

肺癌病人营养状况与预后因素

王兴盛 田振伟 储宏博 姚小梅

肺癌是我国的第一大癌症,并且呈不断上升趋势。世界卫生组织将原发性支气管肺癌分为小细胞肺癌 (small cell lung cancer, SCLC) 和非小细胞肺癌 (non-small cell lung cancer, NSCLC)。SCLC 肺癌倍增时间短、生长快,很早就发生全身转移,手术治疗有限,90% 的 SCLC 患者一线治疗首选放疗和化疗^[1]。肺癌是一种严重的消耗性疾病,晚期肺癌患者营养不良和恶病质很常见,并与肺癌病人恶病质出现有关^[2,3]。肺癌的生物标志物很多,并与细胞因子相关,营养不良和恶病质是抗肿瘤治疗中的关键问题,而化疗引起的胃肠道功能紊乱等不良反应最常见,确定预后的影响因素、及早评价肺癌患者的营养状况,对指导临床医生在放、化疗的基础上给予营养支持治疗,改善病人预后有重要意义^[4,5]。

一、肺癌病人营养状况的评价

营养不良与许多原因有关,包括生活质量差,治疗反应下降,化疗诱导的毒性增强。非小细胞肺癌的病程中营养不良可使病人对视、听刺激的反应性减弱,肌肉力量下降^[6]。常用方法有:主观全面评价 (subjective global assessment, SGA);患者总体主观评分 (patient-generated subjective global assessment, PG-SGA);微型营养评定 (mini nutritional assessment, MNA);营养不良通用筛查工具 (malnutrition universal screening tool, MUST);欧洲营养风险筛查 2002 (nutritional risk screening, NRS 2002)。

SGA 主观全面评定是目前美国营养师协会推荐的,应用于肿瘤患者营养筛选的首选方法,它可以较准确地评定肺癌术后化疗期患者的营养状况。SGA 以病史和临床检查为依据,病史包括体重改变、进食改变、消化道症状、活动能力及患者代谢需求;身体评估包括皮下脂肪丢失、肌肉消耗、踝部、骶部水肿及腹腔积液。具有简洁、快速、无创、易行等优点,并具有

特异性和敏感度。SGA 营养评估与膳食摄入、人体测量及血浆蛋白水平等具有一致性,SGA 与体重下降 >10%, BMI >20kg/m² 以及 NSCLC 病人健康相关的生活质量和存活的关系非常密切^[7]。通过 SGA 准确地评定肺癌术后化疗期患者的营养状况,有利于营养师进行饮食宣教和有针对性地营养支持,虽然 SGA 评价方法方便,但评价人主观评价易出现差异^[2,8]。

患者总体主观评分 (PG-SGA),主要用于恶性肿瘤患者的营养状态评定,同时区分肺癌病人和良性肺部疾病病人的良性状况也可通过 PG-SGA。PG-SGA 评估包括:既往体质量、疾病症状、既往和目前的食物摄入情况及体力活动状态;以及代谢状况、可影响营养状况的疾病及查体情况。96 例确诊为原发性 III B/IV 期肺癌病人和 52 例良性肺部疾病病人进行 SGA、PG-SGA、血清白蛋白、前白蛋白和 BMI 等评价,40% 的肺癌病人严重营养不良,男性和老年人营养不良更严重,而良性肺部疾病病人仅有 21.2% 出现严重营养不良^[9]。

微型营养评定 (mini nutritional assessment, MNA) 主要对诊断肺癌病人营养不良或出现恶病质有帮助,对肺癌预后的预示价值很大。它由 SGA 发展而来,简洁、容易测评。MNA 包括营养筛查和营养评估两个部分,包括人体测量、体质量及丢失等,与临床转归密切相关,并与炎症及恶病质相关的实验室参数一致;171 例肺癌转移的化疗病人,MNA 与 BMI 下降相比,虽然二者与一线化疗、存活均有关,对肺癌预后的预示价值更大^[10]。

MUST 最初用于社区病人营养状况评定,包括 BMI 测定、最近体重丢失情况和疾病对进食状态的影响。MUST 常作为癌症病人的常规营养状况筛选,特别是放疗病人早期的营养危险性筛选,以便进一步干预治疗^[11]。

