

论著 · 临床研究

肺癌和贫血的相关性分析

许书琳，吴京，娄加陶

上海市胸科医院，上海交通大学附属胸科医院检验科，上海 200030

[摘要] 目的 分析肺癌患者的基本资料、临床病理特征、抗肿瘤治疗方案及预后与其贫血的相关性。**方法** 收集 2013 年 8 月—2014 年 11 月收治的 246 例肺癌患者的临床资料和实验室指标。根据抗肿瘤治疗后患者的贫血情况，将其分成贫血组和非贫血组；根据其生存年限，将其分成存活组和死亡组。采用 χ^2 检验、t 检验和秩和检验比较不同组患者的贫血及预后的相关因素，并采用 Spearman 相关系数分析贫血组患者血红蛋白水平和贫血相关因素的关系。**结果** 抗肿瘤治疗后，有 175 例（71.1%）患者发生贫血，且以轻度贫血为主。以铂类药物放射 / 化学治疗方案进行抗肿瘤治疗，易造成患者贫血 ($P=0.000$)。贫血组与非贫血组患者在肿瘤分期、体力状态评分、继发疾病和血清白蛋白水平间差异具有统计学意义（均 $P<0.05$ ），且贫血组患者的血清白蛋白水平与血红蛋白水平呈正相关 ($r=0.498$, $P=0.000$)。与死亡组比较，存活组患者的血红蛋白、血清白蛋白、血清铁和叶酸水平较高，血清铁蛋白、糖化血红蛋白和乳酸脱氢酶水平较低（均 $P<0.05$ ）。**结论** 肺癌患者贫血的发生受多种因素的影响，且与预后相关。因此，贫血治疗应给予足够重视，注重个体化治疗。

[关键词] 肺癌；癌性贫血；血红蛋白；血清白蛋白；血清铁蛋白

[DOI] 10.3969/j.issn.1674-8115.2020.11.011 **[中图分类号]** R446.11² **[文献标志码]** A

Correlation analysis of lung cancer and anemia

XU Shu-lin, WU Jing, LOU Jia-tao

Department of Clinical Laboratory, Shanghai Chest Hospital, Shanghai Jiao Tong University, Shanghai 200030, China

[Abstract] **Objective** To analyze the correlation between basic information, clinicopathological characteristics, anti-tumor treatment options, prognosis and anemia in lung cancer patients. **Methods** The clinical data and laboratory indexes of 246 patients with lung cancer from August 2013 to November 2014 were collected. According to the occurrence of anemia after the anti-tumor therapy, the patients were divided into anemia group and non-anemia group. And according to the survival time, they were divided into survival group and death group. Chi-square test, t test and rank sum test were used to compare the related factors of anemia and prognosis in different patient groups, and Spearman correlation coefficient was used to analyze the relationship between hemoglobin level and anemia-related factors in anemia group. **Results** After anti-tumor therapy, 175 patients (71.1%) developed anemia, mainly mild anemia. Anti-tumor treatment with platinum-based chemoradiotherapy could easily cause anemia ($P=0.000$). There were significant differences between the anemia group and the non-anemia group in tumor stage, Performance Status score, secondary disease and serum albumin level (all $P<0.05$). And the hemoglobin level in anemia group was positively correlated with the serum albumin level ($r=0.498$, $P=0.000$). Compared with the death group, the levels of hemoglobin, serum albumin, serum iron and folic acid in the survival group were higher, and the levels of serum ferritin, glycosylated hemoglobin and lactate dehydrogenase in the survival group were lower (all $P<0.05$). **Conclusion** The occurrence of anemia in lung cancer patients is affected by many factors, and is related to the prognosis. Therefore, the treatment of anemia should be given enough attention, and attention should be paid to individualized treatment.

