



[DOI] 10.3969/j.issn.1001-9057.2021.07.010

http://www.lcnkzz.com/CN/10.3969/j.issn.1001-9057.2021.07.010

• 论著 •

初诊时单核细胞计数、中性粒细胞计数与淋巴细胞计数比值、平均红细胞分布宽度在 B 细胞来源的非霍奇金淋巴瘤患者预后评估中的临床意义

林海燕 陈飞

【摘要】 目的 探讨初诊时单核细胞计数(AMC)、中性粒细胞计数与淋巴细胞计数比值(NLR)、平均红细胞分布宽度(RDW)在 B 细胞来源的非霍奇金淋巴瘤(B-NHL)患者预后评估中的临床意义。**方法** 选取 2013 年 1 月~2017 年 12 月在我院首次确诊的 240 例 B-NHL 患者与同期于我院体检的 122 例健康志愿者进行受试者工作特征(ROC)曲线分析,进一步根据截断值分组,探讨 AMC、NLR、RDW 对 B-NHL 患者生存时间的影响。**结果** AMC、NLR、RDW 预测 B-NHL 患者预后的截断值分别为 $0.54 \times 10^9/L$ 、2.64 和 13.75%。高 AMC 组、高 NLR 组、高 RDW 组的 1 年总生存(OS)率、3 年 OS 率、5 年 OS 率分别低于低 AMC 组、低 NLR 组及低 RDW 组($P < 0.05$)。单因素分析结果显示,年龄、临床分期、ECOG 标准评分、合并贫血、血清 β_2 微球蛋白(β_2 -MG)水平、乳酸脱氢酶(LDH)水平、AMC、NLR、RDW、白蛋白(Alb)水平是 B-NHL 患者 OS 的影响因素($P < 0.05$)。多因素分析结果显示,年龄 ≥ 60 岁($P = 0.008$)和 ECOG 评分 ≥ 2 分($P = 0.005$)是影响 B-NHL 患者 OS 的独立危险因素。**结论** AMC、NLR、RDW 不是 B-NHL 患者生存时间的独立影响因素,但对于评估 B-NHL 患者的预后具有一定的指导意义。

【关键词】 B 细胞来源的非霍奇金淋巴瘤; 单核细胞计数; 中性粒细胞计数与淋巴细胞计数比值; 平均红细胞分布宽度; 总生存期

【中图分类号】 R553

【文献标识码】 A

Clinical significance of AMC, NLR, RDW in prognosis assessment of patients with B-cell-derived non-Hodgkin's lymphoma Lin Haiyan, Chen fei. Department of Hematology, Zhongnan Hospital of Wuhan University, Wuhan 430071, China

【Abstract】 Objective To investigate the clinical significance of absolute monocyte count(AMC), the ratio of absolute neutrophil number to absolute lymphocyte number(NLR), mean width of erythrocyte distribution(RDW) in prognosis assessment of patients with B-cell-derived non-Hodgkin's lymphoma(B-NHL). **Methods** A total of 240 patients with B-NHL who were first diagnosed in our hospital from January 2013 to December 2017 and 122 healthy volunteers examined in our hospital during the same period were selected for receiver operating characteristic(ROC) curve analysis and further grouped according to the cut-off values to explore the influence of AMC, NLR and RDW on the survival time of B-NHL patients. **Results** The 1-year, 3-year and 5-year overall survival(OS) rates in the high AMC group, high NLR group and high RDW group were lower than those in the low AMC group, low NLR group and low RDW group, respectively($P < 0.05$). Univariate analysis results showed that age, clinical stage, Eastern Cooperative Oncology Group(ECOG) standard score, complicated anemia, β_2 -microglobulin(β_2 -MG) level, lactic dehydrogenase(LDH) level, AMC, NLR, RDW, albumin(Alb) level were the influencing factors of OS in B-NHL patients($P < 0.05$). Multivariate analysis showed that age ≥ 60 year($P = 0.008$) and ECOG score ≥ 2 points($P = 0.005$) were the independent risk factors for OS in B-NHL patients. **Conclusion** AMC, NLR and RDW were not independent influencing factors for the survival time of B-NHL patients, but have certain guiding significance for the prognosis evaluation of B-NHL patients in clinical practice.

