

临床研究

DOI: 10.13406/j.cnki.cyx.003036

基于列线图模型对进展期胃窦癌术前低蛋白高危患者的识别

林惠美, 孙雪琴, 颜优贞, 柯清仙, 曾 奕, 刘 颖

(福建省肿瘤医院/福建医科大学附属肿瘤医院胃肠肿瘤外科, 福州 350014)

【摘要】目的:探讨胃窦癌根治术前低白蛋白血症发生的高危因素以及对预后的影响。**方法:**选择 2008 年 6 月至 2015 年 6 月福建省肿瘤医院收治的行手术治疗胃窦癌患者共 497 例, 按术前血清白蛋白水平分为低白蛋白组 (<35 g/L, 194 例) 与正常白蛋白组 (≥ 35 g/L, 303 例), 分析根治术前低白蛋白血症发生的高危因素及对预后的影响。**结果:**影响根治术前低白蛋白血症的单因素研究发现, 在年龄、肿瘤大小、分化程度、肿瘤 T 分期、TNM 分期上, 低白蛋白组与正常白蛋白组存在统计学差异 ($P < 0.05$); 多因素研究发现, 年龄、肿瘤大小、肿瘤 TNM 分期是术前低白蛋白血症发生的独立危险因素, 并据此建立列线图风险预测模型; 低白蛋白组 1 年、3 年、5 年生存率分别为 96.3%、85.7%、78.7%, 正常白蛋白组 1 年、3 年、5 年生存率分别为 94.1%、76.0%、62.9%, 差异有统计学意义 ($P < 0.001$)。胃窦癌患者预后单因素及多因素分析结果显示, 年龄、T 分期、TNM 分期、术前白蛋白是患者的独立预后因素 ($P < 0.05$)。**结论:**对于胃窦癌患者, 年龄、肿瘤大小及肿瘤 TNM 分期是术前低白蛋白血症发生的独立危险因素, 术前低白蛋白血症是胃窦癌患者不良预后的提示, 对该类患者应加强识别及干预措施。

【关键词】胃窦癌; 低白蛋白血症; 列线图; 预后**【中图分类号】**R735**【文献标志码】**A**【收稿日期】**2021-07-22

Identification of high risk patients with preoperative low albumin for advanced gastric antrum cancer based on nomogram model

Lin Huimei, Sun Xueqin, Yan Youzhen, Ke Qingxian, Zeng Yi, Liu Ying

(Department of Gastrointestinal Surgical Oncology, Fujian Cancer Hospital/

Fujian Medical University Cancer Hospital)

【Abstract】Objective: To explore the high risk factors of hypoalbuminemia before radical gastrectomy, and influence on prognosis. **Methods:** From June 2008 to June 2015, a total of 497 patients with gastric antrum cancer treated by surgery in Fujian Cancer Hospital were included in the study, then they were divided into low albumin group (< 35 g/L, 194 cases) and normal albumin group (≥ 35 g/L, 303 cases) according to the preoperative serum albumin level. The high risk factors of hypoalbuminemia before radical operation and its impact on prognosis were analyzed. **Results:** The univariate study found that there were significant differences in age, tumor size, differentiation degree and tumor stage between hypoalbuminemia group and normal albuminemia group. The multivariate study found that age, tumor size, TNM stage were independent risk factors for preoperative hypoalbuminemia. The nomogram risk prediction model was established. The 1-year, 3-year and 5-year survival rates of low albumin group were 96.3%, 85.7% and 78.7% respectively. The 1-year, 3-year and 5-year survival rates of normal albumin group were 94.1%, 76.0% and 62.9% respectively ($P < 0.001$). The results of univariate and multivariate analysis showed that age, T stage, TNM stage and preoperative albumin were independent prognostic factors for patients ($P < 0.05$). **Conclusion:** For patients with gastric antrum cancer, age, tumor size and TNM stage are independent risk factors of preoperative hypoalbuminemia. That is an indication

作者介绍: 林惠美, Email: 315122877@qq.com,

研究方向: 胃肠肿瘤的综合护理。

通信作者: 刘 颖, Email: fjzlyzy@tom.com。

基金项目: 福建省卫生健康面向农村及社区推广资助项目(编号: 2019006)。

优先出版: <https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1046.R.20220531.1130.008.html>

(2022-06-02)

of poor prognosis of patients with gastric antrum cancer. For these patients, identification and intervention measures should be strengthened.

