

论著·临床研究 doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2022.23.004

136 例弥漫大 B 细胞淋巴瘤患者临床预后研究*

汪君娣¹, 李燕², 柴笑², 亢倩², 陈莹², 赵鹏², 何玲²,

张燕², 李艳菊², 李梦醒², 王季石², 卢英豪^{2△}

(1. 贵州医科大学临床医学系, 贵阳 550001; 2. 贵州医科大学附属医院血液内科, 贵阳 550001)

[摘要] **目的** 探讨影响弥漫大 B 细胞淋巴瘤(DLBCL)患者预后的危险因素, 并着重分析外周血淋巴细胞计数/单核细胞计数(LMR)、LMR/乳酸脱氢酶(LDH)对 DLBCL 患者预后的参考价值。**方法** 回顾性分析 2013 年 1 月至 2019 年 1 月贵州医科大学附属医院收治的 136 例初诊 DLBCL 患者的临床资料, 采用受试者工作特征曲线计算 LMR、LMR/LDH 最佳截断值, 分析不同水平患者[高 LMR 组(>2.75 , 64 例)、低 LMR 组(≤ 2.75 , 72 例)、高 LMR/LDH 组(>1.12 , 78 例)和低 LMR/LDH 组(≤ 1.12 , 58 例)]临床特征的差异; 单因素生存分析采用 Kaplan-Meier 法, 多变量生存分析采用 Cox 回归法。**结果** 与高 LMR、LMR/LDH 组患者比较, 低 LMR、LMR/LDH 组患者临床分期更晚, 一般体能状态评分(ECOG 评分)更高, 淋巴结结外受累部位更多, 国际预后指数(IPI)评分更高, 差异均有统计学意义($P < 0.05$)。年龄、ECOG 评分、瘤灶长径、淋巴结结外受累部位、临床分期、IPI 评分、乙型肝炎表面抗原(HBsAg)、 β_2 -微球蛋白(β_2 -MG)、利妥昔单抗使用与否、LMR、LMR/LDH 对患者 3 年总体生存(OS)率、无进展生存(PFS)率均具有明显影响, 年龄、HBsAg、利妥昔单抗使用与否、LMR/LDH 是影响患者 3 年 PFS 率、OS 率的独立危险因素, 差异均有统计学意义($P < 0.05$)。**结论** 初诊时年龄、HBsAg、利妥昔单抗使用与否、LMR/LDH 是 DLBCL 的独立预后影响因素。

[关键词] 弥漫大 B 细胞淋巴瘤; 淋巴细胞/单核细胞比值; 乳酸脱氢酶; 危险因素; 预后

[中图分类号] R551.2

[文献标识码] A

[文章编号] 1671-8348(2022)23-3976-07

Study on clinical prognosis of 136 patients with diffuse large B-cell lymphoma*

WANG Jundi¹, LI Yan², CHAI Xiao², KANG Qian², CHEN Ying², ZHAO Peng²,

HE Ling², ZHANG Yan², LI Yanju², LI Mengxing², WANG Jishi², LU Yinghao^{2△}

(1. Faculty of Clinical Medicine, Guizhou Medical University, Guiyang, Guizhou 550001,

China; 2. Department of Hematology, Affiliated Hospital of Guizhou

Medical University, Guiyang, Guizhou 550001, China)

[Abstract] **Objective** To explore the risk factors affecting the prognosis of the patients with diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL), and to mainly analyze the reference value of peripheral blood lymphocytes/monocytes ratio (LMR) and LMR/lactate dehydrogenase ratio (LMR/LDH) on the prognosis of DLBCL. **Methods** The clinical data of 136 patients with initially diagnosed DLBCL treated in the Affiliated Hospital of Guizhou Medical University from January 2013 to January 2019 were analyzed retrospectively. The optimal cut-off values of LMR and LMR/LDH were calculated by adopting the receiver operating characteristic (ROC) curve. The differences of clinical characteristics were analyzed between different levels of the patients [high LMR group (>2.75), 64 cases, low LMR group (≤ 2.75), 72 cases, high LMR/LDH group (>1.12), 78 cases] and low LMR/LDH group (≤ 1.12 , 58 cases). The Kaplan-Meier method was used for conducting the univariate survival analysis. The Cox regression method was adopted to conduct the multivariable survival analysis. **Results** Compared with the high LMR and LMR/LDH groups, the clinical stage in the low LMR and LMR/LDH groups was later, the ECOG score was higher, more involved sites out of lymph nodes and the IPI score was higher, and the differences were statistically significant ($P < 0.05$). The age, ECOG score, long diameter of tumor lesion, number of involvement sites out of lymph node, clinical stage, IPI score, HBsAg, β_2 -MG, whether using rituximab, LMR and LMR/LDH had significant effects on the 3-year overall survival rate

* 基金项目: 国家自然科学基金项目(82060035); 贵州省卫生健康委员会项目(gzwmkj2020-1-079)。 作者简介: 汪君娣(1993—), 住院医师, 在读硕士研究生, 主要从事血液肿瘤治疗的研究。 △ 通信作者, E-mail: 547440167@qq.com。

(OS) and 3-year progression-free survival rate (PFS) ($P < 0.05$). The age, HBsAg, whether using rituximab and LMR/LDH were the independent risk factors affecting 3-year PFS and OS in the patients with DLBCL ($P < 0.05$). **Conclusion** The age at initial diagnosis, HBsAg, whether using rituximab and LMR/LDH are the independent poor prognostic factors for DLBCL ($P < 0.05$).

