

morphisms of caveolin-1 gene and the risk of breast cancer[J]. Clin Breast Cancer, 2018, 18(5):893-898.

[29] HAMTA A, GHADERI M, KHAZAEI S, et al. Genotypic frequency of Caveolin-1 (CAV1) T29107A polymorphism in the Iranian patients with breast cancer[J]. J Kermanshah Univ Med Sci, 2016, 20(2):79-83.

[30] WIHANDANI D M, ADIPUTRAP A T, SUPADMA-NABAI G P. Low prevalence of Caveolin-1 oncogenic polymorphism G14713A and T29107A among breast cancer patient in Sanglah General Hospital[J]. Bali Med J, 2017, 3(3):109-112.

[31] 尹树慧, 闫少春, 周立社, 等. 肾细胞癌患者组织中 RASSF1A, hMLH1 及 ALU 甲基化水平的分析[J]. 临床检验杂志, 2016, 34(1):31-34.

[32] CHANG W S, TSAI C W, WANG S M, et al. Association of caveolin-1 genotypes with renal cell carcinoma risk in Taiwan[J]. Chin J Physiol, 2014, 57(4):220-226.

[33] ZHAO R Z, LIU K, HUANG Z K, et al. Genetic variants in caveolin-1 and RhoA/ROCK1 are associated with clear cell renal cell carcinoma risk in a Chinese population[J]. PLoS One, 2015, 10(6):e1-14.

[34] 席源, 刘永洁. 肿瘤标志物检验在肺癌诊断中的临床价值分析[J/CD]. 临床检验杂志(电子版), 2017, 6(2):376.

[35] LIU W, YIN N C, LIU H, et al. Cav-1 promote lung cancer cell proliferation and invasion through lncRNA HO-TAIR[J]. Gene, 2018, 641(1):335-340.

[36] FANG X, LI X L, YIN Z H, et al. Genetic variation at the microRNA binding site of CAV1 gene is associated with lung cancer susceptibility[J]. Oncotarget, 2017, 8(54):92943-92954.

(收稿日期:2019-01-15 修回日期:2019-04-06)

• 综 述 •

## C-反应蛋白与清蛋白比值对消化系统肿瘤预后评估的研究进展

陈丽军, 高丹丹, 吕倩文 综述, 续 薇<sup>△</sup> 审校  
(吉林大学第一医院检验科, 吉林长春 130021)

**摘 要:** C-反应蛋白与清蛋白比值(CAR), 是近年新发现的炎症相关标志物之一, 可作为一系列肿瘤预后的预测因子。目前, CAR 在肿瘤中的预测作用已成为研究的热点, 该文旨在对 CAR 在消化系统肿瘤中作用的研究进展进行综述。

**关键词:** C-反应蛋白与清蛋白比值; 消化系统肿瘤; 诊断; 预后评价  
**DOI:** 10. 3969/j. issn. 1673-4130. 2019. 14. 025 **中图法分类号:** R735. 1  
**文章编号:** 1673-4130(2019)14-1766-04 **文献标识码:** A

**Advances in the prognostic evaluation of digestive system tumors by the ratio of C-reactive protein to albumin**  
*CHEN Lijun, GAO Dandan, LYU Qianwen, XU Wei<sup>△</sup>*  
(Department of Clinical Laboratory, the First Hospital of Jilin University, Changchun, Jilin 130021, China)

**Abstract:** The ratio of C-reactive protein to albumin is one of the newly discovered markers related to inflammation in recent years. It can be used as a predictor of a series of tumor prognosis. At present, the predictive role of CAR in tumors has become a research hotspot. This paper reviews the research progress of CAR in digestive system tumors.

