

外周血炎症因子水平与原发性肺癌患者营养状况的相关性临床研究

高文君, 杨守梅, 吴 丹, 刘 杏, 左 政, 李苏宜

(中国科学技术大学附属第一医院西区(安徽省肿瘤医院), 安徽 合肥 230031)

摘 要: [目的] 探究原发性肺癌营养不良患者与外周血炎症因子水平的相关性。[方法] 对 2018 年 1 月至 2021 年 12 月 222 例住院原发性肺癌患者应用 PG-SGA 进行营养状况评估, 并根据 PG-SGA 评分将患者分成 3 组: 无或可疑营养不良组、中度营养不良组及重度营养不良组。分析患者营养不良的发生情况及其与临床病理特征、营养指标及外周血多项炎症指标的关系。[结果] 222 例原发性肺癌患者中, 无或可疑营养不良者占 34.2%(76/222), 中度营养不良者占 36.0%(80/222), 重度营养不良者占 29.8%(66/222)。3 组患者的性别、年龄、病理组织学类型及血脂水平差异均无统计学意义($P>0.05$)。随着营养不良程度加重, 患者的临床分期较晚, 其体质指数、血红蛋白、淋巴细胞计数、前白蛋白、白蛋白、预后营养指数呈逐步下降趋势, 差异均有统计学意义($P<0.05$)。重度营养不良患者更易出现血小板和 D-二聚体的升高, 且外周血中性粒细胞计数、单核细胞计数、C-反应蛋白、白细胞介素-6、中性粒细胞与淋巴细胞比值、血小板与淋巴细胞比值水平更高, 而淋巴细胞与单核细胞比值更低, 差异均有统计学意义($P<0.05$)。营养指标前白蛋白和预后营养指数预测营养不良的最佳截断值分别为 163 mg/L 和 43; 炎症因子指标 CRP、IL-6、NLR、PLR 和 LMR 预测营养不良的最佳截断值分别为 31.5 mg/L、13.5 pg/mL、4.2、177.4 和 1.9。经营养支持治疗后, 中重度营养不良患者营养指标 PAB、ALB 水平较治疗前明显提高, 炎症因子 CRP、IL-6 水平较治疗前明显降低, 差异均有统计学意义($P<0.05$)。[结论] 原发性肺癌患者营养不良发生率高。PG-SGA 评分与炎症因子水平及营养指标相关性较好。营养支持治疗可改善肺癌患者营养状况, 降低炎症因子水平, 可能会给患者带来临床获益。

关键词: 原发性肺癌; 营养不良; 营养评估; PG-SGA; 炎症因子; 营养支持治疗

中图分类号: R734.2 **文献标识码:** A **文章编号:** 1671-170X(2022)10-0833-08

doi: 10.11735/j.issn.1671-170X.2022.10.B006

Correlation between Serum Inflammatory Factor Levels and Nutritional Status in Patients with Primary Lung Cancer

GAO Wen-jun, YANG Shou-mei, WU Dan, LIU Xing, ZUO Zheng, LI Su-yi

(Anhui Provincial Cancer Hospital, The First Affiliated Hospital, University of Science and Technology of China(Western Campus), Hefei 230031, China)

Abstract: [Objective] To investigate the relationship between serum inflammatory factor levels and nutritional status in lung cancer patients. [Methods] A total of 222 patients with lung cancer admitted in Anhui Provincial Cancer Hospital from January 2018 to December 2021 were enrolled in the study. The nutritional status was evaluated by Patient-Generated Subjective Global Assessment (PG-SGA). According to PG-SGA score, patients were classified as no or suspected malnutrition, moderate malnutrition or severe malnutrition. The relationship of nutritional indicators with clinicopathological and serum inflammatory factors was evaluated. [Results] Among the 222 patients, there were 76 cases in no or suspected malnutrition group(34.2%), 80 cases in moderate malnutrition group(36.0%) and 66 cases in severe malnutrition group(29.8%). There was no significant difference in gender, age, tumor type and blood lipid levels among three groups ($P>0.05$). The proportion of patients with late clinicopathological stage was higher in the moderate or severe malnutrition group. The BMI, hemoglobin levels, lymphocyte counts, prealbumin, albumin and PNI decreased with the increase of malnutrition degree. Patients with severe malnutrition were more likely to have high platelet count, and elevated D-dimer levels. And they had higher levels of neutrophil count, monocyte count, CRP, IL-6, NLR and PLR levels, while LMR was lower(all $P<0.05$). The optimum cut-off of PAB and PNI were 163 mg/L and 43 for diagnosis of malnutrition. And the optimum cut-off values of CRP, IL-6, NLR, PLR and LMR for diagnosis of malnutrition were 31.5 mg/L, 13.5 pg/mL, 4.2, 177.4 and 1.9, respectively. After nutritional support, the levels of PAB and ALB in the moderate or severe malnutrition group were significantly increased, and the levels of CRP and IL-6 were decreased($P<0.05$). [Conclusion] The incidence of malnutrition is high in lung cancer patients. The score of PG-SGA is well correlated with nutritional indicators and inflammatory indicators. Nutritional support can improve the nutritional condition and reduce the levels of inflammatory factors of patients with lung cancer, which may bring clinical benefits to patients.

