

炎性蛋白复合指标在肺癌预后中的研究进展

轩晓倩, 赵君慧*

青海大学附属医院, 青海 西宁

收稿日期: 2022年5月23日; 录用日期: 2022年6月15日; 发布日期: 2022年6月27日

摘要

肺癌是全球发病率第二、死亡率第一的恶性肿瘤, 近年来随着基因检测技术及新药的广泛应用, 肺癌的死亡率虽有所下降, 但其预后仍较差。研究表明, 肺癌是一种典型的炎症及代谢相关性疾病, 本文就近年来肺癌中常见的炎性蛋白复合指标的研究进展作一系统综述。

关键词

炎性指标, 炎性相关蛋白, 肺癌, 预后

Research Progress of Inflammatory Protein Composite Index in the Prognosis of Lung Cancer

Xiaoqian Xuan, Junhui Zhao*

Affiliated Hospital of Qinghai University, Xining Qinghai

Received: May 23rd, 2022; accepted: Jun. 15th, 2022; published: Jun. 27th, 2022

Abstract

Lung cancer is the malignant tumor with the second morbidity and the first mortality rate in the world. In recent years, with the wide application of genetic testing technology and new drugs, the mortality rate of lung cancer has decreased, but its prognosis is still poor. The study shows that lung cancer is a typical inflammatory and metabolic related disease. This paper systematically summarizes the research progress of the common inflammatory protein composite index in lung cancer.

*通讯作者。

Keywords

Inflammatory Indicators, Inflammatory-Related Proteins, Lung Cancer, Prognosis

Copyright © 2022 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

据 2020 年 GLOBOCAN 分析报告显示,我国肺癌的发病率与死亡率均居各癌种首位,严重损害了人类生命健康[1]。尽管近年来肺癌的治疗进展突飞猛进,但其预后仍不尽人意,在中国,肺癌患者的 5 年生存率仅为 19.8% [2]。因此,探寻有效且可靠的预后预测指标,为临床医生进行肺癌患者的疗效及预后判断非常重要,并指导临床做出适当的诊疗计划。影响肺癌患者预后的因素有许多,长期慢性炎症作用就是其中之一,可以参与肿瘤发生、发展、侵袭及转移等过程,影响癌症患者的预后。已经有众多研究表明了某些常见的炎症指标能反映肺癌患者体内炎症及免疫状态进而评估肺癌患者预后,如中性粒细胞与淋巴细胞比率(neutrophil/lymphocyte ratio, NLR)、血小板与淋巴细胞比值(platelet/lymphocyte ratio, PLR)、淋巴细胞与单核细胞比值(lymphocyte/monocyte ratio, LMR)等,而炎症相关性蛋白也可以作为此类指标,并能反映机体的营养状况,如 C 反应蛋白(C reaction protein, CPR)、血清白蛋白(Serum albumin, ALB)等。近年来,研究发现在常见炎症指标的基础上进一步研究炎症相关蛋白指标能很好地反映肿瘤的恶性程度和宿主的免疫营养状况,本文就近年来肺癌中常见的炎症蛋白复合指标的研究进展作一系统综述。

2. 炎症蛋白对肺癌预后的影响

2.1. C 反应蛋白

CPR [3]是急性时相蛋白的一种,由肝脏产生并被一些促炎症细胞因子如白细胞介素-6 (IL-6)、肿瘤坏死因子(TNF- α)等所调节,在机体遭受创伤、感染和肿瘤等情况时,升高更明显,CRP 的增加还会导致 ALB 生成减少引起低白蛋白血症,进一步促进癌症恶病质的形成[4],因此 CRP 在恶性肿瘤的发生及发展过程中有着重要意义,有可能成为一种新的肿瘤相关指标,在肺癌患者中,不仅肝脏组织可以生成 CRP,恶化的肺上皮细胞亦可生成 CRP,故其可以广泛用于判断肺癌疗效和疾病预后。Akamine T 等[5]报道,在非小细胞肺癌(Non-small Cell Lung Cancer, NSCLC)患者中,CRP 水平与 NSCLC 临床病理相关,高 CRP 者肿瘤临床分期相对较晚;郑勇[6]等发现肺癌患者术前 CPR ($8.81 \pm 1.19 \mu\text{g/L}$)水平明显较健康人高,且 CRP 水平较低的患者,术中及术后并发症较少,且患者无进展生存期(Progression Free Survival, PFS)较长($P < 0.05$);刘红[7]等研究表明 NSCLC 患者血清 CRP 增高($20.22 \pm 4.48 \text{ mg/L}$)且比其正常者($5.38 \pm 1.23 \text{ mg/L}$)存活率低,且化疗有效性较低($P < 0.05$)。可见,CRP 高低的临床分期,分化程度和疗效、预后及复发等密切相关。

