

## · 论 著 ·

## 术前 CRP/ALB 比值对结直肠癌术后肠梗阻的预测价值研究

刘悦<sup>1</sup>, 廖秀奇<sup>2△</sup>, 明厚昉<sup>1</sup>

(1. 前海人寿广西医院, 广西南宁 530299; 2. 联勤保障部队第 923 医院, 广西南宁 530020)

**[摘要]** 目的 探讨术前血清 C 反应蛋白与清蛋白(CRP/ALB)比值(CAR)对患者术后肠梗阻发生的预测价值,以制定更好的临床诊治及护理决策。**方法** 回顾性收集 2012 年 1 月至 2020 年 12 月于联勤保障部队第 923 医院手术治疗的 304 例结直肠癌(CRC)患者的临床资料。采用 Lasso logistic 回归分析筛选 CRC 患者发生术后肠梗阻的相关危险因素、相关的特征绘制列线图并验证。**结果** 304 例术后 CRC 患者中 31 例(10.2%)发生肠梗阻,经治疗后恢复良好。肠梗阻组术前 CRP 水平、CAR 明显高于非肠梗阻组,在 CAR 对 CRC 患者术后肠梗阻发生的预测价值方面,受试者工作特征曲线下面积为 0.695,差异有统计学意义( $P=0.003$ )。CRP、CAR 和手术方式是导致术后肠梗阻的主要原因。列线图评估与验证情况良好,模型一致性指数为 0.817。决策曲线分析显示列线图具有临床应用价值。**结论** 该研究构建了包含 CAR 在内的预测 CRC 术后肠梗阻风险的列线图。该列线图可以帮助识别肠梗阻高危患者并促进术前决策优化。

**[关键词]** C 反应蛋白; 清蛋白; 比值; 结直肠癌; 肠梗阻; 列线图; 预测价值

DOI:10.3969/j.issn.1009-5519.2023.03.007

中图法分类号:R446.1;R735.3+4

文章编号:1009-5519(2023)03-0394-05

文献标识码:A

**Research on the predictive value of preoperative CRP/ALB ratio for postoperative intestinal obstruction of colorectal cancer**

LIU Yue<sup>1</sup>, LIAO Xiuqi<sup>2△</sup>, MING Houfang<sup>1</sup>

(1. Qianhai Life Guangxi Hospital, Nanning, Guangxi 530299, China; 2. 923rd Hospital of the Joint Service Support Force, Nanning, Guangxi 530020, China)

**[Abstract]** **Objective** To investigate the predictive value of preoperative serum C-reactive protein to albumin (CRP/ALB) ratio (CAR) on postoperative intestinal obstruction in patients, so as to make better clinical diagnosis and nursing decisions. **Methods** The clinical data of 304 patients with colorectal cancer (CRC) who were operated in the hospital from January 2012 to December 2020 were retrospectively collected. The Lasso logistic regression analysis was used to screen the related risk factors and characteristics of postoperative intestinal obstruction in CRC patients, and to draw a nomogram and verify it. **Results** In the 304 cases postoperative CRC patients, 31 (10.2%) developed intestinal obstruction and recovered well after treatment. The preoperative CRP level, CAR of the intestinal obstruction group was significantly higher than those of the non-intestinal obstruction group. In terms of the predictive value of CAR for postoperative intestinal obstruction of CRC patients, the area under the receiver operating characteristic curve of the subjects was 0.695, and the difference was statistically significant ( $P=0.003$ ). The CRP, CAR, and surgical methods were the main causes of postoperative intestinal obstruction. The nomogram was well evaluated and verified, and the model consistency index was 0.817. Decision curve analysis showed that nomograms were clinically useful. **Conclusion** The study constructed a nomogram including CAR to predict the risk of intestinal obstruction after CRC. This nomogram can help identify high-risk patients with intestinal obstruction and promote preoperative decision-making.

