

医学参考报

营养学专刊

Nutrition

第八期 NO.08

C 反应蛋白轨迹与各类肿瘤的风险

【据《International Journal of Cancer》2022年4月报道】题：C 反应蛋白轨迹与所有肿瘤类型的风险：一项前瞻性队列研究（首都医科大学附属北京世纪坛医院 作者 Tong Liu 等）

C 反应蛋白 (C-reactive protein, CRP) 是一种典型的急性期蛋白，是身体对炎症、感染和组织损伤迅速作出反应时的产物，是应用最广泛的炎症生物标志物。流行病学研究表明，循环中的高敏感性 CRP 水平升高与肿瘤发生风险增加有关。然而，单一测量基线 CRP 水平不足以探索 CRP 浓度与肿瘤风险的长期关系。因此，来自首都医科大学附属北京世纪

坛医院的 Tong Liu 等人进行了一项大规模前瞻性队列研究(开滦队列)，每2年随访1次，对参与者进行问卷评估、临床检查及实验室检测，实现 CRP 水

平的动态监测，从而探究 CRP 的变化轨迹模式与肿瘤发生风险之间的关联。

该研究共纳入 52 276 例研究对象,包括 39 691 例 (75.9%)

女性和 12 585 例 (24.1%) 男性，平均年龄为 49 岁。依据 2006 年、2008 年及 2010 年 3 次随访检测的 CRP 水平，最终将 CRP 的动态变化轨迹划分为 4 种模式：稳定低水平模式 ($n=43\ 258$)、由低升高模式 ($n=2\ 591$)、先升后降模式 ($n=2\ 068$) 及由高降低模式 ($n=4\ 359$)。调整多重混杂因素后的结果显示，与稳定低水平模式相比，由低升高轨迹模式与总体肿瘤、肺癌、乳腺癌、白血病、膀胱癌、胃癌、大肠癌、肝癌及胆囊或肝外胆管癌的发生风险升高有关。

(郑州大学公共卫生学院 吴甜甜 编译)



执行主编简介



宋春花 教授

博士，硕士生研究生导师，现任郑州大学公共卫生学院流行病学与卫生统计学副主任。

中国抗癌协会肿瘤营养专业委员会副秘书长、中国抗癌协会肿瘤营养专业委员会常委、中国抗癌协会河南省精准肿瘤医学青年委员会副主委、中华医学会河南省临床流行病学与循证医学委员会副主委、*Journal of Nutritional Oncology* 杂志编委及责任编辑、《肿瘤营养与代谢电子杂志》副主编。主要从事肿瘤流行病学及肿瘤营养学研究。先后获得“河南省高校青年骨干教师”“河南省教育厅学术技术带头人”“河南省高校科技创新人才”等荣誉称号。

主持国家自然科学基金2项，教育部留学人员择优项目1项，河南省创新人才基金及其他课题7项。在国内外学术期刊发表论文60余篇，其中以主要作者发表SCI论文38篇；获得国家发明专利3项、省科技进步二等奖1项；出版专著和教材7部（副主编2部）。

循环炎症细胞因子与五种肿瘤的风险

【据《BMC Medicine》2022年1月报道】题：循环炎症细胞因子与五种肿瘤的风险：孟德尔随机分析（希腊约阿尼纳大学医学院 作者 Bouras E 等）

大量流行病学和实验证据表明，特异性循环炎症标志物与肿瘤的发展有关。在肿瘤治

疗的探索中，大量研究提到过降低趋化因子水平抑制肿瘤的进展，但将特定循环炎症细胞因子浓度与肿瘤风险联系起来的观察性研究很少，样本量也较小，其结果易受到混杂因素、反向因果的影响。孟德尔随机化方法 (Mendelian randomization, MR) 克服了观察流行病学的潜在局限性，增强了慢性炎症对肿瘤风险潜在因果作用证据的可信度。在 MR 中，生殖细胞遗传变异被用作工具变量，以代替感兴趣的终身暴露因素，为研究基因预测的循环细胞因子浓度改变与肿瘤发展的关联，来自希腊约阿尼纳大学医学院卫生与流行病学系的 Bouras E 等人进行了两样本 MR 分析，使用

与循环炎症细胞因子密切相关的基因的变异来估计基因介导的炎症细胞因子浓度与乳腺癌、子宫内膜癌、肺癌、卵巢癌和前列腺癌风险之间的潜在因果关系。

该研究纳入 31 112 位欧洲后裔，对 47 种循环细胞因子进行全基因组关联研究荟萃分析。选择与细胞因子密切相关，与编码基因位点接近的单核苷酸多态性作为工具变量。采用逆方差加权 MR 作为主要分析方法。结果表明，巨噬细胞迁移抑制因子与乳腺癌风险 ($OR=0.88$, $95\%CI$ 0.83 ~ 0.94)、白介素-1受体拮抗剂与子宫内膜癌风险 ($OR=0.86$, $95\%CI$ 0.80 ~ 0.93)、白介素-18 与肺癌风险 ($OR=0.87$,

$95\%CI$ 0.81 ~ 0.93)、 β -趋化因子-rantes 与卵巢癌风险 ($OR=0.70$, $95\%CI$ 0.57 ~ 0.85) 均呈负相关。 γ 干扰素诱导的单核因子与子宫内膜癌风险 ($OR=3.73$, $95\%CI$ 1.86 ~ 7.47)、皮肤 T 细胞吸引趋化因子与肺癌风险 ($OR=1.51$, $95\%CI$ 1.22 ~ 1.87) 呈正相关。这些相关性在敏感性分析中得到了相似的结果，也在共定位分析中得到了支持。

该研究探索了特定炎症生物标志物通路在肿瘤病因学中的作用，丰富了这一领域的知识。这些细胞因子有可能作为肿瘤预防的药物靶点或生活方式干预的方向。

(郑州大学公共卫生学院 吴甜甜 编译)

胆囊癌患者的新预后指标——LCR

【据《Hepatobiliary Pancrea Dis Int》2022年6月报道】题：术前淋巴细胞与C反应蛋白比值可作为切除胆囊癌患者的新预后指标：一项回顾性分析（上海交通大学医学院附属新华医院普外科和上海市胆道疾病研究重点实验室 作者 Wenyan Yao 等）

胆囊癌是胆道最常见的恶性肿瘤，在中国的发病率较高。因其诊断较晚、侵入性强且缺

乏有效的治疗方法，患者预后较差。据报道，胆囊癌的5年生存率通常低于10%。治愈该疾病唯一可能的方法是切除术。此外，通过临床试验探索可靠的术后结局预测生物标志物，可大大改善胆囊癌患者的预后。通过这些有用的标志物，我们可以在术前识别预后不良的患者，评估手术的可行性，并为高危患者选择最佳治疗方案。越来越多的证据表明，全身性

炎症与多种类型恶性肿瘤的癌变和发展密切相关。目前，已发现多种炎症因子与不同类型肿瘤的预后密切相关，如 C 反应蛋白、中性粒细胞、淋巴细胞、血小板及白蛋白等。进一步的研究表明，这些炎症因子的组合 [例如，C 反应蛋白与白蛋白比 (CAR)、淋巴细胞与 C 反应蛋白比 (LCR)、中性粒细胞与淋巴细胞比 (NLR) 和血小板与

下转第 2 版 >>>

导读

社会经济地位与乳腺癌患者炎症的关联

2版

炎症性肠病与小肠腺癌和神经内分泌肿瘤的风险

3版

结肠炎相关结直肠癌风险预测网络工具的多中心推广和验证

4版

LMR可预测新辅助化疗乳腺癌患者的pCR及预后

5版

影响肝癌手术切除患者预后的因素

6版

饮食相关炎症与较高的结直肠癌发生风险有关

7版

炎症负荷指数可作为肿瘤的预后生物标志物

8版

社会经济地位与乳腺癌患者炎症的关联

【据《Brain Behavior and Immunity》2022年1月报道】题：BMI介导下早期乳腺癌女性患者社会经济地位与炎症的关系（美国加州大学洛杉矶分校医学院和公共卫生学院 作者Pageot YK等）

乳腺癌是美国女性中最常见的肿瘤，低社会经济地位（social economic status, SES）女性的预后明显比高社会经济地位的女性差。有研究发现，社会经济地位可能通过炎症影响健康。目前，在乳腺癌女性患者中，关于SES和炎症生物标志物之间的联系未见报道。来自美国加州大学洛杉矶分校医学院和公共卫生学院的Pageot YK等人做出假设：较低的SES与较高的炎症水平相关，并且社会经济地位与炎症的关

联由体质指数（BMI）介导。其随后开展一项纵向观察性研究，为避免放疗和化疗对炎症的潜在混杂效应，该研究选择确诊不久并且没有接受过辅助、新辅助化疗及内分泌治疗的早期女性乳腺癌患者作为研究对象。该研究共纳入194例女性患者，参与者完成问卷调查，并提供血液样本进行免疫评估，检测与肿瘤结果相关的四种炎症生物标志物：白介素-6（IL-6）、C反应蛋白（C-reactive protein, CRP）、肿瘤坏死因子- α （tumor necrosis factor- α , TNF- α ）和II型肿瘤坏死因子受体（sTNF-R II）。SES由参与者自我报告的教育程度和家庭年收入评估。BMI由身高和体重测量值计算得出。采用广义

线性模型检验SES指标和炎症生物标志物之间的关联，并分析BMI在SES和炎症之间的中介效应。

研究结果与初期做出的假设一致，相较于高社会经济地位的乳腺癌患者，低社会经济地位的患者表现出更高水平的炎症。调整混杂因素后，受教育程度与CRP（ $P=0.001$ ）和sTNF-R II水平显著相关（ $P=0.02$ ），较低的教育程度与较高的CRP、sTNF-R II水平相关。此外，BMI介导了受教育程度与三种炎症生物标志物之间的关联，调整BMI后，受教育程度与CRP、sTNF-R II及IL-6之间的负相关程度增加。家庭年收入与四种炎症生物标志物均没有显著关联

