

营养状态对非小细胞肺癌患者手术后病情进展的预测价值^{*}

泰州市人民医院 张文珺 陈霞 周丽娟^{*} 李娟 孟婷婷 张克志 陈泉, 泰州 225300

摘要 目的:探讨手术治疗前及化疗1个月后营养状态对非小细胞肺癌(NSCLC)重症患者预后的预测价值。方法:选取诊断NSCLC并手术治疗的重症患者122例,随访1年,根据随访期间病情是否发生进展将患者分为进展组及病情稳定的对照组,比较2组患者一般资料及治疗前、后营养风险指数(NRI)、肿瘤标记物(CEA、CYFR21-1)水平,应用Logistic回归分析影响NSCLC复发的独立危险因素;应用ROC曲线评估不同指标对复发的预测效能。结果:本研究失访4例,发生复发(进展组)57例(48.31%),对照组61例。手术治疗前进展组体重指数显著低于对照组(24.16 ± 3.87 vs. 28.97 ± 5.01 , $P < 0.05$),治疗后进展组应用靶向治疗率显著低于对照组(5.26% vs. 19.67% , $P < 0.05$),血清白蛋白水平显著低于对照组(32.18 ± 4.97 vs. 35.18 ± 6.12 , $P < 0.01$)。手术治疗前及化疗后进展组NRI显著低于对照组,血清CEA及CYFRA 21-1水平显著高于对照组($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$),多因素logistic回归结果显示术后靶向治疗及治疗后高水平的NRI是病情进展的独立保护因素($OR = 0.690, 0.892; P = 0.008, 0.037$),治疗后高水平的血清CYFRA 21-1是病情进展的独立危险因素($OR = 13.284; P = 0.036$),术后靶向治疗、治疗后NRI、血清CYFRA 21-1预测NSCLC治疗后病情进展的曲线下面积(AUC)分别为0.727、0.627、0.673,各指标间差异无统计学意义(均 $P > 0.05$)。结论:手术前、后营养状态对判断NSCLC患者的预后有一定价值。

关键词 营养状态; 营养风险指数; 非小细胞肺癌; 预后

中图分类号 R734.2 文献标识码 A DOI 10.11768/nkjwzzzz20210209

Predictive value of nutritional status in postoperative progression of patients with non-small cell lung cancer

ZHANG Wen-jun, CHEN Xia, ZHOU Li-juan^{*}, LI Juan, MENG Ting-ting, ZHANG Ke-zhi, CHEN Quan. Taizhou People's Hospital, Jiangsu 225300, China

Abstract Objective: To explore the prognostic value of nutritional status before surgery and one month after chemotherapy in non-small cell lung cancer (NSCLC) patients. Methods: 122 cases of NSCLC diagnosed and treated in our hospital were selected for 1-year follow-up, and patients were divided into a progressive group and control group according to whether progress occurred during the follow-up period. The levels of nutritional risk index (NRI), tumor markers (CEA, CYFR21-1) before and after surgery were compared between the two groups. Logistic regression was used to analyze the independent risk factors of NSCLC recurrence. The ROC curve was used to evaluate the predictive efficacy of different indicators for recurrence. Results: In this study, there were 4 cases of lost follow-up, 57 cases of recurrence and 61 cases of control group. BMI in the progressive group was significantly lower than that in the control group (24.16 ± 3.87 vs. 28.97 ± 5.01 , $P < 0.05$). Postoperative targeted therapy rate (5.26% vs. 19.67% , $P < 0.05$), levels of postoperative ALB (32.18 ± 4.97 vs. 35.18 ± 6.12 , $P < 0.01$) in the progressive group was significantly lower than those in the control group. NRI in the progressive group was significantly lower than that in the control group, CEA and serum CYFRA 21-1 levels in the progressive group were significantly higher than those in the control group before and after surgery ($P < 0.05$ or $P < 0.01$). Multivariate logistic regression showed that postoperative targeted therapy and high postoperative NRI were independent protective factors for progression ($OR = 0.690, 0.892; P = 0.008, 0.037$), and high postoperative serum CYFRA 21-1 level was an independent risk factor for progression ($OR = 13.284, P = 0.036$). The AUC of postoperative targeted therapy, postoperative NRI, and CYFRA 21-1 in predicting postoperative progress of NSCLC was 0.727, 0.627 and 0.673 respectively without significant difference among the indicators ($P > 0.05$). Conclusions: The nutritional status before and after surgery has certain value for the prognosis of NSCLC patients.

