

doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2020.04.015
View this article at: <http://dx.doi.org/10.3978/j.issn.2095-6959.2020.04.015>

术前 AFR 和 FPR 对结直肠癌患者生存的预后评价

信亚晨¹, 王琦琪¹, 王侠²

(1. 徐州医科大学研究生学院肿瘤学系, 江苏 徐州 221002;
2. 徐州医科大学附属医院肿瘤放射治疗科, 江苏 徐州 221002)

[摘要] 目的: 探讨术前血浆白蛋白与纤维蛋白原比值(albumin to fibrinogen ratio, AFR)及纤维蛋白原与前白蛋白比值(fibrinogen to prealbumin ratio, FPR)对结直肠癌患者生存的预后评价。方法: 回顾性分析2012年6月至2014年6月徐州医科大学附属医院行根治性手术切除的286例结直肠癌患者的临床病例资料。通过受试者工作特征(receiver operating characteristic, ROC)曲线确定AFR和FPR的最佳分界值, 并通过卡方检验分析AFR和FPR与患者临床病理特征的关系, Kaplan-Meier法进行生存分析, 运用log-rank法进行差异性检验, Cox比例风险模型进行多因素回归分析。结果: 根据ROC曲线下面积, AFR, FPR对结直肠癌患者预后的预测价值均较好($P<0.05$)。术前AFR和FPR均与年龄、大体类型、临床分期、浸润深度、淋巴结转移有密切关系($P<0.05$), 与性别、肿瘤部位、肿瘤大小、组织学分级、神经侵犯无明显关联($P>0.05$)。低FPR水平患者的总生存期(overall survival, OS)明显高于高FPR水平患者($P<0.05$); 高AFR水平患者的OS明显高于低AFR水平患者($P<0.05$)。单因素分析显示: 临床分期、浸润深度、淋巴结转移、术后放化疗、AFR、FPR、纤维蛋白原浓度、血浆白蛋白、前白蛋白水平是影响结直肠癌患者OS的危险因素($P<0.05$); 多因素分析结果表明: 临床分期、浸润深度、淋巴结转移、术后放化疗、pAlb、FPR是影响结直肠癌患者术后OS的独立危险因素。结论: 术前FPR对结直肠癌患者预后有较好的预测能力, 有望成为评估结直肠癌患者预后的必要指标之一。

[关键词] 结直肠癌; 纤维蛋白原; 白蛋白; 前白蛋白; 血浆白蛋白与纤维蛋白原比值; 纤维蛋白原与前白蛋白比值; 预后

Prognostic evaluation of preoperative AFR and FPR in patients with colorectal cancer

XIN Yachen¹, WANG Qiqi¹, WANG Xia²

(1. Department of Oncology, Graduate School, Xuzhou Medical University, Xuzhou Jiangsu 221002;
2. Department of Radiation Oncology, Affiliated Hospital of Xuzhou Medical University, Xuzhou Jiangsu 221002, China)

Abstract **Objective:** To investigate the prognostic evaluation of preoperative albumin to fibrinogen ratio (AFR) and

收稿日期(Date of reception): 2019-10-08

通信作者(Corresponding author): 王侠, Email: wangxia_66@163.com

基金项目(Foundation item): 徐州市科技计划项目(KC14SH111)。This work was supported by the Xuzhou Science and Technology Project, China (KC14SH111).

fibrinogen to prealbumin ratio (FPR) on the survival of colorectal cancer patients. **Methods:** The clinical data of 286 patients with colorectal cancer who underwent radical resection in the Affiliated Hospital of Xuzhou Medical University from June 2012 to June 2014 were retrospectively analyzed. The best dividing line between AFR and FPR was determined by ROC curve. The relationship between AFR and FPR and clinicopathological characteristics was analyzed by chi-square test. Survival analysis was performed by Kaplan-Meier method. Difference test was performed by Log-rank method. Cox proportional risk model was used for multivariate regression analysis. **Results:** According to the area under ROC curve, AFR and FPR have better predictive value for the prognosis of colorectal cancer patients ($P<0.05$). Preoperative AFR and FPR were closely related to age, gross type, clinical stage, depth of invasion and lymph node metastasis ($P<0.05$), but not to sex, location, size, histological grade and nerve invasion ($P>0.05$). The overall survival (OS) of patients with low level of FPR was significantly higher than those with high level of FPR ($P<0.05$); OS of patients with high level of AFR was significantly higher than that of patients with low level of AFR ($P<0.05$). Univariate analysis showed that clinical stage, depth of invasion, lymph node metastasis, post-operative radiotherapy and chemotherapy, AFR, FPR, fibrinogen concentration, plasma albumin and prealbumin levels were risk factors for OS in patients with colorectal cancer ($P<0.05$); multivariate analysis showed that clinical stage, depth of invasion, lymph node metastasis were risk factors for OS in patients with colorectal cancer ($P<0.05$). Postoperative radiotherapy and chemotherapy, pAlb and FPR were independent risk factors for OS in patients with colorectal cancer. **Conclusion:** Preoperative Fib to prealbumin ratio (FPR) has a good predictive ability for the prognosis of patients with colorectal cancer, and it is expected to become one of the necessary indicators for evaluating the prognosis of patients with colorectal cancer.