Subject words: primary lung cancer; malnutrition; nutritional assessment; PG-SGA; inflammatory indicators; nutritional support

通信作者: 李苏宜, E-mail: njlisuyi@sina.com

收稿日期: 2022-07-04; **修回日期:** 2022-08-22

15%~40%的原发性肺癌患者会发生营养不良,晚期肺癌患者营养不良发生率则高达50%~80%,且常伴骨骼肌和内脏蛋白减少^[1],阻碍抗肿瘤药物治疗的顺利实施和患者生存质量的提升。欧洲肠外肠内营养学会(European Society for Clinical Nutrition and Metabolism, ESPEN)指南建议,所有肿瘤患者都应尽早进行营养评估^[2]。患者主观整体评估(patient-generated subjective global assessment, PG-SGA)是专门针对肿瘤患者的营养评估方法,其评估营养不良的灵敏度为98%,特异度达82%^[3]。

多项研究证实^[4-6],血红蛋白(hemoglobin, HB)、前白蛋白(prealbumin, PAB)、白蛋白(albumin, ALB)、C-反应蛋白(C-reactive protein, CRP)、淋巴细胞计数(lymphocyte count, Ly)、白细胞介素-6(interleukin-6, IL-6)等指标可反映患者营养状态及炎症状态,且与肿瘤患者的临床预后密切相关。由于原发性肺癌患者的营养状况与外周血炎症因子水平的变化情况尚少见相关临床研究报道,本文通过对原发性肺癌患者以PG-SGA法评估其营养状况,结合外周血炎症因子等多项指标进行分析,判断PG-SGA评分与营养指标及外周血炎症因子的相关性,以期原发性肺癌患者的临床干预决策提供依据。

1 资料与方法

1.1 研究对象

患者纳入标准:①年龄18~90岁;②病理诊断明确为原发性肺癌且首次住院患者;③意识清楚,无交流障碍,能够配合研究;④不合并其他部位的原发性肿瘤;⑤无感染及代谢性疾病,重要器官无功能障碍。

纳入2018年1月至2021年12月中国科学技术大学第一医院西区收治的222例原发性肺癌患者,其中男性142例,女性80例,年龄37~85岁,中位年龄(62.34±9.76)岁;病理类型为非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)183例(鳞状细胞癌48例,腺癌125例,其他类型10例),小细胞肺癌(small cell lung cancer, SCLC)39例(广泛期27例,局限期12例)。

1.2 研究方法

1.2.1 临床资料

收集所有患者的性别、年龄、肿瘤临床分期、病理组织学类型和体质指数(body mass index, BMI)等

信息。

1.2.2 营养状况评估

根据所有患者入院24 h内的PG-SGA评分进行分组:0~3分为无或可疑营养不良,PG-SGA分级为A;4~8分为中度营养不良,PG-SGA分级为B;≥9分为重度营养不良,PG-SGA分级为C^[7]。

1.2.3 营养干预

对于PG-SGA 0~3分的患者予以膳食指导,PG-SGA≥4分的患者在治疗原发病基础上,给予营养支持治疗,持续1周。每天总热量按25~30 kcal/kg供应,给予序贯肠内肠外营养支持,首先给予肠内营养支持,包括经口饮食及鼻饲,肠内营养能量不足部分通过肠外营养给予补充,直至满足患者所需摄入总量。

1.2.4 观察指标

检测患者入院24 h内及营养干预1周后的血液学指标:血红蛋白、血小板计数(platelet count, PLT)、淋巴细胞计数、ALB、PAB等,并进一步得出预后营养指数(prognostic nutrition index, PNI)[PNI=血清白蛋白值(g/L)+5×淋巴细胞计数(10⁹/L)];检测患者中性粒细胞计数(neutrophil count, NEUT)、单核细胞计数(monocyte count, MONO)、降钙素原(procalcitonin, PCT)、IL-6、CRP、中性粒细胞与淋巴细胞比值(neutrophil to lymphocyte ratio, NLR)、淋巴细胞与单核细胞比值(lymphocyte to monocyte ratio, LMR)和血小板与淋巴细胞比值(platelet to lymphocyte ratio, PLR)等炎症指标。

1.3 统计学处理

采用SPSS 26.0软件对数据进行分析。采用例(%)对计数资料进行描述;采用Shapiro-Wilk test检验方法检验数据的正态性,符合或近似正态分布的计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 描述,非正态分布的计量资料用 $M(P_{25}, P_{75})$ 描述;多组间率的差异比较采用 χ^2 检验;多组间计量资料比较采用方差分析,事后比较采用S-N-K两两比较方法;根据受试者工作特征(ROC)曲线确定各指标的最佳截断值。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 患者营养不良发生与患者临床病理特征的关系

222例原发性肺癌患者,PG-SGA评分≥2分

(发生营养不良者)共 178 例(80.2%),其中,A 级患者 76 例(34.2%),B 级患者 80 例(36.0%),C 级患者 66 例(29.8%),3 组的性别年龄构成均衡($P>0.05$)。鳞状细胞癌患者营养不良发生率 87.5%(42/48),腺癌患者营养不良发生率 76.8%(96/125);SCLC 患者营养不良发生率 82.1%(32/39);10 例其他病理类型有 8 例发生营养不良;各病理类型间营养不良发生率差异无统计学意义($P>0.05$)。不同营养状况组肿瘤分期构成不同,PG-SGA B 组患者Ⅲ~Ⅳ期比例高于 PG-SGA A 组($P<0.001$)。随着营养不良程度的加重,患者 BMI 呈逐步下降趋势,PG-SGA C 组下降尤为明显,差异有统计学意义($P<0.001$)(Table 1)。

