

· 临床研究 ·

C反应蛋白/白蛋白比值在弥漫大B细胞淋巴瘤患者中的预后价值

潘必慧,孔祎琳,王莉,朱华渊,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:探究C反应蛋白/白蛋白比值(C-reactive protein-to-albumin ratio, CAR)在弥漫大B细胞淋巴瘤(diffuse large B-cell lymphoma, DLBCL)中的预后价值。方法:回顾性分析南京医科大学第一附属医院2009年12月—2018年12月收治的初诊DLBCL患者的临床资料。使用Kaplan-Meier方法分析影响无进展生存期(progression-free survival, PFS)和总生存期(overall survival, OS)的因素,使用Cox比例风险回归模型进行单变量及多变量分析。结果:314例患者纳入分析,截至2019年6月,中位随访50个月,中位PFS和OS均未达到。生存分析显示CAR增高具有更差的PFS和OS(P 均 <0.001),且CAR是影响PFS($P=0.006$)及OS($P=0.009$)的独立预后因素。此外,将CAR与美国国家综合癌症网络国际预后指数(National Comprehensive Cancer Network International Prognostic Index, NCCN-IPI)结合后对DLBCL的PFS和OS的预测和判别能力优于NCCN-IPI($P=0.010$ 和 $P=0.002$)。结论:CAR为简单易行的参数,可作为预测DLBCL临床预后的良好指标。

[关键词] 弥漫大B细胞淋巴瘤;C反应蛋白/白蛋白比值;预后

[中图分类号] R733.4

[文献标志码] A

[文章编号] 1007-4368(2020)02-228-06

doi: 10.7655/NYDXBNS20200215

Prognostic value of C-reactive protein-to-albumin ratio in diagnosed diffuse large B-cell lymphoma

PAN Bihui, KONG Yilin, WANG Li, ZHU Huayuan, XU Wei*

Department of Hematology, the First Affiliated Hospital of Nanjing Medical University, Nanjing 210029, China

[Abstract] **Objective:** This study aims to explore the prognostic value of C-reactive protein-to-albumin (CRP/ALB) ratio (CAR) in diagnosed diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL). **Methods:** The clinical data of newly diagnosed DLBCL patients diagnosed in the First Affiliated Hospital of Nanjing Medical University between December 2009 and December 2018 were analyzed retrospectively. Progression-free survival (PFS) and overall survival (OS) were calculated by Kaplan-Meier method. Cox proportional hazards models were used for the univariate and multivariate analysis. **Results:** A total 314 newly diagnosed DLBCL patients were enrolled in the study. Up to June 2019, median follow up time was 50 months, and the median PFS and OS were unreached. Patients with higher CAR had shorter PFS and OS ($P < 0.001$). The multivariate analysis strongly demonstrates that CAR is an independent predictor for both PFS ($P=0.006$) and OS ($P=0.009$). Furthermore, the predictive and discriminatory capacity of National Comprehensive Cancer Network International Prognostic Index (NCCN-IPI) together with CAR level was superior to alone for PFS ($P=0.010$) and OS ($P=0.002$). **Conclusion:** CAR is a simple and easily accessible parameter, which may be a good candidate for predicting prognosis of DLBCL.

[Key words] diffuse large B-cell lymphoma; C-reactive protein-to-albumin ratio; prognosis

[J Nanjing Med Univ, 2020, 40(02):228-233]

弥漫性大B细胞淋巴瘤(diffuse large B-cell lym-

phoma, DLBCL)是最常见的非霍奇金淋巴瘤,其在组织学形态、分子特征及临床表现上具有一定异质性。随着利妥昔单抗的出现,DLBCL患者的临床结局得到改善,但仍有30%左右的患者会出现难治和

[基金项目] 国家自然科学基金(81770166)

*通信作者(Corresponding author), E-mail: xuwei0484@jsph.org.cn

复发^[1]。目前,美国国家综合癌症网络国际预后指数(National Comprehensive Cancer Network International Prognostic Index, NCCN-IPI)是预测DLBCL预后的标准模型^[2]。此外,许多基因标记如BCL2、BCL6、MYC和MYD88等也被证实与不良结局相关^[3-4]。然而,这些分子和基因的检测在临床实践中易受到技术和时间的限制,因而简单、容易获得的预后指标仍然对评估个体疾病风险有临床意义。

