

# 外周血中性粒细胞/淋巴细胞比值与真性红细胞增多症血栓事件关系的研究\*

牛园满<sup>1</sup> 李振宇<sup>1</sup> 邱婷婷<sup>1</sup> 张焕新<sup>1</sup> 孙海英<sup>1</sup> 桑威<sup>1</sup> 程海<sup>1</sup> 黄一虹<sup>1</sup> 徐开林<sup>1</sup> 李德鹏<sup>1</sup>

**[摘要]** 目的:探讨外周血中性粒细胞/淋巴细胞比值(NLR)对真性红细胞增多症(PV)患者初诊时血栓事件及未来血栓事件进展的相关性研究。方法:收集 2013 年 1 月—2020 年 8 月本院 PV 患者的临床及随访资料,分析 PV 患者血栓事件的危险因素。结果:Logistic 多因素分析发现,高血压、白细胞计数 $>10 \times 10^9/L$  是初诊 PV 患者血栓事件独立预测因素;未来血栓事件进展的预测与年龄( $P < 0.05$ ),NLR( $P < 0.05$ ),初诊时血栓病史( $P < 0.05$ ),脾肿大( $P < 0.05$ )相关;ROC 曲线表明,NLR 与年龄、初诊时血栓史及脾肿大等临床参数相比更能预测未来血栓事件;Kaplan-Meier 生存分析结果表明,高 NLR 组( $NLR \geq 9.218$ )96 个月血栓无进展总生存率为 24.7%,而低 NLR 组( $NLR < 9.218$ )血栓无进展总生存率为 92.0%。结论:PV 患者外周血 NLR 水平对未来血栓事件进展具有预测价值,但与初诊时已形成的血栓事件无明显相关性。NLR 可作为未来血栓事件进展预测指标之一,具有重要临床意义。

**[关键词]** 中性粒细胞与淋巴细胞比值;真性红细胞增多症;血栓

DOI:10.13201/j.issn.1004-2806.2021.03.010

[中图分类号] R555.1 [文献标志码] A

## Study on the relationship between peripheral blood neutrophil/lymphocyte ratio and thrombotic events in polycythemia eukaryotes

NIU Yuanman LI Zhenyu QIU Tingting ZHANG Huanxin SUI Haiying  
SANG Wei CHENG Hai HUANG Yihong XU Kailin LI Depeng

(Department of Hematology, Xuzhou Medical University, Xuzhou, 221000, China)

Corresponding author: LI Depeng, E-mail: Lidepeng30@163.com

**Abstract Objective:** To explore the correlation between peripheral blood neutrophil to lymphocyte ratio (NLR) and thrombotic events in patients with polycythemia vera(PV). **Methods:** We collected the clinical and follow-up data of PV patients in our hospital from January 2013 to August 2020, and analyze the risk factors of thrombotic events in patients with PV. **Results:** Logistic multivariate analysis showed that hypertension and white blood cell count $>10 \times 10^9/L$  were independent predictors of thrombotic events in newly diagnosed PV patients; the progression of future thrombotic events was correlated with age( $P < 0.05$ ), NLR( $P < 0.05$ ), history of thrombosis at initial diagnosis( $P < 0.05$ ), splenomegaly( $P < 0.05$ ). ROC curve showed that NLR was more predictive of future thrombotic events than age, history of thrombosis and splenomegaly. The results of Kaplan-Meier survival analysis showed that high NLR group( $NLR \geq 9.218$ ) had 24.7% thrombosis progression free survival rate, while the low NLR group( $NLR < 9.218$ ) had 92.0% overall survival rate. **Conclusion:** The level of NLR in peripheral blood of patients with PV at initial diagnosis has predictive value for the development of future thrombotic events, but there is no significant correlation between NLR level and thrombotic events. NLR can be used as one of the indicators to predict the progress of thrombotic events in the future, which has important clinical significance.