[Key words] lung cancer; cancer-related anemia; hemoglobin; serum albumin; serum ferritin

据世界卫生组织下属国际癌症研究机构发布的 2018 年全球癌症统计数据显示，肺癌已成为全球发病率和死亡率最高的恶性肿瘤^[1]。近年来，随着医学诊断技术的不断精进，肺癌的检出率逐年上升。由于大多数肺癌患者被确诊时已属于中晚期，再加之治疗手段相对有限，该类患者的 5 年生存率仍徘徊在 10% ~ 17%^[2-3]。同时，有研究^[4-5]

发现，治疗手段造成的不良反应可严重影响患者的心理状况，且其心理弹性水平与生活质量（quality of life, QOL）呈正相关，而消除患者的心理障碍则可有助于其长期生存。因此，如何提高患者的 QOL 及生存年限成为了临床医师关注的重点。据相关研究^[6]显示，癌性贫血是影响肺癌预后的并发症之一，且肿瘤自身生长、骨 / 脑转移、治

[作者简介] 许书琳（1994—），女，检验士，学士；电子信箱：1547849834@qq.com。

[通信作者] 娄加陶，电子信箱：loujiatao@126.com。

[Corresponding Author] LOU Jia-tao, E-mail: loujiatao@126.com.



疗手段、营养及机体免疫功能等均与贫血的发生密切相关。临幊上, 贫血的主要症状包括倦怠、耳鸣、气喘、食欲不振、心悸、头痛等。严重的贫血可损害患者的身体功能, 降低其治疗信心, 造成治疗延长或中断^[7]。本研究旨在探讨肺癌患者临幊资料和贫血发生的关系, 以期为改善肺癌患者的预后提供参考依据。

1 对象与方法

1.1 研究对象

入选 2013 年 8 月—2014 年 11 月于上海交通大学附属胸科医院收治的 246 例肺癌患者。纳入标准: ①有明确的病理诊断报告。②基本资料完整。③实验室指标检测齐全。④在本院完成了全程治疗。排除标准: 入院时有血液系统疾病、肝肾功能不全和感染。

1.2 研究方法

1.2.1 资料收集及分组 对入组肺癌患者的资料收集如下: ①基本资料, 包括年龄、性别。②临床病理特征, 包括肿瘤分期、病理分型、体力状态评分、原发疾病及继发疾病。③选择的抗肿瘤治疗方案, 包括手术治疗、靶向药物治疗、铂类药物和非铂类药物放射/化学治疗(放化疗)。④实验室指标, 包括血红蛋白、血清白蛋白、血清铁蛋白、糖化血红蛋白、血清铁、维生素 B12、叶酸和乳酸脱氢酶。

根据患者完成抗肿瘤治疗后的血红蛋白水平, 将其分为贫血组(175 例, 其中应用铂类药物行放化疗者 132 例)和非贫血组(71 例, 其中应用铂类药物行放化疗者 33 例)。根据患者的生存年限(即从确诊到死亡的时间), 将其分为生存组(34 例, 生存年限 ≥ 5 年)和死亡组(212 例, 生存年限 <5 年)。

1.2.2 贫血和低白蛋白血症的判断标准 根据《肿瘤相关性贫血临床实践指南》(2015—2016 版)^[8], 定义男性血红蛋白浓度低于 12.0 g/dL、女性低于 11.0 g/dL 为贫血; 且肿瘤贫血严重程度被划分为 4 个等级: 1 级(轻度), ≥ 9.0 g/dL; 2 级(中度), ≥ 6.0 g/dL 且 <9.0 g/dL; 3 级(重度), ≥ 3.0 g/dL 且 <6.0 g/dL; 4 级(极重度), <3.0 g/dL。根据国家卫生行业标准(WS/T 404.2-2012)规定, 血清白蛋白 <35 g/L 被定义为低白蛋白血症。

1.3 统计学方法

采用 SPSS 22.0 软件对研究数据进行处理。符合正态分布的定量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 采用 *t* 检验进行分析; 不

符合正态分布的定量资料以 $M (Q_1, Q_3)$ 表示, 采用秩和检验进行分析。定性资料以频数(百分率)表示, 采用 χ^2 检验进行分析。采用 Spearman 相关系数对应用铂类药物放化疗的贫血患者的肿瘤分期、体力状态评分、继发疾病和血清白蛋白水平与血红蛋白水平的相关性进行分析。 $P < 0.05$ 表示差异具有统计学意义。相关系数 r 在 $|0.3| < r < |0.8|$ 取值范围内表示存在相关性。

