

• 论 著 • DOI:10. 3969/j. issn. 1672-9455. 2018. 21. 021

# 急性淋巴细胞白血病患者治疗期血清乳酸脱氢酶及维生素 D 水平的变化

李 璇<sup>1</sup>, 刘 超<sup>2</sup>, 窦元元<sup>3</sup>, 赵丽婷<sup>1△</sup>

(1. 宝鸡市中医院检验科, 陕西宝鸡 721000; 2. 美康生物科技股份有限公司, 浙江宁波 315104;  
3. 宝鸡市中医院急诊科, 陕西宝鸡 721000)

**摘 要:**目的 探讨急性淋巴细胞白血病(ALL)患者血清乳酸脱氢酶(LDH)和 25-羟维生素 D[25(OH)D] 水平与其预后的相关性。方法 选择宝鸡市中医院 2012 年 12 月至 2016 年 12 月收治的初诊未治 ALL 患者 126 例纳入观察组;另选取同期来院体检健康者 60 例纳入对照组。对比两组受检者的血清 LDH、25(OH)D 水平及急性生理和慢性健康评分(APACHE II 评分),并同时进行分析及血清 LDH、25(OH)D 的单项及联合诊断效能评估。结果 观察组治疗前血清 25(OH)D 水平低于对照组,且血清 LDH 水平及 APACHE II 评分均高于对照组,差异均有统计学意义( $P<0.05$ )。观察组治疗 3 d 及 1 个月后血清 25(OH)D 水平升高,血清 LDH 水平及 APACHE II 评分降低,与治疗前比较差异均有统计学意义( $P<0.05$ ),且与对照组比较差异有统计学意义( $P<0.05$ )。观察组血清 LDH 水平与 APACHE II 评分呈显著正相关( $r=0.868, P<0.05$ ),而与 1 年生存率呈显著负相关( $r=-0.892, P<0.05$ );血清 25(OH)D 水平与 APACHE II 评分呈显著负相关( $r=-0.705, P<0.05$ ),而与 1 年生存率呈显著正相关( $r=0.826, P<0.05$ )。受试者工作特征曲线分析显示,血清 LDH 及 25(OH)D 联合检测诊断观察组患者治疗前、治疗 3 d 后及治疗 1 个月后的 1 年生存预后的准确度分别为 88.9%、95.2%和 98.4%。结论 ALL 患者血清 LDH 及 25(OH)D 均变化明显,可用于判断病情及评估预后。

**关键词:**急性淋巴细胞白血病; 血清乳酸脱氢酶; 25-羟维生素 D; 预后

中图法分类号:R557+.1

文献标志码:A

文章编号:1672-9455(2018)21-3233-04

## Study on the changes of serum lactate dehydrogenase and 25(OH)D levels in patients with acute lymphoblastic leukemia during the perioperative period

LI Xuan<sup>1</sup>, LIU Chao<sup>2</sup>, DOU Yuanyuan<sup>3</sup>, HAO Liting<sup>1△</sup>

(1. Department of Clinical Laboratory, Traditional Chinese Medicine Hospital of Baoji City, Baoji, Shaanxi 721000, China; 2. Medical System Limited Liability Company, Ningbo, Zhejiang 315104, China; 3. Department of Emergency, Traditional Chinese Medicine Hospital of Baoji City, Baoji, Shaanxi 721000, China)

