因和蛋白水平上有了很深入的探索,但临床上患者死亡率居高不下至今未能改善^[12-13],因此早期诊断对患者治疗的预后有着非常重要的意义,临床上迫切地需要更多有价值的生物标志物对患者预后转归进行预测。在血清生物标志物中越来越多的炎症相关因子被发现与肿瘤有关,此研究中我们采用 Kaplan-Meier 法分析发现 C 反应蛋白和血清白蛋白与 NSCLC 生存预后有着显著性联系。Alb 低值组的总生存期明显差于高值组 ($P=0.015$),CRP 高值组总生存期明显差于低值组 ($P=0.007$)。而且两项指标在临床上很容易获取,对患者预后评估具有十分重要的意义。Alb 是反映人体内蛋白营养状况的常见指标,癌症患者蛋白质代谢异常,分解代谢增加,呈负氮平衡,对化疗反应和耐受力均降低。国内外有研究发现肿瘤病灶周围会聚集活化巨噬细胞、淋巴细胞,其释放 IL-6、TNF- α 等炎性因子会刺激肝细胞,从而使 CRP 合成增加^[14-16]。本研究利用 Cox 回归多因素生存预后分析显示血清 CRP 的升高与肿瘤患病风险、临床分期、预后等均相关,提示 CRP 增高可作为肺癌潜在的生物标志物。

本研究中通过分析 NSCLC 患者的临床病理特征, Pearson 卡方检验显示 Alb 低值组与高龄、淋巴结转移、较晚的临床分期相关,而 CRP 高值组与淋巴结转移、较晚的临床分期相关,而二者与患者的性别、病理类型、吸烟或饮酒无关。29 个肿瘤研究中心临床流行病学调查显示:白蛋白水平是肿瘤患者存活的预示因子,60 岁以上住院患者死亡率与低蛋白水平有关^[17-18]。年龄较大的患者自身机体营养状况较差,肿瘤代谢增强,白蛋白消耗大、合成减少,因而血清 Alb 低于年轻患者。最新研究亦发现高水平持久的血清 CRP 是不利的预后因素,水平愈高预后愈差^[10, 19]。关于非小细胞肺癌预后因素回顾性分析研究很多,得出的结论不全相同,比较

公认的因素主要有 TNM 分期, 体重减轻, 远处器官转移等, 其他可能影响预后的因素有: 年龄, 性别, 病理类型, 吸烟与否等尚存在争议。本研究通过多因素生存分析发现淋巴结转移, 较晚的临床分期, 高 CRP 值是影响 NSCLC 患者生存预后的独立危险因素。这与 McKeown 等^[20] 随访或前瞻性研究报道结论一致, CRP 水平提升癌症风险, 提示预后不良。血清 CRP 下降 50% 是一个预测局部晚期或转移性 NSCLC 患者对化疗敏感性简单而有效的方法。分期较晚, 且有淋巴结转移的恶性肿瘤侵犯周围组织亦越严重, 促进炎性细胞的集聚, 因此肺部癌症患者 CRP 水平明显升高可在一定程度预示患者预后。

综上所述, 本研究证实血清 Alb、CRP 与高龄、淋巴结转移、较晚的临床分期相关, 且低 Alb、高 CRP 水平预示较差的总生存期, 多因素生存分析显示高水平 CRP、淋巴结转移和较晚临床分期是患者预后的独立影响因素, 本课题组将进一步分析二者的比值与初诊断 NSCLC 患者的临床预后关系。CRP、Alb 检测具有高效、灵敏、便捷、经济及创伤小等优点, 通过两者联合检测对肺癌的诊断、预后判断和疗效监测具有重要临床价值。