越来越多的证据显示肿瘤相关的炎症反应和营养状态对大多数恶性肿瘤的预后确切的影响,许多炎症及营养指标如C反应蛋白(C-reactive protein, CRP)、血清白蛋白(albumin, ALB)、淋巴细胞/单核细胞比值(lymphocyte-to-monocyte ratio, LMR)和中性粒细胞/淋巴细胞比值(neutrophil-to-lymphocyte ratio, NLR)等是包括血液系统肿瘤在内的多种恶性肿瘤的不良预后指标^[5]。CRP/ALB比值(C-reactive protein-to-albumin ratio, CAR)是由CRP和ALB组成的炎症指标,可同时反映机体的炎症反应和营养状况,亦被报道与肿瘤的预后显著相关^[6]。然而,肿瘤炎症及宿主营养状态在预测DLBCL预后方面的作用尚无研究。本研究通过对本中心314例初诊DLBCL患者的回顾性分析,探讨CAR水平与DLBCL患者预后的相关性。

1 对象和方法

1.1 对象

收集南京医科大学第一附属医院2009年12月—2018年12月收治的初诊DLBCL患者的临床资料。所有患者均由至少2名经验丰富的血液病理学家根据WHO 2008淋巴造血系统肿瘤分类标准确定DLBCL的诊断。排除标准:①伴有急性或慢性感染;②有活动性风湿性疾病,如系统性红斑狼疮、类风湿关节炎、系统性血管炎;③基线数据不完整或失访。最终有314例纳入后续分析。所有患者均接受了6~8疗程以利妥昔单抗为基础的一线化疗方案。其中,177例(56.4%)接受R-CHOP方案(利妥昔单抗、环磷酰胺、多柔比星、长春新碱、泼尼松)治疗;123例(39.2%)接受R-EPOCH方案(利妥昔单抗、依托泊苷、泼尼松、长春新碱、环磷酰胺、多柔比星)治疗;14例(4.5%)接受R-mini-CHOP方案治疗。本研究经院伦理委员会批准,并知情同意。

1.2 方法

患者的基线临床资料包括:性别、年龄、东部肿

瘤协作组-体能状态(Eastern Cooperative Oncology Group performance status, ECOG PS)、Ann Arbor分期、B症状(发热、盗汗、乏力或体重下降)、NCCN-IPI等。此外,于入院24 h内收集乳酸脱氢酶(lactate dehydrogenase, LDH)、 β_2 -微球蛋白(β_2 -microglobulin, β_2 -MG)、ALB和CRP等实验室指标并纳入后续分析。所有病例根据门诊或住院资料查阅和电话联系方式随访,随访截止日期为2019年6月。

1.3 统计学方法

使用X-tile软件判断CAR的最佳cut-off值,使用Pearson卡方检验对分类变量进行临床基线特征的相关性分析。使用Kaplan-Meier曲线分析影响DLBCL患者无进展生存期(progression-free survival, PFS)和总生存期(overall survival, OS)的因素,用对数秩检验对生存曲线差异进行比较,使用Cox比例风险回归模型进行多变量分析。 $P \leq 0.05$ 为差异有统计学意义。预后评估指标包括PFS和OS。PFS定义为疾病确诊时间至疾病第一次进展、因疾病死亡或末次随访的时间。OS定义为从疾病确诊时间至因疾病死亡或末次随访的时间。

2 结果

2.1 临床特征

共314例初诊患者纳入分析,其中男164例(52.2%),女150例(47.8%),中位年龄57岁(14~84岁),110例(57.5%)患者年龄 >60 岁,186例(59.2%)Ann Arbor分期处于晚期(Ⅲ或Ⅳ期),116例(37.1%)有B症状,48例(15.3%)ECOG PS >1 分,118例(37.7%)血清LDH $>$ 正常上限(upper limit of normal, ULN),113例(36.8%) β_2 -MG $>$ ULN,188例(59.8%)为非生发中心起源(non-germinal center B-cell, non-GCB),81例(25.8%)结外受累 >1 处,97例(30.9%)NCCN-IPI评分处于中/高危或高危(≥ 4 分)。另外,CRP增高(>10 mg/L)的患者有120例(38.2%),ALB下降(<35 mg/L)的患者有78例(24.8%)。

