

RDW 和 PLR 与弥漫大 B 细胞淋巴瘤患者 临床特征的关系以及对预后的影响

林海燕¹ 徐玉凤¹ 陈飞¹

【摘要】 目的:分析外周血红细胞分布宽度(RDW)和血小板与淋巴细胞绝对值之比(PLR)与弥漫大 B 细胞淋巴瘤(DLBCL)患者临床特征的关系以及对预后的影响。方法:回顾性收集我院初诊的 177 例 DLBCL 患者,同时收集 122 例健康体检者信息,根据 ROC 曲线,得出 RDW、PLR 最佳截取值分别为 13.75%、143.37,分为高 RDW 组($\geq 13.75\%$)和低 RDW 组($< 13.75\%$)、高 PLR 组(≥ 143.37)和低 PLR 组(< 143.37),符合条件的 150 例 DLBCL 患者进一步应用统计学方法分析其与临床特征的相关关系以及对预后的影响。结果:RDW 值与贫血程度、LDH 升高、IPI 分组、体能状态及 ESR 有明显相关关系,低 RDW 组患者 3 年总生存(OS)率高于高 RDW 组患者(64.7% : 29.2%, $P=0.001$),低 RDW 组患者 3 年无进展生存(PFS)率高于高 RDW 组患者(71.4% : 36.2%, $P=0.001$);高 PLR 值更易伴随 ESR 增快,低 PLR 组患者 3 年 OS 率高于高 PLR 组患者(62.0% : 39.5%, $P=0.002$),低 PLR 组患者 3 年 PFS 率高于高 PLR 组患者(64.8% : 51.3%, $P=0.022$)。单因素分析显示,年龄、分期、体能状态、IPI 分组、RDW 值、PLR 值及贫血为影响 DLBCL 患者 OS、PFS 的预后因素,多因素分析显示 RDW 及 PLR 是影响 DLBCL 患者 OS 和 PFS 的独立预测因素。结论:RDW、PLR 与 DLBCL 患者体内炎症指标(ESR)、贫血、基础体能状态等水平相关,是影响生存的独立预测因素,或许有望成为评估 DLBCL 患者预后的新的参考指标。

【关键词】 弥漫大 B 细胞淋巴瘤;红细胞分布宽度;血小板与淋巴细胞绝对值之比;总生存时间;无进展生存时间

doi:10.13201/j.issn.1004-2806.2019.03.011

[中图分类号] R733.4 [文献标志码] A

Relationship between RDW, PLR and clinical features in patients with DLBCL and its impact on survival prognosis

LIN Haiyan XU Yufeng CHEN Fei

(Department of Hematology, Zhongnan Hospital of Wuhan University, Wuhan, 430071, China)

Corresponding author: CHEN Fei, E-mail: chenfeiwu@whu.edu.cn

Abstract Objective: To analyze the relationship between peripheral blood red cell distribution width (RDW), platelet-lymphocyte ratio (PLR) and clinical features in patients with diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL), and its impact on prognosis. **Method:** We retrospectively collected 177 patients with DLBCL who were newly diagnosed in our hospital. We simultaneously collected information on 122 health examiners. According to the ROC curve analysis, the optimal cutoff values were 13.75% and 143.37 for RDW and PLR. The patients were divided into high RDW group ($\geq 13.75\%$) and low RDW group ($< 13.75\%$), high PLR group (≥ 143.37) and low PLR group (< 143.37). We further analyzed their relationship with clinical features and its impact on prognosis by statistical methods in 150 patients with DLBCL. **Result:** RDW values were significantly related to anemia, elevated LDH, IPI grouping, physical status and ESR. The 3-year overall survival rate (OS) in the low RDW group was higher than that in the high RDW group (64.7% vs 29.2%, $P=0.001$). The 3-year progression-free survival (PFS) rate in patients with low RDW was higher than that in patients with high RDW (71.4% vs 36.2%, $P=0.001$). High PLR values were more likely to have ESR increase, they were positive correlated. The 3-year OS rate in low PLR group was higher than that in patients with high PLR value (62.0% vs 39.5%, $P=0.002$), and the 3-year PFS rate in low PLR group was higher than that in patients with high PLR (64.8% vs 51.3%, $P=0.022$). Univariate analysis showed that age, stage, physical status, IPI group, RDW, PLR and anemia were prognostic factors affecting OS and PFS in patients with DLBCL. Multivariate analysis showed that RDW and PLR were independent predictors of OS and PFS in patients with DLBCL. **Conclusion:** PLR and RDW are significantly correlated with the level of inflammation index (ESR), anemia and basic physical status, which are independent predictors of survival and may be a new reference index for evaluating the prognosis of patients with DLBCL.

