血清乳酸脱氢酶水平与急性淋巴细胞白血病患儿危险度关系的研究

苏学成,王宁玲,刘亢亢
(安徽医科大学第二附属医院儿科,安徽 合肥 230601)

摘要:目的 探讨急性淋巴细胞白血病(ALL)患儿初诊时血清乳酸脱氢酶(S-LDH)水平与危险度分层的关系。**方法** 分析100例初治急性淋巴细胞白血病患儿高危组、中危组、低危组S-LDH水平,并将初治急性淋巴细胞白血病患儿按S-LDH水平分成三组,分别观察其化疗后3年总无事件生存(EFS)率。**结果** 100例患儿中低危组18例,中危组56例,高危组26例,三组S-LDH水平分别为(1 293.6±863.4)、(410.38±151.66)、(233.00±42.34) U·L^{-1},差异有统计学意义($P<0.05$)。早期疗效不佳组和早期疗效良好组S-LDH水平分别为(1146.33±689.77)、(491.56±301.86) U·L^{-1},差异有统计学意义($P<0.05$)。LHD低值组、中值组、高值组3年EFS率分别为95.0%、90.0%、85.0%,三组间差异无统计学意义($P>0.05$)。**结论** S-LDH可以客观地反映儿童急性淋巴细胞白血病的危险度分层。

关键词:急性淋巴细胞白血病;血清乳酸脱氢酶;儿童
doi:10.3969/j.issn.1009-6469.2018.03.022

Study on the relationship between the serum lactate dehydrogenase levels and the risk of acute lymphoblastic leukemia

SU Xuecheng, WANG Ningling, LIU Kangkang
(*Department of Pediatrics, The Second Affiliated Hospital of Anhui Medical University, Hefei, Anhui* 230601, *China*)

Abstract: Objective To explore the relationship between the serum lactate dehydrogenase (S-LDH) levels and the risk of children diagnosed as acute lymphoblastic leukemia (ALL). **Methods** A total of 100 children diagnosed as ALL were analyzed in this study. All patients were assigned into high risk, moderate risk and low risk groups according to the classified criterion and the levels of S-LDH were compared among three groups. Kaplan Meier method was used to estimate three-year event-free survival (EFS) rates among different groups. **Results** In 100 patients, there were 18 low-risk cases (LR group), 56 moderate-risk cases (MR group) and 26 high-risk cases (HR group). The S-LDH levels of HR group, MR group and LR group were (1 293.6±863.4) U·L^{-1}, (410.38±151.66) U·L^{-1} and (233.00±42.34) U·L^{-1}, respectively; the difference among three groups was statistically significant ($P<0.05$). The S-LDH levels in the poor efficacy group (1 146.33±689.77) U·L^{-1} were obviously higher than those of good efficacy group (491.56±301.86) U·L^{-1} ($P<0.05$). The 3-year EFS rates in low levels, the median and the high levels of S-LDH groups were 95.0%, 90.0%, 85.0%, respectively; there was no significant difference among three groups ($P>0.05$). **Conclusions** The risk stratification of children diagnosed as acute lymphoblastic leukemia may be reflected objectively by S-LDH levels.

Keywords: acute lymphoblastic leukemia; serum lactate dehydrogenase; children

通信作者:王宁玲,女,教授,硕士生导师,研究方向:儿童血液内科,E-mail:zwnltt@126.com

[19] SHARIF-KHATIBI L, KARIMINIA A, KHOEI S, et al. Hyperthermia induces differentiation without apoptosis in permissive temperatures in human erythroleukaemia cells[J]. Int J Hyperthermia, 2007, 23(8): 645-655.
[20] LE PAGE S, KWIATKOWSKI F, PAULIN C, et al. In vitro thermochemotherapy of colon cancer cell lines with irinotecan alone and combined with mitomycin C[J]. Hepatogastroenterology, 2006, 53(71): 693-697.
[21] 王淼舟,李苏宜. 伊立替康联合热疗抑制人大肠癌细胞LOVO体外增殖作用的研究[J]. 实用医学杂志, 2007, 23(7): 941-943.
[22] MAKIZUMI R, YANG WL, OWEN RP, et al. Alteration of drug sensitivity in human colon cancer cells after exposure to heat: Implications for liver metastasis therapy using RFA and chemotherapy[J]. Int J Clin Exp Med, 2008, 1(2): 117-129.
[23] 阳月新,付挺. 卡培他滨和伊利替康联合热疗治疗晚期结直肠癌疗效观察[J]. 医学临床研究, 2009, 26(3): 432-434.
[24] 高音,勾涛,冯利,等. 热疗对骨转移癌疼痛治疗的研究现状[J]. 中国骨伤, 2013, 26(4): 354-356.

