

输血对首次诊断多发性骨髓瘤患者预后的影响

李光¹ 任婧婧¹ 张韵洁¹ 谢佳¹ 牟佼¹ 高飞¹ 戴进前¹ 宋艳萍¹

[摘要] 目的:研究输血对初诊多发性骨髓瘤(MM)患者预后的影响。方法:采用匹配病例对照研究方法,将2012-06—2016-12首次诊断的84例MM患者根据是否输血分为输血组(42例)和非输血组(42例)。观察各组总生存率(OS)及无进展生存率(PFS)。结果:输血患者的血红蛋白水平比非输血组患者低。输血组患者硼替佐米的使用率更高。单因素分析中采取输血的患者PFS更低;年龄、ISS分期、血小板水平、血红蛋白水平、血清肌酐水平、血清 β_2 -MG、血清钙和沙利度胺药物的使用是OS和PFS的共同影响因素。采用多变量分析,高龄(≥ 60),高血清钙(≥ 2.75 mmol/L)是影响MM患者OS的危险因素,高血小板水平($\geq 100 \times 10^9$ /L)和沙利度胺药物的使用是OS的保护因素。Ig分型和沙利度胺应用是MM患者PFS的独立预后因素。输血不是MM患者OS和PFS的独立预后因素。结论:沙利度胺药物能够有效提高患者的OS和PFS。输血不影响MM患者的PFS以及OS,不是MM患者预后的危险因素。

[关键词] 输血;多发性骨髓瘤;生存分析;预后

doi:10.13201/j.issn.1004-2806-b.2017.12.001

[中图分类号] R733.3 **[文献标志码]** A

Prognosis effect of blood transfusion on multiple myeloma patients

LI Guang REN Jingjing ZHANG Yunjie XIE Jia
MOU Jiao GAO Fei DAI Jinqian SONG Yanping

(Xi'an Central Hospital, Xi'an Institute of Hematology, Xi'an, 710003, China)

Corresponding author; SONG Yanping, E-mail: xjtusyp@163.com

Abstract Objective: To analysis the prognosis effect of blood transfusion on multiple myeloma (MM) patients. **Method:** A case-control study of 84 MM patients who were diagnosed first in our hospital from June 2012 to December 2016 were divided into transfusion group ($n=42$) and non-transfusion group ($n=42$). The overall survival (OS) and progression-free survival (PFS) were observed. **Result:** Hemoglobin levels in patients with transfusion were lower than that in non-transfusion patients. The percentage of bortezomib using was higher in transfusion group. The age, ISS stage, platelet level, hemoglobin level, serum creatinine level, serum β_2 -MG, serum calcium and thalidomide were the common factors of OS and PFS in univariate analysis. In multivariate analysis, older age (≥ 60) and higher serum calcium (≥ 2.75 mmol/L) were the risk factors for OS in MM patients. Higher platelet levels ($\geq 100 \times 10^9$ /L) and use of thalidomide were protection factors for OS. Ig isotype and thalidomide were the independent prognostic factors for PFS in MM patients. Blood transfusion was not an independent prognostic factor for OS and PFS in MM patients. **Conclusion:** Thalidomide could effectively improve OS and PFS in MM patients. Blood transfusion would have no effect on PFS and OS of MM patients, and not be the risk factor for the prognosis of MM patients.

Key words transfusion; multiple myeloma; survival analysis; prognosis

输血是临床或恶性疾病患者的重要治疗手段。在过去几十年中,许多研究表明,输血可改善血液成分水平异常,增加患者接受治疗的耐受能力,但短期和长期不良反应也有报道^[1],几项研究表明,输血的组分 VEGF, PDGF-D, 组织纤溶酶原激活物, TGF- β , IL-2, IFN- γ 和 IL-10 影响肿瘤细胞存活及受体免疫系统^[2-3]。目前在临床研究中,输血对实体瘤患者生存的影响存在争议^[4-8]。在血液恶

