

• 肿瘤专栏 •

代谢综合征对滤泡性淋巴瘤患者的预后影响

杨明哲,高诗琦,孙瑞阳,张清媛,赵 曙*

(哈尔滨医科大学附属肿瘤医院乳腺内科,黑龙江 哈尔滨 150000)

[摘要] 目的 评估代谢综合征(metabolic syndrome, MetS)对滤泡性淋巴瘤(follicular lymphoma, FL)患者预后的影响,探讨其是否可以作为FL的独立预后指标。方法 回顾2007年6月—2024年5月哈尔滨医科大学附属肿瘤医院新诊断的FL患者的临床资料。根据纳入标准和排除标准,最终纳入193例患者。根据治疗前是否合并MetS分为合并MetS(MetS组)53例和未合并MetS(无MetS组)140例,比较2组基线特征。Kaplan-Meier(K-M)法生成生存曲线。对数秩检验评估组间生存曲线的差异。使用Cox比例风险回归模型计算与总生存期(overall survival, OS)和无进展生存期(progression-free survival, PFS)相关的预后因素。结果 与无MetS组比较, MetS组安娜堡(Ann Arbor)分期较晚,淋巴结区累及数量较多,空腹血糖、体重指数、三酰甘油、收缩压、舒张压水平较高,高密度脂蛋白胆固醇水平较低, OS和PFS较差,差异有统计学意义($P < 0.05$), 2组其余指标差异无统计学意义($P > 0.05$)。K-M分析结果显示, MetS组中位OS明显短于无MetS组($HR = 3.543, 95\%CI: 1.526 \sim 8.225, P = 0.003$);同时,合并MetS患者的中位PFS亦显著短于未合并MetS患者的中位PFS($HR = 2.942, 95\%CI: 1.562 \sim 5.540, P < 0.001$)。Cox比例风险回归分析发现,年龄 > 60 岁、Ann Arbor分期III~IV期、滤泡淋巴瘤国际预后指数(follicular lymphoma international prognostic index, FLIPI) > 2 、体重指数 ≥ 25 、空腹血糖水平升高、一线治疗使用利妥昔单抗/奥妥珠单抗和后续进行维持治疗以及合并MetS,均为影响OS和PFS的相关因素。多因素Cox比例风险回归分析结果显示, FLIPI > 2 、Ann Arbor分期III~IV期、一线治疗使用利妥昔单抗/奥妥珠单抗以及合并MetS,是评估FL患者预后情况的独立危险因素。进一步依据FLIPI评分(0~2分与3~5分)以及是否合并MetS,将患者分为无MetS且FLIPI评分为0~2分组、有MetS且FLIPI评分为0~2分组、无MetS且FLIPI评分为3~5分组和有MetS且FLIPI评分为3~5分组。通过比较生存曲线发现, 4组患者的OS和PFS均存在显著差异。其中, FLIPI评分为3~5分且合并MetS的患者,其OS和PFS最短;而FLIPI评分为0~2分且无MetS的患者,其OS和PFS最长($P < 0.001$)。FLIPI 0~2分组中, MetS患者OS显著缩短($HR = 4.999, 95\%CI: 1.532 \sim 16.320, P = 0.007$), FLIPI 3~5分组中, MetS患者PFS明显恶化($HR = 3.003, 95\%CI: 1.030 \sim 8.756, P = 0.044$)。结论 相较于未合并MetS的FL患者,合并MetS的FL患者在接受治疗后,预后情况更不理想, OS与PFS均相对较短。进一步分析发现,是否合并MetS、FLIPI评分 > 2 、是否使用利妥昔单抗/奥妥珠单抗以及是否进行维持治疗均为影响FL预后的独立危险因素。当患者同时存在FLIPI评分3~5分以及合并MetS这2种危险因素时,其OS和PFS均会显著缩短。

[关键词] 淋巴瘤,滤泡性;代谢综合症;预后 doi:10.3969/j.issn.1007-3205.2025.10.006

[中图分类号] R733.4 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1007-3205(2025)10-1150-10

Effect of metabolic syndrome on prognosis in patients with follicular lymphoma

YANG Ming-zhe, GAO Shi-qi, SUN Rui-yang, ZHANG Qing-yuan, ZHAO Shu*

(Department of Breast Cancer, Harbin Medical University Cancer Hospital,
Heilongjiang Province, Harbin 150000, China)

[Abstract] **Objective** To evaluate the impact of metabolic syndrome (MetS) on the

[收稿日期]2025-06-11

[基金项目]北京医学奖励基金会课题研究项目(YXJL-2020-0785-172);海燕科研基金计划(JJZD 2022-10)

