

• 论 著 •

IL-6、LDH、 β_2 -MG 在结外鼻型 NK/T 细胞淋巴瘤患者外周血中的表达及诊断价值研究*

郭 歌,赵玉林[△],黄书满,董 栋,尹通男,乔新杰
郑州大学第一附属医院耳鼻喉医院鼻科,河南郑州 450052

摘 要:**目的** 分析结外鼻型 NK/T 细胞淋巴瘤(ENKTL)患者外周血中白细胞介素-6(IL-6)、乳酸脱氢酶(LDH)、 β_2 微球蛋白(β_2 -MG)的表达水平,并探讨其在 ENKTL 中的诊断价值。**方法** 选取 2018 年 7 月至 2021 年 2 月该院就诊的 50 例 ENKTL 患者作为 ENKTL 组,依据 Ann Arbor 分期系统将研究对象分为 I~II 期、III~IV 期。根据 PINK 评分系统将研究对象分为低危组、中危组、高危组。同时选取 50 例鼻中隔偏曲(NSD)患者作为对照组。收集研究对象的临床资料,所有患者均行外周血淋巴细胞绝对计数(ALC)、中性粒细胞与淋巴细胞比值(NLR)、血小板与淋巴细胞比值(PLR)、Th1/Th2 细胞因子、LDH、 β_2 -MG 的检测。运用 Logistic 回归分析评估 ENKTL 的相关因素,多样本秩和检验分析相关因素与 ENKTL 分期及不同分层之间的关系,采用受试者工作特征(ROC)曲线分析外周血中 IL-6、LDH、 β_2 -MG 联合检测对 ENKTL 的诊断价值。**结果** ENKTL 组男 38 例,女 12 例,年龄(43.72±13.52)岁;对照组男 27 例,女 23 例,年龄(46.94±18.99)岁,两组间性别比例差异有统计学意义($P<0.05$)。ENKTL 组的 ALC、NLR、PLR、 γ 干扰素(IFN- γ)、IL-6、IL-10、LDH、 β_2 -MG 水平明显高于对照组($P<0.05$),IL-4、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)水平在 ENKTL 组和对照组差异无统计学意义($P>0.05$)。多因素 Logistic 回归分析显示,IL-6、LDH、 β_2 -MG 是 ENKTL 的影响因素($P<0.05$)。IL-6、 β_2 -MG 水平在 III~IV 期组明显高于 I~II 期组($P<0.05$),LDH 水平在 I~II 期组和 III~IV 期组之间差异无统计学意义($P>0.05$)。在 PINK 评分分组中,ENKTL 患者外周血 IL-6 和 β_2 -MG 水平随评分增加逐渐增高($P<0.05$),中、高危组 IL-6 和 β_2 -MG 水平明显高于低危组($P<0.05$);LDH 水平在 3 组间差异有统计学意义($P<0.05$),但两两比较差异无统计学意义($P>0.05$)。IL-6、LDH、 β_2 -MG 联合检测诊断 ENKTL 的效能最高(曲线下面积为 0.954),灵敏度为 86.0%,特异度为 98.0%。**结论** ENKTL 患者外周血 IL-6、LDH、 β_2 -MG 水平升高,IL-6、 β_2 -MG 与临床分期及预后分层有关。3 项指标联合检测时可提高对 ENKTL 的诊断效能,有望应用于 ENKTL 的早期筛查。

关键词: 结外鼻型 NK/T 细胞淋巴瘤; 白细胞介素-6; 乳酸脱氢酶; β_2 微球蛋白
DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2023.08.002 **中图法分类号:**R446.1
文章编号:1673-4130(2023)08-0902-06 **文献标志码:**A

Expression and diagnostic value of IL-6,LDH and β_2 -MG in peripheral blood of patients with extranodal nasal NK/T cell lymphoma*
GUO Ge,ZHAO Yulin[△],HUANG Shuman,DONG Dong,YIN Tongnan,QIAO Xinjie
Department of Rhinology,Otolaryngology Hospital of First Affiliated Hospital of Zhengzhou University,Zhengzhou,Henan 450052,China

