

# 术前纤维蛋白原与白蛋白比值联合全身炎症反应指数对可切除胃癌患者预后的评估价值

严征远 张恒 尹光平

**【摘要】目的** 评估术前纤维蛋白原与白蛋白比值(FAR)联合全身炎症反应指数(SIRI)对可切除胃癌(rGC)患者预后的评估价值,分层探讨FAR-SIRI作为胃癌患者预后指标的作用价值。**方法** 选择2014年1月至2016年12月在东南大学附属中大医院溧水分院行胃癌根治术治疗的rGC患者105例,术前计算FAR和SIRI,绘制受试者工作特征(ROC)曲线确定FAR、SIRI界值和分组,结合随访生存情况分析FAR-SIRI与rGC患者临床病理因素及预后的关系。**结果** FAR、SIRI预测界值分别为0.083、0.740。患者分为三组:FAR-SIRI 2分组29例( $FAR \geq 0.08$ 且 $SIRI \geq 0.74$ ), FAR-SIRI 1分组14例( $FAR < 0.08$ ,且 $SIRI \geq 0.74$ ), FAR-SIRI 0分组62例( $SIRI < 0.74$ )。FAR-SIRI与性别、年龄、肿瘤直径、TNM分期、CEA水平及组织分化程度有关(均 $P < 0.05$ )。Cox比例风险回归分析显示,年龄 $\geq 60$ 岁( $HR=1.957$ , 95%  $CI: 1.015 \sim 3.773$ ,  $P=0.045$ )、TNM分期( $P=0.047$ , 0.003)、组织分化程度差( $HR=0.363$ , 95%  $CI: 0.172 \sim 0.764$ ,  $P=0.008$ )及FAR-SIRI 2分( $HR=2.576$ , 95%  $CI: 1.313 \sim 5.051$ ,  $P=0.006$ )是影响rGC患者预后的独立危险因素。**结论** FAR-SIRI可作为rGC患者预后的有效预测指标,指导个体化治疗,高FAR-SIRI提示患者预后不良。

**【关键词】** 胃肿瘤;全身炎症反应指数;纤维蛋白原与白蛋白比值;预后

**Prognostic value of preoperative fibrinogen to albumin ratio combined with systemic inflammation response index in patients with resectable gastric cancer** Yan Zhengyuan, Zhang Heng, Yin Guangping. Department of General Surgery, Lishui Branch, Zhongda Hospital of Southeast University, Nanjing 211200, China

Corresponding author: Zhang Heng, Email: ff0941wz@126.com

**【Abstract】 Objective** To investigate the prognostic value of preoperative fibrinogen to albumin ratio (FAR) combined with systemic inflammation resonance index (SIRI) in patients with resectable gastric cancer (rGC). **Methods** From January 2014 to December 2016, 105 patients with rGC underwent radical gastrectomy were included, followed up to December 31, 2019 or patient's death. The cut-off values for FAR and SIRI were determined by ROC curve. The clinicopathological characteristics of three different groups were compared, and the prognostic factors of rGC patients were analyzed. **Results** According to the cut-off values of FAR and SIRI, patients were divided into three groups: FAR-SIRI 2 score group ( $FAR \geq 0.08$ , and  $SIRI \geq 0.74$ ), FAR-SIRI 1 score group ( $FAR < 0.08$ , and  $SIRI \geq 0.74$ ), FAR-SIRI 0 score group ( $SIRI < 0.74$ ). FAR-SIRI was related to sex, age, tumor diameter, TNM stage, carcinoembryonic antigen and tissue differentiation (all  $P < 0.05$ ). Cox regression multivariate analysis showed that age  $\geq 60$  years old ( $HR=1.957$ , 95%  $CI: 1.015 \sim 3.773$ ,  $P=0.045$ ), TNM stage ( $P=0.047$ , 0.003), poor degree of tissue differentiation ( $HR=0.363$ , 95%  $CI: 0.172 \sim 0.764$ ,  $P=0.008$ ) and FAR-SIRI 2 score ( $HR=2.576$ , 95%  $CI: 1.313 \sim 5.051$ ,  $P=0.006$ ) were independent risk factors that affected the prognosis of rGC patients. **Conclusions** FAR-SIRI can be used as an effective predictor for prognosis in rGC patients, and can guide

DOI:10.3877/cma.j.issn.1674-0793.2020.04.007

基金项目:江苏省卫生计生委医学科研课题面上项目(H201782)

作者单位:211200 南京,东南大学附属中大医院溧水分院普外科

通信作者:张恒, Email: ff0941wz@126.com

individualized treatment. High FAR-SIRI indicates that patients have a poor prognosis.