2 结果

2.1 抗肿瘤治疗后患者的贫血情况分析

本研究对治疗后肺癌患者发生贫血的严重程度进行统计, 结果显示有 71.1% (175/246) 的患者出现贫血, 其中轻度贫血占 84.0%、中度贫血占 13.7%、重度贫血占 2.3%。

2.2 抗肿瘤治疗方案与患者的贫血情况分析

采用 χ^2 检验对患者的抗肿瘤治疗方案进行统计, 结果(表 1)显示 2 组患者选择使用放化疗方案进行抗肿瘤治疗间的差异具有统计学意义($P=0.035$), 其中应用铂类药物放化疗方案与非铂类药物放化疗方案进行治疗的患者在术后发生贫血的比率为 4.3:1, 继而推测铂类药物更易导致患者在术后发生贫血, 且该 2 种放化疗方案间差异具有统计学意义($P=0.000$)。

表 1 贫血组与非贫血组患者的抗肿瘤治疗方案比较 [n (%)]

Tab 1 Comparison of anti-tumor treatment schemes between anemia group and non-anemia group[n (%)]

Anti-tumor treatment option	Anemia group (N=175)	Non-anemia group (N=71)	χ^2 value	P value
Targeted drugs therapy	4 (2.3)	3 (4.2)	0.165	0.685
Surgical treatment	8 (4.6)	8 (11.3)	3.724	0.054
Chemoradiotherapy	163 (93.1)	60 (84.5)	4.444	0.035

2.3 影响血红蛋白水平的相关因素分析

采用 *t* 检验和 χ^2 检验对应用铂类药物行放化疗者(165 例)进行比较, 结果(表 2)显示贫血组与非贫血组患者在肿瘤分期、体力状态评分、继发疾病以及血清白蛋白水平间差异均具有统计学意义(均 $P < 0.05$)。同时, 采用 Spearman 相关系数对上述有统计学意义的指标与血红蛋白水平间的相关性进行分析, 结果(表 3)显示贫血组患者的血清白蛋白水平与血红蛋白水平呈正相关($r=0.498$, $P=0.000$)。



表2 应用铂类药物放化疗的2组患者的相关因素比较

Tab 2 Comparison of related factors between the two groups of patients treated with platinum drugs

Characteristic	Anemia group (N=132)	Non-anemia group (N=33)	t/χ^2 value	P value
Age/year	58.73±9.10	58.48±11.37	0.130	0.897
Gender/n (%)		2.619	0.106	
Male	80 (60.6)	25 (75.8)		
Female	52 (39.4)	8 (24.2)		
Pathological type/n (%)		0.815	0.665	
AC	94 (71.2)	25 (75.8)		
SCC	18 (13.6)	5 (15.2)		
SCLC	20 (15.2)	3 (9.0)		
Tumor stage/n (%)		41.762	0.000	
I	6 (4.5)	10 (30.3)		
II	17 (12.9)	14 (42.4)		
III	47 (35.6)	3 (9.1)		
IV	62 (47.0)	6 (18.2)		
Performance Status score/n (%)		42.073	0.000	
0	22 (16.7)	24 (72.7)		
1	91 (68.9)	9 (27.3)		
2	12 (4.9)	0 (0)		
3	7 (9.5)	0 (0)		
Primary disease/n (%)		6.455	0.091	
Diabetes	14 (10.6)	2 (6.1)		
Pulmonary heart disease	3 (2.3)	1 (3.0)		
Hepatitis	7 (5.3)	6 (18.2)		
No disease	108 (81.8)	24 (72.7)		
Secondary disease/n (%)		10.414	0.015	
Acute liver injury	46 (34.8)	4 (12.1)		
Kidney injury	9 (6.8)	1 (3.0)		
Infection	10 (7.6)	1 (3.0)		
No disease	67 (50.8)	27 (81.9)		
Serum albumin level/n (%)		18.119	0.000	
<35 g/L	56 (42.4)	1 (3.0)		
≥35 g/L	76 (57.6)	32 (97.0)		

Note: AC—adenocarcinoma; SCC—squamous cell carcinoma; SCLC—small cell lung cancer.