Abstract: Objective To analyze the expression levels of interleukin-6 (IL-6), lactate dehydrogenase (LDH) and β_2 microglobulin (β_2 -MG) in peripheral blood of patients with extranodal nasal NK/T cell lymphoma (ENKTL),and to explore the diagnostic value of combined detection of IL-6,LDH and β_2 -MG in ENKTL. **Methods** From July 2018 to February 2021,totally 50 patients with ENKTL were selected as the ENKTL group. According to the Ann Arbor staging system,the subjects were divided into stages I — II and III — IV. According to the PINK scoring system,the subjects were divided into low-risk group,intermediate-risk group,and high-risk group. At the same time,50 patients with nasal septal deviation (NSD) were selected as the control group. The clinical data of the research subjects were collected,and all patients underwent peripheral blood lymphocyte absolute count,neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR),platelet-to-lymphocyte ratio

* 基金项目:国家自然科学基金面上项目(82071023)。
作者简介:郭歌,女,住院医师,主要从事鼻腔、鼻窦及鼻颅底肿瘤临床研究。 [△] 通信作者,E-mail:zhaoyulinmail@163.com。

(PLR), Th1/Th2 cytokines, LDH, β_2 -MG. Logistic regression analysis was used to evaluate the related factors of ENKTL. The rank sum test was used to analyze the relationship between related factors and ENKTL stages and different stratification. And receiver operating characteristic (ROC) curve was used to analyze the diagnostic value of the combined detection of IL-6, LDH and β_2 -MG in peripheral blood for ENKTL. **Results** The ENKTL group had 38 males and 12 females, with the age of (43.72 ± 13.52) years. The control group had 27 males and 23 females, with the age of (46.94 ± 18.99) years. There was a statistically significant difference in the gender ratio between the two groups ($P < 0.05$). The levels of ALC, NLR, PLR, IFN- γ , IL-6, IL-10, LDH, β_2 -MG in ENKTL group were significantly higher than those in control group ($P < 0.05$). There were no significant differences in the levels of IL-4 and TNF- α between ENKTL group and control group ($P > 0.05$). Multivariate Logistic regression analysis showed that IL-6, LDH, β_2 -MG were the influencing factors of ENKTL ($P < 0.05$). The levels of IL-6 and β_2 -MG in stage III - IV group were significantly higher than those in stage I - II group ($P < 0.05$), and there was no significant difference in LDH between stage I - II group and stage III - IV group ($P > 0.05$). In the PINK score grouping, the levels of IL-6 and β_2 -MG in peripheral blood of ENKTL patients gradually increased with the score grouping ($P < 0.05$). IL-6 and β_2 -MG levels in intermediate-risk group and high-risk group were significantly higher than those in the low-risk group ($P < 0.05$). There were significant differences in LDH between three groups ($P < 0.05$), and there was no significant difference between pairwise comparisons ($P > 0.05$). The combined detection of IL-6, LDH and β_2 -MG had the highest efficacy in diagnosing ENKTL (area under the curve was 0.954), with a sensitivity of 86.0% and a specificity of 98.0%. **Conclusion** The levels of IL-6, LDH and β_2 -MG in peripheral blood of ENKTL patients are increased, and IL-6 and β_2 -MG are related to clinical stage and prognostic stratification. The combined detection of the three indicators could improve the diagnostic efficiency for ENKTL and is expected to be applied to the early screening of ENKTL.

Key words: extranodal nasal NK/T cell lymphoma; interleukin-6; lactate dehydrogenase; β -2 microglobulin

结外鼻型 NK/T 细胞淋巴瘤 (ENKTL) 是一种独立的非霍奇金淋巴瘤 (NHL) 病理亚型, 与 EB 病毒感染相关, 常见于亚洲及中南美洲人群^[1-2], 病变发生部位常发生于鼻腔或邻近组织 (鼻咽、鼻窦、扁桃体), 也可发生于鼻部以外的部位。该病具有侵袭性强、预后差等特点, 目前国际上无标准治疗方案^[3]。该病早期症状不明显, 且临床特征缺乏特异性, 病理活检为“金标准”, 但存在耗时长、取材结果有偏差等问题。因此, 寻求简单便捷、快速准确的实验室指标对早期 ENKTL 的诊断尤为重要。目前关于 ENKTL 预后因素的研究较多, Ann-Arbor 分期、B 症状、国际预后指数评分 (IPI)、Ki-67 阳性率、白细胞介素 (IL)-6、乳酸脱氢酶 (LDH)、 β_2 微球蛋白 (β_2 -MG)、清蛋白水平、淋巴细胞绝对计数 (ALC)、症状首次出现时间至确诊时间等可作为预测 ENKTL 预后的指标^[4-7]。但很少有研究探讨外周血指标用于 ENKTL 的诊断价值, 本研究旨在回顾性分析 ENKTL 患者外周血中 IL-6、LDH、 β_2 -MG 等指标水平, 从而发现具有临床实用价值的诊断指标。