(收稿日期:2016-11-11,修回日期:2017-01-11)

乳酸脱氢酶(LDH)是糖无氧酵解及糖异生的重要酶系之一,可催化丙酮酸与L-乳酸之间的还原与氧化反应,也可催化相关的α-酮酸。LDH存在于机体所有组织细胞的胞质内,其活性50%来自血浆,22%来自肾脏及血细胞。血清LDH很大程度上可以反应富含LDH的细胞的增殖和代谢能力。在白血病患者体内,白血病细胞具有肿瘤细胞的特征,因此LDH应也可以用于判断化疗方案的治疗效果[1]。急性淋巴细胞性白血病(ALL)是儿童最为常见的血液系统肿瘤之一,目前为了使患儿得到合适的治疗,对儿童ALL按不同危险度进行分级治疗是当前的白血病治疗的主流[2-3]。因此本研究对100例ALL患儿初诊时血清乳酸脱氢酶(S-LDH)水平表达进行监测,旨在探索S-LDH与该病危险度分层的关系,进一步指导该病临床诊断、治疗及预后的价值。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择2009年6月—2014年12月来自安徽医科大学附属第二附属医院ALL患儿100例作为研究对象,所有对象随访至2015年6月。纳入标准:(1)年龄≤16岁;(2)新发病例;(3)符合儿童ALL诊断标准;(4)排除某些特殊情况,如未进行S-LDH水平检测、合并心脑、肝脏疾病、肾脏或其他免疫系统疾病、其他类型白血病或混合型白血病、成熟B细胞型ALL、因社会因素拒绝继续治疗者等。所有入组患儿及其家属在治疗前均告知化疗方案,本研究经医院医学伦理委员会批准,患者均签署知情同意书。

1.2 研究方法 收集所有研究对象的性别、年龄、ALL分型、初诊时白细胞计数等基本资料;研究对象严格按照SCMC-ALL-2005方案[4]进行临床危险度分型,分为低危、中危及高危组,比较三组患儿的基本资料和S-LDH水平;根据患者早期疗效情况,分为早期疗效不佳组与良好组,疗效评估定义为疗效良好:完全缓解:外周血象中性粒细胞≥1.5×10^9 L^{-1}、血红蛋白Ⅰ>90 g L^{-1}、血小板≥100×10^9 L^{-1},骨髓原始及幼稚淋巴细胞<5%,无髓外白血病的任何证据;疗效不佳:(1)诱导缓解失败:第一疗程第33天骨髓幼稚淋巴细胞>5%;(2)复发:骨髓幼稚淋巴细胞≥25%,或髓外有白血病细胞浸润证据,比较两组患者的S-LDH水平;按照统计学标准(百分位数法),将100例ALL患儿分为LDH高值组、中值组、低值组三组:低值组为LDH<257 U·L^{-1}、中值组为LDH:257~540 U·L^{-1}和高值组为LDH>540 U·L^{-1},比较三组的3年总无事件生存(EFS)率。

1.3 统计学方法 采用SPSS17.0软件进行数据的统计学分析。计数资料以例(%)表示,组间资料比较采用χ^2检验;计量资料以$\bar{x}\pm s$表示。两组间比较采用t检验,三组间比较采用ANOVA单因素方差分析。此外,采用Kaplan-Meier方法评估患儿的EFS率,并绘制生存曲线,其组间比较采用Log rank检验,以$P<0.05$为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般资料的比较 本研究共纳入ALL患儿100例,其中男性52例,女性48例,男女比例为1:1.08,平均年龄6(8~13)岁;按照危险度分级标准,低危组18例,中危组56例,高危组26例,三组年龄、性别、白血病分型均差异无统计学意义($P>0.05$);初诊时白细胞计数差异有统计学意义($P<0.05$),具体数据见表1。

