

慢性淋巴细胞白血病患者并发非甲状腺疾病综合症的预后

陈睿泽, 夏奕, 吴佳竹, 梁金花, 王莉, 范磊, 李建勇, 徐卫*

(南京医科大学第一附属医院血液科, 江苏 南京 210029)

[摘要] 目的:探讨非甲状腺疾病综合征(non-thyroidal illness syndrome, NTIS)在慢性淋巴细胞白血病(chronic lymphocytic leukemia, CLL)患者中的发生率、临床特征及预后。方法:检测 78 例 CLL 患者的甲状腺功能,结合临床资料分析 NTIS 发病的可能诱因、临床表现及发病后的总生存期(overall survival, OS)。结果:78 例 CLL 患者中 14 例并发 NTIS, NTIS 与疾病晚期(Binet C 期)($P=0.021$)、血红蛋白减少($P < 0.001$)、血小板计数减低($P=0.012$)、低白蛋白血症($P=0.018$)和高 C 反应蛋白水平($P=0.007$)显著相关。生存分析显示,伴 NTIS 患者的中位 OS 明显短于无 NTIS 者($P < 0.001$)。结论:部分 CLL 患者伴发 NTIS, 推测其原因可能与 CLL 患者全身炎症反应或营养状态恶化有关,伴 NTIS 提示预后不良。

[关键词] 慢性淋巴细胞白血病;甲状腺;预后

[中图分类号] R733.72

[文献标志码] A

[文章编号] 1007-4368(2016)06-730-05

doi: 10.7655/NYDXBNS20160617

Prognosis of chronic lymphocytic leukemia patients with non-thyroidal illness syndrome

Chen Ruize, Xia Yi, Wu Jiazhu, Liang Jinhua, Wang Li, Fan Lei, Li Jianyong, Xu Wei*

(Department of Hematology, the First Affiliated Hospital of NJMU, Nanjing 210029, China)

[Abstract] **Objective:** To assess the prevalence, clinical characteristics and prognostic accuracy of non-thyroidal illness syndrome (NTIS) in patients with chronic lymphocytic leukemia (CLL). **Methods:** Thyroid function and clinical data were examined in 78 patients with CLL to identify potential predisposing factors, evaluate clinical features and overall survival (OS). **Results:** Among 78 CLL patients, 14 patients were diagnosed as NTIS. NTIS of CLL was significantly correlated with advanced Binet stage (Binet C) ($P=0.021$), decreased hemoglobin ($P < 0.001$), platelet count ($P=0.012$) and albumin ($P=0.018$), and increased C reaction protein (CRP) ($P=0.007$). The patients with NTIS had shorter median OS than patients without NTIS ($P < 0.001$). **Conclusion:** NTIS was present in some CLL patients, and that may be related with systemic inflammation and nutritional decline of patients. CLL patients with NTIS have a poor prognosis.

[Key words] chronic lymphocytic leukemia; thyroid; prognosis

[Acta Univ Med Nanjing, 2016, 36(06):730-734]

人体甲状腺激素的主要功能包括调节细胞的生长、分化和代谢。一些疾病会影响甲状腺激素的分泌和代谢。非甲状腺疾病综合征(non-thyroidal illness syndrome, NTIS)指在人体内无原发甲状腺疾病时甲状腺相关激素的浓度异常,常伴发于全身严重疾病。NTIS 临床表现为血清三碘甲状腺氨酸(triiodothyronine, T_3)浓度降低,血清反三碘甲状腺氨酸(reverse triiodothyronine, rT_3)浓度升高,但血清

促甲状腺激素(thyroid-stimulating hormone, TSH)正常或降低,在一些患严重基础疾病的患者中甚至出现甲状腺素(thyroxine, T_4)降低,因此 NTIS 也被称为低 T_3 综合征(low- T_3 syndrome)^[1]。

NTIS 被认为是人体适应急性应激而发生的内分泌系统相关的一种生理反应^[1],有报道肿瘤患者也会发生 NTIS,而 NTIS 对此类患者的影响鲜有研究。慢性淋巴细胞白血病(chronic lymphocytic leukemia, CLL)是一种成熟 B 淋巴细胞克隆增殖性肿瘤,以淋巴细胞在外周血、骨髓、脾脏和淋巴结聚集为特征,主要发生在中老年人群,且病程迁延。针对 CLL 患者伴 NTIS 的研究较少。本研究分析了南京医科大