1 资料与方法

1.1 一般资料 收集本院 2018 年 7 月至 2021 年 2 月收治的 50 例 ENKTL 患者作为 ENKTL 组, 均经病理及免疫组织化学结果确诊; 另选取 50 例鼻中隔

偏曲 (NSD) 患者作为对照组。纳入标准: (1) 手术活检经病理学证实为 ENKTL; (2) 病变部位局限于鼻腔或鼻咽及鼻窦; (3) 初治患者, 并且之前未有其他肿瘤病史; (4) 病例资料完整。该研究方案经本院医学伦理委员会审批通过。

1.2 方法 (1) 所有研究对象入院次日利用 EDTA 抗凝管收集静脉血, 采用 DxH800 血细胞分析仪进行血常规检测, 收集所有患者术前的 ALC, 此外根据血常规检测结果计算中性粒细胞与淋巴细胞比值 (NLR)、血小板与淋巴细胞比值 (PLR)。对 Th1 细胞因子 [肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、 γ 干扰素 (IFN- γ)]、Th2 细胞因子 [白细胞介素 (IL) 4、IL-6、IL-10] 进行荧光标记, Th1 / Th2 细胞因子检测试剂盒购自杭州赛基生物科技有限公司, 采用 BD FACS Canto II 流式细胞仪对细胞因子水平进行检测。利用肝素锂抗凝管采集患者静脉血, 采用罗氏 C501 全自动生化分析仪对 LDH 及 β_2 -MG 进行检测, 其中检测 LDH 采用酶动力学法, 检测 β_2 -MG 采用免疫比浊法。(2) 根据 Ann Arbor 分期系统将 ENKTL 患者进行分期, 分为 I ~ II 期组、III ~ IV 期组。根据 PINK 评分系统对 ENKTL 患者进行评分, 根据评分结果分为低危组、中危组、高危组。

1.3 统计学处理 使用 SPSS23.0 软件统计处理分

析。符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 组间比较采用 t 检验; 非正态分布的计量资料以 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示, 组间比较采用秩和检验; 计数资料采用频数或百分率表示, 组间比较采用 χ^2 检验。Logistic 回归分析 ENKTL 的影响因素, 采用受试者工作特征 (ROC) 曲线比较各指标诊断 ENKTL 效能, 计算曲线下面积 (AUC) 比较单项检测指标与联合检测诊断模型的诊断效能, 以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 两组一般资料比较 本研究共纳入 50 例 ENKTL 患者和 50 例 NSD 患者, ENKTL 组中男 38 例, 女 12 例, 年龄 (43.72 ± 13.52) 岁。根据 Ann Arbor 分期系统对其进行分期, 其中 I ~ II 期 31 例, III ~ IV 期

19 例。根据 PINK 评分系统对 ENKTL 患者进行评分, PINK 评分 0 分为低危组, PINK 评分 1 分为中危组, PINK 评分 $>1 \sim 4$ 分为高危组, 其中低危组 19 例、中危组 16 例、高危组 15 例。对照组中男 27 例, 女 23 例, 年龄 (46.94 ± 18.99) 岁。ENKTL 患者与 NSD 患者在性别比例方面, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。ENKTL 患者与 NSD 患者在年龄方面差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。见表 1。

2.2 两组外周血指标水平比较 ENKTL 组 ALC、NLR、PLR、IFN- γ 、IL-6、IL-10、LDH、 β_2 -MG 水平均高于对照组 ($P < 0.05$)。两组 IL-4、TNF- α 水平比较差异均无统计学意义 ($P > 0.05$), 见表 1。

表 1 两组一般资料和外周血指标水平比较 [$\bar{x} \pm s$ 或 $M(P_{25}, P_{75})$ 或 n 或 n/n]

