

循环淋巴细胞比例在初发急性早幼粒细胞白血病死亡中的意义

高玉娟¹ 李珊珊¹ 孙嘉悦¹ 苏雁华¹

[摘要] 目的:探索循环淋巴细胞比例(LYR)在初发急性早幼粒细胞白血病(APL)早期死亡中的意义。方法:收集 2017 年 1 月—2022 年 1 月在血液科初诊、初治的 APL 患者 111 例,收集这些患者治疗前的临床数据,包括性别、年龄、血红蛋白(Hb)、白细胞计数(WBC)、血小板计数(PLT)、LYR、循环单核细胞比例(MOR)、骨髓及外周血早幼粒细胞比率、凝血酶原时间(PT)、活化部分凝血活酶时间(APTT)、纤维蛋白原(FIB)、D-二聚体(D-D)。根据是否发生早期死亡分为早期死亡组和非早期死亡组,分析早期死亡的相关因素,对单因素有意义的指标行受试者工作特征(ROC)曲线分析,以 LYR 及 MOR 的截断值为界,分为高 LYR 组和低 LYR 组;高 MOR 组和低 MOR 组。纳入单因素有意义的指标行多因素分析明确早期死亡的独立危险因素。结果:111 例初发 APL 患者中 18 例发生早期死亡,简单关联性分析中与无早期死亡组比较,早期死亡组外周血早幼粒细胞比率、骨髓早幼粒细胞比率、WBC、MOR 较高,LYR 较低,PT 延长。ROC 分析显示预测效能较好的指标有 PT、LYR、MOR 的 AUC 分别为 0.751、0.736、0.704。多因素分析结果显示 LYR \leq 17.8%为 APL 患者早期死亡的独立危险因素(OR=0.182,95%CI 0.037~0.898,P=0.036)。进一步分析结果显示低 LYR 组(LYR \leq 17.8%)以男性较多,外周血早幼粒细胞比率、骨髓早幼粒细胞比率、WBC、Hb、FIB、MOR 较高,PT 延长。结论:初诊时低 LYR 是初发 APL 早期死亡重要的预测因子,尤其当其数值 \leq 17.8%时早期死亡风险增加,需格外注意。

[关键词] 急性早幼粒细胞白血病;早期死亡;循环淋巴细胞比例

DOI:10.13201/j.issn.1004-2806.2023.04.003

[中图分类号] R733.71 **[文献标志码]** A

Correlation between circulating lymphocyte ratio and early death of acute promyelocytic leukemia

GAO Yujuan LI Shanshan SUN Jiayue SU Yanhua

(Department of Hematology, the First Clinical Hospital Affiliated to Harbin Medical University, Harbin, 150007, China)

Corresponding author: LI Shanshan, E-mail: lsshmylss@163.com

Abstract Objective: To explore the significance of circulating lymphocyte ratio(LYR) in early death of primary acute promyelocytic leukemia(APL). **Methods:** A total of 111 newly diagnosed and newly treated APL patients in the Department of Hematology from January 2017 to January 2022 were collected. The clinical data of these patients before treatment were collected, including gender, age, hemoglobin(Hb), white blood cell(WBC), platelet(PLT), LYR, circulating monocyte ratio(MOR), bone marrow and circulating leukemic promyelocyte ratio, prothrombin time(PT), activated partial thromboplastin time(APTT), fibrinogen(FIB), D-dimer(D-D). They were divided into early death group and non-early death group according to the occurrence of early death. The related factors of early death were analyzed. The receiver operating characteristic(ROC) curve analysis was performed on the meaningful indicators of univariate analyses. According to the cut-off value, the proportion of circulating lymphocytes and the proportion of circulating monocytes were divided into high LYR group and low LYR group, high MOR group and low MOR group, respectively. Multivariate analysis was performed using the indicators with statistically significant results based on the univariate analysis to identify independent risk factors for early death. **Results:** A total of 18 of 111 patients with primary APL had early death. In univariate analysis, compared with non-early death group, early death group had higher peripheral circulating promyelocyte ratio, bone marrow promyelocyte ratio, WBC and MOR, lower LYR and longer PT. ROC analysis showed that the AUC of PT, LYR and MOR were 0.751, 0.736 and 0.704, respectively. Multivariate analysis showed that LYR \leq 17.8% was an independent risk factor for early death in APL patients(OR=0.182, 95%CI 0.037-0.898, P=0.036). Further analysis showed that the low LYR group(LYR \leq 17.8%) had more males, higher promye-