**Key words:** C-reactive protein-to-albumin ratio; digestive system tumor; diagnosis; prognosis evaluation

消化系统肿瘤如胃癌、肝癌、胰腺癌、结直肠癌等都是临床中常见的疾病, 其发病率和死亡率均处于恶性肿瘤的前列, 目前已成为中国人口疾病死亡的主要原因之一<sup>[1]</sup>。消化系统肿瘤预后常与病理分期、术后并发症、免疫调节、心理精神和营养状况等因素相关, 近年研究显示炎性反应与消化系统肿瘤的预后也密切相关。C-反应蛋白与清蛋白比值(CAR)是一种全身炎症反应指标, 临床研究表明 CAR 可以作为消化系统肿瘤患者预后评估的新指标<sup>[2-3]</sup>, 本文就 CAR 与胃癌、胰腺癌、结直肠癌及肝癌预后关联性研究的进展与前景予以综述, 目的是为临床消化系统肿瘤的预后评价提供实验室新指标。

<sup>△</sup> 通信作者, E-mail: xuwei0210@sina. com。  
本文引用格式: 陈丽军, 高丹丹, 吕倩文, 等. C-反应蛋白与清蛋白比值对消化系统肿瘤预后评估的研究进展[J]. 国际检验医学杂志, 2019, 40(14):1766-1769.

# C-反应蛋白、清蛋白及 CAR

**1.1 C-反应蛋白** C-反应蛋白(CRP)是一种具有高度保守性的急性时相反应蛋白,在肝脏合成,受白细胞介素-1、肿瘤坏死因子和白细胞介素-6 等细胞因子调节,在感染、炎症和组织损伤反应中迅速增加,目前认为 CRP 是一种全身炎症反应的生化标志物<sup>[4-5]</sup>。虽然癌症发展和进展的机制尚不完全清楚,但越来越多的证据支持这种观念,即局部和全身的炎症在各种癌症中起着重要作用,在癌症患者中,血清 CRP 水平通常高于健康对照组,研究表明 CRP 水平升高与各种恶性肿瘤患者预后不良有关<sup>[6-8]</sup>。

**1.2 清蛋白** 清蛋白是人体中最丰富的血浆蛋白,可以反映机体的营养状态,癌症患者的营养不良和恶病质是由于肿瘤、宿主对肿瘤的反应及抗癌治疗等多种机制所引起的严重问题,营养不良与许多临床后果有关,包括生活质量下降、对治疗的反应减少、化疗导致的毒性增加和癌症存活率降低等<sup>[9]</sup>。虽然评估营养状态有多种方法,但血清清蛋白水平仍然是临床关注的常规指标。

**1.3 CAR** CAR 是一种新的基于炎症的预后评估指标,可同时评估机体的炎症和营养状态,CAR 增高说明机体 CRP 相关炎症反应增加及营养状态较差,高 CAR 提示预后不良<sup>[10-11]</sup>。最初,研究人员发现血清 CAR 水平与急诊入院和败血症患者的不良预后有关联<sup>[12-13]</sup>,后来发现 CAR 可以用来预测肝癌、胃癌、卵巢癌等恶性肿瘤患者的总体生存期<sup>[14-15]</sup>,目前关于 CAR 与消化系统肿瘤预后的研究较广泛。

## CAR 与消化系统肿瘤的预后

**2.1 CAR 与胃癌** 胃癌是全球常见的恶性肿瘤之一,发病例数和死亡例数均约占世界的 50%,并且预后相对较差<sup>[16]</sup>,患者的 5 年生存率仅 25%左右<sup>[17]</sup>,目前临床医生主要通过胃癌的术前分期选择合适的治疗方案,但对患者的预后难以评估,因此,确定胃癌患者术后预后因素的分析具有重要的临床意义。

SAITO 等<sup>[18]</sup>以 453 例胃癌患者为研究对象,分析其术前 CAR 与患者预后的相关性,结果显示,高 CAR 组( $CAR \geq 0.023\ 2$ )与低 CAR 组( $CAR < 0.023\ 2$ )患者的 5 年生存率分别为 81.7%和 90.3%,差异有统计学意义( $P < 0.05$ ),多变量分析显示 CAR 和 NLR 的组合是胃癌独立的预后指标。LIU 等<sup>[19]</sup>研究了 455 例接受胃癌 D2 根治术患者的各项指标,发现 402 例  $CAR > 0.025$  胃癌患者的 1 年、3 年和 5 年生存率分别是 76.9%、32.6%和 26.9%,而 153 例  $CAR \leq 0.025$  胃癌患者的 1 年、3 年和 5 年生存率分别是 88.3%、60.7%和 54.5%,同时比较了 CAR 与其他炎症指标包括中性粒细胞/淋巴细胞比值(NLR)、

