

乳腺癌患者 C-反应蛋白、血小板分布宽度特征及其与预后的关联性研究

孙敏, 杨辉

(青海省中医院检验科, 青海 西宁 810000)

摘要: **目的** 探讨血清 C-反应蛋白 (CRP)、血小板分布宽度 (PDW) 在乳腺癌预后中的应用价值, 并分析影响乳腺癌预后的危险因素, 为临床诊治提供参考依据。 **方法** 回顾性分析 2019 年 1 月至 2020 年 12 月青海省中医院收治的 63 例接受乳腺癌手术治疗的患者的临床资料, 根据患者随访 1 年后的预后情况分为两组, 将病死者归入预后不良组 (14 例), 存活者归入预后良好组 (49 例)。对比两组患者血清 CRP、PDW 水平; 对两组患者一般资料进行单因素分析, 并将单因素分析中差异有统计学意义的因素纳入多因素 Logistic 回归模型, 分析影响乳腺癌患者预后的相关危险因素。 **结果** 预后不良组临床分期为 IV 期、低分化、淋巴结转移患者占比及血清 CRP 水平均显著高于预后良好组, PDW 水平显著低于预后良好组 (均 $P < 0.05$); 多因素 Logistic 回归分析结果显示, 临床分期为 IV 期、低分化、淋巴结转移、PDW 水平低、血清 CRP 水平高均是影响乳腺癌预后的危险因素 ($OR = 3.824, 4.248, 5.459, 5.017, 4.200$, 均 $P < 0.05$)。 **结论** 与预后良好的患者相比, 乳腺癌预后不良的患者存在明显的炎症反应和血小板异常情况, 另外临床分期为 IV 期、低分化、淋巴结转移均是影响乳腺癌预后的危险因素, 临床可针对上述因素对患者采取针对性措施, 以改善预后。

关键词: 乳腺癌; 预后; 危险因素; C-反应蛋白; 血小板分布宽度

中图分类号: R737.9

文献标识码: A

文章编号: 2096-3718.2022.18.0110.03

乳腺癌为女性群体多发恶性肿瘤类型, 对女性生理和心理均造成严重影响, 故乳腺癌的防治尤为重要。乳腺癌起病隐匿, 早期病变难以发现, 肿瘤细胞发生远处转移时, 可引起多器官的损伤与病理变化。随着乳腺癌治疗措施的改善, 疾病治疗效果有所提升, 但 5 年生存率仍难以达到临床预期, 预后较差。因此, 寻找高效的指标预测乳腺癌患者的预后情况, 对指导临床治疗有着重要意义。研究发现, 炎症反应在乳腺癌的发生、发展中具有重要意义, 其中血清 C-反应蛋白 (CRP) 属于急性时相反应蛋白, 其变化最为显著, 血清水平异常升高, 可激活炎症通路, 诱导多种炎症因子表达, 导致机体炎症反应加重, 因此直接影响患者预后^[1]。此外, 有学者研究发现, 血小板是肿瘤生长、转移的关键因素, 血小板分布宽度 (PDW) 是衡量血小板容积变化的指标, 血小板计数升高、血小板聚集增加能够通过免疫调节保护肿瘤细胞, 进一步促进肿瘤进展, 同时血小板生成素能够诱导平均血小板体积增加, 促使 PDW 升高, 故 PDW 在乳腺癌患者的预后评估中作用显著^[2-3]。基于此, 本研究旨在探讨乳腺癌患者预后血清 CRP、PDW 水平变化, 并分析影响乳腺癌预后的危险因素, 为临床诊治提供参考依据, 现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 回顾性分析 2019 年 1 月至 2020 年 12 月青海省中医院接受乳腺癌手术治疗的 63 例乳腺癌患者的

临床资料, 根据患者随访 1 年后的预后情况将患者分为两组, 其中死亡者作为预后不良组 (14 例), 存活者作为预后良好组 (49 例)。所有患者均为女性。纳入标准: 符合《中国抗癌协会乳腺癌诊治指南与规范 (2017 年版)》^[4] 中关于乳腺癌的相关诊断标准, 并经手术病理检查确诊者; 纳入研究前无放化疗、手术等治疗史者; 原位乳腺肿瘤患者等。排除标准: 存在其他系统良恶性肿瘤者; 哺乳期或妊娠期女性; 存在心、脑血管疾病者; 存在血液系统疾病者; 存在全身性感染性疾病者; 病灶发生转移者; 存在自身免疫系统、代谢系统及内分泌系统疾病者; 有乳腺假体植入史、乳腺塑形史者等。本研究经院内医学伦理委员会批准。

