

血清胆碱酯酶在 189 例晚期胃癌患者预后预测中的价值分析

吴志军¹, 张澄², 马泰³

(1. 马鞍山市人民医院, 安徽 马鞍山 243000; 2. 安徽省肿瘤防治所/安徽省肿瘤防治办公室, 安徽 合肥 230022; 3. 安徽医科大学第一附属医院, 安徽 合肥 230022)

摘要: [目的] 探讨血清胆碱酯酶(cholinesterase, CHE)水平在晚期胃癌患者预后预测中的价值, 建立晚期胃癌患者预后预测模型并验证。[方法] 回顾性收集 2011 年 5 月至 2019 年 12 月在马鞍山市人民医院诊治的 189 例晚期胃癌患者临床资料并进行统计学分析, 利用 X-tile 程序软件计算出 CHE 的最佳截断值(cut-off 值), 通过 Cox 比例风险模型分别评估 CHE、白蛋白(albumin, ALB)、血红蛋白(hemoglobin, HB)、中性粒细胞与淋巴细胞比值(neutrophil-to-lymphocyte ratio, NLR)等临床病理参数对总生存期(overall survival, OS)的影响; 采用多因素 Cox 风险比例回归模型筛选晚期胃癌独立预后影响因素; 通过 R 软件绘制列线图并验证。[结果] CHE 的最佳截断值为 3 611 U/L, CHE 与年龄、ECOG 评分、ALB、NLR、HB 相关($P < 0.05$)。单因素 Cox 回归分析结果显示, CHE、ALB、NLR、ECOG 评分、是否接受一线化疗与预后相关。多因素 Cox 回归分析结果显示, 性别、ECOG 评分、CHE、NLR、HB 以及是否接受一线化疗是影响晚期胃癌预后的独立因素; 基于上述 6 个参数构建的列线图预测 OS 的 C 指数为 0.753(95%CI: 0.722~0.784), 校准曲线基本沿 45°线分布。[结论] CHE 在晚期胃癌患者的预后评估中有一定的临床价值, 基于 CHE 等参数构建的列线图可较为准确地预测晚期胃癌患者预后。

关键词: 胃癌; 胆碱酯酶; 列线图; 预后预测

中图分类号: R735.2 **文献标识码:** A **文章编号:** 1671-170X(2022)12-1020-06

doi: 10.11735/j.issn.1671-170X.2022.12.B008

Analysis of the Value of Serum Cholinesterase Level in Prognosis Prediction of 189 Patients with Advanced Gastric Cancer

WU Zhi-jun¹, ZHANG Cheng², MA Tai³

(1. Ma'anshan People's Hospital, Ma'anshan 243000, China; 2. Anhui Provincial Cancer Institute/Anhui Provincial Office for Cancer Prevention and Control, Hefei 230022, China; 3. The First Affiliated Hospital of Anhui Medical University, Hefei 230022, China)

Abstract: [Objective] To explore the value of serum cholinesterase (CHE) level in the prognosis prediction of patients with advanced gastric cancer, and to construct and validate a nomogram of prognosis prediction for patients with advanced gastric cancer. [Methods] Clinical data of 189 patients with advanced gastric cancer admitted in Ma'anshan People's Hospital from May 2011 to December 2019 were retrospectively analyzed. Serum cholinesterase (CHE), albumin (ALB) and hemoglobin(HB) levels, neutrophil-to-lymphocyte ratio(NLR) and other clinicopathological parameters were measured and the optimal cut-off value of CHE was calculated by X-tile software. The factors related to the overall survival (OS) of patients was analyzed with multivariate Cox proportional hazard regression model. A nomogram was developed based on the prognostic factors patients and verified using the R software. [Results] The optimal cut-off value of CHE was 3 611 U/L and CHE was associated with age, ECOG scores, ALB, NLR, HB ($P < 0.05$). Univariate Cox regression analysis revealed that CHE, ALB, NLR, ECOG scores, and first-line chemotherapy were associated with the prognosis. Multivariate Cox regression analysis showed that gender, ECOG score, CHE, NLR, and HB levels, and first-line chemotherapy were independent prognostic factors for advanced gastric cancer. A nomogram was constructed based on these 6 parameters and the c-index for predicting OS as 0.753(95%CI: 0.722~0.784). Moreover, the calibration curve was closed to the 45-degree line. [Conclusion] In this study CHE has been proved its clinical value in prognosis prediction and a nomogram has been developed based on CHE and other 5 parameters, which may be used to predict the prognosis of patients with advanced gastric cancer.

