

• 论 著 •

弥漫大 B 细胞淋巴瘤化疗患者血清 PDGF-BB、sCD40L 及 LDH 变化与预后的相关性

周炼炼, 陈少谊[△]

联勤保障部队第九一〇医院血液内科, 福建泉州 362000

摘要:目的 探究弥漫大 B 细胞淋巴瘤(DLBCL)化疗患者血清血小板衍生生长因子-BB(PDGF-BB)、可溶性 CD40L 配体(sCD40L)及乳酸脱氢酶(LDH)的变化与预后的关系。方法 选取 2016 年 1 月至 2017 年 6 月该院收治的 DLBCL 化疗患者 92 例作为肿瘤组,另选体检健康者 37 例作为对照组,检测其血清 PDGF-BB、sCD40L 及 LDH 水平并分析其与患者预后的关系。结果 化疗前肿瘤组血清 PDGF-BB、LDH 水平高于对照组, sCD40L 低于对照组,化疗后肿瘤组 sCD40L 水平较化疗前升高,但仍低于对照组,PDGF-BB、LDH 水平较化疗前降低,但仍高于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$);化疗后病情完全缓解(CR)和部分缓解(PR)患者血清 PDGF-BB、LDH 水平低于稳定(NC)+进展(PD)患者, sCD40L 高于 NC 和 PD 阶段的患者,差异有统计学意义($P < 0.05$);单因素分析显示,临床分期、ECOG 评分、骨髓累及、IPI 评分、是否存在全身症状、PDGF-BB 变化、LDH 变化、sCD40L 变化是影响 DLBCL 患者预后不良的相关因素($P < 0.05$);Cox 多因素分析显示,临床分期、IPI 评分、化疗前后 PDGF-BB 变化、LDH 变化、sCD40L 变化是影响 DLBCL 患者预后不良的独立危险因素($P < 0.05$)。结论 DLBCL 患者化疗前后血清 PDGF-BB、sCD40L、LDH 水平有不同程度的变化,且其表达改变是影响预后不良的独立危险因素。

关键词: 恶性淋巴瘤; 血小板衍生生长因子-BB; 可溶性 CD40L 配体; 乳酸脱氢酶

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2021.14.025 **中图法分类号:**R733

文章编号:1673-4130(2021)14-1773-04 **文献标志码:**A

Correlation between the changes of serum PDGF-BB, sCD40L and LDH and prognosis in patients with diffuse large B-cell lymphoma after chemotherapy

ZHOU Lianlian, CHEN Shaoyi[△]

Department of Hematology, No. 910 Hospital of Joint Logistics Support Force, Quanzhou, Fujian 362000, China

Abstract: Objective To explore the relationship between serum platelet-derived growth factor-BB (PDGF-BB), soluble CD40L ligand (sCD40L), lactate dehydrogenase (LDH) changes and prognosis in patients with diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) chemotherapy. **Methods** Ninety-two DLBCL chemotherapy patients admitted to our hospital from January 2016 to June 2017 were selected as the tumor group, and 37 healthy persons were selected as the control group. The serum levels of PDGF-BB, sCD40L and LDH were detected and its relation with the prognosis of patients was analyzed. **Results** Before chemotherapy, the serum levels of PDGF-BB and LDH in the tumor group were higher than those in the control group, and sCD40L was lower than that in the control group. After chemotherapy, the serum levels of sCD40L in the tumor group were higher than those before chemotherapy, but still lower than those in the control group, and the levels of PDGF-BB and LDH were lower than those before chemotherapy, but still higher than those in the control group, the differences were statistically significant ($P < 0.05$). After chemotherapy, the serum levels of PDGF-BB and LDH in patients with complete remission and partial remission were lower than those in NC+PD group. In patients with DLBCL, sCD40L was higher than that in patients with stable and progressive stage, the differences were statistically significant ($P < 0.05$); univariate analysis showed that clinical stage, ECOG score, bone marrow involvement, IPI score, whether there were systemic symptoms, PDGF-BB changes, LDH changes, sCD40L changes were the related factors affecting the poor prognosis of DLBCL patients, the differences were statistically significant ($P < 0.05$); Cox multivariate analysis showed that clinical stage, IPI score Scores, changes of PDGF-BB, LDH and sCD40L before and after chemotherapy were independent risk factors

