

• 论 著 •

胃间质瘤患者术前 C 反应蛋白/白蛋白比值与 NIH 分级相关性的研究



方仕旭^{1,2}, 曾玉剑¹, 林彬^{1,2}, 张同¹, 罗华友¹

1. 昆明医科大学第一附属医院胃肠与疝外科(昆明 650032)

2. 昆明医科大学第一临床学院(昆明 650032)

【摘要】 目的 探讨胃间质瘤患者术前 C 反应蛋白(CRP)/白蛋白(albumin)比值(CAR)与美国国立卫生研究院(NIH)分级的关系。方法 回顾性收集 2010 年 2 月至 2016 年 11 月期间昆明医科大学第一附属医院收治的 108 例胃间质瘤患者的临床资料,以 CAR 的中位数为临界值,将患者分为高 CAR 值组(CAR>0.048)和低 CAR 值组(CAR≤0.048)。观察比较高、低 CAR 组的一般临床病理学特征及生存状态。结果 高 CAR 组及低 CAR 组患者的肿瘤直径、核分裂象和 NIH 分级比较差异均有统计学意义($P<0.05$),与低 CAR 组相比,高 CAR 组的肿瘤直径更大、核分裂象更高、NIH 分级越高。生存分析结果显示:低 CAR 组患者的预后较高 CAR 组更好($\chi^2=15.152, P<0.001$)。结论 CAR 与胃间质瘤的肿瘤直径、核分裂象和 NIH 分级密切相关,可作为评估胃间质瘤恶性程度的指标,有望在临床上作为 NIH 危险度分级评估及预后的重要参考因素。

【关键词】 胃间质瘤; C 反应蛋白/白蛋白比值; 美国国立卫生研究院分级

Correlation between preoperative C-reactive protein/albumin ratio and NIH risk classification in patients with gastric stromal tumor

FANG Shixu^{1,2}, ZENG Yujian¹, LIN Bin^{1,2}, ZHANG Tong¹, LUO Huayou¹

1. Department of Gastroenterology and Hernia Surgery, The First Affiliated Hospital of Kunming Medical University, Kunming 650032, P. R. China

2. The First Clinical College of Kunming Medical University, Kunming 650032, P. R. China

Corresponding author: LUO Huayou, Email: km-lhy@qq.com

【Abstract】 Objective To investigate the relationship between preoperative C-reactive protein (CRP)/albumin ratio (CAR) and National Institutes of Health (NIH) risk classification in patients with gastric stromal tumors. **Methods** Clinical data of 108 patients with gastric stromal tumors admitted to the First Affiliated Hospital of Kunming Medical University from February 2010 to November 2016 were retrospectively collected. With the median of CAR as the critical value, patients were divided into high CAR group (CAR>0.048) and low CAR group (CAR≤0.048). Then observed the general clinicopathological characteristics and survival status of patients with higher and lower CAR value. **Results** There were significant differences in NIH classification, tumor diameter, and mitosis between the high CAR group and low CAR group ($P<0.05$). Compared with the low CAR group, the tumors in the high CAR group had larger diameter, higher mitotic figure, and higher NIH grade. Survival analysis showed that the prognosis of the low CAR group was better than that of the high CAR group ($\chi^2=15.152, P<0.001$). **Conclusions** CAR is closely related to the malignant index and NIH risk classification of gastric stromal tumors. It can be used as an index for evaluating the malignant degree of gastric stromal tumors, and it is expected to be an important reference factor for clinical NIH risk classification and prognosis.

【Keywords】 gastric stromal tumor; C-reactive protein/albumin ratio; National Institutes of Health risk classification

胃肠道间质瘤为消化道最常见的间质性肿瘤,主要起源于消化道的 Cajal 间质细胞,1983 年由 Mazur 和 Clark 率先提出此概念^[1]。胃肠道间质瘤无特征性临床表现,诊断主要依靠术后病理学检查

DOI: 10.7507/1007-9424.201901029

基金项目: 云南省卫生科技计划项目(项目编号: 2017NS001)