（均 $P>0.25$ ），不同收入群体之间的炎症生物标志物没有显著差异，BMI对家庭年收入与炎症关系的中介作用也不显著。

该研究发现，较低的教育水平与较高的炎症水平相关，提示较差的乳腺癌预后。在乳腺癌的防治中，针对BMI和炎症制订干预措施时，应考虑社会经济地位，尤其是受教育程度的影响。

（郑州大学公共卫生学院
吴甜甜 编译）



循环 CRP

与脂肪因子降低绝经前女性的乳腺癌风险

【据《BMC Medicine》2022年4月报道】题：循环炎症生物标志物、脂肪因子和乳腺癌风险——EPIC队列中的病例对照研究（世界卫生组织国际肿瘤研究机构 作者Cairat M等）

据报道，炎症可能通过产生自由基导致DNA损伤、促进转化细胞的生存，进而参与乳腺癌的发生发展，并且在不同绝经状态的女性中，炎症与乳腺癌风险的关联可能不同。关于乳腺癌发生风险，研究最多的炎症生物标志物是C反应蛋白（C-reactive protein, CRP），它是急性期炎症反应的标志。大量研究表明，CRP增加了乳腺癌的发生风险，然而该结果受到诸多因素的影响，例如，随访时间短、乳腺癌亚型、绝经状态及外源性激素的使用等。此外，脂肪因子、脂联素水平、瘦素、白介素-6（interleukin-6, IL-6）、肿瘤坏死因子 α （tumor necrosis factor- α , TNF- α ）及其他炎症生物标志物与乳腺癌发生风险的关联也没有一致的结论。因此，来自世界卫生组织国际肿瘤研究机构营养与代谢科的Cairat M等人进行了一项嵌套病例对照研究，检测来自欧洲肿瘤与营养前瞻性调查队列的1558对病例对照的血浆中炎症生物标志物诊断前水平，使用条件逻辑回归来估计采血时乳腺癌的优势比，以探究诊断前循环中脂联素、瘦素、CRP、TNF- α 、干扰素- γ 和IL-10的浓度是否与乳腺癌风险相关，

并按照绝经状态进行分层分析。

结果显示，病例组在采血后平均8.6年确诊乳腺癌，平均年龄61.4岁。11个炎症标志物和乳腺癌发生风险之间均没有统计学意义上的关联。在绝经前女性中，瘦素、瘦素-脂联素比值及CRP与乳腺癌发生风险呈临界负相关（瘦素： $OR=0.89$, $95\%CI$ 0.77 ~ 1.03；瘦素-脂联素比值： $OR=0.88$, $95\%CI$ 0.76 ~ 1.01；CRP： $OR=0.87$, $95\%CI$ 0.75 ~ 1.01）。BMI校正增强了绝经前女性瘦素、瘦素-脂联素比值及CRP与乳腺癌发生风险之间的关联（瘦素： $OR=0.83$, $95\%CI$ =0.68 ~ 1.00；瘦素-脂联素比值： $OR=0.80$, $95\%CI$ 0.66 ~ 0.97；CRP： $OR=0.85$, $95\%CI$ 0.72 ~ 1.00），减弱了绝经后女性瘦素、瘦素-脂联素比值及CRP与乳腺癌发生风险之间的关联（瘦素： $OR=1.09$, $95\%CI$ 0.96 ~ 1.24；瘦素-脂联素比值： $OR=1.02$, $95\%CI$ 0.89 ~ 1.16；CRP： $OR=1.04$, $95\%CI$ 0.92 ~ 1.16）。

总之，该研究表明，高水平的CRP、瘦素及瘦素-脂联素比值可以降低绝经前女性的乳腺癌发生风险，但不能降低绝经后女性的乳腺癌风险。在循环炎症生物标志物与乳腺癌发生风险的关联中，肥胖与绝经状态的双重影响还需进一步的研究加以证实。

（郑州大学公共卫生学院
吴甜甜 编译）

<<< 上接第1版

淋巴细胞比（PLR）]比单一因素的预测效果更可靠。术前淋巴细胞与C反应蛋白比值（LCR）是结直肠癌患者的新预后标志物，但术前LCR与GBC之间的相关性尚不清楚。来自上海交通大学医学院附属新华医院普外科和上海市胆道疾病重点实验室的Wenyan Yao等人设计了一项队列研究，旨在调查术前LCR的预后价值，以预测可手术切除的GBC患者的术后结局。

该研究对2000年1月至2016年12月在上海交通大学医学院附属新华医院接受治愈性手术的104例GBC患者进行了回顾性分析，通过时间依赖性受试者工作特征曲线评估不同标志物的预测准确度，使用单因素和多

因素Cox比例风险回归模型来确定与总生存相关的因素。结果显示，在所有参与评估的变量中，术前LCR预测GBC患者总生存期的准确度最高（AUC：0.736）。术前LCR降低与较高的肿瘤分期显著相关，包括肿瘤侵袭（ $P=0.018$ ）、淋巴结转移（ $P=0.011$ ）和TNM分期（ $P=0.022$ ）。此外，术前低LCR（临界阈值=145.5）是可手术切除的GBC患者总生存期的独立危险因素（ $P<0.001$ ）。

该研究发现术前LCR可用于预测可手术切除的GBC患者的术后生存，是一种新颖且有价值的预后指标。

（郑州大学公共卫生学院
郭鹏霞 编译）

医学参考报

理事长兼总编辑：巴德年 社长：魏海明
副理事长兼副总编辑：曹雪涛等 副社长：吕春雷
理事会秘书长：周赞 副社长：周赞
社址：北京市西城区红莲南路30号红莲大厦B0403
邮编：100055 总机：010-63265066
网址：www.yxckb.com

营养学专刊

主 编：石汉平	李 薇	李增宁	刘合利	许红霞	孙现军	孙凌宇	苏 虹
副 主 编：曹伟新 陈克能	李 薇	李增宁	李 娜	李晓华	吴尘轩	吴向华	邹征云
王昆华 伍晓汀	齐玉梅	王 琳	宋春花	张亚武	张彩霞	陈 焰	林 宁
常 务 编 委：葛 声 缪明永	齐玉梅	王 琳	金 波	周 凡	周 岚	赵 群	荣维洪
编 委：（按姓氏笔画排序）	王 萌 王 琳	卢志辉	钟亚华 施咏梅	姜 钥	骆衍新	莫显伟	
马 虎 王 畅	卢小玲 卢志辉	庄 文 庄则豪	高 劲 黄 河	梁 震			
王新华 尤 俊			编辑部主任：石石英				
冯永东 邢晓静			投稿邮箱：cancernutrition@163.com				

炎症性肠病 与小肠腺癌和神经内分泌肿瘤的风险

【据《Annals of Oncology》2022年6月报道】题：炎症性肠病与小肠腺癌和神经内分泌肿瘤的风险（瑞典斯德哥尔摩卡罗林斯卡学院作者Yu J等）

对炎症性肠病患者进行适当、个体化的肿瘤风险监测需要有效的风险预测模型。然而，有研究强调炎症性肠病患者发生肿瘤风险的不确定性，并指出炎症性肠病和肿瘤风险关联研究中存在着特殊的方法学挑战：首先，因为炎症性肠病的症状可能非常轻微，直到肿瘤出现症状才能确诊。因此，针对炎症性肠病和小肠癌开展的队列研究均存在选择偏倚，导致肿瘤患者比例过高，在随访初期反映出较高的额外风险。其次，许多研究没有区分不同类型的炎症性肠病，如克罗恩病和溃疡性结肠炎，或者没有区分同一类型炎症性肠病的不同组织病理学类型。以严格设计的大型人群研究对不同类型小肠癌的风险进行有效评估，是推断因果关系和对炎症性肠病患者进行合理监测的先决条件。

为了量化克罗恩病和溃疡性结肠炎患者发生小肠腺癌和神经内分泌肿瘤的风险，来自瑞典斯德哥尔摩卡罗林斯卡学院医学流行病学与生

物统计学系的Yu J等人进行了一项基于人群的队列研究，以1987年至2016年在挪威和瑞典确诊的炎症性肠病患者为研究对象。该研究结合国家登记册的资料对患者进行随访，计算克罗恩病和溃疡性结肠炎患者小肠腺癌和神经内分泌肿瘤的标准化发病率（SIRs）与95%置信区间（CIs），并且排除了第一年的随访，以减少反向因果关系。

该研究共纳入142 008例患者，包括45 052例（31.7%）克罗恩病患者、84 953例（59.8%）溃疡性结肠炎患者，及8.5%未分类的IBD患者。中位随访时间为10年，确诊了66例小肠腺癌和57例小肠神经内分泌肿瘤。小肠腺癌的SIR在克罗恩病患者中为8.3（95%CI 5.9 ~ 11.3），在溃疡性结肠炎患者中为2.0

（95%CI 1.2 ~ 3.1）。腺癌在狭窄性疾病和范围局限于小肠的克罗恩病中发病率最高，分别为14.7每10万人年（95%CI 8.2 ~ 24.2）和15.8每10万人年（95%CI 8.4 ~ 27.0）。神经内分泌肿瘤的SIR在克罗恩病患者中为2.5（95%CI 1.5 ~ 3.9），在溃疡性结肠炎患者中为2.0（95%CI 1.4 ~ 2.8）。

研究发现，克罗恩病患者发生小肠腺癌的风险增加了8倍，可能存在因果关系，同时存在溃疡性结肠炎和克罗恩病的患者发生小肠神经内分泌肿瘤的风险增加了约2倍，溃疡性结肠炎患者发生小肠腺癌的风险增加了2倍。由于绝对风险增加较小，提示积极监测以早期诊断小肠癌可能不具有成本效益。