项目	ENKTL 组 ($n=50$)	对照组 ($n=50$)	$t/\chi^2/Z$	P
性别(男/女)	38/12	27/23	5.319	0.021
年龄(岁)	43.72 ± 13.52	46.94 ± 18.99	-0.977	0.331
Ann Arbor 分期				
I ~ II 期	31	—	—	—
III ~ IV 期	19	—	—	—
PINK 评分				
低危组	19	—	—	—
中危组	16	—	—	—
高危组	15	—	—	—
ALC($\times 10^9/L$)	2.14 ± 0.57	1.44 ± 0.69	5.575	<0.001
NLR	$2.58(1.57, 4.57)$	$1.53(1.22, 2.01)$	-4.309	<0.001
PLR	$163.20(122.82, 234.05)$	$111.45(88.03, 128.87)$	-5.108	<0.001
TNF- α (pg/mL)	$1.16(0.32, 4.10)$	$1.12(0.30, 2.43)$	-0.886	0.376
IFN- γ (pg/mL)	$8.34(3.03, 14.34)$	$4.11(1.90, 8.82)$	-2.482	0.013
IL-4(pg/mL)	$1.11(0.55, 2.46)$	$0.88(0.40, 1.88)$	-1.038	0.299
IL-6(pg/mL)	$8.45(3.60, 17.83)$	$1.98(0.49, 2.94)$	-6.253	<0.001
IL-10(pg/mL)	$1.21(0.43, 3.24)$	$0.29(0.15, 0.57)$	-5.566	<0.001
LDH(U/L)	$266.50(208.50, 310.00)$	$180.50(161.00, 196.75)$	-6.091	<0.001
β_2 -MG(mg/L)	$2.31(1.40, 2.83)$	$0.99(0.70, 1.24)$	-3.375	<0.001

注: — 表示无数据。

2.3 ENKTL 的影响因素分析 为研究 ENKTL 的影响因素, 在两组比较的基础上, 采用单因素 Logistic 回归分析, 单因素中 $P \leq 0.1$ 的指标纳入多因素 Logistic 回归分析, 经分析, IL-6、LDH、 β_2 -MG 为 ENKTL 的危险因素 ($P < 0.05$), 见表 2。

表 2 影响 ENKTL 的多因素 Logistic 回归分析

因素	β	SE	Wald χ^2	P	OR	95%CI
IL-6	0.420	0.214	3.862	0.049	1.522	1.001~2.313
LDH	0.022	0.010	4.371	0.037	1.022	1.001~1.043
β_2 -MG	2.555	1.005	6.464	0.011	12.873	1.796~92.274

2.4 ENKTL 患者 IL-6、LDH、 β_2 -MG 指标水平与 Ann Arbor 分期、PINK 评分的关系 III ~ IV 期组 IL-

6 水平明显高于 I ~ II 期组 ($P < 0.05$)。随着 PINK 评分的增高, ENKTL 患者的外周血 IL-6 水平逐渐增高 ($P < 0.05$)。其中 IL-6 水平在中危组明显高于低危组 ($P < 0.05$), 高危组明显高于低危组 ($P < 0.05$), 中危组与高危组比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。

LDH 水平在 I ~ II 期组和 III ~ IV 期组之间差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。LDH 水平在高危组、中危组、低危组之间差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 但两两比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。

β_2 -MG 水平在 III ~ IV 期组明显高于 I ~ II 期组 ($P < 0.05$)。随着 PINK 评分的增高, ENKTL 患者的外周血 β_2 -MG 水平逐渐增高 ($P < 0.05$)。其中 β_2 -MG 水平在中危组明显高于低危组 ($P < 0.05$), 高危

组明显高于低危组($P<0.05$),中危组与高危组比较差异无统计学意义($P>0.05$)。见表 3、4。

2.5 外周血 IL-6、LDH、 β_2 -MG 对 ENKTL 的诊断价值 经 ROC 曲线分析,IL-6、LDH、 β_2 -MG 诊断

ENKTL 的 AUC 分别为 0.863、0.853、0.882,灵敏度与特异度分别为 68.0%、96.0%、80.0%、84.0%、78.0%、90.0%,三者联合的 AUC 为 0.954,灵敏度与特异度分别为 86.0%、98.0%。见表 5、图 1。

表 3 外周血 IL-6 及 LDH、 β_2 -MG 表达水平与 Ann Arbor 分期的关系[M(P_{25} , P_{75})]

指标	Ann Arbor 分期		Z	P
	I ~ II 期组	III ~ IV 期组		
IL-6(pg/mL)	6.85(2.15,14.84)	13.01(8.23,29.14)	-2.279	0.023
LDH(U/L)	227.00(197.00,303.00)	281.00(230.00,353.00)	-1.789	0.074
β_2 -MG(mg/L)	1.80(1.22,2.80)	2.64(1.80,3.70)	-2.049	0.040