通信作者: 罗华友, Email: km-lhy@qq.com

结果及免疫组织化学分析,以 CD117 和 DOG1 高活性、KIT 突变及血小板源性生长因子受体的 α 多肽基因突变为主要标志^[2-5]。胃肠道间质瘤的年发病率接近 (11~15)/100 万,其中胃间质瘤最常见,占胃肠道间质瘤的 60% 左右^[6-8]。当前,胃间质瘤常被认为是一类具有潜在恶性的肿瘤^[9],对于术后中高危患者,现行指南多推荐口服伊马替尼辅助治疗 3 年^[10-11]。对于胃间质瘤术后危险度的评估,目前多采用美国国立卫生研究院 (National Institutes of Health, NIH) 危险度分级^[12],其对于胃间质瘤危险度的评估主要依据肿瘤大小、肿瘤的核分裂象、肿瘤是否破裂等。肿瘤的发生发展与炎症反应有千丝万缕的关系,术前相关炎症指标如中性粒细胞与淋巴细胞比值 (NLR)、血小板与淋巴细胞比值 (PLR) 等与胃间质瘤的关系已有研究报道^[13-15]。炎症指标 C-反应蛋白 (CRP) 与营养指标白蛋白 (albumin) 之比 (CAR) 与胃癌、肺癌和乳腺癌的关系也有报道^[16-19],但与胃间质瘤危险度分级的关系仍不清楚, CAR 是否也可纳入胃间质瘤危险度评估的因素仍需探讨。本研究旨在探究 CAR 值与 NIH 分级的关系。

1 资料与方法

1.1 临床资料

病例纳入标准:① 术后病理学及免疫组织化学检查明确诊断为胃间质瘤;② 术后病理学诊断为根治切除 (R0);③ 术前无其他脏器的感染,未接受治疗,无输血史者;④ 术前至少 2 周末使用任何种类抗生素和非甾体类抗炎药。病例排除标准:① 接受过术前治疗或有输血史者;② 术前近 1 个月内有感染或炎性疾病等,或有免疫系统疾病、心肌梗塞等影响 CRP 的其他疾病;③ 病理资料不完全者;④ 合并脂肪肝、肝炎或肝硬变者;⑤ 术前因无法进食或进食较差进行肠内或静脉营养支持者。

回顾性分析 2010 年 2 月至 2016 年 11 月期间在昆明医科大学第一附属医院行胃间质瘤 R0 切除患者的临床资料。最终纳入了 108 例患者,男 57 例 (52.8%),女 51 例 (47.2%),男性略多于女性;年龄 13~82 岁、(58±12) 岁,其中 <60 岁 58 例。所有患者均行手术治疗,行腹腔镜手术 56 例 (51.9%),开放手术 52 例 (48.1%),其中 11 例患者未能完整腹腔镜切除,中转为开放手术;手术时间 35~420 min、(156±83) min;术中出血量 10~2 000 mL,中位出血量 50 mL;术后进食时间 1~

21 d、(8±3) d;术后住院时间 4~70 d、(12±8) d。23 例 (21.3%) 肿瘤直径 ≤2 cm,44 例 (40.8%) 肿瘤直径 2~5 cm,32 例 (29.6%) 肿瘤直径 5~10 cm (含 5 cm),9 例 (8.3%) 肿瘤直径 ≥10 cm。3 例 (2.8%) 肿瘤位于贲门,33 例 (30.6%) 位于胃底,48 例 (44.4%) 位于胃体,24 例 (22.2%) 位于胃窦。81 例 (75.0%) 患者的核分裂象 ≤5/50 HPF (75.0%),13 例 (12.0%) 的核分裂象为 (5~10)/50 HPF,14 例 (13.0%) 的核分裂象 ≥10/50 HPF。NIH 分级:极低危 21 例 (19.4%),低危 35 例 (32.4%),中危 34 例 (31.5%),高危 18 例 (16.7%)。术后免疫组织化学检查示 103 例 CD117 阳性 (95.4%),100 例 CD34 阳性 (92.6%)。

1.2 方法

收集患者的基本资料,术前 1 周内的血常规、血生化、CRP、凝血功能等检查结果,术后病理学资料;记录术前 1 周内的白蛋白水平、CRP 水平等,并计算 CAR。CAR 临界值的确定:依据相关文献^[20-21],将 CAR 的中位数定义为临界值,本组患者 CAR 的中位数为 0.048 (0.017~0.197),依据临界值,将患者分为高 CAR 组 (CAR>0.048) 及低 CAR 组 (CAR≤0.048) 2 组。根据 NIH 分级标准,将术后危险度分为极低危、低危、中危及高危^[12]。