1.2 研究方法 ①对预后良好组、预后不良组患者一般资料进行单因素分析。包括年龄、病灶大小、体质量指数 (BMI)、临床分期^[5]、分化程度^[6]、淋巴结转移、休克、发热、手术方式、皮下积液、感染情况、PDW、血清 CRP 水平。抽取所有患者随访 1 年后 4 mL 外周静脉血, 置于真空采血管内, 离心处理 (转速为 3 500 r/min, 时间为 15 min, 离心半径为 10.5 cm), 采用全自动生化分析仪 [贝克曼库尔特实验系统 (苏州) 有限公司, 型号: AU5800] 测定血清 CRP 水平; 采用全自动血细胞分析仪 (迈瑞医疗器械有限公司, 型号: 6 800 型) 测定 PDW。②以乳腺癌患者预后不良为因变量, 将单因素分析中差异

有统计学意义的因素作为自变量, 纳入多因素 Logistic 回归模型, 分析影响乳腺癌患者预后的相关危险因素。

1.3 统计学方法 采用 SPSS 23.0 统计学软件分析本研究数据, 计数资料以 [例 (%)] 表示, 两组间比较行 χ^2 检验, 多组间比较采用 χ^2 趋势分析; 计量资料均首先进行正态性和方差齐性检验, 若符合正态分布且方差齐则以 $(\bar{x} \pm s)$ 表示, 行 t 检验; 采用多因素 Logistic 回归分析筛选影响乳腺癌患者预后的相关危险因素。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 影响乳腺癌患者预后的单因素分析 预后不良组临床分期为Ⅳ期、低分化、淋巴结转移患者占比及血清 CRP 水平均显著高于预后良好组, PDW 水平显著低于预后良好组, 差异均有统计学意义 (均 $P < 0.05$), 见表 1。

2.2 影响乳腺癌患者预后的多因素 Logistic 回归分析 以乳腺癌患者预后不良为因变量, 将单因素分析中差异有统计学意义的因素作为自变量, 纳入多因素 Logistic 回归分析模型, 结果显示, 临床分期为Ⅳ期、低分化、淋巴结转移、PDW 水平低、血清 CRP 水平高均是影响乳腺癌预后的危险因素 ($OR = 3.824, 4.248, 5.459, 5.017, 4.200$), 差异均有统计学意义 (均 $P < 0.05$), 见表 2。

3 讨论

乳腺癌是发病于乳腺导管上皮细胞的恶性肿瘤, 其病因尚未完全清楚, 但及早预防和诊断是提高疗效的关键。乳腺癌自发病开始即为全身性疾病, 故缩小手术范围、加强术后综合辅助治疗已在临床达成共识, 但影响乳腺癌患者预后的因素较多, 术后化疗后仍有一定的复发和转移概率, 且同侧锁骨上或锁骨下转移的乳腺癌患者生存率较低, 故术后定期随访和检查, 及时发现复发或转移, 并针对性给予干预措施, 能够改善患者预后, 降低死亡率^[7]。因此, 明确影响乳腺癌预后转归的相关因素, 对指导临床针对性的后续干预具有重要意义。

血小板源于骨髓造血干细胞, 是血液循环中最小的无核细胞成分, 具有黏附性和聚集性, 能够释放多种血小板因子, 在凝血和止血过程中起到重要作用^[8]。由于肿瘤细胞可诱导血小板聚集并激活血小板, 因此被活化的血小板参与肿瘤发展, 而 PDW 是反映血小板活化的早期指标, 血小板被活化时, 由圆盘形变成球形, 并伸出貌似小刺的伪足, 释放更多活性物质, 这些物质使血小板黏附、聚集, 从而造成 PDW 降低, 有助于肿瘤细胞进入血液循环而发生远处转移, 不利于乳腺癌患者预后^[9-10]。有研究显示, 炎症反应参与了乳腺癌血管病变的变化, CRP 与乳腺癌的发生和发展密切相关^[11]。CRP 是机体受到感染或损伤时急性反应的可靠指标, 能够激活补体和吞噬细胞的吞