血小板/淋巴细胞比值(PLR)、免疫炎症指数(SII)、格拉斯哥预后评分(GPS)、改良型格拉斯哥预后评分(mGPS)和高敏改良格拉斯哥预后评分(HS-mGPS)在胃癌预后方面的价值,结果显示,只有 CAR 是胃癌的独立预后指标且其预后价值高于其他指标。该研究指出就 CAR 而言,低蛋白血症对于胃癌预后的影响是次要的,主要影响是全身炎症反应,这可能与炎症反应在肿瘤进展和迁移中发挥重要作用有关。LIU 等<sup>[19]</sup>还发现了 CAR 在胃癌治疗方面的价值,早期胃癌患者如果 CAR 水平较高,则需密切关注随访,晚期患者如果 CAR 水平较高,则部分患者需要更积极的辅助化疗及其他治疗。SUN 等<sup>[20]</sup>则研究了术后 CAR 与胃癌切除术患者短期并发症之间的相关性,回顾性分析 2015—2017 年接受根治性(R0)胃切除的 322 例患者,其中 85 名患者术后发生并发症,56 例为轻微并发症,29 例为主要并发症,结果显示,高 CAR 患者发生轻微并发症和主要并发症的可能性均高于低 CAR 患者(分别为 30.3% vs. 9.9%;14.3% vs. 5.9%),差异有统计学意义( $P < 0.05$ ),高 CAR 患者住院时间也相对较长,由于考虑了营养状态对胃癌患者术后并发症的影响,因此相比 CRP 而言,CAR 是一个更准确的预测指标。

**2.2 CAR 与胰腺癌** 胰腺癌是所有恶性肿瘤中最致命和最具攻击性的疾病之一<sup>[21]</sup>,多数患者诊断时已为晚期,病情迅速恶化,虽然手术切除已经改善胰腺癌患者的预后,但预后仍较差,需寻找更加有效的预后指标。

WU 等<sup>[22]</sup>以 233 名胰腺癌患者为研究对象,所有患者的平均生存时间是 4.4 个月,结果表明与高 CAR 组( $CAR \geq 0.54$ )相比,低 CAR 组( $CAR < 0.54$ )患者平均生存时间较长(5.0 个月 vs. 2.9 个月),差异有统计学意义( $P < 0.05$ ),该实验比较了 CAR 和 mGPS 在胰腺癌预后方面的价值,将 CAR 和 mGPS 结合对患者总体生存时间进行分析,显示在胰腺癌预后方面 CAR 是优于 mGPS 的炎症指标,原因可能是 mGPS 是一个分类变量,不能准确反映每个患者的病情。HARUKI 等<sup>[23]</sup>回顾性分析 113 例接受胰腺癌切除术的患者,对于胰腺癌切除后的无病生存率和总体生存率而言,术前高 CAR 组( $CAR \geq 0.03$ )的无病及总体生存率均较低( $P < 0.05$ ),在多变量分析中,CAR 是胰腺癌患者总体生存率独立而显著的预后指标。同时该研究也认为 CAR 是一个优于 mGPS 的预后指标,可以反映机体潜在的免疫状态,该研究认为,围术期营养支持对于改善胰腺癌患者的营养状况十分重要,一方面清蛋白是营养不良和恶病质的指标,另一方面,胰腺癌患者营养不良的发生率很高,因此进一

步调查评估免疫营养与这种基于炎症的预后评分之间的关系对于改善对胰腺癌患者的总体生存率有重要意义,而且还提出使用 CAR 的危险分层可以在术前通过血象和化学特征为患者提供更好的治疗方案,这还有待今后深入研究。