1.3 随访

本组患者均获得随访,随访问隔为 3~6 个月。术后随访主要采用电话和门诊复查的方式进行,起始时间为术后出院时间,截止日期为 2017 年 12 月 30 日。

1.4 统计学方法

采用 SPSS 21.0 软件进行统计学分析。计数资料用百分比 (%) 表示,计量资料采用均数±标准差 ($\bar{x}\pm s$) 表示。统计方法计量资料采用成组 *t* 检验或秩和检验,计数资料采用成组 χ^2 检验。不同 CAR 组的生存曲线采用 Kplan-Meier 法绘制,采用 log-rank 方法进行统计检验。检验水准 $\alpha=0.05$ 。

2 结果

2.1 CAR 值与胃间质瘤患者临床病理学特征的关系

依据临界值,将患者分为高 CAR 组 (CAR>0.048) 及低 CAR 组 (CAR≤0.048),其中高 CAR 组 49 例 (45.4%),低 CAR 组 59 例 (54.6%)。2 组患者的年龄、性别、肿瘤位置、CD117 表达和 CD34 表达情况比较差异均无统计学意义 ($P>0.05$);但 2 组患者的 NIH 分级、肿瘤直径和核分裂象比较差异均有统计学意义 ($P<0.05$),与低 CAR 组相比,高



表 1 CAR 值与患者临床病理学特征的关系 (例)

临床病理学特征	总例数	高 CAR 组 (n=49)	低 CAR 组 (n=59)	统计量	P 值	临床病理学特征	总例数	高 CAR 组 (n=49)	低 CAR 组 (n=59)	统计量	P 值
性别				$\chi^2=0.914$	0.659	核分裂象 (/50 HPF)				Z=0.394	<0.001
男	57	27	30			≤5	81	28	53		
女	51	22	29	5~10	13	8	5				
年龄 (岁)				$\chi^2=0.260$	0.610	≥10	14	13	1		
<60	58	25	33			NIH 分级					
≥60	50	24	26			极低危	21	0	21		
肿瘤位置				$\chi^2=2.749$	0.432	低危	35	3	32	Z=0.788	<0.001
贲门	3	1	2			中危	34	29	5		
胃底	33	13	20			高危	18	17	1		
胃体	48	26	22			CD117					
幽门	24	9	15			(+)	103	45	58	$\chi^2=2.537$	0.111
肿瘤直径 (cm)						(-)	5	4	1		
≤2	23	2	21			CD34					
2~5	44	15	29			(+)	100	44	56	$\chi^2=1.023$	0.312
5~10	32	23	9	Z=0.562	<0.001	(-)	8	5	3		
≥10	9	9	0								

CAR 组患者的肿瘤直径更大、核分裂象更高, NIH 分级越高。具体见表 1。

2.2 不同 CAR 值胃间质瘤患者的生存情况比较

本组患者的随访时间为 13~93 个月, 中位随访时间为 38.5 个月。随访期间死亡 15 例, 均与肿瘤复发转移相关。其中低 CAR 组有 1 例死亡, 高 CAR 组有 14 死亡。生存分析结果显示: 低 CAR 组患者的预后较高 CAR 组更好 ($\chi^2=15.152$, $P<0.001$), 见图 1。

3 讨论

炎症反应在肿瘤的发生、发展、侵袭、转移等过程中扮演着重要的角色。CRP 是一种受炎症细胞介质 (IL-6、肿瘤坏死因子等) 调节的、由肝细胞产生的反应物^[22], 同时也是一种重要的评估炎症状态的标志物。已有文献^[23-26]证明, 在乳腺癌、肺癌、肝癌、舌鳞状细胞癌等患者中, CRP 与患者的预后

明显相关, 可作为一种评价预后的指标。白蛋白是由肝脏合成的血浆中最丰富的蛋白质。传统观念认为, 血浆清蛋白可作为评价机体营养状态的指标, 肿瘤患者常常合并营养不良及血浆清蛋白降低。消化吸收障碍及营养不良与食管鳞状细胞癌/子宫内膜癌患者的生存时间缩短密切相关^[27-28]。CAR 值将炎症指标与营养指标相结合, 并基于 2 种细胞成分进行评价, 最早由 Fairclough 等^[29]提出并应用于评估内科危急重症患者的预后。目前, 大量研究已证实: 在胃癌、肺癌等患者中, CAR 可作为一项指标评估患者的预后^[16, 18]。

