

• 论 著 •

倾向性评分匹配法评估营养不良对晚期胃癌患者化疗反应和生存的影响

黄秀云, 林 慧, 焦永娟

(福建医科大学肿瘤临床医学院/福建省肿瘤医院肿瘤内科, 福建 福州 350014)

[摘要] **目的** 探讨晚期胃癌患者首次化疗前营养状态对化疗耐受性、疗效、不良反应及生存的影响。**方法** 选取 2018 年 5 月至 2020 年 7 月福建省肿瘤医院收治的 336 例晚期胃癌患者, 采用全球营养领导层倡议的营养不良诊断标准(GLIM)评估首次化疗前营养状态, 根据是否出现营养不良将患者分为营养不良组(116 例)和营养良好组(220 例)。通过倾向性评分匹配法均衡组间混杂因素, 评估晚期胃癌患者营养不良与临床结局的关系。**结果** 336 例胃癌患者中, 116 例(34.5%)出现营养不良。匹配前, 两组患者的年龄、肿瘤长径比较, 差异均无统计学意义($P>0.05$)。采用 1:1 最邻近匹配法成功匹配 103 对, 匹配后两组间的基线资料均衡, 营养不良组的消化道反应、神经病变、疲乏程度均高于营养良好组, 差异均有统计学意义($P<0.05$)。营养不良组的化疗耐受性、疗效和生存时间均低于营养良好组, 差异均有统计学意义($P<0.05$)。**结论** 晚期胃癌患者营养不良的发生率高, 增加化疗的不良反应情况, 并降低化疗耐受性和减少生存时间。

[关键词] 胃癌; 营养不良; 化疗; 耐受性; 生存时间

DOI:10.3969/j.issn.1009-5519.2024.07.005

中图法分类号:R723.13

文章编号:1009-5519(2024)07-1105-04

文献标识码:A

Effect of malnutrition on chemotherapy response and survival in patients with advanced gastric cancer assessed by propensity score matching

HUANG Xiuyun, LIN Hui, JIAO Yongjuan

(Department of Medical Oncology, Clinical Oncology School of Fujian Medical University/Fujian Cancer Hospital, Fuzhou, Fujian 350014, China)

[Abstract] **Objective** To investigate the effect of nutritional status before the first chemotherapy on the tolerance, efficacy, adverse reactions and survival of patients with advanced gastric cancer. **Methods** A total of 336 patients with advanced gastric cancer admitted to Fujian Cancer Hospital from May 2018 to July 2020 were selected to evaluate the nutritional status before the first chemotherapy by the Global Leadership Initiative on Malnutrition(GLIM). The patients were divided into the malnutrition group(116 cases) and the well-nourished group(220 cases) according to nutritional status. The relationship between malnutrition and clinical outcome in the patients with advanced gastric cancer was evaluated by using the propensity score matching method to balance the inter-group confounding factors. **Results** Among 336 patients with gastric cancer, 116 (34.5%) had malnutrition. Before matching, there were significant differences in age and tumor size between the two groups($P>0.05$). The 103 pairs were successfully matched by 1:1 nearest neighbor matching method. After matching, the baseline data between the two groups were balanced. The gastrointestinal reaction, neuropathy and fatigue degree of the malnutrition group were higher than those of the well-nourished group ($P<0.05$). The chemotherapy tolerance, curative effect and survival time of the malnutrition group were lower than those of the well-nourished group ($P<0.05$). **Conclusion** The incidence of malnutrition in the patients with advanced gastric cancer is high, which increases the adverse reaction of chemotherapy and reduces the tolerance and survival time of chemotherapy.

[Key words] Gastric cancer; Malnutrition; Chemotherapy; Tolerance; Survival time

全球每年胃癌新发病例超过 100 万, 死亡病例 78.3 万, 是第五大最常见的恶性肿瘤, 也是癌症死亡的第三大原因^[1]。由于我国的内窥镜筛查尚未普及、胃癌的侵袭性强、恶性程度高, 大约 35% 的胃癌首次发现时已处于晚期^[2]。在 REGATTA 临床试验中,

