

基于 SEER 数据库分析婚姻状态对弥漫大 B 细胞淋巴瘤患者生存预后的影响^{*}

华南理工大学附属第二医院 魏婷¹ 冯添凤¹ 刘曾艳¹ 申晗 李庆山^{*}, 广州 510180

摘要 目的:分析婚姻状态对弥漫大 B 细胞淋巴瘤(DLBCL)患者生存预后的影响。方法:基于美国国立癌症中心(SEER)数据库 19 651 例 DLBCL 患者,纳入性别、年龄、种族、化疗、Ann Arbor 分期、保险情况及不同婚姻状态进行 Kaplan-Meier 法单因素生存分析;利用 Cox 回归模型进行多因素分析。结果:单因素分析示婚姻状态、种族、Ann Arbor 分期、化疗、年龄与 DLBCL 生存相关,多因素分析示婚姻状态、种族、Ann Arbor 分期、化疗、年龄是其生存预后独立因素。单身患者和不良婚姻患者死亡风险为已婚的 1.233 和 1.324 倍(95% CI:1.158~1.313;1.258~1.393,均 $P<0.01$);相同分期患者,单身组和不良婚姻组较已婚组都表现出更高的死亡率(I~II 期, $P<0.05$; III~IV 期, $P<0.01$)。结论:婚姻状态为 DLBCL 患者生存的独立预后因素。

关键词 弥漫大 B 细胞淋巴瘤;美国国立癌症中心数据库;婚姻状态;生存

中图分类号 R733.4 文献标识码 A DOI 10.11768/nkjwzzzz20200512

Analysis of marital status on survival in diffuse large B-cell lymphoma patients based on the SEER database WEI Ting, FENG Tian-feng¹, LIU Zeng-yan¹, SHEN Han, LI Qing-shan^{*}. Guangzhou First People's Hospital, School of Medicine, South China University of Technology, Guangzhou 510180, China

Abstract Objective: To study the effect of marital status on survival in patients with diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) based on the Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) database. Methods: Based on the SEER database of 19 651 patients with DLBCL, Kaplan-Meier method was used to analyze the single-factor survival rate for seven factors including gender, age, race, chemotherapy or not, Ann Arbor stage of lymphoma, insurance status and different marital status. Cox multivariate analysis was performed to investigate the all-cause mortality association in patients with DLBCL in different marital status. Results: Univariate log rank analysis showed that marital status, race, Ann Arbor stage of lymphoma, chemotherapy or not, age were associated with survival of patients with DLBCL. Meanwhile, Cox multivariate analysis also showed that marital status, race, Ann Arbor stage of lymphoma, chemotherapy or not, age were independent factors for survival of patients with DLBCL. The risk of death was 1.233 times higher for single patients and 1.342 times higher for those in poor marriages (95% CI: 1.158 – 1.313; 1.258 – 1.393, $P<0.01$). For DLBCL patients at the same stage, the single group and the ill-married group all showed higher overall mortality than the married group (at stage I – II, $P<0.05$; at stage III – IV, $P<0.01$). Conclusion: Marital status is one of the important factors influencing the survival of patients with DLBCL.

Key words Diffuse large B-cell lymphoma; SEER database; Marital status; Survival

弥漫大 B 细胞淋巴瘤(diffuse large B-cell lymphoma, DLBCL)是最常见的侵袭性非霍奇金淋巴瘤(non-Hodgkin lymphoma, NHL), 约占到 30% ~ 58%^[1]。采用以 CD20 单克隆抗体为基础的一线 R-CHOP 治疗方案使得临床疗效进一步提高, 但仍有约 1/3 的患者无法得到完全缓解^[1~3]。为了评估患者预后, 最常用的是国际预后指数评分(international

prognostic index, IPI) 体系, 但其主要关注的是生物因素^[4]。研究表明患者的肿瘤大小、化疗、淋巴瘤分期、转移与否、有无合并症及 BCL-2 及 MYC 基因表达等与 DLBCL 患者的生存预后相关^[5~8]。随着现代医学模式逐渐向多元的生物-心理-社会医学模式的转变, 疾病发生发展的心理因素与社会因素也得到重视^[9]。研究显示婚姻状态是直肠癌、前列腺癌、肺癌、伯基特白血病等患者生存预后的独立预测因子^[10~14]。因此本研究收集美国国立癌症中心(the surveillance epidemiology and end results, SEER)数据库中 DLBCL 患者数据, 分析 DLBCL 患者婚姻