Key words Nutritional status; Nutritional risk index; Non-small cell lung cancer; Prognosis

^{*}基金项目:江苏省六大人才高峰第十二批自助项目 (No:2015-WSW-089)

^{*}通信作者:周丽娟, E-mail:297445606@qq.com

非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)是一种常见但预后较差的恶性肿瘤^[1],近来有研究报道恶性肿瘤患者营养状态在一定程度上可影响患者的预后^[2],营养不良可增加肺癌患者手术后的不良结局^[3]。本研究对112例NSCLC重症患者开展一项前瞻性对照研究,报道如下。

资料与方法

一般资料 选取2017年2月~2018年3月在江苏泰州市人民医院诊断及手术治疗的122例NSCLC患者。本研究通过医院伦理委员会审批,患者本人及家属知情并签署同意书。

纳入与排除标准 纳入标准:①有手术治疗适应证及术后病理诊断符合《中华医学会肺癌临床诊疗指南2018》^[4];②手术过程顺利,未出现明显手术并发症;③手术后化疗方案均为双药方案,即顺铂/卡铂+紫杉醇/吉西他滨/培美曲塞,疗程4周;④治疗依从性好,可接受长期随访。排除标准:①术前接受其他抗癌治疗;②存在影响营养水平的疾病或状态;③预期寿命<2年;④术前肿瘤标记物等结果不完整;⑤术后病理为Ia未化疗患者。

治疗方案 依据《中华医学会肺癌临床诊疗指南2018》^[4],所有患者手术以肺叶切除为主,必要时行全肺切除,同时摘除所有肉眼可见淋巴结;术后化疗为标准一线治疗方案,即:顺铂(25 mg/m²,静脉滴注第1~3天)联合紫杉醇(75 mg/m²,静脉滴注第1天),每3周重复;或顺铂(25 mg/m²,静脉滴注第1~3天)联合吉西他滨(1 000 mg/m²,静脉滴注第1,8天),每3周重复;或顺铂(25 mg/m²,静脉滴注第1~3天)联合培美曲塞(500 mg/m²,静脉滴注第1~3天),每3周重复;经基因检测,具有表皮生长因子受体突变阳性的患者使用吉非替尼靶向治疗,250 mg/次,1次/d,口服,疗程与化疗时间相同。

评价指标 所有患者于手术治疗前、治疗后(化疗1个月后)抽取清晨空腹静脉血2份,一份使用离心分离血清,用化学发光法及电化学发光法检测血清癌胚抗原(carcinoembryonic antigen, CEA)及细胞角蛋白19可溶性片段细胞角蛋白19片段抗原21-1(soluble fragment of cytokeratins-19, CYFR21-1)水平,另一份送至医院检验科检测其中白蛋白(ALB)含量,同时收集患者手术治疗前基线资料及手术相关情况,计算营养风险指数(nutritional risk index, NRI), $NRI = 1.519 \times ALB(\text{g/L}) + 0.417 \times (\text{当前体重/理想体重}) \times 100$ 。

随访及分组 所有患者于化疗结束后开始随访,随访截止日期2019年4月30日,每2个月于门诊进行常规体格检查、血常规及生化检查,必要时进行影像学检查,随访终点为NSCLC的复发。复发的定义:影像学新发现的结节。根据随访期间病情是否发生进展将患者分为进展组及对照组。

统计学处理 采用SPSS 23.0统计学软件,计量资料用($\bar{x} \pm s$)表示,同时段比较使用 t 检验,不同时段比较使用重复测量方差分析;计数资料用百分数(%)表示,采用 χ^2 检验进行比较,等级资料使用秩和检验,预计值<1时使用Fisher确切检验,应用Logistic回归分析NSCLC复发的独立危险因素;应用ROC曲线评估不同指标对NSCLC复发的预测效能,De Long法比较曲线下面积的差异。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结果