表 4 外周血 IL-6 及 LDH、 β_2 -MG 水平与 PINK 评分的关系[M(P_{25} , P_{75})]

指标	PINK 评分			H	P
	低危组	中危组	高危组		
IL-6(pg/mL)	3.48(1.56,11.60)	10.36(6.97,30.37)	13.01(8.23,23.74)	8.789	0.012
LDH(U/L)	210.00(191.00,284.00)	296.50(210.25,332.25)	281.00(252.00,352.00)	6.651	0.036
β_2 -MG(mg/L)	1.39(1.02,2.66)	2.53(1.83,2.90)	2.64(1.80,3.70)	8.876	0.012

表 5 外周血 IL-6、LDH、 β_2 -MG 对 ENKTL 的诊断价值

指标	AUC	灵敏度(%)	特异度(%)	最佳截断值
IL-6	0.863	68.0	96.0	4.60 pg/mL
LDH	0.853	80.0	84.0	203.00 U/L
β_2 -MG	0.882	78.0	90.0	1.39 mg/L
三者联合	0.954	86.0	98.0	—

注:—表示无数据。

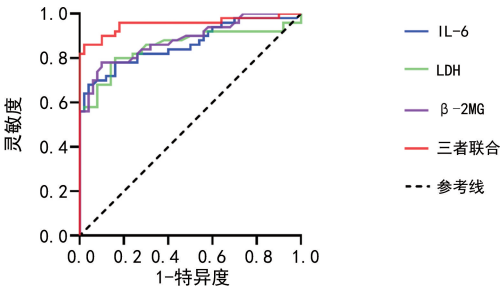


图 1 外周血 IL-6、LDH、 β_2 -MG 诊断 ENKTL 的 ROC 曲线图

3 讨 论

ENKTL 是发生于鼻部的一种具有特殊形态、免疫表型和生物学行为的肿瘤,具有高度侵袭性、病情发展快等特点。ENKTL 的临床表现不典型,常表现为鼻腔及鼻窦肿物造成的鼻塞、周围骨质破坏,颌面部肿胀及麻木疼痛感,甚至可能会出现鼻中隔和硬腭穿孔等症状^[8]。在影像学方面,早期的 ENKTL 多表现为鼻腔鼻窦软组织影及鼻腔黏膜增厚,常误诊为鼻息肉或其他肿瘤病变^[9-10]。而在病理学方面,因手术取材部位存在偏差,可能需要多次取材才能明确病理

性质。HAVERKOS 等^[11]曾报道过在对 ENKTL 患者明确病理诊断时,需要进行多次活检,进行多次活检者可高达 48%,从而造成延迟诊断长达 36 个月。并且常规病理无法明确病理诊断,常需要进一步行免疫组织化学检测才能明确病理诊断,这常常延误病情的诊治,影响预后。因此本研究分析实验室检测指标,旨在发现对 ENKTL 早期诊断具有参考价值的指标,指导 ENKTL 患者的早期筛查。

ENKTL 常见于中青年,男性较多见。本研究的 ENKTL 患者中男性多于女性,这与先前研究结果相似^[12]。近年来,随着分子生物学、免疫学研究的深入,研究者发现炎性细胞分泌各种细胞因子介导炎症反应,从而改变肿瘤微环境诱导 NHL 的发病,在 ENKTL 中有较多的炎性细胞浸润现象,进一步导致多种细胞因子的分泌,如 IL-6、TNF- α 、IFN- γ 等^[13-14]。IL-6 是由淋巴细胞分泌的一种糖蛋白,可影响肿瘤微环境,促进肿瘤内血管增殖,调控肿瘤生长炎症环境,促进肿瘤的发生及发展^[15-16]。已有研究表明,外周血 IL-6 水平升高是影响 ENKTL 患者生存的独立危险因素,可作为预测 ENKTL 预后的指标^[17-18]。外周血 ALC、NLR、PLR 是反映癌细胞诱导炎症反应的重要指标,ALC 可作为免疫监视功能的一种标志,ALC 的减少造成了宿主免疫功能缺陷,从而无法对恶性增殖细胞进行有效地监控与清除^[19]。NLR 和 PLR 可以分别将中性粒细胞与淋巴细胞、血小板与淋巴细胞的相对关系通过比值的相对变化联系起来。有研究者将 IL-6、ALC 作为 NK/T 细胞淋巴瘤的预后指标,