[作者简介]杨明哲(2000-),女,吉林松原人,哈尔滨医科大学附属肿瘤医院医学硕士研究生,从事血液淋巴瘤诊治研究。

*通信作者。E-mail:zs_1881@163.com

prognosis in patients with follicular lymphoma (FL) and to explore whether it can serve as an independent prognostic indicator for FL. **Methods** Clinical data of newly diagnosed FL patients at Harbin Medical University Cancer Hospital from June 2007 to May 2024 were retrospectively reviewed. Based on inclusion and exclusion criteria, 193 patients were ultimately enrolled. Patients were divided into two groups based on the presence of MetS prior to treatment: MetS group ($n=53$) and non-MetS group ($n=140$). Baseline characteristics were compared between the two groups. Survival curves were generated using the Kaplan-Meier (K-M) method, and the log-rank test was used to assess differences in survival curves between groups. Cox proportional hazards regression models were used to identify prognostic factors associated with overall survival (OS) and progression-free survival (PFS). **Results** Compared with the non-MetS group, the MetS group had a more advanced Ann Arbor stage, involved more lymph node regions, and exhibited higher levels of fasting blood glucose (FBG), body mass index (BMI), triglycerides (TG), systolic blood pressure (SBP), diastolic blood pressure (DBP), along with lower high-density lipoprotein cholesterol (H-DLC) levels; they also demonstrated poorer OS and PFS, with statistically significant differences ($P<0.05$). No significant differences were observed in other indicators between the two groups ($P>0.05$). K-M analysis revealed significantly shorter median OS in the MetS group compared with the non-MetS group (HR=3.543, 95%CI: 1.526–8.225, $P=0.003$). Simultaneously, the median PFS in patients with MetS was significantly shorter than that in patients without MetS (HR = 2.942, 95% CI: 1.562 – 5.540, $P<0.001$). Cox proportional hazards regression analysis identified the following factors associated with OS and PFS: age >60 years, Ann Arbor stage III – IV, follicular lymphoma international prognostic index (FLIPI) >2 , BMI ≥ 25 , elevated FBG levels, first-line treatment with rituximab/otuzumab followed by maintenance therapy, and concomitant MetS were all associated with OS and PFS. Multivariate Cox proportional hazards regression analysis revealed that FLIPI >2 , Ann Arbor stage III – IV, first-line rituximab/otuzumab therapy, and concomitant MetS were independent risk factors for FL prognosis. Patients were further stratified based on FLIPI score (0–2 vs. 3–5) and MetS status into four groups: non-MetS with FLIPI 0–2, MetS with FLIPI 0–2, non-MetS with FLIPI 3–5, and MetS with FLIPI 3–5. Survival curve comparisons revealed significant differences in OS and PFS across all four groups. Patients with a FLIPI score of 3–5 and MetS exhibited the shortest OS and PFS, while those with a FLIPI score of 0–2 and no MetS demonstrated the longest OS and PFS ($P<0.001$). Within the FLIPI 0–2 group, patients with MetS exhibited significantly reduced OS (HR = 4.999, 95%CI: 1.532 – 16.320, $P=0.007$). In the FLIPI 3–5 group, patients with MetS showed markedly worsened PFS (HR = 3.003, 95%CI: 1.030 – 8.756, $P=0.044$). **Conclusion** Compared with FL patients without MetS, those with MetS demonstrate poorer prognosis after treatment, with relatively shorter OS and PFS. Further analysis reveals that the presence of MetS, FLIPI score >2 , use of rituximab/otuzumab, and receipt of maintenance therapy are all independent risk factors affecting FL prognosis. When patients concurrently exhibit both a FLIPI score of 3–5 and MetS, their OS and PFS are significantly shortened.

[Key words] lymphoma, follicular; metabolic syndrome; prognosis

滤泡性淋巴瘤(follicular lymphoma, FL)是非霍奇金淋巴瘤中常见的惰性亚型,是欧美国家诊断出的第二大最常见的淋巴瘤,占有非霍奇金淋巴瘤的22%~35%^[1]。相比之下,亚洲国家的FL发

病率显著低于西方国家,仅占非霍奇金淋巴瘤患者的8.1%~23.5%。近年来,中国FL的发病率呈现逐年上升趋势,可能与诊断水平提高和人口老龄化相关,沿海经济发达地区发病率高于内陆。在预后

方面,FL作为惰性淋巴瘤,其病死率相对低于侵袭性淋巴瘤,中国滤泡淋巴瘤工作组的多中心数据显示,FL患者的5年无进展生存期(progression-free survival,PFS)率和5年总生存期(overall survival,OS)率分别为61%和89%^[2]。但15%~20%的患者会转化为侵袭性淋巴瘤(如弥漫大B细胞淋巴瘤),中位转化时间为5~10年,转化后预后显著恶化^[3-4]。为了准确评估FL患者的预后并根据风险分层制定相应的化疗方案,目前国际上通用的预测FL患者预后的模型主要包括滤泡淋巴瘤国际预后指数(follicular lymphoma international prognostic index,FLIPI)、FLIPI-2等^[5]。虽然这2个预后模型在临床实践中被广泛应用,但其预测效能和临床适用性仍存在一定局限性。根据现有临床证据,当前模型在风险分层精度、个体化预测准确性等方面尚未完全满足临床需求,特别是在特定患者亚群中的预测偏差需要进一步优化。1988年,首次提出代谢综合征(metabolic syndrome, MetS)是以胰岛素抵抗为核心的代谢性疾病集合,同年世界卫生组织明确胰岛素抵抗与糖尿病、高血压及高脂血症的关联,并于1998年正式定义MetS^[6]。目前国家胆固醇教育计划成人治疗指南Ⅲ(National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel Ⅲ, NCEP-ATP Ⅲ)标准规定,当个体存在腹部肥胖、高血压、高三酰甘油血症、高血糖及低水平高密度脂蛋白胆固醇5项危险因素中的3项或以上时,即可诊断为MetS^[7]。近年研究发现, MetS除与心血管疾病、慢性肾脏病等疾病风险密切相关外^[8],还与多种恶性肿瘤的发生存在显著关联。MetS患者患胰腺癌的风险增加,且风险程度随MetS成分数量的增多而上升,同时MetS状态的改变可能影响胰腺癌的发病风险^[9]。还有研究表明, MetS是弥漫大B细胞淋巴瘤患者OS和PFS的独立指标,并与不良预后相关^[10]。值得注意的是,目前尚无研究聚焦于MetS与FL患者预后的关联,因此,本研究旨在探究MetS对FL患者预后的影响,为临床诊治提供契机。

1 资料与方法

1.1 一般资料 回顾2007年6月—2024年5月在哈尔滨医科大学附属肿瘤医院诊断并接受治疗的FL患者657例的临床病理资料。纳入标准:①首次病理诊断为FL;②患者相关临床资料完整;③选择CHOP方案[Cyclophosphamide(环磷酰胺)、Hydroxydoxorubicin(羟基多柔比星)、Oncovin(长

春新碱)和Prednisone(泼尼松)]±利妥昔单抗/奥妥珠单抗或CHOP方案为一线治疗;④完整的随访生存数据。排除标准:①缺少基线数据;②随访生存数据不完整;③治疗前诊断患有活动性传染病;④因各种原因中断一线治疗(未完成4周期治疗);⑤患有严重呼吸系统、心血管系统及神经系统疾病等不能耐受一线治疗的患者。MetS诊断标准:使用首次治疗前的临床数据评估MetS。根据NCEP-ATP Ⅲ标准,如果满足以下3项或更多条件,即可诊断为MetS:①肥胖(男性腰围>90 cm,女性腰围>80 cm),依据既往相关研究,本研究使用体重指数 ≥ 25 代替^[10-11];②三酰甘油 ≥ 1.7 mmol/L;③高密度脂蛋白胆固醇<1.03 mmol/L(男性)或<1.29 mmol/L(女性);④收缩压 ≥ 130 mmHg(1 mmHg=0.133 kPa),和/或舒张压 ≥ 85 mmHg;⑤空腹血糖 ≥ 5.6 mmol/L。根据纳入标准和排除标准共排除了464例患者,最终纳入193例患者。随访通过电话联系和查阅电子病历记录的方式进行,确保数据的完整性和准确性。最后一次随访日期为2025年1月10日,所有患者的生存状态和疾病进展信息均更新至该时间点。随访过程中,记录患者的OS和PFS,并详细记录复发或进展的时间。