Subject words: gastric cancer; cholinesterase; nomogram; prognosis prediction

基金项目: 安徽省重点研究与开发计划项目(1804b06020351)

通信作者: 马泰, E-mail: matai@ahmu.edu.cn

收稿日期: 2022-03-16; **修回日期:** 2022-07-22

在我国,胃癌是常见恶性肿瘤之一,是第二大常见癌症和癌症相关死亡的第三大原因,每年约新增40万例胃癌患者^[1]。晚期胃癌患者生存期短,生活质量差。决定晚期恶性肿瘤患者预后的主要因素包括患者营养状况、免疫功能、炎症反应等。血清胆碱酯酶(cholinesterase, CHE)是一种由肝脏合成,反映肝脏受损、营养状况和炎症水平的指标。Lampón 等^[2]报道血清 CHE 是负性炎症标志物,其血清水平与亚临床炎症程度呈负相关;而炎症反应可通过改变肿瘤微环境引起肿瘤细胞增殖及血管生成,从而促进肿瘤的局部进展、复发和转移。庾少梅等^[3]研究发现在营养不良状态下,肝脏合成能力低下,导致血清 CHE、白蛋白(albumin, ALB)合成减少,因而 CHE 也是反映营养状况的指标,其水平越低患者预后越差。既往研究表明,营养状况差、免疫功能低下、炎症反应水平高均是晚期恶性肿瘤患者的不良预后因素。Ran 等^[4]研究发现, CHE 可独立预测非小细胞肺癌患者的预后。Yamamoto 等^[5]分析结直肠癌患者预后,发现营养状况高水平组预后显著优于低水平组。Poetsch 等^[6]分析显示,宫颈癌患者在接受一线治疗前低 CHE 水平组疗效和预后更差。

晚期胃癌患者往往营养摄入少,营养状况差,炎症水平高,而 CHE 水平是反映这些方面的可靠指标,但其目前在晚期胃癌方面的研究较少。本文探讨外周血中 CHE 水平在晚期胃癌患者预后中的价值,并构建预后预测模型。

1 资料与方法

1.1 一般资料

回顾性收集 2011 年 5 月至 2019 年 12 月在马鞍山市人民医院诊治的 189 例晚期胃癌患者的临床资料,并进行统计学分析。患者均有完整的临床资料及随访记录,其中男性 138 例,女性 51 例;年龄 21~90 岁,中位年龄 65 岁,≥60 岁 125 例,<60 岁 64 例;ECOG 评分:0~1 分 108 例,≥2 分 81 例;接受一线化疗 136 例,未接受化疗 53 例,一线化疗方案包含铂类、氟尿嘧啶类及紫杉醇药物的单药或联合化疗,2~6 个周期。患者确诊晚期复发转移时均有完整血常规、生化常规及肿瘤标志物资料。本研究经医院伦理委员会审批通过。

1.2 纳入及排除标准

纳入标准:(1)经病理及影像学诊断为晚期胃癌;(2)治疗前接受常规生化和血常规检查等;(3)临床病理及随访资料完整。排除标准:(1)合并其他类型的恶性肿瘤;(2)合并有可能影响外周血 CHE 的其他疾病,如血液系统疾病、感染、病毒性肝炎、肝硬化等;(3)临床、病理及化验结果等相关数据不完整;(4)非肿瘤原因死亡者。