**2.3 CAR 与结直肠癌** 结直肠癌是全球癌症相关死亡的最常见原因之一,不可切除的转移是结直肠癌患者最重要的预后因素之一<sup>[24]</sup>,尽管目前化疗已有新的进展,但评估预后对于结直肠癌患者仍十分重要。

SHIBUTANI 等<sup>[25]</sup>对 99 例行姑息性化疗的患者进行回顾性分析,高 CAR 组( $CAR > 0.183$ )36 例,低 CAR 组( $CAR \leq 0.183$ )63 例,治疗前高 CAR 组的总体生存率显著降低,差异有统计学意义( $P < 0.05$ ),而化疗 8 周后 CAR 正常的患者其生存率显著提高,由于 NLR 易受化疗诱导的骨髓抑制的影响,因此在监测化疗有效性和预测生存率方面 CAR 优于 NLR。SHIBUTANI 等<sup>[26]</sup>对 705 名结直肠癌根治术患者进行分析,高 CAR 组的无复发生存率和癌症特异性生存率明显低于低 CAR 组,差异有统计学意义( $P < 0.05$ ),此外,对于评估结直肠癌患者预后方面 CAR 可能优于 mGPS。对于结直肠癌患者而言,20%~25%的患者会发生结直肠肝转移,HARUKI 等<sup>[27]</sup>回顾性调查了 106 例发生结直肠肝转移并且接受肝癌切除术的患者,其 5 年无病生存率和总体生存率分别是 23.2%和 46.0%,而高 CAR 组患者( $CAR \geq 0.04$ )的无病生存率和总体生存率均明显降低( $P = 0.049$ 、 $0.007$ ),同样该实验比较了 CAR 与 mGPS 两指标在预测结直肠肝转移患者预后方面的价值,结论是 CAR 是优于 mGPS 的炎症指标。此外,在本研究中,与低 CAR 组比较,高 CAR 组患者血清 CEA 较高且肿瘤较大,这表明 CAR 也可反映肿瘤侵袭情况。

**2.4 CAR 与肝癌** 肝癌是临床常见的恶性肿瘤,每年诊断超过 70 000 例,尽管目前肝癌的治疗手段越来越先进,但是其预后仍较差<sup>[28]</sup>。KINOSHITA 等<sup>[29]</sup>回顾性评估了 186 例新诊断肝癌患者,平均随访时间为 18 个月,发现高 CAR 组( $CAR \geq 0.037$ )与低 CAR 组( $CAR < 0.037$ )比较,1、3、5 年的总体生存率明显降低(分别为 57% vs. 96.2%、30.1% vs. 81.7%、17.9% vs. 52.9%),差异有统计学意义( $P < 0.05$ ),多变量分析显示,CAR 可作为肝癌预后的独立预测指标。PANG 等<sup>[30]</sup>对 247 例原发性肝癌患者进行回顾性队列分析,平均随访时间为 23.1 个月,术前 1 周和术后 1 周、1 个月、3 个月及 6 个月分别测定 CAR 和其他炎症指标,结果显示术前 CAR 评分每增加 1 分,其死亡风险增加 2.90 倍,CAR 的动态变化可以作为肝癌总体生存率的独立预测指标,但术前及术后

CAR 和 PLR 相结合比 CAR 单独对肝癌预后的预测价值更大。

### 3 小 结

目前虽然相关研究均已报道 CAR 与消化系统肿瘤预后相关,但仍有一些问题需要解决完善,一方面,由于各项相关研究的样本大小不一,这有待于研究人员进行不断的补充、扩展;另一方面,相信 CAR 不仅与上述几种恶性肿瘤的预后相关,更多的恶性肿瘤的预后能否使用 CAR 作为独立的预后指标还有待研究;再者,目前的研究主要集中在治疗前或术前 CAR 对患者预后的影响,而治疗后或术后及 CAR 整体的动态变化研究还缺乏,相信这也是研究人员以后研究的方向之一;最后,CAR 对消化系统肿瘤预后提示作用的机制还尚不清楚,这也是研究人员需要解决的问题。

