

血清载脂蛋白A与弥漫大B细胞淋巴瘤患者疗效的相关性研究

张超凤^{1*}, 张宝怡², 肖敏², 林媛², 林素霞^{1#}

¹莆田学院附属医院血液风湿科, 福建 莆田

²莆田学院药学与医学技术学院, 福建 莆田

Email: 271127383@qq.com, #ptljc660402@sina.com

收稿日期: 2021年3月22日; 录用日期: 2021年4月20日; 发布日期: 2021年4月27日

摘要

目的: 探讨弥漫大B细胞淋巴瘤(DLBCL)患者中载脂蛋白A (ApoA)水平的变化及其临床意义。方法: 收集67例DLBCL患者的初诊时临床资料, 以60例健康体检者为对照, 使用R语言进行数据分析。分析数据采用t检验、Mann-Whitney U检验; 相关分析采用Spearman相关性分析; 采用单因素Cox回归分析和单因素Logistic回归分析ApoA水平与DLBCL患者治疗效果的相关性。结果: DLBCL患者的ApoA水平(0.95 ± 0.25 g/L)低于正常对照组(1.29 ± 0.18 g/L), 差异具有统计学意义($P < 0.05$)。不同治疗效果的DLBCL患者的ApoA水平差异具有统计学意义($P < 0.05$), 两者之间成正相关($R = 0.61, P < 0.05$); 单因素Cox回归分析与单因素Logistic回归分析显示ApoA可以用于初步评价DLBCL患者的治疗效果。结论: ApoA是评价DLBCL疗效的辅助指标之一。

关键词

弥漫大B细胞淋巴瘤, 载脂蛋白A1, 血脂水平, 疗效

The Study on the Correlation between Serum Apolipoprotein A and the Clinical Efficacy of Patients with Diffuse Large B-Cell Lymphoma

Chaofeng Zhang^{1*}, Baoyi Zhang², Min Xiao², Yuan Lin¹, Suxia Lin^{1#}

¹Department of Hematology and Rheumatology, The Affiliated Hospital of Putian University, Putian Fujian

²School of Pharmacy and Medical Technology, Putian University, Putian Fujian

*第一作者。

#通讯作者。

文章引用: 张超凤, 张宝怡, 肖敏, 林媛, 林素霞. 血清载脂蛋白 A 与弥漫大 B 细胞淋巴瘤患者疗效的相关性研究[J]. 临床医学进展, 2021, 11(4): 1883-1888. DOI: 10.12677/acm.2021.114271

Abstract

Objective: To investigate the changes and clinical significance of apolipoprotein A (ApoA) level in diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL). **Methods:** 67 patients with DLBCL and 60 healthy normal subjects were collected. The clinical data were analyzed by R programming, measurement data were analyzed with the *t*-test, Mann-Whitney U test, correction analysis was used by Spearman rank correlation coefficients and regression analysis was through univariate Cox hazard analysis and univariate logistic regression. **Results:** The level of ApoA in patient with DLBCL (0.95 ± 0.25 g/L) was lower than normal control group (1.29 ± 0.18 g/L), and difference was statistically significant ($P < 0.05$). The differences between the clinical efficacy of DLBCL patients and the level of ApoA were statistically significant ($P < 0.05$), and there was a positive correlation between them ($R = 0.61$, $P < 0.05$); the results of univariate Cox regression analysis and univariate Logistic regression analysis showed that the level of ApoA can be used to evaluate the clinical efficacy of DLBCL patients. **Conclusion:** The level of ApoA is one of the auxiliary indicators to evaluate the clinical efficacy of DLBCL.

Keywords

Diffuse Large B-Cell Lymphoma, Apolipoprotein A, Blood Lipid Level, Clinical Efficacy

