

血清 C 反应蛋白与晚期非小细胞肺癌患者化疗疗效的相关性

刘丽荣, 侯芳芳, 张海波, 刘译鸿, 李文竹, 瞿燕春, 陈显

广东省中医院肿瘤科, 广东 广州 510120

摘要: **目的** 观察晚期非小细胞肺癌患者化疗疗效与 C 反应蛋白(CRP)升高水平的相关性。**方法** 选择 2017 年 1 月至 2018 年 8 月在广东省中医院肿瘤科接受 GC 或 GP 方案化疗的晚期非小细胞肺癌患者 60 例患者为研究对象,每次疗程治疗前后检测其血清 CRP 水平,每两次疗程治疗结束后进行影像学检查,根据 RECIST 标准评估临床疗效,观察 CRP 水平和化疗疗效的相关性。**结果** 单因素分析显示,不同年龄、性别、吸烟史、原发灶大小、转移灶数目的患者血清 CRP 水平差异无统计学意义($P > 0.05$);而不同美国东部肿瘤协作组(ECOG)评分的患者血清 CRP 水平差异有统计学意义($P < 0.05$)。单变量生存分析中,ECOG 评分和血清 CRP 水平是影响患者化疗疗效的重要因素($P < 0.05$)。COX 多因素分析结果显示,异常 CRP 水平、原发灶大小 > 5 cm、高 ECOG 评分、转移灶数目 > 3 个是影响非小细胞肺癌预后的危险因素($P < 0.05, P < 0.01$)。**结论** 对于晚期非小细胞肺癌患者,CRP 的存在及增强是独立的不良预后因素,CRP 水平越高,对化疗反应性越差。

关键词: 非小细胞肺癌, 晚期; C 反应蛋白; 化疗; 影响因素

中图分类号: R 734.2 文献标识码: B 文章编号: 1674-8182(2020)06-0778-03

Relationship between serum CRP and chemotherapy efficacy in patients with advanced non-small cell lung cancer

LIU Li-rong, HOU Fang-fang, ZHANG Hai-bo, LIU Yi-hong, LI Wen-zhu, QU Yan-chun, CHEN Xian

Department of Oncology, Guangdong Provincial Hospital of Chinese Medicine, Guangzhou, Guangdong 510120, China

Corresponding author: ZHANG Hai-bo, E-mail: haibozh@aliyun.com

Abstract: Objective To observe the correlation between serum C-reactive protein (CRP) level and chemotherapy efficacy in patients with advanced non-small cell lung cancer (NSCLC). **Methods** Sixty patients with advanced NSCLC received chemotherapy of gemcitabine/paclitaxel (GP) and gemcitabine/cisplatin (GC) regimens from January 2017 to August 2018 were enrolled. The serum CRP level was measured before and after each course of treatment; the imaging examinations were performed after every two treatment courses. According to response evaluation criteria in solid tumors (RECIST) criteria, the clinical effect was evaluated, and the correlation between CRP level and chemotherapy effect was observed. **Result** Single-factor analysis showed that the serum CRP level was not related to age, gender, smoking (all $P > 0.05$), but was related to the score of Eastern Cancer Cooperation Group (ECOG), the size of the primary tumor and the different number of metastases (all $P < 0.05$). In univariate survival analysis, serum CRP level, ECOG score, size of primary lesion and number of metastatic lesions were the important factors affecting the efficacy of chemotherapy. COX multivariate analysis showed that ECOG score, number of metastases and CRP level were the risk factors for the prognosis of NSCLC. **Conclusion** For advanced NSCLC patients, the presence of CRP is an independent adverse prognostic factor. The higher the CRP level, the worse the response to chemotherapy.

Key words: Non-small cell lung cancer, advanced; C-reactive protein; Chemotherapy; Affecting factor

Fund program: Joint Project of Department of Science and Technology of Guangdong Province and Guangdong College of Traditional Chinese Medicine (2014A020221113); Project of Department of Science and Technology of Guangdong Province (2014A020221046); Hospital Project of Traditional Chinese Medicine of Guangdong Province (YN2016QL04)

