

doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2018.07.014

View this article at: <http://dx.doi.org/10.3978/j.issn.2095-6959.2018.07.014>

ABO 血型为肺腺癌患者生存的预后因子

郑燕¹, 秦建军^{1,2}, 刘先本¹, 邢文群¹, 张瑞祥¹, 王总飞¹, 陈先凯^{1,2}, 李印^{1,2}

(1. 郑州大学附属肿瘤医院/河南省肿瘤医院胸外科, 郑州 450000; 2. 中国医学科学院肿瘤医院胸外科, 北京 100021)

[摘要] 目的: 分析ABO血型与肺腺癌根治切除术后患者临床病理资料的关系, 以及能否预测生存。方法: 回顾性分析郑州大学附属肿瘤医院胸外科2015年10月1日到2016年12月31日连续177例接受根治切除手术的肺腺癌病例, 应用卡方检验评估ABO血型与临床病理资料的关系, 应用Kaplan-Meier生存分析及Cox比例风险回归模型分析不同ABO血型对总生存的预后价值。结果: ABO血型与根治术后腺癌患者临床病理特征无显著相关性。单因素及多因素分析显示O型血腺癌患者总生存显著劣于非O型血患者(HR=0.314, 95%CI: 0.071~0.929, P=0.043)。结论: ABO血型与根治术后肺腺癌患者生存相关, O型血患者总生存短于非O型血患者。

[关键词] 肺腺癌; ABO血型; 预后因子

ABO blood group is a predictor of survival in patients with adenocarcinoma of lung

ZHENG Yan¹, QIN Jianjun^{1,2}, LIU Xianben¹, XING Wenqun¹, ZHANG Ruixiang¹,
WANG Zongfei¹, CHEN Xiankai^{1,2}, LI Yin^{1,2}

(1. Department of Thoracic Surgery, Affiliated Cancer Hospital of Zhengzhou University/Henan Cancer Hospital, Zhengzhou 450000;
2. Department of Thoracic Surgery, Cancer Hospital Chinese Academy of Medical Sciences, Beijing 100021, China)

Abstract **Objective:** To evaluate the association between the ABO blood group and clinicopathologic characteristics in patients with adenocarcinoma of lung after radical surgery and whether the ABO blood group was associated with prognosis. **Methods:** We retrospectively analyzed the 177 consecutive patients with adenocarcinoma of lung who underwent curative surgical treatment at The Affiliated Cancer Hospital of Zhengzhou University between October 1, 2015 and December 31, 2016. The Chi-square test was adopted to evaluate the relationship between the ABO blood group and clinicopathologic characteristics. The prognostic value of ABO blood group on overall survival was analyzed using the Kaplan-Meier method and Cox proportional hazard models. **Results:** There was no significant association between the ABO blood group and clinicopathologic characteristics. Univariate and multivariate analyses showed that the overall survival of patients with blood type O was significantly worse than that of patients with blood type non-O (HR =0.314, 95% CI: 0.071–0.929, P=0.043). **Conclusion:** The ABO

收稿日期 (Date of reception): 2018-05-14

通信作者 (Corresponding author): 李印, Email: liyin0825@hotmail.com

基金项目 (Foundation item): 河南省高等学校重点科研项目 (17A320048); 吴阶平基金 (320.6799.15062, 320.2730.1892)。This work was supported by the Key Research Project from Henan Provincial High Schools (17A320048) and Wu Jieping Fund (320.6799.15062, 320.2730.1892), China.

blood group is associated with survival in patients with lung adenocarcinoma after radical surgery. Patients with blood type O have significantly shorter overall survival than patients with blood type non-O.