[基金项目] 国家自然科学基金(81370657)

*通信作者 (Corresponding author), E-mail: xuwei10000@hotmail.com

学第一附属医院 78 例 CLL 患者的临床资料,旨在探讨 NTIS 在 CLL 患者中的发病率、可能诱因、临床特征及预后影响。

1 对象和方法

1.1 对象

本研究纳入 2013 年 11 月—2015 年 4 月收治的 78 例 CLL 患者,诊断标准依照国际 CLL 工作组(International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia, IWCLL)更新的美国国家癌症研究所工作组(National Cancer Institute-sponsored Working Group, NCI-WG)1996 指南^[2-3]。CLL 疾病分期依照 Binet 分期系统^[4]。

1.2 方法

入院时采用化学发光免疫测定法测量所有 CLL 患者甲状腺功能,包括血清总甲状腺素(total thyroxin, TT_4) (正常值范围 66~181 nmol/L), 总三碘甲状腺氨酸 (total triiodothyronine, TT_3) (正常值范围 1.3~3.1 nmol/L) 和 TSH (正常值范围 0.27~4.20 IU/mL)。NTIS 诊断标准为血清 TT_3 或 TT_4 低于正常值范围, TSH 不高于正常值范围。同时检测患者的血常规、血清白蛋白、 β_2 微球蛋白(β_2 -microglobulin, β_2 -MG), 乳酸脱氢酶(lactate dehydrogenase, LDH)和 C 反应蛋白(c-reaction protein, CRP)。流式细胞术检测 ZAP-70 和 CD38, 荧光原位杂交(fluorescence in situ hybridization, FISH) 检测染色体异常, 包括 del (17p13) 和 del (11q22.3); 聚合酶链反应(polymerase chain reaction, PCR)检测 TP53 基因突变和免疫球蛋白重链可变区 (immunoglobulin heavy-chain variable region, IGHV) 突变, 具体方法见既往研究^[5-6]。

1.3 统计学方法

用 SPSS19.0 进行数据统计学分析,患者检验指标的构成比分析用卡方检验。总生存期(overall survival, OS)为自首次检测甲状腺功能或 NTIS 确诊时间至患者死亡或末次随访的时间。Kaplan-Meier 法用于描述生存曲线, Cox 回归模型用于分析预后因素和生存的相关性。 $P \leq 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 临床特征

78 例 CLL 患者年龄 20~83 岁,中位年龄 61 岁;男 49 例,女 29 例;Binet 分期 A 期 17 例, B 期 32 例, C 期

29 例。14 例(17.8%)患者并发 NTIS, 其中 11 例仅血清 TT_3 降低, 3 例血清 TT_3 和 TT_4 均降低。4 例 NTIS 患者发生于 CLL 初诊时, 4 例发生于 CLL 复发时, 其余 6 例发生于接受治疗期间。所有患者的临床及预后相关生物学特征见表 1。结果提示 CLL 患者中 NTIS 的发生与 Binet 分期相关, Binet C 期患者的 NTIS 发生率显著高于 Binet A/B 期患者($P=0.021$), 但与其他 CLL 预后因素 [包括 p53 基因异常、del (11q22.3)、CD38 和 ZAP-70 高表达] 均无明显相关性。相比无 NTIS 患者, 伴 NTIS 患者常伴有骨髓造血功能受损, 表现为血红蛋白减少(47.1% vs. 9.8%, $P < 0.001$)和血小板计数下降(34.8% vs. 10.9%, $P=0.012$)的发生率更高, 平均血红蛋白水平[(101.8 ± 7.7)g/L vs. (121.0 ± 2.6)g/L, $P=0.004$]和血小板计数[(95.9 ± 13.2)×10⁹/L vs. (133.4 ± 6.4)×10⁹/L, $P=0.015$]更低。NTIS 患者伴低蛋白血症的发生率也更高(33.3% vs. 11.1%, $P=0.018$), 血清白蛋白量更低(38.5 ± 1.4)g/L vs. (42.7 ± 0.6)g/L, $P=0.004$)。此外, 伴 NTIS 患者中高水平 CRP 患者比例明显多于无 NTIS 患者(42.9% vs. 12.5%, $P=0.007$), 且 CRP 平均值更高[(23.1 ± 8.1)mg/L vs. (6.2 ± 1.1)mg/L, $P < 0.001$]。