（郑州大学公共卫生学院
宋春花 编译）



甲基化衍生的炎症指标 与肺癌风险和生存率有关

【据《Clinical Epigenetics》2021年12月报道】题：甲基化衍生的炎症指标与肺癌风险和生存率（塔夫茨大学医学院公共卫生和社区医学系作者Zhao N等）

肺癌是肿瘤死亡的主要原因，肺癌患者的五年相对生存率为3% ~ 6%。因此，早期检测仍然是提高生存率的关键策略。虽然吸烟是人群中肺癌最重要的危险因素，但越来越多的证据表明，免疫系统响应或独立于吸烟，在肺癌发展中发挥重要作用，可能通过慢性炎症的发生发挥作用。全身炎症的标志物，包括升高的C反应蛋白（C-reactive protein, CRP）水平和外周血中性粒细胞与淋巴细胞的比率（neutrophil-to-lymphocyte ratio, NLR），也已被确定为肿瘤相关炎症的有力标志物。CRP水平升高、促炎细胞因子的血清水平升高、中性粒细胞计数增加和淋巴细胞计数降低及炎症相关基因的多态性与肺癌风险增加有关。在一些回顾性和前瞻性研究中，这些炎症措施也与肺癌患者的不良生存率有关。此外，实验和流行病学研究都支持慢性炎症作为肿瘤发展和进展的标志的作用。检测血液中与免疫相关的DNA甲基化改变有助于阐明免疫反应在肺癌病因中的作用，并有助于发现肺癌发展和进展的关键因素。因此，来自塔夫茨大学医学院公共卫生和社区医学系的Zhao N等人基于一项嵌套的、匹配的病例对照研究来评估了甲基化衍生指标与肺

癌风险和生存率之间的关系。

本研究包括208例肺癌患者及其208例配对对照，病例组和对照组抽血的中位年龄分别为59岁和57岁。55%的病例和对照组为女性，11%为从不吸烟者。抽血和肺癌诊断之间的中位时间为14年。使用条件logistic回归并进一步调整BMI、批次效应和基于吸烟的甲基化评分，发现甲基化衍生的NLR增加1个标准差，非小细胞肺癌的风险增加47%（ $n=150$ 对； $OR=1.47$ ，95%CI 1.08 ~ 2.02）。使用类似的模型，估计的CRP评分与非小细胞肺癌的风险呈负相关（ $OR=0.57$ ，95%CI 0.40 ~ 0.81）。使用Cox比例风险模型调整年龄、性别、吸烟状况、甲基化预测包年、BMI、批次效应和阶段后，发现甲基化衍生的NLR每增加1个标准差，死于肺癌的风险增加28%（205例中145例死亡； $HR=1.28$ ，95%CI 1.09 ~ 1.50）。

该研究表明，诊断前升高的甲基化衍生的NLR和诊断前较低的非吸烟相关全身炎症特征与较高的肿瘤风险和较差的肺癌特异性生存率相关。这些关系对于非小细胞肺癌尤其明显。作为最常见的肺癌亚型，大多数非小细胞肺癌病例被诊断为局部晚期或转移性疾病。该前瞻性结果支持未来的评估，即基于DNA甲基化的炎症措施是否可以增强肺癌风险分层以改善靶向肺癌筛查。

（郑州大学公共卫生学院
程好晴 编译）

循环C反应蛋白增加肺癌风险

【据《International Journal of Cancer》2021年1月报道】题：循环C反应蛋白增加肺癌风险：来自英国生物银行的前瞻性队列研究结果（中国南京东南大学公共卫生学院作者Ji M等）

自从提出“肿瘤起源于慢性炎症部位”的假说以来，已经进行了许多研究来探索慢性炎症在肿瘤发展中的关键作用。血清C反应蛋白（C-reactive protein, CRP）是最常研究的慢性炎症全身标志物，多项回顾性和前瞻性研究表明，包括肺癌在内的不同类型肿瘤患者的循环CRP水平适度升高。尽管有研究证明循环CRP浓度可能是肺癌的预诊断标志物而不是因果风险因素，但其证据仍然不足。基于遗传工具且独立于混杂因素

的孟德尔随机化（Mendelian randomization, MR）通常用于探索风险因素与结果之间的因果关系。在最近的全基因组关联研究中，超过500个单核苷酸多态性（single-nucleotide polymorphisms, SNP）已被确定与循环基础CRP浓度相关。因此，为验证循环CRP与肺癌风险的关系并阐明其潜在的病因学作用，中国南京东南大学公共卫生学院流行病学系的Ji M等人基于大型、前瞻性、基于人群的英国生物银行队列，全面调查循环CRP浓度与肺癌风险之间的关系；并基于526个SNPs进行了单样本MR和双样本MR分析，以检查循环CRP对肺癌的因果影响

该研究从英国生物银行纳入420 977名参与者进行分析，其中1892人在随访期间被确诊

为肺癌。通过Cox比例风险模型估计CRP浓度的风险比，并进行了两样本MR方法估计血清CRP对肺癌的因果关系。此外，研究者将CRP浓度添加到肺癌的流行病学模型中，通过时间依赖性受试者工作特征曲线分析评估其预诊断作用。结果表明，CRP水平升高与肺



癌风险增加相关，基线CRP水平每增加1 SD，肺癌发病风险增加22%（ $HR=1.22$ ，95%CI 1.18 ~ 1.26， $P<0.001$ ）。在小细胞肺癌（ $HR=1.21$ ，95%CI 1.10 ~ 1.33， $P<0.001$ ）、肺腺癌（ $HR=1.17$ ，95%CI 1.11 ~ 1.23， $P<0.001$ ）和肺鳞状细胞癌（ $HR=1.22$ ，95%CI

1.14 ~ 1.31， $P<0.001$ ）中也观察到这种关联。在MR分析中未观察到循环CRP水平与肺癌风险的遗传关联。当将CRP添加到肺癌风险模型中时，CRP在当前吸烟者中可使模型的性能提高长达8年（基本模型：C-statistic 0.78，95%CI 0.75 ~ 0.80， $P=0.003$ ；CRP模型：C-statistic= 0.79，95%CI 0.76 ~ 0.81， $P=0.014$ ）。

该项前瞻性研究表明循环CRP水平与不同组织学亚型的肺癌风险显著相关。尽管CRP在肺癌发生中的病因学作用尚未得到证实，但循环CRP在当前吸烟者中可作为肺癌的预诊断标志物长达8年。该研究可为CRP测量在肺癌风险分层中的应用提供额外证据。

（郑州大学公共卫生学院
宋春花 编译）

结肠炎相关结直肠癌风险 预测网络工具的多中心推导和验证

【据《Gut》2021年5月报道】题：结肠炎相关结直肠癌风险预测网络工具的多中心推导和验证（英国伦敦玛丽女王大学巴特斯肿瘤研究所 作者 Curtius K 等）

溃疡性结肠炎（ulcerative colitis, UC）患者一生中患结直肠癌（colorectal cancer, CRC）和CRC相关死亡的风险增加。因此，

建议UC患者在诊断后8~10年进行结肠镜监测计划，以在其进展为腺癌之前发现并切除任何不典型增生。低级别不典型增生（low-grade dysplasia, LGD）进展的自然史不太明确，而诊断为LGD的UC患者发生晚期肿瘤（advanced neoplasia, AN）的风险增加。

需要一项大型的观察性研究来评估

内镜切除对LGD长期预后的影响，如果患者继续监测，而不是进行结肠切除，需要能够更好地告知他们的肿瘤风险。因此，来自英国伦敦玛丽女王大学巴特斯肿瘤研究所基因组学和计算生物学中心的 Curtius K 等研究员进行了本研究，以开发和验证伴LGD的UC患者的风险预测因子，并创建一个可视化网络工具来有效地预测风险。

该回顾性多中心验证队列研究对从2001年至2019年的4个英国中心确定的具有LGD指数诊断的成年UC患者进行随访，直到进展为AN。在发现队列（ $n=246$ ）中，通过Cox

回归从临床病理特征推导出多变量风险预测模型。验证使用来自3个外部中心的数据（ $n=198$ ）。经验证的模型嵌入网络工具中，以计算患者特定风险。结果表明，4个临床病理学变量与发现队列中的AN进展显著相关：内镜下可见的LGD >1 cm（ $HR=2.7$ ，

$95\%CI$ 1.2~5.9, $P=0.014$ ）、不可切除或内镜切除不完全（ $HR=3.4$ ， $95\%CI$ 1.6~7.4, $P=0.002$ ）、在LGD诊断后5年内中度/重度组织学炎症（ $HR=3.1$ ， $95\%CI$ 1.5~6.7, $P=0.003$ ）和多灶性（ $HR=2.9$ ， $95\%CI$ 1.3~6.2, $P=0.007$ ）。在验证队列中，这个四变量模型准确预测了未来的AN病例，整体校准观

察值/预期值=1.01（ $95\%CI$ 0.64~1.52），并且在13年的有效随访中实现了对最低风险组的100%特异性。

该研究证实患有大面积、未切除和多灶LGD及近期中度/重度活动性炎症的患者发生AN的风险最高。通过该研究衍生的网络工具UC-CaRE提供的个性化风险预测可以支持治疗决策。使用来自非三级中心的前瞻性数据进一步验证UC-CaRE工具将有助于测试其普遍使用的适用性并反映不断发展的临床实践。

（郑州大学公共卫生学院程好晴 编译）



炎症性肠病患者原发性硬化性胆管炎增加肝胰胆管癌的风险

【据《United European Gastroenterol》2022年1月报道】题：炎症性肠病患者的原发性硬化性胆管炎会增加肝胆胰癌的风险：一项基于人群的队列研究（瑞典斯德哥尔摩卡罗林斯卡学院医学 作者Yu J等）