**Key words** neutrophil to lymphocyte ratio; polycythemia vera; thrombosis

真性红细胞增多症(polycythemia vera, PV)是一种慢性骨髓增殖性疾病(myeloproliferative neoplasm, MPN),临床以红细胞容量,全血总容量和血液粘滞度增高为特征,出现多血质及高粘滞血症的表现常伴脾大,易合并血栓等并发症<sup>[1]</sup>。血栓形成是 PV 患者最常见的并发症。慢性炎症被认为是 MPN 疾病进展的重要驱动力,通过诱发慢性氧

化应激及骨髓中活性氧水平的升高而引起干细胞损伤,导致疾病向骨髓纤维化进展或急性白血病转化<sup>[2]</sup>。炎症会引起内皮细胞损伤,通过激活促凝途径和抑制抗凝和纤溶系统,进而促进血栓形成。有研究表明,在 PV 患者中炎症敏感标记物 C-反应蛋白升高及 pentraxin-3 降低与血栓事件相关<sup>[3]</sup>。中性粒细胞与淋巴细胞比值(neutrophil-to-lymphocyte ratio, NLR)是炎症-免疫指标。已有研究表明,其与心脑血管事件和血栓事件的发生密切相关<sup>[4-6]</sup>。本文收集了 151 例 PV 患者的临床资料,

\*基金项目:江苏省卫生厅科研基金项目(No:H201629)

<sup>1</sup>徐州医科大学附属医院血液科(江苏徐州,221000)

通信作者:李德鹏, E-mail: Lidepeng30@163.com

探讨 NLR 与 PV 患者初诊时血栓事件和将来血栓事件进展的关系。

## 1 资料与方法

### 1.1 资料

收集 2013 年 1 月—2020 年 8 月就诊于我院初诊初治的 PV 患者 151 例,所有患者的诊断均符合标准<sup>[7]</sup>。排除标准:①反应性红细胞增多症;②既往诊断明确,或者接受相关药物治疗;③随访过程中,疾病发生进展或转化;④排除其他影响血常规的情况,如合并感染、应用糖皮质激素、合并其他血液系统疾病等;血栓事件包括动脉或静脉血栓事件,分类如下:动脉血栓事件包括缺血性脑卒中、急性冠脉综合征、腹主动脉血栓形成及其他动脉血栓事件;静脉血栓事件包括下肢静脉血栓及肺栓塞等;微循环障碍包括血管性头痛、头晕、耳鸣、黑矇等不纳入血栓事件;血栓事件危险分层:按年龄和有无血栓史分为血栓形成的高危患者或标危患者,分类如下:年龄 $\geq 60$ 岁或者既往有血栓形成史,则定义为高危患者;反之,年龄 $< 60$ 岁且既往无血栓形成史,则定义为标危患者;我们还分析了心血管危险因素对血栓事件形成的影响:定义为吸烟、高血压、糖尿病及高脂血症<sup>[8]</sup>。

### 1.2 观察指标

分析 151 例患者的临床特征,所有患者均进行血常规、骨髓穿刺细胞学检查、脾脏大小、JAK2V617F 基因突变,心血管危险因素、血栓病史等资料。

### 1.3 随访

随访截至时间 2020 年 8 月,随访主要采用电子病例,门诊随访和电话随访。诊断 PV 到发生任何新的血栓事件,计算无血栓形成的总生存率。

### 1.4 统计学处理

应用 SPSS 26.0 对数据进行统计分析。分类计数资料以例数(百分比)表示,组间比较采用  $\chi^2$  检验。采用 Logistic 回归分析筛选影响患者初诊血栓的因素。采用 COX 比例风险模型筛选影响患者发生血栓事件的相关因素。检验水准均为  $P <$

0.05 差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 临床特征及实验室检查特点

151 例 PV 患者中,男 80 例(53%),女 71 例(47%);中位年龄 55(23~85)岁,年龄 $\leq 60$ 岁的患者 78 例(52%),年龄 $> 60$ 岁的患者 73 例(48%);诊断时有血栓史患者 63 例(42%)。PV 患者中共检测出 JAK2V617F 基因突变阳性 110 例(73%),诊断时高危患者 106 例(70%)。白细胞计数 $\leq 10 \times 10^9/L$ 者 44 例(29.1%),白细胞计数 $> 10 \times 10^9/L$ 者 107 例(70.9%);NLR $\leq 6.56$ 者 76 例(50.3%),NLR $> 6.56$ 者 75 例(49.7%);血小板计数 $\leq 450 \times 10^9/L$ 者 100 例(66.2%),血小板计数 $> 450 \times 10^9/L$ 者 51 例(33.8%);脾大 95 例(62.9%),无脾大 56 例(37.1%);心血管危险因素中有高血压 63 例(41.7%),糖尿病 31 例(20.5%),高血脂 24 例(15.9%),吸烟 34 例(22.5%)。