1.3 随访

采用电话随访、病历查询等方式调查患者的生存状况,随访时间截止至 2020 年 10 月。总生存期(overall survival, OS)定义为经病理及影像学诊断为晚期胃癌开始至患者死亡或末次随访时间。

1.4 统计学处理

采用 SPSS 22.0 软件进行统计学分析。采用 X-tile 3.6.1 软件(Yale 大学)确定影响生存连续型变量的截断值。CHE 与临床病理参数分布差异采用 χ^2 检验进行,Kaplan-Meier 方法计算生存曲线分析各组患者之间的生存差异,组间差异应用 Log-rank 检验进行比较。Cox 比例风险模型评估生存的影响因素。用 R 软件中“nomogram”函数绘制预测 OS 的列线图(nomogram),并通过“validate”和“calibrate”函数进行重抽样(bootstrap)验证,计算 Harrell 一致性指数(Harrell's concordance index, C 指数),并绘制校准曲线图反映模型的区分度和校准度。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 CHE 与晚期胃癌临床病理特征的相关性

X-tile 3.6.1 软件确定影响 OS 的 CHE 的截断值为 3 611 U/L(Figure 1),将 CHE 分为高值组($\geq 3 611$ U/L)和低值组($< 3 611$ U/L),同时还选取了代表营养状况和炎症指标的 ALB、血红蛋白(hemoglobin, HB)和中性粒细胞与淋巴细胞比值(neutrophil-to-lymphocyte ratio, NLR)以调整可能的混杂因素,均采用 X-tile 3.6.1 软件确定截断值(ALB 为 34.6 U/L, HB 为 98 g/L, NLR 为 6.3)。CHE 与临床病理参数分布差异分析结果显示, CHE 与年龄、ECOG 评分、ALB、NLR、HB 相关($P<0.05$)(Table 1)。Spearman 分析显示, CHE 与 HB 呈正相关($r=0.481, P<0.001$),与 ALB