Keywords colorectal cancer; fibrinogen; albumin; prealbumin; AFR; FPR; prognosis

结直肠癌(colorectal cancer, CRC)是目前世界范围内最常见的恶性肿瘤之一，发病率居全球恶性肿瘤的第3位，病死率高居第2位，是世界上发病率和病死率最高的消化系统恶性肿瘤^[1-2]。随着人民生活水平的不断提高，饮食习惯和饮食结构不断改变以及人口老龄化使我国CRC的发病率和病死率均保持上升趋势^[3]。虽然近几十年来CRC的临床诊断和治疗已经取得了实质性的进展，但约有60%的CRC患者发现时已存在淋巴结或远处转移，其5年生存率仅为65%^[4]。目前，外科手术仍是可切除CRC患者最主要治疗手段，新辅助治疗和术后辅助治疗亦是综合治疗中不可或缺的一部分。在治疗早期临床医师筛选出预后较差的患者，选择合适的个体化治疗方案，可最大程度地提高治疗效果，为患者带来生存获益。有研究^[5-6]显示：血浆白蛋白、前白蛋白和纤维蛋白原均与肿瘤的预后有关。但血浆白蛋白与纤维蛋白原比值(albumin to fibrinogen ratio, AFR)及纤维蛋白原与前白蛋白比值(fibrinogen to prealbumin ratio, FPR)对肿瘤患者生存的预后评价报道较少。本研究旨在探讨术前AFR和FPR与CRC患者预后的关系，以期为临床治疗CRC提供帮助。

1 对象与方法

1.1 对象

回顾性分析2012年6月至2014年6月徐州医科大学附属医院收治并接受根治性手术切除的CRC患者286例，男161例，女125例，年龄15~88(59.55±14)岁。纳入标准：1)所有患者均经术后病理证实为CRC；2)行根治性手术治疗；3)术前未接受任何放射治疗(以下简称放疗)、化学药物治疗(以下简称化疗)、生物治疗、基因治疗。排除标准：1)病理切缘阳性或仅行姑息切除治疗患者；2)术前已合并感染患者；3)肿瘤复发第2次手术患者；4)围术期因感染性休克、急性肝衰竭等手术并发症死亡患者；5)合并其他器官的恶性肿瘤患者。术后病理分期根据国际抗癌联盟和美国癌症联合委员会2010年发布的第七版CRC分期标准进行TNM分期。

1.2 方法

通过电子病历系统搜集患者的年龄、性别、肿瘤部位、肿瘤大小、组织学分级、大体类型、临床分期、浸润深度、有无淋巴结转移、有无神经侵犯等临床特征。搜集并记录纳入研究患者术

维蛋白原可通过刺激肿瘤血管生成、抑制多种生长因子及抑制自然杀伤细胞功能等分子机制促进肿瘤的增殖、侵袭和迁移。一项Meta分析^[11]结果显示：纤维蛋白原水平与多种消化道肿瘤的预后显著相关。此外，有研究^[12]显示：纤维蛋白原与直肠癌的发生发展也存在一定关系，高纤维蛋白原水平的CRC患者比低纤维蛋白原水平患者更易发生肿瘤进展和转移。

白蛋白是人体血浆中最主要的蛋白质，临幊上广泛使用白蛋白评估患者的一般营养状态。营养状态是影响肿瘤发生发展的重要因素之一，营养不良的患者常伴有免疫功能低下，而低免疫应答又可增加机体感染风险并加速肿瘤细胞增殖。有学者^[13]指出：白蛋白可维持DNA复制和细胞增殖稳定、增强机体免疫应答从而抑制肿瘤生长。王俊等^[14]的研究显示：术前血清白蛋白水平检测可评估CRC患者根治术后的预后，术前血清白蛋白水平越低患者预后越差。