^{*}基金项目:广州市科技计划基金资助项目(No:201707010279)

¹广州医科大学附属市一人民医院

^{*}通信作者:李庆山, E-mail:eyqingshanli@scut.edu.cn

状态与预后的关系。

资料与方法

一般资料 本研究使用 SEER * Stat 软件搜集筛选 SEER 数据库中 2010 ~ 2016 年确诊 DLBCL 的病例共 19 651 例。纳入的变量为性别、年龄、种族、化疗情况、淋巴瘤 Ann Arbor 分期、婚姻状态以及保险情况。根据性别分为男女 2 组;年龄分为低龄组 (<60 岁)和高龄组 (≥60 岁);按有无化疗分为化疗和未化疗/未知 2 组;按淋巴瘤 Ann Arbor 分期分为 I、II、III、IV 4 组;婚姻状态分为已婚、单身、不良婚姻(丧偶,离异或分居)3 组;保险情况分为已投保(已投保和医疗补助)和未投保 2 组;种族划分为白种人、黑种人及其他种族 3 组。

纳入标准 纳入 SEER 数据库中 2010 ~ 2016 年期间 ICD 编码为:9680/3、DLBCL,非特指型(NOS)患者。排除标准:①无组织学确诊;②非单一原发灶患者;③Ann Arbor 分期不详;④未积极随访者;⑤婚姻状况不详;⑥种族不详;⑦保险状态不详。

本研究的终点是 DLBCL 患者的全因死亡,生存时间是患者诊断为 DLBCL 到该患者死亡的时间。

统计学处理 采用 SPSS 23.0 统计学软件,患者的基线特征分析采用 χ^2 检验,单因素生存分析用 Kaplan-Meier 法。生存率的比较利用 Log-rank 法。多因素分析用 COX 比例风险模型得出各变量对 DLBCL 预后的影响,纳入该模型的因素为单因素分

析中 $P < 0.01$ 的因素。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

基线特征 在纳入的 19 651 例(男 10 826,女 8825)患者中,已婚患者 11 122 例(56.6%),占比最大,单身组和不良婚姻组人数相差不大。不同肿瘤分期中,IV 期例数最多,为 6826 例(34.7%),III 期患者例数最少,为 3569 例(18.2%)。单身组中年龄 <60 岁患者较多,已婚和不良婚姻中年龄 ≥60 岁患者较多。不同性别、年龄、种族、化疗情况、淋巴瘤 Ann Arbor 分期和投保情况的婚姻构成情况不同 ($P < 0.01$),见表 1。

DLBCL 患者预后影响因素 Kaplan-Meier 法分析得出年龄、种族、婚姻状态、化疗情况和 Ann Arbor 分期均与患者生存预后相关,而性别和保险因素与之无关。Ann Arbor 分期 I、II 期之间无统计学差异,III、IV 期预后显著劣于 I、II 期患者;经化疗后的患者预后显著优于未经化疗患者;已投保与未投保患者预后差异无统计学意义 ($\chi^2 = 2.404, P = 0.121$);不良婚姻的患者预后显著劣于已婚患者;不同人种间,患者预后差异有统计学意义 ($\chi^2 = 7.278, P = 0.026$);年龄 <60 岁患者预后明显优于 ≥60 岁患者,见图 1。

为了去除混杂因素的影响,将上述分析中 $P < 0.01$ 的因素纳入 COX 回归模型进行多因素分析。

表 1 DLBCL 患者中已婚组、单身组、不良婚姻组的基线特征

[例(%)]