【Key words】gastric antrum cancer; hypoalbuminemia; nomogram; prognosis

生长于胃窦部的胃癌简称胃窦癌,由于肿瘤位置位于胃腔的出口部位,一旦肿瘤进入进展期,往往容易伴发胃窦及幽门梗阻。故胃窦癌患者多具有消化不良、上腹饱胀、进食少等早期症状,病情发展后出现恶心、呕吐、消瘦、浮肿等营养消耗表现,给进一步治疗造成困难。所以,胃窦癌的诊治离不开营养的分级诊断和精确治疗。

对于评估营养不良,血清白蛋白水平是最常用的指标^[1-3]。除此之外,研究证实对于多种恶性肿瘤患者,术前血清白蛋白水平还可作为预后标志物^[4-9]。本研究对 497 例胃窦癌患者的临床病理资料进行回顾性分析,探讨胃窦癌患者术前低白蛋白血症发生的高危因素及对患者预后的影响。

1 材料与方法

1.1 研究对象

收集 2008 年 6 月至 2015 年 6 月福建省肿瘤医院收治的行手术治疗胃窦癌患者共 497 例。纳入标准:术前及术后病理确诊胃腺癌;术前胃镜及术后病理证实肿瘤病灶位于胃窦部;胃原发病灶经手术根治性切除;所有患者均接受根治性远端胃大部切除手术,根治性切除的范围包括原病灶的切除,并进行规范淋巴结清扫,远端胃切除行残胃空肠 Braun 吻合式重建;术后按照肿瘤分期行规范的辅助化疗。排除标准:术前行新辅助治疗患者;姑息手术;非肿瘤原因引起的低蛋白血症(如肝硬化、消化功能障碍等)。2 组患者的基线内容包括年龄、性别、肿瘤大小、肿瘤组织学类型、肿瘤分化程度和分期。497 例患者中男性 339 例,女性 158 例,年龄 17~83 岁,平均年龄(58.51±11.72)岁。按术前白蛋白水平分为低白蛋白组(<35 g/L, 194 例)与正常白蛋白组(≥35 g/L, 303 例)。本研究属回顾性病例分析,不需伦理审批。

1.2 观察内容

记录患者术前、术中与术后的病例资料,出院后开始随访,随访方式包括电话、短信、门诊复诊等,随访内容包括生存情况、内镜检查、腹部增强计算机断层扫描(computed tomography, CT)、肿瘤标志物及常规化验检查等。所有患者至少随访 5 年,随访时间截至 2020 年 6 月。

1.3 统计学处理

采用 SPSS 24.0 统计软件进行统计学分析。通过 R 软件(R4.1.0)的“rms”包构建进展期胃癌术前低白蛋白风险列线图预测模型,得分越高表明患者发生低白蛋白的风险越高。计数资料采用构成比表示,进行卡方检验,将差异有统计学意义的临床指标纳入 logistic 多因素回归模型分析[逐步回归法(纳入标准=0.05,排除标准=0.10)进行变量筛选],生存分析采用 Kaplan-Meier 方法,生存率的比较采用 log-rank 检

验。检验水准 $\alpha=0.05$ 。

2 结果

2.1 影响术前白蛋白水平的单因素分析

单因素研究发现,低白蛋白组和正常白蛋白组在性别、分化程度、Bormann 分型上无统计学差异($P>0.05$),而在年龄、肿瘤大小、肿瘤 T 分期及 TNM 分期上均存在统计学差异($P<0.05$),见表 1。

表 1 影响术前白蛋白水平的单因素分析(n,%)