与晚期胃癌单独化疗相比, 姑息切除术联合化疗并未显示生存优势^[3]。因此, 姑息化疗是晚期胃癌的主要治疗策略。由于胃癌伴随不良症状(食欲下降、腹痛、腹胀、恶心呕吐等)、消化吸收不良、代谢紊乱、肿瘤慢性消耗和慢性失血, 因此, 胃癌是营养不良的高发肿

瘤^[4]。营养不良引起骨骼肌萎缩、增加辅助化疗的不良反 应、降低治疗的耐受性、生活质量下降、恢复延迟及死亡率上升^[5]。约 20% 的肿瘤患者死亡是因营养不良和相关并发症,而非恶性肿瘤本身^[6]。欧洲临床营养与代谢学会明确指出有效的营养干预具有巨大的临床和经济效益,并强烈建议临床工作人员定期评估营养不良风险^[7-8]。本研究探讨胃癌患者首次化疗前营养状态对化疗耐受性、疗效、不良反应及生存的影响。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2018 年 5 月至 2020 年 7 月福建省肿瘤医院收治的 336 例晚期胃癌患者,采用全球营养领导层倡议的营养不良诊断标准(GLIM)评估首次化疗前营养状态,根据是否出现营养不良将患者分为营养不良组(116 例)和营养良好组(220 例)。纳入标准:(1)病理明确为腺癌;(2)临床分期为Ⅳ期,无法行根治性手术;(3)首次化疗,使用一线化疗方案为 5-氟尿嘧啶+亚叶酸钙+奥沙利铂(FOLFOX6)或奥沙利铂+替吉奥(SOX);(4)临床资料完整;(5)依从性良好,定期复查。排除标准:(1)因出血、梗阻等原因急诊行姑息性切除术;(2)严重肾、肝、心功能不全;(3)同时出现其他部位的恶性肿瘤。

1.2 方法 采用 GLIM 评估首次化疗前营养状态,该标准分成 2 个步骤,包括“营养筛查”和“诊断评定”。第一步“营养筛查”:采用营养风险筛查 2002 评分量表(NRS 2002)进行筛查,由营养状况受损、疾病严重状态及年龄 3 个部分组成,总分为 0~7 分,得分≥3 分表明存在营养风险。第二步骤:将第一步骤中存在营养风险的患者进一步进行“诊断评定”。必须同时满足至少 1 个表现型标准和 1 个病因型标准。表现型标准:(1)非自主体重下降,过去 6 个月内体重下降>5%,或 6 个月以上体重下降>10%;(2)体重指数(BMI)<18.5 kg/m²;(3)肌肉量减少。病因型标准:(1)食物摄入减少或吸收障碍,摄入量≤能量需

要量的 50% 超过 1 周或者摄入量<能量需要量超过 2 周,或者任何导致患者吸收不足或吸收障碍的慢性胃肠道症状;(2)疾病负担/炎症。

采用实体瘤疗效评价标准 1.1(RECIST1.1)评价化疗 3 个周期后疗效,该量表分为完全缓解(CR)、部分缓解(PR)、疾病稳定(SD)及病灶进展(PD)^[8]。将 CR、PR、SD 归为有效,PD 归为无效。

采用美国国家癌症研究所《常见不良反应评价标准 5.0 版》(CTCAE 5.0)进行评定,胃癌化疗的主要不良反应包括肝功能受损、消化道反应(恶心、呕吐和腹泻)、神经病变及疲乏程度。该量表分为 0~5 级。1 级:轻度,不影响日常活动。2 级:中度,工具性日常生活活动受限。3 级:严重,自理性日常生活活动受限,需要住院或延长住院时间。4 级:危及生命,需要紧急治疗。5 级:死亡。以按计划完成化疗周期(≥6 个)作为耐受性良好,治疗期间中止化疗表明耐受性欠佳。

总生存时间定义为确诊到任何原因死亡或随访结束的时间。

1.3 统计学处理 应用 SPSS26.0 统计软件进行数据分析,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用 *t* 检验;计数资料以率或例数表示,采用 χ^2 检验;等级资料采用秩和检验。使用倾向性评分匹配均衡组间协变量,采用 1:1 最邻近匹配法进行匹配,设置倾卡钳值为 0.1,采用 Kaplan-Meier 法绘制生存曲线,采用 log-rank 检验比较生存差异。*P*<0.05 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 匹配前后两组患者资料比较 在 336 例晚期胃癌患者中,共有 116 例(34.5%)出现营养不良。营养不良组和营养良好组的年龄、肿瘤长径比较,差异均无统计学意义(*P*>0.05)。采用 1:1 最邻近匹配法成功匹配 103 对,匹配后两组间的所有基线资料均衡,见表 1。