Keywords adenocarcinoma of lung; the ABO blood group; prognostic factor

2012年全球癌症死亡统计显示肺癌位居男性恶性肿瘤病死率第一位, 女性恶性肿瘤病死率第二位, 仅次于乳腺癌^[1]。全球年新发男性肺癌患者1 241 600例^[1]。而我国肺癌病死率及发病率不断升高, 位居全部恶性肿瘤榜首^[2]。肺癌生存期受很多因素影响, 目前提示预后的有效指标是TNM分期(tumor-node-metastasis, TNM)。IA期非小细胞肺癌5年生存率约73%, 而IV期肺癌5年生存率仅为13%^[3]。然而临床中经常可以观察到同一分期的患者存在生存差异, 很多学者从患者遗传信息着手筛选预后突变基因, 如表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor, EGFR)突变不仅能提示靶向治疗有效也是独立的有利预后因素^[4], 类似的如大肿瘤抑制因子2(large tumor suppressor 2, LATS2)^[5]。然而这些生物学指标会随着治疗的反应而不断变化并不是理想而稳定的预后指标。

上世纪Landsteiner^[6]发现的ABO血型, 是第一个被揭示的多态性遗传表型。因其稳定的遗传性以及与疾病的相关性, 受到医学研究者的重视。近年来其与恶性肿瘤关系的报道越来越多, 如乳腺癌、胃癌、胰腺癌、肾癌等^[7]。血型与肺癌发生及预后关系的报道较少, 而且存在矛盾结论, 2007年丹麦的一项长达16年的大型队列研究, 共计3 346例男性入组, 最终结果显示炎症相关因素在O型血的男性更易造成肺癌患者的死亡^[8]。然而2013年Unal等^[9]共计81例的研究发现ABO血型与进展期肺癌患者的预后不相关。2015年中山大学肿瘤防治中心回顾性分析研究提示O型血与B型血是非小细胞肺癌总生存的有利预后因素^[10]。基于上述概况, 本研究利用郑州大学附属肿瘤医院/河南省肿瘤医院胸外科前瞻性数据库回顾性分析ABO血型对根治切除术后肺腺癌患者生存的影响。

1 对象与方法

1.1 对象

本研究由郑州大学附属肿瘤医院/河南省肿瘤医院伦理委员会批准(批准号: 2018088)。该项目使用零氦科技肿瘤真实世界数据结构化技术建立的郑州大学附属肿瘤医院/河南省肿瘤医院胸外科Linkdoc真实世界前瞻性数据库。本回顾性研究

连续纳入病例, 入选条件如下: 1)从2015年10月1日至2016年12月31日初诊直接接受肺癌根治术的病例; 2)术后病理为腺癌; 3)2002版国际抗癌联盟(Union for International Cancer Control, UICC)TNM分期信息无缺失; 4)性别、年龄、血型信息无缺失。排除条件: 1)排除R1切除病例; 2)失访病例; 3)合并第二原发癌; 4)排除腺鳞癌、腺癌可见鳞癌细胞、腺癌合并大细胞/小细胞; 5)恶性肿瘤病史。依据上述条件本项目纳入连续纳入177例患者。全术后病例接受Linkcare随访及胸外科科室随访。术后门诊常规复查项目为胸部增强电子计算机断层扫描(computed tomography, CT), 颈部及腹部彩超, 如有必要由复查接诊医生决定是否增加复查项目, 如骨扫描或正电子发射型计算机断层扫描显像仪(positron emission tomography, PET)、上消化道造影、磁共振成像(magnetic resonance imaging, MRI), 胃镜等。复查频率为术后1个月复查1次, 术后第1~2年每3个月进行一次复查; 术后第3~5年, 为每半年复查; 5年后每年复查。如不能返回郑州大学附属肿瘤医院/河南省肿瘤医院门诊复查, 由研究护士通过电话采集复查结果。

1.2 血型检测

全部手术患者在术前接受血型鉴定。由郑州大学附属肿瘤医院胸外科护士抽血, 输血科技术人员进行血型鉴定。血型鉴定应用全自动血型及配血分析仪(Ortho-Clinical Diagnostics, 美国)及柱凝集法ABO正反定型及RhD血型定型试剂卡(Ortho-Clinical Diagnostics, 美国)。