1.2 资料收集 临床病理资料包括性别、年龄、身高、体重、体重指数、安娜堡(Ann Arbor)分期、Ki-67增殖指数、骨髓受累情况、结外器官受累情况、外周淋巴结受累部位数量、最大包块直径等。收集患者治疗前的 β_2 -微球蛋白水平、乳酸脱氢酶水平、血红蛋白水平、空腹血糖水平,并计算国际预后指数(FLIPI、FLIPI-2)评分,治疗前以及是否使用利妥昔单抗及是否进行维持治疗。

1.3 观察指标 ①193例患者根据治疗前是否合并MetS分为合并MetS(MetS组)和未合并MetS(无MetS组),比较2组基线特征。②Kaplan-Meier(K-M)法生成生存曲线。对数秩检验评估组间生存曲线的差异。③使用Cox比例风险回归模型计算与OS和PFS相关的预后因素。

1.4 统计学方法 应用SPSS 27.0统计软件分析数据。计量资料比较采用 t 检验,计数资料比较采用 χ^2 检验;Kaplan-Meier法绘制生存曲线;采用单因素Cox分析来研究临床与病理指标和预后之间的联系。多因素Cox回归分析确定影响PFS和OS的独立预后因素。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 患者的基线特征 193例FL患者根据MetS

诊断标准,在治疗前合并 MetS (MetS 组) 53 例 (27.46%), 未合并 MetS (无 MetS 组) 140 例 (72.54%)。与无 MetS 组比较, MetS 组 Ann Arbor 分期较晚, 淋巴结区累及数量较多, 空腹血

糖、体重指数、三酰甘油、收缩压、舒张压和水平较高, 高密度脂蛋白胆固醇水平较低, OS 和 PFS 较差, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 2 组其余指标差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。见表 1。

表 1 MetS 组和无 MetS 组临床病理特征比较

Table 1 Comparison of clinical and pathological characteristics between the MetS group and the non-MetS group

(例数, %)

组别	例数	性别		年龄		Ann Arbor 分期		B 症状	
		男性	女性	≤60 岁	>60 岁	I ~ II 期	III ~ IV 期	无	有
无 MetS 组	140	92(65.71)	48(34.29)	111(79.29)	29(20.71)	66(47.14)	74(52.86)	117(83.57)	23(16.43)
MetS 组	53	30(56.60)	23(43.40)	36(67.92)	17(32.08)	14(26.42)	39(73.58)	45(84.91)	8(15.09)
χ^2/t 值		1.372		2.734		6.806		0.051	
P 值		0.241		0.098		0.009		0.822	
组别	例数	FLIPI 评分		FLIPI-2 评分		结外器官受累数量		淋巴结受累数量	
		≤2 分	>2 分	≤2 分	>2 分	0~1 个	>1 个	<5 个	≥5 个
无 MetS 组	140	102(72.86)	38(27.14)	127(90.71)	13(9.29)	115(82.14)	25(17.86)	46(32.86)	94(67.14)
MetS 组	53	41(77.36)	12(22.64)	49(92.45)	4(7.55)	45(84.91)	8(15.09)	26(49.06)	27(50.94)
χ^2/t 值		0.406		0.145		0.207		4.314	
P 值		0.524		0.704		0.649		0.038	
组别	例数	乳酸脱氢酶		血红蛋白		β_2 -微球蛋白		骨髓受累	
		正常/降低	升高	≥120 g/L	<120 g/L	正常	升高	无	有
无 MetS 组	140	118(84.29)	22(15.71)	109(77.86)	31(22.14)	115(82.14)	25(17.86)	104(74.29)	36(25.71)
MetS 组	53	50(94.34)	3(5.66)	46(86.79)	7(13.21)	48(90.57)	5(9.43)	40(75.47)	13(24.53)
χ^2/t 值		3.447		1.941		2.078		0.029	
P 值		0.063		0.164		0.149		0.866	
组别	例数	空腹血糖		最大包块直径		Ki67		体重指数	
		正常/降低	升高	≤6 cm	>6 cm	≤70%	>70%	<25	≥25
无 MetS 组	140	132(94.29)	8(5.71)	107(76.43)	33(23.57)	128(91.43)	12(8.57)	133(95.00)	7(5.00)
MetS 组	53	15(28.30)	38(71.70)	45(84.91)	8(15.09)	48(90.57)	5(9.43)	7(13.21)	46(86.79)
χ^2/t 值		92.206		1.651		0.036		129.117	
P 值		<0.001		0.199		0.85		<0.001	
组别	例数	利妥昔单抗/奥妥珠单抗		维持治疗		总生存期		无进展生存期	
		未使用	使用	未进行	进行	存活	死亡	未进展	进展
无 MetS 组	140	44(31.43)	96(68.57)	91(65.00)	49(35.00)	124(88.57)	16(11.43)	110(78.57)	30(21.43)
MetS 组	53	15(28.30)	38(71.70)	30(56.60)	23(43.40)	39(73.58)	14(26.42)	30(56.60)	23(43.40)
χ^2/t 值		0.177		1.159		6.577		9.314	
P 值		0.674		0.282		0.010		0.002	
组别	例数	总胆固醇	三酰甘油	高密度脂蛋白胆固醇	低密度脂蛋白胆固醇	收缩压	舒张压		
		($\bar{x} \pm s, \text{mmol/L}$)	($\bar{x} \pm s, \text{mmol/L}$)	($\bar{x} \pm s, \text{mmol/L}$)	($\bar{x} \pm s, \text{mmol/L}$)	($\bar{x} \pm s, \text{mmHg}$)	($\bar{x} \pm s, \text{mmHg}$)		
无 MetS 组	140	4.497±1.076	1.218±0.484	1.246±0.365	3.234±0.831	118.357±14.049	75.200±9.966		
MetS 组	53	4.933±1.218	2.388±0.820	0.960±0.204	3.499±1.082	137.868±16.779	85.547±11.310		
χ^2/t 值		1.774	7.561	4.493	1.235	8.151	6.199		
P 值		0.080	<0.001	<0.001	0.221	<0.001	<0.001		