以CAR 0.40为临界值,将314例分为2组:低CAR组214例(68.2%),高CAR组100例(31.8%)。高CAR与Ann Arbor Ⅲ或Ⅳ期($P < 0.001$)、B症状($P < 0.001$)、ECOG PS 2~4分($P = 0.006$)、LDH $>$ ULN($P < 0.001$)、 β_2 -MG $>$ ULN($P < 0.001$)、结外受累 >1 处($P = 0.001$)以及高NCCN-IPI评分($P < 0.001$)相关。

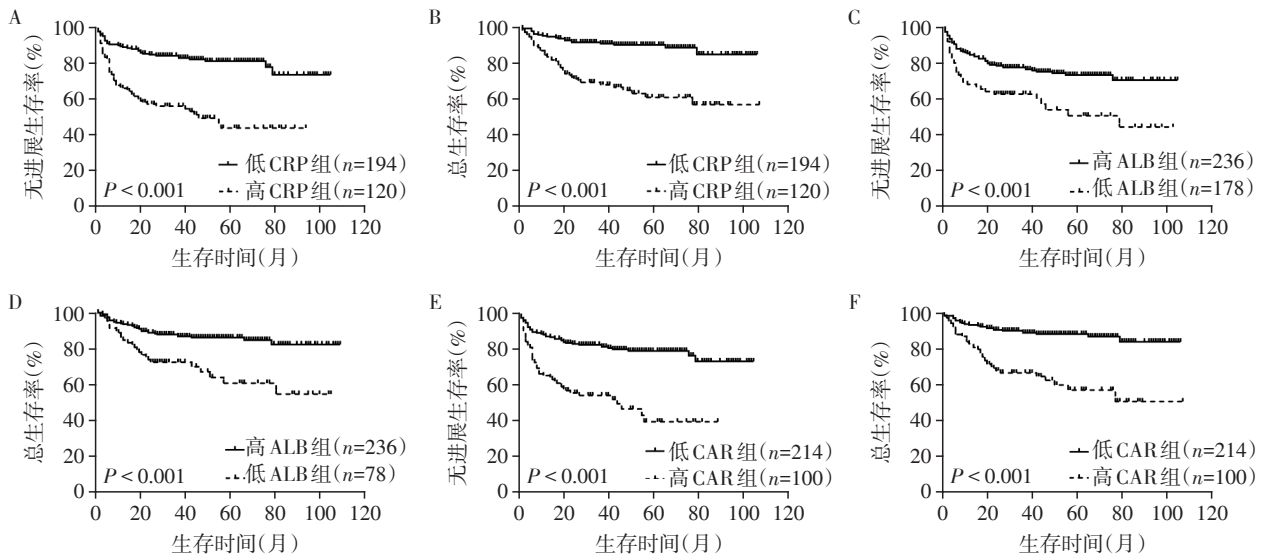
2.2 生存分析

截至2019年6月,中位随访50个月,97例(30.9%)疾病进展,63例(20.1%)死亡,中位PFS和

OS均未达到。Kaplan-Meier曲线分析发现,高CRP(>10 mg/L)、低ALB(<35 mg/L)的患者拥有更差的PFS($P < 0.001$ 和 $P < 0.001$)和OS($P < 0.001$ 和 $P < 0.001$)。

此外,低、高CAR组的中位PFS时间分别为:未达到和32个月,两组患者的1年无进展生存率分别为:(86.9±2.3)%和(62.0±4.9)%,3年无进展生存率

分别为:(82.2±2.6)%和(51.4±5.1)%,两组间差异具有统计学意义($P < 0.001$)。同样的,高CAR与短的OS相关,低、高两组中位OS分别为:未达到和56个月,1年总生存率分别为:(93.9±1.6)%和(80.0±4.0)%,3年总生存率分别为:(89.4±2.1)%和(64.4±4.9)%,两组间差异有统计学意义($P < 0.001$,图1)。