1.3 统计学处理

应用R语言3.4.1统计分析软件完成数据分析。ABO血型分为O型组与非O型组进行统计分析。计数资料用率(%)表示, 分类变量血型与临床资料的关系应用Pearson卡方检验或连续校正卡方检验。总生存(overall survival, OS)的时间定义是从根治手术日期到患者死亡(任何原因)日期间的的时间间隔。可能对生存产生影响的临床指标均经过Kaplan-Meier生存分析并进行log-rank检验。用Cox风险比例模型进行多因素分析以鉴别独立预后因素。单因素分析中 $P \leq 0.02$ 的指标以及临床意义较

大的指标可纳入Cox风险比例模型分析。如双尾检验 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 临床病理资料与血型

在177例患者中, O型血患者48例(27.12%),

非O型血患者129例(72.88%); 男101例(57.06%), 女76例(42.94%); 年龄32~78(中位61)岁。O型血组与非O型血组, 组间年龄、性别、烟酒史、糖尿病史、美国癌症联合委员会(American Joint Committee on Cancer, AJCC)第7版TNM的T分期、N分期、总分期差异均无统计学意义($P > 0.05$, 表1)。

表1 177例肺腺癌患者血型与临床病理资料的关系

Table 1 Relation between clinical characteristics and different ABO blood groups in 177 lung adenocarcinoma patients

临床病理资料	总病例数(%)	ABO血型分组/[例(%)]		χ^2	P
		O型(n=48)	非O型(n=129)		
年龄/岁				0.028	0.868
<61	83 (46.89)	23 (47.92)	60 (45.51)		
≥61	94 (53.11)	25 (52.08)	69 (53.49)		
性别				0.795	0.373
女	76 (42.94)	18 (37.50)	58 (44.96)		
男	101 (57.06)	30 (62.50)	71 (55.04)		
吸烟史				<0.001	0.982
无	103 (58.19)	28 (58.33)	75 (58.14)		
有	74 (41.81)	20 (41.67)	54 (41.86)		
饮酒史				0.027	0.871
无	116 (65.54)	31 (64.58)	85 (65.89)		
有	61 (34.46)	17 (35.42)	44 (34.11)		
高血压				0.668	0.414
无	140 (79.10)	36 (75.00)	104 (80.62)		
有	37 (20.90)	12 (25.00)	25 (19.38)		
2型糖尿病				0	>0.999
无	165 (93.22)	45 (93.75)	120 (93.02)		
有	12 (6.78)	3 (6.25)	9 (6.98)		
T分期				2.367	0.124
T1	119 (67.23)	28 (58.33)	91 (70.54)		
T2~3	58 (32.77)	20 (41.67)	38 (29.46)		
N分期				0.388	0.534
N0	119 (67.23)	34 (70.83)	85 (66.89)		
N1~2	58 (32.77)	14 (29.17)	44 (34.11)		
第7版TNM分期				0.186	0.667
I~II期	121 (68.36)	34 (70.83)	87 (67.44)		
III期	56 (31.64)	14 (29.17)	42 (32.56)		

2.2 单因素分析与 Kaplan-Meier 生存分析

单因素分析显示仅有不同血型与OS密切相关 ($P=0.43$), 而年龄、性别、烟酒史、高血压、糖尿病、TNM分期不影响OS ($P>0.05$, 表2)。本项目随访时间为0.4~27.0(中位16.3)个月。O型血组生存期为(24.31±0.922)个月, 非O型血组生存期为(25.91±0.33)个月。Kaplan-Meier生存分析显示O