NLR、PLR 作为弥漫大 B 细胞淋巴瘤的预后指标进行分析^[18,20-21]。LDH 是一种糖酵解酶,广泛存在于人体的组织细胞胞质中,LDH 水平升高与肿瘤微环境的改变及肿瘤细胞基因控制失调有关。LEE^[22]研究表明,LDH 水平升高是影响 ENKTL 不良预后的因素。 β_2 -MG 主要是由幼稚型淋巴细胞产生,NHL 患者血清的 β_2 -MG 与疾病分期、恶性程度相关^[23]。

本研究综合分析 Th1/Th2 细胞因子及各项炎症指标,结果显示在 Th1/Th2 细胞因子中,IL-6、IL-10 在 ENKTL 组外周血中的水平明显高于对照组(均 $P < 0.05$)。国外也有研究发现,IL-6、IL-10 在淋巴瘤患者血浆水平显著高于对照者,本研究结果与国外研究结果一致^[24-25]。同时本研究进一步采用多因素 Logistic 回归分析发现,IL-6 为 ENKTL 的危险因素。通过对 ENKTL 患者的 Ann Arbor 分期、PINK 评分分析发现,IL-6 水平在 III~IV 期组明显高于 I~II 期组,随着 PINK 评分的增高,ENKTL 患者的外周血 IL-6 水平逐渐增高,这提示 IL-6 在 ENKTL 发生及发展过程中可能起着重要的促进作用,与临床分期及预后分层有着显著联系。本研究发现,ENKTL 组 ALC、NLR、PLR 明显高于对照组($P < 0.05$)。但通过多因素 Logistic 回归分析发现,ALC、NLR、PLR 不是 ENKTL 的影响因素。因此,ALC、NLR、PLR 对于 ENKTL 诊断的作用有待进一步研究。分析外周血中 LDH、 β_2 -MG 时发现,ENKTL 组外周血中的 LDH、 β_2 -MG 水平明显高于对照组(均 $P < 0.05$)。进一步采用多因素 Logistic 回归分析发现,LDH、 β_2 -MG 均为 ENKTL 的危险因素($P < 0.05$)。在对 ENKTL 患者的 Ann Arbor 分期、PINK 评分分析中发现, β_2 -MG 水平在 III~IV 期组中明显高于 I~II 期组($P < 0.05$)。LDH 水平在 PINK 评分分组中发现组间差异有统计学意义($P < 0.05$),两两比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。外周血 β_2 -MG 水平随着 PINK 评分的增高也逐渐增高。这说明 ENKTL 患者随着临床分期、预后分层的上升, β_2 -MG 水平也呈逐渐上升趋势,而 LDH 指标水平变化不显著。国内研究发现,不同分期的 NHL 患者外周血中 β_2 -MG 水平差异有统计学意义,且 III~IV 期组明显高于 I~II 期组,而 LDH 水平未发现显著差异,这与本研究结果大致相似^[26]。因此,综合分析发现,IL-6、 β_2 -MG 有助于 ENKTL 患者病情评估及预后预测。

进一步绘制 ROC 曲线图,结果显示,外周血 IL-6、LDH、 β_2 -MG 水平用于诊断 ENKTL 的 AUC 分别为 0.863、0.853、0.882。BAO 等^[18]研究发现,血清中 IL-6 > 15.920 pg/mL 的 ENKTL 患者预后较差,且 IL-6 诊断 ENKTL 的 AUC 为 0.833。本研究与先前研究大致相近。三者联合检测时,AUC 为 0.954,

与单项指标比较,诊断 ENKTL 的效能明显提高。因此,外周血 IL-6、LDH、 β_2 -MG 指标可以作为 ENKTL 的诊断指标,针对 ENKTL 患者可以进行有效地早期筛查和及时治疗,为 ENKTL 的进一步诊疗提供依据。

综上所述,ENKTL 患者外周血 IL-6、LDH、 β_2 -MG 水平升高,其水平变化与 ENKTL 发生发展相关。3 项指标联合检测时可提高对 ENKTL 的诊断效能,有望应用于 ENKTL 的早期筛查。

