

· 综述 ·

肺癌患者合并衰弱的研究进展

粟榆茜¹, 阎文军^{2*}

(¹ 甘肃中医药大学第一临床医学院, 兰州 730000; ² 甘肃省人民医院麻醉手术科, 兰州 730000)

【摘要】 肺癌是常见的恶性肿瘤疾病, 是全球范围内癌症相关性死亡的主要原因。衰弱是人口老龄化社会面临的严峻问题, 在肿瘤学发展中引起了广泛的关注。衰弱是老年人生理储备下降所致的机体易损性增加、抗应激能力减退的临床综合征, 与肺癌患者治疗相关并发症、死亡率关系密切, 并影响肺癌患者的预后。本文就肺癌患者衰弱评估工具、衰弱在肺癌发展中的机制、衰弱导致肺癌的不良预后以及衰弱的干预措施进行综述, 旨在提高对衰弱肺癌患者的认识, 为肺癌患者衰弱的识别以及管理提供帮助。

【关键词】 老年人; 衰弱; 肺癌

【中图分类号】 R592

【文献标志码】 A

【DOI】 10.11915/j.issn.1671-5403.2023.09.149

Research progress in complicated frailty in lung cancer patients

Su Yuxi¹, Yan Wenjun^{2*}

(¹First Clinical Medical College of Gansu University of Chinese Medicine, Lanzhou 730000, China; ²Department of Anesthesiology, Gansu Provincial Hospital, Lanzhou 730000, China)

【Abstract】 Lung cancer is a prevalent malignant tumor and the leading cause of cancer-related death globally. Frailty is a serious problem in an aging population and has received widespread attention in the development of oncology. Frailty is a clinical syndrome of physiological reserve decline, resulting in increased physical vulnerability and diminished anti-stress ability. Moreover, it is closely related to complications and mortality in treatment, and affects the prognosis of lung cancer patients. In this article, we reviewed the assessment tools, mechanisms, adverse effects on prognosis, and interventions for frailty in lung cancer, aiming to better understand frailty and help identify and manage frailty in lung cancer patients.

【Key words】 aged; frailty; lung cancer

This work was supported by the National Natural Science Foundation of China (81860233) and Science and Technology Program of Gansu (21JR7RA675).

Corresponding author: Yan Wenjun, E-mail: 871523533@qq.com

肺癌是常见的恶性肿瘤疾病, 2022 年癌症数据显示, 我国肺癌的新发病例数和死亡病例数分别为 87 万和 76 万, 严重威胁老年人的生命健康^[1]。肺癌患者是发生衰弱的高危群体, 在我国肺癌患者中, 衰弱的患病率达 34%^[2], 肺癌本身及其治疗方式对老年人的生理储备带来挑战, 合并衰弱易增加手术、化疗等治疗相关并发症的发生风险和死亡风险, 对肺癌患者的预后造成不利影响。准确识别衰弱, 了解衰弱在肺癌发展中的机制、衰弱肺癌患者的不良预后并给予积极干预, 有助于延缓衰弱的进展, 对于衰弱的肺癌患者而言至关重要。

1 衰弱的定义及其评估工具

1.1 衰弱的定义

衰弱与年龄、并存疾病有关, 是老年人生理储备下降所致的机体易损性增加、抗应激能力减退的临床综合征^[3]。任何年龄段的人群都可能出现衰弱的情况, 但在老年人中更为普遍, 且女性的患病率高于男性。衰弱涉及骨骼肌肉系统、免疫系统、神经内分泌系统等多系统改变, 导致跌倒、残疾、死亡的风险增加。

1.2 衰弱在肺癌患者中常用评估工具

美国外科医师协会建议将衰弱评估纳入老年人

收稿日期: 2022-10-28; 接受日期: 2023-01-29

基金项目: 国家自然科学基金(81860233); 甘肃省科技计划项目(21JR7RA675)

通信作者: 阎文军, E-mail: 871523533@qq.com

术前评估项目中^[4]。术前衰弱评估有助于识别并发症发生及死亡风险高的患者,帮助临床医师做出正确的临床决策。目前常用于肺癌患者的衰弱评估工具有衰弱表型(frailty phenotype, FP)、衰弱指数(frailty index, FI)、老年八项(geriatric 8, G8)评分等。