Copyright © 2021 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

弥漫大 B 细胞淋巴瘤(DLBCL)是非霍奇金淋巴瘤最常见的一种, 具有高度异质性和侵袭性[1] [2] [3]。随着 R-CHOP 方案的应用, 大约 60%~70%的 DLBCL 患者可以被治愈, 但仍有一部分患者的治疗效果较差, 可见不同的 DLBCL 分型对疾病的预后存在显著差异[3]。根据年龄、Ann Arbor 临床分期、结外侵犯、体能状态(PS)和血清乳酸脱氢酶(LDH) 5 个因素判定的国际预后指数(IPI)已被广泛用作预测患者生存的预后因素[3] [4] [5]。而临床实际工作中常会发现相同 IPI 评分的患者, 治疗效果及预后也存在较大差异, 因此有必要寻找出更多的生物学标志物作为 IPI 的补充。目前有不少预测预后基因和免疫组织化学标记已经被发现, 并用于临床, 但目前相对高昂的费用限制其临床的广泛使用。故还应选择一些简便易得、较为可靠的指标用于预测 DLBCL 的预后。有研究表明血脂指标与多种肿瘤的发生和预后密切相关[6] [7], 当体内脂质代谢紊乱有可能导致如心血管疾病、神经系统疾病的发生及发展, 同时也与肿瘤发生和发展等多个过程密切相关[8]。临床上, 我们通过检测如下指标: 总胆固醇(TC)、甘油三酯(TG)、高密度脂蛋白(HDL)、低密度脂蛋白(LDL)、载脂蛋白 A (ApoA)、载脂蛋白 B (ApoB)等来评价血脂水平。故本研究回顾性分析了本院 67 例 DLBCL 患者, 探讨血脂水平与 DLBCL 的相关性。

2. 研究对象与方法

2.1. 研究对象

本研究采用回顾性研究方法, 收集 2016 年 1 月至 2020 年 12 月在我院诊断为 DLBCL 患者 67 例 (DLBCL), 其中男性 35 例, 女性 32 例, 中位年龄为 55 (24.5) 岁。所有患者均符合 WHO 关于 DLBCL 的诊断标准, 全部经病例组织学检查与免疫组化辅助诊断。并排除: 1) 合并其他系统恶性肿瘤; 2) 合并严重心脑血管疾病; 3) 伴有高脂血症并长期口服降血脂药物; 4) 严重肝肾功能不全; 5) 随访资料不全等。同时在本院体检中心随机抽取同时期选取正常者 60 例 (NOR), 年龄、性别均与 DLBCL 组相匹配。

2.2. 疗效评价

所纳入的 67 例患者中, 均接受 R-CHOP 方案至少 6 个疗程。临床资料随访调查 1 年, 其中疗效评价由 2 名血液科主治以上医师同时进行, 如有异议的情况下由第 3 名医师进行评估。按 2014 年 Lugano 会议修订标准[11]评价疗效, 分为完全缓解 (CR), 部分缓解 (PR), 疾病稳定 (SD) 和疾病进展 (PD)。随访资料截止时间是 2020 年 12 月 31 日。

2.3. 检测指标

如前所述, 脂蛋白指标与肿瘤预后存在相关, 本研究所纳入的血脂水平指标均来源于本院检验科, 主要选取总胆固醇 (TC)、甘油三酯 (TG)、高密度脂蛋白 (HDL)、低密度脂蛋白 (LDL)、载脂蛋白 A (ApoA)、载脂蛋白 B (ApoB) 等指标进行分析。

2.4. 统计学分析

使用 Excel 记录实验数据, 应用 R 语言 (4.0) 进行数据分析。对于符合正态分布, 方差齐计量资料描述为均数 (mean) \pm 标准误 (SE), 差异性分析采用独立样本 *t* 检验与单因素方差分析, 两两比较使用 Tukey 检验; 对于不符合正态分布或方差不齐的计量资料描述为中位数 (四分位距), 差异性分析采用 Mann-Whitney U 检验与 Kruskal-Wallis 检验, 两两比较使用 Nemenyi 检验。计数资料采用 Person χ^2 检验和 Fisher 确切概率法检验, 相关性分析采用 Spearman 秩相关性分析, 回归分析则采用单因素 Cox 回归分析和单因素 Logistic 回归分析, $P < 0.05$ 认为差异有统计学意义。

3. 结果

3.1. 一般情况比较

比较 DLBCL 患者治疗前血脂水平指标, 与正常对照组血脂水平相比较。2 组间的年龄、性别、体重等基本临床特征差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 其中 DLBCL 与 NOR 的 TG、TC、LDL 等比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$); 而 HDL、ApoA、ApoB、LDH 比较, 差异存在统计学差异 ($P < 0.05$), 见表 1。