性肿瘤中,很少有研究探讨输血与短期或长期不良反应之间的关系^[9-11]。Jaime 等^[11]发现,在急性淋巴细胞性白血病儿童中,输血的产品数量与生存率差相关,这也可能反映了疾病的严重程度。相比之下,Alkayed 等研究显示输血与急性淋巴细胞性白血病患儿的总体生存(OS)或无事件生存(EFS)无关^[9]。目前,我们尚未发现任何研究阐明输血与多发性骨髓瘤(multiple myeloma, MM)患者生存的关系。

在本研究中,我们回顾了首次诊断的MM患者的医疗记录和后续数据,采用1比1匹配病例对

¹西安市中心医院 西安市血液病研究所(西安,710003)
通信作者:宋艳萍, E-mail: xjtusyp@163.com

照研究,通过分析输血与 MM 患者的 OS,无进展生存期(PFS)之间的关系,探究输血对 MM 患者预后的影响。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选择 2012-06—2016-12 来我院首次诊断并治疗的 MM 患者。根据年龄、性别、ISS 分期对患者进行 1 比 1 匹配。排除随访资料缺失的患者。

1.2 研究方法

患者在诱导、巩固、维持治疗期间接受超过 2 单位的红细胞或超过 1 治疗量($\geq 2 \times 10^{11}$ 血小板/单位)血小板或超过 15 mL/kg 新鲜冰冻血浆划分为输血组。其他患者为非输血组。所有血液制品去除白细胞(白细胞数 $< 5 \times 10^5$)。红细胞单位的储存期为 7~21 d。血小板计数和新鲜冰冻血浆的储存期限分别为 5 d 和 1 年。红细胞输血阈值为 60 g/L 血红蛋白,血浆输血阈值为标准上限的 1.3 倍或标准参考范围中点的 1.5 倍凝血筛查试验,预防性血小板阈值为 $10 \times 10^9/L$ 。

1.3 生存分析评价

通过使用国际骨髓瘤工作组标准评估诊断和临床事件终点:如疾病进展和复发。OS:从诊断之日起至死亡或最后随访之日为止,包括任何原因的死亡。PFS:是指肿瘤疾病患者从接受治疗开始,到观察到疾病进展或者发生因为任何原因的死亡之间的这段时间。生存时间到 2016 年 12 月 31 日止。

1.4 统计学方法

比较输血组与非输血组的人口统计学和临床病理特征。分类变量采用 χ^2 检验和连续变量采用的独立 *t* 检验,采用 Kaplan-Meier 法计算 PFS 和 OS,对数秩检验用于分析这些生存曲线之间差异的显著性。利用 Cox 回归模型进行多变量分析,根据单变量分析可能对预后有影响的因素进行调整。所有统计学分析采用 SPSS 19.0 软件进行。双侧 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 患者一般资料比较

随访至 2016 年 12 月 31 日,84 例中死亡 31 例,中位随访时间间隔 20.13 个月(范围 0.4~48.7 个月)。治疗前患者的相关资料和临床病理特征见表 1。与非输血组的患者相比,输血患者的血红蛋白水平较低。通过治疗方案观察到输血组的患者与非输血患者相比硼替佐米的使用较多。2 组之间年龄,性别,Ig 分型,ISS 分期,ECOG,血小板水平,血清白蛋白水平,血清 β_2 -MG,血清乳酸脱氢酶水平,血清钙水平或沙利度胺用量差异无统计学意义,认为 2 组患者基本资料具有可比性,见表 1。

2.2 OS 与 PFS 影响因素的单因素和多因素分析

单因素分析结果显示,随着年龄的增加,ISS 分

期的升高,ECOG 等级的增加,血清 β_2 -MG 水平,血清肌酐,血清钙水平的升高,OS 随之降低。血小板,血红蛋白水平降低,患者的 OS 也降低。接受沙利度胺和硼替佐米治疗的患者比没有接受 2 类药物治疗的患者 OS 更高。另外,血清乳酸脱氢酶水平,血清白蛋白,Ig 分型,性别以及输血与 OS 无关,见表 2,图 1a。