A:CRP对无进展生存率的影响;B:CRP对总生存率的影响;C:ALB对无进展生存率的影响;D:ALB对总生存率的影响;E:CAR对无进展生存率的影响;F:CAR对总生存率的影响。

图1 CRP、ALB和CAR弥漫大B细胞淋巴瘤患者无进展生存及总生存影响
Figure 1 Effects of CRP,ALB and CAR on PFS and OS of DLBCL patients

单因素分析结果示,Ann Arbor III~IV期($P < 0.001$)、B症状($P=0.001$)、ECOG-PS>1分($P < 0.001$)、LDH水平升高($P < 0.001$)、 β_2 -MG水平升高($P < 0.001$)、结外受累>1处($P=0.002$)、非生发中心起源(non-GCB)($P=0.001$)、高NCCN-IPI评分($P < 0.001$)、高CAR比值($P < 0.001$)与短的PFS相关;Ann Arbor III~IV期($P < 0.001$)、B症状($P=0.001$)、ECOG PS>1分($P < 0.001$)、LDH水平升高($P < 0.001$)、 β_2 -MG水平升高($P < 0.001$)、non-GCB($P=0.005$)、高NCCN-IPI评分($P < 0.001$)、高CAR比值($P < 0.001$)与较差的OS相关(表1)。将单因素分析中 $P < 0.05$ 且相互独立的因素纳入Cox回归模型的多因素分析,结果示无论PFS(HR:1.891,95%CI:1.201~2.976, $P=0.006$)还是OS(HR:2.115,95%CI:1.208~3.702, $P=0.009$),CAR均为独立的预后因素。

2.3 亚组分析

根据Hans分类将人群分为两组,其中GCB组116例(36.9%),non-GCB组188例(42.0%)。亚组分析中,无论在GCB或non-GCB组中,高CAR均为PFS(GCB组: $P=0.030$;non-GCB组: $P < 0.001$)和OS

(GCB组: $P=0.006$;non-GCB组: $P < 0.001$)的不良预后因素(图2A~D)。

同样的,无论在Ann Arbor I~II期组或III~IV期组中,高CAR也均与差的PFS(I~II期: $P=0.003$;III~IV期: $P < 0.001$)和OS(I~II期: $P=0.035$;III~IV期: $P < 0.001$)相关。但相比于早期患者,晚期患者CAR似乎拥有更好的预后区分度(图2E~H)。

治疗方案的亚组分析显示,接受R-CHOP和R-EPOCH治疗的患者中,CAR越高,PFS和OS越短(P 均 < 0.001 ,图2I~L)。而R-mini-CHOP治疗组无明显预后意义($P=0.499$,图2M、N)。