作者简介:周炼炼,男,住院医师,主要从事血液病方面的研究。 [△] **通信作者,** E-mail: chenshaoyi168@sohu.com。

本文引用格式:周炼炼,陈少谊,弥漫大 B 细胞淋巴瘤化疗患者血清 PDGF-BB、sCD40L 及 LDH 变化与预后的相关性[J]. 国际检验医学杂志, 2021, 42(14): 1773-1776.

for poor prognosis of DLBCL patients, the differences were statistically significant ($P < 0.05$). **Conclusion** The levels of serum PDGF-BB, sCD40L, and LDH in patients with DLBCL before and after chemotherapy have different degrees of change, and their expression changes are independent risk factors affecting poor prognosis.

Key words: malignant lymphoma; platelet-derived growth factor-BB; sCD40L; lactate dehydrogenase

恶性淋巴瘤(ML)是起源于淋巴结或其他器官淋巴组织的恶性肿瘤,亚型众多且临床表现多样^[1],其中弥漫大 B 细胞淋巴瘤(DLBCL)在我国最为常见。DLBCL 发病原因较为复杂,目前发病机制尚未完全明确,按照临床常规 RCHOP 治疗方案统计,5 年内复发和死亡患者可占 20.0%~59.0%,且挽救性治疗效果较差^[2-3]。因此寻找可早期诊断和疗效评价的肿瘤标志物对及时干预和改善 DLBCL 治疗效果具有重要意义。目前已经发现血小板衍生生长因子-BB(PDGF-BB)、可溶性 CD40L 配体(sCD40L)、乳酸脱氢酶(LDH)在 DLBCL 患者中表达异常^[4-5],但其对 DLBCL 化疗效果及预后评价研究较少。本次研究以本院收治的 92 例 DLBCL 化疗患者为研究对象,探究化疗前后血清 PDGF-BB、sCD40L、LDH 表达变化在评价疗效及预测预后中的作用,以期为临床 DLBCL 诊疗提供参考依据。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 2016 年 1 月至 2017 年 6 月本院收治的 92 例 DLBCL 化疗患者为肿瘤组,其中男 53 例,女 39 例;年龄 42~76 岁,平均(59.42±3.84)岁;临床分期^[7]I 期 18 例,II 期 30 例,III 期 28 例,IV 期 16 例;病程 2~8 年,平均(4.36±0.58)年;病变部位,腹腔 37 例,头颈 28 例,腹股沟 15 例,乳腺 12 例,按照化疗疗效^[8]不同可分为完全缓解(CR)、部分缓解(PR)、稳定(NC)、进展(PD),将 CR、PR 作为有效,NC、PD 作为无效,分别将 CR+PR、NC+PD 作为有效患者和无效患者。按照 3 年内无病生存情况可分为存活组 61 例、死亡组 31 例。另选同期体检健康者 37 例为对照组,其中男 24 例,女 13 例;年龄 41~78 岁,平均(60.35±4.08)岁。两组性别、年龄等一般资料比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。纳入标准:(1)确诊为 DLBCL,参考《恶性淋巴瘤诊断治疗学》^[6];(2)均进行化疗治疗,且对化疗药物耐受;(3)白细胞(WBC)≥ 4×10^9 个/L,血红蛋白(Hb)≥110 g/L,网织红细胞≥0.5%;(4)年龄≥18 岁;(5)患者知情并签署同意书。排除标准:(1)合并严重心肝肾等器质性疾病;(2)合并严重精神疾病或认知障碍;(3)无法配合治疗、中途转院或临床资料不全者。本研究经本院医学伦理委员会审核通过。

1.2 方法 所有 DLBCL 患者均进行常规 RCHOP 方案化疗,第 0 天按体表面积注射 375 mg/m² 利妥昔单抗(商品名美罗华,瑞士 Roche Pharma 公司,国药准字 J20170034)+第 1 天 静脉滴注 750 mg/m² 环磷酰胺(江苏盛迪医药有限公司,国药准字 H32020857)