【Key words】 B-cell-derived non-Hodgkin's lymphoma; Acute monocyte count; Neutrophil-lymphocyte ratio; Red cell distribution width; Overall survival

作者单位:430071 武汉,武汉大学中南医院血液科

通讯作者:陈飞, E-mail: chenfeihu@whu.edu.cn

淋巴瘤是一种起源于淋巴造血系统的恶性肿瘤,可发生于淋巴结、结外淋巴组织或器官,按临床病理可分为霍奇金淋巴瘤(HL)和非霍奇金淋巴瘤(NHL)两大类。NHL是一种异质性很高的疾病,可起源于B、T或自然杀伤(NK)细胞,B细胞来源的非霍奇金淋巴瘤(B-NHL)占NHL的85%~90%^[1]。因此,研究其预后影响因素对评估B-NHL患者生存具有现实意义。近年不少学者研究全血细胞计数中的一些参数如血小板计数与淋巴细胞计数比值(PLR)、中性粒细胞计数与淋巴细胞计数比值(NLR)、平均红细胞分布宽度(RDW)或单核细胞计数(AMC)等在恶性肿瘤中的影响^[2],本研究分析初诊时NLR、AMC、RDW与B-NHL患者总生存(OS)期的特点,旨在为判断B-NHL患者预后提供一定的临床依据。

对象与方法

1. 对象:2013年1月~2017年12月在我院首次确诊的B-NHL患者240例,其中男144例,女96例,年龄15~85岁,中位年龄56(15,85)岁。纳入标准:(1)病理组织学检查结果提示为B-NHL,符合2008年WHO淋巴瘤分类诊断;(2)于我院确诊且尚未进行任何相关的治疗;(3)既往无基础性疾病(高血压、糖尿病、心脏病、其他部位恶性肿瘤等);(4)无骨髓浸润;(5)近期无感染相关疾病。240例B-NHL患者的具体病理分类诊断包括:弥漫性大B细胞淋巴瘤(DLBCL)168例,滤泡性淋巴瘤(FL)26例,黏膜相关淋巴样组织结外边缘区淋巴瘤(MALT)24例,套细胞淋巴瘤(MCL)7例,小B细胞淋巴瘤5例,间变性淋巴瘤激酶阳性大B细胞淋巴瘤4例,伯基特淋巴瘤(BL)4例,浆母细胞淋巴瘤2例。同期纳入于我院体检的健康者122例,其中男73例,女49例,中位年龄55(19,84)岁。所有患者均知情同意。

2. 方法

(1)临床资料收集:收集所有患者的临床资料,包括年龄、性别、国际预后指数分组[根据IPI评分标准,年龄>60岁、LDH≥243 U/L、美国东部肿瘤协作组(ECOG)评分>2分、Ⅲ或Ⅳ期、结外累及超过1处,每一项计1分,0~1分为低中危,≥3分为中高危]、肿瘤发病起始分布位置(淋巴结内或淋巴结外)、临床分期(参考2014版Lugano分期标准,I期:仅侵及单一淋巴结区域(I)或侵及单一结外器官不伴有淋巴结受累(IE);II期:侵及淋巴结区域≥2个,但均在横膈同侧(II),可伴有同侧淋巴结引流区域的局限性结外器官受累(II E);III期:侵及膈肌上下淋巴结区域或侵及膈上淋巴结区域+脾受累(III S);IV期:侵及淋巴结引

流区域以外的结外器官)、ECOG标准评分(0分:活动能力完全正常,与疾病发作前完全一样,没有任何限制;1分:能自由活动,可从事一般轻度体力劳动,不能从事重体力劳动;2分:可自由走动,但已不能从事任何劳动活动;3分:部分生活可自理,但主要以坐轮椅或者卧床为主;4分:卧床不起,生活不能自理;5分:死亡)、B症状(不明原因发热>38℃、盗汗、半年内体重减轻10%以上)、结外侵犯(<2处或≥2处)、中性粒细胞计数、淋巴细胞计数、RDW、AMC、血清β₂微球蛋白(B₂-MG)、白蛋白(Alb)、是否合并贫血(男性Hb<120 g/L,女性Hb<110 g/L)、乳酸脱氢酶值(LDH)及OS率,计算NLR。收集健康者的临床资料,包括AMC、NLR、RDW。

(2)治疗方案:240例B-NHL患者中187例(78%)采用4个疗程R-CHOP/CHOP方案或类似方案,87例(36%)采取化疗联合放疗方案,31例(13%)采取手术联合化疗方案,12例(5%)采用手术联合化疗和放疗,110例(46%)患者仅进行化疗治疗。

3. 统计学处理:应用SPSS 22.0软件进行统计分析。不符合正态分布的计量资料以 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示;计数资料以例和百分比表示,组间比较采用 χ^2 检验。AMC、NLR、RDW的最佳截取值通过绘制受试者工作特征(ROC)曲线获得,单因素分析采用Kaplan-Meier曲线分析,多因素分析采用cox风险回归分析,以 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