基线资料及预后 本研究失访4例,复发57例(48.31%),平均随访时间10.17(7~12)个月,手术治疗前进展组体重指数(body mass index, BMI)显著低于对照组($P < 0.05$),术后进展组靶向治疗率显著低于对照组($P < 0.05$),2组其他基线资料比较,差异无明显统计学意义(均 $P > 0.05$),见表1。

生化及营养指标 治疗前、后进展组NRI显著低于对照组,血清CEA及CYFRA 21-1水平均显著高于对照组($P < 0.01$ 或 $P < 0.05$);治疗后进展组ALB水平显著低于对照组($P < 0.01$),见表2。

NSCLC患者术后进展的logistic回归分析 单因素logistic回归分析显示术后是否进行靶向治疗、治疗前CEA、治疗后NRI、血清CEA及CYFRA 21-1水平与病情进展有关,多因素logistic回归分析显示术后靶向治疗及治疗后高水平的NRI是病情进展的独立保护因素($OR = 0.690, 0.892; P = 0.008, 0.037$),治疗后高水平的血清CYFRA 21-1是病情进展的独立危险因素($OR = 13.284; P = 0.036$),见表3。

不同指标预测术后病情进展的效能 术后靶向治疗、治疗后NRI、血清CYFRA 21-1水平在最佳截点预测NSCLC治疗后病情进展的AUC分别为0.727、0.627、0.673,各指标间比较,差异无明显统计学意义(均 $P > 0.05$),其中治疗后NRI具有较好的灵敏度(85.96%),治疗后血清CYFRA 21-1水平及术后是否行靶向治疗具有较好的特异度,分别为95.08%、88.52%,见表4、5,图1。

表1 2组基线资料及治疗情况比较

组别	例	年龄 (岁)	性别[例(%)]		BMI (kg/m ²)	吸烟 [例(%)]	糖尿病 [例(%)]
			男	女			
进展组	57	62.43 ± 7.31	45(78.94)	12(21.06)	24.16 ± 3.87*	43(75.44)	11(19.30)
对照组	61	61.35 ± 6.81	40(65.57)	21(34.43)	28.97 ± 5.01	51(83.61)	16(26.23)

组别	例	COPD [例(%)]	高血压 [例(%)]	血脂异常 [例(%)]	病理分期[例(%)]			
					I	II	III	IV
进展组	57	21(36.84)	31(54.39)	25(43.86)	29(50.88)	18(31.58)	8(14.04)	2(3.50)
对照组	61	31(50.82)	22(36.07)	19(31.15)	31(50.82)	17(27.87)	13(21.31)	0(0.00)

组别	例	病理类型[例(%)]			手术方式[例(%)]	
		腺癌	鳞癌	其他	肺叶切除	全肺切除
进展组	57	32(56.14)	19(33.33)	6(10.53)	41(71.93)	16(28.07)
对照组	61	31(50.82)	18(29.51)	12(19.67)	50(81.97)	11(18.03)

组别	例	术后化疗[例(%)]			
		铂类 + 紫杉醇	铂类 + 吉西他滨	铂类 + 培美曲塞	靶向治疗
进展组	57	21(36.84)	17(29.83)	19(33.33)	3(5.26)*
对照组	61	17(27.87)	21(34.43)	23(37.70)	12(19.67)

注:与对照组比较,*P < 0.05 (COPD:慢性阻塞性肺病)

表2 2组生化及营养指标比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例	ALB(g/L)		体重(kg)		NRI(g/L)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
进展组	57	38.18 ± 5.18	32.18 ± 4.97**	74.16 ± 11.29	69.18 ± 10.14	102.33 ± 13.28*	98.14 ± 7.11**
对照组	61	37.94 ± 4.88	35.18 ± 6.12	73.18 ± 12.33	71.49 ± 9.81	120.01 ± 13.21	117.92 ± 8.31

组别	例	CEA(ng/L)		CYFRA 21-1(ng/L)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
进展组	57	9.15 ± 1.34*	8.73 ± 1.41**	4.18 ± 0.73**	3.89 ± 0.42*
对照组	61	6.33 ± 1.07	5.02 ± 1.19	3.15 ± 0.61	2.88 ± 0.31