2.2 生存分析

自接受甲状腺功能检查起患者中位随访时间为 16 个月, NTIS 发生、Binet 分期、p53 基因异常、del (11q22.3)、CD38 和 ZAP-70 表达水平与 CLL 患者生存相关性分析见表 2, 结果显示只有 NTIS 有统计学意义(HR=10.932, 95%CI=3.179~37.591, $P < 0.001$)。相比于无 NTIS 的 CLL 患者, 伴 NTIS 患者中位 OS 时间仅有 16 个月, 明显短于无 NTIS 患者(中位 OS 未达到)($P < 0.001$, HR=64.530, 95%CI=11.630~358.100, 图 1)。对不同 Binet 分期进行亚组分析, 在 Binet A/B 期和 C 期的患者中, 伴 NTIS 患者的生存率均明显短于无 NTIS 患者(图 2), 提示 NTIS 可能是引起 CLL 患者短期死亡的关键因素。

3 讨论

目前关于肿瘤患者合并 NTIS 的研究较少, NTIS 的发病原因、临床特征和治疗方法仍无定论。Huang 等^[7]研究中, 相较乳腺良性病变患者, 乳腺癌患者的 NTIS 发病率更高。我们研究中, NTIS 在 CLL 患者中的发病率为 17.8%。在急性应激状态下, 人体内 T_3 水平下降被认为是一种通过降低代谢速率来应对恶劣机体环境的适应性反应。不同的研究提出

表 1 CLL 伴 NTIS 患者的临床特征

Table 1 Clinical characteristics of CLL patients with NTIS [n(%)]			
特征	总例数	伴 NTIS 例数	P 值
性别			0.900
男	49(62.8)	9(64.3)	
女	29(37.2)	5(35.7)	
年龄			0.248
≥60 岁	44(56.4)	10(71.4)	
<60 岁	34(43.6)	4(18.6)	
Binet 分期			0.021
A 或 B 期	49(62.8)	5(35.7)	
C 期	29(37.2)	9(64.3)	
IGHV (n=70)			0.300
突变	34(48.6)	8(61.5)	
无突变	36(51.4)	5(38.5)	
p53 异常 ^a (n=76)			1.000
无异常	62(81.6)	10(83.3)	
异常	14(18.4)	2(16.7)	
Del(11d22.3)(n=71)			1.000
阴性	62(87.3)	10(91.0)	
阳性	9(12.7)	1(9.0)	
CD38(n=75)			0.444
<30%	62(82.7)	12(92.3)	
≥30%	13(17.3)	1(7.7)	
ZAP-70(n=58)			0.712
<20%	27(46.6)	3(37.5)	
≥20%	31(53.4)	5(62.5)	
血红蛋白			<0.001
≥100 g/L	61(78.2)	6(42.9)	
<100 g/L	17(21.8)	8(57.1)	
血小板计数			0.012
≥100×10 ⁹ /L	55(70.5)	6(42.9)	
<100×10 ⁹ /L	23(29.5)	8(57.1)	
LDH			0.491
≤250 U/L	56(71.8)	9(64.3)	
>250 U/L	22(28.2)	5(35.7)	
血清白蛋白			0.018
≥40 g/L	54(69.2)	6(42.9)	
<40 g/L	24(30.8)	8(57.1)	
β2-MG			0.137
≤3 mg/L	32(41.0)	3(21.4)	
>3 mg/L	46(59.0)	11(78.6)	
ESR ^b			0.093
≤15(20) mm/h	53(67.9)	7(50.0)	
>15(20) mm/h	24(32.1)	7(50.0)	
CRP			0.007
≤8 mg/L	64(82.1)	8(57.1)	
>8 mg/L	14(17.9)	6(42.9)	

a: p53 异常包括 del(17p13)伴(或)TP53 突变;b: ESR 正常值为男性 ≤15 mm/h, 女性 ≤20 mm/h。

表 2 CLL 患者单因素生存分析

Table 2 Univariate analysis of survival in CLL patients			
因素	例数	HR(95%CI)	P 值
伴 NTIS	78	10.932(3.179~37.591)	<0.001
Binet 分期 C 期	78	3.401(0.993~11.647)	0.051
p53 异常	62	1.140(0.241~5.388)	0.868
IGHV 无突变	70	1.267(0.340~4.722)	0.725
Del(11q22.3)	71	2.069(0.429~9.990)	0.365
CD38 ≥30%	75	3.429(0.967~12.164)	0.056
ZAP-70 ≥20%	58	0.838(0.209~3.352)	0.802

