



[DOI]10.3969/j.issn.1001-9057.2020.04.016

<http://www.lcnkzz.com/CN/10.3969/j.issn.1001-9057.2020.04.016>

· 论著 ·

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

陈志勇 叶振君 周园 邓明辉

【摘要】 目的 探讨外周血红细胞分布宽度(RDW)、血小板/淋巴细胞比值(PLR)与弥漫大 B 细胞淋巴瘤(DLBCL)患者临床病理参数及预后的关系。**方法** 回顾性分析 2012 年 1 月~2016 年 12 月我院收治的 79 例 DLBCL 患者(观察组)的临床资料,并随机选取同期于我院健康体检者 60 例为对照组。比较观察组与对照组受试者的基线资料(性别、年龄),同时收集观察组患者恶性肿瘤 Hans 分型、Ann Arbor 分期、B 症状、骨髓侵犯及中枢神经系统侵犯情况、国际预后指数(IPI)评分、美国东部肿瘤协作组(ECOG)评分及实验室检查结果(RDW、白细胞计数及淋巴细胞计数)、PLR。分别比较不同 RDW 水平和不同 PLR 水平患者 3 年无进展生存(PFS)率及总生存(OS)率的差异。**结果** 观察组患者外周血 RDW、PLR 均高于对照组($P < 0.001$)。RDW $\geq 14.08\%$ 组和 PLR ≥ 157.96 组中 Ann Arbor 分期 III + IV 期、有骨髓侵犯、有中枢神经系统侵犯、IPI 评分 ≥ 3 分、ECOG 评分 ≥ 2 分的 DLBCL 患者比例分别高于 RDW $< 14.08\%$ 组和 PLR < 157.96 组($P < 0.05$);不同 RDW 水平两组和不同 PLR 水平两组间性别、年龄 < 60 岁及 ≥ 60 岁、Hans 分型及有无 B 症状的患者比例分别比较差异均无统计学意义($P > 0.05$)。RDW $\geq 14.08\%$ 组的 DLBCL 患者 3 年 PFS 率、OS 率均明显低于 RDW $< 14.08\%$ 组($P = 0.033$, $P = 0.039$);PLR ≥ 157.96 组的 DLBCL 患者 3 年 PFS 率、OS 率均明显低于 PLR < 157.96 组($P = 0.021$, $P = 0.040$)。**结论** RDW、PLR 异常升高与 DLBCL 病情严重程度密切相关,可作为临床辅助评估患者预后的早期检测指标。

【关键词】 红细胞分布宽度; 血小板/淋巴细胞比值; 弥漫大 B 细胞淋巴瘤; 临床病理参数; 预后临床意义

弥漫大 B 细胞淋巴瘤(DLBCL)是一种具有侵袭性的非霍奇金淋巴瘤,约占非霍奇金淋巴瘤的 40%^[1-2]。免疫化学疗法如利妥昔单抗(R)-CHOP 方案(利妥昔单抗 + 环磷酰胺 + 吡喃阿霉素 + 长春新碱 + 泼尼松)能持续缓解 40% DLBCL 患者的病情,改善其预后,提高生存率,但仍有 40% 患者因治疗效果差而致病情复发,导致预后较差^[3]。早期诊断及评估 DLBCL 病情严重程度对临床制定针对性治疗方案具有重要意义。红细胞分布宽度(RDW)、血小板计数、淋巴细胞计数是血常规检查中的常见指标。RDW 可反映循环系统中红细胞体积的异质性,有研究显示, RDW 异常改变与冠状动脉疾病、缺血性脑血管病等的发生发展密切相关^[4]。血小板/淋巴细胞比值(PLR)参与了类风湿关节炎、系统性红斑狼疮等多种炎症性

疾病的发病过程,也可作为预测恶性肿瘤如肺癌、胃癌等的临床预后指标^[5-6]。目前关于 RDW、PLR 与 DLBCL 关系的研究报道较少。本研究通过检测外周血 RDW 与 PLR,旨在评估两者在 DLBCL 发病过程中的临床意义。