2.2 三组S-LDH水平比较 三组S-LDH水平分别为(1 293.6±863.4)、(410.38±151.66)、(233.00±42.34)U·L^{-1},方差分析结果显示三组S-LDH水平差异有统计学意义($F=23.16$,$P<0.01$)。

2.3 不同早期疗效组间S-LDH水平比较 根据患者早起疗效分组,早期疗效不佳组患者9例,

表1 三组一般资料的比较/例(%)

组别	例数	年龄/岁			性别		白血病分型		初诊时白细胞计数/L^{-1}	
		≤1	>1~10	>10	男	女	B-ALL	T-ALL	$<50\times10^9$	$\geq50\times10^9$
高危组	26	0	19(73.08)	7(26.92)	13(50.00)	13(50.00)	24(92.31)	2(7.69)	22(84.62)	4(15.38)
中危组	56	1(2.61)	32(84.21)	5(13.18)	18(47.37)	20(52.63)	37(97.37)	1(2.63)	32(84.21)	6(15.79)
低危组	18	2(5.55)	28(77.78)	6(16.67)	21(58.33)	15(41.67)	30(83.33)	6(16.67)	17(47.22)	19(52.78)
χ^2值			3.51		0.95		4.52		15.48	
P值			0.476		0.623		0.104		<0.001	

S-LDH 为(1 146.33 ± 689.77) U · L^{-1};早期疗效良好组 91 例,S-LDH 为(491.56 ± 301.86) U · L^{-1},两组间 S-LDH 水平比较差异有统计学意义(t = 2.82,P = 0.022)。

2.4 远期随访结果 100 例 ALL 患儿随访至 2015 年 6 月,第一次事件(死亡)发生的中位时间 10 个月(1 ~ 36 个月)。LDH 低值组 3 年 EFS 率为 95.0%,中值组 3 年 EFS 率为 90.0%,高值组 3 年 EFS 率为 85.0%。通过 Log-rank 检验三组间 EFS 率,三组间差异无统计学意义(P > 0.05),生存曲线见图 1。

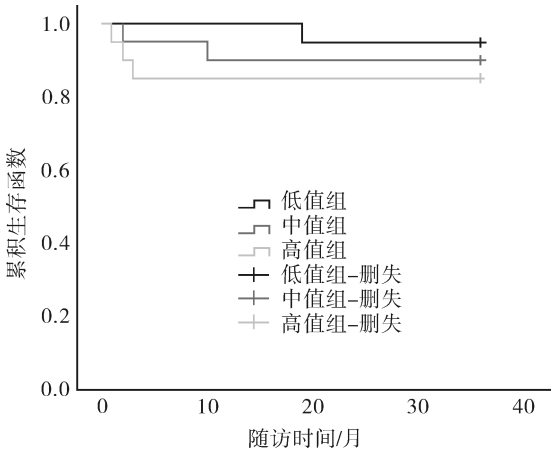

图 1 不同 S-LDH 水平 ALL 患儿的生存曲线

3 讨论

急性白血病是一种造血干细胞在分化为淋巴细胞的过程中某一阶段发生分化阻滞、恶性增殖并抑制正常造血,广泛浸润肝、脾、淋巴结等其他组织与器官所致的造血系统恶性增生性疾病[5]。儿童白血病发病与病毒因素、理化因素、遗传素质等多种因素有关,近年来,儿童患病率有上升趋势,以学龄前期及学龄期为主,若不经积极有效地治疗,将严重影响患者身心健康,其平均生存时间很短,最终结果就是死亡[6-7]。

不同危险度的 ALL 患儿有着不同的治疗方案,通过分层治疗,可以有效的提高 ALL 患儿的长期生存率,避免过强的化疗产生的毒副作用,降低治疗相关风险及第二肿瘤发生的风险。儿童白血病治疗最重要的原则是危险度分层诊断治疗以及具体到个体化治疗。但需要关注的是,ALL 患儿仍有一定比例的复发率,另外,部分 ALL 患儿因过强化疗后的治疗相关不良反应而死亡[8-9]。结合临床各种检测手段辅助诊疗初诊 ALL 患儿,尤其是在危险度分层方面,直接影响着患儿初步化疗强度的变化[10-11]。因此,如何对初诊 ALL 患儿进行更完善的分型,以最小的药物副作用换取更高的生存率是我们仍需努力的方向。