表3 贫血组患者血红蛋白水平的相关性分析

Tab 3 Correlation analysis of hemoglobin levels in the patients of anemia group

Characteristic	Hemoglobin level	
	r (P) value	
Tumor stage	-0.042 (0.632)	
Performance Status score	-0.123 (0.159)	
Secondary disease	-0.042 (0.633)	
Serum albumin level	0.498 (0.000)	

2.4 影响预后的相关因素分析

采用t检验和 χ^2 检验对存活组和死亡组患者的基本资料、临床病理特征和贫血情况进行比较分析，结果（表4）显示，性别和贫血情况在组间的差异具有统计学意义（均 $P<0.05$ ）。

表4 影响存活组和死亡组患者预后的相关因素比较

Tab 4 Comparison of related factors affecting the prognosis of patients in survival group and death group

Characteristic	Survival group (N=34)	Death group (N=212)	t/χ^2 value	P value
Age/year	58.12±8.42	58.42±9.70	-0.169	0.866
Gender/n (%)			9.032	0.003
Male	11 (32.3)	127 (59.9)		
Female	23 (67.6)	85 (40.1)		
Pathological type/n (%)			4.501	0.105
AC	28 (82.4)	145 (68.4)		
SCC	5 (14.7)	32 (15.1)		
SCLC	1 (2.9)	35 (16.5)		
Tumor stage/n (%)			3.662	0.300
I	7 (20.6)	22 (10.4)		
II	7 (20.6)	38 (17.9)		
III	7 (20.6)	63 (29.7)		
IV	13 (38.2)	89 (42.0)		
Performance Status score/n (%)			0.244	0.970
0	11 (32.4)	60 (28.3)		
1	20 (58.8)	131 (61.8)		
2	2 (5.9)	14 (6.6)		
3	1 (2.9)	7 (3.3)		
Primary disease/n (%)			3.066	0.382
Diabetes	1 (2.9)	18 (8.5)		
Pulmonary heart disease	0 (0)	7 (3.3)		
Hepatitis	3 (8.8)	11 (5.2)		
No disease	30 (88.3)	176 (83.0)		
Secondary disease/n (%)			2.538	0.468
Acute liver injury	12 (35.3)	49 (23.1)		
Kidney injury	1 (2.9)	10 (4.7)		
Infection	2 (5.9)	11 (5.2)		
No disease	19 (55.9)	142 (67.0)		
Anemia/n (%)			33.456	0.000
Yes	10 (29.4)	165 (77.8)		
No	24 (70.6)	47 (22.2)		

2.5 存活组和死亡组患者的实验室指标分析

采用t检验和秩和检验对生存组和死亡组患者的实验



室指标进行比较, 结果(表5)显示, 与死亡组相比, 存活组患者的血红蛋白、血清白蛋白、血清铁和叶酸水平较

高, 糖化血红蛋白、血清铁蛋白、乳酸脱氢酶水平较低(均 $P<0.05$)。

表5 存活组和死亡组患者实验室指标比较

Tab 5 Comparison of laboratory indexes between survival group and death group

Laboratory index	Survival group (N=34)	Death group (N=212)	P value
Hemoglobin/(g·L ⁻¹)	122.82±17.40	111.83±19.40	0.002
Serum albumin/(g·L ⁻¹)	43.71±2.65	39.64±5.31	0.000
Glycosylated hemoglobin/%	5.44±0.82	6.09±0.79	0.000
Serum iron/(μmol·L ⁻¹)	15.13±5.55	12.56±6.17	0.024
Serum ferritin/(μg·L ⁻¹)	196.40 (103.25, 304.45)	322.85 (173.58, 542.35)	0.004
Vitamin B12/(ng·L ⁻¹)	467.10 (388.00, 687.4)	565.90 (355.60, 913.88)	0.376
Folic acid/(ng·mL ⁻¹)	13.55 (10.70, 18.12)	9.63 (6.24, 13.92)	0.000
Lactate dehydrogenase/(U·L ⁻¹)	181.00 (166.25, 204.25)	217.50 (176.00, 293.50)	0.001