结 果

1. AMC、NLR、RDW的ROC曲线分析结果及分组情况:将240例B-NHL患者与122例健康者的AMC、NLR、RDW进行ROC曲线分析,结果见表1。根据结果将NLR≥2.64的B-NHL患者作为高NLR组(135例),NLR<2.64作为低NLR组(105例);AMC≥ $0.54 \times 10^9/L$ 的B-NHL患者作为高AMC组(137例),AMC< $0.54 \times 10^9/L$ 者作为低AMC组(103例);RDW≥13.75%者的B-NHL患者作为高RDW组(109例),RDW<13.75%者作为低RDW组(131例)。

表1 AMC、NLR、RDW的ROC曲线分析结果

指标	AUC	P值	95% CI	最佳截取值	特异度(%)	敏感度(%)
AMC	0.660	<0.001	60.6~71.4	$0.54 \times 10^9/L$	88.4	45.0
NLR	0.709	<0.001	65.8~76.0	2.64	81.8	54.6
RDW	0.688	<0.001	63.5~74.1	13.75%	85.1	46.5

注:AUC:曲线下面积

2. 240例B-NHL患者的临床资料:240例B-NHL患者的临床资料见表2。

表 2 240 例 B-NHL 患者的临床资料

指标	例(%)
年龄(岁)	
中位年龄	56
范围	15~85
性别	
男	144(60.0)
女	96(40.0)
中位生存时间[个月, $M(P_{25},P_{75})$]	11.0(1.5,66.0)
国际预后指数分组	
低中危组	228(95.0)
中高危组	12(5.0)
肿瘤发病起始分布位置	
淋巴结内	97(40.4)
淋巴结外	143(59.6)
临床分期	
I/II期	103(42.9)
III/IV期	134(57.1)
ECOG 评分	
≥ 2 分	35(14.6)
< 2 分	205(85.4)
有无 B 症状	
有	31(12.9)
无	209(87.1)
结外侵犯	
< 2 处	196(81.7)
≥ 2 处	44(18.3)
NLR	
≥ 2.64	135(56.3)
< 2.64	105(43.7)
RDW	
$\geq 13.75\%$	109(45.4)
$< 13.75\%$	131
AMC($\times 10^9/L$)	
≥ 0.54	137(57.1)
< 0.54	103(42.9)
β_2 -MG($\mu g/L$)	
1 000~3 000	112(62.9)
$> 3 000$	67(37.1)
Alb(g/L)	
≥ 35	184(76.7)
< 35	56(23.3)
LDH(U/L)	
> 243	79(65.0)
125~243	147(35.0)

3. AMC、NLR 及 RDW 与 B-NHL 患者 OS 率的关系:高 AMC 组患者的 1 年、3 年、5 年 OS 率均低于低 AMC 组;高 NLR 组患者的 1 年、3 年、5 年 OS 率均低于低 NLR 组;高 RDW 组患者的 1 年、3 年、5 年 OS 率均低于低 RDW 组($P < 0.05$)。整体高值组生存率较低值组生存率低,预后差。见图 1、表 3。

表 3 240 例 B-NHL 患者 1 年、3 年、5 年 OS 率及平均生存时间比较

组别	1 年 OS 率(%)	3 年 OS 率(%)	5 年 OS 率(%)	平均生存时间(个月)
高 AMC 组	67.8	36.4	36.4	31.4
低 AMC 组	87.9	59.4	44.6	44.4
高 NLR 组	72.9	42.9	42.9	44.7
低 NLR 组	87.3	57.0	42.7	33.5
高 RDW 组	74.2	30.2	15.1	29.7
低 RDW 组	82.9	64.1	64.1	44.1

4、影响 B-NHL 患者 OS 的单因素及多因素分析:单因素分析结果显示,年龄、临床分期、ECOG 标准评分、合并贫血、 β_2 -MG 水平、LDH 水平、AMC、NLR、RDW、Alb 水平是 B-NHL 患者 OS 的影响因素($P < 0.05$)。将单因素分析结果中有统计学意义的指标纳入多因素分析,结果显示年龄 ≥ 60 岁($OR = 1.029, 95\% CI 1.007 \sim 1.051, P = 0.008$)、ECOG 评分 ≥ 2 分($OR = 2.305, 95\% CI 1.285 \sim 4.316, P = 0.005$)]是影响 B-NHL 患者 OS 的独立危险因素。