表 1 相关资料及临床病理基本描述 例(%)

项目	输血组 (n=42)	非输血组 (n=42)
年龄/岁		
≥ 60	26(61.9)	26(61.9)
< 60	16(38.1)	16(38.1)
性别		
男	22(52.4)	22(52.4)
女	20(47.6)	20(47.6)
免疫球蛋白分型		
IgG	26(61.9)	27(64.3)
IgA	10(23.8)	9(21.4)
轻链型	6(14.3)	5(11.9)
其他	0	1(2.4)
ISS 分期		
I	3(7.1)	3(7.1)
II	19(45.2)	19(45.2)
III	20(47.7)	20(47.7)
ECOG		
0~1	32(76.2)	30(71.4)
2~4	10(23.8)	12(28.6)
血小板/ $(\times 10^9 \cdot L^{-9})$		
≥ 100	32(76.2)	37(88.1)
< 100	10(23.8)	5(11.9)
血红蛋白/ $(g \cdot L^{-1})$		
≥ 100	0	23(54.8)
< 100	42(100)	19(45.2)
血清肌酐/ $(\mu mol \cdot L^{-1})$		
≥ 177	14(33.3)	7(16.7)
< 177	28(66.7)	35(83.3)
血清白蛋白/ $(g \cdot L^{-1})$		
≥ 35	8(19.0)	10(23.8)
< 35	34(81.0)	32(76.2)
血清 β_2 -MG/ $(\mu mol \cdot L^{-1})$		
≥ 5.5	20(47.6)	23(54.8)
< 5.5	22(52.4)	19(45.2)
血清乳酸脱氢酶/ $(IU \cdot ml^{-1})$		
≥ 245	8(19.0)	8(19.0)
< 245	34(81.0)	34(81.0)
血清钙/ $(mmol \cdot L^{-1})$		
≥ 2.75	6(14.3)	5(11.9)
< 2.75	36(85.7)	37(88.1)
硼替佐米使用		
是	32(76.2)	23(54.8)
否	10(23.8)	19(45.2)
沙利度胺使用		
是	34(81.0)	35(83.3)
否	8(19.0)	7(16.7)

ISS:国际分段系统; ECOG:东方肿瘤协作组。

表 2 MM 患者相关资料与临床病理特征与生存时间的相关性的单因素分析

项目	例数	OS (平均值)	PFS (平均值)
年龄			
≥60	52	20.345	16.396
<60	32	28.207 ¹⁾	20.109 ¹⁾
性别			
男	44	24.312	17.799
女	40	22.533	16.222
免疫球蛋白分型			
IgG	53	22.512	16.227
IgA	19	24.421	19.657
轻链型	11	21.908	18.731
其他	1	—	33.729 ¹⁾
ISS 分期			
I	6	29.109	22.851
II	38	28.496	21.33
III	40	15.161 ¹⁾	11.745 ¹⁾
ECOG			
0~1	62	25.014	18.891
2~4	22	17.032 ¹⁾	14.516
血小板/($\times 10^9 \cdot L^{-1}$)			
≥100	69	25.258	19.406
<100	15	15.339 ¹⁾	10.476 ¹⁾
血红蛋白/($g \cdot L^{-1}$)			
≥100	26	22.756	21.219
<100	58	16.599 ¹⁾	16.829 ¹⁾
血清肌酐/($\mu mol \cdot L^{-1}$)			
≥177	21	13.598	10.299
<177	63	26.645 ²⁾	20.364 ²⁾
血清白蛋白/($g \cdot L^{-1}$)			
≥35	18	25.398	20.016
<35	66	23.367	17.631
血清 β_2 -MG/($\mu mol \cdot L^{-1}$)			
≥5.5	43	15.167	11.988
<5.5	41	28.167 ²⁾	21.367 ²⁾
血清乳酸脱氢酶/($IU \cdot ml^{-1}$)			
≥245	16	18.798	14.539
<245	68	24.169	19.013
血清钙/($mmol \cdot L^{-1}$)			
≥2.75	11	13.527	11.982
<2.75	73	25.432 ¹⁾	19.012 ¹⁾
硼替佐米使用			
是	55	25.866	18.799
否	29	22.491 ¹⁾	16.856
沙利度胺使用			
是	69	26.733	20.432
否	15	12.802 ²⁾	9.617 ²⁾
是否输血			
是	42	22.399	14.962
否	42	24.958	20.091 ¹⁾

