

NLR 联合血清 $\beta 2$ -MG、TGF- $\beta 1$ 对急性髓系白血病的预后分析价值

雷永兰¹ 牛敏¹ 李靖¹ 罗茜¹ 邱国院¹

[摘要] **目的:**探讨外周血中性粒细胞/淋巴细胞比值(NLR)、血清 $\beta 2$ 微球蛋白($\beta 2$ -MG)及转化生长因子 $\beta 1$ (TGF- $\beta 1$)联合检测在急性髓系白血病(AML)患者预后分析中的应用价值。**方法:**收集 2015 年 7 月—2017 年 7 月收治的 60 例 AML 患者(AML 组),另收集同期性别、年龄匹配的 42 例健康体检者作为对照组。于治疗前采集所有患者清晨静脉血检测血常规及血清 $\beta 2$ -MG、TGF- $\beta 1$ 水平;所有 AML 患者治疗后随访 3 年,分析 NLR 及血清 $\beta 2$ -MG、TGF- $\beta 1$ 水平与无病生存期(DFS)的关系。**结果:**AML 组 NLR 及血清 $\beta 2$ -MG 水平均显著高于对照组($P < 0.05$),TGF- $\beta 1$ 水平显著低于对照组($P < 0.05$);Kaplan-Meier 生存分析显示,TGF- $\beta 1$ 高水平组整体生存情况优于 TGF- $\beta 1$ 低水平组, $\beta 2$ -MG 高水平组及 NLR 高水平组整体生存情况分别差于 $\beta 2$ -MG 低水平组及 NLR 低水平组($P < 0.05$);COX 多因素回归分析提示,非急性早幼粒细胞白血病、高 NLR 水平、高 $\beta 2$ -MG 水平及高 TGF- $\beta 1$ 水平是 AML 患者 DFS 的独立危险因素($P < 0.05$);ROC 曲线分析显示,NLR、 $\beta 2$ -MG、TGF- $\beta 1$ 三者联合预测 AML 患者预后不良的 AUC 分别大于 NLR、 $\beta 2$ -MG 与 TGF- $\beta 1$ 单独预测的 AUC($P < 0.05$)。**结论:**治疗前 NLR 及血清 $\beta 2$ -MG 高水平、血清 TGF- $\beta 1$ 低水平是 AML 患者 DFS 的独立危险因素,三者联合检测能较好地预测 AML 患者预后。

[关键词] 急性髓系白血病;中性粒细胞/淋巴细胞比值; $\beta 2$ 微球蛋白;转化生长因子 $\beta 1$;预后

DOI:10.13201/j.issn.1004-2806.2021.10.011

[中图分类号] R733.71 **[文献标志码]** A

Prognostic value of NLR combined with serum $\beta 2$ -MG and TGF- $\beta 1$ for acute myeloid leukemia

LEI Yonglan NIU Min LI Jing LUO Qian QIU Guoyuan

(Department of Laboratory Medicine, Panzhihua Central Hospital, Panzhihua, 617000, China)