炎症性肠病（包括溃疡性结肠炎、克罗恩病和未分类炎症性肠病）是影响胃肠道的最常见的非恶性慢性疾病。炎症性肠病（inflammatory bowel disease, IBD）伴发或不伴发原发性硬化性胆管炎（primary sclerosing cholangitis, PSC）患者发生肝胆胰癌的风险仍存在不确定性。与单纯IBD患者相比，IBD和PSC患者发生结直肠癌的超额风险显著更高，但很少有足够规模和设计的研究提供了IBD中其他胃肠道肿瘤的精确长期风险估计。在北美和欧洲大多数国家，炎症性肠病的估计患病率超过0.3%。如今仍缺乏关于IBD患者肝细胞癌和胆管癌风险的可靠流行病学数据，而且关于胰腺癌发生风险的研究结果也不一致。基于人群的研究的现有证据的特点是年龄较大、小队列、缺乏IBD程度分类或PSC信息、没有肿瘤结局的详细分类。因此，来自瑞典斯德哥尔摩卡罗林斯卡学院医学流行病学和生物统计学系的Yu J等研究人员在了一项大规模的基于人群的长期随访研究中，调查挪威和瑞典IBD患者伴发和不伴发PSC的肝胆胰癌的绝对和相对风险。

该项基于人群的队列研究中，研究员纳入了1987年至2016年在挪威和瑞典所有诊断为IBD的患者。该队列包括141 960例患者，通过医院数据库和国家患者登记册确定。通过与国家肿瘤、死亡原因和人口登记的联系对参与者进行跟踪。根据PSC和其他临床特征计算了肝胆胰癌的绝对风险和标准化发病率比（standardized incidence ratios, SIRs）。结果表明，在141 960例IBD患者中，3.2%被诊断为PSC。在10年的中位随访期间，确定了443例胆管癌（ $SIR=5.2$ ， $95\%CI$ 4.8~5.7），161例肝细胞癌（ $SIR=2.4$ ， $95\%CI$ 2.0~2.7）和282例胰腺癌（ $SIR=1.3$ ， $95\%CI$ 1.2~1.5）。PSC-IBD患者的相对风险相当高，胆道 SIR 为140（ $95\%CI$ 123~159），肝细胞 SIR 为38.6（ $95\%CI$ 29.2~50.0），胰腺癌 SIR 为9.0（ $95\%CI$ 6.3~12.6）。与一般人群相比，非PSC-IBD患者的 $SIRs$ 仍略有增加。对于胆管癌，PSC-IBD患者的25年累积概率为15.6%，非PSC-IBD患者的25年累积概率为0.4%。

该研究表明，IBD患者胆管癌、肝细胞癌和胰腺癌的风险均增加。PSC的发病大大增加了所有IBD患者的肝、胰、胆管癌的风险，因此需要定期监测，以发现肝、胰、胆道的恶性肿瘤。

（郑州大学公共卫生学院程好晴 编译）

自身免疫性肝炎患者的肿瘤风险增高

【据《American Journal of Epidemiology》2021年4月报道】题：自身免疫性肝炎患者的肿瘤风险：一项基于全国人群的组织病理学队列研究（美国哥伦比亚大学欧文医学中心 作者Sharma R等）

自身免疫性肝炎（autoimmune hepatitis, AIH）是一种慢性炎症性肝病，可进展为肝硬化和肝衰竭。已知自身免疫性疾病的慢性炎症和免疫失调特征具有致癌作用。然而，由于样本量小、三级转诊中心的局限性及缺乏对照组，AIH伴或不伴肝硬化患者发生肝癌和肝外癌的风险尚不清楚。因此，来自美国哥伦比亚大学欧文医学中心消化与肝病科肝病与移植中心的Sharma R等人进行了研究，旨在使用一个大型的、全国性的、基于人群的肝脏组织病理学报告数据来确定AIH患者与一般人群及其同胞相比发生肿瘤的风险。

该项研究纳入1969年至2016年间诊断为AIH的5 268名成年人，以及22 996名匹配的普通人群个体（根据年龄、性别、地区和出生年月与AIH患者匹配）和4 170名同胞。通过Cox回归确定任何肿瘤事件的风险比，并从瑞典肿

瘤登记处确定肿瘤亚型。结果表明，在随访期间1 119例AIH患者（17.2/1 000人年）和4 450名匹配个体（12.0/1 000人年）被诊断为肿瘤。任何肿瘤的总风险比为1.53（ $95\%CI$ 1.42~1.66）。肝硬化患者的肿瘤风险最高；肝细胞癌（hepatocellular carcinoma, HCC）的风险增加29.18倍（ $95\%CI$ 17.52~48.61）；肝硬化的AIH患者的HCC年发病率风险为1.1%/年。AIH还与非黑色素瘤皮肤癌（ $HR=2.69$ ）和淋巴瘤（ $HR=1.89$ ）有关。同胞分析得出了任何肿瘤（ $HR=1.84$ ）和肝癌（ $HR=23.10$ ）的相似风险估计。

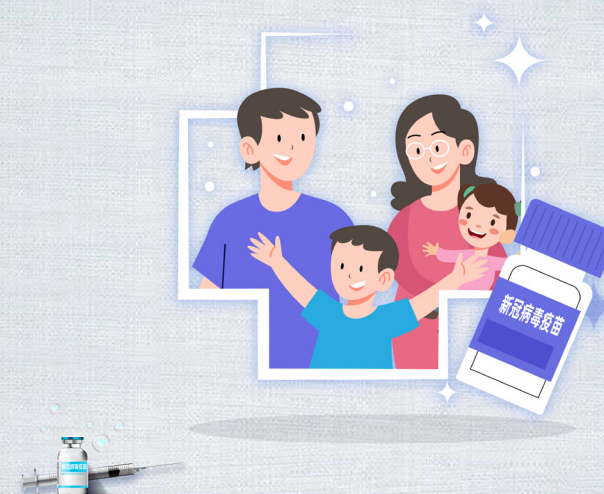
该研究表明，与普通人群相比，AIH患者发生肿瘤的风险增加，并且风险持续超过10年。特别是患有AIH的人患HCC和肝外肿瘤（如淋巴瘤和非黑色素瘤皮肤癌）的风险增加。最值得注意的是，肝硬化患者的肿瘤风险甚至更高，这可能是由HCC驱动的。因此，临床需要对这些个体进行持续的HCC监测，并且需要进行进一步的研究以确定AIH特异性临界值和监测间隔。

（郑州大学公共卫生学院程好晴 编译）

公益广告



疫苗接种你我他 守护家园靠大家



LMR可预测

新辅助化疗乳腺癌患者的pCR及预后

【据《Transl Oncol》2022年2月报道】题：乳腺癌患者淋巴细胞-单核细胞比值与病理完全缓解及新辅助化疗临床预后的相关性分析：一项回顾性分析（哈尔滨医科大学肿瘤医院 作者 Meng X 等）

乳腺癌是世界上最常见的恶性肿瘤，严重影响人们的生活质量，危害人们的健康。肿瘤细胞扩散并早期转移到其他组织或器官的特征，导致治疗效果差，并且相当多的患者在手术切除后的一段时间内会出现局部复发或远处转移。许多研究已经证实，炎症在肿瘤的发生、发展和预后中起着至关重要的作用。炎症细胞的变化可显著影响肿瘤进展，包括肿瘤增殖、血管生成、转移和对化疗的抵抗。外周血中的炎症指标（如炎症细胞因子、白细胞计

数和血小板计数）已被用于评估身体的炎症状态。因此，鉴定可靠的生物标志物来预测预后并选择治疗方案已成为乳腺癌治疗的关键。炎症在肿瘤增殖、转移和化疗的耐药性中起重要作用。据国内外报道，外周血淋巴细胞与单核细胞比值（lymphocyte to monocyte ratio, LMR）与许多肿瘤（如某些血液系统恶性肿瘤和胃癌）的预后密切相关。然而，LMR与乳腺癌的关联仍不清楚。来自哈尔滨医科大学肿瘤医院的 Meng X 等人设计了一项队列研究来探讨乳腺癌患者的 LMR 与病理完全缓解（pCR）及新辅助化疗临床预后之间的关系，为 pCR 及预后提供更加方便的预测指标。

该研究采用回顾性分析的方法，收集了2013年8月至2017年12月在哈尔滨医科

大学肿瘤医院接受新辅助化疗和乳房切除术的217例女性乳腺癌患者的临床病理资料，其中的血液淋巴细胞和单核细胞通过外周静脉穿刺来获得。结果显示，与低 LMR 组相比，高 LMR 组更容易获得 pCR ($P=0.020$)；亚组分析结果显示，高 LMR 组和 HER-2 (+) 组患者更容易获得 pCR ($P=0.011$)。单变量和多变量结果显示，高 LMR 组的总生存期 (OS) 和无病生存期 (DFS) 长于低 LMR 组。

该研究表明 LMR 和 HER-2 状态与乳腺癌患者新辅助化疗的 pCR 相关，是乳腺癌患者新辅助化疗后 pCR 的独立预测因子。同时，肿瘤的 LMR 和 T 期都是乳腺癌患者独立的预后因素，具有良好的预测价值。

（郑州大学公共卫生学院 宋春花 编译）

炎症与营养指数

与根治性胃癌手术预后的相关性

【据《Surgery》2022年7月报道】题：术前全身免疫炎症指数和预后营养指数与根治性胃癌手术后预后的相关性：一项回顾性分析（青海大学研究生院作者 Xu Z 等）