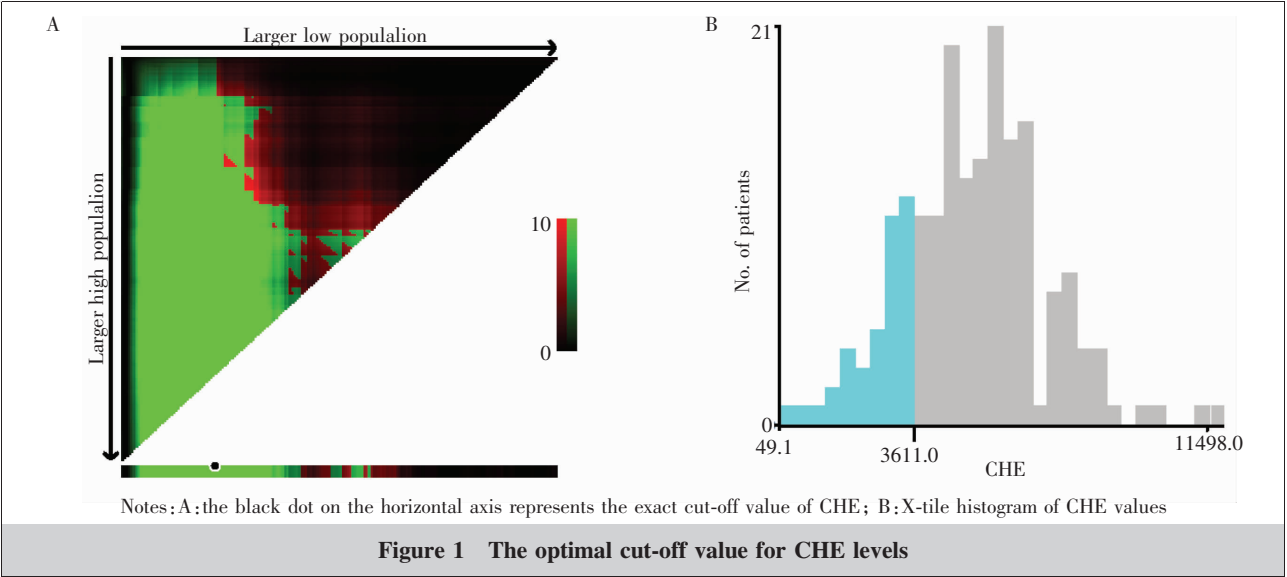


Table 1 The relationship between characteristics and CHE in 189 cases with advanced gastric cancer					
Clinical pathological characteristic	N	CHE group		χ^2	P
		<3611 U/L (n=39)	≥3611 U/L (n=150)		
Age(years old)					
< 60	64	4	60	12.227	<0.001
≥ 60	125	35	90		
Gender					
Male	139	33	106	3.095	0.103
Female	50	6	44		
Initial stage					
II ~ III	103	24	79	0.982	0.369
IV	86	15	71		
Grade					
G ₁₋₂	24	4	20	0.264	0.789
G ₃₋₄	165	35	130		
ECOG					
0~1	108	11	97	16.803	<0.001
≥2	81	28	53		
Liver metastases					
Yes	78	20	58	2.023	0.201
No	111	19	92		
Number of organ metastases					
1	102	18	84	1.208	0.285
≥2	87	21	66		
Radical surgery					
Yes	100	21	79	0.017	1.000
No	89	18	71		
ALB(g/L)					
<34.6	70	35	35	58.539	<0.001
≥34.6	119	4	115		
HB(g/L)					
<98	65	22	43	10.141	0.003
≥98	124	17	107		
NLR					
<6.3	154	22	132	20.470	<0.001
≥6.3	35	17	18		
CEA (ng/mL)					
≤3.4	62	13	49	0.006	1.000
>3.4	127	26	101		

呈正相关($r=0.679, P<0.001$), 与 NLR 呈负相关($r=-0.284, P<0.001$)。

2.2 影响 OS 的单因素和多因素 Cox 回归分析

将患者临床病理特征及相关血清指标进行单因素分析,结果显示,ECOG 评分、是否接受一线姑息性化疗、CHE、ALB、NLR 与 OS 相关 ($P<0.05$)。将上述因素纳入多因素 Cox 回归分析,结果显示: 性别、ECOG 评分、CHE、NLR、HB 以及是否接受一线化疗是影响晚期胃癌患者 OS 的独立因素 ($P<0.05$) (Table 2)。

Kaplan-Meier 方法分析高 CHE 组(≥ 3611 U/L)和低 CHE 组(< 3611 U/L)患者间的生存差异,两组中位 OS 分别为 7.95(6.30~9.60)个月、2.16(1.63~2.70)个月,差异有统计学意义($\chi^2=49.51, P<0.001$) (Figure 2)。

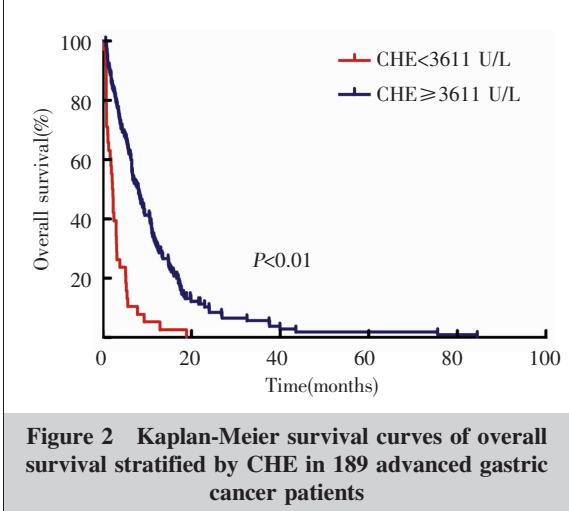


Table 2 Univariate and multivariate analyses for OS in advanced gastric cancer patients