参考文献

- [1] HARRIS N L, JAFFE E S, DIEBOLD J, et al. World Health Organization classification of neoplastic diseases of the hematopoietic and lymphoid tissues: report of the Clinical Advisory Committee meeting-Airlie House, Virginia, November 1997 [J]. J Clin Oncol, 1999, 17 (1): 3835-3849.
- [2] JULIE V, JAMES A, DENNIS W. International peripheral T-cell and natural killer/T-cell lymphoma study: Pathology findings and clinical outcomes [J]. J Clin Oncol, 2008, 26(25): 4124-4130.
- [3] 李其辉, 杨萍, 王继军, 等. 结外 NK/T 细胞淋巴瘤患者的临床特征及预后分析 [J]. 中国实验血液学杂志, 2021, 29 (1): 86-90.
- [4] YOU J Y, CHI K H, YANG M H, et al. Radiation therapy versus chemotherapy as initial treatment for localized nasal natural killer (NK)/T-cell lymphoma: a single institute survey in Taiwan [J]. Ann Oncol, 2004, 15(4): 618-625.
- [5] 马芹, 张会来, 刘霞, 等. 原发鼻腔 NK/T 细胞淋巴瘤影响预后的因素分析 [J]. 中华耳鼻咽喉头颈外科杂志, 2013, 48(12): 1011-1016.
- [6] AU W Y, WEISENBURGER D D, INTRAGUMTORN-CHAI T, et al. Clinical differences between nasal and extranasal natural killer/T-cell lymphoma: a study of 136 cases from the International Peripheral T-Cell Lymphoma Project [J]. Blood, 2008, 113(17): 3931-3937.
- [7] 陈琦, 王悠, 巴云鹏, 等. 112 例鼻腔 NK/T 细胞淋巴瘤的预后分析 [J]. 中国耳鼻咽喉头颈外科, 2017, 24(11): 593-596.
- [8] WU R Y, LI Y X, WANG W H, et al. Clinical disparity and favorable prognoses for patients with waldeyer ring extranodal nasal-type NK/T-cell lymphoma and diffuse large B-cell lymphoma [J]. American J Clin Oncol, 2014, 37(1): 41-46.
- [9] 耿兴东, 单秀红, 湛业荣, 等. 鼻型结外 NK/T 细胞淋巴瘤 CT 表现及临床病理分析 [J]. 医学影像学杂志, 2016, 26 (9): 1705-1707.
- [10] 李海霞, 张靓冉, 张蕾蕾, 等. 结外 NK-T 细胞淋巴瘤-鼻型临床诊疗分析 [J]. 临床耳鼻咽喉头颈外科杂志, 2018,

