

25-羟维生素 D 诊断弥漫性大 B 细胞淋巴瘤患者的临床特征及预后关系

张荣¹ 任天红¹

[摘要] 目的:探讨可利用生物 25-羟维生素 D[25(OH)D]水平与弥漫性大 B 细胞淋巴瘤(DLBCL)患者临床特征及预后的关系。方法:收集 2017 年 3 月至 2019 年 5 月收治的诊断 DLBCL 患者 124 例作为 DLBCL 组,另选择同时期进行健康体检且结果正常者 39 例作为对照组。检测 2 组 25(OH)D 水平,分析患者一般临床资料和相关实验室检测指标,分析 25(OH)D 水平与患者临床病理特征,Kaplan-Meier 分析法分析 25(OH)D 水平与患者累积生存时间的关系,Cox 比例风险回归模型分析患者预后的独立危险因素。结果:DLBCL 组患者 25(OH)D 水平明显低于对照组;25(OH)D 水平与 DLBCL 患者年龄、肿瘤分期、乳酸脱氢酶、肝功能、靶器官受损和 B 症状有关;25(OH)D 水平 <18.36 ng/mL 的累积生存时间明显小于 25(OH)D 水平 ≥ 18.36 ng/mL 的患者($P<0.05$);Cox 分析发现 Ann Arbor 分期、25(OH)D 和年龄是 DLBCL 患者预后的独立危险因素。结论:DLBCL 患者体内 25(OH)D 水平明显低于对照组,25(OH)D 水平与患者临床病理特征具有一定的相关性,并且是患者预后的独立危险因素,值得临床关注。

[关键词] 25-羟维生素 D;弥漫性大 B 细胞淋巴瘤;临床特征;预后

DOI:10.13201/j.issn.1004-2806.2022.08.005

[中图分类号] R733.4 [文献标志码] A

Clinical features and prognosis of biological 25(OH) D in patients with diffuse large B-cell lymphoma

ZHANG Rong REN Tianhong

(Department of Clinical Laboratory, Shijiazhuang Third Hospital, Shijiazhuang, 050001, China)

Corresponding author:REN Tianhong, E-mail:Felix_Felicitas606@163.com

Abstract **Objection:** To investigate the relationship between available biological 25(OH) D level and clinical characteristics and prognosis of patients with newly diagnosed diffuse large B-cell lymphoma(DLBCL). **Methods:** A total of 124 patients with newly diagnosed DLBCL treated in our hospital from March 2017 to May 2019 were collected as DLBCL group. A total of 39 patients with normal physical examination results in our hospital at the same time were selected as the control group. 25(OH) D levels were detected in both groups. The general clinical data and related laboratory test indexes of patients were analyzed. The relationship between 25(OH) D level and clinicopathological characteristics was analyzed. Kaplan-Meier analysis was used to analyze the relationship between 25(OH) D level and cumulative survival time. Cox proportional hazards regression model was used to analyze the independent risk factors of prognosis. **Results:** The level of 25(OH) D in DLBCL group was significantly lower than that in healthy control group. The level of 25(OH) D was related to age, tumor stage, lactate dehydrogenase, liver function, target organ damage and B symptoms in patients with DLBCL. The cumulative survival time of patients with 25(OH) D level <18.36 ng/mL was significantly shorter than that of patients with 25(OH) D level ≥ 18.36 ng/mL($P<0.05$). Cox analysis showed that Ann Arbor stage, 25(OH) D and age were independent risk factors for the prognosis of DLBCL patients. **Conclusion:** The level of 25(OH) D in patients with DLBCL was significantly lower than that in healthy controls. The level of 25(OH) D had a certain correlation with the clinicopathological features of patients. It may be an independent risk factor for the prognosis of patients, which should deserve clinical attention.

