

纤维蛋白原、血红蛋白水平与晚期非小细胞肺癌患者 一线化疗敏感性的关系

章树祥

(六安市中医院检验科,安徽六安 237006)

【摘要】目的:探讨外周血纤维蛋白原(Fbg)、血红蛋白(Hb)水平与晚期非小细胞肺癌(NSCLC)患者一线化疗敏感性的关系。**方法:**回顾性分析接受一线含铂类药物化疗的97例晚期NSCLC患者相关资料,持续6个化疗周期后评定化疗敏感性,分为疾病控制(DC)组($n=70$)和疾病进展(PD)组($n=27$)。比较两组患者外周血Fbg、Hb水平并分析其与化疗敏感性的关系。**结果:**DC组肿瘤分化程度、远处转移情况均比PD组严峻($P<0.05$)。化疗前,DC组Fbg水平、贫血发生率均低于PD组($P<0.05$),Hb水平高于PD组($P<0.05$)。化疗后,DC组Fbg水平低于PD组($P<0.05$),Hb水平高于PD组($P<0.05$)。化疗前外周血Fbg、Hb是晚期NSCLC患者一线化疗敏感性较差的独立危险因素($P<0.05$)。化疗前外周血Fbg、Hb预测晚期NSCLC患者一线化疗敏感性较差的曲线下面积(AUC)为0.814、0.751,二者联合的AUC为0.893。**结论:**化疗前Fbg、Hb水平是晚期NSCLC患者一线化疗敏感性的独立影响因素,二者联合对化疗敏感性较差的预测价值较好。

【关键词】晚期非小细胞肺癌;一线化疗;敏感性;纤维蛋白原;血红蛋白

【中图分类号】R734.2 **【文献标志码】**A

Relationship between fibrinogen, hemoglobin levels and first-line chemotherapy sensitivity in patients with advanced non-small cell lung cancer

ZHANG Shu-xiang

(Department of Laboratory, Lu'an Hospital of Traditional Chinese Medicine, Lu'an 237006, Anhui, China)

【Abstract】Objective:To investigate the relationship between fibrinogen(Fbg), hemoglobin(Hb) and first-line chemotherapy sensitivity in patients with advanced non-small cell lung cancer(NSCLC). **Methods:**The relevant data of 97 patients with advanced NSCLC who received first-line platinum containing chemotherapy were analyzed retrospectively. After 6 chemotherapy cycles, the chemosensitivity was evaluated. They were divided into 70 cases in disease control(DC) group and 27 cases in progress disease(PD) group. The levels of Fbg and Hb were compared between the groups, and the relationship between Fbg and Hb and chemotherapy sensitivity was analyzed. **Results:**The degree of tumor differentiation and distant metastasis in DC group were more severe than those in PD group ($P<0.05$). Before chemotherapy, the level of FBG and the incidence of anemia in DC group were lower than those in PD group, and the level of Hb was higher than those in PD group($P<0.05$). After chemotherapy, the level of FBG in DC group was lower than that in PD group, and the level of Hb was higher than that in PD group($P<0.05$). FBG and Hb before chemotherapy were independent risk factors for poor first-line chemotherapy sensitivity in patients with advanced NSCLC($P<0.05$). Before chemotherapy, the area under curve(AUC) of FBG and Hb predicting the poor sensitivity of first-line chemotherapy in patients with advanced NSCLC was 0.814 and 0.751, and the AUC combined with them was 0.893. **Conclusion:**The levels of Fbg and Hb before chemotherapy are independent influencing factors of first-line chemotherapy sensitivity in patients with advanced NSCLC. The combination of Fbg and Hb has better predictive value for poor chemotherapy sensitivity.

【Key words】Advanced Non-small cell lung cancer;First line chemotherapy;Sensitivity;Fibrinogen;Hemoglobin

非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)作为肺癌的主要类型,临床确诊患者中已属于晚期NSCLC者占较大比重,此类患者不具备手术治疗机会,一线含铂类化疗是主要治疗手段,有助于减缓病情进展和延长生存时间。但临床实际表明,

晚期NSCLC患者的化疗敏感性存在较大差异,化疗敏感性较弱者并不少见,导致病情持续恶化,预后状况较差^[1]。因此若能有效评估预测一线化疗敏感性结局,对指导临床抗肿瘤综合治疗尤为重要。纤维蛋白原(fibrinogen, Fbg)是人体血浆成分中含量