【参考文献】

- [1] Folkert MR, Timmerman R. Review of treatment options for oligometastatic non-small cell lung cancer [J]. Clin Adv Hematol Oncol, 2015, 13(3): 186-193.
- [2] Yan JH, Zhao CL, Ding LB, et al. FOXD3 suppresses tumor growth and angiogenesis in non-small cell lung cancer [J]. Biochem Biophys Res Commun, 2015, 466(1): 111-116.
- [3] Quintyne KL, Walsh L, Coate L. Non-small-cell lung cancer: promising advances in treatment [J]. Lancet Respir Med, 2013, 1(1): e13-14.
- [4] Vijayvergia N, Shah PC, Denlinger CS. Survivorship in non-small cell lung cancer: challenges faced and steps forward [J]. J Natl Compr Canc Netw, 2015, 13(9): 1151-1161.
- [5] Meoni G, Cecere FL, Lucherini E, et al. Medical treatment of advanced non-small cell lung cancer in elderly patients: a review of the role of chemotherapy and targeted agents [J]. J Geriatr Oncol, 2013, 4(3): 282-290.
- [6] Kamp DW, Shacter E, Weitzman SA. Chronic inflammation and cancer: the role of the mitochondria [J]. Oncology (Williston Park), 2011, 25(5): 400-410.
- [7] Rivas-Fuentes S, Salgado-Aguayo A, Pertuz Belloso S, et al. Role of chemokines in non-small cell lung cancer: angiogenesis and inflammation [J]. J Cancer, 2015, 6(10): 938-952.
- [8] Scott HR, McMillan DC, Forrest LM, et al. The systemic inflammatory response, weight loss, performance status and survival in patients with inoperable non-small cell lung cancer [J]. Br J Cancer, 2002, 87(3): 264-267.
- [9] Mantovani A. Cancer: inflaming metastasis [J]. Nature, 2009, 457(7225): 36-37.
- [10] Forrest LM, McMillan DC, McArdle CS, et al. Evaluation of cumulative prognostic scores based on the systemic inflammatory response in patients with inoperable non-small-cell lung cancer [J]. Br J Cancer, 2003, 89(6): 1028-1030.
- [11] Liao C, Yu ZB, Meng G, et al. Association between Th17-related cytokines and risk of non-small cell lung cancer among patients with or without chronic obstructive pulmonary disease [J]. Cancer, 2015, 121 (Suppl 17): 3122-3129.
- [12] Chen YY, Wang LW, Wang SY, et al. Meta-analysis of postoperative adjuvant chemotherapy without radiotherapy in early stage non-small cell lung cancer [J]. Onco Targets Ther, 2015, 8: 2033-2043.
- [13] Antonoff MB, Hofstetter WL, Correa AM, et al. Clinical prediction of pathologic complete response in superior sulcus non-small-cell lung cancer [J]. Ann Thorac Surg, 2016, 101(1): 211-217.
- [14] Aggarwal BB, Gehlot P. Inflammation and cancer: how friendly is the relationship for cancer patients? [J]. Curr Opin Pharmacol, 2009, 9(4): 351-369.
- [15] Aggarwal BB. Inflammation, a silent killer in cancer is not so silent [J]. Curr Opin Pharmacol, 2009, 9(4): 347-350.
- [16] Tolia M, Tsoukalas N, Kyrgias G, et al. Prognostic Significance of Serum Inflammatory Response Markers in Newly Diagnosed Non-Small Cell Lung Cancer before Chemoradiation [J]. Biomed Res Int, 2015, 2015: 485732.
- [17] Gupta D, Vashi PG, Lammersfeld CA, et al. Role of nutritional status in predicting the length of stay in cancer: a systematic review of the epidemiological literature [J]. Ann Nutr Metab, 2011, 59(2-4): 96-106.
- [18] Hannan JL, Radwany SM, Albanese T. In-hospital mortality in patients older than 60 years with very low albumin levels [J]. J Pain Symptom Manage, 2012, 43(3): 631-637.
- [19] Wang X, Han H, Duan Q, et al. Changes of serum albumin level and systemic inflammatory response in inoperable non-small cell lung cancer patients after chemotherapy [J]. J Cancer Res Ther, 2014, 10(4): 1019-1023.
- [20] McKeown DJ, Brown DJ, Kelly A, et al. The relationship between circulating concentrations of C-reactive protein, inflammatory cytokines and cytokine receptors in patients with non-small-cell lung cancer [J]. Br J Cancer, 2004, 91(12): 1993-1995.

(收稿日期: 2016-03-23; 修回日期: 2016-06-03)

(本文编辑: 齐名; 英文编辑: 王建东)