2.2 预后的单因素及多因素分析 以 OS(存活 = 0, 死亡 = 1) 和 PFS(无进展 = 0, 进展 = 1) 为因变量, 以年龄(<60 岁 = 0, >60 岁 = 1); 性别(女性 = 0, 男性 = 1); Ann Arbor 分期 (I ~ II 期 = 0, III ~ IV 期 = 1); B 症状(无 = 0, 有 = 1); FLIPI(≤2 = 0, >2 = 1); FLIPI-2(≤2 = 0, >2 = 1); ki-67(≤70% = 0, >70% = 1); 结外器官受累数量(≤1 = 0, >1 = 1); 骨髓受累(无 = 0, 有 = 1); β_2 -微球蛋白(正常 = 0, 升高 = 1); METS(未合并 = 0, 合并 = 1); 乳酸脱氢酶(正常 = 0, 升高 = 1); 血红蛋白(正常 = 0, 降

低 = 1); 最大包块直径(≤6 cm = 0, >6 cm = 1); 淋巴结受累数量(≤4 个 = 0, >4 个 = 1); 利妥昔单抗/奥妥珠单抗(未用 = 0, 使用 = 1); 维持治疗(无 = 0, 有 = 1); 体重指数(<25 = 0, ≥25 = 1); 空腹血糖(<5.6 mmol/L = 0, ≥5.6 mmol/L = 1) 为自变量, 进行单因素及多因素分析。

2.2.1 OS 的单因素及多因素预后分析 通过单因素风险回归模型对 193 例 FL 患者的临床特征进行筛选, 共识别出 7 项与 OS 显著相关的危险因素。单因素分析结果显示: 年龄 >60 岁 (HR = 2.160,

$P=0.039$), Ann Arbor 分期, III ~ IV 期 ($HR=4.628, P=0.002$), FLIPI >2 ($HR=3.065, P=0.002$), 体重指数 ≥ 25 ($HR=2.285, P=0.026$), 空腹血糖升高 ($HR=2.556, P=0.012$) 以及 MetS ($HR=2.816, P=0.005$) 与较差的 OS 相关, 而进行维持治疗 ($HR=0.366, P=0.040$) 则与较好的 OS 相关, 是延长 OS 的保护性因素, 见表 2。随后基于单因素分析中显著相关的变量建立了一个多因素回归模型。由于 FLIPI 和 MetS 均由多项指标构成, 因此为了避免重复计算带来的多重共线性干扰, 选

择 FLIPI 和 MetS 作为综合变量纳入多因素分析, 而其组成指标不纳入分析。多因素分析表明, FLIPI >2 ($HR=3.024, P=0.003$) 和 MetS ($HR=1.744, P=0.035$) 均显著与较短的 OS 相关, 而进行维持治疗 ($HR=0.324, P=0.022$) 保持其保护作用。因为在单因素和多因素回归分析中均显著相关的因素为独立预后指标, 故 FLIPI >2 、未进行维持治疗和 MetS 与较差的 OS 独立相关, 均是 OS 的独立预后因素, 见表 3。

表 2 OS 的单因素回归分析

Table 2 Univariate regression analysis for OS

变量	回归系数	标准误	Wald χ^2 值	P 值	HR 值	95%CI
年龄	0.770	0.374	4.242	0.039	2.160	1.038~4.494
性别	0.251	0.369	0.465	0.495	1.286	0.624~2.648
Ann Anbor 分期	1.532	0.491	9.732	0.002	4.628	1.767~12.120
B 症状	0.165	0.490	0.113	0.736	1.179	0.451~3.083
FLIPI	1.120	0.368	9.257	0.002	3.065	1.490~6.305
FLIPI >2	0.903	0.546	2.736	0.098	2.467	0.846~7.190
ki67	0.148	0.609	0.059	0.808	1.160	0.352~3.825
结外器官受累数量	0.428	0.461	0.863	0.353	1.543	0.622~3.787
骨髓受累	0.183	0.432	0.180	0.671	0.832	0.357~1.942
$\beta 2$ -微球蛋白	0.785	0.415	3.586	0.058	2.193	0.973~4.943
Mets	1.035	0.367	7.939	0.005	2.816	1.370~5.787
乳酸脱氢酶	0.727	0.458	2.515	0.113	2.068	0.843~5.076
血红蛋白	0.293	0.490	0.375	0.550	0.746	0.285~1.950
最大包块直径	1.031	0.734	1.973	0.160	0.357	0.085~1.503
淋巴结受累数量	0.462	0.399	1.342	0.247	1.587	0.727~3.467
利妥昔单抗/奥妥珠单抗	-0.587	0.370	2.517	0.113	0.556	0.269~1.148
维持治疗	-1.006	0.491	4.198	0.040	0.366	0.140~0.957
体重指数	0.826	0.370	4.980	0.026	2.285	1.106~4.722
空腹血糖	0.939	0.375	6.272	0.012	2.556	1.226~5.328

表 3 OS 的 Cox 回归分析

Table 3 Cox regression analysis for OS

变量	回归系数	标准误	Wald χ^2 值	P 值	HR 值	95%CI
维持治疗	-1.128	0.493	5.222	0.022	0.324	0.123~0.852
METS	1.154	0.368	9.804	0.002	3.170	1.540~6.526
FLIPI	1.106	0.367	9.098	0.003	3.024	1.473~6.205

2.2.2 PFS 的单因素及多因素预后分析 通过单因素风险回归分析识别与 PFS 相关的因素, 共筛选出 5 项指标与疾病进展风险显著相关。Ann Arbor 分期, III ~ IV 期 ($HR=2.534, P=0.003$), 体重指数 ≥ 25 ($HR=2.618, P<0.001$) 和合并 MetS ($HR=2.457, P=0.001$) 均与较差的 PFS 显著相关; 而使用利妥昔单抗/奥妥珠单抗 ($HR=0.515, P=0.016$), 进行维持治疗 ($HR=0.465, P=0.020$) 均显示出显著的疾病进展保护作用, 见表 4。同样基于单因素分析中显著相关的变量建立一个多

因素回归模型。多因素回归模型分析显示, Ann Arbor 分期, III ~ IV 期 ($HR=2.900, P<0.001$) 和 MetS ($HR=2.464, P=0.001$) 显著与较短的 PFS 相关, 而使用利妥昔单抗/奥妥珠单抗 ($HR=0.513, P=0.017$), 进行维持治疗 ($HR=0.372, P=0.003$) 保持其保护作用。因此, Ann Arbor 分期高、未使用利妥昔单抗/奥妥珠单抗、未进行维持治疗和合并 MetS 的患者较快发生疾病进展, 与较差的 PFS 显著相关, 是 PFS 的独立预后因素, 见表 5。