Key words diffuse large B cell lymphoma; red cell distribution width; platelet-lymphocyte ratio; overall survival; progression-free survival

¹ 武汉大学中南医院血液科(武汉,430071)
通信作者:陈飞, E-mail: chenfeiwu@whu.edu.cn

弥漫大 B 细胞淋巴瘤(diffuse large B cell lymphoma,DLBCL)是非霍奇金淋巴瘤中最常见的类型,占总非霍奇金淋巴瘤发病率的 30%~40%,属于侵袭性非霍奇金淋巴瘤^[1]。DLBCL 在形态学、免疫表型、遗传学和临床表现方面都具有明显异质性,而且死亡率高,因此其预后相关因素的研究一直是热点。目前,在国际上较认可的是应用 IPI(国际预后指数)评分来进行预后相关评估,但是 IPI 评分系统需要纳入的指标较复杂,且在医疗过程中花费高,近年来考虑是否可以寻找新的简单指标来评估预后。最近报道,红细胞分布宽度(red cell distribution width,RDW)、血小板与淋巴细胞绝对值之比(platelet-lymphocyte ratio,PLR)、中性粒细胞绝对值与淋巴细胞绝对值之比、淋巴细胞与单核细胞之比等在多种恶性肿瘤(如口腔癌、前列腺癌、胃癌、淋巴瘤等)中有诊断价值及预后意义,但国内尚未见 DLBCL 患者的相关报道。

1 资料与方法

1.1 资料

收集 2013-01—2017-12 我院初诊的 DLBCL 患者 177 例,所有患者均符合:病理组织学检查确诊为 DLBCL,符合 2008 年 WHO 淋巴瘤分类诊断;我院确诊,尚未进行相关治疗;近期无感染、既往无基础疾病史(高血压、糖尿病、冠心病、肾脏病以及其他部位肿瘤等病史);临床资料相对完整。

1.2 治疗方案及预后分析

177 例患者中,10 例患者随访时间过短(<3 个月),12 例患者出现骨髓相关侵犯,5 例患者未进行治疗,其余 150 例患者至少行 4 个周期化疗治疗,

此 150 例患者纳入预后分析。化疗采用标准化疗方案包括 R-CHOP/CHOP 方案、R-CVP/CVP 方案等,至少 85% 患者行 R-CHOP/CHOP 方案,采用总生存时间(OS)、无进展生存时间(PFS)进行预后分析。

1.3 统计学处理

采用 SPSS22.0 统计软件进行数据分析,RDW 和 PLR 的最佳截取值通过 ROC 曲线获得(ROC 曲线为健康受试者工作曲线,AUC>0.5 时,表明指标具有一定诊断价值),生存资料单因素分析采用 Kaplan-Meier 进行分析,多因素分析及风险比率分析采用 Cox 回归分析,分类资料相关性分析应用 χ^2 检验,以 $P<0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 患者的临床特征

150 例患者中,男 96 例,女 54 例,男、女比例为 1.78:1.00;中位发病年龄 56(15~94)岁;分期 I 期 21 例,II 期 46 例,III 期 59 例,IV 期 24 例;有 B 症状 26 例,无 B 症状 124 例;贫血 63 例,无贫血 87 例;乳酸脱氢酶(LDH) ≥ 243 IU/L 52 例,<243 IU/L 90 例;血沉(ESR) $>$ 正常值 30 例,正常 41 例;RDW $\geq 13.75\%$ 71 例,RDW $< 13.75\%$ 79 例;PLR ≥ 143.37 79 例,PLR < 143.37 71 例;IPI 分组低危 83 例,中危 32 例,中高危 20 例,高危 14 例;体能状态 ECOG 标准 < 2 分 123 例, ≥ 2 分 26 例。中位随访时间为 12(3.5~66)个月,表 1 为 ROC 曲线分析结果,本研究中 2 个截取值大小与其他文献报道值接近^[2-4],RDW 与 PLR 最佳截取值分别为 13.75%、143.37。

表 1 ROC 曲线分析结果

检验变量	AUC	$P(<0.5)$	95%CI	最佳截取值	特异度/%	敏感度/%
RDW	0.697	0.000	63.8~75.5	13.75%	84.4	46.9
PLR	0.705	0.000	64.7~76.3	143.37	79.5	53.7