与第一层相比进行独立样本 t 检验, ¹⁾ $P < 0.05$; 与每类别第一层进行独立 t 检验, ²⁾ $P < 0.01$ 。

患者的 PFS 的单因素结果显示: 高龄、ISS 分期高、高血清肌酐、高血清 β_2 -MG、高血清钙水平的患者 PFS 较低。Ig 分型中其他类型的患者的 PFS

比 IgG、IgA 和轻链型的患者更长。采取输血、血小板、血红蛋白低低的患者 PFS 更低。采取沙利度胺治疗的患者 PFS 较未采用沙利度胺治疗患者的 PFS 高, 见表 2, 图 1b。

采用多变量分析各因素对 OS 以及 PFS 的影响结果显示, 高龄, 高血清钙是影响 MM 患者 OS 的危险因素, 高血小板水平和沙利度胺药物的使用是 OS 的保护因素。Ig 分型和沙利度胺应用是 MM 患者 PFS 的独立预后因素。输血不是 MM 患者 PFS 的独立预后因素, 表 3。

3 讨论

MM 是一种不可治愈的浆细胞疾病, 其特征在于骨髓中恶性单克隆浆细胞的增殖, 占血液恶性肿瘤的 10%^[12-13]。这个比例预计会由于人口老化而增加^[14]。通过恶性单克隆浆细胞增殖诱导的骨髓造血功能的抑制和化疗的治疗增加了输血的可能性。因此, 输血是治疗 MM 的重要手段。

几项研究表明, 储存的血液含有可能调节免疫细胞, 导致免疫抑制或促进肿瘤细胞存活的因素^[2,15]。然而, 输血对恶性疾病患者生存的影响仍有争议^[4-9,11]。在实体肿瘤文献中, 有几项研究发现, 红细胞输血是消化系统, 泌尿系统或呼吸系统癌症患者生存的独立的不良预后因素^[4,6,7,16-20]。然而, 其他报道认为输血不影响胃癌或肾细胞癌患者的生存^[5,8]。在血液恶性肿瘤患者中输血的效果目前存在争议^[9,11], 关于输血对急性淋巴细胞白血病的影 响, 目前尚未看到相关报道。由于自体骨髓造血干细胞移植 (ASCT) 可能会增加输血的需求, 我们包括 84 例新诊断的具有完整随访资料的患者, 并没有接受 ASCT。排除 32 例新诊断的因采取 ASCT 治疗的完全随访资料的患者。在本研究中, 我们发现, 患者中与 OS 相关的因素有: 年龄, ISS 分期, ECOG 等级, 血清 β_2 -MG 水平, 血清肌酐, 血清钙水平, 血小板, 血红蛋白水平。接受沙利度胺治疗的患者比没有沙利度胺治疗的患者 OS 更高。另外, 硼替佐米的使用, 血清乳酸脱氢酶水平, 血清白蛋白, Ig 分型, 性别以及输血与 OS 无关。患者的 PFS 的单因素结果显示: 高龄、ISS 分期高、高血清肌酐、高血清 β_2 -MG、高血清钙水平的患者 PFS 较低。Ig 分型中其他类型的患者的 PFS 比 IgG、IgA 和轻链型的患者更长。采取输血、血小板、血红蛋白低低的患者 PFS 更低。采取沙利度胺治疗的患者 PFS 较未采用沙利度胺治疗患者的 PFS 高。通过多变量分析显示, 输血并不是 MM 患者 PFS 的独立预后因素。沙利度胺药物的使用是 OS 和 PFS 的保护因素。通过以上结果可知, 与非输血的患者组相比, ISS 分期升高, 低血红蛋白和低血小板水平, 输血组的患者由于肾功能不全导致 OS 和 PFS 低。同时, 通过硼替佐米的使用带来的保护