Abstract Objective: To explore the application value of peripheral blood neutrophil/lymphocyte ratio(NLR), serum $\beta 2$ microglobulin($\beta 2$ -MG) and transforming growth factor $\beta 1$ (TGF- $\beta 1$) detection in the prognosis analysis of patients with acute myeloid leukemia(AML). **Methods:** A total of 60 AML patients admitted to our hospital from July 2015 to July 2017 were enrolled as AML group, while another 42 healthy controls with matched genders and age during the same period were enrolled as control group. The venous blood in the morning was collected from all patients before treatment to test blood routine and levels of serum $\beta 2$ -MG and TGF- $\beta 1$. All AML patients were followed up for 3 years after treatment. The relationship between NLR, serum $\beta 2$ -MG, TGF- $\beta 1$ levels and disease-free survival(DFS) was analyzed. **Results:** NLR and level of serum $\beta 2$ -MG in AML group were significantly higher than those in control group($P < 0.05$), while TGF- $\beta 1$ level was significantly lower than that in control group($P < 0.05$). Kaplan-Meier survival analysis showed that overall survival in high-level TGF- $\beta 1$ group was better than that in low-level TGF- $\beta 1$ group. The overall survival in high-level $\beta 2$ -MG group and high-level NLR group was worse than that in low-level $\beta 2$ -MG group and low-level NLR group, respectively($P < 0.05$). COX multivariate regression analysis indicated that non-acute promyelocytic leukemia, high levels of NLR, $\beta 2$ -MG and TGF- $\beta 1$ were independent risk factors of DFS in AML patients($P < 0.05$). ROC curve analysis showed that AUC of NLR combined with $\beta 2$ -MG and TGF- $\beta 1$ for predicting poor prognosis of AML patients was greater than that of them alone($P < 0.05$). **Conclusion:** High levels of NLR and serum $\beta 2$ -MG, and low level of serum TGF- $\beta 1$ before treatment may be independent risk factors of DFS in AML patients. The combined detection of the three can better predict the prognosis of AML patients.

Key words acute myeloid leukemia; neutrophil/lymphocyte ratio; $\beta 2$ microglobulin; transforming growth factor $\beta 1$; prognosis

急性髓系白血病(acute myeloid leukemia, AML)为髓系造血干细胞恶性克隆性疾病,约占所有白血病类型的 60%左右,临床表现为继发于正

常骨髓造血功能受损而出现贫血、出血、感染、浸润等症状^[1]。临床上针对 AML 的治疗方案不断更新和改善,其治疗效果已获得明显提高,但原发性耐药、复发和相关治疗并发症仍是治疗中棘手的问题,明显影响 AML 预后转归^[2-3],因此寻找更准确

¹四川省攀枝花市中心医院检验科(四川攀枝花,617000)

的预后指标对于指导 AML 患者的诊疗具有重要的临床意义。中性粒细胞与淋巴细胞比值(neutrophil lymphocyte ratio, NLR)是反映机体炎症水平和免疫状态的指标,其获取快速、方便,已被证实对多种肿瘤的预后具有一定预测价值^[4]。 β 2 微球蛋白(β 2 microglobulin, β 2-MG)为人体白细胞抗原分子中的一个 β 轻链,其在淋巴细胞表面识别中发挥重要作用,研究证实 β 2-MG 与恶性肿瘤增殖、转移密切相关^[5]。转化生长因子 β 1(transforming growth factor β 1, TGF- β 1)是一种多肽类细胞生长因子,其功能包括刺激成纤维细胞生长、修复、调节造血及抑制癌细胞增殖。本研究旨在探讨 NLR 及血清 β 2-MG、TGF- β 1 与 AML 患者预后的关系,以期为临床上 AML 患者的预后评估提供一定的临床依据。

1 资料与方法

1.1 资料

选取 2015 年 7 月—2017 年 7 月我院收治的 60 例初治 AML 患者为研究对象,其中男 38 例,女 22 例;年龄 22~79(54.48 \pm 9.11)岁;急性早幼粒细胞白血病 16 例,非急性早幼粒细胞白血病 44 例。纳入标准:①符合《血液病诊断及疗效标准》中 AML 的诊断标准^[6];②均为初治患者;③年龄 18 岁以上;④研究取得患者知情同意。排除标准:①合并其他系统恶性肿瘤;②合并严重的肝、肾、心、脑疾病等;③不能配合随访研究者。另选取同期健康体检者 42 例为对照组,其中男 25 例,女 17 例;年龄 24~79(53.38 \pm 10.88)岁;均排除感染、自身免疫性疾病等,否认长期用药史。2 组性