对象与方法

1. 对象:选取 2012 年 1 月~2016 年 10 月于我院治疗的 DLBCL 患者 79 例作为观察组,纳入标准:(1)手术切除并经病理活检确诊为 DLBCL;(2)符合《中国弥漫大 B 细胞淋巴瘤诊断与治疗指南》(2013 版)中 DLBCL 的诊断标准^[7];(3)首次确诊且未经 R-CHOP 方案治疗,也未接受其他放化疗治疗;(4)预计生存时间 ≥ 6 个月;(5)病历资料完整。排除标准:(1)心脏功能不全及肝肾功能障碍;(2)妊娠期和哺乳期;(3)急、慢性炎症反应性疾病;(4)自身免疫性疾病;(5)精神疾病及恶性肿瘤。其中男 46 例,女 33 例,年龄 34~77 岁,平

均年龄(58.24 ± 7.61)岁。随机选取同期于我院健康体检者 60 例为对照组,其中男 32 例,女 22 例,年龄 31~75 岁,平均年龄(56.93 ± 8.45)岁。两组受试者性别、年龄 <60 岁、 ≥ 60 岁患者构成比比较差异均无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。根据 RDW 和 PLR 中位数分别将 79 例 DLBCL 患者分别分为 RDW $<14.08\%$ 组(20 例)和 RDW $\geq 14.08\%$ 组(59 例)、PLR <157.96 组(15 例)和 PLR ≥ 157.96 组(64 例),各组间性别、年龄 <60 岁、 ≥ 60 岁患者构成比比较差异均无统计学意义($P > 0.05$),见表 1。本研究经我院伦理委员会审核批准,所有患者均知情同意。

2. 方法

(1)临床资料收集:收集观察组与对照组受试者的基线资料包括性别、年龄,同时收集观察组患者恶性肿瘤 Hans 分型、Ann Arbor 分期、B 症状、骨髓侵犯及中枢神经系统侵犯情况、国际预后指数(IPI)评分、美国东部肿瘤协作组(ECOG)评分及实验室检查结果(RDW、白细胞计数及淋巴细胞计数),并计算 PLR。

(2)随访观察:对观察组治疗后的患者定期随访,第 1 年每 3 个月随访 1 次,第 2 年每 6 个月随访 1 次,第 3 年随访 1 次;随访方式为门诊随访,随访内容包括对患者浅表淋巴结进行触诊,并进行 MRI、CT 检查。

随访持续 3 年,观察组 79 例患者均完成随访。记录所有患者的无进展生存(PFS)率及总生存(OS)率,其中 PFS 为患者确诊至病情复发或死亡的时间,OS 为患者确诊至死亡或随访截止的时间。

3. 统计学处理:应用 SAS 9.4 软件进行统计分析。符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组间比较采用 t 检验;计数资料以例和百分比表示,组间比较采用 χ^2 检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1. 两组受试者 RDW 与 PLR 比较:观察组患者外周血 RDW、PLR 均高于对照组[(16.90 ± 4.11)%比(12.64 ± 3.58)%, $t = 6.398$, $P < 0.001$;(189.86 ± 32.79)比(112.75 ± 29.16), $t = 14.402$, $P < 0.001$]。

2. 不同 RDW、PLR 的 DLBCL 患者临床资料比较:RDW $\geq 14.08\%$ 组和 PLR ≥ 157.96 组中 Ann Arbor 分期 III+IV 期、有骨髓侵犯、有中枢神经系统侵犯、IPI 评分 ≥ 3 分、ECOG 评分 ≥ 2 分的 DLBCL 患者比例分别高于 RDW $<14.08\%$ 组和 PLR <157.96 组($P < 0.05$);不同 RDW 两组和不同 PLR 两组组间性别、年龄 <60 岁及 ≥ 60 岁、Hans 分型及有无 B 症状的患者比例分别比较差异均无统计学意义($P > 0.05$)。见表 1、2。