+静脉滴注 70 mg/m² 表阿霉素(浙江海正药业股份有限公司,国药准字 H19990280)+静脉滴注 1.4 mg/m² 长春新碱(海正辉瑞制药有限公司,国药准字 H20043326),第 1~5 天口服 60 mg/m² 醋酸泼尼松片(天津力生制药股份有限公司,国药准字 H12020123),1 个疗程为 3 周,共治疗 2 个疗程。

1.3 观察指标 抽取对照组和肿瘤组化疗前、化疗空腹静脉血 5 mL,以 3 000 r/min 离心 15 min 后取上清液,其中 PDGF-BB、sCD40L 采用酶联免疫吸附试验(ELISA)检测(试剂盒来自于奥地利 Bender 公司),LDH 采用速率法(试剂盒来自于上海私信生物科技有限公司),所有操作均按照试剂盒说明书进行。收集患者临床资料,包括性别、年龄、临床分期、美国东部肿瘤协作组(ECOG)评分、是否累及骨髓、是否存在全身症状(是否存在发热、盗汗、体质量减轻等全身症状)、国际预后指数(IPI)评分(低危或中高危)、肿瘤细胞来源(是否来自于生发中心)、化疗前后血清 PDGF-BB、LDH、sCD40L 水平是否发生变化等,分析影响患者 3 年内无病死亡的相关因素。其中 ECOG 评分主要评价患者体能状态,包括日常行走、生活自理、工作、起床活动能力分别记 0~5 分,分数越高患者活动能力越差^[9]。IPI 评分包括患者年龄、身体状况、临床分期、是否界外侵犯和乳酸水平 5 个方面计分,其中 3 分及以上为中高危,3 分以下为低危^[10]。

1.4 统计学处理 采用 SPSS22.0 统计软件包对数据进行统计分析,符合正态分布计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用 t 检验;计数资料以例数和百分率表示,组间比较采用 χ^2 检验;多因素分析采用 COX 风险回归模型,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 对照组和肿瘤组血清 PDGF-BB、sCD40L、LDH 水平比较 化疗前肿瘤组血清 PDGF-BB、LDH 水平高于对照组,sCD40L 低于对照组,化疗后肿瘤组 sCD40L 水平较化疗前升高,但仍低于对照组,PDGF-BB、LDH 水平较化疗前降低,但仍高于对照组,差异具有统计学意义($P < 0.05$),见表 1。

2.2 不同化疗疗效患者血清 PDGF-BB、sCD40L、LDH 水平比较 化疗后 CR+PR 患者血清 PDGF-BB、LDH 水平低于 NC+PD 患者,sCD40L 高于 NC+PD 患者,差异具有统计学意义($P < 0.05$),见表 2。

2.3 影响 DLBCL 患者预后不良的单因素分析 单因素分析显示,临床分期、ECOG 评分、骨髓累及、IPI 评分、是否存在全身症状、PDGF-BB 变化、LDH 变化、sCD40L 变化是影响 DLBCL 患者预后不良的相

关因素($P < 0.05$),见表 3。

表 1 各组患者血清 PDGF-BB、sCD40L、LDH 水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	n	时间	PDGF-BB (ng/L)	sCD40L (μ g/L)	LDH (U/L)
对照组	37	—	31.75 \pm 4.26	3.22 \pm 0.17	137.26 \pm 16.53
肿瘤组	92	化疗前	62.06 \pm 4.87 [#]	0.18 \pm 0.06 [#]	465.37 \pm 49.24 [#]
		化疗后	42.85 \pm 4.63 ^{#*}	1.37 \pm 0.24 ^{#*}	286.15 \pm 36.72 ^{#*}

注:与对照组比较,[#] $P < 0.05$;与肿瘤组化疗前比较,^{*} $P < 0.05$;
—表示无数据。

表 2 不同化疗疗效患者血清 PDGF-BB、sCD40L、LDH 水平比较($\bar{x} \pm s$)