通过以上的各项研究可以发现,CAR 可以较好地预测一些消化系统肿瘤患者的预后,并且可以作为某些肿瘤的独立预后指标,同时也可以将 CAR 与其他预后指标如肿瘤大小、术后分期等相结合来建立综合的风险等级模型,更加全面地评估患者的预后。随着相关研究的不断深入,相信以后 CAR 可以正式作为消化系统肿瘤患者的预后指标来指导临床工作,届时,通过 CRP 与清蛋白的简单计算,即可对肿瘤患者的预后做出准确判断,这将为临床医生提供极大的帮助。

### 参考文献

- [1] 陈万青,孙可欣,郑荣寿,等. 2014 年中国分地区恶性肿瘤发病和死亡分析[J]. 中国肿瘤,2018,27(1):1-14.
- [2] KUNIZAKI M, TOMINAGA T, WAKATA K, et al. Clinical significance of the C-reactive protein-to-albumin ratio for the prognosis of patients with esophageal squamous cell carcinoma[J]. Mol Clin Oncol,2018,8(2):370-374.
- [3] SHIMIZU T, ISHIZUKA M, SUZUKI T, et al. The value of the c-reactive protein-to-albumin ratio is useful for predicting survival of patients with child-pugh class a undergoing liver resection for hepatocellular carcinoma [J]. World J Surg,2018,42(7):2218-2226.
- [4] IBUKI Y, HAMAI Y, HIHARA J, et al. Role of postoperative C-Reactive protein levels in predicting prognosis after surgical treatment of esophageal cancer[J]. World J Surg,2017,41(6):1558-1565.
- [5] JANG J W, OH B S, KWON J H, et al. Serum interleukin-6 and C-reactive protein as a prognostic indicator in hepatocellular carcinoma[J]. Cytokine,2012,60(3):686-693.
- [6] NAKATSU T, MOTOYAMA S, MARUYAMA K A, et