注:与对照组同时间比较,*P < 0.05; **P < 0.01

表3 术后病情进展的多因素 Logistic 回归分析

因素	β	标准误	Wald	P	OR	95% 置信区间	
						下限	上限
术后靶向治疗	-0.372	0.141	6.961	0.008	0.690	0.523	0.909
治疗后 NRI	-0.114	0.060	3.616	0.037	0.892	0.793	1.004
治疗前 CEA	1.451	0.711	4.165	0.041	4.269	1.059	17.205
治疗后 CEA	1.989	0.936	4.514	0.034	7.311	1.167	15.205
治疗后 CYFRA 21-1	6.482	3.093	4.391	0.036	13.284	1.521	21.245

表4 不同指标预测术后病情进展的效能

指标	最佳截点	AUC	标准误差	95% 置信区间	
				下限	上限
术后靶向治疗(1 = 治疗; 0 = 未治疗)	≤ 0	0.727	0.0472	0.638	0.805
治疗后 NRI	≤ 104.724	0.627	0.0524	0.533	0.714
治疗后 CYFRA 21-1	> 3.288	0.673	0.0526	0.581	0.757

表5 不同指标预测术后病情进展的诊断效能(%)

指标	准确率	灵敏度	特异度	阳性预测值	阴性预测值
术后靶向治疗	75.42	61.40*	88.52	83.33	71.05
治疗后 NRI	72.03	85.96	59.02	66.22	66.67
治疗后 CYFRA 21-1	71.19	45.61*	95.08*	89.66	65.17

注:与治疗后 NRI 比较,*P < 0.05

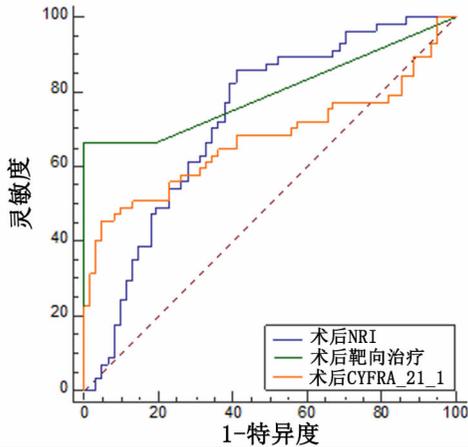


图1 不同指标预测术后病情进展的ROC

讨论

NSCLC是最常见的肺癌类型,术后预后较差,3年生存率为42.0%~51.7%,5年生存率为30.6%~34%^[5],其中术后肿瘤复发是影响患者预后的主要因素。此外,由于早期复发的NSCLC症状不典型且缺乏特异性表现,常导致漏诊和误诊,进一步降低了疗效及生存预期^[6]。

本研究随访期内复发57例(48.31%),进展组的BMI显著低于对照组,表明进展组术前营养状态低于对照组,研究显示营养状态与癌症患者手术后的预后显著相关,低营养状态可直接增加肺癌术后并发症的风险^[5],但BMI作为评价营养状态的指标仍不够精准,NRI是一种针对手术患者更为精准可靠的营养筛查工具,其主要优势是避免了评估患者以往体重的限制,同时加入血清白蛋白因素,对于患者当前营养状态具有更好的判断^[7]。本研究结果显示,进展组术后ALB、术前、后NRI显著低于对照组,表明2组在手术前后营养状态存在差异。

进展组在手术前、后血清CEA及CYFRA 21-1水平均显著高于对照组,多因素logistic回归分析显示术后高水平CYFRA 21-1是病情进展的独立危险因素。CEA作为应用最早的NSCLC血清标志物,目前被认为与患者预后呈显著负相关,这可能与其在肺癌组织中的高表达有关^[8]。另外有研究显示术后高水平CEA与手术清除不彻底有一定联系^[9],但同时也发现仍有30%肺癌患者未表现出血清CEA水平上升,这可能是本研究中血清CEA水平与术后病情进展无显著相关的原因。血清CYFRA 21-1是细胞角蛋白的可溶性片段,是诊断鳞状上皮细胞癌的首选标志物^[10],同时其也高表达于其他NSCLC,研究显示血清CYFRA 21-1水平与肺癌肿瘤分期呈