型血组的OS显著劣于非O型组(HR=0.314, 95%CI 0.071~0.929, $P=0.043$; 表2, 图1)。

2.3 Cox 比例风险回归模型

多因素分析显示O型血为肺腺癌的独立不良预后因素(HR=0.292, 95%CI 0.088~0.970, $P=0.045$; 表2)。

表 2 117 例肺腺癌患者总生存的单因素及多因素分析

Table 2 Univariate and multivariate analyses for overall survival (OS) of 177 lung adenocarcinoma patients

变量	单因素分析			多因素分析		
	HR	95% CI	P	HR	95% CI	P
年龄(<61岁 vs ≥61岁)	0.403	0.107~1.521	0.180	0.408	0.104~1.604	0.199
性别(男 vs 女)	0.895	0.273~2.934	0.854	—	—	—
吸烟史(吸烟 vs 不吸烟)	1.128	0.343~3.707	0.842	—	—	—
饮酒史(饮酒 vs 不饮酒)	0.650	0.171~2.468	0.527	—	—	—
高血压(有 vs 无)	0.850	0.184~3.935	0.835	—	—	—
2型糖尿病(有 vs 无)	3.731	0.801~17.382	0.094	4.871	0.865~27.445	0.073
ABO血型(O型 vs 非O型)	0.314	0.071~0.929	0.043	0.292	0.088~0.970	0.045
2002版TNM分期(I/II vs III)	1.837	0.559~6.036	0.317	—	—	—
T分期(T1 vs T2~3)	1.871	0.568~6.164	0.303	3.220	0.374~27.761	0.287
N分期(N0 vs N1~2)	1.749	0.533~5.745	0.357	2.579	0.668~9.953	0.169

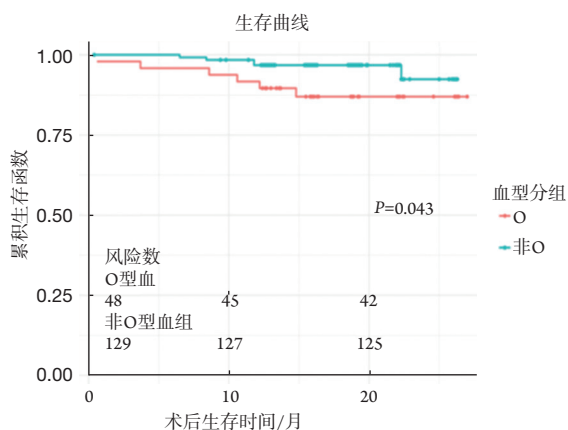


图1 O型血与非O型血肺腺癌($n=177$)Kaplan-Meier生存曲线
Figure 1 Kaplan-Meier survival curves of lung adenocarcinoma ($n=177$) in the blood group type O and blood group type non-O

3 讨论

本研究共计177例肺腺癌患者, 分析显示ABO血型与患者临床病理资料没有显著相关性, 单因素及多因素分析提示O血型为总生存的独立不良预后因素。近年来血型与患癌风险以及癌症患者预后的关系得到越来越多的关注, 其与乳腺癌^[11]、胃癌^[12]及胰腺癌^[13]的关系均有报道, 提示血型为独立预后因子。2007年丹麦大型队列研究^[8]显示炎症相关因素在O型血的男性中更易造成肺癌患者的死亡, 本研究结果与其一致。但2015年Li等^[10]针对可切除肺癌与血型的关系开展了单中心回顾性分析, 提示O型血是非小细胞肺癌OS的有利预后因素。ABO血型与癌症关系存在的矛盾结论, 这些矛盾可能受一些因素影响: 1) 如Li等^[10]的研究选取病例

的时间段为2005至2009年,肺癌靶向治疗在该时间段逐渐普及,肺癌的治疗手段经历巨大变革,对生存的影响可能产生混杂;2)大部分研究选取了非小细胞肺癌,病理类型混杂,不同病理对生存的影响不可忽视,鉴于此本研究仅限于肺腺癌而且严格剔除了合并其他细胞成分的腺癌病例;3)本研究采用了真实世界前瞻性数据库,以及结构化数据技术,研究者不直接参与数据建库,数据更客观;4)不可否认本研究的样本量仅为177例,随访时间较短。其中68.36%的病例是I~II期肺腺癌患者,整体预期寿命较长,故而单因素及多因素分析中TNM分期未能有效提示预后。ABO血型与肺腺癌生存的关系需要长期的随访以及队列研究予以进一步检验。