Variable	Univariate analysis			Multivariate analysis		
	HR	95%CI	P	HR	95%CI	P
Age(≥ 60 years old vs < 60 years old)	1.12	0.82~1.52	0.477	0.97	0.67~1.44	0.943
Gender (Male vs Female)	1.21	0.87~1.68	0.261	1.78	1.21~2.60	0.003
Initial stage(II ~III vs IV)	0.76	0.56~1.01	0.062	0.59	0.31~1.13	0.110
Grade(G ₁₋₂ vs G ₃₋₄)	1.28	0.82~1.99	0.274	1.14	0.71~1.81	0.586
ECOG(0~1 vs ≥ 2)	2.59	1.90~3.52	<0.001	1.78	1.25~2.60	0.002
Liver metastases(Yes vs No)	0.88	0.65~1.19	0.402	1.27	0.83~1.65	0.380
Number of organ metastases(1 vs ≥ 2)	1.24	0.92~1.67	0.151	1.06	0.77~1.45	0.735
Radical surgery(Yes vs No)	0.90	0.66~1.20	0.446	1.28	0.68~2.38	0.437
Palliative chemotherapy(Yes vs No)	5.42	3.81~7.71	<0.001	5.54	3.58~8.56	<0.001
ALB(<34.6 g/L vs ≥ 34.6 g/L)	0.65	0.48~0.88	0.005	0.68	0.44~1.03	0.071
HB(<98 g/L vs ≥ 98 g/L)	1.24	0.91~1.69	0.173	0.56	0.39~0.81	0.002
NLR(<6.3 vs ≥ 6.3)	2.53	1.73~3.69	<0.001	1.65	1.05~2.60	0.030
CHE(<3611 U/L vs ≥ 3611 U/L)	0.28	0.20~0.41	<0.001	1.99	1.15~3.44	0.014
CEA(≤ 3.4 ng/mL vs >3.4 ng/mL)	1.17	0.86~1.60	0.33	1.41	0.99~2.00	0.055

Notes: OS: overall survival; HR: hazard ratio; CI: confidence interval

2.3 列线图预测模型的建立与验证

应用 R 软件,基于多因素分析中 6 个独立预后因素绘制预测死亡风险的列线图,依据性别、ECOG 评分、CHE、NLR、HB 以及是否接受一线化疗进行相应的赋分,再依据得到的总分值可以预测 3 个月、6 个月、12 个月的死亡风险。对得到的列线图预测模型进行重抽样验证,其预测 OS 的 C 指数为 0.649

(95% CI:0.553 ~0.745)。

根据模型预测的 3 个月、6 个月、12 个月死亡概率与实际的死亡概率差异以校准曲线表示,从图中可以看出校准曲线基本沿 45°线分布,提示预测的结局与实际结局之间能够较好地吻合 (Figure 3~4)。

3 讨论

CHE 是由肝脏细胞合成并分泌至血液中的一种糖蛋白,既往研究表明,低血清 CHE 水平与肝损伤、炎症和营养不良有关^[2]。近年来,多项研究提示 CHE 水平与恶性肿瘤的发生、发展及预后密切相关^[7-9],早在 2005 年,EAPC 指南就指出,准确预测晚期肿瘤患者的生存率对于制定姑息治疗决策和避免过度治疗非常重要^[10]。那么寻找一种简单而有效的预测预后的血清标志物成为众多临床研究探索的目标。

CHE 与炎症关系密切,而 NLR 被认为是反映全身炎症反应最有效的指标,也是评估实体瘤预后非常简单的一个指标。陈挺等^[11]对 97 例接受一线化疗晚期胃癌患者进行回顾性多因素分析发现,NLR 是晚期胃癌患者独立预后因素,数值越高,预后越差。Miyamoto 等^[12]回顾性分析了胃癌手术患者预后情况,多因素 Cox 回归分析结果显示术前 NLR 是影响胃癌患者预后的独立因素。同样 CHE 也与肿瘤患者营养状况密切相关,Ishii 等^[13]研究食管癌术后患者营养状况时发现,术后 3 个月 CHE 水平较术前明显降低。血清 ALB 水平是反映人体营养状态的最直观的指标,Yamamoto 等^[5]分析 523 例结直肠癌患者预后,发现 ALB 高