最高的凝血因子,在凝血过程中发挥重要作用。血红蛋白(hemoglobin, Hb)是临床诊断贫血的血常规指标,临床中 NSCLC 患者易出现 Hb 水平低下,贫血发生率明显高于健康人群^[2]。但目前 Fbg、Hb 水平对晚期 NSCLC 患者一线化疗敏感性是否产生显著影响尚不明确,本研究拟探讨 Fbg、Hb 水平对化疗敏感性结局的预测价值。

1 资料与方法

1.1 一般资料

回顾性分析 2019 年 1 月至 2021 年 2 月六安市中医院收治的 97 例晚期 NSCLC 患者的临床资料。纳入标准:(1)组织学病理检查明确为首次确诊 NSCLC,肺腺癌患者相关驱动基因为阴性;(2)影像学评估分期为 III~IV 期;(3)不宜手术治疗且无化疗禁忌,患者均自愿接受一线含铂类药物,且成功完成 6 个化疗周期;(4)临床和病理相关资料保留齐全。排除标准:(1)患者入院化疗前 1 个月接受过相关抗肿瘤治疗或输血史;(2)合并血液系统疾病、其他脏器严重功能障碍或化疗期间接受过中药等抗肿瘤相关治疗。

1.2 方法

1.2.1 化疗敏感性评估及分组 所有 NSCLC 患者完善相关检查和明确诊断后,接受一线含铂类双药联合化疗,其中肺腺癌患者接受培美曲塞 500 mg/m² + 顺铂 75 mg/m² 化疗方案,肺鳞癌患者接受紫杉醇类 135~175 mg/m² + 顺铂 75 mg/m² 化疗方案,化疗前口服地塞米松以减轻过敏反应。3 周/化疗周期,6 个化疗周期后依据实体肿瘤反应评估标准评估疗效,评估结果分为完全缓解(complete remission, CR)、部分缓解(partial remission, PR)、疾病稳定(stability disease, SD)和疾病进展(progression disease, RD),疾病控制(disease control, DC) = CR + PR + SD, DC 表示肿瘤对化疗敏感, RD 表示化疗敏感性差,病情继续恶化。本研究依据化疗敏感性进行分组,分成 DC 组($n = 70$)和 PD 组($n = 27$),其中 DC 组包括 PR 42 例和 SD 28 例,无 CR 病例。

1.2.2 资料收集和 Fbg、Hb 水平检测 对入选 NSCLC 患者进行资料归类整理,包括性别、年龄、吸烟史、肿瘤部位、分期、组织学类型、远处转移、分化程度、体力状况(physical status, PS)评分等。分别于化疗前 1 周和 6 个化疗周期后检测 Fbg、Hb 水平,血浆 Fbg 采用 ACT-TOP 凝血分析仪检测,正常值范围 2~4 g/L,血常规 Hb 采用血细胞分析仪可自动

检测, Hb < 110 g 表示贫血。

1.3 统计学分析

采用了 SPSS 19.0 软件进行统计分析。计数资料以 $[n(\%)]$ 表示,组间比较行 χ^2 或 Fisher 精确概率法检验;计量资料以 $(\bar{x} \pm s)$ 表示,组间比较采用 t 检验;采用多因素 Logistic 回归模型和受试者工作特征曲线(ROC)分析化疗前 Fbg、Hb 水平与晚期 NSCLC 患者一线化疗敏感性的相关性;ROC 曲线下面积(AUC)比较采用秩和检验比较。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 DC 组和 PD 组一般资料比较

DC 组和 PD 组性别、年龄、吸烟史、肿瘤部位、分期、组织学类型和 PS 评分比较,差异无统计学意义($P > 0.05$);DC 组肿瘤分化程度、远处转移情况均比 PD 组严峻,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 1。

表 1 DC 组和 PD 组相关资料比较 $[\bar{x} \pm s, n(\%)]$

资料	DC 组($n = 70$)	PD 组($n = 27$)	χ^2/t 值	P 值
性别(例)			0.004	0.951
男	41(58.57)	16(59.26)		
女	29(41.43)	11(40.74)		
年龄(岁)	63.84 ± 8.37	61.70 ± 10.21	1.060	0.292
吸烟史			0.294	0.587
有	38(54.29)	13(48.15)		
无	32(45.71)	14(51.85)		
肿瘤部位			0.993	0.319
左侧	31(44.29)	15(55.56)		
右侧	39(45.71)	12(44.44)		
分期			0.380	0.537
III 期	34(48.57)	16(59.26)		
IV 期	36(51.43)	11(40.74)		
组织学类型			0.280	0.597
鳞癌	27(38.57)	12(44.44)		
腺癌	43(61.43)	15(55.56)		
远处转移			4.034	0.045
有	21(30.00)	14(51.85)		
无	49(70.00)	13(48.15)		
分化程度			6.355	0.042
低分化	20(28.57)	15(55.56)		
中分化	37(52.86)	8(29.63)		
高分化	13(18.57)	4(14.81)		
PS 评分			1.749	0.186
0	39(55.71)	11(40.74)		
≥1	31(44.29)	16(59.26)		