表 1 不同 RDW DLBCL 患者临床资料比较[例,(%)]

| 组别 | 例数 | 性别 (男/女) | 年龄 | | Hans 分型 | | Ann Arbor 分期 | | B 症状 | |
|----------------------|----|-------------|-----------|-------------|-----------|-----------|--------------|------------|-----------|------------|
| | | | <60 岁 | ≥ 60 岁 | GCB 型 | non-GCB 型 | I + II 期 | III + IV 期 | 无 | 有 |
| RDW $<14.08\%$ 组 | 20 | 14/6 | 17(30.91) | 3(12.50) | 10(28.57) | 10(22.73) | 15(34.88) | 5(13.89) | 9(23.08) | 11(27.50) |
| RDW $\geq 14.08\%$ 组 | 59 | 32/27 | 38(69.09) | 21(87.50) | 25(71.43) | 34(77.27) | 28(65.12) | 31(86.11) | 30(76.92) | 29(72.50) |
| χ^2 值 | | 1.526 | 2.995 | | 0.352 | | 4.568 | | 0.204 | |
| P 值 | | 0.212 | 0.083 | | 0.553 | | 0.033 | | 0.651 | |
| 组别 | 例数 | 性别 (男/女) | 骨髓侵犯 | | 中枢神经侵犯 | | IPI 评分 | | ECOG 评分 | |
| | | | 无 | 有 | 无 | 有 | <3 分 | ≥ 3 分 | <2 分 | ≥ 2 分 |
| RDW $<14.08\%$ 组 | 20 | 14(35.00) | 6(15.38) | 11(37.93) | 9(18.00) | 9(40.91) | 11(19.30) | 13(38.24) | 7(15.56) | |
| RDW $\geq 14.08\%$ 组 | 59 | 26(65.00) | 33(84.62) | 18(62.07) | 41(82.00) | 13(59.09) | 46(80.70) | 21(61.76) | 38(84.44) | |
| χ^2 值 | | | 4.019 | | 3.856 | | 3.921 | | 5.269 | |
| P 值 | | | 0.045 | | 0.049 | | 0.048 | | 0.022 | |

表 2 不同 PLR DLBCL 患者临床资料比较[例,(%)]

| 组别 | 例数 | 性别 (男/女) | 年龄 | | Hans 分型 | | Ann Arbor 分期 | | B 症状 | |
|---------------------|----|-------------|-----------|-------------|-----------|-----------|--------------|------------|-----------|------------|
| | | | <60 岁 | ≥ 60 岁 | GCB 型 | non-GCB 型 | I + II 期 | III + IV 期 | 无 | 有 |
| PLR <157.96 组 | 15 | 12/3 | 11(20.00) | 4(16.67) | 7(20.00) | 8(18.18) | 13(30.23) | 2(5.56) | 6(15.38) | 9(22.50) |
| PLR ≥ 157.96 组 | 64 | 34/30 | 44(80.00) | 20(83.33) | 28(80.00) | 36(81.82) | 30(69.77) | 34(94.44) | 33(84.62) | 31(77.50) |
| χ^2 值 | | 3.608 | 0.121 | | 0.042 | | 7.757 | | 0.649 | |
| P 值 | | 0.058 | 0.728 | | 0.837 | | 0.005 | | 0.420 | |
| 组别 | 例数 | 性别 (男/女) | 骨髓侵犯 | | 中枢神经侵犯 | | IPI 评分 | | ECOG 评分 | |
| | | | 无 | 有 | 无 | 有 | <3 分 | ≥ 3 分 | <2 分 | ≥ 2 分 |
| PLR <157.96 组 | 15 | 12(30.00) | 3(7.69) | 10(34.48) | 5(10.00) | 8(36.36) | 7(12.28) | 11(32.35) | 4(8.89) | |
| PLR ≥ 157.96 组 | 64 | 28(70.00) | 36(92.31) | 19(65.52) | 45(90.00) | 14(63.64) | 50(87.72) | 23(67.65) | 41(91.11) | |
| χ^2 值 | | | 6.388 | | 7.152 | | 5.985 | | 6.932 | |
| P 值 | | | 0.012 | | 0.008 | | 0.014 | | 0.009 | |