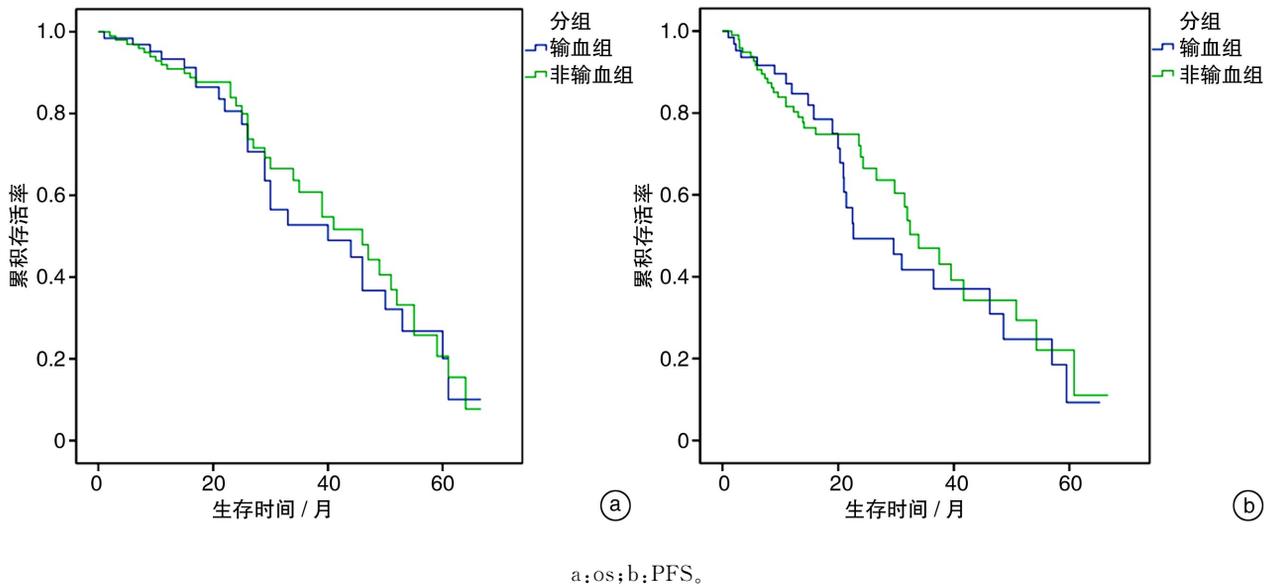


图 1 输血组与非输血组 OS 及 PFS 生存曲线

表 3 MM 患者人口统计学与临床病理特征与生存时间的相关性的多变量分析

协变量	OS HR 95%CI	P 值	PFS HR 95%CI	P 值
年龄/岁	1.006~1.046	0.009	N/A	N/A
免疫球蛋白分型	N/A	N/A	0.644~0.939	0.016
ISS 分期	0.659~1.495	0.711	0.613~1.524	0.726
血小板/($\times 10^9 \cdot L^{-9}$)	0.459~0.943	0.031	0.429~1.031	0.087
血清肌酐/($\mu mol \cdot L^{-1}$)	0.981~2.169	0.069	0.986~2.163	0.068
血清 β_2 -MG/($\mu mol \cdot L^{-1}$)	0.659~2.522	0.491	0.829~3.167	0.133
血清钙/($mmol \cdot L^{-1}$)	1.151~3.102	0.019	0.843~2.193	0.233
沙利度胺使用	0.298~0.792	0.034	0.287~0.778	0.031
是否输血	N/A	N/A	0.749~1.491	0.856