ABO血型的分类是由红细胞表面的A抗原或B抗原决定的,红细胞表面有上百种抗原,而ABO是最重要的一种血型分类^[14]。A、B抗原不仅仅在红细胞表面有表达,在上皮细胞以及内皮细胞上有表达,在肺组织中也有表达^[15],承担细胞黏附、信号转导、转运等功能^[16]。早在1953年就有学者^[17]发现A型血与胃癌相关,也是第一个报道血型与癌症关系的研究。自此之后有很多研究尝试解释血型与癌症发展的机制,有学者^[16]认为ABO抗原参与了肿瘤细胞的黏附以及信号转导,从而影响了恶性肿瘤的预后。O型血人群对有害物质更容易发生炎症反应产生炎症因子如白介素-6、C反应蛋白,进而促进恶性肿瘤生长侵袭^[8]。

不仅是肺癌,既往对其他癌种的研究也揭示O型血病例的不良预后。Jin等^[18]回顾研究1 260例大样本发现喉癌患者10年生存率最高为A型血病例67.5%,而O型血病例10年生存率仅为55.5%,O型血患者生存显著劣于其他ABO血型患者。Sun等^[19]发现食管鳞癌O/B血型患者的OS低于A/AB血型病例。O型血膀胱尿路上皮癌患者的复发和进展率显著高于A/B型血患者^[20]。上述临床研究均发现O型血癌症患者生存更差。

本研究存在一定的局限性:1)尽管采用前瞻性数据库该研究为单中心回顾分析,回顾分析的固有缺陷无法避免;2)由于限定了根治切除术后的病例,ABO血型是否影响肿瘤转移有待确认;3)该数据库复发信息尚处于核对整理与结构化阶段,无法评估ABO血型对肿瘤复发及无病生存期的影响;4)大部分病例来自河南省,有一定的地域局限性;5)该研究纳入的样本量有限,且中位随访时间为16.3个月,尚未有达到3年随访的病例,仍需长期跟踪随访。这些研究缺陷都可能影

响本研究结果的适用范围。

综上,本研究结果显示血型是影响根治术后肺腺癌患者生存的独立预后因素,O型血肺腺癌患者生存显著劣于非O型血患者。该临床研究结果为基础研究提示了方向,O型血影响肺腺癌患者生存的分子生物学机制及遗传因素值得探索。O型血与根治术后肺腺癌生存期的关系值得开展多中心大型队列研究。