表4 PFS的单因素回归分析
Table 4 Univariate regression analysis for PFS

变量	回归系数	标准误	Wald χ^2 值	P 值	HR 值	95%CI
年龄	0.193	0.312	0.385	0.535	1.213	0.659~2.235
性别	0.186	0.279	0.444	0.505	1.205	0.697~2.082
Ann Anbor 分期	0.930	0.313	8.797	0.003	2.534	1.371~4.684
B 症状	0.126	0.366	0.119	0.731	1.134	0.553~2.325
FLIPI	0.206	0.305	0.454	0.501	1.228	0.675~2.234
FLIPI>2	0.297	0.472	0.395	0.530	1.345	0.533~3.393
ki67	0.010	0.470	0.504	0.984	1.010	0.402~2.538
结外器官受累数量	0.513	0.434	1.401	0.236	0.598	1.400~0.256
骨髓受累	0.339	0.295	1.322	0.250	1.403	0.788~2.499
$\beta 2$ -微球蛋白	0.323	0.385	0.704	0.402	1.381	0.650~2.934
Mets	0.899	0.278	10.446	0.001	2.457	1.424~4.238
乳酸脱氢酶	0.323	0.385	0.704	0.402	1.381	0.650~2.934
血红蛋白	0.621	0.407	2.331	0.127	0.537	0.242~1.193
最大包块直径	0.640	0.434	2.168	0.141	0.527	0.225~1.236
淋巴结受累数量	0.288	0.291	0.984	0.321	1.334	0.755~2.360
利妥昔单抗/奥妥珠单抗	-0.664	0.277	5.763	0.016	0.515	0.299~0.885
维持治疗	-0.766	0.329	5.430	0.020	0.465	0.244~0.885
体重指数	0.962	0.277	12.087	<0.001	2.618	1.522~4.503
空腹血糖	0.475	0.295	2.592	0.107	1.608	0.902~2.867

表5 PFS的多变量Cox回归分析
Table 5 Multivariate Cox regression analysis for PFS

变量	回归系数	标准误	Wald χ^2 值	P 值	HR 值	95%CI
维持治疗	-0.989	0.338	8.573	0.003	0.372	0.192~0.721
利妥昔单抗/奥妥珠单抗	-0.668	0.280	5.684	0.017	0.513	0.296~0.888
Mets	0.902	0.282	10.206	0.001	2.464	1.417~4.285
Ann Anbor 分期	1.065	0.321	10.992	<0.001	2.900	1.545~5.441

2.3 MetS与生存 采用K-M法计算和分析患者的生存曲线,以评估MetS对患者生存结局的影响。结果显示,MetS组中位生存时间为129.0个月,无MetS组未达到中位生存时间(生存曲线未降至50%),2组差异有统计学意义(HR=3.543,95%CI:1.526~8.225, $P=0.003$)(图1A)。表明MetS与较差的生存预后显著相关。此外,MetS组患者病死率显著高于无MetS组(26.4% vs. 11.4%, $\chi^2=6.577$, $P=0.010$),进一步支持了MetS作为不良预

后因素的作用。在对PFS的分析中发现,MetS组患者复发或疾病进展的风险显著高于无MetS组(43.4% vs. 16.4%, $\chi^2=9.314$, $P=0.002$)。MetS组患者中位PFS为79.4个月,无MetS组未达到中位PFS时间(生存曲线未降至50%),2组差异有统计学意义(HR=2.942,95%CI:1.562~5.540, $P<0.001$)。这一结果表明,MetS不仅与总生存期缩短相关,还与疾病进展加速显著相关(图1B)。

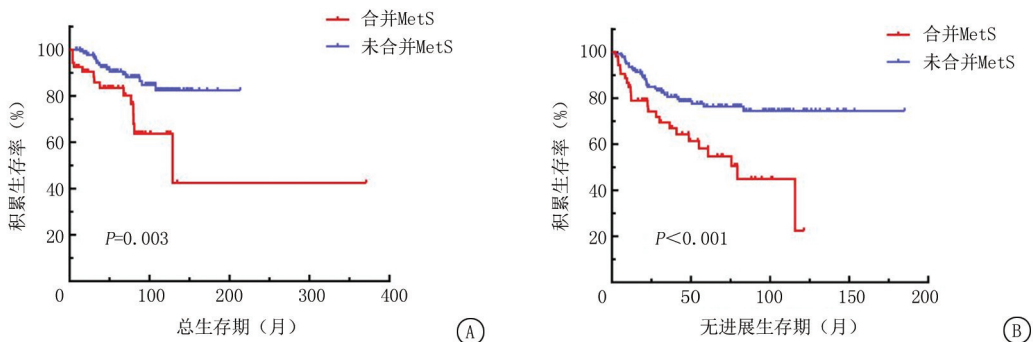


图1 根据MetS分组的K-M生存曲线

A.OS;B.PFS

Figure 1 K-M survival curves by MetS grouping

2.4 FLIPI 联合 MetS 与生存 根据 FLIPI 评分与 MetS 将患者分为 4 组,分别为无 MetS 且 FLIPI 评分为 0~2 分组、有 MetS 且 FLIPI 评分为 0~2 分组、无 MetS 且 FLIPI 评分为 3~5 分组和有 MetS 且 FLIPI 评分为 3~5 分组。计算 4 组 OS 和 PFS 的生存曲线,结果发现:4 组 OS 差异有统计学意义 ($P < 0.001$)。其中无 MetS 且 FLIPI 评分为 0~2 分组的中位 OS 最长,有 MetS 且 FLIPI 评分为 3~5 分组的中位 OS 最短。有 MetS 且 FLIPI 评分为 0~2 分组和无 MetS 且 FLIPI 评分为 3~5 分组的中位 OS 时间相差不多。随后对 FLIPI 评分相同的各亚组间分别进行比较,发现当患者的 FLIPI 评分为低危组(0~2 分组)时,与无 MetS 患者相比, MetS 患者的 OS 显著缩短,差异有统计学意义 ($HR = 4.999, 95\% CI: 1.532 \sim 16.320, P = 0.007$);而高危组(3~5 分组)的 PFS 组间差异无统计学意义(图 2)。

