

论著·临床研究

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2022.20.017

网络首发 [https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20220629.1830.010.html\(2022-06-30\)](https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20220629.1830.010.html(2022-06-30))

乳酸脱氢酶/淋巴细胞绝对值对弥漫大 B 细胞淋巴瘤患者预后的影响*

施学兵¹,汪嘉佳^{2△}

(安徽省铜陵市人民医院:1.肿瘤内科;2.血液科 244000)

[摘要] **目的** 探讨乳酸脱氢酶(LDH)/淋巴细胞绝对值(ALC)比值(LAR)对弥漫大 B 细胞淋巴瘤(DL-BCL)患者预后的影响。**方法** 选择该院 2014 年 5 月 7 日至 2021 年 5 月 26 日确诊的 DLBCL 患者 50 例,收集所有患者首次化疗前 1 周内的静脉血 LDH 及 ALC,计算出 LAR。利用 χ^2 检验分析 LAR 与各临床病理参数的关系。应用生存分析研究 LAR 对 DLBCL 患者无进展生存率(PFS)的影响。绘制受试者工作特征(ROC)曲线,分析国际预后指数(IPI)及其联合 LAR 对 DLBCL 患者 PFS 的预测效能。**结果** DLBCL 患者 LAR 与 Ann Arbor 分期相关($P < 0.05$),IPI ≥ 4 分患者高 LAR 百分比明显高于 IPI < 4 分患者(79.2% vs. 11.5%, $P < 0.001$),Ann Arbor 分期为 IV 期患者高 LAR 百分比明显高于 I ~ III 期患者(56.7% vs. 25.0%, $P = 0.027$)。Kaplan-Meier 生存分析显示,高 LAR 组和低 LAR 组患者 2 年累积 PFS 分别为 15.8% 和 66.7%,差异有统计学意义($P < 0.001$);COX 单因素分析显示,高 Ki-67、高 IPI、高 LAR 及 Ann Arbor 分期晚是影响 DLBCL 患者 PFS 的危险因素;多因素分析表明,LAR 是影响 DLBCL 患者 PFS 的独立因素。ROC 曲线显示,IPI 预测 DLBCL 患者 PFS 的曲线下面积(AUC)为 0.698[95%CI(0.552,0.844)], $P = 0.017$],LAR 联合 IPI 预测 DLBCL 患者 PFS 的 AUC 为 0.754[95%CI(0.615,0.893)], $P = 0.002$]。**结论** LAR 对 DLBCL 患者预后具有重要影响,可作为判断 DLBCL 患者 PFS 的指标,且联合 IPI 预测效能更好。

[关键词] 乳酸脱氢酶/淋巴细胞绝对值;弥漫大 B 细胞淋巴瘤;预后;影响因素**[中图分类号]** R733.1**[文献标识码]** A**[文章编号]** 1671-8348(2022)20-3511-05

Influence of lactate dehydrogenase to absolute lymphocyte count ratio on prognosis of patients with diffuse large B-cell lymphoma*

SHI Xuebing¹,WANG Jiajia^{2△}

(1. Department of Medical Oncology;2. Department of Hematology, Tongling Municipal People's Hospital, Tongling, Anhui 244000, China)

[Abstract] **Objective** To explore the effect of lactate dehydrogenase (LDH) to absolute lymphocyte count (ALC) ratio (LAR) on the prognosis of the patients with diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL). **Methods** Fifty cases of patients definitely diagnosed with DLBCL in this Hospital from May 7, 2014 to May 26, 2021 were selected. The venous blood LDH and ALC within 1 week before the first chemotherapy in all patients were collected to calculate the LAR value. The Chi square test was used to analyze the relationship between LAR and clinicopathological parameters. The impact of LAR on the progression free survival rate (PFS) of the patients with DLBCL was studied by the survival analysis. The receiver operating characteristic (ROC) curve was drawn to analyze the predictive efficiency of the International Prognostic Index (IPI) and its combination with LAR for PFS in the patients with DLBCL. **Results** LAR in the patients with DLBCL was correlated with IPI and the Ann Arbor stage ($P < 0.05$). The percentage of high LAR of the patients with IPI ≥ 4 points was significantly higher than that of the patients with IPI < 4 points (79.2% vs. 11.5%, $P < 0.001$). The percentage of high LAR of the patients with Ann Arbor stage IV was significantly higher than that of the patients with stage I - III (56.7% vs. 25.0%, $P = 0.027$). The Kaplan-Meier survival analysis showed that the 2-year cumulative PFS of the patients in the high LAR group and low LAR group were 15.8% and 66.7%, respectively, and the difference was statistically significant ($P < 0.001$). The COX univariate analysis showed that high Ki-67, high IPI, high LAR and late Ann Arbor stage were the risk factors for