组别	例	性别*		种族*		
		女	男	白种人	黑种人	其他种族
已婚组	11114	8825(44.9)	10826(55.1)	16141(82.1)	1514(7.7)	1996(10.2)
		4221(38.0)	6893(62.0)	9325(83.9)	515(4.6)	1274(11.5)
单身组	3940	1557(39.5)	2383(60.5)	2949(74.8)	661(16.8)	330(8.4)
不良婚姻组	4597	3047(66.3)	1550(33.7)	3867(84.1)	338(7.4)	392(8.5)

组别	例	年龄*		化疗情况*	
		<60	≥60	化疗	未化疗/未知
已婚组	11114	7095(36.1)	12556(63.9)	15687(79.8)	3964(20.2)
		3753(33.8)	7361(66.2)	9246(83.2)	1868(16.8)
单身组	3940	2535(64.3)	1405(35.7)	3179(80.7)	761(19.3)
不良婚姻组	4597	807(17.6)	3790(82.4)	3262(71.0)	1335(29.0)

组别	例	Ann Arbor 分期*				保险*	
		I	II	III	IV	已投保	未投保
已婚组	11114	5223(26.6)	4033(20.5)	3569(18.2)	6826(34.7)	18881(96.1)	770(3.9)
		3036(27.3)	2257(20.3)	2042(18.4)	3779(34.0)	10814(97.3)	300(2.7)
单身组	3940	1024(26.0)	861(21.9)	637(16.2)	1418(36.0)	3606(91.5)	334(8.5)
不良婚姻组	4597	1163(25.3)	915(19.9)	890(19.4)	1629(35.4)	4461(97.0)	136(3.0)

注:组间比较,* $P < 0.01$

结果显示:种族、淋巴瘤 Ann Arbor 分期、化疗与否、年龄以及婚姻状态是 DLBCL 生存预后的独立因素。与发病年龄 <60 岁组比较,发病年龄 ≥60 岁组的死亡风险要高 2.191 倍(95% CI:2.070 ~ 2.318, $P < 0.01$);与接受化疗患者相比,未化疗/未知组死亡风险要高 3.274 倍(95% CI:3.120 ~ 3.432, $P < 0.01$);单身患者和不良婚姻患者的死亡风险分别是已婚的 1.233 和 1.342 倍(95% CI:1.158 ~ 1.313;1.258 ~ 1.393, $P < 0.01$);黑人患者的死亡风险是白人的 1.266 倍(95% CI:1.158 ~ 1.313, $P < 0.01$);其他种族的患者死亡风险和白人比较,差异无统计学意义;淋巴瘤 Ann Arbor 分期越晚,其

死亡风险越大。II、III、IV 期死亡风险分别是 I 期的 1.197、1.581、2.159 倍,见表 2。

各分期的 DLBCL 患者婚姻情况与预后的关系 对不同分期的患者进行 Kaplan-Meier 生存分析显示,不良婚姻组较已婚组及单身组有更高的总死亡率($P < 0.01$),不同分期组中不良婚姻组预后比已婚组和单身组预后差(均 $P < 0.01$),见图 2。单因素分析剔出无相关因素后,进一步进行多因素分析,得出不同分期的 DLBCL 患者中,单身组及不良婚姻组较已婚组总死亡率高(I ~ II 期, $P < 0.05$; III ~ IV 期, $P < 0.01$),各分期患者的婚姻状态均为预后的独立预测因子,见表 3。