**[Key words]** C-reactive protein; Albumin; Ratio; Colorectal cancer; Intestinal obstruction; Nomogram; Predictive value

结直肠癌(CRC)是全球第三大常见癌症,也是全球癌症相关死亡的第二大常见原因<sup>[1]</sup>。手术是

CRC 主要治疗方式,随着治疗选择的增加,选择最佳治疗策略变得越来越重要。其中急诊手术、开腹手术中扩大切除肿瘤并行淋巴结清扫等手术方式的术后肠梗阻发生率较高<sup>[2-3]</sup>。术后 1 个月肠梗阻发生率为 2%~15%<sup>[4]</sup>。虽然根据患者病史、CT 检查等结果可以推断术后肠梗阻,但目前还缺少可靠的生物标志物识别易发术后肠梗阻的患者。C 反应蛋白(CRP)是炎性反应急性期的非特异性敏感指标<sup>[5-6]</sup>。CRP 也可作为结肠癌预后的独立指标<sup>[7]</sup>。格拉斯哥预后评分(GPS)则是基于血清 CRP 和清蛋白(ALB)的简单评分系统。有研究表明,可以在治疗前根据它们的 GPS 将肿瘤预后分层<sup>[8]</sup>。在 CRC 研究中,CRP、GPS 已被证明与 CRC 患者的生存相关<sup>[5,7]</sup>。既往有关术前 CRP 相关指标预测术后肠梗阻发生的研究较少见<sup>[9-10]</sup>。故本研究通过分析 CRC 根治术患者术前 CRP/ALB 比值(CAR)和其他相关指标,探讨术前 CAR 对患者术后肠梗阻发生的预测价值,有利于帮助临床医护人员做出更好的决策并制定最佳护理方案。

## 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 选取 2012 年 1 月至 2020 年 12 月联勤保障部队第 923 医院收治的 CRC 患者 304 例,其中男 161 例,女 143 例;年龄 18~92 岁,平均(56.80±15.19)岁;体重指数(BMI)为(23.06±4.27);TNM 分期:Ⅰ期 70 例,Ⅱ期 102 例,Ⅲ期 132 例。纳入标准:(1)行 CRC 根治术;(2)无远处转移或腹腔种植;(3)术后临床资料完整;(4)签署知情同意书。排除标准:(1)合并其他恶性肿瘤;(2)术后并发吻合口瘘、腹腔感染性脓肿;(3)合并引起肠梗阻的消化系统疾病。

## 1.2 研究方法

**1.2.1 临床资料收集** 术前收集 304 例 CRC 患者临床数据,包括年龄、性别、身高、体重、肿瘤部位(直肠、结肠)、分化程度、肿瘤大小、肿瘤 TNM 分期、手术类型、术前 CRP、术前 ALB、GPS(将 CRP 水平升高合并低蛋白血症或只有 1 项异常赋值 1 或 2,2 项指标均正常赋值 0)等。

**1.2.2 主要仪器和试剂** ARCHITECT c16000 全自动生化分析仪(美国雅培公司),血清 ALB 测定试剂及校准品(溴甲酚绿法,中生北控生物科技股份有限公司);BN II 全自动蛋白分析仪、CRP 测定试剂盒(免疫比浊法,德国西门子公司)。

**1.3 统计学处理** 使用 SPSS21.0 软件和 R 语言 3.5.1 软件进行统计学分析。数据采用  $\bar{x} \pm s$  表示。通过使用基于约登指数(YI=灵敏度+特异度-1)的受试者工作特征(ROC)曲线评估最佳截断值。构建 ROC 曲线评价各预后评分的判别能力,测量 ROC 曲

线下面积(AUC)进行比较。采用 Lasso logistic 回归分析筛选 CRC 患者术后肠梗阻发生的相关危险因素。将危险因素利用 rms 程序包构建预测 CRC 术后肠梗阻发生风险的列线图模型。列线图的判别能力采用一致性指数(C-index)评估:C-index 越大,预后预测越准确。通过校准曲线评估列线图的校准能力:校准曲线越接近参考线,校准越完善。双侧统计检验,当  $P < 0.05$  时被认为差异具有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 一般资料** 304 例术后 CRC 患者中 31 例(10.2%)发生肠梗阻,经治疗后恢复良好。肠梗阻组与非肠梗阻组患者性别、年龄、BMI、临床分期、肿瘤位置、肿瘤大小、分化程度和手术方式比较,差异均无统计学意义( $P > 0.05$ ),具有可比性。见表 1。肠梗阻组患者术前血清 CRP 水平及 CAR 明显高于非肠梗阻组,差异均有统计学意义( $P < 0.05$ )。见表 1、图 1。非肠梗阻组中 GPS 为 0 分的占比为 76.6%,而肠梗阻组患者中仅为 35.5%,2 组比较,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。见表 1。

