

胃癌病人术前血清前白蛋白与临床病理特征及预后的关系

彭文轩,徐阿曼,陈章明,韩文秀,韦之见

(安徽医科大学第一附属医院普外科,安徽 合肥 230022)

摘要:**目的** 探讨胃癌病人术前血清前白蛋白(PA)与临床病理特征及预后的关系。**方法** 回顾性分析 230 例胃癌病人的临床病理及随访资料。通过 χ^2 检验比较低 PA 组与正常组胃癌病人的临床病理特征的差异;Kaplan-Meier 生存曲线计算胃癌病人 5 年生存率,通过 Log-rank 检验比较不同水平 PA 病人 5 年生存率的差异,并采用 Cox 回归模型分析影响胃癌病人预后的因素。**结果** PA 与胃癌病人的性别、肿瘤部位及分化程度的相关性差异无统计学意义($P>0.05$);而与病人的年龄、癌灶的直径及 TNM 分期的相关性差异有统计学意义($P<0.05$)。生存分析显示低 PA 组的胃癌病人 5 年累积生存率显著低于正常组($P<0.05$)。单因素分析结果表明,术前 PA、肿瘤大小、肿瘤分化程度和 TNM 分期与胃癌病人总生存率有关($P<0.05$),多因素分析显示术前低 PA、分化程度及肿瘤 TNM 分期是病人预后的独立危险因素。**结论** 术前 PA 是胃癌病人预后独立影响因素,低水平 PA 的胃癌病人的生存期较正常病人显著缩短。

关键词:胃癌;前白蛋白;生存预后

doi:10.3969/j.issn.1009-6469.2017.06.028

The relationship between the level of preoperative serum prealbumin and clinicopathological features and prognosis in patients with gastric cancer

PENG Wenxuan, XU Aman, CHEN Zhangming, HAN Wenxiu, WEI Zhijian

(Department of General Surgery, The First Affiliated Hospital of Anhui Medical University,
Hefei, Anhui 230022, China)

Abstract: Objective To investigate the relations between preoperative prealbumin (PA) and clinicopathologic characteristics and prognosis of patients with gastric cancer. **Methods** The clinicopathologic and follow-up data of 230 patients with gastric cancer were retrospectively analyzed. The differences of clinical and pathological features of patients with gastric cancer between low prealbumin group and normal group was compared by chi-square test. Through the Kaplan-Meier curve to calculate the 5 years survival rate of patients with different levels of PA. The difference of 5-year survival rates between the two groups were compared by Log-rank test. And the Cox regression model was used to analyze the independent risk factors affecting the prognosis of gastric cancer patients. **Results** The results showed that there was no significant difference in the correlation between sex, tumor location, degree of tumor differentiation

2.1.2 对辅助检查不够合理及全面所致的误诊 病人颈部疼痛,应全面考虑能引起颈部疼痛的所有疾病,并通过体格检查及辅助检查以鉴别,最终确诊。由于分析不够全面严谨,导致误诊。

2.1.3 临床症状、体征相似所致的误诊 颈动脉炎和亚急性甲状腺炎均可出现颈部疼痛、发烧等临床症状,实验室检查 CRP、血沉、IL-6 等炎症指标均可升高,唯一可供鉴别的是颈动脉超声检查,然而在临床中由于颈动脉炎发病率不高,容易在非专科科室造成误诊。

2.2 减少误诊的措施 临床上详细询问病史,仔细体检,详细鉴别诊断,对于颈部疼痛伴耳痛、咽痛的病人,尤其是症状仅出现在一侧,体征与症状不相符的情况下,抗生素治疗无效时,应考虑是否是颈动脉炎,并查颈动脉超声以明确诊断,以免延误病情。

综上所述,对于颈部疼痛的病人需全面分析,提高警惕,认识到颈动脉炎症状的多样性,配合必要的检查,进行综合全面的分析,降低误诊率。

参考文献

- [1] 王友英. 探讨大动脉炎的临床特点分析[J/CD]. 世界最新医学信息文摘(电子版), 2015, 15(92): 181-185.
- [2] 高虹. 颈动脉炎 120 例临床分析[J]. 吉林医学, 2011, 32(27): 5762.
- [3] 房晨郢, 蔡琳. 大动脉炎的发病机制及心血管危险因素[J]. 心血管病学进展, 2014, 35(2): 219-223.
- [4] 张倩茹, 郭娟, 周炜. 多发性大动脉炎免疫发病机制[J]. 中华临床免疫和变态反应杂志, 2014, 8(3): 254-258.
- [5] 程锦元. 颈痛与颈动脉炎[J]. 新医学, 1994, 25(2): 67-68.
- [6] 刘莎, 吴敏, 金志斌. 多发性大动脉炎颈动脉病变的超声诊断价值[J]. 心脑血管病防治, 2016, 16(3): 181-189.