别、年龄比较差异无统计学意义($P>0.05$)。

1.2 方法

所有患者均参照指南中的标准方案进行治疗^[3,7]。规律治疗前采集清晨空腹静脉血 5 mL,离心分离上清后于 -80°C 条件下保存待检;血常规检查使用全自动血球分析仪;血清 β 2-MG 水平采用胶乳免疫比浊法测定,试剂盒购自上海柏荣诊断产品有限公司;血清 TGF- β 1 水平均采用酶联免疫吸附法(ELISA)测定, TGF- β 1 检测试剂盒购自上海恒远生物科技有限公司,操作均严格按说明书要求进行。所有患者治疗后随访 3 年,记录患者随访期内预后情况,主要观察终点为无病生存期(disease free survival, DFS),定义为治疗后到疾病复发或死亡的时间。

1.3 统计学处理

使用 SPSS 20.0 软件统计分析,计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,使用 t 检验比较;生存分析采用 Kaplan-Meier 法,生存曲线差异使用 Log-rank 法进行显著性检验;使用 COX 单因素和多因素分析确定影响 AML 患者 DFS 的独立危险因素;应用受试者工作特征(ROC)曲线及曲线下面积(AUC)评价各诊断方法的诊断效能,AUC 比较使用 Z 检验。所有检验均采用双侧检验,以 $P<0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 2 组 NLR 及血清 β 2-MG、TGF- β 1 水平比较

AML 组 NLR 及血清 β 2-MG 水平均显著高于对照组($P<0.05$), TGF- β 1 水平显著低于对照组($P<0.05$),见表 1。

表 1 2 组 NLR 及血清 β 2-MG、TGF- β 1 水平比较

组别	例数	NLR	β 2-MG/(mg \cdot L ⁻¹)	TGF- β 1/(pg \cdot mL ⁻¹)
AML 组	60	2.72 \pm 0.73	4.88 \pm 0.93	45.51 \pm 8.98
对照组	42	1.88 \pm 0.63	2.17 \pm 0.58	136.28 \pm 27.50
t		6.044	16.731	23.857
P		<0.001	<0.001	<0.001

2.2 AML 患者 NLR 及血清 β 2-MG、TGF- β 1 水平与预后的关系

本研究观察期内,60 例 AML 患者中共有 27 例(45.0%)治疗后复发,以治疗前 NLR 及血清 β 2-MG、TGF- β 1 水平均值为分组标准,使用 Kaplan-Meier 生存曲线分析,结果显示 TGF- β 1 高水平组整体生存情况优于 TGF- β 1 低水平组, β 2-MG 高水平组及 NLR 高水平组整体生存情况分别差于 β 2-MG 低水平组及 NLR 低水平组(均 $P<0.05$),见图 1。

2.3 AML 患者预后的 COX 回归分析

以收集的各临床指标对 AML 患者进行分组,COX 单因素回归分析结果显示,年龄 \geq 60 岁、髓外浸润、非急性早幼粒细胞白血病、高 NLR 水平、高 β 2-MG 水平及低 TGF- β 1 水平是 AML 患者 DFS 的不良预后因素(均 $P<0.05$),见表 2。进一步行 COX 多因素回归分析,结果表明非急性早幼粒细胞白血病、高 NLR 水平、高 β 2-MG 水平及低 TGF- β 1 水平是 AML 患者 DFS 的独立危险因素(均 $P<0.05$),见表 3。