**Abstract: Objective** To investigate the correlation between serum lactate dehydrogenase (LDH) and 25-hydroxyvitamin D [25(OH)D] level and prognosis in patients with acute lymphoblastic leukemia (ALL). **Methods** A total of 126 cases of newly diagnosed untreated ALL from December 2012 to December 2016 in our hospital were selected as observation group, and 60 healthy volunteers in the same period were selected as control group. The serum LDH, 25(OH)D level, acute physiology and chronic health score (APACHE II score) of the two groups were compared before and after treatment, and the correlation analysis and single and combined diagnostic efficiency evaluation of serum LDH and 25(OH)D were conducted at the same time. **Results** The serum level of 25(OH)D in the observation group before treatment was lower than that in the control group, and the serum LDH level and APACHE II score were all higher than those in the control group, the differences were statistically significant ( $P<0.05$ ). The serum level of 25(OH)D increased, serum LDH level and APACHE II score decreased in the observation group after treatment for 3 d and 1 months, and the differences were statistically significant compared with those before treatment ( $P<0.05$ ), and the differences were statistically significant compared with those in the control group ( $P<0.05$ ). Spearman unconditional correlation analysis showed that the observation group's serum LDH level had positive correlation with APACHE II score ( $r=0.868, P<0.05$ ), and had a negative correlation with the survival rate of 1 years ( $r=-0.892, P<0.05$ ). The observation group's serum 25(OH)D had negatively correlation with APACHE II score ( $r=-0.705, P<0.05$ ), and had a positive correlation with the 1 year survival rate ( $r=0.826, P<0.05$ ). Receiver

Operator Characteristics Analysis Curve showed that the accuracy of 1 year survival prognosis of serum LDH and 25 (OH)D combined diagnosis in the observation group before treatment,after treatment for 3 d and 1 months were 88.9%,95.2% and 98.4% respectively. **Conclusion** The changes of serum LDH and 25 (OH)D in patients with ALL have obvious changes,and could be used to judge the condition of the disease and prognosis.

**Key words:**acute lymphoblastic leukemia; serum lactate dehydrogenase; 25-hydroxyvitamin D; prognosis

急性淋巴细胞白血病(ALL)是起源于造血干/祖细胞的一种恶性克隆性疾病,近年来随着不断突出的环境问题及人们的生活习惯改变,其发病率有逐步升高的趋势<sup>[1]</sup>。ALL 患者因骨髓中大量白血病细胞聚集增生,从而对正常造血功能产生抑制作用,并浸润髓外组织器官,增加了肿瘤细胞无氧糖酵解,抑制了线粒体有氧氧化<sup>[2]</sup>。而作为糖酵解及糖异生途径中最重要的酶之一——乳酸脱氢酶(LDH),在上述转换过程中具有重要的调节作用。目前,已有文献报道,血清 LDH 表达水平与 ALL 病情的发生、发展密切相关<sup>[3-4]</sup>。但血清 LDH 及 25-羟维生素 D[25(OH)D]联合检测诊断 ALL 的灵敏度及特异度,以及对判断患者预后的作用目前鲜有报道。本研究详细分析了 ALL 患者血清 LDH 和 25(OH)D 单独检测及联合检测对 ALL 的诊断性能,以期为临床诊治提供参考。

1 资料与方法

1.1 一般资料 将 2012 年 12 月至 2016 年 12 月宝鸡市中医院收治的初诊未治 ALL 患者 126 例纳入观察组,其中男 65 例,女 61 例;年龄 16~78 岁,平均(43.9±13.8)岁。所有患者均经骨髓细胞遗传学、形态学及流式细胞免疫学分型确诊。排除标准:(1)有造成贫血的其他疾病;(2)合并其他种类者;(3)合并肺、肾、肝功能损害者;(4)合并内分泌系统、神经系统疾病者。另选取同期宝鸡市中医院体检健康者 60 例纳入对照组,其中男 34 例,女 26 例;年龄 19~70 岁,平均(41.7±12.6)岁。2 组研究对象性别比例及年龄比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ ),具有可比性。所有研究对象均自愿参与本研究,并签署知情同意书,本研究获宝鸡市中医院伦理委员会批准后进行。

1.2 方法 检测对照组体检当日,以及观察组治疗前、治疗 3 d 后和治疗 1 个月后的血清 LDH、25(OH)D 水平及急性生理和慢性健康评分(APACHE II 评分),并同时相关性分析,以及血清 LDH、25(OH)D 的单项及联合检测的诊断效能评估。检测当日所有研究对象均空腹抽取 4 mL 静脉血,血清 LDH 和 25(OH)D 水平的检测均采用贝克曼库尔特 AU5800 自动生化分析仪及其配套试剂盒,所有操作均严格按照试剂说明书进行。观察组患者采用长春新碱、柔红霉素、左旋门冬酰胺酶/门冬酰胺酶及泼尼松(VDLP)方案治疗 1~3 个疗程,依据患者个人具体