2.2 PG-SGA 评分与血液学指标的关系

血红蛋白水平、前白蛋白、白蛋白、预后营养指数等指标在不同的 PG-SGA 分级中表达情况不同,差异有统计学意义(P 均 <0.05),随着营养不良程度

加重,上述指标呈逐步下降趋势。PG-SGA C 组患者外周血淋巴细胞计数水平明显低于 PG-SGA A 组和 PG-SGA B 组患者($P=0.02$),而 PG-SGA A 组患者和 PG-SGA B 组患者组间无统计学差异。PG-SGA C 组的患者更容易出现血小板计数的升高和 D-二聚体的升高($P_{\text{血小板}}=0.011$ 、 $P_{\text{D-二聚体}}<0.001$)。3 组间总胆固醇、甘油三酯水平差异无统计学意义($P>0.05$)(Table 2)。

2.3 PG-SGA 评分与炎症指标的关系

不同 PG-SGA 评分组患者中性粒细胞计数、单核细胞计数、CRP、IL-6、PCT、NLR、PLR 和 LMR 水平差异均有统计学意义(P 均 <0.05)。进一步两两比较显示,PG-SGA C 组的中性粒细胞计数、单核细胞计数、CRP、IL-6、NLR、PLR 水平明显高于 PG-SGA A 组和 B 组,而 PG-SGA A 组和 B 组之间无统计学差异。PG-SGA C 组的 LMR 水平明显低于 PG-SGA A 组

和 B 组,而 PG-SGA A 组和 B 组之间无统计学差异。3 组之间的 PCT 水平无统计学差异($P>0.05$)(Table 3)。

2.4 各指标预测营养不良的效能评价

2.4.1 PAB 和 PNI

采用 PAB 和 PNI 预测营养不良,结果显示,PAB 和 PNI 的 AUC 分别为 0.782 和 0.755,最佳截断值分别为 163 mg/L (灵敏度 68.2%,特异度 78.2%) 和 43 (灵敏度 60.6%,特异度 83.3%)(Table 4,Figure 1)。

Table 1 Relationship between PG-SGA score and clinicopathologic features in patients with lung cancer

Feature	N	PG-SGA assessment group			F/χ^2	P
		PG-SGA A (%)	PG-SGA B (%)	PG-SGA C (%)		
Gender						
Male	142	47(61.8)	51(63.7)	44(66.7)	0.359	0.836
Female	80	29(38.2)	29(36.3)	22(33.3)		
Age(years old)		60.18±9.07	63.76±9.62	63.09±10.38	2.951	0.054
Pathological staging						
I ~ II +limited-stage	23	18(23.7)	4(5.0)	1(1.5)	22.563	<0.001
III ~ IV +extensive-stage	199	58(76.3)	76(95.0)	65(98.5)		
Histology						
Squamous cell carcinoma	48	13(17.1)	24(30.0)	11(16.7)	5.663	0.462
Adenocarcinoma	125	45(59.2)	39(48.8)	41(62.1)		
Small cell carcinoma	39	15(19.7)	13(16.3)	11(16.7)		
Others	10	3(3.9)	4(5.0)	3(4.5)		
BMI(kg/m ²)		24.06±3.47	22.42±3.59	20.05±2.74	19.219	<0.001

Table 2 Relationship between PG-SGA score and hemological index

Factor	PG-SGA assessment group			F/H	P
	PG-SGA A	PG-SGA B	PG-SGA C		
HB(g/L)	126.00(112.25,140.25)	118.00(108.25,128.75)	105.00(88.75,118.25)	32.295	<0.001
PLT($10 \times 10^9/L$)	185.5(157.00,242.00)	209.5(168.75,259.75)	223.00(179.00,303.25)	9.011	0.011
Ly($10 \times 10^9/L$)	1.46(1.09,1.78)	1.33(0.91,1.84)	1.13(0.67,1.66)	7.826	0.020
PAB(mg/L)	215.50±59.15	196.23±63.59	137.35±62.30	30.276	<0.001
ALB(g/L)	42.54±4.42	40.07±4.95	35.73±5.83	32.502	<0.001
Total cholesterol(mmol/L)	4.52(3.97,5.01)	4.34(3.61,4.98)	4.17(3.66,4.95)	2.832	0.243
Triglyceride(mmol/L)	1.20(0.87,1.63)	1.14(0.92,1.48)	1.19(0.82,1.86)	0.107	0.948
D-dimer(mg/L)	0.56(0.36,1.23)	0.97(0.49,1.84)	2.48(1.06,5.96)	43.020	<0.001
PNI	49.38(46.33,53.66)	46.90(41.97,51.83)	41.33(37.91,46.89)	43.300	<0.001

Table 3 Relationship between PG-SGA score and inflammatory indicators[$M(P_{25},P_{75})$]

Factor	PG-SGA assessment group			$F/H\chi^2$	P
	PG-SGA A	PG-SGA B	PG-SGA C		
NEUT($\times 10^9/L$)	3.82(3.06,5.00)	3.75(2.66,5.54)	5.97(3.60,10.19)	25.092	<0.001
MONO($\times 10^9/L$)	0.49(0.40,0.62)	0.53(0.36,0.67)	0.61(0.43,0.82)	7.384	0.025
CRP(mg/L)	5.7(2.97,14.40)	7(2.97,30.00)	48.7(10.83,114.65)	41.834	<0.001
IL-6(pg/mL)	6.62(4.70,13.39)	9.45(4.71,17.62)	18.7(9.52,36.50)	24.507	<0.001
PCT(ng/mL)	0.10(0.10,0.28)	0.10(0.10,0.20)	0.10(0.17,0.38)	4.678	0.096
NLR	2.67(2.08,3.62)	2.91(1.98,5.02)	5.51(3.51,9.63)	39.096	<0.001
PLR	134.39(106.90,169.63)	164.5(115.62,230.40)	203.26(106.49,297.97)	10.731	0.005
LMR	2.69(1.92,3.51)	2.74(1.91,3.90)	1.97(1.12,3.00)	16.279	<0.001