作用,输血对 MM 患者生存的负面影响减弱,导致输血组与不输血组之间的 OS 差异无统计学意义。通过发现硼替佐米在输血组中的使用率高于非输血组,发现硼替佐米改善患者的存活^[21]。如果采用荧光原位杂交(FISH)或细胞遗传学等方法分析一些预后因素,可能影响单变量和多变量生存分析的结果。此外,硼替佐米的使用引起的造血功能衰竭可能导致更高的输血需求,对输血与 MM 患者生存关系的分析可能存在影响。

输血是接受化疗的 MM 患者的重要治疗方法。严重缺血引起的缺氧可降低患者化疗耐受性,影响一些药物如环磷酰胺和多柔比星的细胞毒作用,降低肿瘤细胞对化疗药物的敏感性^[22]。同时,血浆中的蛋白质可能作为药物载体,也可能影响药物在体内的代谢和细胞毒性^[23-24]。目前,有关输血阈值(包括红细胞)的指南因国家而异。在中国,非手术患者的红细胞输血阈值为 60 g/L,手术患者血红蛋白为 70 g/L。美国对于没有潜在心脏病的患者,推荐使用(70~80)g/L 的血红蛋白阈值,对于潜在的心脏病患者,推荐使用阈值为 80 g/L 的血

红蛋白或更低的血红蛋白^[1]。在美国和中国的指导方针中,在输入红细胞的决定中应考虑患者的临床情况和对贫血的反应。其他血液制品也存在类似的问题。在我们的研究中,虽然输血与 MM 患者 PFS 降低有关,但并不是 PFS 和 OS 的独立影响因素。目前本研究中 MM 患者缺乏预后相关的指标,如 FISH 或细胞遗传学以及输血对肿瘤患者生存的无限期影响^[4-8]。我们认为,需要更多的前瞻性研究提供更多的临床特征和治疗效果,以评估输血对 MM 患者的影响,以便制定针对 MM 患者的输血适用范围。

近年来,一些研究表明,促红细胞生成素类药物(ESAs)的使用可以增加化疗期间良好耐受性的 MM 患者的血红蛋白水平,并可能导致红细胞输血减少^[25]。因此,推荐 ESAs 作为输血辅助剂或替代 MM 治疗方法,以增加患者化疗耐受性并减少血液制品的消耗。

参考文献

[1] Ejaz A, Spolverato G, Kim Y, et al. Impact of blood transfusions and transfusion practices on long-term