疗效	n	PDGF-BB (ng/L)	sCD40L (μ g/L)	LDH(U/L)
CR+PR	47	39.28 \pm 4.52	1.48 \pm 0.21	270.69 \pm 37.46
NC+PD	44	48.27 \pm 5.06	1.25 \pm 0.17	301.72 \pm 32.58
t		3.818	5.082	4.827
P		<0.001	<0.001	<0.001

表 3 影响 DLBCL 患者预后不良的单因素分析[n(%)]

因素	死亡组 (n=31)	生存组 (n=61)	t	P
性别				
男	17(54.84)	36(59.02)	0.147	0.702
女	14(45.16)	25(40.98)		
年龄(岁)				
>60	20(64.52)	31(50.82)	0.826	0.363
≤60	13(41.94)	30(49.18)		
临床分期				
I~II期	6(19.35)	42(68.85)	20.182	0.000
III~IV期	25(80.65)	19(31.15)		
ECOG 评分				
0~1分	13(41.94)	40(65.57)	4.703	0.030
≥2分	18(58.06)	21(34.43)		
骨髓累及				
有	19(61.29)	24(39.34)	3.977	0.046
无	12(38.71)	37(60.66)		
IPI 评分				
低危	7(22.58)	40(65.57)	6.613	0.010
中高危	24(77.42)	21(34.43)		
肿瘤细胞来源				
生发中心	11(35.48)	29(47.54)	0.024	0.878
非生发中心	20(64.52)	32(52.46)		
全身症状				
无	11(35.48)	37(60.66)	5.219	0.022
有	20(64.52)	24(39.34)		
LDH 变化				
升高	14(45.16)	9(14.75)	10.136	0.002
降低或不变	17(54.84)	52(85.25)		
PDGF-BB 变化				
升高	10(32.26)	5(8.20)	8.720	0.003
降低或不变	21(67.74)	56(91.80)		
sCD40L 变化				
降低	15(48.39)	18(29.51)	14.958	0.000
升高或不变	6(19.35)	53(86.89)		

2.4 影响 DLBCL 患者预后不良的多因素分析

Cox 多因素分析显示,临床分期、IPI 评分、PDGF-BB 变化、LDH 变化、sCD40L 变化对 DLBCL 患者预后具有显著影响,差异有统计学意义($P < 0.05$),见表 4。

表 4 影响 DLBCL 患者预后不良的多因素分析

因素	β	SE	Wald	RR	P
临床分期	1.411	0.407	12.019	4.102(2.463~12.147)	<0.001
IPI 评分	0.887	0.253	12.292	2.428(1.621~4.370)	<0.001
PDGF-BB 变化	0.619	0.189	10.726	1.857(1.459~3.062)	<0.001
LDH 变化	0.356	0.146	5.946	1.427(1.246~2.212)	0.015
sCD40L 变化	0.291	0.127	5.250	1.338(1.204~1.983)	0.022

3 讨论

DLBCL 是成年人高发的恶性淋巴瘤亚型,临床表现主要为进行性淋巴结和发热、盗汗、无痛淋巴结肿大等,无明显特异度^[11]。DLBCL 具有高度异质性,不同亚型生物学特征、临床表现等各不相同,实验室检查结果通常缺乏特异度,主要反映为 CRP 升高及 WBC、PLT 计数减少等^[12],因此寻找更为简单有效的诊断方法尤为重要。