2.4.2 CRP 和 IL-6

采用 CRP 和 IL-6 预测营养不良,结果显示,CRP 和 IL-6 的 AUC 分别为 0.778 和 0.710,最佳截断值分别为 31.5 mg/L(灵敏度 64.1%,特异度 84.5%)和 13.5 pg/mL(灵敏度 65.6%,特异度 71.6%)(Table 4,Figure 2)。

2.4.3 NLR、PLR 和 LMR

采用 NLR、PLR 和 LMR 预测营养不良,结果显示,NLR、PLR 和 LMR 的 AUC 分别为 0.762、0.606 和 0.671,最佳截断值分别为 4.2(灵敏度 65.2%,特异度 77.6%)、177.4(灵敏度 60.6%,特异度 67.9%)和 1.9(灵敏度 48.5%,特异度 78.2%)(Table 4,Figure 3)。

2.5 不同 PG-SGA 评分组患者营养干预前后营养状况指标及炎症因子水平比较

比较营养干预前后患者营养状况指标的差异,PG-SGA A 组患者的 PAB、ALB 水平营养干预前后

Table 4 The diagnostic efficacy of the different factors in predicting malnutrition

Factor	AUC	95% CI	P	Standard error	Cut-off value	Sensitivity (%)	Specificity (%)
PAB	0.782	0.722~0.834	<0.001	0.036	163	68.2	78.2
PNI	0.755	0.693~0.810	<0.001	0.038	43	60.6	83.3
CRP	0.778	0.716~0.833	<0.001	0.037	31.5	64.1	84.5
IL-6	0.710	0.642~0.772	<0.001	0.041	13.5	65.6	71.6
NLR	0.762	0.701~0.817	<0.001	0.037	4.2	65.2	77.6
PLR	0.606	0.539~0.671	0.021	0.046	177.4	60.6	67.9
LMR	0.671	0.605~0.733	<0.001	0.041	1.9	48.5	78.2

差异无统计学意义;营养干预后,PG-SGA B 组和 C 组患者 PAB 和 ALB 均较营养干预前明显提高,差异有统计学意义($P<0.05$)(Table 5)。

比较营养干预前后 3 组患者炎症因子的差异,PG-SGA A 组患者炎症因子 CRP、IL-6 水平营养干预前后差异无统计学意义;营养干预后,PG-SGA B 组和 C 组患者 CRP 和 IL-6 水平均较营养干预前明显降低,差异有统计学意义($P<0.05$)(Table 6)。

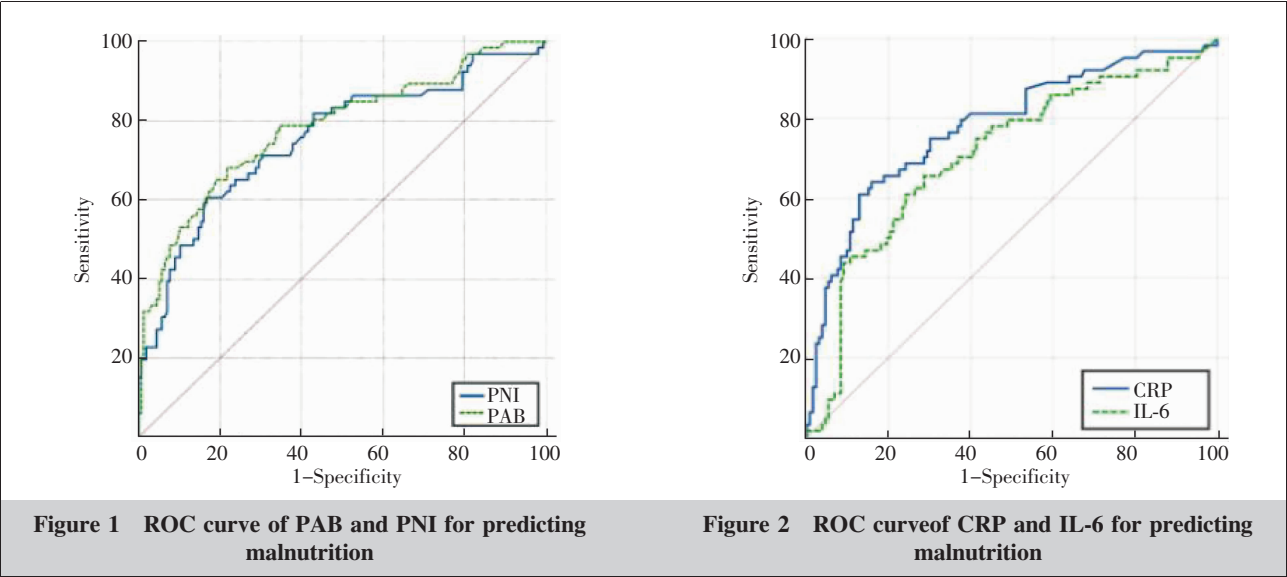


Table 5 Comparison of PAB and ALB levels before and after nutrition intervention in three groups($\bar{x}\pm s$)