[Key words] diffuse large B-cell lymphoma; lymphocytes/monocytes ratio; lactate dehydrogenase; risk factors; prognosis

弥漫大 B 细胞淋巴瘤(DLBCL)是最常见的非霍奇金淋巴瘤(NHL)^[1],占 NHL 的 30%~40%,在病理形态、细胞遗传学和临床表现及预后方面均具有较高的侵袭性和异质性^[2]。目前,临床应用最广泛的 DLBCL 风险评估体系为国际预后指数(IPI)评分^[3],随着利妥昔单抗和免疫治疗的广泛应用,传统 IPI 评分对预后评估价值显著降低^[4];此外,该预后评分主要参考了临床参数,忽略了对淋巴瘤患者发病起重要作用的宿主免疫情况和肿瘤本身的生物学特征,而分子生物学和基因表达谱检测费用较昂贵,检测难度较大。因此,寻找简单、经济的预测指标成为临床研究热点。有研究发现,淋巴细胞计数/单核细胞计数(LMR)、乳酸脱氢酶(LDH)在一定程度上反映了宿主的免疫状态和肿瘤微环境,是预测 DLBCL 患者病情的可靠标志物^[5-6],且该数据容易获得、价格低廉、数据客观,基于此,本研究通过回顾性分析近 6 年来本院诊治的 DLBCL 患者的临床资料,探讨了影响 DLBCL 患者预后的危险因素,并着重分析了治疗前外周血 LMR、LMR/LDH 水平与预后及其临床指标的关系,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

收集 2013 年 1 月至 2019 年 1 月贵州医科大学附属医院收治的 136 例初诊 DLBCL 患者的临床资料,根据 2016 版 WHO 造血与淋巴组织分类确诊为 DLBCL,排除病变累及骨髓,以及心、肺、肝、肾功能不全,严重感染及合并其他肿瘤患者。患者一般资料包括性别、年龄、临床分期、一般体能状态评分(ECOG 评分)、IPI 评分、淋巴结结外受累部位数、骨髓穿刺报告和诊断时是否伴有 B 症状(发热、盗汗、体重下降等),影像学资料包括超声、CT 或正电子发射断层扫描/CT、磁共振成像等一项或多项检查,实验室检测资料包括初诊时血常规(外周血淋巴细胞计数、单核细胞计数等)和生化指标[肝功能、肾功能、LDH、 β_2 -微球蛋白(β_2 -MG)等]。依据 LMR、LDH 检测水平分为高 LMR 组(> 2.75 U/L, 64 例)、低 LMR 组(≤ 2.75 U/L, 72 例)、高 LMR/LDH 组(> 1.12 U/L, 78 例)和低 LMR/LDH 组(≤ 1.12 U/L, 58 例)。本研究获得医院伦理委员会批准。

1.2 方法

1.2.1 治疗方法

136 例患者中接受环磷酰胺、脂质体阿霉素/阿霉

素、长春新碱联合泼尼松(CHOP)方案治疗 26 例,其中 CHOP 方案治疗 8 例(CHOP 无 R 组),依托泊苷联合 CHOP(EPOCH)方案治疗 18 例(EPOCH 无 R 组);接受利妥昔单抗联合 CHOP(R-CHOP)或 EPOCH(R-EPOCH)方案治疗 110 例,其中 R-CHOP 方案治疗 84 例(CHOP-R 组),R-EPOCH 方案治疗 26 例(EPOCH-R 组)。治疗 21 d 为 1 个周期,共 2~8 个周期。将是否使用利妥昔单抗分别进行生存分析,化疗方案 CHOP \pm R 中 CHOP 方案 8 例、R-CHOP 方案 84 例(CHOPR 组),化疗方案 EPOCH \pm R 中, EPOCH 方案 18 例, R-EPOCH 方案 26 例, R 组与无 R 组。

1.2.2 观察指标与随访

观察各组患者总体生存(OS)率、无进展生存(PFS)率以评估其生存情况。OS 为从患者确诊至死亡或最后一次随访的时间;PFS 为从患者治疗至疾病进展、复发、死亡或末次随访时间。随访截止日期为 2021 年 10 月 27 日。136 例患者随访时间 2~82 个月,中位随访时间 46 个月。