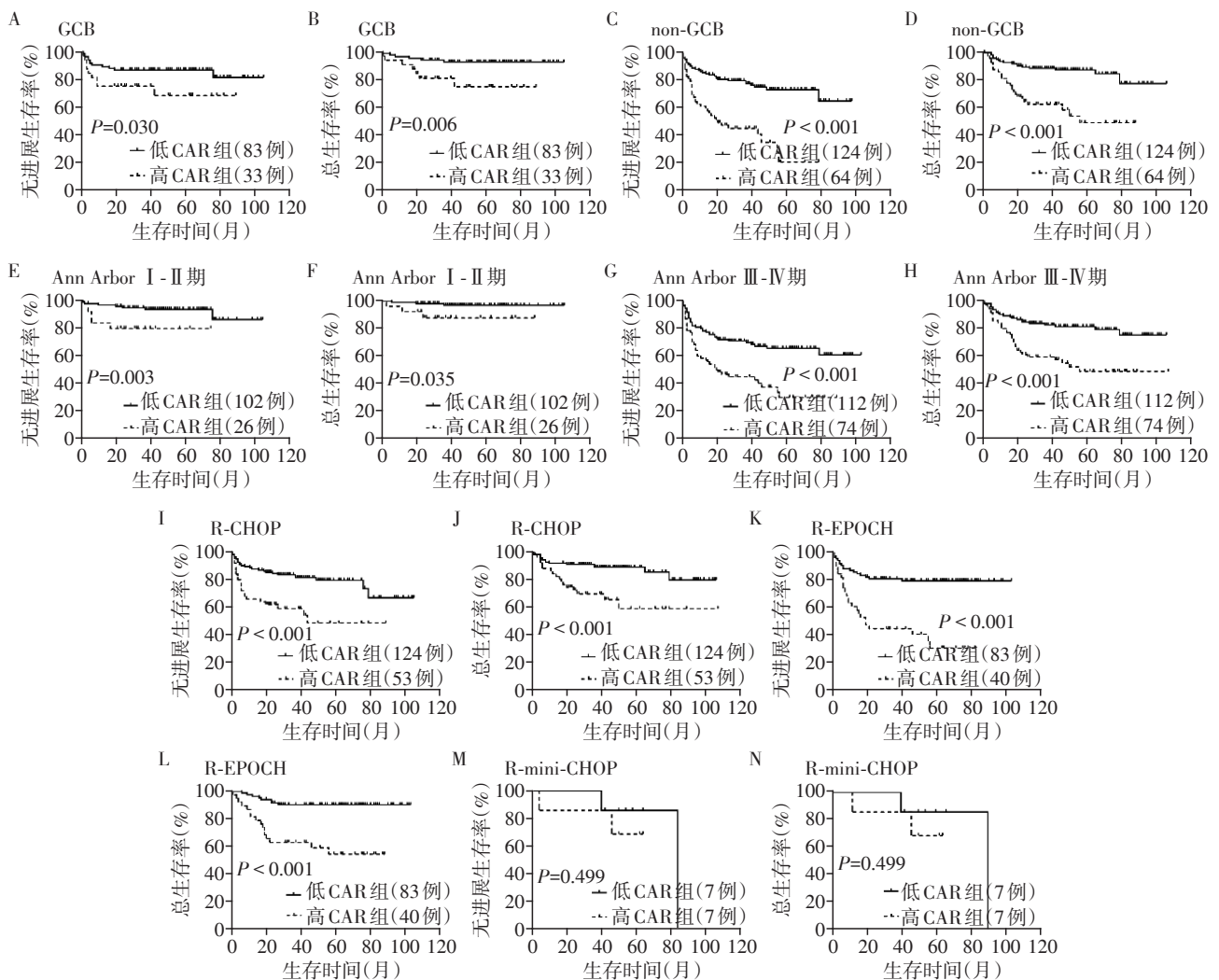
2.4 CAR与NCCN-IPI组合构建新型预后评分体系

如上所述,CAR是影响DLBCL患者PFS和OS的独立预后不良因素,因此将CAR与NCCN-IPI组合,构建一个新型的预后评分系统。在多因素分析中(表1,图3),CAR与NCCN-IPI的危险度相近,因此新的预后积分中将CAR与NCCN-IPI直接叠加,并通过受试者工作特征(receiver operator characteristic, ROC)曲线的曲线下面积(areas under the curve, AUC)来评估预测精度。结果显示,对于PFS,