1.2.1 衰弱表型 FP由Fried等^[5]提出,是应用最广泛的衰弱评估工具。FP根据患者自我报告的疲乏、不明原因躯体质量下降、体力活动下降、行走速度下降、握力下降5个方面对患者进行评估,5个项目中存在3个及其以上为衰弱患者,存在1~2个为衰弱前期的患者,不存在以上缺陷则为健康者。FP在衰弱患者中具有良好的适用性,可用于预测衰弱患者跌倒、住院、死亡等不良结局的发生风险,可用于大规模的人群调查。

1.2.2 衰弱指数 Mitnitski等^[6]基于健康缺陷累积理论,通过患者存在的健康缺陷项目与所有健康项目的比值量化衰弱程度开发了FI。FI可反映衰弱的严重程度和接近死亡的程度,范围为0~1,数值越大的患者衰弱程度越重^[7]。一般来说,FI $\geq$ 0.25提示该患者处于衰弱状态,FI值在0.09~0.25为衰弱前期,FI $\leq$ 0.08为健康者^[7]。对手术治疗的肺癌患者进行术前衰弱评估,可识别术后并发症发病率和死亡率高的患者,从而针对性地对衰弱的肺癌患者进行干预。

1.2.3 老年八项评分 G8评分是专门为肿瘤科医师和外科医师设计,用于评估老年癌症患者衰弱程度的工具,是简化的老年综合评估(comprehensive geriatric assessment, CGA)评分。G8评分对肺癌患者有良好的灵敏度,其营养项目显示营养领域评分受损($\leq$ 14分)的患者,与较差的生存率以及计划外住院有关,并可用于预测接受化疗的老年肺癌患者的预后^[8,9]。G8评分和CGA评分均被推荐用于肺癌患者衰弱评估,但CGA评分过于复杂,耗费时间长,而G8评分方便、快捷、容易使用,在老年癌症患者中具有良好筛查特性。

2 衰弱在肺癌发展中的机制

衰弱与肺癌存在相同的病理生理过程,两者相互作用增加患者不良预后。癌症是衰弱的重要危险因素,是挑战衰弱患者生理储备的应激源。衰弱参与癌症的发生与发展,通过慢性炎症等多种机制在肺癌发展中发挥重要作用。

2.1 慢性炎症

衰弱可导致炎症细胞、促炎因子水平升高以及

炎症反应的持续存在。慢性炎症通过促进细胞增殖、转移、刺激血管生成、上皮细胞-间充质细胞转换等方式参与癌症的发展^[10-12]。Silva等^[13]在非小细胞肺癌患者中观察到白细胞介素-6(interleukin-6, IL-6)水平升高,并发现IL-6浓度高的患者生存期更短。IL-6/JAK/STAT3信号通路是肿瘤进展的关键驱动因素,IL-6的单克隆抗体司妥昔单抗可完全抑制非小细胞肺癌中STAT3酪氨酸磷酸化,抑制肺癌患者体内肿瘤细胞的生长^[14]。肿瘤坏死因子- α 是诱导上皮细胞-间充质细胞转换的主要因子,通过激活主要的炎症反应核转录因子- κ B途径促进肿瘤的发展和转移。非小细胞肺癌患者体内环氧化酶-2的表达水平远高于正常患者,并能抑制肿瘤免疫、增强肿瘤细胞浸润和转移。慢性炎症与衰弱肺癌患者密切相关,在肺癌的发展过程中起着十分重要的作用。