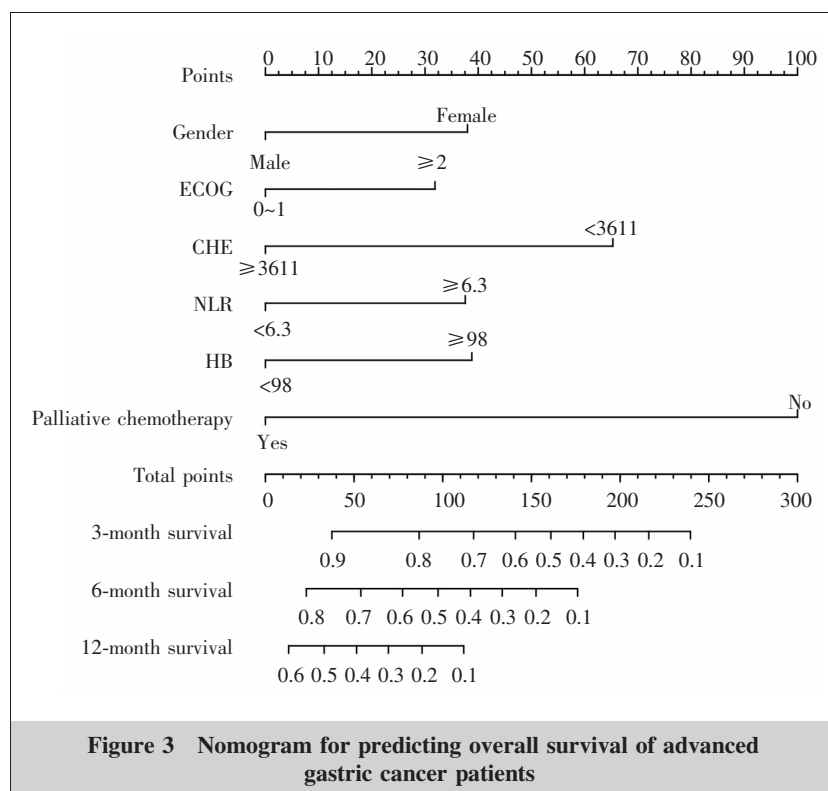


Figure 3 Nomogram for predicting overall survival of advanced gastric cancer patients

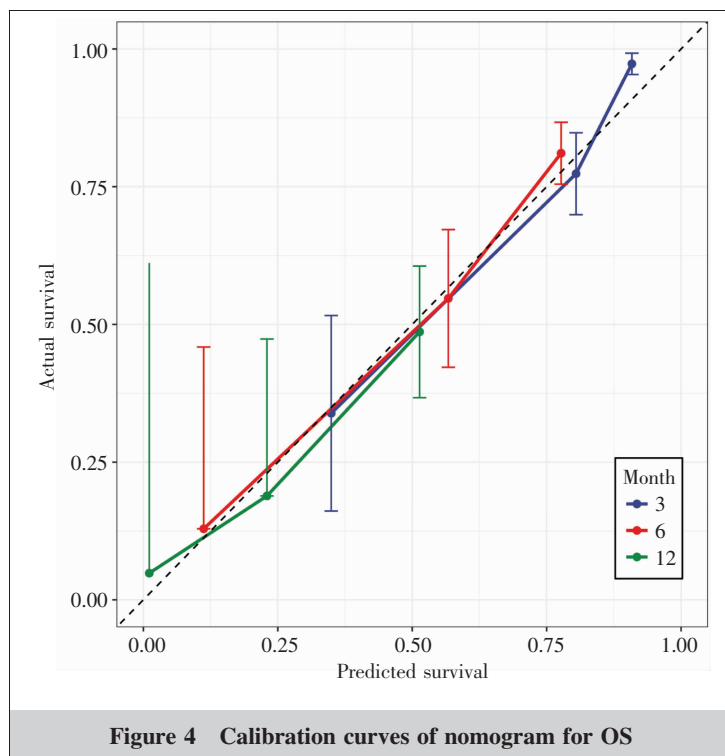


Figure 4 Calibration curves of nomogram for OS

水平组预后显著优于低水平组。综合既往相关研究,本研究探索了与机体炎症及营养状态密切相关的血清 CHE 水平在晚期胃癌患者预后预测中的价值,同时将能够直观反映患者炎症水平及营养状态的 NLR、ALB、HB 等相关指标纳入以调整混杂因素。