胃癌是中国常见的恶性肿瘤之一，在中国其发病率居各类肿瘤的首位。在胃的恶性肿瘤中，腺癌占95%，这也是最常见的消化道恶性肿瘤。早期胃癌多无症状或仅有轻微症状。当临床症状明显时，病变已属晚期。因此，要十分警惕胃癌的早期症状，以免延误诊治。胃癌严重影响人们的生活质量，且发病率呈现上升的趋势。根治性胃癌手术的预后需要一系列的指标来评价，但是之前的研究并没有考虑全身免疫炎症指数及预后营养指数。来自青海大学研究生院的 Xu Z 设计了一项队列研究，旨在探讨术前全身免疫炎症指数和预后营养指数与根治性胃癌手术预后的相关性。

该研究回顾性分析了2010年6月至2015年6月的771例患者。受试者工作特征曲线确定了全身免疫炎症指数、预后营养指数、血小板与淋巴细胞比值及中性粒细胞与淋巴细胞比值的最佳

临界值。采用 Kaplan-Meier 方法和 Cox 比例回归模型来评价全身免疫炎症指数、预后营养指数、血小板与淋巴细胞比值、中性粒细胞与淋巴细胞比值与患者预后之间的相关性，最后，采用受试者工作特征曲线，再评价这些指标相结合来预测胃癌预后的效率。主要结果是低全身免疫炎症指数组的5年总生存率显著高于高全身免疫炎症指数组 (67.9% vs 28.9%, $P < 0.001$)，低预后营养指数组显著低于高预后营养指数组 (46.2% vs 74.2%, $P < 0.001$)。全身免疫炎症指数和预后营养指数是胃癌患者预后的独立危险因素。受试者工作特征曲线分析结果表明，全身免疫炎症指数与预后营养指数相结合时曲线下面积最大 (曲线下面积 = 0.747, $P < 0.001$)，各组间差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。

这项研究表明全身免疫炎症指数和预后营养指数是胃癌患者预后的独立危险因素。全身免疫炎症指数的降低和预后营养指数的增加表明预后较好，二者结合可以提高预测效率。

（郑州大学公共卫生学院 郭鹏霞 编译）

炎症指数对膀胱切除术患者结局的影响

【据《Urol Oncol》2022年3月报道】题：术前全身免疫炎症指数对根治性膀胱切除术患者肿瘤结局的影响：一项涉及12家国际医疗机构的多机构回顾性研究（维也纳医科大学综合肿瘤中心泌尿外科 作者 Grossmann NC 等）

肌浸润性膀胱癌 (muscle invasive bladder cancer, MIBC) 和高危或卡梅特-盖林芽孢杆菌无反应性非肌肉浸润性膀胱癌 (non-muscle invasive bladder cancer, NMIBC) 的标准治疗方法是根治性膀胱切除术 (radical cystectomy, RC) 联合淋巴结切除术。此外，因 RC 隐匿性转移率高，大约一半的患者会在 RC 后5年内出现预后不良，建议对 MIBC 患者进行铂类药物新辅助化疗 (NAC)。但是迄今为止，对于膀胱尿路上皮癌 (bladder urothelial carcinoma, BUC) 的术前临床分期仍然不明确，只有术后病理特征才能提供可靠的预后价值。国内外的很多研究发现免疫系统及肿瘤微环境中的炎症反应会促进 BUC 的发生和扩散。且先前的研究表明，参与全身和局

部炎症过程的血液学生物标志物在 BUC 中具有预后相关性。但是这些研究由于其单中心的性质，小样本量和研究设计局限性及全身炎症指数 (systemic inflammation index, SII) 的预测和预后能力评估不足而受到限制。来自维也纳医科大学综合肿瘤中心泌尿外科的 Grossmann NC 等人设计了一项队列研究，其目的是使用一个大型多国队列的连续 BUC 患者评估术前 SII 的预测和预后价值。

该研究共纳入 4 335 例患者，根据 Youden 指数确定 SII 的最佳截断值，并据此将队列分为两组。分别进行单因素和多因素 Logistic、Cox 回归分析，基于临床病理学特征构建 BUC 患者预后预测的参考模型。在该模型中加入 SII 构建新的预测模型，通过受试者工作特征曲线、一致性指数评估 SII 模型的鉴别能力，并进行决策曲线分析以评估临床净获益。

结果显示，在 1 879 例患者中观察到高全身免疫炎症指数。多因素 logistic 回归分析结果显示，高 SII 与淋巴结侵袭 ($P=0.004$)、

病理肿瘤分期 pT3 / 4 ($P < 0.001$) 及非器官局限性疾病 ($P < 0.001$) 显著相关。并且相较于参考模型，SII 模型预测淋巴结侵袭 ($P=0.01$) 和病理肿瘤分期 pT3 / 4 ($P=0.01$) 的受试者工作特征曲线有所提高。多因素 Cox 回归分析结果显示，高 SII 与无复发生存期 ($P=0.028$)、肿瘤特异性生存期 ($P=0.005$) 和总生存期 ($P=0.006$) 相关，但是相较于参考模型，SII 模型的一致性指数没有得到改善。决策曲线分析结果显示，纳入 SII 并没有显著改善参考模型中临床决策的净效益。

该研究发现高术前 SII 与侵袭性疾病的病理学特征和较差的生存结局独立相关。然而，与基于临床病理学特征建立的参考模型相比，加入 SII 后的预测模型并没有改善鉴别能力，也没有增加临床净获益。因此，全身免疫炎症指数是否可作为根治性膀胱切除术患者的预后生物标志物，并改善临床决策，仍需进一步研究。

（郑州大学公共卫生学院 郭鹏霞 编译）

炎症对恶性胸膜间皮瘤预后的影响

【据《Lung Cancer》2022年4月报道】题：炎症对恶性胸膜间皮瘤预后的影响：一项大规模连续患者的分析（法国巴黎大学附属医院胸外科作者 Fournel L 等）

尽管在过去几十年中实体瘤的管理取得了显著进步，但就生存预测和治疗而言，恶性胸膜间皮瘤 (malignant pleural mesothelioma, MPM) 仍然是一种具有侵袭性和挑战性的疾病。考虑到 MPM 的患者通常有石棉接触史，因此其在工业化国家的发病率可能保持稳定甚至增加，并在未来几年可能达到高峰。患者的预后和治疗策略大多是通过比较亚群的随机试验结果或使用相对复杂变量的评分模型推断出来的。此外，MPM 的管理中使用的大多数预后评分大多是相对古老的，或者依赖于大规模分子数据库。因此，预测预后和相关的治疗分配可能不适合当前的管理或“现实生活”的环境，需要简单的因素来做出治疗的决定。因此，来自巴黎大学附属医院胸外科的 Fournel L 等人既往对 170 例 MPM 患者的研究发现在上皮样组织学、年龄较大、异常 C 反应蛋白 (C-reactive

protein, CRP) 水平和白细胞增多是较差生存率的独立预测因素，本次研究在既往基础上更新并扩大 MPM 患者，通过计算炎症相关指标，以确定影响生存的炎症因素。

本次研究共确定 468 例患者，中位生存期为 13.0 个月，平均年龄和 BMI 分别为 73.0 岁和 25.1 kg/m²。组织学亚型中上皮样、肉瘤样或双相分别占总病例数的 80.3%、6.2% 和 13.5%。中性粒细胞与淋巴细胞比率 (neutrophil to lymphocyte ratio, NLR)、全身炎症指数 (systemic inflammation index, SII) 和晚期肺癌炎症指数 (advanced lung cancer inflammation index, ALI) 的均数分别为 5.8、1 836.6 和 29.6。单变量分析显示，年龄 > 70 岁、持续虚弱、血红蛋白 < 13g/dl 和非上皮样组织学类型与较差的生存率及高炎症相关指标相关，如 CRP > 25 mg/L，白细胞计数 (white blood cell, wBC) > 10⁹/dl、NLR > 5、SII > 1 270 和 ALI < 18。多变量回归显示年龄 ≥ 70 岁 ($HR=0.63$, 95%CI 0.47 ~ 0.86, $P < 0.001$)、非上皮样组织 ($HR=1.72$, 95%CI 1.19 ~ 2.49,

下转第 6 版 >>>

影响肝癌手术切除患者预后的因素

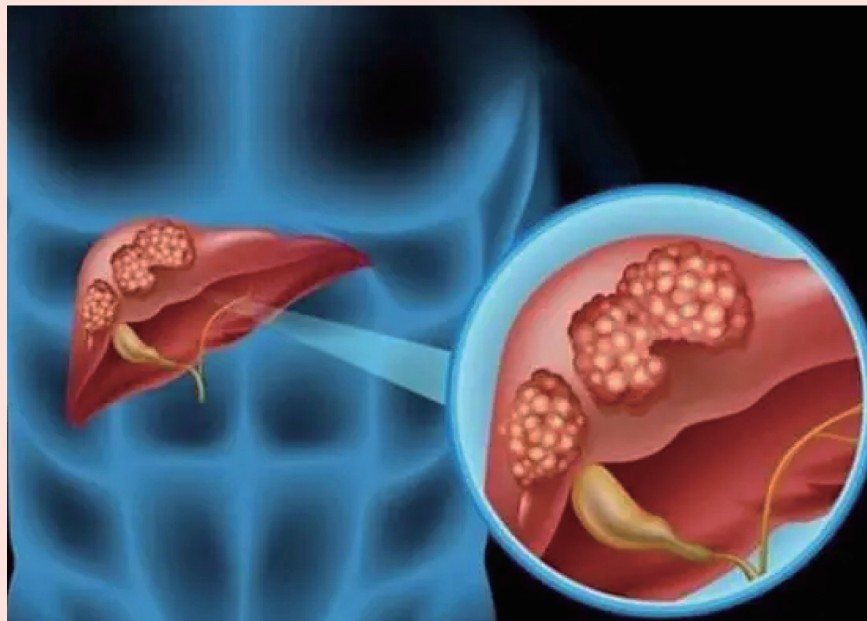
【据《J Gastrointest Surg》2021年7月报道】题：淋巴细胞-C反应蛋白比值对肝细胞癌手术切除患者的预后影响：一项针对接受肝癌手术切除患者的单中心回顾性队列研究（日本广岛红十字医院和原子弹幸存者医院 作者Yugawa K等）