* 基金项目:安徽省铜陵市卫生和计划生育委员会科研项目[卫科研(2018)17号]。 作者简介:施学兵(1987-),主治医师,硕士,主要从事恶性肿瘤的诊断及内科综合治疗研究。 △ 通信作者,E-mail:wonzel1987@163.com。

PFS in the patients with DLBCL. The multivariate analysis indicated that LAR was an independent factor affecting PFS in the patients with DLBCL. The ROC curve revealed that the area under curve (AUC) of IPI for predicting PFS of the patients with DLBCL was 0.698 [95%CI (0.552,0.844), $P=0.017$], and AUC of LAR combined with IPI for predicting PFS in the patients with DLBCL was 0.754 [95%CI (0.615,0.893), $P=0.002$]. **Conclusion** LAR has an important impact on the prognosis of the patients with DLBCL and could be used as an indicator for predicting PFS of the patients with DLBCL. Furthermore, its combination with IPI has good predictive efficiency.

[Key words] lactate dehydrogenase to absolute lymphocyte count ratio; diffuse large B cell lymphoma; prognosis; influencing factor

弥漫大 B 细胞淋巴瘤 (diffuse large B-cell lymphoma, DLBCL) 占整个非霍奇金淋巴瘤 (non-Hodgkin lymphoma, NHL) 的 30%~40%, 是一种最常见的 NHL^[1]。作为一种高度异质性的淋巴系统恶性肿瘤, DLBCL 无论是肿瘤生物学特征、临床表现、治疗反应还是预后, 都具有明显的差异, 约 1/3 的 DLBCL 患者初始难治或经一线方案化疗后复发^[2]。DLBCL 预后因素不仅有利于判断患者的临床预后, 还有助于对患者进行危险度分组, 从而对不同组别患者进行相应的临床干预。

用于判断 DLBCL 患者预后的指标主要包括国际预后指数 (international prognostic index, IPI)、基因表达谱 (gene expression profiling, GEP)、基因突变分析、基于免疫组织化学 (immunohistochemistry, IHC) 相关检测及正电子发射计算机断层扫描 (positron emission tomography, PET) 分析等^[3-4]。目前, 随着淋巴瘤治疗方法的不断进步, 单独的 IPI 临床价值有限, 其他预后指标在临床上又难以普及。近年来, 诸多研究表明乳酸脱氢酶 (lactate dehydrogenase, LDH) 和淋巴细胞绝对值 (absolute lymphocyte count, ALC) 对 DLBCL 患者预后具有重要意义^[5-9]。本研究旨在探讨 LDH/ALC 比值 (LDH to ALC ratio, LAR) 在 DLBCL 患者预后中的意义。

1 资料与方法

1.1 一般资料

通过回顾性分析, 选取本院 2014 年 5 月 7 日至 2021 年 5 月 26 日确诊的 DLBCL 患者 50 例, 男 28 例, 女 22 例; 年龄 26~85 岁, 中位年龄 68 岁; Ki-67 10%~90%, 中位 Ki-67 75%; 根据 Ann Arbor 分期系统, I 期 2 例, II 期 9 例, III 期 9 例, IV 期 30 例; 结外侵犯部位 0~1 个 30 例, >1 个 20 例; IPI 0~3 分 26 例, 4 或 5 分 24 例; 血清 LDH 水平 116~1 785 U/L, 中位 LDH 水平 231 U/L; ALC(0.30~9.72) × 10⁹/L, 中位 ALC 1.23 × 10⁹/L。所有患者均根据 2008 年世界卫生组织 (WHO) 淋巴系统恶性肿瘤分类标准确诊为 DLBCL, 且均有完整的临床治疗与随