2.2 RDW、PLR 与患者临床特征的关系

RDW、PLR 与患者临床特征的关系见表 2、3,结果显示,高 RDW 组和低 RDW 组患者间贫血($P=0.000$)、ESR($P=0.002$)、LDH 升高($P=0.009$)、IPI 分组($P=0.024$)及体能状态($P=0.038$)差异有统计学意义,高 PLR 组和低 PLR 组比较在 ESR 升高上差异有统计学意义($P=0.035$),在其他临床特征中比较均无相关性,且无明显统计学意义。

2.3 RDW、PLR 与 DLBCL 患者预后之间的关系

RDW、PLR 与 DLBCL 患者预后的关系见图 1。结果发现,低 RDW 组 3 年 OS 比高 RDW 组高,差异有统计学意义(64.7%:29.2%, $P=0.001$);低 PLR 组 3 年 OS 比高 PLR 组高,差异亦

有统计学意义(62.0%:39.5%, $P=0.002$);低 RDW 组 3 年 PFS 比高 RDW 组高,差异有统计学意义(71.4%:36.2%, $P=0.001$);低 PLR 组 3 年 PFS 比高 PLR 组高,差异亦有统计学意义(64.8%:51.3%, $P=0.022$)。

2.4 影响 DLBCL 患者 OS、PFS 的单因素及多因素分析结果

单因素分析结果显示,年龄、分期、体能状态、IPI 分组、RDW 值、PLR 值及贫血是 150 例 DLBCL 患者 OS、PFS 的影响因素,多因素分析时将 $P<0.05$ 的单因素纳入,发现 RDW、PLR 仍然是影响 OS 和 PFS 的独立危险因素,差异有统计学意义(表 4)。

表 2 RDW 与 DLBCL 患者临床特征的关系 例

特点	RDW \geq 13.75% (71 例)	RDW $<$ 13.75% (79 例)	P 值
年龄			
\geq 56 岁	38	39	0.611
$<$ 56 岁	33	40	
性别			
男	40	56	0.064
女	31	23	
分期			
I 期	9	12	0.306
II 期	18	28	
III 期	29	30	
IV 期	15	9	
B 症状			
有	16	10	0.111
无	55	69	
贫血			
有	48	15	0.000
无	23	64	
LDH			
高	32	20	0.009
正常	35	55	
ESR			
快	20	10	0.002
正常	12	29	
IPI 分组			
低危	30	53	0.024
中危	18	14	
中高危	13	7	
高危	9	5	
体能状态			
$<$ 2 分	53	70	0.038
\geq 2 分	17	9	

表 3 PLR 与 DLBCL 患者临床特征的关系 例

特点	PLR \geq 143.37 (79 例)	PLR $<$ 143.37 (71 例)	P 值
年龄			
\geq 56 岁	38	39	0.403
$<$ 56 岁	41	32	
性别			
男	46	50	0.120
女	33	21	
分期			
I 期	8	13	0.322
II 期	22	24	
III 期	35	24	
IV 期	14	10	
B 症状			
有	14	12	0.895
无	65	59	
贫血			
有	36	27	0.350
无	43	44	
LDH			
高	29	23	0.507
正常	35	55	
ESR			
快	17	13	0.035
正常	13	28	
IPI			
低危	45	38	0.445
中危	13	19	
中高危	11	9	
高危	9	5	
体能状态			
$<$ 2 分	63	60	0.548
\geq 2 分	15	11	