肝细胞癌是死亡率仅次于胃癌、食管癌的第三大常见恶性肿瘤，初期症状并不明显，晚期主要表现为肝痛、乏力、消瘦、黄疸、腹水等症状。临床上一般采取西医的手术、放化疗与中药结合疗法，但晚期患者因癌细胞扩散而治愈率较低，因此要做到肝癌的早期发现。肝细胞癌手术切除术后5年生存率也较低。全身炎症相关因素，无论是独立还是组合，都被认为是各种肿瘤的预后因素。淋巴细胞计数与C反应蛋白浓度的比率（淋巴细胞-CRP比；LCR）是最近发现的几种肿瘤的预后标志物。来自广岛红十字医院和原子弹幸存者医院的Yugawa K等人设计了一项队列研究，此研

究分析了LCR在肝癌患者中的预后价值。

该研究的对象是2004—2017年接受HCC手术切除的454例患者，将

患者根据LCR状态分为两组，高LCR状态组（ $n=245$ ）和低LCR状态组（ $n=209$ ），然后分析LCR状态及预后



和其他病理特征之间的关系。主要的研究结果表明与高LCR组相比，低LCR组患者的血清白蛋白水平显著降低（中位数4.1 vs 3.9 g/dl, $P<0.0001$ ），血小板计数较低（中位数14.0 vs $12.0 \times 10^4/\mu\text{l}$, $P=0.0468$ ），凝血酶原时间较低（中位数93.2 vs 89.6%， $P=0.0006$ ），肿瘤大小较大（中位数2.3 vs 2.5 cm, $P=0.0056$ ）。低LCR状态患者的总生存期和无病生存期结局明显低于高LCR状态的患者（ $P=0.0003$ 和 $P=0.0069$ ）。在多变量分析中，低LCR状态与较差的总生存率显著相关（风险比 $HR=1.57$, 95%CI 1.14 ~ 2.17, $P=0.0058$ ）。

该研究发现低LCR状态可能预示肝细胞癌患者的预后较差。LCR的测量是常规方法，在临床上可以用于评估肝细胞癌患者的预后风险。

（郑州大学公共卫生学院
郭鹏霞 编译）

C反应蛋白水平与总体和位点特异性肿瘤发生风险有关

【据《Br J Cancer》2022年2月报道】题：日本一项病例队列研究中C反应蛋白与总体和18种位点特异性肿瘤风险之间的关联（日本国际肿瘤中心公共卫生科学中心 作者Suzuki S等）

全球肿瘤发病率正在迅速增加，且2020年肿瘤患者总数已达到1930万。大量证据表明，感染引起的经典炎症在肿瘤发展中起着关键作用，C反应蛋白是一种在肝脏中合成的急性期蛋白，被广泛用作慢性低级

别炎症的标志物。一项关于西方研究的荟萃分析报告指出，C反应蛋白和常见肿瘤风险间具有正向相关性，然而，在亚洲人群中，C反应蛋白所识别的慢性低度炎症与肿瘤（其他部位特异性肿瘤）风险之间的关联研究报道较少。因此，来自日本国际肿瘤中心公共卫生科学中心流行病学与预防小组的Suzuki S等应用日本公共卫生中心的前瞻性队列数据来探究CRP与总体和18种位点特异性肿瘤风险之间的关联。

JPHC研究包括从1990年（队列I共5个）和1993年（队列II共6个）开始的共11个公共卫生中心区域，队列I符合条件的参与者年龄为40~59岁，队列II为40~69岁。本研究仅限于9个公共卫生中心地区的基础队列，最终由多类型肿瘤（ $n=3608$ ）和随机亚队列（ $n=4432$ ）组成病例队列，中位随访时间为15.6年。结果表明，总体肿瘤风险与CRP水平呈正相关，多变量调整模型显示，C反应蛋白水平最高四分

数的患者总体肿瘤风险比最低四分位者高28%，各四分位数之间差异有统计学意义（ $HR=1.28$, 95%CI 1.11 ~ 1.48, $P_{\text{trend}} < 0.001$ ），排除有慢性疾病史患者后，正相关仍然存在（ $HR=1.23$, 95%CI 1.05 ~ 1.44, $P_{\text{trend}}=0.004$ ）。在位点特异性肿瘤中，较高的CRP水平与结肠癌、肺癌、乳腺癌、胆管癌、肾癌及白血病的风险增加有关，且这种正向关联在随访3年以上的患者中仍然存在。此外，对整体肿瘤的亚组分析也强烈显示，无论性别或肥胖

状况如何，CRP水平均与肿瘤风险呈正相关。

这项大型前瞻性队列研究结果有力地支持了较高CRP水平所表明的慢性低级别炎症与癌变相关的证据。此外，CRP值在个体内趋于稳定，不受饮食或季节的影响，它可以通过表明慢性低级别炎症来反映患者的健康状况，包括相关肿瘤的风险，因此在健康检查中引入CRP测量值可能会使患者从中获益。

（郑州大学公共卫生学院
周明明 编译）

葡萄糖稳态和炎症生物标志物与前列腺癌发生风险

【据《Cancer Epidemiol Biomarkers Prev》2022年2月报道】题：葡萄糖稳态和炎症生物标志物与前列腺癌发生风险：一个病例队列研究（美国肿瘤协会 作者Wang Y等）

2型糖尿病是一种以高血糖、胰岛素抵抗和全身性炎症为特征的慢性疾病。高血糖、高胰岛素血症和炎症是解释2型糖尿病与肿瘤风险之间关系的机制，一些前瞻性研究探索了这些潜在机制的生物标志物，包括血红蛋白A1c（HbA1c）、C肽和C反应蛋白水平与前列腺癌风险的关系，但结果并不一致，且很少有将前列腺癌分期或分级的相关研究。因此，来自美国肿瘤协会的Wang Y等基于肿瘤预防研究-II（CPS-II）营养队列，研究了循环HbA1c、C-肽和CRP与分期及分级前列腺癌发生风险的关系。

CPS-II营养队列是一项由美国肿瘤协会于1992年建立的肿瘤发病率前瞻性队列研究，包括超过18.4万名男性和

女性。该研究采用前瞻性病例队列设计，最终纳入390例非侵袭性（T1-2, N0, M0, Gleason评分 <8 ）和313例侵袭性（T3-4, 或N1, 或M1, 或Gleason评分为8-10）前列腺癌患者，以及在CPS-II营养队列中的1303例无癌男性组成随机亚队列。结果显示，在多变量调整模型中，HbA1c每增加1个单位，HbA1c与非侵袭性前列腺癌发生风险呈负相关（ $HR=0.89$, 95%CI 0.80 ~ 1.00, $P=0.04$ ）。按前列腺



癌分期和分级分层的结果显示，HbA1c与低级别前列腺癌风险呈负相关（ $HR=0.89$, 95%CI 0.80 ~ 1.00），与高级别前列腺癌风险呈正相关（ $HR=1.15$, 95%CI 1.01 ~ 1.30）。C肽和CRP与前列腺癌总体或按分期和分级无关，CRP作为急性和慢性炎症的生物标志物，已在多项与前列腺癌风险相关的研究中进行了探讨，且既往大多数研究观察到与前列腺癌风险无关联，与该项研究结果一致。

在这项关于高血糖、高胰岛素血症和炎症的生物标志物与前列腺癌发生风险的大型前瞻性病例队列研究中，将前列腺癌患者按肿瘤分期和分级，高HbA1c水平的患者，其低级别前列腺癌的发生风险较低而高级别前列腺癌风险较高。因此，未来的研究需要按肿瘤分期和分级检查前列腺癌，并更好地了解高血糖在前列腺癌进展中的作用。

（郑州大学公共卫生学院
周明明 编译）

<<< 上接第5版

$P=0.004$)、血红蛋白 $\geq 13\text{g/dL}$ （ $HR=0.65$, 95%CI 0.49 ~ 0.87, $P=0.003$ ）和 $\text{WBC} \geq 10^9/\text{L}$ （ $HR=1.51$, 95%CI 1.07 ~ 2.12, $P=0.016$ ）是生存的独立预测因子。此外，不同的Cox模型结果表明炎症相关因素ALI和NLR与生存独立相关。同时，在 $\text{SII} < 2000$ 和 $\text{NLR} < 5$ 的患者中，生存 > 18 个月（第66个百分位）的比例更高。

该研究表明，MPM的预后受到全身炎症的强烈影响，NLR、SII和ALI越高的患者生存时间越短，这也进一步证明了炎症和营养在MPM中的重要作用。该结果也意味着需要进一步的研究来确定预测预后和治疗的因子。