2.2 DC 组和 PD 组化疗前后 Fbg、Hb 水平比较

化疗前,DC 组 Fbg 水平、贫血发生率低于 PD 组,Hb 水平高于 PD 组,差异均有统计学意义 ($P < 0.05$)。化疗后,DC 组 Fbg 水平与化疗前的差异无统计学意义 ($P > 0.05$),而 Hb 水平低于化疗前 ($P < 0.05$);PD 组 Fbg 水平高于化疗前 ($P < 0.05$),Hb 水平则低于化疗前 ($P < 0.05$)。DC 组化疗后 Fbg 水平低于 PD 组,Hb 水平高于 PD 组,差异均有统计学意义 ($P < 0.05$)。见表 2。

表 2 DC 组和 PD 组化疗前后 Fbg、Hb 水平比较 [$\bar{x} \pm s, n(\%)$]

组别	Fbg(g/L)		化疗前 贫血(例)	Hb(g/L)	
	化疗前	化疗后		化疗前	化疗后
DC 组(n=70)	4.20±0.87	4.31±1.06	11(15.71)	125.93±25.64	116.94±18.25*
PD 组(n=27)	4.65±1.03	5.26±1.10*	10(37.04)	112.08±19.60	101.65±15.73*
χ^2/t 值	2.167	3.915	5.223	2.533	3.936
P 值	0.033	<0.001	0.022	0.013	<0.001

* $P < 0.05$,与化疗前比较。

2.3 多因素 Logistic 回归分析

将入组 97 例晚期 NSCLC 患者一线化疗是否敏感作为因变量(DC = 0, PD = 1),将上述分析中 $P < 0.05$ 的指标(远处转移、分化程度和化疗前 Fbg、Hb 水平)作为自变量。多因素 Logistic 回归分析显示,远处转移、分化程度和化疗前 Fbg、Hb 水平均是晚期 NSCLC 患者一线化疗敏感状况的独立影响因素 ($P < 0.05$)。见表 3。

表 3 晚期 NSCLC 患者一线化疗敏感性影响因素分析

变量	OR 值	95% CI	P 值
远处转移	1.278	1.093 ~ 1.466	0.013
分化程度	1.306	1.054 ~ 1.558	0.006
化疗前 Fbg	2.053	1.371 ~ 2.735	<0.001
化疗前 Hb	1.524	1.182 ~ 1.866	0.008

2.4 ROC 曲线分析

将入组 97 例晚期 NSCLC 患者一线化疗是否敏感作为状态变量(DC = 0, PD = 1),化疗前 Fbg、Hb 水平作为检验变量绘制 ROC 曲线,结果显示,化疗前 Fbg、Hb 水平预测一线化疗敏感性较差的 AUC 分别为 0.814、0.751,95% CI 为 0.704 ~ 0.925、0.627 ~ 0.876,最佳截断值为 4.43 g/L、105.37 g/L,且二者联合时 AUC 最大,为 0.893 (95% CI: 0.809 ~ 0.978),高于单独化疗前 Hb,差异有统计学意义 ($Z = 2.271, P < 0.05$)。见图 1。