胃间质瘤为最常见的胃肠道间质性肿瘤, 常被认为是一类具有潜在恶性的肿瘤。其生长常伴有局部炎症, 肿块生长迅速且可伴有肿瘤坏死, 因血供丰富, 临床表现可呈现为呕血、黑便等。危险度分级被认为是胃间质瘤患者最重要的预后因素之一, 也是患者术后是否口服伊马替尼辅助治疗的重要参考依据。准确的术后危险度分级关系患者的预后。目前临床较为推崇的是 NIH 分级, 其分级依据指标主要包括肿瘤大小、核分裂象、术中瘤体是否破裂等^[11]。CAR 与胃间质瘤的关系鲜有报道, 本研究通过分析 108 例胃间质瘤患者的 CAR 值与临床病理学特征的关系, 发现 CAR 值与肿瘤直径和核分裂象密切相关: 患者术前 CAR 值越高提示肿瘤直径越大、肿瘤核分裂象越高 ($P<0.05$)。该结果提示, 胃间质瘤具有 CAR 值越大, 侵袭性更高、预后较差的肿瘤特点。本研究还表明, CAR 值与

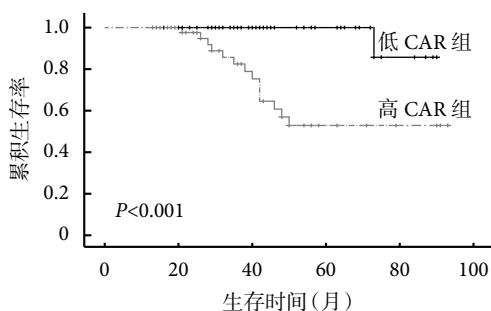


图 1 示不同 CAR 组患者的生存曲线

NIH 相关,随着 CAR 值的增大,NIH 分级增加,胃间质瘤的侵袭危险度上升。此外,本组患者的随访结果表明,高 CAR 组患者的死亡人数多于低 CAR 组,且在生存曲线图上也同样可以看出,低 CAR 组患者的生存明显优于高 CAR 组,差异有统计学意义 ($P < 0.001$)。此次研究结果提示,术前 CAR 值可以作为初步评价患者肿瘤侵袭危险度、术后 NIH 危险度分级及预后的重要参考指标之一。鉴于此,笔者认为,若将 CAR 值纳入 NIH 分级,术后危险度分级可能更加客观和准确,更有利于患者术后治疗措施的选择。但是本研究仍存在诸多不足:首先本研究为回顾性、单中心、小样本研究,存在一定的局限;此外,CAR 值作为一种反映炎症反应与营养状态的指标,是否可以综合代表其他炎症反应和营养状态的指标以判断患者的预后,仍待研究。因此仍需多中心、大样本、前瞻性随机对照实验予以验证。

综上所述,CAR 值与肿瘤直径和核分裂象这 2 类恶性指标密切相关;同时,CAR 值还与 NIH 分级相关,随着 CAR 值的增大,胃间质瘤的侵袭危险度上升,提示 CAR 值可作为预测胃间质瘤恶性程度的新指标,有望成为 NIH 分级依据的新因素。