情况增减药物用量及用法,每个疗程 28 d。

1.3 统计学处理 采用 SPSS19.0 统计软件进行数据处理及统计学分析。呈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,相关分析采用 Spearman 相关分析,采用受试者工作特征(ROC)曲线分析 ALL 患者血清 LDH 和 25(OH)D 单独检测及联合检测对 ALL 的诊断性能, $P<0.05$  为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 2 组研究对象血清 25(OH)D、LDH 水平及 APACHE II 评分比较 观察组治疗前血清 25(OH)D 水平低于对照组,且血清 LDH 水平及 APACHE II 评分均高于对照组,差异均有统计学意义( $P<0.05$ )。观察组治疗 3 d 及 1 个月后血清 25(OH)D 水平升高,血清 LDH 水平及 APACHE II 评分降低,与治疗前比较差异均有统计学意义( $P<0.05$ ),且与对照组比较差异有统计学意义( $P<0.05$ )。见表 1。

表 1 2 组研究对象血清 25(OH)D、LDH 水平及 APACHE II 评分比较( $\bar{x} \pm s$ )

| 组别       | <i>n</i> | 25(OH)D<br>(nmol/L) | LDH<br>(U/L) | APACHE II<br>评分(分) |
|----------|----------|---------------------|--------------|--------------------|
| 对照组      | 60       | 48.9±8.5            | 148.7±13.8   | 3.0±1.2            |
| 观察组      | 126      |                     |              |                    |
| 治疗前      |          | 13.9±3.4*           | 395.7±25.9*  | 24.3±8.3*          |
| 治疗 3 d 后 |          | 22.3±4.0*#          | 225.4±21.2*# | 13.7±6.6*#         |
| 治疗 1 个月后 |          | 28.8±4.8*#          | 195.8±16.5*# | 10.3±4.5*#         |

注:与对照组比较,\* $P<0.05$ ;与治疗前比较,# $P<0.05$

2.2 观察组患者血清 25(OH)D、LDH 水平与 APACHE II 评分相关性及效能研究 Spearman 等级相关分析结果显示,观察组血清 LDH 水平与 APACHE II 评分呈显著正相关( $r=0.868, P<0.05$ ),而与 1 年生存率呈显著负相关( $r=-0.892, P<0.05$ );血清 25(OH)D 水平与 APACHE II 评分呈显著负相关( $r=-0.705, P<0.05$ ),而与 1 年生存率呈显著正相关( $r=0.826, P<0.05$ )。

ROC 曲线分析显示,血清 LDH 及 25(OH)D 联合诊断观察组患者治疗前、治疗 3 d 后及治疗 1 个月后的 1 年生存预后的准确度分别为 88.9%、95.2%和 98.4%。见表 2。

表 2 观察组患者血清 25(OH)D 与 LDH 联合检测对 ALL 1 年生存预后的诊断效能

| 时间       | 项目      | 特异度(%) | 准确度(%) | 灵敏度(%) | 临界值                    |
|----------|---------|--------|--------|--------|------------------------|
| 治疗前      | 25(OH)D | 90.2   | 85.7   | 66.7   | 8.1 nmol/L             |
|          | LDH     | 84.3   | 79.4   | 58.3   | 428.9 U/L              |
|          | 联合检测    | 88.2   | 88.9   | 91.7   | 8.2 nmol/L +430.1 U/L  |
| 治疗 3 d 后 | 25(OH)D | 96.1   | 92.1   | 75.0   | 18.2 nmol/L            |
|          | LDH     | 94.1   | 87.3   | 58.3   | 263.4 U/L              |
|          | 联合检测    | 96.1   | 95.2   | 91.7   | 18.2 nmol/L +261.4 U/L |
| 治疗 1 个月后 | 25(OH)D | 94.1   | 92.1   | 83.3   | 21.2 nmol/L            |
|          | LDH     | 92.2   | 87.3   | 66.7   | 208.9 U/L              |
|          | 联合检测    | 98.0   | 98.4   | 100.0  | 21.7 nmol/L +213.4 U/L |