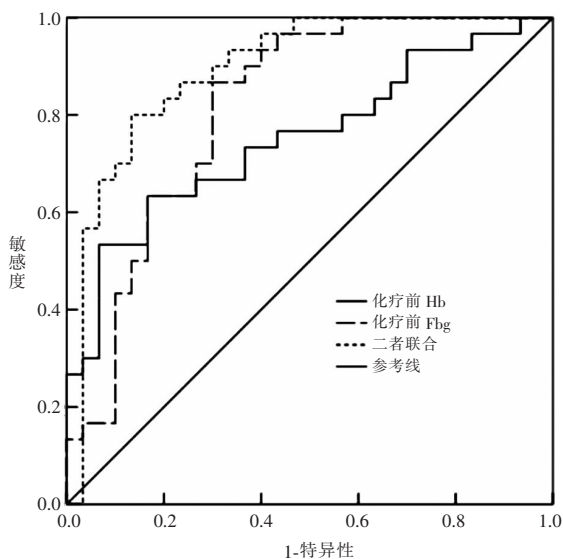


图 1 化疗前 Fbg、Hb 预测晚期 NSCLC 患者一线化疗敏感性较差的 ROC 曲线

3 讨论

化疗敏感性较差是晚期 NSCLC 患者的预后不佳的危险因素,生活质量和生存时间明显下降^[3]。除肿瘤分化程度、远处转移、分期等常规肿瘤因素,宿主因素与化疗敏感性也存在紧密关联。本研究发现,化疗前 Fbg、Hb 水平是晚期 NSCLC 患者一线化疗敏感性结局的独立影响因素,且二者联合预测的 AUC 大于单独检测时,为临床化疗前评估患者化疗敏感性和制定个性化治疗策略提供参考。

Fbg 与恶性肿瘤的发生和进展密切相关,与自然健康人群比较,宫颈癌、结直肠癌和胃癌患者易出现血浆 Fbg 水平异常升高。郑丽华等^[4]报道发现,术前 Fbg 水平与乳腺浸润性导管癌患者术后无病生存期紧密相关,可作为预测预后状况的参考指标。Zhao 等^[5]报道也指出,Fbg、Fbg-白蛋白比率与肺腺癌的肿瘤分期、淋巴结转移、分化程度以及预后相关。本研究发现,DC 组化疗前 Fbg 低于 PD 组,DC 组化疗前后 Fbg 无明显变化,但 PD 组化疗后 Fbg 显著升高,且高于 DC 组,提示 Fbg 水平可能与化疗敏感性存在关联,化疗前较高 Fbg 水平者的化疗获益率可能明显下降。本研究还显示,化疗前 Fbg 水平是晚期 NSCLC 患者一线化疗敏感性较差的独立影响因素,临床预测价值较好。Fbg 水平对化疗敏感性的影响机制可能是:(1)Fbg 是反映机体凝血纤溶系统状态的敏感指标,而凝血纤溶系统作为肿瘤微环境的重要组成部分,Fbg 通过与血管生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)、血小板衍生生长因子(platelet derived growth factor, PDGF)和

转化生长因子- β (transforming growth factor β , TGF- β) 结合, 刺激肿瘤细胞增殖和微血管生成, 促进机体循环肿瘤细胞的转移^[6-7]; (2) Fbg 异常升高, 机体处于血液高凝状态, 易形成微血栓并附着于肿瘤细胞表面, 促进肿瘤细胞的免疫逃逸, 为肿瘤继续增殖转移提供有利条件^[8-9]。

Hb 水平明显偏低在结直肠癌、NSCLC、食管癌等恶性肿瘤中比较常见, 贫血发生率明显高于自然人群, 引起食欲下降、呕吐和营养状况下降等表现。本研究发现, PD 组化疗前贫血率高于 DC 组, 且 Hb 水平低于 DC 组, 与以往报道^[10-12]吻合, 化疗前 Hb 水平是晚期 NSCLC 患者一线化疗敏感性较差的独立影响因素, 其水平表达对化疗敏感性结局也具有辅助预测价值。Hb 水平对化疗敏感性的影响机制可能是: (1) Hb 水平不仅反映晚期 NSCLC 患者的贫血状况, 与癌细胞增殖扩散等病理过程也有关联, 低 Hb 水平提示机体肿瘤细胞增殖扩散相对活跃, 对 Hb 的消耗增加, 增加贫血或化疗期间贫血并发症的风险。异常偏低 Hb 水平可造成肿瘤细胞缺氧, 易引起蛋白质组和基因组改变, 增加肿瘤的侵袭性, 刺激肿瘤微血管形成, 促进肿瘤进展恶化和增加抗肿瘤治疗的难度, 临床获益率明显下降^[13-14]; (2) 低水平 Hb 患者机体营养状况和免疫功能相对较差, 不仅对化疗药物的耐受性下降, 易诱发或加重化疗相关贫血, 而且可能会增加肿瘤细胞的化疗药物抵抗力, 肿瘤细胞继续增殖扩散, 降低抗肿瘤功效和临床获益。Kang 等^[15]报道指出, 肿瘤远处转移、肿瘤细胞低分化 NSCLC 患者 Hb 水平往往更低, 恶性程度更高, 化疗敏感性也相对较低, 也印证了本研究结论。但本研究仍存在样本来源单一、样本量偏少等不足, 且未能分析不同病理类型 NSCLC 患者的 Fbg、Hb 水平特点, 后续仍需作深入探讨。