对 PFS 的相关分析显示 4 组 PFS 差异有统计学意义 ($P < 0.001$),且和中位 OS 相似,无 MetS 且 FLIPI 评分为 0~2 分组的中位 PFS 最长,有 MetS 且 FLIPI 评分为 3~5 分组的中位 PFS 最短。同样对 FLIPI 评分相同的各亚组间分别进行比较,发现当患者的 FLIPI 评分为高危组时,与无 MetS 的患者相比, MetS 患者的 PFS 显著缩短,差异有统计学意义 ($HR = 3.003, 95\% CI: 1.030 \sim 8.756, P = 0.044$)。而低危组的 PFS 组间差异无统计学意义 ($P > 0.05$)(图 3)。

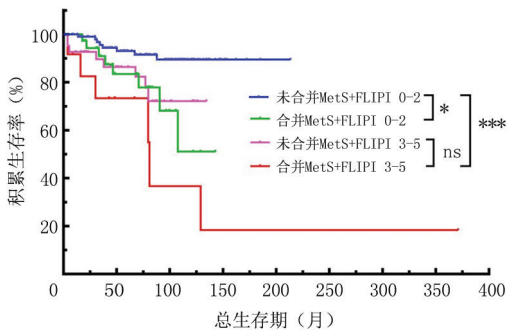


图 2 根据 MetS 和 FLIPI 分组的 OS 的 Kaplan-Meier 生存曲线

*** 表示 P 值 < 0.001 * 表示 P 值 < 0.05 , ns 表示 P 值 > 0.05

Figure 2 Kaplan-Meier survival curves of OS grouped by MetS and FLIPI

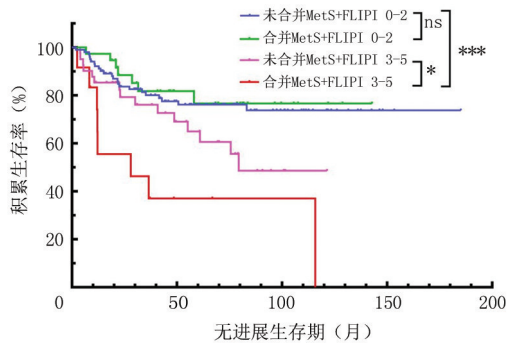


图 3 根据 MetS 和 FLIPI 分组的 PFS 的 Kaplan-Meier 生存曲线

*** 表示 P 值 < 0.001 * 表示 P 值 < 0.05 ns 表示 P 值 > 0.05

Figure 3 Kaplan-Meier survival curves of PFS grouped by MetS and FLIPI

3 讨 论

FL 是一种惰性(低度恶性)但不可治愈的血液淋巴系统恶性肿瘤。尽管抗 CD20 疗法的引入显著提高了其生存率^[4](5 年 PFS 率和 5 年 OS 率分别为 61% 和 89%^[2]),但仍有约 20% 的患者在一线治疗后 24 个月内出现疾病进展(POD24),其生存率显著降低^[12]。早期进展患者(尤其是发生组织学转化的患者)属于高风险人群^[13]。因此,迫切需要更多、更精准的预后指标来确定导致疾病进展的因素,进一步细化患者的个体风险分层,以便制定更为精准的治疗策略,提高患者的生存率和生活质量。

MetS 包括一系列病理状态,例如肥胖(尤其是腹部肥胖)、糖尿病病史或空腹血糖升高、血脂异常和高血压。但 MetS 的确切发病机制目前尚未完全明晰,当前的研究共识普遍认为,其发病是环境、遗传以及免疫因素之间复杂且动态的交互作用结果^[14-15]。胰岛素抵抗在 MetS 的发生与发展过程中扮演着核心病理生理角色。具体而言,胰岛素抵抗会导致机体对胰岛素介导的葡萄糖代谢反应减弱,即胰岛素的降糖效能受损,从而触发代偿性高胰岛素血症。这一系列病理生理变化进一步参与了 MetS 的复杂病理进程^[16-18]。胰岛素与细胞表面的胰岛素样生长因子受体结合后,可通过促进细胞增殖参与多种恶性肿瘤的发生发展^[19]。MetS 与多种癌症的不良预后显著相关。例如,Chlebowski 等^[20] 研究显示, MetS 和肥胖状态对乳腺癌受体亚型及死亡风险存在独立但差异性的负面影响,提示两者均可作为乳腺癌预测和预防的独立干预靶点。Zhou 等^[21] 研究进一步证实, MetS 增加了接受新辅助化

疗的乳腺症患者复发及死亡风险。有数据^[22]表明, MetS与子宫内膜癌发生风险升高显著相关。Lu等^[23]研究进一步证实了这一关联,发现 MetS不仅增加结直肠癌的发病风险,还会显著提升患者的全因病死率和癌症特异性病死率。此外,Zhang等^[24]研究发现, MetS与肾透明细胞癌病理分期升高密切相关,而 Li等^[25]研究显示, MetS会显著增加肺癌风险,这一效应在女性和吸烟者中尤为突出。值得注意的是,流行病学研究还发现,儿童癌症(如急性淋巴细胞白血病、中枢神经系统肿瘤和淋巴瘤)的幸存者更易出现 MetS的临床特征,并伴有心血管疾病风险升高的趋势^[26]。这些发现共同强调了 MetS在癌症发生发展及预后中的重要作用。

尽管 MetS与弥漫大 B 细胞淋巴瘤、结直肠癌等侵袭性肿瘤的不良预后关联已有较多报道,但其对 FL 这类惰性淋巴瘤的影响尚未明确。本研究首次系统评估了 MetS 对 FL 预后的影响,揭示了若干独特发现:在这项调查中,通过分析哈尔滨医科大学附属肿瘤医院最初诊断为 FL 的 193 例患者进行了一项回顾性研究,探讨 MetS 对 FL 的预后影响及其与临床病理特征的相关性。单变量分析显示 MetS 与患者 Ann Arbor 分期、累及淋巴结区数量之间存在显著相关性。MetS 组患者往往表现为更晚期的临床分期和更多的淋巴结区域受累。MetS 可能通过多种机制促进癌症的进展,导致更高的临床分期。首先,胰岛素抵抗和高胰岛素血症可激活胰岛素样生长因子 1 受体和 PI3K/AKT/mTOR 等促增殖信号通路,加速肿瘤生长^[27]。其次,慢性炎症状态及相关信号通路[如白细胞介素(interleukin, IL)-1 信号通路]在代谢性疾病的发生发展中起重要作用^[28],而持续存在的炎症状态(表现为 IL-6、肿瘤坏死因子 α 等炎症因子水平升高)可能促进肿瘤微环境的免疫逃逸,增强肿瘤的侵袭性^[29-30]。此外,肥胖相关的脂肪因子(如瘦素水平升高)可能进一步刺激肿瘤细胞增殖和转移^[31]。