- outcome following hepatopancreaticobiliary surgery [J]. *J Gastrointest Surg*, 2015, 19: 887-896.
- [2] Cata J P, Wang H, Gottumukkala V, et al. Inflammatory response, immunosuppression, and cancer recurrence after perioperative blood transfusions[J]. *Br J Anaesth*, 2013, 110: 690-701.
- [3] 隋鑫, 赵丹, 林红梅, 等. 放疗联合免疫治疗癌症的研究进展[J]. *中华放射肿瘤学杂志*, 2016, 25(10): 1135-1138.
- [4] Elmi M, Mahar A, Kagedan D, et al. The impact of blood transfusion on perioperative outcomes following gastric cancer resection: an analysis of the American College of Surgeons National Surgical Quality Improvement Program database[J]. *Can J Surg*, 2016, 59: 322-322.
- [5] Park YH, Kim YJ, Kang SH, et al. Association between perioperative blood transfusion and oncologic outcomes after curative surgery for renal cell carcinoma[J]. *J Cancer*, 2016, 7: 965-965.
- [6] Squires MH, Kooby DA, Poultsides GA, et al. Effect of perioperative transfusion on recurrence and survival after gastric cancer resection: a 7-institution analysis of 765 patients from the US Gastric Cancer Collaborative[J]. *J Am Coll Surg*, 2015, 221: 767-777.
- [7] Sui W, Onyeji IC, Matulay JT, et al. Perioperative blood transfusion predicts short term morbidity after nephrectomy[J]. *Can J Urol*, 2016, 23: 8348-8355.
- [8] Zhou HY, Yi W, Wang J, et al. Association of perioperative allogeneic blood transfusions and prognosis of patients with gastric cancer after curative gastrectomy [J]. *Am J of Surg*, 2014, 208: 80-87.
- [9] Alkayed K, Al Hmood A, Madanat F. Prognostic effect of blood transfusion in children with acute lymphoblastic leukemia[J]. *Blood Res*, 2013, 48: 133-138.
- [10] Heddle NM, Cook RJ, Arnold DM, et al. Effect of short-term vs. long-term blood storage on mortality after transfusion[J]. *N Engl J Med*, 2016, 375: 1937-1945.
- [11] Jaime - Pérez JC, Colunga - Pedraza PR, Gómez - Almaguer D. Is the number of blood products transfused associated with lower survival in children with acute lymphoblastic leukemia[J]. *Pediatr Blood Cancer*, 2011, 57: 217-223.
- [12] 吴文忠, 周志刚, 陈亚峰, 等. 多发性骨髓瘤贫血的发病机制及治疗研究进展[J]. *世界临床药物*, 2016, 37(8): 572-576.
- [13] 邸平, 潘玉玲, 王成彬. 鉴别诊断多发性骨髓瘤实验方法新进展[J]. *医学综述*, 2014, 20(6): 1012-1014.
- [14] 顾雪萍, 综述, 周泽平. 血小板对固有免疫和适应性免疫的调节作用进展[J]. *中国免疫学杂志*, 2015, 31(11): 1569-1584.
- [15] Lu J, Chen W, Huo Y, et al. Clinical features and treatment outcome in newly diagnosed Chinese patients with multiple myeloma: results of a multicenter analysis[J]. *Blood Cancer J*, 2014, 4: 239-239.
- [16] quina CT, Blumberg N, Becerra AZ, et al. Association among blood transfusion, sepsis, and decreased long-term survival after colon cancer resection [J]. *Ann Surg*, 2017, 266: 311-317.
- [17] Kanda M, Kobayashi D, Tanaka C, et al. Adverse prognostic impact of perioperative allogeneic transfusion on patients with stage II/III gastric cancer[J]. *Gastric Cancer*, 2016, 19: 255-263.
- [18] Rink M, Soave A, Dahlem R, et al. Impact of perioperative allogeneic blood transfusion on survival after radical nephroureterectomy for upper tract urothelial carcinoma[J]. *Clin Genitourinary Cancer*, 2016, 14: 96-104.
- [19] Wang T, Luo L, Huang H, et al. Perioperative blood transfusion is associated with worse clinical outcomes in resected lung cancer [J]. *Ann Thoracic Surgery*, 2014, 97: 1827-1837.
- [20] 赵学涛, 杨从容, 任晓亮, 等. 红细胞输注对肝癌患者 CD4⁺T 辅助细胞免疫功能的影响[J]. *河北医科大学学报*, 2015, 36(7): 803-803.
- [21] Kouroukis C T, Baldassarre F G, Haynes A E, et al. Bortezomib in multiple myeloma: a practice guideline [J]. *Clin Oncol*, 2014, 26: 110-119.
- [22] Ghattass K, Assah R, El-Sabban M, et al. Targeting hypoxia for sensitization of tumors to radio-and chemotherapy[J]. *Curr Cancer Drug Targets*, 2013, 13: 670-685.
- [23] Liu F, Mu J, Xing B. Recent advances on the development of pharmacotherapeutic agents on the basis of human serum albumin [J]. *Current Pharmaceutical Design*, 2015, 21: 1866-1888.
- [24] Sleep D. Albumin and its application in drug delivery [J]. *Expert Opinion Drug Delivery*, 2015, 12: 793-812.
- [25] Losem C, Koenigsmann M, Rudolph C. Biosimilar retacrit? (epoetin zeta) in the treatment of chemotherapy-induced symptomatic anemia in hematology and oncology in germany (OrheO)-non-interventional study[J]. *Onco Targets Therapy*, 2017, 10: 1295-1305.

(收稿日期:2017-08-25)