1.3 统计学处理

采用 SPSS26.0 统计软件进行数据分析,计数资料以率表示,采用 χ^2 检验。绘制受试者工作特征(ROC)曲线获得 LMR、LMR/LDH 最佳临界值,采用 Kaplan-Meier 法进行单因素生存分析,采用 Cox 回归法行多变量生存分析。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 LMR、LMR/LDH 临界值的确定

根据 LMR、LMR/LDH 绘制 ROC 曲线获得最佳 LMR 临界值为 2.7,曲线下面积(AUC)为 0.621,灵敏度为 0.525,特异度为 0.714,95%可信区间(95%CI)为 0.516~0.726。最佳 LMR/LDH 临界值为 1.12%,AUC 为 0.681,灵敏度为 0.673,特异度为 0.714,95%CI 为 0.577~0.786,差异有统计学意义($P < 0.05$),证实二者均可作为 DLBCL 患者的预后预测指标,LMR/LDH 的 AUC $>$ LMR,因此,LMR/LDH 对疾病预后的预测价值更大。见图 1。

2.2 LMR、LMR/LDH 与临床特征的关系

与高 LMR 组比较,低 LMR 组的 ECOG 评分(≥ 2 分)、淋巴结结外受累部位数(≥ 2 个)、临床分期(III~IV 期)、IPI 评分(3~5 分)比例更高,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。与高 LMR/LDH 组比较,低

LMR/LDH 组的年龄 (> 60 岁)、ECOG 评分 (≥ 2 分)、瘤灶长径 (≥ 7.5 cm)、淋巴结结外受累部位数 (≥ 2 个)、临床分期 (Ⅲ ~ Ⅳ 期)、IPI 评分 (3 ~ 5 分)、β₂-MG (> 3 mg/L)、LDH (> 245 U/L) 比例更高, 差异均有统计学意义 $P < 0.05$ 。见表 1。

2.3 LMR、LMR/LDH 与生存期的关系

低 LMR 组患者 3 年 PFS 率 (67.1%)、OS (71.6%) 均明显低于高 LMR 组 (分别为 81.1%、81.7%), 低 LMR/LDH 组患者 3 年 PFS 率 (57.4%)、OS 率 (61.2%) 均明显低于高 LMR/LDH 组 (分别为 85.4%、87.5%), 差异均有统计学意义 ($P < 0.05$)。高 LMR 组、高 LMR/LDH 组患者 3 年 PFS、OS 更高, 预后更好。见图 2。

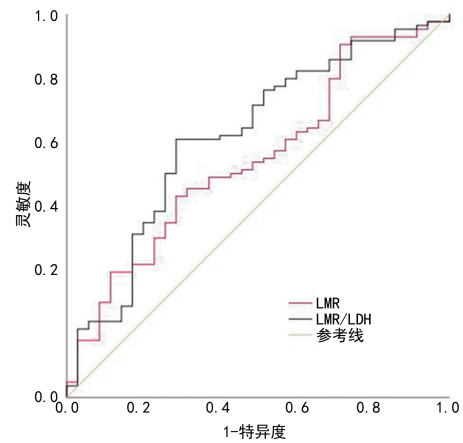


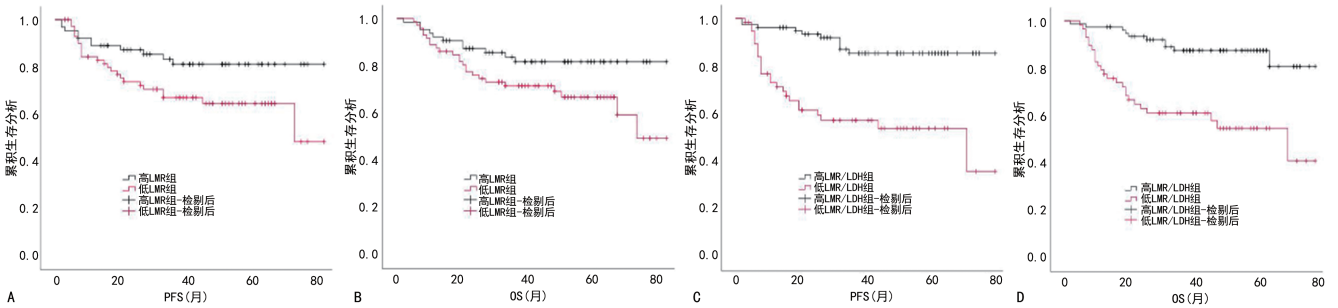
图 1 LMR、LMR/LDH 的 ROC 曲线

表 1 各组患者一般资料比较 [n (%)]