表 1 影响乳腺癌患者预后的单因素分析

因素	预后良好组 (49 例)	预后不良组 (14 例)	t/χ^2 值	P 值
年龄 ($\bar{x} \pm s$, 岁)	56.64 ± 16.08	58.01 ± 13.77	0.289	>0.05
病灶大小 ($\bar{x} \pm s$, mm)	11.35 ± 2.96	12.56 ± 3.12	1.333	>0.05
BMI ($\bar{x} \pm s$, kg/m ²)	25.02 ± 2.79	24.69 ± 3.11	0.381	>0.05
临床分期 [例 (%)]			4.391	<0.05
Ⅱ期	8(16.33)	1(7.14)		
Ⅲ期	14(28.57)	1(7.14)		
Ⅳ期	27(55.10)	12(85.71)		
分化程度 [例 (%)]			4.220	<0.05
低分化	21(42.86)	11(78.57)		
中高分化	28(57.14)	3(21.43)		
淋巴结转移 [例 (%)]			5.250	<0.05
是	16(32.65)	10(71.43)		
否	33(67.35)	4(28.57)		
休克 [例 (%)]			0.056	>0.05
有	2(4.08)	1(7.14)		
无	47(95.92)	13(92.86)		
发热 [例 (%)]			0.234	>0.05
有	3(6.12)	1(7.14)		
无	46(93.88)	13(92.86)		
手术方式 [例 (%)]			0.131	>0.05
保乳手术	15(30.61)	5(35.71)		
改良根治术	34(69.39)	9(64.29)		
皮下积液 [例 (%)]			1.406	>0.05
有	1(2.04)	2(14.29)		
无	48(97.96)	12(85.71)		
感染情况 [例 (%)]			2.425	>0.05
有	2(4.08)	3(21.43)		
无	47(95.92)	11(78.57)		
PDW ($\bar{x} \pm s$, fL)	55.03 ± 4.35	46.99 ± 3.22	6.416	<0.05
CRP ($\bar{x} \pm s$, mg/L)	23.81 ± 6.44	40.71 ± 5.92	8.806	<0.05

注: BMI: 体质量指数; PDW: 血小板分布宽度; CRP: C-反应蛋白。

噬作用, 清除被破坏的宿主细胞, 其水平高低与乳腺癌患者预后程度呈负相关^[12]。本研究结果显示, 乳腺癌预后不良组患者 PDW 显著低于预后良好组, 血清 CRP 水平显著高于预后良好组, 因此, 临床实际在对乳腺癌患者实施治疗时, 应密切监测患者 PDW、血清 CRP 表达情况, 及时予以患者抗血小板、抗炎治疗, 抑制患者炎症反应, 改善 PDW, 以此避免其对患者预后产生不良影响, 促进病情转归^[13-14]。

此外, 本研究中, 多因素 Logistic 回归分析结果显示, 临床分期为Ⅳ期、低分化、淋巴结转移均是影响乳腺癌预

表 2 影响乳腺癌患者预后的多因素 Logistic 回归分析

变量	β 值	SE 值	Wald/ χ^2 值	P 值	OR 值	95%CI 值
临床分期为Ⅳ期	1.341	0.469	8.178	<0.05	3.824	1.935~7.556
低分化程度	1.446	0.518	7.797	<0.05	4.248	2.761~6.535
淋巴结转移	1.697	0.602	7.949	<0.05	5.459	3.822~7.798
PDW 水平低	1.613	0.596	7.323	<0.05	5.017	3.668~6.862
CRP 水平高	1.435	0.497	8.337	<0.05	4.200	2.945~5.989

后的危险因素。分析其原因可能为，临床分期为Ⅳ期的乳腺癌患者已属晚期，患者机体内蛋白质分解代谢程度随患者病情进展而加剧，导致机体各项机能受损严重，继而严重影响患者预后，因此，针对此类患者可在手术前进行新辅助化疗、补充营养等，全面调节患者身体状态，从而保证整体治疗效果，改善患者预后^[15]。分化程度较低的乳腺癌患者，说明癌细胞与正常乳腺细胞差别较大，提示肿瘤恶性程度比较高，肿瘤容易复发和转移，治疗难度较大，经手术治疗后难以彻底清除肿瘤细胞，因此术后应辅助给予放化疗等综合性干预措施，并加强监测，以改善患者预后^[16]。淋巴结转移是指肿瘤细胞穿过淋巴管壁，脱落后随淋巴被带到汇流区域的淋巴结，并以此为中心，生长出同样肿瘤现象，癌细胞扩散^[17]；此外，淋巴细胞参与机体免疫功能，能够直接杀伤肿瘤细胞，淋巴结发生转移说明机体抗肿瘤免疫力降低，为肿瘤提供生长环境，增加预后不良的风险，故临床实际可在疾病治疗前对淋巴结转移情况进行评估，给予增强免疫力药物干预，增强机体自身抗肿瘤能力^[18]。