表 1 匹配前后两组患者资料比较

项目	匹配前				匹配后			
	营养不良组 (<i>n</i> = 116)	营养良好组 (<i>n</i> = 220)	<i>t</i> / χ^2 / <i>Z</i>	<i>P</i>	营养不良组 (<i>n</i> = 103)	营养良好组 (<i>n</i> = 103)	<i>t</i> / χ^2 / <i>Z</i>	<i>P</i>
年龄($\bar{x} \pm s$, 岁)	63.7 ± 11.3	60.8 ± 11.8	2.151	0.032	63.7 ± 11.7	61.7 ± 10.7	1.260	0.209
性别(<i>n</i>)			1.020	0.312			0.082	0.775
男	70	145			62	64		
女	46	75			41	39		
文化程度(<i>n</i>)			0.856	0.355			0.369	0.543
初中及以下	81	164			70	74		
高中及以上	35	56			33	29		
婚姻状况(<i>n</i>)			0.030	0.862			0.103	0.748
已婚	88	165			78	76		
未婚/离异	28	55			25	27		
吸烟史(<i>n</i>)			1.124	0.289			1.606	0.205
是	33	51			31	23		

续表 1 匹配前后两组患者资料比较

项目	匹配前				匹配后			
	营养不良组 (n=116)	营养良好组 (n=220)	<i>t</i> / χ^2 / <i>Z</i>	<i>P</i>	营养不良组 (n=103)	营养良好组 (n=103)	<i>t</i> / χ^2 / <i>Z</i>	<i>P</i>
否	83	169			72	80		
饮酒史(<i>n</i>)			1.050	0.306			0.518	0.471
是	45	73			41	36		
否	71	147			62	67		
高血压(<i>n</i>)			0.062	0.803			0.028	0.866
是	24	43			23	22		
否	92	177			80	81		
糖尿病(<i>n</i>)			0.383	0.536			0.448	0.503
是	26	43			25	21		
否	90	177			78	82		
首次化疗前贫血(<i>n</i>)			0.908	0.341			0.317	0.573
是	68	117			61	57		
否	48	103			42	46		
首次化疗前低蛋白血症(<i>n</i>)			1.080	0.299			0.330	0.566
是	44	71			41	37		
否	72	149			62	66		
肿瘤长径(<i>n</i>)			4.719	0.030			1.663	0.197
<4 cm	39	101			35	44		
≥4 cm	77	119			68	59		
分化程度(<i>n</i>)			1.322	0.250			1.006	0.316
高、中分化	40	90			36	43		
低分化	76	130			67	60		
肿瘤位置(<i>n</i>)			0.412	0.521			0.187	0.666
胃窦	67	135			63	66		
非胃窦	49	85			40	37		
化疗方案(<i>n</i>)			0.296	0.586			0.098	0.754
FOLFOX6	85	155			74	76		
SOX	31	65			29	27		

2.2 匹配后两组患者化疗耐受性、疗效、不良反应及生存时间比较 匹配后,与营养不良组比较,营养良好组的耐受性更高,疗效更好。所有患者均未出现 5 级化疗不良反应,营养良好组的消化道反应、神经病变、疲乏程度比营养不良组更低,生存时间更长($\chi^2=6.787, P=0.009$)。见图 1、表 2。

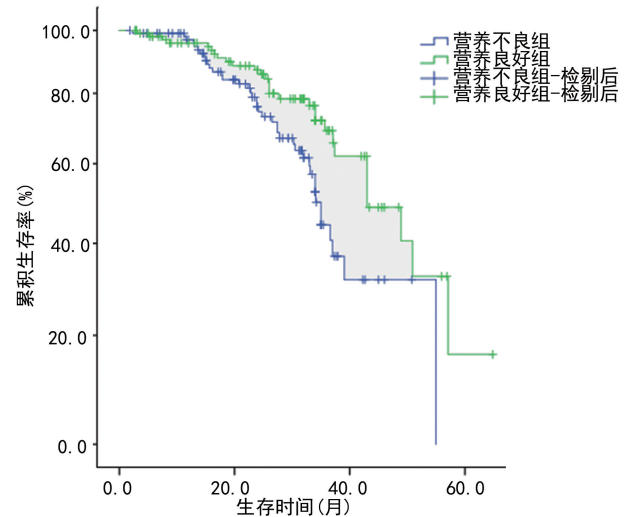


图 1 营养不良组和营养良好组的生存曲线

表 2 两组患者化疗耐受性、疗效及不良反应比较(*n*)