讨 论

淋巴瘤是血液系统常见肿瘤类型之一,近年来恶性淋巴瘤已经成为发病率最高的血液-淋巴系统恶性肿瘤。一直以来,关于恶性肿瘤的预后因素的研究都是临床重点,本研究将探索影响 B-NHL 患者预后的相关因素。

近年来,不断有学者提出肿瘤与炎症反应之间存在联系,肿瘤产生炎症反应,继而影响造血系统的改变,包括白细胞、血小板、红细胞等,而粒细胞系统、红

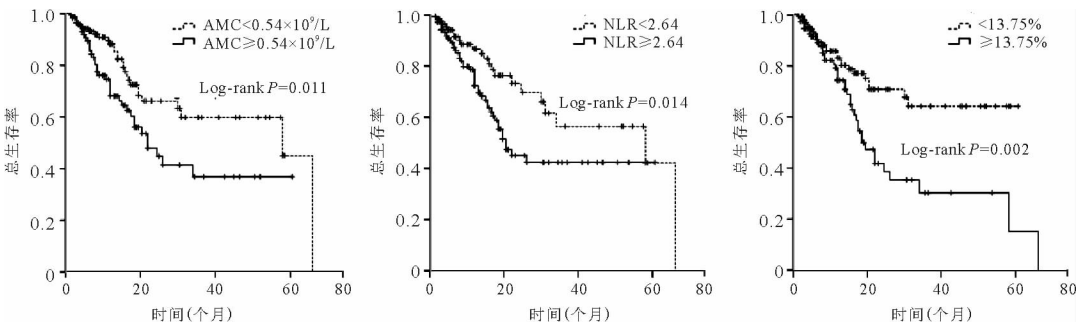


图 1 240 例 B-NHL 患者 Kaplan-Merier 曲线生存分析结果

细胞系统和巨核细胞系统反过来与肿瘤微环境相互作用,加重肿瘤微环境的炎症反应,促进肿瘤细胞生长或转移,影响肿瘤患者预后^[34]。

单核细胞来源于巨核细胞系,其影响对肿瘤患者预后的机制可能是在肿瘤微环境中,单核细胞可以分化成肿瘤相关巨噬细胞(TAM),TAM 通过分泌肿瘤坏死因子 α (TNF- α)和血管内皮生长因子(VEGF)促进血管新生和肿瘤细胞的生长,分泌各种蛋白酶和蛋白酶激活剂,促进肿瘤转移,而且肿瘤微环境中造血调节因子和细胞炎症因子,促进 AMC 增多,同样使宿主免疫力受到抑制,增强肿瘤细胞的生存能力^[5-7]。

中性粒细胞和淋巴细胞来源于白细胞系。关于 NLR 对肿瘤的影响,有研究显示中性粒细胞可抑制淋巴细胞的活性和 T 细胞免疫应答,从而抑制免疫系统,促进肿瘤进展,且中性粒细胞细胞可以促进分泌各种增殖因子,促进炎症反应,形成促肿瘤细胞生长的微环境,有助于肿瘤转移和侵袭^[8-9]。而淋巴细胞是免疫系统的组成部分,淋巴细胞减少时机体免疫系统受损,抑制肿瘤细胞生长的能力减弱,肿瘤细胞更活跃,易转移和侵袭。

RDW 是与红系相关的参数,RDW 越高,肿瘤患者体内的炎症反应越重,RDW 是反映机体炎症、免疫、基础状况的指标^[10],目前尚无统一观点可解释 RDW 对肿瘤细胞的影响,有待进一步探索。

在多种实体肿瘤或恶性血液疾病如食管癌^[11]、胃癌^[12]、卵巢癌^[13]、肺癌^[14-15]、骨髓瘤^[16]、NK 细胞/T 细胞淋巴瘤^[17]等肿瘤中分析得出,RDW、AMC 或 NLR 越高的患者,生存时间越短,预后越差。有研究进一步分析发现,AMC、NLR、RDW 升高是影响肿瘤患者预后的独立危险因素,当然未来的研究方向可能是研究其作用机制或作用靶点等相关问题,以期指导临床治疗等。除了在肿瘤中,目前有研究报道在糖尿病患者中,NLR 与糖尿病的急性或慢性并发症相关,NLR 也作为独立危险因素预测早期糖尿病肾病的发生^[18-19],虽然在本研究中并未得出 AMC、NLR 或 RDW 是影响 B-NHL 患者预后的独立危险因素,但在单因素分析结果显示,高值组患者明显比低值组患者的 1 年、3 年、5 年 OS 率低,且平均生存时间也明显更短,提示高值组生存时间短,预后更差。这 3 项指标在临床上用来评估 B-NHL 患者的预后在一定程度上具有指导意义。