表1 影响DLBCL患者预后的单因素及多因素分析

Table 1 Univariate and multivariate Cox regression analyses of PFS and OS

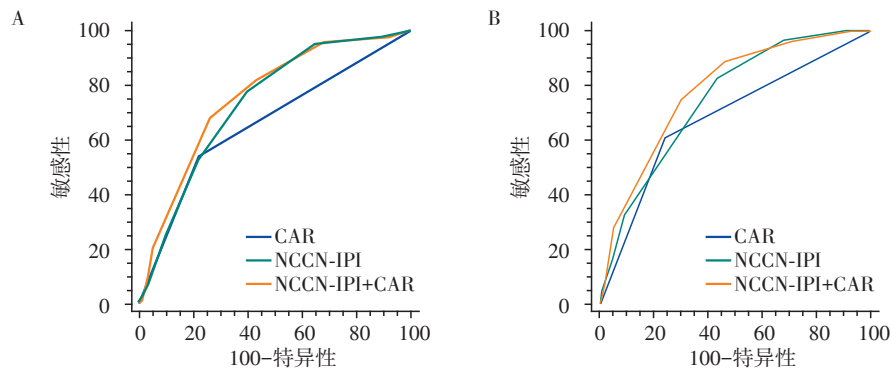
影响因素	单因素分析				多因素分析			
	PFS		OS		PFS		OS	
	P值	HR(95% CI)	P值	HR(95% CI)	P值	HR(95% CI)	P值	HR(95% CI)
男性	0.471	1.158(0.777~1.726)	0.868	1.042(0.640~1.698)				
年龄 > 60岁	0.604	1.115(0.739~1.683)	0.396	1.242(0.753~2.050)				
III~IV期	<0.001	5.490(3.060~9.848)	<0.001	6.380(2.911~13.985)				
B症状	0.001	2.026(1.360~3.019)	0.001	2.353(1.435~3.859)	0.423	1.191(0.776~1.827)	0.541	1.180(0.694~2.008)
ECOG PS > 1分	<0.001	2.336(1.472~3.705)	<0.001	3.520(2.087~5.938)				
LDH > ULN	<0.001	3.459(2.296~5.212)	<0.001	4.386(2.588~7.434)				
β_2 -MG > ULN	<0.001	3.051(2.035~4.572)	<0.001	4.640(2.735~7.870)	0.011	1.795(1.144~2.815)	0.005	2.302(1.285~4.124)
结外受累 > 1处	0.002	1.889(1.251~2.852)	0.104	1.532(0.916~2.562)				
Non-GCB	0.001	2.285(1.414~3.693)	0.005	2.359(1.299~4.283)	0.029	1.745(1.060~2.874)	0.109	1.657(0.893~3.075)
NCCN-IPI	<0.001	2.127(1.694~2.670)	<0.001	2.419(1.809~3.234)	<0.001	1.850(1.415~2.420)	<0.001	2.102(1.480~2.985)
治疗	0.532	1.113(0.796~1.556)	0.633	1.107(0.729~1.681)				
CAR	<0.001	3.404(2.278~5.086)	<0.001	4.358(2.637~7.202)	0.006	1.891(1.201~2.976)	0.009	2.115(1.208~3.702)



A~D: 根据Hans分类进行亚组分析; E~H: 根据Ann Arbor分期进行亚组分析; I~N: 根据治疗方案进行亚组分析。

图2 CAR对无进展生存及总生存的亚组分析

Figure 2 Subgroup analysis of effects of CAR on PFS and OS in DLBCL patients



A: 无进展生存, NCCN-IPI+CAR vs. CAR $P=0.004$; NCCN-IPI+CAR vs. NCCN-IPI $P=0.010$; B: 总生存, NCCN-IPI+CAR vs. CAR $P=0.011$; NCCN-IPI+CAR vs. NCCN-IPI $P=0.002$ 。

图3 ROC曲线比较CAR联合NCCN-IPI与单独CAR或单独NCCN-IPI对无进展生存(A)及总生存(B)的预后价值
Figure 3 Comparison of prognostic significance of PFS (A) and OS (B) with NCCN-IPI and NCCN-IPI+CAR by ROC curve

CAR的AUC为0.662(95% CI:0.606~0.714)、NCCN-IPI的AUC为0.734(95% CI:0.682~0.782)、NCCN-IPI联合CAR的AUC为0.757(95% CI:0.706~0.804)。对于OS, CAR的AUC为0.683(95% CI:0.628~0.734)、NCCN-IPI的AUC为0.752(95% CI:0.700~0.799)、NCCN-IPI联合CAR的AUC为0.781(95% CI:0.731~0.825)。对于PFS和OS, NCCN-IPI联合CAR的AUC较单纯NCCN-IPI更高,且差异有统计学意义(PFS: $P=0.010$; OS: $P=0.002$),可见NCCN-IPI联合CAR的预后价值优于NCCN-IPI。