3 讨论

既往研究^[9]显示, 贫血是肿瘤预后的独立危险因子。欧洲癌症贫血调查(The European Cancer Anaemia Survey, ECAS)针对13 628例肺癌患者的贫血发病率进行研究发现, 经过治疗患者的贫血发生率高达77%^[10], 而造成该类患者贫血的主要原因是造血不足。同时, 亦有研究发现贫血与肝脏疾病、感染/炎症、肾功能不全等均相关, 这些因素对肺癌患者术后5年的生存率也存在着潜在影响^[11-12]。

本研究结果发现, 患者以轻度贫血为主; 贫血组以中晚期患者多见, 其中有68.9%的患者的体力状态评分为1分, 继发疾病发生率为49.2%, 仅57.6%的患者的血清白蛋白水平 $\geq 35\text{ g/L}$, 究其原因分析如下: ①中晚期患者多见肿瘤转移, 治疗强度比早期患者有所增强。②肿瘤细胞可刺激免疫系统巨噬细胞释放炎性因子, 破坏红细胞^[13], 且化疗药物亦会抑制骨髓造血、引发贫血, 而贫血症状则会影响患者的体力状态。③铂类药物疗效较好, 但毒性较强, 其可对肝肾功能带来明显的损伤^[14]。④患者食欲减退会导致蛋白质等摄入不足, 或肿瘤生长消耗了患者体内的营养物质, 从而使血清白蛋白水平较低。另外, 本研究还发现贫血对患者预后也有一定的影响, 即生存年限不同的2组患者的实验室指标(除维生素B12)间存在差异。分析造成预后较差的可能原因为: ①较低水平的血红蛋白和血清白蛋白可导致患者身体功能状态较差, 疲乏加重, 影响其QOL^[15-16]。②较低水平的血红蛋白可导致肿瘤组织缺氧, 从而刺激肿瘤细胞的侵袭转移^[17]。③糖化血红蛋白是红细胞中血红蛋白和葡萄糖结合而成的不可逆物

质, 其可改变红细胞对氧的亲和力, 导致组织细胞缺氧。

④叶酸、血清铁等造血物质缺乏。

由此可见, 贫血的发生可由多种因素共同导致, 且肺癌患者疾病进展情况变化复杂。如在放化疗后出现继发疾病的患者更易发生贫血, 但在生存组和死亡组间继发疾病发生率则无显著差异, 根据《肺癌》(第三版)的相关内容推测可能与临床已有较成熟的针对继发疾病的治疗方案有关。又如男性在治疗后较易贫血, 且死亡组中男性比例略高, 该结果可能与性腺萎缩、雄性激素水平下降以及促红细胞生成素减少有关^[18]。但目前, 由于患者多为轻度贫血, 临幊上可能倾向于补充造血物质, 而该种方式却无法对所有患者发挥作用。Kanuri等^[19]研究发现, 血红蛋白水平每提高1 g/dL, 患者的QOL评分则增加3.1个单位。另外, 当肺癌发生进展时, 肿瘤细胞会大量分泌或合成铁蛋白; 且当体力状态评分越高时, 铁蛋白水平也越高^[20-21]。因此, 如发现患者的铁蛋白水平突然增加, 则提示临幊需注意患者的状态, 及时调整治疗方案, 以控制肿瘤的进展, 降低其贫血发生率。综上所述, 肺癌患者一旦发生贫血应及时对可能原因进行筛查, 关注个体化治疗, 以期提高患者生存年限和QOL。

本研究尚存在一定的局限性: ①作为回顾性分析, 无法确定血红蛋白降到何水平时再进行贫血治疗, 但可提示血红蛋白维持在较高水平时有利于改善患者的预后; 同时, 监测实验室指标能为观察患者营养状态和肿瘤进展提供依据。②无法获知贫血治疗对预后的影响有多大, 后续将根据美国国立综合癌症网络发布的肿瘤学临床实践指南《肿瘤及化疗所致贫血》对采取贫血治疗的肺癌患者行进一步分析。