（郑州大学公共卫生学院
邹园林 编译）

饮食相关炎症 与较高的结直肠癌发生风险有关

【据《Br J Cancer》2022年2月报道】题：饮食的炎症潜能和结直肠癌发生：前瞻性纵向队列（四川大学华西医院作者 Li Z 等）

结直肠癌是一个重要公共卫生问题，除流行病学研究的确定年龄和结直肠癌家族史是腺瘤和结直肠癌发生的危险因素外，慢性炎症在结直肠癌的发生、发展和促进中也发挥着重要作用。此外，越来越多的证据证实了营养与炎症之间的关联，强调了饮食在调节炎症过程中的重要作用。膳食炎症指数（dietary inflammatory index, DII）是一种有效的膳食评分方法，专门开发用于估计个人饮食的潜在炎症，DII 得分越高，代表饮食越容易引发炎症，为了避免单纯使用原始摄入量造成的随机性，DHQ/DQX 中的膳食数据被标准化为一个复合膳食数据库，根据每 1000 卡路里食物和营养消耗的总能量进行调整，根据能量调整的营养数据来计算能量调整的膳食炎症指数（E-DII）。既往研究表明，DII 与结肠发生腺瘤或结肠复发腺瘤之间关系的并不显著，但一些研究发现，通过 DII 测量的促炎症饮食与结直肠癌发生风险增加相关。因此，来自四川大学华西医院的 Li Z 等利用前列腺、肺、结肠和卵巢

肿瘤筛查试验的纵向队列，来评估饮食相关炎症（通过 E-DII 测量）与结直肠癌发生的不同阶段（即新发腺瘤、复发腺瘤和结直肠癌）之间的关联。

在 101 680 名参与者中，共纳入 1 177 例结直肠癌病例、895 例复发腺瘤病例和 1 100 例结直肠癌病例，平均年龄为 65 岁。结果发现，食物和补充剂 [HRQ5 vs Q1=0.86 (0.69 ~ 1.06), $P_{trend}=0.27$] 或仅食物 [HRQ5 vs Q1=0.82 (0.64 ~ 1.05), $P_{trend}=0.06$] 的较高 E-DII 得分与更高的结直肠癌发生风险无关。然而，在食品和补充剂的最高 E-DII 得分中发现与较高的复发性腺瘤风险有关 [HRQ5 vs Q1=1.63 (1.28 ~ 2.03), $P_{trend} < 0.001$]，研究发现在晚期腺瘤复发的风

险方面，二者的相关性更强 [HRQ5 vs Q1=1.68 (1.05 ~ 2.63), $P_{trend}=0.03$]。此外，食物和补充剂产生的 E-DII 评分越高，结直肠癌发生风险越高 [HRQ5 vs Q1=1.34 (1.09 ~ 1.65), $P_{trend}=0.009$]，这种关联仅在远端结直肠癌中显著。

在这项大规模前瞻性队列中，研究主要评估了抗炎饮食是否会影响结直肠癌的发生，以及在哪个阶段这一过程是相关性最明显的。研究发现，饮食加补充剂而非仅饮食带来的 E-DII 得分较高，与腺瘤和远端结直肠癌复发风险较高相关。然而，由于健康参与者效应，研究存在一些潜在的选择偏倚，未来还需要进一步研究饮食和营养补充剂对肿瘤发生风险的作用。

（郑州大学公共卫生学院
周明明 编译）



促炎饮食与胰腺癌风险增加有关

【据《Eur J Nutr》2022年1月报道】题：EPIC 研究中饮食炎症潜力和胰腺癌的发生风险（英国布里斯托大学医学院作者 Cayssials V 等）

胰腺癌是全球第 12 位最常见的肿瘤，占全球死亡人数的第 8 位。一年和五年生存率分别为 29% 和 7%。虽然胰腺癌的病因尚不清楚，但已知慢性炎症在其致癌作用中起重要作用。除胰腺的局部炎症外，一些证据表明全身性、低度慢性炎症与发病机制有关，其他生活方式因素，如缺乏体力活动、饮酒和肥胖与低度炎症有关。某些食物成分对炎症标志物的血液浓度有影响，表明饮食在慢性炎症的调节中起作用，且已有证据表明慢性炎症在胰腺癌发病机制中的潜在作用及饮食因素如何调节风险。促炎饮食被认为与胰腺癌风险增加有关，但关于炎症性饮食模式和胰腺癌发生风险的研究，结果并不一致。来自英国布里斯托大学医学院的 Cayssials V 等在一项大型多中心欧洲肿瘤和营养前瞻性调查队列中评估膳食炎症潜力与胰腺癌发生风险之间的关联，膳食炎症潜力由饮食炎症评分测量，饮食炎症评分是基于先前研究报道的膳食炎症指数所构建，它被认为是一个“相对”指数，允许将个人的饮食从最大限度地抗炎到最大限度地促炎进行连续分类，正值表示更促炎的饮食。

该研究是一项前瞻性队列研究，涉及来自 10 个不同欧洲国家共 23 个中心，1992—1998 年

间共招募了 492 763 名年龄在 35 ~ 70 岁之间的参与者。根据纳入和排除标准，共 450 112 名参与者作为最终研究人群。在该队列的所有参与者中，平均随访 14 年，共确定了 1 239 例胰腺癌病例。由饮食炎症评分测量的所有参与者饮食炎症潜力的平均值为 0.37 (s 0.17)。结果表明，具有较高饮食炎症评分的参与者患有胰腺癌的风险较高，在基本模型中发现高饮食炎症评分与高胰腺癌发生风险相关 ($HR=1.24$, $95\%CI$ 1.12 ~ 1.35)；在完全调整的多变量模型中，风险降低，但尽管如此，饮食炎症评分每增加 1 个标准差，胰腺癌的发生风险就会增加 11% ($HR=1.11$, $95\%CI$ 1.02 ~ 1.22)。



总之，研究结果表明，更促炎的饮食与胰腺癌风险增加有关，且该研究是第一项报告饮食的炎症潜能与胰腺癌之间存在正相关的大型前瞻性研究。迄今为止，每种膳食成分具有促炎或抗炎作用的确切机制仍不清楚，胰腺癌的早期诊断和治疗可能具有挑战性，因此预防仍然是减轻疾病负担的关键目标，在未来还需要进一步研究将补充剂与大样本饮食的估计炎症潜力相结合，以证实这些发现。

（郑州大学公共卫生学院
周明明 编译）

DNA 甲基化衍生的全身炎症指数与口咽癌发生风险相关

【据《Head Neck》2022年1月报道】题：DNA 甲基化衍生的全身炎症指数及其与口咽癌风险和生存的关系（美国布朗大学作者 Yang B 等）

头颈癌包括一组发生在多个部位的肿瘤：口腔、口咽、下咽和喉。大约 90% 的头颈癌出现在上呼吸消化道的鳞状黏膜中，被称为头颈部鳞状细胞癌。烟草和酒精的使用是头颈部鳞状细胞癌的两个主要危险因素，某些类型的人乳头瘤病毒，如 HPV16，尤其是口咽鳞状细胞癌的危险因素。慢性炎症可以促进癌变，并可能使个体易患肿瘤，高达 20% 的肿瘤与慢性感染有关，慢性全身性炎症可能会影响肿瘤发生的每一步，从而增加肿瘤风

险。DNA 甲基化可用作细胞类型的生物标志物来推断白细胞细胞类型的比例，有研究表明，DNA 甲基化衍生的慢性全身性炎症 (mdSI) 指数，包括中性粒细胞与淋巴细胞的比率 (mdNLR) 和淋巴细胞与单核细胞的比率 (mdLMR) 与 HNSCC 发生和总体生存率相关。来自美国布朗大学普罗维登斯流行病学系的 Yang B 等使用最新的阵列和生物信息学方法对一组独立的参与者进行了重复研究，评估 mdSI 指数 (mdLMR 和 mdNLR) 是否与口咽癌风险和生存率相关，以确认先前的研究发现。

研究共纳入 94 例口咽鳞状细胞癌病例和 57 例具有 DNA 甲基化数据的对照，中位年龄

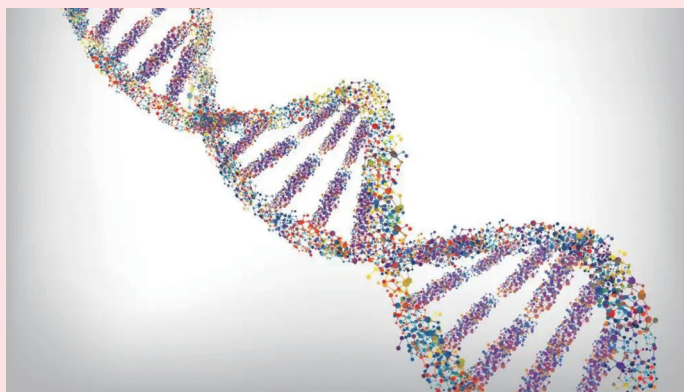
分别为 56.5 岁和 56 岁，进行逻辑回归分析和生存分析以研究 mdSI 指数与口咽鳞状细胞癌发生风险和生存的关联。结果显示，与对照组相比，病例组 HPV16 血清阳性率较高 ($P=1.28 \times 10^{-12}$)，吸烟更多 ($P=0.002$)，平均每周饮用酒精

饮料较少 ($P=0.03$)。在多变量逻辑回归模型中调整年龄、性别、种族、吸烟、饮酒和人乳头瘤病毒 16 状态等变量后，发现较高的甲基化衍生中性粒细胞与淋巴细胞比率 (mdNLR) 与口咽鳞状细胞癌风险增加相关 ($OR=1.21$, $95\%CI$ 1.11 ~

1.40)，而甲基化衍生淋巴细胞与单核细胞比率 (mdLMR) 与 OPSCC 风险间未发现相关性。对于 5 年总生存期，发现较高的 mdLMR 与死亡风险降低显著相关 ($HR=0.25$, $95\%CI$ 0.10 ~ 0.64)，而 mdNLR 则相反 ($HR=2.48$, $95\%CI$ 1.04 ~ 5.92)。

这项研究观察到较高的 mdNLR 与口咽鳞状细胞癌的发生风险呈正相关，与先前的报道及淋巴细胞具有抗肿瘤作用的观点一致。mdSI 指数，特别是 mdNLR 和 mdLMR，具有区分口咽鳞状细胞癌病例与对照的能力，未来还需要在 mdSI 指数及其与口咽鳞状细胞癌的关联领域进行更多研究。