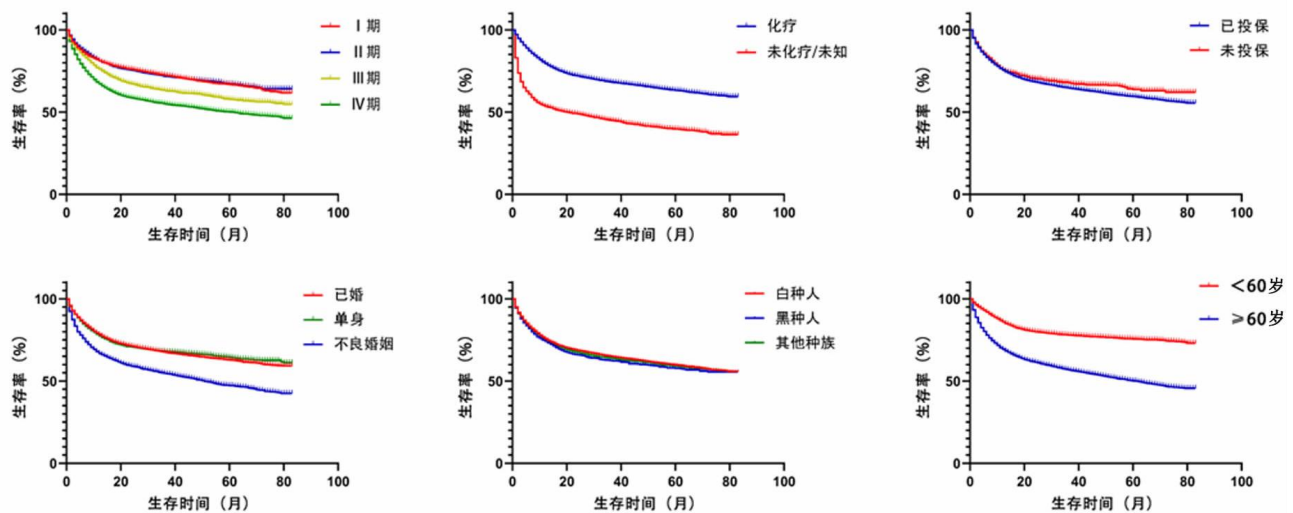


图1 Kaplan-Meier 法单因素分析 DLBCL 患者预后的影响因素

表2 单因素、多因素 COX 回归分析结果

因素	单因素分析		多因素分析		
	<i>P</i>	χ^2	<i>HR</i>	95% <i>CI</i>	<i>P</i>
性别	0.999	0.31	—	—	—
保险	2.404	0.121	—	—	—
年龄	1190.827	$P < 0.01$	2.191	2.070 ~ 2.318	$P < 0.01$
化疗	2979.614	$P < 0.01$	3.274	3.120 ~ 3.436	$P < 0.01$
婚姻	439.710	$P < 0.01$			$P < 0.01$
已婚	—	—	—	—	—
单身	—	—	1.233	1.158 ~ 1.313	$P < 0.01$
不良婚姻	—	—	1.324	1.258 ~ 1.393	$P < 0.01$
种族	7.278	0.026	—	—	$P < 0.01$
白种人	—	—	—	—	—
黑种人	—	—	1.266	1.166 ~ 1.374	$P < 0.01$
其他种族	—	—	1.062	0.987 ~ 1.143	$P = 0.107$
Ann Arbor 分期	617.921	$P < 0.01$	—	—	$P < 0.01$
I	—	—	—	—	—
II	—	—	1.197	1.114 ~ 1.286	$P < 0.01$
III	—	—	1.581	1.474 ~ 1.697	$P < 0.01$
IV	—	—	2.159	2.036 ~ 2.289	$P < 0.01$