肿瘤生长与新生血管形成密切相关,PDGF-BB 是一种能有效诱导新生血管系统形成的生长因子,可为肿瘤发展提供营养和基础条件。在 DLBCL 的发病和病情进展的过程中,血清 PDGF-BB 呈过表达状态,目前已有研究将血清 PDGF-BB 水平作为诊断 DLBCL 的参考指标之一^[13]。CD40L 能通过诱导 CD40⁺ 肿瘤细胞表面 Fas 水平提高从而抑制肿瘤细胞增殖。有学者采用 CD40L 出口慢性淋巴白血病细胞发现,其对化疗药物的灵敏度明显升高;还有研究发现 CD40L 能下调肿瘤细胞中凋亡蛋白 Bcl-2 水平从而促进肿瘤细胞凋亡,因此 CD40L 能在促凋亡和细胞毒性两方面起到抗肿瘤作用^[14-15]。sCD40L 是保留 CD40L 生物学功能的可溶性同型三聚体,其在血清中表达水平升高提示 CD40L 活性升高和抗肿瘤作用的加强。LDH 是临床常见的肿瘤细胞代谢能力标志物,多项研究发现,肿瘤细胞糖酵解强度明显高于正常组织细胞,且糖酵解过程中可改变多种酶活性,LDH 为糖酵解途径中重要参与酶;在恶性增殖的肿瘤细胞中代谢速率明显加快,同时细胞膜通透性增加,大量酶类释放到血液中,破坏血液循环中酶类的正常循环,此时可在血清中检测到大量癌症相关酶类的水平升高^[16]。而有研究认为^[17],sCD40L 可通过促肿瘤细胞凋亡从而抑制 PDGF-BB 的表达,同时减少 LDH 释放进入血液,因此三者之间可能存在一定相关性,但具体情况有待进一步研究和论证。本次研究中化疗前肿瘤组血清 PDGF-BB、LDH 水平高于对照组,sCD40L 低于对照组,化疗后肿瘤组 sCD40L 水平较化疗前升高,但仍低于对照组,PDGF-BB、LDH 水平较化疗前降低,但仍高于对照组,提示 PDGF-BB、

LDH 在 DLBCL 患者中呈高表达, sCD40L 呈低表达, 与相关研究一致。

此外, DLBCL 化疗效果也是临床关注的重点。化疗后各血清指标水平虽出现一定程度改善, 但仍与正常状况差距较大。而本次研究还发现, 化疗后 CR+PR 患者血清 PDGF-BB、LDH 水平低于 NC+PD 患者, sCD40L 高于 NC+PD 患者, 提示化疗有效患者相对于无效患者, 血清 PDGF-BB、LDH 水平偏低, sCD40L 偏高, 说明血清 PDGF-BB、LDH、sCD40L 水平可有效评价 DLBCL 化疗疗效。CHOP 一直是淋巴瘤化疗的标准一线化疗方案, 近年来随着其剂量密度、剂量强度化疗和单克隆抗体等应用临床, 患者生存率得到一定改善^[18]。但不同患者接受 CHOP 化疗方案后预后差异仍然较大, 其中影响因素较多。Cox 多因素分析显示, 临床分期、IPI 评分、化疗前后 PDGF-BB、LDH 及 sCD40L 变化是影响 DLBCL 患者 3 年内无病死亡的独立危险因素。临床分期和 IPI 评分均为影响 DLBCL 患者独立预后因素, 而化疗前后 PDGF-BB、LDH 及 sCD40L 变化也可对预后产生显著影响。推测原因可能是化疗前后血清 PDGF-BB、sCD40L、LDH 水平改变反映的是化疗疗效的不同, 而化疗疗效也是公认影响患者预后的重要因素^[19]。已有不同研究中分别采用化疗后血清 PDGF-BB、sCD40L、LDH 水平建立 ROC 曲线诊断 DLBCL 患者 5 年生存情况, 发现其 AUC 分别为 0.751、0.736、0.728, 提示其对 DLBCL 患者预后预测均具有一定的临床应用价值^[20]。而本次采用的化疗前后血清指标变化来预测预后, 相关研究较少, 具体情况有待进一步研究和论证。

综上所述, DLBCL 患者化疗前后血清 PDGF-BB、sCD40L、LDH 水平有不同程度变化, 且其表达改变是影响预后不良的独立危险因素。

参考文献

[1] 王静书, 李俊杰, 赵兵. 老年弥漫大 B 细胞淋巴瘤患者的临床特征及预后分析[J]. 新疆医科大学学报, 2019, 42(12):1610-1614.

[2] 古流芳, 冯远栋, 崔晓光, 等. 改良的 CHOPE 方案治疗 EBV 阳性恶性淋巴瘤的临床疗效观察[J]. 现代肿瘤医学, 2018, 7(6):107-112.