NRS 2002 常用于住院患者的营养风险筛查。当 NRS 超过 3 分时,给予营养支持后预后良好的患者比例较高。包括原发疾病对营养状态影响的严重程度、

基金项目:天津市应用基础及前沿技术研究计划基金资助项目 (09JCYBJC11700);天津市教育科学基金资助项目 (20050107)

作者单位:300170 天津市第三中心医院胸外科 (王兴盛、田振伟、储宏博);300070 天津医科大学病理生理教研室 (姚小梅)

通讯作者:王兴盛,电子信箱:wangyuhan20055@126.com

近 3 个月体重的变化、近 1 周饮食摄入量的变化、BMI。

采用单一营养评价指标往往具有局限性,结合多种营养评定方法综合评价肿瘤病人的营养状态则更为合理。除上述方法外,还包括生物电阻抗分析(bioelectrical impedance analysis, BIA),实验室测定血清白蛋白、前白蛋白和转铁蛋白、炎症相关参数如 C 反应蛋白、血小板/淋巴细胞指数、嗜中性粒细胞/淋巴细胞指数、血清白介素-6、肿瘤坏死因子,体质指数、臂围长、皮肤厚度、水肿、腹腔积液的出现和程度等^[7-11]。

二、肺癌病人预后因素分析

性别因素与肺癌预后有关:女性肺癌患者的生存率优于男性,其原因可能与女性激素有关;多因素生存预后分析显示:男性、老年的生存率低于女性和年轻患者;1989~2008 年,1497 例肺癌病人研究报道女性肺癌的发生率升高,并作为预后因子 NSCLC 和 SCLC 肺癌病人中,女性比男性存活时间更长。年龄因素与肺癌预后仍存在争议:美国加州大学 1997~2003 年针对 6407 例肺癌患者的生存率进行分析后认为,年轻患者最显著的特点是诊断时肿瘤分期晚、分化程度高;老年患者则是接受治疗的机会减少和诊断后死亡风险增加。体重下降的化疗患者与体重没有下降的化疗患者相比,体重下降患者的生存时间明显缩短。临床分期是肺癌强有力的预后因素,临床分期越晚,患者预后越差。肺癌合并胸腔积液是病程晚期的一种表现,有恶性胸腔积液的ⅢB 患者预后与Ⅳ期患者相当^[12]。

三、预后因素与肺癌关系的研究

国际肺癌研究组织 1991 年报告的肺癌预后因素中,临床分期和活动状态(performance status, PS)是重要的预后指标,体重下降、性别、乳酸脱氢酶(LDH)和组织学变化是可能的预后指标。1994 年在修订中加入了实验室指标,包括(血红蛋白、血小板和白细胞)以及生化指标,提示生化指标的重要意义。

一项关于病人预后因子与可治愈性肺癌的关系,提示肺癌存活与年龄、糖尿病、血清白蛋白水平、预示术后转移的因子显著相关。肺癌研究小组对预后因子与进展型 NSCLC 的研究提示 PS、临床分期、肝脏转移或血清白蛋白水平是预后的独立预后因子,对治疗的反应是重要的预后因子,临床分期、体重下降、性别、血清乳酸脱氢酶和白蛋白水平是预示病人预后的

相关参数^[13]。

一项关于 SCLC 和 NSCLC 治疗研究表明:SCLC 病人中,不良预后的主要决定因素是反应缺乏、体重减轻、血清 LDH 水平升高;NSCLC 病人不良预后的主要决定因素是 PS 差、有转移;确诊 6 个月内死亡的肺癌病人较存活时间超过 6 个月的各项营养参数值均有显著下降,异常的参数值与存活率下降有关。

回顾性研究发现:SCLC 病人 PS、肌酸激酶、LDH、低白蛋白血症、高血糖;出现肿瘤转移、淋巴细胞计数、血清白蛋白水平是提示预后的指标。对进展期的 NSCLC 411 例病人的 21 个中心的临床、解剖、血液和生化因子分析表明:存活的主要因素是病人 PS、体重下降和血清白蛋白,另外,临床分期(有无转移)、淋巴细胞、乳酸脱氢酶和声音嘶哑也很重要。