### 2.2 初诊时血栓形成情况

63 例 PV 患者诊断前或诊断时发生了血栓事件,共发生血栓事件 69 次,其中脑血管栓塞 54 例,心肌梗塞 5 例,下肢动脉栓塞 1 例,脾脏梗死 2 例,下肢肌间静脉血栓 3 例,门静脉血栓 3 例,下肢深静脉血栓 1 例。单因素分析显示,初诊时有血栓形成的患者血小板 $> 450 \times 10^9/L$ 、白细胞计数 $> 10 \times 10^9/L$ 、高血压、存在 JAK2V617F 基因突变人数所占比例均高于初诊时无血栓形成的患者,差异有统计学意义( $P < 0.05$ ),而 2 组间性别、NLR、年龄、脾肿大、糖尿病、高血脂、吸烟所占比例均无统计学意义( $P > 0.05$ )。多因素分析显示,在控制其他因素的影响下,高血压、高白细胞计数是影响初诊时血栓事件的独立危险因素( $P < 0.05$ ),即有高血压患者初诊时有血栓的风险比无高血压患者高 1.997 倍;白细胞 $> 10 \times 10^9/L$ 患者初诊时有血栓的风险比白细胞 $\leq 10 \times 10^9/L$ 患者高 2.317 倍,详见表 1。

表 1 影响初诊血栓事件的 Logistic 回归分析

因素	B	SE	Wald $\chi^2$	P	OR(95%CI)
白细胞	1.199	0.421	8.107	0.004	3.317(1.453~7.573)
高血压	1.098	0.355	9.558	0.002	2.997(1.494~6.010)
常量	-2.897	0.792	13.386	0.000	0.055

### 2.3 影响患者未来血栓事件的分析

诊断后中位随访时间为 40(1~93)个月,共对 151 例患者进行随访,其中 20 例失访,随访期间共维持 131 例患者;其中发生新的血栓事件患者有 30 例(动脉血栓事件 28 例,静脉血栓事件 2 例)。单

因素分析显示,随访过程中血栓事件进展与患者的年龄、白细胞计数 $> 10 \times 10^9/L$ 、NLR $> 6.56$ 、JAK2V617F 基因突变、脾肿大显著相关( $P < 0.05$ );而 2 组间性别、血小板计数、高血压、心血管危险因素所占比例差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。

多因素分析显示,随访过程中血栓事件进展与患者年龄、NLR、脾肿大、初诊时血栓病史相关( $P < 0.05$ )。年龄 $>60$ 岁患者随访过程中发生血栓的风险比年龄 $\leq 60$ 岁患者高 4.167 倍;NLR $>6.56$ 患者随访过程中发生血栓的风险比 NLR $\leq 6.56$ 患

者高 3.031 倍;脾大患者随访过程中发生血栓的风险比无脾大患者高 4.323 倍;初诊时有血栓病史的患者随访过程中发生血栓的风险比初诊时无血栓患者高 1.710 倍,详见表 2。

表 2 影响患者发生血栓事件的多因素 COX 回归分析

因素	B	SE	Wald $\chi^2$	P	OR(95%CI)
年龄	1.642	0.465	12.491	0.000	5.167(2.078~12.845)
NLR	1.394	0.498	7.839	0.005	4.031(1.519~10.696)
脾肿大	1.672	0.563	8.805	0.003	5.323(1.764~16.061)
初诊时血栓病史	0.997	0.385	6.721	0.010	2.710(1.275~5.758)

2.4 预测随访期间血栓事件的 ROC 曲线分析

ROC 曲线分析结果显示,年龄、NLR、脾肿大、初诊时血栓病史预测随访期间血栓事件的曲线下面积分别为 0.788、0.877、0.676、0.622, $P$  值均小于 0.05,说明各指标预测随访期间血栓事件的价值均有统计学意义。NLR 预测随访期间血栓事件的 ROC 曲线面积最大,说明该指标预测随访期间血栓事件的价值最高。当 NLR 取值为 9.218 时,NLR 对未来血栓事件进展预测灵敏性和特异性分别为 83.3%和 84.4%,详见图 1。