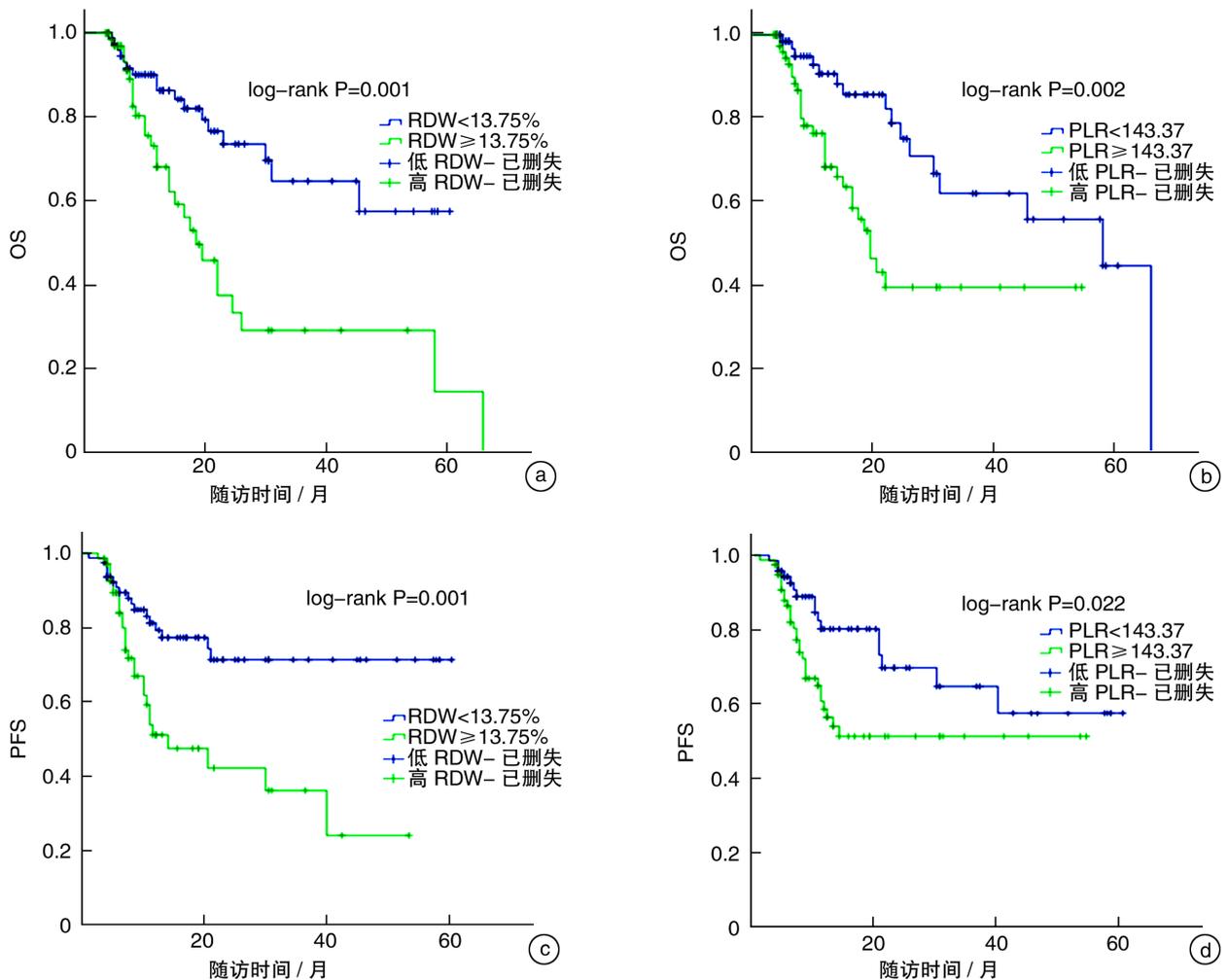
3 讨论

DLBCL 是非霍奇金淋巴瘤中最常见的类型,是一种很常见的血液系统肿瘤,肿瘤的发生进展与体内炎症的关系密不可分,以往有研究表明 RDW 和 PLR 与人机体内的炎症状态相关联,RDW 和 PLR 可能会加速癌症的进展^[5-6]。

RDW 称为红细胞分布宽度,是血常规中常见的参数,用来评估红细胞体积大小异质性,最近几年研究发现 RDW 与心血管疾病、血液系统疾病以及消化系统疾病等均有关联,RDW 值高的患者预后更差,生存时间更短^[2-3,7-13]。在血液系统疾病中,有学者在结外鼻型 NK/T 细胞淋巴瘤研究中发现,RDW 高值组患者的 OS 与 PFS 均明显差于 RDW 低的患者,并且其多因素分析得出 RDW 是结外鼻型 NK/T 细胞淋巴瘤的独立预测因子^[13],国内尚未见报道 RDW 可作为独立预测因子评估 DLBCL 患者的预后。