进展期 NSCLC 病人预示病人存活预后的因子有:体重减轻、PS、淋巴细胞计数、白蛋白水平和骨转移的出现,进展期的 NSCLC 病人白蛋白水平,对化疗反应的影响更大,上述关于肺癌的研究样本大小为 101~411 人,血清白蛋白水平多以 3.5g/dl 为界,年龄、性别、肿瘤分期、PS、转移是最常用的调节参数,血清白蛋白水平作为肿瘤病人营养状态的指标值得关注^[2, 14, 15]。

四、血清白蛋白水平与肺癌病人营养和预后

血清白蛋白水平不仅是揭示病人营养状态的窗口,也是预示病人预后的重要因子,特别是对于老年人^[13]。近 10 年的研究表明:血清白蛋白水平(无论单独考虑还是与其他参数组合)都是判断许多肿瘤预后的有用的指标^[2]。低水平的血清白蛋白与肿瘤病人的不良预后有关,血清白蛋白水平可作为营养介入的独立因子,特别对于老年人^[12, 15]。血清白蛋白水平是评价内脏蛋白功能的重要方法。营养不良和炎症可抑制白蛋白合成。成年人正常血清白蛋白水平是 3.5~5.0g/dl,低于 3.5g/dl 称为低白蛋白血症。肿瘤周围细胞产生的白介素-6 可刺激肝脏产生急性期反应蛋白,如 C 反应蛋白和纤维蛋白原,进而增加了对氨基酸的需求,如果病人进食不好,就会促进骨骼肌的分解以获取氨基酸。血清白蛋白水平的降低可能是由于产生了 IL-6 等细胞因子,调节了肝脏细胞的白蛋白产生。另外肿瘤坏死因子还可增加微血管的通透性,使得毛细血管对白蛋白的通透性增加。肝脏小的转移瘤可诱导肝脏库普弗细胞产生一系列细胞因子如 IL-1 β 、IL-6、TNF 等,进而调节肝脏细胞的白蛋白合成,因此低白蛋白血症在癌症早

期并不明显。但随着疾病的进展,白蛋白水平显著下降,可作为癌症预后的重要指标。

血清白蛋白在肺癌、胰腺癌、胃肠癌、直肠癌和乳腺癌中被描述为肿瘤存活病人中的独立的预后因子。低血清白蛋白是不明原因的癌症病人预后的独立预示因子^[2,16-18]。流行病学研究回顾提示:预先给予血清白蛋白治疗是肿瘤病人存活的独立预示因子。29个胃肠道肿瘤回顾性研究,除3个外,均发现高血清白蛋白水平与癌症病人良好的存活有关;10个肺癌回顾性研究,除1个外,均发现高血清白蛋白水平与肺癌病人良好的存活有关;6个女性癌症的回顾性研究发现低水平的血清白蛋白与不良的存活有关;8个其他部位肿瘤的研究表明低血清白蛋白与不良的存活有关,研究提示:预先给予血清白蛋白治疗对癌症病人有重要的预后意义,通过静脉注射或通过高营养支持来提高血清白蛋白水平,降低癌症病死率,但目前尚缺乏类似的肿瘤临床研究报告^[2]。

白蛋白治疗在急性缺血性脑卒中的临床研究(Albumin in Acute Stroke, ALIAS)正在美国国立卫生研究中心的支持下,通过多中心、随机对照进行着大规模的临床研究,包括安全性评估、实验设计论证、通过网络进行安全性调查等,研究表明:在脑缺血后5h内,给予2g/kg的25%人血白蛋白静脉治疗可明显改善临床预后。白蛋白水平是病人病死率的独立预示因子,白蛋白水平降低的卒中病人出现感染、死亡和不良预后的危险性增加。在动物实验研究中证实,中等剂量的静脉内白蛋白治疗可对实验性脑卒中具有保护作用。我们的研究也表明:白蛋白治疗能够维持脑缺血后6h~3天的血清白蛋白水平,显著改善神经功能评分,减轻脑水肿,另外对脑缺血后免疫和炎症相关的Toll样受体4,及炎症和抗炎因子也有调节作用^[19]。