访资料。所有患者均已接受至少 4 个周期 R-CHOP (利妥昔单抗、环磷酰胺、多柔比星/表柔比星、长春碱类和泼尼松) 或 CHOP (环磷酰胺、多柔比星/表柔比星、长春碱类和泼尼松) 方案全身化疗。本研究遵循的程序获得本院医学伦理委员会批准。

1.2 方法

1.2.1 数据收集

通过电子病历系统查找并收集 DLBCL 患者首次化疗前 1 周内的静脉血 LDH 水平及 ALC。ALC 从血常规结果获得, 血常规通过五分类血细胞计数仪以流式细胞技术法检测; LDH 检测采用乳酸法。根据公式得出外周血 LAR (LAR = LDH 绝对值/ALC 绝对值)。

1.2.2 观察指标及随访

本研究观察指标为无进展生存率 (progression free survival rate, PFS), 研究终点为 DLBCL 患者经影像学或病理学确诊病情进展或患者死亡。通过电话结合住院病历资料对所有患者进行随访, 随访时间 3.1~77.0 个月, 中位随访时间 12.3 个月, 共有 23 例出现肿瘤进展或死亡, 27 例无进展生存。

1.3 统计学处理

应用 SPSS26.0 软件进行统计分析, 绘制受试者工作特征 (ROC) 曲线, 兼顾灵敏度和特异度, 以约登指数最大切点为临界点, 确定 LAR 临界值; 计数资料以例数或百分比表示, 利用 χ^2 检验分析 LAR 与各临床病理参数的关系。应用 Kaplan-Meier 生存曲线描述 LAR 与 DLBCL 患者 PFS 的关系; 采用 COX 回归分析研究各危险因素对 DLBCL 患者 PFS 的影响。检验水准 $\alpha=0.05$, 以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 LAR 判断 DLBCL 患者 PFS 临界值的确定

LAR 范围 32.92~4 958.33, 中位 LAR 193.45。ROC 曲线显示, LAR 的最佳临界值为 244.95, 灵敏度为 73.9%, 特异度为 81.5%, ROC 曲线下面积 (AUC) 为 0.778 [95%CI (0.641, 0.914), $P=$

0.001], 见图 1。50 例 DLBCL 患者中, 高 LAR 组 ($LAR \geq 244.95$) 22 例, 低 LAR 组 ($LAR < 244.95$) 28 例。

2.2 LAR 与各临床病理参数的关系

在 DLBCL 患者中, LAR 与年龄、性别、Ki-67 及结外侵犯部位数无明显相关性 ($P > 0.05$), 与 IPI 和 Ann Arbor 分期相关 ($P < 0.05$)。IPI ≥ 4 的患者高 LAR 百分比明显高于 IPI < 4 的患者 (79.2% vs. 11.5%, $P < 0.001$)。Ann Arbor 分期为 IV 期的患者高 LAR 百分比明显高于分期 I ~ III 期的患者 (56.7% vs. 25.0%, $P = 0.027$), 见表 1。

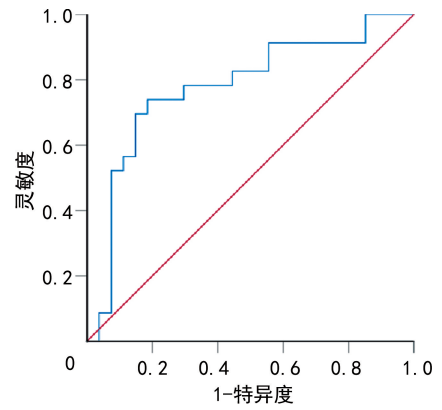


图 1 LAR 判断 DLBCL 患者 PFS 的 ROC 曲线

表 1 LAR 与各临床病理参数的关系

临床病理参数	n	高 LAR 组(n)	低 LAR 组(n)	高 LAR 百分比(%)	χ^2	P
年龄					2.131	0.144
≥ 68 岁	26	14	12	53.8		
< 68 岁	24	8	16	33.3		
性别					2.366	0.124
女	22	7	15	31.8		
男	28	15	13	53.6		
Ki-67					0.298	0.585
$\geq 75\%$	32	15	17	46.9		
$< 75\%$	18	7	11	38.9		
IPI					23.165	< 0.001
≥ 4	24	19	5	79.2		
< 4	26	3	23	11.5		
Ann Arbor 分期					4.884	0.027
IV 期	30	17	13	56.7		
I ~ III 期	20	5	15	25.0		
结外侵犯部位数					3.463	0.063
> 1 个	20	12	8	60.0		
0~1 个	30	10	20	33.3		