Group	N	PAB(mg/L)				ALB(g/L)			
		Before nutrition intervention	After nutrition intervention	<i>t</i>	<i>P</i>	Before nutrition intervention	After nutrition intervention	<i>t</i>	<i>P</i>
PG-SGA A	76	215.5±59.15	216.43±57.18	-0.708	0.482	42.54±4.42	42.97±4.63	-0.261	0.795
PG-SGA B	80	196.23±63.59	205.79±57.52	-2.062	0.043	40.07±4.95	41.49±5.03	-2.854	0.006
PG-SGA C	66	137.35±62.3	149.02±59.02	-3.665	<0.001	35.73±5.83	36.84±4.33	-2.562	0.013

Table 6 Comparison of CRP and IL-6 levels before and after nutrition intervention in three groups($\bar{x}\pm s$)

Group	N	CRP(mg/L)				IL-6(pg/mL)			
		Before nutrition intervention	After nutrition intervention	<i>t</i>	<i>P</i>	Before nutrition intervention	After nutrition intervention	<i>t</i>	<i>P</i>
PG-SGA A	76	3.09±1.69	3.05±2.94	0.086	0.932	7.67±6.86	7.55±6.51	0.149	0.882
PG-SGA B	80	26.81±42.52	9.60±13.60	3.719	<0.001	20.02±44.56	9.30±12.66	2.126	0.037
PG-SGA C	66	65.42±60.52	43.43±42.68	5.922	<0.001	30.96±54.89	22.14±32.03	2.768	0.007

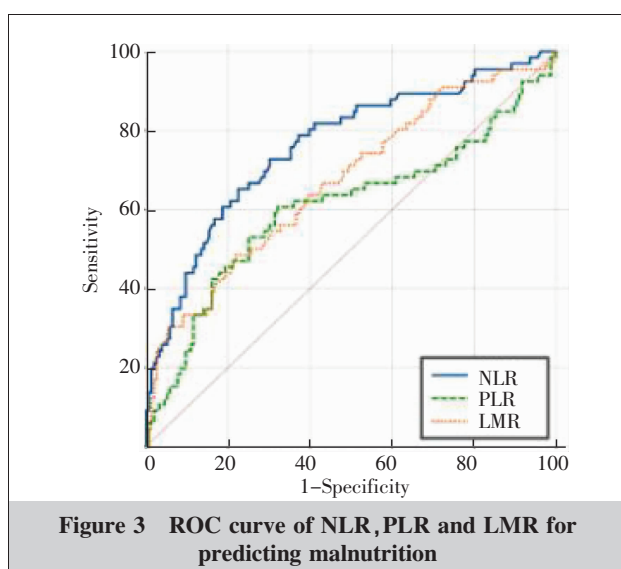


Figure 3 ROC curve of NLR, PLR and LMR for predicting malnutrition

3 讨论

原发性肺癌患者营养不良发生率高,直接或间接影响患者的抗肿瘤疗效及预后,及时发现并改善原发性肺癌患者营养状况,有利于改善抗肿瘤治疗疗效,延长生存期。PG-SGA 作为肿瘤患者营养状况的特异性评估手段,目前广泛应用于肿瘤患者中并具有较高的临床价值^[8],本研究应用 PG-SGA 法对 222 例原发性肺癌住院患者进行营养评估,营养不良患者(PG-SGA 评分 ≥ 2 分)占 80.2%,中重度营养不良患者占 65.8%。较高的营养不良发生率可能与我科专业收治营养不良肿瘤患者造成的入院率偏高有关。

本研究中,不同营养状态肺癌患者之间的性别、年龄、病理类型无统计学差异($P<0.05$),而随着 BMI

的升高患者的营养不良风险下降,这与 Li 等^[9]的研究一致。BMI 是评估机体代谢水平的重要指标,BMI 下降会严重影响机体对营养素的吸收,继发代谢功能紊乱,引起严重营养不良^[10]。本研究还发现,不同临床分期肺癌患者 PG-SGA 评分具有统计学差异($P<0.05$),中重度营养不良患者多为 III~IV 期。说明随着肿瘤进展,患者营养状况变差。已有研究显示,较高的病理分期是导致肿瘤患者营养不良的高危因素^[11]。

本研究中,不同营养状态患者之间的总胆固醇、甘油三酯水平无统计学差异($P<0.05$),而与 HB、ALB、PAB、Ly 等营养指标有关。癌性贫血是肿瘤常见的伴随疾病之一,且是影响预后的独立危险因素^[12]。叶酸、维生素 B₁₂、血清铁等造血物质缺乏导致血红蛋白合成障碍;促红细胞生成素及 IL-6、 γ 干扰素等炎症因子分泌增加进而抑制红系造血的分化成熟^[13]。而慢性炎症是营养不良加重的关键因素,故 HB 水平可能可作为营养不良的预测指标^[14]。外周血淋巴细胞在机体免疫系统及免疫应答中发挥重要作用,淋巴细胞计数下降会导致肿瘤细胞无限增殖,在此过程中能量和糖类物质被大量消耗,导致营养不良^[15]。故外周血淋巴细胞计数可能反映机体的营养状况,淋巴细胞计数 $<1.5\times 10^9/L$ 提示存在营养不良, $<0.9\times 10^9/L$ 提示存在重度营养不良^[16]。本研究还发现,随着营养不良状况的加剧,患者血小板和血 D-二聚体水平呈现递增趋势。研究表明,高凝状态和血栓形成均是加快肿瘤细胞增殖和转移的重要因素,预示着肿瘤的不良预后^[17]。因此,营养不良患者更倾向出现血栓风险及高凝状态,且更容易出现浸润转移。ALB 由肝实质细胞合成,半衰期长达 20 d,且需排除感染、肝