Table 1. Comparison of main clinical data between DLBCL and NOR

表 1. DLBCL 与 NOR 的主要临床资料比较

项目	DLBCL	NOR	<i>P</i>
年龄	55 (24.5)	51 (19.25)	0.14 ^a
性别	35/32	30/30	0.91 ^b
体重	76.37 \pm 4.46	76.30 \pm 5.02	0.93
TG	1.45 \pm 0.77	1.47 \pm 0.80	0.86

Continued

TC	4.38 ± 1.16	4.09 ± 0.78	0.08 ^a
HDLC	1.05 ± 0.28	1.24 ± 0.14	<0.05 ^a
LDLC	3.12 ± 0.95	2.95 ± 0.31	0.63 ^a
ApoA	0.95 ± 0.25	1.29 ± 0.18	<0.05
ApoB	1.20 ± 1.43	0.86 ± 0.14	0.02 ^a
LDH	307.71 ± 173.87	176.55 ± 36.86	<0.05 ^a

注: a. Mann Whitney U 检验; b. Person X^2 检验; 其余为 t 检验, $P < 0.05$ 认为差异有统计学意义。

3.2. 疗效分析

所纳入研究中的 67 例 DLBCL 患者中, 其中 CR 24 例, PR 14 例, SD 19 例和 PD 10 例, 对上述有差异的生化指标 HDLC、ApoA、ApoB、LDH 按疗效分级进行比较, 经单因素方差分析可见, 4 组间 ApoA 比较, 差异具有统计学意义($F = 9.984, P < 0.05$), Tukey 检验示, CR 与 PR、SD、PD 之间的差异具有统计学意义($P < 0.05$), 而 PR、SD、PD 之间两两比较差异无统计学意义($P > 0.05$), 见表 2。然后, 我们分析了 ApoA 值与 DLBCL 疗效分级的相关性, Spearman 秩相关性分析示: ApoA 与 DLBCL 疗效分级成负相关, $R = 0.61, P < 0.05$ 。以上提示 ApoA 值与 DLBCL 疗效分级有关, 疗效越好, ApoA 数值越高, 相关性分析显示 ApoA 与 DLBCL 疗效成正相关。

Table 2. Comparison of related indicators in DLBCL curative effect groups

表 2. DLBCL 疗效分组中相关指标比较

项目	CR	PR	SD	PD	P
N	24	14	19	10	
HDLC	1.17 ± 0.26	0.94 ± 0.23	1.04 ± 0.29	0.97 ± 0.27	0.06
ApoA	1.12 ± 0.24	0.93 ± 0.14	0.87 ± 0.24	0.74 ± 0.13	<0.05
ApoB	1.67 ± 2.30	0.96 ± 0.26	0.87 ± 0.33	1.03 ± 0.52	0.55a
LDH	274.94 ± 94.38	336.22 ± 192.45	341.59 ± 245.20	282.02 ± 133.81	0.94a

注: a. Kruskal-Wallis 检验, 其余使用单因素方差分析, $P < 0.05$ 认为差异有统计学意义。

3.3. 单因素回归分析

单因素方差分析显示 ApoA 与 DLBCL 的疗效关系较大, 为进一步分析 ApoA 是否是评价 DLBCL 疗效的辅助指标, 我们对 ApoA 与 DLBCL 的疗效进行单因素 Cox 回归分析, 结果示 ApoA 水平与 DLBCL 疗效密切相关($P < 0.05$)。进一步, 将 CR + PR 定义为治疗有效, SD+PD 定义为治疗无效; 以 ApoA 值 1 g/L 为界, 分为高 ApoA 组(> 1 g/L)和低 ApoA 组(≤ 1 g/L), t 检验结果示 ApoA 在治疗有效与治疗无效中差异具有统计学意义(治疗有效 vs. 治疗无效: 0.82 ± 0.23 vs. $1.05 \pm 0.22, t = -4.17, P < 0.05$), 随后进行单因素 Logistic 回归分析, 结果表明 ApoA 水平可以预测 DLBCL 疗效($P < 0.05$), 见表 3。以上证据提示 ApoA 具有预测 DLBCL 疗效的重要价值。

Table 3. Regression analysis of ApoA on the prognosis of DLBCL

表 3. ApoA 对 DLBCL 预后的回归分析

项目	单因素 Cox 回归分析		单因素 Logistic 回归分析	
	z value	P	z value	P
APOA	4.562	<0.05	3.720	0.0006