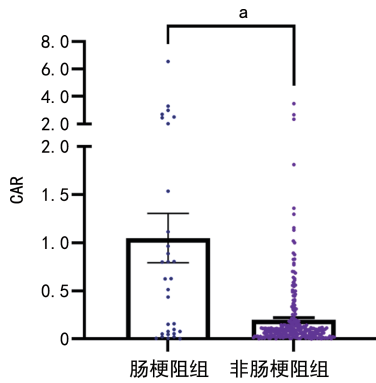
**2.2 CAR 对 CRC 患者术后肠梗阻发生的预测价值** CAR 预测 CRC 患者术后肠梗阻发生的 AUC 为 0.695,差异有统计学意义( $P = 0.003$ )。见图 2。

表 1 2 组患者一般临床资料比较[n(%)]

一般资料	非肠梗阻组 (n=273)	肠梗阻组 (n=31)	$\chi^2$	P
性别			0.049	0.82
女	129(47.3)	14(45.2)		
男	144(52.7)	17(54.8)		
年龄(岁)			0.570	0.45
<60	139(50.9)	18(58.1)		
≥60	134(49.1)	13(41.9)		
BMI(kg/m <sup>2</sup> )			0.007	0.93
<24	174(63.7)	20(64.5)		
≥24	99(36.3)	11(35.5)		
临床分期			0.331	0.85
Ⅰ	62(22.7)	8(25.8)		
Ⅱ	91(33.3)	11(35.5)		
Ⅲ	120(44.0)	12(38.7)		
肿瘤位置			0.817	0.37
结肠	129(47.3)	12(38.7)		
直肠	144(52.7)	19(61.3)		
肿瘤大小(cm)			0.010	0.92
<4	46(16.8)	5(16.1)		
≥4	227(83.2)	26(83.9)		
CRP(mg/L)			64.600	<0.001
<5	236(86.4)	8(25.8)		
≥5	37(13.6)	23(74.2)		

续表 1 2 组患者一般临床资料比较[n(%)]

一般资料	非肠梗阻组 (n=273)	肠梗阻组 (n=31)	$\chi^2$	P
CAR			39.590	<0.001
<0.422	238(87.2)	13(41.9)		
$\geq 0.422$	35(12.8)	18(58.1)		
GPS(分)			23.490	<0.001
0	209(76.6)	11(35.5)		
1 或 2	64(23.4)	20(64.5)		
分化程度			0.523	0.47
低分化	142(52.0)	14(45.2)		
中、高分化	131(48.0)	17(54.8)		
手术方式			0.230	0.63
腹腔镜手术	100(36.6)	10(32.3)		
开腹手术	173(63.4)	21(67.7)		



注:与非肠梗阻组比较,<sup>a</sup> $P < 0.05$ 。

图 1 2 组患者术前 CAR 比较

**2.3 CRC 患者术后肠梗阻发生的影响因素** 将 2019—2020 年确诊为 CRC 并行手术的 304 例患者,以及来自本研究的 31 例患者发生术后肠梗阻事件用于推导 CRC 术后发生肠梗阻风险模型。logistic 回归结果显示,全部 11 项风险因素中,CRP( $\beta = 2.2$ )、CAR( $\beta = 0.8$ )和手术方式( $\beta = -0.4$ )是导致术后肠梗阻发生的主要原因( $P < 0.05$ )。CRP、CAR 与术后肠梗阻发生呈正相关( $P < 0.05$ ),而是否行腹腔镜手术与术后肠梗阻发生呈负相关( $P < 0.05$ )。logistic 回归中包含的 11 个变量的结果及其对应的不同惩罚参数值的系数,在 LASSO logistic 回归中选择通过最低标准使用 10 倍交叉验证来调整参数  $\lambda$ 。绘制二项式偏差与  $\text{Log}(\lambda)$  的关系图。见图 3。在  $\text{log}(\lambda) = -8$  时,所有 11 个变量都保留在模型中(即非 0)。随着  $\lambda$  增加到 0.013 631 43,只有 3 个变量(可能对术后肠梗阻发生影响最大)保留在模型中。