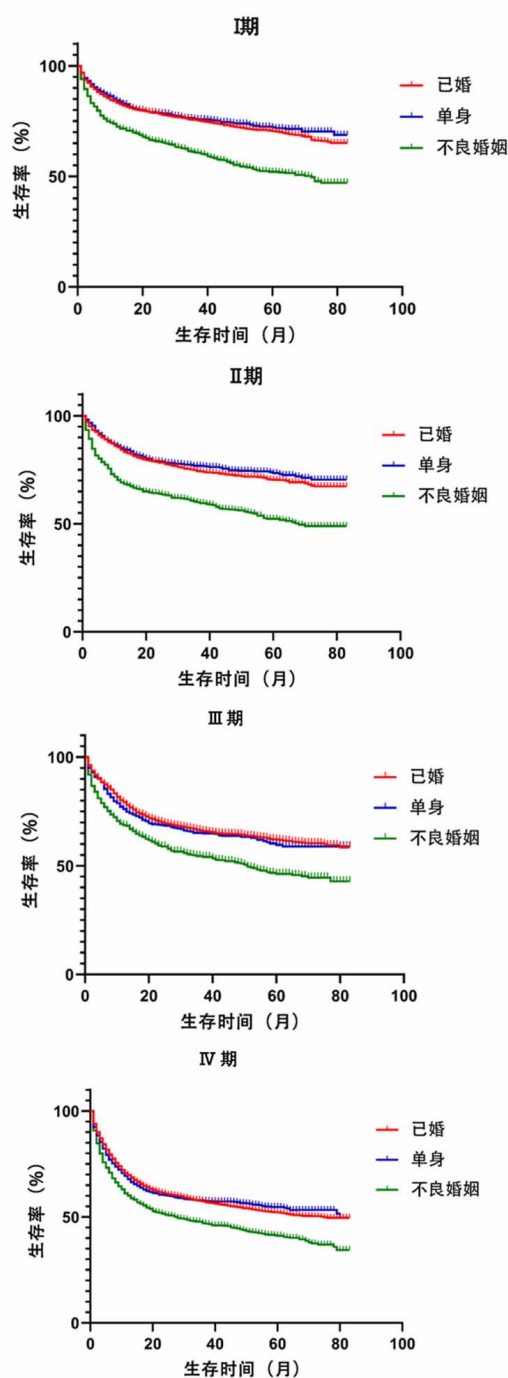


图2 Kaplan-Meier 法单因素分析各分期 DLBCL 患者婚姻情况与预后的关系

讨论

本研究显示婚姻状态是 DLBCL 的独立预后因素, DLBCL 患者已婚组的生存率优于单身组和不良婚姻组。在不同淋巴瘤 Ann Arbor 分期下,也显示出了一样的倾向。雷海科等^[15]分析重庆市恶性肿瘤特病办理系统中确诊的 1 622 例食管癌患者,发现婚姻状况与预后相关。赵亚婷等^[16]分析唐山市人民医院乳腺科门诊就诊的 8 395 例乳腺癌患者,发现已婚者的预后要好于离异/丧偶者,均与本文结论一致。本文研究数据基于 SEER 数据库,其数据

表3 各分期 DLBCL 患者婚姻情况与预后的多因素分析

Ann Arbor 分期	HR	95% CI	P
I 期			$P < 0.01$
已婚			
单身	1.303	1.134 ~ 1.496	$P < 0.01$
不良婚姻	1.463	1.307 ~ 1.637	$P < 0.01$
II 期			$P < 0.01$
已婚			
单身	1.268	1.086 ~ 1.480	$P = 0.03$
不良婚姻	1.654	1.453 ~ 1.531	$P < 0.01$
III 期			$P < 0.01$
已婚			
单身	1.374	1.185 ~ 1.592	$P < 0.01$
不良婚姻	1.355	1.199 ~ 1.531	$P < 0.01$
IV 期			$P < 0.01$
已婚			
单身	1.190	1.085 ~ 1.306	$P < 0.01$
不良婚姻	1.334	1.230 ~ 1.447	$P < 0.01$

来源于 18 个癌症注册中心,并且对某些种族和少数民族裔进行过采样,提高了多样化的人口代表性^[17],相对于单中心研究来说具有更高的证据级别。

婚姻状态是 DLBCL 的独立预后因素的可能原因分析如下:①财务:在患者患病期间其配偶可以提供一定的生活来源,已婚人士的财务状况一般较好;②生活:已婚人士在配偶的监督与帮助下更易培养出更健康的生活方式^[18];③心理:配偶的关心、理解、照顾可以使患者获得安全感,缓解焦虑情绪。研究表明单身和不良婚姻患者在面对癌症事实时会伴随更大的焦虑感与绝望感,对疾病发展不利^[19];④治疗:配偶能够鼓励患者积极治疗,并给患者提供实际援助和护理(例如通过改善患者的食物摄入量)^[20];⑤社会支持:社会是家庭的延伸,家庭结构发生变化后社会支持也随之发生相应的变化。这意味着单身和不良婚姻患者所能获得的社会支持也更少^[21]。保险情况差异无统计学意义,原因可能是患者病例主要来源于美国各州,医疗补助体系相对完善,无医疗保险人群只占极少数。