**【Key words】** Stomach neoplasms; Systemic inflammatory response index; Fibrinogen to albumin ratio; Prognosis

胃癌早期诊断率低、预后差,是第二常见癌症死亡原因<sup>[1]</sup>。目前,可切除胃癌(resectable gastric cancer, rGC)患者行根治性手术治疗,其预后评估主要依据TNM分期。炎症、凝血异常和营养状况与恶性肿瘤的发生、发展有关。近年来,全身炎症反应指数(systemic inflammation response index, SIRI)用于胃癌<sup>[2]</sup>、食管癌<sup>[3]</sup>、胰腺癌<sup>[4]</sup>预后评估,且表现出较好预测能力。纤维蛋白原与白蛋白比值(fibrinogen to albumin ratio, FAR)被用于许多实体肿瘤预后的评估<sup>[5]</sup>。本研究旨在评估术前FAR联合SIRI对rGC患者预后的评估价值,为胃癌患者预后的评估提供参考依据。

## 资料与方法

### 一、一般资料

选取2014年1月至2016年12月在东南大学附属中大医院溧水分院普外科行胃癌根治术治疗的rGC患者105例,其中男66例,女39例; $\geq 60$ 岁60例(57.1%);中性粒细胞 $\geq 3.28 \times 10^9/L$  62例(59.0%),单核细胞 $\geq 0.34 \times 10^9/L$  52例(49.5%),淋巴细胞 $\geq 1.56 \times 10^9/L$  55例(52.4%),纤维蛋白原 $\geq 3.09 g/L$  53例(50.5%),白蛋白 $\geq 38.4 g/L$  62例(59.0%),癌胚抗原(carcinoembryonic antigen, CEA) $\geq 4.3 \mu g/L$  58例(55.2%),肿瘤直径 $\geq 3 cm$  55例(52.4%);TNM I期31例,II期32例,III期42例;分化程度较差者65例(61.9%),好或中等40例(38.1%)。入组对象均经电子胃镜下病理活检确诊。排除标准:TNM IV期;合并急性感染、血液系统、严重肝/肾疾病或其他恶性肿瘤;术前放化疗;基础资料或随访数据不完整。本研究经医院医学伦理委员会批准(编号:2014-c2),患者或家属知情同意。

### 二、研究方法

收集患者入院首次采血结果,计算FAR、SIRI。FAR=外周血纤维蛋白原水平/白蛋白水平, SIRI=外周血中性粒细胞计数 $\times$ 单核细胞计数/淋巴细胞计数。以患者死亡为状态变量,分别以中性粒细胞、单核细胞、淋巴细胞、纤维蛋白原、白蛋白、FAR、SIRI、CEA为检验变量,作受试者工作特征(receiver operating characteristic, ROC)曲线,计算

曲线下面积(area under the curve, AUC)并确定FAR、SIRI最佳预测界值,分组探讨FAR-SIRI与临床病理特征的关系,分析影响rGC患者的预后影响因素。

### 三、随访

患者随访开始于手术日,以门诊或电话形式进行,前2年每3个月随访1次,第3~5年每半年随访1次,5年后每年随访1次,截至2019年12月31日或患者死亡。

### 四、统计学处理

采用SPSS 19.0、MedCalc 19.1软件进行数据分析。计数资料以例数或百分比(%)表示,组间比较采用 $\chi^2$ 检验;绘制ROC曲线确定FAR、SIRI界值,AUC比较采用Z检验;Cox比例风险回归模型筛选患者预后的影响指标;生存分析采用Kaplan-Meier曲线和Log-rank检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