慢性炎症不但在肺癌形成的初期起关键性作用,而且对发展中的肿瘤是一个重要的危险因素,其在肿瘤发展和转移都发挥了重要促肿瘤作用。本研究选择 2017 年 1 月至 2018 年 8 月来源于在广东省中医院肿瘤科的晚期非小细胞肺癌(NSCLC)患者,检测其 C 反应蛋白(CRP)水平,并进行临床资料分析,旨在探讨晚期 NSCLC 患者 CRP 水平与临床病理特征之间的关系以及对一线化疗疗效的影响。报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 观察病例共 60 例均来源于 2017 年 1 月至 2018 年 8 月在广东省中医院肿瘤科住院的晚期 NSCLC 患者。其中,男 38 例,女 22 例;年龄 41 ~ 74 岁,平均 51.7 岁;肺腺癌 30 例,鳞状细胞癌 28 例,大细胞癌 2 例;临床分期均为 III B ~ IV 期。纳入标准:(1)符合非小细胞肺癌诊断标准:按中国抗癌协会 1999 年《新编常见恶性肿瘤诊治规范》^[1];(2)按 AJCC 肺癌国际分期标准^[2],临床分期为 III B 期或 IV 期;(3)年龄在 18 ~ 80 岁;(4)美国东部肿瘤协作组(ECOG)评分 0 ~ 2;(5)无心衰,肝、肾功能不超过正常最高值的 1.25 倍,无血液病;(6)预计存活时间大于 3 个月;(7)知情同意参加本研究,签署知情同意书,依从性好,可随访。排除标准:(1)合并未控制的其他肿瘤;(2)合并未控制的急性感染;或有化脓性和慢性感染,伤口迁延不愈者;(3)1 周内使用过解热镇痛类、肾上腺皮质激素类药物者;(4)同期合并放疗、靶向治疗;(5)妊娠或哺乳期妇女。

1.2 治疗方案 接受标准 GC 或 GP 方案化疗 4 疗程:吉西他滨 1 250 mg/m² ivgtt D1、D8,卡铂血药浓度-时间曲线下面积(AUC) 5 mg · ml⁻¹ · min⁻¹ ivgtt D1,或顺铂 25 mg/m² ivgtt D1 ~ D3,每 21 天 1 个疗程,共 4 个疗程。

1.3 观察指标

1.3.1 肿瘤评估 治疗前检查胸部增强 CT、腹部 B 超、全身骨 ECT 和头颅 MR,治疗后每 2 疗程治疗结束后进行影像学检查,根据 RECIST 标准评估临床疗效^[3]。

1.3.2 CRP 治疗前后采取清晨肘部静脉血 2 ml,采用速率散射比浊法,检测仪器为 Roche Modlar PPI 全自动生化分析仪, Roche CRP 试剂,严格按照试剂盒和仪器标准操作规程进行检测。正常值参考范围:0 ~ 6 mg/L。

1.4 统计学方法 数据使用 SPSS 17.0 软件进行统计分析处理。计数资料使用构成比和率表示,组间比较采用 χ^2 检验。多因素分析采用 COX 回归分析。

所有检验采取双侧检验,检验水准 $\alpha = 0.05$ 。

2 结果

2.1 患者临床资料及治疗前 CRP 表达情况 60 例患者未治疗前血清 CRP 水平为 (83 ± 26) mg/L,治疗后血清 CRP 水平为 (54 ± 17) mg/L。单因素分析显示,不同年龄、性别、吸烟史、原发灶大小、转移灶数目的患者血清 CRP 水平差异无统计学意义($P > 0.05$);而不同 ECOG 评分的患者血清 CRP 水平差异有统计学意义($P < 0.01$)。见表 1。

2.2 疗效分析 单变量生存分析中, ECOG 评分和血清 CRP 水平是影响患者化疗疗效的重要因素($P < 0.05$)。见表 2。COX 多因素分析结果显示,异常 CRP 水平、原发灶大小 > 5 cm、高 ECOG 评分、转移灶数目 > 3 个是影响非小细胞肺癌预后的危险因素($P < 0.05, P < 0.01$)。见表 3。

表 1 患者临床资料及 CRP 水平比较 ($n = 60$, 例)

临床病理特征	例数	CRP 正常 ($n = 38$)	CRP 异常 ($n = 22$)	χ^2 值	P 值
年龄(岁)					
<65	32	20	12	0.021	0.886
≥ 65	28	18	10		
性别				0.001	0.970
男	38	24	14		
女	22	14	8		
ECOG 评分				9.408	0.002
0 ~ 1	37	29	8		
2	23	9	14		
吸烟史				0.462	0.496
是	32	19	13		
否	28	19	9		
原发灶				1.447	0.229
≤ 5 cm	36	25	11		
> 5 cm	24	13	11		
转移灶数目				0.574	0.449
≤ 3 个	40	24	16		
> 3 个	20	14	6		

表 2 影响晚期 NSCLC 患者化疗疗效的单因素分析 例(%)

变量	例数	有效	χ^2 值	P 值
ECOG 评分				
0 ~ 1	37	25(67.6)	6.160	0.013
2	23	8(34.8)		
CRP			6.007	0.014
正常	38	21(55.3)		
异常	22	5(22.7)		
原发灶			0.423	0.515
≤ 5 cm	36	15(41.7)		
> 5 cm	24	8(33.3)		
转移灶数目			1.212	0.271
≤ 3 个	40	20(50.0)		
> 3 个	20	7(35.0)		