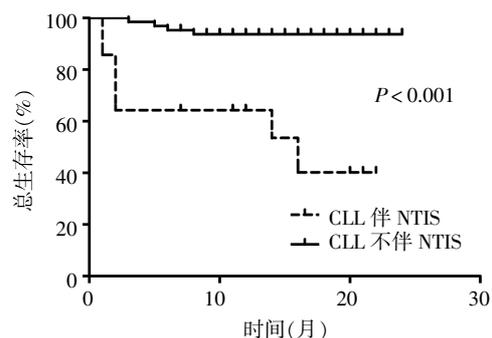
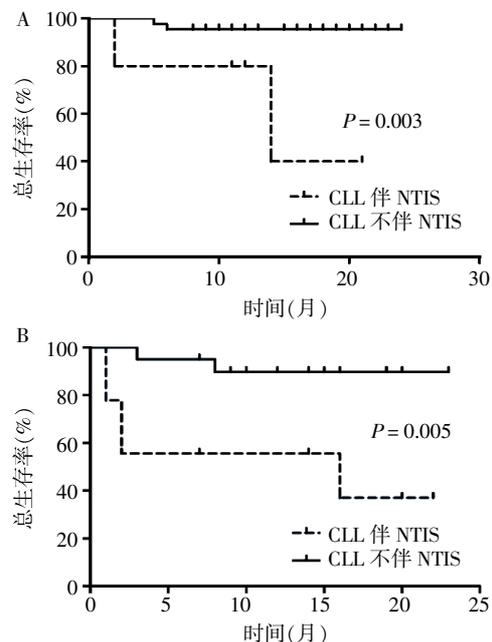


图 1 CLL 患者伴或不伴发 NTIS 的生存比较

Figure 1 OS of CLL patients with/without NTIS



A: Binet A/B 期患者的生存期; B: Binet C 期患者的生存期。

图 2 不同 Binet 分期的 CLL 患者伴或不伴发 NTIS 的生存比较

Figure 2 OS of CLL patients with/without NTIS in different Binet stages

了多种有关 NTIS 发病机制的假说。一种观点认为, 在疾病过程中, 促炎性细胞因子和糖皮质激素表达的增加削弱了脱碘化酶 D1 的活性, 而脱碘化酶 D1 是催化 T₄ 脱碘向 T₃ 转化的关键酶; 同时脱碘化酶

D3 的活性被上调,进一步增加了 T_3 向二碘甲状腺氨酸(diiodotyrosine, T_2)的转化,这两种变化共同引起了患者体内 T_3 浓度的下降^[8]。另一种观点认为循环中与甲状腺激素结合的各种蛋白的减少导致了 T_3 水平的下降。在急性疾病患者中,甲状腺素结合球蛋白(thyroxine binding globulin, TBG)、白蛋白、甲状腺素运载蛋白的合成功能受损,引起血浆中 TT_3 、 TT_4 的减少^[9]。而在一些慢性疾病中, TBG 主要以去唾液酸形式合成,其结合甲状腺激素的能力远低于正常 TBG^[10]。因此,在 CLL 患者迁延性和消耗性的病程中, NTIS 的发病可能是多种因素的综合结果。已有研究证实,在 NTIS 中存在干扰素 γ (interferon γ , $IFN\gamma$)、肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor α , $TNF\alpha$) 和白介素-6 (interleukin-6, $IL-6$) 降低甲状腺激素表达的机制^[11],而这 3 种炎性细胞因子也是推动 CLL 疾病发展的因素^[12]。格拉斯哥评分系统(Glasgow scoring system, GPS)目前被用于评估肿瘤患者的炎症和营养状况,提示高 CRP 水平和低白蛋白水平的肿瘤患者有全身炎症反应和营养状态恶化^[13]。在本研究中, NTIS 患者 CRP 水平更高,血清白蛋白量更低,推测 NTIS 可能与此有关。其他关于 NTIS 病因的假说还包括下丘脑—垂体—甲状腺轴的改变^[14],甲状腺激素受体减少引起脱碘化酶 D1 活性下调^[15],血清硒水平下降对甲状腺功能的影响^[1],这些机制是否存在于 CLL 患者发生 NTIS 的过程中有待进一步探索。