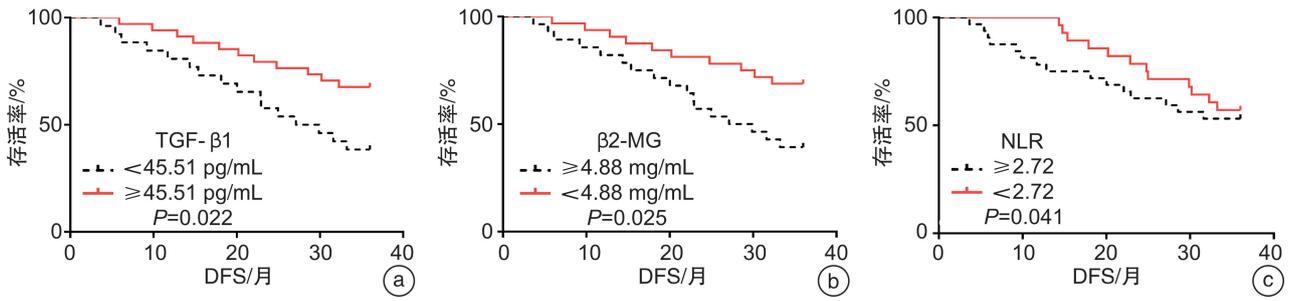


图 1 高、低水平 TGF-β1,β2-MG,NLR 患者的 Kaplan-Meier 生存曲线

表 2 影响 AML 患者 DFS 的 COX 单因素分析

临床特征	DFS	
	HR (95%CI)	P
年龄(<60 岁 vs ≥60 岁)	2.409(1.185~3.982)	0.010
性别(男 vs 女)	1.427(0.874~2.016)	0.574
髓外浸润(否 vs 是)	3.410(1.644~7.075)	0.004
急性早幼粒细胞白血病(是 vs 否)	3.731(2.107~6.606)	<0.001
NLR(低 vs 高)	3.342(2.406~5.620)	0.011
β2-MG(低 vs 高)	3.258(2.195~4.873)	0.001
TGF-β1(高 vs 低)	3.933(2.187~7.063)	<0.001

表 3 影响 AML 患者 DFS 的 COX 多因素分析

临床特征	DFS	
	HR (95%CI)	P
急性早幼粒细胞白血病(是 vs 否)	2.394(1.125~4.718)	0.012
NLR(低 vs 高)	1.513(0.681~3.362)	0.029
β2-MG(低 vs 高)	2.134(1.067~4.269)	0.004
TGF-β1(高 vs 低)	3.402(1.975~5.884)	<0.001

2.4 ROC 曲线分析 NLR 及血清 β2-MG、TGF-β1 对 AML 患者预后的预测价值

绘制 NLR 及血清 β2-MG、TGF-β1 预测 AML 患者预后不良的 ROC 曲线,见图 2。三者联合预测 AML 患者预后不良的 AUC 分别大于 NLR ($Z=3.481, P<0.001$)、β2-MG ($Z=2.822, P=0.005$)与 TGF-β1 ($Z=1.864, P=0.041$)单独预测的 AUC,见表 4。

表 4 NLR、β2-MG、TGF-β1 及三者联合预测 AML 预后的效能比较

指标	最佳截值	AUC	SE	95%CI
NLR	2.93	0.644	0.051	0.553~0.728
β2-MG	5.96	0.726	0.048	0.641~0.802
TGF-β1	62.07	0.770	0.045	0.686~0.839
三者联合	—	0.822	0.036	0.742~0.882