项目	低 LMR 组 (n=72)	高 LMR 组 (n=64)	P	低 LMR/LDH 组 (n=58)	高 LMR/LDH 组 (n=78)	P	合计
年龄			0.311			0.017	
≤ 60 岁	52(72.2)	51(79.7)		38(65.5)	65(83.3)		103(75.7)
> 60 岁	20(27.8)	13(20.3)		20(34.5)	13(16.7)		33(24.3)
性别			0.951			0.130	
男	42(58.3)	37(57.8)		38(65.5)	41(52.6)		79(58.1)
女	30(41.7)	27(42.2)		20(34.5)	37(47.4)		57(41.9)
ECOG 评分			0.042			0.030	
0 ~ < 2 分	56(77.8)	58(90.6)		44(75.9)	70(89.7)		114(83.8)
2 ~ 5 分	16(22.2)	6(9.4)		14(24.1)	8(10.3)		22(16.2)
B 症状			0.494			0.394	
无	42(58.3)	41(64.1)		33(56.9)	50(64.1)		83(61.0)
有	30(41.7)	23(35.9)		25(43.1)	28(35.9)		53(39.0)
瘤灶长径			0.726			0.030	
< 7.5 cm	58(80.6)	50(78.1)		41(70.7)	67(85.9)		108(79.4)
≥ 7.5 cm	14(19.4)	14(21.9)		17(29.3)	11(14.1)		28(20.6)
淋巴结结外受累部位数			0.032			0.001	
< 2 个	44(61.1)	50(78.1)		29(50.0)	65(83.3)		94(69.1)
≥ 2 个	28(38.9)	14(21.9)		29(50.0)	13(16.7)		42(30.9)
临床分期			0.043			0.001	
I ~ II 期	28(38.9)	36(56.2)		15(25.9)	49(62.8)		64(47.1)
III ~ IV 期	44(61.1)	28(43.8)		43(74.1)	29(37.2)		72(52.9)
IPI 评分			0.004			0.001	
0 ~ < 3 分	45(62.5)	54(84.4)		27(46.6)	72(92.3)		99(72.8)
3 ~ 5 分	27(37.5)	10(15.6)		31(53.4)	6(7.7)		37(27.2)
乙型肝炎病毒表面抗原 (HBsAg)			0.528			0.218	
阴性	59(81.9)	55(85.9)		46(79.3)	68(87.2)		114(83.8)
阳性	13(18.1)	9(14.1)		12(20.7)	10(12.8)		22(16.2)
β ₂ -MG			0.088			0.001	
≤ 3 mg/L	52(72.2)	54(84.4)		37(63.8)	69(88.5)		106(77.9)

续表 1 各组患者一般资料比较[n(%)]

项目	低 LMR 组 (n=72)	高 LMR 组 (n=64)	P	低 LMR/LDH 组 (n=58)	高 LMR/LDH 组 (n=78)	P	合计
>3 mg/L	20(27.8)	10(15.6)		21(36.2)	9(11.5)		30(22.1)
LDH			0.192			0.001	
≤245 U/L	35(48.6)	24(37.5)		13(22.4)	46(59.0)		59(43.4)
>245 U/L	37(51.4)	40(62.5)		45(77.6)	32(41.0)		77(56.6)
化疗方案			0.914			0.163	
CHOP±R	49(68.1)	43(67.2)		43(74.1)	49(62.8)		92(67.6)
EPOCH±R	23(31.9)	21(32.8)		15(25.9)	29(37.2)		44(32.4)
使用利妥昔单抗			0.589			0.688	
无	15(20.8)	11(17.2)		12(20.7)	14(17.9)		26(19.1)
有	57(79.2)	53(82.8)		46(79.3)	64(82.1)		110(80.9)



A: 高、低 LMR 组患者 3 年 PFS 率比较; B: 高、低 LMR 组患者 3 年 OS 率比较; C: 高、低 LMR/LDH 组患者 3 年 PFS 率比较; D: 高、低 LMR/LDH 组患者 3 年 OS 率比较。

图 2 LMR、LMR/LDH 与生存期的关系

2.4 预后相关危险因素

年龄、ECOG 评分、瘤灶长径、淋巴结结外受累部位、临床分期、IPI 评分、HBsAg、β₂-MG、利妥昔单抗使用与否、LMR、LMR/LDH 是患者 3 年 OS 率、PFS 率预后不良的危险因素，年龄、HBsAg、是否使用利妥昔单抗、LMR/LDH 是影响患者 3 年 PFS 率、OS

率的独立危险因素，LMR/LDH 的预测价值比 LMR 更优，见表 2、3。

2.5 加用利妥昔单抗与生存期的关系

CHOP、EPOCH R 组患者 3 年 PFS 率、OS 率均高于各自 CHOP、EPOCH 无 R 组，但差异均无统计学意义(P>0.05)。见表 4。

表 2 预后相关危险因素单因素分析

项目	n	3 年 PFS 率(%)	χ ²	P	3 年 OS 率(%)	χ ²	P
年龄			6.212	0.013		5.483	0.019
≤60 岁	103	78.5			80.6		
>60 岁	33	58.5			63.2		
性别			0.952	0.329		0.846	0.358
男	79	71.4			72.4		
女	57	69.8			81.8		
ECOG 评分			6.431	0.011		8.310	0.004
0~<2 分	114	77.9			79.8		
2~5 分	22	52.2			58.0		
B 症状			0.098	0.755		0.188	0.664
无	83	73.4			75.1		
有	53	74.0			78.1		
瘤灶长径			7.159	0.007		8.163	0.004
<7.5 cm	108	78.7			80.7		