肾功能障碍等因素,故 ALB 水平仅可作为判断慢性营养不良的指标,不能反映近期的营养状况^[4]。PAB 是由肝细胞合成的一种急性负时相反应蛋白,半衰期仅 1.9 d,在早期营养不良诊断及蛋白质急性变化方面较 ALB 有更高的敏感性^[18]。本研究测定的 PAB 预测中重度营养不良的最佳截断值为 163 mg/L(灵敏度 68.2%,特异度 78.2%),与 Keller^[19]的 160 mg/L 基本一致。PNI 是淋巴细胞计数与白蛋白水平的综合指标,可同时反映机体的免疫及营养状态。近年来多项研究证明低 PNI 与包括原发性肺癌在内的多种肿瘤不良预后密切相关^[20-22]。Park 等^[23]研究发现 PNI 预测中重度营养不良的最佳截断值为 45,与本研究所得的最佳截断值相似。

肿瘤的发生、发展、转移与系统性炎症反应关系密切。致炎物质的持续作用造成大量炎性介质浸润,形成了肿瘤发展所需的炎性微环境。通过这些炎性介质可以活化多种信号途径,如核转录因子- κ B (nuclear factor kappa-B, NF- κ B)。NF- κ B 信号通路可刺激 IL-1、IL-6 和 TNF- α 、CRP 等多种炎症因子的表达,导致机体厌食和代谢改变,从而引起肿瘤患者能量消耗、代谢紊乱和肌肉减少^[24]。研究发现,80%的肺癌营养不良患者出现 CRP 增高 (>10 mg/L)^[25],CRP 水平也被认为是恶液质状态的独立危险因素^[26]。细胞因子 IL-6 可激活 JAK/STAT3 通路导致肌肉合成减少,调节脂肪降解加重脂肪丢失,是引发高能量消耗和肌肉损失的主要炎症因子,被认为与体重减轻和预后生存密切相关^[14,27]。本研究通过比较原发性肺癌患者不同营养状态的外周血 CRP、IL-6 水平,发现炎症因子水平随着营养不良程度的加重呈现递增趋势。CRP、IL-6 预测中重度营养不良患者的最佳截断值分别为 31.5 mg/L(灵敏度 64.1%,特异度 84.5%) 和 13.5 pg/mL(灵敏度 65.6%,特异度 71.6%)。临床上可以此作为营养不良的治疗靶点,降低炎症因子水平、减轻慢性炎症反应,可能会延缓肺癌患者营养不良的发生。

中性粒细胞作为炎症反应的核心成员,在肿瘤的发生发展中起重要的调控作用。血小板除了参与机体的生理性止血过程外,还在免疫反应和肿瘤发展中起重要作用。单核细胞通过分化增殖并在肿瘤组织中浸润,可抑制 T 淋巴细胞的活化增殖,促进肿瘤细胞的免疫逃逸。NLR 及 PLR 升高代表中性粒

细胞或血小板水平升高,淋巴细胞水平降低;LMR 降低表示淋巴细胞的相对减少和(或)单核细胞的相对增多,均可破坏机体的免疫平衡状态,降低免疫监视能力,进而促进肿瘤的浸润转移。多个研究证实^[28-30],NLR、PLR 和 LMR 可作为原发性肺癌患者预后的预测指标,高 NLR、高 PLR 和低 LMR 预示着更短的生存期。本研究结果显示随着营养不良程度的加重,LMR 水平越低,NLR 和 PLR 水平越高,差异均有统计学意义($P<0.05$),提示 NLR、PLR 和 LMR 可能作为营养状态的评估指标。NLR、PLR 和 LMR 预测中重度营养不良的最佳截断值分别为 4.2 (灵敏度 65.2%,特异度 77.6%)、177.4(灵敏度 60.6%,特异度 67.9%)和 1.9(灵敏度 48.5%,特异度 78.2%)。

营养支持治疗能够保证机体能量及营养素的摄取,恢复机体氮平衡,维护机体免疫力,提升抗肿瘤治疗耐受力,有助于疾病转归及预后^[31]。其中,肠内营养支持有助于肠黏膜屏障维护,增强神经内分泌功能,促进胃肠道功能恢复,减轻炎症反应,有益于改善机体营养状况和免疫功能;肠外营养支持能补充较为全面的营养物质,提供机体所需能量,改善蛋白质的合成和代谢,减少应激反应。本研究结果显示,序贯肠内肠外营养支持后,中重度营养不良患者的 PAB、ALB 较营养治疗前明显提高,提示序贯肠内肠外营养支持可显著改善患者营养状况,与徐黎等^[32]研究结果一致。肿瘤患者营养状态与机体炎症状态密切相关,本研究发现,序贯肠内肠外营养支持后,中重度营养不良患者的炎症因子 CRP、IL-6 较营养治疗前明显降低,提示序贯肠内肠外营养支持可显著降低患者炎症因子水平,与崔小丽等^[33]的研究结果一致。提示序贯肠内外营养支持可以改善肺癌患者营养状态,减轻炎症反应,进而可能改善患者的临床症状和预后。