2.2. 白蛋白

研究表明,肺癌是一种炎症相关性疾病,也是一种代谢相关性疾病[8] [9],在晚期肺癌中,宿主营养状况与炎症反应是相互关联的。血清白蛋白能够反映机体的全身炎症反应和基本营养状况,也是一种负调控急性时相蛋白。当机体损伤或感染时,可由炎症细胞因子 IL-6 和 TNF- α 等调节,引起血清 ALB 下

降,提示着患者营养状态不佳,恶性肿瘤者蛋白质代谢异常,分解代谢增加,机体呈负氮平衡状态[10]。此时,白蛋白调节免疫反应及对致癌物产生抗氧化作用的能力受到抑制[11],机体的免疫力及抵抗力也会随之下降,影响肺癌患者的预后,而白蛋白也会随着病情进展而下降[12]。李亚伦[13]等研究表明肺癌患者的年龄、性别、病理学分型、肝转移、胸膜转移与血清白蛋白水平差异有统计学意义($P < 0.05$),其中低血清白蛋白的肺癌患者中位生存期较短,预后较差;宋健[14]等研究表明肺癌患者中 Alb 高值(>35.07 g/L) 3 年累计生存率为 91.12%,显著高于 Alb 低值者(<35.07 g/L)的 3 年累计生存率(70.36%),且中晚期肺癌患者 Alb 水平明显低于健康对照组。对于肺癌患者,在治疗前加强营养,提升血清 Alb 水平能否起到改善患者预后的作用,值得进一步研究。

2.3. C 反应蛋白 - 白蛋白比值

C 反应蛋白 - 白蛋白比率(C reactive protein to Albumin ratio, CAR)即血清 CPR 与 ALB 比值,可用于反映全身炎症和营养状况。CAR 不仅有效结合了这 CPR 与 ALB,也能避免受到脱水或液体滞留等影响,并且 CAR 检测高效、创伤性小,在肺癌中的预后价值在越来越多的研究中得到了体现。王兴盛[15]等发现早期关注 NSCLC 患者血清 CRP 及 ALB 改变对改善化疗患者的预后、减轻药物相关毒性有重要意义;嵇桂娟[16]等表明治疗前小细胞肺癌(Small cell lung cancer, SCLC)患者的血清 CRP 水平显著高于健康人群(6.95 ± 3.21 vs 3.13 ± 1.69 mg/L),而 Alb 水平却较健康人群低(35.71 ± 6.68 vs 45.63 ± 5.78 g/L),通过生存分析发现 CAR 值可作为判定肺癌预后的独立因素($P < 0.05$),其中高 CAR 患者生存期较低 CAR 者短;张晓娇[17]等认为 NSCLC 术前 CAR 值高水平与患者年龄、淋巴结转移、临床分期、术前癌胚抗原水平、糖类抗原 211 及鳞癌抗原高表达呈正相关($P < 0.05$),即 CAR 越高,患者临床分期越差,上述肿瘤标志物越高,但生存分析有发现术前 CAR 高者,预后好。因此, CAR 在肺癌患者的预后方面有一定的价值。