3. 不同 RDW、PLR 的 DLBCL 患者 PFS、OS 比较: RDW $\geq 14.08\%$ 组 DLBCL 患者的 3 年 PFS 率、OS 率明显低于 RDW $< 14.08\%$ 组 (47.46% 比 75.00%, $\chi^2 = 4.568$, $P = 0.033$; 33.90% 比 60.00%, $\chi^2 = 4.223$, $P = 0.039$); PLR ≥ 157.96 组的 DLBCL 患者 3 年 PFS 率、OS 率明显低于 PLR < 157.96 组 (46.88% 比 80.00%, $\chi^2 = 5.355$, $P = 0.021$; 37.50% 比 66.67%, $\chi^2 = 4.217$, $P = 0.040$)。

讨 论

R-CHOP 方案是目前临床治疗 DLBCL 最重要的手段之一,但该化疗方案治疗后约有 40% 的 DLBCL 患者临床治疗效果不显著,或控制病情后短时间内仍有复发^[8-9]。基因检测、组织蛋白表达检测、免疫组化等实验室检测方法是目前临床辅助诊断恶性肿瘤的主流方法,但其费用高昂,患者经济负担重,因此,寻找血液生化指标辅助临床诊断 DLBCL 及预测患者预后是当前临床研究的热点。

RDW 主要反映红细胞体积的异质性,其异常升高可介导消化系统、血液系统及心血管疾病的发病过程^[10-11]。韩福燕等^[12]研究表明, RDW 异常升高参与食管癌的发生发展,并与患者预后密切相关,可作为食管癌患者 5 年生存期的潜在预测因子。Luo 等^[13]发现结外鼻型自然杀伤(NK)/T 细胞淋巴瘤患者 RDW 显著升高,且为患者 PFS 和 OS 的独立预测因子。PLR 是指血常规中血小板计数与淋巴细胞计数的比值,血小板升高及淋巴细胞减少参与了恶性肿瘤的发病及进展。元鸣等^[14]发现, PLR 可作为前列腺癌患者去势治疗前后临床治疗效果的评价指标,并与患者临床病理特征密切相关。可见, RDW、PLR 异常升高参与不同类型恶性肿瘤的发病及进展,且与患者预后密切相关。

本研究中, DLBCL 患者外周血 RDW、PLR 水平高于健康体检者,提示 RDW、PLR 参与了 DLBCL 发病过程,可能是因为 RDW、PLR 与炎症反应密切相关:炎症细胞释放大炎症因子抑制骨髓中红细胞成熟,使不成熟的红细胞进入血液循环,增加红细胞体积大小的异质性,导致 RDW 水平显著升高,炎症程度越严重, RDW 水平越高;炎症反应产生的炎症细胞因子诱导激活血小板后增强其聚集粘附的能力,并造成新生血小板大量释放进入血液循环,炎症同时也能损伤机体免疫功能而致淋巴细胞增殖能力减弱及淋巴细胞凋亡,最终导致 PLR 升高。RDW、PLR 可反映炎症反应,而炎症反应可促进活性氮簇及氧簇的分泌,活性物质诱导并损伤细胞 DNA 和抑制其修复,进而促进细胞迁移及血管生成,形成恶性肿瘤。炎症细胞分泌的炎症细胞因子还可使细胞增殖信号增强,导致基因突变而出

现恶性肿瘤风险。

本研究还发现 RDW、PLR 与 DLBCL 患者临床病理特征密切相关,其水平升高与患者病情严重程度有关。本研究结果显示, RDW $\geq 14.08\%$ 、PLR ≥ 157.96 的 DLBCL 患者 3 年 PFS 率、OS 率更低,提示 RDW、PLR 与 DLBCL 患者预后密切相关,其表达水平越高的患者预后越差。RDW 可反映炎症状态和机体基础营养情况,二者又与恶性肿瘤进展存在一定关系, RDW 水平越高,炎症反应越强,机体基础状况越差,进一步加速了患者病情的进展; PLR 升高导致血小板计数增加、淋巴细胞计数减少,进而促进肿瘤细胞生长、侵袭和转移,并使机体免疫功能降低,使患者易复发、预后更差。