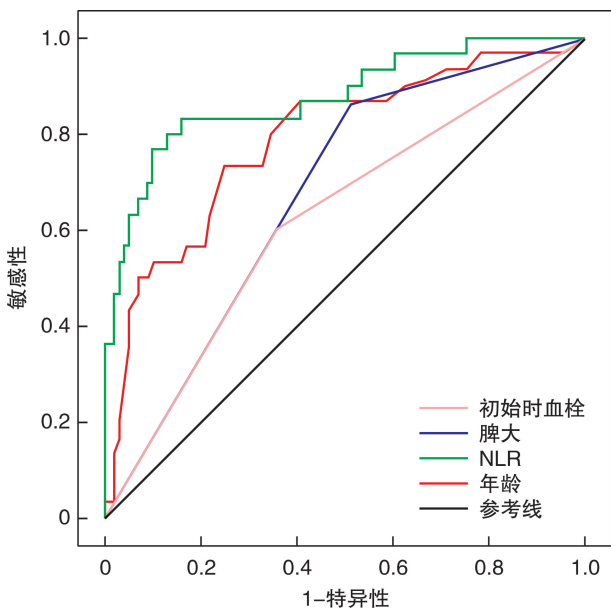


图 1 各指标预测随访期间血栓事件的 ROC 曲线

2.5 Kaplan-Meier 生存分析

将随访期间维持的 131 例患者按照 NLR 取值的不同,分为高 NLR 组(NLR $\geq 9.218$ )和低 NLR 组(NLR $< 9.218$ );低 NLR 水平组未来无血栓事件进展总生存率明显高于高 NLR 水平组,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。NLR $< 9.218$  水平组未来无血栓事件进展总生存率为 92.0%,NLR $\geq$

9.218 水平组未来无血栓事件进展总生存率为 24.7%,详见图 2。

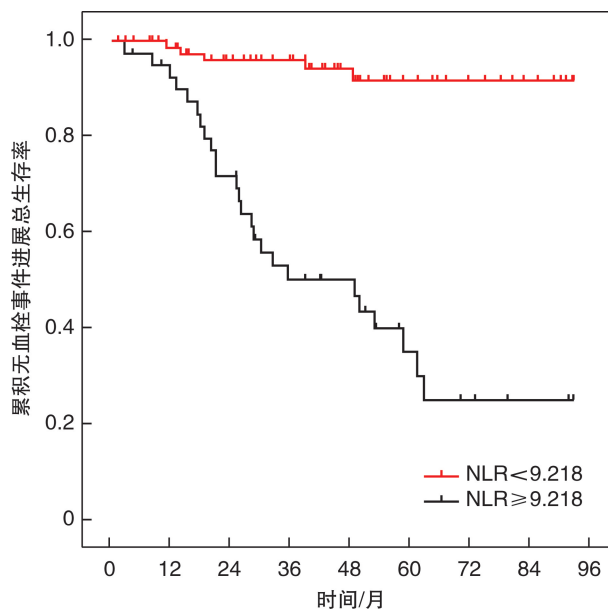


图 2 不同 NLR 水平组累积复发函数曲线

3 讨论

PV 是骨髓增殖性疾病,起病隐匿,进展缓慢,血栓形成是最常见的并发症<sup>[9]</sup>。血栓形成是一个复杂的过程,在高流速状态下,高红细胞比容会增加血液黏度,促使血小板离心向血管壁移动,更可能粘附在血管壁胶原蛋白和 vWF 上,从而引发血栓形成<sup>[10]</sup>。此外,血管损伤和血细胞计数增多,在高剪切力作用下,增强血小板的粘附和活化,从而促进了白细胞和血小板相互作用,其中中性粒细胞起着重要作用,特别是蛋白水解酶和活性氧物质的释放以及中性粒细胞表面 CD11b 表达增加,可损伤血管内皮和活化血小板以及促进凝血物质增加,从而启动凝血系统使血栓风险增高;JAK2V617F 基因突变可以促进白细胞和血小板活化,活化血小板和白细胞与内皮细胞(EC)结合,活化的白细胞

和血小板和 EC 分泌促凝微粒,这些微粒有助于形成纤维蛋白凝块<sup>[11]</sup>。PV 相关血细胞和 EC 激活以及 PV 相关的炎症会导致内皮损伤,EC 损伤通过抑制 EC 衍生的天然抗凝途径并刺激多种 EC 衍生的促凝因子,特别是组织因子和 vWF 导致血栓形成状态。