2.2 免疫衰老

免疫衰老指的是随着年龄增长,免疫系统组成部分改变、免疫功能发生退行性变化的过程。衰弱相关的免疫衰老导致免疫系统重构,出现T、B细胞亚群改变,CD4⁺/CD8⁺T细胞比值下降等情况^[15-17],免疫监视功能以及免疫清除功能下降,引起肿瘤细胞免疫逃逸。而增殖的肿瘤细胞又会破坏免疫微环境的稳态,免疫微环境中的免疫细胞、炎症细胞、趋化因子参与调控肿瘤的发生和发展^[18]。Guo等^[19]研究发现,肺癌相关巨噬细胞通过诱导上皮细胞-间充质细胞转换方式,释放细胞因子促进肺癌发展。延缓免疫衰老、提高免疫应答为衰弱患者恶性肿瘤防治的关键。T细胞上的程序性死亡受体-1(programmed death-1, PD-1)与肿瘤表达的程序性死亡配体-1(programmed death ligand-1, PD-L1)相互作用导致T细胞数量下调和功能抑制,抗击癌症能力下降^[20]。目前,针对免疫检查点分子PD-1或PD-L1的单克隆抗体已经被批准用于非小细胞肺癌患者的治疗。

2.3 神经内分泌与代谢改变

衰弱患者存在神经内分泌与代谢改变,体内出现皮质醇升高、维生素D水平下降等情况。皮质醇分泌增加有利于肿瘤细胞存活和增殖,对肿瘤细胞的凋亡产生抑制作用,导致癌症治疗产生耐药性。Herr等^[21]的研究发现,皮质醇能够诱导实体肿瘤产生治疗耐药性,肿瘤细胞抵抗凋亡并下调机体的免疫反应,促使肿瘤发生转移。维生素D在体内的活性形式1,25-(OH)₂D₃能够发挥抗肿瘤作用,一项

动物实验^[22]表明,1,25-(OH)₂D₃对肺癌细胞的生长有显著的抑制作用,能够减弱肿瘤的侵袭和转移能力,而衰弱患者体内维生素D水平降低,抗肿瘤能力下降,肺癌的患病风险增加^[23]。衰弱的神经内分泌与代谢改变涉及多种激素,在促进肺癌的发展中具有重要的作用。

3 衰弱影响肺癌患者的预后

衰弱与老年人日常生活活动能力下降、躯体活动受限、跌倒、骨折等不良结局密切相关,增加手术、放疗、化疗等治疗相关并发症的发生风险,影响肺癌患者的生存。与不伴有衰弱的肺癌患者相比,衰弱的肺癌患者总体生存率下降,且增加肺癌手术患者术后肺部并发症的发生风险^[24]。此外,Franco等^[25]的研究发现,对行立体定向放射治疗的非小细胞肺癌患者而言,衰弱患者3年总体生存率显著低于非衰弱者。Mathur等^[26]的研究表明,衰弱的非小细胞肺癌患者化疗后出现恶心、呕吐、血栓形成的风险高于不伴有衰弱的人群。这均表明衰弱导致肺癌患者治疗相关不良反应的发生风险和死亡风险增加,对肺癌患者的预后造成不利影响。

4 衰弱肺癌患者的干预措施

预防和治疗衰弱最可行的方法为运动锻炼,可有效保持或增加衰弱患者的身体储备。Chen等^[27]研究表明,通过为期8周的弹力带阻抗运动训练,82%的老年人衰弱状态发生逆转,握力、步行速度均增加。营养干预对于衰弱肺癌患者的生存至关重要,Kang等^[28]通过补充乳清蛋白,发现蛋白质有助于改善衰弱老年患者的肌肉功能,改善预后从而减慢衰弱的进展。衰弱患者维生素D水平低于健康者,每日补充维生素D(1000 IU)能有效改善衰弱患者的肌力和平衡^[29],降低跌倒的发生风险。除运动及营养干预,还需考虑衰弱肺癌患者的心理支持^[30]。部分患者确诊肺癌后易产生负面情绪,严重影响患者治疗依从性以及预后。Chan等^[31]研究表明,将心理支持与运动、营养干预措施进行联合,有助于改善衰弱患者衰弱状态和肌肉减少症。给予患者科学的干预措施对于积极应对肺癌、改善衰弱状态具有重要意义。

5 小结

综上,衰弱与肺癌患者治疗相关并发症、死亡率

密切相关,影响肺癌患者的预后。目前,衰弱参与肺癌发展的机制仍有待探索,未来需开展更多的研究,加深衰弱在肺癌发展中机制的理解,优化肺癌患者衰弱的识别及管理,以延缓衰弱在肺癌患者中的发展。