## 结果

### 一、ROC曲线分析各指标结果

105例rGC患者中,SIRI $\geq 0.74$  43例(41.0%), FAR $\geq 0.083$  46例(43.8%),随访期间死亡40例,中位随访时间45个月(3~72个月)。中性粒细胞、单核细胞、淋巴细胞、纤维蛋白原、白蛋白、FAR、SIRI、CEA判断rGC患者预后的AUC见表1,临界值分别为 $3.28 \times 10^9/L$ 、 $0.34 \times 10^9/L$ 、 $1.56 \times 10^9/L$ 、 $3.09 g/L$ 、 $38.40 g/L$ 、 $0.08$ 、 $0.74$ 、 $4.30 \mu g/L$ 。SIRI预测rGC患者预后的AUC均高于单指标中性粒细胞、单核细胞及淋巴细胞( $Z=2.286$ 、 $2.428$ 、 $2.441$ ,  $P=0.022$ 、 $0.015$ 、 $0.015$ ), FAR预测rGC患者预后的AUC均高于单指标纤维蛋白原及白蛋白( $Z=2.600$ 、 $2.030$ ,  $P=0.009$ 、 $0.042$ ), FAR-SIRI预测rGC患者预后的AUC均高于FAR及SIRI( $Z=2.864$ 、 $2.188$ ,  $P=0.004$ 、 $0.029$ )(图1)。

### 二、影响FAR-SIRI的临床病理因素分析

基于FAR、SIRI界值,对FAR-SIRI进行评分和分组:2分组(FAR $\geq 0.08$ ,且SIRI $\geq 0.74$ );1分组(FAR $< 0.08$ ,且SIRI $\geq 0.74$ );0分组(SIRI $< 0.74$ )。组间比较显示,FAR-SIRI与性别、年龄、肿瘤直径、TNM分期、CEA及分化程度均有关(均 $P < 0.05$ )(表2)。

表1 相关生化指标判断rGC患者预后的ROC分析结果

项目	临界值	AUC(95% CI)	敏感度(%)	特异度(%)	约登指数	P值
中性粒细胞( $\times 10^9/L$ )	3.28	0.660(0.561~0.750)	75.00	60.00	0.35	0.003
单核细胞( $\times 10^9/L$ )	0.34	0.693(0.596~0.780)	70.00	69.23	0.39	<0.001
淋巴细胞( $\times 10^9/L$ )	1.56	0.662(0.563~0.751)	72.50	66.15	0.39	0.003
纤维蛋白原(g/L)	3.09	0.644(0.545~0.735)	67.50	61.54	0.29	0.009
白蛋白(g/L)	38.40	0.629(0.529~0.721)	60.00	69.23	0.29	0.020
FAR	0.08	0.734(0.639~0.815)	62.50	90.77	0.53	<0.001
SIRI	0.74	0.785(0.694~0.859)	72.50	93.85	0.66	<0.001
FAR-SIRI	-	0.919(0.849~0.963)	90.00	89.23	0.79	<0.001
CEA( $\mu g/L$ )	4.30	0.765(0.673~0.843)	80.00	58.46	0.38	<0.001

注:术前纤维蛋白原与白蛋白比值(FAR);全身炎症反应指数(SIRI);可切除胃癌(rGC);受试者工作特征曲线(ROC);术前纤维蛋白原与白蛋白比值联合全身炎症反应指数(FAR-SIRI);癌胚抗原(CEA)