参考文献

- Mazur MT, Clark HB. Gastric stromal tumors. Reappraisal of histogenesis. *Am J Surg Pathol*, 1983, 7(6): 507-519.
- Blay JY, Shen L, Kang YK, et al. Nilotinib versus imatinib as first-line therapy for patients with unresectable or metastatic gastrointestinal stromal tumours (ENESTg1): a randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol*, 2015, 16(5): 550-560.
- Cassier PA, Ducimetière F, Lurkin A, et al. A prospective epidemiological study of new incident GISTs during two consecutive years in Rhône Alpes region: incidence and molecular distribution of GIST in a European region. *Br J Cancer*, 2010, 103(2): 165-170.
- Miettinen M, Lasota J. Gastrointestinal stromal tumors. *Gastroenterol Clin North Am*, 2013, 42(2): 399-415.
- 谭至柔,黄雪,张瑜红. 46 例胃间质瘤的临床分析. *中国现代医学杂志*, 2011, 21(33): 4186-4187, 4191.
- Pisters PW, Blanke CD, von Mehren M, et al. A USA registry of gastrointestinal stromal tumor patients: changes in practice over time and differences between community and academic practices. *Ann Oncol*, 2011, 22(11): 2523-2529.
- Søreide K, Sandvik OM, Søreide JA, et al. Global epidemiology of gastrointestinal stromal tumours (GIST): a systematic review of population-based cohort studies. *Cancer Epidemiol*, 2016, 40: 39-46.
- Wang M, Xu J, Zhang Y, et al. Gastrointestinal stromal tumor: 15-years' experience in a single center. *BMC Surg*, 2014, 14: 93.
- Yamamoto H, Oda Y. Gastrointestinal stromal tumor: recent advances in pathology and genetics. *Pathol Int*, 2015, 65(1): 9-18.
- Joensuu H, Eriksson M, Sundby Hall K, et al. One vs three years of adjuvant imatinib for operable gastrointestinal stromal tumor: a randomized trial. *JAMA*, 2012, 307(12): 1265-1272.
- Joensuu H, Eriksson M, Sundby Hall K, et al. Adjuvant imatinib for high-risk GI stromal tumor: analysis of a randomized trial. *J Clin Oncol*, 2016, 34(3): 244-250.
- Joensuu H. Risk stratification of patients diagnosed with gastrointestinal stromal tumor. *Hum Pathol*, 2008, 39(10): 1411-1419.
- 尹晓南,汤苏敏,尹源,等.胃间质瘤患者术前 PLR、d-NLR 值与预后的关系. *四川大学学报:医学版*, 2017, 48(2): 239-243, 275.
- 胡根,李威,邵国益,等.术前血小板和淋巴细胞比值对胃间质瘤患者预后的预测价值. *肿瘤防治研究*, 2018, 45(7): 479-482.
- 金鑫,冯利,李福广,等.血清中性粒细胞/淋巴细胞比值与胃间质瘤患者预后的关系及其临床意义. *中国普外基础与临床杂志*, 2013, 20(8): 910-914.
- Kudou K, Saeki H, Nakashima Y, et al. C-reactive protein/albumin ratio is a poor prognostic factor of esophagogastric junction and upper gastric cancer. *J Gastroenterol Hepatol*, 2019, 34(2): 355-363.
- Liu X, Sun X, Liu J, et al. Preoperative C-reactive protein/albumin ratio predicts prognosis of patients after curative resection for gastric cancer. *Transl Oncol*, 2015, 8(4): 339-345.
- Ni XF, Wu J, Ji M, et al. Effect of C-reactive protein/albumin ratio on prognosis in advanced non-small-cell lung cancer. *Asia Pac J Clin Oncol*, 2018, 14(6): 402-409.
- Toiyama Y, Shimura T, Yasuda H, et al. Clinical burden of C-reactive protein/albumin ratio before curative surgery for patients with gastric cancer. *Anticancer Res*, 2016, 36(12): 6491-6498.
- 刘恒昌,陈羽佳,许永飞,等.术前 C 反应蛋白与白蛋白比值对胃癌患者预后的影响. *中国实验诊断学*, 2018, 22(1): 27-29.
- 乔乐乐,王公平,周博,等.胃癌患者术前 CRP/Alb 比与淋巴结转移相关性的研究. *中国肿瘤临床*, 2017, 44(5): 210-213.
- Morris-Stiff G, Gomez D, Prasad KR. C-reactive protein in liver cancer surgery. *Eur J Surg Oncol*, 2008, 34(7): 727-729.
- Du J, Hu W, Yang C, et al. C-reactive protein is associated with the development of tongue squamous cell carcinoma. *Acta Biochim Biophys Sin (Shanghai)*, 2018, 50(3): 238-245.
- Fiala O, Hosek P, Pesek M, et al. Prognostic role of serum C-reactive protein in patients with advanced-stage NSCLC treated with pemetrexed. *Neoplasma*, 2017, 64(4): 605-610.
- Frydenberg H, Thune I, Lofterod T, et al. Pre-diagnostic high-sensitive C-reactive protein and breast cancer risk, recurrence, and survival. *Breast Cancer Res Treat*, 2016, 155(2): 345-354.
- Kim ES, Kim SY, Koh M, et al. C-reactive protein binds to integrin $\alpha 2$ and Fc γ receptor 1, leading to breast cell adhesion and breast cancer progression. *Oncogene*, 2018, 37(1): 28-38.
- Heneghan HM, Zaborowski A, Fanning M, et al. Prospective study of malabsorption and malnutrition after esophageal and gastric cancer surgery. *Ann Surg*, 2015, 262(5): 803-807.
- Ryan AM, Power DG, Daly L, et al. Cancer-associated malnutrition, cachexia and sarcopenia: the skeleton in the hospital closet 40 years later. *Proc Nutr Soc*, 2016, 75(2): 199-211.
- Fairclough E, Cairns E, Hamilton J, et al. Evaluation of a modified early warning system for acute medical admissions and comparison with C-reactive protein/albumin ratio as a predictor of patient outcome. *Clin Med (Lond)*, 2009, 9(1): 30-33.

收稿日期: 2019-01-13 修回日期: 2019-02-21

本文编辑: 罗云梅