【参考文献】

- [1] Xia C, Dong X, Li H, *et al.* Cancer statistics in China and United States, 2022: profiles, trends, and determinants[J]. Chin Med J (Engl), 2022, 135(5): 584-590. DOI: 10.1097/CM9.0000000000002108.
- [2] 吴杏尧, 曹慧娇. 老年肺癌患者术前衰弱风险列线图预测模型构建与评估[J]. 中国老年学杂志, 2022, 42(12): 3098-3102. DOI: 10.3969/j.issn.1005-9202.2022.12.066.
- [3] Clegg A, Young J, Iliffe S, *et al.* Frailty in elderly people[J]. Lancet, 2013, 381(9868): 752-762. DOI: 10.1016/S0140-6736(12)62167-9.
- [4] Chow WB, Rosenthal RA, Merkow RP, *et al.* Optimal preoperative assessment of the geriatric surgical patient: a best practices guideline from the American College of Surgeons National Surgical Quality Improvement Program and the American Geriatrics Society[J]. J Am Coll Surg, 2012, 215(4): 453-466. DOI: 10.1016/j.jamcollsurg.2012.06.017.
- [5] Fried LP, Tangen CM, Walston J, *et al.* Frailty in older adults: evidence for a phenotype[J]. J Gerontol A Biol Sci Med Sci, 2001, 56(3): M146-M156. DOI: 10.1093/gerona/56.3.m146.
- [6] Mitnitski AB, Mogilner AJ, Rockwood K. Accumulation of deficits as a proxy measure of aging[J]. ScientificWorldJournal, 2001, 1: 323-336. DOI: 10.1100/tsw.2001.58.
- [7] Mitnitski AB, Graham JE, Mogilner AJ, *et al.* Frailty, fitness and late-life mortality in relation to chronological and biological age[J]. BMC Geriatr, 2002, 2: 1. DOI: 10.1186/1471-2318-2-1.
- [8] Couderc AL, Tomasini P, Nouguerede E, *et al.* Older patients treated for lung and thoracic cancers: unplanned hospitalizations and overall survival[J]. Clin Lung Cancer, 2021, 22(3): e405-e414. DOI: 10.1016/j.clcc.2020.06.004.
- [9] Soubeyran P, Bellera C, Goyard J, *et al.* Screening for vulnerability in older cancer patients: the ONCODAGE prospective multicenter cohort study[J]. PLoS One, 2014, 9(12): e115060. DOI: 10.1371/journal.pone.0115060.
- [10] Balkwill F, Mantovani A. Inflammation and cancer: back to Virchow? [J]. Lancet, 2001, 357(9255): 539-545. DOI: 10.1016/S0140-6736(00)04046-0.
- [11] Nakamura K, Smyth MJ. Targeting cancer-related inflammation in the era of immunotherapy[J]. Immunol Cell Biol, 2017, 95(4): 325-332. DOI: 10.1038/icb.2016.126.
- [12] Mantovani A, Allavena P, Sica A, *et al.* Cancer-related inflammation[J]. Nature, 2008, 454(7203): 436-444. DOI: 10.1038/nature07205.