(收稿日期:2016-09-17, 修回日期:2016-11-07)

and PA ($P > 0.05$), but compared with normal PA group, low PA group has tumor diameter was larger, age of gastric cancer patients was elder, and TNM stage was higher ($P < 0.05$). The results of survival analysis showed that the overall survival rate in low PA group was significantly lower than that in normal PA group ($P < 0.01$). Univariate analysis indicated that the overall survival of gastric cancer patients was significantly associated with preoperative PA, tumor size, the degree of tumor differentiation and TNM stage ($P < 0.05$). Multivariate analysis identified that low PA, the degree of tumor differentiation, TNM stage were independent risk factors for the prognosis of gastric cancer patients ($P < 0.05$). **Conclusion** Preoperative PA is an independent prognostic factor for gastric cancer patients, and low preoperative PA may associated with unfavorable clinicopathologic conditions and poor prognosis.

Key words: Gastric cancer; Prealbumin; Survival prognosis

胃癌是世界第四大常见癌症,也是癌症相关性死亡第二大常见原因^[1]。我国每年新发胃癌病人40万,死亡30万,胃癌已成为恶性肿瘤病人的主要死因之一^[2]。血清前白蛋白(PA)是由肝细胞合成的一种富含色氨酸的蛋白质,半衰期1.9 d,比白蛋白半衰期(17~21 d)时间短,PA是反映机体蛋白更新转换程度的更为灵敏的指标^[3]。有报道指出^[4-6],PA在结直肠癌、肝癌、食管癌等恶性肿瘤的诊断及预后判断方面具有重要意义。然而,目前国内外在PA与胃癌的关系方面报道较少。因此,现对接受手术的胃癌病人的临床病理资料进行回顾性分析,旨在探讨PA在胃恶性肿瘤中的临床意义。

1 资料与方法

1.1 一般资料 回顾性收集安徽医科大学第一附属医院普外科2010年1—12月收治的胃癌病人临床病理及随访资料。随访方式为门诊复查或电话随访,病人死亡即停止随访,共收集符合条件的胃癌病人资料230例。其中男性178例,女性52例;年龄29~83岁,平均年龄为(61.4 ± 10.6)岁,其中<60岁者85例,≥60岁者145例。肿瘤位于胃上1/3部的有111例,位于胃中1/3部的有56例,位于胃下1/3部的有63例。肿瘤直径<5 cm者134例,肿瘤直径≥5 cm者96例。肿瘤分化程度:高、中分化者74例,低、差分化者156例。TNM分期:I期53例,低PA者9例,II期58例,低PA者16例,III期119例,低PA者60例。

1.2 纳入及排除标准 纳入标准:经术后病理确诊的胃腺癌病人;在安徽医科大学第一附属医院普外科经过完整规范化治疗的胃癌病人;术前未经过化疗及放疗;术前通过胸片、腹部CT扫描证实无肝脏、肺以及腹腔等远处转移;经过病理证实的R₀切除者(肿瘤切缘无肉眼及显微镜下肿瘤灶)。排除标准:合并其他恶性肿瘤;有严重疾病影响生存期者;住院、随访资料不完整者;因非癌性相关因素死亡者。本研究经安徽医科大学第一附属医院医学伦理委员会批准,病人均签署知情同意书。

1.3 研究方法 依据《外科学》^[7]标准:凡是PA ≥ 180 mg · L⁻¹定义为正常组(PA正常值180~450 mg · L⁻¹),PA < 180 mg · L⁻¹为低PA组。比较两组病人的临床病理特征及5年总生存率。根据肿瘤部位不同,分为胃上1/3、胃中1/3、胃下1/3;根据肿瘤分化程度不同,分为高、中分化组、低、差分化组(未分化癌、黏液腺癌、黏液细胞癌、印戒细胞癌统归为差分化癌),肿瘤部位及分化程度以术后病理描述为准。肿瘤大小以癌灶直径≥5 cm及癌灶直径<5 cm为标准;术后病理分期以2010年国际抗癌联盟和美国癌症联合会共同发布的胃癌TNM指南为依据^[8],分为I期、II~III期两组。术后生存时间以电话随访及门诊随访结果为准,随访截至2015年12月31日。