本文研究显示已婚 DLBCL 患者的生存预后表现优于不良婚姻组,但依旧存在不足:①SEER 数据库收集的数据对国人来说代表性不足,因此根据 SEER 数据库得出的结论能否适用于国人还有待研究。②SEER 数据库中的婚姻状态均为患者确诊之时的婚姻状态,而在此后患者婚姻状况有无发生改变并没有回访,所以也无从判断这种动态变化有无影响。若可行,应建立中国甚至亚洲人群的多中心病历数据库,在动态观察婚姻状况的情况下再进行

更细的分组研究,得出符合中国人群的婚姻状态对 DLBCL 患者生存状态的数据,为指导提高中国人群患者的预后策略提供循证医学证据。

婚姻状况是 DLBCL 患者独立生存预后因素。单身和不良婚姻的 DLBCL 患者相对于已婚的 DLBCL 患者死亡风险更高,不良婚姻组无论处于肿瘤哪一期均比已婚组和单身组预后差。因此,在患者其他基线特征相同的条件下,婚姻状态的改善在改善患者生存方面可能发挥重要作用。疾病的分期、治疗方案、危险度分层、基因表达谱等是目前已经明确的 DLBCL 预后的决定性因素,而婚姻状态则是有效的补充,也要引起足够的重视。对于已婚患者而言维持稳定的婚姻家庭关系对预后积极意义;对于单身和不良婚姻患者来说应该给予更多社会支持,注意疏导其负面情绪,减少患者心理负担,并进行有效随访,必要时进行心理干预。