3 讨 论

作为人体代谢最重要酶之一,LDH 广泛存在于机体各种组织及红细胞中,但其异常升高也可见于各种脏器疾病、血液病、恶性肿瘤等。有数据显示,正常细胞组织中的 LDH 水平比血浆中高 1 000 倍左右,因而一旦发生组织坏死,细胞中的 LDH 便可释放入血,使血浆中 LDH 水平明显升高<sup>[5]</sup>。有研究认为,ALL 由于感染、贫血及释放炎症因子等因素可影响细胞能量供应,使糖代谢由有氧代谢转化为无氧酵解,最终导致机体能量不足及代谢紊乱,从而使细胞内 LDH 入血加速<sup>[6]</sup>。还有研究认为,ALL 患者的肿瘤细胞基因控制失调,也可使 LDH 合成升高,从而使血清 LDH 相应增多<sup>[7]</sup>。而作为维生素 D 在体内的重要代谢产物之一,血清 25(OH)D 也广泛存在于肠道、骨骼及肾脏等组织细胞中,目前的研究普遍认为其与白血病的发生、发展及预后关系密切<sup>[8]</sup>。倪渐凤等<sup>[9]</sup>指出,部分 ALL 患者存在脊柱压缩性骨折,这可能与维生素 D 缺乏关系密切。也有文献报道,维生素 D 受体与 25(OH)D 结合可对肿瘤细胞的生长、转移产生抑制作用,其机制可能与靶基因上游维生素 D 反应元件有关,从而达到抑制肿瘤细胞的目的<sup>[10]</sup>。

本研究分析发现,观察组治疗前血清 25(OH)D 水平低于对照组,且血清 LDH 水平及 APACHE II 评分均高于对照组,差异均有统计学意义( $P<0.05$ )。观察组治疗 3 d 及 1 个月后血清 25(OH)D 水平升高,血清 LDH 水平及 APACHE II 评分降低,与治疗前比较,差异均有统计学意义( $P<0.05$ ),且与对照组比较差异也有统计学意义( $P<0.05$ )。维生素 D 存在基因多态性分布,且与汉族人群 ALL 的发生、发展密切相关<sup>[4]</sup>。文献<sup>[6]</sup>报道,体内血清 25(OH)D 水平降低的 ALL 患者易发生心血管疾病、低骨密度及继发恶性肿瘤等。也有文献<sup>[10]</sup>报道,ALL 初诊患者血清 LDH 及 25(OH)D 水平与健康体检者比较变化不明显,这可能一方面与疾病早期就诊及各医院检验技术及操作水平有关,另一方面还可能与 25(OH)D 在体内可经 2 种不同的羟化酶转化成 2 种不同的形式

有关。血清 LDH 及 25(OH)D 与 ALL 发生、发展及预后关系密切,建议用于辅助诊断、判定疗效及预后评估等<sup>[7-8]</sup>。

Spearman 等级相关分析结果显示,观察组 A-PACHE II 评分与血清 LDH 水平呈显著正相关( $r=0.868, P<0.05$ ),而与 1 年生存率呈显著负相关( $r=-0.892, P<0.05$ );APACHE II 评分与血清 25(OH)D 水平呈显著负相关( $r=-0.705, P<0.05$ ),而与 1 年生存率呈显著正相关( $r=0.826, P<0.05$ )。说明患者血清 LDH 及 25(OH)D 变化均可揭示患者不良预后风险。ROC 曲线分析显示,血清 LDH 及 25(OH)D 联合检测对预测观察组患者治疗前、治疗 3 d 后及治疗 1 个月后的 1 年生存预后的准确度分别为 88.9%、95.2%和 98.4%。说明联合诊断具有最佳的准确度,且值得注意的是,ALL 患者治疗 1 个月后发现部分患者血清 25(OH)D 水平低于 21.72 nmol/L,且 LDH 水平仍高于 213.36 U/L,因此进一步研究可纳入更长时间的随访或进行个体差异化分析<sup>[9-10]</sup>。