研究表明血栓形成与炎症相关,血栓形成与血液流动状态、血管壁和血液成分异常相关,炎症会引起内皮细胞损伤,通过激活促凝途径和抑制抗凝和纤溶系统,进而促进血栓形成<sup>[12]</sup>。因此,循环中的炎症标志物已成为血栓相关疾病的预测指标。在这些生物标志物中,NLR 被认为对血栓形成具有很好的预测价值<sup>[13]</sup>。高 NLR 反映了中性粒细胞相对增多炎症反应增强,淋巴细胞相对减低导致免疫作用减弱,这些共同作用可能削弱淋巴细胞介导的抗肿瘤细胞免疫反应,并导致肿瘤的进展和不良预后。研究表明,NLR 增高与心血管事件的形成密切相关,Kaya 等<sup>[14]</sup>根据 Gensini 评分评估冠状动脉疾病的严重程度,发现 NLR 与动脉粥样硬化的严重程度密切相关。Akyel 等<sup>[15]</sup>研究发现,NLR 升高与心肌灌注中断密切相关,并可能导致冠状动脉狭窄,导致心血管血栓事件的发生率增加。在初诊患者血栓形成事件中,炎症指标 NLR、中性粒细胞、淋巴细胞与血栓事件均差异无统计学意义<sup>[16-17]</sup>。我们的研究结果与先前的发现相一致,NLR 与 PV 患者初诊时血栓事件无明显相关性,但 NLR 增高对于未来血栓事件进展相关,差异有统计学意义( $P < 0.05$ );NLR 值越高,未来发生血栓事件的风险越大,预后较差。

白细胞增高与 PV 患者血栓事件相关,当白细胞计数  $> 15 \times 10^9/L$  的 PV 患者与白细胞计数  $< 10 \times 10^9/L$  的 PV 患者相比,血栓形成风险显著增加,主要是源自心肌梗塞风险增加。炎症刺激的存在可能部分解释白细胞增多与血管风险之间的关联<sup>[18]</sup>。Barbui 等<sup>[19]</sup>研究发现,白细胞计数  $> 7.0 \times 10^9/L$  的患者血栓形成的风险明显增加,而当白细胞计数  $> 11 \times 10^9/L$  时,差异有统计学意义。本研究表明结果,白细胞  $> 10 \times 10^9/L$  与初诊 PV 血栓形成患者有关( $P < 0.05$ ),当白细胞增多,血液黏度增加,导致微循环障碍,血栓形成风险增加。因此我们需要积极控制 PV 患者的白细胞,降低血栓事件形成风险。

年龄  $\geq 60$  岁和既往血栓史是公认的 PV 患者血栓事件形成的高危因素。有研究发现,PV 患者合并血栓栓塞的概率为  $12\% \sim 39\%$ <sup>[20]</sup>。在本研究中,初诊时 PV 患者合并血栓栓塞的概率为  $42\%$ ,血栓发生率偏高。分析患者病史及收集的临床资料,大多数 PV 患者诊断前已经发生血栓事件,PV 患者起病隐匿缓慢,考虑血栓栓塞发生率高的原因

与患者就诊不及时有关。既往血栓史、脾肿大和血栓事件高危分层为 PV 患者未来血栓事件进展独立危险因素,PV 患者中血栓事件以脑梗塞为主<sup>[21]</sup>。我们的研究与先前发现相一致,PV 患者中脑血管事件发生率占  $78\%$ 。既往血栓史、年龄、脾肿大和 NLR 增高为 PV 血栓事件进展的独立危险因素。脾肿大是 PV 患者常见的临床表现之一,脾肿大与静脉血栓事件密切相关<sup>[22]</sup>,但在血栓形成的发病机制中的作用尚不清楚。

PV 患者与 JAK2 基因突变有关,此突变可激活 JAK-STAT 信号系统,导致骨髓细胞产生异常增殖。2005 年首次报道了 PV 患者 JAK2V617F 基因突变,约有  $95\%$  的 PV 患者存在 JAK2V617F 基因突变<sup>[23]</sup>。在本研究中,JAK2V617F 突变为  $73\%$ ,可能原因本研究数据量偏少,来源于单中心,有一定的局限性。Hexner<sup>[24]</sup>研究表明,在 PV 患者中,JAK2V617F 基因突变与血栓形成相关。一项研究表明,与 JAK2V617F 基因突变阴性相比,JAK2V617F 基因突变在诊断或随访时静脉血栓栓塞发生率明显增高,在动脉血栓形成中尚未确认。随着 JAK2V617F 基因突变负荷的增加,发生静脉血栓的风险也随之增加。ROC 曲线分析证实,JAK2V617F 等位基因突变负荷超过  $20\%$  为静脉血栓栓塞风险增加的临界值,使静脉血栓栓塞的风险增加  $7.4$  倍<sup>[25]</sup>。Ivanyi 等<sup>[26]</sup>研究发现,JAK2V617F 基因突变与血栓形成无明显相关性。最新研究报道,JAK2V617F 基因突变与血栓栓塞事件无明显相关性,但易发生疾病转化,与不良预后相关。本研究中,单因素分析显示,JAK2V617F 基因突变与初诊时血栓形成及未来血栓事件的形成有关,JAK2V617F 基因突变可以促进血细胞活化和激活凝血系统,进而加剧血栓形成风险。JAK2V617F 基因突变与血栓形成的机制还需要进一步研究。