指标	低白蛋白组 (n=194)	正常白蛋白组 (n=303)	χ^2 值	P 值
年龄/岁			12.014	0.001
≤60	91(46.9)	190(62.7)		
>60	103(53.1)	113(37.3)		
性别			0.279	0.597
男	135(69.6)	204(67.3)		
女	59(30.4)	99(32.7)		
肿瘤大小/cm			48.887	<0.001
<4	101(52.1)	243(81.5)		
≥4	93(47.9)	56(18.5)		
分化程度			2.192	0.334
高分化	1(0.5)	6(2.0)		
中分化	80(41.2)	115(38.0)		
低分化	113(58.3)	182(60.0)		
Bormann 分型			3.833	0.147
Ⅱ型	112(57.7)	201(66.3)		
Ⅲ型	79(40.7)	99(32.7)		
Ⅳ型	3(1.6)	3(1.0)		
T 分期			25.200	<0.001
T1	29(14.9)	83(27.4)		
T2	26(13.4)	61(20.1)		
T3	39(20.1)	57(18.8)		
T4	100(51.6)	102(33.7)		
TNM 分期			4.551	0.033
Ⅱ	38(19.6)	85(28.1)		
Ⅲ	156(80.4)	218(71.9)		

2.2 影响术前白蛋白水平的多因素分析

对经过单因素分析筛选的影响术前白蛋白水平的相关因素纳入 logistic 回归,进行多因素分析,将年龄≤60 岁、肿瘤直径<4 cm、T1/T2、TNM Ⅱ期赋值为 0,年龄>60 岁、肿瘤直径≥4 cm、T3/T4、TNM Ⅲ期赋值为 1,结果发现,年龄、肿瘤大小、TNM 分期是影响术前白蛋白水平的独立危险因素,即年龄大于 60 岁、肿瘤直径≥4 cm、TNM 分期差的胃窦癌患者为术前低白蛋白水平的高危人群(表 2)。根据 logistic 回归模型结果制作列线图(图 1)。

表2 影响术前白蛋白水平的多因素分析

变量	B	SE	Wals	df	Sig	Exp(B)	95%CI
年龄	0.612	0.201	9.303	1	0.002	1.845	1.245~2.734
TNM 分期	0.575	0.249	5.322	1	0.021	1.777	1.090~2.895
肿瘤大小	1.269	0.234	29.403	1	<0.001	3.557	2.248~5.626

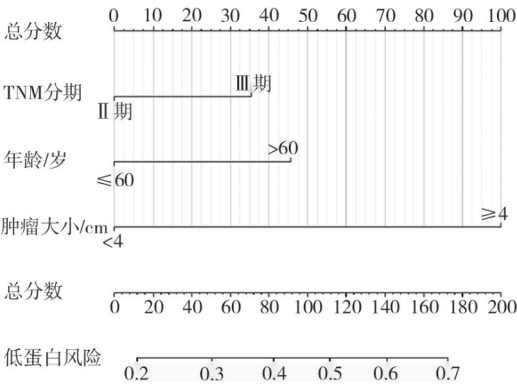


图1 进展期胃癌术前低白蛋白风险的列线图预测模型

2.3 预后分析

对所有纳入对象随访5年或以上,截至随访终止日,总失访例数为38例,总失访率为7.6%,2组总随访时间范围5~133个月,平均随访41个月。低白蛋白组1年、3年、5年生存率分别为96.3%、85.7%、78.7%,正常白蛋白组1年、3年、5年生存率分别为94.1%、76.0%、62.9%,低白蛋白组生存率明显低于正常白蛋白组(log-rank $\chi^2=28.064$, $P<0.001$)(图2)。胃癌患者预后单因素及Cox多因素分析结果显示,年龄、T分期、TNM分期、术前白蛋白是患者术后的独立预后因素($P<0.05$)(表3、表4)。