PLR 指血小板与淋巴细胞绝对值之比,有研究显示 PLR 可以作为影响前列腺癌 OS、PFS 预后的独立危险因素,这提示血小板升高、淋巴细胞减低可能与肿瘤的预后存在关系^[1,14]。近些年不少研究 PLR 与血液系统肿瘤预后之间的关系,在边缘区淋巴瘤中,PLR 可作为影响其预后的独立危险因素,PLR 高的患者比 PLR 低的患者 PFS 短^[15]。在 DLBCL 中,有研究显示 PLR 高的患者 3 年 OS 和 PFS 均低于 PLR 低的患者,但在该研究中,并未分析得出 PLR 可作为影响预后的独立危险因素^[16]。

目前对于 RDW 和 PLR 影响预后的作用机制尚未有统一的说法,只是存在一些假说和猜想,RDW 是反映红细胞受损情况的指标,间接体现机体的营养状况,比如体内的叶酸、铁和维生素 B12 的水平低,导致贫血,RDW 值也会升高,有研究显示 RDW 与体内炎症水平相关,显示 RDW 与 CRP、ESR 呈正相关关系^[17],可以反映炎症状态和



a:低 RDW 组 3 年 OS 比高 RDW 组高;b:低 PLR 组 3 年 OS 比高 PLR 组高;c:低 RDW 组 3 年 PFS 比高 RDW 组高;d:低 PLR 组 3 年 PFS 比高 PLR 组高。

图 1 RDW、PLR 与 DLBCL 患者预后的关系

表 4 影响 150 例 DLBCL 患者 OS、PFS 的单因素及多因素分析

OS	单因素 P 值	多因素分析		PFS	单因素 P 值	多因素分析	
		HR(95%CD)	P 值			HR(95%CD)	P 值
年龄	0.046			年龄	0.019	1.032[1.004~1.060]	0.026
性别	0.562			性别	0.538		
分期	0.002			分期	0.000		
B 症状	0.229			B 症状	0.367		
体能状态	0.000			体能状态	0.000		
IPI 分组	0.000			IPI 分组	0.000		
RDW 值	0.001	2.204[1.069~4.548]	0.032	RDW 值	0.001	2.279[1.130~4.595]	0.021
PLR 值	0.002	3.065[1.523~6.165]	0.002	PLR 值	0.022	2.077[1.076~4.008]	0.029
贫血	0.001			贫血	0.002		

人体基础营养状况,慢性炎症和机体基础状况与恶性肿瘤进展存在一定的关系,这可能是 RDW 影响预后的机制,但目前尚无统一说法。而关于 PLR 的机制研究,有学者提议血小板升高后是可以通过受体和配体之间的作用,从而加强肿瘤细胞间的作用,最后使肿瘤细胞的生长和侵袭性增强,并且有

研究认为血小板升高对肿瘤细胞是一种保护作用,它可以避免激活自然杀伤细胞,使肿瘤细胞免于被杀死^[18-19]。而淋巴细胞是免疫系统的一部分,能够抑制肿瘤细胞增殖和转移,诱导凋亡,淋巴细胞减少将导致机体免疫受抑制,肿瘤细胞活跃,有研究显示淋巴细胞减少的 DLBCL 患者容易复发,预

后更差^[20],可能与机体免疫力下降有关。

在研究 PLR、RDW 与其他临床特征的相关关系时,有研究证实 RDW、PLR 与肿瘤的炎症反应(介质)、氧化应激、代谢以及基础营养状态有关联,近期的相关研究也报道 RDW 值、PLR 值与机体内的炎症状态有关^[4-6,21]。我们发现,在分析 RDW、PLR 与其他预后因素相关性时,RDW 与贫血、血沉、体能状态相关,高 RDW 值的患者更易合并贫血、血沉快以及基础体能状况差等,PLR 值与 ESR 具有明显相关关系,PLR 越高患者,倾向于 ESR 随之升高,炎症反应可能越严重,进一步侧面反映出 RDW、PLR 与体内慢性炎症和机体的基础状态密切相关。

此外,本研究并未发现 IPI 评分是影响 DLBCL 患者 OS 与 PFS 的独立预后因素,虽说单因素分析显示年龄、体能状态、IPI 评分、分期是评估预后的显著影响因素,但多因素分析并未显示,可能与近几年治疗中应用利妥昔单抗治疗改善患者预后有关,所以单一的 IPI 评分可能不能满足预后评估的需要,需与更多其他的指标结合起来判断。

综上,本研究发现初诊时 RDW、PLR 值对 DLBCL 预后有影响,可作为评估 DLBCL 患者 OS 和 PFS 的独立预测因子,且侧面分析出 RDW、PLR 与肿瘤慢性炎症相关,但本研究仅为单中心小样本回顾性分析,样本量少,随访时间短,存在一定的局限性,以后可考虑大样本多中心研究,进一步验证结果的可靠性。