1.4 统计学方法 采取回顾性分析的方法,利用SPSS16.0统计软件,对胃癌病人术前1周内PA水平与临床病理特征及术后生存时间之间的相关性进行分析,通过 χ^2 检验比较两组病人临床病理学特征的差异;用Kaplan-Meier计算胃癌病人术后5年生存率,用Log-rank法进行比较(单因素分析);Cox多因素风险回归模型分析各临床病理指标对胃癌病人预后的影响, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 不同病人的临床病理特征与PA的关系 χ^2 分析结果显示,低PA组与正常组比较,年龄、肿瘤直径以及肿瘤TNM分期方面差异有统计学意义($P < 0.05$);在性别、胃癌发病部位、肿瘤分化程度方面差异无统计学意义($P > 0.05$),结果见表1。

2.2 低PA组与正常组病人生存率的比较 230例胃癌病人的5年总生存率为54.8%,其中低PA组病人5年累积生存率为31.8%,正常组的病人5年累积生存率为68.3%。通过Kaplan-Meier分析法计算低PA组与正常组病人的累积生存率,Log-rank检验结果显示:低PA组的胃癌病人生存时间比正常组的胃癌病人生存时间短,两组差异有统计学意义($\chi^2 = 40.574, P < 0.01$),正常组胃癌病人生存状况明显好于低PA组,见图1。

表 1 两组胃癌病人临床病理资料分析/例(%)

组别	例数	性别		年龄/岁		胃癌发病部位		
		男	女	<60	≥60	胃上 1/3	胃中 1/3	胃下 1/3
正常组	145	116(80.0)	29(20.0)	66(45.5)	79(54.5)	65(44.8)	37(25.5)	43(29.7)
低 PA 组	85	62(72.9)	23(27.1)	19(22.4)	66(77.6)	46(54.1)	19(22.4)	20(22.5)
χ ² 值		1.526		12.341		1.913		
P 值		0.217		<0.001		0.384		

组别	肿瘤直径/cm		分化程度		TNM 分期	
	<5	≥5	高、中	低、差	I 期	Ⅱ、Ⅲ期
正常组	96(66.2)	49(33.8)	52(35.9)	93(64.1)	44(30.3)	101(69.7)
低 PA 组	38(44.7)	47(55.3)	22(25.9)	63(74.1)	9(10.6)	76(89.4)
χ ² 值	10.187		2.264		11.795	
P 值	0.001		0.118		0.001	

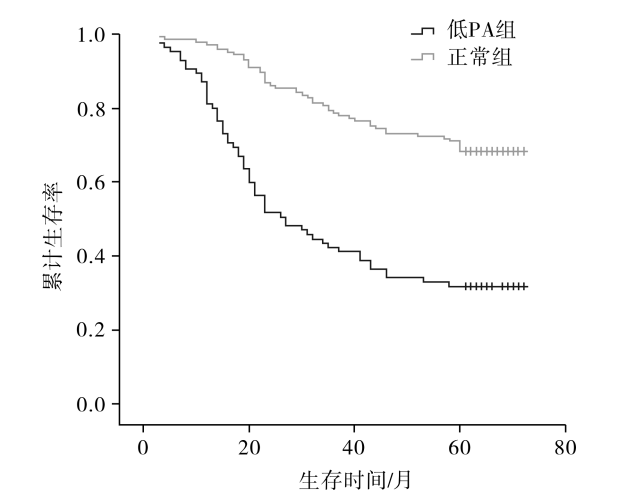


图 1 正常组与低 PA 组胃癌病人生存曲线比较

2.3 影响胃癌病人预后的因素分析 Kaplan-Meier 生存分析及 Log-rank 检验显示:胃癌病人的预后生存期与 PA 浓度、肿瘤直径、分化程度、TNM 分期有关($P<0.05$),见表 2。Cox 多因素风险回归模型分析上述 4 个指标显示:肿瘤分化程度、TNM 分期和血清 PA 浓度为影响胃癌病人预后的独立危险因素($P<0.05$),见表 3。