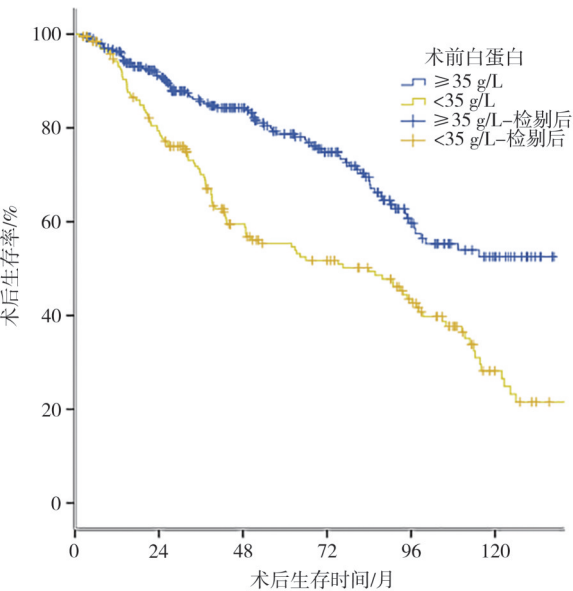


图2 低白蛋白组和正常白蛋白组胃癌生存曲线

表3 影响497胃癌患者预后的单因素分析

相关指标	例数	5年生存率/%	log-rank χ^2 值	P值
年龄/岁			19.513	<0.001
<60	281	76.8		
≥60	216	58.4		
性别			1.042	0.307
男	339	70.7		
女	158	65.1		
肿瘤大小/cm			25.142	<0.001
<4	348	77.2		
≥4	149	51.1		
分化程度			2.643	0.267
高分化	7	75.0		
中分化	195	70.6		
低分化	295	67.2		
Borrmann 分型			3.470	0.176
II 型	313	72.3		
III 型	178	64.4		
IV 型	6	27.8		
cT 分期			70.412	<0.001
T1	112	93.7		
T2	87	77.0		
T3	96	73.4		
T4	202	49.2		
cTNM 分期			10.398	0.001
II	123	84.7		
III	374	64.6		
术前白蛋白/(g·L ⁻¹)			28.064	<0.001
<35	194	55.4		
≥35	303	78.7		

3 讨论

血清白蛋白是由肝脏合成的蛋白质,在维持血管内胶体渗透压、促进物质运输等微环境系统方面起重要作用^[4]。血清白蛋白为外科手术前常见检查指标,是评价患者营养状态的重要血清学参考指标之一。术前低白蛋白血症会引起组织、器官水肿,致使患者出现胸腔积液、切口愈合延迟等表现。既往研究结果表明,血清白蛋白水平与营养不良具有相关性,营养不良可影响人体的防御机制,包括解剖屏障、细胞和体液免疫、吞噬细胞功能等^[10]。越

表 4 影响 497 胃窦癌患者预后的 Cox 多因素分析

变量	<i>B</i>	<i>SE</i>	Wals	<i>df</i>	Sig	Exp(<i>B</i>)	95%CI
年龄	0.576	0.149	14.961	1	<0.001	1.779	1.328~2.381
T 分期	0.540	0.084	41.402	1	<0.001	1.711	1.456~2.024
TNM 分期	0.668	0.187	12.739	1	<0.001	1.951	1.352~2.816
术前白蛋白	0.337	0.216	4.312	1	0.038	1.401	1.019~1.925

来越多的研究发现术前血清白蛋白水平对恶性肿瘤患者的预后具有提示价值^[4-9]。Lien YC 等^[11]指出血清白蛋白正常水平贲门癌患者的手术切除率和 5 年总生存率均明显高于血清白蛋白水平降低者,而且在每一期别中血清白蛋白水平正常患者的 5 年生存率均优于血清白蛋白水平降低者。对于胃窦癌患者,目前术前血清白蛋白水平的相关危险因素分析尤其是对预后的影响尚未见大量报道。

本研究发现,年龄、肿瘤大小、肿瘤 TNM 分期是胃窦癌术前低白蛋白血症发生的独立危险因素。这与 3 个因素关系密切:第一,大直径肿瘤和中晚期胃窦癌的深层次浸润意味着肿瘤已经历较长时间生长,消化大量的机体蛋白和营养物质。张旺等^[12]研究发现胃神经内分泌肿瘤术前血清白蛋白正常组与降低组在肿瘤直径方面有统计学差异,术前血清白蛋白降低组肿瘤直径大于 4.7 cm 患者比例为 64.52%。第二,大直径肿瘤和深层次浸润使得患者出现梗阻症状,进食减少,营养摄入不足,此外梗阻造成的胃潴留、出血、呕吐等症状也加剧营养物质的流失。第三,高龄患者营养储备差,当出现胃窦癌影响进食时,较年轻患者更容易出现营养缺乏。以上 3 个因素使蛋白的合成和消耗长期处于“入不敷出”状态,造成术前低白蛋白血症发生发展。