本研究分析了晚期胃癌患者确诊时血清 CHE 水平在预后判断中的价值,高 CHE 组(≥ 3.611 U/L)较低 CHE 组($\text{CHE} < 3.611$ U/L)死亡风险显著下降 55%, 预后相对更好;多因素 Cox 回归分析显示 CHE 水平为晚期胃癌患者的独立危险因素。同时本研究通过 Spearman 相关性分析发现, CHE 与反映炎症水平的 NLR 呈负相关,前文已述 NLR 是反映患者炎症水平的良好指标,因此 CHE 也可作为反映炎症水平的指标,这与既往相关研究吻合^[11]。此外相关性分析还发现 CHE 与反映营养状态的 HB、ALB 呈正相关, CHE 越高, HB、ALB 越高,而当患者营养状态差时会出现贫血和低蛋白血症, HB 和 ALB 下降,同时 CHE 也会下降,因此 CHE 能够综合反映出晚期胃癌患者的炎症水平及营养状态,是一个理想的预后预测指标。多因素分析显示, CHE、NLR、HB 等反映机体炎症及营养状态的指标均为晚期胃癌患者预后的独立危险因素。为了进一步验证 CHE 在晚期胃癌患者预后预测中的价值,基于性

别、ECOG 评分、CHE、NLR、HB 以及是否接受一线化疗 6 个因素进行相应的赋分,构建死亡风险列线图并进行重抽样验证,结果提示模型预测死亡概率与实际死亡概率之间较为吻合,证实了 CHE 在预测晚期胃癌患者预后中的重要作用。

本研究也存在一定的局限性:首先,这是一项回顾性研究,均为有生存随访结果的患者,且纳入该研究的患者数量少,存在选择性偏倚,仍需要大规模前瞻性、随机化、对照试验来证实结果。其次,本研究为单中心样本,仅采取重抽样的方法进行了内部验证,缺乏其他中心外部验证的数据。需要在此基础上收集前瞻性、多中心、大样本数据进行模型的验证和优化。

综上所述,血清 CHE 水平可同时反映出晚期胃癌患者的炎症状态和营养状态,可作为预测晚期胃癌患者预后的独立标志物,且构建的包含 CHE 列线图模型预测价值较高,

可较为准确地预测晚期胃癌患者的预后,对于早期发现营养状况差及炎症水平高的患者,可给予尽早干预以改善预后,对临床诊疗具有一定的指导意义。

参考文献:

- [1] Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. CA Cancer J Clin, 2018, 68(6):394-424.
- [2] Lampón N, Hermida-Cadahia EF, Riveiro A, et al. Association between butyrylcholinesterase activity and low-grade systemic inflammation[J]. Ann Hepatol, 2012, 11(3):356-363.
- [3] 庾少梅, 林珠, 连炬飞, 等. 联合检测 CHE、AFU 及 AFP 与原发性肝癌的相关性研究 [J]. 国际检验医学杂志, 2015, 36(13):1821-1822, 1825.
Yu SM, Lin Z, Lian JF, et al. Study on correlation between joint detection of CHE, AFU and AFP and primary liver cancer [J]. International Journal of Laboratory Medicine, 2015, 36(13):1821-1822, 1825.
- [4] Ran H, Ma J, Cai L, et al. Serum cholinesterase may independently predict prognosis in non-small-cell lung cancer [J]. BMC Cancer, 2022, 22(1):93.
- [5] Yamamoto M, Saito H, Uejima C, et al. Combination of serum albumin and cholinesterase levels as prognostic in-