2.3 生存分析

2.3.1 Kaplan-Meier 分析

Kaplan-Meier 生存分析表明, 高 LAR 组和低 LAR 组患者 2 年累积 PFS 分别为 15.8% 和 66.7%, 差异有统计学意义 ($P < 0.001$), 见图 2。

2.3.2 COX 回归分析

COX 单因素分析提示, 高 Ki-67、高 IPI、高 LAR 及 Ann Arbor 分期晚的 DLBCL 患者发生肿瘤进展或死亡的风险明显增加, 高 Ki-67、高 IPI、高 LAR 及 Ann Arbor 分期晚是影响 DLBCL 患者 PFS 的危险因素, 见表 2。将上述 4 个变量一起纳入 COX 多因素分析模型中, 结果显示: LAR 是影响 DLBCL 患者 PFS 的独立因素, 见表 3。

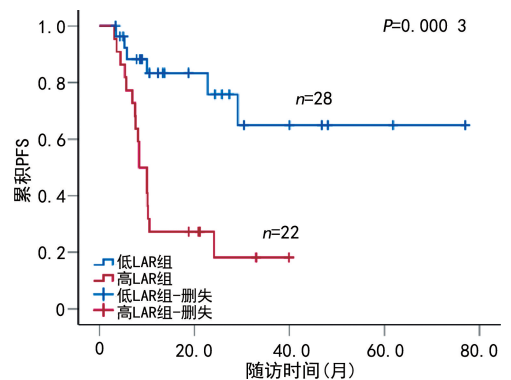


图 2 LAR 与 DLBCL 患者 PFS 的关系

2.4 LAR 联合 IPI 对 DLBCL 患者 PFS 的预测能力

采用 ROC 曲线下面积(AUC)衡量 IPI、LAR 联

合 IPI 两种模型对 DLBCL 患者 PFS 的预测能力,结果显示:IPI 判断 DLBCL 患者 PFS 的 AUC 为 0.698 [95%CI (0.552, 0.844), $P=0.017$], 灵敏度为 65.2%, 特异度为 66.7%;LAR 联合 IPI 判断 DLBCL 患者 PFS 的 AUC 为 0.754 [95%CI (0.615, 0.893), $P=0.002$], 灵敏度为 78.3%, 特异度为 66.7%, 见图 3。

表 2 50 例 DLBCL 患者 COX 比例风险回归单因素分析

变量	HR(95%CI)	P
年龄(≥ 68 岁 vs. < 68 岁)	1.550(0.676,3.553)	0.301
性别(女 vs. 男)	0.697(0.300,1.618)	0.401
Ki-67($\geq 75\%$ vs. $< 75\%$)	3.025(1.108,8.259)	0.031
IPI(≥ 4 vs. < 4)	3.090(1.296,7.367)	0.011
分期(IV期 vs. I~III期)	2.712(1.006,7.314)	0.049
结外侵犯部位数(> 1 个 vs. 0~1个)	1.624(0.712,3.707)	0.249
LAR(≥ 244.95 vs. < 244.95)	4.840(1.885,12.423)	0.001

表 3 50 例 DLBCL 患者 COX 比例风险回归多因素分析

变量	HR(95%CI)	P
Ki-67 ($\geq 75\%$ vs. $< 75\%$)	2.913(0.989,8.582)	0.052
IPI (≥ 4 vs. < 4)	1.163(0.368,3.677)	0.797
分期 (IV期 vs. I~III期)	1.219(0.363,4.093)	0.749
LAR (≥ 244.95 vs. < 244.95)	4.210(1.372,12.914)	0.012