综上所述, Fbg、Hb 水平与晚期 NSCLC 患者一线化疗敏感性密切相关, 化疗前检测 Fbg、Hb 水平对化疗敏感性结局有较好的预测价值。

参考文献

[1] 徐世林, 卢冰, 苏胜发, 等. IV 期非小细胞肺癌化疗同期胸部三维适形放疗基于常规血液学指标建立的预后评分模型探讨 [J]. 川北医学院学报, 2019, 34(4): 329-334.

[2] Kang HS, Shin AY, Chang DY, *et al.* Clinical significance of ane-

mia as a prognostic factor in non-small cell lung cancer carcinoma with activating epidermal growth factor receptor mutations [J]. Journal of Thoracic Disease, 2020, 12(5): 1895-1902.

[3] Zheng X, Zeng D, Peng W, *et al.* Interaction between CAF and CD8 + T cells in non-small cell lung cancer affects prognosis and efficacy of immunotherapy [J]. Journal of Clinical Oncology, 2020, 38(15): 9536-9536.

[4] 郑丽华, 刘峰, 赵亚恒, 等. 白蛋白与纤维蛋白原表达比对 230 例乳腺浸润性导管癌预后影响分析 [J]. 中华肿瘤防治杂志, 2020, 27(19): 30-36.

[5] Zhao X, Zhang N, Zhang H, *et al.* High fibrinogen-albumin ratio index predicts poor prognosis for lung adenocarcinoma patients undergoing epidermal growth factor receptor-tyrosine kinase inhibitor treatments [J]. Medicine, 2020, 99(46): e23150.

[6] Wang Z, Fan H, Wang W, *et al.* High preoperative plasma fibrinogen independently predicts a poor prognosis in patients with nonmetastatic RCC [J]. Journal of Cancer, 2020, 11(9): 2401-2407.

[7] Song S, Cao X, Pan H, *et al.* Prognostic significance of preoperative plasma fibrinogen levels in primary gastrointestinal stromal tumours: A retrospective cohort study [J]. International Journal of Clinical Oncology, 2020, 25(8): 1506-1514.

[8] Aboyoussif AM, Abdel-Sattar AR, Abdel-Bakky MS, *et al.* Enoxaparin prevents CXCL16/ADAM10-mediated cisplatin renal toxicity: Role of the coagulation system and the transcriptional factor NF- κ B [J]. Life Sciences, 2021, 270(8): 119-120.

[9] 王刚华, 董晓红, 刘惠, 等. 术前外周血纤维蛋白原/白蛋白比值与乙酰脱氢酶 1 水平在卵巢癌患者中的预后意义 [J]. 湖南师范大学学报 (医学版), 2021, 18(1): 121-124.

[10] 张惠姝, 王捷忠, 张伟, 等. 局部晚期非小细胞肺癌患者放疗的预后相关因素分析 [J]. 福建医科大学学报, 2019, 53(4): 32-37.

[11] Tanaka H, Ono T, Takano H, *et al.* Anemia is a significant prognostic factor in overall survival of patients with non-small cell lung cancer treated with stereotactic body radiation therapy [J]. International Journal of Radiation Oncology Biology Physics, 2020, 108(3): e152-e153.

[12] 中国抗癌协会肿瘤临床化疗专业委员会, 中国抗癌协会肿瘤支持治疗专业委员会. 中国肿瘤化疗相关贫血诊治专家共识 (2019 年版) [J]. 中国肿瘤临床, 2019, 46(17): 869-875.

[13] Uçar M, Soyupek S, Oksay T, *et al.* Can we predict preoperative tumor aggressivity with hemogram parameters in renal cell carcinoma? A novel calculation method [J]. Journal of Medical Systems, 2020, 44(1): 19-25.

[14] 夏春伟, 丁以艳, 徐小峰, 等. 非小细胞肺癌差异基因的筛选及预后分析 [J]. 临床肺科杂志, 2020, 25(4): 578-583.

[15] Kang HS, Shin AY, Chang DY, *et al.* Clinical significance of anemia as a prognostic factor in non-small cell lung cancer carcinoma with activating epidermal growth factor receptor mutations [J]. Journal of Thoracic Disease, 2020, 12(5): 1895-1902.

(收稿日期: 2021-09-26

修回日期: 2021-10-25)