尽管已有研究表明,NLR 与心脑血管事件有关,但在 PV 血栓事件中,尚无相关报道。本研究回顾性分析了 151 例 PV 患者,分析了 NLR 与血栓事件形成的关系。NLR 与 PV 患者初诊时血栓事件无关( $P > 0.05$ ),对于未来血栓事件的进展,多因素分析显示,随访过程中血栓事件的进展与 NLR( $P < 0.05$ ),年龄( $P < 0.05$ ),初诊时血栓史( $P < 0.05$ ),脾肿大( $P < 0.05$ )相关。ROC 曲线表明,NLR 比年龄、初诊时血栓病史和脾肿大等临床参数更能预测未来血栓事件的进展。当 NLR 取值  $9.218$  时,NLR 对于血栓事件进展预测灵敏度和特异度分别为  $83.3\%$  和  $84.4\%$ 。生存分析结果显示,低 NLR 组患者血栓无进展生存期明显高于高 NLR 组的患者,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。年龄和既往血栓史是 PV 患者血栓事件公认的危

险因素,本研究发现 NLR 在 PV 患者中对未来血栓事件进展和未来无血栓进展的总生存率有预测价值,需扩大临床样本量进一步证实。NLR 对于 PV 患者血栓形成作用机制有待基础研究进一步明确。

总之,高血压和白细胞计数 $>10 \times 10^9/L$ 是初诊 PV 患者血栓事件独立预测因素;NLR、年龄、初诊时血栓病史及脾肿大是未来血栓事件进展的独立危险因素;高水平 NLR 较其他临床参数更能预测未来血栓事件进展和无血栓总生存率;NLR 在 PV 患者未来血栓事件进展和预后中起着重要作用,值得更多的关注。