4. 讨论

血脂水平与肿瘤的发生和发展相关[8]。有研究表明不同肿瘤类型, 血脂水平以及血脂代谢中的不同指标都对肿瘤的发生发展、预后及疗效均有不同的临床价值。ApoA 是 HDLC 的主要载脂蛋白, 主要在肝脏和小肠合成。参与胆固醇逆向运输及炎症和免疫应答调节, 并具有抗氧化和抗炎作用。现有研究表明: 除了抗动脉粥样硬化作用等心脏保护功能以外[12] [13], ApoA 与肿瘤发生发展存在一定关系, 如卵巢癌、膀胱癌及结肠癌中均出现表达异常[6] [13] [14] [15], ApoA 还广泛参与了多种肿瘤的调节[14]。在血液系统肿瘤中, ApoA 也发挥重要的作用。沈静等学者[16]发现低浓度的 ApoA 是多发性骨髓瘤的独立危险因素。在儿童急性淋巴细胞白血病(ALL)患者中, 发现 ApoA 水平明显降低, 在 ALL 治疗缓解的患者中, ApoA 水平升高[17]。但目前 ApoA 在恶性淋巴瘤中的水平尚未见报道。

在 DLBCL 的预后与疗效评价研究上, 随着分子病理和基因靶点的研究进展[4], IPI 也逐渐发展出了年龄调整的 IPI、改良的 IPI 等, 这无疑是对 DLBCL 预后评价做了极大的补充。ApoA 是临床生化全套常用脂蛋白指标, 已经被证明在多种肿瘤中水平下降[6] [15] [16] [17], 未发现 ApoA 在 DLBCL 的表达水平, 本研究首先比较了正常人群与 DLBCL 患者的 ApoA 等脂蛋白指标, 发现相对于正常人群, DLBCL 的 ApoA 明显降低($P < 0.05$)。进一步以疗效对 DLBCL 进行分型, 发现在治疗无效中 ApoA 的水平更低($P < 0.05$), 继而, 进行单因素 Cox 回归分析和单因素 Logistic 回归分析, 可见 ApoA 可以用于评价 DLBCL 疗效。

ApoA 用于 DLBCL 疗效的评价研究, 这在国内外尚属首次。有研究[12] [14]证明了 ApoA 可以发挥抑制肿瘤细胞的作用。可能的作用机制与 ApoA 抗氧化、免疫调节、促进脂代谢、抑制新生血管等有关, 其中更为关键的作用机制尚未完全阐明。宏观层面上, 通过单因素 Cox 回归分析, 我们可以发现 ApoA 的水平与 DLBCL 的治疗效果正相关, 提示 ApoA 的低水平与 DLBCL 的 PR、PD、SD 有关, 进一步提示 ApoA 与肿瘤负荷有关[16]。同时因 ApoA 检测便捷, 检测样本不受饮食及其他因素影响, 可以作为评价 DLBCL 疗效的辅助指标。

由于研究条件有限, 我们纳入研究的患者数量略少, 不同患者间的差异也较大, 为进一步明确 ApoA 在 DLBCL 疗效评价中的价值, 有待于进一步开展多中心、大样本研究证明。

基金项目

福建省卫生计生青年科研课题(2017-2-79); 福建省教育厅中青年教育科研立项(JAT190562); 莆田市科技计划项目(2018S3F006, 2019S3F002); 莆田学院校级教育教学改革研究立项项目的通知(JG202048)。