3 讨论

近年来,越来越多的证据显示肿瘤与炎症有关^[5-7]。肿瘤细胞本身可诱导产生炎性细胞因子和趋化因子,如肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor, TNF)、白介素(interleukin, IL)-1、IL-6、IL-8、IL-33及血管内皮细胞生长因子(vascular endothelial factor, VEGF),这些炎性细胞因子促进肿瘤生长、侵袭、转移和血管生成,并破坏宿主免疫应答^[8-9]。CRP是一个经典的炎症指标,受细胞因子的调控,特别是IL-6。体内体外实验中均发现IL-6可刺激肿瘤细胞代偿性增殖,并通过活化核因子- κ B(nuclear factor-kappaB, NF- κ B)通路诱导肿瘤细胞转移^[10]。除了炎症反应,营养状况也被证明是影响肿瘤预后的指标。作为临床常用的营养指标,ALB已被证实是多种恶性肿瘤的独立不良预后因素^[7,11]。有研究证实高水平的血清白蛋白可改善机体细胞免疫、体液免疫及细胞吞噬功能等肿瘤防御机制^[12]。此外,低血清白蛋白水平也与TNF水平增加有关,通过影响肿瘤微环境,从而促进肿瘤细胞生长^[13]。

基于CRP和ALB均对肿瘤预后具有预测价值,有研究将CRP与ALB比值构建成为新型指标。其不仅能同时反映肿瘤患者的全身炎症及营养状况,并且为具有连续性的定量资料,理论上能更好地利用CRP和ALB数据,且具有更佳地预测疾病预后的能力。此外, CAR对于临床支持治疗等也有一定指导的指导意义。一些令人信服的研究表明,非甾体抗炎药,可降低多种恶性肿瘤的发生风险^[14]。同时,营养支持治疗可改善癌症患者的炎症和营养状况,提高免疫功能。总之,作为炎症相关生物学标志物, CAR在评价肿瘤炎症反应和营养状况以及辅助抗炎和营养支持治疗方面的应用可能是未来研究的一个有前景的方向。

本研究回顾性分析了314例新诊断的DLBCL患者的生物学特征及预后指标,结果表明, CAR水平越高的患者PFS和OS水平越低,无论在单变量还是多变量Cox回归分析模型中, CAR都是患者不良预后的指标。为了进一步明确CAR的预后价值,将CAR和NCCN-IPI评分结合起来,构建了一个新的预后系统。结果显示, CAR联合NCCN-IPI比单独使用NCCN-IPI具有更好的预测价值。综上,本研究显示CAR对于DLBCL患者有独立预后价值。CAR指标在临床实践中易于检测且较为廉价,对协助评估DLBCL预后风险及指导治疗有重要价值。然而,本研究仍有一些局限性。仅纳入了单中心的患者,且为回顾性研究,可能存在偏倚,仍需大样本、多中心、前瞻性的队列研究进行验证。

[参考文献]

- [1] SWERDLOW S H, CAMPO E, PILERI S A, et al. The 2016 revision of the World Health Organization classifica-