续表 2 预后相关危险因素单因素分析

项目	<i>n</i>	3 年 PFS 率(%)	χ^2	<i>P</i>	3 年 OS 率(%)	χ^2	<i>P</i>
≥ 7.5 cm	28	54.1			58.5		
淋巴结结外受累部位数			11.937	0.001		13.105	0.001
<2 个	94	82.4			85.7		
≥ 2 个	42	58.1			55.1		
临床分期			7.044	0.008		6.205	0.013
I~II 期	64	84.0			86.4		
III~IV 期	72	54.9			67.4		
IPI 评分			20.074	0.001		21.826	0.001
0~<3 分	99	83.0			73.7		
3~5 分	37	49.5			47.7		
HBsAg			6.301	0.012		6.203	0.013
阴性	114	77.0			79.8		
阳性	22	56.7			58.2		
β_2 -MG			7.544	0.006		6.578	0.010
≤ 3 mg/L	106	78.5			81.2		
> 3 mg/L	30	56.2			59.1		
LDH			1.769	0.184		2.107	0.147
≤ 245 U/L	59	80.5			76.8		
> 245 U/L	77	73.0			72.1		
化疗方案			1.623	0.203		2.173	0.140
CHOP \pm R	92	77.6			79.8		
EPOCH \pm R	44	65.4			68.8		
使用利妥昔单抗			6.760	0.009		7.108	0.008
无	26	52.0			59.0		
有	110	78.6			80.3		
LMR			4.520	0.034		4.109	0.043
≤ 2.75	72	67.1			71.6		
> 2.75	64	81.1			81.7		
LMR/LDH			19.447	0.001		18.210	0.001
≤ 1.12	58	57.4			61.2		
> 1.12	78	85.4			87.5		

表 3 预后相关危险因素多因素分析

变量	3 年 PFS 率			3 年 OS 率		
	风险比	95%CI	<i>P</i>	风险比	95%CI	<i>P</i>
年龄	0.358	0.142~0.902	0.029	0.356	0.142~0.891	0.027
ECOG 评分	0.756	0.279~2.047	0.582	0.688	0.246~1.927	0.477
瘤灶长径	0.502	0.216~1.168	0.110	0.448	0.187~1.074	0.072
结外受累数	0.637	0.216~1.876	0.413	0.659	0.209~2.075	0.476
临床分期	0.961	0.332~2.783	0.941	1.116	0.381~3.270	0.841
IPI 评分	0.957	0.234~3.918	0.952	0.759	0.175~3.293	0.712
HBsAg	0.360	0.156~0.829	0.016	0.392	0.170~0.892	0.028
β_2 -MG	0.787	0.341~1.817	0.575	0.962	0.429~2.157	0.925
使用利妥昔单抗	3.565	1.519~8.367	0.004	3.759	1.584~8.921	0.003
LMR	1.239	0.509~3.017	0.637	1.267	0.520~3.092	0.603
LMR/LDH	0.344	0.124~0.956	0.041	0.345	0.123~0.965	0.043

表 4 加用利妥昔单抗与生存期的关系

项目	n	PFS(%)	χ^2	P	OS(%)	χ^2	P
CHOP±R	92		2.809	0.094		2.948	0.086
CHOP 无 R 组	8	57.1			60.0		
CHOP R 组	84	79.6			81.7		
EPOCH±R	44		2.171	0.141		2.217	0.136
EPOCH 无 R 组	18	51.7			59.6		
EPOCH R 组	26	75.2			75.4		