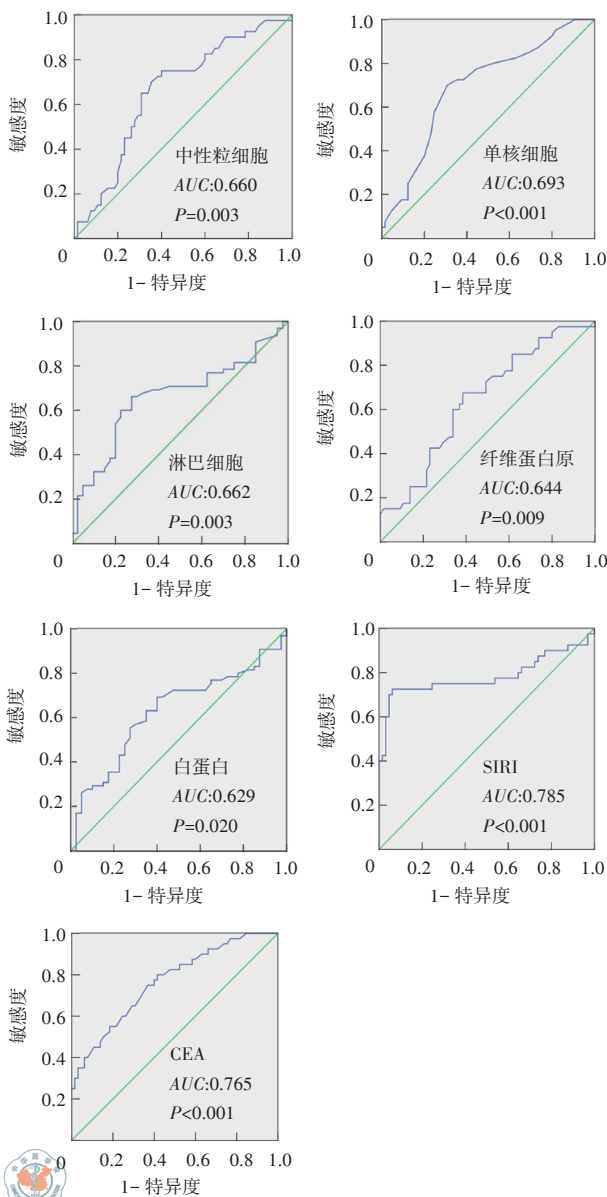


图1 相关生化指标判断可切除胃癌患者预后的ROC曲线 A~G分别为中性粒细胞、单核细胞、淋巴细胞、纤维蛋白原、白蛋白、术前纤维蛋白原与白蛋白比值(FAR)、全身炎症反应指数(SIRI)、CEA

表2 FAR-SIRI与可切除胃癌患者临床病理特征的关系 [例(%)]

项目	FAR-SIRI 0分组	FAR-SIRI 1分组	FAR-SIRI 2分组	$\chi^2$ 值	P值
例数	62	14	29		
性别				6.267	0.044
男	33(53.2)	10(71.4)	23(79.3)		
女	29(46.8)	4(28.6)	6(20.7)		
年龄(岁)				12.741	0.002
<60	35(56.5)	5(35.7)	5(17.2)		
$\geq 60$	27(43.5)	9(64.3)	24(82.8)		
肿瘤直径(cm)				10.152	0.006
<3	37(59.7)	6(42.9)	7(24.1)		
$\geq 3$	25(40.3)	8(57.1)	22(75.9)		
TNM分期				11.459	0.022
I	24(38.7)	2(14.3)	5(17.2)		
II	20(32.3)	6(42.9)	6(20.7)		
III	18(29.0)	6(42.9)	18(62.1)		
分化程度				8.166	0.017
差	32(51.6)	9(64.3)	24(82.8)		
中-好	30(48.4)	5(35.7)	5(17.2)		
CEA( $\mu g/L$ )				6.470	0.039
<4.3	34	5	8		
$\geq 4.3$	28	9	21		

三、rGC患者预后影响因素的Cox比例风险回归分析

单因素分析显示,性别、年龄、TNM分期、组织分化程度及FAR-SIRI均是影响rGC患者预后的因素(均 $P<0.05$ )。将其纳入Cox比例风险回归模型中进行多因素分析,显示年龄、TNM分期、组织分化程度及FAR-SIRI均是影响rGC患者预后的独立危险因素(均 $P<0.05$ )(表3)。

表3 rGC患者预后影响因素的单因素和多因素Cox回归分析

影响因素	单因素分析				多因素分析			
	$\beta$	Wald $\chi^2$	HR(95% CI)	P	$\beta$	Wald $\chi^2$	HR(95% CI)	P
性别(女 vs 男)	0.803	5.859	2.233(1.165~4.279)	0.015	0.485	2.323	1.624(0.871~3.030)	0.127
年龄(<60岁 vs $\geq$ 60岁)	0.936	6.839	2.551(1.264~5.145)	0.009	0.671	4.020	1.957(1.015~3.773)	0.045
肿瘤直径(<3 cm vs $\geq$ 3 cm)	0.334	1.076	1.397(0.743~2.627)	0.300	-	-	-	-
TNM分期(I vs II)	1.619	6.369	5.048(1.436~17.750)	0.012	0.986	3.944	2.680(1.013~7.091)	0.047
TNM分期(I vs III)	2.256	12.965	9.545(2.796~32.590)	<0.001	1.251	8.944	3.495(1.539~7.935)	0.003
分化程度(差 vs 中-好)	-1.622	11.474	0.197(0.077~0.505)	0.001	-1.013	7.116	0.363(0.172~0.764)	0.008
FAR-SIRI(0 vs 1)	0.888	4.112	2.431(1.030~5.738)	0.043	0.628	2.250	1.874(0.825~4.259)	0.134
FAR-SIRI(0 vs 2)	1.270	13.831	3.561(1.823~6.954)	<0.001	0.946	7.581	2.576(1.313~5.051)	0.006
CEA(<4.3 $\mu$ g/L vs $\geq$ 4.3 $\mu$ g/L)	0.488	1.992	1.629(0.827~3.210)	0.158				