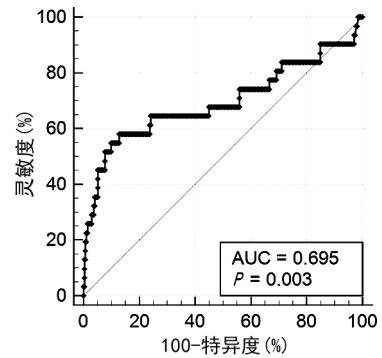
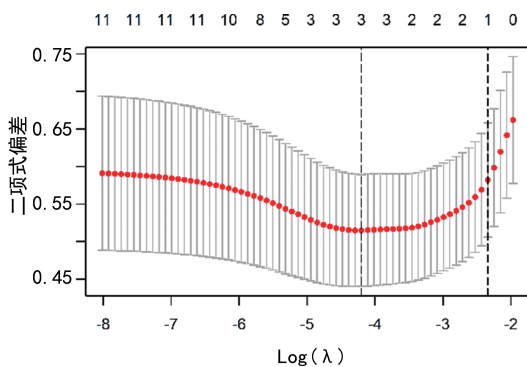


图 2 术前 CAR 对 CRC 患者术后肠梗阻发生影响的 ROC 曲线



注:黑色垂直虚线用于指示最多入组指标和最小标准误差的筛选范围。

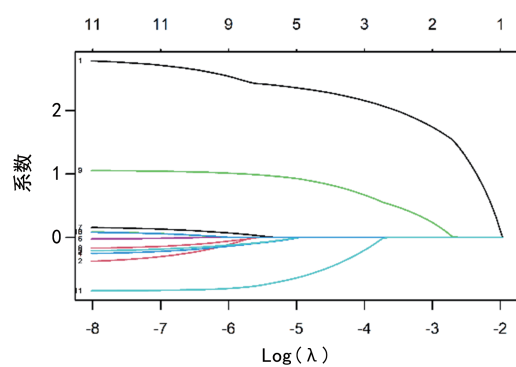


图 3 CRC 患者发生术后肠梗阻影响因素 Lasso logistic 回归的特征选择

**2.4 CRC 患者术后肠梗阻发生风险列线图模型** 将 Lasso logistic 回归筛选的危险因素纳入 R 语言 3.5.1 软件 rms 程序包构建列线图预测模型,各因素积分之和对应的预测概率即为术后肠梗阻发生的风险值。列线图见图 4。术后肠梗阻发生风险随 CAR 增加而升高,评估与验证列线图校准曲线斜率接近 1,列线图的校准曲线见图 5。模型 C-index 为 0.817,说

明具有较高诊断价值。利用临床决策曲线(DAC)分析验证模型的临床诊断价值,图 6 中横线表示所有样本都是阴性( $P_i < P_t$ ),所有患者都不治疗,净获益为 0。斜线表示所有样本均为阳性,所有患者都接受了治疗,净获益是一条斜率为负值的反斜线。模型优于极端情况,表明列线图模型预测术后肠梗阻发生风险的区分度与一致性良好。