前白蛋白又称转甲状腺素蛋白，可以反应机体的营养状况，而对于恶性肿瘤患者而言，营养不良的发生率很高，机体的营养状况和恶性肿瘤患者的预后密切相关^[15]。目前术前前白蛋白逐渐成为血清肿瘤标志物研究的热点，其与白蛋白相比具有半衰期更短和敏感性高等特点。在泌尿系统恶性肿瘤中，已有文献[16-17]报道了术前低前白蛋白在评价患者预后不良中的价值；此外有研究^[18]表明一些包含前白蛋白的复合指标与肿瘤的预后有关。本研究结果显示前白蛋白是影响CRC患者术后生存时间的独立危险因素，提示前白蛋白与患者的预后结局显著相关，说明营养不良是导致患者预后结局的重要因素，此结果与Sun等^[19]的研究结果一致。

结合上述观点可进一步推理，建立在高凝状态和营养不良基础上的AFR和FPR可能与CRC患者的预后不良存在相关性。本研究生存分析显示：高FPR患者的中位OS和5年总生存率显著低于低FPR者，高AFR组中位OS和5年总生存率明显高于低AFR组。进一步分析显示：FPR不仅可以反映CRC患者疾病进展，而且还是影响患者OS的独立预后指标。分析FPR与临床病理特征关系发现FPR与临床分期密切相关，说明FPR参与了肿瘤的发生与进展。另外FPR与患者的年龄有关，原因可能为高龄导致的脏器功能衰退以及营养吸收功能减弱。

AFR和FPR综合了患者凝血及营养两方面因素，可以为临幊医师在治疗前制订个体化、多学

科的综合治疗方案提供参考。此外，AFR和FPR亦可作为血液学随访指标，在术后随访过程中与肿瘤标志物等指标进行综合分析，协助临幊医师评估随访患者的疾病进展情况。当治疗前发现患者的AFR和FPR出现异常时，一方面，可以采取针对性地抗凝治疗措施降低CRC患者发生深静脉血栓及DIC的概率，尽可能减少肿瘤细胞的浸润及转移。另一方面，可以调整患者的饮食习惯及饮食结构，辅助应用白蛋白及氨基酸等营养物质，从而改善患者的营养状态，提高肿瘤患者的生活质量。恶性肿瘤患者机体持续慢性炎症可诱导外周血纤维蛋白原、IL-6和C反应蛋白升高，而急慢性炎症又可诱导白蛋白和前白蛋白水平的表达降低，因此纤维蛋白原、白蛋白和前白蛋白都属于反映机体慢性炎症水平的重要指标。若可以进一步结合患者的炎症指标综合分析，适当地予以抗炎等治疗，则会对延长患者的生存时间起到更大的帮助作用。

本研究最突出的意义在于探讨AFR和FPR与CRC患者临床病理特征及预后的关系。结果发现术前AFR和FPR与CRC的临床分期、浸润深度、有无淋巴结转移等方面具有密切的关系，同时也证明该指标与CRC患者的预后存在密切的联系，故可将AFR和FPR作为临幊上CRC患者术前必要的检测指标之一。然而，本研究也存在一些缺陷，如本研究的样本量较少，对于AFR和FPR是否还受其他外界因素的影响尚未明确，因此本研究有待多中心、大样本的前瞻性实验进一步验证。

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. Ferlay J, Colombet M, Soerjomataram I, et al. Estimating the global cancer incidence and mortality in 2018: GLOBOCAN sources and methods[J]. Int J Cancer, 2019, 144(8): 1941-1953.
3. Zhang L, Cao F, Zhang G, et al. Trends in and predictions of colorectal cancer incidence and mortality in China from 1990 to 2025[J]. Front Oncol, 2019, 9: 98.
4. Siegel RL, Miller KD, Fedewa SA, et al. Colorectal cancer statistics, 2017[J]. CA Cancer J Clin, 2017, 67(3): 177-193.
5. Miura K, Hamanaka K, Koizumi T, et al. Clinical significance of preoperative serum albuuin level for prognosis in surgically resected patients with non-small cell lung cancer: Comparative study of normal