- indicator in patients with colorectal cancer [J]. Anticancer Res, 2019, 39(2):1085-1090.
- [6] Poetsch N, Sturdza A, Aust S, et al. The value of pretreatment serum butyrylcholinesterase level as a novel prognostic biomarker in patients with cervical cancer treated with primary (chemo-)radiation therapy [J]. Strahlenther Onkol, 2019, 195(5):430-440.
- [7] 宋倩, 陈文虎. 血清胆碱酯酶与结直肠癌的关系[J]. 实用医学杂志, 2016, 32(5):824-827.
- Song Q, Chen WH. The relationship between serum cholinesterase and colorectal cancer [J]. The Journal of Practical Medicine, 2016, 32(5):824-827.
- [8] Battisti V, Bagatini MD, Maders LD, et al. Cholinesterase activities and biochemical determinations in patients with prostate cancer: influence of Gleason score, treatment and bone metastasis [J]. Biomed Pharmacother, 2012, 66(4):249-255.
- [9] Mitsunaga S, Kinoshita T, Hasebe T, et al. Low serum level of cholinesterase at recurrence of pancreatic cancer is a poor prognostic factor and relates to systemic disorder and nerve plexus invasion[J]. Pancreas, 2008, 36(3):241-248.
- [10] Maltoni M, Caraceni A, Brunelli C, et al. Prognostic factors in advanced cancer patients: evidence-based clinical recommendations—a study by the Steering Committee of the European Association for Palliative Care[J]. J Clin Oncol, 2005, 23(25):6240-6248.
- [11] 陈挺, 闵琦, 张永杰. 血清胆碱酯酶水平和中性粒细胞/淋巴细胞比值与接受一线化疗晚期胃癌患者预后的相关性分析[J]. 临床肿瘤学杂志, 2022, 27(1):32-39.
- Chen T, Min Q, Zhang YQ. Correlation between serum cholinesterase and neutrophil-to-lymphocyte and prognosis of advanced gastric cancer treated with first-line therapy [J]. Chinese Clinical Oncology, 2022, 27(1):32-39.
- [12] Miyamoto R, Inagawa S, Sano N, et al. The neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR) predicts short-term and long-term outcomes in gastric cancer patients [J]. Eur J Surg Oncol, 2018, 44(5):607-612.
- [13] Ishii K, Tsubosa Y, Niihara M, et al. Changes in the nutritional status of elderly patients after esophagectomy [J]. Esophagus, 2019, 16(4):408-412.

《肿瘤学杂志》作者/通信作者校对文稿须知

作者/通信作者自校拟发排校样稿,是期刊出版工作中不可缺少的重要环节,也是确保期刊质量的重要手段。特此重申,请作者/通信作者务必按以下要求进行校对:

(1)首先全面校对全文,对编辑提出的校样稿中需特别注意校对及需补充的内容,必须予以改正或解释。

(2)所有需修改和补充的内容,均请用红笔将正确的字符书写清楚(避免使用不规范的汉字);必须改动的字符,直接在校样稿的空白处写出,所增删字数最好相符。

(3)文题、作者、单位名称、邮政编码、通信作者等信息,务必确认无误。

(4)对正文文字(包括外文字母及大小写)、标点符号、数据、图表、计量单位、参考文献等应认真细致逐一校对;请用规范的通用药品名称(不用商品名)和医学名词,认真核查并使用标准计量单位及药物剂量。

(5)参考文献缺项的部分,应按本刊规定的著录格式进行补充。请作者务必认真核实所引用文献是否正确,并核查正文中角码是否与文后所列参考文献序号对应。

(6)校对完毕请作者/通信作者签名,并在规定的日期内将校样稿寄回编辑部。如有要求补充的资料,也需一并寄回。

(7)由于出版周期的限制,如作者/通信作者不能在规定时间内校对寄回,请及时联系本刊编辑部说明原因,否则可能造成该文稿延期出版,或者取消刊发。