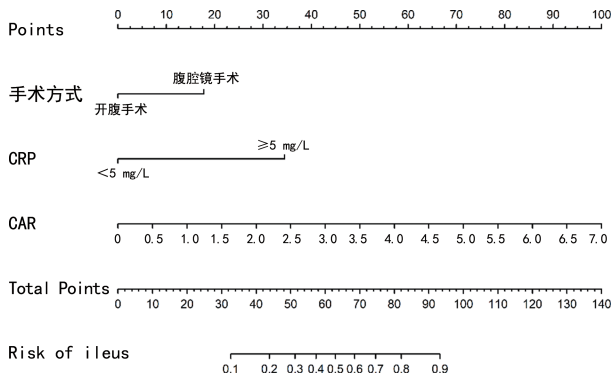


图 4 预测 CRC 手术后肠梗阻风险的列线图

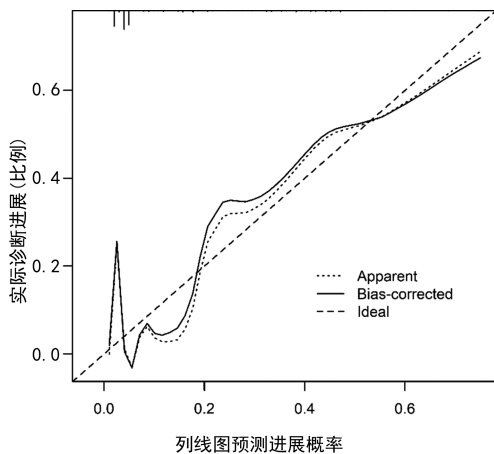


图 5 列线图的校准曲线

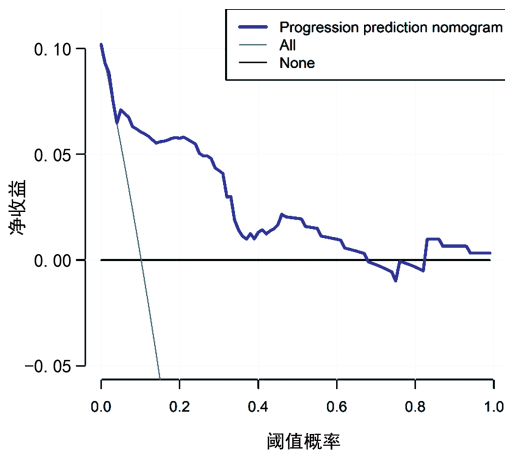


图 6 DCA

### 3 讨 论

肠梗阻起病急、进展快，临床上主要根据影像学检查和体征进行诊断，目前缺乏早期预测术后肠梗阻发生的标志物。肿瘤通常出现在慢性炎症部位，在肿瘤活检样本中可以发现炎症细胞<sup>[11]</sup>。一些学者认为，炎症微环境可能是癌症的复发迹象<sup>[12-13]</sup>。因此，炎症标志物可以预测包括 CRC 在内的各种癌症患者的预后情况。CRP 是一种炎症标志物，是由肝细胞合成的急性期反应物<sup>[14]</sup>。其水平升高使微环境形成有利于肿瘤的持续生长、侵袭和转移条件<sup>[15]</sup>。本研究中，CRC 患者的 CRP 水平较高，在一定程度上支持了这

一理论。ALB 也参与了炎症反应。低 ALB 水平与各种类型癌症患者长期生存率低有关，并且在晚期癌症患者中更为常见<sup>[16]</sup>。目前，在临床研究中常用于确定最佳截断值的方法有中值法、ROC 曲线分析法和 X-tile 软件。本研究通过 ROC 曲线分析获得 CAR 的最佳截断值用于后续分析，而 X-tile 软件更加适合于有预后信息的队列数据。基于此截断值构建的预测模型能很好地区分是否有术后肠梗阻的发生。

CAR 已被证明与肝细胞癌、胆囊癌、胰腺癌、卵巢癌、食管癌和胃癌密切相关<sup>[17-20]</sup>。有研究表明，肠梗阻发生时局部组织中高表达细胞因子与趋化因子，肠壁黏膜肌层有淋巴细胞浸润，并释放炎症介质，进而促进淋巴聚集，平滑肌收缩增强<sup>[21]</sup>。腹腔引流液肿瘤坏死因子  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ )、白细胞介素 6 (IL-6) 和血清降钙素原 (PCT)、CRP 水平是反映 CRC 患者炎症反应的敏感指标，临床可通过检测腹腔引流液 TNF- $\alpha$ 、IL-6 与血清 PCT、CRP 水平评估 CRC 患者术后肠梗阻发生情况<sup>[9]</sup>。本研究基于 CRC 患者术后肠梗阻发生的相关血清学炎症指标和危险因素，建立的包含炎症指标的列线图，本预测模型与其他模型<sup>[10]</sup>相比，同样具有良好的区分度与一致性。

本研究的不足之处：本研究建立的是经过筛选的血清学指标，其他指标未纳入模型，如血清癌胚抗原、不同新辅助化疗方案等，且样本量少，会造成偏倚。但本研究找到了预测肠梗阻的一组合适检测指标，有利于临床医生及时干预疾病的发生，对避免或减少肠坏死、穿孔等并发症具有重要意义。

### 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] 王勇, 靖艳, 李爱然, 等. 腹腔镜结直肠癌根治术不同术中开腹时机及 3 年生存期分析 [J/CD]. 中华普外科手术学杂志(电子版), 2021, 15(2): 187-190.
- [3] 刘彤, 李楠, 翟超, 等. 中转开腹时机对腹腔镜结直肠癌根治术预后的影响 [J]. 中华消化外科杂志, 2019, 18(5): 484-488.
- [4] YELLINEK S, KRIZZUK D, GILSHTEIN H, et al. Early postoperative outcomes of diverting loop ileostomy closure surgery following laparoscopic versus open colorectal surgery [J]. Surg Endosc, 2021, 35(6): 2509-2514.