3 讨 论

肿瘤微环境即肿瘤细胞发生、发展、转移的内在病理环境,主要由肿瘤细胞、免疫细胞、骨髓源性炎症细胞为主的免疫微环境和以内皮细胞、脂肪细胞、间充质干细胞为主的非免疫微环境组成^[7]。在肿瘤微环境中,淋巴细胞不仅能直接消灭肿瘤细胞及其微小转移灶,还能抑制肿瘤细胞增殖和转移,反映了机体对肿瘤细胞的免疫监视能力^[7-8]。因此,外周血淋巴细胞减少提示宿主免疫功能不全,增加了肿瘤复发和转移的风险。单核细胞能迁移至肿瘤局部微环境分化成肿瘤相关巨噬细胞,通过分泌蛋白水解酶、表皮生长因子、纤溶酶等信号分子刺激肿瘤生长和肿瘤新生血管生成,促进肿瘤细胞增殖、侵袭和转移^[9-10];另一方面其可以促进程序性细胞死亡分子 1 的表达,抑制宿主抗肿瘤细胞功能,从而帮助肿瘤细胞免疫逃离^[11-12]。故淋巴细胞计数越低,单核细胞计数越高,LMR 越低,恶性肿瘤患者预后越差。然而仅用 LMR 判断患者预后仍有其局限性,肿瘤患者预后不仅受免疫系统的影响,也与肿瘤本身的基因、病理类型、肿瘤负荷有关^[13-15]。LDH 作为一种广泛存在人体组织中的糖酵解酶,与患者的肿瘤负荷及代谢状态高度相关^[16]。在肿瘤微环境中,瘤细胞快速增殖消耗大量氧气,LDH 在缺氧条件下催化丙酮酸生成大量乳酸,而高水平的乳酸可诱导巨噬细胞炎症蛋白、白细胞介素-10、CD163 等趋化因子和细胞因子释放,促进单核细胞聚集并分化为肿瘤相关巨噬细胞,还可通过削弱 T 淋巴细胞的抗肿瘤效应,导致肿瘤免疫微环境的局部抑制^[16-17]。因此,LDH 与肿瘤免疫功能联系紧密,不可分割,将提示机体免疫的 LMR 与反映肿瘤负担的 LDH 联合起来能更好地预测患者生存率,是预测 DLBCL 患者预后经济、快捷的生物学指标^[17-19]。

本研究对纳入的 136 例 DLBCL 患者的临床特征比较结果显示,低 LMR、LMR/LDH 组患者临床分期更晚,ECOG 评分更高,淋巴结外受累部位更多,IPI 评分更高,3 年 PFS 率、OS 率更低,提示低 LMR、LMR/LDH 组患者预后欠佳。根据 LMR、LMR/LDH 绘制的 ROC 曲线得出 LMR、LMR/LDH 的 AUC 分别为 0.621、0.681,差异有统计学意义($P < 0.05$),说明二者均可作为 DLBCL 患者的预后指标,

但 LMR/LDH 的 $AUC > LMR$,证明了 LMR/LDH 对疾病预后的预测价值更大。本研究单因素分析结果显示,LMR、LMR/LDH 均是预测 DLBCL 患者预后的危险因素,多因素分析仅提示 LMR/LDH 是预测患者生存的独立危险因素,差异均有统计学意义($P < 0.05$),因此,无论是 ROC 曲线还是多因素分析均证实 LMR/LDH 预测疾病预后的优越性。LMR/LDH 可作为一种有效的预后工具辅助 IPI 评分对 DLBCL 患者进行更精准的危险分层。

本研究证实,年龄、ECOG 评分、瘤灶长径、淋巴结外受累部位、IPI 评分、HBsAg、 β_2 -MG、是否使用利妥昔单抗、LMR、LMR/LDH 与患者预后相关,其中年龄、HBsAg、是否使用利妥昔单抗、LMR/LDH 是影响 DLBCL 患者 3 年 PFS、OS 的独立危险因素。年龄作为 IPI 评分的重要组成部分,也是 DLBCL 患者一个非常重要的预后评估因子,随着利妥昔单抗的普及,传统 IPI 评分评估预后的价值显著降低,2014 年 ZHOU 等^[4]对 IPI 评分进一步改良形成了 NCCN-IPI 评分,NCCN-IPI 评分进一步增加了高龄的积分权重。高龄患者预后差可能是因为年长患者染色体变异率更高,ECOG 评分更高,免疫功能低下,且往往合并各种基础疾病,对放化疗耐受性差,最终导致患者长期生存时间明显缩短,本研究再次证实,高龄是 DLBCL 患者的独立预后危险因素,与国内外研究结果一致^[20]。

众多流行病学证据均表明,乙型肝炎病毒感染患者患 DLBCL 的风险比普通人群更高,既往已有研究证实,HBsAg 阳性 DLBCL 患者 IPI 评分更高,分期更晚,年龄较小,化疗时肝损害较频繁,HBsAg 阳性是提示 DLBCL 患者预后差的独立危险因素^[21]。本研究结果再次验证了无论是单因素还是多因素分析 HBsAg 均是指导 DLBCL 患者预后的重要参数,因此,接受免疫抑制治疗的患者均应接受乙型肝炎病毒筛查。

联合利妥昔单抗的 CHOP 方案是目前治疗 DLBCL 患者的一线治疗方案^[22]。本研究单因素分析结果显示,利妥昔单抗的应用明显改善了患者生存率,多因素分析也提示使用利妥昔单抗是影响患者预后的独立危险因素。因此,本研究在化疗方案 CHOP 士

R 与 EPOCH±R 中将是否使用利妥昔单抗分别进行生存分析,结果显示,联合利妥昔单抗化疗方案治疗的患者 3 年 PFS 率、OS 率均更高,但差异无统计学意义($P>0.05$),造成这一结果的原因可能与亚组研究样本量太少有关。