2.4. 格拉斯哥预后分数与改良格拉斯哥预后分数

格拉斯哥预后分数(Glasgow Prognostic Score, GPS)是根据血清 CRP 和 ALB 建立,可以作为代表宿主炎症反应和营养状况的指标。GPS 评分为三级,CRP ≤ 10 mg/L 且 ALB ≥ 35 g/L 为 0 分;CRP ≤ 10 mg/L 且 ALB < 35 g/L 或 CRP > 10 mg/L 且 ALB ≥ 35 g/L 为 1 分;CRP > 10 mg/L 且 ALB < 35 g/L 为 2 分。一项 Meta 分析[18]显示,低 GPS 评分的 NSCLC 患者比高 GPS 评分的 NSCLC 患者总生存期(Overall Survival, OS)长(HR = 1.87, 95% CI: 1.18~2.97, $P = 0.008$),且可以作为非手术患者的独立预后因子,与生存率呈负相关,且 GPS 与肺癌分期及治疗方式无明显相关性,对肺癌而言,是一种客观可靠的预后指标。然而,肺癌患者出现单独的低白蛋白血症并不多见,因此,在 GPS 的基础上提出了改良的格拉斯哥预后评分(modified Glasgow Prognosis Score, mGPS),将只有 ALB < 35 g/L 的这部分患者由 1 分降为 0 分,即 mGPS 定义为:0 分(CRP ≤ 10 mg/L 且 ALB ≥ 35 g/L);1 分(CRP > 10 mg/L);2 分(CRP > 10 mg/L 且 ALB < 35 g/L),目前发现 mGPS 在肺癌中具有良好的预后预测价值。Kurishima [19]等对行 mGPS 评分的 332 例 SCLC 进行预后相关性分析,发现 mGPS2 (HR: 2.04, 95% CI: 1.51~2.78)是 SCLC 预后差的独立危险因素;王文波[20]等研究表明术前高 mGPS 评分提示 NSCLC 预后不良,可作为评价 NSCLC 预后的独立指标。GPS 和 mGPS 虽在肺癌预后中的作用取得了初步成果,但仍需进行多中心前瞻性研究来探讨其在肺癌预后中的作用机制。

3. 炎性蛋白复合指标对肺癌预后的影响

3.1. 预后营养指数

预后营养指数(prognostic nutritional index, PNI)是由血清 Alb 浓度和淋巴细胞计数组成, $PNI =$ 血清

白蛋白(g/L) + 5 × 外周血淋巴细胞总数($\times 10^9/L$), 是反映机体炎症与免疫平衡的一种新型指标, 它影响各种实体肿瘤的治疗效果和远期预后。低 PNI 与 ALb 和(或)淋巴细胞减少有关, ALb 不仅可以作为机体炎症反应和营养状况的指标, 而且还可以将治疗药物定位到肿瘤部位[21], 影响治疗效果和患者预后; 而淋巴细胞作为免疫监测的重要组成, 若淋巴细胞数量减少就会削弱全身免疫系统, 降低机体免疫力, 癌细胞容易逃脱免疫监控, 最终促进肿瘤的发生发展。在 SCLC 和切除的 NSCLC 患者中, PNI 已经被报道可以作为一种预后指标。代焕[22]等收集了 550 例初治晚期 NSCLC 患者, 发现 PNI 降低是 NSCLC 患者 PFS、OS 的独立危险因素($P < 0.05$), 高 PNI 者较较低 PNI 者 PFS 和 OS 长(8 个月 vs 5 个月, $P < 0.05$; 23 个月 vs 15 个月, $P < 0.05$), 其中 PNI 与患者年龄、吸烟史、肿瘤分期、ECOG-PS、化疗方案、疗效相关($P < 0.05$); 一项 meta 分析[23]也表明低 PNI 影响 NSCLC 患者预后, 其 OS (HR = 1.60, 95% CI: 1.47~1.75, $P < 0.001$) 和 PFS (HR = 1.53, 95% CI: 1.29~1.83, $P < 0.001$) 相对缩短; 另一项 meta 分析[24]发现治疗前低 PNI 可能是 SCLC 患者预后较差的不良因素, 低 PNI 的 SCLC 患者 OS [HR = 1.58, 95% CI (1.37, 1.83), $P < 0.001$] 和 PFS [HR = 1.51, 95% CI (1.03, 2.22), $P = 0.037$] 明显较高 PNI 者差。PNI 可以通过血常规和肝功能测试来评估, 在临床上很容易得到检测值, 多项研究也表明了肺癌患者 PNI 与 OS 和 PFS 密切相关, 建议将 PNI 作为肺癌患者疾病预后的生物标志物, 但其临床实践仍需进一步研究来验证。