- [13] Silva EM, Mariano VS, Pastrez P, *et al.* High systemic IL-6 is associated with worse prognosis in patients with non-small cell lung cancer[J]. PLoS One, 2017, 12(7): e181125. DOI: 10.1371/journal.pone.0181125.
- [14] Song L, Rawal B, Nemeth JA, *et al.* JAK1 activates STAT3 activity in non-small-cell lung cancer cells and IL-6 neutralizing antibodies can suppress JAK1-STAT3 signaling[J]. Mol Cancer Ther, 2011, 10(3): 481-494. DOI: 10.1158/1535-7163.MCT-10-0502.
- [15] Onyema OO, Njemini R, Bautmans I, *et al.* Cellular aging and senescence characteristics of human T-lymphocytes[J]. Biogerontology, 2012, 13(2): 169-181. DOI: 10.1007/s10522-011-9366-z.
- [16] Czesnikiewicz-Guzik M, Lee WW, Cui D, *et al.* T cell subset-specific susceptibility to aging[J]. Clin Immunol, 2008, 127(1): 107-118. DOI: 10.1016/j.clim.2007.12.002.
- [17] Pansarasa O, Pistono C, Davin A, *et al.* Altered immune system in frailty: genetics and diet may influence inflammation[J]. Ageing Res Rev, 2019, 54: 100935. DOI: 10.1016/j.arr.2019.100935.
- [18] Budisan L, Zanoaga O, Braicu C, *et al.* Links between infections, lung cancer, and the immune system[J]. Int J Mol Sci, 2021, 22(17): 9394. DOI: 10.3390/ijms22179394.
- [19] Guo Z, Song J, Hao J, *et al.* M2 macrophages promote NSCLC metastasis by upregulating CRYAB[J]. Cell Death Dis, 2019, 10(6): 377. DOI: 10.1038/s41419-019-1618-x.
- [20] Chen YM. Immune checkpoint inhibitors for nonsmall cell lung cancer treatment[J]. J Chin Med Assoc, 2017, 80(1): 7-14. DOI: 10.1016/j.jcma.2016.08.005.
- [21] Herr I, Pfitzenmaier J. Glucocorticoid use in prostate cancer and other solid tumours: implications for effectiveness of cytotoxic treatment and metastases[J]. Lancet Oncol, 2006, 7(5): 425-430. DOI: 10.1016/S1470-2045(06)70694-5.
- [22] Nakagawa K, Kawaura A, Kato S, *et al.* 1 alpha,25-Dihydroxyvitamin D(3) is a preventive factor in the metastasis of lung cancer[J]. Carcinogenesis, 2005, 26(2): 429-440. DOI: 10.1093/carcin/bgh332.
- [23] Zhang L, Wang S, Che X, *et al.* Vitamin D and lung cancer risk: a comprehensive review and meta-analysis[J]. Cell Physiol Biochem, 2015, 36(1): 299-305. DOI: 10.1159/000374072.
- [24] 陈丹丹, 方婷婷, 丁怡, 等. 胸腔镜肺叶切除术老年患者术前衰弱与术后肺部并发症的关系[J]. 中华麻醉学杂志, 2021, 41(8): 928-932. DOI: 10.3760/cma.j.cn131073.20210618.00808.
- [25] Franco I, Chen YH, Chipidza F, *et al.* Use of frailty to predict survival in elderly patients with early stage non-small-cell lung cancer treated with stereotactic body radiation therapy[J]. J Geriatr Oncol, 2018, 9(2): 130-137. DOI: 10.1016/j.jgo.2017.09.002.
- [26] Mathur S, Prince L, Bucher O, *et al.* The impact of the modified frailty index on clinical outcomes for patients with stage IV non-small cell lung cancer receiving chemotherapy[J]. J Geriatr Oncol, 2022, 13(5): 654-661. DOI: 10.1016/j.jgo.2022.02.015.
- [27] Chen R, Wu Q, Wang D, *et al.* Effects of elastic band exercise on the frailty states in pre-frail elderly people[J]. Physiother Theory Pract, 2020, 36(9): 1000-1008. DOI: 10.1080/09593985.2018.1548673.
- [28] Kang L, Gao Y, Liu X, *et al.* Effects of whey protein nutritional supplement on muscle function among community-dwelling frail older people: a multicenter study in China[J]. Arch Gerontol Geriatr, 2019, 83: 7-12. DOI: 10.1016/j.archger.2019.03.012.
- [29] Marcos-Perez D, Sanchez-Flores M, Proietti S, *et al.* Low vitamin D levels and frailty status in older adults: a systematic review and meta-analysis[J]. Nutrients, 2020, 12(8): 2286. DOI: 10.3390/nu12082286.
- [30] Coudere A L, Gentile S, Nouguerede E, *et al.* Use and impact of the G8 score in older patients with thoracic and lung cancers[J]. Eur Geriatr Med, 2021, 12(5): 1095-1100. DOI: 10.1007/s41999-021-00510-7.
- [31] Chan DD, Tsou HH, Chang CB, *et al.* Integrated care for geriatric frailty and sarcopenia: a randomized control trial[J]. J Cachexia Sarcopenia Muscle, 2017, 8(1): 78-88. DOI: 10.1002/jcsm.12132.

(编辑: 温玲玲)