综上所述,ALL 患者血清 LDH 及 25(OH)D 均变化明显,可用于判断病情及评估预后。

参考文献

[1] MACMILLAN M L, DAVIES S M, NELSON G O, et al. Twenty years of unrelated donor bone marrow transplantation for pediatric acute leukemia facilitated by the National Marrow Donor Program[J]. Biol Blood Marrow Tr, 2008, 14(9 suppl):16-22.

[2] VOGLER D R, JR C H, RUNDLES R W. Comparison of methotrexate with 6-mercaptopurine-prednisone in treatment of acute leukemia in adults[J]. Cancer, 2015, 20(8):1221-1226.

[3] SAIKI J H, BODEY G P, HEWLETT J S, et al. Effect of schedule on activity and toxicity of 5-azacytidine in acute-leukemia-a southwest-oncology-group study[J]. Cancer, 1981, 47(7):1739-1742.

[4] 蔡玮, 吴智绚, 孙丹, 等. 急性白血病患者化疗后中性粒细胞缺乏性肠炎的护理[J]. 护理学杂志, 2015, 30(3):31-32.

S100 $\beta$  蛋白主要存在于中枢和周围神经系统的神经胶质细胞, S100 $\beta$  蛋白和 NSE 是反映中枢神经系统损伤特异性的生化指标, 与老年患者术后认知功能的损伤密切相关<sup>[9-10]</sup>。本研究结果表明, 与 T<sub>0</sub> 比较, 2 组患者 T<sub>1</sub>、T<sub>2</sub>、T<sub>3</sub> 血清 S100 $\beta$  蛋白和 NSE 水平升高, 提示轻度抑郁老年患者术后存在认知功能损伤; 与常规组比较, 右美托咪定组血清 S100 $\beta$  蛋白和 NSE 水平在 T<sub>1</sub>、T<sub>2</sub>、T<sub>3</sub> 降低, 提示右美托咪定在一定程度上可以改善轻度抑郁老年患者术后认知功能。

右美托咪定作为一种高选择性  $\alpha_2$  肾上腺素能受体激动剂, 具有镇静、镇痛及稳定患者围术期血液循环等作用, 且能减少麻醉药的用量。研究表明, 对胸椎手术老年患者诱导期和维持期分别输注 1  $\mu\text{g}/\text{kg}$  和 1  $\mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$  的右美托咪定, 可以减轻患者免疫抑制, 改善患者免疫功能, 从而改善患者术后认知功能障碍的发生<sup>[11]</sup>。右美托咪定改善患者术后免疫状态及认知功能的机制可能与降低患者围术期血清中核转录因子(NF)- $\kappa\text{B}$  和细胞间黏附分子-1(ICAM-1)的水平有关<sup>[12]</sup>。本研究结果与上述两篇研究的结果类似, 提示右美托咪定可改善轻度抑郁老年患者髋关节置换术早期认知功能。

本研究局限性在于最终纳入研究对象只有 66 例, 样本量较少; 本研究为临床试验, 存在临床试验普遍的弊端——干扰因素较多; 本研究只是单纯的单中心临床研究, 缺乏多中心研究的证据。此外, 本研究只是研究了右美托咪定对轻度抑郁老年患者术后认知功能的影响, 尚未对其具体机制进行探讨。

# 参考文献

- [1] 岳云. 有关术后认知功能障碍临床研究的认识误区[J]. 中华麻醉学杂志, 2015, 35(6): 653-655.
- [2] 缪慧慧, 邹毅, 董鹏, 等. 术前轻度认知功能障碍对老年患者腹部手术后早期认知功能障碍的影响[J]. 临床和实验医学杂志, 2017, 16(8): 815-818.
- [3] SU F, NICOLSON S C, GASTONGUAY M R, et al. Population pharmacokinetics of dexmedetomidine in infants

after open heart surgery[J]. Anesth Analg, 2010, 110(5): 1383-1392.