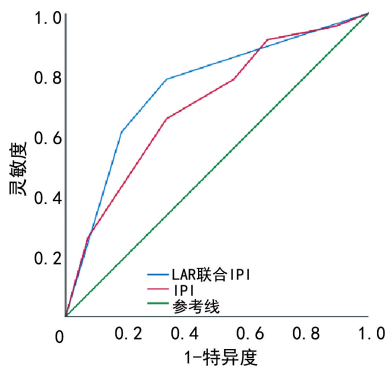


图 3 IPI 及其联合 LAR 判断 DLBCL 患者 PFS 的 ROC 曲线

3 讨论

DLBCL 是一种高度侵袭性 NHL,利用预后因素对其进行危险度分组有助于疾病的分层治疗。既往,IPI 一直作为判断侵袭性 NHL 的重要预后因素,但是随着利妥昔单抗联合化疗的应用,不同危险组 DLBCL 患者的生存率均明显提高,IPI 的预测能力逐渐下降^[10]。DLBCL 的其他预后参数如 GEP、基因突变分析、PET-CT 等,因价格及技术原因,临床上都难以广泛应用。因此,进一步寻找经济实用且可靠性较强的 DLBCL 预后指标很有必要。

CHUNG 等^[11]对 46 例 DLBCL 进行回顾性研究,COX 单因素分析发现血清 LDH 升高患者发生死亡的风险是 LDH 正常患者的 3.20 倍($P=0.031$),进一步多因素分析表明 LDH 是影响 DLBCL 患者总生存率(overall survival, OS)的独立因素。GENG 等^[12]进行的一项回顾性研究总计纳入 113 例 DLBCL 患者,结果发现高 LDH 水平与高 D-二聚体水平相关,COX 单因素及多因素分析均表明 LDH 水平升高与 DLBCL 患者的 OS 降低密切相关。近期 RABINOVICH 等^[13]研究亦发现,LDH 升高时 DLBCL 患者的 OS 明显降低,进一步分析表明 LDH 是患者 OS 的独立影响因素。DEGHANI 等^[14]研究表明,调节性 T 淋巴细胞与 DLBCL 患者预后密切相关,较高的外周血调节性 T 淋巴细胞计数预示着患者获得更好的化疗反应率及更低的疾病复发率。HOU 等^[15]研究发现,与健康对照人群相比,新诊断为 DLBCL 的患者 CD3⁺、CD4⁺、CD8⁺ T 淋巴细胞及自然杀伤细胞(NK 细胞)计数均明显降低;与 IPI 0~2 分 DLBCL 患者相比,IPI 3~5 分患者 CD3⁺、CD4⁺、CD8⁺ T 淋巴细胞及 NK 细胞计数均有下降的趋势。SHIN 等^[9]研究表明,确诊时 ALC 减少与 DLBCL 分期晚、IPI 高密切相关。以上表明,高 LDH 和低 ALC 是影响 DLBCL 患者预后的两个重要危险因素。

国外学者 KEANE 等^[16]将 LDH、ALC 两个指标组合起来,分析 LAR 对 DLBCL 患者预后的影响。该研究总计纳入 210 例 DLBCL 患者,所有患者均接受 R-CHOP 方案化疗,结果发现高 LAR 组患者与低 LAR 组患者相比,5 年 PFS 和 OS 分别下降了 33.0%和 30.0%,差异有统计学意义($P<0.05$)^[16]。本研究发现,高 LAR 组 DLBCL 患者的 2 年 PFS 明显低于低 LAR 组患者,差异有统计学意义($P<0.001$),这与上述研究结果一致。进一步 COX 生存分析表明,高 LAR 组 DLBCL 患者发生肿瘤进展或死亡的风险是低 LAR 组患者的 4.840 倍($P=0.001$);多因素分析提示,高 LAR 是影响 DLBCL 患者 PFS 的独立危险因素。进一步分析表明,LAR 联合 IPI 预测 DLBCL 患者 PFS 的效能优于仅 IPI。

综上所述,LAR 对 DLBCL 患者预后具有重要影响。LAR 增高时,DLBCL 患者 PFS 明显下降,LAR 是判断 DLBCL 患者 PFS 的独立预测因子,可作为 IPI 判断患者预后一个很好的补充。此外,外周血 LDH 及 ALC 在临床上容易获得且成本低廉,利用 LAR 联合 IPI 判断 DLBCL 患者的 PFS 在临床上值得推广。