¹哈尔滨医科大学附属第一医院血液科(哈尔滨,150007)

通信作者:李珊珊,E-mail:lsshmylss@163.com

lyocyte ratio, bone marrow promyelocyte ratio, WBC, Hb, FIB, MOR, and prolonged PT. **Conclusion:** Low LYR at initial diagnosis may be an important predictor of early death in newly diagnosed APL, especially when its value $\leq 17.8\%$, the risk of early death increases, and special attention should be paid.

Key words acute promyelocytic leukemia; early death; circulating lymphocyte ratio

尽管治疗方案有所进步,早期死亡仍然是急性早幼粒细胞白血病(acute promyelocytic leukemia, APL)患者治疗失败的主要原因,目前缺乏关于预测早期死亡风险的有效评估指标。Sanz 风险分层是目前 APL 中主要的风险评估方法。Sanz 风险最初用于评估复发风险而不是早期死亡风险。因此,有必要准确识别早期死亡风险最高的 APL 患者,并对这一亚群进行更多的个体化干预。本研究统计了 111 例初诊的 APL 患者,对这类患者临床特点及与早期死亡的关系进行了分析研究,证实低循环淋巴细胞比例(circulating lymphocyte ratio, LYR $\leq 17.8\%$)是预测早期死亡的一个独立的危险因素。

1 资料与方法

1.1 资料

收集 2017 年 1 月—2022 年 1 月在我院血液科初诊、初治的 APL 患者 111 例,其中男 59 例,女 52 例;年龄 17~81 岁,平均(44.84 \pm 23.00)岁。所有患者均符合 WHO APL 诊断标准。排除标准:①合并其他肿瘤者;②合并其他血液系统、免疫系统等疾病;③治疗前服用抗炎及免疫抑制剂等药物;④临床资料不完整者。

1.2 方法

对疑似 APL 的患者进行骨髓穿刺术。一旦形态学诊断得到确认,即开始亚砷酸(arsenic trioxide, ATO)治疗。所有患者均单独应用 ATO[0.16 mg/(kg·d),最大 10 mg/d]作为诱导分化治疗。每天输注时间超过 18 h,并输注 ATO,直到患者达到血液学完全缓解(HCR)或最多 60 剂。对诱导治疗后白细胞计数(WBC)增多(WBC $> 10 \times 10^9/L$)的患者,减少或停用 ATO 剂量,口服羟基脲(1.0~3.0 g/d)。对有凝血障碍或活动性出血的患者给予血小板输注,维持在血小板计数(PLT) $30 \times 10^9/L$ 以上,对有凝血障碍或活动性出血的患者给予新鲜冰冻血浆、冷沉淀物、纤维蛋白原(FIB)维持 $> 1.5 g/L$ 。对疑似分化综合征的患者,及时给予地塞米松(10 mg/12 h)预防治疗。所有患者均未接受全反式维甲酸或预防性鞘内注射。

1.3 观察指标与早期死亡的判定

收集初发 APL 患者治疗前的临床数据,包括性别、年龄、血红蛋白(Hb)、WBC、PLT、LYR、循环单核细胞比例(MOR)、骨髓及外周血早幼粒细胞比率、凝血酶原时间(PT)、活化部分凝血活酶时间(APTT)、FIB、D-二聚体(D-D)。早期死亡视为

入院后 30 d 内死亡。

1.4 统计学方法

使用 SPSS 26.0 对数据进行统计学分析,正态分布计量资料以 $\bar{X} \pm S$ 表示,非正态分布计量资料以 $M(QR)$ 表示。定量资料中,满足正态性和方差齐性采用独立 t 检验,不满足者使用 Mann-Whitney 检验,定性资料采用 χ^2 检验。利用 MedCalc 19.6.4 绘制单因素分析有意义指标的受试者工作特征曲线(ROC),通过曲线下面积(AUC)、灵敏度、特异度、截断值来评价预测指标的诊断效率,纳入单因素分析有意义的指标进行多因素 logistic 回归分析,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 临床及实验室特点