综上，与预后良好的患者相比，乳腺癌预后不良的患者存在明显的炎症反应和血小板异常，同时临床分期为Ⅳ期、低分化、淋巴结转移均是影响乳腺癌预后的危险因素，临床可针对上述因素对患者采取针对性措施，以改善预后。

参考文献

[1] 门莎莎,李海涛,李艳伟,等. CEA、CA153 和 CRP 对乳腺癌的诊断价值[J]. 标记免疫分析与临床, 2015, 22(12): 1193-1195.

[2] 洪进,毛艳,陈小松,等. 血小板和淋巴细胞计数对乳腺癌患者预后的预测价值[J]. 上海交通大学学报(医学版), 2016, 36(3): 369-374.

[3] 刘璐,郑新宇. 乳腺癌患者预后影响因素的 Cox 模型分析[J]. 中国卫生统计, 2021, 38(3): 458-461.

[4] 中国抗癌协会乳腺癌专业委员会. 中国抗癌协会乳腺癌诊治指南与规范(2017 年版)[J]. 中国癌症杂志, 2017, 27(9): 695-759.

[5] 薛卫成, 阚秀. 介绍乳腺癌 TNM 分期系统(第 6 版)[J]. 诊断病理学杂志, 2008, 15(3): 161-164.

[6] 赵文明,周炳娟,李金梅,等. HIF-1 α 、Glut-1 表达与乳腺癌分化程度及分子亚型的关系[J]. 河北医学, 2018, 24(3): 353-357.

[7] ZHOU D, ZHANG M, XU P C, et al. Expression of pigment epithelium-derived factor is associated with a good prognosis and is correlated with epithelial-mesenchymal transition-related genes in infiltrating ductal breast carcinoma[J]. Oncol Lett, 2016, 11(1): 116-124.

[8] RANI J, RAHUL B, RAMESH G, et al. Association of vascular endothelial growth factor single nucleotide polymorphisms on the prognosis of breast cancer patients[J]. Indian J Cancer, 2014, 51(4): 512-517.

[9] 伍春梅,居琦,赵子超,等. 血小板参数对乳腺癌的诊断价值及与临床病理特征的关系[J]. 疑难病杂志, 2018, 17(8): 808-812.

[10] 胡赞宏,王铮元,崔嵘嵘,等. 中性粒细胞/淋巴细胞比值与血小板/淋巴细胞比值对乳腺癌复发转移的预测价值及乳腺癌预后影响因素研究[J]. 中国全科医学, 2016, 19(30): 3657-3661.

[11] 钱鹏,恽华忠,朱玲,等. 炎症指标在乳腺癌术前诊断和预后评估中的价值[J]. 检验医学与临床, 2015, 12(24): 3765-3767.

[12] 张爱红,赵晓欢,申国升. 乳腺癌超声征象与 CRP、VEGF-C、CD34 表达的相关性研究[J]. 医学综述, 2021, 27(9): 1863-1867.

[13] 王述莲,呼建民,李绵洋,等. NLR、CRP、IL-2、BRCA1、miR-145、miR-21、miR-10b 在乳腺癌诊断及预后中的应用[J]. 医学研究杂志, 2019, 48(7): 5.

[14] 蔚芳芳,赵琪,杨丽萍,等. 乳腺癌患者血液学参数与 HER-2 表达的关系[J]. 检验医学, 2022, 37(6): 514-517.

[15] 赵婷婷,苗智峰,刘省宇,等. HIF-1 α 的表达与乳腺癌临床病理特征及预后的研究[J]. 现代肿瘤医学, 2014, 22(4): 850-854.

[16] 王晓烨,刘志英,冬国友. XIAP、Smac、Caspase-3 表达与浸润性乳腺癌分化程度及预后的关系[J]. 临床误诊误治, 2022, 35(5): 55-58.

[17] 陈涛,任波,应青山. 淋巴结转移率在淋巴结转移乳腺癌患者预后中的作用[J]. 中国肿瘤, 2013, 22(2): 143-146.

[18] KAUR R P, VASUDEVA K, SINGLA H, et al. Analysis of pro-and anti-inflammatory cytokine gene variants and serum cytokine levels as prognostic markers in breast cancer[J]. J Cell Physiol, 2018, 233(1): 9716-9723.