治疗前 AMC、NLR、RDW 可多次进行检测,在临床实践中用来评估 B-NHL 患者预后有一定意义。但本研究仅为单中心小样本回顾性研究,随访时间较短,

未来期望进一步完善多中心大样本研究的可能,以证实本试验结果的可靠性。

参 考 文 献

- [1] James OA, Randy DG, Matthew AL, et al. Non-Hodgkin lymphoma[J]. Lancet, 2017, 390(10091): 298-310.
- [2] 陈志勇,叶振君,周园,等. 红细胞分布宽度、血小板/淋巴细胞比值与弥漫大 B 细胞淋巴瘤患者临床病理参数及预后的关系[J]. 临床内科杂志, 2020, 37(4): 297-299.
- [3] Suarez-Carmona M, Lesage J, Cataldo D, et al. EMT and inflammation: inseparable actors of cancer progression[J]. Mol Oncol, 2017, 11(7): 805-823.
- [4] Crusz SM, Balkwill FR. Inflammation and cancer: advances and new agents[J]. Nat Rev Clin Oncol, 2015, 12(10): 584-596.
- [5] Pretty AJ, Yang Y. Tumor-associated macrophages: implications in cancer immunotherapy[J]. Immunotherapy, 2017, 9(3): 289-302.
- [6] Yang L, Zhang Y. Tumor-associated macrophages: from basic research to clinical application[J]. J Hematol Oncol, 2017, 10(1): 58-69.
- [7] Sawa Wejksza K, Kandef-Szerszen M. Tumor-Associated Macrophages as Target for Antitumor Therapy[J]. Arch Immunol Ther Exp (Warsz), 2018, 66(2): 97-111.
- [8] Granot Z, Jablonska J. Distinct Functions of Neutrophil in Cancer and Its Regulation[J]. Mediators Inflamm, 2015, 2015: 701067. (Y)
- [9] Templeton AJ, Knox JJ, Lin X, et al. Change in Neutrophil-to-lymphocyte Ratio in Response to Targeted Therapy for Metastatic Renal Cell Carcinoma as a Prognosticator and Biomarker of Efficacy[J]. Eur Urol, 2016, 70(2): 358-364.
- [10] Wang J, Xie X, Cheng F, et al. Evaluation of pretreatment red cell distribution width in patients with multiple myeloma[J]. Cancer Biomark, 2017, 20(3): 267-272.
- [11] Han L, Jia Y, Song Q, et al. Prognostic significance of preoperative absolute peripheral monocyte count in esophageal squamous cell carcinoma[J]. Dis Esophagus, 2016, 29(7): 740-746.
- [12] Feng F, Zheng G, Wang Q, et al. Low lymphocyte count and high monocyte count predicts poor prognosis of gastric cancer[J]. BMC Gastroenterol, 2018, 18(1): 148-153.
- [13] Wu YY, Qin YY, Qin JQ, et al. Diagnostic value of derived neutrophil-to-lymphocyte ratio in patients with ovarian cancer[J]. J Clin Lab Anal, 2019, 33(4): e22833.
- [14] 张华,张彬,高留伟,等. 术前红细胞分布宽度对非小细胞肺癌患者的预后评估价值[J]. 中国肿瘤临床杂志, 2018, 45(13): 682-686.
- [15] Bernhardt D, Aufderstrasse S, Konig L, et al. Impact of inflammatory markers on survival in patients with limited disease small-cell lung cancer undergoing chemoradiotherapy[J]. Cancer Manag Res, 2018, 10: 6563-6569.
- [16] Ma Y, Jin z, Zhou S, et al. Prognostic significance of the red blood cell distribution width that maintain at high level following completion of first line therapy in multiple myeloma patients[J]. Oncotarget, 2018, 9(11): 10118-10127.
- [17] Huang JJ, Li YJ, Xia Y, et al. Prognostic significance of peripheral monocyte count in patients with extranodal natural killer/T-cell lymphoma[J]. BMC cancer, 2013, 13: 222-244.
- [18] 唐建东,涂晶晶. 初诊 2 型糖尿病患者胰岛素抵抗与中性粒细胞和淋巴细胞比值的相关性研究[J]. 临床内科杂志, 2018, 35(3): 194-195.
- [19] 曹润泽,李雪锋. 中性粒细胞/淋巴细胞比值、血小板/淋巴细胞比值、淋巴细胞/单核细胞比值与 2 型糖尿病肾病患者肾功能的相关性研究[J]. 临床内科杂志, 2020, 37(7): 508-510.

(收稿日期:2020-08-03)

(本文编辑:余晓曼)