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] 张敏璐, 吴春晓, 龚杨明, 等. 上海人群肺癌生存率分析[J]. 中国癌症杂志, 2017, 27(5): 326-333.
- [3] 廖美琳. 微·小结节肺癌[M]. 上海: 上海科学技术文献出版社, 2016.
- [4] Pollock AE, Shinn L, Anderson R, et al. Amifostine- and chemoradiotherapy-related esophagitis in small cell lung cancer: a single institutional series and literature update[J]. Lung Cancer (Auckl), 2018, 9: 79-84.
- [5] 赵东杰, 康世锐, 郝娜, 等. 晚期肺癌患者心理弹性与生活质量的评价及相互关系研究[J]. 肿瘤预防与治疗, 2020, 33(8): 679-684.
- [6] 马晶洁, 李晓峰. 肺癌相关性贫血研究近况[J]. 长春中医药大学学报, 2008, 24(5): 565-566.
- [7] 李博, 石远凯. 贫血对肿瘤患者的影响及治疗[J]. 癌症进展, 2007, 5(3): 269-275.
- [8] 马军, 王杰军, 张力, 等. 肿瘤相关性贫血临床实践指南(2015—2016版)[J]. 中国实用内科杂志, 2016, 36(S1): 1-21.
- [9] Caro JJ, Salas M, Ward A, et al. Anemia as an independent prognostic factor for survival in patients with cancer: a systemic, quantitative review[J]. Cancer, 2001, 91(12): 2214-2221.
- [10] Ludwig H, van Belle S, Barrett-Lee P, et al. The European Cancer Anaemia Survey (ECAS): a large, multinational, prospective survey defining the prevalence, incidence, and treatment of anaemia in cancer patients[J]. Eur J Cancer, 2004, 40(15): 2293-2306.
- [11] 张梦雪, 王小钦. 炎症性贫血的诊断与治疗[J]. 临床血液学杂志, 2019, 32(1): 68-71.
- [12] Shi L. Chronic disease and its therapeutic drugs may effect on the postoperative 5-year survival rate of lung cancer patients[J]. JCPS, 2017, 26(2). DOI:10.5246/jcps.2017.02.014.
- [13] 程雄飞, 余建云. 促红细胞生成素(EPO)对晚期非小细胞肺癌疗效及安全性评价[J]. 中国保健营养, 2016, 26(13): 392-393.
- [14] 宇文利霞, 孔应利, 时绘绘. 铂类抗癌药毒性及其与药物化学结构的关系[J]. 临床合理用药杂志, 2017, 10(6): 107-108.
- [15] 吴晓文, 邱潮锋, 黄银梅. 肺癌患者癌因性疲乏的原因或影响因素及其对患者生活质量的影响[J]. 内科, 2018, 13(1): 36-38.
- [16] 段晓阳, 袁梦, 史健. 红细胞压积预测肺癌患者化疗耐受性的初步探讨[J]. 肿瘤防治研究, 2017, 44(1): 42-47.
- [17] Michiels C, Minet E, Mottet D, et al. Regulation of gene expression by oxygen: Nf- κ B and HIF-1, two extremes[J]. Free Radic Biol Med, 2002, 33(9): 1231-1242.
- [18] 廖美琳, 周允中. 肺癌[M]. 3 版. 上海: 上海科学技术出版社, 2012.
- [19] Kanuri G, Sawhney R, Varghese J, et al. Iron deficiency anemia coexists with cancer related anemia and adversely impacts quality of life[J]. PLoS One, 2016, 11(9): e0163817.
- [20] 郭国才, 钟惠香, 魏德智. 血清铁蛋白检测在贫血性疾病中的临床价值观察[J]. 青岛医药卫生, 2017, 49(5): 377-378.
- [21] 祁慧. 血清铁蛋白检测在贫血性疾病诊断中的价值分析[J]. 甘肃科技, 2018, 34(13): 133-134.

[收稿日期] 2019-11-22

[本文编辑] 邢宇洋