显著正相关^[11],但早期NSCLC患者血清CYFRA 21-1水平升高不明显,因此上述肿瘤标志物在预测NSCLC术后复发的灵敏度及特异度均不够理想。

本研究还显示,术后靶向治疗及术后NRI是病情进展的独立保护因素,其预测NSCLC患者术后复发的诊断效能与CYFRA 21-1无明显差异。多项研究证实靶向治疗可有效改善基因突变NSCLC患者的预后,Ramos等^[12]研究显示NRI对于手术后NSCLC患者的预后具有一定预测价值。国外统计显示营养不良的肺癌患者预后更差,包括更高的手术相关并发症发生率及较长的住院时间,同时也会增加术后感染风险^[13],这些因素均可影响机体术后正常功能的恢复,有利于恶性肿瘤的复发,Gupta等^[14]的研究也显示高水平的血清白蛋白与延长恶性肿瘤患者生存时间有关,但机体营养状态与恶性肿瘤间的相互作用仍需进一步研究探讨。

参考文献

- 1 Torre LA, Bray F, Siegel RL, et al. Global cancer statistics, 2012 [J]. CA Cancer J Clin, 2015, 65(2): 87-108.
- 2 Desai A, Menon SP, Dy GK. Alterations in genes other than EGFR/ALK/ROS1 in non-small cell lung cancer: trials and treatment options [J]. Cancer Biol Med, 2016, 13(1): 77-86.
- 3 Thomas PA, Berbis J, Falcoz PE, et al. National perioperative outcomes of pulmonary lobectomy for cancer: the influence of nutritional status [J]. Eur J Cardiothorac Surg, 2014, 17(1): 652-659.
- 4 中华医学会, 中华医学会肿瘤学分会, 中华医学会杂志社. 中华医学会肺癌临床诊疗指南(2018版) [J]. 中华肿瘤杂志, 2018, 30(12): 935-964.
- 5 Feng W, Fu XL, Cai XW, et al. Patterns of local-regional failure in completely resected stage IIIA (N2) non-small cell lung cancer cases: implications for postoperative radiation therapy clinical target volume design [J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2014, 88(5): 1100-1107.
- 6 Won YW, Joo J, Yun T, et al. A nomogram to predict brain metastasis as the first relapse in curatively resected non-small cell lung cancer patients [J]. Lung Cancer, 2015, 88(2): 201-207.
- 7 Badia TM, Llop TJ. Nutrition in the surgical patient [J]. Cir Esp, 2014, 92(6): 377-378.
- 8 段新春, 崔永, 樊民, 等. 手术前后血清CEA和CYFRA21-1水平的变化有助于预测非小细胞肺癌患者的预后 [J]. 中国肺癌杂志, 2015, 18(6): 358-364.
- 9 Ma Q, Liu W, Jia R, et al. Inflammation-based prognostic system predicts postoperative survival of esophageal carcinoma patients with normal preoperative serum carcinoembryonic antigen and squamous cell carcinoma antigen levels [J]. World J Surg Oncol, 2016, 14(1): 141.
- 10 李姝君, 吴艳霞, 陈华林, 等. 非小细胞肺癌患者CD4+CD29+T细胞含量与复发及生存期的关系 [J]. 南方医科大学学报, 2016, 36(9): 1215-1220.

患者 GCS 和 GOS 评分,增加氧合指数 PaO₂/FiO₂,降低血 CRP 水平。

有研究表明常规液体复苏可使毛细血管静水压增高,高压环境可使凝血块脱落,继而引起机体出血^[14]。此外,因补液量以及补液类型的差异,使得碳酸氢根离子缺乏,引发多种严重的并发症,如代谢性酸中毒、高氯血症和低钙血症等,可加重凝血功能障碍。有研究表明,常规大量的补液可增加低体温和肺水肿的发生^[14]。早期限制性液体复苏具有多个优势^[15,16]:①在保证各器官的血流灌注的情况下,避免因过高的静脉压导致的凝血块的脱落,进而避免大出血的发生和发展。②稳定的内环境可恢复凝血功能障碍;③复苏液高渗盐水扩容作用较强,持续时间久,可有效兴奋神经中枢,改善大脑的微循环,促进脑功能的恢复;④可降低低体温和肺水肿的发生。因此,早期限制性液体复苏对重症肺炎并发感染性休克患者的治疗作用优于大量液体复苏。早期限制性液体复苏可用于重症肺炎并发感染性休克患者的治疗,值得临床推广。