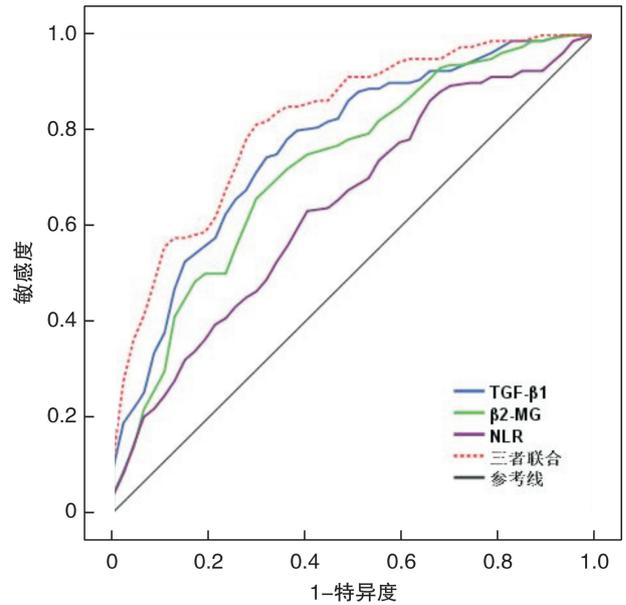


图 2 NLR、β2-MG、TGF-β1 及三者联合预测 AML 患者预后的 ROC 曲线

3 讨论

由于 AML 的发病机制较为复杂,部分 AML 患者病情易复发或症状难以缓解,导致患者的疗效欠佳。因此,对患者进行合理的预后评估,判断其预后相关的各种因素,从而视情况选用个体化治疗方案有助于进一步提高 AML 患者的临床治疗效果。影响 AML 患者预后的因素较多,除非急性早幼粒细胞白血病等传统临床特征,本研究发现治疗前 NLR 及血清 β2-MG、TGF-β1 水平是 AML 患者 DFS 的独立相关因素。

TGF-β1 为血细胞增殖的负性调控分子,在多种类型的恶性肿瘤细胞中可检测到其表达,体外试验显示 TGF-β1 可显著抑制白血病肿瘤细胞增殖,诱导祖细胞凋亡以及肿瘤免疫逃逸^[8],其表达水平与病情程度以及化疗后疗效、预后呈明显负相关。本研究发现低 TGF-β1 水平组整体生存情况更差,COX 回归分析结果提示治疗前低 TGF-β1 水平是 AML 患者 DFS 的独立危险因素,提示 TGF-β1 可能作为 AML 的潜在预后预测因子。β2-MG 在正常机体内表达量相对稳定,但在恶性肿瘤中其表达

明显升高,在包括白血病在内的多种恶性肿瘤细胞增殖、分化和凋亡中发挥作用^[9]。 $\beta 2$ -MG 表达水平与肿瘤恶性程度呈明显正相关;相比血清 $\beta 2$ -MG 水平低的白血病患者,较高血清 $\beta 2$ -MG 水平的患者化疗后完全缓解率降低而复发风险则增高。本研究发现高 $\beta 2$ -MG 水平组整体生存情况更差,与任丽蓉等^[10]研究结果相符,同时 COX 回归分析结果提示治疗前高 $\beta 2$ -MG 水平是 AML 患者 DFS 的独立危险因素,提示 $\beta 2$ -MG 是 AML 患者潜在的预后预测因子。

免疫微环境是肿瘤患者预后的重要影响因素。NLR 作为一种复合炎症性指标,能够反映机体炎症与抗肿瘤免疫状态间的平衡,对肿瘤患者疾病进展和预后判断具有重要的指示作用^[11-12]。系统炎症反应在促进肿瘤血管增殖、DNA 损伤和肿瘤浸润等方面促进肿瘤进展,而机体的免疫功能低下则体现为对肿瘤的免疫监视及抗肿瘤能力下降^[13-14]。在多种实体肿瘤和血液肿瘤中发现 NLR 值增高的患者对治疗反应较差。刘红春等^[15]研究表明 NLR 升高提示多发性骨髓瘤预后不良。庞艳彬等^[16]研究显示,治疗前 NLR 高的 AML 患者诱导治疗后获得完全缓解的时间明显长于 NLR 低的患者,提示治疗前 NLR 可能影响 AML 对诱导治疗的反应性。本研究发现治疗前高 NLR 水平组整体生存情况更差,且为 AML 患者 DFS 的独立危险因素。为进一步评价治疗前 NLR 及血清 $\beta 2$ -MG、TGF- $\beta 1$ 对 AML 患者预后的预测价值,本研究利用 ROC 曲线评价三者的预测价值,结果表明三者预测 AML 患者预后均有一定价值,将三者联合预测时,预测效能明显提升,ROC 曲线下面积大于 0.8,提示较好的预测价值。

综上所述,治疗前 NLR 及血清 $\beta 2$ -MG 高水平、血清 TGF- $\beta 1$ 低水平是 AML 患者 DFS 的独立危险因素,三者联合检测能较好地评估 AML 患者预后。本研究不足在于纳入样本数量较小,可能影响结果的统计效能,更全面、准确的结果尚需要进行大样本研究论证。

参考文献

[1] Golos A, Jesionek-Kupnicka D, Robak T, et al. The role of the slit-robo family in adult patients with acute myeloid leukemia[J]. *Blood*, 2015, 126(23): 3816-3816.