参考文献

- Kim DJ, Kim T, Jeong J, et al. Poor prognostic impact of high serum ferritin levels in patients with a lower risk of diffuse large B cell lymphoma[J]. *Int J Hematol*, 2020, 111(4): 559-566.
- 郭珈汎,王静莹. 高危弥漫大 B 细胞淋巴瘤靶向治疗进展[J]. *中国医师杂志*, 2019, 21(12): 1918-1920.
- 王韦婷,徐卫. 弥漫大 B 细胞淋巴瘤治疗进展[J]. *白血病·淋巴瘤*, 2019, 28(12): 719-723.
- 赵羽,寇伟,陈琪. 用于利妥昔单抗时代的弥漫大 B 细胞淋巴瘤患者的改良的国际预后指数[J]. *中华临床医师杂志(电子版)*, 2014(16): 3066-3067.
- 许亚茹,刘莉,任秀红,等. 148 例原发性弥漫大 B 细胞淋巴瘤的生存分析[J]. *中国实验血液学杂志*, 2019, 27(1): 61-66.
- 陈芙蓉. BCL-2 及 MYC 基因表达对弥漫大 B 细胞淋巴瘤预后的影响[J]. *实用医药杂志*, 2020, 37(3): 260-261, 268.
- 郭新建,冶俊玲,苟笑丹,等. CD138 表达水平对不同免疫表型弥漫大 B 细胞淋巴瘤患者预后临床价值分析[J]. *临床军医杂志*, 2020, 48(1): 72-74.
- 陈凯桑,胡莉文. 弥漫大 B 细胞淋巴瘤并噬血细胞综合征、脊髓炎 1 例报道[J]. *内科急危重症杂志*, 2020, 26(2): 170-172.
- 马思祥. 生物-心理-社会医学模式经历的三个发展阶段[J]. *医师在线*, 2016, 6(32): 8-9.
- 张倩,曹乾. 婚姻状态对肺癌患者生存预后的影响——基于 SEER 数据库的研究[J]. *肿瘤防治研究*, 2019, 46(7): 617-621.
- 宋宝荣,张霞,徐辉,等. 婚姻状态对结直肠神经内分泌肿瘤患者远期预后的影响[J]. *同济大学学报(医学版)*, 2017, 38(4): 81-85.
- 李华福,谢群,聂奇伟,等. 婚姻状态对于前列腺癌患者预后的影响:一项基于大样本人群特征的分析[J]. *中国性科学*, 2018, 27(10): 5-7.
- 卢婕伦,黎波,吴泽霖,等. 基于 SEER 数据库分析伯基特白血病的预后影响因素[J]. *实用医学杂志*, 2019, 35(15): 2478-2481.
- 李喜霞. 生物—心理—社会医学模式下结直肠癌发病危险因素的病例对照研究[D]. 武汉科技大学公共卫生与预防医学, 2019.
- 雷海科,廖忠莉,李小升,等. 重庆市食管癌患者生存随访调查及预后影响因素研究[J]. *中国癌症杂志*, 2020, 30(2): 98-105.
- 赵亚婷,胡万宁,张景华,等. 不同婚姻状态对乳腺癌发生及预后的影响[J]. *中国临床研究*, 2015, 28(7): 923-925.
- Ma Ire A, Duggan William, Sean Altekruze, et al. The Surveillance Epidemiology and End Results (SEER) Program and Pathology[J]. *Am J Surg Pathol*, 2016, 40(12): e94-e102.
- Umberson D, Crosnoe R, Reczek C. Social Relationships and Health Behavior Across the Life Course[J]. *Ann Rev Sociol*, 2010, 36(1): 139-157.
- Secinti E, Tometich DB, Johns SA, et al. The relationship between acceptance of cancer and distress: A meta-analytic review[J]. *Clin Psychol Rev*, 2019, 71: 27-38.
- Buja A, Lago L, Lago S, et al. Marital status and stage of cancer at diagnosis: A systematic review[J]. *Eur J Cancer Care*, 2018, 27(1): e12755.
- 高洋洋. 癌症患者照顾者照顾负荷、家庭功能和社会支持的调查研究[D]. 大连医科大学护理学, 2014.

(2020-04-16 收稿 2020-08-10 修回)

(上接第 397 页)

- Eidt MV, Nunes FB, Pedrazza L, et al. Biochemical and inflammatory aspects in patients with severe sepsis and septic shock: The predictive role of IL-18 in mortality[J]. *Clin Chim Acta*, 2016, 453: 100-106.
- 石成玉,徐艳霞,周莱,等. 脓毒症大鼠心肌组织 Toll 样受体 4 和肿瘤坏死因子- α 表达及细胞凋亡研究[J]. *内科急危重症杂志*, 2018, 24(6): 504-506.
- LHer E, Sebert P. A global approach to energy metabolism in an experimental model of sepsis[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2017, 164(8Pt1): 1444-1447.
- Mikkelsen ME, Miltiades AN, Gaieski DF, et al. Serum lactate is associated with mortality in severe sepsis independent of organ failure

and shock[J]. *Crit Care Med*, 2009, 37(5): 1670-1677.

- Kelly B, O'Neill LA. Metabolic reprogramming in macrophages and dendritic cells in innate immunity[J]. *Cell Res*, 2015, 25(7): 771-784.
- Corcoran SE, O'Neill LA. HIF $_{1\alpha}$ and metabolic reprogramming in inflammation[J]. *J Clin Invest*, 2016, 126(10): 3699-3707.
- Yang L, Xie M, Yang M, et al. PKM2 regulates the Warburg effect and promotes HMGB1 release in sepsis[J]. *Nat Commun*, 2017, 5: 4436.
- Angus DC, van der Poll T. Severe sepsis and septic shock[J]. *N Engl J Med*, 2013, 369(9): 840-851.

(2019-01-02 收稿 2020-04-30 修回)