### 参考文献

- [1] McMullin MF, Harrison CN, Ali S, et al. A guideline for the diagnosis and management of polycythaemia vera[J]. *Br J Haematol*, 2019, 184(2):176-191.
- [2] Hasselbalch HC. Perspectives on chronic inflammation in essential thrombocythemia, polycythemia vera, and myelofibrosis: is chronic inflammation a trigger and driver of clonal evolution and development of accelerated atherosclerosis and second cancer? [J]. *Blood*, 2012, 119(14):3219-3225.
- [3] Lussana F, Rambaldi A. Inflammation and myeloproliferative neoplasms[J]. *J Autoimmun*, 2017, 85: 58-63.
- [4] Hao Y, Qi Z, Ding Y, et al. Effect of Interventional Therapy on IL-1 $\beta$ , IL-6, and Neutrophil-Lymphocyte Ratio(NLR) Levels and Outcomes in Patients with Ischemic Cerebrovascular Disease[J]. *Med Sci Monit*, 2019, 25:610-617.
- [5] 张林,陈玥,张宝红,等. 血小板-淋巴细胞比率、中性粒细胞-淋巴细胞比率及红细胞分布宽度在冠心病严重程度中的诊断价值[J]. *临床心血管病杂志*, 2020, 36(9):824-827.
- [6] 刘伟倩,齐晓勇. 绝经后女性冠心病患者中性粒细胞/淋巴细胞比值与冠状动脉病变程度的相关性研究[J]. *临床心血管病杂志*, 2019, 35(4):370-373.
- [7] 张之南,沈悌. 血液病诊断及疗效标准[M]. 3 版. 北京:科学出版社, 2007:87-92.
- [8] Landolfi R, Cipriani MC, Novarese L. Thrombosis and bleeding in polycythemia vera and essential thrombocythemia: pathogenetic mechanisms and prevention [J]. *Best Pract Res Clin Haematol*, 2006, 19(3): 617-633.
- [9] Lengfelder E, Merx K, Hehlmann R. Diagnosis and therapy of polycythemia vera[J]. *Semin Thromb Hemost*, 2006, 32(3):267-275.
- [10] Kroll MH, Michaelis LC, Verstovsek S. Mechanisms of thrombogenesis in polycythemia vera [J]. *Blood Rev*, 2015, 29(4):215-221.
- [11] Tan X, Shi J, Fu Y, et al. Role of erythrocytes and platelets in the hypercoagulable status in polycythemia vera through phosphatidylserine exposure and microparticle generation [J]. *Thromb Haemost*, 2013, 109(6):1025-1032.
- [12] Aksu K, Donmez A, Keser G. Inflammation-induced thrombosis: mechanisms, disease associations and management [J]. *Curr Pharm Des*, 2012, 18(11): 1478-1493.
- [13] Köse N, Yildirim T, Akin F, et al. Prognostic role of NLR, PLR, and LMR in patients with pulmonary embolism [J]. *Bosn J Basic Med Sci*, 2020, 20(2):248-253.
- [14] Kaya H, Ertas F, Islamoglu Y, et al. Association between neutrophil to lymphocyte ratio and severity of coronary artery disease [J]. *Clin Appl Thromb Hemost*, 2014, 20(1):50-54.
- [15] Akyel A, Yayla C, Erat M, et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio predicts hemodynamic significance of coronary artery stenosis [J]. *Anatol J Cardiol*, 2015, 15(12):1002-1007.
- [16] Hacibekiroglu T, Akinci S, Basturk A, et al. Evaluation of Inflammation Parameters in Philadelphia Negative Chronic Myeloproliferative Neoplasia Patients [J]. *Asian Pac J Cancer Prev*, 2015, 16(13): 5159-5162.
- [17] Kocak MZ, Dağlı M, Ünlü A. The ratio of platelet/lymphocyte, the ratio of neutrophil/lymphocyte and some haemogram parameters related to thrombosis in essential thrombocytosis and polycythaemia vera [J]. *Biomed Res*, 2017, 28(7):3036-3039.
- [18] Landolfi R, Di Gennaro L, Barbui T, et al. European Collaboration on Low-Dose Aspirin in Polycythemia Vera (ECLAP). Leukocytosis as a major thrombotic risk factor in patients with polycythemia vera [J]. *Blood*, 2007, 109(6):2446-2452.
- [19] Barbui T, Masciulli A, Marfisi MR, et al. White blood cell counts and thrombosis in polycythemia vera: a subanalysis of the CYTO-PV study [J]. *Blood*, 2015, 126(4):560-561.
- [20] Elliott MA, Tefferi A. Thrombosis and haemorrhage in polycythaemia vera and essential thrombocythaemia [J]. *Br J Haematol*, 2005, 128(3):275-290.
- [21] 韩雪,白贝贝,王春健,等. 真性红细胞增多症和原发性血小板增多症患者发生再次血栓事件的危险因素分析[J]. *中华血液学杂志*, 2019, 40(1):17-23.
- [22] Accurso V, Santoro M, Raso S, et al. Splenomegaly impacts prognosis in essential thrombocythemia and polycythemia vera: A single center study [J]. *Hematol Rep*, 2019, 11(4):8281.
- [23] Stein BL, Oh ST, Berenson D, et al. Polycythemia Vera: An Appraisal of the Biology and Management 10 Years After the Discovery of JAK2 V617F [J]. *J Clin Oncol*, 2015, 33(33):3953-3960.
- [24] Hexner EO. JAK2 V617F: implications for thrombosis in myeloproliferative diseases [J]. *Curr Opin Hematol*, 2007, 14(5):450-454.