目前,关于单独 LMR 及 LDH 对 DLBCL 预后影响的研究很多见,而对 LMR/LDH 与 DLBCL 预后影响的文献报道较少见,本研究证明了年龄、HBsAg 是否阳性、是否使用利妥昔单抗、LMR/LDH 是预测 DLBCL 患者生存的独立影响因素,可与已建立的预后工具结合使用,辅助对 DLBCL 患者进行风险分层,便于对患者进行个体化、精确化的治疗。但本研究仍存在一些局限性:(1)人群不同、实验室检测方法不同,导致 LMR/LDH 截断值各有差异;(2)本研究为小样本回顾性研究,存在一定的局限性,尚需要多中心、大量样本的研究进一步印证本研究结论。

参考文献

- [1] TERAS L R, DESANTIS C E, CERHAN J R, et al. 2016 US lymphoid malignancy statistics by World Health Organization subtypes[J]. *CA Cancer J Clin*, 2016, 66(6):443-459.
- [2] SANGALETTI S, LANNELLI F, ZANARDI F, et al. Intra-tumour heterogeneity of diffuse large B-cell lymphoma involves the induction of diversified stroma-tumour interfaces [J]. *Ebio Med*, 2020, 61:103055.
- [3] SHIPP M. A predictive model for aggressive non-Hodgkin's lymphoma[J]. *N Engl J Med*, 1993, 329(14):987-994.
- [4] ZHOU Z, SEHN L H, RADEMAKER A W, et al. An enhanced International Prognostic Index (NCCN-IPI) for patients with diffuse large B-cell lymphoma treated in the rituximab era[J]. *Blood*, 2014, 123(6):837-842.
- [5] LV J, ZHOU Z, WANG J, et al. Prognostic value of lactate dehydrogenase expression in different cancers: a meta-analysis[J]. *Am J Med Sci*, 2019, 358(6):412-421.
- [6] WANG J, GAO K, LEI W, et al. Lymphocyte-to-monocyte ratio is associated with prognosis of diffuse large B-cell lymphoma: correlation with CD163 positive M2 type tumor-associated macrophages, not PD-1 positive tumor-infiltrating lymphocytes[J]. *Oncotarget*, 2017, 8(3):5414-5425.
- [7] BALTA E, WABNITZ G H, SAMSTAG Y. Hijacked immune cells in the tumor microenvironment: molecular mechanisms of immunosuppression and cues to improve T cell-based immunotherapy of solid tumors[J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(11):5736.
- [8] SWEISS K, LEE J, MAHMUD N, et al. Combined immune score of lymphocyte to monocyte ratio and immunoglobulin levels predicts treatment-free survival of multiple myeloma patients after autologous stem cell transplant[J]. *Bone Marrow Transplant*, 2020, 55(1):199-206.
- [9] VITALE I, MANIC G, COUSSENS L M, et al. Macrophages and metabolism in the tumor microenvironment[J]. *Cell Metab*, 2019, 30(1):36-50.
- [10] CHEN Y, SONG Y, DU W, et al. Tumor-associated macrophages: an accomplice in solid tumor progression[J]. *J Biomed Sci*, 2019, 26(1):78.
- [11] JIANG X, WANG J, DENG X, et al. Role of the tumor microenvironment in PD-L1/PD-1-mediated tumor immune escape [J]. *Mol Cancer*, 2019, 18(1):10.
- [12] SHEN L, ZHOU Y, HE H, et al. Crosstalk between Macrophages, T Cells, and Iron Metabolism in Tumor Microenvironment [J]. *Oxid Med cell longev*, 2021, 2021:8865791.
- [13] ELIA I, HAIGIS M C. Metabolites and the tumour microenvironment: from cellular mechanisms to systemic metabolism[J]. *Nat Metab*, 2021, 3(1):21-32.
- [14] MEIGNAN M, COTTEREAU A S, SPECHT L, et al. Total tumor burden in lymphoma-an evolving strong prognostic parameter[J]. *Br J Radiol*, 2021, 94(1127):20210448.
- [15] RENSHAW A A, GOULD E W. Improving reporting of tumor size in synoptic reports[J]. *Arch Pathol Lab Med*, 2021, 145(8):969-972.
- [16] VAN WILPE S, KOORNSTRA R, DEN B M, et al. Lactate dehydrogenase: a marker of diminished antitumor immunity[J]. *Oncoimmunology*, 2020, 9(1):1731942.
- [17] JI H, NIU X, YIN L, et al. Ratio of Immune Response to tumor burden predicts survival via regulating functions of lymphocytes and monocytes in diffuse large B-cell lymphoma[J]. *Cell Physiol Biochem*, 2018, 45(3):951-961.
- [18] 杨迪, 苏丽萍. 外周血淋巴细胞/单核细胞比值(LMR)及其与乳酸脱氢酶比(下转第 3987 页)