本研究通过 Cox 回归分析证实, MetS 是 FL 患者 OS 和 PFS 的独立预后因素。单因素分析显示, 7 个因素(年龄 >60 岁、晚期分期、FLIPI >2 分、体重指数 ≥ 25 、空腹血糖升高、未维持治疗、MetS)与较差 OS 相关;多因素分析确认未维持治疗、FLIPI >2 和 MetS 为 OS 独立危险因素。PFS 分析同样显示晚期分期、未使用 CD20 单抗、未维持治疗和 MetS 是其独立预后因素。这些结果一致表明 MetS 显著影响 FL 患者生存结局。K-M 分析进一

步验证了 MetS 的预后价值:首先, K-M 曲线证实 MetS 与 FL 患者不良预后之间存在显著关联,并且复发风险增加($P < 0.001$)。其次,基于 FLIPI 评分和 MetS 状态的风险分层显示:FLIPI 高危+MetS 组预后最差, FLIPI 低危+无 MetS 组预后最佳。最后,亚组分析发现:FLIPI 低危组中, MetS 患者 OS 显著缩短($P < 0.05$), FLIPI 高危组中, MetS 患者 PFS 明显恶化($P < 0.05$)。FL 作为一种典型的惰性 B 细胞淋巴瘤,其肿瘤微环境具有显著特征。近年研究表明,在滤泡淋巴瘤等血液系统恶性肿瘤中, PI3K 信号通路常常出现异常激活,这主要是由于 PI3K 基因突变、扩增或上游信号分子的异常导致。这种异常激活促进了淋巴瘤细胞的增殖和存活,而 MetS 相关的胰岛素抵抗和高胰岛素血症可能通过 PI3K/AKT/mTOR 通路进一步强化这一代谢特征,从而推动了疾病的发生和发展^[27,32]。本研究发现, MetS 组患者 PFS 显著缩短可能与此机制相关。对于亚组分析结果,推测在 FLIPI 低危组中 MetS 显著缩短 OS,可能是由于低危患者的长期预后更多受非淋巴瘤因素(如心血管事件、糖尿病并发症)影响,而 MetS 加速了这些合并症的进展,导致 OS 下降。此外,低危患者通常接受较轻的治疗(如单药利妥昔单抗或观察等待), MetS 相关的慢性炎症和胰岛素抵抗可能促进微小残留病灶的持续存在,增加远期复发和继发恶性肿瘤风险,进一步恶化 OS。而在 FLIPI 高危组中, MetS 主要影响 PFS,可能是因为高危患者的肿瘤生物学更具侵袭性, MetS 通过促炎微环境(如 IL-6、瘦素升高)和胰岛素/胰岛素样生长因子 1 信号通路进一步刺激肿瘤增殖,导致早期复发或治疗耐药。但由于高危患者本身预后较差,且常接受高强度治疗, MetS 对 OS 的影响可能被疾病本身的快速进展所掩盖,因而 PFS 差异更显著^[33]。这些结果提示,将 MetS 纳入现有 FLIPI 评分系统可优化风险分层,尤其对于 FLIPI 高危合并 MetS 的“双重高危”患者,应考虑代谢干预联合靶向治疗的综合管理策略。

尽管本研究提供了关于 MetS 与 FL 预后关系的重要见解,但仍存在一定的局限性。首先,由于许多 FL 患者在治疗前缺乏完整、详细的血脂相关临床资料,这也使得无法评估患者在治疗前是否合并 MetS。为保证临床资料的真实性和完整性,严格按照排除和排除指标筛选 FL 患者,从而排除了大量初步诊断为 FL 的患者。这也使得纳入患者队列的规模相对较小,这可能限制了统计学效力,尤其是在

亚组分析中,可能导致某些潜在的显著性差异未能被检测到。其次,本研究未对联合 MetS 的 FL 患者进行随访,以评估在治疗期间使用降糖、抗高血压或降脂药物,以及药物的选择和应用是否影响患者接受维持治疗的时间和 MetS 的预后影响。有研究发现,他汀类药物的使用与结肠癌患者全因病死率及癌症特异性病死率的显著降低相关,可提高患者生存率^[34]。最后,作为一项回顾性研究,本研究不可避免地存在回忆偏差和选择性偏倚,这可能影响结果的准确性和普适性。未来的研究应在更大的患者队列中以及前瞻性研究中进一步验证 MetS 与 FL 预后的关系,并结合分子生物学技术探索其内在的病理生理机制,为开发新的治疗靶点和个体化治疗策略提供科学依据。这些研究方向不仅有助于进一步细化 FL 患者的预后分层,还可能为改善患者生存结局提供新的治疗思路。

综上所述, MetS 与 OS 和 PFS 均显著且独立相关。并且本研究还进行了将 FLIPI 与 MetS 结合的亚组分析,结果亦表明 MetS 在预测 FL 患者的预后方面具有重要作用。如在疾病治疗过程中通过健康教育、药物干预等方式限制 MetS 因素的继续发展或转变为非 MetS 状态,则更有可能进一步改善患者的预后。MetS 的预后效能可以补充现有的 FL 风险预测模型。并且 MetS 的组分都是常用的临床指标,无需额外检查,因此具有很强的临床实用性。

[参考文献]

- [1] Gordon MJ, Smith MR, Nastoupil LJ. Follicular lymphoma: The long and winding road leading to your cure? [J]. *Blood Rev*, 2022, 57: 100992.
- [2] 中国抗癌协会血液肿瘤专业委员会, 中华医学会血液学分会淋巴细胞疾病学组. 中国滤泡性淋巴瘤诊断与治疗指南(2023年版)[J]. *中华血液学杂志*, 2023, 44(7): 529-534.
- [3] Li ZH, Zhang MY, Federico M, et al. Early histological transformation of follicular lymphoma to diffuse large B-cell lymphoma indicating adverse survival: A population-based analysis and validation[J]. *Cancer*, 2024, 130(19): 3321-3332.
- [4] Kridel R. Follicular lymphoma: Contemporary clinical management with a focus on recent therapeutic advances[J]. *Korean J Intern Med*, 2025, 40(3): 371-393.
- [5] Cheng SJ, Liu YY. Advances in personalized treatment and prognostic factors of follicular lymphoma [J]. *Curr Treat Option On*, 2025, 26(4): 313-330.
- [6] Norton L, Shannon C, Gastaldelli A, et al. Insulin: The master regulator of glucose metabolism[J]. *Metabolism*, 2022, 129: 155142.
- [7] Rivadeneyra-Dominguez E, Diaz-Vallejo JJ, Prado-Bobadilla