项目	营养不良组 (n=103)	营养良好组 (n=103)	<i>Z</i> / χ^2	<i>P</i>
化疗耐受性			5.646	0.017
良好	47	64		
欠佳	56	39		
化疗疗效			6.202	0.013
有效	72	87		
无效	31	16		
肝功能受损			1.465	0.143
0 级	80	88		
1~2 级	17	12		
3~4 级	6	3		
消化道反应			2.185	0.029
0 级	69	83		
1~2 级	24	14		
3~4 级	10	6		
神经病变			2.258	0.024
0 级	78	90		
1~2 级	14	10		
3~4 级	11	3		
疲乏程度			2.167	0.030
0 级	72	85		
1~2 级	22	14		
3~4 级	9	4		

3 讨 论

营养不良在癌症患者中普遍存在,严重程度受多种因素的影响,包括癌症分期、肿瘤部位、年龄等。可靠的营养不良评估是营养治疗的前提,但不同机构、地区使用的评估工具差异较大。2018 年,全球四大营养学会(包括欧洲临床营养与代谢协会、美国肠外与肠内营养学会、亚洲肠外与肠内营养学会及拉丁美洲肠外与肠内营养学会)共同完成并制定 GLIM,旨在统一营养不良诊断标准。本研究中,根据 CLIM,晚期胃癌营养不良发生率为 34.5%。然而,采用同样的标准,不同研究的营养不良发生率异质性大。QIN 等^[9]分析 217 例住院胃癌患者的临床资料,发现 141 例(65.0%)出现营养不良,且与生活质量密切相关。XU 等^[10]研究 895 例胃癌患者术前营养状况,38.3%的患者诊断为营养不良,且增加术后并发症风险、延迟术后住院时间。另一项研究将 661 例胃癌患者作为研究对象,术前营养不良的发生率为 13.0%,而术后 12 个月为 30.9%^[11]。临床工作中需重视营养评估,以改善患者的营养状况和生活质量。

本研究中,匹配前营养不良组和营养良好组的肿瘤长径和年龄比较,差异均有统计学意义($P<0.05$)。有研究表明,肿瘤长径是判断胃癌预后的独立危险因素^[12];与年轻患者相比,老年患者化疗不良反应更强、依从性更差^[13]。为尽可能减少混杂因素的偏倚、更准确地对比分析两组的短期影响和预后,采用倾向性评分匹配均衡混杂因素对结果的影响。共有 103 对匹配成功,匹配后两组基线资料比较,差异均无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。

化疗是晚期胃癌的重要治疗手段,具有抑制肿瘤细胞 DNA 的合成和复制、控制肿瘤生长、延长生存期的作用^[14]。然而,化疗非特异性的杀伤癌细胞和正常细胞,对人体是重大应激源,伴随多种不良反应。本研究中,营养不良增加化疗患者的消化道反应、神经病变、疲乏程度,对化疗耐受性降低。与以往研究结果一致^[15],在接受一线化疗方案的晚期胃癌中,营养不良与白细胞减少、恶心、呕吐、腹泻、神经病变密切相关。其原因考虑为营养不良引起肌肉强度和力量减弱,机体器官功能明显衰退、体能下降,对外界刺激应答反应降低,对化疗的不良反应抵抗力差,化疗后恢复缓慢^[16]。良好的营养状态是顺利完成化疗计划并获得良好疗效的重要因素。