3 讨论

胃癌病人常伴有不同程度的营养不良和免疫功能低下,胃癌根治术使病人术后分解代谢增强,进一步降低病人机体的营养状况和免疫功能,从而影响病人的术后恢复^[9]。传统生化指标如白蛋白,可对消耗性疾病尤其是胃癌低蛋白状态评价,但其影响因素多、敏感度差、临床诊断价值有限。PA 是由肝脏合成一种富含色氨酸的蛋白质,主要作用是组织修复和运载蛋白,与白蛋白生理功能相似,但其半衰期比白蛋白短,对于评估机体的新陈代谢和免疫力具有较高的敏感性^[3]。因此,PA 作为一种新的评价营养状况的血清生物标志物成为众多学

表 2 不同临床病理特征的胃癌病人 5 年累积生存率的比较

变量	5 年累积生存率/%	χ ² 值	P 值
性别		0.082	0.775
男	53.9		
女	57.7		
年龄/岁		2.636	0.104
<60	61.2		
≥60	51.0		
胃癌发病部位		1.657	0.437
胃上 1/3	58.6		
胃中 1/3	50.0		
胃下 1/3	52.4		
肿瘤直径/cm		8.184	0.004
<5	62.7		
≥5	43.8		
分化程度		4.556	0.033
高、中	61.2		
低、差	47.7		
TNM 分期		14.761	<0.001
I 期	72.1		
Ⅱ、Ⅲ期	38.7		
PA 浓度/mg · L ⁻¹		40.574	<0.001
<180	31.8		
≥180	68.3		

表 3 230 例胃癌病人总体生存的多因素分析

因素	β	SE	Wald χ ² 值	HR	95% CI	P 值
PA 浓度	-1.074	0.204	27.817	0.342	0.229~0.509	<0.001
肿瘤直径	0.109	0.208	0.278	1.116	0.743~1.676	0.598
分化程度	0.392	0.199	3.893	1.479	1.003~2.183	0.049
TNM 分期	0.839	0.338	6.181	2.315	1.194~4.487	0.013

者的研究焦点^[10-11]。本研究显示,正常组与低 PA 组相比,正常组具有较长的生存期,且 PA 是胃癌病人预后一个独立影响因素。Migita 等^[12]报道,术前 PA 水平以及具有较高敏感性的 C-反应蛋白与胃癌根治术后病人的短期结局及并发症有关,尤其是高

龄胃癌病人。

本研究纳入的 230 例胃癌病人术前低 PA 者 85 例(36.9%),其中,Ⅲ期胃癌病人 119 例,低 PA 者 60 例(50.4%)。王萍等^[13]报道的Ⅲ期胃癌病人低 PA 的发生率为 51.6%,与本研究结果相近。本研究显示,在胃癌中 PA 与病人年龄、肿瘤直径及 TNM 分期有关($P < 0.05$),而与性别、肿瘤部位及肿瘤分化程度差异无统计学意义($P > 0.05$)。胃癌病人血清 PA 的降低,与恶性肿瘤细胞的迅速生长和疼痛使机体营养物质大量消耗、进食障碍导致合成的营养物质缺乏进而使肝细胞合成减少、肿瘤坏死产生毒性物质引起机体代谢紊乱等因素有关^[10]。多因素分析结果表明:PA 是胃癌病人生存预后的一项独立影响因素($P < 0.05$),低 PA 组的胃癌病人总生存率明显低于正常 PA 组。这提示 PA 对于评估胃癌预后可能是一个简便可靠的预测因子。PA 作为蛋白质营养不良的最敏感指标,在机体营养严重消耗时,其血清水平明显下降,还可导致机体免疫力减退,易并发各种细菌、病毒等严重感染,影响及延误对原发病的治疗,因而显著影响肿瘤病人的预后,且发现 PA 下降越多,预后越差^[14]。

肿瘤的 TNM 病理分期作为影响胃癌病人生存预后的一独立危险因素,已成为国内外学者的共识^[15-16]。本研究多因素分析显示,Ⅰ期与Ⅱ、Ⅲ期的胃癌病人预后差异有统计学意义($P < 0.05$)。考虑分期越晚,淋巴转移和肝脏等器官浸润越严重,病人全身营养状况和机体免疫力显著下降,从而导致生存期越短。因而早期诊断及治疗是改善胃癌病人预后的关键措施。另外,本研究还发现肿瘤的分化程度是胃癌病人预后的另一项独立危险因素。对此,目前国内外学者的意见不尽相同^[17-18]。由于本研究属于单中心回顾性研究,统计结果可能会存在选择偏倚。因此,结合术前 PA 水平、肿瘤的分化程度和 TNM 分期能否更准确评估胃癌病人预后尚需大样本多中心研究加以证实。