- AG, et al. A comparative study of metabolic syndrome using NCEP-ATP III and IDF criteria in children and its relationship with biochemical indicators in Huatusco, Veracruz, Mexico[J]. *Children (Basel)*, 2023, 10(3): 473.
- [8] Ndumele CE, Neeland IJ, Tuttle KR, et al. A synopsis of the evidence for the science and clinical management of Cardiovascular-Kidney-Metabolic (CKM) Syndrome: A scientific statement from the American Heart Association[J]. *Circulation*, 2023, 148(20): 1636-1664.
- [9] Park JH, Han K, Hong JY, et al. Changes in metabolic syndrome status are associated with altered risk of pancreatic cancer: A nationwide cohort study[J]. *Gastroenterol*, 2022, 162(2): 509-520.
- [10] Xiong W, Li L, Hui X, et al. The effect of metabolic syndrome on prognosis of diffuse large B-cell lymphoma[J]. *Clin Transl Oncol*, 2024, 26(9): 2240-2249.
- [11] Zhan Z, Zeng Y, Xu S, et al. Long-term trends in the burden of cancer attributable to high body mass index in China from 1990 to 2021[J]. *Front Nutr*, 2025, 12: 1606747.
- [12] Day JR, Larson MC, Durani U, et al. Treatment patterns and outcomes in follicular l-ymphoma with POD24: An analysis from the LEO Consortium[J]. *Blood Adv*, 2025, 9(5): 1013-1023.
- [13] Tobin JWD, Chowdhury R, Salvaris R, et al. The nature of high-risk defining events in follicular lymphoma determines overall survival[J]. *Blood*, 2023, 142: 1671.
- [14] Baars DP, Fondevila MF, Meijnikman AS, et al. The central role of the gut microbiota in the pathophysiology and management of type 2 diabetes[J]. *Cell Host Microbe*, 2024, 32(8): 1280-1300.
- [15] Palmer CS. Innate metabolic responses against viral infections [J]. *Nat Metab*, 2022, 4(10): 1245-1259.
- [16] Lee W. MicroRNA, insulin resistance, and metabolic disorders [J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(24): 16215.
- [17] Tiwari U, Akhtar S, Mir SS, et al. SREBP-1 in obesity-induced breast cancer: mechanisms and therapeutic perspectives[J]. *Mol Biol Rep*, 2025, 52(1): 663.
- [18] Zheng L, Zeng A, Liu L, et al. Metabolic syndrome: Molecular mechanisms and therapeutic interventions[J]. *Mol Biomed*, 2025, 6(1): 59.
- [19] Belladelli F, Montorsi F, Martini A. Metabolic syndrome, obesity and cancer risk[J]. *Curr Opin Urol*, 2022, 32(6): 594-597.
- [20] Chlebowski RT, Aragaki AK, Pan K, et al. Breast cancer incidence and mortality by metabolic syndrome and obesity: The women's health initiative[J]. *Cancer*, 2024, 130(18): 3147-3156.
- [21] Zhou Z, Zhang Y, Li Y, et al. Metabolic syndrome is a risk factor for breast cancer patients receiving neoadjuvant chemotherapy: A case-control study[J]. *Front Oncol*, 2023, 12: 1080054.
- [22] Marin AG, Filipescu A, Vladareanu R, et al. Metabolic

- syndrome and survival outcomes in endometrial cancer[J]. *Cureus*,2024,16(5): e60324.
- [23] Lu B, Qian JM, Li JN. The metabolic syndrome and its components as prognostic factors in colorectal cancer: A Meta-analysis and systematic review[J]. *J Gastroen Hepatol*, 2022,38(2):187-196.
- [24] Zhang Q, Chen P, Tian R, et al. Metabolic syndrome is an independent risk factor for fuhrman grade and TNM stage of renal clear cell carcinoma[J]. *Int J Gen Med*, 2022, 15: 143-150.
- [25] Li M, Cao SM, Dimou N, et al. Association of metabolic syndrome with risk of lung cancer: A population-based prospective cohort study[J]. *Chest*,2023,165(1):213-223.
- [26] Schuster AK, Voigt AM, Jäger T, et al. Altered retinal vasculature in childhood cancer survivors: Data from the German CVSS-study[J]. *Acta Ophthalmol*, 2025, 103(4): 231-239.
- [27] Kounatidis D, Vallianou NG, Karampela I, et al. Anti-diabetic therapies and cancer: From bench to bedside [J]. *Biomolecules*, 2024, 14(11): 1479.
- [28] Vivanco-Rojas Ó, Ramírez-Hernández E, Zenteno E, et al. Characterization of corneal and retinal changes in a metabolic syndrome model in young and adult mice[J]. *Exp Eye Res*, 2025, 258: 110496.
- [29] Orange ST, Leslie J, Ross M, et al. The exercise IL-6 enigma in cancer[J]. *Trend Endocrin Met*, 2023, 34(11): 749-763.
- [30] Brierly G, Celentano A, Breik O, et al. Tumour necrosis factor alpha (TNF- α) and oral squamous cell carcinoma [J]. *Cancers*, 2023, 15(6): 1841.
- [31] Caruso A, Gelsomino L, Panza S, et al. Leptin: A heavyweight player in obesity-related cancers[J]. *Biomolecules*, 2023, 13(7): 1084.
- [32] Wang H, Feng J, Liu Y, et al. Phase II study of novel orally PI3K α/δ inhibitor TQ-B3525 in relapsed and/or refractory follicular lymphoma[J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2024, 9(1): 99.
- [33] Dormo R, Chauvie S, Minoia C, et al. Total metabolic tumor volume is a strong independent prognostic factor in follicular lymphomas: Results from a sub-study of the FOLL12 trial [J]. *Am J Hematol*, 2025, 100(7): 1196-1204.
- [34] Mohammadian M, Mohammadian-Hafshejani A. The relationship between statins and survival of colorectal cancer [J]. *Iran J Public Health*, 2023, 52(5): 1097-1098.

(本文编辑:赵丽洁)