- [4] LI Y H, HE R, CHEN S F, et al. Effect of dexmedetomidine on early postoperative cognitive dysfunction and perioperative inflammation in elderly patients undergoing laparoscopic cholecystectomy[J]. Exp Ther Med, 2015, 10(5): 1635-1642.
- [5] HILSABECK R C, HOLDNACK J A, CULLUM C M, et al. The brief cognitive status examination (BCSE): comparing diagnostic utility and equating scores to the Mini-Mental state examination (MMSE)[J]. Arch Clin Neuro Psychol, 2015, 30(5): 458-467.
- [6] WU Y J, SHI Z Y, WANG M J, et al. Different MMSE score is associated with postoperative delirium in Young-Old and Old-Old adults[J]. PLoS One, 2015, 10(10): 1-11.
- [7] GUERRA-CARRILLO B, KATOVICH K, BUNGE S A. Does higher education hone cognitive functioning and learning efficacy? Findings from a large and diverse sample[J]. PLoS One, 2017, 12(8): 1-17.
- [8] FREDMAN B, LAHAV M, ZOHAR E, et al. The effect of midazolam premedication on mental and psychomotor recovery in geriatric patients undergoing brief surgical procedures[J]. Anesth Analg, 1999, 89(5): 1161-1166.
- [9] 赵国梁, 丁明. 血清 NSE、S100 $\beta$  和 A $\beta$  蛋白与老年患者术后认知功能障碍关系的临床研究[J]. 临床麻醉学杂志, 2013, 29(10): 979-982.
- [10] CHAVES M L, CAMOZZATO A L, FERREIRA E D, et al. Serum levels of S100B and NSE proteins in Alzheimer's disease patients[J]. J Neuro Inflamm, 2010, 7(1): 1-6.
- [11] 肖剑, 罗星燎, 李文昌, 等. 不同水平右美托咪定对全身麻醉下胸腰椎体手术老年患者免疫与认知功能障碍的影响[J]. 检验医学与临床, 2016, 13(6): 775-778.
- [12] 陈愉, 万锐杰, 郭波, 等. 右美托咪定对骨科下肢手术患者止血带诱发炎症的影响及机制研究[J]. 检验医学与临床, 2016, 13(15): 2144-2145.

(收稿日期: 2018-01-18 修回日期: 2018-05-10)

(上接第 3234 页)

- [5] 沈阳, 薛成俊, 钟文贵, 等. 血清铁调素在急性胰腺炎患者中的临床价值[J]. 世界华人消化杂志, 2016, 24(14): 2236-2240.
- [6] 梁衍, 金刚, 冯婷, 等. 腹膜透析患者血清铁调素-25 与铁代谢的相关性研究[J]. 成都医学院学报, 2016, 11(5): 561-564.
- [7] BERNSTEIN M L, MICHAEL W V, DEVINE S, et al. Ifosfamide with mesna uroprotection and etoposide in recurrent, refractory acute leukemia in childhood: a pediatric oncology group study[J]. Cancer, 2015, 72(5): 1790-1794.

- [8] PIEMONTESE S, CICERI F, LABOPIN M, et al. A survey on unmanipulated haploidentical hematopoietic stem cell transplantation in adults with acute leukemia[J]. Leukemia, 2015, 29(5): 1069-1075.
- [9] 倪渐凤, 岳冬丽, 刘源, 等. DC-CIK 细胞输注对急性白血病患者血清 IL-6 及 TNF- $\alpha$  水平的影响[J]. 现代生物医学进展, 2017, 17(1): 115-118.
- [10] 何光翠, 邓锐, 刘一岚, 等. 急性白血病患者血清 IFN- $\gamma$ 、TGF- $\beta$ 、IL-6 和 IL-17 水平及临床意义[J]. 解放军医药杂志, 2017, 29(6): 19-21.

(收稿日期: 2018-01-20 修回日期: 2018-05-12)