参考文献

- [1] Li, S., Young, K.H. and Medeiros, L.J. (2018) Diffuse Large B-Cell Lymphoma. *Pathology*, **50**, 74-87. <https://doi.org/10.1016/j.pathol.2017.09.006>
- [2] Kubuschok, B., Held, G. and Pfreundschuh, M. (2015) Management of Diffuse Large B-Cell Lymphoma (DLBCL). *Cancer Treatment and Research*, **165**, 271-288. https://doi.org/10.1007/978-3-319-13150-4_11
- [3] Sarkozy, C. and Sehn, L.H. (2018) Management of Relapsed/Refractory DLBCL. *Best Practice & Research: Clinical Haematology*, **31**, 209-216. <https://doi.org/10.1016/j.beha.2018.07.014>
- [4] Wang, S.N. and Bai, O. (2016) The Advances of Clinical and Molecular Prognostic Factors of Diffuse Large B-Cell Lymphoma. *Chinese Journal of Hematology*, **37**, 538-541.
- [5] Liu, Y. and Barta, S.K. (2019) Diffuse Large B-Cell Lymphoma: 2019 Update on Diagnosis, Risk Stratification, and Treatment. *American Journal of Hematology*, **94**, 604-616. <https://doi.org/10.1002/ajh.25460>
- [6] Dong, Y., Wang, H., Shan, D., et al. (2020) Correlation between Pretreatment Serum Apolipoprotein Level and Prog-

- nosis of Small Cell Lung Cancer Patients. *Chinese Journal of Lung Cancer*, **23**, 845-851.
- [7] Dong, Y., Wang, H., Shan, D., *et al.* (2020) Research Progress on the Relationship between Blood Lipids and Lung Cancer Risk and Prognosis. *Chinese Journal of Lung Cancer*, **23**, 824-829.
- [8] Huang, C. and Freter, C. (2015) Lipid Metabolism, Apoptosis and Cancer Therapy. *IJMS*, **16**, 924-949. <https://doi.org/10.3390/ijms16010924>
- [9] Li, X., Liu, Z.-L., Wu, Y.-T., *et al.* (2018) Status of Lipid and Lipoprotein in Female Breast Cancer Patients at Initial Diagnosis and during Chemotherapy. *Lipids in Health and Disease*, **17**, 91. <https://doi.org/10.1186/s12944-018-0745-1>
- [10] Allott, E.H., Howard, L.E., Cooperberg, M.R., *et al.* (2014) Serum Lipid Profile and Risk of Prostate Cancer Recurrence: Results from the Search Database. *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention*, **23**, 2349-2356. <https://doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-14-0458>
- [11] Cheson, B.D., Fisher, R.I., Barrington, S.F., *et al.* (2014) Recommendations for Initial Evaluation, Staging, and Response Assessment of Hodgkin and Non-Hodgkin Lymphoma: The Lugano Classification. *Journal of Clinical Oncology*, **32**, 3059-3068. <https://doi.org/10.1200/JCO.2013.54.8800>
- [12] Cochran, B.J., Ong, K.-L., Manandhar, B., *et al.* (2021) APOA1: A Protein with Multiple Therapeutic Functions. *Current Atherosclerosis Reports*, **23**, 11. <https://doi.org/10.1007/s11883-021-00906-7>
- [13] Zamanian-Daryoush, M., Lindner, D., Tallant, T.C., *et al.* (2013) The Cardioprotective Protein Apolipoprotein A1 Promotes Potent Anti-Tumorigenic Effects. *Journal of Biological Chemistry*, **288**, 21237-21252. <https://doi.org/10.1074/jbc.M113.468967>
- [14] Zhang, Y. and Yang, X. (2018) Prognostic Significance of Pretreatment Apolipoprotein A-I as a Noninvasive Biomarker in Cancer Survivors: A Meta-Analysis. *Disease Markers*, **2018**, Article ID: 1034037. <https://doi.org/10.1155/2018/1034037>
- [15] van Duijnhoven, F.J.B., Bueno-de-Mesquita, H.B., Calligaro, M., *et al.* (2011) Blood Lipid and Lipoprotein Concentrations and Colorectal Cancer Risk in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition. *Gut*, **60**, 1094-1102. <https://doi.org/10.1136/gut.2010.225011>
- [16] Shen, J., Yang, R.H., Zhang, Y.C., *et al.* (2020) The Influence of Apolipoprotein A1 on the Prognosis of Multiple Myeloma. *Chinese Journal of Hematology*, **41**, 675-679.
- [17] Halton, J.M., Nazir, D.J., Mcqueen, M.J., *et al.* (1998) Blood Lipid Profiles in Children with Acute Lymphoblastic Leukemia. *Cancer*, **83**, 379-384. [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1097-0142\(19980715\)83:2<379::AID-CNCR24>3.0.CO;2-P](https://doi.org/10.1002/(SICI)1097-0142(19980715)83:2<379::AID-CNCR24>3.0.CO;2-P)