肿瘤预后方面,术前低白蛋白血症胃窦癌患者总体预后较正常白蛋白患者差。中晚期胃窦癌肿瘤较大常伴有脏器侵犯和淋巴结转移,机体代谢紊乱,消耗增加,脏器功能障碍最终导致低蛋白血症和营养不良,因此术前低白蛋白血症往往预示肿瘤分期晚、恶性程度高,这些都是不良预后的直接征象。当然,低白蛋白血症造成不良预后的原因不仅仅如此。研究表明,在胃癌患者中,血清白蛋白可以增强活性氧的清除并对机体有保护作用。低白蛋白血症会导致细胞免疫损伤及内源性蛋白质储

备空虚,感染与其他并发症的发生率高,导致患者预后不良^[13-16]。因此,术前低白蛋白血症同时意味着机体免疫力缺损及炎症因素活跃,而机体免疫力及炎症因素对围手术期的短期预后和长远的生存预后都具有决定作用。同时,纠正术前低白蛋白血症、充分营养支持可以明显改善患者预后^[17]。

建议医护人员在患者入院时开展综合评估,筛查低白蛋白血症患者,通过循证干预措施及流程开展多学科团队对其进行营养、生活习惯的综合干预,在术前尽早开展低白蛋白血症管理。可根据患者术前营养状态将其分级,选择合适的营养补给途径,从营养补充类型及内容方面对不同分级患者给予相匹配的治疗护理措施。此外,护理管理者可进一步完善胃窦癌手术患者术前护理评估体系及制度,强化营养风险筛查的重要性,将患者营养状况评估作为常态化评估项目。通过以上措施,改善胃窦癌患者术前低蛋白情况,从而降低甚至逆转此类患者不良预后的风险。

参 考 文 献

- [1] 鲁意迅,邱兆岩,谢天宇,等. 胃癌患者 3D 腹腔镜根治性全胃切除术后早期经口进食的疗效观察[J]. 解放军医学院学报, 2018, 39(9):791-795.
- [2] Lu YX, Qiu ZY, Xie TY, et al. Effects of early oral feeding after 3D laparoscopic radical total gastrectomy in patients with gastric cancer[J]. Acad J Chin PLA Med Sch, 2018, 39(9):791-795.
- [3] 刘 香,金 鹏. 直肠癌手术患者营养及白蛋白水平与吻合口瘘发生的相关性[J]. 医学临床研究, 2020, 37(8):1267-1269.
- [4] Liu X, Jin P. Correlation between nutrition, albumin level and anastomotic leakage in patients undergoing rectal cancer surgery[J]. Acta Agric Shanghai, 2020, 37(8):1267-1269.
- [5] 张丕伟,李 丽,左学志,等. 术前人体成分及营养状态对胃肠道肿瘤患者术后低白蛋白血症的影响[J]. 中国医刊, 2019, 54(4):443-447.