的参考依据。

参考文献

- [1] SUNG H, FERLAY J, SIEGEL R L, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries [J]. *CA Cancer J Clin*, 2021, 71(3): 209-249.
- [2] WHO Classification of Tumours Editorial Board. WHO classification of tumours. Thoracic Tumours [M]. 5th ed. Lyon: IARC Press, 2021.
- [3] 刘垚, 华晨辰, 范国华. 肺磨玻璃结节 HRCT 影像特征与肺腺癌病理分型的相关性研究 [J]. *医学影像学杂志*, 2020, 30(4): 588-592.
- [4] 唐翎, 仲建全, 冯浩, 等. 磨玻璃密度浸润性肺腺癌 CT 征象与 Ki-67 增殖指数的关系分析 [J]. *中国临床医学影像杂志*, 2021, 32(6): 410-413.
- [5] HANSELL D M, BANKIER A A, MACMAHON H, et al. Fleischner Society: glossary of terms for thoracic imaging [J]. *Radiology*, 2008, 246(3): 697-722.
- [6] 朱娜, 张传玉, 马宁, 等. 表现为肺磨玻璃结节的肺腺癌 CT 征象与表皮生长因子受体基因表达的关系 [J]. *中国医学影像学杂志*, 2021, 29(11): 1095-1099.
- [7] 戚洲卿. CT 影像联合肿瘤相关抗体对早期肺腺癌患者型别的鉴别诊断效果分析 [J]. *全科医学临床与教育*, 2019, 17(8): 693-696.
- [8] HU H, WANG Q, TANG H, et al. Multi-slice computed tomography characteristics of solitary pulmonary ground-glass nodules: differences between malignant and benign [J]. *Thorac Cancer*, 2016, 7(1): 80-87.
- [9] ZHANG H, CAI W, WANG Y, et al. CT and clinical characteristics that predict risk of EGFR mutation in non-small cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis [J]. *Int J Clin Oncol*, 2019, 24(6): 649-659.
- [10] 徐铭, 陈小刚. 多层螺旋 CT 诊断肺部单发结节临床分析 [J]. *医学影像学杂志*, 2019, 29(7): 1233-1236.
- [11] 刘子姗, 张敏鸽, 王敏可, 等. 微乳头及实性为主型浸润性肺腺癌的 CT 征象分析 [J]. *医学影像学杂志*, 2021, 31(11): 1893-1897.
- [12] 肖寿勇, 吴四云, 赵炜杰, 等. 浸润性肺腺癌高分辨率 CT 征象与病理亚型的对照研究 [J]. *临床放射学杂志*, 2022, 41(1): 75-80.
- [13] 黄定品, 傅钢泽, 项益岚, 等. 纯磨玻璃肺小腺癌内异常空气支气管征与病理亚型的相关性 [J]. *医学影像学杂志*, 2019, 29(12): 2047-2050.
- [14] HAN X, FAN J, GU J, et al. CT features associated with EGFR mutations and ALK positivity in patients with multiple primary lung adenocarcinomas [J]. *Cancer Imaging*, 2020, 20(1): 51.
- [15] 刘莉, 吴宁, 周丽娜, 等. 亚实性结节血管及支气管异常与肺腺癌类病变侵袭性的相关性分析 [J]. *中华放射学杂志*, 2019, 53(11): 987-991.
- [16] FU F, ZHANG Y, WEN Z, et al. Distinct prognostic factors in patients with stage I non-small cell lung cancer with radiologic part-solid or solid lesions [J]. *J Thorac Oncol*, 2019, 14(12): 2133-2142.

(收稿日期: 2022-01-27 修回日期: 2022-05-08)

(上接第 3982 页)

- 值对弥漫大 B 细胞淋巴瘤患者预后的影响 [J]. *中国实验血液学杂志*, 2020, 28(5): 1563-1569.
- [19] 刘琦, 郭鹏, 詹文华. LMR 和 LMR/LDH 对原发韦氏环弥漫大 B 细胞淋巴瘤预后的影响 [J]. *肿瘤防治研究*, 2022, 49(2): 110-115.
- [20] 张硕, 沈子园, 金英良, 等. 弥漫大 B 细胞淋巴瘤患者预后营养指数及临床特征与预后的关系 [J]. *白血病·淋巴瘤*, 2021, 30(10): 588-592.
- [21] CHENG C L, HUANG S C, CHEN J H, et al. Hepatitis B surface antigen positivity is an independent unfavorable prognostic factor in diffuse large B-cell lymphoma in the rituximab era [J]. *Oncologist*, 2020, 25(9): 793-802.
- [22] 刘先桃, 李金余, 吕博. 利妥昔单抗治疗弥漫大 B 细胞淋巴瘤的效果观察 [J]. *中国实用医药*, 2021, 16(30): 16-18.

(收稿日期: 2022-01-23 修回日期: 2022-05-22)