将 111 例初发 APL 患者根据是否有早期死亡分为无早期死亡组(93 例)、早期死亡组(18 例)。与无早期死亡组比较,早期死亡组外周血早幼粒细胞比率($P = 0.033$)、骨髓早幼粒细胞比率($P = 0.029$)、WBC($P = 0.01$)、MOR($P = 0.006$)较高,LYR($P = 0.002$)较低,PT($P = 0.005$)延长。见表 1。

表 1 影响 APL 患者早期死亡的单因素分析

影响因素	无早期死亡组 ($n = 93$)	早期死亡组 ($n = 18$)	P
性别/例			0.209
男	47	12	
女	46	6	
年龄/岁	44.77 \pm 14.63	45.17 \pm 36.00	0.920
外周血早幼粒细胞比率/%	39.21(60.00)	56.64(64.50)	0.033
骨髓早幼粒细胞比率/%	74.03(20.00)	83.33(16.30)	0.029
WBC/($\times 10^9 \cdot L^{-1}$)	10.45(7.33)	28.23(47.37)	0.013
Hb/($g \cdot L^{-1}$)	78.61 \pm 22.07	83.63 \pm 23.94	0.375
LYR/%	43.83(46.64)	23.41(34.39)	0.002
MOR/%	23.61(28.78)	36.23(31.40)	0.006
PLT/($\times 10^9 \cdot L^{-1}$)	35.54(28.18)	20.39(11.69)	0.592
PT/s	13.97(2.50)	15.27(2.6)	0.005
APTT/s	27.16(4.55)	30.59(8.28)	0.243
FIB/($g \cdot L^{-1}$)	1.63(1.09)	3.80(1.83)	0.813
D-D/($mg \cdot L^{-1}$)	20.08(16.30)	20.52(18.68)	0.381

2.2 ROC 诊断效能分析

本研究认为与早期死亡相关的指标可能对其具有一定的预测性,因此纳入所有单因素分析中有意义的指标,即外周早幼粒细胞比率、骨髓早幼粒

细胞比率、WBC、PT、LYR、MOR 进行 ROC 曲线分析,其 AUC 分别 0.659、0.663、0.686、0.751、0.736、0.704。其中预测效能较好的指标有 PT、LYR、MOR,见表 2。

表 2 预测指标对于 APL 患者早期死亡事件的诊断效能分析

指标	AUC(95%CI)	截断值	灵敏度/%	特异度/%	P
外周血早幼粒细胞比率	0.659(0.563~0.746)	79.00	44.4	84.9	0.028
骨髓早幼粒细胞比率	0.663(0.567~0.750)	75.00	83.3	45.2	0.022
WBC	0.686(0.591~0.771)	16.33	55.6	81.7	0.011
PT	0.751(0.667~0.823)	14.70	71.4	73.8	<0.001
LYR	0.736(0.664~0.815)	17.80	61.1	81.7	<0.001
MOR	0.704(0.610~0.787)	18.37	88.9	50.5	<0.001

2.3 APL 早期死亡的独立危险因素分析

本文主要探讨循环白细胞分属比例对 APL 早期死亡的意义,根据 LYR 及 MOR 的截断值,将其各自分为高低 2 组,即 HL 组(LYR>17.8%)和 LL 组(LYR≤17.8%)以及 HM 组(MOR≥18.37%)和 LM 组(MOR<18.37%),纳入单因素分析有意义的指标,即外周早幼粒细胞比率、骨髓早幼粒细胞比率、WBC、PT、LYR、MOR 进行多因素 logistic 回归分析,结果显示 LYR≤17.8%为 APL 患者早期死亡的独立危险因素(OR=0.182,95%CI 0.037~0.898,P=0.036),见表 3。

表 3 APL 患者早期死亡的多因素分析

变量	P	OR	95%CI
WBC	0.430	1.010	0.985~1.037
PT	0.338	1.175	0.854~1.633
外周血早幼粒细胞比率	0.100	0.974	0.944~1.005
骨髓早幼粒细胞比率	0.100	0.974	0.988~1.121
LYR			
HL	0.036	0.182	0.037~0.898
LL			
MOR			
HM	0.121	3.921	0.696~22.096
LM			