表 3 影响晚期 NSCLC 患者化疗疗效的 COX 多因素分析

变量	P 值	OR 值(95% 可信区间)
高 ECOG 评分	<0.01	1.628(1.415~2.376)
异常 CRP 水平	<0.01	1.635(1.353~2.676)
原发灶大小 >5 cm	<0.05	1.267(1.096~1.733)
转移灶数目 >3 个	<0.05	1.389(1.253~1.821)

3 讨论

大多数肺癌患者的血清 CRP 增高,有研究报道 106 例晚期的非小细胞肺癌患者中,有 80% 的患者 CRP 增高^[4-5]。国外有报道提示系统性炎症反应(表现为血清 CRP 的升高)与疾病的分期无关,但与肿瘤大小呈正相关^[6-7],国内赵怡卓等^[8]认为血清 CRP 水平随肿瘤分期的增高而增高,在非小细胞肺癌的患者中,CRP 升高与鳞癌相关性高,与腺癌相关性低,这可能是非腺癌的表型优先刺激所致炎症反应。Scott 等^[9]报道未手术的非小细胞肺癌患者中,系统性炎症反应的存在及增强(表现为 CRP 的指数倍升高)与体力状态下降、体重下降、乏力增加及生存期下降有关,表明这些患者出现进行性的营养和功能下降有一个共同的机制,它最终可以影响生存期。这可能是因为炎症前细胞因子及炎症因子的释放,引起代谢紊乱和无脂肪组织的丢失,这些因子也可能促进肿瘤的生长,而肿瘤生长又进一步刺激炎症反应,如此相互影响^[10-11]。

本研究表明,对于晚期非小细胞肺癌患者,血清 CRP 的存在及增强是独立的不良预后因素,与年龄、分期、体力状态无关,系统性炎症反应越强烈,CRP 水平越高,对化疗反应性越差,其总体和疾病特异性生存率越低,预后越差。

近年来的研究提示,炎症和肿瘤有着重要的联系,肿瘤细胞的转移有赖于其与维持自身平衡的因子相互作用,这些因子可以促进肿瘤细胞生长、生存、血管形成、侵犯和转移,影响患者化疗的疗效及预后^[12-13]。

参考文献

- [1] 中国抗癌协会. 新编常见恶性肿瘤诊治规范: 合订本[M]. 北京: 中国协和医科大学出版社, 1999.
- [2] Detterbeck FC, Boffa DJ, Kim AW, et al. The eighth edition lung cancer stage classification[J]. Chest, 2017, 151(1): 193-203.
- [3] 高蒙蒙. 对比 RECIST1.1 标准与 EORTC 标准在晚期 NSCLC 治疗疗效评价的研究[D]. 石家庄: 河北医科大学, 2015.
- [4] Scott HR, McMillan DC, Brown DJ, et al. A prospective study of the impact of weight loss and the systemic inflammatory response on quality of life in patients with inoperable non-small cell lung cancer[J]. Lung Cancer, 2003, 40(3): 295-299.
- [5] Jones JM, McGonigle NC, McAnespie M, et al. Plasma fibrinogen and serum C-reactive protein are associated with non-small cell lung cancer[J]. Lung Cancer, 2006, 53(1): 97-101.
- [6] 李超, 陈俊花, 吴静. 康莱特注射液联合 NP 方案化疗对晚期 NSCLC 患者免疫状态、炎症因子及生命质量的影响[J]. 国际肿瘤学杂志, 2018, 45(9): 535-538.
- [7] 段敏, 贾春芳, 段昕. 益气固本汤联合 DC 方案化疗对局部晚期非小细胞肺癌患者血清肿瘤标志物、炎症因子及免疫功能的影响[J]. 海南医学院学报, 2018, 24(1): 79-82.
- [8] 赵怡卓, 张伟, 吴京, 等. 肺癌患者血清 C 反应蛋白检测与预后关系的探讨[J]. 临床肿瘤学杂志, 2007, 12(8): 575-578.
- [9] 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.
- [10] 陈超, 陆海林, 李燕, 等. C 反应蛋白预测晚期非小细胞肺癌一线方案化疗近期疗效的作用分析[J]. 国际检验医学杂志, 2017, 38(10): 1428-1430.
- [11] 胡建平, 汤兵祥, 韩俊奎. 多西紫杉醇联合 GP 化疗方案对晚期非小细胞肺癌患者炎症因子、免疫功能及临床症状的影响[J]. 癌症进展, 2017, 15(10): 1168-1170.
- [12] 汪建, 王兴远, 周伟, 等. 埃克替尼治疗晚期非小细胞肺癌的疗效及对患者血清相关指标水平的影响[J]. 现代生物医学进展, 2017, 17(19): 3738-3741, 3779.
- [13] 佟磊, 李明静. 利肺健脾方辅助治疗对晚期 NSCLC 患者炎症因子、肿瘤标志物的影响[J]. 中国现代医学杂志, 2018, 28(36): 44-47.

收稿日期: 2019-09-15 编辑: 王娜娜