- [5] MATSUBARA D, ARITA T, NAKANISHI M, et al. The impact of postoperative inflammation on recurrence in patients with colorectal cancer[J]. *Int J Clin Oncol*, 2020, 25(4): 602-613.
- [6] NASR R, SALIM HAMMOUD M, NASSAR F, et al. Inflammatory markers and microRNAs: The backstage actors influencing prognosis in colorectal cancer patients[J]. *Int J Mol Sci*, 2018, 19(7): 1867.
- [7] KØSTNER AH, KERSTEN C, LÖWENMARK T, et al. The prognostic role of systemic inflammation in patients undergoing resection of colorectal liver metastases: C-reactive protein (CRP) is a strong negative prognostic biomarker[J]. *J Surg Oncol*, 2016, 114(7): 895-899.
- [8] MCMILLAN D C, CROZIER J E, CANNA K, et al. Evaluation of an inflammation-based prognostic score (GPS) in patients undergoing resection for colon and rectal cancer[J]. *Int J Colorectal Dis*, 2007, 22(8): 881-886.
- [9] 周春香, 杨群, 武姮静, 等. 腹腔引流液 TNF- $\alpha$ 、IL-6 联合血清 PCT、CRP 检测对结直肠癌术后肠梗阻的预测价值分析[J]. *解放军医药杂志*, 2021, 33(7): 41-45.
- [10] 李明东, 谢红强, 陶涛, 等. 结直肠癌患者术后肠梗阻发生风险列线图预测模型的构建及评估[J/CD]. *中华消化病与影像杂志(电子版)*, 2021, 11(4): 158-163.
- [11] KINOSHITA A, ONODA H, IMAI N, et al. The glasgow prognostic score, an inflammation based prognostic score, predicts survival in patients with hepatocellular carcinoma[J]. *BMC Cancer*, 2013, 13: 52.
- [12] ELINAV E, NOWARSKI R, THAISS C A, et al. Inflammation-induced cancer: Crosstalk between tumours, immune cells and microorganisms[J]. *Nat Rev Cancer*, 2013, 13(11): 759-771.
- [13] BALKWILL F, MANTOVANI A. Inflammation and cancer: Back to virchow? [J]. *Lancet*, 2001, 357(9255): 539-545.
- [14] MORRIS-STIFF G, GOMEZ D, PRASAD K R. C-reactive protein in liver cancer surgery [J]. *Eur J Surg Oncol*, 2008, 34(7): 727-729.
- [15] WONG V K, MALIK H Z, HAMADY Z Z, et al. C-reactive protein as a predictor of prognosis following curative resection for colorectal liver metastases[J]. *Br J Cancer*, 2007, 96(2): 222-225.
- [16] WANG Y Y, LIU Z Z, XU D, et al. Fibrinogen-Albumin Ratio Index (FARI): A more promising inflammation-based prognostic marker for patients undergoing hepatectomy for colorectal liver metastases[J]. *Ann Surg Oncol*, 2019, 26(11): 3682-3692.
- [17] 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.
- [18] SAKAI M, SOHDA M, SAITO H, et al. Comparative analysis of immunoinflammatory and nutritional measures in surgically resected esophageal cancer: A single-center retrospective study[J]. *In Vivo*, 2020, 34(2): 881-887.
- [19] LIU Y, CHEN S, ZHENG C, et al. The prognostic value of the preoperative c-reactive protein/albumin ratio in ovarian cancer[J]. *BMC Cancer*, 2017, 17(1): 285.
- [20] UTSUMI M, AOKI H, NAGAHISA S, et al. Preoperative C-reactive protein/Albumin ratio as a predictive factor for gallbladder carcinoma [J]. *In Vivo*, 2020, 34(4): 1901-1908.
- [21] RAY A L, BERGGREN K L, RESTREPO CRUZ S, et al. Inhibition of MK2 suppresses IL-1 $\beta$ , IL-6, and TNF- $\alpha$ -dependent colorectal cancer growth[J]. *Int J Cancer*, 2018, 142(8): 1702-1711.

(收稿日期: 2022-04-06 修回日期: 2022-12-02)