Key words 25(OH) D; diffuse large B-cell lymphoma; clinical features; prognosis

淋巴瘤是一种淋巴造血系统疾病,近年发病率升高但病因仍不明确,可能与遗传、环境、病毒感染

等有关^[1]。恶性淋巴瘤中近 90% 为非霍奇金淋巴瘤(non-hodgkin lymphoma, NHL),近 40% 的 NHL 为弥漫性大 B 细胞淋巴瘤(diffuse large B-cell lymphoma, DLBCL)^[2]。DLBCL 具有异质性强、恶性程度高、预后差等特点,很多研究发现 DL-

¹ 石家庄市第三医院检验科(石家庄,050001)

通信作者:任天红, E-mail:Felix_Felicitas606@163.com

BCL 的发生、发展与乙型肝炎病毒 (hepadnavirus, HBV) 感染具有潜在的关系, 有研究发现 DLBCL 患者中 HBV 的感染率达 23.9%^[3]。维生素 D 最初并无活性, 在体内经过肝脏和肾脏的羟化后形成有活性的 25-羟维生素 D [25(OH)D], 活化后经结合蛋白转运至相应靶器官, 作用于维生素受体从而发挥生物学功能。因其水平稳定且半衰期长, 一般作为监测体内维生素 D 的指标。维生素 D 除了促进骨健康经典的作用外, 大量的研究表明维生素 D 与临床很多疾病有关, 包括抑制卵巢癌的增殖, 影响呼吸系统、免疫系统、心血管系统疾病等^[4]。慢性肝病患者常见维生素 D 缺乏, 维生素 D 可能是肝硬化发病的一项保护因素^[5]。基于此, 维生素 D 可能与 DLBCL 存在一定关系, 因此, 本研究初步探讨 25(OH)D 与 DLBCL 患者临床特征及预后的关系, 以期为临床提供参考依据。

1 对象与方法

1.1 对象

以我院 2017 年 3 月至 2019 年 5 月收治, 并经组织病理学确诊后行规范化治疗的 124 例 DLBCL 患者为研究对象, 其中男 66 例, 女 58 例; 年龄 26~87 岁, 平均 (52.43±4.65) 岁; Ann Arbor 分期为 I 期 44 例、II 期 29 例、III 期 27 例、IV 期 24 例。收集患者的一般临床资料和相关实验室检测指标, 患者入院后采集空腹静脉血 5 mL, 采用罗氏 cobase601 电化学发光免疫分析仪检测血清 25(OH)D。另选择同时期在我院进行健康体检且结果正常者 39 例作为对照组。DLBCL 患者纳入标准: ①临床资料完整; ②预计存活时间 > 3 个月; ③均进行肿瘤切除术治疗。排除标准: ①未行规范化治疗; ②儿童; ③合并其他恶性肿瘤; ④术前已行放化疗及靶向治疗。所有患者及其家属均已签署知情同意书, 该研究经过本院医学伦理委员会审批通过 (No: SJZDSY2017079)。

1.2 治疗方法

根据 2015 年 1 月美国国家癌症综合网发布的 DLBCL 治疗指南, 主要依据 Ann Arbor 分期和有无大包块, 治疗方法主要以 R-CHOP (利妥昔单抗、长春新碱、阿霉素、环磷酰胺、地塞米松) 方案 3 个疗程加放疗、6 个疗程或加放疗为主。

1.3 疗效判定

采用上述治疗指南中的 Lugano 反应标准评价疗效, 综合了部位、PET-CT 代谢反应和 CT 形态反应结果分为完全缓解 (CR)、部分缓解 (PR)、病情稳定 (SD)、疾病进展 (PD)。

1.4 随访

采用门诊和电话的形式开展随访, 记录患者的

生存状态 (死亡或存活) 和复发情况, 随访截止日期为 2021 年 2 月, 期间共有 4 例患者失访, 失访患者以末次随访日期统计, 存活患者记录末次随访时间, 随访时间 1~4 年, 中位随访时间 3.6 年。

1.5 统计学方法

采用 Graphpad prism 5.0 软件对数据进行统计分析, 计数资料以 % 表示, 组间比较采用 χ^2 检验; 计量资料以 $\bar{X} \pm S$ 表示, 组间比较采用 t 检验; Kaplan-Meier 分析法及 log-rank 检验分析不同 25(OH)D 水平组的总生存时间; Cox 回归分析法分析 DLBCL 患者预后影响因素; $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 DLBCL 组与对照组 25(OH)D 水平比较