2.4 LYR≤17.8%组患者的临床特征分析

为进一步了解 HL(LYR>17.8%)组和 LL(LYR≤17.8%)组患者的差异,探究为何 LYR≤17.8%为 APL 患者早期死亡的独立危险因素,对 2 组患者的临床数据进行比较,结果显示与 HL 组比较,LL 组男性较多,外周血早幼粒细胞比率、骨髓早幼粒细胞比率、WBC、Hb、FIB、MOR 较高,LYR 较低,PT 延长(P<0.05),见表 4。

表 4 LL 组和 HL 组临床资料比较

变量	HL(n=83)	LL(n=28)	P
性别/例			0.025
男	39	20	
女	44	8	
年龄/岁	45.95±15.18	41.54±14.87	0.184
外周血早幼粒细胞比率/%	31.52(48.00)	73.20(25.00)	<0.001
骨髓早幼粒细胞比率/%	72.92(20.50)	83.30(14.60)	0.002
WBC/(×10 ⁹ ·L ⁻¹)	5.44(3.44)	36.74(42.78)	<0.001
Hb/(g·L ⁻¹)	75.99±20.12	89.60±23.92	0.004
LYR/%	51.39(37.10)	8.30(6.51)	<0.001
MOR/%	19.81(27.00)	24.81(30.09)	<0.001
PLT/(×10 ⁹ ·L ⁻¹)	33.64(34.00)	23.75(16.74)	0.312
PT/s	13.74(2.80)	15.49(2.80)	<0.001
APTT/s	27.49(5.00)	28.37(5.70)	0.770
D-D/(mg·L ⁻¹)	1.75(1.12)	2.67(1.16)	0.029
FIB/(g·L ⁻¹)	21.99(20.42)	14.67(11.62)	0.104

3 讨论

APL 因其具有潜在的危及生命的凝血功能障碍,以及明显的形态学和细胞遗传学异常,成了急性髓细胞白血病的一个独特亚型。虽然全反式维甲酸受体和三氧化二砷联合治疗可显著提高患者的生存率和降低毒性^[1],但早期死亡仍然是导致治疗失败的主要原因。既往对 1 400 例患者的研究数据表明 APL 患者的早期死亡率为 17.3%^[2],本研究发现早期死亡率为 16.2%,与既往的研究结果相似。重点关注可能导致 APL 患者早期死亡的因素,以提高对高危患者的识别,对于改善 APL 患者的预后有着重要的临床意义。

大多数探索 APL 与早期死亡关系的研究都是基于基因表达谱或分子遗传学数据。如既往的研

究表明 M3V、CD2、CD56、CD4、CD34 表达及 FLT3-ITD 突变与早期死亡相关^[3],但此类检查耗时较长,对于早期识别死亡存在局限性。越来越多的证据强调了肿瘤微环境与恶性肿瘤发生之间的关系,但将与肿瘤微环境相关的预后变量纳入常规临床实践仍然是一个挑战。相比之下,LYR 在诊断时由全血细胞计数得出,可以很容易地纳入临床实践,可广泛应用。之前的研究已经表明循环淋巴细胞可能直接影响成人肿瘤患者的化疗效果^[4-5]。淋巴细胞是宿主抗肿瘤和抗感染防御必不可少的,是肿瘤监测中的效应细胞之一,宿主对肿瘤的免疫反应是淋巴细胞依赖的^[6-7]。淋巴细胞可以识别并消灭产生的癌细胞,因此,淋巴细胞减少症患者对恶性肿瘤的免疫反应较弱,有利于肿瘤细胞增殖。在非霍奇金淋巴瘤和实体肿瘤中,淋巴细胞减少已被证明是刺激肿瘤进展的一个因素^[8-10]。