参考文献

- [1] MAHMOOD H, HABIB M, ASLAM W, et al. Clinicopathological spectrum of Diffuse Large B Cell lymphoma; a study targeting population yet unexplored in Pakistan [J]. BMC Res Notes, 2021, 14(1): 354.
- [2] NUVVULA S, DAHIYA S, PATEL S. The novel therapeutic landscape for relapsed/refractory diffuse large B cell lymphoma[J]. Clin Lymphoma Myeloma Leuk, 2022, 22(6): 362-372.
- [3] CHAN A, DOGAN A. Prognostic and predictive biomarkers in diffuse large B-cell lymphoma[J]. Surg Pathol Clin, 2019, 12(3): 699-707.
- [4] PAPAGEORGIOU S G, THOMOPOULOS T P, KATAGAS I, et al. Prognostic molecular biomarkers in diffuse large B-cell lymphoma in the rituximab era and their therapeutic implications[J/OL]. Ther Adv Hematol. (2021-05-24) [2022-04-21]. <https://doi.org/10.1177/2040620721101398>.
- [5] HUANG H, FAN L, FU D, et al. Clinical characteristics and outcomes of patients with diffuse large B cell lymphoma treated with R-CHOP-like or CHOP-like regimens; an 8-year experience from a single center[J]. Ann Palliat Med, 2020, 9(4): 1442-1452.
- [6] LUO H, YI P, WANG W, et al. Clinicopathological features, treatment, and prognosis in primary diffuse large B cell lymphoma of the breast; a retrospective study of 46 patients[J]. Med Sci Monit, 2019, 25: 8671-8682.
- [7] WANG W, YIN J, ZHANG W, et al. Novel model predicts prognosis for patients with diffuse large B-cell lymphoma in first relapse after initial R-CHOP therapy; a single-institution study in China[J/OL]. J Int Med Res. (2021-04-12) [2022-04-21]. <https://doi.org/10.1177/0300060521100297>.
- [8] HAN B, KIM S, KOH J, et al. Immunophenotypic landscape and prognosis of diffuse large B-Cell lymphoma with MYC/BCL2 double expression; an analysis of a prospectively immunoprofiled cohort[J]. Cancers (Basel), 2020, 12(11): 3305.
- [9] SHIN H J, KIM D Y, CHUNG J S, et al. Prognostic impact of peripheral blood T-Cell subsets at the time of diagnosis on survival in patients with diffuse large B-Cell lymphoma[J]. Acta Haematol, 2021, 144(4): 427-437.
- [10] RUPPERT A S, DIXON J G, SALLES G, et al. International prognostic indices in diffuse large B-cell lymphoma; a comparison of IPI, R-IPI, and NCCN-IPI[J]. Blood, 2020, 135(23): 2041-2048.
- [11] CHUNG K M, CHANG S T, HUANG W T, et al. Bcl-6 expression and lactate dehydrogenase level predict prognosis of primary gastric diffuse large B-cell lymphoma[J]. J Formos Med Assoc, 2013, 112(7): 382-389.
- [12] GENG Y D, CHEN Y R, JIN J, et al. Prognostic value of D-dimer in patients with diffuse large b-cell lymphoma; a retrospective study [J]. Curr Med Sci, 2019, 39(2): 222-227.
- [13] RABINOVICH E, PRADHAN K, SICA R A, et al. Elevated LDH greater than 400 U/L portends poorer overall survival in diffuse large B-cell lymphoma patients treated with CD19 CAR-T cell therapy in a real world multi-ethnic cohort[J]. Exp Hematol Oncol, 2021, 10(1): 55.
- [14] DEHGHANI M, KALANI M, GOLMOGHADDAM H, et al. Aberrant peripheral blood CD4⁺ CD25⁺ FOXP3⁺ regulatory T cells/T helper-17 number is associated with the outcome of patients with lymphoma[J]. Cancer Immunol Immunother, 2020, 69(9): 1917-1928.
- [15] HOU H, LUO Y, TANG G, et al. Dynamic changes in peripheral blood lymphocyte subset counts and functions in patients with diffuse large B cell lymphoma during chemotherapy [J]. Cancer Cell Int, 2021, 21(1): 282.
- [16] KEANE C, TOBIN J, TALAULIKAR D, et al. A high LDH to absolute lymphocyte count ratio in patients with DLBCL predicts for a poor intratumoral immune response and inferior survival[J]. Oncotarget, 2018, 9(34): 23620-23627.