参考文献

- Higginson IJ, Costantini M. Dying with cancer, living well with advanced cancer [J]. *Eur J Cancer*, 2008, 44(10):1414-1424
- Digant G, Christopher GL. Pretreatment serum albumin as a predictor of cancer survival: a systematic review of the epidemiological literature [J]. *Nutrition Journal*, 2010, 9:69-85
- Gupta D, Vashi PG, Lammersfeld CA, *et al.* Role of nutritional status in predicting the length of stay in cancer: a systematic review of the epidemiological literature [J]. *Ann Nutr Metab*, 2011, 59(2-4):96-106
- Gioulbasanis I, Patrikidou A, Kitikidou K, *et al.* Baseline plasma levels of interleukin-8 in stage IV non-small-cell lung cancer patients: relationship with nutritional status and prognosis [J]. *Nutr Cancer*, 2012, 64(1):41-47
- Califano R, Abidin AZ, Peck R, *et al.* Management of small cell lung cancer: recent developments for optimal care [J]. *Drugs*, 2012, 72(4):471-490
- Piskorz L, Lesiak T, Brocki M, *et al.* Biochemical and functional indices of malnutrition in patients with operable, non-microcellular lung cancer [J]. *Nutr Hosp*, 2011, 26(5):1025-1032
- Sánchez-Lara K, Turcott JG, Juárez E, *et al.* Association of nutrition parameters including bioelectrical impedance and systemic inflammatory response with quality of life and prognosis in patients with advanced non-small-cell lung cancer: a prospective study [J]. *Nutr Cancer*, 2012, 64(4):526-534
- Arrieta O, Michel Ortega RM, Villanueva-Rodríguez G, *et al.* Association of nutritional status and serum albumin levels with development of toxicity in patients with advanced non-small cell lung cancer treated with paclitaxel-cisplatin chemotherapy: a prospective study [J]. *BMC Cancer*, 2010, 10:50-57
- Li R, Wu J, Ma M, *et al.* Comparison of PG-SGA, SGA and body composition measurement in detecting malnutrition among newly diagnosed lung cancer patients in stage IIB/IV and benign conditions [J]. *Med Oncol*, 2011, 28(3):689-696
- Gioulbasanis I, Baracos VE, Giannousi Z, *et al.* Baseline nutritional evaluation in metastatic lung cancer patients: Mini Nutritional Assessment versus weight loss history [J]. *Ann Oncol*, 2011, 22(4):835-841
- Boléo-Tomé C, Monteiro-Grillo I, Camilo M, *et al.* Validation of the Malnutrition Universal Screening Tool (MUST) in cancer [J]. *Br J Nutr*, 2011, 6:1-6
- 于晨,孙秀华,赵金波,等.晚期非小细胞肺癌预后因素的回顾性研究 [J]. *中华临床医师杂志电子版*, 2011, 5(9):2691-2696
- Win T, Sharples L, Groves AM, *et al.* Predicting survival in potentially curable lung cancer patients [J]. *Lung*, 2008, 186:97-102
- Glare P, Sinclair C, Downing M, *et al.* Predicting survival in patients with advanced disease [J]. *Eur J Cancer*, 2008, 44:1146-1156
- Sun LC, Chu KS, Cheng SC, *et al.* Preoperative serum carcinoembryonic antigen, albumin and age are supplementary to UICC staging systems in predicting survival for colorectal cancer patients undergoing surgical treatment [J]. *BMC Cancer*, 2009, 9:288-296
- Hannan JL, Radwany SM, Albanese T. In-hospital mortality in patients older than 60 years with very low albumin levels [J]. *J Pain Symptom Manage*, 2012, 43(3):631-637
- Matsuoka K, Misaki N, Sumitomo S. Preoperative hypoalbuminemia is a risk factor for late bronchopleural fistula after pneumonectomy [J]. *Ann Thorac Cardiovasc Surg*, 2010, 16(6):401-405
- Younes RN, Pereira JR, Fares AL, *et al.* Chemotherapy beyond first-line in stage IV metastatic non-small cell lung cancer [J]. *Rev Assoc Med Bras*, 2011, 57(6):686-691
- 王敏,王永明,李海东,等.白蛋白治疗对小鼠脑缺血早期脑组织Toll样受体和骨髓分化因子88mRNA表达的影响 [J]. *中华老年心脑血管病杂志*, 2011, 13(2):164-167

(收稿日期:2012-07-09)

(修回日期:2012-06-18)