既往并无关于循环淋巴细胞计数及比例在 APL 中意义的探讨,因 LYR 不仅可反映淋巴细胞计数,亦可反映白细胞分属占比情况,故认为 LYR 可能为更有潜力的指标,本研究的单因素及多因素研究结果表明低 LYR(LYR \leq 17.8%)为 APL 患者早期死亡的独立危险因素($P=0.036$),初诊淋巴计数与患者完全缓解无关,提示初诊时淋巴计数并不直接影响患者诱导治疗的反应率,但与患者 PT 及 Hb、FIB 数量相关,因此这部分患者可能更会经历高白细胞增多并发症相关的早期死亡,如肿瘤溶解综合征、白细胞淤积或出血。既往已有研究报道淋巴细胞计数对滤泡性淋巴瘤患者有预后潜力^[8],不同的研究使用不同的截断值,本研究得到 LYR 在预测 APL 相关性早期死亡时的截断值为 17.8%,但缺乏一个公认的标准值,这可能需要通过更大规模的前瞻性研究得到。临床研究发现低 LYR 通常发生在 WBC 减少的患者中,而目前 APL 的危险分层是基于 WBC 与 PLT 计数,看似低 LYR 与 WBC 在 APL 中的临床意义重叠,但根据 WBC 初始计数确定的所有组中均发现初始循环血 LYR 减低的情况,这表明 LYR 减少也可能与其他原因有关,这包括影响淋巴细胞稳定状态的原因,也表明低 LYR 是独立于 WBC 的又一危险因素。

本研究表明,初诊时低 LYR 是初发 APL 早期死亡重要的预测因子,LYR \leq 17.8%的患者早期死亡风险增加,要积极预防出血,对感染、分化综合征等合并症也需要积极预防救治。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 朗德龙,冯玉虎.全口服无化疗方案与化疗方案治疗急性早幼粒细胞白血病疗效对比[J].临床血液学杂志,2021,34(11):776-780,784.
- [2] Park JH, Qiao BZ, Panageas KS, et al. Early death rate in acute promyelocytic leukemia remains high despite all-trans retinoic acid [J]. Blood, 2011, 118 (5): 1248-1254.
- [3] Nie L, Ma RJ, Yuan XL, et al. The prognostic value of CD2, CD4, and HLA-DR expression and FLT3-ITD mutation in adult acute promyelocytic leukemia[J]. Leuk Lymphoma, 2020, 61(10):2482-2487.
- [4] Jimbo H, Horimoto Y, Ishizuka Y, et al. Absolute lymphocyte count decreases with disease progression and is a potential prognostic marker for metastatic breast cancer[J]. Breast Cancer Res Treat, 2022, 196 (2):291-298.
- [5] Yamanouchi K, Maeda S, Takei D, et al. Pretreatment absolute lymphocyte count and neutrophil-to-lymphocyte ratio are prognostic factors for stage III breast cancer[J]. Anticancer Res, 2021, 41(7):3625-3634.
- [6] Schreiber RD, Old LJ, Smyth MJ. Cancer immunoeediting: integrating immunity's roles in cancer suppression and promotion[J]. Science, 2011, 331(6024): 1565-1570.
- [7] Denkert C, von Minckwitz G, Darb-Esfahani S, et al. Tumour-infiltrating lymphocytes and prognosis in different subtypes of breast cancer: a pooled analysis of 3 771 patients treated with neoadjuvant therapy[J]. Lancet Oncol, 2018, 19(1):40-50.
- [8] Mohsen A, Taalab M, Abousamra N, et al. Prognostic significance of absolute lymphocyte count, absolute monocyte count, and absolute lymphocyte count to absolute monocyte count ratio in follicular non-Hodgkin lymphoma[J]. Clin Lymphoma Myeloma Leuk, 2020, 20(9):e606-e615.
- [9] Porrata LF, Burgstaler EA, Winters JL, et al. Infused autograft absolute lymphocyte count predicts superior survival in diffuse large B cell lymphoma patients post-autologous peripheral blood hematopoietic stem cell transplantation: a matched case-control study[J]. Transplant Cell Ther, 2021, 27 (9): 769. e1-769769. e8.
- [10] Grassberger C, Shinnick D, Yeap BY, et al. Circulating Lymphocyte Counts Early During Radiation Therapy Are Associated With Recurrence in Pediatric Medulloblastoma[J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2021, 110 (4):1044-1052.

(收稿日期:2022-10-28)

(本文编辑:阮方)