原发性肺癌患者营养不良发生率高,营养不良是患者生存及预后的重要影响因素。PG-SGA 评分与炎症指标及营养指标具有较好的相关性。参考患者的 PG-SGA 评分及相关血液学指标及炎症指标水平,尽早、及时地对原发性肺癌患者进行营养评估,必要时予以临床干预,改善患者炎症水平,提高患者的营养及免疫状态,进而改善患者生存。营养干预对肺癌患者预后影响期待后续更大样本研究和进一步的随访统计结果来证实。

参考文献:

- [1] Phillips I, Allan L, Hug A, et al. Nutritional status and symptom burden in advanced non-small cell lung cancer: results of the dietetic assessment and intervention in lung cancer(DAIL) trial[J]. *BMJ Support Palliat Care*, 2021 Feb 9.[Ahead of print]
- [2] Arends J, Bachmann P, Baracos V, et al. ESPEN guidelines on nutrition in cancer patients[J]. *Clin Nutr*, 2017, 36(1):11-48.
- [3] Ferreira V, Lawson C, Gillis C, et al. Malnourished lung cancer patients have poor baseline functional capacity but show greatest improvements with multimodal prehabilitation[J]. *Nutr Clin Pract*, 2021, 36(5):1011-1019.
- [4] Bacha S, Mejdoub El Fehri S, Habibech S, et al. Impact of malnutrition in advanced non-small cell lung cancer[J]. *Tunis Med*, 2018, 96(1):59-63.
- [5] 翁敏, 代正燕, 甘志明, 等. 常见恶性肿瘤住院患者营养状况及影响因素分析 [J]. *肿瘤代谢与营养电子杂志*, 2022, 9(2):195-199.
Weng M, Dai ZY, Gan ZM, et al. Analysis of nutritional status and influencing factors of hospitalized patients with common cancer [J]. *Electronic Journal of Metabolism and Nutrition of Cancer*, 2022, 9(2):195-199.
- [6] Constantin GB, Firescu D, Voicu D, et al. The importance of systemic inflammation markers in the survival of patients with complicated colorectal cancer, operated in emergency[J]. *Chirurgia(Bucur)*, 2020, 115(1):39-49.
- [7] 王鹏, 王征. NRS 2002 和 PG-SGA 在恶性肿瘤同步放化疗患者中的应用比较[J]. *医学理论与实践*, 2020, 33(16):2609-2612, 2636.
Wang P, Wang Z. Comparison of NRS 2002 and PG-SGA in patients with malignant tumors undergoing concurrent chemoradiotherapy[J]. *The Journal of Medical Theory and Practice*, 2020, 33(16):2609-2612, 2636.
- [8] 杨辉, 韩小姣, 冉盖, 等. NRS2002 与 PG-SGA 在肺癌非手术患者中的应用[J]. *重庆医学*, 2020, 49(10):1677-1680.
Yang H, Han XJ, Ran G, et al. Application of NRS2002 and PG-SGA in lung cancer patients undergoing non-surgical treatment[J]. *Chongqing Medicine*, 2020, 49(10):1677-1680.
- [9] Li Z, Chen W, Li H, et al. Chinese Oncology Nutrition Survey Group. Nutrition support in hospitalized cancer patients with malnutrition in China[J]. *Asia Pac J Clin Nutr*, 2018, 27(6):1216-1224.
- [10] Icard P, Schussler O, Loi M, et al. Pre-disease and pre-surgery BMI, weight loss and sarcopenia impact survival of resected lung cancer independently of tumor stage[J]. *Cancers(Basel)*, 2020, 12(2):266.
- [11] 邢影, 董量, 付浩宇, 等. 晚期非小细胞肺癌患者营养状况及其影响因素调查 [J]. *临床肺科杂志*, 2020, 25(7):1013-1016.
Xing Y, Dong L, Fu HY, et al. Investigation of nutritional status and its influencing factors in patients with advanced non-small cell lung cancer[J]. *Journal of Clinical Pulmonary Medicine*, 2020, 25(7):1013-1016.
- [12] Paitan V, Alcarraz C, Leonardo A, et al. Anemia como factor pronóstico en pacientes con cáncer [Anemia as a prognostic factor in cancer patients][J]. *Rev Peru Med Exp Salud Publica*, 2018, 35(2):250-258.
- [13] 王亮, 邵宗鸿. 晚期肺癌患者贫血与临床病理特征和预后的关系[J]. *中华肿瘤杂志*, 2018, 40(7):512-516.
Wang L, Shao ZH. Relationship between anemia and clinical features and prognosis of advanced lung cancer patients[J]. *Chinese Journal of Oncology*, 2018, 40(7):512-516.
- [14] 潘丽, 尉浩斌, 刘伟巍, 等. 消化道肿瘤营养不良患者外周血炎症指标水平临床研究[J]. *肿瘤代谢与营养电子杂志*, 2021, 8(5):539-544.
Pan L, Yu HB, Liu WW, et al. Clinical study on malnutrition and the level of inflammatory indicators in peripheral blood of patients with digestive tract cancer [J]. *Electronic Journal of Metabolism and Nutrition of Cancer*, 2021, 8(5):539-544.
- [15] Costa MD, Vieira de Melo CY, Amorim AC, et al. Association between nutritional status, inflammatory condition, and prognostic indexes with postoperative complications and clinical outcome of patients with gastrointestinal neoplasia[J]. *Nutr Cancer*, 2016, 68(7):1108-1114.
- [16] Shigeto K, Kawaguchi T, Koya S, et al. Profiles combining muscle atrophy and neutrophil-to-lymphocyte ratio are associated with prognosis of patients with stage IV gastric cancer[J]. *Nutrients*, 2020, 12(6):1884.
- [17] 安宏达, 孙备. 高凝状态相关指标与胰腺癌患者的预后关系[J]. *中华胰腺病杂志*, 2021, 21(3):224-227.
An HD, Sun B. Relationship between hypercoagulability and prognosis in patients with pancreatic cancer [J]. *Chinese Journal of Pancreatology*, 2021, 21(3):224-227.
- [18] Zhou J, Hiki N, Mine S, et al. Role of prealbumin as a powerful and simple index for predicting postoperative complications after gastric cancer surgery [J]. *Ann Surg Oncol*, 2017, 24(2):510-517.
- [19] Keller U. Nutritional laboratory markers in malnutrition[J].