LDH 作为糖酵解酶发挥催化乳酸氧化成丙酮酸的作用,广泛存在于人体心脏、骨骼肌、肾、肝、脾、肺等组织中。当机体组织发生癌变或细胞凋亡时,由于肿瘤细胞生长失调,合成 LDH 增多对周围组织发生浸润、扩散和转移,刺激组织发生反应性 LDH 释放,从而间接反映肿瘤增殖性,其含量高低能较为客观的反映肿瘤细胞负荷。目前,LDH 已成为血液肿瘤的血清学标志物中反映肿瘤增殖活性的重要指标。

本研究发现低危组 S-LDH 最低,高危组 S-LDH 最高,差异有统计学意义(P < 0.05)。早期疗效不佳患儿 S-LDH 水平明显高于早期疗效良好组,差异有统计学意义(P < 0.05),说明初诊时 S-LDH 水平越高,该 ALL 患儿的早期疗效越早不佳,也就越早划入高危组进行治疗。LDH 低值组、中值组、高值组 3 年 EFS 率组间比较提示差异无统计学意义(P > 0.05),考虑与样本数量少,事件发生少有关。白血病细胞中 LDH 的水平升高可能与细胞内基因的调控有着密切的联系,当肿瘤细胞失调时,由于感染原因导致相关炎症因子的释放,随血流遍布至体内各个组织器官中,会影响到机体内组织细胞的能量代谢,最主要的是糖代谢过程,在有氧代谢转化为无氧代谢的过程中,会引起细胞内大量酸性物质的累积,从而降低细胞内 pH,加重能量代谢障碍,加速细胞内 LDH 释放入血液,血液检测患儿 S-LDH 也会明显升高[12]。

有研究发现,ALL 患者因个体差异,初诊时白血病细胞浸润程度越高,自身机体对化疗药物的耐药性越差以及患者本身骨髓造血功能异常,均与血清中 LDH 水平呈正相关。全身血液中 LDH 水平的升高与大量白血病细胞的迁徙特性有一定的关联[13-15]。本研究中提及的危险度因素之一即初诊时白细胞总数明显升高的患儿,白细胞数≥50 × 10^9 L^{-1}患儿共 29 例,其中 19 例集中于初诊时 LDH 水平高值组,说明 S-LDH 水平与初诊时外周血白细胞计数有一定关系,应考虑白血病细胞浸润患儿全身血液系统引起。大量红细胞的破坏导致了肿瘤溶解综合征,从而机体能量代谢紊乱,引起一系列生理生化变化,包括血清中 LDH 水平的升高,故初诊时白血病细胞负荷大小与 S-LDH 水平有关[16-17]。而整理研究资料中,LDH 高值组中初诊时白细胞总数高的患儿的骨髓细胞形态中原始及幼稚淋巴细

胞两者的总和均较 LDH 低值组及 LDH 中值组大，也就间接地说明了 S-LDH 的水平越高，骨髓中原始及幼稚细胞增殖程度越高，两者呈正相关。随着 S-LDH 水平的升高，骨髓内会出现大量肿瘤细胞浸润，为满足白血病细胞的增殖，运输能力物质的血管也变得丰富。S-LDH 水平越高，初诊 ALL 患儿危险度分层越高，后期的预后不佳。但是，存在 S-LDH 水平并不高，初诊 ALL 患儿危险度分层却为高危，即肿瘤负荷并不高但分子生物学持续不缓解的病例，可能导致结果的偏差，考虑临床上遇到的病例数偏少及本次随访时间的有限，需继续跟踪记录相关样本数据。

综上所述，S-LDH 可能可以客观地反映儿童 ALL 的危险度分层，临床监测下指导治疗，总体上提高患儿 3 年总 EFS 率，而且随着以危险度分层为指导的治疗方案的应用、微小残留病检测技术的进步及药物基因组学研究的发展，对患儿进行标准规范的自动检测，减少有创的检测，并且更加快速准确、易于推广的方案是当今国内外注重的检测指标。相比之下，LDH 检测方法均具备了上述的优点，因此，它可作为 ALL 患儿危险度分层的一项重要参考因素。

参考文献

[1] 张晶，何周康，赵昕，等. 急性淋巴细胞白血病患者血清乳酸脱氢酶水平与 VDLP 方案临床疗效的关系[J]. 肿瘤药学，2011，1(3)：206-208.