DLBCL 组 25(OH)D 浓度 (20.12±11.74) ng/mL 显著低于对照组 (27.63±12.46) ng/mL, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 1。

2.2 DLBCL 组患者 25(OH)D 水平与临床病理特征

将 DLBCL 患者依据性别、年龄、Ann Arbor 分期、肿瘤细胞起源: 生发中心 B 细胞瘤 (GCB) 和非生发中心 B 细胞瘤 (non-GCB)、乳酸脱氢酶 (LDH)、肝功能、靶器官是否受损等不同的临床特征进行分类后, 分析 25(OH)D 水平与临床病理特征的关系, 结果发现 25(OH)D 水平在 ≥ 65 岁、Ann Arbor 分期为 III~IV 期、IPI 分期为高危、LDH 升高、肝功能异常、靶器官受损、有 B 症状患者中显著低于年龄 < 65 岁、分期为 I~II 期、IPI 分期为低危、LDH 正常、肝功能正常、靶器官未受损、无 B 症状的患者 ($P < 0.05$), 见表 1。

2.3 DLBCL 组患者 25(OH)D 水平与疗效

124 例 DLBCL 患者经治疗后, CR 10 例、PR 47 例、SD 51 例、PD 16 例, 25(OH)D 水平 < 18.36 ng/mL 的 PR、SD、PD 显著高于 25(OH)D 水平 ≥ 18.36 ng/mL 的患者 ($P < 0.05$), 见表 2。

2.4 DLBCL 组患者生存分析

K-M 分析结果显示, 25(OH)D 水平 < 18.36 ng/mL 患者的累积生存时间明显小于 25(OH)D 水平 ≥ 18.36 ng/mL 的患者 ($P < 0.05$), 见图 1。

2.5 DLBCL 组患者预后相关因素分析

Cox 分析结果显示, Ann Arbor 分期、25(OH)D 和年龄是 DLBCL 患者预后的独立危险因素, Ann Arbor 分期为 III~IV 期不良预后是 I~II 期的 1.367 倍, 25(OH)D < 18.36 ng/mL 患者的不良预后是 25(OH)D 水平 ≥ 18.36 ng/mL 患者的 1.429 倍, 年龄 ≥ 65 岁患者的不良预后是 < 65 岁患者的 1.033 倍, 见表 3。

表 1 25(OH)D 水平与 DLBCL 患者临床特征比较

表 1 25(OH)D 水平与 DLBCL 患者临床特征比较					$\bar{X} \pm S$				
临床特征	例数	25(OH)D/ (ng · mL ⁻¹)	t	P	临床特征	例数	25(OH)D/ (ng · mL ⁻¹)	t	P
性别			0.209	0.731	肿瘤起源			0.061	0.827
男	66	20.23 ± 8.96			GCB	49	19.04 ± 10.26		
女	58	19.74 ± 10.21			non-GCB	75	19.87 ± 10.13		
年龄			3.216	0.036	LDH			3.145	0.028
≥65 岁	64	18.46 ± 9.85			正常	55	21.06 ± 10.46		
<65 岁	60	20.76 ± 10.79			升高	69	17.22 ± 10.03		
Ann Arbor 分期			3.517	0.029	肝功能			3.214	0.024
I ~ II	73	21.18 ± 10.24			正常	87	20.98 ± 9.15		
III ~ IV	51	17.84 ± 9.13			异常	37	17.69 ± 9.67		
IPI 分期			3.026	0.038	靶器官受损			3.462	0.031
低危	71	21.39 ± 10.14			有	43	16.97 ± 10.11		
中危	24	18.52 ± 9.86			无	81	19.82 ± 9.34		
高危	29	17.24 ± 10.17			B 症状			3.724	0.042
					是	46	17.74 ± 9.89		
					否	78	20.05 ± 10.06		