- J Clin Med, 2019, 8(6): 775.
- [20] Okada S, Shimada J, Kato D, et al. Clinical significance of prognostic nutritional index after surgical treatment in lung cancer[J]. Ann Thorac Surg, 2017, 104(1): 296–302.
- [21] 王晓红, 梅广红. 预后营养指数评估未治疗前前列腺癌患者的预后价值[J]. 肿瘤代谢与营养电子杂志, 2022, 9(1): 70–73.
- Wang XH, Mei GH. Prognostic nutrition index as a predictive tool to evaluate the prognosis of pre-treatment prostate cancer patients [J]. Electronic Journal of Metabolism and Nutrition of Cancer, 2022, 9(1): 70–73.
- [22] 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.
- Jiang AM, Ren MD, Ma YY, et al. Meta-analysis of prognostic nutritional index as a prognostic factor for non-small cell lung cancer [J]. Journal of Modern Oncology, 2022, 30(8): 1406–1411.
- [23] Park S, Ahn HJ, Yang M, et al. The prognostic nutritional index and postoperative complications after curative lung cancer resection: a retrospective cohort study [J]. J Thorac Cardiovasc Surg, 2020, 160(1): 276–285.
- [24] Zheng K, Liu X, Ji W, et al. The Efficacy of different inflammatory markers for the prognosis of patients with malignant tumors[J]. J Inflamm Res, 2021, 14: 5769–5785.
- [25] 郑旭冬, 康冬梅. 血清肌肉生长抑制素及超敏 C-反应蛋白与老年患者肌肉减少症的相关性 [J]. 临床与病理杂志, 2018, 38(3): 520–524.
- Zheng XD, Kang DM. Correlation of serum myostatin and hypersensitivity C-reactive protein with sarcopenia in elderly patients[J]. Journal of Clinical and Pathological Research, 2018, 38(3): 520–524.
- [26] Vazille C, Jouinot A, Durand JP, et al. Relation between hypermetabolism, cachexia, and survival in cancer patients: a prospective study in 390 cancer patients before initiation of anticancer therapy[J]. Am J Clin Nutr, 2017, 105(5): 1139–1147.
- [27] Eskiler GG, Bezdegumeli E, Ozman Z, et al. IL-6 mediated JAK/STAT3 signaling pathway in cancer patients with cachexia[J]. Bratisl Lek Listy, 2019, 66(11): 819–826.
- [28] 戴宁凰, 郑中锋, 李威, 等. 术前淋巴细胞与血小板、中性粒细胞和单核细胞比值对非小细胞肺癌病人预后的相关性研究[J]. 临床外科杂志, 2020, 28(11): 1020–1024.
- Dai NH, Zheng ZF, Li W, et al. The correlation study of preoperative platelet to lymphocyte ratio, neutrophil to lymphocyte ratio and lymphocyte to monocyte ratio on the prognosis of patients with non-small cell lung cancer[J]. Journal of Clinical Surgery, 2020, 28(11): 1020–1024.
- [29] Mandalia H, Jones M, Oldmeadow C, et al. Prognostic biomarkers in stage IV non-small cell lung cancer(NSCLC): neutrophil to lymphocyte ratio(NLR), lymphocyte to monocyte ratio(LMR), platelet to lymphocyte ratio(PLR) and advanced lung cancer inflammation index(ALI)[J]. Transl Lung Cancer Res, 2019, 8(6): 886–894.
- [30] Kang J, Chang Y, Ahn J, et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio and risk of lung cancer mortality in a low-risk population: a cohort study [J]. Int J Cancer, 2019, 145(12): 3267–3275.
- [31] 肖春红, 张再重, 宋京翔, 等. 营养支持治疗在慢性危重症治疗中的作用 [J]. 中华胃肠外科杂志, 2019, 22(11): 1016–1020.
- Xiao CH, Zhang ZZ, Song JX, et al. Nutritional support therapy during treatment of chronic critical illness[J]. Chinese Journal of Gastrointestinal Surgery, 2019, 22(11): 1016–1020.
- [32] 徐黎, 魏虹. 老年肺癌化疗患者行胃肠内外联合营养支持对其营养及免疫功能的影响 [J]. 中国老年学杂志, 2016, (1): 123–124.
- Xu L, Wei H. Effects of combined parenteral and parenteral nutritional support on nutrition and immune function in elderly patients with lung cancer undergoing chemotherapy [J]. Chinese Journal of Gerontology, 2016, (1): 123–124.
- [33] 崔小丽, 宋春蒙. 肠内肠外营养支持序贯对重症患者营养状况、炎症因子及并发症的影响[J]. 牡丹江医学院学报, 2021, 42(4): 116–119.
- Cui XL, Song CM. Effects of sequential enteral and parenteral nutrition on nutritional status, inflammatory factors and complications in critically ill patients [J]. Journal of Mudanjiang Medical University, 2021, 42(4): 116–119.