本研究中,营养良好组的化疗疗效更好,生存时间长于营养不良组,表明营养不良对预后造成不利影响。ZHANG 等^[17]将 10 项研究(共含 4 692 例恶性肿瘤患者)进行荟萃分析,与营养良好相比,营养不良与死亡风险呈显著正相关($OR = 1.73$; 95% CI 1.23~2.41)。可能的作用机制:一方面,营养不良降低化疗的依从性及对化疗的敏感性,肿瘤抵抗性增强;另一方面,腺苷酸活化蛋白激酶(AMPK)和雷帕霉素靶蛋白(mTOR)在调节细胞能量代谢方面起重要作用,营

养不良造成淋巴细胞的 AMPK 和 mTOR 活性降低,免疫功能下降,抑制对肿瘤细胞的识别、杀伤能力,使肿瘤细胞免疫逃脱,从而出现增生和转移^[18]。

总之,晚期胃癌患者营养不良发生率高,增加了患者化疗的不良反应,降低了化疗依从性和减少了生存时间。因此,定期有效筛查营养状况至关重要,及早识别营养不良和采取积极的营养支持措施能有效改善胃癌患者的营养状况和临床结局。

参考文献

[1] SUNG H, FERLAY J, RLAY S, et al. Global cancer statistics 2020; Globocan estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. CA Cancer J Clin, 2021, 71(3): 209-249.

[2] YANG H, JI K, JI J. Current status and perspectives of conversion therapy for advanced gastric cancer[J]. Chin J Cancer Res, 2022, 34(2): 109-114.

[3] FUJITANI K, YANG H K, MIZUSAWA J, et al. Gastrectomy plus chemotherapy versus chemotherapy alone for advanced gastric cancer with a single non-curable factor(REGATTA): a phase 3, randomised controlled trial[J]. Lancet Oncol, 2016, 17: 309-318.

[4] PARK J H, KIM E, SEOL E M, et al. Prediction model for screening patients at risk of malnutrition after gastric cancer surgery[J]. Ann Surg Oncol, 2021, 28(8): 4471-4481.

[5] YIN L, CHONG F, HUO Z, et al. GLIM-defined malnutrition and overall survival in cancer patients: a meta-analysis[J]. Jpen J Parenter Enteral Nutr, 2022, 12: 313-320.

[6] ZHANG X, PANG L, SHARMA S V, et al. Malnutrition and overall survival in older patients with cancer[J]. Clin Nutr, 2021, 40(3): 966-977.

[7] ARENDS J, BARACOS V, BERTZ H, et al. ESPEN expert group recommendations for action against cancer-related malnutrition [J]. Clin Nutr, 2017, 36: 118711-118796.

[8] 张志强, 马怡, 郑爽, 等. 实体肿瘤治疗效果评价标准的研究进展[J]. 中国临床实用医学, 2019, 10(2): 71-73.

[9] QIN L, TIAN Q, ZHU W, et al. The validity of the GLIM criteria for malnutrition in hospitalized patients with gastric cancer [J]. Nutr Cancer, 2021, 73(11/12): 2732-2739.

[10] XU L B, SHI M M, HUANG Z X, et al. Impact of malnutrition diagnosed using(下转第 1117 页)

1,809 patients[J]. *Breast Cancer Res Treat*, 2010,123(3):725-731.

[18] 方宇,王海娟,李征洋,等. PD-L1 和 A2aR 在大肠癌中的表达及意义[J]. *河北医药*, 2021, 43(3):345-348.

[19] 许涛,余阳,方军,等. CDX-2、NKD1、GDF11 在大肠癌中的表达及其与预后的相关性分析[J]. *湖南师范大学学报(医学版)*, 2022, 19(1):18-22.

[20] 许涛,余阳,方军,等. CDX-2、PD-L1、Ki-67 在大肠癌组织中的表达及与临床病理、预后的关系[J]. *中国临床研究*, 2022, 35(5):639-643.

[21] 王梦莹,张军,吴星烨,等. 270 例胃肠间质瘤基因突变谱及与临床病理特征关系[J]. *重庆医科大学学报*, 2021, 46(1):22-27.

[22] 徐国栋,张玉萍,张云香,等. 胸腺上皮性肿瘤中 PDGFRA 基因突变和蛋白表达的研究[J]. *诊断病理学杂志*, 2020, 27(4):245-249.

[23] 吴小延,刘小云,古家美,等. 血小板源性生长因子受体 α 突变型胃肠间质瘤的临床病理特征及预后分析[J]. *中山大学学报(医学科学版)*, 2021, 42(4):603-612.