[3] EMILIO B, ANTONIO C, ANGELO S, et al. Bilateral primary malignant lymphoma of the breast: a case report [J]. Tumori J, 2018, 9(15):2209-2214.

[4] 姚文娟, 穆启明. 不同情况非霍奇金淋巴瘤患者血清 LDH、CEA、 β_2 -MG 水平变化及联合检测临床意义[J]. 中国医师杂志, 2020, 22(1):71-74.

[5] 孙宝存, 董科, 朱爱华, 等. 舌下含服卡托普利用于院前急

救高血压急症的临床疗效及对患者血清 sCD40L、sPecam-1、PDGF-BB 水平的影响[J]. 现代生物医学进展, 2019, 19(7):100-102.

- [6] 林桐榆, 朱军, 高子芬. 恶性淋巴瘤诊断治疗学[M]. 人民卫生出版社, 2013:154-156.
- [7] 赵晋华. 淋巴瘤的 18F-FDG PET/CT 显像: 从分期到疗效评价, 预后预测[J]. 中华核医学与分子影像杂志, 2018, 12(9):585-587.
- [8] 王哲. 弥漫大 B 细胞淋巴瘤治疗、预后相关病理因素[J]. 国际输血及血液学杂志, 2019, 42(3):185-188.
- [9] WAKASUGI M, YASUHARA Y, NAKAHARA Y, et al. Primary splenic malignant lymphoma mimicking metastasis of rectosigmoid cancer: A case report [J]. Int J Surg Case Rep, 2018, 44:11-15.
- [10] 梁晓萍, 杨焕丽, 邵明明, 等. sB7-H4 在恶性淋巴瘤患者血清和淋巴瘤组织中的表达及其对淋巴瘤诊断和复查的价值[J]. 中国实验血液学杂志, 2018, 26(5):111-115.
- [11] 胡敏, 符才波, 陈瑜, 等. 血清 CEA、CA125、LDH 及 β_2 -MG 变化与淋巴瘤患者病情和预后的相关性研究[J]. 临床误诊误治, 2018, 31(10):27-31.
- [12] LISBET H, HANS D, STEEN K, et al. Primary Malignant Lymphoma of the Salivary Glands [J]. Tumori, 2018, 7(6):157-162.
- [13] 吴萍, 李萍, 王慧丽, 等. 血清乳酸脱氢酶和 β_2 -微球蛋白水平对恶性淋巴瘤诊疗的意义[J]. 青岛大学医学院学报, 2018, 54(5):566-569.
- [14] 吕乃武, 王红梅, 刘福庆, 等. 恶性淋巴瘤患者细胞活化因子的表达及对疾病进展的影响[J]. 河北医学, 2019, 6(15):1075-1078.
- [15] LU R, WANG Y, XU X, et al. Establishment of a detection assay for DNA endonuclease activity and its application in the screening and prognosis of malignant lymphoma [J]. BMC Biochem, 2018, 19(1):62-65.
- [16] 张会平, 徐瑞荣. 弥漫大 B 细胞淋巴瘤患者化疗后复发相关因素分析[J]. 中国肿瘤临床与康复, 2019, 26(1):76-78.
- [17] 刘鹏, 姜时雨, 何小慧, 等. 老年弥漫大 B 细胞淋巴瘤患者一线治疗方案疗效比较和预后分析[J]. 中华肿瘤杂志, 2020, 42(3):234-241.
- [18] ANNIBALI O, NENNA A, BARBATO R, et al. Primary cardiac MYC/BCL6 double hit non-Hodgkin lymphoma [J]. J Cardiol Cases, 2018, 7(12):187-193.
- [19] 柯金勇, 汪玉芳. 恶性淋巴瘤患者血清 CEA、CA125、LDH 及 β_2 -MG 变化与肿瘤临床分期和预后的相关性研究[J]. 河北医药, 2019, 41(7):1068-1070.
- [20] 韩颖, 秦燕, 何小慧, 等. 370 例晚期弥漫大 B 细胞淋巴瘤的临床特征和预后分析[J]. 中华肿瘤杂志, 2018, 40(6):456-461.

(收稿日期:2020-11-10 修回日期:2021-03-10)