（郑州大学公共卫生学院
宋春花 编译）



炎症负荷指数可作为肿瘤的预后生物标志物

【据《Clinical Nutrition》2022年4月报道】题：炎症负荷作为肿瘤的预后生物标志物（首都医科大学附属北京世纪坛医院作者Xie H等）

全身性炎症最能代表宿主与肿瘤之间的相互作用，其已被证明在肿瘤的发生、进展、转移、治疗和抵抗中起重要作用。肿瘤患者的高炎症负担可能与预后不良有关。肿瘤患者的全身性炎症可表现为外周血细胞和炎症蛋白的变化，如中性粒细胞、淋巴细胞和C反应蛋白（C-reactive protein, CRP）。基于这些参数，全身炎症生物标志物，包括中性粒细胞/淋巴细胞比率（neutrophil to

lymphocyte Ratio, NLR）、淋巴细胞/CRP和CRP/白蛋白比率已被证明是各种恶性肿瘤的独立预后因素。尽管越来越多的全身性炎症生物标志物已被证明会影响肿瘤的预后，但用于综合评估炎症负荷和预测肿瘤患者预后的最佳全身性炎症生物标志物仍不清楚。因此，首都医科大学附属北京世纪坛医院胃肠外科的Xie H等人开发一种新的炎症负荷指数（inflammatory burden index, IBI）来评估不同肿瘤的炎症负荷并预测肿瘤患者的预后，并在大样本队列中验证其在整体评估和内部验证中的预后价值。

该研究纳入2012—2019年患者来

自中国营养状况及其常见肿瘤临床结局调查（Investigation on Nutrition Status and Its Clinical Outcome of Common Cancers, INSCOC）项目中多个中心的6359例肿瘤患者，并定义IBI为C反应蛋白×中性粒细胞/淋巴细胞。IBI评估的肿瘤可分为高、中或低炎症负荷，并具有不同的预后分层效应（46.5% vs 61.0% vs 83.0%， $P < 0.001$ ）。与其他全身炎症生物标志物，如CRP和NLR相比，IBI在预测生存方面的准确性更高。高IBI患者的生存率明显低于低IBI患者（45.7% vs 69.1%， $P < 0.001$ ）。IBI每增加一个标准差，肿瘤患者预后不良

的风险就会增加10.3%（ $HR=1.103$ ，95% CI 1.072 ~ 1.136， $P < 0.001$ ）。因此，有理由认为IBI可用作病理阶段有用的预后补充。同时，在两个验证队列中，高IBI也是影响患者身体状况、营养不良、恶液质的独立高危因素。

该研究发现IBI可作为一种新的全身炎症指标，是一种可行且有前景的肿瘤患者预测生物标志物，可用于评估不同肿瘤的炎症负担，进而为疗效的监测提供个体化和有针对性的参考，以及合理的预后指导和治疗干预。

（郑州大学公共卫生学院

邹园林 编译）

胃癌患者的生存和肌少症与IL-16表达的关联

【据《Nutrients》2022年2月报道】题：胃癌患者的生存和肌少症与IL-16表达的关联（国家肿瘤中心胰胃外科作者Xiong J等）

胃癌是第五大最常见的肿瘤，是导致肿瘤相关死亡率的第三大最重要原因。肌肉减少症是一种肌肉质量低下和肌肉力量差的综合征，在自然衰老过程或其他健康疾病（如肝衰竭、肝硬化、肿瘤和认知障碍）中经常出现，肌肉减少症在胃癌患者中很常见，患病率在7%~57.4%。白介素16（interleukin-16, IL-16）是一种促炎细胞因子，在类风湿关节炎和炎症性肠病等慢性炎症性疾病中起重要作用，且IL-16与恶性肿瘤的

发展和进展有关。然而，到目前为止，尚未研究胃癌病例中肌肉减少症与IL-16的关联，且IL-16表达和肌肉减少症的结合可能能够识别预后不良的胃癌患者。因此，国家肿瘤中心胰胃外科的Xiong J等人通过一项回顾观察性研究探讨了肌肉减少症和IL-16与胃癌患者存活率的关系。

该研究共计纳入了225例胃癌患



者，平均年龄为62.7岁。多因素Cox分析结果表明，肌肉减少症和IL-16高表达均是总生存期（ $HR=1.64$ ，95% CI 1.25 ~ 2.23， $P < 0.001$ ； $HR=1.79$ ，95% CI 1.16 ~ 2.78， $P < 0.001$ ）和无进展生存期（ $HR=1.43$ ，95% CI 1.15 ~ 2.95， $P < 0.001$ ； $HR=1.60$ ，95% CI 1.10 ~ 2.37， $P < 0.001$ ）的独立预测因素。在肌肉减少症组中检测到更多的IL-16高表达病例（55.7% vs 37.3%， $P=0.003$ ）。该研究通过将肌肉减少症和IL-16表达的患者分组，将肌肉减少症与IL-16水平相结合，分析其与预后的关系，发现有肌肉减少症且IL-16上调的患者相对于无肌肉减少症且IL-16未上调的患者而言，显示出更差的总

生存期（ $HR=3.02$ ，95% $CI=1.64$ ~ 5.91， $P < 0.001$ ）和无进展生存期（ $HR=2.34$ ，95% CI 1.47 ~ 4.69， $P < 0.001$ ）。当肌肉减少症伴有高IL-16表达和按年龄、性别、体质指数和pTNM分期分层分析胃癌存活率时，按年龄、性别、BMI和pTNM分期分层的存活率显著受损。

该研究首次探索并报告胃癌病例中肌肉减少症与IL-16水平的关联，以及它们与胃癌存活率的综合关系。在肌肉减少症的胃癌患者中检测到更高的IL-16表达，且肌肉减少症和IL-16的高表达预示着胃癌病例的不良预后。

（郑州大学公共卫生学院

邹园林 编译）

苏格兰炎症预后评分可预测非小细胞肺癌患者的生存率

【据《ESMO Open》2022年4月报道】题：炎症生物标志物预测接受一线免疫检查点抑制剂治疗的非小细胞肺癌患者的生存（爱丁堡肿瘤中心作者Stares M等）

肺癌是全球肿瘤死亡的主要原因，过去10年该疾病的治疗取得了重大进展。尤其是免疫检查点抑制剂（immune checkpoint inhibitors, ICI）的出现，可用于治疗85%的非小细胞肺癌（non-small-cell lung cancer, NSCLC）。派姆单抗（Pembrolizumab）单药治疗是细胞程序性死亡-配体1（programmed cell death ligand, PD-L1）表达 $\geq 50\%$ 的晚期NSCLC患者的标准一线治疗。然而，并非所有符合条件的患者都对一线派姆单抗单药治疗有反应，其客观反映率仅为44.8%，且约20%的患者在开始治疗后6个月内死亡。由于全身炎症反应的生物标志物

已被认为是包括NSCLC在内的许多肿瘤类型的独立预后生物标志物。因此，爱丁堡肿瘤中心的Stares M等人试图利用真实的经验来识别和比较外周血生物标志物的预后价值，这些标志物是接受一线ICI单药治疗的晚期NSCLC患者常规临床护理的一部分。

该研究共纳入了219例接受一线派姆单抗单药治疗的晚期NSCLC患者，在多因素分析中，白蛋白和中性粒细胞计数与无进展生存期（ $P < 0.001$ ， $P=0.002$ ）、总生存期（ $P < 0.001$ ， $P < 0.001$ ）独立相关。苏格兰炎症预后评分（Scottish Inflammatory Prognostic Score, SIPS）将白蛋白 $< 35g/L$ 和中性粒细胞计数 $> 7.5 \times 10^9/L$ 各打1分，以给出三层评分：0=低风险，1=中等风险，2=高风险。结果表明，SIPS可预测无进展生存期（ $HR=2.06$ ，95% CI

1.68 ~ 2.52， $P < 0.001$ ）和总生存期（ $HR=2.33$ ，95% CI 1.86 ~ 2.92， $P < 0.001$ ）。SIPS 0分和SIPS 1分患者的1年生存率分别为47%和43%，但SIPS 2分患者的1年生存率仅为12%（ $P=0.001$ ）。与SIPS 0或1分的患者相比，SIPS 2患者6个月前死亡的相对风险为2.96（95% CI 1.98 ~ 4.42， $P < 0.001$ ）。

这项研究表明，结合白蛋白和中性粒细胞计数的简单评分SIPS，可预测接受一线派姆单抗治疗的NSCLC患者的生存率。与许多已提出的预后评分不同，SIPS仅使用常规收集的预处理血清白蛋白和中性粒细胞即可分类评分，提供有用的预后信息，这可以帮助临床医师和患者做出治疗决定。

（郑州大学公共卫生学院

邹园林 编译）

欢迎加入

《医学参考报营养学专刊》读者会员

《医学参考报营养学专刊》读者会员申请表

本申请表复印有效

姓名		性别	
职称		学历	
工作单位			
科室		职务	
联系电话		手机	
电子邮箱			
通讯地址			
邮政编码			

《医学参考报营养学专刊》读者会员（以下简称会员），可优先申请成为本专刊特约通讯员，优先刊登所投稿件，优先参加本专刊举办的学术活动；同时也有责任和义务定期参加专刊优秀新闻报道的评审、评选工作。申请成为会员的单位和个人可优惠订阅营养学专刊报纸。

要申请成为读者会员的单位和个人，请填写以上会员申请表，或向编辑部领取表格。如需订报纸，也可直接与编辑部联系。

联系人：李曦诚

联系电话：15625096069 13902401424

Email：samson126@163.com

个人会员请转账至：6222023602073801557

（中国工商银行广州执信南路支行）

单位会员请转账至：3602067909200011211

（中国工商银行广州执信南路支行）