[24] 赵林钢,刘兆国,杨爱华. 水苏碱通过调控 ACTG2 蛋白表达抑制结肠癌生长[J]. *中国药理学杂志*, 2018, 53(13):1077-1082.

[25] 蒋晟昱,吴育,石美琴,等. 肌动蛋白 2 基因 (ACTG2) 对肝癌肿瘤细胞侵袭转移促进作用的实验研究[J]. *药学与临床研究*, 2019, 27(1):10-15.

[26] 金敏,纪珊珊,徐珊珊,等. 基于共表达网络分析鉴定膀胱癌预后相关核心基因[J]. *华北理工大学学报*, 2022, 24(1):36-42.

[27] 孙琰,李惠翔. 乳腺浸润性导管癌组织 ACTG2 和 MYH11 表达及预后关系[J]. *中华肿瘤防治杂志*, 2020, 27(24):1977-1983.

[28] 覃聪昕,谭翔,王永勇,等. 沉默肌球蛋白轻链 9 基因对非小细胞肺癌 H1299 细胞增殖及迁移的影响[J]. *广西医学*, 2019, 41(3):329-332.

[29] 游伊梦,刘庭波,沈建箴. 肌球蛋白轻链 9 在恶性肿瘤中的研究进展[J]. *中南大学学报(医学版)*, 2021, 46(10):1153-1158.

[30] 梁灼源,韦锋,欧阳楚君,等. 血管紧张素原基因多态性与高尿酸血症易感性的关系分析[J]. *中国医药科学*, 2021, 11(23):195-198.

[31] 冉隆梅,王宇琴,赖红辉,等. ACE 及 AGT 基因多态性与糖尿病肾病发病风险的关系[J]. *中国实用医药*, 2019, 14(27):196-197.

[32] 高英,王情,郭红,等. 外周血 ACE 基因 I/D、AGT 基因 M235T 多态性与妊娠期高血压疾病的关系[J]. *山东医药*, 2020, 60(34):11-14.

(收稿日期:2023-11-07 修回日期:2024-02-16)

(上接第 1108 页)

Global Leadership Initiative on Malnutrition criteria on clinical outcomes of patients with gastric cancer[J]. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*, 2022, 46(2):385-394.

[11] FUJIYA K, KAWAMURA T, OMAE K, et al. Impact of malnutrition after gastrectomy for gastric cancer on long-term survival[J]. *Ann Surg Oncol*, 2018, 25(4):974-983.

[12] LIANG Y, LIU L, XIE X, et al. Tumor size improves the accuracy of the prognostic prediction of lymph node-negative gastric cancer[J]. *J Surg Res*, 2019, 240:89-96.

[13] SLAGTER A E, TUDELA B, VAN AMELSFORT R M, et al. Older versus younger adults with gastric cancer receiving perioperative treatment; results from the CRITICS trial[J]. *Eur J Cancer*, 2020, 130:146-154.

[14] YAMASHITA K, HOSODA K, NIIHARA M, et al. History and emerging trends in chemotherapy for gastric cancer[J]. *Ann Gastroenterol Surg*, 2021, 5(4):446-456.

[15] KARABULUT S, DOGAN I, USUL AFSAR C, et al. Does nutritional status affect treatment tolerability, chemotherapy response and survival in metastatic gastric cancer patients? Results of a prospective multicenter study in Turkey[J]. *J Oncol Pharm Pract*, 2022, 28(1):127-134.

[16] LIU C, LU Z, LI Z, et al. Influence of malnutrition according to the GLIM criteria on the clinical outcomes of hospitalized patients with cancer[J]. *Front Nutr*, 2021, 24(8):774636.

[17] ZHANG X, TANG T, PANG L, et al. Malnutrition and overall survival in older adults with cancer; a systematic review and meta-analysis[J]. *J Geriatr Oncol*, 2019, 10(6):874-883.

[18] FUJIYA K, KAWAMURA T, OMAE K, et al. Impact of malnutrition after gastrectomy for gastric cancer on long-term survival[J]. *Ann Surg Oncol*, 2018, 25(4):974-983.

(收稿日期:2023-10-27 修回日期:2023-11-26)