表 2 25(OH)D 水平与 DLBCL 患者疗效的关系

25(OH)D	CR	PR	SD	PD	χ^2	P
≥18.36 ng/mL	7(70.0)	17(36.2)	14(27.5)	3(18.8)	11.463	<0.001
<18.36 ng/mL	3(30.0)	30(63.8)	37(72.5)	13(81.3)		

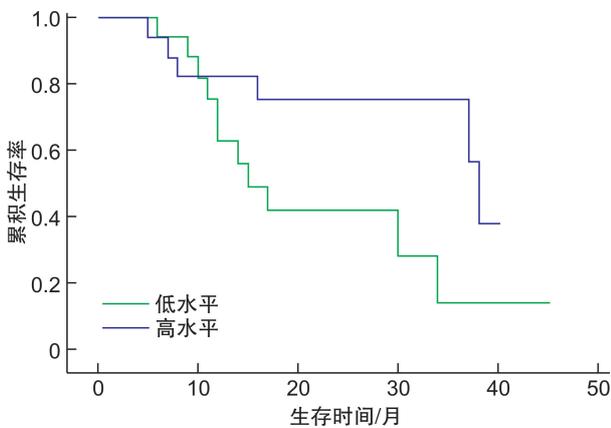


图 1 不同 25(OH)D 水平分组的总生存时间

3 讨论

DLBCL 患者临床病理表现为 B 淋巴细胞恶性增生,该病每年发病率增速为 3%且每年新发恶性血液肿瘤患者近 50%为淋巴瘤^[6]。临床治疗方案主要是 CHOP 方案和包括抗 CD20 单克隆抗体在内的 R-CHOP 方案^[7],本研究中患者的治疗均采

用 R-CHOP 方案。近年来随着新药物的研发及应用,DLBCL 患者的治疗效果和生存状态得到很大改善,但仍有约 35%的患者难治,容易出现耐药,预后差。有研究报告 DLBCL 患者经治疗后缓解率达 87.7%^[8]。本研究患者经治疗后总有效率达 87.1%,治疗过程中使用的细胞毒药物和利妥昔单抗可能导致有 HBV 感染的患者体内 HBV 再激活,进而引起肝功能异常甚至肝衰竭,从而影响治疗效果,缩短患者生存时间。因此,预防性的应用抗病毒药物如恩替卡韦、拉米夫定等,对防止 HBV 再激活有一定作用^[9]。本研究虽未对患者 HBV 感染作分析,但患者中肝功能异常者 37 例,提示 DLBCL 患者中有部分肝功能异常。DLBCL 可发生在任何年龄段人群,以年龄较大患者居多,临床中高龄患者预后相对差,原因可能与患者对治疗耐受力下降和疾病本身的异质性高有关,年龄是 DLBCL 患者预后的独立危险因素已经得到国内外多项研究证实^[10-11]。本研究结果亦认为年龄是 DLBCL 患者预后的独立危险因素。

表 3 预后相关因素分析

因素	B	SE	χ^2	P	RR	95%CI
Ann Arbor 分期	0.375	0.509	6.824	0.028	1.367	1.414~5.086
25(OH)D	0.404	0.720	9.713	0.032	1.429	1.396~6.417
年龄	0.483	0.664	8.326	0.024	1.033	1.372~8.508
靶器官受损	0.732	0.493	6.544	0.075	1.121	1.421~6.709

人体血清维生素 D 水平与 DLBCL 的疾病全过程存在密切相关性^[12]。25(OH)D 是人体可利用的维生素 D 形式,外源性补充其水平可通过紫外线照射,研究显示阳光暴露能降低 DLBCL 的发病风险^[13]。研究显示维生素 D 缺乏可能会增加病毒感染的风险^[14]。在 DLBCL 患者中,25(OH)D 水平明显下降。研究报道维生素 D 缺乏会降低利妥昔单抗的治疗效果^[15]。这有可能是影响患者治疗效果的因素之一,本研究对 25(OH)D 水平分为 < 18.36 ng/mL 和 \geq 18.36 ng/mL 2 组, K-M 分析结果认为 < 18.36 ng/mL 组的累积生存时间明显低于 \geq 18.36 ng/mL 组,提示 25(OH)D 水平过低影响患者预后,行 Cox 分析结果提示 25(OH)D 水平是患者不良预后的独立危险因素。因此临床应密切关注患者 25(OH)D 水平,及时纠正过低。