参考文献

1. Torre LA, Bray F, Siegel RL, et al. Global cancer statistics, 2012[J]. *CA Cancer J Clin*, 2015, 65(2): 87-108.
2. Du JL, Lin X, Zhang LF, et al. Secular trend analysis of lung cancer incidence in Sihui city, China between 1987 and 2011[J]. *Chin J Cancer* 2015, 34(8): 365-372.
3. Woodard GA, Jones KD, Jablons DM. Lung cancer staging and prognosis[J]. *Cancer Treat Res*, 2016, 170: 47-75.
4. Tan WL, Jain A, Takano A, et al. Novel therapeutic targets on the horizon for lung cancer[J]. *Lancet Oncol*, 2016, 17(8): e347-e362.
5. Luo SY, Sit KY, Sihoe AD, et al. Aberrant large tumor suppressor 2 (LATS2) gene expression correlates with EGFR mutation and survival in lung adenocarcinomas[J]. *Lung Cancer*, 2014, 85(2): 282-292.
6. Rous P. Karl Landsteiner. 1868-1943[J]. *Biogr Mem Fellows R Soc*, 1947, 5(15): 294-324.
7. Vasan SK, Hwang J, Rostgaard K, et al. ABO blood group and risk of cancer: A register-based cohort study of 1.6 million blood donors[J]. *Cancer Epidemiol*, 2016, 44: 40-43.
8. Suadican P, Hein HO, Gyntelberg F. ABO phenotypes and inflammation-related predictors of lung cancer mortality: the Copenhagen Male Study—a 16-year follow-up[J]. *Eur Respir J*, 2007, 30(1): 13-20.
9. Unal D, Eroglu C, Kurtul N, et al. ABO blood groups are not associated with treatment response and prognosis in patients with local advanced non-small cell lung cancer[J]. *Asian Pac J Cancer Prev*, 2013, 14(6): 3945-3948.
10. Li N, Xu M, Li CF, et al. Prognostic role of the ABO blood types in Chinese patients with curatively resected non-small cell lung cancer: a retrospective analysis of 1601 cases at a single cancer center[J]. *Chin J Cancer*, 2015, 34(10): 475-482.
11. Park S, Kim KS, Kim JS, et al. Prognostic value of ABO blood types in young patients with breast cancer; a nationwide study in Korean Breast Cancer Society[J]. *Med Oncol*, 2017, 34(6): 118.
12. Oh S, Kim N, Kwon JW, et al. Effect of helicobacter pylori eradication and ABO genotype on gastric cancer development[J]. *Helicobacter*,

- 2016, 21(6): 596-605.
13. Li D, Pise MN, Overman MJ, et al. ABO non-O type as a risk factor for thrombosis in patients with pancreatic cancer[J]. *Cancer Med*, 2015, 4(11): 1651-1658.
 14. Wagner FF, Flegel WA, Bittner R, et al. Molecular typing for blood group antigens within 40 min by direct polymerase chain reaction from plasma or serum[J]. *Br J Haematol*, 2017, 176(5): 814-821.
 15. Lee JS, Ro JY, Sahin AA, et al. Expression of blood-group antigen A—a favorable prognostic factor in non-small cell lung cancer[J]. *N Engl J Med*, 1991, 324(16): 1084-1090.
 16. Hakomori S. Antigen structure and genetic basis of histo-blood groups A, B and O: their changes associated with human cancer[J]. *Biochim Biophys Acta*, 1999, 1473(1): 247-266.
 17. Aird I, Bentall HH, Roberts JA. A relationship between cancer of stomach and the ABO blood groups[J]. *Br Med J*, 1953, 1(4814): 799-801.
 18. Jin T, Li PJ, Chen XZ, et al. ABO blood group is a predictor of survival in patients with laryngeal cancer[J]. *Chin J Cancer*, 2016, 35(1): 90.
 19. Sun P, Chen C, Zhang F, et al. The ABO blood group predicts survival in esophageal squamous cell carcinoma in patients who ever smoked: a retrospective study from China[J]. *Tumour Biol*, 2014, 35(7): 7201-7208.
 20. Klatter T, Xylinas E, Rieken M, et al. Impact of ABO blood type on outcomes in patients with primary nonmuscle invasive bladder cancer[J]. *J Urol* 2014, 191(5): 1238-1243.

本文引用: 郑燕, 秦建军, 刘先本, 邢文群, 张瑞祥, 王总飞, 陈先凯, 李印. ABO血型为肺腺癌患者生存的预后因子[J]. *临床与病理杂志*, 2018, 38(7): 1457-1462. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2018.07.014

Cite this article as: ZHENG Yan, QIN Jianjun, LIU Xianben, XING Wenqun, ZHANG Ruixiang, WANG Zongfei, CHEN Xiankai, LI Yin. ABO blood group is a predictor of survival in patients with adenocarcinoma of lung[J]. *Journal of Clinical and Pathological Research*, 2018, 38(7): 1457-1462. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2018.07.014