- tion of lymphoid neoplasms [J]. *Blood*, 2016, 127(20): 2375-2390
- [2] ZHOU Z, SEHN L H, RADEMAKER A W, et al. An enhanced International Prognostic Index (NCCN-IPI) for patients with diffuse large B-cell lymphoma treated in the rituximab era [J]. *Blood*, 2014, 123(6): 837-842
- [3] SCHMITZ R, WRIGHT G W, HUANG D W, et al. Genetics and pathogenesis of diffuse large B-Cell lymphoma [J]. *N Engl J Med*, 2018, 378(15): 1396-1407
- [4] DE GROEN R A L, SCHRADER A M R, KERSTEN M J, et al. MYD88 in the driver's seat of B-cell lymphomagenesis: from molecular mechanisms to clinical implications [J]. *Haematological*, 2019, 104(12): 2337-2348
- [5] TANIGUCHI K, KARIN M. NF- κ B, inflammation, immunity and cancer: coming of age [J]. *Nat Rev Immunol*, 2018, 18(5): 309-324
- [6] SPRINZL M F, KIRSTEIN M M, KOCH S, et al. Improved prediction of survival by a risk factor-integrating inflammatory score in sorafenib-treated hepatocellular carcinoma [J]. *Liver Cancer*, 2019, 8(5): 387-402
- [7] FRUCHTENICHT A V G, POZIOMYCK A K, REIS A M D, et al. Inflammatory and nutritional statuses of patients submitted to resection of gastrointestinal tumors [J]. 2018, 45(2): e1614
- [8] ELINAV E, NOWARSKI R, THAISS C A, et al. Inflammation-induced cancer: crosstalk between tumours, immune cells and microorganisms [J]. *Nat Rev Cancer*, 2013, 13(11): 759-771
- [9] 杨 丽, 卢凯华, 查天麟, 等. 人白细胞介素-33在肾细胞癌中高表达并通过EMT促进肾癌细胞的侵袭能力 [J]. *南京医科大学学报(自然科学版)*, 2017, 37(4): 409-412
- [10] LIANG S, CHEN Z, JIANG G, et al. Activation of GPER suppresses migration and angiogenesis of triple negative breast cancer via inhibition of NF- κ B/IL-6 signals [J]. *Cancer Lett*, 2017, 386(2): 12-23
- [11] JOFFE L, DWYER S, GLADE B J L, et al. Nutritional status and clinical outcomes in pediatric patients with solid tumors: A systematic review of the literature [J]. *Semin Oncol*, 2018, 46(1): 48-56
- [12] SONNENSCHNEIN C, SOTO A M, MICHAELSON C L. Human serum albumin shares the properties of estrocolony-1, the inhibitor of the proliferation of estrogen-target cells [J]. *J Steroid Biochem Mol Biol*, 1996, 59(2): 147-154
- [13] HENNIG B, HONCHEL R, GOLDBLUM S E, et al. Tumor necrosis factor-mediated hypoalbuminemia in rabbits [J]. *J Nutr*, 1988, 118(12): 1586-90
- [14] XU S, LI X, LIU Y, et al. Inflammasome inhibitors: promising therapeutic approaches against cancer [J]. *J Hematol Oncol*, 2019, 12(1): 64 [收稿日期] 2019-09-13

(上接第227页)

- 2016, (12): 1827-1829
- [14] XIA S, DENG S B, WANG Y, et al. Clinical analysis of the risk factors of slow coronary flow [J]. *He-art Vessels*, 2011, 26(5): 480-486
- [15] 胡贤军, 刘宏磊, 丁道芳. 冠状动脉慢血流现象与血液生化指标的相关性分析 [J]. *中国临床医学*, 2017, 24(6): 916-919
- [16] 张锦涛, 李 琴, 王 乔. 影响冠状动脉造影患者冠状动脉慢血流的相关危险因素 [J]. *解放军预防医学杂志*, 2019, 37(3): 4-6
- [17] 马 帅, 付真真, 郭 雯, 等. 糖尿病前期患者尿素水平与胰岛素敏感性关系的研究 [J]. *南京医科大学学报(自然科学版)*, 2019, 39(5): 695-699
- [18] 王辉宇, 赵光焯. 胰岛素抵抗与冠心病严重程度关系研究 [J]. *中华实用诊断与治疗杂志*, 2015, 29(7): 689-691
- [19] 杨倩倩, 崔建国, 王树娟, 等. 冠状动脉慢血流患者的影响因素分析 [J]. *中国循环杂志*, 2017, 32(9): 877-881
- [20] 杨 松, 何 文, 王德昭, 等. 冠状动脉慢血流患者颈动脉弹性与超敏C反应蛋白的相关性研究 [J]. *临床超声医学杂志*, 2015, 17(5): 316-319
- [21] 王 静, 李 莉, 李 勇, 等. 冠状动脉慢血流患者的临床特点 [J]. *中国循环杂志*, 2015, 30(11): 1035-1038 [收稿日期] 2019-08-13