[2] PUI CH, MULLIGHAN CG, EVANS WE, et al. Pediatric acute lymphoblastic leukemia: where are we going and how do we get there[J]. Blood, 2012, 120(6): 1165-1174.

[3] JEHA S, PUI CH. Risk-adapted treatment of pediatric acute lymphoblastic leukemia[J]. Hematol Oncol Clin North Am, 2009, 23(5): 973-990, v.

[4] 儿童急性淋巴细胞性白血病诊疗研究协作组. 上海儿童医学中心急性淋巴细胞性白血病 2005 方案疗效多中心研究[J]. 中华儿科杂志，2013，51(7)：495-501.

[5] KURAMOTO K, UESAKA T, KIMURA A, et al. ZK7, a novel zinc finger gene, is induced by vascular endothelial growth factor and inhibits apoptotic death in hematopoietic cells[J]. Cancer Res, 2000, 60(2): 425-430.

[6] PODAR K, ANDERSON KC. The pathophysiologic role of VEGF in hematologic malignancies: therapeutic implications[J]. Blood, 2005, 105(4): 1383-1395.

[7] 梁爱斌，李莉，谢晓恬，等. 急性淋巴细胞白血病患儿血管内皮生长因子及其受体的表达与临床相关性的初步研究[J]. 中华血液学杂志，2005，26(8)：489-492.

[8] LIANG Y, CA Q, ZHAI ZM, et al. A practical strategy of monitoring minimal residue disease and intervention for central nervous system relapse of childhood acute lymphoblastic leukemia: a single Chinese center's experience[J]. J Pediatr Hematol Oncol, 2013, 35(5): 388-393.

[9] AGUAYO A, KANTARJIAN HM, ESTEY EH, et al. Plasma vascular endothelial growth factor levels have prognostic significance in patients with acute myeloid leukemia but not in patients with myelodysplastic syndromes[J]. Cancer, 2002, 95(9): 1923-1930.

[10] LIANG Y, YANG LH, JIANG H, et al. Treatment outcome of young children with acute lymphoblastic leukaemia: achievements and directions implied from Shanghai Children's Medical Centre based SCMC-ALL-2005 protocol[J]. Br J Haematol, 2015, 169(2): 267-277.

[11] 徐慧娟，姜健，仲任，等. SCMC-ALL-2005 方案治疗儿童 B 细胞型急性淋巴细胞白血病疗效观察[J]. 临床儿科杂志，2014，32(11)：1028-1033.

[12] CHEN CC, YANG CF, YANG MH, et al. Pretreatment prognostic factors and treatment outcome in elderly patients with de novo acute myeloid leukemia[J]. Ann Oncol, 2005, 16(8): 1366-1373.

[13] KALAYCIO M, RYBICKI L, POHLMAN B, et al. Elevated lactate dehydrogenase is an adverse predictor of outcome in HLA-matched sibling bone marrow transplant for acute myelogenous leukemia[J]. Bone Marrow Transplant, 2007, 40(8): 753-758.

[14] DALLEY CD, LISTER TA, CAVENAGH JD, et al. Serum LDH, a prognostic factor in elderly patients with acute myelogenous leukaemia[J]. British Journal of Cancer, 2001, 84(1): 147.

[15] ÄSTRÖM M, BODIN L, NILSSON I, et al. Treatment, long-term outcome and prognostic variables in 214 unselected AML patients in Sweden[J]. British Journal of Cancer, 2000, 82(8): 1387-1392.

[16] BIEN E, BALCERSKA A. Clinical significance of erythrocyte sedimentation rate, C-reactive protein and serum lactate dehydrogenase levels in the diagnosis, prognosis and treatment monitoring of children suffering from cancer[J]. Med Wieku Rozwoj, 2013, 8(4 Pt 2): 1081-1089.

[17] 贾庆瑞. 急性白血病糖代谢功能的临床研究[J]. 肿瘤防治研究，2002，29(4)：333-334，342.

（收稿日期：2016-08-21）