综上所述, RDW、PLR 异常升高参与了 DLBCL 的发生及进展,且与临床参数密切相关,早期检测可帮助判断病情严重性及评估患者预后。本研究为单中心的小样本研究,还需开展多中心前瞻性队列研究进一步探讨 RDW、PLR 在 DLBCL 发病过程中的作用。

参 考 文 献

- [1] 程芳芳,陈剑芳,杨林花. 不同蛋白表达及临床特征对弥漫大 B 细胞淋巴瘤患者预后的影响[J]. 中国实验血液学杂志, 2019, 27(5):1490-1496.
- [2] 马婷婷,李娟. Th17 细胞在弥漫大 B 细胞淋巴瘤中的研究进展[J]. 临床血液学杂志, 2017, 30(4):564-567.
- [3] 王金洁,徐如君. UCH-L1 在弥漫大 B 细胞淋巴瘤中的表达及预后相关因素探讨[J]. 浙江医学, 2019, 41(14):1497-1500.
- [4] 张敏敏,庞雨冰,周玮,等. 血红蛋白/红细胞分布宽度比值和红细胞分布宽度/血小板比值在类风湿关节炎病情评估中的应用[J]. 临床内科杂志, 2019, 36(10):693-696.
- [5] 张立伟,潘慧颖,姚晓天,等. 术前外周血中性粒细胞/淋巴细胞比值和血小板/淋巴细胞比值对卵巢癌患者预后评估的意义[J]. 上海交通大学学报(医学版), 2017, 37(5):627-631.
- [6] 李祯,张之芬,韩静颖,等. 胃癌患者中性粒细胞与淋巴细胞比值及血小板与淋巴细胞比值的变化及临床意义[J]. 中国医药, 2018, 13(12):1857-1860.
- [7] 中华医学会血液学分会,中国抗癌协会淋巴瘤专业委员会. 中国弥漫大 B 细胞淋巴瘤诊断与治疗指南(2013 年版)[J]. 中华血液学杂志, 2013, 34(9):816-819.
- [8] 张旭艳,黄灿,王典文,等. R-EDOC 方案用于初诊双表达淋巴瘤治疗效果探讨[J]. 中国实验血液学杂志, 2019, 27(4):1138-1142.
- [9] 姚忠强,贺启华,李炜,等. R-EPOCH 方案治疗复发或难治性弥漫大 B 细胞淋巴瘤的临床观察及安全性评价[J]. 临床内科杂志, 2018, 35(2):107-108.
- [10] 赵亚军. 血清 RDW、eGFR 水平与冠心病危险分层的关系[J]. 河南医学高等专科学校学报, 2020, 32(1):64-67.
- [11] Goyal H, Lippi G, Gjymishka A, et al. Prognostic significance of red blood cell distribution width in gastrointestinal disorders[J]. World J Gastroenterol, 2017, 23(27):4879-4891.
- [12] 韩福燕,成士清,王召宝,等. 食管癌患者外周血红细胞分布宽度检测的临床价值[J]. 山东大学学报(医学版), 2017, 55(7):67-72.
- [13] Luo H, Quan X, Song X, et al. Red blood cell distribution width as a predictor of survival in nasal-type, extranodal natural killer/T-cell lymphoma[J]. Oncotarget, 2017, 8(1):92522-92535.
- [14] 元鸣. PLR 和 NLR 与前列腺癌病理特征的关系及对无去势抵抗生存时间的预测价值[J]. 中国卫生工程学, 2019, 18(5):753-755.

(收稿日期:2020-01-05)

(本文编辑:余晓曼)