参考文献

- [1] 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(7):564-567.
- [2] Tangthongkum M, Tiyanuchit S, Kirtsreesakul V, et al. Platelet to lymphocyte ratio and red cell distribution width as prognostic factors for survival and recurrence in patients with oral cancer[J]. Eur Arch Otorhinolaryngology,2017,274:3985-3992.
- [3] Karakas MS, Korucuk N, Tosun V, et al. Red cell distribution width and neutrophil-to-lymphocyte ratio predict left ventricular dysfunction in acute anterior ST-segment elevation myocardial infarction[J]. J Saudi Heart Assoc,2016,28:152-158.
- [4] Yu J, Ding Z, Yang Y, et al. Increased platelet-to-lymphocytes ratio is associated with poor long-term prognosis in patients with pancreatic cancer after surgery[J]. Medicine,2018,97:e11002.
- [5] Contursi A, Grande R, Dovizio M, et al. Platelets in cancer development and diagnosis[J]. Biochem Soc Trans,2018,46:1517-1527.
- [6] Grivennikov S, Greten FR, Karin M, et al. Immunity, inflammation, and cancer[J]. Cell,2010,140:883-899.
- [7] Turcato G, Serafini V, Dilda A, et al. Red blood cell distribution width independently predicts medium-term mortality and major adverse cardiac events after an acute coronary syndrome[J]. Ann Transl Med,2016,4:254-261.
- [8] 葛培兵,耿金,张东营,等. 高血压患者的红细胞分布宽度与早期肾脏损害和心室重构的相关性[J]. 中国循证心血管医学杂志,2018,10(2):233-236.
- [9] Sen-Yu W, Chao X. Assessment of the relationship between red blood cell distribution width and pregnancy hypertension disease[J]. J Obstet Gynaecol Res,2016,42:1258-1262.
- [10] Yazici P, Demir U, Bozkurt E, et al. The role of red cell distribution width in the prognosis of patients with gastric cancer[J]. Cancer Biomarkers,2017,18:19-25.
- [11] 贾静,陈颖,林露,等. 胃癌患者术前 NLR PLR RDW 值与病理参数的关系[J]. 中国肿瘤临床,2017,44(2):78-82.
- [12] Ge W, Xie J, Chang L. Elevated red blood cell distribution width predicts poor prognosis in patients with oral squamous cell carcinoma[J]. Cancer Manag Res,2018,10:3611-3618.
- [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,2017,8:92522-92535.
- [14] Wang J, Zhou X, He Y, et al. Prognostic role of platelet to lymphocyte ratio in prostate cancer[J]. Medicine,2018,97:e12504.
- [15] Seo J, Kim WS, Kim JS, et al. Platelet to lymphocyte ratio (PLR) retains independent prognostic significance in advanced stage marginal zone lymphoma patients treated with rituximab, cyclophosphamide, vincristine, and prednisone combination chemotherapy (R-CVP): Consortium for Improving Survival of Lymphoma trial[J]. Blood Res,2017,52:200-206.
- [16] Sun F, Zhu J, Lu S, et al. An inflammation-based cumulative prognostic score system in patients with diffuse large B cell lymphoma in rituximab era[J]. BMC Cancer,2018,18:1-8.
- [17] He Y, Liu C, Zeng Z, et al. Red blood cell distribution width: a potential laboratory parameter for monitoring inflammation in rheumatoid arthritis[J]. Clin Rheumatol,2018,37:161-167.
- [18] Maini MK, Schurich A. Platelets harness the immune response to drive liver cancer[J]. Proc Natl Acad Sci U S A,2012,109:12840-12841.
- [19] Egan K, Crowley D, Smyth P, et al. Platelet adhesion and degranulation induce pro-survival and pro-angiogenic signalling in ovarian cancer cells[J]. PLoS One,2011,6:e26125.
- [20] 周淑娟,周郁鸿,马泳泳,等. 淋巴细胞单核细胞比值在弥漫大 B 细胞淋巴瘤随访中的意义[J]. 临床血液学杂志,2016,29(3):200-203.
- [21] Goyal H, Lippi G, Gjymishka A, et al. Prognostic significance of red blood cell distribution width in gastrointestinal disorders[J]. World J Gastroenterol,2017,23:4879-4884.