[2] 黄方,郝思国. 急性髓系白血病患者外周血 T 淋巴细胞亚群的水平变化及临床意义[J]. *第二军医大学学报*, 2020, 41(5): 546-550.

[3] 中华医学会血液学分会白血病淋巴瘤学组. 成人急性髓系白血病(非急性早幼粒细胞白血病)中国诊疗指

南(2017 年版)[J]. *中华血液学杂志*, 2017, 38(3): 177-182.

[4] 童淑雅,王迪,陈佳丽,等. 中性粒细胞与淋巴细胞比值与肿瘤预后的关系[J]. *现代肿瘤医学*, 2018, 26(22): 182-185.

[5] 彭鹏,邹文蓉,王瑜,等. 恶性淋巴瘤患者血清 CEA、CA125、LDH 及 $\beta 2$ -MG 水平变化与肿瘤临床分期和预后的关系[J]. *现代生物医学进展*, 2017, 17(8): 1483-1486.

[6] 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,2007:131-133.

[7] 中华医学会血液学分会. 中国急性早幼粒细胞白血病诊疗指南[J]. *中华血液学杂志*, 2014, 35(5): 475-477.

[8] 杨丽媛,汪路,唐雨婷,等. TGF- β 信号通路抑制剂 LY364947 对急性髓系白血病细胞增殖、凋亡和侵袭的影响[J]. *中国细胞生物学学报*, 2019, 41(02): 256-264.

[9] 洪梅,张宗娟. C 反应蛋白血清乳酸脱氢酶 $\beta 2$ 微球蛋白检测对急性白血病患者治疗及预后评估的意义[J]. *山西医药杂志*, 2017, 46(24): 3057-3059.

[10] 任丽蓉,官晓红,练颖,等. 急性髓系白血病患者血清 $\beta 2$ -MG、HGF、TGF $\beta 1$ 表达及临床意义[J]. *标记免疫分析与临床杂志*, 2020, 27(3): 488-492.

[11] Tang L, Wu J, Li CG, et al. Characterization of immune dysfunction and identification of prognostic immune-related risk factors in acute myeloid leukemia[J]. *Clin Cancer Res*, 2020, 26(7): 1763-1772.

[12] Mu S, Ai L, Fan F, et al. Prognostic role of neutrophil-lymphocyte ratio in multiple myeloma: a dose-response meta-analysis[J]. *Onco Targets Ther*, 2018, 11: 499-507.

[13] Giakoustidis A, Neofytou K, Costa Neves M, et al. Identifying the role of neutrophil-to-lymphocyte ratio and platelets-to-lymphocyte ratio as prognostic markers in patients undergoing resection of pancreatic ductal adenocarcinoma[J]. *Ann Hepatobiliary Pancreat Surg*, 2018, 22(3): 197-207.

[14] Romano A, Parrinello NL, Consoli ML, et al. Neutrophil to lymphocyte ratio(NLR)improves the risk assessment of ISS staging in newly diagnosed MM patients treated upfront with novel agents[J]. *Ann Hematol*, 2015, 94(11): 1875-1883.

[15] 刘红春,黄国虹,崔彦杰,等. 中性粒细胞/淋巴细胞比值对多发性骨髓瘤患者的预后评估价值[J]. *国际检验医学杂志*, 2020, 41(10): 1203-1205.

[16] 庞艳彬,范丽霞,化罗明,等. 治疗前中性粒细胞与淋巴细胞比值对 AML 患者诱导治疗后完全缓解所需时间的影响[J]. *山东医药*, 2017, 57(15): 71-73.

(收稿日期:2021-02-24)