- 32(13):1030-1031.
- [11] HAVERKOS B M, PAN Z, GRU A A, et al. Extranodal NK/T Cell Lymphoma, Nasal Type (ENKTL-NT): an update on epidemiology, clinical presentation, and natural history in North American and European cases[J]. *Curr Hematol Malign Rep*, 2016, 11 (6): 514-527.
- [12] LIMA M. Aggressive mature natural killer cell neoplasms: from epidemiology to diagnosis[J]. *Orph J Rare Dis*, 2013, 8 (1): 95-98.
- [13] DEEPAK P, SIFUENTES H, SHERID M, et al. T-cell non-Hodgkin's lymphomas reported to the FDA AERS with tumor necrosis factor-alpha (TNF- α) inhibitors: results of the REFURBISH study[J]. *American J Gastroenterol*, 2013, 108 (1): 99-105.
- [14] QUAIL D F, JOYCE J A. Microenvironmental regulation of tumor progression and metastasis[J]. *Nature Medicine*, 2013, 19 (11): 1423-1437.
- [15] MA J, SUN L, LIU Y, et al. Alter between gut bacteria and blood metabolites and the anti-tumor effects of *Faecalibacterium prausnitzii* in breast cancer[J]. *BMC Microbiology*, 2020, 20(1): 82.
- [16] ENBLAD G. Immune-proteome profiling in classical hodgkin lymphoma tumor diagnostic tissue[J]. *Cancers*, 2021, 14(1): 9-14.
- [17] 蔡绮纯, 白冰, 高岩, 等. 肿瘤微环境中白细胞介素 6 的表达与 NK/T 细胞淋巴瘤预后的关系[J]. *白血病·淋巴瘤*, 2017, 26(7): 396-399.
- [18] BAO C, ZHOU D, ZHU L, et al. Increased serum level of interleukin-6 correlates with negative prognostic factors in extranodal NK/T-cell lymphoma[J]. *Translat Cancer Res*, 2020, 9(4): 2378-2389.
- [19] ALEXEEV V, SALAS-ALANIS J C, PALISSON F, et al. Pro-inflammatory chemokines and cytokines dominate the blister fluid molecular signature in epidermolysis bullosa patients and affect leukocyte and stem cell migration[J]. *J Invest Dermatol*, 2017, 137 (11): 2298-2308.
- [20] 李艳霞, 李尚文, 续天, 等. 结外鼻型 NK/T 细胞淋巴瘤患者淋巴细胞绝对计数的预后价值[J]. *白血病·淋巴瘤*, 2021, 30(10): 604-608.
- [21] 韩颖, 秦燕, 何小慧, 等. 炎性指标在晚期弥漫大 B 细胞淋巴瘤中的预后分析[J]. *中华医学杂志*, 2018, 98(16): 1250-1255.
- [22] LEE J. Extranodal natural killer T-Cell lymphoma, nasal-type: a prognostic model from a retrospective multicenter study[J]. *J Clin Oncol*, 2006, 24(4): 612-618.
- [23] 徐晓玮, 张红莉, 阿迪娜, 等. β_2 微球蛋白与乳酸脱氢酶在非霍奇金淋巴瘤诊断中的价值分析[J]. *新疆医学*, 2021, 51(9): 988-991.
- [24] PEDERSEN L M, KLAUSEN T W, DAVIDSEN U H, et al. Early changes in serum IL-6 and VEGF levels predict clinical outcome following first-line therapy in aggressive non-Hodgkin's lymphoma[J]. *Ann Hematol*, 2005, 84 (8): 510-516.
- [25] EL FAR M, FOU DA M, YAHYA R, et al. Serum IL-10 and IL-6 levels at diagnosis as independent predictors of outcome in non-Hodgkin's lymphoma[J]. *J Physiol*, 2004, 60(4): 253-258.
- [26] 朱明, 徐吟亚. 血管内皮生长因子、 α -羟丁酸脱氢酶、 β_2 -微球蛋白和乳酸脱氢酶在非霍奇金淋巴瘤诊断及预后中的价值[J]. *现代肿瘤医学*, 2017, 25(10): 1639-1642.
- (收稿日期: 2022-09-15 修回日期: 2023-02-10)
-
- (上接第 901 页)
- [13] 单海雷, 焦光美, 程曦, 等. 急性脑梗死患者血清 UCH-L1、Fibulin-5 水平变化及意义[J]. *山东医药*, 2021, 61 (7): 32-36.
- [14] 付星光, 魏金峰, 李永义. 血栓通胶囊对急性脑梗死病人神经功能缺损及血清 Fibulin-5、IL-2、CRP、TNF- α 水平的影响[J]. *中西医结合心脑血管病杂志*, 2021, 19(18): 3225-3227.
- [15] WAGENSEIL J E. Reduced amount or integrity of arterial elastic fibers alters allometric scaling exponents for aortic diameter, but not cardiac function in maturing mice[J]. *J Biomech Eng*, 2019, 141(4): 0445041-0445044.
- [16] ESMAEL A, ELSHERIEF M, ELTOUKHY K. Prevalence of cognitive impairment in acute ischaemic stroke and use of Alberta Stroke Programme Early CT Score (ASPECTS) for early prediction of post-stroke cognitive impairment[J]. *Neurol Neurochir Pol*, 2021, 55(2): 179-185.
- [17] YANEV P, VAN TILBORG G A, VAN DER TOORN A, et al. Prolonged release of VEGF and Ang1 from intralesionally implanted hydrogel promotes perilesional vascularization and functional recovery after experimental ischemic stroke[J]. *J Cereb Blood Flow Metab*, 2022, 42 (6): 1033-1048.
- [18] 薛延华, 李晶, 于奇晋, 等. 老年脑梗死患者继发血管性痴呆的危险因素分析[J]. *医学临床研究*, 2021, 38(3): 339-342.
- [19] 邵延莹, 李晶, 薛晴, 等. 葱白提取物对癫痫大鼠学习记忆及细胞凋亡的影响[J]. *中国老年学杂志*, 2021, 41(19): 4350-4353.
- [20] LI J, MENG X, LI F, et al. Huperzine A combined with hyperbaric oxygen on the effect on cognitive function and serum hypoxia-inducible factor-1 α level in elderly patients with vascular dementia[J]. *Am J Transl Res*, 2021, 13 (6): 6897-6904.
- (收稿日期: 2022-06-02 修回日期: 2023-02-10)