综上所述,PA 与胃癌病人的年龄、肿瘤直径、分化程度及 TNM 分期相关,术前病人血清 PA 浓度越低,考虑胃癌病人肿瘤分期越晚。PA、分化程度以及 TNM 分期是影响胃癌预后的独立影响因素,术前血清 PA 浓度越低的胃癌病人的生存时间越短。PA 可作为评估胃癌病人预后的一项新指标。

参考文献

[1] TANG W, MORGAN DR, MEYERS MO, et al. Epstein-barr virus infected gastric adenocarcinoma expresses latent and lytic viral

transcripts and has a distinct human gene expression profile[J]. Infectious Agents and Cancer, 2012, 7(1): 21.

- [2] YANG L. Incidence and mortality of gastric cancer in China[J]. World J Gastroenterol, 2006, 12(1): 17-20.
- [3] HOOGMA RP, HAMMOND PJ, GOMI SR, et al. Comparison of the effects of continuous subcutaneous insulin infusion (CSII) and NPH-based multiple daily insulin injections (MDI) on glycaemic control and quality of life: results of the 5-nations trial [J]. Diabet Med, 2006, 23(2): 141-147.
- [4] 冯加可, 汤月华, 姚健, 等. 结直肠癌患者血清前白蛋白变化及其意义[J]. 安徽医学, 2016, 37(3): 346-347.
- [5] 邹长进. 原发性肝癌患者血清前白蛋白、特异性生长因子、甲胎蛋白含量分析[J]. 中国卫生检验杂志, 2016, 26(15): 2214-2215, 2218.
- [6] 孙超, 杨杰, 金英, 等. 食管癌患者术后血浆白蛋白和前白蛋白恢复情况与并发症的关系[C]//中国中药杂志 2015/专集: 基层医疗机构从业人员科技论文写作培训会议论文集, 北京, 2015: 300-301.
- [7] 吴在德, 吴肇汉. 外科学[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2011: 138.
- [8] WASHINGTON K. 7th edition of the AJCC cancer staging manual: stomach[J]. Ann Surg Oncol, 2010, 17(12): 3077-3079.
- [9] BOLLSCHEWEILER E, BRECKHEIMER S, MÖNIG SP, et al. The prognostic relevance of age and comorbidity in patients with resected gastric cancer[J]. Zentralbl Chir, 2009, 134(1): 71-76.
- [10] GIANOTTI L, BRAGA M. Revising concepts of artificial nutrition in contemporary surgery: from energy and nitrogen to immuno-metabolic support[J]. Nutr Hosp, 2011, 26(1): 56-67.
- [11] DEVOTO G, GALLO F, MARCHELLO C, et al. Prealbumin serum concentrations as a useful tool in the assessment of malnutrition in hospitalized patients[J]. Clin Chem, 2006, 52(12): 2281-2285.
- [12] MIGITA K, TAKAYAMA T, SAEKI K, et al. The prognostic nutritional index predicts long-term outcomes of gastric cancer patients independent of tumor stage[J]. Ann Surg Oncol, 2013, 20(8): 2647-2654.
- [13] 王萍, 刘静, 何惠明, 等. HER-2、贫血和前白蛋白与胃癌预后的关系[J]. 肿瘤防治研究, 2013, 40(5): 439-443.
- [14] KUMAR A, SINGH N, PRAKASH S, et al. Early enteral nutrition in severe acute pancreatitis: a prospective randomized controlled trial comparing nasojejunal and nasogastric routes[J]. J Clin Gastroenterol, 2006, 40(5): 431-434.
- [15] WU AW, JI JF, YANG H, et al. Long-term outcome of a large series of gastric cancer patients in China[J]. Chinese Journal of Cancer Research, 2010, 22(3): 167-175.
- [16] SAITO H, OSAKI T, MURAKAMI D, et al. Effect of age on prognosis in patients with gastric cancer[J]. ANZ J Surg, 2006, 76(6): 458-461.
- [17] 欧阳洋, 欧阳植庭, 夏绪东. 胃癌手术患者预后的多因素分析[J]. 中国普通外科杂志, 2010, 19(10): 1061-1064.
- [18] PIESSEN G, MESSENGER M, LETEURTRE E, et al. Signet ring cell histology is an independent predictor of poor prognosis in gastric adenocarcinoma regardless of tumoral clinical presentation [J]. Ann Surg, 2009, 250(6): 878-887.

(收稿日期: 2016-11-21, 修稿日期: 2017-02-27)