综上所述,25(OH)D 水平在 DLBCL 患者中明显降低,与患者的临床病理特征具有一定的相关性,影响患者的预后,是影响患者预后的独立危险因素,临床中应密切关注 DLBCL 患者 25(OH)D 水平,同时本研究是单中心的小样本初步研究,仍有待进一步研究 25(OH)D 水平降低影响 DLBCL 的具体机制。总之,本研究可以为临床医师诊疗时提供参考。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Mackrides N, Chapman J, Larson MC, et al. Prevalence, clinical characteristics and prognosis of EBV-positive follicular lymphoma [J]. *Am J Hematol*, 2019, 94(2): E62-E64.
- [2] Herman S. The future of kinase inhibitors for DLBCL? [J]. *Blood*, 2018, 131(21): 2278-2280.
- [3] Wang YC, Wang HJ, Pan SK, et al. Capable infection of hepatitis B virus in diffuse large B-cell lymphoma [J]. *J Cancer*, 2018, 9(9): 1575-1581.
- [4] 杨晓芳,何黎平,钟旭军,等. 血清骨源性碱性磷酸酶和 25-羟基维生素 D 与老年原发性骨质疏松症的相关性[J]. *临床血液学杂志*, 2020, 33(2): 105-108.
- [5] Afifi MAE, Hussein AM, Rizk M. Low Serum 25-Hydroxy Vitamin D(25-OHD) and Hepatic Encephalopathy in HCV-Related Liver Cirrhosis [J]. *Int J Hepatol*, 2021, 2021: 6669527.
- [6] 国家卫健委. 淋巴瘤诊疗规范(2018 年版) [J]. *肿瘤综合治疗电子杂志*, 2019, 5(4): 50-71.
- [7] Wang L, Li LR, Young KH. New agents and regimens for diffuse large B cell lymphoma [J]. *J Hematol Oncol*, 2020, 13(1): 175.
- [8] 牛彤. 169 例弥漫大 B 细胞淋巴瘤的临床研[D]. 甘肃中医药大学, 2020.
- [9] Picardi M, Della Pepa R, Giordano C, et al. Tenofovir vs lamivudine for the prevention of hepatitis B virus reactivation in advanced-stage DLBCL [J]. *Blood*, 2019, 133(5): 498-501.
- [10] 许亚茹,刘莉,任秀红,等. 148 例原发性弥漫大 B 细胞淋巴瘤的生存分析 [J]. *中国实验血液学杂志*, 2019, 27(1): 61-66.
- [11] 华蕾,王春杰,杨婷婷,等. R-CHOP 方案中影响弥漫大 B 细胞淋巴瘤患者预后的因素分析 [J]. *中国现代医学杂志*, 2020, 30(11): 98-102.
- [12] 洪佳敏,钱申贤. 弥漫大 B 细胞淋巴瘤与血清维生素 D 水平的关系研究进展 [J]. *浙江医学*, 2020, 42(6): 627-630.
- [13] Psaltopoulou T, Ntanasis-Stathopoulos I, Tsilimigras DI, et al. Micronutrient Intake and Risk of Hematological Malignancies in Adults: A Systematic Review and Meta-analysis of Cohort Studies [J]. *Nutr Cancer*, 2018, 70(6): 821-839.
- [14] Zhang S, Wang F, Zhang Z. Current advances in the elimination of hepatitis B in China by 2030 [J]. *Front Med*, 2017, 11(4): 490-501.
- [15] Gupta K, Stefan T, Ignatz-Hoover J, et al. GSK-3 Inhibition Sensitizes Acute Myeloid Leukemia Cells to 1, 25D-Mediated Differentiation [J]. *Cancer Res*, 2016, 76(9): 2743-2753.

(收稿日期: 2021-12-30)