参 考 文 献

- 1 余飞,范彬富.分析急诊重症肺炎并发感染性休克的临床治疗效果[J].中国卫生标准管理,2018,9(24):33-35.
- 2 Llitjos JF, Gassama A, Charpentier J, et al. Pulmonary infections prime the development of subsequent ICU-acquired pneumonia in septic shock[J]. Ann Intensive Care, 2019, 9(1):39.
- 3 冯婷婷,陈晓兵,王言理,等.血乳酸水平对重症肺炎 ARDS 并发感染性休克病人预后的预测价值[J].蚌埠医学院学报,2020,45(11):1505-1507+1511.
- 4 邝延磊.急诊重症肺炎并发感染性休克的治疗体会[J].世界最新医学信息文摘,2016,16(27):105-106.

- 5 方旭晨,叶旭辉,涂春莲,等.连续血液净化联合乌司他丁治疗脓毒症休克疗效观察[J].内科急危重症杂志,2018,24(5):400-402.
- 6 Hjortrup PB, Haase N, Wetterslev J, et al. Effects of fluid restriction on measures of circulatory efficacy in adults with septic shock[J]. Acta Anaesthesiol Scand, 2017, 61(4):390.
- 7 Macdonald SPJ, Taylor DM, Keijzers G, et al. Restricted Fluid Resuscitation in Sepsis-associated Hypotension (REFRESH): study protocol for a pilot randomised controlled trial[J]. Trials, 2017, 18(1):399.
- 8 Macdonald SP, Shapiro NI. Liberal or restricted fluid resuscitation in critical illness: Shifting the needle back towards equipoise[J]. Emerg Med Australa, 2018, 30(4):446-447.
- 9 Kudo D, Yoshida Y, Kushimoto S. Permissive hypotension/hypotensive resuscitation and restricted/controlled resuscitation in patients with severe trauma[J]. J Intensive Care, 2017, 5(1):11.
- 10 赖隆健,黄楚茹,梁秋波.负平衡液体管理对合并急性肺损伤感染性休克患者早期复苏的影响[J].中外医学研究,2020,18(33):49-51.
- 11 Lou X, Lu G, Zhao M, et al. Preoperative fluid management in traumatic shock: A retrospective study for identifying optimal therapy of fluid resuscitation for aged patients[J]. Medicine, 2018, 97(8):e9966.
- 12 Lou X, Lu G, Zhao M, et al. Preoperative fluid management in traumatic shock: A retrospective study for identifying optimal therapy of fluid resuscitation for aged patients. [J]. Medicine, 2018, 97(8):e9966.
- 13 曹钰,柴艳芬,邓颖,等.中国脓毒症/脓毒性休克急诊治疗指南(2018)[J].感染、炎症、修复,2019,20(1):3-22.
- 14 李萌.早期限制性液体复苏用于创伤性休克的临床效果观察[J].世界最新医学信息文摘,2019,19(21):57+59.
- 15 程相臣.限制性液体复苏在颅脑损伤合并多发伤失血性休克中的疗效[J].实用中西医结合临床,2018,18(07):36-37.
- 16 陈瑶,刘丽英.限制性液体复苏对脓毒性休克患者的疗效及安全性分析[J].中外医学研究,2019,17(36):14-16.

(2019-06-12 收稿 2020-08-15 修回)

(上接第 128 页)

- 11 邓科兰,厉银平,刘桂霞,等.肺癌组织中 YAP/Lats 1、Mst 1 蛋白的表达及其临床意义[J].内科急危重症杂志,2020,26(5):418-422.
- 12 Ramos R, Nadal E, Peiró I, et al. Preoperative nutritional status assessment predicts postoperative outcomes in patients with surgically resected non-small cell lung cancer[J]. Eur J Surg Oncol, 2018, 44(9):1419-1424.

- 13 Sepesi B, Gold KA, Correa AM, et al. The Influence of Body Mass Index on Overall Survival Following Surgical Resection of Non-Small Cell Lung Cancer[J]. J Thorac Oncol, 2017, 77(13):5734-5734.
- 14 Gupta D, Lis CG. Pretreatment serum albumin as a predictor of cancer survival: a systematic review of the epidemiological literature[J]. Nutr J, 2010, 9(22):69-75.

(2019-08-20 收稿 2020-08-10 修回)