#### 四、FAR-SIRI判断rGC患者预后的生存分析

对FAR-SIRI不同分组进行组间生存率的比较,结果显示2分组1、3、5年累积生存率分别为82.8%、37.9%、34.5%,低于FAR-SIRI 1分组的92.9%、71.4%、62.5%及FAR-SIRI 0分组的93.5%、81.9%、75.6%,组间差异有统计学意义( $\chi^2=16.145$ ,  $P<0.001$ )。见图2。

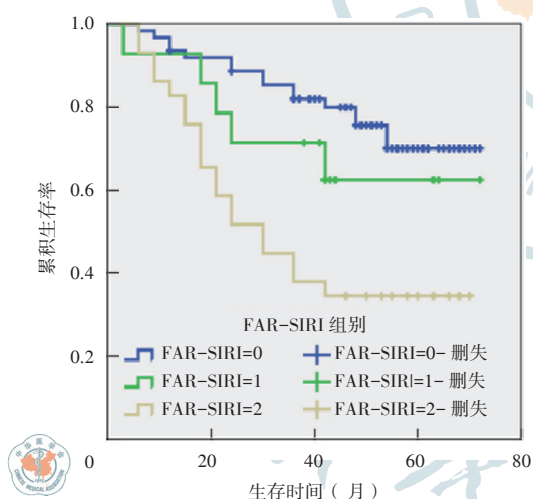


图2 rGC患者生存分析曲线

## 讨论

SIRI于2016年首次由Qi等<sup>[6]</sup>研究提出,在接受姑息性化疗的晚期胰腺癌患者中,SIRI显示出较好的预测价值。Li等<sup>[7]</sup>在一项455例胃癌患者的研究中发现,SIRI是胃癌患者预后不良的有效预测指标。SIRI反映了在肿瘤微环境中主要免疫细胞(中性粒细胞、淋巴细胞和单核细胞)复杂的相互及协同促进作用。异常凝血和营养状况也与恶性肿瘤的发生及发展有关。FAR作为一种凝血和营养状况结合指标,用于许多实体肿瘤预后的评

估<sup>[5]</sup>。研究表明,纤维蛋白原与恶性肿瘤的发生密切相关,它可为肿瘤细胞外基质提供稳定的框架结构,从而促进癌细胞黏附、迁移及侵入<sup>[7]</sup>。低水平的白蛋白可能反映了不良的营养状况和机体状态,削弱机体免疫系统,并对恶性肿瘤患者的预后产生负面影响<sup>[8]</sup>。Wu等<sup>[9]</sup>在一项行胃癌根治术的842例患者的研究中发现,FAR是胃癌根治术后复发的独立危险因素。

研究发现,NLR、PLR和LMR可预测行胃癌根治术后患者的预后<sup>[10-12]</sup>,联合纤维蛋白原和NLR这两个指标,可以更好地预测胃癌的预后<sup>[13]</sup>。本研究将FAR和SIRI联合起来评估rGC患者的预后,发现FAR-SIRI预测rGC患者预后的AUC为0.919(0.849~0.963),均高于FAR及SIRI( $Z=2.864$ 、 $2.188$ ,  $P=0.004$ 、 $0.029$ ),表明FAR-SIRI对患者预后具有较高的诊断价值。根据FAR-SIRI分数将患者分为三个不同的风险组,发现高分组的rGC患者中,男性比例高,年龄构成偏大,不良的临床病理参数(较大的肿瘤负荷、TNM分期升高、组织分化差、CEA升高)占比均较高,这也支持该指标与rGC患者预后不良相关的假设。Cox回归多因素分析显示,FAR-SIRI 2分组是影响rGC患者预后的独立危险因素,2分组FAR-SIRI的死亡风险是0分组的2.576倍,1、3、5年累积生存率均低于FAR-SIRI 1分组及0分组,表明高FAR-SIRI提示患者预后不良,提示临床应对患者进行风险分层,对FAR-SIRI高分的rGC患者应重点关注,尽可能提供个体化的联合治疗。