3.2. 晚期肺癌炎症指数

晚期肺癌炎症指数(advanced lung cancer inflammatory index, ALI)由体质量指数(body mass index, BMI)、ALb 和 NLR 组成, $ALI = BMI \times ALB/NLR$, ALI 评分与机体免疫反应程度呈负相关。2013 年, ALI 由 Jafri [25]等首次提出, 其研究统计了 173 例转移性 NSCLC 患者的 ALI, 利用 ROC 曲线确定 ALI 截断值为 18, 其中 $ALI < 18$ 为高炎症状态; 高炎症状态者中位 PFS 和中位 OS 低于 $ALI > 18$ 者(2.4 月 vs 5.1 月, 3.4 月 vs 8.3 月) ($P < 0.001$), 可见 ALI 低水平患者生存时间较短, 是晚期 NSCLC 患者不良预后的独立标志。在本报告之后, 更多的研究证明了 ALI 对预后的影响, 特别是在与 NSCLC 或小细胞肺癌相关的研究中。Li 等[26]对接受免疫治疗的 NSCLC 患者进行研究发现, $ALT < 18$ 的 NSCLC 患者有更差的 PFS 和癌症进展的风险; Wang 等[27]多因素分析发现行胸腔镜手术肺切除术的 NSCLC 患者术前 ALI 较高者比术前 ALI 较低者 OS 和 DFS 短($P < 0.001$)。因此, 低 ALI 评分也是肺癌不良预后的独立标志之一。

4. 总结

综上所述, 虽以上炎性蛋白复合指标在肺癌预后研究中取得了一定成效, 但目前仍需大样本多中心研究来讨论其在肺癌中的预后价值, 对这些指标截取值进行明确限定, 进一步指导临床工作, 制定适当的个体化治疗策略。

参考文献

- [1] Sung, H., Ferlay, J., Siegel, R.L., et al. (2021) Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, **71**, 209-249. <https://doi.org/10.3322/caac.21660>
- [2] Allemani, C., et al. (2018) Global Surveillance of Trends in Cancer Survival 2000-14 (CONCORD-3): Analysis of Individual Records for 37513025 Patients Diagnosed with One of 18 Cancers from 322 Population-Based Registries in 71 Countries. *The Lancet*, **391**, 1023-1075.
- [3] Yamamoto, M., Saito, H., Uejima, C., et al. (2018) Prognostic Value of the Combination of Pre- and Post-Operative C-Reactive Protein in Colorectal Cancer Patients. *Surgery Today*, **48**, 986-993. <https://doi.org/10.1007/s00595-018-1689-9>
- [4] Matsubara, T., et al. (2020) Identification of the Best Prognostic Marker Among Immunonutritional Parameters Using Serum C-Reactive Protein and Albumin in Non-Small Cell Lung Cancer. *Surgical Oncology*, **28**, 3046-3054.