已有研究认为,在急性中风、充血性心力衰竭患者中, NTIS 发病是一种独立的预后风险因素^[16-17],但在肿瘤患者中具有同样意义的证据有限。在本研究中, 14 例 NTIS 患者中有 4 例(28.6%)在发病后 4 个月内死亡,而 64 例无 NTIS 患者中仅有 1 例在发病后 4 个月内死亡($P=0.003$)。Binet 分期与 CLL 患者的预后有良好的相关性, IGHV 无突变、p53 缺失、TP53 突变均是 OS 较差的独立预后因素,而 del(11q22.3)、高表达 CD38 和 ZAP-70 也与较短的 OS 有关^[18-19]。本研究由于随访时间较短,未能发现上诉因素与 OS 显著相关,但患者的 OS 与 NTIS 的发生却具有明显的相关性,伴 NTIS 的患者 OS 显著短于无 NTIS 者。CLL 患者发生 NTIS 时往往伴随骨髓造血功能下降,表现为血红蛋白、血小板减少,这可能是 CLL 伴 NTIS 患者病情恶化直至短期死亡的原因。CLL 患者的治疗多采用含嘌呤类似物或烷化剂的全身化疗。这两种药物都有较强的骨髓抑制作用,故 NTIS 患者应慎重使用此类方案。因此,我们

建议在管理 CLL 患者的过程中应积极监测甲状腺功能,这对及早预知病情恶化及选择合适的治疗措施有一定指导意义。而对已经确诊 NTIS 的 CLL 患者应加强支持治疗,促进骨髓造血功能的恢复,减少短期死亡的发生。

目前临床中未见针对 NTIS 的特异性治疗,对 NTIS 患者是否需要激素替代也尚存争议。有研究结果提示针对低 T_3 或 T_4 水平的短期替代治疗有助于提升心衰患者的心排出量,但无证据支持患者能从长期替代治疗中获益^[1]。虽然 NTIS 的发生是人体适应急性打击的生理反应,但长期的低 T_3 或 T_4 水平引起的人体低代谢状态无益于慢性病患者营养状态和代谢水平的恢复,甚至会影响抗肿瘤治疗的效果^[20]。CLL 患者病程迁延,需要接受长期反复的全身化疗或免疫治疗,化疗药物的不良反应也会影响患者全身营养状态。甲状腺激素替代治疗有望提高 CLL 患者的化疗效果,改善患者的全身状态,但其确切作用有待进一步研究。CLL 伴发 NTIS 患者在肿瘤病情得到有效控制后,甲状腺激素水平能否恢复及其相关预后意义是我们进一步研究的目标。

综上, CLL 患者可伴发 NTIS,推测其病因可能与 CLL 患者的全身炎症反应或营养状态恶化有关。NTIS 发生提示 CLL 预后不良,患者可能短期内死亡。甲状腺功能检测应纳入 CLL 患者的诊疗,激素替代治疗对 CLL 伴发 NTIS 患者的意义有待探讨。

[参考文献]

- [1] Warner MH, Beckett GJ. Mechanisms behind the non-thyroidal illness syndrome: an update[J]. J Endocrinol, 2010, 205(1): 1-13
- [2] Hallek M, Cheson BD, Catovsky D, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic lymphocytic leukemia: a report from the International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia updating the National Cancer Institute-Working Group 1996 guidelines [J]. Blood, 2008, 111(12): 5446-5456
- [3] Cheson BD, Bennett JM, Grever M, et al. National cancer institute-sponsored working group guidelines for chronic lymphocytic leukemia: revised guidelines for diagnosis and treatment [J]. Blood, 1996, 87(12): 4990-4997
- [4] Binet JL, Auquier A, Dighiero G, et al. A new prognostic classification of chronic lymphocytic leukemia derived from a multivariate survival analysis [J]. Cancer, 1981, 48(1): 198-206
- [5] Dong HJ, Zhou LT, Zhu DX, et al. The prognostic significance of TP53 mutations in Chinese patients with chronic