准确的TNM分期只能在各种恶性肿瘤术后的评估,且TNM分期相同的患者也可能表现出不同的预后。FAR-SIRI将炎症、凝血功能和营养状

况结合起来,均于术前获取,优势较为显著。FAR-SIRI可作为rGC患者预后的有效预测指标,有助于临床医师对术后患者进行风险分层,在术前可根据患者情况制定个体化诊疗方案,术后还可对患者预后进行评估,对可能存在的风险做到早发现、早治疗。

### 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] Li S, Lan X, Gao H, et al. Systemic inflammation response index (SIRI), cancer stem cells and survival of localised gastric adenocarcinoma after curative resection[J]. J Cancer Res Clin Oncol, 2017, 143(12): 2455-2468.
- [3] Chen Y, Jin M, Shao Y, et al. Prognostic value of the systemic inflammation response index in patients with adenocarcinoma of the oesophagogastric junction: A propensity score-matched analysis[J]. Dis Markers, 2019, 2019: 4659048.
- [4] Li S, Xu H, Wang W, et al. The systemic inflammation response index predicts survival and recurrence in patients with resectable pancreatic ductal adenocarcinoma[J]. Cancer Manag Res, 2019, 11: 3327-3337.
- [5] Li SQ, You XH, Sun F, et al. Albumin to fibrinogen ratio and fibrinogen to pre-albumin ratio are economical, simple and promising prognostic factors for solid malignancy[J]. J Thorac Dis, 2019, 11(Suppl 15): S2036-S2038.
- [6] Qi Q, Zhuang L, Shen Y, et al. A novel systemic inflammation response index (SIRI) for predicting the survival of patients with pancreatic cancer after chemotherapy[J]. Cancer, 2016, 122(14): 2158-2167.
- [7] Li S, Lan X, Gao H, et al. Systemic inflammation response index (SIRI), cancer stem cells and survival of localised gastric adenocarcinoma after curative resection[J]. J Cancer Res Clin Oncol, 2017, 143(12): 2455-2468.
- [8] Virizueta JA, Cambor-Álvarez M, Luengo-Pérez LM, et al. Nutritional support and parenteral nutrition in cancer patients: an expert consensus report[J]. Clin Transl Oncol, 2018, 20(5): 619-629.
- [9] Wu M, Pan Y, Jia Z, et al. Preoperative plasma fibrinogen and serum albumin score is an independent prognostic factor for resectable stage II - III gastric cancer[J]. Dis Markers, 2019, 2019: 9060845.
- [10] Lieto E, Galizia G, Auricchio A, et al. Preoperative neutrophil to lymphocyte ratio and lymphocyte to monocyte ratio are prognostic factors in gastric cancers undergoing surgery[J]. J Gastrointest Surg, 2017, 21(11): 1764-1774.
- [11] Zhang Y, Lu JJ, Du YP, et al. Prognostic value of neutrophil-to-lymphocyte ratio and platelet-to-lymphocyte ratio in gastric cancer[J]. Medicine (Baltimore), 2018, 97(12): e0144.
- [12] 曹能琦, 曹晓刚, 孙宝林, 等. 食管胃结合部腺癌炎症反应和营养状态变化及对预后的影响[J/CD]. 中华普通外科学文献(电子版), 2019, 13(2): 137-142.
- [13] Arigami T, Uenosono Y, Matsushita D, et al. Combined fibrinogen concentration and neutrophil-lymphocyte ratio as a prognostic marker of gastric cancer[J]. Oncol Lett, 2016, 11(2): 1537-1544.

(收稿日期:2020-01-04)

(本文编辑:姚亚楠)

严征远, 张恒, 尹光平. 术前纤维蛋白原与白蛋白比值联合全身炎症反应指数对可切除胃癌患者预后的评估价值[J/CD]. 中华普通外科学文献(电子版), 2020, 14(4): 266-270.

本刊同步启用中华医学会杂志社远程稿件管理系统

<http://cmaes.medline.org.cn/>

欢迎登陆使用!