- lung, emphysema, and pulmonary fibrosis[J]. Lung Cancer, 2017, 111: 88-95.
6. 郁沙莎, 潘波, 郭玉玉, 等. 血清前白蛋白(PA)含量在肝脏TACE术患者预后中的临床价值[J]. 现代肿瘤医学, 2019, 27(2): 278-280.
YU Shasha, PAN Bo, GUO Yuyu, et al. Clinical value of prognosis of serum prealbumin(PA)in patients with primary liver cancer after TACE[J]. Modern Oncology, 2019, 27(2): 278-280.
 7. Aleman MM, Walton BL, Byrnes JR, et al. Fibrinogen and red blood cells in venous thrombosis[J]. Thromb Res, 2014, 133(Suppl 1): S38-S40.
 8. Martino MM, Briquez PS, Ranga A, et al. Heparin-binding domain of fibrin(ogen) binds growth factors and promotes tissue repair when incorporated within a synthetic matrix[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2013, 110(12): 4563-4568.
 9. Staton CA, Brown NJ, Lewis CE. The role of fibrinogen and related fragments in tumour angiogenesis and metastasis[J]. Expert Opin Biol Ther, 2003, 3(7): 1105-1120.
 10. Palumbo JS, Talmage KE, Massari JV, et al. Tumor cell-associated tissue factor and circulating hemostatic factors cooperate to increase metastatic potential through natural killer cell-dependent and-independent mechanisms[J]. Blood, 2007, 110(1): 133-141.
 11. Ji R, Ren Q, Bai S, et al. Prognostic significance of pretreatment plasma fibrinogen level in patients with digestive system tumors: a meta-analysis[J]. Int J Biol Markers, 2018, 33(3): 254-265.
 12. 王俊峰, 郭志, 唐亮, 等. 术前纤维蛋白原及D-二聚体与结直肠癌预后的关系[J]. 中华医学杂志, 2013, 93(12): 906-909.
WANG Junfeng, GUO Zhi, TANG Liang, et al. Prognostic associations of preoperative plasma levels of fibrinogen and D-dimer after curative resection in patients with colorectal cancer[J]. National Medical Journal of China, 2013, 93(12): 906-909.
 13. Lis CG, Gupta D, Lammersfeld CA, et al. Role of nutritional status in predicting quality of life outcomes in cancer—a systematic review of the epidemiological literature[J]. Nutr J, 2012, 11(1): 27.
 14. 王俊, 周凯. 术前血清白蛋白检测对结直肠癌患者根治术后预后的评估价值[J]. 山东医药, 2017, 57(37): 94-96.
WANG Jun, ZHOU Kai. Preoperative serum albumin test for evaluating the prognosis of patients with colorectal cancer after radical resection[J]. Shandong Medical Journal, 2017, 57(37): 94-96.
 15. Smith SH. Using albumin and prealbumin to assess nutritional status[J]. Nursing, 2017, 47(4): 65-66.
 16. Caras RJ, Lustik MB, Kern SQ, et al. Preoperative albumin is predictive of early postoperative morbidity and mortality in common urologic oncologic surgeries[J]. Clin Genitourin Cancer, 2017, 15(2): e255-e262.
 17. Cui J, Yu M, Zhang N, et al. Prognostic scores based on the preoperative plasma fibrinogen and serum albumin level as a prognostic factor in patients with upper urinary tract urothelial carcinoma[J]. Oncotarget, 2017, 8(40): 68964-68973.
 18. Fan S, Yu-Ao T, Qiu-Fang G, et al. Circulating fibrinogen to pre-albumin ratio is a promising biomarker for diagnosis of colorectal cancer[J]. J Clin Lab Anal, 2018, 33(1): e22635.
 19. Sun F, Peng HX, Gao QF, et al. Preoperative circulating FPR and CCF score are promising biomarkers for predicting clinical outcome of stage II-III colorectal cancer patients[J]. Cancer Manag Res, 2018, 10: 2151-2161.

本文引用: 信亚晨, 王琦琪, 王侠. 术前AFR和FPR对结直肠癌患者生存的预后评价[J]. 临床与病理杂志, 2020, 40(4): 898-904. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2020.04.015

Cite this article as: XIN Yachen, WANG Qiqi, WANG Xia. Prognostic evaluation of preoperative AFR and FPR in patients with colorectal cancer[J]. Journal of Clinical and Pathological Research, 2020, 40(4): 898-904. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2020.04.015