- al. Tumoral CRP expression in thoracic esophageal squamous cell cancers is associated with poor outcomes[J]. Surg Today, 2012, 42(7): 652-658.
- [7] SZKANDERA J, STOTZ M, ABSENGER G, et al. Validation of C-reactive protein levels as a prognostic indicator for survival in a large cohort of pancreatic cancer patients[J]. Br J Cancer, 2014, 110(1): 183-188.
- [8] HU Q F, GOU Y C, SUN C Y, et al. The prognostic value of C-reactive protein in renal cell carcinoma: A systematic review and meta-analysis[J]. Urol Oncol, 2014, 32(1): 1-50.
- [9] GUPTA D, LIS C G. Pretreatment serum albumin as a predictor of cancer survival: a systematic review of the epidemiological literature[J]. Nutr J, 2010, 9(69): 69.
- [10] TAKAMORI S, TOYOKAWA G, SHIMOKAWA M A, et al. The C-Reactive protein/albumin ratio is a novel significant prognostic factor in patients with malignant pleural mesothelioma: a retrospective multi-institutional study [J]. Ann Surg Oncol, 2018, 25(6): 1555-1563.
- [11] LIU Z Q, JIN K Z, GUO M, et al. Prognostic value of the CRP/Alb ratio, a novel Inflammation-Based score in pancreatic cancer[J]. Ann Surg Oncol, 2017, 24(2): 561-568.
- [12] FAIRCLOUGH E, CAIRNS E, HAMILTON J, et al. Evaluation of a modified early warning system for acute medical admissions and comparison with C-reactive protein/albumin ratio as a predictor of patient outcome[J]. Clin Med, 2009, 9(1): 30-33.
- [13] RANZANI O T, ZAMPIERI F G, FORTE D N, et al. C-reactive protein/albumin ratio predicts 90-day mortality of septic patients[J]. PLoS One, 2013, 8(3): e59321.
- [14] MAO M, WEI X, SHENG H, et al. C-reactive protein/albumin and neutrophil/lymphocyte ratios and their combination predict overall survival in patients with gastric cancer[J]. Oncol Lett, 2017, 14(6): 7417-7424.
- [15] LIU Y B, CHEN S F, ZHENG C Y, et al. The prognostic value of the preoperative c-reactive protein/albumin ratio in ovarian cancer[J]. BMC Cancer, 2017, 17(1): 285.
- [16] 左婷婷, 郑荣寿, 曾红梅, 等. 中国胃癌流行病学现状[J]. 中国肿瘤临床, 2017, 44(1): 52-58.
- [17] WANG J, YU J C, KANG W M, et al. Treatment strategy for early gastric cancer[J]. Surg Oncol, 2012, 21(2): 119-123.
- [18] SAITO H, KONO Y, MURAKAMI Y, et al. Prognostic significance of the preoperative ratio of C-Reactive protein to albumin and Neutrophil-Lymphocyte ratio in gastric cancer patients[J]. World J Surg, 2018, 42(6): 1819-1825.
- [19] LIU X C, SUN X W, LIU J J, et al. Preoperative C-Reactive protein/albumin ratio predicts prognosis of patients after curative resection for gastric cancer[J]. Transl Oncol, 2015, 8(4): 339-345.
- [20] SUN F, GE X L, LIU Z J, et al. Postoperative C-reactive protein/albumin ratio as a novel predictor for short-term complications following gastrectomy of gastric cancer[J]. World J Surg Oncol, 2017, 15(1): 191.
- [21] SIEGEL R L, MILLER K D, JEMAL A. Cancer statistics, 2015[J]. CA Cancer J Clin, 2015, 65(1): 5-29.
- [22] WU M W, GUO J, GUO L H, et al. The C-reactive protein/albumin ratio predicts overall survival of patients with advanced pancreatic cancer[J]. Tumor Biol, 2016, 37(9): 12525-12533.
- [23] HARUKI K, SHIBA H, SHIRAI Y, et al. The C-reactive Protein to Albumin Ratio Predicts Long-Term Outcomes in Patients with Pancreatic Cancer After Pancreatic Resection[J]. World J Surg, 2016, 40(9): 2254-2260.
- [24] EDWARDS B K, NOONE A M, MARIOTTO A B, et al. Annual report to the nation on the status of cancer, 1975-2010, featuring prevalence of comorbidity and impact on survival among persons with lung, colorectal, breast, or prostate cancer[J]. Cancer, 2014, 120(9): 1290-1314.
- [25] SHIBUTANI M, MAEDA K, NAGAHARA H, et al. The significance of the C-reactive protein to albumin ratio as a marker for predicting survival and monitoring chemotherapeutic effectiveness in patients with unresectable metastatic colorectal cancer [J]. Springerplus, 2016, 5(1): 1798.
- [26] SHIBUTANI M, MAEDA K, NAGAHARA H, et al. Prognostic significance of the preoperative ratio of C-Reactive protein to albumin in patients with colorectal cancer[J]. Anticancer Res, 2016, 36(3): 995-1001.
- [27] HARUKI K, SHIBA H, HORIUCHI T, et al. Impact of the C-reactive protein to albumin ratio on long-term outcomes after hepatic resection for colorectal liver metastases[J]. Am J Surg, 2017, 214(4): 752-756.
- [28] BRUIX J, GORES G J, MAZZAFERRO V. Hepatocellular carcinoma: clinical frontiers and perspectives[J]. Gut, 2014, 63(5): 844-855.
- [29] KINOSHITA A, ONODA H, IMAI N, et al. The C-Reactive protein/albumin ratio, a novel Inflammation-Based prognostic score, predicts outcomes in patients with hepatocellular carcinoma[J]. Ann Surg Oncol, 2015, 22(3): 803-810.
- [30] PANG S, ZHOU Z Q, YU X C, et al. The predictive value of integrated inflammation scores in the survival of patients with resected hepatocellular carcinoma: A Retrospective Cohort Study[J]. Inter J Surg, 2017, 42(1): 170-177.