- lymphocytic leukemia is Independent of del (17p13)[J]. Ann Hematol, 2011, 90(6): 709-717
- [6] Xu W, Li JY, Shen QD, et al. Expression level of lipoprotein lipase in Chinese patients with chronic lymphocytic leukemia and its correlation with other prognostic factors [J]. Int J Lab Hematol, 2009, 31(5): 552-559
- [7] Huang J, Jin L, Ji G, et al. Implication from thyroid function decreasing during chemotherapy in breast cancer patients; chemosensitization role of triiodothyronine [J]. BMC Cancer, 2013, 13: 334
- [8] Peeters RP, Wouters PJ, Van Toor H, et al. Serum 3,3', 5'-triiodothyronine (rT3) and 3,5,3'-triiodothyronine/rT3 are prognostic markers in critically ill patients and are associated with postmortem tissue deiodinase activities [J]. J Clin Endocrinol Metab, 2005, 90(8): 4559-4565
- [9] Jirasakuldech B, Schussler GC, Yap MG, et al. A characteristic serpin cleavage product of thyroxine-binding globulin appears in sepsis sera [J]. J Clin Endocrinol Metab, 2000, 85(11): 3996-3999
- [10] Costante G, Sand G, Reding P, et al. Absence of circulating desialylated thyroxine-binding globulin in patients with hepatobiliary disease [J]. Acta Endocrinol (Copenh), 1985, 108(3): 392-400
- [11] Stouthard JM, Van Der Poll T, Endert E, et al. Effects of acute and chronic interleukin-6 administration on thyroid hormone metabolism in humans [J]. J Clin Endocrinol Metab, 1994, 79(5): 1342-1346
- [12] Ferrajoli A, Keating MJ, Manshour T, et al. The clinical significance of tumor necrosis factor-alpha plasma level in patients having chronic lymphocytic leukemia [J]. Blood, 2002, 100(4): 1215-1219
- [13] Mcmillan DC. Systemic inflammation, nutritional status and survival in patients with cancer [J]. Curr Opin Clin Nutr Metab Care, 2009, 12(3): 223-226
- [14] Fliers E, Guldenaar SE, Wiersinga WM, et al. Decreased hypothalamic thyrotropin-releasing hormone gene expression in patients with nonthyroidal illness [J]. J Clin Endocrinol Metab, 1997, 82(12): 4032-4036
- [15] Kwakkel J, Chassande O, Van Beeren HC, et al. Lacking thyroid hormone receptor beta gene does not influence alterations in peripheral thyroid hormone metabolism during acute illness [J]. J Endocrinol, 2008, 197(1): 151-158
- [16] Emdin M, Passino C, Prontera C, et al. Cardiac natriuretic hormones, neuro-hormones, thyroid hormones and cytokines in normal subjects and patients with heart failure [J]. Clin Chem Lab Med, 2004, 42(6): 627-636
- [17] Alevizaki M, Synetou M, Xynos K, et al. Low triiodothyronine: a strong predictor of outcome in acute stroke patients [J]. Eur J Clin Invest, 2007, 37(8): 651-657
- [18] Hallek M, Fischer K, Fingerle-Rowson G, et al. Addition of rituximab to fludarabine and cyclophosphamide in patients with chronic lymphocytic leukaemia: a randomised, open-label, phase 3 trial [J]. Lancet, 2010, 376(9747): 1164-1174
- [19] Zenz T, Eichhorst B, Busch R, et al. TP53 mutation and survival in chronic lymphocytic leukemia [J]. J Clin Oncol, 2010, 28(29): 4473-4479
- [20] Alamino VA, Mascanfroni ID, Montesinos MM, et al. Antitumor responses stimulated by dendritic cells are improved by triiodothyronine binding to the thyroid hormone receptor β [J]. Cancer Res, 2015, 75(7): 1265-1274

[收稿日期] 2015-12-01

本刊现已启用网上稿件管理系统，作者登陆
<http://jnm.njmu.edu.cn/>即可在线投稿并查询稿件
审理情况。