<https://doi.org/10.1245/s10434-020-09230-x>

- [5] Akamine, T., Takada, K., Toyokawa, G., *et al.* (2018) Association of Preoperative Serum CRP with PD-L1 Expression in 508 Patients with Non-Small Cell Lung Cancer: A Comprehensive Analysis of Systemic Inflammatory Markers. *Surgical Oncology*, **27**, 88-94. <https://doi.org/10.1016/j.suronc.2018.01.002>
- [6] 郑勇, 闫颖伟, 杨保参, 等. 非小细胞肺癌患者术前肿瘤标志物和 CRP 表达水平与预后的相关性[J]. 中国卫生工程学, 2021, 20(6): 975-977. <https://doi.org/10.19937/j.issn.1671-4199.2021.06.034>
- [7] 刘红. C 反应蛋白及纤维蛋白原在肺癌患者中的临床意义[J]. 中国医药指南, 2019, 17(31): 6-7. <https://doi.org/10.15912/j.cnki.gocm.2019.31.004>
- [8] Schuetz, P., Fehr, R., Baechli, V., *et al.* (2019) Individualised Nutritional Support in Medical Inpatients at Nutritional risk: A Randomised Clinical Trial. *The Lancet*, **393**, 2312-2321. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)32776-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)32776-4)
- [9] 石汉平. 肿瘤是一种代谢性疾病[J]. 肿瘤代谢与营养电子杂志, 2018, 5(2): 111-116.
- [10] Song, J., Li, Y., Deng, A.B., *et al.* (2021) Value of NLR, Alb and T-Lymphocyte Subsets CD4+ on the Prognostic Assessment of Patients with Middle and Advanced Lung Cancer Underwent Radiofrequency Ablation. *China Medical Equipment*, **18**, 73-77.
- [11] Chen, Z., Shao, Y., Fan, M., *et al.* (2015) Prognostic Significance of Preoperative C-Reactive Protein: Albumin Ratio in Patients with Clear Cell Renal Cell Carcinoma. *International Journal of Clinical and Experimental Pathology*, **8**, 14893-900.
- [12] 周倩. 晚期非小细胞肺癌维持治疗的研究进展[J]. 中国肿瘤临床, 2021, 48(12): 631-635.
- [13] 李亚伦, 李镭, 张立, 等. 血清白蛋白及尿素氮水平与肺癌不同临床病理特征和预后的关系[J]. 中国肺癌杂志, 2017, 20(3): 175-186.
- [14] 宋健, 李杨, 邓爱兵, 等. 中性粒细胞与淋巴细胞比值、白蛋白及 T 淋巴细胞亚群 CD4~+对中晚期肺癌射频消融术预后评估的意义[J]. 中国医学装备, 2021, 18(2): 73-77.
- [15] 王兴盛, 田振伟, 储洪博, 等. 非小细胞肺癌患者化疗前后的 C 反应蛋白和血清白蛋白水平变化[J]. 中国现代医学杂志, 2013, 23(24): 46-49.
- [16] 嵇桂娟, 刘平莉, 罗涛, 等. 初始治疗前 CRP/Alb 比值与小细胞肺癌患者临床病理特征及预后的关系[J]. 徐州医科大学学报, 2019, 39(7): 481-486.
- [17] 张晓娇, 张毛为, 朱洁晨, 等. 非小细胞肺癌患者围手术期 CRP/Alb 数值对临床分期及预后的诊断价值研究[J]. 中国校医, 2019, 33(10): 772-774+789.
- [18] Zhu, L., Chen, S., Ma, S., *et al.* (2016) Glasgow Prognostic Score Predicts Prognosis of Non-Small Cell Lung Cancer: A Meta-Analysis. *SpringerPlus*, **5**, 439. <https://doi.org/10.1186/s40064-016-2093-9>
- [19] Kurishima, K., Watanabe, H., Ishikawa, H., *et al.* (2017) Modified Glasgow Prognostic Score in Patients with Small-Cell Lung Cancer. *Molecular and Clinical Oncology*, **7**, 121-124. <https://doi.org/10.3892/mco.2017.1261>
- [20] 王文波, 侯智亮, 徐文举, 等. 改良 Glasgow 预后评分对非小细胞肺癌胸腔镜肺叶切除术后的预后价值[J]. 实用肿瘤杂志, 2020, 35(1): 88-97.
- [21] 孙海双. 血清白蛋白水平与非小细胞肺癌患者机体免疫状态及预后的相关性分析[D]: [硕士学位论文]. 长春: 吉林大学, 2020.
- [22] 代焕, 朱正秋, 陈嘉劫. 系统免疫炎症指数、预后营养指数对 III~IV 期非小细胞肺癌一线化疗患者预后的预测价值[J]. 医学研究杂志, 2022, 51(3): 121-126.
- [23] 蒋爱民, 任梦迪, 马宇彦, 等. 预后营养指数作为非小细胞肺癌预后因素的 Meta 分析[J]. 现代肿瘤医学, 2022, 30(8): 1406-1411.
- [24] 张立明, 宋文鹏, 王彦, 等. 治疗前预后营养指数与小细胞肺癌患者预后相关性的 meta 分析[J]. 华西医学, 2022, 37(3): 424-430.
- [25] Jafri, S.H., Shi, R. and Mills, G. (2013) Advance Lung Cancer Inflammation Index (ALI) at Diagnosis Is a Prognostic Marker in Patients with Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC): A Retrospective Review. *BMC Cancer*, **13**, Article No. 158. <https://doi.org/10.1186/1471-2407-13-158>
- [26] Li, S.M., Zhang, C.Y., Pang, G.C., *et al.* (2020) Emerging Blood-Based Biomarkers for Predicting Response to Checkpoint Immunotherapy in Non-Small-Cell Lung Cancer. *Frontiers in Immunology*, **11**, ID: 603157. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.603157>
- [27] Wang, Y., Lin, L., Ji, Y., *et al.* (2020) Prognostic Value of the Advanced Lung Cancer Inflammation Index in Early-Stage Non-Small Cell Lung Cancer Patients Undergoing Video-Assisted Thoracoscopic Pulmonary Resection. *Annals of Palliative Medicine*, **9**, 721-729. <https://doi.org/10.21037/apm.2020.03.18>