- Zhang PW, Li L, Zuo XZ, et al. The influence of preoperative body composition and nutrition status on post-operation hypoalbuminemia of patients with gastrointestinal tumors[J]. Chin J Med, 2019, 54(4): 443-447.
- [4] Stenman M, Laurell A, Lindskog M. Prognostic significance of serum albumin in patients with metastatic renal cell carcinoma[J]. Med Oncol, 2014, 31(3): 841.
- [5] 金 钟, 买尔旦·赛力木. 术前白蛋白-球蛋白比值水平与低位直肠癌手术患者预后的相关性研究[J]. 国际外科学杂志, 2021, 48(2): 103-109.
- Jin Z, Sailimu Merdan. Study on the correlation between preoperative albumin-globulin ratio and prognosis of patients with low rectal cancer surgery[J]. Int J Surg, 2021, 48(2): 103-109.
- [6] 马亚辉, 杨 琪, 朱洪波, 等. C 反应蛋白与前白蛋白比值在评估胃癌病人预后中的临床价值[J]. 蚌埠医学院学报, 2021, 46(2): 214-217, 221.
- Ma YH, Yang Q, Zhu HB, et al. Clinical value of the ratio of C reactive protein to prealbumin in evaluating the prognosis of gastric cancer patients[J]. J Bengbu Med Coll, 2021, 46(2): 214-217, 221.
- [7] 赵秀梅, 金 玲, 常春玲, 等. 术前纤维蛋白原/白蛋白比值、全身炎症反应指数对宫颈癌患者预后评估价值研究[J]. 创伤与急危重病医学, 2021, 9(1): 21-24.
- Zhao XM, Jin L, Chang CL, et al. The value of preoperative albumin to fibrinogen ratio and systemic inflammation response index in evaluating the prognosis of patients with cervical cancer[J]. Trauma Crit Care Med, 2021, 9(1): 21-24.
- [8] 李旻骏, 滕煜宪, 黎 晴, 等. 血清前白蛋白与肝细胞癌患者肝切除术预后的相关性研究[J]. 中华肝胆外科杂志, 2020, 26(1): 27-31.
- Li MJ, Teng YX, Li Q, et al. Serum prealbumin predicts prognosis of hepatectomy in patients with hepatocellular carcinoma[J]. Chin J Hepatobiliary Surg, 2020, 26(1): 27-31.
- [9] Asher V, Lee J, Bali A. Preoperative serum albumin is an independent prognostic predictor of survival in ovarian cancer[J]. Med Oncol, 2012, 29(3): 2005-2009.
- [10] Shimizu T, Ishizuka M, Shibuya N, et al. Preoperative globulin-to-albumin ratio predicts outcome after curative resection in patients with gastric cancer[J]. Ann Gastroenterol Surg, 2018, 2(5): 367-375.
- [11] Lien YC, Hsieh CC, Wu YC, et al. Preoperative serum albumin level is a prognostic indicator for adenocarcinoma of the gastric cardia[J]. J Gastrointest Surg, 2004, 8(8): 1041-1048.
- [12] 张 旺, 梁文全, 蔡爱珍, 等. 术前血清白蛋白水平对评估胃神经内分泌肿瘤患者预后的意义[J]. 解放军医学院学报, 2020, 41(2): 143-146.
- Zhang W, Liang WQ, Cai AZ, et al. Predictive value of preoperative serum albumin level on prognosis of patients with gastric neuroendocrine neoplasms[J]. Acad J Chin PLA Med Sch, 2020, 41(2): 143-146.
- [13] Crumley AB, Stuart RC, McKernan M, et al. Is hypoalbuminemia an independent prognostic factor in patients with gastric cancer? [J]. World J Surg, 2010, 34(10): 2393-2398.
- [14] Elsadek B, Kratz F. Impact of albumin on drug delivery--new applications on the horizon[J]. J Control Release, 2012, 157(1): 4-28.
- [15] 李 锐, 宋世博, 李 强, 等. 术前纤维蛋白原与白蛋白比值对胆囊癌患者预后的影响[J]. 中华普通外科杂志, 2020, 35(2): 142-145.
- Li R, Song SB, Li Q, et al. Prognostic value of the fibrinogen to albumin ratio in patients with gallbladder carcinoma[J]. Chin J Oper Proced Gen Surg Electron Ed, 2020, 35(2): 142-145.
- [16] 赵宏达, 黄煌炜, 孙浩瑜, 等. 术前血小板与白蛋白比值对上尿路尿路上皮癌患者预后的预测价值[J]. 中华泌尿外科杂志, 2020, 41(5): 341-347.
- Zhao HD, Huang HW, Sun HY, et al. Prognostic relevance of preoperative platelet-to-albumin ratio (PAR) in patients with upper urinary tract urothelial carcinoma[J]. Chin J Urol, 2020, 41(5): 341-347.
- [17] 苏 云. 肠内营养支持对 ICU 重症患者血清白蛋白水平、淋巴细胞计数及体质量的影响[J]. 现代医学与健康研究电子杂志, 2020, 4(16): 19-21.
- Su Y. Effects of enteral nutrition support on serum albumin level, lymphocyte count and body mass of severe patients in ICU[J]. Mod Med Heal Res Electron J, 2020, 4(16): 19-21.

(责任编辑:冉明会)