# 成人原发扁桃体弥漫大 B 细胞淋巴瘤预后 预测模型的构建及其临床意义

刘睿<sup>1</sup> 黄方<sup>1</sup> 厉嘉琪<sup>1</sup> 万江波<sup>1</sup> 郝思国<sup>1</sup>

**[摘要]** 目的:分析成人原发扁桃体弥漫大 B 细胞淋巴瘤(PTDLBCL)的临床特征,构建预后预测模型。方法:从美国 SEER 数据库获取 2004—2015 年诊断为 PTDLBCL 患者的临床资料、治疗记录及生存信息进行分析,共纳入符合条件的 PTDLBCL 患者 711 例。对这些患者的数据进行 COX 模型逐步回归分析筛选预后因素,采用 rms R 软件包拟合 COX 回归方程并建立列线图模型,利用 Bootstrap 法进行模型的内部验证,通过计算 Harrell's C 指数验证模型的区分度,通过绘制校准曲线和计算 Brier 评分评价模型的准确度。结果:逐步回归分析结果显示,高龄( $\geq 66$ 岁)、Ann Arbor 分期达 III 或 IV 期、有 B 症状及未接受放疗为 PTDLBCL 患者预后的不良影响因素。将 5 个预后因素纳入 cph R 软件函数构建的回归方程,据此绘制列线图,计算 Harrell's C 指数为 0.759, Brier 分数为 0.121。利用 Bootstrap 法重复抽样 1000 次进行内部验证得到 Harrell's C 指数为 0.753, Brier 分数为 0.124, 3 年、5 年生存率校准曲线均接近理想曲线,表明该模型的精准度、区分度良好。结论:构建的 PTDLBCL 预后预测模型具有良好的预测价值,可协助临床对 PTDLBCL 患者的生存预后进行个体化分析。

**[关键词]** 成人原发扁桃体弥漫大 B 细胞淋巴瘤;SEER 数据库;预后预测分析

**DOI:**10.13201/j.issn.1004-2806.2021.03.011

**[中图分类号]** R733.4 **[文献标志码]** A

## Survival predictive model establishment of primary tonsillar diffuse large B-cell lymphoma and its clinical significance

LIU Rui HUANG Fang LI Jiaqi WAN Jiangbo HAO Siguo

(Department of Hematology, Xinhua Hospital Affiliated to Shanghai Jiaotong University School of Medicine, Shanghai, 200092, China)

Corresponding author: HAO Siguo, E-mail: haosiguo@xinhumed.com

**Abstract Objective:** To analyze the clinical characteristics of primary tonsillar diffuse large B-cell lymphoma (PTDLBCL), and built a prediction model to predict individual's prognosis. **Methods:** The characteristic information, treatment record and survival information of 711 patients with PTDLBCL diagnosed from 2004 to 2015 were obtained from the Surveillance, Epidemiology, and End Results(SEER) Database of American National Cancer Institute. Prognostic factors were screened by COX model stepwise regression analysis in 711 cases. COX regression equation was fitted by rms R software package and a nomogram model was established. Bootstrap method was used to verify the model internally. The discriminant degree was verified by calculating Harrell's C index, and its accuracy was evaluated by drawing calibration curve and calculating Brier score. **Results:** The stepwise regression analysis results showed that the elderly( $\geq 66$  years), Ann Arbor stage III or IV, with B symptoms and did not receive radiation and chemotherapy for PTDLBCL patients were adverse factors. Five prognostic factors were incorporated into the regression equation constructed by cph R software function. Based on this, the nomograph was drawn, and the Harrell's C index and Brier score were calculated as 0.759 and 0.121 respectively. Bootstrap method was used for internal verification, and the Harrell's C index and Brier score were 0.753 and 0.124 respectively. The calibration curves of 3-year and 5-year overall survival were all close to the ideal curve, indicating that the accuracy and differentiation of this model were good. **Conclusion:** The prognostic prediction model of PTDLBCL we built has good predictive value, which can assist clinical individualized analysis for survival and prognosis of PTDLBCL patients.

**Key words** primary tonsillar diffuse large B-cell lymphoma; SEER database; prognostic prediction analysis

<sup>1</sup>上海交通大学医学院附属新华医院血液科(上海,200092)  
通信作者:郝思国,E-mail:haosiguo@xinhumed.com

[25] Borowczyk M, Wojtaszewska M, Lewandowski K, et al. The JAK2 V617F mutational status and allele burden may be related with the risk of venous thromboembolic events in patients with Philadelphia-negative myeloproliferative neoplasms[J]. *Thromb Res*, 2015, 135(2):272-280.

[26] Iványi JL, Marton E, Plander M. A JAK2V617F-mutáció jelentősége krónikus myeloproliferative neoplasias betegségeknél [Significance of the JAK2V617F mutation in patients with chronic myeloproliferative neoplasia][J]. *Orv Hetil*, 2011, 152(45):1795-1803.

(收稿日期:2020-11-05)